

Received: 2006.09.22  
Accepted: 2006.11.21  
Published: 2007.01.30

## IgA istotny element układu odporności – wybrane zagadnienia

### IgA, an essential part of the immune system: Selected issues

**Agnieszka Czyżewska-Buczyńska<sup>1</sup>, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska<sup>1</sup>, Adam Jankowski<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra Propedeutyki Pediatrii, Klinika Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

<sup>2</sup> Instytut Genetyki i Mikrobiologii Uniwersytetu Wrocławskiego

#### Streszczenie

Immunoglobulina klasy A jest głównym białkiem układu odpornościowego związanego ze śluzówkami. Dzielne wytwarzanie tego izotypu przekracza poziom syntezy wszystkich pozostałych klas immunoglobulin razem wziętych. Biorąc pod uwagę to, że całkowita powierzchnia błon śluzowych w organizmie człowieka stanowi około 400 m<sup>2</sup>, udział IgA w obronie tych obszarów przed szkodliwymi czynnikami środowiska zewnętrznego jest niezwykle istotny. Wszelkie zmiany związane z brakiem lub nadmiernym wytwarzaniem tej klasy przeciwciał mogą objawiać swój obraz kliniczny w postaci różnorodnych schorzeń.

W pracy przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące heterogenności cząsteczek IgA, ich budowy oraz znaczenia dla organizmu ludzkiego, kształtowania odporności w klasie IgA w trakcie ontogenezy, jak i podczas stymulacji antygenowej, a także zaburzeń związanych z nieprawidłowościami w syntezie lub strukturze tych cząsteczek.

#### Słowa kluczowe:

**IgA • odporność błon śluzowych • anty-IgA • niedobór IgA • nefropatia IgA • RZS • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • choroba Schönleina-Henocha • zespół hiper-IgD**

#### Summary

Immunoglobulin class A is the main protein of the mucosal immune system. The daily production of this isotype exceeds the synthesis of all other classes of immunoglobulins. Because the mucosal surface area of the human organism is about 400 m<sup>2</sup>, the role of IgA in the defense of this surfaces from harmful agents from the external environment is extremely essential. Any changes connected with a lack or an overproduction of this immunoglobulin can manifest as different clinical diseases. In this paper some selected issues on the heterogeneity of the IgA are presented, its structure and significance for the human organism, the formation of IgA immunity during ontogenesis on one hand and antigenic stimulation on the other, as well as disorders connected with abnormal synthesis or structure of these molecules.

#### Key words:

**IgA • mucosal immunity • anty-IgA • IgA deficiency • IgA nephropathy • rheumatoid arthritis • ulcerative colitis • Henoch-Schönlein purpura • hyper-IgD syndrome**



**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_61/9950.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/9950.pdf)**Word count:** 4311**Tables:** 2**Figures:** –**References:** 101**Adres autorki:** mgr Agnieszka Czyżewska-Buczyńska, Katedra Propedeutyki Pediatrii, Klinika Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego AM we Wrocławiu, al. Kasprzowicza 64/66, 51-137 Wrocław; e-mail: czyzewskaagnieszka@wp.pl**Wykaz skrótów:** **ANCA** – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; **ANA** – przeciwciała przeciwjądrowe; **B IgA\*** – limfocyty B z powierzchniowym receptorem immunoglobulinowym klasy A; **CVID** – pospolity zmienny niedobór odporności; **dIgA** – dimeryczna postać IgA; **EGF** – czynnik wzrostu śródbłonna; **Fab** – fragment wiążący antygen; **Fc** – fragment krystalizujący; **HLA** – ludzkie antygeny leukocytarne; **IEC** – komórki nabłonkowe jelita; **Ig** – immunoglobulina (przeciwciało); **IgAD** – niedobór IgA; **IL** – interleukina; **IVIG** – dożylna immunoglobulina; **J** – fragment łączący; **LPS** – lipopolisacharyd; **pANCA** – okołojądrowe przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów; **plgR** – receptor polimerycznych immunoglobulin; **RF** – czynnik reumatoidalny; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **SC** – fragment wydzielniczy; **slgA** – wydzielnicza postać IgA; **TGF** – transformujący czynnik wzrostu; **WZJG** – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

## WPROWADZENIE

Immunoglobuliny stanowią heterogenną grupę białek układu odpornościowego. Występują w płynach ustrojowych wszystkich kręgowców. Charakteryzuje je wspólny schemat budowy: obecność dwóch łańcuchów ciężkich oraz dwóch lekkich, połączonych mostkami dwusiarczkowymi. Liczne badania pozwoliły na wyróżnienie w cząsteczkach immunoglobulin części zmiennej (rejon Fab), odpowiedzialnej za rozpoznawanie i wiązanie epitopów, oraz części stałej (rejon Fc). Subtelne różnice strukturalne w obrębie części zmiennej immunoglobulin decydują o ich swoistości antygenowej. Różnice strukturalne obserwowane w części stałej immunoglobulin determinują natomiast ich funkcje efektorowe, związane m.in. z aktywnością dopełniacza oraz wiązaniem się do jednego lub kilku receptorów Fc przeciwciał, obecnych na granulocytach i monocytach. Strukturalne różnice związane z obecnością unikalnego łańcucha ciężkiego stanowią podstawę podziału immunoglobulin na klasy. U człowieka wyróżnia się pięć izotypów: IgM, IgG, IgD, IgE oraz IgA, wykazujących różnice funkcjonalne.

## IgA – BUDOWA I ZNACZENIE BIOLOGICZNE

Historia odkrycia IgA sięga lat pięćdziesiątych ub.w., kiedy to Slater i wsp. [85], w trakcie badań nad cząstkami globulinowymi, wykazali istnienie różnic w ruchliwości elektroforetycznej jednej z frakcji białek surowicy. Zaobserwowali także różnice w zdolnościach precypitacyjnych z solami nieorganicznymi oraz – co ważniejsze – we właściwościach antygenowych. Wszystkie te obserwacje doprowadziły, ostatecznie w 1955 r., do ujawnienia obecności nowej, nieznanej dotychczas klasy immunoglobulin.

Kolejne lata wniosły znaczny postęp w tym zakresie. Badania Heremansa i wsp. [35,36,37] z wykorzystaniem nowych technik immunochemicznych, potwierdziły istnienie we frakcji białek surowicy  $\beta$ -globulin o znacznie większej zawartości oligocukrowców i innym typie antygenowym.

Ukoronowaniem tych badań stało się oficjalne zaakceptowanie w 1964 r. obecności nowej klasy globulin – immunoglobulin A (IgA), zastępując wcześniej stosowane nazywnictwo:  $\beta_x$ ,  $\beta_{2A}$ ,  $\beta_{2A}$ -globulina [65,67].

Organizm ludzki wytwarza dwa typy immunoglobulin klasy A: surowiczą i wydzielniczą. Dzielne wytwarzanie tego izotypu wynosi 66 mg/kg masy ciała (dla porównania: IgG – 34 mg, IgM – 7,9 mg/kg m.c.). Mimo iż poziom syntezy tej klasy immunoglobulin znacznie przewyższa wytwarzanie pozostałych izotypów razem wziętych, w surowicy IgA stanowi zaledwie jedną piątą stężenia IgG. Białko to stanowi natomiast główną klasę immunoglobulin w ludzkich wydzielinach śluzowo-surowicznych takich jak: siara, ślina, łzy, wydzieliny nosowo-gardłowe, oskrzelowe, jelitowe oraz dróg moczowo-płciowych [63], gdzie występuje głównie w postaci dimeru, z przyłączonym kowalencyjnie łańcuchem łączącym J. W surowicy występuje głównie w postaci monomerycznej.

Powszechnie uznaje się, że IgA, ze względu na swoją dominację w układzie odporności błon śluzowych, stanowi pierwszą linię obrony organizmu przed szkodliwymi czynnikami środowiska zewnętrznego. Ta wydzielnicza postać immunoglobulin (sIgA) odpowiada m.in. za aglutynację bakterii, hamowanie adhezji komórek bakteryjnych do nabłonka błon śluzowych, absorpcję antygenów pokarmowych, a także neutralizację wirusów, toksyn oraz enzymów wytwarzanych przez mikroorganizmy [47,58]. Stwierdzono również zdolność sIgA do wewnątrzkomórkowego neutralizowania oraz hamowania uwalniania cząsteczek wirusa. Zachodzi to w trakcie transportu cząsteczek przeciwciała przez komórki nabłonkowe za pomocą składnika wydzielniczego (SC), będącego częścią transbłonowego białka receptorowego polimerycznej postaci IgA (pIgR), na powierzchnię błon śluzowych [43]. Ostatnie badania wskazują również na przeciwzapalną rolę dimerycznej postaci IgA (dIgA), związaną z wewnątrzkomórkowym neutralizowaniem antygenów bakteryjnych (np. lipopolisacharydu – LPS), zaangażowanych w prozapalną aktywa-

Tabela 1. Czynniki infekcyjne wywołujące odpowiedź immunologiczną m.in. w klasie IgA [31]

Patogen	Indukowana odpowiedź immunologiczna
Wirusy	surowicze IgG, wydzielnicze IgA (sIgA)
adenowirusy	
togawirusy ( <i>Rubivirus</i> )	
polio	
grypy	
Bakterie	
<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Shigella dysenteriae</i>	sIgA (głównie sIgA2), surowicze IgA, IgG
<i>S. flexneri</i>	sIgA, surowicze Ig
<i>E. coli</i>	
Streptokoki jamy ustnej:	sIgA w ślinie
<i>Streptococcus mutans</i>	
<i>S. sanguis</i>	

cję komórek nabłonkowych jelita (IEC). Mechanizm tego swoistego wiązania polega na hamowaniu, aktywowanej LPS, translokacji czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B do jądra komórki nabłonkowej i blokowaniu rozwoju ostrej lokalnej odpowiedzi zapalnej [25].

Znaczenie immunoglobulin klasy A w surowicy pozostaje niejasne. Postulowana jest uzupełniająca rola IgA w neutralizowaniu tych antygenów, które pokonały barierę śluzówkową i przedostały się do krwiobiegu oraz aktywacji komórek żernych, a następnie usuwaniu kompleksów immunologicznych powstających z udziałem tego izotypu. [15].

Odpowiedź immunologiczną w klasie IgA wywołuje wiele patogenów (tab. 1). Odpowiedź ta indukowana jest przede wszystkim lokalnie, w błonach śluzowych, ale również systemowo, gdzie, oprócz IgA, pojawiają się antygenowo swoiste przeciwciała IgG i IgM.

Immunoglobulinę klasy A charakteryzuje znaczna heterogenność postaci molekularnych. Wyróżnia się dwie podklasy IgA: IgA1 i IgA2, różniące się budową i rozmieszczeniem w różnych częściach organizmu (tab. 2) [58,66,67]. Podklasę IgA2 charakteryzuje ponadto zmienność allotypowa. Już w latach siedemdziesiątych ub.w. stwierdzono istnienie cząsteczek IgA2m(1) i IgA2m(2) [95,97] z charakterystyczną dystrybucją w populacji ludzkiej. Metodą pomocną w rozróżnieniu allotypów IgA2m(1) i IgA2m(2) jest denaturacja IgA2 w warunkach różnego pH, a następnie identyfikacja elektroforetyczna dimerów łańcuchów ciężkich i lekkich. IgA2m(1) ulega degradacji w środowisku kwaśnym, IgA2m(2) natomiast poddaje się redukcji w środowisku zasadowym [41]. Badania ostatnich lat potwierdzają istnienie trzeciej odmiany allotypowej: IgA2(n) [7,8]. Każda z nich występuje w różnym stopniu agregacji.

Główna różnica między podklasami IgA dotyczy delecji 13-aminokwasowego fragmentu w regionie zawiasowym cząsteczki IgA2. Region zawiasowy cząsteczki IgA1 za-

Tabela 2. Dystrybucja podklas IgA w organizmie ludzkim [6,13,44,48]

Rodzaj tkanki	IgA1 (%)	IgA2 (%)
Szpik kostny	90	10
Śledziona, migdałki	80–90	10–20
Węzły chłonne	70–95	5–30
Błona śluzowa nosa	95	5
Krew obwodowa	83	17
Gruczoły łzowe	52–80	20–48
Gruczoły ślinowe	51–65	35–49
Gruczoły sutkowe	65	35
Śluzówka jelita	85	15
Dwunastnica, jelito czcze	70	30
Jelito kręte	55	45
Okreźnica	38	62
Odbytnica	45	55
Pochwa	45	55
Jajowody	55	45
Szyjka macicy	57–59	41–43

wiera 3-5 O-związanych domen oligosacharydowych, których brak w cząsteczce IgA2. Ponadto IgA1 cechuje obecność dwóch łańcuchów oligosacharydowych, połączonych wiązaniem N-glikozydowym w domenach: C<sub>H</sub>2 (Asn<sup>263</sup>) oraz C<sub>H</sub>3 (Asn<sup>459</sup>) części stałej łańcucha  $\alpha$ . Wszystkie allotypy IgA2 zawierają natomiast dwa dodatkowe łańcuchy oligosacharydowe, połączone N-glikozydowo z resztami asparaginy w domenach C<sub>H</sub>1 (Asn<sup>166</sup>) oraz C<sub>H</sub>2 (Asn<sup>377</sup>). Allotypy IgA2m(2) oraz IgA2(n) mają ponadto piąty, N-związany region w domenie C<sub>H</sub>1 (Asn<sup>211</sup>) [7,76]. Te, wydawałoby się, niewielkie różnice w budowie determinują odmienną aktywność biologiczną obu podklas IgA. Różnice w glikozylacji cząsteczek IgA2 nadają im bowiem odporność na trawiące działanie enzymów wytwarzanych przez mikroorganizmy kolonizujące dolną część układu pokarmowego oraz drogi rodne – stąd dominacja tej podklasy w obszarach szeroko zasiedlanych przez mikroflorę. Jednocześnie cząsteczka IgA2 zawiera znacznie większą liczbę dodatkowo związanych łańcuchów oligosacharydowych, a w szczególności reszt mannozowych, dzięki czemu może działać jako rozpuszczalny receptor bakteryjnych fimbrii typu 1, osłabiając adhezję komórek bakteryjnych do nabłonka [100].

#### KSZTAŁTOWANIE ODPORNOŚCI W KLASIE IgA U CZŁOWIEKA

Układ odpornościowy noworodków, mimo swoistej niedojrzałości całego systemu, jest w stanie rozwijać odpowiedź immunologiczną po kontakcie z antygenem. W funkcjonowaniu tego układu widoczne są jednak różnice, zarówno w obrębie limfocytów B i/lub T, neutrofilów, jak i w środowisku, które wpływa modulująco na kształtowanie się odpowiedzi immunologicznej.



W okresie płodowym obserwuje się intensywny wzrost poziomu syntetyzowanych przeciwciał. Synteza wczesnych IgG i IgM zachodzi pierwotnie w wątrobie, już około dziesiątego tygodnia, osiągając poziom maksymalny w 17–18 tygodniu życia płodu. Poziom IgG wzrasta stopniowo między 5,5 a 22 tygodniem, znacznie przyspieszając około 26 tygodnia, a osiągając najwyższy wzrost w chwili narodzin. Znaczna większość immunoglobuliny klasy G wykazuje jednak haplotyp matczyny, ponieważ przeciwciała te, jako jedyne, mają zdolność pokonywania bariery łożyskowej. Transfer przeciwciał obserwuje się już około 20 tygodnia, z maksymalnym poziomem osiąganym od 32 tygodnia życia płodowego [38].

Mimo rozwoju humoralnej odpowiedzi immunologicznej w okresie płodowym, niemowlęta wykazują naturalne upóźnienie syntezy przeciwciał. Obserwuje się u nich znacznie obniżone stężenie IgM, niemal niewykrywalny poziom IgE i IgA oraz IgG. W tym okresie funkcję ochronną zapewniają matczynie IgG. Poliklonalna stymulacja komórek B (np. mitogenem szkarłatki) nie wzmacnia wzrostu syntezy IgG, ani IgA. Układ immunologiczny noworodka odpowiada na pojawiające się antygeny, wytwarzając głównie immunoglobuliny klasy M o małym powinowactwie [38]. Około 4–6 miesiąca życia miano przeciwciał osiąga wartości najniższe. Wynika to z przewagi katabolizmu matczynych IgG nad syntezą własnych przeciwciał. Poziom syntezy immunoglobulin, porównywalny z organizmem dorosłym, w klasie IgM osiągany jest około 12 miesiąca życia, w klasie IgG w wieku szkolnym, natomiast w klasie IgA dopiero około 12 roku życia [11]. Różnice w kształtowaniu się odporności w klasie IgA dotyczą również podklas. Oba izotypy najwcześniej obserwuje się w ślinie, gdzie odpowiedź w podklasach IgA1 i IgA2 kształtuje się na podobnym poziomie. W surowicy noworodków zaznacza się natomiast dominacja IgA1, przy czym wśród zarówno IgA1, jak i IgA2 dominują postaci polimeryczne. Potwierdza się zatem znaczenie polimerycznych struktur IgA w obronie organizmu przed wszelkiego typu infekcjami, przez skuteczną aktywację niedojrzałych jeszcze mechanizmów immunologicznych. Proporcja polimerycznych IgA ulega znacznemu obniżeniu wraz ze wzrostem całkowitego stężenia tej klasy immunoglobulin [99].

Swoista dynamika kształtowania się odporności humoralnej wiąże się z pojawianiem się częstych epizodów chorobowych. U niemowląt urodzonych przedwcześnie kształtowanie się prawidłowego poziomu przeciwciał trwa nawet do 18–36 miesiąca życia. Liczne obserwacje z zastosowaniem mysich modeli rozwoju układu odpornościowego oraz badania na komórkach ludzkich wskazują, że różnice w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej wynikają m.in. z niedoskonałej funkcji limfocytów T pomocniczych (CD4). Pociąga to za sobą zmiany w aktywacji i różnicowaniu limfocytów B, a co za tym idzie, odpowiedzi organizmu na dany antygen [59].

Niezwykle istotnym zjawiskiem w procesie kształtowania się odpowiedzi immunologicznej w klasie IgA jest ponadto właściwa i efektywna naturalna stymulacja układu odpornościowego. Od dawna znane jest znaczenie właściwego rozwoju naturalnej mikroflory organizmu w zapobieganiu chorobom atopowym oraz związanej z tym hipotezy higieny [46,60]. Odpowiednia stymulacja układu immunologicz-

nego we wczesnym dzieciństwie, za co w znacznej mierze odpowiada właściwie ukształtowana mikroflora jelitowa, decyduje o utrzymaniu swoistej równowagi między odpowiedzią humoralną i komórkową, ograniczając rozwój procesów zapalnych i atopii oraz wzmacniając syntezę IgA w błonach śluzowych [74]. Zwiększone stężenie sIgA, wiążąc antygeny na powierzchni śluzówek, ogranicza dalsze przenikanie potencjalnie alergicznych cząstek w głąb organizmu, zapobiegając m.in. rozwojowi reakcji alergicznych [33].

Mniejsze stężenie przeciwciał IgA w surowicy wynika m.in. z krótkiego okresu półtrwania tego izotypu, wynoszącym 4–7 dni (IgA1: 5–7 dni; IgA2: 4–6 dni) [67], podczas gdy dla IgG wynosi on 20–30 dni. Na zmiany stężeń immunoglobulin, w tym również IgA, wpływają różne preparaty farmakologiczne, takie jak: leki przeciwpadaczkowe (fenytoina), przeciwreumatyczne (sole złota, ibuprofen), niesteroidowe leki przeciwzapalne, czy inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), np. kaptopryl [34,86], które przy braku innego supresyjnego działania, mogą wywołać nawet izolowany niedobór IgA (sIgAD).

#### TERAPEUTYCZNE ZNACZENIE IGA A PRZECIWCIAŁA ANTY-IGA

W związku z pojawianiem się częstych zakażeń, wynikających ze swoistej niedojrzałości układu immunologicznego zwłaszcza u dzieci, stosuje się niekiedy różne postaci terapii, mające na celu przywrócenie właściwego stężenia immunoglobulin, w tym również IgA. Należy tu wspomnieć o możliwościach zastosowania swoistych szczepień ochronnych, doustnych nieswoistych preparatów szczepionkowych, preparatów roślinnych o działaniu immunomodulującym (np. wyciąg z jeżówki, aloesu, Padma 28) czy w sytuacjach szczególnie trudnych podanie dożylnych preparatów immunoglobulin [39,52,53,101]. Obecnie są stosowane dożylnie preparaty zawierające przeciwciała klasy IgG, z których usunięto przeciwciała klasy IgA, ze względu na możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, wynikającego z obecności swoistych przeciwciał anti-IgA w surowicy biorecy.

Pojawianie się przeciwciał swoistych względem IgA jest najczęściej związane z różnego typu zaburzeniami, wynikającymi z braku lub opóźnionej syntezy immunoglobulin (IgAD, CVID). Ich wzrastające miano może być również wynikiem wcześniejszego podania preparatów krwiopochodnych (krew, immunoglobuliny) lub też absorpcji zwierzęcych immunoglobulin tej klasy przez ścianę jelita (mleko krowie) [71,75].

Wykrywane przeciwciała anti-IgA, głównie w klasie IgG, w mniejszej ilości również IgM i IgE, rozpoznają swoiste łańcuchy  $\alpha$ . Mogą wykazywać swoistość względem izotypu, podklasy (przeciwciała anti-IgA1, anti-IgA2) lub allotypu [anti-IgA2 m(1), anti-IgA2 m(2)] [71]. Ostre reakcje anafilaktyczne po podaniu preparatów zawierających IgA są najczęściej związane z obecnością przeciwciał swoistych izotypowo. Słabsze odczyny wiąże się z obecnością przeciwciał swoistych względem danej podklasy lub allotypu.

Jak wskazują liczne badania częstość pojawiania się przeciwciał anti-IgA jest zmienna. U pacjentów z selektywnym

niedoborem IgA przeciwciała te stwierdza się w 20–40% przypadków [26]. Na podstawie wyników badań prowadzonych w Wielkiej Brytanii w 1989 r. częstość przeciwciał anti-IgA u osób z IgAD szacuje się średnio na około 32% [70]. W wypadku znaczących zaburzeń odporności częstość występowania przeciwciał anti-IgA kształtuje się w granicach 29% – u pacjentów cierpiących na CVID, do nawet 60% – przy wspólnym niedoborze IgA i IgG [5,70]. W przypadku częściowego niedoboru IgA nie stwierdza się przeciwciał anti-IgA [5].

Jak wskazują badania de Laata [19], swoiste przeciwciała anti-IgA mogą pokonywać barierę łożyska. Zauważono bowiem, iż dzieci matek z selektywnym niedoborem IgA oraz dużym stężeniem przeciwciał anti-IgA, również wykazują selektywny niedobór tej klasy immunoglobulin z podwyższonym mianem przeciwciał anti-IgA, a część z nich rozwija odpowiedź anti-IgA jeszcze przed urodzeniem [19,96].

W latach siedemdziesiątych ub.w., w celu ograniczenia zakażeń, stosowano dożylną terapię opartą na substytucji gammaglobulin wzbogaconych o IgA (preparat Igalina firmy Biomed czy Gamma-A- Konzentrat - Behringwerke). Badania prowadzono w grupach dzieci cierpiących z powodu hipo- i dysgammaglobulinemii. Badano wpływ podanego koncentratu IgA na stężenie tej immunoglobuliny w surowicy oraz w płynach ustrojowych, wykazując wzrost stężenia IgA w ślinie i w kale u badanych dzieci [77]. Preparat podawano profilaktycznie dzieciom obciążonym zwiększonym ryzykiem infekcji wirusowych, a także dzieciom z pierwszymi objawami wirusowej infekcji dróg oddechowych. Przedstawione wyniki wskazywały wówczas na skuteczność tego typu terapii, wykazano bowiem wzrost miana przeciwciał w klasie IgG i IgA. U części pacjentów zanotowano ponadto wzrost poziomu fragmentu SC w ślinie. W przeprowadzanych wówczas badaniach nie stwierdzono obecności swoistych przeciwciał anti-IgA w surowicy po zastosowanej terapii [84]. Obecnie jednak, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia komplikacji poprzetoczeniowych, nie stosuje się tego typu preparatów. Co więcej, w tego typu terapii dąży się do maksymalnego zmniejszenia zawartości przeciwciał klasy A w preparatach gammaglobulinowych. Jak wskazują dane kliniczne, stosowanie preparatów wysoce oczyszczonych z IgA zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań anafilaktycznych u pacjentów z podwyższonym poziomem przeciwciał anti-IgA w surowicy [56].

Coraz więcej danych [24,30,32] przemawia za skutecznością podskórnego podawania preparatów immunoglobulinowych u osób cierpiących z powodu zaburzeń syntezy przeciwciał, szczególnie w wypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych odczynów poprzetoczeniowych. W badaniach Eijkhouta i wsp. [24], po podaniu preparatu tą drogą, nie zanotowano żadnych reakcji anafilaktycznych u pacjentów wykazujących obecność przeciwciał anti-IgA w surowicy, podczas gdy wcześniejsze dożylne stosowanie preparatów IVIG dawało tego typu odczyn. Sugeruje się, iż brak wszelkiego typu odczynów zapalnych po podawaniu preparatów tą drogą jest związane ze znacznie dłuższym uwalnianiem zdeponowanych śródskórnym immunoglobulin oraz ich małą resorpcją do krążenia. Zmniejszona infuzja składników preparatu

ogranicza ponadto uwalnianie bioreaktywnych mediatorów, takich jak: kininy, cytokiny oraz białka komplementu. W przypadku części pacjentów obserwuje się również zanik przeciwciał anti-IgA, co może być związane z tworzeniem kompleksów immunologicznych z udziałem zawartych w preparacie i stopniowo uwalnianych przeciwciał klasy A. Stosowanie tego typu substytucji umożliwia zatem późniejszy powrót do dożylnego sposobu podawania immunoglobulin [24].

Ciekawym i jak dotąd niewyjaśnionym pozostaje odkrycie przeciwciał anti-IgA w surowicach osób zdrowych o częstości w zakresie 2–59% [70].

#### **IMMUNIZACJA A KSZTAŁTOWANIE ODPOWIEDZI W KLASIE IgA**

Stosowanie zabiegów immunizacji, zarówno lokalnej, jak i systemowej, wywołuje wzrost stężenia syntetyzowanych przeciwciał, z zaznaczoną dystrybucją podklasy IgA w organizmie.

W przeciwieństwie do surowicy, gdzie dominuje odpowiedź w podklasie IgA1, zarówno w wypadku antygenów białkowych, jak i LPS, w wydzielinach (ślina i śluzówka jelita) wyraźnie kształtuje się różnica w powinowactwie przeciwciał IgA1 i IgA2 do różnych grup antygenów oraz charakterystyczna dystrybucja tych immunoglobulin w organizmie. Antygeny białkowe rozpoznawane są w większości przez sIgA1, podczas gdy przeciwciała swoiste względem LPS znajdują się głównie w podklasie sIgA2 [78].

Dzięki istnieniu zintegrowanego układu immunologicznego błon śluzowych możliwe jest wywołanie ogólnoustrojowej odporności po lokalnym kontakcie z antygenami zawartymi w szczepionkach. Doustne podawanie antygenów, szczególnie żywych atenuowanych mikroorganizmów, preferencyjnie indukuje odpowiedź limfocytów Th2, która bezpośrednio odpowiada za pojawienie się antygenowo swoistych IgA. Antygenowo swoiste komórki Th2 pochodzą z kępek Peyera, skąd wędrują do miejsc efektorowych w obrębie błon śluzowych poddanych immunizacji. Aktywowane limfocyty pomocnicze (Th2) wydzielają wiele cytokin, które bezpośrednio stymulują komórki B IgA+ do syntezy tej klasy immunoglobulin. Zjawisko wywoływania ogólnoustrojowej odporności wykorzystuje się m.in. w immunizacji przeciwko wirusowi polio, gdzie stosuje się doustne preparaty żywego atenuowanego wirusa (szczepionka Salka), uzyskując miejscową odpowiedź w klasie IgA, oprócz systemowej odpowiedzi IgG. Nie obserwuje się tego po podskórnym lub domięśniowym podaniu preparatu antygenów inaktywowanego wirusa (szczepionka Sabina), gdzie dochodzi do rozwoju odpowiedzi systemowej jedynie w klasie IgG [31].

W stosowanych zabiegach immunizacyjnych zmierzających do wybiórczej stymulacji syntezy IgA, dąży się zatem do optymalizowania indukcji odpowiedzi Th2 w rejonach naturalnej indukcji odpowiedzi humoralnej w klasie IgA.

#### **OBJAWY KLINICZNE WYNIKAJĄCE Z NIEPRAWIDŁOWEJ SYNTEZY IgA**

Ze względu na dominującą rolę immunoglobuliny klasy A w ochronie błon śluzowych przed atakiem patogenów oraz jej udziałem w odpowiedzi systemowej, wszelkie zmia-



ny związane z brakiem lub nadmiernym wytwarzaniem tej klasy przeciwciał mogą ujawniać swój obraz kliniczny w postaci różnorodnych schorzeń.

### Niedobór IgA

Jedną z najczęstszych nieprawidłowości dotyczących IgA jest niedobór tej immunoglobuliny (IgAD), będący najczęściej występującą postacią pierwotnego niedoboru odporności. Szacuje się, że zaburzenie to dotyczy 1:500–1:700 mieszkańców świata zachodniego [87]. Objawy kliniczne tego typu zaburzenia odporności wiążą się z występowaniem nawracających zakażeń dróg oddechowych, schorzeń atopowych, w tym również nietolerancji pokarmowych, oraz schorzeń z autoagresji. W tym wypadku pojawianie się schorzeń o charakterze autoimmunologicznym może wynikać nie tylko z zaburzonej syntezy tej klasy immunoglobulin, ale również innych izotypów (IgM, IgG) [23]. Uważa się, że defekt syntezy IgA dotyczy wewnętrznych zaburzeń w obrębie komórek B IgA+, uniemożliwiających proliferację i ich różnicowanie do komórek plazmatycznych syntetyzujących IgA.

Niedoborem IgA bardzo często towarzyszą inne zaburzenia odporności humoralnej. Stwierdza się m.in. zmniejszoną syntezę podklas IgG (IgG2 i/lub IgG4) [16,23], IgD [40] oraz znacznie głębsze upośledzenia: zespół hiper-IgM, CVID. Opisuje się również rzadkie przypadki nadmiernego wytwarzania IgE (hiper-IgE) – zespół Joba, towarzyszące hipo-IgA [62]. Zespół Joba objawia się nawracającymi infekcjami bakteryjnymi układu moczowego oraz płciowego, zmianami skórными (egzema), zapaleniami błony śluzowej jamy ustnej oraz gorączką. W chorobie tej obserwuje się zmniejszoną liczbę limfocytów T CD8+ oraz zaburzenia chemotaksji granulocytów, zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Towarzyszący hiper-IgE niedobór IgA prawdopodobnie ma swoją przyczynę w selektywnej redukcji subpopulacji limfocytów T CD8+, pełniących funkcje regulatorowe, m.in. dla komórek plazmatycznych syntetyzujących IgE.

### Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Miejscowy niedobór przeciwciał klasy IgA (głównie sIgA oraz IgA2) może prowadzić do zaburzeń procesów usuwania antygenów, a w konsekwencji do rozwoju wrzodzącego zapalenia jelita grubego (WZJG) [3]. Powstające zmiany odpowiadają za aktywację szlaku prowadzącego w konsekwencji do rozwoju długotrwałej odpowiedzi zapalnej. Zauważa się stały wzrost syntezy czynników chemotaktycznych, cytokin i innych mediatorów reakcji zapalnej. Dochodzi do aktywacji wielu komórek układu immunologicznego, np. granulocytów, monocytów i wreszcie limfocytów T (wzrost ekspresji wczesnych markerów aktywacji) [82]. Ponieważ znaczna część populacji limfocytów T jelitowych ma fenotyp CD4+, pociąga to za sobą wzmocnienie aktywacji limfocytów B oraz wzrost syntezy przeciwciał [42]. Dysregulacja mechanizmów odpornościowych w obrębie jelita, trwający proces zapalny, połączony z niszczeniem lokalnych tkanek, powoduje mobilizację i migrację komórek krwi obwodowej do miejsca objętego procesem zapalnym. Wywołuje to zmiany stężenia monomerycznej postaci IgA, IgA1 oraz IgG na obwodzie [73]. W przypadku WZJG błona śluzowa jelita objętego procesem zapal-

nym infiltrowana jest komórkami plazmatycznymi, syntetyzującymi autoprzeciwciała, głównie klasy IgG i IgA1 [91]. Stwierdza się m.in. przeciwciała przeciwko granulocytom. Badania minionych lat wskazują ponadto na przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), jako potencjalny wskaźnik WZJG. Szacuje się, że przeciwciała te pojawiają się z częstością 40-80%. Z badań Saxona i wsp. [81] wynika, iż częstość ta wynosi 70%, co więcej, komórki plazmatyczne odpowiadające za syntezę ANCA pochodzą przede wszystkim ze śluzówki jelita [89]. Ponadto w schorzeniu tym stwierdza się podwyższony poziom przeciwciał przeciwko tropomiozynie neutrofilów, co może stanowić jedną z przyczyn zapalenia jelita grubego [18], jakkolwiek etiologia tego schorzenia jak dotąd nie znalazła jednoznacznego wyjaśnienia. Istnieją dane wskazujące na genetyczne podłoże tego zaburzenia. U dużej części pacjentów notuje się korelację pojawiania się omawianego schorzenia oraz swoistego układu antygenów głównego układu zgodności tkankowej: HLA-DR2 lub HLA-DR3-DQ2 [80], oraz HLA-DR5 [22], co w tym przypadku dodatkowo wiąże się z występowaniem okołojądrowych przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (pANCA).

### Nefropatia IgA

Innym rodzajem zaburzenia syntezy IgA jest nefropatia IgA, u podłoża której występują zmiany w odpowiedzi komórkowej i regulacji ze strony limfocytów T pomocniczych (Th2 i Th1) [49]. W tym wypadku objawy kliniczne schorzenia korelują ze wzmożoną syntezą głównie IgA1, ale również IgA2 [14]. U pacjentów stwierdzono bowiem zwiększoną liczbę krążących limfocytów Th1 i Th2 oraz wykazano wzrost poziomu syntezy cytokin uczestniczących w regulacji syntezy tego izotypu [49]. Badania ostatniej dekady wskazują także na inne tło tego schorzenia. Stwierdzono, iż wytwarzane przeciwciała wykazują zaburzenia w stopniu glikozylacji [72]. Zmiany te dotyczą głównie cząsteczek IgA1, które charakteryzuje zredukowana liczba reszt galaktozy (Gal), w regionie zawiasowym, i/lub reszt kwasu sialowego (Neu5Ac). Ponadto zmienione cząsteczki przeciwciał wykazują zwiększoną liczbę reszt N-acetylgalaktozaminy (GalNac) na swej powierzchni. Wykazano, iż te glikoformy IgA wiążą białka dopełniacza, natomiast w komórkach mezangium regulują ekspresję integrzyn, wzmacniają aktywność syntetazy tlenu azotu (NO), wywołują spadek syntezy czynnika wzrostu śródbłonna (EGF), powodując tym samym obniżenie proliferacji komórek oraz nasilenie procesu apoptozy. Na podstawie tych obserwacji przypuszcza się, iż zmienione glikoformy IgA uczestniczą w modulacji rozwoju i klinicznych objawów omawianego zaburzenia [12]. Zmienione cząsteczki IgA, po pojawieniu się w krążeniu, są natychmiast rozpoznawane przez naturalnie występujące przeciwciała, przenikające organizm w poszukiwaniu obcych lub własnych, ale zmienionych, antygenów. A zatem, nefropatia IgA może mieć swoje źródło w autoagresji. W wyniku prawidłowej reakcji układu obronnego, powstają kompleksy immunologiczne, które jednak nie podlegają procesom degradacji w wątrobie, tylko odkładają się w mezangium nerek, co stanowi bezpośrednią przyczynę zaburzeń pojawiających się w obrębie tego narządu. Badania ostatnich lat wskazują na istnienie swoistego receptora na powierzchni komórek mezangium, odpowiadającego za rozpoznawanie i wiązanie kompleksów immunologicznych, powstających z udziałem IgA [72]. Rozważając przyczyny ne-

fropatii IgA i zaburzenia procesów glikozylacji, wskazuje się na podłoże genetyczne. W rodzinnej postaci tego schorzenia wykazano dodatnią korelację z chromosomem 6q22-23 [61]. W badaniach na zwierzętach wykazano z kolei, że mutacja genu kodującego  $\alpha$ -mannozydazę II wywołuje defekt w formowaniu glikanów, co wywołuje u tych zwierząt systemowe choroby autoimmunologiczne, z przebiegiem i objawami podobnymi jak u człowieka [9].

### Choroba Schönleina-Henocha

Zwiększone wydzielanie i polimeryzacja immunoglobulin klasy A, a także związane z tym zjawisko odkładania się w tkankach kompleksów immunologicznych powstających z udziałem tych przeciwciał, jest jednym z patomechanizmów choroby Schönleina-Henocha. W schorzeniu tym obserwuje się odkładanie kompleksów immunologicznych złożonych przede wszystkim z IgA1, co doprowadza do zapalenia naczyń krwionośnych (*vasculitis*), w tym włosowatych, głównie w obrębie skóry, układu nerwowego, przewodu pokarmowego (krwawienia, perforacja lub zapalenie jelit, hepatomegalia, enteropatia), nerek i innych narządów [90]. Wraz z kompleksami IgA może dochodzić do odkładania się również IgG i składowych dopełniacza. Podobnie jak w przypadku nefropatii IgA, istnieją dane wskazujące na istnienie zaburzeń w O-glikozylacji regionu zawiasowego cząsteczki IgA1, co może stanowić jedną z dróg prowadzącą do rozwinięcia się tego zespołu [93].

### Zespół hiper-IgD

W schorzeniu tym (hyperimmunoglobulinemia D syndrom) stwierdza się nadmierne wytwarzanie immunoglobuliny klasy A u znacznej większości pacjentów. Dotyczy to głównie allotypu IgA1 (zarówno postaci monomerycznej, jak i polimerycznej) [45]. Zespół ten, opisany po raz pierwszy przez van der Meera i wsp. [94], objawia się nawracającymi atakami gorączki, poprzedzonymi dreszczami, z towarzyszącymi bólami głowy, obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych oraz bólami brzucha i często biegunką, a także pojawiającymi się w pewnych wypadkach, zmianami skórными. Wykazano, że zaburzenie to jest bezpośrednio związane z autosomalnym recesywnym defektem w obrębie genów kodujących kinazę mewalonianową, zaangażowaną w syntezę cholesterolu [21]. Jest prawdopodobne, że czynniki wywołujące zmiany syntezę IgD są powodowane przez powstające w szlaku przemian izoprenoidów metabolity pośrednie. Jedną z możliwych przyczyn objawów klinicznych tego zaburzenia są pochodzące z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej prozapalne cytokiny, których syntezę mogą stymulować właśnie immunoglobuliny klasy D [21]. Towarzyszące nadmieremu wytwarzaniu IgD zwiększone stężenie IgA wynika najprawdopodobniej z podobnych mechanizmów regulacji syntezę obu tych klas immunoglobulin. Wykazano bowiem, iż synteza IgD przez komórki plazmatyczne jest uzależniona od cytokin wytwarzanych przez limfocyty T pomocnicze (Th2): TGF- $\beta$ , IL-5, znanych z regulacji syntezę IgA [51]. Znaczna część IgA u tych chorych reprezentowana jest przez monomeryczną postać IgA1, co nie wyklucza jej surowiczego pochodzenia, mimo iż pewne antygeny stymulują syntezę właśnie tego allotypu również w błonach śluzowych. Stosunkowo duży procent stanowią ponadto postaci polimeryczne [45].

### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zmiany w stężeniach immunoglobulin klasy A stwierdza się również w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) [2]. W znacznym odsetku przypadków wykrywa się obecność przeciwciał przeciwko autoantygenom, powstających w następstwie przedłużającego się procesu zapalnego, związanego z niszczeniem okolicznych tkanek. Głównymi markerami zapalenia w tym wypadku są m.in.: czynnik reumatyczny (RF), obejmujący autoreaktywne przeciwciała, rozpoznające własne fragmenty Fc oraz przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), obecne przede wszystkim w klasie IgG oraz IgA [92]. Istotne jest również genetyczne podłoże tego schorzenia, związane z genami HLA-DRB1 i DR4 [83]. Jednocześnie badania potwierdzają istnienie zaburzeń w glikozylacji cząsteczek immunoglobuliny klasy G. Okazuje się jednak, iż niekompletna galaktozylacja O-glikanów dotyczy jedynie łańcuchów  $\gamma$ , podczas gdy struktura N-glikanów cząsteczek IgA (IgA1) pozostaje niezmienną [27]. Istnieją ponadto dane wskazujące, iż w patogenie RZS może brać udział wiele czynników środowiskowych, takich jak: doustne środki antykoncepcyjne, palenie tytoniu, czy też czynniki infekcyjne [29]. Coraz częściej podkreśla się znaczenie infekcji drobnoustrojów z grupy *Mycoplasma* w rozwoju tego schorzenia. W wielu badaniach stwierdzono bowiem korelację między występowaniem antygenów tego patogenu a pojawianiem się objawów RZS [10]. Stwierdzono również obecność swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko m.in.: *Mycoplasma fermentans* oraz *M. pneumoniae* [28,54]. Sugeruje się zatem, iż zjawisko autoagresji w przypadku RZS jest związane z zachodzeniem reakcji krzyżowych między antygenami patogenu, a fragmentami cząsteczek MHC własnych tkanek. Zjawisko udziału czynników infekcyjnych w rozwoju schorzeń o podłożu autoimmunologicznym znane jest pod nazwą mimikry molekularnej. Zgodnie z tą koncepcją, wysuniętą w połowie lat osiemdziesiątych ub.w., pewne antygeny czynników infekcyjnych mogą wykazywać podobieństwo do antygenów gospodarza, indukując tym samym autoreaktywne limfocyty, a następnie rozwój odpowiedzi skierowanej przeciwko własnym tkanekom [1]. Coraz częściej teorię mimikry molekularnej wiąże się również z etiopatogenezą stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex*).

### IgA a schorzenia o podłożu autoimmunologicznym

Wiele obserwacji wskazuje, iż pacjenci z niedoborami odporności znajdują się w grupie ryzyka rozwoju schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z CVID oraz niedoborem IgG i IgA [4,55,57,69,79,88,98]. Istnieje wiele koncepcji próbujących tłumaczyć to zjawisko. Jedną z przyczyn może tkwić w zaburzeniach immunologicznych, które uniemożliwiają właściwą odpowiedź organizmu wobec pojawiających się antygenów bakteryjnych, co w konsekwencji wywołuje chroniczną aktywację układu immunologicznego i pojawienie się symptomów choroby autoimmunologicznej. Istnieją również dane na temat wspólnego podłoża genetycznego chorób z autoagresji i niedoborów odporności (wspólne allele HLA) [23].

W przypadku niedoboru IgA, problem pojawiania się zaburzeń związanych z autoagresją nie został do końca wyjaś-



niony. Ze względu jednak na udział tego izotypu w ochronie błon śluzowych i usuwaniu kompleksów immunologicznych powstających z jego udziałem [68] możliwe, iż zaburzone usuwanie antygenów prowadzi do odkładania się w tkankach powstających kompleksów, a następnie do rozwoju reakcji zapalnej i prawdopodobnie tworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko tym tkankom. Ponadto brak IgA ułatwia adhezję do powierzchni błon śluzowych wszelkiego typu antygenów, tych zawartych w pokarmie, jak i bakteryjnych, z których część może wchodzić w reakcje krzyżowe z tkankami [17]. Co więcej, niedobór tej klasy przeciwciał może predysponować do zaburzeń odpowiedzi przeciwwirusowej i prezentacji antygenów wirusowych, które również mogą wchodzić w reakcje krzyżowe z tkankami organizmu [16].

## PODSUMOWANIE

Immunoglobulina klasy A jest jednym z najważniejszych czynników decydujących o utrzymaniu homeostazy nasze-

go organizmu, głównie ze względu na możliwość lokalnego neutralizowania antygenów stale „bombardujących” błony śluzowe (sIgA). Biorąc pod uwagę olbrzymią powierzchnię śluzówek, otwiera to ogromne „wrota” wszelkich inwazji w głąb organizmu. Ta ochronna rola IgA jest szczególnie widoczna u noworodków, u których układ immunologiczny błon śluzowych nie jest wystarczająco ukształtowany. Dzięki dostarczaniu wydzielniczej postaci IgA, początkowo w sianie, potem w mleku, błona śluzowa przewodu pokarmowego dziecka zyskuje ochronę przeciwko tym patogenom, z którymi miał kontakt układ pokarmowy matki. Rozwój tej pierwotnej odpowiedzi humoralnej stanowi ponadto przedpole dla znacznie skuteczniejszej, trwalszej i bardziej swoistej odpowiedzi komórkowej. Wszelkie zmiany na poziomie funkcjonowania odpowiedzi immunologicznej, zarówno tej lokalnej, jak i komórkowej, stanowią przyczynę do rozwoju wszelkiego rodzaju patologii, których znaczna część nadal czeka na wyjaśnienie i opracowanie skutecznych metod postępowania terapeutycznego.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Albani S., Carson D.A.: A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol. Today*, 1996; 17: 466–470
- [2] Badcock L.J., Clarke S., Jones P.W., Dawes P.T., Mathey D.L.: Abnormal IgA levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 83–84
- [3] Badr-el-Din S., Trejdosiewicz L.K., Heatley R.V., Losowsky M.S.: Local immunity in ulcerative colitis: evidence for defective secretory IgA production. *Gut*, 1988; 29: 1070–1075
- [4] Bernatowska E., Pac M., Pietrucha B., Mikołuc B., Jędrzejczyk M., Migdał M., Piotrowska-Jastrzębska J., Wolska-Kuśnier B.: Autoimmunizacja i nadwrażliwość u dzieci z niedoborami odporności. *Nowa Pediatria*, 2003; 32: 41–44
- [5] Björkander J., Hammarström L., Smith C.I., Buckley R.H., Cunningham-Rundles C., Hanson L.A.: Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J. Clin. Immunol.*, 1987; 7: 8–15
- [6] Brandtzaeg P.: Humoral immune response patterns of human mucosae: induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *J. Infect. Dis.*, 1992; 165: S167–S176
- [7] Chintalacheruvu K.R., Raines M., Morrison S.L.: Divergence of human  $\alpha$ -chain constant region gene sequences. A novel recombinant  $\alpha$  2 gene. *J. Immunol.*, 1994; 152: 5299–5304
- [8] Chintalacheruvu K.R., Morrison S.L.: Residues critical for H-L disulfide bond formation in human IgA1 and IgA2. *J. Immunol.*, 1996; 157: 3443–3449
- [9] Chui D., Sellakumar G., Green R., Sutton-Smith M., McQuistan T., Marek K., Morris H., Dell A., Marth J.: Genetic remodeling of protein glycosylation *in vivo* induces autoimmune disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 1142–1147
- [10] Clark H.W., Coker-Vann M.R., Bailey J.S., Brown T.M.: Detection of mycoplasmal antigens in immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann. Allergy*, 1988; 60: 394–398
- [11] Conley M.E., Delacroix D.L.: Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 892–899
- [12] Coppo R., Amore A.: Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney International*, 2004; 65: 1544–1547
- [13] Crago S.S., Kutteh W.H., Moro I., Allansmith M.R., Radl J., Haaijman J.J., Mestecky J.: Distribution of IgA1-, IgA2- and J chain-containing cells in human tissues. *J. Immunol.*, 1984; 132: 16–18
- [14] Crowley-Nowick P.A., Bull R., van den Wall Bake A.W., Kulhavy L., Julian B.A., Jackson S.: Immunological studies of IgA nephropathy in blacks reveal elevations of serum IgA2 as well as IgA1. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994; 9: 1324–1329
- [15] Cunningham-Rundles C.: Physiology of IgA and IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2001; 21: 303–309
- [16] Cunningham-Rundles C.: Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.*, 2002; 16: 61–64
- [17] Cunningham-Rundles C., Brandeis W.E., Pudifin D.J., Day N.K., Good R.A.: Autoimmunity and selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 1981; 45: 299–304
- [18] Das K.M., Dasgupta A., Mandal A., Geng X.: Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *J. Immunol.*, 1993; 150: 2487–2493
- [19] de Laat P.C., Weemaes C.M., Bakkeren J.A., van den Brandt F.C., van Lith T.G., de Graaf R., van Munster P.J., Stoelinga G.B.: Familial selective IgA deficiency with circulating anti-IgA antibodies: a distinct group of patients? *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1991; 58: 92–101
- [20] Drenth J.P., Cuisset L., Grateau G., Vasseur C., van de Velde-Visser S.D., de Jong J.G., Beckmann J.S., van der Meer J.W., Delpech M.: Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *International Hyper-IgD Study Group. Nat. Genet.*, 1999; 22: 178–181
- [21] Drenth J.P., Goertz J., Daha M.R., van der Meer J.W.: Immunoglobulin D changes the release of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  as well as interleukin-1 receptor antagonist from human mononuclear cells. *Immunology*, 1996; 88: 355–362
- [22] Duerr R.H. i wsp.: Homozygosity of an HLA class II group haplotype is associated with pANCA-positive and familial ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1995; 108: A812
- [23] Ehrenstein M.R., Cook H.T., Neuberger M.S.: Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 1253–1258
- [24] Eijkhout H.W., van den Broek P.J., van der Meer J.W.: Substitution therapy in immunodeficient patient with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth. J. Med.*, 2003; 61: 213–217
- [25] Fernandez M.I., Pedron T., Tournebise R., Olivo-Marín J.C., Sansonetti P.J., Phalipon A.: Anti-inflammatory role for intracellular dimeric immunoglobulin A by neutralization of lipopolysaccharide in epithelial cells. *Immunology*, 2003; 18: 739–749
- [26] Ferreira A., Rodriguez M.C., Lopez-Trascasa M., Pascual Salcedo D., Fontan G.: Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1988; 47: 199–207
- [27] Field M.C., Amatayakul-Chantler S., Rademacher T.W., Rudd P.M., Dwek R.A.: Structural analysis of the N-glycans from human immunoglobulin A1: comparison of normal human serum immunoglobulin A1 with that isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Biochem. J.*, 1994; 299: 261–275
- [28] Ford D.K.: The microbial causes of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1991; 18: 1441–1442



- [29] Gabriel S.E.: The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2001; 27: 269–281
- [30] Gardulf A., Andersen V., Björkander J., Ericson D., Froland S.S., Gustafson R., Hammarström L., Jacobsen M.B., Jonsson E., Moller G. i wsp.: Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiency: safety and costs. *Lancet*, 1995; 345: 365–369
- [31] Grzesiowski P., Hryniewicz W.: Immunologia szczepień ochronnych. W: *Immunologia*, red.: J. Gołąb, M. Jakóbsiak, W. Lasek. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, 356–370
- [32] Gustafson R., Gardulf A., Granert C., Hansen S., Hammarström L.: Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet*, 1997; 350: 865
- [33] Hamera-Stynarska M., Tarchalska-Kryńska.: Jaka jest rola immunoglobuliny A w alergii dróg oddechowych? *Alergia Astma Immunol.*, 2001; 6: 180–185
- [34] Hammarström L., Vořechovský I., Webster D.: Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.*, 2000; 120: 225–231
- [35] Heremans J.F.: Immunochemical studies on protein pathology. The immunoglobulin concept. *Clin. Chim. Acta*, 1959; 4: 639–646
- [36] Heremans J.F., Heremans M.T., Schultze H.E.: Isolation and description of a few properties of the  $\beta_2$ -A globulin of human serum. *Clin. Chim. Acta*, 1959; 4: 96–102
- [37] Heremans J.F., Vaerman J.P., Vaerman C.: Studies on the immune globulins of human serum. II. A study of the distribution of anti-*Brucella* and anti-diphtheria antibody activities among  $\gamma_{ss}$ -,  $\gamma_{IM}$ - and  $\gamma_{IA}$ -globulin fractions. *J. Immunol.*, 1963; 91: 11–17
- [38] Holt P.G., Jones C.A.: The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*, 2000; 55: 688–697
- [39] Jankowski A., Lewandowicz-Uszyńska A., Augustyniak D.: Padma 28 – naturalny immunostymulator – zastosowanie u dzieci z nawracającymi zapaleniami dróg oddechowych, red. A.K. Siwicki, E. Skopińska-Różewska, F. Świderski. Studio Przygotowawcze Wydawnictw „Edycja”, 2004, 51–62
- [40] Jankowski A., Ziemiańska E.: Immunoglobulina klasy D u dzieci ze znacznym obniżeniem stężenia IgA lub dysgammaglobulinemią klasy A. *Pediatr. Pol.*, 1985; LX: 642–645
- [41] Jerry L.M., Kunkel H.G., Grey H.M.: Absence of disulfide bonds linking the heavy and light chains: a property of genetic variant of alpha A2 globulins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1970; 65: 557–563
- [42] Jones S.P.: Role of intestinal T cells and intestinal lymphokine production in inflammatory bowel disease. W: *Frontiers of Mucosal Immunology*, red.: M. Tsuchiya. Elsevier, Amsterdam, 1991, 727–731
- [43] Kaetzel C.S., Robinson J.K., Chintalacharuvu K.R., Vaerman J.P., Lamm M.E.: The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes cross epithelial cells: a local defense function for IgA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 8796–8800
- [44] Kett K., Brandtzaeg P., Radl J., Haaajman J.J.: Different subclass distribution of IgA-producing cells in human lymphoid organs and secretory tissues. *J. Immunol.*, 1986; 136: 3631–3635
- [45] Klases I.S., Goertz J.H., van de Wiel G.A., Weemaes C.M., van der Meer J.W., Drenth J.P.: Hyper-immunoglobulin A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8: 58–61
- [46] Krotkiewski M., Madaliński K.: Im wyższy poziom higieny tym więcej alergii – paradoks naszych czasów. *Alergia Astma Immunol.*, 2000; 5: 1–6
- [47] Kulczuga A., Zwolińska D.: Znaczenie biologiczne IgA w świetle współczesnych poglądów. *Post. Med. Klin. Dośw.*, 1997; 6: 59–67
- [48] Kutteh W.H., Hatch K.D., Blackwell R.E., Mestecky J.: Secretory immune system of the female reproductive tract: I. Immunoglobulin and secretory component-containing cells. *Obstet. Gynecol.*, 1988; 71: 56–60
- [49] Lai K.N., Ho R.T., Lai C.K., Chan C.H., Li P.K.: Increase of both circulating Th1 and Th2 T lymphocyte subsets in IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994; 96: 116–121
- [50] Lai K.N., Leung J.C., Li P.K., Lui S.F.: Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991; 85: 240–245
- [51] Levan-Petit I., Lelievre E., Barra A., Limosin A., Gombert B., Preud'homme J.L., Lecron J.C.: Th2 cytokine dependence of IgD production by normal human B cells. *Int. Immunol.*, 1999; 11: 1819–1828
- [52] Lewandowicz-Uszyńska A.: Miejsce IVIG w leczeniu uogólnionych zakażeń. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2002; 56(Supl.): S85–S90
- [53] Lewandowicz-Uszyńska A.: Doustne preparaty szczepionkowe w leczeniu nawracających zakażeń. *Polska Medycyna Rodzinna*, 2004; 6: 677–680
- [54] Lewandowicz-Uszyńska A., Jurowska-Liput J., Koziol D., Jargulińska-Forysiak E.: Zakażenia mykoplazmatyczne - problem ciągle aktualny. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2002; 12: 318–321
- [55] Liblau R.S., Bach J.F.: Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1992; 99: 16–27
- [56] Litzman J., Broz P., Kral V., Lokaj J.: Successful gamma globulin therapy in a patient with anti-IgA antibodies. *Vnitr. Lek.*, 1997; 43: 102–104
- [57] MacDernott R.P.: Altered patterns of secretions of monomeric IgA and IgA subclass 1 (IgA1) by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1986; 91: 379–385
- [58] Majkowska-Skrobek G., Augustyniak D.: Struktura i funkcja podklas immunoglobuliny klasy A. *Kosmos*, 2004; 53: 155–165
- [59] Marshall-Clarke S., Reen D., Tasker L., Hassan J.: Neonatal immunity: how well it has grown up? *Immunol. Today*, 2000; 21: 35–41
- [60] Matricardi P.M., Bonini S.: High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin. Exp. Allergy*, 2000; 30: 1506–1510
- [61] Matthews V.B., Witt C.S., French M.A., Machulla H.K., De la Concha E.G., Cheong K.Y., Vigil P., Hollingsworth P.N., Warr K.J., Christiansen F.T., Price P.: Central MHC genes affect IgA levels in the human: reciprocal effects in IgA deficiency and IgA nephropathy. *Human Immunol.*, 2002; 63: 424–433
- [62] Mazzone A., Girola S., Fossati G., Mazzucchelli I., Ricevuti G.: Job syndrome (hyper-IgE) and hypo-IgA. A rare association of immunodeficiencies. *Recenti Prog. Med.*, 1996; 87: 71–74
- [63] McGhee J.R., Mestecky J., Elson C.O., Kiyono H.: Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. *J. Clin. Immunol.*, 1989; 9: 175–199
- [64] McKendry R.J.: Is rheumatoid arthritis caused by an infection? *Lancet*, 1995; 345: 1319–1320
- [65] Mestecky J., Bienenstock J., McGhee J.R., Lamm M.E., Strober W., Ogra P.L.: Historical aspects of mucosal immunology. W: *Mucosal Immunology*, red.: Ogra P., Mestecky J., Lamm M.E., Strober W., Bienenstock J., McGhee J.R. Academic Press, San Diego 1999, xxiii–xlili
- [66] Mestecky J., Lue C., Tarkowski A., Ladjeva I., Peterman J.H., Moldoveanu Z., Russell M.W., Brown T.A., Radl J., Haaajman J.J., Kiyono H., McGhee J.R.: Comparative studies of the biological properties of human IgA subclasses. *Protides Biol. Fluids*, 1989; 36: 173–182
- [67] Mestecky J., Russell M.W.: IgA subclasses. *Monogr. Allergy*, 1986; 19: 277–301
- [68] Mestecky J., Russell M.W., Elson C.O.: Intestinal IgA: novel views on its function in the defense of the largest mucosal surface. *Gut*, 1999; 44: 2–5
- [69] Mihola D., Frint B., Balogh Z.: Erosive polyarthritis in a patient with agammaglobulinemia. Primary immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. *Orv. Hetil.*, 2003; 144: 1919–1924
- [70] Munks R., Booth J.R., Sokol R.J.: A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immunohematol.*, 1998; 14: 155–160
- [71] Nadorp J.H., Voss M., Buys W.C., van Munster P.J., van Tongeren J.H., Aalberse R.C., van Loghem E.: The significance of the presence of anti-IgA antibodies in individuals with an IgA deficiency. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1973; 3: 317–323
- [72] Novak J., Julian B.A., Tomana M., Mestecky J.: Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy. *J. Clin. Immunol.*, 2001; 21: 310–327
- [73] Philipsen E.K., Bondesen S., Andersen J., Larsen S.: Serum immunoglobulin G subclasses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of different disease activities. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1995; 30: 50–53
- [74] Plummer N., Wood C.: The neonatal immune system and risk of allergy a delicate balancing act, positively influenced by probiotics and fatty acids. W: *Townsend Letters to Doctors and Patients*. [http://www.findarticles.com/p/articles/mi\\_m0ISW/is\\_2002\\_Feb-March/ai\\_82881788](http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0ISW/is_2002_Feb-March/ai_82881788) (21.11.2006)
- [75] Ramsey G.: The pathophysiology and organ-specific consequences of severe transfusion reactions. *New Horiz.*, 1994; 2: 575–581



- [76] Rifai A., Fadden K., Morrison S.L., Chintalacheruvu K.R.: The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake in human immunoglobulin (Ig)A1 and IgA2 isotypes. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 2171–2182
- [77] Rudkowski Z., Jankowski A., Stoczkowska M., Lesicki A.: Zachowanie się stężenia IgA w surowicy krwi, w kale oraz w ślinie u niemowląt po podaniu koncentratu IgA. *Mat. Nauk. XVIII. Ogólnopolskiego Zjazdu Pediatr.*, Wrocław 1976: 77–79
- [78] Russell M.W., Lue C., van den Wall Bake A.W., Moldoveanu Z., Mestecky J.: Molecular heterogeneity of human IgA antibodies during an immune response. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992; 87: 1–6
- [79] Sanal O., Ersoy F., Metin A., Tezcan I., Berkel A.I., Yel L.: Selective IgA deficiency with unusual features: development of common variable immunodeficiency, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Acta Pediatr. Jpn.*, 1995; 37: 526–529
- [80] Satsangi J. i wsp.: ANCA and HLA genes in North European patients with *ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 1996; 110: A1009
- [81] Saxon A., Shanahan F., Landers C., Ganz T., Targan S.: A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990; 86: 202–210
- [82] Schreiber S., MacDermott R.P., Raedler A., Pinnau R., Bertovich M.J., Nash G.S.: Increased activation of isolated intestinal lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1991; 101: 1020–1030
- [83] Silman A.J., Pearson J.E.: Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, 2002; 4(Suppl.3): S265–S272
- [84] Siwińska-Gołębiowska H., Borysewicz G., Buława E., Hofman H., Lambert I., Kunicka A., Jankowska B., Smogorzewska E.: Immunochemical properties and therapeutic usefulness of the preparation Igalina produced by Biomed. *Probl. Med. Wieku Rozwoj.*, 1979; 8: 152–164
- [85] Slater R.J., Ward S.M., Kunkel H.G.: Immunological relationships among the myeloma proteins. *J. Exp. Med.*, 1955; 101: 85–108
- [86] Stokłosa T.: Pierwotne niedobory odporności. W: *Immunologia*, red.: J. Gołąb, M. Jakóbskiak, W. Lasek. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 447–463
- [87] Strober W., Sneller M.C.: IgA deficiency. *Ann. Allergy*, 1991; 66: 363–375
- [88] Świerkot J., Lewandowicz-Uszyńska A., Jankowski A., Szechiński J.: Zmiany stawowe towarzyszące pierwotnym niedoborom odporności przebiegające z zaburzeniem syntezy przeciwciał. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 219–223
- [89] Targan S.R., Landers C.J., Cobb L., MacDermott R.P., Vidrich A.: Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells from ulcerative colitis patients. *J. Immunol.*, 1995; 155: 3262–3267
- [90] Thervet E.: Treatment of Henoch-Schoenlein purpura: what do we know, what do we need? 3. Congress of Nephrology in Internet, 2003. <http://www.uninet.edu/cin2003/conf/thervet/thervet.html> (21.11.2006)
- [91] Thoree V.C., Golby S.J., Boursier L., Hackett M., Dunn-Walters D.K., Sanderson J.D., Spencer J.: Related IgA1 and IgG producing cells in blood and diseased mucosa in ulcerative colitis. *Gut*, 2002; 51: 44–50
- [92] Ulvestad E.: Modelling autoimmune rheumatic disease: a likelihood rationale. *Scand. J. Immunol.*, 2003; 58: 106–111
- [93] Van Der Helm-Van Mil A.H., Smith A.C., Pouria S., Tarelli E., Brunskill N.J., Eikenboom H.C.: Immunoglobulin A multiple myeloma presentation with Henoch-Schoenlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1. *Br. J. Haematol.*, 2003; 122: 915–917
- [94] van der Meer J.W., Vossen J.M., Radl J., van Nieuwkoop J.A., Meyer C.J., Lobatto S., van Furth R.: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*, 1984; 1: 1087–1090
- [95] von Longhem E., Biewenga J.: Allotypic and isotypic aspects of human immunoglobulin A. *Mol. Immunol.*, 1983; 20: 1001–1007
- [96] Vořechovský I., Webster D.B., Plebani A., Hammarström L.: Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetration differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999; 64: 1096–1109
- [97] Wang L.C., Fudenberg H.H.: IgA and evolution of immunoglobulins. *J. Immunogenet.*, 1974; 1: 3–31
- [98] Wang L.H., Tsai M.J., Huang M.T., Lin S.C., Chiang B.L.: Autoimmune manifestations in patients with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr. Taiwan*, 1999; 40: 243–249
- [99] Weemaes C., Klasen I., Goertz J., Beldhuis-Valkis M., Olafsson O., Haraldsson A.: Development of immunoglobulin A in infancy and childhood. *Scand. J. Immunol.*, 2003; 58: 642–648
- [100] Wold A.E., Mestecky J., Tomana M., Kobata A., Ohbayashi A., Endo T., Eden S.C.: Secretory immunoglobulin A carries oligosaccharide receptors for *Escherichia coli* type 1 fimbrial lectin. *Infect. Immun.*, 1990; 58: 3073–3077
- [101] Zeman K., Lewandowicz-Uszyńska A.: Zastosowanie IVIG we wtórnych niedoborach odporności. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2002; 56(Supl.): S91–S102