

Imunologická tolerance – velký objev Milana Haška

Imunitní systém přirozeně toleruje „vlastní“ buňky a struktury. Aby k navození stavu tolerance došlo, musí vyřadit ze svého obranného repertoáru takové buňky, které by chybně rozpoznávaly vlastní zdravé, nepoškozené buňky jako cizí. Navození tolerance musí probíhat v embryonálním nebo fetálním období, kdy se ustavuje a dozrává imunitní systém. Ale ne vždy se stoprocentní tolerance s vlastními buňkami ustaví. O tom svědčí četnost výskytu autoimunitních chorob. Navozená imunologická tolerance je ale stejně jako odpověď imunitního systému vysoce specifická. Organismus nereaguje pouze s těmi antigeny, jimiž byla tolerance navozena, proti ostatním si zachovává nezměněnou reaktivitu. To, že lze nereaktivnost imunity uměle navodit, se před 70 lety ještě netušilo. Zásahu na tom měl český vědec Milan Hašek, který však zpočátku svůj objev vysvětloval pod politickým vlivem Lysenkovy pseudovědy (viz str. 7–9 této Živy).

Navození imunologické tolerance probíhá jednak centrálně a jednak periferně. Centrálně vzniká při selekci lymfocytů v hrudním lymfoidním orgánu thymu (brzlíku) a v kostní dřeni, kdy jsou vyřazeny silně autoreaktivní klonové lymfocyty, ale zároveň i ty klonové, které nerozpoznávají molekulární znaky vlastních buněk, zvané transplantací antigeny. Periferní imunologická tolerance je složitý děj. Závisí na množství cizorodých molekul (antigenů), na vývojové fázi organismu (tolerance plodu v placentě), na lokalizaci antigenu (orální tolerance k antigenům nepatogenních mikrobů, které tvoří naši přirozenou mikroflóru). V dospělosti může někdy toleranci navodit i aktivita tolerogenních buněk vlastního imunitního systému, kdy určitá populace imunokompetentních buněk (regulační T lymfocyty) svými produkty potlačuje některé nežádoucí imunitní reakce, např. omezují rozvoj zánětu (cytokinová regulace; viz Živa 2017, 1: 2–4).

Imunosuprese může být uměle navozena z léčebných důvodů – potlačením činnosti imunitního systému, což se prakticky provádí při transplantaci orgánů (zabraňuje se tak jejich předčasnému odhojení, tedy odvržení imunitním systémem). Nebo lze toleranci ustavit vysokými dávkami patogenních mikrobů, případně patogenním působením mikroorganismů (např. HIV). Imunosupresi vyvolávají i některé nádory potlačující určité imunitní mechanismy, což umožňuje jejich růst. V posledních dvou případech je snížení imunity nežádoucí a pro další život organismu nebezpečné.

Shrme-li, pak imunologická tolerance má naprosto zásadní význam pro vývoj a přežití organismu a s pomocí imunosupresivních léčiv je využívána v medicíně především tam, kde dochází k poškození imunitními mechanismy, při transplantacích, léčbě poškozujících zánětů, autoimunitních onemocnění a alergických a jiných

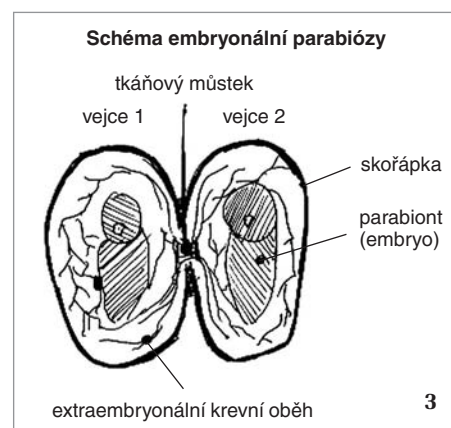
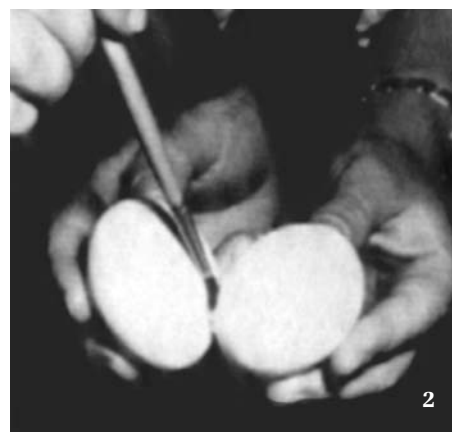
patologických stavů. Přes tento její velký význam si vědci povšimli fenoménu imunologické tolerance poměrně pozdě.

Objev imunologické tolerance

V r. 1945 popsal v časopise *Science* americký genetik Ray David Owen (1915–2014) imunologickou toleranci mezi dvojčaty, plody telat, u nichž došlo v průběhu nitroděložního vývoje k vzájemné placentální výměně krve. Vytvořily se celoživotní buněčné chiméry obsahující v krevním oběhu buňky dvou odlišných organismů. Tento objev otevřel v podstatě nový obor imunologie a cestu k transplantacím orgánů.

V časopise *Nature* publikovali o 8 let později Rupert Everett Billingham (1921 až 2002), Leslie Baruch Brent (1925) a Sir Peter Brian Medawar (1915–1987) článek o nastolení imunologické tolerance vůči tkáňovým antigenům dárce po vpravení této cizorodé tkáně do myších plodů. Medawar začal problematiku transplantací a navození imunologické tolerance studovat už za druhé světové války na základě popudu britského letectva, jak umožnit krytí popálenin letců kožními štěpy od jiných lidí a jak zabránit jejich odhojení. Tenkrát tento úkol splnit ještě nešlo, avšak experimentální navození imunologické tolerance ukázalo cestu k jeho řešení, i když ho ještě nebylo možné využít přímo v praxi. Medawar v r. 1960 spolu se Sirem Frankem Macfarlanem Burnetem (1899–1985) za tento objev dostali Nobelovu cenu.

V téže době pracoval pražský genetik Milan Hašek (1925–1984) na problematice tzv. vegetativní hybridizace, která s tématem imunologické tolerance úzce souvisí (bližší v článkách na str. 7–9 a II–III tohoto čísla Živy). Se svými kolegy experimentoval s propojením krevních oběhů u zárodků kuřat. Měly se prokázat možnosti ovlivňování dědičnosti změnou vnějších



1 U slepičích vajec s 9–11denními zárodky jsou odvrtny skořápky na místech, kde se kříží dvě silnější cévy extraembryonálních krevních oběhů.

2 Mezi obě vejce se vloží tkáň z dalšího vejce, aby se vytvořil tkáňový můstek mezi dvěma krevními oběhy.

3 Fetální parabióza vede k imunologické toleranci. Blíže v textu

4 Tmavá slepice nese štěp kůže od bílého partnera – výsledek embryonální parabiózy. Všechny obr. laskavě poskytl syn Jiří Hašek; převzato z práce prasynovce M. Haška Michaela Havlíka (1998)

podmínek (viz dále v textu), podle tehdejších názorů Lysenkovy zkruslené interpretace lamarckistické vývojové biologie, která k nám byla importována po r. 1948 ze Sovětského svazu. Nejstarší spolupracovník M. Haška Tomáš Hřaba (1928–2000) o tomto období řekl: „Po roce 1948 zavál do naší vědy zatuchlý východní vítr. Biologii ovládly představy nebožtíka Mičurina zdeformované Lysenkem a Lepešinskou, za kterými stáli mocní političtí příznivci. Hašek se rozhodl je pokusně ověřit.“

Milana Haška napadlo, že na základě sovětských experimentů o vlivu cizí bílkoviny na vývoj embrya, vlastně vlivu vnějšího prostředí na genetické vlastnosti, by se mohl pokusit vyměňovat krev mezi dvěma vyvíjejícími se kuřecími zárodky. O volbě tohoto modelu rozhodl Mičurinův názor, že je snadnější ovlivnit mladý organismus. Také se dozvěděl, že je vhodné pěstovat tkáň na extraembryonálním krevním oběhu. Spojil dvě vajíčka s kuřecími zárodky přes chorioalantoidní membránu a propojil jejich krevní oběh – vytvořil tzv. krevní parabiózu (obr. 1 až 3). Spojená vajíčka se musela každé dvě hodiny obracet, jinak by se embrya přichytila k vnitřku skořápky a uhynula. Znamenalo to držet v laboratoři nepřetržitě noční i nedělní služby. Fetální parabióza sama fyziologicky zanikla zaschnutím krevních oběhů, a kuřata se normálně líhla 21. den. Na rozdíl od kuřat

nespojených fetální parabiózou ti jedinci, kteří se vyvíjeli s propojenými krevními oběhy, netvořili pak v dospělosti protilátky proti červeným krvinkám svého partnera.

Výsledky těchto experimentů byly ověřeny a 28. srpna 1952 byl odeslán článek o technice parabiózy do prvního čísla nového časopisu Československá biologie. Do téhož našeho časopisu pak 11. května 1953 Hašek zaslal článek Vegetativní hybridizace u zvířat spojením krevního oběhu během embryonálního vývoje. Výsledky byly publikovány jen o málo později než práce Medawarova v Nature.

Samozejmě nešlo o vegetativní hybridizaci, protože genetický základ obou kuřat zůstal neovlivněn. Hašek tímto současným objevem navození tolerance fetální parabiózou doložil imunologickou toleranci, stejně jako u Owenových telat či Medawarových myší, a dosahoval na Nobelovu cenu, jak později zmínil ve svém nobelovském projevu Peter Medawar, nebo jak připomněl významný český genetik Bohumil Sekla (1901–1987). Je škoda, že pod dogmatem lysenkismu Hašek interpretoval své výsledky jako vegetativní hybridizaci.

Milan Hašek se svým objevem imunologické tolerance v r. 1953 zařadil do špičky světové imunologie. Přestože byla práce publikována česky, brzy si jí všimli v zahraničí. Vzbudila totiž zájem náhodných návštěvníků Haškovy laboratoře – význam-

né anglické embryoložky Anny McLarenové a anglického publicisty Donalda Michieho, kteří byli dobře informováni o londýnských pokusech P. B. Medawara a jeho spolupracovníků. Velmi rychle se této skupiny v Praze a v Londýně dostaly do kontaktu – v Praze se brzy zjistilo, že kuřata po embryonální parabióze také tolerují partnerské kožní štěpy (obr. 4) a v Anglii Leslie Brent pečlivě zopakoval náročnou parabiózu u kuřat a plně ověřil její účinky. Současný experimentální průkaz specifické imunologické a transplantační tolerance dvěma zcela rozdílnými postupy vyvolal obrovský zájem ve světě. Věhlasní imunologové přijížděli do Dejvic a Milan Hašek se od interpretace vegetativní hybridizace odklonil. Stal se vedoucím oddělení experimentální biologie a genetiky tehdejšího Biologického ústavu Československé akademie věd a od r. 1962 ředitelem Ústavu experimentální biologie a genetiky. Zde vychoval řadu skvělých vědců, včetně badatelů v oboru tolerance, která patří mezi nejsložitější jevy imunity. Objev imunologické tolerance u fetální parabiózy patří dodnes mezi světoznámé výsledky práce „pražské“ imunologické školy.

Studie byla umožněna díky podpoře grantu RVO 61388971.

Použitá literatura uvedena na webu Živý.

Ilja Trebichavský, Petr Šíma

K výuce

Milan Hašek – objevitel imunologické tolerance

*Věda je jako améba
vysílající panožky všemi směry,
ale schopná pohybu
pouze jedním směrem.*

Milan Hašek
(z dopisu Juraji Ivanýmu,
25. prosince 1970)

„Milan Hašek byl významný biolog, lékař a imunolog, jeden z nejvýznačnějších českých poválečných vědců, patřil k objevitelům získané imunologické snášenlivosti vůči cizím tkáním. Už tehdy, ani ne třicetiletý, byl zcela oddán svému výzkumu.“

Na úvod jsme použili citát významného molekulárního genetika Jana Svobody z knihy Líbuše Koubské vyprávějící o jeho životní dráze a vědeckých objevech (Academia 2015), který dlouhá léta těsně spolupracoval s prof. MUDr. Milanem Haškem, DrSc., a znal ho nejlépe. Abychom si hned na začátku uvědomili, kdo M. Hašek byl a co znamenal, a dodnes znamená, pro naši vědu, ale i pro vědu světovou.

Milan Hašek se narodil 4. října 1925 v Praze v rodině obchodníka Rudolfa Haška. Do školy ale chodil v Pardubicích, kde měl jeho otec obchod se střížním zbožím. V letech 1936–44 studoval na tamním reálném gymnáziu, ale souběžně (1939–43) se u svého otce vyučil obchodním příručím. Už během studií na gymnáziu prováděl výzkum pravěkých ohnišť s cílem blíže určit

původ a stáří fosilních dřevin pod vedením vynikajícího botanika Emila Hadače, prvního ředitele Ústavu krajinné ekologie Československé akademie věd. Psal si také s genetikem Bohumilem Seklou, od kterého dokonce dostal modelový organismus – pokusné mutanty octomilky *Drosophila melanogaster*. Ještě jako student zveřejnil tři vědecké práce. V kvintě se v tanečních seznámil s terciánkou Věrou, svou budoucí ženou a později rovněž významnou genetičkou (vzali se v r. 1950).



Za Protektorátu byly zavřeny české vysoké školy, takže po maturitě začal Milan krátce pracovat v Rybitví jako pomocný dělník v závodě Spolku pro chemickou a hutní výrobu a v listopadu 1944 byl až do osvobození totálně nasazen na stavbě v Neratovicích.

Hned po osvobození v r. 1945 se Milan Hašek přihlásil na pražskou Přírodovědeckou fakultu Univerzity Karlovy, kde ho přijali do mimořádného letního semestru. Na podzim však na přání rodičů přestoupil na studium medicíny. Vyhledal Bohumila Seklu, který tehdy vedl Ústav biologie a lékařské genetiky 1. lékařské fakulty UK. To byl nejstarší ústav s tímto zaměřením na světě. Sekla už Haškův zájem o genetiku znal a tak ho koncem prvního semestru jmenoval demonstrátorem, a posléze pomocným vědeckým pracovníkem. Zde také Hašek v r. 1949 promoval.

V letech 1950–53 byl vědeckým aspirantem Ústředního ústavu biologického v Praze, kde se zabýval cytogenetickou problematikou na detašovaném pracovišti na Albertově. Hlavní sídlo ústavu, jenž byl o rok později pod názvem Biologický ústav zahrnut do Československé akademie věd, se nacházelo na tehdejším náměstí Velké říjnové revoluce, dnes Flemingově náměstí v pražských Dejvicích. Později se tam stal Milan Hašek vedoucím oddělení experimentální biologie a genetiky. Od počátku 60. let se podílel na založení a rozvoji Ústavu experimentální biologie a genetiky ČSAV (od r. 1976 Ústav molekulární genetiky ČSAV), který se od bývalého Biologického ústavu ČSAV odštěpil, a stal se jeho prvním ředitelem. Tuto funkci vykonával až do r. 1970, kdy byl s postupující normalizací vedení zbaven, a to na základě poho-