

# Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, prionów i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Larski Z.

## Some new data concerning virology, prions and immunology

Summary

Vaccine candidates against Nipah and Hendra viruses, recently emerging zoonotic threats. Renewed interest in the possibility that the proteins causing neurodegeneration are all prions. Bright and dark sites of complement system. A noninflammatory humoral factor of the coagulation cascade, FX binds to the surface of adenovirus and triggers activation of innate immunity. NLRP6 receptor is a negative regulator of innate immunity against bacterial pathogens. The lung can serve as a location where autoreactive T cells become reactivated and gain the competence to enter the CNS. Reactivation of anticancer activity of T cells by blocking PD-1 (programmed cell death – 1) on their surface.

**Keywords:** Henipavirus vaccine, prions, innate immunity, CNS, anticancer activity

### Szczepionki przeciw zakażeniom wirusami Nipah i Hendra

Próby zapobieżenia tym wirusom stwarzającym zoonotyczne zagrożenie omawiają Messling i Cattaneo (7). Wirus Nipah pojawił się w fermach świń w Malezji w latach 1900., a spowodowane przez niego wybuchy choroby były łatwe do stwierdzenia, gdyż, jak piszą autorzy, kaszel zakażonych zwierząt można było słyszeć w odległości mili od farmy.

Wkrótce wykazano, że Nipah stanowi zagrożenie zoonotyczne. Nietoperze owocozerne mogą przenosić go na wiele ssaków, w tym też na człowieka i wzrasta częstość nawrotów choroby. Spowodowały one w Bangladeszu i w Indiach od 1999 r. ponad 300 zejść śmiertelnych u ludzi, często wskutek zapalenia mózgu.

Spokrewniony z nim wirus Hendra pojawił się w 1994 r. w Australii, jego nosicielami są również nietoperze, a wywołuje śmiertelną chorobę szczególnie u ludzi i koni. Hendra i Nipah tworzą nowy rodzaj Henipavirus w rodzinie Paramyxoviridae. W 2012 r. stworzono szczepionkę opartą na rozpuszczalnej formie glinkoproteidu wirusa Hendra, dającą ochronę małym przed śmiertelnym zakażeniem wirusem Nipah.

Autorzy zwracają uwagę, że wiele krajów wschodnioazjatyckich dotkniętych wybuchami zakażenia wirusem Nipah jest teraz w okresie wzrostu ekonomicznego, urbanizacji, przechodzenia z rolnictwa tra-

dycyjnego na przemysłowe, w tym zwiększenia hodowli świń i ptaków. Wskutek tego wzrasta też częstość kontaktów fauny dzikiej, zwierząt domowych oraz ludzi, co ułatwia pojawianie się nowych, nieznanych patogenów.

Najbardziej wyraźnym przykładem takiego globalnego zagrożenia była grypa ptaków H5N1, która wywołała światową pandemię, a pierwsze jej przypadki przeniesienia się na ludzi stwierdzono w Hongkongu w 1997 r.

W odróżnieniu od grypy H5N1 wirusy Hendra i Nipah są jeszcze uważane za mniej ważny problem, ale dzięki pracom międzynarodowych grup otrzymano bezpieczną, wysoce ochronną szczepionkę podjednostkową. W zależności od jej składu chroni ona fretki przed zakażeniem wirusem Hendra lub koty i afrykańskie zielone małpy przed zakażeniem wirusem Nipah. Planowane w Australii utworzenie najpierw szczepionki weterynaryjnej do ochrony przeciw wirusowi Hendra może zredukować zakażenia zwierząt domowych, a dzięki temu przechodzenie go na ludzi. Niezależnie od produkcji tych szczepionek istnieje stała potrzeba sporządzenia przeznaczonej dla ludzi, gdyż, jak wykazano ostatnio, konie mogą przekazać wirus Hendra na ludzi, a nietoperze, świnie, a nawet ludzie wirus Nipah na ludzi. Ponadto ważne będzie otrzymanie szczepionki zawierającej żywy atenuowany wirus, który zapewniłby długotrwałą ochronę.

### Unifikująca rola dla prionów w chorobach neurodegeneracyjnych

Omawia ją S. B. Prusiner (9), laureat nagrody Nobla za odkrycie prionów. Autor pisze, że wiele chorób neurodegeneracyjnych – włącznie z chorobą Creutzfeldta-Jacoba, chorobą Alzheimera (AD), chorobą Parkinsona i stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS – amyotrophic lateral sclerosis) łączą dwie charakterystyczne cechy. Pierwsza, że ponad 80% ich przypadków ma charakter sporadyczny, a druga, że chociaż wiele swoistych dla choroby zmutowanych białek jest ekspresjonowanych w embriogenezie, to choroby te stwierdza się w zaawansowanym wieku.

Podaje się wiele różnych wyjaśnień tak późnego początku wystąpienia chorób degeneracyjnych, w tym: oksydacyjną modyfikację DNA, lipidów i/lub białek; somatyczne mutacje; zmodyfikowaną odporność wrodzoną; egzogenne toksyny; różnice RNA-DNA; wadliwe działanie czaperonów (białek opiekuńczych). Alternatywnym unifikującym wyjaśnieniem jest to, że różne grupy białek mogą tworzyć priony. Chociaż mała ich liczba może być uprzątnięta drogami degradacji białek, to nagromadzenie prionów ponad pewien próg i czas może umożliwić im namnożenie się powodujące dysfunkcję ośrodkowego układu nerwowego (CNS).

W ubiegłej dekadzie odżyło zainteresowanie tezą, że białkami powodującymi te degeneracje są priony. Zgromadzono już podstawowe dane doświadczalne wspierające unifikującą wspólną ich rolę w tych chorobach. Na przykład w AD, charakteryzującej się odkładaniem płytek miażdżycowych, uzyskano dodatni wynik po domózgowym zakażeniu małą homogenatami ludzkiego mózgu AD. U tych zwierząt rozwinęły się płytki A $\beta$  amyloidu po ponad 3,5-letnim okresie inkubacji. Wykazano tym samym po raz pierwszy, że choroba ta jest przekazywalna i potwierdzająca istnienie chorobotwórczego prionu. Podobne wyniki uzyskano też przy użyciu transgenicznych AD myszy, a co najważniejsze, czynnik chorobowy zidentyfikowano jako składający się wyłącznie z A $\beta$  prionów, używając syntetycznych A $\beta$  peptydów.

Artykuł zawiera wiele dalszych szczegółowych danych wskazujących na etiologiczną rolę prionów w chorobach neurodegeneracyjnych, co pomoże wyjaśnić wiele spraw. Najważniejsze dotyczą strategii opracowania wczesnej molekularnej diagnostyki, na długo przed wystąpieniem objawów, oraz efektywnej terapii tych nieuchwytnych chorób. Będzie to prawdopodobnie wymagało użycia kombinacji leków redukujących prekursorowe białko, przeszkadzających jego przemianie w priony i/lub zwiększających ich klirens.

Już w dwa miesiące po publikacji artykułu Prusiner uzasadniającego łączne ujęcie, na podstawie etiologicznej roli prionów, wielu chorób neurodegeneracyjnych, zabrał głos Lahiri (5). Wsunął szereg zastrzeżeń wobec włączenia do tej listy choroby Alzheimera (AD):

między innymi pomija to fundamentalne kwestie etiologii AD; czy uzasadnione jest bezpośrednie przeniesienie wyników badań na zwierzętach na ludzi; pozakomórkowe nagromadzenie amyloidu beta zawsze towarzyszy chorobie, lecz czy jest to przyczyna, czy skutek; zidentyfikowano wiele środowiskowych zagrożeń mogących modyfikować amyloidogenezę oraz AD i jak będą one pasować do prionowego modelu? Lahiri kończy stwierdzeniem, że artykuł Prusiner'a wzbudza przedwcześnie publiczne zaniepokojenie.

### Nowe spojrzenie na układ dopełniacza

W tak zatytułowanym obszernym artykule omawia Leslie (6) obecny stan wiedzy o tym ważnym ramieniu wrodzonej odporności – tu tylko w skrócie najważniejsze dane. Układ dopełniacza był jednym z pierwszych elementów obronnych przeciw zakaźnym patogenom wykrytym z końcem XIX w., zawartym w surowicy krwi, gdzie stanowi około 4% jej białek, a składa się z ponad 30 ich typów.

W najbardziej znanej funkcji komponent C5b dopełniacza i inne białka łączą się, tworząc atakujący kompleks osiadający na powierzchni drobnoustroju i dziurawiący jego błonę. Dopełniacz może również pobudzać komórki obronne, takie jak makrofagi, do pochłonięcia intruza i uruchomienia stanu zapalnego.

Nowe badania wykazują, że dopełniacz pomaga w kierowaniu normalnym rozwojem organizmu oraz wspiera naprawę i regenerację uszkodzonych tkanek. Białko C3 dopełniacza pobudza mikroglej, komórki odpornościowe mózgu, do niszczenia niepotrzebnych połączeń.

Niestety, układ ten oprócz korzystnych działań, może również spowodować uszkodzenia organizmu. Badacze obwiniają system dopełniacza o udział w ponad 30 chorobach. Lista ta obejmuje stany znane jako mające powiązania immunologiczne oraz takie, których dotąd nie uważano za choroby układu immunologicznego. Tu tylko niektóre.

W sepsie, bakteryjnym zakażeniu powodującym ogólnoustrojowe zapalenie, główną rolę odgrywa białko C5a dopełniacza; uruchamia ono spiętrzenie fali cytokin – tak zwany sztorm cytokinowy, który może spowodować ustanie pracy licznych narządów ciała. Wykazano, że podawanie gryzoniom przeciwciał dla C5a chroni je przed sepsą.

W procesie odrzucania przeszczepów głównymi winowajcami tego zjawiska są białka C5a i C5b – to pierwsze powoduje stan zapalny stymulując neutrofile, a C5b i inne białka tworzą kompleksy zabijające komórki narządu dawcy.

Rozwój zapalenia kości i stawów, osteoarthritis (OA) przypisywano stopniowej ich erozji, lecz od dawna zakładano istnienie jakiegoś dodatkowego czynnika. W celu jego wykrycia podjęto badania na licznych szczepach transgenicznych myszy pozbawionych różnych genów wspomagających stan zapalny. Stwierdzo-

no, że u gryzoni nie posiadających białek dopełniacza uszkodzenia stawu były o 50% mniejsze niż u zwierząt kontrolnych; u myszy nie posiadających białka hamującego dopełniacz erozje były bardziej zaznaczone. Stąd wniosek, że dopełniacz może odgrywać decydującą rolę w niszczeniu chrząstki i destrukcji stawu.

Dopełniacz jest również czynnikiem odpowiedzialnym za związane z wiekiem zwyrodnienie plamki (AMD – age-related macular degeneration). Przed podjęciem badań przypisywano uszkodzenie siatkówki takim czynnikiem, jak palenie papierosów i wysoki poziom lipidów we krwi. Na podstawie badań biochemicznych i przekształceń genomowych wykazano związek dopełniacza ze zwyrodnieniem plamki, które atakuje oczy osób w wieku ponad 50 lat. W tej chorobie część siatkówki zapewniająca ostre widzenie ulega zniszczeniu, często w centralnej części pola widzenia, przez małe, mleczne hialinowe ciała na siatkówce pacjenta, zawierające białka układu dopełniacza. Obecnie osiem inhibitorów dopełniacza przeznaczonych do leczenia AMD przechodzi testy przedkliniczne lub kliniczne.

FDA (Federalny Urząd Żywności i Leków) zaaprobował już dwa leki przeciwdopełniaczowe. Jeden to monoklonalne przeciwciało „eculizumab”, które łącząc się z białkiem C5, blokuje kaskadę dopełniaczową. Lekarze mogą ten lek przypisywać w chorobach nerek zaatakowanych przez dopełniacz. Drugi lek „Cinryze” blokuje enzym w kaskadzie dopełniaczowej i łagodzi stan w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (angioedema), wyrażającym się obrzękiem kończyn i utrudnionym oddychaniem. Możliwość otrzymania leków przeciwdopełniaczowych budzi nadzieję, ale oba są bardzo drogie. Roczny koszt użycia „eculizumabu” to ponad 400 000 dolarów, a „Cinryze” też nie jest dużo tańszy.

Jedną z bardziej ekonomicznych alternatyw dalszych prób dotyczy małych peptydów, łatwiejszych do produkcji. Wydaje się, że układ dopełniacza zawierający ponad 30 białek może wskazywać mnóstwo celów projektantom dalszych leków, lecz pozostaje jedno z trudnych pytań – jak ingerować w kaskadę dopełniacza bez osłabienia jej aktywności przeciwbakteryjnych. Niektórzy sądzą, że blokowanie C3 zapobiegnie powstaniu ważnego obrońcy C3b, który jest bodźcem makrofagów i innych komórek fagocytarnych. Jeżeli zahamuje się dopełniacz, zagrozi to działaniu odporności wrodzonej.

### **Czynnik X krzepnięcia krwi aktywuje wrodzoną odporność na ludzki adenowirus C**

Wykazały to badania Doronina i wsp. (2) skomentowane przez Herzoga i Ostrova (4). Po zakażeniu bakteryjnymi i wirusowymi patogenami, wyspecjalizowane wrodzone sensory rozpoznają swoiste ich chemiczne cechy, PAMPs (pathogen-associated molecu-

lar patterns). Uruchamia to aktywację mechanizmów mających za zadanie ograniczyć szerzenie oraz ułatwić eliminację patogenów z organizmu gospodarza. Doronin i wsp. badali wrodzoną odpowiedź immunologiczną na ludzki adenowirus (HAdV) i stwierdzili, że po wnikięciu do krwi z każdym heksonem jego kapsydu wiąże się czynnik krzepnięcia krwi FX (factor X). Po przeniknięciu do tkanek wątroby lub śledziony osiadłe tam makrofagi wyczuwają tak związany wirus dzięki tolpodobnemu receptorowi TLR4, a to aktywuje przeciwwirusowe wrodzone mechanizmy odpornościowe (wytwarzanie cytokin – stan zapalny).

Zmutowany adenowirus, który nie może związać FX, nie daje takiej odpowiedzi. Tak więc komponent kaskady koagulacji krwi umożliwia układowi immunologicznemu bezpośrednio rozpoznawanie wirusowego patogenu. Mechanizm aktywacji wrodzonej odporności zidentyfikowany przez Doronina i wsp. jest, zdaniem komentatorów, podobny do pewnych aspektów odpowiedzi nabytej odporności. FX wiążący się z wirusami przypomina opsonizację przeciwciał, w której patogen jest naznaczony do zniszczenia przez fagocytarne komórki posiadające receptory rozpoznające przeciwciało. FX jest własnym białkiem nieimmunogennym, lecz może wywołać odpowiedź immunologiczną, jeżeli jest związane z nośnikiem, takim jak adenowirus.

Uzyskane wyniki sugerują, że FX, niezapalny humoralny czynnik koagulacyjnej kaskady, wiąże się z powierzchnią wirusa i staje się związanym z patogenem molekularnym wzorcem, który po wnikięciu do komórki uruchamia aktywację wrodzonej odporności drogą TLR/NF-κB. Uzyskane dane dostarczają dowodów przemawiających za ewolucyjnie zachowanym związkiem między układem krzepnięcia krwi i wrodzoną odpornością u wyższych organizmów, w którym system krzepnięcia ułatwia bezpośrednio rozpoznanie patogenu oraz aktywację wrodzonych funkcji odpornościowych.

### **Receptor NLRP6 upośledza odporność wrodzoną przeciw bakteryjnym patogenom**

Wykazały to badania Ananda i wsp. (1). Autorzy pracy podają we wstępie, że mimo stosowania antybiotyków zakażenia bakteryjne zagrażają zdrowiu publicznemu w całym świecie, a w USA każdego roku zapada na choroby przenoszone drogą pokarmową około 48 mln osób i notuje się 3000 zejść śmiertelnych. *Listeria* i *Salmonella* to główni sprawcy śmierci. *L. monocytogenes* i *S. typhimurium* są fakultatywnymi śródkomórkowymi patogenami mogącymi przeżyć i namnażać się w makrofagach oraz komórkach dendrytycznych. Bardziej szczegółowe poznanie mechanizmów, dzięki którym układ immunologiczny wyczuwa bakteryjne patogeny, może przyczynić się do otrzymania nowych leków.

Komórki wrodzonego układu odpornościowego wykrywają drobnoustroje przy pomocy ograniczonego, ewolucyjnie zachowanego zestawu rozpoznawczych receptorów PRRs (pattern recognition receptors), a białka NLRs (NOD-like receptors) stanowią rodzinę śródkomórkowych PRRs nadzorujących czynniki zakaźne cytoplazmy i uszkodzenia komórkowe. Wiedza o NLRs została znacznie wzbogacona, lecz wstępną charakterystykę NLRP6 (protein 6) podano dopiero ostatnio. Wykazano, że NLRP6 bierze udział w ochronie przeciw zapaleniu okrężnicy, onkogenezie okrężnicowo-odbytniczej i niealkoholowej steatozie (zwyrodnieniu tłuszczowemu) dzięki zapewnieniu integralności bariery nabłonkowej oraz przez zmianę składu mikroflory jelit. Natomiast rola NLRP6 w obronie gospodarza przeciw drobnoustrojowym patogenom i regulujące ją drogi sygnalizacyjne pozostają niejasne.

Badaniu tej roli poświęcona była praca Ananda i wsp. Autorzy stwierdzili, że myszy niedoborowe w NLRP6 są wysoce odporne na zakażenie bakteriami *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli*. W szczegółowych badaniach *in vivo* oraz *in vitro* wykazano, że NLRP6 hamuje dopływ monocytów i neutrofilów do krwiobiegu i otrzewnej w czasie zakażeń bakteryjnych. Jest więc negatywnym regulatorem zapalnej sygnalizacji, przeszkadzając eliminacji zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych bakteryjnych patogenów.

Ta szkodliwa rola NLRP6 w zakażeniach systemowych wydaje się sprzeczna z jej ochronną rolą w przewodzie pokarmowym, gdzie przyczynia się do zachowania właściwego składu mikrobioty jelit. Autorzy sądzą, że te wszystkie odmienne role można wyjaśnić wpływem środowiska.

Poprzednie prace charakteryzujące członków rodziny receptorów NLR (NOD-like receptors) wskazywały na ich ochronną rolę w usuwaniu mikrobiologicznych patogenów, a brak NLRs powodował wzrost zachorowalności i śmiertelności zakażonych zwierząt, natomiast dane Ananda i wsp. wykazują, że NLRP6 tłumi zapalną sygnalizację, tym samym wspierając rozsiew bakterii i ich kolonizację w narządach gospodarza. Na tej podstawie Anand i wsp. proponują podział receptorów. Jedna podklasa NLRs (obejmująca NOD1, NOD2 i NLRC4) może reagować bezpośrednio z patogenem wykrytym w cytosolu, inicjując prozapalną sygnalizację, która przyczynia się do eliminacji bakterii. Druga podklasa białek NLR, takich jak NLRP6, może działać jako molekularny przełącznik hamujący lub uciszający indukowane przez TLR drogi uruchomione przez pozakomórkowe rozpoznanie ligand bakteryjnych dla zapobieżenia jawnej patologii. Uzyskane wyniki wskazują na decydującą rolę NLRP6 w tłumieniu odpowiedzi gospodarza przeciw kilku patogenom bakteryjnym i sugerują, że terapeutyczne hamowanie aktywacji NLRP6 może okazać się skuteczne w leczeniu chorób zakaźnych.

### Aktywowane limfocyty T nabywają w płucach zdolność wnikania do ośrodkowego układu nerwowego

Wykazały to badania Odoardi i wsp. (8) omówione przez Ransohoffa (10). Główną funkcją układu odpornościowego jest ochrona gospodarza przed patogenami, niekiedy jednak układ ten zawodzi, co powoduje autoimmunologiczne zapalenie i chorobę. Często proces jest ograniczony do pojedynczego narządu. Na przykład stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex) uszkadza mózg, nerwy oczne i rdzeń kręgowy ośrodkowego układu nerwowego (CNS). Istotą tej choroby jest uszkodzenie mieliny, błony otaczającej włókna osiowe komórek nerwowych, co powoduje niezliczoną liczbę objawów neurologicznych. Zrozumienie sposobu migracji do CNS autoimmunologicznych komórek oraz gromadzenie się ich w zaatakowanym narządzie jest podstawowe dla opracowania skutecznych terapeutycznych strategii.

Bariera krwio-mózgowa oraz środowisko CNS strzegą tkankę nerwową przed obwodowymi komórkami odpornościowymi. Sądono, że w autoimmunologicznej chorobie – stwardnieniu rozsianym – reagujące z mieliną limfocyty T przechodzą przez barierę krwio-mózgową i tworzą prozapalne środowisko w CNS dla autoimmunologicznego ataku. Autorzy użyli kilku zwierzęcych modeli, a jednym z nich był adoptywny transfer eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE – experimental autoimmune encephalomyelitis). Najpierw szczury uodporniano podstawowym białkiem mieliny (MBP – myelin basic protein). To aktywuje limfocyty T swoiste dla MBP i indukuje ich mnożenie się. Następnie pobrano je od uodpornionych szczurów i wstrzyknięto innym szczurom, gdzie działają one jak limfocyty autoimmunologiczne i wywołują zapalenie w centrum rdzenia kręgowego, a ponieważ komórki te atakują zwłaszcza mielinę, a nie inne struktury CNS, choroba szczurów ściśle naśladuje niektóre aspekty tego stanu u ludzi.

Badaczy zastanawiały dwie sprawy. Pierwsza, że upływa 4-5 dni od przeniesienia encefalitogennych komórek zanim u szczurów rozwinie się choroba. Drugim dziwnym faktem było to, że limfocyty T muszą być wprowadzone do krwiobiegu szczura biorcy, aby wywołać EAE. Bezpośrednie podanie do płynu mózgowo-rdzeniowego jest nieskuteczne, nie wywołuje choroby.

W poprzednich badaniach wykazano, że wstrzyknięte limfocyty T migrują z krwi do narządów układu odpornościowego – węzłów chłonnych i śledziony. Tam zaczynają zwalniać ekspresję genów proliferacji i aktywacji, a zwiększać ekspresję genów odpowiedzialnych za komórkową migrację. Odoardi i wsp. wykazali, że komórki te przemieszczają się następnie do płuc, gdzie gromadzą się w tkance limfatycznej

oskrzeli (BALT – bronchus associated lymphoid tissue), skupiskach komórek odpornościowych, blisko ścian dróg oddechowych płuc. Tu następuje utrwalenie zmian w ekspresji genów i, zdaniem autorów, to „licencjonowanie” komórek umożliwia im przemieszczanie się do rdzenia kręgowego, gdzie uruchamiają proces choroby. Ta ich droga została potwierdzona przyżyciowo przy użyciu komórek dających ekspresję zielonego fluoryzującego białka i techniki dwufotonojowej mikroskopii.

Wykazano również, że w odróżnieniu od encefalitogennych komórek wprowadzonych do krwiobiegu podane do oskrzeli przez tchawicę, bardzo szybko opuszczają płuca, docierają do ich docelowych tkanek i wywołują autoimmunologiczny proces chorobowy. Wiadomo, że nawroty SM są wyzwalane przez stany zapalne układu oddechowego, a płuca są w stałym bezpośrednim kontakcie z zewnętrznym środowiskiem i są zasiedlone przez drobnoustroje mogące pobudzać czynniki lokalnej odpowiedzi odpornościowej. Ten narząd stanowi miejsce gromadzenia się komórek efektorowych i pamięci, mających znaczenie w obronie gospodarza i patogenezie astmy, a zarazem jest niszą dla potencjalnie autoagresywnych efektorowych komórek oraz komórek pamięci. Dane autorów wskazują, że stymulujące czynniki środowiskowe mogą wywołać bezpośrednio patogenną odpowiedź tych komórek.

### Immunologiczne blokowanie przeszkód przeciwnowotworowego działania limfocytów T

Omawia to Hayden (3) w związku z doniesieniem, że dzięki tej metodzie Topalian i wsp. eliminowali lub ograniczyli rozwój u 49 z 236 pacjentów zaawansowanego raka skóry, nerki i płuc. Uprzednie próby leczenia dawały mniejsze efekty.

Ten nowy sposób postępowania polega na reaktywacji limfocytów T. Wiadomo, że rozpoznają one obce komórki i albo wiążą się z nimi i niszczą je, albo przyciągają inne komórki odpornościowe do ataku. Białka na powierzchni niektórych komórek nowotworowych mogą „usypiać” aktywność limfocytów T przez ich wiązanie z receptorem znanym jako „zaprogramowana śmierć komórki 1” (PD-1 – programmed cell death 1), skutecznie rozbrajając odpornościową odpowiedź. Ten nowy rodzaj immunoterapii blokuje komórki nowotworowe przed wiązaniem się z PD-1, tym samym reaktywuje limfocyty T, umożliwiając im zorganizowanie ataku na nowotwór.

Tę koncepcję immunoterapii wysuwano już wcześniej, ale dopiero teraz wykazano jej skuteczność. W 2010 r. FDA (US Food and Drug Administration – Federalny Urząd ds. Żywności i leków) zaaprobował lek sipuleucel-T („Provenge”) do leczenia nowotworów prostaty, a w 2011 r. ipilimumab („Yervoy”) do leczenia czerniaka. Ten drugi lek nacelowany jest na cytotoksyczny antygen T-limfocytarny 4 (CTLA-4),

który, podobnie jak PD-1, służy komórkom nowotworowym do hamowania limfocytów T przed atakiem. Jednak wiązanie CTLA-4 może następować między limfocytami T i innymi komórkami ciała, natomiast ekspresję wiązania PD-1 dają tylko komórki nowotworowe. Oba leki są skuteczne u stosunkowo niewielu pacjentów, na przykład ipilimumab u 11%, a Sipileucel-T u poniżej 10%. Natomiast terapia anti-PD-1 okazała się skuteczna u 18% pacjentów z rakiem płuc, u 28% z czerniakiem oraz u 27% pacjentów z rakiem nerki.

To, że takie leczenie wykazuje skuteczność w raku płuc – nowotworze zabijającym każdego roku więcej ludzi niż inne nowotwory, stanowi przełom, uważa onkolog z Cancer Center w Nowym Jorku, który prowadzi badania kliniczne terapii z blokowaniem PD-1. Ponieważ stymulacja układu odpornościowego może indukować groźne reakcje autoimmunologiczne, w każdej próbie immunoterapii szczególne znaczenie ma ocena bezpieczeństwa. Trzech pacjentów poddanych terapii anti-PD-1 (1% tak leczonych) zmarło na zapalenie płuc spowodowane przez lek, a ogółem u 11% pacjentów wystąpiły poważne skutki uboczne. Jeżeli można będzie uniknąć tych niekorzystnych efektów, to taka metoda leczenia stanowić będzie prawdziwy przełom.

Onkolodzy z kilku ośrodków poddają testom podobną terapię nacelowaną na ligand PD-1 (PD-1L). Zakłada się, że takie ukierunkowanie może zredukować skutki uboczne, wiążąc się z komórkami nowotworowymi, a pozostawiając limfocytom T ich swobodę wiązania drobin zapobiegających reakcjom autoimmunologicznym.

### Piśmiennictwo

1. Anand P. K., Subbarao Malireddi R. K., Lukens J. R., Vogel P., Bertin J., Lamkanfi M., Kanneganti T.-D.: NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens. *Nature* 2012, 488, 389-393.
2. Doronin K., Flatt J. W., Di Paolo N. C., Khare R., Kalyuzhniy O., Acchio-ne M., Sumida J. P., Ohto U., Shimizu T., Akashi-Takamura S., Miyake K., MacDonald J. W., Bammler T. K., Beyer R. P., Farin F. M., Stewart P. L., Shayakhmetov D. M.: Coagulation factor X activates innate immunity to human species C adenovirus. *Science* 2012, 338, 795-798.
3. Hayden E. C.: Antibody alarm call rouses immune response to cancer. *Nature* 2012, 486, 16.
4. Herzog R. W., Ostrov D. A.: A decorated virus cannot hide. *Science* 2012, 338, 748-749.
5. Lahiri D. K.: Prions: a piece of the puzzle. *Science* 2012, 337, 1172.
6. Leslie M.: The new view of complement. *Science* 2012, 337, 1034-1037.
7. Messling V., Cattaneo R.: A henipavirus vaccine in sight. *Science* 2012, 337, 651-652.
8. Odoardi F., Sie C., Strey K., Ulaganathan V. K., Schlaereg C., Lodygin D., Heckelsmüller W., Nietfeld W., Ellwert J., Klinkert W. E. F., Lottaz C., Nosov M., Brinkmann V., Spang R., Lehrach H., Vingron M., Wekerle H., Fluegel-Koch C., Fluegel A.: T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature* 2012, 488, 675-679.
9. Prusiner S. B.: A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science* 2012, 336, 1511-1513.
10. Ransohoff R. M.: Licensed in the lungs. *Nature* 2012, 488, 595-596.

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