

REPRODUKČNÍ IMUNOLOGIE

Reprodukce

Reprodukce je biologický proces, při kterém organismy vytvářejí nové jedince stejného druhu. Je to klíčová vlastnost života, která umožňuje pokračování existence druhů.

Poruchy reprodukce

Definice dle Americké společnosti reprodukční medicíny (ASRM)

--- neschopnost dosáhnout úspěšného těhotenství na základě lékařské, sexuální a reprodukční anamnézy pacienta, věku, fyzických nálezů, diagnostického testování nebo jejich kombinace

--- potřebu lékařského zásahu, včetně, ale nikoli výhradně, použití dárcovských gamet nebo dárcovských embryí k dosažení úspěšného těhotenství, ať už individuálně nebo s partnerem

u pacientů, kteří mají pravidelný, nechráněný pohlavní styk a nemají žádnou známou příčinu naznačující sníženou reprodukční schopnost u kteréhokoli z partnerů, by se vyšetření mělo zahájit po 12 měsících, pokud je ženské partnerce méně než 35 let, a po 6 měsících, pokud je jí 35 let nebo více

Reprodukční medicína

reprodukční medicína je lékařský obor zaměřený na diagnostiku, léčbu a prevenci problémů souvisejících s reprodukcí

zabývá se otázkami plodnosti, neplodnosti, hormonálních poruch, těhotenství a plánování rodiny

reprodukční medicína propojuje gynekologii, endokrinologii, urologii, genetiku a **imunologii**, aby zajistila komplexní péči o pacienty s cílem zlepšit jejich reprodukční zdraví a kvalitu života

Reprodukční imunologie

interdisciplinární obor medicíny a biologie, který se zaměřuje na interakce mezi imunitním systémem a reprodukčním systémem

oplození → implantace embrya → těhotenství → porod

NESCHOPNOST OTĚHOTNĚNÍ

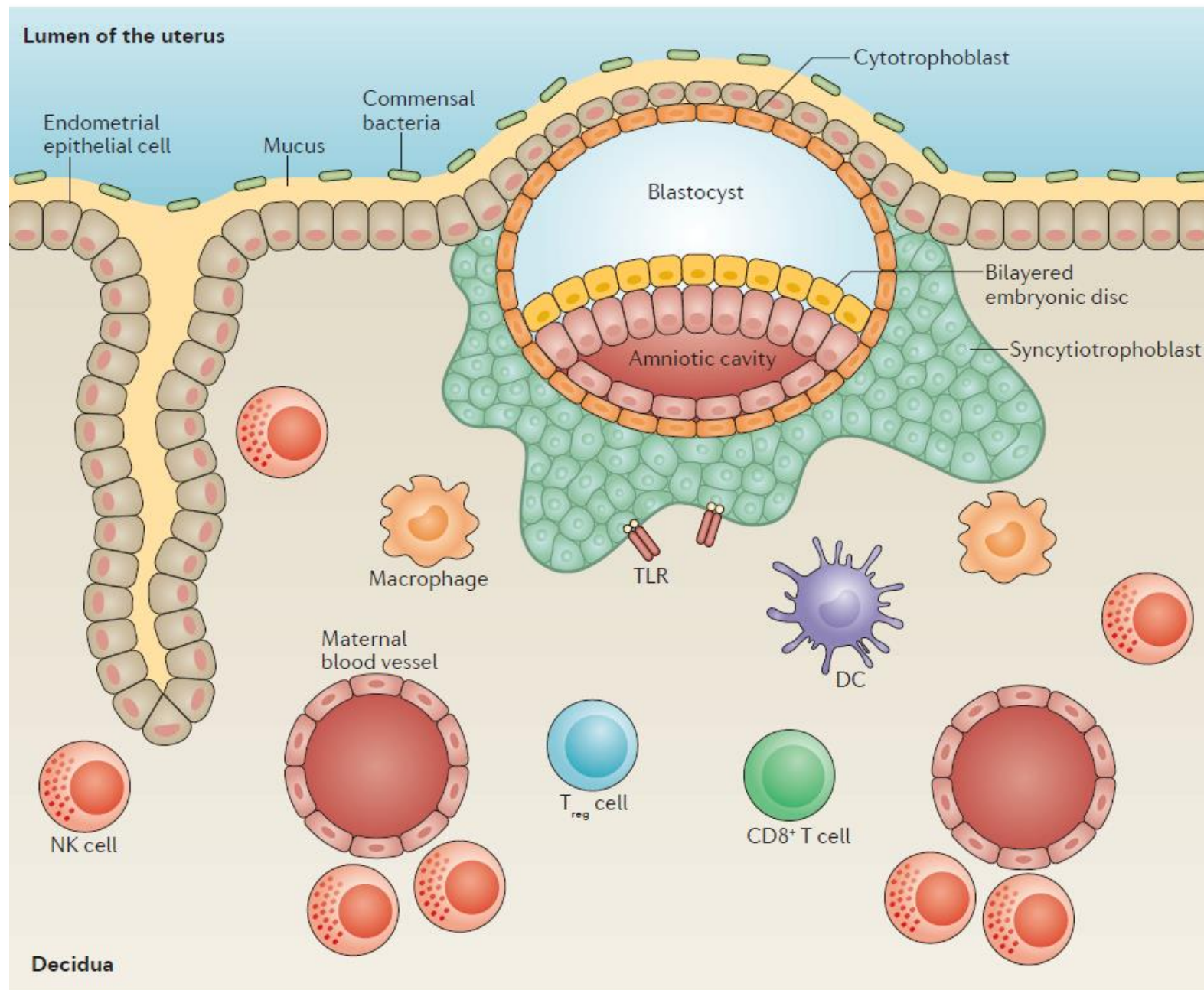
NESCHOPNOST DONOŠENÍ PLODU (OPAKOVANÉ POTRATY)

IMUNOLOGIE TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství

Těhotenství je unikátní biologický proces, při kterém tělo matky toleruje plod, který je z genetického hlediska zčásti „cizí“ (obsahuje DNA od otce).

Imunitní systém matky hraje klíčovou roli v tom, aby těhotenství proběhlo úspěšně.



Těhotenství

**postimplantační decidua
obsahuje celou řadu
imunitních buněk vrozené i
adaptivní imunitní odpovědi**

70 % leukocytů tvoří NK buňky

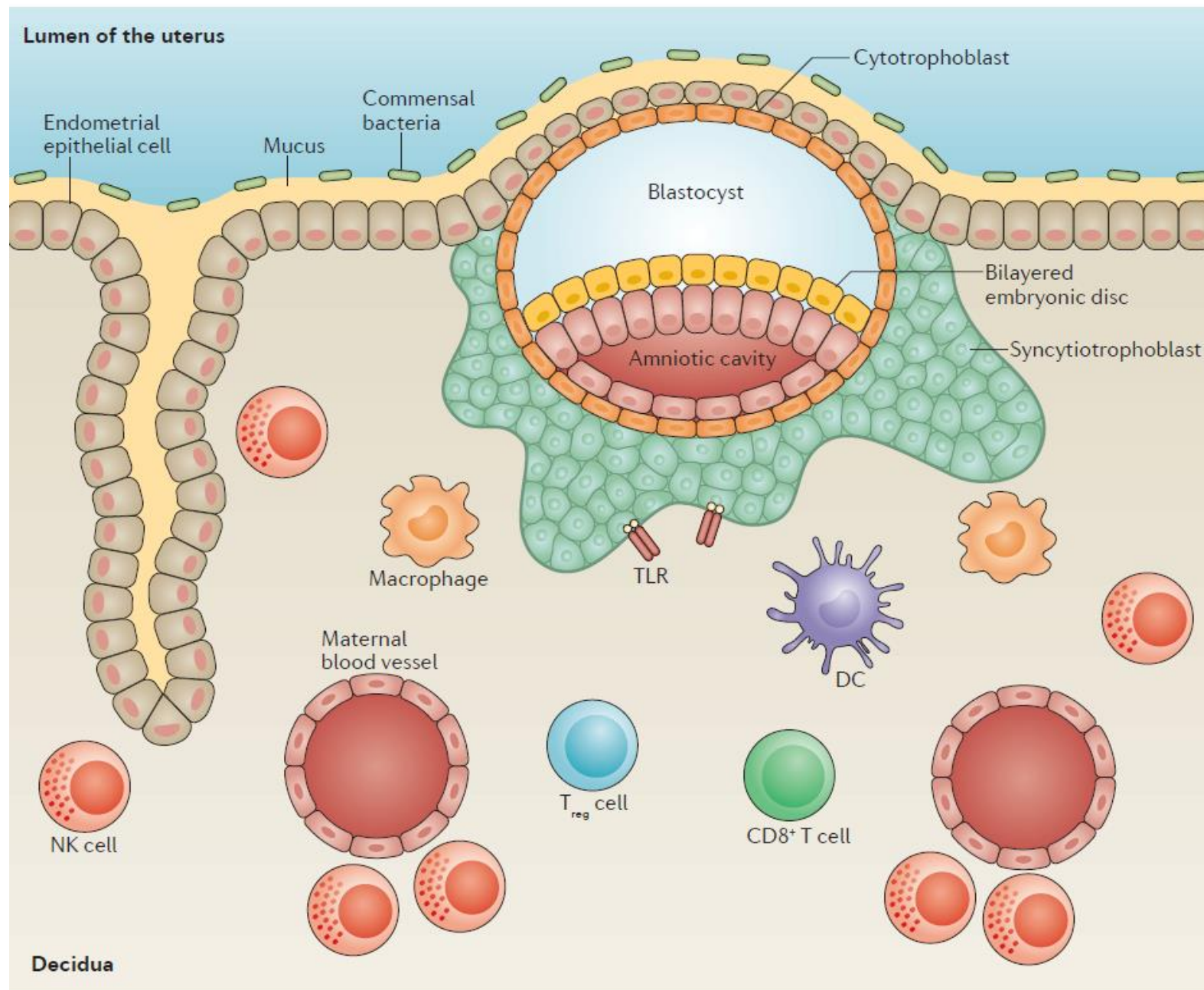
20-25 % makrofágy

1,7 % dendritické buňky

3-10 % T lymfocyty

velmi malá množství B
lymfocytů

(dříve se myslelo, že B
lymfocyty nejsou přítomny)



Imunologie těhotenství

opuštěná teorie semialogenního štěpu

přítomnost těchto imunitně aktivních buněk podporovala teorii, která byla poprvé vyslovena sirem Peterem Medawarem

TEORIE SEMIALOGENNÍHO ŠTĚPU

implantující se blastocysta je semialogenní štěp, který je schopný vyvolat imunitní odpověď matky, která může vést k její rejekci

tato rozvíjející imunitní odpověď měla vysvětlit přítomnost buněk imunitního systému v decidui

Imunologie těhotenství

opuštěná teorie semialogenního štěpu

potraty nebo předčasné porody byly dávány do souvislosti se selháním těchto imunosupresivních procesů, což mělo vést k odhojení fetálně-placentární jednotky



fetálně-placentární jednotka obsahující cizí paternální antigeny je v kontinuálním antagonismu s mateřským imunitním systémem, a tudíž že úspěšná implantace blastocysty a její další vývoj do plodu neustálé suprese imunitního systému matky

Imunologie těhotenství

opuštěná teorie semialogenního štěpu

dříve na těhotenství aplikovány přístupy transplantační imunologie a terapeutické přístupy k udržení imunosuprese k provedení orgánových transplantací



předpoklad, že konstantní imunosuprese je zásadní k udržení těhotenství byla několika studiemi prokázána za nesprávnou



delece imunitních buněk v místě implantace blastocysty a inhibice klíčových signálních drah jako je FAS/FASL jsou velmi zásadní k udržení těhotenství a mohou vést k potratům

Imunologie těhotenství

opuštěná teorie semialogenního štěpu

specifická delece deciduálních NK buněk →

snížení cévního zásobení endometria a tím zábrana invazi trofoblastu

specifická delece deciduálních dendritických buněk →

nesprávná tvorba deciduy a špatné cévní zásobení endometria, které zhoršují implantaci blastocysty

přítomnost buněk imunitního systému v decidui je zásadní pro normální vývoj těhotenství → *buňky imunitního systému se nedostávají do decidui v odpovědi ne na přítomnost cizorodého paternálního antigenu, ale jejich úlohou je uplatnit se v implantaci a udržování fyziologického těhotenství*

Imunologie těhotenství

opuštění teorie semialogenního štěpu

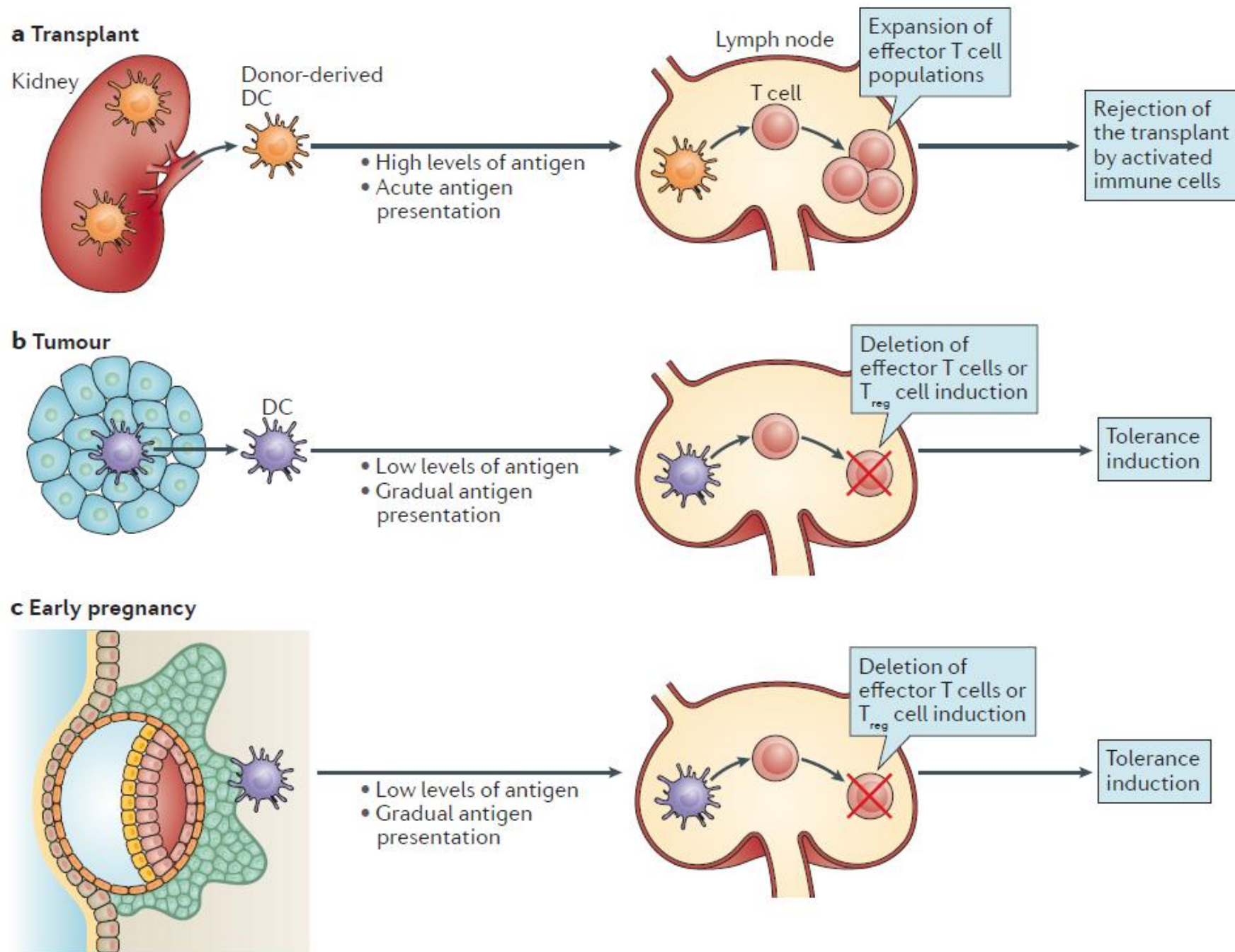
Collins et al prokázali, že imunitní odpověď deciduálních dendritických buněk a T lymfocytů vůči fetálnímu alograftu se velice liší od odpovědi dendritických buněk a T lymfocytů u orgánových transplantací

Orgánové transplantace → přímá alorekognice antigenu, u které dendritické buňky dárce prezentují dárcovské antigeny T lymfocytům příjemce

Těhotenství → nepřímá alorekognice antigenu, u které dendritické buňky hostitele prezentují fetální antigeny T lymfocytům hostitele, což je navíc doprovázeno nižší úrovní antigenní prezentace

Imunologie těhotenství

Srovnání antigenní
prezentace u
transplantací,
nádorů a počátku
těhotenství



Imunologie těhotenství

opuštění teorie semialogenního štěpu

imunitní reakce dendritických buněk a T lymfocytů během těhotenství
více odpovídají procesům vedoucím k *navození tolerance* než procesům
T-buněčné aktivace v kontextu navození rejekce u orgánových
transplantací



***zatímco úspěšná transplantace vyžaduje konstantní imunosupresi,
úspěšné těhotenství potřebuje robustní, dynamickou a responsivní
imunitní odpověď***

*navození tolerance v úvodu těhotenství je třeba k úspěšné implantaci blastocysty, ale úspěšnost
těhotenství záleží také na schopnosti imunitního systému bránit matku a plod proti vnějším vlivům*

Imunologie těhotenství

platná teorie nádorové/reprodukční imunologie

*invadující blastocysta do mateřské decidui → paralela přijetí
mikrometastáz z primárního do sekundárního orgánu*



proces proliferace, migrace a invaze včetně potřeby revaskularizace a implantace do místa dalšího vývoje má mnoho společného s tvorbou metastáz

navíc zánětlivé a imunologické procesy, které se objevují během těhotenství mají mnoho společného s procesy asociovanými s progresí nádorového bujení

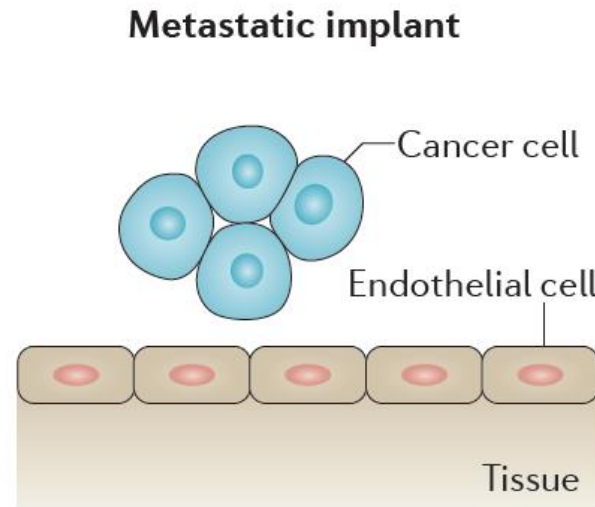
Imunologie těhotenství

platná teorie nádorové/reprodukční imunologie

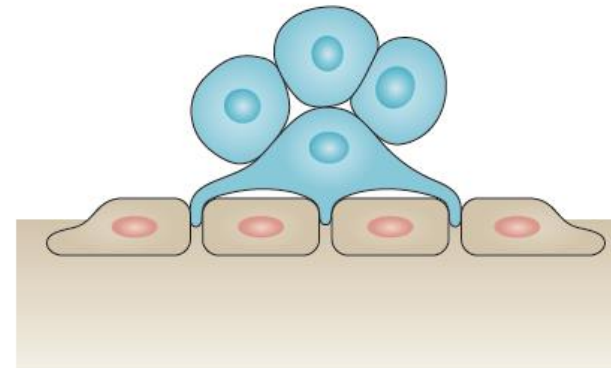
Během první fáze implantace blastocysty, která je známá jako **apozice (krok 1)**, dochází k volné interakci mezi blastocystou a epitelem endometria.

Během **připojení (krok 2)** dochází k mnohem silnější interakci mezi blastocystou a epitelem, která je zprostředkována adhezními molekulami.

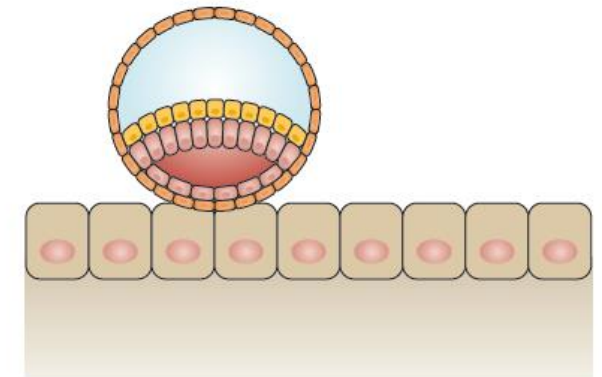
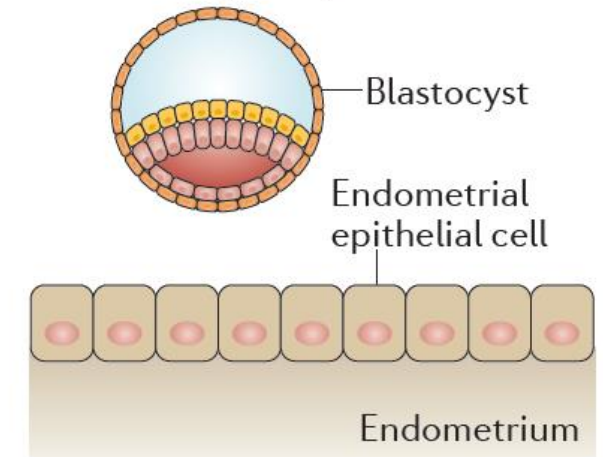
① Apposition



② Attachment



Blastocyst implantation



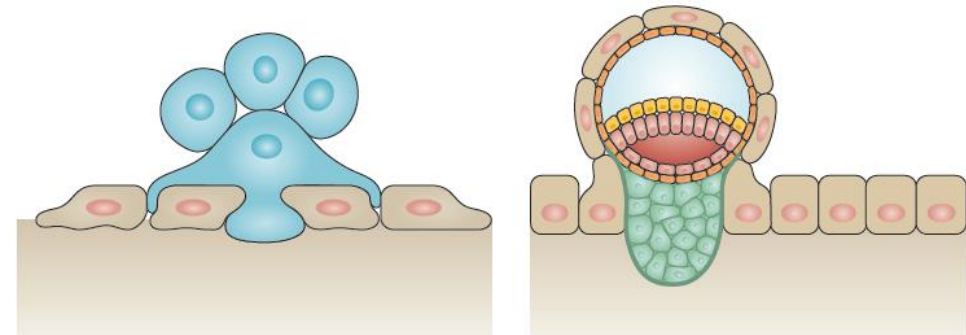
Imunologie těhotenství

platná teorie nádorové/reprodukční imunologie

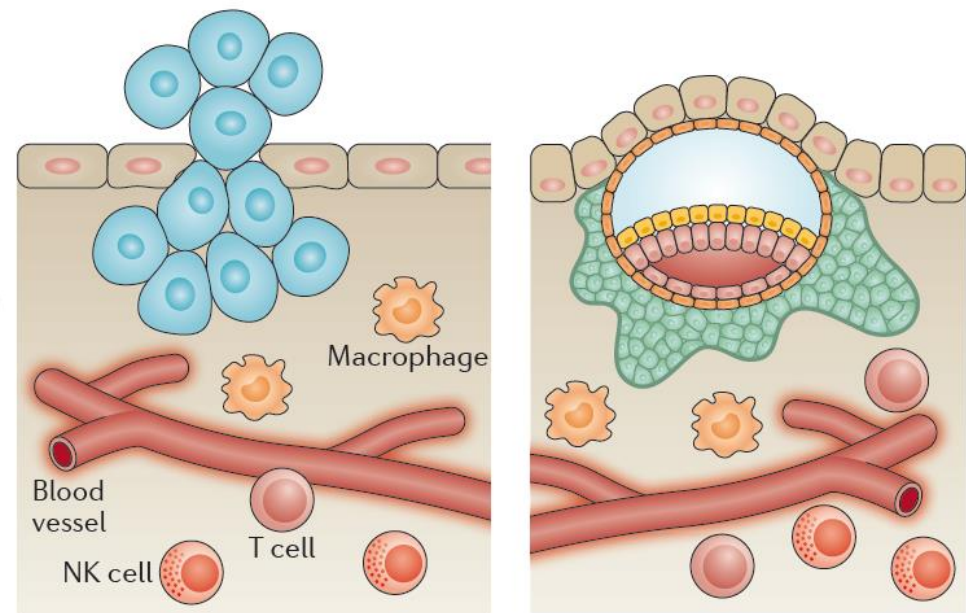
Během **invaze (krok 3)** pronikají buňky trofoblastu povrchovým epitelem a invadují do stromatu dělohy. Trofoblastové buňky pokračují v proliferaci a pronikání endometriem, přičemž se diferencují na nový typ buněk známý jako **syncytiotrofoblast**.

Zánětlivé reakce (krok 4) jsou pozorovány u metastatických implantátů i během implantace blastocysty. Zánět v místě implantace podporuje **angiogenezi**, přestavbu tkáně a nábor makrofágů k odstranění apoptotických buněk.

③ Invasion



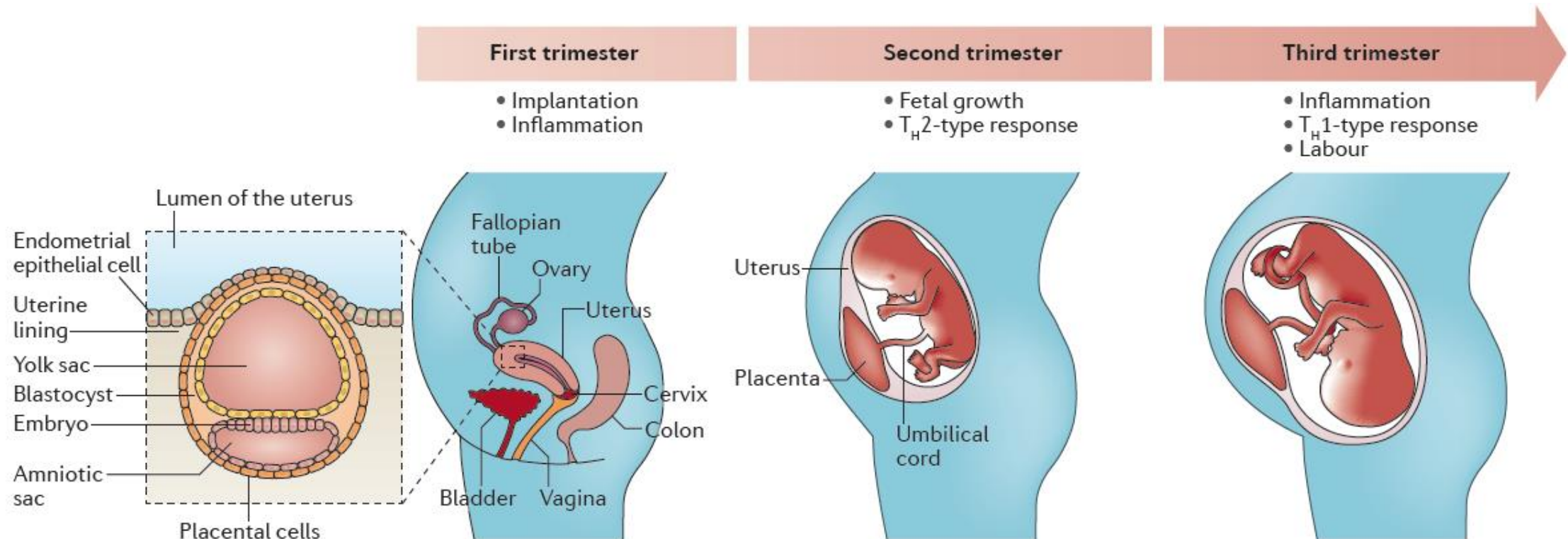
④ Inflammation



Imunologie těhotenství

imunologická stádia těhotenství

implantace a placentace PROZÁNĚTLIVÝ STAV	fetální růst PROTIZÁNĚTLIVÝ STAV	porod PROZÁNĚTLIVÝ STAV
--	---	--



Implantace a placentace

prozánětlivý stav

uchycení blastocysty do sliznice dělohy a následná tvorba placenty je spojena s destrukcí a následnou restrukturalizací deciduy invazivním trofoektodermem → tkáňové poškození a následná úprava



v místě implantace se vyskytují prozánětlivé cytokiny (IL-6, IL-8, IL-15, GM-CSF, CXCL1, CCL4, osteopontin a TNF), které produkují stromální buňky endometria a infiltrující imunitní buňky

prozánětlivé prostředí a lokální zánět je zásadní pro receptivitu mateřské deciduy a pro úspěšnou implantaci a ranou placentaci

Implantace a placentace

prozánětlivý stav

lokální zánět děložní sliznice → úspěšná implantace



transfer adhezivních molekul na povrch epiteliálních buněk děložní sliznice a exprese nových adhezivních molekul

odstranění mucinu pokrývajícího epitel lumenu dělohy, které brání uchycení blastocysty

zvýšení afinity adhezivních molekul děložního epitelu (např. L-selektinu)

reorganizace adhezivních molekul v apikální povrchu epitelu lumen, aby bylo dosaženo uchycení blastocysty

Fetální růst

protizánětlivý stav

po úspěšném uchycení blastocysty následují období rychlého fetálního růstu a vývoje



matka, placenta a plod fungují v symbióze

převažuje Th2 cytokinové protizánětlivé prostředí
nejdelší období těhotenství (od 13. týdne do 27. týdne)

prozánětlivé signály v tomto období (např. infekce) mohou znamenat potrat nebo předčasný porod

Fetální růst

protizánětlivý stav

na udržení protizánětlivého stavu se podílí deciduální makrofágy, deciduální NK buňky a regulační T lymfocyty

deciduální makrofágy mají M2-like fenotyp

asociováno s tkáňovou obnovou během invaze trofoblastu a placentárních růstem



díky vysoké fagocytární kapacitě deciduální makrofágy efektivně odstraňují umírající buňky trofoblastu, což snižuje riziko uvolnění paternálních antigenů, které by mohly spustit imunitní odpověď namířenou proti plodu

Fetální růst

protizánětlivý stav

na udržení protizánětlivého stavu se podílí

deciduální makrofágy

deciduální NK buňky

regulační T lymfocyty

Fetální růst

protizánětlivý stav

konvekční NK buňky (pNK; přítomné v periferní krvi)

2 subtypy: CD3⁻CD56^{dim}CD16⁺ a CD3⁻CD56^{bright}CD16⁻

CD3⁻CD56^{dim}CD16⁺ (90–95 %) → potentní cytotoxický účinek

CD3⁻CD56^{bright}CD16⁻ → produkce řady cytokinů, slabá cytolytická aktivita

tkáňově rezidentní NK buňky (trNK; např. játra, ledviny, kůže, uterus)

CD56^{bright}

deciduální NK buňky (dNK; speciální typ trNK, které se vyskytují v endometriální deciduální tkáni) → mnoho unikátních fenotypových a funkčních charakteristik v porovnání s pNK a trNK

Fetální růst

protizánětlivý stav

deciduální NK buňky se liší od periferních NK buněk v jejich fenotypu i funkci

deciduální NK buňky CD56^{bright} CD16^{negative}



mají nízkou cytotoxicitu

schopné interagovat s CD14⁺ deciduálními makrofágy

indukují tvorbu Treg lymfocytů

Fetální růst

protizánětlivý stav

T regulační lymfocyty hrají ústřední roli v reparaci tkáňového poškození díky jejich protizánětlivým a antiapoptotickým schopnostem



hlavní role v udržování protizánětlivého stavu díky bránění rozvoje imunitní odpovědi proti paternálním antigenům



tomu odpovídá systémová expanze počtu Treg lymfocytů proti paternálním antigenům v časných fázích těhotenství

Porod

prozánětlivý stav

jakmile plod dokončí svůj vývoj, je nutný přechod k prozánětlivému stavu, který je nezbytný pro porod



prozánětlivá signální kaskáda přes NF- κ B rozbíhá porod a je zásadní pro jeho průběh a dokončení

dochází k ní pomocí TLR4 aktivace svými ligandy (surfactantový protein A tvořený fetálními plícemi a molekula HBGM1 patřící mezi DAMPs, které jsou přítomné ve vysokých koncentracích koncem těhotenství)



vstup imunitních buněk do myometria je zásadní pro kontrakce dělohy, porod dítěte a odloučení placenty

Těhotenství

pro správný průběh nutno udržovat jedinečné zánětlivé profily

těhotenství je proces, který zahrnuje alespoň tři fáze, z nichž každá má jedinečný zánětlivý profil odpovídající jednotlivým stadiím těhotenství



normální prostředí je částečně utvářeno normální mikrobiotou, která však může být narušena vnějšími podněty, jako jsou infekce



úspěch těhotenství tedy ve velké míře závisí na schopnosti imunitního systému udržet rovnováhu v každé konkrétní fázi

Infertilita

definice

definována dle WHO jako neschopnost početí po dobu 12 měsíců při pravidelném sexuálním styku 2–4 krát týdně bez užívání kontraceptivních metod



předpokládá se, že celosvětově týká 10–15 % párů v reprodukčním věku (60–80 miliónu lidí)

přibližně polovina příčin na straně mužů a polovina příčin na straně žen

PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ INFERTILITA

Infertilita

primární a sekundární infertilita

primární infertilita

postihuje ženy, které nikdy předtím neotěhotněly

sekundární infertilita

postihuje ženy, které v minulosti otěhotněly, ale nedaří se jim otěhotnět znovu

Infertilita

věkový faktor a kdy doporučeno řešení infertility

žena mladší 35 let → 12 měsíců neúspěšného snažení o potomka → řešení infertility

žena věku 35–40 let → 6 měsíců neúspěšného snažení o potomka → řešení infertility

žena starší 40 let nebo ženy s nepravidelným menstruačním cyklem nebo jinými rizikovými faktory (endometrióza, záněty pánve, operaci v oblasti pánve, abnormality reprodukčního traktu, známé partnerovy potíže s fertilitou) → řešení infertility ještě dříve

Infertilita

nejčastější příčiny infertility u žen

ovariální dysfunkce s anovulací (25–35 %)

patologie v oblasti vejcovodů (20–25 %)

endometrióza (10–20 %)

patologie v oblasti dělohy (5–10 %)

nevysvětlitelná infertility (20–30 %)

Infertilita

imunopatologie jako příčina infertility

imunopatologie jako hlavní diagnóza vedoucí k neplodnosti a k potřebě léčby některou z technik asistované reprodukce byla v Národním registru asistované reprodukce ČR zastoupena v roce 2020

necelými 4,4 %

<https://www.uzis.cz/res/f/008420/asistreprodukce2020.pdf>

Infertilita

nejčastější příčiny infertility u mužů

kongenitální urogenitální abnormality (kryptorchidismus)

získané urogenitální abnormality (vazektomie)

malignity (karcinom varlat)

zvýšená skrotální teplota (varikokéla)

endokrinní dysfunkce (hypogonadotropický hypogonadismus)

genetické abnormality (Klinefelterův syndrom)

imunologické faktory (protilátky proti spermiím)

Infertilita

diagnostické možnosti

Vzhledem k tomu, že proces lidské reprodukce zahrnuje velké množství faktorů, může být využita široká škála testů na zjištění neplodnosti.

Některé testy se zaměřují přímo na těhotenství, jiné jsou pouze částečně účinné, zatímco další by neměly být neplodným párům doporučovány.

Dne 1. ledna 2017 vydala společnost United Healthcare komerční lékařskou politiku týkající se „Diagnostiky a léčby neplodnosti“ (aktualizovanou v letech 2018 a 2019), která byla podpořena mnoha původními publikacemi – včetně prohlášení Americké společnosti pro reprodukční medicínu (ASRM). V této politice lze najít seznam ověřených a neověřených metod diagnostiky a léčby neplodnosti.

Infertilita

diagnostické procedury prokázané

následující testy nebo postupy jsou pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti prokázané a medicínsky nezbytné

protilátky proti spermiím (ASA)

počet antrálních folikulů

kryokonzervace spermií, semene nebo embryí pro jednotlivce, kteří podstupují léčbu asistovanými reprodukčními technologiemi nebo kteří plánují podstoupit terapie ohrožující jejich reprodukční zdraví, jako je chemoterapie rakoviny

kryoprezervace chirurgicky získaných spermií

kryoprezervace zralých oocytů (vajíček) pro ženy, které podstupují léčbu asistovanými reprodukčními technologiemi nebo které plánují podstoupit terapie ohrožující jejich reprodukční zdraví, jako je chemoterapie rakoviny

Infertilita

diagnostické procedury prokázané

následující testy nebo postupy jsou pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti prokázané a medicínsky nezbytné

kryokonzervace nadbytečných embryí nebo v případech, kdy je záměrem zmrazit všechna embrya za účelem volitelného přenosu jednoho embrya

genetické testování (mutace genu cystické fibrózy, karyotypizace pro chromozomální abnormality, testování na mikrodelece Y-chromozomu)

testování hladin hormonů

(Antimülleriánský hormon /AMH/, estradiol, folikuly stimulující hormon /FSH/, luteinizační hormon /LH/, progesteron, prolaktin, testosteron /celkový a volný/, hormon stimulující štítnou žlázu /TSH/)

Infertilita

diagnostické procedury prokázané

následující testy nebo postupy jsou pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti prokázané a medicínsky nezbytné

hysterosalpingografie (HSG)

diagnostická hysteroskopie

diagnostická laparoskopie s nebo bez chromotubace (test průchodnosti vejcovodů)

počet leukocytů ve spermatu

ultrazvuk pánve (transabdominální nebo transvaginální)

postejakulační analýza moči

Infertilita

diagnostické procedury prokázané

následující testy nebo postupy jsou pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti prokázané a medicínsky nezbytné

ultrazvuk skróta, varlat nebo transrektální ultrazvuk

analýza spermatu

ultrazvuk dělohy s nebo bez aplikace fyziologického roztoku

biopsie varlete

vasografie

Infertilita

diagnostické procedury neprokázané

vzhledem k nedostatečným důkazům o účinnosti jsou následující metody neprokázané a nejsou medicínsky nezbytné pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti

kultivace embryí společně s jinými buňkami nebo speciálně připraveným prostředím, které napodobuje podmínky dělohy (tato metoda má za cíl zlepšit vývoj embrya a zvýšit šanci na úspěšnou implantaci a těhotenství)

počítačem asistovaná analýza spermií (CASA) → (laboratorní technologie využívající počítačový systém ke zhodnocení kvality a charakteristik spermatu)

kryokonzervace nezralých oocytů (vajíček), vaječné tkáně nebo varlatové tkáně

EmbryoGlue[®] (obsahuje vysoké koncentrace **hyaluronanu (hyaluronové kyseliny)**) → zvyšuje adhezivní vlastnosti embrya, což pomáhá lepšímu přichycení embrya k děložní sliznici, což je přírodní látka přítomná v lidském těle, zejména v děložní sliznici.

Infertilita

diagnostické procedury neprokázané

vzhledem k nedostatečným důkazům o účinnosti jsou následující metody neprokázané a nejsou medicínsky nezbytné pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti

test na vazbu hyaluronanu (HBA) → je laboratorní test používaný k hodnocení zralosti a funkčnosti spermií. Tento test měří schopnost spermií vázat se na **hyaluronan** (hyaluronovou kyselinu), což je látka přirozeně přítomná v obalu kolem vajíčka (**kumulus oophorus**) v ženském reprodukčním traktu.

in vitro zrání oocytů (IVM) → je metoda asistované reprodukce, při které jsou nezralá vajíčka odebrána z vaječníků a následně dozrávají v laboratorních podmínkách mimo tělo ženy.

inhibin B (produkován buňkami granulózy v ovariálních folikulech, především během raných fází menstruačního cyklu (folikulární fáze), slouží jako ukazatel aktivity vaječníků, tedy počtu a kvality vyvíjejících se folikulů, hladina inhibinu B je využívána k hodnocení **ovariální rezervy**, což je počet a kvalita zbývajících vajíček ve vaječnících)

Infertilita

diagnostické procedury neprokázané

vzhledem k nedostatečným důkazům o účinnosti jsou následující metody neprokázané a nejsou medicínsky nezbytné pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti

postkoitální test penetrace cervikálního hlenu

test na reaktivní kyslíkové formy (ROS) → měří hladinu **reaktivních kyslíkových radikálů** ve vzorku spermatu (např. peroxid vodíku, superoxid nebo hydroxylové radikály), které mohou při nadměrné koncentraci poškozovat buňky, včetně spermií

test akrozomální reakce spermií → diagnostický test, který hodnotí schopnost spermií podstoupit **akrozomální reakci**, což je klíčový proces při oplodnění vajíčka. Tato reakce umožňuje spermiím uvolnit enzymy, které jim pomáhají proniknout obalem vajíčka (zona pellucida) a oplodnit ho.

test kapacity spermií → kapacitace je série biochemických změn, které se dějí v spermii po jejím vstupu do ženského reprodukčního traktu: změna permeability membrán pro ionty (klíčové pro akrozomální reakci), vyšší pohyblivost spermií), aktivace enzymů potřebných pro průnik do vajíčka (klíčové pro akrozomální reakci)

Infertilita

diagnostické procedury neprokázané

vzhledem k nedostatečným důkazům o účinnosti jsou následující metody neprokázané a nejsou medicínsky nezbytné pro diagnostiku nebo léčbu neplodnosti

testy integrity/fragmentace DNA spermií [např. test struktury chromatinů spermií (SCSA), test elektroforézy na jedné buňce (Comet), test dUTP značení konečného štěpení (TUNEL), test disperze chromatinů spermií (SCD) nebo test dekomprese DNA spermií™ (SDD)

testy penetrace spermií

testování děložní/endometriální receptivity

léčby ke zlepšení děložní/endometriální receptivity (např. imunoterapie, škrábání endometria, dilatace děložní tepny)

Infertilita

indikace pro vyšetření neplodné ženy reprodukčním imunologem

sterilita, stav po neúspěchu dvou a více embryotransferů kvalitních embryí

sterilita u žen s již známou diagnózou poruchy imunity (např. systémové a orgánové autoimunity, klinicky manifestní imunodeficiencie, léčené malignity)

stav po dvou časných potratech nebo po jedné těhotenské ztrátě v pokročilé graviditě

anamnestický údaj o těhotenské komplikaci v předchozí graviditě (nitroděložní růstová retardace plodu, nitroděložní úmrtí plodu, preeklampsie, syndrom HELLP)

Reprodukční imunologie

role imunologického vyšetřování u infertility

v poslední době nabývá vyšetření imunitního systému v reprodukci
na významu zejména u pacientek

s opakovanými potraty (RPL)

opakovaným selháváním implantace (RIF)

nevysvětlitelnou neplodností (UI)

současná guidelines nezařazují imunologické vyšetření do algoritmu diagnostiky opakovaného selhání implantace a nevysvětlitelnou neplodností s výjimkou opakovaných potratů (vyloučení antifosfolipidového syndromu)

imunitní dysregulace může stát za 20%–30% příčin neplodnosti

Reprodukční imunologie
screening autoimunitních chorob

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

CELIAKIE

AUTOIMUNITNÍ POSTIŽENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

vyloučení přítomnosti dalších autoimunitních onemocnění

Reprodukční imunologie

antifosfolipidový syndrom (APS)

autoimunitní onemocnění způsobené cirkulujícími autoprotiilátkami, které rozpoznávají fosfolipidy na povrchu buněk a proteiny vázající fosfolipidy
→ výsledkem je zvýšené riziko trombotických událostí, morbidit těhotenství a různých dalších autoimunitních a zánětlivých komplikací



vyskytuje se až u 1/3 pacientů se SLE, ale může se vyskytovat také jako primární APS bez vazby na jiné autoimunitní onemocnění



prevalence 40–50 případů na 100 000 obyvatel

incidence 1–2 případy na 100 000 obyvatel

Reprodukční imunologie

antifosfolipidový syndrom (APS)

antifosfolipidový syndrom je jednou z hlavních příčin opakovaných potratů, přičemž ženy s APS mají vyšší riziko ztráty těhotenství, zejména v druhé polovině těhotenství



potraty mohou být způsobeny tím, že antifosfolipidové protilátky mohou poškodit krevní cévy v placentě, což může vést k ischemii a následnému odmítnutí plodu

Reprodukční imunologie

antifosfolipidový syndrom (APS)

ANTIFOSFOLIPIDOVÉ PROTILÁTKY (APA)

antikardiolipinové protilátky (ACLA)

protilátky proti β 2-glykoproteinu 1 (B2GPI)

lupus antikoagulans (skupina protilátek, které cílí na fosfolipidy, které jsou součástí buněčných membrán, a na fosfolipid-vázající proteiny → prodloužení fosfolipidově závislého testu srážlivosti (např. aPTT), důkazy o inhibičním účinku v plazmě pacienta (např. míchání s normální plazmou neopravilo prodloužený čas srážení, jak by se očekávalo u jednoduchého deficitu faktoru), důkazy, že inhibiční aktivita může být potlačena přidáním nadměrného množství fosfolipidů)

Reprodukční imunologie

vyšetření NK buněk

NK buňky hrají klíčovou roli v maternofetální toleranci a hrání plod před rozvojem infekčních komplikací

uterinní NK buňky hrají kritickou roli v udržení těhotenství → regulace placentární invaze a tvorby maternálních cév



ženy s neúspěšným embryotransferem (ET) měly signifikantně vyšší počet periferních NK buněk než ženy s úspěšným ET

cytotoxicita NK buněk byla v době ET signifikantně nižší u úspěšně otěhotnělých žen v porovnání s ženami s neúspěšným ET nebo následným potratem

Reprodukční imunologie

vyšetření protilátek proti zona pellucida

zona pellucida → extracelulární matrix kolem oocytu tvořena 4 typy glykoproteinů a produkována oocytem v průběhu oogeneze



protilátky proti ZP (AZPAb – anti-zona pellucida antibodies) brání vstupu spermie do vajíčka při přirozené nebo umělé fertilizaci



Indikace stanovení → opakované mikroaborty, opakovaně neúspěšné embryotransfery a endometrióza

stanovení metodou ELISA (výskyt AZPab cca v 5 % případů)

Reprodukční imunologie

vyšetření protilátek proti ovariím

heterogenní skupiny protilátek namířených proti různým strukturám ovaria (folikulárním strukturám, membrana granulosa, buňkám theca folliculi interna nebo buňkám žlutého tělíska)



možnost ovariálního poškození či dysfunkce a snížení ovariální rezervy a upozorňuje na vhodnost vyšetření dalších orgánově specifických či nespecifických autoimunitních onemocnění



přítomnost není důvodem pro paušální imunointervenční léčbu
stanovení metodou ELISA nebo NIF (výskyt cca v 4 % případů)

Reprodukční imunologie

vyšetření protilátek proti spermiím

mohou být zodpovědné za některé případy mužské infertility
snižují schopnost přirozeného početí i úspěšnost technologií asistované
reprodukce



interpretace jejich přítomnosti ve vztahu k fertilitě je obtížná
chybí standardizace metodik jejich měření a údaje o jejich prevalenci v běžné zdravé populaci

Reprodukční imunologie

vyšetření protilátek proti spermiím

protilátky proti spermiím jsou detekovány v séru mužů i žen, seminální tekutině volně nebo vázané na spermiích a v sekretech reprodukčního tlaku žen

IgG anti-spermatické protilátky → predominance v séru

IgA anti-spermatické protilátky → predominance v slizničních sekretech (cervikální hlen, seminální plazma)



oba typy protilátek se mohou vázat na povrchové antigeny spermií
někteří autoři se domnívají, že IgA protilátky mohou mít větší vliv na potíže s fertilitou, i když mnoho studií testuje jen IgG

Reprodukční imunologie

terapie

Tab. 5 Imunomodulační terapie buněčných imunopatologií vedoucích k poruše plodnosti (47)

Léčiva	Mechanismy ovlivnění buněčné imunopatologie	Způsob podání
kortikosteroidy	redukce aberantních populací NK buněk normalizace exprese cytokinů na endometriu modulace patologického endometriálního zánětu	perorální parenterální lokální (cervikální)
polyspecifické imunoglobuliny	interference s kostimulačními molekulami modulace exprese a funkcí receptorů imunokompetentních buněk potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů potlačení aktivace, diferenciací a efektorových funkcí T lymfocytů podpora expanze populací regulačních T lymfocytů	nitrožilní podkožní nitrosvalové
intralipidy	aktivace PPAR (<i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>) s následnou supresí funkční aktivity NK buněk vazba na receptory pro prostaglandin D ₂ NK buněk, útlum zánětlivých kaskád	nitrožilní
inhibitory fosfodiesterázy	modulace intracelulární hladiny cyklických nukleotidů (cGMP a cAMP) aktivace proteinkinázy A inhibice syntézy TNF- α	perorální
gestageny	potenciace imunitní odpovědi T _H 2 inhibice sekrece prozánětlivých cytokinů indukce tvorby embryoprotektivních IL-4 a IL-10 suprese tvorby perforinů a granzymů NK buňkami indukce proliferace regulačních T lymfocytů	lokální (vaginální)

Reprodukční imunologie

kortikoidy

mechanismus účinku prednisolonu není objasněn → inhibice placentárních tkáňových Th1 cytokinů, která vede ke zvýšení Th1/Th2 poměru

Na jedné straně existují studie podporující účinnost kortikoidů ...

Table 1

Studies about the efficacy of prednisolone in women with different kinds of reproductive failures.

	Published	Conclusion
Quenby et al.	2005	Prednisolone decreased uNK cells in preimplantation endometrium of RM women.
Thum et al.	2007	Prednisolone suppressed cytolytic activity of the NK cell.
Tang et al.	2009	Prednisolone decreased the number of uNK cells in the endometrium.
Lash et al.	2011	Prednisolone administration in RM women altered expression of endometrial angiogenic growth factor and reduced blood vessel maturation.
Bramham et al.	2011	Low-dose prednisolone improved pregnancy outcome in anti-phospholipid syndrome patients who experienced miscarriage related to the syndrome.
Dan et al.	2015	Prednisolone was effective in treatment of women with idiopathic RM and improved pregnancy outcomes.

uNK cells: uterine Natural Killer; RM: recurrent miscarriage.

Reprodukční imunologie

kortikoidy

... na druhé straně aktivace imunitního systému s kontrolovaným zánětem je nezbytná pro implantaci embrya a pokračování těhotenství a potlačení imunitní funkce pravděpodobně narušuje implantaci a ohrožuje vývoj placenty u většiny žen

Imunitní buňky podporují receptivitu endometria tím, že zvyšují schopnost přichycení, stimulují remodelaci cév a vytvářejí imunitní toleranci.

podávání glukokortikoidů může být spojeno jak s pozitivními, tak s negativními účinky na plodnost a těhotenství, pravděpodobně v závislosti na imunitních parametrech jednotlivých žen

Reprodukční imunologie

kortikoidy

glukokortikoidy nejsou doporučovány ženám s opakovanými potraty nebo opakovanými selháními IVF, pokud nejsou přítomny autoimunitní protilátky

podávání glukokortikoidů při absenci autoimunity nezlepšuje míru implantace a představuje riziko pro zdravý výsledek těhotenství

k jednoznačnému určení, zda a které specifické podskupiny žen mohou reagovat na léčbu glukokortikoidy, jsou zapotřebí klinické studie s dostatečnou statistickou silou a komplexní analýzou imunitních parametrů endometria

Reprodukční imunologie

imunoglobulinová léčba

podávání IVIG/SCIG
léčby v reprodukční
imunologii je
kontroverzní

*užíváno off label při
opakovaném selhávání
implantace*

chybí randomizované
kontrolní studie

Table 2

Studies about the efficacy of IVIG in women with different kinds of reproductive failures.

	Published Year	Conclusion
1 Kwak et al.	1995	IVIG suppressed autoantibodies to phospholipids and antinuclear antibody in RSA women that were resistant for conventional treatments.
2 Kwak et al.	1996	IVIG suppressed peripheral blood NK cells in RSA women
3 Ruiz et. al.	1996	IVIG suppressed activity of peripheral blood NK
4 Kipro et al.	1996	IVIG was useful for RPL women especially in alloimmune and autoimmune conditions.
5 Stricker et al.	2000	In elderly women with immunological miscarriages, low-dose IVIG therapy was helpful.
6 Morikawa et al.	2001	Massive IVIG suppressed activity of peripheral NK cell and it was effective in RSA women with unexplained etiology.
7 Vaquero et al.	2001	IVIG improved pregnancy outcome in women with anti-phospholipid syndrome in comparison with prednisone plus LDA therapy.
8 Carp et al.	2001	IVIG inhibited further pregnancy losses in women with RSA.
9 Christiansen et al.	2002	IVIG improved pregnancy outcome in patients with secondary RM.
10 Graphou et al.	2003	IVIG caused a shift toward Th2 responses in RSA women and altered the Th1/Th2 ratio.
11 Yamada et al.	2003	Massive IVIG increased peripheral blood cytokine levels and reduced Th1 /Th2 ratios.
12 Perricone et al.	2005	IVIG reduced NK cells with a short- and long-term efficacy, so improved outcome of pregnancy in RSA women.
13 Stricker et al	2005	In patients with immunological abortion, low-dose IVIG is a safe and suitable choice.
14 Elram et al.	2005	IVIG was helpful in women with recurrent IVF failure and HLA similarity.
15 Heuvel et al.	2007	IVIG was effective in RPL women and implantation failure especially with increased NKT cells and improved pregnancy outcome.
16 Heilmann et al.	2009	IVIG improved the success rate of pregnancy in RIF-patients with elevated CD56+ CD16+ NK cells.
17 Shimada et al.	2009	High dose IVIG was effective in RSA patients as an immune modifier especially in early pregnancy.
18 Winger et al.	2011	IVIG was effective for women with repeated IVF failure and elevated Th1:Th2 ratio and/or NK cells rate before the conception.
19 Moraru et al.	2012	IVIG increased success rate of pregnancy and live birth rate in RRF and elevated NK or NKT-like cell.
20 Virro et al.	2012	IVIG was suitable choice for women who experienced previous IVF failure and/or unexplained infertility.
21 Mahjabeen et al.	2013	High dose IVIG was effective in women with primary and secondary recurrent miscarriages
22 Ramos-Medina et al.	2014	IVIG increased pregnancy and live birth rates in RRF women as an immunomodulator.
23 Kim et al.	2014	IVIG modulated peripheral blood IL-17+ and Foxp3+ T cells in pregnant RPL women as an immunomodulator and resulted in increased rate of successful pregnancy.
24 Manfredi et al.	2015	In women with previous recurrent abortions and IgG subclass deficiency, low dose IVIG was helpful and improved pregnancy outcome.

IVIG: Intravenous Immunoglobulin; RSA: Recurrent Spontaneous Abortion; NK cells: Natural Killer cells; RPL: Recurrent Pregnancy Loss; LDA: Low-Dose Aspirin; Th1: T Helper type1; Th2: T helper type2; IVF: In-Vitro Fertilization; HLA: Human Leukocyte Antigen; NKT cells: Natural killer T cells; RIF: Recurrent Implantation Failure; RRF: recurrent reproductive failure; Foxp3: forkhead box P3.

Reprodukční imunologie

závěr

reprodukční imunologie je poměrně mladý obor nacházející se na pomezí reprodukční medicíny a klinické imunologie

přispívá k detekci nesprávné funkce složek nespecifické i specifické humoralní i buněčné imunity, které ve svém důsledku mohou negativně ovlivnit schopnost početí a donošení dítěte

stále chybí dostatek znalostí ohledně úlohy imunitních mechanismů v reprodukčních pochodech

Reprodukční imunologie
děkuji za pozornost