

M. Ferenčík, J. Rovenský, Y. Shoenfeld, V. Matha

IMUNITNÍ SYSTEM

INFORMACE PRO KAŽDÉHO



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Naším pacientům a jejich rodinám.

Přeloženo ze slovenského originálu „**Imunitný systém – dobrý obranca, ale aj možný diverzant**“, první vydání 2004; vydal SAP – Slovak Academic Press, s.r.o., v Bratislavě (ISBN 80-89104-45-2).

Miroslav Ferencík, Jozef Rovenský, Yehuda Shoenfeld, Vladimír Mařha

IMUNITNÍ SYSTÉM – informace pro každého

Recenze slovenského originálu:

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.

Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.

Přeložila:

Kristýna Pokorná

Odborná a jazyková revize překladu:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

© 2004, Slovak Academic Press, s.r.o. Všechna práva vyhrazena.

© 2004 Miroslav Ferencík

Translation © Grada Publishing, a.s., 2005

Cover Photo © profimedia.cz/CORBIS, 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2333. publikaci

Odpovědná redaktorka PhDr. Anna Monika Pokorná

Fotografie na obálce profimedia.cz/CORBIS

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 236

Vydání první české, Praha 2005

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.,

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-1196-6 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6740-6 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	9
Předmluva ke slovenskému vydání	11
Předmluva k českému vydání	13
1 Úvod	15
2 Vznik života a informační systémy	17
2.1 Biopolymery	19
2.2 Informační systémy	23
3 Imunitní systém – vlastnosti a struktura	25
3.1 Buňky a tkáň imunitního systému	28
3.2 Molekuly imunitního systému	32
3.2.1 Protilátky	32
3.2.2 Cytokiny a imunohormony	39
3.2.3 HLA-molekuly (antigeny)	42
4 Imunitní odpověď – reakce imunitního systému na přítomnost antigenu	47
4.1 Mechanizmy přirozené imunity	47
4.1.1 Komplementový systém	48
4.1.2 Fagocytóza	51
4.1.3 NK-buňky	55
4.2 Mechanizmy získané imunity	57
4.2.1 Skupiny T-lymfocytů a jejich funkce	58
4.2.2 Jak vzniká různorodost protilátek?	60
4.2.3 Úloha protilátek v obranných imunitních reakcích	65
4.2.4 Konvenční a monoklonální protilátky	65
4.2.5 Prezentace antigenů	68
5 Záněť	71
6 Imunitní systém – obránce proti patogenním mikrobům	77
6.1 Obrana proti patogenním bakteriím	77
6.2 Obrana proti virům	79
6.3 Obrana proti parazitům	79
6.4 Jak buňky imunitního systému rozpoznávají přítomnost mikrobů?	80
6.5 Mechanizmy obrany proti nádorům	83
6.5.1 Jak vzniká nádorová choroba?	83
6.5.2 Nádorové antigeny	85
6.5.3 Mechanizmy, jimiž se nádory brání před rozpoznáním imunitním systémem	86

7 Imunitní systém jako vnitřní nepřítel – abnormální funkce imunitního systému	87
8 Nedostatečná funkce imunitního systému – imunodeficience	89
8.1 Primární imunodeficience	90
8.1.1 Imunodeficience přirozené imunity	90
8.1.2 Deficience specifické imunity	92
8.2 Sekundární imunodeficience	97
8.2.1 AIDS – syndrom získané imunitní nedostatečnosti	98
8.2.2 SARS – těžký akutní respirační syndrom	102
8.2.3 Nevhodný poměr nutrientů (dietetických faktorů) ve stravě	103
9 Autoimunitní choroby	109
9.1 Proč nevznikají autoimunitní choroby u všech lidí?	110
9.2 Co je to autoimunita?	111
9.3 Imunopatologické procesy uplatňující se u autoimunitních chorob	113
9.4 Příčiny vzniku autoimunitních chorob	114
9.4.1 Genetická predispozice, poruchy funkce antigenů, poruchy v imunoregulačních mechanismech	114
9.4.2 Vakcinace jako možná příčina vzniku autoimunitních chorob	117
9.5 Hormony a autoimunitní choroby	121
9.6 Orgánově specifické a systémové autoimunitní choroby	122
9.6.1 Juvenilní diabetes mellitus	122
9.6.2 Autoimunitní choroby štítné žlázy	123
9.6.3 Autoimunitní hemolytická anemie	124
9.6.4 Crohnova choroba a ulcerózní kolitida	125
9.6.5 Myasthenia gravis	126
9.6.6 Sclerosis multiplex	126
9.6.7 Autoimunitní onemocnění kůže	127
9.6.8 Revmatická horečka	127
9.6.9 Systémový lupus erythematosus	128
9.6.10 Antifosfolipidový syndrom	130
9.6.11 Sjögrenův syndrom	131
9.6.12 Revmatoidní artritida	131
9.6.13 Systémová sklerodermie	132
9.7 Léčba autoimunitních chorob	134
9.8 Vztah mezi autoimunitními chorobami a imunodeficiencemi	136
10 Alergické choroby	139
10.1 Alergické a hypersenzitivní reakce	139
10.2 Alergie, anafylaxe a atopie	141
10.3 Co vyvolává alergii?	143
10.3.1 Faktory prostředí a vznik alergie	144
10.3.2 Hypotéza týkající se hygieny („hygienická“ hypotéza)	146
10.3.3 Jsou alergické choroby dědičné?	146
10.4 Alergeny	147
10.4.1 Inhalační alergie	149

10.4.2	Potravinové alergeny	152
10.5	Alergie dýchacího systému	154
10.5.1	Alergická rýma	154
10.5.2	Průduškové astma	155
10.6	Kožní alergie	160
10.6.1	Ekzém	160
10.6.2	Kopřivka (urticaria)	162
10.7	Potravinová alergie a potravinová nesnášenlivost	163
10.8	Alergie postihující oči	166
10.9	Lékové alergie	166
10.10	Alergie vyvolané hmyzem	169
10.10.1	Alergické reakce	169
10.10.2	Anafylaktické reakce	169
10.11	Anafylaxe a její léčba	170
11	Priony, prionózy a imunitní systém	173
11.1	Co jsou to priony?	175
11.2	Prionózy – smrtelné choroby člověka a zvířat způsobené priony	179
11.3	Imunitní systém má u prionóz funkci „trójského koně“	183
12	Imunitní systém a stárnutí	185
12.1	Změny v imunitních mechanismech během stárnutí	187
12.2	Možnosti úpravy poruch imunity ve stáří	190
13	Imunomodulace – možnost úpravy imunitního systému	193
13.1	Imunostimulace	193
13.1.1	Imunizace – stimulace obrany proti infekčním chorobám	194
13.1.2	Nespecifická imunostimulace	195
13.2	Imunosuprese	202
13.2.1	Regulátory exprese genů	202
13.2.2	Alkylační látky	203
13.2.3	Inhibitory syntézy purinů	204
13.2.4	Inhibitory syntézy pyrimidinů	204
13.2.5	Inhibitory syntézy purinů a pyrimidinů	204
13.2.6	Inhibitory kináz a fosfatáz	204
13.3	Imunosubstituce	207
13.3.1	Léčebné preparáty imunoglobulinů	207
13.4	Imunooptimalizace	209
13.5	Imunotoxikologie a ekoimunologie	210
14	Imunitní a neuroendokrinní systém	219
14.1	Dialog mezi nervovým, endokrinním a imunitním systémem	220
14.2	Mozek není imunologicky privilegovaný orgán	222
14.3	Stres a imunitní systém	223
	Rejstřík	229

Seznam zkratek

ADA	– adenozyndeamináza
ADCC	– (<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>) – buněčná cytotoxicita závislá na protilátce
Ah	– aromatic hydrocarbon
AhR	– Ah-receptor
AIDS	– (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>) – syndrom získané imunitní nedostatečnosti
APC	– (<i>antigen presenting cells</i>) – buňky prezentující antigen
APS	– antifosfolipidový syndrom
ARC	– (<i>AIDS related complex</i>) – komplex příznaků předcházejících AIDS
ATP	– adenosintrifosfát
BALT	– (<i>bronchial-associated lymphoid tissue</i>) – lymfoidní tkáň spojená s průduškami
BCR	– (<i>B-cell receptor</i>) – antigenní receptor B-lymfocytů
BSE	– bovinní spongiformní encefalopatie
CD	– (<i>cluster of differentiation</i>) – diferenciacní antigeny
CGD	– (<i>chronic granulomatous disease</i>) – chronická granulomatózní choroba
CJD	– Creutzfeldtova-Jakobova choroba
COX	– cyklooxygenáza
CRP	– C-reaktivní protein
CSF	– (<i>colony stimulating factors</i>) – faktory stimulující kolonie
CTC = CTL	– (<i>cytotoxic T-cells</i>) – cytotoxické T-buňky = (<i>cytotoxic T-lymphocytes</i>) – cytotoxické T _c -lymfocyty
CVID	– (<i>common variable immunodeficiency</i>) – běžná variabilní imunodeficiency
DGS	– DiGeorgeův syndrom
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
FcR	– Fc-receptor
FK506	– makrocyclický lakton izolovaný z aktinomycety <i>Streptomyces tsubaensis</i> (takrolimus)
GALT	– (<i>gut-associated lymphoid tissue</i>) – lymfoidní tkáň spojená se střevem
GBS	– Guillainův-Barrého syndrom
GSS	– Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom
GINA	– Globální iniciativa pro astma
HIV	– (<i>human immunodeficiency virus</i>) – virus lidské imunitní nedostatečnosti
HLA	– (<i>human leukocyte antigens</i>) – lidské leukocytové antigeny
CHS	– Chédiakův-Higashiho syndrom
IFN	– interferon
Ig	– imunoglobulin
IL	– interleukin
ITP	– idiopatická trombocytopenická purpura
IVIG	– intravenózní preparáty imunoglobulinu
KAR	– killer activatory receptors – vražedné aktivační receptory
LAD	– (<i>leukocyte adhesion deficiency</i>) – deficiencie leukocytové adheze

LGL	– (<i>large granular lymphocytes</i>) – lymfocyty s velkými granuly
MAC	– (<i>membrane attack complex</i>) – komplex atakující membrány
MALT	– (<i>mucosal-associated lymphoid tissue</i>) – lymfoidní tkáň spojená se sliznicemi
MDP	– muramyldipeptid
MPO	– myeloperoxidáza
MPS	– mononukleárový fagocytový systém
mRNA	– mediátorová RNA
NADPH	– redukovaný nikotinamidadeninnukleotidfosfát
NCR	– (<i>natural cytotoxicity receptors</i>) – receptory přirozené cytotoxicity
NFAT	– (<i>nuclear factor of activated T-cells</i>) nukleární faktor aktivovaných T-buněk
NK-buňky	– (<i>natural killer-cells</i>) – přirozené zabíječské buňky
NSAID	– (<i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>) – nesteroidní protizánětlivá léčiva
NZB	– (<i>New Zealand Black</i>) – novozélandské černé myši
NZW	– (<i>New Zealand White</i>) – novozélandské bílé myši
onc	– onkogeny
PAMPs	– (<i>pathogen associated molecular patterns</i>) – molekulární vzory (motivy) spojené s patogenitou
PMN	– polymorfonukleární leukocyty
PNP	– purinnukleosidfosforyláza
PrP	– prionový protein
PRRs	– (<i>pattern-recognition receptors</i>) – receptory rozpoznávající motivy (vzory)
PUFA	– (<i>long-chain polyunsaturated fatty acids</i>) – polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem
RA	– revmatoidní artritida
RNA	– ribonukleová kyselina
rRNA	– ribozomová RNA
SARS	– (<i>severe acute respiratory syndrome</i>) – syndrom náhlého selhání dýchání
SCID	– (<i>severe combined immunodeficiency</i>) – těžká kombinovaná imunodeficience
sIgA	– sekreční imunoglobulin A
SLE	– systémový lupus erythematosus
SM	– (<i>sclerosis multiplex</i>) – roztroušená skleróza
T _c -lymfocyty	– cytotoxické T-lymfocyty
T _H -lymfocyty	– pomocné T-lymfocyty
T _M -lymfocyty	– paměťové T-lymfocyty
T _S -lymfocyty	– supresorové T-lymfocyty
TCR	– receptor T-lymfocytů
TLRs	– (<i>Toll-like receptors</i>) – receptory podobné Toll
TNF	– (<i>tumor necrosis factor</i>) – tumor nekrotizující faktor
tRNA	– transferová RNA
TSE	– (<i>transmissible spongiform encephalopathies</i>) – přenosné spongiformní encefalopatie
TSH	– tyreotropní hormon
vCJD	– (nová) varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby
WAS	– Wiskottův-Aldrichův syndrom

Předmluva ke slovenskému vydání

Lidé od pradávna hledali odpovědi na otázky o svém původu, o smyslu a směřování své existence, o světě, který je obklopuje. Jejich představy se postupně vyvíjely od nejprimitivnějších ke složitějším, které se neustále přibližují k přesnějším odpovědím, i když často jen částečným. Umožňuje jim to věda prostřednictvím plejády moudrých mužů a žen, kteří jí zasvětili svůj život a uměli své myšlenky nejen rozvíjet a porovnávat se známou skutečností, ale dokázali „svá řešení“ nabídnout i jiným k dalšímu rozvíjení. Věda je pro ně fascinující záležitostí a nenahraditelnou zkušeností.

K současnému poznání zákonitostí našeho makrosvěta i mikrosvěta velkou měrou přispěl geniální fyzik Albert Einstein, který svůj postoj k vědě vyjádřil slovy: „Jednu věc jsem během svého dlouhého života pochopil: že ve srovnání s realitou je všechna naše věda primitivní a dětinská, ale i přesto je tou nejcennější věcí, kterou máme“. Věda je pro moudré lidi tak zajímavá a vzrušující proto, že je to *proces*, který nikdy neskončí, neboť jen co se začneme blížit k horizontu určitého poznání, objeví se nové otázky, na něž je třeba hledat další a další odpovědi. Věda tak před nás staví stále nové záhady a nové – ještě neobjevené – oblasti. Jednou z nejpřirozenějších vlastností člověka je touha po poznání, po objevování dosud neznámého a nepoznaného. Proto věda nachází tolik svých vyznavačů.

Fyzika patří mezi nejstarší vědní disciplíny, zatímco molekulární biologie a imunologie jsou oblastmi, jejichž smysluplný rozvoj čítá jen několik posledních desetiletí. Sir Martin Rees, jeden z nejpřednějších kosmologů a tvůrců současných názorů na vznik galaxií, černých děr, kvazarů a původ vesmíru, zajímavě charakterizoval vztah mezi vědami o živé a neživé přírodě: „Věda o životě je mnohem větší a složitější než věda o vesmíru, neboť živý organizmus má mnoho komplexních rovin a vzájemně se prolínajících systémů. To může být pro pracovníka v oblasti vědy větší výzva než planety, hvězdy, mlhoviny a galaxie. Já jsem si vybral tuto druhou možnost, protože si myslím, že můj jednoduchý mozek snadněji pochopí uspořádání vesmíru než zákonitosti, které charakterizují život“. Tento názor jistě nelze zevšeobecnit. Je projevem individuální životní zkušenosti. Mnoho vědních disciplín má své nevyřešené záhady a tajemství. Pravdou však je, že ty, které se týkají života, mají bezprostřední hodnotu pro každého člověka v jeho aktuálním časoprostoru.

Zákonitosti určující existenci živých systémů, včetně člověka, zkoumá řada uvedených oborů. Mezi nimi, zvláště v posledních desetiletích, zaujímají absolutně přední místo molekulární biologie, genetika a imunologie. Jedním z nejnámějších důkazů tohoto tvrzení jsou Nobelovy ceny. V letech 1901 až 2003 bylo uděleno celkem 93 Nobelových cen za medicínu a fyziologii. Podílelo se na nich 183 laureátů. Z nich téměř 90 % pracovalo v uvedených třech vědních oborech nebo používalo jejich metodické postupy k dosažení svých objevů. Z 93 Nobelových cen se 42 týkalo objevů v imunologii, a to buď přímo, nebo ve velmi úzké souvislosti. Ze 183 laureátů těchto cen bylo 80 imunologů.

Nebývalý rozvoj imunologie, hlavně v minulých padesáti letech, z ní učinil nejen rychle se rozvíjející samostatnou vědní disciplínu, ale způsobil i nebyvalý průnik jejích poznatků a metod prakticky do všech oborů medicíny, včetně moderních medicínských biotechnologií. Mnohé diagnostické postupy, při nichž se používají monoklonální protilátky, byly před dvěma desetiletími prakticky neuskutečnitelné. Tento příklad lze ještě

dále rozvést, neboť monoklonální protilátky jsou nejen neocenitelné chemické reagenty, ale i unikátní molekulární sondy pomáhající řešit základní otázky současné molekulární biologie a medicíny.

Imunitní systém přestává být vnímán jen jako obranné zařízení proti infekčním agens. Stále více vystupuje do popředí jeho obousměrná spolupráce s jinými fyziologickými systémy, zejména nervovým, endokrinním, kardiovaskulárním, gastrointestinálním, respiračním a dalšími. Z toho vyplývá, že porucha v imunitním systému se může patologicky projevit také v těchto systémech, a naopak. S tím musí počítat i lékař u svých konkrétních pacientů. Vedle již delší dobu známých autoimunitních chorob se autoimunitní původ zjišťuje i u takových nemocí, u nichž se to donedávna nepředpokládalo (ateroskleróza, schizofrenie, autismus, plešatost atd.). Přibývá důkazů, že určujícími faktory aktivity imunitního systému nejsou jen přítomnost antigenů a genetická výbava, ale i faktory životního prostředí, včetně stresových situací. Hluběji se objasňuje funkce vitaminů, stopových prvků, stravovacích návyků a životního stylu obecně při udržování normálních aktivit imunitního systému. Ukazuje se, že změna životního stylu současné lidské populace a paradoxně i nedostatek infekcí a jiných potřebných antigenních stimulů v dětství mohou být příčinou stoupajícího počtu alergických chorob. Přispívá k tomu i osídlení sliznic, hlavně sliznice střevní, nevhodnými druhy mikroorganismů. Imunitní systém vedle své obranné nebo poškozující patogenetické funkce může působit též jako typický diverzant (záškodník). V této funkci místo obrany usnadňuje rozvoj prionových infekcí.

Všech těchto aktivit se účastní různé buňky, výkonné a regulační molekuly, receptory a cesty signálního přenosu z povrchu buněk do jejich jadra k příslušným genům. Jejich vzájemné interakce, které vyúsťují do prospěšných nebo poškozujících imunitních reakcí, jsou často velmi složité. Ovlivňuje je množství genetických, nutričních a environmentálních faktorů. Jejich znalost je nutná nejen pro každého lékaře, ale i pro všechny, kteří se zajímají o svou biologickou existenci a mají snahu se vlastním přičiněním podílet na udržování svého zdraví a životní pohody.

Kniha „Imunitní systém“ obsahuje základní informace o struktuře imunitního systému lidí, o jeho buňkách, protilátkách, cytokinech a ostatních regulačních molekulách, o mechanismech obrany proti infekčním agens a spontánně vznikajícím nádorům, o nespecifických a specifických imunitních reakcích, o poruchách (imunodeficiencích) na různých úrovních imunitního systému, o autoimunitních a alergických chorobách (tyto poslední jsou předmětem *alergologie*), o funkci imunitního systému při prionózách a o možnostech imunomodulace, neboli úpravě aktivity imunitního systému. Tyto informace jsme se snažili podat formou srozumitelnou pro každého maturanta s přiměřenými znalostmi středoškolské biologie a chemie.

V současné době je k dispozici více monografií o imunologii, které mají různý obsah a zaměření. Mnohé z nich poskytují velmi komplexní a podrobné informace, které již vyžadují určité vědomosti z biochemie, fyziologie či mikrobiologie. Snažili jsme se proto napsat publikaci „prvního kontaktu“, která by mohla být užitečná pro každého, kdo si potřebuje osvojit základní poznatky současné teoretické a klinické imunologie (včetně alergologie) a s touto problematikou se teprve začíná seznamovat. Věříme proto, že publikace může být prospěšná i pro posluchače lékařských, ošetrovatelských, farmaceutických, přírodovědeckých a chemických fakult univerzitního studia, a to jak magisterského, tak bakalářského.

Předmluva k českému vydání

Jak se píše v úvodu ke slovenskému vydání, imunologie je dynamicky se vyvíjející obor, o němž před několika desítkami let věděl málokdo. Dnes se skloňuje v mnoha pádech. Tvoří základní výzkumnou disciplínu, má své klinické aplikace prolínající do všech oborů medicíny, a to nejen humánní, ale i veterinární. Choroby z poruch imunity, zejména alergie, postihují v současné době téměř čtvrtinu obyvatel vyspělých států. V rozvojových zemích zase decimují obyvatelstvo imunodeficiencie – statisíce lidí umírají denně na infekce nasedající na imunodeficitní terén způsobený podvýživou nebo infekcí virem HIV. Vznikající počet nádorových onemocnění se dává do souvislosti s poruchami imunity a hledají se cesty, jak imunitní systém v boji proti nádorům posílit. Každý ví, že největší překážkou transplantací orgánů nebo kostní dřeně je právě imunitní systém. Očkování – tedy aktivní zásah do imunitního systému – patří mezi největší úspěchy medicíny posledních sta let. Není proto divu, že se s imunologickými pojmy setkává dnes skoro každý. Studenti probírají základy fungování imunity počínaje středoškolským studiem, přes studium nejrůznějších přírodovědných oborů bakalářských i magisterských. S imunologií se setkávají i laici při četbě denního tisku a jeho tematických příloh, nebo při četbě populárních periodik. Z televizních reklam na nás útočí nejrůznější preparáty na „posílení imunity“. Řadu lidí, laiky i odborníky, zaujmou imunologické problémy natolik, že touží dozvědět se něco víc o fascinujícím světě imunity. V těchto případech nejen laik, ale i studenti raději sahají po útlých srozumitelných textech než po tisícistránkových učebnicích. Kniha slovenských autorů Ferencíka, Rovenského, Shoenfelda a Mat'hy, která se českému čtenáři dostává do rukou prostřednictvím českého překladu, je právě příručkou, do níž se může začíst odborník i laik. Je napsaná srozumitelnou, jednoduchou řečí; k pochopení textu stačí všeobecné středoškolské vzdělání. Většina cizích pojmů je vysvětlena ekvivalenty v mateřském jazyce. Autoři používají různé básnické alegorie, z nichž je i nezavěšenému čtenáři celkem jasné, jak složité děje se při imunitní reakci odehrávají. Srozumitelnost přitom nikterak nezakrývá složitost problematiky, a i když se občas autoři vědomě dopouštějí určitých zjednodušení, není to na úkor přesnosti. Některé pasáže se v různých kapitolách opakují, ale toho si všimne jen recenzent, který knihu přečte „jedním dechem“. Naopak většina čtenářů tento fakt ocení, neboť se dají číst jednotlivé kapitoly bez nutnosti systematického pročitání kapitol popořadě. Lze tedy s dobrým svědomím doporučit tuto knihu jak vzdělaným laikům, tak i odborníkům, posluchačům středoškolského i vysokoškolského studia, laborantům, medikům, farmaceutům, biochemikům, biologům. Dovedu si představit, že si ji přečte lékař – ať už imunolog nebo z jiného oboru – před spaním jako oddechovou četbu. Když jsem se kolegům svěřila, že píšu předmluvu k této knize, ptali se někteří – proč vychází další imunologie, když je na českém trhu podobných učebnic už několik? Odpověděla jsem, proč by ne? Dnes už naštěstí nemáme centrální plánování, při němž se odněkud z ministerstva určí, co smí a co nesmí vyjít. Potřeba dobrých knih je totiž nekonečná. A nakonec trh sám ukáže, zda si své místo mezi čtenáři kniha najde. V tom je výhoda tržního hospodářství a demokracie. A že je to jen „další imunologie?“ Také s tím lze polemizovat. I když se knihy v řadě aspektů samozřejmě opakují – nelze fakta obléknout pokaždé do zcela jiného kabátu – přece jen každý autor má jiný pohled na problematiku vyplývající z jeho znalostí, zkušeností, oblasti zájmu, vlastní vědecké nebo klinické práce, schopnosti fakta interpretovat,

vybrat ze záplavy faktů a podstatná atd. I pojem podstatné je relativní – každý totiž za podstatné považuje něco jiného. Tato učebnice má leccos navíc, co v existujících českých imunologiích dosud nezaznělo: jsou zde zařazeny kapitoly o prionózách, o imunotoxikologii, o vztazích nervového, endokrinního a imunitního systému. To jsou okruhy, kterým se většina autorů pro náročnost obvykle vyhýbá.

Slovenský autorský kolektiv se s touto složitou problematikou vypořádal na úrovni, stejně jako s ostatními okruhy imunologie, které jsou v knize probírány. Autoři této publikace jsou z různých disciplín imunologie – prof. Ferenčík je původem chemik, kromě jiných aktivit se podílel na výzkumu prionóz a vztahů nervového a imunitního systému. Prof. Rovenský je revmatolog, dlouholetý ředitel Výzkumného ústavu revmatických chorob v Piešťanech. Doc. Maňha je bývalý ředitel výzkumu významné farmaceutické firmy a kromě jiného se podílel na vývoji – tehdy československého – cyklosporinu. Prof. Shoenfeld má slovenské kořeny, ale většinu života prožil v Izraeli. Zabývá se nej-různějšími aspekty klinické imunologie, zejména autoimunitními chorobami. (Více o autorech viz medailonky na zadní obálce.) Všichni autoři mají za sebou vědeckou kariéru s řadou významných publikací v renomovaných časopisech, dva jsou kromě toho lékaři, kteří mají bohaté klinické zkušenosti. Jsou to tedy odborníci nadmíru povolání.

Argument některých vědců, že nemá smysl psát učebnice, protože za chvíli zastarají, také nepovažuji za relevantní, i když je z části pravdivý. Imunologie je opravdu obor tak dynamický, že jej lze přirovnat k rozjetému vlaku. Ale každým rokem do tohoto vlaku nastupují noví a noví cestující – adepti imunologických věd, anebo prostě ti, kteří se chtějí něco základního o oboru dozvědět. Tito nováčci potřebují stručný a srozumitelný studijní materiál, na jehož základě doženou znalosti těch, kteří v tom vlaku již jedou. A na tuto základní kostru pak mohou v případě zájmu navěsit další poznatky podle svého zájmu. Dobře napsaná učebnice zas tak rychle nezastarává. Orientovaný autor do ní napíše to, co se již léty prověřilo a co nespěchá za pár měsíců jako nafouklá bublina, a nastíní, kam se poznatky oboru budou vyvíjet. Slovenským autorům se podařilo napsat dílko, které všechny tyto aspekty dobré učebnice zohledňuje. Věřím, že si proto i mezi českými čtenáři najde své příznivce.

J. Bartůňková

1 Úvod

Imunitní systém (IS) se vyvíjel jako obranné zařízení, které chránilo jedince určitého biologického druhu před splynutím s jedincem jiného biologického druhu. Byl to jakýsi strážce identity (chemické jedinečnosti) každého jedince. Už některé bakterie a plísně jsou schopny vylučovat do svého okolí antibiotika – látky jedovaté pro jiné bakterie, čímž jim zabrání, aby rostly a rozmnožovaly se v jejich životním prostředí. Nejde ještě o IS, ale o obranný mechanismus, který zajišťuje určitou výhodu v boji o okolní živiny.

Nejstarším imunitním mechanismem je *fagocytóza*. Využívají ji už bakterie a jednobuněční prvoci. V těchto organizmech však fagocytóza plní především funkci přijímání potravy. Různé specializované molekuly, které dokáží rozpoznat vlastní a cizí biochemické struktury, se objevují u nejjednodušších mnohobuněčných bezobratlých, jako jsou láčkovci a nálevníci. Tyto u specializovaných fagocytujících buněk tvoří i zvláštní antimikrobiální peptidy a proteiny, které je chrání před infekcí vyvolanou různými mikroorganismy. Základní buňky IS – lymfocyty, spolu s protilátkami – se objevují u kruhoústých ryb. Savci, včetně člověka, mají IS složený z mnohých typů buněk a obrovského počtu molekul různých látek, které jsou schopné nejen rozpoznat a usmrtit patogenní mikroorganismy, ale i tolerovat prospěšné mikroby v trávicím ústrojí. Jiné buňky a molekuly rozpoznávají vlastní normální a abnormální buňky, jako jsou buňky infikované viry nebo nádorové buňky, popř. nevlastní buňky v transplantované tkáni.

V imunitním systému každého jedince se v každém okamžiku odehrává množství rozpoznávacích reakcí. Jejich výsledkem je tolerance (nepoškození) vlastních struktur a likvidace (poškození) nevlastních struktur. Tuto základní úlohu imunitního systému udržují mnohé regulační mechanismy, které jsou součástí nejen imunitního, ale též hormonálního a nervového systému. Porucha těchto regulačních mechanismů má za následek i poruchu v rozpoznávání toho, co je organizmu vlastní a co nevlastní. Tehdy se některé součásti IS mohou chovat jako diverzant (záškodník) nebo nepřítel a poškozovat i vlastní struktury, buňky a tkáně. Jde o imunopatologické reakce (autoimunitu, alergie).

Imunitní systém byl původně studován v rámci mikrobiologie jako obranný systém proti patogenním mikrobům. Později byla dokázána jeho vlastnost strážce chemické jedinečnosti každého biologického druhu a jedince, a rozvinula se **imunologie** jako samostatná vědní disciplína. Její rozmach zvláště v uplynulých padesáti letech dokumentuje nejen značný počet udělených Nobelových cen, ale zejména množství biologických, lékařských a biotechnologických oborů, které zásadně ovlivnila svými poznatky. Jejich výsledkem byl vznik řady nových hraničních oborů, např. imunochemie, imunobiologie, imunogenetiky, imunopatologie, imunofarmakologie, imunotoxikologie, psychoneuroimunologie, neuroimunologie apod.

Znalosti o struktuře a vlastnostech IS se v posledních dvaceti letech zdvojnásobily. Umožnila to zejména aplikace poznatků a metod biochemie a molekulární a buněčné biologie do základní imunologie. Vznikl tak soubor molekulárních a buněčných poznatků, které mohou zásadním způsobem přispět na jedné straně k pochopení podstaty a zákonitostí vzniku života a na druhé straně k poznání příčin mnohých chorob a možností jejich prevence a léčby.

2 Vznik života a informační systémy

Zatím známe život jen v té podobě, v jaké existuje na naší planetě Zemi. Je pravděpodobné, že život se zde vyvíjel postupně – od anorganických látek přes jednoduché až složitější molekuly organických látek, jejichž vzájemné interakce vedly ke vzniku primitivní organizace těchto reakcí v určitém prostředí až do prvotní buňky. Z ní se pak v dalších etapách trvajících miliony let vyvinuly dnešní jednobuněčné a mnohobuněčné organizmy. V této vývojové řadě nejvyšší příčky zaujali živočichové a z nich obratlovci, savci a nakonec člověk. Odhaduje se, že v současné době na Zemi existují asi dva miliony živočišných druhů, z nichž však jen asi 100 000 (5 %) tvoří obratlovci, zatímco převážnou většinu představují bezobratlí.

Podle tohoto scénáře základem života na Zemi byla *prvotní prabuňka*. Je však třeba přiznat, že existuje i možnost (experimentálně zatím neověřená), že prvotní buňky se dostaly na Zemi z jiných vesmírných těles, např. prostřednictvím meteoritů (*panspermiová teorie*). Některé experimentální podklady však svědčí o vzniku prabuňky postupným vývojem organických látek od jednoduchých ke složitějším a jejich následných reakcích v určitém prostředí. Podstatou těchto reakcí byla schopnost molekul některých látek rozkládat jiné látky a z jejich rozkladných produktů budovat (syntetizovat) další složité látky s ještě výhodnějšími vlastnostmi. Tak vznikla primitivní *látková přeměna* (metabolismus). Látky, které se při ní rozkládaly, plnily úlohu prapůvodní potravy a dnes je označujeme jako *substráty*. Byly to zejména molekuly různých cukrů (sacharidů) a primitivních bílkovin (proteinů). Rozklad nebo jiné přeměny těchto molekul vyvolávaly zvláštní proteiny, které dnes známe jako *enzymy*. Jsou velmi účinné, neboť i v malém množství jsou schopné vyvolat specifickou přeměnu mnohých molekul určitého substrátu mechanismem, který se označuje jako **biokatalýza**. Přeměny některých substrátů působením prvotních enzymů probíhaly spontánně, avšak trvaly velmi dlouhou dobu. Ukázalo se, že k jejich urychlení je třeba dodávat energii, a to ne jakoukoli, ale energii chemickou. Musely proto vzniknout zvláštní molekuly organických látek (nejznámější jsou *makroergické fosfáty*, jako např. adenosintrifosfát – ATP), které při svém rozkladu uvolňovaly velké množství chemické energie využitelné při metabolických přeměnách různých jiných látek.

Z uvedeného vyplývá, že prvním předpokladem podmiňujícím vznik prvotní prabuňky jako základu života bylo vytvoření metabolismu, neboli látkové přeměny. Zajistily ji především tyto tři typy složitých molekul organických látek:

- substráty (funkce „potravy“),
- enzymy (funkce katalyzátorů),
- makroergické fosfáty (uskladňovače chemické energie).

To však nestačilo. Vznik prvotní buňky a z ní mnohobuněčných organismů si vyžádal ještě vytvoření nejméně tří dalších funkcí: genetické, membránové a informační.

Podstatou **genetické funkce** byla potřeba udržovat stálost (konstantnost) metabolismu, tj. schopnost uskutečňovat chemickou reakci s určitým substrátem vždy stejným a opakovatelným způsobem. To vyžadovalo, aby se v určitém systému tvo-

řily stále tytéž enzymy a navíc aby se zárodek tohoto systému mohl přenést i na jiné místo, kde by se vyvíjel stejným způsobem. Takto vznikla schopnost *rozmnožování* „životaschopných“ systémů. Na udržování stálosti jejich základních vlastností se musely vytvořit zvláštní molekuly, které určovaly kvalitu (specificitu) enzymů a jiných účastných látek. Byly to nukleové kyseliny – kyselina deoxyribonukleová (DNA*) a kyselina ribonukleová (RNA**), které se staly základem **genetické informace**.

Všechny zkratky v biochemii a imunologii se odvozují z anglických názvů a v této formě se používají i ve slovenských a českých odborných textech.

Reakce prvotních enzymů se substráty se odehrávaly v určitém prostředí (např. v mělkých kalužích teplé mořské vody na pobřeží). Nasvědčuje tomu skutečnost, že iontové složení mořské vody, zvláště koncentrace iontů Na^+ , K^+ a Ca^{2+} , je téměř stejné jako v tělních tekutinách člověka a ostatních mnohobuněčných organismů. Po určité době se jeden nebo více reagujících substrátů spotřebovalo a reakce se zastavily. Pokud byl v okolí takovýto substrát k dispozici, mohl se difuzí dostat do místa, kde byly příslušné enzymy, a reakce mohly pokračovat. Vznikaly však při nich nejen potřebné, ale i nepotřebné, popř. pro další vývoj systému až škodlivé látky. Tyto škodlivé látky mohly být do určité míry opět difuzí pomalu odstraňovány. Difuze potřebných látek do okolí však byla velmi pomalá a i jinak nevýhodná. Vznikla tak nutnost *ohraničit místo reakcí*, aby se v něm potřebné látky udržely a nepotřebné odstraňovaly. Tuto úlohu vyřešilo vytvoření biologických membrán, jejichž základní složkou se staly speciální tukové molekuly – fosfolipidy. **Biologické membrány** byly schopny nejen ohraničit místo reakcí enzymů se substráty, ale díky své polopropustnosti mohly i regulovat přestup (transport) různých látek směrem dovnitř i ven z jimi ohraničeného prostoru.

Existence primitivního metabolismu, jeho genetického záznamu a biologických membrán teoreticky postačovala k tomu, aby vznikla prapůvodní buňka, avšak nebyla dostačující pro její další vývoj a zdokonalování. To vyžadovalo vznik **informační funkce**. Každá buňka představuje z termodynamického hlediska *otevřený systém*, tj. neexistuje izolovaně, nýbrž se svým okolím si vyměňuje různé látky a jiné biologické informace. Tím snižuje svou entropii, přičemž podstatou tohoto procesu je zvyšování složitosti reakcí, které v ní probíhají. To na jedné straně umožňuje vývoj ke stále dokonalejším formám života, na druhé straně však zvyšuje nároky na koordinaci a logickou regulaci všech životních pochodů. Zlepšenou koordinací prvotních chemických reakcí v určitém ohraničeném prostoru prabuňky vznikl *regulovaný metabolismus*, který se stal základem homeostázy buňky a později všech organismů.

Homeostáza je stav dynamické rovnováhy vnitřní skladby buňky nebo vícebuněčného organismu zajišťující optimální existenci (přežití) v daných životních podmínkách. Uskutečňuje se prostřednictvím vzájemně koordinovaných a hierarchicky uspořádaných regulačních mechanismů, které reagují na informace přicházející z vnějšího i vnitřního prostředí a dokáží vyrovnat (eliminovat) odchylky v rámci určitého rozmezí, které je dáno pro každý biologický systém, buňku i makroorganismus. Z uvedeného vyplývá, že k zabezpečení úspěšné homeostázy jsou nutná taková zařízení, která umožňují příjem, přenos, logické zpracování a uložení potřebných

* Zkratka je odvozena z anglického názvu *deoxyribonucleic acid*.

** Zkratka podle názvu *ribonucleic acid*.

informací do paměti. Jsou to **informační systémy**, jejichž vznik byl poslední (čtvrtou) nezbytnou podmínkou pro vznik života a zejména jeho nejvyšších forem – mnohobuněčných organismů.

2.1 Biopolymery

Všechny formy života – od bakterií přes sinice, řasy, houby až po vyšší rostliny v rostlinné říši, nebo od prvoků přes lácovce, nálevníky, červy, měkkýše, členovce, ryby, obojživelníky, plazy, ptáky až po savce v živočišné říši – obsahují tytéž molekuly organických a anorganických látek. Rozdíly jsou jen v jejich vzájemných poměrech. V hierarchii organických látek stojí nejvýše **biopolymery**, jejichž molekuly se skládají z mnohých stejných nebo podobných podjednotek tvořených podstatně menšími molekulami.

Mezi základní biopolymery patří:

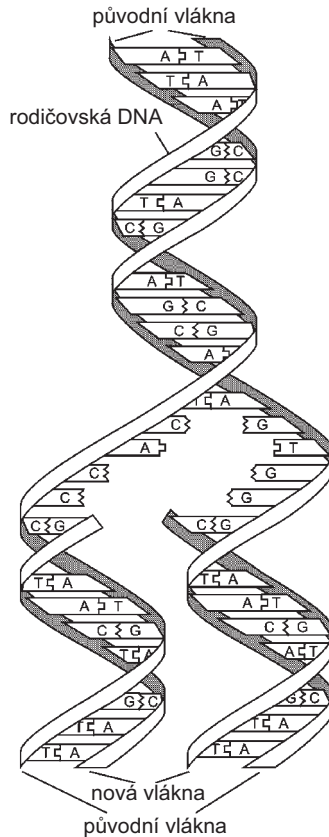
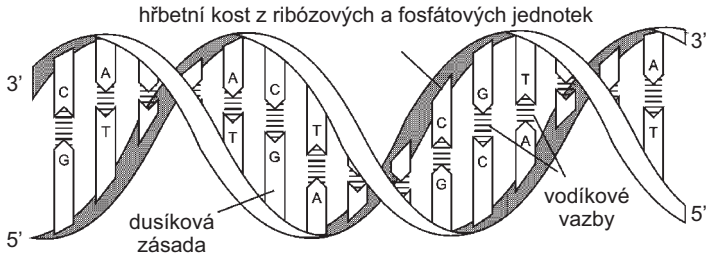
Proteiny (bílkoviny), jejichž molekuly jsou organizovány do různých dlouhých řetězců obsahujících aminokyseliny pospojované chemickými (polypeptidovými) vazbami. V přírodních proteinech se vyskytuje 21 různých aminokyselin. Proteiny mohou mít katalytickou (enzymy), regulační (některé hormony), nutriční (potrava) nebo strukturní funkci. Strukturní proteiny utvářejí kostru buněčných organel a tkání, čímž se podílejí na formování tvaru jednotlivých orgánů i celého těla určitého organismu.

Polysacharidy jsou složeny ze základních podjednotek sacharidů (cukrů) pospojovaných do různých lineárních nebo rozvětvených řetězců. Například z podjednotek glukózy je složen rostlinný škrob a celulóza nebo živočišný glykogen. Polysacharidy obvykle slouží jako zásobní a stavební (zvláště u rostlin) materiál, neboť jejich rozkladem nebo metabolickými přeměnami se získávají nejen nízkomolekulární látky nutné pro výstavbu potřebných složitých organických molekul, ale i chemická energie nezbytná pro všechny metabolické reakce. Kromě „čistých“ proteinů a polysacharidů existují i kombinované biopolymery, které obsahují např. aminokyseliny a nízkomolekulární sacharidy. Jsou jimi **glykoproteiny** (jejich molekuly mají převahu monosacharidových jednotek).

Lipidy, tuky a tukovité látky utvářejí biologické membrány (zejména fosfolipidy – kromě lipidové složky obsahují vázané molekuly kyseliny fosforečné), ale slouží též jako zásobní látky – podobně jako polysacharidy. Kombinované molekuly obsahující lipidy i sacharidy se nazývají **lipopolysacharidy**, a biopolymery složené z lipidů a aminokyselinových jednotek jsou **lipoproteiny**.

Nukleové kyseliny jsou biopolymery složené z nukleotidů. Každý *nukleotid* má tři složky. Dusíkovou zásadu, monosacharid (ribózu nebo deoxyribózu) a kyselinu fosforečnou, jejímž prostřednictvím jsou jednotlivé nukleotidy pospojované do polynukleotidového řetězce (vlákna). Jestliže nukleotidy obsahují ribózu, jejich spojením vznikne řetězec ribonukleové kyseliny (RNA); je-li v nukleotidech přítomna deoxyribóza, utvoří se jejich spojením vlákno deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Nukleotidy v molekule RNA obsahují jako dusíkovou zásadu adenin (A), guanin (G), cytozin (C) nebo uracil (U). Rovněž nukleotidy ve vlákně DNA, které je podstatně delší než řetězec RNA, obsahují jednu ze čtyř možných dusíkových zásad. Je to opět

A, G nebo C, avšak místo uracilu je tymin (T). Dvě vlákna DNA jsou propletena do tvaru šroubovice (závitnice), která představuje nativní molekulu DNA (obr. 1).



Obr. 1 Dvoušroubovicový útvar, který tvoří dvě vlákna (polynukleotidové řetězce) v molekule deoxyribonukleové kyseliny (DNA)

Dvoušroubovicový tvar molekuly DNA experimentálně dokázali roku 1953 americký biochemik James Watson spolu s anglickým fyzikálním chemikem Francisem Crickem během své práce na univerzitě v Cambridge. Za tento objev byli v roce 1962 odměněni Nobelovou cenou. Výše zmíněný útvar udržují vodíkové vazby mezi urči-