

Nowe dane dotyczące mechanizmów odporności

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning mechanisms of immunity

Summary

Epidermal viral immunity. Gastric O-glycans, natural antibiotics against *Helicobacter pylori*. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Progress in studies of Toll-like receptors. Presentation of lipid antigens to T cells. Promotion of B cell response by $Al(OH)_3$. Regulatory T cells, dendritic cells, crisscrossing genes of some autoimmune diseases. Chicken cytokines as replacement for in-feed antibiotics in poultry. Acidic mammalian chitinase in pathology of asthma.

Keywords: innate and adaptive immunity, asthma

Immunologia należy do najszybciej rozwijających się dyscyplin naukowych i celowe jest przybliżanie jej osiągnięć lekarzom weterynarii. Nie mogą to być oczywiście dane zbyt teoretyczne – o tych informują specjalistyczne czasopisma. Na posiedzeniu grupy roboczej nauczycieli immunologii z 53 krajów, w czasie IV Międzynarodowego Sympozjum Immunologii Weterynaryjnej w Davis, w Kalifornii (5), zgodnie uznano konieczność ograniczenia nauczania naszych studentów tylko do kluczowych danych z olbrzymiego obszaru tej dyscypliny. Kierując się tym opracowałem krótkie Repertorium immunologii ogólnej dla studentów i lekarzy weterynarii (14). Ponieważ od jego publikacji minęły cztery lata, uważam za korzystne uzupełnienie podanych tam informacji, a także, z myślą o czytelnikach bardziej zainteresowanych immunologią, nieco szersze ujęcie niektórych zagadnień.

Odporność skóry na zakażenie wirusowe. Dotąd uważano, że jest ona uwarunkowana obecnością komórek Langerhansa, jednej z odmian komórek dendrytycznych – DCs (dendritic cells), będących dominującymi rezydentami w naskórku, które po kontakcie z obcym czynnikiem migrują do węzłów chłonnych i tam inicjują aktywację limfocytów T. Pogląd ten okazał się niesłuszny w świetle badań Allana i wsp. (1). Wykazali oni, że w zakażeniu mysiego naskórka herpeswirusem opryszczki, aktywację wirusowo-swoistych cytotoksycznych limfocytów T powoduje subpopulacja $CD8$ alfa⁺ komórek dendrytycznych. W komentarzu omawiającym te i inne dane dotyczące DCs, Serbina i Palmer (20) piszą, że szczegółowe badania doprowadziły do identyfikacji różnych ich subpopulacji, odgrywających oddzielne role w odpowiedzi immunologicznej, a nie wszystkie, jakie im przypisywano na podstawie badań *in vitro*. Właśnie na przykładzie komórek Langerhansa wykazały to prace Allana i wsp. oraz Zhao i wsp. Autorzy ci na mysim modelu zakażenia pochwy

wirusem Herpes simplex stwierdzili, że komórki Langerhansa w jej nabłonku nie przyczyniły się do aktywacji wirusowo-swoistych komórek $CD4^+$ T, natomiast uczyniły to podśluzowe DCs w *lamina propria* pochwy; pobrały one wirusowe antygeny i zaprezentowały je komórkom $CD4^+$ T w węzłach chłonnych.

Wrodzona odporność na zakażenie *Helicobacter pylori*. Drobnoustrój ten osiedla się w żołądku prawie połowy ludzkiej populacji, jednak u większości osobników zakażenie ma charakter bezobjawowy lub wyraża się tylko chronicznym zapaleniem, a owrzodzenie i stan nowotworowy żołądka rozwijają się jedynie u małego odsetka pacjentów, co sugeruje, że organizm dysponuje skutecznym mechanizmem obronnym. Ponieważ *H. pylori* stwierdza się rzadko w głębszych warstwach śluzówki żołądka, gdzie występują O-glikany, mające terminalnie α 1,4 związaną N-acetyloglukozaminę, Kawakubo i wsp. (13) podjęli badania tych związków. Wykazali ich działanie bakteriobójcze wobec *H. pylori*, będące następstwem hamowania przez nie syntezy głównego komponentu ściany komórkowej zarazka. Obserwowane jego zmiany morfologiczne przypominały te, powodowane przez takie antybiotyki, jak inhibitory beta-laktamazy, niszczące biosyntezę peptydoglikanu w ścianie komórkowej. Unikatowe O-glikany w żołądkowej mucynie można więc uważać za naturalny antybiotyk chroniący gospodarza przed zakażeniem *H. pylori*. Uzyskane wyniki stwarzają podstawę do planowania nowych, bezpiecznych preparatów do zapobiegania i leczenia zakażeń. O-glikany warunkują też prawdopodobnie wrodzoną odporność na *Helicobacter*-podobne drobnoustroje występujące w żołądkach zwierząt. Stwierdza się je np. u 82-100% psów, w zależności od stopnia zagęszczenia populacji tych zwierząt (20). Podobnie jak u ludzi, obecność tych bakterii wykazać można tylko w powierzchniowych warstwach śluzówki, a jedynie w jednej trzeciej przypadków

zakażeń są przyczyną chronicznego zapalenia żołądka, głównie w okolicy odźwiernika.

Bakteriobójcze działanie neutrofilii bez fagocytozy. Neutrofile stanowią pierwszą czynną linię obrony organizmu przed zakażeniem bakteryjnym. Dotychczas uważano, że istotą ich działania jest fagocytoza drobnoustroju i zabicie go dzięki dokładnie już poznanym mechanizmom. Ostatnio Brinkmann i wsp. (4) w badaniach skomentowanych przez Lee i Grinsteina (16) stwierdzili nowy mechanizm działania neutrofilii. Wykazali, że komórki te po aktywacji wydalają białka ziarnistości i chromatynę, tworzące pozakomórkowe włókna (widoczne w mikroskopie skaningowym). Wiążą one bakterie zarówno Gram-dodatnie (*Staphylococcus aureus*), jak i Gram-ujemne (*Salmonella Typhimurium* i *Shigella flexneri*). Te pozakomórkowe sieci neutrofilii, NETs (neutrophil extracellular traps) znoszą czynniki zjadliwości i zabijają bakterie. NETs powstają już około 10 min. po aktywacji dziewiczych neutrofilii m.in. interleukiną-8 (IL-8) lub lipopolisacharydem (LPS). W obrazie elektronowym NETs mają kształt splecionych gładkich włókien średnicy 15-17 nm z kulistymi strukturami średnicy około 25 nm. Chemicznie składają się z DNA, histonów i białek ziarnistości enzymów. Wiadomo, że neutrofile ulegają apoptozie w ciągu kilku godzin po wejściu do krążenia, ale NETs powstają wcześniej, a więc nie są wyciekami z rozpadających się komórek. U bakterii gronkowca złocistego związanych przez NETs stwierdzono mniej toksyny alfa niż u wolnych bakterii lub gdy zablokowano proteazy neutrofilowe; sugeruje to, że NETs mogą rozbrajać wiele patogenów. Autorzy wykazali, że NETs wytwarzane są *in vivo*. W doświadczalnym zakażeniu pałeczkami *Shigella* u królików i w naturalnym w zapaleniu wyrostka robaczkowego u człowieka, NETs wystąpiły obficie w strefach objętych zapaleniem.

Postęp w badaniach Toll-podobnych receptorów. Historię odkrycia TLRs (Toll-like receptors) i pierwsze dane wskazujące na ich ważną rolę w odporności wrodzonej omówiłem w artykule z 2002 r. (15). W ostatnich latach wielu immunologów ukierunkowało swe badania na poszukiwanie tych receptorów, co omawia O'Neill (18) w komentarzu dotyczącym badań trzech grup uczonych – Zhanga wsp. (23), Heila i wsp. (10) oraz Diebold i wsp. (9). Wyniki tych prac odpowiadają na wiele pytań dotyczących dróg sygnalizacji obecności patogenów oraz uruchamiania odpowiedzi immunologicznej i zapalnej w celu ich zniszczenia; wskazują też ewentualne drogi nowych terapii. Najnowszy taki receptor – TLR11 wykrywa uropatogenne bakterie powodujące zakażenie pęcherza moczowego i nerek (23); u myszy nie posiadających tego receptora stwierdzono 10 000 razy więcej bakterii w nerkach niż u normalnych myszy. Mysi TLR11 wywołuje odczyn zapalny powodujący szybki klirens tych bakterii. Okazuje się, że u ludzi TLR11 występuje w postaci skróconej i jest prawdopodobnie nieczynny, co może być przyczyną większej wrażliwości człowieka na zakażenie dróg

moczowych. TLR7 i TLR8 wykrywają jednołańcuchowe RNA, ssRNAs (single-stranded RNAs) obecne u wielu wirusów (9, 10). Wykazano też (9), że genomowy ssRNA wirusa grypy powoduje produkcję interferonu alfa przez komórki dendrytyczne. Artykuł O'Neilla (18) zawiera też zebrane dotąd dane wielu autorów dotyczące poznanych TLRs. I tak TLR2 wykrywa bakteryjne lipoproteiny, porynę wirusa grypy, hemaglutyninę wirusa odry, wirus opryszczki zwykłej 1 (HSV-1); TLR4 – lipopolisacharyd, białko F wirusa mięsaka Rousa, białko otoczki wirusa raka gruczołu mlekowego myszy; TLR5 – flagelinę rzęsek; TLR11 – bakterie uropatogenne; TLR9 – niemetylowane oligonukleotydy CpG, DNA bakterii i wirusów; TLR3 – ds RNA wirusów; TLR7 i TLR8 – bogate w uracyl ssRNA wirusów.

Wykazano również, że TLRs nadzorują proces fagocytozy przez regulację dojrzewania fagosomu (3, 22); wyraża się to przyspieszonym tworzeniem się fagolizosomów, szybszym zabicim i rozpadem pochłoniętej bakterii. Szczegółowe poznanie roli TLRs we wrodzonej odporności stwarza punkt wyjścia do klinicznego wykorzystania przez blokowanie lub stymulowanie ich sygnałów (2).

Prezentacja antygenów lipidowych limfocytom T. Nowych informacji dotyczących tego zjawiska dostarczyły dwie prace – Zhou i wsp. (24) oraz Moody'ego i wsp. (17) omówione przez De Libero (8). Wiadomo było, że drobiny CD1 prezentują lipidowe antygeny limfocytom T, ale pozostawała do wyjaśnienia sprawa sposobu łączenia się tych antygenów z CD1. Obecnie wykazano (24), że potrzebne są do tego endosomalne białka transferowe lipidów – LTPs (lipid transfer proteins), znane jako przenoszące lipidy w czasie ich syntezy i rozkładu w endosomie. U myszy z brakiem saposyny, prekursora LTPs, stwierdzono swoiste upośledzenie zależnej od CD1 prezentacji antygenów i brak jednej z subpopulacji komórek T. Autorzy pracy uważają, że LTPs stanowią uprzednio nieznaną ogniwo między metabolizmem tłuszczów a odpornością i prawdopodobnie wywierają znaczny wpływ na lipidowe antygeny – własne, nowotworowe i drobnoustrojowe. Badania zróżnicowanego rozmieszczenia i lipidowej swoistości poszczególnych LTPs będą miały decydujące znaczenie dla racjonalnego planowania szczepionek lipidowych i adiuwantów.

Autorzy drugiej pracy (17) informują, że grupa mykobakteryjnych lipopeptydów, nazwanych mykobaktynanami, stymuluje populacje określonych limfocytów T. W tych badaniach wykazano po raz pierwszy, że oprócz glikolipidów, także lipopeptydy są immunogenne dla limfocytów T, a następuje to dzięki wiązaniu mykobaktyny przez jej acylowy łańcuch z drobiną CD1a, prezentującą antygen. Nie można wykluczyć, że oprócz mykobaktyny, inne drobnoustrojowe i własne lipoproteiny są rozpoznawane przez limfocyty T.

Adiuwancyjne działanie wodorotlenku glinu. Znałe jest ono od 1926 r. (cyt. 12) i powszechnie wykorzy-

stywane w wielu szczepionkach, lecz mechanizm tego działania nie został dotąd w pełni wyjaśniony. Przyjmuje się, że jest to następstwem miejscowej reakcji zapalnej, aktywacji dopełniacza i spowalniania desorpcji antygeny z adsorbensu. Znaczenie tego ostatniego zjawiska było od dawna kwestionowane. Dane zebrane przez Stöckla (21) zaprzeczają znaczeniu depot antygenowego i desorpcji antygeny z $Al(OH)_3$. Uzyskano bowiem dobre działanie uodparniające po wstrzyknięciu toksoidu błoniczego i związków glinu oddzielnie w różnych częściach ciała świnki morskiej. Stöckl (21) sądził, że w obecności glinu zachodzi zwiększone pobieranie tlenu przez układ dehidraza kwasu bursztynowego–cytochrom i to wpływa dodatnio na tworzenie się globulin odpornościowych.

Wyniki ostatnio opublikowanych badań Jordana i wsp. (12) sugerują inny mechanizm zwiększania odpowiedzi limfocytów B przez omawiany adiuwant. Wiadomo, że grasiczozależna produkcja przeciwciał jest efektem wzajemnego receptorowo-ligandowego oddziaływania limfocytów B i T. Autorzy wykazali, że mają na to wpływ dodatkowe czynniki, uruchamiane przez $Al(OH)_3$. Iniekcja tego związku myszom powoduje aktywację limfocytów B śledziony i nagromadzenie się w niej nieznanego poprzednio populacji mieloidalnych komórek produkujących interleukinę-4 (IL-4). Te komórki i IL-4 razem są potrzebne do aktywacji i rozprzestrzenienia się antygenowo-swoistych komórek B i optymalnej produkcji przeciwciał. Autorzy potwierdzili też omówiony poprzednio (21) brak roli powolnego uwalniania się antygeny z cząsteczek $Al(OH)_3$.

Regulatorowe limfocyty T, komórki dendrytyczne, geny odporności dla krzyżujących się linii chorób. Te trzy tematy obrad Międzynarodowego Kongresu Immunologii w Montrealu w lipcu 2004 r. omówiła Couzin (7). Zainteresowani znajdą w tym artykule wiele szczegółowych danych – tu tylko niektóre informacje w skrócie.

Limfocyty regulatorowe (Treg) stanowią 5-10% komórek T u człowieka, powodują supresję funkcji innych limfocytów T, lecz nie wiadomo dokładnie jak panują one nad układem odpornościowym. Treg, poprzednio nazywane supresorowymi (Ts), wzbudziły zainteresowanie w latach 1970., lecz 10 lat później utraciły swą atrakcyjność, ponieważ trudno było je izolować i hodować. I dopiero w ostatnich pięciu latach wykryto u nich nowe markery – powierzchniowe białka CD4 i CD25, co spowodowało powrót zainteresowania tymi komórkami. Stwierdzono, że *in vitro* i *in vivo* u myszy łagodzą one stany zapalne i regulują działanie innych komórek odpornościowych, biorących udział w chorobach autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu I. W kilku przypadkach zapobiegły także odrzuceniu przeszczepów u myszy. Pewne badania dowodzą, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym, chorobą autoimmunologiczną, mają normalną liczbę Treg z markerami CD4 i CD25, ale te ich komórki są niezdolne do kierowania innymi limfocytami T. Komór-

ki CD25 podane myszom z zapaleniem jelit infiltrowały do zajętej tkanki i powodowały ustąpienie procesu chorobowego. Pozostaje nadal niewyjaśniony sposób, w jaki Treg powodują supresję układu odpornościowego i czy u ludzi z chorobami autoimmunologicznymi ich aktywność słabnie. Uzyskano nowe dane sugerujące, że niszczą one limfocyty B *in vitro*. Jeżeli miałyby to miejsce także *in vivo* wskazywałyby całkiem odmienną drogę supresji. Szczegółowe poznanie funkcji komórek Treg pozwoli zdaniem jednego z immunologów robić klinicytom to, co było dotąd niemożliwe – manipulować odpornością.

Komórki dendrytyczne DCs to następny obszerny temat obrad Kongresu, omówiony przez Couzin (7). Pomagają one układowi odpornościowemu utrzymać delikatną, lecz decydującą równowagę między obroną przed atakującymi patogenami a ochroną własnej tkanki gospodarza. Ponieważ zachowanie się ich *in vitro* nie daje informacji o ich działaniu w żywym organizmie, opracowano drogie, wysoce trudne technicznie sposoby ich unaocznienia u żywych myszy. Dzięki temu można było wykazać, jak DCs wykonują jedną z ważnych swych funkcji – alarmowanie limfocytów T o inwazji patogenu; poruszają się szybko przez pewne części węzłów chłonnych i często oddziałują tylko krótko z komórkami T. Finezyjna metoda umożliwiła też zrozumienie drugiej ważnej funkcji DCs – zapewnienie, że nie zostanie zaatakowana własna tkanka. Otrzymało genetycznie zmodyfikowaną linię myszy, dających ekspresję fluoryzującego białka w ich DCs, co umożliwiło ich obserwację pod mikroskopem. U myszy tych, w narkozie, ostrożnie odseparowano płat skóry uda z węzłem chłonnym zawierającym liczne DCs. Obserwacja tego żywego obrazu wykazała, że niedojrzałe DCs, jeszcze nieaktywowane przez antygen, tworzą gęstą siatkę prawie nieruchomych komórek. Limfocyty T wnikające do węzła chłonnego docierały do tej siatki, a następnie pozostawały zupełnie bez ruchu przez ponad godzinę. Jeden z autorów tych badań przypuszcza, że ta siatka jest miejscem, gdzie niedojrzałe DCs dokładnie rozpoznają środowisko węzła chłonnego w celu wychwywania wnikających tam pewnych własnych antygenów i wyłączenia potencjalnie autoreaktywnych limfocytów T; dzięki temu DCs mogą chronić gospodarza przed rozwojem procesów autoimmunologicznych.

Genetyczne uwarunkowania zaburzeń odporności to trzeci temat omawianego komentarza (7). Naukowcy spędzili wiele czasu na poszukiwanie odpowiedzialnych za nie genów, lecz bez większych sukcesów. Duże nadzieje na postęp w tych badaniach stwarza użycie techniki interferencji RNA-RNAi, szybkiej i prostej metody wyłączenia ekspresji poszczególnych genów przy użyciu małych odcinków RNA-RNAs. Metoda RNAi pozwoliła wyłączać jeden lub kilka genów u embriónów i dorosłych myszy. Wyniki badań wskazują, że rola niektórych genów w jednej chorobie autoimmunologicznej może dotyczyć także, innych, pokrewnych proce-

sów patologicznych. Na przykład odpornościowy gen PTPN22 przekracza granice chorób; na początku 2004 r. wykazano jego związek z cukrzycą typu I, w czerwcu – z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a w miesiąc później – także z toczeniem (*lupus*).

Perspektywy użycia cytokin w kontroli chorób w produkcji drobiarskiej. Omawiają takie możliwości Hilton i wsp. (11), zwracając uwagę, że coraz powszechniejsze wprowadzanie przez wiele krajów zakazu stosowania antybiotyków, uzasadnione wykazaniem, że jest to przyczyną wzrostu liczby antybiotykkoopornych patogenów, może jednak spowodować pewne ujemne następstwa. Mikroorganizmy, obecnie profilaktycznie hamowane przez dodawane antybiotyki, będą się intensywniej namnażać i wywoływać choroby. Autorzy artykułu uważają, że u drobiu należy się spodziewać wzrostu nasilenia zakażeń żołądkowo-jelitowych spowodowanych przez *Clostridium perfringens*. Dlatego pilnym zadaniem jest znalezienie alternatywnych metod postępowania, mogących zastąpić zakaz używania antybiotyków. Jedną z nich jest użycie cytokin, tych naturalnych białek kontrolujących typ i stopień odpowiedzi immunologicznej. Hilton i wsp. podają, że rekombinacyjne cytokiny otrzymywane w układach ekspresyjnych bakulowirusa, drożdży lub *E. coli* są z powodzeniem stosowane drogą iniekcji u dużych zwierząt – świń i bydła. W przemyśle drobiarskim cytokiny podawać można będzie ptakom w postaci żywych wektorów wirusowych, takich jak adenowirus drobiu, FAV (fowl adenovirus), dający ekspresję genów cytokinowych, z wodą do picia lub w postaci aerozolu. Z uwagi na podobieństwo układu immunologicznego kurcząt i ssaków, te pierwsze stanowią atrakcyjny, tani i łatwy model do badań skuteczności cytokinowej kontroli chorób zwierząt w intensywnej hodowli.

Kwaśna chitynaza ssaków w patogenezie astmy. Badania te, wykonane przez Zhu i wsp. (25) skomentowała Couzin (6). A oto niektóre ważniejsze informacje podane przez autorów pracy i zawarte w komentarzu autorki. Chitynazy to enzymy rozkładające bardzo powszechne w przyrodzie polisacharyd chitynę, obecną w ścianach komórek grzybów, ekoszkielecie skorupiaków i owadów oraz w osłonkach pasożytniczych nicieni. Chociaż człowiek nie wytwarza chityny, chitynazy są obecne w ludzkim genomie, co uważane jest za relikwyt ewolucyjny. Zhu i wsp. stwierdzili powiązania jednej z opisanych ostatnio chitynaz, oznaczonej jako kwaśna chitynaza ssaków, AMCCase (acidic mammalian chitinase), stwierdzonej w postaci kryształów w płwocinie astmatyków, z klasyczną zapalną odpowiedzią w astmie. Następnie skupili swą uwagę na limfocytach wspomagających typu 2 (Th2) uważanych przez wielu za decydujące dla rozwoju astmy. Okazało się, że te komórki powodują gwałtowny wzrost poziomu chitynazy, a jest to zależne od kluczowego białka komórek Th2 – interleukiny-13 (IL-13). Nadmiar IL-13 obecny w płucach astmatyków uważany jest za czynnik sprzyjający wystąpieniu ataku astmy. W tkance płucnej osób

chorych stwierdzono wysokie poziomy chitynazy, a jej brak u osób zdrowych. Zdolność gospodarza do wytwarzania chitynaz może zatem stanowić ważną determinantę osobniczej skłonności do astmy. Podanie chorym myszom surowicy blokującej chitynazę łagodziło stan zapalny. Dane te sugerują, że chitynaza może stanowić cel nowych leków przeciwastmatycznych.

Piśmiennictwo

- Allan R. S., Smith C. M., Belz G. T., van Lint A. L., Wakim L. M., Heath W. R., Carbone F. R.: Epidermal viral immunity induced by CD8 α^+ dendritic cells but not by Langerhans cells. *Science* 2003, 301, 1925-1928.
- Beutler B.: Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. *Nature* 2004, 430, 257-263.
- Blander J. M., Medzhitov R.: Regulation of phagosome maturation by signals from Toll-like receptors. *Science* 2004, 304, 1014-1018.
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A.: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004, 303, 1532-1535.
- Brunner C. J.: Workshop – veterinary immunology teaching. *Vet. Immun. Immunopath.* 1996, 54, 385-387.
- Couzin J.: Unexpectedly, ancient molecule tied to asthma. *Science* 2004, 304, 1577.
- Couzin J.: An old favorite is resurrected: regulatory T cells take the stage; And action! dendritic cells go live; Genes crisscross disease lines. *Science* 2004, 305, 772-773.
- De Libero G.: The Robin Hood of antigen presentation. *Science* 2004, 303, 485-487.
- Diebold S. S., Kaisho T., Hemm H., Akira S., Sousa C. R.: Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004, 303, 1529-1531.
- Heil F., Hemmi H., Hochrein H., Ampenberger F., Kirshning C., Akira S., Lipford G., Wagner H., Bauer S.: Species-specific recognition of single-stranded RNA via Toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004, 303, 1526-1529.
- Hilton L. S., Bean A. G. D., Lowenthal J. W.: The emerging role of avian cytokines as immunotherapeutics and vaccine adjuvants. *Vet. Immun. Immunopathol.* 2002, 85, 119-128.
- Jordan M. B., Mills D. M., Kappler J., Marrack P., Cambier J. C.: Promotion of a cell immune responses via alum-induced myeloid cell population. *Science* 2004, 304, 1808-1810.
- Kawakubo M., Ito Y., Okimura Y., Kobayashi M., Sakura K., Kasama S., Fukuda M. N., Fukuda M., Katsuyama M., Nakayama J.: Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science* 2004, 305, 1003-1006.
- Larski Z.: Repetytorium z immunologii ogólnej dla studentów i lekarzy weterynarii. Wyd. UWM, Olsztyn 2001.
- Larski Z.: Postęp w badaniach nad odpornością wrodzoną. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 651-654.
- Lee W. L., Grinstein S.: The tangled webs that neutrophils weave. *Science* 2004, 303, 1477-1478.
- Moody D. B., Young D. C., Cheng T.-Y., Rosat J.-P., Rouara-mir C., O'Connor P. B., Zajonc D. M., Walz A., Miller M. J., Levery S. B., Wilson I. A., Costello C. E., Brenner M. B.: T cell activation by lipopeptide antigens. *Science* 2004, 303, 527-531.
- O'Neill L. A. J.: After the Toll rush. *Science* 2004, 303, 1481-1482.
- Sapierzyński R., Malicka E., Bielecki W., Sendecka H.: The presence of *Helicobacter*-like microorganisms in the gastric mucosa in dogs. *Pol. J. Vet. Sci.* 2003, 6, 247-252.
- Serbina N. V., Pamer E. G.: Giving credit where credit is due. *Science* 2003, 301, 1856-1857.
- Stöckl W.: Elektrophoretische Serumuntersuchungen bei Haustieren unter normalen Bedingungen und nach Antigenzufuhr (Mit einem Beitrag über die Wirkungsweise von Adsorbatvakzinen. *Wien. Tierärztl. Monatsschr.* 1956, 43, 402-430.
- Watts C.: The bell tolls for phagosome maturation. *Science* 2004, 304, 976-977.
- Zhang D., Zhang G., Hayden M. S., Greenblatt M. B., Bussey C., Flavell R. A., Ghosh S.: A Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004, 303, 1522-1526.
- Zhou D., Cantu C., Sagiv Y., Schrantz N., Kulkarni A. B., Qui X., Mahuran D. J., Morales C. R., Grabowski G. A., Benlagha K., Savage P., Bendlac A., Teyton L.: Editing of CD1d-bound lipid antigens by endosomal lipid transfer proteins. *Science* 2004, 303, 523-527.
- Zhu Z., Zheng T., Homer R. J., Kim Y.-K., Chen N. Y., Cohn L., Hamid Q., Elias J. A.: Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004, 304, 1678-1682.

Adres autora: prof. dr hab. Zdzisław Larski, ul. Puszkina 8/10, 10-294 Olsztyn