

Imunitní zbraně

Úkolem imunitního systému je chránit nás před patogenními mikroorganismy a před hrozbami „vlastní výroby“ – pozůstatky odumřelých buněk počínaje a nádorovými buňkami konče. V prvním díle seriálu si představíme hlavní zbraně, jimiž je pro tento boj naše tělo vybaveno.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

PRVNÍ TAKOVÉ ZBRANĚ imunologové rozpoznali už koncem 19. století, tedy v době, kdy se imunologie jako samostatný biologický a medicínský obor teprve rodila. **Fagocyty**, resp. **makrofágy** („velké požírače“) objevil Ilja Mečnikov (který ovšem do určité míry stavěl na dřívějších pozorováních Ernsta Haeckela). Mečnikov byl fascinován tím, jak tyto bílé krvinky pohlcují bakterie podobně, jako když se prvoci měňavky zmocňují částic potravy. Svůj názor o obranné roli fagocytózy musel těžce prosazovat proti skeptickým názorům Pasteura a některých dalších mikrobiologů, kteří se domnívali, že tento děj naopak spíše přispívá k roznášení infekčních mikroorganismů po organismu. Do stejné doby spadá i objev **protilátek**. Zasloužil se o něj především další vědecký velikán Paul Ehrlich.

Léta prudkých diskusí o tom, jestli jsou pro obranu proti patogenům důležitější fagocyty, nebo protilátky, byla uzavřena v roce 1908 udělením Nobelovy ceny společně Ehrlichovi i Mečnikovovi. První z těchto badatelů se tak stal hlavním objevitelem humorální, antigenně specifické části imunitního systému, kdežto druhý otcem buněčné imunologie.

Brzy se ukázalo, že tyto dvě základní imunitní zbraně dokonce někdy spolupracují – bakterie obalené protilátkami jsou mnohem lépe pohlcovány, jako kdyby fagocytům více chutnaly. Tomuto jevu se začalo říkat **opsonizace** (z řeckého „opsonein“, připravovat k jídlu).

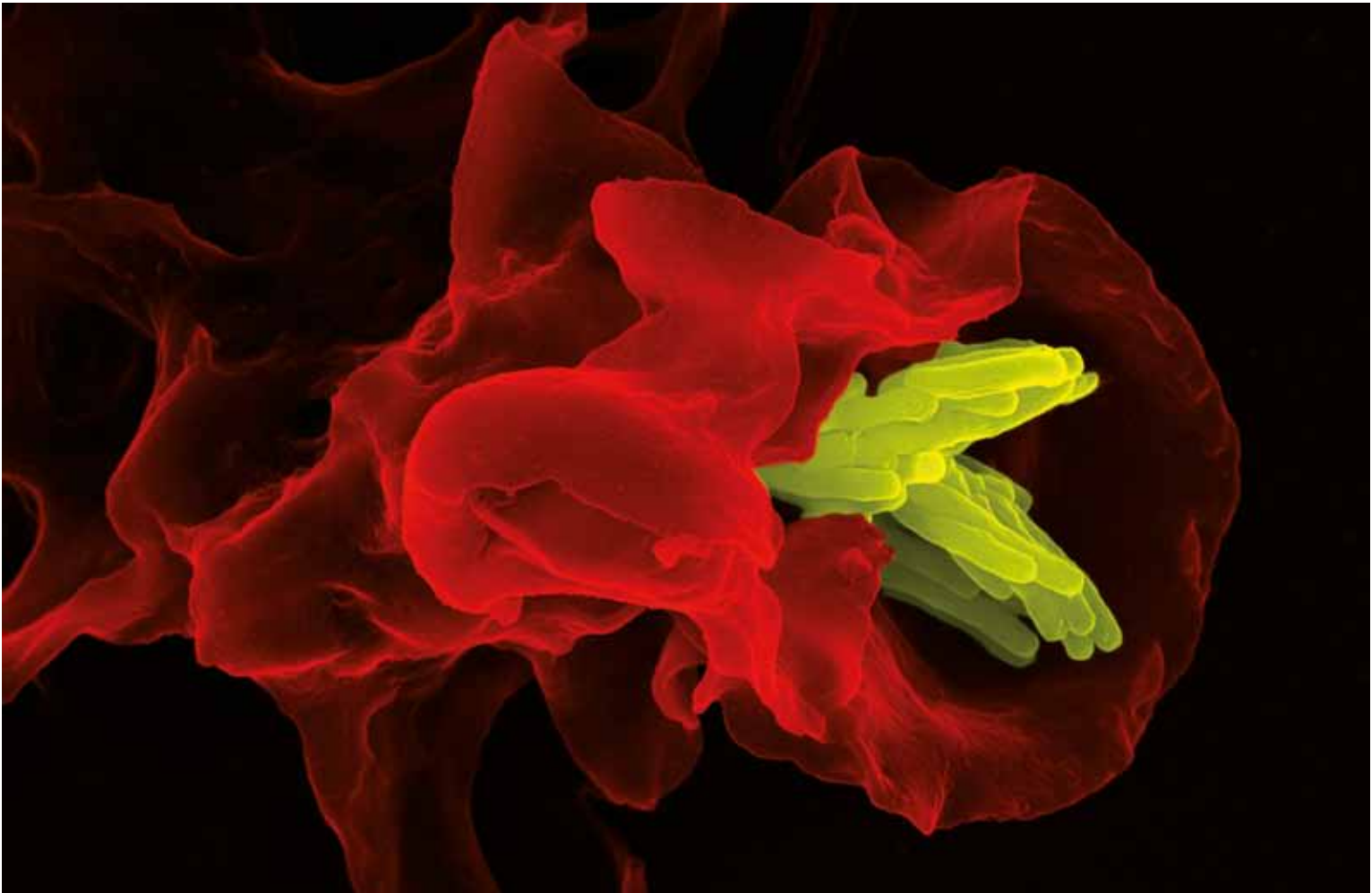
Paul Ehrlich byl ostatně neobyčejně jasnozřivý – již počátkem 20. století správně předpověděl, že na buňkách imunitního systému (pochopitelně tehdy nevěděl kterých konkrétně) se nacházejí „receptorové“ molekuly, které rozeznávají škodlivé bakteriální toxiny, a že protilátky jsou vlastně rozpustné formy těchto povrchových receptorů, které blokují aktivity toxinů. Ehrlich také formuloval hypotézu, že imunitní systém je schopen bojovat proti nádorům.

Téměř současně s protilátkami byla objevena i další důležitá imunitní zbraň, tzv. **komplement** – složka séra imunizovaných jedinců, která výrazně posilovala a doplňovala (komplementovala) některé ochranné funkce protilátek. Teprve o více než osmdesát let později se ukázalo, že je to ve skutečnosti komplikovaný a složitě regulovaný systém celkem asi patnácti sérových proteinů, který je aktivován buď pomocí některých typů protilátek navázaných na povrch patogenů (klasická cesta aktivace), nebo samostatně bez účasti protilátek (alternativní cesta).

Dlouho nebylo jasné, které buňky vlastně produkuje protilátky – teprve koncem čtyřicátých let 20. století byly jako jejich zdroj identifikovány velké buňky zvané plazmacyty. Až v šedesátých letech se ukázalo, že tyto buňky pocházejí z doposud záhadných malých bílých krvinek, **B-lymfocytů**. Základní strukturní rysy protilátek (imunoglobulinů) odhalili biochemici v šedesátých letech a v roce 1972 za to Gerald Edelman a Rodney Porter získali Nobelovu cenu (kterou by si však asi býval zasloužil i Norbert Hilschmann).

ROZMACH V SEDMDESÁTÝCH LETECH
Pamatuji se, že když jsem se v polovině sedmdesátých let poprvé seznamoval se základy molekulární a buněčné imunologie, byl jsem nepříjemně překvapen tím, jak málo se o této oblasti ví ve srovnání třeba s organickou chemií a biochemií, což byl tehdy můj studijní obor. Právě v té době ale započal prudký rozvoj poznatků o dalších zbraních imunitního systému a mechanismech jejich působení, který trvá dodnes.

Nejprve se imunitní arzenál rozšířil o další účinné zbraně, dva typy „zabíječských“ lymfocytů – **cytotoxické T-lymfocyty** (Tc) a **NK-buňky** („natural killer“). Rozpoznávají zejména buňky infikované vnitrobuněčnými parazity (hlavně viry) a ničí je, aby se nemohly stát zdrojem šíření infekce. Tyto



MAKROFÁG pohlcující bakterie *Mycobacterium tuberculosis*, původce tuberkulózy.

cizorodých proteinů vystavovaných na povrchu infikovaných buněk, ale na druhé straně je to příčinou problémů při transplantaci orgánů mezi geneticky neidentickými jedinci; evoluce bohužel nevzala v úvahu potřebnost transplantací ledvin a jiných orgánů.

V sedmdesátých letech byla také odhalena zásadní důležitost **pomocných T lymfocytů**, které pomáhají B lymfocytům vyrábět velká kvanta kvalitních protilátek.

Mimořádnou důležitost v té době imunologové připisovali supresorovým T lymfocytům (Ts), které měly tlumit nežádoucí, resp. příliš intenzivní imunitní reakce. Po dekadě intenzivního výzkumu se ale ukázalo, že většina publikovaných výsledků byla nesprávně interpretována a na několik let byla celá koncepce Ts opuštěna, aby se v polovině devadesátých let navrátila do centra zájmu v podobě **regulačních T-lymfocytů** (Treg), jejichž zásadní význam už nikdo nezpochybňuje.

Dalšími základními elementy imunitního systému, postupně objevovanými od sedmdesátých let, byly **cytokiny** – jakési proteinové regulátory imunitního systému. Nejprve byly objeveny **interferony**, které brání šíření virových infekcí tím, že v ohrožených buňkách navozují „antivirový stav“. Téměř současně byly objeveny první **interleukiny** IL-1a IL-2 jako působky stimulující

různé typy T-lymfocytů. Dnes je známo více než 100 cytokinů, produkovaných nejrůznějšími typy buněk a regulujících v podstatě všechny imunitní děje.

Velmi důležitá byla také identifikace **dendritických buněk** (DC) jako další klíčové komponenty imunitního systému. Tyto buňky dlouho unikaly pozornosti, protože se morfologicky podobají dávno známým makrofágům. Během posledních třiceti let se ukázalo, že jak pomocné, tak cytotoxické T-lymfocyty pro svoji plnou aktivaci potřebují primární kontakt s DC, které fungují jako **buňky prezentující antigen** a poskytují T-lymfocytům několik nepostradatelných stimulačních signálů.

Imunologové se v oně „zlaté éře“ moderní imunologie započaté v sedmdesátých letech soustředili hlavně na antigenně specifickou (adaptivní) část imunitního systému (protilátky, B-lymfocyty, T-lymfocyty) typickou pro obratlovce a zanedbávali onu Mečnikovovu zdánlivě jednodušší a evolučně starší neadaptivní část založenou hlavně na různých typech fagocytů. To se začalo měnit až zhruba před dvaceti lety. Výsledkem bylo poznání, že tato část imunitního systému je mnohem komplikovanější a hlavně funkčně

důležitější, než se kdysi zdálo. Byla přitom objevena řada nových imunitních zbraní, např. několik skupin povrchových a vnitrobuněčných receptorů rozeznávajících typické mikrobiální produkty (např. lipopolysacharidy) a zahajujících rychlé obranné reakce proti jejich zdrojům. Dnes je jasné, že onen archaický neadaptivní imunitní systém je přinejmenším stejně důležitý jako ten evolučně modernější antigenně specifický.

DVOJSEČNÉ ZBRANĚ

Od samého zrodu imunologie jako vědecké disciplíny bylo zřejmé, že imunitní zbraně mohou být nebezpečné a organismus poškozovat. Karl Landsteiner už v roce 1901 zjistil, že protilátky přítomné v séru lidí s odlišnými krevními skupinami jsou příčinou fatálních komplikací při krevních transfuzích.

Ve stejné době se ukázalo, že při opakovaném podání zvířecích terapeutických protilátek např. proti difterickému toxinu mohou nastávat životu nebezpečné šokové stavy (sérová nemoc). Teprve mnohem později byla objasněna podstata této imunopatologické reakce, spočívající v tvorbě velkého množství imunokomplexů tvořených injikovanými zvířecími sérovými proteiny a pacientovými protilátkami vytvářenými proti těmto cizorodým bílkovinám. A ještě později (v druhé polovině 20. století) byly objasněny příčiny podobných imunologických komplikací při orgánových transplantacích – ukázalo se, že hlavními viníky jsou v tomto případě spíše T-lymfocyty, které útočí na cizorodé buňky transplantátu podobně, jako kdyby byly masivně infikovány nějakým virem.

Postupně jsme dospěli k poznání, že vlastně všechny imunitní reakce jsou doprovázeny určitými imunopatologickými vedlejšími účinky. Ty jsou většinou relativně mírné a jsou jakousi daní za to, že se náš organismus vypořádá s nebezpečnou infekcí. Někdy jsou ovšem tyto „nezamýšlené“ vedlejší reakce ještě škodlivější než samotná infekce. Typickým příkladem jsou některé hepatitidy (virové záněty jater), u kterých jsou projevy choroby způsobeny především masivním „dobře míněným“ útokem cytotoxických T-lymfocytů na infikované jaterní buňky.

Ačkoli otcové imunologie byli skeptičtí k názoru, že některé choroby jsou způsobovány chybně aktivovanými imunitními mechanismy, brzy se ukázalo, že tomu tak skutečně je a že autoimunitní choroby a alergie jsou projevy špatně regulovaných imunitních mechanismů a selhávání normální imunologické tolerance. Je trochu paradoxní, že přes obrovský pokrok základního imunologického výzkumu dodnes většinou neumíme do těchto porouchaných imunitních mechanismů dostatečně účinně terapeuticky zasáhnout a většinou ani nevíme, co jsou spouštěcí mechanismy těchto chorob a proč se projevují jen u některých jedinců. ●

Poznej nepřítele

Aby nás imunitní systém mohl chránit, musí být vybaven molekulami, které specificky vážou chemické struktury charakteristické pro patogenní mikroorganismy a jejich produkty, ale přitom si pokud možno nevšímají obrovské spousty molekul, které jsou organismu vlastní.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

TENTO PROBLÉM je ještě komplikován tím, že organismus je v neustálém styku s mnoha cizorodými molekulami, které nijak nebezpečné nejsou, a proto by bylo zbytečné proti nim nějak zasahovat. Některé mikroorganismy, které žijí v našich tělech (hlavně ve střevě), jsou pro nás dokonce prospěšné, takže je potřeba, aby je imunitní systém toleroval.

NEADAPTIVNÍ ROZPOZNÁVÁNÍ Evolučně nejstarším a přitom velmi účinným způsobem, jak se s těmito problémy vypořádat, je použití receptorových molekul na povrchu různých druhů fagocytů. Tyto receptory jsou schopné rozpoznat chemické struktury, které se nacházejí na povrchu mikroorganismů (nebo “jsou z nich uvolňované), ale nikoli na nepoškozených buňkách organismu vlastních.

Tyto mikrobiální makromolekuly jsou většinou evolučně dosti konzervované, sdílené různými mikroorganismy a více či méně nezbytné pro jejich život. Označují se jako „pathogen associated molecular patterns“ (molekulární vzory spojené s patogeny, **PAMP**). Na povrchu fagocytů jsou přítomny v desetitísících kopií různé druhy receptorů takovýchto PAMP označované jako **PRR** (pattern recognition receptors, receptory pro rozpoznání vzorů). Některé cizorodé struktury jsou rozpoznávány i vazebnými proteiny sekretovanými jak fagocyty, tak např. jaterními buňkami. Všechny tyto rozpoznávací proteiny jsou poměrně málo specifické - rozpoznávají spíše společné strukturní rysy určité skupiny molekul PAMP než jejich detaily.

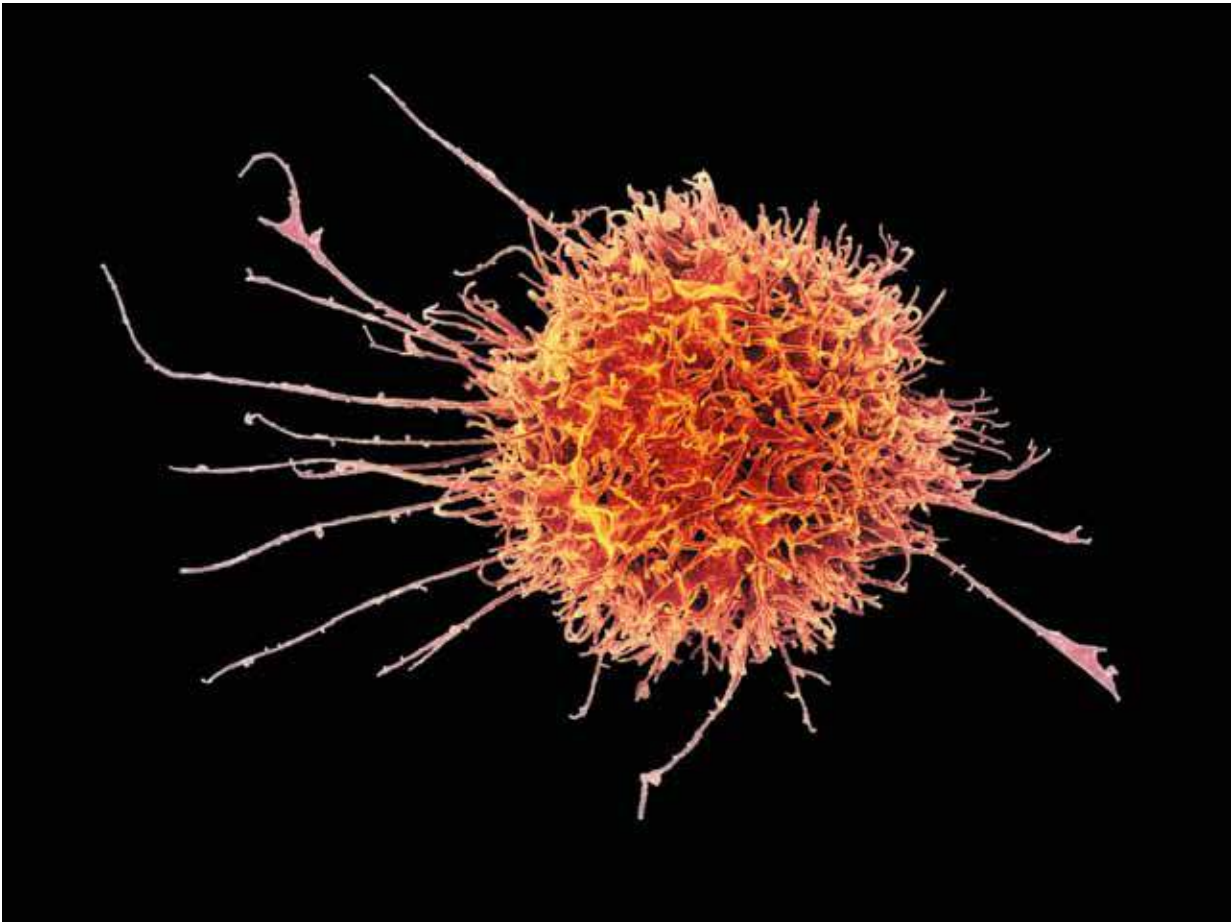
Je známa řada povrchových a sekretovaných PRR (**lektinů**) vázajících sacharidové molekuly typické pro bakterie a plísně. Mimořádnou důležitost při rozpoznávání cizorodých struktur mají membránové receptory skupiny TLR (Toll-like receptor; odvozeno od receptoru Toll, popsáno nejprve

u mušky octomilky). Těch mají naše fagocyty i některé jiné buňky celkem deset druhů (myši jich mají jedenáct, ježovka *Strongylocentrotus purpuratus* dokonce 253). Většina z nich se nachází na buněčném povrchu, některé jsou ale komponentami membrán nitrobuněčných organel (endoplazmatické retikulum, endozomy). Funkčně podobnými senzory mikrobiálních produktů jsou proteiny ze skupiny NLR (NOD-like receptors) lokalizované v cytoplazmě.

Rozeznání cizorodých struktur receptorem PRR dává buňce jednak signál k tomu, aby začala pohlcovat příslušný mikroorganismus, ale hlavně k tomu, aby začala produkovat **cytokiny** (např. IL-1, IL-6, TNF, IL-8) vyvolávající v místě setkání zánětlivou reakci, která mobilizuje další fagocyty i další imunitní zbraně.

Cizorodé molekuly PAMP tedy dávají fagocytu signál „sněž mě“. Aby nedocházelo k nepatřičnému napadání vlastních buněk organismu (třeba proto, že některé jejich povrchové molekuly by se trochu podobaly molekulám cizorodým), je na površích zdravých vlastních buněk několik druhů molekul, které fagocytům dávají signál „nejez mě“ - rozeznávají je receptory na povrchu fagocytů, které jim poskytují tlumivé signály.

ANTIGENNĚ SPECIFICKÉ ROZPOZNÁVÁNÍ Kromě těchto tzv. „nespecifických“, „přirozených“, „neadaptivních“ mechanismů rozpoznávání nebezpečných mikroorganismů a jejich produktů ale my obratlovci máme ještě další, sofistikovanější, tzv. antigenně specifické mechanismy rozeznávání cizorodých struktur. Těmi disponují dva typy malých bílých krvinek - **lymfocyty B a T**. Každý jednotlivý lymfocyt B i T má na svém povrchu kolem 50 tisíc identických kopií antigenně specifických receptorů - B-receptorů (**BCR**; v podstatě povrchové protilátky), resp. T-receptorů (**TCR**). Ty se od výše



popisovaných receptorů „nespecifické“ části imunitního systému liší mnohem vyšší specifíčností - specializují se právě na velmi přesné rozpoznávání detailů.

B-lymfocyty se vyvíjejí v kostní dřeni. Vznikají přitom desítky až stovky milionů klonů těchto buněk, které se navzájem liší detaily vazebných míst svých B-receptorů. Genetické mechanismy, které se při vzniku takového obrovského vazebného repertoáru uplatňují, jsou založeny na kombinaci náhodného přeskupování genových úseků, nepřesností při spojování přeskupovaných úseků a indukovaných mutací (celkem podobně je tomu i v případě vývoje T-lymfocytů).

Zralý imunitní systém je tedy připraven prakticky na cokoli - ať se do organismu dostane jakákoli cizorodá molekula, bude některými klony B-lymfocytů rozpoznána. Je téměř jisté, že když nějaký organický chemik uvaří látku, která doposud na Zemi neexistovala, a vpraví ji vhodným způsobem (navázanou na nějaký makromolekulární nosič) do organismu, najde se několik klonů B-lymfocytů, které ji rozpoznají.

Velikost onoho vazebného repertoáru je taková, že naprostá většina klonů není během života nikdy použita. Tento systém se tedy podobá velkému, až absurdně marnotratně přezásobenému konfekčnímu obchodu, ve kterém jakýkoli zákazník - velký, malý, tlustý, tenký - najde po chvíli hledání oblek, který mu dobře padne. Imunitní systém má dokonce k dispozici i obdobu

jakéhosi zakázkového krejčího - mutační mechanismus tzv. **afinitní maturace**, jenž umožňuje vývoj variant původních klonů, které rozeznávají určitý antigen ještě mnohem přesněji a silněji než klon původní.

Poté, co se do vazebného místa BCR některého B-lymfocytu naváže za vhodných podmínek příslušná cizorodá molekula (antigenní ligand), může dojít k aktivaci tohoto B-lymfocytu a jeho přeměně na plazmatickou buňku. Ta sekretuje velká množství volně cirkulujících protilátek, jejichž specifita odpovídá specifitě původních povrchových B-receptorů daného klonu, resp. je ještě vylepšena výše zmíněným procesem afinitní maturace. Tyto protilátky se vážou na příslušný antigen (např. nějaký povrchový protein patogenního viru či bakterie) a více či méně úspěšně přispívají k jeho eliminaci. Dalším velmi důležitým výsledkem tohoto procesu je vznik tzv. **paměťových B-lymfocytů**, které zůstávají v organismu po mnoho let připraveny pro možné opakované setkání se stejným antigenem; jejich reakce na toto setkání je potom mnohem rychlejší a efektivnější.

Velmi podobně se vyvíjí i gigantický repertoár klonů různých druhů T-lymfocytů. Většina z těchto buněk se ale specializuje na rozeznávání velmi specifického typu ligandů na površích jiných buněk - malých fragmentů cizorodých proteinů vytvářených uvnitř infikovaných buněk, popř. buňkami pohlcených a navázaných na **glykoproteiny MHC** (viz rámeček nahoře

a první díl seriálu). Tento pozoruhodný komplikovaný mechanismus je nezbytný proto, že protilátky se dovnitř infikovaných buněk nedostanou.

CO JE NEBEZPEČNÉ?

Ve starších učebnicích imunologie se uvádí, že imunitní systém rozeznává a eliminuje vše cizorodé. V poslední době je ale celkem všeobecně přijímán názor, že imunitní systém produktivně rozeznává jen takové cizorodé materiály, které vyhodnotí jako „nebezpečné“. To jistě dává smysl, protože by bylo zbytečné a někdy dokonce škodlivé zabývat se cizorodými věcmi, které nám nijak nevadí nebo nám dokonce prospívají.

S touto „teorií nebezpečí“ přišla před více než dvaceti lety velmi chytrá a originální švýcarsko-americká badatelka Polly Matzingerová. Její teorie byla nejprve tvrdě odmítána, zčásti i pro poněkud kontroverzní a provokativní povahu autorky, avšak nyní je to do značné míry již učebnicová pravda.

Dnes jsou i dobře objasněny mechanismy toho, jak imunitní systém rozpozná, co je potenciálně nebezpečné. Jsou založeny na primárním rozpoznání molekul PAMP povrchovými receptory fagocytů a dendrických buněk. Signály, které tyto buňky oné evolučně prastaré neadaptivní části imunitního systému obdrží po „zatahání“ za své receptory pro PAMP, totiž vyvolají jejich aktivaci tak, že začnou spolupracovat

Podezřelé prázdno

Imunitní systém dokáže rozpoznat nejenom to, co se v organismu nepatřičně objevuje navíc, ale dokonce někdy i to, že na buňkách něco chybí. Většina nádorových buněk a mnoho virově infikovaných buněk se snaží uniknout likvidaci tím, že potlačují tvorbu glykoproteinů MHC. Na svém povrchu jich tedy mají abnormálně málo, čímž se stávají neviditelnými pro Tc-lymfocyty, které za normálních okolností právě podle podezřelých proteinových fragmentů navázaných na glykoproteiny MHC infikované nebo nádorové buňky rozpoznávají a ničí (viz minulý díl seriálu).

Této maskovací strategii tělo vzdoruje pomocí **NK-lymfocytů** („přirozených zabíječů“). Na svém povrchu mají receptory, které po rozeznání glykoproteinů MHC na jiné buňce dávají tlumivý signál („nezabíjej, ta buňka je asi zdravá“). Pokud je těchto tlumivých signálů málo, buňka je shledána podezřelou a je likvidována.

NK-lymfocyty („přirození zabíječi“) dovedou odhalit a zlikvidovat i virově infikované a nádorové buňky, které se snaží hrát si s imunitním systémem na schovávanou.

Snímek NIAID, CC BY 2.0

s T-lymfocyty, a umožní tak rozvinutí i té antigenně specifické větve imunitní odpovědi.

Polly Matzingerová se mimochodem ráda chlubí tím, že s oblibou jezdila na silných motorkách a létala ve sportovních letadlech, hrála v jazzové kapele, ba i tím, že figurovala jako „zajíček“ v jednom klubu Playboy. Proslula také tím, že spoluautorem jednoho jejího článku ve velmi prestižním vědeckém časopise byl jakýsi Galadriel Mirkwood; později se ukázalo, že to byl její afghánský chrt.

Je zřejmé, že pro správné fungování imunitního systému je důležitá nejen schopnost rozpoznávat co nejširší spektrum cizorodých molekul, ale na druhé straně také ignorovat molekuly organismu vlastní, případně molekuly sice cizorodé, ale irelevantní. Tento problém vyřešila evoluce u neadaptivní části imunitního systému zčásti tak, že vazebná místa těchto receptorů vážou dostatečně silně jen příslušné cizorodé chemické struktury. U receptorů antigenně specifické části imunitního systému je to ale zásadní problém, protože jejich vazebná místa vznikají na základě náhodných dějů na genové úrovni, což nevyhnutelně vede ke vzniku mnoha potenciálně autoreaktivních receptorů. Buňky, které takové receptory nesou nebo které produkují takové protilátky, je nutno ze systému nějak eliminovat nebo aspoň umlčet. Tímto důležitým tématem se bude zabývat jeden z dalších dílů tohoto seriálu. ●

Zlikviduj nepřítele

Při obraně proti vetřelcům používá imunitní systém v podstatě stejné metody, jako když chráníme svůj dům proti nevítaným návštěvníkům. Nejlepší je, když vetřelci znemožníme přístup pomocí pevných dveří, mříží v oknech, zámků a poplašných zařízení. Pěsti nebo zbraně jakéhokoli druhu obvykle používáme, až když tyto „pasivní“ obranné metody nestačí.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

NAŠE TĚLO také v první řadě spoléhá na **mechanické bariéry** (kůže, slizniční povrchy). Jejich mechanická funkce je posílena chemicky - na kůži, ale hlavně na slizničních površích se nacházejí **antimikrobiální peptidy**, které do určité míry tyto povrchy dezinfikují.¹

Pro mnohé mikroorganismy ovšem není příliš obtížné tyto bariéry překonat. Pro průnik do organismu přes slizniční epitel se potřebují nejprve přichytit na povrch epitelálních buněk. K tomu jsou viry, bakterie i další mikroorganismy vybaveny speciálními povrchovými rozpoznávacími proteiny. Ty nasedají na komplementární povrchové molekuly buněk, které jim tak slouží jako „receptory“.

Aby se tomuto prvnímu kritickému kroku v pronikání patogenních mikroorganismů zabránilo, jsou na povrch sliznic dýchacího a zažívacího traktu ve velkém množství vylučovány **protilátky** (hlavně třídy IgA a IgM), které se navazují na ony kritické povrchové molekuly mikroorganismů, a tím jim brání v přisednutí na buněčný povrch.

Tyto obranné mechanismy první linie ovšem nejsou dokonalé, a navíc pokožka a zvláště sliznice jsou dosti zranitelné. Až příliš často se proto mikroorganismům podaří proniknout přes povrchové bariéry. Ochnou se tak v tkáních pod tělními povrchy a v tělních tekutinách.

YLOMENÝ ZÁMEK

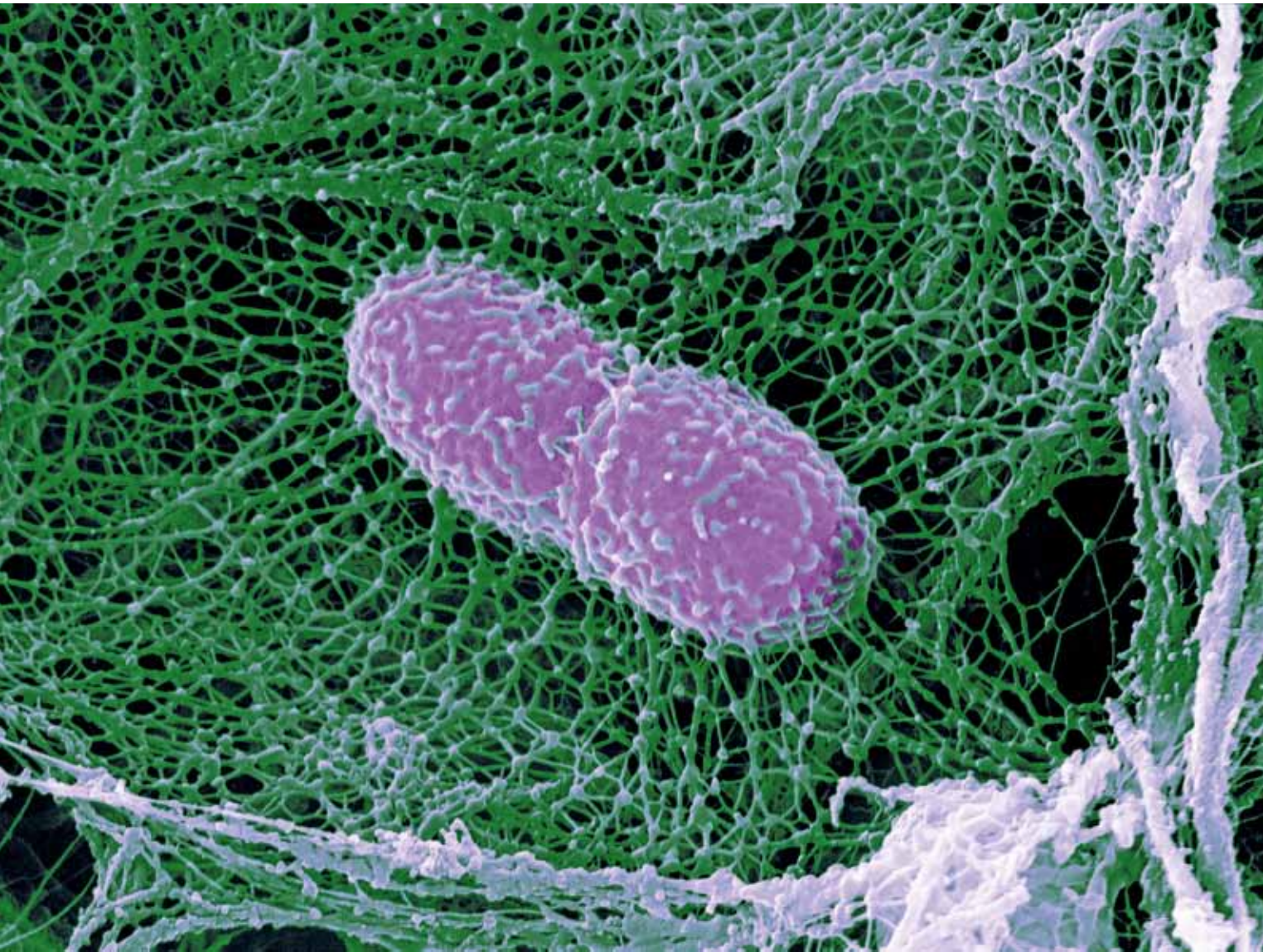
Pokud k takové situaci dojde, je to podobné, jako když lupič vylomí zámek a dostane se dovnitř domu. V takovém případě se spustí poplašné zařízení. A úplně analogické to je i v případě průniku mikroorganismu do těla. Organismus je vybaven mnoha senzory, které prakticky okamžitě

rozpoznají přítomnost nepatřičných chemických struktur a spouštějí poplach. Tuto strážní službu vykonávají hlavně buňky takzvané **vrozené části imunitního systému** (různé typy granulocytů, makrofágy, dendritické buňky). Jakmile za jejich povrchové receptory „zatahají“ mikrobiální produkty, začnou tyto buňky uvolňovat řadu látek vyvolávajících **zánětlivou reakci**, kterou všichni dobře známe třeba po poranění kůže (podrobněji o ní v jednom z dalších dílů seriálu).

Na povrch mikroorganismů se také navazují některé proteiny přítomné v tělních tekutinách (lektiny, protilátky, proteiny komplementového systému). Takto označené (**opsonizované**) mikroorganismy jsou pak pohlceny **fagocyty** a v jejich fagozomech (potravních vakuolách) zahubeny pomocí agresivních chemických zbraní (peroxid vodíku, chlornan, oxid dusnatý) a následně stráveny pomocí hydrolytických enzymů.

Nejhojnější typ fagocytů, neutrofilní granulocyty, umějí mikroorganismy hubit dokonce i posmrtně. Neutrofilové totiž mohou altruisticky zahynout tak, že vyvrhnou obsah svých jader do okolního prostředí. Vlákna DNA pak v okolí vytvoří síť obsahující histony (proteiny, které za normálních okolností pomáhají držet DNA v kompaktní formě a podílejí se na regulaci genů). Na tuto síť, tzv. **neutrofilovou extarcelulární past** (**NET** - neutrophil extracellular trap), se vážou i různé další baktericidní proteiny pocházející z neutrofilů. NET pak zachycuje a imobilizuje mikroorganismy a usmrcuje je prostřednictvím asociovaných baktericidních látek.

Účinným způsobem likvidace patogenů (nebo vlastních infikovaných či nádorových buněk) je **proděravění jejich povrchové**



membrány (cosi podobného proděravění lupiče střelou z pistole). Takto fungují antimikrobiální peptidy produkované některými granulocyty nebo specializovanými Panethovými buňkami střevní sliznice, proteiny perforiny vylučované cytotoxickými T-lymfocyty a NK-lymfocyty, a také komplementové proteiny, které na povrchu napadené buňky vytvářejí tzv. „komplex atakující membránu“.

ÚTOČNÍK SE BRÁNÍ

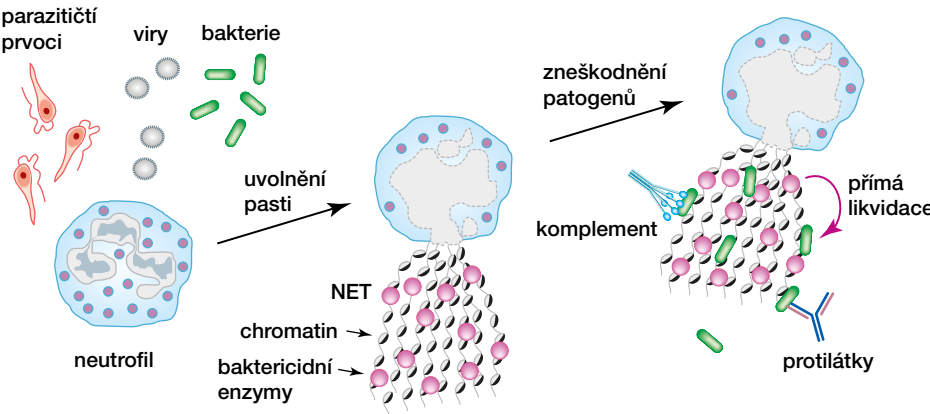
Mnoho mikroorganismů se ale těmto zbraním úspěšně brání tím, že na svém povrchu mají silnou, několikvrstevnou buněčnou stěnu, skrz kterou ony „imunitní střely“ pronikají podobně obtížně jako kulka z pistole neprůstřelnou vestou.

Mikroorganismy se snaží imunitním zbraním uniknout, případně je aktivně eliminovat i dalšími způsoby. Ve skutečnosti mezi imunitním systémem a mikroorganismy neustále probíhá evoluční závod „kdo s koho“.

Mimořádně účinnou zbraní řady virů (např. HIV, chřipka), bakterií (pneumokoky),

PATOGENNÍ BAKTERIE Klebsiella pneumoniae uvízla v neutrofilové extracelulární pasti (NET) vytvořené neutrofilové v myších plicích.

Snímek Volker Brinkman, Abdul Hakim (Papayannopoulos V. et al., J. Cell Biol., DOI: 10.1083/jcb.201006052)



ALTRUISTICKÁ SEBEVRAŽDA. Jedním ze způsobů, jimiž neutrofilní granulocyty (neutrofilové) bojují s patogeny, je tvorba neutrofilových extracelulárních pastí (NET). Neutrofil vyvrhne obsah svého jádra a vytvoří síť z chromatinu (komplexu složeného především z DNA a histonů) a baktericidních enzymů. V ní jsou patogeny zachycovány a následně opsonizovány (označeny protilátkami a sérovými proteiny tvořícími tzv. komplement, což usnadňuje jejich následnou likvidaci makrofágy), ale také přímo enzymaticky likvidovány.

Upraveno podle Beiter T. et al., Sports Med., DOI: 10.1007/s40279-014-0296-1

ale i patogenních prvků (*Trypanosoma*, *Plasmodium*), je jejich genetická variabilita. Ta umožňuje vznik variant, které přestávají být rozpoznávány protilátkami či receptory T-lymfocytů, které byly stimulovány původními formami mikrobů; proti každé nově vzniklé variantě musí pak antigenně specifická odpověď začínat opět znovu od samého počátku, takže mikroorganismus má po několik dní volné pole působnosti.

Některé bakterie (typicky mykobakterie) po pohlcení fagocyty potlačují vytvoření plně funkčního fagozomu a žijí spokojeně ve vakuolách fagocytů, které se vlastně staly jejich optimálním životním prostředím. Jiné bakterie (např. *Listeria*) pronikají přes membránu fagozomu do daleko méně agresivního prostředí cytoplazmy a parazitují tam, další (*Neisseria*, *Haemophilus*) štěpí protilátky.

Některé viry dokážou v infikované buňce vypnout geny kódující **proteiny MHC**, jejichž úkolem je vystavovat na buněčném povrchu fragmenty proteinů vzniklých v buňce, a dávat tak imunitnímu systému zprávu, zda buňka není infikovaná nějakým parazitem. Takto zmanipulovaná buňka je pak neviditelná pro cytotoxické T-lymfocyty (viz předchozí díl seriálu).

Řada virů má ve svém genomu geny ukradené původně z hostitelských buněk, které kódují proteiny potlačující zánětlivou reakci či produkci některých obranných proteinů.

Některé patogenní mikroorganismy (např. viry chřipky, neštovic, bakterie *Vibrio cholerae*) používají v boji proti imunitě úspěšně strategii zvanou „udeř a uteč“ - po překonání imunitní linie první obrany udeří masivně dříve, než se stačí rozvinout antigenně specifické obranné mechanismy (protilátky, T-lymfocyty). Často tak hostitele zahubí a rychle se v populaci šíří.

Jiné mikroorganismy (např. mykobakterie, retroviry) volí jinou strategii - snaží se svého hostitele udržet dlouhodobě při životě a jen se na něm přizívat. Mezi hostitelem a parazitem tak vzniká stav jakéhosi chronického ozbrojeného příměří, resp. boje s nízkou intenzitou. Je zajímavé, že z některých chorob, které v nějaké nově zasažené populaci začínaly jako prudké, akutní, s vysokou úmrtností (jako např. syfilis po jejím zavlečení do Evropy Kolumbovými námořníky), se postupně vyvinuly choroby typicky chronické - výsledkem vzájemného evolučního přetahování mezi patogenem a imunitním systémem byl jakýsi stav částečné koexistence výhodnější pro obě strany. ●

 **v dalším čísle**
Imunitní paměť a očkování

1) O antimikrobiálních peptidech včetně jejich potenciálního terapeutického využití psal podrobněji Václav Čefovský v zářijovém čísle (Vesmír 95, 500, 2016/9).

Co tě nezabije, to tě posílí

IMUNITNÍ PAMĚŤ, OČKOVÁNÍ A VYUŽITÍ PROTILÁTEK

Nápadnou, velmi důležitou a od pradávna známou vlastností imunitního systému (hlavně jeho antigenně specifické části) je jeho „paměť“. Projevuje se tím, že pokud organismus úspěšně překoná nějakou infekci a posléze se setká znova se stejným mikroorganismem, vypořádá se s ním mnohem rychleji a účinněji – většinou tak, že si onoho dalšího pokusu o útok ani nevšimneme.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

TEN, KDO PRODĚLÁ některá infekční onemocnění, je díky imunitní paměti většinou po zbytek života chráněn proti jejich opakování – je proti nim imunní. Dokonale tak v tomto případě platí ono známé „co tě nezabije, to tě posílí“.

Mechanismus tohoto pozoruhodného a životně důležitého jevu je založen hlavně na existenci **paměťových lymfocytů T a B**. Ty pravidelně vznikají při imunitních reakcích vedle efektorových (výkonných) buněk, které produkují velká množství specifických **protilátek** (antigenně specifické B-lymfocyty, resp. jejich finální diferenciacní stadium **plazmocyty**), zabíjejí infikované buňky (cytotoxické T-lymfocyty) nebo regulují zánětlivé odpovědi (různé typy pomocných T-lymfocytů).

Tyto paměťové buňky reagují na opětovné setkání se specifickým antigenem mnohem rychleji než „naivní“ lymfocyty, které se s antigenem setkávají poprvé. Genové změny, které vedou po primárním kontaktu naivních B-lymfocytů s antigenem k produkci vysokoafinních protilátek, jsou poměrně pomalé a pomnožení klonů plazmocytů produkujících takové účinné protilátky trvá více než týden. V případě paměťových buněk už tyto časově náročné genetické změny proběhly při prvním setkání s antigenem a v organismu je paměťových lymfocytů mnohem více než těch původních, naivních.

Paměťové buňky také pomocí svých antigenně specifických receptorů a dalších stimulačních povrchových receptorů mnohem

citlivěji reagují na rozpoznání byť i jen nepatrných stop specifických antigenů. Paměťové buňky se udržují v „nabuzeném“ stavu také signály pocházejícími od T-lymfocytů, které v jejich okolí poskytují pomoc jiným B-lymfocytům zahajujícím obranné reakce proti úplně jiným antigenům (tzv. bystander efekt). Při opakovaném setkání paměťových B-lymfocytů se specifickým antigenem proto dojde velmi rychle k pomnožení specifických klonů a diferenciaci na plazmocyty produkující masivně kvalitní protilátky do tělních tekutin a případně na slizniční povrchy.

Při opakované infekci se obranných reakcí už neúčastní žádné naivní, ale pouze paměťové B-lymfocyty. U dospělých lidí představují paměťové buňky vzniklé během všemožných předchozích setkání s různými antigeny kolem 40 % všech B-lymfocytů.

K protilátkové imunitní paměti přispívá také to, že protilátky, které vzniknou během boje s primární infekcí, přetrvávají v těle v poměrně velkém množství přinejmenším několik týdnů. Ale i malé množství zbývajících po mnoha měsících či několika letech má důležitou funkci, protože může okamžitě zachytit mikroorganismy, které znovu pronikly do organismu. Navíc se překvapivě ukázalo, že malá část plazmocytů, které většinou žijí jen několik dnů, vycestuje do kostní dřeně, v tomto prostředí přežívá až několik let a přitom produkuje protilátky. To významně přispívá k udržování minimální potřebné hladiny ochranných protilátek.

Dlouho se věřilo, že pro udržení dlouhodobé imunitní paměti je potřeba občasná

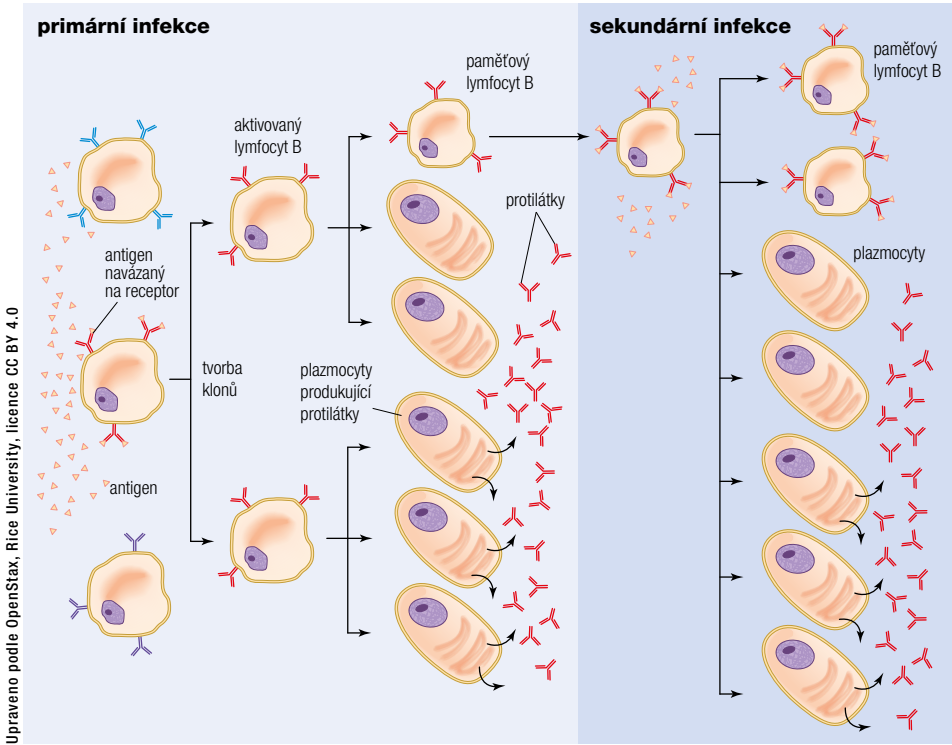
restimulace paměťových buněk malými dávkami antigenu. K tomu by mohlo docházet, když by se již imunizovaný jedinec v populaci nadále setkával s příslušným choroboplodným mikroorganismem. Na základě pozorování u populace na několika izolovaných ostrovech se však ukázalo, že žádná taková restimulace potřebná není. Tyto izolované komunity prodělaly před několika desítkami let epidemii spalniček a virus z populace následně zcela zmizel. Když posléze byla tato infekce na ostrov zavlečena znova, postihla jen lidi narozené po první epidemii – ti, kteří ji předtím již prodělali, zůstali imunní, ačkoli jejich imunitní systém evidentně nemohl být virem v mezicase restimulován.

U paměťových T-lymfocytů je situace v podstatě obdobná jako u B-lymfocytů, ale poněkud komplikovanější, protože každý typ těchto buněk (cytotoxické, různé typy pomocných) existuje v několika funkčně odlišných druzích. T-lymfocyty samozřejmě neprodukují protilátky ani žádné jiné rozpustné antigenně specifické molekuly, ale produkují jiné efektorové molekuly schopné stimulovat, inhibovat nebo dokonce zabít jiné buňky (hlavně různé cytokiny a cytotoxické proteiny zmíněné v prvním dílu tohoto seriálu – Vesmír 95, 590, 2016/10).

Je třeba zdůraznit, že pokud bychom byli odkázáni pouze na antigenně specifické protilátkové mechanismy, které jsou při prvním použití dosti pomalé, dopadli bychom špatně. Při primární infekci nás chrání hlavně neadaptivní mechanismy působící téměř okamžitě (fagocyty, interferony, tzv. přirozené protilátky, viz druhý díl seriálu – Vesmír 95, 624, 2016/11) a ty antigenně specifické se uplatňují spíše jako doplňkové v závěrečné fázi.

Antigenně specifické mechanismy založené na paměťových buňkách mají naproti tomu zásadní význam u opakovaných infekcí a také (a možná především) při ochraně novorozenců. Těm totiž v prvních týdnech a měsících života zvláště protilátkové mechanismy ještě nefungují, a proto jsou odkázáni na protilátky, které získávají během

Prof. RNDr. VÁCLAV HOŘEJŠÍ, CSc., (*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v v. i., který od roku 2005 řídí a kde je vedoucím oddělení molekulární imunologie, se zabývá povrchovými a signalizačními molekulami buněk imunitního systému. Přednáší imunologii na Přírodovědecké fakultě UK v Praze.



LIDSKÝ ORGANISMUS produkuje stovky milionů klonů B-lymfocytů, lišících se detaily struktury vazebných míst pro antigen. Ten, který při infekci zareaguje na antigen, s nímž se organismus dosud nesetkal (prostřední zcela vlevo), se diferencuje jednak na plazmocyty produkující protilátky, jednak na paměťové buňky, díky nimž je později reakce na opakovanou infekci týmž patogenem mnohem rychlejší.

prenatálního vývoje placentární cestou a po narození z mateřského mléka.

OČKOVÁNÍ

Zásadní krok k praktickému využití imunitní paměti učinil již koncem 18. století anglický lékař Edward Jenner. Využil zkušenosti venkovských dojiček, že ten, kdo prodělá relativně mírné onemocnění kravskými neštovicemi, je imunní proti nákaze pravými neštovicemi. Princip profylaktického očkování kravskými neštovicemi (**vakcinace** z latinského *vacca*, kráva) se posléze uplatnil u mnoha dalších infekčních onemocnění, což zachránilo životy stamilionů lidí. Obrovským úspěchem vakcinace bylo úplné vymýcení pravých neštovic koncem sedmdesátých let 20. století (Vesmír 73, 113, 1994/2). Podobně byl o něco později vymýcen i dobytčí mor. Již nejméně dvacet let je téměř na dosah vymýcení dětské obrny (poliomyelitidy, Vesmír 82, 384, 2003/7; 84, 349, 2005/6 a 86, 418, 2007/7). Do dneška se ale bohužel nepodařilo dostatečně proočkovat některé populace v zaostalých asijských a afrických zemích, takže v nich zůstávají aktivní ohniska této choroby (Vesmír 95, 550, 2016/10).

Jako očkovací látky (**vakcíny**) se používají mikroorganismy nebo jejich antigenní složky:

- oslabené (atenuované) **živé mikroorganismy** (spalničky, příušnice, zarděnky, Sabinova vakcína proti poliomyelitidě, tuberkulóza, žlutá zimnice),

- inaktivované (usmrcené) mikroorganismy (bakterie – difterie, tyfus; viry – chřipka, klíšťová encefalitida, vzteklinka, Salkova vakcína proti poliomyelitidě),
- izolované složky mikroorganismů, tzv. podjednotkové vakcíny (hepatitida B; polysacharidová pouzdra hemofilů a meningokoků).

Neúčinnější je použití oslabených živých mikroorganismů; to ale může ve vzácných případech způsobit problémy u jedinců s poruchami imunity. Inaktivované mikroorganismy a podjednotkové vakcíny jsou mnohem bezpečnější, ale imunita získaná jejich prostřednictvím bývá méně dokonalá a dříve pomíjí.

K dosažení optimálního imunogenního účinku očkování je obvykle potřeba používat **adjuvancia**, tj. látky, které napomáhají nespecifické stimulaci úvodních fází imunitní odpovědi. V humánní medicíně je nejčastěji používaným bezpečným a spolehlivým adjuvanciem speciálně připravený hydroxid hlinitý (alum), na jehož malé částice se antigeny adsorbují a jsou pak dobře pohlcovány buňkami prezentujícími antigen.

Většina vakcinačních postupů je profylaktických (vakcinace má zabránit možnému budoucímu onemocnění). V některých případech poměrně pomalu probíhajících infekcí se používá terapeutická vakcinace: provádí se u pacienta, který již byl infikován mikroorganismem způsobujícím onemocnění s poměrně dlouhou inkubační dobou

(např. virem vztekliny). Vhodný vakcinační postup může způsobit, že imunitní odpověď „předběhne“ přirozenou infekci a zabrání vzniku onemocnění.

Počátkem 20. století se začalo rychle rozvíjet nejen profylaktické očkování (aktivní imunizace), ale i terapeutické využití zvířecích protilátek (**pasivní imunizace**). Především Emil von Behring a Kitasato Shibasaburo byli průkopníky použití protilátek proti bakteriálním a jiným toxinům, získaným imunizací zvířat (ovcí, koz, koní, králíků). V té době to byl průlom podobný jako o půl století později objev antibiotik.

Je tedy poněkud paradoxní, že klinické využití imunitních principů značně předběhlo jejich teoretické poznání. Molekulární a buněčné mechanismy „imunologické paměti“ byly postupně objasňovány během onoho více než století od zrodu vědecké imunologie. To umožnilo vývoj nynějších účinnějších a bezpečnějších vakcín.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Další kvalitativní skok v diagnostickém a terapeutickém využití moderních imunologických poznatků nastal koncem 20. století a je spojen s objevem metod přípravy **monoklonálních protilátek** (molekul imunoglobulinů pocházejících z klonální populace jednoho B-lymfocytu aktivovaného konkrétním antigenem a zpravidla fúzovaného s „nesmrtelnou“ myelomovou buňkou za vzniku tzv. hybridomu, viz též Vesmír 79, 446, 2000/8) a zásadním metodickým pokrokem v oblasti molekulární genetiky (příprava DNA konstruktů kódujících různé umělé deriváty protilátkových molekul, cytokinů a receptorových molekul).

Právě nyní jsme uprostřed doslova revolučního období, ve kterém se tyto nové nástroje začínají konečně až spektakulárně uplatňovat především v imunoterapii nádorových a autoimunitních onemocnění – terapeutické monoklonální protilátky (většinou optimalizované pomocí molekulárně genetických metod) např. blokují působení zánětlivých cytokinů způsobujících projevy autoimunitních chorob, opsonizují nádorové buňky a napomáhají tím k jejich likvidaci, stimulují protinádorové T-lymfocyty atd. (podrobněji v některém z dalších dílů seriálu).

Není bez zajímavosti, že když Georg Köhler a César Milstein objevili na univerzitě v Cambridgi v sedmdesátých letech metodu přípravy monoklonálních protilátek, patentové oddělení univerzity nedoporučilo vyhazovat peníze za patentové poplatky za takový „nepraktický“ vynález. Dnes představuje globální trh s produkty založenými na této technologii několik stovek miliard dolarů ročně a neustále roste... ●

Nenadělat škodu a včas skončit

REGULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Použití imunitních zbraní je téměř vždy doprovázeno větším či menším poškozováním infikovaných tkání. Je to jakási nezbytná daň za záchranu – něco podobného jako vedlejší nezamýšlené škody způsobené protiteroristickou jednotkou při osvobozování rukojmích. Potenciálně nebezpečné imunitní zbraně je proto nutno přísně regulovat, aby nenapáchaly víc škody než užítku.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

V PRVNÍ ŘADĚ je potřeba eliminovat z imunitního arzenálu zbraně, které by už ze samé podstaty útočily především na buňky a tkáně organismu vlastní. To jsou autoreaktivní protilátky (produkované B-lymfocyty) a především autoreaktivní T-lymfocyty. Jak jsme se dozvěděli v druhém dílu seriálu, geny kódující antigenně specifická vazebná místa protilátek (imunoglobulinů) a antigenně specifických receptorů T-lymfocytů (TCR) procházejí během diferenciaci lymfocytů B, resp. T unikátními mutačními ději, které umožňují vznik obrovského repertoáru vazebných specifit. Stochastický charakter těchto procesů ale nevyhnutelně vede i k vzniku velkého množství takových vazebných míst molekul imunoglobulinů a TCR, které s vysokou afinitou rozeznávají nejružnější struktury vlastních buněk.

(SEBE)VRAŽDĚNÍ NEVINÁTEK Většina klonů autoreaktivních lymfocytů B a T je proto brzy po svém vzniku eliminována procesem zvaným negativní selekce. Pokud se nezralý B-lymfocyt v kostní dřeni nebo nezralý T-lymfocyt v tymu (brzlíku) setká s címkoli, co se naváže dostatečně silně do vazebného místa jeho antigenně specifického receptoru (BCR, resp. TCR), signál přenesený do nitra buňky spustí autodestrukční apoptotické mechanismy a taková buňka hyne.¹ Tento selekční proces (doplněný u T-lymfocytů ještě o pozitivní selekci zajišťující, že zbývajících T-lymfocytů nenesou zcela nefunkční TCR) je velmi přísný – obtojí v něm jen něco kolem dvou

procent T-lymfocytů vyvíjejících se v tymu (tymocytů). Pozoruhodné je, že u zralých lymfocytů B a T vede obdobné „zatahání“ za antigenně specifický receptor (BCR, resp. TCR) většinou k pozitivní reakci – pomnožení příslušného klonu a následné diferenciaci na efektorové buňky (plazmocyty produkující velká množství specifických protilátek, resp. různé typy pomocných, regulačních a cytotoxických T-lymfocytů). Potenciální problém při eliminaci autoreaktivních T-lymfocytů představuje samozřejmě to, že řada proteinů organismu vlastních je produkována pouze v různých specializovaných tkáních (např. inzulin jen v beta buňkách pankreatu), ale nikoli v tymu. T-lymfocyty, jejichž TCR by rozeznávaly fragmenty pocházející z takových tkáňově specifických proteinů, by nemohly být během tymového vývoje eliminovány, a posléze by proto napadaly příslušné tkáně. Ukázalo se ale, že v tymu existuje speciální druh medulárních epiteliálních buněk, které produkují mnohé tkáňově specifické proteiny. Jejich fragmenty navázané na proteiny MHC předkládají vyvíjejícím se tymocytům a umožňují tak negativní selekci i tohoto typu autoreaktivních T-lymfocytů.

BRZDY IMUNITNÍHO SYSTÉMU Většina autoreaktivních T-buněk je sice v tymu eliminována, mnohé však přesto uniknou, dostávají se do imunitního systému a mohly by způsobit autoimunitní choroby. Takové T-buňky jsou většinou



Snímek Stormy Archer, U.S. Air Force

inaktivovány tím, že se s antigenem setkají na povrchu buněk, které nejsou schopny poskytnout kostimulační signály, bez nichž má samotný signál zprostředkovaný TCR negativní účinek a uvede buňku do stavu útlumu (anergie).

Zásadní význam pro potlačování autoreaktivních T-lymfocytů, které unikly negativní selekci, mají regulační T-lymfocyty (T_{reg}) zmíněné již v dřívějších dílech seriálu. Těmto buňkám by se správně mělo říkat „tlumivé“ nebo „supresorové“ T-lymfocyty (Ts), neboť brání propuknutí autoimunitních chorob a chrání nás do značné míry proti imunopatologickým reakcím provázejícím příliš intenzivní imunitní odpovědi včetně reakcí alergických. Oba názvy však byly před více než třiceti lety zdiskreditovány v pozoruhodné aféře, o které si čtenáři Vesmíru mohli již před lety přečíst.² V roce 1995 ale vyšla zásadní publikace japonských autorů, která tyto buňky rehabilitovala (i když v dosti pozměněné podobě).³ Od té doby o nich byly publikovány tisíce článků.⁴ Hlavní typ buněk T_{reg} (tymových, tT_{reg}) vzniká v tymu. Jsou v podstatě

1) O apoptóze, programované buněčné smrti, viz Vesmír 73, 550, 1994/10. Článek je dostupný on-line: <http://jdem.cz/ctryc9>.
2) Vesmír 78, 565, 1999/10; <http://jdem.cz/ctry85>.
3) Sakaguchi S. et al., J. Immunol. 155(3), 1151–1164, 1995.
4) Podrobněji viz Vesmír 80, 667, 2001/12; <http://jdem.cz/ctz2v3>.

IMUNITNÍ SYSTÉM lze přirovnat k protiteroristické jednotce osvobozující rukojmí. Oběma jde o to rychle a efektivně zlikvidovat nepřítele, ale zároveň minimalizovat ztráty a poškození nevinných účastníků střetnutí – zdravých buněk v prvním a rukojmích v druhém případě.

autoreaktivní (nesou TCR rozeznávající autoantigeny), ale eliminaci negativní selekcí unikají tím, že se diferencují na tlumivé buňky; při častých kontaktech s autoantigeny na vlastních buňkách organismu jim neubližují, ale naopak je chrání před útokem pravých autoreaktivních T-lymfocytů. Nepříjemné je, že tyto T_{reg} obdobně chrání i nádorové buňky, neboť je mylně považují za normální. Jiný typ T_{reg} vzniká během obrany proti infikování různými patogenními mikroorganismy. V této situaci se většina klonů T-buněk rozpoznávajících fragmenty příslušných cizorodých antigenů (samozřejmě v komplexu s proteiny MHC, jak jsme si řekli v předchozích dílech seriálu) diferencuje v efektorové pomocné a cytotoxické buňky. Některé se ovšem vyvíjejí v tlumivé „periferní“, resp. „indukované“ T_{reg} (iT_{reg}). Ty potom brzdí aktivaci oněch efektorových buněk, aby se nepřehnala obranná reakce (a s ní spojené sebepoškozování). Nejdůležitějším mechanismem působení T_{reg} je produkce tlumivých cytokinů (interleukin-10 a TGF-beta), které obecně potlačují

proliferaci a diferenciaci pomocných a cytotoxických T-lymfocytů a dokonce podporují jejich diferenciaci v T_{reg}. Treg ale také potlačují aktivaci dendritických buněk, které fungují jako „buňky prezentující antigen“ – předkládají na svém povrchu fragmenty antigenů T-lymfocytům a poskytují jim i další nezbytné kostimulační signály. T_{reg} ale mohou kupodivu také přímo zabíjet dendritické buňky, podobně jako cytotoxické („zabíječské“) T-lymfocyty zabíjejí infikované nebo nádorové buňky. T_{reg} také velmi účinně vychytávají cytokin interleukin-2, který je potřebný pro plnou aktivaci jiných T-lymfocytů, což také přispívá k jejich tlumivému účinku. Intenzitu imunitních reakcí brzdí už od samotného počátku mechanismy zabudované přímo v efektorových buňkách. Jakmile T-lymfocyt rozezná příslušný antigen (např. fragment virového proteinu) a obdrží potřebné kostimulační signály od buňky prezentující antigen, začne produkovat nejen proteiny důležité pro vykonávání

efektorových funkcí (např. cytotoxické proteiny perforiny), ale také povrchové receptory, které aktivaci brzdí. Imunitní reakci tlumí také klasická negativní zpětná vazba. Protilátky sekretované plazmocyty vychytávají antigen, který původně aktivoval příslušné klon B-lymfocytů. Tím prvotní podnět v systému postupně vymizí a další B-lymfocyty se už neaktivují. Komplexy antigenů s protilátkami (imunokomplexy) se navíc vážou na inhibiční Fc-receptor na povrchu B-lymfocytů, což vede k potlačení aktivačních signálů vyvolaných vazbou antigenu na BCR. Velký význam má v této souvislosti i to, že aktivované T-lymfocyty i většina plazmocytů žijí jen několik dní a pak hynou. To většinou přispívá k včasnému ukončení úspěšné obrany proti parazitům, ale někdy též k předčasnému imunitnímu vyčerpání (paralýze) s neblahými následky.

VOLBA VHODNÝCH ZBRANÍ Regulace imunitních reakcí se ovšem neomezuje na včasné ukončení a tlumení přehnaně intenzivních reakcí. Intenzitu a kvalitativní parametry imunitních reakcí ovlivňuje, resp. reguluje řada vnějších i vnitřních faktorů. V první řadě musí imunitní systém po setkání s patogenním mikroorganismem zvolit správné, tedy co neúčinnější zbraně. Správná volba imunitních zbraní je nejvýznamnějším regulačním mechanismem imunity.

Na extracelulární parazity (tedy ty, kteří nepronikají do nitra buněk), jako je většina bakterií a mnohobuněčných parazitů, platí jako účinné zbraně především protilátky. Pokud parazit žije uvnitř buněk, protilátky se k němu nedostanou a účinné jsou tzv. zánětlivé mechanismy založené hlavně na aktivaci makrofágů pomocnými T-lymfocyty typu Th1 a na cytotoxických T-lymfocytech (Tc).

Pokud se imunitní systém rozhodne špatně a proti vnitrobuněčnému parazitovi (který samozřejmě část svého životního cyklu tráví mimo hostitelské buňky) nedopatřením nasadí hlavně protilátky namísto zánětlivého typu odpovědi, může to mít fatální důsledky, neboť změna použitého mechanismu je velmi obtížná.

V regulaci imunitních reakcí hrají důležitou roli také pohlavní hormony. Je např. známo, že ženy mají většinou značně silnější imunitní reakce než muži (výrazně lépe odpovídají i na očkování). To zřejmě souvisí s potřebou ochraňovat i vyvíjející se plod v těle matky. Rubem této výhody je několikánásobně vyšší výskyt většiny autoimunitních chorob u žen.

Imunitní reakce významně reguluje také nervový a endokrinní systém (o tom více v jednom z příštích dílů seriálu). ●

Škodlivá obrana před neškodným

ALERGIE JSOU NA VZESTUPU

Jak už jsme v tomto seriálu vícekrát řekli, všechny imunitní reakce jsou doprovázeny nežádoucími vedlejšími účinky, které nás poškozují, nebo alespoň obtěžují. Někdy ale míra těchto imunopatologických reakcí překročí únosnou míru a negativní vedlejší účinky převáží.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

PŘEHNANÁ AKTIVACE velkého počtu imunitních buněk může vést k těžkým šokovým stavům (septický šok, „otrava krve“), dobře míněná „obrana“ proti relativně či zcela neškodným cizorodým látkám se může projevit jako těžké alergické reakce, imunitní zbraně obrácené nedopatřením proti vlastním buňkám mohou způsobit autoimunitní onemocnění.

Alergie představují v ekonomicky vyspělých zemích nejčastější imunopatologický stav - trpí jimi kolem 20 % obyvatel, ve velkých městech i více. Nejčastějším a nejznámějším typem alergií neboli přecitlivělostí (hypersenzitivit) jsou ty, které jsou způsobeny **protilátkami třídy IgE** spolupracujícími s tzv. žírnými buňkami (mastocyty) rozmístěnými s různou hustotou ve většině tkání, popř. basofilními granulocyty v krvi. Tento zbraňový systém je účinný proti mnohobuněčným parazitům, avšak organismus ho až příliš často nesprávně používá proti některým neškodným antigenům (alergenům) zevního prostředí. Těmi mohou být složky pylových zrněk, roztočů z domácího prachu, potravin, zvířecí srsti ap.

Při prvním setkání s alergenem probíhá během několika dní obvykle bez jakýchkoli příznaků fáze senzibilizace, tedy diferenciací a pomnožení specifických klonů pomocných T-lymfocytů typu Th2 pomáhajících specifickým klonům B-lymfocytů sekretovat převážně protilátky třídy IgE. Ty se navážou na receptory pro IgE na žírných buňkách a bazofilech.

OD SVĚDĚNÍ PO ANAFYLAKTICKÝ ŠOK
Po opakovaném setkání s alergenem může dojít na povrchu takto vyzbrojených buněk

ke shluknutí molekul IgE a je nesoucích receptorů. To vyvolá signalizační děje vedoucí k rychlé „**degranulaci**“, tedy uvolnění biologicky aktivních látek (hlavně histaminu, serotoninu, heparinu, serinové proteázy a ATP) skladovaných v organelách zvaných granule. Uvolněné látky vyvolávají rozšíření cév, což vede k místním otokům a zduření sliznic, působí stahy hladkých svalů průdušek, podporují sekreci hlenu na sliznicích a stimulují nervová zakončení v kůži (svědění).

Během několika hodin následuje další fáze charakteristická tvorbou a sekrecí metabolitů kyseliny arachidonové, které jsou většinou prozánětlivé a mají chemotaktické účinky na eosinofily, makrofágy, trombocyty, neutrofile a lymfocyty. Přilákané buňky produkují cytotoxicky účinné (buňky poškozující) mediátory, zodpovědné často za chronické změny postižených tkání. V pozdní fázi hrají převažující roli buněčné mechanismy imunity (chronický atopický ekzém, chronické astma).

Lokální příznaky takovýchto „atopických“ (a-topos - nemístný) reakcí jsou alergická rýma, podráždění spojivky, případně až průduškové astma, kopřivka a ekzémy, v případě potravních antigenů i průjem. Ještě závažnější mohou být systémové **anafylaktické¹ šokové projevy**, ke kterým může dojít u některých potravních alergenů (arašídů, ryby), nebo pokud se alergen (např. hmyzí jed nebo léčivo jako penicilin) dostane do krve. Následuje hromadná degranulace bazofilů a masivně uvolněné mediátory způsobí pokles krevního tlaku, který může vést až k otoku plic, nedokrvné mozku a nakonec i k multiorgánovému selhání.

Není jasné, proč některé antigeny pylů, roztočů či potravin vyvolávají preferenčně IgE odpovědi, zatímco jiné nikoli (ačkoli jsou v alergenních částicích přítomny také). Nápadné je, že většina alergenů má strukturu oligomerů s vícenásobně opakovanými antigenními strukturami - takoveto antigeny mohou zřejmě preferenčně stimulovat protilátkové odpovědi typu IgE. Že alergenem může být nízkomolekulární látka jako penicilin, vypadá paradoxně. Příčinou je, že svou reaktivní cyklickou laktamovou skupinou reaguje s aminoskupinami různých sérových a buněčných proteinů a kovalentně je modifikuje. Proti těmto nově vzniklým, cizorodým chemickým strukturám se mohou tvořit protilátky, včetně třídy IgE.

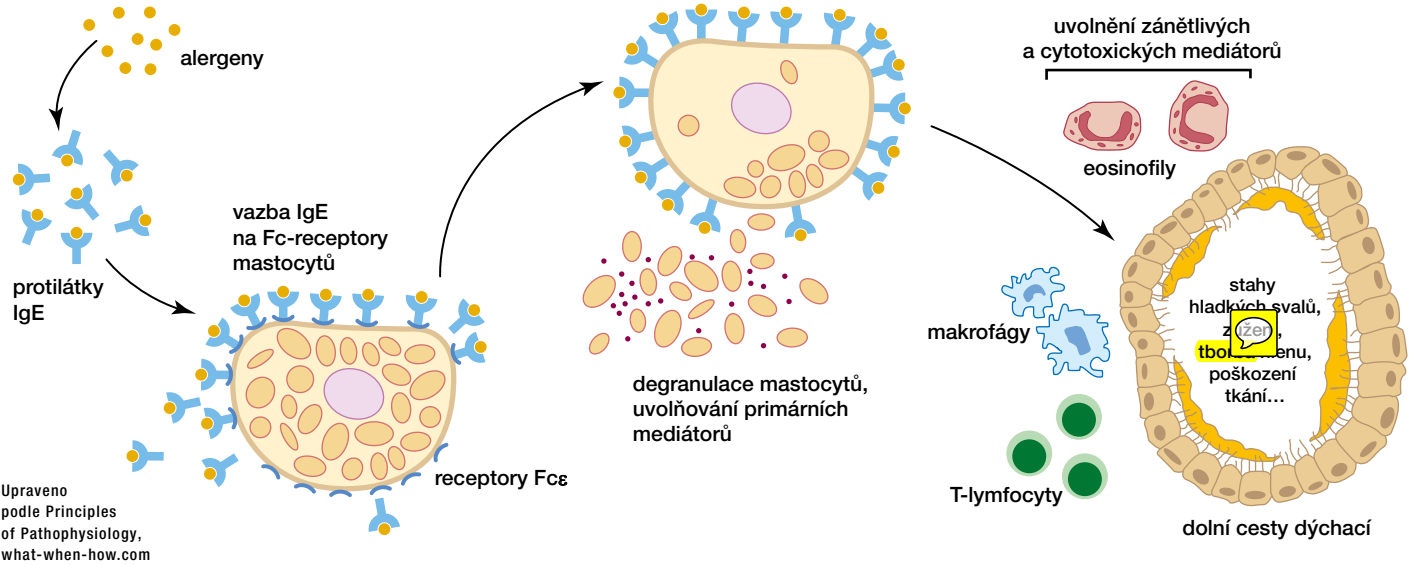
EPIDEMIE ALERGIÍ
V posledních desetiletích přímo bije do očí jakási stále narůstající epidemie alergií (a také autoimunitních chorob) v ekonomicky vyspělých zemích. Ačkoli při vzniku alergií se určitě uplatňují genetické predispozice, nelze za tak krátkou dobu předpokládat podstatné změny v genetické výbavě postižených jedinců. Evidentně tedy musí hrát hlavní roli nějaké vlivy prostředí. V posledních padesáti letech se toho v našem životním prostředí a životním stylu změnilo opravdu mnoho. Co z toho může k oné epidemii přispívat?

Epidemiologické studie prokázaly negativní vliv kouření cigaret (aktivního i pasivního), omezení fyzické aktivity nebo znečištění ovzduší, hlavně uhlíkových mikročástic ve zplodinách dieselových motorů. Vážou se na ně některé komponenty pylových částic a takovéto komplexy stimulují protilátkové odpovědi typu IgE.

Mnohem důležitější se ale zdá tzv. **hygienická hypotéza**, reflektující skutečnost, že lidé jsou zvláště v nejútlejším věku daleko méně vystaveni nejrůznější „špíně“. Malé děti se z dobrých důvodů snažíme vychovávat v čistém, hygienickém prostředí. Vyvíjející se imunitní systém se tak ale nedostává do kontaktu se silnými antigenními podněty, jako jsou např. půdní mykobakterie a jiné mikroorganismy a jejich produkty (např. lipopolysacharidy stimulující vrozené imunitní mechanismy). Téměř úplně vymizely i dříve zcela běžné podněty vyvolané střevními parazity (roupy, škrkavkami).

Zdá se tedy pravděpodobné, že zásadní změny v kvalitě a kvantitě imunitních stimulacích podnětů v raném dětství se doposud nejasným způsobem projevují v nastavení

1) Anafylaxe – nepřítomnost ochrany, opak profylaxe. Z řeckého *phylaxis* – chránit.
2) Grüber C. et al., Clin. Exp. Allergy, DOI: 10.1046/j.0954-7894.2002.01331.x
3) Weiland S. K. et al., Eur. Respir. J., DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d23.x



DEGRANULACE MASTOCYTŮ, důležitý mechanismus vzniku alergické reakce prostřednictvím protilátek IgE. Z granule mastocytů se uvolní řada biologicky aktivních látek, které v organismu vyvolají nepřiměřené reakce, například nadměrnou tvorbu hlenu nebo zduření sliznic (zde na příkladu dolních cest dýchacích). Reakce se posléze účastní i další chemicky přilákané buňky (makrofágy, T-lymfocyty, eosinofily). Jimi produkované látky tkáně dále poškozují, často chronicky.

vyzrávajících imunitního systému, který potom snáze reaguje na různé alergeny tvorbou protilátek IgE. Není ovšem podnět jako podnět - je známo, že opakované respirační (zejména virové) infekce způsobují bronchiální hyperreaktivitu, která může ovlivnit reakci na neškodné vdechované antigeny. Sliznice poškozená infekčním zánětem může také umožňovat větší průnik alergenů do organismu, a přispívat tak k alergické senzibilizaci a vzniku astmatu.

Platnost hygienické hypotézy podporují epidemiologické studie prokazující, že hlavním ochranným faktorem proti vzniku alergií je rané dětství prožité na farmě, v denním styku s hospodářskými zvířaty a přírodním prostředím. Velmi zajímavé jsou výsledky studie z roku 2002,² která sledovala výskyt alergií u německých dětí tureckého původu. Děti, se kterými jejich rodiče mluvili pouze turecky, trpěli alergiemi výrazně méně než ty, v jejichž rodinách se mluvilo pouze německy, nebo než děti německého původu. Vnější faktorem určitě nebyla řeč, ta byla jen indikátorem kulturní a sociální adaptace zahrnující hygienické standardy, typ stravy a celkový životní styl. Podobné výsledky přinesla i studie z roku 1999,³ srovnávající náchylnost k respiračním alergiím a astmatu u dětí z východního (Lipsko, Drážďany) a západního Německa (Mnichov). Děti z východu na tom byly lépe.

DALŠÍ MECHANISMY
Méně obvyklé jsou přecitlivělosti závislé na **protilátkách typu IgG** a jejich komplexech s některými antigeny. Jejich mechanismus je podobný jako u těch závislých na IgE, ale

projevy odlišné, protože receptory pro IgG jsou přítomné na jiných buňkách. Imunokomplexů obsahujících IgG je zpravidla mnohem více než těch s IgE, usazují se i na povrchích výstelky cév či glomerulech ledvin a vyvolávají tam zánětlivé procesy spojené s aktivací neutrofilních granulocytů a makrofágů a aktivací komplementu. Typickou chorobou tohoto typu je tzv. farmářská plíce, projevující se jako zánět plicních sklípků. Je alergickou reakcí na chronické vdechování některých látek, jako jsou plísňe, částičky perli apod.

Úplně odlišný je mechanismus u tzv. **přecitlivělosti pozdního typu** a kontaktních hypersenzitivit. Název „přecitlivělost pozdního typu“ je odvozen od toho, že (zpravidla kožní) reakce nastává až se zhruba dvoudenním zpožděním po styku s alergenem; výše popisované protilátkové přecitlivělosti se projevují během mnohem kratší doby.

Fáze senzibilizace i zde probíhá bezpříznakově a klinické projevy vzniknou teprve při opakovaném setkání s alergenem. Mechanismus je ale založen nikoli na protilátkách, ale na pomocných T-lymfocytech typu Th1 a jimi aktivovaných makrofázích. V některých případech hrají důležitou roli i receptory TLR vrozené části imunitního systému.

Alergeny vyvolávající tento typ přecitlivělosti jsou zejména chemicky reaktivní látky obsažené v léčích, kosmetických výrobcích či nátěrových hmotách, a také soli některých kovů (Ni, Cr) i přírodní látky, např. silice rostlin obsahujících tzv. urushiol (směs netěkavých katecholových derivátů).

Patří mezi ně např. dřeviny rodu jedovatec (*Toxicodendron*), škumpa (*Rhus*) a některé druhy prvosenek (*Primula obconica*). Příslušné látky chemicky modifikují některé tělu vlastní proteiny. Modifikované peptidové fragmenty pak mohou být rozeznávány specifickými T-lymfocyty, které reagují např. na těžké kovy a jiné anorganické sloučeniny (ve formě komplexů s antigenními peptidy).

LÉČBA
Vedle snahy vyhnout se alergenům je běžná symptomatická léčba zaměřená na hlavní mediátory imunopatologické reakce. U nejčastějších alergií závislých na protilátkách třídy IgE se používají léky blokující receptory pro histamin (**antihistaminika**), případně **kortikoidy**, které inhibují syntézu histaminu a působí všeobecně protizánětlivě. U zvláště závažných případů alergického astmatu lze v poslední době použít také monoklonální protilátku (omalizumab - Xolair) blokující vazbu IgE na buněčný Fc-receptor.

U systémových anafylaktických šokových reakcí se používá **adrenalin** (epinefrin), který působí proti nebezpečným systémovým účinkům masivního uvolňování histaminu - prostřednictvím alfa-receptorů zužuje cévy, brání úniku tekutin z kapilár, podporuje srdeční činnost a tím snižuje intenzitu příznaků šoku.

Příčiny, nejen symptomy odstraňuje tzv. **alergenová imunoterapie (hyposenzitivace)**. Tento dlouhodobý (cca dva roky) empirický postup spočívá v podávání postupně se zvyšujících dávek alergenu, aby vůči němu organismus získal toleranci. Při vhodném způsobu aplikace lze zřejmě dosáhnout stimulace antigenně specifických tlumivých regulačních T-lymfocytů (Treg), popřípadě blokování tvorby IgE, namísto kterých se tvoří jiné izotypy blokujících protilátek, zejména IgG4.

Jiné typy alergií nezávislé na protilátkách IgE se léčí symptomaticky protizánětlivými léky, zejména kortikoidy. Antihistaminika samozřejmě v tomto případě nefungují. ●

Když tělo bojuje samo se sebou

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

V minulém dílu jsme probrali jeden bohužel velmi rozšířený typ škodlivých imunitních reakcí – alergie, při kterých imunitní systém reaguje přehnaně intenzivně a zbytečně na podněty v podstatě neškodné. Ještě nebezpečnější jsou však situace, kdy imunitní systém obrací své zbraně přímo proti vlastním buňkám a tkáním.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

TO, ŽE IMUNITNÍ SYSTÉM rozpoznává antigeny vlastních tkání a reaguje s nimi, není samo o sobě nic mimořádného – poškozené, odumírající, staré či prostě nepotřebné buňky vlastního těla jsou imunitním systémem (hlavně makrofágy) průběžně rozpoznávány a eliminovány. Problém nastává, teprve když se tyto fyziologické mechanismy „utrhnou ze řetězu“ a začnou ničit zdravé tkáně. Podílet se na tom mohou v podstatě všechny imunitní zbraně – protilátky, proteiny komplementového systému, fagocyty, cytotoxické (Tc) i zánětlivé (Th1, Th17) T-lymfocyty. Velmi důležitou roli přitom hrají také (a možná hlavně) poruchy funkce „imunitních brzd“, tedy především tlumivých regulačních T-lymfocytů (Treg).

GENETICKÉ DEFEKTY

Poměrně vzácné jsou případy, kdy jsou autoimunity jasně způsobeny nějakým genetickým defektem. Tak je tomu např. u choroby zvané APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy/dysplasia), způsobené mutacemi v jaderném proteinu AIRE. Ten je přítomen v jednom typu buněk brzlíku (tzv. medulární tymové epitelální buňky, mTEC) a je nezbytný pro odstraňování mnohých potenciálně autoreaktivních T-lymfocytů během jejich tymového vývoje.¹ Poruchy funkce tohoto proteinu vedou k autoimunitnímu postižení různých žláz s vnitřní sekrecí (nadledvinek, příštítných tělísek, pohlavních žláz, slinivky), ale také jater, tenkého střeva, vlasových folikulů atd. Těžkými mnohočetnými autoimunitami trpí také pacienti postižení syndromem IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy

enteropathy X-linked syndrome) způsobeným mutacemi v genu pro klíčový transkripční faktor buněk Treg, FoxP3.

Mnohem častější jsou autoimunitní choroby, které jsou zřejmě vyvolány hlavně nějakým vnějším faktorem. I tam ale zřejmě hrají role genetické predispozice. Svědčí o tom poměrně vysoká konkordance výskytu autoimunitních chorob u jednovaječných dvojčat, která se pohybuje u různých autoimunitních onemocnění mezi 25-70 %. U některých myších inbredních (geneticky homogenních) kmenů určité autoimunitní choroby propukají dokonce téměř u 100 % jedinců.

U mnoha autoimunitních chorob je nápadná asociace s určitými alelickými formami MHC proteinů. Nejvýraznější je to u poměrně vzácné Bechtěrevovy choroby (ankylozující spondyloartritidy), projevující se především postupným tuhnutím páteře a srůstáním obratlů v důsledku chronického zánětu. Téměř všichni pacienti mají na povrchu buněk molekulu HLA B27. Nutno ovšem poznamenat, že naprostá většina lidí, jejichž buňky nesou tento MHC protein, touto chorobou netrpí – to znamená, že se jedná jen o určitou genetickou predispozici, ale za vznik choroby musí být zodpovědný ještě nějaký jiný vnitřní nebo vnější faktor.

Pozoruhodné je také to, že většina autoimunitních chorob postihuje mnohem častěji ženy než muže (např. v případě Hashimotovy thyroditidy či systemického lupusu je poměr 9 : 1, u revmatoidní artritidy nebo roztroušené sklerózy 2 : 1) a že intenzita projevů těchto chorob se většinou výrazně snižuje během těhotenství.² To naznačuje možnou souvislost s hormonálními vlivy



Shínek Anagoria, CC BY 3.0

BECHTĚREVOVA CHOROBA dovede srůstáním obratlů dramaticky omezit pohyblivost páteře. Na snímku kostra z 6. století, vystavená v Landesmuseum Württemberg ve Stuttgartu.

(např. působením na Treg) a určitě to souvisí s dobře známou všeobecně vyšší reaktivitou ženského imunitního systému při fyziologických obranných reakcích.

VNĚJŠÍ FAKTORY

Pokud jde o vnější, negenetické faktory hrající roli při vzniku autoimunitních chorob, mezi imunology panuje přesvědčení, že impulsem ke spuštění autoimunity je nejčastěji infekce nějakým mikroorganismem, jehož některá složka je více či méně podobná některé komponentě normálních buněk (hypotéza „antigenního mimikry“). Když imunitní

1) Negativní selekce lymfocytů B a T v brzlíku, stejně jako funkce regulačních T-lymfocytů, je popsána v 5. dílu seriálu, Vesmír 96, 74, 2017/2.
2) Jednou z výjimek je Bechtěrevova choroba, u níž je poměr mužů a žen asi 3 : 1. Příčina tohoto rozdílu není známa.



U DIABETU 1. TYPU imunitní systém ničí beta-buňky v Langerhansových ostrůvcích slinivky, které zajišťují tvorbu inzulinu. Nejnovější typ inzulinové pumpy (na snímku), Ioni ve Spojených státech schválený FDA, v pravidelných intervalech měří hladinu glukózy a upravuje podle toho dávkování hormonu. Substituční léčba se tím o další krok přiblížila k „umělé slinivce“.

systém začne tvořit protilátky, resp. antigenně specifické T-lymfocyty správně rozpoznávající určité molekuly infekčního viru nebo bakterie, které se ale vážou i na nešťastně podobnou vlastní strukturu (dochází k tzv. „zkřížené reaktivitě“), je zaděláno na problém. V takové situaci by sice měly efektivně zasahovat tlumivé buňky Treg, ale někdy to prostě nezvládnou.

Tato hypotéza předpokládá, že během oné infekce se poškozením infikovaných buněk odkryje určitý – pro imunitní systém do té doby nedostupný (kryptický) – vnitrobuněčný autoantigen podobný mikrobiálnímu antigenu. Imunitní reakce proti tomuto autoantigenu způsobuje, resp. prohlubuje místní zánět, což může odhalovat další dosud kryptické autoantigeny, proti kterým může vznikat imunitní odpověď. V prostředí chronického zánětu se výrazně zvyšuje exprese MHC molekul (a to i na některých buněčných typech, které je normálně exprimují velmi málo). Ty tak mohou účinněji prezentovat další peptidy pocházející z vlastních molekul, které jsou jinak imunitnímu systému nepřístupné.

Výsledkem tohoto začarovaného kruhu pak typicky je to, že u plně rozvinutého autoimunitního onemocnění imunitní systém útočí protilátkami nebo zánětlivými a cytotoxickými T-lymfocyty proti mnoha různým autoantigenům, ačkoli celý děj začal pravděpodobně útokem proti jedinému. Tento jev se označuje termínem „determinant spreading“.

Potíž s celkem logickou a lákavou hypotézou „antigenního mimikry“ je, že u naprostě většiny autoimunitních chorob nebyl takový hypotetický mikrobiální spouštěč přesvědčivě určen. Asi jedinou výjimkou je revmatická horečka, která může být

následkem prodělané streptokokové infekce. Ani tam ale není jasné, který autoantigen je podobný kterému bakteriálnímu antigenu.

V některých případech jsou jako potenciální mikrobiální spouštěči známi silní, ale stále nikoli definitivně prokázání kandidáti – např. u Bechtěrevovy choroby bakterie *Klebsiella pneumoniae* a u autoimunitního diabetu cocksackievirus B.

Dalším environmentálním faktorem zvyšujícím riziko některých autoimunitních chorob je kouření (zvláště u revmatoidní artritidy). Chronické užívání některých léků (hydralazin, prokainamid nebo isoniazid) může vyvolat autoimunitní onemocnění velmi podobné systemickému lupusu; po jejich vysazení kupodivu symptomy ustoupí.

POMÝLENÉ PROTILÁTKY I BUŇKY

U některých autoimunitních chorob hrají nejdůležitější roli autoprotilátky, u jiných hlavně autoreaktivní T-lymfocyty.

Do první, protilátkové skupiny patří např. lupus erythematosus: protilátky proti jaderným proteinům a nukleovým kyselinám vytvářejí velká množství imunokomplexů, které se usazují na stěnách cév a v ledvinových glomerulech a vyvolávají tam chronické záněty. Pacienti trpící Gravesovou chorobou tvoří autoprotilátky, které se vážou na receptor pro hormon thyrotropin a stimulují tak štítnou žlázu k nadměrné produkci thyroïdních hormonů. Naproti tomu v případě Hashimotovy thyroïditidy autoprotilátky proti thyroïdním antigenům způsobují chronický zánět štítné žlázy a postupnou ztrátu její funkce. Příčinou vzácné

choroby myasthenia gravis jsou autoprotilátky blokující nervosvalový přenos tím, že brání vazbě acetylcholinu na jeho receptor.

Mezi nejčastější autoimunitní choroby způsobené hlavně autoreaktivními T-lymfocyty patří např. diabetes I. typu (zánětlivé T-lymfocyty ničí beta-buňky pankreatických Langerhansových ostrůvků produkujících inzulin), poměrně časté autoimunitní záněty jater či žaludku, roztroušená skleróza (destrukce myelinového obalu nervových vláken), lupénka (kožní onemocnění způsobené lokální nadprodukcí prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, IL-22, IL-36 a TNF) či chronické střevní zánětlivé choroby (Crohnova choroba, ulcerativní kolitida).

Trochu zvláštním případem je revmatoidní artritida, dosti časté zánětlivé onemocnění kloubů, u nějž není příliš jasné, zda primární roli při jejím vzniku hrají spíše protilátky, nebo autoreaktivní zánětlivé T-lymfocyty (Vesmír 94, 478, 2015/9).

LÉČBA AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Ideální léčbou konkrétní autoimunitní choroby by samozřejmě bylo buď nějakým způsobem specificky zacílit na její příčinu, nebo obnovit porušenou imunitní toleranci. To je ale zatím nedosažený ideál; prakticky lze prozatím využít pouze poměrně nespecifické imunosupresivní léky, které ovšem více či méně snižují i účinnost imunitních mechanismů vůči infekčním mikroorganismům. Používají se protizánětlivé léky (aspirin, ibuprofen ap.), v těžších případech účinnější imunosupresiva, jako jsou kortikosteroidy, azathioprin, cyklofosfamid, methotrexát nebo mykofenolát mofetil, rapamycin, tacrolimus.

V posledních letech se u některých chorob velice osvědčuje tzv. biologická léčba – monoklonální protilátky nebo jiné proteinové konstrukty blokující působení kritických prozánětlivých cytokinů (TNF, IL-1), případně protilátky likvidující lymfocyty T nebo B. Většinu autoimunitních chorob se těmito způsoby daří poměrně úspěšně léčit. Někdy je ale na takovouto léčbu pozdě, protože autoimunitní děje již ireverzibilně zničily kritické buňky. V takových případech je naštěstí k dispozici substituční léčba (aplikace inzulinu u diabetu 1. typu, tyroxinu u autoimunitních zánětů štítné žlázy).

Radikálním řešením u velmi vážných, zpravidla geneticky podmíněných případů může být transplantace kostí dřene, což je ale doposud značně riskantní postup.

Velké naděje vzbuzovaly výsledky získané u experimentálních myších modelů autoimunitních chorob, kde bylo možno navodit toleranci tak, že autoantigeny (např. neuronální, kloubní) byly myšákům podávány perorálně. Obdobné klinické studie ale úspěšné nebyly. ●

Zánět

POMOCNÍK I POTÍŽISTA

Všichni to známe: při práci či sportu se drobně poraníme – zarazíme si třísku, odřeme se, popálíme se. Zanedlouho poškozené místo zčervená, zduří, začne více bolet, posléze může začít hnisat. Prostě zánět.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

JAKO ZÁNĚT SE OZNAČUJE komplexní reakce na porušení integrity organismu, jejímž účelem je lokalizace poškození, ochrana proti infikování poškozeného místa a posléze zhojení.

Zánět mohou vyvolávat nejen infekční mikroorganismy, ale také poranění způsobená např. chemickými škodlivinami nebo fyzikálními vlivy (teplota, UV záření), nebo třeba nedokrvením (ischemií) tkáně. Zánětlivá reakce je zpravidla lokalizována do místa poškození a jeho blízkého okolí, ale někdy může být celotělová. Klasickými projevy lokálního zánětu popsanými už antickým lékařem Celsem jsou zčervenání (**rubor**), otok

„Chronické zánětlivé choroby jsou velmi často spojeny také s projevy duševní deprese.“

(**tumor**), bolestivost (**dolor**) a zvýšení místní teploty (**calor**); nověji k nim slavný Rudolf Virchow přidal ještě ztrátu nebo poškození funkce (**functio laesa**). Zánět určité tkáně či orgánu se česky odborně označuje slovem s koncovkou -itida (nephritida, apendicitida, vaskulitida...)

Zánětlivá reakce bývá obvykle omezena na několik dní, většinou odezní bez následků a poraněné místo se kompletně zhojí. Někdy se ovšem problém zánětlivou reakcí vyřešit nedaří, popřípadě selhávají regulační mechanismy a zánět se stává patologicky chronickým. Vede pak k postupné destrukci postižené tkáně a jejímu nahrazování vazivem.

Zánětlivé reakce typicky zahajují tkáňové žírné buňky, **makrofágy** a **dendritické buňky**. Ty pomocí svých povrchových receptorů rozeznávají jako „signály nebezpečí“ rozličné mikrobiální produkty, ale

i některé molekuly uvolněné z poškozených buněk (např. ATP, jaderné proteiny). Signalizace těmito receptorovými systémy vede k uvolňování řady mediátorů zánětu, jako jsou histamin, serotonin, prostaglandiny, leukotrieny, peptid bradykinin či oxid dusnatý.

V okolí poškozené tkáně se pak rychle aktivuje systém srážení (koagulace) krve a senzitivizují se místní nervová zakončení (bolest). Následně se lokálně změní regulace teploty, zvýší se adhezivita povrchu výstelky místních cév, takže se na ní zachycují krevní bílé krvinky (hlavně **neutrofilní granulocyty**, ale později i mo-

„Chronické zánětlivé choroby jsou velmi často spojeny také s projevy duševní deprese.“

nocyty a lymfocyty), které pak přestupují do tkáně. Po úvodním zastavení krvácení se rychle zvýší propustnost výstelky cévních stěn, takže do okolí porušené tkáně proniká krevní plazma (projeví se jako otok) a s ní i protilátky a proteiny complementového systému, které napomáhají obraně proti infekci.

Fagocyty, které se v místě poškozené tkáně akumuluji, ničí mikroorganismy hlavně pohlcováním (fagocytózou), ale i produkcí toxických látek (peroxidu vodíku, chlornanů) a hydrolytických enzymů. Tyto buňky, ale také nově přichozí T-lymfocyty, vylučují prozánětlivé cytokiny (např. interleukiny 1, 6, 17 či 18 a TNFα), které děje provázející zánětlivou reakci zesilují tím, že do místa zánětu lákají další bojovníky z řad krevních bílých krvinek.

Neutrofily, které v místě poškození splnily svůj úkol (odstranění mikroorganismů

a jiných cizorodých částic), během krátké doby hynou a jejich pozůstatky odstraňují další fagocytyující buňky, zejména makrofágy. Odumřelé neutrofily ve větším množství tvoří hnis.

Při větším rozsahu zánětlivé reakce se cytokiny produkované v místě zánětu dostávají do krevního oběhu a stimulují v játrech produkci sérových proteinů akutní fáze, jako je tzv. C-reaktivní protein (CRP) a complementové proteiny C3 a C4. Tyto proteiny fungují jako významné opsoniny (označují buňky nebo částice určené k fagocytóze) a účastní se aktivace complementové kaskády.¹ CRP se též váže na nukleoproteiny, které se uvolňují při rozpadu tkání, a napomáhá jejich odstranění fagocytózou. Při zánětu se zvyšuje i jaterní syntéza některých sérových transportních proteinů (ceruloplasmin, feritin) a antimikrobiálních peptidů (hepcidin). Zánětlivé cytokiny a mediátory uvolněné během rozsáhlejší nebo dlouhodobější zánětlivé reakce stimulují v kostní dřeni tvorbu dalších leukocytů (hlavně neutrofilních granulocytů) a jejich vyplavování do krve.

Součástí zánětlivé reakce je také aktivace antigenně specifických složek imunity. Antigeny uvolněné s mikroorganismů v místě zánětu se spolu s buňkami prezentujícími antigen (dendritické buňky, makrofágy) dostávají do místních uzlin, tam během několika dní stimulují aktivaci a terminální diferenciaci různých typů T-lymfocytů, jakož i aktivaci specifických klonů B-lymfocytů a jejich přeměnu v plazmocyty sekretující protilátky.

Zralé efektorové Th1 buňky pak migrují cévami do místa zánětu a svými produkty stimulují makrofágy, které zvyšují svoji fagocytární a cytotoxickou aktivitu, a tím pomáhají odstraňovat mikroorganismy a zbytky poškozených tkání. Protilátky jsou důležité hlavně pro opsonizaci mikroorganismů a aktivaci complementu.

SYSTÉMOVÁ ODPOVĚĚ ORGANISMU

V případě rozsáhlejšího nebo dlouhodobějšího lokálního zánětu dochází k výrazným celotělovým reakcím. Ty mohou nastat i po proniknutí většího množství mikroorganismů (**septický šok**) nebo alergenů (**anafylaktický šok**) do krevního oběhu. V obou případech jde o akutní, život ohrožující situace. Dochází při nich k hromadnému uvolnění mediátorů (cytokiny, kininy, složky complementu, histamin aj.) z krevních leukocytů. Ty způsobí rozšíření periferních cév vedoucí k silnému poklesu krevního tlaku, až k oběhovému selhání.

Systémovým projevem zánětu je horečka. Ta je způsobena stimulací hypothalamového centra termoregulace prostaglandinem E2, jehož syntézu indukují



NEBYT ZÁNĚTŮ, mohl být Jára Cimrman (vyznačen šipkou) ještě o něco slavnější.

„Přihlásil se již na 2. olympiádu v Paříži roku 1900 jako skokan, sprinter, diskář, vzpěrač a maratonec. V poslední chvíli však onemocněl zánětem žil, zánětem středního ucha, zánětem slepého střeva a zánětem plic, a tak sledoval olympijské soutěže jen jako velmi zanicený divák.“ (Ze semináře ke hře *Posel z Liptákova*.)

Ilustrace The Illustrated London News, volné dílo

prozánětlivé cytokiny (zejména TNFα, IL-1 a IL-6). Zvýšení teploty aktivuje metabolické pochody v imunitních buňkách a nepříznivě ovlivňuje množení některých mikroorganismů. Dalšími dobře známými systémovými projevy působení prozánětlivých cytokinů na nervový systém jsou únava, malátnost, ztráta chuti k jídlu a ospalost.

NÁPRAVA ŠKOD

Jakmile vymizí primární příčina zánětlivé reakce (poškozování tkáně způsobené mikroorganismy či fyzikální škodlivinou), je potřeba tuto poměrně nebezpečnou obrannou reakci utlumit a zahájit reparaci poškozeného místa.

V místě zánětu se zapíná syntéza jiných mediátorů - lipoxinů, resolvinů a protektinů stimulujících ukončení zánětlivé reakce. Potlačují syntézu prozánětlivých cytokinů a inhibují také migraci krevních neutrofilů do místa zánětu, a naopak stimulují další infiltraci monocytů a makrofágy. Tyto buňky jsou důležité pro konečné vyčištění místa zánětu od poškozených buněk a jejich fragmentů, zejména od odumřelých neutrofilů. Fagocytóza apoptických neutrofilů (stejně

jako jiných apoptických buněk) stimuluje makrofágy k sekreci **protizánětlivých cytokinů**, zejména TGF-β, který hraje důležitou roli i v procesech obnovy postižených tkání. Proteázy sekretované neutrofily a makrofágy se uplatňují i při štěpení a inaktivaci prozánětlivých cytokinů a chemokinů, a přispívají tak k redukci prozánětlivých stimulů.

Všechny tyto procesy vedou k eliminaci poškozených buněk, utlumení zánětlivé odpovědi, aktivaci tvorby nových cév (angiogeneze), regeneraci a remodelaci tkání. V ideálním případě se plně obnoví stav před zahájením zánětu, popřípadě zůstane malá jizva.

Akutní zánět, který se nepodaří včas zcela ukončit, se může přeměnit na zánět chronický. Ten je typický také pro mnohé autoimunitní choroby (viz minulý díl seriálu). Chronické zánětlivé procesy cév jsou rovněž příčinou aterosklerózy vedoucí k závažným kardiovaskulárním onemocněním. Velkým nebezpečím u chronického zánětu je tzv. fibrotizace tkáně: zánětem poškozená tkáň je nahrazována vláknitým vazivem a ztrácí svoji fyziologickou funkci.

Poněkud paradoxní roli hraje zánětlivá reakce u nádorů - ve většině případů vytváří pro nádorové buňky spíše příznivé prostředí. Uplatňují se tam totiž právě ony mechanismy pozdních fází zánětu, kdy se zvláště makrofágy snaží napomáhat růstu a prokrvení tkáně, stejně jako kdyby to byla zdravá, hojící se tkáň.

SOUVISLOSTI CHRONICKÝCH ZÁNĚTŮ Stále více pozornosti se v poslední době věnuje tomu, že mnoho seniorů trpí jakýmsi celkovým chronickým mírným zánětlivým stavem organismu charakterizovaným hlavně zvýšenou hladinou cytokinu interleukinu-1β (IL-1β). Tento stav je spojen se zvýšeným rizikem řady vážných onemocnění vyššího věku (kardiovaskulárních, nádorových, metabolických, neurodegenerativních). Zdá se, že příčinou je aktivace proteinového komplexu v cytoplazmě makrofágů zvaného inflamazom, který produkuje IL-1β. Tuto aktivaci způsobují některé produkty metabolismu nukleových kyselin registrované inflamazomem jako „signály nebezpečí“. Dobrá zpráva je, že tuto aktivaci poněkud tlumí kofein.²

Ukazuje se, že tento celkový mírně zánětlivý stav stárnoucího organismu zřejmě poměrně výrazně souvisí s obezitou. Imunitní systém totiž považuje nadbytečný tuk za signál nebezpečí a „patříčně“ na to reaguje aktivací zánětlivých mechanismů. Výsledkem této chronické chybné reakce je mj. ztráta citlivosti buněk na inzulin (diabetes 2. typu) a zvýšená ateroskleróza.

Sport a zdravá tělesná námaha snižují riziko vzniku onoho nepříznivého celotělového mírně zánětlivého stavu organismu, zřejmě i proto, že omezují obezitu. Na druhé straně extrémní tělesná námaha je spojena s velmi výrazným zvýšením některých zánětlivých cytokinů - jedna studie např. ukázala, že po absolvování maratonu vzroste hladina IL-6 až stonásobně a výrazně vzroste i množství leukocytů v krvi (což je také klasický parametr celotělové zánětlivé reakce).³ Při posuzování těchto poněkud paradoxních výsledků je ovšem třeba vzít v úvahu, že za určitých okolností může mít IL-6 spíše protizánětlivé účinky, neboť stimuluje produkci protizánětlivých faktorů, jako jsou cytokiny IL-1ra a IL-10.⁴

Chronické zánětlivé choroby jsou velmi často spojeny také s projevy duševní deprese. Důvodem je evidentně působení zánětlivých cytokinů (IL-1β, IL-6, TNFα) na mozková centra. Je známo, že i u maniodepresivních poruch korelují manické stavy s poklesem, kdežto deprese se vzrůstem hladiny těchto cytokinů, a že podávání protizánětlivých léků u některých pacientů trpících depresemi jejich stav zlepšuje. Mnohé vážné depresivní stavy mohou zřejmě souviset s obtížně diagnostikovatelnými infekcemi nebo autoimunitami vyvolávajícími zánětlivé odpovědi. ●



Transplantace

Imunitní systém je pro naše přežívání v prostředí plném infekčních mikroorganismů zásadně důležitý, ale jeho nepatřičná aktivace způsobuje potíže. To platí nejen pro autoimunitní a alergická onemocnění (viz předchozí díly seriálu), ale i pro orgánové transplantace.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

JIŽ V DRUHÉ polovině 19. století si chirurgové povšimli, že je kupodivu zásadní rozdíl, jestli použijí při léčbě poranění (např. popáleniny) kůži pocházející z jiného místa vlastního těla pacienta, nebo z jiného dárce. V prvním případě se kůže prakticky vždy dobře přiohnila, zatímco v druhém vydržela maximálně 2-3 týdny. Během dalších desetiletí se při pokusech s laboratorními zvířaty ukázalo, že tento záhadný jev souvisí s vnitrodrohovými genetickými rozdíly a s aktivitami imunitního systému.

Detailní zkoumání mechanismů transplantační odhojovací reakce výrazně přispělo k objasnění řady obecných imunitních mechanismů. Mimořádně plodné bylo přitom využití inbredních, tedy geneticky homogenních kmenů myší. Jejich křížením a využitím metod klasické genetiky se v padesátých letech podařilo identifikovat genový komplex na myším 17. chromozomu (nazvaný H-2), který kódoval záhadné „histokompatibilní antigeny“. O něco později

„Účinné imunosupresivní léky docela dobře potlačí i intenzivnější odhojovací reakce u geneticky velmi rozdílných párů.“

imunologové odhalili obdobné geny a jejich proteinové produkty i u lidí a nazvali je HLA. Obecně, bez ohledu na živočišný druh, se těmto povrchovým molekulám začalo říkat MHC-glykoproteiny.¹

Dobře si pamatuji, jak se ještě koncem sedmdesátých let 20. století tápavě spekulovalo o jejich možné biologické roli (evoluce určitě nebyla vedena snahou komplikovat práci chirurgům). Během osmdesátých let se ukázalo, že jsou to klíčové molekuly imunitního systému, protože vážou krátké peptidové fragmenty

proteinů, které v buňce buď vznikly, nebo jí byly pohlceny.

Pokud je buňka infikovaná nebo pohltila nějaký nebezpečný mikroorganismus, na jejím povrchu se objeví komplexy obsahující fragmenty z proteinů parazita. Ty mohou být rozpoznány různými typy T-lymfocytů a spouštějí různé obranné reakce antigenně specifické části imunitního systému.

Pro tuto funkci je velmi výhodné, aby geny kódující MHC-glykoproteiny byly mimořádně rozmanité (polymorfní) a v populaci se vyskytovaly ve stovkách různých variant, z nichž každá kóduje protein vázající jiný typ peptidových fragmentů, neboť to mocně rozšiřuje repertoár fragmentů cizorodých proteinů vystavovaných na povrchích infikovaných buněk. Tato obrovská rozmanitost je ale bohužel hlavní příčinou komplikací při transplantacích: T-lymfocyty příjemce rozpoznávají cizorodé varianty MHC-proteinů buněk transplantátu úplně stejně, jako kdyby tyto buňky byly masivně infikované

nějakým virem. (K méně intenzivnímu odhojování transplantátu může docházet, i pokud dárce a příjemce mají MHC-proteiny shodné, ale liší se ve větším počtu jiných genových produktů.)

NÁHRADNÍ ORGÁNY

Transplantovaný orgán nebo tkáň se označuje podobně jako při ovocnářském roubování jako „štěp“. Štěpy pocházející od dárce geneticky identického s příjemcem (identická dvojčata, jedinci inbredních kmenů zvířat) jsou „syngenní“ a pochopitelně

u nich nedochází k odhojování. Štěpy od geneticky neidentického dárce z téhož živočišného druhu jsou „alogenní“, od jedince jiného živočišného druhu „xenogenní“. Jako „autologní“ transplantace se označuje přenos tkání nebo buněk jedince na jiné místo jeho organismu.

Dárci orgánů jsou buď zemřelé, nebo (v případě párových ledvin či části jater) i žijící osoby. Transplantace od žijících dárců jsou výhodnější, protože transplantovaný orgán je kvalitnější (méně poškozený). Nejpočetnější jsou transplantace ledvin (jen v Evropě a USA kolem 40 000 ročně), jater (cca 15 000), srdcí (cca 5000) a rohovky (cca 15 000). V České republice bylo v roce v roce 2015 transplantováno více než 450 ledvin, 75 srdcí, 188 jater, ale také 34 plíc a 37 pankreatů.

Zdálo by se, že pro úspěch orgánové transplantace je kriticky důležitá co nejlepší genetická shoda (zvláště v genech *HLA*) mezi dárcem a příjemcem. To už ale dnes není tak docela pravda, protože nynější účinné imunosupresivní léky docela dobře potlačí i intenzivnější odhojovací reakce u geneticky velmi rozdílných párů. Jako daleko důležitější se proto jeví kvalita orgánu, který je k dispozici (krátká doba od konstatování mozkové smrti dárce, kvalitní uchovávání a transport). Velice důležité ale je vyšetřit, jestli příjemce nemá protilátky proti buňkám dárce (mohou být důsledkem např. krevních transfuzí od dárců částečně geneticky podobných dárci orgánu) – přítomnost takových protilátek by vedla k rychlé likvidaci transplantátu. I tak je ale vždy lepší, když je genetický rozdíl co nejmenší (např. pokud je dárcem blízký příbuzný). Co nejlepší genetická shoda je ale zásadně důležitá v případě transplantace kostní dřeně (viz níže).

NEFUNKČNÍ KRVETVORBA

Transplantace hematopoetických kmenových buněk se používá v případech, kdy u pacienta nefunguje nebo špatně funguje krvetvorba. To může nastat u některých vrozených poruch, při poškození nějakým vnějším vlivem (ionizující záření, některé chemikálie) nebo u některých leukemií, kdy se i v kostní dřeni množí maligní buňky. Dříve se pro tento postup používal název „transplantace kostní dřeně“, ale dnes lze ony kmenové buňky získávat nejen z kostní dřeně, ale také z pupečnickové krve nebo z krve dárce po stimulaci růstovými faktory, které je z kostní dřeně vypudí.

Vlastní „transplantace“ je technicky jednoduchá a odpovídá spíše krevní transfuzi

1) MHC – major histocompatibility complex (odvozeno od názvu příslušného genového komplexu). Oba objevy přinesly svým autorům Nobelovy ceny: Baruj Benaceraf, Jean Dausset, George D. Snell (1980), Peter C. Doherty, Rolf M. Zinkernagel (1996).

2) Graft versus host.

3) Viz Jaroslav Petr, Návrat xenotransplantací, Vesmír 95, 332, 2016/6.



IMUNO-SUPRESIVNÍ LÉKY umožňují tělu přijmout cizí tkáně a orgány. Americký voják John Peck přišel v roce 2010 při explozi v Afghánistánu o všechny končetiny. Tým Bohdana Pomahače mu v říjnu 2016 v Brigham and Women's Hospital v Bostonu transplantoval obě paže.

Snímek JohnPeckJourney.org

– suspenze směsi buněk se injikuje do žíly příjemce a kmenové buňky si samy najdou cestu do kostní dřeně, usídlí se tam a zhruba během tří týdnů se začnou diferencovat do různých typů krevních buněk.

Před transplantací kmenových buněk je většinou potřeba v kostní dřeni „uvolnit prostor“ a zničit vadné kmenové buňky (a spolu s nimi i ostatní bílé krvinky) příjemce (ozářením nebo cytostatiky). Od toho okamžiku až do nastartování krvetvorby z přenesených zdravých kmenových buněk nemá pacient prakticky žádné bílé krvinky, je vážně ohrožen i banálními infekcemi, a proto je nutný jeho pobyt ve sterilním prostředí.

K odmítání takovéhoho transplantátu kmenových buněk by nemělo docházet, protože pacientovi byly předem jeho imunitní buňky zlikvidovány. Hlavním imunologickým problémem je v tomto případě něco jiného – tzv. reakce štěpu proti hostiteli (GvH).² Ta spočívá v tom, že T-lymfocyty dárce přítomné v přenesené suspenzi buněk rozeznávají MHC proteiny na povrchu buněk příjemce jako cizorodé a napadají je. Během několika dní až týdnů dochází zejména k poškození střevní sliznice, jater a kůže. Této reakci je možno alespoň částečně zabránit výběrem dárce geneticky co nejpodobnějšího hostiteli, důkladným odstraněním T-lymfocytů z transplantované suspenze

a účinnou imunosupresí. Ale ani potom nemusí být vyhráno – za několik měsíců i let se může rozvinout chronická reakce, která připomíná některá autoimunitní onemocnění (chronické záněty cév, kůže, vnitřních orgánů nebo žláz) a může vést k postupné ztrátě funkce postižených tkání.

Pokud se transplantace krevních kmenových buněk používá k léčbě leukemie, může být ale přítomnost malého množství T-lymfocytů v transplantované suspenzi žádoucí, neboť ty mohou zlikvidovat malé množství zbývajících leukemických buněk. Odstranili se tedy z transplantované suspenze důkladně T-lymfocyty, omezí se sice riziko reakce GvH, ale pacient je více ohrožen relapsem leukemie.

Některé tkáně (např. nervové, oční rohovka, tkáně gonád) jsou po transplantaci odhojovány mnohem méně intenzivně než jiné, a říká se jim proto „imunologicky privilegované“. Je tomu tak proto, že u zvláště citlivých a funkčně důležitých tkání a orgánů jsou i při infekcích obecně tlumeny zánětlivé obranné reakce, které by je mohly poškodit, a využívá se spíše protilátek.

POTLAČENÍ ODHOJOVACÍ REAKCE

Pro úspěch transplantací je samozřejmě nezbytné použití imunosupresivních

léků. Po určité době koexistence oslabeného imunitního systému příjemce s alogenním transplantátem se sice vyvine částečná tolerance, avšak pacienti přesto musí nižší dávky imunosupresivních léků brát trvale. To s sebou nese zvýšené nebezpečí infekcí a některých nádorových onemocnění.

Ideální by bylo navodit nějakým způsobem stabilní toleranci k transplantátu, a umožnit tak vysazení imunosupresivní léčby. V experimentálních myších modelech se navození transplantační tolerance daří docela dobře – postačí např. těsně před transplantací i jediná injekce protilátky proti povrchové molekule CD4 T-lymfocytů. V klinické praxi však podobné postupy doposud selhávaly. Bylo však popsáno několik případů, kdy pacienti svévolně přestali imunosupresiva brát, a přesto transplantovaná ledvina zůstala v pořádku – zjevně tedy u nich samovolně došlo k navození tolerance. U většiny takových případů byla však výsledkem nedisciplinovanosti ztráta transplantovaného orgánu.

XENOTRANSPLANTACE

Velkým problémem u orgánových transplantací zůstává nedostatek vhodných dárců (bylo by jich zapotřebí zhruba pětkrát více). Řešením by bylo použití vhodných zvířecích orgánů, např. prasat. Problém ale je, že kromě velkých rozdílů lidských a prasečích MHC-proteinů a jiných povrchových molekul obsahuje lidské sérum značné množství přirozených protilátek, které se vážou na sacharidové struktury prasečích buněk a aktivují komplement. To by způsobovalo velmi rychlé („hyperakutní“) odhojování takových transplantátů.

V posledních dvaceti letech bylo velké úsilí věnováno přípravě transgenních prasat, jejichž buňky by nesly méně antigenů rozeznávaných lidskými přirozenými protilátkami a měly některé povrchové proteiny nahrazené molekulami lidskými. Transplantace využívající orgány z takto „humanizovaných“ zvířat by již měla být zvládnutelná běžnými imunosupresivními prostředky. Tento postup ale prozatím nebyl v klinické praxi použit – hlavně kvůli obavám z přenosu zvířecích retrovirů do lidské populace (podobně jako se to stalo u retroviru HIV, který se do lidské populace dostal z afrických lidoopů). Nejnověji však byla připravena geneticky modifikovaná prasata, z jejichž genomu byly všechny potenciálně nebezpečné retrovirové sekvence eliminovány.³ Je tedy docela možné, že se již brzy takovýchto xenotransplantací dočkáme. ●

 **v dalším čísle**
imunitní systém a nádory

Imunitní systém a nádory

Ve vyspělých zemích většina lidí umírá na choroby, na které je imunitní systém krátký. Kardiovaskulární a nádorová onemocnění jsou typická pro postreprodukční věk, takže evoluční tlak na vývoj obrany proti nim byl malý. Přesto bychom chtěli umět takový evoluční nedostatek nějak opravit a nahradit. Zdá se, že v případě nádorů se to začíná dařit.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

NA POČÁTKU dvacátého století si americký chirurg William Coley všiml, že u některých onkologických pacientů, kteří prodělali těžké bakteriální infekce, došlo k regresi jejich nádorů. Zdálo se, že vhodně nabuzený imunitní systém je alespoň někdy schopen odpovídat na nádorové bujení. O půl století později se ukázalo, že laboratorní myši mohou být experimentálně imunizovány proti nádorům indukovaným chemickými karcinogeny. To vedlo koncem padesátých let k formulaci hypotézy o protinádorovém imunitním dohledu, která předpokládala, že imunitní systém detekuje a odstraňuje nádorové a jiné abnormální

tzv. imunogenní buněčnou smrtí. K té dochází např. v hypoxickém prostředí nebo pokud jsou buňky stresovány nahromaděním nesprávně syntetizovaných bílkovin. Na povrchu takové umírající buňky se pak objevují molekuly (tzv. DAMPs, danger associated molecular patterns), které imunitní systém vnímá jako signály nebezpečí a reaguje na ně aktivací. Základní podmínkou pro to, aby se protinádorové mechanismy, stimulované molekulami DAMP, mohly rozjet, je samozřejmě existence nádorových antigenů, tedy abnormálních struktur na povrchu nádorových buněk. Nejčastěji se jedná o fragmenty

„neviditelné“. Jsou však potenciálně zajímavé jako diagnostické markery, ba i jako cíle moderních imunoterapií (viz níže). Výsledkem úspěšného rozpoznání kombinace nádorového antigenu a stimulačních molekul DAMP může být aktivace řady standardních imunitních mechanismů – zvláště cytotoxických a prozánětlivých T-lymfocytů, ale někdy také produkce protilátek rozeznávajících abnormální nádorové antigeny. Protilátky pak opsonizují¹ nádorové buňky, které mohou být likvidovány fagocyty a komplementovým systémem. Důležitou roli hrají NK-buňky („přirození zabíječi“), které vyhledávají buňky mající na svém povrchu abnormálně málo MHC-proteinů (typické pro mnohé nádorové a viry infikované buňky), a zabíjejí je.

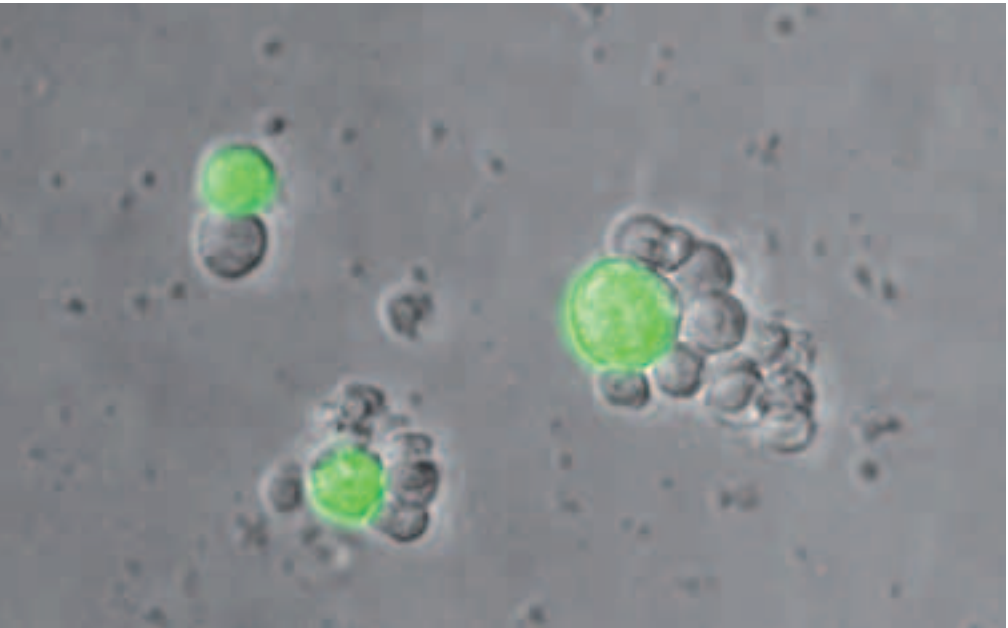
Občas ovšem bohužel vznikají mutační varianty nádorových buněk, které imunitní systém nedokáže dostatečně rychle eliminovat, a nastává druhá fáze procesu imunitní editace – rovnováha. Imunitní systém sice ještě dokáže kontrolovat růst nádoru, ale nedokáže jej zcela eliminovat. Tato fáze odpovídá tomu, co se klinicky označuje preneoplastické onemocnění. Ve většině případů zůstává neodhalené a může trvat i mnoho let. Pokud ale dojde v nádorových buňkách k dalším genetickým změnám nebo je imunitní systém oslaben, mohou nádorové buňky imunitní kontrole zcela uniknout, začít se nekontrolovaně množit a vytvářet metastázy. Nastává třetí fáze – únik.

NÁDORY SE BRÁNÍ

Boj imunitního systému proti nádorům není snadný. Nádorové buňky jsou až příliš podobné normálním buňkám, takže imunitní systém je jako vadné a potenciálně nebezpečné obtížné rozpozná.

Nádorové buňky se ale brání i aktivně. Produkují látky tlumící aktivitu T-lymfocytů, které na povrchu nádorových buněk rozeznaly nádorový antigen. Imunitní systém tak může být nádorovými buňkami oklamán – nepovažuje je za nebezpečí, ale naopak za cosi hodného ochrany a podpory. Nádor je pak dokonce i v konečné fázi úniku sice infiltrován různými buňkami imunitního systému (hlavně T-lymfocyty, makrofágy), ale tyto buňky jsou funkčně umlčeny, či dokonce růst nádoru aktivně podporují.

Dalším nepříznivým faktorem jsou regulační T-lymfocyty, které chrání nádory podobně jako normální tkáně před (auto)imunitními mechanismy. Podobně paradoxně chrání nádory i tzv. makrofágy M2. Ty jsou fyziologicky důležité pro hojení ran a zotavování



Snímek IDIBELL

PŘÍKLAD nádorové imunoterapie: T-lymfocyty (šedě) napadají nádorové buňky (zeleně). Vazbu umožnily uměle vytvořené bispecifické protilátky uvolňované geneticky upravenými onkolytickými adenoviry. (Fajardo C. A. et al., Cancer Research, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1708)

tkání poškozených zánětem. Podporují také tvorbu nových cév (angiogenezi), což je pro rostoucí nádor životně důležité. Nádor je tedy mylně považován některými komponentami imunitního systému za jakousi hojící se ránu, která zasluhuje pomoc...

IMUNOTERAPIE NÁDORŮ

Snahy vyvinout protinádorové imunoterapie nebyly donedávna příliš úspěšné. Před několika lety však nastal dramatický obrat – není dokonce přehnané mluvit o „imunoterapeutické revoluci“.

Prozatím nejúspěšnější je použití monoklonálních protilátek. Ty mohou buď přímo vyvolávat apoptózu, nebo opsonizovat nádorové buňky, a indukovat tak jejich ničení fagocyty, NK-buňkami či komplementem. Mohou také sloužit jako nosiče léčiv či toxinů. Klinicky úspěšnými příklady jsou preparáty Herceptin (léčba zbytkové nemoci u karcinomu prsu) nebo Mabthera (léčba lymfomů).

Doposud méně rozšířené je použití konjugátů monoklonálních protilátek s toxiny (konjugáty se nazývají imunotoxiny) nebo radioizotopy (radioimunotoxiny). Tyto preparáty dopraví cytotoxické látky cíleně do nádoru, takže je možno používat i látky, které jsou při systémovém necíleném podání nepříjemně toxické.

Převrat v léčbě řady solidních nádorů přineslo v posledních letech použití protilátek proti inhibičním receptorům na T-lymfocytech nebo proti jejich ligandům (checkpoint inhibitory). Jsou založeny na neutralizaci některých výše zmíněných mechanismů, kterými se nádorové buňky aktivně brání útoku imunitního systému. Mnoho nádorových buněk např. vystavuje na svém povrchu ochranný protein PD-L1, který se váže

na potenciálně protinádorové T-lymfocyty a tím je inaktivuje. Pokud pacient dostane injekci monoklonální protilátky, která se váže na receptor pro PD-L1 na povrchu T-lymfocytů, k inaktivaci nedojde a útočící T-lymfocyty mohou plně uplatnit svůj vražedný potenciál. Tato terapie začala být nejnověji úspěšně využívána u řady dosud neléčitelných nádorových onemocnění a její úspěšnost je podle typu nádoru 20–60 %. Odblokování těchto tlumivých imunitních mechanismů však u některých pacientů vede k nepříznivým vedlejším autoimunitním účinkům.

Probíhá množství klinických studií zaměřených na další tlumivé receptory T-lymfocytů. Velké naděje se vkládají do kombinace takových postupů, které by měly výrazně omezit únik nádorových buněk mutačními změnami. Nadějně se jeví také kombinace s agonistickými monoklonálními protilátkami, jež se vážou na aktivační receptory T-lymfocytů, které stimulují T-lymfocyty k intenzivnějším odpovědím, množení a prodlužují jejich životnost.

Velmi zajímavý a překvapivý je nedávný objev, že některé druhy střevních kmenů bakterií výrazně zlepšují účinnost moderních imunoterapií založených na blokování inhibičních receptorů. Je tedy možné, že doposud neobjasněné rozdíly v odpovědi pacientů na tuto léčbu mohou být částečně způsobeny rozdíly ve střevní flóře (ovlivněné třeba antibiotiky).²

Laická představa, že chemoterapie a radioterapie ničí imunitní systém, není přesná. Ve skutečnosti některé varianty těchto metod vedou k imunogenní smrti nádorových

buněk a povzbuzení imunitních reakcí proti nim. Možná že většina léčebných účinků těchto metod je založena právě na těchto sekundárních efektech. Kombinace s moderními „checkpointovými“ přístupy se proto jeví jako velmi nadějná.

Dalším nadějným postupem je použití uměle konstruovaných bispecifických protilátek, u nichž jedno vazebné místo rozeznává nádorový antigen a druhé se váže na některou molekulu na povrchu T-lymfocytů nebo NK-buněk. Takové konstrukty způsobí těsný kontakt mezi nádorovými buňkami a prakticky jakýmkoli T-lymfocyty, bez ohledu na jejich vlastní specifitu. Kontakt navodí „nespecifickou“ aktivaci T-lymfocytů a likvidaci nádorových buněk. Pro klinické použití byla zatím schválena protilátka Blinatumomab pro léčbu akutních lymfoblastoidních leukemií.

Do určité míry podobný je přístup založený na T-lymfocytech, popř. NK-buňkách, geneticky modifikovaných tak, aby na svém povrchu exprimovaly chimerické antigenní receptory (CAR) rozeznávající vhodné nádorové antigeny. Podobně jako v případě bispecifických protilátek se na nádorové, resp. leukemické buňky masivně vrhnou tyto geneticky modifikovaní zabíječi (viz Vesmír 92, 498, 2013/9). Takto upravené T-lymfocyty byly úspěšně použity k léčbě doposud beznadějných případů i v terminální fázi akutních lymfoblastoidních leukemií.

Nežádoucím, až fatálním účinkem těchto velmi razantních geneticky modifikovaných CAR buněk může být šoková reakce (tzv. cytokinová bouře) způsobená aktivací velkého množství buněk a provázená masivním uvolněním prozánětlivých cytokinů. Proto se hledají metody, jak tyto reakce zmírnit, a přitom zachovat léčebnou účinnost.

Dalším potenciálně nadějným přístupem je využití onkolytických virů. Řada virů přednostně infikuje nádorové buňky, navozuje u nich imunogenní buněčnou smrt, a tím aktivuje protinádorovou imunitu. Probíhající experimentální studie se soustřeďují zvláště na geneticky modifikované kmeny některých reovirů, adenovirů, herpetických virů, viry spalniček a vakcinie.

Naděje jsou vkládány také do protinádorových vakcín, které ale prozatím příliš úspěšné nebyly. Jedna možnost spočívá v podávání definovaných nádorových antigenů. Jinou, pravděpodobně perspektivnější možností jsou buněčné vakciny. Z krevních monocytů pacienta je možno působením směsi vhodných cytokinů připravit velká množství dendritických buněk, ty kultivovat s lyzátem nádorových buněk a aplikovat je pacientovi. Takové optimalizované buňky prezentující antigen by pak měly stimulovat jeho T-lymfocyty k protinádorové odpovědi. Řada klinických studií, hlavně u pacientů s melanomem a s karcinomem prostaty a ledvin, je v pokročilých stádiích testování. ●

Když imunita selhává

Letos v březnu lékaři v italském Milánu sáhli po genové terapii, aby pomohli dítěti trpícímu vzácnou vrozenou poruchou adenosin-deaminázy (ADA-SCID), jejímž důsledkem je nefunkční imunitní systém a extrémní náchylnost k infekcím. Učinili tak další krok na cestě k rutinní léčbě dříve neléčitelných imunitních chorob.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

GENOVÁ TERAPIE za posledních dvacet let pomohla už desítkám dětských pacientů, dosud se tak ale dělo pouze v rámci klinických studií. Letošní nasazení terapie Strimvelis, loni schválené Evropskou léčkovou agenturou, je prvním příkladem komerčního použití tohoto typu terapie k léčbě některé z forem vrozené imunitní nedostatečnosti, imunodeficience.

Imunodeficience, jejichž charakteristickým projevem je zvýšená náchylnost k infekcím, bývají vrozené (primární, tedy geneticky podmíněné) a poměrně vzácné. Mnohem častější jsou sekundární, získané v průběhu života působením některých vnějších faktorů. Zvýšenou náchylnost k infekcím však mohou samozřejmě způsobovat i choroby, které nepostihují imunitní

chromozomů X u dívky, většinou úkol zvládne splnit stejný gen na druhém chromozomu X. U chlapců ovšem taková pojistka na maličkém chromozomu Y chybí.

Genetické postižení určitého genu může být jen částečné (např. bodové mutace), takže se jen více nebo méně zhorší funkce příslušného proteinu, nebo totální (úplná absence funkčního proteinu). U většiny vrozených imunodeficiencí se proto setkáváme se značnou variabilitou jejich projevů. Některé genové poruchy ovšem mohou vést naopak k nadměrné funkci příslušného genového produktu – to se může projevit jako kombinované stavy autoimunit a imunodeficiencí a sklonem k nádorovým chorobám.

Molekulární podstata velké většiny známých lidských imunodeficiencí (kterých je

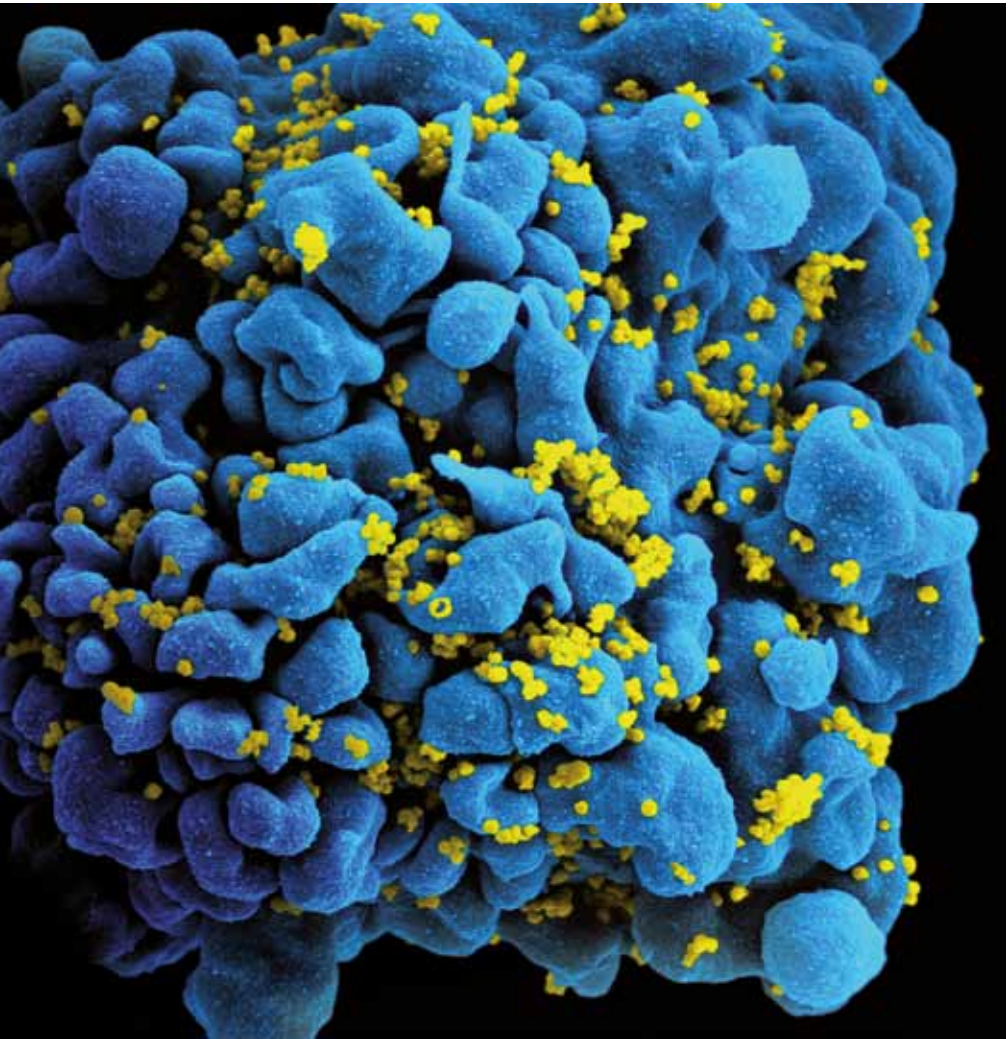
receptorů. Prekursorzy T-lymfocytů potom nemohou dostávat životně důležité signály od interleukinu 7 (IL-7) a pacienti nemají žádné T-lymfocyty. Podobné důsledky mají defekty některých signalizačních proteinů T-lymfocytů (kinázy JAK3 nebo ZAP70) nebo enzymu adenosindeaminázy (ADA) – viz úvod.

Velmi vzácně se vyskytují defekty genů kódujících proteiny nezbytné pro rekombinaci genů pro antigenně specifické receptory lymfocytů T a B. Postiženým jedincům pak oba typy lymfocytů scházejí. Pokud jsou tyto vrozené poruchy včas diagnostikovány, mohou takovému dítěti přežít, ale musí pobývat ve striktně sterilních podmínkách. Mohou být léčeny transplantací kostní dřeně (resp. krvetvorných kmenových buněk) od zdravého dárce; úspěšnost této metody je 70–90 % podle míry genetické shody s dárce.

Další, už zmíněnou možností je genová terapie (vpravení příslušného funkčního genu do vlastních krvetvorných kmenových buněk), ta ale jen pomalu opouští stádium klinických studií a technického vývoje.

Poněkud méně závažné jsou primární imunodeficience způsobené defekty genů regulujících některé specifické imunitní funkce. Defekty genu kódujícího kinázu Btk způsobují zastavení vývoje B-lymfocytů v raném stadiu, takže pacienti nemají téměř žádné protilátky. Defekty genu kódujícího povrchovou molekulu pomocných T-lymfocytů CD40L jsou příčinou tzv. syndromu hyper IgM. B-lymfocyty takto postižených pacientů produkují pouze nízkoafinní protilátky třídy IgM, ale nikoli kvalitní vysokoafinní protilátky ostatních tříd; ještě horší ale je, že nedochází k vývoji paměťových B-lymfocytů. Výsledkem je výrazné oslabení odolnosti vůči mnoha infekcím.

Poměrně častá je deficience IgA, která se vyskytuje v populaci s frekvencí zhruba 1 : 700. Uvážíme-li důležitost protilátek



Snímek NIAID (licence CC BY 2.0)

INFEKCE VIREM HIV pozorovaná na buněčné úrovni rastrovacím elektronovým mikroskopem: viriony (žlutě) na povrchu napadeného T-lymfocyty.

typu IgA ve slizniční imunitě, je poněkud překvapivé, že projevy této nedostatečnosti jsou poměrně mírné; roli chybějícího IgA přebírají evidentně protilátky třídy IgM. Takto postižení jedinci mají ale jiný problém – pokud by dostali krevní transfuzi nebo krevní deriváty obsahující IgA, bude jejich imunitní systém vytvářet protilátky proti

pro ně „cizorodému“ proteinu IgA. Po opakovaném setkání s takovými krevními deriváty může dojít k anafylaktickému šoku.

Existuje i řada vážných primárních imunodeficiencí postihujících vrozenou část imunitního systému, tedy hlavně různých typů fagocytů, způsobených poruchami genů důležitých pro vývoj a funkci těchto

buněk. Defektní mohou být geny kódující některé klíčové cytokiny, cytokinové receptory nebo signalizační molekuly používané těmito receptory. Defekty v genech kódujících podjednotky enzymu NADPH-oxidázy jsou příčinou chronické granulomatózy. Fagocyty těchto pacientů sice dobře pohlcují mikrobiální vetřelce, ale neumějí je zabít mechanismem oxidačního vzplanutí. Ve tkáních se tvoří shluky těchto defektních fagocytů, které často splývají v zánětlivé mnohojaderné útvary a vznikají hnisavé abscesy. Další imunodeficience se projevují abnormálně nízkým počtem neutrofilních granulocytů nebo poruchami adhezivity těchto buněk, takže nejsou schopny opustit krevní řečiště a dostat se do infikovaných tkání.

ZÍSKANÉ IMUNODEFICIENCE
Získané (sekundární) imunodeficience jsou mnohem častější než ty vrozené. Těžké imunodeficience vyvolávají např. rozsáhlé popáleniny, těžká zranění nebo závažné operace. To je dosti paradoxní, protože by se dalo očekávat, že v takových rizikových situacích by bylo potřeba imunitu posílit.

K více či méně výraznému oslabení imunitních mechanismů vede podvýživa, metabolické choroby (diabetes), alkoholismus, chronická expozice chemickým škodlivinám (organická rozpouštědla), chronický stres a samozřejmě také imunosupresivní a cytostatická léčba. Oslabení imunity je součástí nebo přechodně následkem některých infekčních onemocnění – řada virů i bakterií je schopna otupit některé imunitní zbraně.

Nejvýraznějším příkladem je virus HIV, jehož název je od imunodeficience odvozen a který vyvolává syndrom získané imunodeficience (AIDS). HIV infikuje a likviduje hlavně klíčové imunitní buňky – T-lymfocyty, makrofágy a dendritické buňky. Ačkoli proti tomuto viru probíhá intenzivní imunitní odpověď a likvidované buňky jsou nahrazovány novými, během několika let se tyto mechanismy vyčerpají a nastane skutečná imunodeficience, resp. její symptomatická fáze, v níž kriticky poklesne počet T-lymfocytů. Propukají různá infekční onemocnění a postižení umírají nejčastěji na oportunní infekce, tj. infekce způsobené mikroorganismy, se kterými si zdravý imunitní systém zpravidla snadno poradí. Zhruba 1 % lidí je vůči HIV infekci přirozeně odolných, protože jim chybí jedna z povrchových receptorových molekul, která je nezbytná pro zachycení viru a jeho vstup do buňky. ●

 **v dalším čísle**
vzájemné působení imunitního a nervového systému

„Primární imunodeficience postihují častěji slabší mužské pohlaví. Geny kódující některé imunologicky důležité proteiny leží na chromozomu X a v případě defektu u chlapců na maličkém chromozomu Y chybí pojistka.“

systém, ale např. narušují integritu přirozených tělních bariér (kůže a sliznic).

Defekty některých imunitních mechanismů se mohou projevovat trochu paradoxně i jako autoimunity, alergie nebo i zvýšenou náchylností k nádorovým chorobám včetně leukemií. Na druhé straně některé imunitní genetické defekty mohou být více či méně kompenzovány jinými mechanismy, takže se neprojeví buď vůbec, nebo pouze mírně.

PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE
Primární imunodeficience postihují častěji slabší mužské pohlaví. Je to tím, že geny kódující některé imunologicky důležité proteiny leží na chromozomu X. Pokud se tedy takový defekt vyskytne na jednom ze dvou

známo přes 200) byla v uplynulých dvaceti letech objasněna sekvenováním DNA a také pomocí experimentálních zvířecích modelů, u kterých byly defekty generovány cílenými zásahy do genomu (genový „knock-out“).

Nejzávažnějším typem primárních imunodeficiencí jsou tzv. **těžké kombinované defekty imunity (SCID)**. Takto postižení novorozenci již brzy po narození trpí těžkými infekcemi, očkování živými vakcínami u nich může vyvolat vážné onemocnění. Bez léčby umírají obvykle do jednoho roku po narození.

U nejčastějšího typu (zhruba jeden případ na 100 tisíc porodů) je defektní gen sídlící na chromozomu X a kódující společnou podjednotku gama několika cytokinových

Globální problém

Primární (vrozené) imunodeficience jsou mnohem vzácnější než imunodeficience získané během života, přesto jsou zřejmě běžnější, než se donedávna soudilo. Podle odhadu z roku 2013 trpí některou z nich asi šest milionů lidí.¹

Z vážných forem získaných imunodeficiencí je nejrozšířenější ta, kterou vyvolává virus HIV. Vyžádala si už více než 35 milionů lidských životů, jen v roce 2015 na komplikace spojené s infekcí zemřelo 1,1 milionu lidí. V tomtéž roce bylo podle WHO na světě 36,7 milionu HIV pozitivních (z toho 2,1 milionu nových případů), přičemž pouze 60 % z nich o infekci vědělo. A pouze 18,2 milionu pacientů mělo v polovině loňského roku přístup k antivirovým lékům.

V České republice už Státní zdravotní ústav registruje 3438 HIV pozitivních (z toho 2873 mužů), během prvních pěti měsíců letošního roku přibýlo 109 případů. U 605 z nich se rozvinul AIDS. Celkem 268 lidí s plně rozvinutým AIDS zemřelo, dalších 61 obětí mají na svědomí jiné komplikace spojené s infekcí HIV, nesplňující definici AIDS. -ov-

1) Bousfiha A. A. et al., J. Clin. Immunol., DOI: 10.1007/s10875-012-9751-7.

Dialog imunity s nervovým a endokrinním systémem

Funkční vztah mezi imunitními obrannými mechanismy a nervovou soustavou (a tedy i psychikou) je často prezentován jako cosi ezoterického, tajemného. Ve skutečnosti je podstata tohoto vztahu celkem dobře známa na molekulární úrovni.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

KDYŽ NA NÁS „něco leze“, mění se naše chování. Jsme ospalí, utlumení, nemáme chuť k jídlu, chceme, aby nás všichni nechali na pokoji. Tyto symptomy jsou způsobovány prozánětlivými cytokiny produkovanými v rámci imunitní obrany proti infekci. Na druhé straně průběh imunitních reakcí je více či méně ovlivněn duševním rozpoložením (např. chronickým stresem). Je dobře prokázané, že pacienti trpící chronickou depresí mají nižší počet lymfocytů a hůře odpovídají na očkování proti infekčním chorobám. Traduje se pozorování vojenských

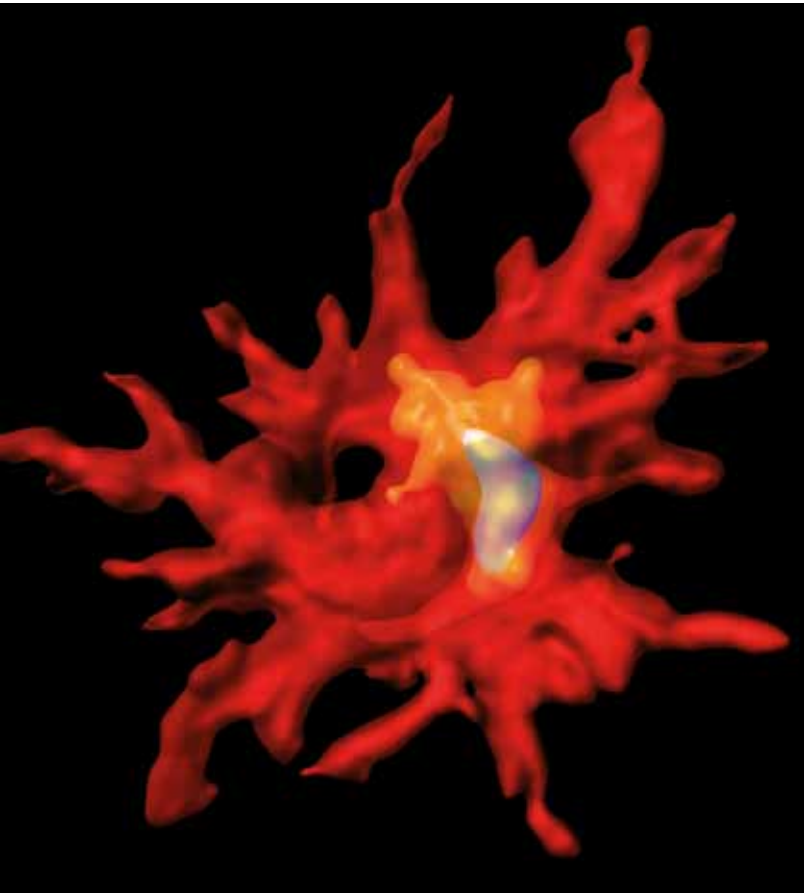
i receptor PD-1, který tlumí aktivitu T-lymfocytů, zatímco na senzorických nervech tlumí intenzitu vnímání bolestivých podnětů. Centrální nervový systém tradičně byl a částečně stále ještě je považován za „imunologicky privilegovaný“ orgán do značné míry izolovaný od imunitního systému (hemato-encefalickou bariérou); zvláště jsou v něm potlačeny poškozující zánětlivé reakce (viz 8. díl seriálu, Vesmír 96, 258, 2017/5). V poslední době se ale ukazuje, že izolace od imunitního systému není zdaleka absolutní. Jedná se spíše o vysoce regulovaný a selek-

lymfatických orgánech tlumivou reakci. Z nervových zakončení se uvolňuje noradrenalin, který stimuluje T-lymfocyty k produkci acetylcholinu a omezuje jejich migraci ze sleziny a lymfatických uzlin. Noradrenalin dále působí opět prostřednictvím specifického receptoru na makrofágy; výsledkem je utlumení produkce silně prozánětlivého TNF-α. V souladu s tím přerušení bloudivého nervu u experimentálních zvířat vede k výrazně silnějšímu septickému šoku a úmrtnosti na něj. Tento nepodmíněný reflex tedy tlumí přehnané nebo patologické zánětlivé reakce (např. autoimunitní).

Ukazuje se tedy, že nervový systém, podobně jako vrozená (neadaptivní) část imunitního systému, citlivě detekuje signály nebezpečí a zásadním způsobem se podílí na regulaci imunitních odpovědí - dalo by se dokonce říci, že periferní nervový systém je důležitou součástí vrozené části imunitního systému. V souladu s těmito poznatky se v posledních letech ukazuje, že vhodnou elektrickou stimulací bloudivého nervu je možno např. u revmatoidní artritidy nebo autoimunitních střevních zánětů docílit podobných léčebných výsledků jako pomocí velmi drahé „biologické léčby“ protizánětlivými monoklonálními protilátkami.¹

Velice kontroverzní zatím zůstávají hypotézy, že intenzivní pozitivní emoce (vyvolané např. psychedelickými látkami nebo meditačními či mystickými praktickými) nebo aktivní pozitivní „volní“ stimulační by mohly významně pozitivně ovlivňovat funkce imunitního systému. Střízlivý minimalistický názor prozatím spíše je, že stavy pozitivních emocí prostě eliminují imunosupresivní stres.

V této souvislosti je ovšem mimořádně zajímavá experimentálně prokázaná možnost podvědomého „placebového“ ovlivnění imunopatologických reakcí, včetně autoimunitních chorob. Laboratorní potkani dostávali imunosupresivní látky spolu se sladidlem. Když byla po nějaké době imunosupresiva



MIKROGLIOVÁ BUŇKA pohltila částičku amyloidního plaku charakteristického pro Alzheimerovu demenci a další neurologické choroby. Stimulace mikroglíi k účinnější fagocytóze patologických plaků by mohla vést k novým formám léčby těchto onemocnění.

Ilustrace Marie-Victoire Guillot-Sestier, Ph.D.

postupně vysazena, byly autoimunitní či alergické reakce, ale i odhojování transplantátů významně potlačovány i samotným sladidlem. Vznikl tedy podmíněný reflex, v němž původní terapeutický účinek imunosupresivní látky převzaly endogenní imunitní regulační mechanismy, evidentně prostřednictvím nervových drah. Je zřejmé, že podobné mechanismy se uplatňují i při některých klinických imunoterapeutických postupech (zcela dominantně u těch nevědeckých, jako je homeopatie).²

Stále více se ukazuje, že vztah nervového a imunitního systému je výrazně modifikován mikrobiomem (zvláště střevním). Produkty stovek druhů mikroorganismů totiž působí jak na buňky slizničního imunitního systému, tak na nervová zakončení tamtéž. Zdá se, že tato donedávna zanedbávaná oblast výzkumu by mohla přinést zásadní poznatky využitelné v terapii širokého spektra neurologických i imunitních poruch.

KDYŽ IMUNITNÍ SYSTÉM ŠKODÍ...

Imunitní systém může „nechtěně“ přispívat ke vzniku řady neurologických a psychiatrických chorob. Samozřejměstí je v tomto směru autoimunitní onemocnění roztroušená skleróza (viz 7. díl seriálu, Vesmír 96, 198, 2017/4). Autoimunitní mechanismus je zodpovědný i za chorobnou ospalost (narkolepsii), u které zřejmě autoprotilátky

blokuji receptory pro „probouzečí“ hormon hypokretin (zvaný též orexin).³

Dalšími autoimunitními chorobami postihujícími nervový systém jsou myasthenia gravis (autoprotilátky proti acetylcholinovému receptoru blokuji nervosvalový přenos signálu) a do určité míry i lupus erythematosus (některé autoprotilátky se vážou na neuroty a funkčně je poškozují, což vede k poměrně závažným neuropsychiatrickým projevům).

Ale i u neurodegenerativních chorob, jako je Alzheimerova demence či Parkinsonova choroba, pravděpodobně hrají roli nejprve iniciační zánětlivé procesy a následně porucha správné funkce mozkových mikrogliových buněk (specifická forma makrofágů). Ty zřejmě nedostatečně odklízejí patologické proteinové agregáty, které jsou pravděpodobně hlavní příčinou těchto neurologických chorob. Je tedy možné uvažovat o vývoji terapeutických postupů, které by posílily fagocytické funkce mikrogliových buněk. Nedávné preklinické výsledky ukazují potenciální příznivý účinek cytokinu IL-33, který mikrogliové buňky tímto směrem aktivuje. Naděje se vkládají i do podávání protilátek proti patogenním agregátům amyloidu beta pacientům trpícím Alzheimerovou chorobou. Na základě povzbudivých výsledků preklinických studií se předpokládá, že protilátky by tyto agregáty opsonizovaly, a tím je učinily „chutnějšími“ pro mikrogliové buňky, případně další fagocyty. Teoreticky by tedy přícházelo v úvahu i očkování proti těmto patogenním proteinovým agregátům.

Prozánětlivé cytokiny (IL-1, IL-6, IL-33) pravděpodobně přispívají ke vzniku těžké

deprese a bipolární poruchy (maniodepresivního syndromu); podobné účinky má zřejmě i stimulace význačného povrchového receptoru mikrogliových buněk TLR4. Je tedy možné, že terapeutické postupy zaměřené na snížení prozánětlivých aktivit těchto molekul by mohly mít příznivý účinek. Jako nadějně se proto jeví i studie obecněji zaměřené na využití protizánětlivých léčiv, resp. látek stimulujících produkci protizánětlivých cytokinů, jako antidepresiv. Přibývá poznatků svědčících o tom, že autoimunitní mechanismy, a to zvláště autoprotilátky proti některým receptorům pro neurotransmitery (NMDA, GABA), se mohou podílet i na vzniku psychóz a schizofrenie.

Neurologická poškození se mohou objevit i v důsledku některých infekčních onemocnění (a velmi vzácně i po očkování proti nim), při kterých mohou vznikat protilátky zkrřížené reagující s nervovými buňkami a následně je poškozující např. demyelinizací. Příkladem je Guillainův-Barrého syndrom, který ročně postihuje několik málo jedinců na 100 tisíc obyvatel a může vést k fatální paralýze.

Protilátková odpověď proti parazitickému červu *Onchocerca volvulus* je v některých oblastech Afriky doprovázena vážným neurologickým autoimunitním onemocněním připomínajícím epilepsii (tzv. nodding syndrom). Protilátky proti některým proteinům parazita totiž zkrřížené reagují i s určitým proteinem přítomným v neuronech.

Zdá se, že některé případy autismu mohou souviset s poruchami imunitního systému vyvolanými např. znečištěným životním prostředím. V podezření je hlavně oxid dusný (N₂O), který poškozuje protizánětlivé imunitní mechanismy. V této souvislosti je třeba připomenout dávno vyvrácenou, ale mnohými odpírači očkování neustále zneužívanou historii o tom, že očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám může vyvolávat autismus.

Autismus, ale i některé další neuropsychiatrické vývojové poruchy mohou souviset i s defekty funkce hlavních mozkových imunitních buněk, výše zmíněných mikroglíi. Ty kromě svých vlastních imunitních funkcí (hlavně fagocytóza) také průběžně „oždibují“ přebytké nervové synapse (není prozatím příliš jasné, jak poznají, které mají odstranit), a nastavují tak jejich optimální hustotu. Poruchy této funkce vedou u experimentálních zvířat k psychickým poruchám projevujícím se antisociálním chováním.

Souvislost mezi imunitním a centrálním nervovým systémem se bohužel nedávno negativně projevila při klinickém testování monoklonální protilátky brodalumab proti receptoru cytokinu IL-17, která sice nakonec byla schválena pro terapii lupénky (psoriáza), ale u některých pacientů v klinické studii vyvolávala překvapivě depresi a sebevražedné myšlenky. ●

1) Fox D., Nature, DOI: 10.1038/545020a.
2) O placebo více např. Vesmír 88, 225, 2009/4.
3) Viz Vesmír 94, 674, 2015/12. O využití orexinových antagonistů k léčbě nespavosti Vesmír 94, 615, 2015/11.