

Receptory zmiatacze (ang. *scavenger receptors*, SRs) stanowią heterogenną grupę receptorów, podlegających ekspresji głównie w makrofagach i komórkach dendrytycznych, których definiującą cechą jest zdolność do wiązania utlenionych lipoprotein (oxLDL). SRs cechuje bardzo szeroki repertuar wiązanych ligandów, obok oxLDL obejmujący wiele innych, ujemnie naładowanych substancji, co umożliwia tym receptorom udział w licznych funkcjach makrofagów, takich jak różne formy endocytozy, adhezja do macierzy zewnątrzkomórkowej i do innych komórek. Oprócz udziału w fizjologicznych procesach, SRs uwikłane są w patogenezie miażdżycy, choroby Alzheimera i cukrzycy, w związku z ich rolą jako receptorów dla oxLDL, włókien β -amyloidu i białek zmodyfikowanych przez produkty zaawansowanej glikacji.

SRs zidentyfikowano także jako główny typ receptorów pośredniczących w fagocytozie nieopsonizowanych bakterii przez makrofagi. Ponieważ równocześnie myszy pozbawione SRs wykazywały upośledzenie usuwania bakterii z tkanek i zwiększoną śmiertelność w trakcie infekcji bakteryjnych, uważa się, że fagocytoza nieopsonizowanych bakterii za pośrednictwem tych receptorów stanowi ważny, wczesny mechanizm odporności przeciwbakteryjnej. Ten pogląd podważają nasze ostatnie badania. Zaobserwowaliśmy, że w odróżnieniu od fagocytozy używanych w poprzednich doświadczeniach, zabitych i fluorescencyjnie znakowanych bakterii, fagocytoza żywych bakterii jest bardzo niewydajna lub nieupośledzona w makrofagach pozbawionych głównych SRs: SR-A/CD204 i CD36. Za zwiększoną śmiertelność myszy pozbawionych SRs w trakcie infekcji bakteryjnych bezpośrednio odpowiada nadmierna produkcja cytokin prozapalnych. Zwiększoną reaktywność na produkty bakteryjne komórek z niedoborem SRs obserwuje się także w eksperymentach *in vitro*. W związku z tym wysunęliśmy hipotezę, którą zamierzamy testować w planowanych badaniach, że obserwowane upośledzenie odporności przeciwbakteryjnej u myszy pozbawionych tych receptorów, w większym stopniu spowodowane jest przez zahamowanie zabijania wewnątrzkomórkowego bakterii przez fagocyty, wskutek nadmiernej stymulacji przez cytokiny pro-zapalne, niż przez defekt fagocytozy nieopsonizowanych bakterii przez makrofagi.

Adaptacyjne reakcje odpornościowe (z udziałem limfocytów) skierowane są głównie przeciwko obcym białkom. Jednakże limfocyty T pomocnicze (Th), które inicjują i koordynują przebiegu odpowiedzi immunologicznych, nie są zdolne do bezpośredniego rozpoznania natywnych białek, tylko wymagają ich prezentacji w formie kompleksów wyciętych z białek oligopeptydów (epitopów) z białkami głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC-II), na powierzchni komórek prezentujących antygeny (APCs). W konsekwencji, aby móc wywołać odpowiedź immunologiczną, antygeny białkowe muszą być wpierw wychwycone przez APCs i poddane wewnątrzkomórkowej obróbce proteolitycznej. Obok lektyn typu C, SRs są głównym typem receptorów pośredniczącym w wychwycie antygenów przez APCs. Paradoksalnie, większość oczyszczonych białek stymuluje co najwyżej słabą odpowiedź immunologiczną, co wydaje się wynikać z faktu, że nie są one ligandami receptorów endocytarnych. W naszych poprzednich badaniach opisaliśmy mechanizm poprawiający wychwyt białek w ogniskach odczynu zapalnego i, w efekcie, znacznie nasilający ich immunogenność. Okazało się, że utlenienie białek przez kwas podchlorowy (HOCl), produkowany przez neutrofile naciekające miejsce odczynu zapalnego, nadaje białkom zdolność do wiązania się z dużym powinowactwem do receptorów endocytarnych, w tym do licznych SRs. W praktyce, słabą immunogenność białek poprawia się poprzez dodanie do szczepionek tzw. adjuwantów. Ponieważ indukcja odczynu zapalnego jest wspólnym efektem wywieranym przez różniące się chemicznie i strukturalnie adjuwanty, testować będziemy hipotezę, że stymulacja utleniania przez HOCl jest wspólnym mechanizmem nasilającego immunogenność białek działania różnorodnych adjuwantów. Istnieje duża szansa, że nasilona immunogenność chlorowanych białek mogłoby być wykorzystana w opracowaniu bezpieczniejszych i skuteczniejszych szczepionek, które, być może, nie wymagałyby stosowania adjuwantów i, w związku z tym, pozbawione byłyby wszystkich wywołanych przez adjuwanty szkodliwych skutków ubocznych.

W trakcie prezentacji antygeny, pod wpływem dostarczanych przez APCs bodźców, zwłaszcza cytokin (intreukiny (IL)-6, IL-12, IL-23), limfocyty Th podlegają różnicowaniu w różne typy komórek efektorowych (Th1/Th2/Th17/Treg), odpowiedzialnych za indukcję różnych typów odpowiedzi adaptacyjnych. Różnicowanie się limfocytów Th1 i Th17 promują cytokiny, które produkowane są przez APCs w następstwie rozpoznania specyficznych produktów bakterii lub grzybów, natomiast ciągle niejasny jest mechanizm różnicowania się limfocytów Th2, które występuje w zakażeniach przez pasożytnicze robaki, w alergiach i pod wpływem jednego z tylko dwu adjuwantów stosowanego w ludzkich szczepionkach – aluminu. Ponieważ receptory endocytarne zdolne są do regulowania w APCs produkcji cytokin odpowiedzialnych za różnicowanie się limfocytów, zamierzamy sprawdzić możliwość, że pobudzenie tych receptorów w trakcie wychwytu antygenów promuje różnicowanie się limfocytów Th2.

Podsumowując, w planowanych badaniach zmierzmy się z najbardziej podstawowymi, wciąż nie w pełni wyjaśnionymi zagadnieniami w immunologii, mechanizmami: prezentacji antygeny, polaryzacji odpowiedzi immunologicznej i nasilającego immunogenność antygenów działania adjuwantów, co stwarza dużą szansę, że ich wyniki znacząco przyczynią się do rozwoju tej dyscypliny naukowej.