

Jak (ne)funguje imunitní systém



Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.



AKADEMIE VĚD
ČESKÉ REPUBLIKY

věda 8
kolem
nás
co to je...

Historie Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i. (ÚMG) se odvíjí od Oddělení experimentální biologie a genetiky Biologického ústavu ČSAV, jehož vedoucím byl od roku 1953 Milan Hašek, spoluobjevitel imunologické tolerance.

V roce 1962 byl založen **Ústav experimentální biologie a genetiky ČSAV** (ÚEBG), jehož ředitelem byl až do roku 1970 Milan Hašek. Šedesátá léta 20. století jsou asi nejslavnější kapitolou historie ústavu – v té době se zrodila „československá imunogenetická škola“ reprezentovaná kromě Haška jmény jako Pavol a Juraj Iványi, Jan Klein, Tomáš Hřaba, Ivan Hilgert, Věra Hašková, Alena Lengerová a další. Je všeobecně známo, že Milan Hašek měl blízko k Nobelově ceně (za objev imunologické tolerance byla udělena P. Medawarovi a M. Burnetovi); Pavol Iványi se významně podílel na experimentech, za které později dostal Nobelovu cenu Jean Dausset; Jan Klein se po emigraci do USA stal v sedmdesátých letech pravděpodobně nejvýznamnějším světovým imunogenetikem (spoluobjevitelem zásadního imunologického významu MHC proteinů). Na ÚEBG se v té době také výrazně rozvíjel světově prioritní výzkum retrovirů (Jan Svoboda).

V letech 1964–2006 sídlila větší část ústavu v budově Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV (ÚOCHB) na Flemingově náměstí v Dejvicích, menší část pak v komplexu biologických ústavů AV ČR v Krči. Důležitou součástí ústavu bylo (a je) také chovné a experimentální zařízení v Kolči (asi 20 km od Prahy).

Konec „pražského jara“ po srpnu 1968 znamenal konec této slavné éry – mnozí nadějní mladí pracovníci emigrovali (a velmi úspěšně si vedli na nových působištích), Milan Hašek byl zbaven vedení ústavu, byly drasticky omezeny zahraniční kontakty.

V roce 1977 byl ÚEBG spojen s několika biochemickými laboratořemi ÚOCHB a přejmenován na **Ústav molekulární genetiky ČSAV (ÚMG)**. Za definitivní datum vzniku ÚMG tedy někteří považují teprve tento rok. Ředitelem ÚMG se stal Josef Říman (pozdější dlouholetý předseda ČSAV) a zůstal jím do roku 1991. Od té doby se hlavním tématem ústavu stala molekulární biologie, avšak pokračovaly i dřívější tradiční směry (imunogenetika, retrovirologie, nádorová imunologie), které však také stále více přecházely na molekulární úroveň. Mezi výraznými úspěchy z jinak obtížných 70. a 80. let lze uvést např. spoluobjevení reverzní transkriptázy (J. Říman), objev virogenie (J. Svoboda) či sekvenování jednoho z prvních virových genomů (V. Pačes).

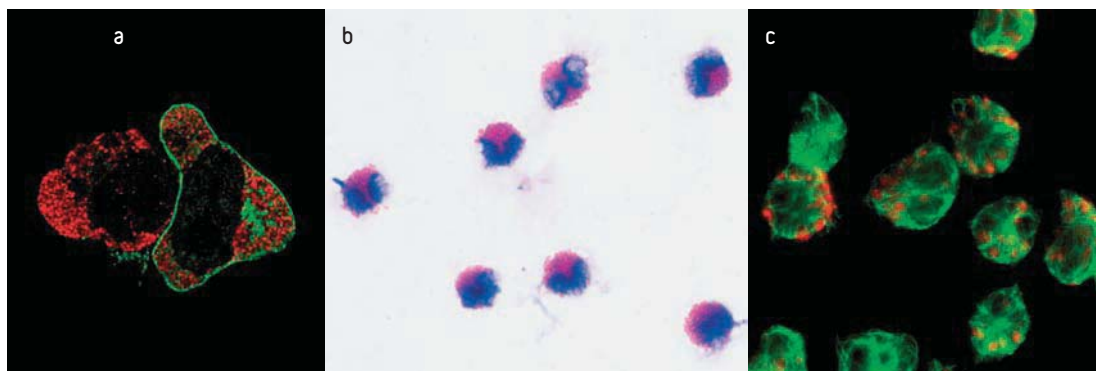
Po roce 1989 pokračoval na ústavu trend posilování molekulárně biologických přístupů k řešení tradičních i nově zaváděných problematik. Ředitelem byl Jan Svoboda (1991–1999) a poté Václav Pačes (1999–2005). Po zvolení V. Pačesa předsedou Akademie věd České republiky se v roce 2005 stal ředitelem Václav Hořejší.

Základní pojmy a vztahy

Hlavními úkoly imunitního systému je chránit organismus před patogeny a odstraňovat abnormální (poškozené, nádorové) buňky. Základním předpokladem samozřejmě je, aby imunitní systém patřičné struktury patogenů a poškozených buněk rozpoznal od struktur vlastních. To se děje jednak pomocí povrchových receptorů na různých typech bílých krvinek (leukocytů), jednak pomocí „rozpusných rozpoznávacích molekul“, především protilátek. Po rozeznání pak musí následovat likvidace nebo odstranění patogenních mikroorganismů resp. jejich produktů. Přitom je nutno se vyvarovat sebepoškození organismu imunitními „zbraněmi“.

Imunitní systém savců, resp. všech obratlovců, se rozděluje na tzv. neadaptivní a adaptivní (antigeně specifickou) část.

Neadaptivní, evolučně starší systém je založen hlavně na několika typech fagocytů, tj. buněk pohlcujících mikroorganismy (především neutrofilních granulocytů a makrofáziích). Na povrchu těchto buněk je několik desítek typů rozpoznávacích proteinů (receptorů), které jsou schopny rozeznávat a vázat molekulární struktury charakteristické pro mikroorganismy. To jsou nejčastěji různé biopolymery (polysacharidy, lipopolysacharidy, lipoproteiny, nukleové kyseliny). Nejdůležitějšími receptory fagocytů jsou jednak lektiny (rozeznávají charakteristické mikrobiální sacharidové struktury) a hlavně deset receptorů ze skupiny zvané TLR. Nejznámější z nich, TLR4, rozeznává povrchové lipopolysacharidy některých bakterií. Velmi důležitá je spolupráce fagocytů s adaptivní (protilátkovou) částí imunitního systému (viz níže) – fagocyty mají totiž na svém povrchu také receptory pro protilátky (tzv. Fc-receptory), pomocí kterých mohou rozeznávat a následně ničit mikroorganismy obalené protilátkami. „Zatahání“ za příslušné receptory fagocytů vyvolá signalizační procesy, které nakonec vedou k aktivaci fagocytů, pohlcování



Obr. 1. Některé typy bílých krvinek (leukocytů)

(a) Aktivovaný T lymfocyt – černě objemné jádro, zeleně povrchová membrána (a vnitrobuněčné membrány), červeně cytoplazmatické struktury. Zobrazen je kontakt této buňky s leukemickou buňkou (pouze červeně zobrazeny zrnité cytoplazmatické struktury).

(b) Eosinofilní granulocyty – modře obarvené jádro, fialové cytoplazmatické granule

(c) Žírné buňky (mastocyty) – zeleně obarvená vlákna tzv. mikrotubulů, oranžově cytoplazmatické granule

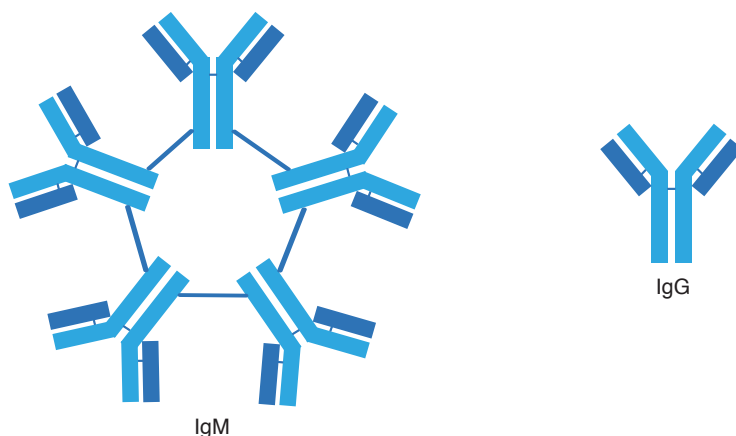
Foto D. Filipp, E. Dráberová

rozeznávaných mikroorganismů a vylučování cytokinů („hormonů imunitního systému“) a jiných látek vyvolávajících obranné zánětlivé reakce. Je třeba poznamenat, že na povrchu každého fagocytu jsou statisíce exemplářů takových receptorů.

Zvláštním typem buněk neadaptivní části imunitního systému jsou tzv. NK buňky (název odvozen od „natural killer“, tedy „přirozený zabíječ“). Ty se specializují na rozpoznávání a likvidaci některých nádorových a viry infikovaných buněk. Poznají je podle toho, že mají na svém povrchu abnormálně málo tzv. MHC proteinů I. třídy (MHC I; viz níže).

Důležitou součástí neadaptivního imunitního systému je také tzv. komplement – složitá soustava sérových proteinů, z nichž některé se po aktivaci navazují na povrch mikroorganismu a tím jej činí „chutnějším“ pro fagocyty, jiné lákají fagocyty do místa infekce a ještě další jsou schopny proděravět povrchovou membránu některých mikroorganismů a tak je zabít.

Adaptivní (antigenně specifická) část imunitního systému je založena na lymfocytech B a T a na úplně jiném principu než systém neadaptivní: každý z obrovského počtu individuálních klonů B či T lymfocytů je vybaven unikátními specifickými B-receptory (BCR, povrchové imunoglobuliny), resp. T-receptory (TCR), které se od ostatních klonů liší detaily struktury vazebného místa. Tyto receptory vznikají při vývoji T a B lymfocytů náhodnými procesy přeskupování úseků jejich genů. Vzniká tak obrovský repertoár stovek milionů různých klonálních variant, které jsou dopředu připraveny na setkání s jakoukoli cizorodou chemickou strukturou (antigenem). Tento systém je ve srovnání s neadaptivním systémem neobyčejně „marnotratný“ – velká většina onoho obrovského repertoáru receptorových specifit se nikdy neuplatní a je připravena jen „pro každý případ“. Antigenně specifické receptory se zaměřují hlavně na rozeznávání jemných detailů struktury antigenů, zatímco receptory neadaptivní části imunitního systému rozeznávají spíše hlavní hrubé rysy nejcharakterističtějších mikrobiálních molekul.



Obr. 2. Schematické znázornění molekul protilátek (imunoglobulinů) – vpravo jednodušší IgG, vlevo složitější IgM. Oba typy se skládají z tzv. těžkých a lehkých řetězců spojených „cystinovými můstky“

Rozpustnou formou antigenně specifických receptorů B lymfocytů jsou obecně známé a mimořádně důležité **protilátky** (obr. 2).

Antigenně specifická část imunitního systému funguje tedy na principu „konfekčního obchodu“: když se do organismu dostane nějaký cizorodý antigen, poměrně rychle se setká s B lymfocylem, který má na povrchu právě takový receptor, který jej dostatečně pevně naváže (podobně jako jakýkoli zákazník najde po chvíli hledání v konfekčním obchodě oblek, který mu celkem dobře padne). Takový B lymfocyt je pak navázáním antigenu na receptor stimulován, začne se dělit a posléze se většina z tisíců dceřiných buněk přemění (diferencuje) na plazmatické buňky, které sekretují velká množství protilátek stejné struktury a specifity, jakou měl povrchový receptor na oné původní B buňce (obr. 3). Důležité je, že tento protilátkový „konfekční obchod“ zaměstnává také „zakázkového krejčího“, který příslušný vybraný oblek „došívá přesně na míru“. Tímto „krejčím“ je unikátní mechanismus založený na mutacích v imunoglobulinových genech B lymfocytů stimulovaných po setkání s antigenem. Některé takto vzniklé mutantní varianty váží antigen silněji; klony B lymfocytů nesoucí takovéto „kvalitnější“ receptory pak dostávají silnější prorůstové signály, zatímco klony s nízkoafinity receptory hynou. Takto může proběhnout několik kol mutačního vylepšování. Výsledkem takového přímo ukázkového darwinistického selekčního procesu mohou být protilátky s více než milionkrát silnější vazbou k antigenu.

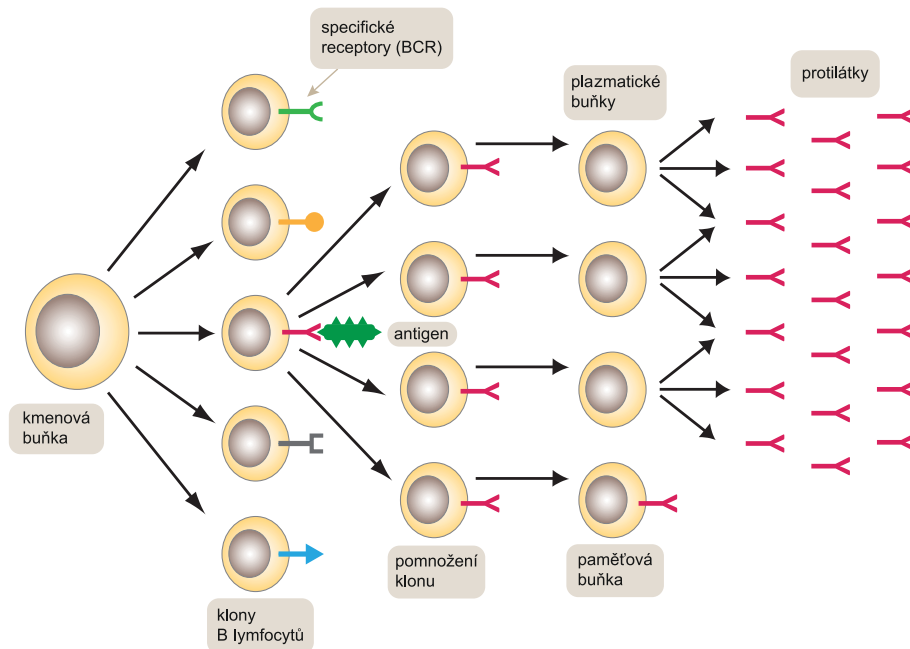
K tomu, aby mohly začít děje vedoucí ke kvalitním protilátkám, je nezbytné, aby B lymfocyt dostal kromě primárního signálu po rozeznání specifického antigenu ještě další signály od tzv. pomocných T lymfocytů (viz níže).

Proběhnou-li všechny fáze protilátkové odpovědi úspěšně, vytvoří se velké množství specifických protilátek, které se naváží na cizorodé antigenní struktury a pomohou je tak zneškodnit (viz níže). Zvýšené koncentrace těchto protilátek zůstávají v organismu po dlouhou dobu (měsíce až roky) a stávají se tak součástí rychlého obranného systému – okamžitě se navazují na příslušný mikroorganismus, který by opět pronikl do těla, a zabraňují tak většinou velmi účinně infekci v nejranějších fázích. Specifické protilátky jsou také dlouhodobě produkovány plazmatickými buňkami, které mají dlouhou dobu životnosti.

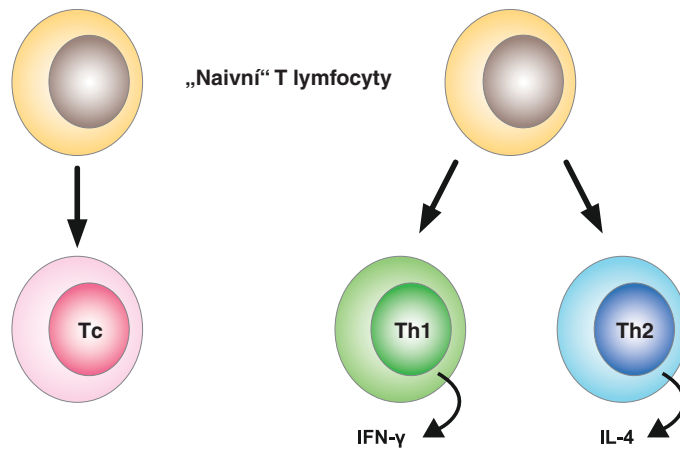
Některé B lymfocyty se po styku s antigenem a proběhnutí všech těchto složitých genetických dějů vyvinou v tzv. **paměťové B lymfocyty**, které protilátky neprodukují, ale při příštím setkání se stejným nebo podobným antigenem se velmi rychle pomnoží a vytvářejí kvalitní protilátky.

Protilátky (imunoglobuliny) jsou poměrně velké molekuly, které nejsou schopny proniknout přes povrchovou membránu dovnitř infikovaných buněk, a tak jsou užitečné pouze pro boj s „volnými“ mikroorganismy a jejich produkty.

V posledních letech získaly velký praktický význam tzv. **monoklonální protilátky**. Ty se získávají laboratorně z buněk zvaných hybridomy, které vznikají umělým spojením (fúzí) B lymfocytů produkujících specifické protilátky a určitého typu nádorových buněk (myelomů). Hybridomy je možno laboratorně napěstovat v jakémkoli množství; jejich protilátkové produkty mají oproti běžným protilátkám získávaným z krve imunizovaných zvířat mnoho výhod (vysoká specifčnost, homogenita, standardní kvalita, možnost produkce ve velmi velkých množstvích). Monoklonální protilátky se v širokém měřítku používají jako nenahraditelné výzkumné, diagnostické a terapeutické nástroje.



Obr. 3 Vývoj klonů B lymfocytů produkujících specifické protilátky
 Z kmenových buněk v kostní dřeni se vyvíjí obrovské množství klonů B lymfocytů, které se navzájem liší detaily struktury svých specifických povrchových receptorů. Po setkání s antigenem jsou příslušné klony stimulovány k dělení a dozrávání v plazmatické buňky produkující velká množství protilátek; vznikají též paměťové buňky



Obr. 4 Hlavní typy T lymfocytů
 Z tzv. naivních T lymfocytů vznikají po setkání s antigenem (na povrchu buněk prezentujících antigen) různé typy efektorových T lymfocytů (viz text). Jsou ukázány hlavní cytokinové produkty Th1 (interferon- γ) a Th2 (interleukin-4)

Druhým typem buněk adaptivní části imunitního systému jsou **T lymfocyty**. Principy jejich fungování jsou velmi podobné jako u B lymfocytů, až na to, že neprodukují protilátky (mají pouze povrchové receptory TCR strukturně podobné protilátkám) a že většina těchto antigenně specifických buněk nerozeznává antigen samotný (jako takový), ale jeho fragmenty navázané na MHC proteiny na povrchu jiných buněk. Smyslem tohoto zdánlivě bizarně složitého mechanismu je, aby imunitní systém získal přístup i k antigenům pocházejícím z vnitrobuněčných parazitů a aby mohl odhalit takovéto infikované buňky, ve kterých je mikroorganismus ukryt před působením protilátek.

Existuje několik typů T lymfocytů (obr. 4). Nejdůležitější z nich jsou tzv. cytotoxické T lymfocyty (Tc), pomocné T lymfocyty typu 1 a 2 (Th1, Th2) a regulační (tlumivé) buňky (Treg). Poměrně nedávno byl objeven ještě jeden důležitý typ, tzv. Th17 (do určité míry podobné Th1).

Tc jsou schopny vyhledávat a zabít infikované buňky (jejich strategie tedy není infikovanou buňku vyléčit, ale pro jistotu ji zabít jakožto možný zdroj šíření infekce). Tato riskantní strategie je většinou účinná, ale někdy může napáchat více škody než užitku.

Th1 vyhledávají hlavně makrofágy, které pohltily antigeny nebo jsou infikovány vnitrobuněčnými parazity (mykobakterie, listerie), a pomáhají jim přeměnit se v tzv. aktivované makrofágy, které se s takovými parazity umějí mnohem lépe vypořádat. Aktivované makrofágy i Th1 buňky produkují celou řadu dalších látek, které vyvolávají komplexní zánětlivou reakci.

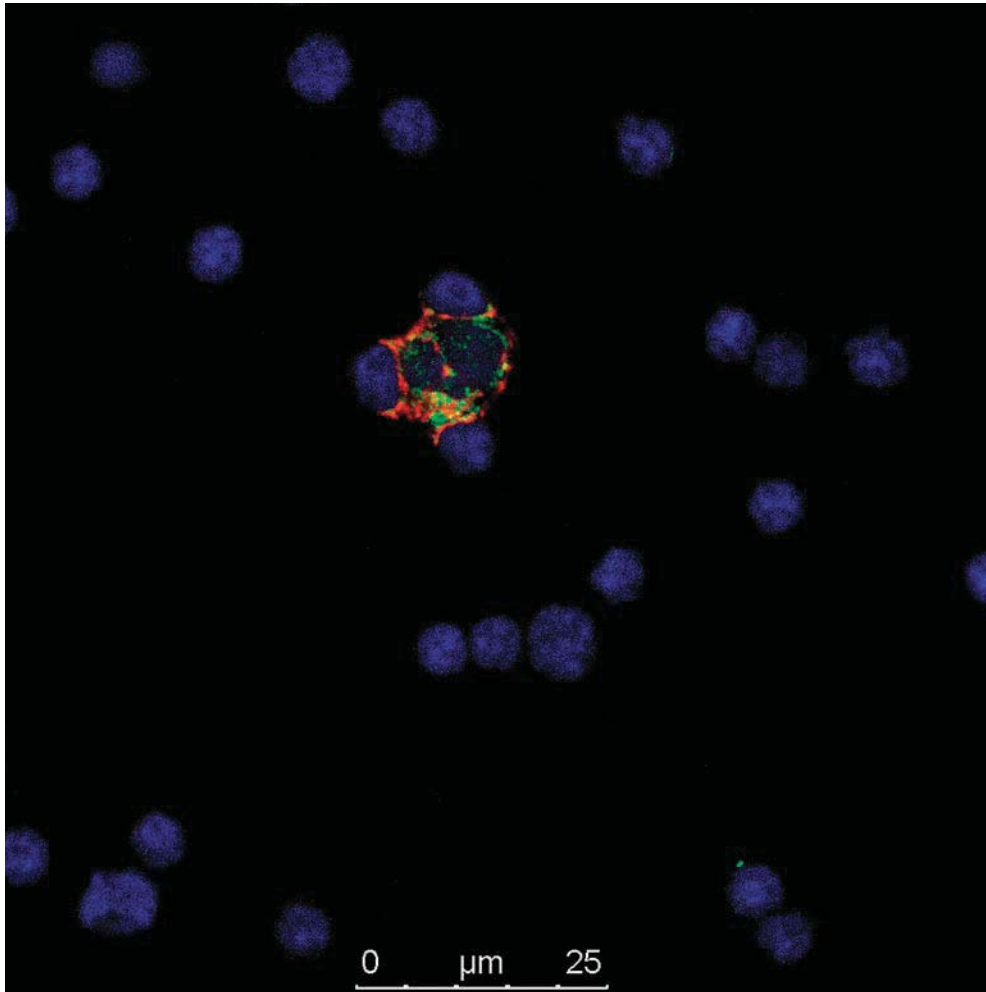
Th2 buňky pomáhají B lymfocytům, které předtím rozeznaly některé antigeny, aby produkovaly velká množství protilátek zvláště typu IgE, účinných hlavně proti mnohobuněčným parazitům. V tomto typu imunitní odpovědi hrají důležitou roli také další imunitní buňky (tzv. bazofily a žírné buňky), které se „vzbrojují“ protilátkami IgE. Tento typ mezibuněčné spolupráce se ale bohužel uplatňuje také u většiny alergických reakcí.

Treg tlumí aktivity ostatních, zvláště potenciálně autoreaktivních T lymfocytů (viz níže).

Nevýhodou antigenně specifického systému je, že plné rozvinutí obranných mechanismů proti antigenům, s nimiž se setkáváme poprvé (tvorba protilátek, vyžívání efektorových T lymfocytů), trvá poměrně dlouho (několik dní). Jako nezbytná „linie první obrany“ tedy musí primárně sloužit onen evolučně starší neadaptivní systém (fagocyty, lektiny, komplement) a teprve definitivní dokončení obranné reakce zajistí pomalejší, ale přesnější antigenně specifické mechanismy. Antigenně specifické mechanismy jsou však velmi rychlé a účinné v případech opakovaného setkání se stejným antigenem (přítomnost ochranných protilátek z předchozího setkání, paměťové T a B lymfocyty).

Regulační mechanismy imunitního systému

Základním dogmatem dnešní imunologie je, že typ adaptivní, antigenně specifické odpovědi závisí na typu parazita: protilátkové odpovědi založené na spolupráci B lymfocytů a pomocných T lymfocytů (hlavně Th2) jsou účinné pro potlačení extracelulárních parazitů (většina bakterií), zatímco zánětlivé odpovědi založené



Obr. 5 Stimulace T lymfocytů

Klidové T lymfocyty musí rozeznat antigen na povrchu tzv. buněk prezentujících antigen (APC). To vede k jejich „aktivaci“, pomnožení a přeměně v některý typ „efektorových“ T lymfocytů. V tomto případě jsou na povrchu APC (centrální buňka obarvená červeno-zeleně) uchyceny tři T lymfocyty (modře obarvená jádra)

Foto D. Filipp

na spolupráci pomocných buněk Th1 a makrofágů a na působení Tc se uplatňují hlavně při boji proti vnitrobuněčným (intracelulárním) parazitům (viry, některé bakterie). Ve většině reálných infekcí se uplatňují do určité míry jak protilátkové, tak zánětlivé reakce, avšak jedna z nich zpravidla výrazně převládá.

Pokud imunitní systém zvolí nesprávně hlavní zbraň (základní typ odpovědi), může to mít fatální důsledky. Např. u těžké formy lepry se tvoří velké množství protilátek, které jsou ale proti vnitrobuněčným mykobakteriím, způsobujícím tuto chorobu, prakticky neúčinné.

Zásadně důležité pro regulaci imunitních odpovědí je to, že Th1 a Th2 buňky se pomocí svých cytokinových produktů vzájemně potlačují. Je-li tedy zahájen jeden

typ antigenně specifické odpovědi (zánětlivá – závislá na Th1 – vs. protilátková – závislá na Th2), automaticky sám sebe posiluje a naopak silně potlačuje konkurenční alternativní typ. Antagonismus Th1 vs. Th2 je považován za základní imunoregulační mechanismus.

Pro zahájení většiny imunitních reakcí a určení jejich charakteru mají zásadní význam tzv. **dendritické buňky**, které jsou vzezřením a některými vlastnostmi podobné makrofágům. Fungují jako tzv. buňky prezentující antigen: poté co pohltí antigen, rozštěpí ho na malé fragmenty a pomocí MHC proteinů vystaví na svém povrchu. Tam tyto fragmenty rozeznávají T lymfocyty, které jsou takto stimulovány k buněčnému dělení a vyzrávání v některý z výkonných typů (Tc, Th1, Th2, některé Treg). Aby dendritické buňky takto správně fungovaly, musí být nejprve stimulovány nějakým „signálem nebezpečí“. Jako silné signály nebezpečí působí struktury typické pro patogenní mikroorganismy, tedy stejné struktury, které aktivují výše uvedené neadaptivní imunitní mechanismy (např. bakteriální lipopolysacharidy, bakteriální DNA, virová RNA), ale také některé vnitrobuněčné molekuly, které se uvolní z nefyziologicky umírající buňky (např. v důsledku virové infekce).

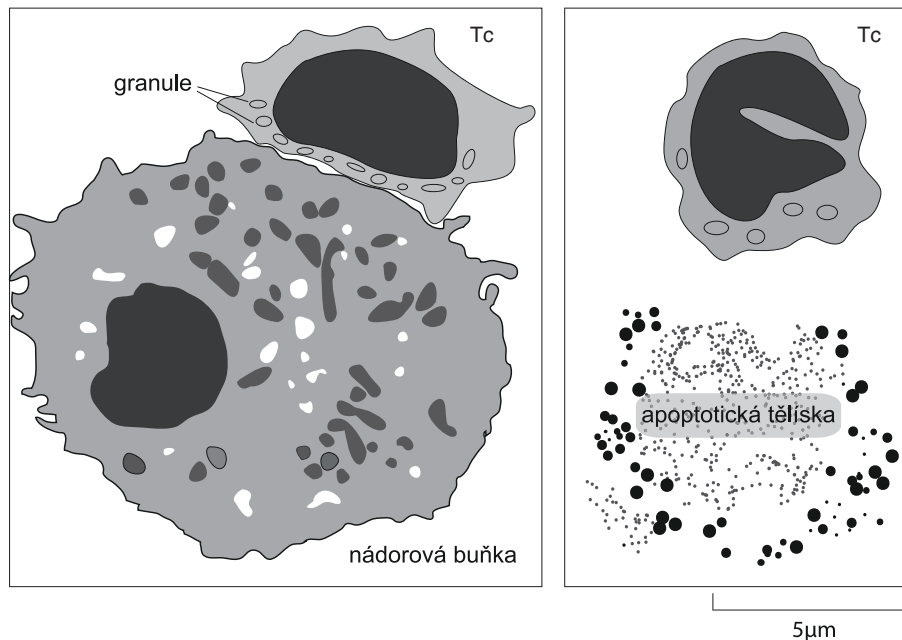
Zásadní význam má negativní regulace (suprese) zprostředkovaná specializovanými tzv. **indukovanými regulačními T lymfocyty** (iTreg). Tyto antigenně specifické T lymfocyty vznikají v průběhu normálních imunitních reakcí proti různým parazitům a produkují tlumivé cytokiny. Slouží k potlačování příliš intenzivních imunitních odpovědí, které by mohly způsobovat škodlivé komplikace. Jiný typ Treg je zodpovědný za udržování tolerance vůči normálním vlastním buňkám a za prevenci autoimunitních chorob (viz níže). Výzkum různých typů regulačních T lymfocytů patří v současné době v imunologii k nejzajímavějším a nejdůležitějším tématům.

Lze říci, že v imunitním systému je pomocí celé řady vzájemně se doplňujících mechanismů nastaven poměrně vysoký „tlumivý práh“, který je třeba překonat, aby se spustily potenciálně nebezpečné a dvojsečné imunitní obranné mechanismy.

Existuje velmi zajímavý, fyziologicky významný vzájemný regulační vztah mezi imunitním, nervovým a endokrinním systémem. Na leukocyty výrazně působí řada neurotransmiterů a hormonů (kortikosteroidy, růstový hormon, thyroxin, endorfiny, pohlavní hormony – jak estrogeny, tak androgeny aj.); také pro tyto látky mají leukocyty na svém povrchu receptory. Leukocyty naopak produkují řadu hormonů (endorfiny, ACTH, TSH, růstový hormon) a mnoho cytokinů aktivních v imunitním systému působí i na nervový systém (IL-1, IL-6, LIF, TNF- α). Existuje jasný vliv emocionálního stresu na imunitní systém (rychlost hojení ran, protiinfekční reakce, imunopatologické reakce, aktivita fagocytů a NK buněk). Většina těchto efektů je zřejmě způsobena vlivem uvolňovaných kortikosteroidů.

Zbraně imunitního systému

Po rozeznání cizorodých, resp. potenciálně nebezpečných a cizorodých struktur je samozřejmě potřeba je odstranit nebo zneškodnit. K tomuto účelu má imunitní systém k dispozici celou řadu zbraní. Mezi evolučně nejstarší patří **baktericidní peptidy** a řada dalších „chemických zbraní“ (peroxid vodíku, chlornany, oxid dusnatý) a dále **fagocytóza**, tj. pohlcování mikroorganismů různými typy granulocytů, makrofágů a dendritických buněk.



Obr. 6. Cytotoxický T lymfocyt (Tc) se naváže na povrch nádorové nebo infikované buňky (vlevo), vypustí na ni obsah svých cytoplazmatických granulí a tím ji přinutí „spáchat sebevraždu“, takže z ní zůstanou jen tzv. apoptotická tělíska (vpravo). Překresleno podle řezu zobrazeného elektronovou mikroskopií

Velmi důležitým mechanismem je tzv. **zánět** – komplexní fyziologická reakce, která v místě infekce vytváří podmínky pro koordinované působení mnoha imunitních mechanismů, především pro přísun fagocytů, protilátek a dalších efektorových molekul.

Dalším, již dříve zmíněným efektorovým mechanismem je zabíjení infikovaných nebo jinak abnormálních buněk cytotoxickými T lymfocyty (Tc) a NK-buňkami. Tyto buňky k tomu používají proteiny zvané perforiny, jimiž proděraví membránu napadené buňky a vpravují do ní enzymy, které buňku přinutí spáchat sebevraždu (tzv. apoptóza). Jiný zabíjecí mechanismus je založen na tom, že buňky Tc a NK mají na svém povrchu protein zvaný Fas-ligand (FasL), který po navázání na receptor Fas přítomný na napadené buňce vyvolá opět signály vedoucí k nastartování „apoptotické sebevraždy“.

Velmi důležitými zbraněmi jsou také protilátky (imunoglobuliny), které:

- blokují povrchové molekuly patogenů nezbytné k ukotvení resp. průniku do infikované buňky;
- výrazně zlepšují fagocytózu částic obalených (opsonizovaných) protilátkami. Velmi zajímavé je nedávné zjištění, že protilátky mohou také dosud nejasným způsobem katalyzovat produkci vysoce baktericidních molekul ozonu a peroxidu vodíku (z vody a kyslíku);
- aktivují tzv. komplementovou kaskádu (což vede k další opsonizaci mikroorganismu označeného protilátkami, přilákání fagocytů a v některých případech k perforaci povrchové membrány parazita).

V obraně proti mnohobuněčným parazitům (např. střevním červům) se účinně uplatňují protilátky třídy IgE. Poté, co se imunitní systém dostane do kontaktu s antigeny parazita, stimulují se pomocné buňky Th2, které stimulují B lymfocyty k produkci tohoto typu protilátek. Molekuly IgE nasedají pak na IgE receptory na povrchu specifických typů bílých krvinek (mastocytů a bazofilů) a vyzbrojují tak tyto buňky antigenně specifickými receptory. Po kontaktu takto vybavených buněk s parazitem dojde k agregaci IgE receptorů, což dává signál k uvolnění biologicky aktivních látek (především histaminu) obsažených uvnitř těchto buněk. To stimuluje rozšíření cév, zvýšení peristaltiky střev, sekreci hlenu a tím vypuzování parazitů.

Mechanismy imunitní tolerance a ochrany proti autoimunitním chorobám

Všechny imunitní zbraně jsou dvojsečné – mohou totiž napadat a poškozovat i buňky vlastního organismu. K takovému sebepoškozování v omezené míře dochází při normální imunitní odpovědi téměř vždy; někdy však tyto imunopatologické reakce způsobí větší škodu než samotná infekce, proti které jsou namířeny (příkladem jsou např. některé infekční záněty jater – hepatitidy, při nichž poškození jater není ani tak způsobeno samotným virem, jako masivním „dobře míněným“ útokem cytotoxických T lymfocytů na infikovanou jaterní tkáň). Velmi rozšířené jsou i poruchy (tzv. autoimunitní onemocnění), při nichž imunitní systém chybně útočí proti vlastním tkáním organismu. Nebezpečí vzniku autoimunitních reakcí je zvláště velké především u antigenně specifických mechanismů, a to proto, že obrovské repertoáry vazebných specifit antigenně specifických receptorů (TCR, BCR) vznikají na genové úrovni náhodnými rekombinačními a mutačními procesy, jejichž některé produkty snadno mohou být autoreaktivní. Základním mechanismem, kterým se odstraňují autoreaktivní T a B lymfocyty, je tzv. **negativní selekce** během časných fází vývoje těchto buněk v brzlíku (T lymfocyty) resp. v kostní dřeni (B lymfocyty). Autoreaktivní lymfocyty, které se v této fázi vývoje setkají s příslušnými autoantigeny, totiž apoptoticky hynou. Dlouho se myslelo, že toto je jediný a postačující mechanismus k navození imunologické self-tolerance. Později se však ukázalo, že zralý imunitní systém obsahuje ve skutečnosti spoustu potenciálně autoreaktivních klonů, které unikly negativní selekci a mohou se za určitých podmínek „probudit“ a škodlivě projevit. To, co je za normálních okolností „drží na uzdě“ jsou tzv. přirozené regulační (nebo také supresorové či tlumivé) T lymfocyty (Treg). Ty vznikají v thymu, a ačkoli evidentně nesou „autoreaktivní“ TCR, nejsou odstraněny procesem negativní selekce, nýbrž jsou exportovány do krve a tkání, kde pak představují několik málo procent všech T lymfocytů. Několika poměrně dobře známými mechanismy tlumí nebezpečné aktivity jiných autoreaktivních buněk (někdy je zřejmě po kontaktu cytotoxicky zabíjejí, jindy utlumují pomocí cytokinů IL-10 a TGF- β , případně je připravují o důležité růstové faktory). Ačkoli přirozené Treg ochraňují naše tkáně před napadáním autoreaktivními T lymfocyty, bohužel zřejmě podobně ochraňují i nádorové buňky.

Zánět

Zánět je složitý soubor reakcí na porušení celistvosti organismu, které vedou k lokalizaci poškození, eliminaci případné infekce a zhojení. Klasickými projevy lokálního zánětu jsou zčervenání, otok, bolestivost a zvýšení místní teploty. Jsou způsobeny hlavně lokálním zvýšením propustnosti cév (aby se do poškozeného místa dostalo co nejvíce potřebných imunitních buněk, protilátek a dalších obranných látek) a ovlivněním místních nervových zakončení.

V závislosti na rozsahu poškození a délce trvání lokálního zánětu dochází i k celotělové reakci různé intenzity, nejčastěji zvýšení tělesné teploty. To je způsobeno stimulací mozkového (hypothalamového) centra termoregulace prostřednictvím některých cytokinů produkovaných aktivovanými imunitními buňkami. Dochází také k vyplavení velkého množství bílých krvinek a kostní dřeně do krve.

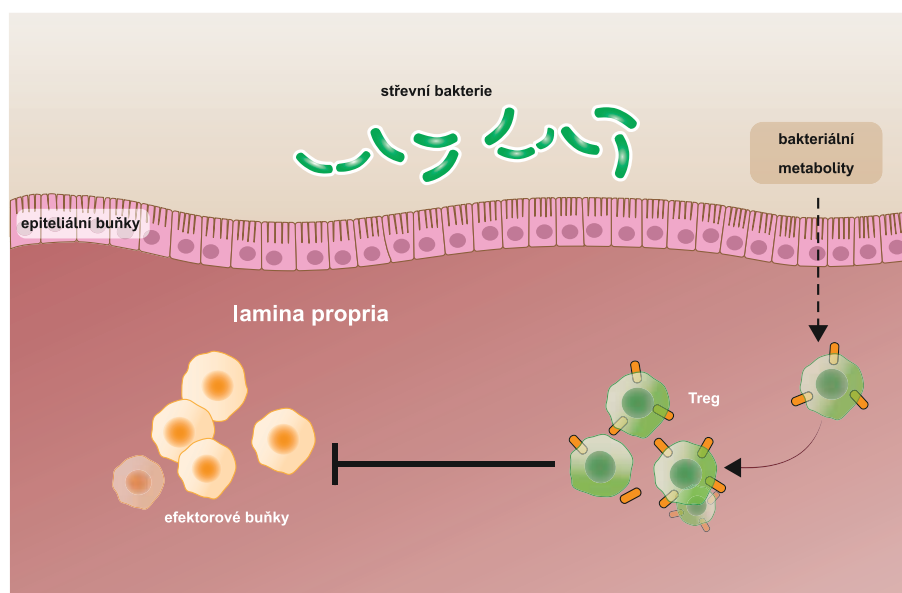
K nebezpečné, život ohrožující celotělové reakci může dojít např. pokud do krevního oběhu pronikne velké množství bakterií (septický šok) nebo nějakého alergenu (anafylaktický šok). Dochází přitom k masivnímu uvolnění různých biologicky aktivních látek z krevních bílých krvinek, které způsobí výrazný pokles krevního tlaku až oběhové selhání.

Slizniční a kožní imunitní systém

Sliznice i kůže jsou ve stálém styku s vnějším prostředím a představují riziková místa pro vstup mikroorganismů. Proto je většina buněk imunitního systému lokalizována těsně pod jejich povrchem. Kůže představuje v systému obranyschopnosti

Obr. 7 Slizniční imunitní systém

Pod povrchem střevní sliznice se nachází vrstva bohatá na imunitní buňky (*lamina propria*). Některé metabolity střevních bakterií působí na tzv. regulační T lymfocyty (Treg), které pak potlačují zánětlivé reakce efektorových buněk (T lymfocytů), takže jsou stimulovány pouze bezpečné protilátkové způsoby obrany



organismu zejména bariéru proti mechanickému, fyzikálnímu, chemickému, světelnému a radiačnímu poškození a proti pronikání mikroorganismů. Sliznice (hlavně zažívacího a dýchacího systému) mají u dospělého člověka plochu cca 400 m² a pod slizničními povrchy je soustředěno kolem 80 % imunokompetentních buněk našeho organismu. Hlavním úkolem slizničního imunitního systému je zabránit průniku patogenních mikroorganismů. Sliznice jsou ale také v kontaktu s množstvím neškodných nebo dokonce velmi užitečných mikroorganismů a dalších antigenů (např. potravinové antigeny či mikrobiální flóra trávicího traktu). Slizniční imunitní systém tedy musí na jedné straně umět rozpoznat nebezpečné patogeny, ale na druhé straně zároveň bránit rozvoji sebepoškozujících zánětlivých imunitních reakcí proti neškodným antigenům z vnějšího prostředí, včetně obrovského množství neškodných a symbiotických mikroorganismů. Je třeba si uvědomit, že celkový počet střevních bakterií se u člověka odhaduje na sto bilionů (10¹⁴), což je zhruba desetinásobně více než počet vlastních buněk organismu; jejich celková hmotnost je přibližně 1 kg. Vzájemně výhodná koexistence slizniční mikroflóry se slizničním imunitním systémem je pro zdraví organismu zásadně důležitá. Osídlení sliznic „správnými“ bakteriemi po narození je velmi důležité pro správný vývoj imunitního systému. Poruchy střevní flóry (např. způsobené užíváním antibiotik) mohou vést k přemnožení některých škodlivých mikroorganismů a k průjemovým onemocněním. Selhání mechanismů koexistence střevní flóry se slizničním imunitním systémem také pravděpodobně přispívá ke vzniku chronických střevních zánětů.

Sliznice jsou velmi citlivé, a proto je nutné, aby se ve slizniční části imunitního systému co nejméně používaly zánětlivé mechanismy, které by je mohly poškodit. Nejvýznamnější zbraní slizniční imunity jsou protilátky typu IgA. Ty se váží na povrch mikroorganismů přítomných na slizničních površích a brání jim přes ně pronikat.

Protilátky IgA jsou také důležitou součástí mateřského mléka, ze kterého se dostávají do zažívacího traktu novorozence. Tam mají důležitou ochrannou funkci v období, kdy jeho imunitní systém ještě protilátky IgA neprodukuje.

Ve slizničním imunitním systému hraje velmi důležitou roli také speciální typ regulačních T lymfocytů (indukované regulační T lymfocyty, iTreg), které aktivně potlačují rozvoj nebezpečných zánětlivých reakcí.

Protinádorová imunita

Obecně platí, že imunitní mechanismy jsou v obraně proti nádorům poměrně neúčinné ve srovnání s mechanismy antiinfekčními. To je způsobeno přílišnou podobností nádorových buněk buňkám normálním, takže je imunitní systém víceméně toleruje jako normální tkáň. Krom toho jsou nádorové buňky vybaveny řadou mechanismů, jimiž se útokům imunitních zbraní úspěšně brání. Pokud jsou tyto problémy překonány, může imunitní systém zapojit do boje proti nádorům v zásadě všechny zbraně, které používá třeba v boji proti virovým infekcím.

Jestliže jsou nádorové buňky imunitním systémem rozpoznány jako abnormální, mohou se na boji s nimi podílet v podstatě všechny imunitní mechanismy, zejména pak T lymfocyty. Nádor vznikne tehdy, pokud imunitní mechanismy selžou

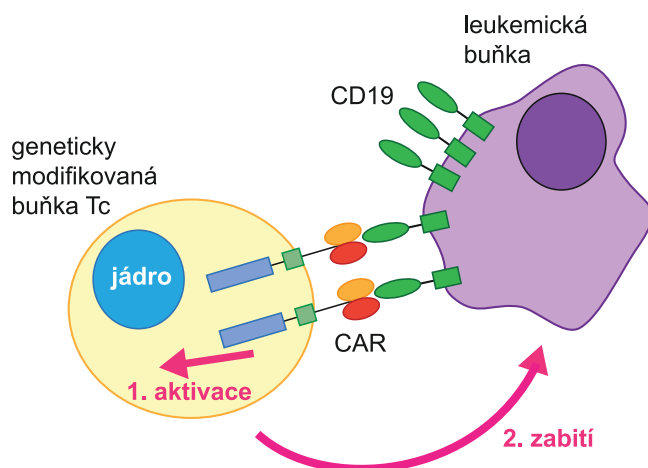
nebo pokud nádorová buňka vyvine účinné nástroje, kterými imunitní reakce paralyzuje.

Existují dvě kategorie nádorových antigenů: **antigeny specifické pro nádory** (TSA) a **antigeny asociované s nádory** (TAA). Do první kategorie patří proteiny, které se na normálních buňkách nevyskytují (např. fragmenty proteinů onkogenních virů).

Mnohem častější TAA nejsou výlučně specifické pro nádorové buňky, ale nacházejí se i na některých normálních buňkách. Na nádorových buňkách ale mohou být přítomny v mnohem větším množství.

Základními postupy léčby jsou chirurgické odstranění, chemoterapie nebo radiotherapie. Nověji vyvíjené imunoterapeutické metody jsou založené na indukci protinádorové imunity nebo na využití imunitních mechanismů k cílenému směrování léčiv do místa nádoru. V současné době se rutinně používá několik protinádorových terapeutických monoklonálních protilátek (viz Základní pojmy a vztahy), které nádorové buňky ničí podobně jako např. cizorodé buňky parazitů (opsonizace a likvidace fagocyty, vyvolání apoptózy, aktivace komplementu).

Kromě samotných monoklonálních protilátek lze využít i jejich konjugátů s účinnými toxiny (konjugáty se nazývají imunotoxiny) nebo radioizotopy (radioimunotoxiny). Princip spočívá v tom, že protilátka zanese toxin specificky do nádorových buněk. Komplikací je možnost poškození normálních tkání (monoklonální protilátka se obvykle váže i na některé normální buňky) a postupná selekce rezistentních variant nádorových buněk. V pokročilé fázi testování je použití uměle konstruovaných bispecifických protilátek, u nichž jedno vazebné místo zprostředkuje vazbu na nádorový antigen a druhé se váže na některou molekulu na povrchu T buněk či NK buněk. Tak se do těsné blízkosti nádorových buněk dostane velké množství „nespecifických“ T lymfocytů nebo NK buněk, které pak nádorové buňky zahubí.



Obr. 8 Geneticky upravené T lymfocyty (Tc) vybavené chimérickými antigenními receptory mohou účinně zabíjet nádorové buňky

Další experimentální terapeutický postup spočívá v tom, že se pacientovi odeberou jeho krevní T lymfocyty, uměle se v laboratoři namnoží a účinně nastimulují tak, aby po navrácení do těla daleko lépe rozeznávaly a ničily nádorové buňky. V poslední době se s úspěchem zkouší varianta této metody založená na tzv. chimérických antigenních receptorech. V tomto případě se pacientovy T lymfocyty geneticky upraví tak, že na svém povrchu nesou umělé „super-receptory“ rozeznávající určitý antigen asociovaný s nádory a jsou vybaveny velmi účinnými signalizačními mechanismy (obr. 8).

Nadějně je testování různých typů nádorových vakcín. Po identifikaci nádorových antigenů rozeznávaných specifickými T lymfocyty určitého pacienta lze pomocí těchto antigenů stimulovat pacientovy imunitní buňky (hlavně Tc a Th1) a tím docílit účinnější odpovědi.

Transplantace

Transplantace se provádí proto, aby se nahradila nefunkční tkáň nebo orgán zdravým ekvivalentem. Nejvíce se transplantují oční rohovky, ledviny, srdce, játra a kmenové buňky krvetvorby (kostní dřeň).

Genetické odlišnosti mezi dárcem a příjemcem transplantovaného orgánu jsou rozpoznávány imunitním systémem příjemce a důsledkem bývají tzv. transplantáčnické odhojovací reakce (imunitní systém příjemce reaguje na transplantovaný orgán podobně, jako kdyby byl silně infikován nějakým virem). K minimalizaci transplantáčnických reakcí přispívá výběr geneticky co nejpodobnějšího dárce a správné ošetření a zpracování dárce orgánu. Pro potlačení odhojovacích reakcí je ale nezbytné použití účinných imunosupresivních látek (pacienti je musí brát doživotně). Ty jsou dnes sice dobře dostupné, způsobují ale nežádoucí celkový útlum imunitních reakcí a mají i další vedlejší účinky. Intenzivně se pracuje na vývoji metod, které by umožnily využít přirozených mechanismů imunologické tolerance. Ty by ideálně měly vést ke stabilnímu přežívání a fungování transplantovaného orgánu.

Vzhledem k nedostatku vhodných dárců orgánů (ledviny, srdce) pro transplantace by bylo ideální zvládnout transplantace od vhodných zvířecích dárců (opice, prasata, ovce). Překážkou takovýchto „xenotransplantací“ jsou především obavy ze zavlečení potenciálně nebezpečných „spících“ virů ze zvířecích tkání do pacientova organismu.

Nejčastějším druhem „jednoduché“ transplantace v klinické praxi jsou vlastně krevní transfúze. Z orgánových transplantací jsou nejpočetnější transplantace ledvin (celosvětově cca 30 000 ročně), srdcí (cca 4000), jater (cca 5000) a oční rohovky. Transplantací kostní dřeně (které jsou mnohem rizikovější než orgánové transplantace) se v Evropě provádí kolem 500 za rok. V České republice se za rok provede cca 400 transplantací ledvin, přes 100 transplantací jater, 70 transplantací srdce, 20 transplantací plic a 20 transplantací slinivky břišní.

Alergie

Alergické choroby představují v současné době v ekonomicky vyspělých státech nejčastější poruchu imunity. Trpí jimi asi 20 % populace. Jsou způsobeny abnor-



Obr. 9 Alergická kopřivka

Foto J. Bartůňková

Obr. 10 Nejčastější zdroje potravinových alergenů

Foto J. Bartůňková



mální reaktivitou (přecitlivělostí) imunitního systému na některé antigeny (alergeny) zevního prostředí.

Nejběžnější typ alergie se označuje jako **atopie** a je spojen s tvorbou protilátek typu IgE proti některým alergenům zevního prostředí, jako jsou složky pylových zrnek, roztočů z domácího prachu, potravy, zvířecí srsti aj. Není jasné, proč právě některé takovéto antigeny vyvolávají preferenčně nadměrné IgE odpovědi, zatímco jiné (ačkoli jsou v alergenních částicích přítomny také) nikoli. Zdá se, že určitou roli přitom mohou hrát modifikace pylových alergenů po jejich navázání na uhlíkové mikročástice z výfukových zplodin dieselových motorů, které zvyšují alergenní potenciál pylových částic.

Tento typ imunitní odpovědi založené na pomocných T lymfocytech typu Th2, protilátkách typu IgE a aktivaci žírných buněk a basofilů je obdobný tomu, kterým se tělo brání proti mnohobuněčným parazitům (viz Zbraně imunitního systému). Imunitní systém tedy jaksi omylem útočí na tyto neškodné alergeny, jako by to byli mnohobuněční paraziti, a snaží se je vypudit, což je spojeno s nepříjemnými a někdy i nebezpečnými průvodními jevy, které jsou alergikům dobře známy.

Alergická reakce probíhá buď lokálně (alergická rýma, zánět spojivek, kopřivka), nebo systémově (v celém organismu najednou). Systémová reakce nastává, dostanou-li se alergeny (např. hmyzí jed, penicilin, některé potraviny) do krve senzibilizovaného jedince. To pak může způsobit životu nebezpečný **anafylaktický šok** (viz Zánět).

V posledním půlstoletí je pozorován doslova epidemický nárůst alergických onemocnění. V různých epidemiologických studiích byla prokázána souvislost alergií s kouřením cigaret (aktivním i pasivním), změnami stylu bydlení, znečištěním ovzduší a s omezením fyzické aktivity dětí. Rozvoji alergických onemocnění pravděpodobně zčásti zabraňuje vhodná strava, zejména v raném dětství. Vysvětlením nárůstu alergií v ekonomicky vyspělých zemích je zřejmě hygienická hypotéza, podle které je pro normální vývoj imunitního systému potřebný dostatečný přirozený kontakt s běžnými environmentálními podněty (dětství v přítomnosti hospodářských zvířat na farmách, expozice půdním mykobakteriím, osídlení střeva přirozenou mikroflórou). K poruchám normálního vývoje imunitního systému a nárůstu alergií může přispívat také vymýcení střevních parazitů, kteří v minulosti výrazně stimulovali odpovědi typu Th2. Zdá se, že pokud k takové evolučně přirozené stimulaci ve vhodném čase nedojde, imunitní systém si zřejmě najde jiné „náhradní“ cíle v pylu, roztočích a dalších zdrojích alergenů. Význam infekce u alergických chorob je však nejednoznačný: opakované respirační (zejména virové) infekce mohou poškozovat sliznice, což umožní větší průnik alergenů a přispívá k vyšší náchylnosti ke vzniku alergií.

Nejběžnějšími způsoby léčby alergií jsou profylaxe (snaha vyhnout se alergenům) a použití léčiv, která např. blokují receptory pro histamin (antihistaminika) nebo inhibují syntézu histaminu a působí protizánětlivě (kortikoidy). Celkem úspěšné jsou specifické vakcinační postupy (alergenová imunoterapie resp. desensitizace). Cílem této empirické metody je navodit toleranci vůči alergenům (tvorba regulačních T lymfocytů?), nebo změnit charakter reakce na něj (tvorba jiných typů protilátek než IgE).



Obr. 11 Kožní projevy leukocytoklastické vaskulitidy
Autoimunitní onemocnění způsobené zánětem malých cév vyvolané usazováním komplexů protilátek
s (auto)antigeny v cévách a následným hromaděním neutrofilních granulocytů. Poškozována je kůže,
sliznice a ledviny

Foto J. Bartůrková

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní choroby vznikají v důsledku selhání mechanismů tolerance k vlastním tkáním. Autoimunitní onemocnění obvykle vzniká postupně a jednotlivé fáze mohou trvat měsíce i léta. V první fázi se začnou tvořit „autoprotilátky“ nebo autoreaktivní T lymfocyty, později se objevují známky zánětlivého poškození tkání různými typy imunopatologických reakcí. V další fázi se lokální zánětlivé poškození zesiluje a často rozšiřuje na více orgánů. Konečným stadiem je pak nezvratné poškození. Některá autoimunitní onemocnění postihují jen určité tkáně či orgány, jiná mají systémový charakter.

Spouštěčem autoimunitních dějů jsou pravděpodobně různé (prozatím většinou neidentifikované) infekce. Infekční mikroorganismus může vyvolat autoimunitní reakce mechanismem zvaným „molekulární mimikry“: některé mikrobiální antigeny mohou být do určité míry podobné určitým molekulám organismu vlastním. Pokud tedy proti nim zaútočí imunitní systém (tvorbou protilátek a specifických klonů T lymfocytů), mohou být zasaženy i tyto podobné autoantigeny, které pak mohou imunitní reakci udržovat v chodu (a často ji nadále zesilovat) i po odeznění infekce, protože na rozdíl od mikroorganismu nezmizí.

Mezi typická **systémová onemocnění** patří např. systémový lupus erythematos (protilátky proti různým jaderným autoantigenům), revmatoidní artritida (zánětlivé onemocnění postihující klouby), některé vaskulitidy (záněty žil; postižení jakéhokoli orgánu, nejčastěji ledvin, plic, kůže).

Mezi orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění patří např. střevní záněty (ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc), Sjögrenova nemoc (zánět slinných a slzných žláz), autoimunitní záněty jater, sarkoidóza (zánětlivé postižení plicní tkáně), Hashimotova tyroiditida (protilátky proti antigenům štítné žlázy), juvenilní diabetes mellitus (cukrovka I. typu – autoimunitní likvidace buněk produkujících inzulin), roztroušená skleróza (autoimunitní reakce proti obalu nervových vláken), myasthenia gravis (protilátky blokující nervosvalový přenos), perniciózní anémie (protilátky blokující vstřebávání vitamínu B₁₂), hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie (protilátky proti červeným krvinkám, krevním destičkám, resp. neutrofilům, které způsobují rozpad těchto buněk), psoriáza (lupénka – zánětlivé kožní onemocnění).

Je pozoruhodné, že většina autoimunitních chorob postihuje daleko více ženy než muže a průběh některých z nich se výrazně mění v těhotenství. To ukazuje na (dosud nepříliš objasněný) význam hormonálních vlivů.

Při léčbě autoimunitních chorob se nejčastěji používají nespecifická imunosupresivní a protizánětlivá léčiva (podobně jako při potlačování nežádoucích transplantačních reakcí). Velmi úspěšná (ale také velmi nákladná) je v poslední době tzv. „biologická terapie“ založená na použití specifických protizánětlivých monoklonálních protilátek a jiných uměle produkovaných proteinů vychytávajících kritické molekuly produkované v místě autoimunitního zánětu (hlavně cytokin zvaný TNF).

Pokud již dojde k nevratnému poškození či zničení postiženého orgánu, lze pacienta léčit pouze umělým dodáváním produktů dotyčného orgánu (substituční léčba – např. inzulin) nebo náhradou zničených tkání transplantací. Ideálem je sa-

možřejmě včasné obnovení tolerance a zastavení destruktivních procesů – k tomu však dosud neexistují dostatečně spolehlivé metody.

Imunodeficiencie

Imunodeficiencie jsou stavy, kdy chybí nebo nedostatečně funguje některá ze „zbraní“ imunitního systému nebo nějaký regulační mechanismus. Důsledkem je zvýšená náchylnost k infekcím, ale v některých případech i k leukemiím, autoimunitním nebo alergickým onemocněním. Imunodeficiencie mohou být vzácně vrozené (jsou důsledkem poruch důležitých genů a jsou jich známy stovky druhů), nebo častěji získané (vyvinou se během života v důsledku působení vnějších nebo vnitřních faktorů).

Vrozené (primární) imunodeficiencie postihují chlapce častěji než dívky, protože některé z těchto chorob jsou způsobeny defekty genů na chromozomu X (který mají chlapci jen jeden).

U obzvláště těžkých případů chybí např. B lymfocyty (a netvoří se tudíž protilátky) nebo chybí i T lymfocyty. V jiných případech sice pacienti tvoří protilátky, ale ty

Obr. 12 Ruka pacienta s Kawasakiho chorobou

Toto autoimunitní onemocnění způsobené autoprotilátkami proti endotelu (výstelce cév) se projevuje kromě jiných příznaků i odlupováním kůže (podobně jako u spály)

Foto J. Bartůňková



nejsou dostatečně kvalitní, nebo dobře nefungují fagocyty (neprodukují chemické látky likvidující pohlcené mikroorganismy).

Získané imunodeficience mohou být způsobeny např. rozsáhlými popáleninami, podvýživou, alkoholismem, nádorovými chorobami, chronickými infekcemi (nejvýrazněji virem HIV), metabolickými chorobami (diabetes), imunosupresivní a cytostatickou léčbou, chronickým stresem, dlouhodobou expozicí chemickým škodlivinám (organická rozpouštědla), ale také stářím. Do určité míry jsou imunodeficientní i novorozenci, u kterých se zvláště tvorba protilátek rozbíhá poměrně pomalu.

Některé imunodeficience lze léčit dodáním chybějících produktů (např. protilátek), u jiných je hlavní možností transplantace kostní dřeně od zdravého dárce. Lze očekávat, že v nedaleké budoucnosti bude možno využít i metod genové terapie („opravení“ vadného genu v pacientových buňkách).

Možnosti terapeutických zásahů do imunitního systému

V předchozích odstavcích byly zmíněny některé možnosti, jak do určité míry záměrně modulovat funkce imunitního systému (nahrazovat chybějící elementy, potlačovat nežádoucí reaktivitu).

Mimořádný význam mají postupy označované jako imunizace. Aktivní imunizace (vakcinace) je založena na použití antigenu k vyvolání imunitní reakce, která může později chránit před patogenem nesoucím onen antigen (nebo antigen jemu dostatečně podobný). Zakladatelem aktivní imunizace pro prevenci neštovic byl koncem 18. století Edward Jenner, který používal živý virus kravských neštovic (*Vaccinia*); infekce tímto virem vyvolala jen mírné onemocnění a poskytovala ochranu i proti blízce příbuznému viru pravých neštovic. Neštovice jsou první chorobou, která byla zásluhou očkování před cca 40 lety celosvětově kompletně zlikvidována, a proto se od konce sedmdesátých let proti ní již neočkuje.

K dosažení optimálního účinku je obvykle potřeba v očkovací látce používat adjuvancia, tj. látky, které napomáhají nespecifické stimulaci úvodních fází imunitní odpovědi. V humánní medicíně je nejčastěji používaným adjuvanciem speciálně připravený hydroxid hlinitý (alum), na jehož malé částice se antigeny adsorbují a jsou pak dobře prezentovány buňkám imunitního systému.

Většina vakcinačních postupů je profylaktických (vakcinace má zabránit možnému budoucímu onemocnění). V některých případech se využívá terapeutické vakcinace: provádí se u pacienta již infikovaného mikroorganismem (např. virem vztekliny), který způsobuje onemocnění s poměrně dlouhou inkubační dobou. Vhodný vakcinační postup může způsobit, že imunitní odpověď „předběhne“ přirozenou infekci a zabrání vzniku onemocnění.

Jako očkovací látky (vakcíny) se v některých případech používají oslabené živé mikroorganismy (viry: spalničky, příušnice, zarděnky, poliomyelitida – Sabinova vakcína, tuberkulóza, žlutá zimnice); tento způsob je nejúčinnější, ale přináší určité nebezpečí propuknutí choroby u imunodeficientních jedinců. V jiných případech se používají inaktivované (usmrcené) mikroorganismy (bakterie: záškrt, tyfus; viry: chřipka, klíšťová encefalitida, vzteklna, poliomyelitida –

Salkova vakcína). Lze použít také izolované složky mikroorganismů – tzv. podjednotkové vakcíny (hepatitida B; polysacharidová pouzdra hemofilů a meningokoků).

Očkování je mimořádně úspěšnou metodou prevence infekčních onemocnění, která zachránila stovky milionů životů. V ČR je momentálně povinné očkování dětí proti záškrtu, tetanu, dávivému kašli, dětské obrně, hemofilu typu B, virové hepatitidě typu B, spalničkám, příušnicím, zarděnkám. Nepovinné, ze zdravotního pojištění hrazené je očkování proti pneumokokům a karcinomu děložního čípku (lidský papilomavirus).

O pasivní imunizaci hovoříme, pokud jsou do organismu vpravovány již hotové produkty imunitního systému (hlavně protilátky). Přirozeně se pasivní imunizace uplatňuje při přestupu mateřských protilátek do krve plodu a při kojení (ochranné mateřské protilátky se dostávají do zažívacího traktu novorozence). Terapeuticky se používá zvířecích protilátek proti různým toxinům (hadí jedy, některé bakteriální toxiny jako tetanický toxin, botulotoxin).

Kromě medicínského profylaktického použití se imunizace široce využívá pro přípravu protilátek v experimentálních zvířatech. Ty se pak používají pro nejrůznější analytické, detekční a jiné účely jako velmi důležité výzkumné, diagnostické i terapeutické nástroje.

Závěr

Rozvoj poznatků o fungování imunitního systému vedl v posledních letech k vývoji nových léků i terapeutických postupů. Je prakticky jisté, že i další léta 21. století přinesou jak nové objevy v oblasti základního výzkumu, tak především jejich využití v klinické praxi. Zvláště žádoucí je vývoj lepších vakcín (např. proti slabým a nádorovým antigenům) a lepších metod potlačení nežádoucích imunitních reakcí (alergie, autoimunity, odhojování transplantátů).

Jako zdroj podrobnějších informací lze doporučit knihu:

V. Hořejší, J. Bartůňková, T. Brdička, R. Špišek. *Základy imunologie*. 5. vydání. Praha: Triton 2013. 330 stránek, 29 tabulek, 53 obrázků.

Jako nejvýznamnější výsledky z posledních dvaceti let lze uvést např. identifikaci prvního savčího genu zodpovědného za speciaci, etablování myššího modelu lidského Downova syndromu (J. Forejt), identifikaci řady nových signálních proteinů buněk imunitního systému (skupiny V. Hořejšího, T. Brdičky a P. Drábera), identifikaci nových komponent signálního systému Wnt-Frizzled (V. Kořínek, O. Machoň), sekvenování genomů několika organismů (V. Pačes, Č. Vlček), identifikaci genů zodpovědných za vývoj oka (Z. Kozmik), objasnění některých základních mechanismů vzniku nádorů (J. Bártek, M. Dvořák, J. Hejnar, L. Macůrek) či sestřihu mRNA (D. Staněk), a nejnověji objev nového mechanismu regulace genové exprese v oplozeném savčím vajíčku (P. Svoboda).

Od roku 2007 sídlí celý ÚMG v nové moderní budově v krčském areálu biomedicínských ústavů AV.

V současné době v ústavu pracuje 23 výzkumných skupin, které řeší desítky projektů z oblastí molekulární a buněčné biologie, molekulární imunologie, funkční genomiky a bioinformatiky, onkogenů, vývojové molekulární biologie, strukturní biologie a receptorové signalizace.

Naši pracovníci např. objevují nové signální molekuly zodpovědné za normální fungování imunitního systému či geny, jejichž poruchy vedou k přeměně normálních buněk v nádorové, vyvíjejí světově unikátní myšší modely lidských onemocnění, objasňují molekulární mechanismy vývoje oka u různých typů organismů, hledají způsoby, jak ovlivnit aktivitu receptorových molekul v mozku, objasňují mechanismy přirozeného odumírání buněk a jejich využití k boji proti nádorům, mapují neobyčejně složité struktury a procesy odehrávající se v buněčném jádře, atd.

Naše servisní útvary zahrnují např. laboratoře mikroskopie a cytofluorometrie, genomiky a bioinformatiky, přípravy monoklonálních protilátek, dále kryosklad, přípravnu médií a konstrukce transgenních myší.

ÚMG má v současné době celkem kolem 400 pracovníků, včetně 120 studentů. Celá řada našich pracovníků působí aktivně pedagogicky na vysokých školách (mezi našimi pracovníky je mj. 5 profesorů a 6 docentů), zajišťujeme 27 semestrálních přednášek na vysokých školách.

I když za prioritní oblast činnosti ústavu považujeme základní výzkum a za hlavní výstupy naší práce publikace v prestižních mezinárodních časopisech, na našem ústavu se velmi dobře daří rozvíjet i hodnotný aplikovaný výzkum směřující ke konkrétním praktickým realizacím. Také v této oblasti dosáhl ústav významných úspěchů, o čemž svědčí i to, že z něj vzešlo několik dobře prosperujících spin-off firem, které nadále úzce spolupracují s výzkumnými skupinami ústavu.

O vysoké úrovni pracovníků ÚMG svědčí řada cen a vyznamenání: několik státních cen, národních cen, cen ministra zdravotnictví, cen ministra školství, cen ČSAV, cen AV ČR, medailí G. Mendela a J. E. Purkyně, a mnoha dalších. V roce 2010 získal Národní cenu vlády ČR „Česká hlava“ Jan Svoboda; Jiří Forejt byl nositelem prestižní pětileté Akademické prémie AV ČR, Radislav Sedláček a Petr Svoboda nositeli pětiletého Fellowshipu J. E. Purkyně AV ČR, několik mladých pracovníků získalo Prémii Otto Wichterleho. Tři pracovníci ústavu (J. Svoboda, V. Pačes a J. Forejt) jsou členy Učené společnosti ČR.

Ústav molekulární genetiky zastupuje Českou republiku v několika prestižních vědeckých organizacích a institucích včetně Evropské molekulárně biologické konference (EMBC), programu genomiky Evropské nadace pro vědu (ESF) a programu Věda pro mír NATO. Čtyři pracovníci ústavu (J. Bártek, J. Svoboda, V. Pačes a J. Forejt) jsou volenými členy elitní evropské organizace molekulární biologie EMBO. Pracovníci ÚMG působí v 35 redakčních radách vědeckých časopisů.

Pro budoucnost ústavu, ale i české molekulární a buněčné biologie, je zásadně důležité, že v roce 2011 Evropská komise přijala rozhodnutí o zahájení projektu BIOCEV v rámci programu Výzkum a vývoj pro inovace (www.biocev.eu); příjemcem podpory a garantem tohoto významného projektu, na kterém se podílí 6 ústavů AV ČR a 2 fakulty Univerzity Karlovy, je ÚMG. Výsledkem tohoto projektu za téměř 3 miliardy Kč bude vybudování nového moderního, špičkově vybaveného výzkumného komplexu ve Vestci (zhruba 8 km od krčského areálu AV) do roku 2015.

V EDICI VĚDA KOLEM NÁS PŘIPRAVUJEME:

Adam Doležal: **Bioetika**

František Kaštánek: **Biorafinace**

DOSUD VYŠLO:

Eva Semotanová: **Historická krajina Česka a co po ní zůstalo**

Pavel Peterka a kol.: **Vláknové lasery**

Jaroslav Klokočník a kol.: **Družice a gravitační pole Země**

Pavel Žďárský: **Alois Musil**

Magdalena Bendová: **Eduard Hála**

Martin Štefko: **Diskriminace v zaměstnání a obrana proti ní**

Magdalena Bendová: **Eduard Hála (English edition)**

Edice Věda kolem nás | Co to je...

Jak (ne)funguje imunitní systém | Václav Hořejší

Vydal Ústav molekulární genetiky Akademie věd ČR, v. v. i., Vídeňská 1083,

142 20 Praha 4, v Nakladatelství Academia, Středisko společných

činností AV ČR, v. v. i., Vodičkova 40, 110 00 Praha 1.

Grafickou úpravu a obálku navrhl Jakub Krč, studio Lacerta.

Technická redaktorka Monika Chomiaková. Odpovědná redaktorka

Petra Královcová. Vydání 1., 2014. Ediční číslo 11737.

Sazba a tisk **SERIFA**®, s. r. o., Jinonická 80, 158 00 Praha 5.

Další svazky získáte na:

www.vedakolemnas.cz | www.academiaknihy.cz | www.eknihy.academia.cz