

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

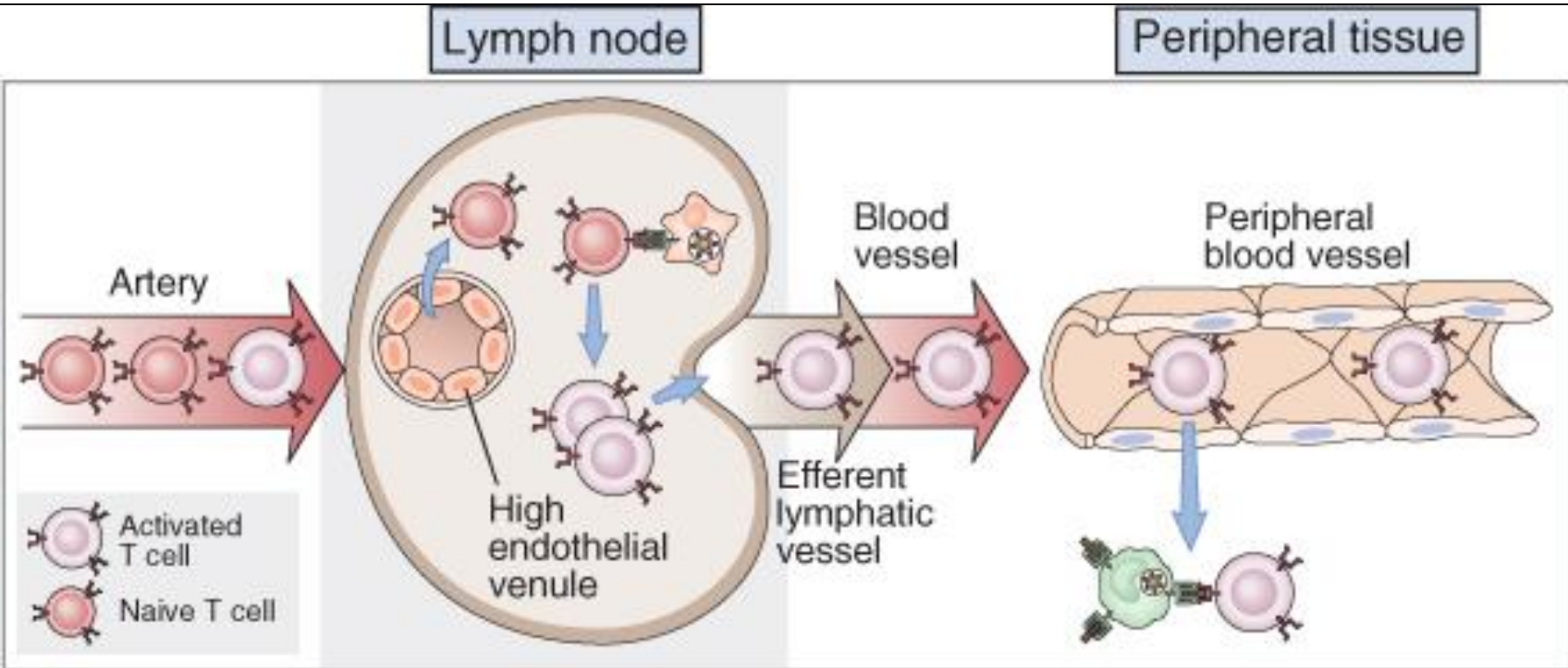
Homing lymfocytů

- 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.

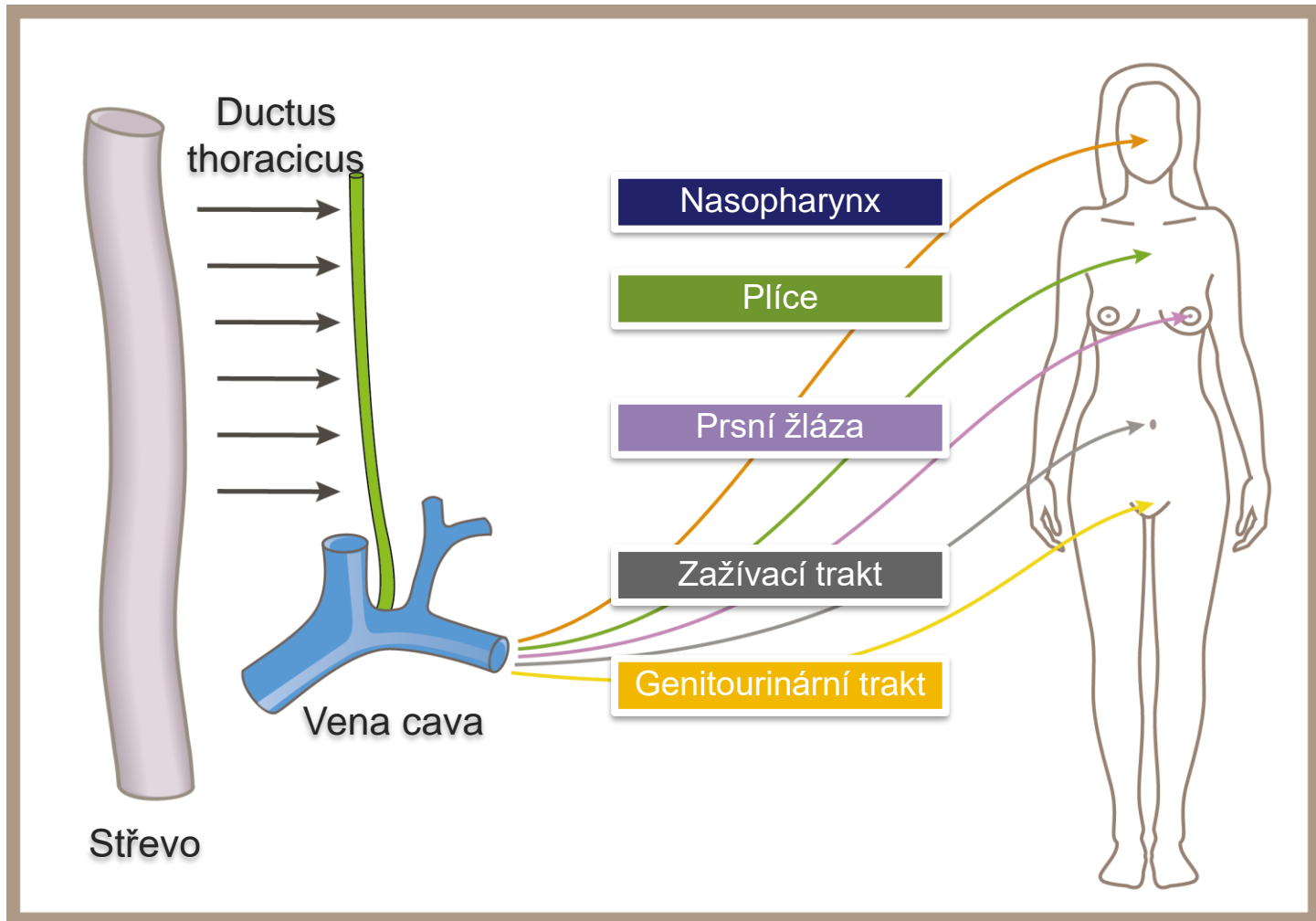
Cirkulace lymfocytů



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

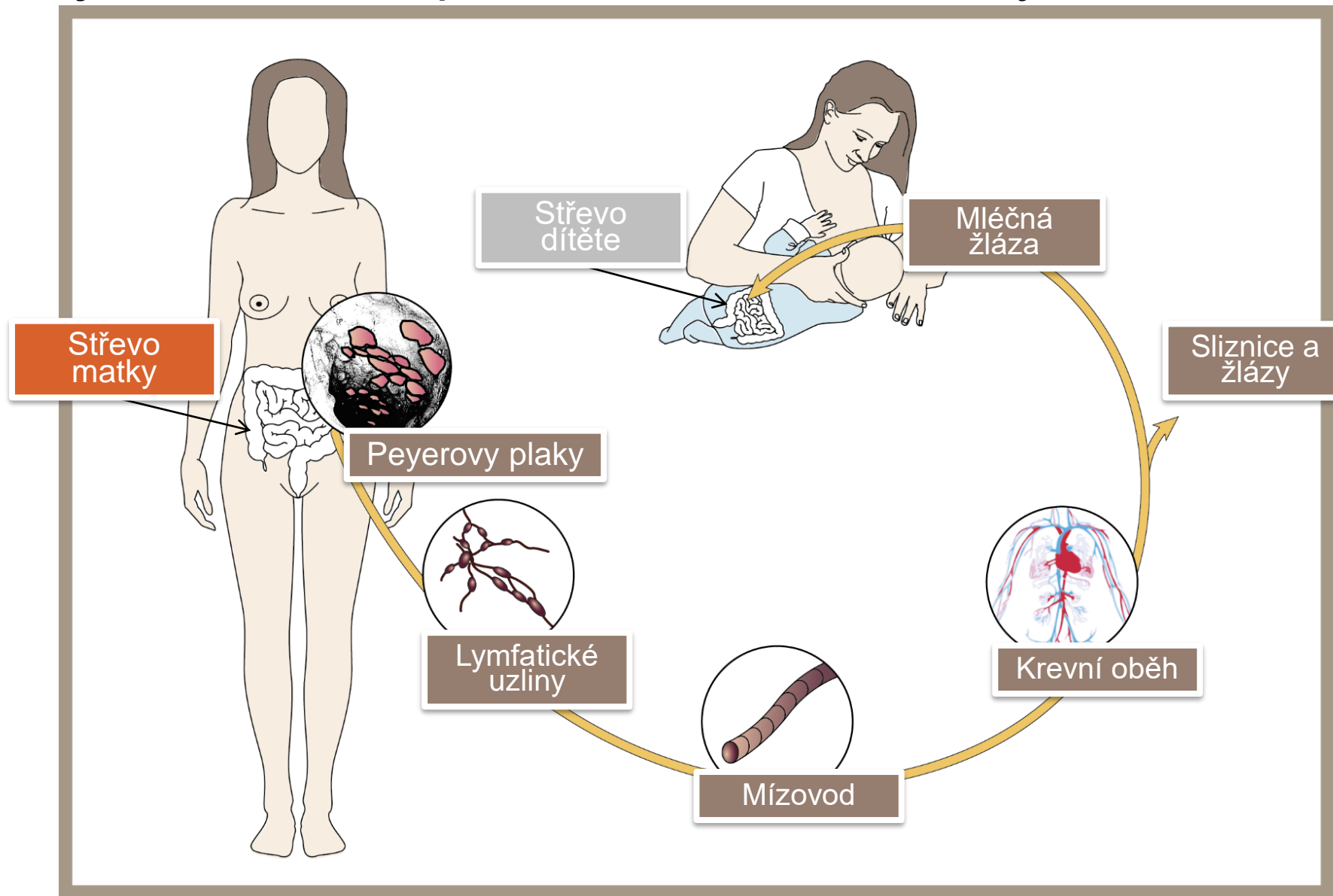
SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



Tj. stimulace v jedné oblasti MALT vede k odpovědi i v dalších oblastech MALT

Mléčná žláza

jako součást společného imunitního systému sliznic



Imunologické aspekty kojení

- IgA – je přítomen zejména v kolostru, méně již v mateřském mléce. IgA se nevstřebává, působí protektivně téměř výhradně v GIT.
- Součástí je řada dalších imunoregulačních působků (cytokiny, růstové faktory..).
- Obsah baktericidně působících látek - lysozym, laktoferin.
- Výrazně snížená koncentrace exogenních potravinových alergenů, nejedná se ale o absolutní nepřítomnost!

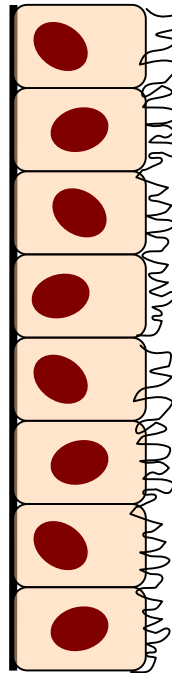
SLIZNICE A KŮŽE (EPITELEM KRYTÉ POVRCHY)

- 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	blokuje adhezenci bakterií k epitelu

STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ

(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)

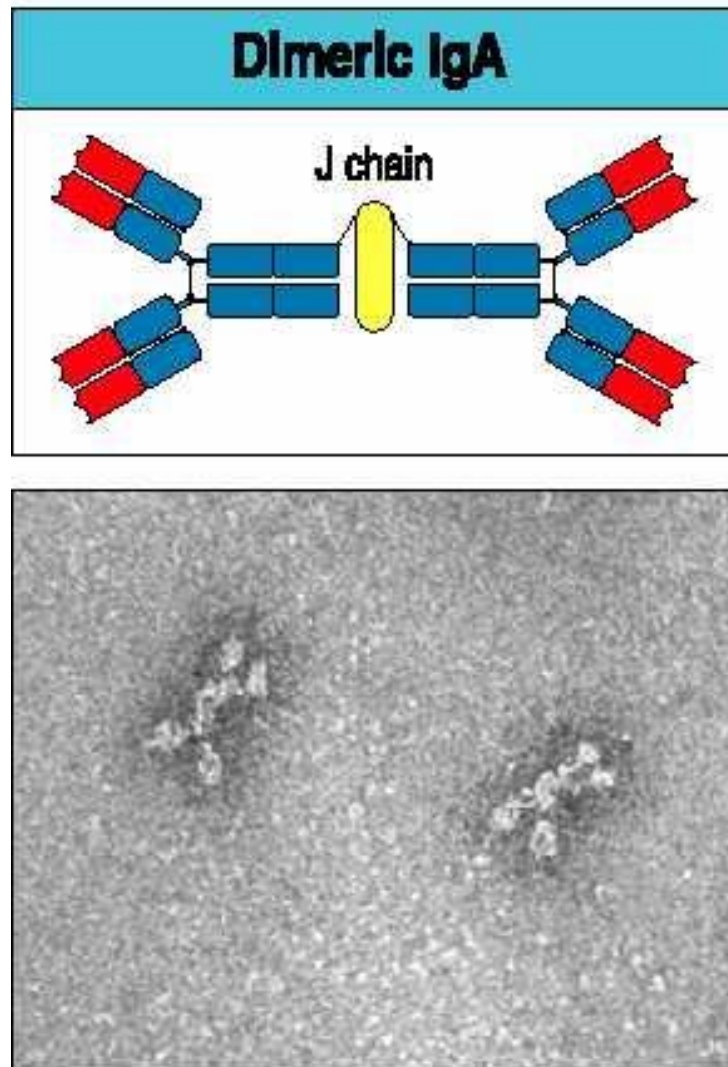
Organizovaná - Peyerské pláty
izolované lymfatické folikuly

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

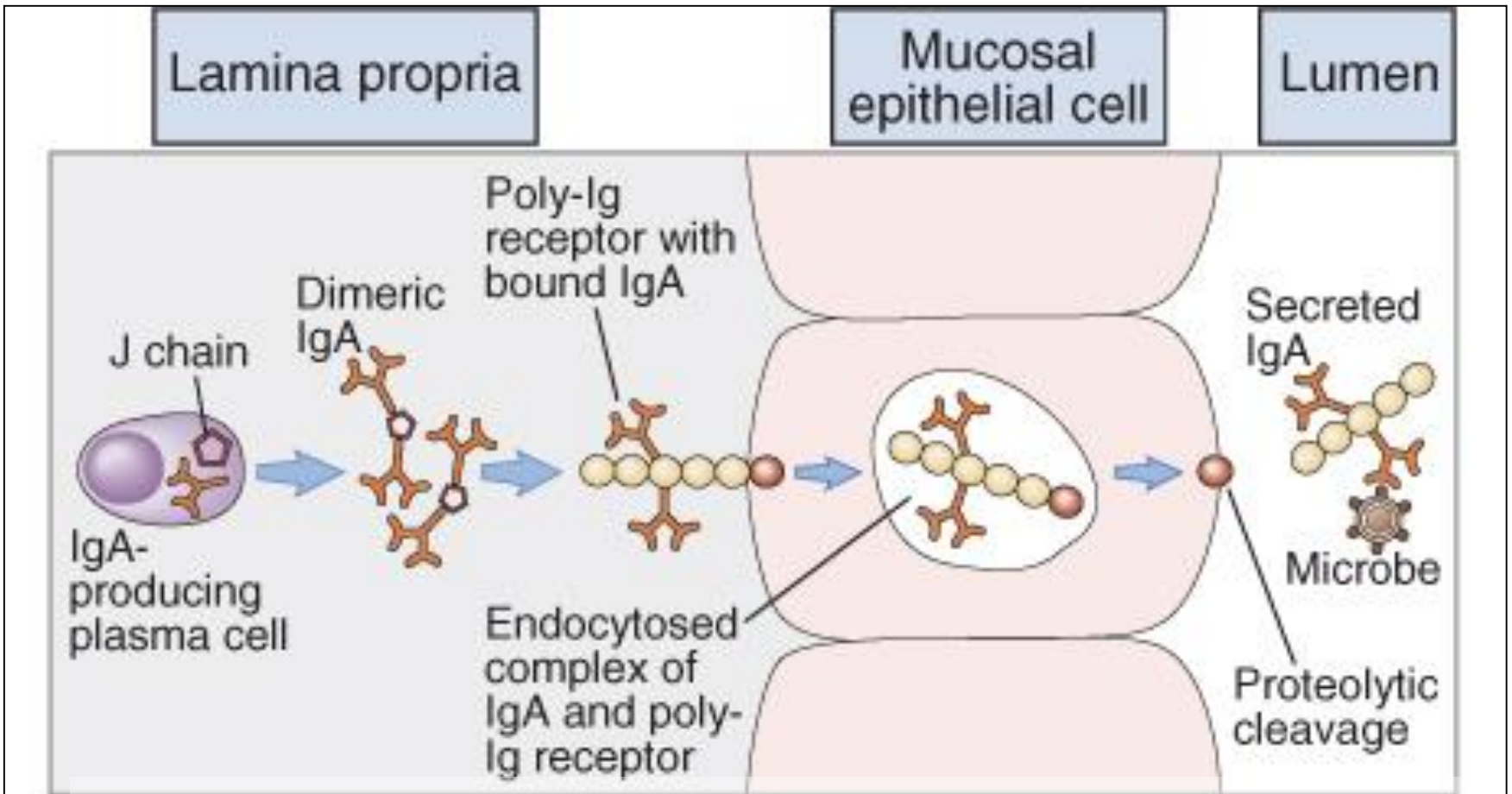
Charakteristické rysy GALT

- 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



Sekreční komponenta

- „Zbytek“ poly-IgR vázaný na J-řetězec slizničního IgA.
- Stabilizuje molekulu slizničního IgA, především ji chrání před účinky proteolytických enzymů.

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 mediováných 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

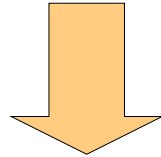
Intraepiteliální T-lymfocyty

- 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
- Alergie, používá se sublinguální imunoterapie, mechanismus je ale komplexnější.

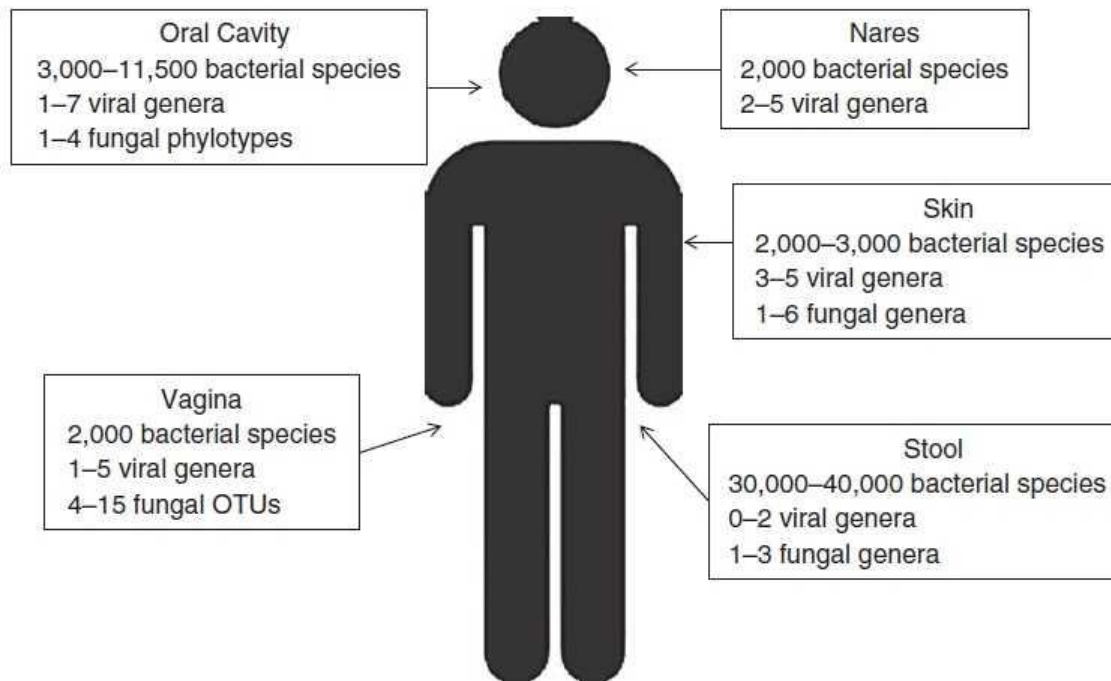
Ostatní pokusy o klinické využití zatím selhaly:

- Autoimunitní choroby (autoantigeny)
 - exp. modely, klin. studie (RA, SM, diabetes zatím neúspěšné)
- Transplantace (aloantigeny)
 - 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

Rozmanitost mikroorganismů v lidském těle



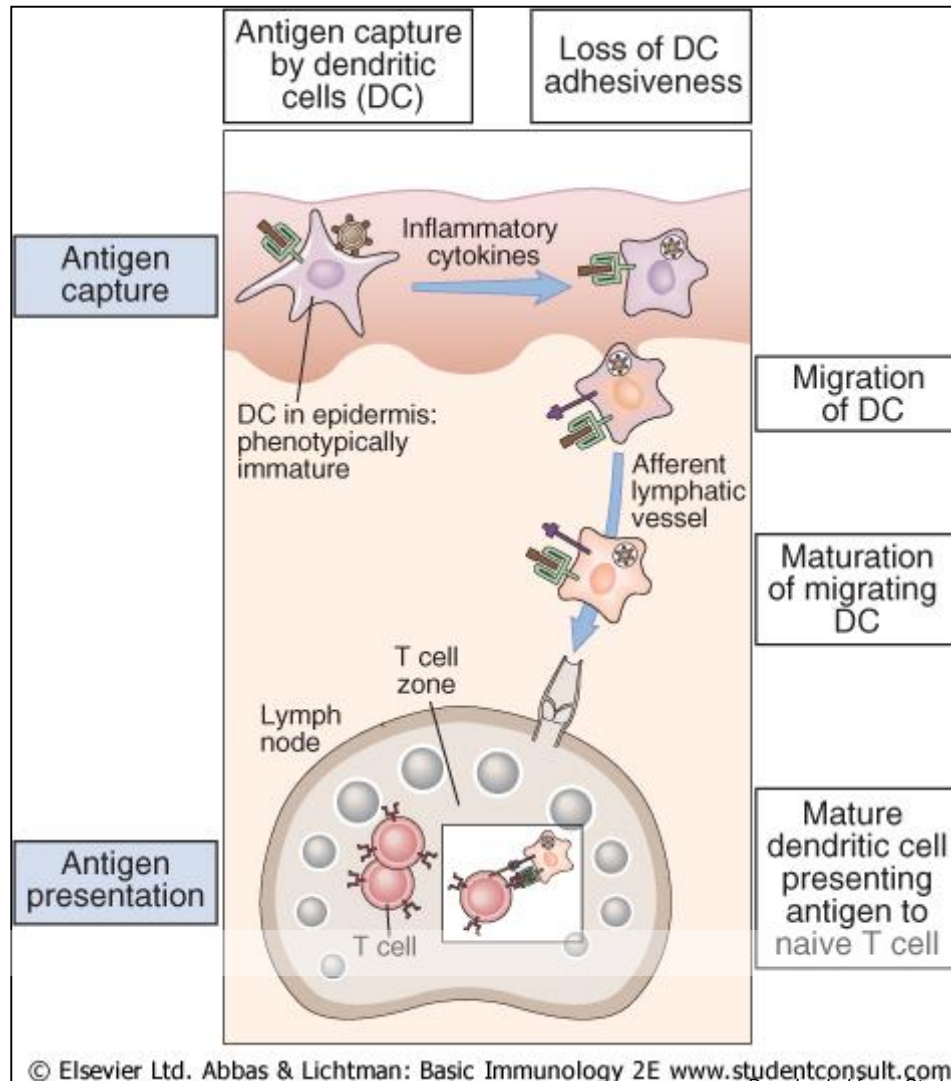
Význam střevní mikrobioty

- Zábřana usídlování patogenních mikrobů.
- Lokální produkce antimikrobiálních působků.
- Stimulace tvorby Treg (*Bacteroides fragilis*)
- Tvorba vitaminů B12, K
- Degradace komplexních polysacharidů (*Bacteroides*)
- Tvorba a sekrece imunoglobulinů
- Regulace hematopoézy
- Rozvoj „MALT“
- Maturace imunitního systému
- Regulace hematopoézy
- Ovlivňování neurohormonálních procesů

Imunitní systém kůže

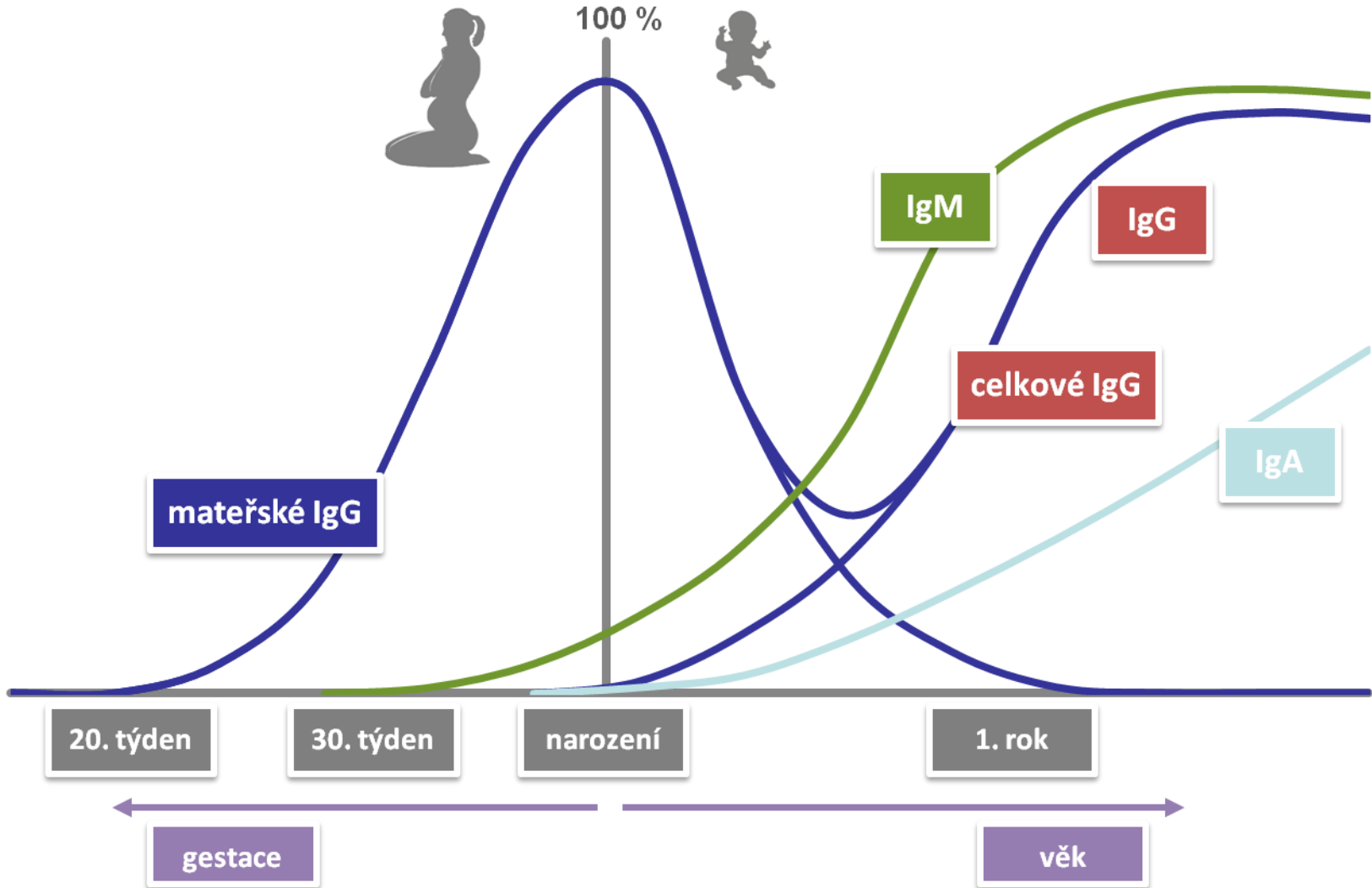
- Keratinocyty hrají důležitou roli v produkci cytokinů a indukci lokální zánětlivé odpovědi.
- Langerhansovy buňky – jedná se o dendritické buňky vážící na sebe antigeny a přenášející je do lymfatických uzlin. Tam je prezentují T-lymfocytům.
- V dermis přítomny hlavně T-lymfocyty, žírné buňky.
- Imunitních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

Funkce Langerhansových buněk kůže



Ontogeneze imunitního systému

Hladiny sérových imunoglobulinů v pre- a postnatálním období



Imunita novorozenců a kojenců

- Během těhotenství pasivní přenos IgG přes placentu. Jedná se selektivní, aktivní přenos vázaný na přítomnost FcRn (Neonatální Fc-receptor).
- Kromě ochranných protilátek dochází i k přenosu patogenních protilátek (autoprotiátek).
- IgA v kolostru a v mléce – účinný pouze v GIT, není vstřebáván do cirkulace!
- První 2 roky života je nedostatečná odpověď na polysacharidové antigeny (tj. nebezpečí invazivních infekcí opouzdřenými bakteriemi).
- T-buněčná odpověď není výrazně oslabena (dříve očkování proti TBC čtvrtý den po narození!).
- Novorozenci se často rodí v Th2 predominanci – tj je náchylnost k alergickým chorobám!
- Relativní insuficience mechanismů nespecifické imunity.

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.
- Sklon k hyperplazii imunitní tkáně –
lymfadenopatie, hypertrofie tonsil – obvykle se nejedná o výraz patologie.

Imunita v dospělém věku

- Vytvořila se imunita proti řadě patogenů, frekvence infekcí je nízká.
- Typické „dětské infekční choroby“ obvykle probíhají těžce a komplikovaně.
- Nejčastější období nástupu autoimunitních chorob. Ohroženy hlavně ženy, některá autoimunitní onemocnění se často manifestují po porodu.

Imunita ve stáří

- Komplexní deficit a dysregulace imunitního systému ve stáří bývá označován jako **imunosenescence**.
- 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, ale i k relativní sekundární imunodeficienci.
- Porucha regulace se projevuje častým výskytem autoprotilátek a paraproteinů, ty však obvykle nevedou ke klinickým onemocněním.

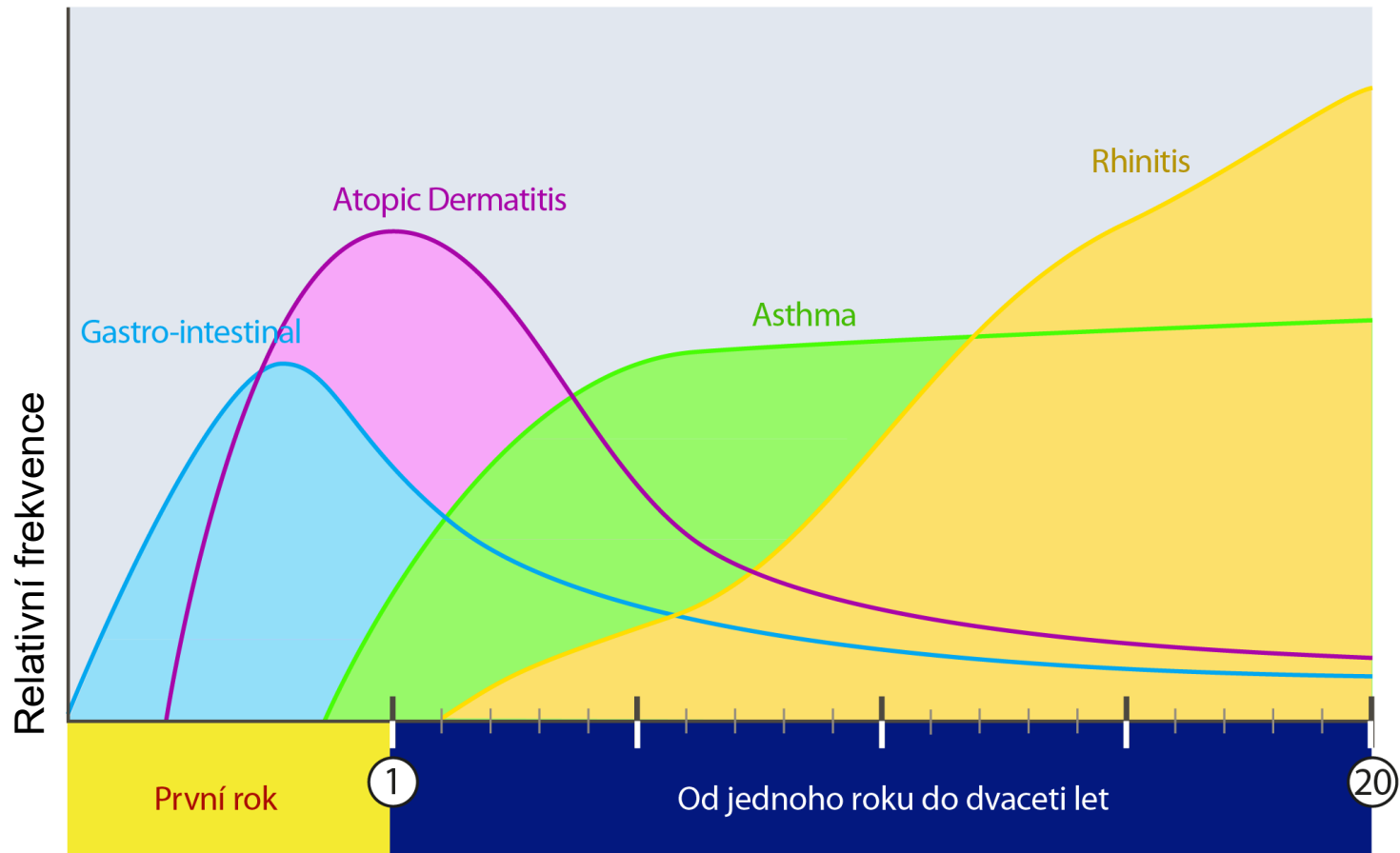
Ontognetické aspekty imunitního systému

- 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.

Věkový faktor rozvoje imunopatologických chorob

- Primární imunodeficience – největší počet onemocnění se se manifestuje v prvním roce po narození, ale nejčastější choroba – běžná variabilní imunodeficience (CVID) se obvykle manifestuje v dospělosti.
- Alergie – nejčastější nástup prvních příznaků už v předškolním věku, ale existují nemocní, u nichž dochází k první manifestaci až v pozdním věku.
- Autoimunitní choroby - nejčastěji se manifestují u mladých dospělých, mohou se ale manifestovat i v dětství či pozdější věku. Autoprotilátky, které se objeví až ve stáří jsou spíše asymptomatické.

Alergický pochod



Existují možnosti prevence alergických onemocnění?

- Výsledky různých studií často přinášejí rozporné výsledky.
- Rozdílný přístup k dítěti postiženému alergickým onemocněním a k dítěti „zdravému“.
- Hygienická hypotéza říká, že nárůst počtu alergických onemocnění v „rozvinutých“ zemích souvisí s malou expozicí mikrobiálním antigenům.
- Využití „imunologického okénka“ – expozice potravinovým antigenům v období cca 4 - 6 měsíců podporuje vznik orální tolerance.
- Rozporuplné výsledky studií podávání probiotik a zvlhčování kůže mastmi (v novorozeneckém a kojeneckém věku).
- Velké statistiky ukazují na význam „zdravé stravy“ matky v těhotenství.

Imunologie těhotenství

Oplozené vejce, pak embryo a další
přídavné 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: klíčovou funkci má produkt embryonálního HLA-G genu – zabraňuje ataku NK buněk, při prezentaci antigenu indukuje jeho toleranci.

produkce nespecifických tlumivých působků (alfa-fetoprotein, hCG) a indukce Th2 buněk v mateřské deciduální tkáni;

CD46 na povrchu trofoblastu zabraňuje vazbě C3b.

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 IL-2R na lymfocytech v periimplantační zóně i v oběhu

Imunologické příčiny neplodnosti

- Předpokládá se, že asi v 10% neplodností se uplatňují imunologické příčiny.
- Nejčastěji se jedná o výskyt autoprotilátek nebo T-lymfocytů proti buňkám, strukturám, orgánům nutným k početí (spermie, corpus luteum, ovarium)
- Význam mají i jiné autoimunitní choroby – antifosfolipidový syndrom, SLE..
- Existují páry, které nemohou mít děti spolu, s jinými partnery nemají problémy (význam HLA?)

Antifosfolipidový syndrom

- Je nejčastější imunologickou poruchou vedoucí k opakovaným potratům.
- Pacienti trpí opakovanými trombózami (žilními i arteriálními) - variabilní klinická manifestace podle postižených orgánů.
- Může být trombocytopenie.
- Laboratorně: antifosfolipidové (antikardiolipinové) protilátky, lupus antikoagulans.
- Může se jednat o primární onemocnění nebo doprovází různá systémová autoimunitní onemocnění.

Sterilita v důsledku patologické autoimunitní reakce proti spermiím

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

Imunologické příčiny ženské sterility

- Opakované potraty u pacientek s antifosfolipidovým syndromem.
- Autoimunitní poškození ovaria:
- **vrozený defekt tolerance** vede k poškození oocyty a přídatných tkání již během zrání ovaria (buněčná imunita, ale i tvorba autoprotiátok) – výsledkem může být primární sterilita
- **Vrozená nebo častěji navozená tvorba protiátok nebo buněčná imunita jako následek**
 - opakovaných zánětů adnex, okolního peritonea (stav po apendicitidě) apod.
 - opakovaných odběrů oocytů pro IVF
 - endometriózy