

VÝŽIVA JAKO PRIMÁRNÍ PREVENCE SDĚLNÝCH NEMOCÍ?

NUTRITION AS PRIMARY PREVENTION OF COMMUNICABLE DISEASES?

PETR ŠÍMA¹, VLADIMÍR BENCKO², IGO KAJABA³

¹Akademie věd ČR, Mikrobiologický ústav, Laboratoř imunoterapie, Praha, Česká republika

²Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav hygieny a epidemiologie a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

³CarnoMed, s. r. o., medicínske centrum, Bratislava, Slovenská republika

SOUHRN

Článek je připomínkou, že vedle klasických hygienických protiepidemických opatření existuje možnost prevence sdělných (nakažlivých, infekčních) nemocí, ale i nesdělných, chronických chorob, účelně zaměřenými výživovými programy. Již od starověku, kdy příčiny ani podstata nemocí nebyly známy (takže nemohly být k dispozici ani přesně směřované léky, natož antibiotika), byla jedinou možností, jak předcházet a léčit nemoci, úprava výživy. Nutriční podpora zdraví se sice mnohokrát osvědčila, ale jak je pro historii medicíny typické, občas se na to zapomínalo. Již Hippokrates (460–377 př. n. l.) si uvědomoval význam výživy pro zdraví, když připomínal: „Když nevíš nic o stravě člověka, jak můžeš porozumět jeho nemoci?“. Autoři se zde pokusili poukázat na význam nutriční, která vždy obsahuje antigeny přímo indukující imunologickou paměť v našem největším orgánu imunity, lymfoidní tkáni těsně nasedající na střevo (GALT), a to jak imunity specifické (adaptivní), tak také, jak bylo nedávno prokázáno, i imunity nespecifické (přirozené). Ve své podstatě znamená tedy přijímání potravy vedle její výživové hodnoty také neustále probíhající vakcinaci.

Klíčová slova: nemoci infekční, prevence nemocí, výživa, Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)

SUMMARY

The article is a reminder that in addition to classic anti-epidemic measures there is a possibility of prevention of communicable (infectious) diseases (but also of non-communicable chronic diseases) that are specifically targetted by nutrition programs. Since ancient times, when the causes and nature of diseases were unknown (so even precisely targetted drugs, let alone antibiotics, were unavailable), the only way to prevent and treat diseases was to change nutrition. Although nutritional health promotion has proven itself many times over it has, as typical in the history of medicine, sometimes been forgotten. Hippocrates (460–377 BC) was aware of the importance of nutrition for health when he wrote “If you know nothing about a person’s diet, how can you understand his illness?”. The authors have tried to highlight the importance of nutrition which always contains antigens that directly induce immunological memory in our largest organ of immunity, the intestinal lymphoid tissue (GALT), both specific (adaptive) immunity and, as has recently been shown, non-specific (natural) immunity. In essence, food intake is a process of ongoing vaccination along with its nutritional value.

Key words: infectious diseases, disease prevention, nutrition, Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)

<https://doi.org/10.21101/hygiena.a1804>

Úvod

V současné době probíhající koronavirové pandemie se stále klade důraz na klasická hygienicko-protiepidemická preventivní opatření a zejména na vakcinační programy, které se už v minulosti osvědčily jako účinný prostředek zabráňující komunitnímu šíření mnoha infekčních nemocí (1).

Ohlédneme-li se po historii lidského rodu, zjistíme, že na rozdíl od nesdělných onemocnění, jako jsou např. různé druhy malignit, kardiovaskulární choroby nebo nervová onemocnění, se sdělné neboli infekční choroby obvykle objevovaly nečekaně a náhle a postihovaly hromadně především ty populace, které byly vystaveny buď

déletrvajícímu stresu (nedostatek potravy v obdobích neúrody, válečné události) či stresu krátkodobému, bezprostředně vyvolanému nepředvídanými klimatickými příčinami (povodně, tsunami, tajfuny) nebo jinými katastrofami (sopečné erupce, zemětřesení) (2, 3).

V posledních 150 letech se v mnoha zemích významně prodloužila průměrná délka života. Stalo se tak díky zavedení hygienických opatření (kanalizace, desinsekce, deratizace) a zajištění zdravotní bezpečnosti pitné vody a potravin.

Nemalou roli v tom hrály i objevy účinných léků včetně antibiotik, dostupnost zdravotně vyváženější stravy a v neposlední řadě zavedení hromadných vakcinačních programů, v jejichž důsledku došlo k zastavení

šíření pandemií a epidemií nejnebezpečnějších infekcí (neštovice, cholera, břišní a skvrnitý tyfus, spalničky aj.).

Nicméně jsme svědky toho, že nic z výše uvedených opatření, ani nové léky a stále se vyvíjející nová antibiotika naprosto nezabránilly opakovaným vzplanutím infekcí vyvolaných již známými patogeny, a navíc ani vzniku nových, dříve neznámých sdělných chorob zapříčiněných novými, neznámými vyvolavateli. Trvalou výzvu tak představují recentně se objevující nemoci, jako jsou hemoragické horečky vyvolané filoviry Marburg (1967) a Ebola (1976) nebo těžká akutní respirační onemocnění po nákaze viru rodu *Betacoronavirus*, jako SARS (2002) a MERS (2012), a zejména současná pandemie COVID-19 (4).

Musíme si připustit, že opět máme k zábraně jejich vzniku a dalšího šíření jen tradiční preventivní opatření, hygienická nařízení a vakcinaci.

Víra v možnost eradikace sdělných chorob

V šedesátých letech minulého století začali být optimisticky ladění epidemiologové a také laická veřejnost téměř přesvědčeni, že v dohledné době, do dvaceti až třiceti let, se podaří eradikovat nejzávažnější infekční nemoci. Byly přece k dispozici nové antibakteriální a antivirové léky, účinná antibiotika, spolehlivé vakcinační programy a soubory hygienických opatření, která se osvědčila pro prevenci šíření chorob už v minulosti. Předpoklad eradikace sdělných nemocí se však splnil pouze u pravých neštovic, proti kterým se už přes 40 let celosvětově neočekuje.

Jak je ale patrné, činění závěrů jen ze zkušeností eradikace s jedinou chorobou (černé neštovice) nelze aplikovat bezesbytku na jiné infekční nemoci vyvolané jinými patogenními činiteli. Proto dodnes k úplnému vymýcení dalších sdělných onemocnění již nedošlo. Horší je, že daleko větší ohrožení by mohly znamenat nové nemoci vyvolané novými patogeny, se kterými se lidstvo ve své historii dosud nesetkalo, a proti nimž by výše uvedená preventivní opatření ani terapie nemusely být zcela účinné. Ještě horší je, že si to nepřipouštíme.

Za obzorem mohou čekat další neočekávané a neznámé infekce, podobně jako nikdo neočekával vznik a šíření současné pandemie vyvolané koronaviry. Před takovou eventualitou varoval už téměř před sto lety francouzský bakteriolog Charles Jules Henri Nicolle (1866–1936, Nobelova cena 1928), který se proslavil díky svému objevu, že veš šatní je přenašeč skvrnitého tyfu, na což do té doby nikdo nepomyslel: „*Snaha přírody vytvářet nové choroby je nepřetržitá: to, že většinou nebývá úspěšná, na věci nic nemění. To, co se odehrávalo v dávné minulosti, kdy se tato její snaha výjimečně setkala s úspěchem, se odehrává v každém okamžiku současnosti a bude se donekonečna opakovat i v budoucnu, neboť se jedná o nevyhnutelný přírodní proces. Stejně nevyhnutelnou bobužel zůstává i skutečnost, že v době, kdy tyto nemoci zaregistrujeme, je už jejich vývoj plně dokončen.*“

Toto varování je třeba mít stále a stále na mysli. Do budoucna bude zvláště záležet na odpovědných činitelích, ať už politicích, či lékařských odbornících, zda k boji proti nově se objevujícím nemocem, jejichž původce nemůžeme předvídat (podobně jako jsme doposud neuvažovali o koronavirech, že by mohly být pro člověka patogenní), natož pak abychom předpokládá-

li, jaký bude jejich průběh, šíření a zdravotní závažnost, budou-li stačit klasické preventivní prostředky, tedy hygienická opatření a vakcinační programy, nebo bude-li třeba nově vyvinout spolehlivé diagnostické testy, nové vakcíny a účinné léky včetně zkvalitnění organizace klasických hygienických opatření.

Máme snad k dispozici ještě jiné možnosti?

Na co se často zapomíná aneb o významu výživy pro prevenci sdělných nemocí

Je příznačné, že staré znalosti a zkušenosti jsou často zapomenuty na dlouhá staletí, což platí zvláště pro vztah výživy a zdraví. Jako bychom zapomněli, že už ve starověku bylo známo, že strava ovlivňuje zdravotní stav člověka. Hippokrates (5. století př. n. l.) uvažoval zcela moderně, když tvrdil, že „*zdraví spočívá ve správném míšení tělních šťáv různých druhů, čehož se dosahuje vhodnou stravou.*...“ (5). V této souvislosti je třeba připomenout, že „diatetické“ byla nauka o správném způsobu života (včetně hygieny a gymnastiky). V pojednání „*Peri archaiás iétrikás*“ (O starém lékařství) se popisuje historie medicíny jako historie poznávání vlivu diet (η διαίτα) na zdraví pacienta. Vyplyvá z toho, že tehdejší léčba nemocí spočívala především v předepisování speciálních diet. Dále se zde radí: „...*poskytneme-li každému jedinci správné množství jídla a pohybu, ne příliš málo a ne zase příliš mnoho, zajistíme mu nejbezpečnější cestu ke zdraví.*...“

Aulus Cornelius Celsus píše o čtyři století později v podstatě o tomtéž. Zcela podle moderních kritérií doporučoval neslanou dietu při onemocnění ledvin, jíst játra při šerosleposti a pít mléko při otravách. Lékař císaře Marca Aurelia, Claudius Galenus z Pergamu, který žil na přelomu 2. a 3. století n. l., propagoval léčení nemocí dietami nejdůrazněji. Prohlašoval, že nejlepším lékem je dobré jídlo („*optimum medicamentum cibus bene datus est*“) (6). Teprve více jak po tisíci letech zapomnění tutéž moudrost připomíná Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim známý jako Paracelsus (1493–1541), v podstatě stejnými slovy, že „...*naše léky musí být potravinami a naše potraviny zase léky*“. Co se týče stravovacího režimu, traduje se, že radil: „*Do dvaceti jež, kolik můžeš, do padesáti, kolik musíš, a po padesátce tak málo, jak jen můžeš.*“

Neznamenala tedy tato po staletí trvající lékařská zkušenost ve své podstatě prevenci a terapii nemocí výživou?

Opět uběhlo mnoho času, během něhož byla tato doporučení zapomenuta. Myšlenka využít diet pro prevenci a léčbu nemocí nepřipadala vůbec v úvahu. Během středověku bylo jakékoliv uvažování o zlepšení léčby nemocí nepřijatelné, a bylo dokonce považováno za kacířství, vždyť nemoc je přece trestem božím! (7).

Udává se, že jako první, kdo vhodnou výživu pro prevenci a léčbu onemocnění aplikoval v praxi, byl anglický lodní lékař James Lind (1716–1794), později považovaný za zakladatele námořní hygieny v Anglii. V roce 1747, aniž něco věděl o vlivu vitamínu C na zdraví, nařídil použití čerstvých citrusových plodů a z nich připravovaných šťáv za účelem vymýcení kurdějí, nemoci postihujících námořníky prakticky na celém světě. Byl to jeden z prvních rozsáhlých klinických lékařských pokusů jak předcházet a léčit nemoc úpravou stravy. Své výsledky pak zveřejnil v roce 1757 ve stati „Esej o nejučin-

nějších prostředcích ochrany zdraví námořníků v Královském námořnictvu, obsahující upozornění nezbytná pro ty, kteří ošetřují nebo navštěvují nemocné s pokyny pro ošetřování nemocných v horečkách s přílohou o léčbě nemocí v horkém podnebí“ (8). Pro historii medicíny je příznačné, že trvalo 70 let, než tento úspěch vzala vědecká komunita na vědomí.

V podstatě totéž se opakovalo téměř o sto let později, kdy Takaki Kanehiro (1849–1920), lodní lékař japonského císařského námořnictva, vyléčil nemoc beri-beri (avitaminózu B1) úpravou stravy (9). Za poznámku stojí, že ještě po léta trvalo, než to lékařská věda přijala, protože to bylo v naprostém rozporu s tehdejšími názory lékařů, kteří pokládali beri-beri za infekční onemocnění.

Zde je vhodné podotknout, že význam vitaminů jako základních potravinových složek pro prevenci nemocí (nejen infekčních) byl postupně objevován a přesvědčivě dokumentován až teprve v první polovině 20. století (10).

Historie poznávání vztahu výživy k imunitě

V roce 1810, který se pokládá za rok vzniku nutriční imunologie, J. F. Menkel popsal atrofii thymu jako následek nedostatečné výživy a hladovění (10, 11). Thymus je hlavní orgán specifické (adaptivní) imunity, který v průběhu dospívání osídluje hematopoetické kmenové buňky z kostní dřeně. V něm se pak diferencují do funkčních subpopulací imunokompetentních buněk. O 35 let později vydal první šéflékař jejího Veličenstva anglické královny Viktorie J. Simon (1816–1904) podrobnou studii o thymu, a aniž věděl o jeho významu při vyzrání imunity, označil thymus za „barometr podvýživy“ (12).

Je ale opět pozoruhodné, že ještě o sto let později lékaři nepomýšleli, že by výživa hrála nějakou úlohu v prevenci a léčbě infekcí, snad jen v případě tuberkulózy (13). Teprve v roce 1941 připravuje Rada pro potraviny a výživu (Food and Nutrition Board) při Národní Akademii věd USA (založená roku 1940) normy pro správnou výživu, tedy doporučené dietní dávky (RDA, Recommended Dietary Allowances), jejichž první vydání vychází až v roce 1943 (14).

A opět daleko později, až v roce 1968, uznává Světová zdravotnická organizace poprvé v historii fakt, že podvýživa zvyšuje sklon k infekčnímu onemocnění, a konstatuje, že neadekvátní výživa je příčinou až 75 % infekčních nemocí (15). Ukázalo se, že stres vyplývající z malnutrice, která doprovází onemocnění, navozuje katabolický stav, který opět vede k dalšímu zhoršení průběhu infekce. Vzniká tak začarovaný kruh, který lze přerušit jen aplikováním vhodné skladby výživy.

Později, po řadě přímých i nepřímých důkazů, byly tyto příznaky provázející selhání antiinfekční imunity v důsledku podvýživy pro podobnost s těžkým imunodevastačním onemocněním AIDS vyvolaným lidským RNA retrovirem HIV (Human Immunodeficiency Virus) označeny jako NAIDS (syndrom provázející dysfunkci imunitního systému vyvolanou nutričně – Nutritionally Acquired Immune Deficiency Syndrome) (11).

Definitivně jsou vztahy mezi výživou a imunitou uznány teprve po roce 2000, tedy až téměř po dvou stech letech počítáno od objevu nutriční atrofie thymu v roce 1810. S konečnou platností se uzavírá, že „...nutrice je důležitým určujícím faktorem determinujícím imu-

nitou zvláště na obou koncích věkového rozpětí člověka, v časném dětství a ve stáří...“ (14, 15).

Jak výživa ovlivňuje imunitu

Pro udržení normálního metabolismu v organismu, tedy pro zachování zdraví, je důležité množství živin ve stravě a také její biologická hodnota, která je daná obsahem základních živných složek – proteinů, sacharidů a tuků, ale také vitaminů, minerálních látek, stopových prvků a dalších biologicky významných složek.

Po staletích vývoje poznávání optimální skladby stravy se téměř pozapomnělo, že námi přijímaná strava neobsahuje jen tyto složky, ale že jsou v ní vždy přítomny také látky imunogenní neboli molekulární struktury, které se vyskytují na povrchích patogenních organismů a indukují imunitní odezvu.

Tyto látky jsou označovány jako molekulární vzory spojené s patogeny (PAMPs, Pathogen Associated Molecular Patterns) (16), případně s určitým ohrožením (DAMPs, Danger Associated Molecular Patterns) (17, 18).

Tyto struktury se pak váží na tzv. buněčné receptory rozpoznávající cizí vzory (PRRs, Pattern Recognition Receptors) (19, 20), které nesou na svých površích buňky specifické (adaptivní) imunity (hlavně buňky lymfoidní), a také, jak bylo nedávno prokázáno, buňky nespecifické (přirozené) imunity (NK buňky, makrofágy, monocyty, bazofily, neutrofile a buňky epiteliální dendritické) a nakonec i některé subpopulace imunokompetentních buněk imunity získané (adaptivní) specifické (21).

Protože strava prochází trávicí trubicí, na níž těsně nasedá největší imunitní orgán našeho těla, lymfoidní tkáň sdružená se střevem označovaná jako GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), přecházejí tyto nízkomolekulární (nestravitelné, tedy enzymaticky dále nerozložitelné) antigenní determinanty přes stěnu střevní přímo do GALTu, kde působí především na buňky nespecifické imunity, které jsou zde přítomny od nejčasnějších fází ontogenetického vývoje člověka a do efektorových funkcí se vyvíjejí dávno předtím, než se do plnohodnotné funkce v průběhu života vyvinou buňky specifické imunity.

Také přirozená, nespecifická imunita má imunologickou paměť

Po celá desetiletí imunologové předpokládali, že přirozená imunita na rozdíl od imunity specifické není vybavena žádným typem imunologické paměti. V posledních letech se však nashromáždilo mnoho přesvědčivých důkazů, které dosvědčují přítomnost imunologické paměti také u tohoto typu imunity, což znamená nic jiného, než že buňky zabezpečující přirozené obranné mechanismy jsou rovněž vybaveny adaptivní schopností, to znamená, že si pamatují cizí molekulární vzory PAMPs a DAMPs, se kterými se už dříve setkaly a jsou schopny je specificky rozpoznat a také na ně adekvátně odpovědět obranou reakcí a neutralizovat je (22).

Podobnou imunologickou paměť mají také bezobratlí živočichové, kteří na rozdíl od obratlovců nema-

jí specifickou adaptivní imunitu, takže nejsou schopni produkovat imunoglobulinové protilátky přesně vázající antigen, který jejich tvorbu vyvolal (23–26). Uvedenou schopnost mají dokonce i rostliny, u nichž se tento typ imunologické paměti označuje jako „systémová získaná rezistence“ (SAR, Systemic Acquired Resistance) (27).

Dokonce také prokaryoty vlastní určitý typ adaptivní imunity, kterou u nich realizuje systém CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Crispr associated protein 9), který je chrání před infekcí plazmidy, virofágy a bakteriofágy nesoucí cizí genetickou informaci (28). Z toho vyplývá, že k základním atributům života je třeba přičítat také imunologickou paměť.

CRISPR jsou opakující se pravidelně rozmístěné úseky nukleotidů v prokaryotické DNA (palindromy) (29–31). V současné době jsou technologie založené na principu CRISPR-Cas9 (někdy označované jako „molekulární nůžky“) využívány pro cílené zásahy do genomu živých organismů, jak prokaryot, tak rostlin a živočichů.

Jako virofágy jsou označováni viroví paraziti obřích virů. Jako příklad lze uvést „satelitní“ jednovláknový RNA virus Sputnik (popsaný roku 2008), který je schopný replikace pouze za pomoci obřích virů rodů *Mimivirus* a *Mamavirus*, které napadají prvoky (měňavky) rodu *Acanthamoeba*, které vyvolávají zánět rohovky, akantamébovou keratitidu. Pro tyto virové parazity virů se ujal označení virofágy (32, 33).

Schopnost přirozené imunity obratlovců projevit se určitým stupněm imunologické paměti označil M. G. Netea v roce 2011 termínem „trained immunity“ čili „vyškolená imunita“ (34). Postupně se prokázalo, že vyškolená imunita vzniká epigenetickým přeprogramováním v efektorových buňkách přirozené imunity, především v makrofázích a v tzv. přirozených zabíječích (NK buňkách), a že může přetrvávat relativně dlouhou dobu po počátečním stimulu, a to i tehdy, kdy už patogen, který ji vyvolal, není přítomen. Je také méně specifická než imunologická paměť buněk adaptivní imunity, takže by mohla chránit i před jinými infekčními agens, než před těmi, které ji vyvolaly.

Srovnáme-li z evolučního hlediska specifickou a nespecifickou imunitu, pak nespecifická imunita je evolučně o mnoho starší. Musíme také připustit, že by bylo také dosti zvláštní, že by se za tak dlouhou dobu nevyvinul u nespecifické imunity také nějaký druh imunologické paměti.

Výhodou vyškolené imunity (a tím i imunity nespecifické) je její rychlejší odezva na infekci, dá se říci, že na setkání s patogenem (antigenem) reaguje téměř bezprostředně, protože její efektorové buňky nemusejí procházet několika zdlouhavými, až desítky hodin trvajícími diferenciacními stupni, jako je tomu u imunocytů imunity specifické.

Vyškolenou imunitu lze také indukovat nejen antigenem, ale i vakcínami (např. BCG) (35), nebo různými mikrobiálními produkty (lipopolysacharidy, beta-glukany) (36–38) či různými modifikátory biologických reakcí (BRM, Biological Response Modifiers) (39).

Na druhé straně má vyškolená imunita také určité nevýhody. Má kratší životnost než klasická imunologická paměť adaptivní imunity a je také oproti ní, jak už bylo podotknuto, méně specifická.

Na závěr lze konstatovat, že bychom neměli zapomínat na doporučení moudrých lékařů starověku opírajících se o svá pozorování a zkušenosti. Netušili, že existují nějakí mikrobi, nevěděli nic o metabolických pochodech nebo o mechanismech imunologických procesů, ani neznali látkové složení stravy. Jejich rady, jak předcházet a léčit nemoci výživou, byly potvrzeny teprve objevy současné medicíny, které ukázaly, že nutriční podpora zdraví může znamenat důležitý faktor při prevenci a léčbě současných i budoucích sdělných onemocnění.

Nedávný objev vyškolené imunity, tedy potvrzení skutečnosti, že i přirozená, nespecifická imunita má specifickou imunologickou paměť, přináší další důkaz, že racionální správná skladba výživy, obsahující vedle živin také imunogenní látky, které přímo ovlivní GALT, bude-li aplikována už od nejranějšího věku člověka, se stane „preventivní vakcinací“, tedy reálným prostředkem, jak účinně podpořit imunologický status člověka, tedy jeho odolnost proti komunitnímu šíření infekcí, a jak v nezanedbatelné míře bránit nejen opakujícím se epidemiím a pandemiím, ale také těm, o nichž ještě netušíme, že přijdou.

Poděkování:

Studie vznikla díky podpoře projektu RVO 61388971 a výzkumného záměru COOPERATIO UK PRAHA LF1.

Autoři věnují tento článek památce našich přátel, významných odborníků v oboru hygieny výživy, kteří nás nedávno opustili, MUDr. Janu Ševčíkovi a MUDr. Bohumilu Turkovi, CSc.

Střet zájmů: žádný.

LITERATURA

- Bencko V, Šíma P, Vannucci L. Historie infekčních nemocí - nekončící příběh. *Prakt Lek.* 2021;101(2):67-73.
- Bencko V, Šíma P, Bušová M, Nadjo I. Lessons learned from infectious diseases' history. *J Immunol Res Ther.* 2022;7(1):255-62.
- Quinn JM, Krylyuk V, Romaniuk O, Chellew P, Bencko V. Epidemiological humanitarian aid: data on evidence based decision making in disaster and conflict medicine. *Prehosp Disaster Med.* 2017;32 Suppl 1:88-9.
- Malik YS, Kumar N, Sircar S, Kaushik R, Bhat S, Dhama K, et al. Coronavirus disease pandemic (COVID-19): challenges and a global perspective. *Pathogens.* 2020 Jun 28;9(7):519.
- Thorwald J. Science and secrets of early medicine: Egypt, Mesopotamia, India, China, Mexico, Peru. New York: Harcourt, Brace & World; 1962.
- Ackerknecht EH. Therapeutics from the primitives to the 20th century with and appendix: history of dietetics. New York: MacMillan Publishing; 1973.
- Bencko V. Postuláty Roberta Kocha a současná medicína založená na důkazu. *Hygiena.* 2021;66(3):102-6.
- Lind J. An essay, on the most effectual means, of preserving the health of seamen, in the Royal Navy: containing, cautions necessary for those who reside in, or visit, unhealthy situations : with directions, proper for the security of all such, as attend sick persons in fevers: and an appendix of observations, on the treatment of diseases in hot climates. London: A. Millar; 1757.
- Bay AR. Beriberi in modern Japan: the making of a national disease. Rochester (NY): University of Rochester Press; 2012.

10. Jackson CM. The effects of inanition and malnutrition upon growth and structure. Philadelphia (PA): Blakiston's Sons & Co.; 1925.
11. Beisel WR. History of nutritional immunology: introduction and overview. *J Nutr.* 1992 Mar;122(3 Suppl):591-6.
12. Simon J. A physiological essay on the thymus gland. London: H. Renshaw; 1845.
13. Jelliffe N. Textbook of clinical nutrition. New York: Harper & Brothers; 1950.
14. Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. *Proc Nutr Soc.* 1999 Aug;58(3):681-3.
15. Chandra RK, Newberne PM. Nutrition, immunity, and infection. Mechanisms of interactions. New York: Springer; 2012.
16. Santoni G, Cardinali C, Morelli MB, Santoni M, Nabissi M, Amantini C. Danger- and pathogen-associated molecular patterns recognition by pattern-recognition receptors and ion channels of the transient receptor potential family triggers the inflammasome activation in immune cells and sensory neurons. *J Neuroinflammation.* 2015 Feb 3;12:21. doi: 10.1186/s12974-015-0239-2.
17. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:991-1045.
18. Matzinger P. The evolution of the danger theory. Interview by Lauren Constable, Commissioning Editor. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 May;8(4):311-7.
19. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev.* 2000 Feb;173:89-97.
20. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011 Feb;30(1):16-34.
21. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):821-32.
22. Vetvicka V, Sima P, Vannucci L. Trained immunity as an adaptive branch of innate immunity. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 1;22(19):10684. doi: 10.3390/ijms221910684.
23. Kurtz J, Franz K. Innate defence: evidence for memory in invertebrate immunity. *Nature.* 2003 Sep 4;425(6953):37-8.
24. Kurtz J. Specific memory within innate immune systems. *Trends Immunol.* 2005 Apr;26(4):186-92.
25. Coustau C, Kurtz J, Moret Y. A novel mechanism of immune memory unveiled at the invertebrate-parasite interface. *Trends Parasitol.* 2016 May;32(5):353-5.
26. Cooper D, Eleftherianos I. Memory and specificity in the insect immune system: current perspectives and future challenges. *Front Immunol.* 2017 May 9;8:539. doi: 10.3389/fimmu.2017.00539.
27. Kachroo A, Robin GP. Systemic signaling during plant defense. *Curr Opin Plant Biol.* 2013 Aug;16(4):527-33.
28. Lander ES. The heroes of CRISPR. *Cell.* 2016 Jan 14;164(1-2):18-28.
29. Scitable [Internet]. Cambridge (MA): Nature Education; 2013 [cited 2022 Apr 28]. Sawyer E. Editing genomes with the bacterial immune system. Available from: https://www.nature.com/scitable/blog/bio2.0/editing_genomes_with_the_bacterial/.
30. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science.* 2007 Mar 23;315(5819):1709-12.
31. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea. *Nat Rev Genet.* 2010 Mar;11(3):181-90.
32. La Scola B, Desnues C, Pagnier I, Robert C, Barrassi L, Fournous G, et al. The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature.* 2008 Sep 4;455(7209):100-4.
33. Paez-Espino D, Zhou J, Roux S, Nayfach S, Pavlopoulos GA, Schulz F, et al. Diversity, evolution, and classification of virophages uncovered through global metagenomics. *Microbiome.* 2019 Dec 10;7(1):157. doi: 10.1186/s40168-019-0768-5.
34. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011 May 19;9(5):355-61.
35. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 28;117(30):17720-6.
36. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell.* 2020 May 28;181(5):969-77.
37. Šíma P, Turek B, Bencko V. Betaglukany-imunomodulační látky v prevenci a podpůrné léčbě. *Prakt Lek.* 2015;95(6):244-8.
38. Geller A, Yan J. Could the induction of trained immunity by β -glucan serve as a defense against COVID-19? *Front Immunol.* 2020 Jul 14;11:1782. doi: 10.3389/fimmu.2020.01782.
39. Torrence PF, editors. Biological response modifiers: new approaches to disease intervention. Orlando: Academic Press; 1985.

Došlo do redakce: 27. 1. 2022

Přijato k tisku: 3. 4. 2022

*Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.
Ústav hygieny a epidemiologie 1, LF UK
Studničkova 7
128 00 Praha 2
Česká republika
E-mail: vladimir.bencko@lf1.cuni.cz*