

Received: 2012.05.22
Accepted: 2012.11.19
Published: 2013.02.15

Komórki NKT: powstawanie, mechanizmy i efekty działania*

NKT cells: their development, mechanisms and effects of action

Agnieszka Bojarska-Junak, Jacek Tabarkiewicz, Jacek Roliński

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Komórki NKT stanowią niejednorodną subpopulację limfocytów T wykazującą ekspresję markerów charakterystycznych zarówno dla konwencjonalnych limfocytów T, jak i komórek NK. Receptory TCR tych komórek charakteryzują się niewielką zmiennością. Mają wyjątkową zdolność rozpoznawania antygenów glikolipidowych, prezentowanych przez cząsteczkę CD1d. Komórki NKT odgrywają istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej w przebiegu infekcji, nowotworów, choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz wielu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym. Ich zdolność do gwałtownej i szybkiej sekrecji cytokin powoduje następcze pobudzenie bardzo różnorodnych komórek układu immunologicznego. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat powstawania komórek NKT, mechanizmów i efektów ich działania.

Słowa kluczowe:

komórki NKT • TCR • CD1d • α -GalCer • rozwój

Summary

NKT cells are a heterogeneous subset of T lymphocytes that share surface markers and functional characteristics with both conventional T lymphocytes and natural killer cells. Most NKT cells express a semi-invariant T cell receptor that reacts with glycolipid antigens presented by the CD1d molecule on the surface of antigen-presenting cells. NKT cells can modulate the immune response against infectious agents, autoantigens, tumors, tissue grafts and allergens. NKT cells mediate the activities through their ability to express pro- and anti-inflammatory cytokines that influence the type and magnitude of the immune response. The manuscript summarizes current views on development of NKT cells as well as mechanisms and effects of their action.

Key words:

NKT cells • TCR • CD1d • α -GalCer • development

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1034001>

Word count:

6023

Tables:

1

Figures:

3

References:

147

* Praca finansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego ze środków budżetowych na naukę w latach 2010–2013 jako projekt badawczy nr N N402 439139.

Adres autorki: dr hab. n. med. Agnieszka Bojarska-Junak, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin; e-mail: agnieszkajunak@poczta.onet.pl

Wykaz skrótów: **AP-1** – czynnik transkrypcyjny AP-1 (activator protein 1); **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell); **CD** – kompleks różnicowania (cluster of differentiation); **CDR** – region determinujący dopasowanie (complementarity determining region); **CLIP** – peptyd łańcucha niezmiennego związany z klasą II (class-II-associated invariant chain peptide); **CpG** – niemetylowane sekwencje DNA złożone z oligonukleotydu cytozyno-guaninowego (cytosine-phosphate-guanine); **DC** – komórki dendrytyczne (dendritic cells); **GD3** – disialogangliozyd (disialoganglioside); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony stimulating factor); **HSA** – antygen stabilny w wysokiej temperaturze (heat stable antygen); **ICOS** – indukowany kostymulator (inducible co-stimulator); **IFN** – interferon; **iGb3** – izoglobotriheksocylozoceramid (isoglobotrihexosylceramide); **IL** – interleukina (interleukin); **ITK** – kinaza limfocytów T indukowana IL-2 (IL-2-induced T-cell kinase); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MIP** – białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **NK** – naturalne komórki cytotoksyczne (natural killers); **NKT** – komórki NKT (natural killer T cells); **PAMP** – molekularne wzorce związane z patogenami (pathogen associated molecular patterns); **PIM** – fosfatydyloinozytylo-mannanozydy (phosphatidylinositol mannoside); **PPBF** – fenyl 2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonian (phenyl 2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonate); **RANTES** – chemokina β syntetyzowana przez limfocyty T (regulated on activation normal T cell expressed and secreted); **ROR** – receptor jądrowy (retinoid-related orphan receptor); **SAP** – białko związane ze SLAM (SLAM-associated protein); **T-bet** – czynnik transkrypcyjny T-bet (T-box transcription factor); **TCR** – receptor limfocyty T (T cell receptor); **Th** – populacja limfocytów T pomocniczych (T helper); **TIA-1** – wewnątrzkomórkowy antygen limfocytów (T cell intracellular antigen-1); **TIAR** – (TIA-1 related protein); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **TRAIL** – ligand związany z TNF-α indukujący apoptozę (TNF related apoptosis inducing ligand); **α-GalCer** – α-galaktozylozoceramid (α-galactosylceramide); **α-GalDAG** – α-galaktozylo-diacyloglicerol (α-galactosyl-diacylglycerol); **α-GalUCer** – α-galakturnosylozoceramid (α-galacturonosylceramide); **α-GluCer** – α-glukozylozoceramid (α-glucosylceramide); **β-GalCer** – β-galaktozylozoceramid (β-galactosylceramide).

WPROWADZENIE

Ostatnie dwie dekady przyniosły istotny postęp w poznaniu cech immunofenotypowych i czynnościowych komórek NKT (natural killer T cells). Stwierdzono, że klasyczna definicja komórek NKT, określająca je jako limfocyty T z koekspresją receptorów limfocytów T (TCR) αβ i markerów typowych dla komórek NK, takich jak NK1.1 (CD161), jest zbyt uproszczona. Obecnie wiadomo, że komórki NKT stanowią niejednorodną subpopulację limfocytów Tαβ, a ekspresja receptorów charakterystycznych dla komórek NK zależy od stadium rozwoju komórek NKT, stanu ich aktywacji i – przynajmniej u myszy – od ich podłoża genetycznego [7,51,80,125]. Należy zaznaczyć, że chociaż wiele informacji na temat NKT pochodzi z doświadczeń na myszach, cechy fenotypowe i czynnościowe oraz mechanizmy odpowiedzialne za różnicowanie komórek NKT wydają się podobne u obu gatunków [53,125,131]. Komórki NKT w odróżnieniu od konwencjonalnych limfocytów T, zamiast klasycznych cząsteczek MHC klasy I lub II, rozpoznają cząsteczki CD1d [48,125]. Kompleks CD1d w przeciwieństwie do klasycznych cząsteczek MHC prezentujących antygeny peptydowe, prezentuje komórkom NKT antygeny o charakterze lipidów lub glikolipidów [10,22,129]. Dlatego też komórki NKT są główną subpopulacją limfocytów T rozpoznającą własne lub obce

antygeny lipidowe, które nie są rozpoznawane przez klasyczne limfocyty T [15,125].

W porównaniu do konwencjonalnych limfocytów T, do rearanżacji receptorów TCR komórek NKT używana jest bardzo ograniczona pula genów. U myszy w przypadku łańcucha α wykorzystywane są najczęściej *Vα14Jα18* (*Vα24Jα18* u człowieka), a łańcucha β *Vβ8.2*, *Vβ7* lub *Vβ2* (*Vβ11* u ludzi). Komórki NKT wykazujące ekspresję TCR *Vα14Jα18* u myszy lub *Vα24Jα18* u człowieka, określane są jako „klasyczne” komórki NKT (typ I), znane również jako iNKT (inwariant NKT) [51,80,125]. Tę kategorię komórek NKT charakteryzuje również zdolność odpowiadania na stymulację α-galaktozylozoceramidem (α-GalCer). Należy podkreślić, że rozwój tetramerów CD1d naładowanych α-GalCer, stanowił istotny postęp w badaniu komórek NKT typu I, umożliwił bowiem jednoznaczne określenie „klasycznych” komórek NKT na podstawie samej reaktywności z CD1d/α-GalCer, niezależnie od innych markerów fenotypowych [13,80,81].

Drugą grupę komórek NKT stanowią komórki także podlegające restrikcji CD1d, ale odznaczające się bardziej zróżnicowanymi receptorami TCR i niewykazujące ekspresji *Vα14Jα18* u myszy lub *Vα24Jα18* u człowieka. Komórki te wyodrębnione u myszy pozbawionych komórek NKT

Tabela 1. Klasyfikacja komórek NKT

	Typ I („klasyczne” komórki NKT; inwariant NKT, iNKT)	Typ II („nieklasyczne” komórki NKT)	Piśmiennictwo
TCR α	V α 14J α 18 (M) V α 24-J α 18 (H)	różnorodne, lecz u niektórych V α 3.2J α 9, V α 8 (M)	51,53
TCR β	V β 8.2, V β 7, V β 2 (M) V β 11 (H)	różnorodne, lecz u niektórych V β 8 (M)	51,131
Markery powierzchniowe	CD4 ⁺ CD8 ⁻ lub DN, NK1.1 ^{+/-} (M) CD4 ⁺ CD8 ⁻ , DN, CD4 ⁻ CD8 ⁺ , CD161 ^{+/-} (H)	CD4 ⁺ lub DN, NK1.1 ^{+/-} (M)	53,80,125,131
Restrykcja CD1d	Tak	Tak	12,62,81
Reaktywność z α -GalCer	Tak	Nie	12,80,81
Inne antygeny	iGb3, α -GluCer, β -GluCer, β -GluCer, β -GalDAG, α -GalUCer, GD3	sulfatydy, lizosulfatydy, lizofosfatydylocholina, PPBF	22,53

DN (double negative) – podwójnie ujemne CD4⁻/CD8⁻; H – human; M – mouse.

typu I, ale nadal wykazujących aktywność komórek NKT zostały określone jako „nieklasyczne” komórki NKT (typ II) [51]. Komórki NKT typu II, mimo że rozpoznają antygeny lipidowe prezentowane przez cząsteczki CD1d, nie odpowiadają na stymulację α -GalCer. Wykazano, że myszy z niedoborem CD1d odznaczają się brakiem zarówno komórek NKT typu I, jak i typu II. Stwierdzono, że jedyną wspólną cechą obu typów komórek NKT jest restrykcja CD1d (tabela 1) [13,62,81].

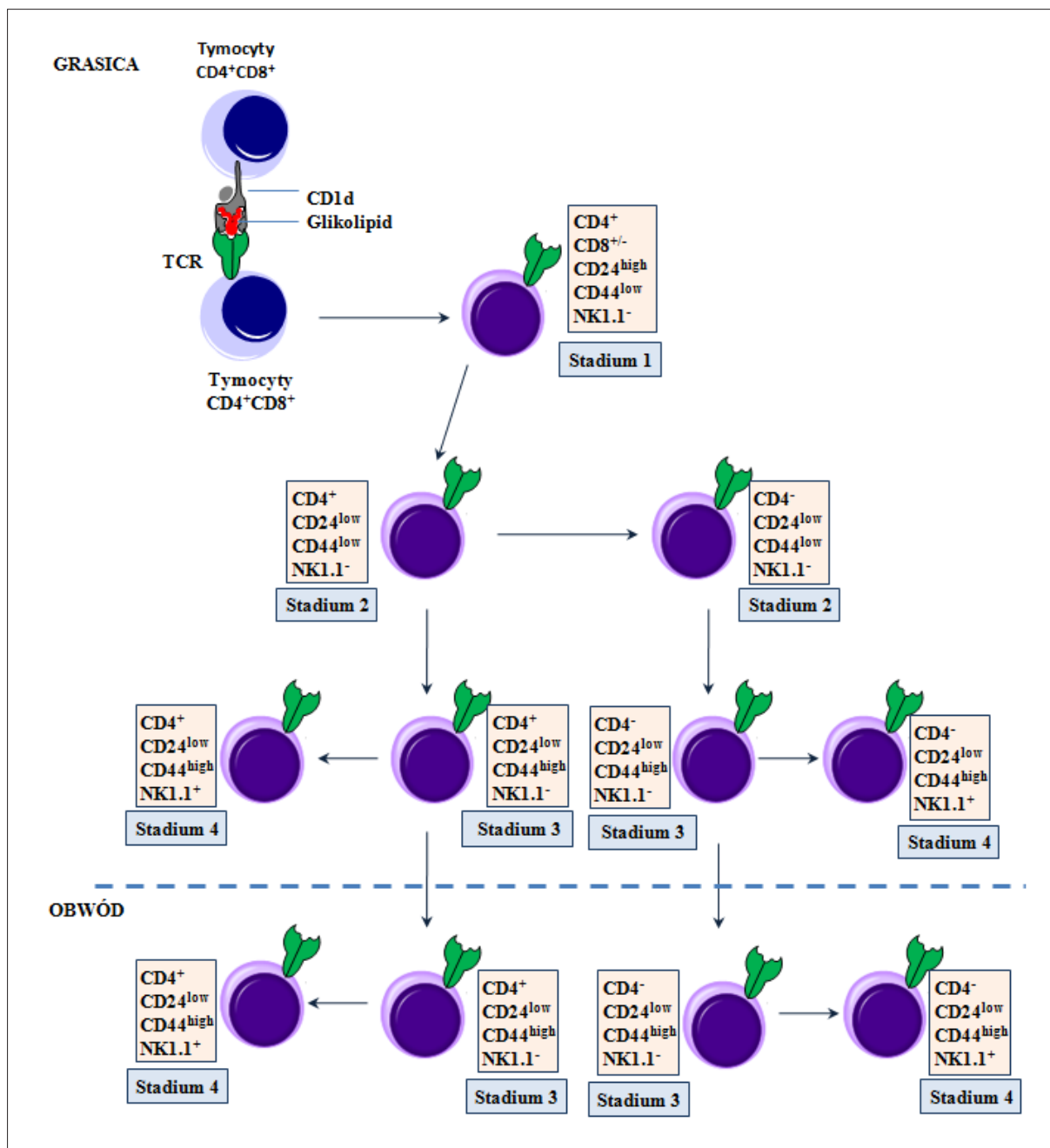
MIEJSCE KOMÓREK NKT W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM

Podobnie jak inne komórki wrodzonego układu odpornościowego, komórki NKT stanowią „siły szybkiego reagowania”. Ich działanie jest natychmiastowe i przyczynia się do pobudzenia innych komórek układu immunologicznego, począwszy od komórek NK, konwencjonalnych limfocytów T CD4⁺ lub CD8⁺, komórek dendrytycznych do limfocytów B [80]. Komórki NKT wykazują zdolność do gwałtownej i szybkiej sekrecji cytokin – IFN- γ i IL-4, a także IL-2, -5, -6, -10, -13, TNF, TGF- β i GM-CSF [10,80,107]. Ponadto, ostatnie badania wykazały, że populacja komórek NKT typu I o fenotypie CD4⁺NK1.1⁻ wykazuje zdolność do szybkiego wydzielania znacznej ilości IL-17 [53,88,104]. Ta szybka odpowiedź cytokinowa przynajmniej w części ma związek z obecnością gotowego mRNA dla cytokin, takich jak IFN- γ i IL-4, dzięki czemu komórki te mogą szybciej rozpocząć ich wydzielanie, bez potrzeby transkrypcji genu [79,120]. Sugeruje się, że obecność gotowego mRNA dla cytokin może być związana z zdolnością komórek NKT do rozpoznania własnych antygenów, co powoduje, że komórki te są utrzymane w gotowości do odpowiedzi na stymulację [20]. IL-4 wydzielana przez komórki NKT może wspierać odpowiedzi Th2 i wytwarzanie IgE. Wykazano, że zaburzone wytwarzanie IgE u myszy SJL jest związane z brakiem komórek NKT CD4⁺ zdolnych do wytwarzania IL-4. Mimo że komórki NKT nie mogą być jedynym źródłem wczesnej syntezy IL-4, ich zdolność do szybkiego reagowania wpływa istotnie na swoistą odpowiedź immunologiczną [140,141]. Komórki NKT funkcjonują jako ważna część nabytego układu immunologicznego, wypełniając lukę w repertuarze antygenów rozpoznawanych przez konwencjonalne limfocyty T, powszechnie rozpoznających

antygeny peptydowe a nie lipidowe. Zdolność komórek NKT do rozpoznania własnych antygenów lipidowych, może mieć istotny związek z chorobami autoimmunizacyjnymi. Jednak ich zdolność do rozpoznawania lipidów bakteryjnych, wskazuje na rolę tych komórek w odporności przeciwbakteryjnej. Tak więc komórki NKT mogą służyć jako komórki regulacyjne i komórki potencjalnie efektorowe w różnych typach odpowiedzi immunologicznej począwszy od chorób autoimmunizacyjnych i alergii do chorób zakaźnych i nowotworowych [80,125,138].

KOMÓRKI NKT TYPU I

Jak wspomniano wyżej, komórki NKT typu I stanowią swoją subpopulację limfocytów T, podlegającą restrykcji CD1d i wykazującą reaktywność z α -GalCer. Cechują się one również ekspresją łańcucha TCR α o stałej budowie V α 14J α 18 u myszy (V α 24J α 18 u człowieka) oraz ograniczonej liczbie łańcuchów β – V β 8, V β 7 i V β 2 u myszy (V β 11 u człowieka). Ludzkie komórki NKT V α 24⁺ są pod wieloma względami podobne do mysich komórek NKT V α 14⁺ (tab. 1) [53,131]. Większość komórek NKT typu I wykazuje fenotyp komórek aktywowanych lub pamięci – są one CD69⁺, CD62L^{low}, CD44^{high} i CD122^{high} oraz wykazują ekspresję receptorów typowych dla komórek NK, takich jak NK1.1, NKG2D i Ly49 [59,80,138]. Wykazano, że NK1.1 jest nieobecny u kilku szczepów myszy, np. BALB/c i NOD, a wśród komórek NKT typu I możemy wyróżnić komórki zarówno NK1.1⁺ jak i NK1.1⁻, a więc subpopulacje potencjalnie różne funkcjonalnie [71,80,86]. Mimo dużego podobieństwa między mysimi i ludzkimi komórkami NKT typu I przyjmuje się, że u myszy nie występują komórki iNKT CD8⁺. Natomiast ludzkie komórki NKT typu I mogą być CD4⁺CD8⁻, CD4⁻CD8⁺ lub podwójnie ujemne CD4⁻CD8⁻ (tab. 1) [59,80,125]. W dwóch niezależnych badaniach stwierdzono wyraźnie większą syntezę cytokin Th1 przez ludzkie komórki NKT CD4⁻CD8⁻. Komórki NKT typu I CD4⁺ wykazują ekspresję zarówno cytokin Th1, jak i Th2 [54,73]. Natomiast, komórki NKT CD8⁺ w porównaniu do komórek CD4⁻CD8⁻ wytwarzają nieznaczne ilości IL-4 [122]. U ludzi, odsetek komórek NKT jest zwykle znacznie niższy niż u myszy, ponadto obserwuje się wysoki stopień zmienności pomiędzy poszczególnymi osobami [53,80,138].



Ryc. 1. Rozwój komórek NKT typu I (na podstawie [53]; zmodyfikowano)

Rozwój komórek NKT typu I

Typ I komórek NKT rozwija się w grasicy, oddzielając się od konwencjonalnych limfocytów T na etapie podwójnie pozytywnych tymocytów, kiedy to po raz pierwszy ulegają ekspresji zrearranżowane receptory TCR (ryc. 1) [80,125]. Poszczególne etapy dojrzewania komórek NKT zostały dokładniej zbadane u myszy, jednak wydaje się, że ludzkie komórki NKT przechodzą podobne do mysich stadia dojrzewania [53]. Rearranżacja i selekcja receptorów Vα14Jα18-Vβ8/7/2 zależy od wielu czynników, w tym RORγt [17, 35], kinazy Fyn z rodziny kinaz Src [34,43] i białka adaptorowego SAP (SLAM-associated protein). Zarówno w przypadku myszy, jak i ludzi nieobecność jednego z tych czynników prowadzi do braku komórek NKT typu I [26,92,101].

Podobnie jak w przypadku konwencjonalnych limfocytów T, rozwój komórek NKT wymaga rozpoznania własnych antygenów. Jednak istotną różnicą między komórkami NKT typu I a konwencjonalnymi limfocytami T jest to, że selekcja pozytywna komórek NKT typu I wymaga ekspresji cząsteczek CD1d na podwójnie pozytywnych (CD4⁺CD8⁺) tymocytach, podczas gdy w przypadku konwencjonalnych limfocytów T selekcja pozytywna odbywa się głównie za pośrednictwem MHC komórek nabłonkowych grasicy [80,125,136,146]. W przeciwieństwie do większości rozwijających się komórek T nowo wyselekcjonowane komórki NKT, podlegające restrykcji CD1d, są niemal natychmiast zdolne do odpowiedzi na stymulację przez uwalnianie cytokin, takich jak IL-4 i IFN-γ [11,44,102]. Selekcja pozytywna komórek NKT typu I prawdopodobnie wymaga udziału

endogennych antygenów lipidowych prezentowanych przez cząsteczki CD1d [53,138]. Co więcej, nawet po pozytywnej selekcji dojrzewające komórki NKT wymagają prawdopodobnie stałego kontaktu z cząsteczkami CD1d aż do zakończenia swojego rozwoju, niezależnie od tego, czy występują w grasicy czy na obwodzie [85]. Należy podkreślić, że o ile w selekcji pozytywnej biorą udział przede wszystkim korowe tymocyty, to w selekcji negatywnej i późniejszym dojrzewaniu komórek NKT biorą udział profesjonalne APC, np. komórki dendrytyczne [113].

Od stadium podwójnie pozytywnych tymocytów, prekursorzy komórek NKT muszą przejść przez etap komórek CD4⁺ niezależnie od ich ostatecznego fenotypu CD4⁺ lub CD4⁺CD8⁻ [10,48,75]. Tak więc po pozytywnej selekcji komórki NKT typu I przechodzą unikalny proces rozwoju i dojrzewania pochodząc od komórek CD24⁺CD44^{low}NK1.1^{neg}. Ta najmłodsza populacja komórek NKT zachowuje ekspresję CD4 i w większości traci ekspresję CD8 (stadium 1; CD4⁺CD8⁺CD24^{high}CD44^{low}NK1.1^{neg}). Komórki w stadium 1 są populacją nieproliferującą i stanowią zwykle poniżej 0,001% tymocytów [12,53]. W następnym stadium zmniejsza się na ich powierzchni liczba cząsteczek CD24 (znanego również jako antygen stabilny w wysokiej temperaturze – heat stable antigen, HSA), towarzyszy temu istotny wzrost ich proliferacji (stadium 2; CD4⁺CD24^{low}CD44^{low}NK1.1^{neg}). W kolejnym etapie rozwoju na dojrzewających komórkach NKT zwiększa się ekspresja CD44. Komórki przyjmują fenotyp: CD4⁺CD24^{low}CD44^{high}NK1.1^{neg} (stadium 3). W późniejszym stadium na komórkach pojawia się cząsteczka NK1.1 (u człowieka CD161) oraz inne markery komórek NK (stadium 4; CD4⁺CD24^{low}CD44^{high}NK1.1⁺) (ryc. 1) [11,12,53,111].

Proces dojrzewania komórek NKT opiera się na ekspresji receptorów dla cytokin, cząsteczek transdukcji sygnału (np. Fyn, SAP), czynników transkrypcyjnych (np. NF-κB, T-bet, Ets1, Runx1, RORγt, ITK, RLK, AP-1) oraz cząstek kostymulujących, takich jak CD28 i ICOS [27,53,80]. Wydaje się, że cząsteczki, takie jak RORγt, Fyn i SAP są szczególnie ważne w najwcześniejszym etapie, podczas gdy NF-κB i PKCθ są istotne, gdy komórki rozpoczynają drugi etap rozwoju [36,109,114,121]. W późniejszych etapach krytyczne stają się cząsteczki, takie jak T-bet i IL-15. Czynniki transkrypcyjne T-bet, był początkowo określany jako czynnik niezbędny do syntezy interferonu-γ [121]. Wykazano jednak jego decydujące znaczenie dla rozwoju komórek NKT. U myszy T-bet^{-/-} rozwój komórek NKT typu I zostaje zablokowany na trzecim (CD44^{high}NK1.1^{neg}) etapie rozwoju [128]. Również myszy IL-15^{-/-} [64], IL-15Rα^{-/-} lub IL-15Rβ^{-/-} [74,94], odznaczały się całkowitym lub znacznym niedoborem komórek NKT typu I. Jednak, mimo uzależnienia rozwoju komórek NKT typu I od IL-15, bezwzględna liczba tych komórek w śledzionie nie ulega zwiększeniu u transgenicznym myszy, które wykazują nadekspresję IL-15 [126]. Myszy te wykazują natomiast podwyższoną liczbę komórek CD3⁺NK1.1⁺, z których wiele jest CD8⁺ [126].

Ekspresja NK1.1 jest uznawana jako znak pełnej dojrzałości komórek NKT. Obwodowe i grasiczne komórki NKT NK1.1- są na ogół traktowane jako „niedojrzałe” [10,48,86]. Należy jednak podkreślić, że komórki NKT NK1.1⁺ mogą przejściowo po aktywacji wykazywać zanik ekspresji NK1.1 [31,56,86]. Wykazano, że większość komórek NKT

opuszczających grasicę jest NK1.1- [11,86,102] i wkrótce po opuszczeniu grasicy staje się NK1.1⁺ [11,85,86]. Komórkom NKT NK1.1- zarówno grasiczym, jak i obwodowym brakuje również ekspresji innych receptorów charakterystycznych dla komórek NK. Znaczenie tych receptorów dla komórek NKT nie zostało wyraźnie określone, ale są dowody, że mogą mieć wpływ na ich rozwój [76,86,134] i funkcję [77,86,97].

Obwodowe komórki NKT NK1.1- wykazują profil cytokin podobny do Th0 (znaczna synteza IFN-γ i IL-4), podobnie do komórek NKT NK1.1⁺ i wyraźnie odmienny od komórek NK1.1- grasicy, które wytwarzają głównie cytokiny Th2. Wydaje się, że obwodowe komórki NKT NK1.1- nie pochodzą z świeżo aktywowanych komórek NK1.1⁺, które odznaczają się obniżoną ekspresją NK1.1 i opornością na dalsze pobudzenie [86,99,130]. Większość obwodowych komórek NKT NK1.1- może stanowić wyjątkową, stabilną i dojrzałą, trzecią populację komórek NKT, która jest odmienna od komórek NKT NK1.1- grasicy [86].

Czynniki, które określają, czy dojrzała komórka NKT będzie NK1.1- lub NK1.1⁺ pozostają niewyjaśnione. Trudno sobie wyobrazić, jak komórki NKT NK1.1- i NK1.1⁺ mogą uniknąć podobnych doświadczeń rozwojowych, ale nie można wykluczyć, że ich fenotyp został ustalony przez różne interakcje (lub ich brak) z cząsteczkami CD1d w grasicy lub na obwodzie [85,86]. Dowiedziano, że brak kostymulacji, zwłaszcza ze strony CD28 i ICOS, osłabia ekspresję markerów dojrzewania, takich jak NK1.1, a także CD44, CD122 i T-bet. Kostymulacja jest wymagana przynajmniej na dwóch etapach rozwojowych komórek NKT typu I w grasicy, a mianowicie:

- po pozytywnej selekcji podczas rozwoju komórek NK1.1- (kostymulacja jest niezbędna do optymalnej ekspansji komórek NK1.1- w grasicy) oraz
- na etapie dojrzewania komórek NK1.1- do NK1.1⁺ [27].

Oczywiście ważnym pytaniem jest charakter antygenów prezentowanych przez CD1d komórkom NKT w każdym stadium rozwoju, a w szczególności, czy wymagane są różne antygeny na każdym etapie. Chociaż tożsamość tych ligandów nie jest całkowicie wyjaśniona zaproponowano, że to glikolipid iGb3 (konstitutywnie wytwarzany u ssaków) jest antygenem istotnym dla prawidłowej selekcji komórek NKT, który może także sprzyjać aktywacji komórek NKT na obwodzie i jest całkiem możliwe, że może on również umożliwiać przejście komórek NKT od NK1.1- do NK1.1⁺ [52,83,85].

Wędrowka komórek NKT z grasicy na obwód wymaga sygnalizacji ze strony limfotoksyny (LT) αβ oraz ekspresji receptora LTβ na komórkach zębę grasicy [39]. Sygnalizacja ta z kolei reguluje sekrecję chemokin przez rdzeń grasicy [144]. Ustalenie lokalizacji tkankowej komórek NKT na obwodzie wymaga ekspresji receptora S1P1R (sphingosine 1-phosphate 1 receptor) przez komórki NKT [3] oraz swoistej ekspresji CXCR6 dla lokalizacji w wątrobie [45,80]. Jednak wiele komórek NKT pozostaje w grasicy i tam nabywa fenotyp komórek NK1.1⁺ i na stałe pozostaje w tym narządzie [14].

Antygeny komórek NKT typu I

Ze względu na skłonność komórek NKT do reakcji z komórkami autologicznymi, powszechnie przyjmuje się, że

rozpoznają one zarówno antygeny endogenne, jak i egzogenne. Pierwszym opisanym ligandem komórek NKT typu I był α -galaktozyloceramid (α -GalCer) otrzymany z gąbek morskich *Agelas mauritianus* [63]. Wszystkie „klasyczne” komórki NKT zarówno mysie jak i ludzkie wykazują reaktywność z α -GalCer. Zanalizowano i zsyntetyzowano wiele wariantów strukturalnych α -GalCer (tabela 1). Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do antygenów konwencjonalnych limfocytów T, którymi są głównie antygeny peptydowe, antygeny komórek NKT mają wyraźny składnik lipidowy [63,138].

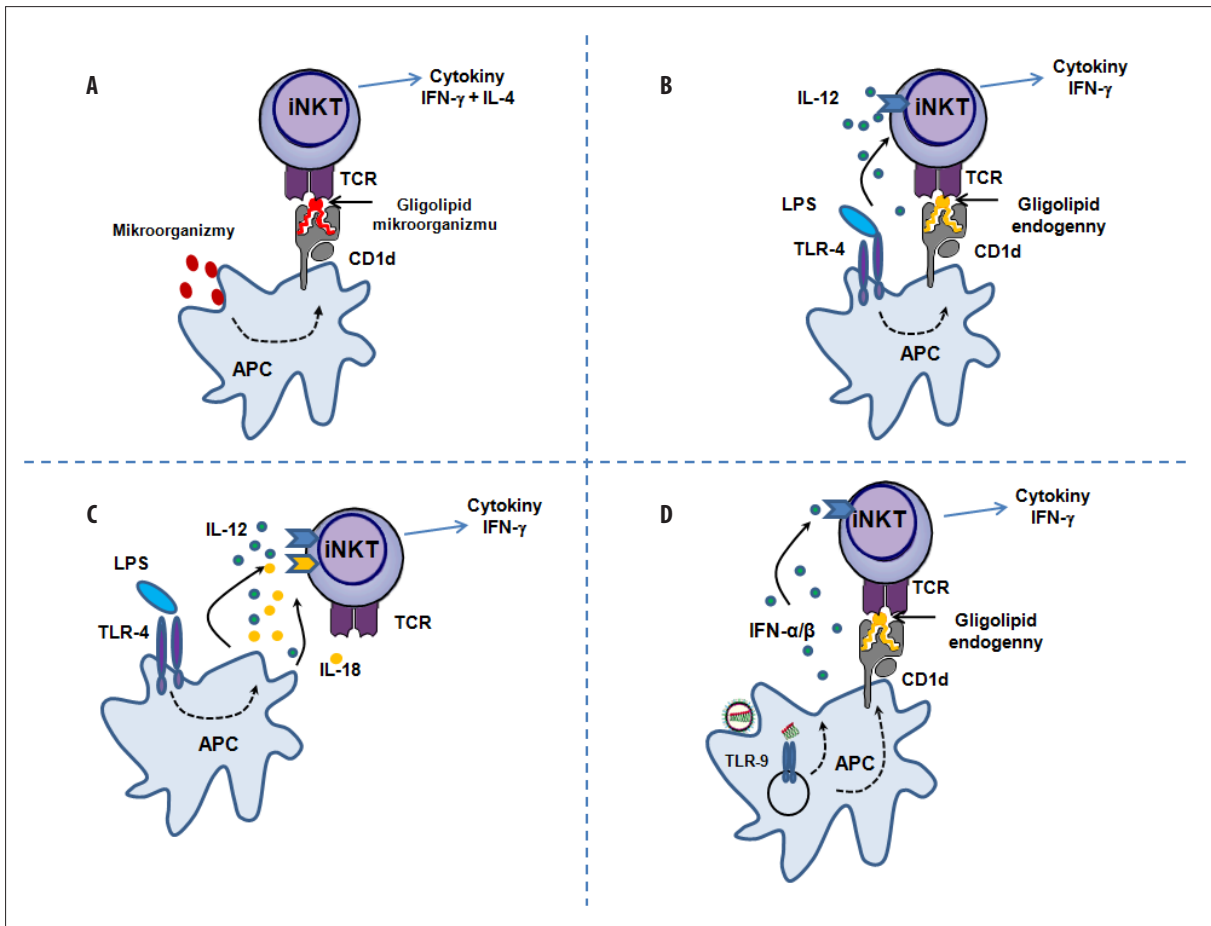
Ponieważ receptory TCR komórek NKT typu I korzystają tylko z jednego łańcucha V α i tylko kilku łańcuchów V β spodziewano się, że komórki te mają bardzo ograniczony repertuar aktywujących je antygenów. Wprawdzie komórki NKT podlegają restrykcyjnej jednej cząsteczki niepolimorficznego MHC – CD1d, to jednak rozpoznają szeroką gamę antygenów, począwszy od lipidowych antygenów bakteryjnych do antygenów lipidowych ssaków [10,22,129]. α -GalCer – pierwszy zidentyfikowany silny agonista komórek NKT typu I – był częstym przedmiotem badań ze względu na jego interakcję z CD1d i niezmiennym TCR komórek NKT, jego aktywność immunomodulacyjną oraz właściwości lecznicze [19]. W 2005 r. niezależne grupy odkryły, że komórki NKT typu I rozpoznają również antygeny glikolipidowe (spokrewnione z α -GalCer), takie jak glikozyloceramidy występujące w ścianie komórkowej bakterii Gram-ujemnych, LPS-ujemnych takich jak *Sphingomonas* (*Sphingomonas capsulata*, *Sphingomonas paucimobilis* i *Sphingomonas wittichii*) i *Ehrlichia muris* [68,118,137] oraz diacyloglicerol otrzymany od patogennej *Borrelia burgdorferi*, powodującej chorobę z Lyme [67,83]. Ponieważ bakterie *Sphingomonas* wykazują brak lipopolisacharydu (LPS), pojawiły się sugestie, że glikolipidy ich ścian komórkowych mogą pełnić funkcję zastępczą dla „tradycyjnych” struktur PAMP (pathogen associated molecular patterns), obecnych na większej grupie patogenów np. LPS u bakterii Gram-ujemnych. Mogą być zatem selektywnie rozpoznawane przez komórki NKT. Przemawiałoby to również za postulowaną rolą komórek NKT jako „wrodzony” czujnik układu immunologicznego, który łączy odporność wrodzoną i nabytą. Tym bardziej że po stymulacji antygenowej, komórki NKT rozprzestrzeniają się na kilka dni, a następnie szybko zmniejszają swoją liczbę bez wytwarzania komórek pamięci [80,99]. Wykazano również, że PIM (phosphoinositol mannoside) otrzymany z prątków *Mycobacterium tuberculosis* stymuluje zarówno mysie, jak i ludzkie komórki NKT typu I [38]. Ponadto, w kontekście zakażenia *Leishmania*, stwierdzono, że obecny na powierzchni tego organizmu lipofosfoglican może aktywować komórki NKT i stymulować je do wytwarzania IFN- γ w sposób zależny od CD1d [6,22]. Komórki NKT typu I rozpoznając antygeny lipidowe poszerzają repertuar antygenów rozpoznawanych przez konwencjonalne limfocyty T. Ponadto, biorąc pod uwagę ograniczoną różnorodność receptorów TCR komórek NKT, rozpoznają one zaskakująco bardzo wiele różnorodnych antygenów mikroorganizmów, co wskazuje na dużą plastyczność ich receptorów TCR [80].

α -GalCer jest niewątpliwie silnym antygenem dla „klasycznych” komórek NKT, stwierdzono jednak, że komórki ssaków nie syntetyzują glikolipidów z takim sprzężeniem

α , jakie obserwuje się w α -GalCer, a struktura endogennych antygenów „klasycznych” komórek NKT jest odmienna. Należy podkreślić, że identyfikacja antygenów endogennych ma ogromne znaczenie dla zrozumienia selekcji i rozwoju komórek NKT. Ponadto komórki NKT są autoreaktywne dlatego też określenie własnych antygenów może mieć zasadnicze znaczenie dla zrozumienia zaangażowania komórek NKT *in vivo* w procesy autoagresji [61,80]. Stwierdzono, że endogenne gliko- i fosfolipidy wykazują zdolność wiązania się z CD1d, jednak tylko w nielicznych przypadkach stymulują komórki NKT. Pojawiły się sugestie, że mogą one odgrywać rolę podobną do tej jaką pełni peptyd CLIP (class II-associated invariant chain peptide) w cząsteczce MHC klasy II, a więc pozostają w związku z cząsteczką CD1d do chwili zastąpienia ich przez inne lipidy przeznaczone do prezentacji. W przypadku cząsteczek MHC klasy II, wymiana CLIP na antygeny peptydowe wymaga kwaśnego pH. Podobnie okazało się, że obniżenie zakwaszenia środowiska znacznie utrudnia prezentację antygenów przez cząsteczki CD1d [22]. Ustalono, że isoglobotrihexosyloceramid (iGb3), lizosomalny glikosfingolipid, jest naturalnym ligandem, który nie tylko wiąże się z cząsteczkami CD1d, ale także może stymulować komórki NKT [143]. Wykazano, że iGb3 jest zdolny do aktywacji zarówno mysich, jak i ludzkich komórek NKT, choć na niższym poziomie niż czyni to α -GalCer lub glikolipidy bakteryjne. Kontrowersje wokół iGb3 i jego znaczenia jako endogennego liganda dla komórek NKT są obecnie jednymi z najbardziej spornych zagadnień w dziedzinie komórek NKT. Mimo że rola iGb3 jako pojedynczego lub przynajmniej dominującego liganda została zakwestionowana, to pozostaje on najpotężniejszym endogennym agonistycznym antygenem jaki do tej pory opisano [83,138].

Drogi aktywacji komórek NKT typu I

Unikalna zdolność komórek NKT do rozpoznawania antygenów lipidowych podyktowana jest ekspresją ich niepolimorficznych receptorów TCR. W jaki sposób receptory TCR, których struktura jest podobna do struktury receptorów TCR rozpoznających kompleksy peptydy/MHC, mogą rozpoznać antygeny lipidowe prezentowane im w połączeniu z cząsteczkami CD1d jest przedmiotem ciągłych spekulacji. Najnowsze badania krystalograficzne wykazały, że w wiązaniu między receptorami TCR NKT a kompleksem CD1d- α -GalCer najistotniejsze znaczenie mają trzy spośród sześciu regionów determinujących dopasowanie (CDR): CDR1 α , CDR3 α i CDR2 β [19,80]. Wykazano, że łańcuch TCR α dominuje zarówno w interakcji z glikolipidem, jak i cząsteczką CD1d. Rola łańcucha TCR β została ograniczona do pętli CDR2 β , oddziałującej z helisą α 1 cząsteczki CD1d. W konwencjonalnych TCR najistotniejsze znaczenie w kontakcie z antygenem prezentowanym przez cząsteczki MHC zawiera hiperzmienny region CDR3 β (zazwyczaj wspólnie z CDR3 α). Jednak w przypadku komórek NKT region CDR3 β nie ma jakiegokolwiek kontaktu z antygenem [19,80]. Ponadto interesującym jest, że długość łańcucha lipidowego zlokalizowanego w kieszeni cząsteczek CD1d może modulować powinowactwo receptorów TCR NKT do cząsteczek CD1d prezentujących antygeny glikolipidowe. Jest prawdopodobne, że receptory TCR komórek NKT mogą rozpoznawać zmiany konformacyjne cząsteczek CD1d zachodzące po załadowaniu ich antygenem [80,84].

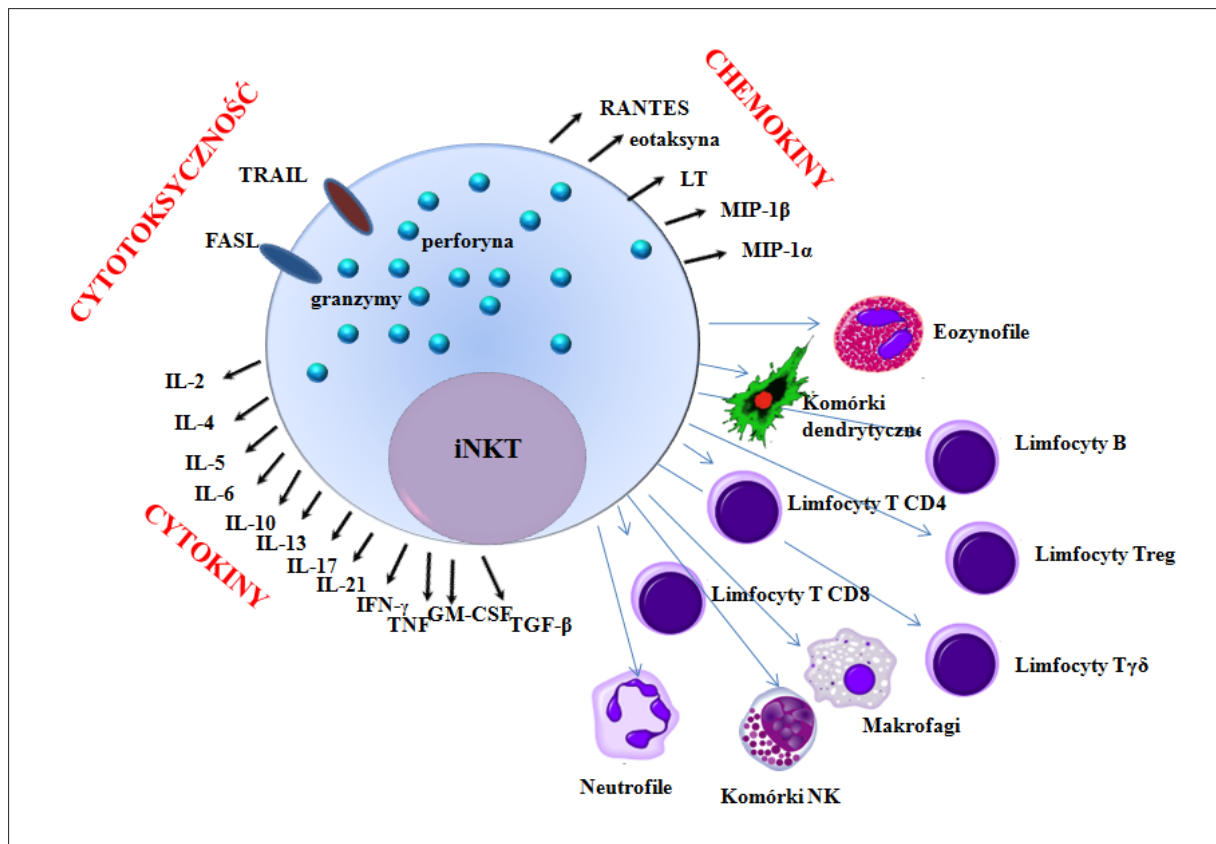


Ryc. 2. Drogi aktywacji komórek NKT typu I; **A** – mikroorganizmy LPS-ujemne (*Sphingomonas*) zawierające w swoich ścianach komórkowych glikolipidy podlegające restrikcji CD1d bezpośrednio aktywują komórki NKT typu I angażując ich receptory TCR (brak kostymulacji), **B** – pośredni szlak aktywacji komórek NKT typu I. Bakterie LPS-dodatnie (*Salmonella*) aktywują komórki APC za pośrednictwem TLR-4. Obserwuje się prezentację glikolipidów endogennych przez cząsteczki CD1d. W mechanizmie tym aktywacja komórek NKT wymaga dodatkowego sygnału kostymulującego ze strony IL-12, **C** – LPS może powodować także pobudzenie komórek NKT w sposób zależny od APC, ale niezależnie od CD1d. Aktywacja komórek NKT typu I jest wówczas wynikiem działania IL-12 i IL-18, wytwarzanych przez aktywowane komórki APC i nie wymaga prezentacji antygenów za pośrednictwem cząsteczki CD1d, **D** – patogeny wewnątrzkomórkowe mogą stymulować komórki APC za pośrednictwem TLR-9. W mechanizmie tym aktywacja komórek NKT wymaga sygnału kostymulującego, m.in. ze strony IFN- α/β oraz prezentacji endogennych glikolipidów (na podstawie [80,129]; zmodyfikowano)

Mechanizm aktywacji komórek NKT jest nadal słabo poznany. Badania z drobnoustrojami chorobotwórczymi wykazały dwie główne drogi aktywacji komórek NKT, bezpośrednią i pośrednią [9,132]. W bezpośrednim szlaku aktywacji komórek NKT, który jest wykorzystywany przez bakterie *Sphingomonas*, *Ehrlichia* i *Borrelia burgdorferi* glikolipidy pokrewne α -GalCer (α -glikosfingolipidy i diacyloglicerol) wiąże się z cząsteczkami CD1d i bezpośrednio aktywują komórki NKT typu I, angażując ich receptory TCR (ryc. 2) [80].

Jednak komórki NKT również ulegają aktywacji przez liczne drobnoustroje, u których nie występują pokrewne antygeny komórek NKT [129,138]. Według jednego z modeli komórki NKT wykorzystują unikalny mechanizm aktywacji niewymagający rozpoznawania antygenów bakteryjnych. Zamiast tego słaba odpowiedź na własne antygeny, prezentowane przez cząsteczki CD1d, jest wzmacniana IL-12 wytwarzaną przez aktywowane komórki APC [20,80,138]. W ten pośredni szlak aktywacji komórek NKT, zaangażowane są receptory TLR (Toll-like receptor). Komórki

APC aktywowane przez TLR4 (wiążący się z LPS) rozpoczynają wytwarzanie cytokin (IL-12 i IL-18), przyczyniających się do aktywacji komórek NKT typu I [80,138]. Mechanizm ten jest proponowany jako główny szlak odpowiedzialny za szybką aktywację komórek NKT podczas zakażeń bakteryjnych (np. *Salmonella* Typhimurium) (ryc. 2) [20]. Stwierdzono, że stymulacja różnych TLR moduluje biosyntezę lipidów i wzmacnia rozpoznawanie kompleksów CD1d/lipid przez receptory TCR komórek NKT typu I [108]. W aktywację „klasycznych” komórek NKT zaangażowany jest także TLR9. TLR9 występujący w komórkach DC pochodzenia plazmacytoidalnego, jest umiejscowiony raczej wewnątrzkomórkowo i dlatego silnie aktywuje układ odpornościowy wobec patogenów wewnątrzkomórkowych. Stwierdzono, że po połączeniu TLR9 z różnymi ligandami w tym niemetylowanymi CpG DNA (cytosine-phosphate-guanosine DNA) wielu drobnoustrojów, a także RNA wirusów, dochodzi do zwiększonej aktywności DC. Wykazano, że stymulacja komórek dendrytycznych poprzez TLR9, indukuje selektywnie wytwarzanie IFN- γ przez komórki NKT typu I (ryc. 2) [98]. W mechanizmie



Ryc. 3. Główne funkcje komórek NKT typu I (na podstawie [80]; zmodyfikowano)

tym aktywacja komórek NKT wymaga dodatkowego sygnału kostymulującego, m.in. ze strony $IFN-\alpha/\beta$ oraz prezentacji endogennych glikolipidów [80,98]. Te częściowo aktywowane komórki NKT typu I stają się bardziej podatne na działanie α -GalCer prezentowanego przez mieloidalne DC. Tak więc, komórki NKT typu I mogą działać jako mediator między plazmocytoidalnymi a mieloidalnymi komórkami DC [46].

Odrębne badania wykazały, że LPS *Escherichia coli* powoduje pobudzenie komórek w sposób zależny od APC, ale niezależnie od CD1d. W tym przypadku wytwarzanie $IFN-\gamma$ przez komórki NKT typu I jest wynikiem działania IL-12 i IL-18 wytwarzanych przez aktywowane komórki APC i nie wymaga prezentacji antygenów za pośrednictwem CD1d [80,91].

Podsumowując pośrednia aktywacja komórek NKT obejmuje dwie drogi: tę która zależy, przynajmniej częściowo, od interakcji CD1d/TCR w połączeniu z aktywacją komórek prezentujących antygen oraz tę, która wydaje się niezależna od CD1d [80,138].

Funkcje komórek NKT typu I

Komórki NKT typu I zostały zidentyfikowane u myszy jako niezwykła populacja limfocytów T wykazująca ekspresję markerów typowych dla komórek NK, która odznaczała się wyjątkową zdolnością do szybkiej syntezy IL-4, po podaniu przeciwciał anti-CD3. Późniejsze badania wykazały, że IL-4 z pewnością nie jest jedyną cytokiną jaką komórki NKT są w stanie wytworzyć. Dotąd stwierdzono,

że „klasyczne” komórki NKT wytwarzają $IFN-\gamma$ i IL-4, a także IL-2, -5, -6, -10, -13, -17, -21, $TNF-\alpha$, $TGF-\beta$ i GM-CSF (ryc. 3) [28,54,88,103,107]. Ponadto komórki NKT są zdolne także do wytwarzania wielu chemokin, takich jak białko zapalne makrofagów (MIP)-1 α i RANTES [24,80,138]. Szybka synteza zarówno IL-4 jak i $IFN-\gamma$ przez komórki NKT *in vivo* po podaniu antygeny α -GalCer stała się charakterystyczną cechą tych komórek. Wykazano, że u „naiwnych” myszy w ciągu 2 h od podania antygeny większość komórek NKT typu I w wątrobie wytwarzała zarówno IL-4 jak i $IFN-\gamma$ [81]. Późniejsze obserwacje wykazały, że spoczynkowe komórki NKT mają wysoki poziom mRNA dla IL-4 i $IFN-\gamma$ [79,120]. W „klasycznych” komórkach NKT wykazano również konstytutywną ekspresję mRNA dla RANTES [82]. Co ciekawe, wykazano że komórki NKT wykazują również ekspresję mRNA dla białek TIA-1 (T cell intracellular antygen-1) i TIAR (TIA-1 related protein), zdolnych do rozpoznawania i wiązania się z RNA i jak się wydaje uczestniczących w degradacji kwasów nukleinowych. Ogólnie wyniki te sugerują, że komórki NKT typu I mogą regulować, przynajmniej do pewnego stopnia, wydzielanie cytokin wpływając na mechanizm translacji. Czy może to mieć zastosowanie do wszystkich cytokin/chemokin, które są wytwarzane przez komórki NKT pozostaje do ustalenia [80].

Regulacja syntezy cytokin w komórkach NKT odbywa się również na poziomie transkrypcji. Znanych jest kilka czynników transkrypcyjnych regulujących transkrypcję genów cytokin w konwencjonalnych limfocytach T (T-bet [128], GATA-3 [67] NF- κ B [119], c-Rel [96] NFAT [135], AP-1 [147], STAT [135], Itk [8]), które mają również swój udział

w komórkach NKT, chociaż ich mechanizmy działania pozostają słabo zdefiniowane. Komórki NKT typu I wydają się wykazywać koekspresję czynników transkrypcyjnych T-bet i GATA-3, co prowadzi do transkrypcji mRNA zarówno dla IFN- γ jak i IL-4. W konwencjonalnych limfocytach T T-bet hamuje ekspresję GATA-3 i *vice versa* [47]. Wykazano, że sygnalizacja Notch może kontrolować aktywność wzmacniacza umiejscowionego poniżej *locus* odpowiedzialnego za zainicjowanie ekspresji IL-4 w komórkach NKT [123]. Wreszcie stwierdzono, że sygnalizacja GM-CSF podczas rozwoju grasyca, pobudza dojrzałe komórki NKT do wydzielania IL-4 i IFN- γ po aktywacji na obwodzie. W przypadku braku tej sygnalizacji, w komórkach NKT zachodzi zarówno transkrypcja, jak i translacja IL-4 i IFN- γ nie dochodzi jednak do sekrecji tych cytokin [16]. Reasumując powyższe dane wykazują złożoność syntezy cytokin przez „klasyczne” komórki NKT.

Komórki NKT typu I zdolne są do wpływania na wiele innych typów komórek (ryc. 3), w tym na DC, makrofagi, neutrofile, komórki NK i konwencjonalne limfocyty T i B, ale również limfocyty B-1, limfocyty T $\gamma\delta$ oraz komórki NKT typu II [80,138]. Niedawne badania rozszerzyły liczbę i rodzaj komórek, na które mają wpływ komórki NKT o limfocyty T regulatorowe (Treg). Zarówno komórki NKT jak i limfocyty Treg wykazują silne właściwości immunoregulacyjne. Aktywowane komórki NKT ilościowo i jakościowo modulują aktywność Treg poprzez mechanizm zależny od IL-2 [72]. Wykazano, że IL-2 wytwarzana przez aktywowane komórki NKT odgrywa istotną rolę w pobudzeniu proliferacji Treg. IL-2 może się przyczyniać do powstania dogodnych warunków dla ekspansji limfocytów Treg [72]. Jednak komórki Treg hamują aktywność komórek NKT typu I poprzez mechanizm prawdopodobnie zależny od bezpośredniego kontaktu komórek. Aczkolwiek precyzyjny mechanizm supresji nie jest wyjaśniony. Limfocyty Treg mogą hamować proliferację, sekrecję cytokin (IL-4, IL-13, IL-10 i IFN- γ), a także cytotoksyczną aktywność komórek NKT typu I. Podobna krzyżowa regulacja jest obserwowana między komórkami NKT typu I a komórkami NKT typu II [5,51,55]. Wydaje się, że komórki NKT typu II hamują aktywację „klasycznych” komórek NKT za pośrednictwem IL-12 wydzielanej przez komórki dendrytyczne [55], a więc cytokinę, która jest związana raczej ze stymulacją a nie supresją komórek NKT typu I.

Komórki NKT typu I pełnią rolę ochronną w zakażeniach różnymi mikroorganizmami w tym *Pseudomonas aeruginosa*, *B. burgdorferi*, *Ehrlichia muris*, *Chlamydia pneumoniae*, *Novosphingobium capsulatum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Leishmania major*, *Schistosoma mansoni*, *Cryptococcus neoformans*, wirus grypy, wirusy herpes simplex 1 i 2 [125,138]. Jednak komórki NKT mogą również odgrywać rolę patologiczną, tak jak np. podczas infekcji *Chlamydia trachomatis*, gdzie komórki NKT typu I wydają się promować infekcję poprzez wytwarzanie cytokin Th2 [18,125]. Ponieważ znaczna część ludzkich komórek NKT typu I wykazuje ekspresję CD4 oraz receptorów chemokin CCR5 i CXCR6, komórki te są celem dla wirusa HIV-1 [65,138].

Komórki NKT typu I wykazują aktywność cytolityczną, ze względu na duże stężenia granzymu B, perforyny, FasL oraz TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand).

Funkcje efektorowe wykazywane przez komórki NKT są bardzo uzależnione od charakteru i siły bodźców stymulujących, jak również typu komórek APC i stanu aktywacji. W warunkach *in vivo* najbardziej skutecznymi APC w prezentacji glikolipidów i aktywacji „klasycznych” komórek NKT wydają się komórki dendrytyczne [125,138]. Badania *in vitro* wykazały, że komórki NKT mają zdolność do zabijania komórek APC, które przetworzyły antygen, w sposób zależny od CD1d. Jednak pozostaje niewyjaśnione, czy ta cytolityczna działalność komórek NKT *in vivo* jest głównym aspektem skutecznego nadzoru i odrzucenia nowotworu. W niektórych modelach nowotworów, to wytwarzanie IFN- γ przez komórki NKT pełni wyraźnie istotną rolę w aktywacji komórek NK, co z kolei wzmacnia siłę odpowiedzi przeciwnowotworowej [30]. Rola komórek NKT w odporności przeciwnowotworowej nie była doceniana aż do chwili gdy okazało się, że α -GalCer wykazuje właściwości przeciwnowotworowe [15,70,90] i jest silnym agonistą dla komórek NKT [63]. Następnie liczne badania potwierdziły aktywność przeciwnowotworową komórek NKT stymulowanych α -GalCer [117,127] lub IL-12 [32]. Ponadto wykazano, że aktywność przeciwnowotworowa komórek NKT wymaga kolejnego wytwarzania IFN- γ przez komórki NKT, a następnie komórki NK. Doprowadziło to do stwierdzenia, że ochronne działanie komórek NKT niekoniecznie wynika z ich litycznej działalności i bezpośrednio lizy komórek nowotworowych [80,115,116]. Ponadto komórki NKT typu I wykazują również zdolność do aktywacji komórek dendrytycznych. Aktywowane komórki DC wytwarzają IL-12 i inne cytokiny (np. IL-15), co może być równie ważne, jak synteza IFN- γ . [69]. Synteza IL-12 przez DC jest wymagana do pobudzenia wytwarzania IFN- γ przez komórki NKT typu I [69]. Wykazano również, że komórki NKT mogą indukować dojrzewanie komórek dendrytycznych, czyniąc je bardziej efektywnymi w pobudzaniu konwencjonalnych limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺ [40]. Wykazano również, że ludzkie komórki NKT typu I są w stanie powodować różnicowanie się monocytów w niedojrzałe DC w sposób zależny od CD1d [58]. Odbywa się to za pośrednictwem GM-CSF i IL-13 wytwarzanych przez aktywowane komórki NKT, rozpoznające autoantygeny prezentowane im przez cząsteczki CD1d na monocytach. Komórki NKT typu I (populacja CD4-CD8⁻), mogą również regulować odpowiedź immunologiczną zapobiegając nadmiernej stymulacji antygenem, wykazując bowiem cytotoksyczne działanie wobec komórek prezentujących antygen, zwłaszcza DC. Tak więc komórki NKT eliminują komórki prezentujące antygen, skutecznie aktywując dziewicze limfocyty T [93]. Jednak komórki DC również aktywnie modulują czynność komórek NKT. DC wykazują ekspresję kilku cząstek kostymulujących, takich jak B7.1 (CD80) i CD40. Niektóre badania sugerowały, że kostymulacja B7-CD28 jest niezbędna do wytwarzania IFN- γ i IL-4 przez komórki NKT, podczas gdy kostymulacja CD40L-CD40 jest ważniejsza dla syntezy IFN- γ [57]. Później jednak stwierdzono, że obie interakcje były konieczne tylko do pobudzenia proliferacji komórek NKT, ale nie do wytwarzania cytokin [130].

W przeciwieństwie do roli „klasycznych” komórek NKT w odporności przeciwnowotworowej, która zależy przede wszystkim od wytwarzania IFN- γ , funkcja tych komórek w schorzeniach autoimmunizacyjnych wydaje się zależeć bardziej od ich zdolności do wytwarzania cytokin Th2.

Poprzez syntezę IL-13 i IL-4, komórki NKT typu I były zaangażowane w patogenezę astmy u myszy [2]. Stymulacja komórek NKT α -GalCer lub innym antygenem lipidowym była wystarczająca do wywołania nadwrażliwości dróg oddechowych u myszy z niedoborem MHC klasy II, które wykazują brak konwencjonalnych komórek T CD4⁺ [87]. Także u człowieka komórki NKT były głównym źródłem IL-13 i IL-4 w płucach pacjentów z astmą oskrzelową. Komórki T wiążące tetramery CD1d stanowiły 60% limfocytów T CD3⁺CD4⁺ w płucach pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą [1].

Wpływ mikrośrodowiska na komórki NKT typu I

Komórki NKT typu I stanowią część limfocytów T w wątrobie, śledzionie, grasicy, szpiku kostnym i krwi obwodowej. Mikrośrodowisko poszczególnych tkanek z ich lokalnym stężeniem cytokin, składem i stanem aktywacji limfocytów może wpływać na aktywność komórek NKT. Wykazano, że IL-12, wytwarzana w miejscach zapalnych, preferencyjnie wzmacnia wytwarzanie IFN- γ przez „klasyczne” komórki NKT [49]. IL-12 wzmacnia również syntezę IL-4 przez komórki NKT [145]. Także IL-7, wydaje się promować wydzielanie IL-4 przez komórki NKT. Inne cytokiny, takie jak IL-21, mogą wpływać na proliferację tych komórek oraz wzmacniać syntezę cytokin Th1 i Th2 [28]. Ponadto, typ i/lub stan komórek prezentujących antygen napotkanych w mikrośrodowisku może zmieniać odpowiedź komórek NKT. Efektywna kostymulacja poprzez cząsteczkę CD28 lub 4-1BB na komórkach NKT okazała się niezbędna dla optymalnej syntezy zarówno IL-4, jak i IFN- γ przez komórki NKT [66]. Jednak interakcje CD154-CD40, OX40L-OX40 lub zaangażowanie CXCR6 wydaje się istotne tylko w procesie syntezy IFN- γ [112,142].

Na modelu mysim stwierdzono, że komórki NKT typu I pochodzące z wątroby wykazują większą aktywność przeciwnowotworową, w porównaniu z komórkami NKT śledziony lub grasicy [29]. Wykazano również, że fenotypowo podobne komórki NKT mogą wykazywać różną aktywność w zależności od ich lokalizacji tkankowej. Według McNab i wsp. populacja komórek NKT NK1.1⁻ stwierdzona w wątrobie i śledzionie, wydaje się zachowywać podobnie do obwodowych komórek NK1.1⁺ i przeciwnie do grasiczych komórek NKT NK1.1⁻ [86]. Obserwacje te podkreślają trudności w skutecznym przewidywaniu funkcji komórek NKT. W jaki sposób różne populacje „klasycznych” komórek NKT, bądź komórki NKT zasiedlające różne narządy, nabywają odmiennych zdolności funkcjonalnych? Jedną z możliwości jest to, że funkcjonalnie odrębne populacje komórek NKT rozcho- dzą się po opuszczeniu grasicy. Według badań Benlgha i wsp. zarówno komórki NKT CD4⁺ jak i DN są pochodną podwójnie pozytywnych tymocytów odznaczających się wysoką ekspresją antygeny CD24 (HSA) [12]. Co ciekawe, subpopulacja CD4⁺ wywodzi się bezpośrednio z podwójnie pozytywnych tymocytów CD24^{high}, natomiast populacja DN prawdopodobnie przechodzi przez etap CD4⁺CD24^{low} [111]. Jednak nie wydaje się aby te dwie populacje komórek NKT nabywały różne zdolności funkcjonalne w grasicy. Według Crowe'a i wsp. [29] ani komórkom NKT CD4⁺, ani DN pochodzącym z grasicy nie udało się spowodować regresji nowotworu. Alternatywną możliwością jest to, że z wątrobą mogą być związane unikalne mechanizmy, które nadają lokalnym podwójnie ujemnym komórkom NKT określoną

aktywność przeciwnowotworową. U myszy wątroba zawiera więcej komórek NKT niż inne tkanki. Ponadto komórki NKT w wątrobie wykazują wysoką ekspresję LFA-1 i receptora dla chemokin CXCR6. U myszy z wyłączonym genem dla LFA-1 lub CXCR6, liczba komórek NKT w wątrobie była znacznie obniżona [45,95], podczas gdy liczba tych komórek w innych organach mieściła się w normie. Badania te sugerują, że zarówno LFA-1 jak i CXCR6 są niezbędne do rozwoju i/lub przeżycia komórek NKT w wątrobie. LFA-1 i CXCR6 mogą również wpływać na losy i funkcję komórek NKT, kontrolując ich przeżycie, syntezę cytokin, a także zdolność do indukcji uszkodzenia tkanek [111]. Stopień ekspresji cytotoksycznych cząsteczek efektorowych (np. ligand Fas i TNF), receptorów komórek NK (np. CD94 lub NKG2D) oraz receptorów chemokin (np. CCR5 lub CCR6) może również mieć wpływ na funkcje efektorowe różnych populacji komórek NKT [54,60,73]. Możliwe jest również, że swoiste dla danego narządu komórki prezentujące antygen (APC) modulują funkcję komórek NKT. Sugeruje się, że poziom ekspresji cząsteczek kostymulujących na komórkach APC, swoistych dla danego narządu, może wpływać na lokalną odpowiedź komórek NKT [139]. Stwierdzono, że komórki APC grasicy i śledziony indukują podobny poziom syntezy IL-4 przez komórki NKT, podczas gdy tylko komórki APC śledziony indukują znaczną syntezę IFN- γ . Ponadto, APC w różnych narządach, mogą również wykazywać odmienną ekspresję swoistych dla komórek NKT antygenów glikolipidowych. Badanie repertuaru TCRV β komórek NKT pochodzących z różnych narządów wykazały, że regiony *DJ TCRV β 8.2* komórek NKT zmieniały się w zależności od pochodzenia tkankowego (szpiku kostnego, śledziony lub wątroby), co sugeruje, że w różnych tkankach występują odmienne antygeny endogenne [78]. Pomysł ten jest wspierany tym, że wiele syntetycznych glikolipidów indukują różny profil cytokinowy komórek NKT. Antygen OCH, który jest skróconą wersją prototypowego antygeny komórek NKT α -GalCer, indukuje syntezę cytokin Th2 w komórkach NKT [89], w przeciwieństwie do α -C-GalCer, który wywołuje głównie syntezę cytokin Th1 [110]. Tak więc, swoiste dla danej tkanki komórki APC, prezentując odmienne endogenne antygeny, mogą tym samym promować zróżnicowaną ekspresję cytokin. Wydaje się również prawdopodobne, że komórki APC w wątrobie mogą wychwytywać i prezentować egzogenne glikolipidy z przewodu pokarmowego, takie jak glikosfingolipidy pochodzące z bakterii Gram-ujemnych, w tym *Ehrlichia* i *Sphingomonas*, które preferencyjnie mogą wywołać odpowiedź immunologiczną zależną od IFN- γ , włącznie z odpowiedzią przeciwnowotworową [68,83,111].

Niedawne badania wykazały populację komórek NKT NK1.1⁻ w płucach, zdolną do wydajnej syntezy IL-17. Jednak znaczenie tych komórek nie jest wyjaśnione. Wykazano również, że komórki te słabo wytwarzają IL-4 i IFN- γ , co czyni je populacją różną od komórek NKT grasicy, śledziony czy też wątroby [86,88].

KOMÓRKI NKT TYPU II

Istnienie komórek T podlegających restrykcji CD1d, które jednak nie wykazują ekspresji TCR V α 14J α 18, po raz pierwszy opisano w 1995 r. [23]. Wykazano, że u myszy z niedoborem MHC klasy II, przy braku konwencjonalnych komórek T CD4⁺, wiele z pozostałych komórek rozpoznaje cząsteczki CD1d. Jednak komórki te nie wykazują ekspresji

„klasycznych” łańcuchów TCR α V α 14J α 18, lecz zawierają heterogeny repertuar TCR. Tę populację komórek NKT obecnie nazywa się komórkami NKT typu II [51]. W odróżnieniu od komórek NKT typu I, komórki NKT typu II są zdefiniowane jako komórki NKT podlegające restrikcji cząsteczek CD1d, ale wykazujące brak „klasycznego” TCR α (tabela 1). Są one prawdopodobnie heterogenną populacją komórek. W rzeczywistości niektóre subpopulacje tych komórek odznaczają się ekspresją szczególnych TCR α , takich jak V α 3.2J α 9 i V α 8 [100]. Podobnie do komórek NKT typu I, komórki NKT typu II są połączeniem populacji NK1.1⁺ i NK1.1⁻ i wykazują zdolność wytwarzania cytokin Th1 (IFN- γ), jak i Th2 (IL-4) [25]. W związku z tym komórki te mogą pełnić funkcje immunoregulatorowe podobne do tych, jakie obserwujemy w komórkach NKT typu I. Chociaż komórki NKT typu II rozpoznają antygeny prezentowane przez cząsteczki CD1d, wydają się jednak rozpoznawać odmienne zestawy antygenów [21,25]. Sugeruje się, że większość komórek NKT typu II CD4⁺ jest NK1.1⁻, w przeciwieństwie do komórek NKT typu I CD4⁺, z których większość wykazuje ekspresję NK1.1 [100]. Niektóre ludzkie komórki NKT typu II, które nie wykazują ekspresji łańcucha TCR V α 24J α 18, zdolne są do rozpoznania kompleksu α -GalCer-CD1d [42]. Te α -GalCer reaktywne komórki NKT typu II mogą być CD4⁺ lub CD8 α β ⁺. Ponadto znaczna część komórek NKT typu II wykazuje ekspresję łańcucha V β 11. Wydaje się, że wykazują one mniejsze powinowactwo receptora TCR do kompleksu α -GalCer-CD1d w porównaniu do komórek NKT typu I. Wiele z nich nie wytwarza IL-4 po stymulacji α -GalCer, ale mogą wytwarzać IL-2, IFN- γ i IL-13 [125].

Znacząco niekorzystnym do scharakteryzowania komórek NKT typu II jest brak wiedzy o swoistych stymulatorach dla tej populacji komórek. Choć niedawno wykazano, że sulfatydy i jego analog lizosulfatydy są rozpoznawane przez część mysich komórek NKT typu II [106]. Również PPBF (2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran fenylo-5-sulfonian) [133] wykazywał zdolność aktywacji ludzkich komórek NKT typu II. Jednak związki te nie były łatwym narzędziem umożliwiającym dokładne scharakteryzowanie komórek NKT typu II, jak w przypadku α -GalCer służącego do oceny komórek NKT typu I. Wykazano jednak, że aktywacja komórek NKT typu II przez sulfatydy tłumia

wytwarzanie cytokin i odpowiedź proliferacyjną komórek NKT typu I aktywowanych przez α -GalCer lub OCH [5]. Obserwacja ta określa nową oś immunoregulacyjną między komórkami NKT typu I i II, analogiczną do tej, która występuje między komórkami Th1 i Th2. Stosunek komórek NKT typu I do typu II może określić charakter adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, w tym równowagę Th1/Th2 [4,15,124].

Fizjologiczne funkcje komórek NKT typu II są znacznie słabiej poznane niż funkcje komórek NKT typu I. Stwierdzono, że komórki NKT typu II u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wytwarzają głównie cytokiny typu Th1 [37]. Wykazano także, że komórki NKT typu II odgrywają prozapalną rolę w indukcji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u człowieka przez wytwarzanie IL-13 [41]. Typ II komórek NKT może również odgrywać rolę immunosupresyjną w niektórych chorobach autoimmunologicznych. Wykazano, że komórki NKT V α 3.2⁺V β 9⁺ (typ II) hamują rozwój cukrzycy u myszy NOD [33]. Sugeruje się, że typ II komórek NKT może hamować odpowiedź przeciwnowotworową, podczas gdy komórki NKT typu I promują odpowiedź przeciwnowotworową. Aczkolwiek wzajemne oddziaływanie między tymi komórkami nie zostały dokładnie zbadane [125].

PODSUMOWANIE

Jak na tak małą populację komórek, komórki NKT mają niezwykle wszechstronny i decydujący wpływ na wiele składowych układu odpornościowego i odpowiedź immunologiczną. Są one ważnymi elementami zarówno wrodzonego jak i nabytego układu odpornościowego. Wydaje się, że komórki NKT mogą działać zarówno jako komórki regulatorowe, jak i efektorowe układu odpornościowego. Ta mała populacja komórek może mieć duży wpływ na cały układ immunologiczny ze względu na zdolność wpływania na inne ważne elementy układu odpornościowego. Funkcje regulacyjne, w połączeniu z unikalną zdolnością komórek NKT do rozpoznawania antygenów lipidowych patogenów, guzów i komórek prawidłowych oraz zdolność szybkiej reakcji powodują, że NKT mogą mieć znaczny wpływ na przebieg wielu chorób, wpływ który daleko wykracza poza siłę wynikającą z liczebności.

PIŚMIENICTWO

- [1] Akbari O., Faul J.L., Hoyte E.G., Berry G.J., Wahlström J., Kronenberg M., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: CD4⁺ invariant T-cell-receptor⁺ natural killer T cells in bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 1117–1129
- [2] Akbari O., Stock P., Meyer E., Kronenberg M., Sidobre S., Nakayama T., Taniguchi M., Grusby M.J., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat. Med.*, 2003; 9: 582–588
- [3] Allende M.L., Zhou D., Kalkofen D.N., Benhamed S., Tuymetova G., Borowski C., Bendelac A., Proia R.L.: S1P1 receptor expression regulates emergence of NKT cells in peripheral tissues. *FASEB J.*, 2008; 22: 307–315
- [4] Ambrosino E., Berzofsky J.A., Terabe M.: Regulation of tumor immunity: the role of NKT cells. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2008; 8: 725–734
- [5] Ambrosino E., Terabe M., Halder R.C., Peng J., Takaku S., Miyake S., Yamamura T., Kumar V., Berzofsky J.A.: Cross-regulation between type I and type II NKT cells in regulating tumor immunity: a new immunoregulatory axis. *J. Immunol.*, 2007; 179: 5126–5136
- [6] Amprey J.L., Im J.S., Turco S.J., Murray H.W., Illarionov P.A., Besra G.S., Porcelli S.A., Spath G.F.: A subset of liver NK T cells is activated during *Leishmania donovani* infection by CD1d-bound lipophosphoglycan. *J. Exp. Med.*, 2004; 200: 895–904
- [7] Assarsson E., Kambayashi T., Sandberg J.K., Hong S., Taniguchi M., Van Kaer L., Ljunggren H.G., Chambers B.J.: CD8⁺ T cells rapidly acquire NK1.1 and NK cell-associated molecules upon stimulation *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2000; 165: 3673–6379
- [8] Au-Yeung B.B., Fowell D.J.: A key role for Itk in both IFN γ and IL-4 production by NKT cells. *J. Immunol.*, 2007; 179: 111–119
- [9] Barral D.C., Brenner M.B.: CD1 antigen presentation: how it works. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7: 929–941
- [10] Bendelac A., Savage P.B., Teyton L.: The biology of NKT cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 297–336
- [11] Benlagha K., Kyin T., Beavis A., Teyton L., Bendelac A.: A thymic precursor to the NK T cell lineage. *Science*, 2002; 296: 553–555
- [12] Benlagha K., Wei D.G., Veiga J., Teyton L., Bendelac A.: Characterization of the early stages of thymic NKT cell development. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 485–492

- [13] Benlagha K., Weiss A., Beavis A., Teyton L., Bendelac A.: In vivo identification of glycolipid antigen-specific T cells using fluorescent CD1d tetramers. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 1895–1903
- [14] Berzins S.P., McNab F.W., Jones C.M., Smyth M.J., Godfrey D.I.: Long-term retention of mature NK1.1+ NKT cells in the thymus. *J. Immunol.*, 2006; 176: 4059–4065
- [15] Bezrdfscky J.A., Terabe M.: NKT cells in tumor immunity: opposing subsets define a new immunoregulatory axis. *J. Immunol.*, 2008; 180: 3627–3635
- [16] Bezradica J.S., Gordy L.E., Stanic A.K., Dragovic S., Hill T., Hawiger J., Unutmaz D., Van Kaer L., Joyce S.: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor regulates effector differentiation of invariant natural killer T cells during thymic ontogeny. *Immunity*, 2006; 25: 487–497
- [17] Bezradica J.S., Hill T., Stanic A.K., Van Kaer L., Joyce S.: Commitment toward the natural T (iNKT) cell lineage occurs at the CD4+8+ stage of thymic ontogeny. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 5114–5119
- [18] Bilenki L., Wang S., Yang J., Fan Y., Joyee A.G., Yang X.: NK T cell activation promotes Chlamydia trachomatis infection in vivo. *J. Immunol.*, 2005; 175: 3197–3206
- [19] Borg N.A., Wun K.S., Kjer-Nielsen L., Wilce M.C., Pellicci D.G., Koh R., Besra G.S., Bharadwaj M., Godfrey D.I., McCluskey J., Rossjohn J.: CD1d-lipid-antigen recognition by the semi-invariant NKT T-cell receptor. *Nature*, 2007; 448: 44–49
- [20] Brigl M., Bry L., Kent S.C., Gumperz J.E., Brenner M.B.: Mechanism of CD1d-restricted natural killer T cell activation during microbial infection. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 1230–1237
- [21] Brossay L., Tangri S., Bix M., Cardell S., Locksley R., Kronenberg M.: Mouse CD1d-autoreactive T cells have diverse patterns of reactivity to CD1+ targets. *J. Immunol.*, 1998; 160: 3681–3688
- [22] Brutkiewicz R.R.: CD1d ligands: the good, the bad, and the ugly. *J. Immunol.*, 2006; 177: 769–775
- [23] Cardell S., Tangri S., Chan S., Kronenberg M., Benoist C., Mathis D.: CD1-restricted CD4+ T cells in major histocompatibility complex class II-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 1995; 182: 993–1004
- [24] Chang Y.J., Huang J.R., Tsai Y.C., Hung J.T., Wu D., Fujio M., Wong C.H., Yu A.L.: Potent immune-modulating and anticancer effects of NKT cell stimulatory glycolipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 10299–10304
- [25] Chiu Y.H., Jayawardena J., Weiss A., Lee D., Park S.H., Dautry-Varsat A., Bendelac A.: Distinct subsets of CD1d-restricted T cells recognize self-antigens loaded in different cellular compartments. *J. Exp. Med.*, 1999; 189: 103–110
- [26] Chung B., Aoukaty A., Dutz J., Terhorst C., Tan R.: Signaling lymphocytic activation molecule-associated protein controls NKT cell functions. *J. Immunol.*, 2005; 174: 3153–3157
- [27] Chung Y., Nurieva R., Esashi E., Wang Y.H., Zhou D., Gapin L., Dong C.: A critical role of costimulation during intrathymic development of invariant NK T cells. *J. Immunol.*, 2008; 180: 2276–2283
- [28] Coquet J.M., Kyparissoudis K., Pellicci D.G., Besra G., Berzins S.P., Smyth M.J., Godfrey D.I.: IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J. Immunol.*, 2007; 178: 2827–2834
- [29] Crowe N.Y., Coquet J.M., Berzins S.P., Kyparissoudis K., Keating R., Pellicci D.G., Hayakawa Y., Godfrey D.I., Smyth M.J.: Differential antitumor immunity mediated by NKT cell subsets in vivo. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 1279–1288
- [30] Crowe N.Y., Smyth M.J., Godfrey D.I.: A critical role for natural killer T cells in immunosurveillance of methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 119–127
- [31] Crowe N.Y., Uldrich A.P., Kyparissoudis K., Hammond K.J., Hayakawa Y., Sidobre S., Keating R., Kronenberg M., Smyth M.J., Godfrey D.I.: Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NK T cells. *J. Immunol.*, 2003; 171: 4020–4027
- [32] Cui J., Shin T., Kawano T., Sato H., Kondo E., Taura I., Kaneko H., Koseki H., Kanno M., Taniguchi M.: Requirement for Valpha14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science*, 1997; 278: 1623–1626
- [33] Duarte N., Stenström M., Campino S., Bergman M.L., Lundholm M., Holmberg D., Cardell S.L.: Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice mediated by CD1d-restricted nonclassical NKT cells. *J. Immunol.*, 2004; 173: 3112–3118
- [34] Eberl G., Lowin-Kropf B., MacDonald H.R.: Cutting edge: NKT cell development is selectively impaired in Fyn-deficient mice. *J. Immunol.*, 1999; 163: 4091–4094
- [35] Egawa T., Eberl G., Taniuchi I., Benlagha K., Geissmann F., Hennighausen L., Bendelac A., Littman D.R.: Genetic evidence supporting selection of the Valpha14i NKT cell lineage from double-positive thymocyte precursors. *Immunity*, 2005; 22: 705–716
- [36] Elewaut D., Shaikh R.B., Hammond K.J., De Winter H., Leishman A.J., Sidobre S., Turovskaya O., Prigozy T.I., Ma L., Banks T.A., Lo D., Ware C.F., Cheurout H., Kronenberg M.: NIK-dependent RelB activation defines a unique signaling pathway for the development of Valpha14i NKT cells. *J. Exp. Med.*, 2003; 197: 1623–1633
- [37] Exley M.A., He Q., Cheng O., Wang R.J., Cheney C.P., Balk S.P., Koziel M.J.: Cutting edge: Compartmentalization of Th1-like noninvariant CD1d-reactive T cells in hepatitis C virus-infected liver. *J. Immunol.*, 2002; 168: 1519–1523
- [38] Fischer K., Scotet E., Niemeier M., Koebernick H., Zerrahn J., Maillat S., Hurwitz R., Kursar M., Bonneville M., Kaufmann S.H., Schaible U.E.: Mycobacterial phosphatidylinositol mannoside is a natural adjuvant for CD1d-restricted T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 10685–10690
- [39] Franki A.S., Van Beneden K., Dewint P., Hammond K.J., Lambrecht S., Leclercq G., Kronenberg M., Deforce D., Elewaut D.: A unique lymphotoxin ab-dependent pathway regulates thymic emigration of Valpha14 invariant natural killer T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 9160–9165
- [40] Fujii S., Shimizu K., Smith C., Bonifaz L., Steinman R.M.: Activation of natural killer T cells by alpha-galactosylceramide rapidly induces the full maturation of dendritic cells in vivo and thereby acts as an adjuvant for combined CD4 and CD8 T cell immunity to a coadministered protein. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 267–279
- [41] Fuss I.J., Heller F., Boirivant M., Leon F., Yoshida M., Fichtner-Feigl S., Yang Z., Exley M., Kitani A., Blumberg R.S., Mannon P., Strober W.: Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1490–1497
- [42] Gadola S.D., Dulphy N., Salio M., Cerundolo V.: Va24-JaQ-independent, CD1d-restricted recognition of a-galactosylceramide by human CD4+ and CD8ab+ T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2002; 168: 5514–5520
- [43] Gadue P., Morton N., Stein P.L.: The Src family tyrosine kinase Fyn regulates natural killer T cell development. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 1189–1196
- [44] Gadue P., Stein P.L.: NK T cell precursors exhibit differential cytokine regulation and require Itk for efficient maturation. *J. Immunol.*, 2002; 169: 2397–2406
- [45] Geissmann F., Cameron T.O., Sidobre S., Manlongat N., Kronenberg M., Briskin M.J., Dustin M.L., Littman D.R.: Intravascular immune surveillance by CXCR6+ NKT cells patrolling liver sinusoids. *PLoS Biol.*, 2005; 3: e113
- [46] Gigli G., Caielli S., Cutuli D., Falcone M.: Innate immunity modulates autoimmunity: type 1 interferon- β treatment in multiple sclerosis promotes growth and function of regulatory invariant natural killer T cells through dendritic cell maturation. *Immunology*, 2007; 122: 409–417
- [47] Glimcher L.H., Townsend M.J., Sullivan B.M., Lord G.M.: Recent developments in the transcriptional regulation of cytolytic effector cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 900–911
- [48] Godfrey D.I., Berzins S.P.: Control points in NKT-cell development. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7: 505–518
- [49] Godfrey D.I., Hammond K.J., Poulton L.D., Smyth M.J., Baxter A.G.: NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunol. Today*, 2000; 21: 573–583
- [50] Godfrey D. I., Kronenberg M.: Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 1379–1388
- [51] Godfrey D.I., MacDonald H.R., Kronenberg M., Smyth M.J., Van Kaer L.: NKT cells: what's in a name? *Nat. Rev. Immunol.*, 2004; 4: 231–237
- [52] Godfrey D.I., Pellicci D.G., Smyth M.J.: Immunology: The elusive NKT cell antigen – is the search over? *Science*, 2004; 306: 1687–1689
- [53] Godfrey D.I., Stankovic S., Baxter A.G.: Raising the NKT cell family. *Nat Immunol.*, 2010; 11: 197–206
- [54] Gumperz J.E., Miyake S., Yamamura T., Brenner M.B.: Functionally distinct subsets of CD1d-restricted natural killer T cells revealed by CD1d tetramer staining. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 625–636
- [55] Halder R.C., Aguilera C., Maricic I., Kumar V.: Type II NKT cell-mediated anergy induction in type I NKT cells prevents inflammatory liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2302–2312
- [56] Harada M., Seino K., Wakao H., Sakata S., Ishizuka Y., Ito T., Kojo S., Nakayama T., Taniguchi M.: Down-regulation of the invariant Valpha14 antigen receptor in NKT cells upon activation. *Int. Immunol.*, 2004; 16: 241–247
- [57] Hayakawa Y., Takeda K., Yagita H., Van Kaer L., Saiki I., Okumura K.: Differential regulation of Th1 and Th2 functions of NKT cells by CD28 and CD40 costimulatory pathways. *J. Immunol.*, 2001; 166: 6012–6018
- [58] Hegde S., Chen X., Keaton J.M., Redington F., Besra G.S., Gumperz J.E.: NKT cells direct monocytes into a DC differentiation pathway. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 81: 1224–1235
- [59] Ishihara S., Nieda M., Kitayama J., Osada T., Yabe T., Ishikawa Y., Nagawa H., Muto T., Juji T.: CD8(+)/NKR-P1A (+) T cells preferentially accumulate in human liver. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 2406–2413
- [60] Johnston B., Kim C.H., Soler D., Emoto M., Butcher E.C.: Differential chemokine responses and homing patterns of murine TCRab NKT cell subsets. *J. Immunol.*, 2003; 171: 2960–2969

- [61] Joyce S., Woods A.S., Yewdell J.W., Bennink J.R., De Silva A.D., Boesteanu A., Balk S.P., Cotter R.J., Bruttikiewicz R.R.: Natural ligand of mouse CD1d1: cellular glycosylphosphatidylinositol. *Science*, 1998; 279: 1541–1544
- [62] Karadimitris A., Gadola S., Altamirano M., Brown D., Woolfson A., Klenerman P., Chen J.L., Koezuka Y., Roberts I.A., Price D.A., Dusheiko G., Milstein C., Fersht A., Luzzatto L., Cerundolo V.: Human CD1d-glycolipid tetramers generated by in vitro oxidative refolding chromatography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 3294–3298
- [63] Kawano T., Cui J., Koezuka Y., Taura I., Kaneko Y., Motoki K., Ueno H., Nakagawa R., Sato H., Kondo E., Koseki H., Taniguchi M.: CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science*, 1997; 278: 1626–1629
- [64] Kennedy M.K., Glaccum M., Brown S.N., Butz E.A., Viney J.L., Embers M., Matsuki N., Charrier K., Sedger L., Willis C.R., Brasel K., Morrissey P.J., Stocking K., Schuh J.C., Joyce S., Peschon J.J.: Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 771–780
- [65] Kim C.H., Johnston B., Butcher E.C.: Trafficking machinery of NKT cells: shared and differential chemokine receptor expression among Va24+Vb11+ NKT cell subsets with distinct cytokine-producing capacity. *Blood*, 2002; 100: 11–16
- [66] Kim D.H., Chang W.S., Lee Y.S., Lee K.A., Kim Y.K., Kwon B.S., Kang C.Y.: 4-1BB engagement costimulates NKT cell activation and exacerbates NKT cell ligand-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. *J. Immunol.*, 2008; 180: 2062–2068
- [67] Kim P.J., Pai S.Y., Brigl M., Besra G.S., Gumperz J., Ho I.C.: GATA-3 regulates the development and function of invariant NKT cells. *J. Immunol.*, 2006; 177: 6650–6659
- [68] Kinjo Y., Wu D., Kim G., Xing G.W., Poles M.A., Ho D.D., Tsuji M., Kawahara K., Wong C.H., Kronenberg M.: Recognition of bacterial glycosphingolipids by natural killer T cells. *Nature*, 2005; 434: 520–525
- [69] Kitamura H., Iwakabe K., Yahata T., Nishimura S., Ohta A., Ohmi Y., Sato M., Takeda K., Okumura K., Van Kaer L., Kawano T., Taniguchi M., Nishimura T.: The natural killer T (NKT) cell ligand α -galactosylceramide demonstrates its immunopotentiating effect by inducing interleukin (IL)-12 production by dendritic cells and IL-12 receptor expression on NKT cells. *J. Exp. Med.*, 1999; 189: 1121–1128
- [70] Kobayashi E., Motoki K., Uchida T., Fukushima H., Koezuka Y.: KR7000, a novel immunomodulator, and its antitumor activities. *Oncol. Res.*, 1995; 7: 529–534
- [71] Kronenberg M.: Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005; 23: 877–900
- [72] La Cava A., Van Kaer L., Fu Dong Shi: CD4+CD25+ Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators. *Trends. Immunol.*, 2006; 27: 322–327
- [73] Lee P.T., Benlagha K., Teyton L., Bendelac A.: Distinct functional lineages of human Va24 natural killer T cells. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 637–641
- [74] Lodolce J.P., Boone D.L., Chai S., Swain R.E., Dassopoulos T., Trettin S., Ma A.: IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity*, 1998; 9: 669–676
- [75] MacDonald H.R.: NKT cells: In the beginning. *Eur. J. Immunol.*, 2007; 37(Suppl.1): S111–S115
- [76] MacDonald H.R., Lees R.K., Held W.: Developmentally regulated extinction of Ly-49 receptor expression permits maturation and selection of NK1.1+ T cells. *J. Exp. Med.*, 1998; 187: 2109–2114
- [77] Maeda M., Lohwasser S., Yamamura T., Takei F.: Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line. *J. Immunol.*, 2001; 167: 4180–4186
- [78] Masuda K., Makino Y., Cui J., Ito T., Tokuhisa T., Takahama Y., Koseki H., Tsuchida K., Koike T., Moriya H., Amano M., Taniguchi M.: Phenotypes and invariant α TCR expression of peripheral Va14+ NK T cells. *J. Immunol.*, 1997; 158: 2076–2082
- [79] Matsuda J.L., Gapin L., Baron J.L., Sidobre S., Stetson D.B., Mohrs M., Locksley R.M., Kronenberg M.: Mouse V alpha 14i natural killer T cells are resistant to cytokine polarization in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 8395–8400
- [80] Matsuda J.L., Mallevaey T., Scott-Brown J., Gapin L.: CD1d-restricted iNKT cells, the 'Swiss-Army knife' of the immune system. *Curr. Opin. Immunol.*, 2008; 20: 358–368
- [81] Matsuda J.L., Naidenko O.V., Gapin L., Nakayama T., Taniguchi M., Wang C.R., Koezuka Y., Kronenberg M.: Tracking the response of natural killer T cells to a glycolipid antigen using CD1d tetramers. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 741–754
- [82] Matsuda J.L., Zhang Q., Ndonge R., Richardson S.K., Howell A.R., Gapin L.: T-bet concomitantly controls migration, survival, and effector functions during the development of Valpha14i NKT cells. *Blood*, 2006; 107: 2797–2805
- [83] Mattner J., Debord K.L., Ismail N., Goff R.D., Cantu C. III, Zhou D., Saint-Mezard P., Wang V., Gao Y., Yin N., Hoebe K., Schneewind O., Walker D., Beutler B., Teyton L., Savage P.B., Bendelac A.: Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections. *Nature*, 2005; 434: 525–529
- [84] McCarthy C., Shepherd D., Fleire S., Stronge V.S., Koch M., Illarionov P.A., Bossi G., Salio M., Denkberg G., Reddington F., Tarlton A., Reddy B.G., Schmidt R.R., Reiter Y., Griffiths G.M., van der Merwe P.A., Besra G.S., Jones E.Y., Batista F.D., Cerundolo V.: The length of lipids bound to human CD1d molecules modulates the affinity of NKT cell TCR and the threshold of NKT cell activation. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 1131–1144
- [85] McNab F.W., Berzins S.P., Pellicci D.G., Kyparissoudis K., Field K., Smyth M.J., Godfrey D.I.: The influence of CD1d in postselection NKT cell maturation and homeostasis. *J. Immunol.*, 2005; 175: 3762–3768
- [86] McNab F.W., Pellicci D.G., Field K., Besra G., Smyth M.J., Godfrey D.I., Berzins S.P.: Peripheral NK1.1 NKT cells are mature and functionally distinct from their thymic counterparts. *J. Immunol.*, 2007; 179: 6630–6637
- [87] Meyer E.H., Goya S., Akbari O., Berry G.J., Savage P.B., Kronenberg M., Nakayama T., DeKruyff R.H., Umetsu D.T.: Glycolipid activation of invariant T cell receptor+ NK T cells is sufficient to induce airway hyperreactivity independent of conventional CD4+ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 2782–2787
- [88] Michel M.L., Keller A.C., Paget C., Fujio M., Trottein F., Savage P.B., Wong C.H., Schneider E., Dy M., Leite-de-Moraes M.C.: Identification of an IL-17-producing NK1.1neg iNKT cell population involved in airway neutrophilia. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 995–1001
- [89] Miyamoto K., Miyake S., Yamamura T.: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. *Nature*, 2001; 413: 531–534
- [90] Morita M., Motoki K., Akimoto K., Natori T., Sakai T., Sawa E., Yamaji K., Koezuka Y., Kobayashi E., Fukushima H.: Structure-activity relationship of α -galactosylceramides against B16-bearing mice. *J. Med. Chem.*, 1995; 38: 2176–2187
- [91] Nagarajan N.A., Kronenberg M.: Invariant NKT cells amplify the innate immune response to lipopolysaccharide. *J. Immunol.*, 2007; 178: 2706–2713
- [92] Nichols K.E., Hom J., Gong S.Y., Ganguly A., Ma C.S., Cannons J.L., Tangye S.G., Schwartzberg P.L., Koretzky G.A., Stein P.L.: Regulation of NKT cell development by SAP, the protein defective in XLP. *Nat. Med.*, 2005; 11: 340–345
- [93] Nicol A., Nieda M., Koezuka Y., Porcelli S., Suzuki K., Tadokoro K., Durrant S., Juji T.: Dendritic cells are targets for human invariant Va24+ natural killer T-cell cytotoxic activity: an important immune regulatory function. *Exp. Hematol.*, 2000; 28: 276–282
- [94] Ohteki T., Ho S., Suzuki H., Mak T.W., Ohashi P.S.: Role for IL-15/IL-15 receptor β -chain in natural killer 1.1+ T cell receptor- α + cell development. *J. Immunol.*, 1997; 159: 5931–5935
- [95] Ohteki T., Maki C., Koyasu S., Mak T.W., Ohashi P.S.: Cutting edge: LFA-1 is required for liver NK1.1+TCR α + cell development: evidence that liver NK1.1+ TCR α + cells originate from multiple pathways. *J. Immunol.*, 1999; 162: 3753–3756
- [96] Oki S., Chiba A., Yamamura T., Miyake S.: The clinical implication and molecular mechanism of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 1631–1640
- [97] Ota T., Takeda K., Akiba H., Hayakawa Y., Ogasawara K., Ikarashi Y., Miyake S., Wakasugi H., Yamamura T., Kronenberg M., Raulet D.H., Kinoshita K., Yagita H., Smyth M.J., Okumura K.: IFN- γ -mediated negative feedback regulation of NKT-cell function by CD94/NG2. *Blood*, 2005; 106: 184–192
- [98] Paget C., Mallevaey T., Speak A.O., Torres D., Fontaine J., Sheehan K.C., Capron M., Ryffel B., Faveeuw C., Leite de Moraes M., Platt F., Trottein F.: Activation of invariant NKT cells by toll-like receptor 9-stimulated dendritic cells requires type I interferon and charged glycosphingolipids. *Immunity*, 2007; 27: 597–609
- [99] Parekh V.V., Wilson M.T., Olivares-Villagomez D., Singh A.K., Wu L., Wang C.R., Joyce S., Van Kaer L.: Glycolipid antigen induces long-term natural killer T cell anergy in mice. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 2572–2583
- [100] Park S.H., Weiss A., Benlagha K., Kyin T., Teyton L., Bendelac A.: The mouse CD1d-restricted repertoire is dominated by a few autoreactive T cell receptor families. *J. Exp. Med.*, 2001; 193: 893–904
- [101] Pasquier B., Yin L., Fondanèche M.C., Relouzat F., Bloch-Queyrat C., Lambert N., Fischer A., de Saint-Basile G., Latour S.: Defective NKT cell development in mice and humans lacking the adapter SAP, the X-linked lymphoproliferative syndrome gene product. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 695–701
- [102] Pellicci D.G., Hammond K.J., Ulldrich A.P., Baxter A.G., Smyth M.J., Godfrey D.I.: A natural killer T (NKT) cell developmental pathway involving a thymus-dependent NK1.1-CD4+ CD1d-dependent precursor stage. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 835–844
- [103] Pichavant M., Goya S., Meyer E.H., Johnston R.A., Kim H.Y., Matangkasombut P., Zhu M., Iwakura Y., Savage P.B., DeKruyff R.H., Shore S.A., Umetsu D.T.: Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 385–393
- [104] Rachitskaya A.V., Hansen A.M., Horai R., Li Z., Villasmil R., Luger D., Nussenblatt R.B., Caspi R.R.: Cutting edge: NKT cells constitutively express IL-23 receptor

- and ROR γ t and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion. *J. Immunol.*, 2008; 180: 5167–5171
- [105] Rolf J., Berntman E., Stenström M., Smith E.M., Månsson R., Stenstad H., Yamagata T., Agace W., Sigvardsson M., Cardell S.L.: Molecular profiling reveals distinct functional attributes of CD1d-restricted natural killer (NK) T cell subsets. *Mol. Immunol.*, 2008; 45: 2607–2620
- [106] Roy K.C., Maricic I., Khurana A., Smith T.R., Halder R.C., Kumar V.: Involvement of secretory and endosomal compartments in presentation of an exogenous self-glycolipid to type II NKT cells. *J. Immunol.*, 2008; 180: 2942–2950
- [107] Sakuishi K., Oki S., Araki M., Porcelli S.A., Miyake S., Yamamura T.: Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation. *J. Immunol.*, 2007; 179: 3452–3462
- [108] Salio M., Speak A.O., Shepherd D., Polzella P., Illarionov P.A., Veerapen N., Besra G.S., Platt F.M., Cerundolo V.: Modulation of human natural killer T cell ligands on TLR-mediated antigen-presenting cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 20490–20495
- [109] Schmidt-Supprian M., Tian J., Grant E.P., Pasparakis M., Maehr R., Ovaa H., Ploegh H.L., Coyle A.J., Rajewsky K.: Differential dependence of CD4-CD25⁺ regulatory and natural killer-like T cells on signals leading to NF- κ B activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 4566–4571
- [110] Schmiegl J., Yang G., Franck R.W., Tsuji M.: Superior protection against malaria and melanoma metastases by a C-glycoside analogue of the natural killer T cell ligand α -galactosylceramide. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1631–1641
- [111] Seino K., Taniguchi M.: Functionally distinct NKT cell subsets and subtypes. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 1623–1626
- [112] Shimaoka T., Seino K., Kume N., Minami M., Nishime C., Suematsu M., Kita T., Taniguchi M., Matsushima K., Yonehara S.: Critical role for CXCL16 chemokine ligand 16 (SR-PSOX) in Th1 response mediated by NKT cells. *J. Immunol.*, 2007; 179: 8172–8179
- [113] Sillé F.C., Martin C., Jayaraman P., Rothchild A., Besra G.S., Behar S.M., Boes M.: Critical role for invariant chain in CD1d-mediated selection and maturation of Va14-invariant NKT cells. *Immunol. Lett.*, 2011; 139: 33–41
- [114] Sivakumar V., Hammond K.J., Howells N., Pfeffer K., Weih F.: Differential requirement for Rel/nuclear factor κ B family members in natural killer T cell development. *J. Exp. Med.*, 2003; 197: 1613–1621
- [115] Smyth M.J., Crowe N.Y., Godfrey D.I.: NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int. Immunol.*, 2001; 13: 459–463
- [116] Smyth M.J., Crowe N.Y., Pellicci D.G., Kyparissoudis K., Kelly J.M., Takeda K., Yagita H., Godfrey D.I.: Sequential production of interferon- γ by NK1.1(+) T cells and natural killer cells is essential for the antimetastatic effect of α -galactosylceramide. *Blood*, 2002; 99: 1259–1266
- [117] Smyth M.J., Thia K.Y., Street S.E., Cretney E., Trapani J.A., Taniguchi M., Kawano T., Pelikan S.B., Crowe N.Y., Godfrey D.I.: Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 661–668
- [118] Sriram V., Du W., Gervay-Hague J., Brutkiewicz R.R.: Cell wall glycosphingolipids of *Sphingomonas paucimobilis* are CD1d-specific ligands for NKT cells. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 1692–1701
- [119] Stanic A.K., Bezradica J.S., Park J.J., Matsuki N., Mora A.L., Van Kaer L., Boothby M.R., Joyce S.: NF- κ B controls cell fate specification, survival, and molecular differentiation of immunoregulatory natural T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2004; 172: 2265–2273
- [120] Stetson D.B., Mohrs M., Reinhardt R.L., Baron J.L., Wang Z.E., Gapin L., Kronenberg M., Locksley R.M.: Constitutive cytokine mRNAs mark natural killer (NK) and NK T cells poised for rapid effector function. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1069–1076
- [121] Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H.: A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*, 2000; 100: 655–666
- [122] Takahashi T., Chiba S., Nieda M., Azuma T., Ishihara S., Shibata Y., Juji T., Hirai H.: Cutting edge: analysis of human Va24-CD8⁺ NK T cells activated by α -galactosylceramide-pulsed monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.*, 2002; 168: 3140–3144
- [123] Tanaka S., Tsukada J., Suzuki W., Hayashi K., Tanigaki K., Tsuji M., Inoue H., Honjo T., Kubo M.: The interleukin-4 enhancer CNS-2 is regulated by Notch signals and controls initial expression in NKT cells and memory-type CD4 T cells. *Immunity*, 2006; 24: 689–701
- [124] Terabe M., Berzofsky J.A.: NKT cells in immunoregulation of tumor immunity: a new immunoregulatory axis. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 491–496
- [125] Terabe M., Berzofsky J.A.: The role of NKT cells in tumor immunity. *Adv. Cancer Res.*, 2008; 101: 277–348
- [126] Terabe M., Tagaya Y., Zhu Q., Granger L., Roederer M., Waldmann T.A., Berzofsky J.A.: IL-15 expands unconventional CD8 α NK1.1⁺ T cells but not Va14 α Ia18⁺ NKT cells. *J. Immunol.*, 2008; 180: 7276–7286
- [127] Toura I., Kawano T., Akutsu Y., Nakayama T., Ochiai T., Taniguchi M.: Cutting edge: inhibition of experimental tumor metastasis by dendritic cells pulsed with α -galactosylceramide. *J. Immunol.*, 1999; 163: 2387–2391
- [128] Townsend M.J., Weinmann A.S., Matsuda J.L., Salomon R., Farnham P.J., Biron C.A., Gapin L., Glimcher L.H.: T-bet regulates the terminal maturation and homeostasis of NK and Valpha14i NKT cells. *Immunity*, 2004; 20: 477–494
- [129] Tupin E., Kinjo Y., Kronenberg M.: The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007; 5: 405–417
- [130] Uldrich A.P., Crowe N.Y., Kyparissoudis K., Pellicci D.G., Zhan Y., Lew A.M., Bouillet P., Strasser A., Smyth M.J., Godfrey D.I.: NKT cell stimulation with glycolipid antigen in vivo: costimulation-dependent expansion, Bim-dependent contraction, and hyporesponsiveness to further antigenic challenge. *J. Immunol.*, 2005; 175: 3092–3101
- [131] van den Heuvel M.J., Garg N., Van Kaer L., Haeryfar S.M.: NKT cell costimulation: experimental progress and therapeutic promise. *Trends Mol. Med.*, 2011; 17: 65–77
- [132] Van Kaer L., Joyce S.: Innate immunity: NKT cells in the spotlight. *Curr. Biol.*, 2005; 15: R429–R431
- [133] Van Rhijn I., Young D.C., Im J.S., Levery S.B., Illarionov P.A., Besra G.S., Porcelli S.A., Gumperz J., Cheng T.Y., Moody D.B.: CD1d-restricted T cell activation by nonlipidic small molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 13578–13583
- [134] Voyle R.B., Beermann F., Lees R.K., Schumann J., Zimmer J., Held W., MacDonald H.R.: Ligand-dependent inhibition of CD1d-restricted NKT cell development in mice transgenic for the activating receptor Ly49D. *J. Exp. Med.*, 2003; 197: 919–925
- [135] Wang Z.Y., Kusam S., Munugalavadla V., Kapur R., Brutkiewicz R.R., Dent A.L.: Regulation of Th2 cytokine expression in NKT cells: unconventional use of Stat6, GATA-3, and NFAT2. *J. Immunol.*, 2006; 176: 880–888
- [136] Wei D.G., Lee H., Park S.H., Beaudoin L., Teyton L., Luehen A., Bendelac A.: Expansion and long-range differentiation of the NKT cell lineage in mice expressing CD1d exclusively on cortical thymocytes. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 239–248
- [137] Wu D., Xing G.W., Poles M.A., Horowitz A., Kinjo Y., Sullivan B., Bodmer-Narkevitch V., Plettenburg O., Kronenberg M., Tsuji M., Ho D.D., Wong C.H.: Bacterial glycolipids and analogs as antigens for CD1d-restricted NKT cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 1351–1356
- [138] Wu L., Gabriel C.L., Parekh V.V., Van Kaer L.: Invariant natural killer T cells: innate-like T cells with potent immunomodulatory activities. *Tissue Antigens*, 2009; 73: 535–545
- [139] Yang Y., Ueno A., Bao M., Wang Z., Im J.S., Porcelli S., Yoon J.W.: Control of NKT cell differentiation by tissue-specific microenvironments. *J. Immunol.*, 2003; 171: 5913–5920
- [140] Yoshimoto T., Bendelac A., Hu-Li J., Paul W.E.: Defective IgE production by S β L mice is linked to the absence of CD4⁺, NK1.1⁺ T cells that strongly produce interleukin 4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 11931–11934
- [141] Yoshimoto T., Bendelac A., Watson C., Hu-Li J., Paul W.E.: Role of NK1.1⁺ T cells in a TH2 response and in immunoglobulin E production. *Science*, 1995; 270: 1845–1847
- [142] Zaini J., Andarini S., Tahara M., Saijo Y., Ishii N., Kawakami K., Taniguchi M., Sugamura K., Nukiwa T., Kikuchi T.: OX40 ligand expressed by DCs costimulates NKT and CD4⁺ Th cell antitumor immunity in mice. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 3330–3338
- [143] Zhou D., Mattner J., Cantu C. 3rd, Schrantz N., Yin N., Gao Y., Sagiv Y., Hudspeth K., Wu Y.P., Yamashita T., Teneberg S., Wang D., Proia R.L., Levery S.B., Savage P.B., Teyton L., Bendelac A.: Lysosomal glycosphingolipid recognition by NKT cells. *Science*, 2004; 306: 1786–1789
- [144] Zhu M., Chin R.K., Tumanov A.V., Liu X., Fu Y.X.: Lymphotoxin beta receptor is required for the migration and selection of autoreactive T cells in thymic medulla. *J. Immunol.*, 2007; 179: 8069–8075
- [145] Zhu R., Diem S., Araujo L.M., Aumeunier A., Denizeau J., Philadelphie E., Damotte D., Samson M., Gourdy P., Dy M., Schneider E., Herbelin A.: The Pro-Th1 cytokine IL-12 enhances IL-4 production by invariant NKT cells: relevance for T cell-mediated hepatitis. *J. Immunol.*, 2007; 178: 5435–5442
- [146] Zimmer M.I., Colmone A., Felio K., Xu H., Ma A., Wang C.R.: A cell-type specific CD1d expression program modulates invariant NKT cell development and function. *J. Immunol.*, 2006; 176: 1421–1430
- [147] Zullo A.J., Benlagha K., Bendelac A., Taparowsky E.J.: Sensitivity of NK1.1-negative NKT cells to transgenic BATF defines a role for activator protein-1 in the expansion and maturation of immature NKT cells in the thymus. *J. Immunol.*, 2007; 178: 58–66

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.