

Aneks 5

Barbara PŁYTYCZ

Nowe oblicze immunologii*

W potocznym rozumieniu immunologia to gałąź nauk biomedycznych, zajmująca się odpornością przeciwzakaźną człowieka, dla której modelami badawczymi są laboratoryjne myszy i szczury, a doniesienia o odporności innych organizmów traktowane są jak egzotyczne ciekawostki. Jako twórca Zakładu Immunobiologii Ewolucyjnej w Instytucie Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego zwrócę uwagę na uniwersalny charakter reakcji odpornościowych. Obserwujemy wokół nas liczne przykłady chorób roślin i zwierząt. Kasztanowce (*Aesculus hippocastanum*), stanowiące ozdobę naszych miast i sygnalizujące okres matur, chorują z powodu niszczenia ich tkanek przez gąsienice motyla szrotówka kasztanowcowiaczka (*Cameraria ohridella*). Herpetologów niepokoi wymieranie populacji płazów, zaatakowanych przez grzyb *Batrachochytrium dendrobatidis*, a chiropterolodzy odnotowują śmiertelność brazylijskich nietoperzy, których błony lotne niszczy grzyb *Neomyces destructans*.

Immunobiologów interesują mechanizmy obrony przed pasożytami u różnych przedstawicieli królestwa roślin i zwierząt. Pod względem liczebności gatunków oba te królestwa współczesnych tkankowców (Eukaryota) stanowią znikomy ułamek w zestawieniu z liczebnością gatunków bakterii, Archea, i pierwotniaków. Tak odmienne organizmy, bytujące w tym samym środowisku, albo pozostają względem siebie obojętne, albo też stają się przydatne (komensale) lub nawet wzajemnie niezbędne (symbionty), ale niekiedy zagrażają zdrowiu lub życiu partnera jako pasożyty. W tym ostatnim przypadku ustala się stan równowagi pasożyta (patogenu) i żywiciela (gospodarza). Niekiedy patogen uzyskuje przewagę nad żywicielem, wówczas żywiciel choruje, lecz zazwyczaj jego układ odpornościowy przywraca

* Ilustrowana wersja, zatytułowana „Immunologia oczyma biologa”, ukaże się w ramach serii „Wykłady PAU”.

stan zaburzonej równowagi w myśl zasady „żyj i pozwól żyć innym”. Tylko te okazy roślin i zwierząt pokonają chorobę, których układ odpornościowy rozpozna i zwalczy patogeny. To rozpoznanie jest możliwe dzięki obecności u patogenów różnorodnych wzorców molekularnych, opisywanych akronimem PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), których brak u żywiciela. Rozpoznanie jest możliwe tylko wówczas, jeśli żywiciel wykształcił w toku ewolucji receptory rozpoznające te wzorce, PRR (*Pattern/pathogen Recognition Receptors*), a wśród nich receptory TLR (*Toll-like receptors*). Istnienie tych ostatnich wykryto dzięki badaniom muszki owocowej *Drosophila melanogaster*. W r. 1996 embriolog Jules A. Hoffmann opisał receptory Toll związane z rozwojem embrionalnym tego owada, a następnie wykazał, że odpowiadają one również za jego odporność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczną. Już rok później Bruce A. Beutler wykrył, że podobne receptory są odpowiedzialne za reakcje myszy na składnik ściany komórkowej drożdży, i nazwał je receptorami Toll-podobnymi, TLR. W ślad za tym odkryciem wiele ośrodków immunologicznych świata odnotowało obecność receptorów TLR u wszystkich badanych pod tym kątem gatunków zwierząt i roślin, co rozpoczęło nową erę w rozwoju immunologii. Obaj ci uczeni otrzymali w r. 2011 Nagrodę Nobla za przełomowe odkrycia w dziedzinie tzw. odporności wrodzonej, funkcjonującej u wszystkich zwierząt i roślin.

Wśród zwierząt tkankowych tylko kręgowce żuchwowe (tj. ryby, płazy, gady, ptaki i ssaki) dodały do immunocytów odziedziczonych po bezkręgowych przodkach nowy typ komórek – limfocyty, oraz ich produkty – przeciwciała. Limfocytom i przeciwciałom poświęcona jest przeważająca część dwudziestowiecznych podręczników immunologii, choć kręgowce obejmują jedynie około 3% współczesnych gatunków zwierząt tkankowych. Układ odpornościowy bezkręgowców, wśród których liczbowo dominują stawonogi (stanowiąc 78% znanych gatunków), radzi sobie z patogenami bez limfocytów i przeciwciał, posiadając znakomicie rozwinięty układ odpornościowy, bazujący na różnorodnych typach komórek i substancjach rozpuszczalnych.

Odporność wrodzona i odporność nabyta

Udział komórek w rozpoznawaniu i eliminacji ciał obcych u różnych gatunków po raz pierwszy opisał rosyjski biolog Ilja Miecznikow. Przełomem była obserwacja pod mikroskopem komórek przezroczystej larwy morskiej rozgwiazdy, otaczających wkłuty w nią kolec róży. Podobne zjawisko i proces pochłaniania (fagocytozy) ciał obcych przez komórki żerne (fagocyty) Miecznikow opisał następnie u wielu gatunków zwierząt bezkręgowych i kręgowych, dzięki czemu stał się ojcem immunologii komórkowej, immu-

nologii porównawczej i immunopatologii. Za te osiągnięcia uhonorowano go Nagrodą Nobla w r. 1908. Jemu też zawdzięczamy pierwsze opisy odczynu zapalnego, którego szczegóły nadal intrygują immunologów.

Zapalenie należy do odporności wrodzonej. Inicjują go fagocyty zlokalizowane w miejscu wniknięcia patogenu, do którego napływają kolejne typy komórek i substancji rozpuszczalnych, odpowiedzialnych za kardynalne cechy zapalenia, którymi w przypadku kręgowców są: zaczerwienienie, ciepłota, obrzmienie, ból i upośledzenie funkcji. Te cechy zapalenia obserwujemy np. w miejscu wbicia drzazgi w palec, czemu może towarzyszyć inwazja bakterii. W opuchniętym i zaczerwienionym miejscu gromadzi się ropa. Odczyn zapalny przebiega też w miejscu uderzenia lub stłuczenia, gdy dochodzi do uwolnienia zawartości naszych własnych uszkodzonych komórek bez towarzyszącej infekcji. Po kilku dniach objawy zapalenia zanikają, a w zaleczeniu uszkodzonej tkanki uczestniczą komórki układu odpornościowego.

U kręgowców niektóre z fagocytów uczestniczących w zapaleniu przemieszczają się do najbliższych narządów, bogatych w limfocyty, np. do lokalnych węzłów chłonnych, w których prezentują odpowiednio przetworzone fragmenty patogenu limfocytom o receptorach specyficznych dla tego właśnie patogenu (antygeny). Te komórki prezentujące antygen, APC (*Antigen Presenting cells*) inicjują charakterystyczną dla żuchwowców, wysoce specyficzną odporność z udziałem limfocytów i przeciwciał, tradycyjnie nazywaną adaptacyjną odpornością nabytą. U kręgowców najbardziej efektywnym typem APC są tzw. komórki dendrytyczne, odkryte w r. 1973 przez Ralphi M. Steinmana, który dołączył do grona laureatów Nagrody Nobla z r. 2011. Zatem APC są łącznikiem między odpornością wrodzoną a nabytą.

U kręgowców reakcją na zaprezentowany patogen/antygen jest podział mitotyczny limfocytu o receptorach specyficznych dla tego właśnie antygeny na dwie komórki potomne. Kolejne podziały komórek, czyli ich proliferacja, powodują, że co 6–8 godzin podwaja się liczba limfocytów specyficznych dla danego antygeny. Dopiero po upływie 5–7 dni klon limfocytów potomnych jest na tyle liczny, że różnicują się one w limfocyty pamięci immunologicznej oraz limfocyty wykonawcze, a wśród nich limfocyty uwalniające przeciwciała. Podczas pierwszych dni po kontakcie z patogenem udział limfocytów w jego zwalczaniu jest znikomy; organizm jest zdany głównie na odporność wrodzoną i wówczas chorujemy, z objawami zależnymi od rodzaju czynnika chorobotwórczego, ale również z objawami wspólnymi dla wielu chorób, w tym – wzrostem temperatury ciała, który sprzyja szybszej proliferacji limfocytów, a jest zazwyczaj niekorzystny dla drobnoustrojów.

Zalety odporności z udziałem limfocytów ujawniają się dopiero po kolejnym wniknięciu tego samego patogenu. W organizmie istnieje już duża liczba specyficznych dla niego limfocytów oraz pewna pula przeciwciał, dzięki czemu eliminacja patogenu przebiega zazwyczaj bardzo sprawnie, bez objawów chorobowych. Zawdzięczamy to zjawisku pamięci immunologicznej. Dotyczy ona jedynie tego patogenu, który ją wywołał; zachorujemy po infekcji innym czynnikiem, gdyż kilka dni musi trwać proliferacja klonalna specyficznych dla niego limfocytów. Nazywamy to specyfiką (swoistością) reakcji immunologicznych. Dzięki takiemu mechanizmowi stopniowo adaptujemy się do środowiska, w którym żyjemy. Małe dziecko choruje często, gdyż jego układ odpornościowy dopiero uczy się reakcji na kolejne patogeny, lecz stopniowo staje się uodpornione na coraz większą liczbę czynników potencjalnie chorobotwórczych, czyli adaptuje się do środowiska.

Szczepienia ochronne – nadzieje i ograniczenia

Zasadę, by chorymi opiekowali się tylko ozdrowieńcy po tej, lecz nie innej chorobie, wprowadzono na długo przed poznaniem mechanizmów odporności. Zjawisko pamięci immunologicznej wykorzystuje się również przy szczepieniach ochronnych, polegających na wprowadzeniu do organizmu zarazka w formie nieszkodliwej, lecz indukującej produkcję specyficznych limfocytów i przeciwciał. Dzięki pamięci immunologicznej zapewnia to w przyszłości sprawne zlikwidowanie patogennej formy tych, lecz nie innych zarazków.

Większość osób w dzieciństwie lekko przechodzi ospę wietrzną, powodowaną przez wirusa *Varicella zoster*. Przebieg ospy wietrznej jest ciężki u osób dorosłych, więc przez pewien okres panowała moda organizowania dla dzieci tzw. *ospa party*, by wcześniej przeszły łagodną postać choroby. U części osób wirus może przetrwać w organizmie w postaci uśpionej w zwojach nerwowych, a po reaktywacji wywołuje on objawy półpaśca, które mogą nawracać wielokrotnie. Istnieje już bezpieczna szczepionka przeciwko wirusowi *V. zoster*, która chroni zarówno przed ospą, jak i półpaścem.

Obecnie szczepienia zabezpieczają nas przed wirusowym zapaleniem wątroby typu A (tzw. żółtaczką pokarmową, nazywaną też chorobą brudnych rąk) i typu B (tzw. żółtaczką wszczepienną, przenoszoną uprzednio głównie przez nieodpowiednio sterylizowane narzędzia medyczne). U osób nieszczepionych żółtaczka pokarmowa dawała trwałą odporność, natomiast wirus typu B często pozostawał w stanie uśpionia z możliwością reaktywacji. Tak dzieje się obecnie z wirusem typu C, prowadzącym niekiedy do marskości wątroby, przeciwko któremu brak jeszcze szczepionki,

i z kolejnymi wirusami atakującymi wątrobę, typu D, E, oraz nowo odkrytymi F i G. Naturalnym rezerwuarem tych wirusów są zwierzęta dzikie.

Dzięki szczepieniom ochronnym, zainicjowanym w r. 1798 przez Edwarda Jennera, wyeliminowano z natury wirusa ospy czarnej *Variola vera*. W r. 1980 ogłoszono eradykację tej choroby i zaprzestano obowiązkowych szczepień profilaktycznych. W tym okresie panowało przekonanie, że można będzie wyeliminować wszelkie choroby zakaźne przez opracowanie i konsekwentne stosowanie szczepień. Rzeczywiście, stopniowo wprowadzano kolejne szczepionki, które trafiały do kalendarza szczepień obowiązkowych lub zalecanych. Dotyczy to również szczepień zwierząt domowych oraz dzikich, np. rozrzucanej w lasach szczepionki przeciwko wścieklicznie, dzięki której wyeliminowano tę chorobę w Skandynawii i na dużych obszarach Ameryki Północnej. Życie pokąsanych ludzi ratują surowice odpornościowe (zawierające gotowe przeciwciała, pozyskane z krwi zaszczepionych zwierząt, zazwyczaj kóz lub owiec) oraz szczepienia terapeutyczne, po raz pierwszy wprowadzone przez Ludwika Pasteura. Szczepienia profilaktyczne przeciwko wścieklicznie stosuje się u osób zawodowo narażonych na kontakt z chorymi dzikimi zwierzętami, głównie leśników. Zauważono, że rozrzucanie w lesie przynęt zawierających szczepionkę doprowadziło do wzrostu liczebności uodpornionych populacji lisów przy równoległym zmniejszeniu liczebności ich potencjalnych ofiar, głównie zajęcy i kuropatw.

Nadzieje na wyeliminowanie drogą szczepień ochronnych wszelkich chorób okazały się jednak złudne. Jedną z przyczyn jest pojawianie się w społeczeństwach ruchów antyszczepionkowych, odwołujących się do wyników badań sugerujących szkodliwe efekty uboczne szczepień. Takie ruchy uniemożliwiły terminowe sfinalizowanie programu zakładającego eradykację odry do r. 2015 i mogą spowolnić inne programy. Tę barierę psychologiczną można przełamać jedynie przez odpowiednie programy edukacyjne. Inną przyczyną jest ogromna zmienność drobnoustrojów chorobotwórczych, utrudniająca lub uniemożliwiająca wyprodukowanie tradycyjnych szczepionek, czego przykładem jest wirus grypy i wirus HIV, oraz ustawiczne pojawianie się u ludzi nowych chorób, wywoływanych przez drobnoustroje bytujące uprzednio w organizmach zwierzęcych.

Grypę, w odróżnieniu od licznych grypopodobnych przeziębień, wywoływanych przez rozmaite drobnoustroje, powodują wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae* typu A, B lub C, charakterystyczne dla człowieka lub innych ssaków (w tym świń, lisów, wilków), gadów lub ptaków (wywołujące grypę ptasią). Każdy z tych wirusów mutuje, czyli zmienia się często, dlatego co roku należałoby stosować nową szczepionkę, gdyż poprzednia staje się

mniej skuteczna. Udowodniono jednak, że co kilkadziesiąt lat wirusy człowieka i ptaków wymieniają całe segmenty swojego materiału genetycznego, głównie po jednoczesnym zakażeniu wspólnego żywiciela – świni, co skutkuje pojawieniem się nowej formy wirusa, na tyle odmiennego od poprzednich, że istniejące szczepionki nie mogą być skuteczne; może zatem dojść do groźnej pandemii tej choroby. Służba zdrowia liczy się z taką możliwością i jest na nią przygotowana. Jest zatem nadzieja, że nie powtórzy się sytuacja z r. 1918, gdy żniwem grypy było więcej ofiar niż działań militarnych podczas pierwszej wojny światowej.

Globalizacja i błyskawiczne rozprzestrzenianie się informacji pozwalają na wczesne wykrycie nowych zagrożeń oraz identyfikację ich źródeł; rezerwuarem nowych zarazków zazwyczaj okazują się zwierzęta dzikie, np. nietoperze. Przykładami z ostatnich lat są wirusy Ebola, wywołujące gorączkę krwotoczną, przeciwko którym istnieje już skuteczna szczepionka, oraz wirusy chorób układu oddechowego SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrom*) i MERS (*Middle East Respiratory Syndrom*), dla których szczepionek jeszcze brak.

Wielkie nadzieje wiąże się z komórkami dendrytycznymi w kontekście produkcji nowej generacji szczepionek. Ich istota polega na tym, by wyizolować z krwi człowieka komórki dendrytyczne, „nakarmić” je poza organizmem antygenami szczepionki, np. antygenami komórek nowotworu rozwijającego się u danej osoby, i wprowadzić na powrót do ustroju.

Receptory TCR, BCR/Ig i MHC

W r. 1956, w trakcie badań podstawowych nad narządami limfatycznymi i odpornością ptaków, Bruce Glick i Timothy S. Chang wykryli dwoistość limfocytów ptaków. Ptaki wyrosłe z piskląt poddanych operacyjnemu usunięciu bogatego w limfocyty narządu, zwanego Bursą Fabrycjusza, były niezdolne do produkcji przeciwciał, stąd limfocyty związane z tą funkcją nazwano limfocytami B. Ptaki te zachowały zdolność odrzucania przeszczepów, którą powiązano z obecnością grasicy (*Thymus*), stąd drugą populację limfocytów oznaczono symbolem T. Wkrótce okazało się, że wszystkie kręgowce zuchwowe posiadają dojrzewające w grasicy limfocyty T o wyspecjalizowanych receptorach TCR (*T Cell Receptors*) i dojrzewające w szpiku ssaków limfocyty B o receptorach BCR (*B Cell Receptors*), które są w dużych ilościach uwalniane jako przeciwciała (immunoglobuliny).

Kolejne lata wzbogacały i nadal wzbogacają wiedzę o populacjach i subpopulacjach komórek zaangażowanych w odporność. Okazało się, że receptory BCR limfocytów B wiążą specyficzny dla nich antygen w postaci naturalnej (natywnej), natomiast receptory TCR limfocytów T z reguły

wiążą antygen odpowiednio przygotowany, przycięty do krótkich fragmentów, uchwyconych i zaprezentowanych limfocytom przez białka oznaczane symbolem MHC (*Major Histocompatibility Complex*), które u człowieka opisywane są tradycyjnym symbolem HLA (*Human Leukocyte Antigens*). Są to białka znane już wcześniej transplantologom jako antygeny zgodności tkankowej, odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepów tkanek i narządów. Tylko bliźnięta jednojajowe posiadają identyczne zestawy antygenów HLA, a u pozostałych ludzi są one różne. Do przeszczepu poszukuje się dawcy jak najbardziej odpowiedniego dla biorcy, a po przeszczepie podaje się biorcy środki immunosupresyjne. Przez lata antygeny te traktowano głównie jako przeszkodę dla transplantologów, zatem odkrywcy biologicznej roli MHC, Peter Doherty i Rolf Zinkernagel, w pełni zasłużyli na Nagrodę Nobla, przyznaną im w r. 1966. Rolą tą jest prezentacja limfocytom strawionych i odpowiednio przetworzonych fragmentów białek pochodzenia egzogenego (np. bakteryjnych) lub produkowanych przez daną komórkę, np. zakażoną wirusem komórkę wątroby.

W r. 1987 Japończyk Susumu Tonegawa otrzymał Nagrodę Nobla za wyjaśnienie mechanizmu „konstruowania” receptorów TCR i BCR limfocytów dla 10^{18} różnych antygenów na bazie kilkuset spośród 30 000 genów funkcjonujących w organizmie człowieka, co dzieje się z udziałem enzymów RAG-1 i RAG-2, które immunobiolodzy ewolucyjni emocjonalnie nazwali generatorami różnorodności (*Generators of Diversity, GOD*).

Zaprezentowany tu zestaw receptorów pojawił się w toku ewolucji dopiero u przodków kręgowców zuchwowych.

Uproszczony schemat reakcji odpornościowej i lekcja wyniesiona z pandemii AIDS

Wniknięcie patogenu wyposażonego w cząsteczki PAMP jest wykrywane przez receptory PRR, w tym TLR komórek fagocytarnych żywiciela. Patogen zostaje wchłonięty, strawiony, a powstałe w tym procesie krótkie peptydy są wychwytywane przez cząsteczki MHC komórek żywiciela i wynoszone na ich powierzchnię. Fagocyt przemieszcza się z krwią lub limfą do najbliższego narządu limfatycznego bogatego w limfocyty, gdzie pełni funkcję komórki prezentującej antygen, APC. Tu limfocyt T pomocniczy, Th (*helper*), o receptorach TCR pasujących do kompleksu [MHC: peptyd] komórki APC, przejmuje informacje, proliferuje i ukierunkowuje dalsze działanie w stronę odporności komórkowej lub humoralnej.

Odporność komórkowa dotyczy zazwyczaj zakażeń przez patogeny zlokalizowane wewnątrzkomórkowo, np. wirusy. Uczestniczą w niej limfocyty T cytotoksyczne, Tc (*cytotoxic*), które zabijają zakażoną komórkę wraz

z wirusem, zatem jest to „wylewanie dziecka razem z kąpielą” i rozmaite mechanizmy muszą czuwać nad sprawnym zakończeniem takich reakcji.

Odpowiedź humoralna rozwija się w przypadku patogenów pozakomórkowych, np. bakterii, i jest związana z pojawieniem się przeciwciał (immunoglobulin, Ig) będących uwolnionymi receptorami BCR limfocytów B, przekształconych morfologicznie w komórki plazmatyczne. Przeciwciała nie potrafią zlikwidować patogenu „osobiście”, lecz znaczą go, przez co staje się łatwo widoczny dla innych czynników zabijających, np. komórek żernych. Również w tym przypadku odpowiedź jest potencjalnie niebezpieczna dla organizmu, toteż wiele mechanizmów czuwa nad jej skutecznym wyciszeniem. Do mechanizmów regulujących należą limfocyty T regulacyjne, Treg (*regulatory*), i wiele białek niebędących przeciwciałami, rozpuszczonych w płynach ustrojowych, tzw. cytokin. W reakcji na infekcję organizm zazwyczaj rozwija oba typy odporności, z przewagą jednego z nich, co może się zmieniać wraz z upływem czasu.

O tym, jak ważne jest prawidłowe funkcjonowanie limfocytów i przeciwciał, ucza nas skutki zaniku odporności. Na początku lat 80. ubiegłego wieku zdiagnozowano w Stanach Zjednoczonych nową chorobę – nabyty zespół upośledzenia odporności, AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*). Przyczyną zespołu jest wirus HIV (*Human Immune Deficiency Virus*), który w naturze bytuje w organizmach małp jako SIV (*Simian Immune Deficiency Virus*), nie czyniąc im szkody. Wirus ten w organizmie nowego żywiciela – człowieka, wnika do makrofagów i limfocytów T pomocniczych (Th), w których może przetrwać w postaci uspięnej przez wiele miesięcy lub lat. Po reaktywacji wirus HIV unieczynnia lub niszczy limfocyty Th, co stopniowo prowadzi do kompletnego załamania zarówno odporności komórkowej, jak i humoralnej. W początkowym okresie pandemii AIDS prowadziło to w ciągu około 10 lat do śmierci z powodu tzw. infekcji oportunistycznych. Patogeny, takie jak np. grzyby – drożdżaki *Candida albicans*, wirusy *Herpes* czy pierwotniaki *Toxoplasma gondii*, często bytują w organizmie osób o prawidłowo działającym układzie odpornościowym nie czyniąc im szkody, lecz wykorzystują okazję (*opportunity*) i raptownie namnażają się w przypadku osłabienia odporności, np. w trakcie chemioterapii, immunosupresji u biorców przeszczepów czy w wyniku działania wirusa HIV.

Wirus HIV mutuje tak szybko, że nie powiodły się próby zastosowania przeciw niemu tradycyjnych szczepionek, jednak inne strategie doprowadziły do wynalezienia leków hamujących postęp choroby, którą – w przypadku systematycznego stosowania tych leków – można obecnie uznać za chroniczną. Wirusem można się zarazić drogą kontaktów seksualnych albo przez kontakt z zakażoną krwią, co może mieć miejsce w przypadku narkomanów dożylnych. Od czasu pojawienia się pandemii spada procent zaka-

żeń płodów przez HIV-pozytywne matki, co dowodzi, że wirus stopniowo traci zjadliwość. Udowodniono również, że nie zakażają się HIV osoby pozbawione prawidłowej formy receptorów CCR5. Biologiczna funkcja tych receptorów polega na ukierunkowaniu migracji wyposażonych w nie komórek, natomiast wirus HIV wykorzystuje te cząsteczki jako wrota infekcji komórek żernych (makrofagów). Innymi słowy, ludzie z defektem cząsteczek będących wrotami infekcji są genetycznie zabezpieczeni przed zakażeniem wirusem HIV. Prawdopodobnie zjawisko takie dotyczy wielu układów patogen-żywicieli.

Być może zarówno utrata zjadliwości patogenu, jak i genetyczna odporność żywiciela na dany zarazek umożliwiły przetrwanie niektórych okazów wielu gatunków zwierząt i roślin w historii życia na Ziemi, zapewniając zrównoważoną koegzystencję patogenów i żywicieli. Brak takich zabezpieczeń zapewne był i jest nadal jedną z przyczyn wymierania populacji zwierząt i roślin.

Zalety i wady odporności kręgowców oraz wyzwania dla immunologów XXI wieku

Dzięki odporności przeciwważnej stopniowo adaptujemy się do środowiska, obfitującego w potencjalne groźne patogeny. Organizm osiąga taką odporność w sposób naturalny (przez zachorowanie lub otrzymanie limfocytów i przeciwciał matki w okresie płodowym, lub podczas karmienia piersią), albo wykorzystując osiągnięcia medycyny (dzięki szczepieniom lub surowicom odpornościowym). Odporność wypracowana w sposób czynny, związany z proliferacją klonalną limfocytów, jest długotrwała. Odporność uzyskana biernie trwa krótko.

Przykładem wad odporności wrodzonej jest zbyt gwałtowny odczyn zapalny (sepsa), trudny do opanowania nawet w warunkach szpitalnych. Przeciwnym biegunem zagrożeń związanych z odpornością wrodzoną są chroniczne stany zapalne, np. zwyrodnieniowe zapalenie stawów.

Ogromna różnorodność receptorów limfocytów powoduje, że komórki te oraz przeciwciała potrafią rozpoznać wszelkie antygeny, jakie były, są i będą, nawet przysze antygeny syntetyczne. Dzięki temu system odporności z udziałem limfocytów i przeciwciał antycypuje napotkanie wszelakich czynników, jednak w prawidłowych warunkach reaguje głównie na antygeny obce, potencjalnie chorobotwórcze. Stwierdzeniu temu zaprzeczają jednak alergicy (osoby uczulone na nieszkodliwe pyłki traw lub składniki pokarmów), ofiary chorób o podłożu autoimmunizacyjnym (np. stwardnienie rozsianego, będącego skutkiem zniszczenia przez układ odpornościowy osłonek mielinowych komórek nerwowych, lub cukrzycy, związanej

ze zniszczeniem komórek trzustki produkujących insulinę), a także biorcy przeszczepów, którzy muszą oczekiwać na dobór dawcy jak najbardziej zgodnego pod względem antygenów HLA.

Te ujemne strony odporności z udziałem limfocytów i przeciwciał mają coraz większe szanse ujawnienia się wraz ze zwiększającą się długością życia ludzi w społeczeństwach podlegających procesowi westernizacji, w tym w Polsce. Wzrost częstości alergii tłumaczy tzw. „hipoteza nadmiernej higienizacji”. Przesadnie chronimy się, a zwłaszcza dzieci, przed naturalnymi patogenami, a w zamian wprowadzamy do naszego otoczenia rozmaite środki czystości i kosmetyki. Immanentną cechą naszego układu odpornościowego jest nabywanie odporności na czynniki obce, zatem naturalną odpowiedź na pasożyty zastępuje on odpowiedzią na nieszkodliwe alergeny.

Autoimmunizacja polega na zaatakowaniu organizmu przez własne limfocyty lub przeciwciała. Dzieje się to rzadko, gdyż prawie wszystkie limfocyty o receptorach pasujących do antygenów własnych są eliminowane w grasicy. W miarę wydłużania się życia wzrasta jednak prawdopodobieństwo zakażenia takimi patogenami, których antygeny są bliźniaczo podobne do antygenów żywiciela, co może zainicjować skierowanie odpowiedzi immunologicznej na własne tkanki. Za przykład mogą posłużyć odczynы zapalne, pojawiające się po wielu latach od zakażenia boreliozą, przenoszoną przez kleszcze.

Wraz z wiekiem wzrasta też ryzyko ujawnienia się nowotworów, np. rak trzustki jest możliwy do wykrycia po 20 latach od zainicjowania procesu nowotworzenia. Ryzyko czerniaka (melanomy) wzrasta wraz ze związaną z wiekiem częstością narażenia znamion skórnych na promieniowanie UV.

Wyzwaniem dla immunologii XXI w. jest opanowanie takich sposobów modulowania układu odpornościowego, by zniwelować ryzyko alergii, autoimmunizacji i odrzucania przeszczepów przy jednoczesnym zachowaniu sprawnej odporności przeciwwakaźnej i przeciwnowotworowej. Wyzwaniem jest też stworzenie nowej generacji szczepionek, w tym skierowanych przeciwko komórkom nowotworowym danego pacjenta.

Podczas ingerencji w działanie układu odpornościowego należy uwzględniać modyfikacje odporności przez czynniki środowiskowe, zarówno wewnętrzne (np. zmieniający się z wiekiem balans hormonalny), jak i zewnętrzne (np. cykliczne zmiany roczne, szok termiczny czy skażenia środowiska). W działaniach tych warto podglądać rozwiązania wypracowane w toku ewolucji nie tylko u ssaków laboratoryjnych, lecz również u innych kręgowców, a także u zwierząt bezkręgowych, które radzą sobie znakomicie bez limfocytów i przeciwciał. Wiek XXI ma szansę obfitować w odkrycia dotyczące odporności wrodzonej, uniwersalnej w królestwie zwierząt.

Historia nauk biomedycznych uczy, że dla postępu w nauce absolutnie niezbędne są badania podstawowe, których motywacją jest czysta ciekawość uczonego. Bez fascynacji Miecznikowa komórkami rozgwieżdżymi, otaczającymi ciało obce, czy też bez zainteresowania Hoffmanna rolą receptorów Toll u muszki owocowej dotychczasowy rozwój immunologii przebiegałby inaczej od tu opisanego, być może byłby mniej imponujący.