

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

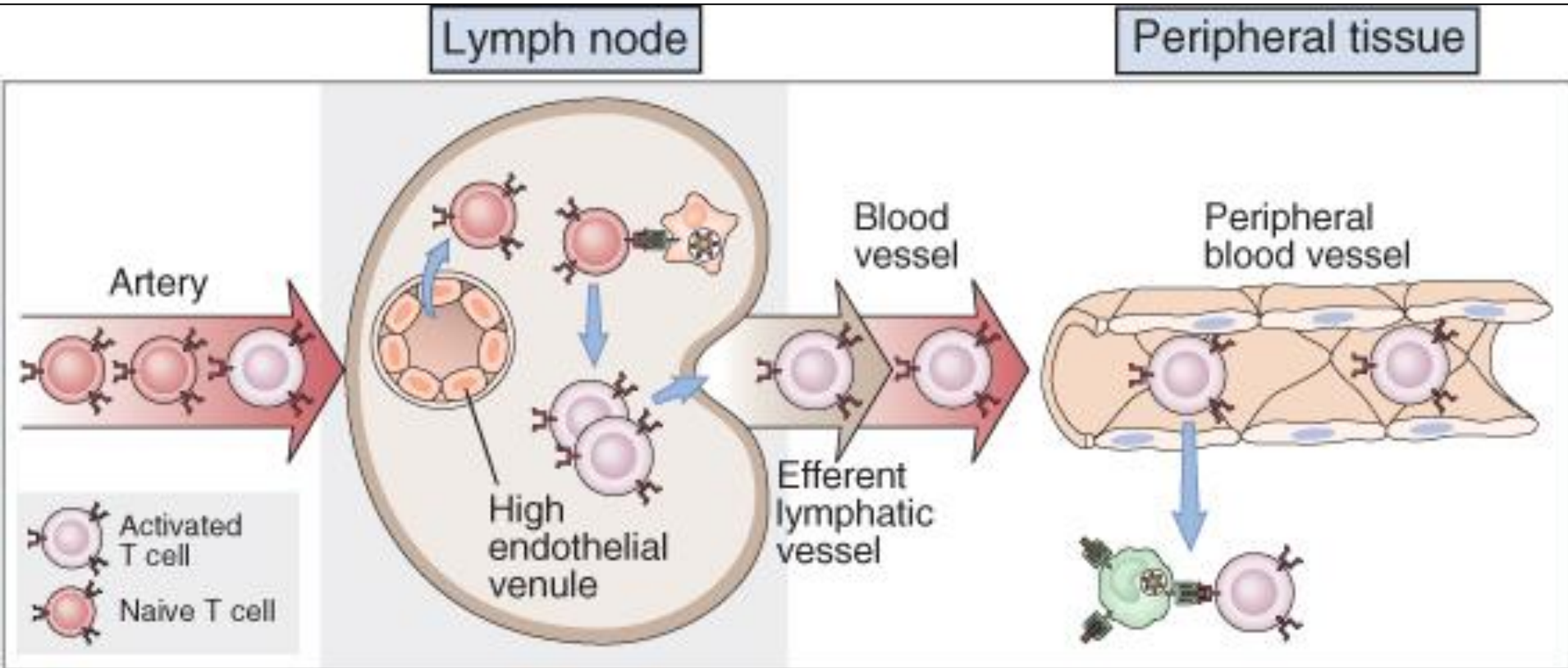
Homing lymfocytů

- 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.

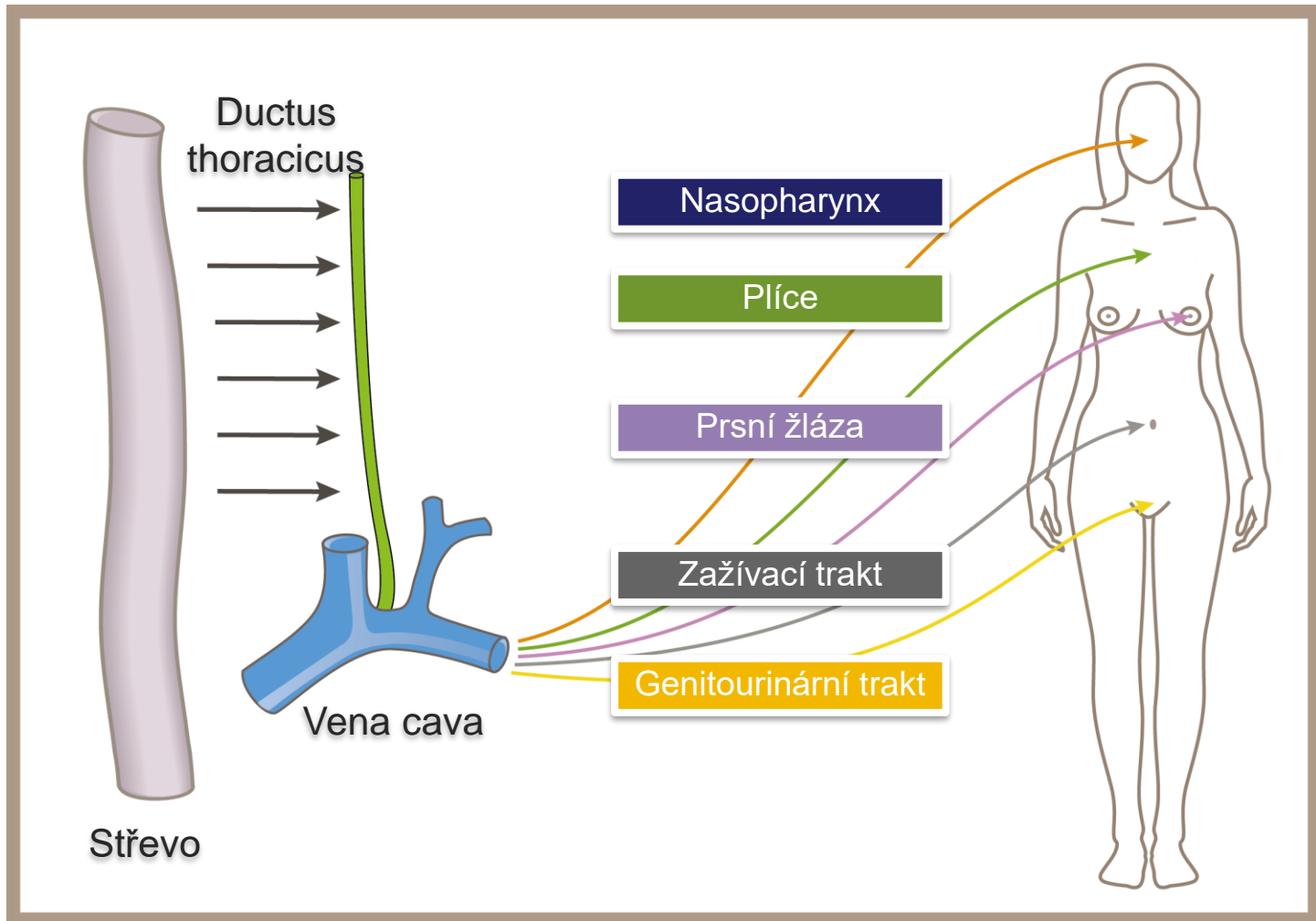
Cirkulace lymfocytů



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

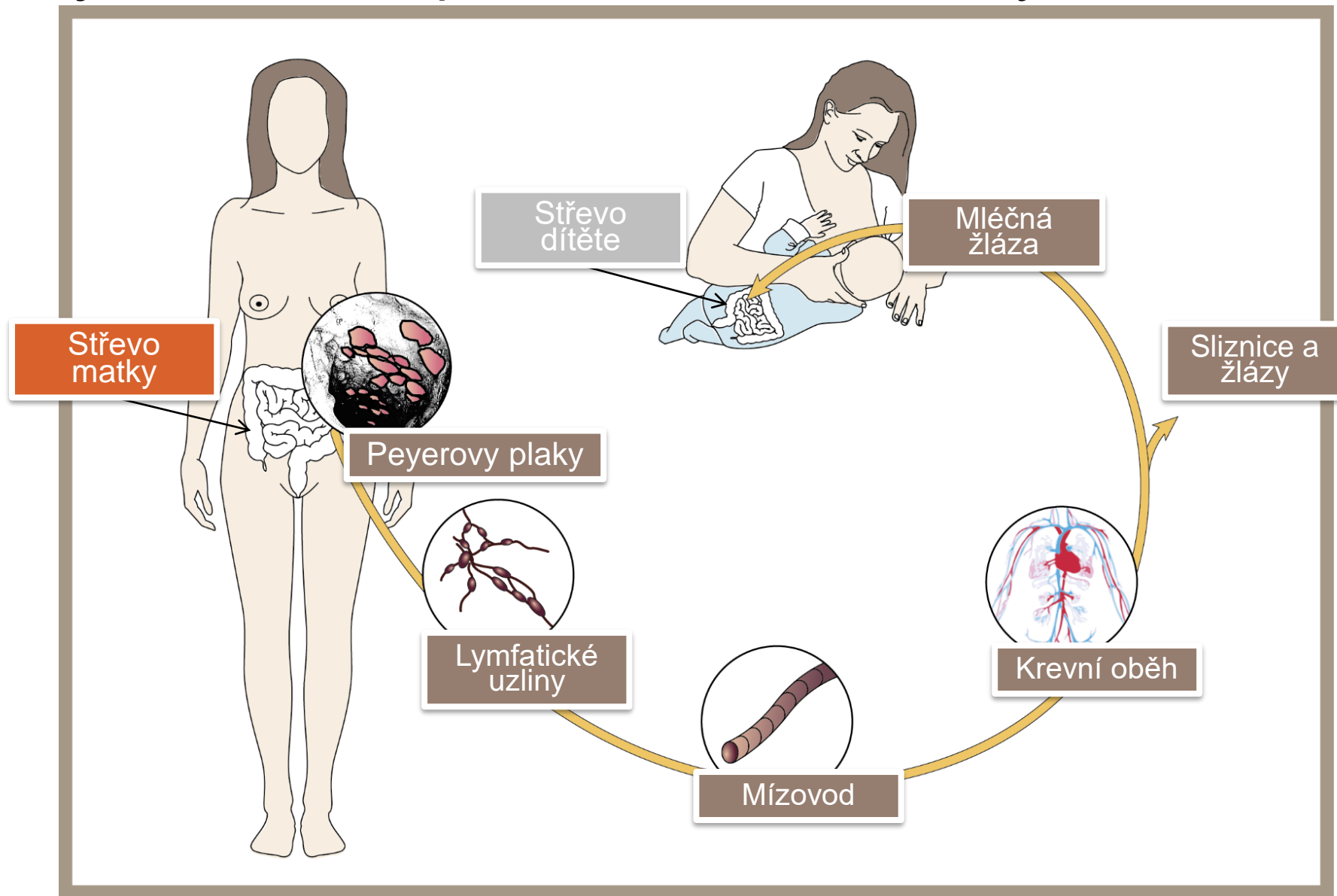
SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



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!

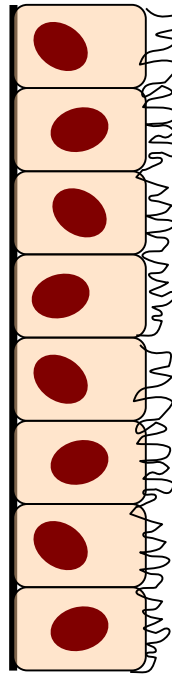
SLIZNICE A KŮŽE (EPITELEM KRYTÉ POVRCHY)

- 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	blokují adhezenci bakterií k epitelu

STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ

(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)

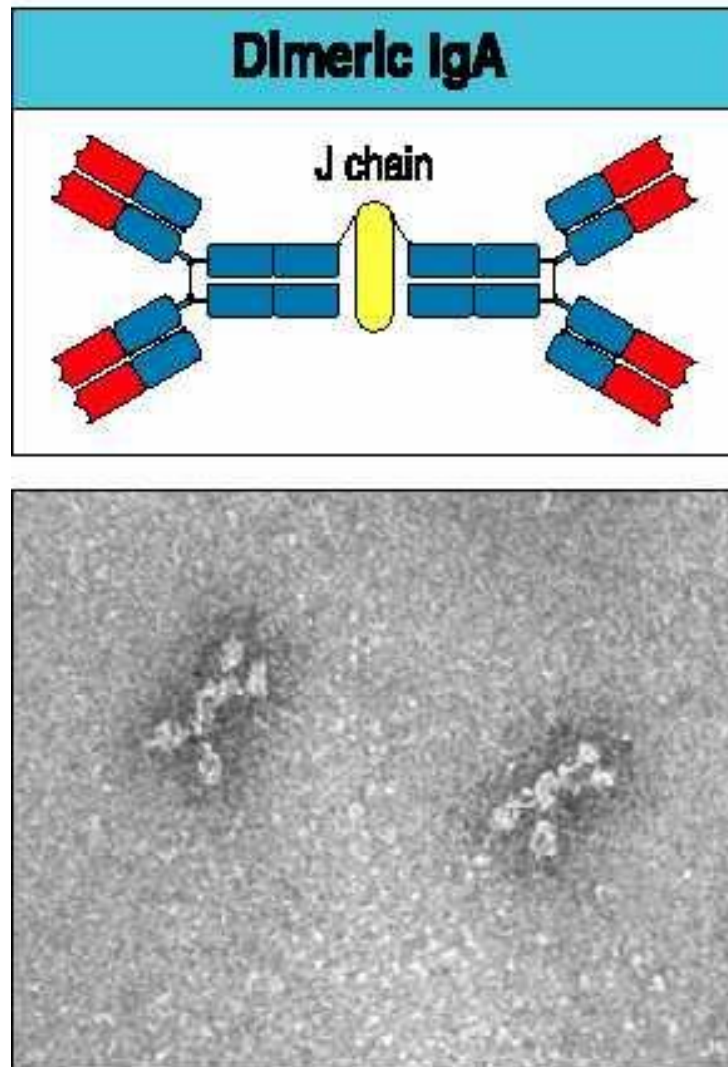
Organizovaná - Peyerské pláty
izolované lymfatické folikuly

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

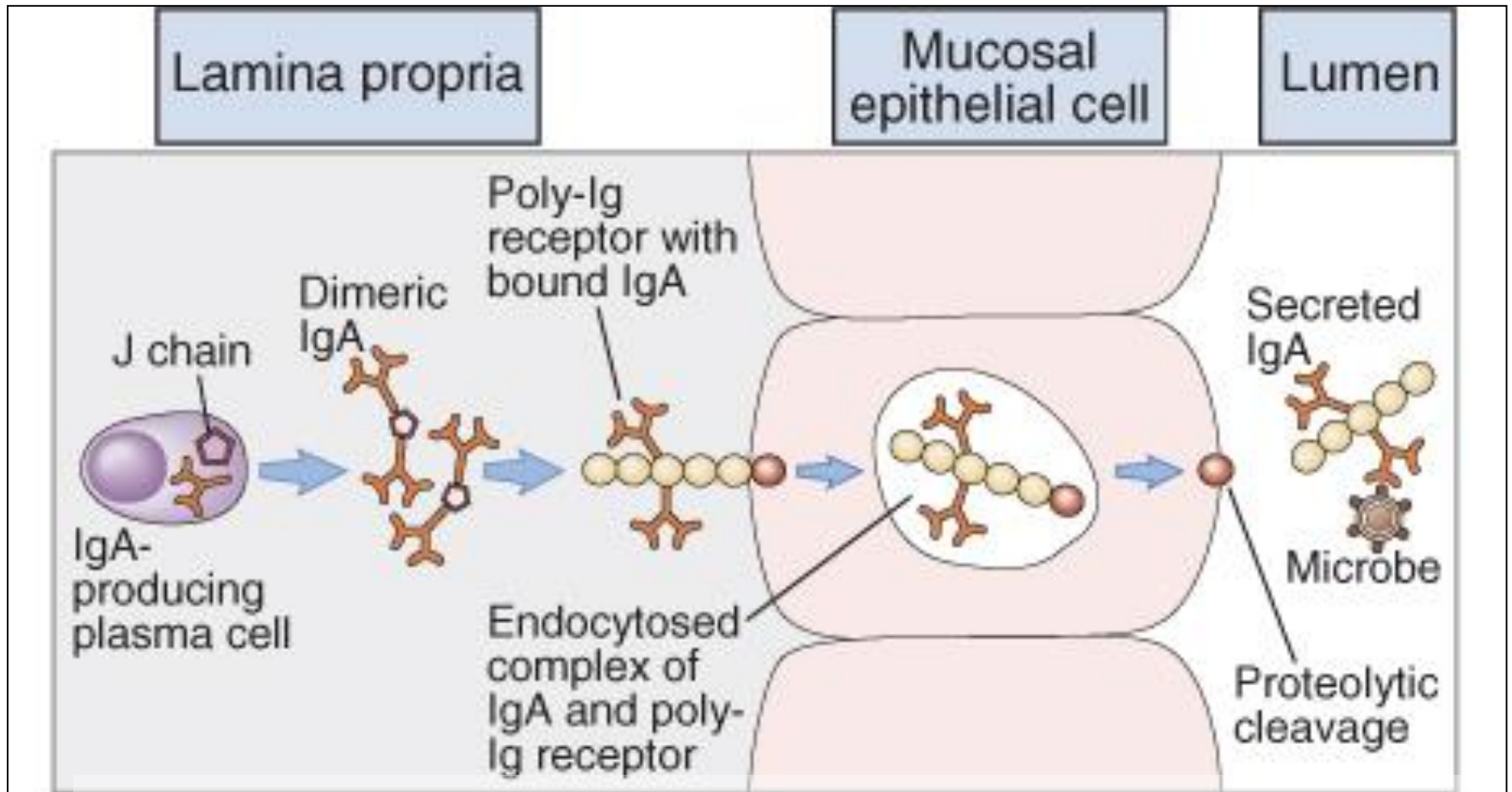
Charakteristické rysy GALT

- 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



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

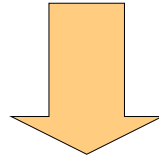
Intraepiteliální T-lymfocyty

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

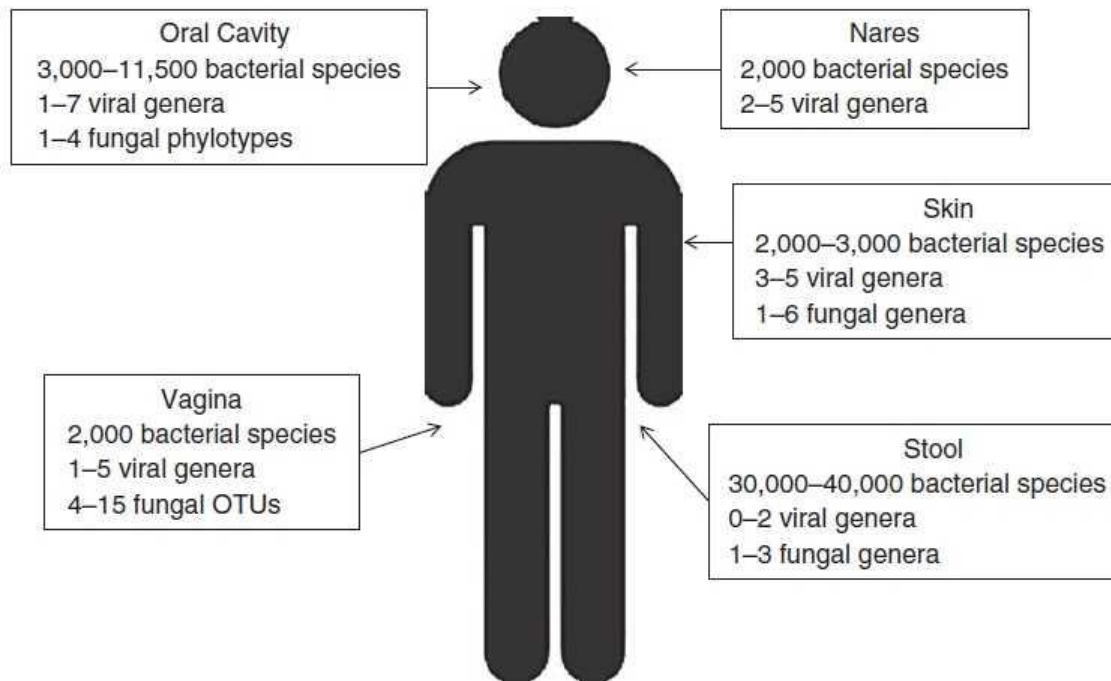
Ostatní pokusy o klinické využití zatím selhaly:

- 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

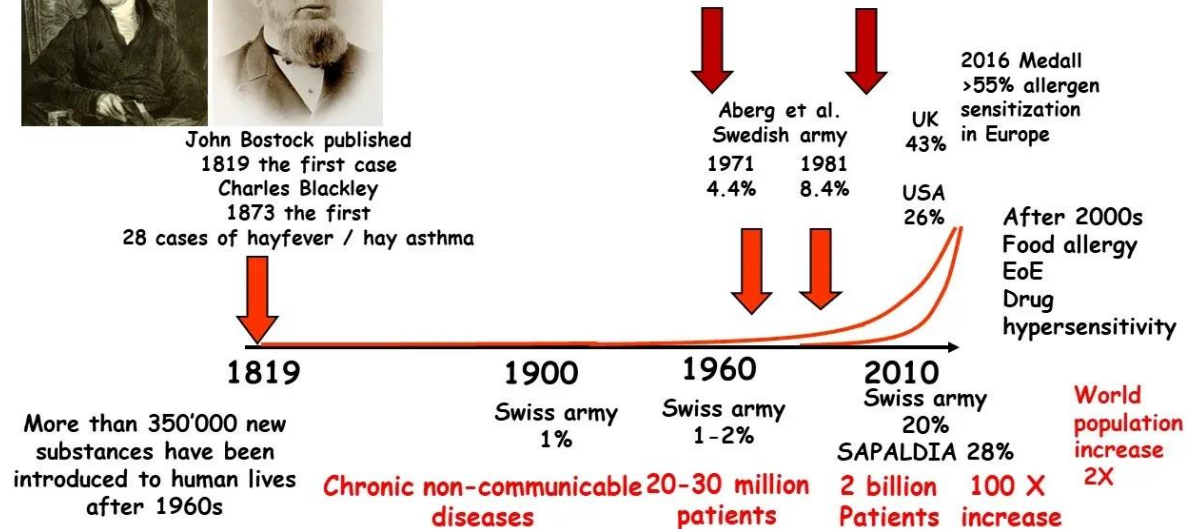
Nárůst počtu alergií se datuje od 60. let XX století

The Allergy and Asthma Pandemic

(Similar in many autoimmune diseases)



John Bostock published
1819 the first case
Charles Blackley
1873 the first
28 cases of hayfever / hay asthma

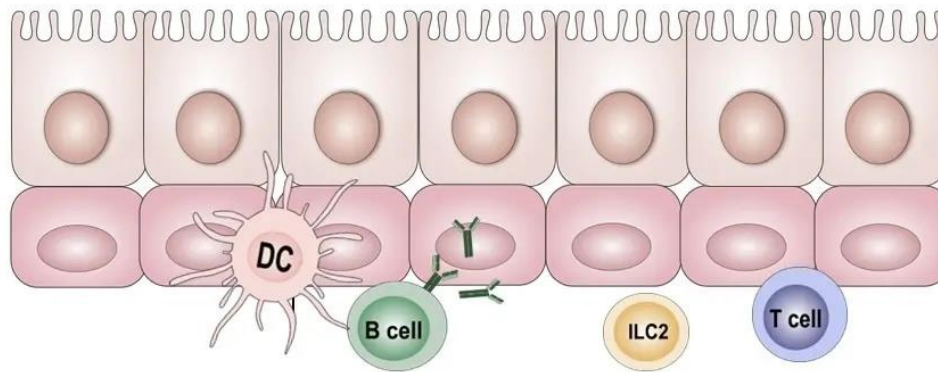


Za fyziologických okolností tvoří epitelální buňky efektivní bariéru proti průniků bakterií i cizorodých substancí

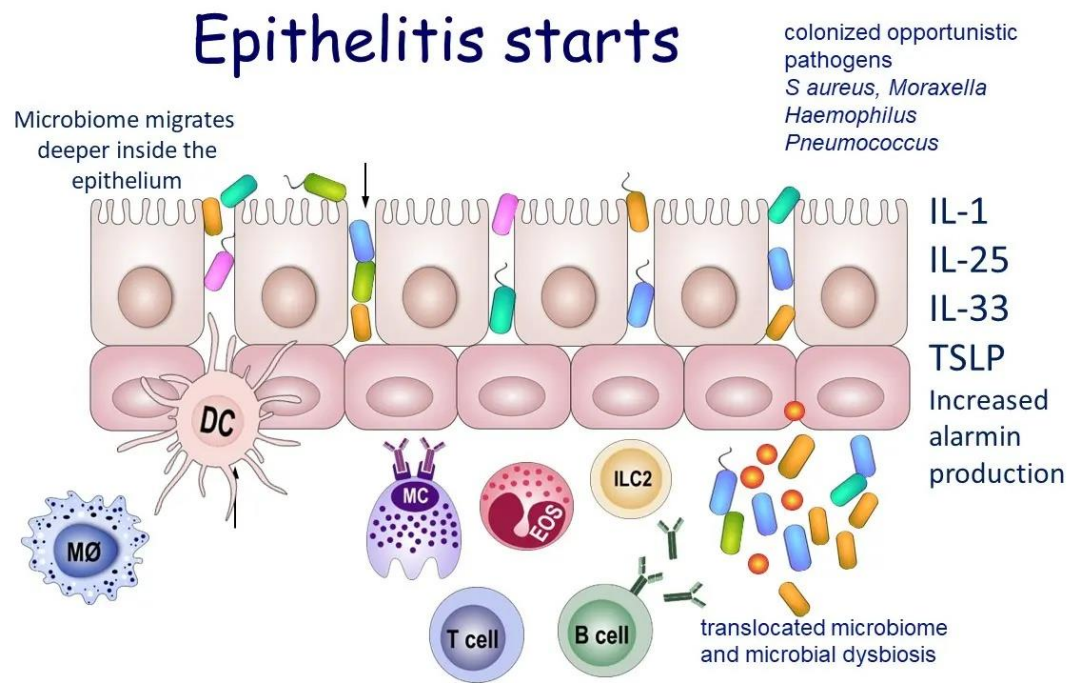
Homeostatic interaction of epithelial cells
and immune system with commensals is broken
(an agreement of several hundred million years)



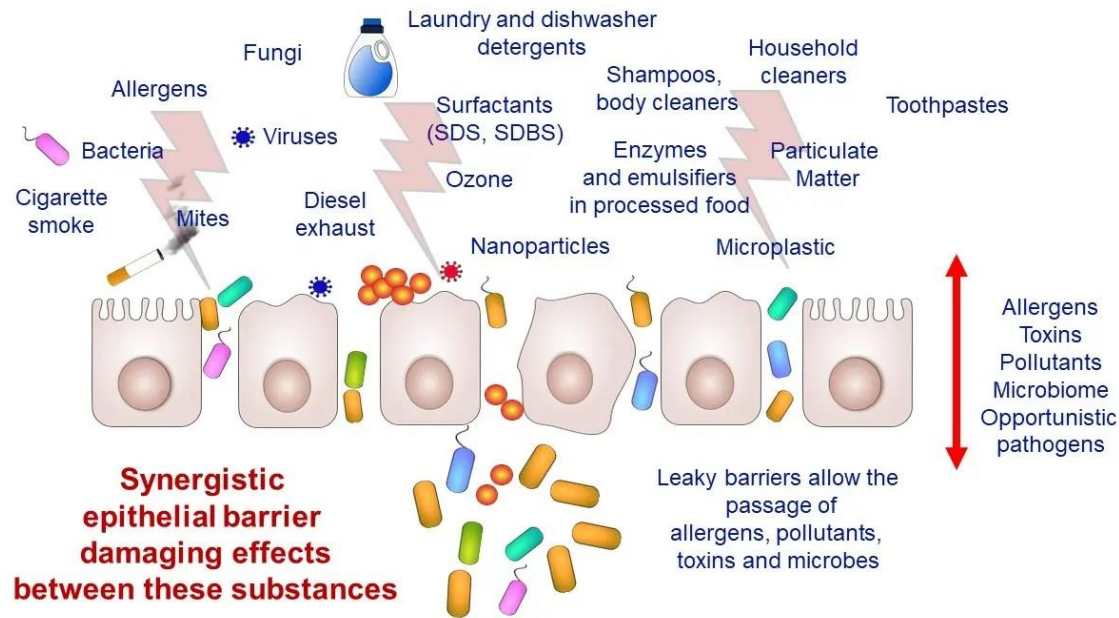
digestion, nutrients, vitamins, metabolites, immune education, cell differentiation, tissue maturation



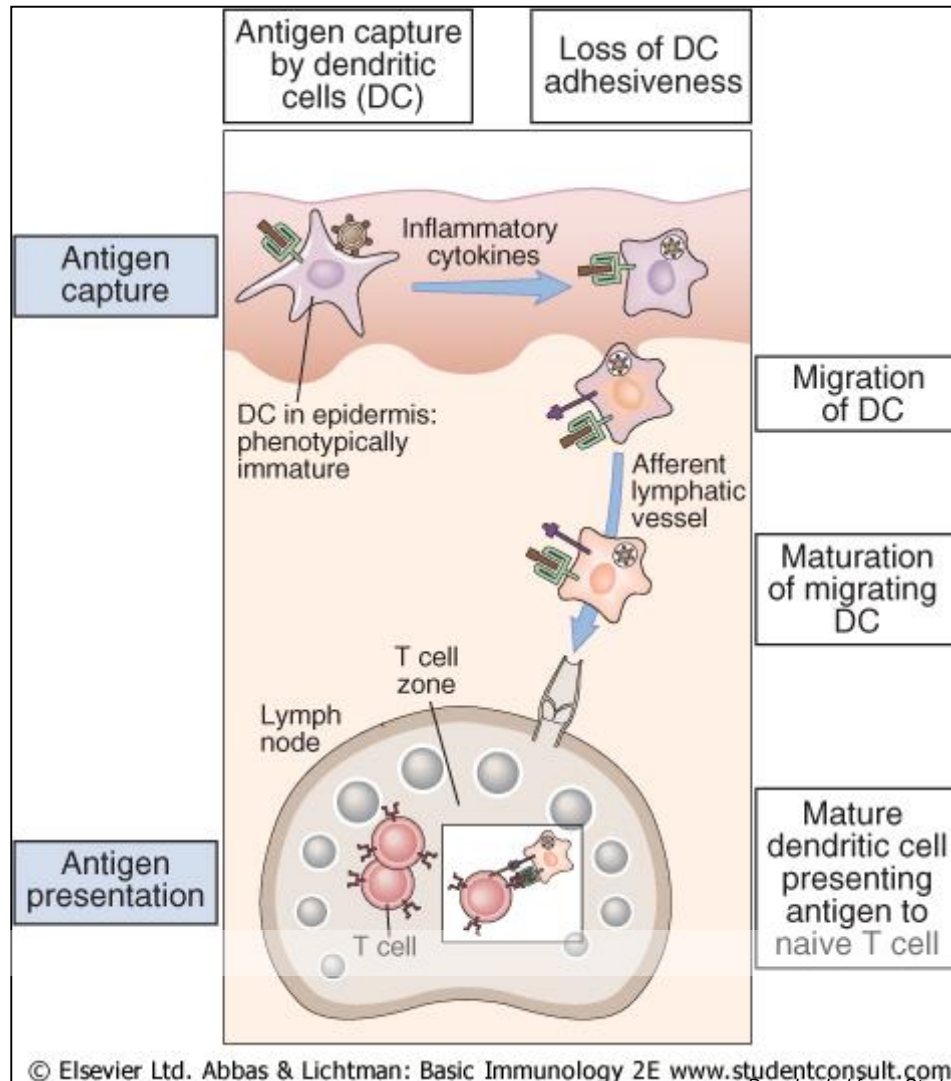
Velké množství látek má schopnost poškodovat těsné spoje epiteliálních buněk



Následkem epitelitidy je masivní průnik cizorodých substancí a stimulace zánětlivé aktivity



Funkce Langerhansových buněk kůže

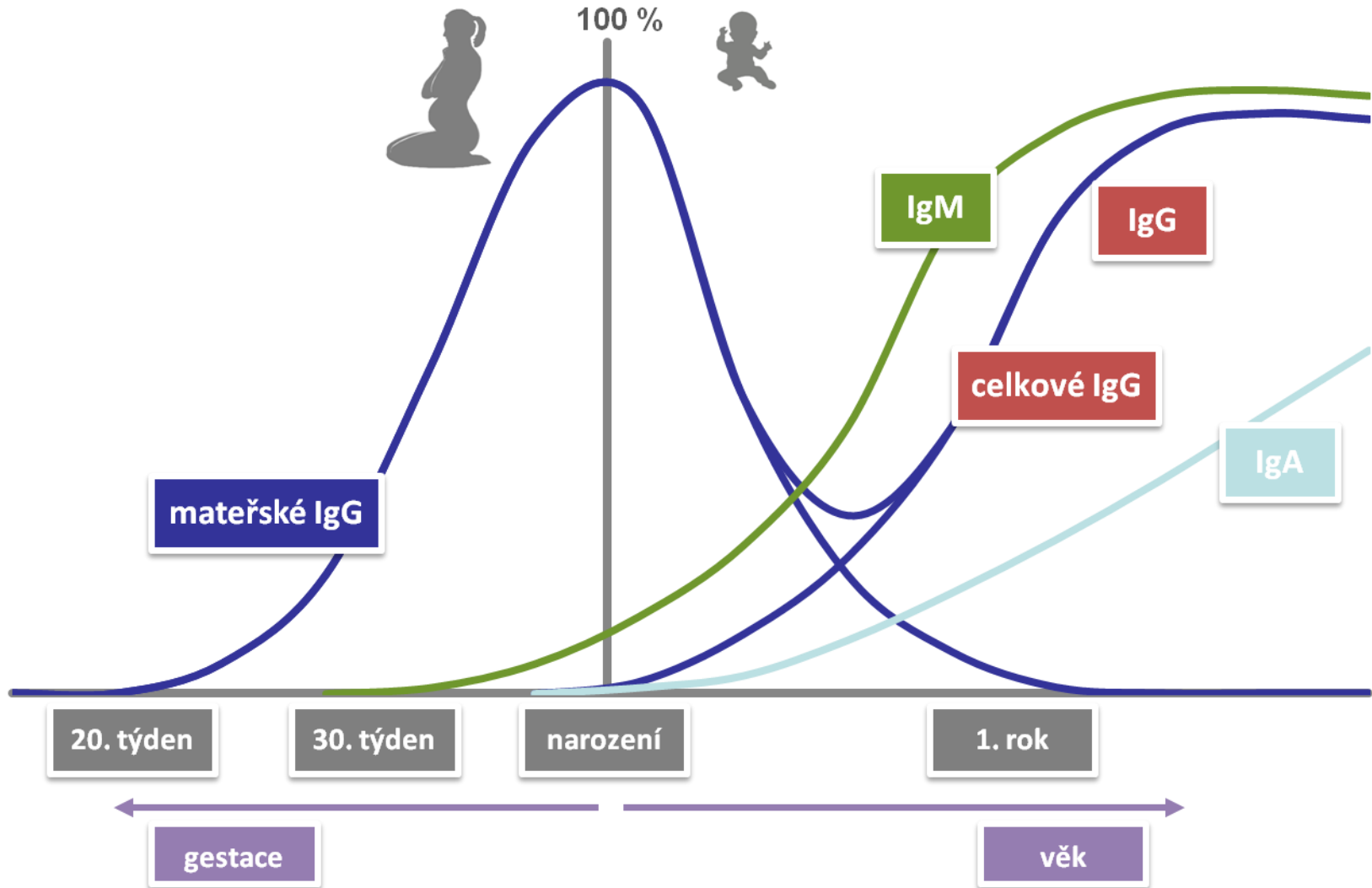


Imunitní systém kůže

- 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.

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 autoantilátok a paraproteinů, ty však obvykle nevedou ke klinickým onemocněním.

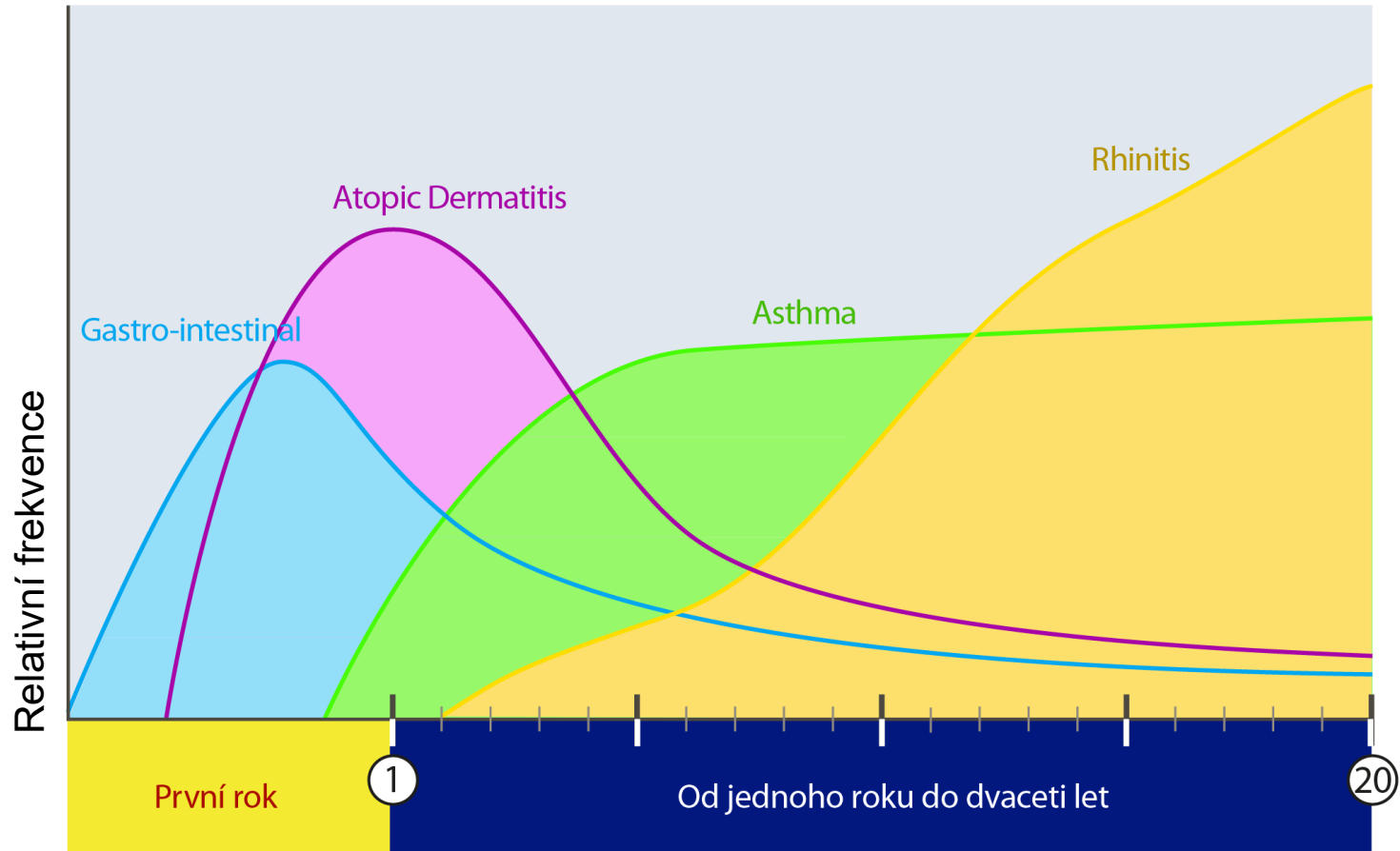
Ontognetické aspekty imunitního systému

- 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