

Zmiany układu immunologicznego wraz z wiekiem

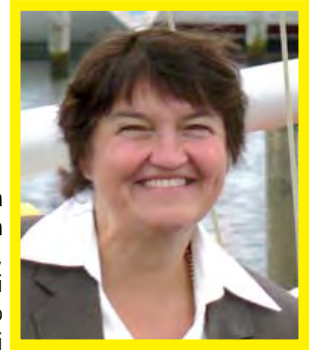
Dane demograficzne wskazują, że każdego dnia rodzi się na świecie około 490 tysięcy ludzi. Każdy z nich ma stosunkowo podobne wyposażenie genetyczne a mimo to każdy jest inny. Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy zapewnia integralność organizmu poprzez skuteczne mechanizmy odróżniania i eliminowania obcych białek. Ogólnie przyjęte klasyfikacje dzielą reakcje odpornościowe na wrodzone (nieswoiste) i nabyte (swoiste), a także na komórkowe i humoralne. Układ immunologiczny kształtuje się indywidualnie – począwszy od okresu prenatalnego, przez okres niemowlęctwa aż do uzyskania dorosłości. Wraz z wiekiem podlega on nieustannej modulacji w zależności od ekspresji genów i interakcji z czynnikami środowiskowymi.

Reakcje wrodzone nie zależą od swoistego rozpoznania obcych antygenów. Zaliczamy tu np. barierowość skóry, ruchomość rzęsek, działania enzymów w wydzielinach błon śluzowych, aktywność fagocytów, białek dopełniacza itd.

Reakcje swoiste polegające na reakcji antygenów z przeciwciałami rozpoczynają się w życiu płodowym – początkowo dzięki nabywaniu przeciwciał od matki, następnie wytwarzaniu własnych. Kluczową rolę w większości nabytych reakcji immunologicznych pełnią limfocyty T pomocnicze (Th), reprezentowane przez główne subpopulacje Th1, Th2, Treg^[1]. Limfocyty Th1 współdziałają z fagocytami, a Th2 współdziałają z limfocytami B, czego efektem jest wytwarzanie przeciwciał. Układ immunologiczny zdrowych dzieci a także osób dorosłych utrzymuje przewagę limfocytów Th1, gdyż za priorytet uznaje niszczenie komórek obcych, nieprawidłowych, zmienionych nowotworowo lub zainfekowanych. W przypadku nadmiernej aktywacji Th1 mogą rozwijać się choroby autoimmunologiczne, a w przypadku trwałej przewagi Th2 dochodzi do alergii. Jednak nawet u osób zdrowych istnieją odstępstwa od tych reguł. Takie odstępstwa stwierdzono na etapie kształtowania się odporności czyli, w okresie ciąży i we wczesnym dzieciństwie. Zmiany te są bardzo ważne w kształtowaniu sprawnego układu odporności, który nas chroni przez całe życie.

Fenomen układu immunologicznego matki i dziecka

Układ immunologiczny matki posiada możliwość wywołania reakcji skierowanej przeciwko białkom i komórkom rozwijającego się płodu, co może spowodować jego śmierć. Prawidłowy przebieg ciąży zapewnia rozwój tolerancji wobec płodu, chociaż jego antygeny są rozpoznawane przez układ immunologiczny matki jako obce i stąd nie każda ciąża kończy się sukcesem. Np. zdarza się aktywacja cytotoksycznych limfocytów T (Tc), skierowanych wobec komórek płodu lub wytwarzanie przeciwciał wobec cząsteczek HLA odziedziczonych od ojca.

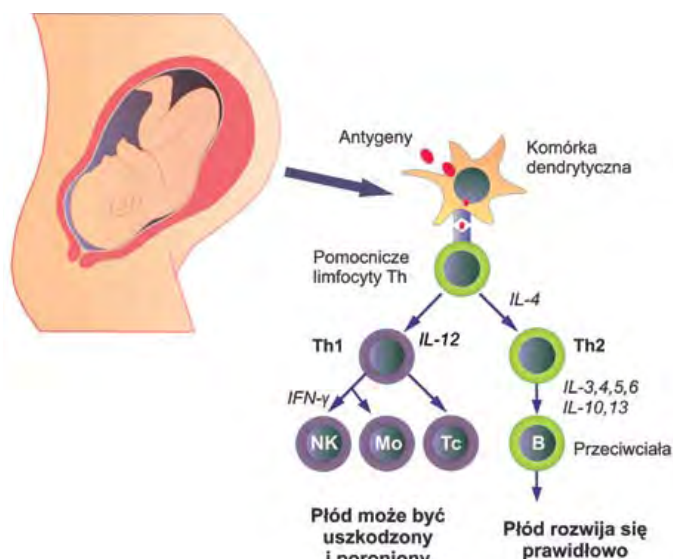


dr Barbara Majkowska-Wojciechowska
Klinika Immunologii,
Reumatologii i Alergii
Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

Przebieg etapów tolerancji i symbiozy między układami immunologicznymi matki i dziecka

I trymestr Komórki układu odpornościowego powstają z jednej komórki pnia. Obecność komórek progenitorowych odkryto w pęcherzyku żółtkowym około 3-4 tygodnia życia płodowego. Od 4 tygodnia wędrują one do wątroby – głównego organu homopoetycznego. Między 5 a 10 tygodniem namnażają się w wątrobie i śledzionie. Dla prawidłowego różnicowania w poszczególne linie komórkowe, niezbędny jest ich kontakt z komórkami stromalnymi (np. z komórkami nabłonka, fibroblastami, makrofagami), a w procesach tych uczestniczą cząsteczki adhezyjne, czynniki wzrostu (SCF) i cytokiny (np. IL1, IL3, IL7), które decydują o szlaku różnicowania komórek macierzystych. Z tych tzw. wspólnych komórek progenitorowych limfopoetyz powstają limfocyty T, limfocyty B, komórki dendrytyczne i komórki NK. Już w 7-8 tygodniu ciąży, w wątrobie, skórze, przewodzie pokarmowym stwierdzano obecność niewielkiej puli komórek z cząsteczkami MHC klasy II, które są zdolne do prezentacji antygenów. W 7-8 tygodniu prekursorzy limfocytów T migrują do grasicy. Makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty B płodu odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej i prezentacji antygenów limfocytom T, podobnie jak u osób dorosłych. Komórki epitelialne grasicy wykazują ekspresję MHC II w 8-9 tygodniu^[2]. Stwierdzono też, że komórki Langerhansa mają zdolność migracji do warstwy skóry już podczas pierwszego trymestru, a cechy fenotypowe osób dorosłych osiągają już w drugim trymestrze ciąży.

Badania wskazują, że w 1 trymestrze ciąży u matki dominuje profil odporności prozapalnej typu komórkowego (Th1) i na tym etapie może dochodzić do poronień z powodów immunologicznych a wzmożona aktywność limfocytów Th1 w tym okresie może się uwidaczniać zaostreniami chorób mediowanych przez nadmierną reaktywność Th1 np. reumatoidalnego zapalenia stawów. Z badań na zwierzętach wynika, że cytokiny np. IFN γ i TNF α wydzielane przez komórki Th1 matki mogą powodować śmierć płodu. **W 2 i 3 trymestrze** ciąży następuje diametralna zmiana – umożliwiająca tolerancję a nawet „symbiozę” pomiędzy matką a dzieckiem. Układ immunologiczny matki dostosowuje się do profilu rozwijającego się układu odporności dziecka, u którego na tym etapie dominuje populacja limfocytów Th2. U matki



Ryc. 1. Schemat fizjologicznej odpowiedzi odpornościowej typu humoralnego, związanej z dominacją limfocytów puli Th2, którą stwierdzano u płodu, u kobiet w 2 i 3 trymestrze ciąży. Odporność typu humoralnego w innych okresach życia jest uważana za patologię i może wiązać się z alergią. Zaadaptowano na podstawie: Hanson LA. The mother-offspring dyad and the immune system. Acta Paediatr.2000;89:252-258.

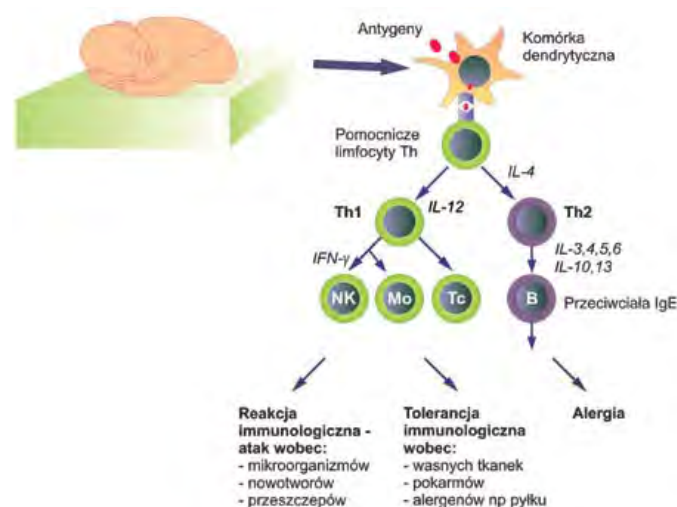
następuje poważna zmiana: dominujący w I trymestrze profil odporności komórkowej typu Th1, ustępuje miejsca profilowi odporności humoralnej związanej z aktywnością limfocytów typu Th2^[3] (ryc.1). Zwraca też uwagę ważny udział wielu innych mechanizmów np. aktywności komórek Treg matki w hamowaniu odpowiedzi odpornościowej wobec płodu^[4] czy istotna rola IL10, której synteza wzrasta u kobiet w ciąży. IL10 powoduje hamowanie odpowiedzi typu komórkowego mediowanej przez limf. Th1 matki, hamowanie ekspresji cząsteczek MHC klasy II, co wiąże się ze słabą prezentacją antygenów i osłabieniem aktywności makrofagów, limfocytów Tc i komórek NK, które mogłyby zniszczyć płód. Natomiast pobudzenie mechanizmów stymulowanych przez limfocyty Th2 i wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B matki nie zagraża dziecku^[5].

Ponowna transformacja z profilu Th2 na Th1 u matki jak i kształtowanie profilu typu Th1 u dziecka zachodzi przed porodem i po urodzeniu (ryc.2). Funkcje hemopoetyczne wątroby płodowej sukcesywnie maleją do trzeciego trymestru ciąży i zanikają po urodzeniu. Ich funkcje przejmuje szpik. Pochodzące ze szpiku prekursorzy limfocytów T i B dojrzewają w rozwijającej się grasicy, gdzie podlegają selekcji pozytywnej i negatywnej. Układ immunologiczny płodu rozpoznaje antygeny od 12 tygodnia, chociaż specyficzne reakcje wobec alergenów są słabo wyrażone. Komórki dendrytyczne, prezentujące antygeny wywołują przedłużającą się aktywację limfocytów T i ekspresję cząsteczek CD69 na ich powierzchni. Taka przedłużona aktywacja powoduje zatrzymanie tych komórek w węzle limfatycznym a dzięki temu wzrasta prawdopodobieństwo rozpoznania antygeny przez swoje limfocyty T i rozwój

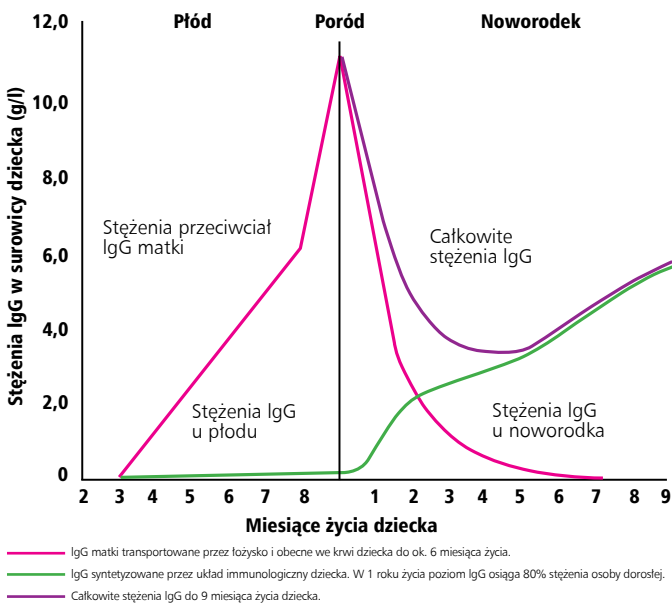
reakcji odpornościowej. Zdolność do ekspresji CD69 jest w limfocytach płodu podobna jak u dorosłych, natomiast faza aktywacji płodowych limfocytów T specyficznych dla prezentowanych obcych antygenów jest dłuższa i silniejsza, niż wobec równorzędnych komórek pobranych od osób dorosłych. Limfocyty jednojądrowe podczas ciąży, posiadają zdolności do fagocytozy tak, jak u osób dorosłych. Natomiast słabiej zachodzi proces chemotaksji, co z pewnością wiąże się z faktem, że w mniejszym stopniu zachodzi synteza i wydzielanie cytokin przez immunokompetentne komórki płodu. Np. niski poziom interferonu gamma (IFN γ), sprawia że cytotoksyczność komórek NK jest u płodu niska. Stosunkowo niskie stężenia IL4 u płodu nie stymulują wytwarzania przeciwciał IgE, pomimo dominującej puli limfocytów Th2^[6]. Taki profil rozwoju układu immunologicznego, z przewagą limfocytów Th2 umożliwia prawidłowy rozwój ciąży i zapobiega poronieniu począwszy od II trymestru ciąży (ryc.1).

Rozwój odporności swoistej dziecka zaczyna się podczas życia płodowego

Obecność limfocytów pre-B z markerami płodowym CD24 i receptorami IgM stwierdzono w 8 tygodniu ciąży w śledzionie, a w 22 tygodniu w układzie krążenia. Limfocyty B o profilu CD19, CD20, CD21, CD22 z przeciwciałami IgM i IgD na powierzchni błony komórkowej obecne są w krążeniu już w 12 tygodniu ciąży. Co ciekawe, w 15 tygodniu ciąży stwierdzono także limfocyty B o profilu CD5, które w przeciwieństwie do limfocytów B osób dorosłych, są niezależne od limfocytów T, a wytwarzane przez nie przeciwciała są poliwalentne i mogą pełnić ważną rolę w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej i stanowić pierwszą linię obrony u noworodków. Synteza przeciwciał IgG i IgM zachodzi w śledzionie od około 10 tygodnia. Jej stężenia w surowicy wzrastają do



Ryc.2. Schemat odpowiedzi immunologicznej typu komórkowej zależnej od przewagi limfocytów Th1, którą stwierdzono u zdrowych dzieci, kobiet w I trymestrze ciąży i przed porodem a także u osób dorosłych. Zaadaptowano na podstawie: Hanson LA. The mother-offspring dyad and the immune system. Acta Paediatr.2000;89:252-258.



Ryc. 3. Stężenia przeciwciał IgG u dziecka w okresie życia płodowego i wczesnego dzieciństwa. Opracowano na podstawie: Lydyard PM i wsp. Immunologia. Krótkie wykłady. PWN S.A. W-wa 2001.

ok. 26 tygodnia. Przeciwciała IgG pochodzące od matki są stwierdzane w krwioobieg płodu od około 17 tygodnia, docierają tam nawet wbrew gradientowi stężeń i utrzymują się jeszcze po porodzie (ryc.3). Ich różnorodność działa regulacyjnie na rozwijający się układ immunologiczny dziecka. Umożliwia jego programowanie i w przyszłości skłania układ odporności do podejmowania walki lub tolerancji wobec obcym antygenom. Przeciwciała IgE zaobserwowano około 11 tygodnia w wątrobie i płucach płodu a w 21 tygodniu w śledzionie. Ostatnie badania wykazały, wbrew wcześniejszym dogmatom, że immunoglobuliny IgE matki mogą pokonywać barierę łożyska, co prawdopodobnie sprzyja prawidłowemu rozwojowi ciąży, chociaż nie zostało to jeszcze wyjaśnione^[7].

Kiedy odporność może być osłabiona

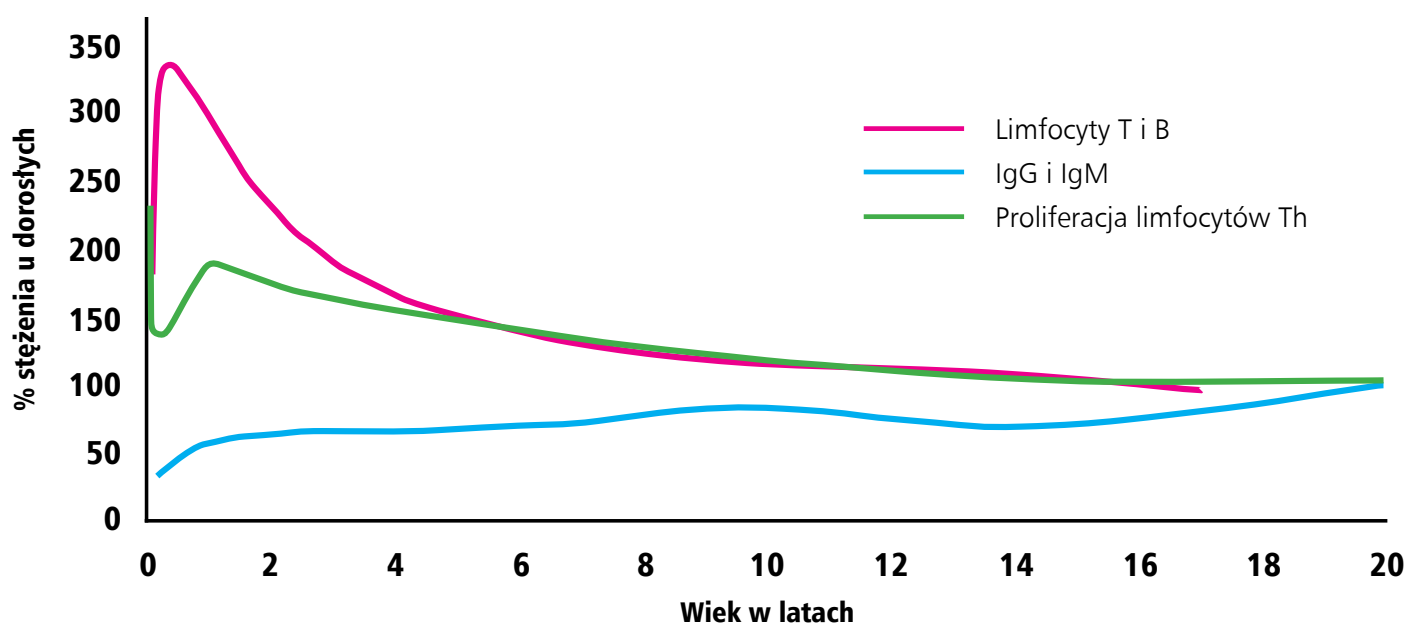
Niekiedy jednak układ odporności nie jest wystarczająco sprawny. Może tak być z powodu pierwotnego lub wtórnego niedoboru odporności. Badania wskazują, że w życiu prenatalnym istnieją ważne okresy rozwojowe, podczas których następuje przeprogramowywanie ekspresji genów dziecka określane jako różne wzory metylacji genomu^[8]. Zaburzenia mogą być spowodowane np. niedożywieniem, toksynami. Np. narażenie na dym tytoniowy, którego składniki przenikają przez barierę łożyskową zakłócają te fizjologiczne etapy metylacji DNA, co wpływa na ekspresję genów i ustalenie fenotypu charakterystycznego dla różnych form patologii, które mogą powodować dolegliwości w ciągu całego życia. W badaniach Pénard-Morand i wsp., badano DNA komórek pobranych z jamy ustnej, przewodu pokarmowego i komórek tkanki łącznej u dzieci. W zależności od tego, czy matki badanych dzieci paliły tytoń podczas ciąży, stwierdzono różnice w metylacji i ekspresji genów. Uważa się, że taka hipermetylacja promotorów niektórych genów może powodować procesy detoksykacji, co wzmacnia ryzyko rozwoju astmy i alergii^[9].

Układ immunologiczny w okresie dzieciństwa

W pierwszym roku życia dziecka następuje ekstremalnie szybki wzrost masy ciała, stale rośnie też ekspozycja na patogeny i antygeny, natomiast aktywność układu immunologicznego jest jeszcze niewystarczająca. Stąd ryzyko infekcji a nawet śmierci z ich powodu jest dramatycznie wysokie, szczególnie u dzieci, które nie są karmione mlekiem matki. Badania wskazują, że niedożywienie matki i urodzenie dziecka z niską masą ciała może wiązać się z obniżeniem sprawności układu immunologicznego także w późniejszym życiu. Stwierdzono np., że odporność poszczepienna jest słabsza u dorosłych, których masa urodzeniowa była niska. Pasywny transfer matczynych przeciwciał IgG podczas ciąży i okresu karmienia piersią to niezwykły „kapitał” we wczesnym okresie życia. Zanim własne przeciwciała zostaną wyprodukowane, mijają wiele tygodni. Poród to niewyobrażalnie duża zmiana dla układu odporności. To przejście ze stosunkowo sterylnej środowiska w łonie matki do świata mikroorganizmów, antygenów, toksyn. Gotowość układu immunologicznego do rozpoznawania antygenów świata zewnętrznego jest wprost niewyobrażalna. Szacuje się że około 10^{15-18} antygenów jest prezentowanych poprzez MHC swoistym populacjom komórek T. Jest to możliwe dzięki wysokiemu polimorfizmowi MHC, TCR i immunoglobulin, które dodatkowo mogą reagować krzyżowo.

Układ immunologiczny sukcesywnie gromadzi informacje począwszy od życia płodowego. W odniesieniu do „napotkanych” antygenów przeprowadza selekcję klonalną i promuje namnażanie specyficznych linii limfocytów T i B, które skutecznie zwalczyły patogeny, a więc mogą też przydać się w przyszłości. Podatność na infekcje w dzieciństwie można wytłumaczyć niedojrzałością układu odporności. Stwierdzono, że wytwarzanie IFN przez pobudzone limfocyty TH1 wzrasta i ok 5 roku życia osiąga stężenie podobne jak u osób dorosłych^[10].

Jednak limfocyty T pamięci (CD45RO) – niezwykle istotne w rozwoju specyficznej odpowiedzi immunologicznej osiągają dojrzałość dopiero około 15 roku życia dziecka^[11]. Liczba limfocytów T i B i ich zdolność do proliferacji jest 3-4 razy wyższa niż w późniejszych okresach życia. Ponadto u dzieci 2/3 wszystkich elementów układu odporności kumulują się w przewodzie pokarmowym a liczba limfocytów związanych z produkcją przeciwciał IgA wzrasta 10-20 krotnie w ciągu początkowych 40 tygodni życia i aż 50-cio krotnie do 24 miesiąca życia³. **Funkcjonowanie układu odpornościowego** u dorosłych to dalsza specjalizacja i współpraca mechanizmów nabytych i wrodzonych. Uważa się, że zanikanie grasicy w wieku pokwitania związane jest ze zwiększoną produkcją hormonów płciowych. U osób dorosłych ogromne znaczenie mają wyspecjalizowane klony limfocytów T i B pamięci, które są długowieczne i mogą utrzymywać odporność u dorosłych na wcześniej ustalonym poziomie (ryc.4). Pamięć immunologiczna komórek T i B bywa po-



Ryc.4. Przebieg rozwoju układu immunologicznego od urodzenia do 20 roku życia. Zaadaptowano na podstawie McDade Thomas. Life history, Maintenance, and the Early Origins of Immune Function. American Journal of Human Biology 2005. 17:81-94.

równywana do tłęcego się ogniska, gotowego rozpalic się w wielki ogień, gdy dojdzie do ponownego kontaktu z antygenem.

Podsumowanie

Układ immunologiczny to genetyczne zaprogramowany system oparty o współdziałanie wielu komórek, wielu białek. Ale jego „mądrość” zdobywana sukcesywnie w trakcie całego życia nie tkwi jedynie w możliwościach genetycznych, układ odpornościowy działa inteligentnie. Przez całe życie przyjmuje sygnały ze środowiska, przetwarza je, analizuje, wartościuje i reaguje a także uruchamia mechanizmy hamujące. Wykazuje zdolności do ciągłego samoprogramowania i pełnienia różnych funkcji w zależności od warunków otoczenia. Wczesne etapy rozwoju układu immunologicznego zarówno podczas ciąży jak i w okresie wczesnego dzieciństwa są niezwykle istotne dla prawidłowego funkcjonowania odporności w ciągu dorosłego życia. Niedożywienie, przyjmowanie leków hormonalnych przed i w trakcie ciąży^[12], niska waga urodzeniowa dziecka, jak i późniejsze warunki życia, w tym narażenie na toksyny, może przejściowo lub trwale rozregulować odporność.

Regulacja reakcji immunologicznych jest bardzo złożona. Obejmuje współdziałanie wysoce wyspecjalizowanych komórek i białek penetrujących wszystkie tkanki organizmu, które reagują adekwatnie do bodźców zewnętrznych i wewnętrznych, pochodzących z układu nerwowego i endokrynnego, odbieranych przez błony śluzowe i skórę. Gigantyczna „sieć odpornościowa” złożona z narządów limfatycznych, komórek, przeciwciał, cytokin, czynników wzrostu itd. sama nie wystarcza dla wytłumaczenia potencjalnie nieograniczonych możliwości zwalczania i/lub tolerowania obcych białek. Reakcje

skierowane przeciwko nim są zapamiętywane i na podstawie zdobytych doświadczeń przeprogramowane na coraz szybsze i skuteczniejsze metody odpowiedzi immunologicznej. Nie znamy genów odpowiedzialnych za wszystkie cechy i składniki układu immunologicznego, z pewnością nie wszystkie są zdeterminowane genetycznie. Np. bardzo mało jeszcze wiemy o istocie nawet tak podstawowej cechy układu odpornościowego, rozwijanej od poczęcia dziecka, jaką jest pamięć immunologiczna. Nie poznano też jeszcze żadnych genów pamięci. Możemy zaobserwować, że komórki zaangażowane w odpowiedź immunologiczną podlegają replikacji, co pozwala na amplifikację lub osłabienie kolejnej reakcji odpornościowej, której przebieg jest zazwyczaj wypadkową nie tylko aktualnie działających czynników, ale i wcześniej zdobytych doświadczeń.

Piśmiennictwo

- [1] Leber, Anne; Teles, Ana; Zenclussen, Ana C. Regulatory T Cells and Their Role in Pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology, 2010;63: 445-459.
- [2] Janossy G, Bofill M, Poulter LW, i wsp. Separate ontogeny of two makrofage like accessory cell populations in the human fetus. J Immunol 1986;136:4354-4361.
- [3] Mor G, Cardenas I. The immune system In pregnancy: A unique complexity. American Journal of Reproductive Immunology. 2010;63:425-433.
- [4] Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role In pregnancy. American Journal of Reproductive Immunology. 2010;63:445-459.
- [5] Hanson LA. The mother-offspring dyad and the immune system. Acta Paediatr.2000;89:252-258.
- [6] Yabuhara A, Kawai H, Komiyama A. Development of natural killer cell cytotoxicity Turing childhood: marked increases in number of natural killer cells with adequate cytotoxic abilities Turing infanci to Elary childhood. Pediatr Res 1990;28:316-322.
- [7] Rindsjo E, Joerink M, Papadogiannakis N i wsp. IgE in the placenta: why there? Allergy 2010;55:54-560.
- [8] Dasari V, Gallup M, Lemjabbar H, i wsp. Airway Epithelium, Inflammation, and Mechanisms of Disease: A Tribute to Carol B. Basbaum Epithelial-Mesenchymal Transition in Lung Cancer. Is Tobacco the “Smoking Gun”? American Journal of Cell and Molecular Biology 2006;35.
- [9] Pénard-Morand C, Charpin D, Raheison C, i wsp. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. Clin Exp Allergy. 2005 35:1279-87.
- [10] Holt PG, Clough JB, Holt BJ i wsp. „Genetic” risk for atopy is associated with delayd postna tal maturation of T-cell competence. Clin Exp Allergy 1992;22:1093-1099.
- [11] Osugi Y, Hara J, Kurahashi H i wsp. Age related chan ges In surface antigens on peripheral lymphocytes of healthy children. Clin Exp Immunol 1995;100:543-548.
- [12] Majkowska-Wojciechowska B, Wardzyńska A, Łuczynska M, Kowalski M i wsp. Parental risk factors are associated with symptoms of food hypersensitivity in school children. EAACI W-wa 2009.

Ryciny autorstwa mgr Agnieszki Wojciechowskiej