

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Autovakcíny a jejich význam v současné medicíně

Bakalářská práce

2022

David Pospíšil

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Autovaccines and their importance in modern medicine
Bachelor thesis

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	David Pospíšil
Osobní číslo:	C18602
Studijní program:	B3912 Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor:	Zdravotní laborant
Téma práce:	Autovakcíny a jejich význam v současné medicíně
Téma práce anglicky:	Autovaccines And Their Importance In Modern Medicine
Zadávací katedra:	Katedra biologických a biochemických věd

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se autovakcín a jejich významu v současné medicíně.
2. V první části popsat historii autovakcín a princip jejich fungování.
3. Druhou část věnovat imunitnímu systému a možnostem jeho modulace.
4. V poslední části se zaměřit na vakcíny a mechanismus jejich působení.
5. V závěru popsat výhody a nevýhody autovakcín a jejich vyhlídky do budoucnosti.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem **Autovakcíny a jejich význam v současné medicíně** jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1.7. 2022

David Pospíšil v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Především bych chtěl poděkovat své paní vedoucí Mgr. Kataríně Svrčkové, Ph.D. za trpělivé, ochotné a vstřícné jednání a cenné rady při psaní této bakalářské práce. Dále také rodině, která mě podporovala v těžkých chvílích.

ANOTACE

Bakalářská práce je rozdělena do tří částí. První část je věnována historii autovakcín a jejich principu fungování při léčbě chronických a recidivujících infekcí, nádorových onemocnění a alergií. Druhá část popisuje imunitní systém a terapeutické možnosti zásahu do imunitního systému. Poslední třetí část se zaměřuje na vakcíny a mechanismy jejich působení. Na závěr hodnotí výhody a nevýhody autovakcín a jejich budoucí možnosti použití.

KLÍČOVÁ SLOVA

Autogenní vakcína; autovakcína; imunitní systém; imunomodulace; mechanismus vakcín

ANNOTATION

The bachelor thesis is divided into three parts. The first part is devoted to the history of autovaccines and their principle of operation in the treatment of chronic and recurrent infections, cancer and allergies. The second part describes the immune system and therapeutic options for intervention in the immune system. The last third part focuses on vaccines and their mechanisms of action. Finally, it evaluates the advantages and disadvantages of car vaccines and their future use.

KEYWORDS

Autogenous vaccine; autovaccine; immune system, immunomodulation; vaccine mechanism

OBSAH

ÚVOD	12
1. HISTORIE VAKCINACE	13
2. AUTOVAKCÍNY	15
2.1. Mikrobiální autovakcíny	15
2.1.1. Charakteristika	15
2.1.2. Indikace a kontraindikace	15
2.1.3. Často izolované mikroorganismy	16
2.1.4. Výroba autovakcín	18
2.1.5. Formy autovakcín	19
2.1.6. Dávkování autovakcín	20
2.1.7. Léčba autovakcínami	21
2.1.8. Komerční imunomodulátory	24
2.2. Autovakcíny ve veterinární medicíně	25
2.3. Nádorové autovakcíny	26
3. IMUNITNÍ SYSTÉM.....	28
3.1. Orgány imunitního systému.....	28
3.2. Neadaptivní imunita.....	30
3.2.1. Buňky neadaptivní imunity.....	30
3.2.2. Látková neadaptivní imunita.....	31
3.3. Adaptivní imunita	33
3.3.1. Buněčná adaptivní imunita	33
3.3.2. Látková adaptivní imunita	34
3.4. Nádorová imunita.....	34
4. MOŽNOSTI MODULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU.....	35
5. MECHANISMUS AUTOVAKCÍN.....	36
ZÁVĚR.....	37
LITERATURA.....	38

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1 Autovakcína od firmy SymbioVaccin (Paas, 2019)

Obrázek 2 Doplněk stravy Preventan Classic (Farmax, 2022)

Obrázek 3 Přenos antigenu M buňkou k antigen prezentující buňce (Sauls, 2021)

Obrázek 4 Rozpoznání PAMP/DAMP pomocí PPR receptorů (Valles, 2014)

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Schéma dávkování autovakcíny (Czirfuszová, 2019)

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Ag	Antigen
APC	Antigen prezentující buňka (Antigen Presenting Cell)
AV	Autovakcína
BALT	Lymfatická tkáň asociovaná s bronchem
BcR	Receptor B lymfocytů (B cell Receptor)
CSF	Faktor stimulující kolonie (Colony Stimulating Factor)
DAF	Faktor urychlující rozpad komplementu
DAMP	Molekuly spojené s poškozením
DNA	Deoxynukleová kyselina
EPEC	Enterotoxické <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvazivní <i>Escherichia coli</i>
EPEC	Enteropatogenní <i>Escherichia coli</i>
FcR	Receptor pro vazbu Fc části protilátky
GALT	Lymfatická tkáň asociovaná s GIT
HLA	Histokompatibilní systém lidí (Human Leukocyte Antigen)
IFN	Interferony
Ig	Imunoglobulin (protilátka)
IL	Interleukiny
IS	Imunitní systém
KD	Kostní dřeň
MAC	Membránu Atakující komplex
MAK	Mikrobiální antigenní komplex
MAGE-A3	Melanomový antigen A3
MALT	Lymfatická tkáň asociovaná s mukózou
NALT	Lymfatická tkáň asociovaná s nosem

NK	Natural Killers – přirození zabíječi
NLR	NOD-like receptor
MR	Manózoový receptory
PAMP	Molekulární povrchové struktury mikroorganismů
PBL	Polyvalentní bakteriální lyzát
PPR	Receptory pro patogenní vzory (Pathogen Pattern Receptor)
RNA	Ribonukleová kyselina
SALT	Lymfatická tkáň asociovaná s kůží
Tc	cytotoxické T lymfocyty
TcR	Receptor T lymfocytů
TGF	Faktor transformující růst
Th	pomocné T lymfocyty (T helper)
TLR	Toll-like receptor
TNF	Faktor nekrotizující tumor
UTI	Infekce močových cest (Urinary Tract Infection)

ÚVOD

Autovakcinace byla zavedena do praxe sirem A. E. Wrightem v roce 1904, kdy ji poprvé použil k léčbě furunkulózy a zapříčinil se tak za rozvoj vakcinoterapie v léčbě chronických a recidivujících onemocnění.

I když je tato metoda známá mnoho desítek let, tak o ní není ucelená teorie. Je to jednak z důvodu, že došlo k objevu antibiotik, která vakcinoterapii posunula na druhou kolej. Za druhé je to z důvodu, že znalosti o autovakcínách plynou ze subjektivního pozorování a zkušeností lékařů.

Mnoho z dnešních lékařů nemá často o autovakcínách dostatek informací a dochází tak k rozporům o jejich terapeutických účincích. Léčba autovakcínami je doporučovaná lékaři, kteří se s nimi už setkali a mají určitou zkušenost s jejich používáním, nebo až když selžou všechny ostatní možnosti léčby a hledají se alternativy pro vyřešení zdravotních problémů jejich pacientů.

Díky zvyšující se rezistenci bakterií na antibiotika, je jasné, že se budou hledat jiné způsoby léčby. Díky mnohem lepším znalostem imunologie, by se autovakcinace mohla dostat více do popředí.

Autovakcíny mají svůj potenciál i v léčbě nádorových onemocnění, a to díky podobnostem v imunitní reakci na bakteriální infekce a nádorová onemocnění. Zatím neexistuje vakcína, která by přímo dokázala rakovinu léčit. Probíhá však mnoho klinických studií, u kterých se testuje řada vakcín a autovakcín, které by v budoucnu mohly být řešením léčby rakoviny.

1. HISTORIE VAKCINACE

Onemocnění pravých neštovic sužovalo lidstvo celé věky. K léčbě, tak začali používat zjednodušený způsob očkování, který se nazývá variolace. Metody variolace byly velmi různorodé a její modifikace se používaly napříč celým světem. Například v Číně nebo v Indii využívali vbodnutí hnisu, získaného z nemocného člověka, do těla zdravého člověka. Jinde zase používali strupy z nemocných, které si vtírali do ran na kůži nebo materiál vdechovali. Někdy si také omotávali části těla látkou infikovanou materiálem z neštovic nebo nosili oblečení nemocných. (Brimnes, 2004; Boylston, 2012)

Použití této metody je doloženo až v 18. století, kdy jí z Turecka do Evropy rozšířila manželka anglického vyslance Marry Wortley Montagu. Marry nechala naočkovat své děti, královskou rodinu a skupinu několika trestanců, kteří léčbu úspěšně přežili. Metoda byla však nebezpečná pro pacienta i jeho okolí, protože byl infekční a mohl nemoc šířit. Proto bylo mnoho lékařů k léčbě a prevenci pomocí variolace skeptických a v určitém období byla zakázána. (Grundy, 2000; Brimnes, 2004; Riedel, 2017)

Tuto metodu pak ještě vylepšil anglický doktor Edward Jenner. Ten během let vyzoroval, že lidé, co prodělali kravské neštovice, což je daleko mírnější onemocnění, byli odolní proti neštovicím lidským. Jenner nejprve naočkoval pacienta izolátem z kravských neštovic a po prodělání nemoci ho naočkoval izolátem z lidských neštovic. Pacient pak už neonemocněl. Tak Jenner vyvinul první vakcínu. Vakcína byla odvozena z latinského slova *vacca*, což znamená kráva. (Riedel, 2017)

Anglický vědec Almroth Edward Wright se na začátku 20. století zabýval ovlivňováním imunitního systému pomocí vakcín. Při jeho výzkumu potvrdil, že vakcíny lze použít i k terapii infekcí. Využil myšlenky, že po očkování bakteriemi, dochází k produkci protilátek. A tak nazval modulační léčbu, která vede k posílení imunity, jako vakcinoterapie. (Viktorinová, 2007)

Poprvé Wright použil autovakcínu (AV) k léčbě hnisavého kožního onemocnění furunkulózy. K výrobě AV použil usmrčené bakterie *Stafylokoka*, odebrané z vředů pacienta. (Wright, 1948). Dále se tyto vakcíny používaly k terapii infekcí kostí, trávicího, urogenitálního a respiračního traktu a k terapii infekcí očí, středouší a dásní. (Minuchin, 2019)

Alexander Fleming později navrhl použití AV ke zmírnění akné, na kterém se podílí bakterie *Propionibacterium acnes*. Dále poukázal na úlohu usmrcených nebo oslabených živých patogenů v posílení mimostřevní imunity. (Viktorinová, 2007)

Zanedlouho po zavedení AV se přišlo na to, že určité kmeny bakterií účinkují i na infekce jiných pacientů. Tyto kmeny se začaly uchovávat a z nich vyráběné vakcíny byly nazvané jako stock vakcíny (zásobní vakcíny). (Hanuláková, 2018)

Vše se změnilo s nástupem antibiotik. V roce 1929 objevil A. Fleming penicilin. Jeho výzkum a práce dalších týmů vedly k masivní výrobě těchto léčiv (Aminov, 2010), což posunulo AV na druhou kolej. (Minuchin, 2019)

V druhé polovině 20. století se začaly objevovat první neúspěchy antibiotik. Došlo se tak k názoru, že ani antibiotika nejsou všespásná. (Aminov, 2010). Hlavním negativem použití antibiotik je, že vznikají odolné kmeny bakterií, nejsou příliš vhodná při léčbě chronických a recidivujících onemocnění, mají toxický účinek na játra a mají potlačující účinek na imunitu. (Viktorinová, 2007)

Autovakcíny v 70. letech nahradily vyráběné imunomodulátory mikrobiálních směsí, lyzáty a výtažky jako jsou například Ribomunyl, Luivac, Biostim, Uro-Vaxom atd. Dnes se již některé z těchto látek nevyrábí a nahradily je látky, které lze pořídit ve formě potravinových doplňků. (Hanuláková, 2018; Viktorinová, 2007)

Souběžně s rozvojem mikrobiálních vakcín, se vědci snažili využít vakcinace i k terapii rakoviny. Mnohokrát se však setkali s neúspěchem, díky jejímu nedostatečnému porozumění. Úspěchy v terapii rakoviny jsou zaznamenávané až v posledních letech, kdy je k dispozici více informací o fungování imunitních mechanismů v obraně před nádory a o samotném vzniku nádorů. Velký vliv měl také rozvoj přístrojů. (Melichar, 2015)

Průkopníkem v léčbě nádorových onemocnění byl William Coley, který experimentoval s vakcínami, obsahující inaktivované mikroby. Vakcína simulovala nákazu a aktivovala imunitní systém i proti nádoru. Postupem času došlo k objevu celé řady tumor markerů, což posunulo výzkum dalších vakcín do zájmu studia. V posledních letech vznikají vakcíny, které se snaží buď předcházet nebo přímo léčit nádorová onemocnění. (Carlson, 2020)

2. AUTOVAKCÍNY

2.1. Mikrobiální autovakcíny

2.1.1. Charakteristika

Autovakcíny jsou imunomodulační látky. Jejich principem je navození zvýšené imunity vůči určitému patogenu, který je zodpovědný za vznik infekčního onemocnění. Vyrábí se z mikrobů pacienta, které jsou vícekrát potvrzené z ohniska infekce. Odebrané patogeny se pomnoží ve vhodných médiích, následně se zahubí a připraví se z nich vakcína. AV se využívají k léčbě sekundárních imunitních nedostatečností, vleklých a často se opakujících infekcí. Podávají se buď orální nebo injekční cestou, dle předepsaného schématu dávkování, po dobu několika týdnů až měsíců. (Hanuláková, 2018; Rose, 2011)

2.1.2. Indikace a kontraindikace

Indikace

Indikace k léčbě AV jsou dlouhotrvající a často se vracející infekce, které vzdorují jiným standardním způsobům léčby (jako je například léčba antibiotiky). (Czirfuszová, 2017) Takovými infekcemi jsou infekce respiračního a urogenitálního traktu, infekce kůže (Hanuláková, 2018), infekce zasahující kosti, středouší, oči a dásně. (Minuchin, 2019).

Indikace může být i zvýšená nemocnost v obdobích jara a zimy, časté změny prostředí života (nová škola, nový domov) (Bystroň, 2010), alergické reakce na různé mikrobiální struktury (Rose, 2011) a infikované pooperační rány, které způsobují rezistentní bakterie z nemocničního prostředí a jsou obtížně léčitelné antibiotiky. (Rizzo, 2006)

Kontraindikace

Kontraindikacemi k použití je těhotenství a kojení, aktivní tuberkulóza a k ní analogická onemocnění, poruchy kardiovaskulárního systému, závažná onemocnění jater a ledvin, hormonální poruchy, poruchy krevního obrazu, zhoubné nádory, vážné imunodeficience, autoimunitní onemocnění, aktuálně probíhající léčba jiné choroby a další očkování. (Viktorinová, 2007; Rose, 2011)

2.1.3. Často izolované mikroorganismy

Rod *Haemophilus*

Rod *Haemophilus* (H.) zahrnuje malé různotvaré G⁻ bakterie, které přežívají v přítomnosti kyslíku a vyskytují se přirozeně na sliznicích. Typickým patogenním druhem je *H. influenzae* typu b. Projevuje se především u malých dětí a seniorů. Může způsobit celou řadu infekcí jako jsou infekce respiračního traktu, záněty středouší, záněty mozkových blan, záněty spojivek a další. Přenáší se bližším kontaktem v rodinách a pečovatelských domovech. (Agrawal, 2011) Dalšími druhy jsou například *H. ducreyi*, který je původcem kožních infekcí pohlavních orgánů, přenášený pohlavním stykem (Alfa, 2005) a *H. haemolyticus*, který je podobný *H. influenzae*. (Anderson, 2012)

Rod *Streptococcus*

Rod *Streptococcus* (Str.) jsou G⁺ bakterie. Většina z nich prosperuje v prostředí bez kyslíku. Vyskytují se na sliznicích střevního, trávicího, urogenitálního a respiračního traktu a také v ústech. Streptokoků je mnoho druhů, kde se mezi nejdůležitější řadí *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae* a *Str. agalactiae*. Tyto druhy způsobují lehčí i poměrně závažné infekce. Mohou to být infekce kůže, podkoží, svalů, dále infekce respiračního traktu, kloubů, kardiovaskulární problémy a zánět mozkových blan. (Parks, 2015)

Rod *Stafylococcus*

Rod *Stafylococcus* (Sta.) jsou G⁺ bakterie, přežívající i v přítomnosti kyslíku. Způsobují celou řadu infekčních onemocnění – infekce kůže, respiračního a urogenitálního traktu. Určité kmeny jsou rezistentní na antibiotika, jako jsou kmeny MRSA (methycillin rezistentní *Sta. aureus*) nebo VRSA (vankomycin rezistentní *Sta. aureus*). (Cheung, 2021) MRSA může také způsobit infekční onemocnění kostí. (Rao, 2011)

Rod *Klebsiella*

Rod *Klebsiella* (K.) jsou ubikvitární G⁻ bakterie, které se uplatňují při snížené obranyschopnosti organismu. Vyskytují se na sliznicích a z nich mohou kolonizovat i jiné tkáně. Jsou zodpovědné za infekce respiračního a urogenitálního traktu a infekce oběhového systému u dětí a imunodeficitních jedinců. Typickým druhem je *K. pneumoniae*, která může být také rezistentní na antibiotika. (Bengoechea, 2018)

Rod *Candida*

Rod *Candida* (C.) jsou jednobuněčné houby, kterým se říká kvasinky. Vyskytují se standardně na sliznicích pohlavních orgánů, v ústech, nosu, trávicím traktu a na kůži. Typickým druhem je *C. albicans*, která za normálních okolností nezpůsobuje žádné potíže. Ke kvasinkové infekci dochází při snížené imunitě a při přemnožení mikroorganismů. Candidy způsobují plísňové infekce, kůže, pochvy a úst. (Mayer, 2014)

Rod *Escherichia*

Escherichia coli (E. coli) je G^- mikrob, který dokáže přežít i v přítomnosti kyslíku. Vyskytuje se přirozeně ve střevním traktu. Kmeny *E. coli* mají mnoho forem, při kterých mohou způsobovat infekce. Jsou jimi například ETEC (enterotoxické), EIEC (enteroinvazivní), EPEC (enteropatogenní) a další. Způsobují infekce urogenitálního a trávicího traktu, který je doprovázený častými průjmy. (Liu, 2014)

Rod *Moraxella*

Rod *Moraxella* jsou G^- bakterie, přežívající za přítomnosti kyslíku. Častým zachytávaným zástupcem je *Moraxella catarrhalis*, která se přirozeně vyskytuje na sliznicích respiračního traktu. V posledních letech je čím dál více patogenní a způsobuje infekce dýchacího ústrojí u dětí, starších osob a lidí s porušenou imunitou. (Verduin, 2002)

Rod *Proteus*

Rod *Proteus* (P.) jsou G^- mikroby. Mezi nejčastější patogenní původce se řadí *P. mirabilis*, a *P. vulgaris*, které doprovází vznik infekcí trávicího a močového ústrojí. Mohou také infikovat rány, oči a místa zavedení cévky při pobytu v nemocnici. (Armbruster, 2017)

2.1.4. Výroba autovakcín

Je důležité zmínit, že výroba AV nemá jednotný postup. Díky tomu jsou, pro různé zprostředkovatele, některé kroky výroby jiné. (Giedrys-Kalemba, 2018)

Přípravu AV navrhuje školený specialista (gynekolog, imunolog, alergolog, dermatolog), na základě informací o pacientově zdravotní historii a laboratorních výsledcích. Následuje odběr materiálu, který se izoluje z místa infekce, například ze stěru sliznic (Czirfuszová, 2017) nebo ze vředů, hnisu, moči atd. (Giedrys-Kalemba, 2018) Materiálem může být téměř cokoliv, co lze kultivovat a pomnožit. (Hanuláková, 2018)

Po odběru se přistupuje ke kultivaci materiálu a hledá se pravděpodobný původce onemocnění, který se potvrdí opakovanou kultivací z místa infekce. (Czirfuszová, 2016) Pak následuje druhá fáze, kdy je nutné pracovat v prostředí se zvýšenou čistotou. (laminární box, ošetřené vybavení)). (Hanuláková, 2018; Grein, 2022)

Na Petriho misku s vhodnou půdou se přenese celofánové kolečko a přidá se pár kapek fyziologického roztoku. Pak se přidá několik kolonií patogenu, které se smísí s fyziologickým roztokem a rozprostřou se po celé misce plastovou hokejkou. Následuje inkubace po dobu 1-2 dní a podmínky kultivace jsou volené podle typu patogenů. Po sejmutí z celofánu, se provádí další testy. (Czirfuszová, 2017) Dále následuje usmrcení patogenů pomocí teploty nebo chemických roztoků (Giedrys-Kalemba, 2018). Takovému roztoku, s usmrcenými patogeny, se říká **Mikrobiální Antigenní Komplex (MAK)**. (Czirfuszová, 2016)

Po celý proces výroby MAK, se několikrát kontroluje, zda jsou patogeny usmrceny a jestli má dostatečnou čistotu. (Hanuláková, 2018) MAK se nakonec převádí do lékové formy a expeduje se. (Czirfuszová, 2016) Autovakcíny lze ještě doplnit o aktuálně se vyskytující zásobní kmeny a expedovat je jako stock-vakcíny. (Hanuláková, 2018) Před zahájením léčby autovakcínou se ještě provádí kožní testy pro vyloučení alergií a nežádoucích reakcí na některé složky vakcíny. (Bystroň, 2010)

Autovakcíny lze vyrábět například dle příručky Acta Hygienica, Epidemiologica et Microbiologica z roku 1991. (Czirfuszová, 2016) Laboratoře také musí dodržovat všechny zásady správné výroby, kterou jim udává zákon. (Czirfuszová, 2017)

2.1.5. Formy autovakcín

Perorální podání

Autovakcíny lze aplikovat ve formě kapek, tobolek, kapslí, tablet, sprejů a dalších forem pro užití ústy. Díky tomu jsou vhodné i pro dětské uživatele, nemají příliš vedlejších účinků a nemocný si je může užívat sám z prostředí domova. Výhodou ústního podání AV je, že se stimuluje slizniční imunita. Ale díky propojenosti celého imunitního systému, se může aktivovat i v dalších soustavách. (Zhu, 2014; Hotaling, 2015) Obrázek č. 1 ukazuje, jak vypadá vyrobená AV od firmy SymbioVaccin. (Paas, 2019)



Obrázek 1 Autovakcína od firmy SymbioVaccin (Paas, 2019)

Subkutánní podání

Autovakcíny se také podávají aplikací očkovací látky do kůže. Tento způsob podání je většinou bezpečný, ale existuje zde riziko vzniku potíží spojené s injekcemi. Injekční podání funguje na principu aktivace místních mízních uzlin. (Holtfreter, 2011; Giersky-Kalemba, 2018; Hotaling, 2015).

2.1.6. Dávkování autovakcín

Imunizační schéma

U schématu imunizačního se podává stále stejná koncentrace AV. (Szkardkiewicz, 2013)

Desenzibilizační schéma

Nejčastěji se však využívá desenzibilizačního schématu, kdy se pacientovi podává předem rozředěná AV se zvyšující koncentrací. Vakcína se zředí nejčastěji 10-10 000krát. (Czirfuszová, 2017) Následující tabulka č. 1 znázorňuje příklad užívání AV pacientem. (Czirfuszová, 2019)

Tabulka 1 Schéma dávkování autovakcíny (Czirfuszová, 2019)

DÁVKOVACÍ KALENDÁŘ PRO AUTOVAKCÍNU VE FORMĚ KAPEK

ŘEDĚNÍ	TÝDEN	DATUM	POČET KAPEK ZA DEN						
			PO	ÚT	STŘ	ČT	PÁ	SO	NE
10 000	1.	30. 5.-5. 6.	2	-	3	-	4	-	5
	2.	6.-12. 6.	-	6	-	7	-	8	-
	3.	13.-19. 6.	9	-	10	-	2	-	3
1000	4.	20.-26. 6.	-	4	-	5	-	6	-
	5.	27. 6.-3. 7.	7	-	8	-	9	-	10
100	6.	4.-10. 7.	-	2	-	3	-	4	-
	7.	11.-17. 7.	5	-	6	-	7	-	8
	8.	18.-24. 7.	-	9	-	10	-	2	-
10	9.	25.-31. 7.	3	-	4	-	5	-	6
	10.	1.-7. 8.	-	7	-	8	-	9	-
1	11.	8.-14. 8.	10	-	2	-	3	-	4
	12.	15.-21. 8.	-	5	-	6	-	7	-
	13.	22.-28. 8.	8	-	9	-	10	-	-
	14.	29. 8.-4. 9.	-	-	-	-	10	-	-
	15.	5.-11. 9.	-	-	-	-	10	-	-
	16.	12.-18. 9.	-	-	-	-	10	-	-
	17.	19.-25. 9.	-	-	-	-	10	-	-
	18.	26. 9.-2. 10.	-	-	-	-	10	-	-
	19.	3.-9. 10.	-	-	-	-	10	-	-
	20.	10.-16. 10.	-	-	-	-	10	-	-
	21.	17.-23. 10.	-	-	-	-	10	-	-

2.1.7. Léčba autovakcínami

Léčba infekcí kůže

Autovakcíny se používají u infekcí kůže, které se vyznačují delším přetrváváním a opakováním. Takovými infekcemi jsou například akné, růže, hnisavé a vřednaté infekce vyvolané stafylokoky a streptokoky, lupénka v kombinaci s jinými infekcemi, alergické a bakteriální ekzémy atd. (Viktorinová, 2007)

Akné je typickým kožním onemocněním postihující především dospívající populaci. Na vzniku akné se podílí bakterie *Propionibacterium acnes* a postihuje především oblasti hlavy a trupu. I přes veškeré znalosti se akné většinou obtížně léčí. (Williams, 2012)

Studie na myších potvrdila, že po vakcinaci *P. acnes* došlo zvýšení počtu dendritických buněk a snížila se toxicita *P. acnes* a produkce zánětlivých markerů. (Nakatsuji, 2008; Michalak-Stoma, 2009)

Studie na lidech uvádí, že po léčbě AV, obsahující *P. acnes*, došlo k ústupu akné u 47,6 % respondentů, a ještě lepší stav byl zaregistrovaný u osob, kteří už v minulosti nějakou imunomodulační léčbu podstoupili. Z toho plyne, že opakovaná autovakcinace má pozitivní vliv na léčbu akné. (Załuga, 1998)

Léčba infekcí kostí

Osteomyelitida je často progredující infekční onemocnění kostí a kloubů. Obvykle je špatně léčitelná, vyžaduje kombinaci mnoha lékařských postupů, a i přesto bývají výsledky neuspokojivé. K infekci může dojít po úrazech, operaci nebo transplantaci umělého kloubu a u diabetiků rozvojem infekce dolních končetin. (Lew, 2004)

Několik starších studií popisuje pozitivní vliv AV na léčbu osteomyelitidy. Jedna ze studií popisuje léčbu 44 osob trpících přetrvávajícími infekcemi kostí. Po léčbě AV, v kombinaci s dalšími léčebnými metodami, došlo u 28 z nich ke zlepšení zdravotního stavu. Druhá studie uvádí, že k léčbě osteomyelitidy přistoupilo 18 osob. Podána byla perorální AV, která byla úspěšná u 11 z nich. Na léčbu AV, v obou studiích, nejlépe odpovídaly infekce vyvolané stafylokoky. (Ring, 1976; Bołoczko, 1994)

Léčba respiračních infekcí

Infekce možné léčit AV jsou například infekce, které postihují vrchní části respiračního traktu a neexistuje proti nim vhodná vakcína. Tyto infekce postihují oblasti nosu, nosních dutin a hltanu. (Zagólski, 2015)

V uvedené studii bylo testováno 150 respondentů na úspěšnost léčby AV, proti komerčnímu imunomodulátoru PBL (Polyvalentní Bakteriální Lyzát), po dobu čtyř měsíců. Respondenti byli rozděleni do tří okruhů. První okruh podstoupil léčbu AV, druhý PBL a třetí sloužil jako kontrolní okruh bez podávání léčiva. PBL byl připravený z rozpadlých těl sedmi nejčastějších původců respiračních infekcí. AV byly připravené na míru, z odebraných původců infekcí usmrcených teplem. Obě vakcíny byly podávány v podobě kapslí dle desenzibilizačního schématu. U obou okruhů pár jednotlivců hlásilo lehké zažívací potíže. Ukázalo se, že AV byly úspěšnější v léčbě infekcí způsobených stafylokoky a streptokoky. PBL byl naopak úspěšnější v léčbě infekcí způsobených *H. influenzae*. Avšak ani jeden imunomodulátor nebyl úspěšný v léčbě MRSA. (Zagólski, 2015)

Léčba alergických onemocnění

Astma je čím dál častějším respiračním onemocněním s přetrvávajícím zánětem, které postihuje všechny věkové skupiny. Vyznačuje se obtížemi při dýchání, kašlem a bolestmi na hrudi, což má vliv na každodenní život. Na vznik astmatu mají vliv genetické predispozice a dnes časté alergie. K léčbě astmatu a alergií se musí přistupovat individuálně. (Papi, 2018) Alergie se léčí pomocí látek na potlačení zánětu a látek zvyšující průchodnost průdušek. Dále je možné využít imunoterapie se specifickými alergeny. AV jsou tak alternativa, když zmíněné způsoby selžou. (Rose, 2011)

Zatím není příliš studií, které by popisovaly vliv AV na léčbu alergií. Přesto jedna studie popsala autovakcinační léčbu alergie na roztoče spojenou s astmatem. Do studie bylo zařazeno 9 respondentů, kteří podstoupili devítiměsíční léčbu injekcemi dle desenzibilizačního schématu. Studie uvádí, že po podání AV, obsahující *E. coli*, došlo k poklesu hodnot alergických markerů (eozinofilní mediátory, hladiny protilátek třídy E). K poklesu došlo i u hodnot zánětlivého markerů, kterým zde byl exspirovaný oxid dusnatý. Podání AV nemělo negativní vedlejší efekt. (Rose, 2011)

Léčba urogenitálních infekcí

Infekce močového ústrojí (UTI – Urinary Tract Infection) jsou častými infekcemi urogenitálního traktu. Jsou typickými infekcemi žen. Jako opakované UTI se označují infekce, které se vyskytly 3krát během jednoho roku nebo 2krát za půl roku. Nejčastějšími původci jsou *E. coli*, *Proteus mirabilis*, některé druhy stafylokoků, streptokoků a klebsiel. K rozvoji UTI přispívá častý pohlavní styk s různými partnery, vylučovací problémy, diabetes mellitus a stáří. Infekce se projevují obtížným, častým a bolestivým vylučováním. Mimo antibiotika, je možné léčit UTI i imunomodulátory, doplňky stravy, probiotiky atd. (Al-Badr, 2013)

Studie na zvířatech prokazuje úspěšnost léčby infekce ledvin pomocí AV s chemicky usmrcenými patogenními mikroby. Do studie bylo zařazeno 114 hlodavců, kteří byli nakaženi konkrétním sérovarem *E. coli*. První okruh byl očkovaný vakcínou z patogenního druhu, druhý z jiných kmenů *E. coli*, třetí fyziologickým roztokem několik týdnů po nákaze a poslední nebyl léčený. Ze studie vyplývá, že AV potlačují míru infekce a počet zánětů ledvin hlodavců. (Straube, 1988)

Jedna dvouletá studie, z roku 2016, porovnávala úspěšnost léčby AV, vůči komerční vakcíně Uromune, na 200 starších osobách (nad 65 let) s UTI nebo opakovanými UTI. AV byla podávána v podobě kapek pod jazyk. Ze studie vyplývá, že po léčbě AV nebo Uromune, došlo až k několikanásobnému ústupu počtu UTI a ke zkvalitnění života pacientů. Byť měla komerční vakcína lepší výsledky, tak AV měla také dopad na zlepšení zdravotního stavu pacientů. (Lorenzo-Gómez, 2021)

Jiná studie uvádí účinnost AV v léčbě opakovaných vaginálních infekcí vyvolaných různými druhy bakterií nebo kvasinek, které vzdorovaly standardním způsobům léčby. K desetiměsíční léčbě AV přistoupilo 84 žen. Studie uvádí, že se v průběhu léčby podařilo zcela potlačit infekce u 41 žen a ostatním se alespoň snížil počet návratů. Po ukončení léčby se stav pacientek ještě více zlepšil, kdy se již u 62 z nich infekce nevracely. Po několika letech od ukončení léčby, nedošlo ke zvýšení počtu infekcí u žádné z žen. (Czirfuszová, 2017)

2.1.8. Komerční imunomodulátory

Autovakcíny jsou v dnešní době více méně nahrazované vyráběnými léčivými, které mají stejný efekt na rozvoj nespecifické imunity. (Bystroň, 2010) Obsahují převážně směsi a výtažky z mikrobů, které jsou nejčastějšími původci infekčních onemocnění. (Bartůňková, 2018)

Imunomodulátory na předpis

Do této skupiny můžeme zařadit léčiva jako jsou Broncho-vaxom, Luivac nebo Ribomunyl, které se podávají perorálně. Tyto tři se používají na léčbu respiračních infekcí a obsahují směs 5-8 mikrobiálních kmenů. Rozdíl je jen v zastoupení některých kmenů a jejich poměru. (Bartůňková, 2018; Jurkiewicz, 2018) V zahraničí lze dohledat přípravky jako jsou Ismigen (Jurkiewicz, 2018) nebo Buccalin. (Carlone, 2014)

Imunomodulátory na předpis mají studiemi potvrzené účinky a jsou částečně hrazené pojišťovnami. (Bystroň, 2010)

Doplňky stravy

Doplňky stravy jsou léčiva jako Urivac, Candivac, Acnevac, GS Imunostim atd. U těchto doplňků chybí studie, které by potvrzovaly účinky na imunitu. (Zaluga, 1998; Bystroň, 2019), ale mají potvrzenou bezpečnost, která je dána vyhláškou č. 54/2004 Sb. „Vyhláška o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití“ (Česko, 2004) Obrázek č. 2 ukazuje doplněk stravy Preventan, který se užívá k posílení imunity a je vyráběn v České republice. (Farmax, 2022)



Obrázek 2 Doplněk stravy Preventan Classic (Farmax, 2022)

2.2. Autovakcíny ve veterinární medicíně

Veterinární AV se často využívají v léčbě infekčních onemocnění hospodářských zvířat. Těmi jsou stádová zvířata jako ovce, prasata nebo dobytek (Stanger, 2019; Corsaut, 2021; Horton, 2021), a hejnová zvířata jako jsou ryby a ptactvo. (Torres-corrall, 2021; Lozica, 2021)

Jmenovaná zvířata jsou ve větších počtech chovaná hlavně pro ekonomické účely. K ochraně zvířat proto využívají chovatelé vakcíny vyrobené na míru, pokud ještě není k dispozici jiná schválená vakcína. AV jsou odvozené od původců onemocnění odebraných od zvířat, kterým bude vakcína aplikovaná. Je známo, že zvířata žijí ve více znečištěném prostředí než lidé. Díky tomu se dostávají do většího kontaktu s různými mikroorganismy, které u nich mohou vyvolat nemoci, což může vést až ke smrti zvířat. (Bwalya, 2020) Druhým důležitým důvodem, proč chránit zdraví zvířat, je snížení rizika přenosu onemocnění ze zvířecích produktů na člověka. (Horton, 2021)

Jedna studie na rybách popisuje léčbu tilapie nilské. Ryby ve velkochovech často trpí infekcemi, jejichž původcem je za poslední roky například *Lactococcus (L.) garvieae*. Mikrob u ryb vyvolává problémy s plaváním, viděním, krmením a také hemoragické stavy. Rybám byla proto podávána AV, obsahující *L. garvieae* a olejové adjuvans. U očkovaných ryb měla AV protektivní účinek. Studie předpokládá, že úspěch tkvěl v protilátkové odpovědi. (Bwalya, 2020)

Další studie popisuje úspěšnost AV v léčbě *E. coli* infekcí kuřat. Ta byla rozdělena do okruhů, podle zachycených kmenů mikroba. Po podání AV došlo k ústupu infekcí u těch kuřat, která byla napadena kmenem obsaženým ve vakcíně. U některých skupin nebyl účinek AV tak výrazný, díky velké rozmanitosti *E. coli* kmenů, které mohly být více odolné. AV se tak jeví jako dobrý prostředek ke snížení kolonizace některých kmenů a k jejich typovému rozčlenění. (Lozica, 2021)

Výroba AV pro veterinární použití, byla zatím regulovaná vnitřně na státní úrovni. Například ve Spojených státech je možnost, nechat si připravit AV podle zákona Virus-Serum-Toxin Act z roku 1995. Jinak je tomu v Evropě. Evropská unie, od roku 2019, pracovala na sjednocujících normativních pravidlech pro veterinární AV. Tato pravidla platí od začátku roku 2022. Obsahují předpisy a nároky na zaměstnance, suroviny, prostory, expedici, užití a výrobu. Během následujících tří let budou ještě vydané další upřesňující dodatky. (O'Connor, 2011; Grein, 2022)

2.3. Nádorové autovakcíny

Nádorové vakcíny se využívají k léčbě rakoviny už desítky let. I přes veškerý pokrok se stále plně nerozumí tomu, jak celý proces léčby rakoviny funguje. Ze standardních metod léčby se nejčastěji využívá operačního odstranění nádorové masy, radiace a léčby chemickými přípravky. Dále lze využít i cíleného zásahu do imunitního systému pomocí podávání imunitních mediátorů nebo přenosu specializovaných imunitních buněk. (Carlson, 2020)

Vakcíny usměrňují imunitní pochody k reakci proti nádoru. Obsahují nejčastěji povrchové molekuly, které jsou typicky přítomné pouze na zvrhlých buňkách nebo molekuly sdružené s nádorem. Tyto struktury jsou pak vystaveny antigen prezentujícími buňkami pro adaptivní imunitu. Vakcíny je možné využít k předcházení nádorovým onemocněním nebo k léčbě již nemocných pacientů. (Carlson, 2020)

Tyto vakcíny se experimentálně používají například k léčbě nádorů kůže (Krajsová, 2015), orgánů souvisejících s močovým a rozmnožovacím ústrojím – močový měchýř, předstojná žláza (Büchler, 2015), nádorů trávicí soustavy a rekta (Petružálek, 2015), slinivky břišní (Kopecký, 2015), prsou (Vočka, 2015), dýchací soustavy a další. (Zemanová, 2015)

Peptidové vakcíny využívají antigen prezentujících buněk izolovaných od nemocného, které se kultivují s molekulami nádoru a vrací se zpět nitrožilně. (Carlson, 2020)

Vakcíny nukleových kyselin využívají mikrobiálních DNA či RNA molekul, které se různě přestaví a začlení se k nim i nádorový úsek. Po jejich podání ve vakcíně, se imunitní odpověď zaměřuje i na nádory. (Carlson, 2020) K transportu nádorových úseků se používá například virus pravých neštovic. (Kim, 2012).

Sipuleucel-T je zatím jedinou certifikovanou AV, která se používá k léčbě nádoru předstojné žlázy. (Carlson, 2020; Büchler, 2015) Vakcína se připravuje z vlastních izolovaných lymfocytů a monocytů nemocného. Buňky se pak kultivují s bílkovinou, vytvořenou spojením kyselé fosfatázy předstojné žlázy a růstových faktorů. AV se aplikuje nitrožilně. (Büchler, 2015) Studie uvádí, že podání této AV dochází ke snížení rizika úmrtí a k prodloužení délky života u mužů s nádorovým onemocněním předstojné žlázy. (Kawalec, 2012)

K léčbě nádorů prsu se vyvíjí řada vakcín, které jsou ve fázích pokusů. Experimentuje se s vakcínami odvozených od inaktivovaných nádorových buněk kultivovaných s růstovými faktory, dále spojení vakcinace s jinými preparáty a vakcíny s antigen prezentujícími buňkami, které by vystavovaly markery tohoto typu rakoviny. (Vočka, 2015)

K léčbě rakoviny kůže se testuje mnoho vakcín, které jsou odvozené od bílkovinných struktur nádorových buněk nebo vlastních antigen prezentujících buněk. U tohoto druhu rakoviny se však zatím zdají být neúčinné. (Krajsová, 2015)

V posledních letech se využívá také vakcín obsahující viry, které jsou schopné napadat a usmrcovat rakovinné buňky. Tyto rozložené buňky jsou pohlceny fagocyty, které jejich zpracované fragmenty předkládají buňkám specifické imunity a dochází k rozvoji buněk s cytotoxickou aktivitou vůči nádoru. (Carlson, 2020) Léčbu je možné podpořit i podáváním růstových faktorů a interleukinu 2. (Krajsová, 2015) Tento typ léčby, kdy dochází k autovakcinaci uvnitř těla, se zná být poměrně úspěšný. (Nguyen, 2018)

Vakcíny, k léčbě nádorů rekta a trávicí soustavy, se připravují z povrchových molekul rakovinných buněk nebo z povrchových molekul tkání přidružených k nádoru. Po aplikaci dochází k aktivaci imunitní odpovědi k boji proti nádoru. Účinky vakcín jsou zatím sporné. Dále se testuje metoda přenosu T buněk, které se izolují od nemocného a kultivují se s interleukinem 2. Takto aktivované buňky se opět vrátí nemocnému. (Petružálek, 2015)

U nádorů slinivky břišní se experimentuje také s různými typy vakcín, které již byly popsány. Testují se peptidové vakcíny, vakcíny odvozené od mikrobů a rakovinných buněk a vakcíny odvozené od antigen prezentujících buněk. Vakcíny vyvolávají vznik imunitní odpovědi vůči rakovinným buňkám. Úspěšnost léčby rakoviny slinivky břišní vakcínou je nejistá a je třeba provést další studie. (Kopecký, 2015)

Vakcíny, k léčbě nádorů dýchací soustavy, používají upravené nádorové antigeny. U plicních nádorů je to často molekula MAGE-A3 (Melanoma-Associated antigen A3 – melanomový antigen A3). Studie uvádí, že léčba vakcínou zatím nepřinesla žádné příznivé výsledky. (Zemanová, 2015)

Celkově lze říci, že vakcíny mají potenciál v léčbě rakoviny. Přepokládá se, že po roce 2025, bude možné léčit některé typy rakoviny pomocí vakcín, pokud budou mít studie úspěch. (Czudek, 2015)

3. IMUNITNÍ SYSTÉM

Imunitní systém (IS) je velmi efektivní obranný val těla. Ten umí identifikovat a zneškodnit nebezpečné látky a patogeny. Těmito choroboplodnými zárodky jsou například viry, bakterie nebo alergeny, které se po průniku do organismu označují jako antigeny (Ag). Imunitní systém brání průniku cizích částic do organismu prostřednictvím různých mechanismů. Tyto mechanismy jsou zajištěny nejprve bariérami jako jsou kůže a sliznice. Dále pak zvláštními buňkami, které se souhrnně nazývají imunocyty a látkami, které tyto buňky produkují. Zároveň také rozpoznává vlastní abnormální buňky, které jsou nějakým způsobem poškozené nebo nádorové buňky. IS spolupracuje s nervovým a endokrinním systémem na monitorování podnětů pro zajištění stabilního prostředí v organismu. Imunitu dělíme na nespecifickou a specifickou. (Nicholson, 2016; Chaplin, 2010)

3.1. Orgány imunitního systému

Základní orgány IS jsou kostní dřev (KD), která je nikou kmenových buněk, ze kterých vznikají imunocyty. Většina z nich se zde i vyvíjí. Druhým základním orgánem je thymus, kam se přesouvají T buňky, které zde dokončují svůj vývoj. (Lukas, 2021; Jílek, 2014) T buňky se zde učí rozpoznávat cizí struktury (Ag) k ničení a vlastní struktury k toleranci. Ty, které nejsou schopné rozlišovat Ag, jsou zahubené. Pokud selektivní výběr splní, tak opouští thymus a přesouvají se do mízních uzlin. (Thapa, 2019, Kondo, 2019)

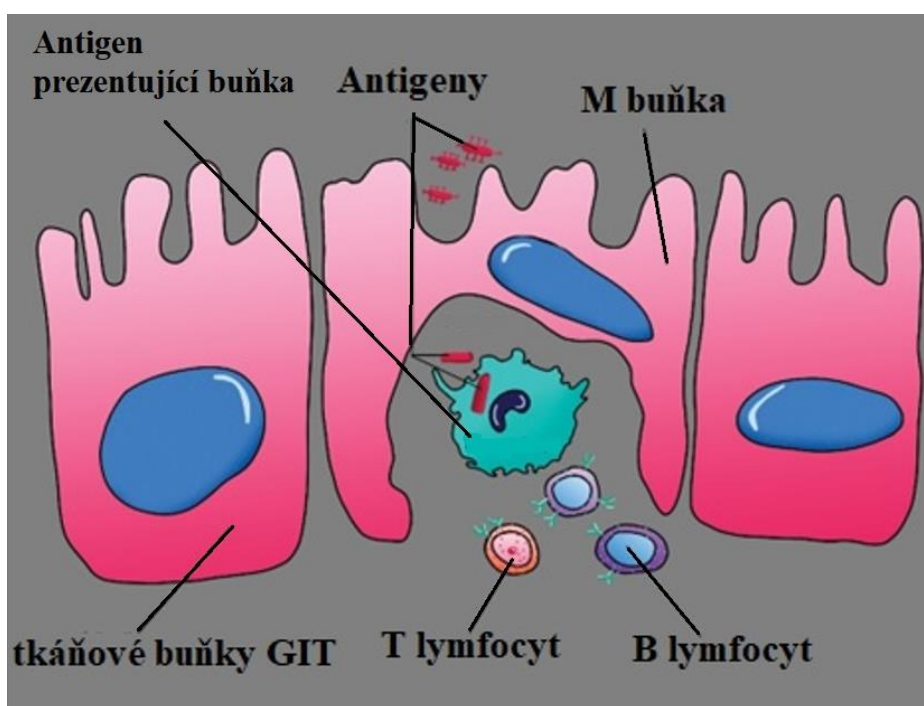
Dalším orgánem je kůže, což je komplikovaná soustava bariér, buněk a molekul. Její úlohou je bránit organismus před průnikem patogenů do těla a před různými přírodními vlivy. Má také mechanismy na opravu při poškození. Skládá se z vrstev pokožky, škály a podkožního vaziva. V kůži jsou také zabudované potní žlázy, které produkují pot. Ten také hubí mikroorganismy. (Nguyen, 2019)

Slezina je mízní orgán, který funguje jako síto. Účastní se produkce imunocytů po narození a je jejich rezervoárem. Vyskytuje se zde mnoho fagocytujících buněk, které odstraňují již usmrcené nebo poškozené buňky. Dochází zde také k odstraňování imunokomplexů a tvorbě protilátek. (Lewis, 2019)

Mízní uzliny jsou poměrně komplikovaným systémem a slouží jako shromaždiště. Vyskytuje se zde nejvíce imunocytů, protože zde dochází k přednesu fragmentů od APC (Antigen prezentujících buněk), buňkám adaptivní imunity. Jsou tedy místem tvorby imunitní odpovědi na antigen. (Willard-Mack, 2006)

Sliznice jsou shluky mízních tkání zvané MALT (Mucosa Associated Lymphoid; Lymfatické tkáně asociované s mukózou). Jsou rozprostřené v celém našem těle a probíhají v nich místní odezvy imunitního systému. V trávicím ústrojí se nazývá GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue; Lymfatické tkáně asociované s trávicím traktem), v plicích BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue; Lymfatické tkáně asociované s průduškami), v nose NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue; Lymfatické tkáně asociované s nosní sliznicí) a v kůži SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue; Lymfatické tkáně asociované s kůží). (Elmore, 2006)

S tím je spojené různorodé zastoupení imunitních buněk. GALT je rozprostřena ve sliznici trávicí soustavy v Payerových plátech. Buněk T a B je zde mnoho, z důvodu neustálého vystavení Ag z potravy. Přenos Ag zde zprostředkovávají takzvané tkáňové M buňky, které je vystavují APC, jak znázorňuje obrázek č. 3. (Elmore, 2006; Holmgren, 2005)



Obrázek 3 Přenos antigenu M buňkou k antigen prezentující buňce (Sauls, 2021)

S GALT je dále sdružené slepé střevo a menší mezenteriální uzliny. V dýchacím ústrojí se BALT nachází podél průdušek. Antigeny se sem dostanou prostřednictvím vdechnutí. Neustálé dýchání zapříčiňuje, že se zde nevyskytuje mnoho imunitních buněk, protože se neustále přesouvají mezi BALT a lymfatickými uzlinami. NALT se nachází v nose a je tvořený shlukem lymfatické tkáně, které říkáme tonsily. (Elmore, 2006; Holmgren, 2005)

3.2. Neadaptivní imunita

Neadaptivní imunitu máme od narození zapsanou v genech. Vyskytuje se u všech organismů a oproti adaptivní imunitě je evolučně starší a rychlejší. Není provázána vznikem imunologické paměti, proto proti každému antigenu bojuje vždy se stejnou silou. (Turvey, 2010)

3.2.1. Buňky neadaptivní imunity

Buňky nespecifické imunity jsou myeloidního i lymfoidního původu. Patří sem buňky granulocytů, monocyto-makrofágové linie, dendritické, NK buňky (Natural Killers – přirození zabíječi), ale i různé tkáňové buňky. Tyto buňky dokážou identifikovat, prostřednictvím zabudovaných molekul PPR (Pathogen Pattern Receptor), nebezpečné mikrobiální struktury PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) a struktury spjaté s poškozením DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) Příkladem PPR jsou Toll-like receptory (TLR), číslované TLR 1-11, NOD-like receptory (NLR), receptory pro cukerné struktury (MR) atd. PAMP molekuly jsou různé cukerné složky, bílkoviny nebo nukleové kyseliny mikroorganismů. (Lydyard, 2011)

Fagocytóza je čistícím mechanismem neadaptivní imunity. Fagocytující buňky vznikají v KD převážně z myeloidních kmenových buněk a představují most mezi adaptivní a neadaptivní imunitou. Při procesu fagocytózy dochází k vyhledávání, označení, pohlcení a odstranění nechtěných částic. Vyhledávání a označení patogenů probíhá prostřednictvím látek produkovaných buňkami, které vábí další buňky k místu nákazy. Po nález cílové částice se fagocyty přichytí na patogeny díky svým povrchovým molekulám. Následuje uzavření částic do fagocytárních buněk a k jejich eliminaci, která probíhá buď prostřednictvím granul nebo reakcí molekul kyslíku a dusíku. APC pak prezentují fragmenty zpracovaných částic adaptivní imunitě prostřednictvím HLA (Human Leucocyte Antigen – hlavní histokompatibilní systém člověka) molekul. HLA I. třídy předkládají fragmenty nitrobuněčných úseků bílkovin, které byly zpracované v proteasomu, cytotoxickým T buňkám, které eliminují buňku. Jejich úlohou je překládání parazitárních a rakovinných fragmentů. HLA II. třídy předkládají fragmenty mimobuněčných úseků bílkovin, které byly zpracované v endozomu, pomocným T buňkám, které následně produkují cytokiny a aktivují buňky. Jejich úlohou je překládání fragmentů mikrobů. (Lydyard, 2011, Pathak, 2012)

3.2.2. Látková neadaptivní imunita

Neadaptivní imunita látková je nedílnou součástí obrany organismu před patogeny. Do této skupiny látek se řadí molekuly, které nespecificky reagují s mnoha strukturami na površích patogenů. Řadí se sem hlavně cytokiny, komplement a další mikrobicidní molekuly. Uplatňuje se hlavně v období před vznikem imunity adaptivní, ale v pozdějších fázích imunitní odpovědi spolupracuje i s adaptivními mechanismy. Příkladem může být aktivace komplementu pomocí protilátek nebo vliv cytokinů na komunikaci mezi T lymfocyty a APC. Cytokiny se také účastní zánětlivých reakcí. Imunitní odpověď na patogeny tedy vede ke spuštění a spolupráci neadaptivní i adaptivní imunity. (Lydyard, 2011)

Komplement je soubor desítek bílkovinných molekul, které vznikají v hepatocytech. Tyto molekuly se vyskytují buď jako volné v séru nebo jako vázané v površích buněk. Jejich úlohou je především podpora a interakce s dalšími imunitními mechanismy – účast při fagocytóze, účast na vzniku a průběhu zánětu, ovlivňuje vývoj a aktivaci buněk adaptivní imunity a vznik lepší imunologické paměti. Většina buněk má komplementové receptory CR (Complement Receptor). Existují 3 cesty aktivace komplementu: alternativní cesta, klasická cesta a lektinová cesta. Důležitými složkami komplementu jsou proteiny C1-C9 pro klasickou cestu a faktory B, D, P, které jsou alternativami k C1-C9. Komplementové reakce mohou vést k poškozujícím reakcím při nesprávné aktivaci, proto existuje mnoho molekul, které mohou kaskádu reakcí v různých fázích blokovat. Inhibitory komplementu jsou například DAF (Decay-Accelerating Factor – faktor urychlující rozpad), dále faktory H a I. Klasická cesta se aktivuje za přítomnosti imunokomplexů protilátek a patogenů. Alternativní cesta se aktivuje samovolnou hydrolyzou vody nebo přítomností cizorodé struktury a lektinová cesta se spouští za přítomnosti cukerné složky. Všechny tyto cesty se setkávají u složky C3. Štěpné reakce vedou k tvorbě fragmentů, které se zabudovávají do povrchů nechtěných buněk a mají různé biologické funkce. Fragment C3b označuje cílovou strukturu a také tvoří komplexy enzymů – konvertázy. Nejprve vzniká C3-konverzáta, poté vzniká C5-konverzáta. Sestavování konvertáz vede k násobení reakce. Fragmenty C3a a C5a fungují jako chemotaktické a zánětlivé látky. Reakce je zakončena připojením C5b-C9 komplexu, za vzniku MAC (Membrane Attack Complex; membránu napadající komplex), který vytvoří otvor v buňce a usmrtí ji. (Sarma, 2011; Pathak, 2012)

Cytokiny jsou malé signalizační molekuly bílkovinné povahy. Jejich úlohou je přenos informací při imunitní odpovědi. Cytokiny mají však celou řadu funkcí od regulace imunitní odpovědi, zvyšování buněčné aktivity nebo naopak jejich útlumu. Dále jsou některé cytokiny prozánětlivé nebo protizánětlivé, jiné zase stimulují uvolňování buněk, jejich růst, vyžívání a množení. Další zase ovlivňují přesun buněk. (Ferreira, 2018). Buňky, svými cytokiny, ovlivňují samy sebe nebo jiné buňky. (Vaillant, 2020)

Interleukiny (IL) jsou cytokiny, pojmenované po jejich objevu v leukocytech. Mají velký imunomodulační účinek při zánětlivých procesech. Interleukinů je mnoho, a proto mohou ovlivňovat celou řadu dějů v buňkách i tkáních, pokud se naváží na příslušné receptory. Prozánětlivé cytokiny jsou například IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 a IL-12. Protizánětlivé jsou například: IL-10. IL vystupující jako růstové faktory jsou IL-2, IL-3, IL-4, IL-5. Důležitým chemokinem je IL-8. (Vaillant, 2020)

Chemokiny jsou cytokiny, které působí jako chemoatraktanty a jejich úlohou je regulace přesunu imunitních buněk, do místa poškození nebo infekce, na základě chemotaktického spádu. Chemokiny také pomáhají buňkám zpomalit a uchytit se na endotelie a následně prostoupit cévní stěnou do tkáně. (Lydyard, 2011; Ferreira, 2018)

Interferony (IFN) jsou cytokiny, které hrají důležitou roli v obraně před viry a dalšími mikroby, dále v obraně před vznikem nádorových buněk a celkově mají imunomodulační účinek. Dělí se na několik typů – IFN α , β , γ . První dva produkuje většina buněk při mikrobiálních infekcích pod vlivem cytokinů IL-1 a TNF α a ovlivňují toxicitu NK buněk a expresi molekul APC pro adaptivní imunitu. Třetí IFN γ produkují hlavně NK a Th1 buňky. IFN γ modulují imunitní odpověď do Th1 oblasti, mění třídu produkovaných protilátek, zvyšují expresi Fc γ receptorů na imunocytech, expresi molekul APC, aktivitu fagocytů, cytotoxickou schopnost buněk a schopnost usmrcování patogenů. IFN také vazbou na receptor zastavují tvorbu a translaci bílkovin, což vede i k zastavení replikace viru. (Lydyard, 2011; Ferreira, 2018)

Významnými cytokiny jsou také faktory stimulující růst buněk CSF (Colony Stimulating Factor), faktory inhibující růst buněk TGF β (Transforming Growth Factor) (Lydyard, 2011), faktory způsobující nekrotické odumírání buněk TNF α a β . (Tumor Necrosis Faktor) (Ferreira, 2018)

3.3. Adaptivní imunita

Adaptivní imunitu si tvoříme v průběhu života při kontaktu s různými Ag. Vyskytuje se pouze u vyvinutých organismů a oproti neadaptivní imunitě je evolučně mladší a pomalejší. Je provázena vznikem imunologické paměti a je tedy specifická pro každý konkrétní antigen, se kterým se někdy setkala. (Bonilla, 2010; Netea, 2019)

3.3.1. Buněčná adaptivní imunita

T lymfocyty jsou prvními buňkami adaptivní imunity. Dozrávají v brzlíku pod vlivem cytokinů a brzlíkových hormonů, a vytváří si zde své charakteristické TcR (T cell Receptor), prostřednictvím předkladu Ag od APC. Jsou zde také testované na akceptování vlastních a destrukci cizích struktur. Dělí se na T lymfocyty – cytotoxické (Tc) a pomahačské (Th). Tc zprostředkovávají zabíjení buněk po vazbě s HLA I. Th lymfocyty zprostředkovávají pomoc prostřednictvím cytokinů po vazbě s HLA II. Th lymfocytů je celá škála, a to do jaké podmnožiny vyzrají rozhoduje cytokinové prostředí. Th1 a Th2 lymfocyty si jsou navzájem antagonisty a pracují v přítomnosti jiných cytokinů. Th1 vyžívají pod vlivem IL-12 a IFN γ , a podporují cytotoxické a buněčné imunitní pochody tvorbou IFN γ a IL-2. Th2 vyžívají pod vlivem IL-4 a podporují pochody tvorby protilátek tvorbou IL-4, 5, 10 a 13. Dále jsou ještě například Th17 lymfocyty, které produkují IL-17, důležitý v autoimunitních reakcích a supresorové T lymfocyty, které mají schopnost potlačovat imunitní reakce. (Bonilla, 2010)

Druhou důležitou skupinou adaptivní imunity jsou B lymfocyty. Ty spolupracují s buňkami neadaptivní imunity a T lymfocyty. B lymfocyty vznikají v KD a dozrávají bez přítomnosti cizích Ag. Jsou testované pouze na reaktivitu vůči vlastním strukturám a vytváří si své charakteristické BcR (B cell Receptor), prostřednictvím somatického přeskupení genů. Po setkání s Ag, dojde u B lymfocytů ke zpřesnění BcR a vyžívání v plazmocyt. Hlavní úlohou B lymfocytů je tvorba protilátek (Imunoglobulinů – Ig). (Bonilla, 2010)

3.3.2. Látková adaptivní imunita

Protilátky

Protilátky třídy M jsou složeny s pěti podjednotek a tvoří se ze všech nejdříve. Jsou produkovány brzy po kontaktu s Ag. IgM jsou největší protilátky, proto se nedostanou od matky k plodu. Dále jsou schopné aktivovat komplement, ale mají nižší specifitu než protilátky G. Napomáhají také k buněčné toxicitě a váží se na povrchy mikrobů. (Keyt, 2020) **Protilátky třídy G** jsou nejpočetnější skupinou a mají dvě vazebná místa. Vyskytují se ještě ve čtyřech podtřídách (IgG1-4). Vznikají po třídovém přepnutí B lymfocytů z IgM na IgG. IgG se váží na Ag a tím usnadňují přichycení buněk přes FcR (Receptor vázající Fc část protilátky) a jejich pohlcení. Dále také pomáhají aktivovat komplement, prostřednictvím klasické cesty. O období těhotenství jsou schopné přejít z matky na plod a imunizovat ho. (Vidarsson, 2014) **Protilátky třídy A** jsou důležité ve slizniční imunitě a vyskytují se ve dvou typech (IgA1 a 2). Vyskytují se v tělních tekutinách, které jsou v kontaktu se slizniční tkání. Jejich hlavní úlohou je zabránit adhezi mikrobů k povrchu sliznic a jejich označení. Na druhou stranu nejsou schopné aktivovat komplement. (Woof, 2011) **Protilátky třídy E** jsou zodpovědné za alergie a váží se na FcR na mastocytech a bazofilních granulocytech. Po opakovaných setkáních s alergeny, které se naváží na již přítomné protilátky E, dojde k uvolnění zánětlivých mediátorů. (Sutton, 2019) **Protilátky třídy D** jsou nejméně zastoupenou skupinou. Volné protilátky D mají vliv na sliznice. Vázané se IgD vyskytují jako součást BcR. (Gutzeit, 2018)

3.4. Nádorová imunita

Nádorová imunita je důležitá v ochraně těla před svými buňkami, u kterých došlo k poškození kontrolních mechanismů dělení nebo ztratily kontrolu nad svým počínáním vlivem mikrobů, které je infikovaly. Růst nádorové masy následně ohrožuje postiženého na životě. Principem této imunity je určení a zahubení těchto nekontrolovatelných buněk. Buňky rakoviny často skrývají původní a exprimují nové Ag, které původně neměly. Rakovinná buňka, vzniklá virovým působením, vystavuje Ag viru. Když ji IS dokáže určit jako rakovinnou a zpracuje ji, tak se její fragmenty předkládají specifické imunitě prostřednictvím HLA I a je následně zahubena Tc buňkami. Rakovinné buňky někdy exprimují i své speciální Ag. Rakovinné buňky, které skrývají původní Ag (například HLA), mohou být zničeny přirozenými zabíječi, které mají receptory pro toleranci buněk s HLA. (Jílek, 2014)

4. MOŽNOSTI MODULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Kauzální léčba

Do IS zasahujeme za účelem léčby nemocí. Jedním z takových zásahů je kauzální léčba, která se zaměřuje přímo na důvod choroby. Příkladem léčby je náhrada orgánů nebo buněk (například u nádorových onemocnění krve). Dalším příkladem je léčba na úrovni genetiky, kdy se porouchané geny vyměňují, za správně fungující, pomocí částic. (Hořejší, 2009)

Imunosubstituční léčba

Touto podpůrnou léčbou doplňujeme látky, které IS není schopný sám produkovat. Často se využívá k léčbě imunitních nedostatečností a zlepšuje tak kvalitu života nemocných. Dnes je možné doplňovat všechny myslitelné molekuly adaptivní i neadaptivní imunity – cytokiny, molekuly komplementu, protilátky atd. (Hořejší, 2009; Wahn, 2016)

Imunomodulace nespecifická

Tento typ léčby cílí na komplexní úpravu procesů v IS. Využívá se, pokud je potřeba imunitní pochody podpořit, ve prospěch boje vůči mikrobiální nákaze nebo rakovině. Příkladem může být podávání buněčných mediátorů, hormonů, umělých a mikrobiálních imunomodulátorů, autovakcín atd. (Hořejší, 2009; Hanuláková, 2018)

Anebo se využívá, pokud je potřeba imunitu potlačit v případě nevhodných nebo přehnaných imunitních odpovědí. Potlačit imunitu je potřeba například při náhradách orgánů, reakcí na vlastní struktury a alergií. K nim se používají různá léčiva od steroidních hormonů, protilátek, blokátorů a dalších. (Hořejší, 2009)

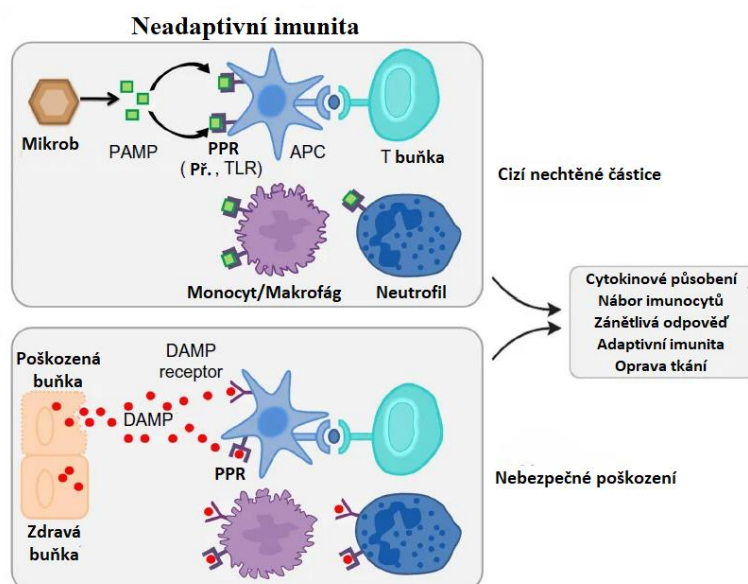
Imunomodulace specifická

Specifická imunomodulační léčba využívá imunizace proti konkrétnímu Ag. K pasivní imunizaci dochází přirozeně při přenosu protilátek z matky na dítě nebo prostřednictvím mateřského mléka. Dále lze použít dopředu získaných protilátek. (Slifka, 2018) K aktivní imunizaci dochází po očkování, tedy po podání konkrétního antigenu nebo mikrobiálních toxinů, za účelem vytvoření specifických protilátek. Vakcíny často obsahují přídatné látky, které podporují pomalejší uvolňování Ag do těla, posilují indukcii imunitní odpovědi a ustalují obsah vakcíny. (Strikas, 2018)

5. MECHANISMUS AUTOVAKCÍN

Z důvodu komplikovanosti imunitního systému, není mechanismus působení autovakcín zcela objasněn. Doposud byla účinnost autovakcín popsána jen na základě zkušeností lékařů a na základě porovnávání. Neexistuje tak žádné konkrétní schéma, které by popisovalo přesný mechanismus účinku autovakcín. (Czirfuszová, 2017)

Organismus se běžně setkává s mikrobiálními antigenními strukturami, které dokáže identifikovat a reagovat na ně. Vychází se z myšlenky, že po aplikaci autovakcíny dojde ke stimulaci nespecifické imunity, která reaguje tvorbou imunitní odpovědi. Při ní dochází k identifikaci nebezpečných vzorů PAMP, pomocí vazby na PPR – Toll-like receptory imunocytů, jak popisuje obrázek č. 4.



Obrázek 4 Rozpoznání PAMP/DAMP pomocí PPR receptorů (Valles, 2014)

Dochází také ke stimulaci sliznic, při kterých se produkují protilátky IgA, hlen, lysozomy a aktivuje se komplement. Tyto produkty mají silné účinky proti infekci. Buňky produkují prozánětlivé cytokiny TNF- α , IL-1 β a IL-6, které stimulují další makrofágy a Th podtypy. Při delší aplikaci autovakcíny se uplatňují také specifické mechanismy za vzniku imunoglobulinových protilátek a specifických T a B buněk. (Hanuláková, 2018; Czirfuszová, 2017).

Experimentální studie prokazují, že po aplikaci autovakcíny dochází k tvorbě cytokinů TNF α , IL-12, IFN- γ a IL-17. Tyto cytokiny stimulují buňky monocytomakrofágové linie a podtřídy Th buněk (Th1 a Th17), které následně aktivují další buňky neadaptivní imunity k boji proti infekci. (Szkaradkiewicz, 2013)

ZÁVĚR

Přestože se problematikou autovakcín zabýváme přes 100 let, tak není dodnes do detailu jasné, jakým způsobem ovlivňují imunitní systém. V minulém století vycházely výsledky autovakcín pouze z empirie. S nástupem antibiotik se na autovakcíny i na nějaký čas zapomnělo.

Dnes by se však autovakcíny mohly dostat do většího zájmu medicíny, díky velkému nadužívání antibiotik, které vede ke vzniku mnoha rezistentních kmenů. V posledních letech se na trh zavádí celá řada imunomodulačních přípravků nebo doplňky stravy, jejichž účinky a bezpečnost jsou ověřené studiemi.

Nejvíce úspěšné jsou autovakcíny v léčbě chronických a recidivujících bakteriálních infekcí. Ale zajímavou oblastí, se zdá být také léčba rakoviny. Po celém světě se vědci snaží nalézt lék na rakovinu a vakcíny se jeví jako vhodná alternativa k chemoterapiím, chirurgii a ozařování. Dnes ještě taková vakcína neexistuje, ale probíhá mnoho studií, které ještě nejsou ukončené a předpokládá se, že by taková vakcína mohla být vyzkoumána v příštím pár letech.

Autovakcíny dokážou, stejně jako očkovací látky, profylakticky posilovat imunitu osob proti mnoha onemocněním. Ale na rozdíl od standardního očkování, je lze použít přímo k terapii a jsou vyrobené pro konkrétní obtíže osob nebo menších skupin. Je možné je také použít k léčbě nových onemocnění, těžce léčitelných nebo vzácných nemocí, na které nejsou dostupné standardní preventivní vakcíny.

Hlavní nevýhodou autovakcín je především neucelený postup přípravy a také dlouhá doba přípravy, díky mnoha kultivačním a čistícím krokům. Je také nutné, aby kvůli bezpečnosti, byly mikroorganismy uvnitř vakcíny usmrcené, a to vyžaduje mnoho testování.

Do budoucna mohou být autovakcíny přínosem, ale zatím jsme stále na začátku a bude třeba ještě mnoho zkoumání.

LITERATURA

AL-BADR, Ahmed a Ghadeer AL-SHAIKH. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women. *Sultan Qaboos University Medical Journal* [online]. 2013, **13**(3), s. 359-367 [cit. 2022-06-14]. ISSN 20750528. Dostupné z: doi:10.12816/0003256

ALFA, Michelle. The Laboratory Diagnosis of *Haemophilus ducreyi*. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* [online]. 2005, **16**(1), s. 31-34 [cit. 2022-06-10]. ISSN 1712-9532. Dostupné z: doi:10.1155/2005/851610

AMINOV, Rustam I. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2010, **1**, s. 2-3 [cit. 2022-06-05]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2010.00134

ANDERSON, Raydel, Xin WANG, a kol. *Haemophilus haemolyticus* Isolates Causing Clinical Disease. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 2012, **50**(7), s. 2462-2465 [cit. 2022-06-10]. ISSN 0095-1137. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.06575-11

ARMBRUSTER, Chelsie E., Harry L. T. MOBLEY, Melanie M. PEARSON, a kol. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus* [online]. 2018, **8**(1), s. 1-9, [cit. 2022-06-17]. ISSN 2324-6200. Dostupné z: doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0009-2017

BARTŮŇKOVÁ, Jiřina a Marta SOBOTKOVÁ. Imunomodulační používaná k ovlivnění imunitního systému: Léčiva stimulující nebo normalizující funkce imunitního systému. *Compendium: Léčiva používaná v pomínkách ČR. 5*. Praha 2: Panax Co, 2018, s. 1028-1029. ISBN 978-80-902806-7-0.

BENGOECHEA, JA a Joana SA PESSOA. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiology Reviews* [online]. 2018, **43**(2), s. 123-144 [cit. 2022-06-09]. ISSN 1574-6976. Dostupné z: doi:10.1093/femsre/fuy043

BOŁOCZKO S, BLADOWSKI K. [Autovaccine used in comprehensive treatment of staphylococcal inflammation of bone] *Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia*. [online]. 1994; 46(1-2 Suppl): s. 51-57. PMID: 7967947 [cit. 2022-06-13]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7967947/>

BONILLA, Francisco A. a Hans C. OETTGEN. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2010, **125**(2), s. 33-40 [cit. 2022-06-28]. ISSN 00916749. Dostupné z:doi:10.1016/j.jaci.2009.09.017

BOYLSTON, Arthur. The origins of inoculation. *Journal of the Royal Society of Medicine* [online]. 2012, **105**(7), s. 309-313 [cit. 2022-02-22]. ISSN 0141-0768. Dostupné z: doi:10.1258/jrsm.2012.12k044

BRIMNES, Niels. Variolation, Vaccination and Popular Resistance in Early Colonial South India. *Medical History* [online]. 2004, **48**(2), s. 199-228 [cit. 2022-03-04]. ISSN 0025-7273. Dostupné z: doi:10.1017/S0025727300000107

BÜCHLER, Tomáš. Imunologie a imunoterapie urologických malignit. *Onkologická imunologie*. Praha 4, Mladá fronta, 2015, **1**, s. 148-153. ISBN 978-80-204-3756-3.

BYSTRONĚ, Jaromír. Bakteriální imunomodulátory – současné použití v klinické praxi. *Remedia* [online]. Panax Co, 2010, **2010**(5), s. 298-304 [cit. 2022-06-14]. ISSN 0862-8947. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2010/5-2010/Bakterialni-imunomodulatory-soucasne-pouziti-v-klinicke-praxi/e-Oa-Xg-Xo.magarticle.aspx>

BYSTRONĚ, Jaromír. Novinky v imunomodulační léčbě bakteriálními lyzáty u alergie a astmatu. *Interní medicína pro praxi* [online]. Olomouc: Solen, 2019, **21**(4), s. 217-222 [cit. 2022-06-17]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2019/04/05.pdf>

CARLONE, Stefano, Michele MINENNA, Paride MORLINO, a kol. Clinical efficacy and tolerability of an immune-stimulant* constituted by inactivated bacterial bodies in the prophylaxis of infectious episodes of airways: a double blind, placebo-controlled, randomized, multicentre study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* [online]. 2014, **9**(1), s. 2-7 [cit. 2022-06-17]. ISSN 2049-6958. Dostupné z: doi:10.1186/2049-6958-9-58

CARLSON, Robert D., John C. FLICKINGER a Adam E. SNOOK. Talkin' Toxins: From Coley's to Modern Cancer Immunotherapy. *Toxins* [online]. 2020, **12**(4), s. 3-9 [cit. 2022-06-22]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins12040241

CHAPLIN, David D. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2010, **125**(2), s. 3-23 [cit. 2022-06-26]. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2009.12.980

CHEUNG, Gordon Y. C., Justin S. BAE a Michael OTTO. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence* [online]. 2021, **12**(1), s. 547-569 [cit. 2022-06-09]. ISSN 2150-5594. Dostupné z: doi:10.1080/21505594.2021.1878688

CZIRFUSZOVÁ, Monika. Úspešná liečba chronickej stafylokokovej pyodermie autovakcínou. *LabMED* [online]. Medirex Group Academy, **2016**(7), s. 23-25 [cit. 2022-06-08]. ISSN 1339-7192.

CZIRFUSZOVÁ, Monika a Gabriela BERTÁOVÁ. Application of autovaccines in the treatment of chronic and recurrent colpitis. *NewsLab: časopis laboratórnej medicíny* [online]. Medirex Group Academy, 2017, **8**(2), s. 83-89 [cit. 2022-06-09]. ISSN 2454-0021. Dostupné z: <https://www.newslab.sk/en/application-of-autovaccines-in-the-treatment-of-chronic-and-recurrent-colpitis/>

CZIRFUSZOVÁ, Monika. *Prezentace: Autovakcíny v liečbe chronických a recidivujúcich kolpitíd.* [online]. Odborný seminár synlab slovakia s.r.o., 2019, slide 15 [cit. 2022-06-26]. Dostupné z: https://www.synlab.sk/fileadmin/user_upload/Semin%C3%A1re/Puchov_2019/Autovakc%C3%Adny_v_lie%C4%8Dbe_chron.a_recidiv.infekci%C3%AD_Cziruszov%C3%A1.ppt

CZUDEK, Stanislav. Onkochirurgie a imunoterapie. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 259-261. ISBN 978-80-204-3756-3.

ČESKO. Vyhláška č. 54/2004 Sb., o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití. Znění od 6. 3. 2021. V: *Sbírka zákonů České republiky*. 2004, částka 17 [online]. AION CS 2010-2022 [cit. 17. 6. 2022]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2004-54#f2503464>

ELMORE, Susan A. Enhanced Histopathology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicologic Pathology* [online]. 2006, **34**(5), s. 687-696 [cit. 2022-02-28]. ISSN 0192-6233. Dostupné z: doi:10.1080/01926230600939989

GIEDRYS-KALEMBA, Stefania, Danuta CZERNOMYSY-FUROWICZ, Karol FIJAŁKOWSKI a Joanna JURSA-KULESZA. Autovaccines in Individual Therapy of Staphylococcal Infections. *Pet-To-Man Travelling Staphylococci* [online]. Elsevier, 2018, s. 253-264 [cit. 2022-02-28]. ISBN 9780128135471. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-813547-1.00019-4

GREIN, Kornelia, Carmen JUNGBÄCK a Vaughn KUBIAK. Autogenous vaccines: Quality of production and movement in a common market. *Biologicals* [online]. 2022, **76**, s. 36-41 [cit. 2022-06-20]. ISSN 10451056. Dostupné z: doi: 10.1016/j.biologicals.2022.01.003

GRUNDY, Isobel. Montagu's variolation. *Endeavour* [online]. 2000, **24**(1), s. 4-7 [cit. 2022-02-25]. ISSN 01609327. Dostupné z: doi:10.1016/S0160-9327(99)01244-2

GUTZEIT, Cindy, Kang CHEN a Andrea CERUTTI. The enigmatic function of IgD: some answers at last. *European Journal of Immunology* [online]. 2018, **48**(7), s. 1101-1113 [cit. 2022-06-28]. ISSN 0014-2980. Dostupné z: doi:10.1002/eji.201646547

HANULÁKOVÁ, Dana. Perorální a kvasinkové perorální vakcíny. *Synlabianer* [online]. Synlab czech, s. r. o., Praha 15, 2018, **22**, s. 6-7 [cit. 2022-06-07]. 18138TM. Dostupné z: <https://synlabianer.cz/wp-content/uploads/2018/02/18138TM-SYNLAB-synlabianer-112018-06.pdf>

HOLMGREN, Jan a Cecil CZERKINSKY. Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine* [online]. 2005, **11**(S4), s. 45-53 [cit. 2022-02-28]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm1213

HOLTFRETER, S., Jursa-Kulesza, J., Masiuk, H, a kol. Protilátkové reakce u pacientů s furunkulózou očkovaných autologním formalínem usmrceným *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [online] **30**, s707-717 (2011), [cit. 2022-06-20]. Dostupné z: doi.org/10.1007/s10096-010-1136-3

HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTUŇKOVÁ. Možnosti terapeutických zásahů do imunitního systému. *Základy imunologie*. Praha: Triton, 2009, **4**, s. 264-280 ISBN 978-80-7387-280-9.

HOTALING, Nathan A., Li TANG, Darrell J. IRVINE a Julia E. BABENSEE. Biomaterial Strategies for Immunomodulation. *Annual Review of Biomedical Engineering* [online]. 2015, **17**(1), s. 317-349 [cit. 2022-06-28]. ISSN 1523-9829. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-bioeng-071813-104814

JÍLEK, Petr. Obrana před vlastními buňkami, které jsou pro tělo nebezpečné. *Imunologie: stručně, jasně, přehledně*. Praha: Grada. 2019, **4**, s. 75-80. ISBN 978-80-247-4822-1

JURKIEWICZ, Dariusz a Beata ZIELNIK-JURKIEWICZ. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngologia Polska* [online]. 2018, **72**(5), s. 1-8 [cit. 2022-06-17]. ISSN 0030-6657. Dostupné z: doi:10.5604/01.3001.0012.7216

KAWALEC, Paweł, Anna PASZULEWICZ, Przemysław HOLKO a Andrzej PILC. Systematic review/Meta-analysis Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science* [online]. 2012, **5**, s. 767-775 [cit. 2022-06-23]. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2012.31610

KEYT, Bruce A., Ramesh BALIGA, Angus M. SINCLAIR, Stephen F. CARROLL a Marvin S. PETERSON. Structure, Function and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies* [online]. 2020, **9**(4), s. 1-5 [cit. 2022-06-28]. ISSN 2073-4468. Dostupné z: doi:10.3390/antib9040053

KIM, Joseph W. a James L. GULLEY. Poxviral vectors for cancer immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy* [online]. 2012, **12**(4), s. 463-478 [cit. 2022-06-23]. ISSN 1471-2598. Dostupné z: doi:10.1517/14712598.2012.668516

AGRAWAL, Aarti a Timothy F. MURPHY. Haemophilus influenzae Infections in the H. influenzae Type b Conjugate Vaccine Era. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 2011, **49**(11), s. 3728-3732 [cit. 2022-07-01]. ISSN 0095-1137. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.05476-11

KOPECKÝ, Jindřich. Imunoterapie adenokarcinomu pankreatu. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 184-190. ISBN 978-80-204-3756-3.

KRAJSOVÁ, Ivana. Imunoterapie u maligního melanomu. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 137. ISBN 978-80-204-3756-3.

LEW, Daniel P. a Francis A. WALDVOGEL. Osteomyelitis. *The Lancet* [online]. 2004, **364**(9431), s. 369-379 [cit. 2022-06-13]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(04)16727-5

LIU, D. Escherichia coli. Reference Module in Biomedical Sciences [online]. *Elsevier*, 2014, **2014**, s. 171-182 [cit. 2022-06-10]. ISBN 9780128012383. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.02291-1

LORENZO-GÓMEZ, María Fernanda, Bárbara PADILLA-FERNÁNDEZ, Javier FLORES-FRAILE, a kol. Impact of whole-cell bacterial immunoprophylaxis in the management of recurrent urinary tract infections in the frail elderly. *Vaccine* [online]. 2021, **39**(42), s. 6308-6314 [cit. 2022-06-16]. ISSN 0264410X. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2021.08.093

LYDYARD, Peter a Michael FANGER. Cells and molecules of the innate immune systém. *Immunology*. Anglie: Taylor & Francis Group., 2011, **3**, s. 15-41 ISBN 978-0-4156-0753-7.

MELICHAR, Bohuslav. Vývoj imunoterapie v klinické onkologii: imunoterapie jako znovuzrozená modalita v léčbě solidních nádorů. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 36-44. ISBN 978-80-204-3756-3.

MICHALAK-STOMA, Anna, Jacek TABARKIEWICZ, Alina OLENDER, a kol. The effect of Propionibacterium acnes on maturation of dendritic cells derived from acne patients' peripheral blood mononuclear cells: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris. *Folia Histochemica et Cytobiologica* [online]. 2009, **46**(4), s. 535-539 [cit. 2022-06-12]. ISSN 1897-5631. Dostupné z: doi:10.2478/v10042-008-0064-x

MINUCHIN, Valery, Oleksii GAREEV, Nadiia SKLYAR a Tetiana KRAVETS. Autovaccination: effective personified treatment of chronic infections (when antibiotic therapy is powerless). *Immunology and Allergy: Science and Practice* [online]. 2019, **4**, s. 13-21 [cit. 2022-06-09]. ISSN 2707-1871. Dostupné z: doi:10.37321/43munology.2019.04-02

NAKATSUJI, Teruaki, Yu-Tsueng LIU, Cheng-Po HUANG, a kol. Antibodies Elicited by Inactivated Propionibacterium acnes-Based Vaccines Exert Protective Immunity and Attenuate the IL-8 Production in Human Sebocytes: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2008, **128**(10), s. 2451-2457 [cit. 2022-06-12]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/jid.2008.117

NETEA, Mihai G., Andreas SCHLITZER, Katarzyna PLACEK. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host & Microbe* [online]. 2019, **25**(1), s. 13-26 [cit. 2022-06-28]. ISSN 19313128. Dostupné z: doi:10.1016/j.chom.2018.12.006

NGUYEN, Alan V. a Athena M. SOULIKA. The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2019, **20**(8), s. 1-3 [cit. 2022-02-28]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20081811

NGUYEN, Teresa, Naze AVCI, Dong SHIN, a kol. Tune Up In Situ Autovaccination against Solid Tumors with Oncolytic Viruses. *Cancers* [online]. 2018, **10**(6), s. 1-19 [cit. 2022-02-28]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers10060171

NICHOLSON, Lindsay B. The immune system. *Essays in Biochemistry* [online]. 2016, **60**(3), s. 275-301 [cit. 2022-02-27]. ISSN 0071-1365. Dostupné z: doi:10.1042/EBC20160017

PAPI, Alberto, Christopher BRIGHTLING, Søren E. PEDERSEN a Helen K. REDDEL. Asthma. *The Lancet* [online]. 2018, **391**(10122), s. 783-800 [cit. 2022-06-14]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(17)33311-1

O'CONNOR, A.M., S. BRACE, S. GOULD, a kol. A Randomized Clinical Trial Evaluating a Farm-of-Origin Autogenous *Moraxella bovis* Vaccine to Control Infectious Bovine Keratoconjunctivitis (Pinkeye) in Beef Cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [online]. 2011, **25**(6), s. 1447-1453 [cit. 2022-06-20]. ISSN 08916640. Dostupné z: doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00803.x

PAAS, Doris. *Autovaccinen* [online]. 2019 [cit. 2022-06-26]. Dostupné z: doi:http://www.dorispas.de/assets/images/autovaccinen-autovaccinen.png

PARKS, Tom, Lucinda BARRETT a Nicola JONES. Invasive streptococcal disease: A review for clinicians. *British Medical Bulletin* [online]. 2015, **115**(1), s. 77-89 [cit. 2022-07-01]. ISSN 0007-1420. Dostupné z: doi:10.1093/bmb/ldv027

PETRUŽÁLEK, Luboš, Eva ZÁVADOVÁ, Jan ŠPAČEK, a kol. Imunoterapie a cílená léčba u pacientů s kolorektálním karcinomem. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 172-173. ISBN 978-80-204-3756-3.

PREDA, Madalina, Alina-Alexandra SERBANESCU, a kol. The Need to Develop New Antimicrobial Molecules, as Revealed by in vitro Assessment of Drug Resistance in Staphylococcal Skin Infections Treated with Autologous Bacterial Vaccine. *Revista de Chimie* [online]. 2020, **71**(8), s. 292-303 [cit. 2022-06-08]. ISSN 0034-7752. Dostupné z: doi:10.37358/RC.20.8.8302

FARMAX, *Preventan® Clasic* [online]. eBRÁNA, 2022 [cit. 2022-06-26]. Dostupné z: <https://www.preventan.cz/preventan-clasic>

RAO, Nalini, Bruce H. ZIRAN a Benjamin A. LIPSKY. Treating Osteomyelitis: Antibiotics and Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* [online]. 2011, **127**, s. 177-187 [cit. 2022-06-09]. ISSN 0032-1052. Dostupné z: doi:10.1097/PRS.0b013e3182001f0f

RIEDEL, Stefan. Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings* [online]. 2017, **18**(1), s. 21-25 [cit. 2022-02-26]. ISSN 0899-8280. Dostupné z: doi:10.1080/08998280.2005.11928028

RING, J., VAN THIEL D., SEIFERT J., a kol. [Chronic posttraumatic osteomyelitis. Attempt at oral autovaccine therapy] [online] *Fortschritte der Medizin*. 1976, **94**(5), PMID: 1254240. [cit. 2022-06-13]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1254240/>

RIZZO, C., G. BRANCACCIO, D. DE VITO a G. RIZZO. Efficacy of autovaccination therapy on post-coronary artery bypass grafting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* [online]. 2006, **6**(2), s. 228-229 [cit. 2022-06-09]. ISSN 1569-9293. Dostupné z: doi:10.1510/icvts.2006.137901

ROSE, Markus A, Bianca WEIGAND, Ralf SCHUBERT, a kol. Safety, tolerability, and impact on allergic inflammation of autologous *E.coli* autovaccine in the treatment of house dust mite asthma - a prospective open clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2011, **11**(1), s. 1-8 [cit. 2022-06-14]. ISSN 1472-6882. Dostupné z: doi:10.1186/1472-6882-11-45

SAULS, RS a BN TAYLOR. *Histology, M Cell* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 [cit. 2022-06-27]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Illustration%20of%20epithelial%20cells%20and%20M%20cells&p=BOOKS&id=534232_M_Cell.jpg

MAYER, François L., Duncan WILSON a Bernhard HUBE. Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence* [online]. 2014, **4**(2), s. 119-128 [cit. 2022-07-01]. ISSN 2150-5594. Dostupné z: doi:10.4161/viru.22913

SLIFKA, Mark K. a Ian J. AMANNA. Passive Immunization. *Plotkin's Vaccines* [online]. Elsevier, 2018, **10**, s. 84-95 [cit. 2022-06-29]. ISBN 9780323357616. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-35761-6.00008-0

STRAUBE, E. a U. BROSCHEWITZE. Lokální autovakcínová léčba experimentálních infekcí močových cest u potkanů. *Z Urol Nephrol.* [online]. 1988, **81**(1), s. 1-12 [cit. 2022-06-23]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3284238/>

STRIKAS, Raymond A., Alison C. MAWLE, Larry K. PICKERING a Walter A. ORENSTEIN. Active Immunization. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* [online]. Elsevier, 2018, **4**, s. 43-71 [cit. 2022-06-29]. ISBN 9780323401814. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-40181-4.00006-2

SUTTON, Brian, Anna DAVIES, Heather BAX a Sophia KARAGIANNIS. IgE Antibodies: From Structure to Function and Clinical Translation. *Antibodies.* [online]. 2019, **8**(1), s. 1-3 [cit. 2022-06-28]. ISSN 2073-4468. Dostupné z: doi:10.3390/antib8010019

SZKARADKIEWICZ, A., T.M. KARPIŃSKI, O. GOŚLIŃSKA-PAWŁOWSKA, A.K. SZKARADKIEWICZ a S. GIEDRYS-KALEMBA. Cytokine Response in Autovaccine-Treated Patients with Chronic Staphylococcus Aureus Infections. *European Journal of Inflammation* [online]. 2013, **11**(1), s. 103-110 [cit. 2022-06-08]. ISSN 2058-7392. Dostupné z: doi:10.1177/1721727X1301100110

TURVEY, Stuart E. a David H. BROIDE. Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2010, **125**(2), s. 24-32 [cit. 2022-02-28]. ISSN 00916749. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaci.2009.07.016

VALLES, Patricia, Andrea GIL LORENZO, Victoria BOCANEGRA, a kol. Acute kidney injury: what part do toll-like receptors play?. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* [online]. 2014 [cit. 2022-06-29]. ISSN 1178-7058. Dostupné z: https://www.dovepress.com/cr_data/article_fulltext/s37000/37891/img/fig2.jpg

VERDUIN, Cees M., Cees HOL, André FLEER, a kol. Moraxella catarrhalis: from Emerging to Established Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* [online]. 2002, **15**(1), s. 125-144 [cit. 2022-06-10]. ISSN 0893-8512. Dostupné z: doi:10.1128/CMR.15.1.125-144.2002

VIDARSSON, Gestur, Gillian DEKKERS a Theo RISPENS. IgG Subclasses and Allotypes: From Structure to Effector Functions. *Frontiers in Immunology* [online]. 2014, **5**, s. 1-17 [cit. 2022-06-28]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2014.00520

VIKTORINOVÁ, Marie a Dagmar KOUKALOVÁ. Bakteriální imunomodulátory využitelné v léčbě chronických dermatóz. *Dermatologie pro praxi* [online]. Solen, 2007, **1(2)**, s. 60-63 [cit. 2022-06-03]. ISSN 1803-5337. Dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2007/02/03.pdf>

VOČKA, Michal, Bohuslav KONOPÁSEK, Jan ŠPAČEK, a kol. Imunoterapie a cílená léčba u nemocných s karcinomem prsu. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 214-216. ISBN 978-80-204-3756-3.

WAHN, Volker. From immune substitution to immunomodulation. *Seminars in Hematology* [online]. 2016, **53**, s. 7-9 [cit. 2022-06-29]. ISSN 00371963. Dostupné z: doi:10.1053/j.seminhematol.2016.04.003

WILLARD-MACK, Cynthia L. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. *Toxicologic Pathology* [online]. 2006, **34(5)**, s. 409-424 [cit. 2022-06-26]. ISSN 0192-6233. Dostupné z: doi:10.1080/01926230600867727

WILLIAMS, Hywel C., Robert P. DELLAVALLE a Sarah GARNER. Acne vulgaris. *The Lancet* [online]. 2012, **379(9813)**, s. 361-372 [cit. 2022-06-12]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(11)60321-8

WOOFF, J M a M W RUSSELL. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunology* [online]. 2011, **4(6)**, s. 590-597 [cit. 2022-06-28]. ISSN 1933-0219. Dostupné z: doi:10.1038/mi.2011.39

WRIGHT, AE. Obituary Notices of Fellows of the Royal Society [online]. 1948, **6(17)**, s. 297-314 [cit. 2022-02-26]. ISSN 1479-571X. Dostupné z: doi:10.1098/rsbm.1948.0032

ZAGÓLSKI, Olaf, Paweł STREK, Andrzej KASPROWICZ a Anna BIAŁECKA. Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens: A Randomized Study. *Medical Science Monitor* [online]. 2015, **21**, s. 2997-3002 [cit. 2022-02-26]. ISSN 1643-3750. Dostupné z: doi:10.12659/MSM.893779

ZAŁUGA, E. Skin reactions to antigens of propionibacterium acnes in patients with acne vulgaris treated with autovaccine. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. [online]. 1998, s. 65-85. PMID: 9857532 [cit. 2022-06-12]. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/MED/9857532#impact>

ZEMANOVÁ, Milada a Jiří VOTRUBA. Diagnostika a léčba karcinomu plic a perspektivy imunoterapie. *Onkologická imunologie*. Praha 4: Mladá fronta, 2015, **1**, s. 233-235. ISBN 978-80-204-3756-3.

ZHU, Qing a Jay A. BERZOFSKY. Oral vaccines. *Gut Microbes* [online]. 2014, **4**(3), s. 246-252 [cit. 2022-06-08]. ISSN 1949-0976. Dostupné z: doi:10.4161/gmic.24197