

NOWE ELEMENTY ODPORNOŚCI WRODZONEJ

NEW ELEMENTS OF INNATE IMMUNITY

A. MĘKAL, A. TRZECIAK-RYCZEK, B. TOKARZ-DEPTUŁA, J. DZIAŁO,
W. DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych,
Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie: Praca przedstawia elementy odporności wrodzonej, jakimi są niedawno opisane naturalne komórki T_H2 (nT_H2 albo NHC), nuocyty, wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (Ih2) i wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (komórki komórki MMP^{type2}), a także IL-36 oraz bardzo podobna do niej IL-37. Populacje tych komórek przyczyniają się do rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu 2 oraz biorą udział w przebiegu procesów alergicznych i w obronie organizmu przed różnymi mikroorganizmami i pasożytami. Ich wspólną cechą jest brak na powierzchni markerów charakterystycznych dla limfocytów T i B, komórek NK, neutrofilii, makrofagów i komórek dendrytycznych. Komórki te różnią się również lokalizacją oraz fenotypem, a także zakresem pełnionych funkcji. Natomiast IL-36 i IL-37 to inhibitory odporności wrodzonej, przede wszystkim dzięki hamowaniu produkcji cytokin.

Słowa kluczowe: odporność naturalna, komórki nT_H2 , nuocyty, komórki Ih2, komórki MMP^{type2} , IL-36, IL-37.

Summary: This paper illustrates elements of innate immunity, such as recently described natural T_H2 cells (nT_H2 or NHC), nuocytes, innate type 2 helper cells (Ih2), multi-potent progenitor type 2 cells (MMP^{type2} cells), and IL-36 that is very similar to IL-36. Populations of these cells are involved in the development of Th2 cytokine responses and participate in course of allergic processes and in host defense against microorganisms and parasites. All four populations lack expression of surface markers characteristic for T cells, B cells, NK cells, neutrophils, macrophages and dendritic cells. These cells differ in their anatomical localization, phenotype and their function. In turn IL-36 and IL-37 are the inhibitors of innate immunity primarily through suppression of production of proinflammatory cytokines.

Key words: innate immunity, nT_H2 cells, nuocytes, Ih2 cells, MMP^{type2} cells, IL-36, IL-37

1. WPROWADZENIE

Obecnie w układzie immunologicznym można wyróżnić dwie jego składowe, a mianowicie elementy tworzące odporność naturalną – wrodzoną i odporność adaptacyjną – nabytą. Przyjmuje się [3], że odporność wrodzona, określana także

jako konstytutywna, to defensyno-, cytokino- i chemokinozależna odporność wielu komórek układu odpornościowego (UO), perforynozależna aktywność komórek NK, cytotoksyczna aktywność dopełniacza niezależna od przeciwciał, fagocytoza i nieswoista reaktywność komórek T wobec wirusów. Odporność ta odgrywa podstawową rolę nie tylko w zwalczaniu infekcji, ale jest także ważna w chorobach powstałych na skutek oddziaływania czynników środowiskowych. Najnowsze badania wykazały, że do elementów tworzących odporność wrodzoną należy zaliczyć nowe typy komórek i cytokin.

2. NOWOODKRYTE POPULACJE KOMÓREK UO TWORZĄCE ODPORNOŚĆ WRODZONĄ

Te elementy reprezentowane są przez cztery populacje komórek, tj. naturalne komórki T_H2 – nT_H2 (*natural T_H2 cells*) albo NHC (*natural helper cells*), nuocyty, wrodzone komórki pomocnicze typu 2 – $Ih2$ (*innate type 2 helper cells*) oraz wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 – MMP^{type2} (*multi-potent progenitor type 2 cells*), których funkcja związana jest głównie z obroną przed infekcjami oraz chorobami alergicznymi i warunkowaniem rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu $Th2$ [13,14,18,20,21,25]. Wspólną cechą tych komórek jest brak na ich powierzchni markerów charakterystycznych dla limfocytów T i B, komórek NK oraz neutrofilii, makrofagów i komórek dendrytycznych [20]. Mają one jednak receptory charakterystyczne dla komórek progenitorowych, tj. receptor c-Kit (*stem-cell-factor receptor*) oraz Sca-1 (*stem cell antigen-1*) [20].

Naturalne komórki T_H2 (nT_H2), pierwotnie określane jako naturalne komórki pomocnicze (NHC), to populacja zlokalizowana w niedostrzeganych uprzednio strukturach zwanych skupiskami limfoidalnymi związanymi z tkanką tłuszczową – FALC (*fat-associated lymphoid clusters*) (tab.1), które są rozproszone wzdłuż naczyń krwionośnych w krezce otrzewnowej ssaków, w tym człowieka [13,25]. Komórki te mniej licznie występują także w tkance tłuszczowej wokół nerek i narządów płciowych oraz w podskórnej tkance tłuszczowej [13]. Na podstawie barwienia metodą Giemzy i obserwacji w mikroskopie elektronowym stwierdzono, że nT_H2 (NHC) mają morfologię charakterystyczną dla komórek limfoidalnych, tj. okrągłe, ciemno barwiące się jądro, małą zawartość cytoplazmy oraz słabo rozwinięty aparat Golgiego i retikulum endoplazmatyczne (ER) [13]. Liczba tych komórek jest ograniczona ze względu na niewielkie rozmiary i liczbę skupisk FALC, jednak strategiczna ich lokalizacja oraz wydzielanie przez nie swoistych cytokin sprawiają, że funkcjonalna rola nT_H2 (NHC) jest znacząca [13,25]. Dowiedziono, że komórki te produkują cytokiny charakterystyczne dla limfocytów T_H2 , tj. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, a ich główna funkcja związana jest z udziałem w przebiegu procesów alergicznych oraz w obronie organizmu w trakcie inwazji pasożytniczych [13,25]. Wykazano jednak, że nie mają receptora powierzchniowego TCR – typowego dla

limfocytów T, a więc nie dają odpowiedzi na antygeny swoiste dla tych komórek. Limfocyty nT_H2 dają odpowiedź na IL-2 i wykazują ekspresję receptora dla wspólnego łańcucha γ , który funkcjonuje jako sygnałny składnik receptora IL-2 [25]. Ponadto, nT_H2 (NHC), w odpowiedzi na stymulację IL-25, IL-2 i IL-33 (to nietypowa cytokina, bo aktywuje komórki przez receptor ST2, należący do rodziny receptorów dla interleukiny 1), wykazują podwyższoną ekspresję IL-5 i IL-13 oraz niewielką ekspresję IFN γ [2,5,10,25]. Nadto IL-33 wydzielana przez komórki endotelialne, epitelialne, fibroblasty oraz komórki tłuszczowe – adipocyty, nie tylko stymuluje nT_H2 (NHC) do syntezy IL-5 i IL-13, ale także aktywuje inne komórki do syntezy czynnika GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony stimulating factor*) [7,25]. Wykazano, że większość syntetyzowanej IL-33 przedostaje się do jądra komórek ją produkujących, skąd jest uwalniana okresowo, wyłącznie po ich śmierci i stąd IL-33 może działać jako „alarmina”, czyli substancja, której uwolnienie stanowi sygnał informujący o zagrożeniu w organizmie [7,25]. Dlatego też prawdopodobnie indukcja nT_H2 przez IL-33 jest formą odpowiedzi immunologicznej na sygnały niebezpieczeństwa uwalniane w momencie, gdy np. błona śluzowa jelit jest atakowana przez różne patogeny oraz pasożyty [7,25]. Dowiedziono, że w wyniku stymulacji komórek nT_H2 estrem forbolu – PMA (*phorbol myristate acetate*), wykazują one wysoką ekspresję IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 i GM-CSF oraz stosunkowo niższą ekspresję IFN γ , choć znacznie wyższą od poziomu tej ostatniej cytokiny, syntetyzowanej przez śledzionowe limfocyty T CD4 $^+$ lub limfocyty występujące w krezkowych węzłach chłonnych [13]. Stwierdzono jednak, że komórki nT_H2 nie produkują powyższych cytokin po stymulacji lipopolisacharydem (LPS) lub konkanawaliną A [13]. Według Moro i wsp. [13], nT_H2 (NHC) wykazują podobieństwo w procesie aktywacji do komórek NK, jednak w odróżnieniu od nich nie mają markerów ich linii komórkowej, natomiast mają receptory charakterystyczne dla ich komórek progenitorowych, m.in. takie jak receptor dla IL-7, receptor c-Kit oraz Sca-1 [13,25]. Stwierdzono, że w wyniku infekcji pasożytniczych komórki nT_H2 (NHC) indukują proliferację limfocytów B w kępkach Peyera, a także stymulują komórki kubkowe do produkcji śluzu. Liczba komórek kubkowych dodatkowo wzrasta w wyniku działania IL-13 produkowanej przez nT_H2 , co w konsekwencji ułatwia usuwanie np. *Nippostrongylus brasiliensis* z jelit [5,9,10,25]. Natomiast u myszy pozbawionych limfocytów nT_H2 hiperplazja komórek kubkowych nie następuje. Trzeba dodać, że umiejscowienie komórek nT_H2 stwarza i umożliwia im kontakt z populacją limfocytów B1, występujących w jamie otrzewnowej, które mają zdolność samoodnawiania się i uczestniczą w szybkiej, ale mało specyficznej obronie przeciwko drobnoustrojom chorobotwórczym [8,25]. Wykazano, że komórki B1 produkują przeciwciała specyficzne dla komponentów mikroorganizmów lub autoantygenów, m.in. tych wytwarzanych podczas programowanej śmierci komórki [4,8,25]. Wykazano [13], że limfocyty nT_H2 wzmagają proliferację limfocytów B1, dzięki wytwarzanej przez nie IL-5, będącej kluczowym czynnikiem wzrostu dla komórek B1. Oprócz tego poprzez IL-5 i IL-6, komórki nT_H2 regulują produkcję przeciwciał – głównie IgA (SIgA), które warunkują lokalną odporność przewodu pokarmowego,

co potwierdza rolę i udział limfocytów nT_H2 w odporności immunologicznej związanej z błonami śluzowymi [13].

Nuocyty stanowią grupę komórek, które produkują IL-13, będąc jej głównym źródłem w organizmie, a ich nazwa pochodzi od trzynastej litery greckiego alfabetu – *nu* [14,20]. Komórki te stymulują również produkcję innych cytokin charakterystycznych dla odpowiedzi typu Th2, takich jak IL-5 oraz IL-4, jednak ekspresję tych interleukin zanotowano odpowiednio w 70% i tylko 5% tych komórek [14]. Wykazano, że nuocyty mają na swojej powierzchni receptor dla IL-7 (IL-7R), IL-17 (IL-17R) i IL-33 (T1/ST2) oraz receptor dla cząsteczki kostymulującej ICOS (*inducible co-stimulator*) oraz cząsteczek powierzchniowych CD44, CD45, CD90.2, a także antygeny MHC klasy II [14,20]. Badania prowadzone na myszach transgenicznym dowiodły, że stanowią one tylko 0,2% puli komórek UO w krezkowych węzłach chłonnych i śledzionie, ale ich liczba znacząco wzrasta w wyniku stymulacji IL-25 lub IL-33 [14]. *In vivo* wykazano, że zarówno IL-33, jak i IL-25, mogą indukować rozprzestrzenianie się populacji nuocytów, jednak tylko IL-33 bierze udział w ich proliferacji, a IL-25 odgrywa jedynie rolę w zasiedlaniu przez nie tkanek obwodowych [20]. Natomiast badania *in vitro* dowiodły, że proliferacja nuocytów zachodzi pod wpływem działania IL-33, choć także IL-7, natomiast IL-25 nie oddziałuje na przebieg tego procesu. Rola tych komórek, jak udowodnił Neill i wsp. [14], wiąże się głównie z wrodzoną obroną organizmu przed infekcjami pasożytniczymi, co wykazano na przykładzie *Nippostrongylus brasiliensis*.

Wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (Ih2) to populacja limfocytów opisana przez zespół Price i wsp. [18], którzy wykazali, że są one obecne w krezkowych węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie. Funkcja komórek Ih2, podobnie jak w przypadku nuocytów, związana jest z produkcją IL-13 i IL-5, ale ich liczba zwiększa się w wyniku stymulacji IL-25, IL-33 oraz, podobnie jak w przypadku nuocytów, także podczas zarażenia pasożytem *N. brasiliensis* [18]. Wykazano, że komórki Ih2 przyczyniają się również do wzrostu liczby granulocytów kwasochłonnych, przez co wpływają na odporność także przeciwko innym zarażeniom pasożytniczym [18,20]. Komórki te mają na swojej powierzchni markery CD44 i CD90.2, natomiast obecność receptorów IL-7R oraz T1/ST2 nie jest do końca potwierdzona [18,20].

Wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MPP^{type2}) opisano w krezkowych węzłach chłonnych oraz w tkance limfatycznej związanej z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego – GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) u myszy transgenicznym traktowanych egzogenną IL-25 [21]. Komórki MPP^{type2} nie mają na swojej powierzchni receptora IL-7R i T1/ST2 oraz markerów powierzchniowych CD25, CD44 i CD90.2, które są obecne na komórkach nT_H2 (NHC) i nuocytach [21]. Spośród nowo opisanych populacji komórek, jedynie wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 mają zdolność różnicowania się w wyniku stymulacji SCF (*stem cell factor*) oraz IL-3 w takie komórki UO, jak: makrofagi, bazofile i komórki tuczne, [20]. Ich funkcja, podobnie jak komórek nT_H2 (NHC) i nuocytów, związana jest przede wszystkim z naturalną ochroną przeciwko infekcjom pasożytniczym, m.in. przeciwko pasożytowi jelit *Trichuris muris*. Dowiedziono, że w wyniku tego zarażenia dochodzi nie tylko do wzrostu liczby komórek

TABELA 1. Charakterystyka komórek nT_H2 (NHC), nuocytów, komórek $Ih2$ oraz komórek MMP^{type2} [13,14,18,21,25]
 TABLE 1. Characteristic of nT_H2 cells (NHC), nuocytes, $Ih2$ cells and MMP^{type2} cells

	Komórki nT_H2 (NHC)	Nuocyty	Komórki $Ih2$	Komórki MMP^{type2}
Występowanie	FALC, tkanka tłuszczowa wokół nerek i narządów płciowych, tkanka tłuszczowa podskórna	Kreżkowe węzły chłonne, śledziona	Kreżkowe węzły chłonne, śledziona, wątroba	Kreżkowe węzły chłonne, GALT
Znaczniki powierzchniowe	c-Kit, Sca-1, IL-7R, T1/ST2, CD44, CD90.2	c-Kit, Sca-1, IL-7R, IL-17R, T1/ST2, ICOS, CD44, CD45, CD90.2, MHC II	c-Kit, CD44, CD90.2	c-Kit, Sca-1
Substancje i (lub) antygeny indukujące	IL-2, IL-25, IL-33	IL-25, IL-33, IL-7, infekcje pasożytnicze	IL-25, IL-33, infekcje pasożytnicze	IL-25, infekcje pasożytnicze
Syntetyzowane interleukiny	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	IL-13, IL-4, IL-5	IL-13, IL-5	IL-13, IL-4, IL-5
Zdolność progenitorowa	brak	brak	brak	jest
Znaczenie fizjologiczne	– indukcja proliferacji limfocytów B, – stymulacja komórek kubkowych do produkcji śluzu w odpowiedzi na patogeny i pasożyty, – hiperplazja komórek kubkowych	– stymulacja komórek kubkowych do produkcji śluzu	– zwiększenie liczby eozynofili, – wzrost odporności przeciwko infekcjom pasożytniczym	– ochrona przeciwko infekcjom pasożytniczym, – stymulacja produkcji śluzu
Aktywność przeciwpasożytnicza	jest	jest	jest	jest
Aktywność przeciwwirusowa i przeciwbakteryjna	jest	brak	brak	brak

MPP^{type2}, co jest zależne od endogennej IL-25, ale również do zwiększonej produkcji cytokin przez limfocyty Th2 oraz wytwarzania przez komórki kubkowe mucyn, co powoduje zwiększenie odporności lokalnej w przewodzie pokarmowym i w efekcie redukcję liczby pasożytów [20,21].

Reasumując stwierdzić można, że nowo opisane populacje komórek UO, czyli komórki nT_H2 (NHC), nuocyty, komórki Ih2 i MMP^{type2}, przyczyniają się do rozwoju odporności wrodzonej i aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu 2, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany [13,14,18,21]. Znane są i takie sugestie [20], że mogą one być jedną populacją komórek, jednakże zarówno różnice w ich lokalizacji, jak i różnice fenotypowe (tab.1), raczej wykluczają taką możliwość.

3. NOWO ODKRYTE INTERLEUKINY TWORZĄCE ODPORNOŚĆ NATURALNĄ

Elementy te to nowo opisana interleukina 36 (IL-36) i bardzo podobna do niej interleukina 37 (IL-37) [11,15,16,17]. Do tej pory IL-36 była opisywana jako IL-1F7 w obrębie rodziny IL-1 [11,15,17], jednakże odmienna jej aktywność biologiczna oraz różnice w budowie w stosunku do innych cytokin z tej rodziny spowodowały, że obecnie wyodrębniono ją jako odrębną cytokinę – IL-36 [15]. Interleukina ta syntetyzowana jest w wielu tkankach, lecz jej silną ekspresję zanotowano przede wszystkim w komórkach grasicy, jąder oraz macicy [17]. Powstaje ona jako nieaktywna forma pro-interleukiny, która ulega następnie aktywacji pod wpływem działania kaspazy 1 i 4 [11,24]. Do tej pory przyjmowano, że ma ona zdolność wiązania się z receptorem dla IL-18 (IL-18R) oraz białkiem wiążącym IL-18 – IL-18BP (*IL-18 binding protein*), jednak nie opisano biologicznej funkcji tych kompleksów [1,17]. Natomiast najnowsze badania wykazały, że IL-36 tworzy aktywny kompleks z sygnałnym białkiem Smad3 (czynnikiem transkrypcyjnym, którego nazwa pochodzi od Sma i MAD – homologów genowych *Caenorhabditis elegant* i *Drosophila melanogaster*) oraz współdziała z TGF- β (*transforming growth factor- β*) [6,15,24]. Dowiedziono, że zahamowanie bądź wyciszenie aktywności endogennego białka Smad3, powoduje znaczne osłabienie właściwości biologicznych tej interleukiny [15]. Wykazano, że IL-36 oddziałuje supresyjnie na odpowiedź naturalną, przede wszystkim przez hamowanie produkcji prozapalnych cytokin, m.in. IL-1, IL-6, IL-8 i TNF [15,23]. Badania w hodowli komórkowej monocytów krwi obwodowej – PBMC (*peripheral blood mononuclear cell*) dowiodły, że na skutek wyciszenia endogennej IL-36 poziom prozapalnych cytokin, takich jak: IL-1 α/β , IL-6, TNF α , GM-CSF, wzrasta 3-krotnie przy niezmiennym poziomie mediatorów antyzapalnych [15,24]. Natomiast wprowadzenie IL-36 do hodowli komórek nabłonkowych płuc i makrofagów, skutkowało zahamowaniem, nawet do 99%, produkcji prozapalnych cytokin po stymulacji bakteryjnym LPS [15,24]. Ponadto badania tego zespołu [15] wskazują, że transformowane myszy

wykazujące nadprodukcję IL-36, chronione są w zakażeniach bakteryjnych przed toksycznym działaniem LPS, a tym samym przed szokiem endotoksycznym (septycznym). Badania na poziomie komórkowym dowiodły również, że aktywność IL-36 obniża reaktywność komórek dendrytycznych (DC) [15]. Wykazano, że przy nadprodukcji tej interleukiny, zmniejsza się ilości receptorów CD86⁺/MHCII⁺ na komórkach DC, które odpowiedzialne są za ich aktywację podczas infekcji [15].

Również IL-37 opisana przez Nodl i wsp. [16], wcześniej określana była jako IL-1F7 i zaliczano ją do rodziny interleukiny 1. Jest ona syntetyzowana w tych samych tkankach co IL-36, a po stymulacji m.in. przez IL-18, IL-1 β , TNF, IFN γ , także w makrofagach i komórkach nabłonkowych. Przyjmuje się, że funkcja IL-37 jest zbliżona do funkcji IL-36 [16]. Dowiedziono, że IL-37 hamuje produkcję mediatorów prozapalnych, takich jak: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, G-CSF, GM-CSF i TNF [16]. Poziom tych cytokin w ludzkich komórkach krwi wzrasta na skutek wyciszenia endogennej IL-37, podczas gdy poziom cytokin przeciwzapalnych, np. IL-10 pozostaje niezmieniony. Ponadto, tak jak w przypadku IL-36 [15], transgeniczne myszy z nadprodukcją IL-37 [16], chronione są przed szokiem indukowanym przez LPS, a także wykazują mniejsze uszkodzenie wątroby po podaniu LPS. Interleukina ta, analogicznie jak IL-36, współdziała z białkiem Smad3 [16]. Znaczący wpływ na te interakcje ma TGF- β ₁, ponieważ jego niskie stężenia indukują endogenną IL-37. Ponadto wykazano, że IL-37 jest jedyną cytokiną, wiążącą białko Smad3, które po fosforylacji zostaje przeniesione do jądra komórkowego, co po związaniu z DNA, powoduje zahamowanie aktywacji komórek DC i makrofagów (w tym ich cytotoksyczności) oraz nabywanie przez limfocyty T zdolności tolerancji na własne antygeny [12,16,26,27]. W bezobjawowych zakażeniach wirusem cytomegalii zarejestrowano niewielki poziom IL-37, natomiast wraz z rozwojem infekcji notowano wyraźny wzrost jej poziomu, a w konsekwencji redukcję ekspresji cytokin prozapalnych [16]. Dlatego też Nodl i wsp. [16] wnioskują, iż hamowanie produkcji cytokin prozapalnych przez IL-37 jest pożądane w późniejszych etapach odpowiedzi immunologicznej, w związku z czym ekspresja tej cytokiny zapobiega rozwojowi nadmiernej odpowiedzi zapalnej. Także badania przeprowadzone na komórkach linii THP-1 wytwarzających IL-37 po stymulacji LPS oraz IFN γ wykazały, że cytokina ta hamuje aktywację kinaz STAT1-4 (*signal transducer and activator of transcription*) zaangażowanych w szlak transdukcji sygnału dla prozapalnych cytokin, np. IL-6, IL-12 i INF- γ , a także kinazy MAP p38 α (*mitogen-activated protein kinase*) – biorącej udział w kilku kaskadach sygnałnych, głównie prozapalnych [16,19,22]. Na podstawie tych obserwacji można wnioskować, że IL-37, podobnie jak IL-36, jest inhibitorem odporności wrodzonej, przede wszystkim dzięki supresji produkcji cytokin prozapalnych, co pozwala na zaklasyfikowanie jej, obok m.in. IL-10 i TGF β , do grupy cytokin przeciwzapalnych [16]. Reasumując dane o IL-36 i IL-37 trzeba podkreślić, że dość wyraźne podobieństwo pomiędzy dwoma cytokinami opisanymi przez ten sam zespół autorów [15,16] sugeruje, że mogą one być jedną interleukiną.

4. PODSUMOWANIE

Reasumując należy stwierdzić, że naturalne komórki nT_H2 (NHC), nuocyty, wrodzone komórki pomocnicze typu 2 ($Ih2$) i wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MMP^{type2}), będące być może stadiami funkcjonalnymi tej samej populacji komórek, stanowią ważne elementy odporności wrodzonej, ponieważ pełnią istotną rolę we wczesnym okresie aktywacji i funkcjonowania układu immunologicznego ssaków. Sugeruje się, że może to stanowić pozostałość ewolucyjnie starego mechanizmu, zapobiegającego procesom autoimmunizacji, który poprzedził rozwój odporności adaptacyjnej związanej głównie z limfocytami B, ale także limfocytami T. Także wyodrębnione niedawno cytokiny IL-36 i IL-37 (będące być może jedną cytokiną), wykazujące supresyjne działanie na wrodzoną odpowiedź immunologiczną, mogą być bardzo ważnym elementem, chroniącym organizm m.in. przed szokiem endotoksycznym wywołanym przez bardzo powszechne cząstki pochodzenia bakteryjnego, np. LPS.

PIŚMIENNICTWO

- [1] BUFLER P, AZAM T, GAMBONI-ROBERTSON F, REZNIKOV LL, KUMAR S, DINARELLO CA, KIM SH. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18 binding protein reduces IL-18 activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 13723–13728.
- [2] CHACKERIAN AA, OLDHAM ER, MURPHY EE, SCHMITZ J, PFLANZ S, KASTELEIN RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007; **179**: 2551–2555.
- [3] DEPTUŁA W, TOKARZ-DEPTUŁA B, STOSIK M. Immunologia dla biologów. Wydanie nowe. US Szczecin, Szczecin 2008.
- [4] DUAN B, MOREL L. Role of B-1a cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006; **5**: 403–408.
- [5] FALLON PG, BALLANTYNE SJ, MANGAN NE, BARLOW JL, DASVARMAA, HEWETT DR, McILGORMA, JOLIN HE, McKENZIE ANJ. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5 and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006; **203**: 1105–1116.
- [6] GRIMSBY S, JAENSSON H, DUBROVSKAA, LOMNYTSKAM, HELLMAN U, SOUCHELNYTSKYI S. Proteomics- based identification of proteins interacting with Smad3 and inhibits its transcriptional activity. *FEBS Letters* 2004; **577**: 93–100.
- [7] HARALDSEN G, BALOGH J, POLLHEIMER J, SPONHEIM J, KUCHLER AM. Interleukin-33 – cytokine of dual function or novel alarmin? *Trends Immunol* 2009; **30**: 227–233.
- [8] HARDY RR. B-1 B Cell Development. *J Immunol* 2006; **177**: 2749–2754.
- [9] HUMPHREYS NE, XU D, HEPWORTH MR, LIEW FY, GRENCIS RK. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J Immunol* 2008; **180**: 2443–2449.
- [10] KNIGHT PA, BROWN JK, PEMBERTON AD. Innate immune response mechanisms in the intestinal epithelium: potential roles for mast cells and goblet cells in the expulsion of adult *Trichinella spiralis*. *Parasitology* 2008; **135**: 655–670.
- [11] KUMAR S, HANNING CR, BRIGHAM-BURKE MR, RIEMAN DJ, LEHR R, KHANDEKAR S, KIRKPATRICK RB, SCOTT GF, LEE JC, LYNCH FJ, GAO W, GAMBOTTO A, LOTZE MT. Interleukin-1F7 (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7 to the IL-18 receptor but does not induce $INF-\gamma$ production. *Cytokine* 2002; **18**: 61–71.

- [12] LI MO, FLAVELL RA. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity* 2008; **28**: 468–476.
- [13] MORO K, YAMADA T, TANABE M, TAKEUCHI T, IKAWA T, KAWAMOTO H, FURUSAWA JI, OHTANI M, FUJII H, KOYASU S. Innate production of T_H2 cytokines by adipose tissue – associated c-Kit⁺ Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010; **463**: 540–544.
- [14] NEILL DR, WONG SH, BELLOSIA, FLYNN RJ, DALY M, LANGFORD TKA, BUCKS Ch, KANE CM, FALLON PG, PANNELL R, JOLIN HE, MCKENZIE ANJ. Nuocytes represent a New innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; **464**: 1367–1370.
- [15] NOLD MF, NOLD-PERTY CA, ZEPP JA, BUFLER P, PALMER BE, DINARELLO CA. IL-36 (Formerly IL-1F7) suppresses innate immunity by inhibiting inflammatory cytokines and dendritic cell activation by association with SMAD3. *Cytokine* 2010; **52**: 3–4.
- [16] NOLD MF, NOLD-PERTY CA, ZEPP JA, PALMER BE, BUFLER P, DINARELLO CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol* 2010; **11**: 1014–1022.
- [17] PAN G, RISSER P, MAO W, BALDWIN DT, ZHONG AW, FILVAROFF E, YANSURA D, LEWIS L, EIGENBROT C, HENZEL WJ, VANDLEN R. IL-1H, an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/ IL-1Rrp. *Cytokine* 2001; **13**: 1–7.
- [18] PRICE AE, LAING H-E, SULLIVAN BM, REINHARDT RL, EISLEY CJ, ERLE DJ, LOCKSLEY RM. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**: 11489–11494.
- [19] ROSS JA, NAGY ZS, CHENG H, STEPKOWSKI SM, KIRKEN RA. Regulation of T cell homeostasis by JAKs and STATs. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; **55**: 231–245.
- [20] SAENZ S.A., NOTI M., ARTIS D. Innate immune cell populations function as initiators and effectors in Th2 cytokine responses. *Trends in Immunology* 2010; **31**: 407–413.
- [21] SAENZ SA, SIRACUSA MC, PERRIGOUE JG, SPENCER SP, URBAN JJ, TOCKER JE, BUDELSKY AL., KLEINSCHEK MA, KASTELEIN RA, KAMBAYASHI T, BHANDOOOLA A, ARTIS D. IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes Th2 cytokine responses. *Nature* 2010; **464**: 1362–1366.
- [22] SCHIEVEN GL. The biology of p38 kinase: a central role in inflammation. *Curr Top Med Chem* 2005; **5**: 921–928.
- [23] SHARMA S, KULK N, NOLD MF, GRAF R, KIM SH, REINHARDT D, DINARELLO CA, BUFLER P. The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and downregulates proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2008; **180**: 5477–5482.
- [24] SIMS JE, SMITH DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; **10**: 89–102.
- [25] STROBER W. The expanding T_H2 universe. *Nature* 2010; **463**: 434–435.
- [26] TROTTA R, COL JD, YU J, CIARLARIELLO D, THOMAS B, ZHANG X, ALLARD J, WEI M, MAO H, BYRD JC, PERROTTI D, CALIGIURI MA. TGF-beta utilizes SMAD3 to inhibit CD16-mediated INF-gamma production and antibody-dependent cellular cytotoxicity in human NK cells. *J Immunol* 2008; **181**: 3784–3792.
- [27] WERNER F, JAIN MK, FEINBERG MW, SIBINGA NE, PELLACANI A, WIESEL P, CHIN MT, TOPPER JN, PERRELLA MA, LEE ME. Transforming growth factor-beta 1 inhibition of macrophage activation is mediated via Smad3. *J Biol Chem* 2000; **275**: 36653–36658.

Redaktor prowadzący – Barbara Płytycz

Otrzymano: 20.02. 20011 r.

Przyjęto: 03.04. 2011 r.

Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych,

Uniwersytet Szczeciński,

ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin,

email: kurp13@univ.szczecin.pl