

Reprodukční imunologie

Úspěšný průběh těhotenství vyžaduje, aby proběhla řada adaptačních změn: mění se fyziologie dýchání, až o polovinu se zvětšuje objem plasmy, ale počet krvinek zůstává víceméně stejný – výsledkem je mírná anemie, výrazně stoupá hladina estrogenů, které zase podporují syntézu proteinů v játrech. Stoupá tak množství sérových bílkovin, včetně těch s imunologickou funkcí (složky komplementu, faktory srážecí kaskády, fibrinogenu), v důsledku těchto změn ve složení plasmy stoupá sedimentace erytrocytů. Nesmíme opomenout také změny v neuroendokrinních regulacích a imunitním systému, který má velký význam pro udržení těhotenství.

Z hlediska HLA výbavy je embryo, resp. plod semialograft. To znamená, že z poloviny nese HLA znaky kódované otcovskými geny. Imunitní systém ženy tedy může na plod nahlížet jako na částečně cizí tkáň a mohl by uplatňovat mechanismy podobné rejekčním procesům po transplantacích. V praxi se to však neděje a může za to několik různých imunitních mechanismů pro toleranci plodu.

V placentě na rozhraní mateřských a plodových tkání musí fungovat rovnováha mezi dvěma ději:

1. Agresivitou trofoblastu, který invaduje do deciduální tkáně a narušuje arterie v děložní stěně s cílem umožnit zásobení embrya živinami.
2. Tkáň dělohy musí vykazovat určitou odolnost proti tomuto pronikání trofoblastu, na druhou stranu ale musí být zajištěna výživa zárodku. Navíc musí být zajištěna imunologická tolerance vůči antigenům na tkáních plodu.

Terminologie: trofoblast – původně jedna vrstva buněk na povrchu blastocysty, diferencuje se z ní placenta a plodové obaly. Později se skládá z syncytiotrofoblastu (vnější část, blíž ke stěně dělohy) a cytotrofoblast (vnitřní vrstva, dál od dělohy, blíž k zárodku). Placenta je složena z mateřské tkáně – decidua (děložní sliznice) a tkáň plodu (trofoblastu)

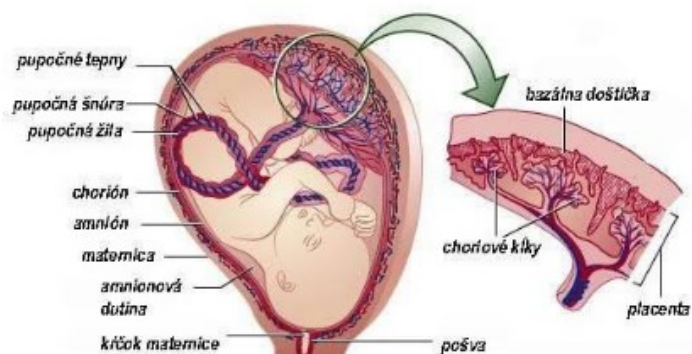
Kontakt:

matka – plod

deciduální tkáň - trofoblast

sliznice děložní - extraembryonální tkáň zárodku

NUTNÁ ROVNOVÁHA

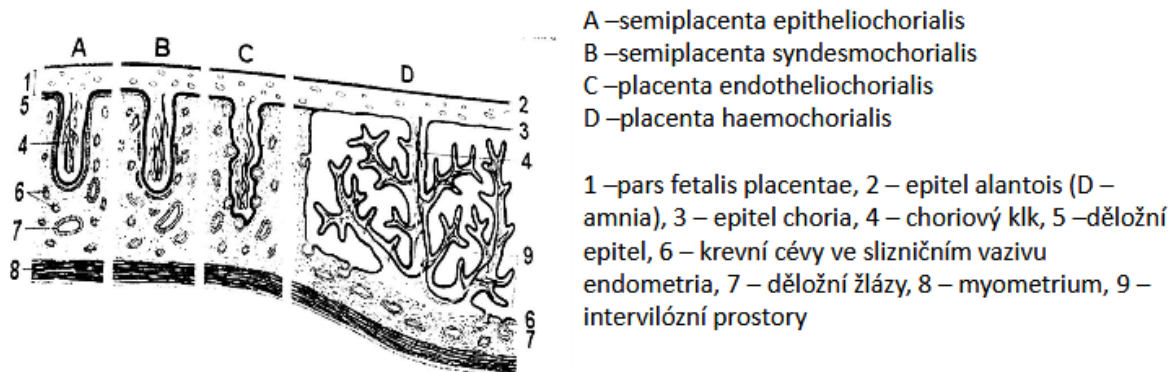


<http://www.ipask.info/aktuality>

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)



Mechanismy imunologické tolerance v placentě u člověka:

- buňky trofoblastu, které jsou bezprostředně v kontaktu s krví matky, neexprimují molekuly HLA A, B a naopak exprimují HLA E, G. To je chrání před cytotoxickým působením NK buněk, protože HLA E, G aktivují inhibiční receptory na NK buňkách.
- na buňkách trofoblastu je exprimováno hodně Fas proteinu. Po kontaktu s lymfocyty z krve matky přes jejich Fas ligand (CD95) dochází k navození apoptózy lymfocytů.
- v reprodukčním traktu ženy během těhotenství nastává přesmyk imunologické reaktivity směrem k Th2. Podstatou je změna spektra produkovaných cytokinů. Th2 dráha je obecně méně agresivní, méně poškozující, vedoucí k tvorbě protilátek nikoli k cytotoxickému působení imunitních buněk na antigeny, případně okolní vlastní tkáň. Na přesmyku reaktivity se podílejí cytokiny a hormony, např.: TGF beta je obsažený už v seminální tekutině, dále produkovaný také buňkami trofoblastu, zvyšuje v děloze hladinu GM-CSF (granulocyty, makrofágy kolonie stimulující faktor) a IL-6. Další cytokiny, které jsou prokázány v trofoblastu jsou IL-4 a IL-10. Tento cytokinový profil směřuje imunitní odpověď k Th2 dráze. Tuto reaktivitu podporuje i progesteron, kterého je v těhotenství tvořeno hodně.
- v deciduální tkáni je málo lymfocytů, méně, než by odpovídalo podle jejich zastoupení v periferní krvi, vykazují však aktivační znaky (exprese určitých receptorů a produkce cytokinů). Látka alfa fetoprotein, která je obsažena v plodové vodě a v séru tlumí reaktivitu lymfocytů.

Poznámky k problematice imunologických sterilit:

Na povrchu spermií se nacházejí unikátní antigeny, na které není navozena tolerance, jelikož se objevují až později v ontogenezi. Za normálních okolností však imunologická reaktivita proti spermiím není, protože imunitní buňky neprostupují do tkáně varlat. V zárodečných tkáních varlat je imunologická reaktivita uzpůsobena k navozování tolerance. Stejně tak v reprodukčním traktu ženy převládají mechanismy imunologické tolerance. Tyto tkáně jsou během reprodukčního života ženy opakovaně vystavovány kontaktu cizímu HLA molekulami na spermiích a dalších buňkách přítomných v ejakulátu.

Přesto u cca 10% populace (muži i ženy) **jsou přítomny protilátky proti spermiím**. Nemusí to nutně znamenat poruchu plodnosti, nicméně u infertilních párů je tento výskyt vyšší.

Za jakých okolností tyto protilátky vznikají: v důsledku poranění nebo infekcí v urogenitální oblasti, kdy se pravděpodobně probíhajícím zánětem zesílí kontext rozpoznávání a začne imunitní reakce proti vlastním antigenům. Častá jsou poranění v důsledku sportu u mužů a u žen zase jsou nebezpečné časté opakované záněty urogenitální oblasti. U žen je krátká močová trubice ve srovnání s muži, a proto jsou u žen častější záněty močového měchýře (patogeny mají kratší cestu při průniku dovnitř). Podobně také vaginální záněty mohou přispívat k patologické reaktivitě v této oblasti.

Ab proti spermiím u mužů bývají obsaženy už v krvi, v seminální tekutině a na povrchu spermií. Mohou narušovat pohyb spermií v rozmnožovacím ústrojí ženy. Zde musí spermie urazit poměrně dlouhou vzdálenost až do vejcovodu, kde nastává oplození, přičemž nejtěžší je pro ně proniknout děložním hrdlem, kde je hodně hlenu. Jakákoli vazba protilátek na povrchu spermie, tento postup komplikuje. Protilátky se mohou vázat na bičík nebo na hlavičku spermie (toto je pro pohyblivost paradoxně horší). Jsou-li to protilátky třídy IgG, tak mohou aktivovat komplement, který se pak podílí na lýze spermií. Normálně je na povrchu spermií hodně molekul CD46, které brání aktivaci komplementového systému.

Kromě pohybu mohou protilátky ovlivňovat také:

- proces kapacitace spermií, což je soubor změn v plasmatické membráně nutný pro fúzi a oocytem.
- akrosómovou reakci, která zahrnuje ztrátu plasmatické membrány nad akrozomem. Přičemž akrosom je zjednodušeně řečeno velký lysozom obsahující enzymy nutné pro průnik membránou oocytu.
- adhezivní interakce mezi proteiny na spermiích a zona pelucida oocytu.

U neplodných mužů bývá často v ejakulátu víc leukocytů než je fyziologické (1 milion na mililitr je ještě bráno jako normální) a neutrofily mezi nimi obsažené, mohou svými kyslíkovými radikály poškozovat lipidové složky v membráně spermií (peroxidovat lipidy), tím měnit vlastnosti membrány.

Ontogenetický vývoj imunitního systému

Nespecifická imunita je okamžiku porodu celkem dobře vyvinutá, naopak specifická se do značné míry dotváří pod vlivem prostředí a souvisí s vývojem sekundárních lymfatických orgánů.

Nespecifická imunita:

Monocyty/makrofágy se objevují jako první imunitní buňky 4. týden gestace, ve žloutkovém vaku, později ve fetálních játrech a v kostní dřeni. V době narození je počet stejný jako u dospělých, ale je snížena funkčnost, asi proto, že není zralý T lymfocytární systém a není tedy dostatek cytokinů. Mo/Mf se nedokážou dobře kumulovat v místě infekce pod vlivem mikrobiálního tlaku, proto je u novorozenců a kojenců zvýšená náchylnost k pyogenním infekcím.

Neutrofilů se objevují později (14. týden gestace). Zajímavé je jejich procentuální zastoupení v období kolem porodu: u plodu před porodem je jich cca 60%, v době 12 hod po porodu se zvyšuje jejich zastoupení na maximum. To se přičítá vlivu stresu, kdy se tvoří kortikoidy a ty snižují počet lymfocytů. Relativní zastoupení neutrofilů tak stoupá. V dalším období je počet neutrofilů podobný jako počet lymfocytů, vážne ale vyplavování neutrofilů z kostní dřene tehdy, když je to v organismu potřeba. To může vést k častým neutropeniím. To opět může být nedostatečnou hladinou cytokinů, tentokrát CSF. Funkčnost mají neutrofilů v tomto období trochu nižší, hlavně vážne jejich adheze na endotel, dále chemotaxe a ingesce. Důvodem může být nedostatek opsoninů v tomto období. Cidní schopnost neutrofilů je normální.

NK buňky: objevují se v 6. týdnu gestace, u plodu a novorozence je jich více! než u dospělého. Funkce jsou však sníženy, normálu dosahují až cca v 5 letech života. Opět asi hraje roli nezralost T lymfocytárního systému.

Komplement: složky se začínají objevovat v 6 – 14 týdnu gestace, je to celkem důležitý mechanismus imunity u plodu. Hladiny složek jsou o něco nižší, po porodu dosahují max 90% hodnot dospělých, přičemž C9 složky je snížena delší dobu než ostatní složky. Alternativní dráha má také nižší aktivitu, stejně tak je méně manózu vázajícího lektinu pro lektinovou cestu aktivace.

Specifická imunita:

Dotváří se v ranném dětství pod vlivem antigenních podnětů.

Protilátky IgG jsou zásadní pro přežití v novorozeneckém období. V čase porodu jsou dokonce o pár procent vyšší než v krvi matky, asi existuje nějaký systém aktivního vychytávání buňkami placenty a transportu do krve plodu. Pak ale klesají a nejméně jich je cca 4 – 5 měsíc života, kdy už nejsou mateřské v oběhu, ale vlastní se ještě dostatečně netvoří.

IgA - jsou obsaženy v mateřském mléce, zejména kolostru.

IgM jsou detekovatelné ve 14. týdnu gestace, v embryonálním vývoji jsou pouze tyto a žádné jiné se ještě netvoří. Celkově je jich ale méně než v dospělosti. Po narození rychle stoupá tvorba protilátek tzv. B1 lymfocyty, tato protilátky jsou polyreaktivní, mohou reagovat s mnoha mikrobiálními antigeny stejně jako i s vlastními strukturami a nevyžadují kooperaci s T lymfocyty. Jde o tzv. „na thymu nezávislé antigeny“, jsou to jiné než proteinové antigeny. Ani tato reaktivita však není moc silná, např. na polysacharidové bakteriální antigeny to moc

nefunguje. Antigen specifické protilátky ze subsetu B2 lymfocytů se mohou začít tvořit až po dozrání T lymfocytárního systému.

T lymfocyty: poprvé v 7. týdnu gestace, v 15. týdnu je zformován thymus do podoby srovnatelné s obdobím narození a začíná jeho osídlování lymfoidními buňkami.

U novorozence je více lymfocytů, vyšší zastoupení CD 4, poměr CD4/CD8 se ustálí cca ve 4 letech života. Po narození mají lymfocyty nižší funkční kapacitu, nižší míru proliferace na mitogeny i specifické antigeny a tvoří méně cytokinů. Zejména je slabší Th1 dráha a produkce interferomů, což může mít za následek zvýšenou náchylnost k virovým infekcím.

Kooperace T a B lymfocytů: vyžaduje přítomnost sekundárních lymfatických orgánů. Např. slezina má do dvou let věku sníženou funkci, lymfatické uzliny a slizniční IS jsou morfologicky dotvořeny, funkčně se dotváří až pod vlivem antigenních podnětů.

B lymfocyty: prekursori se objevují už v 6. týdnu, od 10. týdne jsou detekovatelné BCR receptory typu IgM. To znamená, že už v lymfocytech proběhlo přeskupení genových segmentů kódujících BCR a také, že se už začíná navozovat tolerance, protože lymfocyty už mají antigen specifické receptory.

Závěr: pro optimální vývoj IS je nutný správně načasovaný kontakt a antigeny !!!

V současnosti se zdá, že ve vyspělém světě je nižší míra expozice těmto přirozeným antigenním podnětům. Na vině není jen trochu přehnané úsilí o „čistotu“ až skoro sterilitu domácího prostředí, ale také to, že málo lidí pracuje nebo je v kontaktu se zemědělskou výrobou, půdou, zvířaty atd. Nesprávné podněty pro imunitní systém mohou vznikat v důsledku průmyslových exhalací, nedostatečně dlouhé době kojení, nebo naopak výlučného kojení po velmi dlouhou dobu. Během přirozeného kontaktu dítěte s antigeny občas propuká manifestní onemocnění, je třeba se na to dívat jako na normální součást vývoje. V tomto věkovém období je nízká reaktivita Th1 dráhy, která má potenciál poškozovat vlastní struktury. Virové podněty postupně posilují její reaktivitu, přičemž vrcholu dosahuje v časné dospělosti. U starších osob pak zase stoupá Th2 protilátková odpověď.

Stáří: u osob nad 65 let jsou:

- mnohem častější infekční choroby s abnormálním průběhem, které mohou vést k úmrtí
- často přítomny autoprotiilátky bez známek autoimunitního onemocnění
- časté jsou choroby pramenící z poruch proliferace a diferenciací (leukemie, lymfomy)

Přirozená imunita ve stáří: jen malé změny, Mo/Mf počet stejný, klesá cidní schopnost, což má za následek snížení obranných funkcí proti intercelulárním patogenům, např. mohou nastat reaktive TBC v tomto věku. Neutrofilů: vážně schopnost zvýšit počet neutrofilů vyplavením z kostní dřeně. Systém hůř reaguje na CSF-G, reaktivita na CSF-GM a IL- 3 (důležitý cytokin pro krvetvorbu) je dobrá. V důsledku toto je ve vyšším věku vhodnější pro léčbu neutropenií CSF-GM než CSF-G.

NK buňky: nižší počet a nižší tvorba interferonu, proto je vyšší náchylnost k virovým infekcím.

Specifická imunita ve stáří: buněčná imunita souvisí s involucí thymu a sníženou aktivitou štítné žlázy. Klesá množství IL-7, který je důležitý pro vyzrání T lymfocytů. V souvislosti s involucí thymu je na myších modelech potvrzeno, že lymfocyty mohou dozrávat

extrathymicky, asi to funguje i u člověka. Zdá se však, že takto dozralé buňky mají nižší funkčnost než ty v thymu vzniklé. Ve stáří jsou sníženy všechny mechanismy Th1 zánětlivé dráhy, v rámci populace lymfocytů je celkový počet zachován, ale přibývá CD4 na úkor CD8 a klesá tvorba IL-2 nutného pro proliferaci lymfocytů.

Jelikož zesiluje Th2 dráha, tvoří se více autoprotilátek, ale často bez známek autoimunitního onemocnění.

V souvislosti se stárnutím populace lze očekávat nové otázky a směry výzkumu nejen v oblasti medicínské, sociální a společenské, ale i v imunologii.