

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, prionów i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology, prions and immunology

Summary

Isolation of atypical pestivirus from clinically affected calves in Italy. Experimental studies of foot-and-mouth disease transmission in cattle and the implications for control, controversial preemptive control measures may be unnecessary. Different gene expression profiles of bovine brains infected with classical and atypical BSE indicate possible different pathogenesis or origin of the disease. Emergence of classical BSE from atypical BSE-H supports the hypothesis that this type may be at the origin of the food-borne BSE epizooty. First cases of atypical scrapie in Poland. Two drugs that prevent the differentiation of T_H17 cells which mediate autoimmune disorders. Local proliferation of macrophages in T_H2 inflammation. Macrophages can enhance tumour resistance to chemotherapy.

Keywords: atypical pestivirus, foot-and-mouth disease, BSE, scrapie, autoimmunity, tumour chemotherapy

Atypowy pestivirus bydła

Pierwszy przypadek izolowania tego wirusa w Europie, przyczyny ciężkiej choroby układu oddechowego cieląt, opisali Decaro i wsp. (2). Do rodzaju *Pestivirus* (w rodzinie *Flaviviridae*) należą: wirus biegunki bydła typu 1 (BVDV-1, bovine viral diarrhoea virus type 1), typu 2 (BVDV-2), wirus pomoru świń, wirus choroby granicznej oraz inne gatunki pestiwirusa wykryte u dzikich przeżuwaczy. W 2004 r. izolowano z zanieczyszczonej partii surowicy cielęcej, pochodzącej z Brazylii, atypowy pestivirus. Oznaczono go jako D32/00 HoBi i zaproponowano uznać za prototyp nowego gatunku – BVDV-3. Mimo wykrycia dalszych szczepów HoBi-like (HoBi-podobny) w południowej Ameryce, jest jedno doniesienie o naturalnym zakażeniu bydła wywołanym przez ten wirus izolowany z próbki surowicy bydłowej pobranej w czasie badań epidemiologicznych w Tajlandii w kierunku BVDV.

Decaro i wsp. izolowali w 2010 r. szczep HoBi-like od klinicznie chorych cieląt w stadzie bydła we Włoszech. Zwierząt nie badano w kierunku pestiwirusów przed wprowadzeniem do stada, ale były one regularnie szczepione przeciw BVDV. Objawy kliniczne wystąpiły u 26 cieląt, a wyrażały się gorączką (39,4–40,1°C), kaszlem, przyspieszeniem tętna i oddechu, surowiczo-śluzowym wyciekami z nozdrzy oraz leukopenią. U większości cieląt po podaniu leków nastąpił stopniowy powrót do zdrowia w ciągu dwu tygodni, ale dwa zwierzęta padły. Stwierdzono u nich

sekcyjnie ciężkie zapalenie tchawicy oraz odoskrzelowe zapalenie płuc obejmujące szczytowe ich płaty.

Wydalinę z nosa sześciu chorych cieląt oraz zmienione partie płuc padłych zwierząt poddano rutynowym i molekularnym badaniom w kierunku głównych patogenów płucnych bydła. Izolowany HoBi-like pestivirus był na poziomie genetycznym ściślej spokrewniony z wirusami z Brazylii niż z izolatami z Tajlandii.

Biorąc pod uwagę fakt wielokrotnego wykrywania tego wirusa w partiach płodowej surowicy cielęcej, można zakładać możliwość wprowadzenia go na kontynent europejski przez szczepionki lub inne preparaty sporządzane z użyciem zanieczyszczonej surowicy bydłowej, co sugerowały już dane z piśmiennictwa z lat 1988-1999. Filogenetyczna analiza nie wspiera nazwania szczepów HoBi-like jako BVDV-3, ponieważ nomenklatura nie odzwierciedla genetycznej relacji między różnymi gatunkami pestiwirusów.

Decaro i wsp. podają, że różnice antygenowe między szczepami HoBi-like a szczepami BVDV-1/BVDV-2, stwierdzone w testach krzyżowej seroneutralizacji stawiają ważne pytania dotyczące skuteczności szczepionek dostępnych na rynku czy konieczności utworzenia swoistych przeciw temu nowemu wirusowi. Ciągły nadzór epidemiologiczny pomoże ocenić stopień rozprzestrzeniania szczepu HoBi-like pestiwirusa w światowych populacjach bydła, ich wpływ na zdrowie i produktywność zwierząt, a tym samym planów swoistej immunizacji.

Zależność czasowa między wystąpieniem objawów klinicznych a zakaźnością pryszczycy u bydła

Charleston i wsp. (1) z Institute for Animal Health w Pirbright i Centre for Immunity University of Edinburgh podjęli eksperymentalne badania oceny wartości obecnej strategii kontroli szerzenia się pryszczycy u bydła. Podobnie jak w wielu chorobach zakaźnych opiera się ona całkowicie lub częściowo na wykrywaniu klinicznych przypadków oraz izolacji, usuwaniu lub leczeniu będących z nimi w kontakcie osobników. Powodzenie takiej strategii zależy od właściwego uwzględnienia czasu od początku zakaźności w stosunku do wystąpienia wykrywalnych objawów klinicznych.

Charleston i wsp. wykonali doświadczalne badania transmisji pryszczycy między parami krów trzymanyh w zamkniętym pomieszczeniu w ścisłym kontakcie przez 8 godzin, w temperaturze, wilgotności i wymianie powietrza optymalnych dla transmisji.

Osiem krów eksponowano na zakażenie przez bezpośredni kontakt z krowami zakażonymi sztucznie wirusem pryszczycy serotypu 0, krążącym w 2001 r. w Wielkiej Brytanii. Transmisję jego badano w dwudniowych odstępach. Pozwalało to wykazać indywidualną transmisję w określonych momentach po ekspozycji, w odróżnieniu od poprzednich badań innych autorów, które podawały wyniki transmisji dla małych grup zwierząt będących w kontakcie przez dłuższe okresy.

Wykazano tylko osiem udanych transmisji (od siedmiu krów – jedna zakażona nigdy nie okazała się zakaźną) w 28 próbach, mimo wykrycia wirusa we krwi, wycieku z nosa oraz/lub w płynie przełykowo-gardłowym we wszystkich próbach. Autorzy określili ilościowo zbiór 23 wirusologicznych, immunologicznych i klinicznych zmiennych dla każdej eksponowanej krowy. Na tej podstawie przy użyciu modelu statystycznego dokonali oceny długości okresów: zakaźnego, utajonego i inkubacji (stwierdzenie widocznych objawów klinicznych lub wzrost temperatury ciała powyżej 39,5°C). Średni utajony okres wynosił 4,6 dni (3,1-7,2), okres inkubacji 4,1 (2,9-5,9) dni, a średni okres zakaźności 1,7 (0,3-4,8) dni; tak krótki, ponieważ zaczyna działać odporność wrodzona (interferon typu-1) zapobiegający zakażeniu dalszych komórek nabłonkowych. Zwierzęta nie stanowią źródła zakażenia przeciętnie przez pół dnia po wystąpieniu objawów klinicznych.

Badania Charllestona i wsp. sugerują, że kontrowersyjne, stosowane obecnie działania ograniczające, ukierunkowane na „farmy ryzyka”, a zwłaszcza wyprzedzające wybijanie zwierząt, są przeceniane, a nawet niepotrzebne. Szczegółowe dane oraz interpretacja wyników badań zainteresować mogą specjalistów znających zalecenia stosowanej obecnie strategii zwalczania pryszczycy. Co można w niej zmienić, aby uzyskać większą skuteczność ograniczającą koszty tej

walki przy maksymalnym zapewnieniu dobra zwierząt? Główne starania należy skierować, zdaniem autorów, na opracowanie praktycznych elementów przedklinicznego rozpoznania, ponieważ początek wykrywanej wirerii następuje na jeden lub więcej dni wcześniej niż zakażone krowy stają się zakaźne i/lub wykazują objawy kliniczne.

Badania nad zakaźną gąbczastą encefalopatią bydła (BSE)

Prace w tym kierunku podejmowane są w wielu ośrodkach, a mają na celu dogłębne poznanie patogeny tej choroby oraz szczególnie istoty i pochodzenia prionów, zwłaszcza w odniesieniu do wywołanych przez nie zmian u człowieka.

Wiadomo już, że BSE nie jest jednorodną chorobą, a opisano trzy jej typy wywołane przez atypowe szczepy prionowe: BSE typu H, BSE typu L oraz BSE typu C klasyczne (classical). Atypowe przypadki stwierdza się u zwierząt w wieku ponad 8 lat, a ich częstość jest bardzo niska, stanowiąca dla typu H i typu L, odpowiednio, 0,41 i 0,35 na milion badanego dorosłego bydła. W Polsce ten wskaźnik jest 4-10 razy wyższy. Nie obserwowano klinicznych form naturalnego atypowego BSE u bydła, jednak wykazano ostatnio zakaźność atypowego BSE w eksperymentalnym zakażeniu bydła i gryzoni.

Dotychczas większość przypadków BSE badano na podstawie cech patologicznej formy białka prionowego (PrP^{Sc}) lub zmian w szarej istocie mózgu. Larska i wsp. (6) zaproponowali użycie do charakterystyki i odróżnienia typów BSE badania poziomu ekspresji genów w pniu mózgu bydła naturalnie zakażonego klasycznym i atypowym BSE. Autorzy wybrali do tego porównania geny znane jako odgrywające rolę w patogenezie zakaźnych gąbczastych encefalopatii. Wyraźne różnice poziomu ekspresji stwierdzono w 7 z 11 genów badanych przy porównaniu wyników zwierząt chorych na BSE i kontrolnych. Różne profile ekspresji genów w mózgach bydłecy zakażonych klasycznym i atypowym BSE wskazują na możliwą odmianę i źródło choroby.

Torres i wsp. (11) podjęli badania właściwości molekularnych i neuropatologicznych pięciu atypowych izolatów BSE-H w czasie ich transmisji w transgenicznym myszom, dających ekspresję homologicznego białka prionowego (PrP). U kilku zwierząt inokulowanych dwoma takimi izolatami nieoczekiwanie stwierdzono pojawienie się wyraźnie odrębnego prionu o cechach szczepowych do klasycznego czynnika BSE-C, utrzymujących się w następujących pasażach. Potwierdza to, zdaniem autorów, potencjalną zdolność różnicowania się prionów w czasie namnażania, nawet przy braku bariery gatunkowej. Stanowi zarazem pierwsze doświadczalne wykazanie potencjału atypowego, przypuszczalnie sporadycznego prionu bydłecy do nabycia BSE-podobnych epidemicznych cech w czasie namnażania się w środowisku bydłecy PrP.

Źródło epidemicznego czynnika BSE, który od pojawienia się w 1985 r. spowodował śmierć około 200 tys. sztuk bydła, opiera się wciąż na przypuszczeniach. Badania epidemiologiczne wskazywały na zakażoną mączkę mięsną i kostną jako nośnik czynnika, który spowodował jego powrót do bydła, stawiano hipotezę, że choroba ta mogła być przeniesiona od trzęsawki owiec lub od spontanicznej prionowej bydłowej choroby, analogicznie do sporadycznej postaci Creutzfeldta-Jakoba (CJD) u ludzi, a nawet, że od ludzkiej choroby prionowej.

Chociaż danych uzyskanych przez Torresa i wsp. na transgenicznych myszach nie można bezpośrednio ekstrapolować na naturalnego gospodarza, autorzy uważają, że te obserwacje są zgodne z poglądem, iż epidemiczny czynnik BSE mógł pochodzić od endogennego prionu bydłowego, BSE-H. Obserwacje te umożliwiają nowe spojrzenie na istotę wydarzeń mogących prowadzić do pojawienia się tego czynnika.

Rozpoznanie pierwszych przypadków trzęsawki (scrapie) u owiec w Polsce

Trzęsawka owiec i kóz jest chorobą prionową należąca do grupy zakaźnych gąbczastych encefalopatii, obejmującej u zwierząt ponadto: BSE, zakaźną encefalopatię nerek i przewlekłą wyniszczającą chorobę północnoamerykańskich jeleni i łosi, a u ludzi chorobę Creutzfeldta-Jakoba, śmiertelną rodzinną bezsenność (fatal insomnia, FFI) oraz wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba – vCJD, uważaną za wynik zakażenia prionem BSE. Polak i wsp. (8) rozpoznali atypową formę choroby, zidentyfikowaną po raz pierwszy przez Benestada i wsp. w Norwegii w 2003 r. a następnie w innych europejskich krajach. Główne jej cechy odróżniające ją od klasycznej trzęsawki to: starszy wiek zapadających na nią zwierząt (6,5 roku w porównaniu do 2-5 lat przy klasycznej); przewaga patologicznej postaci białka prionowego PrP^{Sc} w mózdzku, a nie w obeksie; brak limfotropizmu; mniejsza oporność PrP^{Sc} na proteolityczne trawienie.

Autorzy zdiagnozowali ten atypowy fenotyp u dwu padłych owiec w wieku 7 i 9 lat. Próbkę pnia mózgu dały wynik dodatni w szybkim teście ELISA, potwierdzone w systemie Western blotting.

Pomocna dłoń przeciw autoimmunizacji

W tak zatytułowanym komentarzu Jetten (5) omawia prace Huh i wsp. (3) oraz Solt i wsp. (10) poświęcone poszukiwaniu sposobów supresji autoimmunizacji.

Jeden rodzaj pomocniczych limfocytów T, komórki T_H17 wytwarzające cytokinę IL-17, nie tylko bronią gospodarza przed patogenami, lecz mają też udział w patogenezie kilku chorób autoimmunizacyjnych. Z tego względu limfocyty T_H17 stanowią cel dla leków w terapii tych stanów.

Pomocnicze limfocyty T_H posiadają na swej powierzchni drobinę CD4 (komórki CD4⁺) i ulegają zróżnicowaniu na komórki efektorowe różnych linii. Jest

to mediowane przez swoisty zestaw cytokin i wymaga swoistych czynników transkrypcyjnych. Zróżnicowanie limfocytów T_H17 pobudzają cytokiny IL-6 i TGF-β, a czynniki transkrypcji zawierają dwa receptory jądrowe RORα i RORγt. Utrata ekspresji RORγt znosi to zróżnicowanie oraz hamuje wytwarzanie IL-17 i innych cytokin wydzielanych przez limfocyty T_H17. Ta decydująca rola receptorów ROR w różnicowaniu komórek T_H17 czyni ją atrakcyjnym celem leczenia chorób autoimmunologicznych. I właśnie ten kierunek badań wybrały wymienione na wstępie dwie grupy badaczy.

Huh i wsp. w badaniach przesiewowych ligandów, które mogłyby działać jako antagoniści RORγ, zidentyfikowali digoksynę należącą do grupy leków jako nasercowe glikozydy. Preparat ten okazał się swoistym antagonistą receptorów ROR, ponieważ hamował różnicowanie mysich T_H17 bez oddziaływania na różnicowanie innych linii limfocytów T. W badaniach przeciwnego działania digoksyny u myszy autorzy wykazali, że jej podanie tym zwierzętom z eksperymentalnie wywołanym autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia (mediowanym przez T_H17), opóźniło rozwój choroby i zmniejszyło jej ostrość.

W wysokich stężeniach digoksyna jest toksyczna dla ludzkich komórek, lecz dwie jej pochodne nietoksyczne substancje swoiście hamowały indukcję IL-17 w ludzkich limfocytach CD4⁺T. Dane te wskazują na przydatność pochodnych digoksyny jako chemicznych szablonów dla utworzenia nacelowanych na receptory ROR, leków w chorobach autoimmunologicznych.

Solt i wsp. (10), używając odmiennego podejścia, utworzyli syntetyczny ligand oznaczony jako SR1001, działający antagonistycznie wobec RORα i RORγt. Hamuje on różnicowanie limfocytów T_H17 *in vitro*, a także na zwierzęcym modelu eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia łagodzi ciężkość jego przebiegu u myszy. Ten nowy preparat wykazuje potencjalną przydatność w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Autorzy pracy piszą, że w odróżnieniu od obecnie używanych leków powodujących ogólną immunosupresję i związane z tym skutki uboczne, preparat SR1001 wybiórczo hamuje limfocyty T_H17 bez wpływania na inne linie pomocniczych limfocytów T. Umożliwia to bardziej precyzyjne działanie terapeutyczne.

Ważne jest jednak zwrócenie uwagi, że chociaż ekspresja i aktywność receptorów ROR są niezbędne dla pełnego rozwoju T_H17, to odgrywają one rolę poza układem immunologicznym a mają ważne znaczenie jako regulatory przemiany materii w wątrobie. Autorzy nie stwierdzili jednak wyraźnej toksyczności u zwierząt leczonych SR1001.

Jetten pisze w zakończeniu komentarza, że oprócz ekspresji RORγ w limfocytach T_H17, następuje ona w kilku innych typach komórek i tkanek, w których jego działanie jest nieznanne. Nie wiadomo więc, jakie skutki uboczne może w tych tkankach spowodować

długotrwałe leczenie. Co więcej, ostatnio wykazano, że rola komórek T_H17 i ich cytokin jest złożona, a więc hamowanie ROR γ t korzystne w chorobie autoimmunologicznej, może wpływać niekorzystnie na skuteczność tych komórek w zwalczaniu patogenów. Mimo tych obaw utworzenie bardziej skutecznych, aktywnych, bardziej selektywnych pochodnych digoksyny i SR1001 może zapewnić atrakcyjne strategie leczenia zaburzeń autoimmunologicznych.

Miejscowa proliferacja makrofagów cechuje zapalenie typu drugiego TH2

Dowodzą tego badania Jenkinsa i wsp. (4) skomentowane przez Randolpha (9). Makrofagi w małych ilościach są obecne we wszystkich odpoczywających tkankach, lecz ich liczba wzrasta w odpowiedzi na zapalne sygnały. Krążące we krwi monocyty są rekrutowane do tych miejsc i zmieniają się w makrofagi kontrolujące stan zapalny. Taki wzorzec klasycznego zapalenia „typu 1” jest przyjmowany w zakażeniach drobnoustrojami lub w nekrotycznej śmierci komórkowej. Zapalenie wywołane przez zakażenie helminami lub alergią stwarza odmienne wyzwanie dla układu odpornościowego i charakteryzuje się rekrutacją komórek produkujących interleukinę-4 (IL-4), eozynofili, bazofili i limfocytów typu 2 pomocniczych $CD4^+T$ (T_H2). To zapalenie „typu 2” podobnie jak klasyczne powoduje nagromadzenie się dużej liczby makrofagów w objętych nim tkankach. Komórki te określa się jako M2 makrofagi lub alternatywnie aktywowane makrofagi (AAMs – alternatively activated macrophages) w odróżnieniu od klasycznie aktywowanych CAMs (Classically activated macrophages). Oba modele przyjmowały, że źródłem obu typów makrofagów są monocyty krwi.

Dotychczas powszechnie uważano, że akumulacja alternatywnie aktywowanych makrofagów (AAMs) jest wynikiem procesu rekrutacji tych komórek, podobnego do ich napływu w czasie klasycznego zapalenia. Pogląd ten obaliły wyniki badań Jenkinsa i wsp., którzy stwierdzili, że akumulacja AAMs następuje nie wskutek zwabienia ich prekursorów z krwiobiegu, lecz przez lokalną proliferację makrofagów. Wykazali, że u myszy AAMs gromadzące się w odpowiedzi na zakażenie pasożytami jelitowymi lub stymulację IL-4 powstają wyłącznie dzięki lokalnej proliferacji bez udziału monocytów krwi. Stanowi to pierwszy przykład zapalenia i związanego z nim nagromadzenia dodatkowych makrofagów uzyskany wyłącznie przez proliferację. Ten nieoczekiwany mechanizm zwiększa różnicę między CAMs zależnymi od rekrutacji monocytów a AAMs.

Oprócz wykazania lokalnej proliferacji makrofagów autorzy stwierdzili w kilku złożonych układach doświadczalnych: instruowanie proliferacyjnego szerzenia się makrofagów przez IL-4, samoodnowę osiadłych w tkance makrofagów, proliferację rekrutowanych tkankowych makrofagów, co oznacza, że zarów-

no osiadłe, jak i rekrutowane makrofagi mogą alternatywnie aktywować i być skłaniane do proliferacji przez środowisko T_H2 *in vivo*.

W zakończeniu opracowania Jenkins i wsp. porównują dwa typy zapalenia. Oczywistą korzyścią klasycznego jest szybkość, z jaką duże liczby makrofagów mogą zgromadzić się w tkankach, lecz utrzymanie krążącej puli prekursorów w całym ciele jest energetycznie kosztowne. Przeciwnie zaś, wolniejszy typ lokalnej ekspansji w typie 2 zapalenia nie wymaga zwiększonej aktywności szpiku kostnego oraz pozwala uniknąć rekrutacji komórek zapalnych i towarzyszącej temu możliwości uszkodzenia tkanki. Byłoby to na przykład szczególnie korzystne w przypadku gojenia się ran, gdy aktywowane makrofagi typu 2 przyspieszają naprawę, a przedłużające się klasyczne zapalenie powoduje utrudnienie gojenia. Autorzy wyrażają opinię, że proliferacja lokalna stanowi alternatywny mechanizm zapalenia umożliwiający gromadzenie się makrofagów w ilościach wystarczających do spełnienia ważnych funkcji, takich jak sekwestracja pasożytów lub naprawa ran przy braku potencjalnie szkodliwej rekrutacji komórek. Stwarza to rozległe implikacje terapeutyczne w sytuacjach, gdy makrofagi kierowane przez T_H2 wykazują kluczowe pozytywne lub negatywne działanie, takich jak: gojenie się ran, autoimmunizacja lub mikrośrodowisko nowotworu.

Makrofagi ograniczają skuteczność chemioterapii nowotworów

Badania DeNardo i wsp. opublikowane w *Cancer Discovery*, wskazujące, że te komórki mogą również zwiększać oporność nowotworu na chemioterapię, omawiają DePalma i Lewis (7).

Makrofagi i neutrofile stanowiące pierwszą linię odporności wrodzonej występują w dużych ilościach w złośliwych nowotworach. Początkowo sądzono, że jest tak dlatego, gdyż organizm rekrutuje te komórki w celu obrony przed rozwojem raka, jednak zebrano szereg danych, że taki pogląd jest mylny. Na przykład wydaje się, że mikrośrodowisko guza hamuje normalne funkcje przeciwnowotworowe zarówno makrofagów, jak też cytotoksycznych limfocytów T. Co gorsza, makrofagi raczej wspierają niż ograniczają rozwój nowotworu przez pobudzenie jego unaczynienia, zwiększenia inwazyjności i dawania przerzutów.

Pierwsza wskazówka, że funkcja tych związanych z nowotworem makrofagów TAMs i limfocytów może być powiązana w ludzkich nowotworach, wynika z badań DeNardo i wsp. Wykazali oni, że te komórki mogą również zwiększyć oporność guza na chemioterapię. Nowotwory piersi wykazujące wysokie wartości TAMs, a niskie cytotoksycznych limfocytów T reagują stosunkowo słabo na chemioterapię podaną przed operacją. To może wynikać stąd, że chemioterapia stymuluje komórki nowotworowe do uwalniania białka CSFI. W mysich nowotworach gruczołu mlekowego chemioterapia powoduje wzrost komórkowej ekspresji CSFI,

które następnie przyciąga do nowotworu duże liczby makrofagów dających ekspresję receptora CSF1. Taki efekt może być zależny od rodzaju czynnika chemioterapeutycznego, rodzaju nowotworu, a także immunologicznego stanu gospodarza. Na przykład w poprzednich badaniach różne formy chemioterapii nie powodowały wzrostu liczby TAM w ludzkich guzach piersi rosnących u myszy nie mających limfocytów T.

Farmakologiczne zablokowanie rekrutacji makrofagów znacznie zwiększało zdolność chemioterapeutyku paklitakselu spowalniania wzrostu zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych nowotworów. Zdaniem DeNardo i wsp., to zdolność TAMs osłabiania odpowiedzi na chemioterapię jest, przynajmniej częściowo, spowodowana ich supresją przeciwnowotworowych funkcji cytotoksycznych limfocytów T. Autorzy stwierdzili, że połączenie uszczuplenia liczby TAM i chemioterapii redukowało o 50% gęstość unaczynienia guza i prowadziło do znaczniejszej jego destrukcji.

DeNardo i wsp. wykazali, że blokowanie receptorów CSF1 hamuje wybiórczo infiltrację TAM w obszarach nowotworu odległych od naczyń krwionośnych bez wpływu na okołonaczyniowe TAM. Ponieważ to częściowe uszczuplenie liczby TAM poprawia skuteczność chemioterapii, nie można wykluczyć, że TAM obecne w słabo unaczynionych obszarach ochraniają nowotwory przed działaniem chemioterapii. Autorzy stwierdzili również, że łączne uszczuplenie liczby TAM i chemioterapia redukowały gęstość naczyń nowotworowych o 50% i prowadziły do szybszej destrukcji guza. Nie można wykluczyć, że to uszczuplenie TAM w miejscach z dala od naczyń krwionośnych może zmienić okołonaczyniowe TAM z funkcji angiogennej w angiostatyczną, tym samym normalizując pozostałe naczynia do uzyskania struktury i funkcji naczyń w zdrowych tkankach. Zwiększyłyby to przepływ krwi do nowotworu, a tym samym dostarczenie TAM i efektywne działanie czynnika chemioterapeutycznego.

De Palma i Lewis podkreślają w zakończeniu komentarza do tych prac wielki wkład w badania nad chemioterapią nowotworów. Przyszłe prace powinny wykazać istotę tego chemioochronnego podzbioru TAMs oraz wskazać molekularne cele terapii, którą ogranicza aktywność tych komórek, lub nawet reaktywować ich przeciwnowotworowe działanie.

Piśmiennictwo

1. Charleston B., Bankowski B. M., Gubbins S., Chase-Toppin M., Schey D., Howey R., Barnett P. V., Gibson D., Juleff N., Woolhouse M. E. J.: Relationship between clinical signs and transmission of infectious disease and the implications for control. *Science* 2011, 332, 726-729.
2. Decaro N., Lucente M. S., Mari V., Cirone F., Cordioli P., Camero M., Sciarreta R., Losurdo M., Lorusso E., Buonavoglia C.: Atypical pestivirus and severe respiratory disease in calves, Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17, 1549-1552.
3. Huh J. R., Leung M. W. L., Huang P., Ryan D. A., Krout M. R., Malapaka R. R. V., Chow J., Manel N., Ciofani M., Kim S. V., Cuesta A., Santori F. R., Lafaille J. J., Xu H. E., Gin D. Y., Rastinejad F., Littman D. R.: Digoxin and its derivatives suppress T_H17 cell differentiation by antagonizing ROR activity. *Nature* 2011, 472, 486-490.
4. Jenkins S. J., Ruckert D., Cook P. C., Jones L. H., Finkelman F. D., Rooijen N., MacDonald A. S., Allen J. E.: Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is signature of T_H2 inflammation. *Science* 2011, 332, 1284-1288.
5. Jetten A. M.: A helping hand against autoimmunity. *Nature* 2011, 472, 421-422.
6. Larska M., Polak M. P., Żmudziński J. F., Torres J. M.: Comparison of mRNA expression levels of selected genes in the brain stem of cattle infected with classical and atypical BSE. *Brain Res.* 2010, 1351, 13-22.
7. Palma M. De, Lewis C.: Macrophages limit chemotherapy. *Nature* 2011, 472, 303-304.
8. Polak M. P., Larska M., Langeveld J. P. M., Buschmann A., Groschup M. H., Żmudziński J. F.: Diagnosis of the first cases of scrapie in Poland. *Vet. J.* 2010, 186, 47-52.
9. Randolph G. J.: No need to coax monocytes. *Science* 2011, 332, 1268-1269.
10. Solt L. A., Kumar N., Nuhant P., Wang Y., Lauer J. L., Liu J., Istrate M. A., Kamenecka T. M., Roush W. R., Vidovic D., Schwur S. C., Xu J., Wagoner G., Drew P. D., Griffon P. R., Burris T. P.: Suppression of T_H17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature* 2011, 472, 491-494.
11. Torres J. M., Andreoletti O., Lacroux C., Prieto I., Lorenzo P., Larska M., Baron T., Espinosa J. C.: Emergence of classical BSE strain features by transmission of atypical H-type BSE in a homologous bovine-PrP context. The origin of BSE epizooty? *Emerg. Infect. Dis.* W druku.

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