

# Rola limfocytów B w mechanizmach patogenezy wybranych chorób

## The role of B-lymphocytes in the pathomechanism of selected diseases

### STRESZCZENIE

Układ immunologiczny zdrowego człowieka ma za zadanie obronę oraz utrzymywanie homeostazy organizmu poprzez kontrolowanie antygenów zarówno wnikających do ustroju, jak i tych, które są w nim produkowane. Do najważniejszych komórek pełniących taką funkcję należą ściśle ze sobą współistniejące różne populacje limfocytów. To od nich zależą rozpoznanie antygeny i reakcja mająca na celu jego neutralizację. Jedną z form tej aktywności neutralizującej potencjalny patogen jest produkcja przeciwciał, których źródłem są limfocyty B. Zaburzenia funkcji tych tak zwanych efektorów odpowiedzi humoralnej (prowadzące w konsekwencji do zaburzeń liczby i swoistości przeciwciał) są podstawą (elementem patogenezy) wielu chorób i jako takie stały się celem licznych prac badawczych. Liczebność i proporcje klas limfocytów B, wielkość ich odpowiedzi na stymulację oraz poziom, klasy i swoistość wytwarzanych przeciwciał są bardzo ważnymi czynnikami diagnostycznymi i prognostycznymi w tak na pozór różnych chorobach, jak między innymi: przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, śródmiąższowe zapalenie płuc, rak płuc czy, co oczywiste, liczne choroby autoimmunologiczne. Fakt ten podkreśla uniwersalność zastosowania obserwacji limfocytów B w kontroli przebiegu wielu schorzeń i ponownie wykazuje, że stan układu immunologicznego odzwierciedla stan zdrowia danej osoby.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 37–46

słowa kluczowe: limfocyty B, immunoglobuliny, układ odpornościowy, limfocyty T, cytokiny

### ABSTRACT

The role of immune system of healthy person is to defend and maintain the homeostasis on the way of antigen control. One of the main types of cells participating in this process are lymphocytes, which strictly cooperate in the antigens recognition and neutralization. Lymphocytes B product antibodies which are one of the potential pathogen

Aleksandra Jasiulewicz,  
Katarzyna A. Lisowska,  
Ewa Bryl, Jacek M. Witkowski

Katedra i Zakład Fizjopatologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. n. med. Jacek M. Witkowski  
Katedra i Zakład Fizjopatologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
e-mail: jawit@gumed.edu.pl

Copyright © 2011 Via Medica  
ISSN 1897–3590

**”  
Najważniejszą funkcją  
limfocytów B jest  
produkcja przeciwciał  
(immunoglobulin, Ig)  
różnych klas**

**W** układzie immunologicznym występują różne typy komórek sprawujące konkretne funkcje obronne. Do najważniejszych należą limfocyty T cytotoksyczne (Tc, *T cytotoxic*), limfocyty T pomocnicze (Th, *T helper*), komórki NK (*natural killer*), monocyty. Poszczególne typy komórek są rozpoznawane na podstawie charakterystycznych antygenów różnicowania komórkowego dzięki zastosowaniu nowoczesnej metody diagnostycznej, jaką jest cytometria przepływowa. Tymi antygenami są powierzchniowe cząsteczki CD (z ang. *cluster of differentiation*, antygeny różnicujące komórki), którym przypisuje się numery identyfikacyjne dla komórek. Dla limfocytu B charakterystycznym antygenem jest cząsteczka CD19, która jest obecna już na wczesnych progenitorowych komórkach i pozostaje na powierzchni tych komórek przez wszystkie stadia dojrzewania tego limfocytu [1]. Populacja limfocytów B dzieli się na fenotypowe i funkcjonalne podgrupy, które obecnie jeszcze bardzo rzadko są wyróżniane w badaniach naukowych, a te nieliczne już istniejące wskazują, że wyodrębnienie tych grup może być bardzo ważną kwestią. Największą subpopulację stanowią limfocyty B2 [1]. Mimo że dzisiaj w większo-

ści badań dotyczących limfocytów B ich subpopulacje nie są rozróżniane, to właśnie one tworzą główną grupę badanych komórek, gdyż są to tak zwane konwencjonalne limfocyty B, opisywane jeszcze przed odkryciem drugiej podgrupy. Limfocyty B2 stanowią około 10% limfocytów krwi obwodowej u człowieka. Pozostałe limfocyty B (20% limfocytów B krwi obwodowej i śledziony dorosłego człowieka), opisywane jako komórki B1, w większości posiadają na swojej powierzchni cząsteczkę CD5. Limfocyty B1 mogą przeważać (40–60% limfocytów B) w krwi pępowinowej i śledzionie płodowej. Ich liczba spada natomiast po urodzeniu [2].

Najważniejszą funkcją limfocytów B jest produkcja przeciwciał (immunoglobulin, Ig) różnych klas. Przeciwciała występują w formie związanej na powierzchni limfocytów B i pełnią wtedy funkcję ich receptorów lub znajdują się w postaci wolnej w płynach ustrojowych, a więc biorą udział w odpowiedzi typu humoralnego (z łac. *humor* — płyn). Limfocyty B2 uczestniczą głównie w obronie nabytej i z pomocą limfocytów T przechodzą takie procesy jak przełączanie klas przeciwciał i dojrzewanie powinowactwa. Komórki B1 są postrzegane jako zaangażowane w odporność wrodzoną [1]. Nie potrzebują

neutralizing activities. Functional impairments of these so-called effectors of humoral response (leading to antibody abnormalities of number and affinity) are the basis of many diseases and became the aim of numerous research. Abundance and B-cell class proportions, the range of their response to stimulation and level, class and specificity of produced antibodies are very important diagnostic and prognostic factors in so, outwardly, different diseases as among others: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, interstitial pneumonia, lung cancer and, what obvious, autoimmune states. This fact stresses the universality of lymphocytes B observation as the control of disease progress and again indicates that the condition of immune system can display the health condition of human.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 1, 37–46

key words: lymphocytes B, immunoglobulins, immune system, lymphocytes T, cytokines

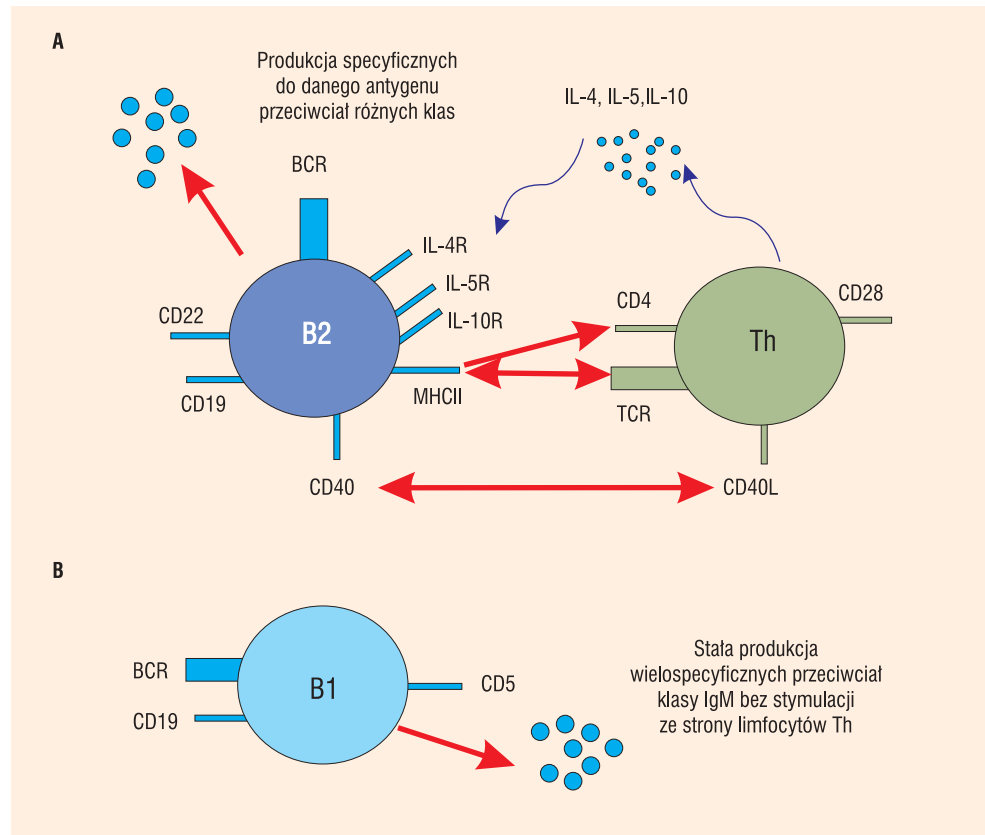
sygnałów z limfocytów T, a głównymi antygenami, na które reagują, są węglowodany, charakterystyczne dla wielu czynników infekcyjnych. Komórki B1 spontanicznie wydzielają przeciwciała IgM [1]. Dodatkowo przeciwciała wytwarzane przez podklasę B1 charakteryzują się niskim powinowactwem, ale są bardzo specyficzne — określone przeciwciała może wiązać kilka różnych antygenów, z autoantygenami włącznie, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia autoagresji [2]. Powszechnie uważa się jednak, że te autoprzeciwciała nie mają szkodliwej funkcji, ponieważ są to przeciwciała IgM, a głównymi efektorami autoagresji są przeciwciała IgG. Kwestia ta dzisiaj jeszcze nie jest dobrze zrozumiana, a ta „nieszkodliwość” pozostaje dyskusyjna, z tego względu rozróżnianie populacji limfocytów B w badaniach powinno być częściej brane pod uwagę.

Powyższy opis może wskazywać, że limfocyty B1 są komórkami starszymi filogenetycznie, a w związku z tym prymitywniejszymi, stanowiącymi ślad w historii ewolucji układu odpornościowego ssaków (ta subpopulacja limfocytów B występuje także u myszy [3]), lub też tworzą pierwszą linię obrony w życiu prenatalnym, której funkcja zostaje w dorosłym życiu przejęta przez bardziej specyficzne i wyspecjalizowane limfocyty B2.

Receptory limfocytów B (BCR, *B-cell receptor*), podobnie jak receptory limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*) i wolne przeciwciała, łączą się specyficznie z antygenami, co uruchamia w tych komórkach kaskadę zdarzeń prowadzącą do aktywacji wymienionych komórek. Przeciwciała mogą „opłacać” patogen, czyli przeprowadzać proces opsonizacji, który ułatwia komórkom żernym, tak zwanym fagocytom (do których należą np. makrofagi), jego pochłonięcie i strawienie. Przeciwciała aktywują również układ dopełniacza, neutralizują toksyny, wirusy oraz mają zdolność blokowania adhezyn bakteryjnych. Umożliwiają także uruchomienie cytotoksyczności komórkowej zależnej od

przeciwciał i związanej z degranulacją komórek NK (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*). Jest to ważna funkcja stanowiąca ochronę przed niektórymi patogenami, ale także nowotworami. Aby limfocyt B przekształcił się w plazmocyty i zaczął wytwarzać przeciwciała, nie zawsze wystarczy samo związanie antygeny z jego receptorem (BCR), który składa się *de facto* z kilku łańcuchów danych przeciwciał (głównie klasy IgM i IgG, ale także IgA i IgE) zakotwiczonych w błonie komórki. Sygnał musi pochodzić, w większości przypadków, także od limfocytów Th, które wiążąc antygen, wytwarzają cytokiny pobudzające między innymi właśnie limfocyty B [4] (ryc. 1). Poprzez MHC II limfocyt B prezentuje antygen limfocytowi Th, który za pomocą cząsteczki CD4 i TCR sprawdza ten antygen. System ten działa jak dodatkowa kontrola jakości siły obronnej organizmu, ponieważ tylko rozpoznana przez Th cząstka jako patogen stymuluje limfocyt Th. Na aktywowanym limfocycie Th pojawia się antygen aktywacyjny CD40L, który jest rozpoznawany przez receptor CD40 znajdujący się na powierzchni limfocytu B. W wyniku oddziaływań między tymi cząsteczkami dochodzi do indukcji różnicowania, proliferacji limfocytów B oraz przełączania klas przeciwciał [5]. Produkowane przez limfocyt Th interleukiny 4, 5 i 10 dodatkowo stymulują limfocyt B, wiążąc się na jego powierzchni z odpowiednimi receptorami (IL-4R, IL-5R i IL-10R) (ryc. 1A). Limfocyt B1 różni się od limfocytu B2 tym, że posiada na swojej powierzchni cząsteczkę CD5, która pełni funkcję osłabiającą sygnał pochodzący z BCR, i z tego względu limfocyt B1 odpowiada tylko na bardzo mocne stymulanty, takie jak białka bakteryjne. Dodatkowo komórki B1 produkują stale przeciwciała klasy IgM, które mogą mieć właściwości autoprzeciwciał, skierowanych przeciwko antygenom gospodarza (ryc. 1B).

Jeżeli jednak układ immunologiczny ma do czynienia z antygenem grasiczniezależ-



**Rycina 1.** Schemat przedstawiający współdziałanie limfocytu B2 z limfocytym Th (A) oraz działanie limfocytu B1 (B)

**”**  
Ze względu na swoją znaczącą rolę, limfocyty B powinny być traktowane jako równocenne limfocytom T komponenty układu odpornościowego i z tego względu badanie ich funkcjonowania jest dobrym uzupełnieniem wiedzy na temat obrony organizmu

nym, czyli takim, który powoduje reakcję układu odpornościowego bez konieczności prezentacji antygeny i otrzymania sygnałów ze strony limfocytów Th, to limfocyty B samodzielnie aktywują się poprzez wiązanie antygeny z wieloma przeciwciałami na swojej powierzchni. Dobrym przykładem antygeny grasiczoniezależnego jest lipopolisacharyd bakterii Gram ujemnych [2].

Poza stosunkowo dobrze opisanymi patologiami limfohematologicznymi (chłoniaki, białaczki, syndromy mielodysplastyczne) układ immunologiczny odzwierciedla ogólny stan organizmu, a jego monitoring jest w stanie dostarczać informacji dotyczących procesów chorobowych zachodzących w każdym rejonie ciała.

Ze względu na swoją znaczącą rolę, limfocyty B powinny być traktowane jako równocenne limfocytom T komponenty układu odpornościowego i z tego względu badanie

ich funkcjonowania jest dobrym uzupełnieniem wiedzy na temat obrony organizmu. Trudno jest rozerwać funkcje limfocytów B i T, ponieważ stanowią one, wraz z innymi komórkami układu immunologicznego, integralną całość i dlatego bardzo często, mówiąc o limfocytach B, nawiązuje się do ich interakcji z limfocytami T, co zostało dokładnie uwzględnione w dalszej części niniejszego artykułu.

Jedną z kluczowych kwestii jest prawdopodobnie to, aby w przyszłości, biorąc pod uwagę rolę limfocytów B w tych jednostkach chorobowych, oznaczać dokładnie subpopulacje limfocytów B, ponieważ taka analiza może dostarczyć interesujących danych.

### LIMFOCYTY B W CHOROBAH PŁUC

Dziennie jest produkowanych 8–10 milionów limfocytów B, podczas gdy w obiegu jest około 10 miliardów tych komórek [6]. Lim-

focyty B znajdują się w płucach pod nabłonkiem w śluzówce oskrzeli — tworzą limfoidalną tkankę powiazaną z oskrzelami (BALT, *bronchial associated lymphoid tissue*). U zdrowych niepalących osób odsetek limfocytów B wynosi około 1–1,5% wszystkich komórek odnajdywanych w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych [6]. Jednak jakiegokolwiek możliwe różnice w odsetku limfocytów B w chorobach płuc nie zostały jeszcze dobrze opisane, a mogłyby stanowić czynnik prognostyczny oraz dostarczać informacji o stanie zdrowia chorego.

### ■ **Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)**

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć sprzeczne dane dotyczące roli limfocytów B w POChP. Według niektórych źródeł u pacjentów z POChP stwierdza się większą liczbę limfocytów B pod nabłonkiem w małych drogach oddechowych niż u osób zdrowych [7]. Inni autorzy twierdzą, że to w śluzówce oskrzeli większa jest liczba komórek plazmatycznych, limfocytów Th, a mniejsza limfocytów Tc [8, 9]. Odnotowuje się brak różnic w liczbie limfocytów B między palącymi pacjentami z POChP i osobami niepalącymi [10]. Jeszcze inni badacze zaobserwowali stopniowy wzrost liczby limfocytów B w śluzówce oskrzeli u pacjentów z POChP wraz z postępowaniem choroby, będący w odwrotnej korelacji do wskaźnika Tiffeneau po dylatacji oskrzelowej, opisywanego w czasie spirometrii [11]. Wskaźnik ten określa stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, *forced expiratory volume 1*) do pojemności życiowej (im niższa jego wartość, tym gorsze rokowanie) [12]. Obserwacje te mogą jedynie sugerować, że śluzówka oskrzeli pacjentów z POChP „współdziała” z komórkami znajdującymi się w nabłonku (komórki prezentujące antygen, limfocyty), co wzmacnia zaangażowanie odporności nabytej, prawdopodobnie ze względu na kolonizację mikrobiologiczną,

która pojawia się w końcowych stadiach POChP [6]. Związek funkcji limfocytów B z postępowaniem POChP może wskazywać, że limfocyty B odgrywają rolę w rozwoju tej choroby. Należałoby ustalić specyficzność poszczególnych antygenów, które aktywują limfocyty B. Zaangażowanie limfocytów B częściowo wspiera teorię mówiącą o autoimmunologicznym mechanizmie POChP [6]. Obserwacje te wymagają dalszych szczegółowych badań.

### ■ **Astma oskrzelowa**

Jest niewiele danych dotyczących udziału limfocytów B w rozwoju astmy oskrzelowej, ale dotychczasowe obserwacje świadczą o ich aktywnym udziale w patogenezie tej choroby. U osób z astmą oskrzelową, u których głównym alergenem jest kurz, stwierdza się zwiększoną liczbę limfocytów B i przeciwciał klasy IgG4 we krwi obwodowej [13]. W dostępnym piśmiennictwie trudno jest odnaleźć dane dotyczące aktywności limfocytów B w sytuacji, gdy mamy do czynienia z innym alergenem niż roztozca kurzu. Wzrost liczby limfocytów B we wszystkich stadiach różnicowania i aktywacji stwierdzono we krwi pacjentów w czasie rozwoju choroby [14]. Ponadto, ich zwiększoną liczbę wykryto także w śluzówce oskrzeli u osób, które zmarły po ostrym ataku astmy. Zwiększona liczba limfocytów B i plazmatocytów, wykryta u astmatyków w śluzówce oskrzeli, rosła wraz z postępowaniem choroby. Ponadto, na powierzchni tych komórek odnaleziono receptor leukotrienów (CySLT1, *cysteinyl leukotriene receptor 1*) [15]. Do tej pory obecność tego receptora stwierdzono na eozynofiliach, mastocytach, monocytach, neutrofilach, komórkach śród błonka, a także na limfocytach Th [16]. Aktywacja receptora CySLT1 powoduje skurcze i proliferację komórek mięśni gładkich, odmę, migrację eozynofili i skutkuje zniszczeniem warstwy śluzowej płuca [6]. U astmatyków z alergią i bez alergii zaobserwowano również nasiloną



**Związek funkcji limfocytów B z postępowaniem POChP może wskazywać, że limfocyty B odgrywają rolę w rozwoju tej choroby**



**U osób z astmą oskrzelową, u których głównym alergenem jest kurz, stwierdza się zwiększoną liczbę limfocytów B i przeciwciał klasy IgG4 we krwi obwodowej**

**”**  
**Limfocyty B**  
**są wskazywane jako**  
**czynniki odpowiedzialne**  
**za rozwój choroby**  
**autoimmunologicznej**

lokalną produkcję przeciwciał klasy IgE w śluzówce oskrzeli w porównaniu ze zdrowymi [17]. Dane te mogą wskazywać, że lokalna produkcja przeciwciał klasy IgE u osób z astmą nie zależy od alergii.

### ■ **Rak płuc**

U osób z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc limfocyty B we krwi obwodowej charakteryzują się obniżoną liczbą oraz niższą aktywnością objawiającą się niższą produkcją przeciwciał, mimo że sama proliferacja tych komórek jest w normie [18, 19]. Autorzy prac sugerują, że ten stan może być efektem nasilonej apoptozy tych komórek. Wzrost liczby limfocytów B, zaobserwowany w złośliwej tkance, powiązano ze skłonnością do metastazy i obniżonej przeżywalności pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc [6], co może stanowić czynnik prognostyczny dla tych pacjentów. Z kolei u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc stwierdzono wzrost produkcji przeciwciał klas IgG2, IgG3 i IgG4 [20].

### ■ **Gruźlica**

Obniżona liczba limfocytów B była widoczna w płynie opłucnowym, ale nie we krwi obwodowej pacjentów z gruźliczym zapaleniem opłucnej [6]. Tymczasem u pacjentów z aktywną gruźlicą spadek liczby limfocytów B zaobserwowano jedynie we krwi obwodowej [6]. Ponadto liczba limfocytów B u pacjentów z gruźlicą prawdopodobnie zależała od ekspresji antygenu CD86 na ich powierzchni, który służy do przekazania kostymulatorowych sygnałów dla limfocytów T [6]. U chorych, których limfocyty B miały wyższą ekspresję CD86, zaobserwowano niższą ogólną liczbę limfocytów B [21].

### ■ **Inne choroby**

Ponadto, podwyższoną liczbę limfocytów B stwierdzono w tkance płuc pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem płuc wywołanym reumatoidalnym zapaleniem stawów, ale nie

u tych, którzy cierpieli na idiopatyczne zwłóknienie płuc [6]. Obserwacja ta może wskazywać na istnienie różnych mechanizmów dotyczących limfocytów B zaangażowanych w te jednostki chorobowe. U osób z zespołem Goodpasture’a obserwuje się wzmożoną produkcję przeciwciał klasy IgG przeciwko kolagenowi typu IV błony podstawnej kapilar płucnych i nerek [22].

### **LIMFOCYTY B W PRZEWLEKŁYCH CHOROBAH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH**

Limfocyty B są wskazywane jako czynniki odpowiedzialne za rozwój choroby autoimmunologicznej polegającej na produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom gospodarza. Autoprzeciwciała pojawiają się na skutek przejścia przez barierę szpikową limfocytów B z nieprawidłowymi antygenami zgodności tkankowej. Przyczyny produkcji autoprzeciwciał nie są dokładnie znane, ale postuluje się kilka mechanizmów, takich jak: predyspozycje genetyczne powiązane ze środowiskowym czynnikiem stymulującym (np. infekcja wirusowa), przedłużające narażenie organizmu na działanie toksycznego związku, działanie hormonów (większość chorób autoimmunologicznych dotyczy kobiet w wieku rozrodczym) oraz wiek (autoprzeciwciała występują u większości osób po 70. rż. ze względu na zmianę stosunku liczby limfocytów B1 do B2 na korzyść komórek B1 w starszym wieku) [23].

Istnieją hipotezy sugerujące, że limfocyty B promują rozwój choroby autoimmunologicznej, po tym jak zostaną zakażone wirusem Epsteina-Barr (EBV), co stawia je w nowym świetle, ukazując ich domniemany udział w patogenezie. Infekcja *in vitro* limfocytów B pozyskanych od osób zdrowych prowadzi do wytworzenia autoprzeciwciał reagujących z antygenami w wielu narządach. Mechanizm wygląda następująco: autoreaktywne limfocyty B są zainfekowane EBV, proliferują i przekształcają się



w latentnie zainfekowane komórki pamięci. Są one odporne na apoptozę, która występuje w normalnej homeostazie limfocytów B, ze względu na wytwarzanie przez nie cząsteczek antyapoptotycznych kodowanych przez wirusa [24]. Wirus Epsteina-Barr atakuje limfocyty B i pobudza je do przejścia ekspansji klonalnej zależnej od limfocytów T. Zaktywowane limfocyty B krążą we krwi i w normalnych warunkach liczba zainfekowanych limfocytów B jest kontrolowana przez limfocyty Tc (wtedy, kiedy mechanizm ten nie jest zaburzony). Genetycznie warunkowana podatność na utrzymywanie zainfekowanych EBV limfocytów B (np. obniżona ekspresja MHC I na limfocytach B) prowadzi do wzrostu liczby latentnie zainfekowanych autoreaktywnych limfocytów B, które lokują się w organach, gdzie prezentują antygen. Kiedy limfocyty T pomocnicze, na skutek infekcji wirusowej, są zaktywowane w obwodowych organach limfoidalnych (węzły chłonne, śledziona, migdałki podniebienne, BALT), przemieszczają się przez nielimfoidalne organy i lokują w organie docelowym zawierającym dany antygen. W prawidłowych warunkach te limfocyty T są usuwane w organie na drodze apoptozy, którą poprzedza interakcja z tak zwanymi nieprofesjonalnymi komórkami prezentującymi antygen, czyli takimi, które produkują MHC II dopiero po stymulacji cytokinami. Jeżeli jednak limfocyty T w tej sytuacji wejdą w interakcję z zainfekowanymi limfocytami B w organie, otrzymują w ten sposób stymulatorowe sygnały przetrwania, które hamują ich apoptozę. W ten sposób pozostają w organie i pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał, które reagują z narządem, działając na wzór limfocytów T efektorowych. Dodatkowo interakcja z limfocytami B pobudza limfocyty T do produkcji cytokin, które rekrutują inne komórki zapalne, co skutkuje niszczeniem narządu i przewlekłą chorobą autoimmunologiczną [24]. Wsparciem tej hipotezy może być fakt, że infekując limfo-

cyty B zdrowych osób (*in vitro*) wirusem EBV, otrzymuje się monoklonalne autoprzeciwciała, które reagują z antygenami wielu organów. Zjawisko to wyjaśnia przejściowe występowanie autoprzeciwciał podczas mononukleozy zakaźnej. Zainfekowane limfocyty B są zazwyczaj eliminowane przez limfocyty T cytotoksyczne rozpoznające EBV. Jednak latentnie zainfekowane, nieproliferujące komórki pamięci utrzymują się przez całe życie. Różnicowanie latentnie zainfekowanych komórek pamięci spowodowane powtórny kontakt z antygenem może wywołać wejście wirusa w cykl lityczny skutkujący produkcją jego nowych cząstek [24].

Ciekawostką jest, że limfocyty T osób zakażonych EBV, ale niecierpiących na tocznię układu, mogą w nieznanym sposobie kontrolować liczbę zakażonych limfocytów B u pacjentów z toczniem, ale limfocyty T od osób z toczniem nie są w stanie kontrolować zainfekowanych komórek B ani u osób zdrowych, ani u chorych z toczniem.

Mechanizm ten nie zawsze jednak musi być powiązany z infekcją wirusową, o czym świadczą wyniki badań przeprowadzonych w autoimmunologicznych chorobach tarczycy (AITD, *autoimmune thyroid diseases*) [25]. W tarczycy zaatakowanej przez AITD odnajduje się limfocyty B, wywodzące się z nich plazmocyty, limfocyty T, komórki dendrytyczne i monocyty [25]. Interesującą kwestią jest zrównanie w chorej tarczycy liczby limfocytów B i T [25], a warto pamiętać, że stosunek liczby tych komórek we krwi obwodowej dorosłego człowieka jest jak 9 do 1. W chorobie Hashimoto i Gravesa-Basedowa limfocyty B stanowią 40% limfocytów infiltrujących tarczycę [25]. Co więcej, zdecydowana większość autoreaktywnych przeciwciał jest produkowana przez komórki plazmatyczne pochodzące od limfocytów B w chorej tarczycy, a nie od tych z krwi obwodowej [26]. U osób cierpiących na AITD stwierdza się ponadto obecność przeciwciał IgG skierowanych przeciwko tyreoglobuli-

nie. W odróżnieniu od naturalnych tarczycowych autoprzeciwciał, stwierdzane u chorych na AITD są głównie przeciwciałami klasy IgG o wysokim powinowactwie do tarczycy i wysokim stężeniu [27]. Osoby zdrowe też często mają te przeciwciała, ale w niskich stężeniach; są to przeciwciała klasy IgM o małym powinowactwie i uznaje je się za naturalne autoprzeciwciała odgrywające rolę w usuwaniu metabolitów komórkowych z obiegu [27]. Sugeruje się istnienie genetycznych predyspozycji do produkcji przeciwciał przeciw tarczycy [28], co może być czynnikiem prognostycznym, zwłaszcza u krewnych osób cierpiących na AITD.

Kliniczne znaczenie przeciwciał skierowanych przeciwko tarczycy polega między innymi na możliwości oszacowania infiltracji tarczycy przez limfocyty i jej zniszczenia, co pozwala określić stadium choroby. Ponadto, we wczesnej ciąży można przewidywać poporodowe zapalenie tarczycy (stężenie przeciwciał rośnie i opada po kilku miesiącach). Stężenie przeciwciał spada u pacjentów z chorobą Gauchera leczonych tiomidem oraz osób leczonych hormonalnie z podwyższonym stężeniem hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) leczonych tyroksyną (T4).

Podobnie jak w autoimmunologicznych chorobach tarczycy, przeciwciała IgG są uznawane za odgrywające rolę patologiczną w toczniu układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*) [29]. Nie opisano patologicznej roli innych typów autoprzeciwciał, mimo że pacjenci mieli autoprzeciwciała o szerokiej specyficzności. Badania u osób z powikłaniami nerkowymi cierpiącymi na SLE skupiają się na roli autoprzeciwciał w rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek związanego z odkładaniem kompleksów immunologicznych w nerkach. Najbardziej niebezpieczne są przeciwciała IgG, które wiążą *in vitro* DNA gospodarza [29]. Pacjenci z wysokim mianem takich przeciwciał cechują się gorszą prognozą i wymagają agresywniejszej

terapii immunosupresyjnej. Z drugiej strony nie u wszystkich chorych mających przeciwciała IgG wiążące ich DNA występuje zapalenie nerek jako powikłanie SLE, co sugeruje, że nie każdy typ przeciwciał wiążący DNA gospodarza ma równy potencjał patogeniczny, oraz może wskazywać na inne czynniki powiązane z zaburzeniami pracy nerek. Jednak specyficzność i stężenie autoprzeciwciał IgG w obiegu nie są jedynymi wyznacznikami aktywności choroby immunologicznej. W badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów z zapaleniem nerek i SLE użyto w terapii chimerycznego przeciwciała skierowanego przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis alpha*) (czynnik prozapalny). Wynikiem tego leczenia były duży spadek czynników zapalnych u pacjentów, a także poprawa funkcji nerek, mimo że stężenie autoprzeciwciał IgG nie zmieniło się lub nawet wzrosło [29]. Badania te przeprowadzono jednak tylko wśród 4 pacjentów i sugeruje się ich powtórzenie w większej grupie chorych [30]. Należy pamiętać, że patogeniczny potencjał autoprzeciwciał *in vivo* zależy od lokalnych warunków prozapalnych, które w badaniach *ex vivo* nie są nigdy idealnie odzwierciedlone.

Rezultaty omówionych badań podkreślają ważną rolę limfocytów B w prawidłowym funkcjonowaniu układu immunologicznego człowieka i zwracają uwagę na ich kliniczne znaczenie (tab. 1). Przeprowadzenie dalszych badań oraz opracowanie norm liczbowych, aktywacyjnych i antygenowych dla limfocytów B w stanach chorobowych mogą w przyszłości stanowić czynnik diagnostyczny ułatwiający prowadzenie terapii. Uwzględnianie stanu limfocytów B oraz stężenia wydzielanych przez nich przeciwciał może się także przyczynić do zmniejszenia podatności na infekcje osób przewlekle chorych, gdyż obserwacja tych komórek daje pełniejszy obraz sytuacji immunologicznej pacjenta, a także jego reakcji na podawane leki.



**Podobnie jak w autoimmunologicznych chorobach tarczycy, przeciwciała IgG są uznawane za odgrywające rolę patologiczną w toczniu układowym**



**Tabela 1****Charakterystyka podstawowych parametrów limfocytów B w różnych jednostkach chorobowych**

	Liczba limfocytów B	Charakterystyczne przeciwciała	Zmiana aktywności limfocytów B
<b>POCHP</b>	Podwyższona w śluzówce oskrzeli	Brak	Brak
<b>Astma oskrzelowa</b>	Podwyższona	IgG4, IgE	Brak
<b>Rak płuc</b>	Obniżona (wyjątek: metastaza)	Brak	Niższa produkcja przeciwciał
<b>Śródmiąższowe zapalenie płuc w RZS</b>	Podwyższona	Brak	Brak
<b>Gruźlica</b>	Obniżona w płynie opłucnej (we krwi obwodowej w normie z wyjątkiem aktywnego stadium choroby)	Brak	Brak
<b>Przewlekły ropniak opłucnej</b>	Podwyższona	Brak	Brak
<b>Torbielowata fibroza</b>	Podwyższona	Brak	Brak
<b>Proteinoza pęcherzyków płucnych</b>	W normie	IgG	Wyższa produkcja przeciwciał
<b>Zespół Goodpasture'a</b>	W normie	IgG przeciwko kolagenowi typu IV	Brak
<b>AITD</b>	W normie	IgG przeciw tyreoglobulinie	Brak
<b>SLE</b>	W normie	IgG	Brak

Wiedza na temat biologii limfocytów B i wielu ich interakcji z innymi komórkami układu immunologicznego jest nadal uboga, ale praktyczne wymagania nowoczesnej medycyny skłaniają ku poszukiwaniu odkrywczych rozwiązań i badaniom tej populacji komórek. W odniesieniu do najnow-

szych odkryć oraz potencjalnego udziału limfocytów B w patogenezie różnych chorób ich poznanie wydaje się jednym z ważniejszych celów stawianych przez badaczy układu immunologicznego oraz nadzieją dla chorych na podniesienie poziomu terapii.

**PIŚMIENNICTWO**

- Veneri D., Ortolani R., Franchini M. Expression of CD27 and CD23 on peripheral blood B lymphocytes in humans of different ages. *Blood Transfus.* 2009; 7: 29–34.
- Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W., Stokłosa T. *Immunologia*. Warszawa, PWN 2009; 172–173, 221, 259–269.
- Garaud S., Le Dantec C., Revol de Mendoza A. i wsp. IL-10 production by B cells expressing CD5 with the alternative exon 1B. *Contemporary Challenges in Autoimmunity* 2009; 1173: 280–285.
- Lisowska K.A., Bryl E., Witkowski J.M. Wpływ rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny na układ odpornościowy. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009; 3: 359–366.
- Clark L.B., Foy T.M., Noelle R.J. CD40 and its ligand. *Adv. Immunol.* 1996; 63: 43–78.
- Zeimekoglu K., The role of B-lymphocytes in lung disease. *Pneumon.* 2008; 21: 196–199.

7. Bosken C.H., Hards J., Gatter K., Hogg J.C. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 911–917.
8. Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M. Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 499–504.
9. Lapperre T.S., Postma D.S., Gosman M.M. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax* 2006; 61: 115–121.
10. Cosio M.G., Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: S21–S25.
11. Willemse B.W., ten Hacken H., Rutgers B. i wsp. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 835–845.
12. Gosman M.M., Willemse B.W., Jansen D.F. i wsp. Increased number of B-cells in bronchial biopsies in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 60–64.
13. Kljajic-Turkalj M., Cvoricsec B., Tudoric N. i wsp. Decrease in CD23+ B lymphocytes and clinical outcome in asthmatic patients receiving specific rush immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 111: 188–194.
14. Poyradin G.V., Zhurarleva N.E., Kazamirson A.N. Immunological mechanisms of recovery from an acute stage in patients with allergic bronchial asthma. *Russ. J. Immunol.* 2002; 7: 259–264.
15. Zhu J., Qiu Y.S., Figueroa D.J. i wsp. Localization and upregulation of cysteinyl leukotriene-1 receptor in asthmatic bronchial mucosa. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005; 33: 531–540.
16. Figueroa D.J., Breyer R.M., Defoe S.K. i wsp. Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 226–233.
17. Ying S., Humbert M., Meng Q. i wsp. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 686–692.
18. Venkataraman M., Rao D.S., Levin R.D., Westerman M.P. Suppression of B-lymphocyte function by T-lymphocytes in patients with advanced lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1985; 74: 37–41.
19. Wesselius L.J., Wheaton D.L., Manahan-Wahl L.J. i wsp. Lymphocyte subsets in lung cancer. *Chest* 1987; 91: 725–729.
20. Klotz M., Blaes F., Funke D., Kalweit G., Schmirigk K., Huwer H. Shift in the IgG subclass distribution in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 24: 25–30.
21. Corominas M., Cardona V., Gonzalez L. i wsp. B-lymphocytes and co-stimulatory molecules in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8: 98–105.
22. Atkins S.R., Turesson C., Myers J.L. i wsp. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 635–641.
23. Ghia P., Prato G., Scielzo C. i wsp. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood* 2004; 103: 2337–2342.
24. Pender, M.P. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends in Immunology* 2003; 24: 584–588.
25. Volpe R. B-lymphocytes in autoimmune thyroid disease (AITD). *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2000; 1: 79–86.
26. McLachlan S.M., Pegg C.A.S., Atherton M.C. i wsp. Subpopulations of thyroid autoantibody secreting lymphocytes in Graves' and Hashimoto thyroid glands. *Clin. Exp. Immunol.* 1986; 65: 319–328.
27. Weetman A.P. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clin. Endocrinol.* 1992; 36: 307–323.
28. Ban Y., Greenberg D.A., Davies T.F., Jacobson E., Concepcion E., Tomer Y. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (9): 3589–3596.
29. Silverman G.J. Targeting of B cells in SLE. Rationale and therapeutic opportunities. *Bull. Hosp. Jt. Ds.* 2006; 64: 51–56.
30. Aringer M., Graninger W.B., Steiner G., Smolen J.S. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3161–3169.