

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, prionów i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

Some new data concerning virology, prions and immunology

Summary

Rinderpest – the first infectious animal disease eradicated in the world. Size-based transmission of aggregates creates phenotypic diversity within a prion population. Prions are an unusual form of epigenetics. Origins of prions. Prion-like behaviour of amyloid- β . Limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation by leukotriene A_4 hydrolase. Cigarette smoke selectively inhibits this activity. Danger signals guide neutrophils to the sites of sterile inflammation. Self-renewal of mature T_{reg} is a major mechanism of their maintenance in vivo. Sublineage of $CD8^+T_{reg}$ is essential regulatory element of the immune response and a guarantor of self tolerance. Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α .

Keywords: prions, neutrophilic inflammation, $CD8^+T_{reg}$, antitumor immunity

Likwidacja księgosuszu była na świecie

Ten olbrzymi sukces 16-letnich prac programu zwalczania choroby, która przez tysiąclecia dziesiątkowała stada bydła i rujnowała ich posiadaczy, stanowiący chyba najważniejsze osiągnięcia w historii wiedzy weterynaryjnej, omawia Normile (14). Dyrektor Generalny FAO ogłosił to 14 października 2010 r. w Rzymie, mówiąc, że jest to drugi przypadek eliminacji choroby wirusowej po ospie ludzkiej w świecie. Pozostaje jeszcze tylko jedna formalność – Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE) musi uzupełnić potwierdzenie kilku krajów wolnych od księgosuszu, co nastąpi prawdopodobnie w maju 2011 r. Wirus księgosuszu wykryto po raz ostatni w 2001 r. u dzikich bawołów w Narodowym Parku Kenii na granicy somalijskiego ekosystemu.

Historię księgosuszu, metody jego zwalczania, wpływ tej groźnej choroby na wyłonienie zawodu lekarza weterynarii, powołanie specjalistycznych służb naszego zawodu, udział polskich uczonych, a także utworzenie Międzynarodowego Urzędu Epizootii (OIE) na początku lat 20. XX wieku omówili ostatnio w pięknym artykule Fitzner i Paprocka (6). Wirus księgosuszu należy do rodzaju *Morbillivirus* w rodzinie *Paramyxoviridae*, a wykazuje duże pokrewieństwo antygenowe z wirusami odry człowieka i nosówki psów. Surowice przeciw nosówce psów i odrze zobojętniają wirus księgosuszu *in vitro* i odwrotnie – surowice przeciw księgosuszowi neutralizują wirusy odry i nosówki.

Normile przytacza opinie specjalistów chorób zakaźnych dotyczące planów eliminacji następnej choroby zakaźnej zwierząt. Niektórzy mają wątpliwości, czy istnieją możliwości podjęcia następnej takiej kampanii, lecz wymienia się jeden taki ewentualny cel – pomór małych przeżuwaczy, peste des petits ruminants (PPR), wysoce zakaźny i śmiertelny u owiec i kóz. Wywołuje ropny wyciek z nosa, wrzodziejące zapalenie jamy gębowej oraz zapalenie oskrzeli i płuc. Wirus PPR, ściśle spokrewniony z wirusem księgosuszu, długo krążył w Afryce Środkowej i na subkontynencie Indyjskim, a ostatnio dotarł do Maroka. Według specjalistów FAO, wirus PPR nie powoduje tak wielkich szkód jak dawniej wirus księgosuszu, dostępne szczepionki nie są tak skuteczne jak przeciwksięgosuszowe, a więc przerwanie transmisji byłoby jeszcze trudniejsze.

Wielkość agregatów prionów ogranicza ich przenoszenie się i ustala fenotypowe zróżnicowanie

Dowodzą tego wyniki badań Derdowskiego i wsp. (4). Zgodnie z hipotezą prionową, atypowe fenotypy powstają, gdy białka prionu przyjmują odmienną konformację utrzymującą się jako samoreplikujące się agregaty. Mechanizm procesu wzajemnego oddziaływania ze środowiskiem komórkowym, w celu utworzenia zakaźnych fenotypów, jest słabo poznany.

W trudnych do popularnego omówienia, precyzyjnych badaniach autorzy wykazali, że zarówno korelacja między ekspresją białka prionowego i dziedzicz-

nością, jak też trwałość fenotypowa *in vivo* są zależne od wielkości agregatu. Jego przekazywanie stwarza również fenotypową różnorodność wewnątrz populacji, na co głęboki wpływ wywiera komórkowe środowisko. Fenotypowa powstała zmiana, utrzymująca się w użytych przez autorów układach wzmacnia argumentację, że mechanizm prionowy, podobnie jak inne procesy epigenetyczne, ułatwia selekcję w nowych warunkach środowiskowych, a w konsekwencji ewolucję. U ssaków zmienność wielkości agregatów może podobnie wpływać na ich przechodzenie między niedzielącymi się komórkami i szerzenie się procesu patologicznego w chorobach prionowych oraz może też brać udział w innych zaburzeniach błędnego fałdowania się białek, jak w chorobach Alzheimera, Parkinsona i Huntingtona. Dlatego parametry zmieniające wielkość agregatów są, zdaniem autorów pracy, bardziej wiarygodnym prognostykiem klinicznego przebiegu choroby niż obecność proteazoopornych agregatów.

Nawiązując do wspomnianych procesów epigenetycznych konieczne jest omówienie terminu „epigenetyka”. Ta dziedzina biologii budzi obecnie szczególnie duże zainteresowanie, o czym świadczy m.in. poświęcenie jej specjalnego działu w „Science”. We wprowadzeniu „Co to jest epigenetyka?” (15) podano następujący przykład: wszystkie komórki wielokomórkowego organizmu mają identyczne sekwencje DNA, czyli ten sam zestaw genetycznych instrukcji, a jednak realizują zróżnicowane końcowe fenotypy; ta niegenetyczna pamięć komórkowa rejestrująca i realizująca rozwojowe i środowiskowe wskazania stanowi podstawę epigenetyki.

Przytoczona przez Halfmanna i Lindquist (7) współczesna jej definicja to „wszystkie mechanizmy dziedziczenia cech biologicznych nie wymagające zmian w kodującej sekwencji DNA”. Priony oraz dziedziczenie środowiskowo nabytych cech to ekstremalny przykład epigenetyki. Wykazując ściśle powiązania z białkową homeostazą i znaczną wrażliwość na stres, priony są mocnym mechanizmem łączącym ekstremalne stany środowiskowe z nabywaniem i dziedziczeniem nowych cech. Ta, początkowo tajemnicza natura zakaźnego prionu, który przez stanowanie szablonu konformacyjnego dla dalszych drobin białka, zupełnie różnych od normalnego, wywołała zamieszanie, które nawet jeszcze dziś zasłania dużo bardziej interesujący aspekt biologii prionów – zdolność białek stanowienia elementów dziedziczenia.

A rozważając pochodzenie prionów autorzy sądzą, że skłonność białek do ulegania błędnemu pofałdowaniu jest prawdopodobnie tak stara, jak samo życie oparte na białku. Większość polipeptydów wykazuje tendencję do tworzenia samopowielających się struktur amyloidowych, a białka formujące priony mają niezwykłą konformacyjną elastyczność, umożliwiającą dostęp do amyloidowego fałdu w warunkach fizjologicznych. Można się domyślać, że tworzenie białek przez pierwotne białka mogło grać główną rolę w mo-

lekularnej ewolucji wczesnego biologicznego układu. Autorzy sugerują, że priony nie są tylko elementami przekazywania chorób, lecz mają znaczny udział w przepływie informacji genetycznej i prawdopodobnie głęboki wpływ na adaptacyjny sukces, a tym samym na ewolucję organizmów zawierających priony.

Bonasio i wsp. (2) omawiają epigenetyczne molekularne sygnały odpowiedzialne za powstanie, utrzymywanie się i rewersję metastabilnych stanów transkrypcyjnych, podstawowych dla zdolności komórki „zapamiętania” uprzednich stanów, takich jak zmiany w zewnętrznym środowisku lub cechy rozwojowe. Tymi łączącymi i wzmacniającymi sygnałami są, łącznie z czynnikami transkrypcyjnymi, niekodujące RNA, metylacja DNA i modyfikacje histonowe. Wszystkie te drogi modulują transkrypcję z chromatyny *in vivo*, lecz mechanizm przekazywania epigenetycznej informacji przy podziale komórki jest dalej nieznanym. Ponieważ stany epigenetyczne są metastabilne i ulegają zmianom w odpowiedzi na odpowiednie sygnały, autorzy sądzą, że dokładniejsze poznanie ich molekularnej struktury umożliwi nam zablokowanie dysregulacji stanu epigenetycznego w chorobie.

Dotyczy to szczególnie częściowych już osiągnięć i nadziei na znalezienie skutecznych metod terapii nowotworów przy użyciu leków epigenetycznych powodujących demetylację ich DNA. Ich celem nie jest zabicie komórek rakowych, lecz skorygowanie metylacji ich DNA, a tym samym ich przeprogramowanie w kierunku normalności. Więcej informacji o dotychczasowych osiągnięciach w opracowaniu i mechanizmach działania nowych epigenetycznych leków przeciwnowotworowych zainteresowani znajdą w artykule Kaiser (8).

Prionopodobny mechanizm działania amyloidu- β

W tak zatytułowanym komentarzu Kim i Holtzman (9) omawiają badania Eisele i wsp. (5) dotyczące możliwości indukowania mózgowej β -amyloidozy przez obwodowe podanie inokulatu zawierającego β -amyloid ($A\beta$). Domózgowa inokulacja minimalnej ilości błędnie sfałdowanej $A\beta$ transgenicznym myszom powoduje mózgową β -amyloidozę, natomiast doustna, dożylna, doocza i donosowa daje wyniki ujemne.

Dootrzewnowe podanie materiału prionowego jest bardziej wydajne w przeniesieniu choroby prionowej niż podanie doustne. Kierując się tym, Eisele i wsp. podali myszom dwukrotnie w odstępie tygodnia dootrzewnowo zawierający $A\beta$ wyciąg z mózgu i po 7-miesięcznym okresie inkubacji stwierdzili u wszystkich inokulowanych zwierząt wyraźną mózgową β -amyloidozę. Nie było dotąd dowodów, poza dotyczącymi prionów, że inne choroby neurodegeneracyjne związane z błędnym sfałdowaniem białka mogą być przenoszone przez czynnik zakaźny. Teraz wykazano taką możliwość i przypomina to patogenny mechanizm transmisji prionowej.

Niejasny jest jednak sposób przeniesienia się i penetracji wstrzykniętego czynnika indukującego amyloid do mózgu. Być może, makrofagi i monocyty jamy otrzewnej mogą pobierać ten materiał, wnikać do okołonaczyniowej przestrzeni mózgu i tam go dostarczyć. Druga możliwość to taka, że ten materiał dociera szybko do mózgu przez barierę krwio-mózgową bez wnikiwania do krążących komórek.

Komentatorzy zwracają uwagę, że może dla dotarcia materiału zawierającego A β do mózgu potrzebne są jakieś dodatkowe kofaktory, przypominają, że podobnie liczne próby wywołania choroby prionowej samym tylko syntetycznym białkiem prionowym były nieskuteczne, a konieczną rolę odgrywały drobinny lipidowe i RNA jako kofaktory w powstaniu zakaźnych prionów. Eisele i wsp. piszą w zakończeniu pracy, że wykazanie możliwości transportu agregatów A β (a być może też innych czynników) z obwodu do mózgu uzasadnia dalsze badania dla lepszego zrozumienia komórkowego i molekularnego źródła tych chorób i wyjaśnienia podstawy zakaźnych i niezakaźnych proteopatii.

Enzym ograniczający chroniczne neutrofilowe stany zapalne płuc

Wykazały go badania Snelgrove'a i wsp. (19), skomentowane przez Barnesę (1). Neutrofile, stanowiące ważny element wrodzonej odporności na zakaźne patogeny, mogą jednak niekiedy powodować uszkodzenie tkanek gospodarza. Chroniczne neutrofilowe zapalenie stwierdza się w chorobach płuc – torbielowatym zwłóknieniu i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POCP).

Chemicznym selektywnym atraktantem neutrofilii *in vitro* i *in vivo* jest trójpeptyd prolina-glicyna-prolina (PGP). Wprowadzenie go do płuc myszy wywołuje neutrofilowe zapalenie i rozedmę płuc. PGP wykrywa się też w popłuczynie oskrzelowo-pęcherzykowej pacjentów cierpiących na rozedmę oraz w ślinie chorych na POCP (stanowi jej biomarker) i na torbielowate zwłóknienie.

Snelgrove i wsp. wykazali, że nieznanym dotąd substratem dla aminopeptydazowej aktywności enzymu LTA₄H (leukotriene A₄ hydrolase) jest właśnie PGP, ulegający w warunkach normalnych inaktywacji w płucach. Jest to całkowicie adekwatne w kontekście ostrego drobnoustrojowego zakażenia płuc – neutrofilowe zapalenie ustępuje, gdy tylko znika patogen. Takie samoograniczające się zapalenie oraz brak PGP stwierdzili autorzy w zakażeniu myszy wirusem grypy lub *Streptococcus pneumoniae*. Natomiast PGP wykrywa się w popłuczynie oskrzelowo-pęcherzykowej myszy nie mających genu kodującego LTA₄H.

W dalszych badaniach wykazano, że dym tytoniowy, główny czynnik ryzyka w rozwoju POCP, czynnie hamuje aktywność aminopeptydazową LTA₄H, co prowadzi do akumulacji PGP i neutrofilii. Stanowi to

może przyczynę chronicznego neutrofilowego zapalenia płuc palaczy.

Uzyskane dane reasumuje rycina w komentarzu Barnesę. W odpowiedzi na zakażenie drobnoustrojowe lub dym papierosowy komórki nabłonkowe uwalniają czynniki aktywujące neutrofile; neutrofile uwalniają czynniki zwiększające odpowiedź zapalną płuc; w trakcie zakażenia aktywność enzymu LTA₄H degraduje neutrofilowy peptyd PGP, co pomaga w ustąpieniu zapalenia; jednakże tę aktywność enzymatyczną hamuje dym papierosowy, wskutek tego wzrasta migracja neutrofilii do płuc prowadząca do trwałego zapalenia, a w końcu do chronicznej ich choroby. Podobny mechanizm może stanowić podłoże trwałego zapalenia w torbielowatym zwłóknieniu i ciężkiej astmie. Wyjaśnienie tych procesów może znaleźć terapeutyczne zastosowanie – blokowanie aktywności PGP w leczeniu neutrofilowych zapaleń. Zdaniem Barnesę, można byłoby to uzyskać przy użyciu alternatywnego peptydu arginina-treonina-arginina (ATR), który blokuje chemotaktyczną aktywność PGP oraz hamuje indukowaną przez PGP rozedmę płuc u myszy.

Sygnały zagrożenia kierują neutrofile do miejsca jałowego zakażenia

Wykazały to badania McDonalda i wsp. (13) wykonane na mysim modelu ogniskowej martwicy wątroby indukowanej przez ograniczone termiczne uszkodzenie jej powierzchni. Przy użyciu przyżyciowej mikroskopii śledzili kolejność zachowania się neutrofilii. Już po 30-60 minutach po uszkodzeniu komórki te zaczęły przylegać do mikronaczyniowego śródbłonka wokół ognisk uszkodzenia, a następnie gromadziły się wewnątrz strefy martwicy. Autorzy piszą, że poznanie mechanizmów pozwalających neutrofilom odpowiadać na jałowe uszkodzenie tkankowe i śmierć komórkową ma fundamentalne znaczenie dla zrozumienia homeostatycznych wrodzonych funkcji odpornościowych oraz patogennych odpornościowych odpowiedzi w chorobie.

W szczegółowych badaniach, trudnych do popularnego opisu, autorzy stwierdzili wieloetapową kaskadę procesów umożliwiających neutrofilom wycucie i osiedlenie się w miejscach jałowego zapalenia *in vivo*. Wbrew niedawnym doniesieniom wykazali, że uwalniany z nekrotycznych komórek adenozytrójfosforan (ATP) nie działa jako chemoatraktant, lecz raczej inicjuje odpowiedź zapalną przez mechanizmy prowadzące do adhezji neutrofilii. Wzorzec migracji i sygnały molekularnego przewodnictwa kierującego neutrofile do miejsc jałowego zapalenia w wątrobie działają również podobnie w innych narządach, takich jak skóra posiadająca całkiem odmienną strukturę komórkową i naczyniową.

Wynacznienia neutrofilii do tkanek mogą powodować znaczne kolateralne uszkodzenia w czasie patologicznych zapalnych odpowiedzi, lecz w odpowiedzi

na jałowe uszkodzenie, limfocyty w drodze do tego miejsca pozostają wewnątrz naczyń krwionośnych.

Nawiązując do używanego w omówionej pracy terminu „sygnały zagrożenia” w immunologicznym kontekście, warto przypomnieć „teorię zagrożenia”. Od postawienia przez Burneta i Fennera w 1949 r. hipotezy nazwanej „tolerancją na własne” („self tolerance”) utrzymuje się pogląd, że główną cechą układu odpornościowego jest zdolność odróżnienia antygenów własnego (self) od obcego (non-self). Słuszność takiego ujęcia podważyła ogłoszona w 1994 r. przez Polly Matzinger (12) teoria zagrożenia. Zdaniem autorki, układ immunologiczny nie zajmuje się tym, co własne czy obce, ale tym, co niebezpieczne. Jego główną siłą napędową jest potrzeba wykrycia zagrożenia i ochrona przed nim. Do podjęcia tego zadania otrzymuje on sygnały z różnych części organizmu. Oprócz drobnych wytwarzanych przez patogeny tymi sygnałami zagrożenia mogą być produkty uszkodzonych tkanek własnych, takie jak białka zniszczonych błon komórkowych. Proponowana przez Matzinger teoria wywołała burzę w świecie immunologów, ale odezwały się także opinie przemawiające za jej słusznością. Zdaniem Brown (3), mogła ona na przykład pomóc w wyjaśnieniu zjawiska od dawna zagadkowego dla immunologów, dlaczego wrodzona, a nawet nabyta odpowiedź może być niekiedy uruchomiona przez własne białka tkanek uszkodzonych przy ciężkim zbiegu operacyjnym w warunkach jałowych. Zebrano dowody, że niektóre Toll-podobne receptory (TLRs) reagują na takie tkankowe sygnały zagrożenia. Na przykład fibronektyna, drobina uwolniona z uszkodzonej tkanki może aktywować TLR4, a ten sam receptor może ulec aktywacji przez białka szoku cieplnego wytwarzane przez komórki w warunkach stresu. A więc tu własne antygeny wywołują odpowiedź układu odpornościowego, a brak jej np. na obce antygeny saprofitycznych bakterii organizmu, gdyż jego układ immunologiczny nie otrzymuje sygnałów zagrożenia nimi. Teoria Matzinger, burząca dawno ustalone poglądy, zdobywa coraz więcej zwolenników (20).

Trwałość limfocytów regulatorowych T_{reg}

Badaniom tej cechy komórek, których funkcją jest przez całe życie organizmu hamowanie procesów autoimmunologicznych i zaburzeń odporności poświęcono wiele prac. Ich wyniki sugerujące sprzeczne sugestie, że T_{reg} mogą być zarówno stabilne, jak i dynamiczne, komentuje Sakaguchi (17). Najnowsze badania dotyczące stabilności tych komórek wykonali Rubtsov i wsp. (16). Ciągłe zastępowanie ginących komórek może następować dzięki tworzeniu się ich *de novo* w pewnych tkankach, takich jak w nabłonku jelitowym, z puli komórek prekursorowych; w tkankach o zredukowanej zdolności regeneracyjnej, takich jak ośrodkowy układ nerwowy, decydująca jest długowieczność ich komórek; inny mechanizm trwałości tkanki to replikacja i samoodnowa zróżnicowanych

komórek beta w trzustce. Ten ostatni mechanizm, zdaniem Rubtsova i wsp. szczególnie ważny dla proliferujących komórek układu immunologicznego, był przedmiotem ich pracy w odniesieniu do regulatorowych T_{reg} dających ekspresję czynnika transkrypcji Foxp3. Niestabilność losu limfocytów T_{reg} – ich zdolność do dalszego różnicowania się w odmienne typy limfocytów efektorowych jest sprawą kontrowersyjną. A zatem stabilność ekspresji Foxp3 w normalnych i zapalnych stanach jest ważną determinantą immunologicznej homeostazy i bezpośredniej odpowiedzi na pytanie, czy T_{reg} stanowią odrębną trwałą linię komórkową, czy nietrwały przemijający stan aktywacji.

W trudnych do popularnego omówienia metodach genetycznego mapowania i śledzenia losu transferu *in vivo* znakowanych wysoce oczyszczonych limfocytów T_{reg} u myszy, autorzy wykazali doskonałą trwałość tej populacji komórek nawet po ekspozycji zwierząt na środowisko zapalnych cytokin lub promienie X. Wyniki te sugerują, że samoodnowa dojrzałych T_{reg} stanowi główny mechanizm trwałości tej linii komórkowej, a to stwarza możliwość użycia T_{reg} w adoptywnych komórkowych terapiach chorób autoimmunizacyjnych i innych zaburzeń zapalnych.

Główny mechanizm tolerancji na własne antygeny

Wyjaśniają go Kim i wsp. (10). Rozwój mocnej odpowiedzi immunologicznej bez uszczerbku dla własnych tkanek i narządów zależy od eliminacji autoreaktywnych limfocytów T i B. Ponieważ usunięcie niedojrzałych ich form jest niepełne, wymagany jest udział limfocytów zaprogramowanych na supresję odpowiedzi odpornościowej. Główne zainteresowanie skupiało się na regulatorowych limfocytach T_{reg} należących do podzbioru komórek $CD4^+T$ mogących odgrywać rolę w zapobieganiu niewłaściwym odpowiedziom zapalnym. Możliwość, że limfocyty $CD8^+T$ mogą dać linię regulatorową, wzbudzała mniejsze zainteresowanie. Wcześniejsze obserwacje wykazały subpopulację limfocytów $CD8$, które hamowały pomoc limfocytów T limfocytom B, a najnowsze badania wskazują na rolę limfocytów $CD8$ w hamowaniu doświadczonego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia przez celowanie na autoreaktywne limfocyty $CD4^+$. Nie udało się dotąd określić, która subpopulacja limfocytów T jest zaprogramowana na hamowanie powstawania autooprzeciwiań oraz choroby podobnej do rumieniowatego układowego tocznia.

Wyjaśnili to Kim i wsp. w szczegółowych badaniach na transgenicznym myszach przy użyciu m.in. metod oczyszczania komórek immunologicznych i ich adoptywnego transferu. Wykazali, że podstawowym mechanizmem autotolerancji jest hamowanie folikularnych pomocniczych limfocytów T (T_{FH} – follicular helper) przez regulatorowe limfocyty $CD8^+T_{reg}$, różniące się genetycznym profilem od $CD4^+T_{reg}$. Uzyskane dane wskazują, zdaniem autorów pracy, nowe podejście do adoptywnej terapii transferowej opartej

na ukierunkowaniu aktywności CD8⁺T_{reg} umożliwiającą uzyskanie mocnej odpowiedzi humoralnej.

Supresja odporności przeciwnowotworowej przez komórki zrębowe guza

Dotyczą tego badania Kramana i wsp. (11), skomentowane przez Schreiber i Rowleya (18). Dane z piśmiennictwa wskazują, że nowotworowe komórki zrębu odgrywają główną rolę w odpornościowej supresji. Z dwu głównych typów nienaczyniowych, zrębowych komórek krwiotwórczych i mezenchymalnych, ten pierwszy obejmujący mieloidopochodne komórki supresorowe, makrofagi, pewne komórki NK, limfocyty regulatorowe (T_{reg}) był częściej uważany za sprawcę supresji niż komórki mezenchymalne badane zwykle jako ludzkie, związane z rakiem fibroblasty, w heteroprzeszczepach u immunologicznie niedoborowych myszy. Jednak nowotworowe komórki zrębu, wyraźnie mezenchymalnego pochodzenia, rozpoznawalne po ekspresji białka- α aktywacji fibroblastów (FAP – fibroblast activation protein- α) występują w innych biologicznych procesach, w których ma miejsce immunosupresja (ciążarna macica, chroniczne niezakaźne zmiany zapalne).

Dla oceny supresyjnego działania nowotworowych komórek FAP⁺ Kraman i wsp. utworzyli dwie transgeniczne (Tg) linie myszy zawierające mysi gen *fap*, u których można było eliminować komórki dające ekspresję FAP. Zmniejszenie liczby tych komórek, stanowiących tylko 2% wszystkich komórek nowotworowych w ustalonym raku płuc Lewisa, spowodowało gwałtowną hipoksemiczną martwicę zarówno nowotworowych, jak i zrębowych komórek immunogenego raka, w następstwie procesu obejmującego interferon-gamma i czynnik- α martwicy nowotworu (TNF- α). Z dwu możliwości takiego działania, że komórki FAP⁺ albo hamują wytwarzanie TNF- α i interferonu-gamma, albo osłabiają komórkową odpowiedź na te cytokiny dla ochrony immunogenego guza przed hipoksemiczną martwicą, dalsze badania autorów przemawiają za tym drugim wyjaśnieniem. Zmniejszenie liczby komórek dających ekspresję FAP u myszy z podskórnym modelem gruczolaka przewodu trzustkowego również pozwoliło uzyskać immunologiczną kontrolę wzrostu nowotworu.

Autorzy komentarza do tych badań piszą, że ekspresję białka FAP stwierdza się u ponad 90% pacjentów z litymi nowotworami, a u tych z wyższą cięższy obraz kliniczny. Tak więc, jak to sugerują Kraman i wsp., celowanie na dające ekspresję FAP komórki dla ich zniszczenia może odsłonić własną odporność pacjenta lub adoktrywnie przeniesioną. Ponieważ autorzy traktowali tak stosunkowo małe nowotwory u myszy wkrótce po inokulacji im komórek rakowych, eliminacja zrębowych fibroblastów FAP⁺ powinna zahamować wzrost małych spontanicznych nowotworów, a tym samym pomóc w eliminacji klinicznie niewykrywalnych komórek rakowych, które uległy przerzu-

towi przed usunięciem pierwotnego nowotworu. Tak więc immunoterapia równocześnie limfocytami T nacelowanymi na komórki nowotworowe i czynnikiem powodującym destrukcję komórek dających ekspresję FAP może zwiększyć eliminację litych nowotworów i przerzutowych komórek. Byłoby to urzeczywistnienie idei otrzymania terapeutycznych szczepionek.

Piśmiennictwo

1. Barnes P.I.: Neutrophils find smoke attractive. *Science* 2010, 330, 40-41.
2. Bonasio R., Tu S., Reinberg D.: Molecular signals of epigenetic states. *Science* 2010, 330, 612-616.
3. Brown P.: Cinderella goes to the ball. *Nature* 2001, 410, 1018-1020.
4. Derdowski A., Sindi S. S., Klaips C. L., DiSalvo S., Serio T. R.: A size threshold limits prion transmission and establishes phenotypic diversity. *Science* 2010, 330, 680-683.
5. Eisele Y. S., Obermuller U., Heilbronner G., Baumann F., Kaeser S. A., Wolburg H., Walker L. C., Staufenbiel M., Heikenwalder M., Jucker M.: Peripherally applied A β -containing inoculates induce cerebral amyloidosis. *Science* 2010, 330, 980-982.
6. Fitzner A., Paprocka G.: Zwalczenie księgosusza na świecie. *Medycyna Wet.* 2010, 66, 799-804.
7. Halfmann R., Lindquist S.: Epigenetics in the extreme: prions and the inheritance of environmentally acquired traits. *Science* 2010, 330, 629-632.
8. Kaiser J.: Epigenetic drugs take on cancer. *Science* 2010, 330, 576-578.
9. Kim J., Holtzman D. M.: Prion-like behaviour of amyloid- β . *Science* 2010, 330, 918-919.
10. Kim J. H., Verbinnen B., Tang X., Lu L., Cantor H.: Inhibition of follicular T-helper cells by CD8⁺ regulatory T cells is essential for self tolerance. *Nature* 2010, 467, 328-332.
11. Kraman M., Bambrough P. J., Arnold J. N., Roberts E. W., Magiera L., Jones J. O., Gopinathan A., Tuveson D. A., Fearon D. T.: Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science* 2010, 330, 827-830.
12. Matzinger P. C.: Tolerance, danger and extended family. *Ann. Rev. Immunol.* 1994, 12, 911-1045.
13. McDonald B., Pittman K., Menezes G. B., Hirota S. A., Slaba I., Waterhouse C. C. M., Beck P. L., Muruve D. A., Kubes P.: Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science* 2010, 330, 362-366.
14. Normile D.: Rinderperpest, deadly for cattle, joins smallpox as a vanquished disease. *Science* 2010, 330, 435.
15. Riddihough G., Zahn L. M.: What is epigenetics? *Science* 2010, 330, 611.
16. Rubtsov Y. P., Niec R. E., Josefowicz S., Li L., Darce J., Mathis D., Benoist C., Rudensky A. Y.: Stability of the regulatory T cell lineage in vivo. *Science* 2010, 329, 1667-1671.
17. Sakaguchi S.: Conditional stability of T cell. *Nature* 2010, 468, 41-42.
18. Schreiber H., Rowley D. A.: Awakening immunity. *Science* 2010, 330, 761-762.
19. Snelgrove R. J., Jackson P. L., Hardison M. T., Noerager B. D., Kinloch A., Gappar A., Shastry S., Rowe S. M., Shim Y. M., Hussel T., Blalock J. E.: A critical role for LTA₄H in limiting chronic pulmonary neutrophilic inflammation. *Science* 2010, 330, 90-94.
20. Wańkowicz-Kalińska A.: Zjawiska autoimmunologiczne. *Immunologia PWN*, Warszawa 2007, s. 376.

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