

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Několik zpráv od imunologů

Nejprve pár zpráv dobrých: Potenciálně nadějná metoda léčby rakoviny slinivky?

Rakovina slinivky břišní (adenokarcinom pankreatu) patří mezi nejzlobivější nádorová onemocnění – velká většina pacientů nepřežije od zjištění diagnózy více než rok. Na rozdíl od některých jiných nádorových chorob zde neexistuje doposud bohužel žádná skutečně účinná léčba. Potenciálně novou naději však snad dávají výsledky nedávno publikované studie tchajwanského týmu.¹

Tito badatelé zjistili, že růst, invazivnost a metastatický potenciál nádorových buněk adenokarcinomu pankreatu nejsou zásadním způsobem závislé na interleukinu-17B (IL-17B), jednom z mnoha proteinových regulátorů imunitního systému. Ten je členem rodiny šesti strukturálně podobných cytokinů, IL-17A až IL-17F. Nejznámější jsou IL-17A a IL-17F, které jsou produkovány pouze specializovanými pomocnými lymfocyty T zvanými Th17. Ty se podílejí na vyvolání zánětlivých reakcí, bránících organismus při napadení různými patogenními mikroorganismy, hrají však negativní roli také při vzniku některých autoimunitních chorob (např. chronických střevních zánětů, revmatoidní artritidy, lupénky, astmatu). Ostatní členové této rodiny jsou produkovány v poměrně malých množstvích v různých tkáních a o jejich fyziologických aktivitách se toho ví jen málo. IL-17B, stejně jako všechny ostatní cytokiny, působí na cílové buňky prostřednictvím specifických povrchových receptorů; navázání cytokinu na patřičnou receptorovou molekulu vyvolává v buňce signalizační děje, které ji přimějí k patřičné reakci – např. k buněčnému dělení, k sekreci jiných biologicky aktivních látek, někdy naopak k útlumu či dokonce k sebevraždě.

Receptor pro IL-17B se celkem logicky nazývá IL-17RB a najdeme jej na řadě různých typů buněk. Tchajwanští badatelé zjistili, že existuje jasná nepřímá úměra mezi množstvím IL-17RB na povrchu buněk karcinomu pankreatu a dobou přežívání pacientů po chirurgickém odstranění nádoru. V experimentech využívajících jak lidské nádorové buňky *in vitro*, tak myši model *in vivo* zjistili, že nádorové buňky si samy vyrábějí IL-17B (avšak produkuje jej i některé typy buněk v okolí nádoru), který se okamžitě váže na jejich povrchový IL-17RB; výsledkem je kromě jiného produkce chemokinů, tedy molekul lákajících několik typů buněk (makrofágů, endoteliálních buněk). Ty vytvá-

řejí pro nádorové buňky optimální prostředí nejen v primárním místě jejich vzniku, ale i ve vzdálených místech sekundárních nádorů, metastáz. K částečně podobným závěrům o roli IL-17R v biologii nádorů slinivky došel již loni tým americký.²

Injekce monoklonální protilátky vážící se na IL-17RB a blokující vazbu IL-17B na něj výrazně potlačovala tvorbu metastáz u experimentálních myší a prodlužovala jejich přežívání. Je tedy nasnadě, že by se v blízké budoucnosti mohlo začít i s klinickým testováním blokujících protilátek proti IL-17B nebo IL-17RB. Než však začneme jásat, že léčba je na dosah, je třeba vzít v úvahu, že:

a) co funguje u myší, nemusí fungovat u lidí;
b) až 60 % lidských nádorů slinivky nemá na povrchu prakticky žádný IL-17RB.

Ale doufejme, že vše alespoň zčásti dobře dopadne...

K čemu může být dobrá infekce cytomegalovirem

Cytomegalovirus (CMV) patří mezi herpesviry; podobně jako některé jiné viry z této skupiny způsobující např. opar, plané neštovice či infekční mononukleózu chronicky infikuje značnou část populace. V latentní formě je přítomen u více než poloviny lidí; u zdravých jedinců nepůsobí celkem žádné potíže – na uzdě ho drží imunitní systém, hlavně pomocí protilátek. Vážné problémy (zejména postižení jater) ale nastávají u osob s oslabenou imunitou – např. u pacientů s AIDS, po orgánových transplantacích, ale také u plodů matek, které se nakazí během těhotenství.

V nedávné důkladné studii dvanáctičlenného amerického týmu³ se autoři pokusili zjistit, jaké důsledky má chronická latentní infekce cytomegalovirem na hostitele ve srovnání s lidmi, kteří infikovaní nejsou. V krevních vzorcích z obou skupin sledovali stovky parametrů jejich imunitního systému. A zjistili poněkud překvapivou věc – lidé (hlavně mladí) chronicky infikovaní CMV významně lépe odpovídali na imunizaci sezonní vakcínou proti chřipce. Tvořili v průměru více specifických protilátek, měli aktivnější protivirové cytotoxické T-lymfocyty a vyšší hladinu protivirového cytokinu interferonu γ . Podobný efekt měla u myší předchozí infekce myším CMV. Zdá se tedy, že chronická infekce cytomegalovirem je výsledkem evolučního procesu, který napomohl lepší obraně proti chřipce, tedy chorobě, která často kosí mladé lidi v reprodukčním

Prof. RNDr. Václav Hořejší,
CSc., viz Vesmír 94, 93,
2015/2.



věku. To, že se v pokročilejším věku s poklesem účinnosti imunity u starých lidí stává nevýhodou, je v podstatě irrelevantní – my starší lidé v postreprodukčním věku už prostě z evolučního hlediska nejsme důležití...

Léčba artritidy nahříváním má racionální vysvětlení

Je dávno empiricky známo, že pacientům s revmatoidní artritidou přináší úlevu tzv. termální léčba, tedy nahřívání celého těla nebo postižených končetin. V nedávno publikované studii⁴ bylo v myším modelu artritidy indukované kolagenem exaktně sledováno, jaké mohou být imunitní mechanismy, které jsou zodpovědné za takovou „babskou“ léčbu. Badatelé sledovali, jaký vliv mělo termální ošetření na parametry zánětu v postižených kloubech, a to ve srovnání se standardní léčbou pomocí methotrexátu. Myším byla po různé dlouhou dobu zvýšena teplota v kloubech na 36,5 °C (oproti kontrolám, které byly po celou dobu chovány při 22–23 °C); tělesná teplota za těchto podmínek stoupla během 20 minut na cca 39 °C. Výsledky byly velmi podobné jako u farmakologické léčby – v zanícených tkáních se snižoval počet infiltrujících zánětlivých makrofágů, obsah aktivních forem prozánětlivých transkripčních faktorů NF-κB a HIF-1α a hladina prozánětlivého cytokinu TNF-α. Naopak se zvyšovala koncentrace protizánětlivého cytokinu interleukinu-10. Podobné výsledky mělo i mírné zahřívání aktivovaných makrofágů *in vitro*. Výsledky této studie tedy ukazují, že optimalizovaná termální léčba je postavena na racionálním objektivním základě a má imunologický mechanismus – úleva není u pacientů dána pouze (jak se doposud předpokládalo) lepším prokrvením nebo uvolněním svalového napětí. Tato jednoduchá metoda by tedy mohla být využívána daleko více a nahradit tak v podstatě obdobně účinné farmakologické postupy, které však mohou mít i nepříznivé vedlejší účinky.

A nakonec ještě zpráva špatná:

Některé emulgátory přidávané do potravin mohou vyvolávat střevní záněty

Do většiny průmyslově vyráběných potravin se jak známo přidávají různé přísady, které zlepšují jejich chuť, trvanlivost, vzhled atd. – jsou to ona pověstná „éčka“. Tyto látky jsou považovány za zdravotně nezávadné, protože bylo důkladně prověřeno, že nejsou ani toxické, ani rakovinotvorné. Významnou skupinou takových přísad je několik desítek emulgátorů, tedy látek, které napomáhají spojit hydrofilní a hydrofobní složky různých potravinářských výrobků. Umožňují tedy to, že např. majonézy zůstávají dlouhodobě stabilně homogenní a nerozdělí se po čase na olejovou a vodnou fázi, jiné změkčují kůrku pečiva, zamezují krystalizaci cukru v cukrářských výrobcích, zvláčňují uzenářské výrobky atd. Nicméně výsledky nedávné studie publikované v prestižním časopise Nature⁵ prokazují, že některé z těchto široce používaných látek, konkrétně semisyntetické emulgátory karboxymethylcelu-

losa a polysorbát 80, zřejmě tak neškodné nejsou. Badatelé přidávali po 12 týdnů poměrně malá množství těchto látek do vody, kterou pily experimentální myši, a pak sledovali stav jejich střevních sliznic a celkový zdravotní stav. Ukázalo se, že ve srovnání s kontrolami měla tato zvířata výrazně tenčí vrstvu hlenu chránícího střevní epitel a zvýšenou propustnost střevní stěny. Střevní bakterie se tak dostávaly častěji do přímého kontaktu s buňkami střevní stěny. Důsledkem byl rozvoj mírného chronického střevního zánětu a metabolický syndrom spojený s obezitou. Tyto negativní změny však nebyly důsledkem přímého působení emulgátorů na střevní buňky, ale byly sekundárně způsobeny změnami v druhovém složení mikrobiálního společenství (mikrobiomu) ve střevě, ve kterém se zvýšilo množství bakteriálních druhů vyvolávajících zánětlivé imunitní reakce. Nepříznivé účinky testovaných emulgátorů se totiž neprojevovaly u bezmikrobních myší (odchovaných sterilně tak, že v jejich střevech žádné mikroorganismy nejsou). Pokud se střevní trakt takových myší osadil mikrobiomem z myší ovlivněných testovanými emulgátory, začaly mít obdobné poruchy jako jejich kolegyně – dárkyně střevního obsahu.

Velmi zajímavé byly výsledky experimentů s myším kmenem, který má geneticky podmíněnou náchylnost k autoimunitním střevním zánětům – u takových zvířat emulgátory výrazně zvyšovaly četnost a závažnost onemocnění. To by naznačovalo, že něco podobného se může dít i u lidí, a mohlo by to souviset s narůstajícím počtem pacientů postižených autoimunitními chronickými střevními záněty (Crohnova choroba, ulcerativní kolitida) v posledních desetiletích.

Výsledky studie by mohly také naznačovat účast těchto „éček“ v nynější epidemii obezity a metabolického syndromu, jehož důsledkem je mj. vzrůstající výskyt diabetu 2. typu (což ovšem nepochybně pravděpodobně větší negativní vliv jiných faktorů, jako je přílišný potravní energetický příjem, nedostatek pohybu atd.).

Závěry této studie jsou potenciálně dosti alarmující – je docela možné, že řada látek považovaných za bezpečné na základě testů hodnotících toxicitu a kancerogenní vlastnosti je při dlouhodobějším požívání škodlivá. Je ovšem pravděpodobné, že např. mezi mnoha dnes používanými potravinářskými emulgátory je mnoho opravdu nezávadných (jako např. přírodní lecitin) – jen by bylo potřeba to důkladně prověřit. V této souvislosti by možná bylo dobré, kdyby umanutá pozornost, kterou někteří aktivisté věnují hypotetickým (a nikdy neprokázaným) škodlivým účinkům geneticky modifikovaných plodin, se raději zaměřila do této oblasti.

Závěrem lze jistě říci, že bez ohledu na výsledky budoucích přísnějších testů rozhodně neuděláme chybu, když omezíme požívání nejrušnějších průmyslově vyráběných potravin a budeme jíst více potravin čerstvých, ve kterých zaručeně žádná, ať již skutečně neškodná či potenciálně škodlivá „éčka“ nejsou. ☺

1) Wu et al., J. Exp. Med. 212, 333, 2015.

2) McAllister et al., Cancer Cell 25, 621, 2014.

3) Furman et al., Sci. Transl. Med. 7, 281ra43, 2015.

4) Lee et al., PLoS One 10:e0120327, 2015.

5) Chassaing et al., Nature 519, 92, 2015.