

Imunitní zbraně

Úkolem imunitního systému je chránit nás před patogenními mikroorganismy a před hrozbami „vlastní výroby“ – pozůstatky odumřelých buněk počínaje a nádorovými buňkami konče. V prvním díle seriálu si představíme hlavní zbraně, jimiž je pro tento boj naše tělo vybaveno.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

PRVNÍ TAKOVÉ ZBRANĚ imunologové rozpoznali už koncem 19. století, tedy v době, kdy se imunologie jako samostatný biologický a medicínský obor teprve rodila. **Fagocyty**, resp. **makrofágy** („velké požírače“) objevil Ilja Mečnikov (který ovšem do určité míry stavěl na dřívějších pozorováních Ernsta Haeckela). Mečnikov byl fascinován tím, jak tyto bílé krvinky pohlcují bakterie podobně, jako když se prvoci měňavky zmocňují částic potravy. Svůj názor o obranné roli fagocytózy musel těžce prosazovat proti skeptickým názorům Pasteura a některých dalších mikrobiologů, kteří se domnívali, že tento děj naopak spíše přispívá k rozšíření infekčních mikroorganismů po organismu. Do stejné doby spadá i objev **protilátek**. Zasloužil se o něj především další vědecký veličan Paul Ehrlich.

Léta prudkých diskusí o tom, jestli jsou pro obranu proti patogenům důležitější fagocyty, nebo protilátky, byla uzavřena v roce 1908 udělením Nobelovy ceny společně Ehrlichovi i Mečnikovovi. První z těchto badatelů se tak stal hlavním objevitelem humorální, antigenně specifické části imunitního systému, kdežto druhý otcem buněčné imunologie.

Brzy se ukázalo, že tyto dvě základní imunitní zbraně dokonce někdy spolupracují – bakterie obalené protilátkami jsou mnohem lépe pohlcovány, jako kdyby fagocytům více chutnaly. Tomuto jevu se začalo říkat **opsonizace** (z řeckého „opsonin“, připravovat k jídlu).

Paul Ehrlich byl ostatně neobyčejně jasnouzřivý – již počátkem 20. století správně předpověděl, že na buňkách imunitního systému (pochopitelně tehdy nevěděl kterých konkrétně) se nacházejí „receptorové“ molekuly, které rozeznávají škodlivé bakteriální toxiny, a že protilátky jsou vlastně rozpustné formy těchto povrchových receptorů, které blokují aktivity toxinů. Ehrlich také formuloval hypotézu, že imunitní systém je schopen bojovat proti nádorům.

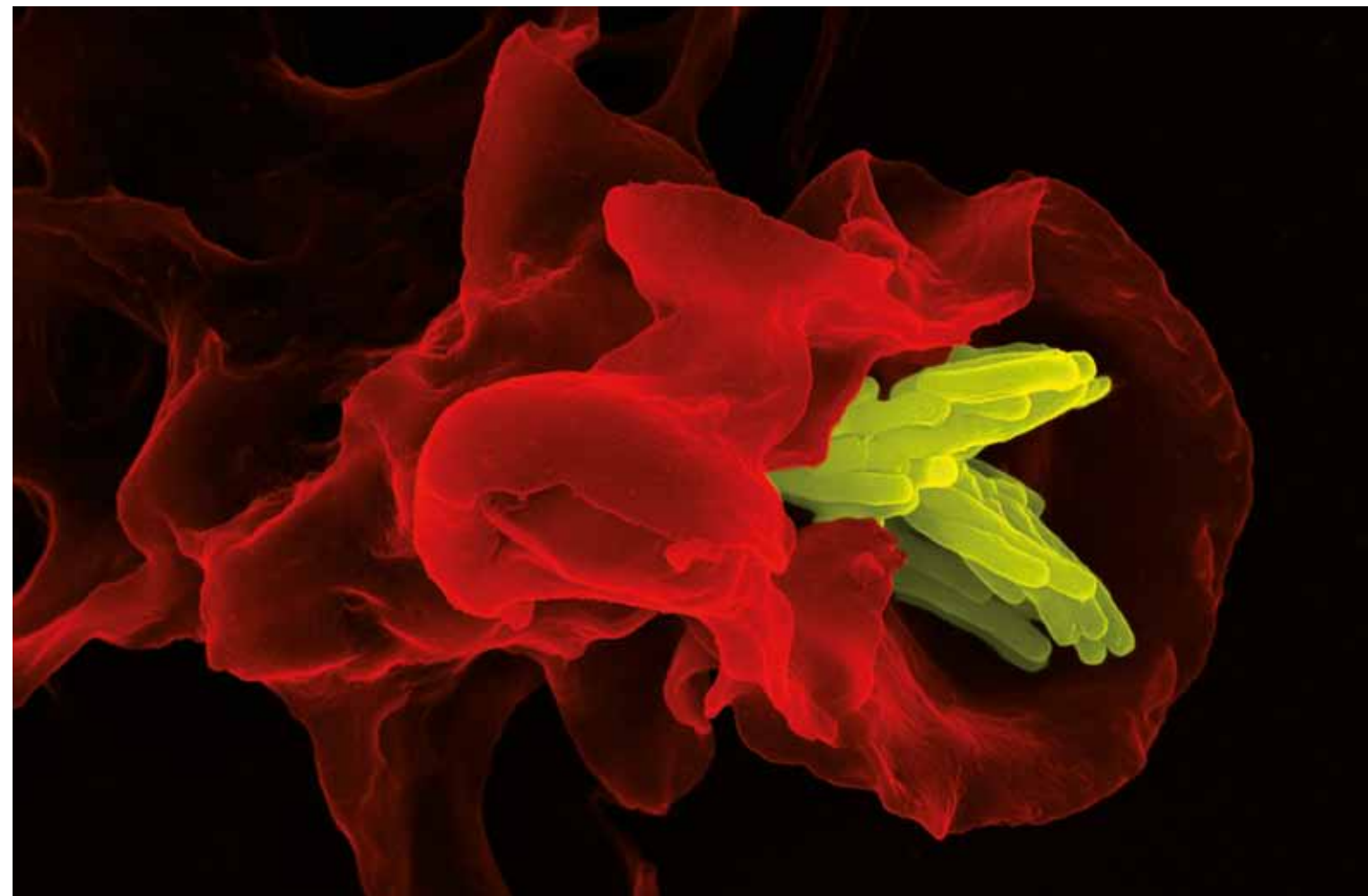
Téměř současně s protilátkami byla objevena i další důležitá imunitní zbraň, tzv. **komplement** – složka séra imunizovaných jedinců, která výrazně posilovala a doplňovala (komplementovala) některé ochranné funkce protilátek. Teprve o více než osmdesát let později se ukázalo, že je to ve skutečnosti komplikovaný a složitě regulovaný systém celkem asi patnácti sérových proteinů, který je aktivován buď pomocí některých typů protilátek navázaných na povrch patogenů (klasická cesta aktivace), nebo samostatně bez účasti protilátek (alternativní cesta).

Dlouho nebylo jasné, které buňky vlastně produkují protilátky – teprve koncem čtyřicátých let 20. století byly jako jejich zdroj identifikovány velké buňky zvané plazmacyty. Až v šedesátých letech se ukázalo, že tyto buňky pocházejí z doposud záhadných malých bílých krvinek, **B-lymfocytů**. Základní strukturní rysy protilátek (imunoglobulinů) odhalili biochemici v šedesátých letech a v roce 1972 za to Gerald Edelman a Rodney Porter získali Nobelovu cenu (kterou by si však asi býval zasloužil i Norbert Hilschmann).

ROZMACH V SEDMDESÁTÝCH LETECH

Pamatují se, že když jsem se v polovině sedmdesátých let poprvé seznamoval se základy molekulární a buněčné imunologie, byl jsem nepříjemně překvapen tím, jak málo se o této oblasti ví ve srovnání třeba s organickou chemií a biochemií, což byl tehdy můj studijní obor. Právě v té době ale započal prudký rozvoj poznatků o dalších zbraních imunitního systému a mechanismech jejich působení, který trvá dodnes.

Nejprve se imunitní arzenál rozšířil o další účinné zbraně, dva typy „zabíječských“ lymfocytů – **cytotoxické T-lymfocyty** (Tc) a **NK-buňky** („natural killer“). Rozpoznávají zejména buňky infikované vnitrobuněčnými parazity (hlavně viry) a ničí je, aby se nemohly stát zdrojem šíření infekce. Tyto



Volker Brinkmann/MPI for Infection Biology/Zeiss, licence CC BY-NC-ND 2.0

zbraně jsou nezbytné, protože protilátky se do buněk nedostanou, a proti vnitrobuněčným parazitům tedy neúčinkují.

Zprvu nebylo jasné, jak tyto zabíječi rozpoznají infikované, popřípadě nádorové buňky od buněk normálních. V osmdesátých letech byl odhalen překvapivý mechanismus založený na **glykoproteinech MHC**. Ty se nacházejí na povrchu všech buněk a jsou na nich navázány krátké peptidové fragmenty proteinů, které v buňce buď vznikly, nebo jí byly pohlceny. Pokud je buňka zdravá a normální, nacházejí se na jejím povrchu desetitisíce exemplářů komplexů MHC glykoproteinů s „normálními“ peptidy, kterých si zabíječi Tc nevnímají. Pokud je ale infikovaná, na jejím povrchu se objeví komplexy obsahující fragmenty pocházející z proteinů parazita, buňky Tc je rozpoznají a na příslušnou infikovanou buňku zaútočí.

Některé viry (a nádorové buňky) se brání tím, že umějí potlačit produkci MHC glykoproteinů, takže se infikovaná buňka stává pro Tc neviditelnou. V takové situaci ale zaskakují NK buňky, které umějí rozpoznat a likvidovat právě buňky s abnormálně nízkým množstvím MHC glykoproteinů.

Geny kódující MHC glykoproteiny jsou mimořádně rozmanité (polymorfni) – v populaci se vyskytují ve stovkách různých variant, z nichž každá kóduje protein vázající jiný typ peptidových fragmentů. To je sice velmi užitečné pro rozšíření repertoáru fragmentů

MAKROFÁG pohlcující bakterie *Mycobacterium tuberculosis*, původce tuberkulózy.

cizorodých proteinů vystavovaných na povrchu infikovaných buněk, ale na druhé straně je to příčinou problémů při transplantaci orgánů mezi geneticky neidentickými jedinci; evoluce bohužel nevzala v úvahu potřebnost transplantací ledvin a jiných orgánů.

V sedmdesátých letech byla také odhalena zásadní důležitost **pomocných T lymfocytů**, které pomáhají B lymfocytům vyrábět velká kvanta kvalitních protilátek.

Mimořádnou důležitost v té době imunologové připisovali supresorovým T lymfocytům (Ts), které měly tlumit nežádoucí, resp. příliš intenzivní imunitní reakce. Po dekadě intenzivního výzkumu se ale ukázalo, že většina publikovaných výsledků byla nesprávně interpretována a na několik let byla celá koncepce Ts opuštěna, aby se v polovině devadesátých let navrátila do centra zájmu v podobě **regulačních T-lymfocytů** (Treg), jejichž zásadní význam už nikdo nezpochybnuje.

Dalšími základními elementy imunitního systému, postupně objevovanými od sedmdesátých let, byly **cytokiny** – jakési proteinové regulátory imunitního systému. Nejprve byly objeveny **interferony**, které brání šíření virových infekcí tím, že v ohrožených buňkách navozují „antivirový stav“. Téměř současně byly objeveny první **interleukiny** IL-1a IL-2 jako působky stimulující

různé typy T-lymfocytů. Dnes je známo více než 100 cytokinů, produkovaných nejrůznějšími typy buněk a regulujících v podstatě všechny imunitní děje.

Velmi důležitá byla také identifikace **dendritických buněk** (DC) jako další klíčové komponenty imunitního systému. Tyto buňky dlouho unikaly pozornosti, protože se morfologicky podobají dávno známým makrofágům. Během posledních třiceti let se ukázalo, že jak pomocné, tak cytotoxické T-lymfocyty pro svoji plnou aktivaci potřebují primární kontakt s DC, které fungují jako **buňky prezentující antigen** a poskytují T-lymfocytům několik nepostradatelných stimulačních signálů.

Imunologové se v oně „zlaté éře“ moderní imunologie započaté v sedmdesátých letech soustředili hlavně na antigenně specifickou (adaptivní) část imunitního systému (protilátky, B-lymfocyty, T-lymfocyty) typickou pro obratlovce a zanedbávali onu Mečnikovovu zdánlivě jednodušší a evolučně starší neadaptivní část založenou hlavně na různých typech fagocytů. To se začalo měnit až zhruba před dvaceti lety. Výsledkem bylo poznání, že tato část imunitního systému je mnohem komplikovanější a hlavně funkčně

důležitější, než se kdysi zdálo. Byla přitom objevena řada nových imunitních zbraní, např. několik skupin povrchových a vnitrobuněčných receptorů rozeznávajících typické mikrobiální produkty (např. lipopolysacharidy) a zahajujících rychlé obranné reakce proti jejich zdrojům. Dnes je jasné, že onen archaický neadaptivní imunitní systém je přinejmenším stejně důležitý jako ten evolučně modernější antigenně specifický.

DVOJSEČNÉ ZBRANĚ

Od samého zrodu imunologie jako vědecké disciplíny bylo zřejmé, že imunitní zbraně mohou být nebezpečné a organismus poškozovat. Karl Landsteiner už v roce 1901 zjistil, že protilátky přítomné v séru lidí s odlišnými krevními skupinami jsou příčinou fatálních komplikací při krevních transfuzích.

Ve stejné době se ukázalo, že při opakovaném podání zvířecím terapeutických protilátek např. proti difteriickému toxinu mohou nastávat životu nebezpečné šokové stavy (sérová nemoc). Teprve mnohem později byla objasněna podstata této imunopatologické reakce, spočívající v tvorbě velkého množství imunokomplexů tvořených injikovanými zvířecími sérovými proteiny a pacientovými protilátkami vytvářenými proti těmto cizorodým bílkovinám. A ještě později (v druhé polovině 20. století) byly objasněny příčiny podobných imunologických komplikací při orgánových transplantacích – ukázalo se, že hlavními viníky jsou v tomto případě spíše T-lymfocyty, které útočí na cizorodé buňky transplantátu podobně, jako kdyby byly masivně infikovány nějakým virem.

Postupně jsme dospěli k poznání, že vlastně všechny imunitní reakce jsou doprovázeny určitými imunopatologickými vedlejšími účinky. Ty jsou většinou relativně mírné a jsou jakousi daní za to, že se náš organismus vypořádá s nebezpečnou infekcí. Někdy jsou ovšem tyto „nezamýšlené“ vedlejší reakce ještě škodlivější než samotná infekce. Typickým příkladem jsou některé hepatitidy (virové záněty jater), u kterých jsou projevy choroby způsobeny především masivním „dobře míněným“ útokem cytotoxických T-lymfocytů na infikované jaterní buňky.

Ačkoli otcové imunologie byli skeptičtí k názoru, že některé choroby jsou způsobovány chybně aktivovanými imunitními mechanismy, brzy se ukázalo, že tomu tak skutečně je a že autoimunitní choroby a alergie jsou projevy špatně regulovaných imunitních mechanismů a selhávání normální imunologické tolerance. Je trochu paradoxní, že přes obrovský pokrok základního imunologického výzkumu dodnes většinou neumíme do těchto porouchaných imunitních mechanismů dostatečně účinně terapeuticky zasáhnout a většinou ani nevíme, co jsou spouštěcí mechanismy těchto chorob a proč se projevují jen u některých jedinců. ●