

Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii i immunologii

ZDZISŁAW LARSKI

Olsztyn

Otrzymano 14.02.2014

Zaakceptowano 21.02.2014

Larski Z.

Some new data concerning virology and immunology

Summary

A newly emerged H7N9 influenza virus isolated from poultry and humans in China. Its nonpathogenic nature in poultry enables avian H7N9 virus replicate silently in avian species, transmit to humans and become more virulent and transmissible in the human population. Eritoran, a potent, well tolerated, synthetic TLR4 antagonist blocks influenza-induced lethality in mice, as well as lung pathology, clinical symptoms and decreases viral titers. It prevents mortality when administered up to 6 days after infection of mice. Isolation of two giant amoeba viruses without morphological or genomic resemblance to any previously defined virus families. Different roles of type 1 interferons in acute and chronic viral infections. Microbial colonization influences early B-cell development in the gut. BACH2, the key regulator stabilizes Treg-mediated immune homeostasis. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells.

Keywords: H7N9 influenza, Eritoran, amoeba viruses, interferon, BACH2, sodium chloride

Groźba pandemii nieopisanym dotąd podtypem H7N9 wirusa grypy izolowanym w Chinach

Spowodował on w 2013 r. w ciągu trzech miesięcy zakażenie 132 osób zakończone śmiercią 37, a jego identyfikacji dokonali Zhang i wsp. (17), którzy przypominają we wstępie, że genom wirusa grypy A zawiera osiem genów, w tym hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA). Na podstawie różnic antygenowych dwu powierzchniowych glikoproteidów, HA i NA, wirusy grypy A klasyfikuje się do różnych podtypów. Dotychczas zidentyfikowano 17 podtypów HA i 10 NA, początkowo u ptaków, za wyjątkiem H17N10, który stwierdzono u nietoperzy. Tak więc zwierzęce wirusy grypy stanowią stałe zagrożenie dla ludzkiego zdrowia.

W podsumowaniu swych bardzo szczegółowych badań Zhang i wsp. podają, że wirus H7N9 izolowany przez nich od drobiu i ludzi może wiązać się z receptorami ludzkich dróg oddechowych oraz namnażać się wydajnie u frettek, a co najważniejsze wirus izolowany od ludzi jest zdolny do wydajnego przenoszenia się między fretkami przez kropelki układu oddechowego. Powszechne wykrywanie wirusa H7N9 u drobiu na targowiskach w Szanghaju oraz w ośmiu dalszych prowincjach w stosunkowo krótkim czasie dowodzi, że przenosi się on łatwo wśród drobiu, szczególnie u kur i szerzy się na odległy obszar Chin. Aktualnie wprowadzenie przymusowych metod kontrolnych na rynkach drobiowych, gdzie stwierdzono wirus

H7N9, zapobiega dalszym zakażeniom ludzi, jednak eliminacja wirusa z natury będzie olbrzymim i długo trwającym zadaniem, ponieważ jego niechorobotwość dla drobiu umożliwia bezobjawowe namnażanie się wirusa H7N9 u ptaków i przenoszenie się na ludzi. Jego namnażanie się u ludzi stworzy wirusowi dalsze okazje nabycia dalszych mutacji, a tym samym może on stać się bardziej zjadliwym i szerzącym się w ludzkiej populacji.

Ryzyko wybuchu pandemii wywołanej przez wirus ptasiej grypy H7N9 spowodowało mobilizację grup specjalistów w tej dziedzinie oraz międzynarodowych instytucji. Znalazło to wyraz w wielu publikacjach, szczególnie w skomentowanej przez Malakoffa (5) i w artykule Fouchiera i Kawaoki (1) opracowanym przez 22 najwyższej klasy specjalistów. Proponowane przez nich kierunki badań wirusa H7N9 dotyczą immunogenności (produkcja szczepionki), adaptacji do ssaków, oporności na leki, szerzenia się i patogenności. Wykorzystane będą opublikowane dane dotyczące badań przenoszenia się wirusa H5N1. Specjalny nadzór nad bezpieczeństwem prac eksperymentalnych z wirusem H7N9 zapowiedzieli Jaffe i wsp. (3).

Antagonista receptora TLR4 chroni myszy przed śmiertelnym zakażeniem wirusem grypy

Wykazali to Shirey i wsp. (12), którzy we wstępie pracy podkreślają konieczność nie tylko tworzenia aktualnych corocznych szczepionek, ale też poszuki-

wania przeciwwirusowych czynników łagodzących zakażenie grypowe. Choroba ta ulega stałej ewolucji, a nowe, pojawiające się warianty antygenowe wirusa wywołują sezonowe jej wybuchy, w czasie których 5-15% populacji dotkniętej jest zakażeniem górnych dróg oddechowych, z hospitalizacją i śmiercią głównie u osób starszych i przewlekle chorych. Ocenia się, że coroczne epidemie grypy w świecie powodują 3-5 milionów przypadków ciężkich zachorowań i 250 000-500 000 zgonów. Ponadto wzrastająca oporność na obecną terapię przeciwwirusową, łącznie z koniecznością stosowania tych leków w ciągu 2-3 dni po zakażeniu, ogranicza ich użyteczność. Tak więc krytyczna jest potrzeba znalezienia bezpiecznego i skutecznego terapeutycznego.

Wcześniejsze, cytowane badania innych autorów wykazały, że ostre uszkodzenie płuc spowodowane czynnikami chemicznymi lub drobnoustrojami jest zjawiskiem wtórnym do powstania pochodzącego od gospodarza oksydowanego fosfolipidu, który mocno stymuluje zapalenie zależne od receptora TRL4. Shirey i wsp. wykazali, że myszy pozbawione tego receptora są wysoce odporne na śmiertelne zakażenie wirusem grypy.

To właśnie skłoniło autorów do podjęcia próby, czy terapeutyczne podanie myszom Eritoranu, mocnego, dobrze tolerowanego, syntetycznego antagonisty TRL4 zapewni im ochronę przed donosowym zakażeniem letalną dawką wirusa grypy. Poczynając od drugiego dnia po zakażeniu, myszy otrzymywały codziennie przez 5 dni Eritoran, a następnie badane były szczegółowo przez dwa tygodnie. Zwierzęta otrzymujące lek były całkowicie chronione przed śmiertelnością, natomiast w grupie otrzymującej placebo wynosiła ona 90%.

Szczegółowe badania myszy leczonych Eritoranem wykazały, że blokuje on zmiany patologiczne w płucach, objawy kliniczne, ekspresję cytokinową i oksydowanego fosfolipidu oraz spadek mian wirusa. CD14 i TLR2 są również potrzebne do mediowanej przez Eritoran ochrony, a CD14 wiąże bezpośrednio Eritoran i hamuje ligand wiążący MD2. Tak więc blokada eritoranowa sygnalizacji TRL stanowi nowy sposób terapii zapalenia towarzyszącego grypie, przy czym godne uwagi jest to, że lek ten zapobiegał śmiertelności myszy nawet po podaniu go 6 dni po zakażeniu ich grypą.

Wirusy ameb posiadające genomy, których wielkość sięga stwierdzanej u pasożytniczych eukariontów

Dwa takie wirusy wykryli u ameb Philippe i wsp. (9) w badaniach omówionych przez Pennisi (8). Największy izolowany dotąd wirus mierzy jeden mikron – przekracza stukrotnie wielkość wielu wirusów, a zdaniem francuskich autorów, stanowi to zakwestionowanie długoletniego poglądu, że wirusy nie są tworamami żywymi. Paradygmat, że mają one małe genomy oraz są stosunkowo proste w porównaniu z życiem komórkowym został obalony, gdyż długość genomu większego z izolowanych wirusów

wynosi 2,47 mln, a drugiego 1,91 mln zasad DNA. Autorzy badań nazwali je pandorawirusami z uwagi na ich kształt amfory oraz nawiązując do niespodzianek z przyszłych ich badań.

Pennisi przypomina, że już przed 10 laty wykryto wyizolowanego również od ameby wirusa dorównującego wielkością małej bakterii, co skłaniało do przemyślenia sposobu pochodzenia wirusów. Badanie sekwencji genomu tego mimiwirusa (microbe mimicking virus – wirus naśladowający mikroba) wykazało, że jego 1,18 mln zasad DNA zawiera ponad 900 przypuszczalnych genów, niektórych blisko przypominających geny w niewirusach biorące udział w syntezie białek. Ponieważ mimiwirus nie mógł nabyć tych genów od komórek gospodarza, gdyż były one całkiem odmienne od niego, zakładano, że mimiwirus pochodzi od wolno żyjącej komórki, która stopniowo traciła większość swych innych genów, aż stała się pasożytem. Sugerowano, że prekursorem mimiwirusa może być uprzednio nieznaną gałąź życia, poprzedzająca pojawienie się trzech głównych gałęzi lub domen życia – bakterii, archeontów i eukariontów.

Teoria ta jest nadal kontrowersyjna, lecz stanowi motywację do dalszych poszukiwań wirusowych gigantów, a fakt, że oba omawiane wirusy stwierdzono prawie w tym samym czasie w Chile i w Australii, nie świadczy o wyjątkowym szczęściu badaczy, ale o tym, że nie należą one do rzadkości – są prawdopodobnie wszędzie – sądzi jeden z autorów badań.

Odkryte pandorawirusy z powodu ich wielkości były podobne do bakterii, jednak przy użyciu mikroskopu świetlnego i elektronowego wykazano, że ich cykl replikacyjny następuje nie przez podział podwójny jak u bakterii, lecz przez tworzenie setek lub więcej cząstek wirusowych. Oba pandorawirusy nie posiadają genów do wytwarzania energii i nie mogą budować własnego białka. W odróżnieniu od innych wirusów nie mają genu dla produkcji białka kapsydu, tej typowej kapsuły otaczającej geny wirusa, brak im też pewnych genów obecnych u wszystkich dużych wirusów, włączając te do replikacji; wydaje się, że stanowią one nową odrębną rodzinę.

Dla odróżnienia, czy te pasożyty są z natury komórkowe, czy wirusowe, obserwowano ich namnażanie się w jałowych hodowlach *Acanthamoeba*. Cały cykl replikacji trwał 10-15 godzin, a zaczynał się pochłonięciem poszczególnych cząstek przez fagocytarne wakuole i wniknięciem do cytoplazmy ameby, kończył lizą komórek i uwolnieniem około stu potomnych cząstek. W odróżnieniu od największych znanych wirusów, replikacja pandorawirusów wymaga funkcji gospodarza normalnie oddzielonych w jądrze.

Ponad 93% genów pandorawirusów nie przypomina niczego znanego, nie można zatem wywodzić ich pochodzenia od żadnej znanej linii komórkowej. Ponieważ jednak ich DNA-polimeraza wiąże się z polimerazą innych dużych DNA wirusów, sugeruje to kontrowersyjne istnienie czwartej domeny życia.

Autorzy podają w zakończeniu pracy, że te ich badania stanowią przestrożę, iż nasza ocena mikrobiologicznego zróżnicowania jest bardzo daleka od pełnej i kilka ważnych tropów o podstawowej naturze zależności między światem wirusowym a komórkowym może jeszcze leżeć w niezbadanych środowiskach.

Interferonowy paradoks

W tak zatytułowanej artykule Odorizzi i Wherry (6) komentują badania Wilsona i wsp. (15) oraz Teijaro i wsp. (13) tego zaskakującego zjawiska. Interferony typu I (IFN-alfa beta) stanowią ważną, pierwszą linię obrony gospodarza przed wirusowym zakażeniem. Dzięki tej mocnej aktywności powstały oparte na IFN terapie chronicznych zakażeń wirusami B i C zapalenia wątroby, a także HIV.

We wczesnym stadium zakażenia wirusowego następuje szybka produkcja interferonów typu I w różnych typach komórek w następstwie rozpoznania przez nie, za pośrednictwem głównie Toll-podobnych receptorów (TLR), molekularnych cech patogenu (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns). Ogranicza to namnażanie się wirusa i jego szerzenie się, a utrata sygnalizacji IFN-alfa beta na zwierzęcych modelach prowadzi zwykle do niekontrolowanej replikacji wirusa.

Chroniczne zakażenia wirusowe mogą być następstwem przedłużonej sygnalizacji IFN prawdopodobnie wskutek trwającego rozpoznania wirusowych PAMPs. Pozostaje jednak niejasne, dlaczego ta utrzymująca się sygnalizacja w czasie chronicznych zakażeń nie powoduje eliminacji wirusa, mimo indukowania przez IFN przeciwwirusowej odpowiedzi.

To właśnie było przedmiotem badań niezależnych od siebie dwu wymienionych zespołów autorów. Do wyjaśnienia roli IFN-I w tej persystencji wirusa użyto dwu szczepów wirusa limfocytarnego zapalenia opon i spłotów naczyńnkowych (LCMV – lymphocytic choriomeningitis virus). Ten pierwszy (Arm) wywołuje u dorosłych myszy ostre zakażenie eliminowane w ciągu 8 dni po zakażeniu dzięki mocnemu przeciwwirusowemu działaniu odpowiedzi limfocytów CD8. Drugi – szczep C113 – wywołuje ogólnoustrojowe zakażenie trwające ponad 90 dni. Na podstawie szczegółowych badań oba zespoły uzyskały zgodne wyniki dowodzące, że trwałość wirusa LCMV jest zależna od sygnalizacji interferonu typu I. W trwałych zakażeniach wirusowych chroniczna immunologiczna aktywacja, ekspresja ujemnego regulatora odporności, podwyższona sygnalizacja interferonu oraz destrukcja tkanki limfoidalnej wykazują korelację z rozwojem choroby. Wykazano, że blokada sygnalizacji interferonu typu I (IFN-I) przy użyciu przeciwciała neutralizującego receptor IFN-I redukuje aktywację układu immunologicznego, zmniejsza ekspresję ujemnych regulatorów drobin odpornościowych i przywraca limfatyczną strukturę u myszy trwale zakażonych wirusem LCMV. Blokada IFN-I przed i po utrwale-

niu się trwałego zakażenia wirusowego powodowała zwiększoną eliminację wirusa, a była zależna od limfocytów CD4 T. Tak więc wykazano bezpośredni związek przyczynowy między sygnalizacją IFN-I, aktywacją odporności, ekspresją negatywnego regulatora odporności, dezorganizacją tkanki limfoidalnej a persystencją (utrzymywaniem się) wirusa. Wyniki te sugerują, że terapie nacelowane na IFN-I mogą pomóc w opanowaniu trwałych zakażeń wirusowych.

Odorizzi i Wherry zastanawiają się w zakończeniu komentarza, jak te osiągnięcia poprawią strategię leczenia oparte na INF, a jest ich kilka. Identyfikacja molekularnej podstawy efektów IFN-antywirusowych przeciw immunomodulacyjnym będzie wymagała selektywnej manipulacji tymi przeciwstawnymi aktywnościami. Konieczne będzie również określenie, jak ta równowaga między nimi się zmienia u różnych wirusów lub w czasie zakażenia jednym wirusem. Badania Teijaro i wsp. oraz Wilsona i wsp. sugerują, że pacjenci obecnie leczeni interferonem mogliby być badani pod kątem porównania efektów indukowania działania przeciwwirusowego z immunoregulacyjnym. Pozwoliłoby to lekarzom odpowiednio zmodyfikować strategię interferonowej terapii, a być może – wykorzystać te możliwości regulacyjne w chorobach niewirusowych.

Drobnoustrojowa kolonizacja jelit wpływa na wczesny rozwój limfocytów B w lamina propria

Wykazały to badania Wesemann i wsp. (14), omówione w komentarzu Schissela (11). Podaje on, że jelita ssaków zawierają ogromną liczbę komórek odpornościowych, co jest zrozumiałe, ponieważ światło jelit jest miejscem drobnoustrojowego ekosystemu z liczbą komórek przekraczającą liczbę ludzkich – gospodarza – około stukrotnie. Kolonizacja drobnoustrojowa jelit zaczyna się w chwili porodu i ma decydujący udział w metabolizmie gospodarza. Wzrasta również zrozumienie roli mikrobiomu w tworzeniu układu odpornościowego gospodarza, na przykład zróżnicowanie się komórek odpornościowych typu T_H17 wymaga obecności pewnych bakterii w jelitach. Z drugiej strony, u myszy pozbawionych tych rezydujących drobnoustrojów stwierdza się zaburzenie odpowiedzi immunologicznych oraz ilości tkanki limfatycznej będącej integralną częścią układu odpornościowego.

Standardowy model rozwoju limfocytów B u ssaków zakłada, że powstają one z hematotwórczych komórek macierzystych w wątrobie podczas życia płodowego, a w szpiku kostnym po urodzeniu. Kiedy limfocyt B wytworzy funkcjonalną drobinę przeciwciała, jest przenoszony do błony komórkowej, gdzie pełni nadzorującą funkcję jako receptor dla antygeny.

Badania Wesemann i wsp. wykonane na myszach poszerzają zasięg tych wzajemnych oddziaływań przez wykazanie, że limfocyty B mogą ulegać rozwojowi w mysim jelicie, w blaszce własnej (*lamina propria*), a wpływ na to mają obecne tam niepatogenne bakterie.

U myszy mających krańcowo bardzo mały bakteryjny ładunek w jelitach autorzy wykazali obecność powstających rozwijających się tam limfocytów jelitowych, ale ich liczba osiągała wartość szczytową, gdy zwierzęta były w wieku około trzech tygodni, co sugeruje, że proces ten wygasa przy braku trwałej bakteryjnej stymulacji. Gdy myszy zasiedli się jelitowymi mikroorganizmami lub pobudzi zapalnymi drobinami, liczba limfocytów B rozwijających się w jelitach wzrasta znacząco. Najprostszym wyjaśnieniem tych wyników jest, że „uformowanie” (editing) receptorów limfocytów B następuje w niedojrzałych tych komórkach w jelicie i jest powodowane przez interakcję z antygenami osiadłych tam drobnoustrojów. Odpowiada to, zdaniem Wessemann i wsp. wykazanej przez Hoopera i wsp. (2) roli mikroflory jako regulatora podzbiorów limfocytów T.

W zakończeniu komentarza do badań Schlissel podaje, że ich wyniki skłaniają do kilku intrygujących pytań, przede wszystkim, jak ten sposób rozwoju limfocytów wpływa na immunologiczną homeostazę. Jedną możliwością jest, że edycja receptora napędzana przez olbrzymi wachlarz mikrobiologicznych antygenów w jelicie zwiększa ogólną różnorodność przeciwciał. Ewentualnie receptorowy editing w jelicie mógłby służyć spadkowi reaktywności limfocytów B na antygeny najbardziej dominujących bakterii jelitowych, a tym samym zmniejszającym stany zapalne jelit. I wreszcie taka lokalizacja rozwoju tych limfocytów mogłaby ułatwić tolerancję na własne antygeny w przeważającym stopniu tam ekspozowane. Następne, ważne pytania brzmią: to czy krwiotwórcze komórki macierzyste są obecne w blaszce własnej, a jeżeli nie, to które prekursorzy limfocytów B zasiedlają jelito i kiedy? Czy te jelitowe komórki wpływają na pulę przeciwciał obecnych w surowicy ciała lub czy też głównie w świetle jelita?

Ponadto, ponieważ badania te wykonano na myszach, pozostaje do wyjaśnienia, czy rozwój limfocytów B oraz editing receptorów w blaszce własnej następuje również u człowieka? Jeżeli tak, to taka zaskakująca obserwacja będzie miała kilka implikacji do naszego zrozumienia ludzkiego zdrowia i choroby.

Czynnik transkrypcyjny BACH2 zapewnia równowagę między tolerancją a odpornością

Wykazali to Roychoudhuri i wsp. (10). Autorzy twierdzą, że odrębne linie limfocytów CD4⁺T mogą dzięki swemu funkcjonalnemu zróżnicowaniu pobudzać lub hamować immunologiczne procesy patologiczne. Decydujące znaczenie dla powstania tego komórkowego zróżnicowania mają czynniki transkrypcyjne. Cytowane badania innych autorów wykazały, że genetyczny polimorfizm w obrębie pojedynczego *locus* kodującego czynnik transkrypcyjny BACH2 ma związek z wieloma chorobami autoimmunologicznymi i alergicznymi. Są to: astma, choroba Crohna, celiakia, bielactwo nabyte, stwardnienie rozsiane i cukrzyca

drugiego typu. Wskazuje to na wspólny mechanizm wrażliwości na różne choroby autoimmunologiczne, jednak rola BACH2 w zachowaniu immunologicznej homeostazy nie została poznana.

Autorzy w badaniach na myszach pozbawionych genu BACH2 wykazali, że ten czynnik jest szeroko działającym regulatorem immunologicznej aktywacji. Stabilizuje on immunoregulacyjną aktywność, powstrzymując programy różnicowania się licznych efektorowych linii limfocytów CD4⁺T. BACH2 jest niezbędny do sprawnego tworzenia się limfocytów regulatorowych (T_{reg}), a w konsekwencji do supresji letalnego zapalenia zależnego od tych limfocytów. Ocena funkcji całego genomu BACH2 wykazała jednak, że tłumi on geny różnicowania się efektorowych limfocytów. Wskutek tego jego brak w trakcie polaryzacji limfocytów (T_{reg}) powodował niewłaściwy wpływ na efektorowe linie. Autorzy zidentyfikowali funkcję BACH2 w hamowaniu programów różnicowania wielu efektorowych linii limfocytów CD4⁺. Tym samym BACH2 stabilizuje rozwój limfocytów T_{reg}, natomiast ogranicza pełne efektorowe różnicowanie w konwencjonalnych liniach limfocytów T. Tak więc zarówno na komórkowym, jak i molekularnym poziomie funkcją BACH2 jest hamowanie immunologicznej aktywacji, co umożliwia decydującą rolę w zachowaniu immunologicznej homeostazy.

Chlorek sodu wzmacnia chorobę autoimmunologiczną, indukując patogenne limfocyty T_H17

Wykazały to badania dwu niezależnych zespołów: Kleinewietfelda i wsp. (4) oraz Wu i wsp. (16), skomentowane przez O'Shea i Jonesa (7). Kleinewietfeld i wsp. podają, że chociaż wyjaśniono ostatnio wiele genetycznych wariantów leżących u podstaw ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych, jednak wyraźny wzrost liczby zachorowań, szczególnie stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex*) oraz cukrzycy typu I, wskazuje na wpływ zasadniczych zmian środowiskowych niezwiązanych z czynnikami genetycznymi. Od dawna uważano dietę za potencjalny czynnik powodujący wzrost chorób autoimmunologicznych w bieżących dziesięcioleciach w krajach rozwiniętych. Jednym z jej składników, gwałtownie się zmieniających, jest wzrost konsumpcji przetworzonej żywności – fast foodów, w których zawartość soli (NaCl) jest zawsze wyższa w porównaniu z podobnymi potrawami sporządzanymi w domu.

Wykazano, że nadmiar NaCl może wpływać na układ wrodzonej odporności. Makrofagi obecne w *interstitium* (tkance śródmiąższowej) skóry zmieniają skład miejscowego elektrolitu w odpowiedzi na spowodowaną przez nadmiar soli pozakomórkową hipertoniczność. W celu sprawdzenia, czy zwiększone pobieranie NaCl może mieć bezpośredni wpływ na populację limfocytów CD4⁺T, a tym samym stanowić czynnik ryzyka chorób autoimmunologicznych, badano wpływ NaCl na różnicowanie się *in vitro* ludzkich

limfocytów T_H17 . Wykazano, że podwyższone stężenie NaCl (40-80 milimolarne) w płynie odżywczym hodowli komórek, takie jakie stwierdza się w *interstitium* zwierząt na wysokosolnej diecie, powoduje różnicowanie się limfocytów $CD4^+T$ w limfocyty T_H17 .

Oba te zespoły badaczy wykazały następnie *in vivo*, że wysokosolna dieta może zwiększyć różnicowanie się limfocytów T_H17 oraz powodować zaostrzenie choroby w mysim modelu stwardnienia rozsianego, eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (EAE – experimental autoimmune encephalomyelitis). Wu i wsp. stwierdzili także, że myszy, których limfocyty nie mają omówionego szeregu w pracy Wu i wsp. enzymu SGK1, są chronione przed zaostrzonym przebiegiem EAE.

Mimo że uzyskane dane wskazują na sól w diecie jako jeden z czynników wpływających na pomocnicze limfocyty T, to jednak byłoby przedwczesne, na co wskazują oba zespoły badaczy, stwierdzać, że wpływa ona na chorobę autoimmunologiczną u ludzi i że jest to powodowane przez indukowanie produkcji IL-17. Wyniki omówionych prac stanowią natomiast bodziec do podjęcia kontrolowanych prób klinicznych konkretnych powiązań między dietą a chorobą autoimmunologiczną u ludzi.

Piśmiennictwo

1. Fouchier R. A. M., Kawoaka Y.: Gain-of-function experiments on H7N9. *Nature* 2013, 500, 150-151; *Science* 2013, 341, 601.
2. Hooper L. V., Litman D. R., Macpherson A. J.: Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012, 336, 1268-1273.
3. Jaffe H. W., Patterson A. P., Lurie N.: Extra oversight for H7N9 experiments. *Nature* 2013, 500, 151; *Science* 2013, 341, 713.
4. Kleiweiefeld M., Manzel A., Titze J., Kvakana H., Yosef N., Linker R. A., Muller D. N., Hafler D. A.: Sodium Chloride drives autoimmune disease by induction of pathogenic T_H17 cells. *Nature* 2013, 496, 518-522.
5. Malakoff D.: Critics skeptical as flu scientists argue for controversial H7N9 studies. *Science* 2013, 341, 601.
6. Odorizzi P. M., Wherry E. J.: An interferon paradox. *Science* 2013, 340, 155-156.
7. O'Shea J. J., Jones R. G.: Rubbing salt in the wound. *Nature* 2013, 496, 437-439.
8. Pennisi E.: Ever-Bigger viruses shake tree of life. *Science* 2013, 341, 226-224.
9. Philippe N., Legendre M., Doure G., Coute Y., Poirot O., Lescot M., Arslan D., Seltzer V., Bertaux L., Brule O., Garin J., Claverie J.-M., Abergel C.: Pandoraviruses: Amoeba viruses with genomes up to 2,5 mb reaching that of parasitic eukaryotes. *Science* 2013, 341, 281-286.
10. Roychoudhuri R., Hirahara K., Mousavi K., Clever D., Klebanoff C. A., Bonelli M., Sciume G., Zare H., Vahedi G., Dema B., Yu Z., Liu H., Takahashi H., Rao M., Muransky P., Crompton J. G., Punkosdy G., Bedognetti D., Wang E., Hoffmann V., Rivera J., Marincola F. M., Nakamura A., Sartorelli V., Kanno Y., Gattinoni L., Muto A., Igrashi K., O'Shea J. J., Restifo N. P.: BACH2 represses effector programs to stabilize T_{reg} -mediated immune homeostasis. *Nature* 2013, 498, 506-510.
11. Schissel M.: B-cell development in the gut. *Nature* 2013, 501, 42-43.
12. Shirey K. A., Lai W., Scott A. J., Lipsky M., Mistry P., Pletneva L. M., Karp C. L., McAlees J., Gioannini T. L., Weiss J., Chen W. H., Ernst R. K., Rossignol D. P., Gusovsky F., Blanco J. C. G., Vogel S. N.: The TLR4 antagonist Eritoran protects mice from lethal influenza infection. *Nature* 2013, 497, 498-502.
13. Teijaro J. R., Ng C., Lee A. M., Sullivan B. M., Sheehan K. C. F., Welch M., Schreiber R. D., de la Torre J. C., Oldstone M. B. A.: Persistent LCMV infection controlled by blockade of type I interfering signaling. *Science* 2013, 340, 207-211.
14. Wesemann D. R., Portuguese A. J., Meyers R. M., Gallagher M. P., Cluff-Jones K., Magee J. M., Panchkshari R. A., Rodig S. J., Kepler T. B., Alt F. W.: Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature* 2013, 501, 112-115.
15. Wilson E. B., Yamada D. H., Elsaesser H., Herskovitz J., Deng J., Cheg G., Aronow B. J., Karp C. L., Brooks D. G.: Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent CMV infection. *Science* 2013, 340, 202-207.
16. Wu C., Yosef N., Thalhamer T., Zhu C., Xiao Y., Kishi Y., Regev A., Kuchroo V. K.: Induction of pathogenic T_H17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013, 496, 513-517.
17. Zhang Q., Shi J., Deng G., Guo J., Zeng X., He X., Kong H., Gu C., Li X., Liu J., Wang G., Chen Y., Liu L., Liang L., Li Y., Fan J., Wang J., Li W., Guan L., Li Q., Yang H., Chen P., Jiang L., Guan Y., Xin X., Jiang Y., Tian G., Wang X., Qiao C., Li C., Bu Z., Cen H.: H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet. *Science* 2013, 341, 410-414.

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