

Imunitní systém a zpracování informací – editorial

Pavel Žampach

Centrální laboratoře, pracoviště imunologie, Nemocnice České Budějovice

Komentář k | Editorial on

Polák P et al. Léčba rituximabem jako výzva k prevenci infekčních komplikací. *Vnitř Lék* 2016; 62(5): 398–405.

V učebnicích imunologie se občas v úvodu vyskytuje tvrzení, že imunitní systém je druhý největší systém v organismu na zpracování informací (myšleno samozřejmě po systému nervovém). Tato myšlenka ale pohříchu není nikdy dále rozvíjena. Zkusme tedy navázat a zamyslet se nad tím, na jakém hardware „běhá“ náš imunitní systém a jaký software ho řídí.

Hardware

Na fyzické struktury, které se účastní zpracování informace v imunitním systému, můžeme nahlížet z různých perspektiv. Pokud pohled maximálně zjednodušíme (abychom si příliš nekomplikovali život), můžeme na imunitní systém hledět jako na populaci buněk, které mezi sebou komunikují pomocí přímého kontaktu nebo pomocí nejrůznějších chemických látek (cytokiny, různé mediátory apod). První naprosto zásadní rozdíl mezi informací v imunitním systému a v počítačích spočívá v charakteru informace. Současné počítače bez výjimky pracují s informacemi v diskrétní formě, vše je vyjádřeno ve známé formě „nul a jedniček“. V imunitním systému ale nic takového nenajdeme – informaci zde představují koncentrace chemických látek, množství příslušných receptorů atd. Tedy žádné „ano“ a „ne“, nýbrž plynule se měnící veličiny. Z tohoto pohledu imunitní systém připomíná dávno zapomenuté analogové počítače.

Software

Nyní je zřejmé, že v imunitním systému nemůžeme nikde najít obdobu programu, tak jak ho dobře známe z digitálních počítačů. Není zde žádná centrální jednotka, která by postupně zpracovávala sekvenci příkazů, zpracování informací je paralelní a rozprostřené a zdálo by se, že soudobá informatika může být pro pochopení funkce imunitního systému přínosem jen stěží. Přesto však informatika zná strukturu, kterou můžeme zkusit použít pro popis zpracování informací v imunitním systému. A to jsou neuronové sítě (neural networks).

Neuronové sítě

Autor zde velmi důrazně připomíná, že pojem „neuronová síť“ bude následně používán pouze k označení informa-

tické struktury a nemá to nic společného s nervovým systémem, nervovou tkání či neuroimunologií. I proto v dalším textu nebude používán zavedený termín „neuron“, ale bude nahrazen neutrálním výrazem „uzel“.

Neuronové sítě mají za sebou dlouhou a zajímavou historii. Už v 50. letech minulého století, v době neohraňovaných počítačových monster, vznikla myšlenka počítačové simulace činnosti mozku. Vyšlo se z poznatků fyziologie a základem byl pochopitelně počítačový model nervové buňky, neuronu. Neuron má několik vstupů a jeden výstup, kterými komunikuje s ostatními neurony, případně s receptorovými či výkonnými buňkami. Každý vstup má svou váhu, kterou přispívá k ovlivňování vnitřního stavu neuronu. Pokud součet vah překročí určitou mez, neuron se aktivuje a začne svým výstupem ovlivňovat vstupy těch dalších neuronů, které jsou na výstup prvního neuronu napojeny.

V začátcích výzkumu neuronových sítí byly sestaveny první jednoduché modely, které využívaly dvojvrstvou strukturu sítí, tj. jednu vrstvu vstupních uzlů, které komunikovaly s druhou vrstvou výstupních uzlů. Při analýze těchto jednoduchých dvouvrstevných sítí se ale zjistila velmi nepříjemná věc: tyto sítě nebyly schopny napodobit jednu ze základních logických funkcí – „exclusive-or“ (tato funkce je pravdivá, pokud je pravdivý právě jeden ze dvou vstupů). To vedlo k rozčarování a zabrzdlilo další výzkum neuronových sítí na poměrně dlouhou dobu. Později se však zjistilo, že tyto nedostatky odstraňují trojvrstvé sítě, objevily se algoritmy pro jejich trénování (viz dále) a neuronové sítě zahájily své nenápadné vítězné tažení. Dnes je možné je najít běžně i ve spotřební elektronice, starají se například o správné ostření a expozici ve vašem digitálním kompaktu. Dokonce už byly na trh uvedeny součástky přímo vykonávající funkci neuronové sítě, a není tak nutné provádět jejich simulaci na vestavěném počítači.

Funkce a specifika neuronových sítí

Jak vlastně neuronová síť funguje? Zcela obecně řečeno, jednoduše převádí vstupní informaci na informaci výstupní. Vstupní informaci zpracovává první vrstva uzlů, ta je napojena na další vrstvy a zpracování končí výstupní vrstvou uzlů, která již poskytuje finální informaci.

Tak např. neuronová síť určená pro diagnostiku infarktu myokardu měla 26 vstupních uzlů, které odpovídaly jednotlivým klinickým příznakům (pulz, tlak krve, bolesti na hrudi atd). Výstupní uzel byl v tomto případě jediný a poskytoval informaci „pravděpodobnost infarktu“.

Kde je vlastně v síti uložena její funkce, jak se od sebe liší čistá a „naprogramovaná“ síť? Funkci sítě kromě její struktury (ta je neměnná) ovlivňují pouze váhy vstupů jednotlivých uzlů, pouze v nich je soustředěna „intelligence“ celé sítě a ve vhodném nastavení těchto vah se liší čistá a „naprogramovaná“ síť. Právě ono „naprogramování“ sítě je jejím dalším velice zajímavým aspektem. Na rozdíl od klasických počítačů, u nichž je vždycky někde na začátku programátor, který zasedne k počítači a začne do něho zapisovat požadovaný program, neuronové sítě se neprogramují, ale učí. Připraví se tzv. tréninkové vzory, což jsou určité vstupní informace + požadovaný výstup. V podstatě říkáme: pro tyto vstupní informace požadujeme tento výstup. Tréninkové vzory zpracovává tréninkový program, který postupně nastavuje váhy vstupů u jednotlivých uzlů sítě tak, aby se na konci objevil požadovaný výstup. Právě objev prvního použitelného algoritmu (backpropagation) umožňujícího trénink neuronových sítí byl oním impulzem, který odstartoval boom jejich praktického využití.

Neuronové sítě mají několik typických vlastností. V první řadě výstupy sítě mají pravděpodobnostní charakter, není to ono digitální ano/ne, je to pravděpodobnost příslušného výstupu. Informace o chování sítě není soustředěna na žádném centrálním místě ve formě jakéhosi programu, ale je rozprostřena po celé síti ve formě vah jednotlivých uzlů. S tím souvisí i velice zajímavá vlastnost, že se po vyřazení části uzlů funkce sítě nezhroutí, nýbrž bude i nadále fungovat, ale s menší přesností. Rozprostřená informace o funkci sítě také vylučuje nějaké konečné ladění její funkce, není v silách člověka ovlivnit její chování nějakým cíleným zásahem do jednotlivých vah vstupů, síť se vždy chová jako celek a jediná cesta, jak její chování nějak změnit, vede přes tréninkové vzory a příslušný algoritmus.

Neuronové sítě a imunitní systém

Pokusme se teď odpovědět na stěžejní otázku: Lze najít paralelu mezi abstraktní informatickou strukturou neuronové sítě a reálným imunitním systémem? Chová se imunitní systém jako neuronová síť?

Z hlediska „hardware“ je zde docela dobrá shoda. Jednotlivým uzlům sítě odpovídají buněčné subpopulace účastníci se imunitních reakcí (T-lymfocyty a B-lymfocyty, makrofágy atd). Buňky přijímají informaci nejrozličnějšími receptory, které hrají úlohu vstupů, změna počtu a typu receptorů (v praxi opakovaně prokázaná) odpovídá změně vah jednotlivých vstupů. Výstupem informace z buněk jsou nejrozličnější působky (cytokiny, mediátory atd), zde je ale rozdíl oproti uzlům klasických neuronových sítí. Klasické uzly se vyskytují ve stavu aktivní/neaktivní, byly modelovány podle reálných nervových buněk, jejichž výstup má tento diskrétní charakter.

V imunitním systému je ale vše plynulé, skokové změny charakteru aktivní/neaktivní se zde prakticky nevyskytují. Tohle však není rozdíl zásadní, protože vždy záleží na citlivosti a reakci receptorů dalších buněk, které na daný podnět reagují. Další odlišností imunitního systému od abstraktní neuronové sítě je různé dozrávání a transformace buněk, přičemž ve skutečnosti vznikají „za pochodu“ nové uzly sítě. Přes výše uvedené odlišnosti je možné se z hlediska šíření a zpracování informace dívat na imunitní systém jako na trochu složitější a trochu specifickou neuronovou síť.

Z hlediska funkce jsou analogie také velmi zřetelné. Vyřazení části imunitního systému při nejrůznějších chorobách a nedostatečnostech většinou neohroží zásadně jeho funkci. Pokud zkoumáme izolovaně funkce nějakého mediátoru či cytokinu (odpovídá to výstupu uzlu někde uprostřed sítě), většinou zjišťujeme, že funkce je velmi nejednoznačná a závisí na kontextu a stavu celého imunitního systému. Každý, kdo se pokoušel naučit se ke zkoušce např. funkce jednotlivých cytokinů, mi dá za pravdu. Ostatně i v odborné literatuře se začíná používat pojem „cytokinová síť“.

Kapitolou samou pro sebe je učení imunitního systému. Imunitní systém se rodí „předprogramovaný“, vrozená imunita je pro život naprosto nezbytná. V oblasti tréninku a vyzrání imunitního (ale i nervového) systému je analogie s umělými neuronovými sítěmi nepoužitelná. Nejsou zde žádné tréninkové vzory, žádné jednoduché algoritmy, které by nastavovaly váhy uzlů, a tak lze klidně říci, že trénink a nastavování funkce imunitního systému jsou dosud „zahaleny rouškou tajemství“.

Praktické dopady

Vše výše uvedené by bylo jen zajímavým intelektuálním cvičením, kdybychom se z analogie mezi imunitním systémem a neuronovými sítěmi nepokusili vyvodit nějaké praktické dopady a výhledy do budoucna.

Důležitou vlastností neuronových sítí je to, že informace je rozprostřena po celé síti a ze znalosti vah vstupů a síly výstupu u jediného uzlu nelze vyvozovat žádné závěry. Funkce uzlu vždy závisí na stavu zbytku sítě, přestože v síti mohou existovat relativně izolované oblasti s menší vazbou na zbytek sítě, které jsou poměrně autonomní. Naše poznávání imunitního systému začíná od okrajů sítě (vstupní a výstupní uzly), protože funkce okrajových uzlů je nejjednodušší a nejjednoznačnější. V první fázi byly proto poznávány buňky s rozpoznávací a výkonnou funkcí (antigen prezentující buňky, B-lymfocyty, makrofágy). S postupujícím poznáváním imunitního systému objevujeme další buňky, jejichž funkce je daleko méně vyhraněná a nelze ji jednoduše popsat (regulační T-lymfocyty, Th17 lymfocyty apod). Lze očekávat, že i další buněčné populace, které na svoje objevení teprve čekají, budou podobně obtížně charakterizovatelné.

Obdobná situace je i v oblasti mediátorů a cytokinů, které zprostředkovávají mezibuněčnou komunikaci. Mediátory na okraji informační sítě jsou poměrně jednoznačně působící, cytokiny „zprostředka“ sítě mají funkce

mnohem méně jednoznačné. Další objevené mediátory budou mít také velmi proměnlivé funkce. S mediátory souvisí i problematika zásahů do funkce imunitního systému. Po „nulté generaci“ léků ovlivňujících fungování imunitního systému (tzv. imunomodulátorů), které byly nalezeny čistě empiricky, přichází do klinického použití tzv. biologická léčba (což je neobyčejně nevýstižný a matoucí název). Tím jsou myšleny látky v podstatě podporující či blokující funkci některých přirozených mediátorů imunitního systému. Je typické, že tyto léky většinou zasahují do okrajových částí informační sítě, např. úspěšně používaný lék infliximab blokuje účinky cytokinu TNF α , což je typický koncový mediátor, který aktivuje výkonné buňky – makrofágy. A není náhodou, že historicky nejúspěšnější zásah do funkce imunitního systému, totiž očkování, do imunitního systému jako takového vlastně vůbec nezasahuje, je to jen vhodně podaná a načasovaná vstupní informace.

Zajímavým jevem souvisejícím s tréninkem neuronových sítí je tzv. přeučení (overfitting), po použití příliš rozsáhlých tréninkových vzorů je funkce sítě horší, než když byla trénována méně intenzivně. Nabízí se paralela s autoimunními chorobami (způsobenými v podstatě špatným řízením imunitního systému), jejichž frekvence se zvyšuje s věkem pacienta.

Závěr aneb poučení

Metafora hodinového strojku, u kterého je fungování každé součástky zřejmé, má pro pochopení funkce imunitního systému pouze omezené použití. Je užitečná jen pro malé a ohraničené oblasti, které se s její pomocí dají ještě pochopit. Pokud ji však použijeme pro celý imunitní systém, dostaneme se brzy do potíží. Kolečka do sebe přestanou zapadat, přestane být jasné, co s čím souvisí, budeme muset používat taková zjednodušení, která už jsou v rozporu s realitou. Metafora sítě, která reaguje jako celek a v níž jsou potřebné informace jaksi rozprostřeny a jen velmi obtížně pochopitelné, je možná nezvyklá, ale jeví se při současném stavu poznání imunitního systému minimálně užitečnější. A víc od metafor ani čekat nelze.

MUDr. Pavel Žampach

✉ zampach@nemcb.cz

Centrální laboratoře, pracoviště imunologie

www.nemcb.cz

Doručeno do redakce 3. 2. 2016