

Nech mě na pokoji, říká buňka

Zdravé buňky lidského těla disponují mechanismy, které je chrání před omyly imunitního systému. Mnohé nádorové buňky se toho však naučily zneužívat. Dokážeme jim v tom zabránit?

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**



IMUNITNÍ SYSTÉM za normálních okolností rozpoznává struktury, které do organismu nepatří, a pokud je vyhodnotí jako potenciálně nebezpečné, snaží se je likvidovat. K tomu, aby rozpoznal, co je organismu vlastní, používá řadu rozmanitých receptorových molekul na površích různých typů bílých krvinek (leukocytů).

Je samozřejmě zásadně důležité, aby imunitní systém rozpoznal co nejvíce cizorodých, potenciálně nebezpečných molekul (nebo molekul, které samy o sobě nebezpečné nejsou, ale jsou produkovány nebezpečnými mikroorganismy), ale přitom si pokud možno nevšímal molekul organismu vlastních. Pokud tento systém selhává, obrací se zbraně imunitního systému proti vlastním buňkám a tkáním a rozvíjejí se autoimunitní choroby.

NEJEZ MĚ

Nejjednodušší způsob jak docílit žádoucí specifity je prostě nemít receptorové molekuly, které by rozeznávaly cokoli vlastního. O to se jednak postarala evoluce, jednak selekce během individuálního vývoje organismu. U lymfocytů B a T totiž dochází během jejich vývoje v kostní dřeni, resp. v brzlíku k tzv. negativní selekci, tedy procesu vedoucímu k odumírání většiny klonů těch buněk, které rozpoznávají cokoli vlastního.

Tento proces ovšem není zdaleka dokonalý, a proto je potřeba mít ještě záložní mechanismy. K nim patří tzv. regulační T-lymfocyty, které několika mechanismy brzdí nežádoucí aktivaci autoreaktivních klonů. Dalším, evolučně zřejmě starším mechanismem jsou tzv. signály „nejez mě“. Obstarávají je povrchové proteiny přítomné na téměř všech buňkách organismu. Po kontaktu se specializovanými receptory na povrchu fagocytů nebo „zabíjáčkových“ lymfocytů vyvolají v těchto buňkách tlumivé signály.

Jeden takový obranný mechanismus se stará o to, aby fagocyty nenapadaly a nepohlcovaly normální buňky. To by se snadno mohlo stát, protože makrofágy

a granulocyty nejsou příliš vybíravé a poměrně ochotně pohlcují, cokoli se octne v jejich dosahu – zvláště pokud jim to dává pozitivní signály „sněz mě“, jakými mohou být třeba navázané molekuly protilátek nebo fragmenty tzv. komplementových proteinů.

Na povrchu všech normálních buněk se nachází protein zvaný CD47, který je rozeznáván tlumivým receptorem SIRPα přítomným na povrchu fagocytů. Důležité přitom je, aby molekuly na povrchu zdravých buněk byly přítomné v mnohočetných shlucích (klastrech), což výrazně zvyšuje afinitu vazby k receptoru SIRPα.¹ Pokud se fagocyt setká s normální vlastní buňkou, nechá ji proto na pokoji. Když má ale buňka

„Makrofágy a granulocyty ochotně pohlcují, cokoli se octne v jejich dosahu – zvláště pokud jim to dává signály ‚sněz mě‘.“

na svém povrchu málo agregovaného CD47 (což je např. případ buněk odumírajících apoptotickým procesem), receptor SIRPα neposkytne tlumivý signál a fagocyt buňku pohltní.

ZNEUŽITÁ OCHRANA

Naneštěstí má tento důležitý obranný mechanismus i svoji stinnou stránku – brání se jím mnohé nádorové buňky. Ty mají na svém povrchu dokonce výrazně zvýšené množství molekul CD47. Pokud by byly nádorové buňky zbaveny této ochrany, mohly by být zranitelnější – a to nejen proto, že by je mohly likvidovat fagocyty (zvláště pokud by byly pokryty protilátkami rozeznávajícími nádorové antigeny), ale hlavně proto, že makrofágy a především jim podobné dendritické buňky by mohly po pohlčení i jen poměrně malého počtu nádorových buněk vystavovat fragmenty jejich nádorových

antigenů na svém povrchu, kde by je mohly rozeznávat nádorově specifické T-lymfocyty a být jimi mocně aktivovány.²

V současnosti skutečně probíhá několik klinických studií ověřujících možný terapeutický potenciál anti-CD47 monoklonálních protilátek. V první fázi se však ověřuje pouze to, jestli tyto protilátky nemají nepříznivé vedlejší účinky. Bylo by asi překvapením, pokud by se takové vedlejší účinky nevyskytly. Na povrchu některých životně důležitých buněk se totiž nachází mnoho molekul CD47, takže by se dalo očekávat, že i tyto buňky budou potom napadány fagocyty. Mnoho CD47 je např. na povrchu červených krvinek; je známo, že ztráta těchto molekul vede k fagocytóze

takových „opotřebovaných“ krvinek. Léčba nádorového onemocnění by tedy mohla vést k anémii, což by se ale dalo řešit transfuzemi.

Pokud je ale hlavní protinádorový mechanismus anti-CD47 protilátek skutečně založen na nepřímé aktivaci cytotoxických T-lymfocytů, mohlo by to fungovat dosti specificky proti nádorovým buňkám, které (na rozdíl od buněk zdravých) mají na svém povrchu nádorové antigeny rozeznávané aktivovanými T-lymfocyty. Pozitivní vliv by asi mohla mít kombinace s vhodnou chemoterapií, která vede k dalším změnám povrchu odumírajících nádorových buněk podporujícím jejich odstraňování fagocyty. Další nadějnou možností by byla synergistická kombinace s léčbou pomocí monoklonálních protilátek vážících se na nádorové antigeny. ●

1) <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1401719>.

2) <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3931>.