

# Efektorowe mechanizmy odporności humoralnej

## Eliminacja zewnątrzkomórkowych bakterii i ich toksyn

### WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWCIAŁ WARUNKUJĄCE ICH FUNKCJE EFEKTOROWE 166

### NEUTRALIZACJA MIKROORGANIZMÓW I ICH TOKSYN 169

### OPSONIZACJA I FAGOCYTOZA 169

### CYTOTOKSYCZNOŚĆ KOMÓRKOWA ZALEŻNA OD PRZECIWCIAŁ 171

### PRZECIWCIAŁO E I REAKCJE WARUNKOWANE EOZYNOFILAMI/KOMÓRKAMI TUCZNYMI 172

### UKŁAD DOPEŁNIACZA 172

Drogi aktywacji dopełniacza 173

Funkcje układu dopełniacza 176

Regulacja aktywacji dopełniacza 178

### FUNKCJE PRZECIWCIAŁ W SPECJALNYCH MIEJSCACH ANATOMICZNYCH 178

Odporność błon śluzowych 179

Odporność noworodkowa 181

### UCIECZKA BAKTERII PRZED MECHANIZMAMI ODPORNOŚCI 182

### SZCZEPIONIE 182

### PODSUMOWANIE 184

Odporność humoralna jest typem odpowiedzi ze strony układu odpornościowego gospodarza, która warunkowana jest m.in. wydzielaniem przeciwciał i stanowi ona niezbędny element

ochrony przed zewnątrzkomórkowymi drobnoustrojami oraz ich toksynami. Przeciwciała zapobiegają infekcjom poprzez blokowanie zdolności drobnoustrojów do wiązania się i wnikania do komórek gospodarza. Przeciwciała wiążą także toksyny bakteryjne i zapobiegają zniszczeniu komórek gospodarza przez nie. Dodatkowo, funkcją przeciwciał jest eliminowanie bakterii, toksyn i zainfekowanych komórek z organizmu gospodarza. Mimo że wytwarzanie przeciwciał jest głównym mechanizmem odporności nabytej, który jest efektywny wobec bakterii zewnątrzkomórkowych, przeciwciała te nie są zdolne reagować na bakterie żyjące wewnątrz komórki. Niezależnie od tego, odporność humoralna jest kluczowa także w obronie przeciwko mikroorganizmom żyjącym i namnażającym się wewnątrz komórek, takich jak wirusy, gdyż przeciwciała mogą wiązać się do nich zanim wnikną one do komórki gospodarza lub w czasie przejścia z komórki niezainfekowanej do zainfekowanej, przez co wpływają na zapobieganie rozprzestrzeniania się infekcji. Ubytki w produkcji przeciwciał związane są ze wzmożoną wrażliwością na infekcje bakteryjne, wirusowe i pasożytnicze i stąd najbardziej skuteczne szczepionki działają poprzez stymulację produkcji przeciwciał.

W tym rozdziale przedstawiono sposób, w jaki przeciwciała zapewniają ochronę przed infekcjami, poprzez postawienie następujących pytań:

- Jakie są mechanizmy wykorzystywane przez wydzielane przeciwciała w walce z różnymi czynnikami infekcyjnymi i ich toksynami?

- Jaka jest rola układu dopełniacza w obronie przed drobnoustrojami?
- Jak przeciwciała walczą z mikroorganizmami, które wnikają do ustroju poprzez przewód pokarmowy i oddechowy?
- Jak przeciwciała chronią płód i noworodki przed infekcjami?

Zanim opiszemy mechanizmy funkcjonowania przeciwciał w ochronie gospodarza, przypomnijmy cechy charakterystyczne przeciwciał, które stanowią o właściwym spełnianiu przez nie tych funkcji.

### WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWCIAŁ WARUNKUJĄCE ICH FUNKCJE EFEKTOROWE

Kilka podstawowych cech produkcji i struktury przeciwciał przyczynia się w sposób istotny do ich roli w obronie gospodarza.

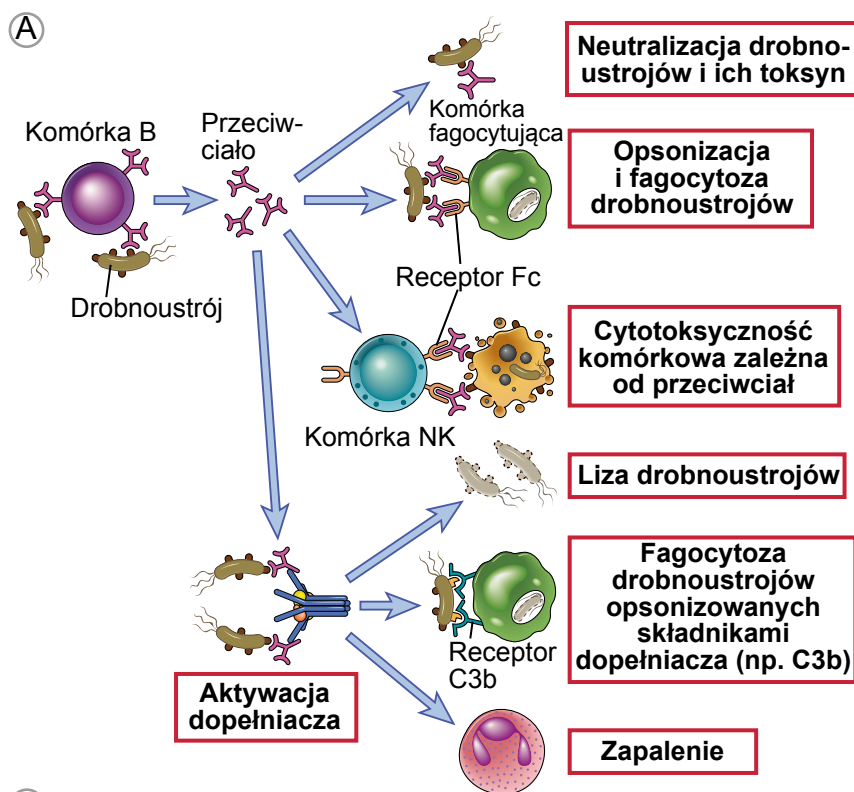
**Przeciwciała funkcjonują w całym ciele, w tym w świetle błon śluzowych narządów.** W wyniku stymulacji limfocytów B antygenami, przeciwciała są produkowane w obwodowych narządach limfatycznych (węzły chłonne, śledziona, śluzówka tkanek limfatycznych) i w tkankach, gdzie dochodzi do zapalenia. Wiele stymulowanych antygenem limfocytów B różnicuje się w wydzielające przeciwciała komórki plazmatyczne, z których część pozostaje w narządach limfatycznych lub tkankach w miejscu zapalenia, zaś część migruje, by osiedlić się w szpiku kostnym. Komórki plazmatyczne syntetyzują i wydzielają przeciwciała różnych klas (o różnym izotypie łańcucha ciężkiego). Wydzielane przeciwciała przenikają do krwi, by przemieścić się do miejsca zakażenia i wniknąć do śluzówki, gdzie zapobiegają infekcjom wywołanym przez drobnoustroje, które wnikają do ustroju przez nabłonek. Dlatego też można stwierdzić, że przeciwciała są zdolne do działania w całym ciele.

**Przeciwciała o charakterze ochronnym są produkowane podczas pierwszej odpowiedzi na mikroorganizm i w większej ilości podczas drugiej odpowiedzi** (zob. rozdział 7, ryc. 7-3). Produkcja przeciwciał zaczyna się w pierwszym tygodniu od zakażenia czy też szczepienia. Komórki plazmatyczne, które migrują do szpiku kostnego, kontynuują produkcję przeciwciał jeszcze przez miesiące, a nawet lata. Jeśli mikroorganizm ponownie spróbuje zainfekować

gospodarza, wydzielane nieustannie przeciwciała gwarantują natychmiastową ochronę przed nim. Niektóre limfocyty B stymulowane antygenem różnicują się w komórki pamięci, które nie wydzielają przeciwciał, ale są gotowe do odpowiedzi, jeśli antygen pojawi się ponownie. W przypadku spotkania z mikroorganizmem, komórki pamięci natychmiast różnicują się w komórki produkujące przeciwciała, gwarantując duży wyrzut przeciwciał w celu skutecznej ochrony przed infekcją. Celem szczepienia jest stymulacja rozwoju długo żyjących komórek plazmatycznych i komórek pamięci.

**Przeciwciała wykorzystują regiony wiążące antygeny (*antigen-binding regions* – Fab) do wiązania i blokowania szkodliwych efektów mikroorganizmów i ich toksyn, zaś regiony krystalizujące – Fc wykorzystywane są do aktywacji różnych mechanizmów efektorowych, które eliminują mikroorganizmy i ich toksyny** (ryc. 8-1). Ta przestrzenna segregacja rozpoznawania antygeny i funkcje efektorowe przeciwciał zostały przedstawione w rozdziale 4. Przeciwciała blokują infekcyjność (zakaźność) mikroorganizmów i szkodliwe efekty ich toksyn poprzez wiązanie się do mikroorganizmów i toksyn, z wykorzystaniem regionu Fab. Inne funkcje przeciwciał wymagają uczestnictwa różnych komponentów obrony gospodarza, takich jak komórki fagocytyczne i układ dopełniacza. Fragment Fc przeciwciał składa się z łańcuchów ciężkich i zawiera miejsca wiązania dla receptorów Fc na komórkach fagocytycznych i dla białek dopełniacza. Wiązanie przeciwciał z receptorami Fc i dopełniaczem ma miejsce dopiero po tym, jak Ig rozpoznają drobnoustroj i zostaną przyłączone do niego lub do innego antygeny. Nawet więc funkcje przeciwciał zależne od regionu Fc wymagają rozpoznania antygeny przez region Fab przeciwciała. Ta cecha przeciwciał gwarantuje, że aktywują one mechanizmy efektorowe tylko wtedy, kiedy jest taka potrzeba, czyli w momencie rozpoznania docelowego antygeny.

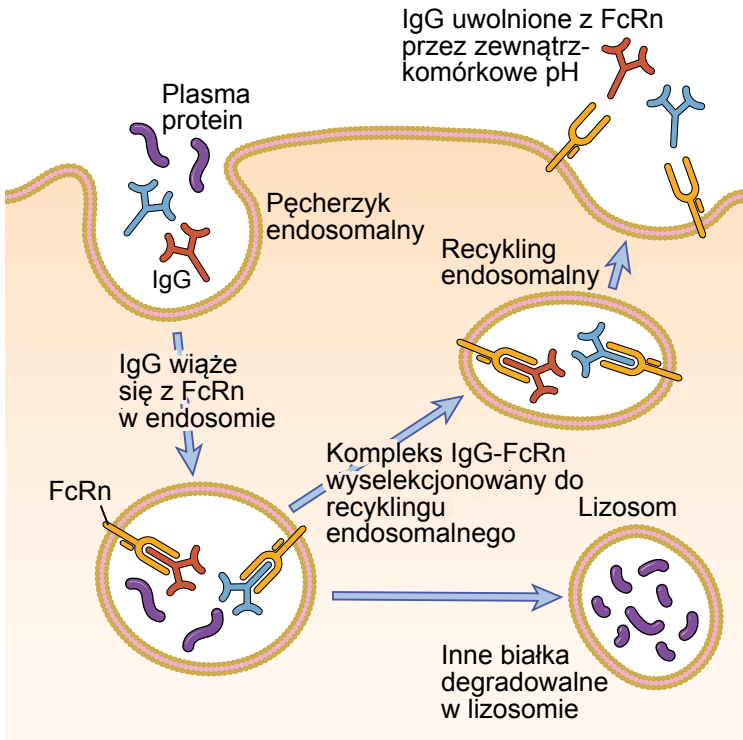
**Przełączanie klas Ig związane ze zmianą typu łańcucha ciężkiego Ig i dojrzewanie ich powinowactwa wzmaga funkcje ochronne przeciwciał.** Przełączanie klas i dojrzewanie powinowactwa to dwie zmiany, które pojawiają się w przeciwciałach produkowanych przez stymulowane antygenem limfocyty B, głównie podczas odpowiedzi na antygeny białkowe (zob. rozdział 7). Zmiana klasy łańcucha ciężkiego skutkuje produkcją przeciwciał z odmiennym regionem Fc,



**B**

| Klasa przeciwciał | Funkcje efektorowe  |
|-------------------|---|
| IgG               | Neutralizacja drobnoustrojów i ich toksyn<br>Opsonizacja antygenów w celu ich fagocytowania przez makrofagi i neutrofile<br>Aktywacja klasycznej drogi dopełniacza<br>Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał warunkowana komórkami NK<br>Odporność noworodkowa – przenikanie przeciwciał matki przez łożysko i jelita<br>Sprzężenie zwrotne aktywacji komórek B |
| IgM               | Aktywacja klasycznej drogi dopełniacza  |
| IgA               | Odporność błon śluzowych: wydzielanie IgA do światła przewodu pokarmowego i oddechowego, neutralizacja drobnoustrojów i ich toksyn  |
| IgE               | Ochrona przed pasożytami<br>Degranulacja komórek tłuszcznych (natychmiastowe reakcje nadwrażliwości)  |

**RYCINA 8-1 Efektorowe funkcje przeciwciał.** Przeciwciała produkowane są przez aktywację limfocytów B antygenami i innymi sygnałami (nie pokazano). Przeciwciała posiadające różne klasy łańcucha ciężkiego, pełnią różne funkcje efektorowe, jak schematycznie pokazano **A** i podsumowano **B** (niektóre cechy przeciwciał pokazano także na ryc. 4-3). Ig – immunoglobulina; NK – komórka NK (naturalny zabójca).



**RYCINA 8-2 Noworodkowy receptor Fc (FcRn) przyczynia się do długiego okresu półtrwania immunoglobuliny IgG.**

Krążące przeciwciała IgG są pochłaniane przez komórki nabłonkowe i wiążą receptor FcRn – receptor specyficzny dla IgG obecny w kwaśnym środowisku endosomu. W komórkach nabłonkowych dochodzi do izolacji IgG w pęcherzyku endosomalnym (pH 4). Kompleks FcRn-IgG ponownie trafia na powierzchnię komórki, gdzie w neutralnym pH (7) krwi przeciwciała te są uwalniane do krążenia.

zdolnym do innych funkcji efektorowych (zob. ryc. 8-1). Poprzez przełączenie się na inną klasę w odpowiedzi na różne mikroorganizmy, odporność humoralna ustroju jest zdolna do włączenia tych mechanizmów, które są optymalne do zwalczania konkretnych drobnoustrojów. Dojrzewanie powinowactwa Ig jest indukowane przedłużającą się bądź powtarzającą się stymulacją antygenem białkowym i prowadzi do produkcji przeciwciał z coraz większym powinowactwem do antygeny. Taka zmiana zwiększa zdolność przeciwciał do wiązania się i neutralizowania lub eliminowania mikroorganizmów, głównie tych, które powodują przewlekłe lub powracające infekcje. Jest to jeden z powodów rekomendowania w praktyce kilkakrotnych immunizacji tym samym antygenem w celu osiągnięcia odporności.

**Przełączenie się klas IgG przedłuża czas przebywania przeciwciała we krwi, co zwiększa jego aktywność w zakresie spełnianych funkcji.** Ekspresja **noworodkowego receptora dla Fc (FcRn – neonatal Fc receptor)** ma miejsce w łożysku, komórkach śródbłonna, komórkach

fagocytycznych i kilku innych typach komórek. W komórkach śródbłonna, FcRn odgrywa szczególną rolę w ochronie IgG przed katabolizmem wewnątrzkomórkowym (ryc. 8-2). FcRn znajduje się w endosomach komórek śródbłonna, gdzie wiąże IgG. Po jednorazowym przyłączeniu do FcRn, IgG jest ponownie wprowadzane do obiegu, unikając degradacji lizosomalnej. Ten unikatowy mechanizm ochrony białka we krwi jest powodem, dla którego IgG mają okres półtrwania około 3 tygodni, tj. dużo dłużej niż inne klasy Ig i inne białka plazmatyczne. Ta właściwość regionów Fc IgG została wykorzystana, by zwiększyć okres półtrwania innych białek, poprzez sprzężenie protein do regionu Fc IgG. Jednym z wielu czynników terapeutycznych opartych na tej zasadzie jest białko fuzyjne receptora czynnika martwiczego nowotworów (TNF receptor – *Fc fusion protein*), które funkcjonuje jako antagonistą TNF i jest wykorzystywane do leczenia różnych stanów zapalnych. Poprzez sprzężenie rozpuszczalnego receptora do fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała IgG, okres półtrwania białka wydłuża się w stosunku do okresu półtrwania receptora.

Po tym wstępie, przedstawione zostaną mechanizmy wykorzystywane przez przeciwciała, by walczyć z infekcjami. Większość rozdziału jest poświęcona mechanizmom efektorowym, na które nie mają wpływu uwarunkowania anatomiczne, to znaczy, że mogą one być aktywne w każdym miejscu organizmu. Na koniec rozdziału opisano specjalne cechy funkcji przeciwciał w wybranych lokalizacjach anatomicznych.

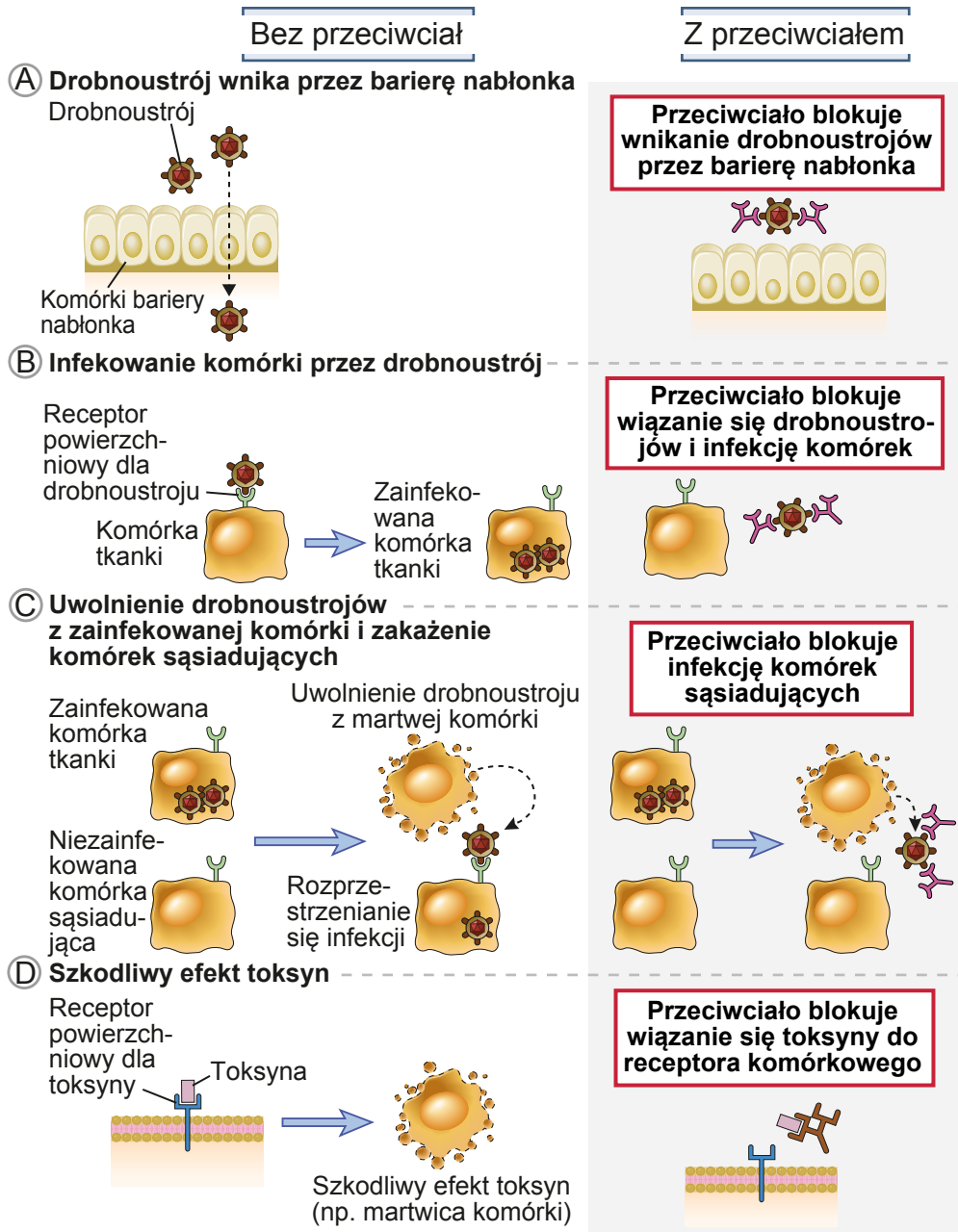
## NEUTRALIZACJA MIKROORGANIZMÓW I ICH TOKSYN

**Przeciwciała wiążą się z mikroorganizmami, blokując lub neutralizując ich infekcyjność (zakaźność) i toksyczność wydzielanych przez nie toksyn** (ryc. 8-3). Większość mikroorganizmów wykorzystuje elementy swoich otoczek lub ścian komórkowych do проникnięcia do komórek gospodarza. Przeciwciała mogą przyłączać się do tych molekuł powierzchniowych i tym samym uniemożliwiają mikroorganizmowi zainfekowanie gospodarza. Najbardziej skuteczne szczepionki dostępne w dzisiejszych czasach działają poprzez stymulację produkcji przeciwciał neutralizujących, które wiążą mikroorganizmy i zapobiegają zainfekowaniu komórek. Drobnoustroje, które zdolne są do проникnięcia do komórek gospodarza, mogą także wydostać się z zainfekowanych komórek, by rozprzestrzenić infekcję na komórki sąsiadujące. Przeciwciała zdolne są do neutralizacji drobnoustrojów w czasie ich przejścia z jednej komórki do drugiej, przez co ograniczają rozprzestrzenianie się infekcji. Jeśli zakaźny drobnoustrój skolonizuje organizm gospodarza, jego szkodliwe efekty mogą być wywołane przez endo- lub egzotoksyny, które często wiążą się do swoistych receptorów na komórkach gospodarza, co warunkuje zamierzony efekt. Przeciwciała przeciw toksynom zapobiegają wiązaniu się ich do komórek gospodarza i dzięki temu blokują niebezpieczne skutki działania toksyn. Doświadczenie Emila von Behringa dotyczące tego typu ochrony wywołanej podaniem przeciwciał przeciw toksynie błonniczej było pierwszym oficjalnym potwierdzeniem odporności wobec drobnoustrojów i ich toksyn, któremu w późniejszym czasie nadano nazwę terapii surowiczej i na podstawie którego von Behring otrzymał pierwszą w dziedzinie fizjologii i medycyny Nagrodę Nobla w 1901 roku.

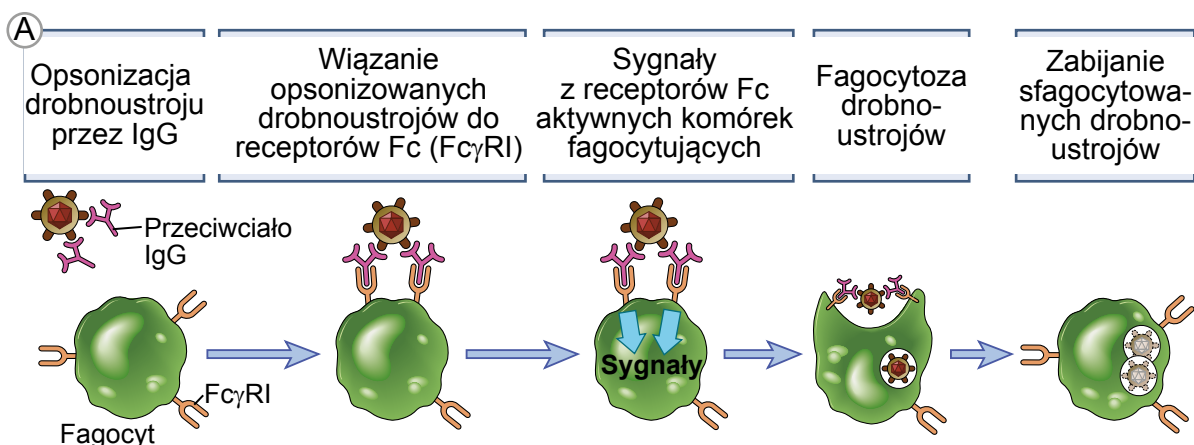
## OPSONIZACJA I FAGOCYTOZA

**Przeciwciała opłaszczają drobnoustroje i sprzyjają ich pochłonięciu przez komórki fagocytyjące** (ryc. 8-4). Proces opłaszczania cząstek, w celu ich sfagocytowania, nazywa się **opsonizacją**, zaś molekuły, które opłaszczają mikroorganizm i wzmagają jego fagocytozę, określa się mianem **opsonin**. Kiedy kilka cząsteczek przeciwciał zwiąże się z mikroorganizmem, wiele fragmentów Fc wystaje z powierzchni bakterii. Jeśli przeciwciała należy do określonej podklasy (IgG1 i IgG3 u ludzi), ich region Fc wiąże się z receptorem o wysokim powinowactwie do ciężkiego łańcucha  $\gamma$  regionu Fc, zwanego Fc $\gamma$ RI (CD64), którego ekspresja obecna jest na neutrofilach i makrofagach. Komórka fagocytyująca „rozciąga” swoją błonę cytoplazmatyczną wokół mikroorganizmu i pochłania go do fagosomu, który następnie ulega fuzji z lizosomem. Wiązanie regionu Fc do Fc $\gamma$ RI aktywuje także fagocyty, ponieważ Fc $\gamma$  inicjuje ścieżkę sygnałną wielu innych elementów w komórce fagocytyującej. Zaktywowany neutrofil czy makrofag produkuje w lizosomach duże ilości reaktywnych form tlenu, tlenku azotu i enzymów proteolitycznych, które mają za zadanie zniszczyć pochłonięty drobnoustrój. Fagocytoza warunkowana przeciwciałami jest głównym mechanizmem przeciwko bakteriom posiadającym otoczkę, takim jak pneumokoki. Bogata w polisacharydy otoczka tych bakterii chroni je przed fagocytozą, jednakże opsonizacja przeciwciałami umożliwia ich fagocytywanie, a w jej wyniku destrukcję tych bakterii. Sledziona zawiera dużą liczbę fagocytów i jest ważnym miejscem służącym oczyszczaniu fagocytów z opsonizowanych bakterii. Dlatego też pacjenci po splenektomii na skutek urazu są wrażliwi na rozległe infekcje wywołane bakteriami otoczkowymi.

**Jeden z receptorów Fc $\gamma$  – Fc $\gamma$ RIIB, jest istotny nie tyle ze względu na swoje funkcje efektorowe, ale głównie ograniczanie produkcji przeciwciał i redukcję zapalenia.** Rola Fc $\gamma$ RIIB w hamowaniu zwrotnym aktywacji komórek B została omówiona w rozdziale 7 (zob. ryc. 7-15). Fc $\gamma$ RIIB hamuje także aktywację makrofagów i komórek dendrytycznych, dzięki czemu może także sprawować rolę przeciwwzapalną. Immunoglobuliny IgG od zdrowych dawców określane jako **dożylnie immunoglobuliny – IVIG (intravenous immune globulin)** są podawane do-



**RYCINA 8-3 Neutralizacja drobnoustrojów i ich toksyn przez przeciwciała.** **A.** Przeciwciała na powierzchni komórek nabłonkowych, np. w przewodzie pokarmowym i oddechowym, blokują wniknięcie połykanych lub wdychanych drobnoustrojów. **B.** Przeciwciała zapobiegają wiązaniu się drobnoustrojów do komórek gospodarza, blokując ich zdolność do infekowania. **C.** Przeciwciała hamują rozprzestrzenianie się drobnoustrojów z komórek zainfekowanych do sąsiadujących komórek, które nie uległy jeszcze zakażeniu. **D.** Przeciwciała blokują wiązanie toksyn do komórek, zapobiegając szkodliwym ich efektem.



**B**

| Receptor Fc              | Powinowactwo dla Ig  | Występowanie   | Funkcja  |
|--------------------------|--|--|--|
| Fc $\gamma$ RI (CD64)    | Wysokie ( $K_d \sim 10^{-9}$ M); wiąże IgG1 i IgG3; może wiązać monomeryczną IgG | Makrofagi, neutrofile; także eozynofile                                  | Fagocytoza; aktywacja komórek fagocytykujących               |
| Fc $\gamma$ RIIA (CD32)  | Niskie ( $K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)                                    | Makrofagi, neutrofile; eozynofile, płytki krwi                           | Fagocytoza; aktywacja komórek (nieskuteczna)                 |
| Fc $\gamma$ RIIB (CD32)  | Niskie ( $K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)                                    | Limfocyty B, komórki dendrytyczne, komórki tuczne, neutrofile, makrofagi | Sprzężenie zwrotne aktywacji komórek B, osłabienie zapalenia |
| Fc $\gamma$ RIIIA (CD16) | Niskie ( $K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)                                    | Komórki NK   | Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ADCC)     |
| Fc $\epsilon$ RI         | Wysokie ( $K_d \sim 10^{-10}$ M); wiąże monomeryczną IgE                         | Komórki tuczne, bazofile, eozynofile                                     | Aktywacja (degranulacja) komórek tucznych i bazofilów        |

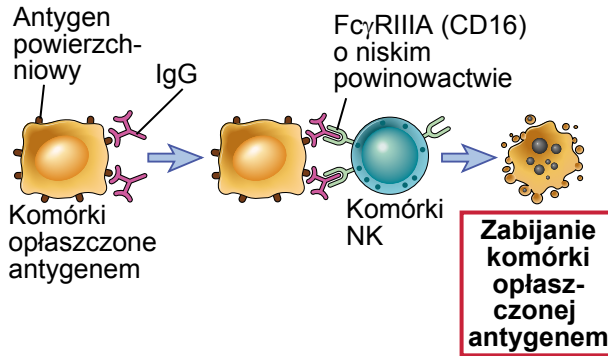
**RYCINA 8-4. Opsonizacja i fagocytoza mikroorganizmów warunkowana przeciwciałami. A.** Przeciwciała wybranych podklas IgG wiążą się z drobnoustrojami i są rozpoznawane przez receptory Fc na komórkach fagocytykujących. Sygnaly z tych receptorów sprzyjają fagocytozie opsonizowanych drobnoustrojów i aktywują komórki fagocytykujące do ich niszczenia. **B.** Wykaz różnych ludzkich receptorów Fc i ich występowanie w komórkach oraz główne funkcje. DC – komórki dendrytyczne; Ig – przeciwciało; NK – komórka NK.

żylnie pacjentom cierpiącym z powodu chorób zapalnych na różnym tle, a ich korzystny efekt w leczeniu tych chorób może być częściowo spowodowany wiązaniem się do Fc $\gamma$ RIIB na różnych komórkach.

### CYTOTOKSYCZNOŚĆ KOMÓRKOWA ZALEŻNA OD PRZECIWCIAŁ

Komórki NK i inne leukocyty mogą wiązać się z komórkami opłaszczonymi przeciwcia-

łami i niszczyć te komórki (ryc. 8-5). Na komórkach NK dochodzi do ekspresji receptora Fc $\gamma$ RIII (CD16) – jednego z receptorów Fc $\gamma$ , aktywującego komórki NK (zob. rozdział 2). Fc $\gamma$ RIII wiąże się z przeciwciałem IgG na powierzchni komórki, generując sygnał, powodujący wyrzut białek z komórki NK, które zabijają opsonizowaną komórkę. Taki proces nazywany jest **cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciała (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC)**. Na komórkach zainfekowanych wirusami posiadającymi osłonkę dochodzi

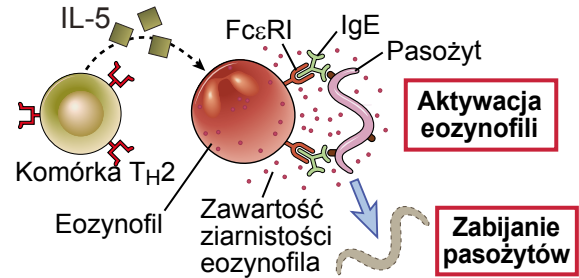


**RYCINA 8-5 Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC).** Wybrane podklasy przeciwciała klasy G (IgG) wiążą się z komórkami np. zainfekowanymi i regiony Fc tych przeciwciał są rozpoznawane przez receptor  $Fc\gamma$  na komórkach NK, które zostają zaktywowane i zabijają opłaszczoną przeciwciałem komórki.

do ekspresji wirusowych glikoprotein, które mogą być rozpoznane przez specyficzne przeciwciała i to może usprawniać destrukcję zainfekowanych komórek na drodze ADCC. ADCC jest także jednym z mechanizmów wykorzystywanych przez przeciwciała do eliminacji komórek rakowych.

## PRZECIWCIAŁO E I REAKCJE WARUNKOWANE EOZYNOFILAMI/KOMÓRKAMI TUCZNYMI

**Immunoglobuliny E aktywują reakcje warunkowane komórkami tucznyymi i eozynofilami, dotyczące głównie zakażeń pasożytniczych i chorób alergicznych.** Większość pasożytów jest zbyt duża, by zostać sfagocytowana, a ich gruba powłoka ciała czyni je opornymi na wiele substancji przeciwdrobnoustrojowych produkowanych przez neutrofile i makrofagi. Odporność humoralna wobec pasożytów jest zdominowana przez przeciwciała IgE, które wiążą się do pasożytów i sprzyjają przyłączeniu się eozynofili poprzez receptor Fc dla IgE, tj.  $Fc\epsilon RI$ , którego ekspresja ma miejsce na eozynofilach i komórkach tucznych. Udział w tym procesie receptora  $Fc\epsilon RI$  i interleukiny 5 (IL-5) produkowanej przez limfocyty  $T_H2$ , sprawującej ważną rolę w zakażeniach pasożytami, prowadzi do aktywacji eozynofili, których pobudzenie powoduje wyrzut zawartości granuli, mogących zabijać pasożyty



**RYCINA 8-6 Zabijanie pasożytów warunkowane przeciwciałami IgE i eozynofilami.** Przeciwciała IgE wiążą się z pasożytami i aktywują eozynofile przez receptor  $Fc\epsilon RI$ , prowadząc do degranulacji tych komórek i wyrzutu bójczych (toksycznych) dla pasożytów substancji. Ponadto IL-5 wydzielana przez komórki  $T_H2$  wzmacnia zdolność eozynofili do zabijania pasożytów.

(ryc. 8-6). Przeciwciała IgE mogą także wiązać się i aktywować komórki tuczne, wydzielające cytokiny oraz chemokiny, których rolą jest przyciągnięcie większej liczby leukocytów w miejsce zarażenia pasożytami.

Reakcje warunkowane przeciwciałem IgE przedstawiają sposób, w jaki przeciwciała poprzez przełączanie klas optymalizują odpowiedź ustroju na zakażenie i zarażenie. Komórki B generują reakcję na pasożyty poprzez przełączanie klas na rzecz immunoglobulin IgE, które są przydatne w zakażeniach pasożytami, zaś w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych przekształcają się w IgG, które promują fagocytozę przez receptor  $Fc\gamma RI$ . Jak przedstawiono w rozdziałach 5 i 7, te wzorce przełączania klas przeciwciała są determinowane cytokinami produkowanymi przez komórki T pomocnicze, mające zdolność reagowania na różne rodzaje zarazków.

Przeciwciała IgE są także zaangażowane w choroby alergiczne (zob. rozdział 11).

## UKŁAD DOPEŁNIACZA

Układ dopełniacza to zbiór białek krążących w krwiobiegu oraz błonowych, które odgrywają ważną rolę w odpowiedzi odpornościowej wobec mikroorganizmów oraz w uszkodzeniu tkanek warunkowanym przeciwciałami. Termin **dopełniacz** odnosi się do zdolności tych białek do asystowania lub uzupełniania przeciwbakteryjnej aktywności przeciwciał. Układ dopełnia-



cza może być aktywowany przez drobnoustroje bez obecności przeciwciał, jako część odpowiedzi w ramach odporności naturalnej na infekcje, ale ze względu na przyłączone do mikroorganizmów przeciwciała, także w ramach odporności nabytej (zob. ryc. 2-13).

Aktywacja białek układu dopełniacza wiąże się z sekwencyjnym rozkładem poszczególnych białek tego układu, co prowadzi do wygenerowania molekuł efektorowych, uczestniczących na różne sposoby w eliminacji drobnoustrojów. Ta kaskada aktywacji białek komplementu, podobnie jak każda kaskada enzymatyczna, osiąga wysoki poziom, stąd początkowo mała ilość zaktywowanych molekuł dopełniacza produkowanych we wczesnym stadium kaskady, może generować dużą ilość molekuł efektorowych. Zaktywowane białka dopełniacza zostają kowalennie przyłączone do powierzchni komórki, gdzie są aktywowane, przez co funkcje efektorowe dopełniacza odbywają się tylko w odpowiednich miejscach ustroju. Układ dopełniacza jest ściśle regulowany przez molekuły obecne na prawidłowych komórkach gospodarza i to działanie zapobiega niekontrolowanej i potencjalnie szkodliwej aktywacji dopełniacza.

### Drogi aktywacji dopełniacza

Istnieją trzy główne drogi aktywacji dopełniacza, z których dwie – alternatywna i lektynowa – są inicjowane przez drobnoustroje w przypadku nieobecności przeciwciał, zaś trzecia – klasyczna jest inicjowana przez pewne klasy przeciwciał przyłączonych do antygenów (ryc. 8-7). Kilka białek w każdej drodze aktywacji układu dopełniacza reaguje w ściśle określonym porządku. Najliczniej występujący w osoczu składnik dopełniacza – białko C3, odgrywa główną rolę we wszystkich trzech drogach. C3 podlega spontanicznej hydrolizie w osoczu w niskich stężeniach, ale jego produkty są niestabilne, szybko ulegają degradacji i zniszczeniu.

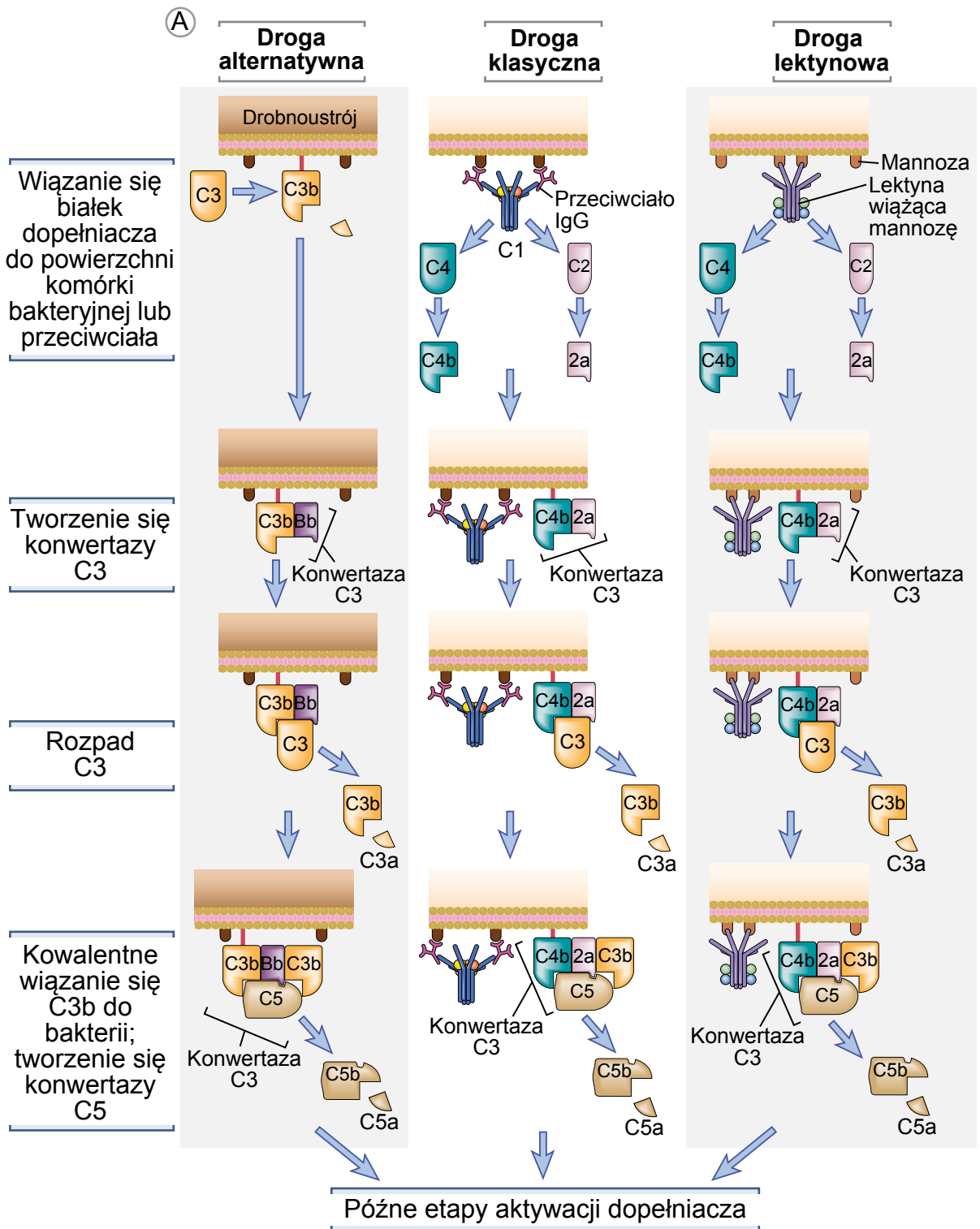
**Alternatywna droga** aktywacji dopełniacza jest włączana, gdy produkt rozpadu białka C3–C3b znajduje się na powierzchni mikroorganizmu. Tutaj C3b tworzy stabilne wiązanie kowalencyjne z białkami bakteryjnymi lub polisacharydem i jest w ten sposób chronione przed degradacją (jak opisano niżej, C3b jest chronione przed stabilnym wiązaniem się do prawidłowych komórek gospodarza poprzez kilka białek regulacyjnych obecnych na powierzchni komórki gospodarza,

ale nieobecnych na komórce mikroorganizmu). Do tego kompleksu drobnoustrój-C3b, przyłącza się kolejne białko, tzw. czynnik B, który podlega rozpadowi przez proteazy osocza do fragmentu Bb. Fragment Bb zostaje przyłączony do C3b i jako kompleks C3bBb w dalszym ciągu rozkłada większą ilość C3, funkcjonując jako droga alternatywna konwertazy C3. W wyniku tego procesu produkowanych jest więcej C3b i C3bBb, które mogą być przyłączone do drobnoustrojów. Niektóre C3bBb wiążą dodatkowo molekuły C3b i wtedy kompleks ten funkcjonuje jako konwertaza C5, nabywając zdolności rozkładu białka C5 i inicjowania późniejszych etapów aktywacji dopełniacza.

**Droga lektynowa** aktywacji dopełniacza jest aktywowana nie przez przeciwciała, ale przez przyłączenie się lektyny wiążącej mannozę (*mannose-binding lectin* – MBL) do mikroorganizmów. MBL jest podobna w swej strukturze do składnika C1 klasycznej drogi dopełniacza i aktywuje C4. Kolejne etapy aktywacji są tożsame z drogą klasyczną.

**Klasyczna droga** aktywacji dopełniacza jest uruchamiana, gdy immunoglobuliny IgM lub podklasy IgG (IgG1, IgG2 i IgG3 u ludzi) wiążą się z antygenem (np. na powierzchni komórki bakteryjnej). W wyniku takiego połączenia, sąsiadujące regiony Fc przeciwciała stają się dostępne i wiążą białko C1 (złożone z fragmentu wiążącego, zwanego C1q i dwóch proteaz C1r i C1s). Białko C1 staje się enzymatycznie aktywne, w wyniku czego przyłączają się kolejne białka C4 i C2. Jeden z fragmentów C4 – C4b zostaje kowalennie związany z przeciwciałem na powierzchni drobnoustroju, po czym przyłącza białko C2, które ulega rozpadowi przez aktywne białko C1 i tworzy kompleks C4b2a. Ten kompleks jest klasyczną konwertazą C3, która rozkłada C3, w wyniku czego C3b przyłącza się do drobnoustroju. Niektóre elementy C3b wiążą się z kompleksem C4b2a3b i funkcjonują jako konwertaza C5, która rozkłada białko C5.

**Wynikiem tych etapów wczesnej aktywacji dopełniacza jest nabycie przez drobnoustroje „płaszcz” kowalennie związanych C3b.** Warto zwrócić uwagę, że alternatywna i lektynowa droga aktywacji dopełniacza to mechanizmy efektorowe odporności naturalnej, zaś klasyczna droga to mechanizm nabytej odporności warunkowanej mechanizmami humoralnymi. Drogi te różnią się w zakresie inicjacji, ale dalsze etapy ich działania są takie same.



**RYCINA 8-7 Wczesne etapy aktywacji układu dopełniacza. A.** Tabela przedstawia alternatywną, klasyczną i lektynową drogę aktywacji dopełniacza. Niezależnie od faktu, że kolejność zdarzeń jest podobna we wszystkich trzech drogach, różnią się one wymaganiami wobec przeciwciał i wykorzystywanymi białkami.

(Ciąg dalszy)

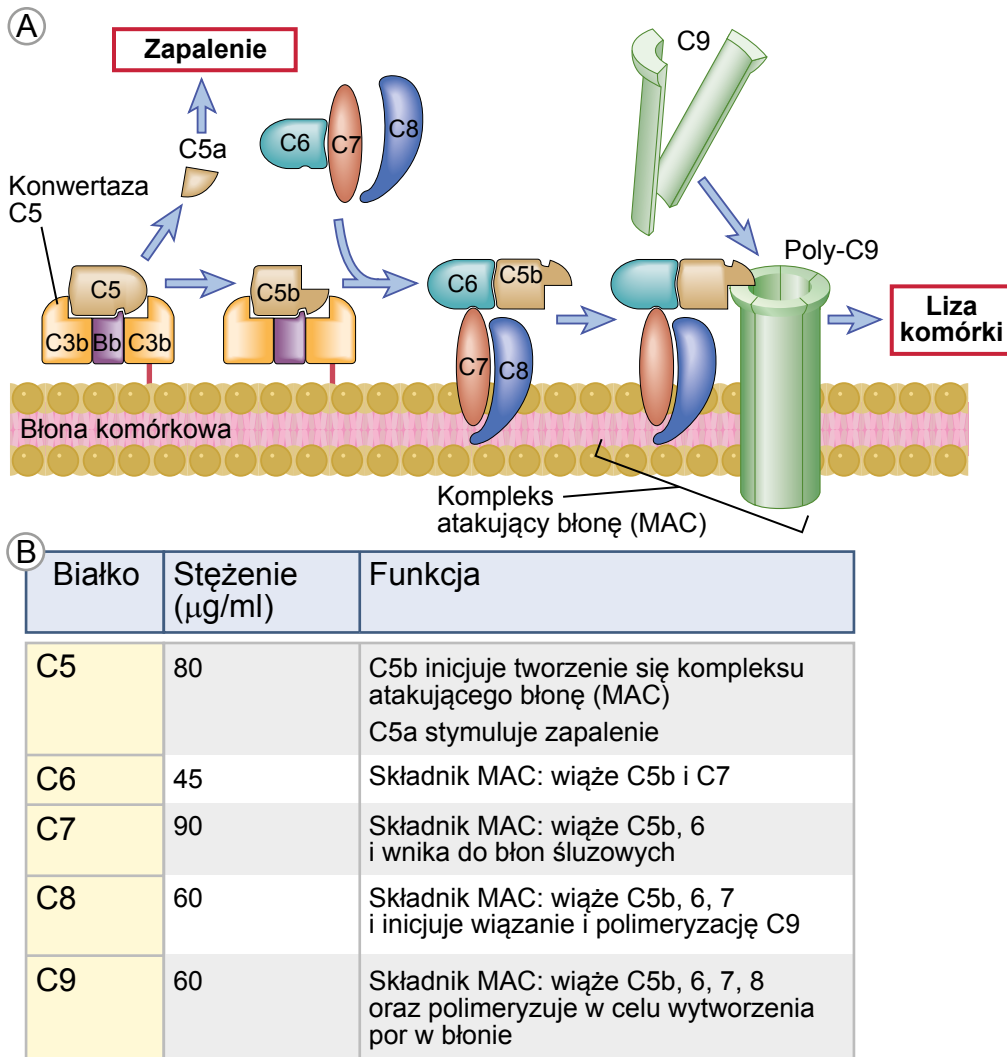
| B          |                  |   |
|------------|------------------|---|
| Białko     | Stężenie (μg/ml) | Funkcja   |
| C3         | 1000-1200        | C3B wiąże się do powierzchni drobnoustrojów, gdzie funkcjonuje jako opsonina i składnik C3 i konwertazy C5<br>C3a stymuluje zapalenie |
| Czynnik B  | 200              | Bb jest proteazą serynową i aktywnym enzymem konwertazy C3 i C5   |
| Czynnik D  | 1-2              | Proteaza serynowa osocza, która związana z C3b rozkłada czynnik B   |
| Properdyna | 25               | Stabilizuje konwertazy C3 (C3bBb) na powierzchni drobnoustrojów   |

| C                                      |                  |   |
|--|------------------|---|
| Białko                                 | Stężenie (μg/ml) | Funkcja   |
| C1 (C1qr <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ) |                  | Inicjuje drogę klasyczną; C1q wiąże się z Fc przeciwciała; C1r i C1s to proteazy prowadzące do aktywacji C4 i C2  |
| C4                                     | 300-600          | C4b wiąże się wiązaniem kowalencyjnym do powierzchni drobnoustroju lub komórki, do której związane jest przeciwciało i dopełniacz zostaje zaaktywowany<br>C4b wiąże się z C2 w celu rozkładu przez C1s<br>C4a stymuluje zapalenie |
| C2                                     | 20               | C2a jest proteazą serynową funkcjonującą jako aktywny enzym konwertaz C3 i C5   |
| Lektyna wiążąca mannozę (MBL)          | 0,8-1            | Inicjuje drogę lektynową; MBL wiąże się do fragmentów mannozowych bakteryjnych węglowodanów. Proteazy związane z MBL aktywują C4 i C2, analogicznie jak w drodze klasycznej   |

**RYCINA 8-7 (cd.) B.** Tabela podsumowuje ważne właściwości białek zaangażowanych we wczesne etapy alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. **C.** Tabela podsumowuje ważne właściwości białek zaangażowanych we wczesne etapy klasycznej i lektynowej drogi aktywacji dopełniacza. Należy zwrócić uwagę, że białko C3, które jest wymienione wśród białek drogi alternatywnej (**B**), jest także głównym komponentem drogi klasycznej i lektynowej.

Późniejsze kroki aktywacji dopełniacza są inicjowane przez wiązanie się C5 do konwertazy C5 i następnie proteoliza C5 prowadząca do powstania C5b (ryc. 8-8). Pozostałe składniki, tj. C6, C7,

C8 i C9, wiążą się, tworząc kompleks, w którego centralnym miejscu jest białko C5b. Ostatnim białkiem jest C9, które polimeryzuje i tworzy porę w błonie komórkowej, przez którą wnikają



**RYCINA 8-8 Późne etapy aktywacji dopełniacza. A.** Późne etapy aktywacji dopełniacza rozpoczynają się po uformowaniu się konwertazy C5 i są identyczne w drodze alternatywnej i klasycznej. Produkty wytworzone w późnych etapach indukują zapalenie (C5a) i lizę komórek (kompleks atakujący błonę). **B.** Tabela podsumowuje właściwości białek biorących udział w późnych etapach aktywacji dopełniacza.

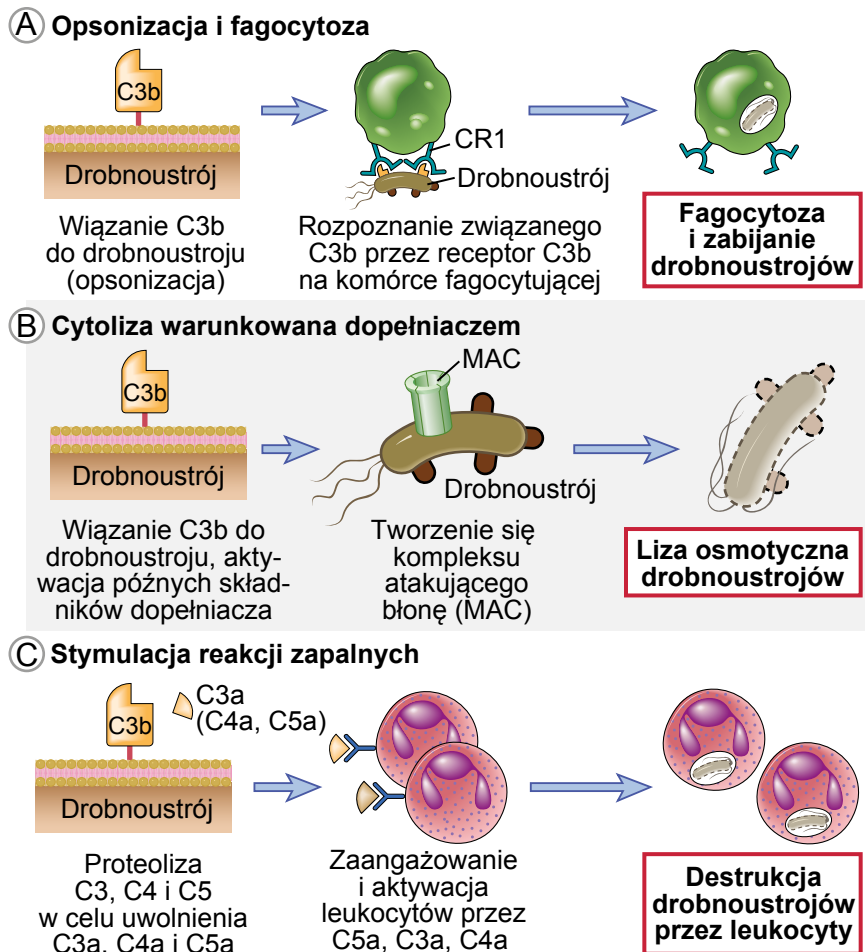
woda i jony, powodując śmierć drobnoustrojów. Składnik poly-C9 jest kluczowym elementem kompleksu atakującego błonę (*membrane attack complex* – MAC) i jego tworzenie się jest końcowym efektem aktywacji dopełniacza.

### Funkcje układu dopełniacza

Układ dopełniacza odgrywa ważną rolę w eliminowaniu drobnoustrojów w mechanizmach

**odporności wrodzonej i nabytej.** Główne funkcje efektorowe tego układu prezentuje ryc. 8-9.

Drobnoustroje opłaszczane C3b są fagocytowane dzięki rozpoznawaniu C3b przez receptor dopełniacza typu I (CR1 lub CD35), którego ekspresja ma miejsce na fagocytach, stąd C3b funkcjonuje jako opsonina. Opsonizacja jest prawdopodobnie najważniejszą funkcją dopełniacza w obronie przed drobnoustrojami. MAC może wywoływać osmotyczną lizę komórek, w tym



**RYCINA 8-9 Funkcje dopełniacza. A.** Białko C3 opsonizuje drobnoustroje i jest rozpoznawane przez receptor dopełniacza typu 1 (CR1) na komórkach fagocytydujących, wskutek czego bakterie są pochłaniane i zabijane. Dlatego też C3 jest opsoniną. CR1 rozpoznaje także C4b, które posiada takie same funkcje jak C3. Inne produkty dopełniacza, takie jak inaktywowana forma C3 (iC3b), także wiąże się z drobnoustrojami i jest rozpoznawana przez inne receptory na komórkach fagocytydujących, np. receptor dopełniacza typu 3, należący do białek integrynowych. **B.** Kompleks atakujący błonę tworzy pory w ścianie komórkowej i indukuje lizę osmotyczną komórek. **C.** Małe białka uwalniane podczas aktywacji dopełniacza wiążą się z receptorami na neutrofilach i stymulują reakcje zapalne. Białka te funkcjonują jak C5a, C3a i C4a (w kolejności malejącej siły działania).

komórek bakteryjnych, choć proces ten jest efektywny tylko w odniesieniu do drobnoustrojów z cienką ścianą komórkową, tj. z małą ilością glikokaliksu, takich jak np. *Neisseria* sp. Małe fragmenty białek, takich jak C3, C4, a szczególnie C5, które powstają w wyniku proteolitycznego rozpadu, są czynnikami chemotaktycznymi dla neutrofilów, stymulującymi wyrzut mediatorów zapalnych z leukocytów. Ponadto na komórkach nabłonkowych mogą one wzmacniać ruch leukocytów i białek osocza do tkanek. W tym aspekcie

elementy dopełniacza indukują reakcje zapalne, które także służą eliminacji drobnoustrojów.

**Oprócz funkcji przeciwdrobnoustrojowych, układ dopełniacza zapewnia także impuls do rozwoju reakcji odporności humoralnej.** Kiedy C3 jest zaktywowany przez drobnoustroj na drodze alternatywnej, jeden z produktów jego rozpadu – C3d, jest rozpoznawany przez receptor dopełniacza typu 2 (CR2) na limfocytach B. Sygnały dostarczane przez ten receptor stymulują reakcje limfocytów B wobec drobnoustrojów. Ten

proces opisany jest w rozdziale 7 (zob. ryc. 7-5) i jest przykładem wykorzystania mechanizmów odporności naturalnej wobec mikroorganizmów (aktywacja dopełniacza), wzmagającej mechanizmy odporności nabytej (aktywacja limfocytów B i produkcja przeciwciał). Białka dopełniacza związane z kompleksami antygen-przeciwciało są rozpoznawane przez folikularne komórki dendrytyczne, które prezentują antygen w celu dalszej aktywacji limfocytów B i wyboru najbardziej swoistego typu tej komórki. Takie prezentowanie antygeny zależne od dopełniacza jest innym sposobem na promowanie przez dopełniacz produkcji przeciwciał.

**Dziedziczne wady białek dopełniacza mogą powodować wiele chorób.** Niedobór C3 może być przyczyną wysokiej wrażliwości na infekcje i zwykle bywa śmiertelny, głównie w początkowych etapach życia. Niedobory białek klasycznej drogi układu dopełniacza, C2 i C4, mogą nie mieć konsekwencji klinicznych lub być powodem chorób autoimmunizacyjnych, np. toczenia rumieniowatego. Przyczyną zwiększonej zapadalności na tożen może być fakt, że klasyczna droga układu dopełniacza funkcjonuje w celu eliminowania kompleksów immunologicznych i proces ten jest zaburzony u ludzi z niedoborem C2 i C4. Natomiast niedobór C9 i MAC może powodować zwiększoną wrażliwość na zakażenia wywołane bakteriami z rodzaju *Neisseria*. Niektóre osoby mogą także dziedziczyć polimorfizm w genie kodującym MBL, co prowadzi do produkcji wadliwych białek, a to może być przyczyną zwiększonej wrażliwości na infekcje. Podobnie może być w przypadku dziedzicznego niedoboru properdyny w szlaku alternatywnym układu dopełniacza.

### Regulacja aktywacji dopełniacza

Na komórkach ssaczych dochodzi do ekspresji białek regulatorowych, które hamują aktywację dopełniacza, przez co zapobiegają zniszczeniu komórek gospodarza warunkowanym przez dopełniacz (ryc. 8-10). Jak dotychczas opisano wiele białek regulatorowych. Jednym z nich jest DAF (czynnik przyspieszający rozkład – *decay-accelerating factor*), który jest białkiem błonowym zakłócającym wiązanie się Bb z C3b oraz C4b i C2a, przez co blokuje tworzenie konwertazy C3 i prowadzi do zahamowania aktywacji dopełniacza zarówno na drodze alternatywnej, jak i klasycznej. Innym białkiem regulatorowym

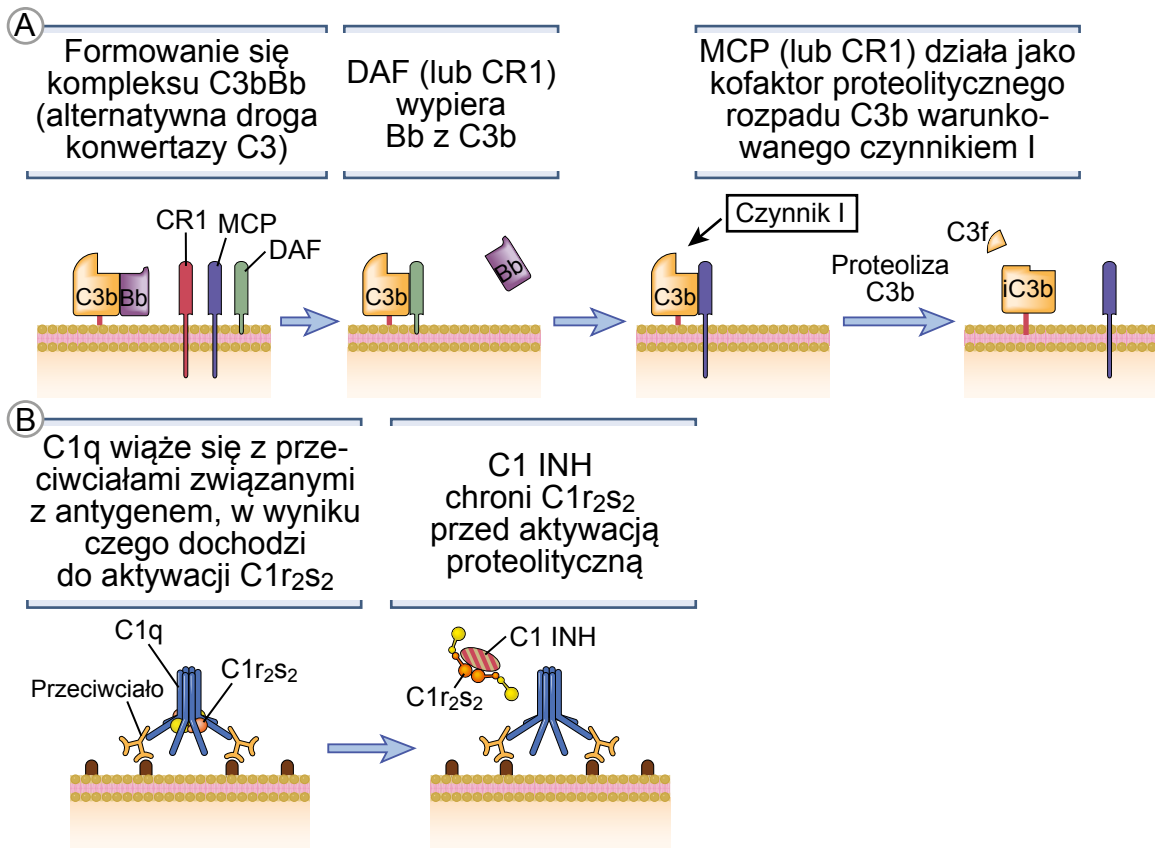
jest MCP (błonowy kofaktor białkowy MCP – *membrane cofactor protein*), katalizujący proteolizę składnika dopełniacza C3b w jego nieaktywne fragmenty, poprzez enzym zwany czynnikiem I. CR1 może wypierać C3b i wzmacniać jego degradację. Białko regulatorowe, zwane inhibitorem C1 (C1 INH), hamuje aktywację dopełniacza we wczesnych etapach, na poziomie aktywacji C1. Inne białka regulatorowe ograniczają aktywację dopełniacza w późnym etapie tego układu, takim jak formowanie się MAC.

Obecność białek regulatorowych wynika ze zdolności przystosowawczych ssaków. Drobnoustroje nie posiadają białek regulatorowych i dzięki temu są wrażliwe na dopełniacz. Jednakże nawet w komórkach ssaczych, regulacja może być stłumiona przez nadmierną aktywację dopełniacza i wtedy, jeśli komórki ssacze posiadają zbyt dużą ilość przeciwciał, stają się celem dla dopełniacza, co ma miejsce w niektórych chorobach związanych z nadwrażliwością (zob. rozdział 11).

Wrodzone niedobory białek regulatorowych mogą powodować wadliwą i niefizjologiczną aktywację dopełniacza. Niedobór C1 INH jest przyczyną **dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (*hereditary angioneurotic edema*)**, w której to chorobie dochodzi do nadmiernej aktywacji C1 i produkcji białek wazoaktywnych, co jest przyczyną wycieku płynu (obrzęku) z krwini i innych tkanek. Tymczasem przyczyną **napadowej nocnej hemoglobinurii (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*)** jest nabyty niedobór w komórkach hemopoetycznych enzymu, który syntetyzuje glikolipidowe „zakotwiczenie” dla wielu komórkowych białek powierzchniowych, w tym dla DAF i CD59. U pacjentów z tym niedoborem nieuregulowana aktywacja dopełniacza pojawia się na erytrocytach, prowadząc do ich lizy. Niedobór czynników H i I prowadzi do wzmożonej aktywacji dopełniacza i redukcji poziomu C3, powodując zwiększoną wrażliwość na infekcje.

### FUNKCJE PRZECIWCIAŁ W SPECJALNYCH MIEJSCACH ANATOMICZNYCH

Dotychczas opisane mechanizmy efektorowe odporności humoralnej mogą być aktywne w każdym miejscu w organizmie, do którego przeciwciała mają dostęp. Jak wspomniano wcześniej, przeciwciała są produkowane przez limfocyty B



**RYCINA 8-10 Regulacja aktywności dopełniacza. A.** Czynniki przyspieszający rozkład DAF i receptor dopełniacza typu I (CR1) zakłócają formowanie się konwertazy C3 poprzez usuwanie białka Bb (w drodze alternatywnej) lub C4b (w drodze klasycznej, nie pokazane na schemacie). Błonowy kofaktor białkowy (MCP lub CD46) i CR1 służą jako kofaktory dla rozpadu C3b przez enzym zwany czynnikiem I, przez co niszczy każdy C3b, który mógłby być uformowany. **B.** Inhibitor C1 (C1 INH) zapobiega tworzeniu się kompleksu C1, który składa się z białek C1q, C1r i C1s i blokuje aktywację dopełniacza na drodze klasycznej. (Ciąg dalszy)

w obwodowych narządach limfatycznych i szpiku kostnym, skąd łatwo przenikają do krwi, natomiast transportowane z krwią mogą znajdować się w każdym zakątku ustroju. Przeciwciała spełniają także bardzo ważną funkcję ochronną w dwóch specjalnych strefach anatomicznych, tj. w błonach śluzowych i u płodu. Istnieją specyficzne mechanizmy pozwalające na transport przeciwciał przez nabłonek i łożysko, gdzie przeciwciała spełniają ważną rolę ochronną.

### Odporność błon śluzowych

**Immunoglobulina A jest produkowana w tkance limfatycznej błon śluzowych, transportowana jest przez nabłonek i wiąże się z mikroorgani-**

**zmami, neutralizując je na powierzchni błon śluzowych** (ryc. 8-11). Drobnoustroje często dostają się do organizmu drogą pokarmową lub oddechową i przeciwciała wydzielane do światła przewodu pokarmowego i oddechowego wiążą je, zapobiegając kolonizacji tych przewodów przez te drobnoustroje. Ten typ odporności nazywa się odpornością błon śluzowych (lub wydzielniczą). Głównym przeciwciałem, które produkowane jest w błonach śluzowych tkanek są immunoglobuliny klasy A, które ze względu na rozległość jelita cienkiego u ludzi, mogą stanowić 60–70% z około 3 g przeciwciał produkowanych dziennie przez organizm zdrowego dorosłego człowieka. Skłonność limfocytów B w błonach śluzowych do produkcji IgA wyini-

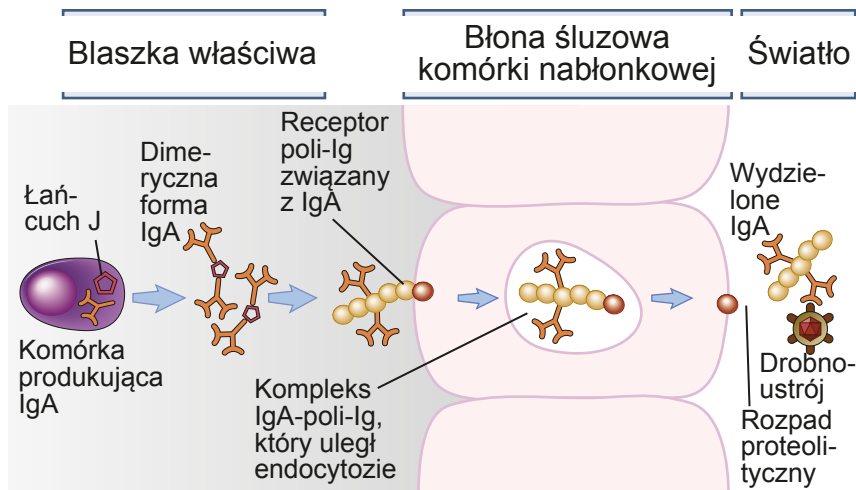
| <b>Białka osocza</b>     |           |   |
|--------------------------|-----------|---|
| Białko                   | Stężenie  | Funkcja   |
| C1 inhibitor (C1 INH)    | 200 µg/ml | Hamuje aktywność proteaz serynowych C1r i C1s   |
| Czynnik I                | 35 µg/ml  | Rozkłada proteolitycznie C3b i C4b  |
| Czynnik H                | 480 mg/ml | Powoduje dysocjację elementów C3 w ścieżce alternatywnej<br>Kofaktor rozpadu C3b warunkowanego czynnikiem I |
| Białko wiążące C4 (C4BP) | 300 µg/ml | Powoduje dysocjację elementów C3 w drodze klasycznej<br>Kofaktor rozpadu C4b warunkowanego czynnikiem I     |

| <b>Białka błonowe</b>                   |  |  |
|---|--|--|
| Białko                                  | Występowanie   | Funkcja  |
| Błonowy kofaktor białkowy (MCP, CD46)   | Leukocyty, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonna  | Kofaktor rozpadu C3b i C4b warunkowanego czynnikiem I  |
| Czynnik przyspieszający rozkład (DAF)   | Komórki krwi, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonna   | Blokuje tworzenie się konwertazy C3  |
| CD59                                    | Komórki krwi, komórki nabłonkowe, komórki śródbłonna   | Blokuje wiązanie C9 i zapobiega tworzeniu się MAC  |
| Receptor dopełniacza typu 1 (CR1, CD35) | Monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki B i T, erytrocyty, eozynofile, folikularne komórki dendrytyczne (FDC) | Powoduje dysocjację elementów konwertazy C3<br>Kofaktor rozpadu C3b i C4b warunkowanego czynnikiem I |

**RYCINA 8-10 (cd.) C.** Tabela przedstawia główne białka regulatorowe układu dopełniacza i ich funkcje. MAC – kompleks atakujący błonę.





**RYCINA 8-11 Transport IgA przez nabłonek.** W śluzówce przewodu pokarmowego i oddechowego, IgA jest produkowane przez komórki plazmatyczne w blaszce właściwej i aktywnie transportowane przez komórki nabłonka przez specyficzny receptor Fc, zwany poli-Ig, gdyż rozpoznaje także IgM i uwalniane na powierzchni, gdzie rozpoznaje wchłonięte lub wdychane drobnoustroje i blokuje ich przenikanie przez nabłonek.

ka z faktu, że cytokiny indukujące przełączanie klas przeciwciał, w tym transformujący czynnik wzrostu TGF- $\beta$ , są produkowane w dużych ilościach przez tkanki limfatyczne związane z błonami śluzowymi i komórki B produkujące IgA są predysponowane do przebywania w błonach śluzowych. Ponadto część IgA jest produkowana przez komórki B1, które także posiadają skłonność do migrowania do błon śluzowych i które produkują te przeciwciała w odpowiedzi na niebiałkowe antygeny bez pomocy limfocytów T pomocniczych.

Limfocyty B błon śluzowych jelita cienkiego są zlokalizowane w jego blaszce właściwej, pod nabłonkiem i tutaj produkowane są przeciwciała IgA. By wiązać i neutralizować drobnoustroje w świetle jelita, IgA muszą zostać przetransportowane do światła jelita przez barierę nabłonkową. Transport ten jest przeprowadzany przez specjalny receptor Fc – poli-Ig, którego ekspresja ma miejsce na powierzchni komórek nabłonkowych. Receptor ten wiąże się z IgA i na drodze endocytozy transportuje przeciwciało do światła jelita. Tutaj dochodzi do proteolitycznego rozkładu tego receptora i immunoglobuliny IgA mogą krążyć w świetle jelita, choć posiadają fragment związanego receptora poli-Ig (składnik wydzielniczy – *secretory component*), który chroni je przed strawieniem przez proteazy w jelitach. Przeciwciało może rozpoznać drobnoustroj

w świetle jelita i zablokować jego wiązanie i wnikanie do nabłonka. Odporność błon śluzowych to także mechanizm obronny wykorzystywany w infekcjach poliowirusem, do których dochodzi wskutek doustnego podania atenuowanego wirusa.

### Odporność noworodkowa

**Przeciwciała matczyne są aktywnie transportowane przez łożysko do płodu i przez nabłonek jelitowy płodu, przez co chronią dziecko przed infekcjami.** Nowonarodzone ssaki mają niekompletnie wykształcony układ odpornościowy i są niezdolne do przeprowadzania efektywnej obrony przed drobnoustrojami. We wczesnych etapach życia młode ssaki (człowiek) są chronione przed infekcjami dzięki matczynom przeciwciałom i jest to jedyny przypadek naturalnie występującej odporności pasywnej. Noworodki nabywają matczynych przeciwciał IgG na dwóch drogach, które uzależnione są od **noworodkowego receptora Fc (FcRn – neonatal Fc receptor)**. Podczas ciąży niektóre podklasy matczynych IgG wiążą się z FcRn w łożysku i w ten sposób IgG są aktywnie transportowane do krążenia płodu. Po narodzeniu noworodkom przeciwciała dostarczane są z siarą i mlekiem matki. Głównym elementem warunkującym odporność błon śluzowych u noworodka są IgA. Do eks-

| Mechanizm                       | Przykłady  |  |
|---------------------------------|--|--|
| Zmienność antygenowa            | Wiele wirusów, np. influenza, HIV<br>Bakterie, np. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> |  |
| Inhibicja aktywacji dopełniacza | Wiele bakterii   |  |
| Oporność na fagocytozy          | <i>Pneumococcus</i>  |  |

**RYCINA 8-12 Uciezka bakterii przed mechanizmami odporności.** Tabela i rysunki przedstawiają główne mechanizmy, z pomocą których mikroorganizmy unikają odporności. HIV – wirus zespołu nabytego braku odporności.

presji receptora FcRn dochodzi także na komórkach nabłonkowych jelita u noworodków, gdzie receptor ten wiąże IgG i transportuje je przez nabłonek, stąd profil przeciwciał IgG u matki i nowonarodzonego dziecka jest taki sam, przez co dziecko chronione jest przed tymi infekcjami, na które wcześniej narażona była matka lub przeciw którym była szczepiona.

### UCIEZKA BAKTERII PRZED MECHANIZMAMI ODOPNOŚCI

Drobnoustroje wykształciły wiele mechanizmów, by uniknąć odporności humoralnej (ryc. 8-12). Wiele bakterii i wirusów mutuje, by uniknąć rozpoznania przez przeciwciała produkowane w odpowiedzi na wcześniejsze infekcje. Zmienność antygenowa jest cechą typową dla wirusów, w tym wirusa grypy, HIV i rinowirusa. Istnieje tyle wariacji głównego białka wirusa HIV – gp120, że przeciwciała przeciw jednemu izolatowi HIV nie chronią przed innymi izolatami tego wirusa, co jest główną przyczyną, że szczepionki oparte na gp120 nie są skuteczne. Natomiast takie bak-

terie jak *Escherichia coli* różnią się zawartością antygenów w pillusach i przez to unikają obrony z wykorzystaniem przeciwciał. Tymczasem pasożyty, np. *Trypanosoma*, który powoduje m.in. senność, prowadzą do ekspresji nowej glikoproteiny powierzchniowej za każdym razem, gdy napotykają przeciwciała przeciw wcześniejszej wariacji białka. W wyniku tego, infekcja tym pasożytem charakteryzuje się falową parazytamią, przy czym każda fala wynika z infekcji nowym antygenowo pasożytem, który nie jest rozpoznawany przez przeciwciała wytworzone przeciw pasożytkowi infekującemu w poprzedniej fali. Inne drobnoustroje hamują aktywację dopełniacza lub przeciwstawiają się fagocytozie.

### SZCZEPNIENIE

Szczepienie jest procesem stymulowania ochronnej odpowiedzi nabytej przed drobnoustrojami poprzez ekspozycję na niepatogenne formy lub składniki tych drobnoustrojów. Rozwój szczepionek przeciw infekcjom był jednym z największych sukcesów immunologii.

| Typ szczepionki                     | Przykład   | Forma ochrony  |
|-------------------------------------|--|--|
| żywe atenuowane lub zabite bakterie | BCG, cholera   | Odpowiedź przeciwciał  |
| żywe atenuowane wirusy              | Polio, wścieklizna   | Odpowiedź przeciwciał oraz odpowiedź komórkowa   |
| Szczepionki podjednostkowe          | Toksoidy tężca, błonicy  | Odpowiedź przeciwciał  |
| Szczepionki koniugatowe             | Zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i>                          | Odpowiedź przeciwciał na antygeny polisacharydowe zależna od limfocytów T pomocniczych |
| Szczepionki syntetyczne             | Hepatitis (białka rekombinowane)                                 | Odpowiedź przeciwciał  |
| Wektory wirusowe                    | Próby kliniczne z antygenami HIV z użyciem wektora ospy kanarków | Odpowiedź komórkowa i humoralna  |
| Szczepionki DNA                     | Testy kliniczne wobec kilku infekcji                             | Odpowiedź komórkowa i humoralna  |

**RYCINA 8-13 Strategie szczepienia.** Tabela przedstawia typy będących w użyciu lub eksperymentalnych szczepionek oraz charakter odpowiedzi immunologicznej, którą indukują. BCG – szczepionka przeciw gruźlicy (Bacille Calmette-Guérin); HIV – wirus zespołu nabytego niedoboru odporności.

Jedyną chorobą ludzką, która została zlikwidowana z pomocą szczepionki dzięki ogólnosiwiatowemu programowi, jest ospa. Choroba wywoływana przez wirus polio może zostać drugą taką chorobą, jak wspomniano w rozdziale 1, zaś wiele innych chorób dzięki szczepieniom jest obecnie ściśle kontrolowanych (zob. ryc. 1-2).

Jak do tej pory w użyciu jest wiele typów szczepionek (ryc. 8-13). Jednymi z najbardziej skutecznych są szczepionki stworzone z atenuowanych zarazków, które są specjalnie przygotowane, by zlikwidować ich infekcyjność (zakaźność) i patogenność, ale z zachowaniem ich antygenowości. Immunizacja tak przygotowanymi drobnoustrojami stymuluje produkcję przeciwciał neutralizujących, które chronią zaszczepioną osobę przed nawrotami infekcji. W przypadku niektórych czynników zakaźnych, takich jak np. wirus polio, szczepionki podawane są doustnie, by stymulować m.in. immunoglobuliny IgA w błonach śluzowych do naturalnej ochrony przed infekcją drogą doustną. Natomiast szczepionki złożone

z białek mikroorganizmów i z polisacharydów nazywane są szczepionkami podjednostkowymi i działają w ten sam sposób jak szczepionki atenuowane. Niektóre bakteryjne antygeny otoczkowe (które nie mogą stymulować limfocytów T pomocniczych) są chemicznie łączone z białkami, by umożliwić aktywację limfocytów T pomocniczych i zainicjować produkcję przeciwciał przeciw polisacharydom. Takie szczepionki nazywa się szczepionkami skoniugowanymi i są one doskonałym przykładem praktycznego zastosowania wiedzy dotyczącej interakcji limfocytów T pomocniczych z limfocytami B. Natomiast szczepienie inaktywowanymi toksynami drobnoustrojów i białkami bakteryjnymi syntetyzowanymi chemicznie stymuluje przeciwciała do wiązania i neutralizowania naturalnie występujących toksyn i białek.

Jednym z wyzwania w zakresie szczepionek jest stworzenie szczepionki, która stymulowałaby odporność komórkową przeciw drobnoustrojom wewnątrzkomórkowym. Dotychczas

stosowane szczepionki podawane doustnie lub wstrzykiwane działają na antygeny zewnątrzkomórkowe i indukują głównie odpowiedź związaną z przeciwciałami. By wywołać reakcję warunkowaną limfocytami T (np. T cytotoksycznymi), niezbędne może być dostarczenie antygenów do komórek prezentujących antygen, np. komórek dendrytycznych. Atenuowane wirusy mogą osiągnąć ten cel, choć tylko niektóre z nich pozostają w formie aktywnej i zdolnej do infekowania komórek, zachowując immunogenność, co jest bezpieczne dla organizmu. Obecnie próbom poddawanych jest wiele metod szczepienia stymulujących odporność komórkową. Jedną z tych metod dotyczy inkorporacji antygenów w wirusowe wektory, które zdolne będą do zainfekowania komórki gospodarza i wyprodukują antygeny wewnątrz komórki. Inną techniką jest immunizowanie pacjentów DNA kodującym antygen mikroorganizmu w plazmidzie bakteryjnym. Plazmid jest trawiony przez komórki prezentujące antygen gospodarza, a antygen zawarty w nim namnaża się wewnątrz komórki. Inną metodą jest wiązanie antygenów białkowych do przeciwciał monoklonalnych, które kierują antygeny do komórek dendrytycznych, gdzie dokonuje się ich prezentacja i w ten sposób dochodzi do zaktywowania limfocytów T cytotoksycznych. Wiele z tych strategii podlega obecnie testom klinicznym w odniesieniu do różnych infekcji.

## PODSUMOWANIE

- Odporność humoralna jest typem odporności nabytej warunkowanej przeciwciałami, które zapobiegają infekcjom poprzez blokowanie zdolności drobnoustrojów do wtargnięcia do komórek gospodarza i eliminują drobnoustroje poprzez aktywację szeregu mechanizmów efektorowych.
- W budowie przeciwciała, region wiążący antygen (Fab) jest oddzielony od regionu efektorowego (Fc). Zdolność przeciwciał do neutralizowania drobnoustrojów i ich toksyn jest zdolnością wynikającą z budowy regionu Fab. Nawet funkcje efektorowe

zależne od regionu Fc uaktywniane są dopiero po przyłączeniu antygeny.

- Przeciwciała produkowane są przez limfocyty B w obwodowych narządach limfatycznych i szpiku kostnym, ale zdolne są przenikać do krążenia i przedostają się do każdego miejsca potencjalnej infekcji. Przełączanie klas łańcucha ciężkiego i dojrzewanie powinowactwa wzmacnia ochronne funkcje przeciwciał.
- Przeciwciała neutralizują infekcyjność drobnoustrojów i patogenność ich toksyn poprzez wiązanie się z nimi i zakłócanie zdolności tych drobnoustrojów i toksyn do wiązania się z komórkami gospodarza.
- Przeciwciała opłaszczają (opsonizują) drobnoustroje i sprzyjają ich fagocytozie poprzez wiązanie się do receptorów Fc na komórkach fagocytycznych. Wiązanie się regionu Fc przeciwciała do receptora dla Fc na komórkach fagocytycznych stymuluje także przeciwdrobnoustrojową aktywność fagocytów.
- Układ dopełniacza jest zbiorem białek krążących i powierzchniowych, który odgrywa ważną rolę w ochronie przed drobnoustrojami. Układ ten może być aktywowany na powierzchni mikroorganizmów bez przeciwciał (droga alternatywna i lektynowa – elementy odporności naturalnej) i z wykorzystaniem przeciwciał, które wiążą antygeny (droga klasyczna – elementy odporności nabytej humoralnej). Białka wchodzące w skład układu dopełniacza kolejno podlegają rozpadowi i aktywne składniki, głównie C4b i C3b, zostają kowalentnie związane do powierzchni, na której aktywowany jest dopełniacz. Późniejsze stadium aktywacji dopełniacza prowadzi do formowania się kompleksu atakującego błonę. Różne produkty aktywacji dopełniacza sprzyjają fagocytozie drobnoustrojów, indukują lizę komórek i stymulują zapalenie. Na powierzchni komórek ssaczych znajdują się białka regulatorowe, które zapobiegają nieprawidłowej aktywacji układu dopełniacza na komórkach gospodarza.
- Przeciwciało IgA jest produkowane w blaszce właściwej śluzówki organów

i jest aktywnie transportowane przez specjalny receptor Fc przez nabłonek do światła, gdzie blokuje zdolność drobnoustrojów do atakowania nabłonka.

- Noworodki wymagają matczynych przeciwciał IgG, które nabywają przez łożysko i pokarm matki przez nabłonek jelitowy, w czym pomaga im noworodkowy receptor Fc, który wychwytuje i transportuje matczyne immunoglobuliny.
- Drobnoustroje wykształciły mechanizmy, dzięki którym opierają się lub unikają mechanizmów odporności humoralnej, takie jak zmienianie swoich antygenów i nabywanie oporności na dopełniacz i fagocytozę.
- Większość wykorzystywanych obecnie szczepionek działa poprzez m.in. stymulowanie produkcji przeciwciał neutralizujących. W dzisiejszych czasach testuje się szereg szczepionek mających na celu stymulację odpowiedzi komórkowych układu odpornościowego.

## PYTANIA PRZEGLĄDOWE

1. Który region przeciwciała zaangażowany jest w prawidłowe funkcjonowanie przeciwciał?
2. Jak mechanizm przełączania klas przeciwciał i ich dojrzewania powinowactwa wzmacnia zdolności immunoglobulin do walki z patogenami?
3. W jakich sytuacjach zdolność przeciwciał do neutralizowania drobnoustrojów ochroni organizm przed infekcją?
4. Jak przeciwciała uczestniczą w eliminacji mikroorganizmów na drodze fagocytozy?
5. Jak aktywowany jest układ dopełniacza?
6. Dlaczego układ dopełniacza działa efektywnie wobec drobnoustrojów, nie reagując na własne tkanki i narządy?
7. Jakie są funkcje układu dopełniacza i jakie elementy tego układu warunkują te funkcje?
8. Jak immunoglobuliny zapobiegają infekcjom wywołanym przez połknięte lub wdychane drobnoustroje?
9. Jak noworodki są chronione przed infekcjami zanim ich układ odpornościowy uzyska dojrzałość?

