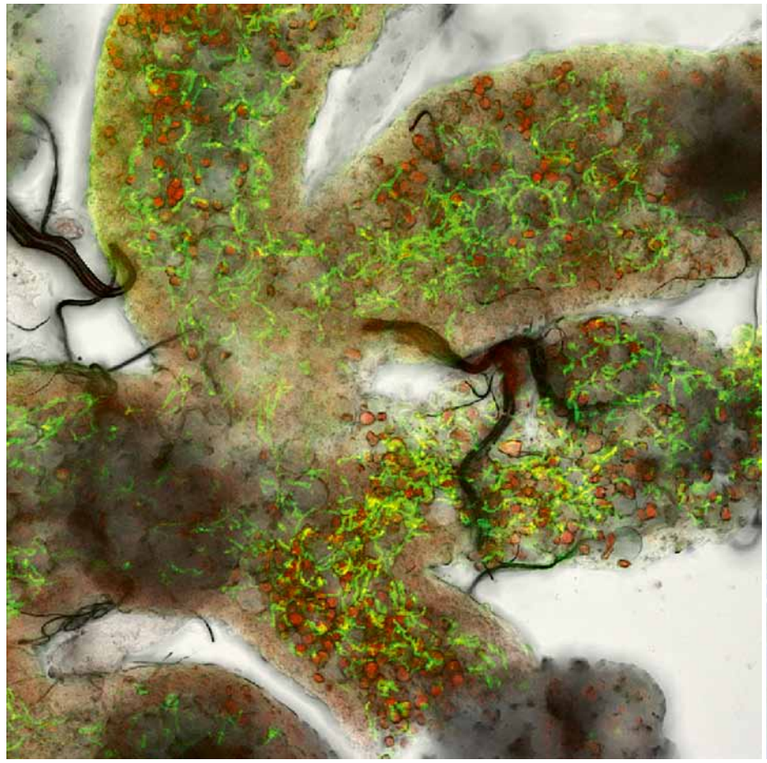
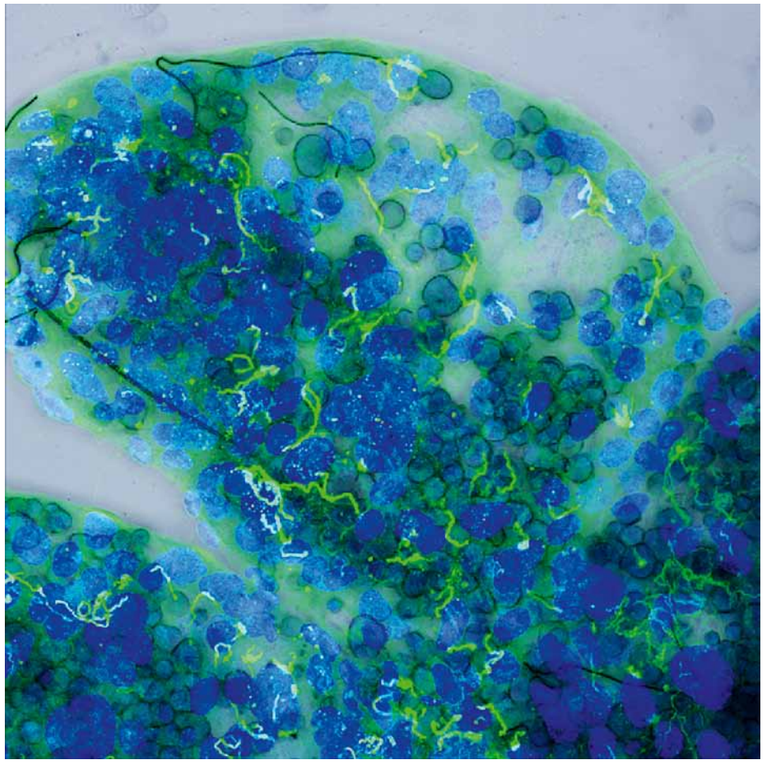
Kdo probudí borelii

Nemoc lymeská boreliózа přenášená klíšťaty zůstává zatím neporažená. Můžeme se (konečně) těšit na vakcínu?

text **RADEK ŠÍMA**





POKUD NÁS zrovna nesužuje pandemie koronaviru, žijeme z pohledu infekčních onemocnění v ráji na Zemi. Ty úplně nejzávažnější infekční choroby se v naší zemi vzhledem ke klimatickým podmínkám nevyskytují a ostatní dokážeme udržet na uzdě díky vakcínám a dostupné léčbě. Jednou z mála výjimek je lymeská boreliózа.

I přesto, že původce tohoto onemocnění známe již čtyři dekády, rozhodně nemáme boreliózu pod kontrolou. V Evropě je jí ročně postiženo asi 230 tisíc lidí, dalších 300 tisíc lidí onemocní ve Spojených státech a případů každým rokem přibývá. Přesto neexistuje spolehlivá diagnostika, léčba, ani dostupná prevence ve formě vakcíny. Proč je tomu tak a jaké existují možné cesty ven?

RAFINOVANÁ BAKTERIE

Lymeskou boreliózu způsobují bakterie (spirochéty) komplexu *Borrelia burgdorferi* sensu lato, které na člověka přenášejí klíšťata rodu *Ixodes* (u nás nejčastěji klíště obecné - *Ixodes ricinus*). V naší přírodě je přibližně každé páté klíště nakaženo některým ze známých druhů borelií. Riziko, že narazíme na infikované klíště, je tedy opravdu vysoké. Naštěstí to ale neznamená, že automaticky onemocníme boreliózou, když se na nás nakažené klíště přisaje. Borelie ve svém životním cyklu střídají dvě naprosto odlišná životní prostředí - lumen klíštěcího střeva a tkáně obratlovčího hostitele. Každé z těchto prostředí klade na borelie diametrálně odlišné nároky. Aby byly schopné infikovat náš organismus, musí komplexně přestavět své povrchové molekuly. Klíčové je zejména potlačení produkce povrchového lipoproteinu OspA, který hraje důležitou roli během života uvnitř klíštěte, a jeho nahrazení povrchovým lipoproteinem OspC, jenž je nezbytnou výbavou pro kolonizaci hostitele. Experimenty opakovaně prokázaly, že bez této proměny nejsou borelie schopné v obratlovci přežít. Jedná se o rozhodující proces v životě borelií, který je poměrně časově náročný. Borelie se pro nás stávají infekčními až po 24 hodinách sání klíštěte. Z toho tedy plyne, že pokud se nám podaří infikované klíště odstranit během časné fáze sání, minimalizujeme riziko přenosu onemocnění.

Je zde ale jeden zásadní problém. Klíště, na rozdíl třeba od komárů, saje na svém hostiteli velmi dlouhou dobu, řádově několik dnů. V zájmu klíštěte je, aby si ho po celou tuto dobu jeho hostitel nevšímal. Proto se během evoluce stalo skvělým anesteziologem a imunologem. Pomáhají mu v tom jeho sliny, které obsahují celou řadu farmakologicky aktivních látek tlumících bolest, svědění a nežádoucí imunitní reakce hostitelského organismu. Často se tedy stane, že si klíštěte všimneme pozdě, nebo vůbec. A pokud máme smůlu, že bylo infikované, je zaděláno na malér. Borelie se celkem pohodlně dostanou do klíštětem imunosuprimovaného, nic netušícího hostitele.

ONEMOCNĚNÍ VIDITELNÉ I SKRYTÉ

V prvních dnech po přenosu se borelie šíří kůží směrem pryč od místa sání. Častou reakcí organismu je typická zarudlá skvrna zvaná erythema migrans. Pokud se objeví, můžeme mluvit o velkém štěstí v neštěstí. Je to varování, že se v našem těle děje něco špatného. Pokud se v této fázi nasadí antibiotika, bývá léčba účinná a problému se rychle zbavíme. U 30–40 % infikovaných osob se však erythema migrans neobjeví, pak zpravidla zůstane onemocnění nerozpoznané a přejde do chronické fáze. Borelie se z kůže přesunou do nejrůznějších orgánů v těle, jako je srdce, mozek nebo klouby. Zde se usadí, přestanou se množit a přejdou do metabolicky málo aktivního, dormantního stavu. Tyto perzistující formy jsou značně odolné a klasická léčba antibiotiky je zpravidla neúčinná. Pacienti s chronickou boreliózou se potýkají s vleklými obtížemi nejrůznějšího charakteru, se kterými si současná medicína neví rady (viz také Vesmír 81, 573, 2002/10; 84, 134, 2005/3).

RNDr. RADEK ŠÍMA, Ph.D.,
(*1978) vystudoval molekulární biologii a genetiku na Biologické fakultě Jihočeské univerzity a molekulární patologii na Lékařské fakultě UK v Plzni. V Parazitologickém ústavu Biologického centra AVČR se zabývá studiem klíšťat, zejména ve vztahu k přenášeným patogenům. Vyvíjí laboratorní modely nejčastějších klíšťaty přenášených onemocnění, které jsou následně využívány k testování klíštěcích molekul zahrnutých v přenosu a přežití patogenů. Podílí se na řešení mezinárodních projektů, jejichž cílem je vývoj vakcín proti klíšťatům a jimi přenášeným onemocněním.

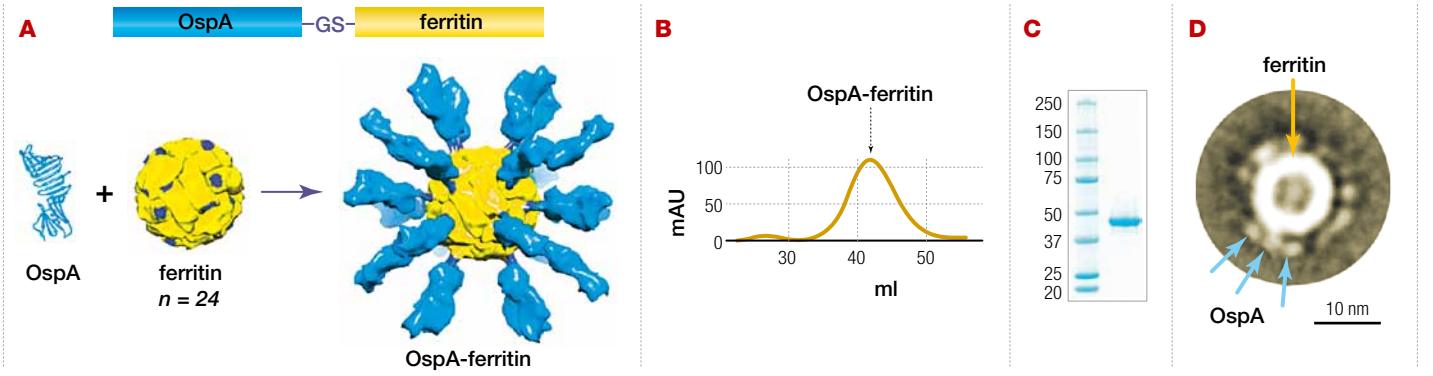
Jedním z vědeckých úkolů je najít způsob, jak „spící“ borelie u chronických pacientů probudit, vylákat je z bezpečí jejich úkrytů a zacílit na ně vhodnou léčbu. V tomto směru by mohlo pomoci klíště, respektive detailní znalost molekul v jeho slinách. Dormantní borelie usazené v orgánech infikovaného organismu čekají na příležitost dostat se znovu do klíštěte, které jim pomůže rozšířit se do dalšího hostitele. Máme pouze chabé znalosti o tom, jakým způsobem se borelie dozví, že na hostiteli saje klíště a že je tedy čas opustit bezpečný úkryt a vydat se na riskantní cestu za klíštětem. Tím signálem bude pravděpodobně nějaká doposud neznámá molekula z klíštěcích slin. Pokud by se podařilo tuto molekulu objevit, bylo by možné využít její účinek při léčbě. Podáním této látky bychom „spící“ borelie aktivovali, učinili je zranitelnými a mohli je zabít podáním antibiotik.

ZÁVOD VE ZBROJENÍ

Původce lymeské boreliózy poprvé popsal v roce 1982 Willy Burgdorfer a jeho objev odstartoval nebývalý zájem o toto onemocnění. Značné úsilí bylo věnováno zmapování přenosového cyklu borelií a vytipování vhodných cílů pro vakcínu, která by ochránila obyvatele nejvíce postižených oblastí. Tyto prvotní snahy vycházely z jednoduché myšlenky: najít univerzální molekulu na povrchu borelií a tuto molekulu potom použít jako základ nové vakcíny. Jedná se o standardní postup, který se úspěšně používá i u jiných infekčních onemocnění. Jenže se ukázalo, že s boreliemi to nebude tak jednoduché. Jak již bylo naznačeno výše, borelie při přechodu z klíštěte do hostitele kompletně mění repertoár svých povrchových molekul a značně tím celou situaci komplikují. S trochou nadsázky můžeme říci, že borelie v klíštěti a borelie v hostiteli jsou dvě úplně odlišné bakterie. Borelie mají navíc úžasnou schopnost unikat pozornosti hostitelského imunitního systému. Dokážou aktivně měnit stavbu některých svých molekul, jako je například povrchový lipoprotein VlsE. V průběhu infekce se imunitní systém snaží rozpoznat invadující spirochéty, avšak ty umí v pravou chvíli náhodně přeskupit geny *vls* tak, aby imunitnímu systému unikly. Infekce je tedy doslova závod ve zbrojení, ve kterém jsou borelie vždy o krok napřed. Další pozoruhodnou vlastností borelií je jejich schopnost vázat na svůj povrch molekuly hostitele, které použijí jako jakési brnění, díky němuž se stávají pro jeho imunitní systém ještě hůře viditelné. Situaci ještě dále komplikuje široké druhové spektrum borelií a s tím spojená vysoká mezidruhová variabilita povrchových molekul. Překonat takto zdatného soupeře a identifikovat spolehlivé vakcinační cíle na povrchu značně variabilních borelií představuje mimořádnou výzvu.

PŘECI JEN SLABINY?

Borelie jsou nejzranitelnější při přechodu z klíštěte do hostitele. Ve chvíli, kdy se ve svém hostiteli usídlí a naplno rozehrají svoji molekulární válku s imunitním systémem, je již zpravidla pozdě. První molekulou, která byla vybrána jako potenciální kandidát pro vakcínu, se stal povrchový lipoprotein OspA. Tuto molekulu borelie exprimují během svého pobytu ve střevě klíšťat. Imunitní systém vytrénovaný vakcinací proti tomuto proteinu tedy účinkuje již v klíštěcím střevě a na rozhraní klíště-hostitel během časné fáze infekce. Pilotní experimenty s OspA byly velmi nadějné, proto se tato molekula dočkala i komercializace. V roce 1998 byla uvedena na trh vakcína založená na OspA s obchodním názvem Lymerix. Je třeba přiznat, že ani zdaleka nebyla ideální. K dosažení odpovídající účinnosti bylo potřeba v průběhu roku aplikovat tři vakcinační dávky, které byly navíc poměrně drahé (cca 50 $ za dávku). Vakcína byla zacílena pouze na jeden typ OspA, takže byla použitelná pouze proti severoamerickým kmenům borelií. I přes tyto nedostatky ale byla účinná, poskytovala plnou ochranu před lymeskou boreliózou přibližně u 90 % naočkovaných lidí a měla minimum prokázaných vedlejších účinků. Objektivně tedy šlo o velmi dobrou první vakcínu proti lymeské boreliózе.



VAKCÍNA OBĚTÍ ANTIVAX

Vakcína ale nakonec dopadla špatně. Doplatila na to, že byla na trh uvedena v době, kdy americkou společností otřásala první vlna protivakcinačního odporu. V roce 1998 byla publikována studie, která tvrdila, že MMR vakcína (spalničky, příušnice, zarděnky) způsobuje autismus (viz také Vesmír 100, 150, 2021/3). Výsledky této zavádějící studie sice byly mnohokrát vyvráceny, nicméně stavidla protivakcinační hysterie byla nadobro otevřena. V důsledku těchto událostí klesly prodeje Lymerixu z 1,5 milionu dávek v roce 1999 na 10 tisíc dávek v roce 2002. Padající prodeje, mediální tlak a hromadící se žaloby dohnaly výrobce ke stažení vakcíny z trhu.

Tato negativní zkušenost na dvacet let prakticky zmrazila zájem farmaceutického průmyslu o vývoj alternativní vakcíny proti lymeské borelióze. Teprve v posledních letech se začíná blýskat na lepší časy. Do hry se opět vrací náš starý známý protein OspA, který je hlavní složkou nových vakcín dvou světových výrobců. Základem vakcíny společnosti Sanofi je OspA, který je navázaný na bakteriální protein feritin (schéma viz https://www.nature.com/articles/s41541-020-0183-8.pdf). Výsledkem této fúze je nanočástice, která přináší řadu výhod oproti původní vakcíně. Díky vazbě na feritin je OspA lépe přístupný pro imunitní systém, který tak zareaguje vyšší produkcí protilátek a ty v organismu vydrží delší dobu – odpadá tak potřeba častého přeočkování. Největší výhodou nové vakcíny je její univerzálnost. Lymerix byl zacílen pouze proti jednomu sérotypu OspA, což vylučovalo jeho nasazení v Evropě. Nová vakcína oproti tomu cílí na šest známých sérotypů OspA, a je tudíž využitelná ve všech oblastech světa a proti všem známým druhům borelií.

Účinnost vakcíny byla potvrzena na zvířecím modelu. V experimentech poskytovala stoprocentní ochranu před americkým kmenem *B. burgdorferi* a evropským kmenem *B. afzelii*. Od experimentů na zvířatech je ale stále daleko ke komerčně dostupné vakcíně. Slibné výsledky bude potřeba potvrdit v nákladných a časově náročných klinických studiích. A není zdaleka jisté, zda se farmaceutická firma Sanofi k tomuto kroku rozhodne. Ve druhé fázi klinických studií je nyní také vakcína VLA-15 společnosti Valneva. Opět jde o multivalentní vakcínu s potenciálem chránit proti všem hlavním druhům borelií. Nicméně i v tomto případě může být cesta vakcíny na trh ještě dlouhá a trnitá.

Může se zdát paradoxní, že se farmaceutické firmy zdráhají dotáhnout svoje nadějné vakcíny až ke komerčním produktům. A to v situaci, kdy incidence onemocnění lymeskou boreliózou celosvětově roste. Na vině je i po dvaceti letech stále příliš živý příběh Lymerixu. Nálada ve společnosti se od té doby zásadně nezměnila a stále není vakcínám nakloněná. Farmaceutická firma, která by se rozhodla dát vakcíně proti borelióze druhou šanci, by musela věnovat obrovské úsilí na marketing a osvětu, aby veřejnost novou vakcínu přijala. Po zvážení obrovských nákladů na klinické testy na jedné straně a nejistého komerčního úspěchu na straně druhé není divu, že se do toho nikomu nechce, a my proto na novou účinnou vakcínu čekáme tak dlouho. ●

PŘI POROVNÁNÍ imunitní odpovědi proti naší nanočástici OspA-feritin s psí vakcínou Rekombitek (čistý OspA) se ukázalo, že titr protilátek s naší vakcínou byl 4,4× vyšší. Viz kapitolu Immunogenicity of serotype 1 OspA nanoparticles in mice and removal of LFA-1 homolog epitope. https://www.nature.com/articles/s41541-020-0183-8.pdf