Nečekané souvislosti v imunologii

Lze vycvičit imunitní systém k boji s nádory? Jak mohou chybně fungující buňky imunitního systému přispět k rozvoji obezity a diabetu? Má narušení přirozených biorytmů podíl na vzniku autoimunitních onemocnění? Nové studie přinášejí řadu otázek i náznaky odpovědí.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

SNAD JEDINOU pozitivní vlastností nádorových onemocnění je, že až na ojedinělé výjimky (viz níže) nejsou nakažlivá. Dokonce ani přenos nádorových buněk z jednoho jedince na druhého nevyvolá onemocnění, alespoň pokud nejde o jednovaječná dvojčata. Imunitní systém příjemce, konkrétně jeho T-lymfocyty, totiž rozpozná a zničí cizorodé (alogenní) nádorové buňky stejně spolehlivě a účinně jako v případě orgánových transplantátů.

Hlavním (avšak nikoli jediným) důvodem je to, že buňky dárce a příjemce se prakticky vždy liší svými povrchovými tzv. HLA glykoproteiny (HLA gp).[1] Ty jsou totiž nesmírně polymorfní – geny, které je kódují, se v populaci vyskytují ve stovkách poněkud odlišných variant. Produkty těchto genů, tedy ony HLA gp, vážou a na buněčném povrchu vystavují fragmenty všemožných proteinů, které jsou buňkou produkovány nebo pohlcovány. Pokud je buňka infikována nebo je jinak abnormální, jsou na jejím povrchu vystavovány také fragmenty proteinů pocházejících z patogenních mikroorganismů nebo z abnormálních (např. mutantních) vlastních proteinů.

Tyto komplexy jsou rozeznávány různými typy T-lymfocytů, které pak ony choré buňky přímo či nepřímo ničí. T-lymfocyty musí být přitom nejprve aktivovány tzv. buňkami prezentujícími antigen, což jsou hlavně tzv. dendritické buňky (DC). Různé formy HLA gp vážou různé typy proteinových fragmentů, takže když se buňky jednoho jedince dostanou do jiného organismu, jeho imunitnímu systému se jeví jako abnormální, a to i v případě, že jsou ve skutečnosti naprosto zdravé, jako je tomu u orgánových transplantátů.

Imunitní systém krom toho také produkuje proti cizorodým buňkám protilátky, které jsou zaměřeny jednak proti jejich komplexům HLA gp, ale také proti jiným polymorfním povrchovým molekulám cizorodých buněk. Doposud se zdálo, že tyto protilátky hrají při odvrhování cizích buněk ve srovnání s T-lymfocyty jen nedůležitou roli.

Náš imunitní systém obvykle funguje velmi dobře v boji proti infekčním mikroorganismům, ale mnohem hůře se vypořádává s nádorovými onemocněními. Je to tím, že nádorové buňky (tedy ty „vlastní“ – autologní, nikoli výše popisované cizí – alogenní) jsou až příliš podobné buňkám normálním, takže jsou pro imunitní systém málo nápadné.

Bylo by skvělé, kdybychom uměli přinutit imunitní systém k tomu, aby likvidoval „vlastní“ nádorové buňky podobně účinně jako buňky cizí. Jak ukazuje nedávno publikovaná studie ze Stanfordovy univerzity, mohlo by pomoci využití alogenních protilátek.[2] Alogenní protilátky injikované experimentálním myším obalily nádorové buňky; ty byly rychle pohlceny dendritickými buňkami, které pak účinně stimulovaly protinádorové T-lymfocyty. Tímto způsobem se podařilo likvidovat experimentální nádory pankreatu, plic, mléčné žlázy i melanomy, a to i ve stadiu metastatického rozsevu. U pacientů prozatím tento postup použit nebyl, ale i tam by to mohlo vypadat nadějně: T-lymfocyty izolované z pacientů s karcinomem plic byly *in vitro* silně aktivovány inkubací s nádorovými antigeny, dendritickými buňkami a alogenními protilátkami.

Závěrem je třeba poznamenat, že s tou v úvodu zmíněnou nepřenosností nádorů a rolí HLA gp (obecněji MHC gp) to není tak jednoduché. Předně – většina nádorových buněk má na svém povrchu silně snížené množství molekul HLA gp, což je činí „neviditelnými“ pro T-lymfocyty. Naštěstí má pro tento případ náš imunitní systém zálohu – tzv. NK-lymfocyty („přirozené zabíječe“), které se specializují na likvidování právě buněk s abnormálně nízkou expresí HLA gp.

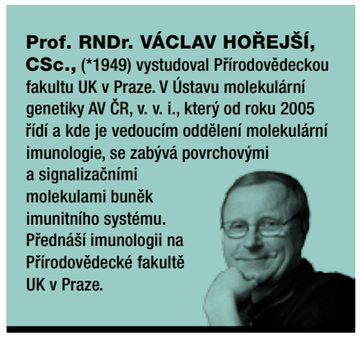
Ve skutečnosti existují nejméně dva poněkud záhadné případy zvířecích přenosných nádorů: psí nádor genitálií (CTVT) a obličejový nádor tasmánského vačnatce ďábla medvědovitého (DFTD). CTVT se přenáší pohlavním stykem, obvykle není smrtelný a po čase ustupuje. Naopak DFTD ohrožuje samu existenci hostitelského druhu. Přenáší se kousnutím do obličejové části (obvyklé např. při kopulačních rituálech) a vzniklé nádory v ústech brání přijímání potravy.

Buňky CVTV i DFTD jsou z nějakého doposud neznámého důvodu schopny unikat NK buňkám a dalším imunitním mechanismům normálně likvidujícím alogenní buňky. I u lidí jsou známy vzácné případy přenosu nádorových buněk (melanomy, leukemie a lymfomy) mezi geneticky neidentickými jedinci, a to hlavně z matky na její plod nebo při transplantacích. Toto téma je důkladně zpracováno v recentním přehledném článku.[3]

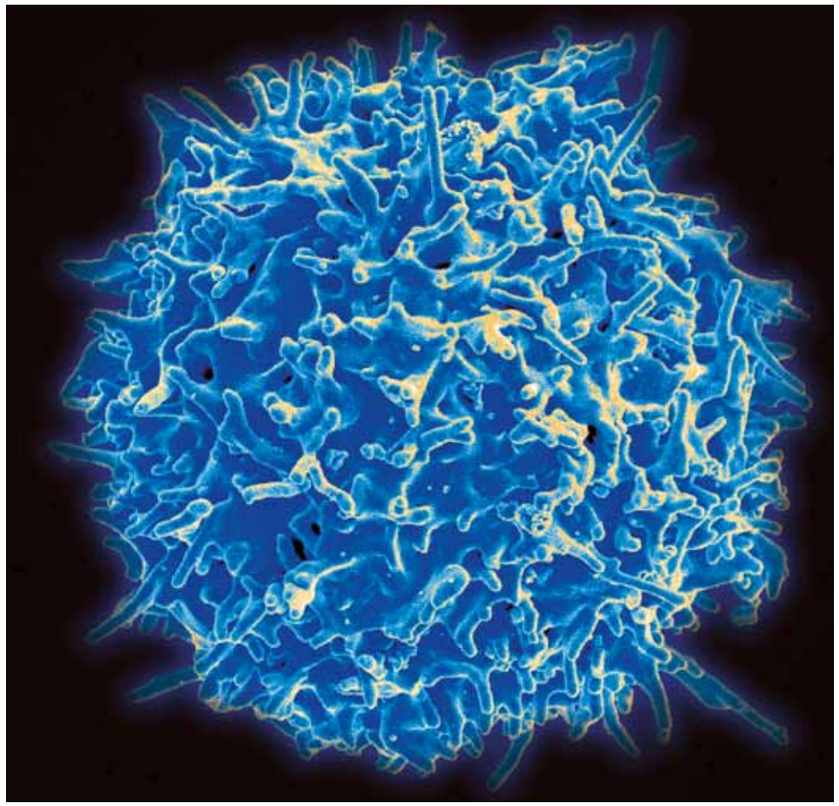
IMG
NOVINKY 24 Z IMUNOLOGIE

ZACVIČTE SI – POSÍLÍTE DENDRITICKÉ BUŇKY

Dendritické buňky (DC) jsou, jak ostatně zmíněno výše, klíčovými buňkami imunitního systému, protože účinně prezentují antigeny navázané na MHC glykoproteiny T-lymfocytům a tím je stimulují. Tyto buňky se proto používají v řadě klinických studií zaměřených na imunoterapii nádorů – DC se *in vitro* „nakrmí“ nádorovými antigeny (většinou jednoduše lyzáty nádorových buněk), a pak se buď přímo vpraví do těla pacienta, kde si je najdou nádorově specifické T-lymfocyty, nebo se s T-lymfocyty inkubují také nejprve *in vitro*.



Prof. RNDr. VÁCLAV HOŘEJŠÍ, CSc., (*1949) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. V Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., který od roku 2005 řídí a kde je vedoucím oddělení molekulární imunologie, se zabývá povrchovými a signalizačními molekulami buněk imunitního systému. Přednáší imunologii na Přírodovědecké fakultě UK v Praze.



Snímek NIAID.

Přirozené DC se obtížně izolují, a proto se místo nich používají buňky připravené z hojných krevních buněk, monocytů, ovlivněných *in vitro* směsí stimulačních látek. Takto získaným buňkám se říká mo-DC („monocyte-derived DC“). Během tohoto postupu bohužel nedochází k množení monocytů, resp. z nich odvozených DC, takže limitujícím faktorem bývá množství takto získaných mo-DC.

Monocyty jsou ve zvýšeném množství vyplavovány z kostní dřeně během tělesné námahy. Recentní studie proto ověřovala, zda je možno výtěžek mo-DC významně zvýšit intenzivním cvičením před odběrem monocytů z krve.[4] Dobrovolníci šli, resp. běželi na postupně se zrychlujícím trenažeru až do vyčerpání a bezprostředně poté jim byl odebrán vzorek krve. Ukázalo se, že účinek tohoto jednoduchého postupu byl vskutku dramatický – výtěžek monocytů a z nich získaných mo-DC se po intenzivním cvičení zvýšil až čtyřnásobně, přičemž funkční vlastnosti těchto buněk se nikterak nezhoršily.

PROTI OBEZITĚ A DIABETU

Buňky imunitního systému mají i řadu jiných funkcí než bránit nás proti cizorodým a nebezpečným vetřelcům. V posledních letech se například ukazuje, že hrají důležitou roli při regulaci tukových tkání. Poruchy těchto mechanismů se mohou podílet na vzniku metabolických chorob spojených s obezitou.

Nejnovějším příspěvkem k poznání v této oblasti je studie izraelského týmu publikovaná v jednom z nejprestižnějších imunologických časopisů.[5] Ukazuje se v ní, že zásadní roli v regulaci tukové tkáně hraje zvláštní subpopulace dendritických buněk (perf-DC), která je kupodivu vybavená „vražedným“ proteinem perforinem. Ten se z nich po kontaktu s některými T-lymfocyty uvolňuje, proděraví jejich povrchovou membránu a tím je likviduje. Buňky perf-DC tedy zjevně mohou tlumit příliš aktivní T-lymfocyty, které by mohly způsobovat třeba některé autoimunitní choroby. Odstranění těchto zvláštních dendritických buněk z experimentálních myší mělo skutečně za následek zvýšení náchylnosti k autoimunitní chorobě podobné roztroušené skleróze.

Avšak kromě tohoto očekávaného výsledku badatelé pozorovali i něco překvapivého – myši oproti kontrolním tloustly a projevovaly příznaky podobné diabetu 2. typu. Vysvětlením bylo, že u těchto myší v tukové tkáni výrazně vzrostl počet T-lymfocytů, které

T-LYMFOCYTY jsou důležitou součástí imunitního systému, ale selže-li jejich regulace, mohou způsobovat autoimunitní choroby a podílet se na vzniku metabolických poruch spojených s obezitou.

podporovaly expanzi tukové tkáně se všemi nepříznivými metabolickými důsledky. Zdá se tedy, že buňky perf-DC brání oné neblahé invazi T-lymfocytů a tím udržují zdravé poměry v tukové tkáni. Záhadou ovšem zůstává, co škodlivé T-lymfocyty do tukové tkáně láká a co jejich T-receptory rozeznávají na povrchu oněch dendritických buněk. Odpovědi na tyto otázky by mohly v budoucnu alespoň částečně pomoci při řešení současné epidemie obezity spojené s metabolickými poruchami a diabetem 2. typu.

PONOCOVÁNÍM K AUTOIMUNITNÍM NEMOCEM?

Ještě nedávno se studenti imunologie učili, že některé autoimunitní choroby jsou způsobovány hlavně protilátkami produkovanými B-lymfocyty (správněji řečeno plazmatickými buňkami, což jsou terminálně diferencované B-lymfocyty), kdežto za jiné choroby mohou hlavně zánětlivé T-lymfocyty zvané Th1. Již několik let je však zřejmé, že většina autoimunitních chorob té druhé skupiny (např. roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, lupénka či střevní zánětlivé nemoci) je ve skutečnosti způsobena jiným, podobným typem T-lymfocytů – Th17. Tyto buňky samozřejmě nepáchají jen škodu, ale ve zdravém organismu jsou důležitou součástí obranných mechanismů proti některým patogenům.

Recentně publikovaná studie ukazuje, že vývoj buněk Th17 je inhibován melatoninem, tedy hormonem regulujícím cirkadiánní cyklus.[6] Melatonin krom toho naopak podporuje aktivitu tlumivých regulačních T-lymfocytů (Treg), takže má imunosupresivní účinky. Autoři poměrně detailně popsali dosti komplikovaný mechanismus, kterým k tomu dochází – primární signál vyslaný navázáním melatoninu na jeho receptor se projeví změnami exprese genů regulujících vývoj obou klíčových a vzájemně antagonistických typů T-lymfocytů (Th17 a T_{reg}). Dá se tedy spekulovat, že k nynější epidemii autoimunitních nemocí může více či méně přispívat i narušení chodu našich přirozených biologických hodin tím, že po západu slunce trávíme dlouhé hodiny při umělém osvětlení. Ještě důležitější je ale to, že terapeutické ovlivnění složitých signalizačních drah iniciovaných melatoninem by mohlo vést k novým metodám léčby roztroušené sklerózy a jiných autoimunitních chorob.

1) Tento název se používá u lidských molekul; obecnější název je MHC glykoproteiny (MHC – major histocompatibility system).
2) Carmi et al.: Nature 521, 99–104, 2015/7550.
3) Siddle a Kaufman: Immunology 144, 11–20, 2014.
4) LaVoy et al.: Cell Immunol. 295, 52–59, 2015/1.
5) Zlotnikov-Klionsky et al.: Immunity 43, 776–787, 2015/4.
6) Farez et al.: Cell 162, 1338–1352, 2015/6.