

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology and immunology

Summary

Reactivation of CD8 T cells exhausted in chronic viral infection. Combining oncolytic virus with immune cells for synergistic treatment of cancer. Dendritic cells involved in innate antitumor immune response. TLRs as choice targets for drugs. TLR triggers Vitamin D-mediated innate immunity. Progress in antibody research – nanobodies. Defective dendritic cell apoptosis plays a role in autoimmunity.

Keywords: viral oncolysis, dendritic cells, TLRs, nanobodies, autoimmunity

Przywracanie aktywności limfocytom T CD8, wyczerpanym w trakcie chronicznego zakażenia wirusowego

Możliwość taką wykazali Barber i wsp. (2) w badaniach skomentowanych obszernie przez Williamsa i Bevana (19). Limfocyty CD8 T rozpoznające antygeny patogenu ulegają znacznemu namnożeniu i zmianie w komórki efektorowe mogące zabijać zakażone komórki i wytwarzać cytokiny, takie jak interferon gamma i czynnik martwicy nowotworu alfa. Te antygenowo-swoiste limfocyty T przechodzą 15 i więcej podziałów w ciągu pięciu dni, wytwarzając miliony efektorowych komórek, których zadaniem jest uwolnienie organizmu od zakażenia. Kiedy to następuje, większość z nich ginie, ale część pozostaje jako populacja długo żyjących limfocytów T pamięci. One przy następnej ekspozycji na ten sam patogen zapewniają szybką obronę. Patogen może jednak znaleźć sposoby uniknięcia eliminacji i zakażenie przechodzi w postać trwałą lub chroniczną.

Różnicowanie się limfocytów cytotoksycznych CD8 T pamięci następuje w różny sposób po ostrym i chronicznym zakażeniu wirusowym. Te powstałe po ostrym są wysoce funkcjonalne i stanowią ważny komponent ochronnej odporności, natomiast chroniczne zakażenia często cechuje różnego stopnia upośledzenie wirusowo-swoistej odpowiedzi limfocytów T i ten defekt jest główną przyczyną niemożności uwolnienia się gospodarza od patogenu. Funkcjonalne efektorowe limfocyty T powstają we wczesnych stadiach zakażenia, jednak następnie tracą stopniowo swą aktywność w trakcie chronicznego zakażenia. Barber i wsp. piszą, że to wyczerpanie limfocytów T wykazano najpierw w czasie trwałego zakażenia myszy wirusem limfocytarnego zapalenia opon i spłotów naczyniówkowych, LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus), lecz okazało się, że dotyczy to także innych wirusowych chronicznych zakażeń ludzi wywołanych przez wirusy HIV, zapalenia wątroby B (HBV) i C (HCV) – trzech chorób, na które cierpi ponad pół miliarda osób na świecie.

W badaniach przyczyny dysfunkcji limfocytów T użyto myszy i laboratoryjnie otrzymanego szczepu LCMV, któ-

ry pokonuje odpowiedź odpornościową (albo przez szybsze namnażanie się, albo przez zakażenie różnych komórek gospodarza), co prowadzi do ustalenia się trwałego zakażenia z wysokim poziomem wirusa we krwi i wielu innych tkankach. Początkowo stwierdzono u zwierząt silną odpowiedź limfocytów T, porównywalną z indukowaną przez szczep macierzysty wirusa. Później jednak, zamiast eliminacji wirusa w ciągu tygodnia, poziom patogenu pozostawał wysoki a komórki efektorowe stopniowo traciły zdolność zabijania zakażonych komórek i wytwarzania cytokin – ulegały wyczerpaniu. Autorzy stwierdzili też, że funkcjonalne limfocyty T na początku ostrego lub chronicznego zakażenia wytwarzają dużą ilość powierzchniowego białka receptorowego, określonego jako PD-1 (programmed death – zaprogramowana śmierć). Po ustąpieniu ostrego zakażenia, spoczynkowe limfocyty pamięci tracą ten marker, natomiast u chronicznie zakażonych zwierząt zachowują go, a także jeden z ligandów dla tego receptora, PD-L1. Założono, że ten układ receptor–ligand może być przyczyną hamowania sygnalizacji receptora limfocytu T uruchamiającego odpowiedź na patogen. To założenie potwierdziło się – Barber i wsp. wykazali ponadto, że ilościową i jakościową aktywność wyczerpanych efektorowych limfocytów CD8 T u chronicznie zakażonych myszy można odwrócić (reaktywować) przez iniekcję przeciwciał blokujących powiązanie między PD-1 i PD-L1. Wyczerpane limfocyty nie mogące się dzielić odzyskały nie tylko tę zdolność, ale też zabijania zakażonych komórek, wydzielania większych ilości interferonu gamma, i co najważniejsze, zredukowały poziom wirusa w organizmie. Interesujące i ważne jest też wykazanie, że blokada PD-1/PD-L1 przywraca tym wyczerpanym limfocytom CD8 T pełną sprawność także przy braku wspomagających limfocytów CD4 T (Th), co ma szczególne znaczenie przy zakażeniu wirusem HIV, charakteryzującym się spadkiem ich liczby.

Jedną z głównych przyczyn braku sukcesu w eliminacji chronicznych zakażeń jest więc ograniczony proliferacyjny potencjał wyczerpanych limfocytów T. Wyniki badań autorów wskazują możliwą strategię poprawy skuteczności leczniczych szczepień przez połączenie ich z blokadą

PD-1/PD-L1, a także zwiększenie skuteczności adoptywnej terapii limfocytami T chronicznych zakażeń lub nowotworów przez blokowanie hamującej drogi PD-1. W procesie nowotworowym ciągła prezentacja antygenów, pochodzących z nienormalnych „własnych” białek limfocytom, może powodować osłabienie ich funkcji, a ponieważ wiele nowotworów daje ekspresję PD-L1, to zablokowanie tej drogi może okazać się korzystne w pobudzeniu układu odpornościowego do rozpoznania i zabicia nienormalnych komórek (19).

Terapia procesu nowotworowego przy użyciu onkolitycznego wirusa i populacji komórek odpornościowych

Koncepcja użycia wirusów do niszczenia nowotworów jest bardzo stara (7), a wciąż wzbogacana przez liczne doniesienia zachęcające do prób klinicznego zastosowania (9). Mechanizm bezpośredniego działania wirusów na nowotwór wynika ze znanego faktu szczególnie dobrego ich namnażania się w szybko rosnących i mnożących się komórkach, a takimi są, oprócz embrionalnych, komórki nowotworowe. Jeżeli dojdzie do uszkodzenia nowotworu, mówi się o onkolitycznym działaniu wirusa. Możliwe są również pośrednie mechanizmy przeciwnowotworowe działania wirusów: 1) indukowanie powstawania interferonu; 2) zwiększenie immunologicznej reakcji organizmu na komórki nowotworowe przez uzewnętrznienie ich nowych antygenów (immunologiczna onkoliza); 3) indukowanie powstawania czynnika nekrozy nowotworu (TNF). Można przypuszczać, że takie przeciwnowotworowe działania może zdarzać się także w przebiegu naturalnego zakażenia wirusowego i być przyczyną nie wyjaśnionych samoistnych regresji nowotworu. W czasopiśmie poświęconych zagadnieniom onkologicznym podkreśla się celowość takich badań, gdyż użycie wirusów stanowiłoby biologiczną, a więc bardziej naturalną metodę leczenia niż to ma miejsce w przypadku innych sposobów terapii, powodujących niekiedy poważne skutki uboczne. Dane z piśmiennictwa wskazują na uzyskiwanie dobrych efektów, jednak porównanie z konwencjonalnymi metodami wypada na razie na korzyść tych ostatnich – brak dotąd wskazań do wprowadzenia rutynowej wirusoterapii nowotworów.

Być może przyczyną niedostatecznej skuteczności jest trudność dostarczenia wirusa bezpośrednio do guza nowotworowego. Aby to uzyskać, Thorne i wsp. (16) podjęli udaną próbę leczenia raka, słusznie określoną terapią metodą „konia trojańskiego” (1). W pracy użyto populacji komórek zabójców indukowanych cytokiną, CIK (cytokine induced killer) i onkolitycznego wirusa. Tym „koniem trojańskim” były CIK, które w sposób naturalny migrują do nowotworu i mogą dostarczyć wirus do guza nowotworowego, a dzięki temu spowodować jego regresję, co uzyskano u myszy. Zakażenie komórek CIK zmodyfikowanym pokswirusem (krowianki) wyrażało się przedłużonym okresem jego eklipsy aż do kontaktu z nowotworem. Wykazano, że CIK dotarły do guza i skutecznie go infiltrowały przed uwolnieniem wirusa. Chociaż każdy z tych dwu komponentów terapii oddzielnie wykazywał aktywność przeciwnowotworową, to łączne ich użycie było bardziej skuteczne w leczeniu.

Nowa szczególna subpopulacja komórek dendrytycznych zaangażowana w immunologicznym nadzorze przeciwnowotworowym

Zasadniczym jego komponentem jest mechanizm efektorowy indukowany u myszy przez interferon gamma. Taieb i wsp. (14) wykazali, że jego głównym źródłem nie są konwencjonalne komórki NK (naturalni zabójcy – natural killers), lecz subpopulacja B220⁺NK1.1⁺ komórek dendrytycznych, atypowych, ponieważ dają ekspresję drobin powierzchniowych komórek NK. Po kontakcie z różnymi komórkami nowotworowymi, słabo rozpoznawalnymi przez komórki NK, te komórki dendrytyczne wydzielają duże ilości interferonu gamma i pośredniczą w lizie komórek nowotworowych zależnej od TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand – liganda indukująca apoptozę związaną z TNF). Adoptywne przeniesienie tych komórek dendrytycznych produkujących interferon, IKDCs (interferon-producing killer dendritic cells) do myszy z nowotworem, wstrzymywało jego wzrost, natomiast nie uzyskano tego po transferze konwencjonalnych komórek NK. Śledzionowe IKDCs pobudzone *in vitro* przez same tylko komórki nowotworowe (to znaczy przy braku egzogennych cytokin) wytwarzają duże ilości interferonu gamma – nawet do 40 ng na 10⁶ komórek dziennie. Dzięki temu oraz zdolności TRAIL-zależnego do zabijania komórek nowotworowych, IKDCs pełnią rolę „zamiataczy nowotworów” (tumor scavengers). Co więcej, wykazują ekspresję drobin MHC klasy II, których normalnie brak na mysich komórkach NK, dzięki czemu mogą rozpoznawać komórki nowotworowe, ignorowane przez komórki NK, przy braku egzogennych bodźców. A co jeszcze ważniejsze, IKDCs posiadają kardynalną cechę komórek dendrytycznych, to jest zdolność prezentowania antygeny po aktywacji toll-podobnym receptorem TLR4 i ligandami TLR9. IKDCs są więc kluczowymi sensorami i efektorami przeciwnowotworowej odpowiedzi wrodzonej, a zarazem stanowią ważne ogniwo między nią a nabytą odpornością przeciwnowotworową. Dalsze prace pomogą potwierdzić kardynalną rolę IKDCs w nadzorze i immunoterapii u ludzi.

Kliniczne wykorzystanie wiedzy o toll-podobnych receptorach (TLRs)

Identyfikacja w 1997 r. przez Medzhitova i wsp. (13) pierwszego TLR (Toll-like receptor) u ssaków otworzyła nową epokę badań nad mechanizmami odporności wrodzonej (10). Sprawy te omawia w obszernym artykule Wickegren (18), z którego tu tylko najważniejszą informację w dużym skrócie. Autorka zaczyna od opisu zakażenia, w czasie wystawy kwiatów w Holandii, ponad 100 osób bakteriami *Legionella pneumophila*. Okazało się, że źródłem zarazków była woda zraszająca rośliny. Wystawę odwiedziły dziesiątki tysięcy osób, a specjalistów chorób zakaźnych dziwiło, że mimo tak dużej ekspozycji na zakażenie, zachorowało tak mało ludzi. Analiza DNA wykazała u większości tych chorych pojedynczą mutację genu dla TLR5, odpornościowego białka powierzchni komórki, która uszkodziła receptor, przeszkadzając rozpoznaniu *L. pneumophila*. Wyniki te opublikowane w 2003 r. spowodowały lawinę badań nad TLRs. Dowiedziano się, że czynnikiem pierwszej linii obrony, uruchamiającym odpowiedź zapalną oraz rekrutującym limfocyty B i T do ata-

ku na zarazki są właśnie TLRs. Coraz więcej danych sugeruje, że odgrywają one ważną rolę także w zjawiskach autoimmunizacyjnych. Wykryto 10 TLRs u człowieka i 3 u myszy – każdy TLR rozpoznaje swoisty dla niego molekularny odpowiednik na patogenach. Dotąd ukazało się około 3 500 publikacji dotyczących tych odpornościowych strażników, a co najmniej 9 biotechnologicznych firm zajmuje się produkcją preparatów stymulujących lub hamujących TLRs. Są one obecnie przedmiotem klinicznych i przedklinicznych testów jako potencjalne leki w zapaleniu wątroby, raku, astmie, alergii i chorobach autoimmunizacyjnych. Ostatnio jedna z firm wykonała próby kliniczne przy wirusowym zapaleniu wątroby C (HCV). Obecne leczenie – prawie roczne iniekcje interferonu i doustne podawanie leku przeciwwirusowego – jest skuteczne tylko u połowy pacjentów zakażonych najbardziej opornym szczepem wirusa, a ponadto daje przykre objawy uboczne. Testowany ostatnio preparat stymulujący TLR7, wstrzyknięty 37 pacjentom chronicznie zakażonym HCV, obniżył poziom wirusa, w zależności od dawki, nawet o 82% (wartość odpowiadająca użyciu interferonu) przy umiarkowanych objawach ubocznych. W próbie leku innej firmy, stymulującego TLR9, u 60 pacjentów otrzymujących najwyższe dawki redukcja wirusowego RNA osiągnęła ponad 90%.

Kilka firm farmaceutycznych używa bodźców TLRs jako adiuwantów szczepionek. Przykład stanowi użycie pochodnej bakteryjnej endotoksyny, która pobudza TLR4, jako adiuwantu w szczepionce przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka, przyczynie raka szyjki macicy.

Oprócz poszukiwania sposobów wzmocnienia odporności prowadzone są też prace nad użyciem TLRs do jej osłabienia. Jedna z takich strategii może ułatwić szybszą i bezpieczniejszą immunoterapię stanów alergicznych. Teraz wymaga ona cotygodniowych lub comiesięcznych iniekcji przez 3 do 5 lat, a ponadto u niektórych pacjentów stwarza pewne niebezpieczeństwa – powoduje objawy od obrzęków do anafilaksji. Obecnie możliwa będzie inna metoda leczenia alergii. Odkryto bowiem, że bakteryjne sekwencje CpG DNA pobudzając TLR9, stymulują makrofagi i inne komórki wrodzonej odporności do zabijania limfocytów wspomagających typu 2 (Th2), których nadmierna aktywność cechuje alergię i astmę. Na tej zasadzie opracowywana jest metoda bezpiecznej ochrony przed alergiami w ciągu 6 tygodni. Lekiem tym jest drobina CpG związana z DNA kodującym dany alergen. Wywołuje ona u zwierząt odpowiedź anty-Th2, silniejszą niż oddzielnie podane CpG DNA. Przystąpiono już do testów klinicznych tej metody i uzyskano obiecujące wyniki przy katarze siennym u dorosłych osób. Prostszy sposobem hamowania układu odpornościowego poprzez TLRs jest blokowanie jednego lub więcej receptorów; może to być przydatne przy stanach zapalnych, takich jak autoimmunologiczny toczeń (lupus) i posocznica (sepsa). Na przykład, w ubiegłym roku stwierdzono, że nieczynny wariant TLR5 występuje u około 50% rzadziej u pacjentów z toczniem niż u ich zdrowych krewnych, co sugeruje, że inaktywowanie TLRs może chronić przed tą chorobą. Prowadzone są też badania związku blokującego TLR przeciw sepsie. Preparat o nazwie teritoran jest molekularnym „sobowtorem” (mimic) części drobin endotoksyny, wiążącym się z TLR4, lecz nie inaktywującym go. W próbach leczenia prawie 300 pacjen-

tów szpitalnych dużą dawką zredukowano umieralność o 12% w porównaniu do placebo, a u pacjentów z największym ryzykiem śmierci o 18%. W zakończeniu artykułu Wickelgren przytacza opinie nawołujące do ostrożności w ocenie eksperymentalnych terapii opartych na TLR, zarówno pobudzających, jak i osłabiających aktywność ludzkiego układu odpornościowego.

Należy spodziewać się dalszych licznych klinicznych prób wykorzystania wiedzy o TLRs w miarę identyfikacji ich ligand w patogenach. Dotychczas poznane omawiają szczegółowo Tokarz-Deptuła i wsp. (17).

TLR uruchamia odporność przeciwważną mediowaną przez witaminę D

Badania te podjęła duża grupa pracowników kilku uniwersytetów amerykańskich i niemieckich (11). Autorzy piszą, że przeciwdrobnoustrojowe działanie witaminy D zostało już poprzednio udokumentowane i wiadomo, iż obniżony jej poziom wyraża się wrażliwością na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*. Celem pracy było wyjaśnienie mechanizmów tej naturalnej odporności. Autorzy stwierdzili, że pobudzone przez TLR2 i TLR1 ludzkie makrofagi indukują: enzym katalizujący przemianę prowitaminy D₃ w jej aktywną formę, ekspresję receptorów witaminy D oraz przeciwdrobnoustrojowy peptyd katelicyny – w efekcie zabicie wewnątrzkomórkowego prątko gruźlicy. Tę wrodzoną odporność uzupełniają zależne od limfocytów T procesy odporności nabytej, obejmujące aktywację makrofagów przez cytokiny i uwalnianie granulizyny.

Wyniki pracy pomogą wyjaśnić kilka zagadkowych problemów, na przykład: wzrost poziomu witaminy D w miejscach zlokalizowanych postaci gruźlicy, indukowanie przez TLR przeciwbakteryjnych peptydów w komórkach nabłonkowych oraz rozwój odmiennych szlaków przeciwbakteryjnych u myszy (u zwierząt nocnych TLRs uruchamiają aktywację monocytów i makrofagów przy udziale tlenu azotu) i u ludzi (dzienny tryb życia umożliwia syntezę witaminy D₃ w skórze eksponowanej na światło UV). Autorzy nawiązują do historii leczenia gruźlicy, w tym do wartości znaczenia światła słonecznego i do Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny w 1903 r. za wykazanie, że światło UV było korzystne u pacjentów z toczniem, gruźlicą skóry, a witamina D we wszystkich postaciach gruźlicy. Epidemiologiczne dane świadczą, że właściwa ilość witaminy D wyraża się mniejszą zapadalnością na raka okrężnicy i prostaty. Wyniki pracy wskazują na możliwość zróżnicowanej zdolności syntezy witaminy D, co może być czynnikiem powodującym wzrost wrażliwości na gruźlicę. Należałoby zatem poddać pod rozważenie prowadzenie klinicznych prób taniego uzupełniania niedoborów witaminy D w celu zwiększenia wrodzonej odporności na zakażenia, a być może także – na procesy nowotworowe.

Postęp w badaniach nad przeciwciałami

W poprzednim artykule (10) omówiłem prace dotyczące zwłaszcza nadziei związanych z przeciwciałami monoklonalnymi, Mab (monoclonal antibodies) i możliwościami ich przebudowy. Przeciwciało IgG (immunoglobina) ma kształt litery Y, której dwa ramiona to dwa najważniej-

sze fragmenty wiążące antygen, Fab (fragment antigen-binding). Mab stanowią wielką nadzieję medycyny, jednak są wciąż kłopotliwe w produkcji, a tym samym bardzo drogie. Dalszy postęp w ich przebudowie oraz drogę do otrzymania nanociał omawia Gibbs (6). Upraszczając jeszcze bardziej Fab przez pozostawienie tylko koniuszków ich łańcuchów ciężkich, uzyskano przeciwciała nazwane domenowymi, jednak pozbawione tych lekkich, stały się bardzo lepkie. Sklejają się w większe konglomeraty, w wytwarzających je bakterjach (obniżenie wydajności procesu), a także są mniej skuteczne we krwi pacjenta. Gibbs pisze dalej, że podczas gdy biochemicy próbują usunąć tę wadę, firma Ablynx wykorzystuje rozwiązanie zaproponowane przez naturę. Okazało się bowiem, że już w 1989 r. grupa biologów stwierdziła we krwi dromaderów, oprócz normalnych przeciwciał zbudowanych z czterech łańcuchów białkowych (dwu ciężkich i dwu lekkich), także prostsze, zbudowane wyłącznie z pary łańcuchów ciężkich. Dalsze badania wykazały, że nie tylko u dromaderów, lecz także u dwugarbnych azjatyckich wielbłądów i południowoamerykańskich lam około 50% przeciwciał w ich krwi nie ma łańcuchów lekkich, a te wyłącznie ciężkołańcuchowe przeciwciała reagują normalnie z antygenami. Więcej szczegółów zawiera artykuł Czerwińskiego i Krop-Wątopek (5). Przeciwciała składające się wyłącznie z łańcuchów ciężkich znaleziono u wielu gatunków ssaków, jednak okazały się one niezdolne do wiązania antygeny – są niefunkcjonalne. Skrócenie funkcjonalnych ciężkołańcuchowych przeciwciał do wyróżniających je rejonów zmiennych pozwoliło uzyskać fragmenty o silnym powinowactwie do antygenów, takim samym jak 10 razy większe od nich klasyczne przeciwciała. Były one także sprawniejsze na poziomie molekularnym, gdyż mogły penetrować miejsca niedostępne dla standardowych przeciwciał. Tak narodziły się nanociała (nanobodies analogiczne do antibodies), stosunkowo proste białka długości kilku nanometrów. Nie mają one hydrofobowej natury, jak przeciwciała domenowe, są odporniejsze na wysoką temperaturę i skrajne pH. Wykazano, że zachowują aktywność w przewodzie pokarmowym, stąd narodziła się koncepcja sporządzenia zawierających je pigułek do leczenia chorób i nowotworów jelit. Nanociała są znacznie łatwiejsze do wyprodukowania przez mikroorganizmy, gdyż są chemicznie znacznie prostsze od przeciwciał i mogą być kodowane przez pojedynczy gen. Ostatnio zaprojektowano nanociała tak, aby wiązały się z receptorami swoistymi dla komórek nowotworowych. Ponadto nanociała te połączono ze specjalnym enzymem katalizującym przekształcenie pewnego nieszkodliwego związku chemicznego w toksynę (stworzono cząsteczki dwuczynnościowe), zabijającą komórki nowotworowe. Zainteresowani znajdą w omawianym artykule więcej szczegółów dotyczących perspektyw takiego użycia nanociał. Autor zwraca jednak uwagę, że dobre wyniki otrzymano u myszy, a nie wiadomo, czy nanociała będą działały tak samo w ludzkim organizmie, którego układ odpornościowy jest bardziej rozwinięty, a u myszy też jeszcze niezupełnie dobrze poznany. Na przykład, ostatnio stwierdzono u nich dodatkową szyjną grasicę (3, 15); sugeruje to konieczność analizy dotychczasowych wyników wpływu tymektomii piersiowej na produkcję limfocytów T *de novo*.

Wpływ hamowania apoptozy komórek dendrytycznych na rozwój procesów autoimmunologicznych

Do takiego wniosku doszli Chen i wsp. (4) w badaniach omówionych przez Marxa (12). Zaburzenia funkcji układu odpornościowego mogą powodować, że atakuje on tkanki własnego gospodarza, a przyczynę tego przypisywano dotąd defektom funkcji limfocytów, ich nadmiernej aktywacji i proliferacji. Ponieważ hamowanie apoptozy (samobójczej śmierci) samych limfocytów nie wystarcza do przełamania autotolerancji, sugeruje to udział innych komórek w tym zjawisku. Chen i wsp. badali wpływ apoptozy komórek dendrytycznych, DCs (dendritic cells) u transgenicznym myszy wytwarzających inhibitor kaspazy p35 w ich komórkach. U tych DC-p35 myszy, eksponowanych na apoptotyczny bodziec ginęło mniej komórek dendrytycznych. To ich nagromadzenie powodowało z kolei chroniczną aktywację limfocytów i jako konsekwencję systemowe objawy autoimmunizacji. Wskazuje to na centralną rolę DCs w zachowaniu obwodowej autotolerancji i chociaż nie znamy jeszcze szczegółów mechanizmu tego zjawiska, to uzyskane wyniki sugerują, że te komórki mogą stanowić efektywny terapeutyczny cel ograniczający rozwój chorób autoimmunologicznych.

Piśmiennictwo

1. Anon.: A Trojan Horse to battle cancer. *Science* 2006, 311, 1671.
2. Barber D. L., Wherry E. J., Masopust D., Zhu B., Allison J. P., Sharpe A. H., Freeman G. J., Ahmed R.: Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006, 439, 682-687.
3. Boehmer H.: Thoracic thymus, exclusive no longer. *Science* 2006, 312, 206-207.
4. Chen M., Wang Y.-H., Wang Y., Huang L., Sandoval H., Liu Y.-J., Wang J.: Dendritic cell apoptosis in the maintenance of immune tolerance. *Science* 2006, 311, 1160-1164.
5. Czerwiński M., Krop-Wątopek A.: Ciężkołańcuchowe przeciwciała zwierząt z rodziny wielbłądowatych (Camelidae) i ich możliwe zastosowania. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005, 59, 193-202.
6. Gibbs W. W.: Nanociała. *Świat Nauki* 2006, 1, 21-25.
7. Larski Z.: Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii. *Medycyna Wet.* 2006, 56, 5-10.
8. Larski Z.: Postęp w badaniach nad odpornością wrodzoną. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 651-654.
9. Larski Z.: Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i zakaźnych gąbczastych encefalopatii. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 739-743.
10. Larski Z.: Osiągnięcia w badaniach mechanizmów odporności. *Medycyna Wet.* 2006, 62, 123-126.
11. Liu P. T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B. H., Krutzig S. R., Ochoa M. T., Schaubert J., Wu K., Meinken C., Kamen D. L., Wagner M., Bals R., Steinmeyer A., Zügel U., Gallo R. L., Eisenberg D., Hewison M., Hollis B. W., Adams J. S., Bloom B. R., Modlin R. L.: Toll-like receptor triggering of vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006, 311, 1770-1773.
12. Marx J.: Foiled dendritic cell suicide may lead to autoimmunity. *Science* 2006, 311, 1086.
13. Medzhitov R., Preston-Huriburt P., Janeway Jr. C. A.: A human analog of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997, 388, 394-397.
14. Täieb J., Chaput N., Menard C., Apetoh L., Ullrich E., Bonmort M., Piquignot M., Casares N., Terme M., Flament C., Opolon P., Lecluse Y., Metivier D., Tomasello E., Vivier E., Ghiringhelli F., Martin F., Klatzmann D., Poynard T., Tursz T., Raposo G., Yagita H., Ryffel B., Kroemer G., Zitvogel L.: A novel dendritic cell subset involved in tumor immunosurveillance. *Nature Medicine* 2006, 12, 214-219.
15. Tershowski G., Müller S. M., Bleul C. C., Blum C., Schirmbeck R., Reimann J., Du Pasquier L., Amagai T., Boehm T., Rodewald H. R.: Evidence for a functional second thymus in mice. *Science* 2006, 312, 284-287.
16. Thorne S. H., Negrin R. S., Contag C. H.: Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy. *Science* 2006, 311, 1780-1784.
17. Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P., Deptuła W.: Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11, 23-28.
18. Wickelgren I.: Targeting the Tolls. *Science* 2006, 312, 184-187.
19. Williams M. A., Bevan M. J.: Exhausted T cells perk up. *Nature* 2006, 439, 669-670.

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