

Regionalizace imunitního systému

Slizniční imunita

Regionalizace imunitního systému

- Periferní oblasti imunitního systému je možno rozdělit do několika funkčních oblastí jejichž imunitní odpověď má určité odlišné charakteristiky.
- Nejtypičtějsími kompartmenty imunitního systému jsou:
 - Lymfatické uzliny a slezina
 - Imunitní systém sliznic (MALT)
 - Kožní imunitní systém

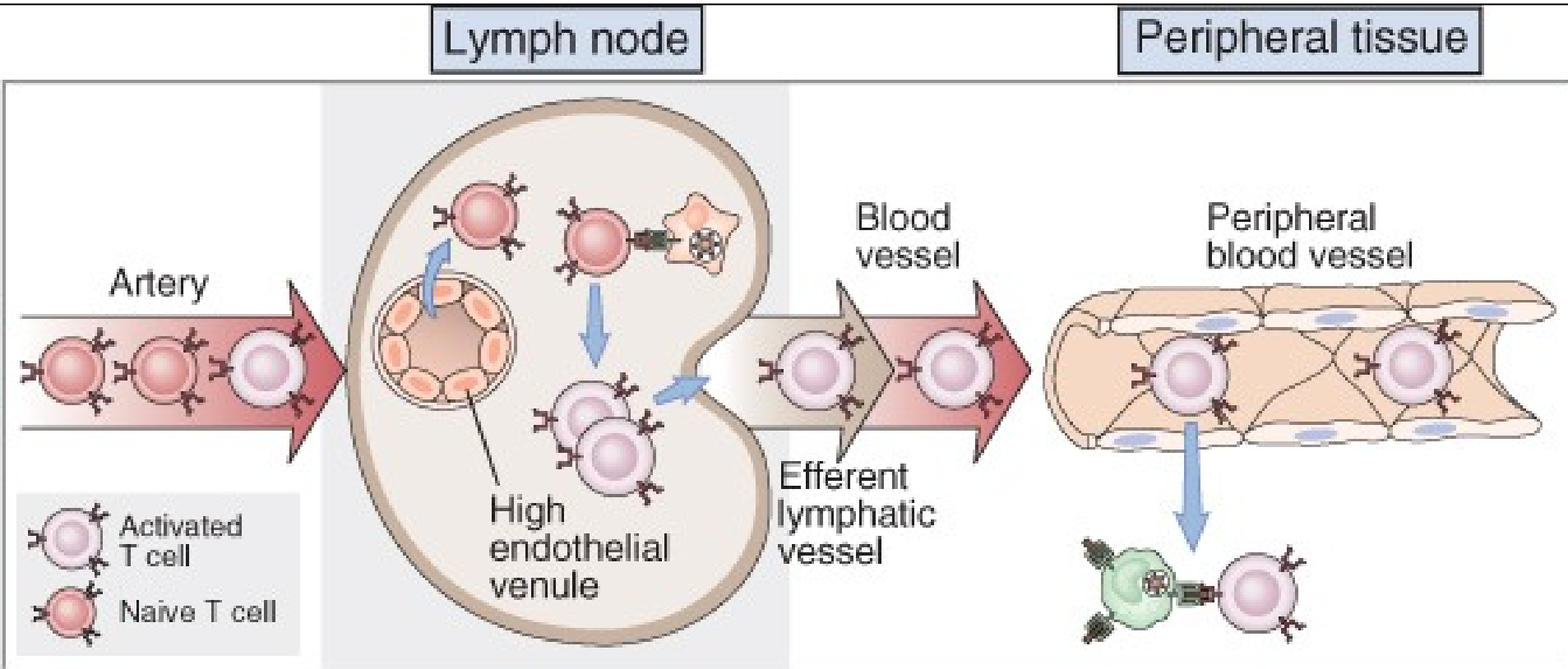
Homing lymfocytů

- 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**.

High endothelial venules

- Specializované venuly, jsou 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.

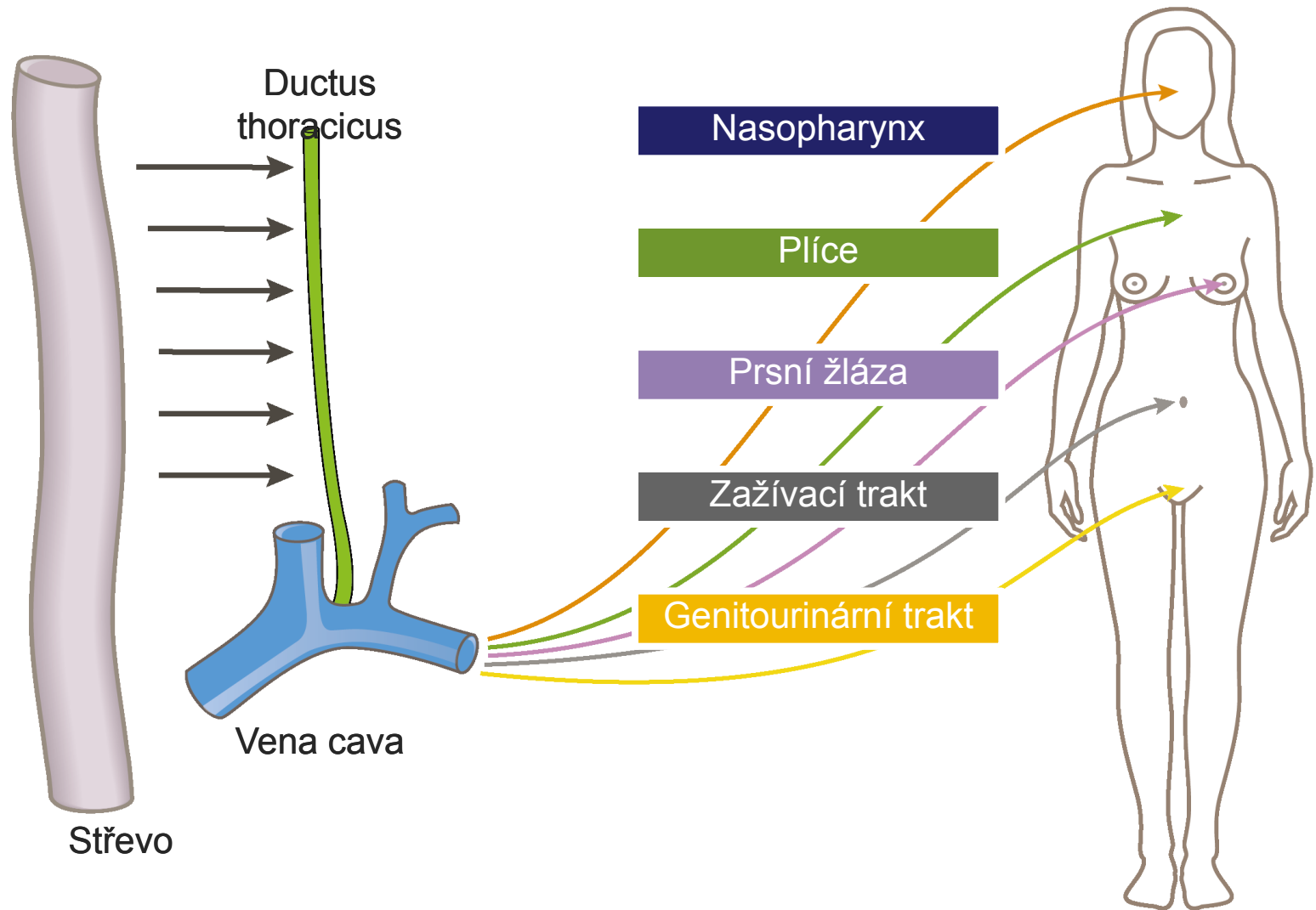
Cirkulace lymfocytů



MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

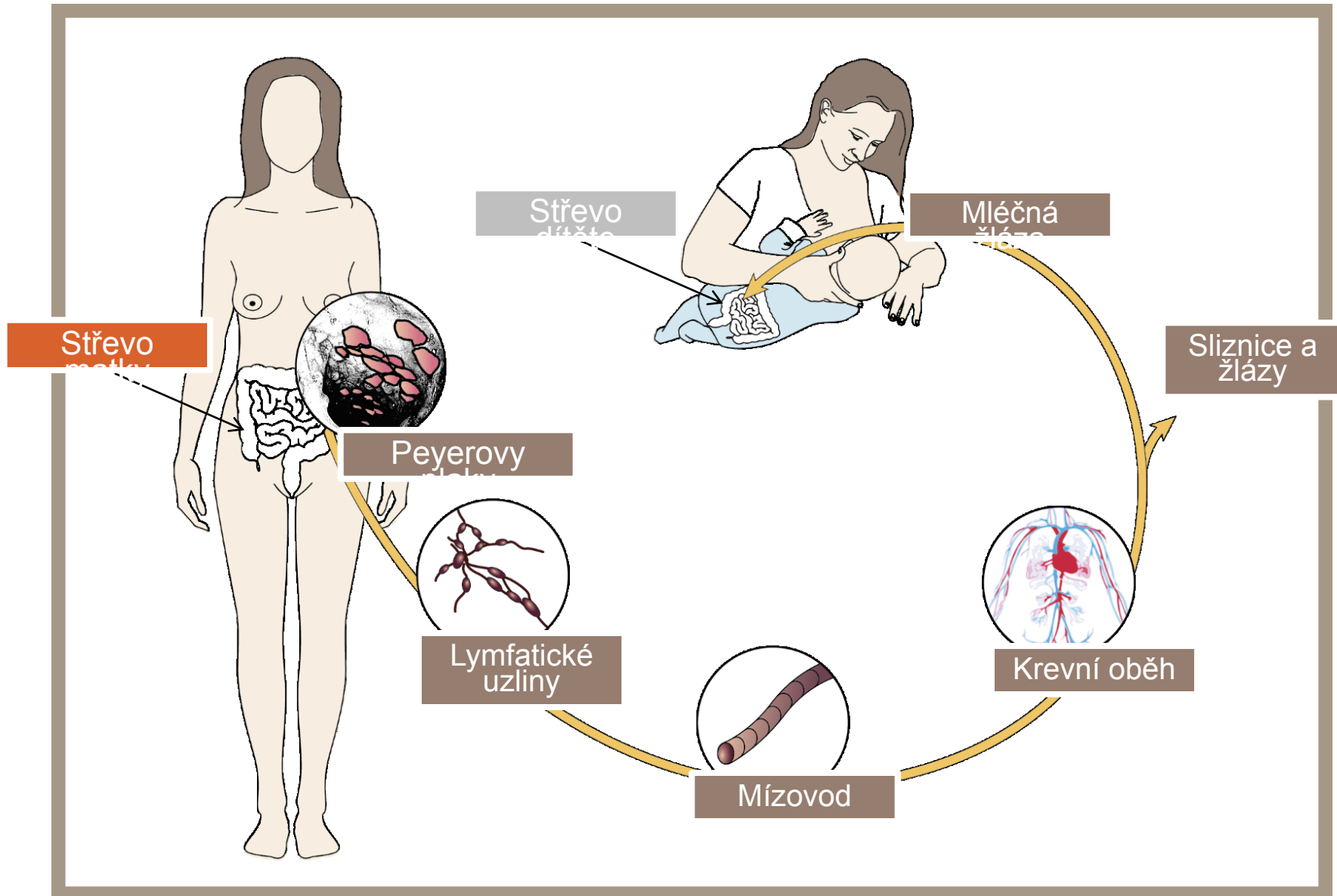
- GALT (Gut Associated Lymphoid tissue)
- BALT (Bronchi Associated Lymphoid Tissue)
- Imunitní tkáň systému močového, genitálního, spojivky, středního ucha....
- Prsní žláza

SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



Mléčná žláza

jako součást společného imunitního systému sliznic



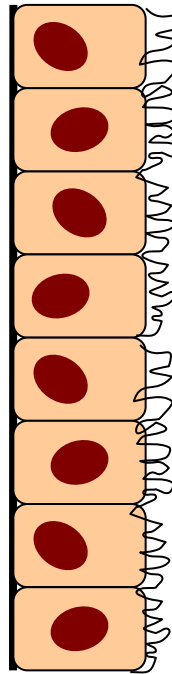
SLIZNICE A KŮŽE (EPITELEM KRYTÉ POVRCHY)

- Povrch sliznic zažívacího traktu..... 200 m²
- Povrch dýchacího traktu..... 80 m²
- Povrch kůže 2 m²
- Podněty: potrava ~ tuny
mikroflora 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 sdruženo sliznicemi

Epitelové buňky jako integrální součást vrozené imunity na sliznicích

EXPRESE

- enzymy
- transplantační antigeny
- adhezivní molekuly
- receptory pro:
 - mikroby
 - cytokiny
 - polymerní Ig



PRODUKCE

- cytokiny
 - prozánětlivé
 - růstové faktory
 - chemotaktické
- antibiotické peptidy
- mediátory

INTERAKCE SE SLOŽKAMI ADAPTIVNÍ IMUNITY

Epitelové buňky regulují pohyb a funkční zapojení imunitních buněk

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) |
| antibiot. peptidy (hlavně β defensiny) | usmrcují bakterie |
| sekreční Ig | blokují adhezenci bakterií k epitelu |

STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ

(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)

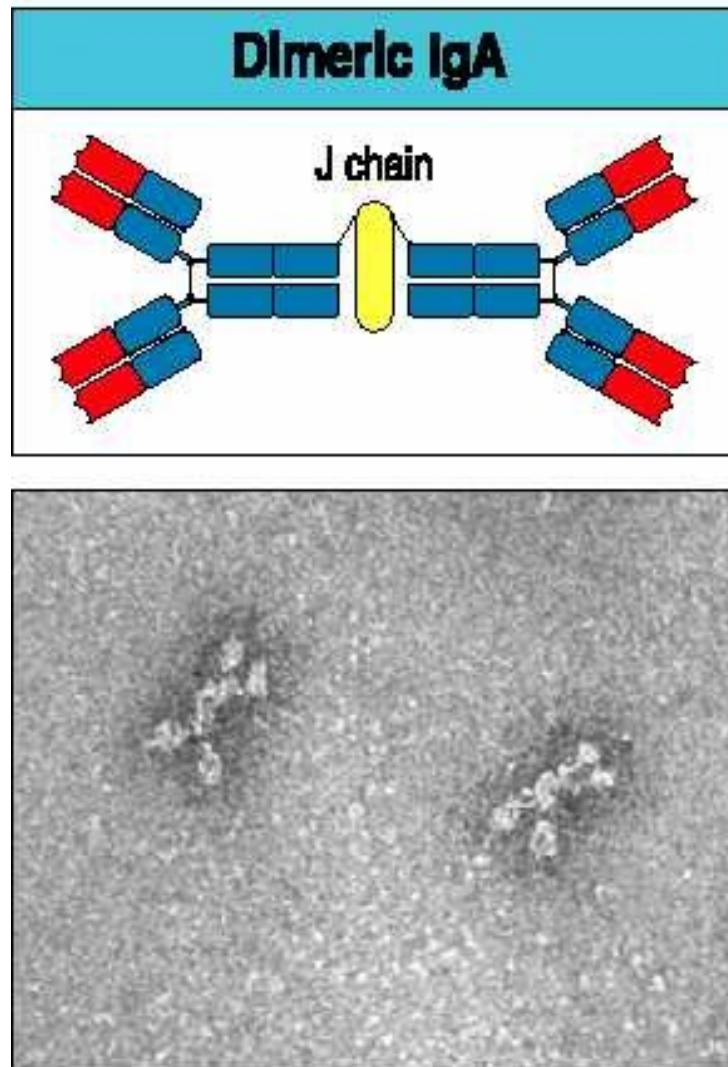
Organizovaná - Peyerské pláty
izolované lymfatické folikuly

Dispersní - **intraepitelové lymfocyty (IEL)**
lymfocyty v lamina propria
(LPL)

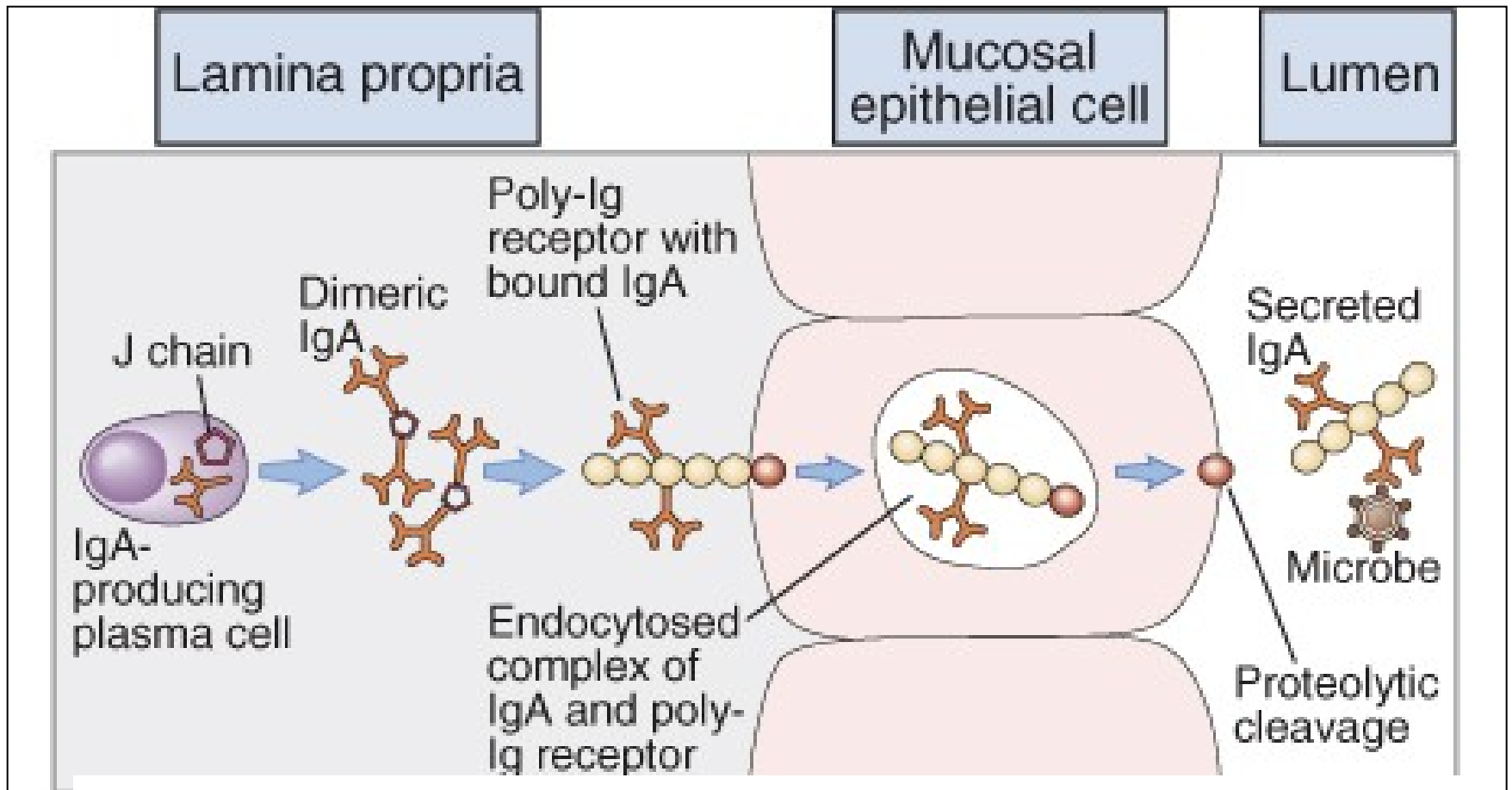
Charakteristické rysy GALT

- Hlavním imunoglobulinem imunitní odpovědi je IgA.
- Existence zvláštních forem lymfocytů, zejména tzv. intraepiteliálních lymfocytů.
- Podání antigenu orální cestou vede často k indukci imunitní tolerance.

Figure 2.29



Tvorba sekrečního IgA



Vlastnosti a funkce sekrečního IgA

- 1. Odolnost vůči proteolytickým enzymům**
- 2. Neutralizace toxinů, virů a enzymů**
- 3. Inhibice adherence mikroorganismů k epitelům**
- 4. Zábřana průniku antigenu a mikrobů**
- 5. Protizánětlivá aktivita kompetitivní vazbou na antigen (blokace IgG a IgE mediovaných reakcí)**
- 6. Intracelulární neutralizace virů v epitelových buňkách při transportu slgA (fúze vesiklů obsahujících slgA s endosomy obsahujícími antigen)**

Buněčné složky specifické imunity v MALT

- T-a B- lymfocyty tonsil, Payerských plaků, appendixu.
- Plazmatické buňky, zejména v submukóze, jsou zodpovědné za tvorbu IgA.
- T-lymfocyty v lamina propria – obvykle CD4+. Jedná se zřejmě o lymfocyty původně aktivované v Payerských plátech které recirkulovaly do lamina propria sliznic.
- Intraepiteliální lymfocyty

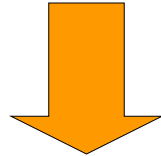
Intraepiteliální T-lymfocyty

- TCR typu $\alpha\beta$ i $\gamma\delta$
- Extratymická diferenciaci
- První linie specifické imunitní odpovědi
- Většina je CD8+
- Nízká antigenní specificita TCR

M-buňky

- Specializované enterocyty zajišťující transport antigenu z prostředí střeva směrem dovnitř Payerova plátu nebo dalších organizovaných slizničních lymfatických tkání.
- Přenos antigenů se uskutečňuje transcytózou.

ORÁLNÍ TOLERANCE



inhibice systémové imunity následující po perorálním podání antigenu (proteinu)

Ustavení tolerance: 5-7 dní po orální aplikaci

Trvání: několik měsíců

Fyziologicky: 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, SM, diabetes)
- Transplantace (aloantigeny)
 - exp. modely
- Alergie (čištěné alergeny např. roztočový Derp. 111-139)
 - exp. modely

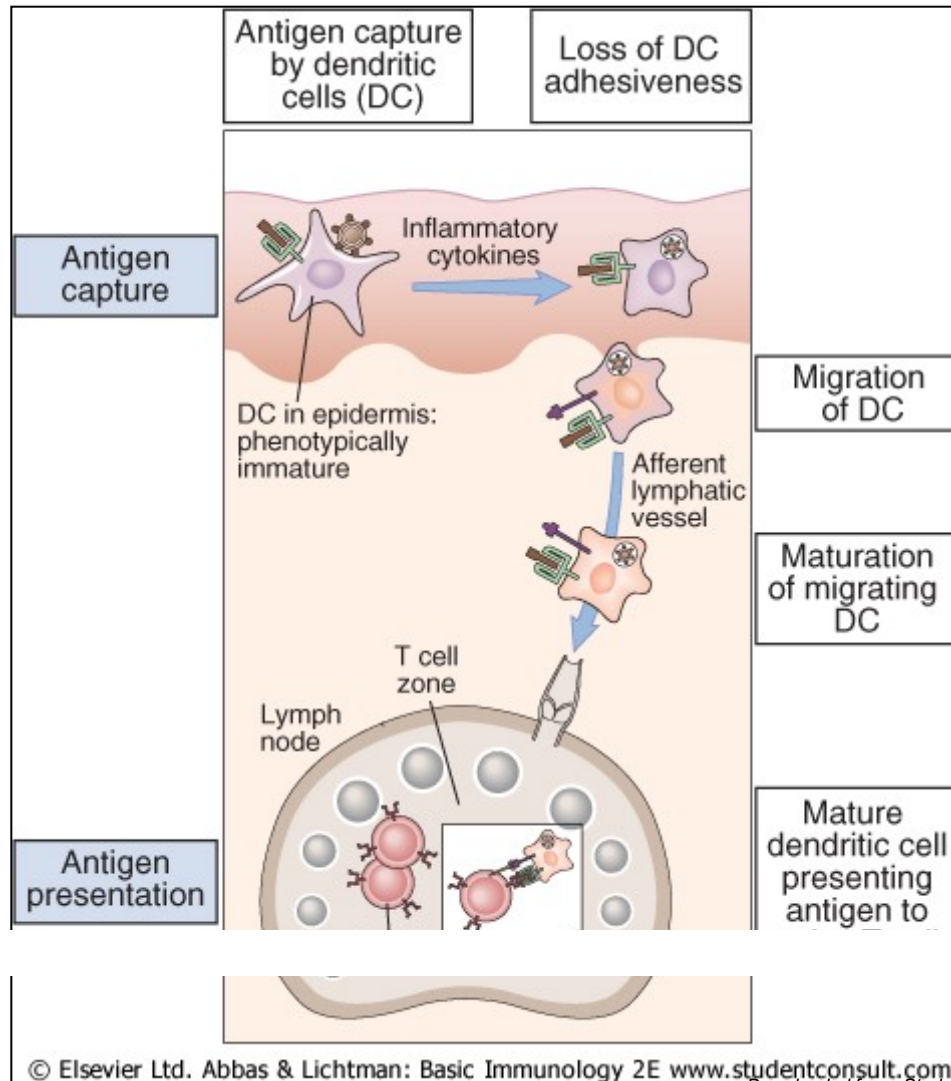
Komensální (normální) mikroflora

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

Imunitní systém kůže

- Keratinocyty hrají důležitou roli v produkci cytokinů a indukci lokální zánětlivé odpovědi.
- Langerhansovy buňky – jedná se o dendritické buňky vážící na sebe antigeny a přenášející je do lymfatických uzlin. Tam je prezentují T-lymfocytům.
- V dermis přítomny hlavně T-lymfocyty, žírné buňky.
- Imunitních reakcí se účastní i fibroblasty.

Funkce Langerhansových buněk kůže



Imunologie těhotenství

Placentární mechanismy ochrany plodu proti napadení imunitním systémem

- Minimální postupnost placenty pro buňky.
- Na trofoblastu nejsou exprimovány klasické HLA-I antigeny.
- Jsou přítomny neklasické HLA-G antigeny, ty chrání trofoblast před útokem NK buněk. Jimi prezentované antigeny snad tlumí specifickou imunitní odpověď.
- CD46 na povrchu trofoblastu zabraňuje vazbě C3b.

Ochranné mechanismy matky bránící aktivaci imunitního systému proti plodu

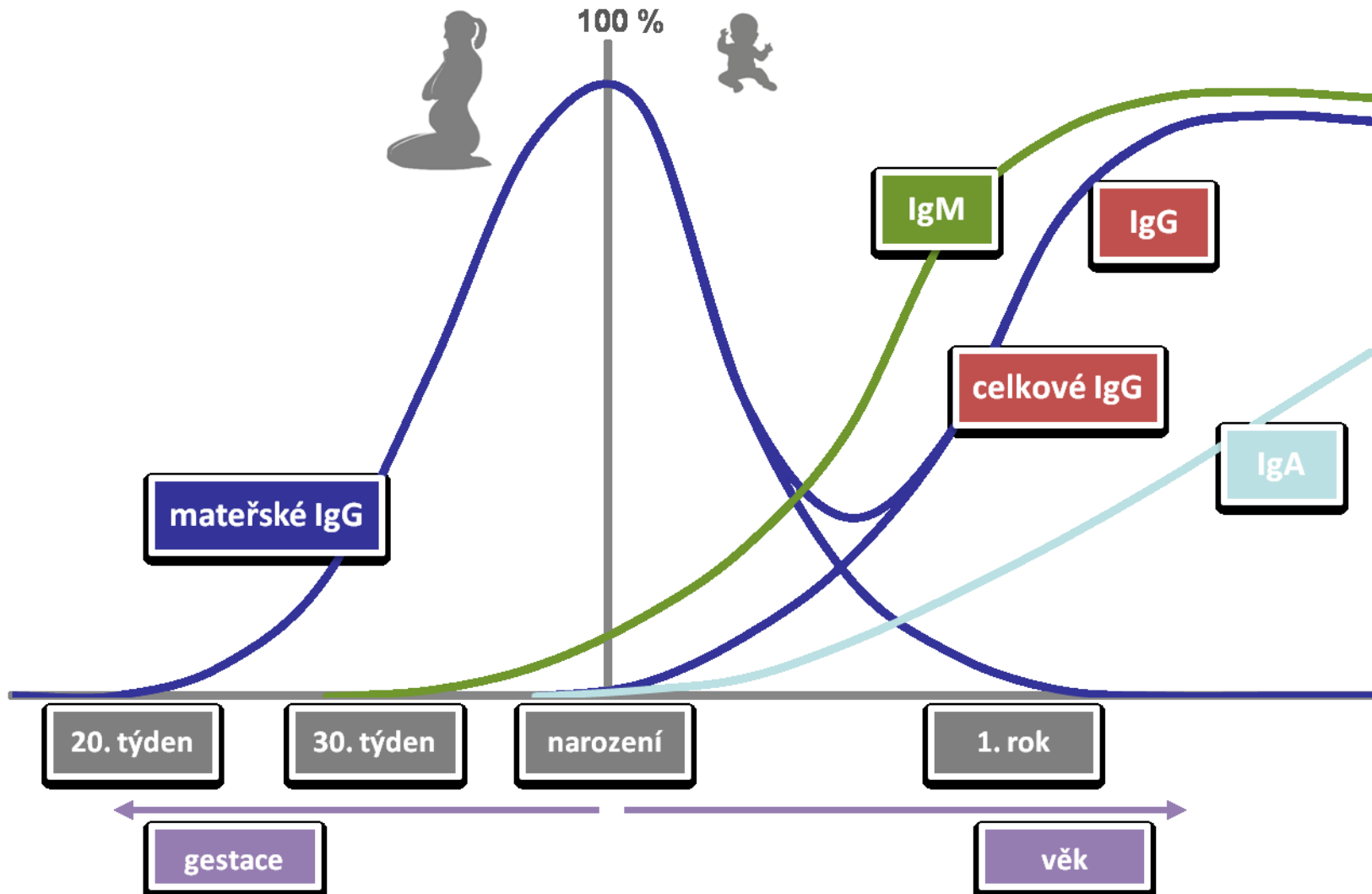
- Matka se dostává do Th2 predominance.
- Snad se uplatňuje imunosupresivní efekt HCG, vysokých hladin progesteronu.
- Částečná blokáda lymfatických cév drénujících placentu.

Imunopatologie těhotenství

- Imunitní mechanismy mohou bránit vzniku těhotenství (protilátky proti spermiím, corpus luteum...).
- Rh isoimunizace může vést k těžkému postižení plodu.
- Opakované potraty u pacientek s antifosfolipidovým syndromem.

Ontogeneze imunitního systému

Hladiny sérových imunoglobulinů v pre- a postnatálním období



Imunitní systém v dětství

- Zvýšená náchylnost k infekčním chorobám.
- Infekce obvykle probíhají poměrně lehce.
- V prvních 2 letech mohou probíhat velmi závažně infekce opouzdřenými baktériemi.
- Často první manifestace atopických chorob.
- Začínají se objevovat autoimunitní choroby.

Imunita v dospělém věku

- Vytvořila se imunita proti řadě patogenů, frekvence infekcí je nízká.
- Typické „dětské choroby“ obvykle probíhají těžce a komplikovaně.
- Nejčastější výskyt autoimunitních chorob.

Imunita ve stáří

- Porušena primární imunitní reakce, naproti tomu sekundární imunitní reakce obvykle nebývají oslabeny.
- Pokles počtu lymfocytů, zejména CD4+, hladiny imunoglobulinů vykazují spíše zvýšení.
- Celkově snížená imunitní reaktivita vede k mírným celkovým příznakům infekcí.
- Porucha regulace se projevuje častým výskytem autoprotilátek a paraproteinů, ty však nevedou ke klinickým onemocněním.

Ontogenetické aspekty imunitního systému

- Dětství - náchylnost k infekčním chorobám, infekce někdy probíhají poměrně lehce, začínají se objevovat autoimunitní choroby.
- Dospělost - člověk si vytvořil imunitu proti řadě patogenů, frekvence infekcí je nízká. Typické „dětské choroby“ obvykle probíhají těžko. Nejčastější výskyt autoimunitních chorob.
- Stáří - imunitní reaktivita klesá, staří lidé mohou na infekce umřít. Častý výskyt autoprotilátek, ne však autoimunitních chorob.

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 skup. 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

- Imunosupresivní působení hCG, vysokých hladin progesteronu
- 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

REPRODUKČNÍ IMUNOLOGIE

zabývá se 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 znaky jsou proto imunitou vnímány jako cizí.

Sterilita v důsledku patologické autoimunitní reakce proti spermiím

- vrozená primární porucha imunitní soustavy (např. defekt tlumivých buněk, autoimunitní nebo alergická dispozice)
- získaná porucha regulace imunity v urogenitálním traktu (záněty infekční, úrazové, poruchy prokrvení, punkce a biopsie varlat, anální sex bisexuálů aj.)

Imunologické příčiny ženské sterility

Autoimunitní poškození ovaria

- **vrozený defekt imunity** vede k poškození oocytu a přídatných tkání již během zrání ovaria (buněčná imunita, ale i tvorba autoprotilátek) – výsledkem může být primární sterilita
- **navozená tvorba protilátek nebo buněčná imunita**
v důsledku
 - opakovaných zánětů adnex, okolního peritonea (stav po apendicitidě) apod.
 - opakovaných odběrů oocytů pro IVF
 - endometriózy