

Drsná škola pro bílé krvinky

3.5.2023 - | Grantová agentura ČR

T-lymfocyty mají zvláštní schopnost likvidovat pozměněné buňky vlastního těla, například buňky nádorové nebo napadené viry. Pomáhají také jiným buňkám imunitního systému při obraně našeho těla před patogeny, čímž zastavují a léčí případná onemocnění. Zajímavostí je, že to neumějí od svého vzniku, ale postupně se to „učí“.

Tyto krvinky vznikají v kostní dřeni a odtud putují do brzlíku, kde dozrávají. Od prvního písmena latinského názvu tohoto orgánu, thymus, byl také odvozen jejich název T-lymfocyty. Brzlík je malý orgán mezi hrudní kostí a plícemi. Největší je v dětství; u desetiletého dítěte váží asi 50 gramů. Pak se zmenšuje, až nakonec prakticky splyne s tukovou tkání. V tu dobu už také není tolik potřebný. T-lymfocyty, jež se přímo podílely na odstranění nějakého patogenu, se totiž poté proměnily v tzv. paměťové buňky, které jsou pro případ potřeby skladovány i po léta v různých částech imunitního systému po těle.

Tajemný brzlík

„V devadesátých letech jsem byl na stáži v imunologické laboratoři v kanadském Torontu,“ vzpomíná Dominik Filipp. „Tehdy jsem se zabýval hlavně genetikou. Všimli jsme si tam, že v brzlíku se zapínají do činnosti některé geny, které jinak pracují jen ve střevě a udržují pod kontrolou střevní bakterie. To ale tehdy nedávalo žádný smysl – proč by v brzlíku měly pracovat stejné geny jako ve střevě? Vždyť v brzlíku nebyly k ničemu zapotřebí! Zaujalo mě to. Brzlík mi dodnes připadá jako tajemný orgán, láká mě, takže se od té doby dění v něm věnuji.“

Výzkumy ve světě pokračovaly a ukázalo se, že brzlík není jenom místem, kde dozrávají obranářské T-lymfocyty. Ony tam také, s velkou nadsázkou řečeno, „chodí do školy“ a „učí se“, proti čemu mají bojovat. A doktoru Filippovi se podařilo v rámci grantu od Grantové agentury ČR popsat jeden z principů, jak toto „učení“ probíhá. Poznatky publikovala uznávaná vědecká periodika eLife a Nature Communications.

Zjednodušme složité procesy na prosté vysvětlení. Krvinka T-lymfocyt ničí nechtěné buňky v organismu poté, co se k nim připojí na specifické místo skrze své povrchové čidlo, kterému říkáme receptor. Na konci receptoru je totiž prohlubeň, do níž musí specifická molekula z části patogenu přesně zapadnout. Receptory na různých T-lymfocytech jsou odlišné, a podobně i molekuly na patogenech. Každá tato bílá krvinka se proto připojí k jinému patogenu.

Mikroskopický obrázek „školícího střediska“ v brzlíku. Školící epitelová buňka (zelená a červená po okrajích, modrá ve středu) je obklopená třemi vyvíjejícími se T-lymfocyty (pouze modré buňky).
[Ústav molekulární genetiky Akademie věd ČR]

Problémem je, že receptory na T-lymfocytech jsou tak různorodé, že mohou rozpoznat a připojit se na molekuly vlastního těla, a tak zničit své vlastní buňky, které tyto molekuly produkují. Tento nechtěný proces se nazývá autoimunita, a ta je často spojována s těžkými zdravotními potížemi.

Tomu by měl zabránit právě brzlík. Do něj z kostní dřene putují nehotové T-lymfocyty, které svůj receptor vytvoří a otestují právě v brzlíku. V brzlíku se pro ně vytvářejí kopie téměř všech molekul vlastního těla, tedy bílkovin, které jsou produkovány i velice specializovanými buňkami a orgány, například v oku, mozku, pokožce nebo i výše zmíněném střevě. V brzlíku pomáhají trénovat T-lymfocyty.

Pokud T-lymfocyt v brzlíku rozezná skrze svůj receptor bílkovinu vlastního těla, je ihned zničen a eliminován, protože imunitní systém takový T-lymfocyt nepotřebuje. Teprve ten T-lymfocyt, který na nic vlastního nezaútočí, je z brzlíku vypuštěn do běžného krevního oběhu, protože tam bude vyhledávat částice cizorodé, kterých se tělo potřebuje zbavit. Doktor Filipp s kolegy popsali, jak konkrétně mechanismus vytváření „školicích“ bílkovin a jejich prezentace T-lymfocytům skrze několik různých typů „školicích“ buněk v brzlíku funguje.

„Mimochodem, to přirovnání brzlíku ke škole je sice odpovídající, ale do takové školy bychom opravdu chodit nechtěli. On totiž brzlík taky připomíná jatka. Asi 95 procent T-lymfocytů, které se do něj dostanou, nesplní požadavky a je okamžitě zničeno,“ popisuje doktor Filipp.

Vliv na autoimunitní onemocnění

Ani v lidském organismu nic nefunguje stoprocentně. Takže i z brzlíku se někdy do těla dostávají T-lymfocyty, které nefungují správně a napadají buňky vlastního těla. V důsledku toho vznikají záněty střev nebo se rozvíjí cukrovka 1. typu, protože „zmatené“ T-lymfocyty zničí buňky produkující inzulin ve slinivce břišní, a mohou se objevit i mnohá další autoimunitní onemocnění. Jejich vznik bývá často důsledkem nějakého zánětu, který přispěje ke špatné aktivitě T-lymfocytů.

Dominik Filipp a jeho kolegové využívají myši, u nichž vyřazují z funkce různé geny, aby poznali, jaký vliv to má na jejich brzlík. Přispívají tak k poznání, jak nemoci vznikají. A přibližují vědu k době, kdy proti autoimunitním onemocněním dokážeme najít vhodné léky.

„Děláme základní výzkum a jsme teprve na začátku. Ale dokážu si teoreticky představit, že jednou půjde využít naše poznatky o brzlíku k léčení lidí,“ zamýšlí se doktor Filipp. *„Jednou z možností by mohlo být dopravit – nějakou injekcí, anebo dokonce jen spolknutou tabletou – do brzlíku látky, které v něm zabezpečí fungování těch mechanismů, které kontrolují eliminaci nesprávně fungujících T-lymfocytů, jež tělu škodí. Doufám, že se něco takového i díky našim poznatkům podaří.“*

Název projektu nominovaného na Cenu předsedy Grantové agentury ČR: **Úloha signalizace receptorů rodiny Toll v mechanizmech centrální tolerance**

<https://gacr.cz/drsna-skola-pro-bile-krvinky>