

Spis treści

Przedmowa	XIX
Legenda graficzna	XXI
Wykaz skrótów <i>Dominika Nowis</i>	XXV
1 Wstęp do immunologii <i>Dominika Nowis, Jakub Gołąb</i>	1
1.1. Odporność nieswoista	4
1.1.1. Fagocytoza. Funkcje granulocytów i makrofagów	6
1.1.2. Układ dopełniacza	7
1.1.3. Komórki NK i nieswoiste komórki limfoidalne	8
1.2. Odporność swoista	8
1.2.1. Pierwotna i wtórna odpowiedź immunologiczna	9
1.2.2. Odpowiedź humoralna	9
1.2.2.1. Przeciwciała	9
1.2.2.2. Receptory dla fragmentów Fc przeciwciał	10
1.2.3. Odpowiedź komórkowa	11
1.2.3.1. Receptory limfocytów T	12
1.2.4. Powstawanie limfocytów	12
1.2.5. Krążenie limfocytów	14
1.2.6. Prezentacja antygenów limfocytom T	16
1.2.6.1. Główny układ zgodności tkankowej	16
1.2.6.2. Mechanizmy prezentacji antygenów	17
1.2.6.2.1. Prezentacja antygenów w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy I	17
1.2.6.2.2. Prezentacja antygenów w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy II	18
1.2.6.2.3. Krzyżowa prezentacja antygenów	18
1.2.6.2.4. Aktywująca synapsa immunologiczna	18
1.2.6.3. Regulacja profilu swoistej odpowiedzi immunologicznej i kontrola jej nasilenia	18
1.2.6.3.1. Regulacja profilu swoistej odpowiedzi immunologicznej	18
1.2.6.3.2. Mechanizmy kontroli swoistej odpowiedzi immunologicznej	19
1.2.6.3.2.1. Punkty kontrolne układu odpornościowego	19
1.2.6.3.2.2. Limfocyty T regulatorowe	19
1.3. Układ odpornościowy w zdrowiu i w chorobie	19
2 Budowa i funkcje narządów limfatycznych <i>Paweł Matryba, Marek Jakóbiński, Jakub Gołąb</i>	21

2.1. Szpik	21
2.2. Grasica	23
2.2.1. Inwolucja grasicy	25
2.3. Węzły limfatyczne	25
2.3.1. Zrąb i zatoki węzła	26
2.3.2. Unaczynienie węzła	28
2.3.3. Kora węzła	28
2.3.3.1. Komórki zrębu węzła	29
2.3.3.2. Limfocyty kory węzła	30
2.3.3.3. Komórki dendrytyczne kory węzła	30
2.3.3.4. Makrofagi węzłów limfatycznych	30
2.3.3.5. Inne komórki węzłów limfatycznych	30
2.3.4. Rdzeń węzła	30
2.3.5. Przepływ limfy przez węzeł i znaczenie tego zjawiska	30
2.4. Śledziona	31
2.4.1. Ogólna budowa śledziony	31
2.4.2. Zrąb śledziony	31
2.4.3. Unaczynienie śledziony	31
2.4.3.1. Tętnice	31
2.4.3.2. Zatoki i żyły śledziony	32
2.4.4. Miazga biała	32
2.4.5. Miazga czerwona	32
2.4.6. Czynność śledziony	32
2.5. Inne narządy i struktury limfatyczne	33
2.5.1. Plamki mleczne	33
2.5.2. Migdałki	33
2.5.3. Tkanka limfatyczna związana ze ścianą jelit	33

3 Przeciwciała i receptory limfocytów B i T *Marek Jakóbisiak, Dominika Nowis, Witold Lasek*

	35
3.1. Przeciwciała i receptory limfocytów B	35
3.1.1. Ogólna charakterystyka przeciwciał	35
3.1.1.1. Budowa i właściwości	35
3.1.1.2. Klasy immunoglobulin	39
3.1.1.2.1. IgA	39
3.1.1.2.2. IgD	40
3.1.1.2.3. IgE	40
3.1.1.2.4. IgG	40
3.1.1.2.5. IgM	41
3.1.1.3. Przeciwciała matczyne przechodzące do płodu przez łożysko	41
3.1.1.4. Wartościowość, powinowactwo, awidność	42
3.1.1.5. Kompleksy immunologiczne	43
3.1.2. Receptory immunoglobulinowe limfocytu B	43
3.1.3. Powstawanie przeciwciał	44
3.1.3.1. Organizacja genów immunoglobulinowych człowieka	44
3.1.3.2. Rearanżacja i ekspresja genów immunoglobulinowych	45

3.1.3.2.1. Rearanżacja genów immunoglobulinowych i zmienność na złączach	48
3.1.3.2.2. Wyłączenie alleliczne i regulacja ekspresji genów immunoglobulinowych	52
3.1.3.2.3. Jednoczasowe wytwarzanie receptorów zbudowanych z IgM i IgD	53
3.1.3.2.4. Zmiany w genach immunoglobulinowych zachodzące po pobudzeniu limfocyty B przez antygen	54
3.1.3.2.4.1. Mutacje w obszarach genów immunoglobulinowych kodujących części zmienne przeciwciał	54
3.1.3.2.4.2. Przełączanie klas immunoglobulin	56
3.1.3.2.4.3. Jednoczasowe wytwarzanie przeciwciał i receptorów BCR	58
3.1.4. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał	59
3.1.4.1. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał klasy IgG	59
3.1.4.2. Inne receptory dla fragmentu Fc przeciwciał	63
3.1.4.2.1. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał IgA i IgM	64
3.1.4.2.2. Receptor dla polimerycznych form przeciwciał	64
3.1.4.2.3. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał IgE	64
3.1.5. Przeciwciała monoklonalne	65
3.1.5.1. Otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych	65
3.1.5.2. Mianownictwo przeciwciał monoklonalnych	66
3.1.5.3. Modyfikowanie przeciwciał monoklonalnych w celu zwiększenia skuteczności ich działania	67
3.1.5.3.1. Pochodne PM o zmniejszonej masie cząsteczkowej	67
3.1.5.3.2. Immunokoniugaty zawierające przeciwciała monoklonalne	68
3.1.5.3.2.1. Koniugaty PM z radioizotopami	68
3.1.5.3.2.2. Immunotoksyny	70
3.1.5.3.2.3. Koniugaty PM z lekami	70
3.1.5.3.2.4. Immunocytokiny	70
3.1.5.3.3. Pochodne przeciwciał zawierające fragment Fc	70
3.1.5.3.4. PM i ich pochodne o podwójnej swoistości	70
3.1.5.4. Terapeutyczne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych i ich pochodnych	71
3.1.5.5. Inne zastosowania przeciwciał monoklonalnych	72
3.2. Receptory limfocytów T wiążące antygen	72
3.2.1. Budowa receptorów limfocytów T wiążących antygen	73
3.2.2. Powstawanie receptorów limfocytów T wiążących antygen	75
3.3. Nadrodzina genów cząsteczek immunoglobulinopodobnych	78

4 Główny układ zgodności tkankowej i prezentacja antygenów

<i>Jakub Gołąb, Marek Jakóbsiak</i>	79
4.1. Budowa cząsteczek MHC klasy I	80
4.2. Budowa cząsteczek MHC klasy II	81
4.3. Główny układ zgodności tkankowej człowieka	83
4.3.1. Ludzkie cząsteczki MHC klasy I	84
4.3.2. Ludzkie cząsteczki MHC klasy II	84

4.3.3. Regulacja ekspresji genów dla cząsteczek MHC	84
4.3.4. Niezrównoważenie sprzężeń	84
4.3.5. Powiązania między układem HLA a występowaniem określonych chorób	85
4.4. Słabe antygeny zgodności tkankowej	85
4.5. Funkcja głównego układu zgodności tkankowej	85
4.6. Mechanizmy prezentacji antygenów limfocytom T	86
4.6.1. Prezentacja antygenów z udziałem cząsteczek MHC klasy I	87
4.6.1.1. Prezentacja krzyżowa	90
4.6.2. Prezentacja antygenów z udziałem cząsteczek MHC klasy II	91
4.7. Prezentacja antygenów w połączeniu z cząsteczkami CD1 oraz MR1	92
5 Dojrzewanie limfocytów <i>Jakub Gołąb</i>	95
5.1. Dojrzewanie limfocytów T	95
5.1.1. Wczesna faza dojrzewania tymocytów	95
5.1.1.1. Selekcja β	96
5.1.2. Późna faza dojrzewania tymocytów	98
5.1.2.1. Selekcja pozytywna i negatywna	98
5.1.2.1.1. Restrykcja MHC	98
5.1.2.1.2. Komórki uczestniczące w selekcji tymocytów	98
5.1.2.1.3. Mechanizmy selekcji w grasicy	100
5.1.2.1.4. Powstawanie limfocytów T regulatorowych	101
5.2. Powstawanie limfocytów $T\gamma\delta$	101
5.3. Dojrzewanie limfocytów B	102
5.3.1. Etapy rozwoju limfocytów B	103
5.3.1.1. Wczesne limfocyty pro-B	103
5.3.1.2. Limfocyty pro-B	103
5.3.1.3. Limfocyty pre-B	104
5.3.1.3.1. Selekcja pozytywna i negatywna limfocytów B	104
5.3.1.3.1.1. Selekcja pozytywna	104
5.3.1.3.1.2. Selekcja negatywna	104
5.3.1.4. Niedojrzałe limfocyty B	105
5.3.1.5. Dojrzałe limfocyty B	105
5.3.2. Powstawanie limfocytów B-1	106
6 Krążenie limfocytów <i>Jakub Gołąb</i>	107
6.1. Etapy przechodzenia limfocytów przez ścianę naczynia	108
6.1.1. Etap I: toczenie się	109
6.1.1.1. Selektyny i ich ligandy	109
6.1.2. Etap II: aktywacja	111
6.1.3. Etap III: ścisła adhezja	111
6.1.3.1. Cząsteczki immunoglobulinopodobne uczestniczące w ścisłej adhezji	111
6.1.4. Etap IV: diapedeza	112
6.2. Regulacja krążenia limfocytów	114
6.2.1. Krążenie limfocytów dziewiczych	116

6.2.2. Krążenie limfocytów efektorowych i limfocytów pamięci	117
--	-----

7 Rozwój swoistej odpowiedzi immunologicznej <i>Jakub Gołąb, Marek Jakóbisiak</i>	119
--	------------

7.1. Rozwój odpowiedzi komórkowej	119
7.1.1. Komórki prezentujące antygen	120
7.1.1.1. Komórki dendrytyczne	120
7.1.1.1.1. Populacje komórek dendrytycznych	120
7.1.1.1.1.1. Komórki cDC1	120
7.1.1.1.1.2. Komórki cDC2	121
7.1.1.1.2. Funkcje komórek dendrytycznych	121
7.1.1.1.2.1. Aktywacja komórek dendrytycznych	122
7.1.1.1.2.2. Sygnały kostymulujące komórek dendrytycznych	123
7.1.1.1.2.3. Cytokiny wydzielane przez komórki dendrytyczne	124
7.1.1.1.2.4. Inne interakcje komórek dendrytycznych z limfocytami T	124
7.1.1.1.2.5. Warianty prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne	124
7.1.2. Limfocyty B	126
7.1.3. Makrofagi	126
7.1.4. Inne komórki prezentujące antygen	126
7.2. Rozwój odpowiedzi humoralnej	126
7.2.1. Antygeny rozpoznawane przez limfocyty B	126
7.2.2. Migracja limfocytów w węzłach limfatycznych	129
7.2.3. Aktywacja limfocytów B	129
7.2.3.1. Grudkowe komórki dendrytyczne	132
7.2.3.2. Powstawanie ośrodków rozmnażania w grudkach	132
7.2.3.3. Dojrzewanie powinowactwa	133
7.3. Mitogeny i superantygeny	136
7.3.1. Mitogeny	136
7.3.2. Superantygeny	137

8 Aktywacja limfocytów <i>Radosław Zagożdżon</i>	139
---	------------

8.1. Aktywacja limfocytów T	140
8.1.1. Rozpoznanie antygeny przez TCR	140
8.1.2. Synapsa immunologiczna	141
8.1.3.1. Wczesny etap przekazania sygnału z TCR i rola białek adaptorowych	144
8.1.3.2. Wewnątrzkomórkowe szlaki przekazania sygnału do aktywacji	146
8.1.3.2.1. Szlaki związane z metabolizmem fosfatydyloinozytolu	146
8.1.3.2.2. GTPazy i kaskady kinaz MAP	147
8.1.3.3. Zmiana fenotypu limfocytu T w wyniku aktywacji	148
8.1.4. Cząsteczki powierzchniowe wpływające na proces aktywacji limfocytowi	149
8.1.4.1. Cząsteczki kostymulujące	149
8.1.4.2. Cząsteczki hamujące aktywację	149
8.1.5. Anergia, wyczerpanie i apoptoza limfocytów T	149

8.2. Aktywacja limfocytów B	151
8.2.1. Sygnał aktywujący limfocyt B	151
8.2.2. Częsteczki powierzchniowe wpływające na proces aktywacji limfocytów B	152
9 Mechanizmy cytotoksyczności limfocytów <i>Witold Lasek</i>	155
9.1. Wstępne etapy reakcji cytotoksycznej	156
9.2. Reakcja cytotoksyczna zależna od ziaren litycznych	157
9.2.1. Budowa ziaren litycznych	158
9.2.1.1. Perforyna	159
9.2.1.2. Granzymy	159
9.2.1.3. Granulizyna	160
9.2.2. Mechanizmy zabezpieczające komórki efektorowe przed działaniem własnych czynników cytotoksycznych	160
9.3. Genetyczne defekty związane z biogenezą i egzocytozą ziaren litycznych	161
9.4. Reakcje cytotoksyczne zależne od receptorów dla cząsteczek nadrodziny TNF	161
9.5. Apoptoza jako mechanizm efektorowy cytotoksyczności komórkowej	163
10 Populacje i subpopulacje limfocytów <i>Marek Jakóbisiak, Witold Lasek, Jakub Gołąb</i>	165
10.1. Limfocyty B	166
10.1.1. Limfocyty B regulatorowe	166
10.2. Limfocyty T	167
10.2.1. Subpopulacje limfocytów T pomocniczych	167
10.2.1.1. Limfocyty Th1	168
10.2.1.2. Limfocyty Th2	168
10.2.1.3. Limfocyty Th17	168
10.2.1.4. Limfocyty Tfh	169
10.2.1.5. Inne subpopulacje limfocytów T pomocniczych	169
10.2.1.6. Regulacja odpowiedzi immunologicznej przez limfocyty T pomocnicze	169
10.2.2. Subpopulacje limfocytów T regulatorowych	170
10.2.3. Subpopulacje limfocytów cytotoksycznych	171
10.3. Niekonwencjonalne limfocyty T	172
10.3.1. Limfocyty T $\gamma\delta$	172
10.3.2. Limfocyty MAIT	173
10.3.3. Limfocyty NKT	173
10.3.4. Limfocyty GEM	174
10.4. Nieswoiste komórki limfoidalne	174
10.5. Komórki NK	174
10.5.1. Receptory komórek NK i sposób rozpoznawania komórek docelowych	176
10.5.1.1. Receptory z nadrodziny cząsteczek immunoglobulinopodobnych	176
10.5.1.2. Receptory lektynowe	177

10.5.1.3. Inne receptory i koreceptory komórek NK	180
10.5.2. Fizjologiczna rola komórek NK	180
10.5.2.1. Rola komórek NK w obronie przeciwnowotworowej	180
10.5.2.2. Rola komórek NK w obronie przeciwwirusowej	181
10.5.3. Wykorzystanie komórek NK w leczeniu nowotworów	181
10.5.4. Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC)	181

11 Cytokiny *Jakub Gołąb, Marek Jakóbisiak* **183**

11.1. Podstawowe właściwości cytokin	183
11.2. Receptory dla cytokin	186
11.2.1. Budowa receptorów dla cytokin	186
11.2.2. Przekazanie sygnału z receptorów dla cytokin	186
11.3. Interleukiny	187
11.3.1. Rodzina interleukiny 1	187
11.3.1.1. Receptory dla cytokin z grupy interleukiny 1	188
11.3.1.2. Właściwości biologiczne interleukiny 1 β	188
11.3.2. Interleukina 2	190
11.3.2.1. Receptory dla interleukiny 2	190
11.3.2.2. Właściwości interleukiny 2	190
11.3.2.3. Zastosowania kliniczne	190
11.3.3. Interleukina 4	190
11.3.4. Rodzina interleukiny 6	191
11.3.4.1. Reakcja ostrej fazy	192
11.3.5. Rodzina interleukiny 10	192
11.3.6. Rodzina interleukiny 12	193
11.3.7. Rodzina interleukiny 17	194
11.4. Interferony	194
11.4.1. Rodzaje interferonów	194
11.4.2. Powstawanie interferonów	195
11.4.3. Receptory dla interferonów	196
11.4.4. Działanie przeciwwirusowe	196
11.4.5. Wpływ na układ odpornościowy	197
11.4.6. Wpływ na proliferację i różnicowanie komórek	197
11.4.7. Zastosowania terapeutyczne	197
11.5. Chemokiny	198
11.5.1. Budowa i podział chemokin i ich receptorów	198
11.5.2. Funkcje chemokin	199
11.5.2.1. Wpływ chemokin na ukierunkowaną migrację komórek	199
11.5.2.2. Wpływ chemokin na aktywację komórek	200
11.5.2.3. Funkcje chemokin niezwiązane z układem odpornościowym	201
11.5.3. Mechanizmy regulujące działanie chemokin	201
11.6. Nadrodzina cząsteczek czynnika martwicy nowotworu	201
11.6.1. TNF- α	201
11.6.1.1. Synteza i budowa	201
11.6.1.2. Receptory dla TNF- α	202
11.6.1.2.1. Sygnały przekazywane przez receptory dla TNF- α	202

11.6.1.3. Wpływ TNF- α na układ odpornościowy	202
11.6.1.4. Próby zastosowań klinicznych	203
11.6.1.4.1. Zastosowanie inhibitorów TNF- α w klinice	203
11.6.2. Limfotoksyny	203
11.6.3. FASL(CD178, APO1L)	203
11.6.4. TRAIL	204

12 Regulacja odpowiedzi immunologicznej i pamięć

immunologiczna *Marek Jakóbisiak, Radosław Zagożdżon* **205**

12.1. Kooperacja komórek podczas odpowiedzi immunologicznej	206
12.1.1. Odpowiedź humoralna	206
12.1.2. Odpowiedź komórkowa	208
12.2. Udział limfocytów T w regulacji odpowiedzi immunologicznej	209
12.3. Antyimmunoglobuliny i regulacja idiotypowa	210
12.3.1. Czynniki reumatoidalne	210
12.3.2. Przeciwciała antyidiotypowe	210
12.4. Udział receptorów dla fragmentu Fc przeciwciał w regulacji odpowiedzi immunologicznej	212
12.5. Udział czynników wiążących immunoglobuliny w regulacji odpowiedzi immunologicznej	212
12.6. Pamięć immunologiczna	213
12.6.1. Limfocyty B pamięci	213
12.6.2. Limfocyty T pamięci	215
12.6.3. Pamięć immunologiczna innych komórek	217

13 Odporność nieswoista *Jakub Gołąb, Marek Jakóbisiak*

219

13.1. Rozpoznawanie drobnoustrojów przez nieswoiste mechanizmy odporności	221
13.1.1. Cząsteczki rozpoznające wzorce (PRM)	222
13.1.1.1. Wydzielane PRM	223
13.1.1.2. Powierzchniowe PRM	224
13.1.1.2.1. Powierzchniowe PRM uczestniczące w fagocytozie	224
13.1.1.2.2. Aktywujące receptory z grupy PRR	225
13.1.1.3. Wewnątrzkomórkowe PRR	228
13.1.1.3.1. Wewnątrzkomórkowe receptory TLR	228
13.1.1.3.2. Receptory typu NOD	228
13.1.1.3.3. Cytoplazmatyczne receptory dla kwasów nukleinowych	230
13.1.2. Udział receptorów PRR w indukcji zapalenia	232
13.1.2.1. Aktywacja komórek układu odpornościowego	234
13.2. Funkcja makrofagów i granulocytów	237
13.2.1. Powstawanie	237
13.2.2. Regulacja migracji komórek żernych	240
13.2.3. Aktywacja	241
13.3. Fagocytoza i mechanizmy cytotoksyczności komórek żernych	241
13.4. Mechanizmy zabijania drobnoustrojów przez komórki żerne i inne komórki	242

13.4.1. Mechanizmy tlenowe	244
13.4.2. Mechanizmy pozatlenowe i czynniki w nich uczestniczące	245
13.4.2.1. Defensyny	247
13.4.2.2. Czynniki bakteriobójczy zwiększający przepuszczalność	249
13.4.2.3. Katepsyna G	249
13.4.2.4. Lizozym	249
13.4.2.5. Inne czynniki	250
13.4.3. Białka i peptydy o działaniu przeciwmikrobowym wytwarzane przez komórki nabłonkowe	250
14 Układ dopełniacza <i>Marek Jakóbisiak</i>	251
14.1. Klasyczna droga aktywacji dopełniacza	252
14.2. Lektynowa droga aktywacji dopełniacza	253
14.3. Alternatywna droga aktywacji dopełniacza	254
14.4. Kompleks atakujący błonę	255
14.5. Receptory dla składników dopełniacza	256
14.6. Inne właściwości dopełniacza	257
14.7. Regulacja układu dopełniacza	258
14.7.1. Błonowe czynniki regulujące aktywność dopełniacza	258
14.7.2. Osoczowe czynniki regulujące aktywność dopełniacza	259
15 Odporność w błonach śluzowych i skórze <i>Witold Lasek, Dominika Nowis, Jakub Gołąb</i>	261
15.1. Mechanizmy obronne w błonach śluzowych	261
15.1.1. Mechanizmy obrony błony śluzowej układu pokarmowego	262
15.1.1.1. Mechanizmy i bariery obrony nieswoistej	262
15.1.1.2. Swoiste mechanizmy obrony błony śluzowej układu pokarmowego	263
15.1.1.2.1. Miejsca indukcji odpowiedzi immunologicznej	265
15.1.1.2.2. Mechanizmy regulujące powstawanie komórek plazmatycznych wytwarzających IgA	266
15.1.1.2.3. Miejsca fazy efektorowej odpowiedzi immunologicznej w błonach śluzowych	267
15.1.1.2.4. Mechanizm wydzielania IgA do światła jelita	267
15.1.1.2.5. Charakterystyka SIgA	269
15.1.1.2.6. Limfocyty śródnabłonkowe przewodu pokarmowego	270
15.1.1.3. Mechanizmy warunkujące utrzymanie homeostazy w układzie pokarmowym	272
15.1.1.3.1. Tolerancja pokarmowa	272
15.1.1.3.2. Rola prawidłowej mikroflory przewodu pokarmowego w obronie błon śluzowych	272
15.1.2. Rola wątroby w mechanizmach odporności w obrębie błon śluzowych	274
15.1.3. Tkanka limfatyczna i mechanizmy odporności w obrębie układu oddechowego	275
15.1.3.1. Mechanizmy odporności nieswoistej w układzie oddechowym	275

15.1.3.2. Specyfika NALT i BALT	276
15.1.4. Mechanizmy obronne w błonie śluzowej układu rozrodczego	277
15.2. Układ odpornościowy skóry	277
15.2.1. Komórki układu odpornościowego skóry	277
15.2.1.1. Keratynocyty	279
15.2.1.2. Komórki Langerhansa - naskórkowe makrofagi	279
15.2.1.3. Komórki dendrytyczne skóry	280
15.2.1.4. Nieswoiste komórki limfoidalne	281
15.2.1.5. Limfocyty T	282
15.2.2. Wpływ promieniowania UV na układ odpornościowy skóry	284
16 Immunologia ciąży <i>Jakub Gołąb</i>	285
16.1. Wczesne etapy ciąży	286
16.2. Odpowiedź immunologiczna w doczesnej	287
16.2.1. Rola komórek NK w ciąży	288
16.2.2. Makrofagi w doczesnej	289
16.2.3. Rola limfocytów w ciąży	289
16.3. Immunologiczne przyczyny niepłodności	290
16.4. Odporność bierna przekazywana przez łożysko i z mlekiem matki	290
17 Neuroimmunologia <i>Tomasz Stokłosa</i>	293
17.1. Komunikacja układu odpornościowego i układu nerwowego	293
17.1.1. Unerwienie narządów limfatycznych - wpływ neuroprzekazników na komórki układu odpornościowego	294
17.1.2. Rola układu odpornościowego w odczuwaniu bólu	294
17.2. Interakcje układu odpornościowego z układem endokrynowym	294
17.2.1. Rola hormonów w układzie odpornościowym	294
17.2.2. Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa	296
17.3. Interakcje komórek i mediatorów układu odpornościowego w ośrodkowym układzie nerwowym	297
17.3.1. Działanie cytokin w mózgu	297
17.3.2. Pirogenne działanie cytokin	297
17.3.3. Prezentacja antygenów w ośrodkowym układzie nerwowym w kontekście bariery krew-mózg	298
17.4. Stres i jego wpływ na układ odpornościowy	299
18 Immunoematologia <i>Tomasz Grzywa</i>	301
18.1. Układy grupowe krwinek czerwonych	302
18.1.1. Układ grupowy ABO	304
18.1.1.1. Antygeny układu ABO	304
18.1.1.2. Przeciwciała układu ABO	306
18.1.2. Układ grupowy Rh	306
18.1.2.1. Antygeny układu Rh	306
18.1.2.2. Przeciwciała układu Rh	307
18.2. Odpowiedź immunologiczna na immunizację antygenami grupowymi krwi	307

18.2.1. Powikłania potransfuzyjne	307
18.2.2. Konflikt serologiczny matczyno-płodowy i choroba hemolityczna płodu i noworodka	309
18.2.2.1. Konflikt serologiczny w układzie Rh	309
18.2.2.2. Konflikt serologiczny w układzie ABO	311
18.2.2.3. Profilaktyka choroby hemolitycznej płodu i noworodka	311
18.3. Niedokrwistości autoimmunohemolityczne	311
18.4. Małopłytkowość immunologiczna	311
18.5. Preparaty i leki stosowane w krwiolecznictwie	311
18.6. Podstawowe techniki immunohematologiczne	313
18.6.1. Test aglutynacji	314
18.6.1.1. Wykrywanie przeciwciał w klasie IgM	315
18.6.1.2. Wykrywanie przeciwciał w klasie IgG	315
18.6.1.2.1. Test antyglobulinowy	315
18.6.1.2.1.1. Bezpośredni test antyglobulinowy (BTA)	315
18.6.1.2.1.2. Pośredni test antyglobulinowy	315
18.6.1.3. Próba zgodności	315
18.6.2. Zasady badań stosowane w immunohematologii	316
19 Odporność przeciwwzakaźna <i>Jakub Gołąb, Dominika Nowis</i>	317
19.1. Rozwój odpowiedzi przeciwwzakaźnej	318
19.2. Odpowiedź typu 1	323
19.2.1. Główne etapy rozwoju odpowiedzi typu 1	324
19.2.2. Mechanizmy efektorowe odpowiedzi typu 1	326
19.2.2.1. Nieswoiste mechanizmy efektorowe	326
19.2.2.1.1. Przeciwwirusowe działanie komórek NK	326
19.2.2.1.2. Przeciwwirusowe działanie interferonów	326
19.2.2.1.3. Aktywność makrofagów i komórek dendrytycznych	327
19.2.2.2. Swoiste mechanizmy efektorowe	328
19.3. Odpowiedź typu 2	331
19.3.2. Mechanizmy efektorowe odpowiedzi typu 2	332
19.3.2.1. Nieswoiste mechanizmy efektorowe	332
19.3.2.2. Swoiste mechanizmy efektorowe	335
19.4. Odpowiedź typu 3	336
19.4.1. Odporność przeciw bakteriom zewnątrzkomórkowym	336
19.4.1.1. Przebieg odpowiedzi nieswoistej w zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi	337
19.4.1.2. Przebieg odpowiedzi swoistej w zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi	337
19.4.1.3. Znaczenie mikrobioty dla regulacji funkcji układu odpornościowego	339
19.4.2. Odporność przeciwgrzybicza	340
19.4.3. Sepsa	343
19.5. Mechanizmy unikania odpowiedzi immunologicznej przez patogeny	343
20 Szczepionki <i>Dominika Nowis</i>	349

20.1. Rodzaje szczepionek	349
20.1.1. Szczepionki zawierające żywe atenuowane patogeny	354
20.1.2. Szczepionki niezawierające żywych atenuowanych patogenów	355
20.1.2.1. Szczepionki wektorowe i szczepionki mRNA	356
20.2. Adiuwanty stosowane w szczepionkach	358
20.3. Drogi podawania szczepionek	358
20.4. Rozwój odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu	359
20.5. Czynniki wpływające na skuteczność szczepień	361
20.6. Nieswoiste korzystne działania szczepionek	365
20.7. Niepożądane działania szczepionek	365
21 Nadwrażliwość i alergie <i>Witold Lasek</i>	367
21.1. Nadwrażliwość typu I - alergie	368
21.1.1. Czynniki warunkujące wystąpienie alergii	369
21.1.1.1. Wpływ czynników genetycznych	369
21.1.1.2. Wpływ czynników środowiskowych	370
21.1.1.2.1. Czynniki infekcyjne	370
21.1.1.2.2. Czynniki toksyczne, zanieczyszczenia środowiskowe, leki i inne	371
21.1.1.2.3. Znaczenie sposobu odżywiania, diety i składników pokarmu	372
21.1.1.2.4. Ekspozycja na alergen	372
21.1.2. Alergeny	372
21.1.2.1. Standaryzacja alergenów	372
21.1.2.2. Struktura alergenów	373
21.1.2.2.1. Alergeny białkowe (wielkocząsteczkowe)	373
21.1.2.2.2. Alergeny małocząsteczkowe o charakterze haptenu	374
21.1.3. Mechanizmy reakcji alergicznych	375
21.1.3.1. Rola limfocytów Th2	375
21.1.3.2. Udział IgE w reakcjach alergicznych	377
21.1.3.2.1. Charakterystyka IgE	377
21.1.3.2.2. Receptory dla IgE	377
21.1.3.2.3. Regulacja wytwarzania IgE	377
21.1.3.3. Udział komórek tucznych i bazofilów w reakcjach nadwrażliwości typu I	380
21.1.3.3.1. Mechanizm aktywacji komórek tucznych i bazofilów	382
21.1.3.3.2. Mediatory i czynniki wytwarzane przez komórki tuczne i bazofile	385
21.1.3.3.2.1. Mediatory preformowane	385
21.1.3.3.2.2. Mediatory generowane	386
21.1.3.3.2.3. Cytokiny	387
21.1.3.4. Udział eozynofili	387
21.1.3.4.1. Aktywność wydzielnicza eozynofili	388
21.1.3.4.2. Rola eozynofili w zakażeniach pasożytniczych	388
21.1.3.4.3. Udział eozynofili w procesach alergicznych	388
21.1.4. Przebieg odpowiedzi immunologicznej na alergen	389
21.1.4.1. Reakcja natychmiastowa (anafilaktyczna)	389

21.1.4.2. Reakcja późna	390
21.1.5. Immunologia astmy	390
21.1.6. Immunoterapia alergenem (odczulanie)	393
21.1.6.1. Mechanizmy warunkujące efekt leczniczy immunoterapii SCIT	393
21.1.6.2. Inne warianty immunoterapii alergenem	395
21.1.7. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w leczeniu alergii	395
21.1.7.1. Modulacja funkcji limfocytowi	395
21.1.7.2. Blokowanie IgE	395
21.1.7.3. Blokowanie funkcji eozynofili	396
21.1.7.4. Neutralizacja alergenów <i>in vivo</i>	396
21.2. Nadwrażliwość typu II - reakcje cytotoksyczne	397
21.2.1. Reakcje potransfuzyjne	397
21.2.2. Konflikt serologiczny matczyno-płodowy	397
21.2.3. Cytopenie polekowe	398
21.3. Nadwrażliwość typu III - reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych	398
21.3.1. Czynniki wpływające na odkładanie się kompleksów immunologicznych w tkankach	398
21.3.2. Przykłady patologicznych reakcji	398
21.4. Nadwrażliwość typu IV - reakcje z dominacją odpowiedzi typu komórkowego	400
21.4.1. Formy nadwrażliwości typu późnego	400
21.4.2. Alergiczny wyprysk kontaktowy (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry)	400

22 Choroby autoimmunizacyjne <i>Dominika Nowis, Paweł Matryba, Anna Czekalska</i>	403
22.1. Mechanizmy chroniące przed autoagresją	404
22.1.1. Sekwestracja autoantygenów	404
22.1.2. Tolerancja autoantygenów	405
22.1.2.1. Tolerancja centralna	406
22.1.2.2. Tolerancja obwodowa	406
22.1.2.2.1. Brak skutecznej aktywacji wysoce autoreaktywnych limfocytów w obwodowych narządach limfatycznych - anergia i delecja klonalna	406
22.1.2.2.2. Hamowanie funkcji aktywowanych autoreaktywnych limfocytów - działanie punktów kontrolnych układu odpornościowego	407
22.1.2.3. Działanie regulatorowych limfocytów T i B	408
22.2. Czynniki sprzyjające rozwojowi chorób autoimmunizacyjnych	408
22.2.1. Czynniki genetyczne	410
22.2.1.1. Geny dla cząsteczek HLA	410
22.2.1.2. Inne geny	411
22.2.2. Płeć	411
22.2.3. Zakażenia	413
22.2.3.1. Mimikra molekularna	413
22.2.3.2. Przełamanie molekularnej sekwestracji autoantygenów	

i zmiana ich konformacji	414
22.2.3.3. Dostarczenie sygnału niebezpieczeństwa	415
22.2.3.4. Rozprzestrzenianie się epitopów	416
22.2.3.5. Zmiana mikrośrodowiska zakażonej tkanki i węzła limfatycznego drenującego limfę z jej okolic	417
22.2.3.6. Inne mechanizmy związane z zakażeniem	418
22.2.4. Urazy	419
22.2.5. Bakteryjna flora jelitowa	420
22.2.6. Inne czynniki zewnętrzne	420
22.3. Choroby autoimmunizacyjne człowieka	421
22.3.1. Podział ze względu na umiejscowienie autoantygeny	421
22.3.2. Podział ze względu na mechanizmy efektorowe	421
22.4. Perspektywy terapii chorób autoimmunizacyjnych	423
22.4.1. Immunoterapia swoista wobec autoantygeny	423
22.4.2. Immunoterapia nieswoista wobec autoantygeny	426
23 Niedobory odporności <i>Eliza Głodkowska-Mrówka, Tomasz Stokłosa</i>	429
23.1. Pierwotne niedobory odporności	429
23.1.1. Wybrane elementy diagnostyki pierwotnych niedoborów odporności	432
23.1.1.1. Badania odpowiedzi humoralnej	432
23.1.1.2. Badania odpowiedzi komórkowej	432
23.1.1.3. Badania układu dopełniacza	433
23.1.1.4. Wysokoprzepustowe badania genetyczne	433
23.1.1.5. Badania przesiewowe noworodków	433
23.1.2. Złożone niedobory odporności	433
23.1.2.1. Ciężkie złożone niedobory odporności	433
23.1.2.1.1. SCID(-) B(+)	434
23.1.2.1.2. SCID(-) B(-)	435
23.1.2.1.3. Terapia SCID	436
23.1.2.1.3.1. Terapia genowa	436
23.1.2.2. Złożone niedobory odporności o lżejszym przebiegu	437
23.1.2.2.1. Niedobór odporności związany z brakiem cząsteczek MHC klasy II (zespół „nagich” limfocytów)	437
23.1.2.2.2. Niedobór odporności związany z brakiem cząsteczek MHC klasy I	438
23.1.2.2.3. Niedobór ligandu CD40 (CD40L, CD154)	438
23.1.2.2.4. Niedobór ZAP-70	438
23.1.3. Złożone niedobory odporności przebiegające w zespołach chorobowych	439
23.1.3.1. Niedobory odporności przebiegające z wrodzoną małopłytkowością - zespół Wiskotta-Aldricha	439
23.1.3.2. Złożone niedobory odporności związane z zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA	439
23.1.3.2.1. Ataksja teleangiektazja	440
23.1.3.2.2. Zespół Nijmegen	440

23.1.3.3. Złożone niedobory odporności związane z dysfunkcją grasicy i innymi zaburzeniami wrodzonymi	440
23.1.3.3.1. Zespół delecji 22q11.2 (zespół Di George'a)	440
23.1.3.4. Zespoły hiper IgE	440
23.1.3.5. Inne złożone niedobory odporności przebiegające w zespołach chorobowych	441
23.1.4. Niedobory odporności z przewagą zaburzeń wytwarzania przeciwciał	441
23.1.4.1. Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (Brutona)	441
23.1.4.2. Agammaglobulinemia dziedziczona autosomalnie recesywnie	441
23.1.4.3. Pospolity zmienny niedobór odporności i choroby o podobnym fenotypie	441
23.1.4.4. Niedobór odporności związany ze zwiększonym stężeniem IgM (zespół hiper-IgM)	442
23.1.4.5. Inne niedobory przeciwciał z prawidłową liczbą limfocytów B	442
23.1.5. Niedobory odporności związane z zaburzeniami regulacji aktywności odpowiedzi immunologicznej	442
23.1.6. Zaburzenia odporności nieswoistej	444
23.1.6.1. Niedobory odporności związane z zaburzeniami czynności komórek żernych	444
23.1.6.1.1. Wrodzone neutropenie	444
23.1.6.1.2. Zaburzenia reakcji tlenowych i powstawania ROS w fagocytach	444
23.1.6.2. Niedobory cząsteczek adhezyjnych	445
23.1.6.3. Dziedziczna wrażliwość na zakażenia prątkami	445
23.1.6.4. <i>Epidermodysplasia verruciformis</i>	445
23.1.6.5. Niedobory składników dopełniacza	445
23.1.6.6. Inne zaburzenia odporności nieswoistej	446
23.2. Wtórne niedobory odporności	446
23.2.1. Zakażenie HIV i zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)	446
23.2.1.1. Budowa wirusa	447
23.2.1.2. Cykl życiowy wirusa	449
23.2.1.3. Odpowiedź immunologiczna przeciw HIV	451
23.2.1.4. Terapia i profilaktyka AIDS	453
23.2.2. Inne nabyte niedobory odporności	454
23.2.2.1. Niedożywienie	454
23.2.2.2. Choroby przewlekłe i metaboliczne	455
23.2.2.3. Czynniki jatrogenne	455
23.2.2.4. Niedobory odporności spowodowane przez autoprzeciwciała przeciwko cytokinom	455
23.2.2.5. Inne przyczyny nabytych niedoborów odporności	456

24 Immunologia transplantacyjna <i>Radosław Zagożdżon, Piotr Trzonkowski, Grzegorz Władysław Basak, Tomasz Stokłosa</i>	457
24.1. Odpowiedź układu odpornościowego na przeszczep	459
24.4.1. Indukcja odpowiedzi na przeszczep alogeniczny	459

24.1.1.1. Prezentacja antygeny w czasie odpowiedzi na przeszczep alogeniczny	460
24.1.1.2. Udział odporności nieswoistej w indukcji odpowiedzi na przeszczep	461
24.1.2. Faza efektorowa odpowiedzi na przeszczep alogeniczny	461
24.1.2.1. Nadostre odrzucanie przeszczepu alogenicznego	462
24.1.2.2. Ostre odrzucanie przeszczepu alogenicznego	463
24.1.2.3. Przewlekłe odrzucanie przeszczepu alogenicznego	464
24.2. Czynniki immunologiczne wpływające na losy przeszczepionego narządu	465
24.2.1. Dobór w zakresie HLA	465
24.2.2. Przeszczepy niezgodne pod względem grup krwi układu ABO	466
24.2.3. Wykrycie uczulenia antygenami HLA	467
24.3. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych	468
24.3.1. Poszukiwanie i dobór dawcy	468
24.3.2. Kondycjonowanie	469
24.3.3. Przeszczepienie i regeneracja	469
24.3.4. Odrzucenie przeszczepu komórek krwiotwórczych	469
24.3.5. Zaburzenia odporności po transplantacji	469
24.3.6. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	470
24.3.6.1. Etap 1 - inicjacja	470
24.3.6.2. Etap 2 - aktywacja limfocytowi	471
24.3.6.3. Etap 3 - ekspansja i różnicowanie aloreaktywnych limfocytów T	471
24.3.6.4. Etap 4 - migracja aktywowanych limfocytów	471
24.3.6.5. Etap 5 - niszczenie docelowych narządów przez efektorowe limfocyty T	471
24.3.6.6. Zapobieganie i leczenie GVHD	471
24.3.6.7. Reakcja przeszczep przeciwko białaczce/nowotworowi (GVL/GVT)	472
24.4. Tolerancja transplantacyjna	472
24.5. Immunosupresja	473
24.5.1. Leki immunosupresyjne stosowane w transplantologii	475
24.5.1.1. Glikokortykosteroidy	475
24.5.1.2. Inhibitory drobnocząsteczkowe	475
24.5.1.2.1. Inhibitory kalcyneuryny (CNI)	475
24.5.1.2.2. Inhibitory kinazy mTOR	476
24.5.1.2.3. Inhibitory syntezy DNA	477
24.5.1.3. Przeciwciała i białka fuzyjne	477
24.6. Przeszczepy ksenogeniczne	478
25 Immunologia nowotworów <i>Marek Jakóbiński, Witold Lasek</i>	481
25.1. Antygeny nowotworowe	483
25.1.1. Swoistość antygenów związanych z nowotworem	483
25.1.2. Heterogenność antygenów związanych z nowotworem	486
25.1.3. Ekspresja cząsteczek MHC na komórkach nowotworowych	487
25.2. Odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym	487

25.3. Mechanizmy ułatwiające rozwój nowotworu	489
25.4. Immunoterapia nowotworów	490
25.4.1. Formy immunoterapii nowotworów człowieka	491
25.4.1.1. Terapia nowotworów przeciwciałami monoklonalnymi	491
25.4.1.2. Terapia adoptywna	493
25.4.1.3. Szczepionki przeciwnowotworowe	496
25.4.1.4. Inne formy immunoterapii nowotworów	497
25.4.1.4.1. Immunoterapia cytokinami	497
25.4.1.4.2. Inne preparaty stosowane w nieswoistej immunoterapii nowotworów	497
Dodatek 1. Wykaz cząsteczek CD <i>Jakub Gołąb</i>	499
Dodatek 2. Cytokiny <i>Jakub Gołąb</i>	515
Dodatek 3. Przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii chorób człowieka <i>Dominika Nowis, Jakub Gołąb</i>	531
Skorowidz <i>Karol Gawalski</i>	539
Lista nazwisk <i>Karol Gawalski</i>	555

oprac. BPK