

naznačuje, že iRBD vyvolaná antidepressivy může být také signálem začínající neurodegenerace.

RBD se často vyskytuje u narkolepsie s kataplexií (choroba projevující se nadměrnou denní spavostí a krátkými atakami ztráty svalového napětí při bdělosti), a to v některých případech již od začátku nemoci a v dětství. Patofyziologie RBD u narkolepsie je zřejmě odlišná od patofyziologie u iRBD a souvisí s abnormitou řízení svalového tonu při kataplexii.

Léčba RBD je vzhledem k rizikům úrazů a nakonec i vzhledem k nepříjemnému obsahu snů a následné fragmentaci spánku jednoznačně indikovaná, přestože se jedná pouze o léčbu symptomů a nikoliv podstaty choroby. Základním lékem je od doby prvních kasuistik Schencka a spolupracovníků benzodiazepin klonazepam podávaný před večerním ulehnutím. Alternativou je melato-

nin, jehož efekt přetrvává pravděpodobně déle než jednu noc. Až se úspěšně dokončí testování léků zabraňujících progresi Parkinsonovy nemoci, bude třeba vyzkoušet, jestli použití takového léku u RBD zabrání vzniku parkinsonismu a demence. Klinici zabývající se RBD v to vkládají velké naděje.

#### Závěr

RBD je nemoc charakterizovaná uskutečňováním snového chování. Pohyby a vokalizace při tomto chování jsou více či méně dokonalé a často mají obranný nebo agresivní charakter. RBD postihuje osoby nad 50 let a u významné části z nich se později rozvinou příznaky neurodegenerativní nemoci s ukládáním alfa synukleinu do neuronů a glie. Příznaky RBD se medikamentózně potlačují, protože RBD představuje velké riziko úrazů a sny bývají pro nemocného nepříjemné a ruší spánek. ☞

# Neutrofilní granulocyty bojují proti nádorům

Jak je již dnes dobře známo, monoklonální protilátky se stávají standardními a optimálními (leč velmi drahými) léčivy u některých autoimunitních a nádorových onemocnění. V případě nádorových chorob, resp. hematologických malignit (některých typů leukemie a lymfomů), je jejich působení založeno na několika mechanismech.

Monoklonální protilátka se např. může vázat na receptor odpovědný za proliferaci nádorových buněk takovým způsobem, že nežádoucí aktivaci mutantního receptoru zablokuje. V jiných případech může blokovat mutantní růstový faktor, který spouští receptorovou signalizaci. Obvykle jsou ale terapeutické monoklonální protilátky zaměřeny na nějakou povrchovou molekulu více nebo méně specifickou pro určitý typ nádoru. Navázání protilátky může pak v některých případech vyvolat apoptotickou smrt nádorové buňky. Místo samotné monoklonální protilátky se může použít její konjugát s nějakým toxinem nebo radioaktivně značenou látkou. Buňka, na kterou se takový „imunotoxin“ nebo „radioimunotoxin“ naváže, pak hyne působením onoho smrtonosného nákladu přineseného protilátkou.

Nejčastěji ale terapeutické monoklonální protilátky prostě obalí (opsonizují) nádorovou buňku (podobně jako protilátky opsonizují infekční mikroorganismy), a tím ji označí pro likvidaci pomocí fagocytujících buněk. Fagocytující buňky (makrofágy, monocyty, dendritické buňky, různé typy granulocytů) mají na svém povrchu (kromě mnoha jiných)

také Fc-receptory, tedy receptory pro Fc-části protilátkových molekul („nožičky“ molekul tvaru písmene Y). Pomocí těchto receptorů fagocyty rozeznají částice opsonizované protilátkami (např. bakterie, viry, poškozené vlastní buňky nebo jejich fragmenty). Fc-receptor potom spustí signalizační děje, které vedou k zahájení fagocytózy a aktivaci mechanismů ničících pohlcený materiál ve fagocytu – produkují se „chemické zbraně“ (oxidační látky jako aktivovaný kyslík, peroxid vodíku nebo chlornany), z cytoplazmatických „granulí“ (přeměněných lyzozomů) se do fagocytu vylijí hydrolytické enzymy.

Pokud je opsonizovaný objekt příliš velký, než aby mohl být pohlcen, „vyplivuje“ na něj fagocyt tyto agresivní látky a tím jej poškozují (současně ale více nebo méně poškozují i okolní tkáň). Podobně také napadají opsonizované buňky tzv. NK-lymfocyty, vybavené Fc-receptory a několika jinými smrtonosnými mechanismy ukrytými v cytoplazmatických granulích.

Doposud se předpokládalo, že hlavním typem fagocytů zprostředkujících protinádorové působení terapeutických protilátek jsou makrofágy a monocyty. To se prokázalo např. u protilátek zaměřených na povrchový protein CD20 maligních (ale i normálních) B lymfocytů. Značný význam se připisoval také NK lymfocytům. Nyní se ale ukazuje, že v některých případech (nebo snad dokonce většinou) jsou nejdůležitějšími zabijáky opsonizovaných nádorových buněk neutrofilní granulocyty.<sup>1</sup>

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

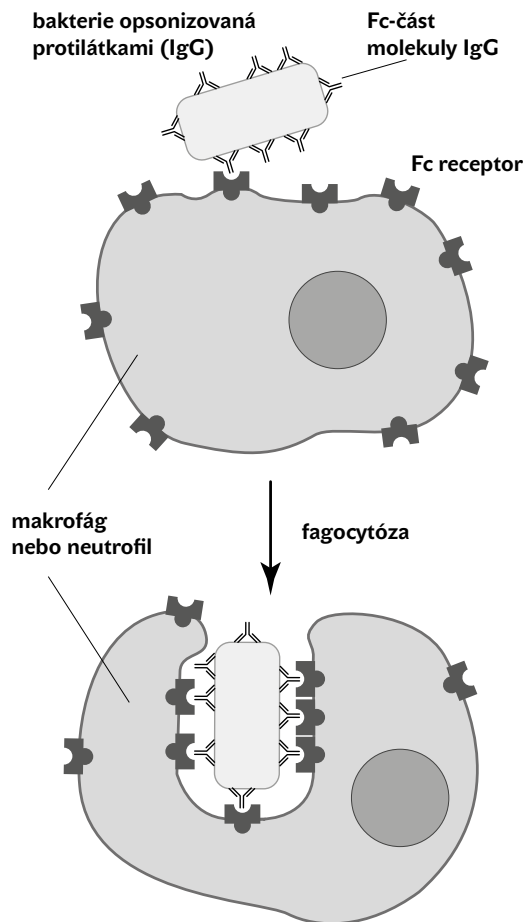
Prof. RNDr. Václav Hořejší,  
CSc., viz Vesmír 93, 76,  
2014/2.

1) Albanesi et al, Blood 122 (18),  
3160, 2013.



NOVINKY 7  
Z IMUNOLOGIE

**1. Fagocytóza bakterie opsonizované protilátkami.**



Neutrofilů jsou nejhojnějším typem bílých krvinek a jsou zásadně důležité v boji proti infekčním mikroorganismům, hlavně bakteriím žijícím vně buněk. Všichni je dokonce můžeme vidět na vlastní oči – hnis, který se tvoří v místě poranění a lokální povrchové infekce, není z větší části nic jiného než masa (většinou již v boji zahynulých) neutrofilů, které přispěly potlačit místní infekci a zabránit jejímu šíření. Neutrofilů mají na svém povrchu nejméně dva typy Fc-receptorů, které po stimulaci účinně vyvolávají fagocytózu.

Je docela poučné podívat se na metody popsané v uvedeném článku. Jak je v moderní experimentální onkologii a imunologii dnes běžné, badatelé použili nejprve myší model. Injekovali myším buňky myšího melanomu a posléze protilátky proti povrchovému antigenu těchto nádorových buněk, glykoproteinu gp75. Tato léčba (dalo by se říci „pasivní imunizace“) výrazně potlačovala růst nádoru. Léčebný účinek však zmizel, když byla zvířata zbavena neutrofilních granulocytů (pomocí protilátky proti charakteristické povrchové molekule Gr1) nebo když byly použity geneticky modifikované myši, které nebyly schopny neutrofilů vytvářet. Naproti tomu u myší, kterým byly zlikvidovány monocytů a makrofágů, nebo u myší, které v důsledku genové manipulace neměly funkční NK-lymfocyty, byla léčba pomocí antineoplazmické monoklonální protilátky nadále účinná. Ochranný účinek antimelanomové protilátky se neprojevil také v případě, že v experimentech byly použity geneticky modifikované myši, které sice neutrofilů měly,

genetickou manipulací („genovým knock-outem“) jim ale byl zlikvidován gen kódující kritickou společnou Fc-receptorovou podjednotku  $\gamma$ . Bylo tedy jasné, že k dosažení ochranného efektu protilátky je potřeba neutrofilů a jejich funkčních Fc-receptorů.

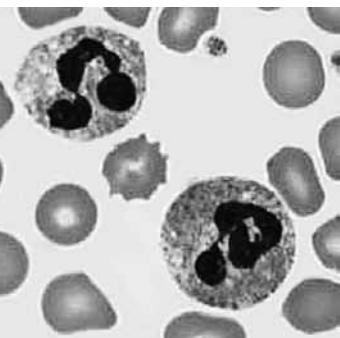
V dalších experimentech byl použit model, který je již poněkud bližší klinické situaci. Myší kmen *nu/nu* nemá v důsledku mutace v jistém kritickém genu žádné T-lymfocyty a současně také postrádá ochlupení; proto se těmto zvířatům, která v uplynulých 50 letech sehrála v imunologickém výzkumu důležitou roli, říká „nahé myši“. V těchto imunodeficientních myších tudíž mohou růst lidské nádory, které by u normálních myší byly rychle eliminovány zdravým imunitním systémem, jmenovitě cytotoxickými a zánětlivými T-lymfocyty. Imunodeficientním „nahým“ myším byly tedy injikovány lidské buňky nádoru mléčné žlázy a sledovalo se, za jakých okolností terapeutická protinádorová protilátka zvaná trastuzumab<sup>2</sup> potlačí růst nádoru.

Výsledky u tohoto myšo-lidského modelu byly stejné jako u modelu čistě myšího – k protinádorovému účinku byly nutné pouze neutrofilů, které musely mít funkční Fc-receptory, zatímco NK-lymfocyty, monocytů a makrofágů byly postradatelné. Pomocí dalších myších mutantů (genových knock-outů) se dále testovalo, které funkční mechanismy neutrofilů jsou pro ochranný účinek důležité. Podle očekávání se ukázalo, že fungovat musí fagocytóza, ale kupodivu nemusí být funkční některé „zbraně“ fagocytujících neutrofilů, jako produkce oxidačních látek nebo sekrece zánětlivých cytokinů TNF a IFN- $\gamma$ .

Ještě před nějakými 10–15 lety by taková práce byla metodicky nepředstavitelná – tehdy bylo k dispozici jen málo informativních geneticky modifikovaných myších kmenů; jejich příprava byla technicky náročná a zdlouhavá. Nyní je myších genových „knock-outů“ k dispozici již několik tisíc, takže stačí si je opatřit a použít v experimentech. Nejpozději do 10 let bude pravděpodobně pro každý gen k dispozici příslušný myší „knock out“, tedy zvířata s nefunkčním příslušným genem – většinou takovým, že vyštěpení genu se dá docílit „na požádání“, tzn. indukovatelným způsobem, a to často jen v některých typech buněk. Něco takového před 20 lety znělo jako pohádka, hudba daleké budoucnosti...

Důležitým praktickým důsledkem publikované studie je, že při použití terapeutických protilátek musíme dbát na to, aby pacient měl v pořádku neutrofilní granulocyty. Tento způsob léčby se totiž většinou kombinuje s chemoterapií, která může kriticky důležité neutrofilů poškozovat, resp. snižovat jejich tvorbu v kostní dřeni.

**2. Neutrofilní granulocyty (dvě velké buňky) jsou po patřičném histologickém obarvení nápadně charakteristickým tvarem jádra (proto jsou též nazývány polymorfonukleáry). Ostatní menší buňky jsou červené krvinky (erythrocyty).**



<sup>2</sup>) K názvosloví terapeutických monoklonálních protilátek: Názvy se skládají z počáteční individuální části („tras“), označení protinádorové protilátky („tu“ – od „tumor“), označení „humanizované“ protilátky čili protilátky uměle upravené z původně myší molekuly („zu“) a koncovky „mab“ ukazující, že jde o monoklonální protilátku (monoclonal antibody). (Monoklonální protilátky jsou produkty jednotlivých klonů B-lymfocytů, resp. tzv. hybridomů odvozených z klonů B-lymfocytů. Jsou tedy vysoce specifické a homogenní. Dají se průmyslově připravovat ve velkých množstvích a ve vysoké čistotě.)