

Když tělo bojuje samo se sebou

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

V minulém dílu jsme probrali jeden bohužel velmi rozšířený typ škodlivých imunitních reakcí – alergie, při kterých imunitní systém reaguje přehnaně intenzivně a zbytečně na podněty v podstatě neškodné. Ještě nebezpečnější jsou však situace, kdy imunitní systém obrací své zbraně přímo proti vlastním buňkám a tkáním.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

TO, ŽE IMUNITNÍ SYSTÉM rozpoznává antigeny vlastních tkání a reaguje s nimi, není samo o sobě nic mimořádného – poškozené, odumírající, staré či prostě nepotřebné buňky vlastního těla jsou imunitním systémem (hlavně makrofágy) průběžně rozpoznávány a eliminovány. Problém nastává, teprve když se tyto fyziologické mechanismy „utrhnou ze řetězu“ a začnou ničit zdravé tkáně. Podílet se na tom mohou v podstatě všechny imunitní zbraně – protilátky, proteiny komplementového systému, fagocyty, cytotoxické (Tc) i zánětlivé (Th1, Th17) T-lymfocyty. Velmi důležitou roli přitom hrají také (a možná hlavně) poruchy funkce „imunitních brzd“, tedy především tlumivých regulačních T-lymfocytů (Treg).

GENETICKÉ DEFEKTY

Poměrně vzácné jsou případy, kdy jsou autoimunity jasně způsobeny nějakým genetickým defektem. Tak je tomu např. u choroby zvané APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy/dysplasia), způsobené mutacemi v jaderném proteinu AIRE. Ten je přítomen v jednom typu buněk brzlíku (tzv. medulární tymové epitelální buňky, mTEC) a je nezbytný pro odstraňování mnohých potenciálně autoreaktivních T-lymfocytů během jejich tymového vývoje.¹ Poruchy funkce tohoto proteinu vedou k autoimunitnímu postižení různých žláz s vnitřní sekrecí (nadledvinek, příštítných tělísek, pohlavních žláz, slinivky), ale také jater, tenkého střeva, vlasových folikulů atd. Těžkými mnohočetnými autoimunitami trpí také pacienti postižení syndromem IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy

enteropathy X-linked syndrome) způsobeným mutacemi v genu pro klíčový transkripční faktor buněk Treg, FoxP3.

Mnohem častější jsou autoimunitní choroby, které jsou zřejmě vyvolány hlavně nějakým vnějším faktorem. I tam ale zřejmě hrají role genetické predispozice. Svědčí o tom poměrně vysoká konkordance výskytu autoimunitních chorob u jednovaječných dvojčat, která se pohybuje u různých autoimunitních onemocnění mezi 25-70 %. U některých myších inbredních (geneticky homogenních) kmenů určité autoimunitní choroby propukají dokonce téměř u 100 % jedinců.

U mnoha autoimunitních chorob je nápadná asociace s určitými alelickými formami MHC proteinů. Nejvýraznější je to u poměrně vzácné Bechtěrevovy choroby (ankylozující spondyloartritidy), projevující se především postupným tuhnutím páteře a srůstáním obratlů v důsledku chronického zánětu. Téměř všichni pacienti mají na povrchu buněk molekulu HLA B27. Nutno ovšem poznamenat, že naprostá většina lidí, jejichž buňky nesou tento MHC protein, touto chorobou netrpí – to znamená, že se jedná jen o určitou genetickou predispozici, ale za vznik choroby musí být zodpovědný ještě nějaký jiný vnitřní nebo vnější faktor.

Pozoruhodné je také to, že většina autoimunitních chorob postihuje mnohem častěji ženy než muže (např. v případě Hashimotovy thyroiditidy či systemického lupusu je poměr 9 : 1, u revmatoidní artritidy nebo roztroušené sklerózy 2 : 1) a že intenzita projevů těchto chorob se většinou výrazně snižuje během těhotenství.² To naznačuje možnou souvislost s hormonálními vlivy



Snímek Anagoria, CC BY 3.0

BECHTĚREVOVA CHOROBA dovede srůstáním obratlů dramaticky omezit pohyblivost páteře. Na snímku kostra z 6. století, vystavená v Landesmuseum Württemberg ve Stuttgartu.

(např. působením na Treg) a určitě to souvisí s dobře známou všeobecně vyšší reaktivitou ženského imunitního systému při fyziologických obranných reakcích.

VNĚJŠÍ FAKTORY

Pokud jde o vnější, genetické faktory hrající roli při vzniku autoimunitních chorob, mezi imunology panuje přesvědčení, že impulsem ke spuštění autoimunity je nejčastěji infekce nějakým mikroorganismem, jehož některá složka je více či méně podobná některé komponentě normálních buněk (hypotéza „antigenního mimikry“). Když imunitní

1) Negativní selekce lymfocytů B a T v brzlíku, stejně jako funkce regulačních T-lymfocytů, je popsána v 5. dílu seriálu, Vesmír 96, 74, 2017/2.

2) Jednou z výjimek je Bechtěrevova choroba, u níž je poměr mužů a žen asi 3 : 1. Příčina tohoto rozdílu není známa.



U DIABETU 1. TYPU imunitní systém ničí beta-buňky v Langerhansových ostrůvcích slinivky, které zajišťují tvorbu inzulínu. Nejnovější typ inzulínové pumpy (na snímku), Ioni ve Spojených státech schválený FDA, v pravidelných intervalech měří hladinu glukózy a upravuje podle toho dávkování hormonu. Substituční léčba se tím o další krok přiblížila k „umělé slinivce“.

systém začne tvořit protilátky, resp. antigenně specifické T-lymfocyty správně rozpoznávající určité molekuly infekčního viru nebo bakterie, které se ale vážou i na nešťastně podobnou vlastní strukturu (dochází k tzv. „zkřížené reaktivitě“), je zaděláno na problém. V takové situaci by sice měly efektivně zasahovat tlumivé buňky Treg, ale někdy to prostě nezvládnou.

Tato hypotéza předpokládá, že během oné infekce se poškozením infikovaných buněk odkryje určitý – pro imunitní systém do té doby nedostupný (kryptický) – vnitrobuněčný autoantigen podobný mikrobiálnímu antigenu. Imunitní reakce proti tomuto autoantigenu způsobuje, resp. prohlubuje místní zánět, což může odhalovat další dosud kryptické autoantigeny, proti kterým může vznikat imunitní odpověď. V prostředí chronického zánětu se výrazně zvyšuje exprese MHC molekul (a to i na některých buněčných typech, které je normálně exprimují velmi málo). Ty tak mohou účinněji prezentovat další peptidy pocházející z vlastních molekul, které jsou jinak imunitnímu systému nepřístupné.

Výsledkem tohoto začarovaného kruhu pak typicky je to, že u plně rozvinutého autoimunitního onemocnění imunitní systém útočí protilátkami nebo zánětlivými a cytotoxickými T-lymfocyty proti mnoha různým autoantigenům, ačkoli celý děj začal pravděpodobně útokem proti jedinému. Tento jev se označuje termínem „determinant spreading“.

Potíž s celkem logickou a lákavou hypotézou „antigenního mimikry“ je, že u naprostě většiny autoimunitních chorob nebyl takový hypotetický mikrobiální spouštěč přesvědčivě určen. Asi jedinou výjimkou je revmatická horečka, která může být

následkem prodělané streptokokové infekce. Ani tam ale není jasné, který autoantigen je podobný kterému bakteriálnímu antigenu.

V některých případech jsou jako potenciální mikrobiální spouštěči známi silní, ale stále nikoli definitivně prokázání kandidáti – např. u Bechtěrevovy choroby bakterie *Klebsiella pneumoniae* a u autoimunitního diabetu cocksackievirus B.

Dalším environmentálním faktorem zvyšujícím riziko některých autoimunitních chorob je kouření (zvláště u revmatoidní artritidy). Chronické užívání některých léků (hydralazin, prokainamid nebo isoniazid) může vyvolat autoimunitní onemocnění velmi podobné systemickému lupusu; po jejich vysazení kupodivu symptomy ustoupí.

POMÝLENÉ PROTILÁTKY I BUŇKY

U některých autoimunitních chorob hrají nejdůležitější roli autoprotilátky, u jiných hlavně autoreaktivní T-lymfocyty.

Do první, protilátkové skupiny patří např. lupus erythematosus: protilátky proti jaderným proteinům a nukleovým kyselinám vytvářejí velká množství imunokomplexů, které se usazují na stěnách cév a v ledvinových glomerulech a vyvolávají tam chronické záněty. Pacienti trpící Gravesovou chorobou tvoří autoprotilátky, které se vážou na receptor pro hormon thyrotropin a stimulují tak štítnou žlázu k nadměrné produkci thyroïdních hormonů. Naproti tomu v případě Hashimotovy thyroiditidy autoprotilátky proti thyroïdním antigenům způsobují chronický zánět štítné žlázy a postupnou ztrátu její funkce. Příčinou vzácné

choroby myasthenia gravis jsou autoprotilátky blokující nervosvalový přenos tím, že brání vazbě acetylcholinu na jeho receptor.

Mezi nejčastější autoimunitní choroby způsobené hlavně autoreaktivními T-lymfocyty patří např. diabetes I. typu (zánětlivé T-lymfocyty ničí beta-buňky pankreatických Langerhansových ostrůvků produkujících inzulín), poměrně časté autoimunitní záněty jater či žaludku, roztroušená skleróza (destrukce myelinového obalu nervových vláken), lupénka (kožní onemocnění způsobené lokální nadprodukcí prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, IL-22, IL-36 a TNF) či chronické střevní zánětlivé choroby (Crohnova choroba, ulcerativní kolitida).

Trochu zvláštním případem je revmatoidní artritida, dosti časté zánětlivé onemocnění kloubů, u nějž není příliš jasné, zda primární roli při jejím vzniku hrají spíše protilátky, nebo autoreaktivní zánětlivé T-lymfocyty (Vesmír 94, 478, 2015/9).

LÉČBA AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Ideální léčbou konkrétní autoimunitní choroby by samozřejmě bylo buď nějakým způsobem specificky zacílit na její příčinu, nebo obnovit porušenou imunitní toleranci. To je ale zatím nedosažený ideál; prakticky lze prozatím využít pouze poměrně nespecifické imunopresivní léky, které ovšem více či méně snižují i účinnost imunitních mechanismů vůči infekčním mikroorganismům. Používají se protizánětlivé léky (aspirin, ibuprofen ap.), v těžších případech účinnější imunopresiva, jako jsou kortikosteroidy, azathioprin, cyklofosfamid, methotrexát nebo mykofenolát mofetil, rapamycin, tacrolimus.

V posledních letech se u některých chorob velice osvědčuje tzv. biologická léčba – monoklonální protilátky nebo jiné proteinové konstrukty blokující působení kritických prozánětlivých cytokinů (TNF, IL-1), případně protilátky likvidující lymfocyty T nebo B. Většinu autoimunitních chorob se těmito způsoby daří poměrně úspěšně léčit. Někdy je ale na takovou léčbu pozdě, protože autoimunitní děje již ireverzibilně zničily kritické buňky. V takových případech je naštěstí k dispozici substituční léčba (aplikace inzulínu u diabetu 1. typu, tyroxinu u autoimunitních zánětů štítné žlázy).

Radikálním řešením u velmi vážných, zpravidla geneticky podmíněných případů může být transplantace kostí dřene, což je ale doposud značně riskantní postup.

Velké naděje vzbuzovaly výsledky získané u experimentálních myších modelů autoimunitních chorob, kde bylo možno navodit toleranci tak, že autoantigeny (např. neuronální, kloubní) byly myšákům podávány perorálně. Obdobné klinické studie ale úspěšné nebyly. ●