

jům, spadá až do období vzniku zemědělství, se kterým se pojí usedlý způsob života ve velkých populačních hustotách spojený s potřebou každodenní tvrdé fyzické práci

ce a vytváření zásob. S úsvitem zemědělství zkrátka vznikla k válčení řada nových důvodů a nových příležitostí. (Science 341, 270–273, 2013)

Jak vyrobit regulační T-lymfocyty

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Regulační T-lymfocyty (Treg) jsou již skoro 20 let v centru pozornosti imunologů z celého světa. Správně by se jim mělo říkat „supresorové“ nebo „tlumivé“ T-lymfocyty, ale tyto názvy byly před více než 30 lety zdiskreditovány v pozoruhodné aféře, o které si čtenáři Vesmíru mohli již před lety přečíst (Vesmír 78, 565, 1999/10). V roce 1995 ale vyšla zásadní publikace japonských autorů,¹ která tyto buňky rehabilitovala (i když v trochu pozměněné podobě). Od té doby byly publikovány tisíce článků o těchto buňkách, které zabráňují propuknutí autoimunitních chorob a částečně nás chrání proti imunopatologickým reakcím provázejícím příliš intenzivní imunitní odpovědi (viz Vesmír 80, 668, 2001/12). Po celou tu dobu se badatelé snaží zjistit, které buněčné a molekulární mechanismy jsou zodpovědné za jejich tlumivé účinky. Ukazuje se, že Treg řadou takových mechanismů disponují. Na buněčné úrovni mohou jednat působit přímo na jiné T-lymfocyty (pomocné nebo cytotoxické) a bránit jejich aktivaci. Mohou ale také působit nepřímo tak, že negativně ovlivňují dendritické buňky, které v imunitním systému fungují jako „buňky prezentující antigen“ – předkládají na svém povrchu fragmenty antigenů T-lymfocytům, kterým poskytují i další nezbytné „kostimulační“ signály. V těchto procesech hrají zásadní roli povrchové molekuly dendritických buněk zvané CD80 a CD86, které se vážou na kritický kostimulační receptor T-lymfocytů zvaný CD28.

Pokud jde o molekulární mechanismy působení Treg, je známo, že produkují tlumivé cytokiny (proteinové „hormony“ imunitního systému) zvané interleukin-10 a TGF- β , které potlačují aktivaci dendritických buněk a T-lymfocytů. Treg ale mohou také přímo zabíjet dendritické buňky pomocí stejných molekulárních mechanismů, jaké používají cytotoxické („zabíječské“) T-lymfocyty. Treg mají na svém povrchu velké množství vysokoafinního receptoru pro cytokin interleukin-2, který je potřebný pro plnou aktivaci jiných T-lymfocytů, takže mohou velmi

účinně tento stimulační cytokin vylučovat. Na povrchu Treg je také velké množství inhibičního receptoru zvaného CTLA-4 (CD152). Tento receptor je známým protihráčem zmíněného kostimulačního receptoru CD28. Buňky Treg tedy mohou na povrchu dendritických buněk vyloučit většinu stimulačních molekul CD80 a CD86, takže jich pro aktivaci konvenčních T-lymfocytů už nezůstane dost.

Posledním zajímavým příspěvkem do diskuse o tom, které mechanismy jsou pro imunosupresivní působení Treg nejdůležitější, je nová publikace z laboratoře „guru“ oboru Shimona Sakaguchiho.² Japonští badatelé šli poněkud neobvyklou cestou – rozhodli se vytvořit „umělé“ Treg. Ukázalo se, že řešení je překvapivě jednoduché – stačilo vzít T-lymfocyty z myši, u kterých byl technikou genového knock-outu vyřazen gen kódující interleukin-2, a jinou transgenní manipulací v nich vynutit silnou produkci inhibičního receptoru CTLA-4 (fungoval i CTLA-4, který neměl cytoplazmatickou část, a tudíž nebyl schopen aktivní signalizace, ale pouze vázal své ligandy CD80/86). Jakmile byly takto dvojitě geneticky modifikované T-lymfocyty stimulovány antigenem (tj. buňkami prezentujícími antigen), stalo se z nich cosi funkčně prakticky nerozeznatelného od Treg. Tyto „umělé“ Treg fungovaly nejen v *in vitro* testech, ale byly i schopny v myších potlačovat modelové autoimunitní onemocnění.

Závěry této práce jsou dvojí. Za prvé více méně dokazují, že hlavní molekulární mechanismy působení Treg jsou založeny na vylučování interleukinu-2 a kostimulačních molekul CD80/CD86, což brání účinné aktivaci konvenčních T-lymfocytů, které oba tyto faktory potřebují. Za druhé ukazují celkem snadnou cestu, jak lze poměrně jednoduše připravit umělé, geneticky modifikované Treg, které by se daly klinicky použít pro potlačení nežádoucích imunitních reakcí (odhojování transplantátu, autoimunitní choroby). Takové umělé Treg by se teoreticky daly připravovat z pacientových vlastních T-lymfocytů, tedy individuálně „na míru“. Realnost takovýchto praktických aplikací se ale samozřejmě ukáže teprve „za provozu“, během budoucích náročných klinických testů.

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

1) Sakaguchi a spol.: J. Immunol. 155, 1151, 1995.

2) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110, E2116, 2013.