

## Zajímavé objevy z poslední doby

**Schizofrenie, Alzheimerova nemoc, Vakcína proti nádorům, Nová možnost imunizace**  
Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

### Objev původce schizofrenie ?

Schizofrenie (SCH) je neuropsychické onemocnění vyskytující se v USA až u 1 % osob a vyžadující na léčbu nemoci a na péči o pacienty každý rok více než 65 miliard USD.

Pracovníci z institutu Johna Hopkinse našli v mozku schizofreniků „stopu“ retroviru. Výzkumná skupina zjistila až dosud nejspolehlivější důkaz, že na vzniku některých případů SCH se může podílet virus. V dubnovém vydání nových poznatků („Proceedings“) Národní akademie věd, neurolog Robert Yolken z dětského centra se spolupracovníky referuje o molekulární „stopě“ (otisku) retroviru v likvoru asi 30 % pacientů s akutní SCH a asi u 7 % osob s chronickou formou SCH. Tato stopa chybí v mozku a likvoru všech vyšetřených lidí, nemajících SCH. I když nízké hladiny exprese retroviru bývají ve většině lidských tkání, našli jeho nečekaně velkou expresi v likvoru osob s počínající SCH. Stopa je v podstatě RNA, vznikající při aktivní expresi jednoho endogenního retroviru, patřícího do „W“ čeledě endogenních retrovirů (HERV-W). Podle prvních prací Yolkeny a spol. dochází k aktivaci endogenních virů a určitých forem SCH vlivem jak genetických faktorů, tak vlivů zevního prostředí.

Na rozdíl od HIV a jiných retrovirů jsou endogenní retroviry přirozenou součástí lidského genomu. Do něj byly v některých případech zavzaty již před miliony let. Věda začíná poznávat, jak se tyto retroviry účastní na nemocích lidí. Pokud se podaří najít jiný retrovirus, který by interferoval a bránil aktivaci možného původce SCH, měla by medicína další metodu k léčení SCH.

*Dle: Karlsson H., McArthur J., Schröder J. aj.: Schizophrenia and the „W“ family of endogenous retroviruses (HERV-W). < [NotariE@USA.REDCROSS.ORG](mailto:NotariE@USA.REDCROSS.ORG) > Informace byla získána díky laskavosti MUDr. Viktora Příkazského, CSc.*

### Objev léčby Alzheimerovy nemoci vakcínou ?

V americkém tisku JAMA (2000, 284: 1503-1505) je zpráva o jednání na Světovém kongresu o Alzheimerově nemoci (An), konané loňského roku ve Washingtonu. Z více než tisíce odborných příspěvků zaujaly zvláště zprávy o 1. fázi studií s terapeutickým a snad i preventivním použitím specifické vakcíny, probíhajících v USA a Británii. Bylo zjištěno, že dědičné formy An jsou podmíněny přítomností genů, které kódují prekursor amyloidového proteinu (APP). Cílem má být schopnost vakcíny chránit pacienty před ukládáním amyloidu do typických plaků. Amyloid vzniká působením enzymů  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretázy. Jeho nahromadění vede asi k poškození neuronů s následkem degenerace synapsí až jejich smrti. Omezením akumulace amyloidu by bylo možné předcházet vzniku An, nebo ho aspoň oddálit. Pomocí metod genetického inženýrství byla připravena sloučenina AN-1792, která u myši navozuje vznik odlišné formy APP. Touto pak očkovali transgenní myši, u nichž se poté objevily protilátky proti amyloidu  $\beta$ . U očkováných myši bylo výrazně omezeno ukládání amyloidů, u starších myši prakticky chybělo. Z toho vyplývá možnost předejít tvorbě amyloidových plaků. V dalších pokusech zjistili, že opakovaná imunizace vede k úbytku již vytvořeného amyloidu. Na opicích prokázali bezpečnost a snášenlivost vakcíny. Stejně vlastnosti vakcíny se nyní ověřují u malých skupin pacientů s An. Další údaje viz JAMA-CS, únor 2001 č.2, s.90-91.

## Nová naděje na vakcínu proti nádorům ?

Hledání účinné a specifické léčby nádorových onemocnění se v poslední době zaměřuje na získání protilátek proti nádorům. Popudem byl v r. 1975 objev možnosti in vitro přípravy myších monoklonálních protilátek. Prvé studie s těmito protilátkami u pacientek s rakovinou prsu však vedly jen ke krátkodobému efektu v důsledku krátkého poločasu jejich cirkulace, malého pronikání do nádorové tkáně, slabé atraktivnosti pro pacientovy leukocyty s Fc receptory, které umožňují makrofágům a jiným buňkám navázat se na protilátkou označené buňky. Překážkou je také obsazení cílových antigenů, které vede k rezistenci nádorových buněk, chybění vysoce specifických nádorových antigenů a vznik pacientových protilátek, které neutralizují účinek protinádorových protilátek.

Další výzkum má pomocí genetické manipulace snížit antigenicitu protilátek, prodloužit dobu jejich cirkulace v oběhu a maximalizovat likvidaci nádorových buněk leukocyty pacienta, nesoucími Fc receptory. K tomuto účelu se ověřuje inserce genů, kódujících variabilní oblasti lidských imunoglobulinů, do bakteriofágů. Takto vzniklé variabilní sekvence genomu se užívají ke konstrukci lidských IgG protilátek, nebo k přípravě fragmentů, schopných vazby na antigen, na které navíc je možné navázat silný toxin za vzniku tzv. immunotoxinu.

Až dosud největšího pokroku bylo dosaženo s preparátem RITUXIMAB, obsahujícího humanizované monoklonální protilátky proti specifickému antigenu CD20 B-buněk rakoviny prsu. U pacientů s lymfomem z B-buněk, u nichž po obvyklé terapii došlo k relapsu, podávání Rituximabu často vedlo k úplné, nebo aspoň k částečné remisi. Výborných výsledků je dosahováno zvláště při zahájení léčby v počátečním období nemoci. Další úspěšné preparáty jsou TRASTUZUMAB (protilátky proti bílkovině HER2/neu, kterou produkují buňky rakoviny prsu ve velkém množství) a protilátky proti receptoru epidermálního růstového faktoru. Efekt těchto preparátů stoupá v kombinaci s podáváním cytostatických chemoterapeutik.

Slibné terapeutické výsledky má kombinace monoklonálních protilátek s radionuklidy. Rozhodujícího úspěchu může být dosaženo pomocí fúze sekvencí DNA, které kodují fragmenty protilátek, vizících se na antigen, s geny pro bakteriální toxiny. K likvidaci nádorové buňky postačí jediná molekula toxinu. Přes všechnu dosavadní nejistotu a nedořešené problémy se ukazuje, že specifická imunoterapie nádorů není dalekou vidinou. *Dle: Schnipper L.E., Strom T.B.: A Magic Bulet for Cancer – How Near and How Far ? N Engl J Med., Vol.345, 2001, č. 4, s. 283-4.*

## Nové možnosti imunizace ?

Výlety našich občanů do tropů, subtropů, či jen do jižní Evropy, jsou stále častější. I u nás již byly hlášeny případy leishmaniózy (L), která se v těchto krajinách vyskytuje endemicky (navíc k dalším škaredým nemocem). Podle údajů SZO má L na světě asi 12 milionů lidí. Není divu, že se hledá možnost přípravy účinné a bezpečné vakcíny, která by chránila před touto infekcí. Zatím všechny vakcíny obsahující inaktivované leishmanie, nebo jejich antigeny, selhaly. S překvapujícím nápadem přišli pracovníci amerického Národního institutu alergií a infekčních nemocí (NIAID), kteří r. 1998 zjistili, že myši očkované slinami komárů z rodu *Phlebotomus* (tj. vektor leishmanií), se staly rezistentní vůči nákaze leishmaniemi. Pracně našli hlavní proteiny slinných žláz komárů a vybrali z nich jeden, označený jako SP15 který se zdál být cílem imunitní reakce myši. Pak identifikovali gen pro SP15 a užili jej ke konstrukci DNA vakcíny. Myši očkované touto vakcínou neonemocněly ani po poštipání infikovaným flebotomy, ani po inokulaci homogenátu slin a slinných žláz. Ukázalo se, že SP15 je velmi dobrý imunogen, navozující jak protilátkovou, tak buněčnou imunitu. Nový

přístup k přípravě vakcíny proti L, tj. místo použití antigenů leishmanií využití antigenu ze slin flebotomů, je originálním podnětem k přípravě obdobných vakcín. Sami výzkumníci uvažují o vakcíně pro psy, kteří jsou rezervoárovými zvířaty pro leishmanie, vyvolávající zrádnou formu viscerální L. Vektorem leishmanií mezi psy a lidmi jsou krev sající mouchy. Zatím co viscerální forma se vyvíjí delší dobu a vyžaduje asi opakovanou expozici, u turistů jsou mnohem častější kožní formy L v podobě rozsáhlých, nehojících se vředů na končetinách nebo na obličeji.

*Dle: Chande M.: DNA vaccine from sand fly saliva protects mice from leishmaniasis. Lancet, Vol. 58, 2001, č. 9280, s. 477.*

### **Rizika pasivního kouření:**

Tabákový průmysl se systematicky snaží zpochybňovat vědecké důkazy o škodlivosti pasivního kouření. Obvykle tvrdí, že dávka toxických zplodin, kterou inhaluje nekuřák, je proti dávce inhalované kuřákem nepatrná a tedy riziko je zanedbatelné až nulové. Své tvrzení opírá o stanovení množství jedné či několika ze 4000 toxických látek, přítomných ve vydechaném kouři. Zpravidla si vybere tu složku kouře, která má nízkou absorpci, nebo se rychle rozkládá. Ale riziko nelze posuzovat podle množství nějaké chemikálie. Nutné je sledování biologického účinku vdechování tabákového kouře při pasivním kouření. Podstatný objev přinesla práce Otsuky a spol. (JAMA, Vol. 286, 2001, č. 4, s. 436-441). Ukázala, že i krátkodobé pasivní kouření nepříznivě působí na funkci endotelu a bezprostředně tak poškozuje kardiovaskulární systém. U mladých a zdravých dobrovolníků zjistili, že již po 30 minutách pasivního kouření dochází k takovému poškození funkce endotelu koronárek nekuřáků, že je stejné jako u návykových kuřáků. Objev nejen potvrzuje význam ochrany nekuřáků před pasivním kouřením, ale také vysvětluje poměrně velké riziko úmrtí a jiných kardiálních potíží při pasivním kouření. To zvyšuje riziko úmrtí a kardiovaskulární nemoci asi o 30 %. Pro porovnání: aktivní kouření má riziko zdvojnásobné až čtyřnásobné. Jinak řečeno, vliv pasivního kouření dosahuje asi třetiny vlivu aktivního kouření, i když množství některých inhalovaných složek tabákového kouře je mnohem menší než u kuřáka.

### **Malá prosba nakonec:**

Zhruba ještě před třemi lety jsem cítil, že SM nepíší nadarmo. Přesvědčovaly mne o tom dotazy čtenářů, jejich reakce na informace v SM a zvláště jejich odpovědi na tu a tam zařazované testy s kontrolními otázkami. Dnes je situace podstatně jiná. Uveřejňování SM (pod novým názvem SMD, protože se už nemohu pokládat za pracovníka KHS) na internetových stránkách KHS Ostrava a Slovenské asociace epidemiologů sice naoko zpřístupnilo SMD mnohem většímu okruhu zájemců, než to bylo možné při zaslání písemných materiálů, usnadnilo rozmnožování a archivování atd. Jiná možnost už ani není. Chybí mi však jedna podstatná informace:

**Nejdou SMD jen do etéru ? Kdo je čte a využívá ? Čili není při bohatosti dnešních zdrojů informací a stále se zvyšujícím počtu lidí ovládajících i cizí jazyky psaní SMD zbytečné ?**

Ne, nebudu kvůli této nejistotě zařazovat testy, ani dělat seznam či pořadník čtenářů. Ale prosím všechny čtenáře, vážné zájemce o další vydávání SMD na webových stránkách, aby se ozvali: Pošlete korespondenční lístek, pohled, dopis, e-mailovou zprávu, třeba i za celý kolektiv. Budu na Vaši reakci čekat do konce roku 2001. Pište na adresu:

MUDr. Vladimír Plesník, Nezvalovo náměstí 846, Ostrava-Poruba, 708 00, E-mail: [vplesnik@volny.cz](mailto:vplesnik@volny.cz) D ě k u j i !