



# Odporność wrodzona: niedoceniana przez dziesięciolecia, lecz niezapomniana

Robert L. Modlin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Dermatology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, Stany Zjednoczone;

<sup>2</sup>Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji: Robert L. Modlin, UCLA Division of Dermatology, David

Geffen School of Medicine at UCLA, 52-121 CHS, 10833 Le Conte Avenue,

Los Angeles, CA 90095, USA. E-mail: rmodlin@mednet.ucla.edu

Konflikt interesów: Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 882–886;

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(5):24-31

Układ odporności wrodzonej, stanowiący pierwszą linię obrony gospodarza, musi rozpoznawać i szybko odpowiadać na patogeny mikroorganizmów. Cel ten jest osiągnięty za pomocą wachlarza receptorów rozpoznających wzorce (pattern recognition receptors, PRR). Receptory te występują w określonych kompartmentach komórkowych i mogą wiązać określone cząsteczki będące składowymi patogenu. PRR rozpoznają także cząsteczki własne gospodarza uwalniane po uszkodzeniu lub śmierci komórki; są one określane mianem wzorców molekularnych związanych z zagrożeniem i mogą być aktywnie transportowane przez błony komórkowe. W chorobach zakaźnych aktywacja PRR prowadzi do aktywacji szlaków obrony gospodarza, ale może też przyczyniać się do uszkodzenia tkanek w chorobach autoimmunologicznych. Identyfikacja tych szlaków rzuca nowe światło na mechanizm działania szczepień i być może umożliwi opracowanie doskonalszych szczepionek. Wreszcie, identyfikacja PRR, ich ligandów oraz szlaków sygnałowych dostarcza okazji do opracowania nowych immunoterapii w zaburzeniach skórnych, w których u podłoża choroby leży aktywacja wrodzonej odpowiedzi odpornościowej.

Obecny model odporności wrodzonej opracowano na podstawie obserwacji dokonanych przed ponad 100 laty przez Miecznikowa.<sup>1,2</sup> Badając larwy roztwornicy, Miecznikow zdał sobie sprawę, że mobilne komórki mogą służyć jako obrona gospodarza przeciwko patogenom mikroorganizmów. W 1884 r. badacz ten wykazał, że komórki pchły wodnej *Dahpnia*, które nazwał fagocytami, były przyciągane przez spory grzyba z rodzaju drożdży, które następnie pochłaniały. Miecznikow napisał: „spory, które osiagają jamy ciała, atakowane są przez komórki krwi i, prawdopodobnie na drodze jakiegoś wydzielania, zabijane i niszczone”. Opisał zatem bezpośrednie funkcje wrodzonego układu odpornościowego: 1) szybkie wykrycie mikroorganizmów, 2) fagocytozę, 3) działania skierowane przeciwko mikroorganizmowi. Fagocytowa funkcja układu odporności wrodzonej przyczynia się także do homeostazy tkanki, np. przez uczestnictwo w usuwaniu toksycznych produktów przemiany materii, martwych komórek, szczątków oraz udział w regulacji gojenia ran.

Podstawą współczesnego poglądu na układ odporności wrodzonej jest model Miecznikowa. Bezpośrednie funkcje tej odpowiedzi odpornościowej stanowią pierwszą linię obrony przeciwko patogenom mikroorganizmów. Sam układ odporności wrodzonej może nie być jednak wystarczający do eliminacji wielu patogenów mikroorganizmów. Ostatecznie to nabyta odpowiedź układu immunologicznego, w której uczestniczą limfocyty T i B, choć wolniejsza w reakcji niż odpowiedź wrodzona, usuwa mikroorganizm. Obie odpowiedzi są powiązane, ponieważ odpowiedź wrodzona pełni w oporności gospodarza także rolę pośrednią, stymulując elementy odpowiedzi nabytej, w której uczestniczą limfocyty T i B.

A nabyta odpowiedź immunologiczna może aktywować komórki układu odporności wrodzonej.

Upłynęło ponad 100 lat od opisanego przez Miecznikowa odporności wrodzonej, zanim odkryto mechanizmy, dzięki którym komórki układu odporności wrodzonej mogą szybko rozpoznawać, a następnie niszczyć mikroorganizmy. Udoskonalenie mikroskopii świetlnej dostarczyło Miecznikowowi narzędzi badawczych koniecznych do odkrycia odporności wrodzonej. W 1868 r. mikroskop świetlny umożliwił Langerhansowi<sup>3</sup> obrazowanie w skórze właściwej komórek o drzewkowatej budowie. Komórki te, zwane komórkami Langerhansa, są obecnie uznawane za istotny element układu odpornościowego skóry.

W 1873 r. Hansen<sup>4</sup> wykorzystał mikroskopię do odkrycia pierwszego ludzkiego patogenu, *Mycobacterium leprae*, przyczyny trądu. Fehleisen<sup>5</sup> zidentyfikował i prowadził hodowlę *Streptococcus pyogenes* jako czynnika sprawczego róża. Mniej więcej w tym samym czasie kilku badaczy zwróciło uwagę, że w niektórych przypadkach róża u chorych na raka prowadzi do regresji guza lub remisji; w tej grupie znaleźli się Busch,<sup>6</sup> Feheisen<sup>5</sup> oraz rosyjski pisarz i lekarz Antoni Czechow.<sup>7</sup> Ponadto zaszczepiono różę u pacjentów cierpiących na różne choroby nowotworowe i obserwowano zmniejszenie masy guza.<sup>5</sup> Coley kontynuował te badania i wykazał,<sup>8,9</sup> że po zakażeniu różą u chorych z mięsakiem dochodzi do zmniejszenia guzów. Coley bezpośrednio zaszczepił 10 pacjentów z różnymi typami mięsaka hodowlami bakterii uzyskanych ze zmian występujących u chorych na różę, jak również toksynami z tych hodowli, co prowadziło do znamiennej redukcji i regresji niektórych guzów. Tak zwane toksyny Coleya były mieszaniną *S. pyogenes* i *Serratia marcescens*. Coley, w uznaniu jego wkładu naukowego, często określany jest mianem ojca immunoterapii. Warto także rozważyć, dlaczego właśnie choroba skóry, róża, została zidentyfikowana jako potencjalny mechanizm nasilania oporności przeciwnowotworowej. Oczywiście skóra jest łatwa do obserwacji i dostępna, zatem dokonanie trafnego rozpoznania na podstawie morfologii jest bardziej prawdopodobne, można też łatwo pobrać próbki do identyfikacji mikroorganizmów lub immunoterapii. Zatem to nie przypadek, że niektóre z wczesnych przełomowych odkryć w mikrobiologii czy immunoterapii pochodzą właśnie z badań nad takimi chorobami skóry, jak trąd i róża.

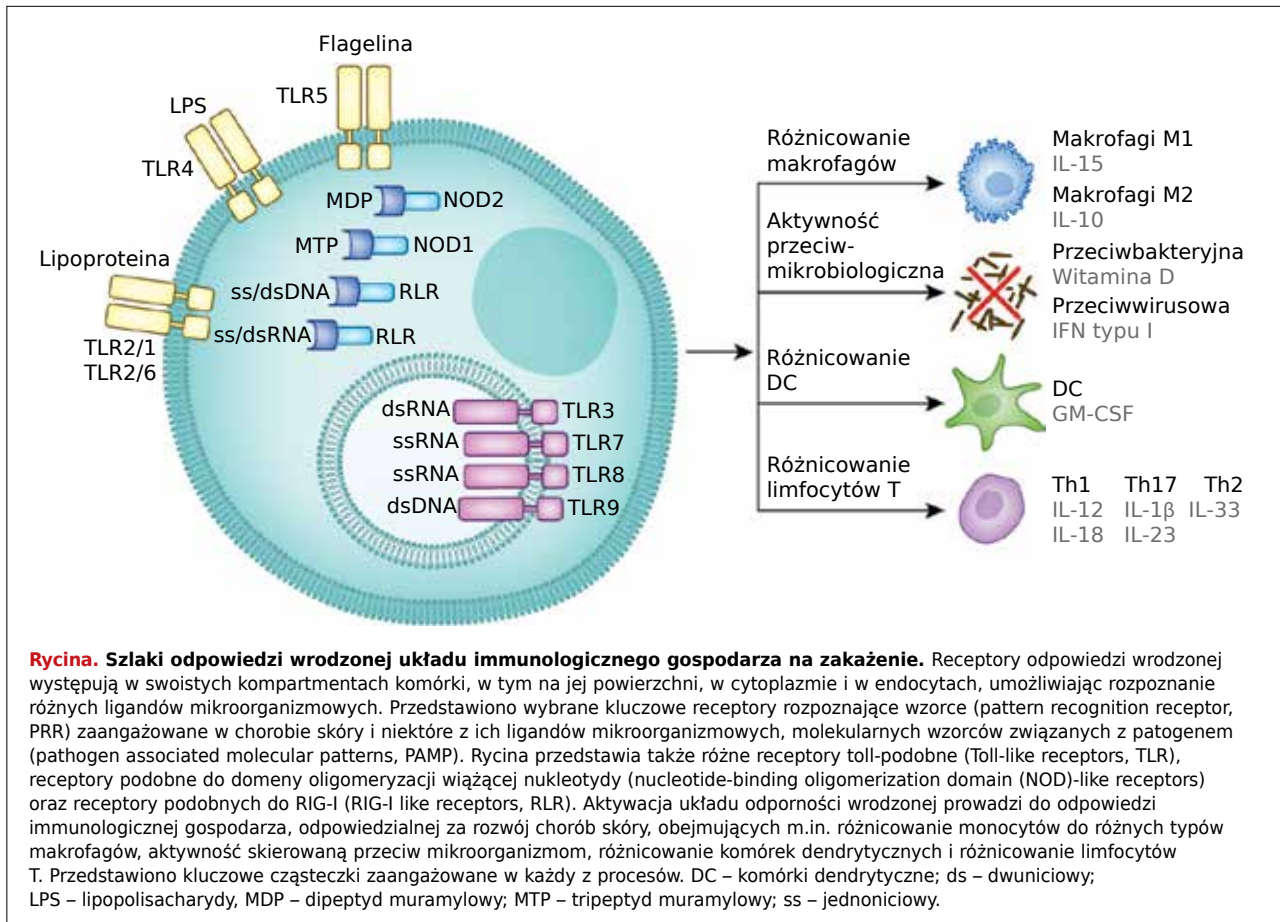
Podejmując próby udoskonalenia szczepionek, wykazano, że współistniejące zakażenie nasila skuteczność szczepienia. Lewis i Loomis<sup>10</sup> zostali „skłonieni przez przypadkową obserwację do przeprowadzenia ekspe-

rymentu, którego celem było wykazanie, czy obecność gruźlicy wpływa na produkcję przeciwciał dla antygeny niezwiązanego z prątkiem gruźlicy; wyniki były jednoznaczne, wskazując na zdecydowany wzrost produkcji amboceptora u chorych na gruźlicę świnek morskich”. Zdolność zakażenia gruźlicą do zwiększenia produkcji przeciwciała przeciwko erytrocytom owiec nazwano „podrażnieniem uczuleniowym”. We współczesnej immunologii określamy to mianem adiuwantu – czynnika, który dodany do szczepionki wzmacnia odpowiedź immunologiczną na obcy antygen.

Termin adiuwant, z łaciny oznaczający „pomoc”, wprowadził w latach 20. XX w. Gason Ramon, weterynarz w Instytucie Pasteura.<sup>11</sup> Ramon wykazał, że u koni szczepionych toksoidem błonicy dochodzi do silniejszej odpowiedzi, jeśli w miejscu szczepienia wystąpił wrzód; obserwował też aktywność adiuwantową w odpowiedzi na dodanie do szczepionki substancji, takich jak okruszki chleba czy tapioka.<sup>12,13</sup> W tym samym czasie do wytrącenia i oczyszczenia toksyn, jak również w protokołach immunizacyjnych, zaczęto wykorzystywać sole glinu. Co ważne, udoskonalono skuteczność szczepionki toksoidem błonicy, dodając alu, <sup>14</sup> który później stał się głównym adiuwantem w szczepieniach przeciwko chorobom zakaźnym u ludzi. W 1956 r. Freund opracował<sup>15</sup> – obecnie standardowe – adiuwanty dla szczepionek w badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych. Jednym ze składników dopełniacza Freund’a są nieaktywne prątki. Nieco później potencjał immunoterapeutyczny żywych bakterii *Bacillus Calmette-Guérina* badano w raku pęcherza<sup>16</sup> i czerniaku.<sup>17</sup>

Przez ponad wiek immunolodzy wykorzystywali produkty bakteryjne w szczepionkach, wiedząc, że cechują się one specjalnymi właściwościami, które można wykorzystać do zapobiegania i leczenia chorób, nie znając jednak mechanizmów zaangażowanych w ich działanie. Odkrycie molekularnych mechanizmów odporności wrodzonej oraz mechanizmów działania adiuwantów wymagało ponad 100 lat postępów naukowych i technologicznych w wielu dyscyplinach: biologii komórki, biochemii, genetyki oraz technologiach wysokowydajnych. Odporność wrodzoną ignorowano, ale o niej nie zapomniano; mimo że mechanizmy jej działania pozostawały niezrozumiałe, była ona wykorzystana jako element szczepień.

Janeway przyczynił się do postępu w myśleniu na temat układu odporności wrodzonej ssaków, konfrontując to, co wcześniej ignorowano, i stawiając następujące pytanie: „dlaczego musimy korzystać z adiuwantów”. Ich dodawanie do szczepionek było konieczne do induk-



cji silnych odpowiedzi odpornościowych na antygen.<sup>18</sup> Janeway określił to mianem „małego, brzydkiego sekretu immunologów”.<sup>18</sup> Uważał, że adaptacyjna odpowiedź układu odpornościowego wymaga dwóch sygnałów do aktywacji: ligacji swoistego receptora na powierzchni limfocytów T lub B przez antygen oraz drugiego sygnału, którego źródłem jest inna komórka prezentująca antygen; później sygnał zidentyfikowano jako cząsteczki kostymulujące.<sup>18</sup> Janeway postawił hipotezę, że zdolność komórek prezentujących antygen do wywołania odpowiedzi adaptacyjnej była indukowana przez określone zdarzenie polegające na rozpoznaniu, obejmujące ewolucyjnie prymitywne receptory wzmacniające prezentację antygeny. Zespół pod jego przewodnictwem prowadził badania nad wrodzoną odpornością *Drosophila* i wykazał, że w rozpoznaniu obcych mikroorganizmów i aktywacji obrony gospodarza uczestniczy białko toll. Badacze odkryli, że uruchomienie ludzkiego homologu białka toll *Drosophila*, receptora toll-podobnego 4

(TLR4), na komórkach uczestniczących we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej prowadzi do podwyższonej ekspresji cząsteczek kostymulacyjnych i uwalniania cytokin wymaganych do aktywacji limfocytów T.<sup>19</sup> Dane te wskazują, że aktywacja TLR na powierzchni komórek układu odporności wrodzonej może dostarczać instrukcji dla nabytej odporności immunologicznej.

Odkrycie, że TLR mogą uruchomić odpowiedź immunologiczną, wskazuje, iż TLR mogą pośredniczyć w rozpoznawaniu ligandów pochodzenia mikroorganizmowego. Wiadomo, że układ wrodzonej odporności immunologicznej wykrywa mikroorganizmy za pomocą receptorów rozpoznających wzorce (PRR), rozpoznających struktury biochemiczne prezentowane przez grupy mikroorganizmów, określane jako wzorce molekularne związane z patogenem. Do tej pory nie potwierdzono jednak zdolności wielu z odkrytych PRR do przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Logicznymi kandydatami były TLR, białka przezbłonowe zawierające w swoich dome-

nach pozakomórkowych powtarzające się sekwencje bogate w leucynę, podobne do innych białek rozpoznających wzorce i zawierających domenę cytoplazmatyczną homologiczną do receptora IL-1, a zatem zdolne do uruchomienia szlaków przekazywania sygnałów wewnątrz komórek. Zespół Beutlera wykorzystał metody genetyczne do identyfikacji TLR4 jako receptora dla lipopolisacharydów, umożliwiającego rozpoznanie, w mechanizmie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, bakterii Gram-ujemnych.<sup>20</sup> W laboratorium autora wykryto, że lipoproteiny mikroorganizmów uruchamiają odpowiedź gospodarza za pośrednictwem TLR2, co jest mechanizmem rozpoznawania w ramach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej zarówno bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Heterodimery TLR2/6 pośredniczą w odpowiedzi na diacylowane lipoproteiny, podczas gdy heterodimery TLR2/1 rozpoznają trójacylowane lipoproteiny.<sup>21</sup> System TLR pozwala na identyfikację różnych ligandów bakteryjnych: TLR9 jest aktywowany przez niezmetylowane sekwencje DNA (nukleotydy CpG) obecne w DNA bakterii,<sup>22</sup> TLR5 jest aktywowane przez bakteryjną flagelinę,<sup>23</sup> swoiste TLR są zaangażowane w rozpoznanie wirusów: TLR3 jest aktywowany przez dwuniciowy RNA pochodzenia wirusowego,<sup>24</sup> TLR7 i TLR8 aktywowane są przez wirusowy RNA jednociowy (rycina).

Identyfikacja ligandów TLR umożliwiła przeprowadzenie doświadczeń analizujących rolę TLR we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. W modelu odporności wrodzonej Miecznikowa po rozpoznaniu obcego antygeny następuje fagocytoza. Jest konieczna nie tylko do fizycznego zniszczenia patogenu, ale pozwala na prezentację antygenów mikroorganizmów limfocytom T w kontekście cząsteczek głównego kompleksu zgodności tkankowej. TLR mogą regulować fagocytozę, nasilając fuzję endosomów z lizosomami<sup>26</sup> lub indukując program ekspresji genów fagocytozy, obejmujący geny dla wielu receptorów wychwytyjących.<sup>27</sup>

TLR uczestniczą również w ostatnim etapie wrodzonej odpowiedzi Miecznikowa – indukcji bezpośredniej aktywności skierowanej przeciwko bakteriom wewnątrzkomórkowym, takim jak *Mycobacterium tuberculosis*; ta aktywność u myszy jest zależna od tlenu azotu, natomiast u ludzi od niego nie zależy.<sup>28</sup> W komórkach jednojądrzastych człowieka aktywacja TLR indukuje aktywność skierowaną przeciwko *M. tuberculosis* zależną od witaminy D.<sup>29</sup> Szlak obejmuje produkcję IL-15, prowadząc do indukcji hydroksylazy CYP27b1, enzymu katalizującego konwersję 25D do aktywnej formy 1,25D, oraz zwiększoną ekspresję/aktywację receptora witaminy D (vitamin D receptor, VDR).<sup>30</sup> Aktywacja VDR

uruchamia ekspresję katelicydyny, peptydu o właściwościach przeciwbakteryjnych.<sup>29</sup> Co więcej, indukcja IL-1β i VDR jest konieczna do zwiększenia ekspresji DEFB4.<sup>31</sup> Indukowany przeciwko mikroorganizmom wymaga indukcji zarówno katelicydyny, jak i DEFB4.<sup>32</sup> Zależna od witaminy D indukcja peptydów o działaniu skierowanym przeciwko mikroorganizmom w keratynocytach stanowi mechanizm obrony gospodarza w skórze.<sup>33</sup> Ponadto aktywacja TLR3, 4, 7, 8, i 9 prowadzi do indukcji aktywności przeciwwirusowej zależnej od wydzielania IFN typu I i obejmującej swoiste szlaki przekazywania sygnałów.<sup>34</sup>

Lokalizacja TLR w określonych kompartmentach komórkowych pozwala na wykrywanie mikroorganizmów w tych różnych obszarach. TLR3, 7, 8 i 9 zlokalizowane są w endosomach, co umożliwia rozpoznanie RNA i DNA patogenów mikroorganizmowych obecnych w szlaku endocytarnym. Z kolei TLR1, 2, 4, 5 i 6 znajdują się na powierzchni komórki, gdzie uczestniczą we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej, umożliwiając rozpoznanie patogenów zewnątrzkomórkowych lub związanych z patogenem wzorców molekularnych uwalnianych z patogenów wewnątrzkomórkowych do przestrzeni międzykomórkowej. W cytoplazmie znajdują się inne PRR, w tym receptory podobne do NOD (NOD [nucleotide-binding oligomerization domain]-like receptors, NLR), zbliżone do TLR pod względem obecności bogatych w leucynę powtórzeń. NOD1 i NOD2 rozpoznają składniki ścian komórkowych bakterii: NOD1 rozpoznaje kwas D-glutaminomezodiaminopimelinowy,<sup>35</sup> NOD2 rozpoznaje dipeptyd muramylowy.<sup>36-38</sup> Stymulacja NLR prowadzi do aktywacji kompleksu białkowego zwanego inflamasomem, który, rekrutując kaspazę 1, umożliwia proteolityczną modyfikację i aktywację IL-1β i innych cytokin.

Odkrycie NLR pozwoliło z nowej perspektywy spojrzeć na mechanizm działania adiuwantów szczepionek. Pojawiły się spekulacje o możliwości wykorzystania *Bacillus Calmette-Guerin* jako adiuwantu, związane z jego zdolnością do aktywacji NOD2. Kluczowym komponentem ściany komórkowej prątków jest cechujący się aktywnością adiuwantową agonista NOD2 dipeptyd muramylowy.<sup>40,41</sup> Wykazano, że ten związek jest skutecznym adiuwantem w indukcji odpowiedzi zarówno limfocytów B,<sup>42</sup> jak i limfocytów T.<sup>43</sup> Pochodne tego dipeptydu analizowano pod kątem wykorzystania jako leków w immunoterapii u chorych z mięsakiem kościopochodnym.<sup>44</sup> Wykazano, że w komórkach jednojądrzastych człowieka z nieczynnym NOD2 ma miejsce 80% redukcja wyrażonej produkcją cytokin odpowiedzi na

*M. tuberculosis*.<sup>45</sup> Ałun, wykorzystywany jako adiuwant szczepionek, także aktywuje rodzinę NLR, a zwłaszcza jeden z elementów inflammasomu, Nalp3.<sup>46</sup>

Oprócz rozpoznawania związanych z patogenami wzorców molekularnych pochodzących z mikroorganizmów PRR układu odporności wrodzonej rozpoznają wzorce cząsteczkowe związane z zagrożeniem (danger-associated molecular patterns, DAMP), pochodzące z uszkodzonych lub zniszczonych komórek gospodarza.<sup>47</sup> Niektóre DAMP zawierają ATP, siarczan heparyny, HMGB1 i białka S100. Zdolność wrodzonego układu odpornościowego do odpowiedzi na DAMP przyczynia się do homeostazy i naprawy tkanki, ale wynikająca z niej odpowiedź zapalna może prowadzić do choroby autoimmunologicznej. Na przykład rozpoznanie kryształów kwasu moczowego przez wchodzący w skład inflammasomu NALP3 przyczynia się do patogenezы dny moczanowej.<sup>47</sup> W kontekście choroby skóry inflammasom jest aktywowany w keratynocytach przez UVB, jak również przez środki chemiczne, które mogą wywołać podrażnienie i kontaktowe zapalenie skóry.<sup>48</sup>

Lokalizacja PRR układu wrodzonej odporności pozwala na wykrycie patogenów mikroorganizmów. Jednocześnie lokalizacja tych receptorów w określonych kompartmentach zapobiega aktywacji przez podobne do ligandów mikroorganizmów cząsteczki własne gospodarza, które w prawidłowych warunkach nie mają dostępu do tych lokalizacji. Gdy cząsteczki własne gospodarza dostają się do tych przedziałów komórkowych, może dojść do inicjacji choroby autoimmunologicznej.<sup>39,49</sup> Układ odporności wrodzonej uczestniczy w związanym z zapaleniem procesie nowotworzenia.<sup>49</sup> W przypadku uszkodzenia bądź śmierci komórki podwyższona ekspresja i uwalnianie DAMP stanowią mechanizm, za pomocą którego cząsteczki własne gospodarza mogą dostać się do PRR wrodzonego układu odporności; inny mechanizm obejmuje transport cząsteczek własnych przez błony plazmatyczne do przedziałów komórkowych zawierających swoiste PRR.

Grupa Gillieta analizowała mechanizm transportu, za pomocą którego DNA gospodarza przemieszcza się z przestrzeni zewnątrzkomórkowej bezpośrednio do endosomów, prowadząc do aktywacji wrodzonego układu odporności za pośrednictwem TLR9.<sup>50</sup> Wspomniany szlak transportu może brać udział w patogenezie łuszczycy. Najpierw uwolniony z uszkodzonych komórek DNA łączy się w kompleks z katelicydyną (inaczej IL-37), peptydem o działaniu przeciwmikroorganizmowym, którego stężenie w łuszczycy jest podwyższone. Kompleksy DNA-katelicydyna mogą następnie być trans-

portowane przez błony komórkowe i dostarczone do endosomów plazmacytowych komórek dendrytycznych, gdzie dochodzi do aktywacji TLR9 i uwalniania INF typu I, o którym wiadomo, że uruchamia autoodpornościową odpowiedź limfocytów T. Katelicydyna i przeciwciała przeciwko DNA/RNA mogą uczestniczyć w transporcie zarówno DNA, jak i RNA do endosomów, gdzie dochodzi do aktywacji odpowiednich TLR, przyczyniając się do patogenezы choroby autoimmunologicznej. Wspomniane szlaki transportowe mogą być korzystne dla gospodarza w walce z zakażeniem mikroorganizmami, ale mogą też przyczyniać się do uszkodzenia tkanki.

W wielu zapalnych i zakaźnych chorobach skóry aktywacja lub rozregulowanie szlaków przekazywania sygnałów za pośrednictwem PRR przyczynia się do patogenezы.<sup>51,52</sup> Odkrycie ssaczych PRR i ich roli biologicznej dostarcza też ekscytujących możliwości do opracowania nowych leków. Dzięki badaniom nad opornością wrodzoną wiadomo, że imikwimod, stosowany do leczenia wirusowych brodawek i rogowacenia słonecznego, uruchamia TLR7 prowadząc do indukcji odpowiedzi prozapalnej.<sup>53</sup> Pojawiają się spekulacje, czy inni agoniści TLR i NLR także mogą pełnić rolę immunoterapeutyków lub adiuwantów szczepionek nowej generacji. W pewnych okolicznościach blokada odporności wrodzonej może być korzystna, zatem antagoniści mogą stać się nową klasą leków przeciwzapalnych. Pierwsze badania Miecznikowa nad układem odporności wrodzonej rozgwiezdy i pchły wodnej otworzyły drogę do poznania ludzkiego układu odporności wrodzonej i dostarczyły możliwości interwencji w chorobie człowieka.

## Podziękowania

Autor dziękuje Mirjam Schenk za komentarze pomocne w powstaniu niniejszej pracy. Praca powstała dzięki wsparciu grantów NIH R01 AR40312, R01 AI022553, R01 AI047868, i R01 AI073539.

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: Robert L. Modlin, Innate Immunity: Ignored for Decades, but Not Forgotten. *Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132, 882–886; doi:10.1038/jid.2011.337; © 2012 The Society for Investigative Dermatology

## Piśmiennictwo

1. Metchnikoff E (1884) Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre ueber den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. *Archiv f pathologische Anatomie und Physiologie und f klinische Medizin* 96:177–95
2. Modlin RL, Cheng G (2004) From plankton to pathogen recognition. *Nat Med* 10:1173–4

3. Langerhans P (1868) Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch* 44:325–37
4. Hansen GA (1874) Undersogelser angaaende spedalskhedens arsager. *Norsk Mag Laegevid* 4:1–88
5. Fehleisen F (1883) Die Aetiologie des Erysipels. Theodor Fischer: Berlin
6. Busch W (1866) Einfluss von Erysipel. *Berliner Klin. Wschr* 3:245–6
7. Gresser I (1987) A. Chekhov, M.D., and Coley's toxins. *N Engl J Med* 317:457
8. Coley WB (1891) A contribution to the knowledge of sarcomas. *Ann Surg* 14:199–220
9. Coley WB (1893) The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 105:487–511
10. Lewis PA, Loomis D (1924) Allergic irritability: the formation of anti-sheep hemolytic amboceptor in the normal and tuberculous guinea pig. *J Exp Med* 40:503–15
11. Pollack A. Benefit and Doubt in Vaccine Additive. *New York Times*, New York, NY, 2009
12. Ramon G (1925) Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphthérique. *Bull Soc Centr Med Vet* 101:227–34
13. Ramon G (1926) Procédé pour accroître la production des antitoxines. *Ann Inst Pasteur* 40:1–10
14. Glenny AT, Pope CD, Waddington H et al. (1926) The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. *J Pathol Bacteriol* 29:38–45
15. Freund J (1956) The mode of action of immunologic adjuvants. *Bibl Tuberc* 10:130–48
16. Morales A, Eidinger D, Bruce AW (1976) Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 116:180–3
17. Morton D, Eilber FR, Malmgren RA et al. (1970) Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery* 68:158–63
18. Janeway CA Jr (1989) Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 54(Part 1):1–13
19. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CAJ (1997) A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 388:394–7
20. Poltorak A, He X, Smirnova I et al. (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 282:2085–8
21. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR et al. (1999) Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 285:732–6
22. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T et al. (2000) A Toll-like receptor that recognizes bacterial DNA. *Nature* 408:740–5
23. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A et al. (2001) The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 410:1099–103
24. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R et al. (2001) Recognition of doublestranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 413:732–8
25. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H et al. (2004) Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 303:1529–31
26. Blander JM, Medzhitov R (2004) Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. *Science* 304:1014–8
27. Doyle SE, O'Connell RM, Miranda GA et al. (2004) Toll-like receptors induce a phagocytic gene program through p38. *J Exp Med* 199:81–90
28. Thoma-Uszynski S, Stenger S, Takeuchi O et al. (2001) Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors. *Science* 291:1544–7
29. Liu PT, Stenger S, Li H et al. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770–3
30. Krutzik SR, Hewison M, Liu PT et al. (2008) IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* 181:7115–20
31. Liu PT, Schenk M, Walker VP et al. (2009) Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS ONE* 4:e5810
32. Liu PT, Stenger S, Tang DH et al. (2007) Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 179:2060–3
33. Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB et al. (2007) Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 117:803–11
34. Doyle S, Vaidya S, O'Connell R et al. (2002) IRF3 mediates a TLR3/TLR4-specific antiviral gene program. *Immunity* 17:251–63
35. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA et al. (2003a) Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 300:1584–7
36. Girardin SE, Boneca IG, Viala J et al. (2003b) Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 278:8869–72
37. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A et al. (2003) Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 278:5509–12
38. Yang Y, Yin C, Pandey A et al. (2007) NOD2 pathway activation by MDP or *Mycobacterium tuberculosis* infection involves the stable polyubiquitination of Rip2. *J Biol Chem* 282:36223–9
39. Martinon F, Mayor A, Tschopp J (2009) The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 27:229–65
40. Adam A, Ciorbaru R, Ellouz F et al. (1974) Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. *Biochem Biophys Res Commun* 56:561–7
41. Ellouz F, Adam A, Ciorbaru R et al. (1974) Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 59:1317–25
42. Specter S, Cimprich R, Friedman H et al. (1978) Stimulation of an enhanced in vitro immune response by a synthetic adjuvant, muramyl dipeptide. *J Immunol* 120:487–91
43. Sugimoto M, Germain RN, Chedid L et al. (1978) Enhancement of carrierspecific helper T cell function by the synthetic adjuvant, N-acetyl muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP). *J Immunol* 120:980–2
44. Kleinerman ES, Raymond AK, Bucana CD et al. (1992) Unique histological changes in lung metastases of osteosarcoma patients following therapy with liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid). *Cancer Immunol Immunother* 34:211–20
45. Ferwerda G, Girardin SE, Kullberg BJ et al. (2005) NOD2 and toll-like receptors are nonredundant recognition systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 1:279–85
46. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W et al. (2008) Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 453:1122–6
47. Martinon F, Petrilli V, Mayor A et al. (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 440:237–41
48. Watanabe H, Gaide O, Petrilli V et al. (2007) Activation of the IL-1betaprocessing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 127:1956–63
49. Davis BK, Wen H, Ting JP (2011) The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 29:707–35
50. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al. (2007) Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449:564–9
51. Lai Y, Gallo RL (2008) Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets* 8:144–55
52. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M et al. (2010) The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* 11:1–10
53. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O et al. (2002) Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 3:196–200



## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.**

**Anna Woźniacka**

Katedra i Klinika Dermatologii  
i Wenerologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Choroby zakaźne są istotnym problemem medycznym o zasięgu ogólnoswiatowym. Niezwykle ważnym czynnikiem umożliwiającym kontrolowanie ich rozprzestrzeniania jest wyjaśnienie mechanizmów wrodzonej i nabytej odporności. Układ odpornościowy ssaków chroni organizm przed patogenami, ale jest również zdolny do supresji nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, aby nie powodowała uszkodzenia tkanek własnego organizmu. Wykazuje tolerancję na antygeny własne oraz mikroorganizmów komensalnych, np. flory przewodu pokarmowego. Nadmierne hamowanie odpowiedzi immunologicznej zwiększa wrażliwość na zakażenia, ułatwia rozwój chorób nowotworowych, autoimmunizacyjnych lub alergicznych. Przebieg reakcji immunologicznych jest kontrolowany przez złożony układ oddziaływań, zarówno na drodze bezpośredniego kontaktu komórek, jak i za pośrednictwem cytokin.

Układ odpornościowy (immunologiczny) uważa się za drugi pod względem „inteligencji”, po układzie nerwowym. Obydwa układy cechują się zdolnością uczenia się, zapamiętywania, samoregulacji i reagowania na bodźce środowiskowe. Każdą funkcję obronną organizmu można realizować za pomocą różnych mechanizmów, a załamanie jednego z nich nie czyni organizmu bezbronny. Wyróżnia się dwa typy odpowiedzi immunologicznej. Odpowiedź wrodzona (innate immune system) stanowi najbardziej pierwotną składową odpowiedzi immunologicznej. Do niedawna była uważana za mniej istotną, nieswoistą i poprzedzającą aktywację właściwej swoistej odpowiedzi nabytej. Badania ostatnich lat wskazują jednak, że rola odporności wrodzonej nie jest mniejsza, zapewnia bowiem szybkie rozpoznawanie patogenu, natychmiastową reakcję obronną oraz wpływa na odpowiedź swoistą, która rozwija się z pewnym opóźnieniem. Najważniejszymi elementami składowymi

odpowiedzi wrodzonej są neutrofile, monocyty, makrofagi, bazoofile, mastocyty, eozynofile, komórki NK oraz białka dopełniacza.

Odpowiedź nabyta ma charakter swoisty, a skierowana jest przeciwko określonemu rodzajowi antygenowi. Po wniknięciu patogenu organizm wytwarza swoiste immunoglobuliny unieczyniające antygen i oznakowujące go jako element do unieszkodliwienia lub usunięcia przez inne składowe układu immunologicznego. Jest to odpowiedź czynna. Natomiast jeżeli organizm otrzymał gotowe przeciwciała w postaci surowicy, mówimy o odporności biernej. Immunologiczne procesy obrony zostały najlepiej poznane na przykładzie gruźlicy i trądu, dwóch najbardziej rozpowszechnionych, zwłaszcza w krajach słabo uprzemysłowionych, chorób zakaźnych.

Przełomowe prace dotyczyły odkrycia receptorów toll-podobnych (TLR), które jako pierwsze rozpoznają lipoproteiny bakteryjne i aktywują makrofagi do walki z patogenem. TLR należą do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne (pattern recognition receptor, PRR). Rozpoznają składowe mikroorganizmów patogennych o utrwalonej i przekazywanej ewolucyjnie budowie (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), są odpowiedzialne za indukcję wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, np. w czasie zakażenia. Rodzaj receptora TLR zaangażowanego w rozpoznanie mikroorganizmu, jak również ligandu wiążącego się z TLR, decyduje o rodzaju i przebiegu rozwijającej się odpowiedzi immunologicznej.

Obniżona reaktywność układu immunologicznego wiąże się ze wzrostem częstości zakażeń oraz z ich nietypowym i cięższym przebiegiem. Zwykle dzieje się tak w sezonie jesienno-zimowym, kiedy podatność na infekcje górnych dróg oddechowych jest zwiększona, a organizm jest szczególnie narażony na działanie chorobotwórczych drobnoustrojów. Prewencja polega na immunizacji czynnej (sztucznej) organizmu, tj. zastosowaniu odpowiedniej szczepionki lub też immunomodulacji organizmu za pomocą suplementów diety. Środki stosowane w procesie immunomodulacji (tzw. immunomodulatory) aktywizują mechanizmy odporności nieswoistej (np. stymulacja procesu fagocytozy przez polisacharyd beta-glukan, hamowanie adsorpcji patogenów do komórek gospodarza przez pro-

teinę laktoferynę). Ich działanie prowadzi do regulacji odpowiedzi zapalnej organizmu, a w konsekwencji do spadku liczby zakażeń i złagodzenia ich przebiegu.

Istotnym odkryciem ostatnich lat było poznanie roli witaminy D w procesie stymulacji ludzkich makrofagów do ekspresji białek antybakteryjnych, takich jak katelicyna, a tym samym wykazanie jej znaczenia w mechanizmach odpowiedzi wrodzonej.

Artykuł Roberta Modlina, profesora dermatologii, mikrobiologii i immunologii, przedstawia komplek-

sową i współczesną ocenę złożonych zjawisk immunologicznych. Zadziwiająca i godna szczególnego podkreślenia jest konstatacja, jak wiele podstaw do współczesnej nauki o procesach odporności przyniosły prace prowadzone w XIX wieku przez znakomitego uczonego rosyjskiego Ilię Miecznikowa. Nie wszyscy pamiętamy, że w uznaniu odkryć dokonanych wspólnie z Pauliem Ehrlichem otrzymał w 1908 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny.