

ИМУНСКИ СИСТЕМ УРЕТРЕ МУШКАРАЦА

Јелица СРЕТЕНОВИЋ-ВУКИЋЕВИЋ¹, Надежда МИЛОШЕВИЋ-ЈОВЧИЋ², Драгана ЂИРИЋ², Весна ИЛИЋ², Гордана СТЕФАНОВИЋ³, Љиљана МЕДЕНИЦА¹

1. Институт за дерматовенерологију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за медицинска истраживања, Београд; 3. Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Слузница мушке уретре је иницијално место инфекције бројним патогенима који су преносиви сексуалним путем. У њеним доњим сегментима се одвијају сложене активности везане за контролу инфекције и спречавање њеног ширења према горњим сегментима мушког гениталног тракта. Слузница урогениталног тракта и код мушкараца и код жена сагледава се као интегрални део свеколиког мукозног имунског система, али и као имунолошки самосвојни индуктивни простор са специфичним механизмима уграђивања и процесирања антигена и покретања секреторних имунских одговора. У великој мери неиспитан, имуноглобулински систем мушке уретре је предмет наших истраживања и повод за овај осврт на новија сазнања о мукозном имунитету, једном од узбудљивих поља савремених истраживања у имунобиологији.

Кључне речи: *MALT*, урогенитални тракт, инфекција, имуноглобулини.

УВОД

Уретра мушкараца је иницијално место инфекције бројним патогенима који су преносиви сексуалним путем и представља стратешко место имунолошке одбране од таквих организама. Као и у другим мукозним површинама, и у слузници уретре мушкараца доказано је присуство готово свих елемената неопходних за хуморалне и целуларне одговоре на инфекцију, а откада су добијени први јасни докази о насељавању лимфоцита у доње сегменте уретре, овом делу урогениталног тракта мушкараца приписује се доминантна улога у заштити мушког урогениталног тракта од ширења инфекције на његове више сегменте [1].

Патогенеза инфекција слузнице урогениталног тракта из перспективе имунског и инфламационог одговора на месту инфекције није довољно проучена, нарочито када је реч о генитоуринарном тракту мушкараца. Иако су рекурентне и хроничне инфекције гениталног тракта и код мушкараца и код жена уобичајене и честе, механизми који су укључени у њихово савладавање и спречавање реинфекција су умногоме непознати, што, с једне стране, отежава разумевање имунолошких последица инфекција тог тракта и њихову повезаност са клиничким манифестацијама болести, а, с друге стране, ограничава примену адекватних терапијских приступа и њихову ефикасност.

С обзиром на то да кључну компоненту заштите свих слузница представљају лимфоидно ткиво локализовано у њима и секреторни имуноглобулински систем, у тексту који следи биће изнети савремени погледи на имунски систем слузница уопште, са посебним освртом на новија сазнања о елементима овога система који се сматрају важним у имунолошкој одбрани слузнице мушке уретре [1], уз податке до којих смо дошли сопственим истраживањима.

Имунолошка заштита слузница

Имунолошка заштита и одбрана организма одвијају се посредством два одељка имунског система: системског – у оквиру којег кључну улогу имају костна срж, слезина и лимфни чворови – и мукозног – чија се одбрамбена улога базира на лимфоидним ткивима слузнице (мукозе) која облаже дигестивни, респираторни и урогенитални тракт [2]. Мукозне површине ових органских система су прекривене једнослојним или вишеслојним епителом [3] који формира чврсте баријере које одвајају унутрашње органе од окружења пуног потенцијалних патогена. Интегритет ових осетљивих целуларних баријера одржава се механизмима урођеног (природног) и стеченог (адаптивног) имунитета, што им даје значај како пасивних преграда, које физички ограничавају пролаз микроорганизама и парацелуларни пролаз већих молекула, тако и значај високорегулационих пролаза, који се „отварају” и „затварају” у одговору на догађаје у лумену, сигнале из ламине проприје и из самог епителијума [4, 5]. То је разлог зашто се слузница сагледава не само као проста „предстража” унутрашњем имунском систему [6], већ и као кључни фактор имунорегулације, како у њој самој, тако и унутар имунског система у целини. Механизмима те регулације у слузници усмеравају се исход и ефекти имунског одговора на микробне антигене, тј. прави се разлика између патогених агенаса, на које је неопходно одговорити, и непатогених, чије присуство треба толерисати (антигени хране, непатогени микроби црева и сл.). У контексту огромне антигенске концентрације, каква постоји, на пример, у цревима, одржавање равнотеже између оралне толеранције и активног имунског одговора представља централно питање мукозног имунитета [7].

Иако су многи процеси мукозног имунитета слични онима у системској имунолошкој одбрани, потребно да се на инвазију микроорганизама и потенцијал-

но штетних макромолекула којима је изложена слузница одговори на начин који умањује могућност запаљеног оштећења ткива слузнице довела је до развоја система одбране који многоме функционише и без укључивања инфламационих механизма (комплемент, фагоцитоза), којима се иначе разарају и елиминишу патогени када инвазирају дубља ткива [8]. Епителијум делује као брана сакупљању ћелија запаљења (неутрофила, еозинофила и др.), али у случају оштећења епителијалне баријере, до којег може доћи услед абнормалности у молекулским компонентама које обезбеђују чврст спој између епителијалних ћелија или услед дерегулације њихове функције, стварају се услови за иницијацију акутног инфламационог одговора слузнице [4].

Имунолошки систем слузница

У свим слузницама постоје лимфоидне ћелије које имају кључну улогу у обе гране (аферентне и еферентне) имунског одговора. Оне су дифузно расподеле међу епителијалним ћелијама – интраепителијални лимфоцити (ИЕЛ), и уз сам епителијални слој – *lamina propria*, или су груписане и дуж мукозних мембрана формирају високоорганизовано лимфоидно ткиво – *MALT* (*mucose associated lymphoid tissue*) (Схема 1а).

ИЕЛ су хетерогена популација мононуклеарних ћелија међу којима су најбројније $CD8^+$ T ћелије, како оне са $\alpha\beta TCR$ (T ћелијски антигенски рецептор), тако и оне са $\gamma\delta TCR$, што ове ИЕЛ разликује од других ткивних T ћелија које готово искључиво експримирају $\alpha\beta TCR$ [11]. Функција ИЕЛ је многоме непозната, али се претпоставља да део ИЕЛ има цитотоксичну активност [10], а да $\gamma\delta-T$ ћелије које су способне да продукују цитокине ($IL-5$, $IFN-\gamma$ и др.) могу модулирати функције епителијалних ћелија [11, 12].

Lamina propria је дифузно структурирани потпорни слој непосредно уз епителијум. Уз $CD4^+$ и $CD8^+$ T лимфоците (готово сви са $\alpha\beta TCR$), B лимфоците, макрофаге, дендритичне ћелије, маст ћелије и

нешто неутрофила, ламина проприја садржи мноштво плазма ћелија које секретују имуноглобулине (антитела), па се ова активност сматра главном ефекторном функцијом ламине проприје [13].

MALT се састоји од појединачних или мноштва лимфоидних групација (фоликула) са типичним герминалним центрима, парафоликуларним или интерфоликуларним површинама са T ћелијама и специјализованог куполостог региона (*dome area*) изнад сваког фоликула са дендритичним ћелијама, B ћелијама и $CD4^+$ T ћелијама, који ствара испупчење епителијума према лумену (Схема 1а) органа. Веза између лумена тракта и лимфоидног система фоликула остварује се посредством такозваних M (мембранозних) ћелија које облажу *dome area* [14]. Оне преко свог апикалног дела остварују контакт са луменом, а преко базолатералног дела са лимфоидним ћелијама фоликула (Схема 1б). Фоликули се лимфоцитима снабдевају из крви (у коју су доспели из костне сржи или тимуса) преко ендотелијалних венула [3, 14]. Развој *MALT* је вишестепени процес који укључује бројне сигналне механизме карактеристичне за генезу свих секундарних лимфоидних ткива, али и неке специфичне само за овај имунски систем [3]. *MALT* је нађен дуж свих делова гастроинтестиналног тракта (*GALT*), дуж горњих и доњих дисајних путева (*NALT* и *BALT*), на конјунктиви (*CALT*), у оралној дупљи, млечним жлездама и урогениталном тракту [15]. *GALT* је највише проучаван *MALT* и узима се као модел за друге сегменте мукозног система одбране. У њему су лимфоидни фоликули најорганизованији, у облику тзв. Пајерових (*Peyer*) плоча, и мада су анатомски слична лимфоцителнијална ткива нађена и у бронхијама, апендиксу и тонзилама, Пајерове плоче представљају прототип организовања имунолошких места мукозних површина уопште и примарна индуктивна места имунског одговора у имунском систему слузница [6]. Међутим, новији докази о постојању компензаторног индуктивног механизма у одржавању имунског система слузница негирају значај Пајерових плоча као есенцијалног елемента за индукцију имунских одговора у *GALT* [16].

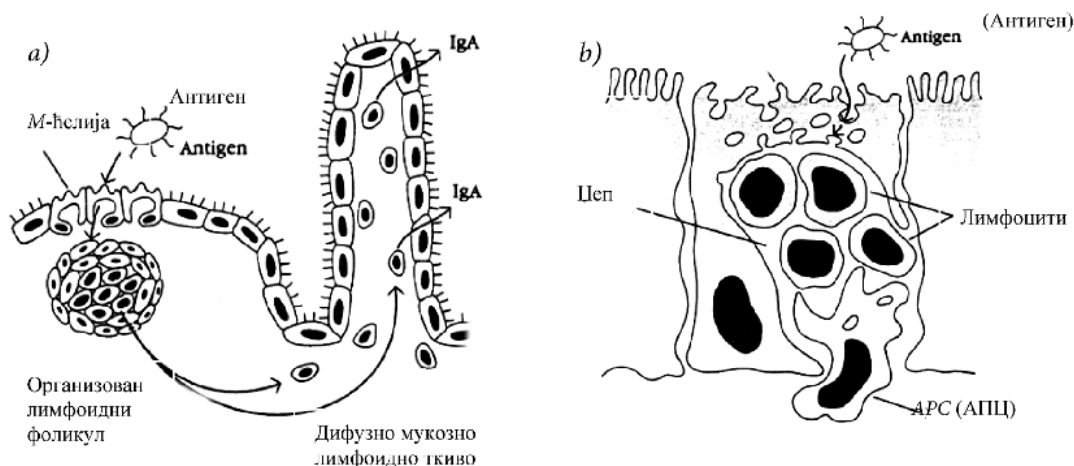


СХЕМА 1. Организација лимфоидног ткива слузнице (а) и структура M ћелија (б) [9].

ИМУНСКИ ОДГОВОР У MALT

Антигенска стимулација у MALT

ИмуНСКИ одговор у MALT започиње трансепителијалним транспортом антигенских супстанци из лумена дигестивног, респирационог или урогениталног тракта до имунокомпетентних ћелија овог ткива. Трансепителијални транспорт усмеравају цитокини и други молекули који преносе двосмерне сигнале између епителијалних и имуНСКИХ ћелија, одређујући да ли ће имуНСКИ одговор бити активиран или супримиран [4]. Транспорт антигена се одвија посредством M ћелија, а олакшавају га положај и специфична морфологија ових ћелија [14]. M ћелије на апикалном делу имају широке мембранозне израштаје преко којих остварују контакт са луменом, док је базолатералан део мембране дубоко увучен и формира интраепителијални џеп у који су накупљене фоликуларне скупине B ћелија, T ћелија и дендритичних ћелија (Схема 1b). M ћелије уграђују луминалне антигене ендоцитозом, увлачећи их у везикуле, путем којих их транспортују од луминалне до инвагиниране стране мембране и преносе их до „професионалних” антиген-презентујућих ћелија (APC) и лимфоцита у џепу [4]. Антигени пренети путем M ћелија кроз мембрану слузнице активирају лимфоците унутар фоликула („први сигнал”). Активирани ћелије напуштају потом своја индуктивна

места (Схема 2a) и лимфним путевима доспевају до локалних или удаљених лимфних чворова [3, 15], где се умножавају, да би потом преко *ductus toracicus MALT* доспеле у крвоток, њиме се поново вратиле (дисеминовале) до разних слузница и, напустивши крв, дистрибуирале у интерцелуларне просторе (екстравазација). Ту ће T лимфоцити обезбеђивати имунолошки надзор мукозних површина, а B лимфоцити ће се диференцирати у плазма ћелије („други сигнал”) које продукују и секретују имуноглобулине специфичне за те структуре [15, 17]. Имуноглобулини се транспортују кроз епителијалне ћелије у секрете лумена (Схема 2b), где реагују са антигенима присутним у лумену који су и покренули имуНСКИ одговор у MALT [9] и доводе до њихове неутрализације, аглутинације и/или опсонизације. Сматра се да се екстравазација B и T лимфоцита на ефекторска места у слузницама одиграва путем бројних адхезивних молекула експримираних на њима и на ендотелијалним ћелијама крвних судова (венула), на местима где имунокомпетентне ћелије екстравазирају. На експерименталним моделима је, на пример, утврђено да B и T лимфоцити екстравазирају у ламину проприју црева углавном помоћу леукоинтегрина $\alpha_4\beta_7$ (*homing receptor*), који реагује са васкуларним адхезином MAdCAM-1 [15]. Од дефинисане интеракције адхезивних молекула зависиће усмереност леукоцита ка специфичним местима мукозног система.

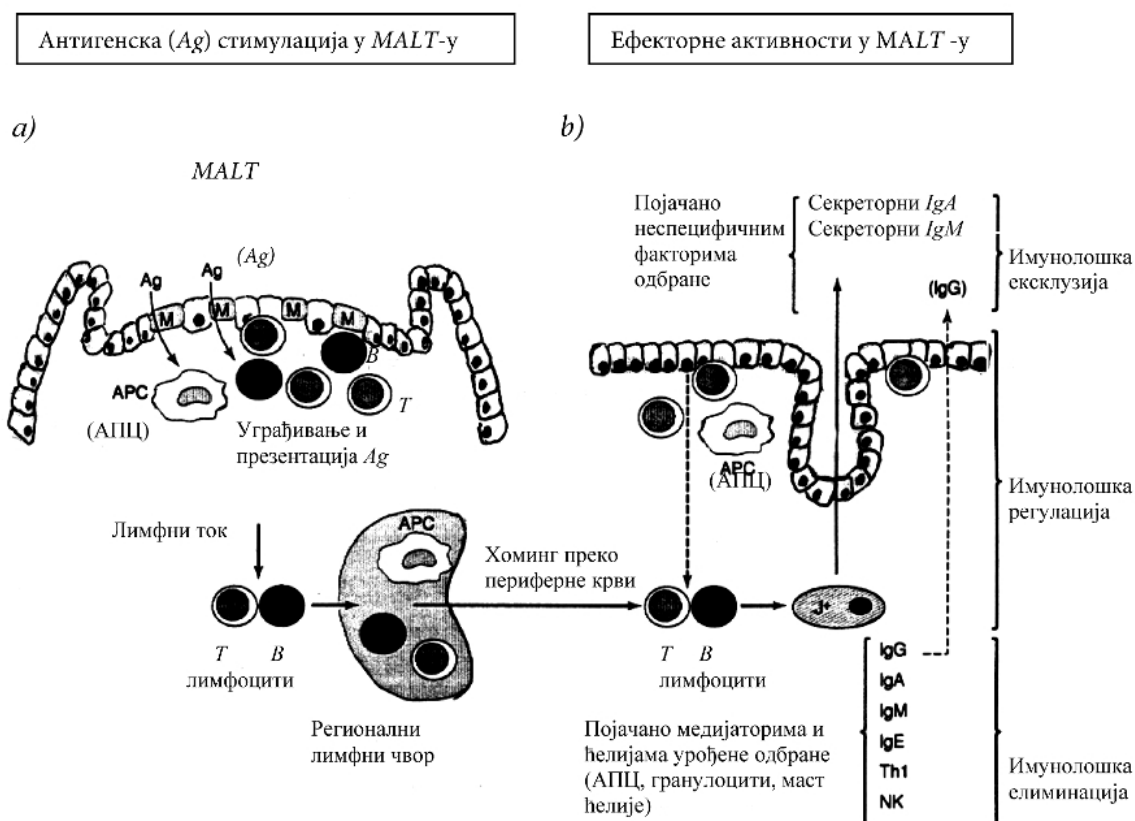


СХЕМА 2. Схематски приказ имунолошке одбране слузница [15].

Имуноглобулини у MALT

Имуноглобулини (антитела) су главни хуморални медијатори специфичног имунитета слузнице, превасходно локално синтетисани имуноглобулини А (*IgA*) и имуноглобулини М (*IgM*), и то њихове секреторне варијанте (*sIgA*, *sIgM*), а у појединим сегментима MALT и локално синтетисани или серумски имуноглобулини G (*IgG*) [15]. У садејству са урођеним неспецифичним одбрамбеним факторима антитела која доспеју у мукозне шупљине врше такозвану имунолошку ексклузију, којом се ограничава колонизација епитела микроорганизмима и инхибира пенетрација штетног антигеног материјала (Схема 2b). Будући да у слузници доминирају секреторни *IgA*, који не активирају комплемент класичним путем, имунолошка ексклузија је углавном неинфламаторни механизам заштите слузнице [15, 17]. Овој активности секреторни имуноглобулини могу допринети и „заробљавањем” антигена током свог проласка кроз епителијалне ћелије. На тај начин *IgA* и *IgM* могу неутрализовати вирусе интрацелуларно, вратити (изгурати) патогене назад у лумен и тако отклонити могућност било каквог оштећења епителијума путем цитоллизе [15]. Уколико имунолошка ексклузија подбаци, антигени који су продрли у епител бивају уклоњени из субепителијалне строме или ламине проприје механизмима имунолошке елиминације (Схема 2b) у којима учествују серумска и локално продукована антитела и Т ћелије, а појачавају их проинфламаторни механизми неспецифичне одбране [15]. Неуспешна или осујећена имунолошка елиминација може имати за последицу појаву запаљења слузнице и имунопатологију. Сврха секреторног имунитета је да се избегне такав – неповољан – исход [18].

Секреторни *IgA* (*sIgA*) представљају доминантна функционална антитела у мукозним секретима и прву имунолошку баријеру трансмукозној пенетрацији патогена [19]. Формирању секреторних *IgA* претходи ковалентно повезивање мономера *IgA* било које поткласе (*IgA1*, *IgA2*) у димере или веће полимере (*pIgA*) помоћу једног спојног пептида (Ј ланац) и трансцитотичко уграђивање секреторне компоненте. Синтеза и димеризација *IgA* одиграва се у плазма ћелијама локализованим у ламини проприји, а уграђивање секреторне компоненте током проласка *pIgA* кроз епителијалне ћелије (трансцитоза). За разлику од серумских имуноглобулина, који пасивно дифундују у секрете преко утврђених места или зона запаљења, *IgA* од којих ће настати секреторна варијанта ових имуноглобулина пролазе кроз епителијалне ћелије активним транспортом [17, 18]. Овај транспорт је основни биолошки процес који омогућава организмима сисара да *IgA*, локално синтетисане у ламини проприји, усмере ка разним мукозним површинама. Он се одвија посредством специјалног транспортног протеина, тзв. полиимуноглобулинског рецептора (*poli-IgR*), који је експримиран на базолатералним површинама епителијалних ћелија слузница (Схема 3). Процес траје око 30 минута, а започиње везивањем *pIgA* (највероватније преко Ј пептида) за екстрацелуларни део *poli-IgR* рецептора, да би се наставио интернализацијом створеног *pIgA/polI-IgR* комплекса, његовим увлачењем у транспортне везикуле и трансцитозом везикула кроз цитоплазму епителијалне ћелије до њене апикалне површине. На апикалној површини *poli-IgR* бива ензимски разложен, чиме се његов мембрански део, као нефункционалан, одваја од његовог екстрацелуларног дела, који остаје везан за *IgA* као тзв. секреторна компонента [17]. Овим процесом се уједно *IgA* (сада као секреторни *IgA*)

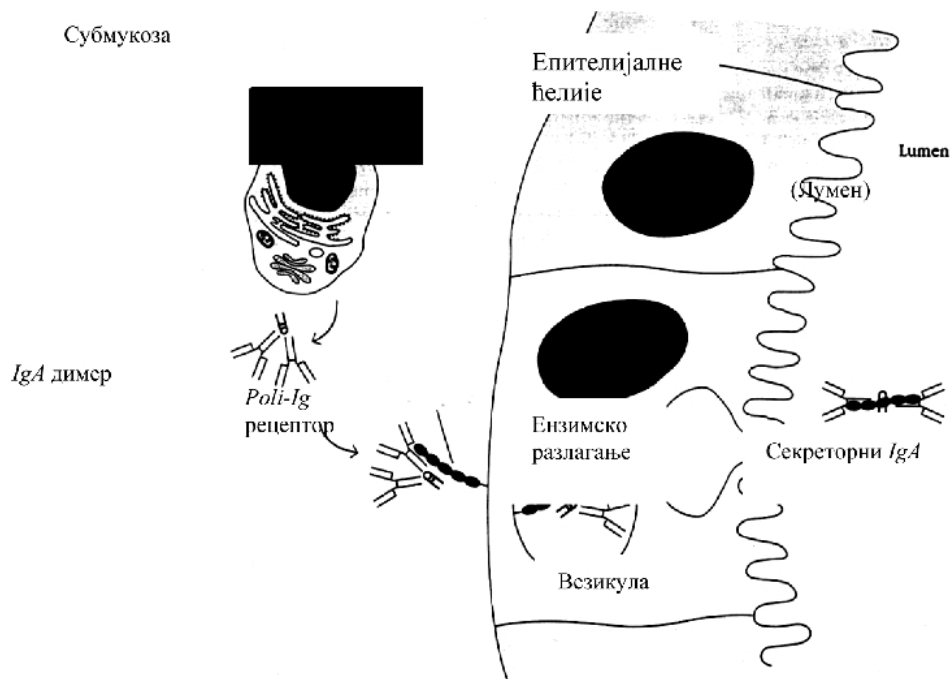


СХЕМА 3. Трансцитоза и стварање секреторних *IgA* [9].

ослобађају у лумен органа, где ће, реагујући са бактеријским и вирусним антигенима, спречавати везивање патогена за ћелије слузнице и блокирати вирусну и бактеријску колонизацију. Комплекси секреторних *IgA* и антигена бивају лако увучени у мукус и потом елиминисани струјним током муцина, који се одвија захваљујући перисталтичким кретањима (цревни тракт), трепљастим кретањима (респираторни тракт) и слично.

Секреторна компонента штити молекуле *IgA* од протеолизе, јер маскира делове њихове структуре који су осетљиви на ензимску деградацију, и тиме омогућава да *IgA* опстану дуже време у окружењу које обилује бројним протеазама [17].

Када код људи постоји селективна *IgA* дефицијенција, секреторни *IgM* могу компензовати недостатак *sIgA* и заштити мукозне површине [8, 17]. С обзиром на полимерну структуру и присуство спојног J пептида, *IgM* могу да везују секреторну компоненту на идентичан начин као и димери *IgA*. Они се подвргавају истим интрацелуларним механизмима трансцитозе кроз епителијалне ћелије као и *IgA* [17].

Индукција секреторног имунског одговора је често праћена појавом имуноглобулина G (*IgG*) у већој количини, који у секрете доспевају углавном из серума, а у мањој мери се синтетишу локално. *IgG* доспевају из серума у секрете пасивном парацелуларном дифузијом и представљају важан протективни фактор на мукозним површинама на којима је опасност од протеолитичке деградације њихових молекула мања, а какве су, на пример, оне у респираторном и женском гениталном тракту [15, 17]. Локална синтеза *IgG* је, судећи по присуству одређених плазмочита, углавном везана за доминантну продукцију неке поткласе [8].

Изотипска преоријентација (*switch*) у *MALT*

Тенденција хуморалног имунског одговора у мукозном имунском систему да фаворизује синтезу *IgA* је у вези са факторима микрооколине који детерминишу изотипску диференцијацију имуноглобулина и коекспресију J пептида у *B* лимфоцитима [15, 19]. Да би могао да подржи секреторни имунитет, *MALT* мора да фаворизује развој и дисеминацију *B* ћелија у којима је појачана експресија J пептида, што је предуслов за формирање полимерних форми *IgA* (и *IgM*) које се помоћу *poly-IgR* могу транспортовати на удаљена места деловања [15]. Молекулски механизми који доводе до преференцијалне локалне синтезе једне категорије имуноглобулина су умногоме непознати. Они у основи одговарају механизмима изотипске преоријентације (изотипски *switch*) до које долази у зрелим *B* лимфоцитима после њиховог контакта са антигеном, а после које ћелија прелази са синтезе једне на синтезу друге класе имуноглобулина и, уместо *IgM* и *IgD*, који су до тада функционисали као рецептори за антиген, експримира на мембрани имуноглобулине преоријентисаног изотипа (*IgA*, *IgG* или *IgE*). Изотипска преоријентација је завршни догађај у низу контролисаних

догађаја у процесу реаранжмана имуноглобулинских гена и њиме је детерминисан онај ступањ у зрелости ћелија *B* ћелијске линије на коме оне стичу капацитет да пролиферишу и да се диференцирају у плазма ћелије које ће секретовати имуноглобулине преоријентисаног изотипа [20].

Иако је до краја нејасно на који начин лимфоцитијалне структуре покрећу хуморалне имунске одговоре у којима доминира једна имуноглобулинска категорија, као највероватнији медијатори изотипске преоријентације према *IgA*, диференцијације *B* ћелија у *IgA* прекурсорске ћелије и иницијације преважно *IgA* одговора у мукози помињу се активирани локални $CD4^+$ T лимфоцити и локално секретовани цитокини [6, 8, 19], али се не искључује могућност да *B* ћелије буду у костној сржи покренуте ка изотипској преоријентацији према *IgA*, а потом се селективно населе у лимфне чворове мукозе [21].

Одељци *MALT* у којима се доминантно стварају *IgG* садрже *B* ћелије у фази терминалне диференцијације у којима је експресија J пептида незнатна или је нема. За такве *B* ћелије се сматра да припадају зрелим клонима који су прошли неколико „рунди” стимулације у герминалним центрима и који, због исцрпљености својих ефекторних потенцијала и умањења потенцијала да стварају нове ћелије памћења, бивају задржани у локалној средини како би били елиминисани апоптозом [15]. Међутим, међу *B* ћелијама *MALT* постоје и оне које на секреторним ефекторним местима завршавају као имуноцити у којима је експримиран J пептид, али уместо *IgA* производеју *IgD* и *IgG*. За ове ћелије се сматра да представљају ране ефекторне клоне настале пребрзим сазревањем тек створеног клона који је, нормално, био предодређен да продукује полимере *IgA* [15].

ИМУНОЛОШКА ХОМЕОСТАЗА СЛУЗНИЦЕ

Проинфламаторни потенцијал унутар разних слузница не узрокује клиничке симптоме све док је локална имунолошка хомеостаза под контролом. *IgA* могу утицати на ту хомеостазу везивањем за *Fcα* рецепторе на разним леукоцитима у ламини проприји [17]. Они тиме могу супримирати привлачење неутрофила, еозинофила и моноцита и смањити могућност ослобађања бројних медијатора запаљења из њих, могу утицати на смањење секреције проинфламаторних цитокина (нпр. *TNF-α*) из активираних моноцита и макрофага слузнице и/или инхибирати активацију моноцита и неутрофила која резултира стварањем реактивних интермедијера кисеоника [17]. Међутим, када секреторни систем није у стању да савлада перзистентно присутан антиген у слузници, може доћи до снажног локалног *IgG* одговора, евентуално комбинованог са *IgE* одговором код atopичних особа. Због њихових флогистичких карактеристика, путем ових антитела може доћи до „патотогичне потенцијације” локалног имунитета, што се сматра секундарном линијом одбране слузнице у неутрализацији штетних фактора. Она, међутим, може као локалну последицу имати изражене промене имунолошке хомеостазе слузнице

це, праћене појачаном и непрекидном инфламаторном реакцијом. Претпоставља се да се такав механизам налази у основи хроничних запаљенских болести мукозних мембрана [8, 17].

ИМУНОЛОШКА ОДБРАНА СЛУЗНИЦЕ УРОГЕНИТАЛНОГ ТРАКТА

Рекурентне и хроничне инфекције су честе и у уринарном и у репродуктивном тракту мушкараца и жена. Механизми којима се оне свладавају су углавном непознати и проучавани су превасходно код жена. Иако урогенитални тракт нема класично организоване структуре *MALT* [22], епител вагине, цервикса и утеруса садржи антиген-презентујуће ћелије са *MHC* молекулима класе *II* [23, 24] и имуноците, што одражава имунокомпетентност ових одељака репродуктивног тракта жена и објашњава постојање локалног имунског одговора и појаве *IgA* и *IgG* антители у женским гениталним секретима [22].

О имунском систему слузнице мушког гениталног тракта има мање података него о женском, пре свега због техничких, али и етичких аспеката везаних за поступке прикупљања гениталних секрета мушкараца [2]. Ипак, подаци којима се располаже указују на то да је мушка уретра веома динамично имунокомпетентно ткиво које поседује све елементе и за целуларне и за хуморалне имунске одговоре [1].

Уретра је цев дужине 16 cm. Клинички, уретра се дели на предњу (*pars anterior*) и задњу (*pars posterior*) уретру, а топографски на простатични део (*pars prostatica*) са семеним брестом и изводним каналима простате, опнасти део (*pars membranacea*) – уз који су приљубљене булбоуретералне Куперове жлезде – и спонгиозни, односно кавернозни део (*pars spongiosa* или *pars cavernosa*) са булбарном (*fossa bulbi*) и чунастом (*fossa navicularis*) јамом. Уретра је обложена вишеслојним епителом. Доњи, дистални део (*meatus urethre*) је обложен сквамозним, вишеслојним епителом који кератинизира, док су дубљи делови уретре обложени вишеслојним цилиндричним епителом. У ламини проприји уретре локализоване су бројне жлезде које својим секретом влаже површину мукозе. То су у предњем делу уретре Литреове, а у опнастом делу Куперове жлезде, које стварају вискозан преејакулаторни секрет, којим се преносе сперматозоиди током ејакулације.

Сви региони уретре садрже *T* лимфоците. И *CD8+* и *CD4+* субпопулације *T* ћелија су присутне у ламини проприји и епителијуму, али *CD8+* ћелије преовлађују. Њима се приписује супресорска улога у имунолошкој реакцији на антигене сперматозоида, као и цитотоксични ефекти. Слузница уретре садржи и интраепителијалне дендритичне ћелије и макрофаге, с тим што је њихова расподела различита у различитим регионима уретре [1]. У доњем делу уретре слузница *meatus* и *fossa navicularis* садржи интраепителијалне дендритичне ћелије и мало макрофага, док дубљи делови уретре садрже више макрофага у ламини проприји и епителијуму, а не садрже дендритичне ћелије. Уретра садржи и велики број плазма ћелија које продукују *IgA* и *J* пептид, а на епителијалним ћелијама је нађен експримиран *pIgR*, што указује на то да је уретра активно место локалне синтезе секреторних *IgA* и имунолошке одбране у којој ови имуноглобулини учествују [1]. Имунохистохемијске анализе су показале да епител простатичне жлезде и уретре садржи и ћелије које секретују *IgM*, па се сматра да је присуство *IgM* на мукозним површинама мушког гениталног тракта резултат активне секреције [25]. Скупине *IgM* и *IgG* позитивних (имунохистохемијски) имунокомпетентних ћелија су уочене и у субепителијалним слојевима свих региона мушког гениталног тракта. На основу имунохистохемијских испитивања антимикробијалне активности секреторних *IgA* сматра се [26] да секреторни *IgA* имају запажену улогу у механизмима локалне одбране у доњем делу гениталног тракта, док је у горњим сегментима специфична локална одбрана редуктована, а имуноглобулини повезани са њом највероватније потичу из серума [25].

Секрети мушког гениталног тракта садрже имуноглобулине продуковане локално и пореклом из серума. У преејакулату и семиналној плазми доказано је присуство *IgA*, *IgM* и *IgG*, али у променљивим количинама, што се тумачи разликама у поступцима за прикупљање, методама и стандардима за мерење нивоа имуноглобулина и присуством протеолитичких ензима који су битни за ликвефакцију семена, али који могу довести и до деградације имуноглобулина [2]. На основу паралелних мерења нивоа протеина пореклом из крвне плазме (албумина, трансферина) и имуноглобулина у ејакулату, претпоставља се да већина *IgG* који су присутни у ејакулату потиче из циркулације, а да су *IgA*, који углавном припадају секреторним *IgA*, локалног порекла [1].

Наша истраживања спроведена на 78 мушкараца са акутним и хроничним уретритисом, изазваним разним узрочницима, дала су оригиналне податке о нивоу и расподели имуноглобулина и њиховог међусобног односа у секрету уретре мушкараца и показала да су у локалну заштиту слузнице овог дела мушког урогениталног тракта укључена два изотипа имуноглобулинског система за које се сматра да имају кључну улогу у имунолошкој хомеостазу слузница уопште [27]. У секретима који су сакупљени из лумена уретре, претежно из *fossa navicularis*, којој се и приписује доминантна улога у имунолошкој активности уретре [1], откривени су *IgG* и *IgA* у различитим концентрацијама. Варијације у садржају ове две класе имуноглобулина у мономикробним и полимикробним инфекцијама уретре су указале на то да постоји извесно квантитативно померање имуноглобулина у коинфекцији уретре. Оно се огледа у несразмери у променама нивоа *IgA* (незнатне) и *IgG* (изражене) које прате мономикробне, односно полимикробне инфекције, у повећању нивоа *IgG* у хроничној фази у односу на акутну фазу мономикробних и полимикробних инфекција и, посебно, у упадљиво високим нивоима *IgG* којима је праћен хроничитет полимикробних у односу на хроничитет мономикробних инфекција. Повећање нивоа *IgG* и релативна „стагнација” нивоа *IgA*, који прате и акутну и хроничну фазу мономикробне и полимикробне инфекције, указују на то да би у основи овог

селективног померања можда могао бити покушај одбрамбеног система уретре да фаворизовањем синтезе IgG надомести слабење локалне одбране, које је проузроковано евентуалним смањењем количине IgA, до којег долази услед бактеријског разлагања IgA молекула током инфекције [28]. С обзиром на присуство узрочника инфекције у лумену баш оног дела уретре који располаже свим елементима неопходним за антигенску презентацију и хуморалне одговоре [1], може се рећи да део слободних IgG у уретралном брису мушкараца припада популацији локално синтетисаних IgG. Локална изотипска преоријентација IgM у IgG уместо у IgA може бити покрепута у слузници као резултат промена у цитокинском профилу и може резултирати прозапаљенским локалним имуноглобулинским одговором [21].

ЗАКЉУЧАК

Слузнице и мушког и женског гениталног тракта представљају зоне велике изложености егзогеним агенсима, укључујући потенцијално штетне микроорганизме. Оне су врата за улазак сексуално преносивих болести вирусног, бактеријског, гљивичног и паразитског порекла. Око 120 милиона случајева таквих обољења годишње се открије у свету, укључујући и инфекције HIV [2]. Сматра се да би за превенцију тих болести била значајна могућност индуковања имунских одговора у гениталном тракту. Дихотомија у целуларним миграцијама унутар MALT наговештава могућност постојања специфичних механизма уграђивања и процесирања антигена и покретања мукозног имунитета у појединим његовим одељцима [15, 29]. Молекулски и функционални профил уретралних имуноглобулина и њихова концентрација у инфекцијама уретре представљају кључни аспект дизајнирања локалних вакцина, јер је преваленција одређених категорија имуноглобулина у слузници уретре мушкараца током инфекције уретре од суштинске важности за ефикасну неутрализацију узрочника, али и за запаљенске процесе у слузници [29, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Pudney J, Anderson DJ. Immunobiology of the human penile urethra. *Am J Pathol* 1995; 147:155-65.
2. Mestecky J, Fultz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Inf Dis* 1999; 179(Suppl 3):S470-S474.
3. Debard N, Sierro F, Kraehenbuhl J-P. Development of Peyer's patches, follicle-associated epithelium and M cell: Lessons from immunodeficient and knockout mice. *Semin Immunol* 1999; 11:183-91.
4. Perdue MH. Mucosal immunity and inflammation III. The mucosal antigen barrier: cross talk with mucosal cytokines. *Am J Physiol* 1999; 277:G1-G5.
5. Ganz T. Epithelia: Not just physical barriers. *PNAS (Proc Natl Acad Sci)* 2002; 99:3357-8.
6. Kelsall BL, Strober W. Host defences at mucosal surfaces. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds). *Clinical immunology, Principles and practice*. Mosby, Baltimore 1996; Chapt 21:299-332.
7. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells – polarity and complexity. *Immunol Today* 2000; 21:123-7.
8. Goldblum RM, Hanson LC, Brandzaeg P. The mucosal defence system. In: Stiehm ER (ed). *Immunologic disorders in infants and children*. Saunders, Philadelphia, 1996; 159-99.
9. Kuby J. *Immunology*. Freeman and Comp, New York 1994; Chapt 3: 47-84.
10. Simecka JW. Mucosal immunity of the gastrointestinal tract and oral tolerance. *Adv Drug Delivery Rev* 1998; 34:235-59.
11. Kagnoff MF. Mucosal immunology: new frontiers. *Immunol Today* 1996; 17:57-63.
12. Nanno M, Kanamori Y, Saito H. et al. Intestinal intraepithelial T lymphocytes. *Immun Res* 1998; 18:41-53.
13. Lewis D, Hariman GR. Cells and tissues of the immune system. Mucosal immune system. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds). *Clinical immunology, Principles and practice*. Mosby, Baltimore 1996; Chapt 2: 29-33.
14. Gebert A. The role of M cells in the protection of mucosal membranes. *Histochem Cell Biol* 1997; 108:455-70.
15. Brandzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN et al. Regional specialization in the mucosal immune system: What happens in the microcompartments? *Immunol Today* 1999; 20:141-51.
16. Yamamoto M, Rennett, McGhee JR, et al. Alternate mucosal immune system: Organized Peyer's patches are not required for IgA responses in the gastrointestinal tract. *J Immunol* 2000; 164:5184-91.
17. Brandzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS (Acta Pathol Microbiol Immunol Scand)* 1995; 103:1-19.
18. Robinson JK, Blanchard TG, Levine AD et al. A mucosal IgA-mediated excretory immune system in vivo. *J Immunol* 2001; 166:3688-92.
19. Fagarasan S, Howo T. Intestinal IgA synthesis: Regulation of front-line body defences. *Nature Rev* 2003; 3:63-72.
20. Zhang K. Immunoglobulin class switch recombination machinery: progress and challenges. *Clin Immunol* 2000; 95:1-8.
21. Thoree VC, Golby SJC, Boursier L, et al. Related IgA1 and IgG producing cells in blood and diseased mucosa in ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51:44-50.
22. Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract. *J Rep Immunol* 1997; 36:23-50.
23. Wira CR, Rossall RM. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in vagina. *Immunology* 1995; 84:505-8.
24. White HD, Yeaman GR, Givan AL, Wira CR. Mucosal immunity on the human female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagina of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Rep Immunol* 1997; 37:30-8.
25. Sirigu P, Perra MT, Maxia C, Usai E. IgM and IgG in the human male genital tract. *Arch Androl* 1997; 39:45-53.
26. Sirigu P, Perra MT, Turno F. Immunohistochemical study of secretory IgA in the human male reproductive tract. *Andrologia* 1995; 27:335-9.
27. Sretenović-Vukićević J. Podaci iz doktorske teze (u izradi) „Polimikrobne infekcije uretre muškaraca“, 2003.
28. Hedges SR, Mayo MS, Mestecky J, et al. Limited local and systemic antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* during uncomplicated genital infections. *Infect Immun* 1999; 67:3937-46.
29. Externest D, Meckelein B, Schmidt MA, Frey A. Correlation between immune responses at different mucosal effector sites are controlled by antigen type and dosage. *Infect Immun* 2000; 68:3830-9.
30. Stubbe H, Berdoz J, Kraehenbuhl J-P, Corthésy B. Polymeric IgA is superior to monomeric IgA and IgG carrying the same variable domain in preventing *Clostridium difficile* toxin A damaging of T84 monolayers. *J Immunol* 2000; 164:1952-60.

Nadežda MILOŠEVIĆ-JOVČIĆ
 Institut za medicinska istraživanja
 Dr Subotića 4, 11129 Beograd
 Poštanski pregradak: br. 102
 Tel: 011 684 484, 685 788 / lokal 13
 E-mail nadamj@imi.bg.ac.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 15. 4. 2003. године.