

Ze života bílkovin aneb Na tvaru záleží

Bílkoviny (proteiny) jsou základní součástí živých organismů. Jsou nezbytné pro udržování správné struktury buněk a tkání, působí jako enzymy, přenašeče signálů a látek, podílejí se na obranyschopnosti organismu a slouží také jako zdroj dusíku a energie. U člověka tvoří asi 15 % hmotnosti těla a jsou kódovány přibližně 20 tisíci geny. Každá bílkovina je přítomna v určitém regulovaném množství a má specifickou strukturu a funkci. Správné fungování závisí na jejím trojrozměrném uspořádání. Bílkoviny jsou tvořeny jedním nebo více řetězci sestavenými z 20 základních aminokyselin (za 21. je považován vzácně se vyskytující selenocystein). Společným rysem aminokyselin je, že na jednom atomu uhlíku (α -uhlík) nesou karboxylovou (-COOH) a aminovou (-NH₂) skupinu (obr. 1). Přes tyto funkční skupiny se propojují do řetězce bílkoviny. Na α -uhlíku je též navázán postranní řetězec, který se liší u jednotlivých aminokyselin a určuje jejich chemické a fyzikální vlastnosti (složení, rozpustnost ve vodě, náboj či velikost). Kombinace aminokyselin umožňuje proteinům plnit různé funkce a zaujímat odlišné trojrozměrné struktury. Bílkoviny se mohou spojovat i s dalšími složkami, např. sacharidy, nukleovými kyselinami, lipidy nebo ionty kovů, za vzniku složených bílkovin. Hovoříme pak o glyko-, nukleo-, lipo- nebo metaloproteinech.

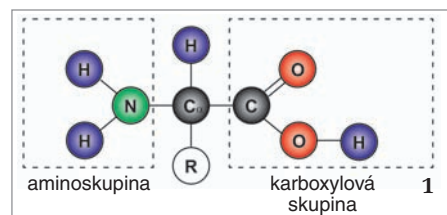
K objasnění struktury bílkovin významně přispěl britský biochemik Frederick Sanger, který v 50. letech 20. století poprvé stanovil aminokyselinovou sekvenci inzulínu, a získal za tento objev Nobelovu cenu za chemii (1958). Není bez zajímavosti, že později vyvinul i metody na určení sekvence nukleových kyselin a za metodu, která se dodnes používá a nese jeho jméno, získal rovněž Nobelovu cenu (1980).

Množství a kvalita bílkovin jsou přísně regulovány. Zajištění rovnováhy bílkovin (proteostáze, z řeckého stasis – stabilita, rovnováha) je nezbytné pro fyziologický vývoj organismu. Na proteostáze se podílejí složité interakce buněčných drah, které ovlivňují osud bílkoviny od její syntézy přes následné úpravy včetně skládání do trojrozměrné struktury (folding), transportu v buňce až po odbourání. Narušení kontroly kvality bílkovin může vést k jejich hromadění a shlukování, což narušuje také

normální buněčné funkce a může končit až smrtí buňky (apoptózou). K hromadění jsou náchylné zejména chybně poskládané bílkoviny.

Syntéza

Připomeňme si, že vznik bílkovin podle genetické informace zapsané v DNA je definován tzv. ústředním dogmatem molekulární biologie (obr. 2). Sekvence nukleotidů v genu (DNA) je v buněčném jádře přepsána do mediátorové RNA (mRNA), procesem označovaným transkripcí. Po



transportu mRNA do cytoplazmy probíhá za účasti ribozomů syntéza bílkoviny, kdy vždy tři sousední nukleotidy mRNA určují, která aminokyselina má být do vznikajícího polypeptidového řetězce zařazena (sekvenci určuje genetický kód). Překlad informace z mRNA do bílkoviny se nazývá translace. Informace potřebná pro určení trojrozměrné struktury bílkoviny je obsažena již v její aminokyselinové sekvenci.

Posttranslační úprava

Během translace nevzniká vždy plně funkční molekula bílkoviny. Především u eukaryot podléhá řetězec aminokyselin velmi často úpravám – posttranslačním modifikacím, aby získal správnou trojrozměrnou strukturu, dosáhl cílového umístění v buňce nebo aby byla správně regulována aktivita dané bílkoviny. Posttranslační úpravy zahrnují hlavně chemické kovalentní navázání funkčních skupin, ale také proteolytické štěpení řetězce a správné poskládání trojrozměrné struktury.

Chemické úpravy

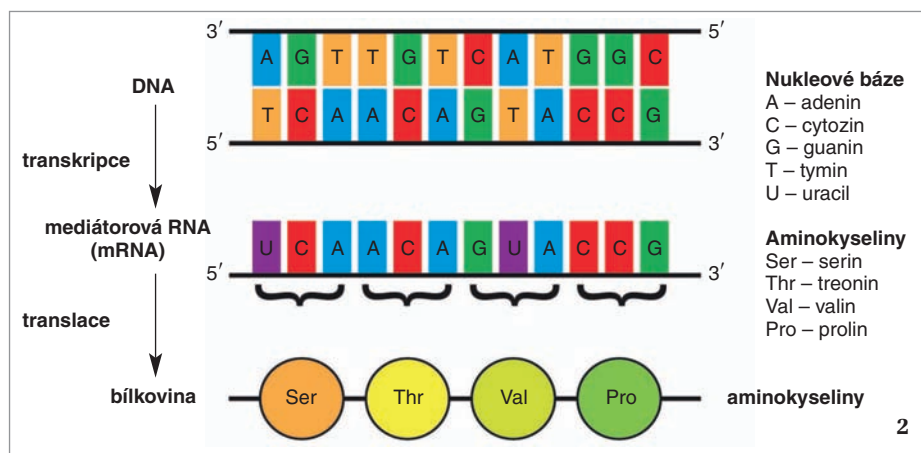
V současnosti je známo okolo 430 typů takových modifikací. Jde zejména o vazbu chemických skupin (např. fosfátů nebo acetylátů), větších molekul (sacharidů, lipidů atd.), kovalentní vazbu malých bílkovin (např. ubikvitinu) nebo úpravy postranních řetězců aminokyselin (např. deaminace; obr. 3). Vznikají různé formy jedné bílkoviny, která byla kódována jedním genem. Tyto změny mohou nastávat současně na různých místech molekuly bílkoviny. Proteom, soubor proteinů daného organismu či buňky, je tak mnohem obsáhlejší než genom (soubor genů). Např. lidský genom obsahuje přibližně 20 tisíc genů kódujících bílkoviny, ale také díky posttranslačním modifikacím se počet různých forem bílkovin v těle může vyšplhat až k milionům.

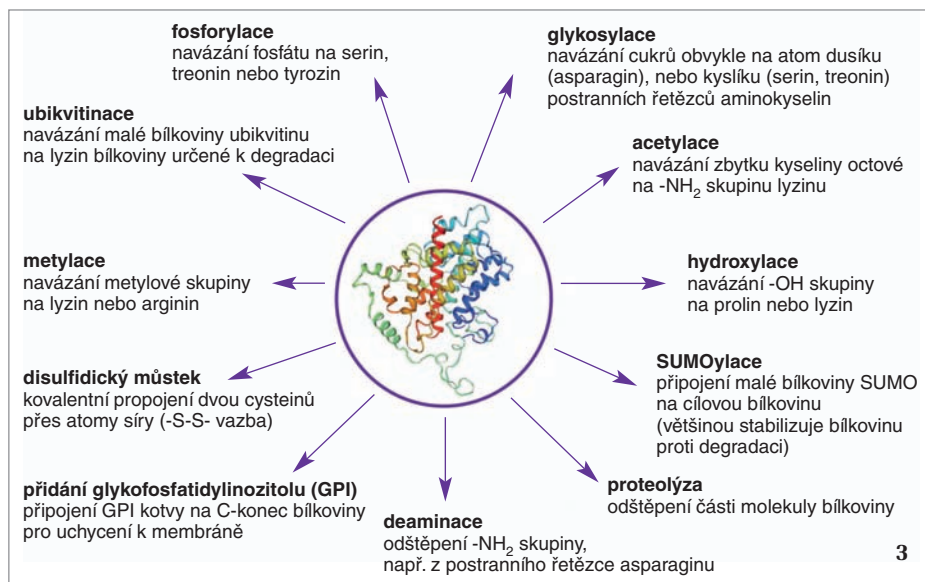
Prokaryotické i eukaryotické buňky využívají chemické posttranslační modifikace bílkovin pro rychlé a funkční i místně specifické změny aktivity daných bílkovin, což umožňuje rychlou reakci na potřeby buňky a změny okolí. Příkladem mohou být fosforylace – jeden z klíčových mechanismů regulace buněčných signálních drah sloužících např. pro přenos informace od receptoru na povrchu buňky až po spuštění transkripce určitých genů a syntézu bílkovin jako odpovědi na přijatý signál.

Chemické úpravy ovlivňují též lokalizaci bílkovin v buňce. Připojení lipidů umožňuje ukotvení do buněčné membrány. Bílkoviny vystavené vnějšímu okolí, tedy na vnější straně membrány nebo uvolňované do okolí, jsou často vybaveny cukerními řetězci (glykosylace). Úpravy se dotýkají i struktury bílkovin. Např. tvorba disulfidických můstků – kovalentní vazby mezi postran-

1 Obecná struktura aminokyselin v živých organismech. Karboxylová a aminová skupina jsou navázány na stejný atom uhlíku (α -uhlík). Postranní řetězec R určuje fyzikálně-chemické vlastnosti aminokyseliny.

2 Tzv. ústřední dogma molekulární biologie, zavedené britským molekulárním biologem a fyzikem Francisem Crickem (1916–2004), definuje jednosměrný přenos genetické informace v buňkách z nukleových kyselin do bílkovin.





3 Posttranslační modifikace bílkovin – ovlivňují aktivitu, stabilitu a lokalizaci dané bílkoviny v buňce. Umožňují např. rozpoznávání a přenos signálů, řídí aktivitu enzymů i expresi genů. Bílkovina kódovaná jedním genem tak nabývá desítek až stovek forem (proteoforms).

4 Struktura bílkovin. A – primární struktura amyloidového prekurzorového proteinu (APP). Bílkovina je tvořena řetězkem 770 aminokyselin, který jedenkrát prochází cytoplazmatickou membránou, větší část molekuly vyčnívá vně buňky. Červeně jsou vyznačeny aminokyseliny, které mohou podléhat posttranslačním úpravám. Modře cysteiny, kde může dojít ke spojování za tvorby disulfidických můstků. Žlutě je zvýrazněn signální peptid – N-konec určující lokalizaci bílkoviny v buňce. B – sekundární struktura části APP bílkoviny se zvýrazněnými oblastmi šroubovice (helixu) a skládaného listu. C – terciární struktura části APP bílkoviny (vlevo). Vpravo pak zvětšená spodní část se žlutě zvýrazněnými disulfidickými můstky. D – kvartérní struktura E1 domény bílkoviny APP – dimeru složeného ze dvou stejných molekul

ními řetězci dvou cysteinů, napomáhá zajistit správné uspořádání a propojení řetězců molekul inzulínu nebo protiláték.

● Proteolytické štěpení

Při této nevratné úpravě dochází k přerušování peptidové vazby mezi sousedními

aminokyselinami v určitém místě řetězce. Štěpení se v buňkách využívá ke zkrácení řetězce (např. odstranění signálního peptidu určujícího lokalizaci nově vzniklé bílkoviny v buňce), tvorbě aktivní molekuly (např. štěpení fibrinogenu na fibrin při srážení krve) nebo k rozdělení primárního produktu translace na několik aktivních bílkovin. Proteolytickým štěpením dochází k aktivaci, inaktivaci či změně funkcí cílové bílkoviny. Buňka tento mechanismus využívá k regulaci replikace DNA, dělení buněk, buněčné smrti a patologických procesů jako zánětu, nádorů nebo kardiovaskulárních onemocnění. Enzymy katalyzující proteolytické štěpení – proteázy, jsou kódovány 3 % všech lidských genů kódujících bílkoviny a jsou studovány jako možné cíle využitelné v léčbě různých onemocnění. Např. u nádorů může potlačení aktivity enzymů degradujících extracelulární matrix (mezibuněčnou hmotu umožňující mimo jiné přichycení, orientaci a komunikaci buněk) snížit schopnost nádorových buněk šířit se v organismu (metastázování), u neurodegenerativních nemocí by naopak podpora aktivity proteáz mohla napomoci odbourání nahromaděných bílkovin (viz dále).

U prokaryot, archeí a jednobuněčných eukaryot bylo vzácně pozorováno vyštěpení vnitřní části řetězce – inteinu, za opětovného kovalentního spojení okrajových úseků a vzniku konečné funkční bílkoviny. Vyštěpení inteinu si bílkovina katalyzuje

sama a nepotřebuje k tomu další enzymy. Inteiny jsou analogií intronů v genech.

● Skládání trojrozměrné struktury

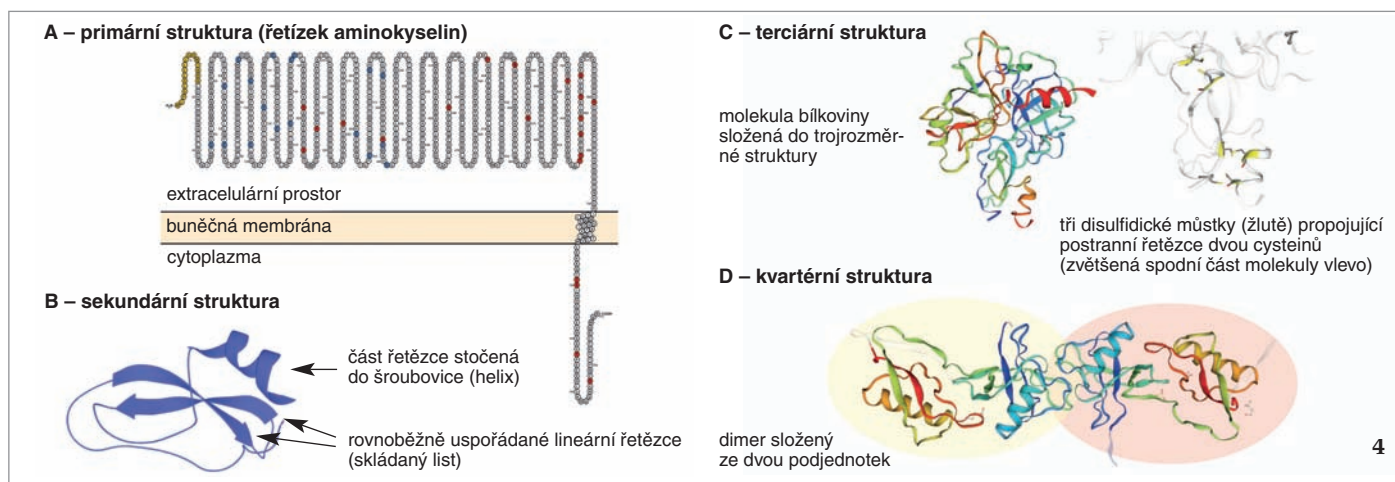
Správné sbalení molekuly bílkoviny je klíčové pro její aktivitu, stabilitu a funkci. Jednotlivé části řetězce zaujímají různé dílčí struktury, nejčastěji ve tvaru šroubovice (helix) nebo rovnoběžného uspořádání (skládaný list). Celá molekula bílkoviny následně získává prostorový tvar, např. ve formě klubíčka (globulární) či vlákna (fibrilární). V trojrozměrné struktuře se do vzájemné blízkosti mohou dostat jinak vzdálené části polypeptidového řetězce a vytvořit tak např. katalytické místo enzymu nebo vazebné místo buněčného receptoru. Některé bílkoviny jsou ve skutečnosti komplexy sestávající z více polypeptidových řetězců nebo podjednotek, kódovaných stejným genem i různými geny (obr. 4).

Jak buňka zajišťuje správný tvar (folding) bílkovin?

Bílkoviny se skládají do trojrozměrné struktury již v okamžiku vzniku, kdy opouštějí ribozom. Pokud se řetězec není schopen správně poskládat (např. v důsledku přítomnosti mutace) nebo ztratí správnou strukturu později během existence v buňce, nemůže zajišťovat svou biologickou funkci, což může mít pro buňku fatální následky. Buňka je proto vybavena systémy pro rozpoznání a případné odstranění chybně poskládaných bílkovin. Těmito systémy jsou zejména molekulární chaperony (z francouzského chaperon – gardedáma), ubikvitin-proteazomový systém a autofagie.

Molekulární chaperony rozeznávají nesprávně poskládané bílkoviny a pomáhají jim získat správnou strukturu. Hlavními chaperony jsou proteiny teplotního šoku (Heat shock proteins, Hsp), k jejichž zvýšené tvorbě dochází, pokud se buňka nachází ve stresu způsobeném např. vyšší teplotou, oxidativním stresem, toxickými látkami či zánětlivými faktory. Podle velikosti (přesněji molekulové hmotnosti) je označujeme čísly (tab. 1). Jeden z významných chaperonů, Hsp90, je v buňkách přítomen v obrovském množství kopií a tvoří 1–2 % z celkových rozpustných bílkovin cytoplazmy. Pokud je buňka vystavena stresu, může množství Hsp90 stoupnout až na 4–6 % cytoplazmatických bílkovin.

Jeden chaperon často rozpoznává mnoho různých bílkovin, které si nemusejí být vůbec strukturně ani funkčně podobné. Mechanismus, kterým jsou rozlišovány



správné a chybné 3D struktury bílkovin, bohužel není doposud zcela objasněn. Většina chaperonů (např. Hsp70) zachytí a drží cílovou bílkovinu v rozbaleném stavu, dokud ona sama nezaujme správný tvar. V jiných situacích je k narušení chybné struktury cílové bílkoviny nutné dodání energie. Chaperony Hsp90 a Hsp60 využívají energii z adenosintrifosfátu (ATP) k převedení bílkovin do stavu, kdy jsou schopné získat potřebné uspořádání.

I když je hlavní funkcí molekulárních chaperonů pomoci neposkládaným nebo chybně poskládaným bílkovinám získat správný tvar, mohou spolu s proteolytickými systémy napomáhat i při odstraňování neposkládatelných bílkovin.

Odbourávání

Doba „životy“ bílkovin v buňce se pohybuje od několika minut a hodin (některé signální molekuly a transkripční faktory) až po několik měsíců nebo let (např. myozin svalů, kolagen v extracelulární hmotě). Doba od vzniku stejné bílkoviny po její zánik se často liší mezi různými typy buněk a tkání. Odbourání bílkoviny nazýváme proteolýzou (z řeckého lysis – rozpad). K odstranění nepotřebných a poškozených bílkovin jsou eukaryotické buňky vybaveny dvěma hlavními proteolytickými systémy.

● **Ubikvitin-proteazomový systém (UPS)** Rozkládá více než 80 % buněčných bílkovin. Ty určené k degradaci jsou specificky označeny malým proteinem ubikvitinem, za pomoci kaskády tří enzymů – E1 (ubikvitin aktivační enzym), E2 (ubikvitin konjugační enzym) a E3 (ubikvitin ligáza, obr. 5). Bílkoviny označené ubikvitinem jsou rozštěpeny v proteazomu (komplexu bílkovin s proteolytickou funkcí) na krátké peptidy o délce okolo 10 aminokyselin, dále štěpené aminopeptidázami na volné aminokyseliny. Označení ubikvitinem je vratná reakce, může být z cílových bílkovin odstraněn deubikvitinačními enzymy, které pomáhají regulovat rozpad bílkovin. Mutace ve složkách UPS mohou vést k nádorovým, neurodegenerativním i jiným onemocněním (blíže tab. 2).

● Autofagie

Podle chybně poskládané bílkoviny mají sklony se shlukovat (agregovat) nebo unikají odbourání v UPS, jsou odstraňovány autofagií, při níž je daná molekula či celá buněčná organela rozložena hydrolázami v lysozomu – váčkovitém útvaru živočišných buněk, který obsahuje enzymy k degradaci a recyklaci nepotřebného buněčného materiálu. Pojem autofagie (z řeckého autophagos – pojídat sám sebe) byl poprvé použit Christianem De Duve při pozorování vzniku autofágických vakuol v potkaních játrech po působení hormonu glukagonu. Jde o evolučně velmi starý proces k překonání nepříznivých podmínek (např. nedostatku živin) nebo k odstranění poškozených či nahromaděných bílkovin, celých buněčných organel i nitrobuněčných parazitů.

Byly popsány tři typy. U makroautofagie jsou poškozené složky buňky obaleny dvojitou lipidovou membránou (vznikají tzv. autofagozomy) a podél mikrotubulů dopraveny do lysozomu, kde proběhne rozklad jejich obsahu. U mikroautofagie je materiál určený k degradaci přímo pohlcen vchlípením membrány lysozomu. Třetí typ,



chaperony zprostředkovaná autofagie, využívá komplex chaperonů vedený Hsp70, který se selektivně váže na cytoplazmatické proteiny nesoucí sekvenci aminokyselin lyzin – fenyloalanin – kyselina glutamová – arginin – glutamin (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln) a umožňuje jejich přenos do lysozomu, kde jsou odbourány.

Bílkoviny jako infekční částice

Myšlenka bílkoviny jako infekční částice byla navržena v 60. letech pro vysvětlení infekce klusavky ovcí a koz. Tehdy bylo pozorováno, že ultrafialové záření, které se běžně používá k poškození nukleových kyselin (genů) a tím k hubení choroboplodných zárodků, neničí původce klusavky. Původce této nemoci tudíž neobsahuje DNA ani RNA. Myšlenka, že by infekční částicí mohla být samotná bílkovina, byla tehdy velmi kontroverzní, protože zpochybňovala ústřední dogma molekulární biologie. V r. 1982 byla ale taková bílkovina izolována a pojmenována prion. Americ-

ky lékař a biochemik Stanley Prusiner za tento překvapující objev získal Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství (1997). Prion je bílkovina, která se fyziologicky vyskytuje v buňkách mozku savců. Změnou svého prostorového uspořádání se mění na formu velmi odolnou k odbourání. Do tohoto stabilního uspořádání navíc dovede převádět jiné, dosud správně poskládané molekuly stejného typu, a tím šíří infekci do dalších buněk. Infekční bílkoviny způsobují kromě klusavky i další onemocnění, např. bovinní spongiformní

ky lékař a biochemik Stanley Prusiner za tento překvapující objev získal Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství (1997).

Prion je bílkovina, která se fyziologicky vyskytuje v buňkách mozku savců. Změnou svého prostorového uspořádání se mění na formu velmi odolnou k odbourání. Do tohoto stabilního uspořádání navíc dovede převádět jiné, dosud správně poskládané molekuly stejného typu, a tím šíří infekci do dalších buněk. Infekční bílkoviny způsobují kromě klusavky i další onemocnění, např. bovinní spongiformní

Tab. 1 Hlavní chaperony a jejich funkce. Hsp – proteiny teplotního šoku (Heat shock proteins)

Rodina chaperonů	Hlavní funkce
Hsp100	tolerance zvýšené teploty, spolu s Hsp70 se účastní narušování agregátů bílkovin
Hsp90	tolerance stresu, kontrola správného sbalování bílkovin, součást buněčné signalizace přes steroidní receptory
Hsp70	skládání nově syntetizovaných bílkovin, opětovné skládání bílkovin s chybným sbalením, podílí se na degradaci bílkovin, které již nelze správně zformovat, a narušování agregátů
Hsp60	správné skládání bílkovin, zejména v mitochondriích, transport bílkovin z cytoplazmy do mitochondrií a jejich správné uspořádání, skládání podjednotek do větších komplexů
malé Hsp	ochrana buněk proti poškození stresem, prevence agregace bílkovin poškozených teplem nebo stresem; např. α -crystallin brání shlukování bílkovin uvnitř oční čočky a vzniku šedého zákalu

Tab. 2 Příklady nemocí způsobených mutacemi v ubikvitin-proteazomovém systému pro degradaci bílkovin

Mutovaný gen	Funkce	Onemocnění
UBE-3A	Ubikvitin ligáza (E3)	Angelmanův syndrom
PARK2	Ubikvitin ligáza (E3)	Parkinsonova nemoc
APS1	Ubikvitin ligáza (E3)	Autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu
VHL	Ubikvitin ligáza (E3)	nádory (von Hippel–Lindau syndrom)
FANCL, PHF9	Ubikvitin ligáza (E3)	Fanconioho anémie
BRCA1	Ubikvitin ligáza (E3)	nádory prsu a vaječníků
CYLD1	Deubikvitinační enzym	cyndromatóza

encefalopatii (nemoc šílených krav) nebo u člověka Creutzfeldtovu–Jakobovu nemoc a onemocnění kuru, které se objevovalo mezi kanibaly na Nové Guineji. Priorové proteiny se nevyskytují jen u savců, ale např. také u kvasinek, které slouží jako model pro studium prionů.

Tvorba agregátů

Bílkoviny s narušeným prostorovým uspořádáním, které uniknou odbourání, jsou náchylné k tvorbě agregátů. Shlukování je způsobeno přítomností hydrofobního (ve vodě špatně rozpustného) povrchu, který by byl za normálních okolností sbalen uvnitř molekuly. Chybné prostorové uspořádání bílkovin a/nebo jejich hromadění v buňkách vede k abnormálním interakcím mezi bílkovinami a tvorbě buněčných inkluzí, které jsou pro buňku škodlivé. Agregáty také často obsahují velké množství ubiquitinu.

Hromadění toxických agregátů záleží na stabilitě, kompaktnosti a hydrofobním povrchu daných proteinů, ale také na rychlosti syntézy bílkovin v buňce. Tyto vlastnosti mohou být znásobeny přítomností mutace či chybným prostorovým uspořádáním. I když počáteční příčina hromadění dané bílkoviny může být u různých onemocnění různá, ukazuje se, že k tvorbě shluků

dochází zejména u bílkovin s řetězci ve struktuře skládaného listu. Toto uspořádání je stabilizováno interakcemi mezi molekulami a vede ke vzniku oligomerů (shluků několika molekul), protofibril (shluků prodlouženého tvaru, předchůdců vláken) a následně fibril (vláken), které se hromadí v postižené tkáni. Fibrilární agregáty se nacházejí buď vně, nebo uvnitř buněk, oba typy však poškozují funkci buněk a stres může vést k jejich odumírání.

Ukládání bílkovinných agregátů je známkou všech chronických neurodegenerativních nemocí člověka, např. extracelulárních amyloidových plaků a intracelulárních neurofibril nacházených u Alzheimerovy nemoci, Lewyho tělísek u většiny forem Parkinsonovy nemoci a přítomnosti jaderných inkluzí u Huntingtonovy choroby (blíže na str. CXXXVIII–CXXXIX kuléru). Hromadění bílkovin může nastávat i mimo centrální nervový systém a vede ke vzniku vzácných onemocnění amyloidóz, které postihují zejména srdce, ledviny a játra. Pojem amyloid byl navržen r. 1854 pro patologické agregáty v tkáních německým lékařem Rudolphem Virchowem, který pozoroval, že se tyto shluky barví podobnými barvivami jako škrob (řecky amylo). Později bylo prokázáno, že amyloidy jsou tvo-

řeny bílkovinami. Dosud bylo odhaleno okolo 30 bílkovin, jejichž ukládání je příčinou amyloidóz. Příkladem mohou být některé bílkoviny běžně přítomné v krevním séru, např. imunoglobulinové řetězce, transthyretin nebo apolipoprotein A1.

Závěrem

Rovnováha mezi syntézou a odbouráváním bílkovin je v buňkách přísně regulována. I přes efektivní zbraně proti akumulaci chybně poskládaných nebo jinak nepotřebných bílkovin nemusejí být tyto mechanismy zcela účinné u všech typů bílkovin. Shlukování poškozených bílkovin a tvorba nerozpustných agregátů vede k různým onemocněním. Jedny z nejcitlivějších buněk k tvorbě proteinových agregátů jsou neurony, přesný mechanismus této citlivosti nebyl ale zatím objasněn.

Práce vznikla za podpory Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000785) a Grantové agentury České republiky (19-01747S).

Použitou literaturu uvádíme na webu Živy. K dalšímu čtení např. Živa 2002, 2: 50–52 nebo 2013, 2: 50–53.

die navíc stále častěji dokládají, že absence výskytu helmintů v lidské populaci ve vyspělých zemích prokazatelně souvisí s celosvětovým trendem nárůstu CIAD. Tímto tématem se zabývá vědecký kolektiv kolem Marii Yazdanbakhsh (Department of Parasitology, Leiden University Medical Center, Nizozemsko) a vydal k této problematice několik studií v prestižních časopisech. V jedné z posledních, publikované v časopise Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), popisují výsledky dlouhodobé, dvojité zaslepené studie s náhodným výběrem v komunitách s vysokou pravděpodobností výskytu střevních parazitických červů na ostrově Flores v Indonésii (v takových studiích subjekt hodnocení ani hodnotitel nevědí, jakou léčbu subjekt dostává – placebo nebo léčivo). Bylo zde zahrnuto přes tisíc osob všech věkových skupin, kterým bylo podáváno antiparazitikum albendazol každé tři měsíce po dobu dvou let, což sice vedlo ke snížení zátěže červy, ale současně ke zvýšení prozánětlivé imunitní odezvy. Tyto poznatky společně s dalšími, které budou popsány dále v textu, poukazují na fakt, že úplná ztráta těchto našich spoluputníků má pro lidské zdraví neblahé důsledky. Na základě uvedených zjištění byla formulována hypotéza starých přátel (Old Friends Hypothesis) a hypotéza vyčerpání mikroorganismů (Biome-Depletion Hypothesis), jejichž ústředním tématem je zdůraznění zásadního významu řady mikroorganismů, a také helmintů, nezbytných pro vývoj a regulaci imunitního systému zdravého člověka.

Zde je důležité vložit vsuvku, v níž přiblížíme epidemiologii chronických zánětlivých onemocnění a vysvětlíme si, jaké choroby bývají do této skupiny zahrnuty. Studie poukazují na razantní nárůst CIAD od druhé poloviny 20. století jak

Kateřina Jirků, Milan Jirků, Julius Lukeš

„Quo vadis, vermis?“ Kam směřuje helmintoterapie I.

S neustále se rozvíjejícím výzkumem lidského střevního ekosystému a jeho významem pro naše zdraví se rozvíjejí také strategie biologické léčby. Jednou z nich *sensu lato* je helmintoterapie, spočívající ve využití kontrolované expozice nepatogenním nebo jen mírně patogenním červům s cílem aktivovat protizánětlivou a zároveň potlačit prozánětlivou imunitní odpověď. Helminti neboli parazitická červa jsou všeobecně považováni za výrazné manipulátory hostitelské imunity.

Během koevoluce s hostitelskými organismy si helminti vyvinuli řadu důmyslných mechanismů, kterými mění jejich imunitní odpověď. Snaží se „přelstít“ nebo „obejít“ imunitní systém hostitele, který je jejich živitelem a „ochranitelem“, takovým způsobem, aby mohli dlouhodobě přežít. „Dobry“ parazit svého hostitele poškozují co nejméně, protože předčasná smrt znamená i zánik parazita. Ten navíc obvykle potřebuje co nejvíce času na své rozmnožování. Střevní červi jsou přímo mistři těchto strategií a právě díky tomu bylo nedávno vyvinuto poměrně nestandardní odvětví biologické léčby při některých zánětlivých onemocněních, zvané helmintoterapie. Podstatou je kontrolovaná a řízená kolonizace lidského organismu s využitím nepatogenních (více méně komenzálních),

nebo jen mírně patogenních červů, která má aktivovat protizánětlivou imunitní reakci hostitelského organismu a zároveň potlačit reakci prozánětlivou. (Pozn.: Dnes se vedou diskuze o používání slovních tvarů zánětlivý versus zánětlivý. V českých učebnicích a odborných článcích se zatím stále užívá tvar zánětlivý, proto byl použit i v tomto textu.) Právě prozánětlivé imunitní mechanismy bývají příčinou mnoha chronických onemocnění spojených se zánětem – Chronic Inflammation-Associated Diseases (CIAD).

K rozvoji helmintoterapie přispělo pozorování, že helminti byli ze střevního ekosystému „západního“ člověka v posledních 50 letech takřka vymýceni, zatímco v minulosti byli v lidské populaci prakticky všude přítomní. Rozsáhlé epidemiologické stu-