

NADZIEJA DRELA

*Zakład Immunologii
Instytut Zoologii
Wydział Biologii
Uniwersytet Warszawski
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
E-mail: ndrela@biol.uw.edu.pl*

UKŁAD ODPORNOŚCIOWY SSAKÓW W OBRONIE INTEGRALNOŚCI ORGANIZMU

WPROWADZENIE

Przez wiele lat uważano, że główną funkcją układu odpornościowego ssaków jest obrona przed patogenami, wydzielanymi przez nie toksynami oraz przed związkami, komórkami czy tkankami pochodzącymi z obcych gatunkowo organizmów, a także innych organizmów tego samego gatunku (przeszczepy). Skuteczna reakcja obronna jest złożonym procesem z udziałem mechanizmów utrzymujących równowagę w układzie odpornościowym (PARKIN i COHEN 2001, CHAPLIN 2010). Obrona organizmu przed patogenami powinna być szybka i intensywna, aby patogen został zniszczony zanim osiągnie liczebność zagrażającą życiu gospodarza. Jednocześnie, odpowiedź odpornościowa powinna być selektywna, ukierunkowana na patogen, a nie na niepatogenne organizmy mikrobioty jelitowej, niegroźne antygeny środowiskowe, i co ważne, na antygeny własnych komórek, tkanek czy płynów ustrojowych. Wśród antygenów, na które ekspozycja są organizmy ssaków, mniejszość stanowią antygeny patogenów, co skłoniło badaczy do skierowania uwagi na inne, mniej znane funkcje układu odpornościowego. Należą do nich: funkcja nadzorcza związana z hamowaniem rozwoju nowotworów, usuwaniem uszkodzonych lub starych własnych komórek i homeostatyczna. Ta ostatnia jest niezbędna w

utrzymaniu stałego środowiska, optymalnego dla rozwoju i prawidłowego funkcjonowania tkanek i narządów, zapewnieniu pomiędzy nimi komunikacji, ale także w rozwoju płodu. Układ odpornościowy ssaków składa się z komórek odporności wrodzonej (neutrofile, monocyty, makrofagi, bazofile, komórki tuczne, eozynofile, komórki NK (ang. natural killer, naturalni zabójcy), komórki iNKT, komórki dendrytyczne, czy niedawno odkryte wrodzone komórki limfoidalne ILC), określanych jako pierwsza linia obrony, nie licząc barier anatomicznych, oraz komórek odporności nabytej (limfocyty T, limfocyty B), stanowiących drugą linię obrony. Warunkiem niezbędnym do rozwoju odporności nabytej jest aktywacja komórek dendrytycznych, pełniących funkcję komórek prezentujących antygen limfocytom T pomocniczym (DEN HAAN i współaut. 2014). Odkrycie i opisanie roli komórek dendrytycznych przez Ralpha M. Steinmana uhonorowane zostało Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2011 r. (DRELA 2012). Limfocyty charakteryzują się obecnością powierzchniowych receptorów błonowych: TCR (ang. T cell receptor) i BCR (ang. B cell receptor), odpowiednio w przypadku limfocytów T i B. Służą one do wiązania antygenów w formie rozpuszczalnej (BCR limfocytów B) lub w kompleksach białek głównego układu zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex, MHC) z peptydami pochodzącymi z degra-

dacji antygenów białkowych (TCR limfocytów T). Komórki odporności wrodzonej posiadają powierzchniowe i wewnątrzkomórkowe receptory (ang. pattern recognition receptors, PRR) wiążące cząsteczki, zwane wzorcami molekularnymi, najczęściej pochodzenia patogenicznego. Receptory komórek odporności wrodzonej i nabytej, po związaniu ligandów, zapoczątkowują kaskadę sygnałową, skutkującą indukcją charakterystycznej dla określonego typu komórek funkcji efektorowej odpowiedzi odpornościowej (MOGENSEN 2009, BONILA i OETTGEN 2010). Aktywacja i funkcje komórek odpornościowych zależą od antygenów i mikrośrodowiska wytworzonego przez tkanki, w których się znajdują, oraz czynników w nich zawartych, niezależnie od pochodzenia. PRR charakteryzują się także zdolnością do wiązania cząsteczek endogennych, najczęściej wydzielanych przez uszkodzone komórki oraz w stanie zagrożenia organizmu przez nieprawidłowe czynniki wewnętrzne. Wiążą również związki pochodzące z mikrobioty jelitowej, co skutkuje aktywacją komórek odpornościowych zlokalizowanych w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Z kolei, TCR i BCR mogą wykazywać silne powinowactwo do antygenów własnych skutkujące niepożądaną odpowiedzią odpornościową na elementy własnego organizmu.

UTRZYMANIE TOLERANCJI NA ANTYGENY WŁASNE

Antygeny własne zdrowego organizmu, niezależnie od miejsca ich występowania (w błonie własnych komórek, wewnątrzkomórkowe, czy w płynach ustrojowych), nie wywołują reakcji odpornościowej skutkującej zniszczeniem prawidłowych, żywych komórek, tkanek i narządów. Wprawdzie układ odpornościowy ssaków ulega aktywacji przez własne antygeny w prawidłowych warunkach fizjologicznych, jednak, skutkiem nie jest patologiczna reakcja autoimmunizacyjna, lecz prawidłowa reakcja niezbędna do utrzymania homeostazy, rozwoju i funkcji narządów czy układów. Receptory prawidłowych limfocytów T nie wykazują silnego powinowactwa do cząsteczek prezentowanych przez własne komórki. Z kolei, receptory prawidłowych limfocytów B nie wiążą silnie cząsteczek występujących w formie rozpuszczalnej. Z definicji, tolerancja na antygeny własne nie ma nic wspólnego z nieswoistą immunosupresją ani deficytami odporności. Jest procesem aktywnym, zależnym od antygeny. Tolerancja na antygeny własne rozwija się w centralnych narządach limfoidalnych (tolerancja centralna): w szpiku kostnym dochodzi do powstania tolerancji limfocytów B, a w grasicy – limfocytów T. Ponadto, zarów-

no tolerancja limfocytów B, jak i T, zachodzi w obwodowych narządach limfoidalnych (tolerancja obwodowa). W przypadku braku tolerancji na antygeny własne dochodzi do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, w których celem ataku układu odpornościowego są pojedyncze komórki lub narządy, bądź wiele narządów jednocześnie (ANAYA 2012, BOLON 2012).

Mechanizmy odpowiedzialne za indukcję odpowiedzi odpornościowej na antygeny obce i brak reakcji na własne, nurtowały badaczy od ponad 70 lat. W 1945 r. amerykański nauczyciel i uczonec Ray David Owen zasugerował, że tolerancja komórek odpornościowych na antygeny własne powstaje wskutek kontaktu układu odpornościowego z tymi antygenami w bardzo wczesnej fazie rozwoju (OWEN 1945). Wkrótce po tym, australijski uczonec i laureat Nagrody Nobla Frank MacFarlane Burnet sformułował teorię selekcji klonalnej, według której limfocyt jest specyficzny wobec jednego antygeny, a jego kontakt z tym antygenem we wczesnej fazie rozwoju organizmu skutkuje delecją (BURNET 1957). Teoria Burneta została następnie zmodyfikowana przez amerykańskiego biologa molekularnego, również laureata Nagrody Nobla, Joshua Lederberga, który słusznie zauważył, że momentem krytycznym w indukcji tolerancji jest faza rozwoju limfocytu, a nie całego organizmu (LEDERBERG 1959).

Podczas rozwoju limfocytów w centralnych narządach limfoidalnych, szpiku kostnym i grasicy, powstają limfocyty o bardzo różnorodnym repertuarze receptorów antygenowo-swoistych. Rearanżacja genów kodujących receptory dla antygeny limfocytów T i B jest przypadkowa, co zwiększa prawdopodobieństwo powstawania limfocytów z receptorami o silnym powinowactwie do antygenów własnych. Rozwój limfocytów T przebiega w grasicy, dokąd napływają komórki progenitorowe limfocytów T ze szpiku kostnego. Szlak rozwoju został opisany, a poszczególne jego fazy zachodzą w określonych strefach grasicy przy udziale komórek stromalnych: komórek nabłonkowych grasicy i komórek dendrytycznych (ang. dendritic cells, DC) oraz produkowanych przez nie czynników rozpuszczalnych jak cytokiny i hormony. W korze grasicy zachodzą wczesne stadia rozwoju tymocytów (niedojrzałych limfocytów T; nazwa pochodzi od łacińskiego wyrazu *thymus* oznaczającego grasice) związane z intensywną proliferacją, rearanżacją genów kodujących TCR i indukcją ekspresji charakterystycznych białek błonowych (CD3, CD4 i CD8). W miarę dojrzewania, tymocyty migrują z kory do rdzenia grasicy. W każdej fazie rozwoju interakcja tymocytów z komórkami stromalnymi i czynnikami mikrośro-

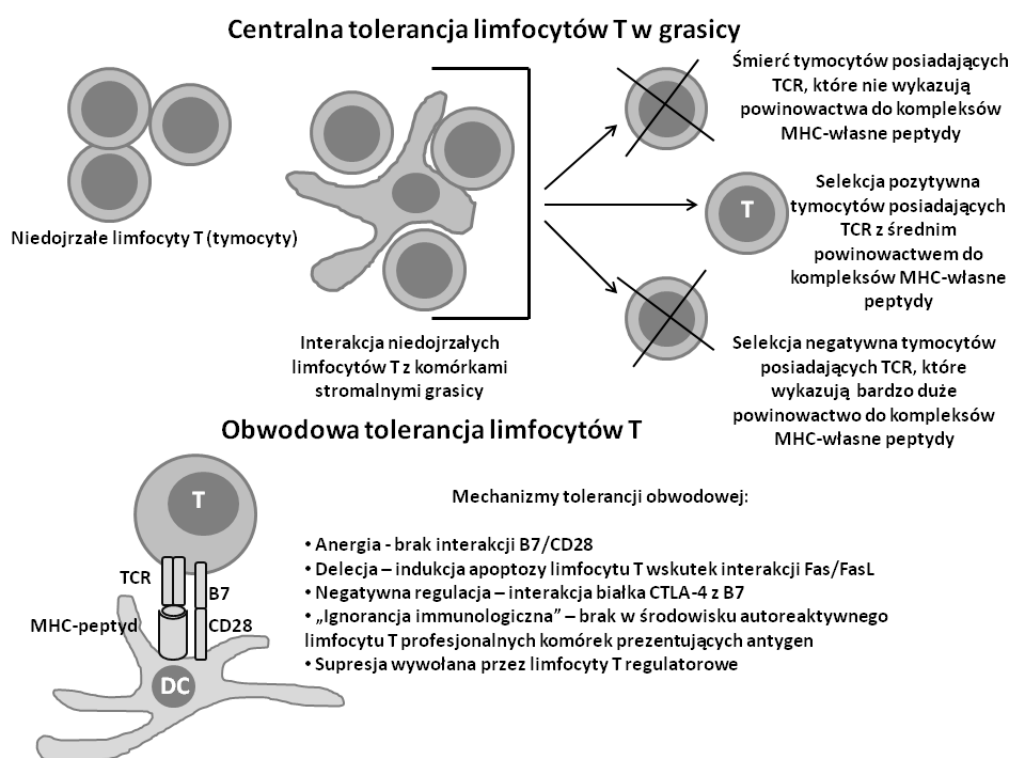
dowiska grasicy jest kluczowa dla ich proliferacji i różnicowania w dojrzałe limfocyty T CD4⁺ (limfocyty T pomocnicze; inna nazwa: limfocyty T helperowe, limfocyty Th) i T CD8⁺ (limfocyty T cytotoksyczne, limfocyty Tc) (HOGQUIST i współaut. 2005, LIU 2006). Stanowią one dwa główne i najbardziej liczne (łącznie ponad 90%) typy limfocytów T powstających w grasicy. Charakteryzują się ekspresją receptorów dla antygenów zbudowanych z dwóch podjednostek białkowych α i β (TCRa β), wykazujących różny stopień powinowactwa do kompleksów MHC-peptyd własny, pochodzący z degradacji białek własnych. Białka MHC klasy I i II występują w błonie powierzchniowej komórek nabłonkowych i komórek dendrytycznych grasicy w postaci kompleksów z własnymi peptydami. Kompleksy te są ligandami TCR, a siła interakcji między nimi (powinowactwo TCRa β do MHC-peptyd) determinuje proces selekcji w grasicy polegający na wyłonieniu tymocytów zdolnych do rozpoznawania białek MHC i jednocześnie usunięciu takich, które wiążą kompleksy MHC-peptyd własny ze zbyt dużym powinowactwem. To właśnie limfocyty Ta β autoreaktywne, o dużym powinowactwie TCR do kompleksów MHC-peptyd własny, stanowią zagrożenie dla organizmu w przypadku migracji z grasicy do obwodowych narządów limfoidalnych. W grasicy powstają również limfocyty T $\gamma\delta$, które stanowią mniej niż 10% powstających w tym narządzie limfocytów T. Charakteryzują się ekspresją receptorów dla antygenów, zbudowanych z podjednostek γ i δ , odmiennym szlakiem rozwoju, brakiem restrykcji MHC i pełnią inne funkcje biologiczne niż limfocyty Ta β . Procesowi selekcji podlegają jedynie niedojrzałe tymocyty Ta β . Jest to proces dwustopniowy, w którym wyróżniamy (i) selekcję pozytywną, której skutkiem jest restrykcja MHC (zdolność TCRa β do wiązania własnych białek MHC) i (ii) selekcję negatywną skutkującą tolerancją na własne antygeny (tymocyty posiadające receptory dla antygenów, które wiążą kompleksy MHC-peptyd własny z dużym powinowactwem ulegają delecji). Indukcja tolerancji na antygeny tkankowo-specyficzne zależy od prezentacji tych antygenów rozwijającym się tymocytom. Antygeny własne mogą być transportowane z tkanek do grasicy lub produkowane przez komórki stale obecne w grasicy. Komórki nabłonkowe grasicy charakteryzują się unikatową zdolnością syntezy białek tkankowo-specyficznych, co umożliwia kontakt prezentowanych na ich powierzchni kompleksów MHC-peptyd własny z TCRa β niedojrzałych tymocytów i w konsekwencji, ich selekcję opartą na właściwym powinowactwie (DERBINSKI i współaut. 2001). Czynniki transkrypcyjny Aire (ang. au-

toimmune regulator) odpowiada za ektopową ekspresję tkankowo-specyficznych antygenów, jak również za aktywację genów odpowiedzialnych za syntezę białek niezbędnych do przetwarzania i prezentacji antygenów oraz za syntezę chemokin, które nasilają migrację komórek dendrytycznych do rdzenia grasicy (METZGER i ANDERSON 2011). Podsumowując, selekcja pozytywna umożliwia przeżycie i dalszy rozwój tymocytów z receptorami dla antygenów (TCRa β), wykazującymi powinowactwo do kompleksów MHC-peptyd własny. Tymocyty, które nie są zdolne do takiego „rozpoznania” kompleksów ulegają śmierci apoptotycznej (apoptoza jest jednym z rodzajów śmierci komórkowej). Tymocyty o małym lub średnim powinowactwie TCR do kompleksów MHC-peptyd własny, prezentowanych na powierzchni komórek stromalnych, ulegają selekcji pozytywnej i różnicują dalej w limfocyty T CD4⁺ (T pomocnicze) i limfocyty T CD8⁺ (T cytotoksyczne), wykazujące odpowiednio restrykcję MHC klasy II lub I. Limfocyty T posiadające TCR o dużym powinowactwie do kompleksów MHC-peptyd własny podlegają selekcji negatywnej i ulegają delecji w drodze apoptozy, co zapobiega powstawaniu dojrzałych, autoreaktywnych limfocytów Ta β (XING i HOGQUIST 2012). Selekcji negatywnej nie podlega bardzo niewielka część limfocytów T CD4⁺, które charakteryzują się ekspresją TCR o średnim powinowactwie do kompleksów MHC-peptyd własny i rozwijają się w dojrzałe, pochodzące z grasicy limfocyty T regulatorowe o funkcji supresorowej (ang. thymus-derived T regulatory cells, tTreg; do niedawna używana nazwa tych komórek to naturalne limfocyty T regulatorowe, nTreg) (LIO i HSIEH 2008, BENOIST i MATHIS 2012). Ich rola polega na hamowaniu aktywności limfocytów efektorowych (aktywowanych i zróżnicowanych do pełnienia określonej funkcji obronnej: limfocytów Tc zabijających komórki docelowe np. nowotworowe, limfocytów Th produkujących cytokiny, limfocytów B produkujących przeciwciała) w drodze mechanizmów bezpośrednich lub poprzez działanie na komórki odporności wrodzonej, w tym komórki dendrytyczne. Brak limfocytów T regulatorowych lub upośledzenie ich funkcji supresorowej skutkuje rozwojem chorób autoimmunizacyjnych, a ich przeszczerp do myszy chorych hamuje objawy kliniczne tych chorób (SAKAGUCHI i współaut. 2008, SHEVACH 2009). Proces selekcji w grasicy nie jest w pełni skuteczny, a migrujące do obwodowych narządów limfoidalnych dojrzałe limfocyty T mogą wykazywać słabe powinowactwo do antygenów własnych i przyczyniać się, w sprzyjających warunkach, do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych. Hamowanie aktywacji

limfocytów T przez antygeny własne w obwodowych narządach limfoidalnych przebiega przy udziale mechanizmów takich jak: anergia (funkcjonalna inaktywacja), delecja klonalna (eliminacja aktywowanych limfocytów w drodze apoptozy), zahamowanie aktywacji, czy wskutek supresji wywołanej działaniem limfocytów T regulatorowych (XING i HOGQUIST 2012, BORYCZKA i współaut. 2012). Schematyczny przebieg tolerancji centralnej i obwodowej limfocytów T przedstawia Ryc. 1.

Limfocyty B powstają z komórek progenitorowych, które występują w szpiku kostnym i wątrobie płodowej. Limfocyty B pochodzące z wątroby płodowej określane są terminem B-1 i zostały opisane znacz-

nie później niż powstające w szpiku kostnym limfocyty B-2. Limfocyty B-1 zaliczane są nawet do komórek odporności wrodzonej, gdyż nie różnicują w komórki pamięci. Produkują przeciwciała, wyłącznie klasy IgM, i mogą pełnić funkcję komórek prezentujących antygen. Limfocyty B-2, nazywane również limfocytami B konwencjonalnymi, są typowymi komórkami odporności nabytej, odpowiedzialnymi głównie za rozwój odpowiedzi humoralnej, chociaż pełnią również inne funkcje: prezentują antygeny, produkują cytokiny, różnicują w limfocyty B regulatorowe (MONTECINO-RODRIGUEZ i DORSHKIND 2012, PIEPER i współaut. 2013). Często termin „limfocyty B” stosowany jest

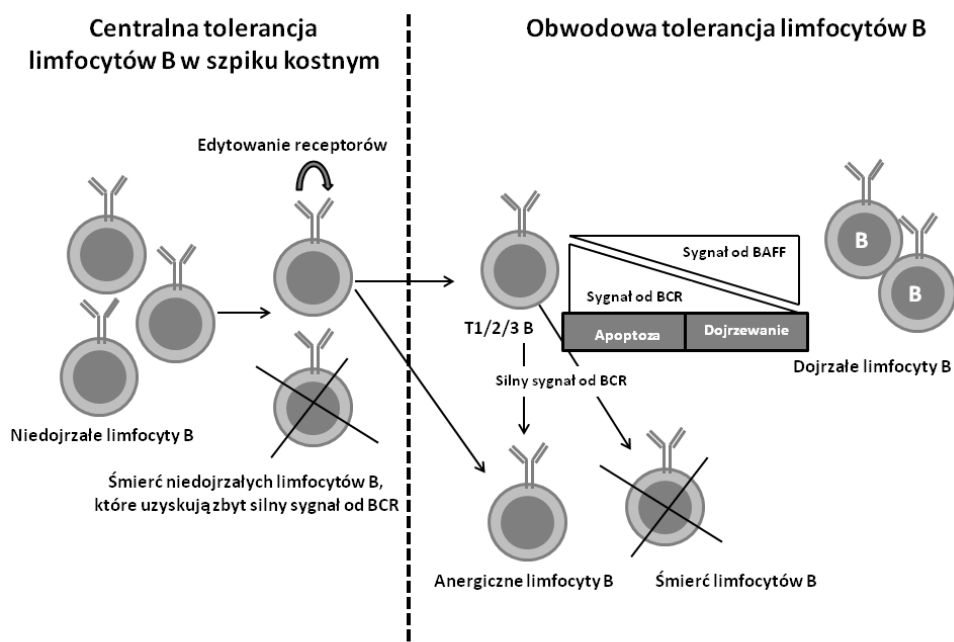


Ryc. 1. Centralna i obwodowa tolerancja limfocytów T.

Tymocyty (niedojrzałe limfocyty T) podlegają selekcji w wyniku interakcji ich receptorów (TCR) z kompleksami MHC-peptyd własny prezentowanymi na powierzchni komórek stromalnych grasicy (komórek nabłonkowych i komórek dendrytycznych). Tymocyty, których TCR nie wykazują powinowactwa do kompleksów MHC-peptyd własny nie są zdolne do aktywacji i ulegają apoptozie. Tymocyty, których TCR charakteryzują się zbyt dużym powinowactwem do kompleksów MHC-peptyd własny wykazują restrykcję MHC, ale mają duży potencjał autoreaktywny, ulegają selekcji negatywnej i giną śmiercią apoptotyczną. Tymocyty z TCR o średnim powinowactwie do kompleksów MHC-peptyd własny ulegają selekcji pozytywnej, przeżywają i migrują do obwodowych narządów limfoidalnych. Takie tymocyty nie wykazują autoreaktywności, charakteryzują się restrykcją MHC i są zdolne do prawidłowych oddziaływań z innymi komórkami w narządach i tkankach, w których występują. W obwodowych narządach limfoidalnych (węzły chłonne, grudki chłonne) prawidłowe limfocyty T ulegają aktywacji wskutek interakcji z komórkami dendrytycznymi prezentującymi na powierzchni kompleksy MHC-peptydy i zapewniającymi interakcje cząsteczek B7 i CD28 między komórkami. W przypadku takich interakcji z udziałem autoreaktywnych limfocytów T ich aktywacja przez własne peptydy jest hamowana w drodze różnych mechanizmów: braku ligandu CD28 dla białek B7, indukcji apoptozy wskutek syntezy białka Fas przez aktywowany limfocyt T autoreaktywny, konkurencji o białko B7 ligandu o większym powinowactwie (białko CTLA-4), braku w środowisku tkanki prawidłowych komórek dendrytycznych. Ponadto, tolerancję obwodową limfocytów T zapewniają limfocyty T regulatorowe działając supresyjnie na komórki dendrytyczne lub aktywowane limfocyty T.

jedynie do określenia konwencjonalnych limfocytów B, czyli B-2. Dla uproszczenia, w dalszej części pracy używana będzie właśnie ta powszechnie stosowana nazwa. Podobnie, jak w przypadku limfocytów T, limfocyty B o potencjale autoreaktywnym ulegają eliminacji w procesie rozwoju w szpiku kostnym. W stadium prekursorowych limfocytów B zachodzi rearanżacja genów kodujących łańcuchy ciężkie (IgH) i lekkie (IgL) immunoglobulin, które występują w formie błonowej i pełnią funkcję receptorów dla antygeny. Proces rearanżacji segmentów genowych dla łańcuchów immunoglobulin jest przypadkowy, co skutkuje powstawaniem receptorów o różnorodnym repertuarze, w tym również z dużym powinowactwem do antygenów własnych. W szpiku kostnym niedojrzałe limfocyty B o potencjale autoreaktywnym ulegają selekcji negatywnej, co chroni organizm przed niepożądaną aktywacją limfocytów B przez własne antygeny i syntezą autoprzeciwciał (PELANDA i TORRES 2012). Selekcja negatywna limfocytów B w szpiku kostnym stanowi pierwszy punkt kontrolny w tolerancji tych komórek. Interakcja BCR (receptor dla antygeny, którego częścią składową jest cząsteczka immunoglobuliny determinująca powinowactwo do

antygeny) o dużym powinowactwie do antygenów własnych skutkuje indukcją apoptozy niedojrzałych limfocytów B w ciągu 2–3 dni. Interakcje BCR o małym powinowactwie z antygenami własnymi skutkują anergią niedojrzałych limfocytów B, przy zachowanej zdolności do migracji do obwodowych narządów limfoidalnych. Anergiczne limfocyty B nie zasiedlają grudek chłonnych i mają krótki czas przeżycia. Ponadto, w szpiku kostnym niedojrzałe, autoreaktywne limfocyty B mogą reaktywować program rearanżacji łańcucha lekkiego immunoglobulin, który umożliwia utworzenie prawidłowego receptora dla antygeny. Ten mechanizm tolerancji nazywany jest edytowaniem receptorów. Mimo krytycznej roli BCR w selekcji limfocytów B, ważny jest także udział różnych czynników środowiska szpiku kostnego. Niedojrzałe limfocyty B, które przejdą przez punkt kontrolny, migrują ze szpiku kostnego do śledziony, gdzie różnicują w limfocyty B przejściowe (ang. transitional B cells) i dojrzałe. Przejściowe limfocyty B (T1, T2 i T3) charakteryzują się różną ekspresją markerów błonowych, funkcją i lokalizacją w obwodowych narządach limfoidalnych, głównie w śledzionie (CHUNG i współaut. 2003). Tolerancja obwodowa limfocytów B



Ryc. 2. Centralna i obwodowa tolerancja limfocytów B.

Interakcja niedojrzałych limfocytów B w szpiku kostnym z antygenem własnym z udziałem BCR o dużym powinowactwie skutkuje indukcją apoptozy. Niedojrzały limfocyt B potencjalnie autoreaktywny może reaktywować program rearanżacji BCR i utworzyć nowy prawidłowy BCR (mechanizm edytowania receptorów). Zbyt słabe oddziaływania BCR z własnymi antygenami skutkują anergią niedojrzałych limfocytów B i ich migracją do obwodowych narządów limfoidalnych gdzie dochodzi do ich śmierci. Niedojrzałe limfocyty B, (przejściowe, symbole T1,2,3, oznaczają kolejne etapy rozwoju przejściowych limfocytów B, które zachodzą głównie w śledzionie) podlegają procesowi tolerancji obwodowej zależnej od siły sygnałów pochodzących od BCR i BAFF (szczegółowe wyjaśnienie w tekście).

rozwija się w stadiach przejściowych i zależy od siły sygnału pochodzącego od BCR i sygnału przeżywalności dostarczanego przez czynnik BAFF (ang. B-cell activating factor; inna nazwa to B lymphocyte stimulator, BLyS) obecny w osoczu lub na powierzchni komórek dendrytycznych (TOBON i współaut. 2013, GURURAJAN i współaut. 2014). Deficyt BAFF skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów B i zahamowaniem produkcji przeciwciał. Z kolei, nadmiar BAFF kojarzony jest z procesem autoimmunizacji i koreluje z obecnością limfocytów autoreaktywnych u ludzi i myszy. Duże stężenie BAFF powoduje, że do selekcji pozytywnej przejściowych limfocytów B wystarcza słaby sygnał od BCR (spowodowany np. interakcją BCR z własnym antygenem). Skutkiem jest selekcja pozytywna autoreaktywnych limfocytów B o słabym powinowactwie BCR. U wielu pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi wykryto zwiększone stężenie BAFF, co wykorzystano również w terapii (blokowanie BAFF przez przeciwciała monoklonalne). W tolerancji obwodowej ważną funkcję pełnią opisane niedawno limfocyty B regulatorowe (Breg), wśród których najlepiej zbadaną populacją są limfocyty B10 wytwarzające interleukinę 10 (IL-10). Charakteryzują się zdolnością do hamowania aktywności limfocytów T efektorowych, głównie T pomocniczych, hamowania syntezy cytokin prozapalnych przez aktywowane monocyty i makrofagi oraz indukcji różnicowania limfocytów T regulatorowych. Mechanizmy supresji patogennych, w tym autoreaktywnych limfocytów T, przez limfocyty Breg są podobne do mechanizmów wykorzystywanych przez limfocyty T regulatorowe (BOCIAN i współaut. 2017). Schemat tolerancji centralnej i obwodowej limfocytów B przedstawia Ryc. 2.

W rozwoju tolerancji obwodowej na prawidłowe komórki własne biorą również udział komórki odporności wrodzonej. Należą do nich komórki NK, których funkcja cytotoksyczna jest hamowana w wyniku interakcji białek MHC klasy I na komórkach somatycznych z ligandami występującymi w błonie komórek NK lub wskutek ich hyporeaktywności nabytej w środowisku, w którym nie były eksponowane na kontakt z białkami MHC I (JAEGER i VIVIER 2012). Komórki odporności wrodzonej, których rola omawiana jest zwykle w kontekście ich funkcji obronnej, odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy w tkankach poprzez udział w ich naprawie. Głównymi komórkami, które usuwają uszkodzone lub martwe komórki w tkankach są makrofagi. Śmierć komórek może zachodzić w drodze różnych mechanizmów, a makrofagi przy-

stosowują się do usuwania różnych typów uszkodzeń (CHAUD 2014).

UKŁAD ODPORNOŚCIOWY W PRZEBIEGU CIĄŻY

Kontakt pomiędzy płodem i organizmem matki zapewnia płodowi dostęp do składników odżywczych i adaptację matki do antygenów, które w większości są obce dla jej układu odpornościowego. Łożysko, złożone z komórek matki i płodu, jest jednocześnie barierą, jak i obszarem niezbędnego kontaktu. W procesie ewolucji wykształcił się mechanizm tolerancji umożliwiający ochronę płodu. Z drugiej strony, możliwa jest reakcja odrzucenia płodu w przypadku zagrożenia spowodowanego np. ostrą infekcją, uszkodzeniem bądź niedorozwojem. Czynniki mikrośrodowiska w otoczeniu płodu odpowiadają za przebieg reakcji odpornościowych, które mogą służyć utrzymaniu i rozwojowi płodu lub jego zniszczeniu. Podczas prawidłowej ciąży błona doczesna zawiera bardzo dużo komórek odpornościowych jak: makrofagi, komórki NK i limfocyty T regulatorowe. Wśród nich przewagę stanowią komórki NK (70%) i makrofagi (20–25%), pozostałe to limfocyty T regulatorowe i komórki dendrytyczne (1,7%). Limfocyty T pomocnicze i cytotoksyczne stanowią 3–10%, brak jest natomiast limfocytów B. Podczas I trymestru ciąży komórki NK, makrofagi i komórki dendrytyczne gromadzą się wokół komórek trofoblastu. Wyniki badań wskazują, że przy braku komórek NK trofoblast nie tworzy połączeń z siecią naczyń endometrium, co skutkuje poronieniem. Brak komórek NK i komórek dendrytycznych odpowiada za hamowanie implantacji blastocysty i tworzenie doczesnej (LE BOUTELLER i PICCINI 2008). Zatem obecność komórek odpornościowych w miejscu implantacji blastocysty nie jest związana z odpowiedzią na antygenowo obcy płód, lecz z jego ochroną i utrzymaniem ciąży. Układ odpornościowy w miejscu implantacji jest aktywny, a nie podlega supresji. Bardziej prawdopodobny jest scenariusz, według którego układ odpornościowy matki podczas ciąży ulega modulacji, co wyjaśnia również dlaczego odpowiedź na mikroorganizmy patogenne zmienia się zależnie od stadium ciąży. Założenie, że łożysko i płód to alloprzeszczep charakteryzujący się ekspresją białek ojca, obcych dla układu odpornościowego matki, zakłada, że zagrożenie odrzucenia jest duże, jak w przypadku przeszczepu. Tymczasem trofoblast i układ odpornościowy matki osiągają „stan porozumienia”, w którym odpowiedź odpornościowa podczas ciąży jest kombinacją odpowiedzi układowej matki i lokalnej płodowo-łożyskowej, a sygna-

ły z łożyska modulują układ odpornościowy matki (MOR i CARDENAS 2010). Bardzo długo, niesłusznie, rozpatrywano ciążę jako proces całościowy sugerując, że przeważa w nim odpowiedź przeciwzapalna wynikająca z przewagi limfocytów Th2 (limfocyty T helperowe typu 2), które są limfocytami efektorowymi wytwarzającymi cytokiny przeciwzapalne. Sądono też, że przewaga limfocytów Th1 (limfocyty T helperowe typu 1), które również są limfocytami efektorowymi, ale wytwarzającymi cytokiny prozapalne, zagraża rozwojowi płodu. Tymczasem ciąża przebiega etapami, z widocznym podziałem na trymestry. W pierwszym, implantacja blastocysty i powstawanie łożyska wymaga rozwoju silnej reakcji zapalnej. Blastocysta niszczy błonę śluzową macicy podczas implantacji i środowisko zapalne jest niezbędne do procesów naprawczych nabłonka macicy i usunięcia martwych komórek. Zatem I trymestr cechuje stan zapalny. Drugi trymestr jest stadium symbiozy matki, łożyska i płodu, podtrzymywanym przez rozwijający się stan przeciwzapalny. W III trymestrze następuje przygotowanie do porodu związane z ponownym rozwojem stanu zapalnego, którego skutkiem jest skurcz macicy, poród i odrzucenie łożyska. Okazuje się zatem, że w ciąży przeważa stan zapalny, co powoduje że kobieta jest bardziej odporna na infekcje wirusowe, w tym również HIV. Łožysko uważane jest za narząd odpornościowy, a nie barierę oddzielającą matkę od płodu. Komórki trofoblastu wykazują ekspresję receptorów z rodziny TLR (ang. Toll-like receptors, rodzina receptorów wchodzących w skład PRR), typowych dla komórek odporności wrodzonej, TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9. Stymulacja komórek trofoblastu w pierwszym trymestrze ciąży skutkuje syntezą IFN- β (interferon β) i SLPI (ang. secretory leukocyte protease inhibitor), które zapobiegają transmisji wirusów z matki do płodu (MOR i współaut. 2011). Można więc uznać trofoblast za element odporności wrodzonej. Infekcje wirusowe matki w czasie ciąży występują powszechnie, ale infekcje płodu wskutek zakażenia matki są raczej wyjątkiem, a nie zasadą. Interakcja układu odpornościowego matki z układem łożyskowo-płodowym może wpływać na losy płodu. Infekcja łożyska skutkująca syntezą cytokin prozapalnych (TNF- α , IFN- γ , IL-12 i IL-6) aktywuje układ odpornościowy matki i może wywołać uszkodzenie łożyska, poronienie lub przedwczesny poród. Nie można jednak wykluczyć, że może to również stanowić ochronę przed patologiczną ciążą. Z kolei stan zapalny płodu, charakteryzujący się dużym stężeniem cytokin IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α , może ułatwić rozwój chorób o podłożu nerwowym (schizofrenia, autyzm, psycho-

zy). Komórki trofoblastu modulują fenotyp komórek odpornościowych w kierunku tolerogennym. Jednocześnie, komórki trofoblastu wytwarzają chemokiny, które powodują migrację monocytów, neutrofilów, komórek NK, komórek dendrytycznych do miejsca implantacji zarodka i uczestniczą w powstawaniu łożyska. Komórki NK i neutrofile wytwarzają czynniki angiogenne stymulujące angiogenezę (tworzenie nowych naczyń krwionośnych). Komórki dendrytyczne występują w macicy już przed okresem implantacji zarodka, a ich brak skutkuje zahamowaniem implantacji i resorpcją zarodka. Z kolei makrofagi produkują cytokiny prozapalne i chemokiny indukujące migrację komórek odporności wrodzonej do miejsca implantacji zarodka. Te same komórki, które zapewniają prawidłową implantację zarodka i rozwój łożyska, mogą przyczynić się do przedwczesnego porodu lub poronienia w warunkach infekcji wirusowej lub bakteryjnej wytwarzając silny stan zapalny (MOR i CARDENAS 2010).

Warto też wspomnieć ważny mechanizm indukcji tolerancji na antygeny pochodzenia ojcowskiego, poprzedzający powstanie zarodka. Antygeny zawarte w płynie nasiennym prezentowane są przez komórki dendrytyczne w sposób klasyczny w najbliższych narządach limfoidalnych (węzłach chłonnych zbierających limfę z obszaru układu rozrodczego). Płyn nasienny zawiera białka MHC klasy I i II pochodzące z obecnych tam leukocytów lub komórkowych frakcji egzosomów. Antygeny ojca występujące w płynie nasiennym, białka MHC i inne białka posiadające cechy antygenów, prezentowane są przez komórki dendrytyczne obecne w płynie nasiennym lub komórki dendrytyczne matki. Płyn nasienny zawiera czynniki supresorowe, jak TGF- β i prostaglandyny (PGE2), zatem może indukować powstawanie limfocytów T regulatorowych, które hamują aktywację limfocytów matki przez antygeny ojca, również te potencjalnie dziedziczne przez potomstwo. Komórki dendrytyczne migrują do lokalnych węzłów chłonnych matki, gdzie prezentują antygeny ojca pochodzące z płynu nasiennego naiwnym limfocytom T CD4+ wywołując ich aktywację i różnicowanie w limfocyty T regulatorowe (obwodowe limfocyty T regulatorowe). U samic myszy 2 dni po kryciu wykrywane są limfocyty T regulatorowe w węzłach chłonnych, co wskazuje na indukcję tolerancji na antygeny ojcowskie (ALUVIHARE i współaut. 2004). Nie dochodzi do rozwoju limfocytów T regulatorowych po usunięciu gruczołów produkujących płyn nasienny. Niewystarczająca aktywacja przez płyn nasienny może skutkować małą ekspresją MHC klasy II na makrofagach i komórkach dendrytycznych, zmniejszeniem ich

zdolności do prezentacji antygenów i, dodatkowo, zmniejszeniem syntezy progesteronu przez ciało żółte (SCHERJON i współaut. 2011). Przewaga limfocytów T regulatorowych w macicy, a następnie w łożysku decyduje o pomyślnym przebiegu ciąży, natomiast przewaga limfocytów Th1 i Th17 stanowi czynnik ryzyka poronienia. Obecność w mikrośrodkowisku łożyska cytokin TGF- β i IL-10 (cytokiny te produkowane są również przez komórki trofoblastu) gwarantuje sukces reprodukcyjny. Komórki odpornościowe napływające do łożyska charakteryzują się plastycznością i mogą wywoływać skutki korzystne i niekorzystne dla utrzymania ciąży, w zależności od szerokiego zakresu czynników wewnętrznych (składniki płynu nasiennego, czynniki wydzielane przez komórki trofoblastu) i środowiskowych (infekcje, stan zapalny, składniki pokarmowe, środowiskowe toksyczne ksenobiotyki, stres psychologiczny). Kolejnym mechanizmem ewolucyjnym odpowiedzialnym za ochronę płodu przed atakiem układu odpornościowego matki jest ekspresja na komórkach trofoblastu nietypowych antygenów MHC klasy I: HLA-E, HLA-F i HLA-G. Produkty genu *HLA-G* wykazują właściwości immunomodulujące i wywołują tolerancję na antygeny płodu. Rozpuszczalna forma s-*HLA-G* indukuje apoptozę limfocytów T cytotoksycznych i zahamowanie proliferacji limfocytów T pomocniczych (MAKRIGIANNAKIS i współaut. 2008, HUNT i LANGAT 2009). W indukcji tolerancji na antygeny płodu uczestniczy wiele innych mechanizmów, którym można poświęcić osobne omówienie. Zostaną one tu jedynie zasygnalizowane. W środowisku łożyska, jak już wspomniano, występuje bardzo mało limfocytów T, poza korzystnymi limfocytami T regulatorowymi. Ulegają one apoptozie indukowanej w drodze interakcji białek Fas-FasL. Limfocyty T ulegają aktywacji przez antygeny ojca w obwodowych narządach limfoidalnych matki. Celem ich ataku mogą być komórki płodu. W błonie komórkowej aktywowanych limfocytów T ulega ekspresji białko Fas. Ligand dla tego białka, FasL, występuje na powierzchni komórek trofoblastu. Interakcja FasL trofoblastu z Fas limfocytów T indukuje w tych ostatnich apoptozę. Tworzenie środowiska immunologicznego w łożysku, korzystnego dla rozwoju płodu, zależy także od regulacji hormonalnej. Synteza FasL przez komórki trofoblastu i komórki łożyska indukowana jest między innymi przez CRH (ang. corticotropin-releasing hormone, kortykoliberyna). Upośledzenie syntezy CRH lub receptorów tego hormonu odpowiada za nieskuteczność implantacji zarodka lub poronienie. Kortykoliberyna wytwarzana jest również przez komórki endometrium, które poprzez wydzie-

lane czynniki uczestniczą w tworzeniu tzw. uprzywilejowania immunologicznego macicy, korzystnego dla implantacji blastocysty (MAKRIGIANNAKIS i współaut. 2006).

AKTYWNOŚĆ UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO W ŻYCIU PŁODOWYM I STAROŚCI: BILANS KORZYŚCI I STRAT

W odpowiedzi odpornościowej zaangażowanych jest ponad 1600 genów (ABBAS i współaut. 2005). Podczas rozwoju płodowego układ odpornościowy matki wykazuje tolerancję na płód, ale i rozwijający się układ odpornościowy płodu nie reaguje na antygeny matki. Po urodzeniu organizm narażony zostaje na kontakt z ogromną liczbą antygenów z różnych źródeł. Większość z nich to antygeny nieszkodliwe, jednak potencjalnie immunogenne, zdolne do wywołania odpowiedzi odpornościowej. Z punktu widzenia korzyści i strat, odpowiedź na antygeny nieszkodliwe, składniki pokarmu, mikrobioty, czynniki środowiska i antygeny własne jest działaniem na niekorzyść organizmu. Mechanizmy tolerancji na własne antygeny oraz na antygeny potomstwa zostały przedstawione w pierwszej części tego artykułu. Układ odpornościowy ssaków, począwszy od urodzenia, rozwija się i dostosowuje do bieżących potrzeb organizmu, w wieku dorosłym jest modulowany przez czynniki wewnętrzne i środowiskowe, a w okresie starzenia wiele funkcji ulega upośledzeniu (SIMON i współaut. 2015). Mechanizmy odporności wrodzonej (aktywacja kaskady dopełniacza, fagocytoza, cytotoksyczność) odpowiadają za wczesną reakcję na antygeny i stanowią skuteczną obronę przed mikroorganizmami patogenymi. Komórki odporności wrodzonej pełniące funkcje efektorowe, neutrofile, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne współpracują z komórkami odporności nabytej, limfocytami T i B, uczestnicząc w ich aktywacji. Pierwsze komórki odpornościowe powstają w życiu płodowym, jednak poszczególne ich populacje pojawiają się w różnym czasie życia embrionalnego. U człowieka, dojrzałe neutrofile obecne są już w pierwszym tryestrze ciąży, lecz ich aktywność bakteriobójcza jest słaba, a zdolność do migracji z układu krwionośnego do tkanek, niewielka. Monocyty i makrofagi płodu, jak również noworodków, wykazują mniejszą ekspresję receptorów rozpoznających wzorce molekularne patogenów (PRR) niż w życiu dorosłym, co skutkuje osłabioną zdolnością do aktywacji i syntezy cytokin. Stanowi to zagrożenie dla rozwijającego się organizmu wynikające ze zmniejszonej zdolności do naprawy tkanek, w której biorą udział komórki

odporności wrodzonej, oraz nieskutecznej obrony przed patogenami. W krwi pępowinowej występuje niewielka liczba komórek dendrytycznych, które wykazują małą ekspresję białek błonowych (MHC II, białka B7) niezbędnych do aktywacji limfocytów T pomocniczych. Dodatkowo, charakteryzuje je mała zdolność do wytwarzania cytokin kluczowych w rozwoju efektorowych limfocytów Th1 i indukcji odpowiedzi komórkowej limfocytów CD8⁺ (cytotoksycznych). Efektem dla płodu jest nieskuteczna obrona przed infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi wywołanymi przez bakterie wewnątrzkomórkowe. Aktywność cytotoksyczna komórek NK jest znacznie słabsza w życiu płodowym, w porównaniu z organizmem dorosłym. Zatem, aktywność komórek odporności wrodzonej jest mało skuteczna w obronie płodu przed patogenami, jednak zapewnia równie nieskuteczną odpowiedź na antygeny matki, co dla rozwoju płodu jest zdecydowanie korzystne. Płód, jak już wspomniano, jest skutecznie chroniony przez komórki odpornościowe matki, znajdujące się w tkance łożyska. Limfocyty T i B powstają u człowieka w 15 tygodniu życia płodowego. Limfocyty T, w życiu płodowym, ulegają aktywacji w wyniku kontaktu z antygenami matki, których płód nie odziedziczył, zatem „rozpoznawane” są jako obce antygeny. Jednak, w łożysku, które jest płaszczyzną kontaktu między matką i płodem, znajduje się supresorowa cytokina TGF- β , która indukuje dojrzewanie naiwnych limfocytów T CD4⁺ płodu w limfocyty T regulatorowe, które odpowiadają za tolerancję na antygeny i hamują funkcje efektorowe innych aktywowanych limfocytów T. Zatem, wczesną odpowiedź limfocytów T płodu cechuje tolerogenność, zahamowana reakcja na alloantygeny (antygeny pochodzące od innego osobnika tego samego gatunku) i, niestety, zmniejszona odpowiedź na antygeny obce. Zmniejszenie reaktywności limfocytów T na antygeny obce rekompensowane jest, przynajmniej w części, obecnością innych, niekonwencjonalnych limfocytów T, których odsetkowa zawartość w układzie odpornościowym płodu i noworodka jest większa niż osobników dorosłych. Należą do nich limfocyty T $\gamma\delta$ rozpoznające antygeny lipidowe, limfocyty NKT wytwarzające IFN- γ oraz limfocyty T związane z błoną śluzową układu pokarmowego. Te ostatnie dojrzewają w czasie rozwoju płodowego przed kolonizacją układu pokarmowego przez mikrobiotę jelitową. W okresie płodowym rozwijają się dwa typy limfocytów B. Limfocyty B-1 charakteryzują się małym powinowactwem błonowych receptorów IgM do antygenów i ograniczonym zakresem specyficzności. Wytwarzają one IL-10 i TGF- β , wskutek czego

przyczyniają się do tworzenia mikrośrodowiska sprzyjającego różnicowaniu limfocytów T przeciwpalnych (Th2) i regulatorowych (Treg). W tym środowisku nieskuteczna jest reakcja na mikroorganizmy patogenne, ale również na antygeny matki. Limfocyty B-2 z kolei, których odpowiedź na antygeny białkowe jest uzależniona od interakcji z limfocytami T pomocniczymi, charakteryzują się zmniejszoną ekspresją białek błonowych, ważnych w tej interakcji, i ograniczoną zdolnością do wytwarzania przeciwciał IgG. Zatem, sukces reprodukcyjny zależny również od braku odpowiedzi układu odpornościowego płodu na antygeny matki, skutkuje większą wrażliwością noworodków na infekcje i większą śmiertelnością wywołaną groźnymi patogenami. Dopiero dorosły organizm wyposażony jest w dojrzały, w pełni funkcjonalny układ odpornościowy, zaangażowany w utrzymanie tolerancji na własne antygeny, na antygeny mikrobioty i nieszkodliwe substancje środowiskowe i jednocześnie zdolny do odpowiedzi odpornościowej na antygeny patogenów. Proces starzenia organizmu przejawia się również zmianą aktywności komórek układu odpornościowego i zdolności hematopoetycznych komórek macierzystych do samoodnawiania i różnicowania w leukocyty pochodzenia limfoidalnego i mieloidalnego (DRELA 2014). Z wiekiem, w niewielkim stopniu zmienia się liczba komórek odporności wrodzonej. Natomiast ich funkcje ulegają zaburzeniu. Neutrofile, skuteczne w niszczeniu szybko dzielących się bakterii, wykazują zmniejszoną zdolność do migracji do miejsc stanu zapalnego, do fagocytozy oraz zaburzenie szlaków sygnałowych, wynikające ze zwiększenia płynności błony. Zmniejszeniu ulega potencjał cytotoksyczny komórek NK. Makrofagi wytwarzają mniej cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1, TNF- α) pod wpływem aktywacji przez substancje pochodzące od patogenów. Wynika to ze zmniejszenia ekspresji wielu TLR (TLR3, 4,5,2/6, 9). Z wiekiem, zmniejsza się również ekspresja białek błonowych (MHC II, B7), niezbędnych w aktywacji limfocytów T pomocniczych. Z kolei, wiele wyników badań wskazuje na zapalny charakter zmian związanych z wiekiem (ang. inflammaging, chroniczny stan zapalny o małym nasileniu charakterystyczny dla procesu starzenia), które wynikają z większego stężenia cytokin prozapalnych wytwarzanych konstytutywnie (FRANCESCHI i CAMPISI 2014). Podobnie jak w przypadku makrofagów, zmniejsza się ekspresja wielu receptorów z rodziny TLR i cząsteczek kostymulatorowych na komórkach dendrytycznych. Zahamowaniu ulega ich zdolność do prezentacji antygenów, co jest jednym z powodów mniejszej skuteczności szczepień w wieku starszym

(SOLANA i współaut. 2012). Zmiany aktywności limfocytów T i B są różnorodne i wyraźniej zaznaczone, niż komórek odporności wrodzonej. Z wiekiem zmniejsza się liczba naiwnych limfocytów T i B w obwodowych narządach limfoidalnych, co jest skutkiem ograniczenia limfopoety w szpiku kostnym i inwolucji grasicy. Osłabiona jest również aktywność proliferacyjna obu typów limfocytów. Ograniczony jest repertuar TCR i ich udział w transdukcji sygnału. Zahamowana jest odpowiedź limfocytów Th1 i synteza przez nie cytokin prozapalnych (IL-2, IFN- γ), co powoduje zmniejszenie skuteczności odpowiedzi typu komórkowego. Synteza przeciwciał przez limfocyty B nie prowadzi do zwiększenia powinowactwa immunoglobulin do antygenów, osłabieniu ulega zdolność do przełączania klas wytwarzanych immunoglobulin. Zwiększa się liczba limfocytów pamięci. Zmniejszająca się zdolność do powstawania limfocytów naiwnych również skutkuje ograniczeniem skuteczności szczepień (GORONZY i WEYAND 2013, DRELA 2014). Inwolucja grasicy (postępująca z wiekiem zanik grasicy i ograniczenie powstawania nowych limfocytów T) jest procesem ewolucyjnie konserwowanym, zwykle uważanym za główną przyczynę starzenia się organizmu, związaną ze zmianami aktywności układu odpornościowego (GUI i współaut. 2012). Jednak inwolucja grasicy następuje we wczesnym etapie życia jako proces programu rozwojowego, a nie starzenia. Zatem, będąc elementem rozwoju organizmu, nie może być jednocześnie częścią procesu starzenia. Takie założenie budzi wątpliwości, czy próby przywracania funkcji grasicy w wieku starszym są dla organizmu korzystne, czy wręcz przeciwnie, mogą być przyczyną różnych schorzeń. Hipotezy wyjaśniające inwolucję grasicy ciągle wymagają potwierdzenia, a część z nich zakłada korzystne skutki tego procesu: oszczędność energetyczną, ochronę przed rozwojem chorób autoimmunizacyjnych, gdyż powstaje coraz mniej nowych, naiwnych limfocytów T, w tym również mniej o potencjale autoreaktywnym (proces selekcji negatywnej może być nieskuteczny). W grasicy starych myszy znajduje się większy odsetek limfocytów T regulatorowych (tTreg), które chronią organizm przed rozwojem chorób autoimmunizacyjnych, ale jednocześnie wpływają na zahamowanie funkcji obronnych układu odpornościowego. Z drugiej strony, niezależnie od przyczyny, powstawanie naiwnych limfocytów T drastycznie maleje z wiekiem, a proces ten rozpoczyna się nawet przed osiągnięciem wieku dojrzałego. Możliwe, że mała liczba nowo powstających w grasicy naiwnych limfocytów T jest wystarczająca na potrzeby organizmu w starszym wieku, zwa-

żywszy rosnącą z wiekiem liczbę limfocytów T pamięci, które reagują na kontakt z antygenami i zachowują zdolność do klonalnej ekspansji. Mimo tych wątpliwości dotyczących inwolucji grasicy, nadal powszechny jest pogląd, że zmniejszenie liczby naiwnych limfocytów T z wiekiem jest niekorzystne dla organizmu, gdyż osłabia zdolność do odpowiedzi na nowe antygeny. Wczesne usunięcie grasicy zwiększa ryzyko zachorowalności na choroby infekcyjne. Z drugiej strony, tymektomia noworodkowa u myszy większości szczepów skutkuje rozwojem narządowo-swoistych chorób autoimmunizacyjnych spowodowanym brakiem tTreg i wyeliminowaniem jednego z ważnych mechanizmów tolerancji obwodowej (YAMADA i współaut. 2015).

Jak wspomniano w pierwszym zdaniu tego rozdziału, ogromna liczba genów jest zaangażowana w funkcjonowanie układu odpornościowego. Jednak nie znaczy to, że wszystkie są aktywne w ciągu życia osobnika. Traktowanie myszy LPS powoduje aktywację ponad 500 genów makrofagów zarówno osobników młodych, jak i starych, ale ponad 150 aktywowanych jest wyłącznie w makrofagach myszy młodych lub starych (CHELVARAJAN i współaut. 2006). Wskazuje to na rolę kompleksowej regulacji ekspresji genów w ciągu życia jednego osobnika, która prawdopodobnie jest kluczowa w optymalizacji warunków wewnętrznych, niezbędnych do utrzymania integralności organizmu. Organizm stulatków potrafi przeciwdziałać skutkom „inflammaging” poprzez aktywację sieci interakcji przeciwzapalnych i jednoczesnym utrzymaniu poziomu odpowiedzi prozapalnej, wystarczającego do obrony przed mikroorganizmami chorobotwórczymi. Zatem, długowieczność związana jest z utrzymaniem równowagi między cytokinami pro- i przeciwzapalnymi oraz innymi czynnikami stanu zapalnego. Brak takiej równowagi i przewaga odpowiedzi prozapalnej przyczynia się do deficytu odporności i indukcji chorób niezależnych od patogenów (LARBI i współaut 2008).

INTERAKCJE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO Z MIKROBIOTĄ JELITOWĄ

Mikroorganizmy kolonizujące różne nisze ekologiczne w organizmie człowieka, w tym błonę śluzową układu pokarmowego, układu oddechowego, moczowo-płciowego, skórę, nazywamy mikrobiotą lub mikrobiomem (dawniej mikroflora). Liczba mikroorganizmów w ciele człowieka przewyższa wielokrotnie liczbę komórek somatycznych. Największe zróżnicowanie taksonomiczne mikroorganizmów

oraz największą ich liczbę stwierdzono w przewodzie pokarmowym, w szczególności w jelicie grubym, gdzie pełnią różne funkcje wpływając na fizjologię i zdrowie człowieka (OLSZEWSKA i JAGUSZTYN-KRYNICKA 2012). Jelito człowieka zasiedlone jest przez ponad 100 trylionów mikroorganizmów, które łącznie zawierają ponad 100 razy więcej genów niż genom człowieka (TSAI i COYLE 2009). Bakterie wchodzące w skład mikrobioty jelitowej żyją w symbiozie i równowadze z organizmem gospodarza, stanowiąc pierwszą linię obrony przed patogenami. Uczestniczą w rozkładzie polisacharydów roślinnych, które nie są trawione przez enzymy układu pokarmowego i narządów z nim funkcjonalnie związanych, dzięki czemu dostarczają gospodarzowi substratów energetycznych wykorzystywanych nie tylko przez enterocyty, ale także przez komórki mięśni (w tym serca), mózgu i wątroby. Spełniają też kilka innych ważnych funkcji, np. dostarczają witamin i aminokwasów, które nie są syntetyzowane przez organizm człowieka. W skład mikrobioty zasiedlającej błonę śluzową jelita wchodzi, oprócz bakterii, wirusy, archeony i mikroorganizmy eukariotyczne. Przeważają w niej bakterie beztlenowe należące do typów Bacteroidetes i Firmicutes (THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM 2013). Kolonizacja układu pokarmowego ssaków przez mikrobiotę jelitową rozpoczyna się już w chwili porodu. Skład mikrobioty stabilizuje się u osobników dorosłych na poziomie 100-1000 różnych gatunków. Przewód pokarmowy zawiera, oprócz mikrobioty, wiele substancji obcych pochodzących z pokarmu lub powietrza, które w warunkach fizjologicznych nie indukują odpowiedzi odpornościowej. Ponadto, stanowi główną i bardzo dużą powierzchnię kontaktu z patogenami. Błona śluzowa przewodu pokarmowego jest bardzo wrażliwa na infekcje wywołane przez mikroorganizmy chorobotwórcze. Jak już wspomniano, mikrobiota jelitowa stanowi bardzo skuteczną barierę chroniącą przed patogenami, poprzez blokowanie im dostępu do komórek nabłonka. Zmiany w składzie mikrobioty jelitowej mogą wpływać na wrażliwość na infekcje, co wykazano u zwierząt laboratoryjnych (VAN DEN ELSEN i współaut. 2017). Przewód pokarmowy wyposażony jest we własny układ odpornościowy (ang. Gut-associated lymphoid tissues, GALT; tkanki limfoidalne związane z przewodem pokarmowym), w większości zlokalizowany w błonie śluzowej i podśluzowej jelita. W skład tkanki limfoidalnej jelita wchodzi kępki Peyera, pojedyncze grudki limfoidalne i węzły krezkowe (mezenteryczne) drenujące jelito. Transport antygenów mikrobioty jelitowej do kępek Peyera i grudek limfoidalnych odbywa się

głównie z udziałem komórek M (wyspecjalizowane komórki nabłonka) i komórek dendrytycznych występujących pod warstwą nabłonka lub w przestrzeniach wytworzonych przez bazolateralne powierzchnie komórek M. Znanych jest kilka możliwych mechanizmów dostarczania antygenów ze światła jelita do komórek dendrytycznych: (i) dyfuzja przez pory w połączeniach między komórkami nabłonkowymi, (ii) transcytoza lub (iii) wydzielanie egzosomów przez enterocyty oraz (iv) bezpośrednio za pomocą wypustek komórek dendrytycznych. W transporcie antygenów ze światła jelita uczestniczą również komórki kubkowe produkujące mucyny, białka będące składnikiem śluzu. Antygeny mikrobioty jelitowej stymulują komórki odporności wrodzonej i nabytej do indukcji tolerancji na antygeny pokarmowe (głównie białka), na antygeny samej mikrobioty, a wskutek reaktywności krzyżowej, również na antygeny własne. Kontakt GALT z antygenami mikrobioty wpływa również na zdolność limfocytów T do odpowiedzi odpornościowej na patogeny. GALT jest niezbędny w zapobieganiu ostrej reakcji zapalnej na antygeny mikrobioty, której skutkiem mogą być choroby jelita grubego, alergie pokarmowe czy celiakia. Tolerancja na białka zawarte w pokarmie, indukowana w wyniku interakcji z komórkami odpornościowymi w błonie śluzowej jelita cienkiego, moduluje zarówno lokalną, jak i uogólnioną (systemową) odpowiedź odpornościową, podczas gdy tolerancja na antygeny mikrobioty jelita grubego nie wpływa na reakcje systemowe (PABST i MOWAT 2012).

Jeszcze niedawno powszechnie akceptowano hipotezę higieny zakładającą, że brak ekspozycji układu odpornościowego na mikroorganizmy, w tym patogenne, przyczynia się do zwiększenia zachorowalności na choroby alergiczne i autoimmunizacyjne (STRACHAN 1989). Wskazywały na to wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych na różnych kontynentach. Aktualnie neguje się pierwotne założenie tej hipotezy argumentując, że higiena osobista i otoczenia nie wpływa na zachorowalność na alergie i inne choroby związane z chronicznym stanem zapalnym, a jedynie przyczynia się ograniczenia rozwoju chorób infekcyjnych. Uważa się, że wczesna ekspozycja organizmu na naturalną mikroflorę, a nie na mikroorganizmy patogenne, jest niezbędna do prawidłowego rozwoju układu odpornościowego. Hipoteza higieny została zastąpiona przez „hipotezę mikroflory” lub „hipotezę mikrobioty jelitowej”, która zakłada, że zaburzenie składu mikrobioty jelitowej we wczesnym okresie życia, wskutek stosowania antybiotyków lub zmianę diety, może przyczyniać się do znie-

sienia tolerancji immunologicznej (NOVERR i HUFFNAGLE 2005, BROWN i współaut. 2013). Sposób karmienia i droga porodu determinują skład mikrobioty jelitowej. Poród drogą cięcia cesarskiego uniemożliwia nabycie przez noworodka mikroflory pochwy i przewodu pokarmowego matki, co oznacza brak bakterii (lub znaczne ograniczenie ich liczby) z rodzaju *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* i *Eubacterium*, odpowiadających za tworzenie mikrośrodowiska tolerogennego, w którym limfocyty T regulatorowe (supresorowe) hamują niepożądaną aktywność limfocytów Th1 (wytwarzają cytokiny prozapalne, indukują odpowiedź typu komórkowego) i Th2 (wytwarzają głównie cytokiny przeciwzapalne, indukują odpowiedź typu humoralnego). Niedobór limfocytów T regulatorowych sprzyja rozwojowi chorób alergicznych i nieswoistych zapaleń jelita (JAŃCZEWSKA i DOMŻAŁSKA-POPADIUK 2014). Podobną rolę odgrywa rodzaj karmienia; naturalne sprzyja zasiedlaniu i rozwojowi prawidłowej mikrobioty jelitowej. Wpływ mikrobioty jelitowej na rozwój i aktywność układu odpornościowego potwierdzają wyniki badań z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych GF (ang. Germ Free, pozbawione wszystkich wykrywalnych mikroorganizmów i pasożytów) hodowanych w warunkach sterylnych. U tych zwierząt dochodzi do zaburzenia rozwoju kępek Peyera, pojedynczych grudek chłonnych czy węzłów mezenterycznych. Ponadto, w tkance limfoidalnej związanej z błoną śluzową jelita występuje mniej limfocytów B produkujących immunoglobulinę IgA, mniej limfocytów T CD4+, w tym również limfocytów T regulatorowych. Kolonizacja jelita myszy GF naturalną mikroflorą powoduje przywrócenie prawidłowej struktury i funkcji GALT (GREGORCZYK-MASŁANKA i KURZAWA 2016).

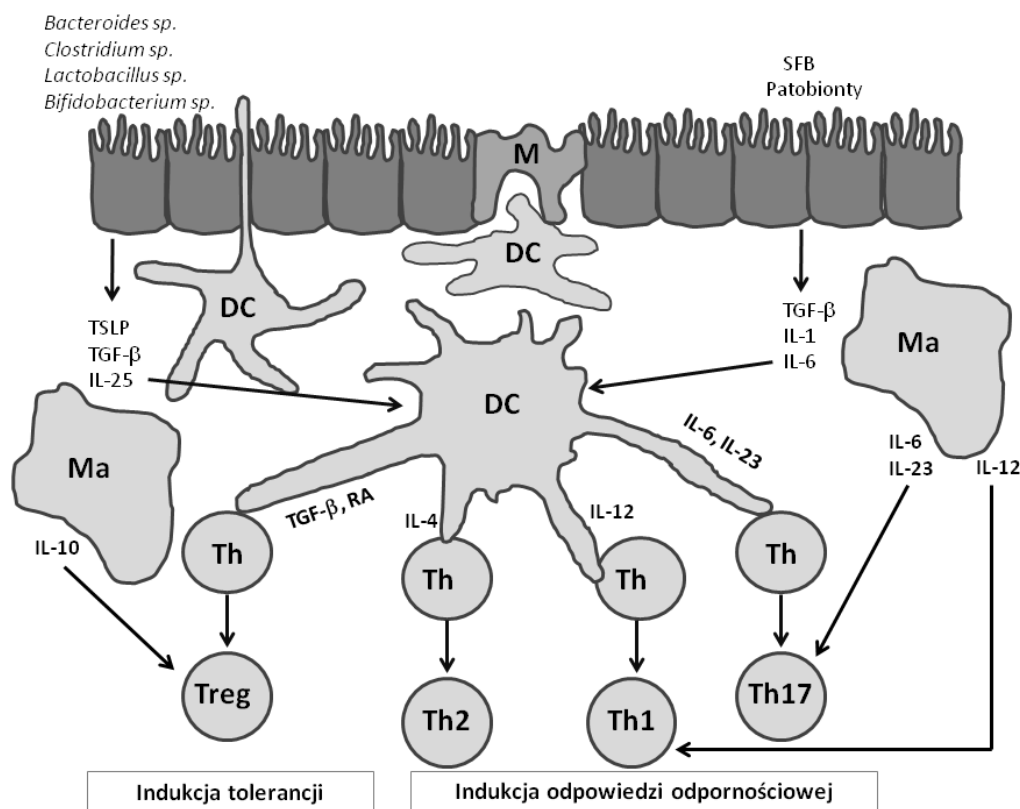
Komórki dendrytyczne i makrofagi występują w kępkach Peyera, grudkach limfoidalnych i w postaci pojedynczych komórek zlokalizowanych blisko warstwy komórek nabłonkowych. Uczestniczą zarówno w utrzymaniu homeostazy i tolerancji na nieszkodliwe antygeny pokarmowe i mikrobioty jelitowej, jak i odpowiedzi odpornościowej na patogeny. Zdolne są do rozpoznawania różnych mikroorganizmów za pośrednictwem PRR. Receptory Toll-podobne (TLR) wiążą lipopolisacharydy (TLR4), flagelinę (TLR5), polisacharyd A (TLR2), fragmenty CpG DNA (TLR9), zaś receptory NOD-podobne (ang. NOD-like receptors, NLR) wiążą peptydoglikany. Aktywacja komórek dendrytycznych i makrofagów przez ligandy patogenne skutkuje rozwojem stanu zapalnego i indukcją odporności z udziałem limfocytów. Komórki dendrytyczne migrują w naczyniach limficznych z błony śluzowej do węzłów me-

zenterycznych, gdzie prezentują antygeny naiwnym limfocytom T, indukując ich różnicowanie w limfocyty T efektorowe o różnych funkcjach. Z kolei makrofagi uczestniczą głównie w miejscowym niszczeniu bakterii w drodze fagocytozy, produkują cytokiny i biorą udział w aktywacji powstałych w węzłach mezenterycznych efektorowych limfocytów T. Podobnie aktywowane są komórki nabłonkowe jelita do produkcji antybakteryjnych metabolitów takich jak defensyny i katelicydyny, które stanowią składniki śluzu wydzielanego do światła jelita. Ligandy receptorów pochodzące z naturalnej mikroflory stymulują syntezę cytokin przeciwzapalnych (IL-10, TGF- β), które z kolei tworzą mikrośrodowisko korzystne do różnicowania limfocytów T regulatorowych, hamujących aktywację i funkcje efektorowe limfocytów T specyficznych na antygeny mikrobioty jelitowej. W tworzeniu mikrośrodowiska tolerogennego uczestniczą (i) komórki dendrytyczne wytwarzające TGF- β i kwas retinowy, sprzyjające różnicowaniu limfocytów T regulatorowych oraz (ii) makrofagi wytwarzające cytokiny przeciwzapalne (IL-10) (OKUMURA i TAKEDA 2016). Enterocyty aktywowane przez ligandy TLR naturalnej mikroflory produkują chemokiny stymulujące migrację komórek dendrytycznych w kierunku nabłonka. Komórki nabłonkowe również produkują TGF- β , kwas retinowy i TSLP, kluczowe w powstawaniu tolerogennych komórek dendrytycznych (OKUMURA i TAKEDA 2017). Opisano dwie populacje komórek dendrytycznych, które biorą udział w prezentowaniu antygenów naiwnym limfocytom T węzłów mezenterycznych, indukując ich różnicowanie do limfocytów regulatorowych lub prozapalnych Th17 (ALIBERTI 2016). Wiele szczepów rodzajów *Bacteroides* i *Bifidobacterium* powoduje powstawanie tolerogennych komórek dendrytycznych, które prezentując antygeny naiwnym limfocytom T indukują ich różnicowanie w limfocyty T regulatorowe. Makrofagi charakteryzują się dużą plastycznością, a za indukcję ich różnych funkcji odpowiadają mikroorganizmy i środowisko cytokinowe wytworzone przez limfocyty T efektorowe. Limfocyty Th1 produkujące IFN- γ tworzą korzystne mikrośrodowisko do rozwoju makrofagów M1 o aktywności bakteriobójczej, prozapalnej i zdolności do prezentacji antygenów. Limfocyty Th2, produkujące IL-4 i IL-13, przyczyniają się do rozwoju makrofagów M2 o aktywności przeciwzapalnej (GORDON i PLUDDMANN 2017). Makrofagi występujące w błonie śluzowej jelita nie odpowiadają ściśle klasycznej klasyfikacji na M1 i M2, bowiem wykazują cechy pośrednie, co jest skutkiem modulacji przez mikrośrodowisko jelita. Funkcje makrofagów jelitowych są bardzo dobrze dosto-

sowane do środowiska szczególnie bogatego w bakterie. Makrofagi, występujące w bliskim sąsiedztwie komórek nabłonka, wykazują zdolność do fagocytozy mikrobioty jelitowej, bakterii patogennych, apoptotycznych lub starzejących się komórek nabłonka. Konstytutywnie produkują IL-10, niezbędną w ekspansji limfocytów T regulatorowych, lecz również wydzielają niewielkie stężenie cytokin prozapalnych IL-12 i TNF- α . Infekcja bakteryjna, czy też rozwój stanu zapalnego wywołanego przez inne czynniki indukuje zmianę funkcji makrofagów w kierunku prozapalnym związanym z syntezą TNF- α , IL-12, IL-23, IL-6 i rozwojem limfocytów prozapalnych Th1 i Th17 (BAIN i MOWAT 2014). IL-12 i IL-10 są kluczowe w utrzymaniu równowagi Th1/Th2. Ograniczona zdolność do syntezy cytokin prozapalnych jest skutkiem zmniejszonej ekspresji TLR. IL-10 hamuje aktywność limfocytów Th1, zdolność makrofagów do fagocytozy i syntezy cytokin prozapalnych oraz indukuje różnicowanie limfocytów T regulatorowych. IL-12 stymuluje syntezę IFN- γ , różnicowanie limfocytów Th1, zwiększa aktywność cytotoksyczną komórek NK i makrofagów, a także hamuje różnicowanie i aktywność limfocytów Th2. Duża aktywność fagocytarna niezwiązana z rozwojem stanu zapalnego umożliwia skuteczne usuwanie starzejących się enterocytów, przy jednoczesnym utrzymaniu homeostazy. Znaczenie syntezy przeciwzapalnej cytokiny IL-10 przez makrofagi jelitowe podkreśla rozwój zapalenia jelita grubego u myszy KO (knock-out) pozbawionych zdolności do jej syntezy (BAIN i MOWAT 2011).

W stanie fizjologicznej równowagi układ odpornościowy układu pokarmowego kontroluje rozwój stanu zapalnego i tolerancji z wykorzystaniem wielu mechanizmów. Większość bakterii końcowego odcinka jelita cienkiego i jelita grubego nie ma fizycznego kontaktu z komórkami nabłonkowymi i odpornościowymi, pozostając w zewnętrznej warstwie śluzu w świetle jelita. Takie rozmieszczenie sprzyja tolerancji w wyniku tzw. ignorancji immunologicznej, gdy brak kontaktu z komórkami odpornościowymi uniemożliwia ich aktywację. Wiele antygenów mikrobioty jelitowej jest dostępnych dla GALT, jednak skutkiem interakcji między nimi jest rozwój tolerancji. Komórki nabłonkowe jelita produkują białka TSLP i TGF- β , które pobudzają komórki dendrytyczne do wytwarzania TGF- β i kwasu retinowego, niezbędnych w rozwoju limfocytów T regulatorowych, oraz powstawaniu komórek plazmatycznych produkujących IgA, co z kolei hamuje rozwój stanu zapalnego w środowisku jelita. Kluczowe w rozwoju tolerancji na mikrobiotę jelitową są limfocyty T regulatorowe, które

w okresie noworodkowym przeważają nad innymi typami efektorowych limfocytów T. Limfocyty T regulatorowe hamują aktywację innych limfocytów T między innymi wskutek wydzielania do mikrośrodowiska przeciwzapalnej cytokiny IL-10. Wykazano, że niektóre gatunki bakterii stymulują rozwój limfocytów Treg. Należą do nich *Bacteroides fragilis*, grupa przedstawicieli *Clostridium* oraz mieszaniny probiotyków (*Streptococcus salivarius*, szczepy z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*) (KUŚMIERSKA i FOL 2014). Dojelitowe podawanie myszom polisacharydu A izolowanego z *B. fragilis* hamowało rozwój eksperymentalnie indukowanego zapalenia mózgu (doświadczalny model imitujący stwardnienie rozsiane). Przedstawiciele mikrobioty jelitowej mogą również indukować rozwój odpowiedzi prozapalnej z udziałem limfocytów Th1 lub Th17. Zwiększenie liczby limfocytów Th17 obserwuje się wprawdzie w zapaleniu jelita grubego, jednak są one niezbędne w zwalczaniu bakterii i grzybów patogennych. Powstawanie limfocytów Th17 jest zależne od obecności mikrobioty jelitowej, gdyż nie występują one w błonie śluzowej jelita myszy Germ Free. Za ekspansję limfocytów Th17 odpowiadają bakterie zaliczane do mało poznanej grupy SFB (ang. segmented filamentous bacteria), występujące głównie w jelicie krętym i ślepym, i zaliczanej do patobiontów, mikroorganizmów aktywujących komórki odpornościowe jelita w kierunku stanu zapalnego (HORNEF 2015). Skład mikrobioty jelitowej może wpływać na zachorowalność na choroby atopowe związane z produkcją immunoglobuliny IgE. Zwiększenie zachorowalności wiąże się z powstawaniem limfocytów efektorowych Th2. Myszy Germ Free i myszy poddane działaniu dużych stężeń antybiotyków charakteryzują się polaryzacją odpowiedzi w kierunku Th2 i związaną z tym większą zachorowalnością na choroby atopowe. W warunkach równowagi, nadmierna aktywność limfocytów Th2 równoważona jest przez limfocyty Th1 i produkowane przez nie cytokiny. Przywrócenie prawidłowej równowagi Th1/Th2 wskutek kolonizacji jelita przez bakterie zapobiega rozwojowi chorób atopowych i umożliwia skuteczną obronę przeciwbakteryjną i przeciwwirusową. *Helicobacter pylori* i *Mycobacterium vaccae* łagodzą objawy astmy u myszy, a podawanie myszom wankomycyny skutkuje ich nasileniem. Analiza mikrobioty jelitowej myszy traktowanych tym antybiotykiem wykazała zmniejszenie liczby przedstawicieli *Bacteroidetes* i zwiększenie liczby *Lactobacillaceae*, co wskazuje, że brak pierwszych lub nadmiar drugich odpowiada za powstawanie limfocytów Th2. Wankomycyna powoduje również zahamowanie rozwoju limfocytów



Ryc. 3 Mikrobiota jelitowa w rozwoju tolerancji i odporności.

Mikrobiota jelitowa stymuluje komórki nabłonkowe jelita do syntezy cytokin ważnych w indukcji komórek dendrytycznych (DC) tolerogennych (TSLP, TGF- β , IL-25), lub niezbędnych do różnicowania limfocytów T efektorowych (TGF- β , IL-1, IL-6). Komórki dendrytyczne występujące w błonie śluzowej jelita ulegają aktywacji przez substancje pochodzenia bakteryjnego, endocytują antygeny bakteryjne lub całe bakterie i w środowisku cytokin produkowanych przez komórki nabłonkowe prezentują antygeny naiwnym limfocytom Th (limfocytom T pomocniczym). W zależności od składu mikrobioty jelitowej, aktywowane komórki dendrytyczne produkują różne aktywne czynniki, które tworzą odpowiednie środowisko do różnicowania limfocytów T efektorowych z aktywowanych naiwnych limfocytów Th. Bakterie z rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* biorą udział w tworzeniu warunków dogodnych do rozwoju limfocytów T regulatorowych, kluczowych w indukcji tolerancji, która skutkuje brakiem reakcji odpornościowej na antygeny mikrobioty jelitowej i antygeny pokarmowe. Bakterie należące do grupy SFB przyczyniają się do rozwoju limfocytów prozapalnych Th17. Duża grupa innych niż SFB patobiontów stymuluje rozwój limfocytów Th1 i Th2. Limfocyty Treg hamują funkcje efektorowe limfocytów Th1, Th2 i Th17 zapewniając prawidłową równowagę w układzie odpornościowym jelita. Makrofagi jelitowe produkują konstytutywnie IL-10 korzystną do rozwoju Treg. Infekcja bakteryjna lub stan zapalny wywołany przez inne czynniki stymulują makrofagi do produkcji cytokin prozapalnych, spośród których IL-6 i IL-23 tworzą środowisko korzystne do rozwoju Th17, a IL-12 do rozwoju Th1. Przy braku patogenów, powstają wszystkie typy efektorowych limfocytów Th zachowując właściwe proporcje zapewniające tolerancję na nieszkodliwe antygeny. Na schemacie uwzględniono główne komórki odpowiedzialne za rozwój tolerancji lub odpowiedzi odpornościowej.

Treg i zmniejszenie skuteczności wywołanej przez nie supresji limfocytów Th2 (BROWN i współaut. 2013).

Zróżnicowany skład mikrobioty jelitowej i jej oddziaływanie przede wszystkim z komórkami dendrytycznymi i makrofagami, jest kluczowy w utrzymaniu równowagi między limfocytami odpowiedzialnymi za indukcję tolerancji (Treg) lub odpowiedzi odpornościowej z udziałem limfocytów T efektorowych (Th1, Th2 i Th17), co w uproszczeniu przedstawia Ryc. 3. Skutkiem zaburzenia równowagi mogą być wyniszczające choroby związane z rozwojem chronicznego stanu zapal-

nego, takie jak zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

WSPÓŁPRACA UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO Z INNYMI UKŁADAMI ORGANIZMU. CZY „ROZPOZNAWANIE” WŁASNYCH ANTYGENÓW ZAWSZE JEST SZKODLIWE?

Układ nerwowy jest uważany za główne centrum dowodzenia w organizmie i nadrzędny regulator homeostazy. Narządy zmy-

słów i włókna nerwowe obwodowe monitorują środowisko zewnętrzne, a receptory w mózgu reagują na zmiany chemiczne środowiska wewnętrznego. Jednak, utrzymanie homeostazy w organizmie wspierane jest działaniem układu odpornościowego, który nie tylko reaguje na kontakt z patogenami, ale również na uszkodzenie tkanek, stres i śmierć komórek, która zachodzi nieustająco w warunkach fizjologicznych. O tym, że układ neuroendokrynowy reguluje aktywność układu odpornościowego na poziomie ogólnoustrojowym poprzez działanie osi regulatorowych HPA (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, oś podwzgórze-przysadka-nadnercza) i HPG (ang. hypothalamic-pituitary-gonadal axis, oś podwzgórze-przysadka gonady) na poziomie regionalnym, poprzez wydzielane neuroprzekazniki w narządach limfoidalnych, i na poziomie lokalnym, w miejscu stanu zapalnego, napisano już wiele artykułów oryginalnych i przeglądowych (DI COMITE i współaut. 2007, THYAGARAJAN i PRIYANKA 2012, ELENKOV 2008). Cytokiny i inne mediatory stanu zapalnego przekazują informacje do ośrodkowego układu nerwowego o działaniu układu odpornościowego podczas infekcji. Skutkuje to uruchomieniem mechanizmów wspomagających zwalczanie patogenów, przy jednoczesnym ograniczeniu nadmiernego stanu zapalnego. Często wskazywanym przejawem tych interakcji jest zależność aktywności układu odpornościowego od rytmów biologicznych, płci czy wieku i jej skutki na odpowiedź odpornościową na infekcje (STRAUB i współaut. 2001, BAUER i współaut. 2009, LANGE i współaut. 2010, WALTON i współaut. 2011, FURMAN 2014). Mniej natomiast wiadomo o interakcji układu odpornościowego z innymi układami organizmu, których skutkiem jest ich prawidłowy rozwój i funkcjonowanie niezależne od interakcji z patogenami. Współdziałanie układów nerwowego i odpornościowego jest kluczowe w prawidłowym rozwoju centralnego układu nerwowego, a zaburzenie funkcji układu odpornościowego skutkuje błędami w procesie neurogenezy. Parę lat temu naukowcy z dwóch ośrodków: z University of Virginia School of Medicine, Antoine Louveau i Jonathan Kipnis, oraz Aleksanteri Aspelund i Kari Alitalo z University of Helsinki wykazali obecność naczyń limfatycznych w mózgu (LOUVEAU i współaut. 2015, ASPELUND i współaut. 2015). Do tego czasu uważano, że mózg posiada autonomiczny układ odpornościowy złożony z komórek mikrogleju, które nigdy nie opuszczają parenchymy. Później uznano, że płyn mózgowo-rdzeniowy pełni funkcję układu limfatycznego mózgu, a następnie, że w drenażu mózgu uczestniczą naczynia limfatyczne w błonie śluzowej

nosa, naczynia limfatyczne i węzły chłonne szyjne. Poczawszy od odkrycia uczonych z USA i Finlandii, schematy układu limfatycznego myszy i człowieka uzupełniono o ten nieznany wcześniej element. Na ochronną funkcję autoreaktywnych limfocytów T zwrócono uwagę jeszcze przed odkryciem układu limfatycznego mózgu nazywając ją „ochronną autoimmunizacją” (SCHWARTZ i SHECHTER 2010). Obecność limfocytów T CD4+ swoistych wobec antygenów własnych wykazano w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ich obecność stymuluje neurogenezę, powstawanie pamięci przestrzennej, odporność na stres i ekspresję mózgowego czynnika neurotroficznego (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) w hipokampie. Aktywacja limfocytów T przez antygeny mózgowe zachodzi w węzłach szyjnych, skąd migrują one do naczyń krwionośnych, a następnie do strefy stanowiącej barierę krew-mózg, zbudowaną z komórek śródbłonna, gdzie wytwarzają cytokiny stymulujące syntezę BDNF przez neurony hipokampa. Myszy z deficytem limfocytów T charakteryzują się mniejszą liczbą neuronów. Wykazano u nich zaburzenie zdolności poznawczych, upośledzenie funkcji hipokampa, zmniejszenie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę białek presynaptycznych. Odnowa puli limfocytów T częściowo przywraca prawidłowy proces neurogenezy i pamięć przestrzenną. Synteza BDNF przez neurony hipokampa w warunkach fizjologicznych jest zależna od liczby limfocytów T i swoistości ich TCR. Eksperymentalnie indukowane zasadowym białkiem mieliny zapalenie mózgu u myszy wykorzystywane jest jako model imitujący stwardnienie rozsiane. Myszy transgeniczne z przewagą limfocytów T MBP-swoistych (ang. myelin basic protein, białko zasadowe mieliny) wykazują intensywniejszą neurogenezę niż szczep dziki, a myszy pozbawione limfocytów T lub pozbawione mózgowo-swoistych limfocytów T charakteryzuje upośledzenie funkcji mózgu. W warunkach neurodegeneracyjnych limfocyty T pobudzają neurogenezę również poprzez syntezę BDNF. Lokalne stany zapalne w mózgu wpływają na jego plastyczność, której przejawem jest zwiększona neurogeneza u chorych na stwardnienie rozsiane. Wstrzyknięcie prozapalnej cytokiny IFN- γ myszom z eksperymentalnie wywołaną chorobą Alzheimera wzmaga neurogenezę, zaś wstrzyknięcie LPS bezpośrednio do hipokampa, wywołuje reakcję zapalną skutkującą długotrwałą aktywacją komórek glejowych i również pobudzeniem neurogenezy. Istnieje jednak „ciemna strona” interakcji między układem odpornościowym i mózgiem. Nadmierna aktywacja limfocytów T i chroniczny stan zapalny skutkują rozwojem chorób neurodege-

neracyjnych o podłożu autoimmunizacyjnym i zmianami behavioralnymi. Funkcjonalna integralność ośrodkowego układu nerwowego koreluje z właściwym poziomem autoreaktywności na antygeny mózgu: brak autoreaktywnych limfocytów T powoduje niedorozwój mózgu, a nadmiar skutkuje patologiczną autoimmunizacją. Z wiekiem dochodzi do akumulacji limfocytów T regulatorowych, które zapobiegają rozwojowi chorób autoimmunizacyjnych, ale jednocześnie hamują rozwój lokalnego stanu zapalnego, który wydaje się kluczowy w procesie neurogenezy (SCHWARTZ i ZIW 2008). Zdolność TCR limfocytów T do wiązania kompleksów MHC-peptyd własny umożliwia utrzymanie prawidłowej liczby tych komórek we wszystkich obwodowych narządach limfoidalnych, w przypadku, gdy ulegnie ona zmniejszeniu wskutek limfopenii, niezależnie od czynników, które ją wywołały (SURH i SPRENT 2008).

W ciągu ostatnich 20 lat rozwinęła się nowa dziedzina nauki, osteoimmunologia, zajmująca się rolą komórek odpornościowych, głównie odporności wrodzonej, w osteogenezie. Makrofagi i komórki dendrytyczne „odbierają” za pośrednictwem PRR lokalne „sygnały niebezpieczeństwa” DAMP (ang. damage-associated molecular patterns, DAMPs; wzorce molekularne związane z uszkodzeniem), których źródłem są uszkodzone komórki otaczających tkanek, ulegają aktywacji oraz wytwarzają cytokiny prozapalne i czynniki wzrostowe niezbędne w powstawaniu osteoblastów i osteoklastów (MORI i współaut. 2013, CHARLES i NAKAMURA 2014). Znany jest również udział komórek odpornościowych w regeneracji mięśni, powstawaniu naczyń krwionośnych, rozwoju układu rozrodczego, które pominięto w tym artykule (LA SALA i współaut. 2012, NGUYEN i współaut. 2014, TIDBALL 2017).

PODSUMOWANIE

Układ odpornościowy ssaków składa się komórek zróżnicowanych pod względem efektorowym i wydzielanych mediatorów. Komórki odporności wrodzonej i nabytej wykazują bardzo dużą plastyczność fenotypową i funkcjonalną w zależności od mikrośrodowiska tkanek, w których występują. Funkcja obronna układu odpornościowego ewoluowała równoległe z tolerancją na antygeny własne, płodowe, mikrobioty jelitowej, składniki pokarmu i niegroźne czynniki środowiska. Powstały mechanizmy umożliwiające „rozpoznanie” uszkodzonych (również w wyniku infekcji), martwych czy nieprawidłowych własnych komórek i tkanek. Jednak to, co wydaje się najważniejsze, to wykształcenie mechanizm tolerancji komórek odpornościowych

na antygeny własne, umożliwiające utrzymywanie integralności organizmu i gwarantujące jednocześnie poziom aktywacji komórek odporności wrodzonej i nabytej, niezbędny do komunikacji układu odpornościowego z innymi układami organizmu. Skład i aktywność komórek odpornościowych dostosowują się do potrzeb i etapu rozwoju organizmu, zapewniając utrzymanie tolerancji na własne antygeny i antygeny mikrobioty jelitowej przez całe życie, przejściowo na antygeny płodu oraz na antygeny matki w życiu płodowym. Przez całe życie układ odpornościowy uczestniczy w procesach regeneracji tkanek i utrzymaniu prawidłowych funkcji innych narządów i układów.

Streszczenie

Ważną funkcją układu odpornościowego ssaków jest obrona przed patogenami, której podstawa jest zdolność komórek odporności wrodzonej i nabytej do aktywacji wskutek wiązania antygenów przez receptory komórkowe. Jednak, układ odpornościowy ssaków narażony jest przede wszystkim na kontakt z antygenami własnymi, mikrobioty jelitowej, pokarmowymi czy antygenami płodu (w przypadku osobników płci żeńskiej), a antygeny organizmów patogennych stanowią w tej grupie mniejszość. W warunkach fizjologicznych odpowiedź odpornościowa wywołana jest przez antygeny patogenów, natomiast inne, „nieszkodliwe” antygeny (własne, mikrobioty, płodowe) wywołują tolerancję. W tej pracy opisano najważniejsze mechanizmy, które zapobiegają reakcji odpornościowej na antygeny własne i chronią organizm przed rozwojem chorób autoimmunizacyjnych. Przedstawiono podstawowe mechanizmy ochrony płodu przed atakiem układu odpornościowego matki. Scharakteryzowano rolę interakcji mikrobioty jelitowej z komórkami odpornościowymi w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, której skutkiem jest tolerancja na antygeny mikrobioty i pokarmowe, przy jednoczesnym zachowaniu gotowości do obrony przed mikroorganizmami chorobotwórczymi. Zwrócono uwagę na pozytywne skutki działania limfocytów autoreaktywnych w rozwoju narządów i utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego.

LITERATURA

- ABBAS A. R., BALDWIN D., MA Y., OUYANG W., GURNEY A., MARTIN F., FONG S., VAN LOOKEREN CAMPAGNE M., GODOWSKI P., WILLIAMS P. M., CHAN A. C., CLARK H. F., 2005. *Immune response in silico (IRIS): immune-specific genes identified from a compendium of microarray expression data*. Genes Immunol. 6, 319-331.
- ALIBERTI J., 2016. *Immunity and tolerance induced by intestinal mucosal dendritic cells*. Mediators Inflamm. doi.org/10.1155/2016/3104727.
- ALUVIHARE V. R., KALLIKOURDIS M., BETZ A. C., 2004. *Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus*. Nat. Immunol. 5, 266-271.
- ANAYA J.-M., 2012. *Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology)*. Autoimm. Rev. 11, 781-784.
- ASPELUND A., ANTILA S., PROULX S. T., KARLSEN T. V., KARAMAN S., DETMAR M., WIIG H., ALITALO K. A., 2015. *Dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules*. J. Exp. Med. 212, 991-999.

- BAIN C. C., MOWAT A., 2011. *Diversity, location and function. Intestinal macrophages – specialized adaptation to a unique environment.* Eur. J. Immunol. 41, 2470-2525.
- BAIN C. C., MOWAT A., 2014. *Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation.* Immunol. Rev. 260, 102-117.
- BAUER M. E., MORIGUCHI JECKEL C. M., LUZ C., 2009. *The role of stress factors during aging of the immune system.* Ann. NY Acad. Sci. 1153, 139-152.
- BENOIST C., MATHIS D., 2012. *Treg cells, life history, and diversity.* Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 4, a007021.
- BOCIAN K., KIERNOZEK E., DOMAGAŁA-KULAWIK J., KORCZAK-KOWALSKA G., STELMASZCZYK-EMMEL A., DRELA N., 2017. *Expanding diversity and common goal of regulatory T and B cells. I: Origin, phenotype, mechanisms.* Arch. Immunol. Ther. Exp. doi 10.1007/s00005-017-0469-3.
- BOLON B., 2012. *Cellular and molecular mechanisms of autoimmune disease.* Tox. Pathol. 40, 216-229.
- BONILA F. A., OETTGEN H. C., 2010. *Adaptive immunity.* J. Allergy Clin. Immunol. 125, S33-40.
- BORYCZKA K., KUNA P., PIETRUCZUK M., 2012. *Limfocyty regulatorowe w tolerancji immunologicznej.* Diag. Lab. 48, 71-76.
- BROWN E. M., ARRIETA M.-C., FINLAY B. B., 2013. *A fresh look at the hygiene hypothesis: How intestinal microbiota exposures drives immune effector responses in atopic disease.* Sem. Immunol. 25, 378-387.
- BURNET F. M., 1957. *A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection.* Austr. J. Sci. 20, 67-69.
- CHAPLIN D. D., 2010. *Overview of the immune response.* J. Allergy Clin. Immunol. 125, S3-S23.
- CHARLES J. F., NAKAMURA J. C., 2014. *Bone and the innate immune system.* Curr. Osteoporos. Rep. 12, 1-8.
- CHAZAUD B., 2014. *Macrophages: Supportive cells for tissue repair and regeneration.* Immunobiology 219, 172-178.
- CHELVARAJAN R. L., LIU Y., POPA D., GETCHELL M. L., GETCHELL T. V., STROMBERG A. J., BONDADA S., 2006. *Molecular basis of age-associated cytokine dysregulation in LPS-stimulated macrophages.* J. Leukoc. Biol. 79, 1314-1327.
- CHUNG J. B., SILVERMAN M., MONROE J. G., 2003. *Transitional B cells: step by step towards immune competence.* Trends Immunol. 24, 342-348.
- DEN HAAN J. M. M., ARENS R., VAN ZELM M. C., 2014. *The activation of the adaptive immune system: Cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells.* Immunol. Lett. 162, 103-112.
- DERBINSKI J., SCHULTE A., KYEWSKI B., KLEIN L., 2001. *Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self.* Nat. Immunol. 2, 1032-1039.
- DI COMITE G., SABBADINI M. G., CORTI A., ROVERE-QUERINI P., MANFREDI A. A., 2007. *Conversation galante: How the immune and the neuroendocrine systems talk each to other.* Autoimm. Rev. 7, 23-29.
- DRELA N., 2012. *Nagroda Nobla 2011: Dwa rodzaje odporności.* Kosmos 61, 535-546.
- DRELA N., 2014. *Immunologiczna teoria starzenia.* Post. Bioch. 60, 221-232.
- ELENKOV I. J., 2008. *Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases and well-being.* Neurochem. Int. 52, 40-51.
- FRANCESCHI C., CAMPISI J., 2014. *Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases.* J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 69, S4-S9.
- FURMAN D., 2014. *Sexual dimorphism in immunity: improving our understanding of vaccine immune responses in men.* Exp. Rev. Vacc. 14, 461-471.
- GORDON S., PLUDDMANN A., 2017. *Tissue macrophages: heterogeneity and functions.* BMC Biology 15, doi: 10.1186/s12915-017-0392-4.
- GORONZY J. J., WEYAND C., 2013. *Understanding immune senescence to improve vaccine responses.* Nat. Immunol. 14, 428-436.
- GREGORCZY-MASŁANKA K., KURZAWA R., 2016. *Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną-część I. Alergia Astma Immunologia 21, 146-150.*
- GUI J., MUSTACHIO L. M., SU D.-M., CRAIG R. W., 2012. *Thymus size and age-related thymic involution: early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma.* Aging Dis. 3, 280-290.
- GURURAJAN M., SINDHAVA V. J., BONDALA S. B., 2014. *B cell tolerance in health and disease.* Antibodies 3, 116-129.
- HOGQUIST A. K., BALDWIN T. A., JAMESON S. C., 2005. *Central tolerance: learning self-control in the thymus.* Nature 5, 772-781.
- HORNEF M., 2015. *Pathogens, commensal symbionts, and pathobionts: discovery and functional effects on the host.* ILAR J. 56, 159-162.
- HUNT J. S., LANGAT D. L., 2009. *HLA-G: a human pregnancy-related immunomodulator.* Curr. Op. Pharmacol. 9, 462-469.
- JAEGER B. N., VIVIER E., 2012. *Natural killer cell tolerance: control by self or self-tolerance?* Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 4, a007229, doi: 10.1101/cshperspect.a007229.
- JANCZEWSKA I., DOMŻAŁSKA-POPADIUK I., 2014. *Znaczenie kolonizacji bakteryjnej przewodu pokarmowego noworodków donoszonych urodzonych drogą cięcia cesarskiego.* Ann. Acad. Med. Gedan. 44, 99-104.
- KUŚMIERSKA A., FOL M., 2014. *Właściwości immunomodulacyjne i terapeutyczne drobnoustrojów probiotycznych.* Probl. Hig. Epidemiol. 95, 529-540.
- LANGÉ T., DIMITROV S., BORN J., 2010. *Effects of sleep and circadian rhythms on the human immune system.* Ann. NY Acad. Sci. 1193, 48-59.
- LARBI A., FRANCESCHI C., MAZZATTI D., SOLANA R., WIKBY A., PAWELEC G., 2008. *Aging and the immune system as a prognostic factor for human longevity.* Physiology 23, 64-74.
- LA SALA A., PONTECORVO L., AGRESTA A., ROSANO G., STABILE E., 2012. *Regulation of collateral blood vessel development by the innate and adaptive immune system.* Trends Mol. Med. 18, 494-501.
- LE BOUTELLER P., PICCINI M. P., 2008. *Human NK cells in pregnant uterus: why there?* Am. J. Reprod. Immunol. 59, 401-406.
- LEDERBERG J., 1959. *Genes and antibodies.* Science 129, 1649-1653.
- LIO C. W., HSIEH C. S., 2008. *A two-step process for thymic regulatory T cell development.* Immunity 28, 100-111.
- LIU Y. J., 2006. *A unified theory of central tolerance in the thymus.* Trends Immunol. 27, 215-221.
- LOUVEAU A., SMIRNOV I., KEYES T. J., ECCLES J. D., ROUHANI S. J., PESKE J. D., DERECKI N.

- C., CASTLE D., MANDELL J. W., LEE K. S., HARRIS T. H., KIPNIS J., 2015. *Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels*. *Nature* 523, 337-341.
- MAKRIGIANNAKIS A., MINAS V., KALANTARIDOU S. N., NIKAS G., CHROUSOS G. P., 2006. *Hormonal and cytokine regulation of early implantation*. *Trends Endocrinol. Metab.* 17, 178-185.
- MAKRIGIANNAKIS A., KARAMOUTI M., DRAKAKIS P., LOUTRADIS D., ANTSAKLIS A., 2008. *Fetomaternal immunotolerance*. *Am. J. Reprod. Immunol.* 60, 482-496.
- METZGER T. C., ANDERSON M. S., 2011. *Control of central and peripheral tolerance by Aire*. *Immunol. Rev.* 241, 89-103.
- MOGENSEN T. H., 2009. *Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses*. *Clin. Microbiol. Rev.* 22, 240-273.
- MONTECINO-RODRIGUEZ E., DORSHKIND K., 2012. *B-1 B cell development in the fetus and adult*. *Immunity* 36, 13-23.
- MOR G., CARDENAS I., 2010. *The immune system in pregnancy: A unique complexity*. *Am. J. Reprod. Immunol.* 63, 425-433.
- MOR G., CARDENAS I., ABRAHAMS V., GULLER S., 2011. *Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site*. *Ann. NY Acad. Sci.* 1221, 80-87.
- MORI G., D'AMELIO P., FACCIO R., BRUNETTI G., 2013. *The interplay between the bone and the immune system*. *Clin. Dev. Immunol.* doi.org/10.1155/2013/720504.
- NGUYEN P. V., KAFKA J. K., FERREIRA V. H., ROTH K., KAUSHIC C., 2014. *Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection*. *Cell. Mol. Immunol.* 11, 410-427.
- NOVERR M. C., HUFFNAGLE G. B. 2005. *The "microflora hypothesis" of allergic diseases*. *Clin. Exp. Allergy* 35, 1511-1520.
- OKUMURA R., TAKEDA K., 2016. *Maintenance of gut homeostasis by the mucosal immune system*. *Proc. Japn. Acad. Ser. B* 92, 423-435.
- OKUMURA R., TAKEDA K., 2017. *Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis*. *Exp. Mol. Med.* 49, doi:10.1038/emmm.2017.20
- OLSZEWSKA J., JAGUSZTYN-KRYNICKA E. K., 2012. *Human Microbiome Project-mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka*. *Post. Mikrobiol.* 51, 243-256.
- OWEN R. D., 1945. *Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins*. *Science* 102, 400-401.
- PABST O., MOWAT A. M., 2012. *Oral tolerance to food protein*. *Mucosal Immunol.* 5, 232-239.
- PARKIN J., COHEN B., 2001. *An overview of the immune system*. *Lancet* 357, 1777-1789.
- PELANDA R., TORRES R. M., 2012. *Central B-cell tolerance: where selection begins*. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, doi: 10.1101/cshperspect.a007146.
- PIEPER K., GRIMBACHER B., EIBEL H., 2013. *B-cell biology and development*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 959-971.
- SAKAGUCHI S., YAMAGUCHI T., NOMURA T., ONO M., 2008. *Regulatory T cells and immune tolerance*. *Cell* 133, 775-787.
- SCHERJON S., LASHLEY L., VAN DER HOORN M.-L., CLAAS F., 2011. *Fetus specific T cell modulation Turing fertilization, implantation and pregnancy*. *Placenta* 32, S291-S297.
- SCHWARTZ M., SHECHTER R., 2010. *Protective autoimmunity functions by intracranial immunosurveillance to support the mind: The missing link between health and disease*. *Mol. Psychiatry* 15, 342-354.
- SCHWARTZ M., ZIV Y., 2008. *Immunity to self and self maintenance: a unified theory of brain pathologies*. *Trends Immunol.* 29, 211-219.
- SHEVACH E. M., 2009. *Mechanisms of foxp3+ regulatory cell mediated suppression*. *Immunity* 30, 636-645.
- SIMON A. K., HOLLANDER G. A., MCMICHAEL A., 2015. *Evolution of the immune system in human from infancy to old age*. *Proc. R. Soc. B* 282, 20143085.
- SOLANA R., TARAZONA R., GAYOSO I., LESUR O., DUPUIS G., FULOP T., 2012. *Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans*. *Sem. Immunol.* 24, 331-341.
- STRACHAN D. P. 1989. *Hay fever, hygiene, and household size*. *Br. Med. J.* 299, 1259-1260.
- STRAUB R. H., CUTOLO M., ZIETZ B., SCHOLMERICH J., 2001. *The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems*. *Mech. Ageing Dev.* 122, 1591-1611.
- SURH C. D., SPRENT J., 2008. *Homeostasis of naïve and memory T cells*. *Immunity* 29, 848-862.
- THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. 2013. *Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*. *Nature* 486, 207-214.
- THYAGARAJAN S., PRIYANKA H. P., 2012. *Bidirectional communications between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases*. *Ann. Neurosci.* 19, 40-46.
- TIDBALL J. G., 2017. *Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system*. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 165-178.
- TOBON J. G., IZQUIERDO J. H., CANAS C. A. B., 2013. *B lymphocytes: development, tolerance and their role in autoimmunity - focus on Systemic Lupus Erythematosus*. *Autoimm. Dis.* doi.org/10.1155/2013/827254.
- TSAI F., COYLE W. J., 2009. *The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora?* *Curr. Gastroenterol. Rep.* 11, 307-313.
- VAN DEN ELSEN L. W. J., POYNTZ H. C., WEYRICH L. S., YOUNG W., FORBES-BLOM E. E., 2017. *Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases*. *Clin. Transl. Immunol.* 6, e125; doi:10.1038/cti.2016.91.
- WALTON J. C., WEIL Z. M., NELSON R. J., 2011. *Influence of photoperiod on hormones, behavior, and immune function*. *Front. Neuroendocrinol.* 32, 303-319.
- XING Y., HOGQUIST K. A., 2012. *T-cell tolerance: central and peripheral*. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, doi: 10.1101/cshperspect.a006957.
- YAMADA A., USHIO A., ARAKAKI R., TSUNEMATSU T., KUDO Y., HAYASHI Y., ISHIMARU N., 2015. *Impaired expansion of regulatory T cells in a neonatal thymectomy-induced autoimmune mouse model*. *Am. J. Pathol.* 185, 2886-2897.

KOSMOS Vol. 66, 4, 575–593, 2017

NADZIEJA DRELA

*Department of Immunology, Institute of Zoology, Faculty of Biology, University of Warsaw, Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa,
E-mail: ndrela@biol.uw.edu.pl*

IMMUNE SYSTEM OF MAMMALS IN MAINTENANCE OF BODY INTEGRITY

Summary

An important function of the mammalian immune system is the defense against pathogens, which is based on the ability of innate and adaptive immune cells to undergo activation by binding antigens by cell receptors. However, the mammalian immune system is primarily exposed to self antigens, intestinal microbiota, food, or fetal antigens (in the case of females), and the antigens of pathogenic organisms constitute a minority in this group. Under normal physiological conditions, the immune response is triggered by pathogen antigens, while other “harmless” antigens (self, microbiota, fetus) induce tolerance. This work describes the most important mechanisms that prevent the immune response to self antigens and protect against autoimmune diseases. Basic mechanisms of fetal protection against the attack of the mother’s immune system are presented. The role of intestinal microbiota interactions with immune cells in the gastrointestinal mucosa is characterized, which results in tolerance to microbiota and food antigens while maintaining the ability to defend against pathogenic microorganisms. Some positive effects of the autoreactivity of lymphocytes on organ development and homeostasis maintenance are emphasized.

Key words: gut-associated lymphoid tissue, immune system in pregnancy, maternal and fetal immune system in senescence, protective autoimmunity, tolerance of T and B cells