kde není tvorba lidsko-zvířecích chimér výslovně zakázána. Nakauchi získal šestiletý grant v celkové výši přes 6 milionů dolarů od California Institute for Regenerative Medicine, který může „utratit" pouze v Kalifornii. A tak se japonský biolog stěhuje do nově zařízených laboratoří na Stanfordově univerzitě.

I tady se ale bude muset Nakauchi vypořádat s určitými standardy. Americká výzkumná pracoviště musí brát zřetel na to, zda při vnášení lidských buněk do zvířat nedochází k tvorbě lidských pohlavních buněk v pohlavních žlázách zvířete. Kromě toho je věnována zvláštní pozornost experimentům, při kterých by vznikala zvířata s lidskými buňkami v mozku. Ani jednu z těchto komplikací nelze při Nakauchiho plánovaných pokusech vyloučit.

Pokud by se ve varlatech chimérických kanců vytvářely lidské spermie a ve vaječnících chimérických prasnic lidská vajíčka, pak by při páření takových chimér vznikaly nejen prasečí zárodky, ale také neživotaschopné zárodky kříženců prasete a člověka (po oplození prasečího vajíčka lidskou spermií nebo po oplození lidského vajíčka kančí spermií). Mohla by však vznikat i lidská embrya, která by se vyvíjela v těle prasnice. Tomuto eticky těžko přijatelnému procesu je však možné zabránit celkem jednoduše tím, že se zabrání vzájemnému páření chimér.

Pokud by se v mozku prasete objevily lidské buňky, záleželo by hodně na tom, jaký by byl jejich podíl v nervové tkáni a jaký typ lidských buněk by se vytvářel. Namístě je ale notná dávka opatrnosti. Jak ukázaly nedávné pokusy na myších,[4] překvapivě významný vliv na funkce zvířecího mozku mohou mít lidské gliové buňky, jež byly dlouho považovány jen za jakýsi „podpůrný tým" neuronů.

Také „znečištění" mozku chiméry lidskými buňkami se dá zabránit. Vědci by do prasečího zárodku vnášeli buňky, které by v sobě nesly jakousi „časovanou bombu" v podobě genu spouštějícího smrt buňky. Tento sebevražedný gen by byl uveden do chodu pouze v případě, že by se původně pluripotentní buňka vydala v organismu chiméry na profesní dráhu nervové buňky. V jiných typech buněk by zůstal sebevražedný gen spolehlivě „zajištěn". Nemohl by proto napáchat v těle chiméry žádné škody například na lidské slinivce, srdci nebo játrech.

I kdyby se podařilo vyřešit výše zmíněné problémy, budou se nad produkcí orgánů pro transplantace lidsko-zvířecími chimérami vznášet další nepříjemné otazníky. Nemůže se s orgánem vnést do těla pacienta například nebezpečný virus? Další velkou neznámou představují molekuly, které proniknou v chiméře z prasečích tkání do lidského orgánu. Co když jejich přítomnost spustí v těle nežádoucí obrannou reakci imunitního systému?

Zdá se, že odpovědi na tyto otázky budeme znát už brzy. Jen co si Hiromitsu Nakauchi vybalí na Stanfordově univerzitě kufry a pustí se do práce.

VÁCLAV HOŘEJŠÍ
TOMÁŠ BRDIČKA

Kdo pomáhá **B-lymfocytům** produkovat protilátky?

*Imunitní systém je připraven reagovat na napadení organismu několikerým způsobem. V rámci **antigenně specifické obrany** nasazuje proti mimobuněčným patogenům obvykle buňky Th2 a B, které produkují antigenně specifické protilátky. Proti vnitrobuněčným patogenům jsou určeny buňky Th1, které vyvolávají lokální zánětlivou reakci. A existuje také několik možností **nespecifické obrany**, při níž jsou cizorodé částice a buňky např. polykány a ničeny fagocyty, označeny a rozbity kaskádou komplementu, působí na ně interferony ap.*

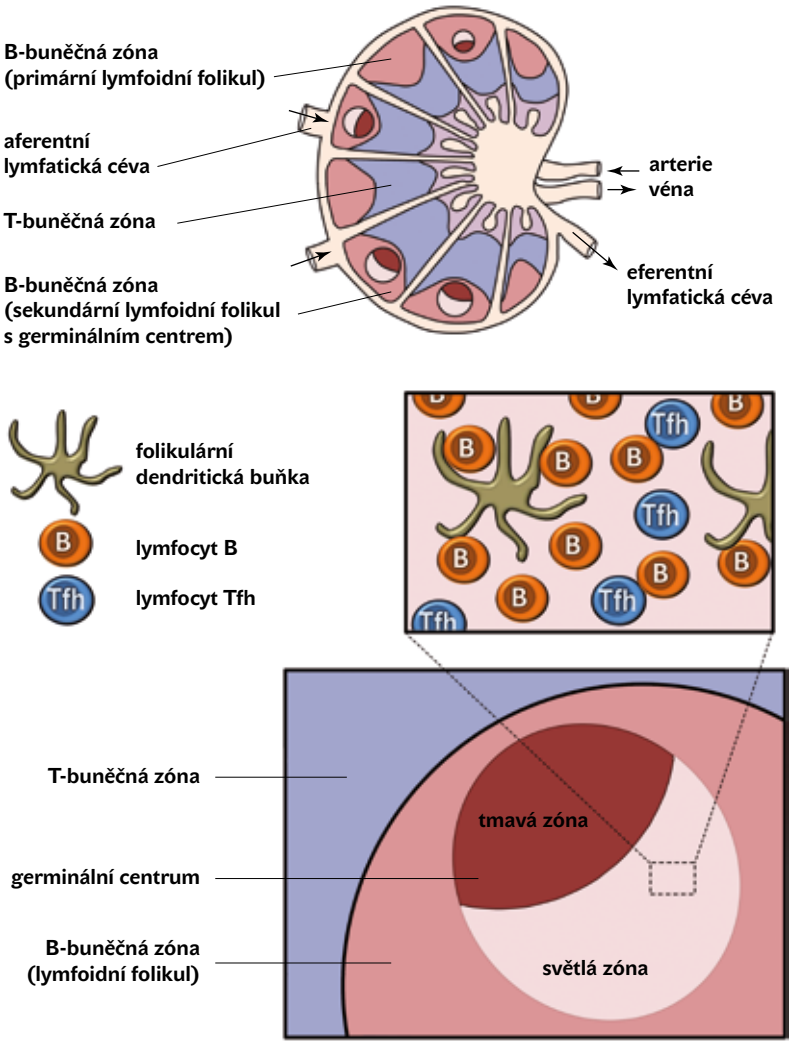
Jedna ze základních věcí, které se v posledních nejméně patnácti letech dozvídali studenti základního kurzu imunologie, bylo, že existují dva základní typy pomocných T-lymfocytů (Th) – Th1 a Th2. Oba tyto typy buněk se liší od jiných typů T-lymfocytů tím, že na jejich povrchu se nachází funkčně důležitý povrchový protein zvaný CD4.

Th1 jsou klíčovými buňkami zánětlivého typu imunitní odpovědi, který je účinný hlavně proti vnitrobuněčným parazitům; kromě jiného tyto buňky spolupracují s makrofágy a stimulují je k přeměně v tzv. aktivované makrofágy, které dokážou daleko lépe likvidovat některé pohlcené mikroorganismy.

Th2 byly naproti tomu prezentovány jako buňky, které účinně pomáhají aktivovat B-lymfocyty, jež pak ve velkém množství produkují různé typy protilátek (imunoglobulinů). Protilátky jsou pak účinnými zbraněmi proti mimobuněčným (extracelulárním) parazitům. Rozhodnutí mezi zánětlivým a protilátkovým typem imunitní odpovědi je pro

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., viz Vesmír 92, 499, 2013/9.

Mgr. Tomáš Brdička, Ph.D., (*1973) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. Absolvoval postdoktorální pobyt na University of California v San Francisku. V ÚMG AV ČR, kde je vedoucím Oddělení leukocytární signalizace, se zabývá molekulárními mechanismy signalizačních dějů v imunitním systému a jejich rolemi v závažných onemocněních. Přednáší imunologii na Přírodovědecké fakultě UK v Praze.



1. Schematické znázornění lymfatické uzliny a sekundárního lymfoidního folikulu.
Nahoře: Schematický průřez lymfatickou uzlinou. Dole: Zvětšená část sekundárního lymfoidního folikulu; ve zvětšeném výřezu jsou vidět kritické mezibuněčné interakce mezi lymfocyty B, Tfh a folikulárními dendritickými buňkami ve světlé zóně.
Lymfatické uzliny jsou orgány, ve kterých probíhají hlavní fáze antigenně specifických imunitních reakcí. S ostatními orgány a tkáněmi jsou propojeny sítí lymfatických a krevních cév. Lymfatické cévy sbírají lymfu z tkání, přivádějí ji do lymfatických uzlin a odtud ji odvádějí spolu s částí lymfocytů do krevního řečiště. Lymfatické cévy, které přivádějí do uzlin lymfu a s ní případně antigeny a tzv. buňky prezentující antigen (APC) z tkání, se nazývají aferentní cévy. Ty, které z uzlin odvádějí s lymfou do krevního oběhu (a posléze do tkání) zralé efektorové lymfocyty, se nazývají eferentní cévy. V uzlinách (a podobně ve slezině) dochází k anatomicky optimálně organizovanému styku lymfocytů T a B s různými druhy APC, k aktivaci, opakovanému dělení (proliferaci), diferenciaci a konečnému vzniku plazmatických buněk produkujících velká množství vysokoafinních protilátek. Každá uzlina je prokrvena – vstupuje do ní arterie a odchází z ní véna. Arteriální krví jsou do uzlin přinášeny i čerstvě vzniklé („naivní“) lymfocyty z kostní dřeně a z thymu. Ty přestupují do uzlin přes cévní stěnu. Nově vzniklé lymfocyty se tedy dostávají z místa svého vzniku v primárních lymfoidních orgánech do sekundárních lymfoidních orgánů krevním řečištěm a opouštějí je posléze eferentními lymfatickými cévami, jimiž se dostávají do krevní cirkulace a odtud do tkání, kde jich je zapotřebí.
V periferní (korové) oblasti se nachází množství primárních lymfoidních folikulů – shluků převážně „naivních“ B-lymfocytů, které se doposud nesetkaly s antigenem. Poté, co je do lymfatické uzliny zanesen cizorodý antigen (z poraněné nebo infikované tkáně), se tvoří sekundární lymfoidní folikuly, ve kterých probíhá intenzivní vzájemná stimulace specifických B-lymfocytů a pomocných T-lymfocytů (Tfh).
Oblast sekundárního folikulu, ve které dochází k intenzivnímu dělení a diferenciaci B-lymfocytů, se nazývá germinální (zárodečné) centrum; histologicky v něm lze dobře rozlišit tzv. tmavou a světlou zónu, kde probíhají různé fáze těchto dějů. Antigeny jsou B-lymfocytům předkládány aktivním způsobem folikulárními dendritickými buňkami (FDC). Buňky Tfh jsou předtím stimulovány jiným typem APC, dendritickými buňkami (DC) a makrofágy v dřeňové oblasti lymfatické uzliny (T-buněčná zóna).

organismus zásadně důležité – je-li chybné, může to mít fatální důsledky, protože se proti určité infekci zvolí špatné, neúčinné zbraně.

Základní učebnicovou pravdou i nadále zůstává, že Th1 a Th2 jsou jacísi nesmiřitelní soupeři, kteří se pomocí jimi vylučovaných regulačních proteinů zvaných cytokiny navzájem potlačují, a brání tak rozvoji konkurenčního typu imunitní odpovědi. To dává většinou smysl, protože pokud se imunitní systém rozhodne správně a zahájí např. proti infekci extracelulární bakterií protilátkovou odpověď, bylo by zbytečné, ba dokonce škodlivé současně aktivovat neúčinné mechanismy zánětlivé (a naopak).

O tomto schématu bylo od počátku známo, že je značným zjednodušením reálné situace, neboť existuje mnoho klonů T-lymfocytů, které jsou „trochu Th1, trochu Th2“. U většiny infekcí dochází paralelně k oběma typům reakce, ale zpravidla jedna z nich přece jen poměrně výrazně převažuje.

Před osmi lety bylo toto jednoduché schéma narušeno objevem další subpopulace nazývané Th17. Tyto buňky produkují cytokin interleukin 17 a jsou svými prozánětlivými vlastnostmi poněkud podobné Th1; jejich významnou rolí je stimulace nejhojnějšího typu bílých krvinek, neutrofilních granulocytů.

Daleko významnější je ale změna tohoto učebnicového schématu, ke které došlo postupně v několika posledních letech. Ukázalo se totiž, že existuje ještě další subpopulace Th-buněk, zvaná folikulární pomocné T-lymfocyty (Tfh). To jsou zřejmě ty „pravé“ pomocné buňky spolupracující s B-lymfocyty stimulovanými předtím rozeznáním specifického antigenu.

Kontakt s buňkami Tfh vede k pomnožení daného klonu B-buněk a jejich konečné diferenciaci v plazmatické buňky produkující velká množství vysokoafinních protilátek. Pomoc Tfh buněk B-lymfocytům je založena

SLOVNÍČEK
bazofil – druh bílé krvinky (leukocytu)
eosinofil – druh bílé krvinky (leukocytu)
žírná buňka (mastocyt) – tkáňová buňka podobní bazofilu, obsahující histamin, heparin a další mediátory alergických či zánětlivých reakcí

Abstract: Folicular T helper lymphocytes (Tfh) were recently identified as a novel, fundamentally important subpopulation of helper T cells. Tfh are the major cell type providing help to B lymphocytes in their terminal differentiation into plasma cells producing high-affinity antibodies. Thus, Tfh cells apparently play the role previously assigned to Th2 lymphocytes.

na sekreci cytokinů (hlavně IL-21 a IL-4, ale i některých dalších) a přímém mezibuněčném kontaktu zprostředkovaném několika páry adhezivních a signalizačních povrchových molekul. Pro B-lymfocyty je mezi nimi nejdůležitější interakce mezi kostimulačním receptorem B-lymfocytů CD40 a jeho ligandem (membránovým cytokinem) na povrchu aktivovaných Tfh zvaným CD40L. Spektrum cytokinů produkovaných buňkami Tfh při kontaktu s B-lymfocyty rozhoduje o tom, jaké typy („izotypy") protilátek budou produkovány (lidské IgG1, IgG2, Ig3, IgG4, IgA, IgE).

Zajímavé je, že kontakt s B-lymfocyty ovlivňuje i samotné Tfh buňky (optimalizuje a stabilizuje se jejich schopnost produkovat cytokiny a stimulovat B-lymfocyty). Důležitou roli při tom zřejmě hraje kostimulační molekula zvaná ICOS (CD276) na povrchu Tfh, která je podobná klíčovému kostimulačnímu receptoru T-lymfocytů CD28.

Termín „folikulární" v názvu této zásadní subpopulace pomocných T-lymfocytů pochází z toho, že tyto buňky jsou přítomny v sekundárních lymfoidních folikulech (obr. 1). To jsou morfologicky dobře definované útvary (organizované shluky tisíců buněk) v lymfatických uzlinách či slezině, o kterých bylo již dávno známo, že v nich dochází ke spolupráci mezi pomocnými T-lymfocyty a B-lymfocyty. Dalšími dávno známými buňkami typickými pro lymfoidní folikuly jsou tzv. folikulární dendritické buňky, které na svém povrchu zachycují a hromadí antigeny a předkládají je B-lymfocytům.

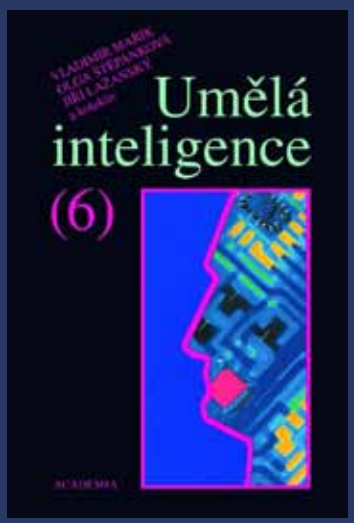
Co tedy vlastně mají na starosti buňky Th2, když nyní víme, že pomoc B-lymfocytům poskytují hlavně jejich bratranci Tfh? Jejich základní funkcí je zřejmě ochrana před extracelulárními parazity včetně velkých mnohobuněčných parazitů. Spolupracují při tom zejména s bazofily, eosinofily a žírnými buňkami. Důležitá je podpora produkce protilátek izotypu IgE, které se vážou na vysokoafinní Fc receptory na povrchu těchto tří typů buněk. V těchto dějích se uplatňují hlavní cytokinové produkty buněk Th2, interleukiny 4 a 13.

O jednom slavném harvardském profesorovi se říká, že své přednášky zahajoval varováním: „Polovina z toho, co vám budu říkat, pravděpodobně nebude za deset let pravda; problém je, že nevím, která polovina to je." Přehodnocení role Th2 a Tfh je typickým příkladem takové změny učebnicových „základních faktů".

INZERCE

Novinky

ACADEMIA NAKLADATELSTVÍ



Více info na www.academia.cz nebo na facebooku: http://www.facebook.com/nakladatelstvi.academia