

PAWEŁ KISIELOW

*Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda
Weigla 12, 53-114 Wrocław
e-mail: kisielow@iitd.pan.wroc.pl*

Motto

*Mały limfocyt
w centrum uwagi świata nauki,
staje się coraz większy, ogromnieje,
już nie możemy
ogarnąć spojrzeniem jego powierzchni,
a tym bardziej wnętrza tej malutkiej kulki,
której zawdzięczamy tak wiele.
/Piotr Kuśnierczyk/*

JAK UKŁAD ODPORNOŚCIOWY UCZY SIĘ ODRÓŻNIAĆ DOBRO OD ZŁA?

WSTĘP

Dobrem, którego broni układ odpornościowy (UO) człowieka i zwierząt, są prawidłowo działające komórki, a złem, które zwalcza, komórki „chore”: zakażone i nowotworowe oraz chorobotwórcze mikroorganizmy. Pytanie, jak to się dzieje, że UO potrafi odróżniać „dobro” od „zła” i nie kieruje swej śmiertelnej broni przeciwko zdrowym komórkom własnego ciała nurtowało badaczy od ponad stu lat, a odpowiedź, która zadowolili większość współczesnych immunologów, uzyskano niedawno. Podczas ostatniego Światowego Kongresu Towarzystw Immunologicznych w Melbourne (Australia), za wyjaśnienie centralnych mechanizmów, dzięki którym UO nabywa tę cudowną umiejętność, trzech uczeni: Harald von Boehmer, Philippa Marrack i John Kappler otrzymali prestiżową nagrodę „Novartis Prize for Immunology”. O wadze problemu i skali trudności napotykanych na długiej drodze do tego sukcesu wymownie świadczy fakt, że kilkunastu badaczy, którzy je pokonali, otrzymało Nagrodę Nobla: E. von Behring 1901; P. Ehrlich 1908; F. Burnet 1959; P. Medawar 1960; G. Edelman, R., Porter 1972; B. Benaceraff, J.

Dausset, G. Snell 1980; N. Jerne, G. Koehler, C. Milstein 1984; S. Tonegawa 1987; P. Doherty, R. Zinkernagel 1996. Jako współautor ostatnio nagrodzonych badań, które przyczyniły się do rozwiązania tej największej i najstarszej zagadki immunologicznej, chciałbym opisać jak dochodzono do poznania (co nie oznacza całkowitego zrozumienia) na czym polega niezwykle wymagający i surowy proces „edukacji” UO, doprowadzający większość „uczniów” do ...samobójstwa.

TRUDNE POCZĄTKI

Z konieczności istnienia mechanizmu, który pozwala UO odróżnić dobro od zła zdał sobie sprawę na początku ubiegłego wieku Paul Ehrlich, autor działającego na wyobraźnię pojęcia „*horror autotoxicus*”, kiedy po odkryciu przeciwciał przez Emila von Behringa, ujawniona została ich niespotykana swoistość i różnorodność. Jest ona tak wielka, że organizm każdego człowieka potrafi wytworzyć przeciwciała precyzyjnie dopasowane do dowolnego, nie tylko obcego, lecz również własnego białka, co może prowadzić do ciężkich schorzeń, a nawet śmierci. Jakim cudem zdrowy organizm unika

takiego niebezpieczeństwa? Przez ponad 50 lat nie poczyniono w tym zakresie żadnego znaczącego postępu. Komórki produkujące przeciwciała długo pozostawały nieznanymi i nie pojawiła się żadna koncepcja nadająca właściwy kierunek dalszym poszukiwaniom. Szczególnie zagadkowe było źródło ogromnej różnorodności przeciwciał, ponieważ DNA, według ówczesnej wiedzy, nie mogłoby pomieścić aż tylu różnych genów. Do przełomu doszło kiedy Niels Kaj Jerne (JERNE 1955) i Frank McFarlane Burnet (BURNET 1957) sformułowali uzupełniające się teorie naturalnej selekcji przeciwciał, a James Gowans i Jonathan Uhr wykazali (GOWANS i UHR 1966), że komórkami, które je produkują, są limfocyty, tajemnicze, białe krwinki, zasiedlające grasice, węzły chłonne i śledziona. Według Jernego i Burneta, antygen, czyli białko, które mobilizuje UO do działania, nie jest, jak postulowano wcześniej, matrycą, na której powstaje w komórce dopasowane przeciwciało, lecz działa jak wędka. Z oceanu komórek spontanicznie produkujących pełną gamę różnych przeciwciał (każda komórka produkuje inne) „wylawia” tę, która wytwarza pasujące przeciwciało, powodując jej namnożenie. Natomiast brak reakcji UO przeciwko własnemu organizmowi, co nazywamy „tolerancją immunologiczną”, byłby wynikiem negatywnej selekcji polegającej na tym, że rozpoznanie antygeny własnego organizmu przez limfocyty przed uzyskaniem funkcjonalnej dojrzałości, byłoby dla nich zabójcze. Zauważmy, że wbrew powszechnemu rozumieniu, pojęcie „negatywna selekcja” oznacza w tym kontekście eliminację, a nie promocję „złych” komórek.

ZŁOTY CZAS: ODKRYWANIE RÓZNORODNOŚCI LIMFOCYTÓW I STERUJĄCYCH NIMI CZĄSTECZEK

Dażenie do zweryfikowania powyższej inspirującej koncepcji było przez lata jedną z głównych sił napędowych badań, które odsłoniły ogromną złożoność UO. Odkrycie, że jednorodne z pozoru limfocyty są zróżnicowane pod względem funkcji (MITCHELL i MILLER 1968, KISIEŁOW i współaut. 1975), uświadomiło badaczom, że problem do rozwiązania jest znacznie bardziej skomplikowany niż początkowo sądzono. Okazało się, że funkcjonowaniem całego UO, w tym produkcją przeciwciał przez dojrzewające w szpiku kostnym limfocyty B, zarządzają powstające pod wpływem grasicy dwa rodzaje limfocytów T, które przeciwciała nie produkują, ale antygeny rozpoznają z taką samą wybiórczością i precyzją, choć w bardziej skomplikowany sposób (ZINKERNAGEL i DOHERTY 1974). Wykazanie „nadrzędności” limfocytów

T nad limfocytami B spowodowało, że dalsze badania skoncentrowały się głównie na poznawaniu „metod nauczania” limfocytów T, w wyniku czego odkryto, że ich działaniem steruje, występujący na powierzchni komórek, kwintet cząsteczek: TCR, MHC-I, MHC-II, CD4 i CD8, w którym TCR gra pierwsze skrzypce. Odkrycie każdej z tych cząsteczek otwierało nową kartę w najnowszej historii immunologii. W „wykształconym” UO pełnią one niżej opisane role, których poznanie pomogło lepiej zrozumieć proces uczenia się UO swego wymagającego niezwyklej precyzji rzemiosła.

TCR I MHC

TCR (ang. T cell receptor) (HEDRICK i współaut. 1984, YANAGI i współaut. 1984, MARRACK i KAPPLER 1987) jest zakotwiczoną w błonie komórkowej cząsteczką, która budową przypomina przeciwciało. Mechanizm tworzenia różnorodności TCR, tak jak i przeciwciał, powoduje, że każdy limfocyt T i jego potomstwo (klon) posiada tylko jeden unikatowy receptor. Mechanizm ten polega na tym, że geny kodujące TCR, są składane w każdym limfocycie, jak w kalejdoskopie, z kilku rodzajów krótkich odcinków DNA, w coraz to innej niepowtarzalnej konfiguracji (HOZUMI i TONEGAWA 1976, TONEGAWA 1988). Odkrycie tego wyjątkowego mechanizmu rozwiązało fundamentalny problem „pojemności” DNA dla nieograniczonej liczby genów kodujących przeciwciała i receptory TCR. Unikatową cechą receptorów TCR, zawierającą, jak się później okazało, klucz do zrozumienia zdolności UO do odróżniania komórek „zdrowych” od „chorych” i obcych, jest ich podwójna swoistość. W odróżnieniu od przeciwciał, receptory TCR „widzą” antygeny tylko na powierzchni innych komórek w postaci kompleksów składających się z peptydów, tj. krótkich kilkunasto-aminokwasowych fragmentów białek, będących produktami ich wewnątrzkomórkowej degradacji, związanych przez dwa rodzaje cząsteczek MHC (ang. major histocompatibility complex): MHC-I i MHC-II (BJORKMAN i DAVIS 1989). Pełnią one rolę pasów transmisyjnych wynoszących peptydy z wnętrza komórek na powierzchnię, aby umożliwić limfocytom T zapoznanie się z nimi. Krażące w organizmie „wykształcone” limfocyty T, skanują cząsteczki MHC, z którymi kontakt jest im potrzebny do życia (KISIEŁOW i MIAZEK 1995), w poszukiwaniu peptydów pochodzących ze zmutowanych własnych (np. nowotworowych) lub obcych (np. wirusowych) białek, z którymi nie zapoznały się w czasie dojrzewania w grasicy. Znalezienie takiego peptydu pobudza je do wykonania zadania likwidującego zagrożenie.

Każdy człowiek (z nielicznymi wyjątkami) posiada inny garnitur cząsteczek MHC (DAUSSET 1981), stanowiący indywidualny „immunologiczny dowód tożsamości“, który pozwala limfocytom T odróżniać komórki własnego organizmu od komórek obcych, co stwarza problem transplantologom.

CD4 I CD8

Cząsteczki CD4 (REINHERZ i współaut. 1979, DIALYNAS i współaut. 1983) i CD8 (BOYSE i współaut. 1968), które wspomagają receptor TCR w pobudzeniu spoczynkowych limfocytów T do działania, identyfikują dwie główne, czynnościowo odmienne populacje tych komórek (KISIELOW i współaut. 1975, REINHERZ i współaut. 1979, KISIELOW 2014): limfocyty CD4, które regulują aktywność komórek wchodzących w skład UO i cytotoksyczne limfocyty CD8, które są jego śmiertelnością bronią. Aby limfocyt T, który rozpoznał obcy peptyd, mógł wykonać swoje zadanie, cząsteczka TCR musi zostać sprzęgnięta z cząsteczką CD4 lub CD8, za pomocą cząsteczki MHC, która związała rozpoznany peptyd. Cząsteczki MHC-I pełnią rolę mostka sprzęgającego TCR z CD8, a ich obecność na wszystkich komórkach gwarantuje, że każda patologicznie zmieniona komórka organizmu prezentująca peptyd, z którym limfocyt CD8 nie spotkał się podczas rozwoju w grasicy, może zostać zabita. Natomiast rolę mostka sprzęgającego TCR z CD4 odgrywają cząsteczki MHC-II, które występują tylko na komórkach UO, co powoduje, że regulacyjna aktywność limfocytów CD4 koncentruje się wybiórczo na komórkach biorących udział w odpowiedzi na antygen, nie marnując sił na bezcelowe zajmowanie się innymi komórkami.

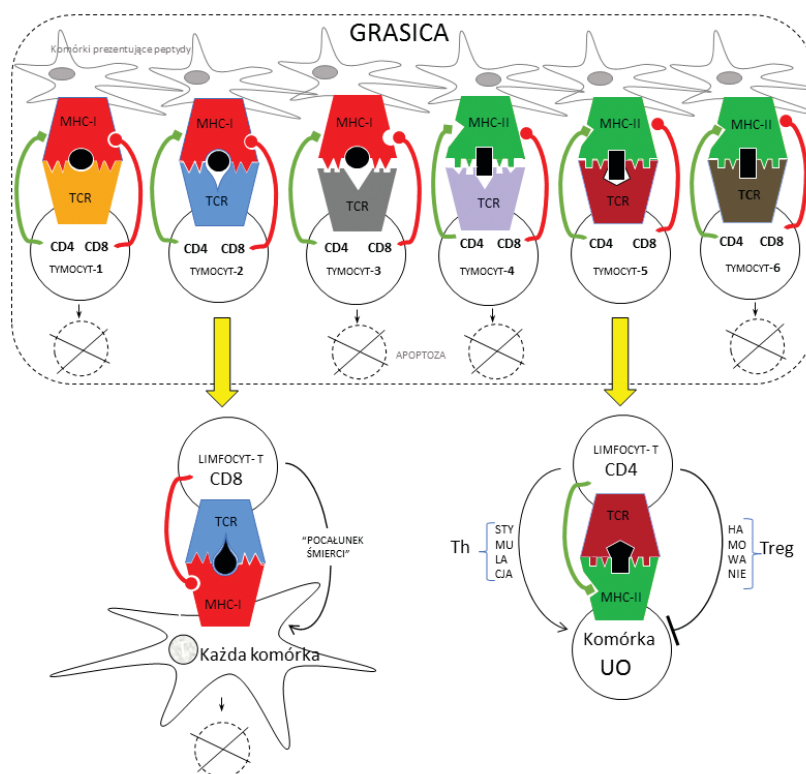
SELEKCJA POZYTYWNA

Zdobywszy powyższą wiedzę o funkcjonalnej różnorodności limfocytów T i cząsteczkach regulujących ich zachowanie, zdano sobie sprawę, że nie wystarczy udowodnić istnienie i poznać mechanizm selekcji negatywnej, aby dowiedzieć się na czym polega proces edukacji UO. Trzeba było również odpowiedzieć na pytania dotyczące losu komórek, które przeżyły ten proces. Czy uniknięcie śmierci przez niedojrzałe limfocyty, które w grasicy nie rozpoznają antygenów, wystarcza do dokończenia edukacji? Czy potrzebny jest do tego aktywny proces selekcji pozytywnej, który ratuje przed śmiercią tylko „użyteczne” limfocyty i zarządza ich dalszym specjalistycznym kształceniem? Jaka rolę w edukacji odgrywają wyżej opisane cząsteczki? Gdzie i na jakim etapie rozwo-

ju limfocytów T zachodzą kluczowe procesy kształtujące repertuar cząsteczek TCR, pozwalający reagować tylko na obce, a nie na własne antygeny? Na wszystkie te pytania jednoznacznej odpowiedzi udzieliły badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach (VON BOEHMER i KISIELOW 1990, KISIELOW i VON BOEHMER 1995). Ale zanim to nastąpiło...

ROLA GRASICY

Od czasu kiedy wykazano, że usunięcie grasicy powoduje zanik limfocytów T (MILLER 1962), istniało uzasadnione podejrzenie, iż jest to narząd, w którym one powstają z niedojrzałych prekursorów, zwanych tymocytami. Jednak udowodnienie tego okazało się niezmiernie trudne, ponieważ przez wiele lat brakowało odpowiednich narzędzi pozwalających prześledzić losy jednakowych z pozoru tymocytów, które, jak sugerowały ówczesne wyniki badań, nigdy grasicy nie opuszczają. Nie można było wykluczyć, że grasica jest cementarzystkiem bezużytecznych limfocytów, a jej wpływ na rozwój pożytecznych limfocytów T jest pośredni i odbywa się poprzez wydzielane przez nią hormony. Pogląd ten upadł, gdy wykazano, że wszystkie tymocyty posiadają receptor TCR (SNODGRASS i współaut. 1985), a cząsteczki CD4 i CD8 identyfikują trzy populacje (KISIELOW i współaut. 1975), które podczas rozwoju pojawiają się w grasicy w następującej kolejności: najpierw CD4⁺8⁺ (tj. posiadające obie cząsteczki), a następnie CD4⁺8⁻ (posiadające tylko cząsteczkę CD4) i CD4⁻8⁺ (posiadające tylko cząsteczkę CD8) (CEREDIG i współaut. 1983, KISIELOW i współaut. 1984). Taka kolejność sugerowała, że dominująca (>90%) populacja niedzielących się, spoczynkowych tymocytów CD4⁺8⁺ nie składa się z samych umierających komórek, lecz zawiera też prekursorów dojrzałych limfocytów CD4 i CD8. Jednak aby zbadać czy i na jakim etapie rozwoju zachodzi negatywna i pozytywna selekcja, trzeba było prześledzić losy pojedynczego tymocytu wyposażonego w znany receptor TCR rozpoznający zdefiniowany kompleks peptyd/MHC. Było to zadanie podobne do szukania igły w stogu siana, które długo było niewykonalne. Pierwszy zwiastun zapowiadający wyjście z impasu pojawił się w laboratorium Johna Kapplera i Philippy Marrack, którzy, śledząc los limfocytów T wyposażonych w znany receptor przeciwko nietypowemu antygenowi zwanemu super-antygenem, uzyskali wynik zgodny z hipotezą, że tolerancja immunologiczna jest wynikiem negatywnej selekcji niedojrzałych limfocytów (KAPPLER i współaut. 1987). Jednak ponieważ super-antygen jest wyjątkową cząsteczką, z



Ryc. 1. Edukacja limfocytów T w grasicy.

którą TCR reaguje inaczej niż z kompleksem peptyd/MHC, nie było jasne czy negatywna selekcja dotyczy także limfocytów rozpoznających typowe antygeny w postaci kompleksu peptyd/MHC. Prawdziwy przełom dokonał się dopiero wówczas, kiedy wprowadzono do badań tzw. zwierzęta transgeniczne, których wszystkie lub tylko określonego typu komórki zawierały „wszczepiony“ gen kodujący pożądane białko (BRINSTER i PALMITER 1984, KISIEŁOW i współaut. 1988a, SHA i współaut. 1988).

MYSZY TRANSGENICZNE HY

Transgeniczne myszy, otrzymane w laboratorium Haralda von Boehmera (KISIEŁOW i współaut. 1988a) w Instytucie Immunologii w Bazylei (Szwajcaria) we współpracy z innymi ośrodkami, umożliwiły nam prześledzenie rozwoju tymocytów wyposażonych tylko w jeden i ten sam receptor TCR o znanej swoistości wobec peptydu i cząsteczki MHC. Wszystkie tymocyty tych myszy posiadały receptor TCR rozpoznający „męski” peptyd HY, który występuje tylko na komórkach samców, w kompleksie z cząsteczką MHC-I. U samców TCR „widział” zarówno peptyd HY, jak i cząsteczkę MHC-I, u samic tylko MHC-I, a u samic posiadających inną, niepasującą cząsteczkę MHC, był „ślepy”.

Porównanie losu tymocytów dojrzewających u samic i samców pozwoliło zbadać rolę każdej z pięciu kluczowych cząsteczek i uzyskać klarowny obraz mechanizmu edukacji limfocytów T, w wyniku którego UO potrafi niszczyć komórki „chore”, zdrowe pozostawiając w spokoju.

KOMÓRKOWY MECHANIZM SELEKCJI NEGATYWNEJ I POZYTYWNEJ

Repertuar receptorów TCR dojrziałych limfocytów T kształtowany jest w grasicy w przeciwstawnych procesach negatywnej i pozytywnej selekcji, którym poddawane są tymocyty $CD4^+8^+$ (KISIEŁOW i współaut. 1988a, b; TEH i współaut. 1988; VON BOEHMER i współaut. 1989; SWAT i współaut. 1991). O tym, które z nich zginą, a które zostaną uratowane, decyduje sygnał przekazany przez receptor TCR, zależny od stopnia jego dopasowania do kompleksu peptyd/MHC. Natomiast kierunek dalszego rozwoju uratowanych tymocytów jest dyktowany przez rodzaj rozpoznawanej cząsteczki MHC, która określa, czy receptor TCR zostanie sprzężony z cząsteczką CD4 czy CD8. Ofiarami negatywnej selekcji są nie tylko tymocyty wyposażone w receptory TCR, ściśle pasujące do kompleksu peptyd/MHC (Ryc. 1; tymocyty 1 i 6), lecz również takie, które nie rozpozna-

ją cząsteczek MHC i byłyby wobec tego bezużyteczne (Ryc. 1; tymocyty 3 i 4). Śmierć obu rodzajów „szkodliwych“ tymocytów jest genetycznie zaprogramowana, szybką śmiercią samobójczą, zwaną apoptozą. W pierwszym przypadku, samobójstwo następuje „na rozkaz” wydany przez rozpoznany peptyd, w drugim jest wynikiem „rozpaczy” i następuje spontanicznie z braku kontaktu z cząsteczkami MHC. Ratowane przed śmiercią są tymocyty CD4⁺8⁺ wyposażone w TCR o pośrednim stopniu dopasowania (Ryc. 1; tymocyty 2 i 5), które widzą same cząsteczki MHC, nie widząc prezentowanego przez nie peptydu. Zahamowanie apoptozy jest pierwszym etapem pozytywnej selekcji. W drugim etapie uratowane tymocyty CD4⁺8⁺ stają się dojrzałymi limfocytami CD4 lub CD8, w zależności od rodzaju cząsteczki MHC, którą widzi TCR. Gdy jest to cząsteczka MHC-I, która sprzęga TCR z CD8, powstaje dojrzały limfocyt CD8, a gdy MHC-II, która sprzęga TCR z CD4, powstaje dojrzały limfocyt CD4. Rozpoznanie pasującego peptydu, nie spotkanego w grasicy, wzmacnia siłę sygnału generowanego przez kontakt z samą cząsteczką MHC i mobilizuje dojrzałe limfocyty T do obrony przed złem. Limfocyty CD8 wysyłają „pocałunek śmierci”, a limfocyty CD4 regulują produkcję przeciwciał przez limfocyty B oraz aktywność limfocytów CD8 i innych komórek UO.

Mechanizm negatywnej selekcji prekursorów szkodliwych limfocytów nie jest jednak całkowicie szczelny i dlatego groźnym dla własnego organizmu limfocytom udaje się nierzadko uniknąć śmierci w grasicy. Na szczęście, pozytywna selekcja kształci również limfocyty, które skutecznie chronią organizm przed tymi niebezpiecznymi uciekinierami. Zadanie to spełniają limfocyty CD4-Treg (SAKAGUCHI i współaut. 1982, SAKAGUCHI 2004), odmiana limfocytów CD4, których rola polega na sprawowaniu negatywnej kontroli nad aktywnością dojrzałych limfocytów. Limfocyty CD4-Treg skupiają na sobie obecnie największą uwagę lekarzy, ponieważ brak lub osłabienie aktywności tych komórek jest przyczyną śmiertelnych chorób autoimmunologicznych, a ich nadmierna aktywność utrudnia innym limfocytom walkę z nowotworami i chorobami zakaźnymi. Wykorzystanie dla dobra pacjentów wiedzy o dojrzewaniu i selekcji limfocytów T oraz regulacyjnej aktywności komórek CD4 jest obecnie wielkim wyzwaniem dla medycyny, która odnotowała już w tej dziedzinie pierwsze sukcesy, także w Polsce (MAREK-TRZONKOWSKA i współaut. 2014)

Streszczenie

Układem odpornościowym zarządzają limfocyty T, których dojrzewaniem i funkcją steruje kwintet cza-

stek: TCR, CD4, CD8, MHC-I i MHC-II. Repertuar cząsteczek TCR, umożliwiający dojrzałym limfocytom T regulację aktywności innych komórek układu odpornościowego oraz rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych, zakażonych i obcych – bez atakowania własnych zdrowych – kształtowany jest w grasicy w przeciwstawnych procesach negatywnej i pozytywnej selekcji. Procesom tym poddawane są niedojrzałe limfocyty, których los zależy od stopnia dopasowania receptora TCR do cząsteczek MHC, prezentujących własne antygeny organizmu. Ofiarami negatywnej selekcji są niedojrzałe limfocyty wyposażone w receptory TCR ściśle pasujące do kompleksu antygen/MHC oraz takie, które nie rozpoznają cząsteczek MHC. Ratowane przed śmiercią są limfocyty, które widzą same cząsteczki MHC, co jest im potrzebne do życia, nie widząc prezentowanego przez nie antygeny, a kierunek ich dalszego rozwoju jest dyktowany przez rodzaj rozpoznawanej cząsteczki MHC. Gdy jest to cząsteczka MHC-I, powstają cytotoksyczne limfocyty CD8, które potrafią zabijać „chore” i obce komórki, a gdy MHC-II, powstają limfocyty CD4 regulujące odpowiedź układu na antygen. Rozpoznanie przez dojrzałe limfocyty T „pasującego” antygeny wzmacnia sygnał generowany przez kontakt z samą cząsteczką MHC i mobilizuje limfocyty T do wykonywania przeznaczonej im funkcji.

LITERATURA

- BJORKMAN P., DAVIS M. M., 1989. *Model for the interaction of T-cell receptors with peptide/MHC complexes*. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1, 365-373.
- BOYSE E. A., MIYAZAWA M., AOKI T., OLD L. J., 1968. *Ly-A and Ly-B: two systems of lymphocyte isoantigens in the mouse*. Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 178, 175-193.
- BRINSTER R. L., PALMITER R. D., 1984. *Introduction of genes into the germ line of animals*. Harvey Lect. 80, 1-38.
- BURNET F. M., 1957. *A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection*. Austral. J. Sci. 20, 67-69.
- CEREDIG R., MACDONALD R., JENKINSON E. J., 1983. *Flowmicrofluorometric analysis of mouse thymus development in vivo and in vitro*. Eur. J. Immunol. 13, 185-190.
- DAUSSET J., 1981. *The major histocompatibility complex in man – Past, present and future concepts*. Science 213, 1469-1474.
- DIALYNAS D. P., WILDE D. B., MARRACK P., PIERRES A., WALL K. A., HAVRAN W., OTTEN G., LOKEN M. R., PIERRES M., KAPPLER J. W., FITCH F.W., 1983. *Characterization of the murine antigenic determinant, designated L3T4a, recognized by monoclonal antibody GK1.5: expression of L3T4a by functional T cell clones appears to correlate primarily with class II MHC antigen-reactivity*. Immunol. Rev. 74, 29-56.
- GOWANS J. L., UHR J. W., 1966. *The carriage of immunological memory by small lymphocytes in the rat*. J. Exp. Med. 124, 1017-1030.
- HEDRICK S. M., COHEN D. I., NIELSEN E. A., DAVIS M. M., 1984. *Isolation of cDNA clones encoding T-cell specific membrane-associated proteins*. Nature 308, 149-153.
- HOZUMI N., TONEGAWA S. N., 1976. *Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 3628-3632.

- JERNE N. K., 1955. *The natural-selection theory of antibody formation*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 41, 849-857.
- KAPPLER J. W., ROEHRM N., MARRACK P., 1987. *T cell tolerance by clonal elimination in the thymus*. Cell 49, 2273-2280.
- KISIELOW P., 2014. *Demonstration of functional heterogeneity of lymphocytes and identification of their two subsets*. Front. Immunol. 5, 609-612.
- KISIELOW P., MIAZEK M., 1995. *Positive selection of T cells: rescue from programmed cell death and differentiation require continual engagement of the T cell receptor*. J. Exp. Med. 181, 1975-1984.
- KISIELOW P., VON BOEHMER H., 1995. *Development and selection of T cells: facts and puzzles*. Adv. Immunol. 58, 187-209.
- KISIELOW P., HIRST J. A., SHIKU H., BEVERLEY P. C. L., HOFFMANN M. K., BOYSE E. A., OETZGEN H. F., 1975. *Ly antigens as markers for functionally distinct subpopulations of thymus-derived lymphocytes of the mouse*. Nature 253, 219-220.
- KISIELOW P., LEISERSON W., VON BOEHMER H., 1984. *Differentiation of thymocytes in fetal organ culture: analysis of phenotypic changes accompanying the appearance of cytolytic and interleukin 2-producing cells*. J. Immunol. 133, 1117-1123.
- KISIELOW P., BLUTHMANN H., STAERZ U. D., STEINMETZ M., VON BOEHMER H., 1988a. *Tolerance in T-cell receptor transgenic mice involves deletion of nonmature CD4⁺ 8⁺ thymocytes*. Nature 333, 742-746.
- KISIELOW P., TEH H. S., BLUTHMANN H., VON BOEHMER H., 1988b. *Positive selection of antigen-specific T cells in thymus by restricting MHC molecules*. Nature 335, 730-733.
- MAREK-TRZONKOWSKA N., MYŚLIWIEC M., DOBYSZUK A., GRABOWSKA M., DERKOWSKA I., JUŚCIŃSKA J., OWCZUK R., SZADKOWSKA A., WITKOWSKI P., MŁYNARSKI W., JAROSZ-CHOBOT P., BOSSOWSKI A., SIEBERT J., TRZONKOWSKI P., 2014. *Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory cells prolongs survival of pancreatic islets-results of one year follow-up*. Clin. Immunol. 153, 23-30.
- MARRACK P., KAPPLER J., 1987. *The T cell receptor*. Science 238, 1073-1079.
- MILLER J. F. A. P., 1962. *Effect of neonatal thymectomy on immunological responsiveness of mouse*. Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 156, 415-421.
- MITCHELL G. F., MILLER J. F. A. P., 1968. *Cell to cell interaction in the immune response. II. The source of hemolysin-forming cells in irradiated mice given bone marrow and thymus or thoracic duct lymphocytes*. J. Exp. Med. 128, 821-837.
- REINHERZ E. L., KUNG P. C., GOLDSTEIN G., SCHLOSSMAN S. F., 1979. *Separation of functional subsets of human T cells by a monoclonal antibody*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 4061-4065.
- SAKAGUCHI S., 2004. *Naturally arising CD4(+) regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses*. Ann. Rev. Immunol. 22, 531-562.
- SAKAGUCHI S., TAKAHASHI T., NISHIZUKA Y., 1982. *Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis in mice. I. Requirement of Lyt-1 effector cells for oocyte damage after adoptive transfer*. J. Exp. Med. 156, 1565-1576.
- SHA W. C., NELSON C. A., NEWBERRY R. D., KRANZ D. M., RUSSELL J. H., LOH D. Y., 1988. *Positive and negative selection of an antigen receptor on T cells in transgenic mice*. Nature 336, 74-76.
- SNODGASS H. R., KISIELOW P., KIEFER M., STEINMETZ M., VON BOEHMER H., 1985. *Ontogeny of the T-cell antigen receptor within the thymus*. Nature 313, 592-595.
- SWAT W., IGNATOWICZ L., VON BOEHMER H., KISIELOW P., 1991. *Clonal deletion of immature CD4⁺ 8⁺ thymocytes in suspension culture by extrathymic antigen-presenting cells*. Nature 351, 150-153.
- TEH H. S., KISIELOW P., SCOTT B., KISHI H., UEMATSU Y., BLUTHMANN H., VON BOEHMER H., 1988. *Thymic major histocompatibility complex antigens and the ab T-cell receptor determine CD4/CD8 phenotype of T cells*. Nature 335, 229-233.
- TONEGAWA S., 1988. *Somatic generation of immune diversity*. BIOSCI REP 8, 3-26..
- VON BOEHMER H., TEH H. S., KISIELOW P., 1989. *The thymus selects the useful, neglects the useless and destroys the harmful*. Immunol. Today 10, 57-61.
- VON BOEHMER H., KISIELOW P., 1990. *Self-nonself discrimination by T cells*. Science 248, 1369-1373.
- YANAGI Y., YOSHIKAI Y., LEGETT K., CLARK S. P., ALEKSANDER I., MAK T. W., 1984. *A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains*. Nature 308, 145-149.
- ZINKERNAGEL R. M., DOHERTY P. C., 1974. *Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system*. Nature 248, 701-702.

KOSMOS Vol. 67, 3, 509–515, 2018

PAWEŁ KISIELOW

Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy PAS, 12 Weigla Str., 53-114 Wrocław, e-mail:kisielow@iitd.pan.wroc.pl

HOW THE IMMUNE SYSTEM LEARNS TO DISTINGUISH BETWEEN GOOD AND EVIL?

Summary

The immune system is governed by T lymphocytes, which are under control of five cell surface molecules: TCR, CD4, CD8, MHC-I and MHC-II. The repertoire of TCR molecules, which enables mature T lymphocytes to regulate the activity of other cells of the immune system and to recognize and kill abnormal, but not normal cells of self organism, is formed in the thymus through two opposite processes of negative and positive selection. The fate of immature T lymphocytes undergoing selection depends on the degree of complementarity between TCR and MHC molecules presenting self antigens. Cells expressing the TCR fully complementary for MHC/antigen complex or having no complementarity at all, are negatively selected and die by apoptosis. Cells with TCR matching only MHC molecules, which is indispensable for survival of T lymphocytes, are saved and their further development depends on the class of MHC molecule, which is recognized. Recognition of MHC-I molecules directs differentiation towards cytotoxic CD8 T lymphocytes able to kill abnormal cells, while recognition of class II MHC molecules directs differentiation towards CD4 T lymphocytes, which regulate the immune response. Recognition of antigen by mature T lymphocytes enhance the signal generated by contact with MHC alone and stimulates them to fulfill their duty.

Key words: positive and negative selection, T lymphocytes, thymic education