

L-formy bakterií

ÚVOD

Mikrobiální patogeny si vyvinuly během evoluce nejrůznější strategie pro únik před imunitou hostitele, umí dokonce měnit chování buněk tak, aby upřednostňovaly jejich přežití v hostiteli. Zejména intracelulární patogeny používají hostitelské buňky jako replikační hnízdo-depo a jejich uvolňování z infikovaných buněk s následnou infekcí nových buněk může přispět k šíření a přetrvávání úporných infekcí. Též se ukazuje, že jsou velmi pravděpodobně příčinou mnoha civilizačních onemocnění (artritidy, kardiovaskulární choroby, demence, autoimunity). Jedním z nejvíce rozšířených je rod *Chlamydia*, který je podstatně frekventovanější příčinou zánětů plic a následných souvisejících onemocnění než např. *Mycoplasma pneumoniae*.

Chlamydia pneumoniae je druh bakterie z rodu *Chlamydia* a je výlučně lidským patogenem. Do nedávné doby byla známá jako *Chlamydia pneumoniae* a tento název je někdy používán jako alternativní název. Úplná sekvence genomu *C. pneumoniae* byla zveřejněna v roce 1999. Promořenost populace se uvádí kolem 60–80 %.

OBJEV NAHÝCH BAKTERIÍ (BEZ BUNĚČNÝCH MEMBRÁN)

Emmy Klieneberger - Nobel se narodila v Německu roce 1892 a po studiích v Göttingenu a Frankfurtu nastoupila



v roce 1922 jako bakterioložka na Hygienický institut University ve Frankfurtu. Kromě nerovnosti mužů a žen ve vědě musela bojovat jako Židovka i s nastupujícím nacismem, a tak v roce 1934 utekla do Anglie. Zde získala místo výzkumné pracovníce na Londýnském Listerově institutu preventivní medicíny. Během prvních tří let působení v něm vydala přes 80 vědeckých publikací, zaměřených na morfologii a morfogenezi bakterií. Měla nejen pozoruhodný pozorovací talent, ale podařilo se jí sehnat na tu dobu špičkovou techniku (mikroskop Zeiss s deskovou kamerou Leica). Zpočátku se zaměřovala na mykoplazmata a další intracelulární parazity, popsala rozdíly mezi nimi a jinými druhy bakterií, vypracovala nové kultivační techniky. V roce 1935 objevila neobvyklé kmeny bakterií, které postrádaly buněčnou stěnu. Pojmenovala je L-formy, podle Leisterova institutu. Dnes medicína používá i označení CWD (Cell wall-deficient). V roce 1942 Klienebergerová zjistila, že L-formy jsou rezistentní na penicilin a navíc, po antibiotické terapii antibiotikum sice nabourá, až zcela zničí bakteriální stěnu, ale bakterie i bez buněčné membrány mohou přežívat a dále škodit. A tak antibiotika, enzymy, fyzikální a chemický stres, poskytl vhodný nástroj pro izolaci L-formy téměř jakéhokoliv bakteriálního druhu.

L-formy se zásadně liší v cytologii, formě kolonií, metabolismu a v patogenitě. Typicky mladá bakterie má relativně silnou buněčnou membránu, která dodává buňce pevnost a tvar. Naproti tomu L-formy nejsou ostře ohraničené (občas se nazývají protoplasty nebo sféroplasty), Klienebergerová je popisovala jako amorfní. Takové bakterie většinou ztrácejí schopnost růst a množit se, existují ale formy, které si znovu buněčnou stěnu nasyntetizují a stávají se pak znovu vysoce virulentními. Může tak docházet k opakovaným těžkým reinfekcím. L-formy bakterií je obtížné kultivovat, daleko nejlépe rostou na polotuhém nebo pevném hypertonickém médiu. I to je možná důvod, proč mnoho L-form bakterií perzistuje v dření ledvin s hypertonickým fyziologickým prostředím a dají se velmi dobře detekovat v moči.



PharmDr. Milan Krajíček,
K2pharm s.r.o., Opava

L-formy nejrůznějších patogenů mohou ovšem přežívat uvnitř téměř všech typů lidských buněk, dokonce mohou přežívat uvnitř makrofágů a lymfocytů. To není dobrá zpráva.

Obr. 1 Neúplný seznam bakterií tvořících intracelulární L-formy

- *Bacillus anthracis*
- *Bacillus subtilis*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Brucella abortus*
- *Escherichia coli*
- *Helicobacter pylori*
- *Chlamydia* sp.
- *Legionella pneumophila*
- *Listeria monocytogenes*
- *Mycobacteria* sp.
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Schigella flexneri*
- *Salmonella enterica*

L-FORMY BAKTERIÍ A JADERNÉ RECEPTORY LIDSKÝCH BUNĚK

Zdá se, že jak produkty metabolismu, tak hlavně produkty rozpadu umírajících L-form bakterií, mají schopnost vazby na jaderné receptory (včetně VDR receptoru – receptoru pro vitamin D). Metabolity se na VDR receptor váží zcela cíleně, protože VDR v jádrech lidských buněk generuje antimikrobiální peptidy (defensiny, katecholicidin). Dramaticky tak klesá schopnost obrany lidského organismu proti infekcím. Důležité je také to, že VDR exprimuje produkci protinádorových peptidů. I to může být příčinou stoupající frekvence nádorů s věkem (protože i s věkem stoupá frek-

vence intracelulárních mikroorganismů i jejich L-forem). Dalším typickým průvodním jevem je únava a slabost postiženého.

Nadrodina jaderných receptorů byla rozdělena do čtyř skupin na základě třídy vázaného ligandu a podle toho, zda vazba DNA zahrnuje hetero- nebo homodimerový komplex. První třídou jsou endokrinní receptory, které fungují jako homodimery a vážou steroidní hormony produkované endokrinními tkáněmi a zahrnují androgen, estrogen, progesteron, mineralokortikoid a glukokortikoid. Druhá skupina tvoří heterodimery s RXR a ligandy zahrnují dietní lipidy, xenobiotika a různé metabolity cholesterolu. Třetí skupina se heterodimerizuje s RXR a zahrnuje receptory hormonu štítné žlázy, kyseliny retinové (vitamin A) a vitaminu D. Čtvrtou skupinou jsou receptory, které mají neznámé ligandy a jsou označovány jako osířelé jaderné receptory. Navázání molekul secernovaných L-formami bakterií pak mimo jiné může způsobit hypothyreózu s vypadáváním vlasů a teplotní intolerancí (dobře známe ta propocená podpaží už při minimální tělesné námaze nebo v teplé místnosti či venku). No a s cholesterolem a triglyceridy, to už je známá story, ale nad rámec tohoto článku. Důležitý je poznatek, že patologické stavy spojené s metabolismem lipidů mohou mít velmi často infekční příčinu.

VDR LIGANDY

Mimo vitamin D (resp. jeho metabolit – calcitriol) se na VDR receptor může vázat mnoho dalších látek (včetně metabolitů L-forem bakterií) s tak pevnou vazbou, že se VDR receptor stává inaktivním. Výsledkem situace je, že se v plasmě snižuje hladina dihydroxyderivátu (25-OH) vitaminu D a při diagnostice je tato situace zcela MYLNĚ vysvětlována jako nedostatek vitaminu D. Dotyčným je pak doporučován zvýšený příjem vitaminu D3 nebo D2 (cholecalciferolu nebo ergocalciferolu), který však dokonává dílo zkázy způsobené L-formami bakterií. Vitamin D3 působí silně imunosupresivně, pacienti strádají a nejčastěji se u nich vyvíjejí obtížně léčitelná autoimunitní (ale i další „civilizační“) onemocnění. Kvalita života je velmi nízká (svědění, poruchy spánku, únava, bolesti svalů a kloubů, frekventované infekce). Bohužel se v dnešní době rutinně diagnosticky neodlišují zdraví jedinci, pro které je vitamin D3 prospěšný a ti, kteří jsou infikováni L-formami intracelulárních



patogenů, kterým podaný vitamin D3 velmi škodí. Dokud nejsou jejich VDR receptory opět aktivní, nemá smysl takovým lidem vitamin D3 podávat. Velkou zásluhu na objasnění má Trevor Marshall z Austrálie, podle kterého se jmenuje i několikaletá velmi úspěšná terapie (Marshallův protokol, zkráceně MP), a která aplikuje syntetické léčivo na hypertenzi Olmesartan medoxomil 3x denně 40 mg a pulsní dávky malých dávek lipofilních antibiotik, které mají schopnost průchodu biologickými membránami.

VITAMIN D3 A COVID-19?

Série prací na webu je ukázkou kontroverze v podávání vitaminu D3 u koronavirových infekcí. Vysvětlují si to také tím, že dobrovolníci či pacienti nejsou selektováni, a tak je v tom neuvěřitelná džungle. Připočteme-li k tomu tendenční snahu výrobců/dodavatelů cholecalciferolu o co nejvyšší odbyt a mocnou sílu médií, je zcela možné, že za vysokým rozšířením infekce je neznalost a snaha pomoci podáváním vitaminu D3, která však může být naprosto kontraproduktivní. Velmi doporučuji studium zde: https://mpkb.org/home/patients/protocol_overview

Je také otázkou, jak je možné, že by lidem v populaci tak moc vitamin D3 chyběl. Jednak je často přidáván do potravin, např. do mléčných výrobků (je třeba číst etiketu na obalu), jedno vejce obsahuje od 50 – 100 jednotek vitaminu D3, u slepiček volně se pohybujících na slunci na dvorku i 150 jednotek vitaminu D3. Jeden oběd mořské ryby (losos, makrela, tuňák, atd) znamená rovněž příjem tisíců jednotek vitaminu D. A také je dobré si připomenout omega 3 (nověji N-3) mastné kyseliny, které vždy v sobě obsahují určitá množství vitaminu D3 (někdy velmi vysoká). Pro naše testovací účely jsme se pokoušeli najít na

trhu omega 3 olej bez vitaminu D3 A NE-NALEZLI jsme jej (včetně olejů z řas).

Další kapitolou je expozice kůže slunci, denně dostačuje pár minut či desítka minut malé části těla, zajímavá je japonská práce sledující vliv slunečního záření na školáky při jejich cestě do školy a to ve vztahu k metabolismu aminokyseliny tryptofanu, o tom si povíme v dalším článku.

CHLAMYDIE PNEUMONIAE A DALŠÍ

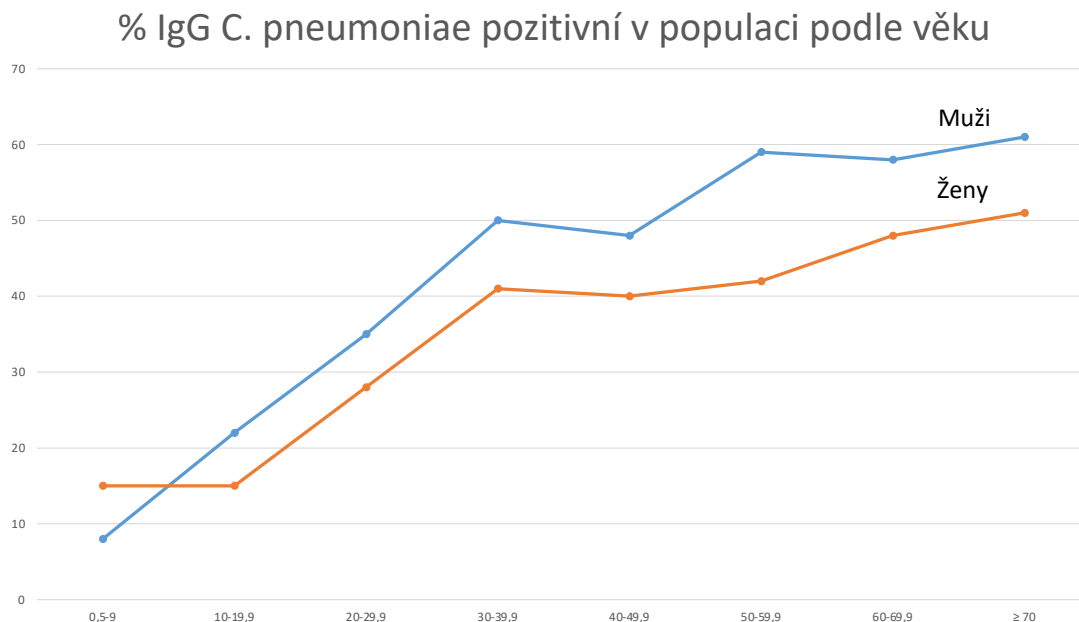
Někteří autoři uvádějí, že se podobá spíše virům, než bakteriím. Neumí produkovat energii, a tak krade vše, co potřebuje ke svému životu v hostitelské buňce. Je tedy ryze energetickým parazitem. Stavbou membrán patří mezi gramnegativní mikroorganismy, volně přechází do dvou forem, menší (0,3 mikrometru) je velmi infekční a metabolicky neaktivní, přizpůsobena spíše pro extracelulární život. Exprimuje na vnější membráně proteiny k adhesi na povrch hostitelských buněk. Větší (1 mikrometr) je neinfekční, metabolicky aktivní a přizpůsobená pro intracelulární růst. A zde páchá v dlouhodobém horizontu ty největší škody.

Chronické infekce Chlamydie pneumoniae lze často nalézt s následujícími onemocněními:

Sarcoidosis, asthma, atherosclerosis, erythema nodosum, endocarditis, myocarditis, thyroiditis, arthritis, encephalitis, multiple sclerosis, Guillain-Barré syndromu, Alzheimerova choroba, nádory plic, esenciální hypertenze.

Přenos z člověka na člověka se děje kapénkami nebo velmi blízkým kontaktem. Běžné je nakažení celých rodin, infekce přicházejí ve vlnách o délce asi 7 let. Nakazit se lze ale i ze stravy, protože L-formy odolávají pasterizaci i chloraci.

Graf 1: C. pneumoniae seroprevalence ve vzorcích imunokompetentní populace v italském Miláně



Špatné je, že se na chlamydie obtížně vytváří imunita, a tak se lze za život infikovat opakovaně. Protilátky u některých nakažených úplně chybí, ale většinou se dají prokázat spíše u mužů a frekvence protilátek roste s věkem.

Chlamydie má na svém povrchu peptid, který se strukturou podobá myosinu v srdci. Peptid, když je vystaven buňkami prezentujícími antigen, může aktivovat T-buňky, které napadají jak chlamydie, tak srdeční buňky, což způsobuje zánět srdečního svalu (myokarditidu). Tato autoimunitní reakce také hraje roli při tvorbě aterosklerotických plaků ucpávajících tepny. Zajímavé je, že mortalita na kardiovaskulární choroby mírně klesá, což je vysvětlitelné nejen lepším životním stylem (dietní návyky, kouření, alkoholismus, nadváha/obezita), ale i konzumací (ve většině případů nechtěnou) antibiotik nejen díky humánní medicíně, ale i antibiotik obsažených v mase zvířat. Někteří autoři uvádějí, že takto se dá vysvětlit francouzský paradox. Incidence koronárních infarktů ve Francii je asi poloviční než v sousedním Německu. Spíše než konzumace červeného vína to vypadá na masovou preskripci makrolidů a tetracyklinů ve Francii (obě skupiny dobře účinné i na chlamydiové infekce).

SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE CHLAMYDIOVÝCH INFEKČÍ

Z antibiotik doxycyklin, azithromycin, erythromycin. Podrobně jsou mož-

nosti antibiotické terapie uvedeny například v článku MUDr. Blanky Horové z Fakultní nemocnice Na Bulovce zde: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2011/12/07.pdf> nebo MUDr. Tomáše Snížka z plicního oddělení nemocnice Jihlava zde: <file:///C:/Users/PC/Downloads/PND-chlamydia-Snizek.pdf>.

Z alternativních možností mají nejvyšší účinnost středněřetězcové mastné kyseliny (kaprinová a laurová). Velmi zajímavá studie srovnává aktivity kyseliny kaprinové a laurové při nižších koncentracích a s kratšími inkubačními časy. Kyselina kaprinová ztratila většinu své aktivity, když byla zředěna na koncentraci 10 mM, zatímco kyselina laurová byla při této koncentraci stále velmi aktivní, což způsobilo 500 000násobné snížení titru chlamydií (5,7 log 10). Kyselina laurová byla proto proti C. trachomatis aktivnější než kyselina kaprinová. To bylo potvrzeno testováním kyseliny laurové při 5 mM, což způsobilo 2000násobné (3,3 log 10) snížení titru infekčnosti. Obě kyseliny byly aktivní při 20 mM po dobu 5 minut, ale inkubace po dobu 1 minuty neměla žádný účinek.

ZÁVĚR

Studie na myších prokázaly dokonce zvyšování inzulinové rezistence u chlamydiových infekcí. Má tedy metabolický syndrom či diabetes 2. typu u lidí infekční původ? Je potřeba ještě hodně zkoumání.

Vzhledem k obtížnosti problematiky,

časté náhlé a obtížně vysvětlitelné zhoršení příznaků chronické nemoci nepřekvapuje, že je extrémně těžké definitivně korelovat nebo stanovit příčinnou souvislost mezi infekcí Chlamydia pneumoniae a různými zde popsanými chorobami. Zatímco studie na myších obecně jasně prokázaly, že infekce Chlamydia pneumoniae může zhoršit nebo urychlit většinu těchto patologických stavů, studie na lidech lze často vyvodit pouze na základě nepřímých důkazů. Negativní výsledky špatně navržených klinických studií navíc vedly k útlumu nadšení pro tyto typy studií. Lepší pochopení možných mechanismů, kterými může přetrvávající bakteriální infekce ovlivnit chronické zánětlivé stavy, však znovu otevřelo myšlenku spojující infekce Chlamydia pneumoniae a vývoj různých „civilizačních“ nemocí. Další a další studie a především pokroky v diagnostice a kultivační a pozorovací techniky umožňují přesně zacílit na původce obtíží a tak efektivně snížit riziko obávaných chronických nemocí.

Literatura

- Johanna L'age-Stehr: Chlamydia pneumoniae and Chronic Diseases, Springer 1999
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105821/>
https://en.wikipedia.org/wiki/Emmy_Klieneberger-Nobel
<http://www.medicinabiomolecular.com.br/biblioteca/pdfs/Biomolecular/mb-0439.pdf>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6345537/>