

Received: 2015.01.16
Accepted: 2015.09.25
Published: 2016.03.16

Rola limfocytów IRA B w wybranych procesach zapalnych*

The role of IRA B cells in selected inflammatory processes

Magdalena Zasada¹, Magdalena Rutkowska-Zapała², Marzena Lenart², Przemko Kwinta¹

¹Katedra Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

²Zakład Immunologii Klinicznej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Pierwsze doniesienie o odkryciu nowych, dotychczas nieznanych komórek układu odpornościowego – komórek IRA B (Innate Response Activator B cells), czyli limfocytów B aktywujących odpowiedź nieswoistą – pojawiło się w 2012 r. Dotychczas wykazano ich obecność zarówno u myszy, jak i u ludzi. Komórki IRA B należą do rodziny limfocytów B, jednak mają wiele cech unikatowych dla tej grupy komórek. Komórki IRA B powstają z limfocytów B1a, które aktywują się po zetknięciu z patogenem. Limfocyty B1a rezydują głównie w obrębie jam ciała. Po aktywacji przez patogen, przemieszczają się do drugorzędowych narządów limfatycznych (śledziona, węzły chłonne), gdzie różnicują się w komórki IRA B. Komórki IRA B mają zdolność wydzielania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), który w sposób autokryny pobudza je do wydzielania wewnątrzkomórkowych zapasów immunoglobulin M (IgM), ułatwiających fagocytozę patogenów przez neutrofile. GM-CSF stymuluje również neutrofile do aktywnej fagocytozy. Szybkie zwalczanie patogenu pozwala uniknąć rozwinięcia się nadmiernej odpowiedzi zapalnej, która może być niebezpieczna dla organizmu. Dotąd udowodniono udział limfocytów IRA B w patogenezie sepsy i zapalenia płuc, a także wykazano ich rolę w progresji zmian miażdżycowych u myszy. Obecnie są prowadzone badania nad możliwościami zwiększenia liczebności komórek IRA B, np. przez dożylną podaż zmodyfikowanych immunoglobulin. Konieczne jest dokładne scharakteryzowanie ludzkich komórek IRA B oraz określenie ich roli w funkcjonowaniu układu odpornościowego.

Słowa kluczowe:

IRA B cells • B lymphocytes • GM-CSF • IgM • sepsis • pneumonia • atherosclerosis

Summary

The first report about the discovery of new, previously unknown immune cells named IRA B cells (innate response activator B cells) appeared in 2012. So far, their presence has been verified in both mice and humans. However, IRA B cells belong to the family of B lymphocytes and have a number of characteristics unique to this group of cells. IRA B cells are formed from activated B1a lymphocytes after their contact with a pathogen. B1a lymphocytes mainly reside within body cavities. Activated by the pathogen, they move on into secondary lymphoid organs (spleen, lymph nodes) where they differentiate into IRA B cells. IRA B cells are a rich source of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). GM-CSF can stimulate

*Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki, przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2012/07/B/NZ5/01221.



	IRA B cells in an autocrine manner for the secretion of intracellular stocks of immunoglobulin M (IgM), which can facilitate pathogens' phagocytosis by neutrophils. GM-CSF also stimulates neutrophils into active phagocytosis. Rapid eradication of the pathogen can prevent the development of an excessive inflammatory response, which can be dangerous for the organism. Until now the involvement of IRA B lymphocytes in the pathogenesis of sepsis and pneumonia has been proven, as well as their role in the progression of atherosclerotic lesions in mice. There is research in progress on the possibility of increasing the number of IRA B cells, for example by intravenous supply of modified immunoglobulins. It is necessary to characterize human IRA B cells and to determine their role in the functioning of the immune system.
Key words:	IRA B cells • B lymphocytes • GM-CSF • IgM • sepsis • pneumonia • atherosclerosis
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1197370
Word count:	1912
Tables:	–
Figures:	2
References:	27

Adres autorki: lek. med. Magdalena Zasada, Katedra Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Wielicka 265, Kraków, 30-663, Polska, e-mail: zasada.magdalena@gmail.com

Wykaz skrótów: **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), **IgM** – immunoglobulina M, **IRA B cells** – limfocyty B aktywujące odpowiedź nieswoistą (innate response activator B cells), **PAMPs** – wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen associated molecular patterns), **PBMC** – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells), **PRRs** – receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors), **TLRs** – receptory Toll-podobne (Toll-like receptors).

WSTĘP

Najczęściej przypisywaną układowi odpornościowemu rolę jest ochrona przed patogenami, takimi jak wirusy, bakterie, grzyby lub pasożyty. Jego wpływ na nasz organizm jest jednak znacznie szerszy. Komórki układu odpornościowego odpowiadają na różnorakie bodźce, zarówno środowiskowe, jak i pochodzenia endogenne, reagując na nie w określony sposób. Reakcja może doprowadzić do przywrócenia homeostazy organizmu, ale też w pewnych warunkach, leżeć u podłoża procesów patologicznych. Układ odpornościowy człowieka kryje jeszcze wiele tajemnic [24]. W 2012 r. pojawiło się doniesienie o odkryciu nowych, dotychczas nieznanach komórek układu odpornościowego – komórek IRA B (innate response activator B cells, czyli limfocytów B aktywujących odpowiedź nieswoistą), które mimo iż należą do populacji limfocytów B, mają wiele cech unikatowych dla tej grupy komórek. Dotąd udowodniono udział limfocytów IRA B w patogenezie sepsy, zapalenia płuc, jak również wykazano ich rolę w progresji zmian miażdżycowych.

LIMFOCYTY B

Limfocyty B (a dokładniej pochodzące z nich komórki plazmatyczne) mają unikatową zdolność do wytwarzania

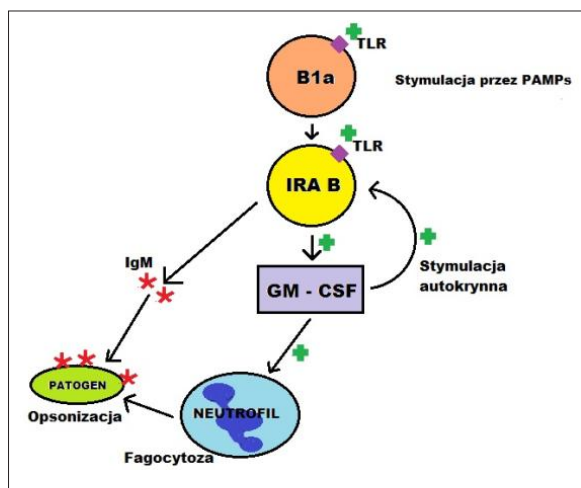
przeciwciał. Wydzielają również różne cytokiny modulujące funkcje limfocytów T oraz komórek wrodzonego układu odpornościowego [8]. Większość limfocytów B to limfocyty B2 (typowe limfocyty B), wśród których wyróżnia się limfocyty B folikularne oraz limfocyty B marginalne. Mniejszy odsetek limfocytów B stanowią limfocyty B1. W ich skład wchodzi limfocyty B1a (CD5+ CD23-/low) oraz B1b (CD5- CD23-/low).

LIMFOCYTY B AKTYWUJĄCE ODPOWIEDŹ NIESWOISTĄ (IRA B CELLS)

Komórki IRA B są fenotypowo unikatowym podtypem limfocytów B (220+MHCII+CD19+IgM+). Można je scharakteryzować jako IgMhigh CD23low CD43high CD93+ IgDlow CD21low CD138+ VLA4high LFA1high CD284+(TLR4) CD5int. U myszy komórki IRA B powstają w wyniku różnicowania się limfocytów B1a, rezydujących głównie w obrębie otrzewnej i opłucnej [21,27]. Limfocyty B1a na swojej powierzchni zawierają receptory TLR (Toll-like receptors – receptory Toll-podobne), należące do PRRs (pattern recognition receptors – receptory rozpoznające wzorce), które rozpoznają określone PAMPs (pathogen associated molecular patterns – wzorce molekularne związane z patogenami) [17]. Pobudzenie receptora TLR przez np. fragmenty bakterii powoduje aktywację, migrację komórek B1a do miejsc docelowych i ich różni-

cowanie się w komórki IRA B. Komórki IRA B uzyskano po stymulacji komórek B1a za pomocą następujących PAMPs: Pam3CSK (aktywuje TLR1/2), FSL-1 (aktywuje TLR 2/6), R848 (aktywuje TLR 7/8) oraz LPS (aktywuje TLR4). To, iż komórki IRA B powstają w wyniku stymulacji komórek B1a przez PAMPs, należące do różnych rodzin patogenów, sugeruje rolę tych komórek w odpowiedzi na drobnoustroje determinujące wiele różnych chorób infekcyjnych.

Komórki IRA B powstają głównie w obrębie drugorzędowych narządów limfatycznych, takich jak śledziona czy węzły chłonne. Nazwa innate response activator B cells, czyli limfocyty B aktywujące odpowiedź nieswoistą, wiąże się ze zdolnością do wytwarzania przez te komórki GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), który aktywuje określone leukocyty, biorące udział w nieswoistej odpowiedzi odpornościowej. Są one źródłem GM-CSF, uwalnianego w narządach zawierających dużą liczbę komórek układu odpornościowego, takich jak śledziona lub węzły chłonne. Pod wpływem GM-CSF, wydzielanego przez limfocyty IRA B, następuje aktywacja granulocytów obojętnochłonnych do wzmożonej fagocytozy chorobotwórczych drobnoustrojów. Ponadto, komórki IRA B, na zasadzie stymulacji autokrynej, pobudzają uwalnianie umiejscowionych wewnątrzkomórkowo zapasów immunoglobulin klasy M (IgM), które, opsonizując patogeny, sprzyjają ich fagocytozie przez wyspecjalizowane komórki układu odpornościowego (ryc. 1). Komórki IRA B są głównym źródłem GM-CSF w czasie infekcji. Dodatkową ich funkcją jest wytwarzanie interleukiny 3; komórki IRA B są aktywowane względnie szybko po zainicjowaniu zakażenia. Prawdopodobnym celem ich działania jest niedopuszczenie do rozwinięcia się nadmiernej, szkodliwej dla organizmu odpowiedzi zapalnej.



Ryc. 1. Działanie komórek IRA B; B1a – limfocyt B1a, IRA B – limfocyt IRA B, TLR – receptor TLR, GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, IgM – immunoglobulina M, (+) – stymulacja

Komórki IRA B występują również u ludzi – zaobserwowano je w krwi obwodowej oraz w śledzionie [22]. Podobnie jak mysie, również ludzkie IRA B cells wykazują ekspresję TLR-4, co wskazuje na ich zdolność do reakcji na swoiste antygeny bakteryjne.

CZNNIK STYMULUJĄCY TWORZENIE KOLONII GRANULOCYTÓW I MAKROFAGÓW (GM-CSF)

GM-CSF, zidentyfikowany w latach 70 XX w. [6], to plejotropowo działająca cytokina glikoproteinowa. Jest wytwarzana przez makrofagi, limfocyty T, mastocyty, komórki NK (natural killers), komórki śródbłonna, fibroblasty [10]. Spośród limfocytów B tylko komórki IRA B mają zdolność do wytwarzania GM-CSF *in vivo* [21]. Ten czynnik wzrostu wspiera dojrzewanie, przeżycie i proliferację swoistych komórek docelowych. Kontroluje homeostazę komórek dendrytycznych, granulopoezę i różnicowanie się komórek NK. *In vitro* stymuluje również różnicowanie się progenitorów szpiku kostnego w kierunku komórek dendrytycznych. Stężenie GM-CSF w osoczu jest względnie niskie zarówno w zdrowiu, jak i infekcji, gdyż jest szybko usuwany z krwi przez wiązanie się z receptorami [19]. Komórki IRA B wytwarzają GM-CSF częściowo na własne potrzeby, gdyż w wyniku stymulacji receptora dla GM-CSF, obecnego na ich powierzchni, dochodzi do wydzielania IgM, jak również w celu stymulacji innych komórek, np. granulocytów obojętnochłonnych oraz komórek dendrytycznych.

SEPSA

Sepsa to zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej wywołany masywnym zakażeniem, którego układ odpornościowy nie zdołał zwalczyć na etapie zlokalizowanej infekcji lub bakteriemii [26]. Jest główną przyczyną zgonów pacjentów oddziałów intensywnej terapii [1]. Immunopatologia choroby jest złożona, początkowo dominuje nasilony odczyn zapalny, mogący doprowadzić do dysfunkcji wielu narządów, następnie występuje przedłużona faza immunosupresji, zwiększająca ryzyko infekcji patogenami wewnątrzszpitalnymi [16]. W czasie infekcji organizm dąży do możliwie szybkiej eliminacji patogenu, aby zapobiec uszkodzeniu tkanek, będącego skutkiem nadmiernej i/ lub trwającej zbyt długo odpowiedzi zapalnej.

W 2012 r. grupa naukowców pod przewodnictwem Filipa K. Swirskiego zidentyfikowała nieznaną dotychczas populację limfocytów B, biorących udział w ochronie organizmu przed rozwojem ciężkiej sepsy bakteryjnej [22]. W doświadczeniach wykorzystano mysie modele sepsy bakteryjnej. Posocznice u myszy indukowano dootrzewnowym podaniem pałeczki okrężnicy, lipopolisacharydu lub podwiązaniem i punkcją kątnicy [18]. Po wywołaniu sepsy obserwowano pojawienie się w śledzionie podtypu limfocytów B, syntetyzujących względnie duże ilości GM-CSF [11] oraz wydzielających IgM [5], które nazwano IRA B [21]. U myszy, których limfocyty B nie wytwarzały GM-CSF, zaobserwowano wcześniejszy zgon z powodu choroby, który był powiązany ze zwiększoną liczbą bakterii, neutrofilii i podwyższonymi stężeniami IL-1 β , IL-6



oraz TNF. Udowodniono, iż komórki IRA B hamują rozwój sepsy przez przyspieszenie ataku neutrofilów na patogeny bakteryjne, pozwalając układowi odpornościowemu „wyciszyć się” wcześniej, nie doprowadzając tym samym do wstrząsu septycznego. Brak komórek IRA B wiązał się z obniżonym klirenssem bakterii, a także promował syntezę cytokin prozapalnych oraz rozwój mechanizmów determinujących pojawienie się samego wstrząsu.

Rola GM-CSF w etiopatogenezie zjawisk związanych z posocznicą dotychczas pozostawała niewyjaśniona. Wyniki przeprowadzonych na mysich modelach sepsy badań były niejednoznaczne. Według jednych autorów zwiększone przeżycie wiązało się z niedoborem GM-CSF [3,25], którego następstwem był mniej nasilony stan zapalny, natomiast według innych podaż rekombinowanego GM-CSF poprawiała rokowanie [12]. W badaniach klinicznych, przeprowadzonych w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie, podaż GM-CSF w czasie sepsy nie wpływała na ich przeżycie [4,7]. Robbins i Swirski wiążą rolę limfocytów IRA B z tym, iż to właśnie one po rozpoczęciu zakażenia szybko i precyzyjnie uwalniają GM-CSF do miejsc bogatych w komórki układu odpornościowego, jak śledziona lub węzły chłonne [22].

MIAŻDŻYCA

Udowodniono również udział komórek IRA B w patogenezie chorób przewlekłych, m.in. miażdżycy. Istotą choroby jest rozwój zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic. Konsekwencją zmniejszania światła naczynia przez narastające blaszki miażdżycowe jest upośledzenie dopływu krwi do ważnych dla życia narządów. Nagłe pęknięcie blaszki miażdżycowej i powstanie zakrzepu w naczyniu może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego [20], udaru mózgu [23] lub niedokrwienia innego narządu, zaopatrywanego przez chorą tętnicę. W patogenezie choroby dużą rolę odgrywa przewlekły proces zapalny, stymulowany nadmiarem lipidów, zwłaszcza lipoprotein o małej gęstości (LDL). Blaszkę miażdżycową powstają przez akumulację leukocytów i oksydowanych lipoprotein w ścianie naczyń krwionośnych [13]. Makrofagi, limfocyty Th1 oraz limfocyty B2 należą do komórek promujących powstawanie zmian miażdżycowych przez promowanie stanu zapalnego [14].

Hilgendorf i wsp. udowodnili na modelu mysim rolę komórek IRA B w nasilaniu procesu miażdżycowego [15]. Wyniki opublikowanej przez nich w 2014 r. pracy wskazują, że w odpowiedzi na wysoko cholesterolową dietę, z wykorzystaniem szlaku MyD88-zależnego, następuje wzrost liczby komórek IRA B w drugorzędowych narządach limfatycznych (śledziona, przyaortalne węzły chłonne). Komórki IRA B, przez wydzielanie GM-CSF, promują aktywację klasycznych komórek dendrytycznych, wytwarzających interleukinę 12. Komórki dendrytyczne, prezentujące limfocytom Th CD4+ oksydowane epitopy, powodują ich różnicowanie w limfocyty Th1 wydzielające interferon gamma [2]. Limfocyty Th1 migrują następnie do blaszek miażdżycowych, gdzie stymulują makrofagi i

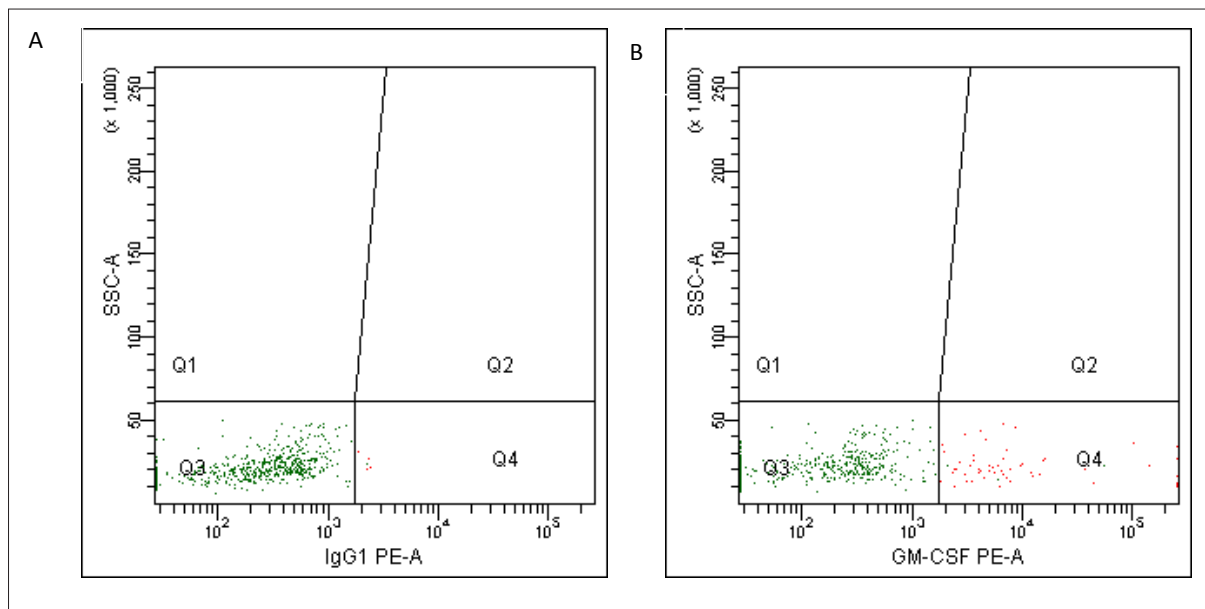
limfocyty B, nasilając stan zapalny. Komórki IRA B stanowią zatem pomost między aktywacją nieswoistej i swoistej odpowiedzi immunologicznej. Chimeryczne myszy, których limfocyty B nie mogły wydzielać GM-CSF, wykazywały słabiej nasilone zmiany miażdżycowe, z mniejszą liczbą makrofagów oraz limfocytów T efektorowych.

ZAPALENIE PŁUC

Wnikanie drobnoustrojów do organizmu przez drogi oddechowe również powoduje mobilizację komórek IRA B. Limfocyty IRA B są niezbędne w obronie organizmu przed drobnoustrojami wywołującymi zapalenie płuc, co zostało udowodnione na modelach myszy zainfekowanych pałeczką okrężnicy lub dwoinką zapalenia płuc [27]. W odpowiedzi na zakażenie tkanki płucnej, limfocyty B1a z opłucnej migrują do mięszu płucnego i okolicznych węzłów chłonnych, gdzie przekształcają się w komórki IRA B. Komórki IRA B rozpoczynają wytwarzanie GM-CSF, co dzięki zawartym receptorom CD131 dla GM-CSF, na zasadzie autokrynej, stymuluje je do wytwarzania i wydzielania IgM. Proces ten zapewnia efektywną, wstępną ochronę przed bakteriami infekującymi miąższ płucny. IgM opsonizuje patogen oraz wiąże białka dopełniacza, a przez to ułatwia fagocytozę. W grupie myszy, których komórki IRA B nie były zdolne do wytwarzania GM-CSF, upośledzone wydzielanie IgM wpływało na zwiększoną podatność na infekcje płucne.

OZNACZANIE KOMÓREK IRA B

Oznaczanie limfocytów IRA B u człowieka napotyka na pewne trudności. Wynikają one z tego, iż ta nieliczna subpopulacja komórek została odkryta i scharakteryzowana dość dokładnie u myszy, natomiast badań dotyczących występowania tych komórek u ludzi jest, jak na razie, niewiele. U myszy limfocyty IRA B oznacza się metodą cytofluorymetryczną na podstawie ekspresji charakterystycznego zestawu antygenów: B220, MHC klasy II, CD19, IgM oraz cytoplazmatycznej ekspresji GM-CSF pod wpływem stymulacji LPS. Fenotypuje się je również jako komórki IgM^{high} CD23^{low} CD43^{high} CD93⁺ IgD^{low} CD21^{low} CD138⁺ VLA4^{high} LFA1^{high} CD284(TLR4)⁺ CD5^{int}. U ludzi limfocyty IRA B oznaczono jako komórki CD19⁺CD20⁺, wykazujące zmienną ekspresję CD43, CD27 oraz CD284 (TLR4) [21]. Wiadomo na pewno, iż ludzkie komórki IRA B wytwarzają GM-CSF i są znajdowane zarówno w krążeniu, jak i w śledzionie [22]. Próbę oceny odsetka limfocytów IRA B w krwi obwodowej podjęto w czasie prowadzonych obecnie badań własnych. Komórki te wykrywane na podstawie ekspresji CD19 i IgM oraz cytoplazmatycznej ekspresji czynnika GM-CSF. Z krwi pełnej izoluje się PBMC (peripheral blood mononuclear cells – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej) metodą wirowania w gradiencie gęstości, po czym komórki te stymuluje się lipopolisacharydem (LPS) przez 4 godziny, w 37°C. Następnie PBMC barwi się powierzchniowo za pomocą przeciwciał monoklonalnych (mAb) anty-CD19 oraz anty-IgM, sprzężonymi z barwnikami fluorescencyjnymi, przez 20 min, w 4°C, po czym odplukuje się je dwukrotnie w zbuforowanym roztworze



Ryc. 2. Przykładowa analiza cytofluorymetryczna limfocytów IRA B z krwi obwodowej dziecka. Komórki barwiono powierzchniowo mAbs anti-CD19 i anti-IgM oraz (jak przedstawiono na ryc. 2) cytoplazmatycznie mAb anti-GM-CSF (B) lub kontrolą izotypową IgG (A). Limfocyty IRA B oznaczono jako komórki CD19+IgM+GM-CSF+, widoczne na ryc. 2 w kwadrancie Q4 (B)

solu fizjologicznej (PBS), utrwała, permeabilizuje błonę komórkową i barwi się GM-CSF za pomocą mAb anti-GM-CSF, sprzężonym z barwnikiem fluorescencyjnym. Jako kontrolę stosuje się odpowiednio dobrane przeciwciała izotypowe. Przykład analizy cytofluorymetrycznej limfocytów IRA B przedstawiono na ryc. 2.

PERSPEKTYWY

Udowodniona na modelu zwierzęcym rola komórek IRA B, jako „strażników” organizmu przed infekcjami, nasuwa pytania dotyczące potencjalnego wykorzystania dotychczas zdobytej wiedzy w praktyce. Trwają badania nad możliwościami zwiększenia liczebności populacji komórek IRA B poprzez dożylną podaż połączonych z jonami żelaza immunoglobulin. Do chwili obecnej wykazano skuteczność takiej terapii w mysim modelu Gram-ujemnej sepsy [9]. Być może w przyszłości możliwe będzie pobieranie od pacjentów ich własnych limfocytów B, namnażanie *in vitro* komórek IRA B i podawanie ich zwrótnie, czy też skonstruowanie nanonośnika, dostar-

czającego GM-CSF selektywnie do komórek docelowych w śledzionie lub węzłach chłonnych w pobliżu miejsca infekcji. Konieczne jest dokładne scharakteryzowanie ludzkich komórek IRA B oraz określenie ich roli w działaniu układu odpornościowego. Kolejną wartą wyjaśnienia kwestią jest pytanie, czy komórki IRA B są aktywne tylko podczas pierwszorazowego zetknięcia się z patogenem. Jeśli tak nie jest, interesujące wydaje się ustalenie, czy odpowiedź wtórna różni się w jakikolwiek sposób od odpowiedzi pierwotnej.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy bardzo dziękują prof. dr hab. n. med. Jackowi Józefowi Pietrzykowi (Katedra Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków) oraz prof. dr hab. n. med. Maciejowi Siedlarowi (Zakład Immunologii Klinicznej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków) za nieocenioną pomoc merytoryczną w powstaniu artykułu.

PIŚMIENICTWO

[1] Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001; 29: 1303-1310

[2] Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M.: Interferony: między strukturą a funkcją. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 428-440

[3] Basu S., Dunn A.R., Marino M.W., Savoia H., Hodgson G., Lieschke G.J., Cebon J.: Increased tolerance to endotoxin by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. *J. Immunol.*, 1997; 159: 1412-1417

[4] Bo L., Wang F., Zhu J., Li J., Deng X.: Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit. Care*, 2011; 15: R58

[5] Boes M., Prodeus A.P., Schmidt T., Carroll M.C., Chen J.: A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J. Exp. Med.*, 1998; 188: 2381-2386

[6] Burgess A.W., Camakaris J., Metcalf D.: Purification and properties of colony-stimulating factor from mouse lung-conditioned medium. *J. Biol. Chem.*, 1977; 252: 1998-2003

[7] Carr R., Brocklehurst P., Dore C.J., Modi N.: Granulocyte-macro-



phage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009; 373: 226-233

[8] Dang V.D., Hilgenberg E., Ries S., Shen P., Fillatreau S.: From the regulatory functions of B cells to the identification of cytokine-producing plasma cell subsets. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014; 28: 77-83

[9] Djoumerska-Alexieva I., Pashova S., Vassilev T., Pashov A.: The protective effect of modified intravenous immunoglobulin in LPS sepsis model is associated with an increased IRA B cells response. *Autoimmun. Rev.*, 2013; 12: 653-656

[10] Fleetwood A.J., Cook A.D., Hamilton J.A.: Functions of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Crit. Rev. Immunol.*, 2005; 25: 405-428

[11] Fleischmann J., Golde D.W., Weisbart R.H., Gasson J.C.: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils. *Blood*, 1986; 68: 708-711

[12] Gennari R., Alexander J.W., Gianotti L., Eaves-Pyles T., Hartmann S.: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor improves survival in two models of gut-derived sepsis by improving gut barrier function and modulating bacterial clearance. *Ann. Surg.*, 1994; 220: 68-76

[13] Hansson G.K., Hermansson A.: The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 204-212

[14] Hansson G.K., Libby P.: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 508-519

[15] Hilgendorf I., Theurl I., Gerhardt L.M., Robbins C.S., Weber G.F., Gonen A., Iwamoto Y., Degousee N., Holderried T.A., Winter C., Ziriklik A., Lin H.Y., Sukhova G.K., Butany J., Rubin B.B. i wsp.: Innate response activator B cells aggravate atherosclerosis by stimulating T_{H1} adaptive immunity. *Circulation*, 2014; 129: 1677-1687

[16] Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., McDunn J.E., Ferguson T.A.: The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression. *Nat. Med.*, 2009; 15: 496-497

[17] Janeway C.A.Jr., Medzhitov R.: Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; 20: 197-216

[18] Kelly-Scumpia K.M., Scumpia P.O., Weinstein J.S., Delano M.J., Cuenca A.G., Nacionales D.C., Wynn J.L., Lee P.Y., Kumagai Y., Efron

P.A., Akira S., Wasserfall C., Atkinson M.A., Moldawer L.L.: B cells enhance early innate immune responses during bacterial sepsis. *J. Exp. Med.*, 2011; 208: 1673-1682

[19] Metcalf D., Nicola N.A., Mifsud S., Di Rago L.: Receptor clearance obscures the magnitude of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor responses in mice to endotoxin or local infections. *Blood*, 1999; 93: 1579-1585

[20] Pejkov H., Kedev S., Panov S., Srbinovska-Kostovska E., Lang I.: Atherosclerosis of coronary blood vessels - local or systemic inflammation? *Prilozi*, 2013; 34: 5-11

[21] Rauch P.J., Chudnovskiy A., Robbins C.S., Weber G.F., Etzrodt M., Hilgendorf I., Tiglaio E., Figueiredo J.L., Iwamoto Y., Theurl I., Gorbato R., Waring M.T., Chicoine A.T., Mouded M., Pittet M.J. i wsp.: Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science*, 2012; 335: 597-601

[22] Robbins C.S., Swirski F.K.: Newly discovered innate response activator B cells: crucial responders against microbial sepsis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2012; 8: 405-407

[23] Sharma U., Tak T.: Aortic atheromas: current knowledge and controversies: a brief review of the literature. *Echocardiography*, 2011; 28: 1157-1163

[24] Śliwa-Dominiak J., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Rola komórek układu odpornościowego i ich receptory w zakażeniach wirusowych – wybrane dane. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 404-409

[25] Spight D., Trapnell B., Zhao B., Berclaz P., Shanley T.P.: Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor-dependent peritoneal macrophage responses determine survival in experimentally induced peritonitis and sepsis in mice. *Shock*, 2008; 30: 434-442

[26] Toscano M.G., Ganea D., Gamero A.M.: Cecal ligation puncture procedure. *J. Vis. Exp.*, 2011; 51: 2860

[27] Weber G.F., Chousterman B.G., Hilgendorf I., Robbins C.S., Theurl I., Gerhardt L.M., Iwamoto Y., Quach T.D., Ali M., Chen J.W., Rothstein T.L., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F.K.: Pleural innate response activator B cells protect against pneumonia via a GM-CSF-IgM axis. *J. Exp. Med.*, 2014; 211: 1243-1256

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.