

Lidové noviny, 22.9.2009, Bílé krvinky jsou Jekyll a Hyde

JOSEF MATYÁŠ

POD MIKROSKOPEM Václav Hořejší mapuje povrch buněk imunitního systému, které ničí vetřelce, ale mohou vyvolat i rakovinu

V pracovně ředitele profesora Václava Hořejšího jsme si povídali o náhodách, nadějně cestě k léčbě alergií, komplikovaném mikrosvětě, ve kterém se jedna molekula jmenuje podle prvního kosmonauta, a také o roli štěstí ve výzkumu.

* LN Pomohla vám někdy náhoda?

Určitě, i když jsem to jako pomoc vnímal až později. Po aspirantuře na přírodovědecké fakultě jsem chtěl zůstat na škole, ale podmínkou byl vstup do komunistické strany. Když jsem odmítl, odešel jsem do akademického Ústavu molekulární genetiky. Tenkrát jsem nucený odchod z fakulty bral jako újmu, ale teprve dodatečně mi došlo, jak jsem si polepšil. V ústavu panovaly na tu dobu nadstandardní podmínky, které vytvořil tehdejší ředitel Josef Říman. Výborný vědec s politicky silnou pozicí, který byl schopen zařídit, aby mladí vědci lidé mohli jezdit na stáže do ciziny. Měl s tím potíže, protože občas v zahraničí někdo zůstal, ale vždycky to ustál. Já jsem v roce 1985 odjel na roční stáž na Harvardovu univerzitu.

* LN Jaké jste získal z toho pobytu zkušenosti?

Jednou jsme se ptal amerického kolegy- kolik je v naší budově nositelů Nobelovy ceny. On se zamyslel a začal počítat - tak v přízemí jsou dva, v prvním patře taky dva... a tak dále. Když pracujete v prostředí plném špičkových vědců a víte, že každá skupina okolo vás řeší nějaký zásadní těžký a zajímavý problém, tak to člověka popohání dopředu. Tady jsme byli zvyklí až donedávna hrát cosi jako druhou ligu, což do značné míry vyplývalo z materiálního omezení a nedostatku kontaktů. V posledních pěti deseti letech se to podstatně zlepšilo. Hlavním limitem začala být kvalita lidí -to ale nelze změnit za rok. Vytvořit optimální vědeckou atmosféru, to trvá hodně dlouho.

* LN Zavedl jste nějaké postupy práce po návratu z USA tady v ústavu, který poslední čtyři roky vedete?

Když mám vyřešit nějaký problém, vždycky si říkám, jak by to asi udělal můj americký šéf. Vědecké eso jménem Jack Strominger. Ale hlavně jsem v Americe poznal, jak se dělá opravdu špičková věda.

* LN Co to znamená? Ověřovat pečlivě výsledky, strávit celou noc v laboratoři...?

Nejdůležitější je vybrat si správné téma, mít na ně „čuch“, klást si správné otázky a získat prostředky na jejich řešení. To je velmi důležité. Můžete si dát třeba cíl vyvinout lék proti rakovině, ale když nemáte materiální zázemí ani intelektuální schopnosti, tak to k ničemu není.

* LN Kdy jste si začal dávat otázky směřující k výzkumu molekul na povrchu imunitních buněk?

Už na fakultě při výzkumu lektinů, což jsou bílkoviny, které vážou sacharidy. S tímto tématem jsem přišel do laboratoře Ivana Hilgerta v Ústavu molekulární genetiky, kde

zkoumali imunologickou toleranci. Lapidárně řečeno hledali odpovědi na otázky, proč imunitní systém nenapadá vlastní tkáň. V laboratoři měli několik projektů zaměřených na řešení tohoto problému. V době, kdy jsem přišel, se objevily zprávy o tom, že některé lektiny by mohly navodit imunologickou toleranci. Když jsme použili lektin izolovaný z čočky, báječně fungoval na myších. O výsledku jsme publikovali článek v prestižním časopisu Nature. Izolovali jsme lektin z 200 kilo čočky, už byly domluvené preklinické pokusy na psech, ale pak se objevily monoklonální protilátky, které dokázaly navozovat imunologickou toleranci kvalitativně lépe. Zaměřili jsme se proto na monoklonální protilátky a už jsme u nich zůstali, protože slouží jako výborný nástroj ke zkoumání imunologicky důležitých molekul.

* LN Bude někdy možné funkce takových molekul ovlivňovat?

To je hlavní cíl, na jehož dosažení se už více než patnáct let podílíme společně s mnoha dalšími skupinami po celém světě. Až se to podaří (a do značné míry je to již skutečnost), bude možné posilovat nebo naopak tlumit aktivitu bílých krvinek. Což je velice důležité, protože tyto buňky imunitního systému mohou nejen ničit vetřelce v našem těle, ale často bohužel vyvolávají také nebezpečná autoimunitní onemocnění (revmatoidní artritida, roztroušená skleróza a mnoho jiných).

* LN Jak si mám regulaci činnosti imunitních molekul představit?

Povrch bílé krvinky o velikosti setiny milimetru pokrývá několik milionů různých bílkovinných molekul. Ale buněčný systém je ještě mnohem komplikovanější. Některé molekuly jsou na povrchu, jiné (většina) uvnitř. Regulaci si představte, jako když se zvoní na zvonek. Tlačítko je povrchový receptor, dráty od něho jsou další molekuly, které se po zazvonění postupně aktivují, až doběhne signál do buněčného jádra. Poslední molekula pak nastartuje třeba dělení buňky, nebo naopak její sebevraždu. A aby to nebylo tak jednoduché, někdy „zatahání“ za jeden a tentýž povrchový receptor může vést třeba k dělení buňky a jindy k buněčné smrti. Záleží na tom, jak silně „zmáčknete“ tlačítko a jestli současně zvoníte na nějaký další zvonek. Je to skutečně fascinující systém.

* LN Které části imunologického výzkumu na molekulární úrovni pokládáte za nejzajímavější?

Mimořádně zajímavý a komplikovaný je například systém tzv. cytokinů. Jsou to jakési hormony imunitního systému, kterých dnes známe asi 150. Ovládají dva základní typy imunity - jeden je zaměřený na mikroorganismy množící se mimo buňky, druhý se soustředí na vetřelce uvnitř buněk. Imunitní systém musí dobře rozvážit, jaký typ použije, protože když udělá chybu, protivníka nezasáhne, naopak někdy napáchá velké škody. Základní principy fungování té složité cytokinové sítě, která rozhodování imunitního systému kontroluje, jsou známé, ale spousta detailů jejich vzájemných vztahů nikoli.

* LN Jak lze využít tyto poznatky?

Každý desátý člověk trpí autoimunitními chorobami, při kterých bílé krvinky útočí na vlastní buňky. V posledních letech bylo dosaženo významných úspěchů v léčbě některých z těchto onemocnění právě na základě poznatků získaných základním výzkumem na molekulární úrovni. A v současnosti probíhají stovky dalších nadějných klinických pokusů. Další důležitou oblastí jsou alergie, které postihují téměř každého čtvrtého dospělého člověka a skoro třetinu dětí. Určité, ale zatím nepříliš velké úspěchy už jsou. A někdy se dokonce považuje za „ostudu“, že imunologie léčbu alergií ještě nezvládla. Ale když si uvědomíme, o jak komplikovaný systém jde, je zřejmé, že na úspěch bude nutné ještě nějakou dobu počkat.

* LN Jak poznáte důležitou molekulu?

Například když má lidská i myščí molekula z devadesáti procent stejnou strukturu, tzn. pořadí aminokyselin v řetízku. To je indicie, že jde o něco velmi důležitého, protože molekula si zachovala strukturu po celou evoluci, aby neztratila nějakou podstatnou funkci. Nyní pracujeme s jednou bílkovinnou molekulou, která je téměř stoprocentně konzervovaná u myši, člověka, krávy a dokonce u dvou rybích druhů. Zřejmě má nějakou velmi zásadní funkci, zatím ale nevíme jakou.

* LN Máte právo pojmenovat molekulu, kterou objevíte a popíšete?

Ano. Jednu jsme nazvali PAG, což je zkratka slov „phosphoprotein associated with GEMs“. Teď pracujeme na molekule, které říkáme jednoduše NVL - od anglického „novel“ (nový). Dále jsme objevili (nebo spoluobjevili) molekuly nazvané NTAL, CD14, CD48, CD53, CD59, CD108 a jednu označenou jako LIME. Toto jméno jsme však převzali od korejské skupiny, která nejprve objevila příslušný kódující gen. Imunologové jsou dost málo nápadití - většina povrchových molekul bílých krvinek se nudně jmenuje CD (od slov „Cluster of Differentiation“) a k tomu přidá pořadové číslo. Takže nyní existují CD1 až 339. Ale když řeknete, že se něco jmenuje třeba CD157, pamatuje se to špatně. Mnohem zajímavější a trochu legrační názvy dávají molekulám badatelé, kteří se zabývají genetikou a molekulární biologii mušky octomilky (*Drosophila*). Jednu molekulu například pojmenovali „Jurij Gagarin“ - podle toho, že larva se zmutovaným genem připomínala vzhledem kosmonauta. Velmi důležitá je molekula zvaná „armadillo“ (anglicky pásovec), další molekula má jméno „bazuka“ a jiná „toll“, (německy divoký, zběsilý) a její příbuzná dostala název „spaetzle“, podle halušek na německý způsob.

* LN Věříte na štěstí při výzkumu?

Skoro vždycky jsme články o našich nových výsledcích publikovali „o prsa“ s někým jiným. Buď jsme netušili, že na stejné věci pracuje současně někdo jiný, nebo jsme se to dozvěděli těsně před uveřejněním a pak trnuli strachy, aby to nepublikovali dřív než my. V případě NTALu nám vyšel článek o měsíc dřív než americké konkurenci. U molekuly LIME se stalo něco zcela nečekaného. Rukopis našeho článku jsme poslali do velmi prestižního amerického časopisu *Journal of Experimental Medicine*. K našemu úžasu jej do týdne přijali. Normálně se rukopisy vrací autorům s připomínkami recenzentů a obvykle trvá měsíce, než je článek schválen. Jak se ukázalo, k rychlému otištění přispěl fakt, že v redakci měli už půl roku text od konkurenční korejské skupiny, ale chyběl v něm jeden poznatek, na který jsme přišli my. Nakonec otiskli oba články vedle sebe. V žertu dávám tenhle případ do souvislosti s příhodou, která se mi stala asi 14 dní před odesláním článku. Při cestě autem jsem u silnice zastavil starším manželům, kterým se porouchalo auto, a odvezl je k jejich cíli. Když mi chtěli zaplatit, odmítl jsem, a paní slíbila, že se tedy za mě alespoň bude modlit. Asi to tedy zafungovalo...

Osobnost Václav Hořejší (* 1949) Narodil se v obci Mlýnské Struhadlo u Klatov. Profesor imunologie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy a v současnosti ředitel **Ústavu molekulární genetiky Akademie věd České republiky**. Vystudoval biochemii na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy. V roce 1977 tam obhájil kandidátskou práci. Na Harvardově univerzitě pracoval v letech 1985-86 a 1988. Od roku 1977 působí v **Ústavu molekulární genetiky AV ČR** v oboru molekulární imunologie. Objevil a popsal funkci několika molekul na povrchu buněk imunitního systému.

URL | <http://archiv.newton.cz/ln/2009/09/22/109c77975a2ec24ec34d72cec289902e.asp>