

Když tělesná stráž nefunguje, jak má

Imunitní systém chrání organismus před patogeny a odstraňuje abnormální buňky. Mezi hlavní imunitní zbraně patří buňky zvané T-lymfocyty. Ty rozeznávají infikované či jinak abnormální (např. nádorové) buňky a likvidují je, aby se nestaly zdrojem dalších škod. T-lymfocyty jsou ale dvojsečnou zbraní – pokud funguje nesprávně, poškozuje i buňky normální a dochází k autoimunitním chorobám.

T-lymfocyty se učí rozpoznávat struktury tělu vlastní od potenciálně nebezpečných cizorodých antigenů v brzlíku – často se proto hovoří o „výchově“ T-lymfocytů v tomto důležitém orgánu. Kromě velkého množství klonů T-lymfocytů, které jsou schopné rozeznávat široké spektrum patogenů, tam vzniká i spousta takových, které rozeznávají struktury tělu vlastní. Ty je potřeba odstranit dříve, než stihnou napáchat v organismu nějakou škodu. O to se v brzlíku starají speciální tzv. medulární epiteliální buňky, které produkují a na svém povrchu vystavují specifické proteiny (antigeny), které se vyskytují v různých specifických tkáních organismu. T-lymfocyty, které tyto tělu vlastní antigeny rozpoznávají, v brzlíku hynou. Tento proces se nazývá negativní selekce.

Produkce některých tkáňově specifických antigenů je v brzlíku regulována transkripčním faktorem AIRE. Mutace v genu AIRE vede ke vzniku vzácného autoimunitního onemocnění APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy*), při kterém imunitní systém napadá různé tkáně a orgány. Díky chybě v genu AIRE je totiž poškozena prezentace tkáňově specifických proteinů na povrchu medulárních buněk v brzlíku. To vede k tomu, že autoreaktivní T-lymfocyty nejsou během vývoje v brzlíku odstraněny, vstupují do krevního oběhu a posléze útočí na různé tělní orgány. Výrazným příznakem onemocnění APECED jsou střevní poruchy, jejichž souvislost s mutací v genu AIRE byla až do nynějška nejasná. Vědělo se pouze, že ve střevní sliznici pacientů trpících chorobou APECED jsou značně poškozeny tzv. Panethovy buňky. Ty produkují tzv. enterické defensiny, látky se silnými antibakteriálními a antivirovými účinky. Defensiny tak chrání citlivé kmenové buňky tenkého střeva a likvidují některé škodlivé střevní bakterie.

Vědecký tým dr. Filippa z Ústavu molekulární genetiky AV ČR nyní objasnil souvislost mezi střevními poruchami a mutací v genu AIRE. Badatelé ukázali, že u pacientů s APECED a mutací v genu AIRE nedochází k odstranění T-lymfocytů rozeznávajících defensiny. Tyto T-lymfocyty po vycestování z brzlíku útočí na Panethovy buňky, které defensiny produkují, a ničí je. Nepřítomnost defensinů následně vede k pomnožení bakterií vyvolávajících střevní záněty.

Práce výzkumného týmu dr. Filippa poprvé identifikuje střevní defensiny jako důležité autoantigeny a ukazuje tak přímou souvislost mezi porušenou tolerancí vůči defensinům a narušením střevní imunity u pacientů s APECED. Význam této práce dokazuje i fakt, že byla publikována ve vysoce prestižním časopise *Gastroenterology* (impaktní faktor 16,7) a editory časopisu byla komentována jako nejzajímavější práce červencového čísla tohoto časopisu.

Více informací naleznete v publikaci:

Jan Dobeš, Aleš Neuwirth, Martina Dobešová, Matouš Vobořil, Jana Balounová, Ondřej Ballek, Jan Lebl, Antonella Meloni, Kai Krohn, Nicolas Kluger, Annamari Ranki, Dominik Filipp. **Gastrointestinal Autoimmunity Associated With Loss of Central Tolerance to Enteric α -Defensins**. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):139-50

Susy A. Yusung, Martín G. Martín. **A Breath of Fresh AIRE Surrounds Paneth Cells and Defensins**. *Gastroenterology*, Volume 149, Issue 1, July 2015, Pages 22-25

(komentář)

Více si o této problematice můžete přečíst i v časopise *Vesmír* z roku 2013:

<http://casopis.vesmir.cz/clanek/imunita-a-tolerancia>

Kontakt: RNDr. Dominik Filipp, CSc., Ústav molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.; tel: 241063158, e-mail: dominik.filipp@img.cas.cz, <http://www.img.cas.cz/research/dominik-filipp/>