

Další imunologická Nobelova cena Obranné reakce proti virovým infekcím

[Václav Hořejší](#)

Publikováno: Vesmír 76, 70, [1997/2](#)

Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství za rok 1996 dostali Australan Peter C. Doherty (*1940) a Švýcar Rolf M. Zinkernagel (*1944) za objev, který učinili již počátkem sedmdesátých let. Oba mladí badatelé (Zinkernagel byl v té době teprve postgraduálním studentem) společně pracovali od r. 1972 ve Výzkumném lékařském ústavu Johna Curtina v Canbeře. Zabývali se otázkou, co je vlastně příčinou smrtelného poškození mozku myši infikovaných virem lymfocytické choriomeningitidy (LCM). Jejich pokusy potvrdily, že myši vlastně nezabíjí virus sám, ale imunitní odpověď proti němu: infikované buňky jsou napadány lymfocyty T, které je zabíjejí v dobře míněné snaze zabránit dalšímu šíření infekce. To nebylo nic nového – v té době se již vědělo, že některé lymfocyty T (dnes zvané cytotoxické T-lymfocyty) mohou rozeznávat infikované buňky a zabít je. Imunologové se tenkrát domnívali, že lymfocyty T poznají infikovanou buňku podle toho, že se na jejím povrchu objeví virové proteiny.



Doherty a Zinkernagel studovali zabíjení různých infikovaných buněk T-lymfocyty in vitro – v buněčných kulturách. Postupovali přitom tak, že vhodné buňky (hlavně fibroblasty, které se dobře pěstují) infikovali v kultuře virem LCM a pak k nim přidávali slezinné buňky z myši, které byly infikovány stejným virem, a sledovali, kolik množství infikovaných fibroblastů bude za různých podmínek zabito. Prvním a očekávaným nálezem bylo, že za zabíjení jsou zodpovědné opravdu lymfocyty T a ne jiné druhy buněk přítomné ve směsi buněk slezinných, a to, že „vražedné“ lymfocyty T musí pocházet z myši, které byly sedm dní před tím infikovány virem LCM: lymfocyty T schopné specificky rozeznávat virově infikované buňky se zřejmě pomnožily a aktivovaly v důsledku imunitní odpovědi na virus. Překvapení ale přišlo, když oba vědci zkusili, jak účinně budou lymfocyty T zabíjet infikované buňky pocházející z geneticky odlišných kmenů myši. Ukázalo se, že lymfocyty T, které pocházely z myši určitého kmene, zabíjely pouze infikované buňky, které pocházely buď ze stejného kmene, nebo z kmenů, které se s ním shodovaly v tzv. genech H-2. O genech H-2 se do té doby vědělo pouze to, že kódují povrchové proteiny, tzv. antigeny H-2, které jsou odpovědné za odhojování transplantátů u geneticky odlišných dárců a příjemců. Bylo známo, že existuje velké množství geneticky odlišných forem těchto „transplantačních antigenů“ a že k tomu, aby transplantovaný kousek kůže nebo ledvina nebyly imunitním systémem příjemce zničeny,

je potřeba, aby dárce a příjemce měli tyto molekuly co nejpodobnější. Úplnou záhadou však zůstávalo, co je vlastně přirozenou biologickou funkcí těchto molekul, kterým dnes obecně říkáme MHC ¹ glykoproteiny. Pokusy v australské laboratoři poprvé ukázaly, že tyto proteiny přítomné na všech buňkách organismu mají něco společného s rozeznáváním infikovaných, popř. jinak abnormálních buněk imunitním systémem. Doherty a Zinkernagel formulovali hypotézu, která se později ukázala jako správná: cytotoxické lymfocyty T nerozeznávají na povrchu infikovaných buněk cizorodé virové proteiny jako takové, ale detegují nějakou změnu ve struktuře antigenů H-2 vyvolanou virem. Podle této hypotézy musely lymfocyty T rozeznávat „pozměněné vlastní“ H-2 (resp. obecněji řečeno MHC) antigeny.

Doherty a Zinkernagel publikovali svá základní pozorování roku 1974 v krátkém článku v britském prestižním časopise Nature a poté je v několika dalších člancích potvrdili a rozšířili. Jev, že lymfocyty T jsou schopny rozeznávat infikované buňky pouze tehdy, nesou-li stejné nebo velmi podobné antigeny H-2 jako buňky zvířete, ze kterého pocházejí ony lymfocyty T, se začal nazývat „restrikce H-2“ resp. později obecněji „MHC-restrikce“. Je třeba poznamenat, že Doherty a Zinkernagel nezkoumali možné efekty genetické odlišnosti v genech H-2 náhodou či z nějakého náhlého vniknutí: byli ve skutečnosti vedeni obdobnými pokusy, jejichž výsledky krátce předtím publikovaly jiné skupiny. Tyto práce ukazovaly, že lymfocyty B, které vyrábějí protilátky a zabezpečují tak obranu proti mnoha různým patogenům, potřebují spolupracovat s lymfocyty T a je přitom důležité, aby se tyto dva druhy buněk shodovaly v určitých genech komplexu H-2. Také za tyto práce byla později udělena Nobelova cena (Baruj Benacerraf, 1980).

Celé další desetiletí pak trvalo, než se objasnila molekulární podstata těchto jevů. Ukázalo se, že glykoproteiny MHC (u myši zvané antigeny H-2, u lidí antigeny HLA) vážou malé fragmenty nejrůznějších proteinů a vystavují je na buněčném povrchu. Tam si tuto galerii vzorků prohlížejí lymfocyty T a naleznou-li mezi nimi něco nepatřičného, jako např. fragment virového proteinu, abnormální buňku zničí. Na podobném principu je založena i zmíněná spolupráce mezi lymfocyty B a pomocnými lymfocyty T. Tyto děje jsou dnes považovány za samu podstatu velké části imunitních reakcí (viz Vesmír [73, 615, 1994/11](#); [73, 672, 1994/12](#); [74, 29, 1995/1](#)).

Oba laureáti dosud patří mezi stále „hvězdy“ výzkumu imunitních obranných reakcí proti virovým infekcím. Jejich oblíbeným modelem zůstala infekce virem LCM. Peter Doherty pracuje na dětské klinice Sv. Judy v Memphisu (Tennessee) a Rolf Zinkernagel je ředitelem Ústavu experimentální imunologie na univerzitě v Zurychu. Je trochu symbolické, že téměř zároveň se zprávou o udělení Nobelovy ceny Dohertymu a Zinkernagelovi byly v časopisech Nature a Science publikovány dvě práce popisující molekulární detaily toho, jak antigenně specifické receptory lymfocytů T rozeznávají komplexy glykoproteinů MHC s virovými peptidy. To krásně ilustruje jednak správnost původní hypotézy, jednak ohromný pokrok v molekulární imunologii za uplynulá dvě desetiletí. Imunologie je dnes jedním z nejdynamičtějších odvětví biologických věd, stojí na solidních molekulárních základech, a přitom slibuje ještě mnohé vzrušující objevy do budoucna. Je reálné očekávat, že plody základního imunologického výzkumu podstatným

způsobem změny medicínu 21. století. Myslím, že jak z ryze vědeckého, tak z praktického hlediska se máme opravdu na co těšit.

Poznámky

1) Název je odvozen od major histocompatibility complex (hlavní histokompatibilitní komplex) a zavedl jej velký český imunolog Jan Klein.