

Zabít, nebo tolerovat?

O některých zvláštích chování imunitního systému (a imunologů...)

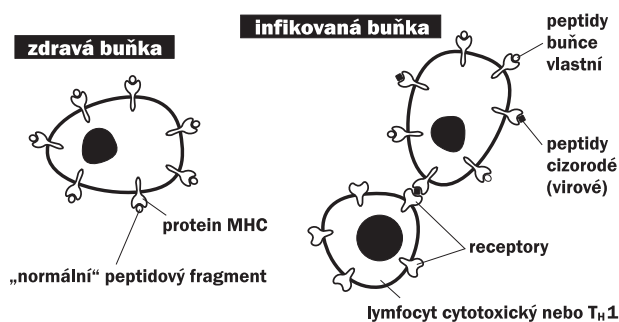
VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Úkolem imunitního systému je chránit organismus před mikroby a pomáhat při odstraňování některých poškozených buněk. Základními zbraněmi imunity jsou: fagocyty (požívají mikroby a jiné cizorodé částice), komplement (sérové proteiny, které se mohou na cizorodé částice navázat a přispět k jejich odstranění), lektiny (proteiny, které se vážou na sacharidové struktury mikroorganismů), protilátky (imunoglobuliny), cytotoxické a NK-lymfocyty (vyhledávají a zabíjejí virově infikované a snad i nádorové buňky) a pomocné T-lymfocyty (pomáhají jiným buňkám imunitního systému vyrábět protilátky nebo vyvolávat zánět či zabíjet mikroorganismy). Má-li tento systém fungovat, musí rozeznávat, co je organismu vlastní a co je mu cizí. Děje se to několika způsoby:

- Fagocyty mají na povrchu molekuly, které rozeznávají chemické struktury přítomné pouze na mikrobech, ale ne na vlastních buňkách. Krom toho mají receptory, které umožňují rozeznávat částice obalené protilátkami.
- Většina B-lymfocytů produkujících protilátky, které reagují se strukturami v organismu, je eliminována během vývoje v kostní dřeni.
- NK-buňky poznají vadnou buňku podle toho, že má na povrchu abnormálně málo proteinů MHC.
- Cytotoxické a pomocné T-lymfocyty, které by svými povrchovými receptory rozeznávaly zdravé vlastní buňky, jsou odstraněny během vývoje v brzlíku.

Galerie peptidů na povrchu buněk

Při obraně proti virům i jiným parazitům v buňce mají velký význam T-lymfocyty. Rozeznávají infikované buňky díky proteinům MHC. Ty vystavují na povrchu téměř všech buněk organismu vzorky fragmentů proteinů, které buňka syntetizuje. Je to jakási galerie tisíců komplexů proteinů MHC (obr. 1). A T-lymfocyty se specializují právě na rozeznávání těchto komplexů. Používají k tomu povrchové T-receptory, které jsou strukturou podobné protilátkám. Jestliže je buňka zdravá, má na povrchu jen normální komplexy proteinů MHC s peptidy, a proto T-lymfocyty buňku ignorují (ty, které by ji neignorovaly, byly zahubeny již v brzlíku). Jestliže však je buňka infikována (např. virem), objevují se na jejím povrchu komplexy MHC-proteinů s virovými peptidy. Ty už specifické T-lymfocyty vnímají jako cizorodé. Imunitní systém takto infikované buňky neléčí, ale rovnou je zabíjí. Dokonce se někdy stává, že útok



1. Princip působení MHC-proteinů. Každá buňka vystavuje na povrchu vzorky peptidových fragmentů svých normálních proteinů navázané na molekuly MHC. Na povrchu infikovaných buněk se objevují také fragmenty virových proteinů. Komplexy cizorodých peptidových fragmentů a MHC-proteinů rozeznávají receptory T-lymfocytů. Ty infikovanou buňku zabíjí buď přímo (cytotoxické buňky), nebo tím, že vyvolají místní zánět, který ji zahubí.

T-lymfocytů infikovanou tkáň poškodí víc, než by ji poškodil samotný virus.

V populaci existují proteiny MHC v mnoha formách, které se liší jen tím, jaké peptidové fragmenty vážou. Díky tomu nemůže virus uniknout imunitnímu systému tak, že by se žádné peptidové fragmenty z jeho proteinů na proteiny MHC nenavázaly. Na druhé straně je právě rozmanitost proteinů MHC příčinou problémů při orgánových transplantacích. Spektrum normálních komplexů proteinů MHC a peptidových fragmentů je u geneticky odlišných jedinců různé. Když transplantujeme ledvinu, T-lymfocytům geneticky odlišného příjemce se transplantát jeví jako infikovaný a snaží se jej zničit. Tato nežádoucí aktivita příjemcova imunitního systému se tlumí léky potlačujícími obrannou reakci (imunosupresivy).

Aby T-lymfocyty vyvinuly obrannou reakci proti infikovaným buňkám, musí naivní T-lymfocyty (ty, které se ještě nesetkaly s antigenem) nejprve rozeznat komplex proteinů MHC s virovým peptidem na povrchu specializovaných buněk vystavujících ve své „galerii“ antigen,¹⁾ a teprve po kontaktu s těmito buňkami se T-lymfocyt probudí z naivního spánku a začne se dělit a diferencovat (obr. 2). Nejlepšími vystavovateli antigenu jsou dendritické buňky, obsažené ve většině tkání a v lymfatických uzlinách.

Jak obelstít imunitní systém

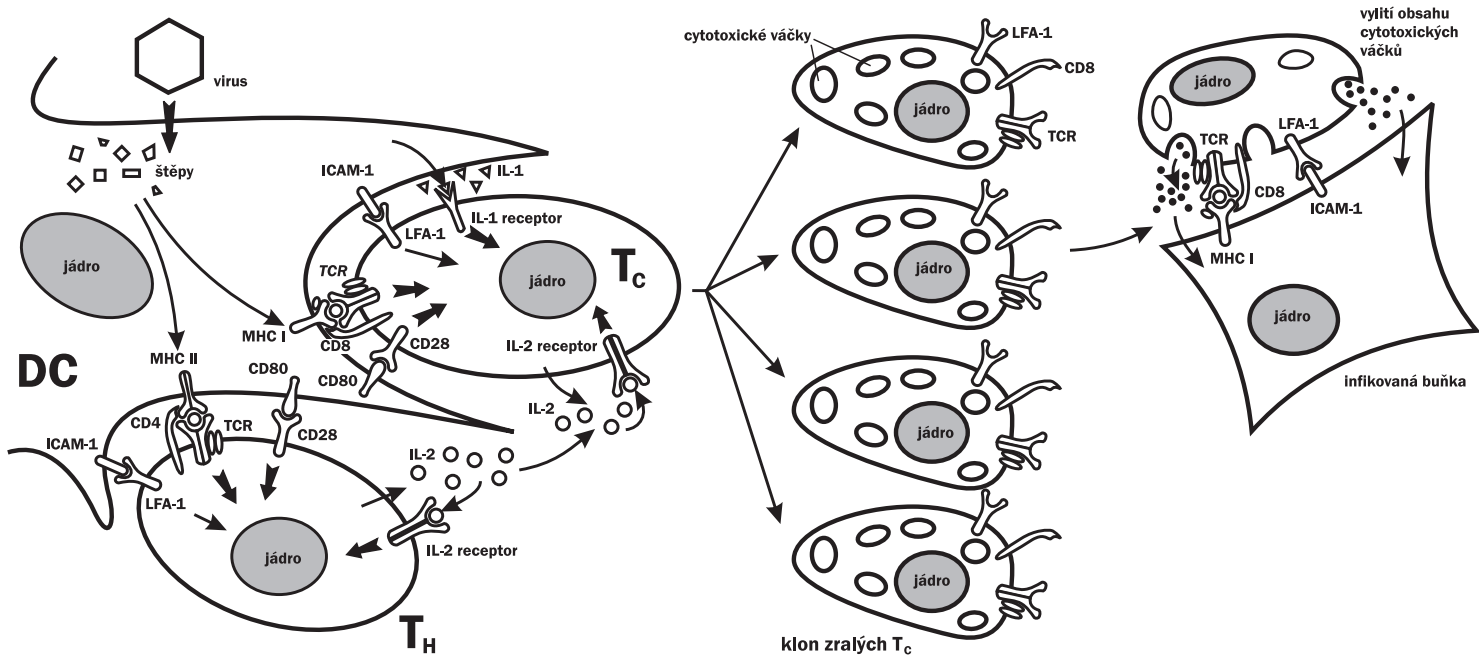
Výsledkem spolupráce buněk prezentujících antigen a T-lymfocytů jsou klony tisíců zralých efektorových buněk (buď cytotoxického, nebo pomocného typu), které odpovídají na podráždění receptoru. Ty mohou začít napadat infikované tkáně. Efektorové T-lymfocyty žijí jen několik dní; z některých však vzniknou paměťové T-lymfocyty, které v těle zůstanou pro případ opakované infekce.

Cytotoxické T-lymfocyty mají na povrchu protein CD8, kdežto pomocné T-lymfocyty protein CD4. Oba proteiny (koreceptory) spolupracují s receptory T-lymfocytů při rozpoznávání proteinů MHC.

T-receptory byly definovány teprve r. 1983 a fakt, že MHC-proteiny vážou peptidové fragmenty, byl potvrzen až v letech 1985–87. Funkce T-lymfocytů

1) V odborné literatuře jsou tyto buňky uváděny jako APC (antigen presenting cell).

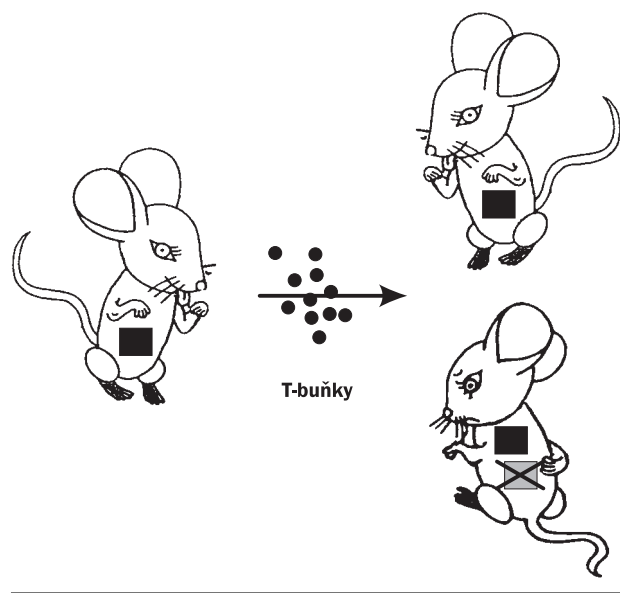
Doc. RNDr. Václav Hořejší, CSc., (*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR se zabývá povrchovými molekulami imunitního systému. (e-mail: horejsi@biomed.cas.cz)



2. Vzájemné působení dendritických buněk (DC) a T-buněk. Po infekci jsou mikroorganizmy (např. viry) pohlceny dendritickými buňkami. Uvnitř buněk vznikají štěpy virových proteinů a některé se objevují na povrchu v komplexu s různými typy MHC-proteinů (MHC I, MHC II). Tam mohou být rozpoznány prekurzory cytotoxických (T_c) a pomocných T-lymfocytů (T_H), které mají specifické receptory (TCR) a koreceptorové molekuly CD8 či CD4. Zároveň vzniká vazba mezi několika páry adhezivních molekul (např. LFA-1 s ICAM-1). Důležitá je vazba povrchového proteinu dendritických buněk CD80 na povrchový receptor T-lymfocytů CD28, která T-buňce poskytuje nezbytný „druhý“ aktivizační signál (první je poskytnut přes TCR). Vše vyústí v intenzivní dělení T-lymfocytů a vznikají klon zralých cytotoxických T-lymfocytů. Šipky směřující od jednotlivých receptorů do buňky znázorňují signály poskytované buňce po „zatažení“ za daný receptor.

se začala studovat asi před 30 lety (viz též J. Plachý, Vesmír 76, 425 a 489, 1997/8 a 9). Šlo o to pochopit jejich úlohu při virových infekcích a potlačit nežádoucí transplantační odhojovací reakce. Jako mo-

3. Přenos transplantační tolerance. U myši kmene A (bílý) byla vhodným postupem navozena imunologická tolerance ke kožnímu transplantátu z geneticky odlišného kmene B (zde černý čtvereček). Jsou-li přeneseny T-lymfocyty takového tolerantního zvířete do jiného jedince kmene A, toleruje i ono kožní štěp z kmene B, avšak nikoli z dalšího odlišného kmene C (odhojení znázorněno přeškrtnutím šedého čtverečku).



del sloužila často transplantace kousků kůže z myši jednoho inbredního kmene (geneticky uniformního, vzniklého příbuzenskou plemenitbou) na myši jiného inbredního kmene. Brzy se ukázalo, že imunitní systém lze obelstít a navodit imunologickou toleranci. Když se příjemcův imunitní systém experimentálně oslabí ozářením či imunosupresivou, v některých případech si na cizorodý transplantát „zvykne“. Transplantát z kmene A byl tak tolerován příjemcem z kmene B. Jestliže se tolerantnímu příjemci transplantoval druhý kousek kůže z kmene A, byl tolerován i ten. Nebyl však tolerován transplantát z odlišného kmene C (obr. 3), tj. nebyla pouze celkově oslabena imunita. Tuto specifickou toleranci bylo možno prostřednictvím T-lymfocytů přenést do naivního zvířete kmene B. Také sekundární příjemce pak toleroval transplantáty z kmene A, aniž bylo třeba oslabovat jeho imunitní systém. Obzvláště účinně se specifická transplantační tolerance dala navodit u novorozenech myši. Tyto jevy byly vysvětlovány existencí zvláštních, tlumivých (supresorových) T-lymfocytů.

Tabu slušné imunologické společnosti

Převažovalo mínění, že některé supresorové buňky tlumí aktivitu pomocných T-lymfocytů, jiné aktivitu cytotoxických T-buněk. Byly popisovány tlumivé faktory, které údajně vyměšovaly tlumivé T-lymfocyty. Tyto faktory měly rozpoznávat antigeny, tj. měly být jakousi rozpustnou formou T-receptorů. Krom toho byly popisovány nespecifické tlumivé faktory (dnes bychom řekli cytokiny). Přesto se stále nedařilo izolovat tlumivé buňky v čistém stavu a odlišit je od cytotoxických T-lymfocytů, ani spolehlivě biochemicky charakterizovat jimi vylučované tlumivé faktory. Jako významný pokrok se proto jevil objev molekuly, která byla údajně pouze na povrchu tlumivých T-lymfocytů. Zmíněný specifický znak byl nazván I-J; gen kódující tento protein byl lokalizován do genomu komplexu MHC, v němž jsou soustředěny geny kódující MHC-proteiny. Byly popisovány tlumivé faktory, jejichž jednu podjednotku údajně tvořil protein I-J. Většina těchto prací byla založena na použití myších protilátek získaných imunizací myši kmene 5R buňkami myši kmene 3R; zmíněné kmeny se pod-

le genetických údajů měly lišit právě jen v oblasti genu kódujícího záhadný protein I-J. V 70. a 80. letech bylo o těchto pozoruhodných regulačních buňkách publikováno více než tisíc vědeckých prací. Mezi jejich autory byli nejlepší světoví imunologové, včetně několika nositelů Nobelovy ceny. Tímto výzkumem však v první polovině 80. let otřáslý výsledky sekvencování genového komplexu MHC na myším 17. chromozomu: ukázalo se, že tam, kde měl být gen *I-J* (mapovaný klasickými genetickými metodami), ve skutečnosti žádný gen nebyl. Zároveň se ukázalo, že fyzicky neexistují ani dva další geny (*I-B* a *I-C*), které s ním měly sousedit a o nichž se předpokládalo, že se také účastní regulace imunitní odpovědi. Počet vědeckých prací věnovaných tlumivým T-buňkám klesl téměř na nulu a výraz „supresorová T-buňka“ se stal ve slušné imunologické společnosti tabu.

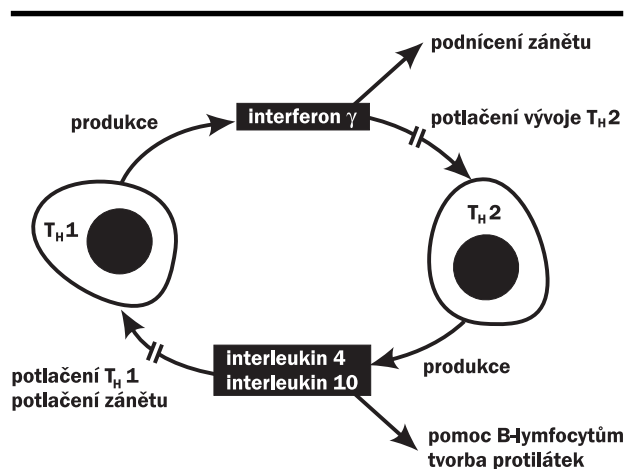
Shodou okolností právě v té době několik laboratoří ukázalo, jak je většina těch klonů T-lymfocytů, které by mohly být autoreaktivní, odstraňováno už v brzlíku. Zjistilo se také, že autoreaktivní T-lymfocyty, které svému osudu v brzlíku uniknou, upadají za určitých okolností po setkání s autoantigenem do stavu naprosté letargie, v němž nemohou projevit své škodlivé sklony. Zdálo se, že těmito dvěma mechanismy lze vysvětlit téměř všechny významné aspekty imunologické tolerance. Aktivní mechanismy založené na tlumivých buňkách byly odloženy jako nepotřebné. Jevy, na jejichž základě byly tlumivé T-buňky popsány, však nebylo možno jednoduše smést se stolu. A tak se po několika letech hypotéza tlumivých buněk otřepala z porážky a začala se pomalu vracet na scénu.

Očištěná pověst tlumivých buněk

Několik imunologů zjistilo, že tlumivé T-buňky by mohly být prostě funkčně umlčené buňky, jejichž tlumivé působení je založeno na tom, že ostatním T-buňkám vyjadí růstové faktory a cytokiny. Později se objevila teorie regulace imunitních dějů prostřednictvím dvou druhů pomocných T-buněk (T_H1 a T_H2), podle níž první pomocné buňky silně podporují zánětlivé reakce, které jsou podstatnou složkou odhojování transplantátů, druhé hlavně pomáhají B-lymfocytům vyrábět protilátky. Podstatné je, že cytokiny (imunitní regulační hormony, viz M. Lipoldová, Vesmír 71, 509, 1992/9) produkované T_H2 buňkami silně brzdí vývoj a aktivitu buněk T_H1 , a naopak cytokiny T_H1 brzdí buňky T_H2 . Jako supresorové T-lymfocyty by tedy mohly působit buňky T_H2 , které by prostě svými cytokiny (interleukinem-4 a interleukinem-10) tlumily buňky T_H1 , a tím potlačovaly odhojování transplantátů. Později byly identifikovány ještě pomocné T-lymfocyty T_H3 , které produkují obzvláště účinnou směs cytokinů tlumících vývoj T_H1 , ale i cytotoxických T-buněk, a podporují produkci protilátek IgA. Za normálních okolností buňky T_H3 zřejmě klíčovým způsobem regulují imunitní odpovědi na sliznicích a brání tomu, aby sliznice nebyly poškozovány záněty.

Experimentální postupy, které byly původně popsány pro povzbuzení tlumivých buněk a navození stavu imunologické tolerance, by tak selektivně vyvolávaly pomnožení a aktivaci klonů typu T_H2 nebo T_H3 , a tím automaticky brzdily aktivaci klonů typu T_H1 . V tomto pojetí by pak „transplantační“ tlumivé T-buňky byly totožné s buňkami T_H2 , či spíše T_H3 . Tento názor dnes převládá (viz obr. 4).

Zatímco tlumivé buňky se dočkaly určité rehabilitace, jejich údajně antigenně specifické produkty (tlu-



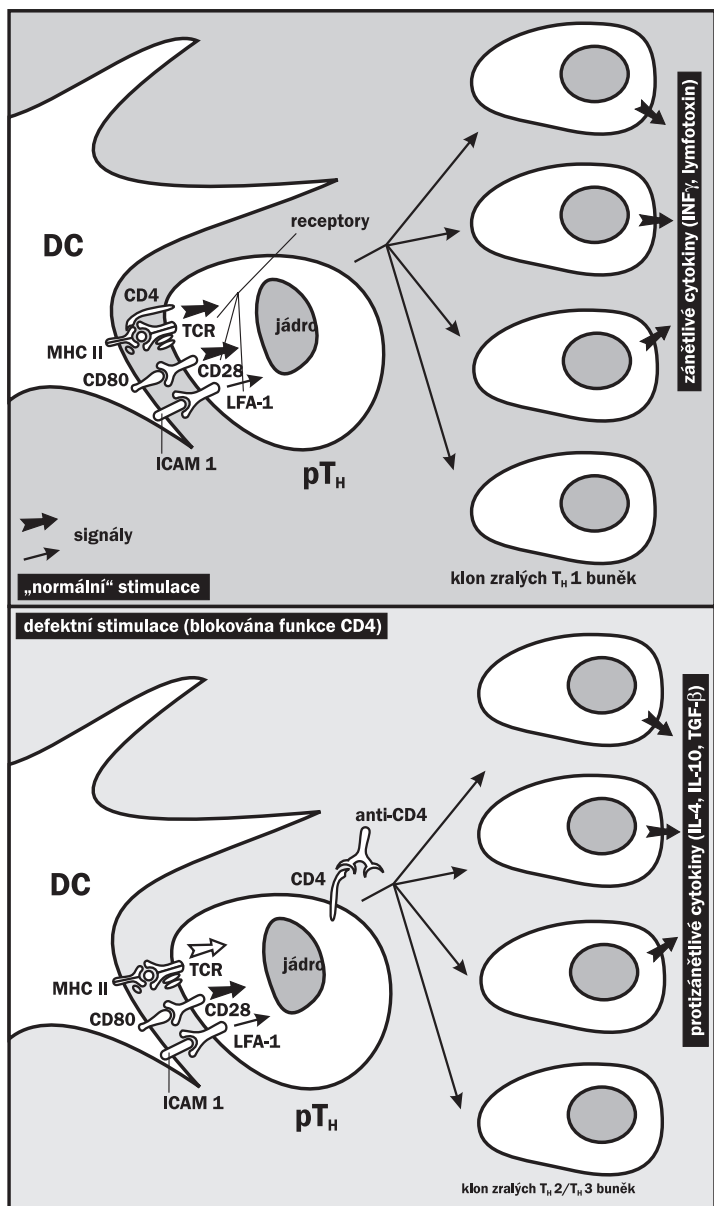
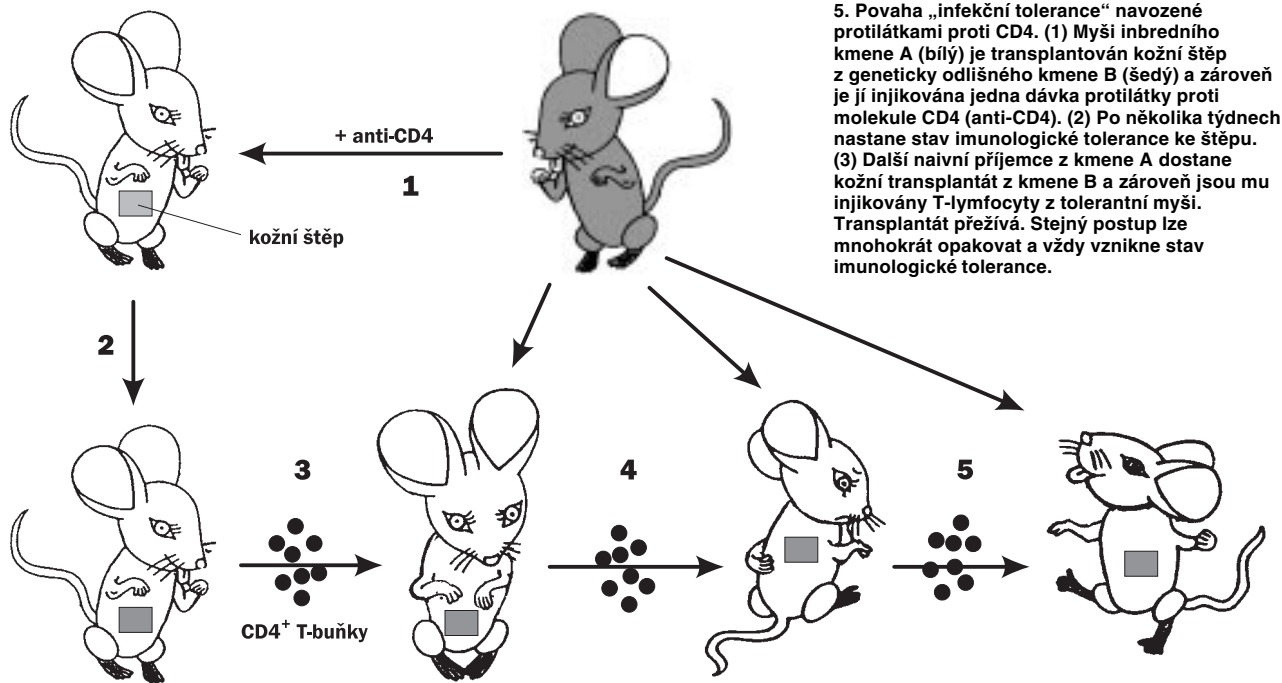
4. Vzájemná negativní regulace buněk T_H1 a T_H2 . Různé typy T_H buněk produkují různé cytokiny (tkáňové hormony). Interferon- γ (IFN- γ) produkovaný buňkami T_H1 má výrazné prozánětlivé účinky (a přispívá tedy i k odhojení transplantátu). IFN- γ kromě toho výrazně brzdí vývoj a aktivitu „konkurenčních“ T_H2 buněk. Ty produkují cytokiny (např. interleukin-4), které naopak stimulují B-lymfocyty (producenty protilátek). Cytokiny produkované T_H2 buňkami (hlavně IL-4 a IL-10) potlačují vývoj buněk T_H1 a přímo i nepřímo brzdí zánětlivé procesy. Imunitní reakce závislé na buňkách T_H2 (na protilátkách) jsou účinné obzvláště v boji s extracelulárními parazity (bakteriemi, mnohobuněčnými parazity), zatímco zánětlivé reakce závislé na buňkách T_H1 se uplatňují hlavně proti vnitrobuněčným parazitům (mykobakteriím, virům).

mivé faktory) se očištění nedočkaly – dosud nikdo nevyklonoval geny, které by je měly kódovat. V posledních letech se však objevilo několik publikací, které naznačují, že by snad přece mohly existovat nějaké formy rozpustných T-receptorů působících jako tlumivé faktory.

Infekční tolerance T-buněk

Počátkem 90. let skupina Hermana Waldmanna v Oxfordu zjistila, že transplantační toleranci lze u myši a potkanů navodit monoklonálními protilátkami vázajícími se na koreceptory T-buněk CD4 a CD8. Tyto protilátky (na rozdíl od jiných imunosupresiv) nepůsobí úbytek T-lymfocytů. Zdá se, že navázáním na koreceptorovou molekulu pouze blokují její normální funkci, takže příslušný T-lymfocyt dostane po rozeznání antigenu jen neúplný signál. Dáme-li dospělému experimentálnímu zvířeti kmeň B injekci protilátek proti CD4 a zároveň mu transplantujeme kousek kůže z geneticky odlišného kmene A, transplantát se odhojí buď mnohem později, nebo vůbec. Dokonalého přežívání transplantátu se dá docílit i při značných genetických rozdílech mezi kmeny A a B, a to jedinou injekcí protilátky. Vypadá to jako úžasné jednoduché navození trvalé tolerance.

Takto navozenou toleranci lze přenést na dalšího příjemce. Jestliže se T-buňky (CD4) z tolerantního zvířete přenesou do naivního příjemce, jemuž je opět transplantován kousek kůže z kmene A, po několika týdnech je možno odebrat druhému tolerantnímu zvířeti T-lymfocyty, injikovat je dalšímu naivnímu jedinci a transplantovat mu kousek kůže kmene A. To lze opakovat nejméně desetkrát za sebou a v každé generaci je dosaženo dokonalé tolerance (obr. 5). Důležité je, že kromě prvního zvířete v experimentu už u dalších nejsou použity tlumivé protilátky proti CD4 či CD8. Po několika opakovaných přenosech již mezi přenášenými buňkami nejsou žádné buňky z prvního zvířete. Přitom tolerovány jsou nejen transplantáty z kmene A, ale i transplantáty z kříženců kmene A a nějakého geneticky



úplně odlišného kmene C. Když ale transplantujeme na zvíře kmene B tolerizované proti kmeni A dva oddělené kousky kůže z kmenů A a C, udrží se jen kousek z kmene A, zatímco kousek z kmene C je rychle odhojen. Zdá se, že přenášené tlumivé buňky v novém příjemci vyvolávají vznik buněk stejných vlastností, tj. „infikují“ naivní T-buňky a dělají z nich buňky tlumivé.

Nejpříjetelnější vysvětlení je založeno na kombinaci několika základních imunologických principů: Dostane-li první zvíře transplantát a zároveň dostatečnou dávku blokující protilátky proti CD4, rozeznají jeho T-lymfocyty příslušné cizorodé antigeny na povrchu dendritických buněk vystavujících antigen (viz obr. 2). V této úvodní fázi, kdy se rozhoduje o tom, jak budou T-buňky na rozeznání antigenu reagovat, zabrání protilátka anti-CD4 účasti molekuly CD4 na přenosu signálu. T-buňka tak dostane pozměněný signál, který způsobí, že se začne dělit a diferencovat na buňku typu T_H2 či T_H3. Za normálních okolností by se diferencovala na T_H1, která by pak v transplantátu vyvolala destruktivní zánět (viz obr. 6). Tento mechanismus (viz rámeček) také vysvětluje, proč bude jakýkoli další příjemce tolerovat i transplantát pocházející z křížence kmenů A a C. Je tomu tak proto, že na buňkách vystavujících antigen se v takovém transplantátu budou shlukovat naivní T-buňky, z nichž některé rozeznávají antigeny A, jiné antigeny C, ale všechny budou ve stejném cytokinovém prostředí vytvořeném přenesenými buňkami T_H2/T_H3. Když ale jednomu zvířeti dáme dva odděle-

6. Odlišnosti normální stimulace T-lymfocytů od defektní stimulace v přítomnosti protilátek proti CD4. Dendritické buňky (DC) v transplantátu vystavují prekurzorům příjemcových T_H buněk množství cizorodých peptidů; souhrou signálů od několika receptorů je vyvoláno buněčné dělení a vývoj zralých T_H buněk, které pak ve velkých množstvích putují do transplantátu a vyvolávají v něm destruktivní zánět.

Aby měl signál pocházející od TCR „správnou“ kvalitu a správné časové trvání, musí se ho účastnit koreceptor CD4. Pokud je účast molekuly CD4 na rozpoznání antigenů blokována protilátkami, je povaha signálu od TCR kvalitativně odlišná (znázorněno prázdnou šipkou) a konečný výsledek signalizace je odlišný – vznikne klon buněk charakteru T_H2 nebo T_H3, které sekretují výrazné protizánětlivé cytokiny.

né transplantáty, jeden z kmene A a druhý z kmene C, přenesené buňky T_H2/T_H3 se budou hromadit a vytvářet potřebné „tolerogenní“ cytokinové prostředí jen v transplantátu A, nikoli v transplantátu C. (V něm bude nerušeně probíhat vývoj prozánětlivých buněk typu T_H1 , které nakonec způsobí jeho odhojení.)

Z neznámých důvodů protilátky (anti-CD4) fungují nejlépe u myši a potkanů. Transplantační centra se nemožou dopustit žádného riskantního zákroku na lidech – ostatně úspěšnost transplantací je vysoká, standardní imunopresiva fungují docela dobře. Bohužel je však pacient musí brát doživotně, a tím je celkově oslaben jeho imunitní systém. Klinické pokusy spočívají jen v modifikacích standardního postupu. Takovou modifikací by tedy bylo použití anti-CD4 navíc k běžně používanému imunopresivu (např. cyklosporin A). Ale to jsou přesně podmínky, za nichž anti-CD4 nemůže fungovat! Princip použití této protilátky je totiž založen na tom, že T-buňky normálně fungují – jsou-li brzděny standardním léčivem, účinek protilátky se nemůže projevit. Takže na případné klinické využití těchto vědecky neobyčejně zajímavých objevů si asi budeme muset ještě počkat. Zatím probíhají klinické studie použití anti-CD4 v léčbě některých autoimunitních onemocnění.

Zbývá také ještě otázka, jestli se nově omilostněné tlumivé T-buňky uplatňují i při normální regulaci tolerance vůči autoantigenům, nebo jestli jsou to jen jakési experimentální artefakty vyvolané nepřirozenými zásahy. Zdá se, že jsou.

Zdánlivě chytré hypotézy

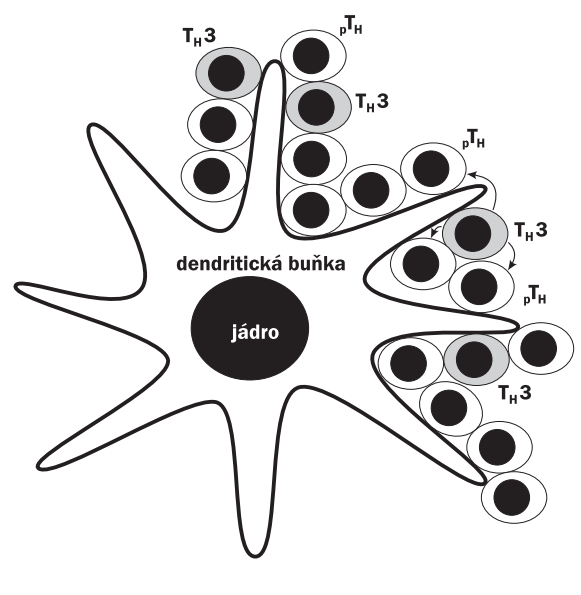
Historie kolem tlumivých T-buněk, I-J a tlumivých faktorů poodhalila některé negativní stránky toho, jak se někdy lehkomyšlně přejímají svůdně znějící hypotézy. Určitě se neblaze projevilo i to, že před 15–20 lety zdaleka nebyly metody molekulární biologie na dnešní úrovni. Dnes je nemyslitelné, aby se příliš spekulovalo o nějakém „faktoru“, aniž by byl klonován a důkladně molekulárně charakterizován. Pozoruhodná byla i tabuizace tématu, když se ukázalo, že s tlumivými buňkami je něco v nepořádku. Celkově ale ona aféra přinesla i něco pozitivního – lidé si znova připomněli, že musí být trochu opatrnější s přejímáním zdánlivě chytrých hypotéz a že se v biologických vědách neobejdeme bez solidních molekulárních základů. Doufejme, že se přece jen

O imunologii a související problematice psal Vesmír v těchto číslech:

- Šíma P., Trebichavský I.: Stresové proteiny v imunitě. 78, 372, 1999/7
 Bartůňková J.: Potravinové alergie. 77, 612, 1998/11
 Hořejší V.: Další imunologická Nobelova cena. 76, 70, 1997/2
 Žádníková R.: Mateřské mléko a imunita. 76, 245, 1997/5
 Krulová M.: Nové cesty v boji s HIV. 75, 213, 1996/4
 Nešpor K.: O pozitivním vlivu relaxačních technik na imunitní systém. 75, 565, 1996/10
 Hořejší V.: Od buněk k molekulám I–III. 73, 615, 1994/11; 73, 672, 1994/12; 74, 29, 1995/1
 Hořejší V.: Poněkud neobvyklé membránové proteiny. 74, 625, 1995/11
 Hrabá T.: 40 let imunologické tolerance. 73, 308, 1994/6
 Trebichavský I.: Makrofág. 72, 252, 1993/5
 Eckschlager T.: Imunoterapie nádorů – zklamání, nebo naděje? 72, 430, 1993/8
 Ditrich O., Koudela B.: Parazitární onemocnění lidí s poruchami imunity. 71, 37, 1992/1
 Holub M.: Poznej sebe sama: imunologie. 71, 390, 1992/7
 Lipoldová M.: Jak se dorozumívají buňky imunitního systému. 71, 509, 1992/9
 Nouza K.: Nervstvo, hormony a imunita. 70, 13, 1991/1
 Ujházy P.: Protinádorové a jiné účinky TNF. 70, 386, 1991/7
 Větvíčka V., Šíma P.: Evoluce imunity. 70, 625, 1991/11

PRÁVDĚPODOBŇY MECHANIZMUS VZNIKU „INFEKČNÍ TOLERANCE“

Regulační buňky vylučují cytokiny (IL-4, IL-10, TGF- β), které brání rozvoji zánětu a diferenciaci prozánětlivých T_H1 . Přeneseme-li regulační buňky do nového příjemce, který dostane stejný transplantát jako první příjemce, přenesené regulační buňky T_H2 nebo T_H3 se shluknou okolo buněk vystavujících antigen, rozeznají cizorodé antigeny a začnou vylučovat tlumivé cytokiny. Zároveň se kolem stejných buněk vystavujících antigen začnou shlukovat příjemcovy naivní T-buňky a poznávat cizorodé antigeny. Pod vlivem cytokinového prostředí vytvořeného přenesenými buňkami T_H2 či T_H3 se začnou diferencovat opět na buňky typu T_H2/T_H3 , a nikoli T_H1 – tj. tato směs cytokinů má na vývoj naivních, antigenně specifických T-buněk shodou okolností podobný vliv jako protilátka blokující funkci CD4. Po nějaké době se tedy v novém příjemci namnoží opět antigenně specifická populace T_H2/T_H3 , která chrání transplantát před útokem T_H1 , a tu zase můžeme přenést do dalšího příjemce, kde v přítomnosti transplantátu vyvolá opět vznik tlumivých buněk.



dočkáme praktického využití znalostí o oněch regulačních T-buňkách při transplantacích či léčbě autoimunitních onemocnění a snad také naopak při imunoterapii nádorových onemocnění. □

Na výzkumu imunologické tolerance se v 60. a 70. letech významným způsobem podílela „pražská škola“ založená Milanem Haškem a reprezentovaná jmény: Jan Klein, Pavol a Juraj Iványi, Peter Démant a Ivan Hilgert, později Vladimír Holář.

/Tematika tohoto článku byla rovněž podporována granty GA204/96/0674 a GA310/93/0207/.

redakce Vesmíru
 během října či listopadu
změní adresu

nová adresa:

Na Florenci 3

111 21 Praha 1

nová telefonní čísla:

22828394, 22828395, 22828396