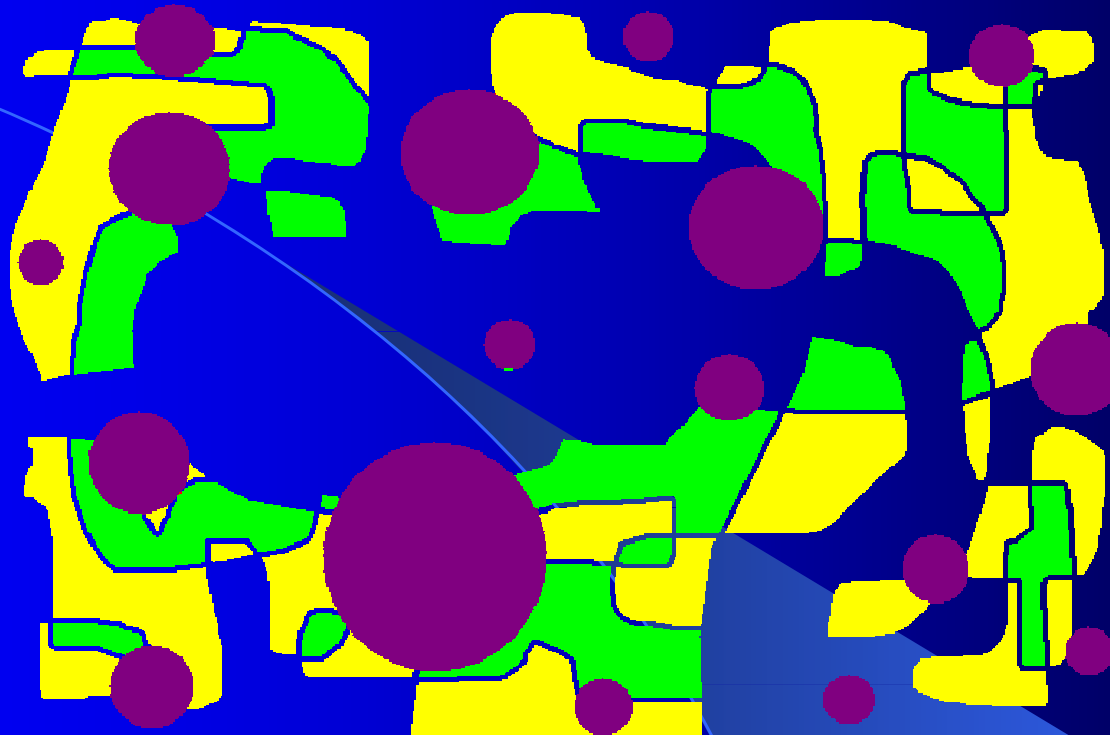


Základy imunologie



Mikrobiologie a imunologie – BDKM021

Téma 5

Ondřej Zahradníček

Základy imunologie

- **Imunologie** kdysi byla součástí mikrobiologie (a ta zase ještě dřív součástí patologie). Nyní je však již samostatným oborem. Existují samostatné imunologické laboratoře, nebo jsou součástí velkých klinických laboratoří
- S imunologií úzce souvisí **alergologie** a v řadě případů se stává součástí imunologicko-alergologických oddělení a ústavů.

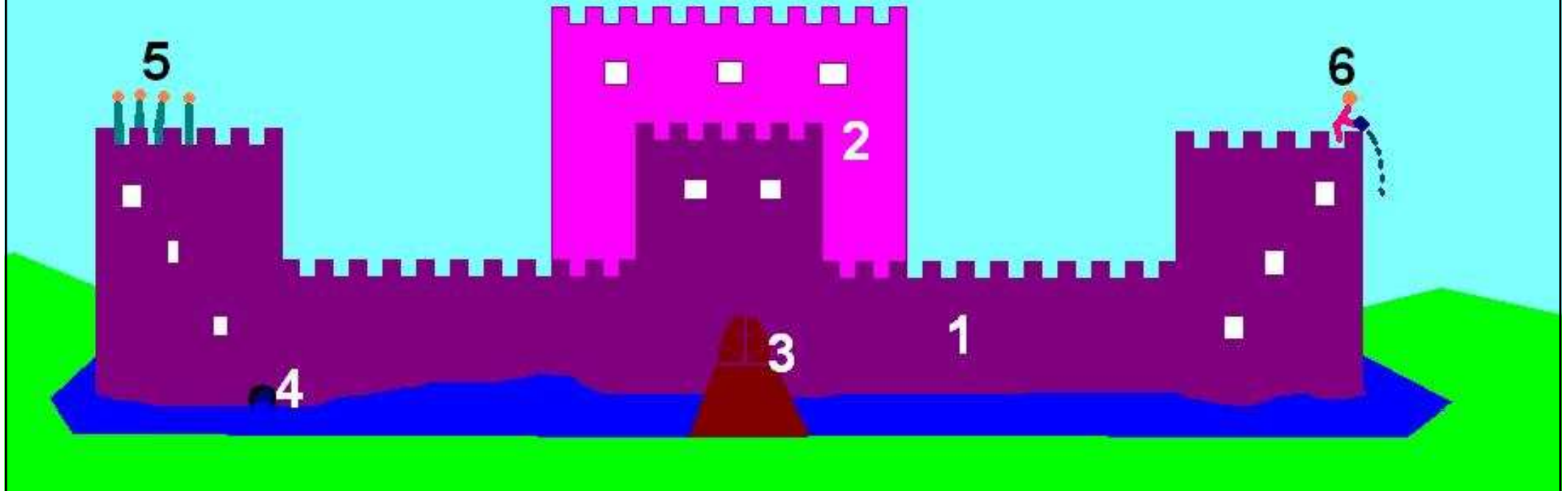
Základní rozdělení mechanismů obranyschopnosti organismu

Anatomické bariéry a funkční mechanismy			
imunita	Vlastní	Nespecifická buněčná	Nespecifická látková
		Specifická buněčná	Specifická látková

Anatomické bariéry a funkční mechanismy

- **Kůže** – neporušenou kůží proniká jen málo mikrobů
- **Sliznice** – zranitelnější, ale zase má spoustu mechanismů, jak čelit infekci
- **Funkční mechanismy:** pohyb řasinek, kýchání, kašláni, smrkání, zvracení, průjem, močení (vypuzení proudem moče)
- **Prostředí nevyhovující mikrobům:** nízké poševní pH, zvýšená teplota u viróz apod.

Hrad Imunštejn



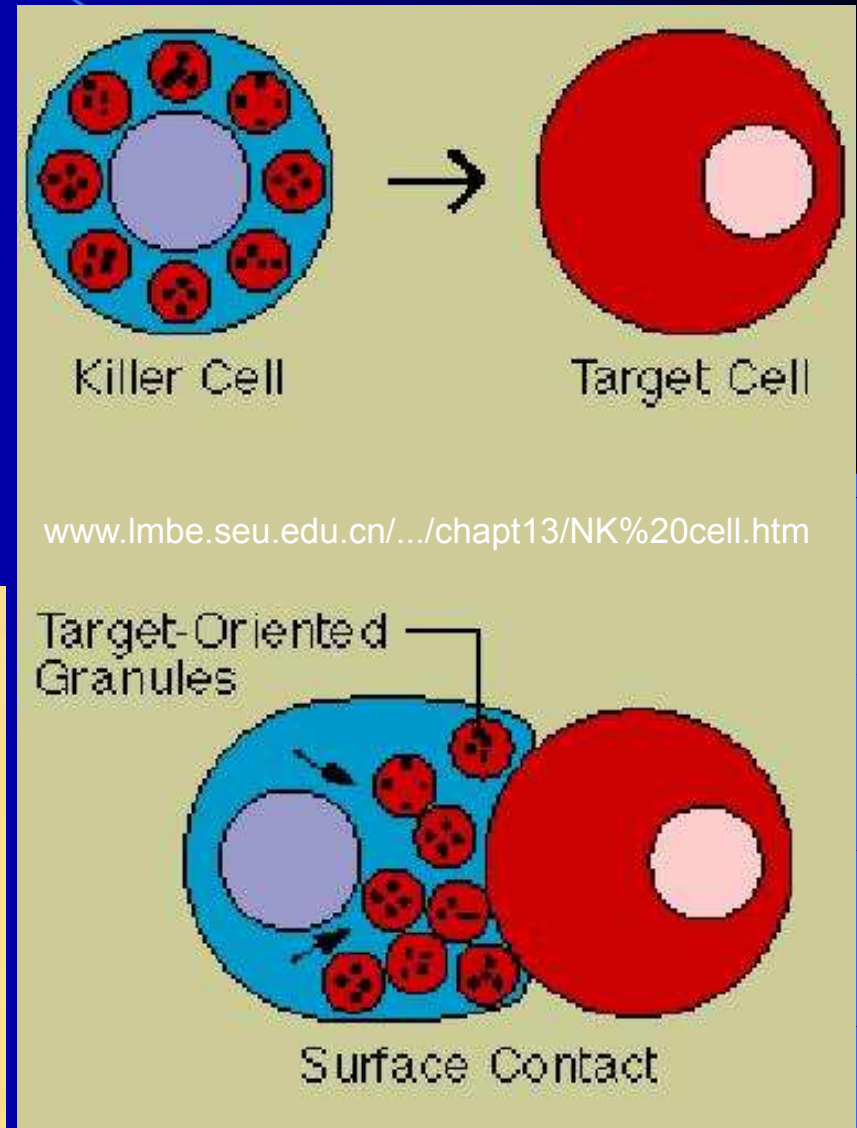
- 1 – vnější hradba (kůže)
- 2 – vnitřní opevnění (hematoencefalická bariéra)
- 3 – dubová brána (sliznice – slabší než hradby, ale pevná)
- 4 – stoka (teoreticky možnost vniknout dovnitř, ale proud odpadní vody brání vniknutí)
- 5 – obránci hradu (buněčná imunita)
- 6 – vylévání horké vody přes hradby (vylévání produktů toxických pro útočníka, humorální imunita)

Nespecifická buněčná imunita

- **neutrofily** – je jich nejvíc, krátká životnost, nedělí se, musí "uzrát" nové
- **monocyty** (v periferní krvi) / makrofágy – (ve tkáních) – dlouhá životnost, mohou se dělit
- **eozinofily** – zmnoženy u některých typů alergie a u infestací červy
- **bazofily** (v krvi) / **mastocyty** (ve tkáních) – po aktivaci (kontaktu s cizorodým materiálem) uvolňují histamin a jiné látky
- **NK-buňky** (z anglického natural killer) přímo, bez imunizace zabíjejí cizorodé nebo i vlastní, ale "zvrhlé" buňky (nádorové, nakažené)

Různé typy bílých krvinek

<http://dispourquoipapa.free.fr/imgfiches/ho0044/leucocyte.jpg>



<http://svtboudier.free.fr/classede3eme/immunite/lympho.png>

Nespecifická humorální imunita 1

- **Histamin** a další látky uvolňované bazofily – rozvoj takzvaných atopických příznaků – rýma, astma, kopřivka
- **Komplement** = 7 – 10 % sérových globulinů, hlavně z β -frakce; může být aktivován nespecificky (pomalu) nebo pomocí protilátek (rychle). Funkce:
 - **chemotaxe** – "přilákání" bakterií
 - **opsonizace** – "ochucení" bakterií, aby "chutnaly" leukocytům
 - **podíl na ničení bakterií** a jiných cizorodých faktorů

Nespecifická humorální imunita 2

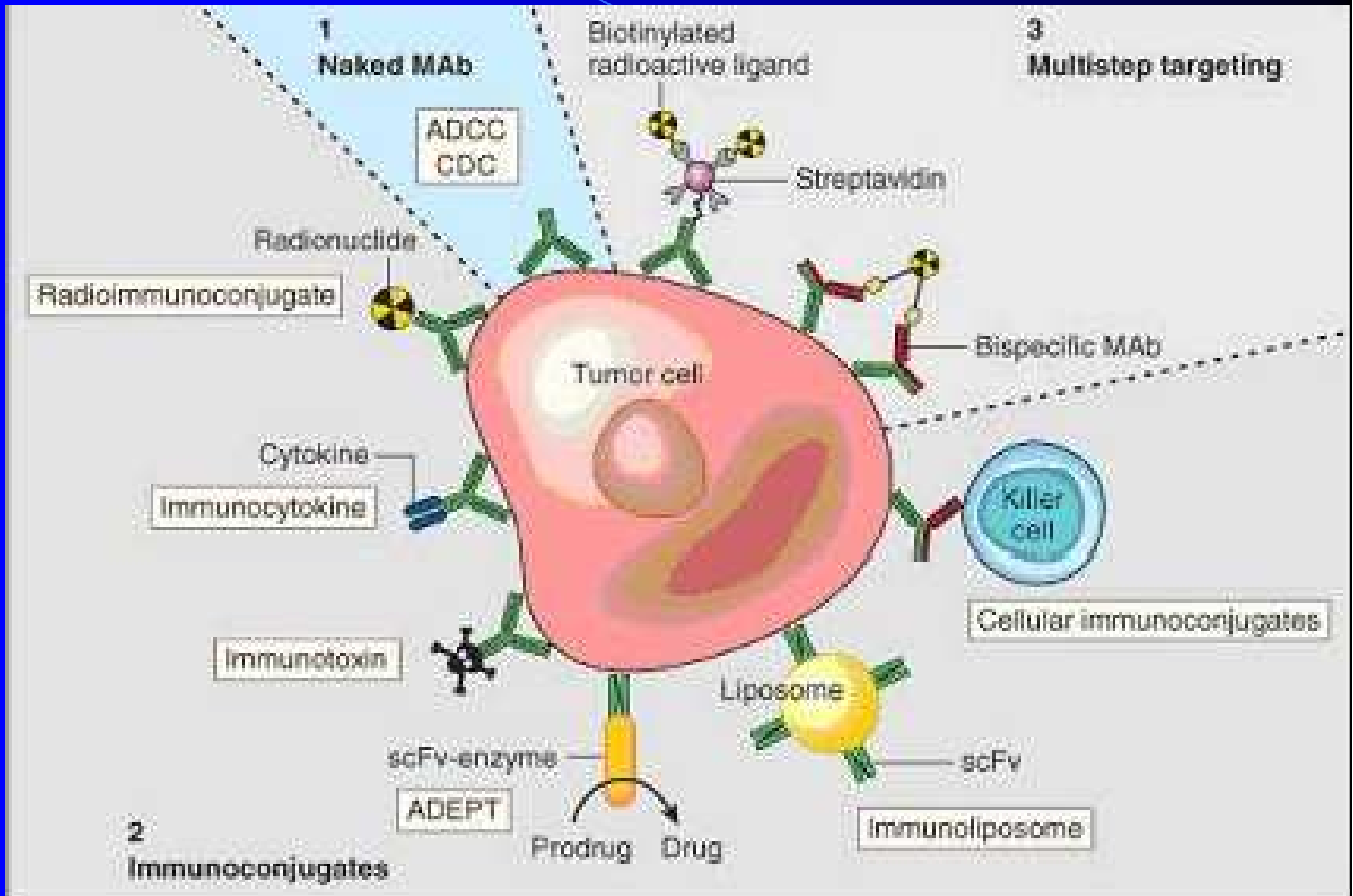
- **Interleukiny** – produkovány různými leukocyty po kontaktu s cizorodým materiálem, mnoho typů, funkce:
 - **horečka** (protože zvýšená teplota ničí některé mikroby, zejména viry)
 - **mobilizace některých hormonů** a naopak utlumení těch, které nejsou při infekci potřeba
 - spousta **dalších vlivů** na chování makroorganismu
- **Lymfokiny** – produkovány některými lymfocyty, funkce:
 - "**přilákání**" a **aktivace buněk**, zodpovědných za zánět (neutrofily, makrofágy)
 - podpora **množení aktivovaných lymfocytů**
- **Interferon** – účinný proti virům a některým nádorům

Specifická buněčná imunita: zaměřená hlavně na nitrobuněčné parazity (viry, TBC)

- **Lymfocyty** – vznik v kostní dřeni, vyskytují se hlavně v mízních uzlinách a slezině, při kontaktu s cizorodým materiálem se začnou mohutně množit
- **T-lymfocyty** – zrají částečně v brzlíku – jsou zodpovědné za buněčnou imunitu
- **B-lymfocyty** (v krvi) / **plasmatické buňky** (v lymfoidních tkáních) – produkují protilátky specificky proti "svým" antigenům (viz dále)

Specifická látková imunita – nejdříve co je to antigen a protilátka Co je to antigen?

- je to cizorodá struktura, která vyvolává tvorbu **protilátek** (viz dále)
- je to vždy **makromolekula** (bílkoviny, polysacharidy, nukleové kyseliny); malé molekuly jsou antigenní jen po navázání na makromolekulu



Příklady antigenů

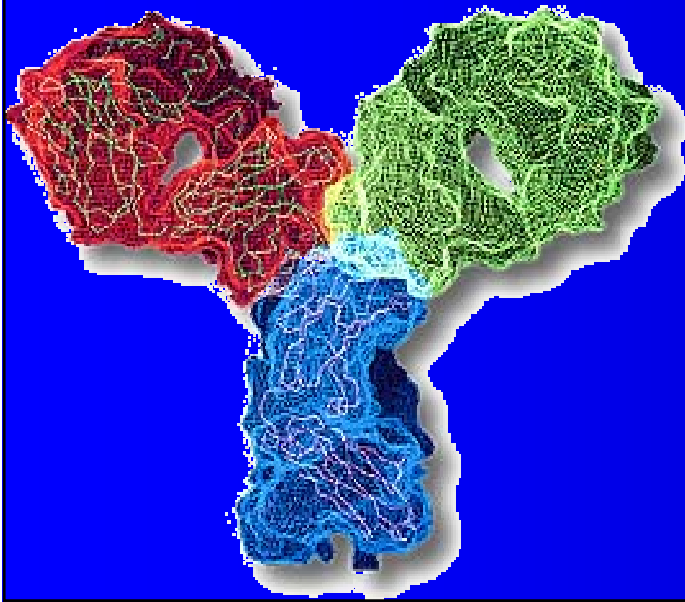
- **mikrobiální antigeny** (různé povrchové struktury mikrobů – bílkoviny, polysacharidy apod.)
- **alergeny** – antigeny ze zevního prostředí, které vyvolávají přecitlivělost
- **autoantigeny** – vlastní antigeny, které se změnily a imunitní systém je přestal tolerovat
- **nádorové markery** – změněné znaky na nádorových buňkách
- **histokompatibilní (HLA)** – antigenní znaky na vlastních buňkách, význam při transplantacích, určení otcovství. Organismus jimi rozeznává "svoje" od "cizího"

Protilátka (specifická humorální imunita)

- **protilátky – gama globuliny**, v séru i tkáních, produkovány B-lymfocyty. Protilátka se vždy vytváří jako odezva makroorganismu na podráždění určitým mikrobem.

- **účinky:**

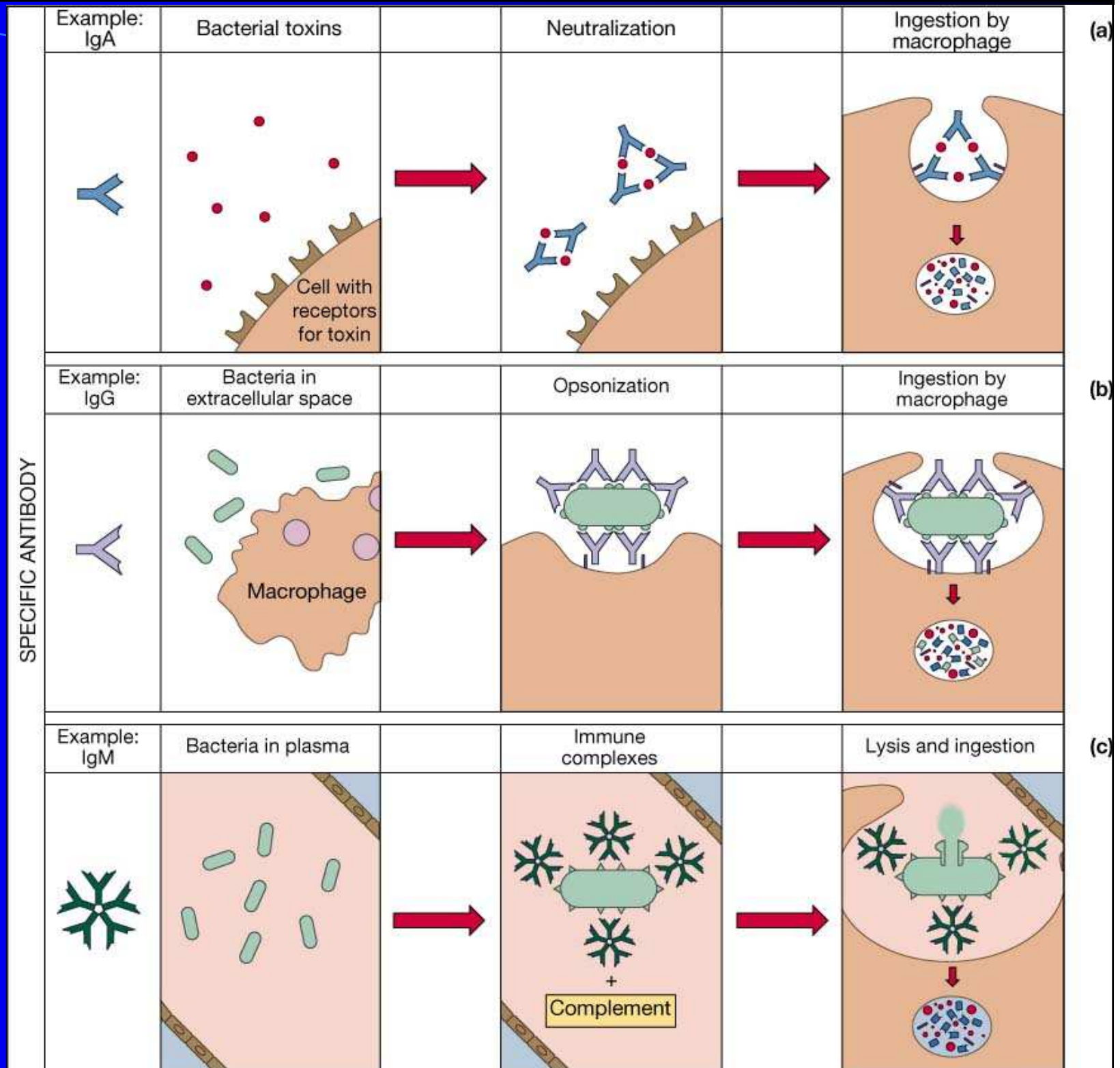
- **přímé zneškodnění** – možné jen u virů a bakteriálních jedů, ne však (zpravidla) u celých bakterií
- **opsonizace** ("ochucení" bakterií)
- **posílení funkce komplementu**



Třídy protilátek

- **IgG** – největší část protilátek, začnou se tvořit později, ale po prodělané infekci zůstává celoživotně určitá hladina IgG proti danému mikrobu; zvýšená hladina ukazuje na chronickou infekci; procházejí placentou
- **IgM** – velká molekula, placentou neprocházejí; tvoří se jako první při infekci i očkování; zvýšená hladina ukazuje na čerstvou infekci, nepřetrvává dlouho
- **IgA** – hlavně na sliznicích (slizniční imunita)
- **IgD** – stopová množství, funkce málo známá
- **IgE** – souvisí s přecitlivělostí (alergií)

Různé funkce protilátek



Protilátky a průběh infekce

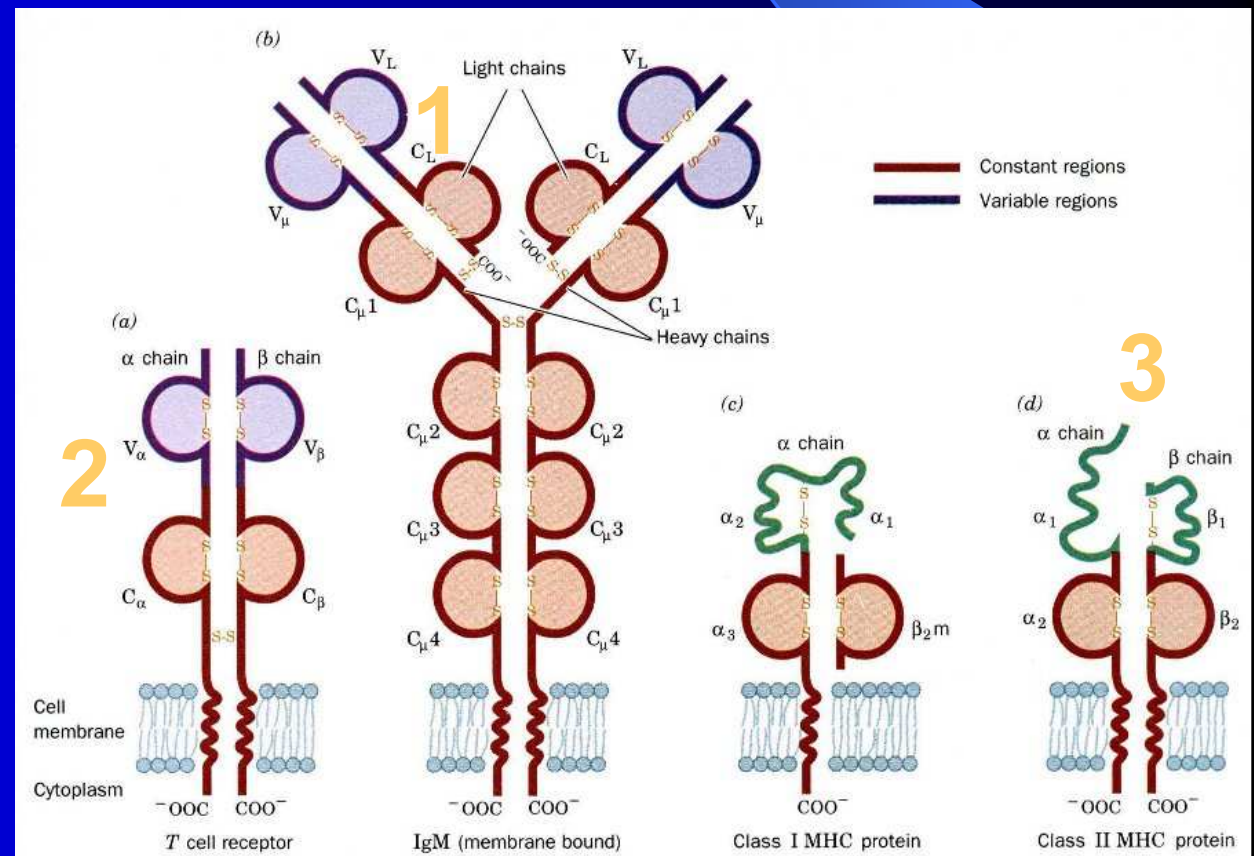
- při infekci se jako první tvoří IgM, jejich hladina ale brzo zase klesá
- až později se začínají tvořit i IgG, přetrvávají však dlouhodobě až celoživotně

Protilátky a mateřství

- při narození má novorozenec nejprve IgG od matky
- pak si sám začne tvořit své vlastní IgG a pak i IgM

Podobné protilátkám

- Struktury podobné protilátkám¹ najdeme i na buňkách účastnících se buněčné imunity², a jsou součástí tzv. hlavního komplexu histokompatibility (MHC)³



Lymfoidní tkáně – kde se soustřeďují buňky imunitního systému

- **lymfatické uzliny, slezina** – obsahují hlavně T-lymfocyty a plasmatické buňky
- **roztroušené lymfoidní tkáně** všude ve sliznicích, někde méně, někde (červovitý výběžek slepého střeva) více
- pro imunitu nepostradatelná **játra**

Imunodeficiency (některé složky imunitního systému chybějí nebo jsou defektní) – 1

- Deficiency nespecifické buněčné imunity (tj. hlavně různých bílých krvinek kromě lymfocytů)
 - sklon ke kožním infekcím a abscesům
 - léčba: transfúze leukocytárních koncentrátů
- Deficiency nespecifické humorální imunity (hlavně komplementu)
 - sklon k bakteriálním infekcím
 - léčba: mražená plasma (obsahuje komplement)

Imunodeficiency (některé složky imunitního systému chybějí nebo jsou defektní) – 2

- Deficity specifické buněčné imunity (T-lymfocytů)
 - sklon k infekcím virovým, parazitárním, plísňovým, tuberkulóze
 - do této skupiny patří i AIDS
- Deficity specifické humorální (= protilátkové) imunity
 - chybí některé imunoglobuliny, sklon ke všem infekcím, hlavně bakteriálním
 - léčba: pacientovi se dodají čištěné imunoglobuliny, nejlépe lidské

Imunologická přecitlivělost

je chorobný stav nadměrné imunity

- **Alergie časného typu – atopická onemocnění**
 - po kontaktu s alergenem (pyl, prach, roztoči, chlad, plísně, potraviny) se uvolní IgE, histamin a látky rozšiřující cévy
- **projevy mohou být různé, i podle typu kontaktu**
 - alergická rýma
 - atopické astma ("záducha" v průduškách)
 - atopická dermatitida (kopřivka)
 - průjmy, zvracení, bolesti břicha
 - anafylaktický šok – nejzávažnější, při proniknutí alergenu do krevního oběhu

Další typy přecitlivělosti

- **Přecitlivělost pozdního typu**
 - souvisí s buněčnou imunitou
 - po setkání se známým antigenem se projeví se zpožděním (24 – 48 h)
 - neinfekční záněty kůže – např. po chemikáliích; odvrhnutí štěpu (někdy až po letech)
 - využití: tuberkulínová zkouška
- **Přecitlivělost cytotoxická a imunokomplexová**
 - buňky poškozeny specifickými protilátkami a jejich komplexy s antigenem (imunokomplexy) – např.: transfúzní reakce, sérová nemoc, hemolytické anémie
- **Přecitlivělost stimulační**
 - přecitlivělost vyvolává nadprodukcí některých hormonů (např. štítné žlázy)

Nemoci z autoimunity

- porušena tolerance vlastních antigenů
- např.: různé krvácivé a revmatické nemoci
- příčina: zpravidla jistá antigenní „podobnost“ některých vlastních struktur s některými mikroby

Imunologické laboratoře

- **Imunologické laboratoře** fungují zpravidla v rámci velkých nemocnic (např. Ústav klinické imunologie a alergologie ve FN u sv. Anny v Brně –ÚKIA), nebo v rámci klinických laboratoří
- V některých případech (již zmíněný ÚKIA) nejde jen o laboratorní provoz, ale i o **práci s pacienty**, jejich klinické vyšetřování imunologické i alergologické. Tato práce je již nad rámec našeho povídání, patří spíše do interny

Práce imunologické laboratoře

- Imunologická laboratoř vyšetřuje zpravidla krev. Podstatná může být buněčná složka (zejména bílé krvinky), ale také plasma/sérum (humorální složky imunity).
- Základem práce je stanovení jednotlivých složek imunity: imunoglobulinů, jednotlivých typů lymfocytů (CD4, CD8... jejich poměr je významným markerem zánětlivých, autoimunitních a nádorových procesů) a podobně
- Stanovuje se také histamin a další složky nespecifické humorální imunity

Stanovení protilátek v imunologii

- Imunologové stanovují především
 - celkové množství jednotlivých tříd imunoglobulinů
 - specifické imunoglobuliny proti alergenům, chladovým aglutininům, autoprotiátky, případně cirkulující imunokomplexy antigen-protilátka
 - zpravidla však nestanovují množství protilátek proti mikrobiálním antigenům, to zůstává součástí práce mikrobiologie (serologie)

Imunoterapie (léčení imunopreparáty)

(profylaxe, prevence i léčení chorob)

- **Imunizace** – viz dále
- **Imunosuprese** – potlačení imunitních reakcí - u nadměrné nebo špatné imunity
- **Imunostimulace** – povzbuzení nedostatečné imunity
- **Desenzibilizace** – podávají se mikrodávky antigenu, aby si na ně organismus "zvykl" a nereagoval přehnaně; dávky se postupně zvyšují

Imunizace – princip

- Imunizace je založena na posílení specifické látkové, méně často i buněčné imunity
- Hladovému muži na břehu řeky
 - nachytáme ryby – pasivní imunizace
 - pomůžeme, aby se naučil ryby chytat – aktivní imunizace
 - někdy kombinujeme obojí

Pasivní imunizace

- Do organismu jsou vneseny už hotové protilátky nebo sérum, které je obsahuje.
- **Nevýhoda:** protilátky od cizího člověka nikdy nejsou stejné, fungují méně účinně a postupně se jich tělo zbavuje (krátkodobý účinek)
- **Výhoda:** organismus je chráněn okamžitě. Nevýhodu krátkodobého účinku lze odstranit, pokud pasivní imunizaci zkombinujeme s pasivní (například u tetanu)

Možnosti pasivní imunizace

- Nespecifická séra
 - z krve mnoha dárců
 - obsahují protilátky proti mnoha běžným chorobám
 - obsahují i také řadu nežádoucích složek
 - proto se s jejich používáním čím dál více váhá.
- Specifické protilátky – příklady
 - TEGA – proti tetanu
 - HEPAGA – proti hepatitidě B
 - BOSEA – globuliny proti botulismu
 - GASEA – proti plynaté sněti

Aktivní imunizace

- **Aktivní imunizace = očkování:** do organismu je vnesena očkovací látka, obsahující antigen. Tělo je antigenem "vyprovokováno" a vytváří protilátky.
- **Očkování proti TBC – výjimka:** cílem zde není vyvolat tvorbu protilátek, ale tvorbu buněčné imunity, což souvisí se zvláštními mechanismy u TBC infekce

Očkovací látky proti bakteriálním nákazám I

- **Očkování živými bakteriemi** se používá u tuberkulózy. Očkování se provádí ihned po narození a nepřeočkovává se, jen se kontroluje stav imunity (tzv. tuberkulínovým testem).
- **Bakteriny** – celé usmrcené bakterie. Například očkování proti černému kašli, způsobenému *Bordetella pertussis*.

Očkovací látky proti bakteriálním nákazám II

- **Anatoxiny neboli toxoidy** – tam, kde bakterie škodí hlavně prostřednictvím toxinů (jedů). Anatoxin = jed zbavený jedovatosti (toxicity), který si zachovává antigenní působení. Např. očkování proti tetanu a záškrtu.
- **Čištěné povrchové antigeny** (např. polysacharidové), např. *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* aj.

Očkovací látky proti virovým nákazám

- **Živé vakcíny** – pěstují se oslabené kmeny virů na buněčných kulturách. U oslabených osob mohou vyvolat různé reakce. Spalničky, zarděnky, příušnice; na lžičce podávaná (IgA!!) – dětská obrna (Sabin).
- **Usmrcený virus.** Virus je vypěstován a poté usmrcen, nejčastěji formaldehydem. Klíšťová encefalitida, žloutenka A
- **Chemovakcíny.** Antigen byl získán „chemickou“ cestou (rekombinací DNA). Např. látka Engerix proti hepatitidě B.

Druhy očkování

- **Základní očkování** – dnes již deset očkování tzv. očkovacího kalendáře
- **Očkování mimo tento základ, např.**
 - **Očkování u profesionálního rizika** (hepatitida B u zdravotníků, klíšťová encefalitida u lesníků)
 - **Očkování před cestou** (žlutá zimnice...)
 - **Očkování pro oslabené** (chřipka)
 - **Očkování profylaktické** (vzteklina)
 - **Očkování na přání** (chřipka, klíšťová encefalitida)

Očkování proti TBC

- Očkuje se **samostatně**, momentálně první týden po narození (uvažuje se o změně)
- Během dalších let se provádí tzv. **tuberkulinová zkouška** – kožní test buněčné imunity. Pokud je negativní, očkuje se znovu. Pozor, očkovat ty, kteří imunitu mají, by bylo nebezpečné
- V devadesátých letech ve dvou krajích experimentálně pozastaveno. Pro velký nárůst počtu případů TBC rychle obnoveno a děti doočkovány

Očkování proti TBC

www.indoindians.com/health/vaccine.htm



Calmette-Guérinův bacil (odtud pojem „kalmetizace“)



Očkování proti tetanu

- Očkuje se **v čtyřkombinaci**, spolu se záškrtem, dávivým kašlem a hemofily
- Několikrát se **přeočkovává**, nejprve proti celé kombinaci, pak už jen proti samotnému tetanu (po deseti letech)
- Tetanus dnes není běžný, ale je natolik závažný, že očkování je stále namístě. Tetanická klostridia se i dnes vyskytují ve střevě zvířat, a tedy i v zemi, pokud by se neočkovalo, bylo by riziko velké

Očkování proti záškrtu

Očkování proti černému kašli

- Očkuje se **v čtyřkombinaci**, spolu s tetanem a hemofily
- Po základním očkování se několikrát přeočkovává
- Záškrt je stále aktuální, zejména vzhledem k migraci z postsovětských republik, kde se difterie i pertuse stále občas vyskytují
- U nás se oboje vyskytuje občasně

Očkování proti „Hib“

- Jde o očkování proti ***Haemophilus influenzae***, a to proti opouzdřeným kmenům s pouzderným typem **b**
- Látka je **čištěný polysacharid**
- Očkuje se **v čtyřkombinaci**, spolu se záškrtcem, dávivým kašlem a tetanem
- Bylo zavedeno před několika lety a po jeho zavedení **významně poklesl počet invazivních hemofilových infekcí** předškoláků (záněty mozkových blan, plic, příklopky hltanové)

Očkování proti hepatitidě B

- Očkuje se **samostatně**, ale zároveň s předchozí čtyřkombinací (momentální stav, uvažuje se o změně). Je to **chemovakcína**
- Další z poměrně nedávno zavedených očkování – i dříve ovšem používáno, ale jen u rizikových skupin (např. děti HBsAg pozitivních matek) či profesního rizika (zdravotníci)

Očkování proti dětské obrně

- Nedávno se přešlo na **injekční Salkovu vakcínu (usmrcený virus)** která umožňuje kombinaci s několika jinými vakcínami.
- Dříve se očkovalo **samostatně**, používala se **perorální Sabinova vakcína – živý virus**. Je velmi účinná, ale má riziko komplikací, i když jen nepatrné
- U nás se dětská obrna nevyskytuje, ale vyskytuje se v Asii i JV Evropě, takže cíl, kterým je celosvětová eradikace tohoto závažného onemocnění, je ještě daleko

<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Stamp-ctc-polio-vaccine.jpg>



Salk a
Sabin

<http://www.hindu.com/seta>



Očkování proti spalničkám

- Očkuje se **v trojici se zarděnkami a příušnicemi**, ve všech třech případech jde o živé viry
- U těchto očkování se nejčastěji objevují pochyby, jestli je nutné a vhodné
- Ovšem spalničky jsou poměrně nepříjemné, pro dítě bolestivé onemocnění, a způsobují ekonomické ztráty (absence rodiče v práci)
- Existuje i riziko sklerotizující spalničkové panencefalitidy (zánětu mozku), hlavně u dospělých. Je velmi vzácné, ale závažné.

Očkování proti zarděnkám

- Také zarděnky v době před očkováním znamenaly velké ekonomické ztráty, komplikace pro školy a školky apod.
- Zarděnky jsou také nebezpečné u těhotných, kde existuje riziko potratu u infikovaných žen.
- Proto byly v 80. letech očkovány nejprve dívky ve 12 letech a pak i všechny dvouleté děti

Očkování proti příušnicím

- Pro příušnice platí totéž co pro předchozí dvě choroby
- Zatímco zarděnky byly nebezpečné těhotným dámám, příušnice hrozí spíše pánům (dospělým) – riziko zánětu varlat (orchitidy), vedoucí až k neplodnosti

Očkování „MMR“ (measles, mumps, rubella = spalničky, zarděnky, příušnice

www.sciencemuseum.org.uk



Očkování proti chřipce

- V poslední době populárnější než dříve, vzhledem k riziku tzv. aviární chřipky (H5N1)
- U chřipky je ovšem třeba počítat s rizikem antigenního driftu (drobné změny antigenní struktury) a shiftu (větší antigenní posuny). Proto očkování nezanechává trvalou imunitu a musí se každý rok obnovovat

Očkování proti chřipce



Očkování proti klíšťové encefalitidě

- Často žádané očkování – ovšem lidé většinou nechávají očkovat děti, ačkoli onemocnění probíhá závažněji u dospělých. Do 6 let se nedoporučuje.
- Očkuje se dvěmi dávkami zpravidla v zimním období, třetí („boosterová“) dávka následuje další zimu. Doporučuje se po třech letech přeočkovat
- Nechrání samozřejmě proti borelióze

1

Další očkování



- proti meningokokové infekci
- proti pneumokokové infekci
- proti planým neštovicím (1)
- proti různým tropickým chorobám
- proti rakovině cervixu
- proti HIV (výzkum)

Nežádoucí účinky očkování

- Bylo by nezodpovědné tajit, že očkování může mít i **nežádoucí následky**.
- Pravda je i to, že mohou být i příčinou smrti.
- Příčinou nepříznivé reakce může být
 - **alergie** na některou složku očkovací látky (nejen na antigen, ale i na látky pomocné)
 - **podráždění imunitního systému**, zejména u osob s narušenou imunitou
 - u oslabených virů a bakterií může i **proběhnout vlastní onemocnění**, ovšem velmi slabě

Jsou důvodem proč neočkovat?

- Díky očkování již lidé často zapomínají na dobu, kdy po ulicích chodili lidé s aktivní tuberkulózou, kteří byli hrozbou pro ostatní. Zapomínají na tělesně postižené děti po prodělané dětské obrně.
- I zdánlivě „neškodné“ nemoci, jako jsou třeba příušnice či zarděnky, hrozí komplikacemi, poškozením plodu u těhotných a podobně.

Rizika a přínosy

- Každý zdravotnický postup přináší **riziko selhání či nežádoucích účinků**.
- Proto také existuje **velmi přísná kontrola** ze strany státu (MZd, SÚKL, hygienik...) i stavovských organizací (ČLK) a odborných společností (ČLS JEP), aby nebyly používány postupy „non lege artis“, čili v nesouladu se současnými poznatky vědeckého poznání.
- Postupy, na kterých se všechny zmíněné instituce shodnou, mají jednoznačně prokázaný **větší přínos než riziko**

Opačný extrém

- Je ale i **opačný extrém**: někteří lidé pod tlakem reklamy vyžadují očkování, která pro ně či jejich děti nejsou vhodná
- Například u dětí do šesti let je zbytečné zatěžovat jejich organismus očkováním proti klíšťové encefalitidě. Takové děti jsou neustále prohlíženy rodiči, takže riziko, že by klíště bylo dost dlouho prisáté, je zanedbatelné. U malých dětí má onemocnění zpravidla navíc lehký průběh.
- Věřme autoritám, pokud něco doporučují nebo nedoporučují, většinou k tomu mají dobré důvody.

„Mám právo nenechat své dítě naočkovat“.

- **Není to pravda.** Dítě není majetkem matky. Tak jako matka nemá právo dítě týrat nebo ho jen tak přestat posílat do školy, tak také nemá právo ohrozit jeho zdraví tím, že ho bezdůvodně nenechá očkovat.
- **Není to pravda dvojnásob.** Nenaočkovat dítě znamená ohrozit třeba i cizí dítě, které nemohlo být naočkováno ze zdravotních důvodů. Čím menší je proočkovanosť populace, tím větší je riziko vzniku epidemického výskytu nemoci.

Děkuji za pozornost

www.dep.anl.gov/S3A/antibody-puzzle.JPG

