

Witold Lasek

# Immunologia

Podstawowe zagadnienia i aktualności

NOWE WYDANIE



 PWN

# Immunologia



Witold Lasek

# Immunologia

Podstawowe zagadnienia i aktualności

NOWE WYDANIE

 PWN

Projekt okładki i stron tytułowych Przemysław Spiechowski

Ilustracja na okładce

Zdjęcie z mikroskopu konfokalnego przedstawiające regenerację naczyń limfatycznych w skórze myszy po terapii fotodynamicznej. Wybarwione struktury to: kolagen typu IV w błonie podstawnej (kolor czerwony),  $\alpha$ -aktyna w miocytach i miofibroblastach (kolor biały) oraz cząsteczki adhezyjne CD31 śródbłonna naczyń (kolor zielony). Widoczna duża jasna żyła, ciemniejsze i cieńsze tętniczki, nieregularnie regenerujące naczynia limfatyczne, nerwy i komórki tłuszczowe. Dzięki uprzejmości dr. W.W. Kilarskiego i za zgodą Wydawnictwa Springer, wg: W.W. Kilarski i wsp., Optimization and regeneration kinetics of lymphatic-specific photodynamic therapy in the mouse dermis, *Angiogenesis* (2014), 17: 347–357

Ryciny wykonali Rafał Kamiński, Radosław Zagożdżon

Wydawca Małgorzata Nawrot

Redaktor Krystyna Kruczyńska

Produkcja Mariola Grzywacka

Łamanie LogoScript, Warszawa

Książka, którą nabyłeś, jest dziełem twórcy i wydawcy. Prosimy, abyś przestrzegał praw, jakie im przysługują. Jej zawartość możesz udostępnić nieodpłatnie osobom bliskim lub osobiście znanym. Ale nie publikuj jej w internecie. Jeśli cytujesz jej fragmenty, nie zmieniaj ich treści i koniecznie zaznacz, czyje to dzieło. A kopiując jej część, rób to jedynie na użytek osobisty.

Szanujemy cudzą własność i prawo  
Więcej na [www.legalnakultura.pl](http://www.legalnakultura.pl)  
Polska Izba Książki

Copyright © by Wydawnictwo Naukowe PWN SA  
Warszawa 2005, 2009, 2014

ISBN 978-83-01-17828-4

Wydanie 3 zmienione  
Warszawa 2014

Wydawnictwo Naukowe PWN SA  
infolinia 801 33 33 88  
tel. 022 69 54 321; faks 022 69 54 288  
e-mail: [pwn@pwn.com.pl](mailto:pwn@pwn.com.pl); [www.pwn.pl](http://www.pwn.pl)  
Druk i oprawa: Białostockie Zakłady Graficzne SA

# Wstęp

**W** książce zawarte są pytania-zagadnienia ułożone w nietypowy sposób: każde zawiera jedną lub dwie prawidłowe odpowiedzi. Taka forma pytań, jak wynika z mojej wieloletniej pracy pedagogicznej w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, zmusza czytającego do wnikliwego zastanowienia się nad ich treścią i jednocześnie uczy go (w przeciwieństwie do schematycznych pytań testowych).

Odpowiedzi na przedstawiane problemy w przeważającej większości są zawarte w powszechnie dostępnych podręcznikach. Niektóre zagadnienia opatrzone są komentarzem. Wiedzę dotyczącą określonych zagadnień można ponadto zgłębiać, korzystając z artykułów i opracowań naukowych, których listę podano każdorazowo na końcu rozdziałów.

Nowe, zmienione wydanie książki zostało wzbogacone o dodatkowe pytania, ryciny i tabele, co wyniknęło z dynamicznego rozwoju immunologii w ciągu ostatnich lat. Uaktualniono również adresy internetowe i cytowania artykułów naukowych. Nowością w kolejnym wydaniu jest wprowadzenie na początku kilku rozdziałów aktualności: opisu bieżących trendów w danych dziedzinach immunologii. Udało się zachować jedną z najistotniejszych zalet książki – kolorową szatę graficzną.

*Witold Lasek*



# Spis treści

## I Podstawy immunologii

1. Morfologia układu odpornościowego, krążenie limfocytów 8
2. Odporność nieswoista, układ dopełniacza 24
3. Przeciwciała, limfocyty B, odpowiedź typu humoralnego 44
4. Rozpoznanie antygeny, indukcja i rozwój odpowiedzi immunologicznej, mechanizmy efektorowe limfocytów T i komórek NK 64
5. Regulacja odpowiedzi immunologicznej, subpopulacje limfocytów T, rola cytokin 84

## II Immunologia kliniczna

6. Reakcje odpornościowe na poziomie błon śluzowych i skóry 106
7. Odporność przeciwzakaźna, szczepionki 120
8. Nadwrażliwość, choroby alergiczne 142
9. Autoimmunizacja, choroby z autoagresji 162
10. Diagnostyka układu odpornościowego, pierwotne i wtórne zespoły upośledzonej odporności 180
11. Immunologia transplantacyjna, supresja reakcji odpornościowych 198
12. Interwencje immunologiczne, modulacja odpowiedzi immunologicznej 218
13. Immunologia i immunoterapia nowotworów 232
14. Immunohematologia i transfuzjologia 252



# 1 Morfologia układu odpornościowego, krążenie limfocytów

W poszczególnych pytaniach występuje jedna lub dwie prawidłowe odpowiedzi.

## 1.1. W grasicy:

- części korowe i rdzenne płacików są oddzielone przegrodami łącznotkankowymi
- ciałka grasicze (Hassala) leżą w częściach korowych zrazików
- w zrębie występują komórki pochodzenia endodermalnego
- obecne są komórki Langerhansa
- część korowa płacików wybarwia się w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną ciemniej niż część rdzenna
- komórki opiekuńcze występują w części rdzennej płacików

## 1.2. W przypadku grasicy:

- w wyniku długotrwałego stresu dochodzi do przerostu grasicy
- hormony grasicy, takie jak tymozyna i tymopoetyna, są wytwarzane przez tymocyty
- prolifерacja komórek w grasicy zachodzi głównie na granicy części korowej i rdzennej płacików
- dojrzałe dziewicze limfocyty T po opuszczeniu grasicy zasiedlają strefy grasiczozależne, na przykład limfatyczne pochewki okołotętnicze w śledzionie
- w trakcie dojrzewania limfocytów w grasicy najpierw dochodzi do rozwoju limfocytów T mających receptory  $TCR\alpha\beta$ , później –  $TCR\gamma\delta$
- bariera „krew–grasica” występuje zarówno w części korowej, jak i rdzennej grasicy

(komentarz)

## 1.3. Całkowita masa grasicy jest największa:

- w okresie płodowym, tuż przed urodzeniem
- w wieku niemowlęcym
- w okresie dojrzewania
- między 30. i 40. rokiem życia
- u kobiet – w okresie menopauzy
- w wieku starczym

## 1.4. Do tak zwanych czynników/hormonów grasiczych, wpływających na dojrzewanie limfocytów T, nie należy(a):

- tymozyna
- tymidyna
- tymopoetyna
- tymostymulina
- tyreotropina
- tymulina

## 1.5. Prawidłowy rozwój obwodowych narządów limfatycznych, takich jak węzły limfatyczne i kępki Peyera, jest uzależniony od skupiania się komórek dendrytycznych i formowania przez nie sieci tworzącej zrab dla komórek limfoidalnych tworzących grudki limfatyczne. Dominującą rolę w tym procesie odgrywa:

- IL-1
- IL-2
- IFN- $\alpha$
- IFN- $\gamma$
- TNF- $\alpha$
- LT- $\alpha$

## 1.6. Wybierz prawdziwe twierdzenie(a) dotyczące myszy nu/nu (nagich):

- u myszy tych brak jest śledziony
- myszy te częściej niż myszy normalne zapadają na nowotwory
- u myszy tych, w związku z brakiem limfocytów B, upośledzona jest głęboko odpowiedź typu humoralnego
- aktywność NK u tych myszy jest niższa niż u myszy normalnych
- myszy nagie tolerują przeszczepy ksenogeniczne (na przykład od człowieka)
- grasica u tych myszy jest nadmiernie rozwinęta

(komentarz)

**Tabela 1.1.** Laureaci Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii bądź medycyny, których badania odnosiły się do immunologii

Rok nagrody	Nagrodzony	Rodzaj osiągnięcia
1901	E. von Behring (1854–1917)	Badania nad zastosowaniem surowic odpornościowych w terapii chorób zakaźnych (m.in. błonicy)
1905	R. Koch (1843–1910)	Badania dotyczące gruźlicy (odkrycie prątka gruźlicy)
1908	P. Ehrlich (1854–1915)	Badania nad odpornością (m.in. sformułowanie teorii „łańcuchów bocznych”)
	I. Miecznikow (1845–1916)	Badania nad odpornością (udział makrofagów w reakcjach immunologicznych)
1913	C. Richet (1850–1935)	Badania dotyczące anafilaksji
1919	J. Bordet (1870–1961)	Odkrycie udziału dopełniacza i odporności humoralnej w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych
1930	K. Landsteiner (1868–1943)	Odkrycie układu grupowego krwi ABO
1951	M. Theiler (1899–1972)	Badania dotyczące żółtej febry i metod jej leczenia
1960	F.M. Burnet (1899–1985) P. Medawar (1915–1987)	Badania nad nabytą tolerancją immunologiczną
1972	R. Porter (1917–1985) G. Edelman (1929–)	Określenie struktury przeciwciał
1977 (1/2 nagrody)	R. Yalow (1921–2011)	Zastosowanie technik immunologicznych (radioimmunoassay – RIA) do określania stężenia hormonów peptydowych
1980	B. Benacerraf (1920–2011)	Badania dotyczące układu zgodności tkankowej (genetyczne uwarunkowanie odpowiedzi immunologicznej)
	J. Dausset (1916–2009)	Badania dotyczące układu zgodności tkankowej (HLA)
	G. Snell (1903–1996)	Badania dotyczące układu zgodności tkankowej (H-2)
1984	N.K. Jerne (1911–1994)	Sformułowanie teorii kontroli produkcji przeciwciał (teoria sieci Jernego)
	C. Milstein (1927–2002)	Opracowanie metody produkcji przeciwciał monoklonalnych
	G. Köhler (1946–1995)	
1987	S. Tonegawa (1939–)	Badania nad genami kodującymi przeciwciała i wytlumaczenie przyczyny różnorodności przeciwciał
1990	J. Murray (1919–2012) E. Thomas (1920–2012)	Badania dotyczące przeszczepiania narządów i komórek w leczeniu chorób człowieka
1996	P. Doherty (1940–) R. Zinkernagel (1944–)	Odkrycia dotyczące reguł immunologicznej odpowiedzi komórkowej
2008	H. zur Hausen (1936–)	Odkrycie ludzkiego wirusa brodawczaka powodującego raka szyjki macicy
	F. Barré Sinoussi (1947–)	Odkrycie ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV)
	L. Montagnier (1932–)	
2011	B.A. Beutler (1957–) J.A. Hoffman (1941–) R.M. Steinman (1943–2011)	Badania dotyczące odporności nieswoistej Odkrycie komórek dendrytycznych i określenie ich roli w odporności swoistej

**1.7. Układ odpornościowy myszy działa w podobny sposób i pełni tę samą rolę co układ odpornościowy człowieka. W morfologii i funkcji układu odpornościowego myszy i człowieka istnieją jednak pewne różnice. W porównaniu z człowiekiem, u myszy:**

- a) brak jest grasicy
- b) odsetek limfocytów we krwi jest większy – stanowią one dominującą populację leukocytów
- c) nie ma tkanki limfatycznej związanej z przewodem pokarmowym
- d) są dwie podklasy IgE
- e) nie występują dwie podstawowe subpopulacje limfocytów T pomocniczych: Th1 i Th2
- f) limfocyty T wytwarzają przeciwciała

(komentarz)

**1.8. Nieprawidłowe odniesienie(a) dotyczące struktury węzła limfatycznego (ryc. 1.1) to:**

- a) grudki limfatyczne – A
- b) zatoki brzeżne – B
- c) żyłka pozawłosowata z wysokim śródbłonkiem – C
- d) naczynia limfatyczne doprowadzające – D
- e) beleczki promieniste – E
- f) naczynia limfatyczne odprowadzające – F

**1.9. Grudki limfatyczne węzła chłonnego:**

- a) w przypadku pobudzenia węzła dochodzi w nich do proliferacji limfocytów w pasie zagęszczania
- b) zawierają znacznie więcej limfocytów B niż T
- c) mają w środku zatoki rdzenne
- d) można w nich znaleźć pojedyncze ciała Hasala
- e) mają w mięszu naczynia limfatyczne
- f) wśród limfocytów T grudek przeważają limfocyty T pomocnicze

**1.10. W pobudzonych grudkach limfatycznych występują centrocyty. Z komórek tych mogą się rozwijać:**

- a) limfocyty Th1
- b) limfocyty B pamięci
- c) limfocyty Th2
- d) limfocyty Th17
- e) grudek komórki dendrytyczne
- f) komórki plazmatyczne

(komentarz)

**1.11. Węzeł limfatyczny:**

- a) w przypadku pobudzenia, na przykład w zakażeniu bakteryjnym, największe rozmiary osiąga w 4–5 dniu po infekcji
- b) naczyniami limfatycznymi doprowadzającymi mogą do niego napływać komórki welonowate
- c) można w nim znaleźć komórki opiekuńcze (nurse cells)
- d) po usunięciu grasicy dojdzie w nim do kompensacyjnego przerostu części przykorowej
- e) w sznurach rdzennych węzła limfatycznego dochodzi do dojrzewania limfocytów T
- f) limfa w węzle przepływa z zatok rdzennych do brzeżnych

**1.12. Śledziona analogicznie do węzłów limfatycznych:**

- a) otoczona jest torebką łącznotkankową, od której w głąb narządu odchodzą beleczki
- b) ma okołotętnicze pochewki będące nagromadzeniami limfocytów
- c) ma miążgę białą i czerwoną
- d) uczestniczy głównie w odpowiedzi typu komórkowego
- e) ma zatoki brzeżne, promieniste i rdzenne
- f) magazynuje trombocyty

**1.13. Okołotętnicze pochewki limfatyczne w śledzionie (periarterial lymphoid sheaths – PALS):**

- a) składają się przede wszystkim z limfocytów T
- b) są utworzone przez zlewające się ze sobą centra rozrodcze grudek limfatycznych
- c) otaczają tętnice beleczkowe
- d) składają się głównie z limfocytów B
- e) stanowią element miążgi białej śledziony
- f) tworzące je limfocyty są prekursorami komórek NK

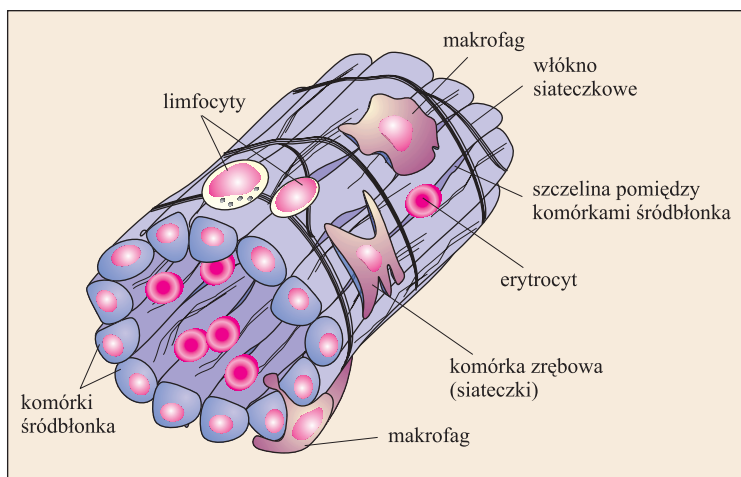
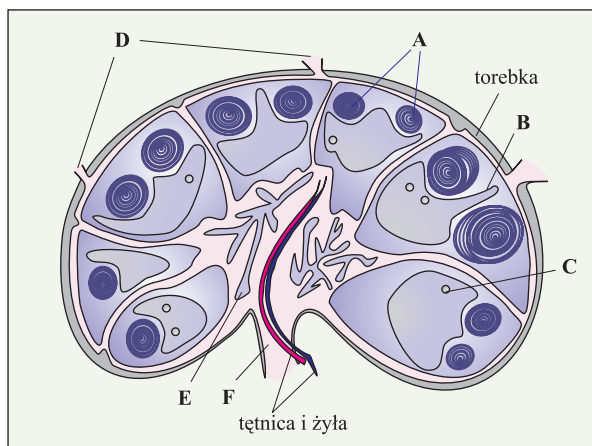
(komentarz)

**1.14. Limfoepitelium występuje w:**

- a) śledzionie
- b) wyrostku robaczkowym
- c) kępkach Peyera
- d) migdałkach
- e) naczyniach limfatycznych
- f) grasicy

(komentarz)

**Ryc. 1.1.** Schemat budowy węzła limfatycznego.



**Ryc. 1.2.** Fragment zatoki śledziony. Widoczny przeciskający się przez ścianę zatoki makrofag i erytrocyt.

### Czy wiesz, że...

Najważniejszą funkcją śledziony jest udział w odpowiedzi immunologicznej (głównie humoralnej) w stosunku do antygenów krążących we krwi, co ma znaczenie w niektórych chorobach infekcyjnych. Śledziona jest również magazynem elementów morfotycznych krwi, w tym płytek krwi – około jedna trzecia płytek krwi u człowieka jest magazynowana właśnie w śledzionie. Narząd ten monitoruje również stan erytrocytów. Uszkodzone, zakażone lub starzejące się erytrocyty są w miarę czerwonej eliminowane z udziałem licznych makrofagów. Sygnałem do eliminacji jest między innymi utrata reszt kwasu sjałowego i ujawnienie się reszt galaktozowych na powierzchni tych komórek. Innym sygnałem jest sztywność błony erytrocytów (którą warunkuje cholesterol) oraz utrata plastyczności w zakresie kształtu na skutek na przykład zakażenia zarodźcem malarii. Podczas przeciskania się erytrocytów przez ścianę zatok (ryc. 1.2) komórki te mogą tracić fragmenty cytoplazmy z wtrąconym elementem (np. zarodźcem malarii). Reszta komórki przeżywa, wchodzi do krążenia i przyjmuje czasem kształt sferyczny. U niektórych zwierząt, lecz nie u człowieka, śledziona magazynuje znaczne ilości erytrocytów i granulocytów, które mogą być uwalniane szybko do krążenia w warunkach zagrożenia (krwotok, masywne zakażenie).

**1.15. W przeciwieństwie do węzła limfatycznego, grudki limfatyczne skupione jelita cienkiego (kępki Peyera):**

- a) nie mają stref grasiczozależnych
- b) otoczone są torebką łącznotkankową
- c) nie mają naczyń limfatycznych doprowadzających
- d) mają komórki M
- e) spełniają u niektórych niższych gatunków zwierząt rolę gruczołów dokrewnych
- f) nie należą do narządów limfatycznych obwodowych (wtórnych)

**1.16. „Adenoid” jest określeniem migdałka:**

- a) podniebienne
- b) językowe
- c) gardłowe
- d) trąbkowe
- e) nagłośniowe
- f) krtaniowe

**1.17. Migdałki mogą być pokryte nabłonkiem:**

- a) przejściowym
- b) jednowarstwowym płaskim
- c) wielorzędowym urzęsionym
- d) wielowarstwowym płaskim
- e) jednowarstwowym sześciennym
- f) śródbłonkiem

**1.18. Dziewicze limfocyty T:**

- a) przedostają się do węzłów limfatycznych z repty z limfą naczyń limfatycznych doprowadzających
- b) nie mają na powierzchni cząsteczki CD3
- c) mogą reagować w węzle limfatycznym z komórkami prezentującymi antygen
- d) mają dużą ekspresję cząsteczki CD45RO
- e) nie są w stanie migrować do śledziony
- f) można je odróżnić od limfocytów T pamięci na podstawie cech morfologicznych, między innymi różnią się kształtem jądra i wielkością

(komentarz)

**1.19. Monocyty mogą się przekształcać w:**

- a) fibroblasty
- b) neutrofile
- c) makrofagi
- d) komórki tuczne
- e) plazmocyty
- f) komórki dendrytyczne

**1.20. Przedstawione schematycznie na rycinie 1.3 komórki układu odpornościowego to, odpowiednio:**

- a) A – monocyt, B – komórka NK, E – neutrofil
  - b) B – limfocyt, D – komórka plazmatyczna, F – komórka NK
  - c) A – komórka plazmatyczna, E – komórka NK, F – neutrofil
  - d) C – neutrofil, D – eozynofil, F – monocyt
  - e) A – bazofil, B – limfocyt, G – komórka plazmatyczna
  - f) B – makrofag, C – eozynofil, D – monocyt
- (komentarz)

**1.21. Prawidłowe twierdzenie(a) dotyczące monocytów to:**

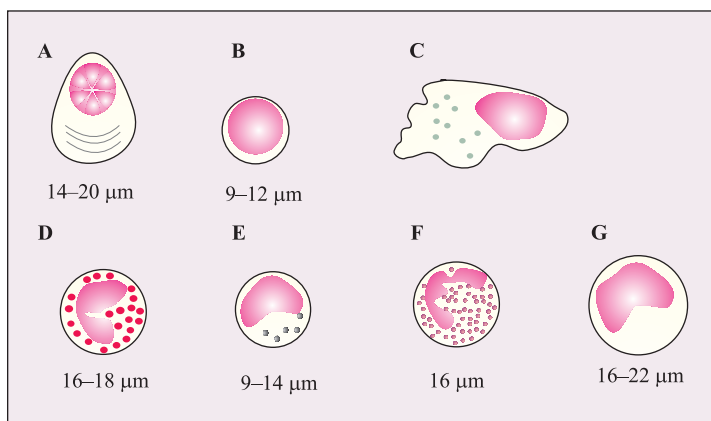
- a) stanowią we krwi 20–25% krwinek białych
- b) wywodzą się ze szpiku
- c) pochodzą z grasicy
- d) markerem powierzchniowym umożliwiającym identyfikację tych komórek jest CD20
- e) zabijają mikroorganizmy z udziałem perforyny i granzymów
- f) mają na swojej powierzchni receptory Toll-podobne (Toll-like receptors – TLR)

**1.22. Komórki mikrogleju, występujące w ośrodkowym układzie nerwowym, to:**

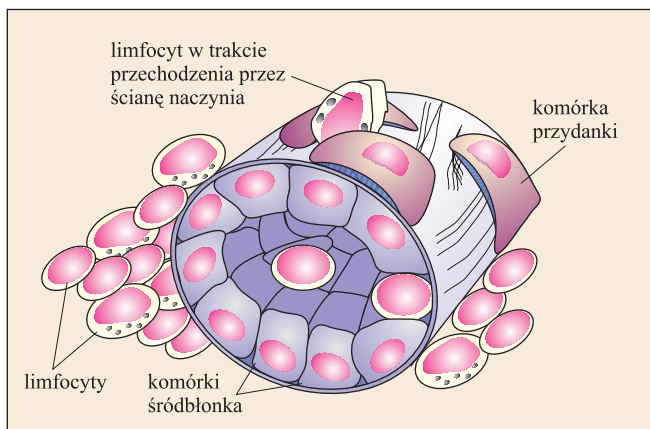
- a) limfocyty B
- b) limfocyty T
- c) makrofagi
- d) komórki NK
- e) komórki wielojądrzaste wywodzące się z ektodermy
- f) neutrofile

**1.23. Przedstawione na rycinie 1.4 naczynie krwionośne to żyłka o wysokim śródbłonku (high endothelial venule – HEV), umożliwiająca kontrolowaną migrację limfocytów poza łożysko naczyniowe. Naczynia te występują w:**

- a) wątrobie
- b) śledzionie
- c) ośrodkowym układzie nerwowym
- d) sercu
- e) węzłach limfatycznych
- f) kępkach Peyera



Ryc. 1.3. Komórki układu odpornościowego.



Ryc. 1.4. Żyłka z wysokim śródbłonkiem (high endothelial venule – HEV).

### Czy wiesz, że...

Migdałki – podobnie jak węzły limfatyczne – mogą być miejscem replikacji wirusa HIV. Ciekawostką jest, że u osób zakażonych wirusem HIV, we wczesnym okresie nosicielstwa zdarzają się epizody nocnego bezdechu, związane z przerostem adenoidu.

### Adresy internetowe

■ [www.almaz.com/nobel/medicine.html](http://www.almaz.com/nobel/medicine.html) – informacje o laureatach Nagrody Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii, w tym immunologii.

**1.24. Głównym czynnikiem transkrypcyjnym, który warunkuje różnicowanie się prekursora komórek limfoidalnych z macierzystej komórki krwiotworzenia, jest:**

- a) EBF
- b) Icaros
- c) Pax5
- d) NF-AT
- e) AP-1
- f) RFX

**1.25. Do układu jednojądrzastych komórek żernych należą:**

- a) komórki wad serca
- b) komórki Langerhansa
- c) komórki tuczne
- d) histiocyty
- e) chondrocyty
- f) astrocyty

(komentarz)

**1.26. We krwi obwodowej:**

- a) liczba limfocytów B jest większa niż limfocytów T
- b) odsetek limfocytów u osób mieszkających w dużych aglomeracjach miejskich jest wyższy niż u osób ze wsi
- c) monocytów jest więcej niż limfocytów
- d) komórki NK są mniejsze od przeciętnych limfocytów T i B
- e) typowym markerem limfocytów T i B jest CD3
- f) limfocyty T, dzięki obecności na powierzchni cząsteczek CD2, identyfikowano kiedyś w teście rozetkowym z użyciem erytrocytów owcy

**1.27. Makrofagi z barwliwymi ciałami (tingible body macrophages) są charakterystyczne dla:**

- a) grasicy
- b) szpiku
- c) wątroby w okresie płodowym
- d) płuc
- e) śledziony
- f) stymulowanych węzłów limfatycznych

(komentarz)

**1.28. W trakcie aktywacji limfocyty T i przekształcania się w komórkę efektorową maleje jego zdolność do migrowania do obwodowych narządów limfatycznych, natomiast wzrasta zdolność do zasiedlania tkanek objętych procesem zapalnym. Wynika to z:**

- a) wzmożenia na powierzchni limfocyty ekspresji cząsteczki VCAM-1
- b) zniknięcia z powierzchni cząsteczek CCR7
- c) spadku liczby cząsteczek VCAM na komórkach śródbłonna
- d) wzmożenia wytwarzania IL-2 przez aktywowany limfocyt
- e) uwalniania przez limfocyt perforyny
- f) zwiększenia na powierzchni limfocyty ekspresji integryny  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4)

**1.29. Nieprawdą jest, że cząsteczka VLA-4:**

- a) należy do integryn rodziny  $\beta 1$
- b) uczestniczy w interakcji leukocytów z komórkami śródbłonna
- c) jest obecna na neutrofilach
- d) jej ligandem jest VCAM-1
- e) należy do selektyn
- f) jest obecna na limfocytach

**1.30. Selektyny:**

- a) obecne są na komórkach śródbłonna, nie występują na leukocytach
- b) reagują z kadherynami
- c) niektóre pełnią rolę adresyn
- d) zbudowane są z łańcuchów białkowych  $\alpha$  i  $\beta$
- e) odgrywają istotną rolę w toczeniu się leukocytów po komórkach śródbłonna naczyń
- f) należą do nich między innymi ICAM-1 i ICAM-2

(komentarz)

**1.31. Cząsteczki LFA-1 (CD11a/CD18):**

- a) należą do integryn podrodziny  $\beta 2$
- b) ich ekspresja na limfocytach wzrasta w wyniku pobudzenia antygenem
- c) należą do adresyn
- d) mogą występować na komórkach śródbłonna
- e) wiążą się z cząsteczkami VLA-1, VLA-2 i VLA-3
- f) występują na limfocytach T, lecz nie stwierdza się ich na limfocytach B