

Received: 2010.10.06
Accepted: 2011.01.03
Published: 2011.01.25

Rozpoznawanie antygenów prątków przez fagocyty*

Recognition of mycobacterial antigens by phagocytes

Magdalena Druszczyńska*, Marcin Włodarczyk, Marek Fol, Wiesława Rudnicka

Zakład Immunologii Komórkowej, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii, Uniwersytet Łódzki

Streszczenie

Rozpoznawanie antygenów prątków przez receptory fagocytów jest nie tylko głównym elementem pierwszej linii obrony, ale również ważnym łącznikiem mechanizmów obronnych naturalnych i swoistych adaptacyjnych. Odpowiedź odpornościowa funkcjonuje w oparciu o istnienie określonej liczby receptorów PRR (pattern recognition receptors), rozpoznających konserwatywne struktury drobnoustrojów zwane PAMP (pathogen associated molecular patterns). Receptory te biorą udział w procesach opsonizacji i fagocytozy patogenów, aktywacji układu komplementu, indukcji procesu apoptozy oraz w uruchamianiu systemów przekazywania sygnałów komórkowych. Zainicjowana kaskada przenoszenia sygnału ma mobilizować siły obronne organizmu do walki z wnikającym patogenem i ma na celu jego szybką eliminację z ustroju. Zrozumienie roli tych receptorów w przeciwprątkowej odpowiedzi immunologicznej wydaje się w pełni uzasadnione ze względu na możliwość wykorzystania uzyskiwanej wiedzy w typowaniu osób o zwiększonej podatności na gruźlicę, konstruowaniu szczepionek nowej generacji dla celów profilaktycznych i terapeutycznych oraz nowych biomarkerów usprawniających ciągle trudną i czasochłonną diagnostykę mikobakteryjnych zakażeń.

Słowa kluczowe:

prątki • fagocyty • PRR • PAMP

Summary

Recognition of mycobacterial antigens by receptors of phagocytes is not only a key element of the first line of defense, but also an important link to the specific phase of the immune response. The immune response is based on the existence of a number of pattern recognition receptors (PRR) that recognize conservative microbial structures called pathogen-associated molecular patterns (PAMP). These receptors are involved in the processes of opsonization and phagocytosis of pathogens, activation of the complement system, induction of apoptosis and signal transduction cell systems. The initiated signal cascade is supposed to lead to the mobilization of immune forces against the penetrating pathogen and is aimed at its fast elimination from the body. Understanding the role of these receptors in the antimycobacterial immune response appears to be fully justified in view of their potential application in distinguishing persons particularly sensitive to tuberculosis as well as in the development of new generation vaccines for prophylaxis and therapy and new biomarkers for improvement of the difficult and time-consuming diagnosis of mycobacterial infections.

Key words:

mycobacteria • phagocytes • PRR • PAMP

* Publikacja została sfinansowana z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N N402 098539 oraz współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, Priorytet VIII, Poddziałanie 8.2.1 w ramach projektu „Doktoranci – Regionalna Inwestycja w Młodych Naukowców D-RIM”.

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=931545>

Word count: 4579

Tables: –

Figures: 1

References: 138

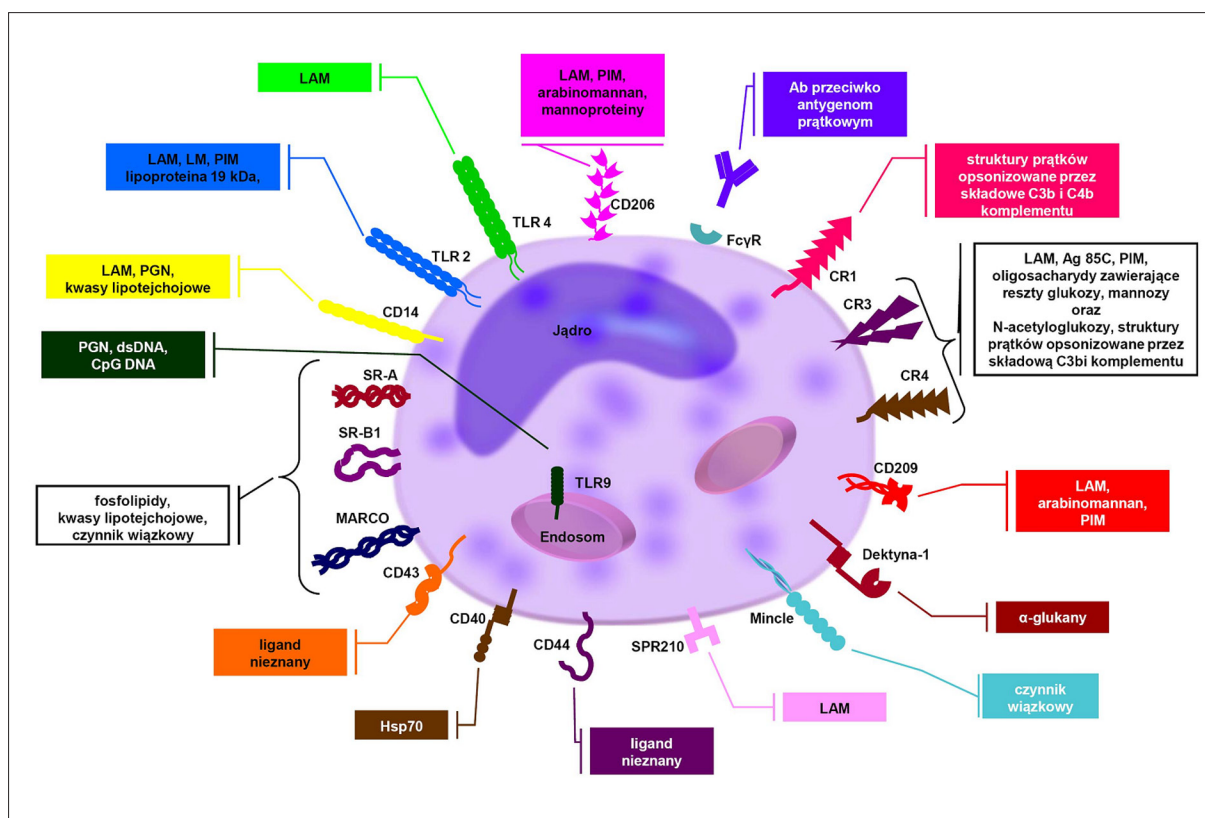
Adres autorki: dr Magdalena Druszczyńska, Zakład Immunologii Komórkowej, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; e-mail: majur@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **Arg** – arginina (arginine); **Asp** – kwas asparaginowy (aspartic acid); **CARD** – domena cytosolowego białka adaptorowego rekrutującego kaspazy (cytosolic adaptor caspase recruitment domain); **CD** – antygen różnicowania komórkowego (cluster of differentiation); **CpG** – niemetylowane sekwencje DNA złożone z oligonukleotydu cytozyno-guaninowego (cytosine-phosphate-guanine); **CR** – receptor składowych dopełniacza (complement receptor); **CRD** – domena rozpoznająca węglowodany (carbohydrate recognition domain); **CTLD** – domena podobna do lektyn typu C (C-type lectin-like domain); **CXCL** – ligand chemokiny CXC (CXC ligand); **DC-SIGN** – swoista dla komórek dendrytycznych nieintegryna wychwytyująca cząsteczkę adhezji międzykomórkowej 3 (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin); **DTH** – nadwrażliwość typu późnego (delayed type hypersensitivity); **FcγR** – receptor fragmentu Fc immunoglobulin IgG (Fc receptor for IgG); **Gln** – glutamina (glutamine); **Gly** – glicyna (glycine); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-monocyte colony stimulating factor); **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoproteins); **HIV** – ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (human immunodeficiency virus); **HLA** – antygeny zgodności tkankowej (human leukocyte antigens); **Hsp** – białka szoku cieplnego (heat shock proteins); **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **IFN-γ** – interferon typu γ (interferon-γ); **IL** – interleukina (interleukin); **Ile** – izoleucyna (isoleucine); **IRAK** – kinaza związana z receptorem interleukiny (interleukin receptor associated kinase); **ITAM** – motyw aktywacji immunoreceptora oparty o tyrozynę (immunoreceptor tyrosine-based activation-like motif); **LAM** – lipoarabinomannan (lipoarabinomannan); **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości (low density lipoproteins); **Le** – antygeny Lewis (Lewis antigens); **LM** – lipomannan (lipomannan); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **LRR** – powtórzenia leucynowe (leucin rich repeats); **MARCO** – receptor makrofagowy o kolagenowej strukturze (macrophage receptor with collagenous structure); **MD2** – mieloidalne białko różnicowania 2 (myeloid differentiation protein 2); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **Mincle** – indukowana w monocytach lektyna typu C (monocyte-inducible C-type lectin); **MR** – receptor mannozowy (mannose receptor); **MyD88** – mieloidalny czynnik różnicowania 88 (myeloid differentiation factor 88); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **oxLDL** – utlenione pochodne lipoprotein o niskiej gęstości (oxidized low-density lipoproteins); **PAMP** – wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen associated molecular patterns); **PIM** – fosfatydyloinozytylo-mannanozydy (phosphatidylinositol mannoside); **PLC** – fosfolipaza C (phospholipase C); **PPD** – białka tuberkulinowe (purified protein derivative); **PRR** – receptory rozpoznające wzorce drobnoustrojów (pattern recognition receptors); **SIGNR-SIRP** – sygnałowe białko regulatorowe (signal regulatory protein); **SLE** – toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus); **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single-nucleotide polymorphism); **SP** – proteiny surfaktantowe (surfactant proteins); **SR** – receptor „zmiatacz” (scavenger receptor); **Src** – rodzina kinaz tyrozynowych (sarcoma kinase); **TDM** – dimikolinian trehalozy, czynnik wiązkowy (trehalose 6,6-dimycolate); **Th** – limfocyt T pomocniczy (lymphocyte T helper); **Thr** – treonina (threonine); **TIR** – wewnątrzkomórkowa domena receptorów TLR homologiczna do domeny receptora IL-1 (Toll/interleukin-1 receptor); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll like receptor); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów typu α (tumor necrosis factor-α).

WPROWADZENIE

W wyniku kontaktu organizmu z czynnikiem patogennym uruchamia się wiele mechanizmów obronnych mających

na celu szybką eliminację wnikającego drobnoustroju. Mechanizmy te działają na kilku poziomach, od barier fizyko-chemicznych skóry i błon śluzowych począwszy, poprzez wydzielane związki o właściwościach bójczych,



Ryc. 1. Receptory makrofagów zaangażowane w rozpoznawanie ligandów prątkowych

a na wyspecjalizowanych komórkach immunokompetentnych skończywszy. Odporność wrodzona jest uniwersalnym mechanizmem obrony organizmu przed infekcją. Odpowiedź ta działa w oparciu o istnienie określonej i ograniczonej liczby receptorów PRR (pattern recognition receptors) rozpoznających konserwatywne struktury drobnoustrojów zwane PAMP (pathogen associated molecular patterns). Rodzaj wykorzystywanego przez patogeny receptora może być najważniejszy do uruchomienia wewnątrzkomórkowej kaskady sygnałowej regulującej rozwijającą się odpowiedź odpornościową.

Interakcje *Mycobacterium tuberculosis* z makrofagami pełnią główną rolę w odporności i patologii gruźlicy. Rodzaj wykorzystywanego przez patogeny receptora może regulować transdukcję sygnału modulującego funkcje fagocytów, utrudniając lub ułatwiając wewnątrzkomórkowe przeżywanie prątków [34,106]. Wiązanie mikobakterii i ich pochłanianie odbywać się może z udziałem receptorów składowych komplementu, receptorów Toll-podobnych (TLR), cząsteczek CD14, receptorów mannozowych, receptorów zmiataczy (scavenger), cząsteczek DC-SIGN, dektyny 1, receptorów Fc-gamma czy receptorów surfaktantu płuc (ryc. 1).

RECEPTORY SKŁADOWYCH KOMPLEMENTU

W wiązaniu i pochłanianiu prątków przez fagocyty ważną rolę przypada receptorom składowych komplementu – CR1, CR3 i CR4 [34]. Receptory CR1 (CD35; C3bR) są monomerycznymi przez błonowymi białkami, umiejscowionymi na powierzchni wielu komórek, w tym monocytów, makrofagów, limfocytów T i komórek dendrytycznych.

CR1 jest zbudowany z pojedynczego łańcucha glikoproteinowego, a jego podstawowa funkcja polega na usuwaniu z krążenia kompleksów immunologicznych opłaszczonych składnikami C3b i C4b dopełniacza. Współpracując z receptorami Fc-gamma na powierzchni monocytów lub neutrofilów receptory te biorą udział w wychwytywaniu i fagocytozie drobnoustrojów, w tym prątków, opłaszczonych przeciwciałami i składowymi komplementu [108].

Receptory CR3 (CD11b/CD18; $\alpha_M\beta_2$; Mac-1) i CR4 (CD11c/CD18) są heterodimerami należącymi do nadrodziny integryn, ulegającymi ekspresji na powierzchni neutrofilów, komórek NK, monocytów i makrofagów, w tym makrofagów alveolarnych [128]. Oba receptory wykazują powinowactwo do składowej C3bi komplementu, ale tylko CR3 ma dodatkowo domenę lektynopodobną, będącą miejscem wiązania β -glukanów, a także reszt mannozy, glukozy i N-acetyloglukozaminy [106,128]. Prątki, które uległy opsonizacji, wiążą CR3 poprzez miejsce wiązania składnika C3bi, natomiast nieopłaszczony mikobakterie wykorzystują własne struktury do interakcji z domeną lektynopodobną tego receptora [106]. Wśród prątkowych ligandów rozpoznawanych przez CR3 wymienia się lipoarabinomannan (LAM), antygen 85C, fosfatydyloinozytolo-mannozydy (PIM) oraz oligosacharydy ich ściany komórkowej [128,129]. Warto wspomnieć, że jak wykazały eksperymenty *in vitro*, receptor CR3 pośredniczy w 80% przypadków opsoninozależnej fagocytozy *M. tuberculosis* [109]. Konsekwencją związania struktur opsonizowanych przez C3bi jest ułatwiająca fagocytozę reorganizacja cytoszkieletu komórki. W procesie tym uczestniczą tyrozynowe kinazy z rodziny Src (Fgr, Hck, Lyn), które w wyniku

fosforylacji fosfolipazy C- γ (PLC- γ), przyczyniają się do indukcji bójczych mechanizmów w komórce. Badania eksperymentalne nie wykazały jednak, by bezpośrednia interakcja struktur mikobakteryjnych z CR3, nieopsonizowanych przez C3bi, znacząco wpływała na przeżycie prątków wewnątrz komórek [99,128].

RECEPTORY TOLL-PODOBNE (TLR)

Receptorem Toll-podobnym (TLR), należącym do grupy receptorów PRR, przypisuje się ważną rolę w rozpoznawaniu i fagocytozie prątków. Aktywacja kaskady przenoszenia sygnału poprzez receptory TLR jest jednym z wczesnych indykatorów aktualnie przechodzonej infekcji. Cząsteczki te okazują się głównymi sensorami występowania produktów drobnoustrojów, rozpoznających wiele różnorodnych konserwatywnych struktur bakterii, wirusów, grzybów i pasożytów.

Receptory TLR są glikoproteinami, o masie cząsteczkowej 90–115 kDa, ulegającymi ekspresji na komórkach immunologicznie czynnych, zwłaszcza na komórkach dendrytycznych i makrofagach, a także występującymi w cytoplazmie czy surowicy [7,11,25,60]. Należą one do transbłonowych białek typu I, zawierających w swej budowie domenę zewnątrzkomórkową bogatą w liczne leucynowe powtórzenia (leucin rich repeats – LRR), odpowiedzialną za rozpoznawanie i łączenie się z bakteryjnymi ligandami oraz wewnątrzkomórkową konserwatywną domenę TIR (Toll-interleukin-1R), uczestniczącą w przekazywaniu sygnału z powierzchni do jądra komórki. Receptory TLR mogą tworzyć homo- i heterodimery, a sprawne ich funkcjonowanie uwarunkowane jest ich zdolnością do rozpoznawania różnych wzorców PAMP drobnoustrojów. Struktury lipidowe, takie jak lipopeptydy mikobakterii, motywy fosfatydyloinozytolo parazytów i lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych rozpoznawane są przez TLR2, w połączeniu z TLR1 albo TLR6 oraz przez TLR4. Wirusowe i bakteryjne kwasy nukleinowe rozpoznawane są przez TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9. Udokumentowane jest rozpoznawanie dwuniciowego RNA (dsRNA) przez TLR3 oraz motywów CpG DNA przez TLR9 [7,12,60,85].

Spośród całej rodziny receptorów Toll-podobnych największe znaczenie w immunologii gruźlicy przypisuje się receptorom TLR2, TLR4 oraz TLR9. Cząsteczki TLR2 rozpoznają i wiążą lipoarabinomannan (LAM), lipomannan (LM), lipoproteinę 19 kDa oraz fosfatydyloinozytolo-mannanozydy (PIM) *M. tuberculosis*, wywołując TLR2-zależny stan aktywności makrofagów i wpływając na rozwój odporności nabytej poprzez pobudzenie tych komórek do wytwarzania IL-12. Brightbill i wsp. wykazali, że bakteryjne lipoproteiny są zdolne stymulować ludzkie makrofagi do wytwarzania tej cytokiny za pośrednictwem receptorów Toll-podobnych [16]. Rezultatem pobudzenia makrofagów jest aktywacja czynników transkrypcyjnych, w tym czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, nieodzownych do ujawnienia się funkcji efektorowych komórek. Udokumentowano, że ścieżka sygnałowa, przebiegająca z lub bez udziału czynnika MyD88 (myeloid differentiation factor), może odpowiadać za zróżnicowaną odpowiedź makrofagów na zakażenia *M. tuberculosis*. Wykorzystując 19 kDa lipoproteinę *M. tuberculosis* do aktywacji mysich i ludzkich makrofagów Thoma-Uszynski i wsp. zauważyli,

iż wewnątrzkomórkowe przeżywanie *M. tuberculosis* było znacząco zmniejszone w makrofagach, na których występowała ekspresja TLR2. Zdolność do zabijania wirulentnych prątków traciły makrofagi z linii mysiej z wyłączonym genem *tlr2* i komórki ludzkie poddane działaniu przeciwciał neutralizujących TLR2 [124]. Wyniki badań myszy „knock-out” w zakresie genu *tlr2*, wskazujące na ich zdecydowaną zwiększoną podatność na letalne działanie *M. tuberculosis* w porównaniu ze szczepami myszy bez takiego defektu, zasugerowały związek polimorfizmu genu kodującego TLR2 z odpornością na gruźlicę [124]. Gen kodujący ten receptor u ludzi jest umiejscowiony na chromosomie 4 (4q31.3-q32) [132]. Stwierdzono, że występowanie mutacji punktowych w domenie TIR tego receptora może zaburzać proces przekazywania sygnału do wnętrza komórki np. przez utrudnianie połączeń z białkiem adaptorowym MyD88 [132]. Wykonana w Tunezji analiza częstości mutacji (C/T), skutkująca zmianą sekwencji aminokwasowej (Arg/Trp) receptora TLR2 w pozycji –677 domeny TIR, wykazała znacznie częstsze występowanie heterozygot C/T w grupie chorych na gruźlicę niż wśród osób zdrowych [11]. Częstsze występowanie takiej mutacji zaobserwowano również u osób chorujących na trąd lepromatyczny w populacji koreańskiej, wykazując pewien związek pomiędzy polimorfizmem *tlr2* i osłabioną intensywnością wytwarzania IL-12 przez monocyty chorujących na trąd osób [57,58]. Również badacze tureccy wskazali na możliwy związek pomiędzy występowaniem mutacji punktowej (A/G), determinującej zamianę Arg na Gln w kodonie –753 receptora TLR2 (Arg753Gln) a podatnością na gruźlicę [89]. Obserwowanej zamianie towarzyszyła osłabiona odpowiedź monocytów na lipoproteiny. Natomiast badania przeprowadzone w Niemczech i w Polsce, w których stwierdzono brak mutacji Arg677Trp genu *tlr2*, a tylko bardzo rzadkie występowanie mutacji Arg753Gln, wskazywały na brak związku polimorfizmu genów kodujących receptor TLR2 z zachorowalnością na gruźlicę [31,71,111]. Obserwowane różnice w częstości wykrywania tych polimorfizmów w różnych populacjach świata, wynikające z częściowo odmiennego narażenia na kontakt z *M. tuberculosis* oraz różną wirulencją lokalnie występujących szczepów prątków, wskazują na istotne zróżnicowanie etniczne badanych grup i tłumaczyć mogą ich zmienną rolę w ryzyku rozwoju gruźlicy.

Ludzki gen kodujący receptor TLR4 zlokalizowano na chromosomie 9, 9q32-q33. Receptory te występują najczęściej na powierzchni makrofagów, komórek dendrytycznych, komórek nabłonka oddechowego, mięśniach gładkich, a w mniejszym stopniu ulegają ekspresji na powierzchni innych komórek, np. limfocytów. Zaangażowane są przede wszystkim w rozpoznawanie bakteryjnych lipopolisacharydów, najczęściej ze współdziałaniem z CD14 i białkiem MD2. Rozpoznają również liczne antygeny endogenne, takie jak białka szoku cieplnego Hsp60 i Hsp70, fibronektyna czy fibrynogen [85,122]. Powierzchniowe struktury *M. tuberculosis*, takie jak mannilipoarabinomannan (manLAM) poprzez receptory TLR4 regulują funkcje bójcze i sekrecyjne makrofagów, które są najważniejsze w przebiegu zakażeń wywołanych przez te bakterie [102]. W 2000 r. Arbour i wsp. wskazali na występowanie w rejonie LRRs TLR4 dwóch współwystępujących mutacji punktowych, prowadzących do zmiany sekwencji łańcucha aminokwasowego – Asp299Gly oraz Thr399Ile. Zwrócili oni uwagę,

że występowanie mutacji w pozycji -299 znacznie ograniczało rozwój reakcji immunologicznej w odpowiedzi na LPS [4]. Występowanie tej mutacji obniżało wytwarzanie cytokin prozapalnych np. IL-6 przez komórki układu odpornościowego, zwiększając podatność na chorobotwórcze działanie bakterii różnych rodzajów, w tym mikobakterie [60]. Schippers i wsp. opisali związek między polimorfizmem genu kodującego TLR4 w pozycji Asp299Gly a rozwojem szoku septycznego będącego konsekwencją zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi [107]. Związek mutacji Asp299Gly oraz Thr399Ile genu *tlr4* z ryzykiem zachorowania na gruźlicę nie został jeszcze potwierdzony przez żadną z badających go grup [31,36,87,100].

Receptor TLR9 występuje na powierzchni wewnątrzcytoplazmatycznych pęcherzyków ulegających fuzji z fagolizosomami. Rozpoznaje motywy CpG DNA (cytosine-phosphate-guanosine DNA) bakterii i wirusów wewnątrz fagolizosomów, a także LPS, PGN, dsDNA, ssRNA oraz składniki ściany komórkowej prątków gruźlicy. DNA *M. tuberculosis* jest silnym bodźcem do wytwarzania prozapalnych cytokin przez komórki dendrytyczne i makrofagi. Bafica i wsp. wskazali na ważną rolę receptora TLR9 we wzбудzaniu odpowiedzi Th1 podczas infekcji *M. tuberculosis in vivo* [7]. Receptor TLR9 współdziałając z TLR2 stanowi łącznik podczas rozwoju wrodzonej i adaptacyjnej przeciwpłatkowej odpowiedzi immunologicznej. W wyniku związania liganda przez receptor TLR9 następuje kaskadowa aktywacja wielu białek, głównie kinaz serynowo-treoninowych, a w konsekwencji pobudzenie wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, -6, -8, -12, TNF- α , zwiększenie ekspresji antygenów zgodności tkankowej – MHC oraz cząstek kostymulujących (CD40, CD80 i CD86). Gen receptora TLR9 został zlokalizowany na chromosomie 3 (3p21.3) [50, 69]. Dane literaturowe niejednoznacznie wskazują na związek polimorfizmu genu *tlr9* (-1237 T/C) z podatnością na różne przewlekłe choroby. Lazarus i wsp., badając populacje Euro- oraz Afroamerykanów, ocenili zależność pomiędzy polimorfizmem SNP genu kodującego receptor TLR9 w pozycjach -1237 i -2848 a rozwojem takich chorób jak astma, zawał serca, zakrzepica żył i przewlekła obturacyjna choroba płuc [69]. Uzyskane wyniki wykazały związek pomiędzy polimorfizmem genu *tlr9* w pozycji -1237 a podatnością jedynie na astmę i to tylko wśród Euroamerykanów, nie zaś Afroamerykanów. Związek pomiędzy polimorfizmem genu *tlr9* (-1237 T/C) oraz astmą obserwowali również Lachheb i wsp. prowadząc badania wśród dzieci w Tunezji, zaś wyniki Berghöfera i wsp. nie wskazują, aby zróżnicowanie genetyczne w obrębie genu *tlr9* miało jakiegokolwiek znaczenie w rozwoju alergii w populacji niemieckiej [12,65]. Nie stwierdzono również, by polimorfizm genu receptora TLR9 m.in. w pozycji -1237 był związany z ryzykiem rozwoju toczenia rumieniowatego układu (SLE), choroby Crohna [49,50] czy też gruźlicy (wyniki własne, nieopublikowane).

Ocena poziomu powierzchniowej ekspresji receptorów Toll-podobnych na monocytach sugerowana jest przez niektórych badaczy jako nowa pomocnicza metoda w diagnostyce gruźlicy [31,100]. Konieczność poszukiwania coraz to nowszych sposobów wczesnego wykrywania tej choroby, zarówno w postaci aktywnej, jak i latentnej, wymuszają liczne ograniczenia klasycznych metod diagnozowania

gruźlicy (czasochłonność, niewielkie czułość i swoistość). Badania powierzchniowej ekspresji receptorów TLR4 na komórkach osób zdrowych i chorych z gruźlicą przeprowadzone przez Rosas-Taraco i wsp., wykazujące znamienne podwyższenie ich ekspresję na monocytach pacjentów z gruźlicą, sugerują możliwość uwzględnienia tych cząsteczek jako potencjalnych biomarkerów gruźlicy [100].

CZĄSTECZKI CD14

W aktywacji układu mikobakterii pod wpływem lipoprotein *M. tuberculosis* pośredniczy inny receptor z grupy PRR – CD14, kooperujący z receptorem TLR4 [100]. Występuje on w postaci związanej z błoną fagocytów – monocytów, makrofagów i granulocytów (mCD14) oraz w postaci rozpuszczalnej w surowicy (sCD14) [66, 136]. Dojrzała cząsteczka CD14 jest glikoproteiną o masie 53–55 kDa, zbudowaną z 356 aminokwasów, kodowaną na chromosomie 5 (q 23-31). CD14 jest receptorem wiążącym LPS bakterii Gram-ujemnych oraz jego odpowiednik u prątków – lipoarabinomannan (LAM) ściany komórkowej, odgrywając ważną rolę w ujawnianiu się aktywności biologicznej LAM w organizmie osób zakażonych *M. tuberculosis* [66]. Wyniki pewnych prac badawczych wskazują również na zdolność rozpoznawania przez CD14 peptydoglikanu i kwasów lipoteichojowych bakterii Gram-dodatnich [112]. Następstwem związania liganda przez receptor jest uruchomienie szlaku sygnalizacyjnego, przebiegającego z udziałem cząsteczki adaptorowej MyD88, kinazy IRAK oraz czynnika transkrypcji jądrowej NF- κ B. Finalnym efektem zainicjowanej kaskady przenoszenia sygnału jest wytwarzanie cytokin (TNF- α , IL-1 β , -6, -8, -10, -12, GM-CSF), regulujących komórkowe mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej. Jak wykazano eksperymentalnie, ekspresja CD14 na powierzchni monocytów ulega nasileniu po ich ekspozycji na mikobakterie [80,119]. Przekazywaniu sygnałów, poprzez wiązanie CD14 z LAM, towarzyszy regulacja i inicjacja różnorodnych procesów, włączając rozwój nadwrażliwości typu późnego (delayed type hypersensitivity – DTH) na produkty mikobakterii. Uwalniana przez makrofagi i neutrofile IL-12 może promować różnicowanie się limfocytów pomocniczych Th1, wytwarzających IFN- γ i IL-2, dwie cytokiny niezbędne do rozwoju odporności komórkowej adaptacyjnej i DTH. Występowanie związku pomiędzy zdolnością rozwoju DTH na tuberkulinę (PPD) a polimorfizmem genu kodującego receptor CD14 (CD14-159C/T) potwierdzają nasze badania, przeprowadzone w grupie zdrowych osób szczepionych BCG [31,102].

Polimorfizm CD14-159C/T polega na występowaniu/braku mutacji (podstawienie C na T) w pozycji -159 genu *cd14* (-159C/T), czego skutkiem mogą być zmiany w jego aktywności transkrypcyjnej [8]. Zdaniem wielu badaczy regulacja transkrypcji alleli *cd14* związana jest ze zmianami w efektywności interakcji DNA/białko i wzajemnym stosunku czynników transkrypcyjnych Sp – (Sp3): (Sp1 + Sp2) [73,74]. Jak wykazano, aktywność transkrypcyjna allela T była nasiloną w komórkach linii monocytarnej z niską ekspresją czynnika transkrypcyjnego Sp3 [120]. Początkowo uważano, że polimorfizm CD14-159C/T może regulować ekspresję receptora mCD14 na komórkach, a także wpływać na stężenie jego rozpuszczalnej postaci w surowicy [8,55,59,73,75]. Jednak wyniki późniejszych prac nie wykazały, by surowicze stężenie sCD14 lub poziom ekspresji

mCD14 na komórkach zależały od polimorfizmu kodującego je genu [27,30,44,91]. W niektórych doniesieniach proponuje się wykorzystanie oceny polimorfizmu CD14-159C/T do ustalania ryzyka rozwoju gruźlicy. Dotyczy to m.in. kraju takiego jak Meksyk, w którym wykazano związek mutacji -159C/T genu *cd14* ze zwiększoną podatnością na gruźlicę [100]. Wyniki te różnią się od doniesień z Kolumbii lub Polski, w których nie stwierdzono związku polimorfizmu CD14-159C/T z zachorowalnością na gruźlicę [31,91]. W różnych populacjach odnajdywany jest natomiast związek polimorfizmu genu *cd14* z innymi chorobami – astmą u Tunezyjczyków lub Polaków [62,65], alergicznym nieżytem nosa lub młodzieńczym zapaleniem stawów u Chińczyków [46,137] czy mukowiscydą u Brazylijczyków [24].

Polimorfizm genu *cd14* może także oddziaływać na inne wzbudzone przez prątki reakcje immunologiczne, aktywowane na poziomie prezentacji antygenów. Wykazano, że ludzkie prekursorowe komórki dendrytyczne z ekspresją CD14 wykazują silniejszą ekspresję integryn CD11b i CD18 i nasiloną adhezję do ścian naczyń i innych leukocytów niż komórki dendrytyczne niemające CD14 [77]. Może to mieć podstawowe znaczenie w migracji komórek dendrytycznych, komórek T i makrofagów odpowiadających na antygeny i cytokiny w tkankach objętych zakażeniem gruźliczym. Dodatkowo, w warunkach zapalenia, rekrutowane monocyty wykazują nasiloną ekspresję CD14 i nasiloną zdolność odpowiadania na różne sygnały aktywacji [84].

Ze względu na liczne ograniczenia klasycznych metod w diagnostyce wielu postaci gruźlicy poszukuje się innych szybkich testów diagnostycznych, opierających się często na ocenie profilu białek gospodarza w surowicy w trakcie infekcji *M. tuberculosis* [1]. Uważa się, że ocena surowiczego stężenia sCD14 lub powierzchniowej ekspresji mCD14 mogłaby być dobrym pomocniczym wskaźnikiem toczącego się procesu chorobowego. W wielu badaniach obserwowano podwyższoną ekspresję, jak i surowiczego stężenia tych receptorów u chorych z gruźlicą w porównaniu do osób zdrowych, niemających kontaktu z chorymi [31,67,100,104]. W niektórych pracach stwierdzono, że początkowo podwyższone stężenie sCD14 w surowicy chorych z gruźlicą ulegało stopniowemu obniżeniu do poziomu obserwowanego u zdrowych ochotników w miarę trwającego leczenia przeciwpłatkowego [91,104]. Znamiennie podwyższony u pacjentów z gruźlicą okazywał się również poziom ekspresji związanych z błoną monocytów receptorów CD14 (mCD14), co potwierdziły wyniki badań własnych i grupy Rosas-Taraco i wsp. [100]. Jednak niektórzy badacze wprost przeciwnie – obserwowali znacznie słabszą ekspresję nie tylko mCD14, ale również innych receptorów (CD36, HLA-DR) na komórkach pacjentów z gruźlicą, ulegającą nasileniu wraz z postępem w leczeniu choroby [104]. Sugeruje się, że podwyższone stężenie sCD14 w surowicach chorych na gruźlicę jest prawdopodobnie skutkiem aktywacji monocytów/makrofagów przez robotwórcze prątki *M. tuberculosis*, prowadzącej do nasilonego „zrzucania” związanych z powierzchnią komórek receptorów mCD14 [114]. Może on również odzwierciedlać potrzebę usuwania z plazmy chorych na gruźlicę stymulatorów zapalenia, takich jak LAM czy inne składowe wirulentnych prątków. Rozważając przydatność uwzględnienia sCD14 jako biomarkera gruźlicy trzeba podkreślić,

że stężenie tego receptora w surowicy wzrasta znacząco w chorobach zarówno o podłożu infekcyjnym, jak i nieinfekcyjnym. Podwyższony poziom sCD14 obserwowano w brucellozie [6,45], chlamydiozach [103], infekcjach gronkowcowych u dzieci [76], przewlekłym zapaleniu przyzębia [48], wirusowym zapaleniu oskrzeli [51], chorobie Crohna [44], toczniu rumieniowatym układowym [32]. Ponadto u pacjentów z sepsą wywołaną przez bakterie Gram-dodatnie [17], chorych z nowotworem żołądka i współistniejącym zakażeniem *H. pylori* [138] oraz u osób z zakażeniami okołourazowymi [20] stwierdzano wyższe stężenie rozpuszczalnego receptora CD14.

RECEPTORY MANNOZOWE

Receptory mannozowe (MR; CD206) są glikoproteinami o masie 162 kDa występującymi w postaci monomerycznej, transbłonowej na komórkach linii monocytarno/makrofagowej oraz komórkach dendrytycznych [123]. Rozpuszczalną postacią tego receptora (sMR) wykryto w surowicy oraz w supernatantach hodowli komórek wykazujących ekspresję CD206 [54,81,82]. Fragment zewnątrzblonowy receptora, zawierający 8 rozpoznających grupy cukrowe domen (carbohydrate recognition domains – CDR), wiąże ligandy zawierające m.in. reszty mannozy, fukozy i N-acetyloglukozaminy [2]. Powinowactwo do receptorów mannozowych wykazują struktury ściany komórkowej prątków, takie jak mannopoliarabinomannany (manLAM), arabinomannany, mannoproteiny oraz fosfatydyloinozytolo-mannozydy (PIM) [110,126]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że siła wiązania manLAM do CD206 zależy od struktury przestrzennej i długości łańcuchów tego powierzchniowego antygeny [110]. Receptor mannozowy uczestniczy w początkowych stadiach infekcji *M. tuberculosis* w fagocytozie tych bakterii, co potwierdzono w licznych eksperymentach *in vitro* blokując aktywność tego receptora poprzez przeciwciała anti-CD206 [110]. Skutkiem związania liganda przez receptor jest aktywacja kaskady przenoszenia sygnału, działającej antagonistycznie w stosunku do szlaku sygnalizacyjnego wzbudzanego przez receptory Toll-podobne [88]. Będąc konsekwencją negatywnego sygnalingu zablokowanie wytwarzania IL-12 prowadzi w rezultacie do zahamowania rozwoju odpowiedzi typu Th1, ułatwiającej prątkom przeżycie i wewnątrzkomórkowe namnażanie się [56,88]. Znacząca rola CD206 podczas fagocytozy mikobakterii słabnie w późniejszych stadiach infekcji, zwłaszcza w stadium formowania i utrzymywania się granuloma [110].

Powierzchniowa ekspresja CD206 zależna jest od stężenia wydzielanych cytokin. Wykazano, że gęstość receptora wzrasta jako odpowiedź komórek na IL-4, IL-13 oraz IL-10, a maleje wraz ze zwiększaniem się w środowisku stężenia IFN- γ [13,34,82]. Działanie stymulujące powierzchniową ekspresję receptorów mannozowych wykazują również dihydroksywitamina D₃ oraz deksametazon [123]. Oprócz udziału w rozpoznawaniu określonych PAMP na powierzchni prątków oraz aktywacji fagocytozy komórek mikobakterii, receptory CD206 mogą pośredniczyć w przekazywaniu LAM do przedziałów endocytarnych zawierających cząsteczki CD1b i uczestniczyć w prezentowaniu kwasów mikołowych i lipoglikanów limfocytom T $\gamma\delta$ CD4-/CD8- lub limfocytom T cytotoksycznym. Mogą również pośredniczyć w wytwarzaniu reaktywnych form tlenu przez makrofagi [34].

RECEPTORY ZMIATACZE

Receptory zmiatcze (scavenger – SR) są powierzchniowymi glikoproteinami obecnymi na monocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach mięśni gładkich [92]. Niektóre z tych receptorów występują również w postaci rozpuszczalnej w surowicy [95]. Na podstawie różnic w strukturze trzeciorzędowej receptory zmiatcze sklasyfikowano w 6 podgrupach (A-F), różniących się rodzajem rozpoznawanych ligandów [90,91]. SR wykazują powinowactwo do fosfolipidów, lipoprotein o małej (LDL) i dużej (HDL) gęstości, w tym utlenionych pochodnych LDL (oxLDL), anionowych polisacharydów, kolagenu oraz trombospondyny [92]. Uczestniczą także w wiązaniu antygenów bakteryjnych, w tym LPS bakterii Gram-ujemnych oraz kwasów lipotejchowych bakterii Gram-dodatnich. Ponadto cząsteczki te pełnią istotną rolę w wychwytywaniu i usuwaniu zużytych komponentów komórkowych oraz komórek apoptotycznych. Chociaż znaczenie receptorów zmiatczy w rozpoznawaniu antygenów *M. tuberculosis* nie zostało jeszcze dokładnie poznane, ostatnie doniesienia wskazują na udział receptorów SR klasy A (SR-A oraz MARCO) i klasy B (SR-B1) w procesie interakcji komórek z prątkami [14,106]. Jednym ze zidentyfikowanych mikobakteryjnych ligandów rozpoznawanych przez receptory klasy A jest czynnik wiązkowy (cord factor). Jako wynik ekspozycji na chorobotwórcze lub atenuowane mikobakterie obserwowano znaczne zwiększenie ekspresji SR-A oraz MARCO na makrofagach. Ekspresja ta wzrastała również jako odpowiedź komórek na IFN- γ . Dodatkowo komórki ze zwiększoną gęstością receptora MARCO silniej fagocytowały prątki BCG niż makrofagi bez ekspresji tych receptorów [14]. W wiązaniu struktur prątków przez fagocyty uczestniczą również receptory zmiatcze klasy B, w tym SR-B1, znane ze swego powinowactwa do estrów cholesterolu [105]. Zastosowanie przeciwciał anti-SR-B1 hamowało zdolność tego receptora do wiązania antygenów prątków. Pozbawienie myszy genu kodującego SR-B1 nie wpływało znacząco na ich przeżywalność, ale powodowało znaczne obniżenie stężenia wytwarzanych cytokin (TNF- α , IFN- γ , IL-10) [105]. Dotąd nie ustalono jaki jest szlak sygnalizacyjny wzbudzany przez wiązanie liganda przez receptory zmiatcze. Ostatnie doniesienia wskazują, że receptor CD36, należący do klasy SR-B, może nasilać kaskadę sygnałową indukowaną przez TLR2 [106].

CZĄSTECZKI DC-SIGN

Należące do grupy wapniózależnych receptorów lektynowych cząsteczki DC-SIGN (dendritic cell specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin – CD209) ulegają ekspresji na powierzchni ludzkich niedojrzałych komórek dendrytycznych, komórek endotelialnych oraz makrofagów, w tym makrofagów alweolarnych [117,121]. Badania mysich homologów receptora DC-SIGN (SIGNR1-4) wykazały odmienne ich umiejscowienie na komórkach [131]. Mysie SIGNR1 ulegają ekspresji wyłącznie na makrofagach, nie zaś na komórkach dendrytycznych, a poziom ich ekspresji nie ulega zmianie podczas infekcji *M. tuberculosis* [131].

W swojej budowie receptory DC-SIGN zawierają region CRD (carbohydrate recognition domain), rozpoznający struktury drobnoustrojów zawierające reszty mannozy lub

fukozy. Liczne doniesienia wskazują na interakcje regionu CRD z mannozylowanymi strukturami powierzchniowymi drobnoustrojów, takich jak *Neisseria meningitidis*, *Candida albicans*, *M. tuberculosis*, *Schistosoma mansoni*, *H. pylori*, *Aspergillus fumigatus* czy wirus HIV [3,18,33,41,114]. Wśród mikobakteryjnych ligandów CD209 wymienić należy mannolipoarabinomannan (manLAM), lipomannan, arabinomannan oraz fosfatydyloinozytolo-mannany [29,41]. Cząsteczki te są również zaangażowane w wiązanie fukozyloowanych antygenów Lewis (Le^x, Le^y, Le^a, Le^b), a także z adhezynami ICAM-2 i ICAM-3 [3,38,39,43,113].

Konsekwencją związania liganda przez DC-SIGN jest fagocytoza drobnoustroju, zapoczątkowująca kaskadę sygnałową obejmującą stopniowo aktywację kinazy tyrozynowej Raf1, translokację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i indukcję transkrypcji wielu genów [40]. W badaniach wykazano, że interakcja tych receptorów z manLAM prątków, poprzez wzbudzenie zwiększonego wytwarzania IL-10, prowadziła do zahamowania immunostymulującej funkcji komórek dendrytycznych, promując wewnątrzkomórkowe przeżywanie i rozwój tych patogenów [47,78]. Natomiast wiązanie oligosacharydowej struktury LPS *N. meningitidis* przez DC-SIGN przeciwnie indukowało silny rozwój odpowiedzi typu Th1 [118]. Wydaje się, że zdolność modulowania odpowiedzi immunologicznej przez zastosowanie odpowiedniego dla DC-SIGN liganda może mieć w przyszłości znaczenie praktyczne. Supresję mediowanej przez CD209 odpowiedzi immunologicznej na zakażenie *M. tuberculosis* potwierdzają wyniki badań Vannberga i wsp., w których stwierdzono, że mutacja A/G w pozycji –366 promotora genu *cd209*, prowadząca do osłabienia powierzchniowej ekspresji CD209, wiąże się ze zwiększeniem odporności na gruźlicę [127]. Dwa inne promotory warianty tego genu, –871G i –336A również determinowały stan przeciwprątkowej protekcji [9]. Wydaje się zatem uzasadnione uznanie polimorfizmu genu kodującego DC-SIGN za jeden z czynników predysponujących do wystąpienia gruźlicy [9,86,127].

DEKTYNA 1

Wiązanie prątków *M. tuberculosis* odbywa się również z udziałem glikozylowanego transmembranowego receptora dektyny 1, zbudowanego z rozpoznającej ligandy zewnątrzkomórkowej domeny CTLD (C-type lectin-like domain) oraz cytoplazmatycznego regionu ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation-like motif), odpowiedzialnego za przekazywanie sygnału do wnętrza komórki [98]. Receptory dektynowe są umiejscowione na wielu komórkach pochodzenia mieloidalnego, włączając makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne [70]. Nie wyklucza się również obecności tych struktur na komórkach śródbłonna wyściełającego drogi oddechowe [70]. Chociaż receptor ten znany jest przede wszystkim ze swego powinowactwa do β -glukanów grzybów, ostatnie doniesienia wskazują na wiązanie przez dektynę 1 antygenów mikobakterii. Rozpoznawanymi przez ten receptor ligandami są najprawdopodobniej α -glukany ściany komórkowej [26]. Jak wskazują wyniki licznych badań, wiązanie struktur prątkowych przez dektynę 1 odbywa się z receptorami Toll-podobnymi, zwłaszcza z TLR2 [115,133]. Sygnał pobudzenia receptora przejmowany jest przez białko adaptorowe CARD9 (cytosolic adaptor caspase recruitment

domain, member 9), które inicjuje kaskadę wydarzeń prowadzących do uruchomienia wytwarzania reaktywnych form tlenu oraz wielu cytokin i chemokin (TNF- α , IL-23, -6, -10, CXCL2) [70,98]. Niedawno udokumentowano główną rolę niezależnej od MyD88 ścieżki sygnałowej indukowanej przez CARD9 w pełnej mobilizacji mechanizmów odpornościowych w obliczu zagrożenia *M. tuberculosis* [28]. Wyłączenie aktywności genu kodującego tę cząsteczkę prowadziło do upośledzenia funkcji fagocytów, a w konsekwencji do niekontrolowanej replikacji *M. tuberculosis* u zakażonych myszy i szybkiej śmierci zwierząt. Przekazywanie sygnału przez zlokalizowany na powierzchni komórek receptor dektyny 1 może się odbywać również niezależnie od TLR2 poprzez pośrednictwo kinaz Syk, prowadząc do nasilenia sekrecji IL-12 [101].

RECEPTORY FC-GAMMA (Fc- γ -R)

Rola swoistej odpowiedzi humoralnej w zakażeniach wywołanych przez patogeny wewnątrzkomórkowe, do których należą chorobotwórcze prątki, wydaje się mniej znacząca od mechanizmów odporności komórkowej [79]. Możliwość działania immunoglobulin na bakterie umiejscowione wewnątrz komórek gospodarza jest bowiem ograniczona. Niemniej jednak wykazano, że mikobakterie opsonizowane przez swoiste wobec ich antygenów przeciwciała klasy IgG mogą wchodzić w interakcje z makrofagami poprzez receptory Fc γ R. Wyróżnia się 3 klasy receptorów Fc-gamma – Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD16), różniących się stopniem ekspresji na komórkach oraz powinowactwem do podklas IgG. CD64 są receptorami o dużym powinowactwie do monomerycznej IgG, które są umiejscowione na powierzchni monocytów, makrofagów i neutrofilów [5]. Badania Kaufmanna i wsp. wykazały znamienne podwyższoną ekspresję tych cząsteczek na komórkach chorych z gruźlicą, sugerując możliwość wykorzystania tych cząsteczek jako potencjalnych biomarkerów tej choroby [53]. Występujące na różnych typach komórek układu mikobakterii receptory CD32 i CD16 wykazują małe powinowactwo do monomerów IgG, ale efektywnie wiążą zawierające IgG kompleksy immunologiczne, warunkując skuteczną fagocytozę wnikaających patogenów [15].

RECEPTORY SURFAKTANTU PŁUC

Przedostające się do dystalnych części płuc *M. tuberculosis* napotyka kompleks lipidowo-białkowy zwany surfaktantem, wytwarzany przez komórki nabłonka oddechowego (pneumocyty) typu II [94]. Kompleks ten występuje po wewnętrznej stronie pęcherzyków płucnych, a pokrywając je zmniejsza napięcie powierzchniowe powstające podczas pracy oddechowej płuc [63]. Prawie 90% tego kompleksu stanowią lipidy (np. dwupalmitynian fosfatydylocholin, cholesterol, fosfatydyloglicerol, fosfatydyloinozytol), wiążące się z apoproteinami surfaktantowymi (SP), sklasyfikowanymi w 4 grupach (A-D) [22]. Oprócz ważnej funkcji w fizjologii oddychania, surfaktant, zwłaszcza zawarte w nim białka, pełnią główną rolę w procesach odporności wrodzonej. Hydrofobowe białka SP-B i SP-C odpowiedzialne są za utrzymanie biofizycznych właściwości surfaktantu, natomiast należące do kolektywnych białek SP-A i SP-D odgrywają ważną rolę w rozpoznawaniu struktur bakterii, wirusów i grzybów [22,23,63]. W strukturze SP-A i SP-D wyróżnić można fragment kolagenopodobny oraz region

zawierający domeny CRD (carbohydrate recognition domain) o powinowactwie m.in. do LPS bakterii Gram-ujemnych czy LAM mikobakterii [125]. Pełniące funkcję opsoniny białko SP-A nasila wiązanie i pochłanianie prątków w procesie fagocytozy, wiążąc się z patogenami poprzez domeny CRD i wchodząc w interakcje z makrofagami poprzez region kolagenopodobny [10,34]. Nasilenie aktywności fagocytarnej komórek związane jest prawdopodobnie z indukcją przez SP-A ekspresji wielu powierzchniowych cząsteczek sygnałowych, w tym receptorów zmiataczy (SR-A), receptorów mannozowych, cząsteczek CR3 oraz TLR2 i TLR4 [10,42,64, 90,134]. W mechanizmie wzbudzającym za pośrednictwem SP-A uczestniczą również swoiste dla tego białka receptory zwane SPR210, a także wiążące te proteiny receptory C1qR [21, 63]. Ponadto wykazano, że SP-A wraz z SP-D mogą modulować aktywność prątkobójczą fagocytów poprzez interakcje z receptorami Toll-podobnymi, białkami SIRP α (signal inhibitory regulatory protein) i kalretikulina (CD91) [63,90,130,134]. Wpływy tych białek na komórki uwidoczniła się zarówno w poziomie wytwarzanych reaktywnych form tlenu i azotu, a także profilu indukowanych cytokin [63]. Jak wykazano białko SP-D, wiążące się do agregatów komórek bakteryjnych, hamuje fagocytozę prątków przez makrofagi, a także ogranicza wewnątrzkomórkowy rozwój tych patogenów poprzez nasilenie procesu fuzji fagosomów z lizosomami [35].

INNE RECEPTORY

Innymi receptorami pośredniczącymi w rozpoznawaniu antygenów prątków przez komórki gospodarza są cząsteczki CD40, CD43, CD44 oraz receptory Mincle [52,106].

Należące do rodziny receptorów TNF cząsteczki CD40 (TNF-RSF5) ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen. Interakcja między makrofagowym receptorem CD40 a ich ligandem (CD154; CD40L), umiejscowionym na powierzchni limfocytów T, stanowi sygnał kostymulujący do aktywacji makrofagów i rozwoju odpowiedzi typu Th1 [37]. Ligandami receptora CD40 są mikobakteryjne białko Hsp70 [68]. Badania kliniczne nie wykazały jednak różnic w kontrolowaniu zakażeń prątkami u myszy z lub bez aktywności genu kodującego CD40L [37]. Nie stwierdzono również, by mutacje w tym genie były w jakikolwiek sposób związane z podatnością ludzi na gruźlicę [19].

Obecna na monocytach, neutrofilach i limfocytach T leukosialina CD43 odgrywa dwojaką rolę w interakcjach międzykomórkowych [97]. Z jednej strony pośredniczy w adhezji limfocytów T do komórek nabłonkowych, z drugiej strony funkcjonuje jako cząsteczka barierowa, ograniczając bezpośredni kontakt komórka-komórka [96]. Rola CD43 w rozpoznawaniu antygenów prątków potwierdzili Fratazzi i wsp., którzy obserwowali upośledzone wiązanie *M. tuberculosis* i *M. avium* do makrofagów myszy z defektem genu *cd43* [38]. Receptor ten okazał się niezbędny do wzbudzenia kaskady sygnałowej prowadzącej do wytwarzania licznych prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-12, IL-6) ograniczających wewnątrzkomórkowy wzrost *M. tuberculosis* [97].

Pewną rolę w wiązaniu prątków okazała się również pełnić adhezyna CD44, umiejscowiona na leukocytach i komórkach śródbłonna [72]. Powierzchniowa ekspresja tego receptora

ulegała znacznemu nasileniu podczas reakcji zapalnej rozwijanej w odpowiedzi na patogenne mikobakterie, zapewniając gromadzenie się limfocytów T w miejscu zakażenia [61]. Brak CD44 na komórkach myszy z infekcją *M. tuberculosis* objawiał się zwiększoną akumulacją neutrofilów w ognisku zapalnym w płucach, pozostając bez wpływu na efektywność działających mechanizmów odporności protekcyjnej.

Receptory Mincle (monocyte-inducible C-type lectin, Clec4e, Clec9f) należą do grupy receptorów lektynowych ulegających ekspresji na powierzchni aktywowanych makrofagów. W części zewnątrzkomórkowej tych cząsteczek znajduje się region CRD (carbohydrate recognition domain) wiążący reszty węglowodanowe, w tym zawierający trehalozę czynnik wiązkowy (TDM, cord factor) prątków [52]. Gen kodujący ten receptor zlokalizowano na ludzkim chromosomie 12 (12p31) [135]. W rozpoznawaniu liganda

z receptorami Mincle współpracują receptory Fc-gamma, a sygnał aktywacji przekazywany jest do wnętrza komórki przez ufosforylowane białka Syk [83].

PODSUMOWANIE

W przebieg procesu fagocytozy prątków zaangażowane są różne typy makrofagowych receptorów. Różnice w poziomie ekspresji tych składowych mogą mieć ważne znaczenie dla aktywności prątkobójczej makrofagów, warunkując efektywną eliminację chorobotwórczych bakterii. Poszukiwanie nowych metod opartych o wykorzystanie analizy powierzchniowej ekspresji wiążących antygeny prątków receptorów PRR, cząsteczek kostymulujących czy też sygnałowych, umożliwiających usprawnienie i skrócenie czasu diagnostyki prątków gruźlicy, wydaje się w pełni uzasadnione i zrozumiałe.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agranoff D., Fernandez-Reyes D., Papadopoulos M.C., Rojas S.A., Herbster M., Loesmore A., Tarelli E., Sheldon J., Schwenk A., Pollok R., Rayner C.F., Krishna S.: Identification of diagnostic markers for tuberculosis by proteomic fingerprinting of serum. *Lancet*, 2006; 368: 1012–1021
- [2] Allavena P., Chieppa M., Monti P., Piemonti L.: From pattern recognition receptor to regulator of homeostasis: the double-faced macrophage mannose receptor. *Crit. Rev. Immunol.*, 2004; 24: 179–192
- [3] Appelmek B.J., van Die I., van Vliet S.J., Vandenbroucke-Grauls C.M., Geijtenbeek T.B., van Kooyk Y.: Cutting edge: carbohydrate profiling identifies new pathogens that interact with dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin on dendritic cells. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1635–1639
- [4] Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C., Zabner J., Kline J.N., Jones M., Frees K., Watt J.L., Schwartz D.A.: TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.*, 2000; 25: 187–191
- [5] Arce-Mendoza A., Rodríguez-de Ita J., Salinas-Carmona M.C., Rosas-Taraco A.G.: Expression of CD64, CD206 and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch. Med. Res.*, 2008; 39: 306–311
- [6] Ayaslioglu E., Tekeli E., Birengel S.: Significant elevation of serum soluble CD14 levels in patients with brucellosis. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2005; 58: 11–14
- [7] Bafica A., Scanga C.A., Feng C.G., Leifer C., Cheever A., Sher A.: TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 1715–1724
- [8] Baldini M., Lohman I.C., Halonen M., Erickson R.P., Holt P.G., Martinez F.D.: A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999; 20: 976–983
- [9] Barreiro L.B., Neyrolles O., Babb C.L., Tailleux L., Quach H., McElreavey K., van Helden P.D., Hoal E.G., Gicquel B., Quintana-Murci L.: Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Medicine*, 2006; 3: e20
- [10] Beharka A.A., Crowther J.E., McCormack F.X., Denning G.M., Lees J., Tibesar E., Schlesinger L.S.: Pulmonary surfactant protein A activates a phosphatidylinositol 3-kinase/calcium signal transduction pathway in human macrophages: participation in the up-regulation of mannose receptor activity. *J. Immunol.*, 2005; 175: 2227–2236
- [11] Ben-Ali M., Barbouche M.R., Bousnina S., Chabbou A., Dellagi K.: Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 2004; 11: 625–626
- [12] Berghöfer B., Frommer T., König I.R., Ziegler A., Chakraborty T., Bein G., Hackstein H.: Common human Toll-like receptor 9 polymorphisms and haplotypes: association with atopy and functional relevance. *Clin. Exp. Allergy*, 2005; 35: 1147–1154
- [13] Bernardo J., Billingslea A.M., Blumenthal R.L., Seetoo K.F., Simons E.R., Fenton M.J.: Differential responses of human mononuclear phagocytes to mycobacterial lipoarabinomannans: role of CD14 and the mannose receptor. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 28–35
- [14] Bowdish D.M., Sakamoto K., Kim M.J., Kroos M., Mukhopadhyay S., Leifer C.A., Tryggvason K., Gordon S., Russell D.G.: Marco, TLR2, and CD14 are required for macrophage cytokine responses to mycobacterial trehalose dimycolate and *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.*, 2009; 5: e1000474
- [15] Braga E.M., Scopel K.K., Komatsu N.T., da Silva-Nunes M., Ferreira M.U.: Polymorphism of the Fcγ receptor IIA and malaria morbidity. *J. Mol. Gen. Med.*, 2005; 1: 5–10
- [16] Brightbill H.D., Libraty D.H., Krutzik S.R., Yang R.B., Belisle J.T., Bleharski J.R., Maitland M., Norgard M.V., Plevy S.E., Smale S.T., Brennan P.J., Bloom B.R., Godowski P.J., Modlin R.L.: Host defense mechanism triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. *Science* 1999; 285: 732–736
- [17] Burgmann H., Winkler S., Locker G.J., Presterl E., Laczika K., Staudinger T., Knapp S., Thalhammer F., Wenisch C., Zedwitz-Liebenstein K., Frass M., Graninger W.: Increased serum concentration of soluble CD14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1996; 80: 307–310
- [18] Cambi A., Gijzen K., de Vries J.M., Torensma R., Joosten B., Adema G.J., Netea M.G., Kullberg B.J., Romani L., Figdor C.G.: The C-type lectin DC-SIGN (CD209) is an antigen-uptake receptor for *Candida albicans* on dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 532–538
- [19] Campbell S.J., Sabeti P., Fielding K., Sillah J., Bah B., Gustafson P., Manneh K., Lisse I., Sirugo G., Bellamy R., Bennett S., Aaby P., McAdam K.P., Bah-Sow O., Lienhardt C., Hill A.V.: Variants of the CD40 ligand gene are not associated with increased susceptibility to tuberculosis in West Africa. *Immunogenetics* 2003; 55: 502–507
- [20] Carrillo E.H., Gordon L., Goode E., Davis E., Polk H.C.Jr: Early elevation of soluble CD14 may help identify trauma patients at high risk for infection. *J. Trauma.*, 2001; 50: 810–816
- [21] Chroneos Z.C., Abdolrasulnia R., Whitsett J.A., Rice W.R., Shepherd V.L.: Purification of a cell-surface receptor for surfactant protein A. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 16375–16383
- [22] Chroneos Z.C., Midde K., Sever-Chroneos Z., Jagannath C.: Pulmonary surfactant and tuberculosis. *Tuberculosis*, 2009; 89: S10–S14
- [23] Crouch E.C.: Modulation of host-bacterial interactions by collectins. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1999; 21: 558–561
- [24] de Faria E.J., de Faria I. C., Ribeiro J.D., Ribeiro A.F., Hessel G., Bertuzzo C.S.: Association of MBL2, TGF-β1 and CD14 gene polymorphisms with lung disease severity in cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.*, 2009; 35: 334–342
- [25] Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P.: Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Postepy Mikrobiol.*, 2006; 45: 221–223

- [26] Dinadayala P., Lemassu A., Granovski P., Cerantola S., Winter N., Daffe M.: Revisiting the structure of the anti-neoplastic glucans of *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette Guerin. Structural analysis of the extracellular and boiling water extract-derived glucans of the vaccine substrains. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 12369–12378
- [27] Donati M., Liljenberg B., Padyukov L., Berglundh T.: Local expression of interleukin-10 and mCD14 in relation to the -1087 IL-10 and -159 CD14 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 2008; 79: 517–524
- [28] Dorhoi A., Desel C., Yeremeev V., Pradl L., Brinkmann V., Mollenkopf H.J., Hanke K., Gross O., Ruland J., Kaufmann S.H.: The adaptor molecule CARD9 is essential for tuberculosis control. *J. Exp. Med.*, 2010; 207: 777–792
- [29] Driessen N.N., Ummels R., Maaskant J.J., Gurcha S.S., Besra G.S., Ainge G.D., Larsen D.S., Painter G.F., Vandenbroucke-Grauls C.M., Geurtsen J., Appelmelk B.J.: Role of phosphatidylinositol mannosides in the interaction between mycobacteria and DC-SIGN. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 4538–4547
- [30] Druszczyńska M., Strapagiel D., Kwiatkowska S., Kowalewicz-Kulbat M., Różalska B., Chmiela M., Rudnicka W.: Tuberculosis bacilli still posing a threat. Polymorphism of genes regulating anti-mycobacterial properties of macrophages. *Pol. J. Microbiol.*, 2006; 55: 7–12
- [31] Druszczyńska M., Strapagiel D., Rudnicka W.: Molekularne i komórkowe parametry w gruźlicy. *Nowa Med.*, 2009; 1: 43–47
- [32] Egerer K., Feist E., Rohr U., Pruss A., Burmester G.R., Dorner T.: Increased serum soluble CD14, ICAM-1 and E-selectin correlate with disease activity and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000; 9: 614–621
- [33] Ehlers S.: DC-SIGN and mannosylated surface structures of *Mycobacterium tuberculosis*: a deceptive liaison. *Eur. J. Cell. Biol.*, 2010; 89: 95–101
- [34] Ernst J.D.: Macrophage receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.*, 1998; 66: 1277–1281
- [35] Ferguson J.S., Martin J.L., Azad A.K., McCarthy T.R., Kang P.B., Voelker D.R., Crouch E.C., Schlesinger L.S.: Surfactant protein D increases fusion of *Mycobacterium tuberculosis*-containing phagosomes with lysosomes in human macrophages. *Infect. Immun.*, 2006; 74: 7005–7009
- [36] Fitness J., Floyd S., Warndorff D.K., Sichali L., Malema S., Crampin A.C., Fine P.E., Hill A.V.: Large-scale candidate gene study of tuberculosis susceptibility in the Karonga district of northern Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004; 71: 341–49
- [37] Florido M., Goncalves A.S., Gomes M.S., Appelberg R.: CD40 is required for the optimal induction of protective immunity to *Mycobacterium avium*. *Immunology*, 2004; 111: 323–327
- [38] Fratazzi C., Manjunath N., Arbeit R.D., Carini C., Gerken T.A., Ardman B., Remold-O'Donnell E., Remold H.G.: A macrophage invasion mechanism for mycobacteria implicating the extracellular domain of CD43. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 183–192
- [39] Garcia-Vallejo J.J., van Liempt E., da Costa Martins P., Beckers C., van Het Hof B., Gringhuis S.I., Zwaginga J.J., van Dijk W., Geijtenbeek T.B., van Kooyk Y., van Die I.: DC-SIGN mediates adhesion and rolling of dendritic cells on primary human umbilical vein endothelial cells through Lewis Y antigen expressed on ICAM-2. *Mol. Immunol.*, 2008; 45: 2359–2369
- [40] Geijtenbeek T.B., Gringhuis S.I.: Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009; 9: 465–479
- [41] Geijtenbeek T.B., van Kooyk Y.: Pathogens target DC-SIGN to influence their fate DC-SIGN actions as a pathogen receptor with broad specificity. *APMIS*, 2003; 111: 698–714
- [42] Gil M., McCormack F.X., Levine A.M.: Surfactant protein-A modulates cell surface expression of CR3 on alveolar macrophages and enhances CR3-mediated phagocytosis. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 7495–7504
- [43] Granelli-Piperno A., Pritsker A., Pack M., Shimeliovich L., Arrighi J.F., Park C.G., Trumpheller C., Piguat V., Moran T.M., Steinman R.M.: Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin/CD209 is abundant on macrophages in the normal human lymph node and is not required for dendritic cell stimulation of the mixed leukocyte reaction. *J. Immunol.*, 2005; 175: 4265–4273
- [44] Griga T., Klein W., Epplen J.T., Hebler U., Stachon A., May B.: CD14 expression on monocytes and soluble CD14 plasma levels in correlation to the promoter polymorphism of the endotoxin receptor CD14 gene in patients with inactive Crohn's disease. *Hepatogastroenterol.*, 2005; 52: 808–811
- [45] Haidari M., Hajilooi M., Rezazadeh M., Rafiei A., Alavi S.A., Keramat F.: Polymorphism in the promoter region of the CD14 gene and susceptibility to brucellosis. *Immunol. Invest.*, 2006; 35: 239–245
- [46] Han D., She W., Zhang L.: Association of the CD14 gene polymorphism C-159T with allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2010; 24: e1–e3
- [47] Herrmann J.L., Lagrange P.H.: Dendritic cells and *Mycobacterium tuberculosis*: which is the Trojan horse? *Pathol. Biol. (Paris)*, 2005; 53: 35–40
- [48] Holla L.I., Buckova D., Fassmann A., Halabala T., Vasku A., Vacha J.: Promoter polymorphisms in the CD14 receptor gene and their potential association with the severity of chronic periodontitis. *J. Med. Genet.*, 2002; 39: 844–848
- [49] Hong J., Leung E., Fraser A.G., Merriman T.R., Vishnu P., Krissansen G.W.: TLR2, TLR4 and TLR9 polymorphisms and Crohn's disease in a New Zealand Caucasian cohort. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007; 22: 1760–1766
- [50] Hur J.W., Shin H.D., Park B.L., Kim L.H., Kim S.Y., Bae S.C.: Association study of Toll-like receptor 9 gene polymorphism in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*, 2005; 65: 266–270
- [51] Inoue Y., Shimojo N., Suzuki Y., Campos Alberto E.J., Yamaide A., Suzuki S., Arima T., Matsuura T., Tomiita M., Aoyagi M., Hoshioka A., Honda A., Hata A., Kohno Y.: CD14 -550 C/T, which is related to the serum level of soluble CD14, is associated with the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis in the Japanese population. *J. Infect. Dis.*, 2007; 195: 1618–1624
- [52] Ishikawa E., Ishikawa T., Morita Y.S., Toyonaga K., Yamada H., Takeuchi O., Kinoshita T., Akira S., Yoshikai Y., Yamasaki S.: Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 2879–2888
- [53] Jacobsen M., Reipsilber D., Gutschmidt A., Neher A., Feldmann K., Mollenkopf H.J., Ziegler A., Kaufmann S.H.: Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Mol. Med.*, 2007; 85: 613–621
- [54] Jordens R., Thompson A., Amons R., Koning F.: Human dendritic cells shed a functional, soluble form of the mannose receptor. *Int. Immunol.*, 1999; 11: 1775–1780
- [55] Kabesch M., Hasemann K., Schickinger V., Tzotcheva I., Bohnert A., Carr D., Baldini M., Hackstein H., Leupold W., Weiland S.K., Martinez F.D., Mutius E., Bein G.: A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases. *Allergy*, 2004; 59: 520–525
- [56] Kang P.B., Azad A.K., Torrelles J.B., Kaufman T.M., Beharka A., Tibesar E., Desjardin L.E., Schlesinger L.S.: The human macrophage mannose receptor directs *Mycobacterium tuberculosis* lipaarabinomannan-mediated phagosome biogenesis. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 987–999
- [57] Kang T.J., Chae G.T.: Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2001; 31: 53–58
- [58] Kang T.J., Lee S.B., Chae G.T.: A polymorphism in the Toll-like receptor 2 is associated with IL-12 production from monocyte in lepromatous leprosy. *Cytokine*, 2002; 20: 56–62
- [59] Karhukorpi J., Yan Y., Niemela S., Valtonen J., Koistinen P., Joensuu T., Saikku P., Karttunen R.: Effect of CD14 promoter polymorphism and *H. pylori* infection and its clinical outcomes on circulating CD14. *Clin. Exp. Immunol.*, 2002; 128: 326–332
- [60] Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., Wiedermann C.J., Oberholzer F., Bonora E., Willeit J., Schwartz D.A.: Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *New Eng. J. Med.*, 2002; 347: 185–192
- [61] Kipnis A., Basaraba R.J., Turner J., Orme I.M.: Increased neutrophil influx but no impairment of protective immunity to tuberculosis in mice lacking the CD44 molecule. *J. Leukoc. Biol.*, 2003; 74: 992–997
- [62] Kowal K., Bodzenta-Lukaszyk A., Pampuch A., Szmítowski M., Zukowski S., Donati M.B., Iacoviello L.: Analysis of -675 4G/5G *SERPINE1* and C-159T CD14 polymorphisms in house dust mite-allergic asthma patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2008; 18: 284–292
- [63] Kuroki Y., Takahashi M., Nishitani C.: Pulmonary collectins in innate immunity of the lung. *Cell Microbiol.*, 2007; 9: 1871–1879
- [64] Kuronuma K., Sano H., Kato K., Kudo K., Hyakushima N., Yokota S., Takahashi H., Fujii N., Suzuki H., Kodama T., Abe S., Kuroki Y.: Pulmonary surfactant protein A augments the phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* by alveolar macrophages through a casein kinase 2-dependent increase of cell surface localization of scavenger receptor A. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 21421–21430

- [65] Lachheb J., Dhifallah I.B., Chelbi H., Hamzaoui K., Hamzaoui A.: Toll-like receptors and CD14 genes polymorphisms and susceptibility to asthma in Tunisian children. *Tissue Antigens*, 2008; 71: 417–425
- [66] Landmann R., Muller B., Zimmerli W.: CD14, new aspects of ligand and signal diversity. *Microbes Infect.*, 2000; 2: 295–304
- [67] Lawn S.D., Labeta M.O., Arias M., Acheampong J.W., Griffin G.E.: Elevated serum concentrations of soluble CD14 in HIV- and HIV+ patients with tuberculosis in Africa: prolonged elevation during anti-tuberculosis treatment. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000; 120: 483–487
- [68] Lazarevic V., Myers A.J., Scanga C.A., Flynn J.L.: CD40, but not CD40L, is required for the optimal priming of T cells and control of aerosol *M. tuberculosis* infection. *Immunity*, 2003; 19: 823–835
- [69] Lazarus R., Klimeckl W.T., Raby B.A., Vercelli D., Palmer L.J., Kwiatkowski D.J., Silverman E.K., Martinez F., Weiss S.T.: Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics*, 2003; 81: 85–91
- [70] Lee H.M., Yuk J.M., Shin D.M., Jo E.K.: Dectin-1 is inducible and plays an essential role for mycobacteria-induced innate immune responses in airway epithelial cells. *J. Clin. Immunol.*, 2009; 29: 795–805
- [71] Lee P.L., West C., Crain K., Wang L.: Genetic polymorphism and susceptibility to lung disease. *J. Negat. Results. BioMed.*, 2006; 5: 5
- [72] Leemans J.C., Florquin S., Heikens M., Pals S.T., van der Neut R., van der Poll T.: CD44 is a macrophage binding site for *Mycobacterium tuberculosis* that mediates macrophage recruitment and protective immunity against tuberculosis. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 681–689
- [73] Levan T.D., Bloom J.W., Bailey T.J., Karp C.L., Halonen M., Martinez F.D., Vercelli D.: A common single nucleotide polymorphism in the CD14 promoter decreases the affinity of Sp protein binding and enhances transcriptional activity. *J. Immunol.*, 2001; 167: 5838–5844
- [74] Lin J., Yao Y.M., Huang Z.H., Yu Y., Zhu J.M., Chai J.K., Sheng Z.Y.: The influence of CD14 genomic polymorphism on CD14 gene expression as well as protein release and its clinical significance in patients with extensive burns. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2006; 44: 907–910
- [75] Lin J., Yao Y.M., Yu Y., Chai J.K., Huang Z.H., Dong N., Sheng Z.Y.: Effects of CD14-159 C/T polymorphism on CD14 expression and the balance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in whole blood culture. *Shock*, 2007; 28: 148–153
- [76] Lundell A.C., Adlerberth I., Lindberg E., Karlsson H., Ekberg S., Aberg N., Saalman R., Hock B., Steinkasserer A., Hesselmar B., Wold A.E., Rudin A.: Increased levels of circulating soluble CD14 but not CD83 in infants are associated with early intestinal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Clin. Exp. Allergy*, 2007; 37: 62–71
- [77] Macey M.G., Jawad N., McCarthy D.A., Newland A.C., Brown K.A.: Flow cytometric analysis of different adhesion molecules expression on circulating CD14- and CD64- human dendritic cell precursors. *Immunobiology*, 2000; 202: 59–67
- [78] Maeda N., Nigou J., Herrmann J.L., Jackson M., Amara A., Lagrange P.H., Puzo G., Gicquel B., Neyrolles O.: The cell surface receptor DC-SIGN discriminates between *Mycobacterium* species through selective recognition of the mannose caps on lipoarabinomannan. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 5513–5516
- [79] Maglione P.J., Xu J., Casadevall A., Chan J.: Fcγ receptors regulate immune activation and susceptibility during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Immunol.*, 2008; 180: 3329–3338
- [80] Manca C., Tsenova L., Barry C.E., Bergtold A., Freeman S., Haslett P.A., Musser J.M., Freedman V.H., Kaplan G.: *Mycobacterium tuberculosis* CDC1551 induces a more vigorous host response *in vivo* and *in vitro*, but is not more virulent than other clinical isolates. *J. Immunol.*, 1999; 162: 6740–6746
- [81] Martinez-Pomares L., Mahoney J.A., Kaposzta R., Lehan S.A., Stahl P.D., Gordon S.: A functional soluble form of the murine mannose receptor is produced by macrophages *in vitro* and is present in mouse serum. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 23376–23380
- [82] Martinez-Pomares L., Reid D.M., Brown G.D., Taylor P.R., Stillion R.J., Linehan S.A., Zamze S., Gordon S., Wong S.Y.: Analysis of mannose receptor regulation by IL-4, IL-10, and proteolytic processing using novel monoclonal antibodies. *J. Leukoc. Biol.*, 2003; 73: 604–613
- [83] Matsunaga I., Moody D.B.: Mincle is a long sought receptor for mycobacterial cord factor. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 2865–2868
- [84] Maus U., Herold S., Muth H., Maus R., Ermet L., Ermet M., Weissmann N., Rossean S., Seeger W., Grimminger F., Lohmeyer J.: Monocytes recruited into the alveolar air space of mice show a monocytic phenotype but upregulate CD14. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2001; 280: L58–L68
- [85] Miller S.I., Ernst R.K., Bader M.W.: LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3: 36–46
- [86] Möller M., Hoal E.G.: Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. *Tuberculosis*, 2010; 90: 71–83
- [87] Newport M.J., Allen A., Awomoyi A.A., Dunstan S.J., McKinney E., Marchant A., Sirugo G.: The Toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in the Gambia. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2004; 84: 347–352
- [88] Nigou J., Zelle-Reiser C., Gilleron M., Thurnher M., Puzo G.: Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor. *J. Immunol.*, 2001; 166: 7477–7485
- [89] Ogus A.C., Yoldas B., Ozdemir T., Uguz A., Olcen S., Keser I., Coskun M., Cilli A., Yegin O.: The Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur. Respir. J.*, 2004; 23: 219–223
- [90] Ohya M., Nishitani C., Sano H., Yamada C., Mitsuzawa H., Shimizu T., Saito T., Smith K., Crouch E., Kuroki Y.: Human pulmonary surfactant protein D binds the extracellular domains of Toll-like receptors 2 and 4 through the carbohydrate recognition domain by a mechanism different from its binding to phosphatidylinositol and lipopolysaccharide. *Biochem.*, 2006; 45: 8657–8664
- [91] Pacheco E., Fonseca C., Montes C., Zabaleta J., Garcia L.F., Arias M.A.: CD14 gene promoter polymorphism in different clinical forms of tuberculosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2004; 40: 207–213
- [92] Peiser L., Gordon S.: The function of scavenger receptors expressed by macrophages and their role in the regulation of inflammation. *Microbes. Infect.*, 2001; 3: 149–159
- [93] Peiser L., Mukhopadhyay S., Gordon S.: Scavenger receptors in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 123–128
- [94] Perez-Gil J.: Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1778: 1676–1695
- [95] Ramos-Casals M., Font J., Garcia-Carrasco M., Calvo J., Places L., Padilla O., Cervera R., Bowen M. A., Lozano F., Ingelmo M.: High circulating levels of soluble scavenger receptors (sCD5 and sCD6) in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 2001; 40: 1056–1059
- [96] Randhawa A.K., Ziltener H.J., Merzaban J.S., Stokes R.W.: CD43 is required for optimal growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and in mice. *J. Immunol.*, 2005; 175: 1805–1812
- [97] Randhawa A.K., Ziltener H.J., Stokes R.W.: CD43 controls the intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis* through the induction of TNF-α-mediated apoptosis. *Cell Microbiol.*, 2008; 10: 2105–2117
- [98] Reid D.M., Gow N.A., Brown G.D.: Pattern recognition: recent insights from Dectin-1. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009; 21: 30–37
- [99] Rooyackers A.W., Stokes R.W.: Absence of complement receptor 3 results in reduced binding and ingestion of *Mycobacterium tuberculosis* but has no significant effect on the induction of reactive oxygen and nitrogen intermediates or on survival of the bacteria in resident and interferon-gamma activated macrophages. *Microb. Pathog.*, 2005; 39: 57–67
- [100] Rosas-Taraco A.G., Revol A., Salinas-Carmona M.C., Rendon A., Caballero-Olin G., Arce-Mendoza A.Y.: CD14 C(-159)T polymorphism is a risk factor for development of pulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2007; 196: 1698–1706
- [101] Rothfuchs A.G., Bafica A., Feng C.G., Egen J.G., Williams D.L., Brown G.D., Sher A.: Dectin-1 interaction with *Mycobacterium tuberculosis* leads to enhanced IL-12p40 production by splenic dendritic cells. *J. Immunol.*, 2007; 179: 3463–3471
- [102] Rudnicka W.: Molekularne mechanizmy odporności na gruźlicę. *Postepy Mikrobiol.*, 2004; 43, 107–127
- [103] Rupp J., Goepel W., Kramme E., Jahn J., Solbach W., Maass M.: CD14 promoter polymorphism -159C/T is associated with susceptibility to chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in peripheral blood monocytes. *Genes Immun.*, 2004; 5: 435–438
- [104] Sanchez M.D., Garcia Y., Montes C., Paris S.C., Rojas M., Barrera L.F., Arias M.A., Garcia L.F.: Functional and phenotypic changes in monocytes from patients with tuberculosis are reversed with treatment. *Microbes Infect.*, 2006; 8: 2492–2500
- [105] Schäfer G., Guler R., Murray G., Brombacher F., Brown G.D.: The role of scavenger receptor B1 in infection with *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *PLoS One*, 2009; 4: e8448

- [106] Schäfer G., Jacobs M., Wilkinson R.J., Brown G.D.: Non-opsonic recognition of *Mycobacterium tuberculosis* by phagocytes. *J. Innate Immun.*, 2009; 1: 231–243
- [107] Schippers E.F., van't Veer C., van Voorden S., Martina C.A., Huizinga T.W., le Cessie S., van Dissel J.T.: IL-10 and Toll-like receptor-4 polymorphisms and the *in vivo* and *ex vivo* response to endotoxin. *Cytokine*, 2005; 29: 215–228
- [108] Schlesinger L.S.: *Mycobacterium tuberculosis* and the complement system. *Trends Microbiol.*, 1998; 6: 47–49
- [109] Schlesinger L.S., Bellinger-Kawahara C.G., Payne N.R., Horwitz M.A.: Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3. *J. Immunol.*, 1990; 144: 2771–2780
- [110] Schlesinger L.S., Hull S.R., Kaufman T.M.: Binding of the terminal mannose units of lipoarabinomannan from a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis* to human macrophages. *J. Immunol.*, 1994; 152: 4070–4079
- [111] Schroder N.W., Hermann C., Hamann L., Gobel U.B., Hartung T., Schumann R.R.: High frequency of polymorphism Arg753Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR. *J. Mol. Med.*, 2003; 81: 368–372
- [112] Schwandner R., Dziarski R., Wesche H., Rothe M., Kirchning C.J.: Peptidoglycan and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 17406–17409
- [113] Selvaraj P., Alagarasu K., Swaminathan S., Harishankar M., Narendran G.: CD209 gene polymorphisms in South Indian HIV and HIV-TB patients. *Infect. Genet. Evol.*, 2008; 9: 256–262
- [114] Serrano-Gomez D., Dominguez-Soto A., Ancochea J., Jimenez-Heffernan J.A., Leal J.A., Corbi A.L.: Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin mediates binding and internalization of *Aspergillus fumigatus* conidia by dendritic cells and macrophages. *J. Immunol.*, 2004; 173: 5635–5643
- [115] Shin D.M., Yang C.S., Yuk J.M., Lee J.Y., Kim K.H., Shin S.J., Takahara K., Lee S.J., JO E.K.: *Mycobacterium abscessus* activates the macrophage innate immune response via a physical and functional interaction between TLR2 and Dectin-1. *Cell Microbiol.*, 2008; 10: 1608–1621
- [116] Shutt C.: Molecules in focus CD14. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999; 31: 545–549
- [117] Soilleux E.J., Morris L.S., Leslie G., Chehimi J., Lou Q., Levroney E., Trowsdale J., Montaner L.J., Doms R.W., Weissman D., Coleman N., Lee B.: Constitutive and induced expression of DC-SIGN on dendritic cell and macrophage populations *in situ* and *in vitro*. *J. Leukoc. Biol.*, 2002; 71: 445–457
- [118] Steeghs L., van Vliet S.J., Uronen-Hansson H., van Mourik A., Engering A., Sanchez-Hernandez M., Klein N., Callard R., van Putten J.P., van der Ley P., van Kooyk Y., van de Winkel J.G.: *Neisseria meningitidis* expressing IgtB lipopolysaccharide targets DC-SIGN and modulates dendritic cell function. *Cell Microbiol.*, 2006; 8: 316–325
- [119] Strapagiel D., Kaszalska K., Druszczyńska M., Kowalewicz-Kulbat M., Vrba A., Matusiak A., Chmiela M., Rudnicka W.: Monocyte response receptors in BCG driven delayed hypersensitivity to tuberculin. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2008; 46: 353–359
- [120] Suske G.: The Sp-family of transcription factors. *Gene*, 1999; 238: 291–300
- [121] Tailleur L., Pham-Thi N., Bergeron-Lafaurie A., Herrmann J.L., Charles P., Schwartz O., Scheinmann P., Lagrange P.H., de Blic J., Tazi A., Gicquel B., Neyrolles O.: DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis. *PLoS Med.*, 2005; 2: e381
- [122] Takeda K., Akira S.: Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.*, 2005; 17: 1–14
- [123] Taylor P.R., Gordon S., Martinez-Pomares L.: The mannose receptor: linking homeostasis and immunity through sugar recognition. *Trends Immunol.*, 2005; 26: 104–110
- [124] Thoma-Uszynski S., Stenger S., Takeuchi O., Ochoa M.T., Engele M., Sieling P.A., Barnes P.F., Rollinghoff M., Bolcskei P.L., Wagner M., Akira S., Norgard M.V., Belisle J.T., Godowski P.J., Bloom B.R., Modlin R.L.: Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors. *Science*, 2001; 291: 1544–1547
- [125] Torrelles J.B., Azad A.K., Henning L.N., Carlson T.K., Schlesinger L.S.: Role of C-type lectins in mycobacterial infections. *Curr. Drug Targets*, 2008; 9: 102–112
- [126] Torrelles J.B., Azad A.K., Schlesinger L.S.: Fine discrimination in the recognition of individual species of phosphatidyl-myo-inositol mannosides from *Mycobacterium tuberculosis* by C-type lectin pattern recognition receptors. *J. Immunol.*, 2006; 177: 1805–1816
- [127] Vannberg F.O., Chapman S.J., Khor C.C., Tosh K., Floyd S., Jackson-Sillah D., Crampin A., Sichali L., Bah B., Gustafson P., Aaby P., McAdam K.P., Bah-Sow O., Lienhardt C., Sirugo G., Fine P., Hill A.V.: CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS ONE*, 2008; 1: e1388
- [128] Velasco-Velazquez M.A., Barrera D., Gonzalez-Arenas A., Rosales C., Agramonte-Hevia J.: Macrophage-*Mycobacterium tuberculosis* interactions: role of complement receptor 3. *Microb. Pathog.*, 2003; 35: 125–131
- [129] Villeneuve C., Gilleron M., Maridonneau-Parini I., Daffe M., Astarie-Dequeker C., Etienne G.: *Mycobacteria* use their surface-exposed glycolipids to infect human macrophages through a receptor-dependent process. *J. Lipid. Res.* 2005; 46: 475–483
- [130] Weikert L.F., Lopez J.P., Abdolrasulnia R., Chronoes Z.C., Shepherd V.L.: Surfactant protein A enhances mycobacterial killing by rat macrophages through a nitric oxide-dependent pathway. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2000; 279: L216–L223
- [131] Wieland C.W., Koppel E.A., den Dunnen J., Florquin S., McKenzie A.N., van Kooyk Y., van der Poll T., Geijtenbeek T.B.: Mice lacking SIGNR1 have stronger T helper 1 responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect.*, 2007; 9: 134–141
- [132] Xu Y., Tao X., Shen B., Horng T., Medzhitov R., Manley J.L., Tong L.: Structural basis for signal transduction by the Toll/interleukin-1 receptor domains. *Nature*, 2000; 408: 111–115
- [133] Yadav M., Schorey J.S.: The β -receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by mycobacteria. *Blood*, 2006; 108: 3168–3175
- [134] Yamada C., Sano H., Shimizu T., Mitsuzawa H., Nishitani C., Himi T., Kuroki Y.: Surfactant protein A directly interacts with TLR4 and MD-2 and regulates inflammatory cellular response. Importance of supratrimeric oligomerization. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 21771–21780
- [135] Yamasaki S., Matsumoto M., Takeuchi O., Matsuzawa T., Ishikawa E., Sakuma M., Tateno H., Uno J., Hirabayashi J., Mikami K., Takeda K., Akira S., Saito T.: C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 1897–1902
- [136] Yamazaki K., Ueki-Maruyama K., Oda T., Tabeta K., Shimada Y., Tai H., Nakajima T., Yoshie H., Herawati D., Seymour G.J.: Single-nucleotide polymorphism in the CD14 promoter and periodontal disease expression in a Japanese population. *J. Dent. Res.*, 2003; 82: 612–616
- [137] Zeng H.S., Chen X.Y., Luo X.P.: The association with the -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene and juvenile idiopathic arthritis in a Chinese Han population. *J. Rheumatol.*, 2009; 36: 2025–2028
- [138] Zhao D., Sun T., Zhang X., Guo Y., Yu D., Yang M., Tan W., Wang G., Lin D.: Role of CD14 promoter polymorphisms in *Helicobacter pylori* infection-related gastric carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 2362–2368

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.