

Sesja plenarna nauk podstawowych I

Odporność nieswoista w zdrowiu i chorobie

Komórki tuczne – łącznik między odpornością swoistą a nieswoistą

WYKŁADOWCA: MARCUS MAURER (NIEMCY)

Duża ilość komórek tucznych (mastocytów) znajduje się w skórze, jak również w innych narządach i strukturach bezpośrednio kontaktujących się ze środowiskiem zewnętrznym. W efekcie komórki tuczne są jednymi z pierwszych komórek, jakie napotyka na swojej drodze drobnoustroje i inne zewnątrzpochodne zagrożenia, z którymi musi walczyć i przed którymi chroni nas układ odpornościowy. Opublikowane niedawno prace identyfikują komórki tuczne jako „kluczowych graczy” w procesie indukcji ochronnych mechanizmów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w odpowiedzi na takie bodźce jak drobnoustroje, toksyny czy też urazy mechaniczne. Takie procesy, będące skutkiem aktywacji komórek tucznych, wymagają wcześniejszego rozpoznania przez te komórki tak zwanych „sygnałów niebezpieczeństwa” (*danger signals*). Uzupełnieniem roli mastocytów w odporności nieswoistej jest ich zdolność swoistego rozpoznawania oraz dalszego postępowania z antygenami już po sensytyzacji, czyli w sytuacji, gdy obecne są już w organizmie swoiste przeciwciała IgE lub IgG skierowane przeciwko tym właśnie antygenom. Komórki tuczne są więc istotnym elementem zarówno nieswoistej, jak i swoistej odpowiedzi immunologicznej. Co więcej, stanowią one łącznik między obydwoma mechanizmami odpornościowymi, na przykład poprzez promowanie procesu prezentacji antygeny, ułatwianie primingu limfocytów T oraz koordynowanie sekwencji zdarzeń składających się na złożoną, długotrwałą odpowiedź immunologiczną organizmu. W prezentowanym wykładzie przedstawione zostały wybrane odkrycia, dokonane w ostatnich latach i istotnie wpływające na stan wiedzy na temat komórek tucznych: kluczowych komórek efektorowych odpowiedzi immunologicznej nieswoistej, modulatorów odpowiedzi swoistej oraz łączników między odpowiedzią swoistą i nieswoistą.

Komórki dendrytyczne w zapaleniu alergicznym

WYKŁADOWCA: BART LAMBRECHT (BELGIA)

Współdziałanie komórek dendrytycznych z limfocytami

Astma alergiczna charakteryzuje się nacieczeniem ściany dróg oddechowych przez eozynofile, komórki tuczne i limfocyty Th2. Następstwem nacieku zapalnego są: przerost komórek kubkowych, nadreaktywność oskrzeli oraz przebudowa (remodeling) dróg oddechowych. Przedmiotem intensywnych badań były zjawiska związane z aktywacją komórek Th2 zarówno podczas sensytyzacji, jak i podczas odpowiedzi związanej z pamięcią immunologiczną. Prezentujące antygen komórki dendrytyczne (DC) odgrywają kluczową rolę nie tylko podczas inicjacji odpowiedzi ze strony limfocytów T, ale niezbędne są również dla jej podtrzymania. Obecnie wiadomo już, że istnieją różne subpopulacje komórek dendrytycznych wypełniających różnorodne funkcje. Plazmocytoidalne DC mają zdolność zmniejszania intensywności procesu zapalnego poprzez stymulację limfocytów regulacyjnych Treg, podczas gdy posiadające właściwości prozapalne komórki dendrytyczne, wywodzące się z monocytów, promują odpowiedź Th2-zależną.

Regulatory aktywacji KD

W badaniach własnych wykazaliśmy, że endogenne „sygnały niebezpieczeństwa” (*danger signals*), takie jak ATP i kwas moczowy, kontrolują aktywację komórek dendrytycznych w odpowiedzi na prowokację alergenem lub adiuwantami limfocytów Th2, używanymi powszechnie w celu indukcji astmy w warunkach doświadczalnych. Z drugiej strony istnieją także endogenne sygnały o działaniu przeciwzapalnym, takie jak prostaglandyny, które hamują czynność komórek dendrytycznych oraz limfocytów Th2. Istnieje zatem stan równowagi warunkujący stopień aktywacji komórek dendrytycznych *in vivo*, który może być wykorzystany podczas opracowywania nowych metod leczenia przeciwzapalnego. Poszerza się także stan wiedzy na temat kontroli wczesnej aktywacji DC przez komórki nabłonka dróg oddechowych. Zjawisko to zachodzi dzięki ekspresji receptorów Toll-podobnych (TLR), biorących udział w indukcji odpowiedzi nieswoistej, niezbędnej do

„zaalarmowania” i aktywacji mechanizmów immunologicznych związanych z komórkami dendrytycznymi.

Jeśli komórki dendrytyczne pełnią kluczową rolę w stymulacji odpowiedzi immunologicznej podczas toczącego się procesu zapalnego w płucach, nosie i skórze, to w takim razie wpływanie na czynność tych komórek mogłoby stanowić nowy kierunek w próbach leczenia chorób alergicznych. Ponadto, farmakologiczna modyfikacja czynności DC mogłaby przesunąć wspomniany stan równowagi w układzie immunologicznym w kierunku limfocytów Treg i tym samym przyczynić się do przedłużenia efektu działania metod leczniczych. Obecnie podstawę leczenia przeciwzapalnego w alergii stanowią glikokortykosteroidy. Steroidy w postaci wziewnej zmniejszają liczbę DC w dolnych i górnych drogach oddechowych u chorych na astmę bądź alergiczny nieżyt nosa. Także u chorych na atopowe zapalenie skóry obserwuje się zahamowanie napływu DC do skóry po miejscowym zastosowaniu steroidów.

Perspektywy modulacji czynności komórek dendrytycznych

Ostatnio przedmiotem zainteresowania jest kilka nowych cząsteczek, które potencjalnie mogą wpływać na czynność komórek dendrytycznych i tym samym odgrywać pewną rolę w leczeniu alergii. Najistotniejszą właściwością większości z nich jest zdolność wpływania na rozwój odpowiedzi Th2, uwarunkowany działaniem komórek dendrytycznych.

Analog sfingozyny-1-P (FTY720) poddawany jest obecnie badaniom klinicznym u chorych na stwardnienie rozsiane. Badana jest również jego skuteczność w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu. Substancja ta podana miejscowo do płuc myszy, w których toczy się nasilony proces zapalny, znacząco zmniejszała natężenie zapalenia

poprzez supresję właściwości prozapalnych limfocytów T oraz migracji komórek dendrytycznych. Co więcej, przy miejscowej aplikacji FTY720 nie obserwowano limfopenii, występującej, gdy lek podawany jest doustnie. FTY720 hamuje zdolność komórek dendrytycznych do tworzenia synaps z antygenowo swoistymi limfocytami T oraz z efektorowymi komórkami Th2. Właściwość ta może częściowo tłumaczyć hamujące działanie analogu sfingozyny na proces zapalenia alergicznego.

Selektywni agoniści niektórych receptorów prostaglandyn także mogą hamować czynność komórek dendrytycznych. Prostaglandyna D2 wywiera plejotropowe działanie na układ immunologiczny dzięki działaniu na receptory DP1 i DP2 (CRTH2) obecne na wielu rodzajach komórek odpornościowych. Drogi oddechowe myszy chimerycznych z wyłączoną ekspresją DP1 (DP1^{-/-}) zawierają bardziej dojrzałe komórki dendrytyczne, co wskazuje na hamujące działanie endogennie uwalnianej PGD2 na funkcje DC. Agonista receptora DP1--BW245C silnie hamuje spontaniczną migrację płucnych DC do śródpiersiowych węzłów chłonnych. Co istotniejsze, u myszy związek ten hamuje zapalenie dróg oddechowych oraz ich nadreaktywność, głównie za sprawą hamowania dojrzewania płucnych komórek dendrytycznych. W obecności BW245C komórki dendrytyczne stymulują wykształcanie się limfocytów Treg, wykazujących ekspresję Foxp3 z antygenowo swoistych Foxp3-ujemnych limfocytów T. Bardzo podobny mechanizm działania zaobserwowano w odniesieniu do podanego wziewnie iloprostu, analogu prostacykliny, działającego poprzez receptory IP, ulegające ekspresji na komórkach dendrytycznych w płucach.

OPRACOWANIE: MARCIN KUROWSKI
