



# Ewolucja poglądów na temat roli komórek Langerhansa

Nikolaus Romani,<sup>1</sup> Patrick M. Brunner,<sup>2</sup> Georg Stingl<sup>2</sup>

## STRESZCZENIE

Komórki Langerhansa (Langerhans cells, LC) od dawna uważano za główne komórki uwrażliwiające skórę, inicjujące odpowiedź odpornością naiwnych spoczynkowych limfocytów T. W ostatniej dekadzie obraz ten uległ zmianie. Dziś wiadomo, że w skórze występują także inne typy komórek dendrytycznych prezentujące antygeny oraz że selektywne usunięcie za pomocą manipulacji genetycznych populacji LC prowadzi do nasilenia odpowiedzi limfocytów T przeciwko haptenom i czynnikom zakaźnym. Wciąż nie wiadomo, czy obserwacje dokonane w modelach genetycznie zmodyfikowanych myszy w jakimkolwiek stopniu odzwierciedlają rzeczywistą rolę LC *in vivo* u człowieka. Badaczy kierujących uwagę na te komórki czeka wiele ekscytujących lat doświadczeń.

## SKRÓTY

DTR, receptor toksyny błonicy; LC, komórki Langerhansa; TLR, receptory toll-podobne

## Wprowadzenie

W 1868 r. student medycyny Paul Langerhans (ryc. 1) opisał występujące w naskórku człowieka komórki o drzewkowatym kształcie, które do dziś są nazywane jego nazwiskiem.<sup>1</sup> Langerhans dokonał swojego odkrycia utrwalając wycinki tkanki chlorkiem złota, który w tamtych czasach uznawano za marker włókien nerwowych i tkanki nerwowej. Langerhans był zatem przekonany, że odkrył nerwy skórne/zakończenia nerwowe i przez cały następny wiek wielu badaczy zgadzało się z tym poglądem.<sup>2,3</sup> Choć wkroczenie mikroskopii elektronicznej do badań nad budową skóry ostatecznie podważyło tę teorię, warto zauważyć, że dziś wiadomo, że LC otoczone są zakończeniami nerwów czuciowych mogących za pośrednictwem wydzielanych neuropeptydów modulować czynności immunologiczne tych komórek.<sup>4</sup>

Inna utrzymująca się przez pewien czas teoria głosiła, że LC są ontogenetycznie spokrewnione z melanocytami. Powodem tego założenia była zbliżona wspólna konfiguracja dendrytyczna LC i melanocytów oraz obserwacja, że w bielactwie LC często zajmują miejsce uszkodzonych melanocytów.<sup>5</sup> Obecność LC wykazano jednak również u myszy pozbawionych grzebienia nerwowego, czyli bez melanocytów,<sup>6</sup> dzięki czemu stało się jasne, że teorii melanocytowego pochodzenia LC nie można obronić. To samo miało miejsce w przypadku teorii keratynocytowej, sugerującej wspólny rodowód LC i keratynocytów.<sup>7</sup> Obecnie jednak wiadomo, że między tymi dwoma typami komórek zachodzi wyraźna dwukierunkowa komunikacja. Keratynocyty wytwarzają cytokiny, czynniki wzrostu i hormony, które wpływają na czynność i fenotyp LC.<sup>8</sup> Należy wskazać także na związek między liczbą LC a natężeniem podziałów i różnicowania keratynocytów.<sup>9,10</sup> Obserwacja zmniejszonej liczby LC wśród parakeratocytów komórek tarczki łuszczykowej<sup>11,12</sup> pozostaje w zgodzie z tą koncepcją. Niewątpliwie ważne i interesujące będzie określenie, czy po transformacji keratynocyty tracą zdolność chemoatrakcji prekursorów LC i jeśli rzeczywiście tak jest, jakie są mechanizmy leżące u podłoża tego procesu. Z kolei nadal nie ma odpowiedzi na

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Venereology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

<sup>2</sup>Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Ten artykuł jest poświęcony pamięci Ralpha M. Steinmana, który w 2011 r. otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny.

Adres do korespondencji: Georg Stingl, Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases, Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Waehringerguertel 18-20, Vienna 1090, Austria; e-mail: georg.stingl@meduniwien.ac.at

Journal of Investigative Dermatology (2012)132, 872-881

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(4):25-38



**Rycina 1.** Grupa badaczy komórek Langerhansa przy grobie Paula Langerhansa w Funchal na Maderze w 2005 r.

Od lewej: Georg Stingl, Ralph Steinman, Rick Granstein, Marcel Teunissen (klęczy), Mark Udey, Lasse Braathen, Mieke Mommaas, Geoffrey Rowden, Kunihiko Tamaki i Paul Bergstresser. Ktoś (Niki Romani) musiał zrobić to zdjęcie. Kunihiko Tamaki i Ralph Steinman niestety już nie żyją.

pytanie, dlaczego indukcja metaplazji płaskonabłonkowej w tchawicy czy drogach moczowych, np. przez dietę pozbawioną witaminy A, łączy się z migracją LC do naskórka.<sup>13</sup>

Całkiem nowy tok myślowy na temat pochodzenia LC pojawił się gdy swoiste dla tych komórek organela cytoplazmatyczne, tzw. pentalaminarne ziarnistości Birbecka, wykryto w obrębie histiocytoz zmian w płucach i kościach u chorych cierpiących na zaburzenie określane ówczynie mianem „histiocytoza X”.<sup>14</sup> W kolejnych badaniach jasno wykazano, że te komórki neoplastyczne prezentują praktycznie wszystkie cechy fenotypowe LC;<sup>15</sup> stąd też logiczna stała się koncepcja zmiany nazwy choroby na „histiocytoza LC”. Wiek po brzemiennym w skutki odkryciu Langerhansa zwyciężyła koncepcja histogenetycznie heterogennej naskórka, obejmującej naskórkowe keratynocyty, melanocyty pochodzenia neuroektodermalnego oraz mezenchymalne LC.<sup>16</sup> Dlaczego „mezenchymalne”, nie jest w pełni jasne, ale w późnych latach 60. minionego wieku uważano, że histiocyty wywodzą się prawdopodobnie z mezenchymy.

## Komórki Langerhansa jako immunocyty – wczesne lata

W drugiej połowie lat 70. minionego wieku seria obserwacji doprowadziła do radykalnej zmiany w rozumieniu biologii komórek Langerhansa. Uznano je

za leukocyty wywodzące się ze szpiku kostnego,<sup>17,18</sup> z fenotypem immunologicznym podobnym do prezentujących antygeny monocytów-makrofagów i komórek dendrytycznych.<sup>19</sup> Na poziomie czynnościowym wykazano, że populacja komórek naskórka z dużą liczbą LC, ale nie ta pozbawiona LC, była silnym stymulatorem antygenowym (hapteny, białka rozpuszczalne, aloantygenu) swoistej proliferacji limfocytów T; proces zależny był od głównego układu zdolności tkankowej II.<sup>20,21</sup> Te dokonane *in vitro* odkrycia zostały potwierdzone w warunkach *in vivo* i wskazują na rolę komórek Langerhansa w odpowiedzi immunologicznej. Silberberg i wsp.<sup>22</sup> w zmianach typowych dla wyprysku kontaktowego stwierdzili bliską lokalizację LC i limfocytów, a następnie zmniejszenie liczby i uszkodzenie LC. Natomiast zespół badaczy z Dallas udowodnił bezpośredni związek między gęstością LC w naskórku a indukcją nadwrażliwości na kontaktowej.<sup>23,24</sup> Szczególnie ważne było stwierdzenie, że próba uwrażliwienia haptentem przez skórę pozbawioną LC prowadziła do braku odpowiedzi swoistej względem danego antygeny. Znaczącą rolę LC w uwrażliwianiu podkreśliła także zadziwiająca obserwacja indukcji nadwrażliwości kontaktowej nawet w warunkach doświadczalnych, które zwykle powinny prowadzić do rozwoju tolerancji.<sup>25</sup>

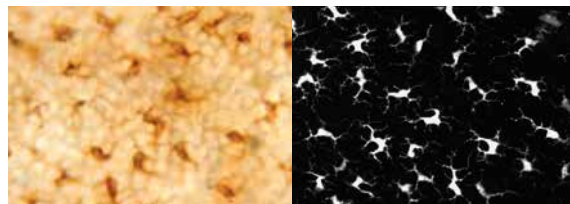
Łącznie te dane wskazywały, że kontakt LC z antygenem nieodmiennie powinien prowadzić do odpowiedzi układu odpornościowego. Hipotezę tą podtrzymywano przez pewien czas, choć jej konsekwencje w postaci stałego stanu zapalnego tkanek będącego rezultatem odpowiedzi odpornościowej na antygeny własne i obce byłyby niezgodne z integralnością i homeostazą skóry. W połowie lat 80. minionego wieku przedstawiono dowody wskazujące, że zdolność komórek Langerhansa do stymulacji układu odpornościowego zależy od jakości i natężenia bodźców i sygnałów zewnętrznych. Schuler i Steinman<sup>26</sup> wykazali, że świeże izolaty LC mają kształt kulisty, na swojej powierzchni prezentują jedynie umiarkowaną liczbę antygenów głównego układu zgodności tkankowej i cząsteczek kostymulujących i są raczej słabymi stymulatorami pierwotnej odpowiedzi układu immunologicznego. Po wielu dniach w hodowli komórkowej w obecności swoich symbiontów naskórkowych nabierają jednak wyraźnego kształtu dendrytów, prezentują na swojej powierzchni dużą liczbę antygenów głównego układu zgodności tkankowej i cząsteczek kostymulujących oraz wywołują silną odpowiedź ze strony naiwnych limfocytów T w stanie spoczynku. Wkrótce stało się

oczywiste, że dostarczanie sygnałów „niebezpieczeństwa”,<sup>27</sup> takich jak silnie reaktywne hapteny, prowadzi do znacznej odpowiedzi w postaci produkcji i uwalniania cytokin prozapalnych i stymulujących odpowiedź układu immunologicznego przez keratynocyty;<sup>28</sup> niektóre z tych cytokin, np. GM-CSF i IL-1, są kluczowe dla żywotności i zdolności do stymulacji układu odpornościowego mysich LC w hodowli komórkowej.<sup>29,30</sup>

Co na podstawie tych obserwacji można powiedzieć o warunkach *in vivo*? Całkiem sporo, ponieważ w warunkach stresu komórki Langerhansa (np. w przeszczepach skóry) przechodzą przez takie same zmiany fenotypowe, jakie obserwowano w przypadku hodowli komórek naskórka *in vitro*.<sup>31</sup> Wraz z odkryciem Romaniego i wsp.,<sup>32</sup> którzy wykazali, że świeżo izolowane LC prezentują klonom limfocytów T duże antygeny białkowe z większą wydajnością niż komórki pozostające przez pewien czas w hodowli, uznano że LC mogą wchłaniać i przetwarzać jednostki antygenowe *in situ*, a następnie, jedynie w sytuacji otrzymania sygnału zagrożenia z zewnątrz, rozpocząć proces dojrzewania fenotypowego i czynnościowego oraz migracji do stref limfocytów T w miejscowych węzłach chłonnych. Po przybyciu na miejsce LC wchodziłyby w przedłużony kontakt ze swoistymi antygenowo spoczynkowymi naiwnymi limfocytami T, prowadząc do ich aktywacji. Koncepcja ta wskazuje także, że w warunkach homeostazy i braku zagrożenia komórki Langerhansa byłyby w najlepszym wypadku wystawione na kontakt z substancjami nieszkodliwymi (np. białkami własnymi gospodarza); taki kontakt nie skłoniłby ich do migracji i nie indukowałby ich dojrzewania immunologicznego.

## Komórki Langerhansa jako immunocyty – nowe odkrycia

Jak wspomniano powyżej, do końca minionego wieku zgromadzono wiele dowodów na temat immunogennej roli LC. Uznano je za odpowiedzialne za indukcję praktycznie wszystkich odpowiedzi odpornościowych, które są zapoczątkowane w skórze, a zwłaszcza w naskórku. Nowe odkrycia, jakich dokonano w badaniach nad LC, znacznie jednak zmieniły sposób ich postrzegania. Obecnie dwie koncepcje zostały zakwestionowane: 1) LC jako główne komórki prezentujące antygeny w skórze; 2) twierdzenie, że LC są zawsze immunogenne, wymaga ponownego rozważenia.



**Rycina 2. Naskórek skóry z ucha myszy.**

Trzydzieści lat temu, komórki Langerhansa obrazowano za pomocą klasycznej reakcji enzymatycznej ATPaza/ADPaza (po lewej). Obecnie obserwuje się je bezpośrednio, bez wykorzystania przeciwciał, za pomocą zielonego białka fluorescencyjnego (GFP) które wizualizuje langerynę (po prawej; ustawienie barw w opcji czarno-białej). Choć komórki wyglądają podobnie, postrzeganie ich biologii uległo znacznej zmianie (zdjęcie z wykorzystaniem GFP – Florian Sparber).

## WAŻNE ODKRYCIA, KTÓRE PRZYSPIESZYŁY POSTĘP W BADANIACH NAD LC

### Odkrycie langeryny

Przed 12 laty Jenny Valladeau i Sem Saeland dokonali kluczowego odkrycia, które przyczyniło się do prawdziwego boomu w badaniach nad LC. Badacze kontynuowali prace oparte na wczesnych obserwacjach swoistej dla LC cząsteczki, tzw. antygeny Lag.<sup>33</sup> Odkryli i scharakteryzowali receptor lektyny typu C, który ulegał swoistej ekspresji na powierzchni LC; białko to nazwali langeryna (CD207).<sup>34,35</sup> Langeryna jest także głównym składnikiem cząsteczkowym ziarnistości Birbecka. Dostępne są doskonałe przeciwciała przeciwko temu białku. Pozwala to na bezpośrednią i prostą identyfikację LC poza typowym dla nich środowiskiem naskórka.

### Genetycznie zmodyfikowane myszy

Postęp w inżynierii genetycznej doprowadził do wyhodowania myszy, u których gen GFP (green fluorescent protein, zielone białko fluorescencyjne) połączony jest z genem langeryny, spełniając rolę genu reporterowego, kodującego barwnik umożliwiający na łatwą i bezpośrednią identyfikację i sortowanie komórek zawierających langerynę (ryc. 2).<sup>36</sup> Równie istotne było stworzenie szczepu myszy, w których możliwe jest usunięcie za pomocą toksyny błonicy komórek, w których zachodzi ekspresja langeryny,<sup>36,37</sup> lub myszy, u których LC w ogóle nie występują – także z wykorzystaniem technologii opartej na tej samej toksynie.<sup>38</sup>

### Komórki dendrytyczne skóry, inne niż LC

Komórki Langerhansa były pierwszymi odkrytymi i opisanymi komórkami dendrytycznymi skóry. Przez długi



czas uznawano je za główne, jeśli nie jedyne, tego typu komórki skóry. Jak wykazały jednak dalsze badania, założenie to było niesłuszne.

Gdy na początku lat 90. minionego wieku odkryto tzw. komórki dendrytyczne skóry właściwej,<sup>39,40</sup> na arenę wkroczyła kolejna ważna grupa komórek dendrytycznych skóry. Od tego czasu zgromadzono wiele danych na temat tych komórek, jednak ich prawdziwa tożsamość nie jest tak jasna jak klasycznych LC. W prawidłowym zdrowym naskórku LC są jedynym typem komórek prezentujących antygen. To czyni definicję łatwą. Z kolei w skórze właściwej znajdują się różne komórki hematopoetyczne, w tym ściślej ze sobą spokrewnione, jak komórki dendrytyczne i makrofagi. Ich dokładny związek ontogenetyczny nie jest do końca wyjaśniony, ale obecnie dostępnych jest kilka dobrych markerów, takich jak CD163, umożliwiających odróżnienie komórek dendrytycznych skóry właściwej od makrofagów.<sup>41,42</sup>

Sprawa skomplikowała się jeszcze bardziej w 2007 r., kiedy w skórze właściwej myszy wykryto kolejny typ komórek dendrytycznych.<sup>43-45</sup> Wcześniej rzadko obserwowane w skórze właściwej w stanie spoczynkowym komórki z langeryną uznawano za LC znajdujące się w drodze z naskórka przez skórę właściwą ku węzłom chłonnym. Obecnie wiadomo, że reprezentują one, przynajmniej częściowo, kolejną populację zawierających langerynę komórek dendrytycznych w skórze właściwej. Komórki te nie są odporne na naświetlanie, jak ich odpowiedniki w naskórku, co oznacza, że w doświadczeniach z przeszczepami szpiku kostnego są łatwo zastępowane przez komórki dawcy, w przeciwieństwie do LC – przez praktycznie całe życie biorcy utrzymują się u niego własne komórki Langerhansa.<sup>46,47</sup> Komórki dendrytyczne z langeryną do rozwoju wymagają ligandu Flt-3, w przeciwieństwie do komórek LC, które rozwijają się niezależnie od Flt-3, ale wymagają CSF-1.<sup>48</sup> Różną się także fenotypowo. Główne markery odróżniające komórki dendrytyczne skóry właściwej zawierające langerynę od komórek Langerhansa to CD103, prezentowane przez te komórki, i EpCam/CD326, którego nie prezentują. Obecność komórek dendrytycznych skóry właściwej CD103+/langeryna+ dotychczas stwierdzono jedynie u myszy. Choć występują *in situ* niezwykle rzadko i są trudne do wykrycia metodami immunofluorescencyjnymi i immunohistochemicznymi, można je łatwo wykryć w populacjach komórek migrujących w przeszczepach skóry<sup>49,50</sup> lub nawet w drenujących węzłach chłonnych skóry, gdzie stanowią znaczny odsetek (do 50%) wszystkich komórek zawierających langerynę.<sup>51</sup> Komórki den-

drytyczne langeryna+/CD103+ w skórze właściwej wydają się należeć do systemu komórek dendrytycznych występujących także w innych narządach, takich jak płuca czy jelito.<sup>52,53</sup>

#### **Komórki Langerhansa nie są (zawsze?) immunogenne**

Dwie ważne poczynione w minionej dekadzie obserwacje dotyczące funkcji komórek dendrytycznych ogólnie i LC w szczególności sprawiły, że nie można już kategorycznie twierdzić, że komórki Langerhansa są immunogenne.

#### **Komórki dendrytyczne mogą funkcjonować w sposób tolerogenny: nowy paradygmat**

Tradycyjnie komórki dendrytyczne uznawano za głównie lub wyłącznie immunogenne. Zmarły niedawno Ralph M. Steinman, laureat Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny w 2011 r., nazwał je nawet „adiuwantem natury”.<sup>54</sup> W latach 2000-2003 możliwe stało się wprowadzanie antygenów do myszy *in vivo*, z uniknięciem problemów związanych z uruchomieniem receptorów toll-podobnych (TLR), czy innego receptora rozpoznającego określone struktury cząsteczkowe, sygnalizujących zagrożenie a zatem prowadzących do wystąpienia odpowiedzi zapalnej. Dla tego celu modelowe antygeny sprzężono z przeciwciałami przeciwko receptorom lektyny typu C ulegającym ekspresji na komórkach dendrytycznych, na ogół DEC-205/CD205. Następnie myszy immunizowano tymi koniugatami. Nie prowadziło to do tak zwanego „zdarzenia obojętnego immunologicznie” (null event), a raczej do wystąpienia stanu tolerancji po wstępnej fali proliferacji limfocytów T. Jedynie w sytuacji, gdy bodziec prozapalny, taki jak ligand CD40 czy ligandy TLR, dostarczony został razem z antygenem dochodziło do wystąpienia oporności.<sup>55,56</sup> Te ważne doświadczenia, przeprowadzone w dużej części w laboratoriach Ralph Steinman Rockefeller University nauczyły nas dwóch rzeczy. Po pierwsze odpowiedź immunologiczna może być znamienne nasiloną, gdy celem dla antygenów są receptory na komórkach dendrytycznych oraz gdy antygeny te podane zostaną razem z czynnikiem stymulującym zapalenie. Ta zasada może być wykorzystana w immunoterapii, np. przeciwko rakowi<sup>57</sup> i do zwiększenia skuteczności szczepień w ogóle.<sup>58,59</sup> Po drugie, co jest ściślej związane z kontekstem tego artykułu, antygeny podane przy jednoczesnym braku bodźca zapalnego indukują tolerancję.<sup>60</sup> Jest to postulowany mechanizm indukcji i utrzymywania obwodowej tolerancji na antygeny własne<sup>61</sup> i na substancje nieszkodliwe. Taką

koncepcję tolerancji niesionej przez komórki dendrytyczne w stanie spoczynku oparto na doświadczeniach, które nie były swoiście skierowane na rolę LC w tym procesie. Oczywiście zaangażowane muszą być LC i inne komórki dendrytyczne skóry ponieważ preferowaną drogą szczepienia była skóra (głównie na podszewie łapy myszy). Niemniej nie poświęcono zbyt wiele uwagi tym podgrupom komórek dendrytycznych.

#### **Komórki Langerhansa nie indukują odporności ochronnej: założenie prowokacyjne**

Pierwszym ciosem zadanym poglądom, że LC są uniwersalnie immunogenne, były wyniki uzyskane przez Allana i wsp., którzy w 2003 r. na mysim modelu zakażenia skóry wirusem opryszczki wykazali, że to nie LC prezentowały antygen wirusowy limfocytom T CD8+ w węzłach chłonnych, a raczej rezydujące w tych węzłach komórki dendrytyczne.<sup>62</sup> W tym modelu nieskuteczność LC w prezentacji antygenów może być po części wyjaśniona ich prawdopodobnym zniszczeniem w skórze przez cytopatyczne działanie wirusa.<sup>63</sup> W konsekwencji do akcji wkroczyłyby komórki dendrytyczne rezydujące w węzłach chłonnych. Rzeczywiście, w innych modelach mysich, w których porównano wirusy o właściwościach cytopatycznych z wirusami bez takiego działania, komórki dendrytyczne pochodzące ze skóry transportowały i prezentowały wirus limfocytom T.<sup>64</sup> W badaniu tym nie różnicowano LC i innych podgrup komórek dendrytycznych występujących w skórze. Podobne zjawisko stwierdzono w pochwach myszy, gdzie komórki dendrytyczne występujące podśluzówkowo, ale nie LC, indukowały ochronne limfocyty T pomocnicze typu 1 w odpowiedzi na zakażenie wirusem opryszczki typu 2.<sup>65</sup> Ponadto w mysim modelu zakażenia skóry pasożytami z rodzaju *Leishmania*, pasożyty były prezentowane w drenujących węzłach chłonnych przez komórki dendrytyczne inne niż LC.<sup>66</sup> Dodatkowe wątpliwości co do uniwersalnej roli LC w odpowiedzi immunologicznej wynikły z pierwszych badań, w których wykorzystano mysie modele nadwrażliwości na kontakt oparte na eliminacji określonych typów komórek. U myszy pozbawionych wszystkich komórek z langeryną (model DTR, diphtheria toxin receptor model, model receptora toksyny błonicy) stwierdzono niezaburzoną odpowiedź wyrażoną obrzękiem ucha;<sup>36</sup> u myszy pozbawionych LC od urodzenia (model DTA, diphtheria toxin expression, model ekspresji toksyny błonicy) doszło nawet do nasilonej odpowiedzi w postaci nasilonego obrzęku ucha.<sup>38</sup>

W tym kontekście należy podkreślić, że tak szybko postępujące badania mogą prowadzić do pewnego zamie-

szania wynikającego z szybko następujących kolejnych odkryć. Dane z 2006 r. nie mogły jeszcze uwzględniać występowania komórek dendrytycznych skóry właściwej z langeryną, które po raz pierwszy opisano w 2007 r. Ten potencjalny problem często jest przeoczany.

W ostatnich latach opublikowano wiele badań wykorzystujących wspomniane powyżej modele. Najnowsze z nich biorą pod uwagę komórki dendrytyczne skóry właściwej zawierające langerynę jako krytyczny czynnik w odpornościowej odpowiedzi skóry. Dostępnych jest coraz więcej dowodów wskazujących, że przynajmniej u myszy LC zdają się przede wszystkim ograniczać odpowiedź immunologiczną; to głównie komórki dendrytyczne skóry właściwej zawierające langerynę asystują w aktywności układu odpornościowego. Osłabiającą odpowiedź immunologiczną rolę komórek Langerhansa *in vivo* potwierdzono niedawno na mysim modelu skórno zakażenia *Leishmania*<sup>67</sup> oraz w doświadczeniach prowadzonych w przeszczepach skóry.<sup>68</sup> Możliwym leżącym u podłoża mechanizmem w tych warunkach jest ekspansja limfocytów T regulatorowych indukowanych LC.<sup>67</sup> Taką zdolność LC obserwowano już wcześniej; wykazano, że jest ona zależna od aktywatora receptora ligandu NF- $\kappa$ B produkowanego przez sąsiadujące keratynocyty.<sup>69</sup> Proces ten może też odpowiadać za obserwowaną indukcję limfocytów T przez LC (ale nie przez zawierające langerynę komórki dendrytyczne skóry właściwej) w warunkach indukowanej promieniowaniem UVB supresji układu odpornościowego.<sup>70</sup> Te dokonane w modelach mysich odkrycia zostały niedawno potwierdzone w klinicznych próbkach tkanek człowieka oraz w ludzkich LC. Glikokortykoidy wpływały na LC, prowadząc do indukcji przez nie limfocytów T regulatorowych w mechanizmie zależnym od transformującego czynnika wzrostu.<sup>71</sup> Jeśli LC mają wykorzystać zdolność do indukcji limfocytów regulatorowych T do wspomagania funkcji tolerogenicznej w stanie spoczynku, tzn. w skórze nieobjętej stanem zapalnym, muszą być w stanie pobierać i prezentować antygeny własne w nienaruszonym naskórku w ramach prekondukcjonowania. Rzeczywiście zjawisko takie obserwowano u myszy, u których antygen mógł ulegać indukowalnej ekspresji przez keratynocyty: LC izolowane z takiego naskórka natychmiast aktywowały limfocyty T swoiste wobec danego antygeny, co wskazuje, że muszą one wyłapywać i przetwarzać antygeny w stanie równowagi.<sup>72</sup> Dendrytyczne komórki skóry właściwej z ekspresją langeryny nie występowały w tym modelu (naskórek trypsynizowany).

Pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących na immunogenną rolę komórek dendrytycznych skóry właściwej z ekspresją langeryny. Grupa z Melbourne prowadziła dogłębne badania w mysim modelu zakażenia wirusem opryszczki. Analizowano przede wszystkim fazę nawrotu wirusa, w której cytopatyczne działanie wirusa jest znacznie słabiej zaznaczone niż w zakażeniu pierwotnym.<sup>73</sup> Także w tym modelu, jak również w doświadczeniach towarzyszących z antygenem ograniczonym do naskórka (tzn. ulegającym ekspresji pod promotorem keratyny) było jasne, że to populacja komórek dendrytycznych CD103+/CD8-/CD205+ prezentuje krzyżowo antygeny w drenujących węzłach chłonnych skóry. Podobnych obserwacji dokonała grupa Henriego i wsp.<sup>74</sup> W obu badaniach LC przyczyniały się jedynie w niewielkim stopniu, jeśli w ogóle, do prezentacji krzyżowej antygenów. Pozostaje to w przeciwieństwie do LC świeżo izolowanych z naskórka prezentujących krzyżowo antygen, którego występowanie ograniczone jest do naskórka.<sup>72,75</sup> Przyczyna tych różnic pozostaje niejasna. Zatem komórki dendrytyczne skóry właściwej CD103+/langeryna+ zachowują się czynnościowo podobnie do ich odpowiedników CD103+ (ale bez langeryny) występujących w innych tkankach myszy. Wydaje się, że jest to główna grupa komórek odpowiedzialnych za prezentację krzyżową w skórze.<sup>53,76,77</sup> Ciekawe jest, do jakiego stopnia dane z modeli mysich przekładają się na sytuację u człowieka. Nie opisano dotychczas ludzkich odpowiedników komórek dendrytycznych skóry właściwej z ekspresją langeryny, jednak mogą one już wkrótce zostać zidentyfikowane i opisane.<sup>42</sup>

Zatem *in vivo* LC mogą nie brać czynnego udziału w prezentacji krzyżowej antygenów wirusowych lub nowotworowych. Nie znaczy to jednak, że pozostają one nieaktywne! Są w stanie prezentować antygeny limfocytom T CD4+ *in vivo*, co wykazano w modelu zakażenia wirusem opryszczki.<sup>73</sup> Jak wspomniano wcześniej, to umożliwiłoby im indukcję regulatorowych limfocytów T. Zatem LC mogą indukować nadwrażliwość na kontakt samodzielnie, czyli w warunkach doświadczalnych, gdzie haptenu nie dociera do komórek dendrytycznych skóry właściwej<sup>78</sup> lub gdy komórki dendrytyczne skóry właściwej z ekspresją langeryny w ogóle nie występują.<sup>79</sup> Zdolność LC do przetworzenia i prezentacji antygenów limfocytom T CD4+ *in vivo* wyjaśnia najnowsze obserwacje, zgodnie z którymi produkcja przeciwciał IgG1 w odpowiedzi na immunizację cząsteczką DNA zależy od LC, na co wskazują wyniki jednego badania.<sup>80</sup> Wyniki innego badania wskazują, że na ten temat nie padło jeszcze ostatnie słowo.<sup>81</sup> Wreszcie to

LC, a nie komórki dendrytyczne skóry właściwej z ekspresją langeryny, okazały się odpowiadać za aktywację limfocytów T pomocniczych typu 17 w zakażeniu grzybiczym skóry.<sup>82</sup> Jak omówiono poniżej, możliwa jest sytuacja, w której LC mogą także prezentować antygeny krzyżowo i indukować cytotoksyczność ograniczoną do głównego kompleksu zgodności tkankowej I, co można by wykorzystać w leczeniu chorób nowotworowych.

## Pytania bez odpowiedzi – przyszłość komórek Langerhansa

Mimo imponującego postępu, jakiego dokonano w badaniach nad komórkami Langerhansa, daleko jeszcze do pełnego zrozumienia ich biologii. Pewne pytania pozostają bez odpowiedzi, ujawniono też nieoczekiwane nowe cechy czynnościowe. Poniżej autorzy przedstawiają i skrótowo omawiają kilka takich zagadnień.

### LC I ODPORNOŚĆ WRODZONA

Od dawna wiadomo, że LC mogą zostać zakażone wirusem HIV-1.<sup>83</sup> Były nawet uznawane za kluczowe w rozpowszechnianiu wirusa do ulegających podziałom limfocytów T CD4+.<sup>84,85</sup> Taką rolę LC w promocji rozprzestrzeniania się HIV-1 ostatnio zakwestionowano na podstawie odkrycia, że LC mogą wiązać się do wirusa za pośrednictwem langeryny i degradować go w ziarnistościach Birbecka, zapobiegając w ten sposób jego przekazywaniu do limfocytów T.<sup>86</sup> Może być to pierwszym przykładem wrodzonego mechanizmu obrony realizowanego przez LC. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku roli LC w niszczeniu wirusa odry.<sup>87</sup> Inne czynności efektorowe LC, którym warto poświęcić więcej uwagi, obejmują syntezę składników dopełniacza, wydzielanie peptydów przeciw mikroorganizmom oraz metabolitów kwasu arachidonowego. W przypadku tej ostatniej grupy substancji wykazano, że LC rzeczywiście są producentami syntaz prostanoidów, a zatem odpowiadają za wymywanie w odpowiedzi na pochodne kwasu nikotynowego.<sup>88</sup> Leczenie imikwimodem w raku podstawnokomórkowym skóry prowadzi do regresji i zaniku tego guza. Pośredniczą w tym raczej komórki dendrytyczne niż, jak można by oczekiwać, cytotoksyczne limfocyty T.<sup>89</sup> Takie komórki dendrytyczne zawierają cząsteczki uczestniczące w procesach litycznych; interesujące mogłyby być badania nad rolą LC w tym procesie. Czy mogą być indukowane do produkcji, np. perforyny i granzymy? Czy LC mogą rozwinąć mechanizm zabijania mikroorganizmów w cytoplazmie i immunologicznej fagocytozy? Na pod-

stawie braku lub słabej ekspresji TLR rozpoznających cząsteczki bakteryjne (TLR 2 i 4) Teunissen sformułował hipotezę, że LC nie mogą być pierwszą linią obrony przeciwko bakteriom, a raczej uczestniczą w rozwoju tolerancji wobec bakterii komensalnych.<sup>90</sup> Zagadnienie to wymaga dalszych badań.

## Komórki Langerhansa i odpowiedź adaptacyjna

Z wszystkiego, co dotychczas powiedziano, jasno wynika, że LC są prototypem komórek prezentujących antygen. Niestety jakość odpowiedzi immunologicznej indukowanej w różnych warunkach *in vivo* jest niepewna. Jest to szczególnie widoczne w roli, jaką odgrywają w odporności przeciwko mikroorganizmom. W ochronie przed HSV-2 mogą pośredniczyć podśluzówkowe komórki dendrytyczne pochwy, ale nie LC.<sup>65</sup> Mogą one wręcz przeszkadzać w budowaniu ochronnej odpowiedzi immunologicznej przez ograniczanie odpowiedzi cytotoksycznej w narządach płciowych po immunizacji błony śluzowej.<sup>91</sup> Choć w badaniach z wykorzystaniem mysich modeli, w których komórki z ekspresją langeryny wyeliminowano za pomocą manipulacji genetycznej,<sup>38</sup> wykazano, że LC, przynajmniej w warunkach homeostazy, indukują swoisty brak odpowiedzi na dany antygen, nie jest jeszcze jasne, czy to samo miejsce w przypadku wystąpienia w skórze bardzo silnego sygnału zagrożenia (np. mikroorganizmami wirulentnymi). Jest możliwe, że takie zdarzenie prowadziłoby do indukcji etapów dojrzewania LC i pozwoliłoby im na połączenie sił z innymi komórkami dendrytycznymi w procesie uwrażliwiania limfocytów T. Jest zatem całkiem prawdopodobne, że rzeczywista funkcja LC *in situ* określona jest przez bodziec ze środowiska lub ich naskórkowe symbionty. W skórze nieuszkodzonej lub eksponowanej na leki hormonalne (np. glikokortykosteroidy;<sup>71</sup>) LC najprawdopodobniej skupiają się na ograniczaniu odpowiedzi limfocytów T.

W pewnych sytuacjach odpowiedź immunologiczna może być zupełnie inna. LC mogą stymulować limfocyty T typu 292 i czynią to szczególnie wydajnie pod wpływem limfopoetycznego podścieliska grasicy.<sup>93</sup> Proces ten wydaje się zachodzić w atopowym zapaleniu skóry. Jeśli LC pełnią jakąś rolę w aktywacji limfocytów T-17, pozostaje mniej jasna, a nawet kontrowersyjna.<sup>94-97</sup>

Co ciekawe, wykazano, że LC człowieka indukują limfocyty T CD4+ do produkcji IL-22, ale nie IL-17.<sup>98</sup> Znaczenie tych obserwacji dla zrozumienia immunopatogenezy takich chorób, jak atopowe zapalenie skóry

czy łuszczyca, nie jest jeszcze jasne. Pojawiły się doniesienia wskazujące, że liczba LC w obrębie zmian łuszczykowych w skórze jest ograniczona,<sup>11,12,99,100</sup> choć zakres oznaczeń w dużym stopniu zależy od użytej metody. Obserwowane zmniejszenie liczby LC może ulec odwróceniu w obecności antagonisty czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  adalimumabu.<sup>101</sup> Wykazano, że takie zmniejszenie stężenia LC różnicuje łuszczykę z innymi przewlekłymi zapalnymi chorobami skóry, takimi jak liszaj płaski czy rogowacenie łojotokowe o podłożu zapalnym,<sup>101</sup> co podkreśla możliwą miejscową przeciwzapalną rolę tych komórek. W zgodzie z tym pozostaje wcześniejsza obserwacja, że czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  prowadzi do ucieczki LC z naskórka zarówno u myszy, jak i u człowieka.<sup>102-105</sup> Aby w pełni wyjaśnić te zagadnienia, potrzebne są badania z dziedziny biologii molekularnej, jak również badania czynnościowe z komórkami izolowanymi bezpośrednio z tkanek dotkniętych zmianami.

Bez odpowiedzi pozostaje też ważne pytanie, czy LC mogą być indukowane do wywołania odpowiedzi limfocytów T106, a zatem, przynajmniej teoretycznie, być wykorzystane przeciwko antygenom mikroorganizmów i komórek rakowych. Takie pożądane „bezigłowe” metody leczenia, już dziś wykorzystywane są w szczepieniach, jak dotąd z różnym powodzeniem.<sup>107</sup> Działanie przeciwrakowe u myszy może być indukowane przez naskórne podanie antygeny guza.<sup>108</sup> Nie wiadomo, czy w takiej odpowiedzi pośredniczą wyłącznie LC czy też LC działają wspólnie z komórkami dendrytycznymi skóry właściwej z ekspresją langeryny. Nie wiadomo zatem, jakie korzyści przyniosłoby wybranie LC na główny cel metody naskórnej. Otwartym pytaniem nadal pozostaje zdolność LC do prezentacji krzyżowej. Wyniki badań modeli mysich omawianych powyżej silnie sugerują, że to raczej komórki dendrytyczne skóry właściwej z ekspresją langeryny, a nie LC, krzyżowo prezentują antygeny. Założenie to popierają dane przedstawione przez zespół Geijtenbeeka,<sup>87</sup> który zakażał LC izolowane z naskórka wirusem odry. Choć LC były w stanie prezentować epitopy wirusa limfocytom T CD4+, nie były w stanie prezentować ich krzyżowo limfocytom T CD8+. Z kolei komórki Langerhansa wytwarzane *in vitro* mogły skutecznie i wydajnie krzyżowo prezentować antygeny.<sup>109,110</sup> Jedynie gdy antygen stał się celem dla receptora wiążącego antygen na LC (w tym przypadku ludzki DCIR) za pośrednictwem skoniugowanego z antygenem przeciwciała, możliwe było oznaczenie odpowiedzi limfocytów T CD8+ za pośrednictwem znakowania pentameru i oznaczania stężenia

uwalnianego INF $\alpha$ , co wskazuje na występowanie prezentacji krzyżowej.<sup>111</sup> To potwierdza dane Stoitznera i wsp.,<sup>75</sup> którzy wykazali, że LC myszy mogą prezentować antygeny krzyżowe; zanieczyszczenie komórkami dendrytycznymi skóry właściwej z ekspresją langeryny w tych doświadczeniach może być całkowicie wykluczone.

Krytyczną zmienną pozwalającą na określenie, czy LC można skutecznie wykorzystać do poprawy skuteczności szczepień<sup>112</sup> może być sposób ukierunkowania działania na te komórki. Kandydatami jest kilka receptorów powierzchniowych (DEC-205/CD205, langeryna, DCIR, Clec9A i inne); dotychczas nie wiadomo jak ukierunkowanie na jeden z tych receptorów w LC może modulować następujące odpowiedzi układu odpornościowego. Występowanie ważnych różnic odnotowano już w przypadku komórek dendrytycznych innych niż LC.<sup>113,114</sup> Przyszłe badania będą musiały zidentyfikować metody ukierunkowania na LC i aktywacji tych komórek, prowadzące do najwydajniejszej prezentacji (krzyżowej) antygenów szczepionki w skórze, a zatem chronić przed patogenami i umożliwić kontrolę czy nawet wyleczenie raka.

#### **ROLA LC W UTRZYMANIU BIOLOGII NASKÓRKA**

Komórki Langerhansa występują głównie w nabłonku wielowarstwowym płaskim. Przyczyna tego powinowactwa jest słabo poznana, a oddziaływania między MIP-3 $\alpha$  (CCL20) i CCR6 mogą być tylko jednym z zaangażowanych czynników. Po dotarciu do naskórka LC najczęściej występują nad warstwą komórek podstawnych. Wiadomo, że w kotwiczeniu LC do otaczających je keratynocytów przynajmniej częściowo pośredniczy homotypowe przyleganie za pośrednictwem kadhedryny E, ale inne cząsteczki adhezyjne, takie jak kładyna, prawdopodobnie też pełnią pewną rolę.<sup>115</sup> Wiązania między LC a keratynocynami muszą być dynamiczne. Należy zdać sobie sprawę z tego, że LC utrzymują się w naskórku latami,<sup>46,47</sup> podczas gdy keratynocyty podlegają stałemu procesowi różnicowania i przesuwają się w górę, aż ostatecznie ulegają złuszczeniu. Zdolność KL do ruchu jest nieodzowna w procesie wychwytywania antygenów. Dlatego też LC za pomocą swoich wypustek penetrują i wychwytyują patogeny lub antygeny, którym udało się przejść przez barierę warstwy rogowej, ale z uwagi na ścisłe połączenia międzykomórkowe nie mogą przedostać się dalej.<sup>116</sup> Przemieszczanie się LC wewnątrz naskórka zostało doskonale udokumentowane,<sup>36,117</sup> jednak zmiany molekularne pozwalające na ten proces

są jeszcze słabo poznane. Można jednak założyć, że wewnątrznaskórkowa populacja LC jest „stałe poruszającą się siecią”, zawsze gotową do odpowiedzi na bodźce zewnętrzne. To, że LC i keratynocyty tworzą czynnościową jednostkę, niekonięcznie oznacza, że LC odgrywają rolę w homeostazie naskórka. Naskórek pozbawiony LC u myszy knockout DTR nie wykazał wyraźnych zmian.<sup>36</sup> Nie stwierdzono także nieprawidłowości w strukturze naskórka u myszy bez LC od urodzenia („myszy DTA”<sup>38</sup>). Ponieważ w badaniach tych różnicowanie naskórka nie było najważniejszym celem pracy, możliwe, że bardziej szczegółowe i bezpośrednie badania analizujące szereg parametrów różnicowania keratynocytów pozwolą na lepszą ocenę wzajemnych oddziaływań LC. Występowanie takiego wpływu podejrzewano już wiele lat temu – Potten i Allen<sup>9</sup> doszli do tego wniosku na podstawie obserwacji wyraźnego wzorca w ułożeniu keratynocytów i LC w naskórku (tzw. jednostki proliferacyjne naskórka). Wcześniej wspomniano, że LC mogą indukować limfocyty T do produkcji IL-22, głównego paliwa proliferacji keratynocytów. LC mogą zatem wpływać na homeostazę naskórka pośrednio, z udziałem limfocytów T pomocniczych. Nie jest jasne, czy mogą wywierać taki wpływ bezpośrednio, bez udziału tych limfocytów.

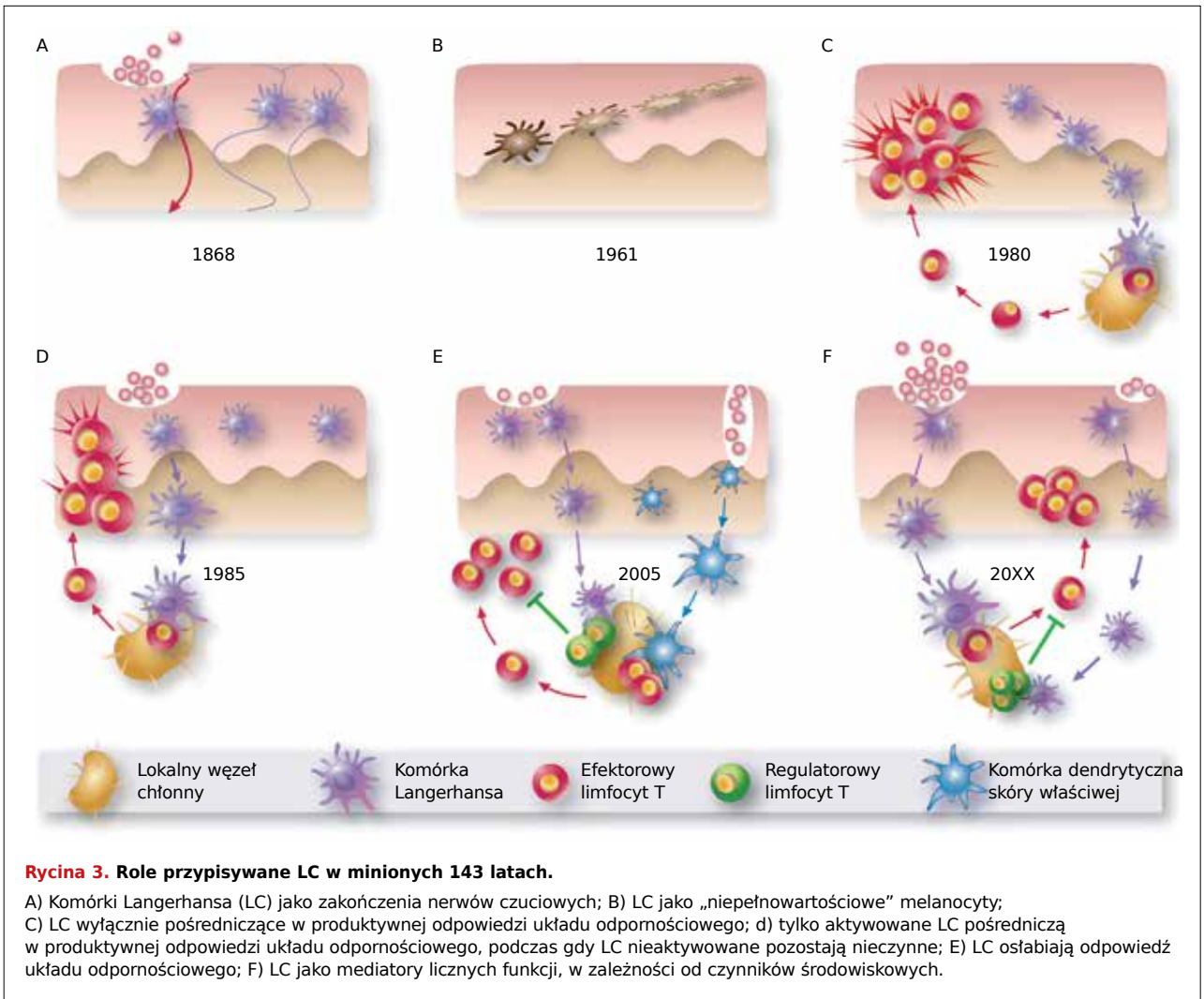
#### **ROLA ZIARNISTOŚCI BIRBECKA**

Przez wiele lat określano te organelle jako „enigmatyczne”. Ostatnio straciły nieco ze swego tajemniczego charakteru. Dziś wiadomo, że składają się z langeryny (oraz innych cząsteczek). Okazało się, że są częścią szlaku recyklingu endosomalnego.<sup>118,119</sup> Czy spełniają jeszcze inne specjalistyczne zadania oprócz pełnienia roli organelli „rozbijających wirusy” co sugerowali de Witte i wsp.<sup>286</sup> Co ciekawe, u jedynej zidentyfikowanej (przy padkowo) zdrowej osoby, w której komórkach brak jest ziarnistości Birbecka (w wyniku mutacji genu langeryny), nie występują żadne objawy tego zaburzenia.<sup>120,121</sup> Podobnie skóra świń, których LC nie zawierają ziarnistości Bribecka,<sup>122</sup> nie ma odrębności fenotypowych.

Jest wiele innych interesujących aspektów biologii LC (np. udział w immunogenności przeszczepów skóry, rola w starzeniu się skóry, LC jako cele leków itp.), ale ich szczegółowy opis wykracza poza zakres niniejszego artykułu.

Dwóch autorów tej pracy uczestniczyło w ekscytujących wczesnych (NR) i bardzo wczesnych (GS) etapach badań nad LC, ich prace dostarczyły ważnych dowodów na immunogenną rolę tych komórek. Zatem autorom trudno przyjąć całkiem inne, a nawet przeciwstawne poglądy na temat czynności ich ulubionych komórek (ryc.





3). Niemniej, z naukowego punktu widzenia, autorzy są zafascynowani i podekscytowani postępami, jakie obserwują i jakich mają przywilej być częścią. Pociuszając jest to, że mimo zmieniających się paradygmatów LC to nadal ważne kluczowe komórki układu odpornościowego skóry. Jeśli nakłady na badania nie ulegną drastycznemu obniżeniu, co – autorzy mają nadzieję – nie nastąpi, prace nad LC mają przed sobą świetlaną przyszłość.

Konflikt interesów: autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Podziękowania

Artykuł powstał przy wsparciu Austrian Science Fund.

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: Changing Views of the Role of Langerhans Cells Nikolaus Romani, Patrick M. Brunner, Georg Stingl Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 872-881. © 2012 The Society for Investigative Dermatology.

## Piśmiennictwo

1. Langerhans P (1868) Ueber die Nerven der menschlichen Haut. Virch Arch Pathol Anat 44:325-37
2. Ferreira-Marques J (1951) Systema Sensitivum intra epidermicum; the Langerhansian cells as doloriceptores. Arch Dermatol Syph 193:191-249
3. Niebauer G, Sekido N (1965) On dendrite cells in the epidermis. A study on Langerhans cells in normal and eczematous guinea pig skin. Arch Klin Exp Dermatol 222:23-42
4. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL et al. (1993) Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin related peptide. Nature 363:159-63

5. Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD (1961) An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in Vitiligo. *J Invest Dermatol* 37:51-64
6. Breathnach AS, Silvers WK, Smith J et al. (1968) Langerhans cells in mouse skin experimentally deprived of its neural crest component. *J Invest Dermatol* 50:147-60
7. Reams Jr WM, Tompkins SP (1973) A developmental study of murine epidermal Langerhans cells. *Dev Biol* 31:114-23
8. Romani N, Clausen BE, Stoitzner P (2010a) Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. *Immunol Rev* 234:120-41
9. Potten CS, Allen TD (1976) A model implicating the Langerhans cell in keratinocyte proliferation control. *Differentiation* 5:43-7
10. Schweizer J, Marks F (1977) A developmental study of the distribution and frequency of Langerhans cells in relation to formation of patterning in mouse tail epidermis. *J Invest Dermatol* 69:198-204
11. Ashworth J, Mackie RM (1986) A quantitative analysis of the Langerhans cell in chronic plaque psoriasis. *Clin Exper Dermatol* 11:594-9
12. Placek W, Haftek M, Thivolet J (1988) Sequence of changes in psoriatic epidermis. Immunocompetent cell redistribution precedes altered expression of keratinocyte differentiation markers. *Acta Derm Venereol* 68:369-77
13. Wong YC, Buck RC (1971) Langerhans cells in epidermoid metaplasia. *J Invest Dermatol* 56:10-7
14. Basset F, Nezelof C, Turiáf J (1966) Presence in electron microscopy of odd filamentous structures in pulmonary and osseous lesions of histiocytosis X. Current status of the question. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 117:413-26
15. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF (1973) Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 18:365-71
16. Wolff K (1972) The langerhans cell. *Curr Probl Dermatol* 4:79-145
17. Katz SI, Tamaki K, Sachs DH (1979) Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature* 282:324-6
18. Volc-Platzter B, Stingl G, Wolff K et al. (1984) Cytogenetic identification of allogeneic epidermal Langerhans cells in a bone-marrow-graft recipient. *N Engl J Med* 310:1123-4
19. Stingl G, Tamaki K, Katz SI (1980) Origin and function of epidermal Langerhans cells. *Immunol Rev* 53:149-74
20. Stingl G, Katz SI, Clement L et al. (1978) Immunologic functions of Ia-bearing epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 121:2005-13
21. Braathen LR, Thorsby E (1980) Studies on human epidermal Langerhans cells. I. Allo-activating and antigen-presenting capacity. *Scand J Immunol* 11:401-8
22. Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA (1976) The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. *J Invest Dermatol* 66:210-7
23. Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW (1980) Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *J Immunol* 124:445-53
24. Streilein JW, Lonsberry LW, Bergstresser PR (1982) Depletion of epidermal langerhans cells and Ia immunogenicity from tape-stripped mouse skin. *J Exp Med* 155:863-71
25. Ptak W, Rozycka D, Askenase PW et al. (1980) Role of antigen-presenting cells in the development and persistence of contact hypersensitivity. *J Exp Med* 151:362-75
26. Schuler G, Steinman RM (1985) Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 161:526-46
27. Matzinger P (1994) Tolerance, danger, and the extended family. *Ann Rev Immunol* 12:991-1045
28. Enk AH, Katz SI (1992) Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1398-402
29. Witmer-Pack MD, Olivier W, Valinsky J et al. (1987) Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor is essential for the viability and function of cultured murine epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 166:1484-98
30. Heufler C, Koch F, Schuler G (1988) Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 1 mediate the maturation of murine epidermal Langerhans cells into potent immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 167:700-5
31. Larsen CP, Steinman RM, Witmer-Pack M et al. (1990) Migration and maturation of Langerhans cells in skin transplants and explants. *J Exp Med* 172:1483-93
32. Romani N, Koide S, Crowley M et al. (1989) Presentation of exogenous protein antigens by dendritic cells to T cell clones. Intact protein is presented best by immature, epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 169:1169-78
33. Kashiwara M, Ueda M, Horiguchi Y et al. (1986) A monoclonal antibody specifically reactive to human Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 87:602-7
34. Valladeau J, Duvert-Frances V, Pin JJ et al. (1999) The monoclonal antibody DCGM4 recognizes Langerin, a protein specific of Langerhans cells, and is rapidly internalized from the cell surface. *Eur J Immunol* 29:2695-704
35. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C et al. (2000) Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 12:71-81
36. Kissenpfennig A, Henri S, Dubois B et al. (2005) Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 22:643-54
37. Bennett CL, van Rijn E, Jung S et al. (2005) Inducible ablation of mouse Langerhans cells diminishes but fails to abrogate contact hypersensitivity. *J Cell Biol* 169:569-76
38. Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S et al. (2005) Epidermal langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity* 23:611-20
39. Lenz A, Heine M, Schuler G et al. (1993) Human and murine dermis contain dendritic cells. Isolation by means of a novel method and phenotypical and functional characterization. *J Clin Invest* 92:2587-96
40. Nestle FO, Zheng XG, Thompson CB et al. (1993) Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. *J Immunol* 151:6535-45
41. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Steinman RM et al. (2007) Normal human dermis contains distinct populations of CD11c+BDCA-1+ dendritic cells and CD163+FXIIIa+ macrophages. *J Clin Invest* 117:2517-25
42. Teunissen MB, Haniffa M, Collin MP (2011) Insight into the immunobiology of human skin and functional specialization of skin dendritic cell subsets to innovate intradermal vaccination design. *Curr Topics Microbiol Immunol* 351:25-76
43. Bursch LS, Wang L, Igyarto B et al. (2007) Identification of a novel population of Langerin+ dendritic cells. *J Exp Med* 204:3147-56
44. Ginhoux F, Collin MP, Bogunovic M et al. (2007) Blood-derived dermal langerin+ dendritic cells survey the skin in the steady state. *J Exp Med* 204:3133-46
45. Poulin LF, Henri S, de Bovis B et al. (2007) The dermis contains langerin+ dendritic cells that develop and function independently of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 204:3119-31
46. Merad M, Manz MG, Karsunky H et al. (2002) Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions. *Nat Immunol* 3:1135-41
47. Kanitakis J, Morelon E, Petruzzo P et al. (2011) Self-renewal capacity of human epidermal Langerhans cells: observations made on a composite tissue allograft. *Exp Dermatol* 20:145-6
48. Ginhoux F, Ng LG, Merad M (2012) Understanding the murine cutaneous dendritic cell network to improve intradermal vaccination strategies. *Curr Topics Microbiol Immunol* 351:1-24
49. Flacher V, Tripp CH, Stoitzner P et al. (2010) Epidermal Langerhans cells rapidly capture and present antigens from C-type lectin-targeting antibodies deposited in the dermis. *J Invest Dermatol* 130:755-62



50. Sparber F, Tripp CH, Hermann M et al. (2010) Langerhans cells and dermal dendritic cells capture protein antigens in the skin: possible targets for vaccination through the skin. *Immunobiology* 215:770-9
51. Tripp CH, Sparber F, Hermans IF et al. (2009) Glycolipids injected into the skin are presented to NKT cells in the draining lymph node independently of migratory skin dendritic cells. *J Immunol* 182:7644-54
52. Ginhoux F, Liu K, Helft J et al. (2009) The origin and development of nonlymphoid tissue CD103+ DCs. *J Exp Med* 206:3115-30
53. Helft J, Ginhoux F, Bogunovic M et al. (2010) Origin and functional heterogeneity of non-lymphoid tissue dendritic cells in mice. *Immunol Rev* 234:55-75
54. Steinman RM, Metlay J, Bhardwaj N et al. (1990) Dendritic cells: nature's adjuvant. In: *Immunogenicity* (Janeway CA, Sprent J, Sercarz E, eds). Vol. 113. New York: Alan R. Liss Inc., 155-65
55. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y et al. (2001) Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med* 194:769-79
56. Bonifaz L, Bonnyay D, Mahnke K et al. (2002) Efficient targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex class I products and peripheral CD8+ T cell tolerance. *J Exp Med* 196:1627-38
57. Bonifaz LC, Bonnyay DP, Charalambous A et al. (2004) In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination. *J Exp Med* 199:815-24
58. Romani N, Thurnher M, Idoyaga J et al. (2010b) Targeting of antigens to skin dendritic cells: possibilities to enhance vaccine efficacy. *Immunol Cell Biol* 88:424-30
59. Flynn BJ, Kastenmuller K, Wille-Reece U et al. (2011) Immunization with HIV Gag targeted to dendritic cells followed by recombinant New York vaccinia virus induces robust T-cell immunity in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:7131-6
60. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC (2003) Tolerogenic dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 21:685-711
61. Steinman RM, Nussenzweig MC (2002) Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:351-8
62. Allan RS, Smith CM, Belz GT et al. (2003) Epidermal viral immunity induced by CD8alpha+ dendritic cells but not by Langerhans cells. *Science* 301:1925-8
63. Bosnjak L, Miranda-Saksena M, Koelle DM et al. (2005) Herpes simplex virus infection of human dendritic cells induces apoptosis and allows crosspresentation via uninfected dendritic cells. *J Immunol* 174:2220-7
64. He Y, Zhang J, Donahue C et al. (2006) Skin-derived dendritic cells induce potent CD8(+) T cell immunity in recombinant lentivector-mediated genetic immunization. *Immunity* 24:643-56
65. Zhao X, Deak E, Soderberg K et al. (2003) Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 responses to herpes simplex virus-2. *J Exp Med* 197:153-62
66. Ritter U, Meissner A, Scheidig C et al. (2004) CD8 alpha- and Langerin-negative dendritic cells, but not Langerhans cells, act as principal antigen-presenting cells in leishmaniasis. *Eur J Immunol* 34:1542-50
67. Kautz-Neu K, Noordegraaf M, Dinges S et al. (2011) Langerhans cells are negative regulators of the anti-Leishmania response. *J Exp Med* 208:885-91
68. Ohhrai JS, Oberbarnscheidt M, Zhang N et al. (2008) Langerhans cells are not required for efficient skin graft rejection. *J Invest Dermatol* 128:1950-5
69. Loser K, Mehling A, Loeser S et al. (2006) Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 12:1372-9
70. Schwarz A, Noordegraaf M, Maeda A et al. (2010) Langerhans cells are required for UVR-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol* 130:1419-27
71. Stary G, Klein I, Bauer W et al. (2011) Glucocorticosteroids modify Langerhans cells to produce TGF-beta and expand regulatory T cells. *J Immunol* 186:103-12
72. Holcmann M, Stoitzner P, Drobits B et al. (2009) Skin inflammation is not sufficient to break tolerance induced against a novel antigen. *J Immunol* 183:1133-43
73. Bedoui S, Whitney PG, Waithman J et al. (2009) Cross-presentation of viral and self antigens by skin-derived CD103+ dendritic cells. *Nat Immunol* 10:488-95
74. Henri S, Poulin LF, Tamoutounour S et al. (2010) CD207+ CD103+ dermal dendritic cells cross-present keratinocyte-derived antigens irrespective of the presence of Langerhans cells. *J Exp Med* 207:189-206
75. Stoitzner P, Tripp CH, Eberhart A et al. (2006) Langerhans cells crosspresent antigen derived from skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:7783-8
76. Chang SY, Kweon MN (2010) Langerin-expressing dendritic cells in gut-associated lymphoid tissues. *Immunol Rev* 234:233-46
77. del Rio ML, Bernhardt G, Rodriguez-Barbosa JJ et al. (2010) Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells. *Immunol Rev* 234:268-81
78. Noordegraaf M, Flacher V, Stoitzner P et al. (2010) Functional redundancy of Langerhans cells and Langerin+ dermal dendritic cells in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 130:2752-9
79. Honda T, Nakajima S, Egawa G et al. (2010) Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125:1154-6 e2
80. Nagao K, Ginhoux F, Leitner WW et al. (2009) Murine epidermal Langerhans cells and langerin-expressing dermal dendritic cells are unrelated and exhibit distinct functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:3312-7
81. Stoecklinger A, Eticha TD, Mesdaghi M et al. (2011) Langerin+ dermal dendritic cells are critical for CD8+ T cell activation and IgH gamma-1 class switching in response to gene gun vaccines. *J Immunol* 186:1377-83
82. Igyarto BZ, Haley K, Ortner D et al. (2011) Skin-resident murine dendritic cell subsets promote distinct and opposing antigen-specific T helper cell responses. *Immunity* 35:260-72
83. Tschachler E, Groh V, Popovic M et al. (1987) Epidermal Langerhans cells—a target for HTLV-III/LAV infection. *J Invest Dermatol* 88:233-7
84. Pope M, Betjes MG, Romani N et al. (1994) Conjugates of dendritic cells and memory T lymphocytes from skin facilitate productive infection with HIV-1. *Cell* 78:389-98
85. Sugaya M, Lore K, Koup RA et al. (2004) HIV-infected Langerhans cells preferentially transmit virus to proliferating autologous CD4+ memory T cells located within Langerhans cell-T cell clusters. *J Immunol* 172:2219-24
86. de Witte L, Nabatov A, Pion M et al. (2007) Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nat Med* 13:367-71
87. van der Vliet M, de Witte L, de Vries RD et al. (2011) Human Langerhans cells capture measles virus through Langerin and present viral antigens to CD4(+) T cells but are incapable of cross-presentation. *Eur J Immunol* 41:2619-31
88. Benyo Z, Gille A, Bennett CL et al. (2006) Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal langerhans cells. *Mol Pharmacol* 70:1844-9
89. Stary G, Bangert C, Tauber M et al. (2007) Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med* 204:1441-51
90. van der Aar AM, Sylva-Steenland RM, Bos JD et al. (2007) Loss of TLR2, TLR4, and TLR5 on Langerhans cells abolishes bacterial recognition. *J Immunol* 178:1986-90
91. Hervouet C, Luci C, Rol N et al. (2010) Langerhans cells prime IL-17-producing T cells and dampen genital cytotoxic responses following mucosal immunization. *J Immunol* 184:4842-51

92. Hauser C, Snapper CM, Ohara J et al. (1989) T helper cells grown with hapten-modified cultured Langerhans' cells produce interleukin 4 and stimulate IgE production by B cells. *Eur J Immunol* 19:245-51
93. Ebner S, Nguyen VA, Forstner M et al. (2007) Thymic stromal lymphopoietin converts human epidermal Langerhans cells into antigen-presenting cells that induce proallergic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 119:982-90
94. Aliahmadi E, Gramlich R, Grutzkau A et al. (2009) TLR2-activated human langerhans cells promote Th17 polarization via IL-1beta, TGF-beta and IL-23. *Eur J Immunol* 39:1221-30
95. Duraisingham SS, Hornig J, Gotch F et al. (2009) TLR-stimulated CD34 stem cell-derived human skin-like and monocyte-derived dendritic cells fail to induce Th17 polarization of naive T cells but do stimulate Th1 and Th17 memory responses. *J Immunol* 183:2242-51
96. Mathers AR, Janelins BM, Rubin JP et al. (2009) Differential capability of human cutaneous dendritic cell subsets to initiate Th17 responses. *J Immunol* 182:921-33
97. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J et al. (2011) Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS ONE* 6:e18907
98. Fujita H, Nograles KE, Kikuchi T et al. (2009) Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:21795-800
99. Bieber T, Ring J, Braun-Falco O (1988) Comparison of different methods for enumeration of Langerhans cells in vertical cryosections of human skin. *Br J Dermatol* 118:385-92
100. Jones JL, Berth-Jones J, Fletcher A et al. (1994) Assessment of epidermal dendritic cell markers and T-lymphocytes in psoriasis. *J Pathol* 174:77-82
101. Gordon KB, Bonish BK, Patel T et al. (2005) The tumour necrosis factoralpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 153:945-53
102. Cumberbatch M, Fielding I, Kimber I (1994) Modulation of epidermal Langerhans' cell frequency by tumour necrosis factor-alpha. *Immunology* 81:395-401
103. Cumberbatch M, Griffiths CE, Tucker SC et al. (1999) Tumour necrosis factoralpha induces Langerhans cell migration in humans. *Br J Dermatol* 141:192-200
104. Cumberbatch M, Bhushan M, Dearman RJ et al. (2003) IL-1beta-induced Langerhans' cell migration and TNF-alpha production in human skin: regulation by lactoferrin. *Clin Exp Immunol* 132:352-9
105. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ et al. (2000) Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Br J Dermatol* 142:401-12
106. Rajkovic I, Dragicevic A, Vasilijic S et al. (2011) Differences in T-helper polarizing capability between human monocyte-derived dendritic cells and monocyte-derived Langerhans'-like cells. *Immunology* 132:217-25
107. Glenn GM, Flyer DC, Ellingsworth LR et al. (2007) Transcutaneous immunization with heat-labile enterotoxin: development of a needlefree vaccine patch. *Expert Rev Vaccines* 6:809-19
108. Stoitzner P, Green LK, Jung JY et al. (2008) Tumor immunotherapy by epicutaneous immunization requires langerhans cells. *J Immunol* 180:1991-8
109. Ratzinger G, Baggers J, de Cos MA et al. (2004) Mature human Langerhans cells derived from CD34+ hematopoietic progenitors stimulate greater cytolytic T lymphocyte activity in the absence of bioactive IL-12p70, by either single peptide presentation or cross-priming, than do dermal-interstitial or monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 173:2780-91
110. Klechevsky E, Morita R, Liu M et al. (2008) Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14+ dermal dendritic cells. *Immunity* 29:497-510
111. Klechevsky E, Flamar AL, Cao Y et al. (2010) Cross-priming CD8+ T cells by targeting antigens to human dendritic cells through DCIR. *Blood* 116:1685-97
112. Ueno H, Schmitt N, Klechevsky E et al. (2010) Harnessing human dendritic cell subsets for medicine. *Immunol Rev* 234: 199-212
113. Dudziak D, Kamphorst AO, Heidkamp GF et al. (2007) Differential antigen processing by dendritic cell subsets in vivo. *Science* 315: 107-11
114. Idoyaga J, Cheong C, Suda K et al. (2008) Cutting edge: langerin/CD207 receptor on dendritic cells mediates efficient antigen presentation on MHC I and II products in vivo. *J Immunol* 180: 3647-50
115. Zimmerli SC, Hauser C (2007) Langerhans cells and lymph node dendritic cells express the tight junction component claudin-1. *J Invest Dermatol* 127:2381-90
116. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M et al. (2009) External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med* 206:2937-46
117. Vishwanath M, Nishibu A, Saeland S et al. (2006) Development of intravital intermittent confocal imaging system for studying Langerhans cell turnover. *J Invest Dermatol* 126:2452-7
118. Mc Dermott R, Ziylan U, Spehner D et al. (2002) Birbeck granules are subdomains of endosomal recycling compartment in human epidermal Langerhans cells, which form where Langerin accumulates. *Mol Biol Cell* 13:317-35
119. Uzan-Gafsou S, Bausinger H, Proamer F et al. (2007) Rab11A controls the biogenesis of Birbeck granules by regulating Langerin recycling and stability. *Mol Biol Cell* 18:3169-79
120. Mommaas M, Mulder A, Vermeer BJ et al. (1994) Functional human epidermal Langerhans cells that lack Birbeck granules. *J Invest Dermatol* 103:807-10
121. Verdijk P, Dijkman R, Plasmeijer EI et al. (2005) A lack of Birbeck granules in Langerhans cells is associated with a naturally occurring point mutation in the human Langerin gene. *J Invest Dermatol* 124:714-7
122. Bautista EM, Gregg D, Golde WT (2002) Characterization and functional analysis of skin-derived dendritic cells from swine without a requirement for in vitro propagation. *Vet Immunopathol* 88:131-48

## KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med.****Anna Woźniacka**Katedra i Klinika Dermatologii  
i Wenerologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Skóra to największy narząd ciała człowieka, którego jedną z podstawowych funkcji jest ochrona przed niekorzystnym wpływem czynników środowiskowych. Naskórek i skóra właściwa stanowią nie tylko barierę mechaniczną, ale dzięki obecności komórek uczestniczących we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej aktywnie przyczyniają się do prawidłowej funkcji układu immunologicznego skóry (skin immune system, SIS).

Teoria zakładająca, że skóra stanowi narząd immunologicznie czynny, po raz pierwszy została opisana przez Sulzbergera pod koniec lat 20. XX wieku. Wykazał on, że nadwrażliwość na określony antygen spowodowana przez jego podanie na skórę nie wywołuje reakcji alergicznych w innych niż skóra narządach. Do układu odpornościowego skóry należą: komórki dendrytyczne, keratynocyty, limfocyty T, komórki śródbłonna naczyniowego, makrofagi, granulocyty, komórki tuczne i melanocyty. Komórki te często określane są wspólną nazwą: tkanka limfatyczna związana ze skórą (skin associated lymphoid tissue, SALT).

Od ponad 150 lat komórki Langerhansa (LC) skupiają uwagę badaczy i choć wielokrotnie zmieniano poglądy dotyczące ich struktury i funkcji, to jednak ich rola w układzie immunologicznym nadal nie została w pełni wyjaśniona. Zdziwiająco, że badania dotyczące jednej komórki nie tylko ogniskują fascynację znakomitych naukowców, ale również umacniają międzynarodowe więzi i przyjaźnie, czego dowodem jest prezentowany artykuł.

Komórki Langerhansa były pierwszymi zidentyfikowanymi komórkami dendrytycznymi (KD) skóry i przez wiele lat uważano, że są jedynymi. Stanowią 3-8% populacji komórek naskórka. W przeciwieństwie do naskórka, gdzie LC są jednorodną i dominującą populacją KD, w skórze właściwej ziden-

tyfikowano kilka podtypów KD. Wśród komórek dendrytycznych wyróżnia się dwie subpopulacje: komórki mieloidalne i limfoidalne (plazmacytoidalne). Komórki Langerhansa należą do mieloidalnych KD narządów nielimfatycznych. Poza skórą występują w nabłonku układu oddechowego, moczowego i pokarmowego, czyli tkankach mających kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. W stanie równowagi są to komórki niedojrzałe. Ich głównym zadaniem jest monitorowanie mikrośrodowiska ustroju w poszukiwaniu wnikaćcych patogenów. Do funkcjonalnej przemiany komórki dendrytycznej dochodzi w wyniku kontaktu z obcym antygenem, alergenem, czynnikiem drażniącym, a także pod wpływem promieniowania ultrafioletowego lub urazu. Czynniki te indukują zmiany ekspresji cytokin i sprawiają, że komórki Langerhansa ulegają procesowi dojrzewania, który związany jest ze zmianą ich struktury i funkcji. Dochodzi do zmniejszenia ekspresji kadheryn E i cząsteczek adhezyjnych, utraty połączeń z keratynocytami oraz nawiązania interakcji ze strukturami błony podstawnej i macierzy pozakomórkowej tkanki a także wzrostu ekspresji cząsteczek MHC klasy II i cząsteczek kostymulujących CD80, CD86, CD40, istotnych dla interakcji między LC a limfocytom T. W procesie dojrzewania pojawiają się inne markery, takie jak: CD83, CD208. W czasie aktywacji i migracji LC tracą ziarnistości Birbecka oraz obniżają ekspresję CD1a i langeryny. Różne odmiany morfologiczne LC występujące w skórze są w istocie dojrzałymi formami komórek, które zostały aktywowane przez antygen i wykazują ekspresję różnych cząsteczek powierzchniowych.

Powszechna jest wiedza dotycząca zdolności LC do prezentowania antygenów limfocytom T. Ta funkcja możliwa jest dzięki zdolności LC do wychwytu i przetwarzania antygenów w tkankach obwodowych, transportu do narządów limfatycznych i prezentacji naiwnym limfocytom T.

W ostatnich latach nastąpił istotny przełom w postrzeganiu komórek dendrytycznych i obecnie uważa się, że nie tylko prezentują antygeny i stymulują stan zapalny, ale są również zdolne do pełnienia innych nowoodkrytych funkcji. Coraz częściej wskazuje się na ich właściwości regulatorowe, dzięki którym mają możliwość modulowania odpowiedzi immunologicz-



nej w kierunku hamowania lub stymulowania rozwoju reakcji zapalnej rozwijającej się w odpowiedzi na środowiskowy czynnik alergiczny lub zakaźny. Dane z piśmiennictwa wskazują, że mogą nie tylko regulować aktywność układu odpornościowego, ale również mają istotne znaczenie w reakcjach cytotoksycznych. W laboratoriach analizowane jest ich znaczenie w generowaniu, podtrzymywaniu i hamowaniu wielu stanów patologicznych, takich jak procesy nowotworowe, choroby autoimmunizacyjne, a także reakcje odrzucania przeszczepów. Wyniki badań wskazują na potencjalną możliwość zastosowania komórek dendrytycznych w terapii.

W 2011 r. laureatami Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii, za odkrycia dotyczące funkcjonowania układu odpornościowego, zostali: Amerykanin Bruce Beutler, Francuz Jules Hoffmann oraz pochodzący z Kanady, a pracujący w Stanach Zjednoczonych, Ralph Steinman. Ralph Steinman otrzymał nagrodę za odkrycie komórki dendrytycznej i jej roli w odporności nabytej. To właśnie Jego pamięci poświęcony jest prezentowany artykuł, w któ-

rym przesłędzono, zmieniające się na przestrzeni lat, poglądy dotyczące roli komórek Langerhansa. Steinman urodził się w Montrealu w 1943 r. Ukończył Uniwersytet McGill, a doktorat obronił już w 1968 r. w Harvard Medical School. Swoje prace badawcze prowadził na Uniwersytecie Rockefellera. Z przyznaniem nagrody wiąże się dramatyczne wydarzenie. Komitet Noblowski, przyznając nagrodę w dziedzinie medycyny i fizjologii, nie wiedział o śmierci naukowca z Kanady. Zgodnie z regulaminem Nagrodę Nobla mogą otrzymać jedynie osoby żyjące, ale tym razem po raz pierwszy zrobiono wyjątek. Nagrodę Nobla pozostawiono dla rodziny.

Mimo intensywnych badań i niewątpliwego postępu w dziedzinie poznania biologii komórki Langerhansa, wiele pytań nadal pozostaje bez odpowiedzi. Dane z piśmiennictwa, jakie ukazały się na przestrzeni ostatnich 150 lat, wskazują, że poznanie złożonych mechanizmów działania komórek Langerhansa nie jest zadaniem łatwym, stąd też wydaje się, że będą one koncentrowały zainteresowania jeszcze wielu pokoleń naukowców.

## Sprawdź swoją wiedzę



TOM 3/NR 4 LIPIEC 2012

1. A.  B.  C.  D.  E.   
2. A.  B.  C.  D.  E.

3. A.  B.  C.  D.   
4. A.  B.  C.  D.

5. A.  B.  C.  D.   
6. A.  B.  C.  D.

Proszę wpisać dane albo przybić pieczęć z adresem

Imię i nazwisko .....

Adres .....

Telefon ..... e-mail .....

I specjalność ..... stopień ..... II specjalność ..... stopień .....

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych przez Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie ul. 29 Listopada 10 dla celów marketingowych, w tym dla marketingu produktów i usług innych podmiotów. Zgadzam się na otrzymywanie informacji handlowych przesyłanych środkami komunikacji elektronicznej. Podane dane nie będą udostępniane innym podmiotom (odbiorcom). Dane zostały podane dobrowolnie. Każdej osobie, której dane dotyczą przysługuje prawo dostępu do treści swoich danych i ich poprawiania.

Odpowiedzi prosimy nadsyłać do dnia 10 września 2012 r. (decyduje data stempla pocztowego).