

# Bakteriálne imunomodulátory – nešpecifické imunomodulátory vhodné ako profylaxia aj v čase pandémie COVID-19

Vážení čitatelia časopisu *Pediatrics*. Spolu s týmto číslom časopisu dostávate pre svojich pacientov „darček“ v podobe bakteriálneho imunomodulátora. Keďže celé toto číslo je venované aktuálnej problematike COVID-19, takýto darček vhodne zapadne do jeho konceptu. Dovoľte iba niekoľko poznámok k pôsobeniu bakteriálnych imunomodulátorov na náš organizmus a ich potenciál prispieť k lepšiemu vyrovnaníu sa s možným kontaktom s infekciou COVID-19.

Ostatné dve dekády sú obdobím prudkého nárastu poznatkov o vzťahu makroorganizmov s mikroorganizmami. Pochopili sme, že väčšina mikroorganizmov je pre makroorganizmus s normálne fungujúcim IS neškodná, ba dokonca, že symbióza s mikroorganizmami je pre naše zdravie nevyhnutná. Keď pred miliónmi rokov makroorganizmy „prišli na svet“, vstúpili do ríše už dávno obývanej mikroorganizmami a ak chceli prežiť, tejto skutočnosti sa museli prispôbiť. V súčasnosti vieme, že prispôbenie sa existencii mikroorganizmom je tak hlboké, že makroorganizmy vo svojej aktuálnej podobe bez koexistencie s mikroorganizmami nedokážu normálne existovať. Bez mikroorganizmov by nebolo súčasnej podoby imunitného systému vyšších organizmov. O patogénnosti a nebezpečnosti mikroorganizmu rozhodujú nie len jeho vlastnosti, ale aj kedy, za akých okolností a u akého jedinca (vek, celkové zdravie, stav imunity) interakcia mikroorganizmus – makroorganizmus prebieha.

Imunitný systém priaznivo ovplyvňujú živé zdravíu prospešné baktérie, tzv. probiotiká, ale aj niektoré neživé časti bakteriálnych buniek ktoré môžeme využiť v prípade podávania prípravkov na báze bakteriálnych lyzátov.

## Čo vieme o pôsobení bakteriálnych antigénov na neadaptívnu a adaptívnu imunitu?

Pri kontakte s mikroorganizmami sa aktivujú obe základné zložky imunitného systému – vrodená – neadaptívna a aj získaná – adaptívna. V súčasnosti sme svedkami renesancie záujmu aj o neadaptívnu imunitu. Získali sa nové poznatky o úzkom prepojení neadaptívnych a adaptívnych imunitných mechanizmov; dnes vieme, že adaptívna imunita nemôže bez nadväznosti na neadaptívne mechanizmy fungovať. Obe zložky IS kooperujú a vytvárajú jeden funkčný celok; tvorí ich celý rad buniek a nimi tvorených cytokínov ktoré majú za cieľ homeostázu – okrem iného zničiť škodlivé mikroorganizmy, prípadne aj vlastné bunky, pokiaľ sú poškodené, respektíve trpia chorobným procesom, alebo sú napadnuté vírusom.

Prielomové sa ukázali najmä poznatky o receptoroch rozoznávajúcich vzory patogénnosti mikroorganizmov (*pattern recognition receptors* – PRRs, vzorové receptory), ktoré sa viažu s tzv. molekulovými vzormi mikroorganizmov (*microbe-associated molecular patterns* – MAMPs). MAMPs – sacharidy, lipidy, glykolipidy a niektoré motívy bakteriálnej DNA – sú špecifické molekuly mikroorganizmov, preto sa v evolúcii na imunitných, ale aj „nárazníkových“ štruktúrových bunkách (epitelové, endotelové) makroorganizmov vytvorili PRRs, ktoré predstavujú špecifické molekuly určené na spoznanie mikrobiálneho nebezpečia a štartovanie imunitnej odpovede práve na základe kontaktu s MAMPs. Interakcia PRRs s MAMPs sa považuje za primárny spúšťač reakcií neadaptívnej imunity, ovplyvňuje však aj rozvoj adaptívnej imunity, a to najmä aktiváciou buniek prezentujúcich antigén (APC).

Zmenená a / alebo nedostatočná stimulácia PRRs vedie k dysregulácii imunitnej odpovede, prípadne k jej nedostatčnosti, a takto aj k patogenéze rôznych chorôb. Za normálnych okolností, pri dostatočnom a vyváženom „mikrobiálnom pozadí“ sa prostredníctvom simulácie konkrétnych PRRs indukujú konkrétne imunitné bunky (APC, naivné T lymfocyty, mastocyty) k produkcii takej zmesi cytokínov (najmä IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ ), ktorá vedie k vyváženému vyzrievaniu všetkých potrebných subpopulácií T lymfocytov, vrátane regulačných. Regulačné T bunky sú esenciálne pre optimálne fungovanie imunitnej odpovede, vrátane fenoménu imunologickej tolerance, bránia vzniku ochorení z porušenej imunitnej regulácie, akými sú autoimunitné a alergické choroby.

Najznámejšie a najlepšie preskúvané PRRs nazývané receptory podobné Toll, skrátene TLRs pozostávajú zo signálneho peptidu, motívov bohatých na leucín, z cysteínovej, transmembránovej a cytoplazmovej domény, ktorá je homológna s interleukínom 1. TLR1 a TLR2 viažu triacylované lipoproteíny baktérií, TLR3 viažu vírusovú DNA, TLR4 viaže lipopolysacharidy. TLR5 viaže baktériové flagelíny nachádzajúce sa na bazolaterálnom povrchu črevných epitelových buniek, čo ho predurčuje k detekcii baktérií penetrujúcich cez črevný epitel. Tieto poznatky umožnili lepšie pochopiť mnohostranný účinok baktériových imunomodulátorov na imunitný systém. Objav TLRs 4, 5, 7 a 8 na T-regulačných bunkách ukázal nové imunoregulačné signálne dráhy ktoré sú rozhodujúce v patogenéze mnohých chorôb. Významný je poznatok, že stimulácia regulačných T buniek cez TLRs suprimuje Th1 aj Th2 imunitnú odpoveď, má teda imunoregulačný efekt.

## Mechanizmy účinku imunomodulátorov z baktérií

Používanie bakteriálnych imunomodulátorov má dlhú históriu, pochopiteľne, pôvodne vychádzalo z empirie. Mechanizmy účinku a z nich vyplývajúce možnosti použitia pochopili definitívne pochopili až s rozvojom nových poznatkov o neadaptívnej imunitě, najmä o interakcii MAMPs s TRRs. Po orálnom podaní bakteriálnych antigénov dochádza týmto mechanizmom k stimulácii lymfatického tkaniva asociovaného s črevom (GALT, Peyerove plaky) z ktorého potom aktivované imunitné bunky (predovšetkým T lymfocyty a dendritové bunky) recirkulujú do rôznych častí lymfatického tkaniva asociovaného s mukózou (MALT).

Baktériové lyzáty sa pripravujú lýzou industriálne kultivovaných druhov / kmeňov baktérií a obsahujú všetky dôležité imunogénne komponenty bakteriálnych buniek. Konečný purifikovaný a lyofilizovaný produkt obsahuje najmä kyslé proteíny, peptidy a amíno kyseliny molekulovej veľkosti od niekoľko 100 do niekoľko 100000 Daltonov (hlavný pík pri gélovej filtrácii je medzi 7-8 kD). Uvedené molekuly sú terčom pre ľudské PRRs, viažu sa na TLRs, exprimované najmä na APC bunkách ako sú makrofágy a dendritové bunky. Okrem toho sa zistilo, že bakteriálne antigény obsiahnuté v lyzátoch stimulujú expresiu ďalších vzorových receptorov akými sú NOD1 a NOD2 receptory.

Dôležitou súčasťou bunkovej steny baktérií, ktorá sa v stene buniek makroorgaizmov nevyskytuje, sú proteoglykány, preto neprekvapí, že sú významnými stimulátormi fagocytózy, chemotaxie a NK aktivity (*natural killer*). Ako najúčinnšie, a pritom netoxické, sa osvedčili najmä proteoglykány z *Klebsiella pneumoniae*. V polymorfonukleároch stimulujú oxidačné vzplanutie, v monocytoch a makrofágoch tvorbu cytokínov (IL-1, IL-6, IL-8, rastové faktory, chemotaktické faktory), v NK-bunkách syntézu interferónov, najmä alfa. Proteoglykány sú polyklonálne aktivátory T- aj B- lymfocytov. Stimulujú blastickú transformáciu, syntézu DNA a imunoglobulínov. Aj účinok proteoglykánov na imunitný systém človeka je sprostredkovaný cez PRRs.

Špecifickú protilátkovú odpoveď, okrem povrchových antigénov z bunkovej steny, vyvolávajú o.i. ribozómy. Imunogénnou zložkou sú drobné peptidové časti ribozómových proteínov obsahujúce rovnaké epitopy ako proteíny na povrchu baktérií, preto sú protilátky vytvorené ribozómovou imunizáciou protektívne voči celým patogénom. Pri perorálnom podaní ribozómov sa stimuluje predovšetkým tvorba IgA protilátok, a to sekrečných aj sérových.

Prípravky, ktorých hlavnou indikáciou sú recidivujúce respiračné infekcie a prevencia bakteriálnych exacerbácií chronických respiračných ochorení sa vyrábajú z najčastejších pôvodcov katarov horných a dolných dýchacích ciest. Použité druhy sa selektovali podľa pôvodnej predstavy o vakcinačnom účinku – očakávala sa tvorba druhovo špecifických protilátok voči použitému druhom – kmeňom. V súčasnosti však vieme, že imunomodulačný účinok týchto prípravkov je duálny: stimuluje neadaptívnu aj adaptívnu imunitu, pričom za primárny a kľúčový účinok považujeme väzbu bakteriálnych antigénov na vzorové receptory PRRs. Väzba v prípravku obsiahnutých MAMPs s PRRs stimuluje sekréciu imunoregulačných cytokínov a súčasne stimuluje fagocytózu a prezentáciu APC bunkami T. Pomocné CD4<sup>+</sup> bunky stimulujú diferenciaciu B lymfocytov na plazmocyty produkujúce ochranné protilátky IgM, IgG a IgA nie iba voči antigénom obsiahnutých druhov, ale dochádza k stimulácii tvorby protilátok aj proti iným druhom baktérií a aj protivírusových protilátok.



## Vírusy – podivuhodná forma živej hmoty

Vírusy sa na rozdiel od všetkého živého na svete neskladajú z buniek, preto nie sú v pravom zmysle slova živými organizmami. Kritérium „živého“ spĺňajú iba tým, že sa vedú rozmnožovať. To však nedokážu bez bunkových organizmov. Vírusy napádajú všetko živé – rastliny, baktérie, huby aj živočíchy. Preniknú do ich bunkového jadra, kde sa systém určený na množenie vlastných buniek nechtiac postará aj o rozmnoženie vírusu, ktorý pritom môže navodiť smrť bunky, ktorú napadol. Nie všetky vírusy však škodia všetkým organizmom. Sú napríklad virózy rastlín, vtákov či cicavcov, ktoré ľuďom nespravajú nič. A sú ľudské virózy, ktoré neuškodia iným organizmom. Niektoré zvieracie vírusy však môžu po kontakte s ľudským organizmom mutovať. Za istých okolností tak získajú nové vlastnosti ktoré zapríčinia, že pôvodne neškodný vírus začne byť pre nás infekčný a nebezpečný.

Vírus nám môže ublížiť priamo – poškodením bunky ktorú napadol, ale väčšinou to vykoná nepriamo – prostredníctvom nášho imunitného systému. Vírusu sa zbavujeme tak, že bunky imunitného systému rozpoznajú vírusom napadnuté bunky ktoré potom začnú usmrcovať aby zároveň zničili aj samotný vírus. Väčšinou to takto naozaj funguje – „imunita nás vylieči“ napríklad z prechladnutia. Ale pri niektorých chorobách spôsobených vírusmi to neplatí – tak napríklad herpesové vírusy v niektorých z nás prežívajú celý život, imunita s nimi hrá akúsi šachovú hru, výsledkom je ale iba pat, nie mat... U niektorých ľudí je imunitná odpoveď dokonca taká slabá, že sa množenie určitého vírusu nezastaví. A naopak, u niekoho je reakcia imunity natoľko intenzívna, že zápal ktorý nás mal chrániť, nás začne poškodzovať. Toto sa vo veľkej miere deje u ľudí so závažným priebehom infekcie COVID-19. Naša imunita teda rozhoduje o tom, ako sa s infekciou vyrovnáme. Normálne fungujúci imunitný systém by mal byť dostatočne silný na to, aby nás každého vírusu skôr či neskôr bez následkov zbavil, vrátane COVID-19. Žiaľ, nie vždy to ale funguje na 100 %. Aby sa to čo najviac blížilo k tým 100 percentám, tak na to by nám mohli pomôcť aj bakteriálne imunomodulátory – lyzáty.

Klinickú účinnosť bakteriálnych imunomodulátorov overila každodenná prax aj početné randomizované placebo kontrolované klinické štúdie a veľké multinacionálne post-registračné štúdie.

V Bratislave, 7. 5. 2020

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.  
prezident SSAKI, o.z. SLS.