

Imunski mehanizmi proti bakterijam, virusom in zajedalcem Immune mechanisms against bacteria, viruses and parasites

Alojz Ihan*

Ključne besede
infekcija-immunologija
virulenca

Key words
infection-immunology
virulence

Izvleček. Imunost omogočajo številni mehanizmi, ki so se skozi evolucijo izoblikovali kot odgovor na mikrobovne okužbe. Mikrobi na zelo raznolike načine skušajo obiti obrambo gostiteljev. Imunski sistem mora biti prilagojen na vsakega od njih. Zaradi različne narave mikrobov so ob okužbah nekatere vrste obrambe pomembnejše od drugih. Določeni mehanizmi so bolj učinkoviti proti zunajceličnim, drugi pa proti znotrajceličnim bakterijam. Posebne zakonitosti veljajo za okužbe z virusi in zajedalci.

Abstract. Immunity consist of several mechanisms evolved to protect host organisms against infectious diseases. Microorganisms use different strategies to elicit immune responses of the host. The immune system must be able to combat all invading pathogens and their virulence factors. The observed differences in the effectiveness of immune response to various infectious diseases reflect differences between individual infecting pathogens. Immune mechanisms protecting against intracellular bacteria differ from those protecting against extracellular bacteria. Specific protective mechanisms are involved in immunity against parasite and viral infections.

Uvod

Imunski sistem je prilagoditev mnogoceličnih organizmov na mikrobovno okolje. Lastnosti mikrobnih okužb so odločilno vplivale na evolucijo imunosti. Imunski sistem mora biti prilagojen na mehanizme, ki mikrobom omogočajo zajedanje v gostiteljih. Tudi mikrobi se neprestano prilagajajo, da bi vzpostavili zanje čim ugodnejši odnos z gostitelji. Po eni strani morajo premagati ali obiti obrambne mehanizme gostitelja, po drugi strani pa ne bi bilo smotno, da bi gostitelj podlegel okužbam, s čimer bi mikrobi izgubili življenjski prostor. Zato ima sleherna infekcijska bolezen svojevrstno evolucijo, ki je potekala s prilagajanjem določene mikrobovne vrste na gostitelja in obratno.

Poglavitne stopnje mikrobovne okužbe so vstop mikrobov v telo, njihovo širjenje po telesu in njihova naselitev v tkivih (1). Ob tem lahko mikrobi sproščajo toksine, uničujejo tkiva, slabijo gostiteljevo imunsko zmožnost in povzročajo izrazite bolezenske znake, kot jih na primer opažamo pri davici ali pnevmokokni pljučnici. Po drugi strani se lahko ustrezno prilagojeni mikrobi prikrijejo imunski obrambi in se dolga obdobja obdržijo v tkivih, kot na primer treponeme ali mikobakterije. Vsaka mikrobovna vrsta, ki zajeda v človeku, je morala razviti številne prilagoditve. Od tega, kako se mikrobi uspejo prikriti ali upirati imunski obrambi, je v veliki meri odvisen njihov obstoj v gostitelju (2, 3).

*Doc. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Čeprav imunost delimo na naravno in pridobljeno, slednjo pa na humoralno in celično, se ob okužbi odzovejo vsi imunski mehanizmi. Zaradi različne narave mikrobov so ob določenih okužbah nekatere vrste obrambe pomembnejše od drugih. Določeni mehanizmi so na primer bolj učinkoviti proti zunajceličnim, drugi pa proti znotrajceličnim bakterijam. Posebne zakonitosti veljajo za okužbe z virusi in zajedalci (4).

Imunost proti zunajceličnim bakterijam

Zunajcelične bakterije se razmnožujejo in zajedajo zunaj celic: v krvi, limfi, medcelični, v telesnih poteh (zračnih, sečnih, prebavnih) in votlinah (plevralni votlini, osrčniku, peritonealni votlini, sklepah). To so grampozitivni piogeni koki (stafilokoki, pnevmokoki), gramnegativni koki (meningokoki, gonokoki), mnogi gramnegativni bacili (zlasti enterokoki) in nekateri grampozitivni bacili (klostridiji) (2).

Ker se nahajajo zunaj celic, so mikrobi izpostavljeni nespecifični (nevtrofilci, monociti, makrofagi) in specifični (protitelesa, citotoksični limfociti) obrambi. Posledica je močna vnetna reakcija. Zaradi izpostavljenosti imunskim celicam mnoge zunajcelične bakterije sproščajo toksine, ki ubijajo fagocitne celice, uničujejo tkiva in tvorijo nekrotična področja, ugodna za rast bakterij. V kasnejših fazah okužbe nastajajo specifična protitelesa, ki okrepijo in natančneje usmerijo imunске reakcije (5).

Poglavitna obramba proti zunajceličnim bakterijam je fagocitoza, ki so jo sposobni nevtrofilci, monociti in makrofagi. Specifična protibakterijska protitelesa in aktivirane beljakovine komplementa se vežejo na bakterije in jih opsonizirajo – fagocitne celice jih lažje prepoznavajo in fagocitirajo. Beljakovine komplementa se na primer vežejo na peptidoglikan celičnih sten grampozitivnih bakterij in na lipopolisaharid v stenah gramnegativnih bakterij. Protitelesa se vežejo na bakterije in jih na ta način zaznamujejo (opsonizirajo) fagocitnim celicam, da jih lahko bakterije prepoznajo kot tujke in jih fagocitirajo. Na bakterije vezana protitelesa obenem tudi aktivirajo beljakovine komplementnega sistema, ki neposredno poškodujejo stene bakterij (6).

Protitelesa so pomembna za dokončno odstranitev zunajceličnih bakterij iz organizma ter nevtralizacijo njihovih toksinov. Limfociti B za svojo aktivacijo navadno potrebujejo pomoč celic T pomagalk, vendar se ob stiku z nekaterimi polisaharidnimi molekulami zunajceličnih bakterij pogosto aktivirajo tudi samostojno, brez pomoči. Sledi obilna tvorba protiteles razreda M, ki se nato preklopi na sintezo imunoglobulinov (Ig) G (4, 6).

Zunajcelične bakterije povzročajo pri širjenju močna vnetja. K temu prispevajo toksini. Endotoksin gramnegativnih bakterij – lipopolisaharid (LPS) – spodbuja makrofage k velikemu izločanju citokinov, zlasti interleukina 1 (IL-1) in dejavnika tumorske nekroze (TNF). Citokini pospešujejo vnetne reakcije. Stranski učinek je poškodba tkiv. Zato velika količina citokinov v telesu povzroča septični šok. Zunajcelične bakterije vsebujejo tudi druge vrste molekul – superantigene, ki nespecifično aktivirajo velik delež celic T pomagalk. Sledi obilno izločanje citokinov, ki tudi prispeva k nastanku septičnega šoka (7).

Zunajcelične bakterije so razvile številne mehanizme, s katerimi se izognejo imunski obrambi. Grampozitivne in gramnegativne bakterije vsebujejo sialično kislino, ki zavira aktivacijo komplementa. Bakterijske kapsule ščitijo pred fagocitozo. Zunajcelične bakterije ima-

jo tudi druge protifagocitne mehanizme – streptokokna beljakovina M npr. preprečuje opsonizacijo bakterij z beljakovinami komplementa (8). S spreminjanjem površinskih antigenov se bakterije izognejo protitelesni obrambi. Gonokoki lahko iz svojega genskega zapisa za beljakovino pilin sestavijo milijon antigensko različnih kombinacij. S tem se med bakterijami iz generacije v generacijo izbirajo tiste, proti katerim imunski odgovor še ni učinkovit (1, 4, 6).

Imunost proti bakterijam, ki zajedajo znotraj celic

Številne bakterije zajedajo znotraj celic, pogosto celo znotraj fagocitnih celic (tabela 1). Znotrajcelične bakterije so nedostopne protitelesom, zato odpornost proti njim omogočajo drugačni imunski mehanizmi kot proti zunajceličnim bakterijam. Tudi fagocitoza ni učinkovita, celo nasprotno. Mnoge znotrajcelične bakterije pospešujejo fagocitozo in jo izrabljajo za vstop v celice (9, 10). Nato z različnimi prilagoditvami preprečijo, da bi jih fagocitne celice uničile. Listerije na primer po fagocitozi ne ostanejo v fagosomih, ampak s pomočjo encima hemolizina prodrejo v citoplazmo. Tam so zaščitene pred mikroboicidnimi snovmi v lizosomih makrofagov (11). Mikobakterije in legionele po fagocitozi zavrejo zlivanje fagosomov in lizosomov v fagolizosome in nemoteno vztrajajo v fagosomih (12). *Mycobacterium leprae* z glikolipidi zavre tvorbo kisikovih radikalov in zmanjša mikroboicidno aktivnost fagocitnih celic (13).

Tabela 1. Vrste celic, v katerih zajedajo znotrajcelične bakterije.

Vrsta celic	Bakterije, ki zajedajo v njih
Makrofagi	<i>Brucella abortus</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Legionella pneumophilla</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Coxiella burnettii</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Epitelijske/endotelijske celice	<i>Bartonella bacilliformis</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Shigella flexneri</i>
Schwannove celice	<i>Mycobacterium leprae</i>

Fagocitne celice praviloma slabo ovirajo znotrajcelične bakterije pri razširjanju in naseljevanju v tkivih. Pomembne so naravne celice ubijalke (NK), ki se aktivirajo zgodaj ob

okužbi in izločajo velike količine interferona gama (IFN- γ). IFN- γ aktivira makrofage in okrepi njihovo fagocitno zmožnost. To navadno zavre okužbo in omogoči razvoj specifične celične imunske reakcije, ki je najpomembnejša za obrambo (1, 4).

Specifično obrambo proti znotrajceličnim bakterijam omogočajo citotoksični limfociti T. Limfociti T na okuženih celicah razpoznajo mikrobne peptide in take celice ubijejo. Poleg tega se na površinah makrofagov specifično aktivirajo celice T pomagalk in tvorijo IFN- γ , ki dodatno spodbuja fagocitne celice, da postanejo bolj učinkovite (1).

Znotrajcelične bakterije so razvile številne mehanizme, s katerimi se uspešno upirajo imunski obrambi in zato dolga obdobja vztrajajo v gostitelju. To povzroča dolgotrajno spodbujanje makrofagov in limfocitov z antigeni. Dolgotrajna vnetja poškodujejo tkiva, v katerih se zato razrašča vezivo. Pogosto nastajajo granulomi, ki obdajajo mikrobo. Granulomska reakcija lahko prepreči širjenje okužbe po tkivih, pogosto pa tudi sama po sebi toliko okvari tkiva, da je poglavitni vzrok bolezenskih težav. Za to obstajajo številni primeri. Bolezenska slika poznega sifilisa ne nastane zaradi kvarnega vpliva treponem na tkiva, ampak zaradi imunske (granulomske) reakcije, ki poškoduje tkiva, kar ima zlasti hude posledice v osrednjem živčevju. Tudi potek gobavosti je hujši pri ljudeh, ki razvijejo močno celično imunsko reakcijo (tuberkuloidna gobavost) v primerjavi s tistimi s šibko celično imunsko reakcijo (lepromatozna oblika gobavosti) (14).

Imunost proti virusom

Virusi so znotrajcelični mikrobi, ki preusmerijo presnovo okuženih celic v izdelavo novih virusnih delcev. Ob okužbah se v celicah sprožijo nekateri protivirusni mehanizmi, ki niso povezani z imunskim sistemom. Okužene celice na primer tvorijo interferon alfa, ki zavre pomnoževanje virusov v okuženi celici in v njeni okolici. Še vrsta drugih posrednikov omogoči vzpostavitev lokalnega protivirusnega stanja tkiva, ki zavira širjenje okužbe (15).

V začetku okužbe zavirajo razširjanje virusov zlasti celice NK, ki prepoznavajo in ubijajo okužene celice. Interferon, ki ga tvorijo okužene celice, dodatno poveča ubijalsko zmožnost celic NK. Pri ljudeh z oslabiljeno zmožnostjo celic NK imajo virusne okužbe (herpes, gripa) v začetnem obdobju izredno težak potek, kasneje pa zaradi razvoja specifične imunosti bolezen izzveni (16–19).

Specifično obrambo proti virusom omogočajo zlasti citotoksični limfociti T. Citotoksični limfociti T prepoznavajo virusne antigene, ki jih tvorijo okužene celice. Prepoznavanje virusnih antigenov je mogoče, ker sleherna celica del svojih novo izdelanih beljakovin encimsko razcepi na peptidne ostanke. Peptidni ostanki (8–9 aminokislin) se z lahкими in težkimi verigami molekul poglavitnega histokompatibilnostnega sistema (angl. *major histocompatibility complex*, MHC I) povežejo v komplekse, ki potujejo do celičnih membran. Na tako predstavljene peptide naletijo citotoksični limfociti T. V primeru, da je beljakovinska sinteza celice virusno spremenjena (celica izdeluje telesu tuje, virusne beljakovine), citotoksični limfociti T prepoznajo virusne peptide v kompleksih MHC I in povzročijo smrt okuženih celic (19).

Virusne okužbe sprožijo tudi protitelesni odziv. Ker virusi zajedajo znotraj celic, so tam nedostopni delovanju protiteles. Vendar uspehi mnogih protivirusnih cepiv kažejo, da lahko protitelesa pomembno zamejujejo okužbe. Protitelesa nevtralizirajo viruse izven celic in preprečijo širjenje okužb. Poskusi, v katerih so skušali raziskovalci preprečiti virusne okužbe zgolj s pasivnim prenosom protiteles, pa kažejo, da protitelesa pri številnih virusih ne zadoščajo za dokončno zamejitev okužbe (15).

Virusi so razvili prilagoditve, s katerimi se izognejo imunski obrambi. Številni spreminjajo svoje antigene. Primer so virusi gripe. Nove različice virusov uspešno okužijo ljudi, ki so v preteklosti že oboleli za gripo. Številne serološke različice rinovirusov onemogočajo izdelavo učinkovitih cepiv proti običajnemu prehladu. Nekateri virusi slabijo imunost. Adenovirusi, na primer, v okuženih celicah zavirajo izdelavo molekul MHC I in s tem onemogočajo predstavljanje virusnih antigenov citotoksičnim limfocitom T. Virus Epstein-Barr vsebuje gene, ki so podobni človeškemu genomu za citokin interleukin (IL-10). IL-10 zavira makrofage pri predstavljanju antigenov celicam T pomagalcam. Tudi retrovirusi, virusi ošpic, gripe in številni drugi zavirajo imunost, mehanizmi pa v glavnem še niso pojasnjeni (20).

Imunost proti zajedalcem

Medicinsko pomembne zajedalce delimo na praživali (enocelične zajedalce) in helminthe (črve). Zajedalci so razvili največ prilagoditev, ki jim omogočajo obstoj v gostiteljih. Vsaka vrsta zajedalcev je svet zase zaradi kompleksnih prilagoditev, ki ji omogočajo zajedalsko ravnotežje v gostitelju. Življenjski ciklusi zajedalcev so pogosto izredno zapleteni in vključujejo menjavanje gostiteljev, selitve znotraj gostiteljev, preobrazbe, menjava antigenov. Zato imunski sistem gostitelja na zajedalsko okužbo pogosto reagira neučinkovito. V zadnjih letih je osrednji del raziskav, ki se ukvarjajo z odnosom zajedalcev – imunski sistem, usmerjen prav v študij začetnih stopenj zajedalske okužbe, ki usmerijo imunost v določen tip odziva. To v nadaljnjem poteku okužbe odločilno vpliva na izid bolezni.

Znana sta dva tipa imunskega odziva, ki ju je zaenkrat najlažje razločiti z opredelitvijo citokinov, ki jih izločajo celice T pomagalke. Za imunski odziv tipa 1 je značilno, da celice T pomagalke izločajo predvsem interleukin 2 in IFN- γ . Tak odziv vodi v sintezo IgG in aktivacijo citotoksične celične imunosti. Za imunski odziv tipa 2 je značilno, da celice T pomagalke izločajo interleukina 4 in 5, posledica je sinteza IgE in zaviranje citotoksične celične imunosti (20).

Zajedalci naseljujejo različne dele telesa. Zato ločujemo med krvnimi, znotrajceličnimi in črevesnimi zajedalci. Vsaka od omenjenih nastanitev predstavlja svojski problem za imunski sistem. Kaže, da je proti znotrajceličnim zajedalcem tip 1 imunskega odziva prognostično ugodnejši od tipa 2. Pri lišmaniozi je dokazano, da odgovor tipa 1 vodi v blažjo kožno obliko lišmanioze, ki se spontano zameji. Bolniki s težjo, difuzno obliko bolezni pa praviloma reagirajo s tipom 2 imunskega odziva (21). Podobno kot proti vsem znotrajceličnim mikrobom so tudi proti znotrajceličnim zajedalcem poglavitne efektorske ce-

lice citotoksični limfociti T. Slaba učinkovitost cepljenja proti malariji gre verjetno na račun tega, da cepljenje vzbudi protitelesno, ne pa citotoksično imunost.

Po drugi strani za okužbe s helminti velja, da se nanje praviloma sproži tip 2 imunskega odziva, kar v končni fazi ugotavljamo tudi po povečani serumski koncentraciji IgE. Zato mnogi domnevajo, da IgE omogočajo zaščito proti okužbam s helminti. Mehanizem je znan: IgE se vežejo na Fc-receptorje bazofilcev, in ob navzočnosti zajedalskih antigenov sprožijo degranulacijo bazofilcev. Sprosti se kemotaktična beljakovina, ki privabi eozinofilce, da se kopičijo ob zajedalcih. Eozinofilci s Fc-receptorji prepoznajo IgE-protitelesa, vezana na zajedalce. Aktivirajo se in sproščajo vsebino citoplazemskih zrn, ki je strupena za zajedalce. Čeprav so *in vitro* poskusi potrdili učinkovitost opisane mehanizma, *in vivo* obrambna vloga IgE in eozinofilije ni potrjena (6).

Zaradi spoznanja, da tip 2 imunske reakcije ni ugoden za premagovanje znotrajceličnih zajedalskih okužb, so se začela pojavljati tudi mnoga vprašanja v zvezi s helminti. Nekateri hipoteze trdijo, da je tip 1 reakcije tudi pri okužbah s helminti ugodnejši za gostitelja. Tvorba IgE-protiteles in eozinofilija naj bi bili prilagoditvi zajedalca, ki se je v gostitelju naučil izzvati tip 2 imunske reakcije, hkrati pa zavreti zanj manj ugodno reakcijo tipa 1. Poleg tega zajedalci s številnimi drugimi prilagoditvami onemogočajo imunski odgovor. Po eni strani spreminjajo izražanje svojih antigenov, po drugi pa aktivno zavirajo gostiteljev imunski odgovor (22).

Zajedalci lahko svoje antigene prikrijejo tako, da na svoje površine pritrdijo plašč gostiteljevih beljakovin. Ličinke shistosome mansoni se med potovanjem po človeškem telesu prekrijejo z glikolipidi krvnih skupin ABO in z gostiteljevimi molekulami humanih levkocitnih antigenov (HLA). S tem prikrijejo lastne antigene in jih imunski sistem ne prepozna. Mnogi zajedalci so tudi odporni na imunske efektorske mehanizme. Shistosomske ličinke razvijejo tegument, ki je odporen proti poškodbam, ki jih povzročajo protitelesa, komplement in citotoksični limfociti. Membranski glikoproteini tripanosom in lišmenij zavirajo aktivacijo komplementa. *Toxoplasma gondii* zavira zlitje fagosomov z lizosomi. Nekateri zajedalci sproščajo encime, ki specifično razgrajujejo molekule protiteles in nevtralizirajo njihovo delovanje v svoji okolici (21, 22).

Zajedalci so razvili mehanizme, s katerimi spreminjajo svoje antigene med bivanjem v gostitelju. Različne razvojne stopnje zajedalcev se pogosto antigensko povsem razlikujejo. Imunost, ki se na primer razvije proti ličinkam, ne more prizadeti odraslih zajedalcev. Po drugi strani lahko zajedalci stalno spreminjajo svoje antigene. Tripanosome lahko izdelajo več tisoč različic površinskih beljakovin, vsaka od različic je antigensko drugačna. Tripanosoma se v gostitelju v valovih sprošča v kri. Sleherni val zajedalcev ima različno antigensko strukturo. Protitelesa, ki nastanejo kot odgovor na pretekli val zajedalcev, ne učinkujejo proti zajedalcem, ki se sprostijo v naslednjem valu. Nekateri zajedalci so razvili izredno živahen membranski turnover in hitro sproščajo antigene v okolico. Vezava gostiteljevih protiteles na antigene še pospeši sproščanje kompleksov antigen-protitelja v okolico. Pojav je opisan pri amebah, shistosomah in tripanosomah (20–22).

Zelo zanimiva prilagoditev je zmožnost zajedalcev, da izzovejo specifično blokado (anergijo) imunskega odgovora. Imunski sistem okuženega gostitelja deluje še naprej

normalno, zavrta je le imunost proti zajedalcu. Na ta način si zajedalec ustvari imunsko nišo, v kateri živi v ravnotežju z gostiteljem. Ob tem gostitelj ni pretirano prizadet, ker njegova obramba proti ostalim mikrobom ni okvarjena. Pojav je značilen za shistosomiozo in filariozo. Lišmenije po drugi strani povzročajo generalizirano imunosupresijo, ki naredi gostitelja občutljivega tudi za druge mikrobo. Mehanizmi specifične anergije niso zadovoljivo pojasnjeni (23, 24).

Zaključek

Imunski sistem je skozi evolucijo našel razmeroma učinkovite obrambne mehanizme proti virusom (citotoksični limfociti T) ter zunajceličnim bakterijam, parazitom in glivam (protitelesa), medtem ko zlasti proti znotrajceličnim bakterijam in zajedalcem ni specifičnega imunskega mehanizma, ki bi učinkovito zamejeval okužbo. Verjetno so celice NK zaradi svojega nespecifičnega in razmeroma široko usmerjenega delovanja zelo pomembne pri zamejevanju takih okužb. Kljub temu pa omenjene okužbe pogosto vztrajajo v organizmu. To lahko povzroča dolgotrajno vzpodbujanje makrofagov in limfocitov z antigeni. Dolgotrajna vnetja poškodujejo tkiva, v katerih se razrašča vezivo. Pogosto nastajajo granulomi, ki obdajajo mikrobo. Granulomska reakcija lahko prepreči širjenje okužb po tkivih, pogosto pa tudi sama po sebi toliko okvari tkiva, da je poglavitni vzrok bolezenskih težav.

Literatura

1. Kaufmann SHE. Immunity to bacteria and fungi. *Curr Opin Immunol* 1989; 1: 431–40.
2. Hall BF, Joiner KA. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defences. *Immunol Tod* 1991; 12: A22–7.
3. Kaufmann SHE. Role of T-cell subsets in bacterial infections. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 465–70.
4. Kotnik V. Delovanje imunskega sistema. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 843–54.
5. Klampfer L, Kotnik V. Interlevkini in imunski sistem. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 35–40.
6. Roitt I. Immunity to infection. In: Roitt I. *Essential Immunology*. London: Blackwell Pubns, 1988: 154–71.
7. Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram-negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest Med* 1988; 81: 1925–37.
8. Horstmann RD, Sievertsen HJ, Knobloch J, Fischetti VA. Antiphagocytic activity of streptococcal M protein: selective binding of complement control protein factor H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1657–61.
9. Kozel TR, Brown RR, Pfrommer GST. Activation and binding of C3 by *Candida albicans*. *Infect Immun* 1987; 55: 1890–4.
10. Payne NR, Horwitz MA. Phagocytosis of *Legionella pneumophila* is mediated in human monocyte complement receptors. *J Exp Med* 1987; 166: 1377–89.
11. Portnoy DA, Jacks PS, Hinrichs DJ. Role of hemolysin for the intracellular growth of *Listeria monocytogenes*. *J Exp Med* 1988; 167: 1459–71.
12. Hart D, Young MR, Gordon AH, Sullivan KH. Inhibition of phagosome-lysosome fusion in macrophages by certain mycobacteria can be explained by inhibition of lysosomal movements observed after phagocytosis. *J Exp Med* 1987; 166: 933–46.
13. Mor N, Goren MB, Pabst MJ. Mycobacterium leprae-activates macrophages but fails to trigger release of superoxide anion. *J Immunol* 1988; 140: 3956–61.
14. Pamer EG. Cellular immunity to intracellular bacteria. *Curr opin immunol* 1993; 5: 492–6.
15. Zurbriggen A, Fujinami RS. Immunity to viruses. *Curr opin immunol* 1989; 1: 427–30.

16. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989; 47: 187.
17. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 1731–8.
18. Roder JC, Haliotis T, Klein M, et al. A new immunodeficiency disorder in humans involving NK cells. *Nature* 1980; 284: 553–60.
19. Bjorkman PJ. Structure, function and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 253–88.
20. Finkelman FD, Urban JF. Cytokines: Making the right Choice. *Parasitol Today* 1992; 8: 311–4.
21. Locksley RM, Louis JA. Immunology of Leishmaniasis. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 413–8.
22. Pritchard DI. Immunity to Helminths: is too much IgE parasite – rather than host – protective? *Parasite Immunol* 1993; 15: 5–9.
23. Stavitsky AB. Immune regulation in *Shistosomiasis japonica*. *Immunol Today* 1987; 8: 228–32.
24. Nutman TB, Kumaraswami V, Ottesen EA. Parasite specific anergy in human filariasis: insights after analysis of parasite-antigen driven lymphokine production. *J Clin Invest* 1987; 79: 1516–23.

Prispelo 8. 5. 1996