

# Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, prionów i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

## Some new data concerning virology, prions and immunology

Summary

Discovery of a canine homolog of hepatitis C virus provides the exciting prospect of a unique experimental model for HCV infections in humans. Interferon-inducible transmembrane 3 protein acts as an essential barrier to influenza A virus infection *in vivo* and *in vitro*. Lymphoid tissue is consistently more permissive than the brain to prions such as those causing chronic wasting disease of deer and elk, and bovine spongiform encephalopathy. Population of innate response activator (IRA) B cells protects against septic shock by controlling the organism's ability to clear bacteria. Exposure to commensal microbes during early childhood is critical for later environmental exposures and protects from immune-mediated diseases such as inflammatory bowel disease and asthma. Langerhans cells can enhance chemical carcinogenesis via metabolism of polyaromatic hydrocarbons. Attempts to prevent Alzheimer's disease by using antibodies.

**Keywords:** canine homolog of HCV, influenza, prions, sepsis, asthma, Langerhans cells, Alzheimer's disease

### Izolacja psiego homologu ludzkiego wirusa zapalenia wątroby C

To cenne odkrycie Kapoora i wsp. (5) budzi nadzieję podjęcia szczegółowych badań patogenyzy wirusa zapalenia wątroby C (HCV – hepatitis C virus) izolowanego przed ponad 20 laty. Wywołuje on obecnie w świecie chroniczne zakażenie 300 milionów ludzi, a stwarza ryzyko rozwoju zwłóknienia wątroby, jej marskości i raka. Nie ma szczepionki przeciw HCV, a leki – interferon i rybawiryna – mają ograniczoną wartość, często są nieskuteczne oraz źle tolerowane. Badania nad wyjaśnieniem patogenyzy zakażenia HCV były dotychczas utrudnione, gdyż wirus namnaża się tylko u człowieka i szympanów, a także, dopiero od niedawna, wykazano to w hodowlach komórkowych.

W czasie szczegółowych badań wirusów oddechowych u domowych psów Kapoor i wsp. zidentyfikowali kilka patogenów genetycznie podobnych do flawiwirusów, w tym jeden najbardziej do ludzkiego HCV – wstępnie nazwano go psim hepaciwirusem (CHV – canine hepatitis virus). CHV wykryto w próbkach układu oddechowego, a także w wątrobie – w niej jego miana były niskie. Te wyniki wskazują, zdaniem autorów, że hepaciwirusy (rodzaj *Hepacivirus* w rodzinie *Flaviviridae*) nie są ograniczone do naczelnych, co sugeruje możliwość, że HCV mógł być wprowadzony do ludzkiej populacji przez kontakt z rodziną psowatych lub innymi gatunkami nienaczelnymi.

Autorzy badali próbki 33 psów z pięciu różnych ognisk choroby oddechowej. U 6 z 9 zwierząt w jednym ognisku oraz u 3 z 5 w drugim uzyskano dodatni wynik CHV. W celu wyjaśnienia epidemiologii zakażenia CHV badano wymazy z nosa 60 zdrowych psów i u żadnego z nich nie wykazano zakażenia CHV lub jego wariantami. Badano również 19 próbek wątroby i 5 próbek płuc 19 psów padłych z powodu niewyjaśnionej choroby żołądkowo-jelitowej. U pięciu stwierdzono RNA CHV w wątrobie, lecz nie w tkance płucnej. Krew, obwodowe jej jednojądrzaste komórki oraz inne próbki tych zwierząt nie były badane. Nie udało się namnażanie CHV *in vitro* przy użyciu dwu ciągłych i jednej pierwotnej (nerka psa) psiej komórkowej linii.

Molekularna charakterystyka CHV wskazuje, że jest on najbardziej genetycznie spokrewnionym homologiem HCV. Są jednak też godne uwagi różnice między tymi wirusami mogące mieć biologiczne znaczenie, na przykład replikacja HCV w ludzkiej wątrobie może nie być potrzebna w zakażeniach psów CHV. Podobnie wysokie poziomy CHV stwierdzono w układzie oddechowym zakażonych psów, a tylko niski lub niewykrywalny HCV RNA jest typowy w próbkach płuc ludzi zakażonych HCV. Wyraźna różnica długości życia ludzi i psów może również wpływać na wzorzec chorobowy wywołany przez genetycznie spokrewnione wirusy.

W zakończeniu pracy autorzy piszą, że chociaż pozostaje do wyjaśnienia hepatotropizm oraz zdolność zapewnienia trwałości CHV, to jego obecność w hepatocytach przypomina zakażenie HCV u człowieka. Bez względu na jego ewolucyjne pochodzenie, odkrycie CHV zapewnia doskonałą szansę unikalnego eksperymentalnego modelu dla zakażeń HCV u ludzi oraz otwiera przyszłe drogi badań patogenezy, zapobiegania i leczenia zakażeń hepaciwirusowych.

### **Indukowane przez interferon przezłonowe białko ogranicza zachorowalność i śmiertelność w grypie**

Wykazały to badania Everitta i wsp. (3), którzy charakteryzując pandemię grypy H1N1 w 2009 r., wskazują na szybkość szerzenia się nowego oddechowego wirusa oraz na wywoływanie przez na ogół łagodną infekcję, ciężkiego przebiegu i znacznej śmiertelności u części populacji. Niedawne badania *in vitro* wykazały, że indukowane przez interferon białko przezłonowe (IFITM – interferon-inducible transmembrane) silnie ograniczają namnażanie się patogennych wirusów – grypy A, dengi i Zachodniego Nilu, jednak rola tych białek w odporności przeciwwirusowej *in vivo* jest nieznana i temu poświęcona jest praca autorów.

Przy użyciu modelu myszy pozbawionych IFITM3 wykazali oni, że to białko jest niezbędne dla obrony gospodarza przed wirusem grypy A *in vivo*. U myszy pozbawionych IFITM nawet zakażenie normalnym słabo patogennym wirusem grypy wywoływało piorunujące zapalenie płuc, wykazujące destrukcję spowodowaną wysoce patogenną H1N1 grypą „hiszpanką” z 1918 r.

W celu określenia roli IFITM3 w zakażeniu ludzi wirusem grypy autorzy oceniali allele IFITM pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusami grypy sezonowej lub pandemicznej H1N1/09. Wykazali statystycznie znamienne dane, które upoważniają do stwierdzenia, że działanie tego jednego wewnętrznego efektora immunologicznego, IFITM3, gruntownie zmienia przebieg zakażenia wirusem grypy ptasiej H5N1, ostatnich izolatów tego wirusa, a także grypy B u myszy i człowieka *in vivo* i *in vitro*. Piorunujące zapalenie płuc występujące przy braku IFITM rozwija się w następstwie niekontrolowanego namnażania się wirusa w płucach. Ten czynnik wrodzonej odporności jest szczególnie skuteczny w czasie kontaktu z pojawiającym się nowym pandemicznym wirusem, gdy nabyte odpornościowe mechanizmy obronne są mniej skuteczne. Wtedy osobnicy nie posiadający IFITM3, a tym samym populacja o dużym odsetku takich osobników, mogą być bardziej bezbronni wobec zapoczątkowania i szerzenia się wirusa u osób nie posiadających nabytej odporności. Ponieważ IFITM3 wykazuje zdolność redukcji replikacji wielu innych patogennych wirusów *in vitro*, te wyniki uzyskane *in vivo* przy grypie sugerują, że to białko może również wpływać korzystnie na kliniczny przebieg innych zakażeń wirusowych.

### **Ryzyko prionowych zoonoz**

W tak zatytułowanym artykule Collinge (2) komentuje badania Beringue’a i wsp. (1) wskazujące na ułatwione międzygatunkowe przenoszenie się prionów w pozanerwowej tkance.

Bariera gatunkowa chroni człowieka przed rozwojem choroby prionowej po ekspozycji na zwierzęce zakaźne rezerwuary – są to: trzęsawka owiec i kóz (scrapie), gąbczasta encefalopatia bydła (choroba szalonych krów) oraz chroniczna wyniszczająca choroba (CWD – chronic wasting disease) jeleni i łosi. Beringue i wsp. wykazali, że u transgenicznych myszy dających ekspresję owczego lub ludzkiego białka prionowego (PrP) tkanka limfoidalna jest bardziej wrażliwa na krzyżowo-gatunkowe przeniesienie niż tkanka nerwowa (mózg), co sugeruje celowość dokonania ponownej oceny efektywności bariery gatunkowej.

Szczep prionowy składa się z molekularnego zespołu quasigatunków utrzymywanych pod selekcyjną presją gospodarza zapewniającą dominację głównego komponentu. Te drugorzędne mogą się namnażać w sposób uprzywilejowany w nowym gospodarzu, co powodować może zmianę szczepu lub mutację, także w innej jego tkance.

Beringue i wsp. podjęli dalsze badania kilku szczepów prionowych, w tym szczepu BSE powodującego wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD) u ludzi i CWD u jeleni, prawdopodobnie posiadającej zoonotyczny charakter, na transgenicznych myszach dających ekspresję owczego lub ludzkiego PrP. W wielu zakażeniach prionowych, włącznie z trzęsawką owiec i vCJD, a także w doświadczalnych modelach gryzoni priony namnażały się w układzie limfo-siateczkowym (LRS – lymphoreticular system) – śledziona, węzły chłonne, migdałki, wyrostek robaczkowy oraz inne tkanki limfoidalne związane z jelitami. To poprzedzało, a w niektórych przypadkach było niezbędne do neuroinwazji. Stwierdzono brak klinicznych zachorowań po zakażeniu myszy dających ekspresję owczego PrP prionami CWD, jednak u prawie wszystkich wykazano pośmiertnie zakażenia LRS, a tylko u mniejszości myszy żyjących dłużej niż 500 dni wykryto PrP<sup>Sc</sup> w mózgu. Bariera transmisji w LRS była łatwiejsza do sforsowania niż w mózgu.

Główny niepokój służby zdrowia dotyczy przechodzenia prionów BSE między ludźmi a bydłem (oraz owcami i kozami). Autorzy znaleźli słabe dowody klinicznego zachorowania u transgenicznych myszy, dających ekspresję ludzkiego PrP po zakażeniu ich prionami BSE, natomiast u dużej części tych zwierząt zakażenie śledziona; tylko u 10% wystąpiło zakażenie mózgu po długich okresach inkubacji. Chociaż podkliniczne zakażenie obcymi prionami może nie powodować szkody, to miana prionów mogą być porównywalne ze stwierdzanymi u zwierząt padłych z powodu typowej choroby prionowej. Takie priony adaptowane do nowego gospodarza powodują wyso-

ką śmiertelność innych osobników tego gatunku. Jest to istotne w odniesieniu do zdrowia publicznego, kiedy osobnicy bezobjawowo zasiedleni prionami vCJD mogą stwarzać ryzyko dla innych jako dawcy krwi lub innych tkanek, a także przez zakażone narzędzia chirurgiczne.

W końcowej części komentarza Collinge omawia obecną sytuację w Wielkiej Brytanii od wykazania w 1996 r., że vCJD spowodowane było ekspozycją na szczep BSE. Wywołało to wtedy duży niepokój służby zdrowia, ale późniejszy spadek liczby tych zachorowań do około 200 dał nadzieję takiej skuteczności bariery przeniesienia bydłowej BSE na ludzi, że dzięki temu uniknie się groźnej epidemii, jednakże pozostał niepokój dotyczący nieznannej liczby zakażeń bezobjawowych w społeczeństwie oraz związany z rozpiętością długości okresów inkubacji, które mogą przekraczać 50 lat, a także możliwością podklinicznych stanów nosicielstwa. Badania około 14 000 próbek chirurgicznych wyrostków robaczkowych dały dodatni wynik u czterech.

Rozważane są przyczyny rozbieżności między liczbą klinicznych przypadków vCJD a oceną występowania zakażenia populacji w tkankach LRS. Te rozbieżności mogą wyjaśniać dane uzyskane przez Beringue'a i wsp. (1) Ekspozycja na BSE prowadzi do kolonizacji LRS u wielu osobników, a do rozwoju choroby neuroinwazyjnej u bardzo niewielu. Oznacza to również, że wyraźne występowanie podklinicznych zakażeń prionowych będzie wzrastać w zespołach ekspozowanych na BSE, ponieważ może to zająć lata, aby dało się je wykazać obecnymi metodami. Należy poczynić wszystkie starania w celu oceny występowania zakażenia prionowego w populacji na badanie tkanek chirurgicznych i sekcyjnych LRS oraz nerwowych. Ważne jest też wyjaśnienie, czy testy na vCJD oparte na badaniu krwi mogą wykrywać utajone zakażenia, zarówno dla oceny stopnia powszechności zakażenia u dawców, jak też aby w razie potrzeby zapobiec jatrogennemu jego przeniesieniu w czasie zabiegów chirurgicznych i leczniczych.

Wspomniane przez Collinge'a poważne zaniepokojenie służby zdrowia w 1996 r. spowodowane było wykazaniem związku przyczynowego między BSE u bydła a vCJD u ludzi (Nagroda Nobla dla S. Prusiner'a za odkrycie prionów). Należy jednak przypomnieć, że podobny niepokój wywołało wykazanie 20 lat wcześniej (1976 r.), że czynnikiem etiologicznym m.in. choroby Kuru i CJD u ludzi, a także trzęsawki owiec i kóz oraz zakaźnej gąbczastej encefalopatii nerek są niekonwencjonalne wirusy (obecnie znane jako priony), za których odkrycie Nagrodę Nobla otrzymał w 1976 r. D. Gajdusek (4).

### **Limfocyty B, aktywatory wrodzonej odporności, chronią przed sepsą**

Wykazały to modelowe badania na myszach wykonane przez Raucha i wsp. (9). Posocznice charaktery-

zuje ogólnoustrojowy stan zapalny w odpowiedzi na wszechogarniające zakażenie. W ostatnich 30 latach wzrosła częstość jej stwierdzenia, co wskazuje na potrzebę zrozumienia złożonej patofizjologii tego procesu chorobowego. Czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) wywołuje liczne zmiany w komórkach dających ekspresję jego pokrewnego receptora. Wciąż jeszcze, mimo wielu funkcji GM-CSF oraz znanego powiązania z wrodzonymi leukocytami, jego komórkowe źródło *in vivo* oraz rola w posocznicy pozostają niejasne.

Ocena ekspresji GM-CSF metodą cytometrii przepływowej dała zaskakujące dane. Wśród badanych narządów szpik kostny i śledziona zawierały większość komórek GM-CSF<sup>+</sup> w ustabilizowanym stanie. W odpowiedzi na lipopolisacharydowy (LPS) komponent Gram-ujemnych bakterii liczba komórek GM-CSF<sup>+</sup> wzrosła bardziej w śledzionie i były to głównie IgM<sup>+</sup> limfocyty B. Jest to zaskakujące, ponieważ uważa się, że GM-CSF jest wytwarzany *in vivo* przez niekrwiotwórcze komórki, makrofagi oraz niekiedy przez limfocyty T, niemniej jednak limfocyty B stanowiły największą populację GM-CSF<sup>+</sup> w tych warunkach, co potwierdzono również analizą Western blot.

Rauch i wsp. nazwali te limfocyty B aktywatorami wrodzonej odporności IRA B (innate response activator B cells), ponieważ znana jest rola GM-CSF w aktywacji wrodzonych leukocytów. Liczne limfocyty IRA B gromadziły się w śledzionie w mysim modelu posocznicy i w odpowiedzi na zakażenie *Escherichia coli*. Wskazuje to, że wzrost liczby limfocytów IRA B jest główną cechą odpowiedzi gospodarza na zakażenie bakteryjne. Rozpoznają one bakteryjny lipopolisacharyd za pośrednictwem TLR4 i produkują cytokinę GM-CSF, która aktywuje komórki wrodzonej odporności.

W dalszych szczegółowych badaniach autorzy wykazali, że limfocyty IRA B są fenotypowo i funkcjonalnie odmienne od innych limfocytów, w tym też od ostatnio opisanych limfocytów B10 B wytwarzających IL-10. Stanowią one podzbiór w grupie różnych komórek B1a B. IRA B limfocyty wytwarzają GM-CSF i chronią przed bakteryjną sepsą. Eliminowanie aktywności limfocytów IRA B u myszy utrudnia bakteryjny klirens, wywołuje burzę cytokinową oraz sepsę.

Rauch i wsp. uważają, że, być może, także inne komórki szpiku kostnego wytwarzają GM-CSF chroniący przed sepsą w takim układzie, jednak najbardziej prawdopodobne jest wyjaśnienie, że to własne limfocyty IRA B chronią przed szokiem dzięki sprawowaniu kontroli nad mechanizmem usuwania bakterii. Identyfikacja *in vivo* limfocytów B wytwarzających GM-CSF dowodzi niedostrzeganej uprzednio specyficznej lokalizacji decydującej o działaniu cytokiny. Limfocyty IRA B różnią się od innych podzbiorów dzięki swym rozpoznawaniu dróg patogenów oraz roz-



mieszczeniu w tkankach ekspresji GM-CSF. Działanie to jest ważne w sepsie, a zebrane informacje wzbogacają nasze zrozumienie wrodzonej odporności, roli limfocytów IRA B jako strażników przed zakażeniem bakteryjnym, a także wskazują nowe drogi terapii chorób zakaźnych, szczególnie posocznicy.

Jest to niezwykle istotne w związku z nasileniem się w ostatnich latach jej przypadków, zwłaszcza z masowym wzrostem antybiotykooporności pozabawiającym nas jakiegokolwiek broni przeciw wielu groźnym infekcjom. Powagę sytuacji przedstawia McKenna (6) w artykule „Epidemia bezradności”, pisząc: „Na naszych oczach ulega zachwianiu delikatna równowaga między zarazkami a zwalczającymi je specyfikami, jaką udało się nam uzyskać w 1928 r. wraz z odkryciem penicyliny i utrwalić dzięki kolejnym wynalazkom. Bakterie jednak za każdym razem znajdowały odpowiedź na te działania i oto nasz arsenał zaczyna świecić pustkami, a wiele śmiertelnych infekcji, skutecznie dotąd powstrzymywanych, może teraz uderzyć ze zdwojoną siłą, biorąc swoisty odwet na ludzkości”.

Największe szanse na opanowanie tej sytuacji zapewnić może immunologia odkrywająca i wyjaśniająca nieznaną jeszcze szczegóły przeciwważnych mechanizmów obronnych i stwarzająca możliwość ich terapeutycznego wykorzystania. Warto tu przytoczyć anegdotę dotyczącą historii odkrycia penicyliny. Aleksander Fleming zajmował się badaniem mechanizmów odporności przeciwważnej, gdy jednak przypadek pozwolił mu wykryć penicylinę, porzucił pierwotne zainteresowanie i cały swój czas poświęcił wyłącznie jej badaniu. Wtedy jeden z jego współpracowników miał mu powiedzieć: „to interesujące, czym się tak pilnie zajmujesz, ale i tak wrócisz do immunologii”. Co prawda, Fleming i wielu dalszych badaczy innych antybiotyków, uważających je za wspaniałą broń w chorobach zakaźnych, nie wracało dawniej do immunologii, ale, być może, teraz ona znajdzie sposoby złagodzenia tej „epidemii bezradności” spowodowanej masową antybiotykoopornością bakterii.

### **Ekspozycja na komensalne drobnoustroje we wczesnym dzieciństwie chroni przed zapalną chorobą jelit i astmą**

Wyjaśnieniu mechanizmów tego zjawiska poświęcona jest praca Olszaka i wsp. (8). Układ immunologiczny ssaków ulega pobudzeniu przez pierwszą ekspozycję na drobnoustroje w czasie życia noworodkowego. Szczególnie narażone są wewnętrzne powierzchnie przewodu żołądkowo-jelitowego, a epidemiologiczne obserwacje sugerują, że skutki tego wczesnego kontaktu utrzymują się w późniejszym życiu. Wyrażają się one ochroną przed rozwojem chorób tła immunologicznego, takich jak zapalna choroba jelit (IBD – inflammatory bowel disease) i astma.

Dane piśmiennictwa wskazują, że w patogenezie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy (UC – ulcerative

colitis), groźnej formie IBD oraz w astmie prawdopodobnie ważną rolę odgrywają niezmiennie naturalne zabójcze limfocyty T (iNKT – invariant natural killer T) rozpoznające endogenne i egzogenne lipidowe antygeny. Olszak i wsp. badali zachowanie się iNKT w zależności od wieku gospodarza przy użyciu drobnoustrojów na mysich modelach IBD i astmy. Porównano pojawienie się iNKT w tkankach 8-tygodniowych myszy: wolnych od zarazków (GF – germ-free) oraz wolnych od swoistych patogenów (SPF – specific pathogen-free). Wzrost liczby iNKT stwierdzili u myszy GF w blaszce właściwej okrężnicy oraz płuc, co wyrażało się zwiększoną zachorowalnością tych zwierząt niż SPF na modelowe wywołane użyciem oksazolonu IBD oraz na modelową indukowaną albuminą jaja kurzego alergiczną astmę. Towarzyszył temu wzrost jelitowej i płucnej ekspresji chemokinowej ligandy CXCL16 połączonej ze wzrostem liczby śluzowych komórek iNKT. Autorzy wykazali, że jest ona zależnym od wieku gospodarza oraz narządu drobnoustrojowo regulowanym czynnikiem modulującym liczbę oraz funkcję komórek iNKT w okrężnicy i w płucach, a w konsekwencji wrażliwość na stan zapalny tkanki. Dokładny mechanizm sposobu, w jaki drobnoustroje regulują ekspresję CXCL16, a tym samym akumulację komórek iNKT, jest nieznaną.

Zebrane obserwacje są zgodne z uprzednimi danymi epidemiologicznymi, znanymi jako „hipoteza higieniczna”, według której ekspozycja na środowiska bogate w drobnoustroje we wczesnym okresie życia zmniejsza wrażliwość na takie choroby, jak IBD i astma, a brak tej ekspozycji, jak to ma miejsce w leczeniu antybiotykami w dzieciństwie, może dawać przeciwnie następstwa. Wczesnożyciowa ekspozycja wywiera długo trwający wpływ na komórki iNKT, a przy ich braku późniejsza ekspozycja na czynniki stymulujące te komórki może indukować omówione procesy zapalne. Uzyskane wyniki na myszach można, zdaniem autorów, ekstrapolować na ludzi na podstawie danych piśmiennictwa wskazujących na wyraźne podobieństwa między układami CD1d i iNKT myszy i człowieka.

### **Komórki Langerhansa ułatwiają rozwój raka płaskokomórkowego**

To zaskakujące zjawisko wykazały badania Modiego i wsp. (7). Tkanki nabłonkowe włącznie ze skórą są stale ekspozowane na chemiczne toksyny i mutageny. U ludzi około 90% przypadków raka rozwija się z tych tkanek bogatych w komórki dendrytyczne (DCs – dendritic cells), których prototypem są naskórkowe komórki Langerhansa (LCs – Langerhans cells). DCs są od dawna uważane za główny czynnik, dzięki któremu pojawiające się obwodowe nowe antygeny tkankowe ulegają wchłonięciu, przetworzeniu i zaprezentowaniu antygenowo swoistym limfocytom T, co umożliwia zbudowanie i koordynację immunologicznej obrony. Zgodnie z tym LCs uważane są wraz z in-

nymi DCs osiadłymi w tkankach, za dobrze umieszczone dla ograniczenia powstania raka przez prezentowanie antygenów nowotworowych limfocytom T.

Kilka ostatnich doniesień dotyczących badań szczepów myszy wykazujących mutacje LC sugeruje jednak dokonanie ponownej oceny roli tych komórek. Modi i wsp. podjęli ich badania w odniesieniu do karcinogenezy powodowanej przez DMBA, jeden z poliaromatycznych węglowodorów (PAHs – polycyclic aromatic hydrocarbons). Stwierdzili, że myszy nie posiadające LCs są odporne na chemiczną skórną karcinogenezę.

Nie znając innego przykładu tak wyraźnego przeciwrakowego efektu ochronnego w następstwie usunięcia pojedynczego typu komórkowego, autorzy szukali wyjaśnienia mechanizmu tego zjawiska. Ponieważ LCs mogą dawać ekspresję cytokin, takich jak IL-10 działających supresyjnie na limfocyty T, najpierw sądzili, że ich brak może zapewnić ochronę przed rozwojem przez zwiększenie przeciwnowotworowego potencjału limfocytów T  $\gamma\delta$  i  $\alpha\beta$ . Okazało się to nieślusne – oporność przeciwnowotworowa powodowana utratą LCs jest niezależna od limfocytów T – nie ma charakteru immunologicznego.

W celu określenia, czy takie działania LCs pobudzania chemicznej karcinogenezy stwierdzone u myszy wykazują też ludzkie LCs, autorzy badali reakcję tych komórek pobranych od kilku dawców na DMBA oraz skutki ich działania na keratynocyty *in vitro*. Uzyskane dane były zgodne ze stwierdzonymi u myszy.

Na podstawie wyników dalszych szczegółowych badań Modi i wsp. dochodzą do wniosku, że główna patofizjologiczna rola LCs jest niezależna od odporności nabytej, natomiast uwydatnia ich funkcję oczyszczającą tkanki. Dzięki temu pobierają one i metabolizują chemiczne zanieczyszczenia naskórka. Choć ta zdolność może wydajnie osłabić moc naturalnych toksyn, to może zawieść w odniesieniu do przemysłowych poliaromatycznych węglowodorów (PAHs), takich jak DMBA. Ich uwalnianie odtoksyczone metabolity są bardziej mutagenne niż wyjściowy związek, tak więc wrodzone działanie LCs zwiększa uszkodzenie DNA i swoiste mutacje w sąsiednich keratynocytach. Ponieważ PAHs występują w znacznych ilościach w przemysłowych zanieczyszczeniach, mogą one stanowić niedoceniany środowiskowy czynnik w ludzkim raku skóry. Wyraźna oporność skóry niedoborowej w LCs na chemiczną karcinogenezę wyraźnie wskazuje na powodowanie przez nie wzrostu toksyczności czynników środowiskowych.

Uzyskane dane sugerują możliwość, że podobnie jak komórki Langerhansa w skórze wzmagające w niej chemiczną kancerogenezę, tak samo lokalne komórki dendrytyczne w innych nabłonkowych tkankach mogą zwiększać indukowane przez PAHs mutacje i rozwój nowotworowy, przyczyniając się do ryzyka powstania raków płuc, okrężnicy i układu moczopłciowego.

## Próba zapobiegania chorobie Alzheimera przy użyciu przeciwciał

Jest to jeden z kilku kierunków badań nad tą chorobą, na których realizację rząd USA przeznaczył w maju 2012 r. duże dodatkowe fundusze. Wadman (10) omawia projekt oparty na niezwykle ważnych klinicznych danych, z których wynika, że choroba ta zaczyna atakować mózg 10-15 lat przed pojawieniem się objawów; jest to wniosek potwierdzony przez nowe metody obrazowania umożliwiające przyżyciowe monitorowanie choroby.

Te badania stanowią pierwszą próbę zapobieżenia jej występowaniu przez podanie leku osobom, u których jeszcze nie rozwinęły się objawy. W pięcioletnich badaniach użyty będzie preparat o nazwie Crenezumab. Jest to przeciwciało monoklonalne – oznacza to końcówka nazwy (mab. – monoclonal antibody).

Lek ma przeszkodzić rozwojowi choroby przez wiązanie się z fragmentami amyloidu- $\beta$  – nierozpuszczalnymi, uszkadzającymi neurony peptydami, które ulegają agregacji u osób chorych. Lek blokuje tym samym neurotoksyczne działanie amyloidu- $\beta$ , a ponadto wiążąc się z mikroglejem, pomaga mu w pochłanianiu i niszczeniu toksycznych peptydów.

Badania obejmują 300 bezobjawowych osób, z których dwie trzecie jest nosicielami rzadkiej mutacji genetycznej, powodującej ich podatność na chorobę Alzheimera.

## Piśmiennictwo

1. Beringue V., Herzog L., Jaumain E., Reine F., Sibille P., Le Dur A., Vilotte J-L., Laude H.: Facilitated cross-species transmission of prions in extraneural tissue. *Science* 2012, 335, 472-475.
2. Collinge J.: The risk of prion zoonoses. *Science* 2012, 335, 411-413.
3. Everitt A. R., Clare S., Pertel T., John S. P., Wash R. S., Smith S. E., Chin C. R., Feeley E. M., Sims J. S., Adams D. J., Wise H. M., Kane L., Goulding D., Digard P., Anttila V., Bailia J. K., Walsh T. S., Hume D. A., Palotie A., Xue Y., Colonna V., Tyler-Smith C., Dunning J., Gordon S. B., Smyth R. L., Openshaw P. J., Dougan G., Brass A. L., Kellam P.: IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza. *Nature* 2012, 484, 519-523.
4. Gajdusek D. C., Gibbs C. J.: Unconventional viruses causing spongiform virus encephalomyelitis. A fruitless search for the coat and core. *Viruses and environment*, ed. E. Kurstak and K. Maramorosch. Academic Press, New York 1978, s. 79.
5. Kapoor A., Simmonds P., Gerold G., Qaisar N., Jain K., Firth C., Hirschberg D. L., Rice C. M., Shields S., Lipkin W. I.: Characterization of a canine homolog of hepatitis C virus. *PNAS USA* 2011, 108, 11608-11613.
6. Larski Z.: Wirusy niekonwencjonalne i wiroidy. *Med. Weter.* 1980, 36, 193-196.
7. McKenna M.: Epidemia bezradności. *Świat Nauki* 2011, nr 5, 37-43.
8. Modi B. G., Nestader J., Binda E., Lewis J., Filler R. B., Roberts S. J., Kwong B. Y., Reddy S., Overton J. D., Galan A., Tigelaar R., Cai L., Fu P., Shlomchik M., D.H., Hayday A., Girardi M.: Langerhans cells facilitate epithelial DNA damage and squamous cell carcinoma. *Science* 2012, 335, 104-108.
9. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M. P., Richter J., Franke A., Glickman J. N., Siebert R., Baron R. M., Kasper D. L., Blumberg R. S.: Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012, 336, 489-493.
10. Rauch P. J., Chudnovskiy A., Robbins C. S., Weber G. F., Etzrodt M., Hilgerndorf I., Tiglaio E., Figueiredo J.-L., Iwamoto Y., Theurl I., Gorbатов R., Waring M. T., Chicoine A. T., Mouded M., Pittet M. J., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F. K.: Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science* 2012, 335, 597-601.
11. Wadman M.: US government sets out Alzheimer's plan. *Nature* 2012, 485, 426-427.

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