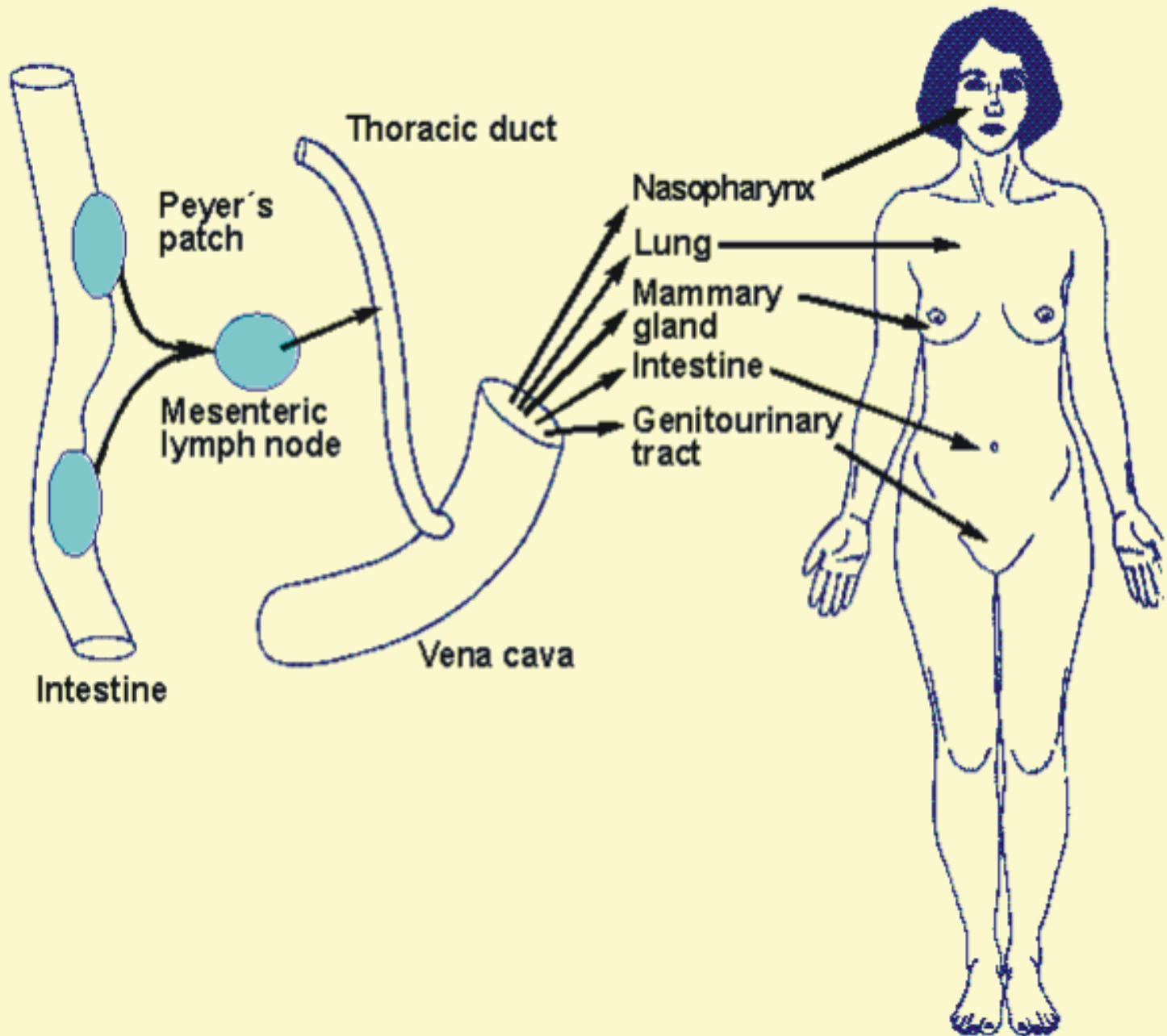


Slizniční a kožní imunita

Slizniční povrchy

- Oddělení vnějšího prostředí od vnitřního prostředí člověka
- Slizniční povrchy jsou zodpovědné za resorpci živin, výměnu plynů x obrovské množství podnětů (složky potravy, fyziologická mikroflóra, indiferentní mikroflóra, enviromentální podněty) – nesmí dojít ke vzniku imunitní odpovědi
- X patogenní mikroby – nutná imunitní reakce – eliminaci patogenů – reparace poškození

SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



Mukózní imunitní systém – MALT (Mucosa- Associated Lymphoid Tissue)

- GALT – Gut- Associated Lymphoid Tissue – slizniční imunitní systém trávicího traktu
- BALM – Bronchus-Associated Lymphoid Tissue- slizniční imunitní systém dýchacího traktu
- NALT- Nasal – Associated Lymphoid Tissue – nasální imunitní systém
- Močopohlavní slizniční imunitní systém
- Oko, slinné žlázy, střední ucho

Regionalizace imunitního systému

TABLE 13–1 Features of Regional Immunity

Region	Special Challenges	Special Anatomic Features	Specialized Cells or Molecules: Functions
Gastrointestinal tract	Tolerance of food antigens Tolerance to commensal microbiota but responsive to rare pathogens Enormous surface area	Tonsils Peyer's patches, lamina propria follicles	Intestinal epithelial cells: mucus secretion M cells: luminal antigen sampling Paneth cells: defensin production Secretory IgA, IgM: neutralization of microbes in the lumen DC subsets: luminal antigen sampling; lamina propria antigen sampling; T cell tolerance induction; effector T cell activation; induction of B cell IgA class switching; imprinting gut-homing phenotypes of B and T cells
Respiratory system	Exposure to mix of airborne pathogens and innocuous microbes and particles	Adenoids	Ciliated respiratory epithelial cells: mucus and defensin production and movement of mucus with trapped microbes and particles out of airways Secretory IgA, IgM, IgG: neutralization of microbes outside epithelial barrier
Cutaneous immune system	Large surface area	Keratinizing stratified squamous epithelial barrier	Keratinocyte: keratin production, cytokine and defensin secretion Langerhans cell: epidermal antigen sampling DC subsets: dermal antigen sampling; T cell tolerance induction; effector T cell activation and imprinting skin-homing phenotype

Regionalizace imunitního systému

TABLE 13–2 Numbers of Lymphocytes in Different Tissues

Spleen	72×10^9
Bone marrow	50×10^9
Blood	10×10^9
Skin	20×10^9
Gastrointestinal tract	50×10^9

Data from Clark RA, B Chong, N Mirchandani, NK Brinster, K Yamanaka, RK Dowkiert, and TS Kupper. The vast majority of CLA⁺ T cells are resident in normal skin. *Journal of Immunology* 176:4431-4439, 2006; Ganusov AA and De Boer RJ. Do most lymphocytes in humans really reside in the gut? *Trends in Immunology* 28:514-518, 2007.

Každý regionální imunní systém má

- Vlastní unikátní anatomii zahrnující sekundární lymfoidní tkáň
- Zahrnuje speciální typy buněk a molekul, které se zřídka vyskytují v jiných místech (Langerhansovy buňky v kůži, M buňky ve střevě, Tg,d v epitelu, B lymfocyty produkující IgA v mukóze)
- Vlastní imunoregulační mechanismy

SLIZNICE A KŮŽE (EPITELEM KRYTÉ POVRCHY)

- Povrch sliznic zažívacího traktu..... 200 m²
- Povrch dýchacího traktu..... 80 m²
- Povrch kůže 2 m²
- Podněty: potrava ~ tuny
mikrobiota 10¹⁴ bakterií
antigeny ve vzduchu
- Obměna epitel. buněk střeva 10¹¹/den
- Produkce IgA (převyšuje ostatní isotypy)... 5-9g/den
- 90% infekčních agens vstupuje sliznicemi
- 80% imunologicky aktivních buněk organismu je ve sliznicích

Slizniční imunitní systém gastrointestinálního traktu GALT

- Difúzně rozptýlené lymfoidní buňky střevní sliznice
- Agregáty lymfoidních buněk v mukózní vrstvě
- Peyerovy pláty
- Apendix
- Mezenterické lymfatické uzliny
- Játra

Imunita gastrointestinálního systému

2 základní charakteristiky:

Mukóza tenkého a tlustého střeva – větší než 200m² (velikost tenisového kurtu)

500 různých druhů bakterií – dohromady 10¹⁴ buněk – 10x více než buněk člověka

Soustředěno okolo 80% imunokompetentních buněk těla – největší lymfytický orgán) spolu s kůží

Buňky střevního epitelu

Vznikají diferenciací multipotentní kmenové buňky:
4 typy buněk:

Enterocyty, kolonocyty v tlustém střevě
rychlá obměna - 18 h

Pohárkové buňky - granula mucinu produkují hlen

Panethovy buňky - na dně krypt tenkého střeva,
sekreční granula - defensiny, žijí 20 dní

M- buňky - v epitelu kryjícím lymfatické folikuly

Buňky střevního epitelu

- Epitelové buňky
 - Součást fyziologických bariér: pevné spojení epitel. buněk, tvorba hlenu, rychlá obnova slizniční vrstvy
 - Krátce žijící, 3-5 dní, rychlá obměna
 - Mikrob, který pronikl do epitelové buňky, nemůže invadovat do podslizniční vrstvy díky rychlému odlučování buněk
 - Udržování střevní homeostázy regulací absorpce vody, elektrolytů a živin
 - Povrch buněk chráněn a muciny - tvorba hlenu a glykosaminoglykany – glykokalyx) obojí produkováno každých 6 -12 hodin
 - Schopny diskriminace mezi patogenní a nepatogenními mikroorganismy – zajištěno intracelulární lokalizací PAMP receptorů (TLR2,4,5,6,7,9; NLR receptory pro flagelin)

Buňky střevního epitelu

- Obměna je regulována mírou expozice potravním faktorům
- Podvýživa či absence potravinových podnětů vede k atrofii epitelové vrstvy
- Stimulace proliferace epitelových buněk působením mikrobiálních podnětů – výrazně omezena u bezmikrobních zvířat

Úloha epitelových buněk

- Přímá ochrana před vniknutím mikroorganismů
- Kooperace s intraepitelovými T-lymfocyty pomocí adhezivních interakcí
- Produkce humorálních složek regulujících aktivitu epitelových buněk

Epitelové buňky

- Bez aktivace nízká exprese TLR2 a TLR4
- Po aktivaci produkce prozánětlivých cytokinů: TNF alfa, GM-CSF, IL-8, zvyšování exprese TLR4
- Přítomny receptory pro IL2, a další cytokiny
- Po aktivaci zvýšení exprese HLA-II, působením IFN- γ – produkován intraepitelovými T-lymfocyty, zvyšuje se schopnost ep. buněk prezentovat Ag
- Konstitutivně přítomna molekula CD1d – předkládání antigenů ne-proteinové povahy – např. lipopolysacharidů

Epitelové buňky střeva

- Na svém povrchu mají Fc receptory: FcγRII a FcγRIII a dále neonatální FcRn
- neonatální FcRn – přenos mateřských IgG in utero
- U dospělých přenos imunokomplexů IgG a ciz. Ag do podslizniční vrstvy – pro zpracování dendritickými bb.

Pohárkové buňky

- Vytváří ve velkém množství muciny - hydratované gely skládající se z různých glykoproteinů
- Funkce mucinů: lubrikace a ochrana střevních klků
- Interakce s lysozymem a sekrečními imunoglobuliny
- Hlen chrání epitelové buňky před přichycením mikroorganismů

Panethovy buňky

- Sekreční epitelové buňky
- Produkce lysozymu, fosfolipázy A
- Produkce defenzínů – vazba na mikrobiální membrány s velkým obsahem záporně nabitých fosfolipidů a působí mikrobicidně (*Listeria*, *Esherichia*, *Salmonella*, *Candida Albicans*)
- Lokalizovány v blízkosti proliferujících kmenových buněk, které chrání před mikrobiálním poškozením

Intraepiteliální T lymfocyty

- Lokalizovány zejména v klcích tenkého střeva
- Tc lymfocyty (CD3+8+), působí cytotoxicky – granzym nebo vazbou přes Fas-FasL na infikované nebo nádorově změněné epiteliální bb.
- 75% exprimuje receptor $\alpha\beta$ oligoklonálního charakteru
- Regulace nežádoucích reakcí proti potravinovým Ag
- 25% exprimuje receptor $\gamma\delta$ – sekrece cytokinů důležitých při hojení epitelii

M - BUŇKY V EPITELU KRYJÍCÍM LYMFATICKÉ FOLIKULY

Epitelové buňky s nízkým nebo chybějícím kartáčkovým lemem, minimální glykokalyx, bez lysozomálních struktur, basolaterálně výběžky

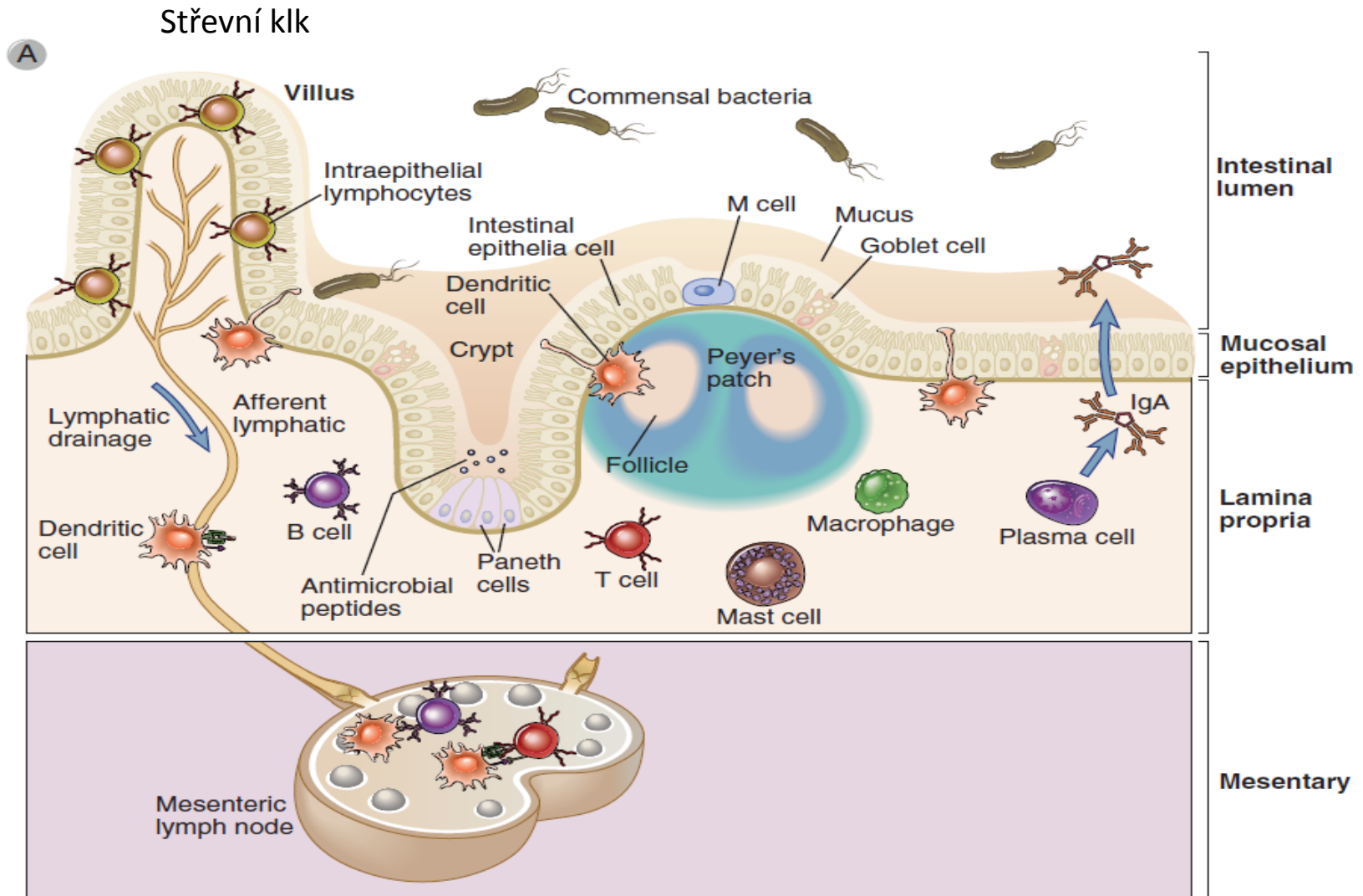
Funkce: transport antigenů do lymfatického folikulu

Počet: 1/100 - 1/1000 konvenčních enterocytů

Lymfoidní folikuly

- Organizovaný lymfoidní systém
- V epiteliální vrstvě sliznic nebo těsně pod touto vrstvou
- Peyerovy plaky – tvořeny více než 100 folikulů s centrální zónou složenou z lymfocytů B a menším počtem lymfocytů T
- Uprostřed jsou folikulární dendritické buňky, dendritické buňky a makrofágy
- V interfolikulární oblasti se nacházejí venuly s vysokým epitelem – exprese adhezivních molekul – zachycení lymfocytů z oběhu

Gastrointestinální imunitní systém



„Homing“ lymfocytů

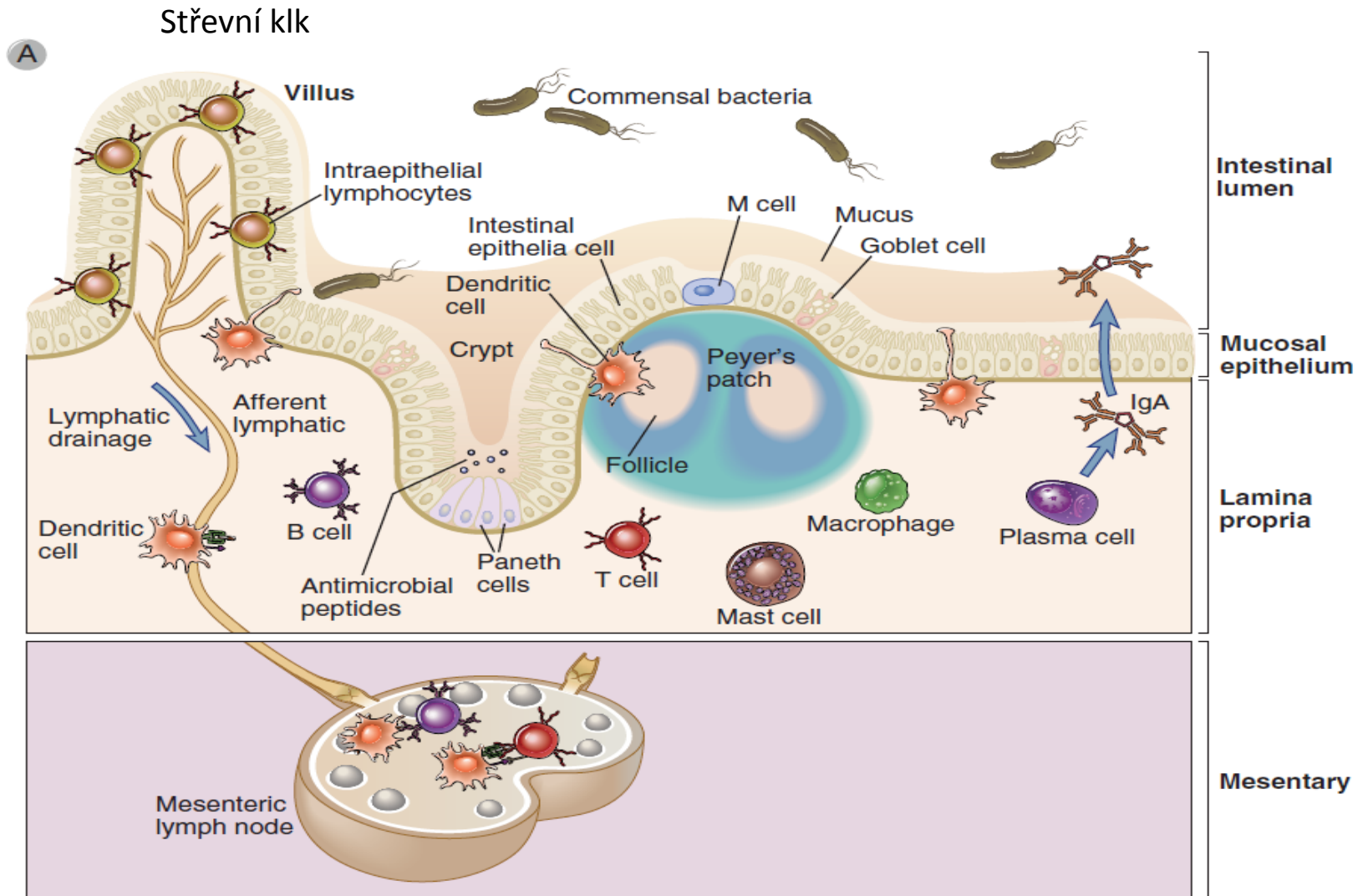
- Řízená migrace a usazování se lymfocytů u určitých tkáních imunitního systému.
- Je závislá na expresi adhezivních molekul označovaných jako **homingové receptory** na lymfocytech.
- Na endoteliích cílových tkání jsou exprimovány příslušné ligandy pro tyto receptory, označované jako **adresiny**.

Venuly s vysokým endotelem

(High endothelial venules)

- Specializované venuly, místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T-lymfocytů.

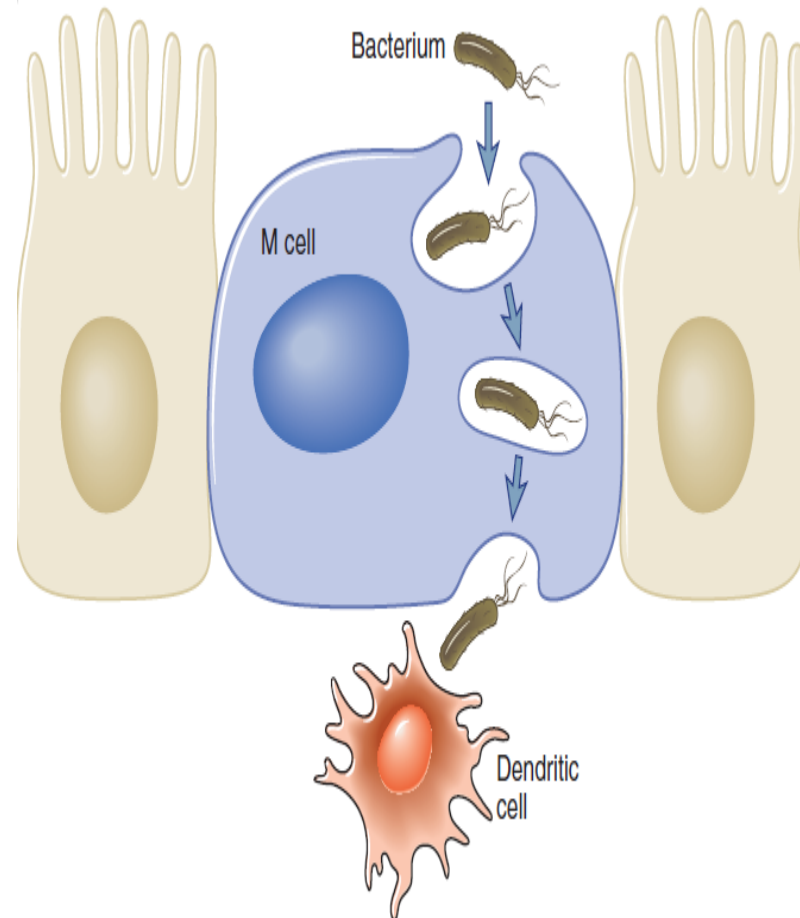
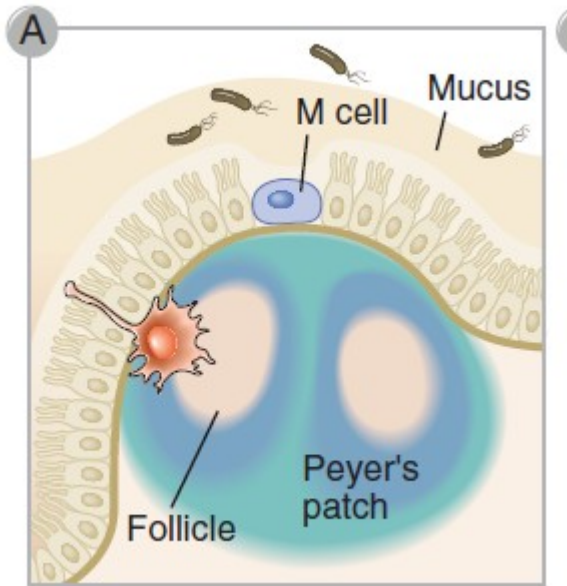
Gastrointestinální imunitní systém



Indukce imunitní odpovědi na střevní sliznici

- M-buňky lokalizovány v tenkém střevě, v oblasti zvané Peyeroovy plaky
- Před M- buňky prostupují, makromolekuly částice, mikroorganismy
- Pod nimi se nachází lymfoidní folikul tvořený velkými lymfocyty a APC
- Dále velký počet paměťových B-lymfocytů stimulovaných Ag

Epteliální M buňky – transport Ag přes slizniční povrch



Indukce imunitní odpovědi na střevní sliznici

- Mnoho folikly jsou v lamina propria rozptýleny:
- CD4+T-lymfocyty, které sousedí s venulemi tvořenými vysokým endotelem
- Fibroblasty – podílejí se na diferenciaci epitel. buněk
- Makrofágy a dendritické buňky – zdroj cytokinů
- Den. bb. nejsou plně vyztřálé, po stimulaci dozrívání a přenos Ag do příslušných lymfatických uzlin

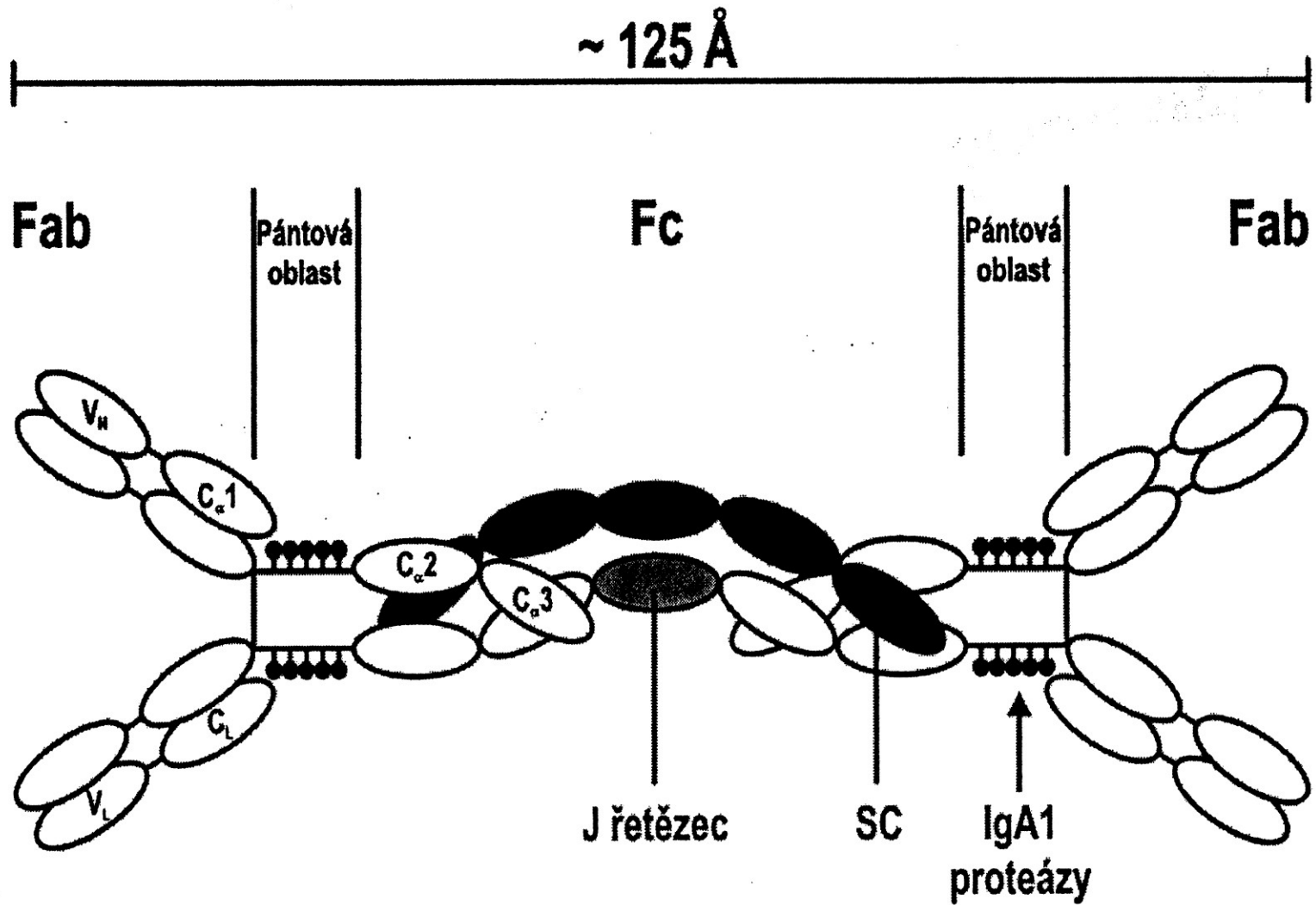
Dendritické buňky sliznic

- Rozdělení do dvou subsetů DC-1 a DC-2
- DC-1 -stimulace infekčním Ag ve vysoké koncentraci – aktivace T-lymfocytů do Th1 (IFN- γ a cytotoxické mechanismy)
- DC-2 –stimulace nízkými dávkami Ag – za fyziologických podmínek – aktivace lymfocytů do Th2 (IL-2,4 a 13) a Tr – produkce cytokinů IL-10 a TGF β
- Výsledek aktivace B-lymfocytů k produkci IgA

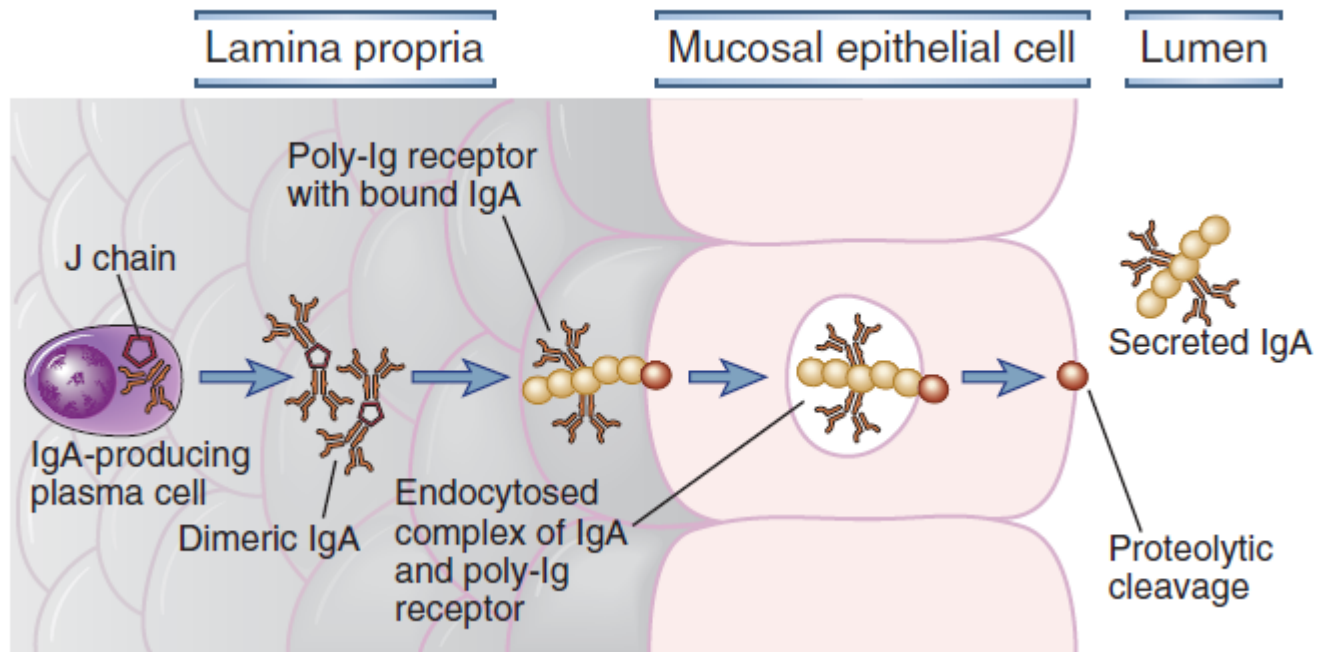
Humorální mechanismy slizničního imunitního systému – role IgA

- Produkován B-lymfocyty a plazmatickými buňkami v submukózních vrstvách
- Transport přes epteliální buňku na slizniční povrch - **transcytóza**
- Váže se na transportní Fc-receptor → endocytóza a přenesení na luminární stranu buňky, tam fúzuje s membránou a část receptorové molekuly (tzv. sekreční komponenta) spolu s navázaným IgA se odštěpí
- Přenos IgA do mateřského mléka a do zažívacího traktu novorozence

Struktura molekuly sekrečního IgA



Transcytózsa



Vlastnosti a funkce sekrečního IgA

- **Produkováno v největším množství -3-5g denně**
- Odolnost vůči proteolytickým enzymům
- Neutralizace toxinů, virů a enzymů
- Inhibice adherence mikroorganismů k epitelům
- Zábřana průniku antigenu a mikrobů
- Oponizační efekt
- Protilátkami mediovaná cytotoxicita
- Intracelulární neutralizace virů v epitelových buňkách při transportu slgA (fúze vesiklů obsahujících slgA s endosomy obsahujícími antigen)
- Protizánětlivá aktivita kompetitivní vazbou na antigen (blokace IgG a IgE mediovaných reakcí)

Sekreční imunoglobuliny

- IgA – největší strukturní heterogenita
- Monomer, polymer a sekreční
- V zažívacím traktu IgA2, v dýchacích cestách IgA1
- U sekrečních výhodou polyvalence – 4 -8 vazebných míst pro Ag – vysoká avidita x nízká afinita
- Kromě IgA také IgM
- Význam v raném dětství a u selektivního deficitu IgA
- Náchylnější k proteolytickému rozkladu v lumen střeva

Antimikrobní mechanismy na sliznicích

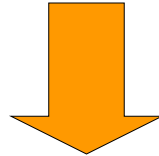
Faktor	Mechanismus
komensální bakterie	kompetice s exogenními mikroby, produkce protizánětlivých látek
těsné spoje epitelu	brání průniku bakterií
řasinky	zachytávají mikroby
mucin	zachytává bakterie
lysozym	zabíjí G+ bakterie (stěny)
laktoferin	váže železo (inhibice růstu mikrobů)
laktoperoxidasa	usmrcuje bakterie (volné radikály)
antibiot. peptidy	usmrcují bakterie
sekreční Ig	blokuje adhezi bakterií k epitelu

Antimikrobní peptidy

- Cathelicidiny - kationické peptidy
neutrofilní leukocyty, některé epitelové buňky, mastocyty,
účinkují jako přirozená mikrobicidní antibiotika
- Defensiny - kationické peptidy
 - α -defensiny – neutrofily, Panethovy buňky tenkého
střeva, mají významnou roli při zánětu,
hojení ran a zasahují i do imunity získané
 - β -defensiny - epitelové buňky ústní sliznice bronchů, urogenitálního traktu,
epidermis,
 - jejich vazba na fosfolipidové membrány mikrobů vede k porušení její integrity
a k zabití
mikroba



ORÁLNÍ TOLERANCE



Inhibice systémové imunity následující
po perorálním podání antigenu (proteinu)

Ustavení tolerance: 5 až 7 dní po orální
aplikaci

Trvání: několik měsíců

Fyziologický význam: tolerance k antigenům potravy

Využití indukce „orální“ (slizniční) tolerance v prevenci a léčbě

perorální, intranasální nebo inhalační aplikace antigenů

- Autoimunitní choroby (autoantigeny)
 - exp. modely, klin. studie (RA, RS, diabetes)
- Transplantace (aloantigeny)
 - exp. modely
- Alergie (čištěné alergeny např. roztočový Derp. 111-139)
 - exp. modely

Komensální (normální) mikroflora

mikrobiota

- ~ 10^{14} bakterií, ~ 1000 druhů
~ 50% nekultivovatelných
- složitý ekosystém
- součást přirozené imunity sliznic a kůže
- vzájemné interakce mikroorganismů
kompetice-kolonizační resistance, “quorum sensing”,
produkce bakteriocinů ...
- interakce s makroorganismem: symbiosa, komensalismus,
pathogenita, účast v metabolismu hostitele (fysiologické
funkce)
- modulace imunity

Kůže jako imunologický orgán

- Kůže má funkci primárního lymfoidního orgánu
(*Fichtelius KE et al.: Int Arch Allergy 1970;37:607*)
- **SALT** (skin associated lymphoid tissues)
(*Streilein JW: J Invest Dermatol 1978;71:167-171*)
- **SIS** (skin immune system)
(*Bos JD et al.: J Invest Dermatol 1987;88:569-573*)

Fyziologické obranné bariéry kůže

- Epidermis – vícevrstevnost
- Odumírání
- Přítomnost látek tukové povahy a jejich cidní působení na mikroorganismy
- pH – nízké
- Fyziologická mikrobiální flóra kůže
- G pozit.(corynebacterium, stafylokoky, mikrokoky)

Fyziologické obranné bariéry kůže

- Prostup infekcí – nejčastěji kožní žlázy a vlasové váčky, nebo mechanickým narušením struktury
- Cizorodé organismy zachycovány pomocí Langerhansových buněk v epidermis i dermis

Buňky v kožním imunitním systému

Keratinocyty - produkce cytokinů: (IL-1,6,10, TGF- β , TNF), exprese MHC II.třídy - možnost prezentace Ag

Melanocyty

Langerhansovy buňky v epidermis - APC

Dendritické buňky v dermis

Fibroblasty - produkce kolagenu, odstaňování apoptotických bb.

Monocyty a makrofágy

Granulocyty (neutrofilní, ojediněle basofilní a eosinofilní)-dermis

Mastocyty

Endotelové buňky lymfatických a krevních cév

Buňky NK (ojedinělé)

Buňky NKT- dermis

Lymfocyty T (cca 90% α/β a 10% γ/δ)

v dermis CD3+,CD4+, CD8+; DR+, CD25+

v epidermis CD3+,CD8+

Dendritické buňky v kůži

- Langerhansovy buňky
- Kožní dendritické buňky – vyvíjejí se z myeloidních dendritických buněk
 - Nacházejí se v dermis
 - Funkce – prezentace Ag T- lymfocytům

Funkce Langerhansových buněk

- Exprese CD1a
- Antigeny pronikající epidermální vrstvou jsou vychytávány Langerhansovými buňkami, které poté cíleně migrují do spádové regionální uzliny. Přitom dozrávají a zpracovávají antigenní materiál. Dendritické buňky stimulují primární imunitní reakci s klonální expanzí specifických T a B lymfocytů.

Kůže - poškození nebo průnik infekce

- Dendritické bb – zachycují Ag,
- prezentace T-lymfocytům v lymfatické uzlině
- Vznik efektorových a paměťových T-lymfocytů
- Putování do místa zánětu

Keratinocyty

- Hlavní složka epidermis
- Diferenciace z kmenových buněk pod vlivem cytokinů
- Zdroj regulačních a efektorových cytokinů
- Regulace procesu krvetvorby

Klinické imunopatologické stavy spojené s poruchou imunitní funkce kůže

- Puchýřnatá onemocnění kůže – pemphigus vulgaris, pemphigoid
- Psoriasis
- Atopická dermatitida
- UV světlo

Humorální faktory v kožním imunitním systému

Antimikrobiální peptidy -defensiny, cathelicidiny, dermcidiny

Lysozym

Složky komplementového systému (C3, fB, fH; CD59 /DAF/, CD46 /MCP/, CD59; CR1, CR2)

Cytokiny (IL-1, TNF- α , ... interferony, chemokiny...)

Imunoglobuliny (IgG, IgA vč. SIgA)

Fibrinolysiny

Produkty koagulační kaskády

Eikosanoidy a prostaglandiny

Neuropeptidy

Kůže – ÚV světlo

imunomodulační působení

- UV 200- 400 nm
- Vede k postižení genetického aparátu kůže
- Na UV reagují melanocyty – tvoří tmavé pigmenty
- Jsou poškozovány epidermální buňky – už za 2 hod po vystavení se slunci
- Dále jsou poškozeny keratinocyty a Langerhansovy buňky
- Modulace imunity – celková a lokální
- Indukce zánětlivé reakce - akumulace neutrofilů, degranulace mastocytů, apoptóza keratinocytů, proliferace keratinocytů
- Převládá Th2 odpověď

REPRODUKČNÍ IMUNOLOGIE

REPRODUKČNÍ IMUNOLOGIE

se zabývá studiem funkce imunitní soustavy
v reprodukčních orgánech.

Imunologie / imunopatologie:

- mužského (uro)genitálního traktu
 - ženského genitálního traktu
 - fertilizace
 - nidace
 - těhotenství

Imunitní soustava dozrává perinatálně, tedy je také uzavírána "inventura" vlastních antigenů

ALE !!

**zralé gamety, jejich přídatné tkáně
a endokrinně aktivní buňky
se objevují až v období puberty**

**jejich orgánově specifické antigenní znaky
jsou proto vnímány jako cizí**

Podmínkou přežití gamet je dobře fungující soubor pasivních a aktivních ochranných mechanismů, specifických pro orgány rozplodovací soustavy (např. hematotestikulární "bariéra").

Speciální ochranu vyžaduje také semialogenní plod, rostoucí v děloze matky.

Imunitní soustava v rozplodovacích orgánech má tudíž dvě protichůdné povinnosti:

- chránit vnitřní stálost**
- umožnit existenci "cizorodých" gamet a semialogenního plodu**

Imunita v reprodukčním traktu muže

Co a jak musí vyřešit:

a) ochránit před infekcí, vadnými buňkami atd.

Obranné mechanismy slizniční imunity, t.j. makrofágy / fagocyty, NK a LAK buňky, specifické mechanismy humorální a buněčné imunity.

b) umožnit dozrání relativně „cizorodých“ spermií, aniž by byly napadeny vlastní imunitní reakcí.

Mechanismy zabezpečující imunologickou toleranci k spermiím:

pasivní ochrana – nízká antigenicita spermií a jejich prekurzorů

převaha tlumivých buněk (Th2)

Hematotestikulární bariéra

- specializovaná buněčná bariéra mezi krví a vyvíjejícími se spermiogenními buňkami v semenotvorných kanálcích varlat
- tvořena pevnými spojeními v oblasti baze Sertoliho buněk.
- chrání zárodečné buňky před toxickými látkami obsaženými v krvi a zároveň vytváří imunologickou bariéru
- diferenciací spermatogonií začíná až v období puberty
- organismus vytvořeny imunokompetentní buňky, které by mohly nově vzniklé spermie identifikovat jako "cizí,"
- brání kontaktu imunitního systému s diferencujícími se spermii a zabraňuje tak autoimunitní odpovědi

Imunita v reprodukčním traktu zdravé ženy

Co a jak musí vyřešit:

a) ochránit před infekcí, vadnými buňkami atd.

Obranné mechanismy slizniční imunity, t.j. fagocyty, NK a LAK buňky, specifické mechanismy humorální a buněčné imunity.

b) umožnit dozrání relativně „cizorodých“ vajíček a přídavných tkání

**pasivní ochrana – nízká antigenicita povrchu zona pelucida a buněk cumulus oophorus
převaha tlumivých buněk (Th2) ve stromatu ovaria, folikulární tekutině a tubách**

c) ochránit spermie v době ovulace před napadením imunitním systémem ženy

pasivní ochrana – potlačení imunogenních HLA znaků na povrchu spermií

aktivní mechanismy – zejm. změny v imunologických vlastnostech cervikálního hlenu v době ovulace
ze strany muže – přítomnost imunosupresivních faktorů v seminální plazmě

d) tolerovat „semialogenní“ plod

imunologie nidace a těhotenství

Zona pelucida

- glykoproteinový obal vajíčka savců –
produkován samotným vajíčkem v průběhu
oogeneze
- Funkce:
 - selekce spermií (nepoškozené spermie)
 - Zabránění polyspermie – vajíčko je oplozeno více
než jednou spermií

Cumulus Oophorus

- Obal z folikulárních buněk vaječnickového folikulu v závěrečném stádiu před ovulací
- Koordinuje dozrávání vajíčka, zvyšuje fertilizaci

Imunologické bariéry reprodukčních orgánů ženy

- Nejsilnější ochrana v děložním krčku
- Zde působí makrofágy – možnost ovlivnění spermií
- Imunita v urogenitálním traktu je tlumena cytokiny - TGF $-\beta$
- Imunita je ovlivněna mikroflórou, věkem údobím menstruačního cyklu, těhotenstvím a přítomností infekce

Imunologické bariéry reprodukčních orgánů ženy

- Přirozenou složkou mikroflóry – Gram-
pozitivní tyčky z rodu *Lactobacillus* – k osídlení
dochází v pubertě (10^8 organismů/gram
vaginální tekutiny)
- Nízké pH
- Tvorba peroxidu vodíku- laktobacily

Imunologie reprodukce – negativní mechanismy - muži

- Přítomnost protilátek proti spermiím
- Důvody vzniku – narušená hematotestikulární bariéra z důvodů poranění, po vasektomii, chronické infekce urogenitálního traktu, častější u homosexuálních mužů
- V ejakulátu se pak nacházejí Ig třídy IgG a IgA
- Ve spermatu infertilních mužů často zvýšený počet leukocytů - vznik reaktivních kyslíkových radikálů – perforace cytoplazmatické membrány spermií – zabránění fúze s plazmatickou membránou vajíčka

Imunologie reprodukce – negativní mechanismy - muži

- Přítomnost protilátek proti spermiím
- Důvody vzniku – narušená hematotestikulární bariera z důvodů poranění, po vasektomii, chronické infekce urogenitálního traktu, častější u homosexuálních mužů
- V ejakulátu se pak nacházejí Ig třídy IgG a IgA
- Ve spermatu infertilních mužů často zvýšený počet leukocytů - vznik reaktivních kyslíkových radikálů – perforace cytoplazmatické membrány spermií – zabránění fúze s plazmatickou membránou vajíčka

Imunologie těhotenství

**Oplozené vejce,
pak embryo a další přídatné tkáně
představují pro matku cizorodý,
"semialogenní" štěp.**

embryonální ochranné mechanismy :

pasivní: velmi nízká exprese klasických HLA znaků A,B,C na buňkách cytotrofoblastu (chybějí antigeny HLA-DR a DQ, které jsou nutné pro aktivaci imunitní odpovědi)

aktivní: produkce nespecifických tlumivých působků (alfa-fetoprotein, hCG) a indukce Th2 buněk v mateřské deciduální tkáni - klíčovou funkci má produkt embryonálního HLA-G genu

mateřské ochranné mechanismy :
jsou spouštěny embryonálními faktory
(produkty HLA-G, hCG, AFP)

- snížení koncentrace "toxických" Tc lymfocytů v periimplantační zóně i v oběhu;
 - převaha Th₂ nad Th₁, CD8 nad CD4;
- deciduální makrofágy a monocyty mají sníženou fagocytární schopnost, navíc produkují embryoprotektivní faktory;
 - snižuje se produkce IL-2 i exprese rIL-2 na lymfocytech v periimplantační zóně i v oběhu

Transplacentární přenos faktorů imunity

- v 3. trimestru se dostává z plodu do mateřského oběhu cca 200 000 buněk denně - zejména buňky trofoblastu

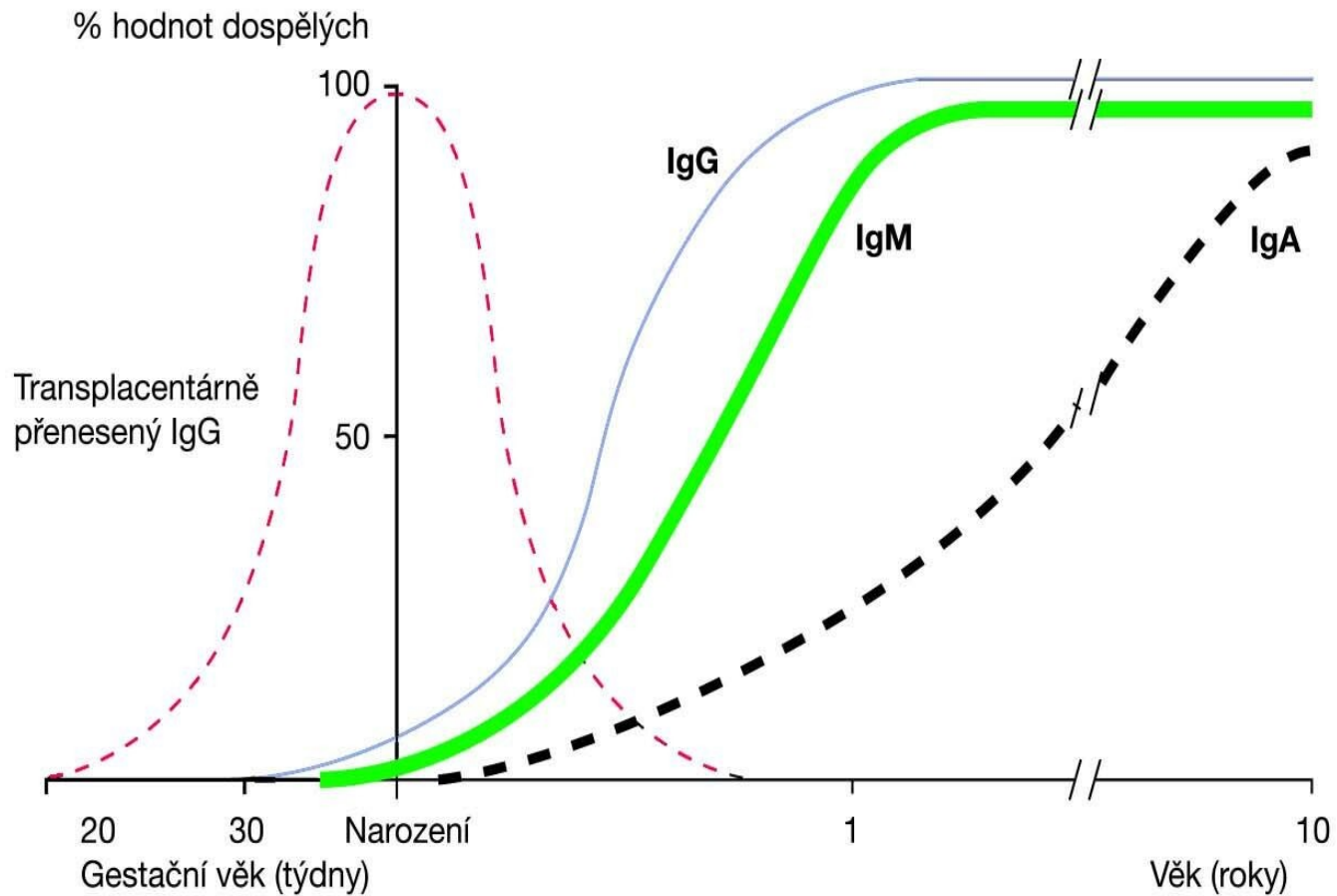
do oběhu plodu pronikají transplacentárně

- mateřské lymfocyty („mikrochimerismus“)
- imunoglobuliny (IgG) (úloha FcRn)

Význam kojení

- Hlavním imunoglobulinem v mateřském mléku je **sekreční IgA**: neutralizuje viry, je baktericidní, agreguje antigeny, brání adhezenci bakterií na povrch epitelových buněk, dále IgG a IgM
- TGF- β , IFN- γ , laktoferin, lysozym, defenziny, komplement
- buňky v mateřském mléku :
 - **fagocyty**, především makrofágy(60%), neutrofilny 30%
 - **lymfocyty**, (8%) především CD4, eosinofily, epitelové buňky
- Hlavním zdrojem je kolostrum
- Kolonizace mikroorganismy – kojené děti 80% G+ bakterií
- Modulace imunitní odpovědi, přechod od Th2 a do Th1,
- snižuje výskyt infekcí, i autoimunitních chorob

Hladiny imunoglobulinů v séru před a po narození



Imunologie reprodukce – negativní mechanismy - muži

- Přítomnost protilátek proti spermiím
- Důvody vzniku – narušená hematotestikulární bariera z důvodů poranění, po vasektomii, chronické infekce urogenitálního traktu, častější u homosexuálních mužů
- V ejakulátu se pak nacházejí Ig třídy IgG a IgA
- Ve spermatu infertilních mužů často zvýšený počet leukocytů - vznik reaktivních kyslíkových radikálů – perforace cytoplazmatické membrány spermií – zabránění fúze s plazmatickou membránou vajíčka

Imunologie reprodukce – negativní mechanismy - ženy

- zvýšená přítomnost protilátek proti spermiím u chronických infekcí
- Pohyb spermií je ovlivněn navázáním protilátek – navázání IgG nebo IgA na bičík neovlivňuje schopnost pronikat hlenem děložního hrdla
- navázáním protilátek zejména třídy IgA nebo kombinace IgG a IgA na hlavičku spermie – výrazně omezuje pohyb
- IgG možnost aktivace komplementu x spermie mají na svém povrchu CD46 – brání aktivaci komplementového systému