

Imunologický vývoj dítěte

Imunitní systém je souhrn mechanismů udržujících integritu organismu. Jedná se o komplexní systém buněk a molekul, které mají schopnost rozpoznávat a likvidovat cizí i vlastní potenciálně škodlivé struktury. Imunokompetentní buňky vznikají ze společné kmenové buňky v kostní dřeni a poté zrají a diferencují se v centrálních (primárních) lymfatických orgánech (kostní dřeň, thymus,...). Imunitní reakce probíhají v periferních (sekundárních) lymfatických orgánech, což jsou buď anatomicky definované struktury (lymfatické uzliny, slezina), nebo funkční celky (slizniční a kožní imunitní systém, imunitní systém jednotlivých orgánů). Poruchy struktury či funkce imunitního systému mohou způsobit zvýšenou náchylnost k infekcím, rozvoj autoimunitních onemocnění, alergií nebo nádorů.^[1]

Struktura imunitního systému

Přirozená imunita (též antigenně nespecifická, vrozená, neadaptivní)	buněčná	fagocyty
		makrofágy
		NK-buňky
Specifická imunita (též získaná, adaptivní)	humorální	komplement
		interferony (IFN)
	buněčná	T-lymfocyty
	humorální	B-lymfocyty → protilátky (Ig)

- profesionální fagocyty: polymorfonukleární leukocyty (neutrofily) a monocyty-makrofágy;
- makrofágy - vznikají z monocytů vcestováním do tkání, v různých tkáních mají různé formy a různé názvy (lymfatické uzliny: histiocyty, kůže a a sliznice: Langerhansovy buňky, CNS: mikroglie, játra: Kupfferovy buňky, ledviny: intraglomerulární mesangální buňky, kosti: osteoklasty,...);
- NK-buňky (*natural killers*) - cytotoxické lymfocyty, které jsou schopné rychle zabít buňky infikované virem a některé nádorové buňky.

Orgány imunitního systému

- thymus (brzlík), kostní dřeň, lymfatické uzliny, slezina, nosní a krční mandle, Peyerské plaky ve střevě, appendix

Buňky imunitního systému

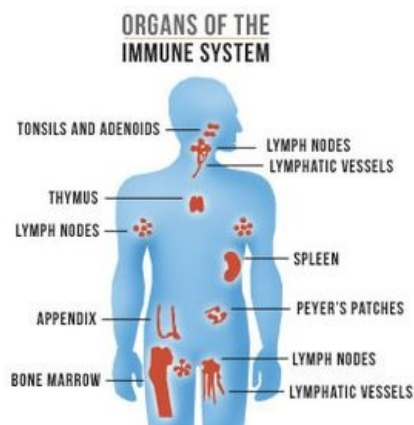
- **lymfoidní řada:** T-lymfocyty (zprostředkovávají specifickou imunitní reakci), B-lymfocyty (zajišťují specifickou protilátkovou imunitu), NK buňky (cytotoxické buňky nespecifické imunity)
- **myeloidní řada:** monocyty - makrofágy (fagocytující buňky prezentující antigen), dendritické buňky, neutrofily (fagocytující buňky časně zánětlivé reakce), bazofily (buňky periferní krve účastnící se zánětlivé reakce), eozinofily (buňky účastnící se hypersenzitivní reakce a antiparazitární obrany), žírné buňky (buňky hypersenzitivní reakce I. typu)^[2]

Vývoj imunitního systému

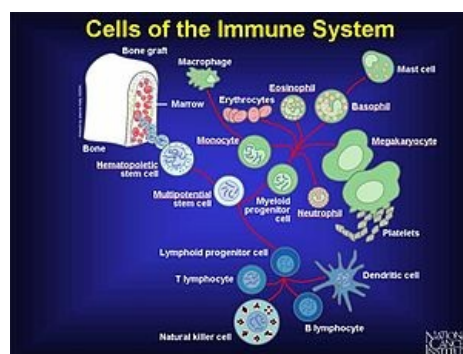
Vývoj imunitního systému začíná již před narozením a pokračuje celý život. Buňky imunitního systému se vyvíjí z hematopoetických kmenových buněk, které jsou schopny neomezeného mitotického dělení.

Ve 3. týdnu gestace vzniká ve žloutkovém vaku pluripotentní hematopoetická kmenová buňka, která v 5. týdnu gestace putuje do fetálních jater (1. hematopoetický orgán embrya) a přechodně také do sleziny. Z jater se v 8.-11. týdnu gestace rozsévají kmenové buňky embryonální cirkulací do kostní dřene, thymu, sleziny a lymfatických uzlin. Po porodu je jediným hematopoetickým orgánem kostní dřeň.

Novorozenec má funkční imunitní systém (je schopen humorální i buněčné imunitní odpovědi) a první měsíce života je navíc chráněn transplacentárně přenesenými protilátkami IgG od matky. K jejich přenosu dochází od 22. gestačního týdne díky specifickým Fc-receptorům v placentě. Kojený novorozenec je dále chráněn matčinými IgA získanými mateřským mlékem, nicméně tyto IgA chrání před patogeny v oblasti trávicího traktu a nevstupují do krevního oběhu novorozence.



Orgány imunitního systému



Buňky imunitního systému

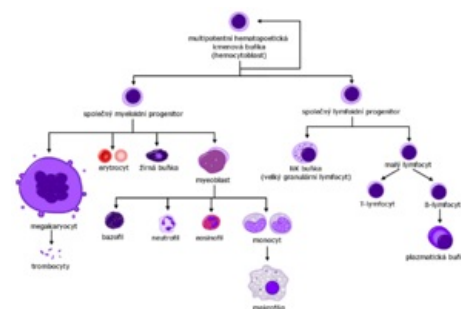
Nejnižší hladina imunoglobulinů v séru kojence je kolem 4. až 6. měsíce věku, protože v tomto období již došlo k rozpadu pasivně získaných maternálních IgG a endogenní syntéza imunoglobulinů zatím není dostatečná. Právě v tomto období dochází ke klinické manifestaci humorálních imunodeficitů.^{[3][4]}

Vývoj T-buněk

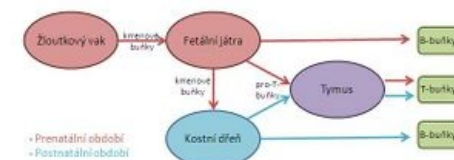
Thymus je osídlen prekurzory T-buněk z fetálních jater („pro-T buňkami“). Dochází k vývoji TCR (*T-cell receptors*) a díky náhodné rekombinaci genů k enormní rozmanitosti TCR. Po expresi TCR následuje selekce:

- **Pozitivní selekce** – interakce nezralých tymocytů s nízkou expresí TCR s hlavním histokompatibilním komplexem (MHC, genetický systém zodpovědný za rozeznávání vlastního od cizorodého – především komplex HLA, *Human Leucocyte Antigen*) na epitelu (CD4 – HLA II, CD8 – HLA I) → **selekce buněk schopných interakce s cizorodým antigenem** (Ag) prezentovaným vlastním MHC.
- **Negativní selekce** – tymocyty s vysokou expresí TCR reagujícího s vlastními peptidy prezentovanými s HLA I nebo II na thymových makrofázích → indukce apoptózy → **delece autoreaktivních klonů**.

T-buňky poté migrují do sekundárních lymfatických orgánů.^[3]



Hematopoéza



Produkce buněk imunitního systému v prenatálním a postnatálním období

Vývoj B-buněk

Vývoj B-lymfocytů probíhá v několika fázích:

1. **fáze bez přítomnosti Ag (antigen-independentní vývoj):**
 - V kostní dřeni se vyvíjí z progenitorových buněk: HLA-DR+, CD45+, CD34+, CD19+.
 - Vyžaduje kontakt se stromálními buňkami kostní dřeně (VCAM-1 + časný lymfocyt VLA-4), cytokin SCF (Stem Cell Factor) a IL-7.
 - Naivní (*virgin*) zralé B-lymfocyty mají na povrchu IgM, IgD.
 - V kostní dřeni probíhá **negativní selekce autoreaktivních klonů** B-lymfocytů (těch, které silně reagují s vlastními Ag) – indukce apoptózy, indukce přeskupování genových segmentů pro BCR, zablokování a anergie.
2. **fáze s Ag stimulací (antigen-dependentní vývoj):**
 - V sekundárních lymfoidních orgánech (uzlina, slezina, sliznice) přichází B-lymfocyty do kontaktu s T-lymfocyty a antigen prezentujícími buňkami.
 - Probíhá ve 2 fázích – primární a sekundární fáze protilátkové odpovědi:

Primární fáze protilátkové odpovědi (primární odpověď)

- Probíhá v primárních lymfoidních folikulech (v uzlinách), kde B-lymfocyty interagují s Ag na APC a s Th2.
- Při styku naivního zralého B-lymfocytu s antigenem (Ag) dochází:
 - k rozeznání antigenu (Ag) prostřednictvím antigenně specifických receptorů na B-lymfocytech (BCR = B-cell receptor);
 - ke stimulaci B-lymfocytu vazbou BCR + Ag;
 - k pohlcení Ag → prezentace Ag na HLA II. tř. prekurzorům Th-lymfocytů → vznik antigenně specifických Th2.
- B-lymfocyt = APC pro T-lymfocyt.
- Kontakt T-lymfocytů + B-lymfocytů je umožněn prostřednictvím CD28 + CD80/86, CD40L + CD40 a vede k pomnožení B-lymfocytů a diferenciaci na:
 - **plazmatické buňky** → produkce antigen-specifických IgM (nízká afinita, blokování infekce), IgM + Ag = imunokomplexy → vazba na DC v uzlinách;
 - **paměťové buňky** – „switch“ geny pro Ig na produkci IgG, A nebo E.^{[5][3]}

Sekundární fáze protilátkové odpovědi (sekundární odpověď)

- po opakované expozici paměťové B-buňky antigenu dochází k produkci většího počtu buněk a je provázeno:
 - afinitní maturací = změna BCR;
 - vznikem sekundárních lymfatických folikulů s germinálním centrem;
 - izotypovým přesmykem IgG, IgA, IgE;
 - vznikem plazmatických a paměťových buněk s vyšší afinitou k Ag (somatické mutace Ig genů zvyšují afinitu protilátek).
- Výsledek sekundární odpovědi = Ig s vyšší afinitou k Ag, schopné aktivovat komplement a opsonizovat (IgG+FcR).^[3]

Primární i sekundární odpověď na sebe v průběhu typických infekcí bezprostředně navazují a vedou ke vzniku paměťových buněk. Při opakované infekci (pozdější setkání s Ag):

- Přetrvává hladina Ig – bezprostřední potlačení infekce.
- Paměťové buňky rychle aktivovány k produkci vysokoafinitních Ig různých izotypů.^[5]
- Terminální vyžrávání na plazmatické buňky:
 - Diferenciace na paměťové bb. (pro určitý Ag) a plazmatické buňky (sekrece Ag-specifických Ig =

- protilátek).
- Ig izotypy: M, G, A, D, E.^[3]

Postnatální lymfopoéza

T-lymfocyty

V pupečnickové krvi je vyšší počet T-lymfocytů (CD3+) než u kojenců. Poměr CD4:CD8 je vyšší. T-lymfocyty mají schopnost odpovědět na mitogenní podnět a vyvolat antigen-specifickou odpověď (viz např. BCG vakcína).

B-lymfocyty

V pupečnickové krvi je vyšší počet B-lymfocytů. Ty ale ještě netvoří celé spektrum imunoglobulinů (Ig). Po stimulaci antigeny (Ag) zevního prostředí jsou nejprve tvořeny IgM (tato schopnost je i u nezralých B-lymfocytů). Celková hladina Ig je nejnižší kolem 3. až 4. měsíce věku. Schopnost tvorby Ig proti proteinovým Ag je přítomna od narození, ale schopnost tvorby Ig proti polysacharidovým Ag až od 2 let (není vhodná polysacharidová vakcína, ale je třeba použít konjugovanou vakcínu např. proti *Haemophilus influenzae typ b*). Novorozenec je náchylnější ke **G**-infekci, protože nedostatek IgM (= opsoninů) způsobuje nedokonalou fagocytózu polymorfonukleárů. Mateřské IgG mají funkci opsoninů pro většinu **G**⁺ bakterií, specifické IgGs proti běžným virům stačí. Nedonošenci mají méně mateřských IgG a tudíž i nižší opsonizační aktivitu pro všechny typy mikroorganismů.^[3]

Vývoj lymfatických orgánů

- Thymus – při narození má 2/3 dospělé váhy, největší je těsně před pubertou, poté dochází k postupné involuci.
- Periferní lymfatické tkáně – dospělá velikost do 6 let věku, větší v prepubertálním období, pak involuce.
- Slezina – postupně roste do dospělosti.
- Peyerské plaky – postupně rostou, největší jsou během adolescence.^[3]

Odkazy

Související články

- Primární imunodeficeience • Defekty buněčné imunity • Defekty humorální imunity • Těžká kombinovaná imunodeficeience

Reference

1. LEBL, J., J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 223. ISBN 978-80-7262-772-1.
2. http://fvl.vfu.cz/export/sekce_ustavy/mikrobiologie/imunologie/Prednasky/02_8_bunky_organ_y_bariery.pdf
3. <http://www.vfn.cz/pracoviste/kliniky-a-oddeleni/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/>
4. <http://jeeves.mmg.uci.edu/immunology/CoreNotes/Chap17.pdf>
5. eamos.pf.jcu.cz/amos/kpk/externi/kpk_2816/8.ppt



Článek neobsahuje vše, co by měl.

Můžete se přidat k jeho autorům (https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Imunologic_k%C3%BD_v%C3%BDvoj_d%C3%ADt%C4%9Bte&action=history) a jej.

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.