

Signály nebezpečí

Další „imunologická“ Nobelova cena

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Letošní Nobelova cena za „fyziologii a lékařství“, jak zní oficiální název, byla rozdělena mezi tři imunologické badatele, kteří si to nepochybně zasloužili – **Bruce A. Beutlera** (University of Texas), **Julese A. Hoffmanna** (CNRS Štrasburk) a **Ralpha M. Steinmana** (Rockefeller University, New York). Jako o vážných kandidátech se o nich již mluvilo několik let.

Smutným paradoxem je, že ten z nich, který si ji asi zasloužil nejvíce (R. Steinman), zemřel tři dny před tím, než mu byla cena oficiálně udělena. Nobelovský výbor se o tom však předem nedozvěděl. To vypadalo jako zásadní komplikace, protože Nobelovy ceny se zásadně neudělují *in memoriam*, ale v tomto případě se nakonec výbor rozhodl učinit poprvé v historii výjimku.

Již více než sto let je známo, že náš imunitní systém se skládá ze dvou částí – vrozené (neadaptivní) a antigenně specifické (adaptivní). První je založena hlavně na bílých krvinkách požírajících mikroorganismy (fagocyty) a spoléhá na rozeznávání „hrubých rysů“ nežádoucích vetřelců. Druhá je založená na dvou dalších typech bílých krvinek – B-lymfocytech produkujících protilátky a T-lymfocytech likvidujících infikované buňky a pomáhajících B-lymfocytům (velmi zjednodušeně řečeno, viz Vesmír 78, 570, 1999/10; 88, 116, 2009/2).

Antigenně specifické mechanismy jsou sice mnohem přesnější (příslušné receptory na povrchu lymfocytů B a T rozeznávají velmi specificky detaily struktur cizorodých molekul), ale pomalé – jejich rozvoj trvá nejméně několik dní. Přírozené mechanismy jsou naopak velmi rychlé, stále připravené k okamžitému použití. Slouží tedy jako nepostradatelná první linie obrany. Antigenně specifická část imunitního systému je charakteristická pouze pro obratlovce, kdežto ta přírozená, neadaptivní, se vyskytuje u všech živočichů (a také rostlin) – je evolučně mnohem starší. Antigenně specifická část imunitního systému se po dlouhou dobu zdála důležitější a zajímavější, a proto jí imunologové věnovali největší pozornost. O mechanismech fungování přírozené imunity se toho proto až donedávna mnoho nevědělo.

Průlom přišel r. 1996, kdy Francouz luemburského původu Jules Hoffmann objevil u octomilek klíčový mechanismus jejich obranyschopnosti. Se dvěma svými spolupracovníky publikoval v časopise Cell článek o tom, že protein nazvaný Toll, o němž se vědělo, že se u mušek podílí na embryonálním vývoji, hraje v dospělosti zásadní roli v obraně proti infekcím. To pro laika vypadá jako

trochu esoterický výsledek – proč by nás mělo zajímat, jak funguje imunitní systém u nějakých mušek? K čemu je takový poznatek prakticky dobrý? Proč by se za něco takového měla dokonce udělovat Nobelova cena?

Odpověď na tyto otázky přinesla práce několika dalších laboratoří včetně výzkumu Bruce Beutlera. Ukázalo se totiž, že proteiny obdobné Toll se nacházejí také na povrchu lidských bílých krvinek (leukocytů) a jsou pro správné fungování našeho imunitního systému nepostradatelné. Dnes víme, že na povrchu (i uvnitř) lidských leukocytů se nachází celkem 10 členů této rodiny, kterým se říká TLR (Toll-like receptor). Tyto proteiny fungují jako čidla (receptory) schopná rozeznat „signály nebezpečí“ – tedy makromolekuly charakteristické pro potenciálně nebezpečné bakterie a jiné mikroorganismy. Jedním typem takových makromolekul jsou lipopolysacharidy (LPS), které jsou součástí buněčné stěny mnoha bakterií. Jakmile se molekula LPS naváže na receptor TLR4 na buněčném povrchu, dostane bílá krvinka mocný „poplachový“ signál a začne vylučovat látky (např. cytokin TNF), které do místa poplachu lákají další buňky imunitního systému a vyvolávají místní zánět. Pokud je však množství LPS příliš velké, může se stát, že poplachová reakce je příliš prudká, vede k šokovým stavům (sepse čili „otrava krve“) a může organismus i smrtelně ohrozit.

Důležité je, že se tyto reakce dějí velmi rychle, během prvních minut po proniknutí mikroorganismu do těla. To je velký rozdíl od protilátek, jejichž tvorba trvá několik dní. Kdybychom se museli spoléhat jen na protilátky a neměli rychlý přírozený, neadaptivní imunitní systém jako první linii obrany, asi bychom ve většině případů měli problémy i s banálními infekcemi.

Ostatní členové rodiny TLR rozeznávají jiné typické mikrobiální produkty, jako bakteriální lipoteichoové kyseliny, lipoproteiny, lipopeptidy a glykolipidy (TLR1, 2, 6), dvojitě vláknovou RNA (TLR3), RNA (TLR7), protein flagelin (TLR5) či prokaryotickou DNA (TLR9). Je skutečně pozoruhodné, že až donedávna jsme neměli tušení o existenci tak zásadně důležitých skupin proteinů, jakými jsou TLR. A stejně pozoruhodné (a pro vědu charakteristické) je, jak klikatou cestou (v tomto případě přes octomilky) jsme se k jejich poznání dobrali.

Poznání funkce proteinů TLR má i praktické aspekty – k léčebnému použití se vy-

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., (*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., který od roku 2005 řídí, se zabývá povrchovými molekulami buněk imunitního systému. Přednáší imunologii na Přírodovědecké fakultě UK v Praze. Je redaktorem časopisu Immunology Letters (v letech 2003-2009 byl hlavním redaktorem).

víjejí látky, které se na ně váží a tak uměle stimulují imunitní odpovědi. To může např. zvýšit účinnost očkování proti některým málo imunogenním mikroorganismům. Na druhé straně se pracuje i na vývoji látek, které by potlačovaly nežádoucí stimulaci imunitního systému přes proteiny TLR (třeba v případě hrozícího septického šoku).

Jako v řadě dalších případů Nobelových cen i nyní vyvstávají otázky, jestli by si tuto cenu přinejmenším stejně oprávněně nezasloužili i jiní. Důležitou funkci TLR4 objevili a v časopise Nature popsali již rok před Beutlerem Ruslan Mdzhitov a Charles Janeway (který ale před několika lety zemřel); o poznání funkce několika dalších TLR se výrazně zasloužil Shizuo Akira a jeho tým.

Objevy R. Steinmana oceněné Nobelovou cenou byly učiněny již v sedmdesátých letech 20. století a týkají se jiné základní součásti imunitního systému – tzv. dendritických buněk. Tyto buňky dostaly své jméno podle početných výběžků (dendritů), které výrazně zvětšují jejich povrch. Jsou roztroušeny ve všech našich tkáních (obzvláště hodně je jich pod povrchem kůže a sliznic), pohlcují mikroorganismy a jejich makromolekuly, štěpí je na malé fragmenty a ty „vystavují“ na svém povrchu navázané na MHC proteiny, kde je rozeznávají jiné klíčové buňky imunitního systému, T-lymfocyty. Poté, co takový T-lymfocyt zaregistruje na povrchu dendritické buňky fragment pocházející z něčeho cizorodého, začne se dělit a přeměňovat na „aktivovanou“ T-buňku. Některé z těchto aktivovaných T-lymfocytů (cytotoxické, T_c) potom umějí vyhledávat v těle infikované buňky a zabíjet je (aby se nestaly zrojem šíření infekce), jiné (Th2) pomáhají B-lymfocytům v produkci velkého množství specifických protilátek (imunoglobulinů), a další aktivované T-lymfocyty (Th1, Th17) pomáhají vyvolat zánětlivou reakci. Bez dendritických buněk by tedy byla ochrana ona druhá, antigenně specifická, adaptivní větev našeho imunitního systému.

Není bez zajímavosti, že dendritické buňky byly ve skutečnosti známy už dávno, ale říkalo se jim tkáňové makrofágy. Zasluhou Ralphi Steinmana (a stovek jeho následovníků) je rozpoznání specifických a zásadních funkcí těchto buněk příbuzných makrofágům.

Praktické využití poznatků o dendritických buňkách je nasnadě – je to lákavý cíl pro terapeutické manipulace imunitního systému v případech, kdy pracuje nedostatečně, nebo naopak svoji aktivitu obrací nesprávným směrem (autoimunitní reakce, alergie). V posledních letech se stovky laboratoří po celém světě snaží o vývoj tzv. terapeutických dendritických vakcín proti nádorům. Postup spočívá v tom, že se pacientovi odeberou jeho bílé krvinky, v laboratoři se z nich vypěstuje velké množství dendritických buněk, ty se pak „nakrmí“ zabitými nádorovými buňkami a pak se vpraví zpět pacientovi, v němž stimulují T-lymfocyty k boji proti nádorovým buňkám. Problém ovšem je, že se musí použít „správné“ dendritické buňky, tedy stimulované předem tak, aby opravdu účinně aktivovaly T-lymfocyty.



BRUCE A. BEUTLER se narodil r. 1957 v Chicagu. Vystudoval na Kalifornské univerzitě v San Diegu a na Chicagské univerzitě. Působil jako lékař na interním oddělení Jihozápadního lékařského ústavu Texaské univerzity v Dallasu. Profesorem byl jmenován r. 1996. Od r. 2000 až donedávna zastával profesorské místo na oddělení imunologie Výzkumného institutu Scrippsové v kalifornské La Jolle. Dnes je ředitelem Centra genetiky obranyschopnosti hostitele opět na Jihozápadním lékařském ústavu Texaské univerzity. V osmdesátých letech byl ženatý s Barbarou Beutlerovou. Mají spolu tři děti.

JULES A. HOFFMANN se narodil r. 1941 v Lucembursku. Studoval na univerzitě ve Strasburku. Pracoval na různých místech v CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique); v letech 1993–2005 byl ředitelem Ústavu molekulární a buněčné biologie ve Strasburku. V letech 2007–2008 byl prezidentem Francouzské národní akademie věd. Je držitelem několika mezinárodních ocenění, např. medaile Williama B. Coleho či ceny Roberta Kocha. Se svou ženou a zároveň dlouholetou spolupracovnicí Danielou má dvě děti.



RALPH M. STEINMAN se narodil r. 1943 v Montrealu v Kanadě. Akademické vzdělání získal na McGillově univerzitě a na Harvardově lékařské škole. Krátce působil v Massachusettské všeobecné nemocnici a dále již působil v akademické sféře. Roku 1988 se stal profesorem a od r. 1998 řídil Centrum imunologie a imunitních onemocnění Ch. H. Browna. Za svou práci získal řadu mezinárodních ocenění. Zemřel 30. září 2011.



cyty. Nezdary mnoha dosavadních klinických pokusů byly zřejmě způsobeny tím, že se používaly neoptimální dendritické buňky, které nejen že protinádorovou imunitu nestimulují, ale mohou ji dokonce potlačovat.

A právě zde se objevuje silný spojovací článek mezi objevy všech tří nedávno oceněných badatelů – ukazuje se totiž, že právě signály přes některé proteiny z rodiny TLR velmi účinně stimulují dendritické buňky k tomu, aby posléze mohly aktivovat T-lymfocyty. Je tedy zcela reálná naděje, že některá z klinických studií používajících ony optimalizované dendritické buňky přinese průlom v léčbě některých typů dosud obtížně léčitelných nádorů.

Úplně na závěr bych chtěl poznamenat, že v celém článku jsem v zájmu zjednodušení a srozumitelnosti používal trochu vágní termíny. Ve skutečnosti jsou imunitní děje probíhající do velkých detailů, je velmi přesné známo, jak fungují ony mechanismy spolupráce mezi desítkami různých typů buněk, jakou roli hrají v těchto dějích stovky, či spíše tisíce druhů proteinů a jiných molekul. Molekulární a buněčná imunologie učinila v posledních 20–30 letech obrovský pokrok. Objevy, které byly nyní oceněny Nobelovou cenou, tvoří jen poměrně malé, i když velmi důležité střípky této gigantické mozaiky poznatků. Nicméně se zdá, že přes onen obrovský pokrok zůstává v imunitním systému stále ještě spousta záhad čekajících na vyřešení. Vsadil bych se, že tato imunologická Nobelova cena (již asi dvacátá) zdaleka není poslední.