

Poruchy tvorby a funkce lidských leukocytárních antigenů

Molekuly leukocytárních antigenů jsou pro funkci imunitního systému nezbytné. Pacienti s vrozenou poruchou tvorby těchto molekul nejsou schopni přežít, protože trpí neustálými těžkými infekcemi. Naštěstí jsou takové genetické poruchy vzácné. Různé formy těchto molekul nebo jejich kombinace poskytují svým nositelům lepší nebo horší ochranu proti určitým onemocněním.

Nejvýraznější příklad spojení choroby s určitou formou molekul leukocytárních antigenů byl popsán před více než 30 lety. Tehdy hned dvě nezávislé výzkumné skupiny zjistily, že téměř všichni pacienti trpící chronickým kloubním zánětlivým onemocněním zvaným ankylozující spondylartritida neboli Bechtěrevova nemoc⁵ mají mezi svými molekulami formu zvanou B27. Později bylo zjištěno, že i další chronická zánětlivá onemocnění jsou spojována s toutéž formou leukocytárních antigenů. To samozřejmě neznamená, že by každý, kdo má na svých buňkách molekuly B27, trpěl zánětlivými chorobami. Tato forma leukocytárních antigenů patří mezi nejhojnější; vyskytuje se u 5–10 % lidí (rozdílně podle etnického původu). Nicméně je pravda, že ten, kdo má molekuly B27, je Bechtěrevovou nemocí ohrožen zhruba stokrát více než ostatní.

Hypotézy o příčinách Bechtěrevovy nemoci

Ačkoli je souvislost mezi formou B27 a chronickými zánětlivými onemocněními známá už tak dlouho, mechanismus této „vazby“ dosud znám není. Už to, že ve skutečnosti onemocní jen malé procento jedinců, kteří mají tento rizikový gen, ukazuje, že k propuknutí choroby jsou potřeba další faktory. Za třicet let se shromáždilo množství údajů o zvláštějích molekul B27, které by s vyvoláním onemocnění mohly souviset. Předpokládá se, že všechna tato onemocnění patří mezi autoimunitní choroby (i když ani to není jisté). Hypotézy o příčinách takových zánětlivých nemocí je mnoho:

● *Antigenní mimikry.* Při některých infekčních onemocněních mohou vznikat komplexy mikrobiálních peptidů s molekulami leukocytárních antigenů, které jsou do určité míry podobné některým komplexům „normálních“ buněčných peptidů. T-lymfocyty, které se vypořádají s infekcí, pak „omylem“ napadají i vlastní buňky, jež mají tu smůlu, že nesou podobné komplexy. Cenou za imunitní potlačení téměř každé nemoci bývá určité poškození infikovaných tkání. Většinou je jen malé, ale někdy se změnilo v chronický problém. Skutečně bylo zjištěno, že některé peptidy z proteinů bakterií (rodů *Yersinia*, *Salmonella*, *Chlamydia* aj.), které jsou schopny vazby na B27, jsou dost podobné normálním lidským buněčným peptidům, a tedy by mohly vyvolávat autoimunitní poškození.

● *Molekula se silnými účinky.* Jedna z hypotéz říká, že B27 je z nějakého důvodu mimořádně účinná „obranářka“, a tak jsou intenzivnější i její nežádoucí vedlejší účinky, spojené s vyvoláním autoimunitních reakcí. Přítomnost této molekuly má skutečně ochranný účinek například při infekci virem HIV.

PAVOL IVÁNYI

/*26. 5. 1930 v Košicích, †19. 7. 2005 v Amsterdamu/

Byl výrazným představitelem Haškovy pražské imunogenetické školy. Vystudoval Lékařskou fakultu UK v Praze. V šedesátých letech se významným způsobem podílel na objevu lidských leukocytárních antigenů (HLA), za který dostal r. 1980 Nobelovu cenu Jean Dausset. (Molekuly těchto antigenů byly nejprve rozeznány jako příčina problémů při orgánových transplantacích, a teprve později se ukázalo, že jsou jednou z nejdůležitějších složek lidského imunitního systému.) V roce 1977 odešel Pavol Iványi z Ústavu molekulární genetiky ČSAV do Nizozemska, kde vedl úspěšnou imunogenetickou skupinu Ústřední laboratoře krevní transfuze v Amsterdamu. Po roce 1989 začal opět intenzivně spolupracovat s několika českými imunologickými a transplantacími týmy. V posledních 15 letech se zabýval jednak praktickými otázkami transplantace kostní dřeně, jednak se snažil rozlousknout imunologický oříšek – souvislost molekuly HLA-B27 s některými chronickými zánětlivými onemocněními, jako je Bechtěrevova nemoc.



● *Superantigen.* Tak se označují některé mikrobiální proteiny, jež jsou schopny vazby na určité molekuly leukocytárních antigenů a druhým koncem molekuly se vážou na receptory T-lymfocytů (a tím je aktivují). Pokud by tedy nějaký mikroorganismus produkoval superantigen více či méně specifický pro B27, mohl by aktivovat spoustu T-lymfocytů a vyvolávat zánět.

● *Poškozená B27 jako zdroj abnormality.* Značná pozornost byla věnována možnosti, že variabilní část molekuly B27 je při poškození stresem či infekcí sama zdrojem abnormálních peptidových fragmentů, které se vážou na jiné molekuly B27, a tyto komplexy pak stimuluje prozánětlivé autoreaktivní T-lymfocyty.

● *Specifické inhibiční receptory.* V případě B27 by mohlo být něco v nepořádku s inhibičními receptory. Na povrchu bílých krvinek se totiž nachází několik různých receptorových molekul, na které se při kontaktu s jinými buňkami vážou molekuly leukocytárních antigenů I. třídy. Výsledkem je tlumivý signál, který se stará o to, aby se různé druhy imunitních buněk neaktivovaly příliš snadno a nevyvolávaly třeba autoimunitní onemocnění. Tyto specifické inhibiční receptory jsou nejlépe prozkoumány u přirozených zabíječů (lymfocytů napadajících virově infikované a nádorové buňky), ale jsou i na povrchu ostatních bílých krvinek. Skutečně se zdá, že komplexy B27 při určitém seskupení peptidů reagují s inhibičními receptory špatně. To by mohlo způsobovat přehnané reakce T-lymfocytů a NK-buněk a vyvolávat záněty.

● *Receptory pro nitrobuněčné parazity.* Molekuly B27 by mohly sloužit jako „receptory“ pro některé nitrobuněčné parazity (viry nebo bakterie), které na ně nasednou, proniknou do buňky, a pak vyvolají chronickou zánětlivou imunitní reakci. Existuje také zpráva, že přítomnost molekul B27 neznámým způsobem zlepšuje možnost přežívání nitrobuněčných bakterií (např. *Salmonella enteritidis*).

● *Společení genu kódujícího B27 s neznámým viníkem.* Uvažovalo se i o tom, že by gen kódující B27 mohl být v těsné vazbě s úplně jiným polymorfním genem, skutečným viníkem onemocnění. Není to ale pravděpodobné, protože i transgenní potkání, u nichž bylo docíleno umělé exprese lidské molekuly B27, začali trpět

1) Obecněji se tyto proteiny nazývají molekuly hlavního histokompatibilního komplexu (MHC, major histocompatibility complex), pouze u lidí se jim říká HLA.

2) Kromě nich existuje ještě několik „neklasických“ molekul HLA I. třídy, které dělají něco jiného.

3) Například peptidy, které se vážou na molekuly B27, mají většinou na druhé pozici aminokyselinu arginin, na ostatních pozicích mohou být různé aminokyselinové zbytky.

4) Pro úplnost dodejme, že existují ještě molekuly HLA II. třídy, jejichž úkolem je vystavovat na povrchu specializovaných imunitních buněk fragmenty proteinů, které byly pohlceny z vnějšího prostředí (např. normální krevní proteiny nebo složky různých mimobuněčných parazitů). Komplexy HLA molekul II. třídy s takovými cizorodními fragmenty jsou pak rozeznávány jiným typem T-lymfocytů (pomocnými T-buňkami), které pomáhají vyvolat buď zánětlivé reakce, nebo tvorbu protilátek.

5) Vladimír Michailovič Bechtěrev (1857–1927), který chorobu poprvé popsal, byl jedním z osobních lékařů J. V. Stalina. Zdá se, že jeho náhlá smrt souvisí s psychiatrickou diagnózou, kterou lékař sdělil tomuto svému prominentnímu pacientovi.



Expedice BAOBAB 2006 SOUTĚŽ

Agentura Koniklec připravuje v rámci „Expedice Baobab 2006“ a informační kampaně o Madagaskaru pětíměsíční soutěž, jejíž vítězové pojedou NA MADAGASKAR ZDARMA! Dalších devět vítězů soutěže pro veřejnost ve věku od 15-19 let může využít nabídky jedinečné expedice se zúčastnit.

Kategorie: 1. Veřejnost ve věku od 15 - 19 let
2. Veřejnost ve věku od 20 let

Průběh:

1. Soutěže budou probíhat od 1. listopadu 2005 do 31. března 2006. Úkolem soutěžících bude zpracovat každoměsíční zadání tématicky se vážící k Madagaskaru.
2. Každý měsíc budou odpovědi soutěžících obodovány odbornou porotou a průběžné bodování bude uveřejněno.
3. V případě potřeby, uspořádá Agentura Koniklec po pěti měsíčních kolech soutěžní pobytový víkend, ke konečnému výběru vítězů.
4. V celém průběhu soutěže budou nejzajímavější odpovědi zveřejňovány na adrese <http://baobab.koniklec.cz>.

První soutěžní zadání spolu s podrobnými pravidly najdete na stránkách listopadového Vesmíru. Další informace a zajímavosti o expedici a kampani najdete na stránkách <http://baobab.koniklec.cz>.

chronickým zánětlivým onemocněním kloubů, nápadně připomínajícím Bechtěrevovu nemoc. Zajímavé je, že onemocněla pouze zvířata s normální střevní bakteriální flórou (jestliže se přirozené kolonizaci střevního traktu zabránilo, nemoc nepropukla). Zdá se tedy, že za onemocnění je odpovědný skutečně gen

6) Založena byla hlavně na skupině Miroslava Flegera z Mikrobiologického ústavu AV ČR.

kódující molekuly B27 a že nějakou důležitou úlohu hrají bakteriální produkty.

Skutečná příčina zatím uniká

Začaly se studovat strukturální zvláštnosti molekul B27 - a našly se. Ukázalo se, že na rozdíl od většiny jiných molekul lidských leukocytárních antigenů I. třídy existuje mezi B27 větší množství „prázdných“ molekul (neobsazených žádným peptidem). Ty pak mohou na buněčném povrchu zachycovat peptidy produkované mimo buňku a popřípadě tím zmást T-lymfocyty.

Jiná skupina badatelů ukázala, že B27 snadno vytváří neobvyklé dimery podjednotek alfa, které také mohou být rozeznávány T-lymfocyty jako cizorodé struktury a vyvolávat chronický zánět. Nedávno se objevila zajímavá práce ukazující, že některé buňky mohou za určitých okolností vytvářet alfa-řetězce molekul B27, které se pak nestačí správně poskládat do normálního stabilního tvaru a tvoří agregáty. Jejich přítomnost způsobuje poruchy chování buněk, které vedou k zánětlivé reakci. Podle další skupiny mohou naopak molekuly B27 v místě zánětu ztrácet podjednotky beta (beta2-mikroglobulin), z nichž se tvoří agregáty.

Skupina Pavla Iványiho ve spolupráci s naší laboratoří v Ústavu molekulární genetiky AV ČR ukázala, že část molekul B27 váže (na rozdíl od jiných molekul lidských leukocytárních antigenů) beta2-mikroglobulin neobvykle pevně. Stabilita těchto komplexů byla podobná jako u molekul leukocytárních antigenů II. třídy, což by mohlo umožňovat také vazbu peptidů, které se jinak vážou jen na leukocytární antigeny II. třídy. A takové komplexy molekul B27 s nepatřičnými peptidy by mohly být pro T-lymfocyty podezřelé, a tím vyvolávat autoimunitní reakce.

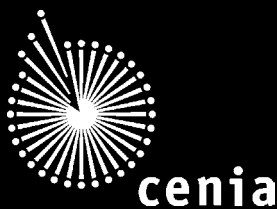
Už existence množství hypotéz prozrazuje, že skutečná příčina badatelům stále ještě uniká.

Na co přišel Pavol Iványi

Dlouho se Pavol Iványi snažil ověřit možnost, že peptidy, které jsou navázány na molekuly B27 u zdravých lidí, jsou jiné než u lidí nemocných Bechtěrevovou chorobou. Kdyby se tento rozdíl našel, mohl by to být klíč k odhalení pravé příčiny chorob spojených s B27. To se ale snáze řekne než udělá. Můžeme izolovat množství komplexů B27 s peptidy z nějaké buněčné linie pěstované ve velkém v laboratoři a analyzovat navázané peptidy. Pokud ale jsme odkázáni na izolaci z poměrně malého množství krve z pacientů a zdravých kontrol, narazíme na technické problémy jak spolehlivě analyzovat nepatrná množství velmi složitých směsí peptidů. Pavol Iványi v posledních letech zorganizoval mezinárodní spolupráci,⁶ která se tímto obtížným problémem zabývala systematicky. Z práce, jež z toho vzešla a nedávno byla zaslána k publikaci, vyplývá, že se peptidy izolované z krve pacientů v jednom významném parametru opravdu liší od peptidů ze zdravých kontrol. Je tedy možné, že se přece jen otevírá cesta k vyřešení starého závažného problému.

INZERCE 516

INZERCE 513



Integrovaný registr znečišťování

CENIA, česká informační agentura životního prostředí nabízí zajímavý informační zdroj zpřístupňující široké veřejnosti informace o lokálních zátěžích na životní prostředí - Integrovaný registr znečišťování (IRZ). Do registru mají dle zákona č. 76/2002 Sb. (Zákon o integrované prevenci) znečišťovatelé (provozovny) povinnost nahlašovat údaje o vypouštění registrovaných látek do ovzduší, vody a půdy (emise) a o látkách, které opouštějí výrobní objekty v odpadech a odpadních vodách (tzv. přenosy). Údaje v databázi mají jednoznačnou územní vazbu na zdroj znečišťování (technologická jednotka, provozovna). V zájmu přehlednosti registru jsou hlášení povinně vyžadována pouze v případě, pokud množství uvolňované látky za jeden kalendářní rok vyrovná či přesáhne prahové hodnoty, které jsou stanoveny zvlášť pro každou látku dle její toxicity a vlivu na životní prostředí. Ohlašování podprahových hodnot může probíhat, ovšem pouze na dobrovolné bázi. V současné době IRZ eviduje 72 znečišťujících látek.

Za první rok provozu registru (2004) ohlásilo do IRZ 864 provozoven. Nejvíce provozoven bylo ze Středočeského kraje (109), nejméně z Prahy (19). Největší počet hlášení se týkal emisí do ovzduší a přenosů sledovaných látek v odpadech.

Kromě územně vázaných informací o vypouštění znečišťujících látek obsahuje IRZ také informace o registrovaných látkách a o jejich účincích na lidské zdraví a informace o všech podnicích, ohlašujících do IRZ. V přípravě je interaktivní aplikace k vyhledávání a zobrazení podniků v mapě. IRZ je bezplatně přístupný veřejnosti a bude pravidelně aktualizován. Údaje za rok 2004 budou k dispozici na stránkách <http://irz.cz> od 30. 9. 2005.

www.cenia.cz

CENIA, česká informační agentura životního prostředí,
100 10 Praha 10, Kodaňská 10