Betaglukan a COVID-19

Pandemie způsobená virem COVID-19 zatím neustává a po roce je jasné, že bez vakcinace se konce nedočkáme. Mezitím se světové ekonomiky a výzkumné ústavy snaží přijít s nějakou alternativní cestou jak chránit populaci a jak povzbudit imunitní systém. Poslední výzkumy prokázaly, že i nespecifická imunita má určitou formu paměti, kterou dnes známe pod jménem „trained immunity". *Tento anglický výraz zatím nemá český ekvivalent, říkejme jí „trénovaná imunita".* Při ní imunitní buňky v reakci na první podnět procházejí sérií metabolických a epigenetických změn. Výsledkem je paměť vedoucí v případě setkání se sekundárním stimulem k zesílení imunitní reakce. Celá řada studií ukázala, že betaglukan výrazně napomáhá tělu bojovat prakticky se všemi druhy infekcí. Objevují se proto i hypotézy, které pracují s myšlenkou použít betaglukan ke snížení úmrtnosti na nákazu COVID-19. Zdá se, že profylaktické orální nasazení betaglukanu by pomohlo zvýšit imunitní odpověď a potlačit symptomy nákazy. Je jasné, že bude potřeba provést důkladné laboratorní i klinické zkoušky.

Po setkání s betaglukanem procházejí imunitní buňky epigenetickým přeprogramováním, jehož výsledkem je buněčná a metabolická aktivace a zvýšená produkce některých cytokinů. Při následném setkání s antigenem jsou tyto buňky naprogramovány k vyšší imunitní reakci, a to jak při bakteriální, tak i virové nákaze. Vzhledem k tomu, že betaglukany lze používat orálně, mají mimořádně nízké riziko vedlejších účinků a nepotřebují k aplikaci lékaře, stojí jejich využití k profylaktickému zvyšování obranných reakcí za vyzkoušení. Přehledný článek skupiny profesora Yun Jana, který se výzkumem betaglukanů zabývá nejméně 20 let, shrnuje důkazy podporující hypotézu použití betaglukanu jako antivirotika. Současně ale neopomíná ani skutečnost, že imunostimulační účinky betaglukanů mohou být u pacientů s vyvinutou cytokinovou bouří nebo hyperzánětlivou reakcí nevhodné.

Betaglukany

Betaglukany jsou heterogenní skupinou polysacharidů vyskytující se v buněčné stěně bakterií, kvasinek a hub. Jednotlivé molekuly jsou propojeny pomocí glykosidových vazeb a vzniklé řetězce jsou více či méně rozvětveny. Betaglukany mohou být používány buď orálně nebo injekčně, a to jak intravenózně, subkutánně nebo intranasálně. Při orálním nasazení se betaglukany vážou na některé buňky střevního epitelu, jsou přeneseny střevní stěnou a dále roznášeny po těle pomocí lymfatických drah a krevního řečiště.

Vedle dlouhého seznamu bakteriálních patogenů existují také studie zabývající se rolí betaglukanu u virových infekcí. Betaglukany jsou zvláště účinné při snižování infekcí horních a dolních cest dýchacích. U prasat se podařilo prokázat výrazné snížení plicních problémů u nákazy virem prasečí chřipky, což by mohlo být způsobeno zvýšenou produkcí interferonu gama. Podobné výsledky se podařilo prokázat i u myší, kde čtrnáct dnů krmení betaglukanem nejenže zvýšilo imunitní odpověď myší infikovaných virem chřipky, ale také snížilo úmrtnost způsobenou touto nákazou. Podobné závěry lze učinit i z klinických zkoušek na lidech. Betaglukany snížily závažnost příznaků infekcí horního dýchacího traktu, snížily onemocnění dětí s chronickými respiračními problémy a snížily počty infekcí dýchacího traktu u dětí a starých jedinců. U většiny těchto případů navíc došlo i ke snížení krevního tlaku, což by u pacientů s infekcí COVID-19 bylo výhodné.

Zatímco přesné mechanizmy „trénované imunity“ ještě nejsou plně objasněny, data naznačují metabolické, epigenetické a mitochondriální změny. To plně odpovídá buněčným změnám zprostředkovaných vazbou betaglukanu na receptor Dectin-1. Tyto změny a vzniklé účinky byly prokázány u vakcíny BCG a je víc než pravděpodobné, že aplikace betaglukanu bude mít podobné účinky.

Virus SARS-CoV-2 se váže na buňky prostřednictvím proteinu ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2), který existuje na membráně celé řady buněk plic, srdce, ledvin a močového měchýře. Na pozměněné buňky potom reagují buňky nespecifického imunitního systému, zejména makrofágy. Řada typů makrofágů má na svém povrchu také receptor ACE-2, což znamená, že jsou na infekci citlivé. Ta vede ke zvýšené apoptóze a následné fagocytóze mrtvých buněk. Makrofágy se svými cílovými buňkami komunikují pomocí řady chemokinů. Je jasné, že pro optimální schopnost edukovat adaptivní odpověď imunitního systému a přežití při infekci COVID-19 jsou maximálně aktivované makrofágy nezbytné. A právě tady se imunostimulační aktivita betaglukanů uplatňuje.

Informace o roli nespecifické imunity při nákaze COVID-19 jsou zatím neúplné, nicméně se zdá, že se tato imunita skutečně uplatňuje. U některých pacientů ve vážném stádiu nemoci byl objeven nedostatek kompetentních adaptivních odpovědí a snížené počty lymfocytů CD4 a CD8, což vedlo k lymfopenii. V jiných případech byl ale pozorován pravý opak – příliš robustní imunitní odpověď vedoucí k cytokinové bouři. Jednou z možných hypotéz vysvětlujících tyto rozdíly může být to, že v počátečních stádiích se uplatňuje především nespecifická imunita, a přitom její hlavní význam je v její schopnosti rychle aktivovat adaptivní odpověď typu Th. Pokud makrofágy a dendritické buňky nedokáží stimulovat a vychovat T a B lymfocyty, ty se potom snaží infekci kontrolovat nadměrnou produkcí některých cytokinů, např. IL-6 a TNF-□. Následuje spouštění celé kaskády zánětlivých reakcí, což může končit cytokinovou bouří. Nálezy vysokých hladin IL-6 a TNF-□ u některých pacientů mohou tuto hypotézu podporovat. Další podporou jsou i nálezy experimentální infekce myší, kde existuje korelace mezi závažností onemocnění a nízkou kinetikou eliminace viru a zpomalené aktivace dendritických buněk v mízních uzlinách. Jedna podskupina plicních makrofágů dokonce inhibovala další vývoj imunitní odpovědi, což se podařilo zrušit podáváním nespecifického stimulátoru imunitní odpovědi. I když tyto výzkumy byly prováděny na zvířatech a virech SARS-CoV, což je „pouhý“ příbuzný viru SARS-CoV-2, oba typy virů mají vysoký stupeň homologie mRNA, takže lze předpokládat i podobný mechanizmus účinku.

Detailní studie plicních makrofágů zjistila, že v plicích docházelo ke snižování jejich počtu, což přesně korelovalo se závažností onemocnění. Ukazuje to, že plicní makrofágy jsou pro boj s infekcí mimořádně důležité. Další studie prokázala, že plicní makrofágy lze trénovat betaglukanem ke zvýšené aktivitě.

Můžeme tedy předpokládat, že vedle již dobře prokázaných imunologických účinků betaglukanu je pravděpodobné, že vzhledem k mechanizmu působení nákazy virem SARS-CoV-2 může být role betaglukanu mimořádně důležitá nejen při primární stimulaci imunitních buněk k rychlejší eliminaci viru, ale také při aktivaci a vyzrávání adaptivních komponent imunitní odpovědi. Autoři mají hypotézu, že makrofágy a dendritické buňky, které díky betaglukanu podstoupily „trained immunity“ mají vyšší fagocytární aktivitu, což vede nejen k lepší eliminaci, ale také k lepší prezentaci virových antigenů. Trénované makrofágy navíc lépe aktivují NK buňky a makrofágy třídy M2 na aktivnější makrofágy třídy M1. Betaglukanem vytrénované dendritické buňky lépe podporují B lymfocyty při tvorbě neutralizačních antivirových protilátek. Autoři proto usuzují, že nasazení betaglukanu vede k aktivaci makrofágů,

dendritických a NK buněk, což zvyšuje základní odpověď na virovou infekci a posléze i adaptivní odpověď B a T lymfocytů, a to vede ke snížení délky a závažnosti onemocnění.

Jak již bylo uvedeno, je nutné věnovat pozornost i možnosti vyvolání cytokinové bouře. SARS-CoV-2, podobně jako další koronaviry, mají schopnost vyvolat hyperzánětlivé stavy vyznačující se vysokou hladinou chemokinů a cytokinů. To ale nastává jen u nejzávažnějších průběhů onemocnění. Je tedy zřejmé, že rychlá a výkonná imunitní odpověď je nezbytná pro počáteční kontrolu infekce a pokud tyto mechanizmy selžou, začne probíhat nedostatečná imunitní odpověď, která vyústí v hyperzánětlivou reakci. Proto nasazení betaglukanu pro finální stádia onemocnění není vhodné.

Z výše uvedených údajů lze vyvodit, že betaglukany bude nejlépe nasadit jako profylaxi, kde betaglukan bude využívat procesy „trénované imunity“ k aktivaci imunitních buněk a k celkovému posílení imunitních reakcí, což společně bude přispívat k prevenci infekce virem CoV-2. Stejně tak budou betaglukany prospěšné při zmírňování průběhu nízké a střední závažnosti choroby. V každém případě bude nezbytné provést klinické zkoušky, které potvrdí optimální dobu nasazení betaglukanu.

Další zajímavou otázkou je vztah závažnosti onemocnění a věku. Děti, zejména ve věku do 18ti let, jsou často infikované, ale mají relativně malé zdravotní problémy. Existují dvě hypotézy, které se snaží tuto otázku zodpovědět. Jedna z nich byla více méně objasněna v předchozích odstavcích, tj. nespecifická imunita je schopna vychovat imunitu specifickou, což v optimálním případě znamená schopnost organizmu vypořádat se s nákazou. Pokud tyto mechanizmy selžou, nastane hyperzánětlivá reakce a cytokinová bouře. Thymus začíná atrofovat kolem 20ti let, což vede ke snížení produkce naivních T lymfocytů a ke zvýšenému poměru více diferenciovaných T lymfocytů. Je tedy možné, že schopnost nespecifické imunity vychovávat imunitu specifickou s věkem klesá, což vede ke snížení jak T buněčné odpovědi, tak i tvorby neutralizačních protilátek. Betaglukan by sice nedokázal zvýšit počet naivních T lymfocytů, ale zvyšuje prezentaci antigenu, což celkově imunitní reakci posiluje.

Druhá hypotéza je založena na navození „trénované imunity“ díky rutinnímu očkování dětí, které ve většině zemí probíhá až do věku 18ti let. Jedním z dokladů může být opakované pozorování o nižším průběhu infekce u populací očkovaných BCG vakcínou. Zatím platí, že v zemích s rutinním očkováním BCG je průběh covidové infekce mírnější. Jelikož dodatečné očkování BCG není vhodné pro pacienty s potlačeným imunitním systémem, zdá se, že nasazení betaglukanu vedoucí k stimulaci přirozené imunity a následné výchově specifické imunity by mohlo být levným a současně výkonným krokem ke zvýšení obranyschopnosti organizmu.

Závěrem

Plné porozumění mechanizmů, které imunitní systém používá při obraně proti covidové infekci, nepochybně pomůže jak preventivním, tak léčebným krokům. Betaglukan má prokazatelné antivirové účinky a je možné, že coby stimulátor „trained immunity“ bude hrát významnou roli při vzniku adekvátní odpovědi proti covidové infekci. Autoři předpokládají, že orálně použitý betaglukan nabízí efektivní, levnou a bezpečnou cestu, která podporuje imunitní systém. Je jasné, že další výzkum a klinické zkoušky budou potřeba pro objasnění mechanizmů účinků a nalezení optimální dávky. Zároveň bude nutné najít omezení, při kterých betaglukan nebude doporučen, aby nedošlo k hyperzánětlivé reakci.

Z originální studie

Could the Induction of Trained Immunity by b-Glucan Serve as a Defense Against COVID-19?

Anne Geller 1,2 and Jun Yan2*

1 Department of Microbiology and Immunology, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, United States,
2 Immuno-Oncology Program, Division of Immunotherapy, Department of Surgery, The James Graham Brown Cancer Center,
University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, United States

přeložil a zkrátil prof. Václav Větvička, Phd.