



Petr Heneberg

Žírná buňka: už ne jen Mr. Hyde

Pod pojmem žírná buňka si nejspíše mnozí z nás představí původce neoblíbených alergií. Z pohledu evoluce by ale bylo nesmírně nevýhodné vytvářet si buňky, které tělu způsobují jen problémy. Průlomové objevy z posledních let ukazují, že žírné buňky mají skutečně hned celou řadu nečekaných pozitivních účinků. Za všechny jmenujme minimalizaci působení živočišných jedů. Ale vezměme to raději popořádku...

Náš příběh totiž začíná r. 1854. Tehdy se ve slezském městečku Strehlen (dnes Strzelin) narodil Paul Ehrlich. Dává se na studium lékařství a ve svých 24 letech, r. 1878, obhajuje na univerzitě v Lipsku dizertační práci na téma Příspěvky k teorii a praxi histologického barvení. Zavádí v ní techniku anilinového barvení, která jej vede k popsání specifické buněčné populace obsahující velmi dobře barvitelná „protoplasmická deposita“, jimž dnes říkáme bazofilní granula. Buňky jsou granul plné, připadají mu jako k prasknutí nažrané, tučné entity. Proto je nazývá žírnými buňkami. Paul Ehrlich obdržel později za své objevy v imunologii Nobelovu cenu.

Zjistil, že žírné buňky se často vyskytují kolem cév a také bývají infiltrovány v nádorových tkáních. Trvalo však ještě několik desítek let, než bylo objeveno, že spolu s bazofily (cirkulujícími bílými krvinkami s vlastnostmi podobnými žírným buňkám) stojí za vznikem alergií a anafylaktických reakcí. Nechme stranou detaily a podívejme se, jak se porozumění jejich roli posunulo na základě nejnovějších objevů. Ukazují totiž na to, že žírnými buňkami se naše tělo brání účinkům hadích jedů a že jsou důležité i při obraně proti vícebuněčným parazitům, bakteriím a virům.

Co se v učebnicích nepíše

Posledních mnoho desítek let býval učebnicový obrázek žírných buněk vždy téměř totožný – počtem nevýznamná buněčná populace, která o sobě dává výrazněji vědět jen při svém nesprávném fungování, kdy stojí za vznikem alergických reakcí. Dodnes se podobné dogma přednáší studentům na řadě českých vysokých škol.

Počátkem nových objevů se stal r. 1978, kdy japonští vědci Y. Kitamura, S. Go a K. Hatanaka charakterizovali nový myší model nesoucí mutaci v povrchovém receptoru zvaném c-kit. Protoonkogen c-kit hraje u zdravých lidí důležitou roli při diferenciaci krvetvorných buněk; s výjimkou buněk žírných se však během diferenciaci z buněčného povrchu vytrácí. V myších, které nesou mutaci v genu pro c-kit, nenajdeme téměř žádné žírné buňky. K čemu

je to dobré? Lze jim totiž implantovat žírné buňky nesoucí libovolné modifikace a sledovat, zda a nakolik to ovlivní fenotyp pokusných myší.

Zjistilo se, že žírné buňky jsou nepostradatelné pro udržování integrity a funkce tkání. Produkuje totiž hned několik růstových faktorů, které indukují dělení buněk tělních epitelů a dělení fibroblastů. Účastní se procesů hojení zraněné tkáně – jednak se podílejí na prvotní zánětlivé odpovědi, jednak jsou nepostradatelné pro následné dorůstání nových epitelových buněk a nových cév a konečně ovlivňují i ukládání kolagenu a remodelaci mezibuněčné matrix. Žírné buňky potřebujeme i pro udržování homeostáze těch částí těla, které vykazují stálou růstovou aktivitu – jde zejména o vlasovou váčku a kosti. Jedinci s nedostatkem žírných buněk mají kosti tenčí a lámavější.

Žírné buňky ovlivňují a zároveň jsou ovlivňovány naším nervovým systémem. Nacházejí se v bezprostřední blízkosti nervových zakončení v kůži, plicích, střevu, ale i v centrální nervové soustavě. Svými sekretovanými produkty se navzájem ovlivňují, což vyústuje např. v jejich účast při odpovědi na stres. Stres vede v hypotalamu k sekreci hormonu uvolňujícího kortikotropin (CRH). CRH spouští prostřednictvím osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky sekreci glukokortikoidů tlumících reakce imunitního systému. CRH však není vylučován jen v mozku, tvořit jej umějí i jednotlivé neurony nacházející se v různých tkáních, kde působí přímo na žírné buňky, a je považován za prozánětlivý signál. Aktivované žírné buňky si navíc CRH umějí tvořit samy a tato autokrinní stimulace vede k jejich degranulaci (vylití obsahu granul) a někdy až k vyvolání chronického zánětu.

Hadi, včely a pavouci

Bezesporu nejméně očekávaným objevem poslední doby je v případě žírných buněk jejich úloha při minimalizaci účinků jedů nejrůznějších živočichů. Hadi ročně uštknou miliony lidí, údajně kolem 125 000 jich na následky působení hadího jedu umírá. Už dlouho se vědělo, že se v ráně

po uštknutí objevují žírné buňky. Spekulovalo se, že do rány vypouštějí histamin a další látky, které by ve výsledku dokonce zvyšovaly fatalitu následků. Až r. 2006 zveřejnil stanfordský vědec S. Galli se svými spolupracovníky v časopise Science studii, která se stala průlomem v našem porozumění roli žírných buněk při obraně proti hadímu uštknutí. Zjistili totiž, že úloha žírných buněk ve zmírňování následků uštknutí není nevýrazná ani negativní. Naopak, je zcela klíčová – žírné buňky totiž umějí rozkládat hadí jed!

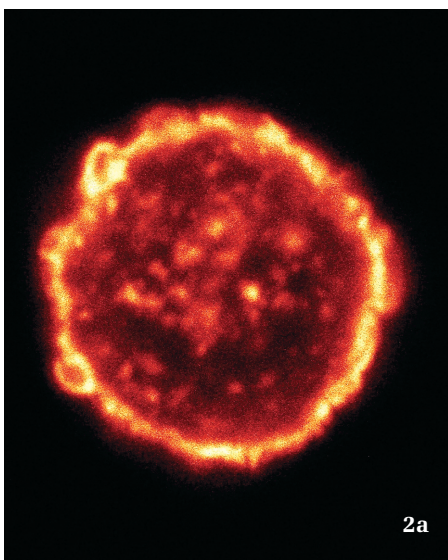
Jak to dělají? Kromě prozánětlivých cytokinů (proteinů/peptidů sloužících ke komunikaci mezi buňkami) uvolňují i enzymy zvané proteázy, které rozkládají proteiny na menší podjednotky. Mezi řadou molekul, které proteázy žírných buněk rozkládají, je i endothelin-1. Ten umí velmi účinně zužovat krevní cévy, spolunavozovat sepsi, astma a vysoký krevní tlak. S. Galli si vzpomněl na několik desítek let staré pozorování, že sekvence endothelinu-1 nápadně připomíná sekvinci sarafatoxinu – látky identifikované v jedu zemězmije palestinského (*Atractaspis engaddensis*). Klíčový experiment byl snadně – umí žírná buňka rozložit sarafatoxin stejně účinně jako endothelin-1? Odpověď byla nad očekávání jednoznačná. Na zabití myši bez žírných buněk postačovala desetina dávky jedu nutná pro zabití normálních myší. Když se myš bez žírných buněk injikovala dávkou žírných buněk, imunita vůči jedu se rychle vrátila na standardní úroveň.

Zbývala ještě poslední otázka. Je tento mechanismus univerzální, anebo jde jen o shodu náhod? Zemězmij palestinský totiž žije jen na Blízkém východě. Ukázalo se ale, že žírné buňky jsou stejně účinné v působení na jedu produkovaném jinými

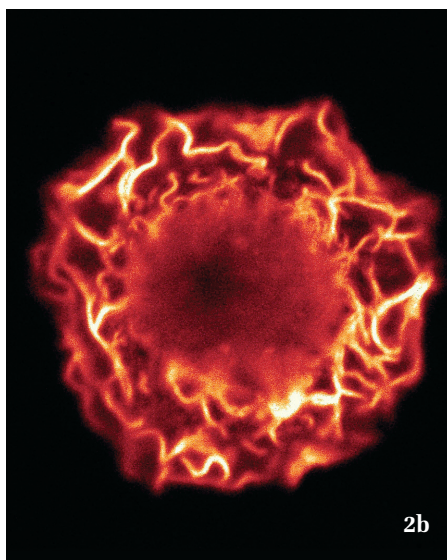


1a, b Jed zemězmije palestinského (*Atractaspis engaddensis*) vede k rozsáhlému otoku a výstupu krve z cév mimo krevní řečiště, jako na tomto snímku pořízeném jen několik hodin po uštknutí (a). Identická osoba o dva dny později (b). Pokud má oběť dostatečné množství žírných buněk, dokáže se s následky vypořádat a zranění se zhruba po měsíci úplně zahojí. Snímky laskavě poskytl emeritní profesor Tel Avivské univerzity E. Kochva, jehož prst je na nich i zachycen.





2a



2b

hady (třeba chřestýšem západním – *Crotalus atrox*), pavouky (koutníkem jedovatým – *Loxosceles reclusa*) nebo hmyzem (např. včelou medonosnou – *Apis mellifera*). Napodobení uštknutí, resp. bodnutí těmito zvířaty pomocí podkožní injekce jedu vedlo u normálních myší jen k dočasnému mírnému snížení tělní teploty. Naopak u myší postrádajících žírné buňky došlo k velmi razantnímu snížení teploty, k přítomnosti krve v moči, k tvorbě výrazně větších vředů v místě vpichu a ve většině případů i k následnému úhynu. Při pokusu s lidskými žírnými buňkami se pozorování provedená na zvířatech potvrdila. I lidské žírné buňky jsou po kontaktu s jedem velmi silně aktivovány, vylévají obsah svých cytoplazmatických granul a téměř kompletně rozkládají toxickou složku jedu.

Dosud se hadí uštknutí léčilo pomocí antisér. V oblastech s hůře dostupnou lékařskou péčí a proti méně běžným druhům hadů je však velmi problematické sehnat a aplikovat tato antiséra v dostatečně krátké době. Proteázy syntetizované žírnými buňkami se objechem S. Galliho okamžitě staly horkými kandidáty pro nový způsob léčby následků hadího uštknutí.

Žírné buňky a imunita – Dr. Jekyll

Žírné buňky jsou naprosto nepostradatelné pro správné fungování našeho imunitního systému. Nacházejí se totiž strategicky v místech, kudy do nás mohou pronikat nežádoucí entity – v kůži, v plicích i v epitelu zažívacího traktu. Po své aktivaci jsou schopny doslova přivolat ostatní buňky imunitního systému do místa infekce a dále ovlivňovat jejich funkci.

Už delší dobu je známa také jejich důležitost při parazitárních nákazách. Infekce parazity způsobuje masivní tvorbu imunoglobulinu IgE, který se váže na vysokoafinitní receptor pro IgE. Jde o jeden z klíčových receptorů žírných buněk, který po prokřížení pomocí antigenu s navázanými IgE protilátkami způsobuje rychlou aktivaci žírných buněk a navazující masivní vylití obsahu jejich granul. Jde o proces vyžadující pouhé desítky sekund. Typickými parazity způsobujícími výše popsanou odpověď jsou svalovec stočený (*Trichinella spiralis*) či háďe *Strongyloides venezuelensis*. Naopak některých jiných

si téměř nevšimnou, jde např. o měchovce *Nippostrongylus brasiliensis* a *Heligmosomoides polygyrus*. Při vytěšňování lamblie střevní (*Giardia lamblia*) se uplatňuje žírnými buňkami produkovaný interleukin 6 a stahy hladké svaloviny. Naproti tomu při infekci kokcií kočičí (*Toxoplasma gondii*), kterou jsou latentně nakaženy desítky procent obyvatel ČR, byl přímo prokázán toxický vliv žírnými buňkami produkovaného leukotrienu B4 na parazita.

Žírné buňky jsou nepostradatelné i pro přežití jedince postiženého akutním zánětem pobříšnice. Parakrinní signalizací totiž nalákají do místa bakteriální infekce neutrofilů (bílé krvinky specializované na likvidaci bakteriálních infekcí), které pak odvedou vlastní špinavou práci. Navíc i samy žírné buňky jsou schopny bakterie do jisté míry fagocytovat, produkovat kyslíkové radikály a některé antimikrobiální peptidy.

A jak je tomu v případě virových infekcí? Zde zatím vědci tápou. Dojde-li k infekci žírné buňky některým z virů, nastává syntéza specifického koktejlu cytokinů, který přitahuje jiné buňky imunitního systému schopné zabíjení virů. Zdá se, že při infekci HIV jsou to právě žírné buňky, které stimulují změny v imunitní odpovědi, izotypové přesmyky (přestavby) v nově syntetizovaných molekulách IgE. Bohužel, žírné buňky slouží rovněž jako rezervoár HIV během latentní fáze infekce. Přesná role žírných buněk při virových nákazách ještě stále čeká na své objasnění.

Důležitým efektem žírných buněk je jejich imunosupresivní role při obraně proti UV záření. Po ozáření UV světlem sekretují kožní keratinocyty nervový růstový faktor. Ten aktivuje nervová vlákna v kůži, která začínou vylučovat neuropeptid CGRP vyvolávající degranulaci žírných buněk. Žírné buňky mezitím migrují do nejbližších lymfatických uzlin, kde jejich degranulace způsobuje potlačení imunitní reakce.

Nesmíme zapomenout ani na roli antigen prezentujících buněk. I když je tato funkce doménou především dendritických buněk, zdá se, že žírné buňky jim zdatně sekundují a podporují je. Jsou schopny i přímo ovlivňovat migraci, diferenciaci a funkci cytotoxických, pomocných i regulačních T-lymfocytů. Při transplantaci re-

2a, b Typická žírná buňka zaujímá v klidovém stavu kulovitý tvar, s pouze nevýraznými výběžky membrány (a). V tomto stavu spočívá až do kontaktu s antigenem. Může jít např. o pyl včelovodných rostlin nebo třeba vícebuněčné parazity. Na antigen se naváží IgE protilátky interagující s povrchovými vysokoafinitními IgE receptory přítomnými v hojném počtu na samotných žírných buňkách. Navázání antigenu vyvolá prokřížení IgE receptorů a v řádech desítek sekund dochází k velmi intenzivní odpovědi žírné buňky, zejména pak k vylití sekrečních granul a masivním přestavbám a zřasení buněčné membrány (b). Na snímcích z konfokálního mikroskopu vidíme žírnou buňku před navázáním a po navázání antigenu, jejíž aktinový cytoskelet je naznačen faloidinem. Snímky P. Heneberga, není-li uvedeno jinak

gulační T-lymfocyty vylučují interleukin 9, který do místa transplantátu láká právě žírné buňky. Myši bez žírných buněk nejsou schopny transplantát přijmout.

Žírné buňky a imunita – Mr. Hyde

Žírným buňkám je negativní role v imunitních reakcích připisována již dlouhá desetiletí. Jsou hlavními viníky alergických zánětlivých reakcí zprostředkovaných IgE. Alergici totiž produkují IgE reagující s nesprávnými antigeny běžně se vyskytujícími kolem nás – kupř. s pylem břízy. U zdravého jedince není IgE reagující proti tomuto antigenu produkováno. U alergika se pyl naváže na IgE, dojde k prokřížení IgE receptorů na povrchu žírných buněk a z takto aktivovaných buněk se během několika desítek sekund uvolní obsah jejich granul (histamin, proteázy, aj.), který vzápětí způsobí dilataci cév, bronchokonstrikci, otok, hypersekreci hlenu, kopřivku, svědění, a při systémovém působení i rozvoj astmatického záchvatu či šok. Žírné buňky hrají roli při autoimunitních chorobách a chronických zánětlivých onemocněních – jsou jim připisována onemocnění jako revmatoidní artritida (chronické zánětlivé onemocnění kloubů), bulózní pemfigoidea (autoimunitní onemocnění kůže) či glomerulonefritida (zánětlivé onemocnění ledvin). Do jisté míry ovlivňují i průběh onemocnění roztroušenou sklerózou. Bez jejich existence by pacienti netrápil ani vznik nebezpečného kardiovaskulárního onemocnění zvaného abdominální aneurysmatická aorta neboli rozšíření stěny cévní. Přítomnost žírných buněk v nádorech významně podporuje tvorbu nových cév a tím i jejich lepší zásobování krví umožňující další nežádoucí růst. Úlohou negativního působení žírných buněk se zde z prostorových důvodů podrobněji zabývat nebudeme. Jde o jejich učebnicovou funkci.

V příběhu Roberta Louise Stevensona nazvaném Podivný případ Dr. Jekylla a pana Hyde se pod vlivem drogy mění laskavý Henry Jekyll v Edwarda Hyde ztělesňujícího zlo. Žírné buňky byly po téměř celou dobu své existence pokládány jen za jakéhosi buněčného Mr. Hyde. Objevy z posledních let je ale překvapivě staví do zcela jiného světla a ukazují jejich dvojí roli.