

Hlavlám s názvem zrádný makrofág

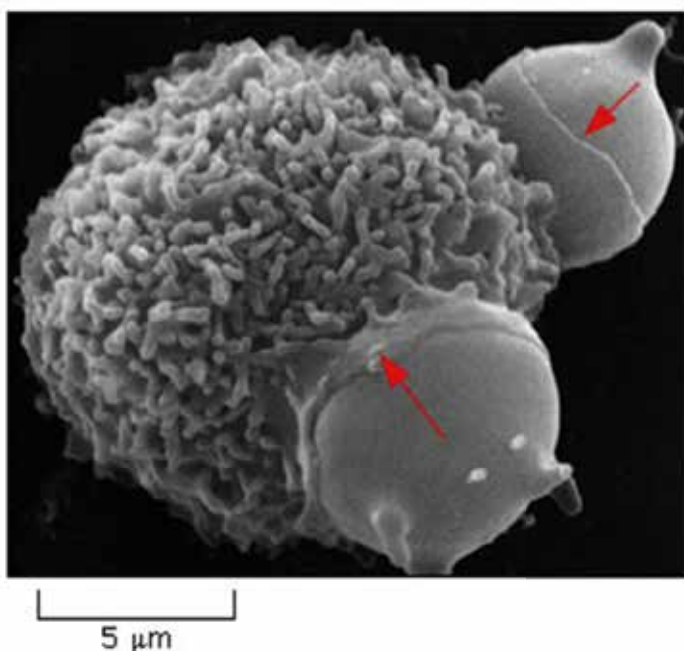
Proč se tolik patogenních bakterií a virů replikuje právě v buňkách vybavených k jejich ničení? A proč mohou dysregulované makrofágy dokonce stimulovat růst, angiogenezi a metastázy nádorů?

Makrofágy patří do skupiny bílých krvinek, jež jsou součástí vrozené imunity. Mimo patogeny (včetně virů) dokáží odklidit naše vlastní mrtvé a poškozené buňky. Oproti neutrofilům žijí měsíce, i roky. Jsou ale v menšině, z celkového počtu bílých krvinek činí jejich podíl do 10 %, zatímco nejběžnějších neutrofilů je více než polovina všech bílých krvinek. Zatímco neutrofily a ostatní granulocyty jsou schopny vykonávat své efektorové funkce ihned, makrofágy se stávají plně funkčními až po aktivaci signály, které jim připravily T lymfocyty ve formě cytokinů (interferon γ , TNF). Makrofágy též denně odstraní až 100.000.000.000 zestárých nebo defektních červených krvinek.

Makrofágy představují různorodou populaci buněk se schopností fagocytózy a nacházejí se v tkáních celého těla. V mozku se buňkám podobným makrofágům říká mikroglie, v játrech se jim říká

Kupfferovy buňky, v kůži se jim říká Langerhansovy buňky, v kostech se jim říká osteoklasty, v pojivové tkáni histiocyty, v ledvinách mezengiální buňky, a i jinde jsou identifikovány tkáněmi, které obývají (např. peritoneální makrofágy, alveolární makrofágy). Nejvyšší množství se nachází v klíčových orgánech lymfatického systému (lymfatické uzliny, slezina). Rozmanitá anatomická lokalizace makrofágů se odráží v jejich značné fenotypové rozmanitosti a plastičnosti. Na místech infekce se makrofágy shlukují a pohlcují invazní mikroby. Makrofágy tedy mají mnoho specializovaných efektorových funkcí, které zabíjejí nebo koordinují eliminaci své kořisti. Tou mohou být i naše vlastní neutrofily, které v místě poškození splnily úkoly a rychle hynou. Dalo by se to označit za kanibalismus. Fagocytární aktivita makrofágů roste se zvyšující se teplotou, a tak není divu, že je většina infekcí doprovázena zvýšením tělesné teploty.

Obr. 1. Makrofág pohlcuje dvě červené krvinky, šipky ukazují na pseudopodium, jenž se plazí po povrchu červených krvinek



PharmDr. Milan Krajíček,
K2pharm s.r.o., Opava

ODBOČKA K REGULACI TĚLESNÉ TEPLoty U ZÁNĚTU

Reakce na horečku je charakteristickým znakem infekce a byla formována stovky milionů let přirozeným výběrem. Febrilní teploty jsou tak úzce spojeny se zánětlivou odpovědí. Vyvolání horečky u teplokrevných zvířat nastává při vysokých metabolických nákladech, takže zvýšení tělesné teploty o 1 °C vyžaduje 10–12,5% zvýšení rychlosti metabolismu. Existuje stále více důkazů, že zvýšení teploty těla, ke kterému dochází během horečky, je spojeno se zlepšeným přežitím a ústupem mnoha infekcí. Studie u lidí - například teploty v horečnatém rozmezí (40–41 °C) způsobují více než 200násobné snížení rychlosti replikace polioviru v savčích buňkách. Podobně se dramaticky zvyšuje náchylnost gramnegativních bakterií k lýze vyvolané sérem. Horečka však nemusí být všeobecně prospěšná, zejména v případech extrémního zánětu, kdy se jako ochranný mechanismus vyvinulo spíše snížení než zvýšení tělesné teploty. Nekontrolovaná horečka je také spojena s horšími výsledky u pacientů se sepsí nebo neurologickými poraněními, zatímco léčba podchlazením může mít mnohem lepší klinický přínos.

MONOCYTY SE PROMĚNÍ V MAKROFÁGY

Monocyty se vyvíjejí z hematopoetických kmenových buněk v kostní dřeni a cirkulují v krvi po dobu 1 až 2 dnů a pokud nejsou přijaty k diferenciaci do tkání, umírají. Jakmile přijaté makrofágy vstoupí do tkáně, ihned se diferencují a vytvářejí odlišné transkripční profily a jsou pojmenovány podle umístění v tkáni. Funkce makrofágů však zůstává podob-

ná. Langerhansovy buňky v kůži se také samy obnovují, i když jsou vyčerpány například UV zářením, jsou nahrazeny prekurzorovými buňkami odvozenými z kostní dřeně. Langerhansovy buňky vyvíjejí charakteristiky dendritických buněk v epidermis a jako takové sdílejí atributy s dendritickými buňkami i makrofágy. Podobně jako makrofágy rezidentní v tkáni mají Langerhansovy buňky dlouhý poločas (přibližně 2 měsíce), avšak stejně jako dendritické buňky mohou i Langerhansovy buňky cestovat do lymfatických uzlin. Jejich přítomnost na kožní bariéře naznačuje roli imunitních hlídačů, obr. 2.

PATOGENY UVNITŘ MAKROFÁGŮ

Doslova šokující bylo zjištění, že mnoho intracelulárních bakteriálních/virových patogenů se přednostně replikuje nebo jen mizerně přežívá uvnitř makrofágů. Jedná se o evidentní paradox a dodnes se nepodařilo zcela jasně vysvětlit, jestli je makrofág za určitých okolností bezbranný a poskytne patogenům úkryt před našimi imunitními buňkami, nebo doplatí na svou nenasytnou žravost bez ohledu na následky toho, co zkonzumuje. Ať je

to jakkoliv, je jasné, že nás do určité míry činí zranitelnými. Patogeny uvnitř neutrofilů jsou naopak spíše výjimečné, neutrofil žije jen velmi krátce a navíc oplývá celou paletou antimikrobiálních látek (laktoferin) a proteolytických enzymů. Představuje pro patogeny velmi toxické prostředí. Další obranou makrofágů proti intracelulárním patogenům je rychlá forma jejich vlastní buněčné smrti nazývaná pyroptosa.

ROLE MAKROFÁGŮ V ERYTROPOÉZE

Erytroblasty získávají železo z makrofágů a současně vystavují na svém povrchu fosfatidylserin, který je pro makrofágy neodolatelným lákadlem, a ty se vrhají na jádro erytroblastu, které za pomoci DNáz stráví. Je známo, že makrofágy nejenže podporují erytropoézu dodáním železa, ale také přímou stimulací proliferace zvyšují přežití erytroblastů. Červená krvinka tak nemá schopnost se dělit. Zajímavé je, že červená krvinka, do roztrhání těla (buňky) přenáší kyslík, ale sama samotná postrádá mitochondrie a „jede“ na anaerobní glykolýzu.

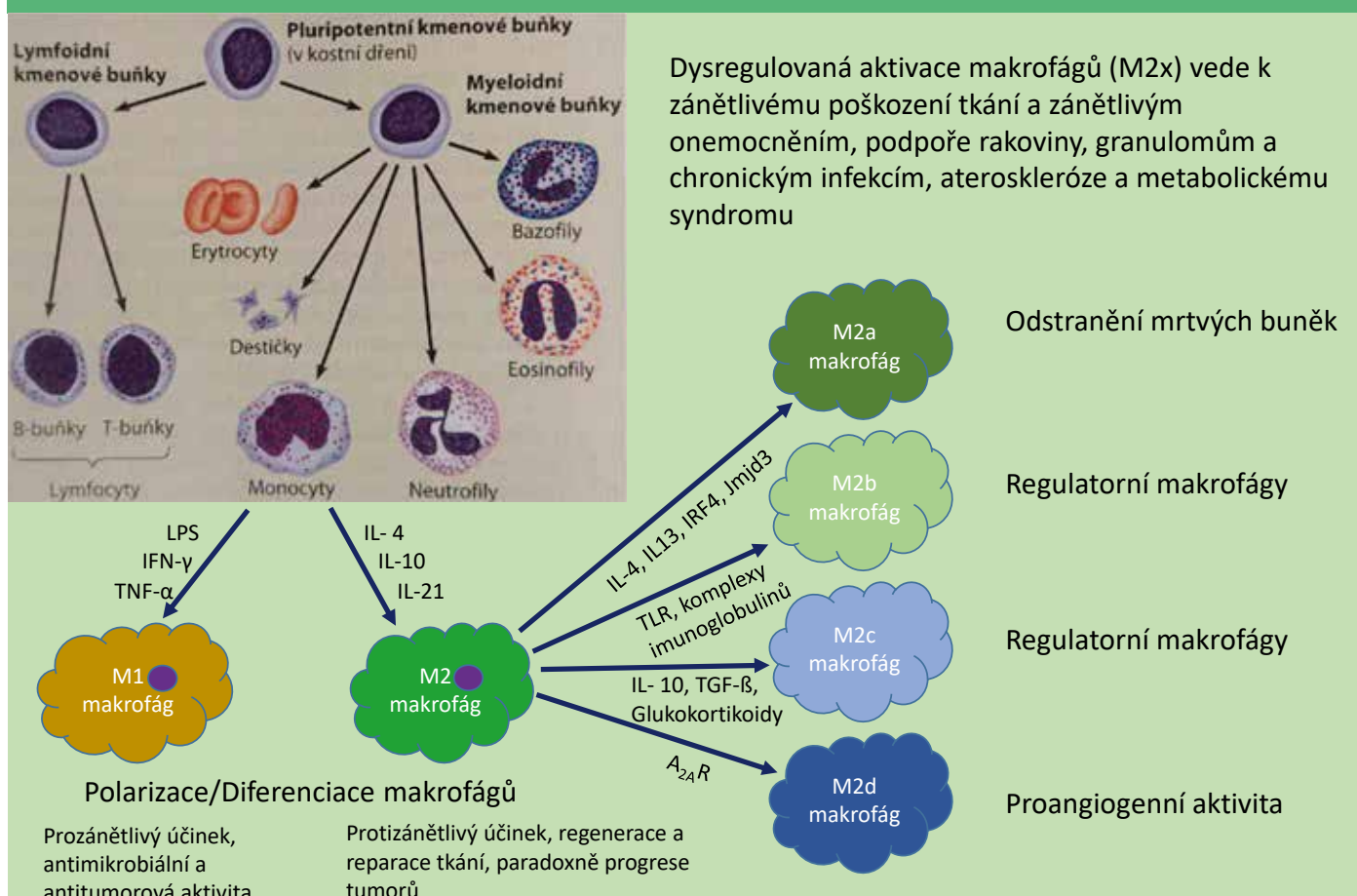
ROLE ŽELEZA

Intracelulární patogeny v infikovaných makrofázích vyžadují pro svůj růst železo. Ferroportin je transmembránový protein, který čerpá železo z buněk ven. Makrofágy, které exprimují ferroportin na svém buněčném povrchu, omezují intracelulární růst patogenů. Další důležitou roli hraje antimikrobiální peptid hepcidin. Je vylučován játry v reakci na zánět. Hepcidin se váže na ferroportin a zprostředkovává jeho internalizaci a degradaci. Přidání hepcidinu k infikovaným makrofágům zvýšilo intracelulární růst obsažených patogenů. Chelátory železa (léčiva, fytáty) tak mohou představovat jednu z pomocných cest ke zvládnutí infekcí. Většinou ale dostačuje změna dietních návyků (omezení masa, konzumace celozrnných výrobků, otruby).

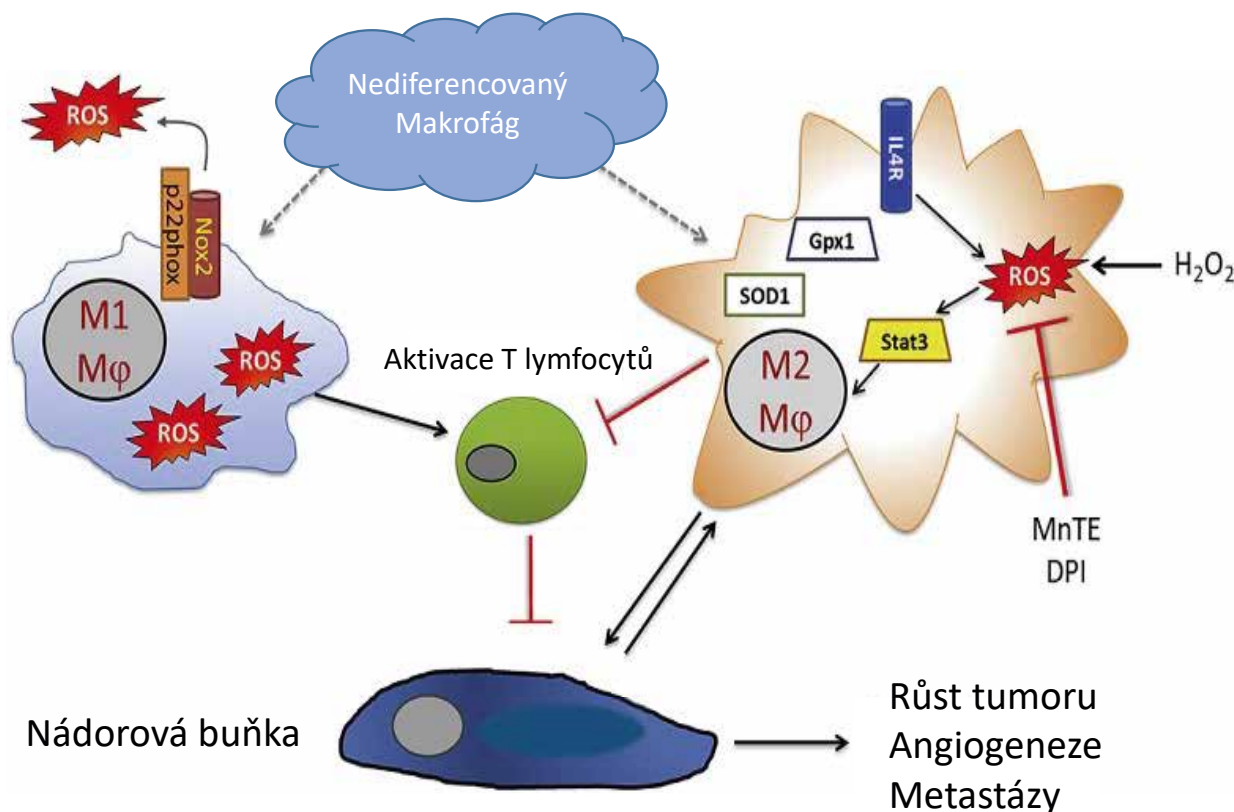
ROLE NAD+ A NADH

Aby podpořily své energetické nároky, zvyšují makrofágy M1 absorpci glukózy a glykolytický metabolismus, což je spojeno se zvýšenou produkcí reaktivních forem kyslíku a biosyntézou cytokinů. Během zvýšené glykolýzy, která zahrnuje re-

Obr. 2



Obr. 3 TAM – Tumor - associated Macrophage



dukci NAD + na NADH, přeměňuje zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy pyruvát na laktát, aby regeneroval NAD + a brání uhlíku z glukózy vstoupit do cyklu trikarboxylové kyseliny (TCA).

Makrofágy M1 vytvářejí meziprodukty TCA zvýšeným příjmem glutaminu, který se prostřednictvím glutaminolýzy zpracovává na α -ketoglutarát. Ukázalo se, že produkce intracelulárního oxidu dusnatého v buňkách stimulovaných LPS je toxická pro mitochondrie, což vede k další závislosti na glykolýze v těchto buňkách. Mitochondrie však také hrají roli při generování reaktivních forem kyslíku a při hostování reakcí cyklu TCA, což jsou klíčové metabolické základy antimikrobiálních aktivit makrofágů M1. Stručně řečeno, centrální metabolismus uhlíku makrofágů M1 se jeví jako optimalizovaný pro rychlou biosyntézu makromolekul a připomíná aerobní glykolýzu nebo „Warburgův efekt“ pozorovaný u některých rakovinových buněk. Z tohoto pohledu se ukazuje velmi nadějným podávání derivátů

nikotinamidu – vitamínu B3 (Nicotinamide mononukleotide – NMN a Nicotinamide ribonucleotide – NR).

MAKROFÁGY M2 - TAM – TUMOR - ASSOCIATED MACROPHAGE

Makrofágy spojené s nádorem (TAM) jsou klíčovými regulátory vazby mezi zánětem a rakovinou. V mikroprostředí nádoru formují neoplastické buňky diferenciací a funkční orientací TAM, které naopak exprimují několik protumorálních funkcí a potlačují adaptivní imunitu. Jakmile nádorové buňky uniknou pozornosti imunitního systému, podílí se imunitní systém na jejich růstu, zejména podporou vaskularizace nádorů. Pokud jde o tuto fázi, počet nádorem infiltrovaných hemopoetických buněk koreluje se špatnou prognózou.

Během neoplastické progresy jsou makrofágy stejně jako dendritické a NK buňky přitahovány do místa nádoru a vyvolávají imunitní odpověď proti transformovaným buňkám. Aktivují a prezentují

nádorové antigeny T buňkám, které se poté aktivují zabíjením nádorových buněk. Nádorové buňky jsou však často schopné uniknout imunitnímu aparátu. Protože imunitní dohled již není dostatečný, přispívají makrofágy spojené s nádorem k progresi nádoru. Je pozoruhodné, že makrofágy spojené s nádorem podporují proliferaci nádorových buněk přímo vylučováním růstových faktorů. Podílejí se také na progresi nádoru působením na endoteliální buňky a tím podporují neovaskularizaci nádoru. Makrofágy spojené s nádory jsou skutečně klíčovými protaagonisty během angiogeneze a podporují každý krok kaskády angiogeneze. Souhra TAM s neoplastickými buňkami představuje slibný cíl budoucích terapeutických přístupů.

ZÁVĚR

Výsledky intenzivního výzkumu ukazují, že mimo změny klimatu a znečištění životního prostředí mohou být hlavní příčinou civilizačních onemocnění infekce, a to včetně intracelulárních mikroorganismů.