

Co tě nezabije, to tě posílí

IMUNITNÍ PAMĚŤ, OČKOVÁNÍ A VYUŽITÍ PROTILÁTEK

Nápadnou, velmi důležitou a od pradávna známou vlastností imunitního systému (hlavně jeho antigenně specifické části) je jeho „paměť“. Projevuje se tím, že pokud organismus úspěšně překoná nějakou infekci a posléze se setká znova se stejným mikroorganismem, vypořádá se s ním mnohem rychleji a účinněji – většinou tak, že si onoho dalšího pokusu o útok ani nevšimneme.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

TEN, KDO PRODĚLÁ některá infekční onemocnění, je díky imunitní paměti většinou po zbytek života chráněn proti jejich opakování – je proti nim imunní. Dokonale tak v tomto případě platí ono známé „co tě nezabije, to tě posílí“.

Mechanismus tohoto pozoruhodného a životně důležitého jevu je založen hlavně na existenci **paměťových lymfocytů T a B**. Ty pravidelně vznikají při imunitních reakcích vedle efektorových (výkonných) buněk, které produkují velká množství specifických **protilátek** (antigenně specifické B-lymfocyty, resp. jejich finální diferenační stadium **plazmocyty**), zabíjejí infikované buňky (cytotoxické T-lymfocyty) nebo regulují zánětlivé odpovědi (různé typy pomocných T-lymfocytů).

Tyto paměťové buňky reagují na opětovné setkání se specifickým antigenem mnohem rychleji než „naivní“ lymfocyty, které se s antigenem setkávají poprvé. Genové změny, které vedou po primárním kontaktu naivních B-lymfocytů s antigenem k produkci vysokoafinních protilátek, jsou poměrně pomalé a pomnožení klonů plazmocyty produkujících takové účinné protilátky trvá více než týden. V případě paměťových buněk už tyto časově náročné genetické změny proběhly při prvním setkání s antigenem a v organismu je paměťových lymfocytů mnohem více než těch původních, naivních.

Paměťové buňky také pomocí svých antigenně specifických receptorů a dalších stimulačních povrchových receptorů mnohem

citlivěji reagují na rozpoznání byť i jen nepatrných stop specifických antigenů. Paměťové buňky se udržují v „nabuzeném“ stavu také signály pocházejícími od T-lymfocytů, které v jejich okolí poskytují pomoc jiným B-lymfocytům zahajujícím obranné reakce proti úplně jiným antigenům (tzv. bystander efekt). Při opakovaném setkání paměťových B-lymfocytů se specifickým antigenem proto dojde velmi rychle k pomnožení specifických klonů a diferenciaci na plazmocyty produkující masivně kvalitní protilátky do tělních tekutin a případně na slizniční povrchy.

Při opakované infekci se obranných reakcí už neúčastní žádné naivní, ale pouze paměťové B-lymfocyty. U dospělých lidí představují paměťové buňky vzniklé během všemožných předchozích setkání s různými antigeny kolem 40 % všech B-lymfocytů.

K protilátkové imunitní paměti přispívá také to, že protilátky, které vzniknou během boje s primární infekcí, přetrvávají v těle v poměrně velkém množství přinejmenším několik týdnů. Ale i malé množství zbývajících po mnoha měsících či několika letech má důležitou funkci, protože může okamžitě zachytit mikroorganismy, které znovu pronikly do organismu. Navíc se překvapivě ukázalo, že malá část plazmocyty, které většinou žijí jen několik dnů, vycestuje do kostní dřene, v tomto prostředí přežívá až několik let a přitom produkuje protilátky. To významně přispívá k udržování minimální potřebné hladiny ochranných protilátek.

Dlouho se věřilo, že pro udržení dlouhodobé imunitní paměti je potřeba občasná

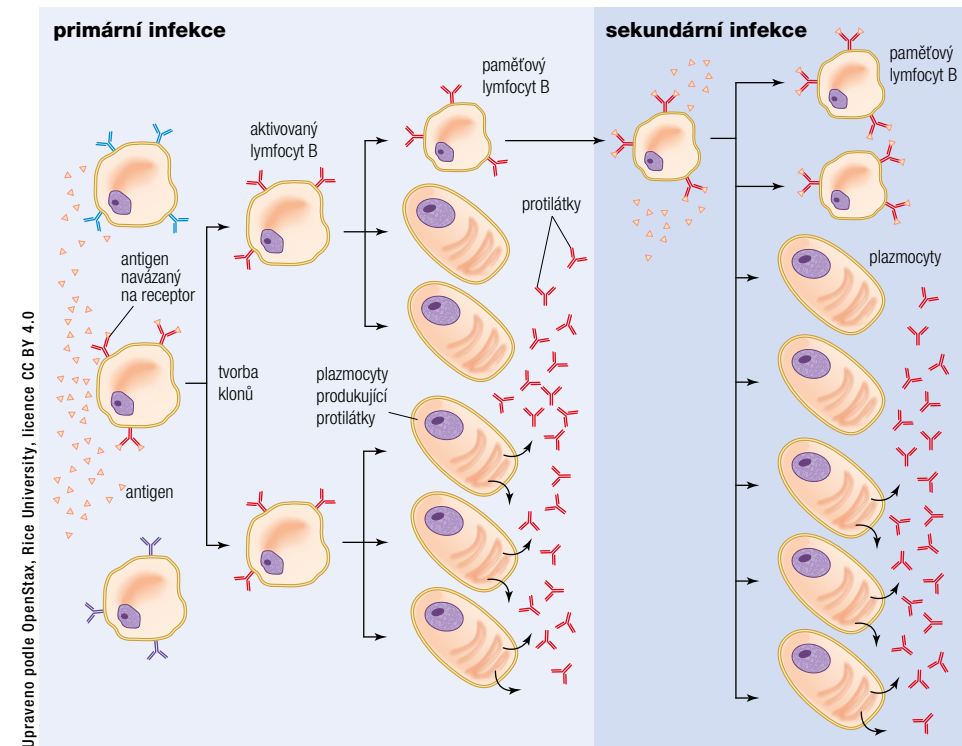
restimulace paměťových buněk malými dávkami antigenu. K tomu by mohlo docházet, když by se již imunizovaný jedinec v populaci nadále setkával s příslušným choroboplodným mikroorganismem. Na základě pozorování u populací na několika izolovaných ostrovech se však ukázalo, že žádná taková restimulace potřebná není. Tyto izolované komunity prodělaly před několika desítkami let epidemii spalniček a virus z populace následně zcela zmizel. Když posléze byla tato infekce na ostrov zavlečena znova, postihla jen lidi narozené po první epidemii – ti, kteří ji předtím již prodělali, zůstali imunní, ačkoli jejich imunitní systém evidentně nemohl být virem v mezičase restimulován.

U paměťových T-lymfocytů je situace v podstatě obdobná jako u B-lymfocytů, ale poněkud komplikovanější, protože každý typ těchto buněk (cytotoxické, různé typy pomocných) existuje v několika funkčně odlišných druzích. T-lymfocyty samozřejmě neprodukují protilátky ani žádné jiné rozpustné antigenně specifické molekuly, ale produkují jiné efektorové molekuly schopné stimulovat, inhibovat nebo dokonce zabít jiné buňky (hlavně různé cytokiny a cytotoxické proteiny zmíněné v prvním dílu tohoto seriálu – Vesmír 95, 590, 2016/10).

Je třeba zdůraznit, že pokud bychom byli odkázáni pouze na antigenně specifické protilátkové mechanismy, které jsou při prvním použití dosti pomalé, dopadli bychom špatně. Při primární infekci nás chrání hlavně neadaptivní mechanismy působící téměř okamžitě (fagocyty, interferony, tzv. přirozené protilátky, viz druhý díl seriálu – Vesmír 95, 624, 2016/11) a ty antigenně specifické se uplatňují spíše jako doplňkové v závěrečné fázi.

Antigenně specifické mechanismy založené na paměťových buňkách mají naproti tomu zásadní význam u opakovaných infekcí a také (a možná především) při ochraně novorozenců. Těm totiž v prvních týdnech a měsících života zvláště protilátkové mechanismy ještě nefungují, a proto jsou odkázáni na protilátky, které získávají během

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.



LIDSKÝ ORGANISMUS produkuje stovky milionů klonů B-lymfocytů, lišících se detaily struktury vazebných míst pro antigen. Ten, který při infekci zareaguje na antigen, s nímž se organismus dosud nesešel (prostřední zcela vlevo), se diferencuje jednak na plazmocyty produkující protilátky, jednak na paměťové buňky, díky nimž je později reakce na opakovanou infekci tímž patogenem mnohem rychlejší.

prenatálního vývoje placentární cestou a po narození z mateřského mléka.

OČKOVÁNÍ

Zásadní krok k praktickému využití imunitní paměti učinil již koncem 18. století anglický lékař Edward Jenner. Využil zkušenosti venkovských dojiček, že ten, kdo prodělá relativně mírné onemocnění kravskými neštovicemi, je imunní proti nákaze pravými neštovicemi. Princip profylaktického očkování kravskými neštovicemi (**vakcinace** z latinského *vacca*, kráva) se posléze uplatnil u mnoha dalších infekčních onemocnění, což zachránilo životy stamilionů lidí. Obrovským úspěchem vakcinace bylo úplné vymýcení pravých neštovic koncem sedmdesátých let 20. století (Vesmír 73, 113, 1994/2). Podobně byl o něco později vymýcen i dobytčí mor. Již nejméně dvacet let je téměř na dosah vymýcení dětské obrny (poliomyelitidy, Vesmír 82, 384, 2003/7; 84, 349, 2005/6 a 86, 418, 2007/7). Do dneška se ale bohužel nepodařilo dostatečně proočkovat některé populace z doostalých asijských a afrických zemích, takže v nich zůstávají aktivní ohniska této choroby (Vesmír 95, 550, 2016/10).

Jako očkovací látky (**vakciny**) se používají mikroorganismy nebo jejich antigenní složky:

- oslabené (atenuované) živé mikroorganismy (spalničky, příušnice, zarděnky, Sabinova vakcína proti poliomyelitidě, tuberkulóza, žlutá zimnice),

- inaktivované (usmrcené) mikroorganismy (bakterie – difterie, tyfus; viry – chřipka, klíšťová encefalitida, vzteklin, Salkova vakcína proti poliomyelitidě),
- izolované složky mikroorganismů, tzv. podjednotkové vakcíny (hepatitida B; polysacharidová pouzdra hemofilů a meningokoků).

Neúčinnější je použití oslabených živých mikroorganismů; to ale může ve vzácných případech způsobit problémy u jedinců s poruchami imunity. Inaktivované mikroorganismy a podjednotkové vakcíny jsou mnohem bezpečnější, ale imunita získaná jejich prostřednictvím bývá méně dokonalá a dříve pomíjí.

K dosažení optimálního imunogenního účinku očkování je obvykle potřeba používat **adjuvancia**, tj. látky, které napomáhají nespecifické stimulaci úvodních fází imunitní odpovědi. V humánní medicíně je nejčastěji používaným bezpečným a spolehlivým adjuvanciem speciálně připravený hydroxid hlinitý (alum), na jehož malé částice se antigeny adsorbují a jsou pak dobře pohlcovány buňkami prezentujícími antigen.

Většina vakcinačních postupů je profylaktických (vakcinace má zabránit možnému budoucímu onemocnění). V některých případech poměrně pomalu probíhajících infekcí se používá terapeutická vakcinace: provádí se u pacienta, který již byl infikován mikroorganismem způsobujícím onemocnění s poměrně dlouhou inkubační dobou

(např. virem vztekliny). Vhodný vakcinační postup může způsobit, že imunitní odpověď „předběhne“ přirozenou infekci a zabrání vzniku onemocnění.

Počátkem 20. století se začalo rychle rozvíjet nejen profylaktické očkování (aktivní imunizace), ale i terapeutické využití zvířecích protilátek (**pasivní imunizace**). Především Emil von Behring a Kitasato Shibasaburo byli průkopníci použití protilátek proti bakteriálním a jiným toxinům, získaným imunizací zvířat (ovcí, koz, koní, králíků). V té době to byl průlom podobný jako o půl století později objev antibiotik.

Je tedy poněkud paradoxní, že klinické využití imunitních principů značně předběhlo jejich teoretické poznání. Molekulární a buněčné mechanismy „imunologické paměti“ byly postupně objasňovány během onoho více než století od zrodu vědecké imunologie. To umožnilo vývoj nyníjších účinnějších a bezpečnějších vakcín.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Další kvalitativní skok v diagnostickém a terapeutickém využití moderních imunologických poznatků nastal koncem 20. století a je spojen s objevem metod přípravy **monoklonálních protilátek** (molekul imunoglobulinů pocházejících z klonální populace jednoho B-lymfocytu aktivovaného konkrétním antigenem a zpravidla fúzovaného s „nesmrtelnou“ myelomovou buňkou za vzniku tzv. hybridomu, viz též Vesmír 79, 446, 2000/8) a zásadním metodickým pokrokem v oblasti molekulární genetiky (příprava DNA konstruktů kódujících různé umělé deriváty protilátkových molekul, cytokinů a receptorových molekul).

Právě nyní jsme uprostřed doslova revolučního období, ve kterém se tyto nové nástroje začínají konečně až spektakulárně uplatňovat především v imunoterapii nádorových a autoimunitních onemocnění – terapeutické monoklonální protilátky (většinou optimalizované pomocí molekulárně genetických metod) např. blokují působení zánětlivých cytokinů způsobujících projevy autoimunitních chorob, opsonizují nádorové buňky a napomáhají tím k jejich likvidaci, stimulují protinádorové T-lymfocyty atd. (podrobněji v některém z dalších dílů seriálu).

Není bez zajímavosti, že když Georg Köhler a César Milstein objevili na univerzitě v Cambridgi v sedmdesátých letech metodu přípravy monoklonálních protilátek, patentové oddělení univerzity nedoporučilo vyhazovat peníze za patentové poplatky za takový „nepraktický“ vynález. Dnes představuje globální trh s produkty založenými na této technologii několik stovek miliard dolarů ročně a neustále roste... ●