

NÁVNADA: NAŠA VLASTNÁ DNA HOVORME O VEDE 2)

Možno v medicíne aplikovať postup, ktorého mechanizmus účinku je neznámy? Možno ho vykonávať dokonca plošne, a to aj na malých deťoch? Ako dlho by sa vôbec také niečo tolerovalo? Správna odpoveď: pokojne vyše 80 rokov a stále nie je koniec.

Začiatkom minulého storočia sa vyvíjalo niekoľko vakcín. Nepodarilo sa vytvoriť vakcíny, ktoré by chránili pred baktériami záškrtu, tetanu a čierneho kašľa. Výskumníci sa teda upriamili aspoň na toxíny týchto baktérií, pretože práve tie sú príčinou obávaných komplikácií. Vakcíny proti týmto toxínom síce nemôžu ochrániť pred infekciou a ochorením, mohli by však teoreticky zabrániť aspoň ťažkému priebehu ochorenia.

Baktérie sa teda pestovali vo veľkých fermentačných nádobách, potom sa usmrtili a filtrovali. Toxíny, ktoré vyprodukovali, sa formaldehydom *inaktivovali*, čím sa stali menej nebezpečnými, tzv. *toxoidmi*. Hoci receptúry jednotlivých výrobcov sa v detailoch vzájomne líšia, základný princíp platí dodnes.

Problémom bolo, že imunitný systém reagoval len na značnú dávku vakcíny, čo okrem iného zvyšovalo riziko vážnych nežiaducich účinkov, napríklad kvôli zvyškovým množstvám „ostrého“ toxínu. V roku 1926 teda prišiel veľmi vhod objav, že hliník pôsobí ako *adjuvans* – zosilňovač účinku vakcíny. Očkovacia dávka sa mohla podstatne znížiť, výroba sa zrýchlila a zlacnila. Hliník vo forme fosforečnanu a hydroxidu je odvtedy neodmysliteľnou súčasťou všetkých neživých vakcín pre ľudí. Tento pokrok však nastal na úkor ťaživého dedičstva, ktoré sa čoraz hlasnejšie derie na povrch: jeho bezpečnosť sa náležite nepreskúmala, a nikto nepoznal princíp jeho účinku.

NEČAKANÉ ZISTENIA

Samozrejme, existovali rôzne teórie. Vedelo sa napríklad, že ak sa vakcína v tele rýchlo odbúra, tak tvorbu protilátok nevyvolá. Hliník teda musí robiť antigény „nestráviteľnými“, a zároveň musí výrazne a dlhodobo dráždiť imunitu. Ako to však robí?

Hliník v mieste vpichu spôsobuje odumieranie buniek drastickým spôsobom, ktorý má znaky nekrózy (miestne odumretie živého tkaniva vplyvom rozličných škodlivých účinkov): jadro bunky sa rozpadá, naruší sa celistvosť bunkovej steny a obsah bunky vrátane fragmentov DNA sa vyleje do medzibunkového priestoru. Imunitný systém zistí odumieranie buniek na základe chemických signálov, no až uniknutá DNA naň zapôsobí ako „červené súkno“. Nastáva zápalová reakcia, ktorá na miesto vpichu rýchlo privolá ďalšie imunitné bunky, ktoré pohlcujú všetko podozrivé vrátane nanočastíc hliníka, na ktorých sú ko-

valentne naviazané antigény. Po presune do lymfatických uzlín sa spúšťa produkcia protilátok: prostredníctvom odpovede B-buniek a Irf3-nezávislého mechanizmu nastáva tvorba sérových imunoglobulínov typu G (IgG1), a „kanonická“ odpoveď Th2 prostredníctvom Irf3-závislého mechanizmu, zosilňovaná zápalovými dendritickými bunkami, zas spôsobuje vznik „alergických“ imunoglobulínov typu E (IgE).

Spôsob, akým vakcína pomocou hliníka naláka imunitný systém na našu vlastnú DNA, je bezpochyby zvláštny a tak trochu kanibalský. To však nie je jediný problém. Za normálnych okolností je bunková smrť riadený proces – *apoptóza* má svoj presný poriadok a viacero poistiek. Po vypnutí opravných mechanizmov sa štruktúry bunky vrátane jadrovej DNA dôsledne „rozmontujú“ a potom „zabalia“ do apoptických teliesok – pozostatkov po odumretej bunke. Tie potom imunitné bunky – fagocyty – rýchlo upracú. Proces je teda riadený tak, že DNA z odumretej bunky sa nemôže dostať do medzibunkového priestoru. Nie je to žiadna náhoda – voľná DNA je totiž nielen znakom nedobrého diania a varovným signálom pre imunitný systém, ale je aj nežiaduca a potenciálne nebezpečná. Sú tu znepokojivé otázky, čo sa môže stať, keď poškodenú voľnú DNA ochotne prijímajú a použijú iné bunky tela. Provokovanie imunitného systému pomocou DNA je aj možný zdroj imunitných porúch; ako príklad citujú autori chronickú polyartritídu a smrteľnú anémiu u zvierat.

HLINÍK „VYŠIEL Z MÓDY“

Drvivá väčšina výskumu sa dnes riadi ziskom a aj mechanizmy hliníka sú zaujímavé predovšetkým pre vývoj nových adjuvans. Bolo ich už navrhnutých niekoľko stoviek, no kvôli nepriateľným nežiaducim účinkom sa do praxe nedostali; niektoré sa začali používať vo veterinárnych vakcínach, u ľudí má však hliník stále exkluzívne postavenie.

Vedci na celom svete dúfajú, že práve ich výskum povedie k výrobe lepšieho a, samozrejme, komerčne úspešného adjuvans. Potrvá však roky, kým nastane jeho širšie nasadenie v nových vakcínach, a desaťročia, kým budú odhalené jeho nežiaduce účinky. Čo sa týka starších vakcín, hliník bude nahradený, len ak bude dostatočný tlak verejnosti, pretože zmeny zabehnutých výrobných technológií a nové klinické skúšky sú veľmi nákladné. Zostáva ešte otázka na zamyslenie: ak ani po 80 rokoch stále celkom nerozumieme mechanizmom týkajúcim sa hliníka, ako ho chceme zmysluplne nahradiť? Nehrozí tu zopakovanie tej istej chyby nevedomosti, ktorá tu už raz bola?

Spracoval Mgr. Peter Tuhársky

Zdroje:

- [1] MARICHAL, T. – OHATA, K. – BEDORET, D. et al.: DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med.* 2011 Jul 17. PMID: 21765404
- [2] An Unexpected Actor in Vaccination: Our Own DNA. *ScienceDaily* 2011 Jul 18
- [3] FICKOVÁ, M. – NAGY, M.: Apoptóza - programovaná bunková smrť a rastlinné metabolity. *Chem. Listy* 2007;101:131-7
- [4] PETROVSKY, N.: Novel human polysaccharide adjuvants with dual Th1 and Th2 potentiating activity. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24 Suppl 2:S2-26-9. PMID:16823913. PMCID:PMC3101117

Keď Marichal a kolektív z Univerzity v Liège a Univerzity v Osake publikovali v roku 2011 v prestížnom žurnále *Nature Medicine* štúdiu, v ktorej tajomstvo hliníka trochu poodkryli, magazín *ScienceDaily* označil ich zistenia za nečakané. Hliník totiž dráždi imunitný systém prostredníctvom našej vlastnej DNA!