

Imunski odgovor v ustni votlini Immune response in oral cavity

Alojz Ihan*

Deskriptorji
ustna votlina – imunologija

Izvleček. Usta predstavljajo vrata za vstop številnih mikrobov v prebavila in dihala. Ponavadi okužbo ustne votline preprečuje ustna sluznica in njeni čistilni mehanizmi (slina, luščenje epitelija), ki odplavljajo mikrobe globlje v prebavila. Pri obrambi ustne votline pred mikrobi sodelujejo tudi številni imunski mehanizmi. Med njimi je zlasti pomembno izločanje molekul IgA, ki preprečujejo prodiranje mikrobov v sluznico in obenem pospešujejo uničevanje mikrobov.

Descriptors
mouth mucosa – immunology

Abstract. The mouth is the door through which a variety of microorganisms can enter the alimentary and respiratory systems. Normally, infection of the oral cavity is prevented by the mucosal barrier and continuous desquamation of oral epithelium, as well as by tooth brushing and other forms of mouth cleaning. Immunologic defense mechanisms, particularly secretory IgA antibodies, seem to prevent microorganisms from adhering to mucosal and dental surfaces.

Uvod

Imunski sistem je kompleksno receptorsko tkivo, katerega naloga je prepoznavati in odstranjevati tuje molekule, ki vdrejo v organizem. Notranje okolje organizma ločujejo od zunanosti pregrade (koža, sluznice), ki učinkovito preprečijo pasivno vdiranje tujih molekul. Nekateri mikrobi so razvili načine, da kljub pregradam vdirajo v organizem. Ker mikrobi s svojim parazitiranjem škodujejo organizmu, je poglobitveni smisel imunskega sistema, da jih prepozna. Po prepoznavi se sprožijo imunske reakcije, ki imajo namen poškodovati in odstraniti tujek. Imunski efektorski mehanizmi obenem ko napadejo prepoznane antigenske molekule (z izrazom antigen označujemo vsako molekulo, ki jo imunski sistem prepozna kot tujek), poškodujejo in odstranijo tudi nosilce teh molekul – mikrobe. Zato so se imunski efektorski mehanizmi izoblikovali tako, da ob prepoznavi tujih molekul delujejo protibakterijsko, protivirusno in protiparazitsko (1–4).

Kako imunski sistem prepozna tuje molekule?

Limfociti so specializirane imunske celice, katerih naloga je prepoznavati tuje molekule in ob prepoznavi ustrezno reagirati. Za prepoznavanje tujih molekul imajo limfociti posebne receptorje, tj. receptorje za antigen. Vsak limfocit poseduje samo eno vrsto receptorjev za antigen, ki navadno prepoznajo samo eno vrsto antigenov. Ker je v naravi veliko različnih vrst antigenov, mora biti v telesu veliko različnih vrst limfocitov, od katerih vsak reagira le na »svojo« vrsto molekul. Ocenjujejo, da ima človek nekaj deset milijonov med seboj različnih limfocitov.

Prednost obstoja tako ogromnega števila vrst različnih limfocitov je, da vsaka posamezna vrsta limfocitov reagira specifično samo na točno določeno vrsto tujih molekul. Ker

*Doc. dr. sc. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.

je pri tako specifični prepoznavi tujka verjetnost pomote majhna, lahko prepoznavi sledi zelo močan in agresiven imunski odziv, ki uniči tujek in ga odstrani iz telesa. Če bi bila prepoznavna tujka bolj približna, bi limfociti manj zanesljivo razločevali med organizmu lastnimi molekulami in med tujki; imunski odziv zato ne bi smel biti tako učinkovit, kajti pomote (reakcije proti lastnim celicam) bi bile pogoste (5–7).

Slabost obstoja ogromnega števila vrst različnih limfocitov pa je, da na posamezni tujek, ki pride v telo, reagira zelo malo imunskih celic. V telo lahko npr. vdre nekaj milijonov bakterij, v telesu pa je le nekaj deset ali sto imunskih celic, ki lahko na tovrstne bakterije reagirajo. Ker nekaj deset imunskih celic ne more uničiti nekaj sto milijonov bakterij, se tiste vrste limfocitov, ki prepoznajo bakterije, začnejo v prvi stopnji imunskega odziva naglo razmnoževati. Iz nekaj deset ali sto limfocitov v nekaj tednih nastanejo milijoni istovrstnih limfocitov, ki so nato zmožni obraniti telo pred mikrobi (8).

Kako imunski sistem odstranjuje tuje molekule iz organizma?

Potem ko imunске celice s svojimi receptorji prepoznajo tujek, se aktivirajo imunski mehanizmi, ki skušajo tujek uničiti in odstraniti. Poglavitna izvršna (efektorska) imunska mehanizma sta protitelesni imunski odziv in dejavnost citotoksičnih limfocitov in fagocitnih celic.

Protitelesa so vodotopne molekule, ki jih izločajo plazmatke. Plazmatke so imunске celice, ki dozoriijo iz limfocitov B, kadar slednji pridejo v stik s tujkom. Vsaka plazmatka izloča eno samo vrsto protiteles, ki se zelo specifično veže na »svojo« antigeno molekulo. Čeprav obstaja ogromno vrst med seboj različnih protiteles, pa jih glede na osnovne biokemijske in funkcijske lastnosti lahko razvrstimo na pet razredov: protitelesa razreda A (IgA), G (IgG), M (IgM), E (IgE) in D (IgD). IgA izločajo pretežno plazmatke v sluznicah, IgG in IgM pa se izločajo pretežno v kri. Protitelesa IgG in IgM ob vezavi na tujek sprožijo imunsko vnetno reakcijo, ki uniči tujek in pospeši njegovo odstranitev iz telesa. Nasprotno protitelesa IgA ob vezavi na tujek ne sprožijo vnetja, ampak le omogočijo transport tujka iz telesa.

Fagocitne celice (nevtrofilci, monociti, tkivni makrofagi) požirajo in uničujejo delce, kadar jih prepoznajo kot tuje, zaradi njihovih fizikalnih lastnosti (velikost, površinska napetost, električni membranski potencial), ki se bistveno razlikujejo od fizikalnih lastnosti normalnih celic. Fagocitne celice požirajo in uničujejo tudi delce, na katere so vezana protitelesa IgG ali IgM. S tem dopolnijo delovanje protiteles, ker učinkovito uničijo vse delce, ki jih protitelesa prepoznajo kot tuje.

Citotoksične celice se razlikujejo od fagocitnih, ker tujih delcev ne požirajo, ampak v njihovo neposredno bližino izločajo citotoksična zrna. Citotoksična zrna, ki vsebujejo številne encime in toksične snovi, uničijo napadene tujke (bakterije, parazite, z virusi okužene lastne celice). Poglavitne citotoksične celice so citotoksični limfociti T, ki prepoznajo tujek z receptorjem za antigen limfocitov T. Poleg njih so pomembne še naravne celice ubijalke (celice NK), ki ubijajo zlasti z virusi okužene lastne in tumorske celice.

Poleg naštetih je treba omeniti še podvrsto limfocitov T, ki jih imenujemo **celice T pomagalk**. Te celice ne opravljajo nobene izvršne funkcije (ne morejo napadati tujkov), vendar so kljub temu osrednje celice imunskega odgovora. Celice T pomagalk prepoznavajo tujke in glede na njihovo vrsto, lokalizacijo v organizmu, množino in nekatere druge okoliščine izločajo različne tkivne hormone – citokine, ki uravnavajo imunski odgovor izvršnih imunskih celic (limfocitov B, citotoksičnih limfocitov T, celic NK, fagocitnih celic). Verjetno se na nivoju celic T pomagalk odloči, kakšna vrsta imunskega odgovora bo sledila imunski prepoznavi določenega tujka. Prepoznavi tujka namreč lahko sledijo zelo različne imunske reakcije, ki imajo različne posledice za tujek in za tkivo, kjer imunska reakcija poteka: imunski sistem proti tujku navidezno sploh ne reagira, ampak dopušča njegovo prisotnost v organizmu (tolerančna reakcija), lahko pa, nasprotno, sproži zavrnitveno imunsko reakcijo proti tujku. Zavrnitvena imunska reakcija je lahko zelo raznolika: lahko gre predvsem za aktivacijo celične, citotoksične imunosti (citotoksičnih limfocitov T, celic NK), ali pa predvsem za aktivacijo protitelesne imunosti (limfocitov B). Pri protitelesni imunosti so možni različni odgovori: izločanje protiteles razreda G in M omogoča učinkovito, a razmeroma agresivno uničevanje in odstranjevanje tujkov; protitelesa razreda A odstranjujejo tujke manj učinkovito, a zato tudi manj agresivno, protitelesa razreda E se vežejo na mastocite in v prisotnosti tujka sprožijo izločanje histamina in drugih mediatorjev, ki močno delujejo na žilje in gladko mišičje. Ker je torej vrsta imunskega odgovora pretežno odvisna od celic T pomagalk, jih smatramo za osrednje uravnalne celice imunskega odgovora (9–12).

Imunski sistem sluznic

Sluznice (dihal, prebavil, sečil, spolovil, oči, ušes) so s stališča obrambe pred mikrobi posebej občutljivi deli organizma. V nasprotju s kožo omogočajo sluznice, lasti prebavil in dihal, živahno izmenjavo snovi med organizmom in okoljem. Temu ustreza je njihova zgradba – notranjost organizma (krvne žile) loči od zunanosti marsikje samo ena plast epitelnih celic. Zato so sluznice najlažje vstopno mesto za vdor mikrobov v telo. Razumljivo je, da so zato v sluznicah razporejene številne obrambne celice, ki učinkovito preprečujejo razsoj tujkov po telesu.

Poudariti velja, da imajo imunske celice v sluznicah bolj zapleteno nalogo kot imunske celice drugod po telesu. Imunske celice v krvi in tkivih prepoznajo tujek in ga nato skušajo uničiti in odstraniti. V ta namen imunske celice sprožijo kaskade celičnih reakcij, ki jih klinično označujemo kot imunsko povzročeno vnetje. V sluznicah bi bila običajna imunska vnetna reakcija na tujek škodljiva, kajti na in deloma v sluznice prihaja ogromno število različnih tujih molekul (molekule v hrani, vdihanem zraku). Če bi imunski sistem sluznic na vse tuje molekule reagiral z imunsko vnetno reakcijo, bi bile sluznice nenehno vnete in ne bi mogle opravljati svojih funkcij. Imunske celice sluznic se drugače odzivajo na tujke kot imunske celice drugod po telesu. Na splošno velja, da imunski sistem sluznic odstranjuje tujke, ne da bi ob tem sprožil vnetno reakcijo. Obenem imunske celice v sluznicah zavirajo imunske reakcije proti tujkom, ki vstopajo v telo skozi sluznice. Na ta način se proti tujim snovem, ki pridejo v telo skozi sluznice (hrana, vdihan pelod, prah itd.), ne razvije imunska reakcija. Pojav imenujemo sluznična toleranca, njene mot-

nje pa lahko povzročijo razvoj bolezni. Iz opisanega je očitno, da se imunski sistem sluznic v mnogočem razlikuje od imunskega sistema v ostalih tkivih. V skladu s tem lahko govorimo celo o dveh različnih imunskih sistemih. Pri tem velja omeniti, da je število imunskih celic, ki so specializirane za obrambo sluznic, precej večje od števila vseh preostalih imunskih celic – s tega stališča ima imunski sistem sluznic pravzaprav osrednjo vlogo pri obrambi pred mikrobi.

Čeprav je poglobljena naloga imunskega sistema sluznic obramba sluznic pred vdorom mikrobov, velja omeniti, da imajo sluznice še številne druge neimunske mehanizme obrambe pred mikrobi. Normalna bakterijska flora onemogoča rast patogenih mikrobov, usmerjen tok sluzi (ki ga poganjata peristaltika in cilije) odplavlja mikrobe in zmanjšuje možnost njihovega naseljevanja, snovi kot HCl v želodcu ali žolčne soli v črevesju tvorijo neugodne razmere za rast patogenih mikrobov, protimikrobno delujejo še številni drugi izločki sluznic (laktoferin, laktoperoksidaza, lizocim). Za uspešno protimikrobno obrambo sluznic je potrebno delovanje neimunskih in imunskih obrambnih dejavnikov. Antibiotično zdravljenje lahko uniči normalno bakterijsko floro, zato sluznice okužijo patogeni mikrobi kljub temu, da imunski sistem sluznic deluje normalno. Bolniki z imunskimi pomanjkljivostmi (aids, limfomi, levkemije) obolevajo za pogostimi okužbami sluznic, čeprav neimunski obrambni mehanizmi sluznic delujejo normalno (13).

Imunske celice sluznic

Več kot polovica imunskih celic, ki jih ima človek, se nahaja v sluznicah. Samo sluznice človeških prebavil vsebujejo npr. toliko imunskih celic kot človeška vranica. Imunske celice sluznic so deloma organizirane v sluznične limfatične folikle, deloma pa so posamično razporejene v lamini proprii vseh sluznic. Folikli so dobro organizirani skupki imunskih celic – zlasti limfocitov, in predstavljajo sprejemni (aferentni) del imunskega sistema sluznic – prestrezajo tuje molekule, v njih se aktivirajo in razmnožujejo imunske celice. Aktivirane in razmnožene celice nato iz foliklov potujejo v lamino proprio sluznic. Tam kot posamične celice tvorijo izvršni (eferentni) del imunskega sistema sluznic. To so limfociti B in plazmatke, ki izločajo protitelesa, poleg tega pa makrofagi, citotoksični limfociti T in celice NK, ki z izločanjem citotoksičnih zrn uničujejo mikrobe.

Imunoglobulini A

Najopaznejša posebnost imunskega sistema sluznic je tvorba protiteles razreda A (IgA). Izločajo jih plazmatke v lamini proprii sluznic. Količinsko so IgA najpomembnejša protitelesa v telesu, saj jih zaradi že omenjene obsežnosti imunskega sistema sluznic nastaja več kot vseh drugih razredov protiteles (IgG, IgM, IgE, IgD) skupaj.

Poglavitna funkcionalna razlika med IgA in ostalimi protitelesi, ki prevladujejo v krvi (IgG, IgM) je v tem, da IgG in IgM aktivirajo vnetne dejavnike (beljakovine komplementa, fagocitne celice), IgA pa nasprotno delujejo celo protivnetno. Poglavitna funkcija IgA je, da veže tuje molekule, ki so prodrle v sluznico, po vezavi pa jih s pomočjo epitelijskih celic prenese nazaj na površino sluznic. Tuje molekule na površini sluznic, na katere so vezani IgA, ne morejo prodreti v sluznice. Nekaj IgA prehaja tudi v kri; v krvi IgA veže tuje molekule in omogočajo njihov prenos v jetrne celice in naprej v žolč. Vse dejav-

nosti IgA torej služijo temu, da tuje molekule, ki pridejo v telo prek sluznic, IgA brez povzročanja vnetja prenesejo nazaj na površino sluznic. Tiste molekule, ki pa vseeno prodrejo do krvnega obtoka, IgA prav tako brez povzročanja vnetja prenesejo preko jeter v žolč. S tem je poskrbljeno, da imunski sistem ne reagira z vnetno reakcijo na tuje molekule, ki pridejo v telo s hrano in z vdihanim zrakom. Napačno delovanje teh mehanizmov lahko privede do različnih bolezni (alergije na hrano, astme, avtoimunske bolezni) (13).

Posebnosti imunskega sistema sluznic v ustni votlini

Poglavitna okoliščina, ki razlikuje imunost ustne votline od imunosti ostalega dela prebavil, je prisotnost zobovja. Stičišče med zobmi in sluznico zapolnjuje poseben epitelij (pripojni epitelij), ki je mnogo bolj prepusten za makromolekule kot zunanji dlesnin epitelij. Skozi pripojni epitelij lahko prehajajo serumski proteini (tudi protitelesa) iz krvi na ustno sluznico. Obenem pa skozi pripojni epitelij olajšano prodirajo mikrobi po periodontalni membrani v alveolarno kost (14, 15).

Ker je ustna votlina med najbolj izpostavljenimi predeli za vdor mikrobov v organizem, je njena sluznica preprejena z organiziranimi skupki (folikli) limfocitov. Zlasti številni so skupki limfocitov ob izvodilih malih žlez slinavk. Verjetno so male žleze slinavke izredno pomembne za imunske mehanizme ustne votline, kajti v njihova izvodila prihajajo številni mikrobi, ki jih skupki imunskih celic ob izvodilih prepoznajo in proti njim sprožijo ustrezno imunsko reakcijo. Na pomen malih žlez slinavk za imunske mehanizme ustne votline lahko sklepamo tudi iz dejstva, da male žleze slinavke prispevajo le desetino k prostornini izločene sline, obenem pa prispevajo več kot četrtino k skupni količini IgA v sli- ni (16, 17).

IgA v slini verjetno predstavlja najpomembnejšo imunsko obrambo proti mikrobnim okužbam v ustni votlini. Z vezavo na mikrobe jih ovira pri prodiranju v sluznico. Poleg tega molekule IgA povežejo mikrobe v večje skupke, ki jih nato fagocitirajo fagocitne celice. Poleg imunskih mehanizmov pa so za preprečevanje okužb v ustni votlini zelo pomembni še mehanizmi, ki omogočajo nenehno čiščenje ustne votline in odplavljanje mikrobov v želodec, kjer mikrobi večinoma propadejo zaradi kislosti želodčnega soka. Med poglavitne mehanizme čiščenja štejemo neprestano luščenje ustnega epitelija (obenem z adheriranimi mikrobi), spiranje ust s slino in uživanje »čistilne« hrane (surovo sadje, zelenjava), v naši civilizaciji pa verjetno niso zanemarljivi tudi vplivi nefiziološkega čiščenja (ščetkanje, spiranje).

Literatura

1. Vozelj M. *Temelji imunologije*. Ljubljana: DZS, 1985.
2. Vozelj M. *Kratek pregled klinične imunologije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1989.
3. Kotnik V. Antigeni in imunski sistem. In: Likar M, ed. *Mikrobiologija in imunologija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1985: 191–205.
4. Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. Ljubljana: DZS, 1994.
5. Kaufmann SHE. Immunity to bacteria and fungi. *Curr Op Immunol* 1989; 1: 431–40.

6. Roitt I. Immunity to infection. In: Roitt I, ed. *Essential Immunology*. London: Blackwell Scientific Publications, 1988.
7. Kaufmann SHE. Role of T-cell subsets in bacterial infections. *Curr Op Immunol* 1991; 3: 465–70.
8. Hahn H, Kaufmann SHE. Role of cell mediated immunity in bacterial infections. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1221–50.
9. Zurbriggen A, Fujinami RS. Immunity to viruses. *Curr Op Immunol* 1989; 1: 427–30.
10. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992; 19: 458–77.
11. Joag S, Zychlinsky A, Young JD. Mechanisms of lymphocyte mediated lysis. *J Cell Biochem* 1989; 39: 239–51.
12. Pestka S. Interferons and their actions. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 727.
13. Strober W, James SP. The Mucosal Immune System. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Basic and Clinical Immunology*. London: Prentice-Hall, 1994: 541–51.
14. Skalerič U. Sestava in pomen gingivalne tekočine pri parodontalni bolezni. *Zobozdrav Vestn* 1994; 49: 89–92.
15. Skalerič U, Zajšek P, Cvetko E, Lah T, Babnik J. Alpha-2-macroglobulin in gingival fluid: Correlation with alveolar bone loss in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 833–6.
16. Challacombe S. Oral disorders. In: Brostoff J, Schadding GK, Make D, Roitt IM, eds. *Clinical Immunology*. London: Grower Medical Publishing, 1991: 15.1–15.13.
17. Greenspan JS. Orodental diseases. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. *Basic and Clinical Immunology*. London: Prentice-Hall, 1994: 470–7.

Prispelo 30.10.1995