

# IMMUNOLOGIA



Redakcja

KRZYSZTOF BRYNIARSKI



# IMMUNOLOGIA

dla studentów wydziałów  
medycznych i lekarzy

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

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych oraz odmienne nieraz opinie na temat leczenia i diagnozowania, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje, zwłaszcza dotyczące podawania leków nowych lub rzadko stosowanych. Radzimy zapoznać się również z informacjami producenta leku, opisywanych narzędzi i sprzętu. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej. Wydawnictwo nie ponosi odpowiedzialności za ewentualne błędne decyzje podejmowane przez Czytelników, które mogłyby wynikać z udzielanych w książce rad i wskazówek.

© Copyright by Edra Urban & Partner, Wrocław 2017

Redakcja naukowa:

dr hab. Krzysztof BRYNIARSKI, profesor nadzwyczajny – Pracownia Hodowli Komórek,  
Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska

Redaktor prowadzący: Dorota Lis-Olszewska

Redaktor tekstu: Jolanta Kardela

Projekt okładki: Beata Poźniak

Opracowanie skorowidza: Aleksandra Ozga

ISBN 978-83-65625-62-5

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel. +48 71 726 38 35

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Marta Radlak

Druk i oprawa: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN im. Stanisława Kulczyńskiego Sp. z o.o.

# Spis treści

Przedmowa .....	VII	IX. ELEMENTY TRANSPLANTOLOGII (Monika Baj-Krzyworzeka) .....	141
Autorzy .....	IX	X. ODPORNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA I IMMUNOTERAPIA ONKOLOGICZNA (Szczepan Józefowski) .....	151
<b>I. FUNKCJA I ORGANIZACJA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO</b> (Janusz Marcinkiewicz) .....	1	XI. IMMUNOLOGICZNE PODSTAWY PERCEPCJI BÓLU (Iwona Filipczak-Bryniarska, Krzysztof Bryniarski) .....	171
<b>II. MECHANIZMY ODPORNOŚCI WRODZONEJ</b> (Janusz Marcinkiewicz) .....	11	XII. IMMUNOFARMAKOLOGIA – IMMUNOSUPRESJA I IMMUNOPOTENCJACJA (Rafał Olszanecki) .....	181
<b>III. MEDIATORY UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO</b> (Bernadeta Nowak) .....	23	XIII. ODŻYWIANIE A ODPORNOŚĆ (Katarzyna Nazimek, Krzysztof Bryniarski) .....	195
1. Składniki wrodzonej odporności humoralnej – układ dopełniacza .....	25	XIV. ODPORNOŚĆ W OTYŁOŚCI I ZESPOLE METABOLICZNYM. ODDZIAŁYWANIE JELITOWEJ FLORY MIKROBIOLOGICZNEJ (Katarzyna Nazimek, Krzysztof Bryniarski) .....	201
2. Białka ostrej fazy .....	31	XV. PIERWOTNE NIEDOBORY ODPORNOŚCI (Maciej Siedlar, Anna Pituch-Noworolska, Anna Szaflarska, Danuta Kowalczyk) .....	209
3. Cytokiny i chemokiny .....	33	XVI. NABYTY NIEDOBÓR ODPORNOŚCI ZWIĄZANY Z ZAKAŻENIEM HIV (Krzysztof Bryniarski, Maciej Siedlar) .....	233
<b>IV. ODPORNOŚĆ NABYTA</b> (Krzysztof Bryniarski) .....	41	XVII. STOSOWANIE PREPARATÓW LUDZKICH IMMUNOGLOBULIN (Anna Pituch-Noworolska) .....	239
1. Słowniczek i przeciwciała .....	43	XVIII. ENDOKRYNOPATIE I PROBLEMY GASTROLOGICZNE O PODŁOŻU ZAPALNYM. PODSTAWY MECHANIZMÓW AUTOIMMUNIZACJI (Anna Pituch-Noworolska, Maciej Siedlar) .....	245
2. Główny układ zgodności tkankowej (MHC) i przetwarzanie ( <i>processing</i> ) antygenów .....	49	Podstawy mechanizmów autoimmunizacji (Maciej Siedlar) .....	247
3. Subpopulacje limfocytów B i T .....	54	1. Endokrynopatie o immunologicznym podłożu autoimmunizacyjnym i zapalnym (Anna Pituch-Noworolska) .....	248
4. Odporność humoralna .....	57	2. Problemy gastrologiczne o podłożu zapalnym i autoimmunizacyjnym (Anna Pituch-Noworolska) .....	253
5. Klasyczna cytotoksyczna odporność komórkowa .....	65	XIX. IMMUNOLOGICZNE PODSTAWY PATOMECHANIZMU CHORÓB REUMATOLOGICZNYCH (Izabella Kierzkowska, Mariusz Korkosz) .....	261
6. System odporności śluzówkowej MALT .....	71		
7. System odporności skórnej SALT .....	75		
<b>V. ALERGIE I REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI</b> (Krzysztof Bryniarski) .....	85		
1. Podział i patomechanizm reakcji alergiczných związanych z odpornością humoralną .....	87		
2. Podział i patomechanizm alergii komórkowych .....	95		
3. Immunoregulacja i immunoterapia w alergiach .....	99		
<b>VI. ODPORNOŚĆ PRZECIWKAZAŻNA. SZCZEPIENIA OCHRONNE</b> (Janusz Marcinkiewicz) .....	105		
<b>VII. IMMUNOREGULACJA W CHOROBAH ZAKAŻNYCH</b> (Szczepan Józefowski) .....	113		
<b>VIII. IMMUNOTOLERANCJA</b> (Krzysztof Bryniarski) .....	129		

<b>XX. PROBLEMY IMMUNOLOGICZNE W CHOROBAH SERCOWO-NACZYNIOWYCH</b> <i>(Tomasz J. Guzik, Dominik Skiba)</i> .....	<b>269</b>
<b>XXI. IMMUNOLOGIA ROZRODCZOŚCI CZŁOWIEKA</b> <i>(Krzysztof Bryniarski, Anna Pituch-Noworolska)</i> .....	<b>279</b>
1. Immunologia żeńskiego układu rozrodczego, immunologia ciąży <i>(Krzysztof Bryniarski, Anna Pituch-Noworolska)</i> ...	279
2. Immunologia męskiego układu rozrodczego, koncepcja i antykoncepcja <i>(Krzysztof Bryniarski)</i> .....	285
<b>XXII. ZMIANY W UKŁADZIE IMMUNOLOGICZNYM W ROZWOJU OSOBNICZYM</b> <i>(Danuta Kowalczyk)</i> .....	<b>293</b>
<b>XXIII. PODSTAWY DIAGNOSTYKI IMMUNOLOGICZNEJ</b> <i>(Katarzyna Nazimek)</i> .....	<b>299</b>
1. Przeciwciała monoklonalne .....	301
2. Testy serodiagnostyczne .....	304
3. Podstawy diagnostyki komórkowej .....	317
4. Zastosowanie kliniczne testów immunologicznych .....	324
Skorowidz .....	327

# Autorzy

---

dr hab. Krzysztof BRYNIARSKI, profesor nadzwyczajny – Pracownia Hodowli Komórek, Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

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

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

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

dr hab. Szczepan JÓZEFOWSKI – Zakład Immunologii, Katedra Immunologii, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

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

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

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

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

dr Katarzyna NAZIMEK – Pracownia Hodowli Komórek, Katedra Immunologii, Wydział Lekarski

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

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

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

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

mgr Dominik SKIBA – Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Wydział Lekarski, UJ, Kraków

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

## ROZDZIAŁ III



# Mediatory układu immunologicznego

*Bernadeta Nowak*

---

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Układ dopełniacza to mediator odporności wrodzonej (odczynu zapalnego), którego aktywacja może towarzyszyć mechanizmom odporności nabytej (zwłaszcza typu humoralnego);
- Składniki układu dopełniacza są stale obecne w osoczu w formie nieaktywnej;
- Aktywację układu dopełniacza powoduje nawet niewielka ilość drobnoustrojów (PAMPs, droga alternatywna i lektynowa) albo kompleksy antygen–przeciwciała (droga klasyczna);
- Główne biologiczne funkcje układu dopełniacza dotyczą indukcji odczynu zapalnego i odporności przeciwbakteryjnej;
- Układ dopełniacza w powiązaniu z innymi, ważnymi życiowo układami, może być przyczyną procesów patologicznych prowadzących do dysfunkcji narządów, a nawet śmierci;
- Białka ostrej fazy są produkowane i uwalniane do osocza w dużych ilościach pod wpływem czynników szkodliwych (stanowiących zagrożenie);
- Do grupy białek ostrej fazy należą białka pełniące różne funkcje fizjologiczne. Ich zadaniem jest wspomaganie mechanizmów odporności wrodzonej w sytuacji zagrożenia, a później przywrócenie zaburzonego (reakcją obronną) stanu równowagi (homeostazy);
- Cytokiny i chemokiny są głównymi mediatorami odpowiedzialnymi za interakcje między różnymi populacjami komórek układu immunologicznego w odporności wrodzonej (odczyn zapalny) i nabytej (odpowiedź typu humoralnego i komórkowego);
- Cytokiny i chemokiny są cząsteczkami sygnałowymi aktywującymi określone funkcje komórek docelowych przez swoiste receptory;
- Aktywacja receptora prowadzi do generacji czynnika transkrypcyjnego i w konsekwencji do transkrypcji określonych genów.

## 1. SKŁADNIKI WRODZONEJ ODPORNOŚCI HUMORALNEJ – UKŁAD DOPEŁNIACZA

W osoczu i płynach ustrojowych obecne są funkcjonalnie powiązane białka, które tworzą układ dopełniacza. Stanowi on bardzo ważny element odporności wrodzonej, który może także być aktywowany w odporności nabytej z udziałem przeciwciał. Wówczas układ białek dopełniacza jest dopełnieniem funkcji efektorowych przeciwciał, które same z siebie nie potrafią niszczyć drobnoustrojów, ale mogą to uczynić przy udziale dopełniacza. Stąd nazwa „dopełniacz”. Najnowsze badania wskazują, że rola dopełniacza w odporności nabytej nie ogranicza się do funkcji efektorowych (tab. III-1-1).

Składniki dopełniacza określa się literą C (ang. *complement*) i kolejnymi cyframi (C1-C9) zgodnie z kolejnością ich odkrycia. Rolę poszczególnych składników dopełniacza oraz ich miejsce w kaskadzie aktywacji (C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9) opisano później, stąd historycznie uzasadniona chronologia nie pokrywa się z kolejnością kaskadowej aktywacji poszczególnych składników dopełniacza. W aktywacji całego układu uczestniczą również białka określane innymi literami: B, D i P.

Układ dopełniacza obejmuje także białka regulatorowe, rozpuszczalne obecne w osoczu oraz związane z błoną komórek. Kontrolują one aktywację dopełniacza na różnych etapach kaskady, chronią zdrowe komórki gospodarza przed potencjalnie szkodliwym działaniem dopełniacza.

Na wielu komórkach immunologicznych obecne są receptory dla aktywnych składników dopełniacza, co warunkuje funkcje efektorowe dopełniacza. Niedobory składników dopełniacza mogą prowadzić do nawracających ciężkich zakażeń bakteryjnych (nawet śmiertelnych), czy chorób autoimmunizacyjnych, rozwijających się jako efekt przewlekłych zakażeń.

**Aktywacja układu dopełniacza** zachodzi na drodze kaskady enzymatycznej. Sygnał inicjujący (rozpoczynający) powoduje zmiany konformacyjne składnika początkowego, nadając mu aktywność enzymatyczną. Utworzony enzym działa na kolejny składnik, co prowadzi do utworzenia nowego enzymu, który z kolei działa na następny składnik, nadając mu aktywność enzymatyczną. Na każdym kolejnym etapie następuje wzmocnienie reakcji. W ten sposób niewielki sygnał początkowy (stymulujący) prowadzi do wytworzenia ogromnej ilości aktywnych biologicznie produktów (podobnie jak w reakcji łańcuchowej). Dopełniacz spełnia kluczowe dla obrony organizmu funkcje efektorowe. Aby jednak doszły one do skutku, konieczna jest aktywacja całego układu.

**Ze względu na rodzaj czynnika uruchamiającego kaskadę aktywacji dopełniacza, początkowe etapy tej kaskady przebiegają trzema różnymi drogami: alternatywną, lektynową oraz klasyczną.** Najważniejszym (centralnym) składnikiem dopełniacza, występującym (w osoczu) w największej ilości, jest składnik C3. Wszystkie drogi aktywacji prowadzą do wytworzenia enzymu konwertazy C3, która rozkłada składnik C3 do biologicznie aktywnych produktów (C3a, C3b). Aktywacja składnika C3 warunkuje wszystkie funkcje efektorowe dopełniacza. Niedobory tego białka skutkują nawracającymi ciężkimi zakażeniami.

Składnik C3 dopełniacza jest niestabilny, nieustannie ulega spontanicznej aktywacji – hydrolizie. Powstający fragment C3b jest natychmiast rozkładany, chyba że zostanie związany z powierzchnią komórki. W ten sposób układ dopełniacza (cały system) jest w nieustannym pogotowiu. Gdy tylko pojawi się drobnoustrój, natychmiast rozpoczyna się kaskada aktywacji dopełniacza **drogą alternatywną** – przez przyłączenie fragmentu C3b do powierzchni patogenu (np. do ściany komórkowej, powierzchniowych endotoksyn – LPS), co powoduje zaangażowanie składników B, D, P



i skutkuje utworzeniem enzymu konwertazy C3. Rozkład składnika C3 powoduje powstawanie, w krótkim czasie, ogromnej ilości fragmentów C3b, które tworzą pętlę wzmocnienia (amplifikacji) także dla pozostałych dróg aktywacji dopełniacza (ryc. III-1-1). Ponadto C3b jest wydajną opsoniną ułatwiającą eliminację drobnoustrojów i kompleksów immunologicznych w fagocytozie ułatwionej. Komórki własne zabezpieczone są przed tego typu aktywacją przez błonowe inhibitory dla dopełniacza obecne na ich powierzchni. Alternatywna droga aktywacji dopełniacza jest filogenetycznie najstarszą i w odporności wrodzonej ma największe znaczenie biologiczne.

Pojawienie się drobnoustrojów stymuluje także aktywację dopełniacza **drogą lektynową**. Sygnałem rozpoczynającym aktywację dopełniacza jest związanie reszt cukrowych (mannoza, fukoza, N-acetyloglukozamina) obecnych w polisacharydach drobnoustrojów przez lektyny (stąd nazwa – droga lektynowa), będące składową białek obronnych kolektywnych, do których należą: lektyna wiążąca mannozę (MBL, ang. *mannose binding lectin*; strukturalnie podobna do składnika C1) i obecne w płucach białka A i D surfaktantu. Również fikoliny mogą aktywować dopełniacz drogą lektynową. Wiążąc cukry obecne w otoczkach drobnoustrojów, wyżej wymienione białka powodują aktywację proteaz serynowych MASP znajdujących się w osoczu. Proteazy MASP aktywują pierwszy w kolejności tej drogi aktywacji składnik C4, rozkładając go do fragmentów C4a i C4b. Związanie fragmentu C4b z powierzchnią drobnoustroju powoduje przyłączenie kolejnego w kaskadzie aktywacji składnika C2, który również rozkładany jest przez MASP, co prowadzi do utworzenia konwertazy C3 (ryc. III-1-1).

Kompleksy immunologiczne (antygen–przeciwciało IgM, IgG1, IgG2, IgG3) aktywują składnik C1, kompleks złożony z podjednostek C1q, C1s, C1r, co prowadzi do aktywacji kaskady dopełniacza **drogą klasyczną**. Opisana jako pierwsza została nazwana klasyczną drogą aktywacji dopełniacza, chociaż w rozwoju ewolucyjnym pojawiła się najpóźniej. W trakcie odpowiedzi immunologicznej aktywowana jest dopiero wówczas, gdy powstaną swoiste przeciwciała, które utworzą kompleks immunologiczny. Składnik C1q, o budowie podobnej do MBL i fikolin, wiąże się do fragmentów Fc przeciwciał (klasy IgM, IgG3, IgG1, IgG2) związanych z epitopami antygenowymi. Związanie kilku znajdujących się wystarczająco blisko siebie fragmentów Fc (polimer IgM lub kilka monomerów IgG) prowadzi do odblokowania podjednostki C1s, która wykazuje aktywność proteolityczną. C1s trawi C4, a następnie C2, prowadząc do wytworzenia konwertazy C3 (ryc. III-1-1). Składnik C1 może być aktywowany także bez udziału przeciwciał przez wytwarzane w dużych ilościach w czasie ostrej infekcji białko C-reaktywne (CRP) po związaniu przezeń fosforylocholiny w bakteryjnych polisacharydach (np. polisacharyd C pneumokoków). Surowiczy amyloid A (SAA) czy surowiczy amyloid P (SAP), które podobnie jak CRP należą do pentraxyn (i są białkami ostrej fazy),

także mogą wiązać składnik C1, zapoczątkowując klasyczną drogę aktywacji dopełniacza.

**Funkcje efektorowe dopełniacza.** Dopełniacz przyczynia się bezpośrednio do niszczenia patogenów, powodując lizę niektórych bakterii (zwłaszcza *Neisseria*), poprzez utworzenie ogromnej ilości (tysięcy) kompleksów atakujących błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*) na powierzchni drobnoustroju. Ponadto aktywacja dopełniacza prowadzi do wytworzenia opsonin (C3b, C4b), które, razem z przeciwciałami, ułatwiają fagocytozę i zabijanie drobnoustrojów (w tym wirusów, utrudniając ich adhezję do komórek). Aktywne składniki dopełniacza uczestniczą też w eliminacji zniszczonych (zmienionych) komórek własnych czy krążących kompleksów antygen–przeciwciało (przy udziale erytrocytów, receptor CR1). Wytwarzane podczas aktywacji dopełniacza anafilatoksyny (C3a, C5a) promują rozwój odczynu zapalnego. Najnowsze badania wskazują, iż znaczenie dopełniacza jest o wiele większe niż dotychczas uważano. Aktywne składniki dopełniacza mogą być wytwarzane przez wiele komórek, niezależnie od aktywacji osoczowego dopełniacza, a receptory dla składników dopełniacza znajdują się także na limfocytach T. Produkowane przez komórki prezentujące antygen (APC) oraz limfocyty T aktywne składniki dopełniacza regulują proces prezentacji antygenów naiwnym limfocytom T i regulują różnicowanie limfocytów T w kierunku Th1. Funkcje efektorowe dopełniacza zebrano w tabeli III-1-1.

**Kontrola i regulacja aktywacji dopełniacza.** Ze względu na funkcje efektorowe aktywowanych białek dopełniacza stanowi on zagrożenie dla komórek własnych organizmu. Skutki niekontrolowanej aktywacji układu dopełniacza mogłyby doprowadzić do systemowego uszkodzenia tkanek i narządów. Kaskada aktywacji dopełniacza podlega ścisłej kontroli na różnych etapach, zarówno na poziomie płynów ustrojowych, jak i na błonie komórek. Przede wszystkim aktywowane składniki dopełniacza w formie rozpuszczalnej mają bardzo krótki okres półtrwania (milisekundy), jeśli nie zostaną związane z powierzchnią komórki. Na powierzchni zdrowych komórek organizmu znajdują się białka błonowe (DAF, MCP, CR1) wiążące spontanicznie tworzony fragment C3b, jeśli przyłączy się on przypadkowo do komórki własnej. Białka te nie tylko hamują tworzenie, ale powodują gwałtowny rozpad utworzonej konwertazy C3, a także konwertazy C5. Inne białka błonowe (CD59, witronektyna) działają na etapie tworzenia kompleksu atakującego błonę (MAC), blokując utworzenie lub wbudowanie tworzącego się kompleksu w błonę komórki. Błonowe inhibitory są gatunkowo-swoiste, dlatego komórki przeszczepu ksenogennego nie są chronione przed atakiem dopełniacza biorcy i przeszczep odrzucony jest gwałtownie w sposób nadostry (rozd. IX). Kaskada aktywacji dopełniacza kontrolowana jest również przez białka znajdujące się w osoczu, które blokują tworzenie konwertazy C3 i C5 lub/i indukują rozpad tych enzymów, regulując nasilenie aktywacji kaskady dopełniacza oraz ułatwiając jej wygaszenie. Dodatkowym zabezpieczeniem, zwłaszcza w początkowej, enzymatycz-

nej fazie aktywacji dopełniacza, jest fakt, że kilka różnych białek spełnia tę samą funkcję efektorową. Schorzenia, które są skutkiem niedoborów białek hamujących aktywację dopełniacza, świadczą o tym, jak ważna jest kontrola tego układu. Działanie i rola inhibitorów dopełniacza zebrane zostały w tabeli III-1-2.

#### Udział dopełniacza w reakcjach patologicznych.

Obecność mikroorganizmów jest warunkiem kluczowym aktywacji dopełniacza, ale aktywacja układu dopełniacza może nastąpić na powierzchni komórek własnych zakażonych czy zmienionych pod wpływem stresu, przyczyniając się do reakcji patologicznych. Czynnikiem aktywującym kaskadę dopełniacza na komórkach własnych organizmu mogą być kompleksy immunologiczne obecne na ich powierzchni. Patologiczne skutki klasycznej aktywacji dopełniacza przy udziale przeciwciał związanych w kompleksy obserwuje się w reakcjach alergicznych (cytopenie polekowe, choroba kompleksów immunologicznych, rozdz. V-1), a także w przewlekłym odczynie zapalnym w chorobach autoimmunizacyjnych (rozdz. XVIII).

Aktywacja dopełniacza, bez udziału (obecności) mikroorganizmów, może nastąpić w przypadku aktywacji układu krzepnięcia. Podobnie aktywacja kaskady dopełniacza może prowokować proces krzepnięcia krwi. Zarówno

układ dopełniacza, jak i układ krzepnięcia (a także układ kinina–kalikreina) są aktywowane na zasadzie kaskady enzymatycznej przy udziale proteaz serynowych. Enzymy aktywujące składniki jednego układu wykazują także aktywność enzymatyczną względem składników innych układów. Odczyn zapalny, będący wynikiem aktywacji dopełniacza, towarzyszy urazom, w których dochodzi do przerwania naczyń krwionośnych i aktywacji układu krzepnięcia. W chorobie kompleksów immunologicznych dochodzi do tworzenia zakrzepów w naczyniach włosowatych, gdzie odłożyły się kompleksy immunologiczne i aktywowany został dopełniacz (na drodze klasycznej). Wzajemne powiązania układu dopełniacza i układu krzepnięcia (tab. III-1-3) mają ogromne znaczenie w praktyce klinicznej. W przypadku transfuzji niezgodnej grupowo krwi może nastąpić gwałtowna, niekontrolowana aktywacja dopełniacza z wytworzeniem dużych ilości anafilatoksyn C3a i C5a, co może, podobnie jak w przypadku rozległego urazu, doprowadzić do systemowej reakcji anafilaktoidalnej z możliwością zgonu pacjenta (rozdz. V-1). Aktywacja dopełniacza, przy udziale przeciwciał, na komórkach przeszczepu prowadzi do aktywacji układu krzepnięcia, zaczerwienienia naczyń, niedokrwienia, a w efekcie do odrzucenia przeszczepionego narządu (rozdz. IX).

Tabela III-1-1. Biologiczne funkcje (rola) dopełniacza.

Funkcja	Mediatory	Znaczenie biologiczne
<b>Odpowiedź wrodzona</b>		
Tworzenie porów w błonie komórkowej (perforacja błony komórkowej pozbawionej inhibitorów, np. komórek trofoblastu, drobnoustrojów) – na drodze alternatywnej, lektynowej	C5b-C6-C7-C8-C9(n) (MAC – kompleks atakujący błonę)	eliminacja drobnoustrojów (bakterii Gram-ujemnych, wirusów) przez bezpośrednie zabijanie (liza, dezintegracja komórki)
Opsonizacja drobnoustrojów	C3b, C4b (opsoniny)	fagocytoza i niszczenie drobnoustrojów przez fagocyty
Chemotaksja, aktywacja, uwolnienie mediatorów zapalenia – neutrofile i monocyty, degranulacja – mastocyty i bazofile	C3a, C4a, C5a (anafilatoksyny)	ograniczenie zakażenia poprzez rozwój odczynu zapalnego
Wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych (obkurczanie komórek śródbłonna)	C2b (kinina)	ograniczenie zakażenia poprzez rozwój odczynu zapalnego
<b>Odpowiedź nabyta</b>		
Tworzenie porów w błonie komórkowej (perforacja błony komórkowej), do której przyłączone są (związane) przeciwciała IgM, IgG1, IgG3 (kompleksy immunologiczne na powierzchni komórki)	C5b-C6-C7-C8-C9(n) (MAC – kompleks atakujący błonę)	eliminacja drobnoustrojów przez bezpośrednie zabijanie (bakterie Gram-ujemne, wirusy); reakcje patologiczne – uszkodzenie komórek własnych
Opsonizacja (z udziałem IgM, IgG1, IgG3 związanych z antygenem)	C3b, C4b (opsoniny)	usuwanie kompleksów immunologicznych, fagocytoza immunologiczna (ułatwiona – receptory FcR i CR1); efektywne niszczenie drobnoustrojów przez fagocyty (aktywacja fagocytów)
Opsonizacja kompleksów immunologicznych oraz komórek własnych uszkodzonych, zakażonych	C3b (opsonina)	usuwanie kompleksów immunologicznych oraz uszkodzonych (martwych) komórek (ochrona przed autoimmunizacją) przez wiązanie ich do receptora CR1 na erytrocytach, transport do wątroby, śledziony (fagocytoza przez makrofagi)

Tabela III-1-1, cd. Biologiczne funkcje (rola) dopełniacza.		
Funkcja	Mediatory	Znaczenie biologiczne
<b>Odpowiedź nabyta – regulacja</b>		
Aktywacja limfocytów B (mostkowanie receptorów CR2 i BCR)	C3d, C3dg	aktywacja i wzmożenie produkcji przeciwciał (odpowiedzi humoralnej)
Wychwytywanie kompleksów immunologicznych przez komórki dendrytyczne grudek limfatycznych (receptor CR1, CR2)	C3b, C3dg	dojrzewanie odpowiedzi humoralnej, tworzenie limfocytów B pamięci
Efektywna prezentacja antygeny limfocytom T (aktywacja APC przez wzmocnienie sygnału z receptorów TLR; autokrywna stymulacja)	C3a, C5a (produkowane lokalnie przez APC) – C3aR, C5aR	aktywacja odpowiedzi nabytej z udziałem limfocytów T
Różnicowanie limfocytów T w kierunku Th1 (autokrywna stymulacja)	C3a, C3b, C5a (produkowane lokalnie przez limfocyt T rozpoznający antygen) – C3aR, C5aR, CD46	regulacja odpowiedzi immunologicznej typu Th1
<b>Udział dopełniacza w procesach patologicznych</b>		
Chemotaksja, aktywacja, degranulacja komórek tucznych, bazofilów – uwolnienie mediatorów zapalenia; uwolnienie enzymów zawartych w ziarnach neutrofilów (NET-oza); aktywacja układu krzepnięcia	C3a, C4a, C5a (anafilatoksyny)	reakcja anafilaktyczna, alergja typu III (kompleksów immunologicznych) – odczyn zapalny, zakrzepy wewnętrznie nacyniowe, uszkodzenie tkanek, narządów
Niekontrolowana aktywacja komórek tucznych, bazofilów, neutrofilów, uwolnienie mediatorów (histamina)	C3a, C4a, C5a (anafilatoksyny uwolnione do krążenia)	systemowa reakcja anafilaktyczna (stan bezpośredniego zagrożenia życia)
Tworzenie porów w błonie komórkowej, odczyn zapalny	C1 – kompleksy immunologiczne tworzone na komórkach organizmu/przeszczepu	alergja typu II (cytotoksyczno-cytolityczna), uszkodzenie komórek, cytopenia, odrzucanie przeszczepu

Tabela III-1-2. Rola inhibitorów aktywacji dopełniacza.			
Inhibitor	Działanie	Efekt działania	Efekt niedoboru
<b>Białka osocza (rozpuszczalne)</b>			
Inhibitor C1q (C1 INH, serpina)	blokuje aktywację składnika C1, MASP	blokuje klasyczną (i lektynową) drogę aktywacji dopełniacza	obrzęk naczynioruchowy
Czynnik H	indukuje rozpad konwertazy C3 (C3bBb), kofaktor czynnika I	blokuje alternatywną drogę aktywacji	nietypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, kłębuszkowe zapalenie nerek typu II
Czynnik I	rozkłada fragmenty C3b, C4b wolne i związane w kompleks konwertazy	blokuje wszystkie drogi aktywacji (tworzenie konwertazy C3 i C5)	nietypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, zapalenie nerek typu II
Białko C4BP	wiąże białko C4b	blokuje klasyczną i lektynową drogę aktywacji	nieznany
Karboksypeptydaza N	wiąże, inaktywuje anafilatoksyny C3a, C4a, C5a	hamuje rozwój odczynu zapalnego	nieznany
<b>Białka błonowe</b>			
CD35 (CR1) (receptor C3b)	wiąże C3b	blokuje alternatywną drogę aktywacji (warunkuje funkcje efektorowe dopełniacza)	sugerowany udział w patogenezie chorób z autoimmunizacyjnych (toczeń rumieniowaty układowy, RZS)
CD46 (MCP) obecne na wszystkich komórkach oprócz erytrocytów	wiąże C3b, C4b kofaktor czynnika H oraz czynnika I	blokuje aktywację dopełniacza	nietypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, upośledzona odpowiedź komórkowa typu Th1

Tabela III-1-2, cd. Rola inhibitorów aktywacji dopełniacza.

Inhibitor	Działanie	Efekt działania	Efekt niedoboru
CD55 (DAF) – obecne na większości komórek (także na erytrocytach), kotwica GPI	wiąże C3b i wypiera ten fragment z konwertazy C3 (C3bBb)	blokuje wszystkie drogi aktywacji dopełniacza	napadowa nocna hemoglobinuria (niedokrwiłość hemolityczna, uszkodzenie nerek)
CD59 (protektyna) – obecne na większości komórek (także na erytrocytach), kotwica GPI	wiąże C8, C9 hamuje polimeryzację C9	hamuje tworzenie kompleksu MAC (lizę komórek)	napadowa nocna hemoglobinuria (niedokrwiłość hemolityczna, uszkodzenie nerek)
Witronektyna	wiąże kompleks C5bC6C7C8, hamuje wbudowanie tego kompleksu w błonę komórek	hamuje tworzenie kompleksu MAC (lizę komórek)	nieznany

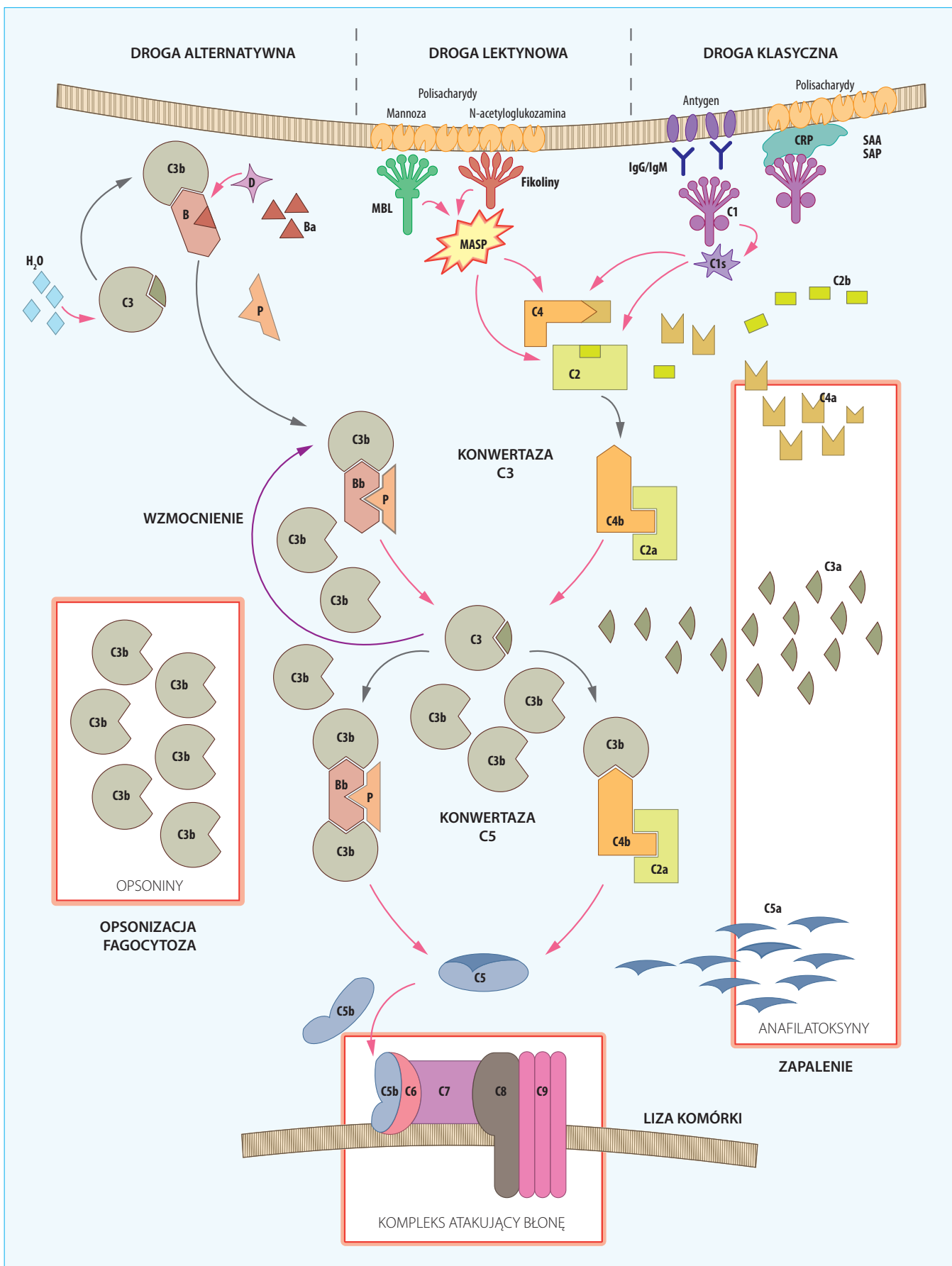
Tabela III-1-3. Powiązanie układu dopełniacza z innymi, ważnymi życiowo, układami.

Czynnik	Działanie	Efekt
<b>Układu krzepnięcia</b>		
Plazmina Czynnik IXa, Xa, XIa	C3, C5 – rozkład, wytworzenie C3a, C5a	reakcja zapalna przy udziale anafilatoksyn; przy rozległym urazie i gwałtownej aktywacji układu krzepnięcia możliwy wstrząs anafilaktyczny
Trombina (czynnik IIa)	C3, C5 – rozkład, wytworzenie C3a, C5a C5 – rozkład, wytworzenie C5a, bez aktywacji C3	reakcja zapalna przy udziale anafilatoksyn; przy rozległym urazie i gwałtownej aktywacji układu krzepnięcia możliwy wstrząs anafilaktyczny
Czynnik XIIIa	składnik C1q	odczyn zapalny, uszkodzenie tkanek w wyniku aktywacji klasycznej drogi aktywacji
<b>Układu kinin</b>		
Kalikreina	C3, C5 z wytworzeniem aktywnych C3a, C5a czynnik XIIIa – aktywuje, pobudza jego tworzenie	odczyn zapalny, uszkodzenie tkanek
<b>Układu dopełniacza</b>		
C3a, C5a (C5aR)	indukuje ekspresję czynników tkankowych (TF) w komórkach śródbłonna	aktywacja kaskady krzepnięcia – zakrzepy wewnątrznaczyniowe
MASP	trawi protrombinę do trombiny, aktywuje czynnik XIIIa	aktywacja kaskady krzepnięcia – zakrzepy wewnątrznaczyniowe
Inhibitor C1q (C1 INH, serpina)	trombina, czynnik XIa, XIIa	hamuje kaskadę krzepnięcia

Ryc. III-1-1. Schemat aktywacji dopełniacza.

**Droga alternatywna:** C3b (powstający w wyniku spontanicznej hydrolizy składnika C3) związany z powierzchnią drobnoustroju przyłącza składnik B. Pod wpływem proteazy D jest on rozkładany do dwóch fragmentów Ba oraz Bb, który tworzy z C3b enzym o aktywności konwertazy C3 (C3bBb). Konwertaza C3bBb stabilizowana przez properdynę (składnik P) rozkłada białko C3 do mniejszych fragmentów: C3b (opsonina) oraz C3a (anafilatoksyna). C3b uczestniczy w tworzeniu konwertazy C3, w związku z tym zwiększając się ilość C3b powoduje nasilenie reakcji aktywacji (pętla wzmocnienia). W miarę wzrostu stężenia C3b, łączy się on z kompleksem C3bBb, tworząc nowy enzym, konwertazę C5 = C3bBbC3b, co warunkuje kolejny etap kaskady aktywacji. Białko C5 ulega trawieniu, a wytworzony w wyniku tego procesu fragment C5b przyłącza się do błony komórkowej i jest pierwszym elementem kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*).

Aktywację układu białek dopełniacza może zapoczątkować obecne w osoczu białko wiążące mannozę – MBL (ang. *mannose binding lectin*), związane z proteazami MASP (**droga lektynowa**). Gdy lektyna wchodząca w skład MBL wiąże reszty cukrowe (manna, N-acetyloglukozamina) polisacharydów otoczkowych drobnoustrojów, proteazy ulegają aktywacji i rozkładają najpierw czynnik C4 (do C4b i C4a), a następnie C2, który przyłączył się do C4b. Powstaje kompleks C4b2a o aktywności konwertazy C3.



Wytworzenie kompleksu C4b2a (konwertazy C3) może zapoczątkować także przeciwciało (IgM, IgG3, IgG1, IgG2) związane z antygenem w kompleksie immunologicznym. W tym przypadku aktywacja układu dopełniacza (**droga klasyczna**) rozpoczyna się od składnika C1 (kompleks podjednostek C1q – C1r – C1s), który po związaniu fragmentów Fc przeciwciał w kompleksie immunologicznym, ulega autokatalizie. C1s wykazuje aktywność enzymatyczną w stosunku do C4 oraz C2, rozkładając je do fragmentów C4b, C2a, które tworzą konwertazę C3 (kompleks C4b2a). Rozkład C3 i utworzenie fragmentu C3b warunkuje dalsze etapy kaskady aktywacji. C3b przyłącza się do kompleksu C4b2a, co prowadzi do wytworzenia nowego enzymu – konwertazy C5 (C4b2a3b), który rozkłada czynnik C5 na fragmenty C5b i C5a (anafilatoksyna). Niezależnie od czynnika aktywującego i początkowych etapów aktywacji układu białek dopełniacza (droga alternatywna, lektynowa czy klasyczna) wytworzenie fragmentu C5b, zapoczątkowuje proces formowania kompleksu atakującego błonę komórkową (MAC). Ten etap polega na kowalencyjnym przyłączaniu kolejnych składników dopełniacza C6-C7-C8-C9 (bez udziału enzymów). Przyłączenie czynnika C8 powoduje perforację błony komórkowej, ale dopiero przyłączenie i polimeryzacja składników C9, prowadzi do wytworzenia kanałów, które są wystarczająco duże, by doprowadzić do lizy komórki.

## 2. BIAŁKA OSTREJ FAZY

Różne czynniki szkodliwe, takie jak zakażenie bakteryjne czy wirusowe (ostra infekcja), uraz mechaniczny (zranienie) czy termiczny (oparzenie), a także niedokrwienie tkanek, które prowadzi do martwicy (np. zawał serca), powodują uwolnienie do osocza dużych ilości białek ostrej fazy – zaangażowanych w mechanizmy wrodzonej odporności humoralnej. Do tej grupy należy wiele białek, głównie glikoprotein, produkowanych przez hepatocyty wątroby, np. białko C-reaktywne (CRP), haptoglobina, fibrynogen (tab. III-2-1). Induktorami wzmożonej produkcji (syntezy) białek ostrej fazy są cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) uwalniane przez fagocyty w trakcie wrodzonej, natychmiastowej reakcji obronnej. W ciągu kilku godzin

od zadziałania czynnika wywołującego ostrą reakcję zapalną, osoczowy profil stężenia białek ostrej fazy ulega istotnej zmianie. Poziom CRP, a także surowiczego amyloidu A (SAA), może wzrosnąć nawet 200–1000-krotnie. Wzrost stężenia innych białek nie jest tak spektakularny, 2–5-krotny, np. dla fibrynogenu, haptoglobiny czy  $\alpha$ -1-kwaśnej glikoproteiny, o 30–60% w stosunku do poziomu wyjściowego dla ceruloplazminy, czy składnika C3, C4 dopełniacza. Wysokie stężenie tych białek w osoczu może się utrzymywać nawet 2–3 tygodnie, od momentu zadziałania czynnika stymulującego. Wzmoczona produkcja (głównie wątrobowa) białek uczestniczących w ostrej fazie procesu zapalnego (dodatknie białka ostrej fazy) odbywa się kosztem syntezy innych białek, których stężenie ulega wówczas istotnemu obniżeniu, np. albumina, transferyna (ujemne białka ostrej fazy).

Zadaniem białek ostrej fazy jest ułatwienie eliminacji zagrożenia (zakażenia) i przywrócenie homeostazy zabu-

Tabela III-2-1. Funkcja immunologiczna białek ostrej fazy.

Białko ostrej fazy	Funkcja
<b>Białka układu krzepnięcia</b>	
Fibrynogen (FBG)	czynnik krzepnięcia, powoduje agregację płytek, odgrywa ważną rolę w procesach gojenia się ran
Fibronektyna	czynnik krzepnięcia, odgrywa ważną rolę w procesach gojenia się ran
Protrombina	czynnik krzepnięcia, odgrywa rolę w procesach naprawczych (regeneracyjnych)
Antytrombina 3	reguluje układ krzepnięcia
<b>Opsoniny</b>	
Białko C-reaktywne (CPR) (pentaksyna)	wiąże fosforylocholinę, ułatwia precypitację i aglutynację drobnoustrojów, ułatwia fagocytozę, wiąże rozmaite białka uwolnione z rozpadłych komórek i ułatwia ich usuwanie (fagocytozę), aktywuje klasyczną drogę aktywacji układu dopełniacza, stymuluje odczyn zapalny, moduluje wytwarzanie cytokin przez monocyty i makrofagi

Tabela III-2-1, cd. Funkcja immunologiczna białek ostrej fazy.	
Białko ostrej fazy	Funkcja
Białko wiążące mannozę (MBL) (kolektyna)	wiąże mannozę/fukozę, ułatwia fagocytozę, aktywuje komórki fagocytarne (ułatwia zabijanie drobnoustrojów), aktywuje układ dopełniacza drogą lektynową, stymuluje reakcję zapalną
Białka surfaktantu (SP-A, SP-D) (kolektyny)	wiążą mannozę, powodują aglutynację drobnoustrojów, co hamuje przyleganie do nabłonków (inwazyjność drobnoustrojów), ułatwiają fagocytozę drobnoustrojów, aktywują dopełniacz drogą lektynową
Surowiczy amyloid A (SAA) (pentaksyna)	wiąże białko A błon komórkowych bakterii Gram-ujemnych, ułatwia fagocytozę, aktywuje dopełniacz drogą klasyczną, działa chemotaktycznie na leukocyty, hamuje wybuch tlenowy neutrofilów
Surowiczy amyloid P (SAP) (pentaksyna)	ułatwia fagocytozę drobnoustrojów, wiąże histony, ułatwia eliminację martwych komórek, może aktywować dopełniacz drogą klasyczną
<b>Białka dopełniacza</b> (por. tab. III-1-1)	
C3, C4, C5	aktywowane składniki działają jako opsoniny, ułatwiają fagocytozę, powodują napływ i aktywację komórek fagocytarnych, indukują lizę drobnoustrojów
Faktor B	uczestniczy w aktywacji układu dopełniacza na drodze alternatywnej
Properdyna	uczestniczy w aktywacji układu dopełniacza na drodze alternatywnej (stabilizuje konwertazę C3)
<b>Inhibitory proteaz</b>	
Alfa 1-antyproteinaza (API)	hamuje aktywność elastazy uwalnianej przez neutrofile, chroni tkanki przed uszkodzeniem przez enzymy uwalniane z komórek fagocytarnych
Alfa 1-antychymotrypsyna (ACT)	hamuje aktywność katepsyny G uwalnianej przez neutrofile, chroni tkanki przed uszkodzeniem przez enzymy uwalniane z komórek fagocytarnych
Alfa 2-makroglobulina (A2M)	wiąże, inaktywuje enzymy (proteazy), regulowana przez IFN $\gamma$
<b>Białka transportowe</b>	
Ceruloplazmina	osoczowe białko transportujące jony miedzi, wiąże jony Fe $^{2+}$ , bierze udział w metabolizmie żelaza hemowego (katalizuje utlenianie Fe $^{2+}$ do Fe $^{3+}$ ), wiąże wolne rodniki, bierze udział w mechanizmach obronnych w stresie oksydacyjnym, wykazuje aktywność histaminazy
Haptoglobina	wiąże hemoglobinę z rozpadłych erytrocytów, zapobiega utracie żelaza, działa bakteriostatycznie (usuwa żelazo ze środowiska bakterii), hamuje wybuch tlenowy neutrofilów (hamuje zapalenie)
Hemopeksyna	wiąże wolny hem, chroni tkanki przed uszkodzeniem oksydacyjnym
Transferyna	działa bakteriostatycznie na bakterie zależne od Fe $^{3+}$ , wiąże żelazo, pozbawiając bakterie tego pierwiastka niezbędnego dla ich rozwoju
$\alpha$ -1 kwaśna glikoproteina (AGP)	wiąże hormony (progesteron i pochodne steroidy), hamuje ich działanie, hamuje agregację płytek, może wpływać na procesy krzepnięcia, hamuje aktywność fagocytarną neutrofilów

rzony pojawieniem się czynnika szkodliwego. Białka ostrej fazy wykazują różne funkcje fizjologiczne. Jedne aktywują układ krzepnięcia, co prowadzi do wytworzenia skrzepu, który zabezpiecza miejsce zranienia (urazu), a tym samym chroni przed możliwym wnikaniem patogenów (zakażeniem). Inne działają bezpośrednio na drobnoustroje, hamując ich namnażanie. Uwalniane do światła dróg oddechowych (na śluzówki), niektóre białka ostrej fazy powodują oblepianie (aglutynację) patogenów, uniemożliwiając im adhezję do śluzówki i wnikanie do organizmu. Wiążąc mikroorganizmy i ich produkty, a także pozostałości po ginących komórkach własnych (w tym ciała apoptotyczne), działają jako opsoniny ułatwiające fagocytozę. Niektóre białka ostrej fazy aktywują układ dopełniacza (rozdz. III-1) i uczestniczą w rozwoju lokalnego odczynu zapalnego. Inne hamują odczyn zapalny, m.in. przez wiązanie i neutralizację enzymów (inhibitory proteaz), a także wolnych rodników uwalnianych z aktywowanych komórek fagocytarnych, chroniąc zdrowe komórki przed ich szkodliwym działaniem. Szczegółowe funkcje białek ostrej fazy przedstawia tab. III-2-1. Białka ostrej fazy, zwłaszcza CRP, są markerami diagnostycznymi aktywnego ostrego odczynu zapalnego (niezależnie od czynnika indukującego zapalenie – markery niespecyficzne). Zmiany stężenia CRP mogą być również wskaźnikiem terapeutycznym (prognostycznym) w reumatoidalnym zapaleniu stawów, a także w chorobach związanych z miażdżycą (zawał serca, udar mózgu).

### 3. CYTOKINY I CHEMOKINY

**Cytokiny** są to glikoproteiny uwalniane przez aktywowane komórki układu immunologicznego i różnych tkanek (np. keratynocyty), posiadające właściwości cząsteczek sygnałowych – hormonów komórkowych. Cytokiny, przez swoje receptory, aktywują komórki do proliferacji, różnicowania i sekrecji ważnych biologicznie substancji. W układzie immunologicznym cytokiny pełnią funkcję mediatorów regulujących typ i nasilenie odpowiedzi immunologicznej.

Cytokiny mogą działać lokalnie, na te same komórki, które je wytwarzają (działanie autokrynnie) albo na komórki znajdujące się w najbliższym sąsiedztwie (działanie parakrynnie). IL-2, wydzielana przez aktywowane antygenem limfocyty T, działa autokrynnie na te komórki, stymulując ich podziały klonalne. Stymulacja makrofagów przez IFN $\gamma$  uwalniany przez limfocyty Th1 lub inne komórki znajdujące się w pobliżu, obrazuje parakrynnie działanie cytokin. Lokalne wydzielanie cytokin może być ograniczone do obszaru synapsy immunologicznej tworzonej między komunikującymi się komórkami, dzięki czemu cytokiny osiągną miejscowo duże stężenie (silny efekt). Skutek działania cytokin może być też systemowy, gdyż cytokiny mogą działać na komórki w innych, odległych narządach (działanie

endokrynnie), np. IL-1 i IL-6, uwalniane przez makrofagi w miejscu zakażenia, wpływają na ośrodek termoregulacji w podwzgórze (powodując wzrost temperatury) oraz na hepatocyty (aktywując syntezę białek ostrej fazy).

Działanie wszystkich cytokin uzależnione jest od obecności odpowiednich (dla danej cytokiny lub grupy cytokin) receptorów na komórkach docelowych. Ekspresja tych receptorów, a tym samym wrażliwość komórek na działanie cytokin, zależy często od uprzedniej aktywacji komórek (antygenem lub inną cytokiną).

Efekt działania cytokin (aktywacja lub hamowanie) zależy od fazy odpowiedzi immunologicznej. Stymulacja przez receptory wykrywające odpowiednio struktury patogenów (PAMPs, zakażenie) lub DAMPs (uszkodzenie tkanek), powoduje uwolnienie określonych cytokin, które inicjują odpowiedź immunologiczną. Cytokiny często działają kaskadowo – dana cytokina indukuje wytwarzanie następnych, warunkując w ten sposób kolejne etapy odpowiedzi immunologicznej. Gdy zagrożenie (antygen, patogen) zostanie wyeliminowane, wytwarzane są cytokiny, które hamują odpowiedź immunologiczną. Efekt działania cytokin zależy także od miejsca, w którym zaindukowana została reakcja immunologiczna, np. TGF $\beta$  zasadniczo hamuje odpowiedź immunologiczną, ale na śluzówkach stymuluje powstawanie przeciwciał IgA2.

Cechą charakterystyczną dla cytokin jest wielokierunkowość działania, czyli **plejotropia**. Określone cytokiny mogą oddziaływać na wiele różnych komórek, wykazując wiele, często odmiennych efektów działania. IL-6, działając na limfocyty B, powoduje ich różnicowanie w kierunku komórek produkujących przeciwciała, a działając na hepatocyty indukuje wydzielanie białek ostrej fazy. Innym zjawiskiem powszechnie obserwowanym w działaniu cytokin jest **redundancja**. Polega ono na tym, że wiele różnych cytokin, działając na określony typ komórek, powoduje taki sam efekt, np. proliferację limfocytów B stymuluje zarówno IL-4, jak i IL-5. Niektóre cytokiny, działając na te same komórki równocześnie, mogą działać **synergistycznie**, np. IL-4 oraz IL-13, oddziałując w tym samym czasie na limfocyty B, indukują przełączanie klas przeciwciał w kierunku IgE. Efekt równoczesnego działania dwóch różnych cytokin na określone komórki może być też **antagonistyczny**, gdy jedna cytokina blokuje działanie drugiej, np. IL-10 hamuje indukowaną przez IFN $\gamma$  aktywację makrofagów, natomiast IFN $\gamma$  blokuje działanie IL-4 na limfocyty B. W związku z tym cytokiny mają zdolność **do indukowania sprzężeń zwrotnych** dodatnich (synergizm) i ujemnych (antagonizm). Cytokiny uwalniane przez limfocyty Th2 (IL-4, IL-10) hamują aktywność limfocytów Th1 i *vice versa*, cytokiny produkowane przez limfocyty Th1 (IFN $\gamma$ ) hamują zależną od Th2 odpowiedź immunologiczną, co prowadzi do polaryzacji (dewiacji) odpowiedzi immunologicznej (rozdział VII). Szczegółowe zestawienie cytokin oraz efekt ich działania przedstawiono w tabeli III-3-1.

**Chemokiny.** Szczególną grupę cytokin stanowią chemokiny. Uwalniane przez wiele typów komórek sterują



wędrowką (migracją) leukocytów, kierując je do miejsc przeznaczenia, tzn. tam, gdzie są potrzebne i wówczas, gdy są potrzebne. Chemokiny wpływają na przebieg odpowiedzi immunologicznej zarówno wrodzonej, jak i nabytej.

Niewielkie rozmiary cząsteczki (8–12 kDa), podobna budowa oraz obecność cysteiny są charakterystyczne dla chemokin. Ze względu na lokalizację cystein w cząsteczce wyróżnia się chemokiny typu CCL (wiążące receptory

CCLR1-CCLR9) oraz CXCL (wiążące receptory CXCLR1-CXCLR6), a także CX3CL oraz CL. Niektóre chemokiny typu CXCL zawierają motyw Glu-Leu-Arg (przed pierwszą cysteiną, motyw ELR). Te chemokiny kierują migracją neutrofilów (np. CXCL8), wykazują też działanie angiogenne (CXCL1-3, CXCL5-8). Pozostałe chemokiny CXCL (niezawierające wyżej wymienionego motywu) oraz chemokiny CCL warunkują migrację monocytów,

Tabela III-3-1. Charakterystyka głównych cytokin i chemokin układu immunologicznego

Cytokiny	Produkowane przez	Działają na komórki	Funkcja
<b>Cytokiny prozapalne</b>			
<b>IL-1</b>	makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki śródbłonnków, fibroblasty, keratynocyty [wymaga utworzenia/aktywacji inflamasomu]	limfocyty	aktywacja, indukuje produkcję IL-2 oraz IFN $\gamma$ , a także ekspresję IL-2R
		makrofagi	aktywacja, produkcja IL-6
		komórki śródbłonna	ekspresja molekuł adhezyjnych
		hepatocyty (wątroba)	indukuje produkcję białek ostrej fazy
		podwzgórze	regulacja temperatury ciała
		bazofile	uwalnianie histaminy
		eozynofile	uwolnienie ziarnistości
<b>IL-6</b>	makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty T, komórki śródbłonnków	hepatocyty (wątroba)	synteza białek ostrej fazy
		limfocyty B	różnicowanie, sekrecja przeciwciał
		limfocyty T	aktywacja, różnicowanie (po stymulacji antygenem)
		podwzgórze	regulacja temperatury ciała
<b>IL-8</b> (chemokina CXCL8)	makrofagi, komórki dendrytyczne	neutrofile	chemotaksja, aktywacja, uwolnienie mediatorów
		limfocyty T naiwne	chemotaksja
<b>IL-18</b>	makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne, keratynocyty [wymaga utworzenia/aktywacji inflamasomu]	limfocyty T	indukcja IFN $\gamma$ , różnicowanie w kierunku Th1, aktywacja
		komórki NK	indukcja IFN $\gamma$ , aktywacja
		neutrofile	aktywacja
<b>IL-22</b>	limfocyty T, komórki NK	hepatocyty (wątroba)	synteza białek ostrej fazy
		komórki macierzyste (szpik)	różnicowanie w kierunku bazofilów, płytek krwi
<b>IL-27</b>	monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne	limfocyty T	prolifерacja, aktywacja, produkcja IFN $\gamma$
		komórki NK	produkcja IFN $\gamma$
		limfocyty Treg	aktywacja
		limfocyty Th17	hamowanie
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	makrofagi, limfocyty T, komórki dendrytyczne, komórki NK	makrofagi	aktywacja, indukcja syntezy tlenu azotu
		neutrofile	aktywacja

Tabela III-3-1, cd. Charakterystyka głównych cytokin i chemokin układu immunologicznego

Cytokiny	Produkowane przez	Działają na komórki	Funkcja
		śródbłonek naczyń	ekspresja molekuł adhezyjnych (E-selektyna, P-selektyna)
		hepatocyty (wątroba)	synteza białek ostrej fazy
		podwzgórze	regulacja temperatury ciała
<b>TNFβ</b>	limfocyty T CD4 <sup>+</sup> (Th1), niektóre CD8 <sup>+</sup> (cytotoksyczne)	makrofagi	aktywacja, produkcja tlenu azotu
		neutrofile	aktywacja
		limfocyty B	hamowanie funkcji
		limfocyty T	indukcja apoptozy
<b>Cytokiny Th17 (odczyn zapalny)</b>			
<b>IL-17</b>	limfocyty T CD4 <sup>+</sup> (Th17) limfocyty T CD8 <sup>+</sup> , neutrofile, komórki NK, limfocyty T gamma/delta	neutrofile	rekrutacja
		makrofagi	aktywacja (produkcja cytokin i chemokin)
		śródbłonki	wytwarzanie cytokin
		fibroblasty	
		nabłonki	
<b>IL-23</b>	komórki dendrytyczne, makrofagi	limfocyty T (pamięci)	prolifерacja, produkcja IFNγ
		limfocyty Th17	różnicowanie, aktywacja
		hepatocyty (wątroba)	wytwarzanie białek ostrej fazy
		komórki macierzyste (szpik)	różnicowanie w kierunku neutrofilów, płytek krwi
<b>Cytokiny Th2 (odpowiedź humoralna)</b>			
<b>IL-4</b>	limfocyty Th2, komórki tuczne, limfocyty NKT, bazofile	limfocyty B	prolifерacja, aktywacja, wytwarzanie przeciwciał IgE, IgG1 (warunkuje przełączanie klas)
		limfocyty T	prolifерacja, różnicowanie w kierunku Th2
		komórki tuczne	aktywacja, różnicowanie
		eozynofile	aktywacja
		monocyty/makrofagi	aktywacja (alternatywna)
<b>IL-5</b>	limfocyty CD4 <sup>+</sup> Th2, komórki tuczne	limfocyty B	prolifерacja, aktywacja, produkcja IgA
		eozynofile	aktywacja, różnicowanie
<b>IL-13</b>	limfocyty Th2, komórki tuczne, limfocyty NKT	limfocyty B	prolifерacja, różnicowanie, produkcja IgE
		makrofagi	hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych, aktywacja alternatywna
		limfocyty Th1	hamowanie aktywności
<b>IL-25</b>	limfocyty Th2, komórki tuczne	limfocyty Th2	produkcja cytokin (stymulują produkcję przeciwciał IgE, IgA)
<b>Cytokiny Th1 (odpowiedź komórkowa)</b>			
<b>IL-12</b>	makrofagi, komórki dendrytyczne	limfocyty T CD4 <sup>+</sup>	różnicowanie w kierunku Th1

Tabela III-3-1, cd. Charakterystyka głównych cytokin i chemokin układu immunologicznego

Cytokiny	Produkowane przez	Działają na komórki	Funkcja
IFN $\gamma$	limfocyty T; CD4 <sup>+</sup> (Th1); CD8 <sup>+</sup> (cytotoksyczne)	limfocyty Th1	aktywacja, indukcja syntezy IFN $\gamma$
		komórki NK	
		neutrofile	aktywacja
		limfocyty T	różnicowanie w kierunku Th1
		komórki NK	aktywacja
		makrofagi	
		keratynocyty	
		limfocyty B	przełączanie klas przeciwciał
		limfocyty Th2	hamowanie aktywności – wytwarzania cytokin
<b>Cytokiny odporności przeciwwirusowej – interferony typu I</b>			
IFN $\alpha$	plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (pDC), makrofagi różne komórki	różne komórki	synteza białek przeciwwirusowych; wzmożenie ekspresji białek MHC klasy I
		komórki NK	aktywacja
IFN $\beta$	fibroblasty, plazmocytoidalne, komórki dendrytyczne (pDC), różne komórki	różne komórki	synteza białek przeciwwirusowych; wzmożenie ekspresji białek MHC klasy I
		komórki NK	aktywacja
<b>Cytokiny regulacyjne (supresyjne)</b>			
IL-10	limfocyty Th2, Treg, monocyty	limfocyty Th1	hamowanie aktywności
		makrofagi	hamowanie aktywacji (produkcji i sekrecji cytokin)
TGF $\beta$	limfocyty T (Treg)	limfocyty B	hamowanie wzrostu, indukcja produkcji przeciwciał klasy IgA
		makrofagi	hamowanie aktywacji
		limfocyty T	hamowanie aktywacji, wytwarzania cytokin (IL-2, TNF $\alpha$ )
		neutrofile	aktywacja
		skóra, kości	stymulacja procesów naprawczych
<b>Czynniki wzrostu</b>			
IL-2	limfocyty T (CD4 <sup>+</sup> naiwne i Th1; aktywowane antygenem CD8 <sup>+</sup> )	limfocyty T	prolifерacja, różnicowanie
		limfocyty Treg	prolifерacja i aktywacja
		komórki NK	różnicowanie
IL-3	limfocyty T	komórki pochodzące ze szpiku	prolifерacja, dojrzewanie (hematopoeza)
IL-7	komórki zrębu szpiku i grasicy	limfocyty B i T	wczesne dojrzewanie (hematopoeza)
IL-11	komórki zrębu szpiku (fibroblasty)	komórki macierzyste	dojrzewanie, różnicowanie (powstawanie płytek krwi)
IL-15	wiele komórek (oprócz limfocytów T)	limfocyty T	prolifерacja, aktywacja, przeżycie limfocytów T CD8 <sup>+</sup> pamięci
		komórki NK	dojrzewanie, produkcja IFN $\gamma$

Tabela III-3-1, cd. Charakterystyka głównych cytokin i chemokin układu immunologicznego

Cytokiny	Produkowane przez	Działają na komórki	Funkcja
		limfocyty B	prolifерacja, wytwarzanie przeciwciał (oprócz IgE)
		komórki tuczne	prolifерacja, różnicowanie (razem z IL-3 i SCF)
<b>IL-21</b>	limfocyty T	limfocyty B	prolifерacja
		limfocyty T	prolifерacja, rozwój i aktywacja Th17
		komórki NK	prolifерacja
<b>G-CSF</b>	fibroblasty, makrofagi, komórki śródbłónka	granulocyty	dojrzwanie
<b>M-CSF</b>	komórki szpiku, fibroblasty, makrofagi, komórki śródbłónka	monocyty, makrofagi	dojrzwanie, aktywacja
<b>GM-CSF</b>	fibroblasty, makrofagi, komórki śródbłónka, limfocyty T	granulocyty, monocyty, makrofagi	prolifерacja, dojrzwanie, aktywacja
<b>Inne cytokiny</b>			
<b>IL-16</b>	limfocyty T, komórki tuczne, eozynofile, fibroblasty	limfocyty T	chemotaksja, ekspresja IL-2R
		monocyty	chemotaksja
		eozynofile	chemotaksja
<b>IL-19</b>	monocyty, makrofagi	monocyty	aktywacja (produkcja IL-6 i TNF $\alpha$ )
		limfocyty Th2	produkcja IL-4
<b>IL-20</b>	limfocyty Th1	keratynocyty	różnicowanie, wytwarzanie TNF $\alpha$
<b>IL-24</b>	monocyty, limfocyty	komórki śródbłónków	aktywacja
		komórki nowotworowe	apoptoza, hamowanie wzrostu guzów
<b>IL-31</b>	limfocyty Th2	makrofagi	aktywacja, wytwarzanie chemokin (CCL)
		keratynocyty	prolifерacja
<b>IL-32</b>	limfocyty T, komórki NK, komórki nabłónkowe	makrofagi	wytwarzanie dużych ilości cytokin prozapalnych i chemokin
<b>IL-33</b>	komórki śródbłónka, komórki nabłónka [wymaga utworzenia/aktywacji inflamasomu]	limfocyty Th2	synteza cytokin (IL-4, IL-13)
		komórki tuczne	aktywacja
		eozynofile	aktywacja
		limfocyty B	synteza IgM
<b>Chemokiny CCL</b>			
<b>CCL2</b>	monocyty, makrofagi, fibroblasty, keratynocyty	makrofagi, monocyty	chemotaksja, aktywacja, odczyn zapalny
		bazofile	chemotaksja, wydzielanie histaminy, odczyn zapalny
		limfocyty T	migracja, różnicowanie, polaryzacja Th2
		komórki NK	chemotaksja, migracja
		komórki dendrytyczne	

Tabela III-3-1, cd. Charakterystyka głównych cytokin i chemokin układu immunologicznego

Cytokiny	Produkowane przez	Działają na komórki	Funkcja
<b>CCL3</b>	monocyty, limfocyty T, komórki tuczne, fibroblasty	limfocyty T	chemotaksja, migracja, odczyn zapalny (Th1), konkuruje z HIV-1 o receptor
		monocyty	
		komórki NK	chemotaksja, migracja
		komórki dendrytyczne	
<b>CCL4</b>	monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki śródbłonnów	monocyty, makrofagi	chemotaksja, odczyn zapalny, konkuruje z HIV-1 o receptor
		limfocyty T	
		komórki NK	
		komórki dendrytyczne	
<b>CCL5</b>	limfocyty T, płytki krwi, komórki śródbłonnów	monocyty	chemotaksja, aktywacja, odczyn zapalny (Th1), konkuruje z HIV-1 o receptor
		limfocyty T	
		bazofile	chemotaksja, degranulacja, odczyn zapalny
		eozynofile	
		komórki NK	chemotaksja, migracja
<b>CCL11</b>	komórki nabłonkowe, monocyty, limfocyty T, komórki śródbłonnów	monocyty	chemotaksja, reakcje alergiczne, odczyn zapalny (Th2)
		limfocyty T	
		komórki NK	
		komórki dendrytyczne	
		komórki śródbłonnów	
<b>CCL18</b>	komórki dendrytyczne	naiwne limfocyty T (CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> )	przyciąganie do komórek APC (węzły chłonne)
<b>CCL19</b>	komórki śródbłonna z wysokim nabłonkiem HEV	limfocyty T	migracja, zasiedlanie wtórnych narządów limfatycznych
		komórki dendrytyczne	
<b>CCL21</b>	komórki śródbłonna z wysokim nabłonkiem HEV	limfocyty T	migracja, zasiedlanie wtórnych narządów limfatycznych
		komórki dendrytyczne	
<b>CCL22</b>	makrofagi, komórki dendrytyczne	limfocyty T (Th2, Treg)	migracja, zasiedlanie skóry
<b>CCL25</b>		tymocyty	migracja, zasiedlanie grasicy
		limfocyty T	migracja, zasiedlanie jelita
		komórki dendrytyczne	migracja
<b>CCL27</b>		limfocyty T (Treg, T <sub>M</sub> )	migracja, zasiedlanie skóry
<b>Chemokiny CXCL</b>			
<b>CXCL1</b>	monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna	neutrofile	chemotaksja, aktywacja, odczyn zapalny
		limfocyty T	aktywacja
		fibroblasty	
		komórki śródbłonnów	angiogeneza
<b>CXCL2</b>	monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna	neutrofile	chemotaksja, degranulacja, odczyn zapalny
		bazofile	
		komórki śródbłonnów	angiogeneza

Tabela III-3-1, cd. Charakterystyka głównych cytokin i chemokin układu immunologicznego

Cytokiny	Produkowane przez	Działają na komórki	Funkcja
<b>CXCL3</b>	monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna	neutrofile	chemotaksja, aktywacja, odczyn zapalny
		limfocyty T	aktywacja
		komórki śródbłonnków	angiogeneza
<b>CXCL7</b>	płytki krwi	neutrofile	chemotaksja, aktywacja, odczyn zapalny
		komórki śródbłonnków	angiogeneza
		stymuluje resorpcję skrzepów	
<b>CXCL8 (IL-8)</b>	makrofagi, monocyty, komórki dendrytyczne, fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonna	neutrofile	chemotaksja, aktywacja, uwolnienie ziarnistości, odczyn zapalny
		limfocyty T (naiwne)	chemotaksja
		komórki śródbłonnków	angiogeneza
<b>CXCL10</b>	keratynocyty, monocyty, fibroblasty, limfocyty T, komórki śródbłonna	monocyty	chemotaksja
		limfocyty T	chemotaksja, różnicowanie w kierunku Th1
		komórki NK	chemotaksja
		komórki śródbłonnków	inhibitor angiogenezy
<b>CXCL12</b>	komórki zrębu (szpik kostny)	limfocyty B, prekursorzy LB	migracja, dojrzewanie, różnicowanie
		monocyty	
		komórki dendrytyczne	
		komórki NK	
		limfocyty T (naiwne)	chemotaksja, migracja, konkuruje z HIV-1 o receptor
		komórki śródbłonnków	angiogeneza
<b>CXCL13</b>	komórki zrębu (szpik kostny)	limfocyty B	migracja, zasiedlanie w narządach limfatycznych
<b>CXCL16</b>	komórki dendrytyczne	limfocyty T	migracja
		limfocyty NKT	
		komórki NK	
<b>Chemokiny CX3CL</b>			
<b>CX3CL1</b>	monocyty, komórki śródbłonna, komórki mikrogleju	monocyty	chemotaksja, adhezja do śródbłonnków
		komórki NK	
		limfocyty T	
<b>Chemokiny CL</b>			
<b>XCL1</b>	komórki NK, limfocyty T	limfocyty T	migracja, różnicowanie
		tymocyty	chemotaksja
		komórki NK	
		komórki dendrytyczne	
<b>XCL2</b>	komórki NK	limfocyty T, komórki NK	chemotaksja

limfocytów i innych komórek. Każda chemokina jest wiązana przez jeden lub więcej receptorów i działa na jeden lub więcej typów komórek.

Produkcja chemokin, a także ekspresja odpowiednich receptorów dla chemokin może być konstytutywna albo indukowalna. Chemokiny wytwarzane konstytutywnie (homeostaticzne) gwarantują zasiedlanie centralnych narządów limfatycznych przez komórki, regulują proces hematopoezy, kontrolują przemieszczanie się komórek (limfocyty B, T, komórki dendrytyczne) do obwodowych narządów limfatycznych i kierują komórki do odpowiednich obszarów w tych narządach. Chemokiny indukowalne, regulujące odczyn zapalny, wytwarzane są pod wpływem czynników sygnalizujących zagrożenie (alarminy: PAMPs, DAMPs, cytokiny prozapalne). Nie tylko ściągają komórki do miejsca zakażenia czy uszkodzenia tkanek, ale zatrzymują je w tym miejscu i aktywują te komórki, umożliwiając im efektywne niszczenie patogenów. Działanie chemokin umożliwiające migrację komórek z łożyska naczyniowego do tkanek (czy narządów limfatycznych) jest dwójakiego rodzaju. Tworzą gradient stężenia, a tym samym nadają kierunek wędrówki leukocytów, a ponadto indukują zmiany konformacyjne integryn na leukocytach, co pozwala na wiązanie leukocytów do komórek śródbłonna naczyniowego.

Chemokiny odgrywają istotną rolę w procesach patologicznych (reakcje alergiczne) i w chorobach autoimmunizacyjnych, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Chemokiny wiążące receptor CCR5 i CXCR4 mogą regulować zakażenie wirusem HIV-1, który wykorzystuje te receptory, by wnikać do komórek. Funkcje chemokin szczegółowo przedstawiono w tabeli III-3-1.

### PYTANIA DO ROZDZIAŁU III

1. Jakie są funkcje dopełniacza w neutralizacji drobnoustrojów?
2. Wymień funkcje immunologiczne białek ostrej fazy.
3. Czy cytokiny są produkowane wyłącznie przez komórki układu immunologicznego?
4. Które cytokiny mają właściwości przeciwzapalne?
5. Podaj przykłady synergizmu i antagonizmu działania cytokin.
6. Jaka jest rola chemokin w indukcji odpowiedzi immunologicznej?

### PIŚMIENNICTWO

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S.: Cellular and Molecular Immunology. 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia 2014.
2. Amara U., Rittirsch D., Flierl M., et al.: Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632: 71–79.
3. Bobrowski M., Kuna P., Pietruczuk M.: Udział chemokin w kontroli migracji limfocytów. *Diagn Lab* 2012; 48 (1): 57–62.
4. Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D.: Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 659–702.
5. Gros P., Milder F.J. and Jansen B.J.C.: Complement driven by conformational changes. *Nature Rev Immunol*. 2008; (8): 48–58.
6. Jain S., Gautam V., Naseem S.: Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3 (1): 118–127.
7. Kilicarslan A., Uysal A., Roach E.C.: Acute Phase Reactants. *Acta Medica* 2013; 2: 2–7.
8. Klaska I., Nowak J.Z.: Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii. *Postępy Hig Med Dośw.* 2007 (61): 167–177.
9. Koj A.: Białka ostrej fazy – po 25 latach. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2010; 46 (1): 7–14.
10. Kolev M., Le Fricc and Kemper C.: Complement – tapping into new sites and effector systems. *Nature Rev Immunol*. 2014 (14): 811–820.
11. Kopeć-Szlęzak J.: Chemokiny i receptory chemokin w układzie krwiotwórczym. *Acta Haematol Pol.* 2003; 34 (1): 49–59.
12. Kopeć-Szlęzak J.: Cytokiny w procesach odpornościowych. *Onkol Pol.* 2005; 8 (4): 217–222.
13. Murphy K., Travers P., Walport M.: Janeway's Immunobiology. Garland Science Eds. New York 2008.
14. Ward P.A., Lambris J.D.: Interactions between coagulation and complement – their role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012 (34): 151–165.
15. Zhou Z., Xu M.-J., Gao B.: Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell Molecular Immunol.* 2016; 13: 301–315.
16. Zipfel P.F., Skerka C.: Complement regulators and inhibitory proteins. *Nature Rev Immunol.* 2009 (9): 729–740.