

Když imunita selhává

Letos v březnu lékaři v italském Milánu sáhli po genové terapii, aby pomohli dítěti trpícímu vzácnou vrozenou poruchou adenosindeaminázy (ADA-SCID), jejímž důsledkem je nefunkční imunitní systém a extrémní náchylnost k infekcím. Učinili tak další krok na cestě k rutinní léčbě dříve neléčitelných imunitních chorob.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

GENOVÁ TERAPIE za posledních dvacet let pomohla už desítkám dětských pacientů, dosud se tak ale dělo pouze v rámci klinických studií. Letošní nasazení terapie Strimvelis, loni schválené Evropskou léčkovou agenturou, je prvním příkladem komerčního použití tohoto typu terapie k léčbě některé z forem vrozené imunitní nedostatečnosti, imunodeficiency.

Imunodeficiency, jejichž charakteristickým projevem je zvýšená náchylnost k infekcím, bývají vrozené (primární, tedy geneticky podmíněné) a poměrně vzácné. Mnohem častější jsou sekundární, získané v průběhu života působením některých vnějších faktorů. Zvýšenou náchylnost k infekcím však mohou samozřejmě způsobovat i choroby, které nepostihují imunitní

chromozomu X u dívky, většinou úkol zvládne splnit stejný gen na druhém chromozomu X. U chlapců ovšem taková pojistka na maličkém chromozomu Y chybí.

Genetické postižení určitého genu může být jen částečné (např. bodové mutace), takže se jen více nebo méně zhorší funkce příslušného proteinu, nebo totální (úplná absence funkčního proteinu). U většiny vrozených imunodeficiencí se proto setkáváme se značnou variabilitou jejich projevů. Některé genové poruchy ovšem mohou vést naopak k nadměrné funkci příslušného genového produktu – to se může projevit jako kombinované stavy autoimunit a imunodeficiencí a sklonem k nádorovým chorobám.

Molekulární podstata velké většiny známých lidských imunodeficiencí (kterých je

receptorů. Prekurzory T-lymfocytů potom nemohou dostávat životně důležité signály od interleukinu 7 (IL-7) a pacienti nemají žádné T-lymfocyty. Podobné důsledky mají defekty některých signálních proteinů T-lymfocytů (kinázy JAK3 nebo ZAP70) nebo enzymu adenosindeaminázy (ADA) – viz úvod.

Velmi vzácně se vyskytují defekty genů kódujících proteiny nezbytné pro rekombinaci genů pro antigenně specifické receptory lymfocytů T a B. Postiženým jedincům pak oba typy lymfocytů scházejí. Pokud jsou tyto vrozené poruchy včas diagnostikovány, mohou takovéto děti přežít, ale musí pobývat ve striktně sterilních podmínkách. Mohou být léčeny transplantací kostní dřeně (resp. krvetvorných kmenových buněk) od zdravého dárce; úspěšnost této metody je 70–90 % podle míry genetické shody s dárce.

Další, už zmíněnou možností je genová terapie (vpravení příslušného funkčního genu do vlastních krvetvorných kmenových buněk), ta ale jen pomalu opouští stadiu klinických studií a technického vývoje.

Poměrně méně závažné jsou primární imunodeficiency způsobené defekty genů regulujících některé specifické imunitní funkce. Defekty genu kódujícího kinázu Btk způsobují zastavení vývoje B-lymfocytů v raném stadiu, takže pacienti nemají téměř žádné protilátky. Defekty genu kódujícího povrchovou molekulu pomocných T-lymfocytů CD40L jsou příčinou tzv. syndromu hyper IgM. B-lymfocyty takto postižených pacientů produkují pouze nízkofašinní protilátky třídy IgM, ale nikoli kvalitní vysokofašinní protilátky ostatních tříd; ještě horší ale je, že nedochází k vývoji paměťových B-lymfocytů. Výsledkem je výrazné oslabení odolnosti vůči mnoha infekcím.

Poměrně častá je deficiente IgA, která se vyskytuje v populaci s frekvencí zhruba 1 : 700. Uvážíme-li důležitost protilátek

„Primární imunodeficiency postihují častěji slabší mužské pohlaví. Geny kódující některé imunologicky důležité proteiny leží na chromozomu X a v případě defektu u chlapců na maličkém chromozomu Y chybí pojistka.“

systém, ale např. narušují integritu přirozených tělních bariér (kůže a sliznic).

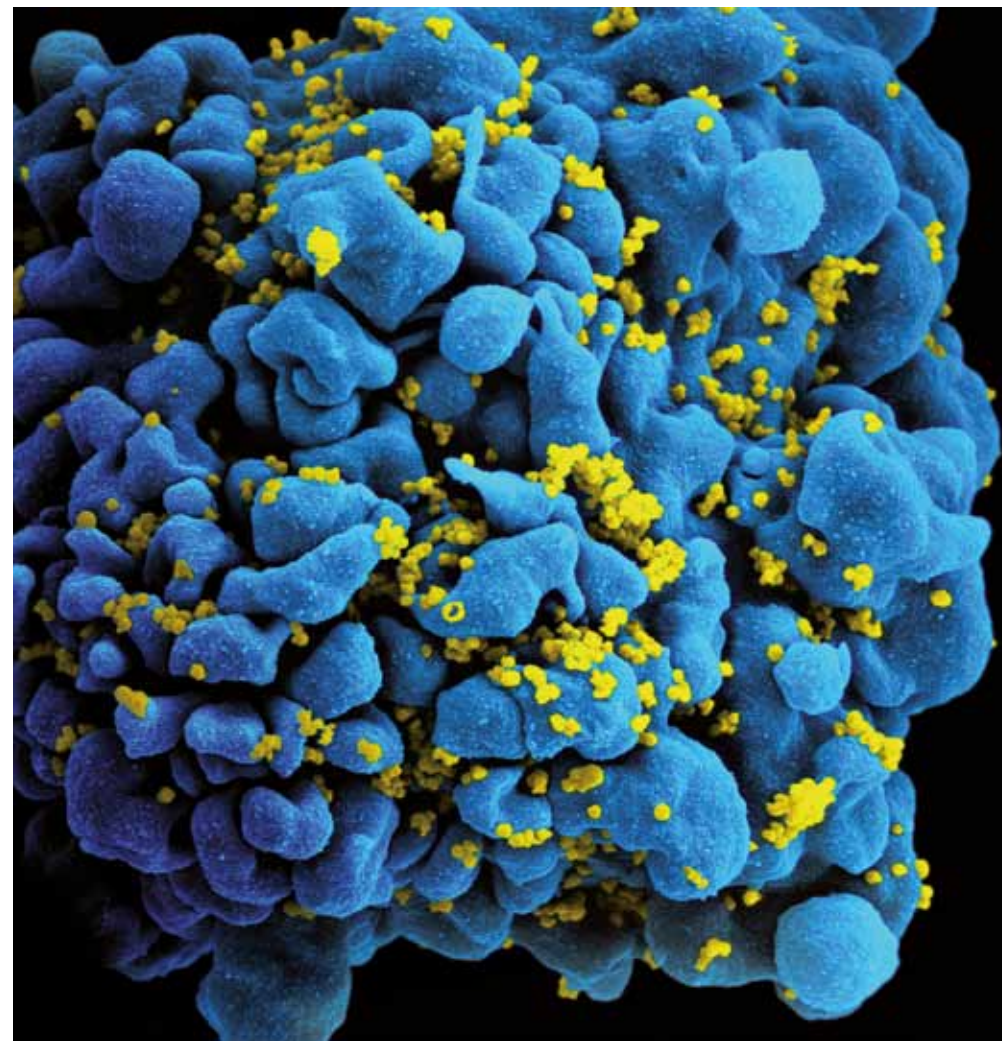
Defekty některých imunitních mechanismů se mohou projevovat trochu paradoxně i jako autoimunity, alergie nebo i zvýšenou náchylností k nádorovým chorobám včetně leukemií. Na druhé straně některé imunitní genetické defekty mohou být více či méně kompenzovány jinými mechanismy, takže se neprojeví buď vůbec, nebo pouze mírně.

PRIMÁRNÍ IMUNODEFICIENCE Primární imunodeficiency postihují častěji slabší mužské pohlaví. Je to tím, že geny kódující některé imunologicky důležité proteiny leží na chromozomu X. Pokud se tedy takový defekt vyskytne na jednom ze dvou

známo přes 200) byla v uplynulých dvaceti letech objasněna sekvenováním DNA a také pomocí experimentálních zvířecích modelů, u kterých byly defekty generovány cílenými zásahy do genomu (genový „knock-out“).

Nejzávažnějším typem primárních imunodeficiencí jsou tzv. **těžké kombinované defekty imunity (SCID)**. Takto postižení novorozenci již brzy po narození trpí těžkými infekcemi, očkování živými vakcínami u nich může vyvolat vážné onemocnění. Bez léčby umírají obvykle do jednoho roku po narození.

U nejčastějšího typu (zhruba jeden případ na 100 tisíc porodů) je defektní gen sídlící na chromozomu X a kódující společnou podjednotku gama několika cytokinových



Snímek NIAID (licence CC BY 2.0)

INFEKCE VIREM HIV pozorovaná na buněčné úrovni rastrovacím elektronovým mikroskopem: viriony (žlutě) na povrchu napadeného T-lymfocyty.

typu IgA ve slizniční imunitě, je poněkud překvapivé, že projevy této nedostatečnosti jsou poměrně mírné; roli chybějícího IgA přebírají evidentně protilátky třídy IgM. Takto postižení jedinci mají ale jiný problém – pokud by dostali krevní transfuzi nebo krevní deriváty obsahující IgA, bude jejich imunitní systém vytvářet protilátky proti

pro ně „cizorodému“ proteinu IgA. Po opakovaném setkání s takovými krevními deriváty může dojít k anafylaktickému šoku.

Existuje i řada vážných primárních imunodeficiencí postihujících vrozenou část imunitního systému, tedy hlavně různých typů fagocytů, způsobených poruchami genů důležitých pro vývoj a funkci těchto

buněk. Defektní mohou být geny kódující některé klíčové cytokiny, cytokinové receptory nebo signální molekuly používané těmito receptory. Defekty v genech kódujících podjednotky enzymu NADPH-oxidázy jsou příčinou chronické granulomatózy. Fagocyty těchto pacientů sice dobře pohlcují mikrobiální vetřelce, ale neumějí je zabít mechanismem oxidačního vzplanutí. Ve tkáních se tvoří shluky těchto defektních fagocytů, které často splývají v zánětlivé mnohojaderné útvary a vznikají hnisavé abscesy. Další imunodeficiency se projevují abnormálně nízkým počtem neutrofilních granulocytů nebo poruchami adhezivity těchto buněk, takže nejsou schopny opustit krevní řečiště a dostat se do infikovaných tkání.

ZÍSKANÉ IMUNODEFICIENCE

Získané (sekundární) imunodeficiency jsou mnohem častější než ty vrozené. Těžké imunodeficiency vyvolávají např. rozsáhlé popáleniny, těžká zranění nebo závažné operace. To je dosti paradoxní, protože by se dalo očekávat, že v takových rizikových situacích by bylo potřeba imunitu posílit.

K více či méně výraznému oslabení imunitních mechanismů vede podvýživa, metabolické choroby (diabetes), alkoholismus, chronická expozice chemickým škodlivinám (organická rozpouštědla), chronický stres a samozřejmě také imunosupresivní a cytostatická léčba. Oslabení imunity je součástí nebo přechodně následkem některých infekčních onemocnění – řada virů i bakterií je schopna otupit některé imunitní zbraně.

Nejvýraznějším příkladem je virus HIV, jehož název je od imunodeficiency odvozen a který vyvolává syndrom získané imunodeficiency (AIDS). HIV infikuje a likviduje hlavně klíčové imunitní buňky – T-lymfocyty, makrofágy a dendritické buňky. Ačkoli proti tomuto viru probíhá intenzivní imunitní odpověď a likvidované buňky jsou nahrazovány novými, během několika let se tyto mechanismy vyčerpají a nastane skutečná imunodeficiency, resp. její symptomatická fáze, v níž kriticky poklesne počet T-lymfocytů. Propukají různá infekční onemocnění a postižení umírají nejčastěji na oportunní infekce, tj. infekce způsobené mikroorganismy, se kterými si zdravý imunitní systém zpravidla snadno poradí. Zhruba 1 % lidí je vůči HIV infekci přirozeně odolných, protože jim chybí jedna z povrchových receptorových molekul, která je nezbytná pro zachycení viru a jeho vstup do buňky. ●

Globální problém

Primární (vrozené) imunodeficiency jsou mnohem vzácnější než imunodeficiency získané během života, přesto jsou zřejmě běžnější, než se donedávna soudilo. Podle odhadu z roku 2013 trpí některou z nich asi šest milionů lidí.¹

Z vážných forem získaných imunodeficiencí je nejrozšířenější ta, kterou vyvolává virus HIV. Vyžádala si už více než 35 milionů lidských životů, jen v roce 2015 na komplikace spojené s infekcí zemřelo 1,1 milionu lidí. V tomtéž roce bylo podle WHO na světě 36,7 milionu HIV pozitivních (z toho 2,1 milionu nových případů), přičemž pouze 60 % z nich o infekci vědělo. A pouze 18,2 milionu pacientů mělo v polovině loňského roku přístup k antivirovým lékům.

V České republice už Státní zdravotní ústav registruje 3438 HIV pozitivních (z toho 2873 mužů), během prvních pěti měsíců letošního roku přibylo 109 případů. U 605 z nich se rozvinul AIDS. Celkem 268 lidí s plně rozvinutým AIDS zemřelo, dalších 61 obětí mají na svědomí jiné komplikace spojené s infekcí HIV, nesplňující definici AIDS. -ov-

1) Bousfiha A. A. et al., J. Clin. Immunol., DOI: 10.1007/s10875-012-9751-7.