

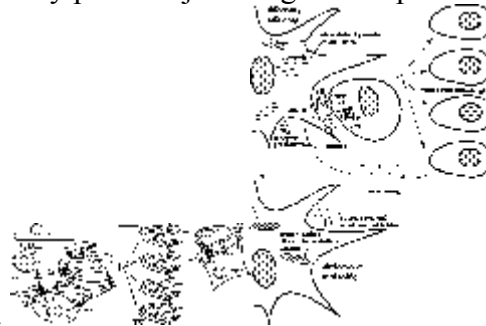
Od buněk k molekulám

Jak pracuje imunitní systém, 3. část

[Václav Hořejší](#)

Publikováno: Vesmír 74, 29, [1995/1](#)

Úkolem imunitního systému je obrana organismu proti cizorodým látkám, mikroorganismům a vlastním buňkám, které se vymkly kontrole. Imunitní systém musí být schopen rozeznávat normální složky organismu od složek abnormálních a cizorodých. Radikálním mechanismem likvidace nežádoucích buněk je **buněčně zprostředkovaná imunita**. Hlavním funkčním principem této části imunitního systému je snaha zničit infikované buňky a tím zabránit šíření infekce. Tato radikální, ale potenciálně nebezpečná strategie, se uplatňuje především u virových infekcí a jejími hlavními vykonavateli jsou cytotoxické T-lymfocyty. Tyto zabíječské buňky se vyvíjejí po kontaktu s antigenem z prekurzorů obdobně jako se vyvíjejí plazmatické buňky (producenti protilátek) ze zralých B-lymfocytů. Většina cytotoxických prekurzorů nese na svém povrchu charakteristický protein CD8, který je odlišuje od většiny pomocných T-buněk (resp. jejich prekurzorů), které mají na povrchu strukturně příbuzný glykoprotein CD4. Cytotoxické T-buňky poznají pomocí svých antigenně-specifických receptorů infikované buňky podle toho, že se na jejich povrchu objeví komplexy MHC-glykoproteinů I. třídy s krátkými peptidovými fragmenty (obvyčně 9 aminokyselinových zbytků) virových nebo jiných nepatřičných proteinů ([69, 274, 1990/7](#)). Při tomto rozpoznávání pomáhá zmíněný povrchový protein CD8, který působí jako koreceptor MHC-glykoproteinů I. třídy ([obrázek](#)). V poslední době přibývá důkazů o tom, že k probuzení cytotoxických prekurzorů a nastartování jejich dělení a přeměny na zralé cytotoxické buňky je třeba, aby jim fragmenty virových proteinů předložily na svém povrchu profesionální buňky prezentující antigen (makrofágy, dendritické buňky). Pouze tyto buňky totiž mají na svém povrchu důležité adhezivní a signalizační molekuly, které prekurzorové T-buňce dodají nezbytný druhý hlavní pomocný signál. Hlavní takovou pomocnou molekulou je opět glykoprotein B7 (CD80), který se váže na receptorovou molekulu T-buňky CD28. Buňky prezentující antigen také produkují některé stimulační



cytokiny, jako interleukin 1.

Je tedy zřejmé, že ke stimulaci prekurzorů pomocných a cytotoxických T-lymfocytů dochází velmi podobně; rozdíl je v tom, že antigenní fragmenty jsou pomocným T-buňkám předkládány v komplexu s MHC glykoproteiny II. třídy a spolupracují přitom koreceptory CD4, zatímco cytotoxické T-buňky většinou vidí pomocí svých T-receptorů a koreceptoru CD8 komplexy tvořené strukturně poněkud odlišnými MHC-glykoproteiny

I. třídy. V obou případech mají ale rozhodující důležitost pomocné signály poskytované buňkami prezentujícími antigen. Zdá se, že při vývoji cytotoxických T-buněk hrají důležitou roli také specifické pomocné T-lymfocyty, které poskytují další stimulační cytokiny.

Je-li tedy všechno v pořádku, pomnoží se příslušné antigenně specifické klony a změní se ve zralé cytotoxické zabíječe. Těm už stačí rozeznat fragmenty virových proteinů (v komplexu s MHC-molekulami I. třídy) na jakýchkoli infikovaných buňkách, pevně takové buňky obejmout a zabít je tím, že na ně vypustí obsah svých cytotoxických váček obsahujících hydrolytické enzymy a tzv.

perforiny, proteiny schopné proděravět (podobně jako komplement) povrchovou membránu napadené buňky. Některé cytotoxické T-buňky také umějí přinutit napadenou buňku, aby po vzájemném objetí spáchala sebevraždu ([obrázek](#)). Na rozdíl od B-buněk nedochází během zrání cytotoxických T-buněk k mutační afinitní maturaci T-receptorů - zřejmě proto, že by bylo příliš velké riziko náhodného vzniku autoreaktivních mutantů.

V podstatě obdobným způsobem, alespoň v principu, rozeznávají prekurzory cytotoxických T-buněk i nádorové buňky. Ty mohou totiž na svém povrchu také vystavovat nepatřičné peptidové fragmenty pocházející buď z mutovaných produktů onkogenů, nebo z normálních proteinů, které jsou však v metabolicky abnormální buňce abnormálně štěpeny. Problém je v tom, že nádorově pozměněné buňky nemají potřebné vlastnosti dobrých buněk prezentujících antigen - nemají na povrchu kostimulační protein B7 (CD80) a neprodukují aktivační cytokiny. Proto setkání prekurzorové T-buňky správné specifity s nádorovou buňkou paradoxně vede k jejímu uspání (anergizaci). Zdá se, že se začínají rýsovat značné možnosti imunoterapie nádorů tím, že se nádorové buňky uměle geneticky pozmění tak, aby byly schopné poskytovat prekurzorům cytotoxických T-buněk i nezbytné pomocné signály.

Druhou důležitou variantou buněčně zprostředkované odpovědi je zajímavá spolupráce mezi makrofágy a subpopulací pomocných T-lymfocytů zvanou T_H1 , která se uplatňuje hlavně v případech, kdy některé mikroby poněkud paradoxně infikují jedny z hlavních bojovníků proti infekci - makrofágy. Takovými zákeřnými útočníky jsou např. mykobakterie a někteří protozoální paraziti. Rozezná-li prekurzor T_H1 na povrchu infikovaného makrofága (který je dobře vybaven i pomocnými stimulačními molekulami) nepatřičné komplexy MHC-glykoproteinů II. třídy s fragmenty cizorodých proteinů, aktivuje se, dělí a diferencuje ve zralé buňky T_H1 produkující cytokiny (hlavně interferon- γ), jež stimulují infikovaný makrofág k přeměně v tzv. aktivovaný makrofág, který už umí své parazity zahubit různými toxickými látkami. Celý tento proces vzájemné stimulace mezi buňkami T_H1 a makrofágy vyvolává intenzivní místní zánět s účastí dalších složek imunitního systému.

Obě složky buněčně zprostředkované imunity - tj. založené jednak na cytotoxických T-buňkách a jednak na T_H1 a makrofázích, působí většinou jako velmi účinné obranné mechanismy. Někdy však působí více škody než užitku, a to tehdy, zabíjejí-li slepě buňky infikované relativně neškodným virem. Tak může docházet k těžkým poškozením

životně důležitých tkání a orgánů, jako např. při tzv. sérové žloutence, hepatitidě B. T-lymfocyty bohužel útočí podobně jako na infikovanou tkáň také na transplantáty od geneticky neshodných dárců, protože na jejich povrchu vidí pro ně cizí komplexy odlišných alelických forem MHC-glykoproteinů s normálními (ale jinými než u příjemce) fragmenty proteinů organismu vlastních (viz Vesmír [69, 274, 1990/7](#)).

Přirození zabíječi

Některé viry a nádorové buňky se snaží uniknout cytotoxickým T-buňkám tím, že potlačují expresi MHC-glykoproteinů. Pro tento případ má imunitní systém v záloze alternativu - NK-buňky (přirozené zabíječe). Tento zvláštní druh lymfocytů nemá na povrchu dosud známé typy antigenně specifických receptorů (T-receptory, povrchové imunoglobuliny). Disponuje však dosud nedostatečně prozkoumanými receptory, pomocí kterých kontroluje, zda na povrchu jiných buněk jsou MHC-glykoproteiny I. třídy. Kupodivu se zdá, že tyto receptory se chovají alespoň zčásti jako lektiny a rozeznávají sacharidové části MHC-molekul. Mnoho jevů kolem NK-receptorů však zůstává dosti záhadných a je pravděpodobné, že zatím neznáme nějaký důležitý prvek tohoto unikátního rozpoznávacího systému.

Pokud NK-buňka narazí na normální buňku, přechodně se na ni adheruje pomocí řady nespecifických adhezivních molekul a po chvíli NK-receptory najdou MHC-molekuly, což dá NK-buňce signál k odpoutání. Pokud však MHC-molekuly nalezeny nejsou, aktivují se cytotoxické mechanismy velmi podobné těm, o kterých jsme již hovořili u cytotoxických T-buněk, a podezřelá buňka je zabita ([obrázek](#)). Důležité je, že NK-buňky jsou schopny zabít už při prvním kontaktu s defektní buňkou a nemusí se nejprve pomnožovat a diferencovat z prekurzorů tak jako T-buňky. Výjimečnými buňkami, které na povrchu nemají téměř žádné MHC-glykoproteiny, jsou červené krvinky. Ty nejsou NK-buňkami napadány zřejmě proto, že jim chybí některé důležité adhezivní molekuly.

Eliminace autoreaktivních T-lymfocytů

Větší část svého vývoje prodělávají T-lymfocyty obou základních druhů (pomocné a cytotoxické) v brzlíku (tymu), kde jsou velmi přísně odstraňovány jak potenciálně autoreaktivní buňky, tak buňky, které nemají předpoklady být později schopny účinně rozeznávat komplexy MHC-glykoproteinů s cizorodými peptidy. To je základní mechanismus ochrany proti nebezpečným autoreaktivním T-buňkám. Ty autoreaktivní T-buňky, které přece jen uniknou, mohou být dodatečně umlčeny tím, že po rozeznání autoantigenu nedostanou nezbytný druhý signál (hlavně prostřednictvím receptoru CD28), který umí poskytnout pouze profesionální buňky prezentující antigen. Není dosud známo, zda existují nějaké podobné mechanismy selektující správné NK-buňky.

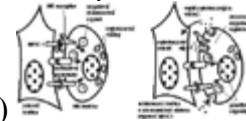
Regulace imunitní odpovědi

Při každé reálné situaci se ve větší nebo menší míře uplatňují všechny dosud popisované složky obrany: nespecifické mechanismy, protilátková i buněčně zprostředkovaná odpověď. Pro zdárný výsledek je třeba dosáhnout optimálního poměru jednotlivých složek, který je naprosto odlišný pro různé druhy patogenů. V některých případech mají klíčovou důležitost protilátky, jindy jsou hlavním obranným mechanismem cytotoxické T-buňky, jindy zas T_H1 buňky a aktivované makrofágy. Pokud systém učiní chybné

rozhodnutí a položí důraz na nesprávnou složku, může to mít pro organismus fatální důsledky. Jednotlivé složky imunitního systému se vzájemně ovlivňují a regulují a jsou regulovány i neuroendokrinně. Uveďme jen několik příkladů regulačních mechanismů:

- Základní význam mají rozpustné hormony - cytokiny (interleukiny, interferony, chemokiny, tzv. faktory stimulující růst kolonií a řada dalších). Některé mají pozitivní stimulační účinky na růst a diferenciaci určitých buněk, jiné (anebo tytéž, ale za jiných okolností) mají tlumivé účinky. Tak například interleukin 2 je

produkován aktivovanými T-buňkami (hlavně T_H1)



- a současně stimuluje jejich růst - vytváří tedy pozitivní zpětnou vazbu amplifikující původní stimulační signál. Velmi důležité je regulační působení mnoha cytokinů produkovaných dvěma hlavními typy pomocných T-buněk T_H1 a T_H2 : interferon- γ , kromě svých všeobecně imunostimulačních účinků daných zvýšením exprese MHC-glykoproteinů, působí jednak stimulačně na T_H1 -buňky (tj. ty, které jej produkují), ale inhibičně na konkurenční T_H2 -buňky. Naopak, cytokiny IL-4 a IL-10 produkované buňkami T_H2 působí stimulačně na T_H2 a inhibičně na T_H1 . Tento mechanismus zřejmě velmi účinně pomáhá selektivnímu rozvoji částečně protichůdných obranných cest závislých na podpoře buňkami T_H1 nebo T_H2 . Cytokiny také regulují izotypový přesmyk, a tedy poměr protilátek stejných specifit, ale různých izotypů. To může být rozhodující pro úspěšnost protilátkové odpovědi proti určitému patogenu, protože protilátky různých izotypů velmi odlišně aktivují jednotlivé efektorové mechaizmy (komplement, opsonizace, aktivace žírných buněk).
- Při regulaci protilátkové části imunitní odpovědi se mimo jiné uplatňuje negativní zpětná vazba. Vazba komplexů antigenu s protilátkou (imunokomplexy) na tzv. Fc-receptory inhibuje růst B-lymfocytů. Produkt B-buněk, resp. jejich potomstva - plazmatických buněk, tedy blokuje svoji další produkci, což přispívá k tlumení rozvíjející se odpovědi.
- Nerozhodnut zatím zůstává význam dalšího regulačního mechanismu - antiidiotypových protilátek ([obrázek](#)). Vznikne-li určitá protilátka, je její vazebné místo pro antigen novou unikátní strukturou, která se v systému náhle objeví v relativně velkém množství. Proti této idiotypové struktuře se mohou vytvářet nové protilátky druhé generace, zvané též antiidiotypové protilátky. Proti protilátkám druhé generace se podobně mohou tvořit protilátky třetí generace atd. Tento zajisté mimořádně zajímavý systém skýtá řadu teoretických možností regulace - snadno si můžeme představit rafinovanou rovnováhu vzájemných stimulačních a inhibičních interakcí antiidiotypových protilátek (sekretovaných i membránově vázaných) různých generací. Velmi lákavá je např. idea, že vazebné místo některých antiidiotypových protilátek druhé generace bude tvarově připomínat část molekuly původního antigenu, který vyvolal tvorbu protilátek první generace a bude tak vytvářet vnitřní obraz antigenu v imunitním systému. Existence antiidiotypových protilátek včetně typu vnitřního obrazu antigenu byla jasně

prokázána; na jejich skutečný regulační význam však panuje mnohem skeptičtější názor než před 10 - 15 lety.

- Nejasný je také význam i samotná povaha tzv. supresorových (tlumivých) T-lymfocytů, které by se měly, podobně jako cytotoxické T-buňky, vyznačovat expresí povrchového proteinu CD8. Před 10 - 15 lety byly považovány za klíčový element imunitního systému a byly jim věnovány stovky publikací. Poté přišlo období, kdy se zdálo, že tyto buňky jako samostatná subpopulace neexistují a že jejich efekty jsou jen jakýmsi vedlejším produktem činnosti cytotoxických T-buněk; samotný výraz supresorová T-buňka se stal mezi imunology takřkajíc společensky neúnosným. Nyní se opět povaha a funkce těchto buněk začínají vážně studovat. Zdá se, že skutečně jde o T-buňky nesoucí povrchové molekuly CD8, které po stimulaci antigenem produkují tlumivé cytokiny (IL-10, TGF- β). Tato tematika zůstává jedním ze stinných koutů imunologie, které teprve čekají na důkladné osvětlení.

Lze snad doufat,

že ohromný pokrok v poznání struktury a funkce imunitního systému v posledních 10-15 letech přinese už brzy i bohaté praktické plody. Těmi by měly být např. lepší vakcíny, účinné postupy podporující v žádoucích případech rozvoj imunitní odpovědi, resp. naopak potlačující nežádoucí projevy imunitní odpovědi (např. při transplantacích, alergiích, autoimunitních onemocněních nebo chronických zánětlivých stavech).

Bylo by jistě krásné, kdyby po éře antibiotik přišlo období dokonalejších, imunoterapeutických postupů. Je ale docela možné, že to je ještě vzdálený cíl, protože asi ještě neznáme mnoho důležitých prvků imunitního systému, a hlavně jejich funkční souvislosti. Další léta budou v imunologii určitě velice zajímavá.