

Odporność w zarażeniach helmintami – nowe dane

JOANNA DZIAŁO, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych USz, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

Działo J., Deptuła W.

Immunity in helminth infections: New data

Summary

Helminths are multicellular eukaryotic parasites infecting many mammals, including humans. The mammalian immune system is a highly evolved network of cells and molecules that protects macroorganisms from invading pathogens. Immune processes involved in helminth infections are poorly understood. This paper presents the current view on the immune response in helminth infections. We also present new data on this subject, especially the interaction of helminths with PRR receptors and the role of newly discovered immune cells, such as nuocytes, MMP^{type2} cells, nTh2 cells, Ih2 cells the sources of interleukin 13, which play a very important role in helminth infections.

Keywords: helminth, immune system, PRR receptors

Helminty (robaki pasożytnicze) są wielokomórkowymi pasożytami, które zarażają ludzi i zwierzęta. Zarażenia nimi są dość powszechne i bardzo często mają charakter przewlekły, bo w niektórych sytuacjach trwają nawet kilka do kilkudziesięciu lat. W obliczu tych danych nie dziwi fakt, iż układ odpornościowy ssaków wykształcił mechanizmy zwalczające zarażenia lub utrzymujące je na poziomie nie zagrażającym makroorganizmowi. Powszechnie przyjmuje się, że procesy odpornościowe organizmu w odpowiedzi na zarażenie helmintami są związane z limfocytami Th2, lecz nadal są one badane (4). Wynika to m.in. z faktu, że pasożyty te są organizmami eukariotycznymi, występującymi w różnych stadiach życiowych, które mogą oddziaływać na wiele komórek i tkanek gospodarza, lecz najczęściej jest to przewód pokarmowy i (lub) układ oddechowy (4). Nadto antygeny pochodzące od helmintów mogą reagować m.in. z komórkami dendrytycznymi – DC i epitelialnymi w miejscu zarażenia lub przenikać do drugorzędowych narządów limfatycznych (9). Wykazano, że wiele antygenów pochodzących od helmintów, aktywując komórki DC, hamuje produkcję cytokin prozapalnych, np.: IL-12 oraz wpływa stymulująco na produkcję m.in.: IL-25, TSLP (thymic stromal lymphopoietin) w komórkach epitelialnych, co dodatkowo prowadzi do zahamowania wytwarzania IL12 przez komórki DC (9). Wykazano, że zaktywowane przez helminty komórki DC aktywują komórki Th do proliferacji i różnicowania się w kierunku komórek Th2 oraz komórek T_{FH} (9). W takim przypadku komórki Th2 syntetyzują cytokiny, m.in.: IL5 – powodującą eozynofilię oraz IL4 i IL13, które stymulują alternatywnie zaktywowane makrofagi do produkcji arginazy 1, co z kolei może hamo-

wać odpowiedź typu Th2 (9, 12). Natomiast komórki T_{FH} produkując IL4, aktywują komórki B do syntezy immunoglobulin, przede wszystkim klasy IgE (9). Zarejestrowano, że podczas wczesnej odpowiedzi na zarażenie helmintami głównie bazoofile ekspresjonujące MHC klasy II wchodzą do reaktywnych miejsc w drugorzędowych organach limfatycznych, co wzmacnia zasadniczo odpowiedź przeciwko pasożytom związaną z komórkami Th2 (9). Wykazano, że w czasie przewlekłego zarażenia helmintami dochodzi w immunokompetentnym gospodarzu do indukcji mechanizmów, w których udział biorą także limfocyty Treg, wydzielające IL-10 i TGF- β (transforming growth factor- β), co prowadzi do wyhamowania zapalenia, które, mimo że przeciwdziała eliminacji helmintów z ustroju, chroni także makroorganizm przed przeciagającymi się przez długi okres stanami zapalnymi (4). Powstający taki stan przy zarażeniach helmintami, powoduje utrzymanie w organizmie równowagi pomiędzy odpowiedzią pro- i przeciwzapalną, co w zasadzie warunkuje w istotny sposób homeostazę makroorganizmu (4). Można stwierdzić, że zarażenie helmintami powoduje wzbudzenie głównie reakcji odpornościowych związanych z komórkami Th2. Prowadzi to m.in. do wzmożonego wydzielania cytokin, powodujących nie tylko wzrost liczby bazofili – komórek tucznych i eozynofili, ale także wzrost komórek kubkowych, ważnego elementu obronnego w przewodzie pokarmowym oraz wzrost poziomu surowicznych przeciwciał klasy IgE – swoistych immunoglobulin w zarażeniu pasożytami (4, 9, 11, 12). Warto zaznaczyć, że dane z zakresu immunologii zarażeń robakami pasożytniczymi są ciągle niepełne i wciąż pojawiają się nowe informacje na ten temat. Niezwyk-

le ciekawymi wydają się: udział receptorów PRR (pattern recognition receptor) w tych zarażeniach, jak też odkrycie nowych komórek biorących udział w reakcji odpornościowej przeciwko tym pasożytom.

Helminy a receptory PRR

PRR są receptorami występującymi zarówno na komórkach układu odpornościowego, jak również innych komórkach oraz wewnątrz komórek, które rozpoznają konserwatywne pod względem ewolucyjnym cząsteczki powiązane z różnymi patogenami, w tym PAMP (pathogen associated molecular patterns). PRR jako receptory można podzielić na trzy grupy: a) receptory wydzielane ułatwiające fagocytozę np.: opsoniny, b) receptory powierzchniowe uczestniczące w fagocytozie np.: receptor mannozowy; receptory lektyn typu C – nazywane CTR lub CLR, receptor dla immunoglobulin i bezpośrednio wiążące strukturę drobnoustrojów np.: receptor dla kolektyn; oraz c) receptory aktywujące komórki układu odpornościowego, wśród których są znaczniki TLR (Toll-like receptor), NLR (NOD-like receptor), RLR (RIG-I-receptor), TIM (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain), TAM (rodzina receptorowych kinaz tyrozynowych) oraz TRIM (tripartite motif-containing protein) (19). Wśród receptorów rozpoznających wzorce – PRR, którym obecnie przypisuje się udział w zarażeniu helmintami, są receptory TLR, receptory lektyn typu C oraz wewnątrzkomórkowe receptory NLR (8, 12, 15, 17, 18, 20). Receptory TLR rozpoznają specyficznie wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP), receptory CTR (CLR) rozpoznają glikany patogenów, natomiast wewnątrzkomórkowe receptory NLR rozpoznają PAMP w cytoplazmie, głównie pochodzenia bakteryjnego (8, 12, 15, 17, 18, 20). Dodać należy, że sygnalizacja poprzez PRR w komórkach tworzących odporność makroorganizmu jest kluczowa dla rozpoznawania nie tylko pasożytów, ale także bakterii, wirusów, grzybów i kształtuje oraz wpływa na dalszy rozwój odpowiedzi immunologicznej przeciwko tym patogenom (12). Wprawdzie dotychczas nie opisano wzorców PAMP, charakterystycznych i biorących udział wyłącznie w zarażeniach helmintami, jak również nie wykazano PRR związanych ze swoistym promowaniem odpowiedzi tylko typu Th2 – charakterystycznej dla inwazji helmintów (12). Dotychczas opisano jedynie produkty wytwarzane przez helminty, które wchodzi w interakcje z komórkami układu odpornościowego i modulują ich funkcje (12). Wykazano, że jaja *Schistosoma* (*S.*) *mansoni*, w których występują glikokoniugaty zawierające lakto-N-fukopentaozę III (LNFPIII), indukują u myszy odpowiedź typu Th2 poprzez mechanizm zależny od TLR4 (12, 21). Dodatkowo dowiedziono, że również receptory TLR2 i 3 są stymulowane przez lizofosfatydyloserynę (Lyso-PS) oraz dwuniciowy RNA (dsRNA) pochodzące od *S. mansoni* (15). Szczególnie interesujące jest, iż odkryto, że tegument schistosomul (niedojrzała schistosoma w organizmie gospodarza osta-

tecznego) aktywuje komórki DC poprzez szlak TLR4 zależny od MyD88 do wytwarzania cytokin prozapalnych, jakimi są IL12 i TNF α (2, 15). Nadto wykazano, że receptor DC-SIGN (dendritic cell – specific intercellular adhesion molecule-3- grabbing nonintegrin), należący do CLR, rozpoznaje glikany Le^x oraz LDNF (GalNAc β 1-4(Fuca1-3)GlcNAc), które są antygenami jaj *S. mansoni* oraz glikany Le^x i pseudo- L^y będące antygenami larw tego pasożyta, co prowadzi do aktywacji układu odpornościowego (21). W przypadku receptorów CLR dodatkowo wykazano, iż są wśród nich i takie jak MGL (macrophage galactose-type lectin) oraz MR (mannose receptor), które rozpoznają antygeny glikanowe *S. mansoni* (15). Przyjmuje się też, że ludzkie komórki DC mogą wiązać i przyswajać antygeny pochodzące od tego pasożyta poprzez sygnalizację receptorów CTR, indukując w ten sposób polaryzację komórek T do fenotypu Th2 (21). Trzeba stwierdzić, że dotychczas nie wykazano roli wszystkich wymienionych receptorów PRR w zarażeniach helmintami, a jedynie dwóch ich rodzajów: TLR i CTR. Nadto przypuszcza się, iż także receptory NLR mogą mieć znaczenie przy zarażeniach robakami pasożytującymi częściowo wewnątrz komórek np.: *Trichinella spiralis* czy *Trichuris muris* (12).

Helminy a nowo odkryte komórki układu odpornościowego

W ostatnim czasie opisano nowe populacje komórek układu odpornościowego, biorące udział w odpowiedzi immunologicznej w zarażeniach helmintami. Wśród tych komórek znalazły się nuocyty, wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MMP^{type2}), wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (Ih2) oraz naturalne komórki pomocnicze (NHC) (10, 11, 13, 14). W badaniach nad procesami odpornościowymi w zarażeniach helmintami, prowadzonych na myszach transgenicznym, podczas zarażenia *Nippostrongylus* (*N.*) *brasiliensis* odkryto nowe leukocyty, które nazwano nuocytami z powodu produkowanej przez te komórki IL13 (Nu jest trzynastą literą greckiego alfabetu) (11). Wykazano, że pełnią one kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu jako leukocyty efektorowe, poprzez swój udział w odpowiedzi immunologicznej typu Th2 na zarażenie *N. brasiliensis*, gdyż do czasu ich odkrycia niezupełnie określonymi pozostawały źródła IL13 w tych zarażeniach (11). Badania wykazały, że występują one także u myszy niezarażonych helmintami, w śledzionie, węzłach chłonnych i szpiku kostnym i stanowią tam mniej niż 0,2% populacji leukocytów (11). Ustalono, że nuocyty wytwarzane są pod wpływem IL25, której źródłem w organizmie są komórki epitelialne jelit (IEC), komórki plazmatyczne i limfocyty Th2 oraz IL33 – syntetyzowanej przez fibroblasty, komórki epitelialne i endotelialne, której podstawową rolę jest stymulacja wydzielania cytokin odpowiedzi typu Th2 (IL4, IL5, IL13) przez komórki układu odpornościowego (7, 11, 21). Nuocyty posiadają na swo-

jej powierzchni marker powierzchniowy CD45, receptor dla IL17 (IL17R), IL33 (T1/ST2), cząsteczki kostymulującej ICOS oraz antygeny MHC klasy II i wydzielają cytokiny powodujące rozrost komórek kubkowych: IL-13 i IL-5 (11). Oprócz nuocytów poznano inne komórki, biorące udział w odpowiedzi immunologicznej ssaków zarażonych helmintami, a wśród nich nową populację leukocytów występujących w krezkowych węzłach chłonnych i tkance limfatycznej śluzówki jelit (GALT) myszy transgenicznych traktowanych IL-25, które nie mają markerów limfocytów B ani limfocytów T. Nazwano je wielopotencjalnymi komórkami progenitorowymi typu 2 (MMP^{type2}) (14). Komórki te wykazują właściwości wielopotencjalne i są w stanie zaindukować u myszy o dzikim fenotypie, zarażonych *Trichuris muris*, ekspresję cytokin typu Th2 (14). Charakteryzują się podwyższoną ekspresją genów kodujących IL-4, IL-5 oraz IL-13 (14). Trzecią, nowo opisaną populacją leukocytów biorącą udział w odpowiedzi odpornościowej przeciwko helmintom, związanej z limfocytami Th2, są wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (Ih2) (13). Komórki te, podobnie jak nuocyty, powstają w odpowiedzi na stymulację IL-25 i IL-33, ale także po zarażeniu *N. brasiliensis*, prowadząc do aktywacji procesów odpornościowych przeciwko tym pasożytom (13). Komórki Ih2 stwierdzono w krezkowych węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie, i wykazano, że wydzielają IL-5 i IL-13, co powoduje wzrost liczby eozynofili (13). Czwartą, nowo opisaną frakcją leukocytów, biorących udział w odporności przeciwko robakom pasożytniczym, są naturalne komórki pomocnicze (NHC), które stwierdzono u myszy w grudkach limfatycznych tkanki tłuszczowej (FALC), w krezce oraz w pokładach tłuszczu jamy otrzewnowej i nerki (10). Są one, podobnie jak komórki NK, limfocytami wrodzonej odporności (10), dlatego Strober (16) zasugerował, iż bardziej stosownym byłoby określanie tych komórek nazwą: naturalne komórki Th2 (nTh2). Wykazano, że w obrębie FALC komórki nTh2 (NHC) ulokowane są blisko limfocytów T i B i mają zdolność do promowania proliferacji limfocytów B1 oraz wytwarzania immunoglobuliny klasy A – przeciwciała warunkującego w dużym stopniu odporność lokalną (10). Komórki nTh2 (NHC), podobnie jak poprzednio opisane nuocyty, Ih2 i MMP^{type2}, wydzielają IL-5, IL-13 oraz dodatkowo IL-6 i wpływają na rozrost komórek kubkowych, co wraz z IgA wzmacnia lokalną odporność przewodu pokarmowego (10). Na powierzchni nTh2 (NHC) zarejestrowano receptory IL-17R oraz T1/ST2 (10). Wykazano też, że bodźcem powodującym ich proliferację jest IL-2, którą syntetyzują limfocyty Th1, Tc czy komórki NK (1, 10, 16). Charakteryzując rolę komórek NHC (nTh2) w zarażeniach helmintami stwierdzono, że rola ich w tych stanach wiąże się głównie z hiperplazją komórek kubkowych, co nie tylko ułatwia usuwanie np. *N. brasiliensis* z jelit, ale wraz ze wzrostem poziomu IgA w przewodzie pokarmowym wpływa na stan lokalnej odporności tego układu (3, 5, 6, 10, 16).

Podsumowanie

Opisane w ostatnich latach nowe fakty i odkrycia dotyczące roli nowych elementów układu odpornościowego w zarażeniach helmintami wyjaśniają szereg problemów. Jednakże nadal pozostaje do zbadania rola i udział elementów odpornościowych, szczególnie w zakresie wczesnej reakcji immunologicznej. Nadto opisany udział i rola elementów odporności wrodzonej w przebiegu zarażenia, w tym funkcjonowanie układu odpornościowego w przewlekłych zarażeniach helmintami, jest jedynie wstępem do szczegółowego poznania tych zjawisk. Trzeba jednak stwierdzić, że przybliżenie faktów dotyczących roli receptorów PRR i nowych komórek układu odpornościowego jest przykładem lepszego poznania zjawisk odpornościowych w zarażeniach helmintami.

Piśmiennictwo

1. Deptula W., Tokarz-Deptula B., Stosik M.: Immunologia dla biologów. Uniwersytet Szczeciński, Szczecin 2008.
2. Duraes F. V., Carvalho N. B., Melo T. T., Oliveira S. C., Fonseca C. T.: IL-12 and TNF- α production by dendritic cells stimulated with *Schistosoma mansoni* schistosomula tegument is TLR4- and MyD88- dependent. *Immunol. Let.* 2009, 125, 72-77.
3. Fallon P. G. i wsp.: Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5 and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J. Exp. Med.* 2006, 203, 1105-1116.
4. Helmh H.: Helminths and our immune system: friend or foe? *Parasitol. Int.* 2009, 58, 121-127.
5. Humphreys N. E., Xu D., Hepworth M. R. i wsp.: IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J. Immunol.* 2008, 180, 2443-2449.
6. Knight P. A., Brown J. K., Pemberton A. D.: Innate immune response mechanisms in the intestinal epithelium: potential roles for mast cells and goblet cells in the expulsion of adult *Trichinella spiralis*. *Parasitology* 2008, 135, 655-670.
7. Liew F. Y., Pitman N. I., McInnes B.: Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family; *Nature Rev. Immunol.* 2010, 10, 103-110.
8. Loukas A., Maizels R. M.: Helminth C-type lectins and host-parasite interactions. *Parasit. Today* 2008, 16, 333-340.
9. Maizels R. M., Pearce J., Artis D., Yazdanbakhsh M., Wynn T. A.: Regulation of pathogenesis and immunity in helminth infections. *J. Exp. Med.* 2009, 206, 2059-2066.
10. Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S.: Innate production of T_H2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010, 463, 540-544.
11. Neill D. R., Wong S. H., Bellosi A., Flynn R. J., Daly M., Langford T. K. A., Bucks C., Kane C. M., Fallon P. G., Parnell R., Jolin H. E., McKenzie A. N. J.: Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010, 464, 1367-1370.
12. Perrigoue J. G., Marshall F. A., Artis D.: On the hunt for helminths: innate immune cells in the recognition and response to helminth parasites. *Cel. Microbiol.* 2008, 10, 1757-1764.
13. Saenz S. A., Noti M., Artis D.: Innate immune cell populations function as initiators and effectors in Th2 cytokine responses. *Trends Immunol.* 2010, 31, 407-413 a.
14. Saenz S. A., Siracusa M. C., Perrigoue J. G., Spencer S. P., Urban J. F., Tocker J. E., Budelsky A. L., Kleinschek M. A., Kastelein R. A., Kambayashi T., Bhandoola A., Artis D.: IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T_H2 cytokine responses. *Nature* 2010, 464, 1362-1366 b.
15. Stijn C. M. W. van., Meyer S., van den Broek M., Bruijns S. C. M., van Kooyk Y., Geyer R., van Die I.: *Schistosoma mansoni* worm glycolipids induce an inflammatory phenotype in human dendritic cells by cooperation of TLR and DC-SIGN. *Mol. Immunol.* 2010, 47, 1544-1552.
16. Strober W.: The expanding T_H2 universe. *Nature* 2010, 463, 434-435.
17. Śliwa J., Niedźwiedzka P., Tokarz-Deptula B., Deptula W.: Receptory TLR w zarażeniach pierwotniakami. *Medycyna Wet.* 2008, 64, 1098-1103.
18. Śliwa-Dominiak J., Deptula W.: Mało znane receptory komórek odpornościowych – wybrane dane. *Alergia Astma Immunologia* 2010, 15, 125-131.
19. Śliwa-Dominiak J., Deptula W.: Receptory RLR ważne znaczniki odporności wrodzonej. *Kosmos [w druku]* 2011.
20. Tokarz-Deptula B., Niedźwiedzka P., Deptula W.: Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11, 23-28.
21. Zaccane P., Burton O. T., Cooke A.: Interplay in parasite driven immune responses and autoimmunity. *Trends Parasitol.* 2008, 24, 35-42.

Adres autora: prof. dr hab. Wiesław Deptula, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl