

(141)

Immunologia oka

Ocular immunology

Alicja Bąkowska

Z Zakładu Immunopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Stępiński

Summary: In this paper, some aspects of ocular immunological defence with particular consideration of regional immunity are reviewed. It is discussed the lacrimal drainage associated lymphoid tissue (LDALT) and unique factors determining the eye as an immunologically "privileged" organ (blood-ocular barrier, sequestration of antigens, absence of lymphatic draining, ocular microenvironment modulating the immunity).

Słowa kluczowe: limfocyty, przeciwciała, uprzywilejowanie, dewiacja.
Key words: lymphocytes, antibodies, privilege, deviation.

Układ odpornościowy jest systemem intergracyjnym organizmu, chroniącym komórki, tkanki, narządy przed inwazją i zasiedleniem obcych patogenów, jak również eliminującym własne, uszkodzone lub nieprawidłowe komórki. Ma on niezwykle zdolności uczenia się, zapamiętywania, reagowania na bodźce zewnętrzne, rozpoznawania struktur obcych i własnych, ścisłej współpracy z układem nerwowym oraz oddziaływania na wszelkie zmiany homeostazy sygnalizowane przez układ endokryny. Układ ten jest wyposażony w mechanizmy autoregulacyjne, które są nadzorowane przez populację komórek i wydzielane przez nie mediatory. Chociaż złożoność struktur i funkcjonowania układu odpornościowego znana jest od dawna, to dopiero dynamiczny rozwój badań molekularnych i genetycznych w ostatnim dwudziestolecu pozwolił na zrozumienie precyzyjnych mechanizmów warunkujących prawidłowy wzrost, różnicowanie, komunikowanie się komórek i przekazywanie sygnałów w celu uzyskania ich funkcji efektorowych.

Narząd wzroku ze względu na swą lokalizację i niezwykle złożoną strukturę anatomiczną jest wyposażony w wyjątkowe funkcje obronne (1,5,6,7,10,12,15). Pierwszą linię obrony, reagującą na wszystko, co obce i odmienne, stanowią mechanizmy odporności nieswoistej (wrodzonej), ukształtowane w tym narzędzie przez kości oczodołów, powieki, rzęsy, brwi, film łzowy, drogi łzowe (aktywne wydzielanie i odprowadzanie łez), wydzielinę gruczołów tarczowych (Meiboma), spojówkę, ciągłość i prawidłowe funkcjonowanie śródbłona naczyń krwionośnych, a także przez komórki NK (natural killer), Langerhansa i żerne (makrofagi, neutrofile).

Mechanizmy odporności wrodzonej działają szybko (sekundy, minuty), są zdolne do odczynu zapalnego, opsonizacji, fagocytozy i ściśle współpracują z mechanizmami odporności nabytej (swoistej) na drodze bezpośredniego kontaktu między komórkami oraz poprzez interakcje, w których uczestniczą mediatory chemiczne, cytokiny i chemokiny.

Gruczoł łzowy, spojówka, pokrywająca gałkę oczną i wyścielająca wewnętrzną powierzchnię powiek to główne miejsca penetracji czyn-

ników zakaźnych i potencjalnie szkodliwych. Stąd też w rozwoju ewolucyjnym zostały wytworzone mechanizmy broniące, a ich morfologiczną składową są rozproszone limfocyty w nabłonku błony śluzowej i w blaszce właściwej śluzówki, tworzące niekiedy skupienia tkanki limfatycznej w obrębie spojówki, woreczka łzowego i przewodów łzowych, określane obecnie jako LDALT (lacrimal drainage-associated lymphoid tissue). Stanowią one barierę powierzchni oka i uczestniczą aktywnie w odpowiedzi immunologicznej (5,9). LDALT jest integralną częścią składową wspólnego układu odpornościowego błon śluzowych – MALT (mucosal-associated lymphoid tissue), o czym świadczy między innymi występowanie w pierwotnych i wtórnych grudkach chłonnych typowych żyłek z wysokim nabłonkiem, którymi limfocyty T i B przedostają się z krwi, oraz obecność HML-1 (human mucosal lymphocyte antigen) na powierzchni CD8⁺, rozproszonych pomiędzy komórkami nabłonka (3) i w blaszce właściwej (1,5). Podstawową funkcją LDALT jest wytwarzanie przeciwciał głównie w klasie A immunoglobulin (IgA), przedostających się do łez w formie wydzielniczej (S-IgA – secretory IgA) i uczestniczących między innymi w zjawiskach opłaszczania, aglutynacji mikroorganizmów, działania bakteriostatycznego, zapobiegania adhezji mikroorganizmów do nabłonka, a tym samym – ich wnikania w głąb błony śluzowej. Różne etapy reakcji immunologicznej (adhezja, migracja, proliferacja, różnicowanie i aktywacja komórek) są modulowane przez cząsteczki adhezyjne, które występują zarówno w spojówce, rogówce, naczyńniówce, jak i w obrębie nerwu wzrokowego (1). Odpowiedź efektorowa jest po części regulowana przez miejscową produkcję cytokin i chemokin. Tkanka limfatyczna oka jest znacznie słabiej rozbudowana niż tkanka przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych, stąd też stymulacja antygenowa jednego oka prowadzi do występowania swoistych przeciwciał w oku immunizowanym, a nie w kontralateralnym. Komórki limfoidalne związane z błonami śluzowymi recyrkulują głównie w obrębie LDALT. Stymulowane w grudkach przechodzą przez regionalne węzły chłonne (przyuszne, podżuchwowe) do krążenia, a następnie wracają do blaszki właściwej (1).

Powierzchnia spojówki pokryta jest cienką warstwą filmu łzowego, który w warstwie wodnej oprócz elektrolitów, lipidów, aminokwasów i węglowodanów zawiera liczne białka (lizozym, beta lizynę, naturalne inhibitory enzymów proteolitycznych, laktoferynę, transferynę, ceruloplazminę, histaminę oraz immunoglobuliny – IgA, IgG, IgE, składniki układu dopełniacza, substancję P), aktywnie uczestniczące w ochronie narządu wzroku (2,15).

Badania ostatnich lat wykazały, że immunologiczne uprzywilejowanie narządu wzroku jest częściowe, dotyczy zrębu rogówki, tęczęwki, soczewki, komory przedniej, ciała szklistego, siatkówki i zależy zarówno od szczególnej struktury anatomicznej, jak i od aktywnej modyfikacji reakcji immunologicznych przez specyficzne mikrośrodowisko gałki ocznej. Jeszcze do niedawna uważano, że bariera krew – gałka oczna ogranicza recyrkulację limfocytów, granulocytów, makrofagów i niektórych cząsteczek białkowych (α 2-makroglobulina, składowe komplementu, inhibitor proteazy), a brak drenażu limfatycznego uniemożliwia odpowiedź na stymulację antygenową (6,12). Obecnie przedstawiono dowody na ekspresję wielu cząsteczek o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym zarówno w tkankach gałki ocznej, jak i w cieczy wodnistej (10,14), prowadzących do zahamowania reakcji immunologicznych nieswoistych (wrodzonych) i swoistych (wtórnych). Należą do nich: hormon pobudzający melanocyty – MSH α , naczynioaktywny polipeptyd jelitowy – VIP, somatostatyna, peptyd zbliżony do kalcytoniny – CGRP, FasL – CD95L, transformujący czynnik wzrostu – β – TGF β , czynnik zahamowania migracji makrofagów – MIF, białka regulujące aktywność dopełniacza. Ponadto wykazano, że wprowadzenie antygenów (np. wirusów, komórek nowotworowych, rozpuszczalnych białek) do komory przedniej wywala unikatową formę immunologicznej dewiacji, prowadzącej do zahamowania odpowiedzi limfocytów Th1 przy jednoczesnej stymulacji wytwarzania przeciwciał w podklasie G1 immunoglobulin (niewiążących dopełniacza). Fenomen ten został określony jako immunologiczna dewiacja komory przedniej – ACAID (anterior chamber-associated immune deviation), w której nie uczestniczą komórki NK, lecz CD4⁺/CD25⁺, produkujące interleukinę 10 (11).

Omawiając immunologiczne mechanizmy ochronne, nie można pominąć ekspresji antygenów zgodności tkankowej HLA-G na rogówce (7) oraz brak HLA klasy I i II na komórkach śródbłonna (10), co jednoznacznie lokalizuje ją wśród miejsc immunologicznie uprzywilejowanych.

Załamaniem mechanizmów ochronnych gałki ocznej może prowadzić do zmian destrukcyjnych w przebiegu nasilonych reakcji immunologicznych w odpowiedzi na antygeny egzogenne (patogeny wirusowe, bakteryjne, hapteny) i endogenne (siatkówki, naczyniówki), a w konsekwencji – do utraty wzroku.

Dynamika reakcji immunologicznych w stanie zdrowia i choroby narządu wzroku nie jest do końca poznana. Mnogość prac prowadzonych w różnych ośrodkach badawczych w ostatnich latach

być może przybliży nas do momentu skutecznej interwencji. Niestety, pomimo olbrzymiego postępu badań diagnostycznych etiologia i patogenezę wielu chorób pozostają niejasne. Dotyczy to zarówno autoimmunologicznych chorób narządu wzroku, jak i chorób układowych, w których objawy oczne współistnieją, wyprzedzają toczący się proces chorobowy bądź występują w okresie jego zaostrzenia (4,8,13).

PIŚMIENNICTWO: 1. Bielory L.: *Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye.* J. Allergy Clin. Immunol., 2000, 106, 805-816. 2. Groblewska A., Czajkowski J.: *Zarys anatomii i fizjologii oka w aspekcie umiejscowienia alergicznego procesu chorobowego.* Alergiczne choroby oczu, (red.) Czajkowski J., 57-66, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2003. 3. Gomes J. A., Dua H. S., Rizzo L. V., Nishi M., Joseph A., Donoso L. A.: *Ocular surface epithelium induces expression of human mucosal lymphocyte antigen (HML-1) on peripheral blood lymphocytes.* Brit. J. Ophthalmol., 2004, 88 (2), 280-285. 4. Harper S. L., Letko E., Samson C. M., Zafirakis P., Sangwan V., Nguyen Q., Uy H., Baltatzis S., Foster C. S.: *Wagener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease.* J. Reumatol., 2001, 28, 1025-1032. 5. Knop E., Knop N.: *Lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT): a part of the human mucosal immune system.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001, 42, (3), 566-574. 6. Koevary S. B.: *Ocular immune privilege.* Cl. Eye Vis. Care, 2000, 12, 97-106. 7. Le Discorde M., Moreau P., Sabatier P., Legeais J. M., Carosella D.: *Expression of HLA-G in human cornea, an immune-privileged tissue.* Hm. Immunol., 2003, 64, 1039-1044. 8. Manson J. J., Isenberg D. A.: *Antiphospholipid syndrome.* Int. J. Biochem. Cell Biol., 2003, 35, 1015-1020. 9. Meek B., Speijer D., de Jong P. T. V. M., de Smet M. D., Peek R.: *The ocular humoral immune response in health and disease.* Prog. Ret. Eye Res., 2003, 22, 391-415. 10. Niederkorn J. Y.: *Mechanism of immune privilege in the eye and hair follicle.* J. Invest. Dermatol., 2003, 8, 2, 168-176. 11. Skelsey M. E., Mayhew E., Niederkorn J. Y.: *CD25⁺, interleukin-10-producing CD4⁺T cells are required for suppressor cell production and immune privilege in the anterior chamber of the eye.* Immunology, 2003, 110 (1), 18-29. 12. Streilein W. J.: *Immunoregulatory mechanisms of the eye.* Prog. Ret. Eye Res., 1999, 18, 3, 357-370. 13. Ushiyama O., Ushiyama K., Koarada S., Tada Y., Suzuki N., Ohta A., Oono S., Nagasawa K.: *Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus.* An. Rheum. Dis., 2000, 59, 9, 705. 14. Tayler A.: *A review of the influence of aqueous humor on immunity.* Ocul. Immunol. Inflamm., 2003, 11 (4), 231-241. 15. Yamada M., Ogata M., Kawai M., Mashima Y., Nishida T.: *Substance P in human tears.* Cornea, 2003, 22 (7 Suppl), S48-54.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.04.2004 r. (530).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr med. Alicja Bąkowska
Zakład Immunopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk