

Reprodukční imunologie

Ontogeneze imunity

Imunitní systém vybraných orgánů  
(kůže, ústní dutina, játra)

# Reprodukční imunologie

- Těhotenství: rozsáhlé fyziologické, neuroendokrinní i imunologické změny
- Embryo – semialograft – nese HLA znaky pocházející od otce.

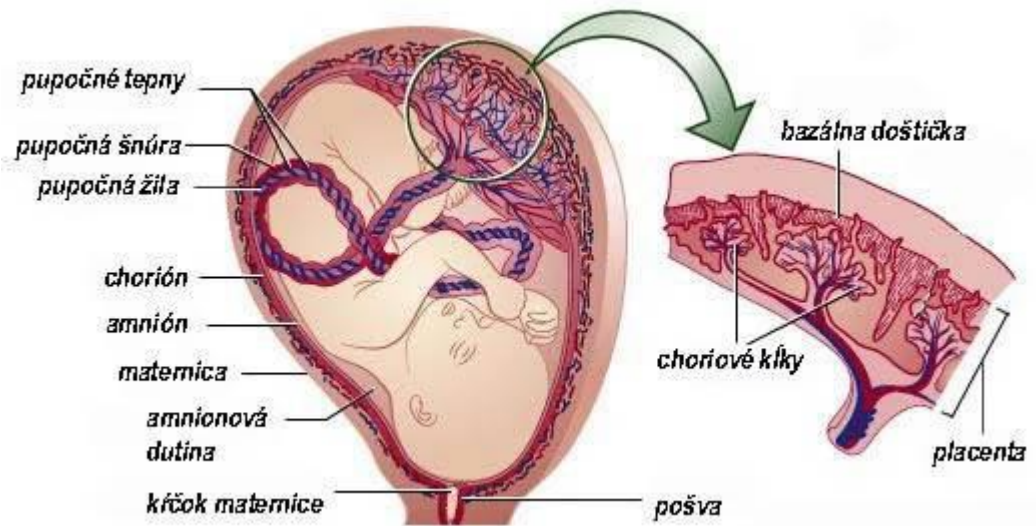
## Kontakt:

matka – plod

deciduální tkáň - trofoblast

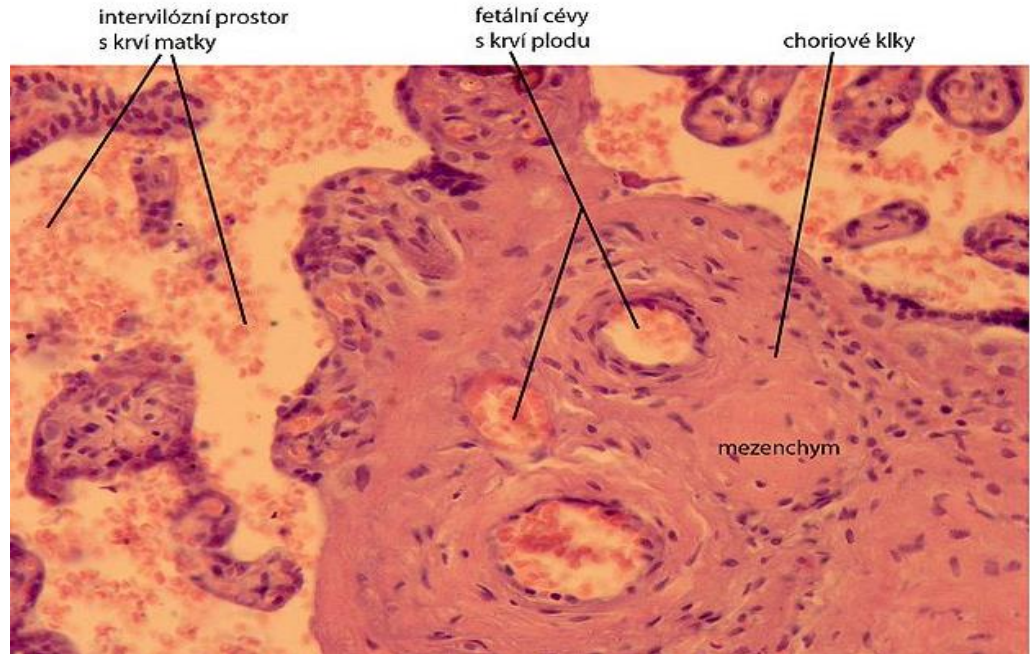
sliznice děložní - extraembryonální tkáň zárodku

## NUTNÁ ROVNOVÁHA



# Imunologické mechanismy zajištění rovnováhy v placentě

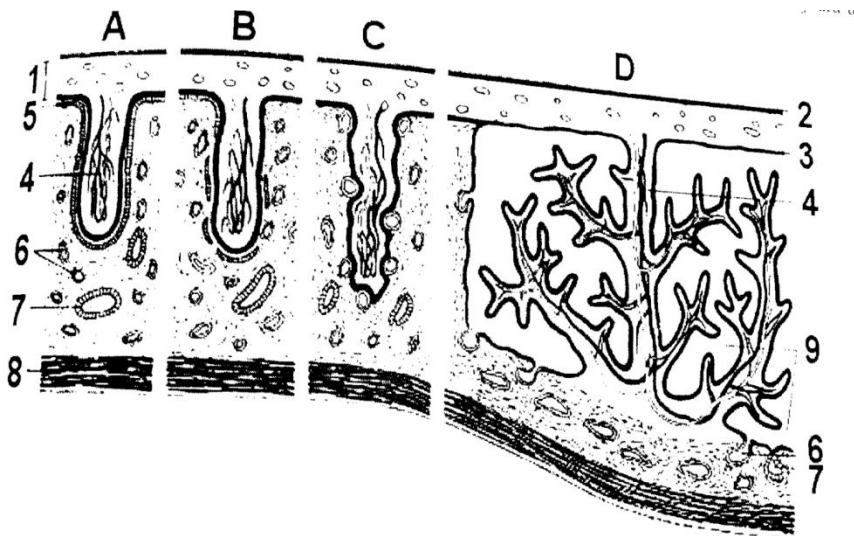
- Buňky trofoblastu neexprimují HLA A,B, mají naopak HLA E, G.
- Na buňkách trofoblastu hodně FasL a hodně regulačních molekul komplementové kaskády (CD 59, CD 55)
- Cytokinové prostředí: TGF beta podporuje tvorbu GM-CSF a IL-6, což celkově směřuje IS matky k Th2. Dále účast progesteronu a HCG.
- Tvorba HCG je podporována IL-4, IL-6, ty vznikají v placentě
- Málo lymfocytů v tkáni trofoblastu



# Typy placent

- Epiteliochorialis (koně, prasata)
- Syndesmochorialis (přežvýkavci)
- Endoteliochorialis (šelmy)
- Hemochorialis (člověk)

S „těsností“ kontaktů mateřské krve a tkání plodu souvisí i přestup mateřských Ig do krve plodu. Nejméně u prasat, přežvýkavců a koní, šelmy částečně, myši, člověk, králíci poměrně dobře)



A – semiplacenta epiteliochorialis

B – semiplacenta syndesmochorialis

C – placenta endotheliochorialis

D – placenta haemochorialis

1 – pars fetalis placentae, 2 – epitel alantois (D – amnia), 3 – epitel choria, 4 – choriový klk, 5 – děložní epitel, 6 – krevní cévy ve slizničním vazivu endometria, 7 – děložní žlázy, 8 – myometrium, 9 – intervilózní prostory

# Imunologické sterility

- U 10% populace protilátky proti spermiím, výrazně vyšší je u infertilních párů
- Příčiny vzniku hlavně infekce a poranění
- Mohou interagovat s pohybem spermií, aktivovat komplement, ovlivňovat kapacitaci, akrozómovou reakci, adhezivní interakce
- Další typy protilátek:
  - proti *zona pelucida*
  - antifosfolipidové
  - proti antigenům endometria

# Ontogenetický vývoj IS

## Nespecifická x specifická imunita

- Období po narození a dětský věk

Různá dynamika vyžívání a schopnosti aktivace:

Monocyty – makrofágy (4. týden), neutrofily (14. týden) , NK buňky (6. týden),  
komplement ( 6 – 14 týden)

Thymus (15. týden) T (7. týden) a B lymfocyty (6. – 10. týden) a jejich  
kooperace, protilátky IgG, IgM (14. týden).

## Současné trendy ovlivňující vývoj IS - otázka expozice Ag podnětům, vakcinace

- Období stáří (imunosenescence)- nad 65 let, často:

infekční choroby s abnormálním až fatálním průběhem, výskyt autoprotiátok  
bez známek onemocnění, choroby pramenící z poruch proliferace a  
diferenciace

# Ústní dutina a imunitní systém

Zcela mimořádné podmínky – bariéra vůči zevnímu prostředí

- **Obranné mechanismy:**

- sliny
- obnova epitelu
- humorální imunita
- buněčná imunita
- přirozená mikroflóra

- **Přesto (nebo právě proto) existují:**

- infekční onemocnění ústní dutiny
- imunopatologická a nádorová onemocnění ústní dutiny
- možnost provádět imunoterapeutické zásahy přes ústní sliznici

# Přirozená mikroflóra ústní dutiny

- Bakterie (300 druhů), viry, fungální agens, paraziti
- Vztahy mezi MO:  
pozitivní – mutualismus komensalismus, synergismus  
negativní – kompetice, antagonismus
- Mikrobiální biofilm – složen z mikroorganismů a extracelulárních látek z mikroorganismů nebo z hostitele.



## Zubní kaz

- Narušení skloviny mechanicky a chemicky
- Účast bakterií: *Streptococcus mutans*  
*Streptococcus sorbinus*
- Otázka vakcinace – aktivní X pasívní

## Zánětlivá onemocnění *gingivitida, parodontitida*

- Podpůrné tkáně zubů
- Mikrobiální povlak a změna mikrobiálního osídlení (víc G-)
- Poškození je dílem mikroorganismů i produktů zánětlivé reakce

## Recidivující afty

- Ulcerózní defekty nekeratinizovaného epitelu, až 20% populace, pravděpodobně vazba na HLA, *herpes virus a cytomegalovirus*, vliv vitamínu B

## ZUBNÍ KAZ – patogeneze, potenciální možnosti omezení jeho vzniku manipulací s imunitním systémem

### PATOGENEZE

demineralizace  
skloviny působením  
organických kyselin  
tvořených bakteriemi

### AGENS

dentální plak:  
*Streptococcus mutans*  
*Streptococcus sobrinus*

### CHARAKTERISTIKY AGENS

adheze na povrch zubu

produkce polysacharidů ze sacharózy

produkce organických kyselin

přežívání v kyselém prostředí

### AKTIVNÍ IMUNIZACE

úspěšné experimenty na zvířatech

orální, nasální, parenterální aplikace

tvorba specifických protilátek

riziko indukce imunopatologie

ZÁBRANA KOLONIZACE ZUBŮ  
ODSTRANĚNÍ BAKTERIÍ

### PASIVNÍ IMUNIZACE

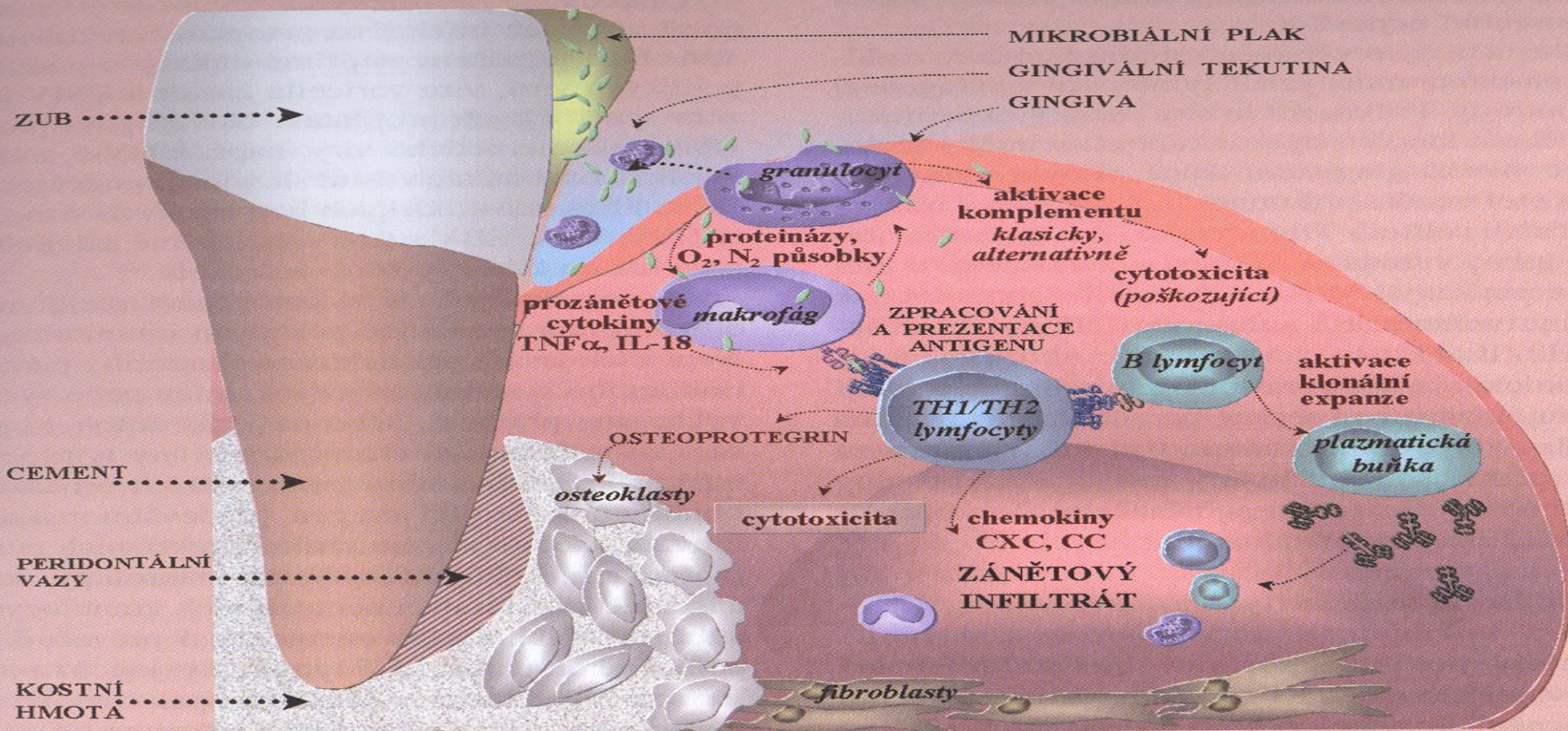
úspěšné experimenty u člověka

specifické protilátky v mléce imunizovaných krav

monoklonální protilátky  
proti antigenu Ag I/II *Streptococcus mutans*

transgenní rostliny  
produkující specifické protilátky

ZÁBRANA KOLONIZACE ZUBŮ  
ODSTRANĚNÍ BAKTERIÍ



**Obr. 15.4: Imunopatogeneze parodontitidy**

Mikroorganismy obsažené v mikrobiálním plaku nebo jejich produkty pronikají do gingivální tkáň, kde stimuluji makrofágy. Jsou jimi pohlcovány, zpracovány na antigenní peptidy a prezentovány v kontextu molekul HLA T lymfocytům. Zároveň tvoří makrofágy ve značné míře prozáněťové pluripotentní cytokiny a chemokiny. Antigenní fragmenty jsou rozpoznávány T lymfocyty, které nemají vyhraněné cytokinové spektrum a obsahují jak TH1, tak TH2 T lymfocyty. Jejich prostřednictvím jsou regulovány funkce B lymfocytů, které po stimulaci mikrobiálními antigeny klonálně expandují a diferencují se v plazmatické buňky tvořící protilátky. V postižené tkáni dochází ke vzniku zánětlivého infiltrátu, ve kterém v pozdních fázích dominují neutrofilní granulocyty. Ty pronikají do dásňového žlábků. Gingivální tkáň je poškozována jak působením neutrofilních granulocytů, tak aktivovaným komplementovým systémem. Prostřednictvím cytokinů jsou stimulovány osteoklasty kostní hmoty, která se ve zvýšené míře resorbuje.

# Imunitní systém kůže

- Ochrana před vlivy vnějšího prostředí - fyzikálními, chemickými, mechanickými a také infekčními agens
- Struktura epidermis (stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum, corneum.
- Obranné bariéry: olupování, suchost, mazové žlázy, nízké pH, mikrobiální flóra
- Immunologická bariéra:

Buněčná složka i humorální složka

Důležitá úloha keratinocytů (TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-3, IL-12, interferony)

# Působení UV záření na IS kůže:

- 200 – 400 nm – UV
  - UVA 320 – 400 nm
  - UVB 280 – 320 nm
  - UVC 200 – 280 nm

Vliv UV na imunitní systém:

obecně útlum a tím náchylnost k infekcím, ubude Langerhansových buněk a přibude makrofágů - přesmyk k Th2

Mutace v DNA – dimerizace thyminu, mutace v genu pro p 53 – maligní transformace.

# Imunitní systém jater

- Enormní expozice antigenům, které mohou specificky i nespecificky aktivovat IS
- Regulační mechanismy nastaveny k **indukci tolerance**.

Dobré přežívání nekompatibilního transplantátu

Asi existuje extrathymová diferenciací T lymfocytů v játrech

Aplikace Ag do *vena portae* indukuje toleranci

Nejdůležitější buněčné populace:

**Kupfferovy buňky:** 80% všech makrofágů v těle, nízká produkce cytokinů, hodně IL-10

**endotel jaterních sinusoid:** fenestrace, transport přes receptory pro glykosylované makromolekuly, nízká exprese adhezivních molekul, ale mohou exprimovat HLA molekuly a prezentovat Ag po stimulaci INF nebo TNF. Předají ho lymfocytům a ty potom diferencují do T reg.

**buňky žlučových cest**

**hepatocyty**

**rezidentní a cirkulující imunitní buňky**

# Indukce imunologické tolerance v játrech:

- Charakter APC buněk – Kupfferovy buňky a endotel sinusoid
- Působení Tr lymfocytů – útlum Ag specifických klonů
- Interakce Fas (CD 95) na lymfocytech a FasL (CD178) na endotelu a hepatocytech = apoptóza
  
- Problém – virová onemocnění jater. Endotelové buňky mohou virové částice vychytávat a umožňovat jejich přestup k hepatocytům. T lymfocyty ale ničeny apoptózou – masívní napadení hepatocytů a přitom málo lymfocytů. I při masívním napadení hepatocytů může být minimální infiltrace lymfocyty.