

Úvod

Existence buněk odpovídajících eozinofilům byla pravděpodobně poprvé histopatologicky doložena v učebnici patologie Gottlieba Glugeho z roku 1843. Termín „eozinofily“ byl však poprvé navržen až Paulem Ehrlichem v roce 1878. Již v té době byla jejich existence spojována s patogenezi bronchiálního astmatu. V průběhu 20. století prošly představy o úloze eozinofilů v lidském těle značnými turbulencemi. Zatímco v průběhu 70. a 80. let byly eozinofily vnímány jako regulační prvky tlumící prozánětlivou aktivitu mediátorů uvolňovaných žírnými buňkami, na konci 80. a 90. let 20. století začaly být vnímány jako terminální efektorové buňky imunopatologického zánětu způsobující tkáňové poškození. Tradičně byla jejich přítomnost ve tkáních spojována především s obranou proti helmintárním infekcím a s patogenezi alergií a vykazovala typicky vysokou míru závislosti zejména na aktivitě jejich hlavního růstového faktoru – interleukinu-5 (IL-5).

Od počátku 21. století byly teorie o jejich fyziologických rolích v lidském těle kompletně revidovány a v roce 2010 J. J. Lee, bývalý prezident Mezinárodní společnosti pro eozinofily, navrhl koncept „LIAR“ (Local Immunity And/or Remodeling/Repair) (1) model komplexní úlohy eozinofilů v remodelačních a reparačních procesech, a to jak ve zdraví, tak v nemoci. Působivá práce nicméně vyvolala nemalé kontroverze a vznesla několik evolučně biologických otázek týkajících se fundamentální role eozinofilů v průběhu fylogeneze: 1) Proč si některé organismy vyvinuly jedinečnou hematopoetickou linii jako obranný mechanismus proti vybraným patogenům (helmintům), které obecně nejsou považovány za život ohrožující? 2) Proč eozinofilní leukocyty chybí téměř u všech metazoi a jsou přítomny až u pěti tříd obratlovců kmene Chordata (fylogeneticky se vyvíjejí jen cca 600 milionů let)? A dále, 3) jestliže se vyvinuly eozinofily jako vrozená obrana hostitele proti helmintům, proč selektivní tlaky řízené patogeny nevedly ke vzniku alternativních hematopoetických signálních drah mimo interleukin-5 (IL-5)? (Vznik a vývoj eozinofilů je sice dále regulován prostřednictvím IL-3 a kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy – GM-CSF, nicméně v daleko menší míře) (1).

Kromě předpokládaných antimikrobiálních funkcí začala být nově eozinofilům přisuzována rovněž úloha v morfogenezi tkání, slizniční homeostáze a metabolismu, ačkoli důkazy pocházely a pocházejí především ze zvířecích modelů (2). Jejich regulační a imunomodulační potenciál byl jednoznačně prokázán v gastrointestinálním traktu (tenké střevo navíc představuje fyziologický rezervoár eozinofilů v těle) (3), v tukové tkáni (4) či plicích (5). Společnou charakteristikou oblastí s vysokým počtem eozinofilů je vysoký buněčný obrat (1).

Brzy se ukázalo, že zralé eozinofily nejsou imunologicky homogenní buněčnou populací, ale tvoří více či méně strukturně a funkčně odlišné podtypy, které mají rozdílný vývoj, lokalizaci, úlohu a osud ve tkáních, zejména během stavů aktivace zánětu (5–7). Proto bylo navrženo nové klasifikační schéma, které sestává z eozinofilních progenitorů, eozinofilů v ustáleném stavu a dále regulačních/rezidentních eozinofilů (rEos, někdy též označovaných jako eozinofily typu 1) a zánětlivých/inflamatorních eozinofilů (iEos, nebo eozinofily typu 2) (5, 8).

Je zřejmé, že pochopení vzniku a funkcí fenotypově odlišných skupin eozinofilů je nezbytnou podmínkou k objasnění patogeneze chorob

s těmito buňkami asociovaných a dále k jejich efektivní diagnostice a konečně i léčbě, zejména biologické.

Konvenční pohled na roli eozinofilů ve tkáních

Experimentální studie prováděné převážně na zvířecích modelech (zejména myších) opakovaně prokázaly, že tkáňové eozinofily kromě jistého antiinfekčního potenciálu přispívají např. k regeneraci svalové tkáně, normálnímu vývoji mléčných žláz a pohlavních orgánů, tvorbě IgA protilátek v trávicím traktu a ovlivňují citlivost na inzulín v tukové tkáni (3–5, 7). V kostní dřeni eozinofily produkcí IL-4 např. podporují zrání B-lymfocytů a udržují po dlouhou dobu při životě plazmatické buňky. Eozinofily mají pravděpodobně také imunomodulační potenciál při vytváření repertoáru specifických receptorů T-lymfocytů v thymu jako součást centrální indukce tolerance (9). Evolučně biologicky lze předpokládat, že se eozinofily mediovaná imunitní reakce (později označovaná jako „T2- high“ reaktivita nebo reaktivita typu 2, viz dále) mohla vyvinout za účelem omezení poškozujícího zánětu. Existují dokonce důkazy, že některé parazitární infekce mohou regulační funkce eozinofilů zneužívat ve svůj prospěch a usnadnit si tak vlastní přežívání ve tkáních (10).

Konvenčně však byly eozinofily vnímány (zejména v průběhu 80. a 90. let 20. století) jako buňky schopné omezit růst parazitů ve tkáních. Podmínkou efektorových antiinfekčních i regulačních mechanismů eozinofilů je jejich schopnost uvolňovat do svého okolí biologicky vysoce aktivní látky vznikající v buněčných organelách či lipidových tělískách (kationické proteiny a lipidové mediátory). Eozinofily dále vylučují Charcot-Leydenovy krystaly (Galektin 10) z primárních granulí a velké množství cytokinů, chemokinů a růstových faktorů (11). Vlastní proces aktivace eozinofilů je iniciován vazbou příslušného aktivního ligandu na povrchový receptor.

K uvolnění všech produktů může dojít několika způsoby, 1) klasickou exocytózou (zejména v prostředí bakteriální infekce), 2) složenou exocytózou (vylučování několika různých produktů najednou přes nově vytvořený „fúzní“ buněčný kompartment, časté u helmintůz), 3) nejčastěji se vyskytující postupná degranulace, zprostředkovaná především tzv. „sombrovými granulami“ (unikátní vezikulotubulární struktury sloužící pravděpodobně především k transportu obsahu specifických granulí na povrch eozinofilu). Ke konečnému způsobu uvolnění aktivních mediátorů do okolí dochází při 4) cytolýze po nekrotické smrti eozinofilu (16, 18), která je spolu s postupnou degranulací pro úlohu eozinofilů ve tkáních nejdůležitější. Po cytolýze eozinofilů zůstávají izolovaná uzavřená granula ve tkáních exprimující na svém povrchu receptory pro cytokiny, chemokiny a cysteinylóvé leukotrieny. Interakce s příslušnými ligandy vede k následnému uvolnění obsahu granulí (9). Volná eozinofilní granula (FEG) pravděpodobně hrají významnou roli v patogenezi astmatu (14) a jejich výskyt může být spojen také s tvorbou autoprotiátek proti proteinům produkovanými eozinofily, jako je eozinofilní peroxidáza (EPX) (15).

Některé proteiny produkované eozinofily mají vlastnosti, které mohou kromě eliminace helmintů bránit i infekcím virovým, bakteriálním a plísňovým. Eozinofily jsou schopny fagocytózy a intracelulárního zabíjení (produkují k tomuto účelu volné kyslíkové a dusíkové radikály,