

WŁODZIMIERZ PTAK¹, MARIA PTAK¹ i BARBARA PŁYTYCZ²

¹ Katedra Immunologii Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński

² Zakład Immunobiologii Ewolucyjnej Instytutu Zoologii
Uniwersytet Jagielloński
Ingardena 6, 30-060 Kraków
e-mail: plyt@zukunft.uj.edu.pl

CO ROZPOZNAJE UKŁAD IMMUNOLOGICZNY? NA DRODZE DO NOWEGO PARADYGMATU*

ODPORNOŚĆ SWOISTA I NIESWOISTA

Układ immunologiczny kręgowców, którego zadaniem jest ochrona własnego organizmu przed inwazją wszechobecnych bakterii i wirusów, składa się z dwóch relatywnie od siebie niezależnych części o odmiennym pochodzeniu, warunkujących – odpowiednio – odporność nieswoistą i swoistą.

Odporność nieswoista (naturalna, wrodzona), filogenetycznie starsza, występuje już u najprostszych zwierząt wielokomórkowych, które pojawiły się w epoce przedkambryjskiej. Jej zasadniczym składnikiem u wszystkich zwierząt tkankowych są komórki fagocytyzujące (u różnych grup systematycznych określane jako amebocyty, hemocyty, makrofagi) wyposażone w pewną liczbę wieloswoistych receptorów rozpoznania obcości, często o charakterze lektynowym. Tę odporność komórkową wspomagają u bezkręgowców liczne rozpuszczalne białka o działaniu antybakteryjnym (niektóre składniki dopełniacza, białka ostrej fazy, enzymy i inne) (HOFFMAN i współaut. 1999, RISSO 2000). Mechanizmy odporności naturalnej (fagocytoza, białka cytotoksyczne) zostają uruchomione natychmiast po pojawieniu się drobnoustrojów w *milieu interieur* organizmu. Mimo braku swoistości, system ten ce-

chuje wysoka skuteczność, czego bezpośrednim dowodem jest fakt, że bezkręgowce, dysponujące jedynie tego typu odpornością nieswoistą, nie są wrażliwe na zakażenie w stopniu wyższym, niż kręgowce, posiadające dodatkowo system odporności swoistej (ABBAS i współaut. 2000, HACKER i współaut. 2002, PŁYTYCZ 1999).

W późnym sylurze, przed około 450 milionami lat, zachodzi rewolucyjna zmiana, bowiem już u wczesnych ryb chrzęstnoszkieletowych pojawia się nowy rodzaj mechanizmu odporności, charakteryzujący się wysoką swoistością rozpoznawania antygenów obcych, przy zachowaniu dotychczasowych mechanizmów nieswoistych (ABBAS i współaut. 2000, ADEREM i ULEVITCH 2000, PŁYTYCZ 1999). Określany jest on jako odporność swoista albo adaptacyjna, a jej komórkami efektorowymi są limfocyty posiadające zdolność precyzyjnego rozpoznania indywidualnych antygenów (ABBAS i współaut. 2000, PŁYTYCZ 1999). Mechanizm jej pojawienia się nie jest jasny, ale najprawdopodobniej zapoczątkowała go transfekcja komórek linii zarodkowej pierwotnych kręgowców przez transpozon kodujący enzymy typu RAG1 i RAG2, zbliżone do topoizomeraz

*Praca była częściowo finansowana przez KBN i DS/IZ/ZIE.

bakteryjnych, katalizujących scalanie przerwanych nici DNA (AGRAWAL i współaut. 1998). Umożliwiło to powstanie mechanizmu somatycznej rearanżacji genów *v-d-j*, kodujących swoiste receptory limfocytów T oraz limfocytów B i wolne przeciwciała. Byłby to przykład ewolucyjnej ironii, w której drobnoustroje wyposażają organizmy wielokomórkowe w mechanizm ułatwiający ich zwalczanie. Układ ten podlegał stopniowej ewolucji, gdyż początkowo swoistość biorących w nim udział komórek miała charakter ograniczony lub rozmyty. Ten wczesny etap rozwoju przetrwał w ewolucji i funkcjonuje w organizmie kręgowców na pograniczu odporności nieswoistej i swoistej (adaptacyjnej). Typowymi przedstawicielami komórek tego układu są limfocyty NK, NKT i $T\gamma\delta$ oraz limfocyty B1, których rolę omówiono w innych opracowaniach (patrz PŁYTYCZ i SELJELID 1996, 1997; SZCZEPANIK i PŁYTYCZ 1998; ABBAS i współaut. 2000).

Układ odporności swoistej, obecny jedynie u kręgowców, charakteryzuje się wysoką zdolnością dyskryminacji antygenów. Szczególny mechanizm genetyczny zezwala potencjalnie na losowe generowanie 10^{14} – 10^{18} różnych receptorów limfocytów B i T, w tym również rozpoznających antygeny własne, z tym że pojedynczy limfocyt posiada tylko jeden typ receptora o określonej swoistości (ABBAS i współaut. 2000, MEDZHITOV i JANEWAY 2000). W pełni równoważy to różnorodność antygenów w przyrodzie, stąd też mowa o kompletności repertuaru układu immunologicznego.

W przeciwieństwie do natychmiastowego działania elementów odporności naturalnej w odpowiedzi na wniknięcie patogenu, rozwój odporności swoistej wymaga proliferacji limfocytów, poprzedzonej zaistnieniem wielu złożonych interakcji między komórkami.

OBECNE POGLĄDY NA ROZPOZNANIE ANTYGENU PRZEZ UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Wczesny, wrodzony system obrony organizmu zależy od rozpoznania i zniszczenia wnikających do organizmu drobnoustrojów przez komórki fagocytarne i przez humoralne czynniki nieswoiste, powstałe dzięki uruchomieniu systemu dopełniacza i syntezie białek ostrej fazy o działaniu opsonizującym (ADEREM i ULEVITCH 2000, BEUTLER 2000, MEDZHITOV 2000, UNDERHILL i OZINSKY 2000). Pozostawia to czas na inicjację i ukierunkowanie adaptacyjnej swoistej odpowiedzi immunologicznej, która – w odróżnieniu od stereotypowej i nie podlegającej w organizmie ewolucji reakcji wrodzonej – jest wysoce swoista i wyposażona w pamięć. Mechanizmy obu typów odporności stanowią systemy kooperujące, przy czym komórki biorące udział we wrodzonej odporności – makrofagi i komórki dendrytyczne – odgrywają bezpośrednio inicjującą rolę w indukcji odporności adaptacyjnej (BENDELAC i MEDZHITOV 2002, FEARON i LOCKSLEY 1996, JANEWAY 1998).

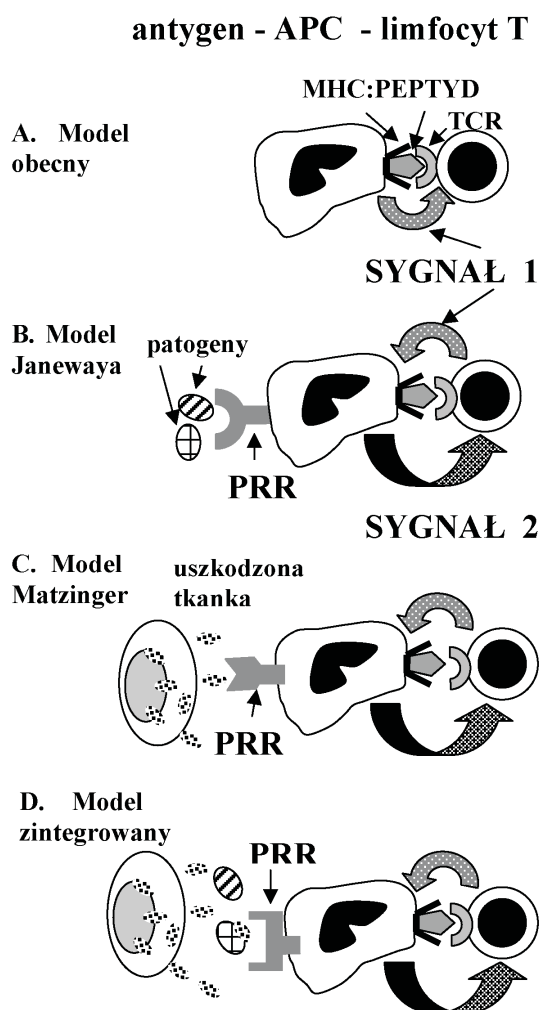
Obecnie przyjmowany podstawowy paradygmat zakłada, że swoisty typ odpowiedzi immunologicznej ma na celu odróżnienie antygenów własnych (ang. self, S) od niewłasnych (ang. non-self, NS) utożsamianych często z antygenami zewnętrznymi (obcymi) (ABBAS i współaut. 2000). Używamy tutaj określenia „własny” (ang. self) w jego potocznym znacze-

niu, tzn. należący do kogoś, indywidualny. Słowo to może jednak podlegać odmiennym semantycznie interpretacjom, przez co istnieje co najmniej kilka różniących się definicji „self”, zgłaszanych przez różne szkoły immunologiczne (MATZINGER 2001, 2002; VANCE 2000). Dla powstania swoistej odpowiedzi immunologicznej warunkiem koniecznym, lecz niewystarczającym, jest rozpoznanie obcej determinanty antygenowej NS przez monospecyficzne receptory na powierzchni limfocytów T i B. Receptory immunoglobulinowe limfocytu B rozpoznają bezpośrednio determinantę antygenową, choć dla podjęcia funkcji przez limfocyt konieczny jest dodatkowy sygnał generowany przez limfocyty T pomocnicze (ang. helper, Th). Natomiast limfocyty Th, będące głównymi komórkami odpowiedzi immunologicznej (określa się je nawet jako „dyrygentów orkiestry immunologicznej”) oraz limfocyty T cytotoksyczne (Tc), rozpoznają obce determinanty antygenowe na powierzchni komórek prezentujących antygen APC (ang. antigen presenting cells), którymi są najczęściej komórki dendrytyczne i makrofagi, ale rolę APC pełnią też limfocyty B. Bez względu na to, czy antygen został pobrany przez APC przez endocytozę, czy też znajduje się naturalnie w cytozolu komórki (białka własne, wirusy), ulega on wewnątrzkomórkowej degradacji enzymatycznej na frag-

menty peptydowe. Następnie immunogenne peptydy łączą się wewnątrz APC z własnymi antygenami zgodności tkankowej MHC klasy I lub II i wreszcie kompleksy MHC-peptyd zostają przetransportowane na powierzchnię komórki APC. Limfocyty T wyposażone są w receptory TCR, rozpoznające łącznie własny antygen MHC z peptydem obcym (MHC:peptyd), co określane jest jako „Sygnał I” (Ryc. 1A).

powstanie odpowiedzi autoimmunologicznej.

Cały ten złożony proces został przez nas świadomie uproszczony. Komórki APC służą układowi immunologicznemu nie tylko jako tablica ogłoszeń, eksponująca „do wyboru” różne antygeny, ale są równocześnie producentami dodatkowych sygnałów kostymulujących („Sygnał II”). Polegają one zarówno na interakcji dodatkowych par cząsteczek na powierzch-



Ryc. 1. Interakcje limfocytów T i komórek prezentujących antygen (APC)

Obecny paradygmat (A) zakłada, że dla podjęcia funkcji przez limfocyt T, jego receptor TCR (T-cell receptors) musi rozpoznać kompleks MHC:peptyd na powierzchni APC (Sygnał I) i otrzymać od niej sygnał kostymulacyjny. W modelu Janeway (B), dla wygenerowania Sygnału II, APC musi ulec stymulacji przez produkty patogenów wiążące się z PRR (pathogen recognition receptors). W modelu MATZINGER (C), to uszkodzenie komórek (np. przez patogeny) generuje sygnały alarmowe, które powodują wysłanie przez APC Sygnału II. Model integrujący uwzględnia potrzebę jednego lub obu z tych sygnałów (D).

Ze względu na brak swoistości wiązania MHC i peptydu antygenowego, APC prezentują również antygeny własne ustroju (S), ale większość limfocytów T swoistych dla antygenów własnych zostaje wyeliminowana już w życiu płodowym, co zazwyczaj uniemożliwia

ni obu reagujących komórek (np. B7 i CD28) oraz na wytworzeniu odpowiednich mediatorów rozpuszczalnych. Limfocyty T wytwarzają m.in. IFN γ , natomiast APC cytokiny prozapalne (np. TNF- α , IL-6 i IL-12), wpływające wzajemnie na zachowanie i funkcje obu komórek.

Mimo rozpoznania antygeny w postaci MHC:peptyd („Sygnał I”), przy braku sygnałów dodatkowych limfocyty T nie podejmują funkcji i ulegają apoptozie.

W obecnie przyjętym paradygmacie, odporność swoista i nieswoista, choć połączone

licznymi interakcjami, pozostają relatywnie niezależne, a układ swoisty ma zdolność do odpowiedzi na każdy antygen wnikający do organizmu.

ROLA MECHANIZMÓW NIESWOISTYCH W INDUKCJI ODPOWIEDZI SWOISTEJ. HIPOTEZA JANEWAYA

Ten ogólnie przyjęty scenariusz ma kilka słabych punktów. Jeśli według rozmaitych ocen potencjalnie jest możliwe generowanie 10^{14} – 10^{18} klonów limfocytów B lub T rozpoznających wszystkie antygeny istniejące w przyrodzie, niejasne jest, dlaczego przy normalnej immunizacji trudno jest uzyskać odpowiedź immunologiczną na większość antygenów białkowych, jeśli nie zastosuje się równocześnie odpowiedniego adjuwantu. Klasycznym przykładem są tu anatoksyny dyfteryryczna i tężcowa, które są słabo immunogenne bez dodatku pałeczki krztusca (jak w szczepionce DiPerTe). Ponadto niezrozumiałe jest, że system ma jedynie ograniczoną zdolność dyskryminacji pomiędzy antygenami, dla których powstanie odpowiedzi jest konieczne (antygeny potencjalnych patogenów) a antygenami nieszkodliwymi, dla których wytworzenie odpowiedzi jest zbędne (np. alergeny). Wreszcie brak jednoznacznej odpowiedzi, jak układ immunologiczny decyduje o charakterze uruchamianej odpowiedzi immunologicznej (humoralna z udziałem przeciwciał, czy też typu komórkowego). Te i podobne pytania dotyczące niejasności i braków dotychczas obowiązującego paradygmatu skłoniły JANEWAYA (1989, 1998) oraz MATZINGER (1994) do proponowania odmiennego spojrzenia na problem dyskryminacji S/NS i na mechanizm powstawania „Sygnału II”.

W ujęciu Janeway’a to, że system immunologiczny wyewoluował w kierunku rozpoznawania i odpowiedzi na drobnoustroje chorobotwórcze, wymaga rozpoznania nie tylko swoistych dla danego drobnoustroju determinant antygenowych, ale również pewnych ogólnych charakterystycznych cech molekularnych tychże drobnoustrojów (JANEWAY 1989, 1992, 1998; MEDZHITOV i JANEWAY 2000). Innymi słowy, dla układu immunologicznego ważniejsze, niż rozpoznawanie jakichkolwiek antygenów obcych, jest dokonanie dyskryminacji pomiędzy zakaźnymi antygenami obcymi (ang. infectious non-self, INS), na które odpowiedź

jest niezbędna, a niezakaźnymi antygenami własnymi (ang. non-infectious self, NIS) (JANEWAY 1992). Ten rodzaj rozpoznawania wymaga dodatkowego rozpoznawania pewnych struktur powierzchniowych charakterystycznych dla bakterii, pierwotniaków i wirusów, a nie występujących u gospodarza. Struktury te określane jako wzory molekularne patogenów (ang. pathogen-associated molecular patterns, PAMP). Obejmują one charakterystyczne dla patogenów peptydoglikany, kwasy lipoteichowe, lipopolisacharydy (LPS), lipopeptydy, formylowane peptydy, mannany, lipoarabinomannany, glukany, pewne sekwencje DNA występujące jedynie u drobnoustrojów i dwuniciowe RNA wirusów (ADEREM i ULEVITCH 2000; BENDELAC i MEDZHITOV 2002; HACKER i współaut. 2002; MEDZHITOV i JANEWAY 2000; MEDZHITOV i JANEWAY 2002). Wszystkie te wzory molekularne wykazują znaczny konserwatyzm ewolucyjny, gdyż są zapewne niezbędne istotnie dla funkcjonowania patogenów. Są one rozpoznawane przez grupę receptorów, które określa się ogólnie jako receptory rozpoznające patogeny (ang. pathogen recognition receptors, PRR), znajdujące się na komórkach fagocytyzujących, makrofagach i komórkach dendrytycznych, również na limfocytach B i wielu innych typach komórek. W odróżnieniu od receptorów limfocytów T i B adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, które „widzą” w sposób precyzyjny indywidualne konfiguracje poszczególnych determinant antygenowych, receptory PRR wykazują znaczny konserwatyzm ewolucyjny i rozpoznają szerokie kategorie determinant. Należą tutaj takie, znane już dawniej, receptory, jak receptor mannozowy (wiązący mannozę) i receptory zmiatacze (ang. scavenger receptors), wiążące m.in. lipopolisacharydy, LPS. Najważniejszym jednak osiągnięciem, bezpośrednio uwiarygodniającym hipotezę Janeway’a, było odkrycie u ssaków receptorów TLR (ang. Toll-like receptors), będących najbardziej wszechstronną grupą receptorów rozpoznających PAMP. Re-

ceptor Toll został wykryty początkowo u muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*), gdzie pełni rolę w obronie przeciwzakaznej, a także w embriogenezie owada (BEUTLER 2000, BRIGHTBILL i MODLIN 2000, MEDZHITOV 2000, MOLLER 1999, MUSHEGIAN i MEDZHITOV 2001). Pierwszy TLR u ssaków, noszący obecnie nazwę TLR 4, został opisany przez grupę Janeway. TLR obecne są na komórkach nabłonka (stanowiących najczęstsze wrota zakażenia) i komórkach wielu narządów, m.in. płuc, serca, mózgu, mięśni, grasicy, gonad, jednak np. TLR2 i TLR3 stwierdzono jedynie na makrofagach i komórkach dendrytycznych. Wykryto je także u roślin. Obecnie znanych jest 10 receptorów TLR pokrywających zdolnością rozpoznawania w zasadzie wszystkie kategorie istniejących PAMP. Tak więc TLR2 wiąże peptydoglikany, lipopeptydy, zymosan, białka szoku cieplnego (HSP70) i niektóre białka bakteryjne (poriny). TLR9 rozpoznaje pewne motywy niemetylowanego DNA występującego preferencyjnie u drobnoustrojów, TLR3 łączy się z dwuniciowym (ds) RNA wirusów, a TLR4 z lipopolisacharydami i HSP60, a TLR5 z flagelliną; TLR2 może tworzyć heterodimery z TLR6 i TLR1 o nie do końca wyjaśnionym powinowactwie do struktur drobnoustrojów. Odkrycie TLR nie jest końcem historii i istnieją zapewne jeszcze inne typy PRR (ADEREM i ULEVITCH 2000, MEDZHITOV 2000, UNDERHILL i OZINSKY 2000), dzięki którym rozpoznawane są alergeny.

Wszystkie TLR posiadają podobną budowę charakteryzującą się sekwencjami bogatymi w leucynę w odcinku N-końcowym i podobieństwem do receptora dla IL-1 w odcinku C-końcowym (SCHUSTER i NELSON 2000). Rozpoznanie PAMP przez odpowiednie receptory PRR (przy czym konieczna wydaje się być ich dimeryzacja), aktywuje w komórce drogę poprzez NF- κ B lub alternatywne drogi sygnalizacyjne (ADEREM i ULEVITCH 2000, BEUTLER 2000, BRIGHTBILL i MODLIN 2000, KARIN i DELHASE 2000, SCHUSTER i NELSON 2000), co w efekcie prowadzi do swoistej ekspresji genów kodujących szereg cytokin, chemokin i cząstek kostymulacyjnych, stanowiących „Sygnał

II” dla limfocytów i jest istotne dla powstania odpowiedzi adaptacyjnej. Ponadto różne komórki efektorowe mogą mieć odmienne zestawy TLR, co zapewnia elastyczność odpowiedzi, np. TLR 2 i TLR 4 odgrywają rolę w rozpoznaniu, odpowiednio, drobnoustrojów gram dodatnich i gram ujemnych (FEARON i LOCKSLEY 1996, UNDERHILL i OZINSKY 2000). Ta konieczność stymulacji APC przez pewne produkty patogenów do generowania „Sygnału II” mogłaby być w efekcie identyfikowana jako „Sygnał III” (adjuwancyjny). Hipoteza Janeway, obecnie akceptowana przez wielu immunologów, nie dotyczy charakteru pierwszego sygnału, antygenowo-swoistego, powstającego przez połączenie receptora limfocyta T z kompleksem MHC:peptyd obcy (NS) na APC. Według niej do wygenerowania „Sygnału II” przez APC konieczna jest jednak obecność odpowiedniego „wzorca” bakteryjnego, co w standardowych warunkach bytowania jest wysoce prawdopodobne (dzięki florze bakteryjnej ustroju i wszechobecności niskiego poziomu LPS produkowanego przez florę jelitową), a całkowicie pewne w zakażeniach bakteryjnych. Nie jest zatem zaskoczeniem, że u zwierząt bezbakteryjnych (ang. „germ free”) odpowiedź immunologiczna jest wysoce upośledzona, a układ immunologiczny jest w fazie daleko posuniętej inwolucji (FEARON i LOCKSLEY 1996).

Podsumowując, hipoteza Janeway przewartościowuje obecny pogląd na hierarchię ważności odpowiedzi nieswoistej i swoistej. Zamiast znaczenia tymczasowego i pomocniczego, przypisywanego dotychczas odpowiedzi nieswoistej, staje się ona pełnoprawnym uczestnikiem odpowiedzi swoistej, która bez generowanych pod wpływem struktur molekularnych patogenów nieswoistych sygnałów w ogóle nie może się zrealizować. Można by to porównać do techniki obsługi radioodbiornika. Wybór zakresu FM, czy UKF odpowiadałby działaniu nieklonalnych receptorów TLR (i podobnych), natomiast dokładne dostrojenie do określonej stacji byłoby ekwiwalentem swoistego rozpoznania determinant przez klonalnie dystrybuowane receptory limfocytów (Ryc. 1B).

ROZPOZNANIE „NIEBEZPIECZEŃSTWA” JAKO PODSTAWA INDUKCJI ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Znacznie bardziej radykalną hipotezę dotyczącą ideologii funkcjonowania układu immunologicznego zaproponowała Polly MATZINGER. Hipoteza ta wzbudziła ogromne zain-

teresowanie, a niektórzy określili ją nawet, zapewne przesadnie, jako „Kopernikański przewrót w immunologii” (VANCE 2000). Autorka niewątpliwie dysponuje ogromną zdolnością

ogłoszenia swoich poglądów, spotyka się jednak często ze znaczną krytyką (VANCE 2000). Zdaniem MATZINGER (MATZINGER 1994, 2001, 2002), dyskryminacja pomiędzy S i NS nie jest głównym elementem prowadzącym do powstania odpowiedzi immunologicznej. Sformułowany przez nią model niebezpieczeństwa (ang. danger model) zakłada, że użyteczność układu immunologicznego związana jest z rozpoznaniem sygnałów zagrożenia ustroju, a nie z rozpoznaniem obcości. MATZINGER proponuje, że komórki organizmu, gdy poddane są różnego rodzaju stresom, emitują sygnały „alarmu” lub „niebezpieczeństwa”, które aktywują komórki prezentujące antygen. Stres może mieć charakter biologiczny (zakażenie), chemiczny (toksyny) lub fizyczny (mechaniczny, termiczny) i prowadzić do nekrotycznego uszkodzenia tkanek. Natomiast czynnik obcy nie wywołujący uszkodzenia nie prowadzi do powstania odpowiedzi immunologicznej. MATZINGER uważa, że ewolucyjnie skuteczny układ immunologiczny powinien zajmować się rzeczami, które są niebezpieczne, a nie tymi które są jedynie obce. Tak więc model niebezpieczeństwa redukuje znaczenie dotychczasowego odróżnienia S/NS i sugeruje wręcz podział antygenów na te, które indukują sygnały alarmowe i takie, które ich nie indukują (MATZINGER 2001). W ten sposób niektóre antygeny bakteryjne i antygeny uwolnione przez ulegające nekrozie komórki własne należałyby do klasy antygenów alarmowych, natomiast nie byłyby nimi niektóre antygeny obce, np. antygeny allogenicznego płodu lub antygeny komensali. Endogenne antygenowe sygnały alarmowe, a zatem prowadzące do odpowiedzi immunologicznej (autoimmunologicznej?), mogłyby m.in. obejmować własne fragmenty DNA, białka szoku cieplnego (HSP), IL-1 β itp. (BENDELAC i MEDZHITOV 2002, MATZINGER 2002). Wiadomo, że receptory TLR wiążą białka szoku cieplnego, np. TLR2 wiąże HSP70, a TLR4-HSP60 (SCHUSTER i NELSON 2000), a oba białka są produkowane przez uszkodzone komórki. Hipoteza Matzinger zajmuje się również istotnym pytaniem, jak

układ immunologiczny podejmuje decyzje dotyczące efektorowego charakteru odpowiedzi, czy ma to być odpowiedź komórkowa czy humoralna, w tym ostatnim przypadku również jakie przeciwciała będą wytwarzane, np. IgE czy IgG. Matzinger uważa, że kontrola tej fazy odpowiedzi leży poza układem immunologicznym. W przeciwieństwie do ogólnie przyjętego poglądu głoszącego, że charakter fazy efektorowej zależy od czynnika wywołującego odpowiedź (ABBAS i współaut. 2000), Matzinger uważa, że wpływ ten zależny jest od tkanki, w której odpowiedź zostaje zapoczątkowana, np. w oku czy przewodzie pokarmowym nie powstaje z reguły odpowiedź typu późnego (komórkowego), gdyż hamowana jest ona lokalnie przez mediatory tkankowe, np. VIP i TGF- β , natomiast preferencyjnie pojawia się ona w skórze (MATZINGER 2002).

Niekonwencjonalne poglądy Matzinger spotykają się z krytyką z kilku stron (VANCE 2000). Matzinger nie neguje istnienia „Sygnału I” (rozdzielenie S/NS), choć w sposób istotny osłabia jego znaczenie, natomiast dyskutuje mechanizm powstania „Sygnału II” wytworzonego jej zdaniem przez APC pod wpływem sygnału niebezpieczeństwa (ang. danger signal). W odróżnieniu od Janeway’a uważa, że dostarczają go nie same drobnoustroje, ale głównie uszkodzone przez nie tkanki, co w świetle poznanej funkcji receptorów TLR, rozpoznających produkty drobnoustrojów, wydaje się zbytnim uproszczeniem (Ryc. 2C).

Warto sprawdzić, czy u zwierząt gnotobiotycznych, słabo reagujących na stymulację antygenową, niebakteryjny uraz tkanki mógłby stać się drugim sygnałem dla równocześnie podanego obcego antygeny. Nie byłoby to co prawda „*experimentum crucis*”, ale mogłoby w wyższym stopniu uwiarygodnić tę oryginalną hipotezę. Niewątpliwie interesująca jest teza, że charakter odpowiedzi immunologicznej jest determinowany przez sygnały płynące z tkanki, w której następuje jej indukcja. Ze względu na charakter uogólnień hipoteza MATZINGER wydaje się w chwili obecnej należeć do tej samej kategorii, co GAS (ang. general adaptation syndrome) opisany przez Selye’go.

MODELE INTEGRUJĄCE DOTYCHCZASOWE HIPOTEZY

Przytoczone dyskusje i krytyki nie zmieniają faktu, że będąca obecnie paradygmatem hipoteza Burneta, Medawara, Cohna i wielu

innych, dotycząca mechanizmów rozpoznawania „non-self”, sformułowana przed kilku-

dziesięciu laty, wymaga obecnie uzupełnień (MATZINGER 2002, VANCE 2000).

Wiodące czasopisma immunologiczne prezentują próby integracji lawinowo narastającej wiedzy na temat aktywacji układu odpornościowego, uwypuklające interakcję białek szoku cieplnego (HSP) z receptorami TLR (WALLIN i

współaut. 2002, KUMARAGURU i współaut. 2003, JOHNSON i współaut. 2003) (Ryc. 3D).

W świetle tych danych hipotezy Janeway'a i MATZINGER nie stoją w sprzeczności, lecz uzupełniają się nawzajem, stając się kamieniami milowymi na drodze do powstania nowego paradygmatu.

WHAT THE IMMUNE SYSTEM IS RECOGNIZING. TOWARDS THE NEW PARADIGM

S u m m a r y

Individuals are protected against infections by two mechanisms. The first one non-specific, innate immunity which provides an early protection and is executed mainly by phagocytic cells, and the later one developing specific adoptive immunity which depends on B and T lymphocytes equipped in clonally distributed antigen-specific receptors. T cells recognize an antigen only when presented by the antigen presenting cells (APC), i.e. B lymphocytes, macrophages or dendritic cells (APC) (Signal I). APCs in turn produce an array of different mediators that stimulate T cells to perform their antigen-specific functions (Signal II). As shown by C. A. Janeway, APCs produce Signal II only upon recognition of highly conserved structures (patterns) on the surface of pathogens (PAMPs) by cell-membrane bound non-clonal wide-specific receptors (PRR) (e.g. toll-like receptors, TLR). Only then they decide whether the specific immune response

will be induced at all, and also determine the type of effector mechanisms (humoral or cellular). In the "danger hypothesis" by P. Matzinger, more important than recognition of a foreign antigen is recognition of danger signals produced by cells exposed to different kinds of stress (e.g. heat shock proteins, HSP). These signals then activate APCs that, in turn, present antigen to lymphocytes. Antigens that do not cause cell damage (including also some bacterial antigens) are non-immunogenic. Moreover, the effector mechanisms triggered by an antigen are determined not by the antigen itself but by signals flowing from tissues in which antigen is recognized. These models are not mutually exclusive. The integrative hypothesis stresses the role of both microbial products and endogenous macromolecules in activation of the immune surveillance.

LITERATURA

- ABBAS A. K., LICHTMAN A. H., POBER J. S., 2000. *Cellular and molecular immunology*. 4th Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. PA.
- ADEREM A., ULEVITCH R. J., 2000. *Toll-like receptors in the induction of the innate immune response*. Nature 406, 782-787.
- AGRAWAL A., EASTMAN Q. M., SCHATZ D. G., 1998. *Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system*. Nature 394, 744-751.
- BENDELAC A., MEDZITOV R., 2002. *Adjuvants of immunity: harnessing innate immunity to promote adoptive immunity*. J. Exp. Med. 195, F19-23.
- BEUTLER B., 2000. *The Toll-like receptors as the primary sensor of the innate immune system*. Immunologist, 8, 123.
- BRIGHTBILL H. D., MODLIN R. L., 2000. *Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response*. Immunology 101, 1-10.
- FEARON D. T., LOCKSLEY R. M., 1996. *The instructive role of innate immunity in the acquired immune response*. Science 272, 50-53.
- HACKER G., REDECKE V., HACKER H., 2002. *Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA*. Immunology 105, 245-251.
- HOFFMANN J. A., KAFATOS F. C., JANEWAY C. A., EZEKOWITZ R. A., 1999. *Phylogenetic perspectives in innate immunity*. Science 284, 1313-1318.
- JANEWAY C. A., 1989. *Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 54, 1-13.
- JANEWAY C. A., 1998. *The road less traveled by the role of innate immunity in the adaptive immune response*. J. Immunol. 161, 539-544.
- JANEWAY C. A., 1992. *The immune system evolved to discriminate infectious nonself from non-infectious self*. Immunol. Today 13, 11-16.
- JOHNSON G. B., BRUNN G. J., TANG A. H., PLATT J. L., 2003. *Evolutionary clues to the functions of the Toll-like family as surveillance receptors*. Trends Immunol. 24, 19-24.
- KARIN M., DELHASE M., 2000. *The I Kappa B Kinase (IKK) and NF kappa B: Key elements of proinflammatory signaling*. Semin. Immunol. 12, 85-98.
- KUMARAGURU U., PACK C., ROUSE B. T., 2003. *Toll-like receptor ligand links innate and adaptive immune responses by the production of heat-shock proteins*. J. Leukocyte Biol. 73, 574-583.
- MATZINGER P., 1994. *Tolerance, danger, and the extended family*. Annu. Rev. Immunol. 12, 991-1045.
- MATZINGER P., 2001. *The danger model in its historical context*. Scand. J. Immunol. 54, 4-9.
- MATZINGER P., 2002. *The danger model: a renewed sense of self*. Science 296, 301-305.

- MEDZHITOV R., 2000. *Toll-like receptors and innate immunity*. Nat. Revs. Immunology 1, 135–145.
- MEDZHITOV R., JANEWAY C. A., 2000. *Innate immunity*. N. Engl. J. Med. 343, 338–344.
- MEDZHITOV R., JANEWAY C. A., 2002. *Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system*. Science 296, 298–300.
- MOLLER C., 1999. *Receptors for innate pathogen defence in insects are normal activation receptors for specific immune responses in mammals*. Scand. Immunol. 50, 341–347.
- MUSHEGIAN A., MEDZHITOV R., 2001. *Evolutionary perspective on innate immune recognition*. J. Cell Biol. 155, 705–710.
- PLYTYCZ B. (red), 1999. *Immunologia porównawcza*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków.
- PLYTYCZ B., SELJELID R., 1996. *Evolution of phagocyte- and lymphocyte-mediated immunity*. Central-Eur. J. Immunol. 21, 3–11.
- PLYTYCZ B., SELJELID R., 1997. *Expansion of lymphocytes*. Central-Eur. J. Immunol. 22, 321–326.
- RISSE A., 2000. *Leukocyte antimicrobial peptides: multifunctional effector molecules of innate immunity*. J. Leukoc. Biol. 68, 785–792.
- SCHUSTER J. M., NELSON P. S., 2000. *Toll receptors: an expanding role in our understanding of human disease*. J. Leukoc. Biol. 67, 767–773.
- SZCZEPANIK M., PLYTYCZ B., 1998. *Lymphocytes with gamma/delta receptors ($\gamma\delta$ T)*. Post. Biol. Kom. 25, 155–170.
- UNDERHILL D. M., OZINSKY A., 2000. *Toll-like receptors: key mediators of microbe detection*. Curr. Opin. Immunol. 14, 103–110.
- VANCE R. E., 2000. *A Copernican revolution? Doubts about the danger theory*. J. Immunol. 165, 1725–1728.
- WALLIN R. P. A., LUNDQVIST A., MORE S. H., VON BONIN A., KIESSLING R., LJUNGGREN H-G., 2002. *Heat-shock proteins as activators of the innate immune system*. Trends Immunol. 23, 130–135.