

IMMUNOLOGIA

WYDANIE 2



Redakcja
Krzysztof Bryniarski
Maciej Siedlar

IMMUNOLOGIA

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna część tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych oraz odmienne nieraz opinie na temat leczenia i diagnozowania, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje, przede wszystkim dotyczące podawania leków nowych lub rzadko stosowanych. Radzimy zapoznać się również z informacjami producenta leku, opisywanych narzędzi i sprzętu. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej.

© Copyright by Edra Urban & Partner, Wrocław 2023

Redakcja naukowa:

prof. dr hab. Krzysztof Bryniarski,

Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

prof. dr hab. Maciej Siedlar – Zakład Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii

Klinicznej i Transplantologii, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. Edyta Błażejewska

Redaktor prowadzący: Dorota Lis-Olszewska

Projekt okładki: Beata Poźniak

Opracowanie skorowidza: Justyna Szamrowicz

ISBN 978-83-67447-35-5

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel. +48 71 726 38 35

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Marta Radlak

Druk i oprawa: KDD, Konin

Spis treści

Przedmowa	VII
Autorzy	IX
I. FUNKCJA I ORGANIZACJA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO (Janusz Marcinkiewicz)	1
II. MECHANIZMY ODPORNOŚCI WRODZONEJ (Janusz Marcinkiewicz)	9
III. MEDIATORY UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO (Bernadeta Nowak)	19
1. Składniki wrodzonej odporności humoralnej – układ dopełniacza	19
2. Białka ostrej fazy	25
3. Cytokiny i chemokiny	28
IV. ODPORNOŚĆ NABYTA (Krzysztof Bryniarski)	37
1. Słowniczek i przeciwciała	37
2. Główny układ zgodności tkankowej (MHC) i przetwarzanie (<i>processing</i>) antygenów	43
3. Subpopulacje limfocytów B oraz T	49
4. Odporność humoralna	52
5. Klasyczna cytotoksyczna odporność komórkowa	59
6. System odporności śluzówkowej MALT	64
7. System odporności skórnej SALT	70
V. ALERGIE I REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI (Krzysztof Bryniarski)	79
1. Podział i patomechanizm reakcji alergicznych związanych z odpornością humoralną	79
2. Podział i patomechanizm alergii komórkowych	87
VI. KLINICZNE ASPEKTY I IMMUNOTERAPIA ALERGICZNYCH REAKCJI POKARMOWYCH (Anna Nowak-Węgrzyn)	95
VII. ODPORNOŚĆ PRZECIWXAKAŻNA. SZCZEPIENIA OCHRONNE. IMMUNOREGULACJA (Janusz Marcinkiewicz, Krzysztof Bryniarski, Katarzyna Nazimek)	107
1. Mechanizmy obronne w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych i pasożytniczych (rola odporności wrodzonej i nabytej) (Janusz Marcinkiewicz)	108
2. Immunoprofilaktyka – szczepienia ochronne (Janusz Marcinkiewicz)	112
3. Znaczenie populacyjne i kontrowersje wokół szczepień ochronnych (Krzysztof Bryniarski)	114
4. Immunoregulacja. Populacje komórek regulatorowych (Katarzyna Nazimek)	119

5. Zakażenia patogenami o potencjale pandemicznym (SARS-CoV-2) (Janusz Marcinkiewicz)	126
VIII. IMMUNOTOLERANCJA (Krzysztof Bryniarski)	131
IX. ELEMENTY TRANSPLANTOLOGII (Monika Baj-Krzyworzeka)	141
1. Typowanie tkankowe	141
2. Rodzaje przeszczepów	144
3. Odpowiedź układu immunologicznego na przeszczep	145
4. Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych	145
5. Przeszczepianie narządów unaczynionych	152
X. IMMUNOLOGIA NOWOTWORÓW (Jarosław Baran)	159
XI. IMMUNOLOGICZNE PODSTAWY PERCEPCJI BÓŁU (Iwona Filipczak-Bryniarska, Krzysztof Bryniarski)	175
XII. IMMUNOFARMAKOLOGIA – IMMUNOSUPRESJA I IMMUNOPOTENCJACJA (Rafał Olszanecki)	185
XIII. ODŻYWIENIE A ODPORNOŚĆ (Katarzyna Nazimek, Krzysztof Bryniarski)	195
XIV. ODPORNOŚĆ W OTYŁOŚCI I ZESPOLE METABOLICZNYM. ODDZIAŁYWANIE JELITOWEJ FLORY MIKROBIOLOGICZNEJ (Katarzyna Nazimek, Krzysztof Bryniarski)	199
XV. PIERWOTNE NIEDOBORY ODPORNOŚCI (Maciej Siedlar, Anna Pituch-Noworolska, Anna Szaflarska, Danuta Kowalczyk)	209
XVI. NABYTY NIEDOBÓR ODPORNOŚCI ZWIĄZANY Z ZAKAŻENIEM HIV (Krzysztof Bryniarski, Maciej Siedlar)	235
XVII. STOSOWANIE PREPARATÓW LUDZKICH IMMUNOGLOBULIN (Anna Pituch-Noworolska)	239
XVIII. ENDOKRYNOPATIE I PROBLEMY GASTROLOGICZNE O PODŁOŻU ZAPALNYM. PODSTAWY MECHANIZMÓW AUTOIMMUNIZACJI (Anna Pituch-Noworolska, Maciej Siedlar)	245
Podstawy mechanizmów autoimmunizacji (Maciej Siedlar)	245
1. Endokrynopatie o immunologicznym podłożu autoimmunizacyjnym i zapalnym (Anna Pituch-Noworolska)	247
2. Problemy gastrologiczne o podłożu zapalnym i autoimmunizacyjnym (Anna Pituch-Noworolska)	252
XIX. IMMUNOLOGICZNE PODSTAWY PATOMECHANIZMU CHOROÓB REUMATOLOGICZNYCH (Izabella Kierzkowska, Mariusz Korkosz)	261
XX. PROBLEMY IMMUNOLOGICZNE W CHOROBAH SERCOWO-NACZYNIOWYCH (Tomasz J. Guzik, Dominik Skiba, Ryszard Nosalski)	269
XXI. IMMUNOLOGIA ROZRODCZOŚCI CZŁOWIEKA (Krzysztof Bryniarski, Anna Pituch-Noworolska)	279
1. Immunologia żeńskiego układu rozrodczego, immunologia ciąży (Krzysztof Bryniarski, Anna Pituch-Noworolska)	279
2. Immunologia męskiego układu rozrodczego, koncepcja i antykoncepcja (Krzysztof Bryniarski)	286
XXII. ZMIANY W UKŁADZIE IMMUNOLOGICZNYM W ROZWOJU OSOBNICZYM (Danuta Kowalczyk)	293
XXIII. PODSTAWY DIAGNOSTYKI IMMUNOLOGICZNEJ (Katarzyna Nazimek)	299
1. Przeciwciała monoklonalne	300
2. Testy serodiagnostyczne	303
3. Podstawy diagnostyki komórkowej	315
4. Zastosowanie kliniczne testów immunologicznych	322
SKOROWIDZ	325

Przedmowa

Oddajemy w ręce Czytelników o profesji związanej z medycyną drugie wydanie podręcznika z zakresu immunologii medycznej, przygotowanego przez dydaktyków i lekarzy specjalistów z Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie oraz zaproszonej profesor alergologii klinicznej ze Szkoły Medycznej Uniwersytetu Nowojorskiego.

Pierwsze wydanie podręcznika zostało przygotowane w 2017 r. w odpowiedzi na oczekiwania studentów nauk medycznych i farmaceutycznych, zwłaszcza kierunków lekarskiego, dentystrycznego, dietetyki, analityki medycznej i farmacji, a także lekarzy i diagnostów oraz Czytelników zainteresowanych problematyką immunologii medycznej, w tym podejmujących trud przygotowania się do egzaminów specjalizacyjnych. Podręcznik został pozytywnie przyjęty przez środowisko studenckie i medyczne, czego wyrazem jest przyznana autorom w 2018 r. Nagroda Zespołowa Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Od tej chwili upłynęło 5 lat, co w tak szybko rozwijającej się nauce, jaką jest immunologia, stanowi prawdziwą epokę, bogatą w nowe odkrycia, prowadzące do zmiany interpretacji wielu zagadnień, jak również w nieoczekiwane zdarzenia, odmieniające życie społeczne, jak pandemia Covid-19.

W odpowiedzi na postępy nauki i związane z nim oczekiwania Odbiorców na wyjaśnienie nowych zjawisk

immunologicznych, oddajemy w Państwa ręce kolejne wydanie podręcznika, przedstawiające w formie kompendialnej bieżącą wiedzę w zakresie immunologii podstawowej i klinicznej, ich wzajemne powiązania, wraz z zaktualizowanym omówieniem immunologicznych aspektów transplantologii, reumatologii, kardiologii, endokrynologii, gastroenterologii, immunoonkologii, diagnostyki laboratoryjnej oraz wakcynologii. W kompendium opracowano też ważne zagadnienia immunologiczne z zakresu rozrodczości człowieka, farmakoterapii i medycyny bólu.

Założeniem autorów podręcznika było nowoczesne i jednocześnie zwięzłe przedstawienie obecnego spojrzenia na mechanizmy immunologiczne ze znaczącym wykorzystaniem dobrej jakości, barwnych rysunków i schematów, które z pewnością ułatwią zrozumienie opisywanych zjawisk, podobnie jak tabelaryczne ujęcie szczegółowych informacji oraz wypunktowanie kluczowych elementów rozważań. Natomiast sprawdzenie przyswojonej wiedzy umożliwią dołączone pytania, na które Czytelnik znajdzie odpowiedzi w poszczególnych rozdziałach.

Autorzy podręcznika życzą Państwu owocnej i pożytecznej lektury.

Krzysztof Bryniarski, Maciej Siedlar i współautorzy

Autorzy

prof. dr hab. Krzysztof BRYNIARSKI – Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr hab. Monika BAJ-KRZYWORZEKA, profesor nadzwyczajny – Zakład Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr hab. Jarosław BARAN, profesor nadzwyczajny – Zakład Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr Iwona FILIPCZAK-BRYNIARSKA – Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

prof. dr hab. Tomasz J. GUZIK – Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

lek. med. Izabella KIERZKOWSKA – Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr hab. Mariusz KORKOSZ, profesor nadzwyczajny – Zakład Reumatologii i Balneologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr hab. Danuta KOWALCZYK, emerytowany profesor nadzwyczajny – Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

prof. dr hab. Janusz MARCINKIEWICZ – Zakład Immunologii, Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr hab. Katarzyna NAZIMEK – Pracownia Hodowli Komórek, Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr Ryszard NOSALSKI – Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr Bernadeta NOWAK – Pracownia Immunochemii i Cytofluorymetrii Przepływowej, Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

prof. Anna NOWAK-WĘGRZYN, MD, PhD – Zakład Alergii i Immunologii Pediatrycznej, Szkoła Medyczna Grossmana, Uniwersytet Nowojorski, Nowy Jork

prof. dr hab. Rafał OLSZANECKI – Zakład Farmakologii,
Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

prof. dr hab. Anna PITUCH-NOWOROLSKA – Zakład
Immunologii Klinicznej, Katedra Immunologii Klinicznej
i Transplantologii, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, UJ,
Kraków

prof. dr hab. Maciej SIEDLAR – Zakład Immunologii Kli-
nicznej, Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii,
Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr Dominik SKIBA – Klinika Chorób Wewnętrznych i Me-
dycyny Wsi, Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny
Wsi, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

dr Anna SZAFIARSKA – Zakład Immunologii Klinicznej,
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Instytut
Pediatrii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

Funkcja i organizacja układu immunologicznego

Janusz Marcinkiewicz

KLUCZOWE INFORMACJE

- Układ immunologiczny (odpornościowy) powstał, żeby chronić nas przed patogenami;
- Odporność – stan ochrony organizmu przed zakażeniem, wynika ze wspólnego działania mechanizmów odporności wrodzonej i odporności nabytej;
- Głównymi komórkami odporności wrodzonej są komórki fagocytarne, natomiast głównymi komórkami odporności nabytej są limfocyty;
- Komórki odporności wrodzonej i nabytej w odmienny sposób wykrywają/rozpoznają obce struktury (antygeny);
- Antygen – substancja rozpoznawana swoiście przez receptory limfocytów T i przeciwciała, w tym immunoglobulinowe receptory limfocytów B;
- Odpowiedź immunologiczna – reakcja limfocytów na kontakt z antygenem – składa się z fazy rozpoznania antygeny (faza indukcyjna) i fazy jego eliminacji (faza efektorowa);
- Unikatowymi cechami odpowiedzi immunologicznej jest swoistość i pamięć wobec rozpoznanego antygeny;
- Komórki układu immunologicznego powstają z komórek macierzystych na drodze hematopoety;
- Centralne (pierwotne) i obwodowe (wtórne) narządy limfatyczne układu immunologicznego pełnią odrębne funkcje;
- Szpik kostny i grasica są centralnymi narządami limfatycznymi;
- Węzły chłonne, śledziona, tkanka limfatyczna jelit, migdałki są obwodowymi narządami limfatycznymi;
- Dojrzałe limfocyty krążą w organizmie między układem limfatycznym a krwią.

Układ immunologiczny (odpornościowy) powstał w trakcie ewolucji kręgowców, żeby chronić te organizmy przed atakiem patogennych drobnoustrojów i przed nowotworami. Cel ten może być zrealizowany dzięki generowaniu ogromnego repertuaru receptorów limfocytów i immunoglobulin, co pozwala na rozpoznanie i eliminację różnorodnych obcych/wrogich struktur o praktycznie nieskończonej liczbie (bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty, toksyny, jady, uszkodzone komórki własne, obce białka, rozdz. VII). Zdolność do swoistego rozpoznania obcej struktury (antygeny) i do tzw. pamięci immunologicznej, pozwalająca na szybsze i sprawniejsze wyeliminowanie niepożądanego struktury przy ponownym kontakcie z tym samym antygenem, jest wyjątkową cechą układu immunologicznego. Ma to szczególne

znaczenie w odporności przeciwwakacyjnej. Dzięki tej unikatowej funkcji układ immunologiczny jest odpowiedzialny za stan odporności i razem z układem nerwowym oraz hormonalnym zapewnia utrzymanie homeostazy ustroju w zmiennym środowisku.

Antygeny to substancje, których fragmenty (determinanty) są rozpoznawane przez antygenowo-swoiste receptory limfocytów T, przeciwciała oraz receptory immunoglobulinowe limfocytów B. Antygeny, które posiadają zdolność do stymulacji odpowiedzi immunologicznej, nazywamy immunogenami (rozdz. IV-1).

Odpornością nazywamy zdolność organizmu do czynnej i biernej ochrony przed patogenami i nowotworami, a jest ona wynikiem wspólnego działania mechanizmów odporności wrodzonej i nabytej. **Odporność wrodzona** dysponuje mechanizmami wykrywającymi zagrożenie szybko i identycznie przy każdorazowym kontakcie z danym patogenem. Podstawową reakcją komórek odporności wrodzonej na inwazję patogenu jest ostry odczyn zapalny (rozdz. II). **Odporność nabyta**, nazywana odpornością swoistą, ze względu na możliwość odróżniania subtelnymi różnic między antygenami należącymi do różnych patogenów (rozdz. IV), rozwija się wolniej i wykazuje większą skuteczność przy ponownym kontakcie z danym antygenem dzięki zjawisku tzw. pamięci immunologicznej.

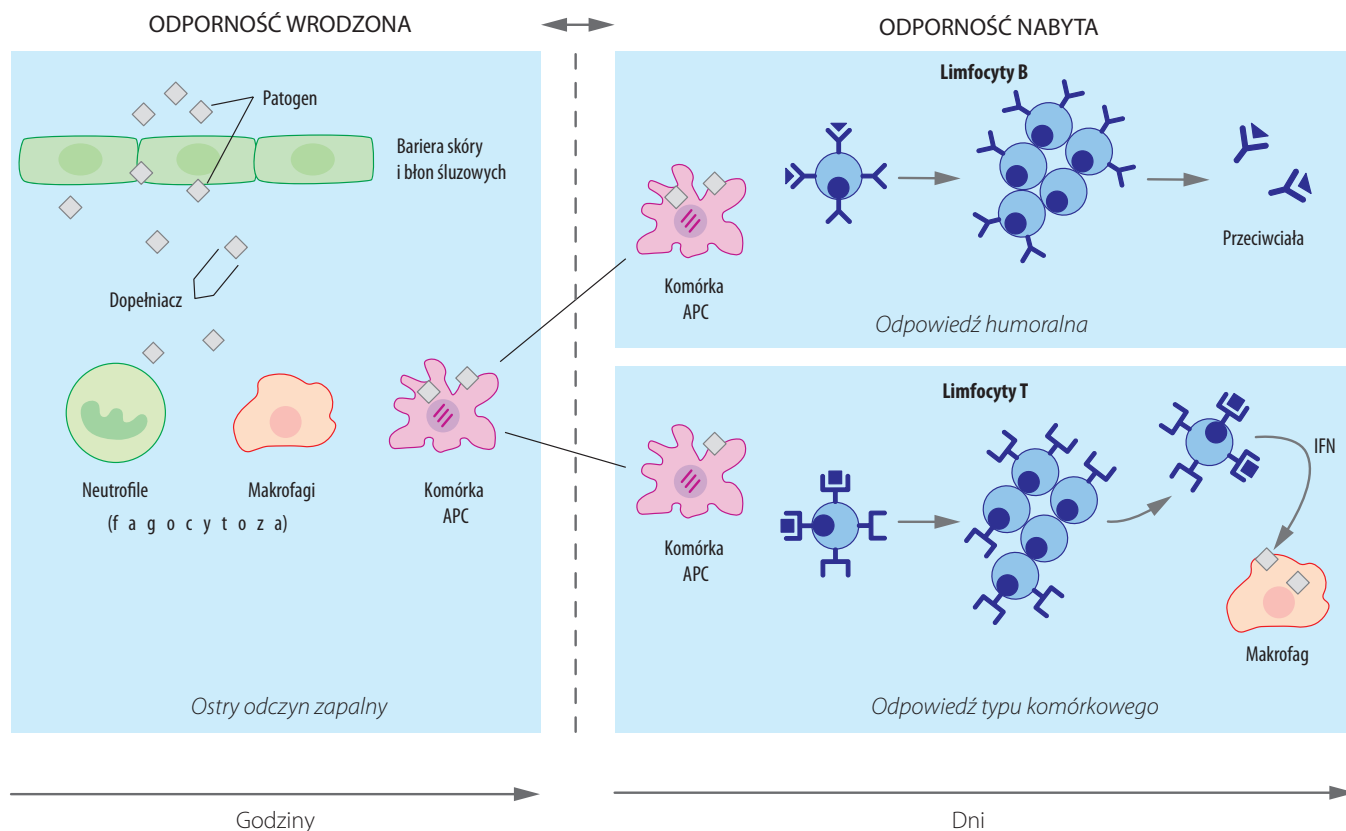
Odpowiedź immunologiczna, reakcja limfocytów na kontakt z antygenem, składa się z dwóch funkcjonalnych, współdziałających ze sobą etapów: fazy indukcyjnej (rozpoznanie antygeny) i fazy efektorowej (eliminacja/neutralizacja antygeny). Indukcja odpowiedzi immunologicznej jest wynikiem pokonania przez patogeny barier anatomicznych

skóry i błon śluzowych, głównych dróg wnikania drobnoustrojów do organizmu ssaków (człowieka) i rozpoznania ich antygenów przez antygenowo-swoiste limfocyty. Stymulacja układu immunologicznego prowadzi albo do odpowiedzi typu humoralnego z udziałem limfocytów B (produkcja przeciwciał), albo do odpowiedzi typu komórkowego z udziałem limfocytów T. Odpowiedź humoralna chroni głównie przed patogenami zewnątrzkomórkowymi, a odpowiedź typu komórkowego przed patogenami wewnątrzkomórkowymi (rozdz. IV, ryc. I-1). Odpowiedź immunologiczna jest regulowana (siła, czas trwania, typ odpowiedzi) przez limfocyty T regulatorowe (Treg, rozdz. VII i VIII).

Wykrywanie i rozpoznawanie obcych/niebezpiecznych struktur patogenów jest możliwe dzięki obecności na komórkach układu immunologicznego odpowiednich receptorów. Komórki odporności wrodzonej (neutrofile, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne) oraz komórki barier immunologicznych (komórki nabłonkowe, keratynocyty, śródbłonek) wykrywają struktury charakterystyczne dla określonej grupy drobnoustrojów, tzw. PAMP (*pathogen associated molecular patterns* – wzorce molekularne budowy patogennej, np. LPS – lipopolisacharyd ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych), bez możliwości zróżnicowania między różnymi gatunkami/szczepami bakterii (rozdz. II). Limfocyty B i T, główne komórki odporności nabytej, posiadają antygenowo-swoiste receptory rozpoznające subtelne różnice w strukturze determinantów dwóch podobnych antygenów i posiadają zdolność odróżnienia struktur obcych od własnych (rozdz. IV, ryc. I-1).

Tabela I-1. Podziały odporności wrodzonej i nabytej.

ODPORNOŚĆ				
Wrodzona		Nabyta		
– dopełniacz – białka ostrej fazy		humoralna	– przeciwciała klasy IgM, IgG, IgA, IgE	
– fagocytoza (neutrofile, monocyty/makrofagi) – aktywność komórek NK		komórkowa	– odpowiedź cytotoksyczna z udziałem limfocytów Tc CD8 ⁺ – limfocytowa odpowiedź typu opóźnionego z udziałem ThCD4 ⁺	
		naturalna		sztuczna
– bariery anatomiczne – odruchy obronne – aktywność dopełniacza i białek ostrej fazy – opsonizacja (np. CRP, C3b, MBL, białka A i D surfaktantu) – wydzielanie substancji bakterioobójczych i bakteriostatycznych (np. lizozym, defensyny, laktoferyna, dermicyna, kolicyna, histatyny) – fagocytoza i zabijanie wewnątrzkomórkowe – flora komensalna		czynna	powstanie komórek pamięci indukowane przebyciem choroby zakaźnej	powstanie komórek pamięci indukowane podaniem szczepionki
		bierna	przekazanie funkcjonalnych przeciwciał matczynych do krążenia płodu (IgG) lub niemowlęciu z mlekiem matki (IgA2)	podanie funkcjonalnych przeciwciał w surowicy odpornościowej lub gammaglobulinie ludzkiej



Ryc. I-1 Schemat odporności wrodzonej i nabytej

Mechanizmy odporności wrodzonej (pierwsza linia obrony) zostają aktywowane w wyniku wykrycia patogenów przez receptory PRR (receptory komórek bariery skóry i błon śluzowych). Miejscowo powstaje ostry odczyn zapalny charakteryzujący się naciekiem neutrofilów i makrofagów, komórek odpowiedzialnych za eliminację patogenu. Komórki dendrytyczne (komórki APC) po fagocytozie patogenu (antygeny) opuszczają drogami limfatycznymi miejsce infekcji i, po dotarciu do drenującego zakażoną tkankę węzła chłonnego, prezentują przetworzony antygen limfocytom B i/lub T i stymulują odpowiedź typu humoralnego lub komórkowego (antygenowo-swoista odporność nabyta).

NARZĄDY I TKANKI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Układ immunologiczny (limfatyczny) składa się z licznych, zróżnicowanych strukturalnie i funkcjonalnie narządów, sieci naczyń limfatycznych i krążących leukocytów. Funkcjonalnie narządy limfatyczne można podzielić na pierwotne (centralne) i wtórne (obwodowe, ryc. I-2).

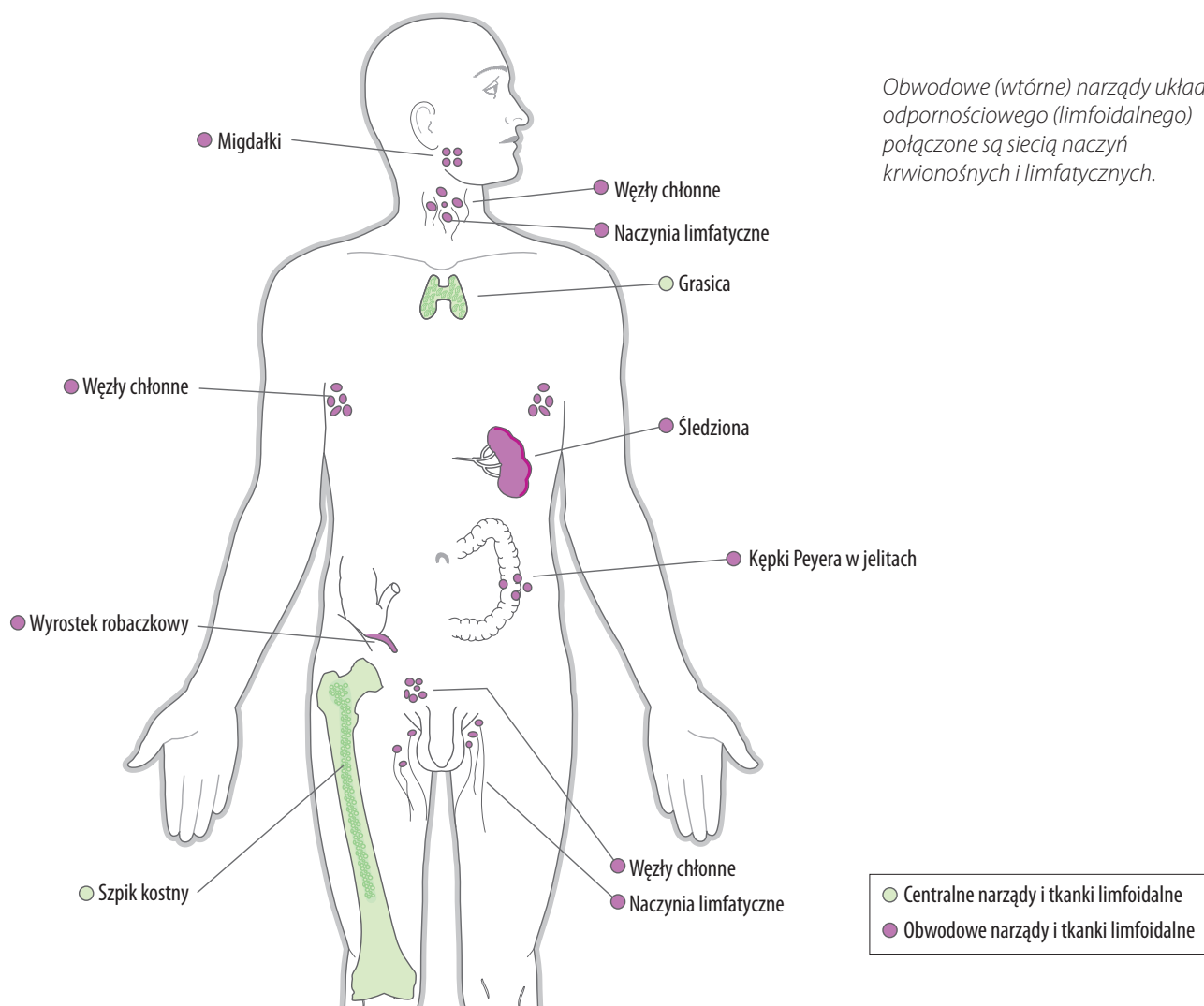
W narządach centralnych (szpik kostny, grasica, ryc. I-2) dochodzi do powstawania i dojrzewania leukocytów. W szpiku kostnym występuje zjawisko hematopoezy (ryc. I-3), powstawania i dojrzewania komórek krwi, w tym wszystkich populacji leukocytów, a także selekcja negatywna limfocytów B (delecja komórek autoreaktywnych – rozdz. VIII, ryc. VIII-2).

Grasica (łac. *glandula thymus*), centralny narząd limfatyczny zlokalizowany w śródpiersiu, jest odpowiedzialna

za kontrolowane dojrzewanie limfocytów T oraz eliminację ich klonów autoreaktywnych, czyli tych, które mogłyby zaatakować komórki i tkanki organizmu. Pozostałe, immunokompetentne limfocyty T przedostają się do krążenia i zasiedlają obwodowe narządy limfatyczne (rozdz. VIII). Nazwa limfocytów T pochodzi od łacińskiej nazwy grasicy (*Thymus*).

Obwodowe (wtórne) narządy limfatyczne (ryc. I-2) są odpowiedzialne za ochronę określonych tkanek i narządów, dzięki wychwytywaniu antygenów docierających do nich z danych regionów ciała, i są miejscem interakcji antygenów z dojrzałymi limfocytami B i T, co w konsekwencji indukuje antygenowo-swoistą odpowiedź immunologiczną. Węzły chłonne wychwytyują antygeny transportowane drogą naczyń limfatycznych, a śledziona jest odpowiedzialna za eliminację antygenów krążących we krwi. System MALT (*mucose associated lymphoid tissue*) oraz komórki systemu

Obwodowe (wtórne) narządy układu odpornościowego (limfoidalnego) połączone są siecią naczyń krwionośnych i limfatycznych.



Ryc. I-2 Centralne i obwodowe narządy i tkanki limfoidalne

Centralne narządy układu odpornościowego (szpik kostny, grasica) są miejscem powstawania i dojrzewania komórek układu immunologicznego. Obwodowe narządy układu odpornościowego (węzły chłonne, śledziona) są zasiedlane przez dojrzałe komórki układu immunologicznego i są miejscem fazy indukcyjnej odpowiedzi immunologicznej. Krążenie i recykulację limfocytów między narządami układu odpornościowego oraz drenaż tkanki łącznej (migracja komórek dendrytycznych wraz z antygenem do lokalnych węzłów chłonnych) zapewnia układ krążenia połączony z systemem naczyń limfatycznych.

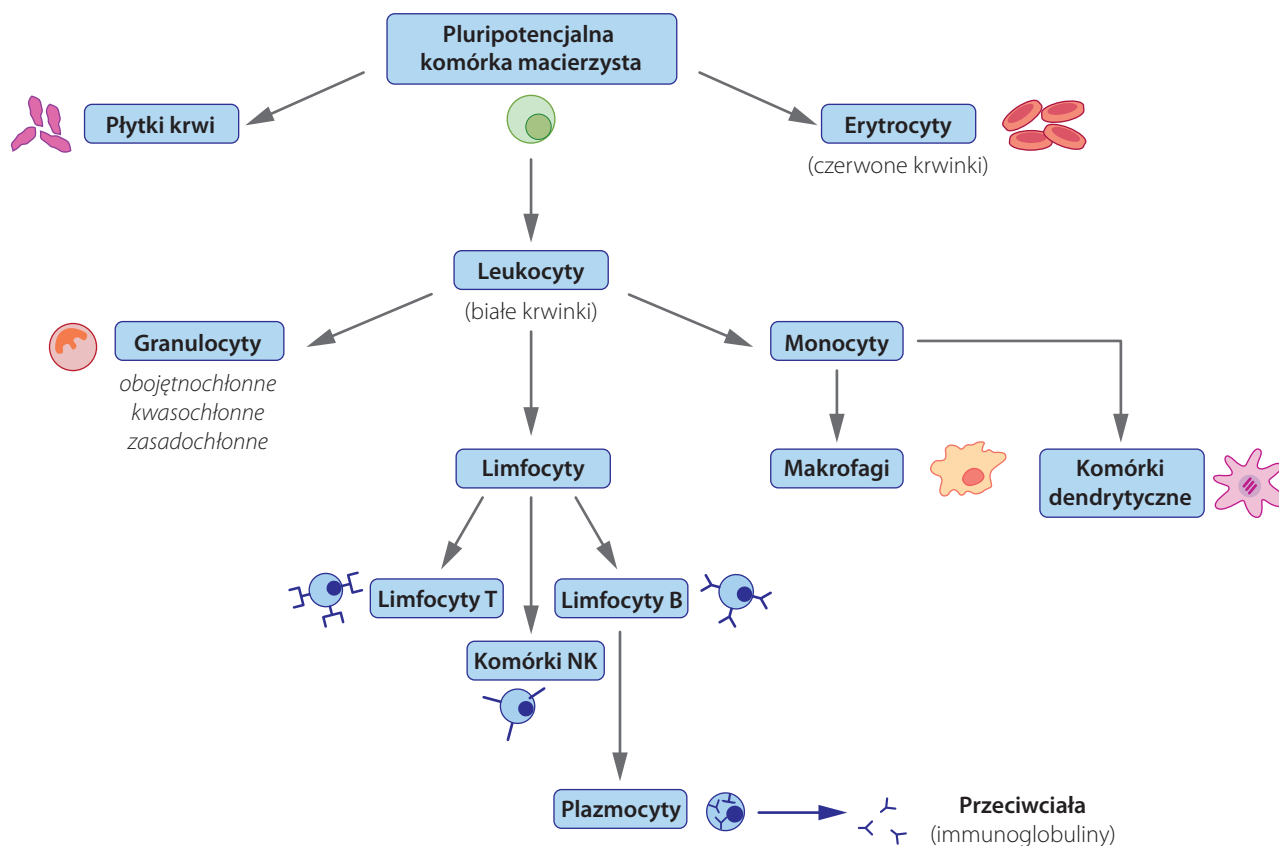
SIS (*skin immune system*) chronią powierzchnię błon śluzowych i skóry przed patogenami, przy współudziale bakterii własnej mikrobioty (rozd. II, IV-6 i IV-7).

Recykulacja limfocytów. Dojrzałe, immunokompetentne limfocyty, zasiedlające układ limfatyczny, są w ciągłym ruchu, ale nie dzielą się i nie produkują przeciwciał/cytokin, aż do chwili aktywacji antygenem lub przez inne sygnały (np. hormony, cytokiny, chemokiny, rozdz. III). Sieć naczyń limfatycznych i krwionośnych łączy odległe narządy limfatyczne w jeden system, co umożliwia

krążenie limfocytów i jest podstawą systemowej, ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej indukowanej w dowolnym węzle chłonnym (obwodowym narządzie limfatycznym).

KOMÓRKI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Limfocyty B i T są głównymi komórkami układu immunologicznego. Są odpowiedzialne za unikatowe atrybuty odporności nabytej (zróżnicowanie klonalne, swoistość



Ryc. I-3 Schemat hematopoezy

Schemat przedstawia dojrzewanie komórek krwi (erytrocytów, leukocytów i płytek krwi) z pluripotencjalnej komórki macierzystej w szpiku kostnym i w wątrobie płodowej. Hematopoeza jest regulowana przez wiele różnych czynników (cytokiny, czynniki wzrostu) produkowanych głównie przez komórki zrębu szpiku kostnego. Pełny repertuar prekursorów limfocytów T i B powstaje bez udziału stymulacji antygenowej. Kontakt z antygenem indukuje ostateczne dojrzewanie limfocytów oraz swoistą odpowiedź immunologiczną wraz z końcowym różnicowaniem limfocytów B i T w komórki efektorowe (plazmocyty produkujące przeciwciała; efektorowe limfocyty T).

Tabela I-2. Podstawowa charakterystyka komórek układu odpornościowego.

KOMÓRKI	CHARAKTERYSTYCZNE MARKERY	FUNKCJA
Komórki odporności wrodzonej		
Monocyty	CD14, CD16, CD11b/CD18 (Mac-1), CD33, CD64, HLA-DR	<ul style="list-style-type: none"> – fagocytoza i wewnątrzkomórkowe zabijanie drobnoustrojów, – prezentacja antygenów limfocytom T, – produkcja cytokin
Makrofagi	CD14, CD16, CD11b/CD18 (Mac-1), CD68, CD163, HLA-DR populacja prozapalna M1 – iNOS, MHC klasy II, CD80/86 populacja przeciwzapalna M2 – arginaza-1, IL-4R	<ul style="list-style-type: none"> – fagocytoza i wewnątrzkomórkowe zabijanie drobnoustrojów, – prezentacja antygenów limfocytom T, – produkcja cytokin, – regulacja odpowiedzi immunologicznej, – reakcje efektorowe odpowiedzi komórkowej (nadwrażliwość typu późnego), – usuwanie pozostałości martwych komórek, – procesy naprawcze uszkodzonych tkanek
Granulocyty obojętne (neutrofile)	CD11b, CD15, CD16 CD66b N1 – neutrofile przeciwnowotworowe N2 – neutrofile pronowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> – fagocytoza i wewnątrzkomórkowe zabijanie drobnoustrojów, – zabijanie zewnątrzkomórkowe (tworzenie NET), – udział w odczynie zapalnym (ostrej fazy i reakcjach alergicznych), – produkcja cytokin (IL-17)

Tabela I-2, cd. Podstawowa charakterystyka komórek układu odpornościowego.

KOMÓRKI	CHARAKTERYSTYCZNE MARKERY	FUNKCJA
Komórki odporności wrodzonej		
Granulocyty kwasochłonne (eozynofile)	CD11b, CD15, CD23, CD125, Siglec-8	– udział w reakcjach alergicznych, – nasilenie odczynu zapalnego (degranulacja, uwolnienie mediatorów)
Komórki tłuszczne	CD23, CD117, CD203c, FcεR1a	– nasilenie odczynu zapalnego (degranulacja, uwolnienie mediatorów: histamina, enzymy proteolityczne, prostaglandyny, cytokiny prozapalne), – udział w reakcjach alergicznych
Komórki dendrytyczne (klasyczne, mieloidalne)	CD1c, CD11c, CD83, CD209, HLA-DR	– pochłanianie i przetwarzanie antygenów, – prezentacja antygenów limfocytom T, stymulacja i ukierunkowanie nabytej odpowiedzi immunologicznej, – produkcja cytokin
Komórki dendrytyczne grudek chłonnych (FDC)	CD21, CD23, CD35	– prezentacja obcych antygenów (bierna) w postaci kompleksów immunologicznych limfocytom B grudek limfatycznych
Komórki dendrytyczne plazmocytoidalne	CD123, CD303, CD304	– udział w odporności przeciwwirusowej, – uwalnianie interferonów typu I (IFNα, IFNβ) o silnym działaniu przeciwwirusowym
Komórki Langerhansa	CD1a, CD11b, CD207, HLA-DR	– prezentacja limfocytom T antygenów wnikających przez naskórek i inne nabłonki płaskie
Komórki NK	CD16, CD56, CD94	– zabijanie komórek własnych – zakażonych, uszkodzonych (pod wpływem stresu), zmienionych nowotworowo, – aktywacja makrofagów (przez uwalniany IFNγ), wspomaganie odpowiedzi przeciwko wewnątrzkomórkowym patogenom
Komórki odporności nabytej		
Limfocyty B (BCR⁺)		
Limfocyty B	CD19, CD20, CD79, HLA-DR, CD40, CD35 (C3bR), CD21 (C3dR), CD32 (FcγRII)	– precyzyjne rozpoznanie epitopów antygenowych przez receptor BCR, – produkcja przeciwciał
Limfocyty B strefy brzeżnej (śledziona)	CD19, CD27	– produkcja przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wielocukrowym (T-niezależnym) (drobnoustroje obecne we krwi)
Limfocyty B grudek limfatycznych	CD19, CD23, HLA-DR, FcR	– produkcja przeciwciał
Limfocyty B1	CD5 (subpopulacja), CD11b, CD19, CD43	– produkcja naturalnych, wielospecyficznych przeciwciał o niskim powinowactwie do antygeny
Limfocyty T (TCRαβ⁺)		
Limfocyty T pomocnicze (Th)	CD3, CD4	– precyzyjne rozpoznawanie peptydów (epitopów) antygenowych połączonych z białkiem MHC klasy II Th1: – wspomaganie odpowiedzi komórkowej, rozwój odczynu zapalnego, – produkcja IL-2, IFNγ, – aktywacja makrofagów Th2: – aktywacja, różnicowanie limfocytów B, – produkcja IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 Th17: – produkcja IL-17, chemotaksja neutrofilów, udział w zakażeniach grzybiczych, niektórych zakażeniach bakteryjnych
Limfocyty T cytotoksyczne	CD3, CD8	– precyzyjne rozpoznawanie peptydów (epitopów) antygenowych połączonych z białkiem MHC klasy I, – zabijanie komórek własnych zakażonych, zmienionych nowotworowo
Limfocyty T regulatorowe (Treg)	CD4, CD25, Foxp3 (lub CD8)	– precyzyjne rozpoznawanie peptydów (epitopów) antygenowych połączonych z białkiem MHC klasy II (lub klasy I), – hamowanie odpowiedzi immunologicznej (aktywności innych komórek) przez wydzielanie cytokin (IL-10, TGFβ) lub bezpośredni kontakt błonowy

Tabela I-2, cd. Podstawowa charakterystyka komórek układu odpornościowego.

KOMÓRKI	CHARAKTERYSTYCZNE MARKERY	FUNKCJA
Komórki odporności wrodzonej		
Limfocyty NKT	CD3, CD16, CD56	– rozpoznawanie glikolipidów połączonych z cząsteczką CD1, – zabijanie zakażonych komórek własnych, regulacja odpowiedzi immunologicznej przez produkowane cytokiny (IL-4, IFN γ)
Limfocyty T (TCR$\gamma\delta^+$)		
Limfocyty T$\gamma\delta$ regulatorowe	CD3, CD4	– regulacja odpowiedzi immunologicznej poprzez uwalnianie cytokiny
Limfocyty T$\gamma\delta$ cytotoksyczne	CD3, CD8 lub CD4 $^-$ CD8 $^-$	– zabijanie komórek własnych zakażonych, zmienionych nowotworowo

antygenową, pamięć immunologiczną, wykrycie/rozpoznanie własny/obcy – rozdz. IV).

Limfocyty B są centralnymi komórkami odpowiedzi typu humoralnego, prekursorami plazmacytów – komórek produkujących przeciwciała (rozdz. VIII). Dojrzewanie i różnicowanie limfocytów B odbywa się na drodze hematopoezy w szpiku kostnym. W pełni kompetentne immunologicznie limfocyty B opuszczają szpik kostny, przedostają się do krążenia i zasiedlają obwodowe narządy limfatyczne.

Limfocyty T są populacją bardzo zróżnicowaną funkcjonalnie. Do najważniejszych subpopulacji limfocytów T należą limfocyty T pomocnicze CD4 $^+$ i limfocyty T cytotoksyczne CD8 $^+$ oraz limfocyty T regulatorowe (rozdz. VII). Do limfocytów (limfoidalny szlak hematopoezy) zalicza się również komórki NK i NKT, które pełnią ważną funkcję we wrodzonej odporności przeciwwirusowej i przeciwnowotworowej (rozdz. II, IV-5 i IV-6).

Poza limfocytami układ immunologiczny dysponuje dużym asortymentem komórek mieloidalnego szlaku hematopoezy. Są to komórki odporności wrodzonej (granulocyty, makrofagi, komórki tuczne) oraz komórki odporności nabytej, pełniące funkcje komórek prezentujących antygen (APC, *Antigen Presenting Cells* – komórki dendrytyczne i makrofagi) albo funkcje komórek eliminujących antygen w fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej (makrofagi, rozdz. IV).

MEDIATORY UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Najważniejszymi i wyłącznymi dla układu immunologicznego cząsteczkami są immunoglobuliny. Immunoglobuliny (przeciwciała), glikoproteiny produkowane przez limfocyty B (plazmocyty) w fazie efektorowej odpowiedzi typu humoralnego, dzięki wyjątkowej strukturze i olbrzymiej różnorodności, są w stanie rozpoznać praktycznie nieograniczoną

ilość antygenów (determinant), tworząc z nimi kompleksy immunologiczne. Immunoglobuliny występują jako błonowe receptory limfocytów B oraz jako wolne przeciwciała w surowicy, płynach ustrojowych i w wydzielinach błon śluzowych (rozdz. IV-4).

Cechą charakterystyczną reakcji immunologicznych jest kooperacja (współdziałanie) różnych typów komórek, regulowana przez zewnątrzkomórkowe substancje, które odgrywają rolę mediatorów odpowiedzi immunologicznej.

Do głównych mediatorów odporności wrodzonej należy układ dopełniacza oraz cytokiny i chemokiny produkowane przez komórki odczynu zapalnego (rozdz. III). Cytokiny produkowane przez limfocyty T i komórki APC są głównymi mediatorami odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego i komórkowego (rozdz. III).

PATOLOGIA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Sprawnie działający i dobrze kontrolowany układ immunologiczny chroni przed groźnymi chorobami zakaźnymi, toksynami oraz nowotworami. Jednakże układ immunologiczny może, wykonując swoje funkcje, działać nieprawidłowo:

- Nieskuteczna odpowiedź immunologiczna (obniżona odporność) – najczęstszą przyczyną są pierwotne lub wtórne niedobory odporności, ale również rozrost nowotworowy komórek układu immunologicznego (rozdz. X, XV i XVI);
- Obniżona odporność i subkliniczny przewlekły odczyn zapalny u seniorów (*inflammaging* – rozdz. II);
- Nadmierny i niekontrolowany ostry odczyn zapalny („burza cytokinowa” – rozdz. II);
- Nadmierna odpowiedź immunologiczna – reakcje nadwrażliwości (rozdz. V);
- Nieprawidłowa reakcja na własne antygeny – autoimmunizacja (rozdz. XVIII).

PYTANIA DO ROZDZIAŁU I

1. Czym jest odporność immunologiczna?
2. Jakie są zalety i wady odporności wrodzonej i nabytej?
3. Jaka jest funkcja centralnych i obwodowych narządów limfatycznych?
4. Jaka jest rola naczyń limfatycznych w organizmie?

PIŚMIENNICTWO

1. Maecker H.T., McCoy J.P.: Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project. *Nat Rev Immunol.* 2012 (3): 191–200.

