

Rozpoznávání – základ imunity IV.

Každá bytost je výkřikem, aby byla čtena jinak.
Peter Handke, rakouský dramatik

Rozpoznávání v imunitním systému spočívá ve specifitě vazeb chemických struktur. Imunitní systém tak stále ověřuje, zda se jeho buňky v důsledku řady procesů provázejících růst a stárnutí nepozměnily tak, aby ohrozily vlastní organismus (např. nádorovým bujením). Zároveň zjišťuje, jestli nepronikly do jeho vnitřního prostředí patogenní organismy.

„Vlastní“ a „cizí“

Jako první studovali imunitu mikrobiologové, kteří popisovali odezvu na různorodé infekční činitele, takže bylo jasné, že imunitní systém rozeznává „cizí“. Proto se o rozpoznávání „vlastního“ pochybovalo a dlouho převládala představa, že imunitní systém slouží pouze pro likvidaci patogenních mikrobů. Slavný německý badatel P. Ehrlich, objevitel terapie spavé nemoci a syfilis (Nobelova cena v r. 1908 spolu s I. I. Mečnikovem) vyslovil hypotézu, že organismus má strach ze sebeotrávení, který nazval *horror autotoxicus* – tedy že jeho imunitní systém nemůže z tohoto důvodu reagovat proti vlastnímu organismu. Dnes však víme, že za určitých okolností vzniká imunitní reakce proti vlastním buňkám a tkáním a jejím následkem je vznik a rozvoj autoimunitního onemocnění.

Rozpoznávání „vlastního“ imunitním systémem je založeno na třídění (selekcii) stále se obnovujících a doplňujících počtu imunokompetentních buněk. Přitom jsou eliminovány ty klonové lymfocytů, které by reagovaly proti vlastním struktu-

rám (viz níže). Zachovány jsou jenom klonové, které si vlastních buněk „nevšímají“. Tento selektivní proces vede k imunologické toleranci, takže imunitní systém nezasahuje proti buňkám vlastního organismu. Je to však proces velmi složitý, a tím také náchylný k četným chybám, takže se za určitých okolností může stát, že imunocyty zahájí autoimunitní reakci proti vlastním tkáním.

Autoimunita

Autoimunitních onemocnění známe přes 80. Postihují asi 3 % populace a zejména u seniorů patří k 10 nejčastějším chronickým chorobám. Jsou to zejména revmatoidní artritida (chronický zánět kloubů), lupénka a celiakie. Některá autoimunitní onemocnění vznikají v důsledku infekčních procesů, které vyvolaly patogenní mikroby nesoucí chemické struktury blízké podobné antigenní skladbě napadeného organismu. Imunitní systém pak nerozeznává vlastní od nevlastního a kromě struktur patogena rozpoznává i své struktury jako cizorodé, takže imunitní reakce vyvolaná původně proti mikrobům se za-

měřuje proti vlastním antigenům. Jako příklad tohoto typu autoimunity lze uvést výše zmíněnou revmatoidní artritidu, která se rozvíjí po infekci streptokoků nebo i jinými bakteriemi – boreliemi, salmonelami, shigelami a yersiniemi.

Antigeny vlastní tělu

Paleolitický člověk přijal do své tlupy před téměř 14 000 lety psa. Určitě to bylo proto, že chtěl využít jeho schopnosti vysledovat pachovou stopu lovených zvířat. Přitom si všiml, že stejně tak pes umí rozpoznávat jednotlivé lidi. Princip jeho obdivuhodného čichu byl vysvětlen teprve nedávno. Rozlišování jedinců podle pachu má svůj základ v imunitním rozpoznávání.

Co jsou to tedy ony „vlastní“ geneticky determinované struktury, které určují unikátnost – jedinečnost a neopakovatelnost každého jedince? Jde o proteinové a glykoproteinové molekuly, které se nacházejí na povrchu buněk všech čelistnatých obratlovců (*Gnathostomata*). Jsou to molekuly tkáňové slučitelnosti neboli transplantační antigeny, v imunologické terminologii označované jako histokompatibilní antigeny.

Tyto antigenní znaky můžeme přirovnat k čárovému kódu, který je pro každého jednotlivého člověka nezaměnitelně charakteristický (obr. 1). Jsou rovněž přítomny v našem potu a moči, ale i ve slinách a slzách. Psům s jejich skvěle vybaveným čichem stačí jen několik málo těchto molekul, které nechtěně, nevědomky a stále šíříme kolem sebe, a psi nás bezpečně identifikují. Nepoznají od sebe pouze jednovaječná dvojčata, protože ta jsou geneticky identická a mají tedy stejné transplantační antigeny.

Histokompatibilní antigeny jsou příčinou, že nelze jednoduše přenášet buňky a tkáň mezi geneticky odlišnými jedinci. Mají ovšem ještě jiné úlohy: v průběhu embryonálního vývoje řídí diferenciaci a buněčnou skladbu tkání a orgánů a určují imunologickou reaktivitu jedince, tzn. náchylnost k chorobám. V průběhu minulého století bylo prokázáno, že jsou to produkty genů hlavního histokompatibilního komplexu MHC (z anglického Main Histocompatibility Complex). Na objevu a objasnění funkce tohoto rozsáhlého genového aparátu se podílela řada vědců z různých zemí. Ty nejvýznamnější je třeba si připomenout, protože jen díky jejich výzkumům dnes umíme využít imunologickou toleranci a uskutečňovat transplantace i tak komplexních orgánů, jako jsou játra, slinivka nebo plíce. Britský zoolog P. B. Medawar a australský virolog F. M. Burnet obdrželi Nobelovu cenu v r. 1960 za objev a průkaz imunologické tolerance; fran-

1 Podobně jako DNA je výrazem identity genotypu jedince, znaky hlavního histokompatibilního komplexu MHC jsou výrazem identity jeho fenotypu. Každý lidský jedinec má jimi označeny své buňky už před narozením. Foto J. Slípka
2 Významný český imunolog Milan Hašek (1925–84), ředitel Ústavu experimentální biologie a genetiky Československé akademie věd v letech 1962–70 a spoluobjevitel imunologické tolerance. Foto z rodinného archivu J. Haška



couzský hematolog J. Dausset a američtí imunogenetici G. D. Snell a B. Benaceraff získali Nobelovu cenu v r. 1980 za objev a charakterizaci genů MHC. Je třeba také zmínit českého imunologa M. Haška (viz obr. 2), který imunologickou toleranci objevil zcela nezávisle na Burnetovi a Medawarovi a navíc prokázal, že tolerance je aktivní proces, který reguluje imunitní odpověď, což velkou měrou přispělo k dalšímu rozvoji transplantační imunologie. Nobelova cena – toto nejvýznamnější vědecké ocenění, mu bohužel nebyla dopřána. Sám P. B. Medawar však v několika rozhovorech poznamenal, že polovina ceny patří vlastně M. Haškovi.

Transplantace

Lékaři se pokoušeli přenášet tkáň a orgány odedávna. Pokud je však chtěli přenést na jiného člověka, končily všechny pokusy neúspěšně, protože imunitní systém cizí tkáň nepřijal. O první transfúze krve se pokusil anglický lékař R. Lower u psů v r. 1665 a ve Francii J.-B. Denis v r. 1667, a to z ovce na člověka. Ale až z r. 1804 jsou zprávy o transplantacích kůže a v r. 1883 francouzský fyziolog P. Bert publikuje studie o transplantacích mezi jedinci stejného druhu (homotransplantace) a odlišných druhů (heterotransplantace). Anglický biolog P. A. Gorer (zavedl pojmy kompatibilní a inkompatibilní, tedy slučitelný a neslučitelný) dal základ ke genetice transplantačních antigenů, což vedlo k formulaci „klasických zákonů transplantace.“ Jeho studie rozpracoval již zmíněný G. D. Snell, který v r. 1948 navrhl používat termíny histokompatibilní geny a pro jejich produkty histokompatibilní antigeny.

První historicky zdařilou transplantaci, přenos oční rohovky, uskutečnil rakouský lékař E. K. Zirm r. 1905 v Olomouci. Pro přesnost je třeba podotknout, že rohovka patří k tzv. privilegovanému místu, podobně jako třeba chrupavka, srdeční chlopně, kůra nadledvin nebo mozek, kam lze úspěšně přenášet transplantáty od nepříbuzných jedinců. První pokusy s transplantací ledvin prováděl u koz E. Ulman v r. 1902, ale až teprve o půl století později se transplantace ledviny zdařila – mezi jednovaječnými dvojčaty (1954). V r. 1967 provedl první transplantaci srdce jihoafrický chirurg Ch. N. Barnard v Kapském Městě. Zprávy o ní se okamžitě rozletly po celém světě, a i když jeho pacient L. Washkansky operaci přežil pouhých osmnáct dní, bylo to považováno jak laicky, tak lékaři za nesmírný krok vpřed, který znamenal novou naději pro mnoho nemocných.

60. a 70. leta 20. stol. je třeba považovat za přelomová nejen co se týče pokroku v imunologickém výzkumu, ale i přímé aplikace jeho výsledků do lékařské praxe. V řadě zemí začínají vznikat specializovaná centra pro transplantace orgánů. Např. u nás dobře známý Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze už provedl okolo dvou třetin z více než deseti tisíc transplantačních zákroků, které byly v českých zemích od r. 1966 vykonány. Soustřeďuje se většinou na transplantace ledvin a jater, ale od r. 1984 zavedl chirurg V. Kočandrle i transplantace srdce. Provádí se rovněž transplantace slinivky břišní, plic (ve Fakultní nemoc-



nici Motol) a připravuje se i náročná transplantace tenkého střeva.

Histokompatibilní antigeny člověka

MHC člověka se podle mezinárodní dohody z r. 1975 nazývá HLA (Human Leukocyte Antigens). Původně byly jeho produkty, transplantační antigeny, popsány na bílých krvinkách (leukocytech), ale později se ukázalo, že se vyskytují na všech jaderných buňkách. Chybějí pouze tam, kde by neslučitelnost dvou geneticky odlišných jedinců bránila početí, tedy na spermích a na buňkách trofoblastu, přes něž přechází výživa z matky na plod.

HLA geny jsou lokalizovány na krátkém raménku 6. chromozomu v oblastech, které označujeme A, B, C, DR, DP a DQ. Kromě toho existují ještě zvláštní placentární HLA geny, které zajišťují, aby matka imunologicky nereagovala proti plodu jako cizímu transplantátu (plod nese i histokompatibilní antigeny otce).

HLA geny jsou velmi polymorfní a vyskytují se v mnoha rozdílných formách (alelách), kterých je dnes známo na 1 400. Největší variabilitu mají geny z oblasti HLA-A, HLA-B a HLA-DRB1 (kolem 250, 500 a 300 alel). Výsledných kombinací HLA alel, jimiž se geneticky nepřibuzní jednotlivci od sebe odlišují, jsou deseti tisíce. Ale např. i tak minimální rozdíly mezi alelami, jako je záměna jediné aminokyseliny, mohou vyvolat imunitní reakci vedoucí k odvržení transplantované ledviny. Přesto lze v populaci lidí vypátrat vhodné dárce, kteří mají dosti podobnou skladbu histokompatibilních antigenů jako příjemce. Český národní registr dárců kostní dřeně eviduje 35 000 osob a vhodný dárce se najde asi ve třetině případů. Dokonce i mezi sourozenci je pravděpodobnost výskytu identického dárce jen čtvrtinová, protože jejich HLA geny pocházejí jak od matky, tak od otce. Proto se registry jednotlivých zemí propojují, aby se pravděpodobnost nalezení vhodného člověka zvýšila (celosvětově je registrováno 14 milionů dárců kostní dřeně).

Míra shodnosti ve znacích HLA je pro úspěšnost přenosu orgánů zásadní. U jedinců, kteří vykazují více rozdílností, se transplantované orgány rychleji odhojují. Každé transplantaci proto předchází HLA typizace – určení HLA profilu příjemce i dárce. Dříve se prováděla pomocí antisér,

protilátek namířených proti jednotlivým skupinám HLA antigenů. V současné době se HLA příbuznost dárce a příjemce určuje z leukocytární DNA. Zjištění trvá sice několik dnů, ale v případě bezprostředního ohrožení života, např. při dopravné nehodě, lze HLA znaky určit do čtyř hodin. Právě zavedení HLA typizace podmínilo nebývalý rozvoj transplantací. K dalšímu pokroku došlo po r. 1970, kdy byl objeven cyklosporin, který má imunosupresivní účinky, potlačuje imunitní reakci příjemce proti transplantátu a tím prodlužuje jeho životnost.

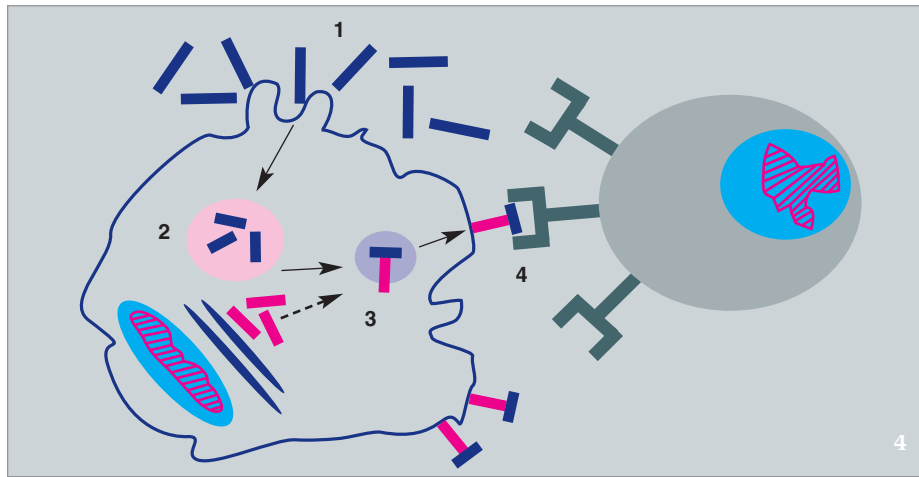
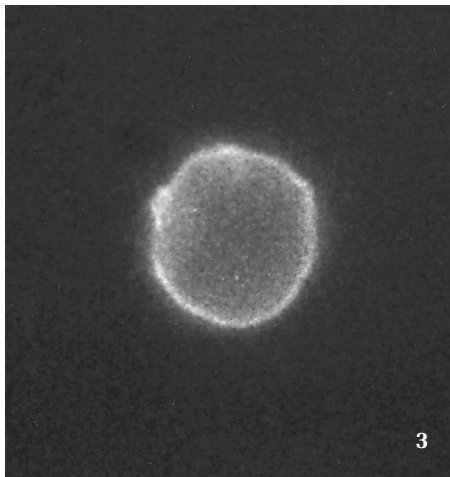
Rozpoznávání vlastního

MHC antigeny představují pro transplantaci orgánů obrovskou překážku. MHC a jeho produkty se objevily teprve se vznikem adaptivní imunity čelistnatých obratlovců a jsou mezi mnohobuněčnými živočichy evoluční novinkou (Živa 1997, 1–4; Živa 2010, 1: 2–3). Jsou součástí specifické buněčné imunity a jejich hlavní funkcí je rozpoznávání antigenních štěpů. Molekuly MHC rozpoznávají nejen antigenní peptidy mikrobiálního původu, ale současně také struktury na určité subpopulaci imunokompetentních buněk vlastního imunitního systému, tzv. T lymfocyty.

T lymfocyty získaly své pojmenování proto, že dozrávají v thymu, který představuje primární imunitní orgán. Setkávají se zde s peptidovými štěpy antigenů vlastního organismu, které jsou navázány na molekuly MHC. Takové T lymfocyty, které se s vlastními peptidy silně váží, zanikají, protože by mohly později zasáhnout proti vlastním tkáním a vyvolat autoimunitní onemocnění. Stejně zaniknou T lymfocyty, jež se vážou na produkty vlastního MHC velmi slabě. Jejich existence je do budoucna zbytečná, nemohly by plnit svou rozpoznávací úlohu. V průběhu selekce zanikne v thymu téměř 90 % všech lymfocytů. Zbýlé T lymfocyty thymus opustí a nadále patrolují po celém těle. Tyto T lymfocyty nebudou už reagovat s vlastními antigeny – ty již byly eliminovány, budou však nadále schopny rozpoznat cizí antigeny (v podobě imunogenních peptidů) navázané na vlastní znaky MHC. Počet těch T lymfocytů, které se setkají s cizím antigenem ve vlastním těle a proti kterému je namířen jejich specifický receptor TCR (T-Cell Receptor), je ale naprosto mizivý. Cizí antigen je T lymfocytu nabízen v kontextu vlastních MHC antigenů buňkami procesem nazývaným prezentace antigenů. Buňky, které pak antigen předkládají, jsou označovány jako antigen prezentující buňky. Většinou jde o fagocytující makrofágy, dendritické buňky nebo B lymfocyty schopné cizí antigenní informaci zpracovat. B lymfocyty dostaly toto označení proto, že se vyvíjejí v kostní dřeni (anglicky bone marrow).

Předkládání antigenů

Molekuly MHC se rozdělují na dvě hlavní skupiny: I. třídu, která se vyskytuje na všech buňkách, a II. třídu, která je na buňkách imunitního systému (obr. 3). MHC ještě zahrnuje další geny, které kódují některé molekuly komplementové kaskády, proteinů tepelného šoku, cytokinů a dalších molekul. Produkty MHC II. třídy po-



prvé popsali významný český imunolog J. Klein se svou ženou Dagmar a V. Hauptfeldovou a zároveň prokázali, že se účastní tvorby protilátek. První třída rozpoznává antigenní peptidy nitrobuněčných parazitů, II. třída antigenní peptidy extracelulárních mikrobů. Některé viry získaly evoluční výhodu tím, že snižují počet molekul MHC I. třídy v infikovaných buňkách a tím jsou pro T lymfocyty neviditelné, protože, jak je zmíněno výše, rozpoznávají se cizorodé antigeny pouze v komplexu s MHC. U některých typů nádorových buněk také vymizely molekuly MHC I. třídy, což umožňuje jejich přežívání. Imunitní systém však tuto „past“ obešel a vytvořil speciální populaci lymfocytů – NK buněk (Natural Killer cells), přirozených zabíječů vybavených receptory aktivující je k usmrcování mikrobů nebo nádorových buněk i v nepřítomnosti molekul MHC I. třídy.

Produkty MHC II. třídy předkládají jen antigenní peptidy mající 13–18 aminokyselin, které vznikly štěpením fagocytovaných mikroorganismů a které se uvnitř fagocytárních váček navazují na molekuly MHC II. třídy (obr. 4). Ostatní mikrobiální peptidy jsou enzymaticky rozštěpeny až na jednotlivé aminokyseliny. Komplex

MHC–peptid je pak dopraven na povrch buňky prezentující antigen. Jakmile jej rozpoznají T lymfocyty svými specifickými receptory TCR, aktivují se a dopomáhají jiným imunokompetentním buňkám tvořit protilátky s vazebným místem přesně zaměřeným proti všem mikrobům, jejichž antigeny uvedené peptidy obsahují. Proto tato funkčně specializovaná subpopulace T lymfocytů dostala název pomocné – Th lymfocyty (T-helper). V průběhu imunitní odpovědi pak dochází enzymatickou deaminací DNA (měnící cytozin na uracil) k hypermutacím genů pro vazebné místo. Tímto způsobem se zvyšuje účinnost protilátkového vazebného místa až milionkrát. Jde o nesmírně efektivní obranný mechanismus, zároveň však představuje zvýšené riziko vzniku nádorového bujení lymfocytů.

Závěr

Evoluční novinka čelistnatých obratlovců, molekuly MHC (HLA u člověka), vytváří nesčíslné kombinace, které jsou příčinou imunologické odlišnosti každého jedince. Jejich zásadní význam však spočívá v umožnění rozpoznávat „cizí“ od „vlastního“. Díky molekulám MHC, které umožňují vazbu mikrobiálních peptidů, je usku-

3 Molekuly MHC II. třídy jsou obarveny specifickou protilátkou a fluorescencí na povrchu imunitní buňky získané bronchoalveolárním výplachem plic (zvětšeno 2 000×). Foto I. Trebichavský
4 Předkládání antigenu: 1 – rozpoznání mikrobů pomocí buněčných receptorů TLR (Toll-Like Receptors, Živa 2010, 2: 50–52) a dalších receptorů přirozené imunity; 2 – příprava antigenních peptidů z mikrobů; 3 – transport peptidů navázaných na molekuly MHC na povrch předkládající buňky; 4 – specifické rozpoznání antigenu receptorem TCR (T-Cell Receptor) na T lymfocytu. Vznik klonu z reaktivního T lymfocytu a generování specifické imunitní odpovědi. Blíže v textu. Orig. I. Trebichavský

tečnováno specifické rozpoznávání specializovanými subpopulacemi imunokompetentních buněk zahajujících specifickou imunitní odpověď. Různorodost znaků MHC, která způsobuje tolik problémů při transplantacích orgánů, je zárukou větší šíře reaktivity a lepší adaptivní odpovědi naší imunity.

Studie byla podpořena institucionálním záměrem AV0Z 5020051.

Katalog k výstavě

Miloslav Studnička — Jan Franta — Martin Spousta (eds.)

MASOŽRAVÉ ROSTLINY



A JEJICH BYDLIŠTĚ Carnivorous plants and their biotopes

Mezinárodní fotografická výstava Masožravé rostliny a jejich bydliště, kterou pořádala Živa ve spolupráci s Botanickou zahradou Liberec (Živa 2009, 5: 240) vzbudila nebývalý ohlas. Po instalacích v Literární kavárně Academia v Praze a v Brně byla rozšířena a představena v Botanické zahradě Liberec. Jen za první tři měsíce ji zde shlédlo přes 22 tisíc návštěvníků. K výstavě byl vydán česko-anglický katalog v rozsahu 185 stran. Téma biotopů masožravých rostlin bylo takto souborně zpracováno vůbec poprvé. Jsou zde uvedeny fotografie všech 31 autorů (terénní botanici, vědci i autoři popularizačních spisů) z 21 zemí světa. Některé druhy jsou publikovány poprvé a snímky jsou proto malou senzací. Komentáře od M. Studničky podávají charakteristiky biotopů, ať už jde o tropické lesy, vysokohorské formace páramos, křovinatá jihoafrická společenstva fynbos či svahová rašeliniště a slatiniště.

Knihu lze zakoupit výhradně v Botanické zahradě Liberec a v knihkupectvích Nakladatelství Academia.