

# Čeští vědci přispívají k vývoji vakcín proti leishmanióze

6.8.2024 - | Přírodovědecká fakulta UK

**Leishmaniózy jsou po malárii druhou nejdůležitější parazitární chorobou na světě. Jedná se o komplex chorob způsobených různými druhy parazitických prvoků - leishmanií, které jsou na člověka přeneseny drobným bodavým hmyzem, nazývaným flebotomové. Některé druhy leishmanií působí tzv. viscerální leishmaniózu, která napadá mízní uzliny, slezinu a kostní dřev a ročně na ni zemřou desetitisíce lidí. Jiné druhy pak působí leishmaniózu kožní, která způsobuje vředy a zanechává doživotní jizvy.**

Světová zdravotnická organizace odhaduje, že kožní formou choroby onemocní statisíce lidí ročně.

*„Rád bych zmínil, že účast na mezinárodním grantu a tento pro nás až neuvěřitelný publikační úspěch jsou výsledkem dlouhodobého snažení. Experimentální infekce flebotomů leishmaniemi, které jsou pro vývoj vakcíny naprosto zásadní, jsme zaváděli s kolegyní Jovanou Sádlovou již v devadesátých letech minulého století. První společnou publikaci na toto téma máme z roku 1997,“* popisuje začátky výzkumu leishmaniózy na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy profesor Petr Volf, který stojí v čele laboratoře Biologie hmyzích vektorů. Tým profesora Volfa studuje zejména vlastnosti flebotomů, které ovlivňují vývoj leishmanií v přenašeči a rozhodují o přenosu infekce do obratlovce. Ve svých výzkumech se zaměřují zejména na molekulární podstatu interakcí mezi parazitem a jeho hmyzím přenašečem a následný přenos na hostitele.

Vědci z laboratoře Biologie hmyzích vektorů postupně získávali zkušenosti, vybudovali laboratoř, insektárium a získali mezinárodní renomé. K účasti na projektu *Leish Challenge* je vyzvali kolegové z Anglie, kteří zjistili, že pro tento projekt jinde v Evropě vhodnější a dostatečně kompetentní laboratoř nenajdou. *„Výzkum jako je ten náš, je běh na dlouhou trať. Dostat se na špičkovou mezinárodní úroveň trvá desetiletí, a tak teď vlastně sklízíme výsledky toho, co jsme započali před více jak čtvrt stoletím,“* vzpomínají s úsměvem Petr Volf a Jovana Sádlová.

*Samice Phlebotomus papatasi sající na krmítku při experimentální infekci. Foto J. Sádlová*

Léčba leishmanióz je obtížná, a proto se pracuje na vývoji různých profylaktických vakcín, které by připravily imunitní systém na nákazu a zabránily tak vzniku onemocnění. V přirozených podmínkách je ale zkoumání úspěšnosti podobných vakcín extrémně náročné. *„Nově nakažení pacienti bývají rozptýleni po vesnicích. Museli byste vakcinovat tisíce lidí v různých vesnicích a druhou polovinu obyvatel ponechat bez vakcíny. Takové testy jsou složité z etického, finančního i časového hlediska,“* vysvětluje Petr Volf.

Pro vývoj vakcín se proto zavádí testy na lidských dobrovolnících, kterým se odborně říká *Controlled human infection model (CHIM)*, tedy model kontrolované lidské infekce. Takto již byly testovány vakcíny proti malárii nebo horečce Dengue. Projekt *Leish Challenge* financovala britská grantová agentura a vedla ho Univerzita v Yorku, konkrétně Centrum pro imunologii a infekční nákazy, v jehož čele stojí profesor Paul Kaye. Kromě Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy na něm spolupracovala také Hebrejská univerzita v Jeruzalémě.

*Příprava krmné směsi pro larvy flebotomů. Foto J. Sádlová*

Projekt *Leish Challenge* se skládal z několika etap. První krok představovala izolace vhodných

kmenů *Leishmania major* z pacientů v Izraeli, jejich celogenomová sekvenace a charakterizace jejich patogenních účinků na myších. Tým vědců z Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy studoval především vývoj těchto kmenů leishmanií ve flebotomech a myších a testoval možnosti přenosu nákazy na myši bodnutím nakažených přenašečů. Tato část výzkumu již byla publikována v roce 2021 v prestižním časopise Nature Communications.

Paralelně probíhal v Yorku nábor dobrovolníků. *„Testování na lidských dobrovolnících probíhalo v Anglii. Podobnou studii lze jen stěží dělat v Africe či na Blízkém východě, a to zejména kvůli etickým a logistickým komplikacím, ale také proto, že v těchto oblastech se lidé s leishmanií již mohli setkat. Navíc zdravotnický výzkum na lidských dobrovolnících předpověděli už před čtyřiceti lety Monty Python ve filmu Smysl života,“* odlehčuje Petr Volf probírané téma. Paradoxní je, že komediální skupina Monty Python zasadila děj právě do Anglického Yorku.

V rámci vývoje vakcíny proti leishmanióze pracovali vědci s kožní, tedy mírnější, variantou choroby. Zajímavé je, že dobrovolníci museli být infikováni bodnutím nakaženého flebotoma, nikoli injekční stříkačkou. Bylo totiž prokázáno, že přenašeč a jeho sliny vyvolávají u pobodaných lidí zcela specifickou imunitní odpověď. Pokud by tak byl dobrovolník nakažen injekční stříkačkou, byl by chráněn před přenosem leishmaniózy injekční stříkačkou, ne však před přenosem bodnutím flebotoma.

*Nasáté samice Phlebotomus papatasi v komůrce náramku. Foto J. Sádlová a B. Vojtková*

Dalším úkolem výzkumného týmu z Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy tak byla optimalizace metody, jak donutit nenakažené flebotomy sát na lidech a jak zařídit, aby to dobrovolníky co nejméně obtěžovalo. Jako ideální řešení se ukázal náramek obsahující dutou komůrku, do které byli flebotomové vypuštěni a mohli půl hodiny sát na předloktí. Novou metodu zkoušeli vědci nejprve v Praze, konkrétně ji na sobě zkoušela i Barbora Vojtková, která je také jednou ze spoluautorek nového článku, stala se „reklamní tváří projektu“ a významně tak přispěla k úspěšnému náboru dobrovolníků v Yorku.

*„Poté kolegové doprovázeli zásilku flebotomů do laboratoře v Yorku, kde jsme provedli nákazu leishmaniemi a využili je k pokusu s lidskými dobrovolníky. Nakažení flebotomové by totiž cestovat nemohli,“* popisuje Petr Volf. K pokusu byl využit kmen leishmanií, který se nejlépe vyvíjel ve flebotomech a úspěšně se přenášel na pokusné myši. Po deseti dnech od nakažení flebotomů byli dobrovolníci vystaveni poštipání a sledoval se u nich průběh nákazy. *„Kritickou součástí pokusu bylo udržet flebotomy naživu dostatečně dlouho, správně je experimentálně nakazit a pak je donutit sát podruhé na dobrovolnících. To se podařilo ve více než 80% případů a z těch pobodaných lidí naprostá většina onemocněla a mohla být využita k různým imunologickým testům,“* dodává Petr Volf. V další části studie pak jejich kolegové z Anglie a Izraele sledovali vývoj kožní léze, odebírali mikrobiopsie pro histologické účely a studovali expresi cytokinů a interleukinů (proteinů účastnících se imunitní reakce) v místě kožní léze.

*Práce v BSL-3 prostoru na Univerzitě v Yorku. Foto Helen Ashwin.*

Tým profesora Volfa se nezabývá jen vývojem vakcíny proti leishmanióze. Navázal celou řadu mezinárodních spoluprací a v době vzniku tohoto textu obdržel zprávu o přijetí dalšího důležitého článku do tisku, tentokrát znovu v Nature Communications. V tomto článku vědci popisují mechanismus přichycení leishmanií ke střevu flebotoma a identifikují proteiny, které jsou za přichycení zodpovědné. Tento výsledek představuje další významný příspěvek k porozumění přenosu tohoto závažného parazitárního onemocnění a k jeho potenciální léčbě.

projekt Leish Challenge: <https://leishchallenge.org/>

webová stránka laboratoře Biologie hmyzích vektorů:  
<https://web.natur.cuni.cz/parasitology/volfweb/introd.html>

odkaz na článek: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03146-9>

<https://www.natur.cuni.cz/fakulta/aktuality/cesti-vedci-prispivaji-k-vyvoji-vakcin-proti-leishmanioze>