

OD SVĚTOVĚ UZNÁVANÉ ČESKÉ IMUNOLOŽKY

JAK SE DĚLÁ IMUNITA

BLANKA ŘÍHOVÁ, MAREK ŠŤASTNÝ



 **CPRESS**

Jak se dělá imunita

Vyšlo také v tištěné verzi

Objednat můžete na
www.cpress.cz
www.albatrosmedia.cz



Blanka Říhová, Marek Šťastný

Jak se dělá imunita – e-kniha
Copyright © Albatros Media a. s., 2021

Všechna práva vyhrazena.
Žádná část této publikace nesmí být rozšiřována
bez písemného souhlasu majitelů práv.

ALBATROS  **MEDIA**

BLANKA ŘÍHOVÁ
MAREK ŠŤASTNÝ

JAK SE DĚLÁ IMUNITA

© Blanka Říhová, 2021

© Marek Šťastný, 2021

ISBN tištěné verze 978-80-264-3571-6

ISBN e-knihy 978-80-264-3604-1 (1. zveřejnění, 2021) (epub)

ISBN e-knihy 978-80-264-3605-8 (1. zveřejnění, 2021) (mobi)

ISBN e-knihy 978-80-264-3603-4 (1. zveřejnění, 2021) (ePDF)

Obsah

Předmluva	6
Imunitní systém; hlavní hráči: buňky a tělní tekutiny	10
Ochrana a obrana	12
Červené a bílé krvinky	14
Monocyty a makrofágy	18
Dendritické buňky a granulocyty	19
Přirození zabíječi	22
O co se opírá získaná imunita	24
Vrozená imunita	29
Akutní zánět	31
Paměť imunity	32
Plazmatické buňky jako továrny na protilátky	37
Imunita mužů a imunita žen	38
Imunita v těhotenství a vliv prostředí	44
Vliv kojení na imunitu a imunitní systém	49
Prostředí a imunitní systém	50
Očkování je nejlepší ochrana před infekčními nemocemi	54
Očkování v historii	55
Od černého kašle po žloutenku typu B	59
Očkovací kalendář	61
Vakcinací proti nádorům	64
Injekcí, ústy, nosem i přes kůži	67
Novorozenci a dospělí	68
Jak úspěšná může být vakcinace	70
Nežádoucí účinky	72
Odpůrci očkování	74
Výživa je základ	78
O vitamínech	79
Vitamin A	80

Vitamin B	81
Vitamin C	82
Vitamin D	83
Vitamin E	86
Vitamin K	86
Minerály	87
Zdravé a nezdravé návyky a mikrobiom	88
Pohyb je život	96
Nic se nemá přehánět	98
Spánek je lék	102
Co je to spánek	104
Kolik spánku je tak akorát	107
Spánek a jeho vliv na imunitu	108
Dobrou noc!	111
Nespavost a spánkové poruchy	114
Narušitelé spánku	117
Stres a imunita	120
Užitečný a neužitečný stres	122
Mikrobiom aneb Střevo jako druhý mozek?	128
Bakterie prospěšné i škodlivé	130
Začátek ještě před narozením	133
Když dojde ke změně	135
Mikrobiom versus mozek	138
Obezita je cesta do pekla	140
Nemoci z obezity	143
Obezita a cukrovka jako globální pandemie	147
Léky na obezitu?	148
Imunita na rozcestí: alergie, astma	150
Westernizace a hygienická hypotéza	152
Astma a respirační infekce	155

Autoimunita – reakce proti vlastním buňkám	158
Když tělo bojuje samo proti sobě	161
Roztroušená skleróza	162
Možnosti léčby	165
Imunoterapie nádorových onemocnění	168
Historie imunoterapie	170
Od pasivní k aktivní imunoterapii	173
Epidemie a pandemie	180
Příklady nejznámějších epidemií a pandemií v historii lidstva	182
Epidemie pravých neštovic	183
Morové epidemie	185
Španělská chřipka (1918–1919)	190
Asijská chřipka	192
Pandemie virem prasečí chřipky H1N1	193
Epidemie AIDS	193
Koronavirové epidemie a pandemie v 21. století	195
Pandemie koronavirem SARS-CoV-2 vyvolávajícím nemoc covid-19 (2019–2021)	196
Přenos patogenů ze zvířat na lidi není nic výjimečného	198
Typy vakcín proti viru SARS-CoV-2 a nemoci covid-19	199
Vakcíny na základě mRNA technologie	200
Virové vektorové vakcíny	201
Proteinové subjednotkové vakcíny	203
Vakcína s živými, ale oslabenými (tzv. atenuovanými) viry	203
Vakcíny na základě DNA	204
Vakcíny s inaktivovaným virem	205
Doslov	206
Rejstřík	210
O autorech	214
Zdroje a copyrighty obrázků	215

Předmluva



Vážení čtenáři, máte v ruce knížku, která si zadala docela náročný úkol. Vysvětlit krátce a srozumitelně děje, které se každou vteřinu a minutu odehrávají v našem těle ve snaze ochránit ho před vnějším, ale i vnitřním nebezpečím. Základ této ochrany vzniká ještě před naším narozením a ve snaze o dokonalost se vyvíjí ještě dlouho po něm. Jsou to fascinující, ale také mimořádně složité děje, které náš imunitní systém zajišťuje. Nemine snad měsíc, abychom se o něm nedozvěděli něco nového, aby nebyla popsána jeho nová funkce, kterou zajišťují mnohočetné populace jejích vykonavatelů, rozmanitých imunitních buněk. Velmi jsme se snažili věci a děje zjednodušit a přitom se nezpronevěřit vědecky přesnému výkladu. A proto obě možné skupiny čtenářů žádáme o laskavé pochopení a toleranci. Skupině, pro kterou imunologie není denním chlebem, se omlouváme, je-li přes veškerou naši snahu vysvětlení některých dějů příliš komplikované. Trochu se tady vymluvíme na přírodu, která imunitní systém vymyslela proto tak složitý, aby nás před nebezpečím, které na nás sama nastražila, co nejlépe ochránila. A skupině, pro niž je imunologie denní chleba, a přesto touto knížkou listuje, se omlouváme za velké, nikoli ale zásadní zjednodušování většiny procesů. A všem přejeme, aby zde našli něco, co pro ně bude nové a dosud neznámé. A možná připojíme jednu radu. První, nejsložitější kapitolu je možné používat jako slovníček k těm zbývajícím.

Imunitní systém je fascinující. Nejen pro odborníky, ale i pro laiky. Jen si představte, že...

- Dokáže rozlišit až 10^{13} – 10^{15} různých cizích molekul v okolním prostředí.
- Umí rozpoznat tisíce různých mikroorganismů (bakterie, plísňe, viry), z nichž jen některé jsou škodlivé, jiné naopak potřebujeme. A imunitní systém musí rozhodnout, které ponechat a kterých se zbavit.
- O to se stará 1 – $2 \cdot 10^{12}$ imunitních buněk. Tedy více než tisíc miliard buněk.
- Celý imunitní systém váží 1,5 až 2 kg. Mluví se o něm jako o „rozptýleném nervovém systému“. Má – podobně jako náš mozek – paměť, která může trvat někdy celý život (např. po prodělání některých infekčních chorob).
- Imunitní systém, pokud dobře funguje, připomíná perfektně sevičenou armádu.
- Očkování je zatím nejdůležitější manipulace imunitního systému. Zachránilo stovky milionů životů jen za posledních 200 let.
- Nadměrný a dlouhodobý stres negativně ovlivňuje imunitní systém.
- Spánek imunitní systém posiluje.

Imunitní systém; hlavní hráči: buňky a tělní tekutiny

Blanka Říhová

1

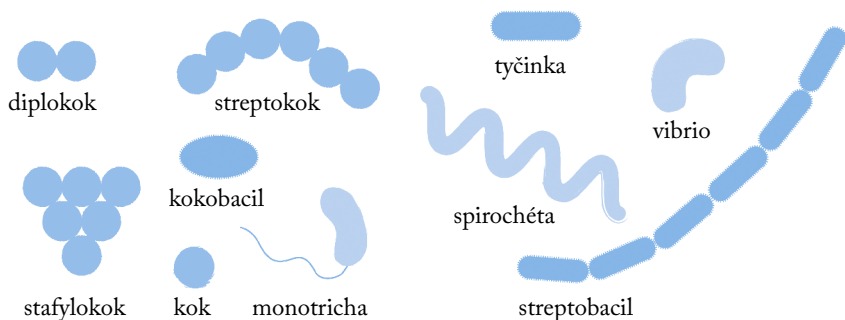
Imunitní systém je opravdu velmi složitý, ale brzy uvidíte, že je také maximálně logický. Nic není ponecháno náhodě, nejdůležitější reakce jsou zmnoženy, posíleny, podobně jako je posílen brzdový systém v dobrém autě, protože neuskutečnění určité obranné reakce může být stejně nebezpečné, jako když s autem narazíte do betonové stěny. Základní pojmy, které v této kapitole vysvětlíme, vás budou celou dobu provázet zákrutami, objížďkami, slepými uličkami, ale i magistrálami, po nichž se obranné pochody ubírají. Budou sloužit k vysvětlování fascinujících a neobyčejných schopností imunitního systému, který nás urputně brání proti zevnímu, ale i vnitřnímu nebezpečí.

Je to komplexní, velmi složitá soustava s nespočítatelným množstvím funkcí a armádou specializovaných buněk, které jsou všechny stejně důležité a ovlivňují se navzájem. Mnohé z nich se dokonce mohou ve svých funkcích i zastupovat. Žádná část tohoto systému nepracuje samostatně, vše je komplikovaně propojeno a ještě komplikovaněji řízeno.

Koordinovaným reakcím všech složek imunitního systému říkáme imunitní reakce. Kromě imunitního systému zabezpečují náš život ještě dva další hlavní tělesné systémy. Je to systém nervový, který tvoří centrální nervová soustava, mozek a mícha, a endokrinní, který tvoří soustava žláz s vnitřní sekrecí. Ty vylučují chemické posly zvané hormony, které rozesílají do celého těla pomocí krevního řečiště. Všechny tři systémy jsou úzce propojeny a spolupracují.

Ochrana a obrana

Termín *immunity* pochází z latinského slova *immunitas*. Ve starověkém Římě to znamenalo ochranu římských senátorů před stíháním v důsledku vyslovených proslovů a jimi vyjádřených názorů. Fyziologická funkce imunitního systému se vyvinula během evoluce především jako obrana proti infekčním mikrobům z okolního prostředí (bakteriím, virům, plísním, parazitům a prvokům) a historicky takto úzce byla zpočátku její funkce také lidmi chápána (obr. 1). Dnes ovšem víme, že kromě infekce vyvolávají obrannou reakci také neinfekční cizí látky, původem jak z venkovního, tak i z vnitřního prostředí. Jako cizí se imunitnímu systému nejeví jenom mikrobi, ale i vlastní buňky, pokud jsou infikované, poškozené, nefunkční nebo prostě jen staré. Jsou jich denně miliardy a je potřeba je odstranit, a vytvořit tak prostor pro nové a funkční. Zdravý imunitní systém to umí – dokáže citlivě rozeznat, jak má takové a jen takové poškozené vlastní buňky odstranit a přitom současně nezničit jiné, zdravé



Obrázek 1 Základní tvary bakterií: kulovité (koky), dvě spojené = diplokoky, různě spojené = stafylokoky, streptokoky; tyčinkovité = tyčinka, streptobacil; vláknité = vibrio, monotricha s jedním bičíkem na pólu, spirochéta.

vlastní buňky. Základní stavební jednotky, z nichž jsou sestaveny mikroorganismy, buňky a nejrůznější materiály, jsou tvořeny desítkami a stovkami molekul. V imunologii ty molekuly, které organismy rozeznávají jako cizí, nazýváme pro jednoduchost souhrnně antigeny.

Původně byla úloha imunitního systému chápána jen jako rozlišení vlastního od cizího s tím, že vlastní je třeba chránit, proti cizímu je třeba se bránit. To ale časem přestalo odpovídat moderním poznatkům, protože i vlastní buňky jsou nebezpečné, pokud umírají, a je potřeba je odstranit a nahradit novými. Proto byla přímo revolucí v nahlížení na úlohu imunitního systému hypotéza americké imunoložky Polly Matzingerové, která v roce 1994 odmítla dlouhou představu vlastního a cizího jako příliš zjednodušující a nově definovala fyziologickou funkci imunitního systému jako schopnost rozpoznat nebezpečné od neškodného. Tato teorie nebezpečí, jak je v současnosti chápána, znamená schopnost imunitního systému rozeznat a bránit se nejenom proti všemu, co přichází z vnějšího prostředí, je neznámé, cizí, a tudíž potenciálně nebezpečné, ale také proti tomu, co je vlastní, ale přitom nebezpečné.

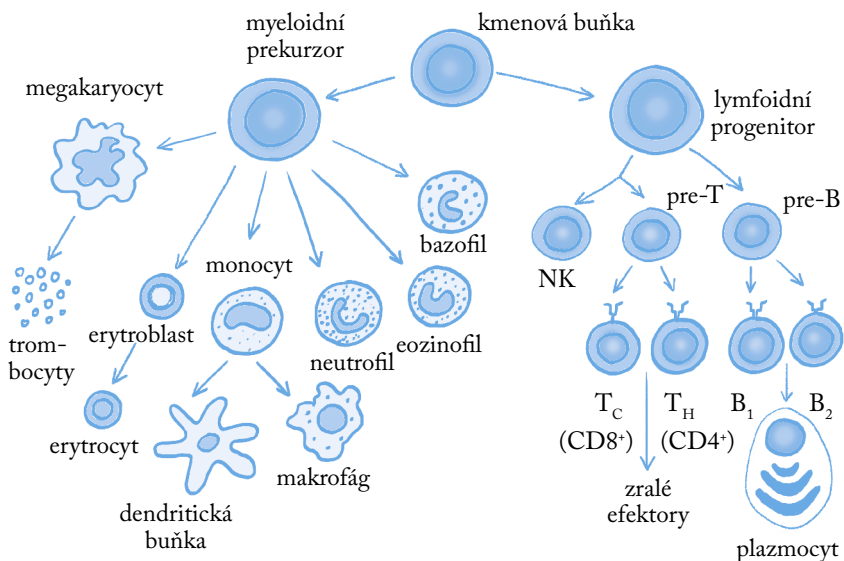
Imunitní obranná reakce není vždycky jenom prospěšná, může být i poškozující. Složitě obranné mechanismy, které imunitní systém normálně používá, aby organismus ochránil, se mohou za určitých okolností obrátit proti svému nositeli a vyvolat krajně nežádoucí reakci proti jeho vlastním buňkám, tkáním a orgánům. Takové reakci se říká autoimunitní a způsobuje autoimunitní onemocnění. To může postihnout prakticky kterýkoli orgán těla. Další nežádoucí reakci je atopie, alergie.

Jedná se o poměrně častou, změněnou reakci (přecitlivělost) na některé antigeny, která má nepříjemné projevy od senné rýmy až po astma.

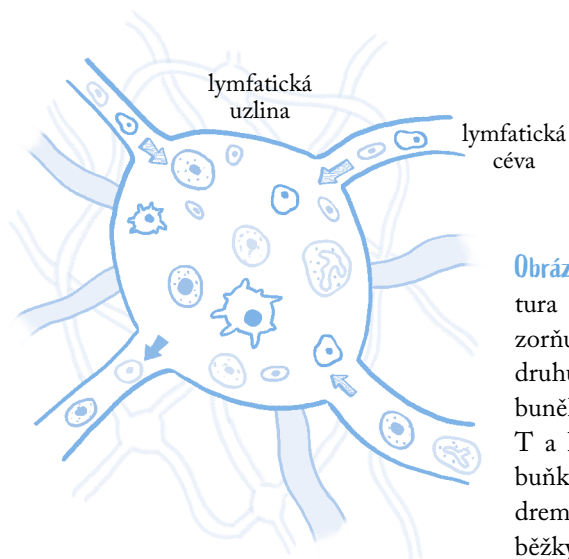
Imunitní systém zdravého člověka tvoří různé druhy bílých krvinek (leukocytů) a různé tělní tekutiny. Mezi ty nejznámější zdaleka nepatří jen protilátky, ale i kaskáda devíti složek krevního komplementu a buněčné hormony nazývané cytokiny, interleukiny a interferony. Komplement se podílí především na zabíjení a následném likvidování mikrobů jejich rozpuštěním. Nebudeme se mu v této knize podrobně věnovat. Na druhé straně s cytokiny, interleukiny a interferony se budeme potkávat téměř neustále.

Červené a bílé krvinky

Všechny druhy bílých, ale i červených krvinek vznikají ze společných kmenových buněk. Ty se v nezbytném množství udržují po celý život v kostní dřeni (obr. 2). Musejí denně nahradit miliardy opotřebovaných, nefunkčních a umírajících červených a bílých krvinek a také krevních destiček. Červené krvinky patří k nejdůležitějším buňkám organismu zejména pro svou schopnost přenášet kyslík z plic do tkání a oxid uhličitý v opačném směru. Z kostní dřene se jako nezralé retikulocyty dostávají do krve, kde dozrávají jako erytrocyty, které se dožívají v průměru 120 dnů. Bílé krvinky mají daleko bohatší život související s jejich nepoměrně složitějšími funkcemi. Z kostní dřene jich část putuje do brzlíku (thymus), kde projde velmi složitým vývojem, přímo brzlíkovou univerzitou. Bílé krvinky s rozmanitými funkcemi se někde v těle musejí potkávat, aby si předávaly všechny informace nutné k započetí obranné reakce. Takovým místem setkání (meeting point) jsou především lymfatické uzliny a slezina (obr. 3).



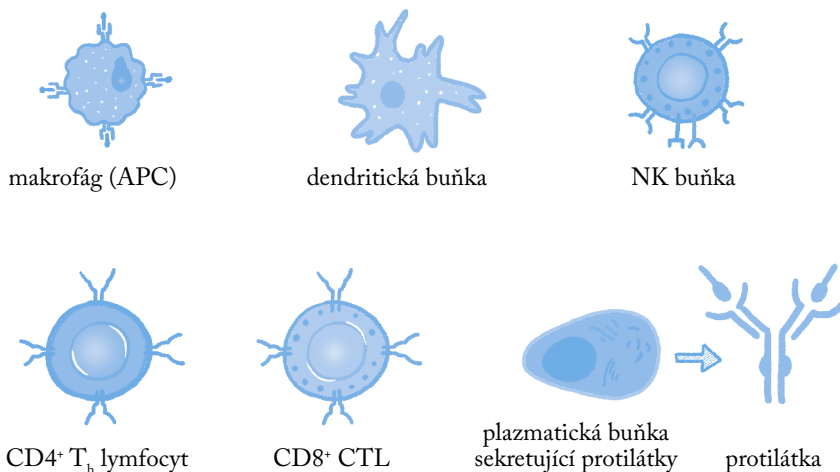
Obrázek 2 Diferenciace různých druhů leukocytů z kmenové buňky.



Obrázek 3 Schematická struktura lymfatické uzliny znázorňující přítomnost různých druhů imunokompetentních buněk. Kulovité formy jsou T a B lymfocyty a NK buňky, buňka se segmentovaným jádrem je neutrofil, buňky s výběžky jsou dendritické buňky.

Doprava mezi lymfatickými uzlinami, slezinou a jednotlivými tkáněmi se uskutečňuje lymfatickými cévami.

Druhů bílých krvinek, stejně jako funkcí, které musejí zastat, je nepočítaně. Pro dobré vykonávání jakékoli funkce musí mít ten, kdo ji vykonává, nutné předpoklady. Bílé krvinky je získávají během svého vyzrávání, kterému říkáme diferenciaci. Tou se bílé krvinky pro jednotlivé funkce specializují, získávají nové vlastnosti a s nimi i nové dovednosti. Klasifikovány jsou podle toho, co umějí, jakou část z komplexní imunitní obrany zajišťují a také hodně podle toho, jak vypadají. Ani ne tak podle vzhledu, protože pod mikroskopem jsou si na první pohled všechny dost podobné. Spíš podle toho, jak se liší chemickým složením svého povrchu. Podle toho pak rozeznáváme bílé krvinky nesoucí na svém povrchu molekuly CD1 nebo CD2 nebo CD3 nebo CD4 atd. Může jich být i víc najednou, třeba CD3 a CD4 jsou současně na jedné bílé krvince. Pojmenování je historické a je zkrácením anglického sousloví cluster of differentiation (CD), česky by se to dalo dost neohrabaně přeložit jako diferenciační shluk. Molekuly CD nemají na svém povrchu jen bílé krvinky, vyskytují se na všech tělních buňkách. Rozeznáváme jich opravdu veliké množství, jen na bílých krvinkách jich bylo dosud popsáno více než 370. Kromě nich mají buňky na svém povrchu ještě řadu dalších podobných molekulárních útvarů. Všechny se souhrnně nazývají receptory a zajišťují mezibuněčnou komunikaci. Buňky si pomocí nich př dávají mezi sebou informace. Jsou pro jednotlivé buňky tak typické, že je můžeme bez problému pokládat za buněčné ID karty. Poznáme podle nich nejenom, o jakou buňku jde a co je případně schopna produkovat, ale také jakou má funkci, a dokonce i to, jestli je v takové momentální kondici, že onu funkci může vykonávat. A také jestli je



Obrázek 4 Hlavní typy imunokompetentních buněk.

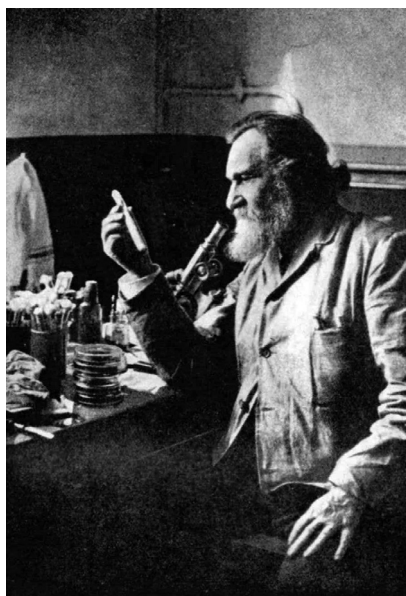
živá, nebo umírá. Každý jednotlivý CD znak je na buněčném povrchu v mnoha kopiích. Všechny různé receptory se na jeden buněčný povrch naskládají tisíce, vzájemně si nepřekážejí, spíše si v určitých situacích i vypomáhají, nebo dokonce tvoří funkční komplexy. Pokud si buněčné receptory představíme jako buněčné antény, pak si jednotlivé buňky můžeme představit jako výborně vybavené radiovysílače a radiopřijímače. I když je většina buněčných receptorů umístěna na buněčném povrchu, jsou i takové, které jsou uvnitř buňky, na povrchu buněčných orgánů, kterým pro jejich drobnost říkáme orgány. Využívají se k přenosu informace uvnitř buňky a z buňky ven. Určení CD znaků na povrchu bílých krvinek má mimořádnou informační hodnotu, a využívá se proto i v běžné lékařské praxi.

Naprostě nejdůležitějšími bílými krvinkami (obr. 4), které musíme popsat a jejichž funkci musíme porozumět, jsou:

- monocyty (makrofágy, Langerhansovy buňky a některé další);
- dendritické buňky;
- granulocyty (neutrofily, eozinofily, bazofily);
- NK buňky;
- T lymfocyty;
- B lymfocyty.

Monocyty a makrofágy

Bílé krvinky, které neúnavně cirkulují v krvi s úkolem hlídat a chránit bezpečí vnitřního prostředí, se nazývají monocyty. Když je cirkulace přestane bavit, usadí se v některé tkáni, získají nové do-



Obrázek 5 Ilja Iljič Mečnikov, slavný ruský mikrobiolog a imunolog.

vednosti a začne se jim říkat makrofágy. Jsou to buňky, které se jako první setkávají s hrozícím nebezpečím, zajišťují první pomoc. Mnozí z nás si je pamatují ještě ze školy jako buňky, u nichž Ilja Iljič Mečnikov (obr. 5), slavný ruský mikrobiolog, jako první popsal jejich jedinečnou schopnost pohltnout neboli fagocytovat a tím odstranit z okolí to, co je jim nepříjemné, cizí, neznámé, a tudíž nebezpečné. Mohou to být bakterie, viry, rozpadající se části mrtvých buněk, v případě Mečnikova to byl

trn z růže zabodnutý do těla medúzy. Jedním slovem je to všechno, o čem makrofágy „usoudí“, že do organismu nepatří. Pro ně samotné to představuje velmi kvalitní potravu, protože to, co pohltí, také vzápětí enzymaticky rozštěpí na pro ně stravitelná „sousta“. Jsou dvojího základního typu a označují se jako M1 a M2. V imunitním buněčném „orchestru“ jedny podporují (M1), a druhé naopak potlačují (M2) zánět, kterým obrana začíná. Je to základní imunologická reakce. Když se monocyty jako makrofágy usadí v nějaké tkáni, získávají tím nové funkce a také nové názvy. Ty jsou buď odvozeny od příslušné tkáně, nebo nazvány podle svého objevitele. Tak například důležité kožní makrofágy se jmenují podle svého objevitele Langerhansovy buňky. Hlídnou neporušenost kůže. Pokud je poraněna, nebo dokonce infikována nějakými mikroby, okamžitě je pohltí a rychle s nimi putují do nejbližších, říkáme spádových lymfatických uzlin. Těch je po těle, malých i velkých, obrovské množství. Je to nezbytné, protože představují něco jako místo „první imunologické pomoci“. Potkávají se tady imunokompetentní buňky s různými funkcemi, předávají si informaci o hrozcím nebezpečí a zahajují proti němu specifickou obrannou reakci.

Dendritické buňky a granulocyty

Další z buněk, které se ujímají první pomoci, jsou dendritické buňky. Je to velmi různorodá skupina buněk, za jejichž objev byla roce 2011 profesorovi Ralphu Steinmanovi udělena Nobelova cena za medicínu a fyziologii. Vznikají v kostní dřeni ze stejné kmenové buňky jako ostatní bílé krvinky. Jako mladé a nezralé formy velmi aktivně pohlcují ze svého okolního prostředí všechno, o čem podobně jako

makrofágy „usoudí“, že do organismu nepatří. To, co pohltní, opět podobně jako makrofágy rozštěpí na menší části, fragmenty, úlomky. Část jich použijí ke své výživě, jiné, pokud to jsou úlomky bílkovin, vystaví na svém povrchu na pozadí svých transplantačních antigenů označovaných jako HLA (human leukocyte antigens, lidské leukocytární antigeny) nebo také MHC (major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilitní komplex). Transplantační antigeny jsou ty nejdůležitější „antény“ buněčných povrchů. Příroda jich vymyslela mnoho desítek, pro každého člověka jinou sadu, jenom jednovaječná dvojčata je mají zcela identické. Ačkoli jsou tak rozmanité, určité rysy mají společné – podobně jako na různých obličejích všech lidí rozeznáváme nos, ústa a oči. Všechny zdravé buňky s jádrem, to znamená kromě bezjaderných červených krvinek, je neustále vystavují na svém povrchu. Je to způsob, kterým upozorňují své okolí, že jsou zdravé, v pořádku a funkční a nemá se jim ubližovat. A využívají je k důležité informaci o tom, že během svého putování tělem narazily na cizí, nebezpečný materiál, který sice pohltily, ale tím nebezpečí zcela neodstranily, protože na něco takového prostě nestačí, a je potřeba problém řešit s pomocí ostatních imunokompetentních buněk formou komplexní obranné reakce. Prezentace úlomků bílkovin na pozadí transplantačních antigenů je pro rozlišení cizího a nebezpečného materiálu od vlastního a neškodného naprosto klíčová. Je to něco, jako když podáváme jídlo na talíři. Také ho neservírujeme rovnou na stůl. Pro správné stolování je talíř prostě nezbytný. A tak jsou úlomky bílkovin – antigeny – servírovány na „talíři“ představovaném transplantačními antigeny. Jenom tak si jich všimnou ostatní imunitní buňky, protože rozeznají, že na „jejich“ transplantačním antigenu (talíři) je servírováno cosi neznámého, takže nebezpečného. Zásadní