

Neutrofilní extracelulární pasti (NET) a jejich význam pro zdraví člověka

Neutrofilní granulocyty (polymorfonukleární leukocyty, PMN) hrají klíčovou roli v nespecifické imunitě. Vyznačují se schopností fagocytózy, pinocytózy, cytotoxicity a cytolýzy, přičemž spadají do první linie obrany v rámci antimikrobiální imunity. Mikroorganismy jsou během procesu vázány mimo buňky do sítí, které lze nazvat extracelulární fagocytózou.

Tyto nedávno objevené sítě jsou označovány jako neutrofilové extracelulární pasti (neutrophil extracellular trap, NET). Objev neutrofilové extracelulární pasti způsobil revoluci ve vnímání obranných mechanismů používaných neutrofily při infekčních a neinfekčních stavech, protože dokazuje komplexnost působení neutrofilů v organismu. V časopise *Journal of Inflammation* byl v roce 2019 publikován článek, který popisuje roli NET u různých patologických stavů, ale i jejich roli v těhotenství a význam pro plodnost savců.¹ Autoři zmiňují, že funkce NET je dvojitá. Na jedné straně NET usnadňuje např. ředění sputa prostřednictvím degradace histonu, nicméně na druhé straně způsobuje uvolňování látek, které mohou vést k poškození okolní tkáně.

NET u virových infekcí

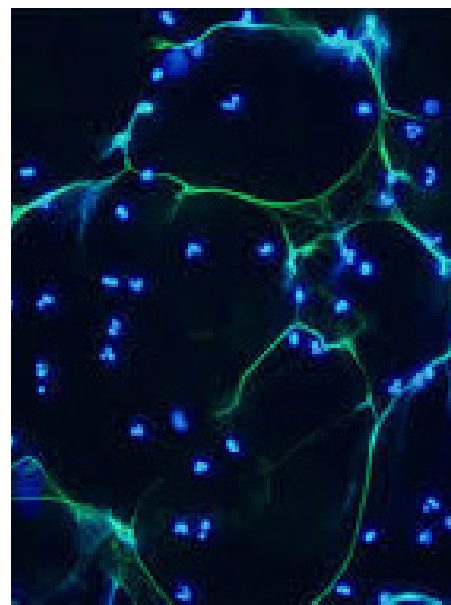
NET mohou vázat a imobilizovat viry elektrostatickými interakcemi mezi molekulami viru a chromatinovým skeletem NET. Navíc histony, přítomné v NET, se mohou vázat na kapsidy viru. Komponenty NET (myeloperoxidáza, katelicidin a α -defensin) vykazují silné antivirové vlastnosti. Dosud prokázanou aktivitu vůči NET mají pouze virus HIV a virus chřipky typu A. Histony vytvářené při infekci usnadňují tvorbu trombinu a intravaskulární koagulaci. Zvyšují permeabilitu vaskulárních endoteliálních buněk a indukují produkci protilátek.

NET u fungálních infekcí

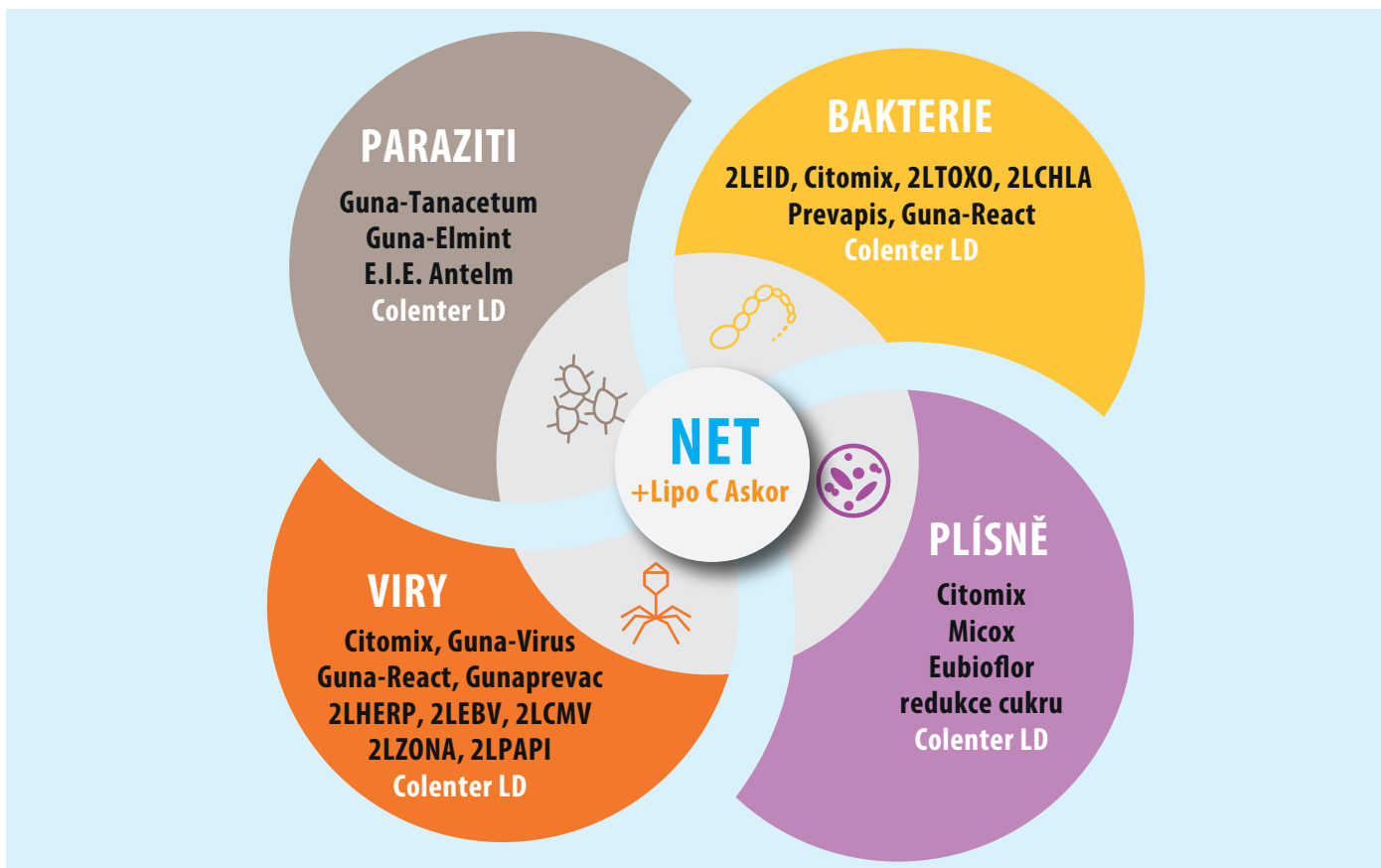
NET může inhibovat růst a vývoj některých houbových organismů. Kalprotektin byl shledán jako rozhodující protein zapojený do degradace mykóz s fungicidní aktivitou. Navíc dochází k chelataci iontů Zn^{2+} nebo Mn^{2+} , které jsou pro houby zásadní. Diskutuje se, zda NET reaguje na hyfy nebo na kvasinkovou formu organismů. Podobně se při infekci *Aspergillus fumigatus* uvolňuje NET jako odpověď na houby nebo aglomeráty konidií. Řetězce *Aspergillus fumigatus* mohou být silnějšími induktory NET než konidie, což je v souladu s jednou ze studií, která prokázala tvorbu NET v přítomnosti složek buněčných stěn.

NET v parazitárních infekcích

NET byly identifikovány při infekcích parazity *Leishmania*, *Plasmodium*, *Eimeria*, *Toxoplasma* a *Strongyloides*. NET mohou být nezbytné pro zastavení parazitů a modulaci imunity. Různé formy parazitů z rodu *Leishmania* jsou schopny iniciovat tvorbu NET díky náboji povrchu prvoka. Infekce *Plasmodium* může také stimulovat tvorbu NET. Bylo zjištěno, že NET jsou přítomny v krvi pacientů infikovaných *P. falciparum*, *P. vivax* a *P. malariae*, a podobnou roli hraje NET u infekcí *Eimeria bovis* a *Toxoplasma gondii*.



„Objev neutrofilové extracelulární pasti způsobil revoluci ve vnímání obranných mechanismů používaných neutrofily při infekčních a neinfekčních stavech.“



Obr. 1. Možnost ovlivnění neutrofilních extracelulárních pastí (NET)

NET u autoimunitních onemocnění

Porucha NET může vést k rozvoji mnoha neinfekčních onemocnění u lidí a jiných savců. Akumulace NET může poškodit sousední tkáň, např. aktivací antibakteriálních proteinů jako je myeloperoxidáza, elastáza nebo proteináza 3. Během tvorby NET se uvolňují antigeny a další cytokiny do extracelulárního prostředí a jsou prezentovány imunitním buňkám. Obvykle dochází k tvorbě protilátek, v jehož výsledku dochází k aktivaci PMN, které obsahují autoantigeny, a dochází k autoaktivační smyčce, která je součástí rozvoje autoimunitních chorob jako je systémový lupus erythematosus (SLE), revmatoidní artritida nebo vaskulitida. NET mohou aktivovat B lymfocyty, které vytvářejí protilátky proti jejich vlastní DNA a katelicidinu, které se často vyskytují u pacientů se SLE. Mezi nedostatečnou degradací NET a rozvojem SLE byla prokázána korelace.

NET u onkologických onemocnění

Antikancerogenní účinek PMN je znám již několik let. Aktivované PMN vykazují

cytotoxický účinek prostřednictvím ROS a defensinů. G-CSF, který je produkován většinou typů maligních buněk, stimuluje tvorbu NET. Složky NET (myeloperoxidáza, proteináza a histony) mohou mít cytotoxický účinek na maligní buňky. NET se váže na tyto buňky a blokuje jejich další proliferaci. Na druhou stranu se ukázalo, že NET může přímo vyvolat maligní transformaci redukovat imunitní odpověď. In vivo studie ukázala, že NET usnadňuje relaps nádoru u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Vliv NET na graviditu a plodnost

Byl pozorován negativní účinek NET na vývoj plodu u člověka, např. v preeklampsii. NET zřejmě zabírá prostor uvnitř trofoblastových klků, snižuje cévní průtok krve a způsobuje hypoxii plodu. Není známo, zdali NET patologické změny vyvolává, nebo zda je pouze podporuje. Někteří autoři spekulují, že NET mohou přispívat k potratům způsobených mateřskými protilátkami. U zvířat představovala zvýšená koncentrace NET charakteristický rys jedinců se sníženou plodností, což lze vysvětlit schopností PMN vázat spermie

a vytvářet aglomeráty, které snižují jejich motilitu a schopnost oplodnit vajíčko.

Závěry

Podle autorů studie představuje NET nejen velmi účinný obranný mechanismus vytvořený neutrofilmi, ale také strukturu, která nevyhnutelně vyžaduje „oběť“, tj. buněčnou smrt. NET zřejmě funguje jako dvojitá zbraň. Pozitivní roli NET při napadení organismu patogenními infekčními agens (bakteriemi, viry, houbami a parazity) vyvažuje jejich možná negativní role, např. na vývoj lidského plodu. ■

Literatura

1. Niedźwiedzka-Rystwej P, Repka W, Tokarz-Deptuła B, et al. "In sickness and in health" – how neutrophil extracellular trap (NET) works in infections, selected diseases and pregnancy. *Journal of Inflammation* 2019;16:15.

PharmDr. Marek Lapka