

Received: 2005.02.17
Accepted: 2005.05.20
Published: 2005.06.07

Mechanizmy wrodzonej odporności

Mechanisms of innate immunity

Marta Sochocka, Zofia Błach-Olszewska

Laboratorium Wirusologii Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Przedstawiono zasadnicze różnice między wrodzoną i nabytą odpornością. Wrodzona odporność jest ewolucyjnie starsza od nabytej, na co wskazuje jej występowanie zarówno u roślin, u bezkręgowców, jak i u kręgowców. Podobne struktury (np. Toll-like receptors-TLR) odpowiedzialne za rozwój wrodzonej odporności występują u roślin, bezkręgowców i kręgowców. Niektóre elementy komplementu występują już u jamochłonów, a także u człowieka i innych kręgowców, podczas gdy bezkręgowce i rośliny rozwijają wyłącznie wrodzoną odporność, ssaki rozwijają zarówno wrodzoną jak i nabytą odporność. Te dwie gałęzie odporności: wrodzona i nabyta różnią się nie tylko pod względem receptorów i wykrywanych przez nie cząsteczek na patogenach, ale także pod względem komórek biorących udział w rozwijanych reakcjach obronnych. W zakażeniu reakcje naturalnej odporności poprzedzają rozwój nabytej odporności. Reakcje wrodzonej odporności mają przede wszystkim charakter nieswoisty w odniesieniu do patogenu. Obejmują one: wytwarzanie cytokin, chemokin i interleukin, wrodzoną odporność leukocytów na zakażenie wirusami zależną od endogennych cytokin, nieswoiste zabijanie patogenów lub zakażonych komórek i fagocytozę/pinocytozę. Cytokiny takie jak: interferony, rodzina TNF i interleukiny 12 i 18 biorą zarówno udział w przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwpierwotniakowej jak i w przeciwnowotworowej naturalnej odporności. Za zabijanie odpowiedzialne są komórki NK, cytokiny z rodziny TNF, a także dopełniacz aktywowany wewnątrzustrojowymi lektynami (MBL i fikaliny). Wrodzona i nabyta odporność wspomagają się wzajemnie tworząc obronny system organizmu. Istnieją także przesłanki wskazujące na istnienie regulacji poszczególnych etapów wrodzonej i nabytej odporności.

Słowa kluczowe:

wrodzona odporność • cytokiny • przeciwwirusowa odporność leukocytów • lektynowa droga aktywacji komplementu

Summary

Innate (natural) immunity differs from acquired immunity with respect to the detection systems (receptors and structures detected on pathogens), the cells engaged, and the nature of the mechanisms. Innate immunity is an ancient system, with similar structures in plants, invertebrates, and vertebrates are involved in the development of defense against pathogens. Toll-like receptor (TLR) structures are present in all organisms, and some mechanisms (i.e. complement activation) were also discovered in invertebrates and vertebrates. During infection, innate reactions develop before acquired immune reactions do. Natural immunity involves such reactions as the production of different cytokines, chemokines, and interleukins; the innate, cytokines-dependent nonspecific immunity of leukocytes; HLA-independent pathogen-killing cells, and phagocytosis. Such cytokines as interferons, the TNF family, and interleukines 12 and 18 participate in antiviral, antibacterial, antiprotozoan and anticancer natural immunity. NK cells, cytokines of the TNF family, and the complement system activated by lectins are engaged in the non-specific killing of infected or tumor cells. As over-activation of the innate system can be dangerous, the sys-

tem must be submitted the strict control. The exact mechanism of this control system is not yet known, but there are several indications of its presence.

Key words: innate immunity • cytokines • antiviral cytokine-dependent-resistance of leukocytes • lectin-activated complement pathway

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7551.pdf

Word count: 4038

Tables: 2

Figures: 2

References: 64

Adres autorki: prof. dr hab. Zofia Błach-Olszewska, Laboratorium Wirusologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: blach@iitd.pan.wroc.pl

ZASADY FUNKCJONOWANIA WRODZONEJ I NABYTEJ ODPORNOŚCI

Skóra i błony śluzowe stanowią bariery anatomiczne i czynnościowe poprzez: wydzielanie śluzu przez ruch migawkowy rzęsek błon śluzowych, wytwarzanie lizozymu, niskie pH żołądka oraz defensyny wydzielane przez komórki nabłonkowe i wiele innych mechanizmów. Dzięki temu atak licznych mikroorganizmów może zostać powstrzymany, zanim zdążyą wniknąć do wnętrza organizmu. Jeśli naturalna ciągłość barier ochronnych zostanie przerwana, następuje dość szybko uruchomienie bardziej złożonych mechanizmów systemu immunologicznego, chroniących organizm przed inwazją patogenów. Są to reakcje nieswoiste wrodzonego (naturalnego) systemu odpornościowego [3,37,40]. Ogromny postęp w badaniach nad budową i funkcjonowaniem układu immunologicznego w ostatnich kilkunastu latach, pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmów jego działania. Integralny system immunologiczny składa się z dwóch zależnych od siebie gałęzi: odporności wrodzonej nieswoistej i nabytej swoistej. Efektywna odpowiedź immunologiczna organizmu (reakcja na kontakt z antygenem) jest ściśle uzależniona od współdziałania wrodzonej i nabytej odporności [13]. Zasadnicze różnice między nimi przedstawiono w tabeli 1. Dotyczą one receptorów rozpoznających patogeny, komórek biorących udział w kształtowaniu obydwu gałęzi odporności oraz funkcji obu systemów.

Odporność swoista (nabyta) jest złożoną sekwencją zdarzeń obejmujących prezentację antygenów komórkom Th CD4⁺ oraz stymulację komórkową i humoralną odpowiedź. Biorą w niej udział komórki prezentujące antygen (APC), limfocyty B, a także różne subpopulacje limfocytów T, zdolne do rozpoznawania unikalnych, niepowtarzalnych epitopów w kontekście antygenów HLA. Nieswoiste mechanizmy obronne można nazywać „siłami szybkiego reagowania”. Ich działanie jest natychmiastowe i w wielu przypadkach całkowicie wystarcza do ograniczenia lub eliminacji zakażenia. Wrodzona nieswoista odporność, jako pierwsza linia obrony, wykorzystuje nabyte w ewolucji receptory rozpoznające struktury PAMP (pathogen associated molecular patterns), obecne na większej grupie patogenów np. LPS u wszystkich bakterii Gram-ujemnych [1,29,45,47,48]. W przeciwieństwie do tego, receptory nabytej odporności powstają w procesie rearanzacji genów i wykrywają epitopy obecne na jednym patogenie.

Pośród komórek układu immunologicznego we wrodzoną odporność są zaangażowane makrofagi, komórki dendrytyczne (DC), komórki NK (natural killers), limfocyty $\gamma\delta$ T oraz granulocyty (głównie neutrofile) [6,11,12,13,17,18,54,55,56]. Udział poszczególnych komórek w kształtowaniu tych dwu gałęzi odpowiedzi immunologicznej jest różny. W nieswoistej przeciwwirusowej odporności największą rolę przypisuje się naturalnym komórkom zabijającym NK, komórkom dendrytycznym DC i makrofagom [13,17], a najważniejsze reakcje wrodzonej odporności obejmują głównie wytwarzanie cytokin, naturalną, nieswoistą odporność leukocytów świeżo izolowanych z organizmu na zakażenie wirusami, niezależne od przeciwciał zabijanie komórek zakażonych i fagocytozę. Sugerowano także aktywację dopełniacza przez IgM, dla których dotychczas nie wykazano swoistości [53]. Jednakże sposób w jaki mogłoby dochodzić do tej aktywacji nie jest jeszcze wyjaśniony. Bierze się także pod uwagę nieswoistą, w stosunku do wirusów, aktywność limfocytów $\gamma\delta$ T. Wrodzona przeciwwirusowa, przeciwbakteryjna i przeciwprzywrotniakowa, a także antynowotworowa odporność ssaków opiera się na cytokinach, takich jak: interferony (IFN), czynniki martwicy nowotworów (TNF), niektórych interleukinach (np. IL-12, IL-18), chemokinach (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β) oraz na wytwarzaniu rodników tlenowych i tlenku azotu (NO) [7,10,23,33,35,36,52,54,55,56]. Odporność wrodzona, jako ewolucyjnie starsza od nabytej, istnieje niemal u wszystkich organizmów wielokomórkowych. Ewolucyjny rozwój wrodzonej i nabytej odporności reprezentowanej przez dopełniacz wg Fujita i wsp. [21], jest przedstawiony na rycinie 1. Fujita i wsp. na podstawie wyników własnych badań oraz prac innych autorów, przedstawili ewolucyjną koncepcję rozwoju reakcji odpornościowych w świecie zwierzęcym. Podczas gdy nabyta odporność pojawia się po raz pierwszy u ryb chrzęstnoszkieletowych, o czym świadczy obecność u rekina przeciwciał Ig, obecność receptora TCR na limfocytach, cząsteczek MHC klasy I i II oraz genu RAG (recombination-activating gene), elementy odporności wrodzonej pojawiły się u zwierząt znacznie wcześniej. Obecność składnika komplementu C3 i czynnika B stwierdzono już u jeźowca, a lektyny i serynowe proteazy biorące udział w lektynowej aktywacji komplementu stwierdzono już u jamochłonów.

Badania na modelowych organizmach roślinnych (rzodkiewnik, tytoń i inne) wykazały obecność białek odpor-

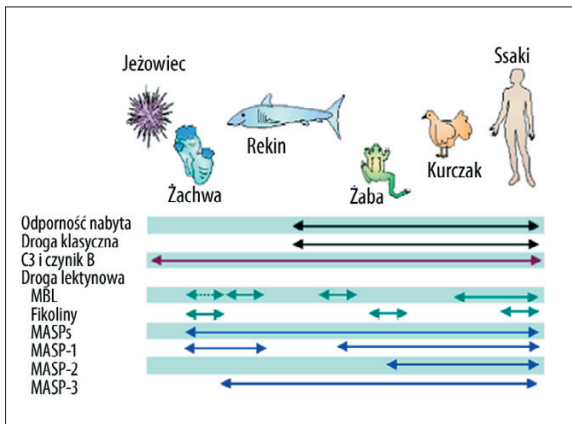
Tabela 1. Zasadnicze różnice między wrodzoną i nabytą odpornością.

Różnice	Odporność wrodzona nieswoista	Odporność nabyta swoista
Kinetyka rozwoju reakcji immunologicznej	rozwijają się bardzo szybko (minuty); nie wymaga wstępnej aktywacji	rozwijają się powoli, nawet do 6 dni
Pochodzenie receptorów	nabyte w rozwoju ewolucyjnym, niezmiennie, dziedziczone z pokolenia na pokolenie, rozpoznają struktury wspólne i obecne na dużej liczbie patogenów	powstają de novo poprzez rearanżację genów na skutek kontaktu z nowym antygenem, nie dziedziczą się
Typy receptorów	toll-like (TLRs) lektynowe scavenger receptory komórek NK	swoiste dla poszczególnych struktur patogenu
Rozpoznawane struktury patogenu	niezmiennie, obecne na dużej grupie patogenów np. LPS Gram-ujemne, sekwencje CpG DNA, wirusowe, dwuniciowe replikacyjne postaci dsRNA, struktury osłonki wirusów	poszczególne domeny struktur patogenu
Komórki	NK, DC, limfocyty $\gamma\delta$ T, makrofagi, granulocyty, limfocyty B-1a	APC, limfocyty T (CD4+, CD8+) i B
Ekspansja	nieklonalna	klonalna
Pamięć immunologiczna	brak	trwała
Aktywacja	rozwijają się niezależnie od swoistej, może być wspomagana przez swoistą	do rozwoju wymaga odpowiedzi nieswoistej
Mechanizmy efektorowe	cytotoksyczność (niezależna od MHC) zależna od NK, makrofagów, DC, komplementu, wytwarzanie cytokin: IFN (α , β , γ), rodziny TNF, interleukin, chemokin, cytokinozależna odporność komórek	cytotoksyczność limfocytów TCD8+ zależna od MHC, przeciwciała, cytotoksyczność oparta na komplemencie, zależna od przeciwciał, aktywność cytokin

nościowych, tzw. białek R (resistant) (NBS-LRRs; LRR-RLKs; LRR-RLPs) oraz białka NOD-LRRs. Ich funkcje nie zostały jeszcze dokładnie poznane, jednak wiadomo, że odgrywają istotną rolę we wrodzonej odporności [4]. Podobne białka występują u bezkręgowców: muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*) i robaka (*Caenorhabditis elegans*), a także kręgowców, człowieka i myszy (*Homo sapiens*, *Mus musculus*) [4,5]. Także wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe aktywowane w odpowiedzi nieswoistej są konserwatywne i wykazują dużą homologię u tak różnych organizmów jak muszka owocowa, ryż i człowiek. U każdego z nich rozwój infekcji jest hamowany przez określone białka [19,39]. Geny kodujące te białka mają regiony regulatorowe, stanowiące miejsca wbudowywania się czynników transkrypcyjnych, które również charakteryzują się dużym podobieństwem. Przykładem może być muszka owocowa, której czynniki transkrypcyjne wykazują dużą homologię z NF κ B występującym u ssaków. W obu przypadkach geny istotne dla wrodzonej odporności znajdują się pod ścisłą kontrolą czynników transkrypcyjnych. Czynnikiem NF κ B po raz pierwszy został opisany w limfocytach B ssaków. Później znaleziono go w innych typach komórek. Nie jest to jednorodny czynnik, ale rodziną czynników znana jako NF κ B/Rel, która reguluje wiele reakcji odpornościowych i zapalnych. U ssaków poznano pięć przedstawicieli tej rodziny: NF κ B1, NF κ B2, RelA, RelB i c-Rel. Aktywacja odpowiednich receptorów jest związana ze stymulacją kinaz IKK (I κ B kinase), fosforylacją inhibitora I κ B i jego degradacją oraz translokacją

jądrową NF κ B. Czynnikiem ten wbudowuje się do promotorów genów kodujących chemokiny, cząsteczki adhezyjne, cytokiny i enzymy.

Do niedawna znana była jedna, klasyczna droga sygnalizacji, aktywowana przez cząsteczki patogenu (PAMP) i cytokiny (TNF- α , IL-1). Niedawno odkryto drugą drogę sygnalizacji, alternatywną do poprzedniej, aktywowaną przez przedstawicieli rodziny TNF lecz nie przez TNF- α . Te dwie drogi aktywacji uczestniczą w odmiennych typach odporności: klasyczna uczestniczy we wrodzonej, alternatywna w nabytej odporności [8]. W zakażeniu mechanizmy odporności wrodzonej zawsze poprzedzają rozwój swoistej odpowiedzi immunologicznej. Nasuwa się zatem pytanie, czy te nieswoiste reakcje mogą oddziaływać na reakcje swoiste. Obecnie uważa się, że odporność wrodzona pełni funkcję instruktazową dla nabytej odporności, dokonując wstępnej selekcji na czynniki nieszkodliwe i potencjalnie szkodliwe. Odróżnienie potencjalnie szkodliwych patogenów odbywa się prawdopodobnie w oparciu o struktury węglowodanowe, obecne na powierzchni patogenów. Współdziałanie obu systemów potwierdza także pomocna rola niektórych komórek i cytokin we wrodzonej i nabytej odporności [5,33,36]. Badania ostatnich kilku lat wskazują na komórki DC, makrofagi, a także komórki NK, jako główne komórki kształtujące wrodzoną i nabytą odporność. Bezpośredni kontakt DC i NK, prowadzący do dojrzewania DC i aktywacji NK, reguluje wrodzoną i nabytą odporność poprzez zróżnicowanie kinetyki obu pro-



Ryc. 1. System dopełniacza w ewolucji, wg [19]; zmodyfikowany. Nabyta odporność pojawia się najwcześniej w ewolucji u ryb chrzęstnoszkieletowych, których przedstawicielem na schemacie jest rekin. Występuje ona u wszystkich kręgowców. Ewolucyjne badania wykazały, że zarówno ryby chrzęstnoszkieletowe jak i wyższe kręgowce mają również w pełni rozwinięty system dopełniacza ze wszystkimi trzema ścieżkami aktywacji, chociaż nie wszystkie komponenty poszczególnych ścieżek zostały zidentyfikowane. Składnik C3, który jest centralną komponentą systemu dopełniacza i sekwencje C2/B-podobne wykazano także u morskiego bezkręgowca – jeżowca. U bezkręgowców (zachwy – *Ascidia*) zidentyfikowano kilka ważniejszych części układu dopełniacza, takich jak GBL (glucose binding lectin), która jest homologiczna z MBL i fikolinami, serynowe proteazy MASPs (MBL-associated serine proteases), a także składnik C3 i jego receptor.

cesów [62]. W tabeli 2 przedstawiono typy receptorów biorących udział we wrodzonej odporności ssaków. Na uwagę zasługuje to, że cytoplazmatyczna domena receptora interleukiny 1 ludzkich leukocytów jest identyczna z plazmatyczną częścią receptora Toll, biorącego udział w odporności przeciwgrzybiczej u muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*). Toll był pierwszym zidentyfikowanym genem odpowiedzialnym nie tylko za grzbietowo-brzuszy rozwój muszki owocowej, lecz także kodującym receptor odgrywający główną rolę w uruchamianiu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej tego bezkręgowca [40,50].

Inny ssaczy receptor TLR4 zidentyfikowany w 1997 roku u człowieka przez Medzhitova i wsp. [41] jest odpowiednikiem mysiego genu *Ips*. Mutacja w tym genie powodowała zwiększoną wrażliwość myszy C3H/HeJ na infekcje bakteriami Gram-ujemnymi, co pozwoliło wnioskować, że oba białka, ludzkie i mysie, są odpowiedzialne za rozpoznanie LPS bakterii Gram-ujemnych [40]. Obecnie znanych jest 11 różnych TLR, a dla większości określone są odpowiednie ligandy i drogi sygnałowania wewnątrzkomórkowego. Receptory wrodzonej odporności omówiono w licznych publikacjach [1,6,9,15,17,29,45,47,48,50,57].

Mechanizmy wrodzonej odporności

Wrodzona odporność obejmuje następujące mechanizmy:

- aktywność cytokin i chemokin,
- cytokinozależną wrodzoną oporność leukocytów i innych komórek,

- zabijanie zakażonych lub nowotworowych komórek przez: komórki NK, komplement aktywowany lektynami, lub drogą alternatywną,
- opsonizację i fagocytozę.

WYTWARZANIE CYTOKIN

We wrodzonej przeciwwirusowej odporności najważniejsze znaczenie przypisuje się interferonom (IFN) oraz czynnikom martwicy nowotworów (TNF), a także IL-12 i IL-18. IFN stanowi grupę cytokin wydzielanych przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusowe i bakteryjne. Czynniki te poprzez receptory TLR3, TLR4, TLR8, TLR9, aktywują czynniki transkrypcyjne IRF-3 i IRF-7 (interferon regulating factors), a także NFκB, które po translokacji do jądra komórki wbudowują się do promotorowych elementów genów interferonowych i są odpowiedzialne za wytwarzanie IFN typu I. Receptor mannozowy (MR) bierze także udział w wytwarzaniu IFN [42], ale w tym przypadku nieznana jest droga sygnałowa prowadząca do odblokowania wytwarzania IFN w komórce. IFN ma zdolność wywoływania przeciwwirusowego stanu w komórce, indukuje apoptozę komórek zakażonych oraz wpływa bezpośrednio na układ odpornościowy [16]. Obecnie wyróżniamy dwa zasadnicze typy interferonów: typ I i II. Do typu I zaliczamy interferony α (14 podtypów), IFN-β, IFN-ω, IFN-τ, IFN-κ wytwarzane przez różne komórki. W zakażeniach wirusowych właściwie każda komórka może wytwarzać IFN-α/β, jednak niektóre komórki wytwarzają go bardzo dużo, nawet 1000 razy więcej niż inne. Komórki te nazwano NIPC (natural interferon producing cells) [33]. NIPC stanowią niewielką populację ludzkich leukocytów, specjalizujących się w wytwarzaniu dużych ilości interferonu α/β/ω oraz niewielkich IL-12 w odpowiedzi na wirusy i CpG DNA [23]. Jak wykazały badania, są to niedojrzałe komórki dendrytyczne o morfologii plazmacytoidalnej, mające na swojej powierzchni receptory chemokin i receptory TLR wrodzonego systemu odporności [25]. Interferon nie tylko indukuje stan przeciwwirusowy, ale również proces dojrzewania DC, przez co stają się one zdolne do prezentacji antygenów komórkom T i B. Interferony α/β i inne cytokiny oraz komórki NK i DC pełnią funkcję łącznika między wrodzoną a nabytą odpornością [12,33]. Interferony indukują w komórce syntezę kilkunastu białek, lub zwiększone ich wytwarzanie. Niektóre z nich wykazują aktywność przeciwwirusową [46]. Szczególne znaczenie dla przeciwwirusowej aktywności ma syntaza oligoizoadenylowa i kinaza białkowa R. Interferony wpływają także na układ odpornościowy. Wzmagają cytotoksyczność komórek K, NK i limfocytów cytotoksycznych Tc, aktywność fagocytarną makrofagów, pobudzając je m.in. do wytwarzania NO, a także wpływają na wytwarzanie innych cytokin np. IL-1. Aktywność IFN typu I, a także IFN typu II jest związana ze stymulacją ekspresji MHC I na komórkach zakażonych, przez co stają się one lepiej rozpoznawane przez limfocyty Tc CD8⁺ i zabijane. Interferon typu II (γ) jest wytwarzany przez limfocyty T oraz komórki NK i NKT stymulowane wirusami, mitogenami i antygenami oraz niektórymi cytokinami np. IL-12. Mogą go także wytwarzać makrofagi stymulowane IL-12 i IL-18 [25]. IFN-γ oprócz aktywności przeciwwirusowej stymuluje MHC klasy II na komórkach APC, które prezentują antygeny limfocytom Th CD4⁺, co z kolei wzmacnia rozwój odporności nabytej. IFN-γ wykazu-

Tabela 2. Wybrane receptory wrodzonego systemu odporności u ssaków.

PRR	Przykład	Występowanie	PAMP	Funkcja
Białka bogate w leucynę	receptory „Toll-like” (TLRs)	makrofagi, DC, limfocyty B, neutrofile, komórki nabłonkowe	LPS, kwasy teichojowe, peptydoglikan, CpG DNA, glikoproteiny osłonek wirusowych	przeciwvirusowa, przeciwbakteryjna i przeciwnowotworowa odporność uruchamianie wewnętrzkomórkowych ścieżek sygnałowych
Lektyny	białko wiążące mannozę (MBL)	surowica	reszty węglowodanowe różnych mikroorganizmów i wirusów	opsonizacja i aktywacja komplementu
	fikoliny	surowica	terminalna N- acetyloglukozam inaróżnych mikroorganizmów	opsonizacja i aktywacja komplementu
	białka surfaktantu płucnego A i D	płuca	reszty węglowodanowe mikroorganizmów	opsonizacja i aktywacja komplementu
	receptor mannozowy (MR)	makrofagi, niedojrzałe DC, niektóre komórki śródbłonka	terminalna mannoza różnych mikroorganizmów, struktury osłonek DNA i RNA wirusów, siarczan chondroityny, usiarczanowane oligosacharydy krwi Gr Lewisa	fagocytoza, indukcja cytokin o działaniu przeciwvirusowym (IFN- α)
Receptory wymiatające (scavenger)	oczyszczający receptor makrofaga	makrofagi, DC	komponenty ścian komórkowych bakterii	fagocytoza
Receptory komórek NK	kompleks CD94/NKG2	NK	nieklasyczne cząsteczki MHC I	hamowanie lub aktywowanie komórek NK

je także inne właściwości, uczestniczą m.in. w procesie przekształcania limfocytów B w komórki plazmatyczne wytwarzające przeciwciała [16,33].

Nadrodzina cytokin czynnika martwicy nowotworów (TNF) obejmuje kilka cytokin np. TNF- α , TNF- β , TRAIL, CD40L, FasL. Uczestniczą one w regulacji wielu procesów fizjologicznych, jednak największy wpływ wywierają na różne elementy wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, w tym regulacji aktywności NK, różnicowaniu limfocytów T [2]. TNF- α wytwarzany jest głównie przez makrofagi i monocyty stymulowane LPS, w mniejszych ilościach przez keratynocyty, fibroblasty, neutrofile, mastocyty oraz niektóre limfocyty. Jest jedną z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej, a jego wydzielanie wzrasta również w obecności IFN- γ . TNF zidentyfikowano po raz pierwszy jako białko zdolne do niszczenia komórek nowotworowych. Biologiczna aktywność TNF- α jest uwarunkowana wiązaniem się z odpowiednimi receptorami komórkowymi TNFR1 i TNFR2 występującymi na powierzchni wielu różnych komórek organizmu [2,37]. TNF- α indukuje apoptozę komórek zakażonych patogenami oraz nowotworowych. Geny TNF, jak sugeruje Zarovni i wsp. [61], mogą być wykorzystane w przeciwnowotworowej terapii genowej. TNF odgrywa również istotną rolę w zakażeniach wirusowych, co ma ogromne znaczenie dla odporności wrodzonej. Liczne badania na myszach oraz ludzkich leukocytach potwierdziły, iż TNF może skutecznie ograniczać wirusową replikację lub ją stymulować [43]. W komórce TNF może indukować wiele mechanizmów przeciwvirusowych. Jako induktor czynnika regulującego IFN (IFN-7) stymuluje wytwarzanie IFN α/β , wzmacnia

także wytwarzanie IFN- γ przez co pośrednio wpływa na ograniczenie infekcji wirusowych [35]. W regulacji wrodzonych i nabytych reakcji immunologicznych oprócz IFN i TNF ogromną rolę odgrywają liczne interleukiny i chemokiny. Niezmiernie ważną rolę w nieswoistej, jak i swoistej odporności przypisuje się IL-12 [32]. Badania wykazały, że ludzkie komórki NIPC rozpoznające CpG DNA bakterii przez receptor TLR9 wytwarzają bardzo duże ilości IFN- α oraz IL-12 [23]. Interleukina 12 stymuluje także proliferację i aktywuje limfocyty T i komórki NK oraz indukuje wydzielanie przez te komórki IFN- γ i TNF [58]. Vollstedt i wsp. [52] wykazali, że myszy immunizowane HSV-1 uruchamiały odpowiedź wrodzoną zależną od IFN- γ i IL-12. IL-18, uważana za jedną z głównych cytokin wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej indukuje IFN- γ w limfocytach Tc i NK. Receptory IL-18 funkcjonalnie i strukturalnie przypominają receptory IL-1. Jak uprzednio wspomniano cytoplazmatyczne fragmenty receptorów interleukiny 1 mają charakterystyczne domeny TIR (Toll/IL-1 receptor), obecne również w receptorach TLR, biorących udział we wrodzonej odporności. Być może w aktywacji mechanizmów wrodzonej odporności bierze także udział IL-1, zaliczana do cytokin zapalnych. Jest ona potencjalnym stymulatorem odporności nabytej i pozostawia organizm w stanie gotowości w przypadku uszkodzenia lub ponownej infekcji. IL-1 indukuje także powstawanie IL-6 [58].

Chemokiny uczestniczą m.in. w rekrutacji i napływie komórek efektorowych do miejsca zakażenia oraz aktywują wrodzone i nabyte reakcje obronne [36]. Stymulacja receptorów TLR, uruchamia ścieżkę sygnałową indukującą

wytwarzanie chemokin przez rezydujące makrofagi tkankowe i zwiększa ekspresję receptorów chemokin na powierzchni komórek dendrytycznych. Chemokiny bardzo precyzyjnie kontrolują migrację limfocytów T i komórek DC do węzłów chłonnych. W węzłach chłonnych komórki DC rozpoczynają prezentację antygenów spoczynkowym limfocytom T, inicjując odpowiedź nabytą. W ten sposób chemokiny oraz ich receptory pełnią ważną funkcję w procesie koordynacji nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej. Chemokiny, jak już wspomniano, uczestniczą także bezpośrednio w odporności przeciwwirusowej. Chemokiny, takie jak: RANTES, MIP-1 α i MIP-1 β , dzięki konkurencyjnemu wiązaniu do tych samych receptorów co wirus HIV stały się nadzieją na nową terapię anti-HIV [31]. Chemokiny uwalniane w miejscu zakażenia przez limfocyty TcCD8⁺, swoiste w stosunku do HIV-1, HBV i HCV, powodują napływ innych komórek zapalnych, w tym profesjonalnych fagocytów, wzmacniając w ten sposób lokalną odpowiedź immunologiczną [36].

Podsumowując rolę cytokin w tworzeniu wrodzonej i nabytej odporności należy jeszcze raz podkreślić, iż wzajemne oddziaływanie różnych cytokin jest warunkiem efektywnego rozwoju odpowiedzi immunologicznej. Cytokiny są odpowiedzialne między innymi za tworzenie nieswoistej, przeciwwirusowej odporności u ssaków [26]. Należy jednak zauważyć, iż wiele wirusów pokonuje przeszkody stawiane im przez układ immunologiczny i doprowadza do przewlekłej postaci choroby lub pozostaje w postaci latentnej. Wirusy mają bowiem różnego rodzaju białka zwane wirokinami, które interferują z różnymi cytokinami, blokując poszczególne elementy układu dopełniacza czy wpływają na poziom ekspresji powierzchniowych MHC I.

CYTOKINOZALEŻNA WRODZONA ODPORNOŚĆ KOMÓREK

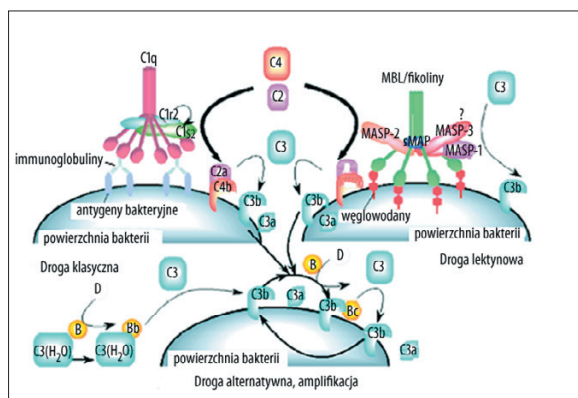
Leukocyty i inne komórki organizmu mogą wytwarzać cytokinozależną wrodzoną odporność. Nie jest ona jednoznaczna z wytwarzaniem cytokin o wysokich mianach, a zależy tylko od bardzo małych ilości różnych cytokin, które wspólnie kształtują nieswoistą, przeciwwirusową odporność. W naszych badaniach stwierdziliśmy, że hodowle tkanek ludzkiego łożyska, błony owodniowej czy śródbłonna żyły pępowinowej izolowane bezpośrednio od jednego człowieka są odporne na zakażenie, podczas gdy otrzymane od innego są wrażliwe [44,60]. Podobną zależność zauważyliśmy, gdy zakażaliśmy ludzkie i mysie leukocyty [43,59]. Ponadto stwierdziliśmy, że oporność ta jest niezależna od zakażającego wirusa. (wirus DNA, RNA, z osłonką czy bez). Zatem oporność na wirusy miała charakter nieswoisty. Świeżo izolowane komórki wykazywały największą oporność, która malała wraz z czasem hodowli *in vitro*. Wyniki badań wykazywały, że kontakt z patogenem (wirusem) nie był niezbędny do wytworzenia tej oporności i sugerowały udział jakiegoś czynnika wewnątrzustrojowego. Neutralizacja cytokin swoistymi przeciwciałami anti-IFN α , anti-IFN β , anti-IFN γ , anti-TNF α tuż po izolacji komórek powodowała spadek oporności [43,44]. Cechy te: nieswoistość oporności, zależność od cytokin oraz od nieznanego wewnątrzustrojowego czynnika wskazywały, że była to wrodzona, przeciwwirusowa odporność. Wewnątrzustrojowe czynniki nie zostały jeszcze zidentyfikowane, ale z badań innych autorów wynika [28], że mogą nimi być spontanicznie wydzielane cytokiny, produkty ma-

kromolekularnej degradacji (siarczan heperanu, hialuronan, domena fibronektyny), zawartość komórek nekrotycznych (chromatyna, białka szoku termicznego). Czynniki te, podobnie jak i cząsteczki PAMP obecne na patogenach, stanowią ligandy receptorów TLR. Wykryta przez nas odporność na wirusy przypomina „intrinsic immunity” wykrywaną przez badaczy w latach 70–80 ubiegłego wieku. Dotyczyła ona jednak odporności na jednego wirusa HSV-1. Według naszych badań odporność ma charakter nieswoisty w stosunku do wirusa i występuje nie tylko w makrofażach mysich, ale w różnych rodzajach komórek i jest cechą komórek pochodzących z różnych gatunków.

ZABIJANIE KOMÓREK ZAKAŻONYCH I NOWOTWOROWYCH PRZEZ KOMÓRKI NK

Spośród komórek charakteryzujących się zdolnością do naturalnej cytotoxyczności najważniejsze są komórki NK. Stanowią one subpopulację komórek limfoidalnych, które mają właściwości spontanicznego, bez uprzedniej aktywacji czy immunizacji, lizowania komórek docelowych, zakażonych wirusami oraz komórek nowotworowych. Komórki NK zabijają spontanicznie komórki zakażone wirusami, wykazujące brak ekspresji powierzchniowych antygenów MHC klasy I [55]. Naturalna cytotoxyczność NK nie podlega bowiem restrykcji w zakresie MHC I i jest nieswoista w stosunku do zakażającego wirusa. Bezpośrednia regulacja działania cytotoxycznego odbywa się poprzez odpowiednie receptory stymulujące i hamujące obecne na powierzchni komórek NK [17], które oddziałują z odpowiednimi ligandami. Oddziaływanie receptorów hamujących z odpowiednim epitopem w łańcuchu α cząsteczek MHC klasy I na komórce docelowej, prowadzi do wygaszenia reakcji cytotoxycznej. Receptory aktywujące komórki NK uruchamiają mechanizmy lizujące, prowadzące do śmierci komórek, a także stymulują wytwarzanie cytokin, w tym IFN- γ . Najlepiej opisane pod względem budowy i funkcjonowania są receptory immunoglobulinopodobne człowieka (KIR, LIR), receptory lektynowe gryzoni z grupy Ly-49 oraz lektynowe receptory występujące u człowieka i gryzoni z grupy CD94/NKG2 i NKG2D [10,15,18].

Komórki NK, pod względem funkcjonalnym, nie są grupą jednolitą. Wykazują zróżnicowanie podobne do komórek Th CD4⁺. Zróżnicowane fenotypowo komórki NK (NK1, NK2), w odpowiedzi na stymulację interleukinami, wytwarzają różny profil cytokin [14]. Odmienne typy zróżnicowania został wykryty przez Ferlazzo i Munza [17]. Komórki NK, charakteryzujące się wysoką ekspresją cząsteczek CD56 (CD56^{bright}) i brakiem na powierzchni CD16, wytwarzają bardzo duże ilości IFN- γ , nie wytwarzają jednak perforyny i wykazują słabą cytotoxyczność lub jej całkowity brak. Jednak po stymulacji IL-2 ich cytotoxyczność wzrasta. Są one umiejscowione głównie w węzłach limfatycznych. W krwi obwodowej przeważnie występują komórki wykazujące wysoką ekspresję CD16 i niską CD56 (CD56^{dim}), które nie wytwarzają IFN- γ , ale zawierają duże ilości perforyny, co warunkuje ich dużą naturalną cytotoxyczność w stosunku do komórek nowotworowych lub zakażonych patogenami. Prawdopodobnie obie subpopulacje biorą udział w kształtowaniu wrodzonej odporności oraz – przez wydzielanie cytokin – wpływają na powstawanie odporności humoralnej i komórkowej [5,6]. Komórki te gromadzą się w miejscu zapalnym i poprzez mechanizmy zależne od IFN oraz



Ryc. 2. Drogi aktywacji komplementu: klasyczna, lektynowa i alternatywna, wg [19]; zmodyfikowany. Klasyczna droga aktywacji zapoczątkowana jest wbudowaniem kompleksu C1 do przeciwciał związanych z antygenem na powierzchni bakterii. Komplex C1 składa się z C1q, C1r i C1s. Wbudowanie C1q do fragmentu immunoglobuliny powoduje autoaktywację serynowej proteazy C1r, która następnie ulega rozszczepieniu i aktywuje C1s. Ten enzym przenosi aktywację z C1 dalej. Następuje wówczas rozszczepienie C4 i C2 i tworzy się kompleks C4bC2a, który jest konwertazą C3. Produkty tego rozszczepienia prowadzą następnie do utworzenia kompleksu C5-C9 i destrukcji patogenów lub komórek zakażonych nimi. Lektynowa ścieżka jest zapoczątkowana albo przez MBL, albo przez fikoliny (związane z MASP-1, MASP-2, MASP-3 i sMASP) połączone z ugrupowaniami węglowodanowymi na powierzchni patogenów. Podobnie jak w przypadku C1s, MASP-2 jest odpowiedzialny za aktywację C4 i C2, co prowadzi do utworzenia konwertazy C3, jak to ma miejsce w klasycznej drodze. MASP-1 jest zdolny do rozszczepienia bezpośrednio C3. Alternatywna ścieżka jest inicjowana przez powolną aktywację C3 w wyniku hydrolizy i aktywację czynnika B (Bb). Aktywowany C3b wbudowuje czynnik B, który ulega rozszczepieniu przez czynnik D i tworzy się konwertaza C3bBb. C3b amplifikuje aktywację komplementu.

perferynozależne zabijanie komórek ograniczają wirusowe infekcje już we wczesnej fazie zakażenia. Za rekrutację i napływ NK do zakażonej tkanki odpowiadają wytwarzane lokalnie chemokiny, takie jak MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10, które mogą następnie indukować efektorowe funkcje tych komórek, przede wszystkim wytwarzanie IFN- γ i TNF. Obie cytokiny, stymulując wytwarzanie chemokin np. Mig, IP-10, oddziałują na komórki prezentujące antygen w miejscu zakażenia, sprzyjając wykształcaniu się także swoistych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej. Podobne działania cytotoksyczne komórek NK obserwowano w zakażeniach chorobotwórczymi grzybami i bakteriami [36]. Oprócz chemokin komórki NK mogą być także aktywowane przez IFN- α , IFN- β , IFN- γ oraz interleukiny, takie jak IL-2, -12, -15, -18 i -21. IL-2 odgrywa najważniejszą rolę w regulacji aktywności komórek NK, ponieważ stymuluje NK do proliferacji i wzmacnia działanie cytotoksyczne [16,55].

ZABIJANIE KOMÓREK ZAKAŻONYCH PRZEZ UKŁAD DOPEŁNIACZA

Niedawno ukazał się w Immunological Review artykuł przeglądowy japońskiej grupy Fujita i wsp. [21] dotyczący rozważań nad znaczeniem lektynowej drogi aktywacji komplementu w naturalnej odporności. Po raz pierwszy

komplement został opisany ponad sto lat temu w 1890 roku, a główna droga jego aktywacji z udziałem przeciwciał została później nazwana klasyczną. Ta droga aktywacji opiera się na rozpoznaniu cząstki zakaźnej przez immunoglobulinę, do której przyłącza się pierwszy składnik dopełniacza C1q. Po tym następuje seria reakcji proteolitycznych prowadzących ostatecznie do utworzenia kompleksu atakującego błonę komórkową i zabiciu komórki zakażonej lub samego patogenu. Alternatywną drogę aktywacji dopełniacza wykryto 15 lat później. Aktywacja drogi alternatywnej odbywa się samoistnie i mechanizm jej wzmożenia opiera się na pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego. W drodze alternatywnej, często zwanej properdynową ze względu na udział properdyny, uczestniczą takie składniki jak B, D, H oraz centralny składnik biorący udział we wszystkich drogach C3. Aktywacja tej drogi odbywa się właściwie spontanicznie. Enzymem inicjującym jest konwertaza C3. Podczas aktywacji czynnik B wiąże się w obecności jonów magnezu z postacią C3 (H₂O). Wówczas czynnik D w postaci aktywowanej, rozkłada czynnik B na Bb i Ba. Powstaje kompleks konwertazy C3 (H₂O)Bb. Konwertaza rozkłada C3 i powstaje C3bBb, który jest przymocowany do błony komórkowej konwertazą C3. Properdyna stabilizuje tę konwertazę. Produkt uwalniany w wyniku działania konwertazy C3 drogi alternatywnej C3b jest jednocześnie podjednostką konwertazy. Konwertazy C3 drogi klasycznej i alternatywnej rozkładają C3 w identyczny sposób, co powoduje aktywację. Dalszy przebieg obu dróg jest już identyczny. W 1996 roku, została wykryta trzecia droga aktywacji, lektynowa. Polega ona na rozpoznaniu przez MBL (mannose binding lectin) i fikoliny struktur węglowodanowych na patogenach i aktywacji komplementu za pomocą unikalnych enzymów zwanych MASP (MBL-associated-serine proteases). Według Fujita i wsp. [21] droga aktywacji komplementu jest zbliżona do klasycznej drogi aktywacji, jak jest to pokazane na ryc. 2.

Oligomeryczne struktury MBL i fikoliny mają zbliżoną budowę, ale nie jednakową. MBL za pomocą domeny CRD (carbohydrate recognizing domain) rozpoznaje patogen. Na fikolinach rolę tę spełnia domena fibrynogenowa. Aktywacja komplementu promuje trzy główne biologiczne aktywności: opsonizację patogenu, chemotaksję i bezpośrednie zabijanie patogenu lub komórki zakażonej. U bezkręgowców aktywacja drogi lektynowej prowadzi tylko do opsonizacji. Selektywność i zdolność odróżniania własnych struktur od obcych oparta jest na sferycznych różnicach między D-mannozą i N-acetyloglukozaminą (GlcNAc) drobnoustrojów, a D-galaktozą i kwasem sjałowym, które występują u ssaków [27].

FAGOCYTOZA

Oprócz komórek NK i DC we wrodzonej odporności uczestniczą również makrofagi, które zasiedlają wszystkie tkanki i narządy. Funkcje makrofagów dotyczą pogranicza nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej. Jako pierwsza linia obrony rozpoznają one i niszczą mikroorganizmy oraz uszkodzone tkanki, a przy tym są również zdolne do prezentacji antygenów i zapoczątkowywania swoistych reakcji immunologicznych [36,56]. Udział makrofagów we wrodzonej odporności jest związany głównie z wytwarzanymi przez nie cytokinami: IFN- α/β ; TNF- α ; IL-12 i IL-18 i tlenkiem azotu (NO). Cytokiny, wytwarza-

ne przez makrofagi, wpływają m.in. na pobudzenie komórek NK, przez co warunkują zahamowanie replikacji wirusa i niszczenie zakażonych komórek. Same komórki żerne dysponują wewnętrznymi i zewnętrznymi mechanizmami zabijania drobnoustrojów, z których najważniejszym jest fagocytoza. Zapoczątkowanie procesu fagocytozy jest możliwe dzięki rozpoznaniu i związaniu przez receptory komórki żernej cząsteczek powierzchniowych na komórkach przeznaczonych do fagocytozy. Czynniki opłaszczające i ułatwiające fagocytozę to opsoniny, czyli Ig związane z receptorami Fc, składniki dopełniacza i MBL [30]. Białko wiążące mannozę (MBL) jest ważnym składnikiem wrodzonej odporności [49]. W organizmie pełni dwie zasadnicze funkcje: aktywuje dopełniacz drogą lektynową oraz jako opsonina, ułatwia fagocytozę mikroorganizmów. Rozpoznawanie drobnoustrojów przez MBL i fikoliny na podstawie powierzchniowych struktur węglowodanowych odbywa się bardzo szybko, niezależnie od HLA i bez udziału przeciwciał. Białko wiążące mannozę nazywane jest lektyną typu C, zaliczanych do rodziny kolektyn. Oprócz MBL do lektyn typu C pełniących funkcje opsoniny należą także: białka surfaktantu płucnego A i D (SP-A i SP-D), konglutynina i kolektyna 43 (CL-43). MBL nie tylko indukuje fagocytozę, ale jednocześnie stymuluje komórki żerne do zabicia patogenów [27]. Zabijanie mikroorganizmów w makrofagach może się odbywać zależnie i niezależnie od tlenu. Makrofagi aktywowane IFN- γ , TNF, IL-1 zaczynają wytwarzać tlenek azotu (NO), który zabija mikroorganizmy. NO charakteryzuje się również aktywnością przeciwwirusową, przez co uważany jest za jeden z czynników wrodzonej odporności. Przeciwwirusowe działanie NO polega m.in. na nitrozylacji proteaz niezbędnych w procesie replikacji wirusa. Powstawanie tlenku azotu uważane jest obecnością syntazy tlenku azotu (NOS)

w obecności L-argininy, O₂, NADPH i tetrahydrobiopteryny. Stężenie wytwarzanego NO zależy od aktywności NOS, która jest regulowana przez różne enzymy i czynniki komórkowe np. NADP(+) [51]. Wprawdzie NO jest mało aktywnym czynnikiem toksycznym, ale bardzo łatwo reaguje z tlenem tworząc dwutlenek azotu, natomiast z anionorodnikiem ponadtlenkowym (O₂⁻) tworzy peroksyazotyn (jon nadtlenuazotynowy – ONOO⁻). W środowisku wodnym z udziałem NO powstają nieorganiczne azotyny (NO₂⁻) i azotany (NO₃⁻) [22].

Reakcje wrodzonej odporności obejmują zarówno wytwarzanie cytokin, a wśród nich rodzinę TNF z receptorami z domeną śmierci, zabijanie komórek zakażonych patogenami z udziałem dopełniacza lub przez komórki NK, dlatego oprócz dobroczynnych efektów ochrony organizmu przed zakażeniem może dojść do nadmiernej aktywacji i zniszczenia zakażonych komórek w organizmie. Nadmierna aktywacja może także promować procesy autoimmunologiczne. Z tego względu obecność precyzyjnych procesów regulacji wrodzonej odporności wydaje się konieczna. Proces regulacji nie jest jeszcze do końca poznany. Wśród tych czynników można np. wymienić obecność wolnych receptorów TLR, adenozyliny czy cząsteczek SOCS [20,24,34]. Cząsteczki SOCS (suppressor of cytokine signaling) mogą być włączone, jak sugeruje Fujimoto i Naka [20], w regulację ligandów TLR. Adenozylina jest endogennym regulatorem wrodzonej odporności. Według Hasko i Cronsteina [24] ten purynowy nukleozyd ogranicza uszkodzenia spowodowane przez nadmiernie stymulowaną wrodzoną odporność. Adenozylina oddziałuje na komórki układu odpornościowego poprzez receptory związane z białkiem G i hamuje ich funkcje np. funkcje neutrofilów, sekrecję cytokin lub czynników wzrostu.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Akira S.: Mammalian Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 5–11
- [2] Benedict C.A., Banks T.A., Ware C.F.: Death and survival: viral regulation of TNF signaling pathways. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 59–65
- [3] Beutler B.: Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.*, 2004; 40: 845–859
- [4] Beutler B., Hoffmann J.: Innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; 16: 1–3
- [5] Błach-Olszewska Z.: Jedność przeciwwirusowej odporności w różnorodności wrodzonych i nabytych reakcji; pomostowe funkcje komórek i cytokin w rozwoju tych reakcji. *Post. Mikrobiol.*, 2002; 41(Supl.1): 19–27
- [6] Błach-Olszewska Z.: Innate immunity: cells, receptors and signaling pathway. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2005; 53: 245–253
- [7] Bogdan C., Mattner J., Schleicher U.: The role of type I interferons in non-viral infections. *Immunol. Rev.*, 2004; 202: 33–48
- [8] Bonizzi G., Karin M.: The two NF κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 280–288
- [9] Cambi A., Figdor C.G.: Dual function of C-type lectin-like receptors in the immune system. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2003; 15: 539–546
- [10] Carayannopoulos L.N., Yokoyama W.M.: Recognition of infected cells by natural killer cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; 16: 26–33
- [11] Carbone F.R., Heath W.R.: The role of dendritic cell subsets in immunity to viruses. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 416–420
- [12] Colonna M., Cella M.: Interferon-producing cells: on the front line in immune responses against pathogens. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 373–379
- [13] Dempsey P.W., Vaidya S.A., Cheng G.: The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003; 60: 2604–2621
- [14] Deniz G., Akdis M., Aktas E., Blaser K., Akdis C.A.: Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN- γ secreting and IFN- γ -nonsecreting NK cells. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 879–884
- [15] Diefenbach A., Raulat D.H.: Innate immune recognition by stimulatory immunoreceptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 37–44
- [16] Duerst R.J., Morrison L.A.: Innate immunity to herpes simplex virus type 2. *Viral Immunology*, 2003; 16: 475–490
- [17] Ferlazzo G., Tsang M.L., Moretta L., Melioli G., Steinman R.M., Munz C.: Human dendritic cells activate resting natural killer (NK) cells and recognized via the Nkp30 receptor by activated NK cells. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 343–351
- [18] French A.R., Yokoyama W.M.: Natural killer cells and viral infections. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 45–51
- [19] Fritig B., Heitz T., Legrand M.: Antimicrobial proteins in induced plant defense. *Curr. Opin. Immunol.*, 1998; 10: 16–22
- [20] Fujimoto M., Naka T.: Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends Immunol.*, 2003; 24: 659–666
- [21] Fujita T., Matsushita M., Endo Y.: The lectin-complement pathway – its role in innate immunity and evolution. *Immunol. Rev.*, 2004; 198: 185–202
- [22] Grisham M.B., Jour'd'Heuil D., Wink D.A.: Nitric oxide. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: 315–321
- [23] Guzylack-Piriou L., Balmelli C., McCullough K.C., Summerfield A.: Type-A CpG oligonucleotides activate exclusively porcine natural interferon-producing cells to secrete interferon-alpha, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-12. *Immunology*, 2004; 112: 28–37

- [24] Hasko G., Cronstein B.N.: Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.*, 2004; 25: 33–39
- [25] Hertzog P.J., O'Neill L.A., Hamilton J.A.: The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. *Trends Immunol.*, 2003; 24: 534–539
- [26] Hill N., Sarvetnick N.: Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 791–797
- [27] Holmskov U., Thiel S., Jensenius J.C.: Collectins and ficolins: Humoral lectins of the innate immune defense. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003; 21: 547–578
- [28] Johnson G.B., Brunn G.J., Platt J.L.: Activation of mammalian Toll-like receptors by endogenous agonists. *Crit. Rev. Immunol.*, 2003; 23: 15–44
- [29] Kopp E., Medzhitov R.: Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 396–401
- [30] Kuroki Y.: Recent advances in innate immune host defense - host defense lectins and endotoxin receptors. *Hokkaido Igaku Zasshi*, 2002; 77: 3–7
- [31] Lane B.R., Markovitz D.M., Woodford N.L., Rochford R., Strieter R.M., Coffey M.J.: TNF- α inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expression. *J. Immunol.*, 1999; 163: 3653–3661
- [32] Langrish C.L., McKenzie B.S., Wilson N.J., de Waal Malefyt R., Kastelein R.A., Cua D.J.: IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, 2004; 202: 96–105
- [33] Le Bon A., Tough D.F.: Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 432–436
- [34] LeBouder E., Rey-Nores J.E., Rushmere N.K., Grigorov M., Lawn S.D., Affolter M., Griffin G.E., Ferrera P., Schriffin E.J., Morgan B.P., Labeta M.O.: Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J. Immunol.*, 2003; 171: 6680–6689
- [35] Levy D.E., Marić I., Prakash A.: Ringing the interferon alarm: differential regulation of gene expression at the interface between innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 52–58
- [36] Luster A.D.: The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 129–135
- [37] Medzhitov R., Biron C.A.: Innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 2–4
- [38] Medzhitov R., Janeway C.A. Jr.: Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol.*, 1997; 9: 4–9
- [39] Medzhitov R., Janeway C.A. Jr.: An ancient system of host defense. *Curr. Opin. Immunol.*, 1998; 10: 12–15
- [40] Medzhitov R., Janeway C.A. Jr.: Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol. Rev.*, 2000; 173: 89–97
- [41] Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Jr.: A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997; 388: 394–397
- [42] Milone M.C., Fitzgerald-Bocarsly P.: The mannose receptor mediates induction of IFN- α in peripheral blood dendritic cells by enveloped RNA and DNA viruses. *J. Immunol.*, 1998; 161: 2391–2399
- [43] Orzechowska B., Antoszków Z., Błach-Olszewska Z.: Individual differentiation of innate antiviral immunity in humans; the role of endogenous interferons and tumor necrosis factor in the immunity of leucocytes. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2003; 51: 51–60
- [44] Paradowska E., Błach-Olszewska Z., Sender J., Jarosz W.: Antiviral nonspecific immunity of human placenta at term: possible role of endogenous tumor necrosis factors and interferons. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1996; 16: 941–948
- [45] Roeder A., Kirschning C.J., Rupec R.A., Schaller M., Körtling H.C.: Toll-like receptors and innate antifungal responses. *Trends Microb.*, 2004; 12: 44–49
- [46] Taniguchi T., Takaoka A.: The interferon-alpha/beta system in antiviral responses: a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 111–116
- [47] Underhill D.M.: Toll-like receptors: networking for success. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 1767–1775
- [48] Vaidya S.A., Cheng G.: Toll-like receptors and innate antiviral responses. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 402–407
- [49] Valdimarsson H., Vikingsdottir T. Bang P., Saevarsdottir S., Gudjonsson J.E., Oskarsson O., Christiansen M., Blou L., Laursen I., Koch C.: Human plasma-derived mannose-binding lectin: a phase I safety and pharmacokinetic study. *Scand. J. Immunol.*, 2004; 59: 97–102
- [50] Vasselon T., Detmers P.A.: Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect. Immun.*, 2002; 3: 1033–1041
- [51] Vega A., Chacon P., Monteseirín J., El Bekay R., Alvarez M., Alba G., Conde J., Martín-Nieto J., Bedoya F.J., Pintado E., Sobrino F.: A new role of monoamine oxidases in the modulation of macrophage-inducible nitric oxide synthase gene expression. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 75: 1093–1101
- [52] Vollstedt S., Franchini M., Alber G., Ackerman M., Suter M.: Interleukin-12- and gamma interferon-dependent innate immunity are essential and sufficient for long-term survival of passively immunized mice infected with herpes simplex virus type I. *J. Virol.*, 2001; 75: 9596–9600
- [53] Wardemann H., Boehm T., Dear N., Carsetti R.: B-1a B cells that link the innate and adaptive immune responses are lacking in the absence of the spleen. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 771–780
- [54] Welsh R.M., Lin M.Y., Lohman B.L., Varga S.M., Zarozinski C.C., Selin L.K.: Alpha beta and gamma delta T-cell networks and their roles in natural resistance to viral infections. *Immunol. Rev.*, 1997; 159: 79–93
- [55] Wu J., Lanier L.L.: Natural killer cells and cancer. *Adv. Cancer Res.*, 2003; 90: 127–156
- [56] Wu R., Van der Hoek K.H., Ryan N.K., Norman R.J., Robker R.L.: Macrophage contributions to ovarian function. *Hum. Reprod. Update.*, 2004; 10: 119–133
- [57] Yamamoto Y., Klein T.W., Friedman H.: Involvement of mannose receptor in cytokine interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor responses, but not in chemokine macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), MIP-2 and KC responses, caused by attachment of *Candida albicans* to macrophages. *Infect. Immunol.*, 1997; 65: 1077–1082
- [58] Yoshimura A., Mori H., Ohishi M., Aki D., Hanada T.: Negative regulation of cytokine signaling influences inflammation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 704–708
- [59] Zaczynska E., Błach-Olszewska Z.: Effect of cyclosporine A on the non-specific, innate antiviral immunity of mice. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2001; 49(Suppl.1): S53–S57
- [60] Zaczynska E., Błach-Olszewska Z., Gejdel E.: Production of cytokines with antiviral activity by endothelial cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, 1995; 15: 811–814
- [61] Zarovni N., Monaco L., Corti A.: Inhibition of tumor growth by intramuscular injection of cDNA encoding tumor necrosis factor alpha coupled to NGR and RGD tumor-homing peptides. *Hum. Gene Ther.*, 2004; 15: 373–382
- [62] Zitvogel L.: Dendritic and natural killer cells cooperate in the control/switch of innate immunity. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: F9–14