

Immunologia powierzchnowych struktur oka

Natalia Ziółkowska

z Katedry Histologii i Embriologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie

Status immunologiczny gałki ocznej jest wypadkową odporności wrodzonej (nieswoistej) i nabytej (swoistej). Odporność wrodzona stanowi pierwszą linię obrony przed mikroorganizmami i jej odpowiedź jest nieswoista antygenowo, zaś mechanizmy stanowiące drugą linię obrony indukowane są tylko pod wpływem swoistych antygenów. Ochrona gałki ocznej przed wniknięciem patogenów następuje za pośrednictwem bariery anatomicznej reprezentowanej przez rogówkę, mucyny i antybakteryjne peptydy znajdujące się w przedrogówkowym filmie łzowym oraz bariery immunologicznej reprezentowanej przez miejscowe mechanizmy odpornościowe przy udziale współdziałających ze sobą komórek układu odpornościowego.

Rogówka pełniąc funkcje refrakcyjne pozbawiona jest naczyń krwionośnych oraz limfatycznych i uznawana za miejsce uprzywilejowane pod względem immunologicznym. Streilein i wsp. (1) jako pierwsi dostarczyli dowodów na istnienie tego

zjawiska w obrębie oka. Stan ten możliwy jest dzięki procesom tolerancji i ignorancji immunologicznej skutecznie hamującym rozwój nadmiernego stanu zapalnego, który może nieodwracalnie niszczyć delikatne struktury oka. Działanie lokalnych mechanizmów odpornościowych na terenie zarówno powierzchniowych, jak i głębokich struktur gałki ocznej pozwala na utrzymanie homeostazy w tym narządzie, a ich zaburzenie na poziomie komórkowym i molekularnym prowadzić może do rozwoju poważnych procesów zapalnych, jak również do rozwoju chorób autoimmunologicznych.

Bariera rogówkowa i rola mucyn

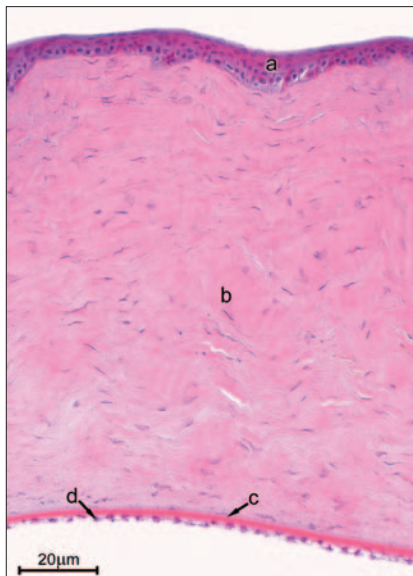
Rogówka stanowiąca pierwszą mechaniczną barierę chroniącą gałkę oczną przed inwazją mikroorganizmów pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym, którego powierzchniowe warstwy stale kontaktują się

Immunology of the ocular surface

Ziółkowska N., Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn

This paper aims at the presentation of immune mechanisms of eye surface. The ocular surface consists of the cornea, the conjunctiva and the ocular mucosal adnexa: the lacrimal gland and lacrimal drainage system. It is continuously exposed to environmental agents which could provoke inflammation. The globe is protected by the eye associated lymphoid tissue, EALT, that uses innate and adaptive effector mechanisms to defend the eye from the multitude of pathogenic organisms from the environment. The innate immune system is the first line of defense against intruders and consists of anatomical barriers of the ocular surface such as cornea and mucins and antimicrobial peptides present in the tears film. The adaptive immune system acts as the second line of defense and demonstrates immunological memory reacting rapidly on subsequent exposure to the antigen. The mechanisms of immunological tolerance and ignorance as well as local immunosuppressive microenvironment provide a non-reactive and anti-inflammatory immunological status. This review describes the anatomical, physiological and immunoregulatory factors that contribute to immune privilege of the eye in relation to autoimmune diseases.

Keywords: eye, EALT, innate immunity, adaptive immunity.



Ryc. 1. Budowa rogówki psa: nabłonek wielowarstwowy płaski (a), istota właściwa rogówki z korneocytami (b), błona Descemeta (c), śródbłonek (d)

z drobnoustrojami obecnymi w środowisku zewnętrznym, a także z tymi stanowiącymi naturalną florę bakteryjną worka spojówkowego (**ryc. 1**). Szczelność i integralność tego nabłonka możliwa jest dzięki obecności specyficznych połączeń międzykomórkowych (stref zamykających) zlokalizowanych w bocznych partiach komórek go budujących. Funkcja barierowa nabłonka możliwa jest również dzięki szybkiej odnowie jego powierzchniowych warstw przez stale proliferujące komórki warstwy podstawnej.

Mucyny to związki o charakterze mukopolisacharydów, zapewniające ścisły kontakt rogówki z filmem łzowym, stanowiące rodzaj pomostu pomiędzy hydrofobową powierzchnią komórek nabłonkowych rogówki a wodnym komponentem przedrogówkowego filmu łzowego. Zapobiegają one rozwojowi bakterii w worku

spojówkowym i na powierzchni rogówki oraz ułatwiają eliminację ciał obcych z powierzchni oka (2). Te nabłonkowe glikoproteiny nie działają bakteriobójczo, lecz tworzą na powierzchni rogówki niskoelastyczny żel, w którym bakterie zostają uwięzione i wraz z innymi drobnymi ciałami obcymi łatwo usunięte przy udziale odruchu powiekowego i łez (3). Najważniejsze mucyny występujące w łzach człowieka to m.in.: MUC-1, MUC-2, MUC-3 i MUC-5, MUC-5AC i MUC-5B. Związki te są produkowane i wydzielane przez komórki kubkowe spojówki, a ich produkcję stymulują cytokiny – interleukina 6 oraz interferon gamma (2, 4). Dodatkowo same bakterie zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne stymulują ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę niektórych mucyn, np. MUC-2 (3).

Peptydy o działaniu antybakteryjnym

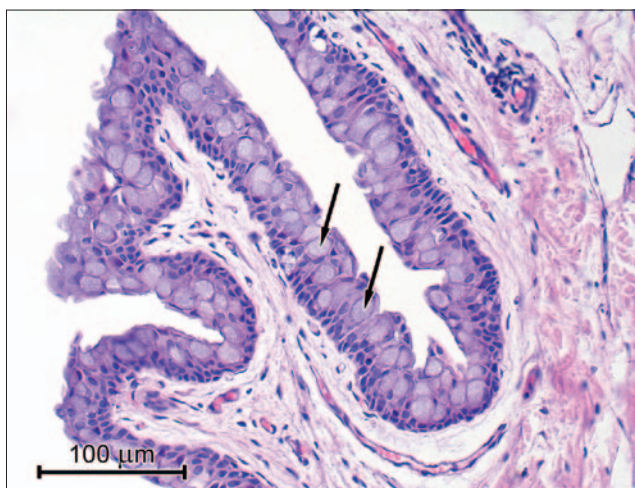
Komórki nabłonkowe spojówki (**ryc. 2**), woreczka łzowego, gruczołu łzowego (**ryc. 3**) oraz śluzówki wyściełającej przewód nosowo-łzowy produkują w sposób ciągły peptydy o działaniu antybakteryjnym, które stają się składnikami łez. Do najważniejszych związków peptydowych o takim działaniu należą: lizozym, laktoferyna, lipokalina, angiogenina i fosfolipaza A (5). Przeciwbakteryjne właściwości łez jako pierwszy opisał Fleming (6), który odkrył również lizozym i pierwotnie nazwał go muramidazą, czyli enzymem bakteriolitycznym. Działanie bakteriobójcze lizozymu polega na utworzeniu w ścianie komórek bakteryjnych porów przechodzących przez całą jej grubość (5). Stwierdzono, że w przypadku zakaźnych owrzodzeń rogówki u ludzi poziom lizozymu we łzach jest obniżony, niezależnie od tego czy mają one podłoże bakteryjne, wirusowe czy grzybicze (7). Laktoferyna poprzez odwracalne łączenie się z jonami żelaza, zapobiega ich wykorzystaniu jako

czynnika wzrostowego przez bakterie (8). Z kolei zawarta we łzach lipokalina to białko produkowane przez komórki nabłonkowe gruczołu łzowego, a także gruczołów von Ebnera i prawdopodobnie gruczołów Meiboma powiek (9). Pełni ona kilka odmiennych funkcji, do najważniejszych z nich należą: inaktywacja endonukleaz wirusowego DNA, blokowanie bakteryjnych syderoforów (chelatorów jonowych stanowiących źródło żelaza dla bakterii), a także działanie przeciwzapalne i regulacja lepkości łez poprzez wpływ na ich komponent tłuszczowy (10). Produkcja peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym stymulowana jest przez związki chemiczne zarówno pochodzenia endo-, jak i egzogenne. Najważniejsze z nich to: interleukina-1 β , czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) oraz lipopolisacharydy (LPS) pochodzące ze ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych.

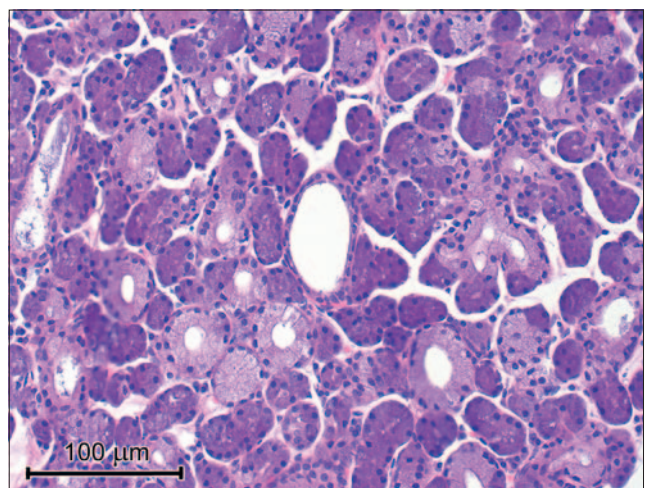
Tkanka limfatyczna związana z okiem

Tkanka limfatyczna związana z okiem – EALT (eye associated lymphoid tissue) jest jednym z elementów składowych MALT (mucosal associated lymphoid tissue), czyli układu odpornościowego związanego z błonami śluzowymi. EALT dzieli się na CALT – tkankę limfatyczną worka spojówkowego i gruczołu łzowego, i LDALT – tkankę limfatyczną systemu łzowego, obejmującego woreczek łzowy i przewód nosowo-łzowy.

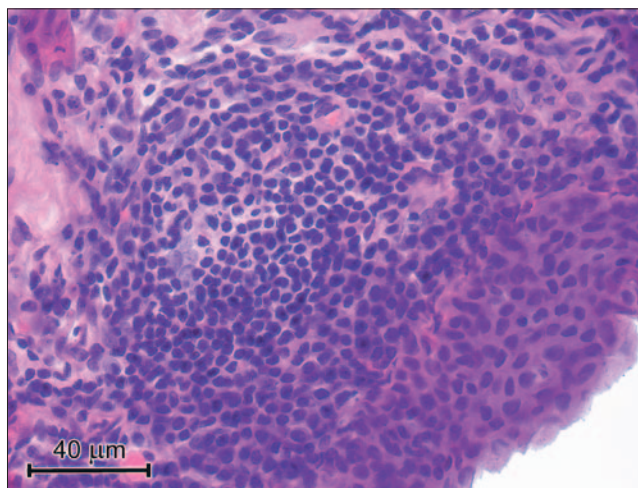
Tkankę limfatyczną związaną z okiem stanowią grudki chłonne i rozproszona tkanka limfatyczna (**ryc. 4, 5**). Występowanie grudek chłonnych w spojówce stwierdzono u wielu gatunków zwierząt (11). Wykazano, że u ludzi grudki chłonne są obecne w spojówce powieki górnej i dolnej, a ich średnica wynosi 0,1–1,25 mm. Dowiedziano, że u zdrowych psów głównym umiejscowieniem grudek chłonnych jest spojówka trzeciej powieki (12). Wychwytywanie



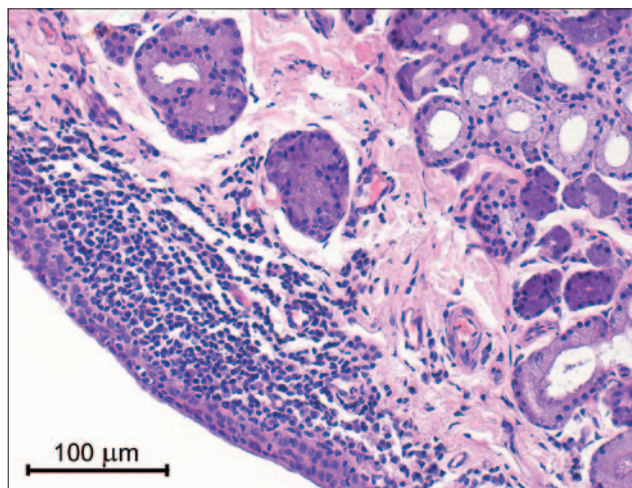
Ryc. 2. Spojówka trzeciej powieki pokryta nabłonkiem wielowarstwowym walcowatym z komórkami kubkowymi (strzałki)



Ryc. 3. Gruczoł łzowy dodatkowy trzeciej powieki. Widoczne odcinki wydzielnicze w formie pęcherzykowo-kanalikowej



Ryc. 4. Grudka chłonna w spojówce trzeciej powieki psa



Ryc. 5. Limfocyty rozsiiane w blaszce właściwej błony śluzowej spojówki

antygenów ze środowiska, podobnie jak w przypadku grudek chłonnych innych błon śluzowych następuje przy udziale komórek M, stanowiących część nabłonka towarzyszącego grudkom chłonnym. Cechą charakterystyczną tych komórek jest obecność licznych mikropołączeń błony komórkowej i kieszonek, w których ulokowane są limfocyty T i B. Przetransportowane przy udziale komórek M antygeny ulegają częściowej obróbce w makrofagach lub komórkach prezentujących antygen (antigen presenting cells – APC), które następnie prezentują je limfocytom, prowadząc do fazy indukcji odpowiedzi immunologicznej (13). Zdolność układu odpornościowego do rozpoznawania antygenów zależy od przeciwciał produkowanych przez limfocyty B oraz receptorów (TCR) dla antygenów prezentowanych na powierzchni limfocytów T. Komórkami efektorowymi są przede wszystkim limfocyty T cytotoksyczne CD8⁺ oraz komórki plazmatyczne, a w mniejszym stopniu limfocyty T pomocnicze CD4⁺. Komórki te zlokalizowane są głównie w warstwie podstawnej nabłonka i blaszce właściwej spojówki oraz w gruczole łzowym (11). Wykazano ważną rolę indukowanych limfocytów CD8⁺CD25⁺Foxp3⁺ w utrzymaniu uprzywilejowanego statusu immunologicznego oka, chroniącego jego delikatne struktury przed destrukcyjnymi następstwami stanu zapalnego (14). Przeciwciała sekretoryjne IgA produkowane przez komórki plazmatyczne przenikają z blaszki właściwej spojówki przez nabłonek powierzchniowy dzięki pomocy specyficznego transportera nabłonkowego, tworząc ciągłą warstwę bądź też dostają się na powierzchnię rogówki wraz ze łzami produkowanymi w gruczole łzowym (11).

Komórki prezentujące antygen

Klasyfikacja komórek prezentujących antygen (antigen presenting cells – APC) opiera się m.in. na poziomie ekspresji

antygenów zgodności tkankowej MHC klasy II (MHC II), które są niezbędne w prezentacji antygeny limfocytom (15). Komórki te uznawane są za profesjonalne, gdyż wykazują wysoki stopień ekspresji MHC II antygenów. Do najważniejszych komórek tej linii należą: komórki dendrytyczne, makrofagi i komórki Langerhansa (16). Do linii nieprofesjonalnych APC o niskiej ekspresji MHC II zaliczane są komórki śródbłonna naczyń krwionośnych i komórki pochodzenia mezenchymalnego. Mogą one jednak w stanie zapalnym wykazywać zwiększoną ekspresję MHC II (16).

Interesujący jest fakt, iż centralna część rogówki pozbawiona jest komórek APC. Jednakże podczas trwającego procesu zapalnego rogówki, komórki te napływają do niej z okolicy rąbka, co poprzedzone jest dość złożonym łańcuchem zdarzeń. Dowiedziano, że komórki rogówki we wczesnych etapach stanu zapalnego produkują interleukinę 1. Produkcja tej cytokiny prowadzi do aktywacji ekspresji międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1) przez komórki śródbłonna naczyń krwionośnych rąbka rogówki, będącej cząsteczką kostymulującą, która wzmacnia interakcję pomiędzy limfocytami T i B (16, 17). Współdziałanie między tymi dwoma populacjami komórek stanowi reakcję dwukierunkową, w której limfocyty B prezentują antygen limfocytom T i otrzymują od nich sygnały do podziału i różnicowania (18). W wyniku tej kaskady reakcji dochodzi do infiltracji obwodowej części rogówki przez leukocyty, głównie neutrofile, makrofagi oraz inne komórki prezentujące antygeny, które mogą przenikać do jej środkowej części (16, 19).

Tolerancja, ignorancja i uprzywilejowanie immunologiczne rogówki

Rogówka uważana jest za miejsce uprzywilejowane pod względem immunologicznym, dzięki wytworzeniu tolerancji

i ignorancji immunologicznej oraz specyficznego immunosupresyjnego mikrośrodowiska na terenie powierzchniowych struktur gałki ocznej (11, 20, 21, 22).

Rogówka fizjologicznie pozbawiona jest naczyń krwionośnych i limfatycznych. Jej przejrzystość, jako struktury refrakcyjnej oka, umożliwia prawidłowy proces widzenia. Wszelkie stany zapalne, których następstwem jest bliznowacenie, przebudowa zrębu, a także neowaskularyzacja, prowadzą do utraty jej przejrzystości. Fizjologiczny brak naczyń krwionośnych i limfatycznych jest jednym z elementów uprzywilejowania immunologicznego. Mechanizmy umożliwiające powstanie tego fenomenu na terenie rogówki obejmują również: zmniejszoną ekspresję antygenów MHC II w komórkach APC i zmniejszoną ekspresję MHC I w komórkach nabłonkowych rogówki (22).

Tolerancja immunologiczna jest stanem areaktywności swoistej w stosunku do określonego antygeny i indukowana jest uprzednią ekspozycją na ten antygen. Mechanizmy aktywnej tolerancji są niezbędne, aby zapobiec wielu reakcjom zapalnym na nieszkodliwe antygeny obecne powszechnie na powierzchni błon śluzowych (18). Najważniejszym aspektem tolerancji jest autotolerancja chroniąca organizm przed agresją układu immunologicznego wobec własnych tkanek.

Ignorancja własnych antygenów jest bierną formą tolerancji immunologicznej polegającą m.in. na utrudnionej prezentacji antygenów komórkom immunokompetentnym (17). Do substancji biorących udział w tworzeniu immunosupresyjnego środowiska na terenie gałki ocznej należą: transformujący czynnik wzrostu β, naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP), hormon α stymulujący melanocyty, lipokalina i angiogenina (20, 21, 22). W przypadku upośledzenia mechanizmów tolerancji lub ignorancji immunologicznej dochodzi do produkcji wielu cytokin zapalnych

i niekontrolowanego dostępu antygenów do komórek układu odpornościowego, a w konsekwencji do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych.

Nie tylko rogówka jest uprzywilejowana pod względem immunologicznym, bowiem również na terenie komory przedniej oka stwierdzono występowanie podobnego zjawiska (anterior chamber associated immune deviation – ACAID). Powstaje ono w odpowiedzi na antygen wprowadzony do przedniej komory oka i jest utrzymywane przez antygenowo specyficzne limfocyty T regulatorowe. ACAID jest zjawiskiem korzystnym, zmniejszającym ryzyko wystąpienia zapaleń wewnątrzgałkowych, przebiegających na tle nieprawidłowych reakcji immunologicznych oraz zwiększającym powodzenia w utrzymaniu przeszczepów rogówki (23, 24). Badania ostatnich lat wykazały również istotny wpływ limfocytów T regulatorowych CD4⁺CD25⁺ zależnych od IL-17A (cytokina prozapalna) w utrzymaniu stanu uprzywilejowania immunologicznego rogówki i zapobieganiu odrzucania przeszczepów rogówkowych u ludzi (25).

Receptory Toll-podobne

Receptory Toll-podobne (Toll-like receptors – TLR) po raz pierwszy zidentyfikowano u larw muszki owocowej, a nazwę Toll nadano genowi kodującemu receptor uczestniczący w rozwoju embrionalnym tego owada, a u osobników dorosłych w mechanizmach obronnych organizmu (26). TLR należą do grupy receptorów

PRR (pattern recognition receptors), czyli receptorów rozpoznających konkretne wzorce molekularne patogenów, które nazywano PAMP (pathogen associated molecular patterns; 27). Dzięki PRR organizm jest w stanie odróżnić antygeny obce od własnych (28).

Do tej pory u ssaków opisano 11 typów receptorów Toll-podobnych (od TLR1 do TLR11), a każdy z nich rozpoznaje tylko specyficzny wzór molekularny przypisany do danego patogenu (29). Strukturalnie receptory te mają postać transbłonowych białek z dwoma domenami: zewnątrzkomórkową, odpowiedzialną za rozpoznawanie ligandu i wewnątrzkomórkową, odpowiedzialną za przekazywanie sygnału. Receptory te są elementem składowym wrodzonej odporności i stanowią pierwszą linię obrony przed patogenami, tj. bakteriami, grzybami, wirusami, pasożytami (30). Wśród komórek rozpoznających patogeny za pomocą receptorów TLR wyróżnia się: makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki tuczne, eozynofile, neutrofile, limfocyty B, a także wiele innych komórek niezwiązanych z układem odpornościowym. Pobudzenie receptorów TLR przez produkty drobnoustrojów stanowi sygnał aktywujący mechanizmy odporności nieswoistej, a także swoistej, prowadząc do wzmożonej syntezy czynników przeciwbakteryjnych i cytokin prozapalnych, dojrzewania komórek dendrytycznych (wzrost ekspresji cząsteczek kostymulujących i MHC), które uzyskują większą zdolność do prezentacji antygenów. Aktywacja komórek APC poprzez TLR

powoduje wzrost syntezy cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), chemokin, tlenku azotu (NO) i wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych oraz kostymulujących (CD40, CD80, CD86) na tych komórkach (31). Receptory TLR uczestniczą również w regulacji odpowiedzi immunologicznej, ponieważ wpływają bezpośrednio lub pośrednio na funkcję limfocytów Treg CD4⁺CD25⁺, prowadząc do ich indukcji i hamowania odpowiedzi immunologicznej lub do zniesienia ich aktywności supresyjnej (kontrasupresji). Z tego wynika, że TLR stanowią pomost łączący odporność swoistą i nieswoistą, zapewniając tym samym sprawną walkę z patogenami. Ekspresję receptorów TLR wykazano w tęczówce, siatkówce, naczyńniówce i spojówce oka ludzi (33), a także w prawidłowej tęczówce koni (20).

Najważniejszymi składnikami ścian komórek bakteryjnych, które stymulują receptory TLR są: lipoproteiny (TLR1, TLR2), peptydoglikany bakterii Gram-dodatnich (TLR2), flagelina (TLR5), lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych (TLR4). Receptory TLR8 i TLR9 są uważane za specyficzne dla wirusowego DNA i RNA, natomiast grzyby stymulują receptory TLR2 (32). W ostatnich latach dowiedziano również wpływu pasożyta *Onchocerca* spp., będącego przyczyną ślepoty rzecznej (river blindness), na aktywację receptorów TLR4 (33).

Rola receptorów TLR wydaje się bardzo istotna w tworzeniu tolerancji immunologicznej powierzchniowych struktur oka wobec antygenów środowiskowych.

Tabela 1. Okulistyczne choroby immunologiczne u wybranych gatunków zwierząt

| Psy | Koty | Konie |
|--|---|---|
| Wrzodzące zapalenie kąta przysrodkowego oka* | eozynofilowe zapalenie rogówki i spojówki* | eozynofilowe zapalenie rogówki* |
| Zespół skórno-naczyniówkowy (zespół Vogt-Koyanagi-Harada-podobny)** | wrzodzące zapalenie rogówki i spojówki na tle zakażenia herpeswirusem typu 1 (FHV-1)* | przewlekłe powierzchniowe i głębokie zapalenie rogówki* |
| Pęcherzyce** | zespół suchego oka (KCS)* | punktowe zapalenie rogówki* |
| Martwicze zapalenie brzoju powiek* (zapalenie gruczołów Meiboma) | | niewrzdziejące zapalenie rogówki i błony naczyniowej (NKU)* |
| Grudkowe zapalenie spojówek* | | suche zapalenie rogówki i spojówki (KCS)* |
| Alergiczne zapalenia spojówek* | | wrzodzące zapalenie rogówki na tle zakażenia herpeswirusem 2 (EHV-2)* |
| Suche zapalenie rogówki i spojówki (KCS)* | | keratopatia rąbkowa* |
| Przewlekłe powierzchniowe zapalenie rogówki (łuszczka, pannus)* | | |
| Powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki* | | |
| Zapalenie śródbłonna rogówki (<i>endotelitis</i>) wywołane przez adenowirus typu 1 (CAV 1)* | | |
| Rozsiane zapalenie nadtwardówki Grudkowe zapalenie nadtwardówki i rogówki Martwicze zapalenie twardówki* | | |
| Zapalenie mięśni zewnątrzgałkowych (EOM)* | | |

* Choroby dotyczące tylko struktur powierzchniowych gałki ocznej i/lub narządów dodatkowych oka

** Układowe choroby autoimmunologiczne przebiegające z objawami okulistycznymi

W ostatnich latach dowiedziono, że ekspresja TLR2 i TLR4 zachodzi nie na powierzchni, ale wewnątrz komórek nabłonkowych rogówki. Takie umiejscowienie receptorów w zdrowych komórkach sugerować może tworzenie swoistego rodzaju stanu wyciszenia immunologicznego, mającego zapobiegać wystąpieniu procesu zapalnego, np. w odpowiedzi na fizjologiczną florę worka spojówkowego (35). W innych badaniach stwierdzono ekspresję TLR5 tylko w podstawnej i środkowej warstwie nabłonka rogówki, podczas gdy w warstwach powierzchniowych była ona nieobecna, co sugeruje istnienie potencjalnego mechanizmu unikowego chroniącego rogówkę przed ekspozycją immunologiczną na naturalną florę bakteryjną spojówki (36).

Autoimmunoagresja

Choroby autoimmunoagresyjne stanowią część znacznie szerszej grupy zaburzeń immunologicznych. W przypadku tych pierwszych dochodzi do identyfikacji antygeny będącego autoantygenem, natomiast w przypadku pozostałych chorób immunologicznych dochodzi do nieprawidłowej reakcji układu odpornościowego (nadreaktywności, niedoboru lub braku odpowiedzi immunologicznej). Choroby na tle autoimmunoagresji zarówno systemowej, jak i miejscowej stanowią istotny problem w praktyce weterynaryjnej. W wielu przypadkach ich etiopatogeneza jest słabo poznana, dlatego leczenie, często długotrwałe z uwagi na przewlekły charakter chorób, stanowi duży problem zarówno dla lekarzy weterynarii, jak samych właścicieli zwierząt.

Do chorób spotykanych w okulistyce weterynaryjnej o *stricte* autoimmunologicznym podłożu zaliczane są: przewlekłe powierzchowne zapalenie rogówki (fuszcza), zespół suchego oka (KCS), powierzchowne punktowe zapalenie rogówki, grudkowe zapalenie nadtwardówki i rogówki, martwicze zapalenie twardówki, eozynofilowe zapalenie rogówki i spojówki. W tabeli 1 zestawiono choroby na tle zarówno immunologicznym, jak i autoimmunologicznym u wybranych gatunków zwierząt. Z dostępnych danych literaturowych wynika, że choroby immunologiczne stanowią najczęstszy problem w okulistyce psów i koni.

Mechanizmy immunoregulacyjne powierzchniowych struktur oka ograniczają w znacznym stopniu intensywność stanu zapalnego i umożliwiają utrzymanie homeostazy w tym narządzie. Układ odpornościowy w swej istocie z jednej strony jest zaprogramowany do odpowiedzi na czynniki środowiskowe, w tym patogeny, ale z drugiej strony odpowiada za utrzymanie

tolerancji wobec własnych antygenów i mikroflory worka spojówkowego.

Aktywacja układu immunologicznego jest ściśle regulowana i wymaga współdziałania między wrodzonymi a nabytymi mechanizmami odpornościowymi. Mechanizmy wrodzone kontrolują początkowe etapy zakażenia, a także koordynują mechanizmy adaptacyjne, polegające na aktywacji limfocytów T i B (antygenowo swoistych) i tworzeniu pamięci immunologicznej. Nieprawidłowa aktywacja układu odpornościowego może skutkować rozwojem autoimmunoagresji względem własnych antygenów (37). Obecne koncepcje tłumaczące podłoże chorób autoimmunologicznych obejmują trzy zjawiska: mimikry molekularnej, „efektu przygodnego widza” (bystander activation) i rozprzestrzeniania epitopów (38).

Zjawisko mimikry molekularnej polega na homologii strukturalnej, serologicznej i funkcjonalnej pomiędzy epitopami drobnoustrojów a tkankami organizmu. Polega ona na indukowaniu przez te antygeny przeciwciał reagujących zarówno z antygenami patogenów, jak i własnych tkanek organizmu, czyli tzw. przeciwciał reagujących krzyżowo (39). Pomimo złożonych mechanizmów selekcji komórek układu odpornościowego mających na celu wykształcenie autotolerancji podczas dojrzewania limfocytów T w grasicy, w organizmie znajduje się znaczna liczba limfocytów T potencjalnie autoreaktywnych. W normalnych warunkach epitopy autoantygenów, obecne na grasicznych komórkach APC, wywołują selekcję negatywną, prowadzącą do śmierci autoreaktywnych limfocytów T. W warunkach prawidłowych naiwne autoreaktywne limfocyty T rozpoznające ukryte epitopy własne nie ulegają pobudzeniu, ponieważ antygen prezentowany jest tylko w małych stężeniach na profesjonalnych lub nieprofesjonalnych komórkach APC. W przypadku zakażeń bakteriami posiadającymi antygeny reagujące krzyżowo z własnymi ukrytymi epitopami może dochodzić do obładowywania profesjonalnych komórek APC przetworzonymi peptydami w stopniu wystarczającym do aktywacji naiwnych (dziewiczych) autoreaktywnych limfocytów T. Raz uczulone komórki T są w stanie rozpoznawać i reagować z epitopami własnymi na nieprofesjonalnych komórkach APC, gdyż nie wymagają sygnału kostymulującego i posiadają większe powinowactwo w stosunku do komórki docelowej w wyniku zwiększonej ekspresji dodatkowych cząsteczek adhezyjnych (18, 40). Taką reakcję krzyżową opisano pomiędzy antygenami bakterii z rodzaju *Leptospira* spp. a antygenami rogówki i siatkówki w przebiegu nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka u koni, czyli tzw. ślepoty miesięcznej (41, 42).

Zjawisko rozprzestrzeniania epitopów, rozpatrywane w kontekście stanu zapalnego i destrukcji tkanki docelowej, polega na przyspieszonej odpowiedzi immunologicznej względem jednego determinanta (epitopu) autoantygenowego na kolejne, które wcześniej nie były rozpoznawane jako obce przez limfocyty T i B (43, 44). Zrozumienie komórkowych i molekularnych podstaw tego zjawiska jest kluczowe dla wyjaśnienia patogenezy chorób autoimmunologicznych.

Kolejnym możliwym mechanizmem w rozwoju autoimmunoagresji może być przypadkowe pobudzenie autoreaktywnych limfocytów T przez niespecyficzny proces toczący się w ich sąsiedztwie, tak zwana bystander activation. Aktywacja ta może być wynikiem działania cytokin wytwarzanych w trakcie odpowiedzi na zakażenie, superantygenów (antygenów wzbudzających intensywną odpowiedź układu immunologicznego) lub ligandów receptorów rozpoznających produkty patogenów, a zwłaszcza receptorów z rodziny Toll. Innym wytłumaczeniem zjawiska przypadkowej aktywacji może być uwolnienie przez proces obronny autoantygenów, które w normalnej sytuacji pozostają niedostępne dla układu odpornościowego (38).

Artykuł ten stanowi próbę podsumowania współczesnego stanu wiedzy na temat budowy i funkcjonowania układu immunologicznego w obrębie powierzchniowych struktur gałki ocznej u zwierząt. W dostępnej literaturze niewiele jest danych dotyczących wyżej wspomnianych zagadnień u zwierząt, a których znajomość jest niezbędna do zrozumienia patogenezy chorób autoimmunologicznych stanowiących bardzo istotny problem w okulistyce weterynaryjnej. Zasadne jest zatem podejmowanie badań w tym kierunku z uwagi na fakt, iż często terapia chorób autoimmunologicznych u zwierząt opiera się na schematach leczenia ludzi, dających w wielu przypadkach mało satysfakcjonujący efekt, co może wiązać się z różnicami morfologicznymi i funkcjonalnymi pomiędzy okiem ludzkim a zwierzęcym.

Pismienictwo

1. Streilein, J.W., Niederhorn, J.Y., Shaddock, J.A.: Systemic immune unresponsiveness induced in adult mice by anterior chamber presentation of minor histocompatibility antigens. *J. Exp. Med.* 1980, **152**, 1121-1125.
2. Berry M., Ellingham R.: *Mucins on the ocular surface*. Taylor & Francis, New York 2005.
3. Basbaum C., Lemjabbar H., Longphere M.: Control of mucin transcription by diverse injury-induced signaling pathways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, **160**, 44-48.
4. Holly F. J.: Formation and rupture of the tear film. *Exp. Eye Res.* 1973, **15**, 515-25.
5. Paulsen F.P., Varoga D., Steven P.: Antimicrobial peptides at the ocular surface. W: Zierhut M, Stern M, Sullivan D.: *Immunology of the lacrimal gland, tear film and ocular surface*. Taylor & Francis, New York 2005.
6. Fleming A.: On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions *Proc. R. Soc. Lond.* 1922, **93**, 306.

7. Lal H., Ahluwalia B.K., Khurana A.K., Sharma S.K., Gupta S.: Tear lysozyme levels in bacterial, fungal and viral corneal ulcers. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1991, **69**, 530-532.
8. Davidson H.J., Blanchard G.L., Montgomery P.C.: Comparisons of tear proteins in the cow, horse, dog and rabbit. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994, **350**, 331-334.
9. Glasgow B.J., Gasyimov O.K.: Focus on molecules: tear lipocalin. *Exp. Eye Res.* 2011, **92**, 242-243.
10. Dartt D.A.: Tear lipocalin: structure and function. *Ocul. Surf.* 2011, **9**, 126-38.
11. Knop E., Knop N.J.: The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *Anat.* 2005, **206**, 271-85.
12. Hong I.H., Bae S.H., Lee S.G., Park J.K., Ji A.R., Ki M.R., Han S.Y., Lee E.M., Kim A.Y., You S.Y., Kim T.H., Jeong K.S.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the third eyelid conjunctiva in a dog. *Vet. Ophthalmol.* 2011, **4**, 61-65.
13. Gołęb J., Jakóbisikak M., Lasek W.: *Immunologia*. PWN, Warszawa 2005, s. 291.
14. Sugita S., Futagami Y., Horie S., Mochizuki M.: Transforming growth factor beta-producing Foxp3(+)/CD8(+)/CD25(+) T cells induced by iris pigment epithelial cells display regulatory phenotype and acquire regulatory functions. *Exp. Eye Res.* 2007, **85**, 626-36.
15. Banchereau J., Briere F., Caux C.: Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2000, **18**, 767-811.
16. Dana R.: Corneal antigen presentation: molecular regulation and functional implications. *Ocul. Surf.* 2005, **3**, 169-172.
17. Niederkorn J.Y., Peeler J.S., Mellon J.: Phagocytosis of particulate antigens by corneal epithelial cells stimulates interleukin-1 secretion and migration of Langerhans cells into central cornea. *Reg. Immunol.* 1989, **2**, 83-90.
18. Roitt L., Brostoff J., Male D.: *Immunologia*. PZWL, Warszawa 2000, s. 142.
19. Zhu S.N., Dana M.R.: Expression of cell adhesion molecules on limbal and neovascular endothelium in corneal inflammatory neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999, **40**, 1427-1434.
20. Gilger B.C.: Immunology of the ocular surface. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2008, **38**, 223-231.
21. Knop E., Knop N.: Anatomy and immunology of the ocular surface. *Chem. Immunol. Allergy.* 2007, **92**, 36-49.
22. Cursiefen C.: Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea. *Chem Immunol Allergy.* 2007, **92**, 50-7.
23. Niederkorn J.Y.: The induction of anterior chamber-associated immune deviation. *Chem. Immunol. Allergy.* 2007, **92**, 27-35.
24. Maślanka T.: CD8+ regulatory cells. *Med. Weter.* 2011, **67**, 91-96.
25. Cunnasamy K., Chen P.W., Niederkorn J.Y.: IL-17A-dependent CD4+CD25+ regulatory T cells promote immune privilege of corneal allografts. *J Immunol.* 2011, **15**, 6737-45.
26. Majewska M., Szczepanik M.: Rola receptorów toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja e regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Med. Hig Dośw.* 2006, **60**, 52-63.
27. Medzhitov R., Janeway C.A.: Decoding the patterns of self and nonself by innate immune system. *Science* 2002, **296**, 298-300.
28. Matzinger P.: The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002, **296**, 301-305.
29. Takeda K., Akira S.: Toll-like receptors in innate immunity. *Int. Immunol.* 2005, **17**, 1-14.
30. Chaudhuri N., Dower S.K., Whyte M.K., Sabroe I.: Toll-like receptors and chronic lung disease. *Clin. Sci.* 2005, **109**, 125-33.
31. Chang J.H., McCluskey P.J., Wakefield D.: Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease *Br. J. Ophthalmol.* 2006, **90**, 103-108.
32. Marshak-Rothstein A., Rifkin I.R.: Immunologically active autoantigens: the role of toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2007, **25**, 419-441.
33. Hise A.G., Gillette-Ferguson I., Pearlman E.J.: Immunopathogenesis of Onchocerca volvulus keratitis (river blindness): a novel role for TLR4 and endosymbiotic Wolbachia bacteria. *Endotoxin Res.* 2003, **9**, 390-394.
34. Chang J.H., McCluskey P., Wakefield D.: Expression of toll-like receptor 4 and its associated lipopolysaccharide receptor complex by resident antigen-presenting cells in the human uvea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004, **45**, 1871-1878.
35. Ueta M., Nochi T., Jang M.H., Park E.J., Igarashi O., Hino A., Kawasaki S., Shikina T., Hiroi T., Kinoshita S., Kiyono H.: Intracellularly expressed TLR2s and TLR4s contribution to an immunosilent environment at the ocular mucosal epithelium. *J Immunol.* 2004, **173**, 3337-47.
36. Zhang J., Xu K., Ambati B., Yu E.S.: Toll-like receptor 5-mediated corneal epithelial inflammatory responses to Pseudomonas aeruginosa flagellin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003, **44**, 4247-4254.
37. Stern M.E., Schaumburg C.S., Dana R., Calonge M., Niederkorn J.Y., Pflugfelder S.C.: Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation. *Mucosal Immunol.* 2010, **3**, 425-442.
38. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whittin J.L.: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006, **19**, 80-94.
39. Witkowska D.: Mimikra cząsteczkowa jako czynnik patogenności bakterii. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 1999, **53**, 554-558.
40. Peter J.B., Shoenfeld Y.: *Autoantibodies*. Elsevier, Amsterdam, 1996.
41. Deeg C.A., Pompetzki D., Raith A.J., Hauck S.M., Amann B., Suppmann S., Goebel T.W., Olazabal U., Gerhards H., Reese S., Stangassinger M., Kaspers B., Ueffing M.: Identification and functional validation of novel autoantigens in equine uveitis. *Mol. Cell Proteomics.* 2006, **5**, 1462-1470.
42. Deeg C.A., Amann B., Raith A.J., Kaspers B.: Inter- and intramolecular epitope spreading in equine recurrent uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006, **47**, 652-656.
43. Vanderlugt C.L., Miller S.D.: Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**, 85-95.
44. Vanderlugt C.J., Miller S.D.: Epitope spreading. *Curr. Opin. Immunol.* 1996, **8**, 831-836.

Lek. wet. Natalia Ziółkowska, Katedra Histologii i Embriologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, ul. Czapowskiego 13, 10-718 Olsztyn, e-mail: natalia.trzaska@uwm.edu.pl