

Gastrointestinální imunitní systém

MUDr. Filip Závada, Ph.D.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Přehledový článek seznamuje čtenáře se základními komponentami gastrointestinálního imunitního systému, který je propojen s ostatními slizničními imunitními systémy ve funkční celek. Nejvýznamnějšími komponentami tohoto systému jsou Peyerovy pláty, lamina propria a intraepiteliální lymfocyty. Mezi těmito součástmi probíhají doposud ne zcela přesně prozkoumané interakce, které zajišťují složitý chod celého systému a integritu organismu. V závěru článku je uveden přehled nejvýznamnějších chorob gastrointestinálního systému s imunopatologickým podkladem.

Klíčová slova: gastrointestinální imunitní systém, homeostáza, MALT, Peyerovy pláty, intraepiteliální lymfocyty, lamina propria.

Gastrointestinal immune system

Review article introduces the basic components of the gastrointestinal immune system, which is linked to other mucosal immune systems in a functional whole. The most important components of this system are Peyerovy plate, lamina propria and intraepithelial lymphocytes. Among these components run so far not fully explored the interaction accurately, providing a complex operation of the system and the integrity of the organism. In conclusion, the article provides an overview of the most important diseases of the gastrointestinal system with ground imunopatologickým.

Key words: gastrointestinal immune system, homeostasis, Malta, Peyerovy plates, intraepithelial lymphocytes, lamina propria.

Med. Pro Praxi 2010; 7(6 a 7): 268–269

Trávicí trakt je orgánem lidského těla, ve kterém dochází k nejvýznamnější a nejkomplovanější interakci se zevním prostředím. Imunitní systém, který je jeho součástí, musí zajišťovat obranu před četnými patogenními organizmy a toxiny, které mohou narušit střevní integritu a ve svém důsledku i homeostázu celého organismu a na druhé straně musí odlišit záplavu antigenních stimulů od neškodných komenzálů a složek lidské výživy, které pro lidský organismus nepředstavují žádné riziko. Podobné procesy, byť v menší míře, se odehrávají na všech slizničních površích – zejména v respiračním a urogenitálním traktu. V evolučním procesu proto vznikly specializované slizniční lymfatické tkáně (MALT – mucosa associated lymphoid tissue, slizniční lymfoidní tkáň), které tuto homeostatickou funkci zajišťují. Slizniční imunitní systém je charakteristický především jasnou dominancí imunoglobulinového IgA izotypu na sliznicích a v slizničních sekretech. V trávicím traktu je intenzita interakce se zevním prostředím nejvyšší, a proto zde došlo k určité adaptaci slizničního imunitního systému, který má oproti podobným funkčním jednotkám určité odlišnosti. Pro tyto odlišnosti bývá označován jako GALT (gut associated lymphoid tissue, střevní lymfoidní tkáň) a sestává z několika funkčně a anatomicky oddělených kompartmentů. Sliznice střeva má povrch přibližně 300 m² a do lumen střeva je denně transportováno téměř 5 g imunoglobulinů IgA.

Peyerovy pláty a mezenterální lymfatické uzliny

Jde o makroskopické struktury, kryté z podstatné části lemem enterocytů, které nacházíme ve sliznici a submukose ilea. Hlavní funkcí Peyerových plátů je rozpoznávání antigenů pomocí speciálních M-buněk, které jsou vmezeřeny mezi epiteliem spojené s Peyerovými pláty. Na podobném mechanismu fungují i dendritické buňky. Antigeny transportované pomocí M buněk přicházejí extraluminálně do kontaktu s lymfocyty, makrofágy a dendritickými buňkami. Nezralým lymfocytům jsou zde prezentovány v lymfoidních folikulech antigeny a tyto lymfocyty jsou zde aktivovány. Migrují do aferentních lymfatických uzlin, mění se na B a T lymfocyty a cestou mezenterálních lymfatických uzlin a ductus thoracicus se dostávají do periferní krve. Poté znovu vstupují do oblasti lamina propria a díky interakcím s plochými endoteliálními buňkami se usazují ve sliznici. Tento proces se nazývá homing. B lymfocyty vyžívají v IgA produkující plazmatické buňky pod kontrolou T lymfocytů, které vyžívají podobným způsobem. Lymfocyty usazené v lamina propria pak po ukončení maturace a změně v efektorové buňky zajišťují imunoprotekci. Po antigenní stimulaci ve střevě pak migrují i do ostatních slizničních sekrečních oblastí v prsní žláze, sliznici respiračního systému a oku, kde secernují antigen specifické protilátky. Imunitní děje vznikající na sliznicích tak nemají jen lokální význam, ale podílejí se i na slizniční

imunitě jiných orgánových soustav. Tato schopnost imunitního systému zajišťuje například pasivní ochranu kojeného dítěte proti bakteriím či virům matčina trávicího traktu. Mezi enterocyty a imunitními buňkami trávicího traktu existují významné interakce – buňky imunitního systému mají např. schopnost ovlivňovat sekreci a absorpci elektrolytů enterocyty, které naopak umí produkovat některé interleukiny a enzymy, podílející se na zánětlivých reakcích.

Lamina propria

Lamina propria se nachází pod střevním epitelem a lze si ji představit jako kompartment T a B lymfocytů, plazmatických buněk, makrofágů, natural-killer buněk a dendritických a žírných buněk. Významný podíl v populaci T lymfocytů v lamina propria tvoří paměťové buňky, které se dostaly do kontaktu s antigeny v Peyerových plátech. CD4+ lymfocyty hrají pomocnou a indukční roli v sekreci imunoglobulinů, jiné T lymfocyty mají roli imunoregulatorů. Zhruba 40 % lymfoidních buněk v lamina propria tvoří B lymfocyty, které produkují především IgA imunoglobuliny, ostatní třídy jsou produkované významně méně. IgA imunoglobuliny jsou secernovány v podobě dimerů a jejich syntéza a sekrece jsou zásadním obranným imunitním mechanismem v trávicím traktu. Dva monomery IgA, spojené polypeptidickým J řetězcem jsou pomocí transportního mechanismu sekreční komponenty epiteliálních buněk tenkého střeva

secernovány do lumen. Sekreční komponenta chrání imunoglobuliny před degradací v agresivním lumenálním prostředí. IgA jsou rovněž secernovány do žluče a chrání tak žlučové cesty před kontaminací. Do žluče se rovněž vylučují komplexy imunoglobulinů a antigenů z oběhu. Hlavní funkcí sekrečních IgA je inhibice adheze bakterií k epiteliálním buňkám a prevence kolonizace a proliferace těchto patogenů. IgA rovněž neutralizují toxiny, inhibují viry a blokuje jejich transport střevním epitelem. Na rozdíl od ostatních tříd imunoglobulinů neaktivují IgA komplement.

Intraepiteliální lymfocyty

Intraepiteliální lymfocyty jsou vmezeřeny mezi epiteliální buňky podél jejich bazolaterálních pólů. Na 100 střevních klků jich najdeme zhruba 10–20, což při obrovském povrchu střeva představuje nemalý podíl na celkové populaci lymfocytů v organismu. Jejich vlastnosti se v mnohém odlišují od lymfocytů v systémové cirkulaci. Většinou se jedná o CD8+ lymfocyty. Zhruba polovina těchto lymfocytů v tenkém střevě a většina v kolon rozeznává MHC povrchové molekuly I třídy a má cytotoxické vlastnosti, cílené na poškozené nebo jinak alterované epitelové buňky.

Funkce gastrointestinálního imunitního systému

Imunitní systém trávicího traktu je integrální součástí bariéry mezi zevním a vnitřním prostředím lidského organismu. Jeho komponenty fungují v součinnosti s ostatními buněčnými elementy slizničního systému a udržují tak homeostázu organismu v dynamické rovnováze. Podílí se především na ochraně sliznice před proniknutím patogenních mikroorganismů (a v širším slova smyslu i různých nemikrobiálních antigenů) do vnitřního prostředí. Napomáhá udržet integritu střevní stěny.

Velmi významným fenoménem a zásadní úlohou gastrointestinálního imunitního systému je vznik orální tolerance, kdy je utlumena poten-

ciálně nežádoucí systémová imunitní odpověď na celou řadu potravinových antigenů, které, jak bylo prokázáno, pronikají střevní stěnou do oběhu v imunogenní podobě. Není tedy pravdou, že veškeré komponenty lidské potravy se působením trávicích enzymů rozštěpí na neimunogenní peptidy. Zhruba 1–2% potravinových antigenů tomuto štěpení uniká.

Funkce gastrointestinálního systému je komplexní a lze ji s určitým zjednodušením rozdělit na imunitu vrozenou a získanou. Vrozená imunita má složku neimunologickou, kterou tvoří řada fyzikálních a chemických bariér, které váží a rozkládají patogenní substance a organizmy a brání jejich vstupu – kyselá žaludeční sekrece, trávicí enzymy, hlen, žlučové kyseliny a střevní mikroflóra spolu s dokonalou integritou střevní stěny a peristaltikou omezují nálož patogenů. Imunologická složka je tvořená buněčnými a solubilními elementy. V imunitních reakcích se uplatňují prakticky všechny intestinální buňky – zejména fagocyty, žírné, epiteliální a natural killer buňky. Tyto buňky se podílejí na eliminaci patogenů, pomocí solubilních mediátorů atrahují další komponenty obranných reakcí a podílejí se na likvidaci buněk alterovaných infekcí či nádorovým bujením. Vrozená imunita je zaměřena především proti antigenům, které jsou společně široké populaci patogenů, nejsou exprimovány hostitelským organismem a jsou zásadní pro přežití mikroorganismů.

Adaptivní imunita reflektuje individuální expozici jednotlivým antigenům během života a pomocí humorální imunity, vycházející z B lymfocytů a reprezentované protilátkami zasahuje v extracelulárním prostředí. Buněčná imunita je odvozena od T lymfocytů a brání intracelulárním procesům, které jsou mimo dosah humorální imunity.

Onemocnění trávicího traktu způsobené poruchami imunity

Obrovská plocha sliznic trávicí trubice a množství patogenů kterými je touto cestou organismus zaplavován daly vzniknout kom-

Tabulka 1. Onemocnění trávicího traktu způsobené poruchami imunity

Onemocnění jícnu, žaludku a střev
■ Celiakální sprue
■ Nespecifické střevní záněty – Ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc
■ Autoimunitní gastritida
■ Vředová choroba a <i>Helicobacter Pylori</i>
■ Autoimunitní pankreatitida
■ Eosinofilní esofagitida
Onemocnění jater
■ Autoimunitní hepatitida
■ Primární sklerózující cholangitida
■ Primární biliární cirhóza

plexnímu a nesmírně složitému imunitnímu systému. Různé poruchy tohoto obranného systému, ať již vrozené, či získané, dávají vzniknout širokému spektru onemocnění trávicí trubice a jater. Nejvýznamnější zástupci onemocnění s podílem imunitní komponenty jsou uvedeny v tabulce 1. Patogeneze těchto onemocnění není vždy zcela prozkoumána a zásadním způsobem se liší klinická manifestace, diagnostika a terapie.

Literatura

1. Cominelli F, Arseneau KO, Blumberg RS, et al. The mucosal immune system and gastrointestinal inflammation. In: Yamada T. Textbook of gastroenterology, 5th edition. Wiley-Blackwell, 2009.

2. Sartor RB. Mucosal Immunology and Mechanisms of Gastrointestinal Inflammation. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th edition. Vol 1. Saunders, 2009.

3. Tlaskalová H. Imunologie v gastroenterologii. Učební text IPVZ, Praha 2008.

MUDr. Filip Závada, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6
zavadfil@uvn.cz