

# Mořské sumky a lidská imunita

aneb  
Všechno  
souvisí  
se vším

Proteiny MHC (u lidí HLA)<sup>1</sup> mají v imunitním systému obratlovců zásadní význam: jejich komplexy s malými fragmenty (peptidy) rozličných vnitrobuněčných proteinů jsou vystavovány na povrchu všech buněk (viz Vesmír 82, 212, 2003/4, 84, 541, 2005/9 aj.). Buňky tak dávají imunitnímu systému najevo, jaký je jejich zdravotní stav. Pokud je vše v pořádku, je na buněčném povrchu vystavena galerie tisíců normálních fragmentů, kterých si imunitní systém nevšimá. Jestliže je buňka infikována nějakým virem nebo jiným parazitem, objevují se na buněčném povrchu i fragmenty proteinů pocházejících z parazita. Ty pak mohou být rozoznány cytotoxickými lymfocyty T, které takové nemocné buňky obvykle bez milosti zabijí, aby se nemohly stát dalším zdrojem nákazy. Abnormální komplexy proteinů MHC a peptidů se také občas vyskytují na povrchu nádorových a stresovaných buněk. Některé viry a nádorové buňky se snaží obelstít lymfocyty T tím, že potlačí expresi proteinu MHC. Pro takový případ má imunitní systém buňky NK,<sup>2</sup> vyhledávající a likvidující každou buňku, která má podezřele málo proteinů MHC (viz Vesmír 78, 565, 1999/10).

## Světle i stinné stránky rozmanitosti

Proteiny MHC se vyskytují u geneticky odlišných jedinců daného druhu ve stovkách či spíše tisících mírně odlišných forem, z nichž každá váže odlišné fragmenty proteinů. Díky tomu se nemůže vyselektovat virus, z jehož proteinu by vůbec nevznikaly fragmenty schopné vazby na protein MHC. V geneticky tak pestré populaci, jako je lidská, se vždy najde dostatek forem, které aspoň nějaké fragmenty sebevíce rafinovaného viru vážou.

Mnohotvárnost proteinů MHC má ale i stinné stránky – působí problémy s odhrožováním transplantátu od geneticky nepříbuzných dárců. Dokud jsme nevěděli, jaký je skutečný přirozený význam enormní rozmanitosti proteinů MHC, byl tento jev záhadou. Spekulovalo se, že by to mohl být nějaký mechanismus zajišťující individuální integritu jedince. Proč by ale měl vzniknout složitý systém bránící pronikání buněk z jiného jedince téhož druhu? Před nějakými 30 lety si lidé mysleli, že to může být evoluční pozůstatek z časů, kdy vznikaly a rozrůžňovaly se jednodušší mnohobuněčné organizmy. Poukazovalo se třeba na to, že smíchané buňky dvou příbuzných druhů mořských hub se samovolně

seskupí podle toho, jak k sobě patří, jakoby vzájemně poznaly „cizost“ těch druhých. Poté, co byl v polovině osmdesátých let objasněn imunologický význam proteinů MHC, se na možné evoluční souvislosti zapomnělo.

Určité pochybnosti ale přece jen zůstávaly – rozmanitost proteinů MHC se zdála být zbytečně velká. Imunitní systém totiž funguje docela dobře i u druhů s menší rozmanitostí těchto proteinů (u geparda či u inbredních kmenů laboratorních zvířat). Proč tedy dochází ke vzniku a selekci obrovského množství molekulárních forem proteinů MHC a k značné individualizaci jedinců uvnitř většiny druhů?

## Komu vadí buňky z „vetřelců“?

Neexistují situace, kdy je třeba pronikání buněk z jiného jedince téhož druhu zabránit? Hledejme je:

Nádorové buňky se sice pouhým kontaktem na geneticky odlišného jedince nepřenesou – lymfocyty T snadno rozpoznají jejich odlišné proteiny MHC a zničí je stejně, jako by zničily silně infikované buňky vlastní. Přesto existují i nádory snadno přenosné, například jeden druh genitálních nádorů psů nebo zvláštní nádor, který postihuje tasmského vačnatce ďábla medvědovitého (*Sarcophilus harrisi*). Přenáší se při krvavých soubojích těchto zvířat a v současné době decimuje jejich populaci. Proč tak snadno uniká imunitnímu systému zmíněný psí nádor, není známo, ale v případě tasmského ďábla hraje roli asi kritické zmenšení populace a příbuzenské křížení.

Také když se několik zárodků vyvíjí v děloze společně, mohou jejich kmenové buňky pronikat z jednoho do druhého. Vznikne chimérický organizmus (obsahující buňky s rozdílnými genotypy). V některých případech pak mohou i zárodečné buňky pocházet z „vetřelců“. Vždyť v malé míře proniknou embryonální kmenové buňky i do matčina organismu. Zvláště po mnohočetných těhotenstvích lze v matčině těle zjistit populace buněk, které pocházejí z jejich potomků a nejsou otcovy geny.

## Svár dvou sumčích strategií

Zajímavým modelem jsou v tomto ohledu mořské sumky (viz Nature 440, 730–733, 2006), například *Botryllus schlosseri*. Většinu života prožijí v přisedlé formě a vytvářejí kolonie skládající se z mnoha geneticky navzá-

VÁCLAV  
HOŘEJŠÍ

1) MHC – major histocompatibility complex (hlavní histokompatibilní komplex), HLA – human leucocyte antigen (lidské leukocytární antigeny).

2) NK – natural killer (přirozený zabíječ).

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., (\*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR, se zabývá povrchovými a signalizačními molekulami buněk imunitního systému. Je členem Učené společnosti ČR.

jem odlišných jedinců. Při těsném kontaktu v kolonii dochází často k fúzi - vznikne smíšená chimérická kolonie. To se ale stane, jen když jsou si jedinci dostatečně geneticky podobní. Pokud jsou genetické rozdíly příliš velké, nastane při pokusu o fúzi proces, který je velmi podobný odhojovací reakci při transplantaci. Tito živočichové mají svůj systém „histokompatibilitních proteinů“ (podobný systému proteinů MHC u obratlovců). Existují v tisících variant a buňky dvou jedinců při kontaktu poznají, zda se k sobě „hodí“ nebo ne (podobně jako to poznávají třeba lymfocyty T nebo buňky NK v imunitním systému).

Zdá se, že se u těchto živočichů sváří protichůdné tendence - na jednu stranu může být chimérický „superorganismus“ životaschopnější, protože se v něm uplatní pozitivní geneticky podmíněné vlastnosti různých jedinců (například schopnost optimálně prosperovat při odlišných teplotách). Na druhou stranu může být pro úspěšné přežívání jedince důležitá „odlišnost od ostatních“, jinak by

mohl být v kolonii „převálcován“ agresivnějšími „kolegy“.

Je tedy možné, že molekulární systémy, které jsme zatím u obratlovců považovali pouze za nástroje imunitního systému, mají ještě jiný význam. Mohou například bránit tomu, aby embryonální kmenové buňky pronikající občas do matčina těla nekolonizovaly matčiny gonády. V nich by se totiž mohly změnit v buňky zárodečné, a tak by vlastně otcovské geny k svému šíření paraziticky využívaly matčino tělo. V zájmu mateřských genů ovšem je, aby se tak nedělo. Pestrost proteinů MHC může mít význam i jako obrana proti snadnému přenosu nádorových buněk mezi různými jedinci druhu, a dokonce může být účinnou bariérou při přenosu virů, které si své vnější membrány jednoduše „vypůjčují“ od hostitelových buněk, a to včetně povrchových proteinů MHC.

Zdánlivě odtaziťé studium kolonií mořských pláštěnců tak přidává novou a zajímavou dimenzi k našim učebnicovým poznatkům o fungování imunitního systému. ☞

# Je matka přece jen jistá?

*O Tillym ještě uslyšíme*

**JAROSLAV  
PETR**

Spor Jonathana L. Tillyho z Harvardovy lékařské fakulty v Bostonu s jeho odpůrci vstoupil do nové fáze. Připomeňme si, že tento biolog nejprve zavrhl padesát let tradované dogma o tom, že se samice savců rodí s konečným počtem vajíček v pohlavních žlázách a po zbytek života jim z nich jen a jen ubývá. Většinu vajíček padne za oběť buněčné smrti. Jen malá část dozrává a po oplození se vyvine v potomka. Tilly v roce 2004 dokázal, že při tempu, jakým vajíčka v myších pohlavních žlázách hynou, by musela být samice během tří týdnů neplodná. Dospěl k názoru, že se zásoba vajíček neustále obnovuje, a to jak po narození, tak po dosažení puberty (viz Vesmír 84, 260, 2005/5). O rok později šokoval Tilly valnou část odborné veřejnosti studií, v které dokazoval, že buňky pro tvorbu nových vajíček vznikají v kostní dřeni a do vaječnic se dostávají s krví. V komentářích k výsledkům studie spekuloval o tom, že při transplantaci kostní dřeni a možná i při krevní transfuzi mohou pacientky získat cizí „vajíčkovité“ buňky, a pak zplodit dítě, jemuž nejsou biologickou matkou. Tradiční zásada „matka je vždy jistá“ se zdála zpochybněna (viz Vesmír 84, 613, 2005/10). To už byla pro některé z předních světových reprodukčních biologů „silná káva“ a v otevřeném dopise Tillyho závěry odmítli. Tím však souboj „Tilly versus zbytek světa“ neskončil.

V polovině června 2006 se v předstihu před papírovým vydáním objevil na webu vědeckého časopisu Nature článek týmu vedeného Amy J. Wagersovou rovněž z lékařské fakulty Harvardovy univerzity, který „kostně-dřeňový“ původ vajíček zpochybňuje. Vědci propojili dvěma myším krevními řečištěm tak, aby si navzájem „vyměňovaly“ krev. Autoři studie vycházeli z předpokladu, že pokud krví migrují buňky předurčené k usídlení ve vaječnicích a k následné tvorbě vajíček, pak si budou myši propojenými krevními oběhy vyměňovat kromě krvinek i tyto „vajíčkovité“ buňky. Myši by proto neměly mít ve vaječnicích jen „svá“ vajíčka, ale i vajíčka vzniklá z buněk „sousedky“. Pro snazší určení původu vajíček propojili krevní oběh myši nesoucí v každé buňce těla gen pro zelený fluoreskující protein s krevním řečištěm obyčejné myši. Myši spolu sdílely krev po několik měsíců, a pak jim Wagersová a její kolegyně podali dávku hormonů, jež vyvolává dozrání a uvolnění velkého počtu vajíček. Celkem jich získali několik desítek. Výsledky však nesplnily očekávání založené na Tillyho teorii. Myš se zeleně fluoreskujícími buňkami měla výhradně fluoreskující vajíčka. Naopak u obyčejné myši se žádné fluoreskující vajíčko nenašlo. Autoři studie z toho vyvozují, že kostní dřeň žádnou buněčnou surovinu pro vznik vajíček do krevního obě-

Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc., (\*1958) vystudoval Vysokou školu zemědělskou v Praze. Ve Výzkumném ústavu živočišné výroby v Uhřetíně se zabývá regulací zrání savčích oocytů.