

Odpowiedź immunologiczna na zarażenie grzybami*

The immune response to fungal infections

Piotr Kurnatowski¹, Anna J. Kurnatowska²

¹Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny, Plac Hallera 1, 90-647 Łódź

²Zakład Periodontologii i Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Pomorska 251, 92-216 Łódź

Adres do korespondencji: Piotr Kurnatowski; E-mail: pkurnatowski@wp.pl

ABSTRACT. In mycoses congenital – nonspecific innate as well as acquired immunity (involving neutrophils, monocytes, macrophages, dendritic cells and lymphocytes) both play important roles in host defence. Th₁ lymphocytes release cytokines (IL-2, IL-12, IFN γ) and stimulate cytotoxic cells and neutrophils to destroy fungal cells. Th₂ lymphocytes, on the other hand, suppress cellular immunity by releasing the cytokines IL-4, IL-6 and IL-10 which counter regulate the secretion of IL-2, IL-12, IFN γ and depress the activity of macrophages. Cellular mechanisms play essential roles in host responses to fungal infections. Dysfunction of T lymphocytes and a reduction in their number are typically observed in patients with mycotic diseases. There occurs a reduction of both T lymphocyte populations and the T-helper to T-suppressor cell number ratio, and these are of critical importance in explaining the diminished IgA production and enhanced adhesion of fungal cells to the surface of host cells as well as in facilitating the intrusion of fungi throughout the skin and mucous membranes. The specific immunological reaction, associated with the synthesis of antibodies against fungal cell wall or cytoplasmic antigens, is of little significance in protective immunity, but nevertheless has a rather important role to play in diagnosis as well as in supporting phagocytosis by inhibition of fungal cell adherence. In patients with mycoses, typically low blood serum level of the immunoglobulin class G and A and low sIgA in saliva are observed. A detailed understanding the nature and function of the immune system in mycoses is necessary to enable improvements in pharmacotherapy with antifungal antibiotics and chemotherapeutics, as well as to treatments based on immunotherapy and vaccination.

Key words: fungi, immunology, host-fungal system

W odpowiedzi na obecność grzybów, podobnie jak i w przypadku innych patogenów, w organizmie człowieka uruchamiane są, ściśle ze sobą powiązane, mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wrodzonej (nieswoistej) i nabytej (swoistej), które z jednej strony prowadzą do eliminacji czynnika wywołującego (funkcja obronna), z drugiej zaś mogą prowadzić do zaburzeń funkcjonowania organizmu (funkcja regulacyjna) i procesów chorobowych [1].

Elementami odporności wrodzonej, która charakteryzuje się małą swoistością, ograniczoną zdolnością do rozróżniania patogenów oraz małym zróżnicowaniem odpowiedzi (nie zależy od czynnika infekcyjnego), są czynniki: fizyczne (prawidłowa

ciągłość skóry i błon śluzowych oraz funkcjonowanie nabłonka rzęskowego dróg oddechowych, odruch kaszlowy), chemiczne (pH, enzymy – laktoferyna, lizozym, transferyna, laktoperoksydaza; białka ostrej fazy, cytokiny), biologiczne (m. in. komórki układu odpornościowego, ich produkty oraz funkcje, np. fagocytoza) [1,2].

Większość mechanizmów odpornościowych jest indukowanych po infekcji i ich aktywacja wymaga, aby niezmiennie molekularne struktury, wspólne dla dużej grupy patogenów (wzorce molekularne związane z patogenami – PAMP; ang. *pathogen associated molecular patterns*) były rozpoznawane przez zestaw receptorów dla tych ligandów (receptory

* Finansowane z działalności statutowej UM w Łodzi: 503-1013-1 i 503-2044-3

rozpoznające wzorce – PRR; ang. *pattern recognition receptors*), łącznie z receptorami Toll-podobnymi (TLR; ang. *Toll-like receptors*), które są elementami aktywującymi i pobudzającymi zarówno odporność wrodzoną, jak i nabytą [3]. TLR składają się z zewnątrzkomórkowych domen, które odróżniają produkty mikroorganizmów oraz domen cytoplazmatycznych, przekazujących sygnały przez wewnątrzkomórkowe białka, np. MyD88 do jądra, co zapoczątkowuje transkrypcję genów dla cząsteczek o aktywności przeciwdrobnoustrojowej i cytokin [4]. TLR występują na komórkach układu odpornościowego (makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty B, komórki tuczne, eozynofile, neutrofile), komórkach nabłonka, śródbłonka naczyń, adipocytach, kardiomiocytach, fibroblastach oraz keratynocytach, przy czym część z nich stwierdzana jest w błonie komórkowej (TLR1-2, TLR4-6, TLR10-11), a pozostałe – w cytoplazmie. Lokalizacja receptorów TLR we wrotach zakażenia umożliwia szybką aktywację komórek odpowiedzialnych zarówno za mechanizmy nieswoiste, jak i swoiste odporności [5]. Spośród 13 opisanych receptorów Toll-podobnych, TLR2, TLR4 i TLR6 łączą się z PAMP wielu mikroorganizmów, w tym grzybów. TLR2 występuje na monocytach, neutrofilach i komórkach dendrytycznych, TLR4 – na leukocytach, a TLR6 – na leukocytach i makrofagach; dla receptorów tych ligandami jest m.in. zymosan i mannan – składniki ściany komórkowej grzybów. TLR2 i TLR6 wspólnie indukują obronę organizmu przed grzybami, wzmagając syntezę i uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF α i IL-1 β , a także IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, defensyn oraz oddziałujących na transkrypcyjny czynnik jądrowy NF-kB w komórkach układu odpornościowego. TLR2 rozpoznaje komórki *Candida albicans*, konidia i strzępki kropidlaka, natomiast TLR-4 – strzępki *C. albicans* i kropidlaka. Rozpoznawanie przez TLR tylko określonych postaci morfologicznych grzyba może im ułatwiać przeżywanie *in vivo* [6,7]. Uwalniane czynniki przyciągają do miejsca inwazji komórki układu immunologicznego.

Znaczenie neutrofilii wynika z faktu ich szybkiego reagowania na obce organizmowi substancje, w tym patogeny. Jest ono możliwe dzięki obecności odpowiednich receptorów na powierzchni komórki (PRR, dla części Fc przeciwciał oraz składowych dopełniacza – CR1 i CR3), możliwości wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROI) oraz białek o właściwościach bójczych i statycznych. W ziarnistościach wewnątrzkomórkowych neutrofilii znajdują się

m.in. kwaśne hydrolazy lizosomowe, serprocydyny, defensyny, mieloperoksydaza i laktoferyna, które po pobudzeniu neutrofila (głównie przez IL-8 i TNF α) uwalniane są w procesie degranulacji wewnątrzkomórkowej – do fagolizosomu, dzięki czemu zamknięte w nim mikroorganizmy mogą zostać zniszczone oraz zewnątrzkomórkowej – do środowiska otaczającego komórkę. Grzyby jednakże rozwinęły mechanizmy wybiórczego hamowania wybuchu tlenowego poprzez produkowanie specyficznych enzymów, takich jak np. katalaza [3,8].

Należy podkreślić, że aktywowane przez TLR makrofagi zwiększają ekspresję antygenów zgodności tkankowej MHC I i MHC II oraz cząsteczek kostymulujących CD80 i CD86; komórki te efektywniej prezentują antygen limfocytom T i indukują oraz regulują swoistą odpowiedź immunologiczną poprzez wydzielanie cytokin: IL-1 α (pobudza proliferację limfocytów T pomocniczych), IL-8 (aktywuje neutrofile), TNF α , IFN γ , czy prostaglandyn PGE2 (pobudzają supresorowe limfocyty T). Makrofagi posiadają receptory wiążące określone cukry ściany komórkowej grzybów, np. β -glukan *C. albicans* lub galaktomannan *Aspergillus fumigatus* oraz receptory dla fragmentu Fc immunoglobulin i składowych dopełniacza. Receptory dla cukrów pośredniczą w lektynofagocytozie, a receptory dla immunoglobulin i komplementu – w immunofagocytozie [5,9].

Komórki dendrytyczne (DC) rozpoznają antygeny i modulują odpowiedź przeciwgrzybiczą gospodarza; migrują do śledziony, wnikają do węzłów chłonnych i indukują reaktywność miejscowych i obwodowych komórek Th przeciwko grzybom. Stwierdzono różnice w ekspresji receptorów Toll-podobnych w zależności od subpopulacji komórek dendrytycznych (mieloidalne/plazmocytoidalne) i ich dojrzałości; niedojrzałe DC (głównie mieloidalne) mają receptory TLR1-3, TLR5-6 i TLR8 oraz charakteryzują się silnymi właściwościami pinocytarnymi i endocytarnymi, natomiast plazmocytoidalne DC – receptory TLR1, TLR6-7 i TLR9-10, a także receptory chemokin i cząsteczek kostymulujących (CD40, CD80, CD86, OX40L). Komórki dendrytyczne wytwarzają duże ilości cytokin prozapalnych (GM-CSF, IFN γ , TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18), a także chemokin (MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 i MCAF) [5,10].

TLR i PRR determinują funkcjonalną plastyczność komórek dendrytycznych w odpowiedzi na grzyby i współdziałają w różnicowym rozpoznaniu ich morfotypów. Komórki dendrytyczne mogą

rozpoznać np. *A. fumigatus*, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*; otaczają drożdże *Candida*, konidia *Aspergillus* i strzępki obydwu rodzajów [11,12]. Rozpoznanie oraz pochłonięcie drożdży i konidiów występuje głównie drogą fagocytozy przez „owinięcie” (ang. *coiling phagocytosis*) (owinięcie mikroorganizmu przez pseudopodia fagocyta), bezpośrednio przez wiązanie receptorów mannozowych (MR) przez różne specyficzne cukry, receptorów DC-SIGN (ang. *dendritic cell specific*, CD209) i częściowo receptor komplementu (CR3) [8,13]. W odróżnieniu od tego, niszczenie strzępek zachodzi bardziej typowo poprzez fagocytozę typu „zamka błyskawicznego” (ang. *zipper mechanism*) (kolejne połączenia pomiędzy receptorami i ligandami na powierzchni fagocyta i patogena; konsekwentnie pseudopodia pochłaniają cząsteczki). Proces ten zachodzi z udziałem receptorów dla części Fc immunoglobulin – FcγR i CR3 [8,14,15].

Komórki tuczne (mastocyty) są aktywowane przez ligandy wiążące się z TLR1-2, TLR4, TLR6 i TLR9; uwalniają czynniki prozapalne, takie jak TNFα, GM-CSF, prostaglandyny, leukotrieny, histaminę, które nasilają stan zapalny i eliminują czynnik patogenny [5,16].

Eozynofile ograniczają migrację grzybów. Liczba granulocytów kwasochłonnych i ich zwiększona aktywność cytotoksyczna jest wynikiem produkcji cytokin (IL-3, IL-5, G-CSF, GM-CSF, TNFα) przez komórki tuczne, limfocyty i makrofagi. Aktywność cytotoksyczną wykazują również płytki krwi [1,5,16].

W przypadku grzybów z rodzaju *Candida* neutrofile i monocyty uszkodzają blastosporę, strzępkę i pseudostrzępkę. Duże rozmiary strzępek i pseudostrzępek *Candida* uniemożliwiają ich fagocytozę; w takim przypadku kilka fagocytów niszczy je zewnątrzkomórkowo. Neutrofile i monocyty rozpoznają, a następnie pochłaniają zopsonizowane oraz niezopsonizowane komórki drożdży przy udziale receptorów Toll-podobnych, oraz receptorów dla mannanu i β-glukanu na powierzchni komórki. Niszczenie odbywa się przy udziale mechanizmów tlenowych, z uwalnianiem reaktywnych form azotu (RNS) i tlenu (ROI), których natura i skuteczność różnią się w zależności od patogenu, a także typu komórek fagocytujących. ROI uszkodzają grzyby poprzez modyfikowanie białek, uszkodzanie kwasów nukleinowych oraz peroksydację lipidów. Wytwarzanie ROI jest inicjowane przez produkty mikroorganizmów i wzmagane, podobnie jak fagocy-

toza, przez opsoniny i cytokiny [2–4,17].

Przejście grzybów do naczyń krwionośnych powoduje pobudzenie komórek śródbłonna hamujących inwazję poprzez wydzielanie prozapalnych czynników pośredniczących i ekspresję cząsteczek przylegania leukocytów, które przyciągają i łączą zaktywowane leukocyty. Mediatory zapalenia w miejscu uszkodzenia powierzchni śródbłonna powodują uwalnianie przeciwdrobnoustrojowych białek z płytek krwi. *In vitro*, płytkowy czynnik-4 (PF-4), RANTES i indukowane trombiną bójcze białka (tPMP) są aktywne wobec komórek *Candida* [3,4].

W przypadku kropidlaków makrofagi pochłaniają i niszczą konidia, zapobiegając w ten sposób ich przekształceniu w strzępki. Powiększanie się konidiów wewnątrz makrofagów wydaje się niezbędne do ich zniszczenia; proces ten przebiega z zakwaszeniem fagolizosomów. Produkcja reaktywnych produktów o właściwościach utleniających w obrębie makrofagów (patrz wyżej) jest ważna dla zniszczenia konidiów, niemniej mechanizmy niszczące niezwiązane z utlenianiem (uwalnianie mieloperoksydazy, lizozymu i kationowych białek neutrofilii – defensyn) są równie istotne. Podobnie jak w przypadku *Candida*, duże rozmiary strzępek i pseudostrzępek uniemożliwiają ich fagocytozę i konieczne jest ich niszczenie zewnątrzkomórkowe. Konidia, kielkujące konidia oraz strzępki są silnie działającymi aktywatorami kaskady komplementu, powodując odkładanie się jego składników na powierzchni grzybów. Konidia spontanicznie pobudzają alternatywną drogę aktywacji komplementu, bez udziału przeciwciał i indukują chemotaksję neutrofilii, natomiast kielkujące konidia i przekształcające się w strzępki aktywują drogę klasyczną przy udziale naturalnych przeciwciał przeciw glukawanowi czy mannanowi. Możliwa jest też lektynowa droga aktywacji dopełniacza niezależna od przeciwciał, polegająca na wiązaniu się, w obecności jonów Ca²⁺, białka wiążącego mannozę (MBL; ang. *mannose binding lectin*) z cukrami obecnymi na powierzchni grzybów. Obecne w płucach w płynie pęcherzykowym białka A (SP-A) i D (SP-D) surfaktantu nasilają chemotaksję, wiązanie, fagocytozę i niszczenie za pomocą mechanizmów utleniających. Fagocytoza *Aspergillus* jest nasiloną przez opsonizację i cząsteczki prozapalne. TNFα wzmacnia zdolność neutrofilii do uszkodzenia strzępek, prawdopodobnie przez nasilenie mechanizmów bójczych tlenozależnych i wzrost aktywności antykonioidalnej makrofagów. G-CSF, GM-CSF i IFNγ wzmagają aktywność monocytów i neutrofilii prze-

ciwko strzępkom; IL-15 – niszczenie strzępek, a IL-8 – przyciąganie neutrofilów do miejsc zapalenia i uwalnianie białek o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Przeciwnie, produkcja IL-4 przez CD4+ limfocyty T osłabia przeciwwgrzybiczą aktywność neutrofilów. IL-10 osłabia intensywność wybuchu tlenowego i przeciwwgrzybiczą aktywność komórek jednojądrzastych wobec strzępek, ale wzmacnia ich fagocytarną działalność [3,4,17].

Grzyby wykształciły szereg mechanizmów, aby uniknąć fagocytozy, destrukcji i przeżyć wewnątrz makrofagów. Makrofagi stanowią środowisko, w którym grzyby dimorficzne (np. *Histoplasma capsulatum*) namnażają się i rozprzestrzeniają z płuc do innych narządów.

Zdolność *C. albicans* do utrzymywania się w tkankach gospodarza wiąże się z właściwościami immunosupresyjnymi glikoprotein ściany komórkowej; mannan i jego mannooligosacharydy mogą być potencjalnymi inhibitorami odporności komórkowej.

Elementami odporności nabytej, która charakteryzuje się wysoką swoistością, zdolnością do rozróżniania poszczególnych czynników infekcyjnych oraz dużym zróżnicowaniem odpowiedzi na nie, zwłaszcza w przypadku kolejnego z nimi kontaktu, są przeciwciała i cytokiny, a także limfocyty T i B. W odporności nabytej wyróżnia się 2 typy odpowiedzi: humoralną, realizowaną za pomocą przeciwciał syntetyzowanych przez limfocyty B i komórkową z udziałem limfocytów T [1–4,17].

Odpowiedź humoralna polega na produkcji swoistych immunoglobulin przeciwko antygenom ściany komórkowej lub antygenom cytoplazmatycznym grzyba, co ma znaczenie głównie diagnostyczne, wspomagające immunofagocytozę oraz hamujące adhezję komórek grzyba do komórek żywiciela.

Przeciwciała klasy A, zwłaszcza sekretoryjne, odgrywają istotną rolę w obronie błon śluzowych (układu oddechowego, pokarmowego, moczopłciowego) przed grzybami; biorą udział w ich aglutynacji, zapobiegają adhezji i inwazji do nabłonka oraz wydzielaniu przez grzyby enzymów będących determinantami patogenności. Uczestniczą także w aktywacji dopełniacza i w mechanizmie cytotoxiczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC; ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) [1–4,17].

Przeciwciała klasy G pełnią one zasadniczą rolę w odpowiedzi przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej i przeciwwgrzybiczej. Posiadają zdolność do opsonizacji komórek (co nasila proces fagocyto-

zy i eliminację obcych antygenów), neutralizacji toksyn, a także wiązania dopełniacza i jego aktywacji drogą klasyczną. IgG wspólnie z IgA i IgE, biorą udział w mechanizmie ADCC [1–4,17].

Przeciwciała klasy E uwalniają mediatory z komórek tucznych, co ułatwia powstanie miejscowego odczynu zapalnego; przyciągają granulocyty kwasochłonne wzmagając ich aktywność, a ponadto uczestniczą w reakcji ADCC [1–4,17].

IL-10 produkowana przez granulocyty obojętne, makrofagi, komórki dendrytyczne ma duże znaczenie w odporności przeciwwgrzybiczej. Działa ona hamująco na fagocyty, zmniejsza wydzielanie prozapalnych cytokin (TNF α , IL-1 β , IL-6 i IL-12), przesuwając równowagę odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi typu humoralnego. IL-10 może być również wytwarzane przez komórki regulacyjne T – Treg (=komórki supresyjne – Ts) – jest głównie odpowiedzialna za inwazje bezobjawowe oraz przewlekające się.

Wszystkie grzyby, które zarażają ludzi, pobudzają komórki dendrytyczne i fagocyty do produkcji IL-12, która podobnie jak IL-10, wytwarzana jest z udziałem różnych receptorów, w tym TLR. Jednocześnie jej tworzenie jest hamowane przez wiązanie CR3 na makrofagach przez *H. capsulatum* lub na komórkach dendrytycznych przez *C. albicans*.

IL-12 wspólnie z IL-18 pobudza IFN γ – kluczową cytokinę w kontrolowaniu odporności w zakażeniach grzybami. IFN γ , produkowany przez komórki T i NK, stymuluje migrację, przyleganie, fagocytozę i tlenowe mechanizmy niszczenia grzybów w neutrofilach i makrofagach, promuje i podtrzymuje reaktywność komórek Th1. Niedobór receptorów dla IFN γ występujący u niemowląt predysponuje do grzybic.

U pacjentów z grzybicami wykrywa się zaburzenia liczby i funkcji limfocytów T, uwalnających liczne cytokiny (IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ , GM-CSF). Następuje obniżenie liczby limfocytów T oraz proporcji komórek T-pomocniczych do T-supresorowych (indeks T_H/T_S), co ma istotne znaczenie w zmniejszaniu produkcji IgA, ułatwianiu przylegania komórek grzyba do komórek żywiciela oraz w pokonywaniu przez grzyby bariery błony śluzowej lub skóry. Miejscowa reakcja na antygeny grzybów w jamie ustnej lub pochwie może prowadzić do wzrostu prostaglandyn produkowanych przez makrofagi; powoduje to zmniejszone wytwarzanie IL-2, która blokuje proliferację limfocytów, zwłaszcza T [1–4,16].

Podstawową determinantą wrażliwości lub od-

porności na zarażenie grzybami jest zróżnicowanie limfocytów T na komórki Th₁ i Th₂. Limfocyty Th rozpoznają swoiste antygeny grzybów przygotowane przez komórki prezentujące antygen (m. in. makrofagi, komórki dendrytyczne). Rozwój odpowiedzi Th₁ (aktywacja odpowiedzi komórkowej – makrofagów, komórek NK, granulocytów obojętnochłonnych; nieznaczna aktywacja limfocytów B i produkcji przeciwciał) zależy od działania takich cytokin, jak np. IFN γ , TNF α , IL-2, IL-3, IL-12, przy względnym braku cytokin produkowanych przez Th₂, czyli np. IL-4, IL-5, IL-10, IL-25. Pod wpływem Th₂ następuje silna aktywacja limfocytów B i odpowiedź humoralna związana z wytwarzaniem IgA, IgE, IgG. Rozwojowi infekcji grzybami sprzyja przewaga liczebności limfocytów Th₂ nad Th₁, a także zmniejszone wytwarzanie niektórych cytokin o aktywności ochronnej [1–4,16].

Dokładne zrozumienie natury i funkcjonowania układu immunologicznego w grzybicach może zmienić podejście do leczenia grzybic, z farmakoterapii i stosowanych antybiotyków oraz chemioterapeutyków przeciwgrzybiczych do immunoterapii i szczepionek.

Literatura

- [1] Kowalski M. 2000. Immunologia kliniczna. Mediton, Łódź.
- [2] Kurnatowski P., Kurnatowska A.J. 2006. Układ żywi-ciel-grzyb. W: *Mikologia medyczna* (Red. A. Kurnatowska, P. Kurnatowski). Promedi, Łódź: 221-232.
- [3] Romani L. 2004. Immunity to fungal infections. *Nature Reviews* 4: 1-23.
- [4] Shoham S., Levitz S.M. 2005. The immune response to fungal infections. *British Journal of Haematology* 129: 569-582.
- [5] Majewska M., Szczepanik M. 2006. Rola receptorów Toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja w regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 60: 52-63.
- [6] Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P., Deptuła W. 2006. Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii. *Alergia Astma Immunologia* 11: 23-28.
- [7] Netea M.G., Ferwerda G., van der Graff Ch.A.A., van der Meer J.W.M., Kullberg B.J. 2006. Recognition of fungal pathogens by Toll-like receptors. *Current Pharmaceutical Design* 12: 4195-4201.
- [8] Niedźwiedzka P., Deptuła W. 2008. Fagocytoza granulocytów obojętnochłonnych – fakty znane i niezna-ne. *Medycyna Weterynaryjna* 64: 749-752.
- [9] Vazquez-Torres A., Balish E. 1997. Macrophages in resistance to candidiasis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 61: 170-192.
- [10] Szczepański J.M., Góralski M., Mozer-Lisewska I., Samara H., Żeromski J. 2004. Rola receptorów Toll-podobnych w odporności. *Postępy Biologii Komórki* 3: 543-561.
- [11] Huffnagle G.B., Deepe G.S. 2003. Innate and adaptive determinants of host susceptibility to medically important fungi. *Current Opinion in Microbiology* 6: 344-350.
- [12] Claudia M., Bacci A., Silvia B., Gaziano R., Spreca A., Romani L. 2002. The interaction of fungi with dendritic cells: implications for T_H immunity and vaccination. *Current Molecular Medicine* 2: 507-524.
- [13] Vincente-Manzanares M., Snachez-Madrid F. 2004. Role of the cytoskeleton during leukocyte responses. *Nature* 4: 110-120.
- [14] Deptuła W., Stasiak M., Tokarz-Deptuła B. 2006. Immunologia dla biologów – wydanie nowe. Wydawnictwo US, Szczecin.
- [15] Kwiatkowska K., Sobota A. 1999. Przekazywanie sygnału fagocytarnego od agregacji receptorów do przebudowy cytoszkieletu. *Postępy Biologii Komórki* 26: 59-81.
- [16] Kvedariene V., Białek-Gosk K., Białek S., Arnoux B. 2009. Mediatory reakcji alergicznej – udział w alergicznym nieżycie nosa. *Magazyn ORL* 7: 105-111.
- [17] Antachopoulos Ch., Walsh T.J., Roilides E. 2007. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *European Journal of Paediatrics* 166: 1099-1117.

Wpłynęło 24 września 2009

Zaakceptowano 7 grudnia 2009