

Slizniční a kožní imunita

Marcela Vlková

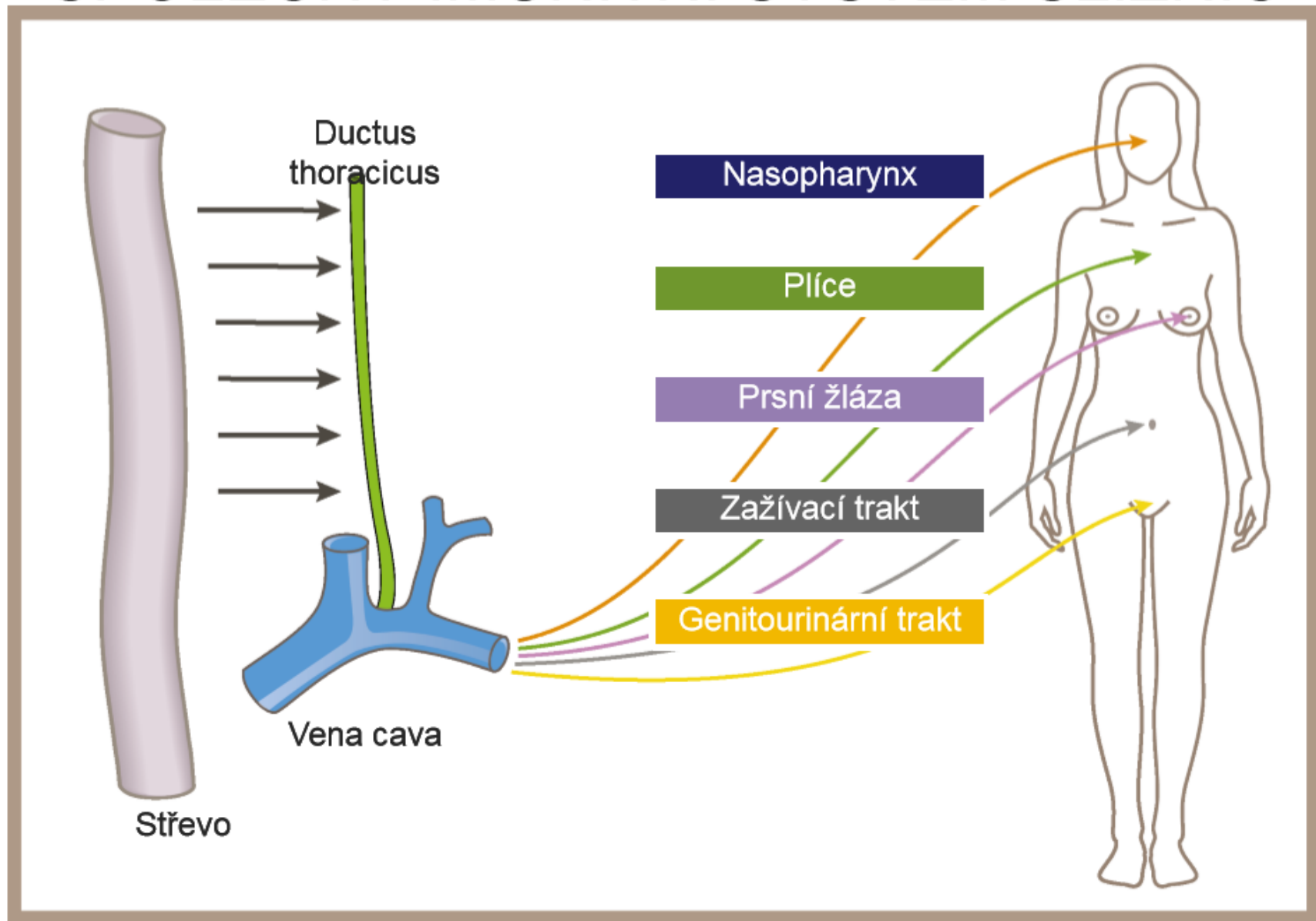
Slizniční povrchy

- 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.

Úkoly slizniční imunity

- Ochrana před patogenními mikroby (anti-infekční imunity).
- Bariéra proti penetraci infekčních a imunogenních složek do cirkulace (bariérová funkce).
- Nízká reaktivita vůči neškodným antigenům (orální neboli slizniční tolerance) .
- Udržování slizniční homeostázy (immuno-regulační funkce).

SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

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

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 tkáně.
- 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

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

Komensální (normální) mikroflora mikrobiota

- $\sim 10^{14}$ 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, patogenita, účast v metabolismu hostitele (fysiologické funkce)
- modulace imunity

Složení bakteriálních populací ve střevě

- Složení hlavních bakteriálních populací se vyvíjí, kojené děti mají převahu zdraví prospěšných laktobacilů a bifidobakterií, po přechodu na pevnou stravu se mění složení mikroflóry k takovému, které je v dospělosti (převaha anaerobních bakterií rodu *Bacteroides* a *Firmicutes*), mikroflóra se stabilizuje až po prvních 2 až 3 letech života.
- V dospělosti její složení zůstává, pokud se týká hlavních bakteriálních populací, překvapivě stabilní, ve stáří pak klesá podíl laktobacilů a bifidobakterií.
- Jeden z výkladů tzv. hygienické hypotézy popisující nárůst výskytu chronických, multigenních chorob v ekonomicky vyvinutých zemích, jako důsledek nedostatku infekčních podnětů v časném dětství, spočívá v nálezech nízké diverzity střevní mikroflóry v postnatálním období dětí žijících v hygienicky a ekonomicky vyspělých oblastech.

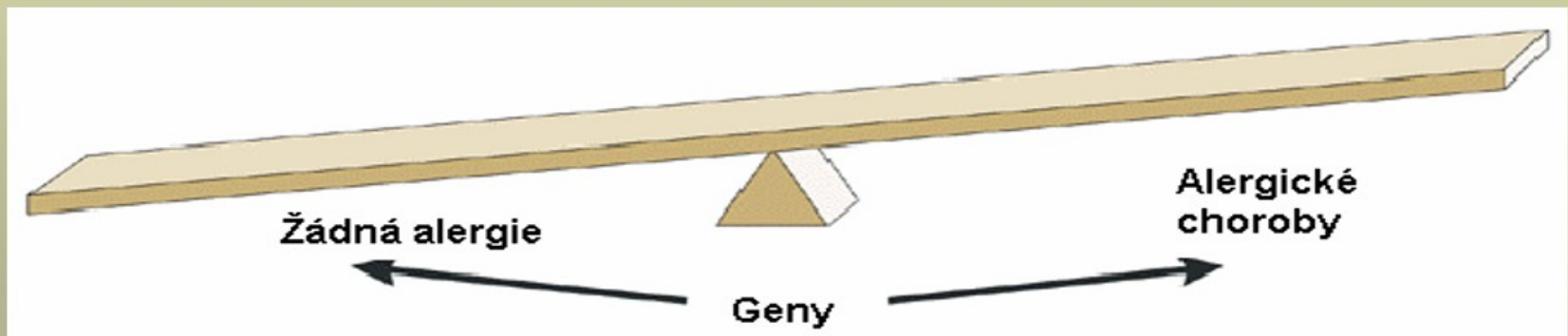
Probiotika a prebiotika

- Poznání významu mikroflóry vedlo ke snaze ovlivnit ji a její působení podáváním zdraví prospěšných bakterií – probiotik. Probiotické bakterie požíváme v potravinách (jogurty, sýry atd.), ve specializovaných potravinových doplncích nebo v lékové podobě. Jako probiotika slouží především zdraví prospěšné bakterie mléčného kvašení (laktobacily, bifidobakterie), ale i jiné druhy bakterií (enterokoky, některé kmeny *E. coli*) a kvasinky.
- Prebiotika jsou látky, které podporují množení zdraví prospěšných bakterií ve střevě, patří mezi ně některé oligosacharidy, např. inulin. Efekty podávání probiotik i prebiotik se, podobně jako efekty mikroflóry, ve světě i u nás intenzivně zkoumají.
- Na buněčných kulturách nebo na zvířecích modelech prokazujeme protizánětlivé a imunomodulační účinky různých kmenů probiotických mikroorganismů.

Hygienická hypotéza

Velké rodiny
Venkovské domy, dobytek
Střevní mikroflóra -
variabilní, přechodná
Nízká frekvence užití
antibiotik
Vysoká zátěž parazity
Slabá sanitace, vysoká
orofekální zátěž

Malé rodiny
Městské, „kultivované“ domy
Stabilní střevní mikroflóra
Vysoká frekvence užití
antibiotik
Nízká nebo nepřítomná zátěž
parazity
Dobrá sanitace, nízká
orofekální zátěž



Slizniční imunitní systém gastrointestinálního traktu GALT

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

GALT

(Gut Associated Lymphatic Tissue)

- Ústní dutina až rectum
- Mikrobiální fyziologická flora 10^{12}
- Epitelové buňky a slizniční imunitní systém
- Ochrana před mikroorganismy a pH
- Apoptóza epiteliálních buněk a transport antigenů do podslizniční vrstvy

STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ

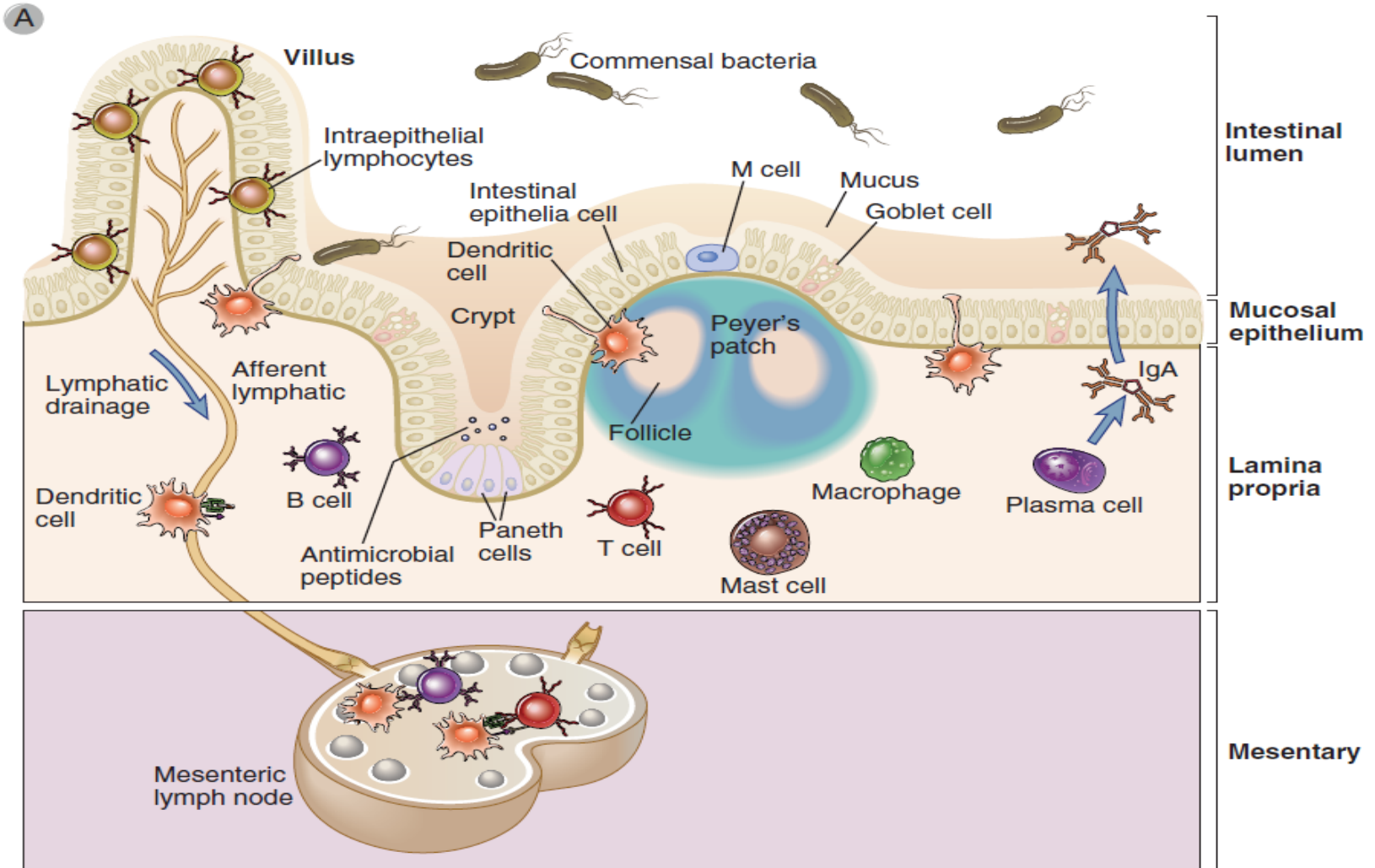
(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)

Organizovaná - Peyerské pláty
izolované lymfatické folikuly

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

Gastrointestinální imunitní systém

Střevní klk



Indukce imunitní odpovědi na střevní sliznici

- Antigen je transportován M buňkami do lamina propria, kde je zachycen antigen-prezentujícími buňkami. Po zpracování je předložen v komplexu s molekulami HLA T lymfocytům. Součinnost T a B lymfocytů vede ke klonální expanzi B lymfocytů a produkci sekrečních imunoglobulinů. Ty jsou pak transportovány na povrch sliznic.

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

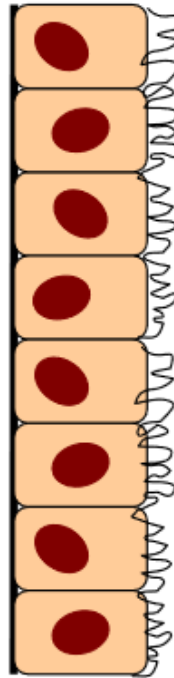
Úloha epitelových buněk

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

Epitelové buňky 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

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 IL-2, 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

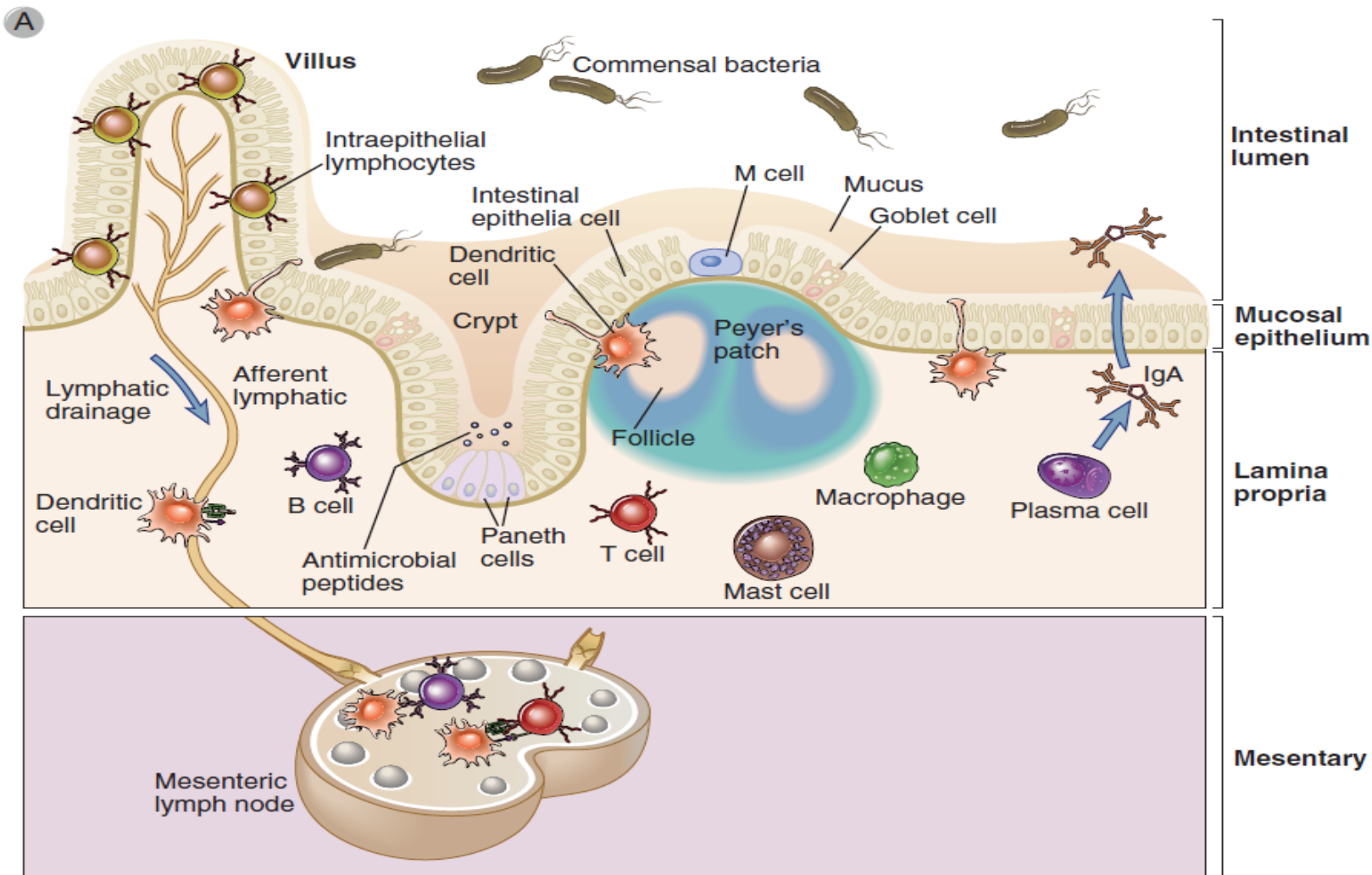
Počet: 1/100 - 1/1000 konvenčních enterocytů

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

Střevní klk



Antibakteriální mechanismy sliznice

- Residentní mikroflora – kompetice s exogenními bakteriemi
- Hlen - lepkavý materiál – „vychytává“ bakterie
- Lysozym – štěpí stěnu bakterií
- Lactoferrin – váže železo
- Lactoperoxidasa – volné radiály zabíjí bakterie
- Antibakteriální peptidy
- Cilie epithelií
- Tight junction epithelií – ochrana před invazí

Cesty lymfocytů v těle

- Imunitní reakce, které jsou následkem stimulace sliznic, nevedou jen k odpovědi v místě imunizace a na vzdálených místech. Imunitní buňky zorganizované lymfatické tkáně sliznic jsou aktivovány a migrují nejprve lymfatickou a potom krevní cestou, vracejí se na slizniční povrchy a do exokrinních žláz („homing“). Migrace slizničních lymfocytů a jejich usidlování na základě adhezivních interakcí se slizničním endotelem je podkladem tzv. společného slizničního systému. Tímto mechanismem je např. zajištěno, že kojeneček dostává v mateřském mléce protilátky a buňky namířené proti antigenům přítomným ve střevě matky (např. antigeny mikroflóry), se kterými se novorozenec také setkává v prvních dnech po narození („enteromamární osa“).

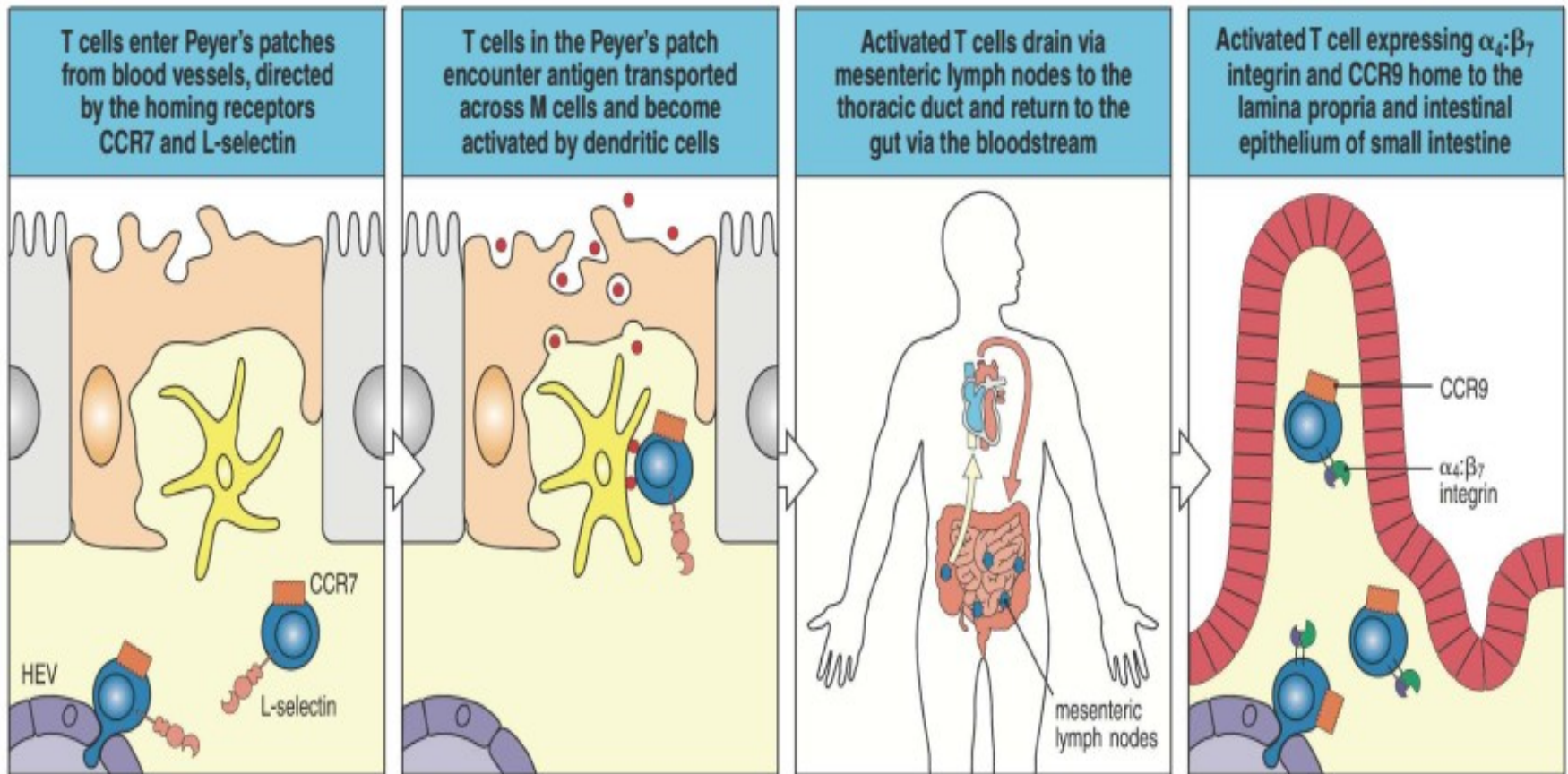
„Homing“ lymfocytů

- 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**.

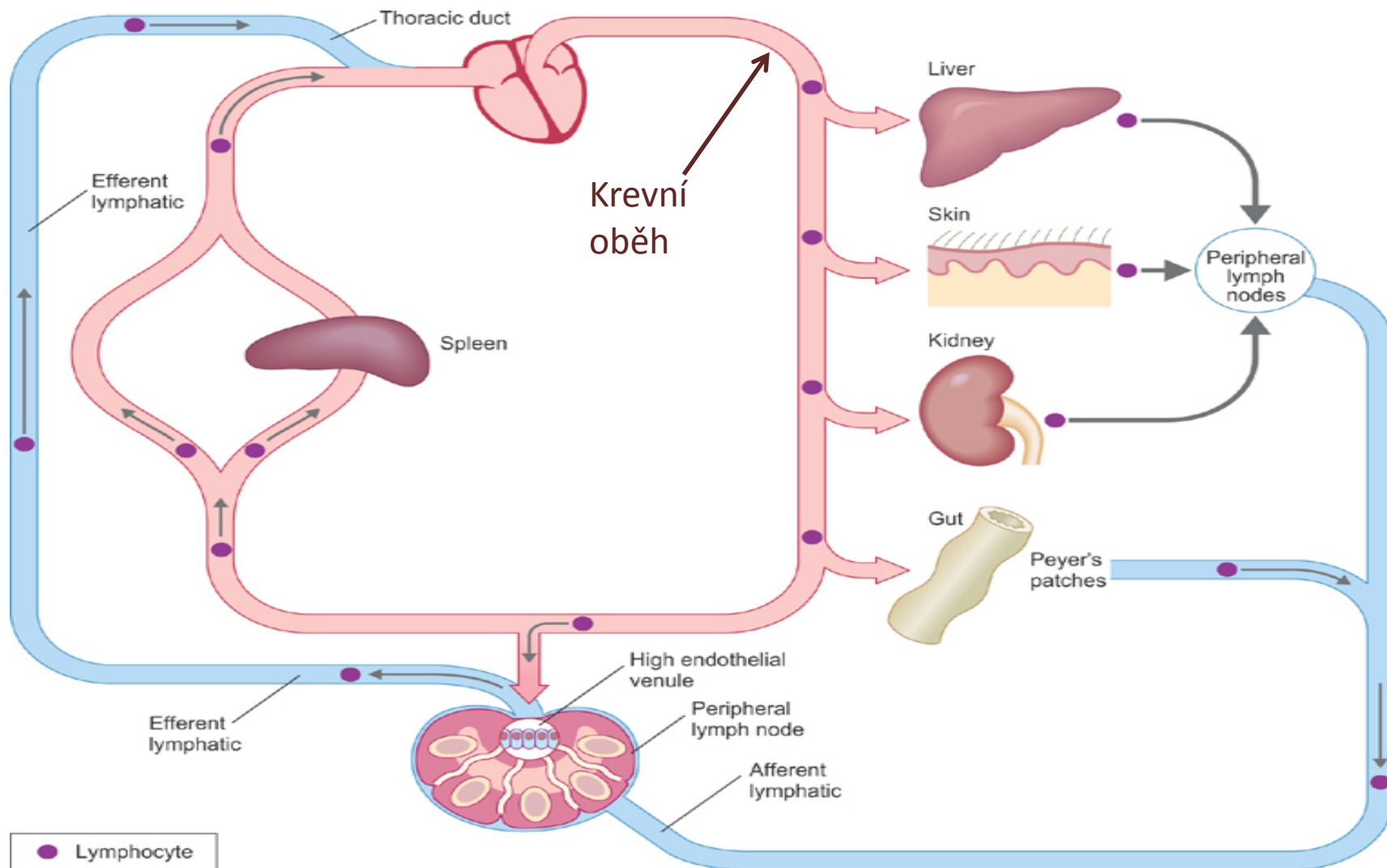
Venuly s vysokým endotelem (High endothelial venules)

- 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.

Cesty T-lymfocytů



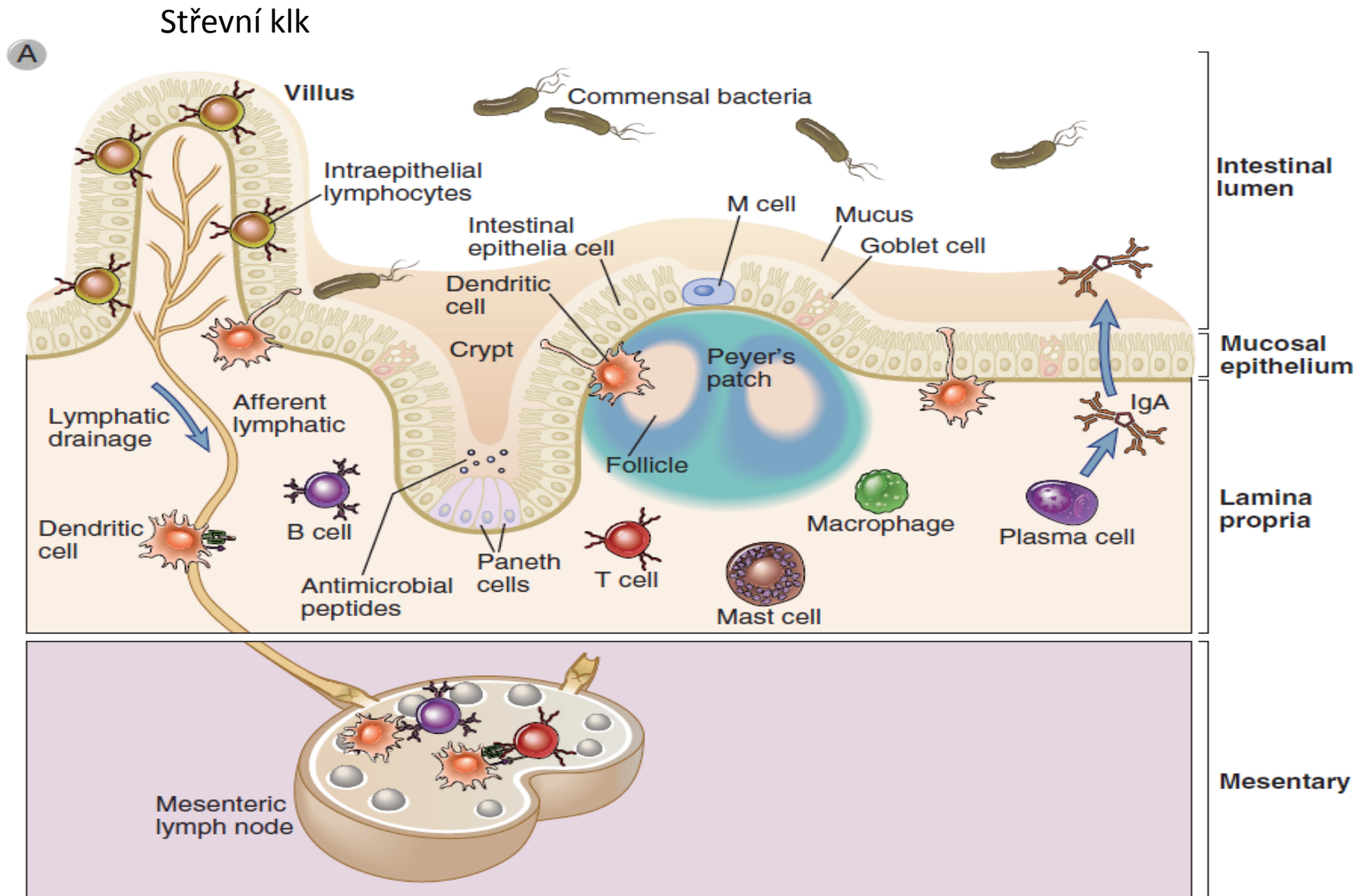
Cesty lymfocytů v těle



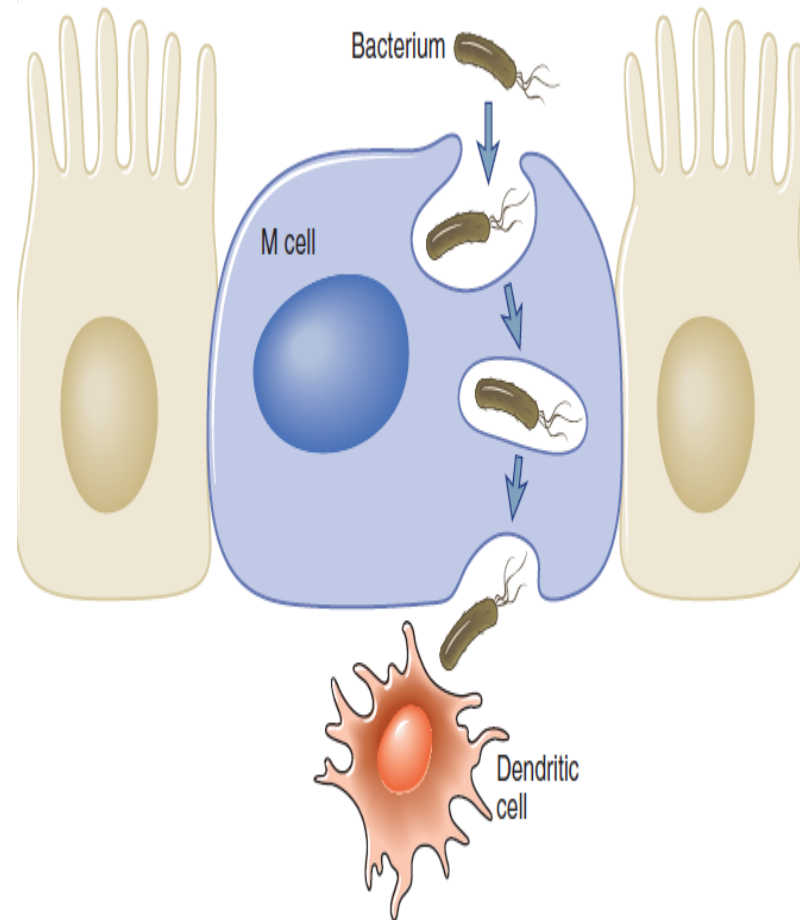
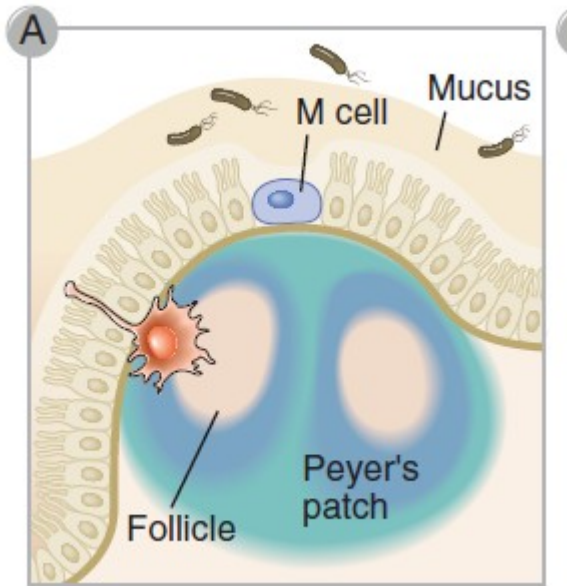
Indukce imunitní odpovědi na střevní sliznici

- 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.

Gastrointestinální imunitní systém



Epteliální M buňky – transport Ag přes slizniční povrch



Indukce imunitní odpovědi na střevní sliznici

Mnoho folikuly 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 dozřívání a přenos Ag do příslušných lymfatických uzlin

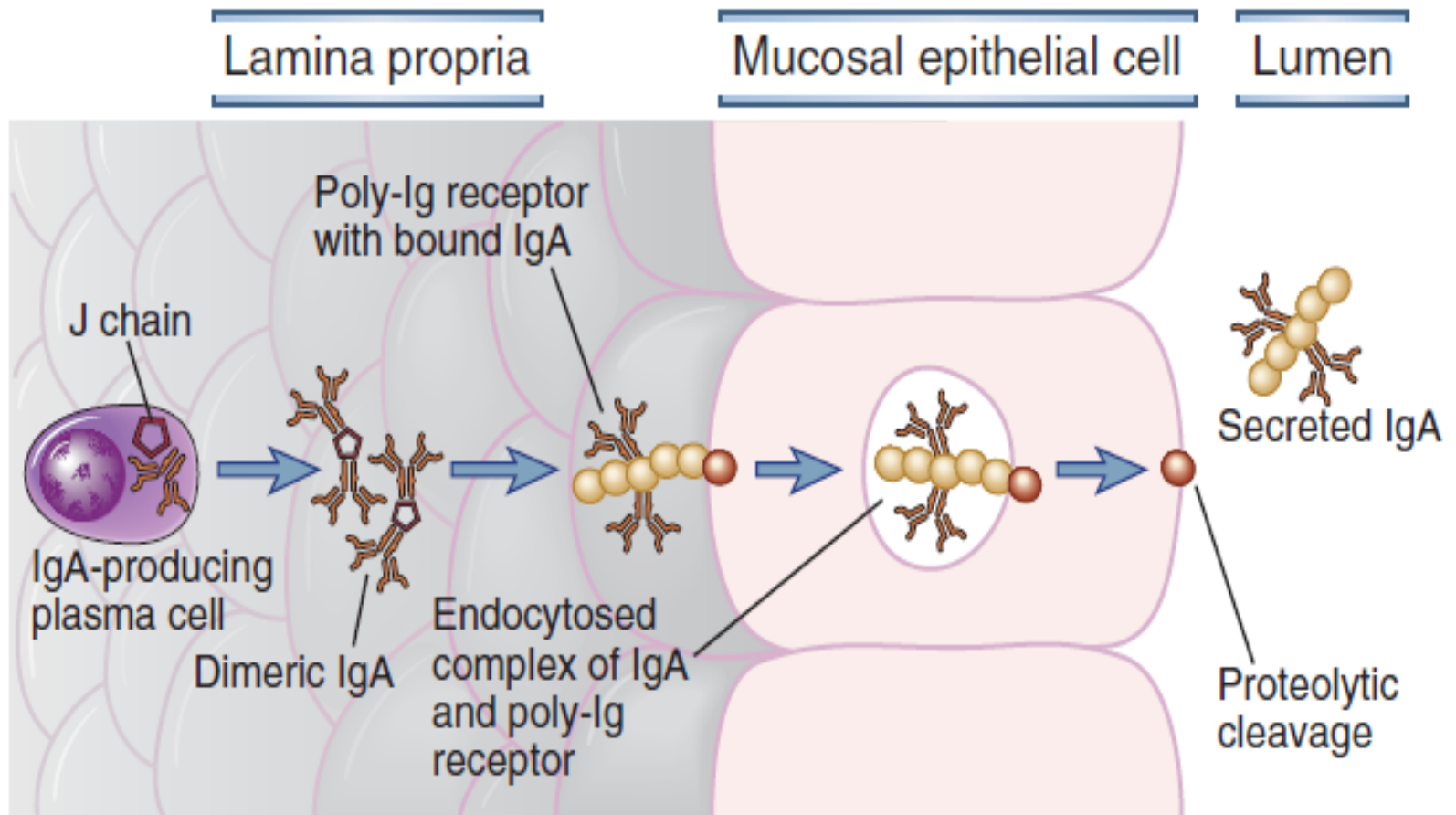
Dendritické buňky sliznic

- 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.

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)

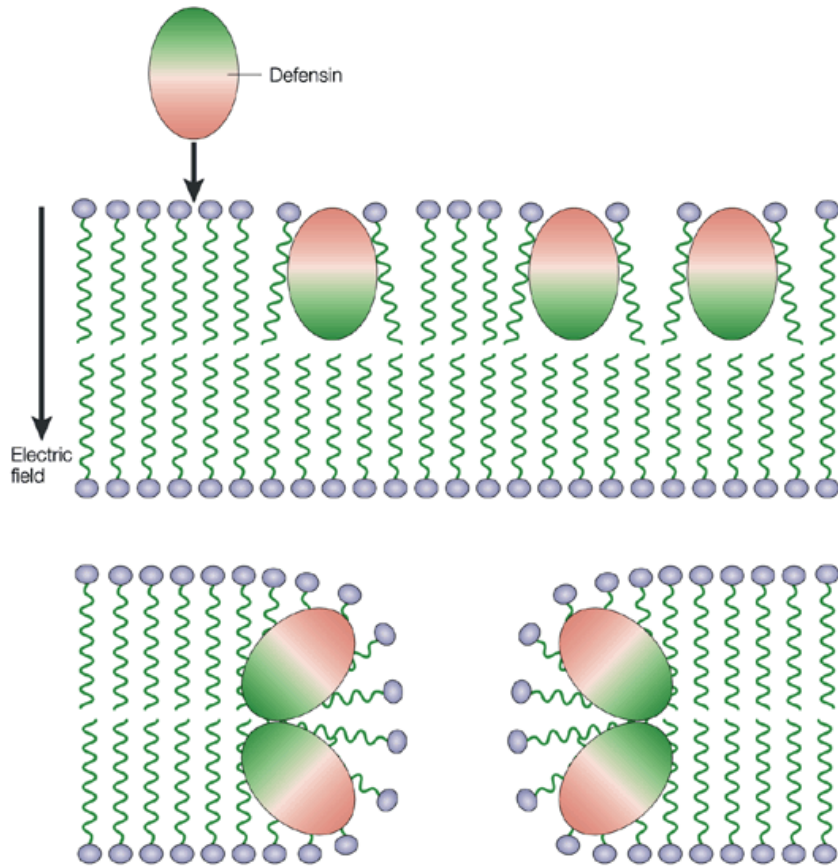
Sekreční imunoglobuliny

- 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

Funkce defensinů



Antimikrobní peptidy

- **Cathelicidiny** - kationické peptidy
neutrofilní leukocyty, některé epitelové buňky, mastocyty,
účinkují jako přirozená mikrobicidní antibiotika
- **Defensiny** - kationické peptidy
 - α -defensiny – neutrofilny, 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

- (1 až 2 %) potravinových a jiných, v lumen přítomných antigenů proniká „zdravou“ střevní sliznicí do krevního oběhu v intaktní, imunogenní podobě. U zdravých jedinců jsou tyto antigeny tolerovány (tzv. orální tolerance), tj. nevyvolávají výraznou systémovou odpověď.
- Mechanismus vzniku této slizniční tolerance, jejíž působení zabraňuje zánětlivým procesům ve střevě, je dosud nejasný. Významná je funkce dendritických buněk, vlastní mechanismus vzniku orální tolerance je pak realizován, především TGF β a IL-10 produkovanými Treg lymfocyty. Snadnost indukce tolerance perorální cestou vedla k pokusům využít tuto formu tolerance v léčbě imunopatologických stavů, především autoimunitních chorob.

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*)

První stupeň ochrany před infekcí

- Pro navození infekce, patogen musí překonat bariéry:
 - kůže, která je běžně nepropustná pro inf. agens a tvoří baktericidní produkty
 - slizniční sekret blokuje adhezenci k epiteliálním buňkám
 - Mnoho sekretů sliznice je baktericidních
 - lysozym, spermin, žaludeční šťáva
- Střevní kmeny mohou blokovat růst patogenních bakterií

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, odstraňování 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% a/b a 10% g/d)

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

v epidermis CD3+,CD8+

Keratinocyty

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

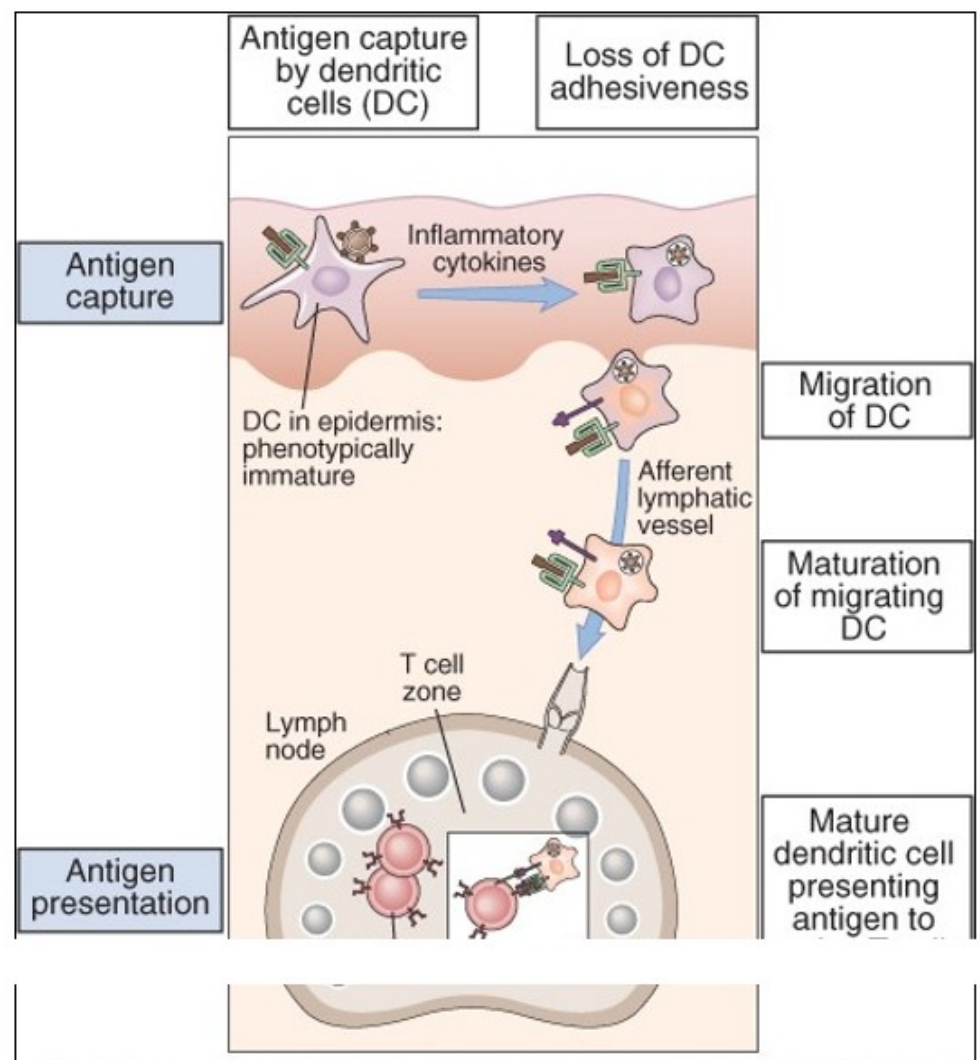
Dendritické buňky v kůži

- 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.

Funkce Langerhansových buněk kůže



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

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-a , ... interferony, chemokiny...)

Imunoglobuliny (IgG, IgA vč. SIgA)

Fibrinolysiny

Produkty koagulační kaskády

Eikosanoidy a prostaglandiny

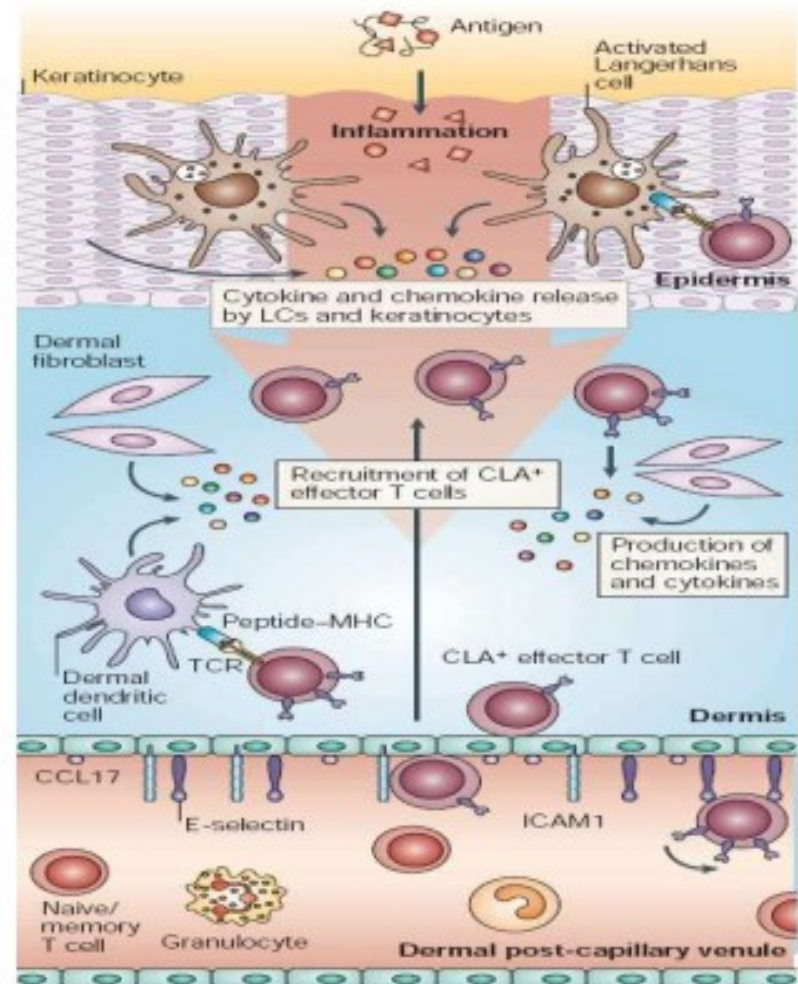
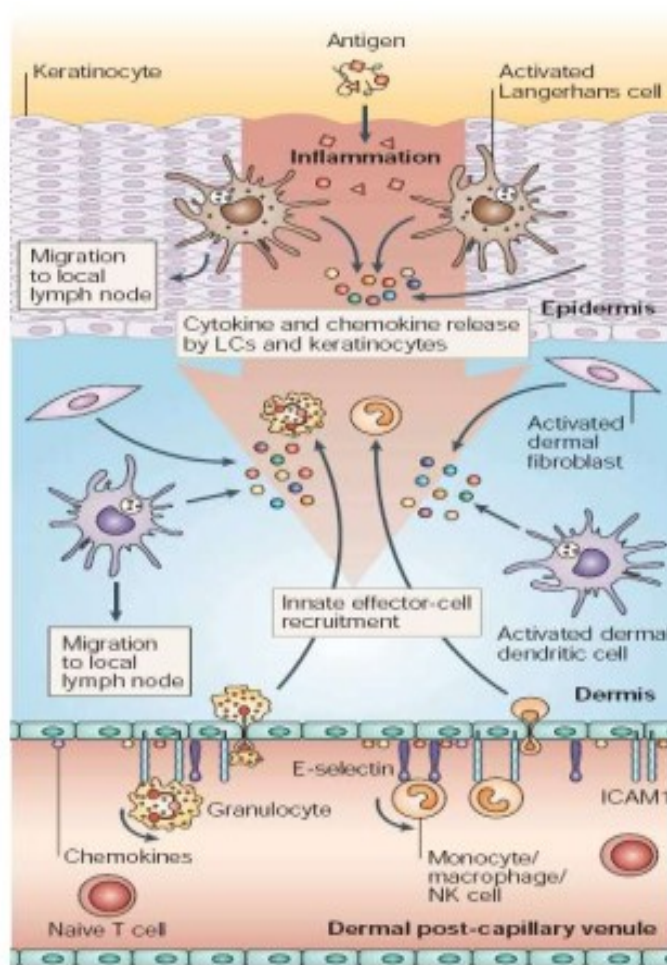
Neuropeptidy

Kůže – UV 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.

Imunitní reakce v kůži



Abnormální funkce kožního imunitního systému

- Oslabená imunita – kožní infekce
- Autoantilátky proti desmosomům – ovlivněna adheze keratinocytů na LB (puchýřnatá onemocnění – pemphigus)
- Hyperproliferace a abnormální vyžívání epidermis (keratinocytů), zánět, cévní změny, PMN infiltrace - psoriáza

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.
- Diferenciace 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 přídatných 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

Imunologické příčiny ženské sterility

Autoimunitní poškození ovaria

- **vrozený defekt imunity** vede k poškození oocyty 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

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.

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.

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.)
-

Imunologie těhotenství

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

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.

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

- 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

Transplacentární přenos faktorů imunity

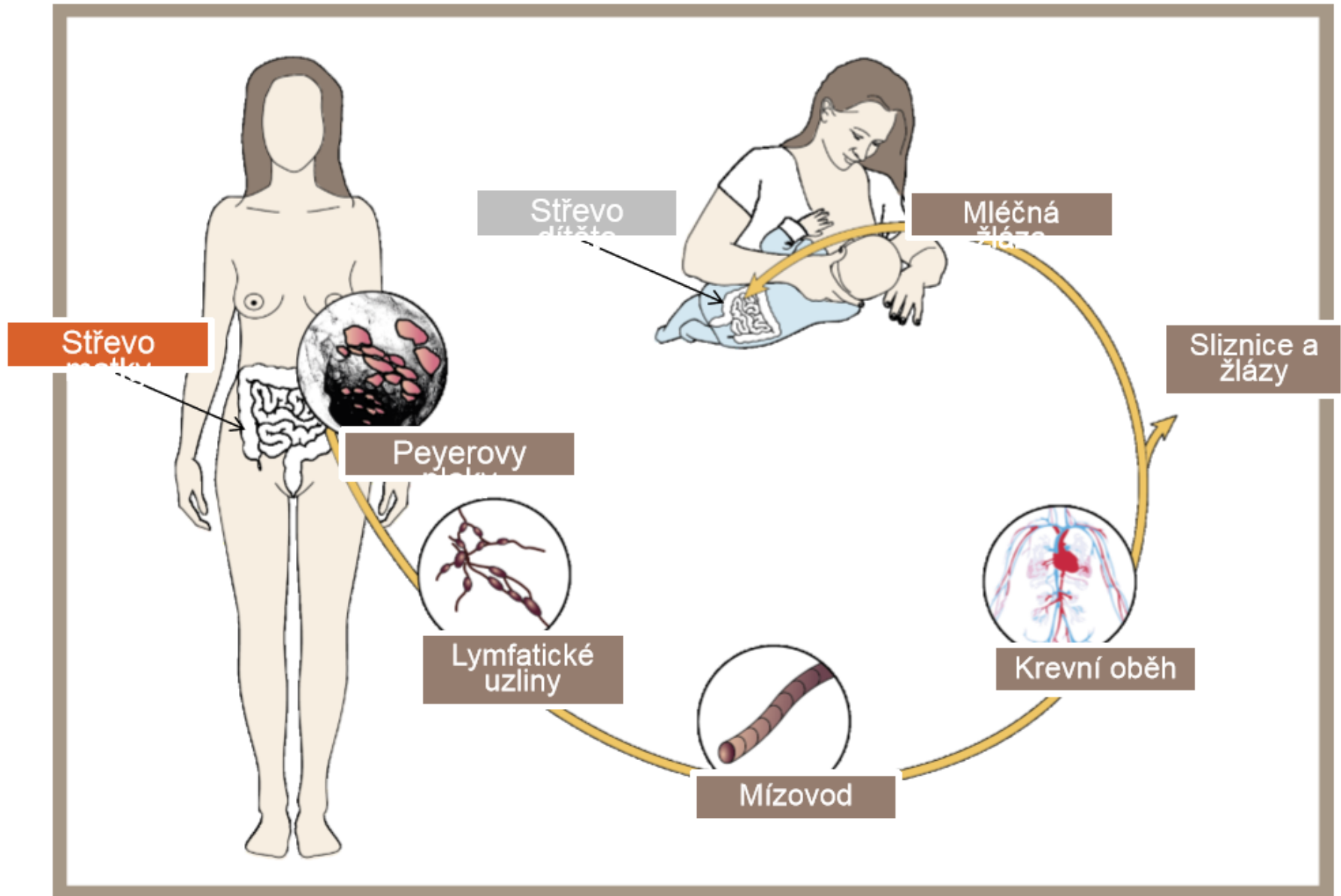
- v 3. trimestru se dostává z plodu **do mateřského oběhu** cca 200 000 buněk denně - zejména buňky trofoblastu
- **do oběhu plodu** pronikají transplacentárně
- mateřské lymfocyty („mikrochimerismus“)
- imunoglobuliny (IgG) (úloha FcRn)

Význam kojení

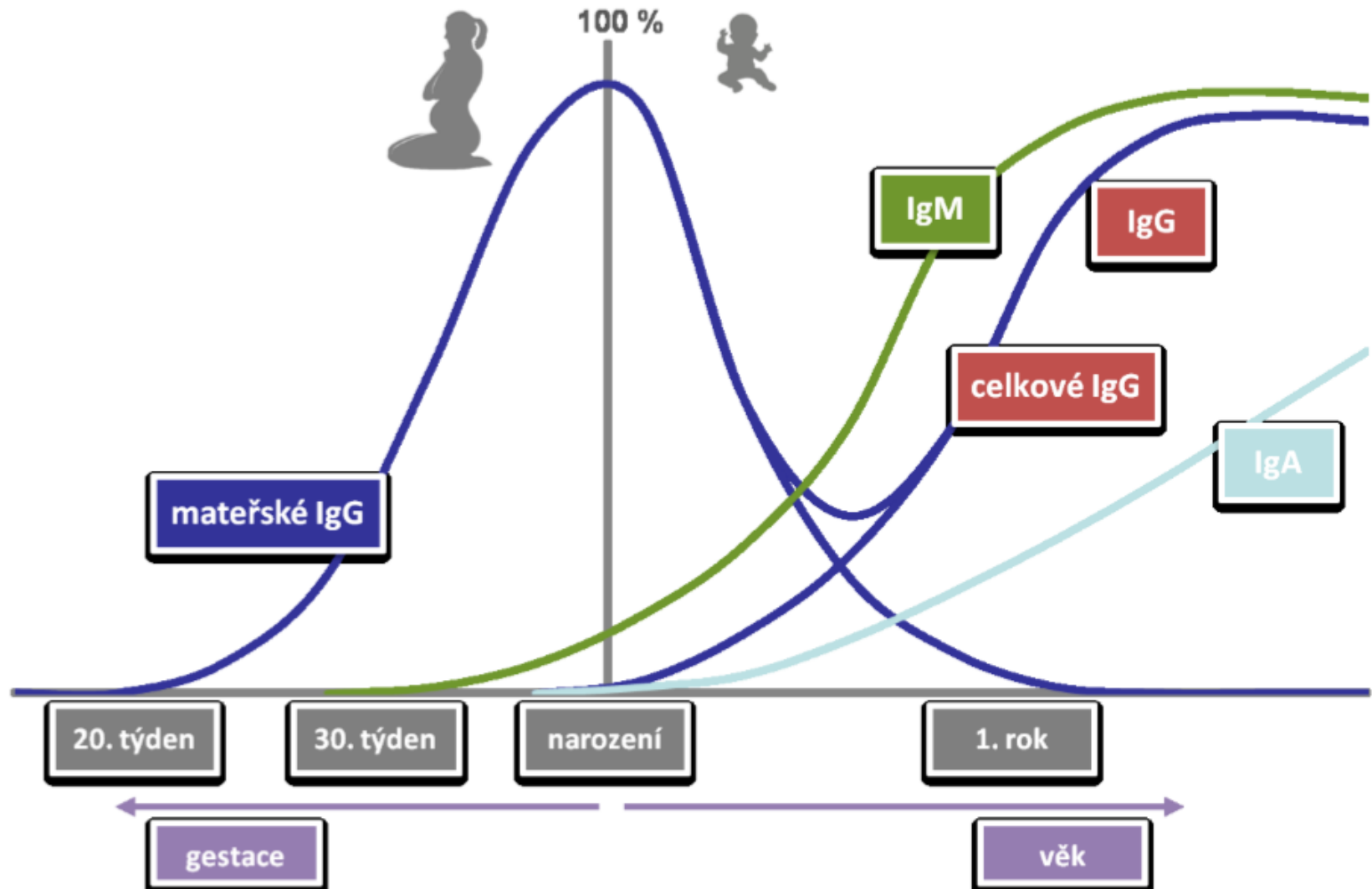
- Hlavním imunoglobulinem v mateřském mléku je sekreční IgA: neutralizuje viry, je baktericidní, agreguje antigeny, brání adhezenci bakterií na povrch epitelových buněk, dále IgG a IgM
- TGF- β , IFN- γ , laktoferin, lysozym, defenziny, komplement
- Buňky v mateřském mléku :
fagocyty, především makrofágy(60%), neutrofily
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

Mléčná žláza

jako součást společného imunitního systému sliznic



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.

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.

Alergenová imunoterapie

- Alergeny stimulují dendritické buňky sublingvální sliznice nebo kůže.
- Vázaný na adjuvans, chemicky modifikovaný (tzv. alergoid)– vyvolání DAMP signálů – rozvoj zánětu.
- Alergoid – nižší alergicitu, nižší rozvoj nežádoucích účinků.
- Stimulace buněk do Th1 a Treg.
- Výsledek – snížení tvorby IgE, zvýšení tvorby IgA a IgG4 – vede k potlačení zánětu.