

Zlikviduj nepřítele

Při obraně proti vetřelcům používá imunitní systém v podstatě stejné metody, jako když chráníme svůj dům proti nevídaným návštěvníkům. Nejlepší je, když vetřelci znemožníme přístup pomocí pevných dveří, mříží v oknech, zámků a poplašných zařízení. Pěsti nebo zbraně jakéhokoli druhu obvykle používáme, až když tyto „pasivní“ obranné metody nestačí.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

NAŠE TĚLO také v první řadě spoléhá na **mechanické bariéry** (kůže, slizniční povrchy). Jejich mechanická funkce je posílena chemicky - na kůži, ale hlavně na slizničních površích se nacházejí **antimikrobiální peptidy**, které do určité míry tyto povrchy dezinfikují.¹

Pro mnohé mikroorganismy ovšem není příliš obtížné tyto bariéry překonat. Pro průnik do organismu přes slizniční epitel se potřebují nejprve přichytit na povrch epitelálních buněk. K tomu jsou viry, bakterie i další mikroorganismy vybaveny speciálními povrchovými rozpoznávacími proteiny. Ty nasedají na komplementární povrchové molekuly buněk, které jim tak slouží jako „receptory“.

Aby se tomuto prvnímu kritickému kroku v pronikání patogenních mikroorganismů zabránilo, jsou na povrch sliznic dýchacího a zažívacího traktu ve velkém množství vylučovány **protilátky** (hlavně třídy IgA a IgM), které se navazují na ony kritické povrchové molekuly mikroorganismů, a tím jim brání v přisednutí na buněčný povrch.

Tyto obranné mechanismy první linie ovšem nejsou dokonalé, a navíc pokožka a zvláště sliznice jsou dosti zranitelné. Až příliš často se proto mikroorganismům podaří proniknout přes povrchové bariéry. Octnou se tak v tkáních pod tělními povrchy a v tělních tekutinách.

YLOMENÝ ZÁMEK

Pokud k takové situaci dojde, je to podobné, jako když lupič vylomí zámek a dostane se dovnitř domu. V takovém případě se spustí poplašné zařízení. A úplně analogické to je i v případě průniku mikroorganismu do těla. Organismus je vybaven mnoha senzory, které prakticky okamžitě

rozpoznají přítomnost nepatřičných chemických struktur a spouštějí poplach. Tuto strážní službu vykonávají hlavně buňky takzvané **vrozené části imunitního systému** (různé typy granulocytů, makrofágy, dendritické buňky). Jakmile za jejich povrchové receptory „zatahají“ mikrobiální produkty, začnou tyto buňky uvolňovat řadu látek vyvolávajících **zánětlivou reakci**, kterou všichni dobře známe třeba po poranění kůže (podrobněji o ní v jednom z dalších dílů seriálu).

Na povrch mikroorganismů se také navazují některé proteiny přítomné v tělních tekutinách (lektiny, protilátky, proteiny komplementového systému). Takto označené (**opsonizované**) mikroorganismy jsou pak pohlceny **fagocyty** a v jejich fagozomech (potravních vakuolách) zahubeny pomocí agresivních chemických zbraní (peroxid vodíku, chlornan, oxid dusnatý) a následně stráveny pomocí hydrolytických enzymů.

Nejhojnější typ fagocytů, neutrofilní granulocyty, umějí mikroorganismy hubit dokonce i posmrtně. Neutrofilové totiž mohou altruisticky zahynout tak, že vyvrhnou obsah svých jader do okolního prostředí. Vlákna DNA pak v okolí vytvoří síť obsahující histony (proteiny, které za normálních okolností pomáhají držet DNA v kompaktní formě a podílejí se na regulaci genů). Na tuto síť, tzv. **neutrofilovou extracelulární past (NET - neutrophil extracellular trap)**, se vážou i různé další baktericidní proteiny pocházející z neutrofilů. NET pak zachycuje a imobilizuje mikroorganismy a usmrcuje je prostřednictvím asociovaných baktericidních látek.

Účinným způsobem likvidace patogenů (nebo vlastních infikovaných či nádorových buněk) je **proděravění jejich povrchové**



membrány (cosí podobného proděravění lupiče střelou z pistole). Takto fungují antimikrobiální peptidy produkované některými granulocyty nebo specializovanými Panethovými buňkami střevní sliznice, proteiny perforiny vylučované cytotoxickými T-lymfocyty a NK-lymfocyty, a také komplementové proteiny, které na povrchu napadené buňky vytvářejí tzv. „komplex atakující membránu“.

ÚTOČNÍK SE BRÁNÍ

Mnoho mikroorganismů se ale těmto zbraním úspěšně brání tím, že na svém povrchu mají silnou, několikvrstevnou buněčnou stěnu, skrz kterou ony „imunitní střely“ pronikají podobně obtížně jako kulka z pistole neprůstřelnou vestou.

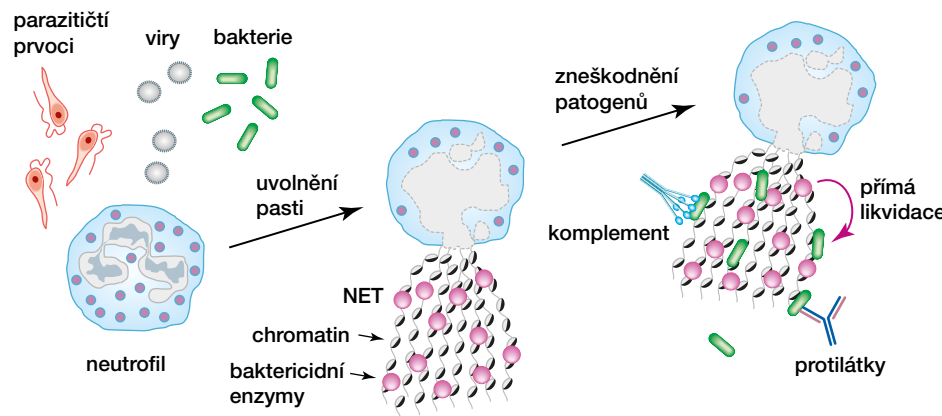
Mikroorganismy se snaží imunitním zbraním uniknout, případně je aktivně eliminovat i dalšími způsoby. Ve skutečnosti mezi imunitním systémem a mikroorganismy neustále probíhá evoluční závod „kdo s koho“.

Mimořádně účinnou zbraní řady virů (např. HIV, chřipka), bakterií (pneumokoky),

1) O antimikrobiálních peptidech včetně jejich potenciálního terapeutického využití psal podrobněji Václav Čefovský v zářijovém čísle (Vesmír 95, 500, 2016/9).

PATOGENNÍ BAKTERIE *Klebsiella pneumoniae* uvízla v neutrofilové extracelulární pasti (NET) vytvořené neutrofilů v myších plicích.

Snímek Volker Brinkman, Abdul Hakkim (Papayannopoulos V. et al., J. Cell Biol., DOI: 10.1083/jcb.201006052)



ALTRUISTICKÁ SEBEVRAŽDA. Jedním ze způsobů, jimiž neutrofilní granulocyty (neutrofilové) bojují s patogeny, je tvorba neutrofilových extracelulárních pastí (NET). Neutrofil vyvrhne obsah svého jádra a vytvoří síť z chromatinu (komplexu složeného především z DNA a histonů) a baktericidních enzymů. V ní jsou patogeny zachycovány a následně opsonizovány (označeny protilátkami a sérovými proteiny tvořícími tzv. komplement, což usnadňuje jejich následnou likvidaci makrofágy), ale také přímo enzymaticky likvidovány.

Upraveno podle Beiter T. et al., Sports Med., DOI: 10.1007/s40279-014-0296-1

ale i patogenních prvků (*Trypanosoma*, *Plasmodium*), je jejich genetická variabilita. Ta umožňuje vznik variant, které přestávají být rozpoznávány protilátkami či receptory T-lymfocytů, které byly stimulovány původními formami mikrobů; proti každé nově vzniklé variantě musí pak antigenně specifická odpověď začínat opět znovu od samého počátku, takže mikroorganismus má po několik dní volné pole působnosti.

Některé bakterie (typicky mykobakterie) po pohlcení fagocyty potlačují vytvoření plně funkčního fagozomu a žijí spokojeně ve vakuolách fagocytů, které se vlastně staly jejich optimálním životním prostředím. Jiné bakterie (např. *Listeria*) pronikají přes membránu fagozomu do daleko méně agresivního prostředí cytoplazmy a parazitují tam, další (*Neisseria*, *Haemophilus*) štěpí protilátky.

Některé viry dokážou v infikované buňce vypnout geny kódující **proteiny MHC**, jejichž úkolem je vystavovat na buněčném povrchu fragmenty proteinů vzniklých v buňce, a dávat tak imunitnímu systému zprávu, zda buňka není infikovaná nějakým parazitem. Takto zmanipulovaná buňka je pak neviditelná pro cytotoxické T-lymfocyty (viz předchozí díl seriálu).

Řada virů má ve svém genomu geny ukradené původně z hostitelských buněk, které kódují proteiny potlačující zánětlivou reakci či produkci některých obranných proteinů.

Některé patogenní mikroorganismy (např. viry chřipky, neštovic, bakterie *Vibrio cholerae*) používají v boji proti imunitě úspěšné strategie zvanou „udeř a uteč“ - po překonání imunitní linie první obrany udeří masivně dříve, než se stačí rozvinout antigenně specifické obranné mechanismy (protilátky, T-lymfocyty). Často tak hostitele zahubí a rychle se v populaci šíří.

Jiné mikroorganismy (např. mykobakterie, retroviry) volí jinou strategii - snaží se svého hostitele udržet dlouhodobě při životě a jen se na něm přizívou. Mezi hostitelem a parazitem tak vzniká stav jakéhosi chronického ozbrojeného příměří, resp. boje s nízkou intenzitou. Je zajímavé, že z některých chorob, které v nějaké nově zasažené populaci začínaly jako prudké, akutní, s vysokou úmrtností (jako např. syfilis po jejím zavlečení do Evropy Kolumbovými námořníky), se postupně vyvinuly choroby typicky chronické - výsledkem vzájemného evolučního přetahování mezi patogenem a imunitním systémem byl jakýsi stav částečné koexistence výhodnější pro obě strany. ●

v dalším čísle
Imunitní paměť a očkování