

Received: 2006.02.20
Accepted: 2006.03.24
Published: 2006.04.03

Mechanizmy kontroli odporności wrodzonej

Control of over-activated innate immunity

Zofia Błach-Olszewska

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Omówiono podstawowe reakcje wrodzonego systemu odporności. Mechanizmy te są oparte na:

- wytwarzaniu i aktywności cytokin,
- fagocytozie/pinocytozie, która zapewnia szybkie usuwanie zarówno patogenów, jak i apoptycznych ciał,
- zabijaniu patogenów i komórek nimi zakażonych przez komórki NK i dopełniacz aktywowany na drodze alternatywnej i lektynowej,
- wrodzonej cytokinozależnej odporności leukocytów na wirusowe zakażenia.

Prawidłowy przebieg tych reakcji zapewnia homeostazę organizmu. Jednakże w ustroju możemy spotykać niedobory jak również nadaktywność wrodzonej odporności. Niedobory wiążą się ze szczególną wrażliwością na zakażenia, mogą towarzyszyć rozwojowi chorób nowotworowych. Podejrzewa się, że nadaktywność wrodzonego systemu może towarzyszyć kacheksji wynikającej z nadmiernego zabijania, a także rozwojowi chorób autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych. Z powodu niebezpieczeństwa rozwoju tych chorób kontrola reakcji wrodzonego systemu wydaje się bardzo ważną, może ona dotyczyć różnych reakcji. Omówiono kontrolę przez cząsteczki SOCS (suppressors of cytokines signaling) procesu sygnalowania wewnątrzkomórkowego zapoczątkowanego przez receptory cytokin i TLR (Toll-like receptors). Duże znaczenie w kontroli wrodzonego systemu mają receptory rodziny Tyro-3. Brak tych receptorów, jak też i cząsteczek SOCS może prowadzić do rozwoju reakcji autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych. Aktywność regulacyjną wykazuje także adenozylna i jej fosforany, które poprzez reakcje ze swoistymi receptorami powiązanych z białkiem G regulują czynności komórek wrodzonego systemu immunologicznego. W regulacji biorą udział także cytokiny IL-10 i TGF- β oraz rozpuszczalne receptory.

Słowa kluczowe:

reakcje wrodzonej odporności • deficyt • nadaktywność • reakcje autoimmunologiczne • neurodegeneracja • kontrola wrodzonego systemu • SOCS • Tyro-3 • adenozylna

Summary

The basic reactions of innate immunity are reviewed. The mechanisms of innate immunity described are: phagocytosis, secretion and activity of cytokines, cytokine-dependent resistance of leukocytes to viral infections, the killing activity of NK cells independent on MHC, and killing by lectin-activated complement. Properly controlled, these mechanisms are responsible for maintaining homeostasis. Deficiency is frequently associated with the occurrence of infections or tumor diseases. On the other hand, over-activation is observed in autoimmunity, neurodegeneration, and inflammatory diseases. It is usually accompanied by elevated cytokine production, NO, oxidative stress, and the killing of cells. Therefore, the mechanisms which control the reactions of natural immunity are of importance for human and animal organisms. Natural mechanisms in human and animal organisms which mitigate these reactions are known. Among the mechanisms controlling innate immunity are cytokines (IL-10, TGF β), suppressors of cytokines signaling

(SOCS), Tyro-3 receptors, and adenosine and adenosine phosphates. The possible participation of other mechanisms involved in controlling innate immunity are also considered.

Key words: innate immunity reactions • deficiency • over-activation • innate immunity control • SOCS • Tyro 3 • adenosine

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9011.pdf

Word count: 3373

Tables: –

Figures: 2

References: 59

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

PODSTAWOWE REAKCJE WRODZONEGO SYSTEMU ODPORNOŚCI

Charakterystykę wrodzonego systemu odporności przedstawiono wcześniej w przeglądowym artykule [5]. Reakcje wrodzonego przeciwwirusowego systemu odporności różnią się od reakcji swoistych nabytego systemu odporności i obejmują:

- wytwarzanie i aktywność cytokin, interleukin, chemokin, cząsteczek adhezyjnych i innych czynników (np. defensyn, NO, ROS) [5,9],
- zabijanie patogenów lub komórek zakażonych nimi przez system dopełniacza aktywowanego na drodze alternatywnej lub lektynowej (MBL i fikoliny), a także przez komórki NK [7,14],
- fagocytozę/pinocytozę i wewnątrzkomórkowe zabijanie [29,45],
- wrodzoną cytokinozależną oporność nieswoistą leukocytów i innych komórek *ex vivo* na zakażenie wirusami [36,38,57].

Prawidłowe funkcjonowanie tych reakcji gwarantuje utrzymanie organizmu w zdrowiu i zapewnia prawidłowy rozwój nabytych reakcji immunologicznych.

ZABURZENIA WRODZONEGO SYSTEMU ODPORNOŚCI: NIEDOBORY I NADAKTYWNOŚĆ

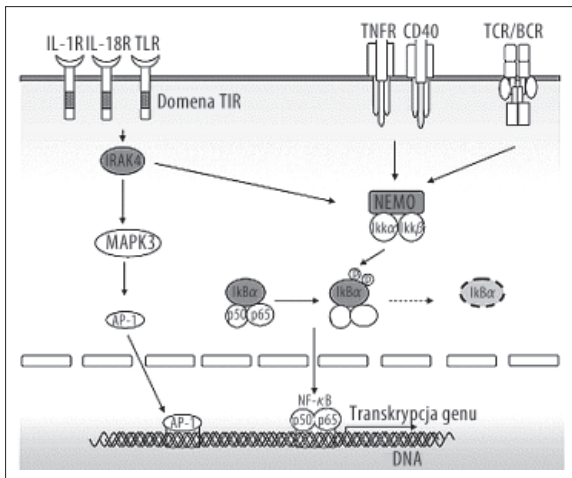
Niedobór cytokinozależnej odporności leukocytów może być przyczyną szczególnej wrażliwości ustroju na zakażenie wirusami, może powodować aktywację wirusów ze stanu latencji, a także może się przyczynić do rozwoju chorób nowotworowych. Badania wrodzonej odporności mierzonej opornością leukocytów na wirusowe zakażenie wykazały statystycznie mniejszą odporność u pacjentów z częstymi zakażeniami górnych dróg oddechowych [36]. Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów z brakiem odporności wrodzonej (dializowanych ze schorzeniami nerek) miał tragiczny przebieg (wyniki nie były publikowane), przy czym sama infekcja tym wirusem nie wpływała znacząco na wrodzoną odporność [58]. Brak wrodzonej odporności obserwowaliśmy także u pacjentów z częstymi i rozległymi zmianami wywołanymi aktywacją *herpes labialis* (dane niepublikowane).

Nadmierne reakcje wrodzonego systemu, jak się przypuszcza, może być przyczyną ogromnych zniszczeń komórek

zakażonych wirusami (np. HCV, HIV) lub innymi patogenami, co w rezultacie może doprowadzić do wyniszczenia organizmu i zgonu. Nadmierna aktywacja może się także przyczynić do rozwoju chorób o podłożu autoimmunologicznym [43] czy schorzeń neurodegeneracyjnych [25,27], fibrozy płuc [47], zapalnej choroby jelit (inflammatory bowel disease – IBD) [12] oraz ciężkiego przebiegu astmy z postępującym procesem remodelingu [2,4,8]. W każdym przypadku niedoboru lub zbytnej aktywności wrodzonych reakcji immunologicznych potrzebna jest interwencja celem wzmocnienia tej odporności lub wygaszenia nadmiernie rozbudzonych mechanizmów. Niedobory wrodzonej odporności mogą mieć charakter dziedziczny lub mogą wynikać z wieku czy immunosupresyjnej terapii. O dziedzicznym zaburzeniu procesu sygnalowania wewnątrzkomórkowego donoszą Puel i wsp. [42], a także Ku i wsp. [23].

Na rycinie 1 przedstawiono schemat drogi wewnątrzkomórkowego sygnalowania z zaznaczeniem zmutowanych cząsteczek prowadzących do zaburzeń wrodzonej odporności. Niedobór odporności objawiał się u tych pacjentów przede wszystkim częstymi infekcjami Gram-dodatnimi bakteriami, czasem dodatkowo Gram-ujemnymi. Nie obserwowano natomiast u tych pacjentów częstszego występowania wirusowych zakażeń. U pacjentów z zaburzeniami odporności stwierdzono mutacje genów dla 3 białek sygnalizacyjnych: IRAK4, $I\kappa B\alpha$ i NEMO. Ścieżka sygnalowa NEMO-NF κ B jest wykorzystywana przez kilka grup receptorów: TCR i BCR, receptory rodziny TNF (TNFR i CD40) i przedstawicieli superrodziny TIR (Toll-IL-1 R): IL-1R, IL-18R, TLR.

W doświadczeniach naszego laboratorium wykazaliśmy mniejszą wrodzoną odporność leukocytów krwi pępowinowej i leukocytów krwi obwodowej ludzi w podeszłym wieku [44], co wiąże się ze szczególną wrażliwością leukocytów na wirusowe zakażenia. Lek o immunosupresyjnej aktywności, cyklosporyna A, podana myszom BALB/c obniżała wrodzoną odporność izolowanych od nich rezydujących komórek otrzewnowych [56]. Stopień wrodzonej odporności leukocytów pacjentów z ostrymi białaczkami szpikowymi, jak wykazaliśmy, jest niższy niż w grupie kontrolnej (statystycznie mniejsza odporność), ale jest ciągle zróżnicowany. Jak wykazaliśmy stopień wrodzonej



Ryc. 1. Dziedzicznie uwarunkowana dysfunkcja wrodzonego systemu odporności (wg [23], za zgodą autorów)

odporności ma ogromny wpływ na przebieg leczenia tych białaczek. U pacjentów z dobrą odpornością leukocytów, określoną w chwili rozpoznania choroby, po chemioterapii występowała długotrwała remisja i stan ich zdrowia obecnie (po około 3 latach) jest określany jako dobry. U pacjentów z niedoborem tej odporności zazwyczaj do remisji nie dochodziło, lub remisja miała krótkotrwały charakter, a choroba kończyła się zgonem [6], który następował dość szybko (3–25 miesięcy od rozpoznania).

Fizjologiczną rolę w podnoszeniu odporności pełnią cytokiny, np. interferony (IFN), które w niewielkich ilościach są uwalniane spontanicznie przez wyspecjalizowane komórki, a także czynnik martwicy nowotworów (TNF- α). W organizmie występują także naturalne lektyny (MBL, kolektyny i fikoliny), biorące udział zarówno w fagocytozie, jak i w zabijaniu. W ośrodkowym jak i obwodowym systemie nerwowym, a także w limfocytach wytwarzany jest neuropeptyd nazwany substancją P (SP), który przez reakcję z receptorem NK-1R, obecnym na ludzkich komórkach NK, jak i innych komórkach układu immunologicznego, uczestniczy w podnoszeniu odporności wrodzonej poprzez regulację funkcji komórek dendrytycznych (DC) i makrofagów [28]

Przyczyna procesów autoimmunologicznych może mieć, jak wskazują niektóre badania i obserwacje, podłoże genetyczne lub infekcyjne, które w konsekwencji prowadzą do załamania regulacyjnych mechanizmów, a które w warunkach prawidłowych ograniczają aktywność autoreaktywnych komórek T i B [10]. Obecnie rozważane są dwie teorie tłumaczące zapoczątkowanie procesów autoimmunologicznych. Jedną z nich opiera się na antygenowości mimikrze, w której mikrobiologiczne antygeny i antygeny własne wykazują strukturalne podobieństwo ułatwiające utratę tolerancji na antygeny własne organizmu. Antygenowo nieswoista teoria przypisuje pierwotną rolę przypadkowej aktywacji (bystander activation), w której system immunologiczny może być aktywowany przez nadmierne uwalnianie endogennych białek, jako konsekwencja śmierci komórek wywołanej bezpośrednio przez czynnik zakaźny lub przez komórki prezentujące antygen (APC) aktywowane przez mikrobiologiczną stymulację do bardziej efektywnej pre-

zentacji własnych antygenów. Jest bardzo prawdopodobne, że receptory TLR (toll-like receptors), są zaangażowane w wykrywanie mikrobiologicznych ligandów, w pewnych jednak warunkach mogą promować odpowiedź na własne antygeny [20]. Obecnie obserwuje się wzrastającą liczbę prac wskazujących na możliwość zaangażowania w rozwój chorób autoimmunologicznych receptorów wrodzonej odporności TLR-ów, które oprócz rozpoznawania cząstek PAMP (pathogen associated molecular patterns) na patogenach i inicjacji mechanizmów tej odporności, wykazują zdolność rozpoznania endogennych ligandów, które są zmienione z natywnego stanu i akumulują się w niefizjologicznych ilościach i miejscach. Udział TLR-ów w rozpoznaniu egzogennych i endogennych cząstek przedstawiony jest w pracy Johnsona i wsp. [20].

Zdolność rozpoznawania endogennych ligandów pochodzących z komórek prawidłowych lub nowotworowo zmienionych poddanych stresowi uszkodzającemu genomu DNA wykazuje również receptor stymulujący komórek NK, NKG2D [15]. W apoptoza starzejących się neutrofilów zaangażowane są cytokiny rodziny TNF [31]. Apoptoza jest procesem fizjologicznym; komórki, które kończą swoją funkcję lub są uszkodzone, ulegają apoptozie. Rifkin i wsp. [43] rozważają apoptozę, prowadzącą do nadwyżki bagażu komórkowego jako czynnik inicjujący procesy autoimmunologiczne. Docelowymi antygenami dla auto-przeciwciał w chorobach, takich jak tocznia rumieniowata układowa (systemic lupus erythematosus – SLE) czy twardzina (skleroderma) są makrocząsteczki takie jak białko/DNA, lub białko/RNA, które prawidłowo są umiejscowione w jądrze i w cytoplazmie. Jako część apoptotycznego procesu wiele tych autoantygenów jest rozprowadzanych po organizmie. Zależnie od typu komórki i apoptotycznego fragmentu docelowego zawartość apoptotycznych ciał może się różnić. Zanim ustrój przystąpi do usuwania tego bagażu komórkowego, apoptotyczne komórki poddawane są wielu zmianom, takim jak: ekspresja fosfatydyloseryny, lizofosfatydylocholino, lub miejsc wbudowania do powierzchni komórek składników dopełniacza C1q i C3b. Te zmiany promują gwałtowne rozpoznanie tych autoantygenów, trawienie przez fagocyty makrofagi i inne komórki, i wytwarzanie przez nie przeciwwzpalnych cytokin. Jeśli te apoptotyczne ciała nie są natychmiast usuwane przez odpowiednie komórki wymiatające, to po wtórnej nekrozie i modyfikacji mogą one służyć jako potencjalne źródło autoantygenów. Modyfikacje obejmują, np. trawienie przez DNA-zy aktywowane kaspazami, trawienie przez granzym B i inne proteazy uwalniane z cytotoksycznych komórek T, NK i NKT. Modyfikacje polegają też na fosforylacji histonowej, metylacji i uszkodzeniu DNA przez oksydację. Według Rifkina i wsp. [43] zmodyfikowane antygeny mogą wówczas być rozpoznawane przez DC i powodować immunostymulację. Dotąd nie wiadomo, czy któryś ze zmodyfikowanych autoantygenów bezpośrednio aktywuje system wrodzonej odporności i do jakiego stopnia taka aktywacja może uczestniczyć w inicjacji i rozwoju układowych chorób autoimmunologicznych. W rozpoznaniu zmodyfikowanej chromatyny, a także tej związanej w kompleksach immunologicznych bierze udział TLR-9, który wraz z TLR-3 i TLR-7 nie ulega ekspresji na błonie komórkowej, ale wewnątrzkomórkowo. Receptory TLR-3 i TLR-7 uczestniczą w rozpoznaniu RNA związanego z autoantygenami. Zmodyfikowany LDL (low density lipoprotein)

wbudowuje się do innych receptorów wrodzonej odporności, tzw receptorów zmiatających (scavenger receptors, SR: A, CD36, CD68, iLOX-1), a także do TLR-4 na makrofagach i komórkach śródbłonna. W rozpoznaniu endogennych cząsteczek bierze także udział, jak wspomniano wcześniej, receptor komórek NK, NKG2D [15].

UDZIAŁ INTERFERONÓW I CZYNNIKA MARTWICY NOWOTWORÓW W ROZWOJU CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

Czynnikami odgrywającymi główną rolę w rozwoju schorzeń autoimmunologicznych mogą być zarówno interferony, jak i cytokiny z rodziny TNF. Baccala i wsp. [3] uważają, że interferony ze względu na to, że są najbardziej plejotropowymi cząsteczkami w niezwykle złożonym systemie cytokin, są głównymi efektorowymi cząsteczkami w patogenezie chorób autoimmunologicznych. To zróżnicowanie dotyczy typu interferonu: IFN typu I (α/β , IFN- λ) i IFN typu II (IFN- γ). Każdy z nich ma swoją ścieżkę wewnątrzkomórkowej sygnalizacji, ale może także wykorzystywać sygnalizacyjne cząsteczki dla innych typów, np. IFN typu I oprócz ISGF-3 wykorzystuje cząsteczkę GAF, występującą w drodze sygnałowej IFN- γ . Podobnie IFN- γ wykorzystuje obydwie cząsteczki GAF i ISGF3. Sposób oddziaływania interferonów na rozwój chorób autoimmunologicznych przedstawiono w pracy Baccali i wsp. [3]. Stymulatory TLR mogą aktywować DC prezentujące antygeny własne, prowadząc w konsekwencji do aktywacji autoreaktywnych komórek T i komórek B wytwarzających autoprzeciwciała reagujące z kompleksami autoimmunologicznymi, zawierającymi RNA/DNA. IFN- α/β promuje zarówno B jak i T komórkową aktywację przez indukcję BlyS (B lymphocyte stimulator), APRIL (proliferation inducing ligand) oraz IL-15. Interferon ten indukuje limfocyty CD8T do wytwarzania chemokiny IP10 i jej receptora CXCR3. IFN- γ natomiast zwiększa ekspresję MHC klasy II i cząsteczek kostymulujących (CD40, CD80, CD86) na DC zwiększając proces prezentacji własnych antygenów organizmu. Zwiększa również wytwarzanie czynników zapalnych i chemokin przez makrofagi, wśród których do najważniejszych należy tlenek azotu NO i chemokina MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1). Obydwa interferony stymulują ponadto MHC klasy I na komórkach docelowych, czyniąc je lepiej rozpoznawalnymi dla komórek cytotoksycznych. Autorzy analizując proces wytwarzania interferonów, ich oddziaływanie na wrodzoną i nabytą odporność, stymulację ekspresji MHC i innych cząsteczek oraz reakcję na wytwarzanie innych cytokin i proces sygnalowania przez te cytokiny, dochodzą do wniosku, że interferony są odpowiedzialne za rozwój reakcji autoimmunologicznych.

Inni autorzy, np Poea-Guyon i współpr. [40] badali wpływ cytokin na ekspresję acetylocholinowego receptora (AChR) w rozwoju choroby o podłożu autoimmunologicznym, *myastenia gravis*. Stosując techniki microarray stwierdzili zwiększoną ekspresję genów regulujących interferon (IRF) w patologicznej tkance grasicy w porównaniu z kontrolą. Ponadto, używając techniki RT-PCR (real time PCR) stwierdzili, że transkrypcja AChR jest stymulowana przez IFN- γ , a jeszcze bardziej przez mieszaną IFN- γ z TNF- α . Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wnioskują, że tak duża ekspresja AChR może uczestniczyć w inicjacji autoimmunologicznej odpowiedzi. Przeciwciała przeciwko AChR są bowiem odpowiedzialne za neutralizację

tego receptora i hamują przekazywanie sygnału na płytce nerwowo-mięśniowej.

Interferony oprócz pełnienia roli cząsteczek efektorowych w reakcjach autoimmunologicznych mogą, jak stwierdzili Johnson i wsp. [21], ograniczać zmiany patologiczne spowodowane infekcją wirusem RSV (respiratory syncytial virus). Hu i wsp. [19] donoszą, że interferony mogą także pełnić funkcje homeostatyczne, ograniczając stany zapalne i destrukcję tkanek w chorobach, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy stwardnienie rozsiane (SM), w leczeniu których IFN- β jest lekiem z wyboru. Mechanizmy odpowiedzialne za te homeostatyczne aktywności interferonów nie są jeszcze dostatecznie poznane.

UDZIAŁ NADMIERNIE ROZBUDZONYCH REAKCJI WRODZONEGO SYSTEMU ODPORNOŚCI W ROZWOJU CHOROÓB NEURODEGENERACYJNYCH

Wyniki ostatnich badań wskazują, że nadmiernie rozbudzone reakcje wrodzonego systemu odporności są odpowiedzialne także za rozwój chorób neurodegeneracyjnych [22,51,52]. Komórki mikrogleju funkcjonują w mózgu jako rezydujący makrofagowy system obronny mózgu. Tak więc schorzenia neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, demencja obserwowana w AIDS i innych chorobach mogą mieć przyczynę w nadmiernej aktywacji mikrogleju. Białka takie jak β -amyloid w chorobie Alzheimera, czy białko gp 120 HIV jest czynnikiem aktywującym te komórki w rozwoju demencji w AIDS. Na prawdziwość tej hipotezy wskazują wyniki badań Lehnarda i wsp. [25], którzy hodowali komórki mózgowi myszy złożone z neuronów i komórek glijowych. Obecność receptora wrodzonej odporności, TLR-4 na błonie komórek glijowych mózgu, po aktywacji lipopolisacharydem (LPS) w warunkach *in vitro* była odpowiedzialna za dramatyczną utratę neuronów w takich mieszanych hodowlach komórek mózgu myszy typu dzikiego, podczas gdy LPS nie indukował uszkodzenia neuronów w hodowlach otrzymanych z mutantów, które nie miały tego receptora. Wyniki te zostały potwierdzone w warunkach *in vivo*. Neurodegeneracyjna aktywność, jak wskazują badania Liberatore'a i wsp. [27] na mysim modelu choroby Parkinsona, jest związana z nadmiernym wytwarzaniem NO przez mikroglej.

Podobnie jak w neurodegeneracji, czynnikiem prowadzącym do śmierci komórek nabłonkowych w astmie oskrzelowej o ciężkim przebiegu, jak wskazują wyniki prac Bieńkowskiej-Haby i wsp. [4] i Cembrzyńskiej-Nowak i wsp. [8], jest także tlenek azotu. NO wytwarzany w nadmiernych ilościach przez podwójnie zakażone grzybami i wirusami neutrofile i makrofagi płucne.

MECHANIZMY REGULUJĄCE NADMIERNIE ROZBUDZONĄ WRODZONĄ ODPORNOŚĆ

Wyniki zapoczątkowanych badań naturalnych systemów regulacyjnych wrodzonej odporności wskazują na istnienie ustrojowych mechanizmów, które mogą wyciszać nadmiernie rozbudzone reakcje. Regulacja może się odbywać na różnych poziomach rozwoju wrodzonej odporności. Tak więc różne mechanizmy mogą być zaangażowane w kontrolę:

- może zachodzić na poziomie kontaktu między komórkami np. NK i DC [59],
- może też polegać na wytwarzaniu i aktywności niektórych cytokin, np. IL-10 i TGF- β , czy należącej do rodziny TNF cytokiny GITR [35],
- mogą ją także powodować rozpuszczalne receptory przez wychwytywanie ze środowiska ligandów [24].

Oprócz receptorów aktywujących na komórkach NK, obecne są receptory hamujące, które mogą wyciszać odpowiedź [13], jednak jak się obecnie przypuszcza, najważniejszymi czynnikami regulującymi są:

- cząsteczki SOCS (suppressors of cytokines signaling) [11],
- receptory rodziny Tyro-3, które regulują stan aktywacji makrofagów [30],
- oraz adenozyne i jej fosforany [48,17].

Znaczenie wymienionych mechanizmów w procesach regulacji nie jest jeszcze dokładnie poznane, być może istnieje inne, dotychczas nieznane.

REGULACYJNA ROLA CZĄSTECZEK SOCS

Cytokiny są bardzo ważnymi mediatorami wrodzonej odporności, regulacja drogi ich wewnątrzkomórkowego sygnałowania wydaje się więc odgrywać główną rolę. Za regulację sygnałowania wielu różnych cytokin (IFN, cytokiny nadrodziny TNF, interleukiny, czynniki wzrostu) są odpowiedzialne cząsteczki SOCS [11]. Według Tana i Rabkina [50] zainteresowanie tymi cząsteczkami w ostatnim okresie bardzo wzrosło ze względu na możliwość ich terapeutycznego wykorzystania.

Elliott i Johnston [11] piszą, że przyłączenie cytokin do odpowiednich receptorów, powoduje indukcję SOCS przez oligomeryzację i aktywację kinaz JAK (JAK1, JAK2, JAK3) i kinazy tyrozynowej 2 (Tyk2). Te kinazy fosforylują cytoplazmatyczną domenę receptora tworząc miejsce rekrutacji sygnałowych białek STAT (signal transducers and activators of transcription). Białka te są fosforylowane przez kinazy JAK, dimeryzują i wędrują do jądra, aby stymulować ekspresję genów SOCS. Te białkowe produkty następnie zapobiegają procesowi sygnałowania cytokin przez:

- wbudowanie do wewnątrzkomórkowej domeny łańcucha receptora cytokinowego,
- wiązanie i degradację kinaz,
- zapobieganie rekrutacji cząsteczek STAT.

Dotychczas poznano 8 przedstawicieli rodziny cząsteczek SOCS. Zarówno budowa cząsteczek SOCS, jak i struktura genów jest już poznana. Wykazano też ich regulacyjną rolę w reakcjach autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych [49]. Ich obecność stwierdzono w komórkach układu nerwowego, gdzie pełnią rolę negatywnego regulatora cytokin zapalnych, a także funkcje neuroprotektoryjne [55,46]. Każde zachwianie procesu sygnałowania powoduje określone zmiany patologiczne, które mogą być związane z chorobami, takimi jak zapalna choroba jelit (IBD), alergią, autoimmunologicznymi chorobami np. cukrzycą. Cząsteczka SOCS 1 jest włączona w regulację odpowiedzi IFN- γ , a także w regulację ścieżki sygnałowej prolaktyny, podczas gdy SOCS3 odgrywa główną rolę w rozwoju łożyska, a także w regulację sygnałowania, takich cytokin

jak czynnik hamujący białaczkę (leukemia inhibitory factor, LIF), IL-6 i GCSF [11]. Genetyczne badania wykazały, że myszy ze znokautowanym genem SOCS2 wykazują gigantyzm, ponieważ SOCS2 jest negatywnym regulatorem szlaku sygnałowego hormonu wzrostu [16]. Niedawno wykazano, regulacyjną rolę cząsteczki SOCS1 w drodze sygnałowania poprzez receptory wrodzonej odporności TLR. Mechanizm negatywnej regulacji w tym przypadku jest inny niż ten proponowany dla cytokin i polega na degradacji adaptorowej cząsteczki Mal włączanej w sygnałowanie poprzez TLR-2 i TLR-4 [32].

PRZYPUSZCZALNE ZNACZENIE RECEPTORÓW RODZINY TYRO-3 W REGULACJI WRODZONEJ ODPORNOŚCI

Innymi receptorami, które zdają się pełnić regulacyjną rolę w nadmiernie rozbudzonej wrodzonej odporności są receptory rodziny Tyro-3 [26]. Jest to podgrupa tyrozynowych kinaz PTK (protein-tyrosine kinase). Przedstawicielami rodziny receptorów Tyro-3 są cząsteczki: Tyro-3, Axl i Mer. Ich ligandami są GAS 6 (growth arrest specific gene), i białko S. Receptory tej rodziny ulegają ekspresji w komórkach układu rozrodczego, immunologicznego, krążenia i nerwowego. Spośród komórek układu immunologicznego receptory Tyro-3 są obecne na monocytach, makrofagach, jednojądrzastych komórkach szpiku, ale nie stwierdzono ich ekspresji na granulocytach, limfocytach B i T. Według Lu i Lemke [30] receptory te są odpowiedzialne za homeostatyczną regulację systemu odporności. Pod nieobecność receptorów rodziny Tyro-3 u myszy TAM, makrofagi są konstytutywnie aktywowane, co objawia się zwiększoną ekspresją receptorów IL-2, CD69, Fas i IFN- γ . Nokaut receptora Mer u myszy powoduje ślepotę polegającą na degeneracji fotoreceptorów. U człowieka mutacja genu Mer powoduje barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (retinitis pigmentosa). Myszy z nokautem genu Mer wykazują także szczególną wrażliwość na szok endotoksynowy, obserwuje się także u nich wydłużony klinens komórek apoptotycznych, splenomegalię oraz skłonność do rozwoju reakcji autoimmunologicznych. Mutanty pojedynczych receptorów Tyro-3 wykazują także obniżone funkcje ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [41], co wiąże się z degeneracją neuronów i paraliżem tylnych kończyn. Przy braku wszystkich trzech receptorów u myszy obserwuje się gąbczastą encefalopatię. Myszy z nokautem Mer są bezpłodne, zwłaszcza samce, u samic występuje częściowa bezpłodność [54,53]. Zastanawiającym jest, jaki wpływ mają te receptory na rozwój układu immunologicznego. Mutanty TAM (Tyro-3/Axl/Mer) z brakiem trzech receptorów po urodzeniu mają prawidłowo wyglądające organy limfatyczne podobne jak u myszy typu dzikiego. Jednakże u 6-miesięcznych myszy TAM masa np. śledziony jest 10-krotnie większa. Aktywacja systemu immunologicznego tych myszy połączona jest z apoptotyczną śmiercią komórek i degeneracją różnych organów nieimmunologicznych, co w konsekwencji prowadzi u myszy TAM do rozwoju wielu schorzeń autoagresyjnych z obecnością przeciwciał skierowanych na różne autoantygeny, takie jak ds. DNA, kolagen, fosfolipidy błonowe.

REGULACYJNA AKTYWNOŚĆ ADENOZYNY I JEJ FOSFORANÓW

Wśród regulacyjnych mechanizmów, które ograniczają uszkodzenia wynikające z nadmiernie rozwiniętej wrodzo-

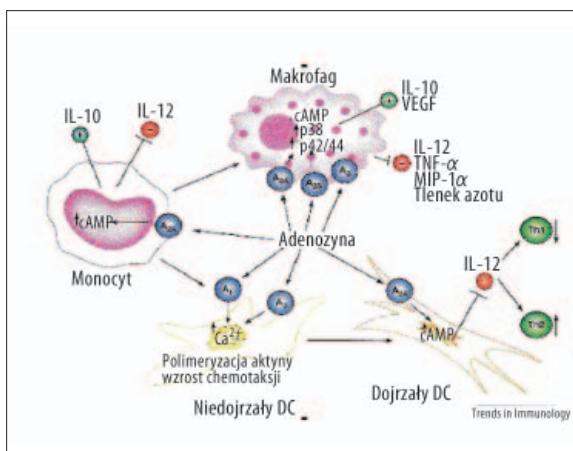
nej odporności wymienia się: purynowy nukleozyd-adenozyna, a także jej fosforany: ATP i ADP [17,18,33,37]. Hamująca aktywność trój- i dwufosforanów adenozyń według Swenna i wsp. [48] była obserwowana w hodowlach pełnej krwi ludzkiej stymulowanej silnymi induktorami cytokin, takimi jak LPS i PHA. Hodowle te wytwarzały mniej czynnika martwicy nowotworów i więcej IL-10. Nie obserwowali oni tego przy adenozyń. Na ochronną rolę ATP wskazują wyniki klinicznych badań z zastosowaniem regularnych infuzji ATP u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc (stadium IIIB/IV non-small-cell lung cancer), które w znacznym stopniu poprawiło masę pacjentów, siłę mięśni i jakość życia w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą tylko leczenie paliatywne [1]. Hasko i Cronstein [17] omawiają regulacyjną rolę adenozyń jako endogennego regulatora wrodzonej odporności. Być może różnice uzyskiwanych wyników doświadczeń z adenozyń spowodowane były niejednakowymi warunkami doświadczeń. Według tych ostatnich autorów, adenozyń uwalniana z uszkodzonych lub zapalnych miejsc odgrywa główną rolę w regulacji stanów zapalnych i ogranicza uszkodzenia tkankowe. W tym kontekście nazywana jest „retalitory metabolite”. Schemat tej regulacji jest przedstawiony na ryc. 2.

Adenozyń reaguje ze swoistymi receptorami powiązanyymi z białkiem G, obecnymi na komórkach systemu immunologicznego (głównie w APC i komórkach zapalnych) i reguluje ich funkcje za pomocą zmiany koncentracji wewnątrzkomórkowego cyklicznego AMP i Ca^{++} , aktywację kinaz p38 i p42/44. Związanie adenozyń z receptorami adenozyń (AR) obecnymi na monocytach i makrofagach powoduje obniżenie wytwarzania prozapalnych mediatorów, w tym IL-12, TNF- α , NO, chemokiny MIP-1 α oraz stymuluje wytwarzanie IL-10 i VEGF (vascular endothelial growth factor). Oddziaływanie adenozyń z receptorem A2a na DC powoduje obniżenie wytwarzania IL-12 przez te komórki hamując tym samym rozwój limfocytów T helper 1 (Th1).

REGULACYJNA ROLA CYTOKIN

Regulacyjną aktywność wykazują także cytokiny, takie jak: IL-10 i TGF β (transforming growth factor) [2,12]. IL-10 jest potencjalnym inhibitorem funkcji makrofagów i pośrednim inhibitorem limfocytów Th1 i komórek NK. W ten sposób pełni regulatorowe funkcje zarówno we wrodzonej jak i nabytej odporności. Za jej regulacyjną funkcją przemawiają doświadczenia, w których stwierdzono, że mysie DC niewydzielające IL-10, wytwarzają po stymulacji zwiększone ilości IL-12p40. Myszy z nokautem genu IL-10 rozwinęły anemię, miały zahamowany wzrost i chroniczną zapalną chorobę jelit IBD ze wzrostem występowania wraz z wiekiem nacieczeń leukocytarnych. Mechanizm przeciwzapalnego działania IL-10 prawdopodobnie oparty jest na hamowaniu transkrypcji genów cytokin prozapalnych [34].

Regulacyjną rolę TGF- β (transforming growth factor β) wykazano w eksperymentalnym modelu mysim. Myszy z niedoborem TGF- β rozwijały wieloorganowe stany za-



Ryc. 2. Regulacja wrodzonej i nabytej odporności przez adenozyń (wg [17] za zgodą autorów)

palne. Cytokina ta wytwarzana jest przez większość komórek organizmu i oddziałuje na bardzo różne komórki. Makrofagi, które odgrywają ważną rolę we wrodzonej odporności wytwarzają TGF- β po fagocytozie bakteryjnych produktów i apoptocytynych komórek. Wytworzony przez nie TGF- β jest następnie inhibitorem aktywowanych makrofagów, czyli jest autokrotnym regulatorem funkcji makrofagów. Myszy pozbawione TGF- β wykazują zwiększoną ekspresję TLR4 i nadwrażliwość na endotoksynę. Park i wsp. [39] wykazali, że TGF- β hamuje apoptozę komórek HK (ustalona linia komórek dendrytycznych) przez obniżenie ekspresji powierzchniowego Fas i kaspazy 8, co sugeruje, że TGF- β funkcjonuje jako naturalny inhibitor, który ratuje FDC (follicular dendritic cells) przeznaczone do apoptozy.

REGULACJA NA POZIOMIE KONTAKTU MIĘDZYKOMÓRKOWEGO

Na podstawie wyników wielu prac wskazujących na regulację zachodzącą na poziomie kontaktu między DC i NK, Zitvogel [59] opracował schemat regulacji. Ostatecznym wynikiem kontaktu tych komórek jest dojrzewanie DC i aktywacja NK. Aktywacja wyrażona jest proliferacją NK i wytwarzaniem IFN- γ . Zależnie od kinetyki aktywacji NK może dojść albo do zabicia niedojrzałych iDC (immatured dendritic cells) przez aktywowane NK, albo do dojrzewania DC, które wówczas stają się niewrażliwe na cytotoksyczną aktywność NK. W ten sposób regulowana jest zarówno wrodzona jak i nabyta swoista odporność. Według Lu i Lemke [30] w komunikację między komórkami mogą być zaangażowane receptory kinaz tyrozynowych i ich ligandy.

Obecność podobnych elementów wrodzonej odporności, takich jak receptory TLR, cytokiny (IFN, TNF, IL-12), NO, ROS, a także udział podobnych mechanizmów regulacyjnych cząsteczki (SOCS, receptory Tyro-3, adenozyń, IL-10) w chorobach zapalnych, autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych wskazuje na wspólnotę mechanizmów w rozwoju tych chorób.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agteresch H.J., Dagnelie P.C., van der Gaast A., Stijnen T., Wilson J.H.: Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000; 92: 321–328
- [2] Ameredes B.T., Zamora R., Sethi J.M., Liu H., Kohut L.K., Gligonic A.L., Choi A.M.K., Calhoun W.J.: Alterations in nitric oxide and cytokine production with airway inflammation in the absence of IL-10. *J. Immunol.*, 2005; 175: 1206–1213
- [3] Baccala R., Kono D.H., Theofilopoulos A.N.: Interferons as pathogenic effectors in autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2005; 204: 9–26
- [4] Bieńkowska-Haba M., Liebhart J., Cembrzyńska-Nowak M.: Nitric oxide production by pulmonary leukocytes from induced sputum in patients with asthma and its effect on epithelial viability. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2006; (w druku)
- [5] Błach-Olszewska Z.: Innate Immunity: cells, receptors, and signaling pathways. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2005; 53: 245–253
- [6] Błach-Olszewska Z., Zaczyńska E., Kielbiński M., Frydecka I.: Deficiency of innate immunity of leukocytes is associated with the failure of the induction of remission and survival time in patients with acute leukemia. *Polish J. Environmental Studies*, 2005; 14(Suppl II): 36–40
- [7] Carayannopoulos L.N., Yokoyama W.N.: Recognition of infected cells by natural killer cells. *Curr Opin Immunol*, 2004; 16: 26–33
- [8] Cembrzyńska-Nowak M., Liebhart J., Bieńkowska-Haba M., Liebhart E., Kulczak A., Siemieniec I., Dobek R., Dor A., Barg W., Panaszek B.: The overproduction of nitric oxide associated with neutrophilic predominance is relevant to airway mycotic infections in asthmatics undergoing prolonged glucocorticoid treatment. *Cell Biol. Mol. Lett.*, 2005, 10: 677–687
- [9] Chang T.L., Vargas J.Jr., Del Portillo A., Klotman M.E.: Dual role of α -defensin-1 in anti-HIV-1 innate immunity. *J Clin Invest*, 2005; 115: 765–773
- [10] Diamond B.: Autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2005; 204: 5–8
- [11] Elliott J., Johnston J.A.: SOCS: role in inflammation, allergy and homeostasis. *Trends Immunol.* 2004; 25: 434–440
- [12] Elson C.O., Cong Y., McCracken V.J., Dimmitt R.A., Lorenz R.G., Weaver C. T.: Experimental model of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunological Reviews*, 2005; 206: 260–276
- [13] Ferlazzo G., Munz C.: NK cell compartments and their activation by dendritic cells. *J. Immunol.*, 2004; 172: 1333–1339
- [14] Fujita T., Matsushita M., Endo Y.: The lectin-complement pathway-its role in innate immunity and evolution. *Immunol. Rev.*, 2004; 198: 185–202
- [15] Gasser S., Orsulic S., Brown E.J., Raulet D.H.: The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. *Nature*, 2005; 436: 1186–1190
- [16] Greenhalgh C.J., Rico-Bautista E., Lorentzon M., Thaus A.L., Morgan P.O., Willson T.A., Zervoudakis P., Metcalf D., Street I., Nicola N.A., Nash A.D., Fabri L.J., Norstedt G., Ohlsson C., Flores-Morales A., Alexander W.S., Hilton D.J.: SOCS2 negative regulates growth hormone action *in vitro* and *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 397–406
- [17] Hasko G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.* 2004; 25: 33–39
- [18] Hershfield M.S.: New insight into adenosine-receptor-mediated immunosuppression and role of adenosine in causing the immunodeficiency associated with adenosine deaminase deficiency. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 25–30
- [19] Hu X., Ho H.H., Lou O., Hidaka C., Ivashkiv L.B. Homeostatic role of interferons conferred by inhibition of IL-1-mediated inflammation and tissue destruction. *J. Immunol.*, 2005; 175: 131–138
- [20] Johnson G.B., Brunn G.J., Platt J.L.: Activation of mammalian Toll-like receptors by endogenous agonists. *Crit. Rev. Immunol.*, 2003; 23: 15–44
- [21] Johnson T.R., Mertz S.E., Gitiban N., Hammond S., Legallo R., Durbin R.K., Durbin J.E.: Role for innate IFNs in determining respiratory syncytial virus immunopathology. *J. Immunol.*, 2005; 174: 7234–7241
- [22] Jung D.Y., Lee H., Jung B.Y., Ock J., Lee M.S., Lee W.H., Suk K.: TLR4 but not TLR2, signals autoregulatory apoptosis of cultured microglia: a critical role of IFN β as a decision marker. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6467–6476
- [23] Ku C.L., Yang K., Bustamante J., Puel A., von Bernuth H., Santos O.F., Lawrence T., Chang H.H., Al-Mousa H., Picard C., Casanova J.L.: Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol. Rev.*, 2005; 203: 10–20
- [24] LeBourder E., Rey-Nores J.E., Rushmere N.K., Grigorov M., Lawn S.D., Affolter M., Griffin G.E., Ferrara P., Schiffrin E.J., Morgan B.P., Labeta M.O.: Soluble forms of toll-like receptor (TLR) 2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J. Immunol.*, 2003; 171: 6680–6689
- [25] Lehnardt S., Massillon L., Follett P., Jensen F.E., Ratan R., Rosenberg P.A., Volpe J.J., Vartanian T.: Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 8514–8519
- [26] Lemke G., Lu Q.: Macrophage regulation by Tyro-3 family receptors. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 31–36
- [27] Liberatore G. T., Jackson-Levis V., Vukosavic S., Mandir A.S., Vila M., McAuliffe W.G., Dawson V.L., Dawson T.M., Przedborski S.: Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegradation in MPTP model of Parkinson disease. *Nat. Med.* 1999; 5: 1403–1409
- [28] Lighvani S., Huang X., Trivedi P.P., Swanborg R.H., Hazlett L.D.: Substance P regulates natural killer cell interferon γ production and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 1567–1575
- [29] Lu J., Teh C., Kishore U., Reid K. B.: Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1572: 387–400
- [30] Lu Q., Lemke G.: Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro3 family. *Science*, 2001; 293: 306–311
- [31] Lum J.J., Bren G., McClure R., Badley A.D.: Elimination of senescent neutrophil by TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J. Immunol.*, 2005; 175: 1232–1238
- [32] Mansell A., Smith R., Doyle S.L., Gray P., Fenner J.E., Crack P.J., Nicholson S.E., Hilton D.J., O'neill L.A., Hertzog P.J.: Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates Toll-like receptor signaling by mediating Mal degradation. *Nat. Immunol.*, 2006; 7: 148–155
- [33] Minguet S., Huber M., Rosenkranz L., Schamel W.W.A., Reth M., Brummer T.: Adenosine and cAMP are potent inhibitors of the NF κ B pathway downstream of immunoreceptors. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 31–41
- [34] Murray P.J.: The primary mechanism of the IL-10-regulated antiinflammatory response is to selectively inhibit transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 8686–8691
- [35] Nocentini G., Riccardi C.: GITR: a multifaceted regulator of immunity belonging to the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 1016–1022
- [36] Orzechowska B., Antoszków Z., Błach-Olszewska Z.: Individual differentiation of innate antiviral immunity in humans; role of endogenous interferons and tumor necrosis factor in immunity of leukocytes. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2003; 51: 51–60
- [37] Pacheco R., Martinez-Navio J.M., Lejeune M., Climent N., Oliva H., Gatell T., Galart T., Mallol J., Lluís C., Franco R.: CD26, adenosine deaminase and adenosine receptors mediate costimulatory signals in the immunological synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 9583–9588
- [38] Paradowska E., Błach-Olszewska Z., Sender J., Jarosz W.: Antiviral nonspecific immunity of human placenta at term; possible role of endogenous tumor necrosis factors and interferons. *J. Interferon Cytokines Res.*, 1996; 16: 941–948
- [39] Park S.M., Kim S., Choi J.S., Hur D.Y., Lee W.J., Lee M.S., Choe J., Lee T.H.: TGF β inhibits Fas-mediated apoptosis of follicular dendritic cell line by down-regulating the expression of Fas and caspase-8: counteracting role of TGF β on TNF sensitization of Fas-mediated apoptosis. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6169–6175
- [40] Poeta-Guyon S., Christodoss P., LePanse R., Guyon T., DeBaets M., Wakkach A., Bidault J., Tzartos S., Berrich-Aknin S.: Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis. *J. Immunol.*, 2005; 174: 5941–5949
- [41] Prieto A.L., Weber J.L., Lai C.: Expression of the receptor protein-tyrosine kinases Tyro-3, Axl, and mer in the developing rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 2000; 425: 295–314
- [42] Puel A., Picard C., Ku C.L., Smahi A., Casanova J.L.: Inherited disorders of NF κ B-mediated immunity in men. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; 16: 34–41
- [43] Rifkin I.R., Leadbetter E.A., Busconi L., Viglianti G., Marshak-Rothstein A.: Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunological Rev.*, 2005; 204: 27–42

- [44] Rybka K., Orzechowska B., Siemieniec I., Leszek J., Zaczyńska E., Pająk J., Błach-Olszewska Z.: Age related natural antiviral non-specific immunity of human leukocytes. *Med. Sci. Monit.*, 2003; 9(12): BR413–BR417
- [45] Sochocka M., Błach-Olszewska Z.: Mechanizmy wrodzonej odporności. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 250–258
- [46] Stark J.L., Cross A.H.: Differential expression of suppressor of cytokine signaling-1 and -3 and related cytokines in central nervous system during remitting versus non-remitting forms of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Immunol.*, 2006; 18: 347–353
- [47] Strieter R.M., Keane M.P.: Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis. *J.Clin. Invest.*, 2004; 114: 165–168
- [48] Swennen E.L., Bast A., Dagnelie P.C. Immunoregulatory effect of adenosine 5'-triphosphate on cytokine release from stimulated whole blood. *Eur.J.Immunol.*, 2005; 35: 852–858
- [49] Takase H., Yu C.R., Liu X., Fujimoto C., Gery I., Egwuagu C.E.: Induction of suppressors of cytokine signaling (SOCS) in the retina during experimental autoimmune uveitis (EAU): potential neuroprotective role of SOCS proteins. *J. Neuroimmunol.*, 2005; 168:118–127
- [50] Tan J.C., Rabkin R.: Suppressors of cytokine signaling in health and disease. *Pediatr. Nephrol.*, 2005; 20: 567–575
- [51] Tanga F.Y., Natile-McMenemy N., DeLeo J.A.: The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy., 2005; 102: 5856–5861
- [52] Townsend K.P., Town T., Mori T. Lue L.F., Shytle D., Sanberg P.R., Morgan D., Fernandez F., Flavell R.A., Tan J.: CD40 signaling regulates innate and adaptive activation of microglia in response to amyloid β -peptide. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 901–910
- [53] Wang H., Chen Y., Ge Y., Ma P., Ma Q., Ma J., Wang H., Xue S., Han D.: Immunosuppression of Tyro3 family receptors, Tyro 3, Axl, and Mer and their ligand Gas 6 in postnatal developing mouse testis. *J. Histochem. Cytochem.*, 2005; 53: 1355–1364
- [54] Wong C.C., Lee W.M.: The proximal cis-acting elements Sp1, Sp3 and E2F regulate mouse mer gene transcription in Sertoli cells. *Eur. J. Biochem.*, 2002; 269: 3789–3800
- [55] Yadav A., Kalita A., Dhillon S., Banerjee K. JAK/STAT3 pathway is involved in survival of neurons in response to insulin-like growth factor and negatively regulated by suppressor of cytokine signaling-3. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 31830–31840
- [56] Zaczyńska E., Błach-Olszewska Z.: Effect of Cyclosporine A on the non-specific innate antiviral immunity of mice. *Arch.Immunol. Ther. Exp.*, 2001; 49(Suppl.1): S53–S57
- [57] Zaczyńska E., Błach-Olszewska Z., Gejdel E.: Production of cytokines with antiviral activity by endothelial cells. *J. Interferon Cytokines Res.*, 1995; 15: 811–814
- [58] Zaczyńska E., Magott-Procelewska M., Rybka K., Siemieniec I., Błach-Olszewska Z., Klinger M.: Innate antiviral immunity is not impaired in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron Clin. Pract.*, 2005; 101: c207–c210
- [59] Zitvogel L.: Dendritic and natural killer cells cooperate in the control-swith of innate immunity. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: F9–F14