

Kůže: kompartiment imunitního systému

Jindřich Lokaj
Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU Brno

*Workshop on Atopic Dermatitis
Prague 2006*

PROLOG

..... životu všech tvorů je vlastní schopnost odolávat
příčinám destrukce jimiž jsou přirozeně obklopeni ...

(Louis Pasteur, 1893)

... organismus má zařízení, jimiž brání imunitní reakci
proti vlastním elementům a tak tvorbě autotoxinů - jsme
oprávněni hovořit o „horror autotoxicus“ ...

(Paul Ehrlich, 1900)

Úkolem kůže není jenom chránit organismus po stránce fyzikální a biochemické proti zevnějším vlivům a být styčným prostředím mezi organismem a jeho okolím, ale musíme chápat kůži jako nedílnou součást organismu, úzce se podílející na jeho základních životních pochodech...

Trýb - Horáček: Dermatologie, 1958

Regionalizace imunologické reaktivity

- „Systémová“ vs. „lokální“ imunita
- Orgánová charakteristika
- Periferní krev jako ne zcela věrné zrcadlo imunitních dějů v organismu
- Slizniční imunita
- Kožní imunita

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*)

Imunita

vrozená a získaná

- Rozpoznávané struktury:
molekulární signatura (PAMP...)
epitopy antigenů
- Receptory:
poznávají omezený počet molekul, jsou zakodované v zárodečné linii, i když mohou být na určitých buňkách, nejsou vázány na jejich klony (PRR)
receptory B-lymfocytů (BCR) a T-lymfocytů (TCR), klonální exprese
- Odlišování vlastního a cizího:
v evoluci vyselektována nevšímavost k vlastním molekulám s výjimkou přirozených autoprotilátek a autoreaktivních T-lymfocytů
k tvorbě autoprotilátek a autoreaktivních T-lymfocytů dochází, ale za fyziologických podmínek je tento proces brzděn
- Paměť:
nevzniká
vzniká

Buňky v kožním imunitním systému

Keratinocyty

Melanocyty

Langerhansovy buňky v epidermis

Dendritické buňky v dermis

Monocyty a makrofágy

Granulocyty (neutrofilní, ojediněle basofilní a eosinofilní)

Mastocyty

Endotelové buňky lymfatických a krevních cév

Buňky NK (ojedinělé)

Buňky NKT

Lymfocyty T (cca 90% α/β a 10% γ/δ)

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

v epidermis CD3+, CD8+

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- α , ... interferony, chemokiny...)

Imunoglobuliny (IgG, IgA vč. SIgA)

Fibrinolysiny

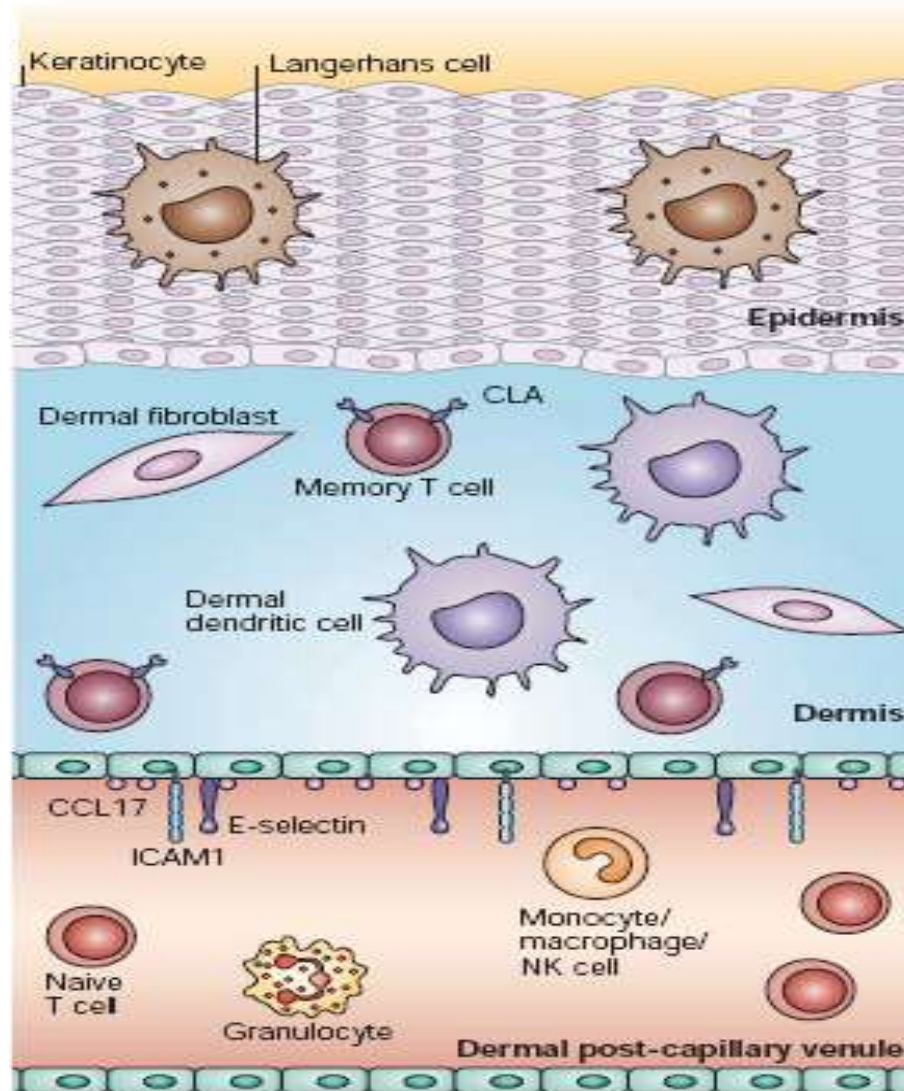
Produkty koagulační kaskády

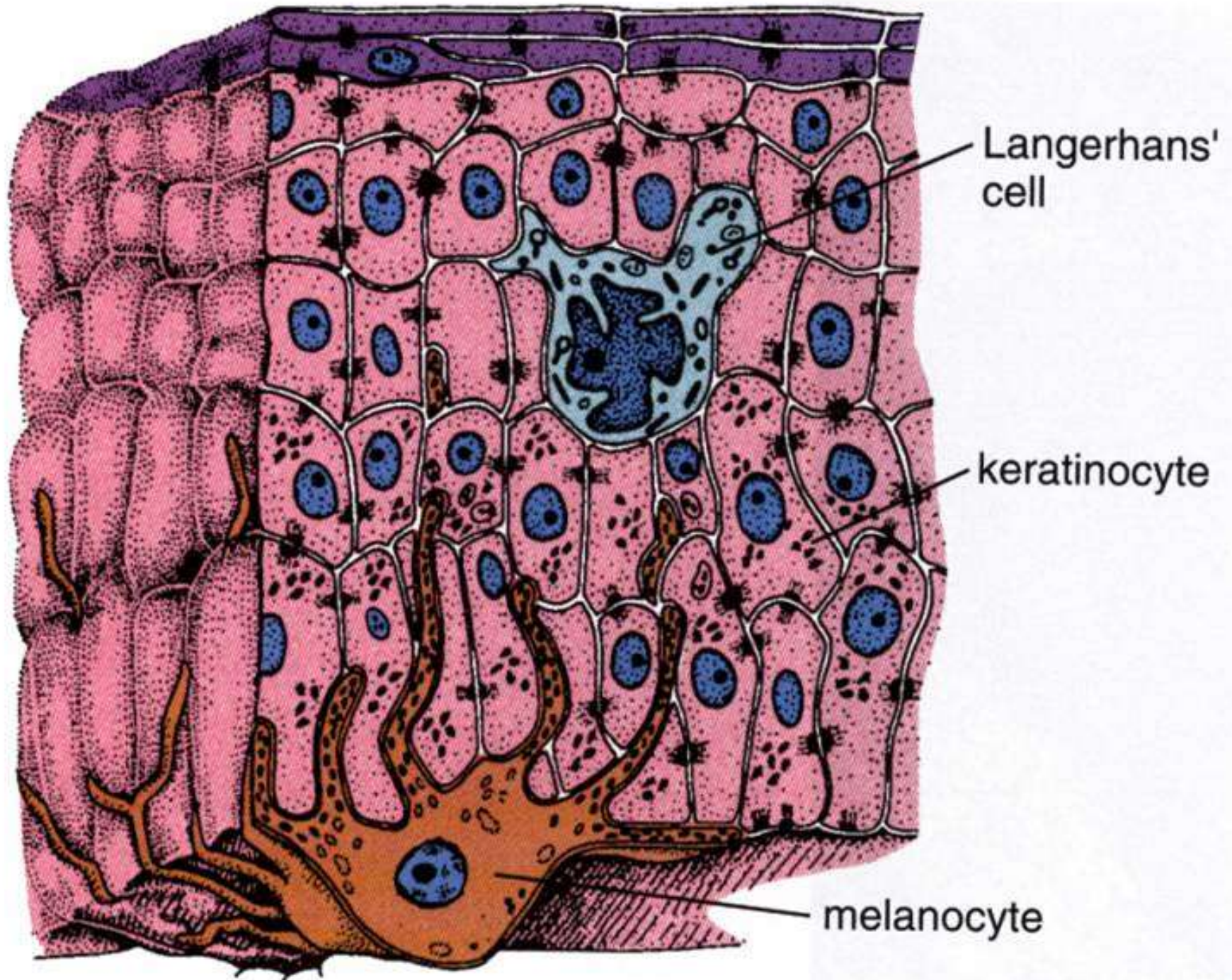
Eikosanoidy a prostaglandiny

Neuropeptidy

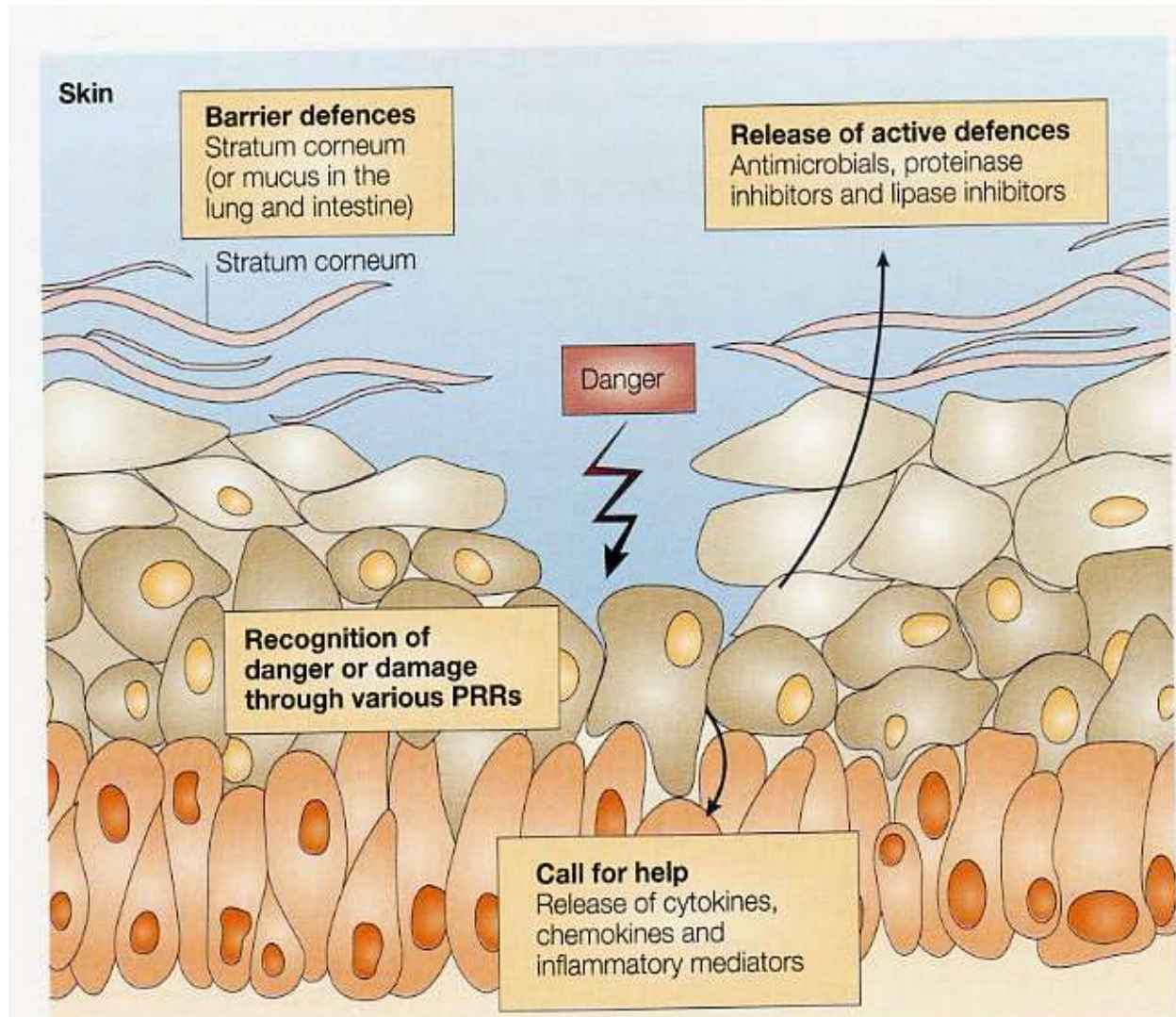
Imunologicky aktivní buňky v kůži

(Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Nature Rev Immunol 2004;4: 211-222)



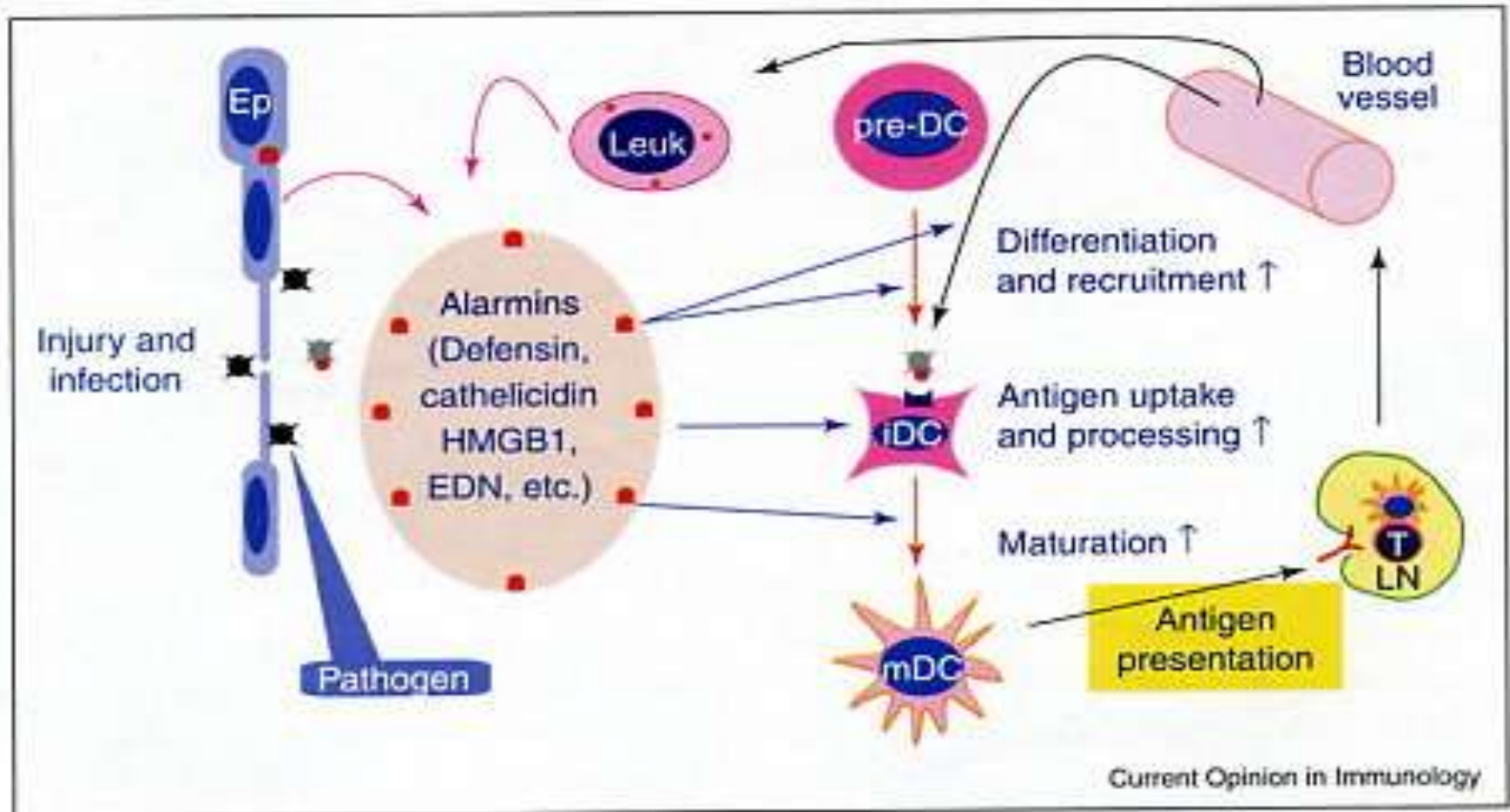


Reakce kůže na „signály nebezpečí“



ALARMINY: chemotaktické aktivátory imunitních reakcí

(Oppenheim JJ, De Yang: Current Opinion in Immunol. 2005;17:359-365)



Endogenní antimikrobiální peptidy v kůži

β -defensiny (HBD-2, HBD-3)

keratinocyty

cathelicidiny (hCAP18/LL 37)

keratinocyty

dermcidiny (DCD)

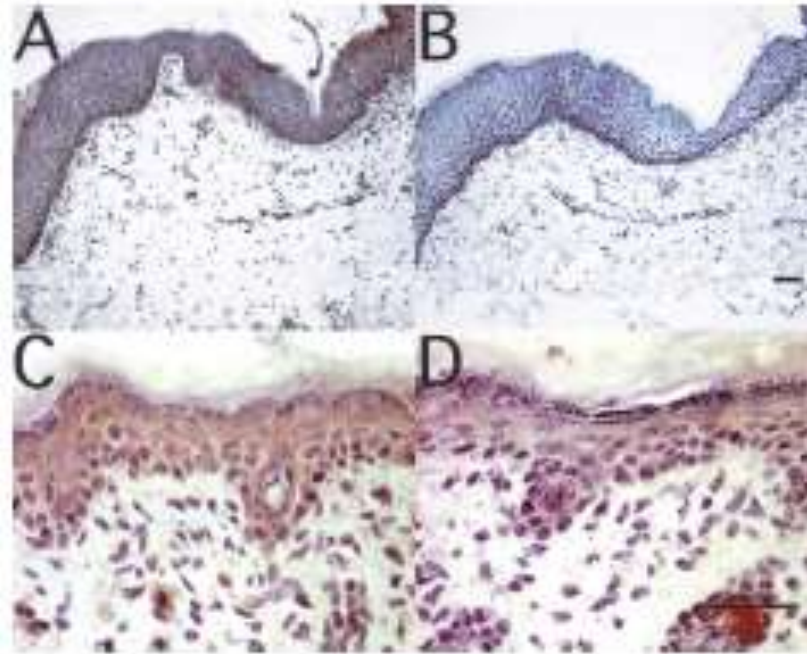
ekkrinní potní žlázy

Účinky:

*antibakteriální, antimykotický, antivirový
chemotaktický (alarminy)*

integrita a růst epitelii, angiogenese

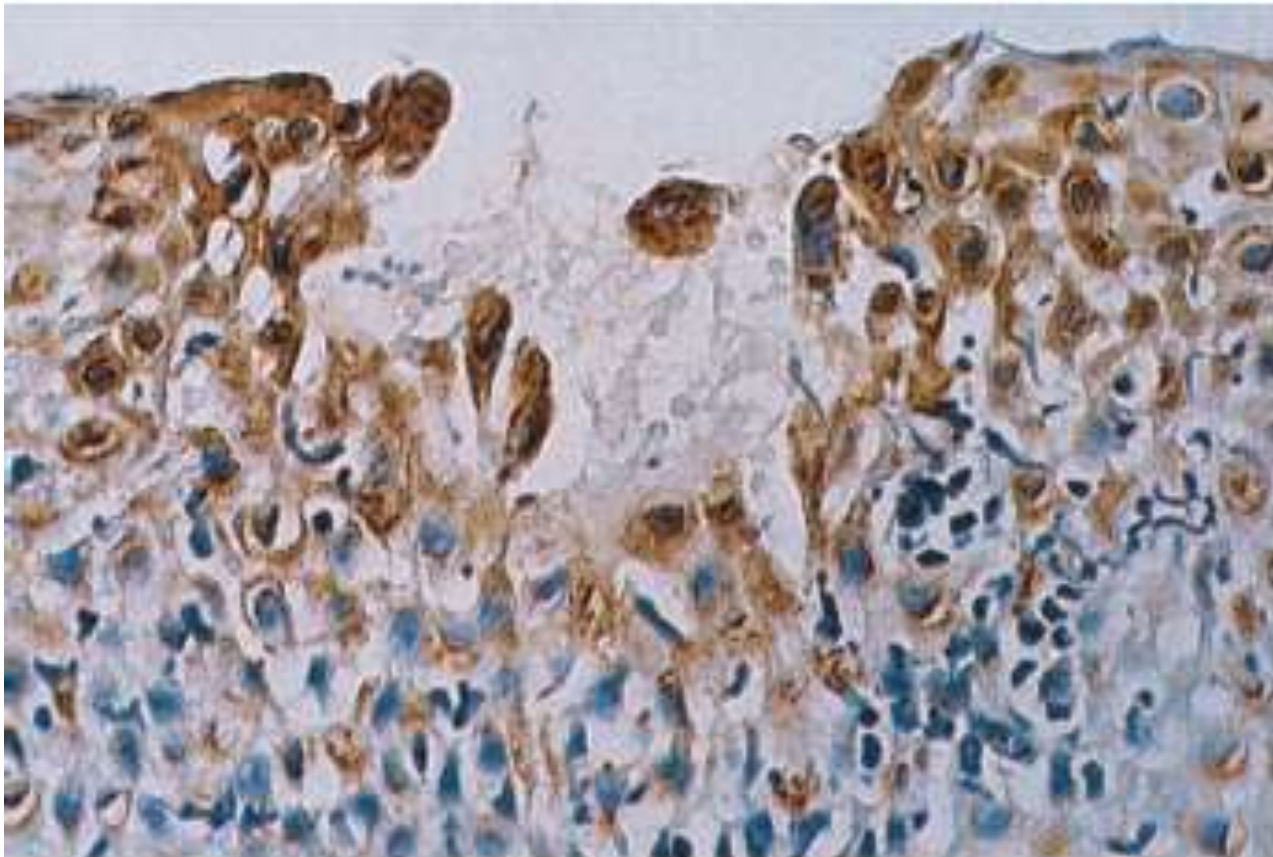
Defensin β je exprimován v kůži novorozenců
(A- novorozenec, C- čtyřdenní myš)



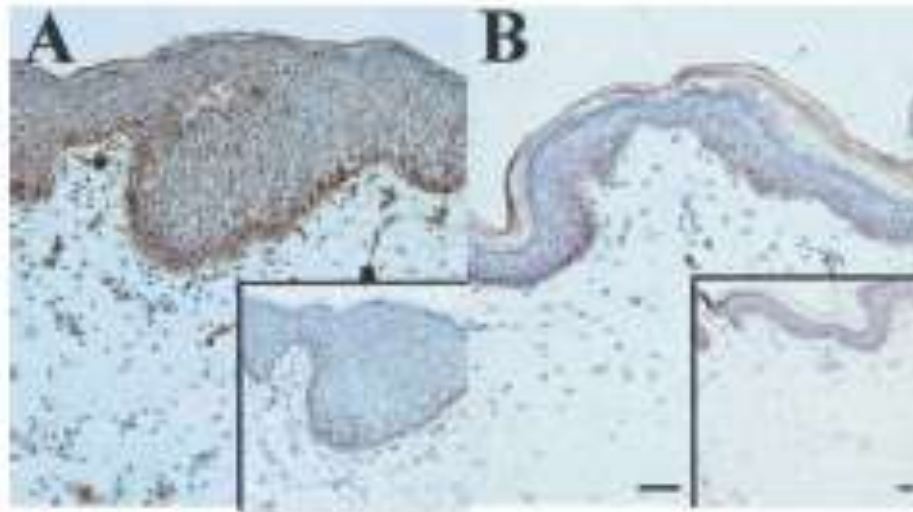
Dorschner RA et al.: Pediatric Research 2003;53:566-572

Mikroskopické ložisko infekce obklopené epitelovými buňkami, které produkují antimikrobiální peptidy (β -defensin-2)

(Ganz T: PNAS 2002;99: 3357-3358)

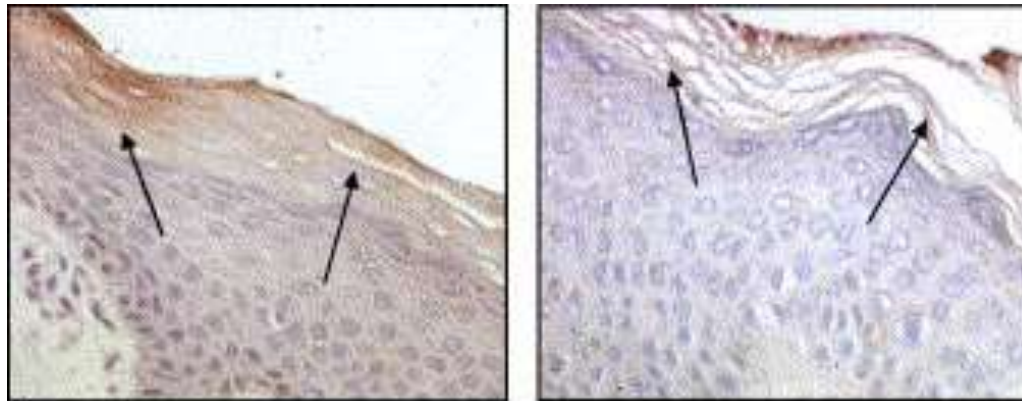


Cathelicidin (LL-37) je exprimován v předkožce novorozenců, ale jen nezřetelně v kůži dospělých



Dorschner RA et al.: Pediatric Research 2003;53:566-572

Asociace eczema herpeticum s nedostatkem cathelicidinu v kůži

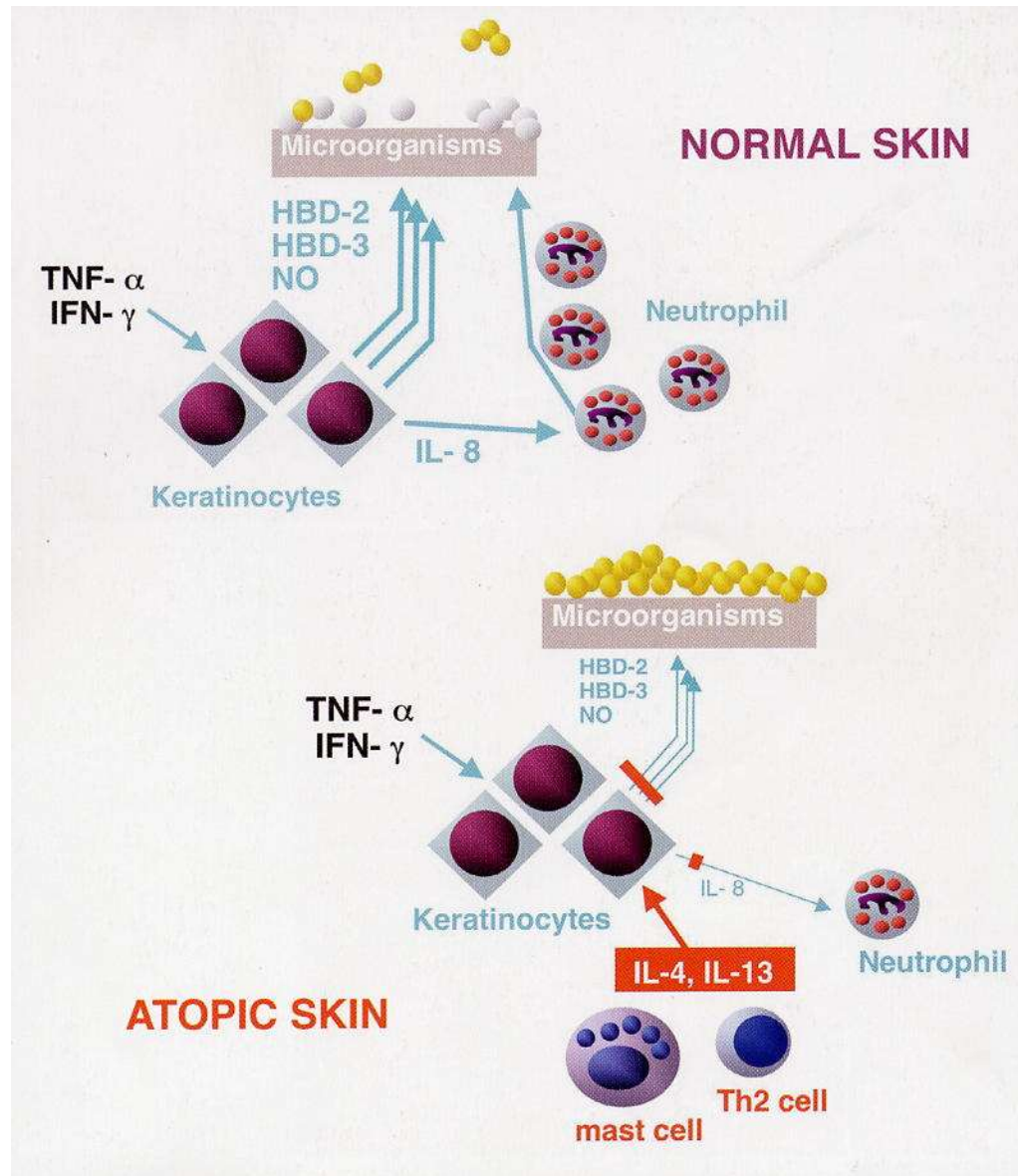


AD

ADEH

Howell MD et al.: J Allergy Clin Immunol 2006;117:836-841

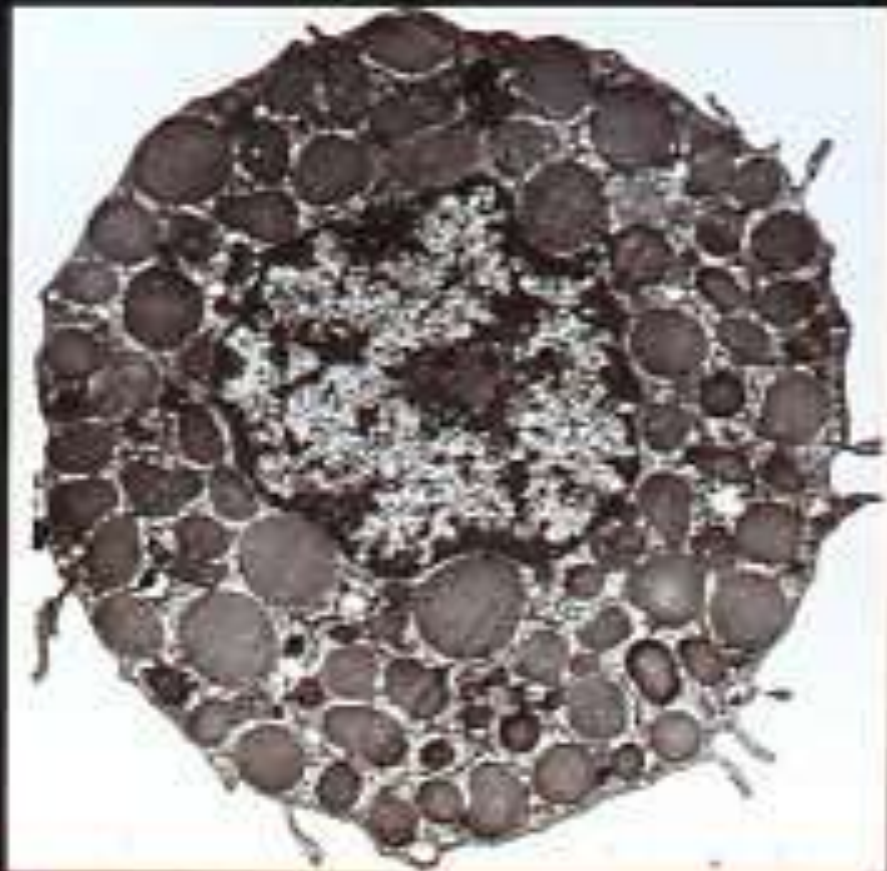
Cytokiny a exprese antimikrobiálních peptidů v kůži



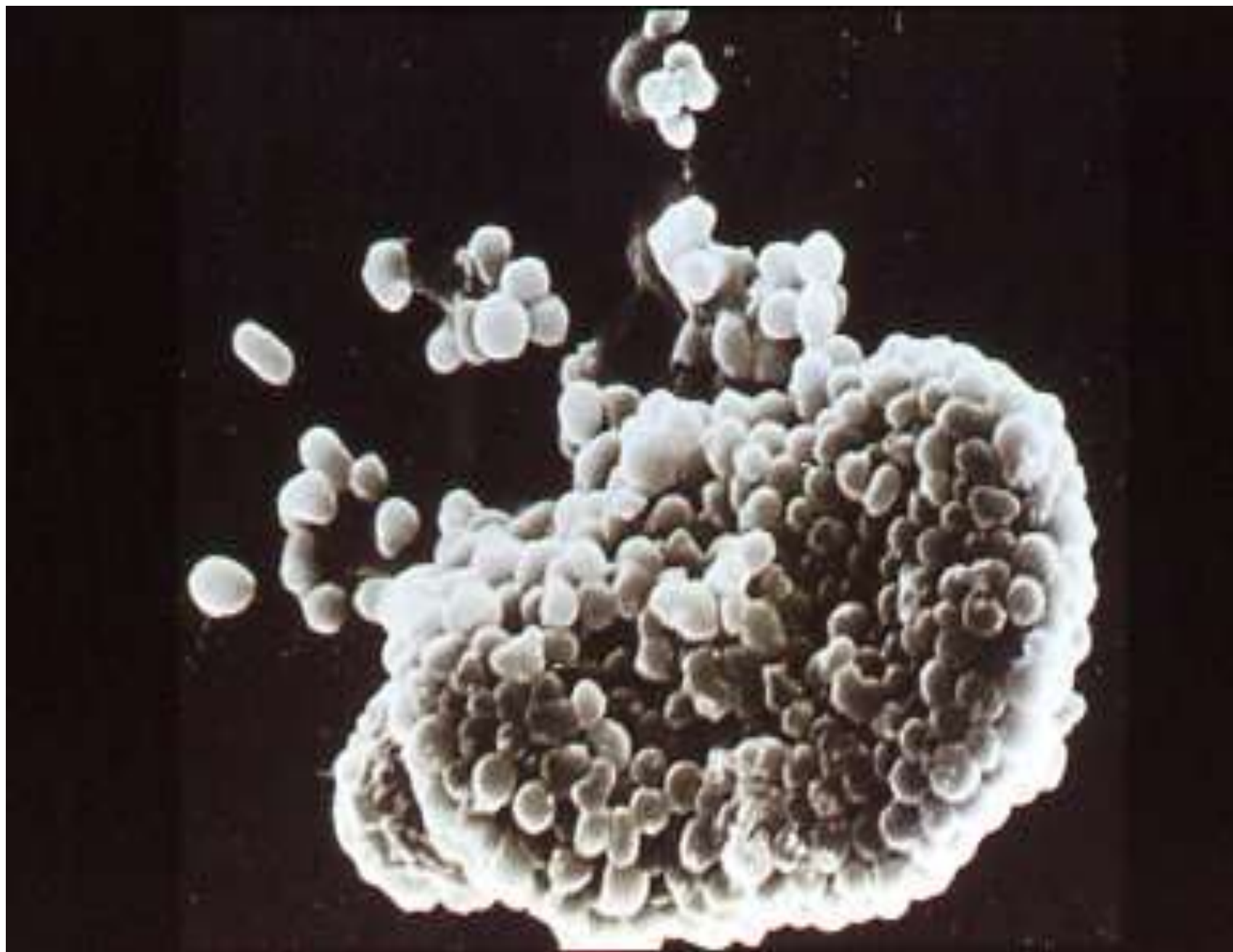
Kožní mastocyty

- Lokalizovány perivaskulárně a v blízkosti neuronů
- Jsou aktivovány IgE a antigeny, imunokomplexy, cytokiny, anafylatoxiny, hormony, neurotransmitery
- Sekretují řadu vasodilatačních a prozánětlivých mediátorů - preformovaných (histamin, kininy, proteasy) i nově syntetizovaných (leukotrieny, prostaglandiny, NO, cytokiny -zejm. $\text{TNF}\alpha$)

Jsou jednou z nejvýznamnějších složek vrozených obranných imunitních mechanismů, podílejí se také na stresových reakcích kůže.







Vrozená imunita – poznávání cizorodého

Komplementový systém

C3b

MBL-MASP-C4

Profesionální fagocyty, dendritické buňky, epitelové buňky

Receptor pro manózu a jiné lektiny typu C

Receptor pro glukán β (dectin-1)

Receptory „odklízecí“ (scavenger receptor A)

Toll-like receptory (TLR 1-9)

NOD-proteiny

Receptory pro komplement (CR3)

NK-buňky

Receptory inhibiční (pro MHCI)

Receptory aktivační

CpG, ssRNA, flagellin

Poly inosine:cytosine

LTA, LP, zymosan, others

Lipopolysaccharide

TLR9, TLR8,
TLR7, TLR5

TLR2:TLR2,
TLR2:TLR1,
TLR2:TLR6

TLR4

TLR3

MyD88 MyD88

MyD88 MAL/
TIRAP

TRAM TRIF

TRIF TRIF

IRAK4,
IRAK

TBK1

TBK1

TRAF6

ERK1/2, p38,
JNK, NF- κ B

AP-1

IFN- β

TNF

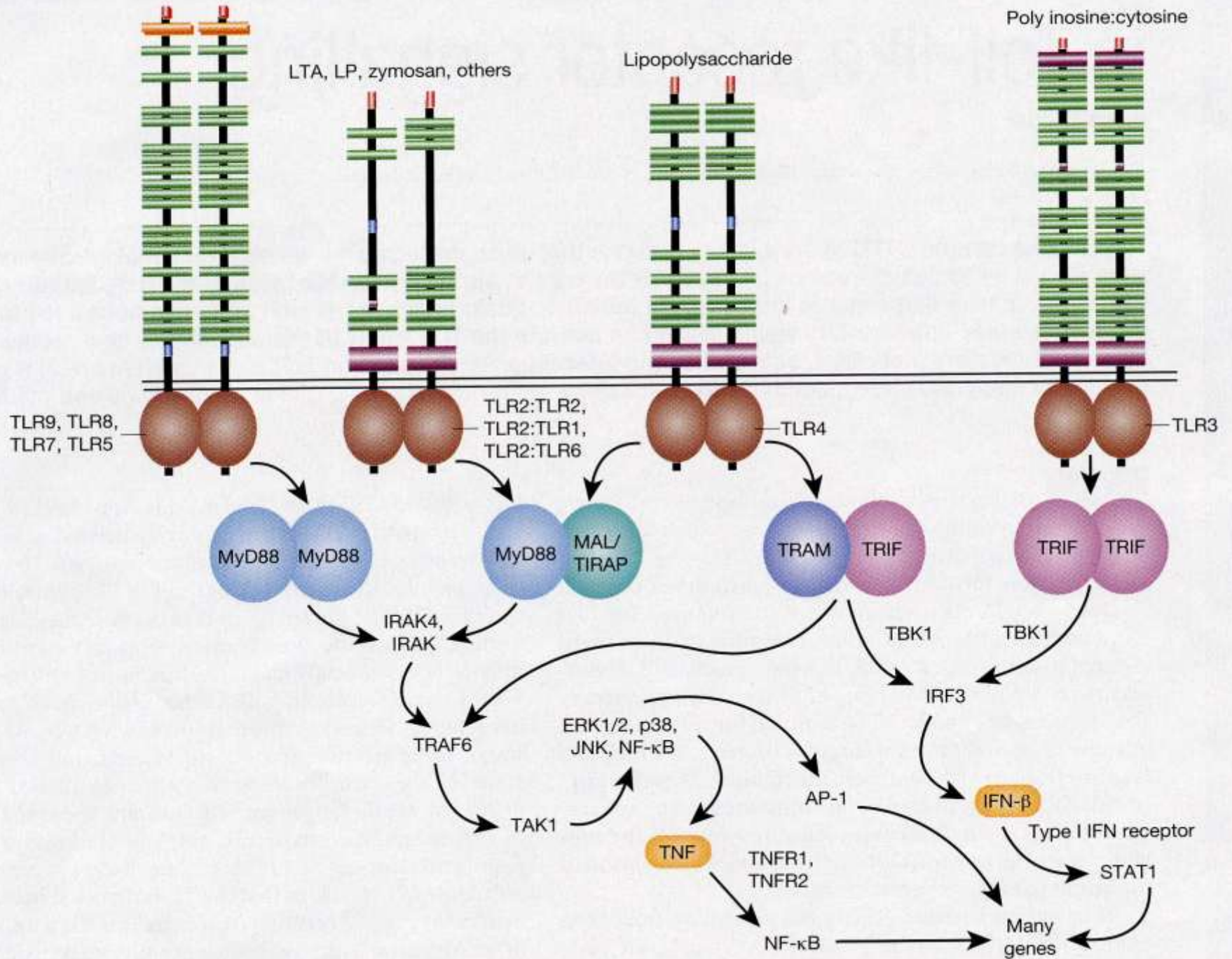
TNFR1,
TNFR2

Type I IFN receptor

STAT1

NF- κ B

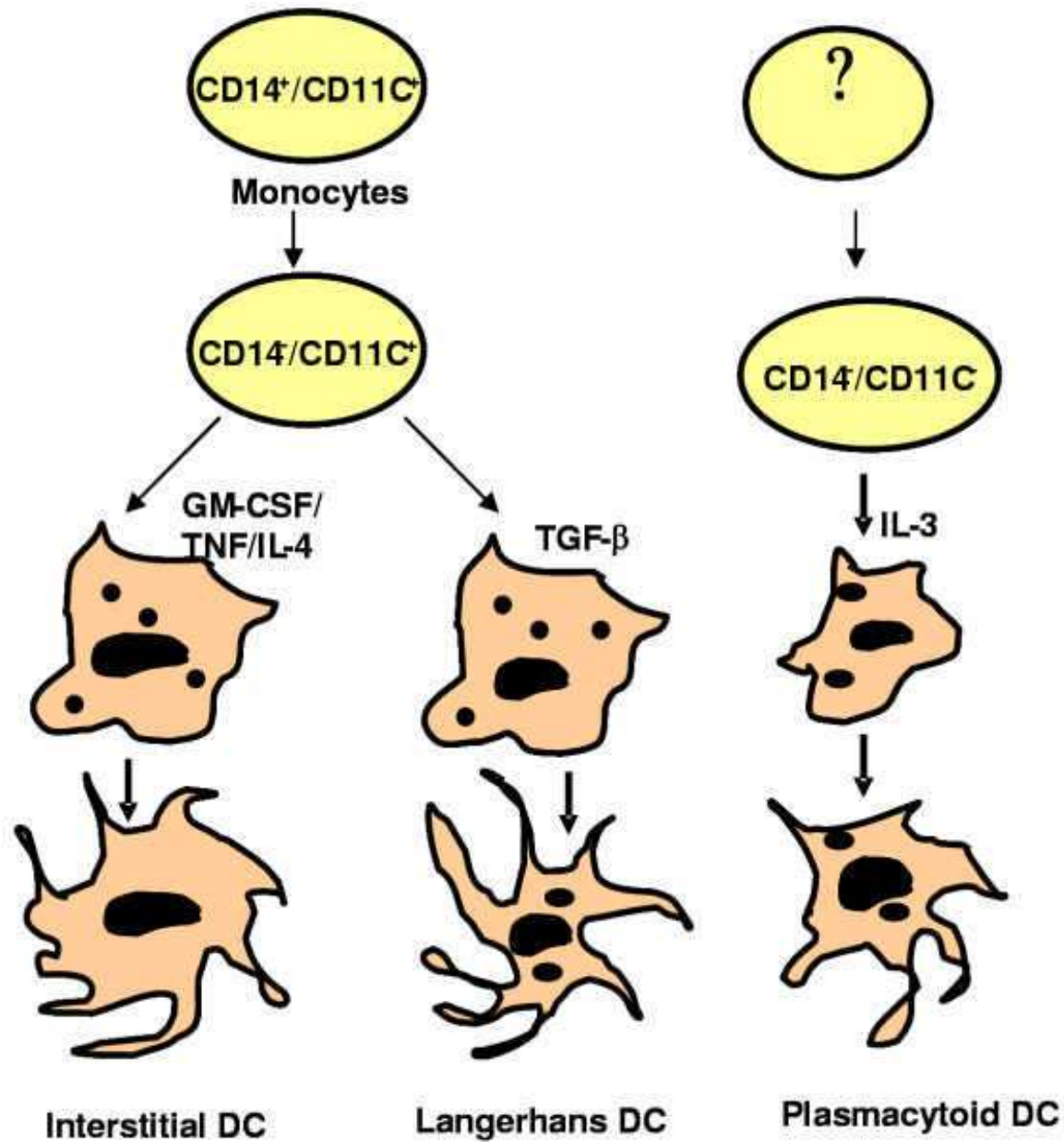
Many genes



Možnosti ovlivnění vrozené imunity

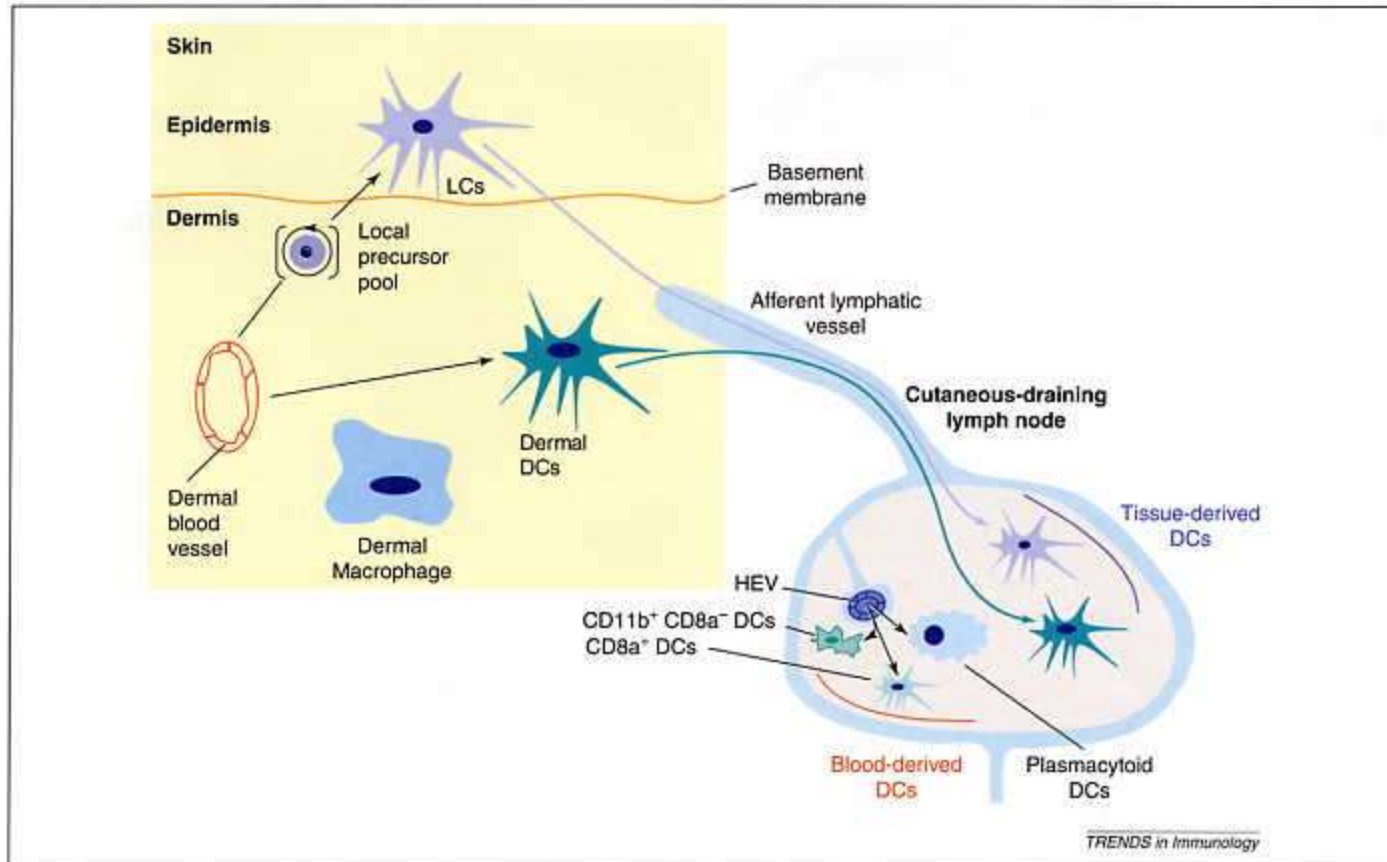
- Interferony, příp. jejich induktory
- Malé kationické peptidy (defensiny)
- CpG oligonukleotidy
- Ligandy TLR:
 - TLR4 –monofosforyl lipid A (MPL)
Ribi 529, E5564
 - TLR7-Loxoribin, Resiquimod, Imiquimod
 - TLR9-CpG ODN
- Inhibitory drah intracelulární signalizace:
 - Komplex IKK (inhibitor kB-kinázy)
 - IRAK (Interleukin 1-receptor associated kinase)

Subsets of Human Dendritic Cells



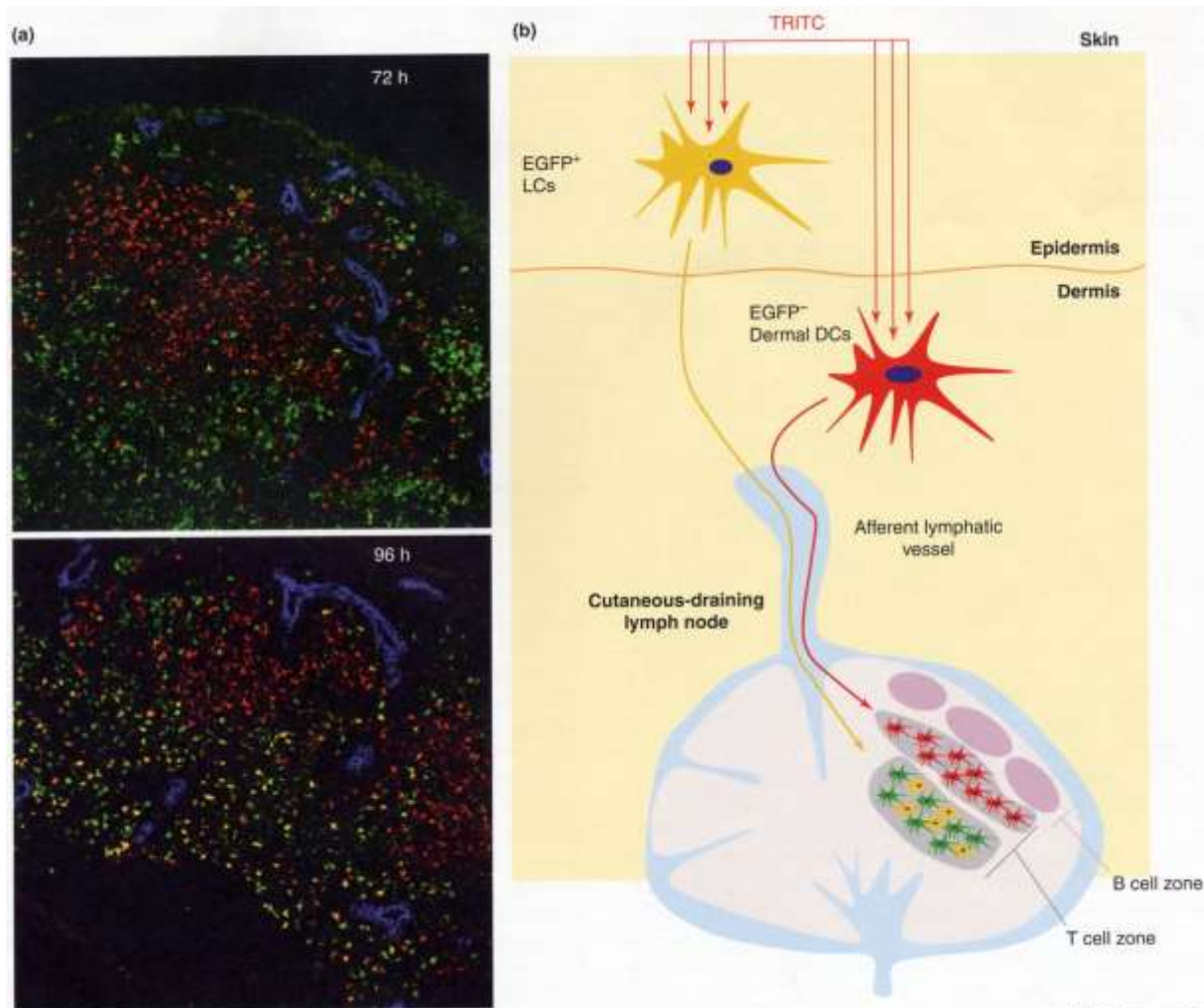
Migrace Langerhansových buněk

(Kissenpfennig A, Malissen B: Trends in Immunol 2006;27:132-139)



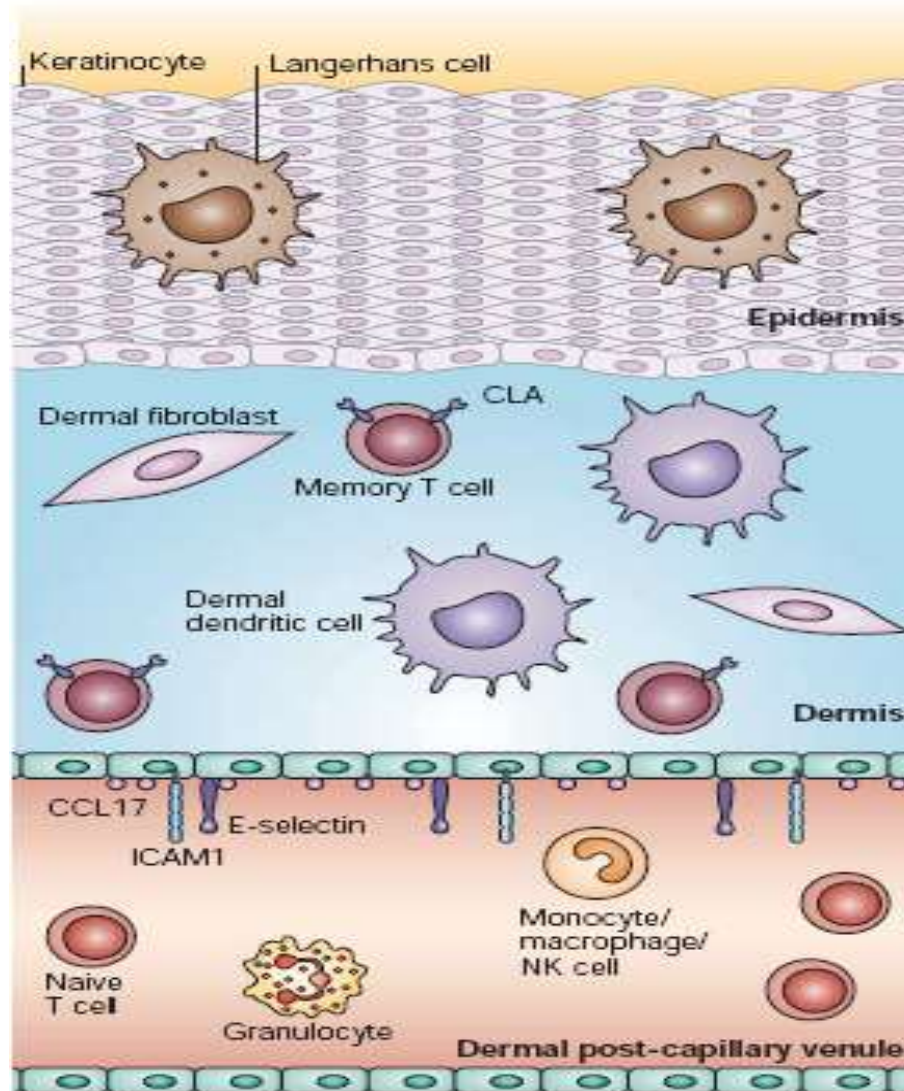
Langerhansovy a dermální dendritické buňky kolonizují různé oblasti parakorteksu drenujících lymfatických uzlin

(Kissenpfennig A, Malissen B: *Trends in Immunol* 2006;27:132-139)



Imunologicky aktivní buňky v kůži

(Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Nature Rev Immunol 2004;4: 211-222)



ZÁKLADNÍ SUBPOPULACE BUNĚK T

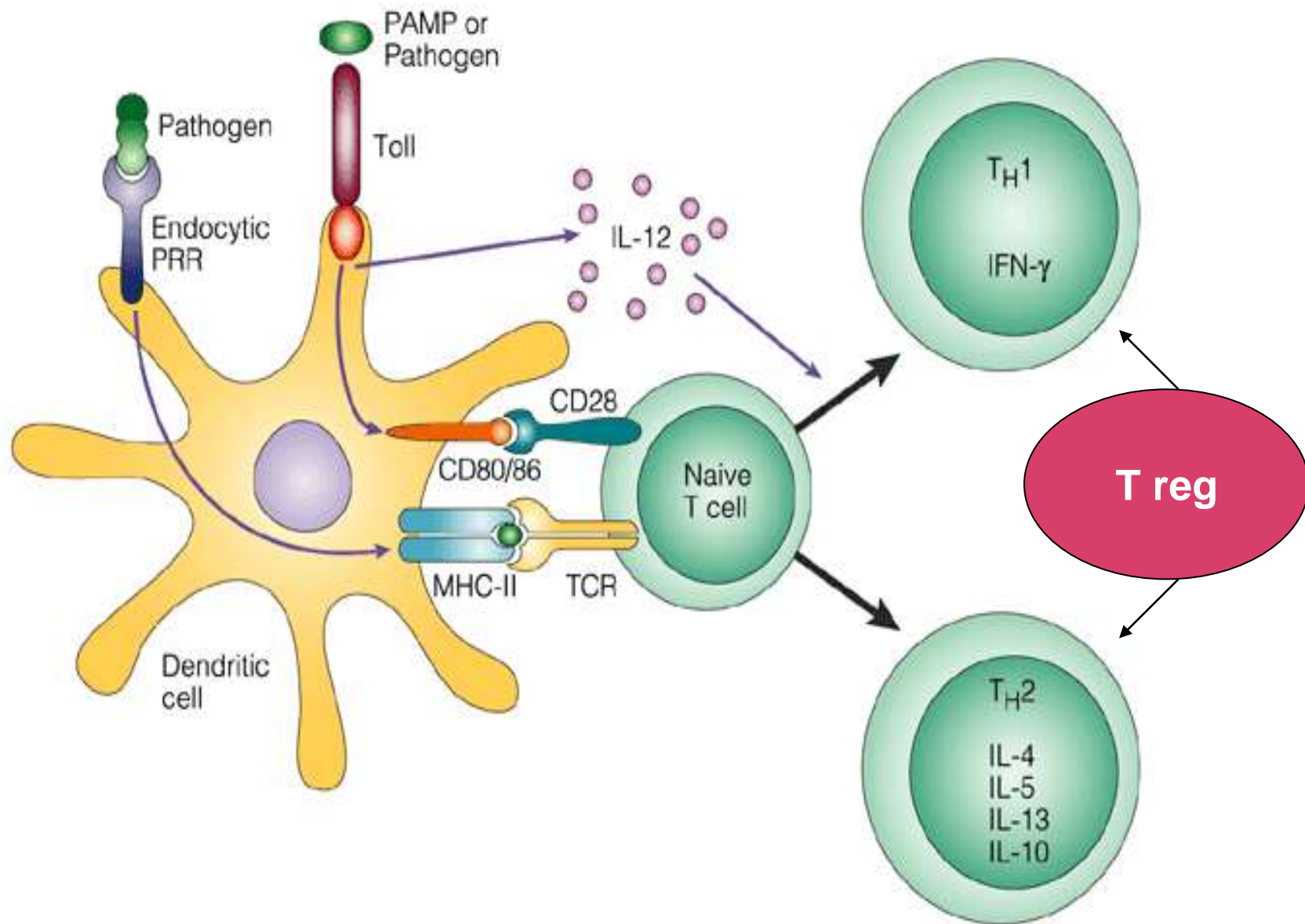
- Th (CD4+)
 - Th1 (IFN γ , TNF, LT, IL-2, IL-3, GM-CSF)
 - Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13)
 - Tc (CD8+)
-
- NKT (V α 24-J α 18 a V β 11)
 - poznávají glykolipidové antigeny s CD1
 - aktivované produkují cytokiny (vč. IFN γ a IL-4)

PAMĚŤOVÉ BUŇKY T

- Centrální paměťové buňky (CCR7+, CD62L+)
jsou v sekundárních lymfatických orgánech, vykazují nízkou cytolytickou aktivitu a omezenou schopnost migrace; jsou nejúčinnější při systémových infekcích
- Periferní (efektorové) paměťové buňky (CCR7-, CD62-)
jsou v nelymfoidních tkáních (plíce, kůže, tuková tkáň), jsou cytolytické a mají výrazný cirkulační potenciál; jejich lokalizace umožňuje bezprostřední reakci na infekce v periferních tkáních

REGULAČNÍ BUŇKY T

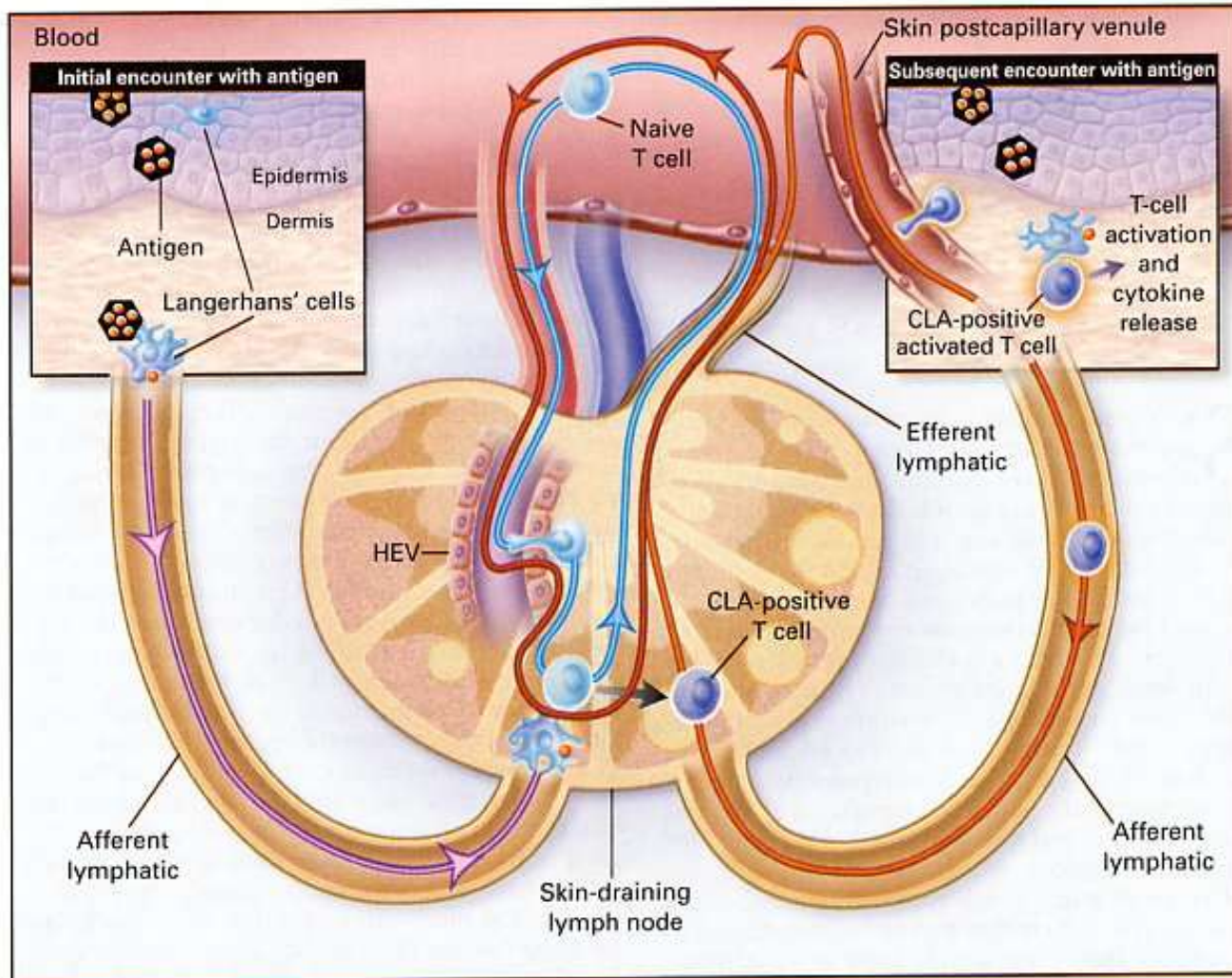
- Konstituční Treg (CD4+CD25+)
neproliferují při polyklonální stimulaci, tlumí reakce T-buněk přímým kontaktem
- Indukované Tr1 a Th3 (CD4+, IL-10, TGF- β)
tlumí buňky Th1, Th2, ale i jiné buňky prostřednictvím cytokinů



Migrace naivních a paměťových (CLA+) lymfocytů T v kůži

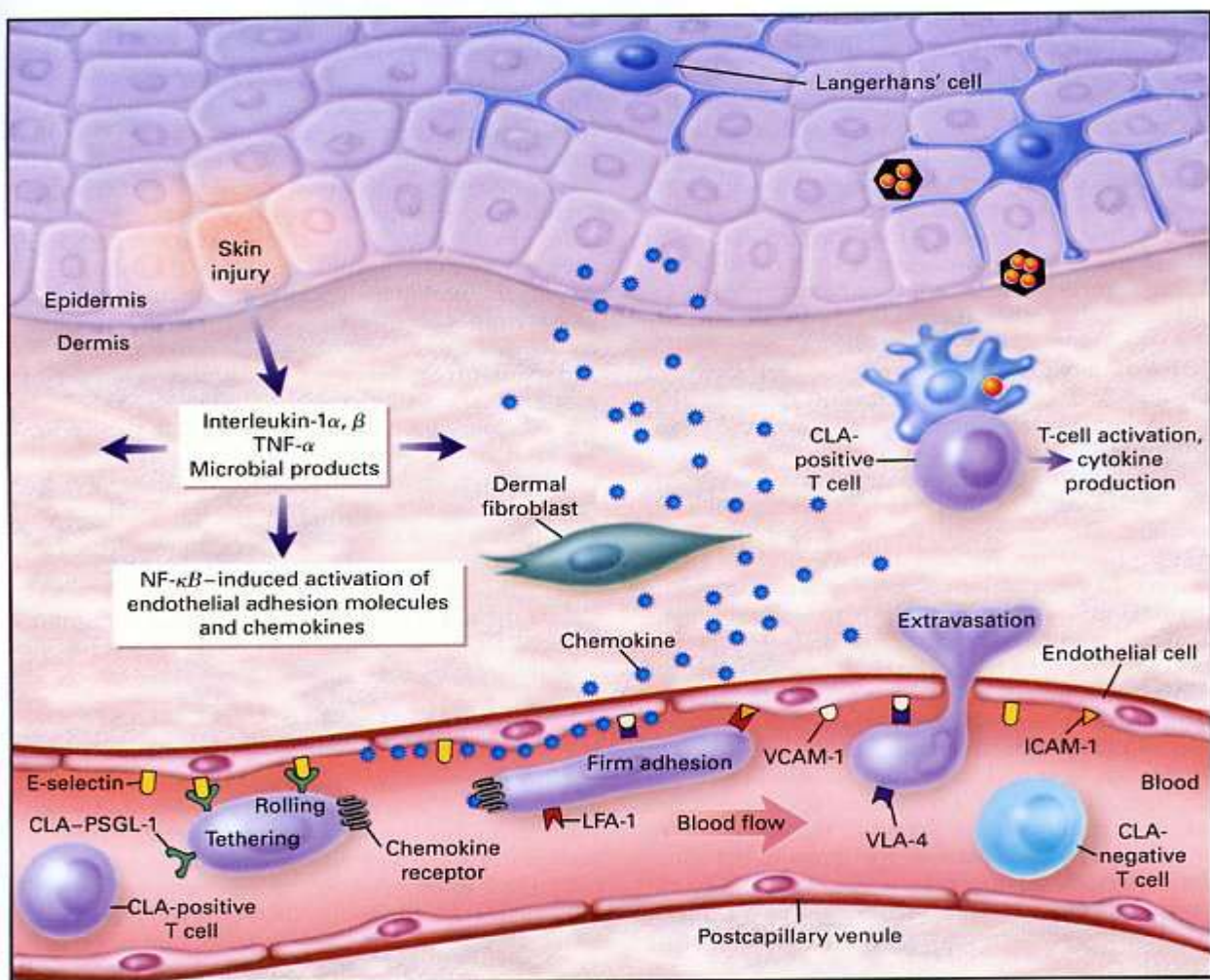
(Robert C, Kupper TS: N E J Med 1999; 341:1817-1828)

CLA (cutaneous lymphocyte antigen) – ELAM (endothelial cell-leukocyte adhesion molecule)



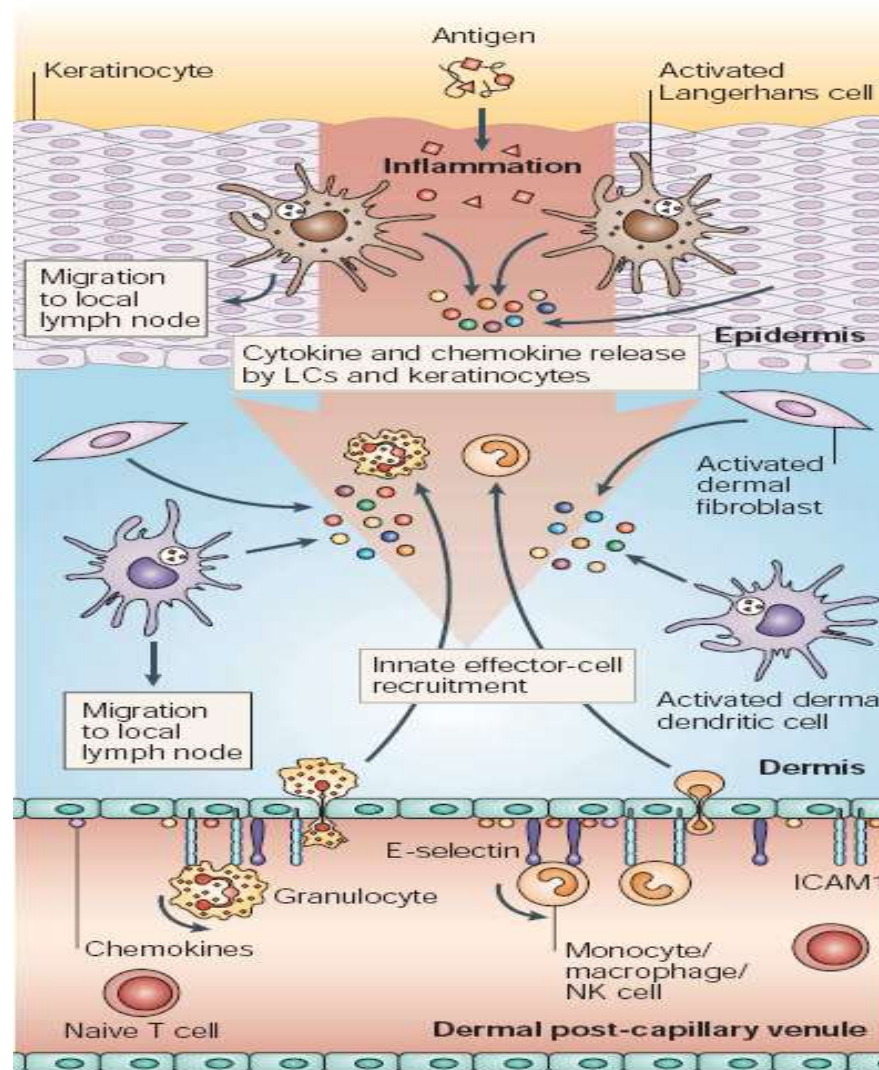
Extravazace CLA+ paměť'ových buněk T při zánětu kůže

(Robert C, Kupper TS: N E J Med 1999; 341:1817-1828)



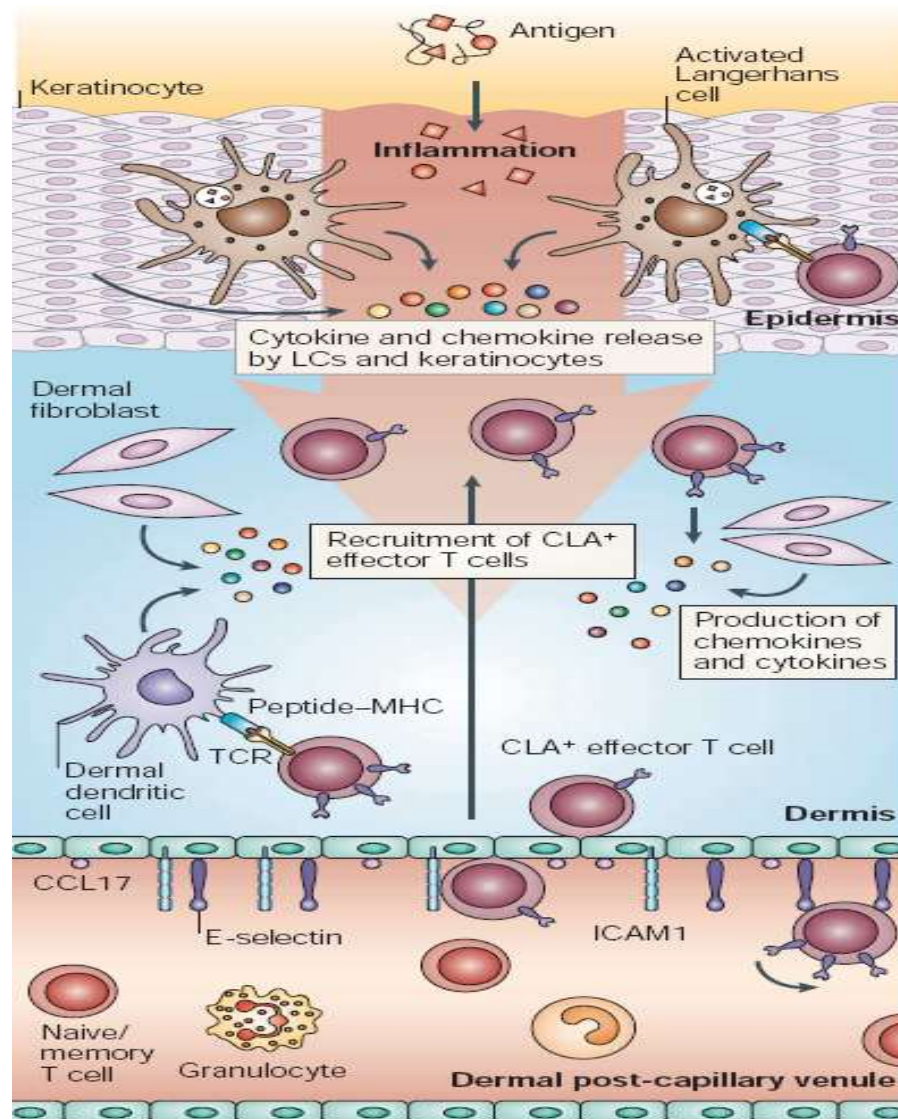
Vrozené imunitní reakce v kůži

(Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Nature Rev Immunol 2004;4: 211-222)



Adaptivní imunitní reakce v kůži

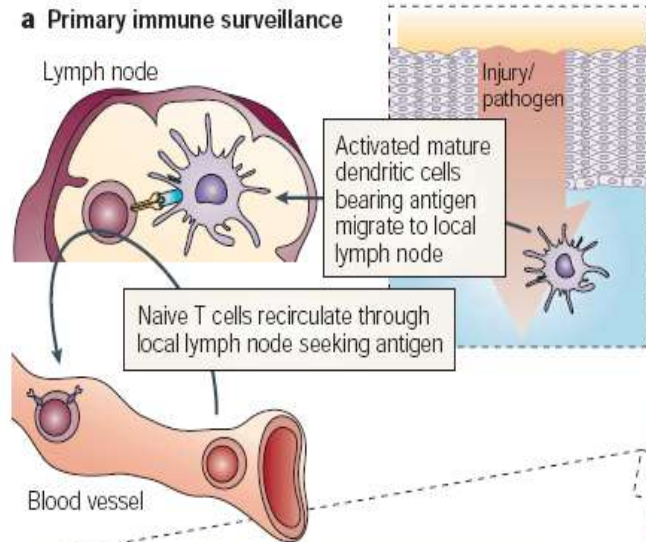
(Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Nature Rev Immunol 2004;4: 211-222)



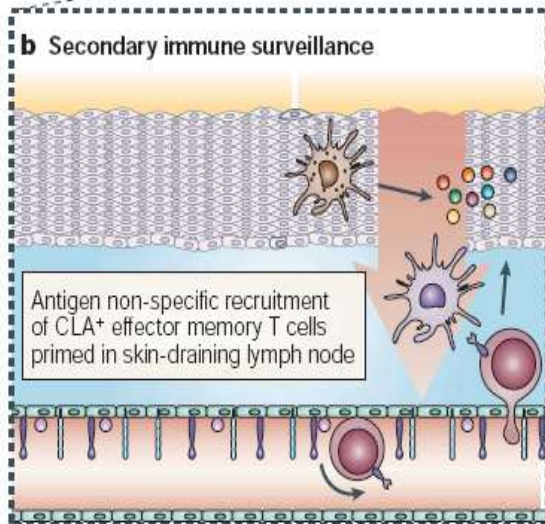
Mechanismy imunologické ostrahy v kůži

(Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Nat Rev Immunol 2004;4:211-222)

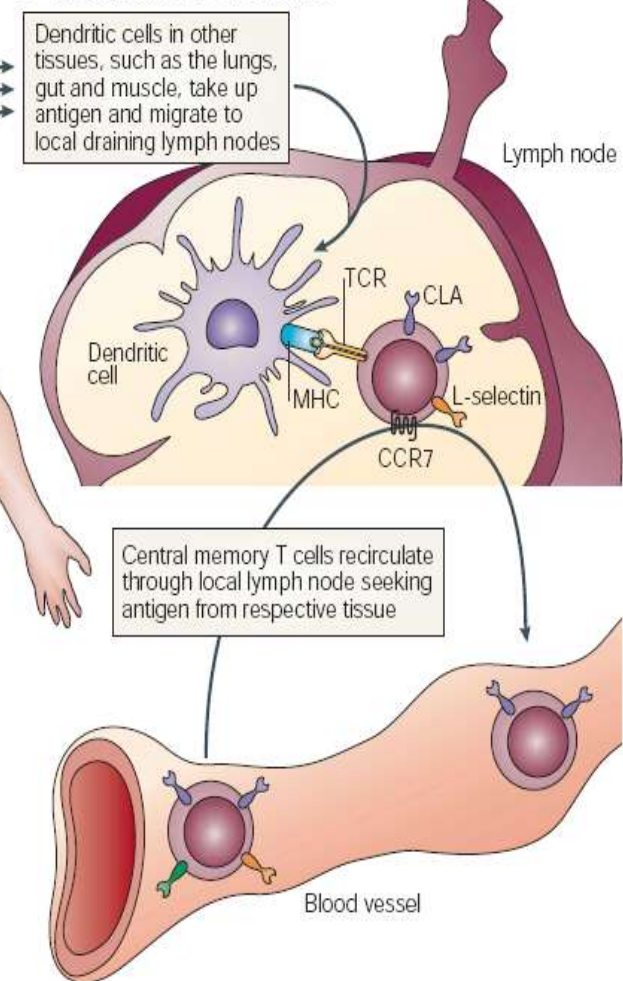
a Primary immune surveillance



b Secondary immune surveillance



c Tertiary immune surveillance



Imunologické privilegium

výsada některých tkání nepřipustit rozvoj imunitní reakce
(na histoinkompatibilní tkáň, na patogenní agens)

imunologicky privilegovaná místa a tkáně:

oko (přední komora, rohovka, čočka, sítnice)

mozek

kůra nadledvin

varlata, vaječníky, prostata

placenta

játra

subkutánní tuková tkáň

vlasové folikuly, nehtové lůžko

chrupavka

tumory

lícní torby křečků

mechanismy imunologického privilegia

pasivní (imunologická ignorance)

bariéra krevně-mozková, krevně-oční

chybění lymfatické drenáže privilegovaných míst

sekvestrace antigenu (lokální architektura, avaskularita)

aktivní (specifická suprese imunitní odpovědi)

imunitní deviace (imunomodulační cytokiny, aberantní presentace antigenů)

exprese FasL na buňkách privilegovaných míst a tkání

Imunologicky privilegovaná místa v kůži

Vlasový folikul, proximální část nehtového lůžka

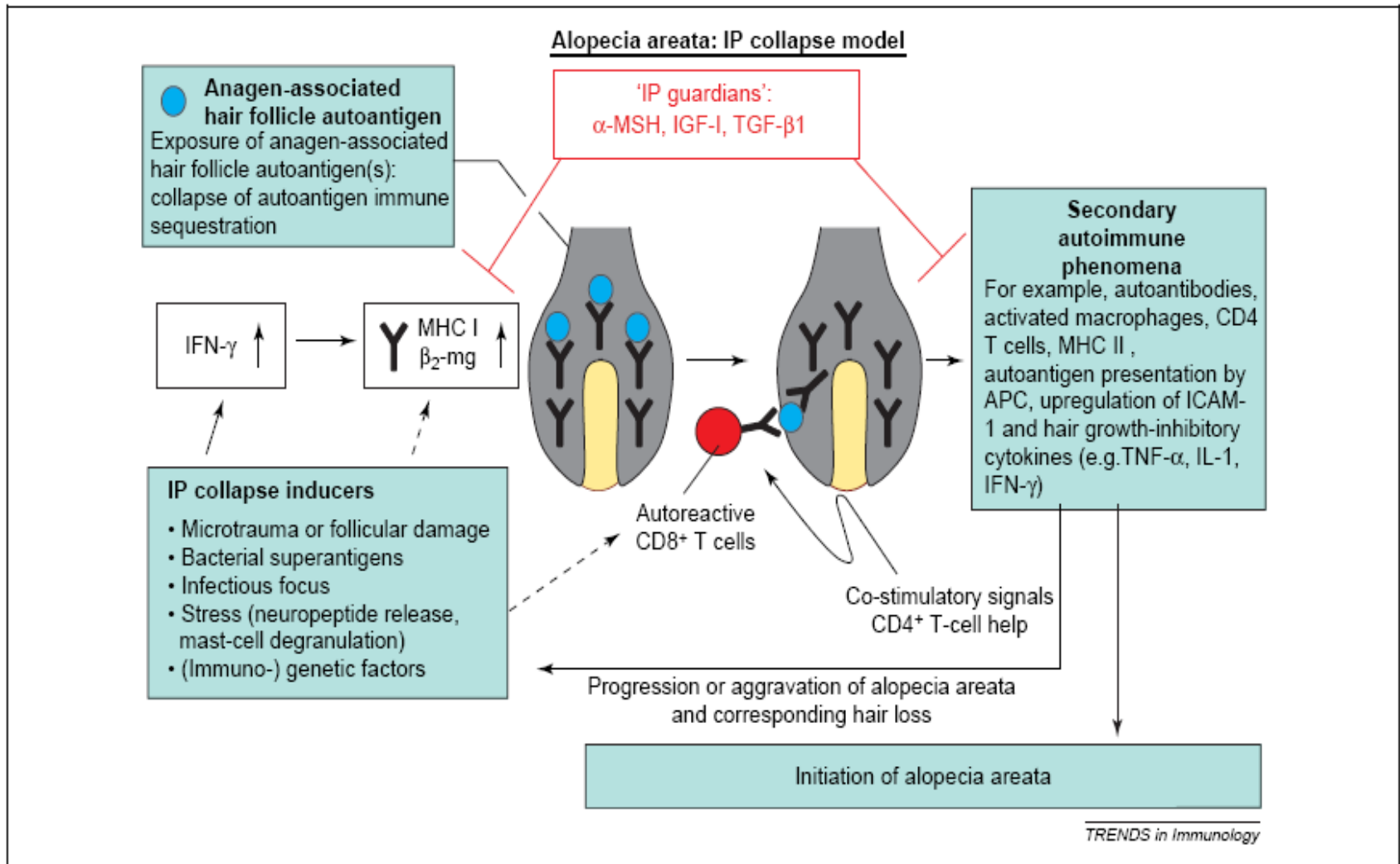
Relikt z dob, kdy bez ochlupení, pařát a kopyt byl život méněcenný, ba nemožný?

Vlasové folikuly jsou vedle epidermálních melanocytů, epitelu štítné žlázy a synovie nejčastějšími terči imunologického poškození, které může vést k alopecia areata.

Terapeutické možnosti přirozených imunomodulátorů, které tvoří sám folikulární epitel (*α -melanocyte-stimulating hormone, transforming growth factor- β 1, insulin-like growth factor I*).

Kolaps imunologického privilegia v patogeneze alopecia areata

(Paus R et al.: Trends in Immunol 2005;26:32-40)



Kůže jako součást neuroimunoendokrinních vztahů

Interakce mezi mozkiem a kůží („brain-skin axis“) ovlivňují kožní choroby, které jsou indukovány nebo zhoršovány stresem.

Odkryje jejich analýza molekulární terče pro klinicky významné terapeutické intervence?

(Paus R et al.: Trends in Immunology 2006;27:32-39)

