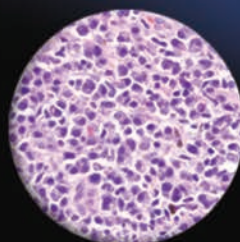


Robbins PATOLOGIA

WYDANIE X



Redakcja wydania polskiego WŁODZIMIERZ OLSZEWSKI

Robbins

PATOLOGIA

WYDANIE X

Vinay Kumar
Abul K. Abbas
Jon C. Aster

ILUSTRACJE

James A. Perkins

REDAKCJA WYDANIA POLSKIEGO

Włodzimierz T. Olszewski

Tytuł oryginału: **Robbins BASIC PATHOLOGY**

Tenth Edition

Autorzy: Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath; Abul K. Abbas, MBBS; Jon C. Aster, MD, PhD

Ilustracje: James A. Perkins, MS, MFA

ELSEVIER

Tłumaczenie niniejszej publikacji zostało podjęte przez wydawnictwo **EDRA URBAN & PARTNER** na jego własną odpowiedzialność. Lekarze kliniczni oraz prowadzący badania naukowe, oceniając oraz wykorzystując jakiegokolwiek opisane tu informacje, metody, związki chemiczne czy eksperymenty, muszą zawsze opierać się na swoim osobistym doświadczeniu i wiedzy. Ze względu na szybko dokonujący się postęp w dziedzinie nauk medycznych należy przede wszystkim zwrócić uwagę na niezależną weryfikację rozpoznania oraz dawkowanie leków. W najpełniejszym zakresie dozwolonym przepisami prawa Elsevier, autorzy, redaktorzy ani inne osoby, które przyczyniły się do powstania niniejszej publikacji, nie ponoszą żadnej odpowiedzialności w odniesieniu do jej tłumaczenia ani za jakiegokolwiek obrażenia czy zniszczenia dotyczące osób czy mienia związane z wykorzystaniem produktów, zaniedbaniem lub innym niedopatrzeniem ani też wynikające z zastosowania lub działania jakichkolwiek metod, produktów, instrukcji czy koncepcji zawartych w przedstawionym tu materiale.

This edition of **Robbins BASIC PATHOLOGY**, tenth edition, by **Vinay Kumar, Abul K. Abbas, and Jon C. Aster** is published by arrangement with Elsevier Inc.

Książka **Robbins BASIC PATHOLOGY**, wyd. 10, autorzy: **Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster**, została opublikowana przez Elsevier Inc.

Copyright © 2018 by Elsevier Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2013, 2007, 2003, 1997, 1992, 1987, 1981, 1976, 1971

ISBN 978-0-323-35317-5

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 diagnozowania i leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędów, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje, zwłaszcza dotyczące podawania leków nowych lub rzadko stosowanych. Radzimy również zapoznać się z informacjami producenta leku, używanych narzędzi i sprzętu. Pomoże to zmniejszyć ryzyko wystąpienia błędów lekarskiego.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2019.

Redakcja naukowa III wydania polskiego: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz T. Olszewski

Tłumaczenie III wydania polskiego z języka angielskiego: prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat – rozdz. 23; prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dworacki – rozdz. 8, 9; prof. dr hab. n. med. Lucjusz Jakubowski – rozdz. 7; lek. Marcin Ligaj – rozdz. 2, 14, 18; prof. dr hab. n. med. Przemysław Majewski – rozdz. 10, 11, 15; dr n. med. Maria Maksymowicz – rozdz. 17, 20; prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek – rozdz. 1, 5, 22; prof. dr hab. n. med. Włodzimierz T. Olszewski – rozdz. 6, 13; dr n. med. Wojciech P. Olszewski – rozdz. 19; lek. Jakub Owoc – rozdz. 9; prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek – rozdz. 12; prof. dr hab. n. med. Janusz Ryś – rozdz. 21; prof. dr hab. n. med. Wiesława Salwa-Żurawska – rozdz. 24; dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz – rozdz. 3, 4; dr n. med. Łukasz Szyłberg – rozdz. 16; dr n. med. Andrzej Tysarowski – rozdz. 6.

Redakcja naukowa I wydania polskiego: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz T. Olszewski

Tłumaczenie I wydania polskiego z języka angielskiego: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dworacki – rozdz. 8, 9; prof. dr hab. n. med. Lucjusz Jakubowski – rozdz. 7; dr n. med. Janusz Kaczmarek – rozdz. 23; lek. med. Marcin Ligaj – rozdz. 1-4, 14, 18; prof. dr hab. n. med. Przemysław Majewski – rozdz. 11, 15; dr n. med. Maria Maksymowicz – rozdz. 17, 20; prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek – rozdz. 5, 21; prof. dr hab. n. med. Olga Mioduszevska – rozdz. 12; prof. dr hab. n. med. Włodzimierz T. Olszewski – rozdz. 6, 13; prof. dr hab. n. med. Jerzy Rabczyński – rozdz. 19; prof. dr hab. n. med. Wiesława Salwa-Żurawska – rozdz. 22; prof. dr hab. n. med. Aldona Woźniak – rozdz. 10, 16.

Redakcja naukowa II wydania polskiego: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz T. Olszewski

Tłumaczenie II wydania polskiego z języka angielskiego: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dworacki – rozdz. 7, 8; prof. dr hab. n. med. Lucjusz Jakubowski – rozdz. 6; dr n. med. Janusz Kaczmarek – rozdz. 21, 22; lek. med. Marcin Ligaj – rozdz. 1, 13, 17; prof. dr hab. n. med. Przemysław Majewski – rozdz. 10, 14; dr n. med. Maria Maksymowicz – rozdz. 16, 19; prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek – rozdz. 4, 20; prof. dr hab. n. med. Olga Mioduszevska – rozdz. 11; prof. dr hab. n. med. Włodzimierz T. Olszewski – rozdz. 5, 12; dr n. med. Wojciech P. Olszewski – rozdz. 18; prof. dr hab. n. med. Wiesława Salwa-Żurawska – rozdz. 23; dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz – rozdz. 2, 3; dr n. med. Andrzej Tysarowski – rozdz. 5; prof. dr hab. n. med. Aldona Woźniak – rozdz. 9, 15.

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błazejewska

Redaktor prowadzący: Dorota Lis-Olszewska

Redaktor tekstu: Jolanta Kardela

Opracowanie skorowidza: lek. med. Anna Świdarska-Popczyk

ISBN 978-83-66310-18-6

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel.: +48 71 726 38 35

biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: PolSerwis KG

Druk i oprawa: KDD, Konin

Anthony Chang, MD

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Lora Hedrick Ellenson, MD

Professor and Chief of Gynecologic Pathology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Cornell Medicine–New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Jonathan I. Epstein, MD

Professor
Departments of Pathology, Urology, and Oncology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Karen M. Frank, MD, PhD, D(ABMM)

Chief of Microbiology Service
Department of Laboratory Medicine
Clinical Center
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Matthew P. Frosch, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Associate Professor
Department of Pathology
Massachusetts General Hospital and Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Andrew Horvai, MD, PhD

Clinical Professor
Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Aliya N. Husain, MBBS

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Zoltan G. Laszik, MD, PhD

Professor of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Alexander J. Lazar, MD, PhD

Professor
Departments of Pathology, Genomic Medicine, and
Translational Molecular Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Susan C. Lester, MD, PhD

Assistant Professor and Chief of Breast Pathology Services
Department of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Mark W. Lingen, DDS, PhD, FRCPath

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Tamara L. Lotan, MD

Associate Professor of Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Anirban Maitra, MBBS

Professor
Pathology and Translational Molecular Pathology
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Associate Professor of Pathology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director
Clinical Microbiology Laboratory
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology
Member of the Harvard/MIT Health Sciences and
Technology Faculty
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Peter Pytel, MD

Professor
Department of Pathology
University of Chicago
Chicago, Illinois

Neil D. Theise, MD

Professor
Department of Pathology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Jerrold R. Turner, MD, PhD

Departments of Pathology and Medicine (GI)
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Klinicyści

Harold J. Burstein, MD

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Breast

Vanja Douglas, MD

University of California, San Francisco
San Francisco, California
Diseases of the Central Nervous System

Hilary J. Goldberg, MD

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Lung

Ira Hanan, MD

University of Chicago
Chicago, Illinois
Diseases of the Gastrointestinal Tract

Cadence Kim, MD

Urologic Associates
Philadelphia, Pennsylvania
Diseases of the Male Genital System

Anne LaCase, MD

Dana Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of Hematopoietic and Lymphoid Systems

Joyce Liu, MD, MPH

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Female Genital Tract

Graham McMahon, MD, MMSC

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Endocrine System

Meyeon Park, MD

University of California, San Francisco
San Francisco, California
Disease of the Kidney

Anna E. Rutherford, MD, MPH

Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Diseases of the Liver

Matthew J. Sorrentino, MD

University of Chicago
Chicago, Illinois
Diseases of the Blood Vessels and Diseases of the Heart

Dziesiąte wydanie *Patologii Robbinsa* jest kamieniem milowym w historii tego podręcznika. Jest to też odpowiedni moment, aby spojrzeć wstecz na początki *Basic Pathology*, które najlepiej podsumowuje cytat Stanleya Robbinsa z przedmowy do pierwszego wydania (1971):

„Jak można zauważyć, książki, podobnie jak ludzi, bardzo trudno jest wyszczuplić. W tym sensie taka książka jest obarczona znacznie »obfitszym poprzednikiem«, jakim była *Robbins Pathology* (Patologia Robbinsa). Wynika to z docenienia dylematów współczesnego studenta medycyny. Programy zostały ukierunkowane na położenie głównego nacisku na doświadczenie kliniczne, a czas na zapoznanie się z treścią podręcznika został znacznie ograniczony. W trakcie powstawania tej książki zmiany rzadkie i ezoteryczne zostały pominięte bez wyjaśnienia, rzadkie i trywialne opisano krótko. **Uważaliśmy jednak, że istotna jest pełna prezentacja głównych jednostek chorobowych**”.

Cele wydania „*baby Robbinsa*” („małego Robbinsa”) są zgodne z wizją Stanleya Robbinsa. W ręce Czytelników oddajemy zatem nowe wydanie, które zostało zredagowane przy uwzględnieniu kilku dodatkowych zasad:

- Po pierwsze, oczywiste jest, że zrozumienie mechanizmów choroby opiera się na silnym fundamencie naukowych podstaw medycyny, a postępy w zakresie nauk podstawowych w konsekwencji pozwalają nam zrozumieć choroby u danego pacjenta. Do tej pory, zgodnie z tą zasadą, zawsze wplataliśmy najważniejsze informacje dotyczące mechanizmów komórkowych i biologii molekularnej do części odnoszących się do patofizjologii w poszczególnych rozdziałach. *W tym wydaniu idziemy o krok dalej i na początku książki wprowadzamy nowy rozdział zatytułowany „Komórka jako jednostka w zdrowiu i chorobie”, w którym została podjęta próba opisania zaburzeń komórkowych i molekularnych wiodących do powstania choroby.* Jest to w istocie przypomnienie większości fascynujących zjawisk biologii komórki.
- Po drugie, jako specjaliści i nauczyciele akademicki doskonale zdajemy sobie sprawę, że studenci medycyny czują się przytłoczeni ciągłym napływem nowych wiadomości o molekularnych podstawach jednostek chorobowych. Postanowiliśmy więc wykluczyć wszystkie niepotwierdzone laboratoryjnie wyniki badań (tzw. przełomowe osiągnięcia w laboratorium), niestosowane jeszcze przy łóżku chorego. Nie zostało tu również opisane działanie leków znajdujących się na etapie badań klinicznych, opracowanych do wykorzystania w terapiach celowanych – wyjątkiem są rzadkie przypadki, których skuteczność nie została jeszcze ostatecznie

potwierdzona, ale dowody są właściwie w zasięgu ręki. Podobnie, jeśli chodzi o zaburzenia genetycznie heterogenne – skupiliśmy się na najczęściej występujących mutacjach, bez szczegółowego przeglądu wszystkich zaangażowanych genów i polimorfizmów. W ten sposób próbowaliśmy pogodzić omówienie doniesień naukowych z potrzebami studentów będących dopiero na początku swojej ścieżki zawodowej. Wymagało to od nas zapoznania się z każdym rozdziałem tak, jakby był pisany od nowa. Niejednokrotnie zmuszeni byliśmy do usunięcia fragmentów tekstu z poprzedniego wydania. Mamy nadzieję, że ten podręcznik będzie postrzegany jako najbardziej aktualne i pomocne, ale jednocześnie proste w zrozumieniu źródło wiedzy.

- Po trzecie, ze względu na to, że materiał ilustracyjny (diagramy, schematy, ryciny, zestawienia) ułatwia zrozumienie trudnych zagadnień, takich jak kontrola cyklu komórkowego i działanie genów nowotworowych, zostały one w dużym stopniu uaktualnione i zmodyfikowane, m.in. przez dodanie głębi, tak aby sprawiały wrażenie trójwymiarowych.
- Rozdziały podręcznika zostały sprawdzone i uzupełnione pod kątem poprawności i aktualności przez lekarzy klinicystów.

Dodatkowym „narzędziem” wykorzystanym również w tym wydaniu są ramki podsumowujące (sekcja PODSUMOWANIE), zawierające wszystkie najważniejsze wiadomości, które każdy student powinien znać i zapamiętać.

Chociaż wkroczyliśmy w erę genomiki, to utrwalone metody oceny makroskopowej i mikroskopowej często są nadal podstawowym odnośnikiem. Jesteśmy przekonani, że podkreślenia wymagają znaczenie korelacji kliniczno-patologicznej i wpływ patologii molekularnej na praktyczne postępowanie w medycynie. Jesteśmy zadowoleni, że udało nam się osiągnąć ten efekt.

Wciąż mocno wierzymy, że przejrzystość tekstu i stosowanie właściwego języka ułatwiają zrozumienie i usprawniają proces uczenia. Ci, którzy są zaznajomieni z poprzednimi wydaniem, z pewnością zauważą znaczące zmiany w reorganizacji tekstu w wielu rozdziałach, które zostały wprowadzone w celu skuteczniejszego przekazywania informacji i ułożenia ich w bardziej logiczny sposób.

To dla nas zaszczyt móc pracować nad tą książką. Zdajemy sobie sprawę z zaufania, jakim obdarzyli nas studenci, wykładowcy, klinicyści. Jesteśmy świadomi odpowiedzialności, która na nas spoczywa, i mamy nadzieję, że to wydanie okaże się równie wartościowe jak poprzednie i powieli tradycje jego poprzedników.

Podziękowania

Jesteśmy przekonani, że żadnego dużego przedsięwzięcia nie można ukończyć bez pomocy wielu osób. Specjalne podziękowania kierujemy zatem do wszystkich Autorów poszczególnych rozdziałów, którzy zostali wymienieni na osobnej stronie w książce. Wielu z nich to weterani starszych wydań Robbinsa. Mamy szczęście po raz kolejny współpracować z Jimem Perkinsem, który potrafi przekształcić nasze abstrakcyjne pomysły w przejrzyste ilustracje ukazujące trudne zjawiska i wyjaśniające złożone pojęcia. Ponadto jesteśmy wdzięczni naszym konsultantom klinicytom, członkom Rady Doradczej ds. Klinicznych (*clinical advisory board*) za ich cenny wkład w treść podręcznika; ich zadaniem było sprawdzenie rozdziałów pod kątem poprawności treści klinicznej (są oni wymienieni na osobnej stronie). Na szczególne podziękowania za koordynację prac nad książką zasługują nasi asystenci – Trinh Nu i Thelma Wright z Chicago, Ana Narvaez z San Francisco i Muriel Goutas z Bostonu.

Wielu kolegów wniosło poprawki do tekstu, udzielając pomocnych uwag z zakresu swoich dziedzin badawczych i zainteresowań. Należy wymienić tu dr. Ricka Astera, który przekazał „najnowsze wiadomości (wiadomości z ostatniej chwili)” z dziedziny nauki o zmianach klimatycznych. Pozostali przeanalizowali krytycznie treść poszczególnych rozdziałów. Byli to: dr Jerry Turner, Jeremy Segal, Nicole Cipriani i Alex Gallan z Uniwersytetu Chicagowskiego (University of Chicago). Alex Gallan samodzielnie przejrzał i zaktualizował ponad 100 przypadków klinicznych (dostępnych w wydaniu oryginalnym – *przyp. red.*) online. Inni dostarczyli nam wiele cennych fotografii ze swoich osobistych kolekcji; dziękujemy im, zamieszczając odpowiednie adnotacje pod rycinami. Przepraszamy, jeśli nieświadomie kogoś pominęliśmy.

Wielu pracowników Elseviera zasługuje na uznanie ze względu na ich rolę w procesie powstawania tej książki. Tekst miał szczęście znaleźć się w rękach **Rebeki Gruliow** (Director, Content Development), która była naszym

partnerem w kilku wydaniach. Inni, którzy zasługują na nasze podziękowania, to Bill Schmitt (Executive Content Strategist), który wciąż pozostaje naszym fanem i przyjacielem. Przechodząc na zasłużoną emeryturę, przekazał swoje doświadczenie i umiejętności Jimowi Merrittowi, który wcześniej pracował nad tekstami immunologicznymi autorstwa jednego z nas (AKA, Abul K. Abbas). Jim jest wytrawnym specjalistą i fachowcem, więc bez wysiłku „przejął książkę”.

Jesteśmy szczególnie wdzięczni całemu zespołowi produkcyjnemu, zwłaszcza Clayowi Broekerowi – Book Production Specialist (specjaliście ds. produkcji książek), za tolerowanie naszych czasami „niemożliwych do wykonania” wymagań i za znoszenie naszych „dziwactw” w okresach skrajnego wyczerpania, które niestety dotyczą wszystkich autorów. Jesteśmy wdzięczni całemu zespołowi Elsevier za dzielenie naszej pasji dla perfekcji i doskonałości. W skład zespołu weszli: Karen Giacomucci, Brian Salisbury, Tim Santner, Kristine McKercher i Melissa Darling. Dziękujemy również wielu naszym uczniom i nauczycielom rozproszonym po całym świecie za liczne pytania o przejrzystość treści. Dzięki wysiłkom, które podjęli, poprawiliśmy wiele ważnych kwestii.

Wydanie tej książki wymagało wielkiego poświęcenia ze strony rodzin autorów. Dziękujemy im za tolerowanie naszej nieobecności, zarówno fizycznej, jak i emocjonalnej. Ich bezwarunkowe wsparcie, miłość oraz przekonanie, że nasze wysiłki są warte zachodu i potrzebne, były dla nas bardzo ważne. Jesteśmy szczególnie wdzięczni naszym żonom Raminder Kumar, Ann Abbas i Erin Malone.

Podsumowując, chcielibyśmy zauważyć, że nasza współpraca rozwija się i kwitnie dzięki wspólnej wizji tego, czym jest doskonałość w nauczaniu.

VK
AKA
JCA

Spis treści

ROZDZIAŁ 1	Komórka jako jednostka w zdrowiu i chorobie	1
	<i>Richard N. Mitchell</i>	
ROZDZIAŁ 2	Uszkodzenie komórki, śmierć komórki i procesy adaptacyjne	35
ROZDZIAŁ 3	Zapalenia i naprawa tkanek	65
ROZDZIAŁ 4	Zaburzenia hemodynamiczne, zakrzepica i wstrząs	111
ROZDZIAŁ 5	Choroby układu odpornościowego	137
ROZDZIAŁ 6	Nowotwory	217
ROZDZIAŁ 7	Choroby uwarunkowane genetycznie i choroby wieku dziecięcego	281
	<i>Anirban Maitra</i>	
ROZDZIAŁ 8	Choroby związane ze środowiskiem i odżywianiem	355
ROZDZIAŁ 9	Patologia ogólna chorób zakaźnych	403
	<i>Alexander J. McAdam, Karen M. Frank</i>	
ROZDZIAŁ 10	Naczynia krwionośne	427
	<i>Richard N. Mitchell</i>	
ROZDZIAŁ 11	Serce	473
	<i>Richard N. Mitchell</i>	
ROZDZIAŁ 12	Układ krwiotwórczy i chłonny	521
ROZDZIAŁ 13	Płuco	585
	<i>Aliya N. Husain</i>	
ROZDZIAŁ 14	Nerka i drogi wyprowadzające mocz	645
	<i>Anthony Chang, Zoltan G. Laszik</i>	
ROZDZIAŁ 15	Jama ustna i przewód pokarmowy	685
	<i>Jerrold R. Turner, Mark W. Lingen</i>	

ROZDZIAŁ 16	Wątroba i pęcherzyk żółciowy	749
	<i>Neil D. Theise</i>	
ROZDZIAŁ 17	Trzustka	797
	<i>Anirban Maitra</i>	
ROZDZIAŁ 18	Narządy płciowe męskie i drogi wyprowadzające mocz	809
	<i>Jonathan I. Epstein, Tamara L. Lotan</i>	
ROZDZIAŁ 19	Żeński układ płciowy i pierś	835
	<i>Lora Hedrick Ellenson, Susan C. Lester</i>	
ROZDZIAŁ 20	Układ dokrewny	873
	<i>Anirban Maitra</i>	
ROZDZIAŁ 21	Kości, stawy i nowotwory tkanek miękkich	927
	<i>Andrew Horvai</i>	
ROZDZIAŁ 22	Nerwy obwodowe i mięśnie	973
	<i>Peter Pytel</i>	
ROZDZIAŁ 23	Ośrodkowy układ nerwowy	989
	<i>Matthew P. Frosch</i>	
ROZDZIAŁ 24	Skóra	1033
	<i>Alexander J. Lazar</i>	
	Skorowidz	1055

Komórka jako jednostka w zdrowiu i chorobie

SPIS TREŚCI ROZDZIAŁU

Genom 1

Niekodujące DNA 1

Zorganizowanie histonów 3

MikroRNA i długie niekodujące RNA 5

Kontrola prawidłowego działania komórek 7

Błony cytoplazmatyczne: ochrona i pobieranie składników odżywczych 9

Cytoskielet 13

Interakcje komórka–komórka 14

Maszyneria biosyntezy: siateczka śródplazmatyczna i aparat Golgiego 14

Eliminacja odpadów: lizosomy i proteasomy 15

Metabolizm komórek i czynność mitochondriów 17

Pobudzenie komórek 18

Sygnalizacja w komórce 19

Ścieżki przekazywania sygnałów 21

Główne białka sygnałowe, stacje główne, węzły sygnałowe 22

Czynniki transkrypcyjne 22

Czynniki wzrostu i receptory 22

Macierz pozakomórkowa 25

Składowe macierzy pozakomórkowej 25

Kontrola liczebności populacji komórek 28

Namnażanie i cykl komórkowy 28

Komórki macierzyste 31

Podsumowanie 34

Patologia to, tłumacząc dosłownie, nauka o *cierpieniu* (gr. *pathos* – cierpienie, *logos* – nauka). Odnosząc ten termin do współczesnej medycyny jest to nauka o chorobie. Virchow słusznie zauważył, że choroby zaczynają się na poziomie komórkowym, lecz dopiero teraz dostrzeżono, iż zmiany komórkowe wynikają z zaburzeń molekularnych (genów, białek czy innych), które mają wpływ na przeżycie i stan komórek. Dlatego u podstaw współczesnej patologii leży zrozumienie zaburzeń komórkowych i molekularnych wiodących do powstania choroby. By lepiej zrozumieć te zagadnienia, tematem pierwszego rozdziału jest odniesienie wspomnianych zjawisk do prawidłowej struktury i funkcji komórek.

To nierealne (a nawet niewyobrażalne), aby zmieścić opis większości fascynujących zjawisk biologii komórki w jednym rozdziale. Dlatego zostaną wyszczególnione nowe ważne informacje na temat mechanizmów chorób, które omówiono w pozostałej części podręcznika.

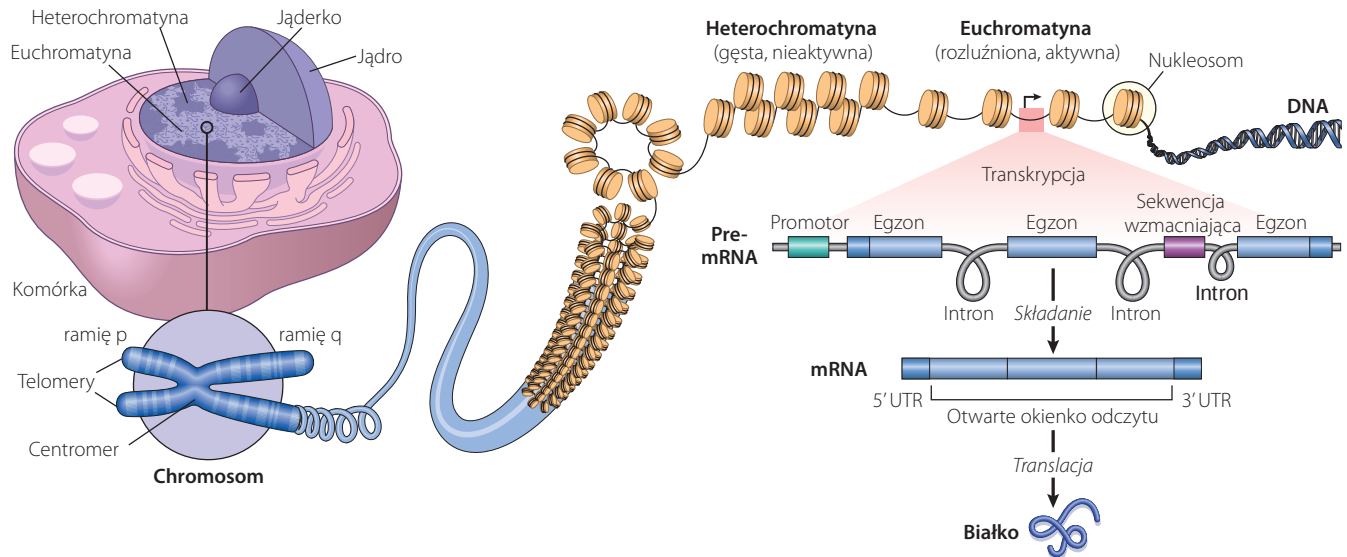
GENOM

Sekwencjonowanie ludzkiego genomu stało się główną zdobyczą nauk biomedycznych u progu XXI w. Od tego momentu znaczne obniżenie kosztów sekwencjonowania oraz zwiększenie możliwości komputerowego opracowania olbrzymich ilości danych pozwalają mieć nadzieję na lep-

sze zrozumienie zdrowia i choroby. W czasie przeprowadzonych badań okazało się, że poziom złożoności zjawisk wprost zapiera dech w piersiach, gdyż zjawisko znacznie przekracza przyjęty liniowy charakter analiz sekwencjonowania genomu. Możliwe wykorzystanie tych nowych narzędzi poszerza nasze rozumienie patomechanizmów, a jednocześnie wprowadza nowe możliwości rozwiązań terapeutycznych, co zachwyci i inspiruje naukowców przy aprobacie tłumów.

Niekodujące DNA

Ludzki genom składa się z ok. 3,2 mld par zasad DNA. Natomiast w obrębie genomu znajduje się jedynie ok. 20 tys. genów kodujących białka, co stanowi tylko 1,5% całości genomu. Białka kodowane przez te geny są kluczowe dla funkcjonowania komórek, działają jako enzymy, elementy strukturalne (podporowe) czy cząsteczki sygnałowe. Choć liczba 20 tys. to znaczne zaniżenie rzeczywistej liczby kodowanych białek (wiele genów produkuje różne transkrypty RNA, które kodują różne izoformy białek), niemniej jednak warto pamiętać, że robaki (glista) zbudowane są z mniej niż 1000 komórek i – z genomem 30 razy mniejszym – także są wyposażone w ok. 20 tys. genów kodujących białka. Być może, co jest jeszcze bardziej deprymujące, wiele z tych białek to homologi cząsteczek występujących u ludzi. W takim razie co różni człowieka od robaków?



Rycina 1.1 Organizacja jądrowego DNA. Na poziomie mikroskopu optycznego materiał genetyczny w jądrze komórkowym występuje jako rozproszona *euchromatyna*, która jest aktywnie odczytywana, albo jako gęsto upakowana *heterochromatyna*, która jest nieaktywna pod względem transkrypcji; chromatyna może także być mechanicznie połączona z błoną jądrową, której zmiany kształtu mogą wpływać na transkrypcję chromatyny. Chromosomy (tak jak pokazano) można zobaczyć w mikroskopie optycznym jedynie w czasie podziału komórki. W czasie mitozy tworzą sparowane chromatydy połączone *centromerami*; centromery działają jako miejsca tworzenia białkowego kompleksu nazywanego *kinetoforem*, który kontroluje rozdział chromosomów w metafazie. *Telomery* są powtarzanymi sekwencjami nukleotydów, które znajdują się na końcach chromatyd, umożliwiając powtarzalną replikację chromosomów bez utraty DNA znajdującego się na ich końcach. Chromatydy są ułożone w ramiona krótkie oznaczone p (fr. *petit*) oraz długie oznaczone q (następna litera w alfabecie). Charakterystyczne prążki chromatyd przypisuje się względnej zawartości GC (mniejsza zawartość GC w prążkach względem ilości w przestrzeni między nimi), a geny najczęściej znajdują się w części pomiędzy prążkami. Pojedyncza nić chromatyny jest zbudowana z ciągu nukleosomów – DNA nawiniętego wokół jądra złożonego z oktamerycznych histonów – a nukleosomy są połączone przez łączące sekwencje DNA. Promotory to niekodujące fragmenty DNA, które rozpoczynają transkrypcję genów; znajdują się na tej samej nici, przed związanym z nimi genem. Sekwencje wzmacniające (*enhancers*) są fragmentami regulatorowymi, które mogą zmieniać ekspresję genów na przestrzeni 100 kB lub nawet dalej, przez zapętlenie jej ponownie na sekwencję promotorową oraz pozyskując dodatkowe czynniki niezbędne do napędzania ekspresji odpowiednich pre-mRNA. Następnie sekwencje intronowe są wycinane z pre-mRNA, a dzięki temu powstaje ostateczny sygnał zawierający jedynie informacje z egzonów, które są przepisywane na białko oraz nieprzepisane regiony 3'- oraz 5'- (UTR – *untranslated regions*), a ostatnie z wymienionych mogą mieć znaczenie regulatorowe. Poza sekwencjami wzmacniającymi, promotorowymi oraz UTR, tzw. niekodujące fragmenty są rozproszone w całym genomie; m.in. w krótkich powtórzeniach, regionach przyłączających czynniki regulujące, niekodujące regulatorowe RNA oraz transpozony.

Odpowiedź nie jest do końca znana, ale istnieją przesłanki wskazujące, że w tej materii znaczenie ma 98,5% genomu ludzkiego, które nie koduje białek. Te długie sekwencje DNA (nazwane zresztą „czarną materią” genomu) zdumiewały przez lata. Niemniej jednak, obecnie wiemy, że 85% ludzkiego genomu jest docelowo przepisywane, z czego 80% jest przeznaczone do regulacji ekspresji genów. Całość działa następująco: białka stanowią cegły i maszyny potrzebne do złożenia komórek, tkanek i organizmów. Natomiast niekodujące fragmenty genomu stanowią krytyczny element „architektonicznego planowania”.

U ludzi główne klasy czynnościowych sekwencji DNA, które nie kodują białek, obejmują (ryc. 1.1):

- Regiony *promotora* i *sekwencji* „wzmacniającej”, do których przyłączają się czynniki transkrypcyjne białek
- Miejsca wiązania białek, które układają i utrzymują wyższy poziom uporządkowania *struktury chromatyny*
- *Niekodujące regulatorowe RNA*. Z 80% genomu przeznaczonego do czynności regulatorowych większość jest przepisywana na RNA – mikroRNA oraz długie niekodujące RNA (zob. dalej), które nigdy nie są prze-

pisywane na białka, ale mogą regulować ekspresję genów

- *Ruchome części genetyczne* (np. *transpozony*). Zdumiewające, że 1/3 ludzkiego genomu jest zbudowana ze „skaczących genów”. Te segmenty mogą się przemieszczać w obrębie genomu i są włączone w regulację genów i organizację chromatyny
- Specjalne strukturalne regiony DNA, w tym *telomery* (zakończenia chromosomów) oraz *centromery* („uwięzi” chromosomów).

Istotnie, **wiele wariantów genetycznych (polimorfizm) związanych z występowaniem chorób znajduje się na częściach genomu niekodującego białek**. Dlatego, być może, okaże się, że różnice w regulacji genów są ważniejsze w powodowaniu chorób niż zmiany strukturalne wybranych białek. Kolejną niespodzianką wynikającą z sekwencjonowania genomu jest to, że jakakolwiek para ludzi ma zwykle ponad 99,5% podobieństwa pod względem DNA (i jest w 99% zgodna z szympansem!). Ostatecznie, osobnicze odmienności obejmujące zróżnicowaną podatność

na choroby i narażenie na czynniki środowiskowe są kodowane przez mniej niż 0,5% naszego DNA (istotnie, to wciąż ponad 15 mln par zasad).

Dwoma najczęstszymi postaciami wariantów DNA w ludzkim genomie są polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP – *single-nucleotide polymorphisms*) oraz różnice w liczbie kopii (CNV – *copy number variations*).

- SNP to warianty w miejscu pojedynczego nukleotydu i prawie zawsze dotyczą *obu alleli* (w populacji występują tylko 2 możliwości, np. A lub T). Poznano ponad 6 mln ludzkich SNP, dla wielu z nich stwierdzono duże różnice w występowaniu w poszczególnych populacjach. Warto zanotować następujące cechy:
 - SNP występują w całym genomie – w obrębie egzonów, intronów, w regionach między genami oraz regionach kodujących.
 - Około 1% SNP występuje w regionach kodujących, czego można się spodziewać, ponieważ regiony kodujące zajmują ok. 1,5% genomu.
 - SNP występujące w regionach niekodujących mogą pojawiać się w elementach regulatorowych genomu, w ten sposób wpływając na ekspresję genów; w takich przypadkach SNP mają bezpośredni wpływ na podatność na choroby.
 - Mogą występować „obojętne” warianty SNP niewywołujące zmian w działaniu genomu ani fenotypie nosiciela.
 - Nawet „obojętne” SNP mogą być użytecznymi markerami, jeśli zdarzy się, że są one wrodzone jednocześnie z genami związanymi z chorobami, np. ze względu na fizyczne sąsiedztwo. Innymi słowy, SNP i uznany za przyczynę element genomu są *powiązane dość różnorodnie*.
 - Wpływ większości SNP na podatność na choroby jest znikomy, a wówczas należy stwierdzić, czy poznanie pojedynczych wariantów lub ich układu może zostać wykorzystane do skutecznych strategii zapobiegania lub przewidywania wystąpienia choroby.
- CNV są postaciami wariantów genetycznych składającymi się z długich ciągów powtórzeń DNA; mogą one mieć od tysiąca do milionów par zasad. W niektórych przypadkach, tak jak dla SNP, te miejsca (loci) mogą być bialleliczne w części populacji i po prostu zduplikowane lub może ich nie być. W innych przypadkach występują skomplikowane rearanżacje materiału genetycznego, z wieloma występującymi w populacji allelami. CNV odpowiadają za wiele milionów różnic w sekwencjach milionów par zasad u dwóch różnych osobników. Około 50% CNV obejmuje sekwencje kodujące; stąd CNV mogą leżeć u podstaw dużej części różnorodności fenotypowej u ludzi.

Warto zauważyć, że zaburzenia w sekwencji DNA same z siebie nie tłumaczą różnorodności ludzkiej populacji; co więcej, klasyczne dziedziczenie cech wrodzonych nie wy-

jaśnia różnorodności fenotypowej u monozygotycznych bliźniąt. Odpowiedź na te łamigłówki prawdopodobnie leży w *zmianach epigenetycznych* – wrodzonych zmianach w ekspresji genów, które nie są wywołane przez zmiany w sekwencji DNA (zob. dalej).

Zorganizowanie histonów

Choć praktycznie wszystkie komórki w organizmie mają ten sam skład genetyczny, to zróżnicowane komórki mają różną strukturę i czynność zależnie od typowego dla danej populacji komórek programu ekspresji genów. To zależne od typu komórek zróżnicowanie w transkrypcji DNA oraz translacji jest regulowane przez różnice epigenetyczne, obejmujące wiele zmian, które istotnie wpływają na ekspresję genów, a mianowicie:

- *Organizacja chromatyny* (ryc. 1.2). Genomowe DNA jest upakowane w nukleosomy skonstruowane z segmentów DNA złożonych ze 147 par zasad, które są owinięte wokół centrum zbudowanego z białek nazywanych *histonami*. Nukleosomy przypominają naniżane paciorki połączone krótkimi łącznikami z DNA; cała struktura ma generyczną nazwę *chromatyny*. Co ważne, rozgałęzienia i upakowanie chromatyny różni się w poszczególnych regionach genomu w każdej komórce. Stąd chromatyna w jądrze komórkowym występuje w 2 podstawowych postaciach (widocznych w rutynowym badaniu histologicznym): (1) histochemicznie gęstej i nieaktywnej pod względem transkrypcji *heterochromatyny* oraz (2) histochemicznie rozgęszczonej i aktywnej transkrypcyjnie *euchromatyny*. Ponieważ tylko euchromatyna umożliwia ekspresję genów, a przez to determinuje rodzaj komórki oraz jej aktywność. Istnieją odpowiednie mechanizmy, które ściśle regulują stan chromatyny (zob. dalej).
- *Metylacja DNA*. Wysoki poziom metylacji DNA w elementach regulatorowych genów zwykle prowadzi do zagęszczenia chromatyny i wyciszenia transkrypcji. Podobnie jak modyfikacja histonów (zob. dalej) metylacja DNA jest skrupulatnie regulowana przez metylotransferazy, enzymy demetylujące oraz białka łączące się z metylovanym DNA.
- *Czynniki modyfikujące histony*. Nukleosomy są wysoce aktywnymi strukturami regulowanymi przez sieć białek jądrowych oraz modyfikacje potranslacyjne:
 - *Kompleksy remodelowania chromatyny* mogą zmieniać pozycję nukleosomów w DNA, eksponując (lub ukrywając) elementy regulatorowe, takie jak promotory.
 - *Kompleksy „piszące chromatynę”* zawierają więcej niż 70 kowalentnych modyfikacji histonów noszących generycznie angielską nazwę *marks* („znaczniki”). Obejmują one metylację, acetylację i fosforylację odpowiednich reszt aminokwasów histonów: metylacja lizyn lub arginin histonów dokonuje się

Zapalenia i naprawa tkanek

SPIS TREŚCI ROZDZIAŁU

Ogólny zarys zapaleń: definicje i cechy ogólne 65

Przyczyny zapalenia 67

Rozpoznawanie drobnoustrojów i uszkodzonych komórek 68

Zapalenie ostre 69

Zmiany naczyniowe w ostrym zapaleniu 69

Rekrutacja leukocytów do miejsca zapalenia 71

Fagocytoza i usuwanie czynnika uszkodzającego 75

Uszkodzenia mediowane przez leukocyty 79

Inne funkcjonalne odpowiedzi aktywowanych leukocytów 80

Zakończenie ostrej reakcji zapalnej 80

Mediatory zapalne 80

Naczynioaktywne aminokwasy: histamina i serotonina 81

Metabolity kwasu arachidonowego 82

Cytokiny i chemokiny 84

Układ dopełniacza 86

Inne mediatory zapalne 88

Morfologiczne typy ostrego zapalenia 89

Zapalenie surowicze 89

Zapalenie włóknikowe 89

Zapalenie ropne, ropień 90

Wrzody 91

Przebieg zapalenia ostrego 91

Zapalenie przewlekłe 91

Przyczyny przewlekłego zapalenia 92

Cechy morfologiczne 93

Komórki i mediatory przewlekłego zapalenia 93

Ogólnoustrojowe następstwa zapaleń 98

Naprawa tkanek 99

Omówienie naprawy tkanek 99

Regeneracja komórek i tkanek 100

Naprawa przez bliznowacenie 102

Czynniki zaburzające naprawę tkanek 106

Kliniczne przykłady nieprawidłowego gojenia ran i bliznowacenia 106

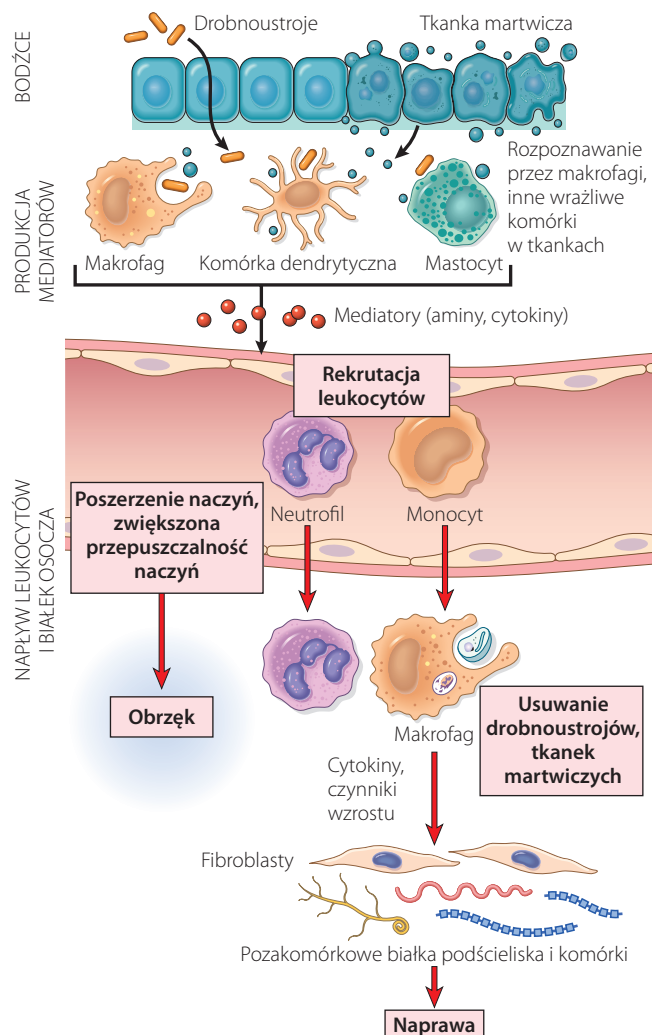
OGÓLNY ZARYS ZAPALEŃ: DEFINICJE I CECHY OGÓLNE

Zapalenie jest odpowiedzią unaczynionych tkanek na infekcje i uszkodzenia tkanek; w celu wyeliminowania szkodliwych czynników komórki i czynniki obronne gospodarza przenoszone są z krążenia do miejsc, w których są potrzebne. W rozumieniu potocznym zapalenie może być postrzegane jako szkodliwa reakcja, w rzeczywistości jest to odpowiedź ochronna organizmu niezbędna do przeżycia. Służy ona uwolnieniu gospodarza zarówno od pierwotnej przyczyny uszkodzenia komórki (np. drobnoustrojów, toksyn), jak i konsekwencji takiego uszkodzenia (np. martwiczych komórek i tkanek). Mediatorami obrony są leukocyty fagocytarne, przeciwciała i białka dopełniacza (ryc. 3.1). Większość z nich prawidłowo krąży we krwi, gdzie są sekwestrowane, więc nie mogą uszkodzić zdrowych tkanek, ale mogą być szybko zaktywowane i przeniesione do dowolnego miejsca w ciele. Niektóre komórki biorące udział w reakcjach zapalnych znajdują się również w tkankach, gdzie działają jako „strażnicy” poszu-

kujący zagrożenia. Proces zapalny wpływa na dostarczenie leukocytów i białek skierowanych przeciwko obcym „najeźdźcom”, takim jak drobnoustroje, i uszkodzonym lub nekrotycznym tkankom oraz aktywuje rekrutowane komórki i cząsteczki, które następnie mają na celu wyeliminowanie szkodliwych lub niepożądanych substancji. Bez stanu zapalnego infekcje nie zostałyby powstrzymane, rany nigdy by się nie goiły, a uszkodzone tkanki pozostawałyby w formie trwale ropiejących ran.

Typowa reakcja zapalna rozwija się poprzez serię kolejnych kroków:

- Czynn timer uszkodzający znajdujący się w przestrzeni pozanaczyniowej zostaje rozpoznany przez komórki i cząsteczki gospodarza.
- Następuje rekrutacja leukocytów i białek do miejsca, w którym pojawił się czynnik uszkodzający.
- Leukocyty i białka są pobudzane i wspólnie działają w kierunku zniszczenia i wyeliminowania czynnika uszkodzającego.
- Kontrola i zakończenie odpowiedzi zapalnej.
- Naprawa uszkodzonej tkanki.



Rycina 3.1 Sekwencja zdarzeń w reakcji zapalnej. Makrofagi i inne komórki w tkankach rozpoznają drobnoustroje i uszkodzone komórki i uwalniają mediatory, które wyzwalają naczyniowe i komórkowe reakcje zapalenia. Rekrutacja białek osocza z krwi nie jest pokazana.

Zapalenie może być dwójakiego rodzaju, **ostrego i przewlekłego** (tab. 3.1). Początkowa, szybka reakcja na infekcję i uszkodzenie tkanek nazywana jest **ostрым stanem zapalnym**. Zwykle rozwija się w ciągu kilku minut lub godzin i trwa krótko, kilka godzin lub kilka dni. Jego główną cechą jest wysięk płynów i białek osocza (obrzęk) oraz emigracja leukocytów, głównie neutrofilów (zwa-

nych również leukocytami wielojądrowymi). Kiedy ostry stan zapalny osiąga pożądany cel eliminacji czynników uszkadzających, reakcja ustaje i resztkowe uszkodzenia są naprawiane. Jeśli jednak czynnik uszkadzający, który wtargnął do organizmu, nie zostanie usunięty podczas początkowej reakcji, występuje tzw. **przewlekły stan zapalny**. Jak omówiono w dalszej części tego rozdz., zapalenie przewlekłe może następować po ostrym zapaleniu lub powstać niezależnie (*de novo*). Trwa ono dłużej i wiąże się z większym zniszczeniem tkanek, napływem limfocytów i makrofagów, rozrostem naczyń krwionośnych i włóknieniem.

Zapalenie wywołują **mediatory chemiczne produkowane przez komórki gospodarza w odpowiedzi na uszkadzające bodźce**. Wtargnięcie drobnoustrojów do organizmu lub uszkodzenie tkanek jest czynnikiem uruchamiającym reakcje lokalnych komórek, głównie makrofagów, jak również komórek dendrytycznych, komórek tucznych i innych typów komórek. Komórki te wydzielają cząsteczki (cytokiny i inne mediatory), które zapoczątkowują i regulują przebieg kolejnych etapów odpowiedzi zapalnej. Mediatory zapalne są także produkowane z białek osocza, które mają styczność z drobnoustrojami lub uszkodzonymi tkankami. Niektóre z tych mediatorów sprzyjają napływowi osocza i migracji krążących leukocytów do miejsca narażonego na działanie czynnika uszkadzającego. Mediatory pobudzają również rekrutowane leukocyty, które próbują usunąć czynnik uszkadzający. Zrozumienie roli mediatorów chemicznych jest bardzo istotne, ponieważ działanie większości leków przeciwzapalnych jest swoiście ukierunkowane na konkretne mediatory. Szczegółowe omówienie mediatorów stanu zapalnego przedstawimy po dokonaniu przeglądu zasadniczych etapów reakcji zapalnych.

Zewnętrzne oznaki zapalenia są często określane jako podstawowe objawy, które obejmują wzmożone ocieplenie (*calor*), zaczerwienienie (*rubor*), obrzmienie (*tumor*), ból (*dolor*) i utratę funkcji tkanki lub narządu (*functio laesa*). Pierwsze 4 objawy były opisane ponad 2 tys. lat temu przez rzymskiego encyklopedystę Celsiusa, który napisał słynne dzieło „De Medicina”, zaś 5. objaw został dodany pod koniec XIX w. przez Rudolfa Virchowa, uważanego za ojca współczesnej patologii. Objawy te są konsekwencją zmian naczyniowych, migracji i aktywacji leukocytów, co zostanie wyjaśnione w dalszej części niniejszego rozdz.

Chociaż procesy zapalne zazwyczaj odgrywają rolę ochronną, w niektórych przypadkach **reakcja zapalna może stać się przyczyną choroby, a uszkodzenie, jakie powoduje, jest jej cechą dominującą**. Na przykład, reakcjom zapalnym na infekcję często towarzyszą miejscowe uszkodzenia tkanek i związane z tym objawy (np. ból i zaburzenia funkcjonalne). Na ogół jednak tego typu szkodliwe działania są samoograniczające się i ustępują, pozostawiając niewielkie trwałe uszkodzenie. Z drugiej strony występuje

Tabela 3.1 Cechy charakterystyczne zapalenia ostrego i przewlekłego

Cecha	Zapalenie ostre	Zapalenie przewlekłe
Początek	Nagły: minuty–godziny	Powolny: dni
Typ nacieku komórkowego	Głównie neutrofile	Monocyty lub makrofagi i limfocyty
Uszkodzenie tkanek, włóknienie	Zazwyczaj niewielkie i samoograniczające się	Często ciężkie i postępujące
Objawy miejscowe i ogólne	Znacznie nasilone	O mniejszym nasileniu, mogą być niewielkie

Tabela 3.2 Kliniczne przykłady uszkodzeń indukowanych przez leukocyty

Choroba*	Komórki i cząsteczki biorące udział w uszkodzeniu
Ostra	
Zespół niewydolności oddechowej dorosłych	Neutrofile
Astma	Eozynofile; przeciwciała IgE
Kłębuszkowe zapalenie nerek	Przeciwciała i dopełniacz; neutrofile i monocyty
Wstrząs septyczny	Cytokiny
Przewlekła	
Reumatoidalne zapalenie stawów	Limfocyty, makrofagi; przeciwciała?
Astma	Eozynofile; przeciwciała IgE
Miażdżyca	Makrofagi; limfocyty
Włóknienie płuc	Makrofagi; fibroblasty

* Wypunktowano choroby, w których odpowiedź gospodarza odgrywa kluczową rolę w rozwoju uszkodzenia tkanek. Niektóre z nich, takie jak astma oskrzelowa, charakteryzują się ostrym zapaleniem lub przewlekłą chorobą z powtarzającymi się okresami zaostrzeń. Choroby te wraz z patogenezą zostały omówione w poszczególnych rozdziałach.

IgE, immunoglobulina E.

wiele chorób, w których reakcja zapalna jest niewłaściwie skierowana (np. przeciwko własnym antygenom, jak w chorobach autoimmunologicznych), przeciwko nieszkodliwym antygenom środowiskowym (np. w zaburzeniach alergicznych) albo nadmiernie wydłużona (np. w przypadku zakażeń wywołanych przez odporne drobnoustroje).

Reakcje zapalne są podłożem powszechnych chorób przewlekłych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, miażdżyca naczyń i zwłóknienie płuc, jak również reakcji nadwrażliwości zagrażających życiu po ukąszeniu owadów, lekach i toksynach (tab. 3.2). Z tego powodu apteki obfitują w leki przeciwzapalne, które w idealnych okolicznościach mogłyby kontrolować szkodliwe następstwa zapaleń, nie wpływając jednocześnie na ich korzystne działanie. W rzeczywistości zapalenie może przyczyniać się do wystąpienia różnych chorób o podłożu metabolicznym, chorób zwyrodnieniowych lub genetycznych, takich jak cukrzyca typu 2, choroba Alzheimera, i nowotworów. Zatem skutki oddziaływania leków przeciwzapalnych mogą być znacznie bardziej szkodliwe niż się obecnie wydaje i w doniesieniach popularnonaukowych leki te opisywane są jako „cichy zabójca”.

Podłożem poważnych chorób może być nie tylko nadmierny stan zapalny, ale również zaburzony przebieg zapalenia. Zbyt słaba reakcja zapalna zazwyczaj skutkuje zwiększoną podatnością na infekcje, najczęściej jest ona spowodowana zmniejszoną liczbą leukocytów w wyniku toczącego się w szpiku kostnym procesu nowotworowego oraz tłumienia funkcjonowania szpiku kostnego na skutek chemioterapii stosowanej w przebiegu leczenia nowotworu lub w trakcie odrzucenia przeszczepu. Przypominamy,

że leukocyty, komórki reakcji zapalnej, powstają z komórek progenitorowych szpiku kostnego, a więc każde tłumienie szpiku kostnego zmniejsza liczbę dojrzałych leukocytów. Wrodzone, genetycznie uwarunkowane upośledzenie funkcji leukocytów zdarza się rzadko, ale stanowi źródło cennych informacji na temat mechanizmów reakcji leukocytów. Stany te opisano w rozdz. 5, w kontekście chorób niedoboru odporności.

Odpowiedź zapalna zostaje zakończona, gdy czynnik uszkadzający zostanie wyeliminowany. Reakcja ustaje, ponieważ mediatory ulegają rozkładowi i rozproszeniu, a leukocyty mają krótki okres przetrwania w tkankach. Ponadto aktywowane są mechanizmy przeciwzapalne, które służą do kontrolowania odpowiedzi i zapobiegania nadmiernemu uszkodzeniu organizmu. Po osiągnięciu celu, jakim jest wyeliminowanie czynników uszkadzających, uruchomiony zostaje proces *naprawy tkanek*. Naprawa składa się z szeregu zdarzeń, które leczą uszkodzoną tkankę. W tym procesie uszkodzona tkanka zostaje zastąpiona przez *regenerację komórek*, które przeżyły, i uzupełnienia ubytków za pomocą tkanki łącznej (*tworzenie blizn*).

W tym rozdz. opisano etiologię i bodźce wywołujące reakcję zapalną, jak również sekwencję zdarzeń, mediatory i morfologiczne typy ostrego zapalenia. Następnie omówiono przewlekłe stany zapalne oraz proces naprawy tkanek

PRZYCZYNY ZAPALENIA

Reakcje zapalne mogły być wywołane przez różne czynniki:

- **Infekcje** (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze) oraz toksyny bakteryjne należą do najczęstszych i medycznie istotnych przyczyn zapalenia. Różne rodzaje bodźców zakaźnych mogą wywoływać bardziej charakterystyczne reakcje zapalne, od łagodnego zapalenia, które nie pozostawia trwałych uszkodzeń (lub nieznacznego) i skutecznie eliminuje zakażenie, po ciężkie ogólnoustrojowe, nierzadko śmiertelne reakcje zapalne. Mogą też występować reakcje przewlekłe, które powodują rozległe uszkodzenia tkanek. Morfologiczny typ reakcji zapalnej może być przydatny w identyfikacji etiologii, o czym będzie mowa w dalszej części tego rozdz.
- **Martwica tkanek** wywołuje stan zapalny niezależnie od przyczyn śmierci komórki, do których można zaliczyć: niedokrwienie (*ischemia*, np. obniżony przepływ krwi, przyczyna zawału serca), uraz (*trauma*) oraz urazy fizyczne i chemiczne (np. uszkodzenie termiczne – oparzenia lub odmrożenia; naświetlania; kontakt z niektórymi chemikaliami w środowisku). Niektóre cząsteczki uwolnione z komórek martwiczych wywołują reakcje zapalne; niektóre z nich zostaną opisane później.

następnie są stopniowo zastępowane przez pochodzące od monocytów makrofagi w ciągu 24–48 godz. (ryc. 3.5). Istnieje kilka powodów stanowiących o przewadze neutrofilów we wczesnej fazie zapalenia: są bardziej liczne w krwi niż pozostałe leukocyty, reagują szybciej na chemokiny i mogą się mocniej przyłączać do cząsteczek adhezyjnych, które są szybko indukowane na komórkach śródbłonna, takich jak P- i E-selektyny. Po wejściu do tkanek neutrofile mają krótki czas przeżycia, ulegają apoptozie i znikają w ciągu 24–48 godz. Makrofagi nie tylko mogą przetrwać dłużej, ale mogą rozmnażać się w tkankach, a tym samym stają się one dominującą populacją komórkową w długotrwałych reakcjach zapalnych. Istnieją jednak wyjątki od tego stereotypowego wzorca komórkowych nacieków zapalnych. W niektórych zakażeniach – na przykład tych spowodowanych przez bakterie *Pseudomonas* – naciek komórkowy jest zdominowany przez neutrofile przez kilka dni; w infekcjach wirusowych limfocyty mogą być pierwszymi komórkami reagującymi; niektóre reakcje nadwrażliwości są zdominowane przez aktywowane limfocyty, makrofagi i komórki plazmatyczne (odzwierciedlające odpowiedź immunologiczną); w reakcjach alergicznych to eozynofile mogą być głównym typem komórek.

Molekularne zrozumienie rekrutacji i migracji leukocytów dostarczyło wielu potencjalnych celów terapeutycznych do kontrolowania szkodliwych skutków zapalenia. **Środki, które blokują TNF, jedną z głównych cytokin w rekrutacji leukocytów, należą do najbardziej skutecznych terapii, jakie kiedykolwiek opracowano w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, a grupa leków należących do antagonistów integrzyn leukocytów została zatwierdzona w leczeniu zapaleń i obecnie jest w trakcie badań klinicznych. W przyszłości leki te nie tylko mogą**

w sposób pożądaný kontrolować odpowiedź zapalną, ale także mogą wpływać na zdolność pacjentów do obrony przed drobnoustrojami, co oczywiście jest fizjologiczną częścią odpowiedzi zapalnej.

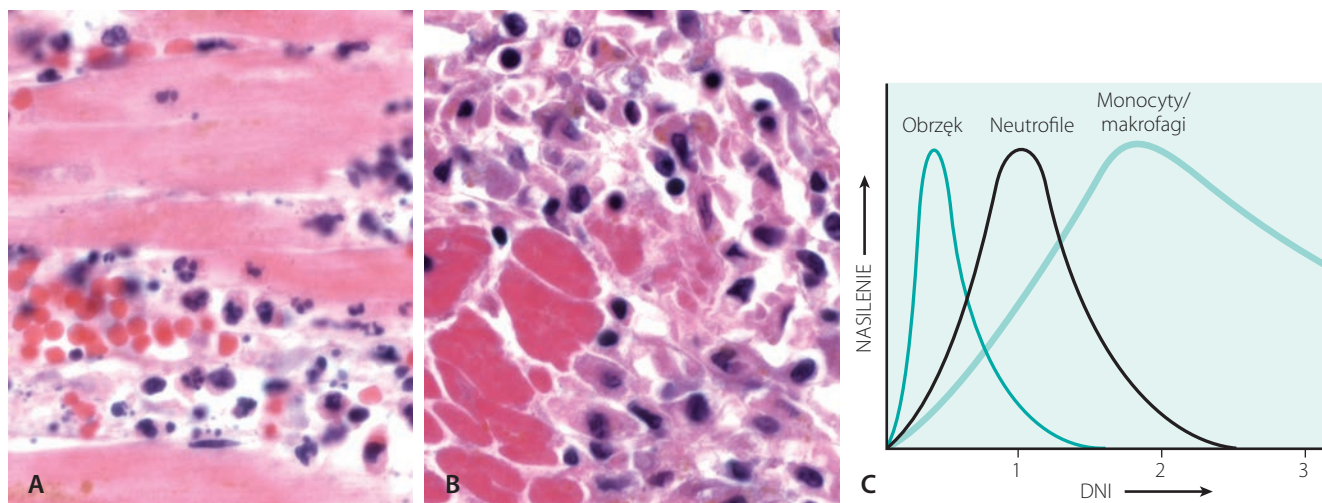
PODSUMOWANIE

REKRUTACJA LEUKOCYTÓW DO MIEJSC ZAPALENIA

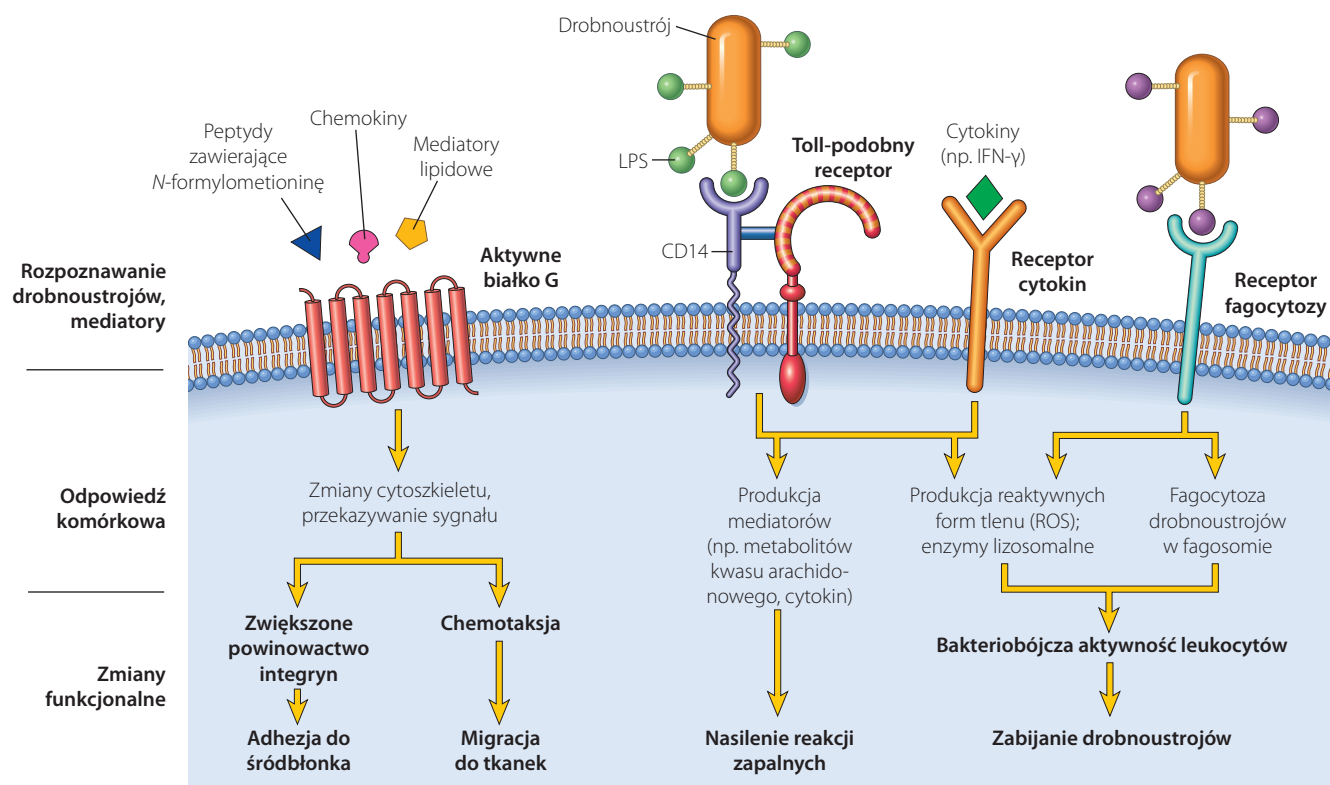
- Leukocyty są rekrutowane z krwi do tkanek pozanaczyniowych, w których mogą znajdować się patogeny zakaźne lub uszkodzone tkanki; migrują do miejsca infekcji lub uszkodzenia tkanki oraz są aktywowane, aby wykonywać swoje funkcje.
- Rekrutacja leukocytów jest wieloetapowym procesem, w którego skład wchodzi luźne przytwierdzenie i toczenie się na śródbłonnku (pośredniczone przez selektyny); silne związanie ze śródbłonnkiem (pośredniczone przez integryny); i migracja przez złącza międzyśródbłonne.
- Różne cytokiny promują ekspresję selektyn i ligandów integrzyn na śródbłonnku (TNF, IL-1), zwiększając czułość integrzyn dla ich ligandów (chemokiny) i wspomagają kierunkową migrację leukocytów (chemokiny). Tkankowe makrofagi i inne komórki odpowiadające na patogeny mogą produkować powyższe cytokiny.
- Neutrofilia przeważa we wczesnym nacieku zapalnym i jest później zastępowana przez naciek z monocytów i makrofagów.

Fagocytoza i usuwanie czynnika uszkodzającego

Rozpoznanie drobnoustrojów lub martwych komórek indukuje liczne odpowiedzi w leukocytach, które łącznie określa się mianem aktywacji leukocytów (ryc. 3.6). Po rekrutacji leukocytów (szczególnie neutrofilów i monocytów) do miejsca infekcji lub uszkodzenia tkanki muszą one ulec aktywacji w celu wykonania ich funkcji. Doskonałość tego procesu polega na równoczesnej konieczności stałego utrzymania monitorowania stanu naszego ciała i zminima-



Rycina 3.5 Istota nacieków leukocytarnych w procesach zapalnych. Zdjęcia przedstawiają reakcję zapalną miokardium w przebiegu martwicy niedokrwiennej (zawał). (A) Wczesne (neutrofilowe) nacieki i naczynia krwionośne z zastojem. (B) Późne (z komórek jednokomórkowych) nacieki zapalne. (C) Kinetyka obrzęku i nacieków zapalnych. Dla uproszczenia obrzęk przedstawiono jako ostrą przewlekłą odpowiedź, mimo że spotyka się opóźnione występowanie obrzęków i nacieków neutrofilowych.



Rycina 3.6 Aktywacja leukocytów. Różne klasy powierzchniowych receptorów komórkowych rozpoznają różne bodźce. Receptory zapoczątkowują odpowiedź, która pośredniczy w różnych funkcjach leukocytów. Na ryc. ukazano tylko niektóre receptory (szczegóły w tekście). Lipopolisacharydy (LPS) początkowo wiążą się z białkami wiążącymi lipopolisacharydy (nie zaznaczono na ryc.). *IFN-γ*, interferony.

lizowania wysokich kosztów energetycznych, jakie ten proces pochłania. Odpowiedź funkcjonalna, która jest najważniejsza w niszczeniu drobnoustrojów i innych czynników, to fagocytoza i zabijanie wewnątrzkomórkowe. Liczne inne reakcje mogą pomagać w obronnych funkcjach zapalenia, a także przyczyniać się do jego szkodliwych konsekwencji.

Fagocytoza

Fagocytoza obejmuje trzy kolejne etapy: (1) **rozpoznanie i przyłączenie cząsteczki do wchłonięcia przez leukocyty**; (2) **pochłanianie, z późniejszym tworzeniem fagocytarnej wakuoli**; i (3) **zabicie lub degradację wchłoniętego materiału** (ryc. 3.7). Powyższe etapy są uruchamiane poprzez aktywację fagocytów przez drobnoustroje, martwicze szczątki i różne mediatory.

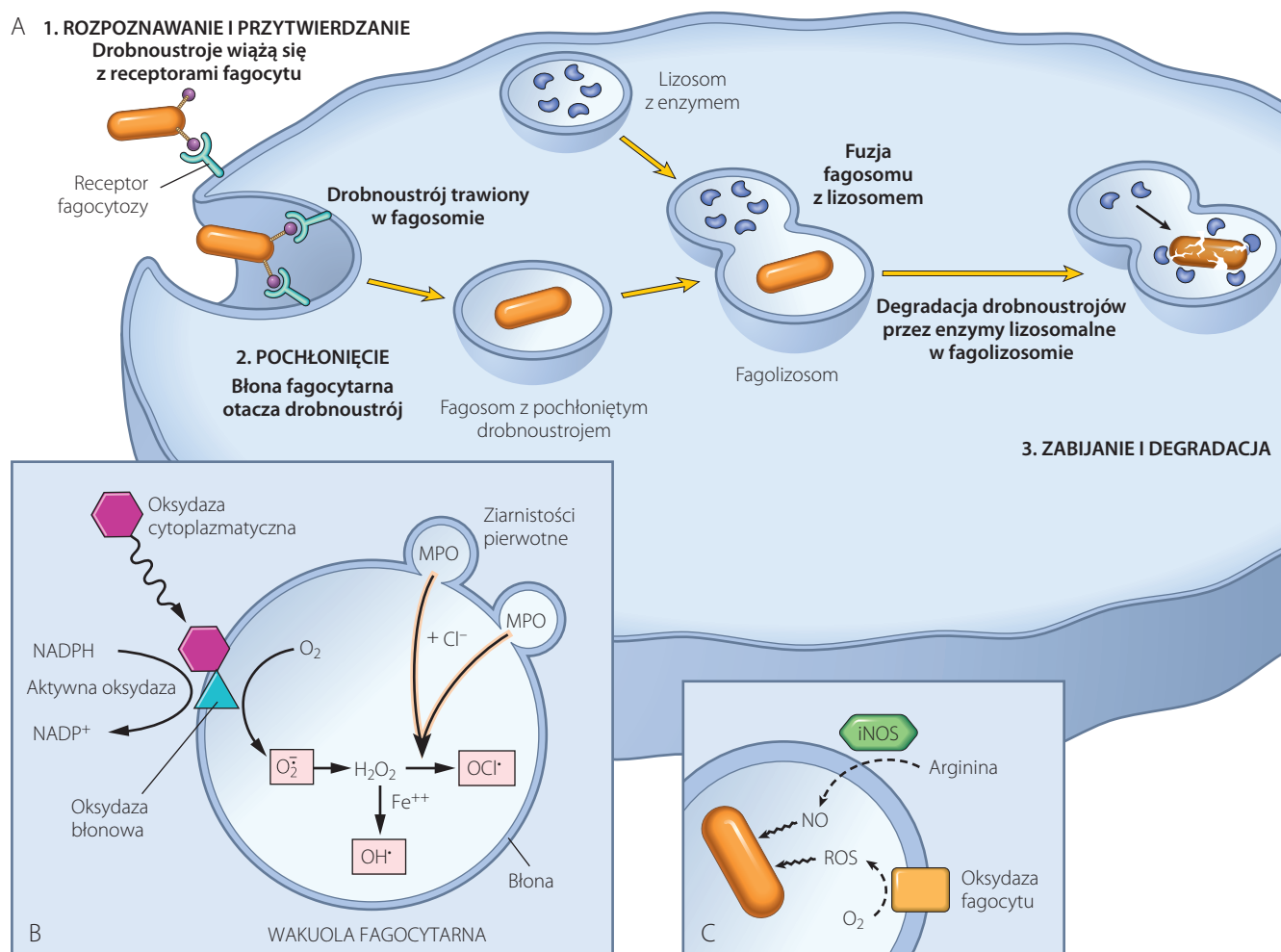
Rozpoznawanie przez receptory fagocytyjące. Receptory mannozowe, receptory zmiatające i receptory dla różnych opsonin wiążą i pochłaniają mikroby. Receptor mannozy makrofagowej jest lektyną, która wiąże się z końcowymi resztami mannozy i fukozy z glikoproteinami i glikolipidami. Te cukry są typowo częścią cząsteczek znajdujących się na ścianach komórek drobnoustrojów, podczas gdy glikoproteiny ssaków i glikolipidy zawierają końcowy kwas sjałowy lub N-acetylogalaktozaminę. Dlatego receptor mannozowy rozpoznaje drobnoustroje, a nie komórki gospodarza. Receptory zmiatające wiążą i wchłaniają

cząsteczki lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), a także różne drobnoustroje. Efektywność fagocytozy jest znacznie zwiększona, gdy drobnoustroje są opsonizowane (pokryte) przez specyficzne białka (opsoniny), dla których fagocyty wykazują receptory o wysokim powinowactwie. Głównymi opsoninami są przeciwciała dla immunoglobulin (Ig)G, C3b jako produkt rozpadu aktywacji dopełniacza i pewne lektyny osocza, w szczególności lektyna wiążąca mannozę, z których wszystkie są rozpoznawane przez specyficzne receptory na leukocytach.

Otaczanie. Po związaniu cząstki z receptorami fagocytów, cytoplazma rozszerza się (pseudopodia), a błona plazmatyczna pęka, tworząc pęcherzyk cytozolowy (fagosom), który otacza cząstkę. Następnie fagosom łączy się z lizosomami, co powoduje uwalnianie zawartości lizosomu do fagolizosomów (ryc. 3.7). Podczas tego procesu fagocyt może również uwalniać pewną zawartość ziarnistości do przestrzeni pozakomórkowej, uszkadzając w ten sposób okoliczne prawidłowe komórki.

Wewnątrzkomórkowe niszczenie drobnoustrojów i pozostałości martwiczych

Zabijanie drobnoustrojów i niszczenie połkniętych materiałów odbywa się za pomocą reaktywnych form tlenu (ROS – reactive oxygen species), reaktywnych form azotu, pochodzących głównie z tlenu azotu (NO), i enzy-



Rycina 3.7 Fagocytoza. (A) Etapy fagocytozy cząstki (np. bakterii) obejmują: przyłączenie i wiązanie cząsteczki do receptorów na powierzchni leukocytów; pochłonięcie i zlanie się wakuoli fagocytarnej z ziarnistościami (lizosomy); i zniszczenie wchłoniętej cząstki. (B) W aktywowanych fagocytach składniki cytoplazmatyczne enzymu oksydazy fagocytowej znajdują się w błonie fagosomu, by utworzyć aktywny enzym odpowiedzialny za katalizowanie konwersji tlenu w nadtlenek (O_2^-) i nadtlenek wodoru (H_2O_2). Mieloperoksydaza, obecna w ziarnistościach neutrofilów, konwertuje H_2O_2 do podchlorynu. (C) Bakteriobójcze reaktywne formy (ROS) tlenu i tlenek azotu (NO) zabijają połyknięte mikroby. Podczas fagocytozy zawartość ziarnistości może być uwalniana do zewnątrzkomórkowych tkanek (nie pokazano). *iNOS*, indukowana synteza NO; *MPO*, mieloperoksydaza; ROS, reaktywne formy tlenu.

mów lizosomalnych (ryc. 3.7). Jest to ostatni etap eliminacji czynników zakaźnych i komórek martwiczych. Zabijanie i degradacja drobnoustrojów oraz usuwanie martwych komórek w neutrofilach i makrofagach następuje po ich aktywacji. Wszystkie te mechanizmy zabijania są zwykle sekwestrowane w lizosomach, do których doprowadzane są sfagocytowane materiały. Tak więc potencjalnie szkodliwe substancje są oddzielane od cytoplazmy i jądra komórki, by uniknąć uszkodzenia fagocytów podczas wykonywania ich codziennych funkcji.

Reaktywne formy tlenu. ROS są wytwarzane przez szybkie zgromadzenie i aktywację wielu składników enzymu oksydazy fagocytów (tzw. oksydazy NADPH), który utlenia NADPH (zredukowany nikotynoamid-adeniny fosforanu dinukleotydu) i, w trakcie reakcji, redukuje tlen do anionu nadadtlenkowego (O_2^-) (ryc. 3.7B). W neutrofi-

lach ta reakcja oksydacyjna jest silnie związana z fagocytozą i nazywana jest wybuchem oddechowym. Oksydaza fagocytarna jest kompleksem enzymatycznym składającym się z co najmniej siedmiu białek. W spoczynkowych neutrofilach różne składniki enzymu znajdują się w błonie komórkowej i cytoplazmie. W odpowiedzi na bodźce aktywujące, składniki białka cytozolowego przemieszczają się do błony fagosomalnej, gdzie łączą się i tworzą funkcjonalny kompleks enzymatyczny. Zatem ROS są wytwarzane w obrębie fagolizosomu, gdzie mogą działać na wchłonięte cząstki bez uszkodzania komórki gospodarza. W ten sposób O_2^- przekształca się w nadadtlenek wodoru (H_2O_2), głównie w wyniku spontanicznej dysmutacji, która jest procesem równoczesnego utleniania i redukcji. H_2O_2 nie jest w stanie sam z siebie efektywnie zabijać drobnoustrojów. Jednakże ziarnistości azurofilne neutrofilów zawierają

Robbins PATOLOGIA

Podręcznik jest kolejnym, trzecim polskim wydaniem *Patologii Robbinsa* opartym na dziesiątym wydaniu angielskojęzycznym.

Mamy nadzieję, że również ta edycja zostanie życzliwie przejęta przez studentów – nie tylko medycyny, lecz także nauk biologicznych – oraz lekarzy pragnących uaktualnić swoją wiedzę w zakresie patologii.

Przekazywane informacje zostały znacznie uaktualnione w porównaniu z poprzednią edycją. Zmiany wynikają przede wszystkim z pogłębienia naszej wiedzy z różnych dziedzin badawczych, szczególnie w zakresie genetyki, czego następstwem jest dokładniejsze poznanie mechanizmów molekularnych patogenezy i rozwoju technik biologii molekularnej. Nowy, wprowadzający rozdział pozwala na szczegółowe poznanie terminologii i znaczenia pojęć stosowanych w genetyce i biologii molekularnej.

W niniejszej publikacji przekazano te wiadomości nie tylko w sposób zwięzły, ale wykazano ich praktyczne zastosowanie w biologii, a szczególnie w medycynie. W poszczególnych rozdziałach, głównie w odniesieniu do nowotworów, omówiono metody umożliwiające stosowanie nowoczesnej tzw. terapii zindywidualizowanej.

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski

Warszawa–Wrocław

maj 2019

Tytuł oryginału: **Robbins BASIC PATHOLOGY, tenth edition**. Publikację wydano na podstawie umowy z Elsevier.

ELSEVIER



www.edraurban.pl