



## Jak pálí imunitní zbraně

Navzdory pokroku základního imunologického výzkumu dodnes **nevíme, jaké jsou spouštěcí mechanismy některých chorob**

Imunitní systém nás chrání před potenciálně smrtelně nebezpečnými bakteriemi, viry a kvasinkami. **Měl by nejen tolerovat vlastní struktury, ale ani se zbytečně nevysilovat** reakcemi na látky cizorodé, ale v zásadě neškodné a někdy i užitečné, například složky potravy nebo symbiotické mikroorganismy ve střevech. Měl by reagovat pouze na látky potenciálně nebezpečné. Pokud možno...

**VÁCLAV HOŘEJŠÍ**  
molekulární imunolog



Většinou si vůbec neuvědomujeme, v jakém prostředí žijeme. Neustále vdechujeme a požíváme miliardy potenciálně smrtelně nebezpečných bakterií, virů a kvasinek, před nimiž nás většinou úspěšně chrání imunitní systém. Ten disponuje arzenálem mocných zbraní, jež zabraňují, aby tyto mikroorganismy pronikly do našeho těla a nekontrolovaně se tam množily jako v organismech mrtvých, ve kterých tento obranný systém již nefunguje.

Zdáleka to nejsou jen běžně známé protilátky, ale i nejméně 20 druhů buněk zvaných leukocyty, „bílé buňky“, respektive bílé krvinky (nepřesný název, protože většina z nich se v krvi nevyskytuje), a více než tisíc druhů bílkovinných molekul, jež pomáhají mikrobiální vetřelce rozpoznat, neutralizovat a nakonec i zničit.

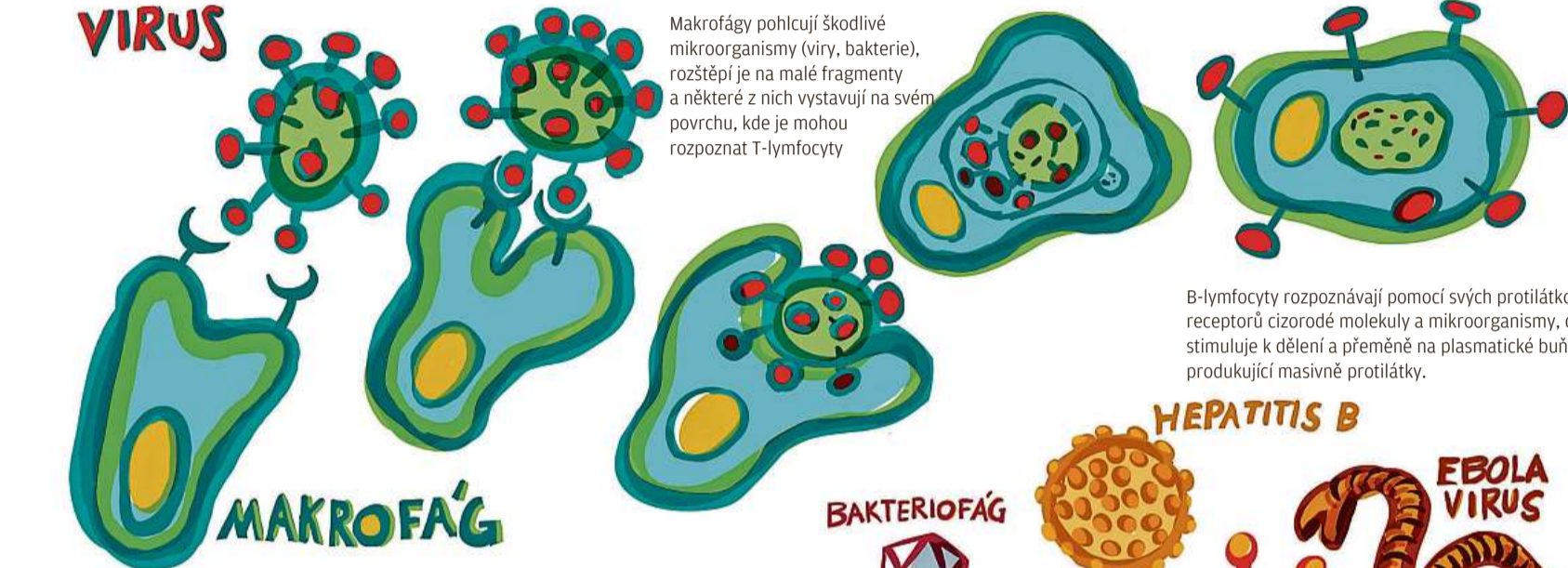
### Paměť

První imunitní zbraně imunologové rozpoznali už koncem 19. století. Byly to za prvé buňky nazvané fagocyty, „žravé buňky“ – bílé krvinky pohlcující bakterie podobně, jako když se prvoci měňavky zmocňují částic potravy. Do stejné doby spadá i objev protilátek, bílkovinných (proteinových) molekul, které se navazují na struktury, jež jsou pro organismus cizorodé a potenciálně škodlivé.

Tyto molekuly mají tvar miniaturních písmen Y, která mají specifická vazebná místa na koncích obou „ručiček“. Když se takové protilátky navážou například na povrch bakterie, mohou jí tím znemožnit nasednutí na povrch infikované buňky. Takové protilátkami obalené bakterie jsou potom také mnohem lépe rozpoznávány a pohlcovány žravými buňkami.

Protilátky jsou sice známé již více než 120 let, ale až před téměř 60 lety byly objeveny buňky, které je produkují – nenápadné malé bílé krvinky zvané B-lymfocyty. Ty mají na svém povrchu zakotveno asi 50 tisíc protilátkových molekul, jejichž pomocí rozpoznávají struktury, které do organismu nepatří. Když takové rozpoznání nastane, začne se příslušný B-lymfocyt rychle dělit a po několika dnech husté dceřiných buněk chrlí miliony rozpustných protilátkových molekul.

Při tom vznikají také paměťové B-lymfocyty, které po opakovaném setkání s obdobnými cizorodými strukturami (třeba po několika desítkách let) spustí rychle tvorbu protilátek. To je spolu s určitým množstvím dlouho přetrvávajících primárně vzniklých protilátek podstatou imunitní paměti, tedy toho, že pokud proděláme některé infekční choroby (popřípadě jsme proti nim očkováni), podruhé je nedostaneme.



**Jako obchod s konfekcí**  
Mimořádně zajímavé je, že imunitní systém je schopen tvořit protilátky specificky rozeznávající v podstatě jakékoli látky. Tato záhada zaměstnávala za mých studentských dob přední světové imunology. Objevila se hypotéza, že buňky, které vyrábějí protilátky – B-lymfocyty – mají v buněčném jádru obrovskou spoustu genů, z nichž každý kóduje protilátku s trochu odlišným vazebným místem.

To se zdálo nemožné – potřebný počet genů by se do buňky nevešel, i kdyby byla tisíckrát větší! Nakonec se ale ukázalo, že to skutečně tak nějak je. Při vývoji B-lymfocytů v kostní dřeni totiž vznikají miliony klonů těchto buněk, které se liší detaily vazebných míst svých protilátek.

Genetické mechanismy, jež se při vzniku tohoto obrovského vazebného repertoáru uplatňují, jsou založeny na kombinaci náhodného přeskupování několika genových úseků, nepřesnostech při spojování přeskupovaných úseků a intenzivních mu-

lovina, takže v buňce se neustále produkuje zhruba deset tisíc druhů proteinů. Některé se v ní vyskytují jen v několika stovkách kopií, jiných jsou tisíce, až miliony. Navíc buňky obsahují tisíce jiných druhů malých i velkých molekul. Tyto komponenty spolu specificky interagují, spolupracují, vytvářejí více či méně stabilní struktury, vyrábějí energii potřebnou pro život buňky, opotřebované a poškozené molekuly jsou rozkládány a většinou znovu využívány a nahrazovány nově syntetizovanými molekulami. I ta nejjednodušší buňka, třeba bakteriální, je neskonale složitější, než co člověk umí vytvořit...

### Rizikantní vražedná strategie

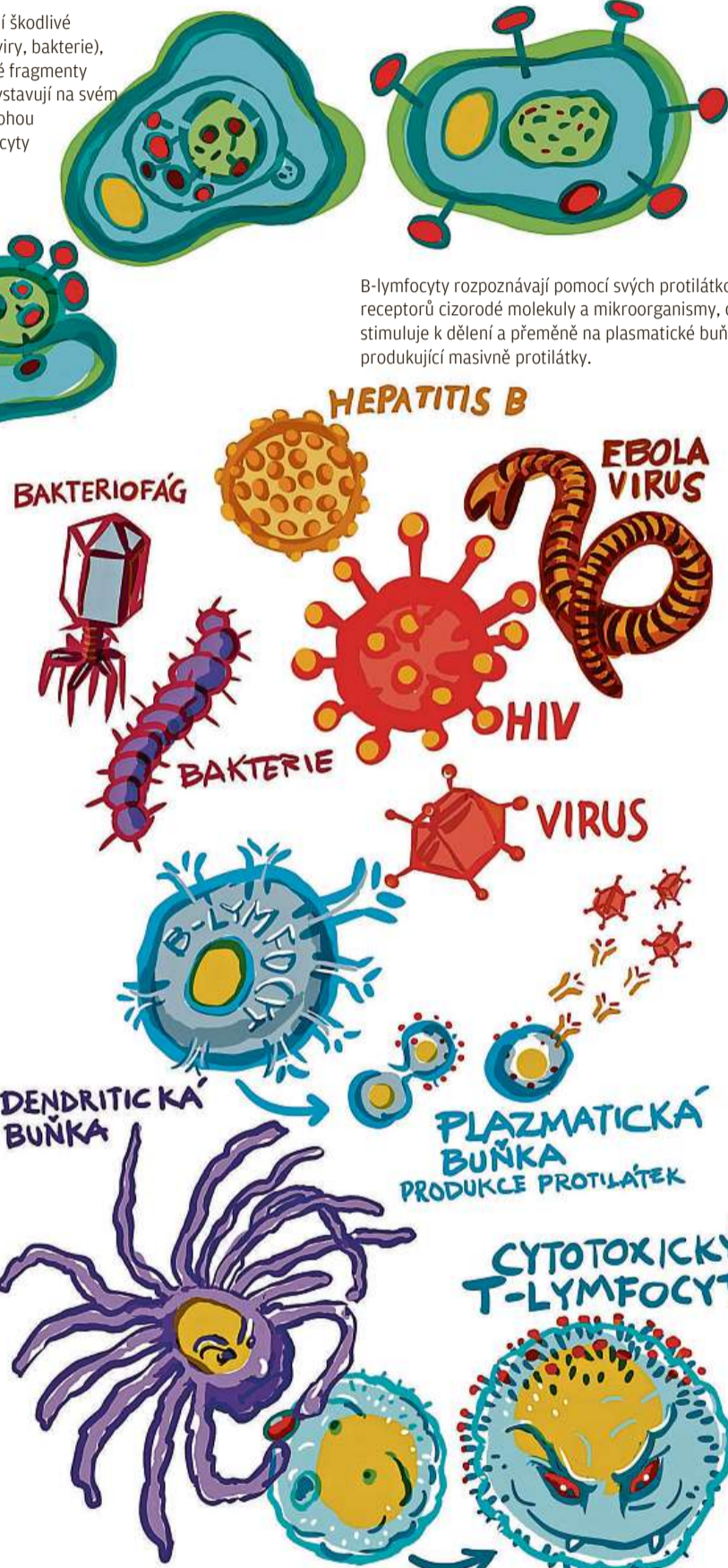
Ale zpět k imunologii. Protilátky jsou skvělé zbraně, ale neúčinné proti parazitům, již se před nimi schovávají do buněk, především viry a některé bakterie. Proto se evoluce postarala o vznik další nepostradatelné imunitní zbraně – „zabíječských“ (cytotoxických) T-lymfocytů. Ty se specializují na rozpoznání buněk infikovaných vnitrobuněčnými parazity a ničí je.

To je překvapivá strategie – člověk by čekal, že se imunitní systém bude spíše snažit infikované buňky vyléčit! Tato trochu rizikantní vražedná strategie ale zajišťuje, aby infikované buňky nešířily infekce. Podobně umějí tyto T-lymfocyty zabíjet i některé nádorové buňky.

Dlouho nebylo jasné, jak tyto zabíjící rozpoznávají infikované buňky od zdravých. Až koncem 80. let byl odhalen překvapivý mechanismus založený na MHC proteinech, které jsou na povrchu téměř všech našich buněk. U lidí se jim říká HLA proteiny a vědělo se o nich, že jsou příčinou známých imunologických problémů při orgánových transplantacích.

Před více než 40 lety se ukázalo, že na těchto povrchových molekulách jsou navázané krátké fragmenty proteinů, které v buňce buď vznikly, nebo jí byly pohlceny. Je-li buňka zdravá, nacházejí se na jejím povrchu desetitisíce MHC proteinů vystavujících „normální“ fragmenty, kterých si imunitní zabíjáci nevsímají (byli k tomu vychováni v průběhu vývoje v brzlíku). Pokud je ale infikovaná, na jejím povrchu se objeví též komplexy obsahující fragmenty pocházející z proteinů parazita, zabíjácí T-lymfocyty je rozpoznají a na infikovanou buňku zaútočí.

Potíží je, že mnoho virově infikovaných (a také nádorových) buněk umí potlačit produkci MHC proteinů a tím se stát neviditelnými pro zabíjácí T-lymfocyty. Naštěstí i zde našla evoluce řešení – náš imunitní systém obsahuje také NK („natural killer“) lymfocyty, které vyhledávají a likvidují buňky, jež mají na povrchu abnormálně málo MHC proteinů.



Dendritické buňky pohlcují a rozkládají cizorodé molekuly a mikroorganismy a některé fragmenty vystavují na povrchu (podobně jako makrofágy, ale mnohem efektivněji). Tam je rozpoznávají T-lymfocyty, které se tím aktivují a přeměňují se např. na cytotoxické T-lymfocyty schopné zabíjet infikované buňky. Jiné aktivované T-lymfocyty (tzv. pomocné) podporují přeměnu B-lymfocytů v plasmatické buňky nebo pomáhají vyvolávat zánět.

Pro správné fungování imunitního systému jsou nepostradatelné také cytokiny, malé proteiny, jež mnoha způsoby regulují prakticky všechny imunitní funkce. Začaly být objeveny před 40 lety a dnes je jich známo asi 150. Některé – interferony – brání šíření virových infekcí v organismu tím, že v buňkách ohrožených virovou infekcí navozují „antivirový stav“, jiné – interleukiny – stimulují nebo tlumí aktivitu imunitních buněk, vyvolávají či tlumí zánětlivé reakce, další jsou nezbytné pro normální vývoj různých typů imunitních buněk z buněk kmenových.

### Očkování

Princip očkování (vakcinace) je známý nejméně od konce 18. století, kdy tento postup zavedl anglický lékař Edward Jenner. Ten využil zkušenosti venkovských

dojčků, že ten, kdo prodělá relativně mírné onemocnění kravskými neštovicemi, je imunní proti nákaze pravými neštovicemi. Vakcinace se stala zřejmě nejspěšnějším medicínským postupem, který zachránil životy stamilionů lidí. Obrovským úspěchem bylo úplné vymýcení pravých neštovic koncem 70. let 20. století; o něco později byl takto vymýcen i dobytčí mor.

Počátkem 20. století se začalo rychle rozvíjet nejen profylaktické očkování (aktivní imunizace), ale i terapeutické využití zvířecích (ovčích, koňských) protilátek (pasivní imunizace) zaměřených zejména proti bakteriálním a jiným toxinům získaným imunizací zvířat (ovcí, koz, koní, králíků). V té době to byl průlom podobný jako o 50 let později objev antibiotik.

**Pokračování na straně 14**

# Jak pálí imunitní zbraně

Dokončení ze strany 13

Další kvalitativní skok v diagnostickém a terapeutickém využití moderních imunologických poznatků nastal na konci 20. století a je spojen zejména s objevem laboratorních metod přípravy monoklonálních protilátek. Není bez zajímavosti, že když německý biolog Georges Köhler a argentinský biochemik César Milstein objevili v Cambridgeské univerzitě v 70. letech metodu přípravy těchto úžasných nástrojů, patentové oddělení univerzity nedoporučilo vyhazovat finanční prostředky za patentové poplatky za takový „nepraktický“ vynález. V současnosti představuje globální trh s produkty založenými na monoklonálních protilátkách několik stovek miliard dolarů ročně a neustále roste...

## Tolerance a únosná aktivace

Pro správné fungování imunitního systému je mimořádně důležité, aby nebyl autoreaktivní – tedy aby neútočil proti vlastním buňkám a molekulám organismu, ale pouze proti buňkám cizorodým a potenciálně nebezpečným. Tato tolerance imunitního systému vůči vlastním buňkám a molekulám je zajišťována dvěma způsoby.

Za prvé, odstraněním (negativní selekcí během raných fází vývoje) imunitních buněk, které by produkovaly autoreaktivní protilátky, a také obdobnou eliminací autoreaktivních T-lymfocytů. Za druhé, jelikož mechanismy negativní selekce nejsou dokonalé, hraje při udržování imunologické tolerance zásadní aktivní role ještě několik druhů tlumivých buněk, především regulační T-lymfocyty, které drží na uzdě ty autoreaktivní imunitní buňky, jež unikly smrti v průběhu procesu negativní selekce a jež také brzdi příliš intenzivní obranné reakce.

Všechny imunitní reakce jsou doprovázeny nežádoucími vedlejšími účinky, které nás trochu poškozují, nebo alespoň obtěžují – například v místě intenzivní zánětlivé reakce na poranění odumírají více či méně i zdravé okolní buňky a někdy po vyhojení zůstane ošklivá jizva. Tyto imunopatologické reakce jsou ale většinou relativně mírné a „daní“ za to, že se náš organismus vypořádá s nebezpečnou infekcí.

Někdy ale jejich míra překročí únosnou mez a negativní vedlejší účinky převáží. Typickým příkladem jsou některé hepatitidy (virové záněty jater), u kterých jsou projevy choroby způsobeny především masivním „dobře míněným“ útokem na infikované jaterní buňky. Přehnaná aktivace velkého počtu imunitních buněk může vést k těžkým šokovým stavům (septický šok, „otrava krve“), imunitní zbraně obráceně nedopatřením proti vlastním buňkám mohou způsobit těžká autoimunitní onemocnění, například autoimunitní diabetes, revmatoidní artritidu či roztroušenou sklerózu.

## Neznámé spouštěcí mechanismy

Je poněkud paradoxní, že navzdory obrovskému pokroku základního imunologického výzkumu dodnes většinou nevíme, co jsou spouštěcí mechanismy těchto chorob a proč se projevují jen u některých jedinců. V posledních letech ale začínáme být stále lépe schopni do těchto porouchaných imunitních mechanismů účinně terapeuticky zasáhnout a tyto choroby léčit.

Je pozoruhodné, že většina autoimunitních chorob postihuje mnohem častěji ženy než muže (například v případě autoimunitního zánětu štítné žlázy je poměr devět ku jedné, u revmatoidní artritidy nebo roztroušené sklerózy potom dvě ku jedné) a že intenzita projevů těchto chorob se většinou výrazně snižuje v průběhu těhotenství.

To je nepochybně projevem hormonálních vlivů a určitě to souvisí s dobře známou vyšší reaktivitou ženského imunitního systému při fyziologických obranných reakcích nebo při očkování (která dává smysl, protože pro evoluční úspěch našeho druhu jsou nesporně ženy mnohem důležitější než muži).

Mimořádně, těhotenství je z imunologického hlediska mimořádně zajímavý stav, analogický transplantaci cizorodého orgánu (plod v děloze je pro matčin imunitní systém geneticky z poloviny cizorodý, podobně jako třeba ledvina od geneticky odlišného dárce). Organismus matky jej navzdory tomu toleruje; podílí se na tom několik dnes dobře prozkoumaných mechanismů.

## Teorie nebezpečí

V posledních desetiletích bije do očí stále narůstající epidemie autoimunitních chorob a alergií v ekonomicky vyspělých zemích. Zdá se, že vysvětlení poskytuje hygienická hypotéza, která reflektuje skutečnost, že lidé jsou zejména v nejútlejším věku mnohem méně vystaveni různým „špíně“.

Malé děti se snažíme vychovávat v čistém, hygienickém prostředí, v důsledku čehož se vyvíjející imunitní systém nedostává stejně jako v minulosti do kontaktu se silnými antigenními podněty, jako jsou střevní parazité, půdní mykobakterie a jiné environmentální mikroorganismy a jejich produkty stimulující imunitní mechanismy.

Zdá se tedy pravděpodobně, že zásadní změny v kvalitě a kvantitě imunitních stimulačních podnětů v raném dětství se doposud nejasným způsobem projeví v nastavení regulační rovnováhy vyvíjejícího imunitního systému tak, že snáze reaguje na různé alergeny tvorbou protilátek IgE, jako by to byly součástí nějakých parazitů.

Imunitní systém by měl nejen tolerovat vlastní struktury, ale ani by se neměl zbytečně vysilovat reakcemi na látky sice cizorodé, ale v podstatě neškodné, ba někdy pro nás dokonce užitečné, například složky potravy nebo symbiotické mikroorganismy v našich střevech. Měl by reagovat, pokud možno, pouze na látky potenciálně nebezpečné.

S touto „teorií nebezpečí“ přišla před více než 20 lety originální švýcarsko-americká badatelka Polly Matzingerová (proslula například tím, že spoluautorem jednoho jejího článku v prestižním vědeckém časopise byl Galadriel Mirkwood; časopis se ukázalo, že to byl její afghánský chrt). Její teorie byla nejpr-

Malé děti vychováváme v čistém, hygienickém prostředí, a proto se vyvíjející imunitní systém nedostává jako v minulosti do kontaktu s antigenními podněty, jako jsou střevní parazité či půdní mykobakterie



ve tvrdě odmítána, zčásti i kvůli její poněkud kontroverzní a provokativní povaze, ale nyní je to již učebnicová pravda. Dnes jsou i dobře objasněny mechanismy, jak imunitní systém rozpozná, co je potenciálně nebezpečné.

## Špatné fungování

Imunitní systém dělá problémy, když své aktivity přehání, ale ještě horší je, když některá z imunitních zbraní nefunguje, jak by měla. Takové stavy se označují jako imunitní nedostatečnost, respektive imunodeficiencie. Jejím charakteristickým projevem je především zvýšená náchylnost k různým infekcím. Imunodeficiencie mohou být buď vrozené, tedy geneticky podmíněné, nebo (a mnohem častěji) získané v průběhu života působením některých vnějších faktorů.

Vrozené imunodeficiencie, kterých je více než dvě stě, postihují častěji slabší, tedy mužské pohlaví, protože geny kódující některé imunologicky důležité proteiny leží na „ženském“ chromozomu X. Po-

kud se takový defekt vyskytne na jednom ze dvou chromozomů X u dívky, většinou svůj úkol zvládne stejný gen na druhém chromozomu X. U chlapců taková pojistka na maličkém chromozomu Y není.

Novorozenci postižení nejzávažnějšími vrozenými imunodeficiencemi bez léčby umírají obvykle do jednoho roku po narození, protože u nich nefungují nejdůležitější imunitní zbraně – protilátky ani T-lymfocyty. Pokud jsou tyto vrozené poruchy včas diagnostikovány, mohou takové děti přežít pouze ve striktně sterilních podmínkách a být léčeny poměrně riskantní transplantací kostní dřeně od zdravého dárce. Jinou možností je doposud ne zcela optimalizovaná genová terapie – tedy vpravení příslušného funkčního genu do krvetvorných kmenových buněk.

Získané imunodeficiencie jsou mnohem častější než vrozené – způsobuje je například nejen podvýživa, metabolické choroby (diabetes), alkoholismus, chronická expozice chemickým škodlivinám (organická rozpouštědla), chronický stres, ale i některé léky. Těžké imunodeficiencie vyvolávají také rozsáhlé popáleniny, těžká traumatická zranění nebo závažné operace. To je paradoxní, protože by bylo možné očekávat, že v takových rizikových situacích by bylo třeba imunitu posílit.

Oslabení imunity je také průvodním jevem nebo následkem některých infekčních onemocnění – řada virů i bakterií je totiž schopná účinně otupit některé imunitní zbraně. Nejvýraznějším příkladem je virus HIV, který vyvolává syndrom získané imunodeficiencie (AIDS).

## Nádory

Imunitní systém se sice dokáže celkem dobře vypořádat s většinou infekčních

onemocnění, ale v boji proti nádorovým onemocněním je mnohem slabší – nádorové buňky jsou totiž schopné se proti útokům imunitního systému účinně bránit. Navzdory tomu je v současnosti jasné, že imunitní systém je v podstatě schopný se vypořádat i s nádorovými buňkami, k čemuž však potřebuje trochu pomoci.

Dlouhou dobu byly tyto snahy málo úspěšné. Obrat nastal před několika lety a byl doslova dramatický – není přehnané mluvit o „imunoterapeutické revoluci“, založené zejména na použití monoklonálních protilátek. Skutečný převrat v léčbě řady solidních nádorů přineslo v posledních letech použití „checkpoint inhibitorů“, monoklonálních protilátek blokujících nejdůležitější mechanismy, kterými se nádorové buňky aktivně brání útoku imunitního systému.

Po jejich použití se zabíjí T-lymfocyty „odbrzdí“ a mohou plně uplatnit svůj vražedný potenciál. Tato terapie, odměněná loni i Nobelovou cenou, začala být úspěšně používána u řady dosud neléčitelných nádorových onemocnění a její úspěšnost je podle typu nádoru 20 až 60 procent. Prozatím není jasné, proč tato (velmi nákladná) léčba zabírá jen u části pacientů.

## Vliv na psychiku

Průběh imunitních reakcí je více či méně ovlivněn i duševním rozpoložením, například chronickým stresem. Negativní vliv stresu na imunitní reakce zřejmě způsobují uvolňované „stresové hormony“ kortikosteroidy, které mají silné imunosupresivní účinky. Mechanismy vzájemného a oboustranně intenzivního působení buněk imunitního a nervového systému jsou dobře prozkoumány – existuje až překvapivě velký počet molekul sekretovaných buňkami, nebo imunitními buňkami, které působí na oba tyto typy buněk.

Velice kontroverzní zatím zůstávají hypotézy, že intenzivní pozitivní emoce, vyvolané například meditací nebo mystickými praktikami, nebo aktivní pozitivní „volní“ stimulace by mohly pozitivně ovlivňovat funkce imunitního systému. Spíše je to tak, že stavy pozitivních emocí potlačují imunosupresivní stres.

V této souvislosti je mimořádně zajímavá experimentálně prokázána možnost podvědomého „placebového“ ovlivnění imunopatologických reakcí včetně autoimunitních chorob. V jedné studii laboratorní potkani dostávali imunosupresivní látku společně se sladidlem. Když byla po nějaké době imunosupresiva postupně vysazena, byly autoimunitní či alergické reakce, ale i odhojování transplantátů významně potlačovány i samotným sladidlem.

Vznikl podmíněný reflex, v němž původní terapeutický účinek imunosupresivní látky převzaly imunitní regulační mechanismy evidentně prostřednictvím nervových drah. Je zřejmé, že podobné mechanismy se uplatňují i při některých klinických imunoterapeutických postupech – dominantně u nevědeckých, jako je homeopatie.

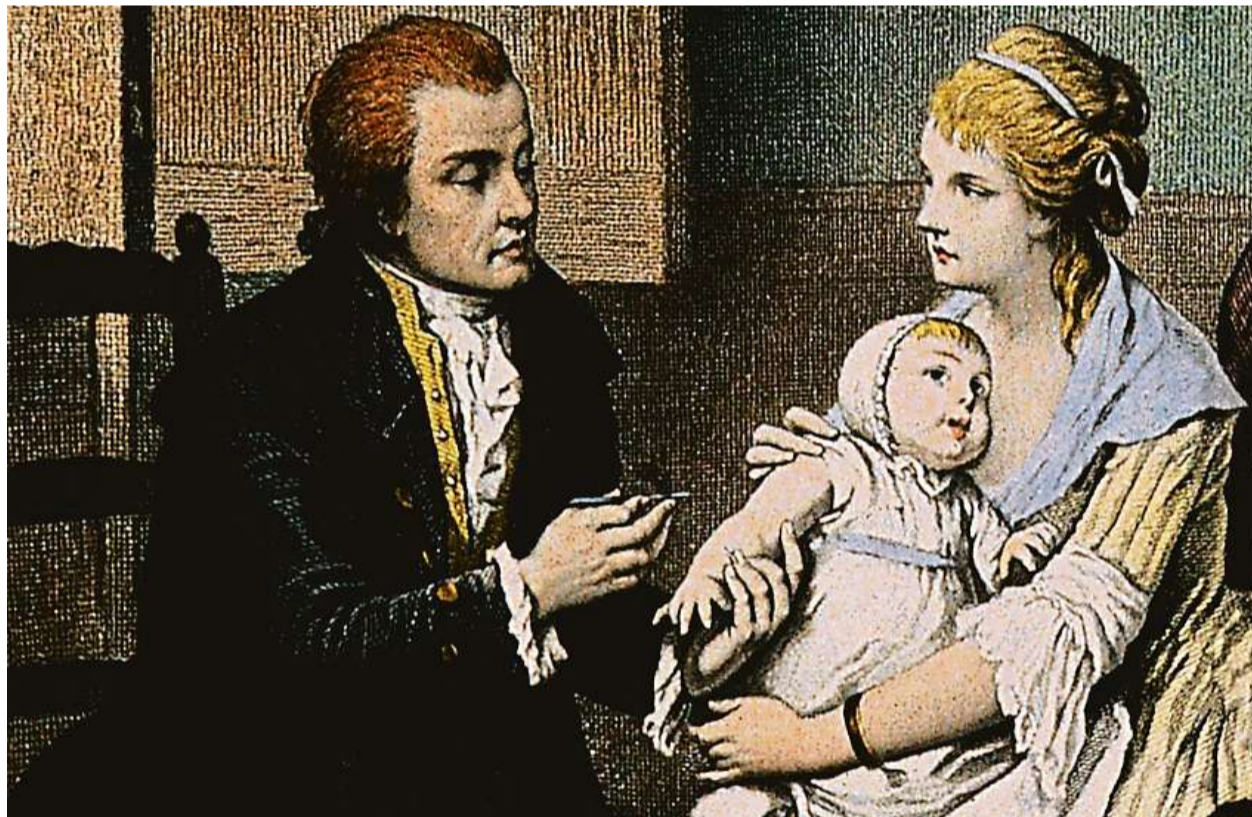
## Neurologická poškození

Imunitní systém může „nechtěně“ přispívat ke vzniku řady neurologických a psychiatrických chorob. Nejde přitom jen o dobře známé autoimunitní choroby, jako je například roztroušená skleróza, chorobná ospalost (narkolepsie) nebo myasthenia gravis.

Ukazuje se, že řada molekul vyvolávajících obranné zánětlivé reakce – například cytokiny zvané IL-1, IL-6, IL-33 nebo některé bakteriální produkty stimulující imunitní odpovědi – a některé auto-protilátky pravděpodobně také přispívají ke vzniku těžké deprese a bipolární poruchy (maniodepresivního syndromu) a možná i schizofrenie. Terapeutické postupy zaměřené na snížení prozánětlivých aktivit těchto molekul by tedy mohly mít příznivý léčebný účinek.

Neurologická poškození se mohou objevit i v důsledku některých infekčních onemocnění (včetně i po očkování proti nim), při kterých mohou vznikat protilátky, jež reagují „nedopatřením“ i s nervovými buňkami a následně je poškozují, například Guillainův-Barrého syndrom, který ročně postihuje několik jedinců na sto tisíc obyvatel a může vést ke zcela fatální paralýze.

Autor působí v Ústavu molekulární genetiky Akademie věd České republiky



Kravské neštovice. Princip očkování je známý od konce 18. století, kdy tento postup zavedl anglický lékař Edward Jenner.

FOTO PROFIMEDIA



Reakce. Teorie nebezpečí švýcarsko-americké badatelky Polly Matzingerové byla nejprve odmítána, ale nyní je to učebnicová pravda.

REPRO LN