

# Osiągnięcia w badaniach mechanizmów odporności\*

ZDZISŁAW LARSKI

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UW-M,  
ul. Oczapowskiego 13, 10-178 Olsztyn

Larski Z.

## Achievements in research into mechanisms of immunity

Summary

Phagocytized bacteria are destroyed by proteases and not by toxic superoxide. A pathogen receptor on natural killer cells. A thymic precursor to the NK T cell lineage. Fibroblasts reprogrammed by T cell extracts express T-cell functions. GILT (gamma interferon inducible lysosomal thiol reductase) facilitates processing of protein antigens containing disulfide bonds. Formation of immunological synapse does not initiate or enhance TCR signalling. Low-level activation of T cells by the immune system itself, in the absence of exogenous antigen, may play a role in protective immunity. The diversity of the antigen receptors on B lymphocytes arises from V/D/J recombination and three processes regulated by activation-induced cytidin deaminase (AID): somatic hypermutation, gene conversion and class switch recombination. Long-term helminth infections have been shown to be inversely correlated with allergy. Paradoxical influence of domestic animals on allergic sensitization in children.

**Keywords:** innate response, adaptive immunity, allergy

Żywiolowy rozwój immunologii przynosi wciąż nowe dane, które uzupełniają naszą wiedzę, a niekiedy zmuszają do rewizji przyjętych ustalonych już poglądów. A oto niektóre osiągnięcia ostatnich lat, które jeszcze nie weszły do podręczników immunologii.

### Odporność wrodzona

Uzyskano znaczny postęp dzięki pionierskim badaniom Medzhitova i Janeway'a, którzy zidentyfikowali rodzinę drobin nazywanych Toll-podobnymi receptorami, TLRs (Toll-like receptors). Mieszczą się one na powierzchni makrofagów, komórek dendrytycznych, a także niektórych innych komórek, rozpoznają swoiste molekularne odpowiedniki na różnych patogenach i mogą odpowiednio zareagować już w pierwszych godzinach zakażenia. Dotąd wykazano istnienie 10 takich receptorów. Ich rola nie ogranicza się tylko do wrodzonej odporności – coraz więcej danych wskazuje, że aktywowane TLRs wysyłają decydujące sygnały do adaptacyjnego układu odpornościowego. Wykazano też, że jeden z nich TLR9 ma specyficzną zdolność odróżniania bakteryjnego DNA od własnego DNA gospodarza. Praktyczną korzyścią tego będzie zrozumienie i ulepszenie szczepionek genetycznych DNA. Bardziej szczegółowo omówiłem to w innym artykule (9), w którym, co koryguję teraz, na str. 652 powinno być – guaniny, a nie guanozyny.

Bardzo interesujące są też dane dotyczące mechanizmu fagocytozy. Badania Reevesa i wsp. (18) skomentowane obszernie przez Gratzera (6) rzuciły nowe światło na ten element odporności wrodzonej. Gdy przed 120 laty Miecznikow wykazał, że fagocyty pochłaniają drobnoustroje, uważano wtedy, że ulegają one zabiciu przez zawartość cytoplazmatycznych ziarnistości. Ta hipoteza została wyparta przez pogląd, że neutrofile niszczą pochłoniętego patogena przez działanie wysoce toksycznej postaci tlenu i powodowanie katalizowanej przez mieloperoksydazę halogenacji. A teraz właśnie Reeves i wsp. (18) podważyli słuszność takiego przekonania. Stwierdzili bowiem, że myszy genetycznie pozbawione proteaz ziarnistości neutrofilii, lecz normalne pod względem wytwarzania nadtlenu i zdolności jodynacji, nie są w stanie oprzeć się zakażeniom gronkowcem i *Candida*. Na podstawie tych obserwacji oraz wyników szczegółowych badań biofizycznych i biochemicznych autorzy ci sądzą, że proteazy – elastaza i katepsyna G same zabijają pochłonięte drobnoustroje; tworzenie nadtlenu jest potrzebne tylko do spowodowania wzrostu siły jonowej, co powoduje uwalnianie proteaz. Stwierdzono też ukierunkowane działanie wymienionych enzymów – *Candida albicans* jest niszczone tylko przez elastazę, a *Staphylococcus aureus* tylko przez katepsynę G. Różnicowane działanie proteaz neutrofilii wobec niektórych drobnoustrojów wykazali też Weinrauch i wsp. (24). Na przykład katepsyna G nie niszczy czynników zjadliwości u rodzaju *Shigella*, a ela-

\*1 Referat wygłoszony 20.IX.2002 r. na XI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej w Olsztynie.

staza powoduje to w stężeniu nawet 1000 razy mniejszym niż wymagane do zniszczenia białek bakteryjnych; niszczy również czynniki zjadliwości rodzajów *Salmonella* i *Yersinia*. Z poglądem Reevesa i wsp., dotyczącym mechanizmu zabijania drobnoustrojów przez neutrofile, polemizują Roos i Winterbourn (20). Uważają oni takie stanowcze wyciąganie wniosków za przedwczesne. Jest bowiem wiele danych wspierających pogląd, że oksydanty biorą udział w zabijaniu drobnoustrojów, a wiele pytań także pozostaje bez odpowiedzi. Mimo przytoczonych danych i wątpliwości, Roos i Winterbourn kończą swój artykuł opinią, że nowy mechanizm zabijania proponowany przez Reevesa i wsp. inspirowane do rozważań, mogących prowadzić do radykalnej zmiany naszych poglądów na ten życiowo ważny mechanizm obronny.

Zbliżamy się też do wyjaśnienia jak komórki NK (natural killers – naturalni zabójcy) rozpoznają patogeny. Omawiają to Vivier i Biron (22) w komentarzu pracy Arase'a i wsp. (3). Przytoczone wyniki prac innych autorów wskazują, że komórki NK uczestniczą we wrodzonej odporności przeciw wirusom, bakteriom, pasożytom i nowotworom dzięki szerokiemu wachlarzowi powierzchniowych receptorów komórkowych regulujących ich odpowiedź. Najbardziej udokumentowane jest ochronne działanie komórek NK u ludzi i gryzoni w zakażeniach herpeswirusowych. U gryzoni rodzina genów Ly49 koduje zarówno aktywujące jak i hamujące receptory komórek NK. Hamujące receptory Ly49 rozpoznają MHC-I i hamują atak komórek NK na zdrowe komórki, ale nie wpływają na odpowiedź na komórki, które utraciły ekspresję MHC-I. Funkcja aktywujących receptorów Ly49 pozostawała dotąd niewyjaśniona. Ostatnie doniesienia wiążą to z aktywującym receptorem Ly49H ekspresjonowanym na komórkach NK myszy niewrażliwych na należący do herpeswirusów, myszy cytomegalowirus, MCMV (mouse cytomegalovirus). Arase i wsp. (3) wykazali, że komórki NK rozpoznają kodowane przez MCMV, MHC – podobne białko m157. U myszy wrażliwych na ten wirus wiąże się ono z hamującym receptorem komórek NK, a u myszy opornych z aktywującym receptorem, co zapewnia ochronę gospodarza. Sposób, w jaki wzajemne oddziaływanie między Ly49H i m157 powoduje niewrażliwość, wymaga jeszcze wyjaśnienia. Vivier i Biron sądzą, że receptor Ly49H można by uznać za nowego członka wspomnianej już poprzednio rodziny Toll-podobnych receptorów TLRs.

Poznano też bliżej naturalne zabójcze komórki T (NKT – natural killer T cells) stanowiące nieliczną subpopulację dojrzałych limfocytów. Badania te, wykonane przez Benlaghę i wsp. (4) oraz przez innych autorów, omawia MacDonald (11), w obszernym artykule, z którego zaczerpnięto niżej podane informacje. Komórki NKT, jak wskazuje ich nazwa, dają ekspresję zarówno receptorów występujących w linii limfocytów T jak i w linii komórek NK. Budzą one znaczne zainteresowanie ponieważ regulują nie tylko pro-

cesy autoimmunologiczne, lecz także odpowiedź na drobnoustroje i komórki nowotworowe; mogą spełniać te obie funkcje dzięki wydzielaniu po aktywacji dużych ilości cytokin takich jak interferon gamma i interleukina-4, a tym samym nie pasują do klasyfikacji Th1/Th2. Rozwój tych komórek jest szczególnie intrygujący, gdyż te hybrydowe limfocyty dają ekspresję potencjalnie przeciwstawnych receptorów –  $\alpha\beta$  TCR i receptorów komórek NK – NKRs (NK cell receptors). Wyjaśnia to wykrycie nowej pośredniej postaci komórki w linii NKT, dzięki czemu wiadomo jak działają TCRs i NKRs w czasie różnicowania się i dojrzewania komórek NKT. Większość, jeżeli nie wszystkie, powstają w grasicy, a dojrzałe stanowią bardzo mały odsetek – 0,3-0,5% ogólnej liczby tymocytów; pochodzą one prawdopodobnie od subpopulacji grasicy CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>. Podkreśla się znaczenie badań NKT, dla poznania rozwoju i selekcji limfocytów układu odporności wrodzonej.

### Odporność nabyta

Na wstępie trzeba przedstawić opublikowane w maju 2002 r. rewelacyjne dane Hakelien i wsp. (7) skomentowane przez Westerna i Surani (25). Uzyskane wyniki zakrawają na alchemię – takie słowa użyto też w tytule komentarza (25). Średniowiecznym alchemikom nie udało się przy pomocy kamienia filozoficznego przemienić ołowiu w złoto, a Hakelien i wsp. uzyskali nuklearne przeprogramowanie (a więc przemianę) fibroblastów w komórki wykazujące funkcje limfocytów T. Dokonano tego przez eksponowanie fibroblastów na działanie wyciągu z komórek T. Przeprogramowane fibroblasty cechuje ekspresja swoistych TCR (T cell receptor) i receptora interleukiny-2 w odpowiedzi na pobudzenie przez kompleks TCR-CD3, oraz swoistych antygenów komórek T. Pod względem morfologii i cech wzrostu przeprogramowane komórki były bardziej podobne do wyjściowych fibroblastów niż do komórek T. Mimo, że ekspozycja fibroblastów była krótkotrwała, to przeprogramowanie okazało się trwałe – utrzymywało się w trakcie wielu podziałów komórkowych przez kilka tygodni w hodowli komórkowej. Hakelien i wsp. sugerują możliwość wykorzystania ich metody przeprogramowania komórek somatycznych *in vitro* dla wytworzenia izogenicznych komórek zastępczych do zastosowań terapeutycznych.

Poznano też bliżej warunki przetwarzania antygenów przez komórki prezentujące je (APCs) limfocytom T. Białka antygenów zawierają często wiązania dwusiarczkowe i już przed kilku laty wykazano, że ich redukcja jest korzystna dla przetworzenia antygeny. Maric i wsp. (13) podjęli badania, omówione przez Wattsa (23), w celu określenia czy obecna w endocytarnej części APC lizosomalna tiolowa reduktaza indukowana interferonem gamma, GILT (gamma interferon-inducible lysosomal thiol reductase) bierze udział w tych procesach redukcji. Ponieważ mysia GILT wykazuje w około 70% identyczność sekwencji amino-

kwasowej z ludzką GILT, w pracy użyto myszy sztucznie pozbawionych GILT. Zwierzętom tym wprowadzono kilka antygenów. Odpowiedź była u myszy GILT-ujemnych około 10 razy słabsza niż u normalnych myszy. A więc GILT ułatwia przetwarzanie i prezentację limfocytom T antygenów bogatych w takie wiązania. Może być to szczególnie istotne w odpowiedzi na wirusy, których glikoproteinowe otoczki zawierają często liczne dwusiarczki, również w odpowiedzi na takie bakterie jak prątki, salmonelle, legionelle, a także pierwotniaki (*Leishmania*) przebywające w czasie zakażenia w fagosomie makrofagów.

Wciąż trwają badania roli immunologicznej synapsy, tej strefy kontaktu między komórkami T a komórkami prezentującymi antygen, APCs. Obecny stan wiedzy na ten temat omawiają van Merwe i Davis (21) oraz Lee i wsp. (10). Dotąd sądzono, że immunologiczna synapsa ułatwia skupianie się receptorów komórek T (TCRs) i przedłużanie przekazywania sygnału komórkom T przez wiele godzin. Jednak badania Lee i wsp. (10) wykazały, że to przekazanie następuje pierwotnie na obwodzie synapsy i ulega znacznemu osłabieniu zanim utworzy się dojrzała synapsa immunologiczna; a więc ona ani nie inicjuje ani nie wzmacnia sygnału. Dane te sugerują, że aktywacja komórek T nie wymaga wielogodzinnego jego działania. Dotyczące immunologicznej synapsy są też zaskakujące wyniki pracy Revy'ego i wsp. (19). Badali oni bardziej szczegółowo niezależne od antygeny interakcje komórek T z komórkami dendrytycznymi (DCs – dendritic cells) przy użyciu dziewiczych mysich poliklonalnych komórek CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> oraz syngenicznych DCs. Wykazali, że immunologiczne synapsy mogą powstawać między tymi komórkami bez antygenowo-swoistej sygnalizacji TCR – przy braku egzogenego antygeny, a nawet drobin MHC. Tworzeniu się tych synaps towarzyszy kilka odpowiedzi komórek T – m.in. słaba proliferacja i długotrwałe przeżywanie, łatwiej uruchamiane u komórek CD4<sup>+</sup> T niż u CD8<sup>+</sup> T. Te zjawiska mogą zdaniem autorów pracy odgrywać główną rolę w utrzymywaniu się puli dziewiczych komórek T *in vivo*. Także Kondo i wsp. (8) stwierdzili, że komórki dendrytyczne mogą zwiększać przeżywanie ludzkich dziewiczych komórek T *in vitro* bez udziału egzogenego antygeny, a także uruchamiać wytwarzanie cytokin np. interferonu gamma. Ta niezależna od antygeny aktywacja komórek T z ekspresją cytokin może z jednej strony korzystnie wspierać rozwój odporności ochronnej, lecz z drugiej indukować lub podtrzymywać procesy autoimmunologiczne (1).

Znaczne osiągnięcie stanowi wyjaśnienie szczegółowych mechanizmów bogactwa zróżnicowanych receptorów na limfocytach B, dzięki czemu mogą one wytwarzać swoiste przeciwciała po kontakcie z każdym istniejącym antygenem. To, że jest to wyrazem działania trzech genów: V (variable – zmienny), D (diversity – różnorodność) i J (joining – łączący), wykazał już w latach 80. Tonegawa, laureat Nagrody No-

bla. Arakawa i wsp. (2) oraz Fugman i Schatz (5) komentują prace wielu badaczy zbliżające nas do poznania szczegółowych mechanizmów. Najpierw w procesie określanym jako rekombinacja V(D)J łączą się ze sobą rozrzucone na linii DNA geny V, D i J. Następnie zmiany nukleotydowe mogą być wprowadzone do powstałego zmiennego egzonu (kodującego część przeciwciała wchodzącą w kontakt z antygenem), dzięki somatycznej hipermutacji, SHM (somatic hypermutation) lub konwersji genowej, GC (gene conversion). Wreszcie stały region genu Ig, determinujący efektorowe funkcje przeciwciała, może być wymieniony w procesie znanym jako rekombinacja przełączenia klasowego, CSR (class switch recombination). Molekularne procesy rekombinacji V(D)J są dobrze znane, natomiast wyjaśnienie leżących u podstaw SHM, GC i CSR, było trudnym zadaniem. Dlatego dużym sukcesem było wykazanie w 2000 r., że gen kodujący indukowaną przez aktywację deaminazę cytydynową, AID (activation-induced cytidin deaminase) ma decydujące znaczenie dla SHM i CSR zarówno u myszy jak i u człowieka. A w 2002 r. Arakawa i wsp. (2) wykazali, że również GC jest ściśle zależna od genu AID, a więc on sprawuje kontrolę nad wszystkimi modyfikacjami genów Ig swoistych dla limfocytów B u kręgowców.

### Alergia a inwazje pasożytnicze

Choroby alergiczne stanowią ciągły przedmiot prac wielu grup badaczy, a obecny stan wiedzy na ten temat omawiają w interesującym artykule Yazdanbakhsh i wsp. (26). A oto tylko niektóre ważniejsze podane w nim informacje. Sytuacja jest niezwykle poważna, gdyż stwierdzono znaczny wzrost występowania chorób alergicznych w ostatnich 2-3 dekadach, mniejszy w krajach rozwijających się, a w obrębie jednego kraju – mniejszy u ludności wiejskiej niż mieszkającej w miastach. Różnice te tłumaczy się głównie przebyciem zakażeń w dzieciństwie. Wykazano bowiem wyraźną i utrzymującą się odwrotną zależność między nimi a atopią i innymi alergicznymi chorobami. Sugeruje się, że brak zakażeń w dzieciństwie w krajach uprzemysłowionych, dzięki poprawie higieny, szczepień i używaniu antybiotyków może tak zmienić układ immunologiczny, że reaguje on w sposób niewłaściwy na szkodliwe substancje. Według tej tzw. hipotezy higienicznej, ograniczona ekspozycja na bakteryjne i wirusowe patogeny we wczesnym dzieciństwie powoduje niedostateczne pobudzenie komórek Th1, które z kolei nie mogą zrównoważyć ekspansji komórek Th2. Przewaga odpowiedzi tych drugich wyraża się wzrostem ilości IgE na alergeny, mastocytozą i eozynofilią; degranulacja komórek tucznych i uwalnianie zapalnych mediatorów, interleukin – IL-4, IL-5, IL-13, powoduje wytwarzanie śluzu i skurcze mięśni gładkich, wywołujące choroby alergiczne dróg oddechowych. A w krajach rozwijających się, gdzie nie stosuje się w tak dużym stopniu metod ograniczających

zakażenia, ma miejsce silna ekspozycja na patogeny, wzmocniona inwazją helmintozami. Robaczyce występujące w krajach rozwijających się powodują mocną odpowiedź Th2, a mimo to w tych populacjach rzadko występują objawy zaburzeń alergicznych, co można tłumaczyć dużym rozpowszechnieniem chronicznych zakażeń. Stanowi to stałe wyzwanie (challenge) dla układu immunologicznego, z cyklami zakażenia i zapalenia, które powoduje uruchomienie przeciwzapalnych drobin dla ograniczenia procesów immunopatologicznych. Ta dynamiczna interakcja przyucza układ immunologiczny do ustalenia silnej sieci regulacyjnej, być może klucza sprawującego kontrolę nad chorobami alergicznymi. W krajach uprzemysłowionych przy małej presji patogenów, taka sieć jest słabiej rozwinięta, co umożliwia łatwiejszy rozwój niewłaściwych reakcji immunopatologicznych.

Autorzy artykułu dokonują przeglądu danych dotyczących zależności między zakażeniami pasożytniczymi a alergią, skupiając się na tych, które mogą stworzyć koncepcję alternatywną w stosunku do hipotezy „higienicznej”, co może mieć implikacje do przyszłych badań i terapii. Ocenia się, że zakażenia helmintozami występują u około jednego miliarda ludzi na świecie. Nowe badania w Ameryce Płd. i w Afryce wykazały wyraźną odwrotną zależność między zakażeniami robaczycami (schistosomiasa i robaki jelitowe) a skórną reaktywnością na alergeny środowiskowe, oraz objawami klinicznymi ze strony dróg oddechowych. Wspiera to pogląd, że silna inwazja tych pasożytów chroni przed alergią. Wiadomo też, że bezobjawowe zakażenia helmintami wyrażają się wysokim poziomem IgG4, izotypem zależnym od Th2, a wykazano, że swoiste dla pasożyta przeciwciała IgG4 mogą hamować kierowaną przez IgE degranulację komórek efektorowych. Ostatnie doniesienia wykazują, że znaczna ekspozycja na alergeny kocie wywołuje wysokie miano IgG4 i osłabienie atopii (17). Potwierdza to regulującą rolę tych immunoglobulin w odpowiedzi alergicznej i skłania do sugestii, że brak reaktywności skórnej u osobników zakażonych pasożytami jest następstwem obecności blokujących przeciwciał IgG4; być może odgrywa tu rolę jeszcze inne zjawisko, a mianowicie wykazanie, że immunosupresyjna cytokina IL-10 stymuluje wybiórczo IgG4, a wysokie jej poziomy stwierdza się u osobników chronicznie zakażonych robaczycami. Skoro alergię są zapalnymi chorobami uwarunkowanymi odpowiedzią typu Th2 i inicjowanymi degranulacją komórek tucznych z dalszymi konsekwencjami, to obecność silnej przeciwzapalnej sieci regulacyjnej w postaci podniesionego poziomu IL-10, transformującego czynnika wzrostowego beta (TGF-beta), wytwarzanego przez komórki prezentujące antygen, i/lub nowo odkrytych regulujących komórek T (Treg), może zahamować kaskadę zjawisk prowadzących do alergicznego zapalenia. W tej „edukacji” układu immunologicznego przez patogeny główną rolę odgrywają komórki dendrytyczne.

Mogą one przechodzić w różne subpopulacje w zależności od rodzaju sygnałów otrzymanych z mikrośrodowiska, a następnie ukierunkowywać różnicowanie się komórek T. Wirusy, bakterie i robaki mają odrębne drożyny reagujące z komórkami dendrytycznymi powodującymi stymulację odpowiedzi immunologicznej Th1 i Th2. W krajach o słabej ekspozycji na patogeny takie niekontrolowane silne odpowiedzi typu Th1 prowadzą do autoimmunitetu, a Th2 do alergii. Natomiast w krajach rozwijających się, duża presja patogenów (szczególnie helmintów) może spowodować pojawienie się drobin o nowych cechach, mogących wyposażyć komórki dendrytyczne w zdolność indukowania regulacyjnych komórek T (Treg). Wytwarzają one supresyjne cytokiny i stanowią część przeciwzapalnej sieci, dzięki czemu zapalne komórki, zarówno Th1 i Th2, oraz ich czynniki efektorowe pozostają pod kontrolą. A więc indukowanie powstania silnej przeciwzapalnej siatki regulacyjnej przez trwałe bodźce immunologiczne stanowi ujednoczone wyjaśnienie stwierdzonej odwrotnej zależności między wieloma zakażeniami a zaburzeniami alergicznymi. Wskazuje to, że strategię pomyślniej profilaktyki powinno się ukierunkować raczej na indukcję odpowiedzi przeciwzapalnej niż na indukowanie czynnej swoistej dla alergenu odpowiedzi Th1. Obecnie są podstawy spodziewać się, że ostatnio wykryte regulacyjne komórki T (Treg), mogą zahamować rozwój odpornościowej reakcji patologicznej (12). Należy podjąć próby bardziej wydajnego manipulowania tymi komórkami w celu nadania im swoistości dla alergenów do celów terapeutycznych. Autorzy kończą artykuł opinią, że być może pasożyty, jako dostosowane do długiego utrzymywania się w organizmie immunologicznie sprawnego gospodarza, mają jakieś modulujące drożyny, które łagodzą jego odpowiedź, co zwiększa szanse ich przetwarzania; poznanie genetyki zależności gospodarz-pasożyt oraz identyfikacja drobin pasożyta wykazującego immunomodulujące działanie pomoże nam w walce z alergią.

I jeszcze jedna interesująca informacja, dotycząca alergii. Otóż wbrew głoszonym od lat poglądom, że obecność zwierząt w domu zwiększa ryzyko powstania alergii, ostatnie badania Ownby'ego i wsp. (14) omówione krótko przez Petitnicolas (15) dowodzą czegoś wręcz odwrotnego. Częste kontakty dzieci ze zwierzętami, zwłaszcza w okresie wczesnego dzieciństwa, znacznie obniżają ryzyko wystąpienia alergii. W czasie kontaktu dziecka z psem lub kotem, zwierzę przekazuje mu liczne bakterie i endotoksyny bakterii gram-ujemnych, dzięki czemu zmienia się sposób reakcji układu odpornościowego – wypracowuje on inne typy odpowiedzi niż reakcja uczuleniowa. Ponadto w odniesieniu do kotów odgrywają wspomniane już dane (17) wskazujące, że znaczna ekspozycja na alergeny kocie wywołuje wysokie miano IgG4 i powoduje osłabienie atopii. Ten paradoksalny wpływ zwierząt domowych na astmę i alergiczne uczulenia omawia bardziej szczegółowo Platts-Mills (16).

Przedstawione w referacie osiągnięcia wzbogacają naszą wiedzę głównie w zakresie teorii mechanizmów odporności, co stwarza podstawę praktycznych zastosowań w ochronie zdrowia człowieka i zwierząt, gdyż jak to wyraził wielki austriacki uczony Ludwig Boltzmann „nie ma nic bardziej praktycznego niż dobra teoria”.

### Piśmiennictwo

1. Anon.: T-cell support. *Nature* 2001, 413, no. 6858, Xi.
2. Arakawa H., Hauschild J., Buerstedde J. M.: Requirement of the activation-induced deaminase (AID) gene for immunoglobulin gene conversion. *Science* 2002, 295, 1301-1306.
3. Arase H., Mocarski E. S., Campbell A. E., Hill A. B., Lanier L. L.: Direct recognition of cytomegalovirus by activating and inhibitory NK cell receptors. *Science* 2002, 296, 1323-1326.
4. Benlaghe K., Kyin T., Beavis A., Teyton L., Bendelac: A thymic precursor to the NK T cell lineage. *Science* 2002, 296, 553-555.
5. Fugmann S. D., Schatz D. G.: One AID unite them all. *Science* 2002, 295, 1244-1245.
6. Grarzer W.: The wright stuff. *Nature* 2002, 416, 275-277.
7. Hakelien A. M., Landsverk H. B., Robl J. M., Skalhegg B. S., Collas P.: Reprogramming fibroblasts to express T-cell functions using cell extracts. *Nature Biotechnol.* 2002, 20, 460-466.
8. Kondo T., Cortese J., Markovic-Please S., Wandinger K. P., Carter C., Brown M., Leitman S., Martin R.: Dendritic cells signal T cells in the absence of exogenous antigen. *Nature Immunol.* 2001, 2, 932-938.
9. Larski Z.: Postęp w badaniach nad odpornością wrodzoną. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 651-654.
10. Lee K. H., Holdorf A. D., Dustin M. L., Chan A. C., Allen P. M., Shaw A. S.: T cell receptor signalling precedes immunological synapse formation. *Science* 2002, 295, 1539-1542.
11. MacDonald H. R.: T before NK. *Science* 2002, 296, 481-482.
12. Maloy K. J., Powrie F.: Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nature Immunol.* 2001, 2, 816-822.
13. Maric M., Arunachalam B., Phan U. T., Dong C., Garrett W. S., Cannon K. S., Alfonso C., Karlsson L., Flavell R. A., Cresswell P.: Defective antigen processing in GILT-free mice. *Science* 2001, 294, 1361-1365.
14. Ownby D. R., Johnson C. C., Peterson E. L.: Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years. *J. Am. Med. Ass.* 2002, 288, 963-972.
15. Petitnicolas C.: Zwierzęta chronią przed alergią. *Angora-Peryskop* 2002, nr 38, 36.
16. Platts-Mills T. A. E.: Paradoxical effect of domestic animals on asthma and allergic sensitization. *J. Am. Med. Ass.* 2002, 288, 1012-1013.
17. Platts-Mills T., Vaughan J., Squillace S., Woodfolk J., Sporik R.: Sensitization, asthma, and modified Th2 response in children exposed to cat allergen. *Lancet* 2001, 357, 752-756.
18. Reeves E. P., Lu H., Jacobs H. L., Messina C. G. M., Bolsover S., Gabella G., Potma E. O., Warley A., Roes J., Segal A. W.: Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K<sup>+</sup> flux. *Nature* 2002, 416, 291-297.
19. Revy P., Sodpedra M., Barbour B., Trautmann A.: Functional antigen-independent synapses formed between T cells and dendritic cells. *Nature Immunol.* 2001, 2, 925-931.
20. Roos D., Winterbourn C. C.: Lethal weapons. *Science* 2002, 296, 669-671.
21. van der Merwe P. A., Davis S. J.: The immunological synapse – a multitasking system. *Science* 2002, 295, 1479-1480.
22. Vivier E., Biron C. A.: A pathogen receptor on natural killer cells. *Science* 2002, 296, 1248-1249.
23. Watts C.: Antigen presentation – losing its shine in the absence of GILT. *Science* 2001, 294, 1294-1295.
24. Weinrauch Y., Drujan D., Shapiro S. D., Weiss J., Zychlinsky A.: Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature* 2002, 417, 91-94.
25. Western P. S., Surami M. A.: Nuclear reprogramming – alchemy or analysis? *Nature Biotechnol.* 2002, 20, 445-446.
26. Yazdabakhsh M., Kremser P. G., van Ree R.: Allergy, parasites, and hygiene hypothesis. *Science* 2002, 296, 490-494.

Adres autora: prof. dr hab. Zdzisław Larski, Kortowo, bl. 105, 10-957 Olsztyn

**Sekcja Immunologii Weterynaryjnej  
Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej,  
Sekcja Immunologii PTNW  
oraz Katedra Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej  
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie**

**organizują w dniach 11-12 września 2003 r.**

## IV Kongres Immunologów Weterynaryjnych nt. Immunologia w diagnostyce, profilaktyce i terapii

Kongres odbędzie się na terenie Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UW-M w Olsztynie. Opłata kongresowa, obejmująca materiały konferencyjne, wynosi 200 zł dla samodzielnego pracownika naukowego, 150 zł dla adiunkta i asystenta oraz 100 zł dla osoby towarzyszącej. Przedpłaty należy dokonać na adres: Bank PKO BP Oddział Centrum w Olsztynie, nr konta 21 10203541 1011428886 tytułem „uznać subkonto 0512-1102” do dnia 1 września 2003 r. Zgłoszenia: Katedra Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej UW-M w Olsztynie, ul. Oczapowskiego 13, 10-718 Olsztyn; tel./fax. (0 prefix 89) 523 33 28, E-mail: [zbigniew.procajlo@uwm.edu.pl](mailto:zbigniew.procajlo@uwm.edu.pl)