

Nenadělat škodu a včas skončit

REGULACE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Použití imunitních zbraní je téměř vždy doprovázeno větším či menším poškozením infikovaných tkání. Je to jakási nezbytná daň za záchranu – něco podobného jako vedlejší nezamýšlené škody způsobené protiteroristickou jednotkou při osvobození rukojmích. Potenciálně nebezpečné imunitní zbraně je proto nutno přísně regulovat, aby nenapáchaly víc škody než užitku.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

V PRVNÍ ŘADĚ je potřeba eliminovat z imunitního arzenálu zbraně, které by už ze samé podstaty útočily především na buňky a tkáně organismu vlastní. To jsou autoreaktivní protilátky (produkované B-lymfocyty) a především autoreaktivní T-lymfocyty.

Jak jsme se dozvěděli v druhém dílu seriálu, geny kódující antigenně specifická vazebná místa protilátek (imunoglobulinů) a antigenně specifických receptorů T-lymfocytů (TCR) procházejí během diferenciaci lymfocytů B, resp. T unikátními mutačními ději, které umožňují vznik obrovského repertoáru vazebných specifit. Stochastický charakter těchto procesů ale nevyhnutelně vede i k vzniku velkého množství takových vazebných míst molekul imunoglobulinů a TCR, které s vysokou afinitou rozeznávají nejrůznější struktury vlastních buněk.

(SEBE)VRAŽDĚNÍ NEVIŇÁTEK
Většina klonů autoreaktivních lymfocytů B a T je proto brzy po svém vzniku eliminována procesem zvaným negativní selekce. Pokud se nezralý B-lymfocyt v kostní dřeni nebo nezralý T-lymfocyt v tymu (brzlíku) setká s címkoli, co se naváže dostatečně silně do vazebného místa jeho antigenně specifického receptoru (BCR, resp. TCR), signál přenesený do nitra buňky spustí autodestrukční apoptotické mechanismy a taková buňka hyne.¹ Tento selekční proces (doplňený u T-lymfocytů ještě o pozitivní selekci zajišťující, že zbývající T-lymfocyty nenesou zcela nefunkční TCR) je velmi přísný – obtojí v něm jen něco kolem dvou

procent T-lymfocytů vyvíjejících se v tymu (tymocytů).

Pozoruhodné je, že u zralých lymfocytů B a T vede obdobné „zatahání“ za antigenně specifický receptor (BCR, resp. TCR) většinou k pozitivní reakci – pomnožení příslušného klonu a následné diferenciaci na efektorové buňky (plazmocyty produkující velká množství specifických protilátek, resp. různé typy pomocných, regulačních a cytotoxických T-lymfocytů).

Potenciální problém při eliminaci autoreaktivních T-lymfocytů představuje samozřejmě to, že řada proteinů organismu vlastních je produkována pouze v různých specializovaných tkáních (např. inzulin jen v beta buňkách pankreatu), ale nikoli v tymu. T-lymfocyty, jejichž TCR by rozeznávaly fragmenty pocházející z takových tkáňově specifických proteinů, by nemohly být během tymového vývoje eliminovány, a posléze by proto napadaly příslušné tkáně. Ukázalo se ale, že v tymu existuje speciální druh medulárních epitelálních buněk, které produkují mnohé tkáňově specifické proteiny. Jejich fragmenty navázané na proteiny MHC předkládají vyvíjejícím se tymocytům a umožňují tak negativní selekci i tohoto typu autoreaktivních T-lymfocytů.

BRZDY IMUNITNÍHO SYSTÉMU
Většina autoreaktivních T-buněk je sice v tymu eliminována, mnohé však přesto uniknou, dostávají se do imunitního systému a mohly by způsobit autoimunitní choroby. Takové T-buňky jsou většinou



Snímek Stormy Archer, U.S. Air Force

inaktivovány tím, že se s antigenem setkají na povrchu buněk, které nejsou schopny poskytnout kostimulační signály, bez nichž má samotný signál zprostředkovaný TCR negativní účinek a uvede buňku do stavu útlumu (anergie).

Zásadní význam pro potlačování autoreaktivních T-lymfocytů, které unikly negativní selekci, mají regulační T-lymfocyty (T_{reg}) zmíněné již v dřívějších dílech seriálu. Těmto buňkám by se správně mělo říkat „tlumivé“ nebo „supresorové“ T-lymfocyty (Ts), neboť brání propuknutí autoimunitních chorob a chrání nás do značné míry proti imunopatologickým reakcím provázejícím příliš intenzivní imunitní odpovědi včetně reakcí alergických. Oba názvy však byly před více než třiceti lety zdiskreditovány v pozoruhodné aféře, o které si čtenáři Vesmíru mohli již před lety přečíst.² V roce 1995 ale vyšla zásadní publikace japonských autorů, která tyto buňky rehabilitovala (i když v dosti pozměněné podobě).³ Od té doby o nich byly publikovány tisíce článků.⁴

Hlavní typ buněk T_{reg} (tymových, tT_{reg}) vzniká v tymu. Jsou v podstatě

IMUNITNÍ SYSTÉM lze přirovnat k protiteroristické jednotce osvobozující rukojmí. Oběma jde o to rychle a efektivně zlikvidovat nepřítele, ale zároveň minimalizovat ztráty a poškození nevinných účastníků střetnutí – zdravých buněk v prvním a rukojmích v druhém případě.

autoreaktivní (nesou TCR rozeznávající autoantigeny), ale eliminaci negativní selekcí unikají tím, že se diferencují na tlumivé buňky; při častých kontaktech s autoantigeny na vlastních buňkách organismu jim neublíží, ale naopak je chrání před útokem pravých autoreaktivních T-lymfocytů. Nepříjemné je, že tyto T_{reg} obdobně chrání i nádorové buňky, neboť je mylně považují za normální.

Jiný typ T_{reg} vzniká během obrany proti infikování různými patogenními mikroorganismy. V této situaci se většina klonů T-buněk rozpoznávajících fragmenty příslušných cizorodých antigenů (samozřejmě v komplexu s proteiny MHC, jak jsme si řekli v předchozích dílech seriálu) diferencuje v efektorové pomocné a cytotoxické buňky. Některé se ovšem vyvíjejí v tlumivé „periferní“, resp. „indukované“ T_{reg} (iT_{reg}). Ty potom brzdí aktivaci oněch efektorových buněk, aby se nepřešla obranná reakce (a s ní spojené sebeškození).

Nejdůležitějším mechanismem působení T_{reg} je produkce tlumivých cytokinů (interleukin-10 a TGF-beta), které obecně potlačují

efektorových funkcí (např. cytotoxické proteiny perforiny), ale také povrchové receptory, které aktivaci brzdí.

Imunitní reakci tlumí také klasická negativní zpětná vazba. Protilátky sekretované plazmocyty vychytávají antigen, který původně aktivoval příslušné klony B-lymfocytů. Tím prvotní podnět v systému postupně vymizí a další B-lymfocyty se už neaktivují. Komplexy antigenů s protilátkami (imunokomplexy) se navíc vážou na inhibiční Fc-receptor na povrchu B-lymfocytů, což vede k potlačení aktivačních signálů vyvolaných vazbou antigenu na BCR. Velký význam má v této souvislosti i to, že aktivované T-lymfocyty i většina plazmocytů žijí jen několik dní a pak hynou. To většinou přispívá k včasnému ukončení úspěšné obrany proti parazitům, ale někdy též k předčasnému imunitnímu vyčerpání (paralýze) s neblahými následky.

VOLBA VHODNÝCH ZBRANÍ

Regulace imunitních reakcí se ovšem neomezuje na včasné ukončení a tlumení přehnaně intenzivních reakcí. Intenzitu a kvalitativní parametry imunitních reakcí ovlivňuje, resp. reguluje řada vnějších i vnitřních faktorů.

V první řadě musí imunitní systém po setkání s patogenním mikroorganismem zvolit správné, tedy co nejučinnější zbraně. Správná volba imunitních zbraní je nejvýznamnějším regulačním mechanismem imunity.

Na extracelulární parazity (tedy ty, kteří nepronikají do nitra buněk), jako je většina bakterií a mnohobuněčných parazitů, platí jako účinné zbraně především protilátky. Pokud parazit žije uvnitř buněk, protilátky se k němu nedostanou a účinné jsou tzv. zánětlivé mechanismy založené hlavně na aktivaci makrofágů pomocnými T-lymfocyty typu Th1 a na cytotoxických T-lymfocytech (Tc).

Pokud se imunitní systém rozhodne špatně a proti vnitrobuněčnému parazitovi (který samozřejmě část svého životního cyklu tráví mimo hostitelské buňky) nedopatřením nasadí hlavně protilátky namísto zánětlivého typu odpovědi, může to mít fatální důsledky, neboť změna použitého mechanismu je velmi obtížná.

V regulaci imunitních reakcí hrají důležitou roli také pohlavní hormony. Je např. známo, že ženy mají většinou značně silnější imunitní reakce než muži (výrazně lépe odpovídají i na očkování). To zřejmě souvisí s potřebou ochraňovat i vyvíjející se plod v těle matky. Rubem tyto výhody je autoimunitní choroby u žen.

Imunitní reakce významně reguluje také nervový a endokrinní systém (o tom více v jednom z příštích dílů seriálu). ●

1) O apoptóze, programované buněčné smrti, viz Vesmír 73, 550, 1994/10. Článek je dostupný on-line: <http://jdem.cz/ctryc9>.

2) Vesmír 78, 565, 1999/10; <http://jdem.cz/ctry85>.

3) Sakaguchi S. et al., J. Immunol. 155(3), 1151–1164, 1995.

4) Podrobněji viz Vesmír 80, 667, 2001/12; <http://jdem.cz/ctz2v3>.