

Testosteron a hodné střevní bakterie chrání před autoimunitami!

Imunitní systém neustále odstraňuje z našeho těla poškozené nebo více či méně abnormální buňky – například ty, které jsou infikovány nitrobuněčnými parazity. Rozeznává tedy nejen to, co je organismu cizí (např. mikroorganismy proniknuvší do těla), ale i něco, co je de facto organismu vlastní. Na zdravé buňky organismu vlastní však za normálních okolností imunitní systém neútočí – říkáme, že je vůči nim tolerantní.

Mechanismy imunologické tolerance jsou dvojího typu. První, centrální tolerance je založena na tom, že potenciálně autoreaktivní lymfocyty (tedy ty, které by rozeznávaly s vysokou afinitou jakékoli pro ně dostupné autoantigeny) jsou eliminovány během raných stadií svého vývoje – lymfocyty B v kostní dřeni a lymfocyty T v brzlíku (thymu). Pokud se totiž v onom citlivém vývojovém období cokoli silně naváže na specifické antigenní receptory těchto buněk, vyvolá to signály, které spustí sebevražedné (apoptické) mechanismy a takovéto potenciálně škodlivé lymfocyty buď zahynou, nebo upadnou do hlubokého útlumu.

Mechanismy centrální tolerance ale nejsou dokonalé, a tak je potřeba ještě záložních mechanismů periferní tolerance. Ty jsou založeny hlavně na několika typech regulačních T-lymfocytů (T_{reg}). Těmto buňkám se také říká supresorové nebo tlumivé T-lymfocyty. Poznamenejme však, že podobné tlumivé účinky má i několik jiných druhů imunitních buněk, které tak přispívají k periferní toleranci.

Pokud ovšem mechanismy imunitní tolerance selžou, mohou vypuknout více či méně závažná autoimunitní onemocnění. Ta mohou být způsobována jak autoreaktivními protilátkami [např. myasthenia gravis (auto-protilátka proti acetylcholinovému receptoru), systémový lupus erythematoses (auto-protilátka proti DNA, RNA a histonům)], tak autoreaktivními cytotoxickými (T_c) nebo zánetlivými (Th_1 , Th_{17}) T-lymfocyty útočícími proti některým zdravým buňkám a tkáním, jako by byly infikované (např. diabetes 1. typu, roztroušená skleróza, chronické záněty tenkého střeva, žaludku nebo štítné žlázy, revmatoidní artritida, lupénka).

Nápadným rysem autoimunitních onemocnění je, že většina z nich postihuje mnohem častěji ženy než muže. Zatímco roztroušenou sklerózou a revmatoidní artritidou trpí ženy 2–3krát častěji než muži, u poměrně časté

autoimunitní destrukce štítné žlázy (Hashimotova thyroditida, H. struma), systémového lupusu, Sjögrenova syndromu (poškození slinných a slzných žláz) nebo u autoimunitního poškození jater je tento poměr až 10:1. Zajímavé je, že v případě diabetu 1. typu, který se většinou objevuje v předpubertálním věku, se tato pohlavní závislost neprojevuje. Projevy některých autoimunitních onemocnění (např. revmatoidní artritidy či roztroušené sklerózy) se v těhotenství zmírňují, zatímco u jiných (systémový lupus) se zhoršují. To všechno ukazuje, že zřejmě existuje jakási souvislost s hormonálním prostředím – buď mužské pohlavní hormony přímo či nepřímo brání rozvoji autoimunity, nebo naopak ženské hormony nějak vznik autoimunity podporují.

Při studiu mechanismů autoimunitních onemocnění se velmi často využívá speciálního kmene myši zvaného NOD („non-obese diabetic“), který je velmi náchylný ke spontánnímu vzniku autoimunitního diabetu obdobného lidskému onemocnění. U těchto myši je často, ale ne vždy, pozorována vyšší náchylnost k tomuto onemocnění u samic než u samců (obvykle poměr 2:1). Tento poměr se kupodivu výrazně liší u různých chovů těchto zvířat – v čím sterilnějších (hygieničtějších) podmínkách jsou tyto myši chovány, tím náchylnější jsou k onemocnění a tím menší je rozdíl v náchylnosti mezi samci a samicemi. Kastrace samců jejich náchylnost k chorobě zvyšuje, zatímco podávání androgenních hormonů samicím má ochranný účinek. Pokud se pracuje s bezmikrobními myškami kmene NOD, odchovanými od sterilního porodu ve striktně sterilních podmínkách, takže nemají žádné bakterie ani ve střevech, nepozoruje se žádný pohlavní rozdíl v náchylnosti k autoimunitní chorobě.¹

Myši kmene NOD byly použity také ve dvou nedávných studiích zveřejněných v prominentních časopisech, které vrhají na onu podivnou hormonální a „hygienickou“ závislost autoimunit trochu více světla. První studie mezinárodního (převážně kanadského) týmu² zjistila, že osídlení střevního traktu novorozenců NOD myšek obvyklými kmenovými bakteriemi je provázeno zvýšením hladiny testosteronu v krvi a chrání před vznikem autoimunitního diabetu. Pokud byly přeneseny střevní bakterie z dospělých samců do střev novorozenců samic,

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., viz Vesmír 93, 76, 2014/2.

1) U normálních zdravých myši (podobně jako u lidí) se ve střevním traktu nachází v obrovských počtech několik set druhů rozličných neškodných, komenzálních bakterií.

2) Markle J. G. M. et al., Science 339, 1084, 2013.




NOVINKY 10
Z IMUNOLOGIE

vedlo to ke stejným výsledkům (zvýšení testosteronu, ochrana proti diabetu). Autoři učinili závěr, že střevní mikrobiální flóra ovlivňuje hormonální rovnováhu a náchylnost k autoimunitnímu onemocnění. Bylo ale zřejmé, že souvislost mezi pohlavními hormony a druhovým složením střevního mikrobiomu je oboustranná – během pohlavního dospívání vznikl výrazný rozdíl v druhovém spektru střevních bakterií samců a samic.

Výsledky další práce chicagské laboratoře³ tyto výsledky potvrzují a významně rozšiřují. Autoři zjistili, že kastrace samců kmene NOD vede ke změně složení jejich střevního mikrobiomu tak, že se začíná podobat samičímu mikrobiomu. A čím je mu podobnější, tím vyšší je náchylnost ke vzniku diabetu. Autoři práce dále s pomocí modelu kontrolovaného osídlování bezmikrobních zvířat identifikovali dva druhy střevních bakterií, které ovlivňují náchylnost k diabetu; je ale zřejmé, že takových bakterií, resp. jejich kombinací je mnohem více. Velmi zajímavé bylo zjištění, že samotná uměle udržovaná vysoká hladina

testosteronu protektivní účinek neměla – musela být kombinována se „správným“ složením mikrobiální střevní flóry. Logická otázka samozřejmě je, jaké změny v imunitním systému jsou vyvolány onou protektivní kombinací testosteronu a střevní flóry. Výsledky této studie jsou v tomto směru trochu paradoxní – na jedné straně bylo pozorováno zmnožení tlumivých makrofágů M2 ve slinivce břišní (což by bylo v souladu s potlačováním destruktivní autoimunitní zánětlivé reakce), na druhé straně ale docházelo ke stimulaci produkce dvou typických prozánětlivých cytokinů, interleukinu-1 a interferonu-gama.

Je zřejmé, že onomu mimořádně složitému systému vzájemných interakcí mezi střevním mikrobiomem, produkty jeho metabolismu, pohlavními hormony a imunitním systémem prozatím rozumíme jen velmi málo. Důkladnější znalosti o tomto fascinujícím systému mohou přinést velmi důležité plody – praktické metody léčby a prevence autoimunitních chorob a možná i jiných poruch imunitního systému. 

Pomáhá ochrana ptákům i ve východní Evropě?

JIŘÍ REIF

JAROSLAV
KOLEČEK

Doc. Mgr. Jiří Reif, Ph.D., (*1980) se v Ústavu pro životní prostředí Přírodovědecké fakulty UK v Praze a na katedře zoologie Přírodovědecké fakulty UP v Olomouci zabývá biologickými principy, na nichž by měla být založena ochrana ptáků.

RNDr. Jaroslav Koleček, Ph.D., (*1985) se v rámci svého postgraduálního studia na katedře zoologie Přírodovědecké fakulty UP v Olomouci zabýval příčinami ohrožení a možnostmi ochrany evropských ptáků. Nyní v Ústavu biologie obratlovců AV ČR, v. v. i., řeší vztahy mezi podmínkami na zimovišti a reprodukčním úspěchem dálkových migrantů.

Ochrana přírody je vždy tak trochu běh proti proudu. Má bránit to, co v danou chvíli mizí, a zajistit tomu přežití, nejlépe navěky. Ono mizení mívá ovšem velmi pádné příčiny, většinou silné ekonomické tlaky hýbající celou lidskou společností, jimž se dosti těžko vzdoruje. Proto nebývá časté, když se díky ochranné podaří vylepšit něco opravdu podstatného a ve velkém prostorovém měřítku. Většina úspěchů stojí buď enormní peníze a úsilí, a je proto limitována pouze na několik druhů (typu pandy velké) či malá území (národní parky), popřípadě se úspěch dostaví jaksi mimochodem coby důsledek úplně jiné lidské činnosti (např. zachování ohrožených druhů ve vojenských cvičkových prostorech nebo odkalištích elektráren).

Když se tedy v roce 2007 objevil v časopise Science článek o tom, že druhy z Přílohy I Směrnice EU o ochraně volně žijících ptáků ze svého ochranného statusu profitují, vzbudil značnou pozornost (viz Vesmír 86, 610, 2007/10). Šlo totiž o velké množství druhů na rozlehlém území starých členských států (EU-15) a pozitivní vliv ochrany prokázala robustní analýza. Již tehdy jsme si položili otázku, zda by se něco takového podařilo prokázat, kdybychom se nepodívali jen na

„celokontinentálně“ chráněné ptáky spadající pod Přílohu I jmenované směrnice, nýbrž i na ty druhy, které si jako chráněné určil každý evropský stát ve svém vlastním zákoně o ochraně přírody. Znamenalo to obrovskou práci se shromažďováním národních vyhlášek a zákonů a čilou komunikaci s místními ornitology, protože drtivá většina materiálu se nacházela v jazycích pro nás nesrozumitelných. Po několik let trvajících útrapách se sháněním dat přišly první výsledky. A ukázaly, že vliv národní druhové ochrany je podobně pozitivní jako vliv nadnárodní směrnice. Početnost se u chráněných druhů mezi obdobími 1970–1990 a 1990–2000 změnila směrem k pozitivním hodnotám podstatně víc než u druhů nechráněných. Abychom vyloučili překryv národní legislativy a již dříve prokázaného vlivu ochrany v rámci EU, omezili jsme soubor států jen na východní Evropu. Tam v době, kterou pokrývají námi analyzovaná data, žádný stát členem EU nebyl, a proto příznivější populační vývoj chráněných druhů musel být důsledkem jen místních zákonných nařízení. Studie je pouze korelativní a nelze vyloučit, že jde o souběh okolností: v devadesátých letech se ve východní Evropě dramaticky měnilo sko-