

Jak převychovat imunitní systém

Jak známo, imunitní systém musí rozeznávat a zneškodňovat nebezpečné cizorodé vtrelce, ale přitom co možná nejméně poškozovat tkáň organismu vlastní. Klíčovou roli přitom hrají tzv. přirozené regulační T-lymfocyty (T_{reg}) – buňky, které vznikají průběžně spolu s jinými typy T-lymfocytů v brzlíku (thymu) a pomocí několika mechanismů „drží na uzdě“ jiné, potenciálně nebezpečné buňky imunitního systému. Přirozené buňky T_{reg} rozeznávají všemožné „autoantigeny“, tedy struktury organismu vlastní, a na jejich rozeznání reagují sekrecí látek tlumících sebezpoškozující imunitní buňky. Pokud tento regulační systém nefunguje správně, vznikají autoimunitní choroby jako juvenilní diabetes, roztroušená skleróza, revmatoidní artritida a mnoho dalších. Tyto choroby se léčí pomocí imunosupresivních látek (např. kortikoidů), které jaksi nahrazují nedostatečné funkce buněk T_{reg} , avšak celkově oslabují imunitní systém. Nabízí se tedy lákavá možnost izolovat z krve pacientů jejich regulační T-lymfocyty, pomnožit je, nějakým způsobem posílit jejich tlumivé schopnosti, vrátit pacientovi, a tím potlačit projevy autoimunitního onemocnění. Potíž ovšem je, že takovéto T_{reg} jsou velice heterogenní a jen velmi malé procento rozeznává ten který autoantigen. Předávkování „nespecifickými“ T_{reg} by mohlo vést k celkovému oslabení imunitní obrany proti patogenům.

Existuje ale ještě další typ buněk T_{reg} , tzv. indukované T_{reg} (iT_{reg}). Ty vznikají během imunitních odpovědí na cizorodé antigeny pocházející většinou z patogenních mikroorganismů a tlumí tyto reakce tak, aby nebyly přehnaně intenzivní – to by totiž mohlo vést k silnému poškození infikovaných nebo i okolních zdravých tkání. Ukazuje se, že pro vznik buněk iT_{reg} jsou potřebné jiné klíčové imunitní buňky, a to různé typy fagocytů (hlavně makrofágy a nezralé dendritické buňky), tedy „žravé“ buňky, které pohlcují všechno, co do organismu nepatří – jak mikroorganismy, tak pozůstatky odumřelých buněk organismu vlastních. Požírání odumřelých buněk je provázeno produkcí velkých množství cytokinu zvaného TGF- β („transforming growth factor β “).^{*} Ten výrazně omezuje zánět a posléze přispívá k hojení místa infekce, ale také silně podporuje vznik (diferenciaci) regulačních T-lymfocytů.

Lze se tedy domnívat, že pro léčbu autoimunitních chorob by mohly být cíleně namno-

ženy buňky iT_{reg} , specifické pro konkrétní autoantigeny pacientů s autoimunitními chorobami. Nedávná práce publikovaná americkými autory v relativně novém internetovém časopise Science Translational Medicine (S. Kasagi et al., Sci. Transl. Med. 6, 241ra78, 2014) ukazuje, prozatím ovšem jen na myších modelech dvou autoimunitních chorob, že by tato cesta mohla být schůdná. Autoři nejprve u experimentálních zvířat ozařováním zlikvidovali většinu (asi 70 %) jejich bílých krvinek včetně zmíněných fagocytů. Potom do zvířat vpravili čerstvé fagocyty (makrofágy) a současně jim také injikovali purifikované autoantigeny zodpovědné za ony modelové autoimunitní choroby. Zdravé makrofágy pohlcovaly zbytky buněk odumřelých po ozařování, produkovaly přitom TGF- β a vytvářely tak prostředí optimální pro vznik buněk iT_{reg} specifických pro tyto autoantigeny. Výsledkem bylo výrazné potlačení symptomů onemocnění.

Badatelé použili ještě alternativní způsob k dosažení stejného cíle – namísto ozařování, které ničilo fagocyty (jež pak bylo nutné nahrazovat), usmrtili pomocí protilátek proti dvěma povrchovým molekulám velkou většinu lymfocytů B a lymfocytů T, avšak nikoli fagocytů. Fagocyty (makrofágy a nezralé dendritické buňky) začaly požírat zbytky těchto buněk, produkovaly spousty TGF- β , a tím podporovaly vznik iT_{reg} specifických pro příslušné autoantigeny podané v tomto příznivém období. Důležité je, že u zvířat, kterým byl takto „přeprogramován“ jejich chybný imunitní systém, byla zachována schopnost normálně potlačovat bakteriální infekce. Na rozdíl od působení imunosupresivních léků se tedy podařilo selektivně potlačit jen nežádoucí autoreaktivitu imunitního systému bez oslabení potřebných protiinfekčních mechanismů.

Tento velmi zajímavý experimentální výsledek s jasným terapeutickým potenciálem samozřejmě prozatím neodpovídá na řadu otázek. Není jasné, z jakých buněk vznikají ony iT_{reg} specifické pro autoantigeny, jak dlouho v organismu vydrží, a jak dlouhodobé tedy bude jejich působení. Pokud by se ale skutečně potvrdilo, že touto cestou lze záměrně potlačovat nežádoucí imunitní reakce, mělo by to bez nadsázky převratný význam nejen pro léčbu autoimunitních chorob, ale také pro lepší řešení problémů s orgánovými transplantacemi nebo tkáňovými náhradami. γ

VÁCLAV HOŘEJŠÍ



NOVINKY 11
Z IMUNOLOGIE

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

^{*} Cytokiny jsou malé proteiny, které fungují jako jakési hormony regulující imunitní systém. Produkují je většinou více nebo méně specificky různé typy bílých krvinek (leukocytů), ale i některé jiné druhy buněk. Je jich popsáno více než sto; z historických důvodů se některé nazývají interleukiny (IL-1 až IL-38), jiné interferony, další „růstové“, „stimulační“ nebo „transformující“ faktory.