

SPIS TREŚCI

WSTĘP I DEFINICJE PODSTAWOWE **XIII**

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW **XV**

WYKAZ CZĄSTECZEK CD **XXII**

1. GŁÓWNE KOMPONENTY I ZASADNICZE CECHY ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ **1**

Marek Jakóbisiak

- 1.1. Limfocyty i przeciwciała (immunoglobuliny) 7
- 1.2. Antygeny 3
 - 1.2.1. Grasiczozależność 3
- 1.3. Mechanizmy swoiste i nieswoiste 3
- 1.4. Typy odpowiedzi immunologicznej 4
 - 1.4.1. Odpowiedź typu humoralnego 4
 - 1.4.2. Odpowiedź typu komórkowego 4
 - 1.4.3. Podział na odpowiedź typu 1 i typu 2 5
- 1.5. Etapy odpowiedzi immunologicznej 5

2. NARZĄDY LIMFATYCZNE **6**

Marek/c Jakóbisiak, Jakub Gotąb

- 2.1. Grasica fj
 - 2.1.1. Ogólna budowa grasicy 6
 - 2.1.2. Bariera krew-grasica 9
 - 2.1.3. Hormony grasicy i wpływ hormonów na grasicę 9
 - 2.1.4. Inwolucja grasicy 10
- 2.2. Szpik 10
- 2.3. Grudki limfatyczne bez torebki łącznotkankowej 70
 - 2.3.1. Plamki mleczne 11
 - 2.3.2. Migdałki 11
 - 2.3.3. Tkanka limfatyczna związana ze ścianą jelit 12
- 2.4. Węzły limfatyczne 12
 - 2.4.1. Zrąb węzła 14
 - 2.4.2. Kora węzła 74
 - 2.4.2.1. Grudki limfatyczne węzła 74

- 2.4.3. Rdzeń węzła 76

- 2.4.4. Przepływ limfy przez węzeł i znaczenie tego zjawiska 16

2.5. Śledziona 7r5

- 2.5.1. Ogólna budowa śledziony 16

- 2.5.2. Zrąb śledziony 7r5

- 2.5.3. Unaczynienie śledziony 77

- 2.5.3.1. Tętnice 77

- 2.5.3.2. Zatoki i żyły śledziony 18

2.5 A. Miazga biała 18

- 2.5.5. Miazga czerwona 18

- 2.5.6. Czynność śledziony 18

2.6. Struktury limfatyczne trzeciorzędowe 19

2.7. Naczynia limfatyczne 19

Literatura polecana 19

3. PRZECIWCIAŁA **20**

Marek Jakóbisiak, Witold Lasek, Marcin Makowski

3.1. Ogólna charakterystyka przeciwciał 20

- 3.1.1. Budowa i właściwości 20

- 3.1.2. Klasy immunoglobulin 23

- 3.1.2.1. IgA 23

- 3A 22. IgD 24

- 3.1.2.3. IgE 24

- 3.1.2.4. IgG 24

- 3.1.2.5. IgM 25

- 3.1.3. Przeciwciała matczyne przechodzące do płodu przez łożysko 25

- 3.1.4. Wartościowość, powinowactwo, awidność 26

- 3.1.5. Kompleksy immunologiczne 26

3.2. Receptory immunoglobulinowe limfocytu B 28

3.3. Powstawanie przeciwciał 29

- 3.3.1. Geny immunoglobulinowe 29

- 3.3.2. Źródła różnorodności przeciwciał 30

- 3.3.2.1. Zmienność kombinacyjna 30

- 3.3.2.2. Zmienność na złączach 32

3.3.2.3. Mutacje somatyczne	33
3.3.3. Etapy syntezy przeciwciał	35
3.3.4. Regulacja ekspresji genów immunoglobulinowych	35
3.3.5. Jednoczesne wytwarzanie IgM i IgD	36
3.3.6. Zmiana klas syntezowanych przeciwciał	36
3.4. Przeciwciała monoklonalne	38
3.4.1. Otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych	38
3.4.2. Mianownictwo przeciwciał monoklonalnych	39
3.4.3. Modyfikowane przeciwciała monoklonalne i ich pochodne	39
3.4.3.1. Pochodne PM o zmniejszonej masie cząsteczkowej	39
3.4.3.2. Immunokoniugaty zawierające przeciwciała monoklonalne	40
3.4.3.2.1. Koniugaty PM z radioizotopami	41
3.4.3.2.2. Immunotoksyny	41
3.4.3.2.3. Koniugaty PM z lekami	41
3.4.3.2.4. Immunocytokiny	42
3.4.3.2.5. Inne koniugaty oraz warianty PM	42
3.4.3.3. Pochodne przeciwciał zawierające fragment Fc	42
3.4.3.4. PM i ich pochodne o podwójnej swoistości	43
3.4.4. Terapeutyczne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych i ich pochodnych	44
3.4.5. Inne zastosowania przeciwciał monoklonalnych	46
Literatura polecana	46

4. RECEPTORY LIMFOCYTÓW T WIAŻĄCE ANTYGEN I GŁÓWNY UKŁAD ZGODNOŚCI TKANKOWEJ 47

Marek Jakóbisiak, Marcin Makowski, Rafał Płoski

4.1. Budowa receptorów limfocytów T wiążących antygen	47
4.2. Geny dla receptorów limfocytów T wiążących antygen	49
4.3. Źródła różnorodności receptorów limfocytów T wiążących antygen	50
4.4. Główny układ zgodności tkankowej	51
4.4.1. Budowa cząsteczek MHC klasy I	52
4.4.2. Budowa cząsteczek MHC klasy II	53
4.4.3. Struktura genów i synteza cząsteczek MHC	54
A A A. Główny układ zgodności tkankowej myszy	54
4.4.5. Szczepy wsobne	55
4.4.6. Główny układ zgodności tkankowej człowieka	55
4A.J. Niezrównoważenie sprzężeń	57
4.4.8. Powiązania między układem HLA i występowaniem określonych chorób	57
4.4.9. Funkcja głównego układu zgodności tkankowej	58
4.4.10. Nadrodzina genów cząsteczek immunoglobulinopodobnych	59
4.5. Metody i znaczenie identyfikacji HLA	59
4.6. Słabe antygeny zgodności tkankowej	61
Literatura polecana	62

5. PREZENTACJA ANTYGENÓW LIMFOCYTOM 63

Marek Jakóbisiak, Jakub Gołąb

5.1. Prezentacja antygenów z udziałem cząsteczek MHC klasy I	64
5.2. Prezentacja antygenów z udziałem cząsteczek MHC klasy II	67
5.3. Prezentacja antygenów przez cząsteczki CDI	69

5.4. Komórki prezentujące antygen	70
5AA. Komórki dendrytyczne	70
5.4.1.1. Komórki dendrytyczne narządów nielimfatycznych	72
5.4.1.2. Komórki dendrytyczne narządów limfatycznych	72
5.4.2. Limfocyty B	72
5.4.3. Makrofagi	73
5AA. Inne komórki prezentujące antygen	73
5.5. Cząsteczki sygnałowe i adhezyjne biorące udział w procesie prezentacji	73
5.6. Prezentacja antygenów w grudce limfatycznej	74
5.6.1. Aktywacja limfocytów B	76
5.6.1.1. Grudkowe komórki dendrytyczne (FDC)	78
5.6.1.2. Powstawanie ośrodków rozmnażania w grudkach	79
5.6.1.2.1. Dojrzewanie powinowactwa	79
5.1. Mitogeny i superantygeny	82
5.7.1. Mitogeny	82
5.1.2. Superantygeny	82
Literatura polecana	83

6. AKTYWACJA LIMFOCYTÓW 84

Radosław Zagożdżon

6.1. Aktywacja limfocytów T	85
6.1.1. Rozpoznanie antygeny przez TCR	86
6.1.2. Synapsa immunologiczna	86
6.1.3. Sygnał aktywujący limfocyt T	88
6.1.3.1. Wczesny etap przekazania sygnału z TCR i rola białek adaptorowych	88
6.1.3.2. Wewnątrzkomórkowe szlaki przekazania sygnału do aktywacji	89
6.1.3.2.1. Szlaki związane z metabolizmem fosfatydyloinozytolu	89
6.1.3.2.2. GTPazy i kaskady kinaz MAP	90
6.1.3.3. Zmiana fenotypu limfocytu T w wyniku aktywacji	91
6.1.4. Cząsteczki powierzchniowe wpływające na proces aktywacji limfocytów T	92
6.1.4.1. Cząsteczki kostymulujące	92
6.1.4.2. Cząsteczki hamujące	94
6.1.5. Anergia, wyczerpanie i apoptoza limfocytów T	95
6.2. Aktywacja limfocytów B	96
6.2A. Sygnał aktywujący limfocyt B	96
6.2.2. Cząsteczki powierzchniowe wpływające na proces aktywacji limfocytów B	97
Literatura polecana	100

7. DOJRZEWANIE LIMFOCYTÓW 202

Jakub Gołąb

7A. Dojrzewanie limfocytów T	101
7.1.1. Wczesna faza dojrzewania tymocytów	101
7.1.1.1. Selekcja p	103
7.1.2. Późna faza dojrzewania tymocytów	104
7.1.2.1. Selekcja pozytywna i negatywna	104
7.1.2.1.1. Restrykcja MHC	105
7.1.2.1.2. Komórki uczestniczące w selekcji tymocytów	105
7.1.2.1.3. Mechanizmy selekcji w grasicy	108

- 7.1.2.1.4. Antygeny uczestniczące w selekcji pozytywnej i negatywnej 109
- 7.1.2.1.5. Powstawanie limfocytów T regulatorowych 109
- 7.2. Powstawanie limfocytów Ty6 110
- 7.3. Dojrzewanie limfocytów B 111
 - 7.3.1. Etapy rozwoju limfocytów B 112
 - 7.3.1.1. Limfocyty pre-pro-B 112
 - 7.3.1.2. Limfocyty pro-B 112
 - 7.3.1.3. Limfocyty pre-B 112
 - 7.3.1.3.1. Selekcja pozytywna i negatywna niedojrzałych limfocytów B 113
 - 7.3.1.4. Niedojrzałe limfocyty B 115
 - 7.3.1.5. Dojrzałe limfocyty B 115
- Literatura polecana 115

8. KRAŻENIE LIMFOCYTÓW 116

Jakub Gołąb

- 8.1. Etapy przechodzenia limfocytów przez ścianę naczyń 117
 - 8.1.1. Etap I: toczenie się 118
 - 8.1.1.1. Selektyny i ich ligandy 119
 - 8.1.2. Etap II: aktywacja 121
 - 8.1.3. Etap III: ścisła adhezja 121
 - 8.1.3.1. Częsteczki immunoglobulinopodobne uczestniczące w ścisłej adhezji 122
 - 8.1.4. Etap IV: diapedeza 122
- 8.2. Regulacja krążenia limfocytów 123
 - 8.2.1. Przepływ limfy i losy antygenów w węzłach limfatycznych 123
 - 8.2.2. Krążenie limfocytów dziewiczych 125
 - 8.2.3. Krążenie limfocytów efektorowych i limfocytów pamięci 127
- 8.3. Regulacja migracji innych leukocytów 127
- Literatura polecana 129

9. POPULACJE I SUBPOPULACJE LIMFOCYTÓW 130

Marek Jakóbiński, Witold Lasek

- 9.1. Limfocyty B 130
 - 9.1.1. Limfocyty B regulatorowe 131
- 9.2. Limfocyty T 131
 - 9.2.1. Subpopulacje limfocytów T pomocniczych 131
 - 9.2.2. Subpopulacje limfocytów T regulatorowych 134
 - 9.2.3. Subpopulacje limfocytów cytotoksycznych 136
- 9.3. Limfocyty T niekonwencjonalne 137
 - 9.3.1. Limfocyty T mające TCR $\gamma\delta$ 137
 - 9.3.2. Limfocyty MAIT 138
 - 9.3.3. Limfocyty NKT 138
- 9.4. Nieswoiste komórki limfoidalne 139
- 9.5. Komórki VETO 139
- 9.6. Komórki NK 139
 - 9.6.1. Receptory komórek NK i sposób rozpoznawania komórek docelowych 141
 - 9.6.1.1. Receptory z nadrodziny częsteczek immunoglobulinopodobnych 141
 - 9.6.1.2. Receptory lektynowe 142
 - 9.6.1.3. Inne receptory i koreceptory komórek NK 144
 - 9.6.2. Aktywacja komórek NK i mechanizm zabijania komórek docelowych 145
 - 9.6.3. Fizjologiczna rola komórek NK 145

- 9.6.4. Wykorzystanie komórek NK w leczeniu nowotworów 146
- 9.6.5. Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC) 148
- Literatura polecana 148

10. MECHANIZMY CYTOTOKSYCZNOŚCI LIMFOCYTÓW 149

Witold Lasek, Jacek Malejczyk

- 10.1. Wstępne etapy reakcji cytotoksycznej 150
- 10.2. Reakcja cytotoksyczna zależna od ziaren litycznych 150
 - 10.2.1. Budowa ziaren litycznych 152
 - 10.2.1.1. Perforyna 152
 - 10.2.1.2. Granzymy 153
 - 10.2.1.3. Granulizyna 154
 - 10.2.2. Mechanizmy zabezpieczające komórki efektorowe przed działaniem własnych czynników cytotoksycznych 154
- 10.3. Genetyczne defekty związane z biogenezą i egzocytozą ziaren litycznych 154
- 10.4. Przebieg reakcji cytotoksycznej zależnej od receptorów dla cząsteczek nadrodziny TNF 755
- 10.5. Apoptoza jako mechanizm efektorowy cytotoksyczności komórkowej 156
- Literatura polecana 158

11. CYTOKINY 159

Jakub Gołąb, Marek Jakóbiński, Małgorzata Firczuk

- 11.1. Podstawowe właściwości cytokin 759
- 11.2. Receptory dla cytokin 761
 - 11.2.1. Budowa receptorów dla cytokin 161
 - 11.2.2. Przekazanie sygnału z receptorów dla cytokin 161
- 11.3. Interleukiny 163
 - 11.3.1. Rodzina interleukiny 1 163
 - 11.3.1.1. Receptory dla interleukiny 1 7 64
 - 11.3.1.2. Właściwości biologiczne interleukiny 1 164
 - 11.3.2. Interleukina 2 166
 - 11.3.2.1. Receptory dla interleukiny 2 166
 - 11.3.2.2. Właściwości interleukiny 2 167
 - 11.3.2.3. Zastosowania kliniczne 167
 - 11.3.3. Interleukina 3 167
 - 11.3.4. Interleukina 4 167
 - 11.3.5. Interleukina 5 168
 - 11.3.6. Interleukina 6 168
 - 11.3.6.1. Reakcja ostrej fazy 7 70
 - 11.3.7. Interleukina 7 170
 - 11.3.8. Interleukina 8 777
 - 11.3.9. Interleukina 9 777
 - 11.3.10. Interleukina 10 777
 - 11.3.11. Interleukina 11 173
 - 11.3.12. Interleukina 12 173
 - 11.3.13. Interleukina 13 774
 - 11.3.14. Interleukina 14 775
 - 11.3.15. Interleukina 15 775
 - 11.3.16. Interleukina 16 176
 - 11.3.17. Interleukina 17 176
 - 11.3.18. Interleukina 18 777
 - 11.3.19. Interleukina 19 777
 - 11.3.20. Interleukina 20 777
 - 11.3.21. Interleukina 21 178

11.3.22. Interleukina 22	178
11.3.23. Interleukina 23	178
11.3.24. Interleukina 24	179
11.3.25. Interleukina 25	179
11.3.26. Interleukina 26	179
11.3.27. Interleukina 27	179
11.3.28. Interleukina 28	180
11.3.29. Interleukina 29	180
11.3.30. Interleukina 30	180
11.3.31. Interleukina 31	180
11.3.32. Interleukina 32	180
11.3.33. Interleukina 33	180
11.3.34. Interleukina 34	181
11.3.35. Interleukina 35	181
11.3.36. Interleukiny 36, 37 i 38	181
11.3.37. Interleukina 39	181
11.4. Interferony	181
11.4.1. Rodzaje interferonów	181
11.4.2. Powstawanie interferonów	182
11.4.3. Receptory dla interferonów	182
11.4.4. Działanie przeciwwirusowe	183
11.4.5. Wpływ na układ odpornościowy	185
11.4.6. Wpływ na proliferację i różnicowanie komórek	185
11.4.7. Zastosowania terapeutyczne	185
11.5. Chemokiny	187
11.5.1. Budowa i podział chemokin i ich receptorów	187
11.5.2. Funkcje chemokin	187
11.5.2.1. Wpływ chemokin na ukierunkowaną migrację komórek	188
11.5.2.2. Wpływ chemokin na procesy dojrzewania leukocytów	189
11.5.2.3. Wpływ chemokin na aktywację komórek	189
11.5.2.4. Funkcje chemokin niezwiązane z układem odpornościowym	190
11.5.3. Mechanizmy regulujące działanie chemokin	190
11.5.4. Chemokiny i ich receptory jako cele terapeutyczne	190
11.6. Nadrodzina cząsteczek czynnika martwicy nowotworu	191
11.6.1. TNF-a i limfotoksyny	191
11.6.1.1. Synteza i budowa	192
11.6.1.2. Receptory dla TNF-a i limfotoksyn	193
11.6.1.2.1. Sygnały przekazywane przez receptory dla TNF-a	193
11.6.1.3. Wpływ TNF-a na układ odpornościowy	194
11.6.1.4. Działanie przeciwnowotworowe	195
11.6.1.5. Próby zastosowań klinicznych	196
11.6.1.5.1. Zastosowanie inhibitorów TNF-a w klinice	196
11.6.1.6. Właściwości biologiczne limfotoksyny	196
11.6.2. FASL(CD178,APO-IL)	196
11.6.3. TRAIL	197
11.7. Inne cytokiny	197
Literatura polecana	198

12. REGULACJA ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ, PAMIĘĆ IMMUNOLOGICZNA 299

Marek Jakóbiśiak

12.1. Kooperacja komórek w odpowiedzi immunologicznej	199
---	-----

12.1.1. Odpowiedź typu humoralnego	199
12.1.2. Odpowiedź typu komórkowego	201
12.2. Udział limfocytów x w regulacji odpowiedzi immunologicznej	202
12.3. Antyimmunoglobuliny i regulacja idiotypowa	203
12.3.1. Czynniki reumatoidalne	203
12.3.2. Przeciwciała antyidiotypowe	203
12.4. Udział receptorów dla fragmentu Fc przeciwciał w regulacji odpowiedzi immunologicznej	205
12.5. Udział czynników wiążących immunoglobuliny w regulacji odpowiedzi immunologicznej	205
12.6. Pamięć immunologiczna	206
12.6.1. Limfocyty B pamięci	207
12.6.2. Limfocyty T pamięci	208
12.6.3. Pamięć immunologiczna innych komórek	209
Literatura polecana	209

13. UKŁAD DOPEŁNIACZA 220

Marek Jakóbiśiak

13.1. Klasyczna droga aktywacji dopełniacza	211
13.2. Alternatywna droga aktywacji dopełniacza	213
13.3. Lektynowa droga aktywacji dopełniacza	213
13.4. Kompleks atakujący błonę	215
13.5. Receptory dla składników dopełniacza	216
13.6. Inne właściwości dopełniacza	217
13.7. Regulacja układu dopełniacza	217
13.7.1. Błonowe czynniki regulujące aktywność dopełniacza	218
13.7.2. Osoczowe czynniki regulujące aktywność dopełniacza	219
Literatura polecana	220

14. ODPORNOŚĆ NIESWOISTA 222

Jakub Gołąb, Marek Jakóbiśiak

14.1. Rozpoznawanie drobnoustrojów przez nieswoiste mechanizmy odporności	221
14.1.1. Cząsteczki rozpoznające wzorce (PRM)	223
14.1.1.1. Wydzielane PRM	223
14.1.1.2. Powierzchniowe PRM	225
14.1.1.2.1. Powierzchniowe PRM uczestniczące w fagocytozie	225
14.1.1.2.2. Aktywujące receptory z grupy PRR	226
14.1.1.2.3. Udział receptorów TLR w indukcji odpowiedzi immunologicznej	227
14.1.1.3. Wewnątrzkomórkowe PRR	230
14.1.1.3.1. Wewnątrzkomórkowe receptory TLR	230
14.1.1.3.2. Receptory NOD-podobne	230
14.1.1.3.3. Wewnątrzkomórkowe receptory dla kwasów nukleinowych	232
14.2. Funkcja makrofagów i granulocytów	234
14.2.1. Powstawanie	234
14.2.2. Regulacja migracji komórek żernych	235
14.2.3. Aktywacja	236
14.3. Kooperacja między odpowiedzią nieswoistą a swoistą	236
14.4. Fagocytoza i mechanizmy cytotoxyczności komórek żernych	237
14.4.1. Receptory uczestniczące w fagocytozie	238
14.4.1.1. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał	238

14.4.1.1.1. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał klasy IgG	238
14.4.1.1.2. Inne receptory dla fragmentu Fc przeciwciał	241
14.4.1.2. Receptory dla składników dopełniacza	242
14.5. Mechanizmy zabijania drobnoustrojów przez komórki żerne i inne komórki	242
14.5.1. Mechanizmy tlenowe	242
14.5.2. Mechanizmy pozatlenowe i czynniki w nich uczestniczące	244
14.5.2.1. Defensyny	245
14.5.2.2. Czynniki bakteriobójczy zwiększający przepuszczalność (BPI)	247
14.5.2.3. Katepsyna G	248
14.5.2.4. Lizozym	248
14.5.2.5. Inne czynniki	248
14.5.3. Efekt cytotoksyczny wobec komórek ssaków	249
14.5.3.1. Cytokiny i inne czynniki uwalniane przez makrofagi	249
Literatura polecana	249

15. ODPORNOŚĆ W BŁONACH ŚLIZOWYCH I SKÓRZE 250

Witold Lasek, Dominika Nowis

15.1. Mechanizmy obronne w błonach śluzowych	250
15.1.1. Obrona błony śluzowej układu pokarmowego	250
15.1.1.1. Mechanizmy i bariery obrony nieswoistej	250
15.1.1.2. Mechanizmy swoiste obrony błony śluzowej układu pokarmowego	253
15.1.1.2.1. Miejsca indukcji odpowiedzi immunologicznej	253
15.1.1.2.2. Miejsca fazy efektorowej odpowiedzi immunologicznej w błonach śluzowych	255
15.1.1.2.3. Obronna rola Ig A w układzie pokarmowym	256
15.1.1.2.4. Limfocyty śród nabłonkowe przewodu pokarmowego	258
15.1.1.2.5. Homeostaza immunologiczna w układzie pokarmowym	259
15.1.2. Rola wątroby w mechanizmach odporności w obrębie błon śluzowych	261
15.1.3. Tkanka limfatyczna i mechanizmy odporności w obrębie układu oddechowego	262
15.1.3.1. Mechanizmy odporności nieswoistej w układzie oddechowym	263
15.1.3.2. Specyfika NALT i BALT	263
15.1.4. Mechanizmy obronne w błonie śluzowej układu rozrodczego	264
15.2. Układ odpornościowy skóry	265
15.2.1. Komórki układu odpornościowego skóry	265
15.2.1.1. Keratynocyty	267
15.2.1.2. Komórki Langerhansa - naskórkowe makrofagi	268
15.2.1.3. Komórki dendrytyczne skóry	269
15.2.1.4. Nieswoiste komórki limfoidalne (ILC)	270
15.2.1.5. Limfocyty T	270
15.2.2. Wpływ promieniowania UV na układ odpornościowy skóry	271
Literatura polecana	271

16. IMMUNOLOGIA CIĄŻY 272

Jakub Gołąb

16.1. Wczesne etapy ciąży	273
16.2. Odpowiedź immunologiczna w doczesnej	274
16.2.1. Rola komórek NK w doczesnej	274
16.2.2. Makrofagi w doczesnej	276
16.2.3. Rola limfocytów w ciąży	276
16.3. Immunologiczne przyczyny niepłodności	277
16.4. Odporność bierna przekazywana przez łożysko i z mlekiem matki	277
Literatura polecana	278

17. PSYCHONEUROIMMUNOLOGIA 279

Tomasz Stokłosa

17.1. Komunikacja układu odpornościowego i układu nerwowego	279
17.1.1. Unerwienie narządów limfatycznych - wpływ neuroprzekazników na komórki układu odpornościowego	280
17.1.2. Rola układu odpornościowego w odczuwaniu bólu	280
17.2. Interakcje układu odpornościowego z układem endokrynowym	280
17.2.1. Rola hormonów w układzie odpornościowym	280
17.2.2. Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (HPA - hypothalamic-pituitary-adrenal axis)	281
17.3. Działanie komórek i mediatorów układu odpornościowego w ośrodkowym układzie nerwowym - wzajemne interakcje	282
17.3.1. Działanie cytokin w mózgu	282
17.3.2. Pirogenne działanie cytokin	283
17.3.3. Prezentacja antygenów w ośrodkowym układzie nerwowym w kontekście bariery krew-mózg	283
17 A. Stres i jego wpływ na odporność	285
Literatura polecana	287

18. ODPORNOŚĆ PRZECIWZAKAŻNA. SZCZEPIONKI 288

Tomasz Stokłosa, Jakub Gołąb, Dominika Nowis, Wojciech Feleszko

18.1. Odporność przeciwwirusowa	288
18.1.1. Unikanie odpowiedzi immunologicznej przez wirusy	292
18.1.1.1. Zakażenie komórek docelowych i rozwój infekcji	292
18.1.1.2. Mechanizmy zabezpieczające przed rozpoznaniem wirusa wewnątrz komórki docelowej	293
18.2. Odporność przeciwbakteryjna	294
18.2.1. Odpowiedź przeciw bakteriom zewnątrzkomórkowym	297
18.2.1.1. Ostra, nieswoista reakcja zapalna	298
18.2.1.2. Przebieg odpowiedzi swoistej w zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi	298
18.2.2. Odporność przeciw bakteriom wewnątrzkomórkowym	300
18.2.2.1. Przebieg odpowiedzi przeciw bakteriom wewnątrzkomórkowym	301

18.2.2.1.1. Rola limfocytów w zakażeniach bakteriami wewnątrzkomórkowymi	301
18.2.3. Unikanie odpowiedzi immunologicznej przez bakterie	301
18.3. Odporność przeciwwgrzybicza	304
18.4. Odporność przeciw pasożytnicza	307
18.5. Szczepionki	312
18.5.1. Szczepienie jako procedura immunologiczna	312
18.5.2. Szczepienia - wskazania indywidualne i populacyjne	313
18.5.3. Aktywność immunologiczna szczepienia	316
18.5.4. Typy szczepionek	317
18.5.4.1. Szczepionki żywe atenuowane	317
18.5.4.2. Szczepionki zawierające zabite drobnoustroje	318
18.5.4.3. Szczepionki podjednostkowe	319
18.5.4.3.1. Szczepionki rekombinowane	319
18.5.4.4. Szczepionki skoniugowane	320
18.5.4.5. Szczepienia śluzówkowe	320
18.5.4.6. Szczepienia bezigłowe	320
18.5.5. Uodpornienie bierne	320
18.5.6. Adiuwanty	321
18.5.7. Bezpieczeństwo szczepionek	321
18.5.8. Skuteczność szczepionek	322
18.5.8.1. Ograniczenia szczepień ochronnych	323
18.5.8.2. Mity o szczepieniach	324
18.5.9. Nowe kierunki badań nad szczepionkami	325
18.5.10. Nieswoiste metody aktywacji układu odpornościowego	326
Literatura polecana	326

19. NADWRAŻLIWOŚĆ 327

Witold Lasek

19.1. Nadwrażliwość typu I	328
19.1.1. Czynniki warunkujące wystąpienie alergii	328
19.1.1.1. Wpływ czynników genetycznych	328
19.1.1.2. Wpływ czynników środowiskowych	330
19.1.1.2.1. Czynniki infekcyjne	330
19.1.1.2.2. Czynniki toksyczne, zanieczyszczenia środowiskowe i inne	331
19.1.1.2.3. Ekspozycja na alergen	332
19.1.1.2.4. Znaczenie pokarmu naturalnego w diecie niemowlęcia	332
19.1.2. Alergeny	332
19.1.2.1. Standaryzacja alergenów	332
19.1.2.2. Struktura alergenów	332
19.1.2.2.1. Alergeny białkowe (wielkocząsteczkowe)	332
19.1.2.2.2. Alergeny małowielkocząsteczkowe o charakterze haptenu	334
19.1.2.3. Sezonowość występowania alergii wziewnych	335
19.1.3. Mechanizmy reakcji alergicznych	336
19.1.3.1. Rola limfocytów Th2	336
19.1.3.2. Udział IgE w reakcjach alergicznych	336
19.1.3.2.1. Charakterystyka IgE	336
19.1.3.2.2. Receptory dla IgE	337
19.1.3.2.3. Regulacja wytwarzania IgE	338
19.1.3.3. Udział komórek tucznych i bazofilów w reakcjach nadwrażliwości typu I	340

19.1.3.3.1. Mechanizm aktywacji komórek tucznych i bazofilów	342
19.1.3.3.2. Mediatorzy i czynniki wytwarzane przez komórki tuczne i bazofile	344
19.1.3.4. Udział eozynofilów	347
19.1.3.4.1. Aktywność wydzielnicza eozynofilów	347
19.1.3.4.2. Rola eozynofilów w zakażeniach pasożytniczych	348
19.1.3.4.3. Udział eozynofilów w procesach alergicznych	348
19.1.4. Przebieg odpowiedzi immunologicznej na alergen	349
19.1.4.1. Reakcja natychmiastowa (anafilaktyczna)	349
19.1.4.2. Reakcja późna (late-phase reaction - LPR)	350
19.1.5. Immunoterapia alergenem (odczulanie)	352
19.1.5.1. Mechanizmy warunkujące efekt leczniczy immunoterapii SCIT	352
19.1.5.2. Inne warianty immunoterapii alergenem	352
19.1.6. Immunoterapia nieswoista - blokowanie mechanizmów alergii	354
19.1.6.1. Modulacja funkcji limfocytów T	354
19.1.6.2. Blokowanie IgE	355
19.1.6.3. Blokowanie funkcji eozynofilów	355
19.2. Nadwrażliwość typu II - reakcje cytotoksyczne	355
19.2.1. Reakcje potransfuzyjne	355
19.2.2. Konflikt serologiczny matczyno-płodowy	357
19.2.3. Cytopenie polekowe	357
19.3. Nadwrażliwość typu III - reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych	357
19.3.1. Czynniki wpływające na odkładanie się kompleksów immunologicznych w tkankach	357
19.3.2. Przykłady reakcji patologicznych	358
19.4. Nadwrażliwość typu IV - reakcje z dominacją odpowiedzi typu komórkowego	358
19.4.1. Formy nadwrażliwości typu późnego	359
19.4.2. Alergiczny wyprysk kontaktowy (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry)	360
Literatura polecana	361

20. ZJAWISKA AUTOIMMUNIZACYJNE 362

Dominika Nowis, Anna Wańkowicz-Kalińska, Magdalena Winiarska

20.1. Choroby autoimmunizacyjne człowieka	362
20.1.1. Podział ze względu na umiejscowienie autoantygeny	363
20.1.2. Podział ze względu na mechanizmy efektorowe	366
20.2. Mechanizmy zapewniające tolerancję na własne antygeny	368
20.2.1. Indukcja tolerancji centralnej	368
20.2.1.1. Zaburzenia mechanizmów tolerancji centralnej	369
20.2.2. Tolerancja obwodowa	369
20.2.2.1. Delecja klonalna	369
20.2.2.2. Sekwestracja antygeny	369
20.2.2.3. Anergia limfocytów	369
20.2.2.4. Tolerogenne komórki obwodowych narządów limfatycznych	370
20.2.2.5. Aktywna supresja - limfocyty regulatorowe	371
20.2.2.6. Zaburzenia mechanizmów tolerancji obwodowej	372

20.3. Czynniki prowadzące do zaburzenia autotolerancji 372

20.3.1. Czynniki endogenne 372

20.3.1.1. Czynniki genetyczne 372

20.3.1.1.1. Geny kodujące cząsteczki MHC 373

20.3.1.1.2. Geny kodujące cytokiny 373

20.3.1.1.3. Geny kodujące białka układu dopełniacza 373

20.3.1.2. Płęć 373

20.3.2. Czynniki egzogenne 375

20.3.2.1. Infekcje wirusowe, bakteryjne, pasożytnicze 375

20.3.2.1.1. Mimikra molekularna 376

20.3.2.1.2. Indukcja zapalenia i aktywacja komórek prezentujących antygen 376

20.3.2.1.3. Rozprzestrzenianie się epitopów 378

20.3.2.1.4. Poliklonalna aktywacja limfocytów T i B przez superantygeny 378

20.3.2.2. Urazy 378

20.3.2.3. Bakteryjna flora jelitowa i dieta 378

20.3.2.4. Inne elementy środowiska zewnętrznego - czynniki chemiczne i fizyczne 379

20.4. Perspektywy terapii chorób autoimmunizacyjnych 379

20.4.1. Terapia antygenowo swoista 379

20.4.2. Terapia antygenowo nieswoista 380

20.4.2.1. Nowe cele antygenowo nieswoistej terapii chorób autoimmunizacyjnych 382

Literatura polecana 382

21. NIEDOBORY ODPORNOŚCI 383*Eliza Głodkowska-Mrówka, Tomasz Stokłosa*

21.1. Pierwotne niedobory odporności 383

21.1.1. Wybrane elementy diagnostyki pierwotnych niedoborów odporności 386

21.1.1.1. Badania odpowiedzi humoralnej 386

21.1.1.2. Badania odpowiedzi komórkowej 386

21.1.1.3. Badania układu dopełniacza 386

21.1.1.4. Wysokopręciowe badania genetyczne 387

21.1.2. Niedobory odporności z przewagą zaburzeń wytwarzania przeciwciał 387

21.1.2.1. Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (Brutona) 387

21.1.2.2. Agammaglobulinemia dziedziczona autosomalnie recesywnie 387

21.1.2.3. Pospolity zmienny niedobór odporności oraz izolowany niedobór IgA 388

21.1.2.4. Niedobór odporności związany ze zwiększonym stężeniem IgM (zespół hiper-IgM) 388

21.1.2.5. Niedobory podklas IgG 389

21.1.2.6. Niedobór odporności ze zwiększonym stężeniem IgE (zespół Joba, zespół hiper-IgE) 389

21.1.3. Niedobory odporności z przewagą zaburzeń czynności limfocytów T 389

21.1.3.1. Zespół delecji 22q1.2 (zespół DiGeorge'a) 389

21.1.3.2. Selektywny niedobór limfocytów T ze zmniejszoną aktywnością fosforylasy nukleozydów purynowych 390

21.1.3.3. Niedobór odporności z brakiem limfocytów T CD8+ 390

21.1.4. Niedobory odporności o charakterze mieszanym (z upośledzeniem odpowiedzi typu komórkowego i humoralnego) 390

21.1.4.1. Zespół Wiskotta-Aldricha 390

21.1.4.2. Ciężkie złożone niedobory odporności (severe combined immunodeficiency - SCID) 391

21.1.4.2.1. SCID T(-) B(+) NK(-) 391

21.1.4.2.2. SCID T(-) B(+) NK(+) 392

21.1.4.2.3. SCID T(-) B(-) NK(+) 393

21.1.4.2.4. SCID T(-) B(-) NK(-) 393

21.1.4.2.5. Inne postacie SCID 393

21.1.4.2.6. Terapia SCID 393

21.1.4.3. Niedobory odporności związane z zaburzeniami ekspresji cząsteczek MHC 395

21.1.4.3.1. Niedobór odporności związany z brakiem cząsteczek MHC klasy II (zespół „nagich” limfocytów) 395

21.1.4.3.2. Niedobór odporności związany z brakiem cząsteczek MHC klasy I 395

21.1.4.4. Niedobory odporności związane z zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA 396

21.1.4.4.1. Ataksja teleangiektazja 396

21.1.4.4.2. Zespół ATLD (ataxia-teleangiectasia like disease) 396

21.1.4.4.3. Zespół Nijmegen 396

21.1.5. Niedobory odporności związane z zaburzeniami regulacji aktywności odpowiedzi immunologicznej 396

21.1.6. Niedobory odporności związane z zaburzeniami czynności komórek żernych 396

21.1.6.1. Wrodzone neutropenie 397

21.1.6.1.1. Cykliczna neutropenia i ciężka wrodzona neutropenia 397

21.1.6.1.2. Zespół WHIM 397

21.1.6.1.3. Zespół Shwachmana-Diamonda 398

21.1.6.2. Przewlekła choroba ziarniniakowa 398

21.1.6.3. Zespół Chediaka-Higashiego 398

21.1.6.4. Niedobory cząsteczek adhezyjnych 399

21.1.6.5. Niedobory związane ze szlakiem interleukiny 12 i IFN-γ 399

21.1.7. Niedobory składników dopełniacza 399

21.2. Wtórne niedobory odporności 400

21.2.1. Zakażenie HIV i zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) 400

21.2.1.1. Budowa wirusa 401

21.2.1.2. Cykl życiowy wirusa 402

21.2.1.3. Odpowiedź immunologiczna przeciw HIV 404

21.2.1.4. Terapia i profilaktyka AIDS 407

21.2.2. Inne nabyte niedobory odporności 408

21.2.2.1. Niedożywienie 408

21.2.2.2. Choroby przewlekłe i metaboliczne 409

21.2.2.3. Czynniki atrogenne 409

21.2.2.4. Niedobory odporności spowodowane przez autoprzeciwciała przeciwko cytokinom 409

21.2.2.5. Inne przyczyny nabytych niedoborów odporności 410

Literatura polecana 410

22. IMMUNOHEMATOLOGIA 421*Jacek Bil, Magdalena Winiarska*

22.1. Układy grupowe krwinek czerwonych 411

22.1.1. Układ grupowy ABO 413

22.1.1.1. Antygeny układu ABO 413

22.1.1.2. Przeciwciała układu ABO 415

22.1.2. Układ grupowy Rh 415

22.1.3. Nabyte odmiany antygenów grupowych krwi 416

22.2. Immunizacja antygenami grupowymi krwi	416
22.2.1. Powikłania potransfuzyjne	416
22.2.2. Konflikt serologiczny matczyno-płodowy (choroba hemolityczna płodu i noworodka)	418
22.2.2.1. Konflikt serologiczny w układzie Rh	418
22.2.2.2. Konflikt serologiczny w układzie ABO	419
22.2.2.3. Konflikt serologiczny w pozostałych układach	419
22.2.2.4. Profilaktyka choroby hemolitycznej płodu i noworodka	419
22.3. Niedokrwistości autoimmunohemolityczne	420
22.4. Leki biologiczne stymulujące układ krwiotwórczy	421
22.5. Podstawowe techniki immunohematologiczne	422
22.5.1. Test aglutynacji	422
22.5.1.1. Wykrywanie przeciwciał w klasie IgM (kompletnych aglutynin)	423
22.5.1.2. Wykrywanie przeciwciał w klasie IgG (niekompletnych aglutynin)	424
22.5.1.2.1. Test antyglobulinowy	424
22.5.1.3. Próba zgodności	424
22.5.2. Inne badania stosowane w immunohematologii	424
Literatura polecana	425

23. IMMUNOLOGIA TRANSPLANTACYJNA 426

*Piotr Trzaskowski, Grzegorz Władysław Basak,
Tomasz Stokłosa, Zbigniew Gaciong*

23.1. Odpowiedź układu odpornościowego na przeszczep	427
23.1.1. Indukcja odpowiedzi na przeszczep alogeniczny	427
23.1.1.1. Prezentacja antygenów w czasie odpowiedzi na przeszczep alogeniczny	429
23.1.1.2. Udział odpowiedzi nieswoistej w indukcji odpowiedzi na przeszczep	430
23.1.2. Faza efektorowa odpowiedzi na przeszczep alogeniczny	430
23.1.2.1. Nadostre odrzucanie przeszczepu alogenicznego	430
23.1.2.2. Ostre odrzucanie przeszczepu alogenicznego	430
23.1.2.3. Przewlekłe odrzucanie przeszczepu alogenicznego	432
23.2. Czynniki immunologiczne wpływające na losy przeszczepionego narządu	434
23.2.1. Dobór w zakresie HLA (zgodność tkankowa)	434
23.2.2. Przeszczepy niezgodne pod względem grup krwi ABO	415
23.2.3. Uczulenie antygenami HLA	435
23.3. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych	436
23.3.1. Poszukiwanie i dobór dawcy	437
23.3.2. Kondycjonowanie	438
23.3.3. Przeszczepienie i regeneracja	438
23.3.4. Odrzucenie przeszczepu komórek krwiotwórczych	438
23.3.5. Zaburzenia odporności po transplantacji	438
23.3.6. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	439
23.3.6.1. Przebieg GvHD	439
23.3.7. Reakcja przeszczep przeciwko białaczce/nowotworowi (GvL/GvT)	441
23.4. Tolerancja transplantacyjna	442
23.5. Immunosupresja	444
23.5.1. Monitorowanie skuteczności terapii immunosupresyjnej - biomarkery	445

23.5.2. Leki	445
23.5.2.1. Glikokortykosteroidy	445
23.5.2.2. Inhibitory drobnocząsteczkowe	446
23.5.2.2.1. Inhibitory kalcyneuryny (CNI)	447
23.5.2.2.2. Inhibitory kinazy mTOR	447
23.5.2.2.3. Inhibitory syntezy DNA	447
23.5.3. Przeciwciała i białka fuzyjne	448
23.5.4. Immunoterapia komórkowa	449
23.6. Przeszczepy ksenogeniczne	449
Literatura polecana	450

24. IMMUNOLOGIA NOWOTWORÓW 452

Marek Jakóbski, Witold Lasek

24.1. Antygeny związane z nowotworem	451
24.1.1. Swoistość antygenów związanych z nowotworem	453
24.1.2. Heterogenność antygenów związanych z nowotworem	456
24.1.3. Ekspresja cząsteczek MHC na komórkach nowotworowych	456
24.2. Odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym	457
24.3. Mechanizmy immunologiczne ułatwiające rozwój nowotworu	459
24.4. Immunoterapia nowotworów	460
24.4.1. Formy immunoterapii nowotworów człowieka	460
24.4.1.1. Metody immunoterapii swoistej	460
24.4.1.1.1. Szczepionki przeciwnowotworowe	460
24.4.1.1.2. Terapia nowotworów przeciwciałami monoklonalnymi	462
24.4.1.1.3. Terapia adoptywna	465
24.4.1.2. Metody immunoterapii nieswoistej	467
24.4.1.2.1. Immunoterapia cytokinami	467
24.4.1.2.2. Inne preparaty stosowane w nieswoistej immunoterapii nowotworów	467
Literatura polecana	468

25. ZASTOSOWANIE IMMUNOLOGII W NOWOCZESNEJ DIAGNOSTYCE I BADANIACH NAUKOWYCH. WYBRANE METODY BADANIA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO 469

*Tomasz Stokłosa, Justyna Chlebowska-Tuz,
Małgorzata Firczuk, Eliza Głodkowska-Mrówka,
Angelika Muchowicz, Dominika Nowis,
Małgorzata Wachowska, Magdalena Winiarska*

25.1. Testy immunoenzymatyczne	469
25.1.1. Metody znakowania przeciwciał i detekcji reakcji antygen-przeciwciało	469
25.1.2. Warianty testu ELISA	471
25.1.3. Wykonanie testu ELISA	471
25.2. Immunohistochemia	473
25.3. Western blotting	475
25.4. Cytometria przepływowa	477
25.5. Modele zwierzęce w badaniach naukowych	479
25.6. Wybrane metody badania komórek układu odpornościowego	481
Literatura polecana	483