



Przełomowe odkrycia i koncepcje po II wojnie światowej

## Immunologia – funkcje układu odpornościowego

Immunologia po wojnie była terenem nie jednego, lecz całego szeregu przełomowych odkryć, które znalazły wiele zastosowań w medycynie, biotechnologii i przemyśle farmaceutycznym oraz w badaniach podstawowych, za co w latach 1951–1996 aż 18 badaczy wyróżniono Nagrodą Nobla. Za przykład może posłużyć otrzymanie i zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, które „wstrząsnęły” wieloma gałęziami biologii i medycyny.

Największy powojenny przełom dokonał się w pojmowaniu istoty funkcji układu odpornościowego, mimo że wskutek odsłonięcia jego ogromnej złożoności trudno go zdefiniować. Dlatego, zamiast pełnej nazwy, będą się posługiwać żartobliwie zmodyfikowanym, ale jak sądzę adekwatnym akronimem: UfO. Współcześnie UfO jest postrzegany jako skomplikowany „homeostat” – będący strażnikiem genetycznej niepowtarzalności każdego człowieka, zdolnym do rozpoznawania i monitorowania komórek własnego organizmu – którego rola nie ogranicza się do obrony przed zakażeniem. Doprowadziło to do nowego spojrzenia na przyczyny wielu schorzeń i do wprowadzenia nowatorskich metod leczenia. Jednakże nadzieja, że nowe odkrycia pozwolą wyeliminować choroby zakaźne i nowotworowe, przed którymi UfO powinien nas chronić, oraz te, których sam jest przyczyną (np. alergię), pozostaje niespełniona. Dziedziną medycyny, która po wojnie skorzystała najwięcej na pogłębieniu wiedzy o UfO jest transplantologia, która rozkwitła dzięki odkryciu sposobów omijania bądź osłabiania „bariery immunologicznej”.

Zastanawiając się, które z powojennych koncepcji i odkryć uznać za przełomowe kierowałem się pytaniem, czy przyczyniły się one do wyjaśnienia dwu unikalnych właściwości UfO, od dziesięcioleci drażących umysły immunologów. Pierwsza polega na niespotykanej wybiórczości, precyzji i swoistości reakcji wynikających ze zdolności do wytwarzania przeciwciał, których różnorodność zdawała się przewyższać liczbę genów zawartych w genomie. Dzięki przeciwciałom, UfO jest w stanie indywidualnie rozpoznać wszystkie możliwe antygeny, którymi mogą być mikroorganizmy i wszelkie substancje, nawet te, które nie występują naturalnie w przyrodzie. Druga właściwość polega na zdolności do odróżniania komórek własnego organizmu i ich wytworów, których UfO wydaje się nie zauważać (toleruje je), od komórek i substancji obcego pochodzenia, które wywołują odpowiedź immunologiczną. Kluczowe znaczenie dla wyjaśnienia tych zagadkowych cech UfO miały następujące powojenne koncepcje i odkrycia.

- „Selekcyjne” teorie powstawania przeciwciał: antygen nie instruuje UfO, lecz z morza różnorodnych, spontanicznie wytwarzanych przeciwciał wyławia pasujące, powodując namnożenie komórek, które je produkują.

- Komórkami odpowiedzialnymi za swoistość reakcji są limfocyty, które są czynnościowo zróżnicowane: limfocyty B, powstające w szpiku kostnym, produkują przeciwciała, a limfocyty T, które powstają w grasicy, wiążą antygeny wyłącznie za pomocą powierzchniowych „chwytników” TCR (T cell receptor), o strukturze przypominającej przeciwciała, lecz kodowanych przez odrębne geny.

- Głównym źródłem różnorodności przeciwciał i chwytników TCR jest somatyczna rearanżacja DNA: geny dla tych białek powstają w limfocytach w wyniku wycinania i łączenia krótkich odcinków DNA, wywodzących się z kilku rodzin „minigenów” kodujących różne fragmenty części wiążącej antygen.

- Każdy organizm posiada niepowtarzalny zestaw genów i białek zwanych głównym układem zgodności tkankowej (ang. MHC), który jest jego immunologicznym „dowodem tożsamości”, umożliwiającym limfocytom T odróżnianie komórek własnych od obcych.

- Limfocyty T posiadają podwójną swoistość: wobec antygeny oraz cząsteczki MHC pełniące rolę swoistego „talerza”, na którym antygeny są „podawane” limfocytom T.

- Zdolność zabijania komórek (np. zakażonych wirusem) oraz regulowanie czynności innych komórek UfO, jest funkcją dwu odrębnych rodzajów limfocytów T: CD8 i CD4; pierwsze z nich rozpoznają antygeny podawane przez cząsteczki MHC obecne na wszystkich komórkach (MHC-I), natomiast drugie – przez cząsteczki MHC obecne tylko na komórkach UfO (MHC-II).

- Zdolność do odróżniania antygenów własnych od obcych jest m.in. wynikiem selekcji niedojrzałych limfocytów T, których chwytniki dopasowane są do cząsteczek MHC w grasicy: selekcja negatywna eliminuje limfocyty zbyt silnie dopasowane (na tym polega centralny mechanizm tolerancji immunologicznej), natomiast limfocyty słabo dopasowane podlegają selekcji pozytywnej, umożliwiającą dojrzewanie limfocytów zdolnych do rozpoznawania obcych antygenów: limfocyty, które nie widzą cząsteczek MHC, popelniają samobójstwo.

- Autoreaktywność limfocytów, które uniknęły negatywnej selekcji jest hamowana przez odrębny rodzaj limfocytów T CD4 (Treg): są one odpowiedzialne za tzw. obwodowy mechanizm tolerancji immunologicznej.

Złożoność powiązań między znanymi i ciągle odkrywanymi elementami UfO, które musiałem tutaj pominąć (np. komórki NK, NKT,  $T_{\gamma\delta}$ , Th17; limfokiny; chemokiny, chwytniki TLR), zadziwia – ucząc pokory i cierpliwości w oczekiwaniu na przełom, który doprowadzi do syntezy cząstkową wiedzę o tym fascynującym układzie.

PAWEŁ KISIELOW