

ODPORNOŚĆ IDZIE Z LASU



dr Agnieszka Kloch

pracuje na Wydziale Biologii UW. Zajmuje się ewolucją układu pasożyt – żywicieli w warunkach naturalnych. Bada zmienność genów, których produkty uczestniczą w interakcjach między pasożytami i żywicielami, ale interesują ją też aspekty ekologiczne tego układu. W 2010 r. otrzymała stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej. Jest redaktorem magazynu „Academia”.

akloch@biol.uw.edu.pl

Ponad połowa organizmów na Ziemi to pasożyty i właściwie nie ma gatunku, który byłby od nich wolny. Jak w radzeniu sobie z nimi pomaga „dzika immunologia”?

dr Agnieszka Kloch

Uniwersytet Warszawski

Nam, szczęśliwym mieszkańcom Pierwszego Świata, pasożytnictwo kojarzy się albo z egzotycznymi stworzeniami z podręcznika biologii, albo z przykrą koniecznością odrobaczenia domowych czworonogów. Zapominamy, że ludzki układ odpornościowy, podobnie jak u innych kręgowców, powstał i ewoluował pod ciągłą presją ze strony pasożytów.

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) samymi nicieniami zarażonych jest obecnie ok. 2 mld osób. W rejonach, gdzie panuje głód trudno o opiekę medyczną, takie infekcje stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia – od niedożywienia czy obni-

żenia płodności do śmierci włącznie. Z tego powodu pasożyty uważane są za istotną siłę selekcyjną wpływającą na ewolucję ich gospodarzy: organizmy, które nie potrafią zwalczyć infekcji, mają niższe dostosowanie i zostawiają po sobie mniej potomstwa, a ich geny powoli zaczynają zanikać.

Nornica wskazuje drogę

W sensie ekologicznym pasożyty to nie tylko wielokomórkowe tasiemce czy glisty, ale wszelkiego rodzaju organizmy żyjące kosztem gospodarza i przynoszące mu szkodę, a więc także wirusy, bakterie, chorobotwórcze grzyby czy pierwotniaki. U kręgowców kluczową rolę w obronie przed nimi odgrywa układ odpornościowy, na który składa się wiele procesów mających na celu identyfikację, a następnie zniszczenie intruza. Istnieje wiele wyspecjalizowanych komórek, które krążą we krwi w poszukiwaniu np. fragmentów rozpadu komórek pasożytów wielokomórkowych albo specyficznych dla bakterii elementów ściany komórkowej.

Ich rozpoznawanie odbywa się za pomocą specyficznych receptorów, czyli białek znajdujących się na błonie komórkowej, które potrafią taki element związać na zasadzie strukturalnego dopasowania. Często przytacza się tu analogię, że rozpoznawana cząsteczka musi pasować do receptora jak klucz do zamka. Tu właśnie jest miejsce na ewolucyjny wyścig zbrojeń: pasożyty próbują przełamać ten system, modyfikując swoje białka tak, żeby nie zostały rozpoznane jako obce, z kolei żywielele starają się za tymi zmianami nadążyć. Ponieważ izolacja i badanie struktury białek jest trudne, zmiany takie znacznie łatwiej jest śledzić na poziomie sekwencji kodujących je genów. Można nie tylko odczytać sekwencję białka, ale także odtworzyć historię zmian, jakie zachodziły w przeszłości, odtwarzając w ten sposób ewolucyjną historię tego genu.





2

Żeby dobrze zrozumieć mechanizmy ewolucyjne kształtujące ten proces, konieczne jest badanie układów pozbawionych ingerencji człowieka, a więc zwierząt żyjących na wolności, zarażonych naturalnie pasożytami. To podejście, nazwane przez badaczy z Uniwersytetu w Edynburgu „dziką immunologią”. Dotychczas układ odpornościowy u ssaków badano właściwie tylko w warunkach laboratoryjnych, używając do tego wyselekcjonowanych szczepów myszy. Pod względem genetycznym osobniki z jednej linii są niemal identyczne, dzięki czemu wyraźniej widać różnice między grupą eksperymentalną i kontrolną, i można zaobserwować efekty nawet niewielkiego działania eksperymentatora. Dzięki rozwojowi nowoczesnych technik sekwencjonowania możliwe stało się przeniesienie doświadczeń immunologicznych poza laboratoria. Okazało się, że ich wyniki znacznie odbiegały od przewidywań, ponieważ dzikie zwierzęta różnią się znacznie między sobą i żyją w homogenicznym środowisku stawiającym przed nimi różnorodne wyzwania. Poza infekcjami muszą się zmagać

z niedoborami jedzenia, drapieżnikami, konkurencją wewnątrzgatunkową itd. W takich warunkach przez tysiące lat ewoluował też ludzki układ odpornościowy i naukowcy mają nadzieję, że „dzika immunologia” pozwoli poszerzyć wiedzę, jaką zgromadziliśmy, badając przypadki kliniczne wśród ludzi i wyselekcjonowane linie gryzoni laboratoryjnych.

Dzięki projektowi Opus finansowanemu przez Narodowe Centrum Nauki zajmują się „dziką immunologią” na przykładzie nornicy rudej, leśnego gryzonia spokrewnionego z nornikami. Nornice są zarażone szeregiem pasożytów, od nicieni i tasiemców do pierwotniaków i bakterii, często przenoszonych przez kleszcze i pchły. Żyją krótko i mają w ciągu roku kilka miotów, a więc łatwo zbadać wiele pokoleń i obserwować, jak zmienia się zarażenie i frekwencje genów.

Kontekst określa byt

We wcześniejszych swoich pracach opisałam związek między występowaniem określonych alleli (wariantów)

Fot. 1, 2
 Nornice odławiane są w pułapki żywołowne. Jeśli okazuje się, że któraś ze złapanych samic jest ciężarna, wypuszcza się ją, żeby zapewnić odbudowanie się populacji

Fot. 3, 4, 5

Podczas sekcji izoluje się nicienie i tasieńce, które stanowią materiał do dalszych badań molekularnych



genów MHC a podatnością na nicienie. Geny MHC stanowią element odporności nabytej, która opiera się na rozpoznawaniu antygenów, czyli fragmentów białek pochodzących od pasożytów. Dzięki temu odpowiedź nabyta jest bardzo specyficzna, ale działa wolniej i potrzebuje czasu, żeby się rozwinąć. Poza tym z ewolucyjnego punktu widzenia jest stosunkowo nowym nabytkiem, który występuje jedynie u kręgowców. Nie było wiadomo, czy mechanizmy opisujące ewolucję genów MHC są regułą, czy wyjątkiem w układzie od-

tyw i inny rodzaj pasożytów. U nornicy poszczególne geny TLR różniły się znacznie pod względem polimorfizmu: najmniej zmienny był gen kodujący TLR7, receptor rozpoznający elementy wirusów, natomiast największą zmiennością odznaczał się TLR2 uczestniczących w odpowiedzi przeciwko bakteriom. Taki wynik sugeruje, że u nornicy infekcje bakteryjne stanowią znacznie silniejszy czynnik selekcyjny niż wirusowe. Ponadto pewne allele TLR2 występowały częściej u osobników zarażonych pasożytami krwi, podczas gdy inne były częstsze u zwierząt niezarażonych. Taki obraz to efekt dynamicznej koewolucji między pasożytami i żywicielami – allele „sprzyjające infekcji” to te, do których bakteriom udało się przystosować. Ta sytuacja może jednak zmienić się w każdej chwili, ponieważ allele „sprzyjające zarażeniu” będą zanikać na skutek większej śmiertelności noszących je osobników.

Naukowcy mają nadzieję, że „dzika immunologia” pozwoli poszerzyć wiedzę, jaką zgromadziliśmy, badając przypadki kliniczne wśród ludzi i wyselekcjonowane linie gryzoni laboratoryjnych

pornościowym. W ramach bieżącego projektu badam więc ewolucję genów kodujących elementy odpowiedzi wrodzonej, w szczególności TLR i cytokin. Odpowiedź wrodzona powstała znacznie dawniej i jest obecna już u bezkręgowców, poza tym stanowi pierwszą linię obrony przeciw patogenom. Białka TLR rozpoznają motywy typowe dla patogenów jednokomórkowych: bakterii, pierwotniaków i wirusów. U ssaków wyróżnia się od 10 do 12 białek TLR, a każdy z nich rozpoznaje inny mo-

Nicienie pomagają leczyć

Ten układ jest nie tylko dynamiczny w czasie, lecz także w przestrzeni. Okazało się, że ten sam allel TLR2 może mieć odmienną rolę w zależności od tego, jaką populację nornicy zbadamy: w jednej jest częstszy u osobników zarażonych, a w innej u odpornych. Dzieje się tak, ponieważ wyścig zbrojeń między pasożytami i żywicielami nie ma charakteru globalnego, ale toczy się lokalnie i zależy od wyjściowej frekwencji alleli genów odporności w populacji żywicieli oraz od zmienności genetycznej patogenów na danym obszarze. Łatwo to sobie uzmysłowić na przykładzie naszego gatunku: układ odpornościowy mieszkańców Afryki ewoluuje pod silną presją ze strony malarii, podczas gdy w Europie ważniejsza dla przeżycia



4



5

wydaje się np. odporność na grypę. Wyniki uzyskane w moim projekcie pokazują jednak, że taka zmienność może dotyczyć zwierząt żyjących nie na odrębnych kontynentach, ale zaledwie 20 km od siebie. Wskazują też, że nie istnieje uniwersalny „gen odporności”, a działanie określonych alleli zależy zawsze od kontekstu, w tym przypadku – od występujących w środowisku patogenów i ich zmienności.

W warunkach naturalnych typowe jest także jednocześnie zarażenie wieloma gatunkami pasożytów, które mogą wzajemnie na siebie oddziaływać. Zwykle u nornicy występuje kilka gatunków pasożytów jelitowych, a także pasożyty krwi. Razem tworzą swego rodzaju „wewnętrzny ekosystem”. Niektórzy z jego mieszkańców sprzyjają sobie nawzajem, podczas gdy inni silnie konkurują. Na przykład, u nornicy występowanie nicieni w jelicie cienkim, a zwłaszcza w jego początkowym odcinku – dwunastnicy – jest negatywnie skorelowane z pojawieniem się nicieni zaliczanych do zamieszkujących jelito ślepe i grube. Poza tym poszczególne grupy pasożytów wykorzystują swoich żywicieli w odmienny sposób. Dla nicieni i tasiemców długie życie żywiciela oznacza długi czas, w którym same mogą w nim żyć i się rozmnażać. Z reguły nie są więc bardzo zjadliwe, w przeciwieństwie do pasożytów krwi, których celem jest szybkie namnożenie się i przejście do kolejnego żywiciela dzięki krwi wysanej przez pchłę czy kleszcza. Nicienie potrafią nawet modulować odpowiedź immunologiczną gospodarza w ten sposób, że wygaszają ostrą odpowiedź zapalną (typu Th-1) i na jej miejsce rozwija się łagodniejsza reakcja typu Th-2 związana z przewlekłymi zarażeniami. Tę właściwość zaczęto ostatnio wykorzystywać w terapii uporczywych chorób autoimmunologicznych

u ludzi: terapeutyczne zarażenie nicieniami pomaga w takich schorzeniach, jak stwardnienie rozsiane czy zapalenia jelit związane np. z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Mój projekt pokazał, że mechanizmy ewolucyjne kształtujące zmienność genów odporności, dotychczas opisane dokładnie tylko w przypadku genów MHC stanowiących element odpowiedzi nabytej, wydają się działać podobnie w przypadku innych komponentów odporności, różniących się od MHC budową i działających na nieco innej zasadzie. I chociaż „dzika immunologia” nie prowadzi bezpośrednio do opracowania nowych leków czy terapii, uzyskana w ten sposób wiedza może okazać się bardzo przydatna, chociażby w kontekście bakterii uodporniających się na antybiotyki czy też rozprzestrzeniania się chorób i odporności na nie.

**AGNIESZKA KLOCH
ZDJĘCIA JAKUB OSTAŁOWSKI**

Opisany projekt jest finansowany w ramach projektu Opus nr DEC-2012/07/B/NZ8/00058 z Narodowego Centrum Nauki.

Chcesz wiedzieć więcej?

Pedersen A.B., Babayan S.A. (2011). Wild Immunology. *Molecular Ecology* Mar; 20 (5): 872–80

Lafferty K.D. (2010). Interacting Parasites. *Science* 330, 187–8

Turner A.K., Begon M., Jackson J.A., Bradley J.E., Paterson S. (2012). Genetic Diversity in Cytokines Associated with Immune Variation and Resistance to Multiple Pathogens in a Natural Rodent Population. *PloS Genetics* 7: e1002343