

Układ odpornościowy człowieka a probiotyki

Lek. med. Marta Adamczyk-Korbel
Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergo-
logii, SPSK nr 4, ul. Jaczewskiego 8, 20- 954
Lublin

Układ odpornościowy człowieka, czyli układ immunologiczny jest jednym z najważniejszych systemów organizmu ludzkiego. Stanowi on zasadniczą barierę ochronną organizmu w walce z chorobami. Układ immunologiczny składa się z szeregu różnych typów komórek i białek, z których każde pełni ściśle określoną funkcję podczas rozpoznawania antygenów i/lub odpowiedzi na te antygeny. Jest to bardzo złożony system, na który wpływ wywiera wiele czynników. Istotny wpływ na sprawność tego systemu ma m.in. odżywianie. Zarówno nieprawidłowy bilans energetyczny, zwłaszcza ujemny, jak też nieprawidłowy skład pożywienia, szczególnie nadmiar tłuszczów, wywierają niekorzystny wpływ na odporność organizmu. Również wiele innych czynników, takie jak np. stres, zmęczenie, różne schorzenia, działa niekorzystnie na funkcjonowanie systemu odpornościowego człowieka.

Odporność można umownie podzielić na odporność swoistą i nieswoistą. Odporność nieswoista opiera się na mechanizmach powstających wcześniej w rozwoju filogenetycznym. Stanowi ona pierwszą linię obrony organizmu przed patogenami. Mechanizmy odporności nieswoistej mogą działać praktycznie natychmiast

po kontakcie z antygenem i często wystarczają do eliminacji patogenu, są one jednak mniej precyzyjne i nie zawsze skuteczne. W mechanizmach odporności nieswoistej uczestniczą między innymi monocyty, makrofagi, granulocyty, komórki nabłonkowe. W wyniku ich pobudzenia dochodzi do wydzielania cytokin prozapalnych, wydzielania czynników chemotaktycznych przyciągających limfocyty, prezentacji antygenów komórkom układu immunologicznego, pobudzenia limfocytów w odpowiedzi na pewne białka, takie jak np. defensyny. W przypadku odporności nieswoistej zjawisko pamięci immunologicznej nie występuje. Odporność nieswoista może mieć charakter czynny lub bierny. Odporność nieswoista typu biernego związana jest w głównej mierze z budową i funkcją barier, takich jak skóra czy błony śluzowe. Odgrywają tu rolę zarówno niskie pH powierzchni skóry, niskie pH w pochwie oraz niskie pH kwasu solnego w żołądku, jak również obecność bakteriobójczych składników w wydzielinach (np. lizozym w łzach). Odporność nieswoista czynna związana jest z funkcją układu immunologicznego warunkującą zdolność organizmu do rozpoznawania obcych antygenów i ich eliminowania. Przykładem odporności nieswoistej czynnej jest gwałtowne oczyszczanie dróg oddechowych podczas kichania czy kaszlu, oczyszczanie przewodu pokarmowego przez wymioty bądź biegunkę, wzrost temperatury ciała i przyspieszenie



metabolizmu, zjawisko fagocytozy. Odporność swoista uzależniona jest od rozpoznawania antygenów przez przeciwciała i receptory rozpoznające antygen limfocytów T i limfocytów B. Odporność swoista rozwija się w ciągu kilku dni od kontaktu z antygenem. Charakteryzuje się dużą skutecznością w walce z konkretnymi patogenami. Mechanizmy odporności swoistej, czyli nabytej, to odporność komórkowa i odporność humoralna. Odporność komórkowa odbywa się z udziałem, przede wszystkim, limfocytów T i polega na bezpośrednim atakowaniu patogenów przez limfocyty T. Odporność humoralna odbywa się natomiast z udziałem przeciwciał wytwarzanych przez limfocyty, które to przeciwciała niszczą patogeny. Odporność swoista może być bierna lub czynna. Odporność bierna polega na obecności w organizmie limfocytów T, B lub przeciwciał pochodzących z zewnątrz organizmu. Przykładem odporności swoistej biernej jest odporność naturalna, związana z przechodzeniem przez łożysko przeciwciał od matki do płodu. Przykładem odporności swoistej biernej sztucznej jest podanie surowicy zawierającej gotowe przeciwciała. Odporność swoista czynna związana jest z funkcją limfocytów B, które po stymulacji przekształcają się w komórki plazmatyczne limfocytów T oraz przeciwciał mających zdolność swoistego wiązania się z antygenem.

W odporności organizmu zasadnicze znaczenie odgrywają przede wszystkim skóra i błony śluzowe, fagocyty (makrofagi oraz granulocyty obojętnochłonne), limfocyty T i B, komórki NK, przeciwciała oraz układ dopełniacza. Dla układu immunologicznego najważniejszymi narządami są: grasicca, szpik kostny, śledziona, węzły chłonne, migdałki, kępkę Peyera i wyrostek robaczkowy w przewodzie pokarmowym. Podstawową funkcją limfocytów B jest wytwarzanie i wydzielanie przeciwciał (immunoglobulin zwanych inaczej gammaglobulinami). Komórki typu B to wyspecjalizowane komórki rozwijające się z tzw. komórek macierzystych szpiku kostnego. Dojrzałe limfocyty B znajdują się w szpiku kostnym, węzłach chłonnych, śledzionie, w niektórych odcinkach przewodu pokarmowego oraz we krwi. Również błony śluzowe

odgrywają bardzo ważną rolę w związku z istnieniem układu odpornościowego związanego z błonami śluzowymi MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Tkanka limfatyczna związana z układem MALT jest rozrzucona w obrębie błon śluzowych, głównie układów pokarmowego i oddechowego. W skład układu MALT wchodzi m.in. tkanki limfatyczne błony śluzowej i podśluzowej przewodu pokarmowego (GALT), w obrębie oskrzeli (BALT), w obrębie nosa i gardła (NALT) a także w obrębie innych narządów, takich jak gruczoły łzowe, ślinowe, piersiowe i szyjka macicy. W jelitach znajduje się przeważająca część komórek odpornościowych organizmu człowieka.

Limfocyty B są wyspecjalizowanymi komórkami układu immunologicznego, których główną funkcją polega na wytwarzaniu przeciwciał. Immunoglobuliny, czyli przeciwciała, to białka syntetyzowane i wydzielane przez pobudzone limfocyty B (inaczej komórki plazmatyczne) w przebiegu odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego. Przeciwciała mają zdolność swoistego rozpoznawania i wiązania się z antygenami. Powstają one w odpowiedzi na stymulację antygenami bakterii, wirusów, alergenów itd. W przypadku każdego obcego antygeny powstają cząsteczki, które są skierowane konkretnie przeciwko danemu antygenowi. Kiedy cząsteczki immunoglobulinowe rozpoznają mikroorganizm jako ciało obce, łączą się z antygenem, rozpoczynając w ten sposób całą kaskadę zdarzeń, w której uczestniczą różne struktury układu immunologicznego, prowadzącą do ostatecznego zniszczenia mikroorganizmu. Limfocyty B ulegają przemianie w komórki plazmatyczne, które produkują przeciwciała. Przeciwciała różnią się między sobą pod względem budowy, swoistości antygenowej, a także pełnionej funkcji. Powstające w organizmie immunoglobuliny należą do kilku klas; najwięcej należy do klasy gamma – są to G (IgG). Poza nimi są też immunoglobuliny: A (IgA), M (IgM), D (IgD) oraz E (IgE). Każda z tych klas charakteryzuje się specyficzną budową i dość charakterystyczną funkcją. Organizm wytwarza najwięcej IgG, jej wytwarzanie trwa około miesiąca. IgG łatwo przechodzi z krwi

do tkanek i, jako jedyne, przechodzą przez łożysko do płodu, przenosząc w ten sposób odporność pomiędzy matką a płodem. IgG występują w kilku podklasach IgG1, IgG2, IgG3 oraz IgG4, a podział ten uzależniony jest od występowania 4 izotypów łańcucha ciężkiego gamma wchodzącego w skład tych immunoglobulin. Podklasy te różnią się pod względem wiązania białka A gronkowca złocistego, białka G paciorkowca, wiązania dopełniacza oraz faz reakcji odpornościowej, w których uczestniczą. IgG występują w postaci pojedynczych cząsteczek czyli monomerów. Immunoglobuliny należące do kolejnej klasy – IgA, czyli tzw. immunoglobuliny wydzielnicze, występują, w głównej mierze, w obrębie błon śluzowych i znajdują się we łzach, żółci, ślinie i śluzie, gdzie pełnią funkcję ochronną w zakażeniach układu oddechowego i pokarmowego, układu moczowo-płciowego oraz zapobiegają kolonizacji patogenów. IgA występują w postaci dimerów, czyli połączeń dwu cząsteczek IgA, które stabilizuje łańcuch J. Taki typ połączenia umożliwia ich wydzielanie do śluzu, treści pokarmowej oraz do łez. Przeciwciała klasy IgM powstają jako pierwsze w odpowiedzi na zakażenie i mają zasadnicze znaczenie w trakcie pierwszych dni infekcji, eliminując patogeny na wczesnych etapach odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów B, jeszcze zanim zostaną wytworzone odpowiednie ilości IgG. IgM zbudowane są z pięciu cząsteczek immunoglobuliny, które są ze sobą połączone. Połączenie takie powstaje na wczesnym etapie infekcji i bardzo łatwo aktywuje układ dopełniacza. Monomery IgM znajdujące się na powierzchni limfocytów B pełnią funkcję receptorów. Immunoglobuliny IgE uczestniczą w reakcjach alergicznych typu natychmiastowego, warunkują uwalnianie histaminy z komórek tucznych, a także biorą udział w zwalczaniu infestacji pasożytniczych. Występują głównie w postaci pojedynczych cząsteczek czyli monomerów. IgD odgrywają m.in. rolę receptorów na powierzchni limfocytów B. Przeciwciała uczestniczą w walce z drobnoustrojami na wiele sposobów, np. niektóre drobnoustroje (wirusy), zanim spowodują infekcję, muszą związać się z komórkami organizmu, co mogą

skutecznie utrudniać przeciwciała wiążące się z powierzchnią drobnoustroju i uniemożliwiające połączenie się go z komórką gospodarza. Immunoglobuliny należące do różnych klas mają podobną budowę. Są to białka zbudowane z czterech glikozylowanych łańcuchów peptydowych: dwu ciężkich (H, *heavy*) i dwu lekkich (L, *light*). Łańcuchy lekkie mogą występować w dwu podstawowych formach κ i λ . Łańcuchy ciężkie występują natomiast w postaci α , γ , δ , ϵ , μ , co jest podstawą podziału immunoglobulin na pięć klas. Łańcuchy peptydowe połączone są mostkami dwusiarczkowymi. Oba łańcuchy ciężkie są w danej cząsteczce takie same, podobnie jak oba łańcuchy lekkie. Immunoglobuliny mają kształt litery Y. W ich obrębie znajdują się dwa końce Fab wiążące antygen (fragment wiążący antygen, *antigen binding fragment*) i jeden fragment Fc (fragment krystalizujący, *crystallizable fragment*) pełni funkcję efektorową. Immunoglobuliny mają masę cząsteczkową ok. 150 do 970 kDa. W ich budowie wyróżnia się część stałą i część zmienną. Część stała (C, *constant*) jest identyczna we wszystkich przeciwciałach danej klasy, natomiast część zmienna (V, *variable*) różni się pomiędzy przeciwciałami o różnej swoistości. Przeciwciała tworzą połączenia z antygenem zwane kompleksami immunologicznymi. Celem tego zjawiska jest eliminacja antygeny. Długo żyjące limfocyty B, tzw. komórki pamięci immunologicznej, pozwalają na zachowanie odporności wobec drobnoustrojów, z którymi układ immunologiczny miał już kontakt, przez wiele lat, co w niektórych przypadkach zapobiega ponownemu zachorowaniu na daną chorobę, np. ospę wietrzną.

Kolejną grupą limfocytów są limfocyty T stanowiące odrębny rodzaj komórek układu immunologicznego. Ich wyspecjalizowana funkcja polega na bezpośrednim atakowaniu obcych antygenów, takich jak wirusy, grzyby. Pełnią one również funkcję regulatorową w obrębie układu immunologicznego. Odpowiedzialne są za odpowiedź komórkową, tzn. niszczą komórki obce dla organizmu. Limfocyty T na wczesnym etapie życia płodowego trafiają do grasicy (limfocyty grasiczozależne), gdzie dojrzewają. Dojrzałe

limfocyty T opuszczają grasicę i przebywają w innych narządach układu odpornościowego, np. śledzionie, węzłach chłonnych, szpiku kostnym i krwi obwodowej. Podobnie jak każde przeciwciało reaguje ze swoistym antygenem, tak również każdy limfocyt typu T reaguje w kontakcie ze swoistym antygenem. Na powierzchni limfocytów T znajdują się receptory o budowie zbliżonej do budowy przeciwciała, które rozpoznają antygeny. Limfocyty T są zróżnicowane pod względem pełnionej funkcji i na tej podstawie wyróżnia się ich podtypy. Limfocyty Th (h, *helper*, pomocnicze) wspomagające odpowiedź komórkową, limfocyty Treg regulujące odpowiedź immunologiczną zwane wcześniej limfocytami Ts (s, *suppressor*) supresorowe, oraz limfocyty Tc (c, *cytotoxic*) pełniące funkcję cytotoksyczną. Limfocyty Tc odpowiadają za rzeczywiste niszczenie mikroorganizmów atakujących organizm, chroniąc go jednocześnie przed pewnymi bakteriami i wirusami, które mają zdolność przetrwania, a nawet namnażania się w komórkach zaatakowanego organizmu. Odpowiadają one również za reakcję na obce tkanki, np. przeszczepione narządy. Migrują do miejsca zakażenia, gdzie wiążą się z komórkami docelowymi i niszczą je. Mają one zdolność niszczenia komórek prezentujących antygen z udziałem antygeny MHC1 (*major histocompatibility complex-1*). Ponadto uruchamiają apoptozę, czyli programowaną śmierć komórek, zwiększając prawdopodobieństwo wyeliminowania antygeny. Limfocyty Tc pełnią ważną rolę nie tylko w odpowiedzi komórkowej, ale również w odpowiedzi humoralnej. Limfocyty Th pełnią funkcje związane ze stymulacją odpowiedzi immunologicznej. Rozpoznają one antygeny związane z cząsteczkami MHC klasy II. Są one aktywowane w węzłach chłonnych przez tzw. komórki APC (*antigen presenting cell*; komórki prezentujące antygen), do których należą m.in. komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty B, fibroblasty, na skutek czego wytwarzane i uwalniane są cytokiny modyfikujące odpowiedź immunologiczną. Komórka prezentująca antygen to komórka dokonująca prezentacji antygeny limfocytom T przez białka MHC klasy I

lub II. Prezentacja antygenów z udziałem komórek PAC jest głównym mechanizmem zmierzającym do rozwinięcia odpowiedzi swoistej na dany antygen. Różne limfocyty Th wydzielają różnorodne cytokiny i na tej podstawie oraz na podstawie dodatkowych właściwości wyróżnia się sześć subpopulacji limfocytów Th: ThP, Th0, Th1, Th2, Th3 i ThM. Komórki ThM to komórki pamięci immunologicznej, które łatwiej ulegają pobudzeniu. ThP to limfocyty Th, tzw. dziewicze, czyli te, które nie miały jeszcze kontaktu z antygenem. W wyniku współdziałania pewnych cząsteczek niezbędnych do pobudzenia ThP dochodzi do przekształcenia ich w limfocyty Th0, które wydzielają cytokiny typowe dla limfocytów Th1 i Th2 [interleukiny: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, czynnik stymulujący kolonię granulocytów i makrofagów), INF-gamma (interferon gamma)]. Zazwyczaj infekcja zwalczana jest na tym etapie przekształceń. Jeśli tak się jednak nie stanie, limfocyty Th0 ulegają przemianie do limfocytów Th1 i Th2, w zależności od sygnałów pochodzących z otoczenia. Limfocyty Th1 wydzielają IL-2, IL-3, IFN- γ i GM-CSF i uczestniczą przede wszystkim w odpowiedzi komórkowej. Limfocyty Th2 wydzielają IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 i GM-SCF i uczestniczą przede wszystkim w odpowiedzi humoralnej. Cytokiny wydzielane przez komórki Th1 wpływają negatywnie na limfocyty Th2 i odwrotnie, cytokiny wydzielane przez komórki Th2 działają negatywnie na limfocyty Th1. Limfocyty Th wspierają funkcje limfocytów B przez stymulowanie ich do szybszego wytwarzania immunoglobulin oraz zmiany profilu wytwarzanych przeciwciał, np. z IgM na IgG i IgA. Limfocyty Treg stymulują bądź hamują inne limfocyty w zależności od potrzeby, hamują one odpowiedź proliferacyjną i wytwarzanie cytokin przez limfocyty efektorowe, głównie wskutek bezpośrednich interakcji pomiędzy komórkami, a także najprawdopodobniej przez wytwarzanie TGF-beta (*transforming growth factor*, transformujący czynnik wzrostu). Mają one ponadto wpływ na przebieg odpowiedzi przeciwniekcyjnej i potransplantacyjnej, a także na rozwój nowotworów, chorób autoim-

