

VÁCLAV
HOŘEJŠÍ

Krátké zprávy z imunologie

K úplnému poznání všech procesů podílejících se na lidské imunitě máme zatím daleko. Badatelé objevují netušené funkce známých molekul, nové nástroje pro boj s nádory a dokonce i dosud neznámé anatomické struktury. Zde je přehled těch nejzajímavějších novinek.

Všeobecně není příliš známo, že kromě krevního cévního systému máme ještě lymfatický (mízní) systém. Je tvořen jen obdobou žilního systému, obdobu tepen nemá. Proudí v něm lymfa obsahující tekutinu podobnou krevní plazmě a různé typy bílých krvinek, avšak nikoli krvinky červené. Lymfatické cévy začínají v tkáních, procházejí lymfatickými orgány (uzliny, tonsily – mandle, slezina, apendix, brzlík, kostní dřeň) a nakonec se spojují v hrudním mízovodu ústícím do krevního systému.

Doposud se studenti učili, že mozek spojený s lymfatickým systémem nemá; přitom se ale vědělo, že buňky imunitního systému tam omezený přístup mají. Nyní se ukázalo, že ve skutečnosti existují lymfatické cévy propojující centrální nervový systém s lymfatickým systémem.¹ Je skutečně pozoruhodné, že i dnes je možno v anatomii objevit něco tak důležitého; tento objev určitě povede k přehodnocení některých „učebnicových pravd“ o neuroimunologii a o mechanismech některých autoimunitních a neurodegenerativních onemocnění.

Zbrojení proti nádorům

Obrana proti nádorovým onemocněním nepatří mezi silné stránky našeho imunitního systému. Nádorové buňky jsou příliš podobné buňkám normálním, takže imunitní systém má tendenci je tolerovat, ba aktivně chránit. Vzhledem k tomu, že nádorová onemocnění jsou typicky chorobami pozdního, postreprodukčního věku, neexistovaly během evoluce pro vývoj protinádorových mechanismů dostatečně silné selekční tlaky.

V poslední době byl učiněn obrovský pokrok v poznání mechanismů toho, jak odstranit některé „brzdy“ imunitního systému, které brání účinnějším zásahům proti nádorům. V klinické praxi se např. úspěšně začínají používat monoklonální protilátky blokuující funkce tzv. inhibičních receptorů T-lymfocytů. Nedávno byl identifikován další potenciální cíl, který by mohl zlepšit šance imunitních protinádorových zbraní.² Je jím enzym dipeptidylpeptidasa 4 (DPP4), známý též pod označením CD26, který je zakotven

v povrchové membráně mnoha typů buněk a odštěpuje z konců některých proteinů dipeptidy, tedy fragmenty složené ze dvou aminokyselin.

Jeho substráty jsou mnohé biologicky aktivní peptidy, resp. proteiny nebo jejich prekurzory. Působením enzymu se některé aktivují, jiné naopak inaktivují. Inaktivuje se mimo jiné chemokin (chemotaktický cytokin) CXCL10, který navádí T-lymfocyty do míst zánětů a nádorů. Ukázalo se, že použití inhibitoru DPP4 zvláště v kombinaci s jinými protinádorovými postupy zlepšovalo výsledky terapie experimentálních myších melanomů a karcinomů – zjevně proto, že T-lymfocyty byly lépe lákány chemokinem CXCL10 tam, kde bylo potřeba.

Onkologické terapeutické využití inhibitorů DPP4 by bylo velmi jednoduché – jejich bezpečnost je již dávno ověřena, protože je užívá více než 30 milionů pacientů trpících diabetem 2. typu; v tomto případě slouží k ochraně relativně labilních peptidových hormonů inkretinů, které hrají důležitou roli při regulaci hladiny glukózy v krvi a sekreci inzulinu.

„Rozstřílené“ bakterie

Cytokiny jsou jakési hormony imunitního systému – malé proteiny, které jsou sekretovány různými typy bílých krvinek, ale i jinými buňkami a regulují téměř všechny aspekty fungování imunitního systému. Je jich známo více než sto; dělí se do skupin zvaných interleukiny, chemokiny, interferony, faktory stimulující kolonie, růstové faktory, transformující růstové faktory či faktory nekrotizující nádory. Jejich historicky vzniklé názvy často nesprávně charakterizují jejich hlavní aktivity a ve skutečnosti neexistují žádné racionální důvody, proč by se všechny nemohly přeradit mezi interleukiny. Imunologové si už ale na tu poněkud chaotickou situaci zvykli asi stejně, jako jsme si dávno zvykli třeba na neoptimální uspořádání písmenek na klávesnici.

Všechny cytokiny působí tak, že se vážou na specifické receptorové proteiny na povrchu buněk; takové navázání (dalo by se říci „zatažení“) vyvolá v buňce více či méně složitě signalizační děje, které vedou ke změně jejího chování, např. k proliferaci, či naopak k útlumu, k sekreci jiných působků, chemotaktické migraci nebo dokonce navození apoptózy (řízené buněčné smrti).



Naprostou výjimkou je v tomto směru cytokin IL-26 produkovaný T-lymfocyty typu Th17. Již nějaký čas o něm bylo známo, že má prozánětlivé účinky a že se váže na receptor přítomný na povrchu normálních i nádorových epiteliálních buněk. Nyní se ovšem ukazuje, že může působit i úplně jinak – svojí strukturou, bohatou na shluky bazických aminokyselin, a tedy kationickým charakterem, se podobá tzv. antibakteriálním peptidům (nejznámější z nich jsou tzv. defensiny), které jsou vylučovány např. neutrofilními granulocyty nebo střevními Panethovými buňkami a ničí některé druhy bakterií tím, že proděraví jejich membrány.³ Něco podobného skutečně dokáže i IL-26 – ničí např. bakterie *Klebsiella pneumoniae*, které vyvolávají zánět plic a sepsi; normální lidské buňky však napadá jen ve velmi vysokých koncentracích. Zřejmě proto jsou pacienti, kteří mají defektní Th17 buňky, extrémně citliví na infekce běžnou bakterií *Staphylococcus aureus*.

Je zde i další podobnost – IL-26, podobně jako antibakteriální peptidy, tvoří komplexy s DNA uvolněnou z usmrčených buněk; tyto komplexy poté výrazně stimulují tzv. plazmacytoidní dendritické buňky k produkci interferonu- α . Tento cytokin hraje důležitou úlohu v obraně proti patogením mikroorganismům (hlavně virům a extracelulárním bakteriím), ale také při vzniku některých autoimunitních chorob.

Odvolávám, co jsem odvolal...

Loni jsem zde radostně komentoval článek, který, jak se zdálo, vysvětloval příčiny narkolepsie, tedy chorobné spavosti (Vesmír 93, 271, 2014/5). O několik měsíců později jsem bohužel musel méně radostně komentovat odvolání závěrů tohoto článku (Vesmír 93, 547, 2014/10), jelikož autoři nebyli schopni v navazujících studiích potvrdit funkčnost klíčové metody. Nyní se ovšem objevila další práce, která potvrzuje, že narkolepsie je skutečně autoimunitního původu, avšak mechanismus jejího vzniku je jiný.⁴ Namísto původně podezříváných cytotoxických T-lymfocytů likvidujících mozkové buňky produkující „probouzeč“ hormon hypokretin (zvaný též orexin) se nyní zdá, že viníkem jsou protilátky proti hypokretinovému receptoru, které byly skutečně prokázány v sérech pacientů. Tyto protilátky blokují vazebné místo receptoru, takže hormon se nemůže uplatnit.

Otázkou samozřejmě je, proč u některých lidí vznikají takovéto autoprotilátky. Autoři ukazují, že příčinou je pravděpodobně podobnost malých oblastí molekuly hypokretinového receptoru a nukleoproteinu chřipkového viru. Pokud chřipková vakcína obsahuje větší množství této komponenty, může v ojedinělých případech vyvolat tvorbu takovýchto „zkříženě reagujících“ protilátek; totéž se ovšem může stát i v případě přirozené infekce. Studie skutečně ukazuje, že zvýšení výskytu narkolepsie korelovalo s epidemií viru H1N1 v roce 2009 a s použitím vakcíny obsahující více virového nukleo-

proteinu ve srovnání s jinou vakcínou, která ho obsahovala mnohem méně.

Zásadním problémem této jinak pěkné práce je, že nepřináší skutečně definitivní důkaz o tom, že nabízené vysvětlení je správné. K tomu by bylo potřeba prokázat, že ony protilátky ze séra pacientů vyvolají po přenosu do zdravého příjemce onemocnění. Něco takového by samozřejmě mohl u lidí provést pouze nějaký dr. Mengele. Alternativně by bylo možno použít nějakých experimentálních zvířat; problém ovšem je, že není znám žádný zvířecí model narkolepsie. Doufejme alespoň, že závěry této práce odvolávány nebudou...

Špatné dendritické buňky?

Dendritické buňky (DC) hrají v imunitním systému naprosto zásadní roli jako tzv. buňky prezentující antigen. Pohlucují totiž vše možné organismu vlastní i cizorodé proteiny, buňky i jejich větší či menší pozůstatky, štěpí je a na svém povrchu pak vystavují ve spojení s tzv. MHC proteiny některé z takto vzniklých peptidových fragmentů. Tyto komplexy MHC proteinů s peptidy mohou být rozpoznávány T-lymfocyty, které nesou na svém povrchu T-receptory příslušné specifity.

Dendritické buňky poskytují navíc těmto specifickým T-lymfocytům řadu dalších tzv. kostimulačních signálů, což v optimálním případě vede k aktivaci takovýchto T-lymfocytů, jejich pomnožení a diferenciaci na několik typů tzv. efektorových T-lymfocytů. Z těch některé efektivně zabíjejí infikované buňky, jiné pomáhají B-lymfocytům produkovat protilátky, další se podílejí na vzniku zánětlivých reakcí a ještě další tyto reakce naopak tlumí. Zásadně důležité ovšem je, že dendritické buňky takto fungují pouze tehdy, pokud jsou samy preaktivovány z klidového stavu a stanou se z nich tzv. zralé DC. Nezralé DC naopak aktivaci T-lymfocytů tlumí.

Dendritické buňky se velmi dlouho používají v mnoha experimentech zaměřených na poznání funkčních vlastností DC a jejich spolupráce s T-lymfocyty. Nejčastěji se k tomu používají buňky připravené z kostní dřene, které se in vitro stimulují pomocí cytokinu GM-CSF a bakteriálních lipopolysacharidů. Recentní studie⁵ však ukazuje, že takto získané DC jsou směsí mnoha dosti odlišných typů buněk, které velmi odlišně reagují na další podněty a rozdílně stimulují T-lymfocyty. Je tedy docela možné, že bude potřeba revidovat mnohé dosavadní poznatky o vlastnostech DC a o jejich rolích při nastartování imunitních odpovědí.

Experimentálně se používá ještě jeden typ dendritických buněk, a to ty, které jsou odvozeny od krevních monocytů. Po „nakrmení“ nádorovými antigeny (většinou jednoduše lyzáty nádorových buněk) se používají v klinicky nadějných postupech protinádorové vakcinace, které by měly vybudit u maximální aktivité potenciálně protinádorové T-lymfocyty. Ve světle nových poznatků tedy vyvstává otázka, jestli i v tomto případě jsou skutečně používány optimální dendritické buňky.

1) Louveau et al.: Nature 523, 337-341, 2015/7560.

2) Barreira da Silva et al.: Nat. Immunol. 16, 850-858, 2015/8.

3) Meller et al.: Nat. Immunol. 16, 970-979, 2015/9.

4) Ahmed et al.: Sci. Transl. Med. 7, 294ra105, 2015/294.

5) Helft et al.: Immunity 42, 1197-1211, 2015/6, Jun 16.