



Jak układ odpornościowy człowieka reaguje na palenie papierosów?

How the human immune system responds to smoking?

Joanna Palma¹, Beata Tokarz-Deptuła², Agnieszka Bańska³, Wiesław Deptuła¹

¹Katedra Mikrobiologii,

²Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

³ALAB Laboratorium, Pracownia Mikrobiologii, ul Stępińska 22/30, 00-739 Warszawa

Streszczenie

Palenie papierosów ma niszczący wpływ na organizm palacza, a także na osoby narażone na bierne wdychanie dymu papierosowego. Mimo tych faktów mało jest danych na temat działania dymu papierosowego na układ odpornościowy, co wynika z faktu obecności w nim ponad 4500 różnych składników, które często mają działanie przeciwstawne, choć wiadomo, że na organizm człowieka oddziałują toksycznie, mutagennie i rakotwórczo. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że dym tytoniowy wywiera wpływ na układ odpornościowy, w tym na odporność naturalną i adaptacyjną, przy czym należy zaznaczyć, że wpływ ten stanowi sumę działania poszczególnych jego składników.

Słowa kluczowe

dym tytoniowy, układ odpornościowy

Summary

Cigarette smoking has a devastating effect on the smoker's body as well as on people exposed to secondhand smoke inhalation. Despite these facts, there is little data on the effects of cigarette smoke on the immune system, which results from the fact that there are more than 4,500 different components in it, which often have an opposite action to each other, although it is known that

the human body is toxic, mutagenic and carcinogenic. Recent studies have shown that tobacco smoke affects the immune system, including natural and adaptive immunity, but it should be noted that this influence is the sum of its components.

Key words

tobacco smoke, immune system

Wprowadzenie

Od dawna wiadomo, że palenie papierosów ma niszczący wpływ na organizm palacza, a także na osoby narażone na bierne wdychanie dymu papierosowego. Na świecie ponad miliard ludzi pali papierosy, a mniej więcej połowa z nich doświadcza chorób spowodowanych tym nałogiem, do których zalicza się poważne dolegliwości takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, POChP) czy choroby sercowo-naczyniowe. Nadto ok. 5% palaczy choruje na nowotwory, w tym na raka płuc. Nie można także zapomnieć o konsekwencjach, jakie niesie za sobą bierne wdychanie dymu papierosowego, jak choćby wzrost ryzyka zakażeń czy sprzyjanie rozwojowi chorób układu oddechowego, m.in. astmy [6, 9, 12].

Mimo tych faktów mało jest danych na temat działania dymu papierosowego na układ odpornościowy, co wynika z faktu obecności w nim ponad 4500 różnych składników, które często mają działanie przeciwstawne, choć wiadomo, że na organizm człowieka oddziałują toksycznie, mutagennie i rakotwórczo. Wśród niebezpiecznych związków dymu tytoniowego znajdują się toksyny (np. nikotyna, tlenek węgla, amoniak, aceton, hydrochinon), karcynogeny (np. metylocholanren, benzo- α -pireny, akroleina), reaktywne ciała stałe z powierzchnią aktywną katalitycznie oraz utleniacze: aniony ponadtlenkowe czy tlenki azotu. W świeżym dymie papierosowym znajdują się miliardy reaktywnych grup chemicznych, w tym o wspomnianych właściwościach utleniających. Wśród zmian powodowanych przez reaktywne cząsteczki dymu papierosowego wymienić należy podstawienia w DNA, zniszczenie lipidów, białek, macierzy wewnątrzkomórkowej oraz organelli komórek, w tym materiału genetycznego DNA czy RNA. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że dym tytoniowy wywiera wpływ na układ odpornościowy, w tym na odporność naturalną i adaptacyjną, przy czym należy zaznaczyć, że wpływ ten stanowi sumę działania poszczególnych jego składników.

Przykładowo utleniacze, nikotyna oraz niektóre składniki aromatyczne dymu tytoniowego mają działanie immunosupresyjne i przeciwzapalne poprzez modyfikowanie szlaków transkrypcyjnych w komórkach, podczas gdy zniszczenia powodowane przez reaktywne cząsteczki dymu papierosowego wzmagają u ludzi reakcje odpornościowe [1–12].

Wpływ dymu tytoniowego na nabłonek oddechowy

Urzęsiony nabłonek układu oddechowego, pokryty warstwą śluzówki, stanowi pierwszą linię obrony organizmu przed środowiskowymi czynnikami niekorzystnymi, jak choćby wirusy infekujące układ oddechowy. Reakcja obronna zachodzi drogą mechaniczną poprzez wymiatanie szkodliwych cząsteczek, ale również przez fagocytowanie i zabijanie niektórych patogenów oraz aktywację komórek odpornościowych. Palenie papierosów wywiera niekorzystny wpływ na nabłonek oddechowy, naruszając jego integralność, wzmagając przepuszczalność i zaburzając oczyszczanie się pokrywającej go warstwy śluzu. Wykazano, że dym papierosowy aktywuje produkcję czynników prozapalnych w komórkach nabłonka oddechowego. Palenie papierosów doprowadza bezwzględnie do zniszczeń oksydacyjnych lipidów błonowych i powstania jednoniciowych przerw w DNA, co z kolei uruchamia szlaki naprawcze i kaskadę apoptotyczną. Zniszczenia w DNA mogą się także umiejscowić w komórkach prekursorowych nabłonka oddechowego i zostać w nich utrwalone jako mutacje, czego naturalną konsekwencją jest jego trwała zmiana. W rezultacie palenia papierosów osłabia się działanie ochronne nabłonka oddechowego, jako że powoduje jego zniszczenie i chroniczne stany zapalne, a niekiedy również transformację mogącą przejść w proces nowotworzenia [1, 2, 5–12].

Dym papierosowy a makrofagi

Makrofagi pęcherzykowe płuc są bardzo ważnymi elementami obronnymi tego narządu, bo dzięki swojej lokalizacji, w tym także jako nietypowe komórki prezentujące antygen, biorą udział w wykrywaniu i eliminowaniu mikroorganizmów oraz substancji obcych, choć także poprzez m.in. aktywność fagocytarną i(lub) cytotoksyczną przyczyniają się do likwidacji mikroorganizmów i substancji obcych. Komórki te wykazują dużą wrażliwość na traktowanie dymem papierosowym. W wyniku jego działania dochodzi do wzrostu ich liczby i wzmożonego wytwarzania przez

nie czynników prozapalnych, w tym IL-8, reaktywnych form tlenu, a także enzymów proteolitycznych, co prowadzi do stanów zapalnych i niszczenia tkanki płucnej. Także zdolność tych komórek do fagocytowania bakterii i ciałek apoptotycznych w procesie eferocytozy oraz rozpoznawania PAMP (wzorców molekularnych związanych z patogenami) jest u palaczy osłabiona. Znajduje to potwierdzenie w przebiegu POChP, gdzie dochodzi do wtórnego zapalenia w wyniku upośledzenia zdolności makrofagów do pochłaniania substancji obcych oraz w procesie eferocytozy ciałek apoptotycznych, a także w ostrym zapaleniu płuc u palaczy, gdzie rejestrowana jest obniżona ekspresja czynników prozapalnych w odpowiedzi na stymulację receptorów Toll-podobnych (TLR) – elementów układu odpornościowego, które są najsilniejszymi aktywatorami reakcji immunologicznych. Ponadto makrofagi pęcherzykowe palaczy produkują znacznie więcej anionów nadtlenkowych, które również mogą stać się przyczyną uszkodzenia płuc. Badania na myszach traktowanych dymem tytoniowym wykazało, że ekspresjonują one zmieniony profil czynników zapalnych po stymulacji nietypowymi szczepami *Haemophilus influenzae*. Zarejestrowano obniżony poziom czynnika martwicy guza (TNF – *tumor necrosis factor*), podczas gdy poziom takich czynników prozapalnych jak ligand 2 chemokiny CC (CCL2, CC – *chemokine ligand 2*), ligand 10 chemokiny CXC (CXCL10, CXC – *chemokine ligand 10*) oraz ligand 9 chemokiny CC (CCL9) i IL-8 był wyraźnie zwiększony. Dowiedziono także, że palenie papierosów może indukować częściową dezaktywację makrofagów typu M1 (aktywowanych interferonem γ -INF γ wydzielanym przez limfocyty T cytotoksyczne – T $_c$ – i ekspresjonujące syntezę tlenu azotu) lub częściową aktywację makrofagów typu M2 (aktywną interleukiną 4 lub interleukiną 13, wydzielanymi także przez limfocyty T $_c$ i ekspresjonujących arginazę 1). Zmiany tego typu wpływają negatywnie na układ odpornościowy i jego odpowiedź na choroby, gdyż prawidłowa obrona organizmu gospodarza wymaga uruchomienia każdorazowo odpowiedniej drogi aktywacji makrofagów dla poszczególnych patogenów [2, 5, 9–12].

Dym papierosowy a komórki NK

Komórki NK (*natural killer*), poprzez swoje działanie cytotoksyczne i bójcze, pomagają organizmowi gospodarza w zwalczaniu mikroorganizmów, choć przede wszystkim wykazują działanie przeciwnowotworowe. Mechanizmem ich działania to cytotoksyczność m.in. z udziałem perforyny

i grzymów, a także uwalnianie wielu cytokin i chemokin prozapalnych czy indukowanie zewnątrzpochodnego szlaku apoptozy. Wykazano, iż palenie papierosów obniża liczbę i aktywność komórek NK i poprzez ten stan obniżona jest aktywność cytotoksyczna i następuje spadek produkcji cytokin, w tym TNF, co przyczynia się do zwiększonego ryzyka infekcji i zachorowania m.in. na nowotwory. Co więcej, sugeruje się, iż w przypadku choroby nowotworowej płuc u palaczy istnieje wyższe ryzyko przerzutów niż u osób niepalących, czego jedną z przyczyn jest zaburzona aktywność komórek NK [2, 9, 10].

Dym papierosowy a komórki dendrytyczne

Komórki DC to swoiste komórki prezentujące antygen i stanowiące wysoce wyspecjalizowany element układu odpornościowego, prezentujący antygeny. Są one niezbędne dla prawidłowej odpowiedzi odpornościowej warunkowanej głównie limfocytami T. Są one silnie narażone na działanie dymu tytoniowego z uwagi na ich lokalizację w tkance płuc. Badania kliniczne wskazują, iż w oskrzelach palaczy chorujących na COPD liczba dojrzałych komórek DC jest zredukowana, w oskrzelach występuje zwiększona liczba niedojrzałych komórek DC w stosunku do niepalących osób cierpiących na COPD i palących osób, które nie chorują. Taka sytuacja u osób chorujących na COPD jest spowodowana tym, że składniki dymu papierosowego tłumią dojrzewanie komórek DC w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia oraz ich aktywację, a promują wytwarzanie metaloproteiny macierzy pozakomórkowej (MMP) i w konsekwencji prowadzą do zmniejszenia proliferacji limfocytów T CD4+ i zaburzeń ich funkcji. Zarejestrowano, że u osób, które przestały palić papierosy, liczba dojrzałych komórek DC wzrastała i osiągała poziom podobny jak u osoby niepalącej, co wskazuje, że palenie papierosów wpływa na ich liczbę, choć może także oddziaływać na ich aktywność. Wykazano, że palenie papierosów obniża na powierzchni DC najbardziej potrzebne w ich aktywności receptory, jakimi są główne znaczniki zgodności tkankowej klasy II (MHC II). Zmniejsza także zdolność komórek DC do indukowania limfocytów T do syntezy IL-2. Palenie papierosów pogarsza również drożność dróg oddechowych, co warunkowane jest zwiększoną liczbą i wzrostem aktywności komórek DC [2, 6, 7, 9, 10].

Dym papierosowy a limfocyty B

U wieloletnich palaczy stwierdza się dużą liczbę limfocytów B w płucach, głównie limfocytów B pamięci. Przyjmuje się, że dym papierosowy działa także jako adiuwant, indukując w płucach produkcję czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (GM – CSF), który zwiększa nie tylko liczbę granulocytów i makrofagów, lecz także zdolność komórek DC do prezentacji antygenów, co prowadzi do indukcji odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów Th2, które mogą być przyczyną zarówno chorób płuc indukowanych paleniem, jak i autoimmunizacji. Ponadto wykazano również, że palenie papierosów zmniejsza w surowicy liczbę wszystkich klas immunoglobulin (Ig) za wyjątkiem IgE. Dowiedziono, iż reaktywność przeciwciał na różnego rodzaju antygeny jest znacznie osłabiona u osób narażonych w sposób ciągły na dym tytoniowy. W płucach długoletnich palaczy formują się „grudki” limfocytów B, które mogą mieć udział we wzmacnianiu procesów alergicznych i mogą ułatwiać odpowiedź immunologiczną na autoantygeny. Wykazano na myszach, że dym tytoniowy wpływa na rozwój limfocytów B w szpiku i na predyspozycję występowania raka prostaty u mężczyzn [2, 9, 10].

Dym tytoniowy a limfocyty T

Z badań wynika, że dym tytoniowy wpływa na różne populacje limfocytów T, w tym szczególnie na limfocyty pomocnicze (Th1, Th2, Th17), a także na limfocyty T regulatorowe (Treg) i limfocyty T cytotoksyczne (Tc). Stwierdzono, iż u myszy poddanych działaniu dymu papierosowego z rozwiniętą rozedmą płuc spowodowaną tym czynnikiem występujące tam limfocyty Tc powodują stan zapalny i zniszczenie tkanek. Wykazano także u myszy poddanych działaniu dymu tytoniowego, że limfocyty Tc rozwijały się oligoklonalnie (tzn. z jednej lub kilku komórek), a stan taki utrzymywał się przez 6 miesięcy po ustaniu ekspozycji. Dowiedziono również, że palenie papierosów powoduje retencję limfocytów T pamięci i komórek Tc specyficznych dla wirusów, co osłabia ich zdolność obronną. W przypadku limfocytów Th obserwowano u ludzi, którzy palą papierosy, ich oligoklonalny rozwój, a u biernych palaczy zaobserwowano zwiększoną liczbę limfocytów T. U myszy z COPD wykazano aktywację limfocytów Th17 i zwiększone wydzielanie IL-6, IL-17 i IL-23, a u myszy z rozedmą płuc IFN- γ przez limfocyty Th1. Dodatkowo wykazano, że palenie papierosów przyspiesza skracanie telomerów, a tym samym starzenie się

limfocytów T, co może być przyczyną zmniejszania się różnorodności swoistych receptorów dla limfocytów T, to jest receptorów TCR (*T-cell receptor*), a przez to rejestruje się zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe. U osób palących, cierpiących na POChP oraz na reumatoidalne zapalenie stawów, wykazano silną aktywację komórek Th17 i zarejestrowano zredukowaną liczbę limfocytów T regulatorowych, co może być przyczyną zaburzeń odporności ogólnej. Natomiast u osób z zapaleniem płuc i astmą obserwuje się aktywację limfocytów Th2, choć stwierdza się również, że nikotyna może osłabiać objawy alergii poprzez osłabienie limfocytów Th2 oraz przez zmniejszenie poziomu IL-4, IL-13 i IL10 oraz cytokin przeciwzapalnych i czynnika transformującego wzrost – beta (TGF- β). Dym tytoniowy doprowadza ponadto u astmatyków do podwyższenia poziomu komórek DC CD8 α + w węzłach chłonnych śródpiersia oraz limfocytów T CD8+ w płucach, co prawdopodobnie wiąże się ze zmniejszeniem liczby eozynofili, IL-4, IL-13 oraz ze zwiększeniem liczby neutrofilii [2, 6, 7, 9, 10].

Podsumowanie

Prowadzone badania nad wpływem palenia na organizm, w tym także na układ odpornościowy, dostarczają ciągle wielu złych informacji odnośnie do ludzkiego zdrowia. Wprawdzie różnorodność składników zawartych w dymie tytoniowym i różnice osobnicze w funkcjonowaniu układu odpornościowego utrudniają wyciąganie jednoznacznych wniosków, pewne jest, że palenie papierosów oraz bierne wdychanie dymu tytoniowego jest ponad wszelką wątpliwość bardzo szkodliwe dla człowieka, a także innych organizmów. Nawet biorąc pod uwagę fakt, iż układ odpornościowy człowieka jest mechanizmem niezwykle sprawnym i zazwyczaj potrafi skutecznie zwalczać skutki szkodliwych dla zdrowia zachowań człowieka, należy wiedzieć, że ryzyko zachorowania, jakim obciąża nałóg palenia papierosów, jest bardzo wysokie. W profilaktyce zdrowia publicznego w żadnym razie nie należy zaniedbywać działań ograniczających wpływ dymu papierosowego na zdrowie człowieka.

Piśmiennictwo

1. Brüggemann TR, Fernandes P, Oliveira LM, Sato MN, Martins MA, Arantes-Costa FM. Cigarette smoke increases CD8 α + dendritic cells in

- an ovalbumin - induced airway inflammation. 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00718
2. Deptuła W, Tokarz-Deptuła B, Pisarski RK. Immunologia – fakty zane i nieznanne. Wyd. PWSZ, Legnica, 2014.
 3. Gaschler GJ i wsp. Bacteria challenge in smoke-exposed mice exacerbates inflammation and skews the inflammatory profile. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 179, 666–675, 2009.
 4. Kaczmarczyk M, Niedźwiecka P, Deptuła W. Charakterystyka komórek dendrytycznych. *Adv. Clin. Exp. Med.* 15, 575–580, 2006.
 5. Motz GT i wsp. Persistence of lung CD8 T cell oligoclonal expansions upon smoking cessation in a mouse model of cigarette smoke-induced emphysema. *J. Immunol.* 181, 8036–8043, 2008.
 6. Rennard SI. Cigarette smoke in research. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 31, 479–480, 2004.
 7. Robbins CS, Franco F, Mouded M, Cernadas M, Shapiro SD. Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice. *J Immunol.*, 180, 6623–6628, 2008.
 8. Rotroff DM i wsp. Maternal smoking impacts key biological pathways in newborns through epigenetic modification in utero. *BMC Genomics*, 17, 976, 2016.
 9. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 372–377, 2002.
 10. Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 377–384, 2009.

11. Qiu F i wsp. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget*. 8, 268–284, 2017.

12. Zhou Z. Are healthy smokers really healthy? *Tob. Induc. Dis.* 2017, Doi 10.1186/s12971-016-0101-z

Address for correspondence / Adres do korespondencji

Wiesław Deptuła
Katedra Immunologii, Wydział Biologii
Uniwersytet Szczeciński
ul. Felczaka 3c, 71 – 412 Szczecin
tel. 091 444 1605
e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl