

Brak równowagi lub zmniejszona skuteczność wtórnej odpowiedzi immunologicznej stanowi jeden z czynników wciąż rosnącej liczby pacjentów cierpiących z powodu raka lub chorób autoimmunizacyjnych. Dotychczas to leukocyty były w centrum zainteresowania większości immunologów. Pozwoliło to zrozumieć mechanizmy molekularne rządzące ich rozwojem, funkcjonowanie w stanach fizjologicznych i patofizjologicznych, ostatecznie doprowadziło do opracowania nowych terapii, reprezentowanych np. przez tzw. inhibitory punktu kontrolnego - leki, które otworzyły nową drogę walki z rakiem u pacjentów, u których klasyczne metody postępowania okazywały się nieskuteczne.

Obecnie jasnym się staje, że funkcja leukocytów w dużym stopniu zależy również od innych komórek limfoidalnych - w szczególności fibroblastycznych komórek siateczkowych (FRC). Dlatego też spojrzenie na FRC, wyspecjalizowane immunologicznie miofibroblasty, które stanowią aż 20-50% komórek niehematopoetycznego przedziału komórkowego w węzłach limfatycznych (WL), szybko zmieniło się z biernych „gapiów” na aktywne, kluczowe immunomodulatory odporności wtórnej. Immunomodulująca rola FRC została już opisana na każdym etapie odporności wtórnej, począwszy od jej rozwoju, poprzez utrzymanie i wreszcie zahamowanie proliferacji efektorowych komórek T w obrębie WL, co zapobiega uszkodzeniu jego struktury. FRC tworzą wyjątkowo złożoną sieć kierującą proces migracji zarówno leukocytów, jak i rozpuszczalnych antygenów i cząsteczek sygnałowych. Co ciekawe, poprzez ekspresję podoplaniny (PDPN), FRC pozostają w stanie stałego skurczenia, które kompresuje WL i zmniejsza ich rozmiary w warunkach fizjologicznych. Skurcz ten ulega zahamowaniu po immunizacji, co prowadzi do szybkiego rozluźnienia WL (co z kolei odpowiada powiększeniu WL obserwowanemu podczas infekcji), który poprzedza i stwarza dodatkową przestrzeń dla następującej szybkiej proliferacji limfocytów. Uderzające jest to, że upośledzenie PDPN u myszy prowadzi do znacznego wzrostu markerów rozwoju wtórnej odpowiedzi immunologicznej.

Równie interesujące badania pokazują, że skuteczność naszej wtórnej odpowiedzi immunologicznej może zależeć od pory dnia, w której nastąpiła immunizacja/infekcja. Jako że zazwyczaj pełne rozwinięcie odpowiedzi wtórnej trwa kilka tygodni, efekt ten jest raczej zaskakujący. Jak wykazali Druzd i wsp., w wielu zastosowanych modelach mysich (eksperymentalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia, zakażenie *H. pylori* i wirusem grypy A) znaczniki aktywacji odporności wtórnej są znacznie podwyższone, jeśli do immunizacji/infekcji dojdzie w ciągu dnia (późnej fazy spoczynku) w porównaniu do późnej nocy (faza aktywności). Wydaje się, że efekt ten ma również swoje odzwierciedlenie wśród ludzi. Niedawne badanie efektywności szczepień przeciwko grypie u pacjentów w podeszłym wieku (ID: ISRCTN70898162) wykazało, że szczepienie wykonane wcześniej rano (faza późnego odpoczynku) może doprowadzić do zwiększenia stężenia przeciwciał w surowicy w porównaniu ze szczepieniem wykonanym popołudniu.

Obserwując wyłaniającą się rolę FRC i rytmów okołodobowych w rozwoju wtórnej odpowiedzi immunologicznej, zadaliśmy pytanie, czy sieć FRC podlega znacznym zmianom w ciągu doby i wykazuje rytmiczność okołodobową oraz czy stany maksymalnego i minimalnego skurczu/relaksacji FRC wpłyną na skuteczność rozwoju odpowiedzi humoralnej (związanej z przeciwciałami). Nasze wstępne wyniki wykazały, że istnieje uderzająco istotna różnica między rozmiarem i masą WL izolowanych z myszy późno w nocy (koniec ich fazy aktywnej) w porównaniu z WL wyciętymi w dzień i wczesną nocą. W związku z tym sprawdzimy, w jaki sposób ~70% wzrost masy WL, zachodzący w ciągu zaledwie 6 godzin (czas pomiędzy wczesną i późną obserwacją w ciągu nocy) wpływa na strukturę sieci FRC. Aby to zbadać, opracujemy nowatorską technikę obrazowania, dzięki której tkanka WL stanie się zarówno przezroczysta, jak i rozszerzona. Uzyskana przezroczystość pozwoli nam po raz pierwszy zwizualizować całą sieć FRC (ponieważ laser mikroskopowy będzie w stanie przeniknąć całą próbkę), natomiast rozszerzenie zagwarantuje rozdzielenie gęsto upakowanych FRC podczas analizy obrazu. Wreszcie, znajdziemy stany maksymalnego i minimalnego rozluźnienia FRC w ciągu doby i zbadamy, jak wpływa to na skuteczność immunizacji/szczepienia myszy.

Nasze odkrycia posłużą (1) wyposażeniu immunologów w wartościowe narzędzie do badania interakcji między komórkami w obrębie całych, przezroczystych WL, (2) ujawnią okołodobową rytmiczność zmian w strukturze sieci FRC i (3) udowodnią, że stan skurczu/relaksacji FRC podczas immunizacji wpływa na jej skuteczność. Uważamy, że przeprowadzone eksperymenty poprawią nasze zrozumienie wczesnych zdarzeń zachodzących podczas rozwoju wtórnej odpowiedzi immunologicznej, zaś w przyszłości potencjalnie mogą posłużyć do opracowania nowych strategii wzmocnienia wtórnej odpowiedzi immunologicznej u ludzi.