

Zakład Immunologii Klinicznej AM w Lublinie
Department of Clinical Immunology, University School of Medicine, Lublin

JACEK ROLIŃSKI

Komórki dendrytyczne w zakażeniach wirusowych

Dendritic cells in viral infection

KOMÓRKA DENDRYTYCZNA — WAŻNY CZYNNIK
ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Zainteresowanie ludzkimi komórkami dendrytycznymi wzrosło znacznie z chwilą gdy w latach 80 okazało się że są one jednym z celów ataku ludzkiego wirusa HIV i mogą służyć jako rezerwar tego wirusa *in vivo* [1]. Niestety badania nad komórkami dendrytycznymi w infekcji HIV były utrudnione z uwagi na niewielką ich obecność we krwi obwodowej. Stanowią one < 0,5%–1% mononuklearów krwi obwodowej. Komórki dendrytyczne różnią się od pozostałych komórek mononuklearnych krwi obwodowej morfologią i fenotypem. We krwi obwodowej są to duże (> 15µm) nieregularnego kształtu komórki określane jako komórki welonowate. Natomiast w tkankach takich jak skóra czy narządy limfatyczne są to komórki posiadające liczne wypustki błony komórkowej w postaci długich drzewiasto rozgałęzionych dendrytów. Komórki dendrytyczne są „profesjonalnymi” komórkami prezentującymi antygen. Do komórek prezentujących antygen zaliczamy makrofagi, limfocyty B i komórki dendrytyczne. Komórki dendrytyczne stanowią subpopulację leukocytów wyspecjalizowaną w prezentacji antygeny, przy czym tylko one posiadają zdolność indukcji pierwotnej odpowiedzi immunologicznej. W porównaniu z innymi komórkami prezentującymi antygen (wspomniane już wcześniej makrofagi czy limfocyty B) są one ponad 100 razy skuteczniejsze w swoistej aktywacji limfocytów T.

Badania zapoczątkowane przez Steinmana [2], a później Harta [3, 4], wykazały obecność komórek dendrytycznych w śledzionie, węzłach chłonnych oraz w większości nielimfoidalnych narządów. Zlokalizowane w tkance łącznej wielu narządów śródmiąższowe komórki dendrytyczne pełnią rolę komórek prezentujących antygen. Po kontakcie z antygenem śródmiąższowe komórki dendrytyczne (jak np. komórki Langerhansa ze skóry) wędrują do okolicznych węzłów chłonnych gdzie prezentują

antygen limfocytom T. W trakcie wędrówki z antygenem do węzła chłonnego komórki dendrytyczne zmieniają swoją morfologię. W naczyniach limfatycznych stają się komórkami welonowatymi (ang. *veiled cell*), a następnie w strefie przykorowej (grasiczozależnej) węzłów chłonnych przekształcają się w komórki dendrytyczne splatające się (ang. *interdigitating cell*). Tak więc różnice morfologiczne, fenotypowe i czynnościowe pozwalają wyróżnić kilka subpopulacji komórek dendrytycznych:

- **komórki Langerhansa** — po raz pierwszy opisane przez Langerhansa w 1868 roku. Stanowią one ok. 3%–8% komórek naskórka. Obecne są również w nabłonkach wyścielających przewód pokarmowy i drogi moczowo-płciowe;
- **śródmięzszowe komórki dendrytyczne** — zlokalizowane głównie w tkance łącznej serca, nerek, płuc i przewodu pokarmowego, ilość ich zwiększa się 5–10 krotnie w czasie rozwoju lokalnej reakcji zapalnej [5];
- **komórki dendrytyczne splatające się** — znajdują się w rdzeniu grasicy i wtórnych narządach limfatycznych (głównie w strefie grasiczozależnej węzłów chłonnych);
- **komórki welonowate** — obecne we krwi i chłonce. Są to dojrzałe komórki dendrytyczne i ich prekursorzy, które odbywają wędrówkę do różnych tkanek;
- **folikularne komórki dendrytyczne** — których pochodzenie nie zostało wyjaśnione, znajdujące się w obrębie pierwotnych i wtórnych grudek chłonnych węzłów chłonnych i innych narządów limfatycznych.

PREZENTACJA ANTYGENU LIMFOCYTOM T

W przeciwieństwie do niedojrzałych komórek dendrytycznych, dojrzałe posiadają od kilku do kilkunastu długich wypustek przypominających welon lub w innych komórkach dendryty (stąd też pochodzi ich nazwa). Obecność tych wypustek zwiększa wielokrotnie powierzchnię kontaktu z limfocytami i pozwala na jednoczesną stymulację wielu limfocytów [6]. Pojedyncza komórka dendrytyczna może jednocześnie stymulować od 100 do 3000 limfocytów T [7]. Limfocyty T nie rozpoznają na ogół antygenów rozpuszczalnych. Wiąże się to z koniecznością prezentacji im antygeny przez wyspecjalizowane komórki prezentujące antygen. Komórki dendrytyczne prezentują antygen limfocytom T w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy I i II. Antygeny zgodności tkankowej klasy I i II są również obecne na innych komórkach prezentujących antygen (limfocyty B i monocyty). Jednak zarówno limfocyty B jak i monocyty są znacznie mniej skuteczne w prezentacji antygeny limfocytom T. Jedną z przyczyn jest wielokrotnie wyższa (10–100 razy) ekspresja antygenów MHC na komórkach dendrytycznych w porównaniu z limfocytami B i monocytami. Antygeny zgodności tkankowej klasy I obecne są na większości jądrzastych komórek ludzkiego organizmu, a więc również na komórkach które ulegają infekcjom wirusowym. Jednak ilość kompleksów antygenów MHC klasy I na tych komórkach jest niewielka i z reguły nie przekracza 100 na jedną komórkę. Wychwycone przez komórki dendrytyczne antygeny wiążą się z antygenami zgodności tkankowej klasy I i II. Antygeny wewnątrzkomórkowe np. wirusowe obecne w zainfekowanej przez wirus komórce dendrytycznej wiążą się z antygenami MHC klasy I. Kompleksy MHC klasy I + anty-

gen po transporcie na powierzchnię komórki dendrytycznej prezentowane są limfocytom cytotoksycznym CD8+. Antygeny zewnątrzkomórkowe które dostały się do komórek dendrytycznych drogą endocytozy po przetworzeniu wiążą się z antygenami MHC klasy II i są poezentowane limfocytom pomocniczym CD4+.

Jedynie niedojrzałe komórki dendrytyczne cechuje duża zdolność do wyłapywania antygeny, dojrzałe komórki nie mają tej właściwości. Do dojrzewania komórki dendrytyczne stymulowane są przez różne czynniki, między innymi: bakterie, niektóre elementy ich ściany komórkowej (np. LPS), cytokiny takie jak IL-1, GM-CSF, TNF α . Niektóre cytokiny (np. IL-10 hamują proces dojrzewania komórek dendrytycznych. GM-CSF jest ważnym czynnikiem wzrostu dla komórek dendrytycznych *in vitro*, natomiast *in vivo* nie jest on niezbędny do różnicowania tych komórek. U myszy GM-CSF $^{-/-}$ (z wyłączonym genem dla GM-CSF).cechujących się brakiem GM-CSF komórki dendrytyczne są obecne we krwi i tkankach.

Interakcja antygeny obecny na cząsteczkach MHC komórki dendrytycznej z receptorem rozpoznającym antygen limfocytów T (TCR) jest pierwszym sygnałem niezbędnym do aktywacji limfocytów T. Limfocyt T do pełnej aktywacji potrzebuje dodatkowych sygnałów (kostymulujących) bez których ulega anergii lub apoptozie. Odbywa się to przy pomocy molekuł CD80 (stymulacja komórek Th1) i CD86 (stymulacja komórek Th2) obecnych na aktywowanych komórkach dendrytycznych z cząsteczką CD28 znajdującą się na ponad 80% limfocytów T [6, 9]. Aktywowany limfocyt T staje się komórką CD40L+ (dodatnią) i poprzez antygen CD40 obecny na komórkach dendrytycznych stymuluje je do wydzielania IL-12. IL-12 odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi Th1 [6, 9]. Podczas aktywacji na komórce dendrytycznej zwiększa się ekspresja molekuł CD80 i CD86. Tak aktywowana komórka dendrytyczna staje się komórką zdolną do stymulacji dziewiczych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ odgrywających istotną rolę w obronie przeciwwirusowej. Ostatnie badania wyjaśniają dlaczego aktywowane przez komórki dendrytyczne limfocyty T CD4+ są konieczne do wspomagania odpowiedzi cytotoksycznej ze strony limfocytów CD8+. Okazało się bowiem, że pomoc ze strony limfocytów T CD4+ prowadzi do pełnej aktywacji komórki dendrytycznej, co pozwala jej na generację swoistych antygenowo cytotoksycznych limfocytów T CD8+ [5, 6, 9].

UKŁAD ODPORNOŚCIOWY W ZAKAŻENIACH WIRUSOWYCH

Większość wirusów wykazuje tropizm do komórek określonych narządów i tkanek. Wirusy często wykorzystują antygeny powierzchniowe komórek do wnikania do ich cytoplazmy. Przykładem jest wirus HIV i cząsteczka CD4+ oraz wirus EBV cechujący się tropizmem do limfocytów B (do zakażenia komórek B wykorzystuje receptor dla dopełniacza CR2). Większość komórek organizmu jest wrażliwa na zakażenia tylko przez organiczną liczbę wirusów. Zdolność wirusów do replikacji w poszczególnych komórkach układu odpornościowego zależy od wielu różnych czynników, między innymi od stopnia aktywacji komórek. Wspomniany wyżej wirus EBV słabo replikuje w spoczynkowych limfocytach B, dlatego też wirusowe białka EBNA i LMP wykazują

aktywność mitogenną i stymulują limfocyty B do proliferacji co sprzyja replikacji wirusów. Znaczna część drobnoustrojów niebezpiecznych dla ludzkiego organizmu jest nierozpoznawalna przez makrofagi i przez limfocyty B. Wirusy wykorzystują wewnątrzkomórkowe organella gospodarza do syntezy własnych białek i kwasów nukleinowych. Powoduje to że antygeny wirusowe są trudne do odróżnienia od antygenów gospodarza przez komórki układu odpornościowego.

Komórki dendrytyczne w przeciwieństwie do makrofagów i limfocytów B są komórkami wyspecjalizowanymi w prezentacji antygenów wirusowych i są one podatne na zakażenie przez wiele wirusów. Dzięki właściwościom prezentacji antygeny i podatności na zakażenia przez wiele wirusów komórki dendrytyczne bardzo skutecznie prezentują białka wirusowe na powierzchni molekuł MHC. Antygeny zgodności tkankowej MHC klasy I są niezbędne do aktywacji limfocytów T CD8+. Antygeny klasy II wspomagają aktywację limfocytów T CD4+. Większość białek wirusowych jest wytwarzana w cytozolu a peptydy pochodzące z nich są transportowane przez antygeny MHC klasy I na powierzchnię komórki, gdzie są prezentowane komórkom CD8+. Białka pochodzące z otoczki wirusowej są transportowane do retikulum endoplazmatyczne skąd dostarczane są na powierzchnię komórki przez molekuły klasy II. Stymulują one limfocyty T CD4+. Zakażone wirusem komórki dendrytyczne są ważnym źródłem IFN- α i IL-1 β , które uruchamiają ważne mechanizmy obronne istotne dla zabicia wirusów. IL-1 β hamuje wydzielanie IL-4, a IFN- α stymuluje produkcję IL-2 i IFN- γ , co sprzyja cytotoksycznej odpowiedzi typu Th1 istotnej w obronie przeciwwirusowej [11]. Także IL-6 i IL-12 wydzielane przez komórki dendrytyczne w czasie infekcji wirusowej stymulują aktywację, wzrost i różnicowanie limfocytów T zdolnych do rozpoznania i zabicia komórek zakażonych wirusem.

PIŚMIENNICTWO

1. *Markowicz S., Engleman E.G.*: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes differentiation and survival of human peripheral blood dendritic cells in vitro. *J. Clin. Invest.*, 1990; 85, 955–961.
2. *Steinman R.M., Adams J.C., Cohn Z.A.*: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen. *J. Exp. Med.*, 1975; 1; 141, 804–820.
3. *Hart D.N., Fabre J.W.*: Demonstration and characterization of Ia-positive dendritic cells in the interstitial connective tissues of rat heart and other tissues, but not brain. *J. Exp. Med.*, 1981; 154: 347–351.
4. *Hart D.N., Fuggle S.V., Williams K.A. i wsp.*: Localization of HLA-ABC and DR antigens in human kidney. *Transplantation*, 1981; 31, 428–431.
5. *Hart D.N.*: Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood*, 1997; 90, 3245–3256.
6. *Steinman R.M.*: The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol.*, 1991; 9, 271–296.
7. *Bhardwaj N., Friedman S.M., Cole B.C., i wsp.*: Dendritic cells are potent antigen-presenting cells for microbial superantigens. *J. Exp. Med.*, 1992; 175, 267–271.
8. *Tarte K., Klein B.*: Dendritic cell-based vaccine: a promising approach for cancer immunotherapy. *Leukemia*, 1999; 13, 653–663.

9. *Avigan D.*: Dendritic cells: development, function and potential use for cancer immunotherapy. *Blood Rev.*, 1999; 13, 51–64.
10. *Banchereau J., Steinman R.M.*: Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 1998; 392, 245–252.
11. *Ghanekar S., Zheng L., Logar A., Navratil J., Borowski L., Gupta P., Rinaldo C.*: Cytokine expression by human peripheral blood dendritic cells stimulated in vitro with HIV-1 and herpes simplex virus. *J. Immunol.*, 1996; 1, 157, 4028–4036.

SUMMARY

Dendritic cells are the professional antigen-presenting cells. They play a crucial role in the activation of naive T cells *in vivo*, therefore they are probably the best mechanism of anti-viral defence. Studies on dendritic cells have been greatly limited by difficulties in preparing the sufficient numbers of cells. Greater understanding of dendritic cells biology and function has led to successful study of their role in viral infection. In this paper, I briefly review the main features of dendritic cells that are important for anti-viral defence.

