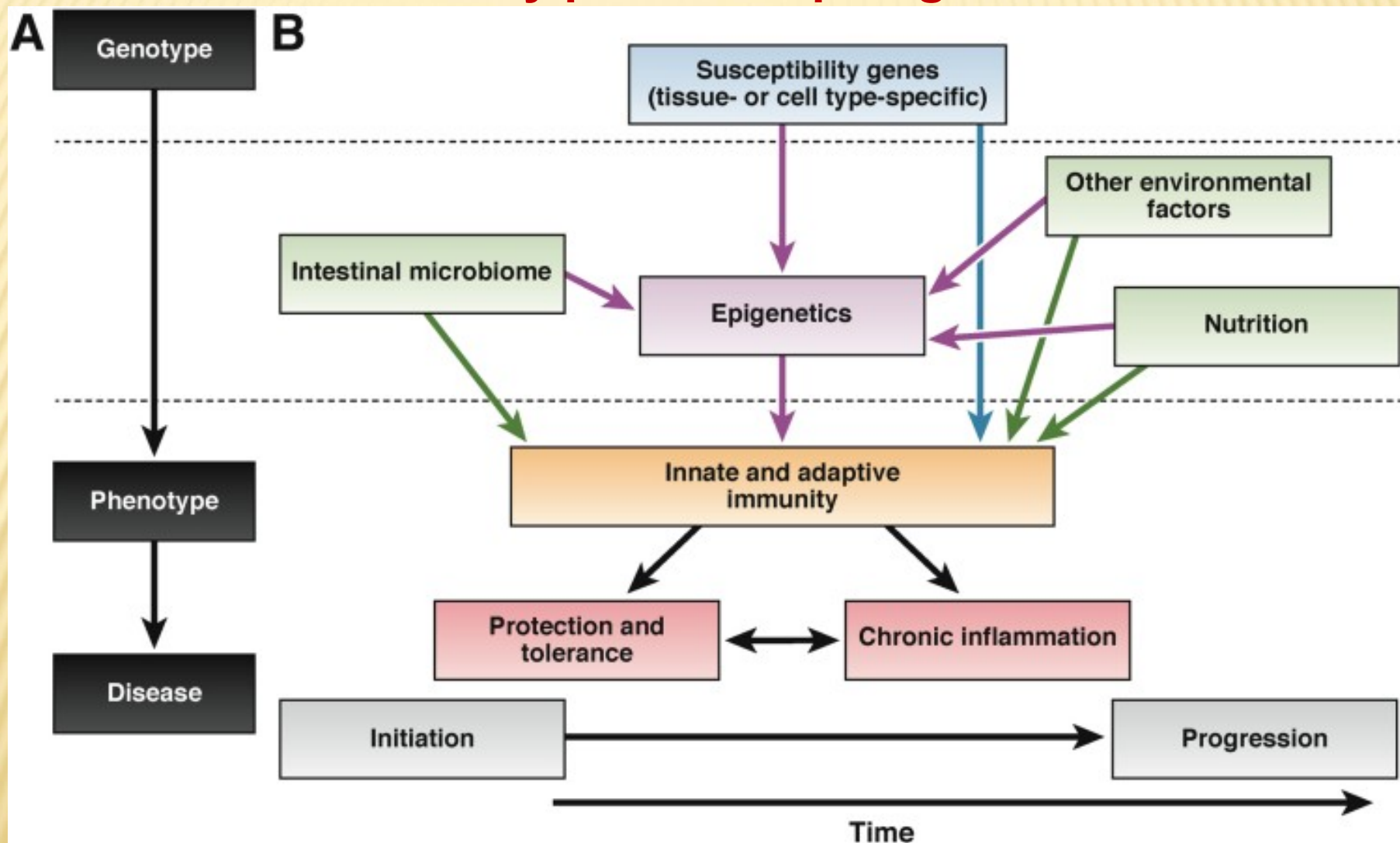


PATOFYZIOLOGIE HYPERSENSITIVITY A AUTOIMUNITY

11. 4. 2018

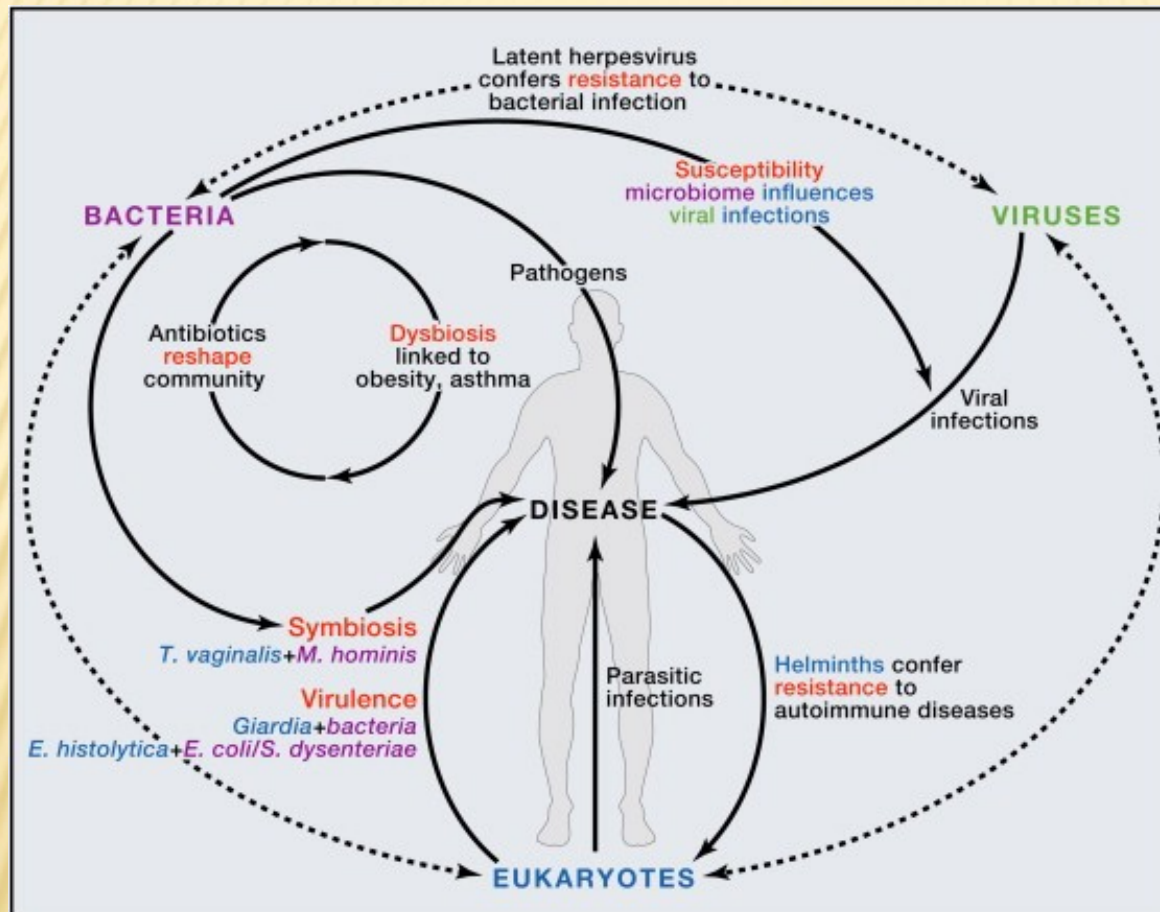
Současný pohled na patogenezi nemocí



[Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics](#)
Gastroenterology. 2013 August;145(2):293-308.

EFEKT INTERAKCE BAKTERIÍ, VIRŮ A EUKARYOT VE ZDRAVÍ A NEMOCI

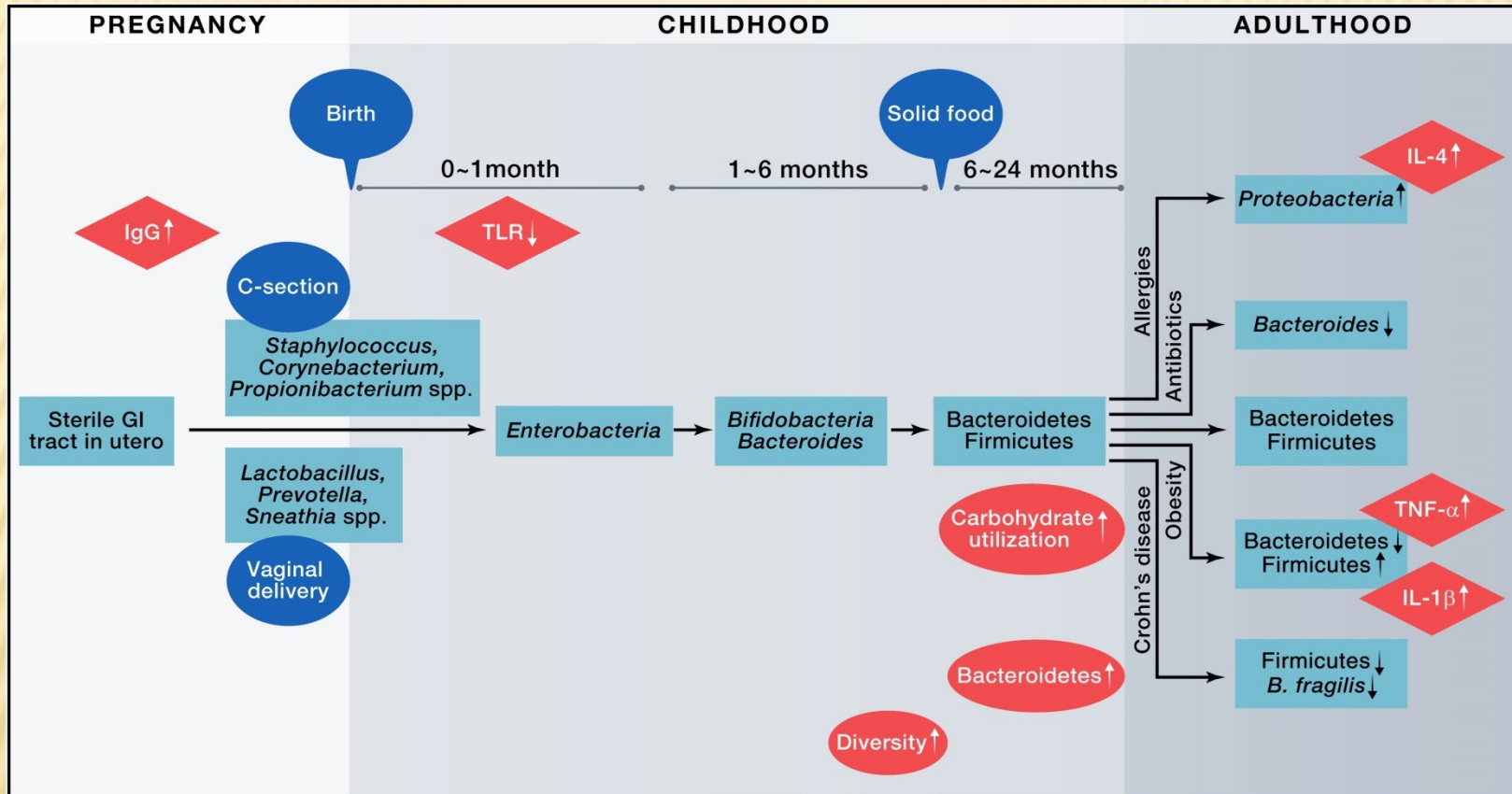
25.4.2018



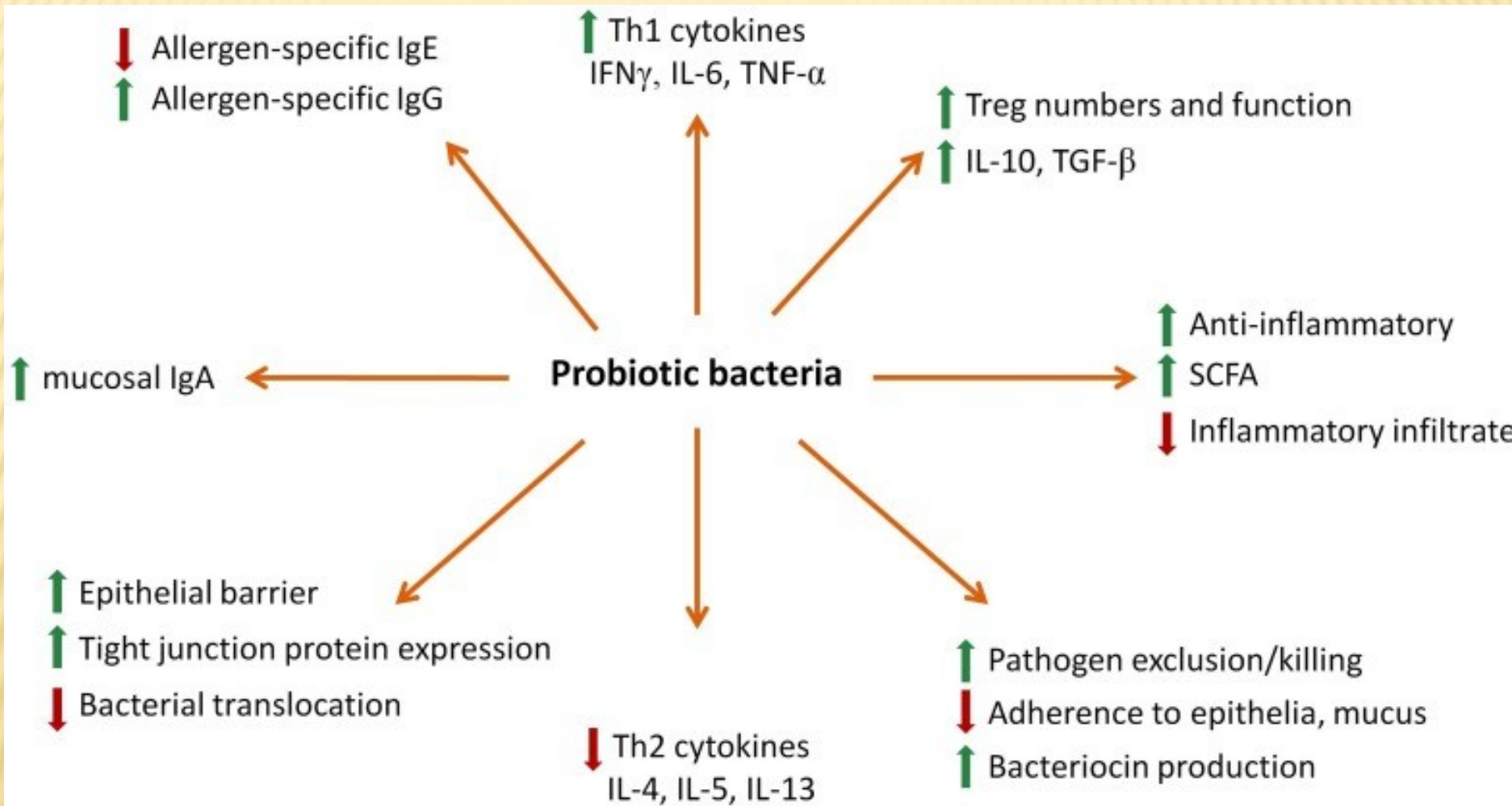
- Virulence některých parazitů podmíněna přítomností některých bakterií (*E. histolytica* a *E. coli* nebo *S. dysenteriae*).
- Vnímavost hostitele k virové infekci je podmíněna zvláštní konfigurací mikroorganismů
- Infekce herpesvirem může podmiňovat resistenci vůči některým bakteriálním infekcím.
- Antibiotika mohou významně změnit složení mikroflóry.
- Jasná korelace zjištěna mezi mnohými nemocemi a dysbiózou.
- Široké užívání antibiotik může být významné ve vztahu k dramatickému nárůstu autoimunitních nemocí v posledních letech.
- Parazitární infekce naopak podporují resistenci vůči rozvoji autoimunitních nemocí.

Cell 2012; 148: 1258–1270

ROZVOJ STŘEVNÍ MIKROFLÓRY



Až do porodu je GIT plodu sterilní, po narození začíná kolonizace GIT novorozence. Podle typu porodu se tato iniciace podobá **kolonizaci kůže** (cisařský řez) nebo **kolonizaci vaginální** (vaginální porod). Během prvních týdnů života je snížena aktivita TLR, což zřejmě umožní stabilizaci střevní kolonizace. Po zavedení pevné výživy se zvyšuje diverzita střevní mikroflóry a střevní kolonizace se začíná podobat dospělému jedinci. V té době se imunitní systém „učí“ rozlišovat mezi „hodnými“ a patogenními bakteriemi. V dospělém věku je dosaženo relativně stabilního (interindividuálně odlišného) složení střevní mikroflóry, s dominantním zastoupením Bacteroidetes a Firmicutes. Různé nemoci se významně liší změnami ve střevní mikroflóře a produkci cytokinů v GIT.



Probiotics demonstrating a beneficial effect in clinical studies of eczema.

Type of clinical study

Probiotic

Treatment

Lactobacillus rhamnosus GG

Lactobacillus rhamnosus HN001

Lactobacillus sakei KCTC

Lactobacillus acidophilus La-5

Lactobacillus acidophilus^{*}

Lactobacillus salivarius LS01

Lactobacillus fermentum VR1

Bifidobacterium lactis Bb12

Bifidobacterium lactis UABLA-12^{**}

Bifidobacterium bifidum

Prevention

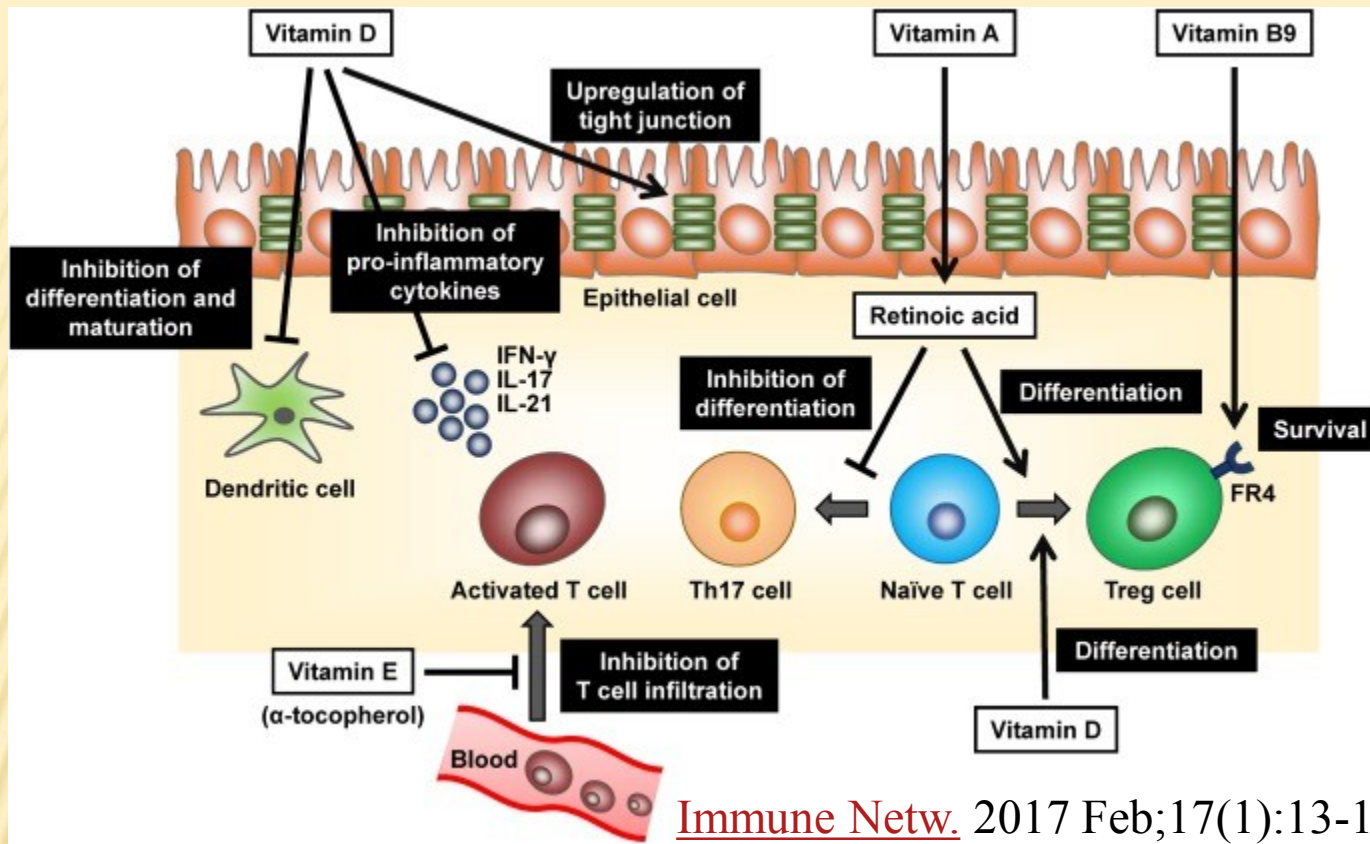
Lactobacillus rhamnosus GG

Lactobacillus rhamnosus LC705

Lactobacillus paracasei F19

Bifidobacterium breve Bb99

Propionibacterium freudenreichii^{***}

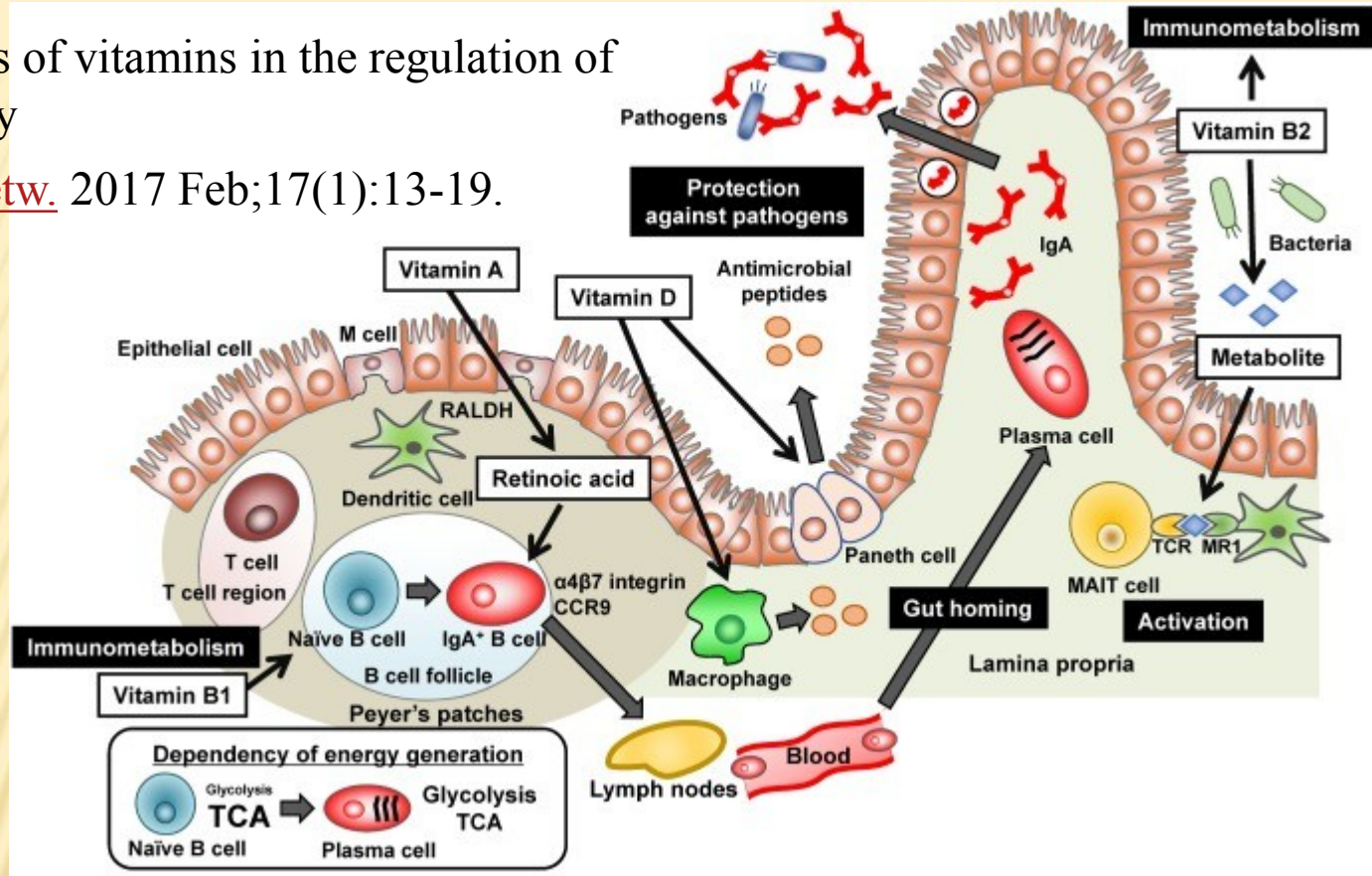


[Immune Netw.](#) 2017 Feb;17(1):13-19.

Pivotal roles of vitamins in the maintenance of immunologic homeostasis in the gut. Vitamin A-derived retinoic acid promotes the differentiation of naïve T cells to Treg cells and simultaneously inhibits the induction of Th17 cells in the steady state. Like retinoic acid, Vitamin D (as an active form 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃) inhibits the production of pro-inflammatory cytokines such as IFN- γ , IL-17 and IL-21 from T cells together with the promoted differentiation of Treg cells. It also prevents differentiation and maturation of DCs and increases the expression of tight junction protein such as claudins in the epithelial cells. Upon the differentiation of Treg cells, they express high levels of vitamin B9 receptor (folate receptor 4, FR4), which essential for their survival. α -tocopherol, an isoform of vitamin E, can inhibit T cell infiltration into intestine through the negative regulation of signal transduction from VCAM-1 and ICAM-1 by antagonizing protein kinase C.

Various roles of vitamins in the regulation of gut immunity

Immune Netw. 2017 Feb;17(1):13-19.



Vitamin A is converted to retinoic acid by retinal dehydrogenases (RALDH) expressing dendritic cells in the Peyer's patches, which induces the expression of gut homing molecules ($\alpha 4\beta 7$ integrin and CCR9) on antigen-primed cells (e.g., IgA⁺ B cells) and allows them to traffic into the intestinal lamina propria. In the lamina propria, IgA⁺ B cells differentiate into IgA-producing plasma cells. IgA is then transported into the intestinal lumen, where it binds to pathogens to inhibit their invasion and function. Vitamin B1 is essential for energy metabolism, especially maintenance of TCA cycle, and therefore associates with maintenance of naive B cells which utilize predominantly TCA cycle for energy generation. Vitamin B2 also involves in the energy metabolism of immune cells. In addition, bacterial metabolite of vitamin B2 activates mucosal associated invariant T (MAIT) cells via the presentation by major histocompatibility complex (MHC) related protein MR1. Vitamin D enhances production of antimicrobial peptides from Paneth cells and macrophages via vitamin D receptor, which provides an additional immunosurveillance system.



IMUNITNÍ SYSTÉM A JEHO FUNKCE

rozlišuje užitečné a škodlivé
zajišťuje obranu organismu
zajišťuje imunitní dohled
navozuje mechanismy tolerance

snížená rezistence k
infekcím

imunodeficience

patologická reakce na
vnější antigeny

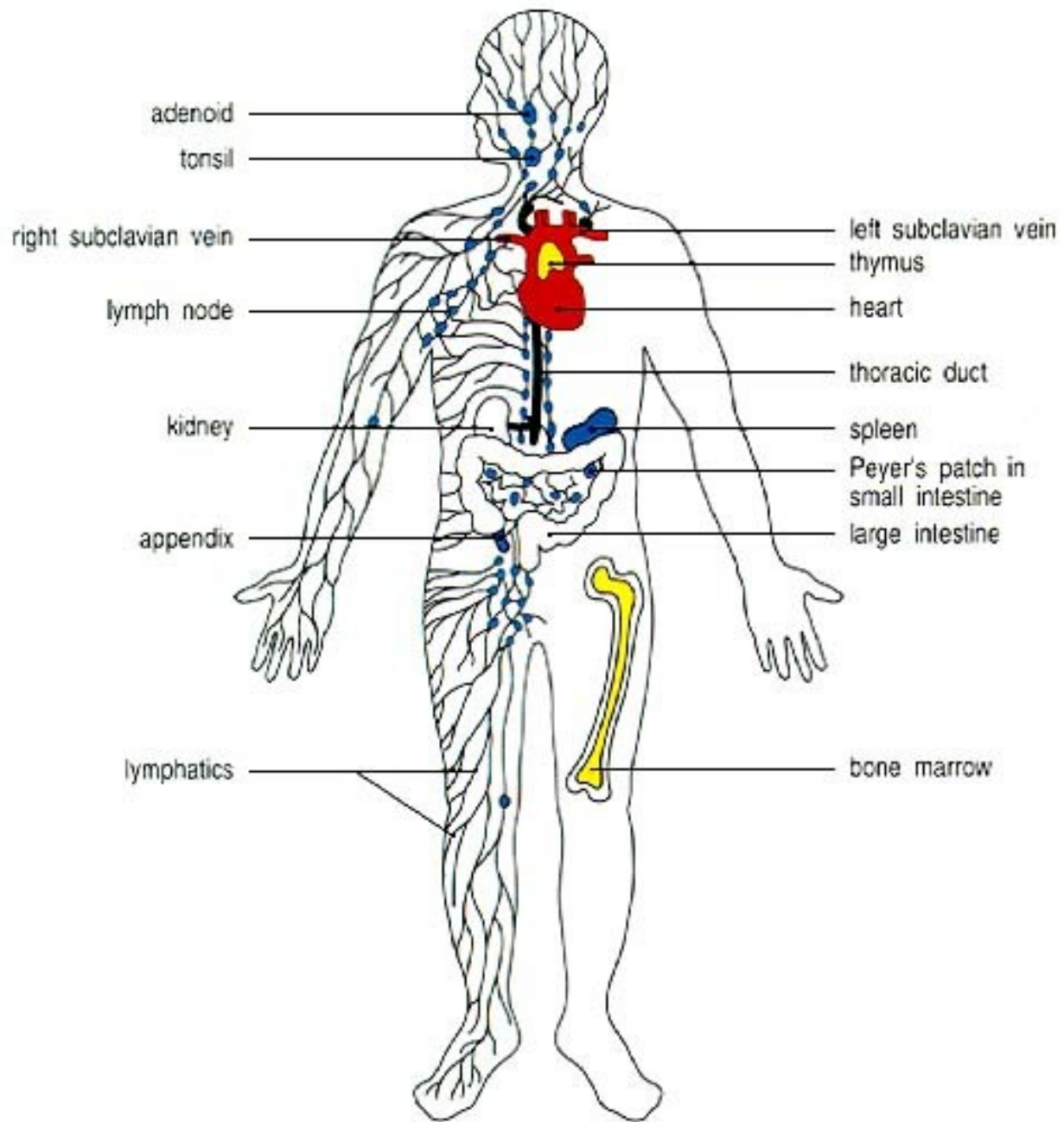
alergie

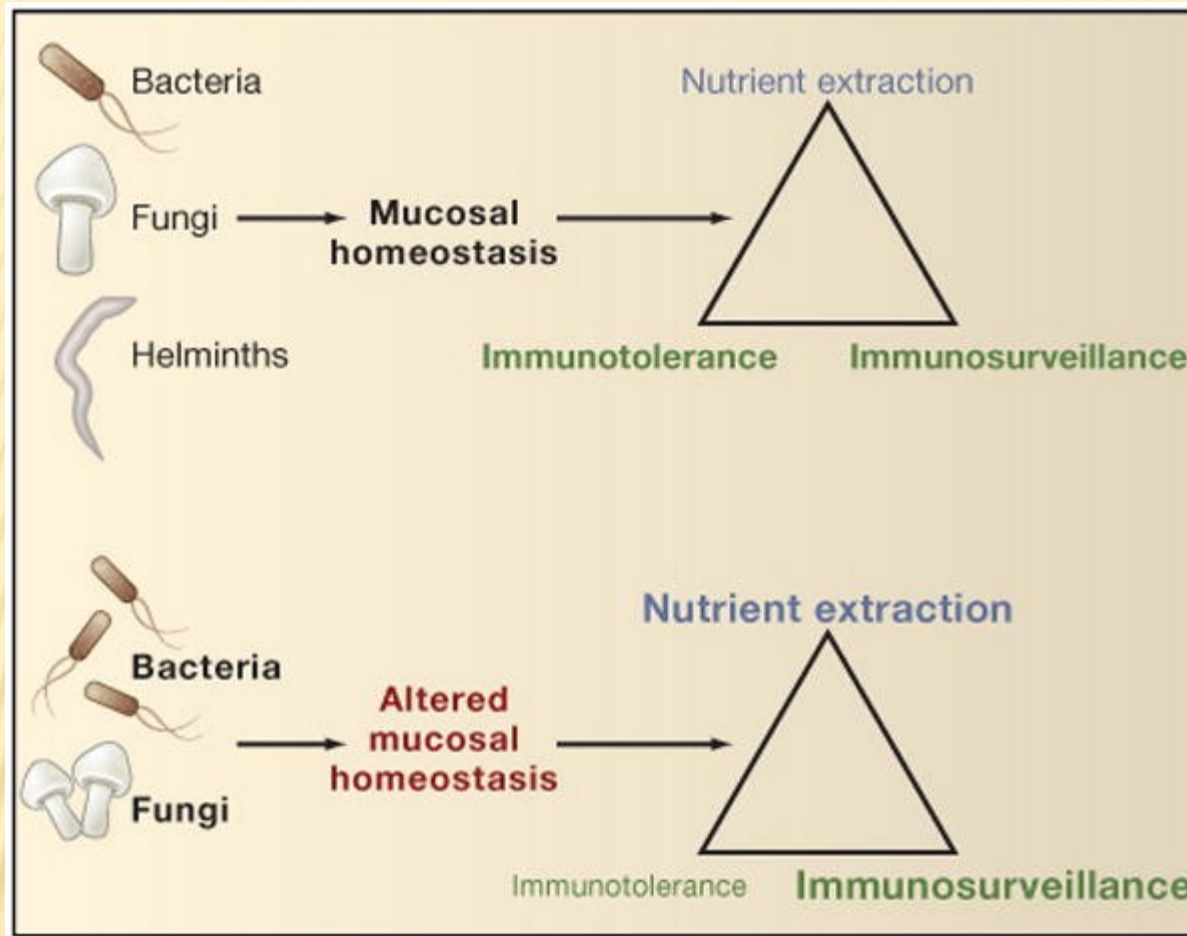
patologická reakce na
vnitřní antigeny

autoimunita

snížený imunitní dohled

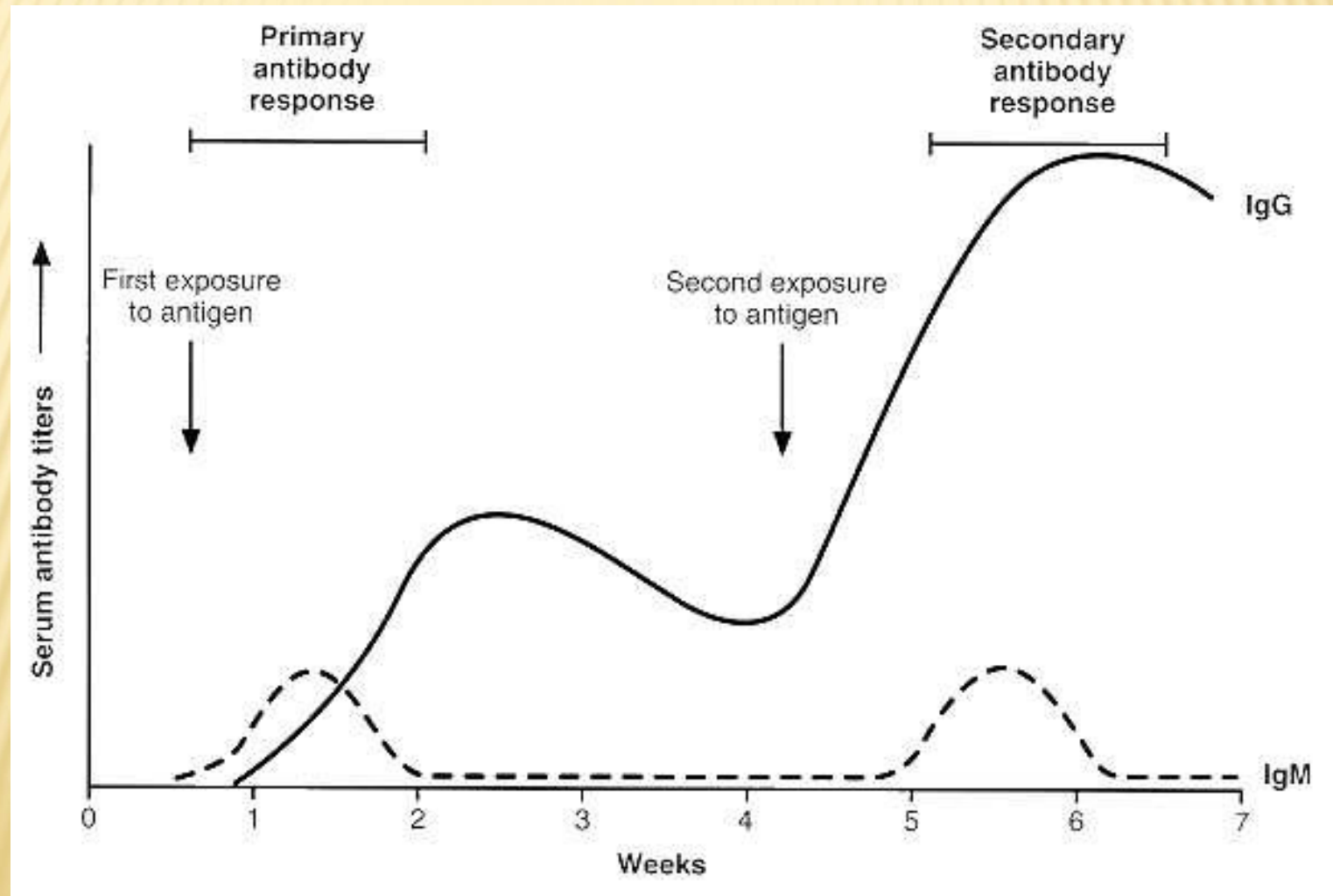
onkologická onemocnění





The loss of universal helminth infection as occurred in earlier human evolution may alter the numbers or types of bacterial and fungal commensals and thus affect normal mucosal tissue homeostasis. In susceptible or highly exposed individuals, such alterations might alter the balance between **immunotolerance, immunosurveillance and nutrient extraction**. This imbalance may contribute to the appearance of inflammatory systemic dysregulation at mucosal surfaces, resulting in increases in asthma and allergic diseases, particularly in the setting of environmental changes that have increased exposure to indoor allergens and pollutants, and even to increases in obesity, which can be a risk factor for severe asthma.

PROTILÁTKOVÁ ODPOVĚĎ-ČASOVÝ PRŮBĚH



HLA - VÝVOJ IMUNITY

- × HLA jsou membránové glykoproteiny, které představují vrchol organizace fungování imunitního systému



ve vývoji imunitního systému se objevují až u obratlovců

HLA – MHC-6P21.3

- ✘ HLA molekuly jsou zodpovědné za histokompatibilitu - slučitelnost tkání
- ✘ kombinace HLA molekul je unikátní u každého jedince
- ✘ jediný příklad shody HLA molekul představují jednovaječná dvojčata
- ✘ HLA molekuly jsou zodpovědné za odvržení transplantátu
- ✘ histokompatibilní molekuly v této situaci fungují jako antigeny, které vyvolají imunitní odpověď zaměřenou na odvržení štěpu
- ✘ v této souvislosti se tyto molekuly nazývají transplantační či histokompatibilní antigeny

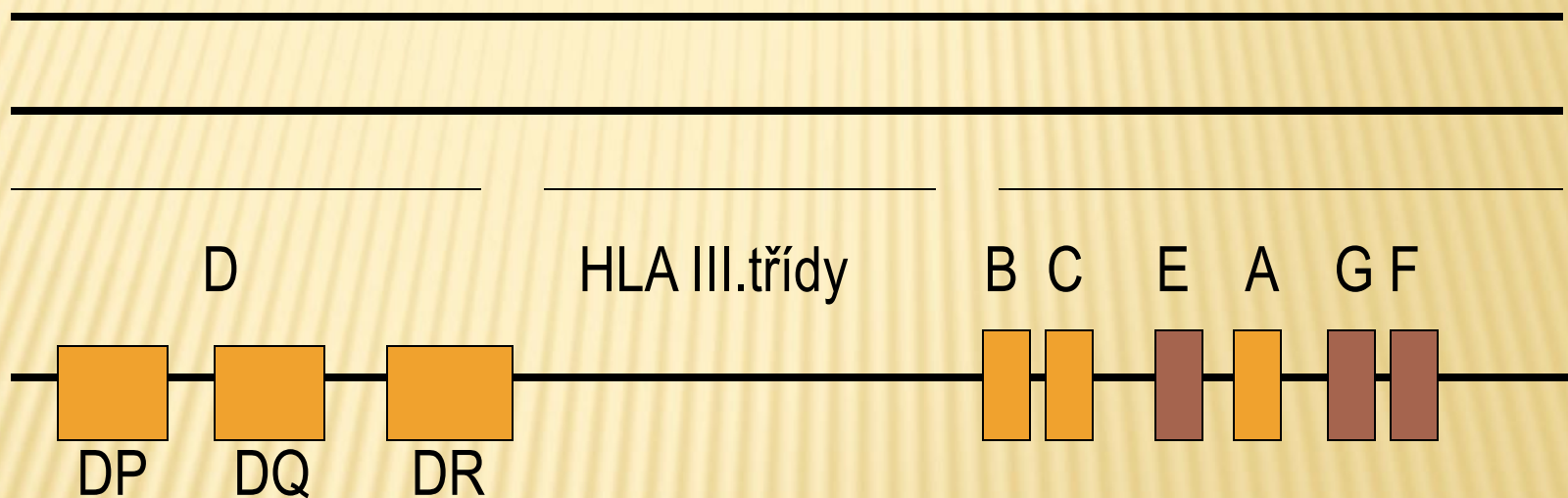
STRUKTURA HLA MOLEKUL

- ✘ HLA molekuly se dělí na 2 hlavní třídy: I. a II. třídy
- ✘ HLA molekuly obou tříd jsou glykoproteiny, heterodimery, složené ze dvou řetězců
- ✘ Struktura HLA molekul obou tříd umožňuje vazbu antigenu a kontakt s receptory T lymfocytů

HLA GENY

chromozom 6

HLA oblast



- ✘ mezi HLA III.třída patří složky komplementu, TNF, HSP a další

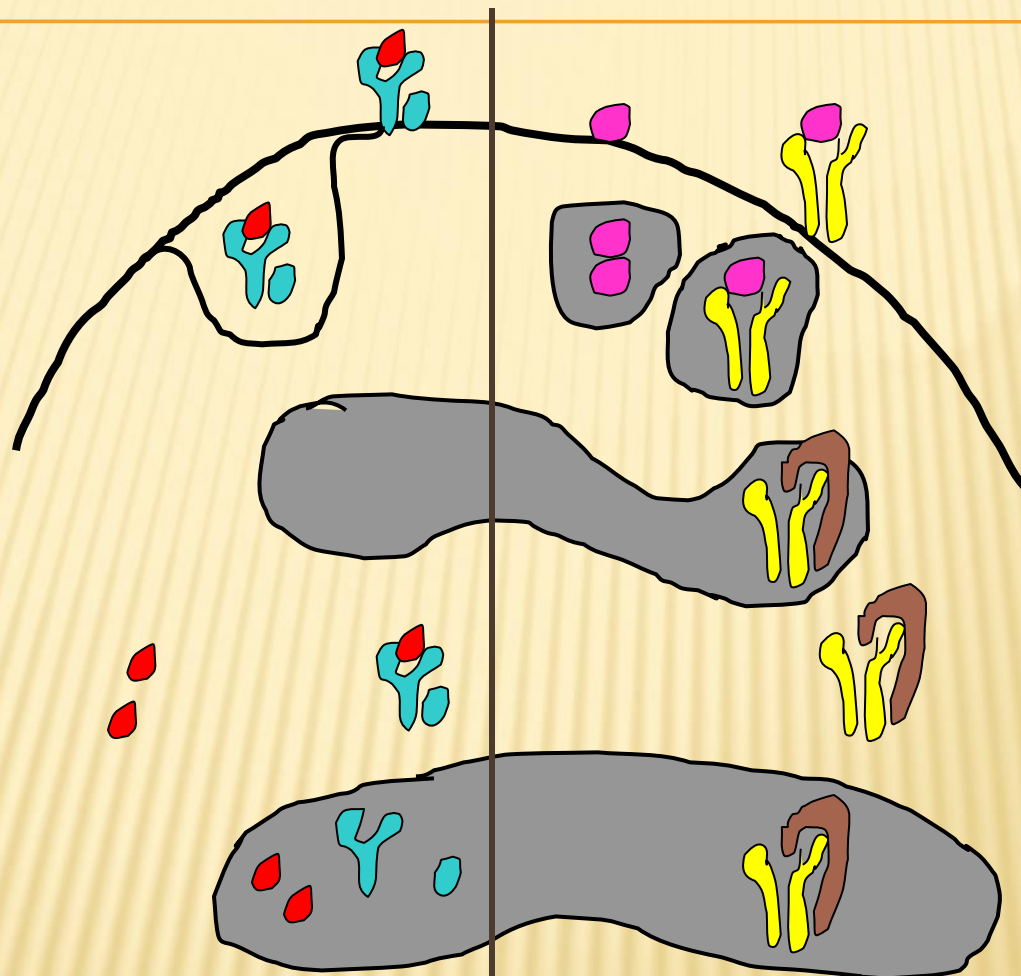
HLA A ANTIGENY

- ✘ antigeny, které jsou předkládány imunitnímu systému v kontextu s HLA molekulami, pocházejí jednak z extracelulárního prostředí, tak zvané vnější antigeny, jednak jsou lokalizovány uvnitř buňky, tak zvané vnitřní antigeny.
- ✘ povaha vnitřních a vnějších antigenů se výrazně liší, každý indukuje zcela jiný typ imunitní reakce
- ✘ vnitřní antigeny jsou prezentovány v souvislosti s HLA I. třídy
- ✘ vnější antigeny jsou prezentovány v souvislosti s HLA II. třídy

PREZENTACE ANTIGENU

- ✘ Antigeny jsou molekuly, které vyvolají imunitní odpověď.
- ✘ Antigeny jsou většinou proteiny či glykoproteiny, nebo polysacharidy.
- ✘ Antigeny pocházející z vnějšího prostředí se do organismu dostanou přes gastrointestinální trakt, respirační trakt, kůži nebo arteficiálně např. injekčně.
- ✘ Antigeny vnitřní se nacházejí přímo v buňkách, může se jednat např. o proteiny kódované virovými geny nebo proteiny kódované mutovanými geny v nádorově změněných buňkách.

CESTY ZPRACOVÁNÍ ANTIGENU



endogenní antigeny, HLA I. třídy

exogenní antigeny, HLA II. třídy



CD NOMENKLATURA

CD	Alternative Name	HLDA Section	Ligand/receptor/substrate/associated molecule	Description and Function	MW (kDa)
CD1a	R4	T		Non-peptide antigen presenting molecules; involved in lymphocyte activation; related to thymic T-cell development.	49/-
CD1b	R1	T		Non-peptide antigen presenting molecules; involved in lymphocyte activation; related to thymic T-cell development.	45/-
CD1c	M241, R7	T		Non-peptide antigen presenting molecules; involved in lymphocyte activation; related	43/-

CD3 = T řada

CD4 = T pomahače (helpery)*

CD8 = cytotoxické T*

CD19 = B řada

CD10 = nezralé lymfoidní buňky*

CD34 = progenitory*

**i jiné buňky*

CD40/CD40L

CD8β	Lyt3	T		Co-receptor molecule; binds to MHC class I.	
CD9	p24, DRAP-1, MRP-1	Platelet	CD63, CD81, CD82	Modulates cell adhesion and migration; triggers platelet activation; expressed on eosinophils and basophils.	24,26
CD10	CALLA, NEP, gp100	B		Zinc Metalloprotease; neutral endopeptidase; regulator of B-cell growth and proliferation by hydrolysis of peptides with proliferative/anti-proliferative effects.	100/-
CD11a	LFA-1a	Adhesion	ICAM-1, 2, 3	Intracellular adhesion and co-stimulation; binds to ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3;	170/

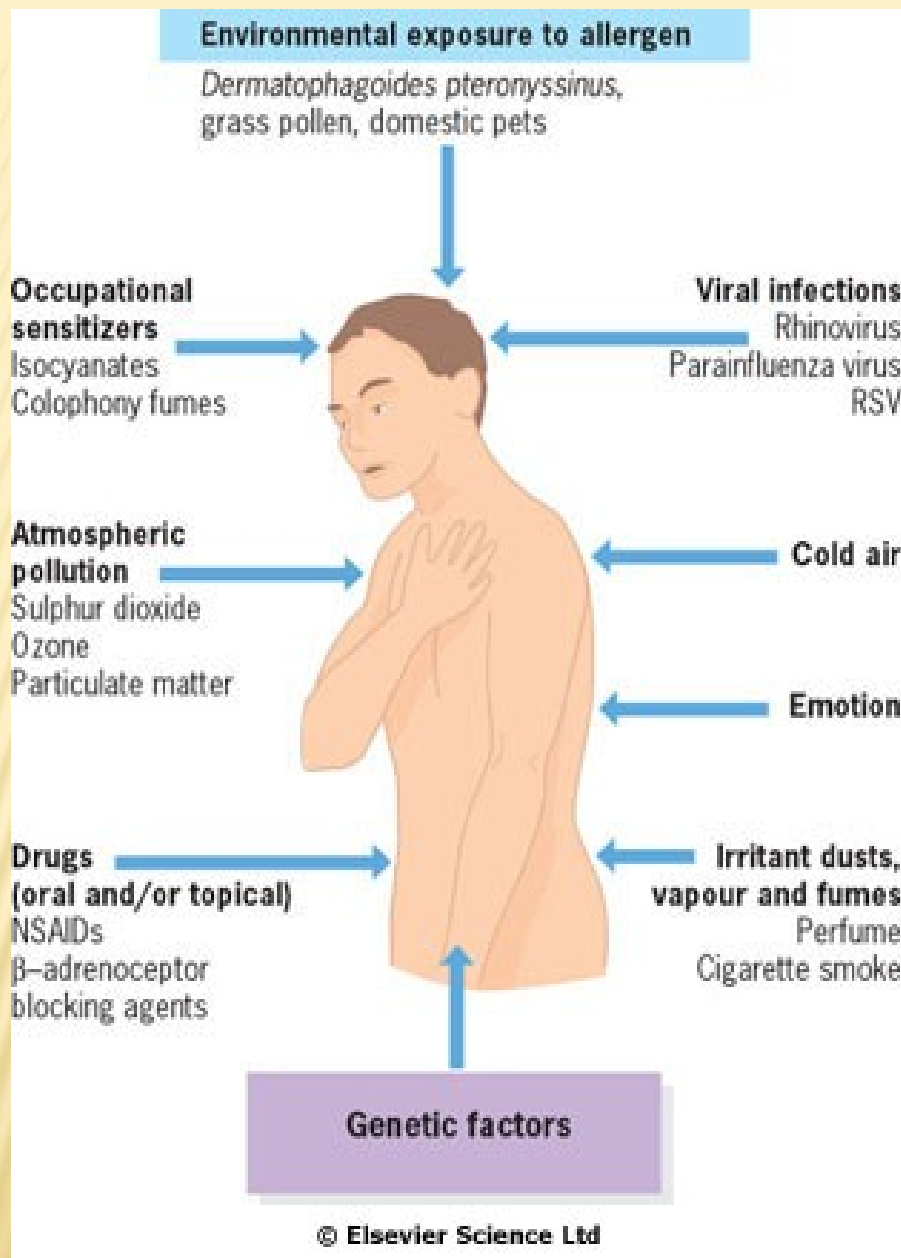
Mechanismus (kůže, sliznice, kůže)	Nemoc
Řízen IgE (akutní)	<ul style="list-style-type: none"> • Akutní kopřivka (puchýře, angioedém nebo obojí) • Kontaktní kopřivka • Atopický ekzém/dermatitis • Anafylaxe • „Food-associated“, „exercise-induced“ anafylaxe • Orální alergický syndrom (potravní alergický syndrom asociovaný s přecitlivělostí na pyly) • Náhlá gastrointestinální hypoersinzitivita
Řízený buňkami (opožděný/chronický začátek)	<ul style="list-style-type: none"> • Atopický ekzém/dermatitis • Enterokolitický syndrom indukovaný proteiny • Alergická proktokolitida indukovaná potravinovými proteiny • Alergická kontaktní dermatitis • Heinerův syndrom (plicní hypersenzitivní onemocnění u dětí indukované potravními alergeny, někdy s potížením ledvin)
Kombinovaný IgE a řízený buňkami (opožděný/chronický začátek)	<ul style="list-style-type: none"> • Atopický ekzém/dermatitis • Eozinofilní esophagitis • Eozinofilní gastroenteritis

ANAFYLAXE INIUKOVANÁ CVIČENÍM (EIAN)

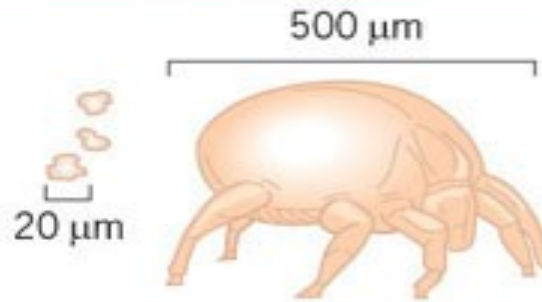
- ✘ Výskyt anafylaktických symptomů (kožní, GIT, respirační a kardiovaskulární smptomy) rozvíjejících se po fyzickém cvičení.
- ✘ U třetiny případů výskyt kofaktorů [příjem potravy, teplota prostředí (teplo nebo zima) a léky (NSAIDs)].
- ✘ Pokud jsou ve hře faktory ingesce potravy, jedná se o „**food-dependent EIA_n (FDEIA_n)**“. Zelenina, ořšky, maso, mořské potraviny. Přítomnost ω 5-gliadinu v pšenici, pokud dochází během trávení k senzitivaci na pšeničný „lipid transfer protein“ (LTP).
- ✘ Patofyziologické mechanismy: **zvýšená nebo porušená permeabilita v GIT, alterace tkáňové podpory IgE cross-linking transglutaminázou, zvýšená exprese cytokinů, redistribuce krve během cvičení s následnou degranulace mastocytů a změny v pH**. Zatím jen hypotézy.
- ✘ Prevence: zatím spekulace: pacient musí být vybaven autoinjektorem s epinefrinem.

„FOOD INDUCED“ ALERGIE

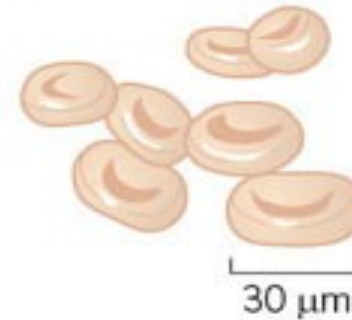
- × Nepříznivá reakce organismu na komponenty potravy indukovaná imunitním systémem.
- × Většinou řízena IgE (hypersenzitivita I. typu)
- × Typy: anafylaxe, „food-dependent exercise-induced anafylaxe (FDEIA) a „oral allergy syndrome“ (OAS).
- × Dvě třídy:
- × 2. třída: pylové alergie způsobují přecitlivělost na rostliny [„pollen-food allergy syndrome“ (PFAS)].
- × 1. třída: obvykle potravinové alergeny (glykoproteiny) reagující na teplo, enzymy a nízké pH velikosti 10 to 70 kD. Způsobují alergizaci cestou GIT a zodpovídají za systémové reakce.



House-dust mite and faeces (80%)



Pollen grains (70%)



Domestic pets (40%)



Moulds (20%)



© Elsevier Science Ltd

Antigeny způsobující alergickou rinitidu a astma

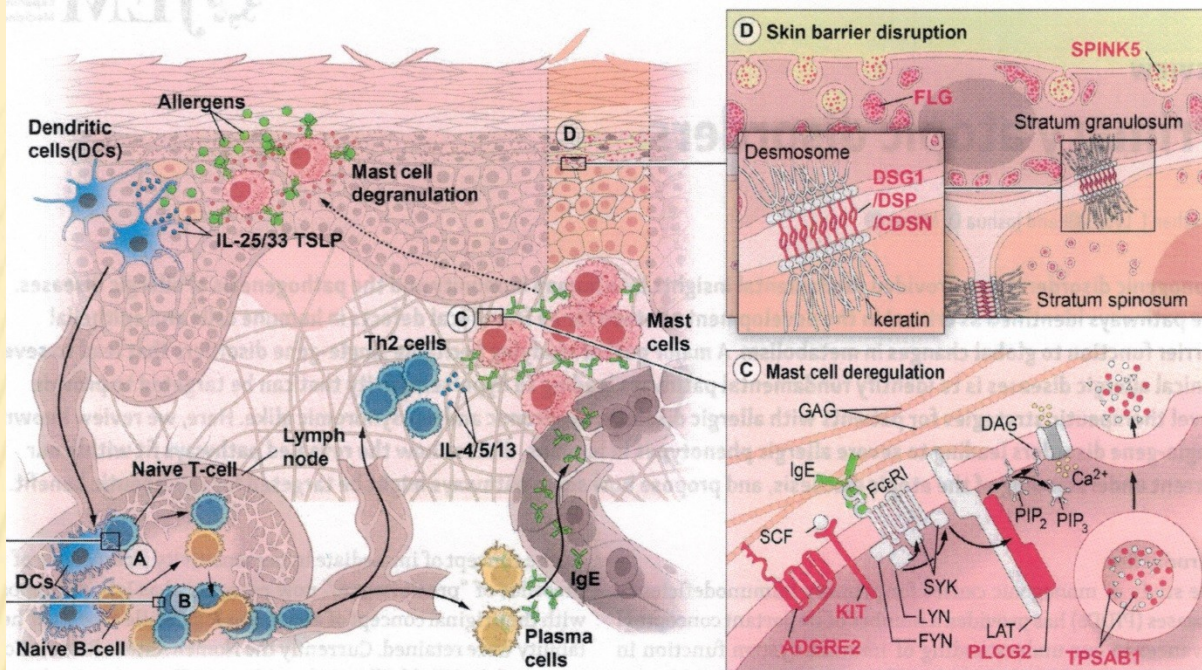
ALERGIE A ATOPIE

Atopie:

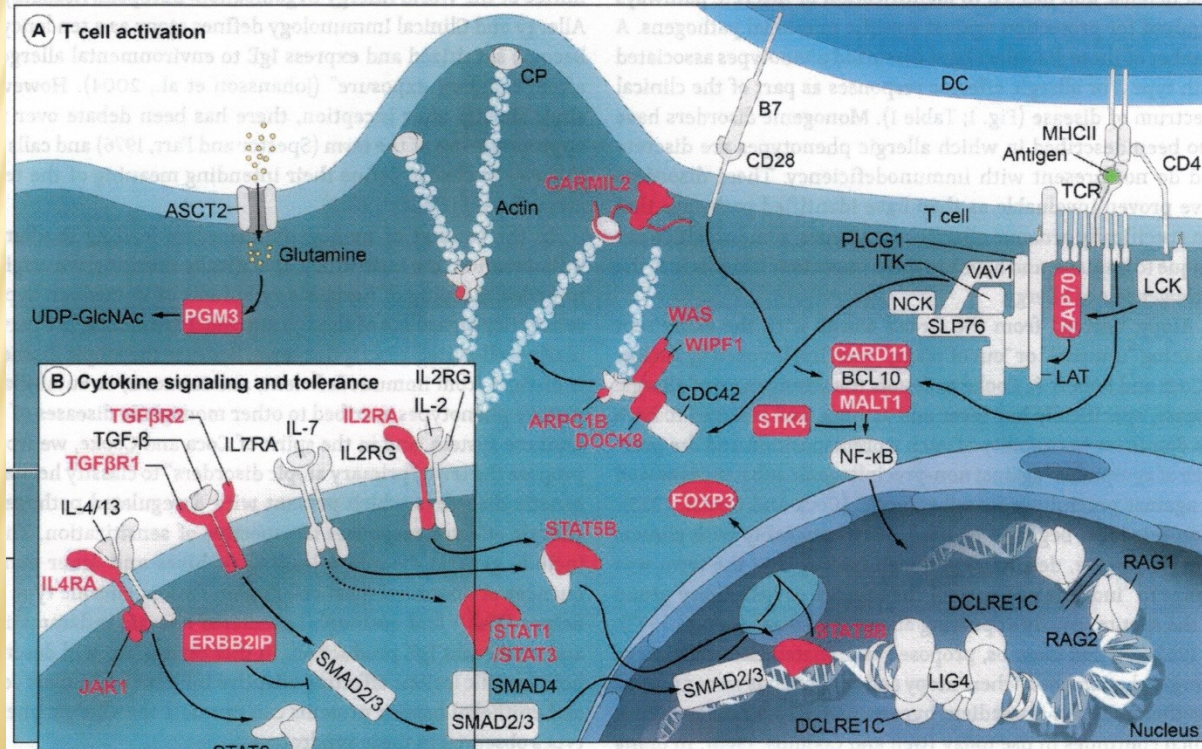
- ✘ Familiární výskyt
- ✘ Charakteristické reakce na alergeny z prostředí
- ✘ Přítomnost cirkulujících protilátek.
- ✘ IgE protilátky přítomny u 30-40% populace
- ✘ Korelace mezi IgE hladinami v séru a hyperreaktivitou dýchacích cest.
- ✘ Genetické faktory a faktory prostředí ovlivňují hladiny IgE.
- ✘ Kandidátní geny pro IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 a GM-CSF – cluster na 5q31-33.
- ✘ Hygienická teorie vzniku astmatu

Table 1. **Genetic mutations associated with primary atopic disorders.**

Altered process	Genes
Impaired TCR signaling and cytoskeletal remodeling	<i>ZAP70, CARD11, MALT1, WAS, WIPF1, ARPC1B, DOCK8, CARMIL2</i>
Altered cytokine signaling	<i>STAT3^{DN}, STAT1^{GOF}, STAT5B^{LOF}, STAT5B^{GOF}, JAK1^{GOF}, IL4RA^{GOF}, TGFBR1, TGFBR2, ERBB2IP</i>
T cell repertoire restriction	<i>RAG1, RAG2, DCLRE1C, ADA, IL2RG, IL7RA, CHD7, LIG4, ZAP70, 22q11del</i>
Tolerance failure	<i>FOXP3, IL2RA, STAT5B^{LOF}, TGFBR1, TGFBR2, WAS, CARD11, STAT1^{GOF}</i>
Metabolic disturbance	<i>PGM3, CARD11, MALT1</i>
Skin barrier disruption	<i>FLG, CDSN, DSG1, DSP, SPINK5</i>
Mast cell deregulation	<i>KIT, PLCG2, ADGRE2, TPSAB1</i>



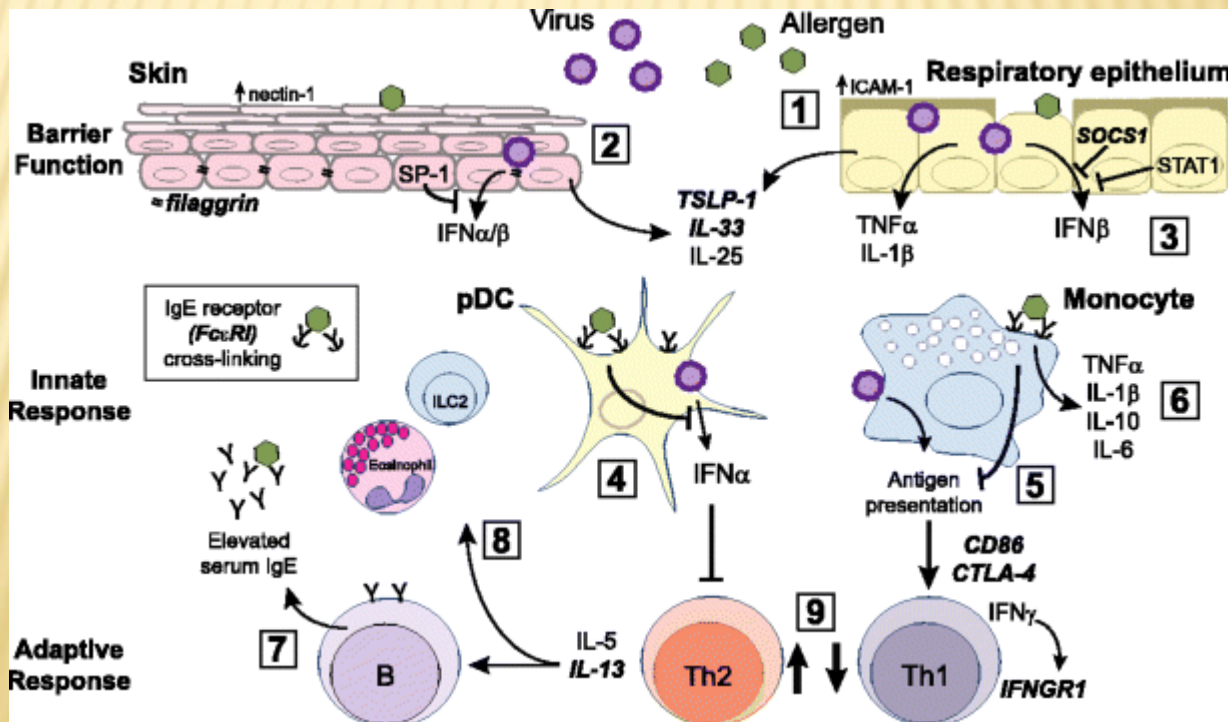
J Exp Med. 2018 Apr 2;215(4):1009-1022



K PŘEDCHOZÍMU OBRÁZKU:

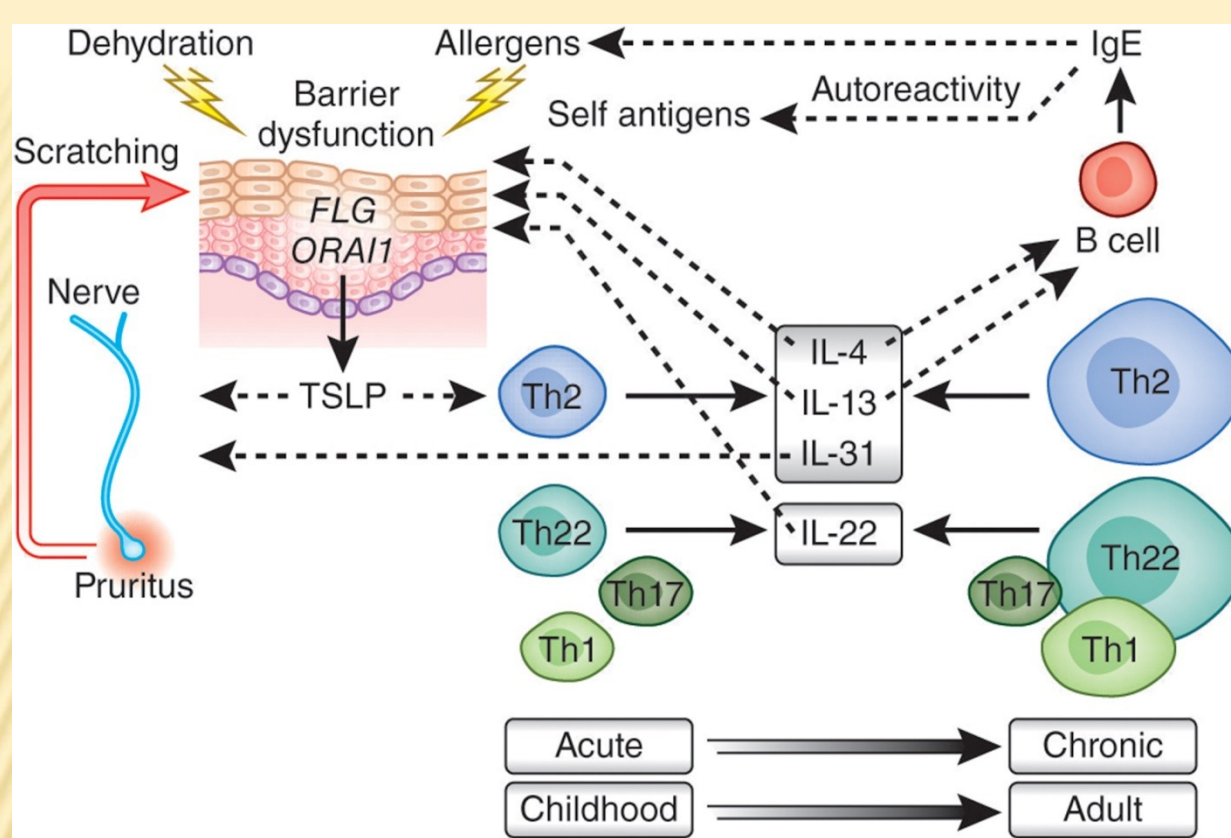
- ✘ Vlevo nahoře: zjednodušené schéma pro alergickou senzitivaci a reaktivitu s nevhodnou transkutánní expozicí imunitních buněk exogennímu alergenu v důsledku dysfunkce epiteliální bariéry. Následná aktivace epiteliálních buněk vede k expresi IL-23, IL-33, TSLP, které zahajují alergickou reakci
- ✘ A aktivované dendritické buňky migrují do lymfatických uzlin, které drénují kůži, kde prezentují antigen prostřednictvím MHCII naivním CD4+T lymfocytům. Tento komplex je rozpoznán TCR komplexem, což vede k clulární aktivaci. Během aktivace T buněk dojde k mnoha intracelulárním dějům, které v důsledku mutací genů vedou k porušení aktivaci, proliferaci, cytoskeletální remodelaci a fitness (označeno červeně), což podporuje alergické fenotypy u člověka.

Effects of allergic sensitization on antiviral responses—a complex interplay. viruses and allergens first encounter barrier epidermis or respiratory epithelium. **1** genetic predisposition (polymorphisms shown in *bold italics*) as well as allergen-induced impaired barrier function likely increases susceptibility to infection. **2** virus infection of either the skin keratinocytes or respiratory epithelial cells results in secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines which recruit antigen presenting cells (dcs and monocytes) and have **3** impaired antiviral type i ifn responses. allergen stimulation of antigen presenting cells impairs anti-viral responses by **4** blocking type i ifn release from plasmacytoid dcs and **5** inhibiting virus-induced antigen presentation and th1 differentiation by monocytes. **6** ige receptor engagement also leads to additional pro-inflammatory cytokine release and impairs monocyte phagocytosis. **7** th2 cytokines promote b cell class switching to produce more ige, enhancing allergic effects. **8** this environment recruits additional allergic effector cells (ilc2, eosinophils, and basophils) further increasing th2 mediated responses and inflammation. **9** culminating in a increase in the Th2/Th1 balance



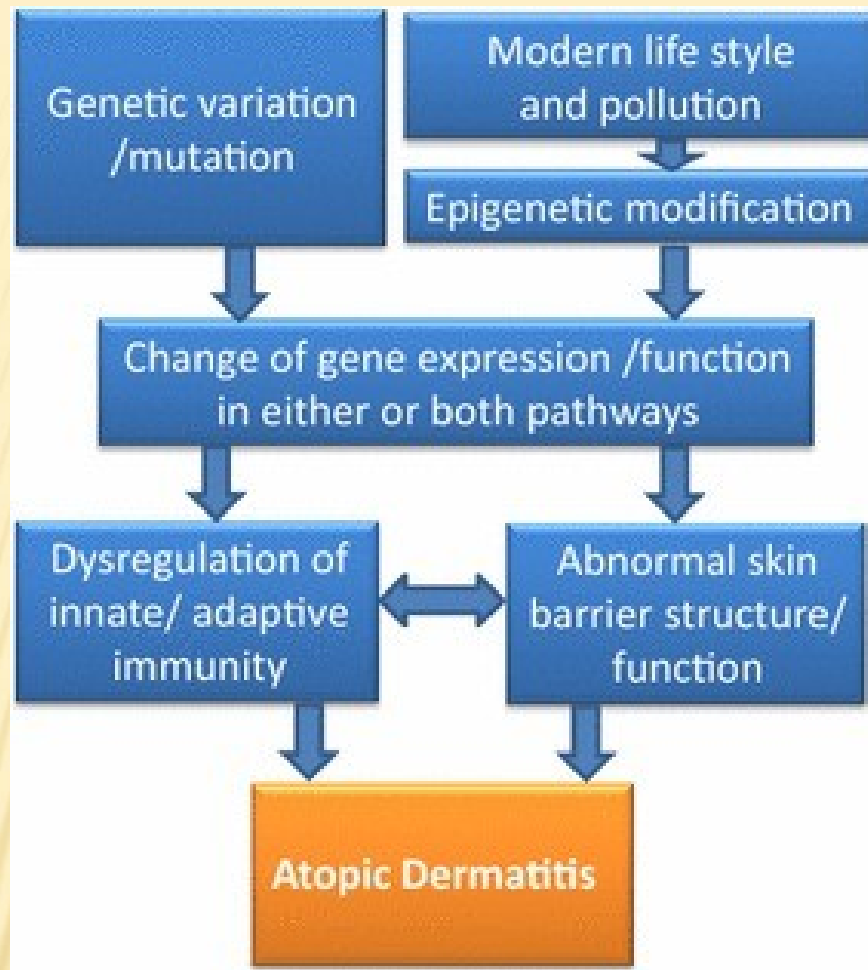
ATOPIC DERMATITIS (AD)

- ✘ is a chronic or chronically relapsing, eczematous, severely pruritic skin disorder mostly associated with IgE elevation and skin barrier dysfunction due to decreased filaggrin expression. The lesional skin of AD exhibits Th2- and Th22-deviated immune reactions that are progressive during disease chronicity. Th2 and Th22 cytokines further deteriorate the skin barrier by inhibiting filaggrin expression. Some IgEs are reactive to self-antigens. The IgE autoreactivity may precipitate the chronicity of AD. Upon activation of the ORAI1 calcium channel, atopic epidermis releases large amounts of **thymic stromal lymphopoietin (TSLP)**, which initiates the Th2 and Th22 immune response. Th2-derived interleukin-31 and TSLP induce an itch sensation. Taken together, TSLP/Th2/Th22 pathway is a promising target for developing new therapeutics for AD. Enhancing filaggrin expression using ligands for the aryl hydrocarbon receptor may also be an adjunctive measure to restore the disrupted barrier function specifically for AD.



Pathogenesis
of atopic dermatitis (AD)
[Allergol Int.](#) 2017 Jan 2.

Skin barrier dysfunction and Th2/Th22-deviated immune reactions are the fundamental abnormality in AD. Genetic mutations in filaggrin (*FLG*) cause barrier disruption and dehydration, which make the external allergens permeable. The barrier-disrupted epidermis abundantly releases thymic stromal lymphopoietin (TSLP), which triggers the Th2/Th22 immune response. The Th2/Th22 deviation is further accelerated during disease progression, for example, from acute to chronic or childhood to adult AD. In addition, Th1 but not Th17 cells tend to participate in the chronic phase of AD. Th2 cytokines (IL-4 and IL-13) stimulate B cells to produce IgE antibodies to allergens. Some IgEs react to self-antigens. IgE autoreactivity also contributes to disease activity. In addition, IL-4, IL-13 and IL-22 are strong suppressors of *FLG* expression. Pruritus is evoked by TSLP and Th2-derived IL-31, and the subsequent scratching further worsens skin barrier dysfunction. The release of TSLP from keratinocytes is dependent on calcium influx regulated by the ORAI1 channel. Targeting TSLP/Th2/Th22 as well as ORAI1 pathways is a promising strategy to overcome atopic inflammation.



Allergy Asthma Clin Immunol. 2016; 12: 52.

The schematic illustration of AD etiology. Genetic and epigenetic reasons lead to the alteration of gene expression and function of AD associated genes. AD associated genes majorly belong to two pathways: skin barrier and innate/adaptive immunity. Dysregulation of innate/adaptive immune responses and impaired skin barrier reciprocally affect each other to drive AD development.

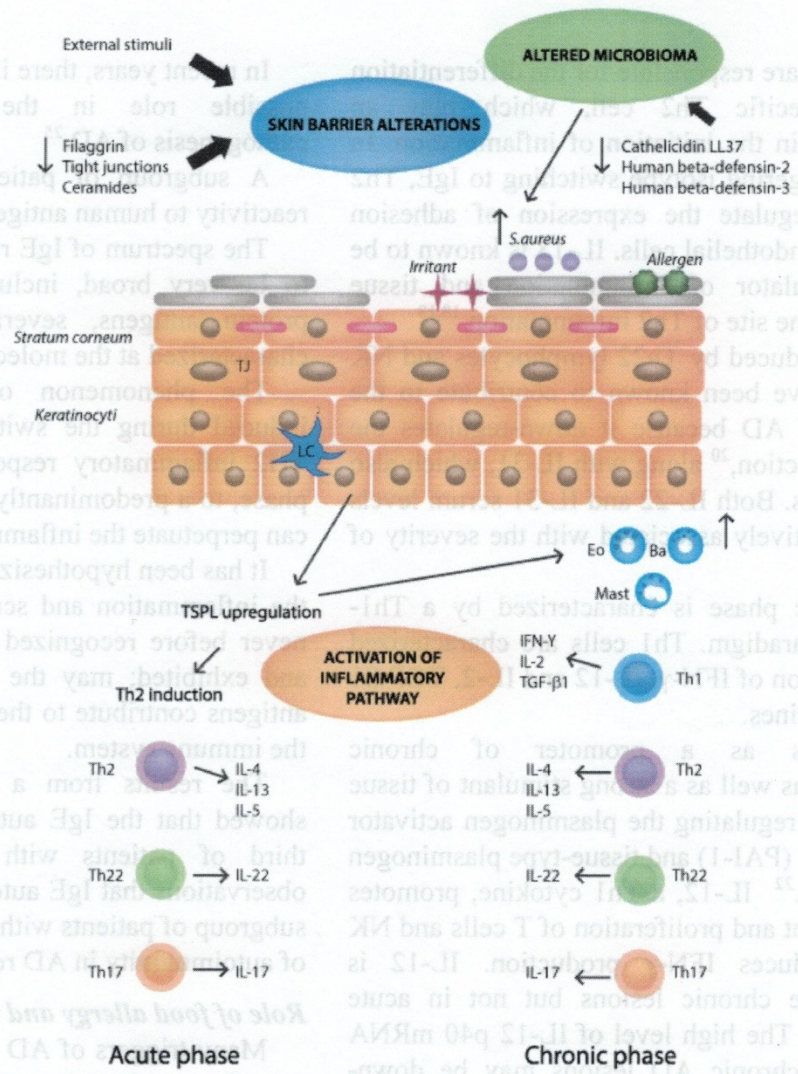


Figure 1. Schematic summary of main pathogenetic alterations of AD. AD is characterized by multifactorial pathogenesis including skin barrier dysfunctions, alterations of microbiota and activation of several inflammatory pathways. Filaggrin and tight junctions genes mutation and reduced ceramides levels contribute to the alterations of skin barrier function. Moreover alterations of microbiota and colonization of *S.aureus* impair skin barrier. These alterations results in an increased Th2 response mediated through an overexpression of TSLP by keratinocytes. In AD is present an immunological biphasic response with an initial prevalent Th 2 cytokines profile, IL-4, IL-5 and IL-13, with the coexistence of Th17 and Th22 responses. During the chronic phase there is a switch to Th1 cells with Th2, Th17 and Th22 involvement.

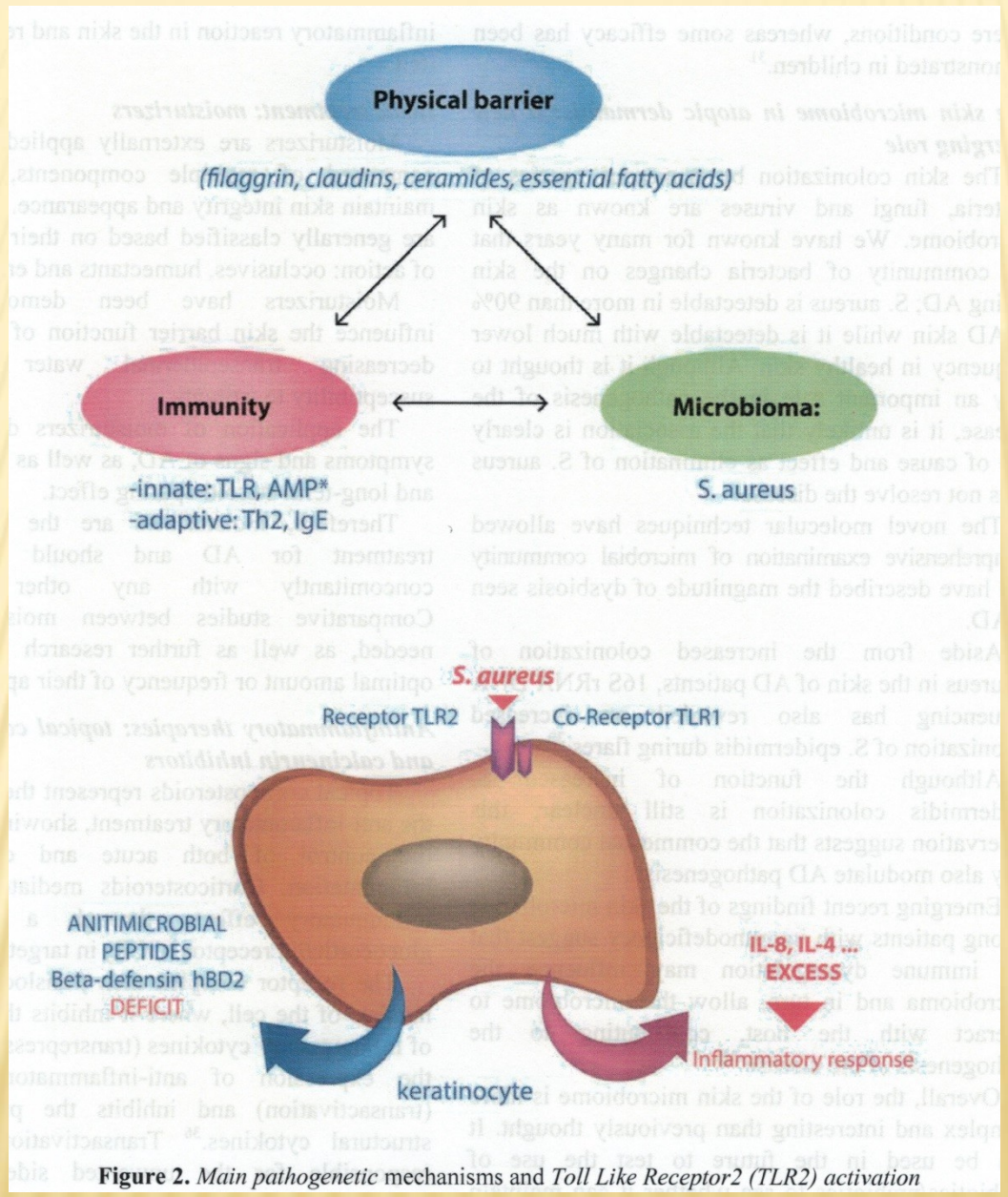
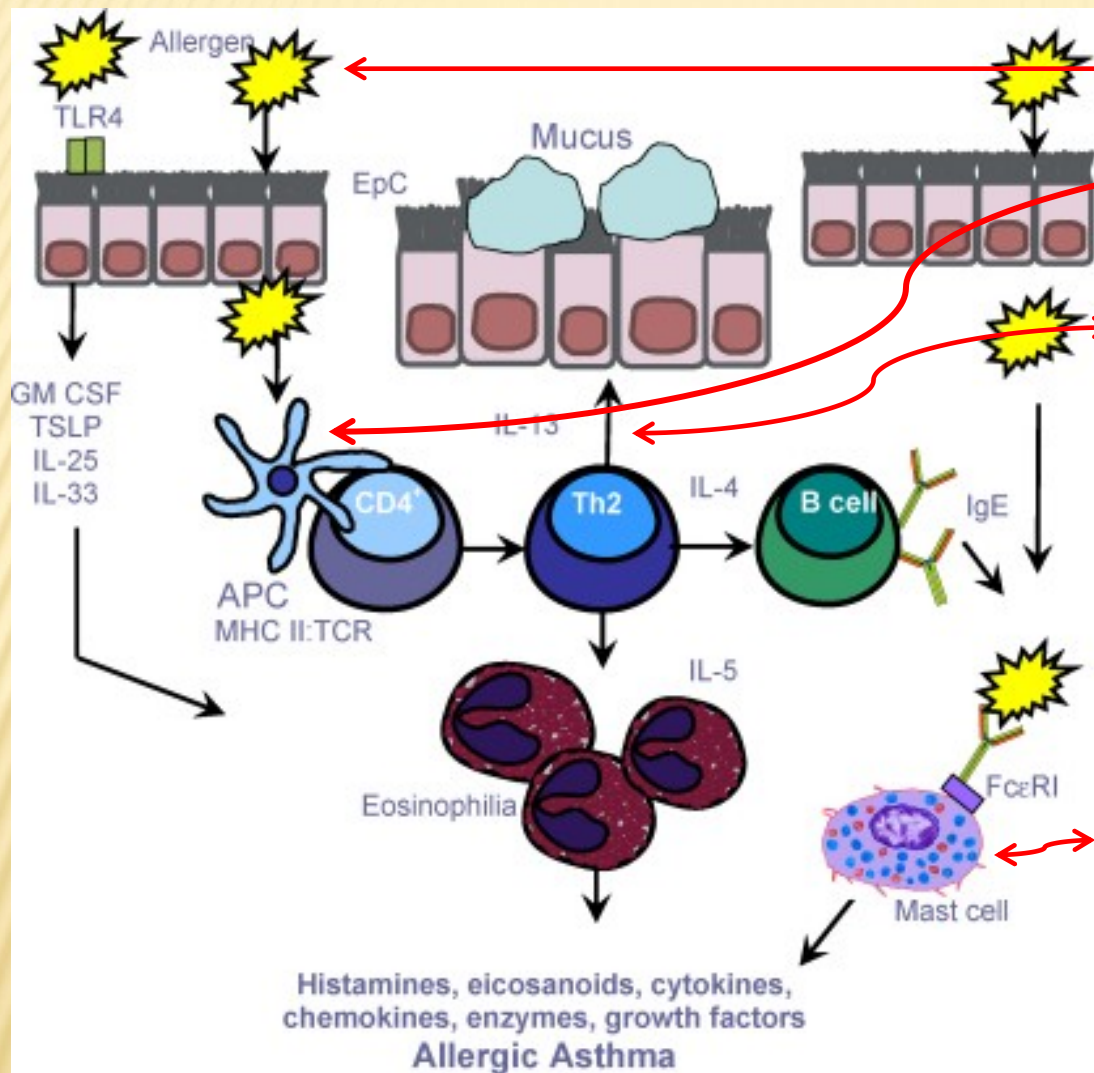


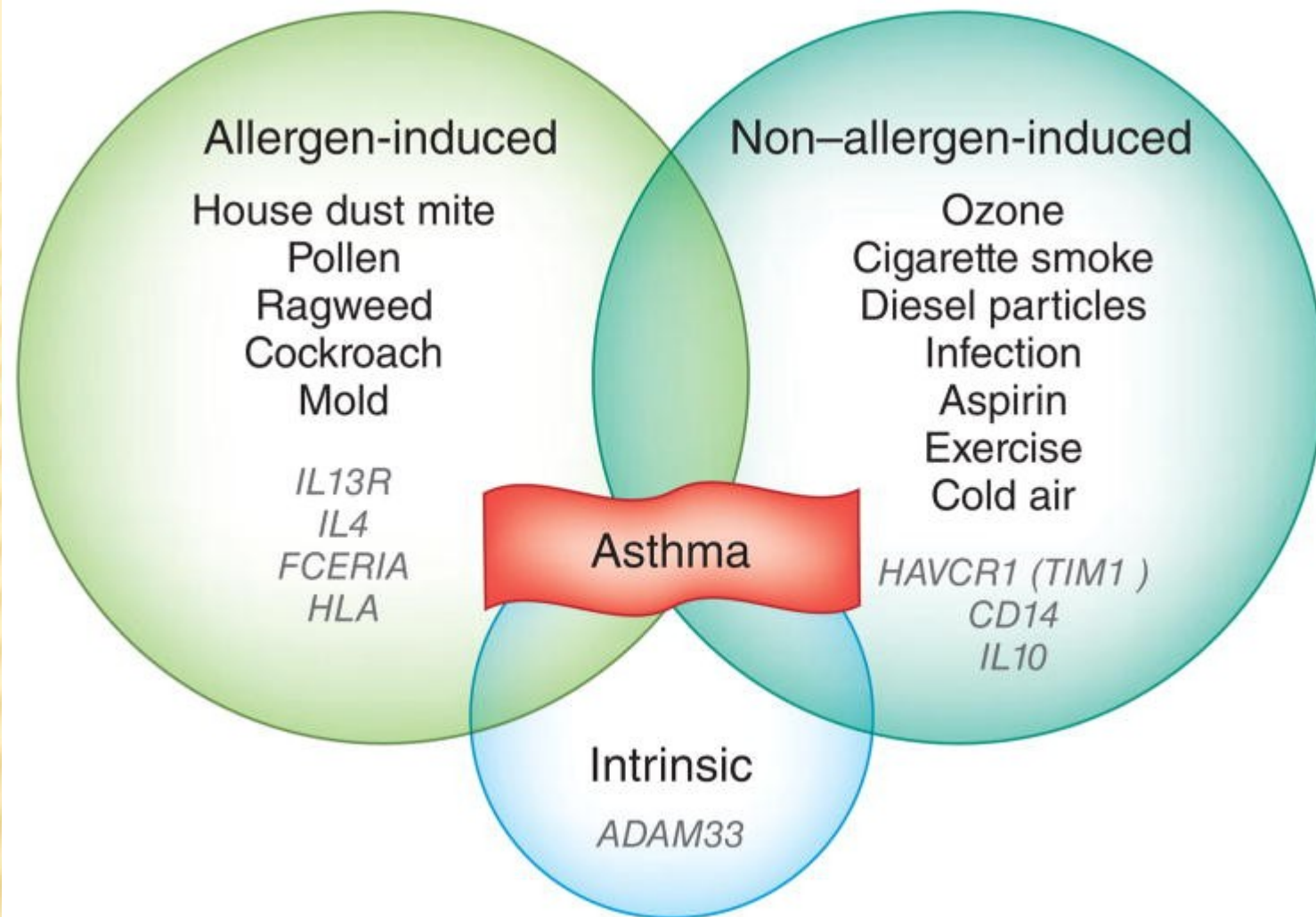
Figure 2. Main pathogenetic mechanisms and Toll Like Receptor2 (TLR2) activation



Alergen proniká přes epitel dýchacích cest. Interakcí s antigen prezentující buňkou (APC) se dostává do spádové lymfatické uzliny, kde je pomocí CD4+ antigen prezentován Th2 lymfocytům. Ty se aktivují a produkují cytokiny (IL-13 – zvýšená sekrece hlenu; IL-4 – tvorba IgE B-buňkami; IL-5 eosinofilie). IgE se vážou na mastocyty a pokud se dostanou perivaskulárně (senzitivace, zánět v plicním řečišti-TLR4), čekají na opakovaný střet s alergenem. Pokud dojde k vazbě alergenu na IgE na bazofilu, dochází k jeho degranulaci a uvolňuje se histamin aj. (= vazodilatace, bronchiolokonstrikce)

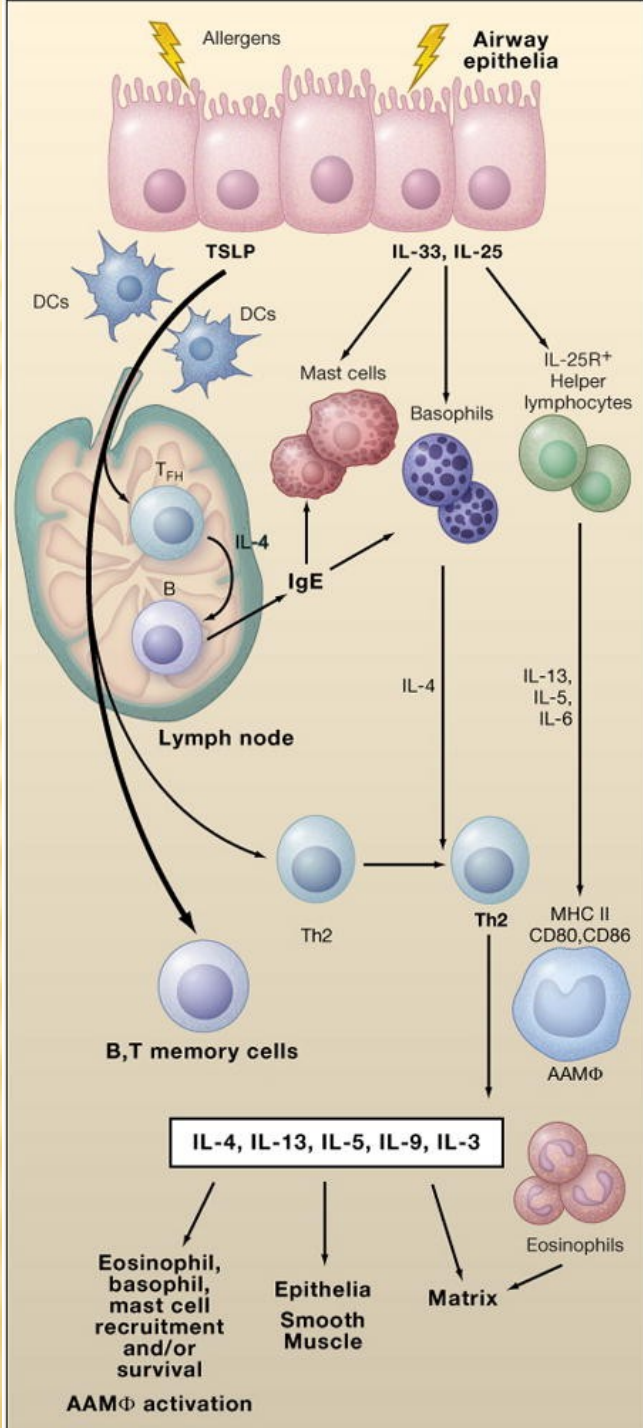
APC, antigen-presenting cell; EpC, epithelial cell; GM-CSF, granulocyte monocyte colony stimulating factor; MHC, major histocompatibility; TCR, T cell receptor; TSLP, thymic stromal lymphopoeitin

Atopické astma bronchiale



Heterogenita astmatu. Astma bronchiale je komplexní onemocnění způsobené mnoha faktory. Rozlišujeme **alergické, nealergické a intrinsické astma**; u některých pacientů pozorujeme příznaky všech forem. Alergické astma je indukováno alergeny a je řízeno mechanismy T_H2 imunitní odpovědi. Nealergické astma je způsobeno znečištěným ovzduším nebo infekcí. Na rozvoji této formy se nepodílí cesta T_H2 .

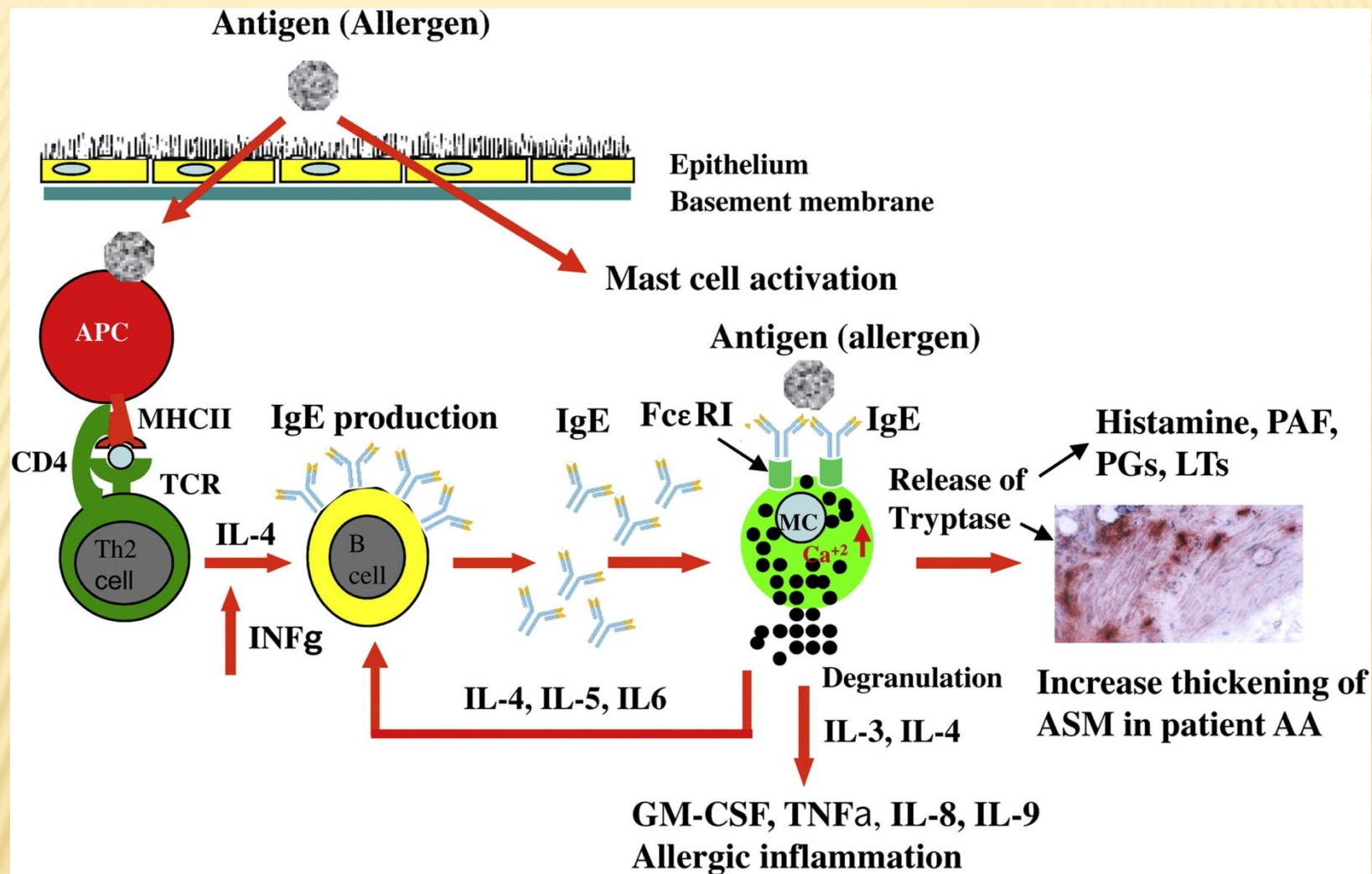
Clinical asthma phenotype	Requirement for T _H 2 cell	Mechanisms or effector cells
Allergen	Yes	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TSLP, IL-25, IL-33, IL-17? CD4 ⁺ cells, DCs, eosinophils, mast cells, basophils, NKT cells
Viral infection	No	IL-13? (T _H 2 cytokines?) alveolar macrophages, NKT cells (innate immune cells)
Air pollution, cigarette smoke, diesel particles, smoke	No	IL-17, oxidative stress, small particles, neutrophils, NKT cells
Aspirin	No	Leukotrienes, loss of prostaglandin E ₂
Obesity	No	Oxidative stress?
Severe, steroid resistant	No	IL-17, neutrophils, NKT cells?
Exercise, cold air	No	Heat transfer, change in mucosal osmolality, cytokines?
Intrinsic	?	Smooth muscle irritability?



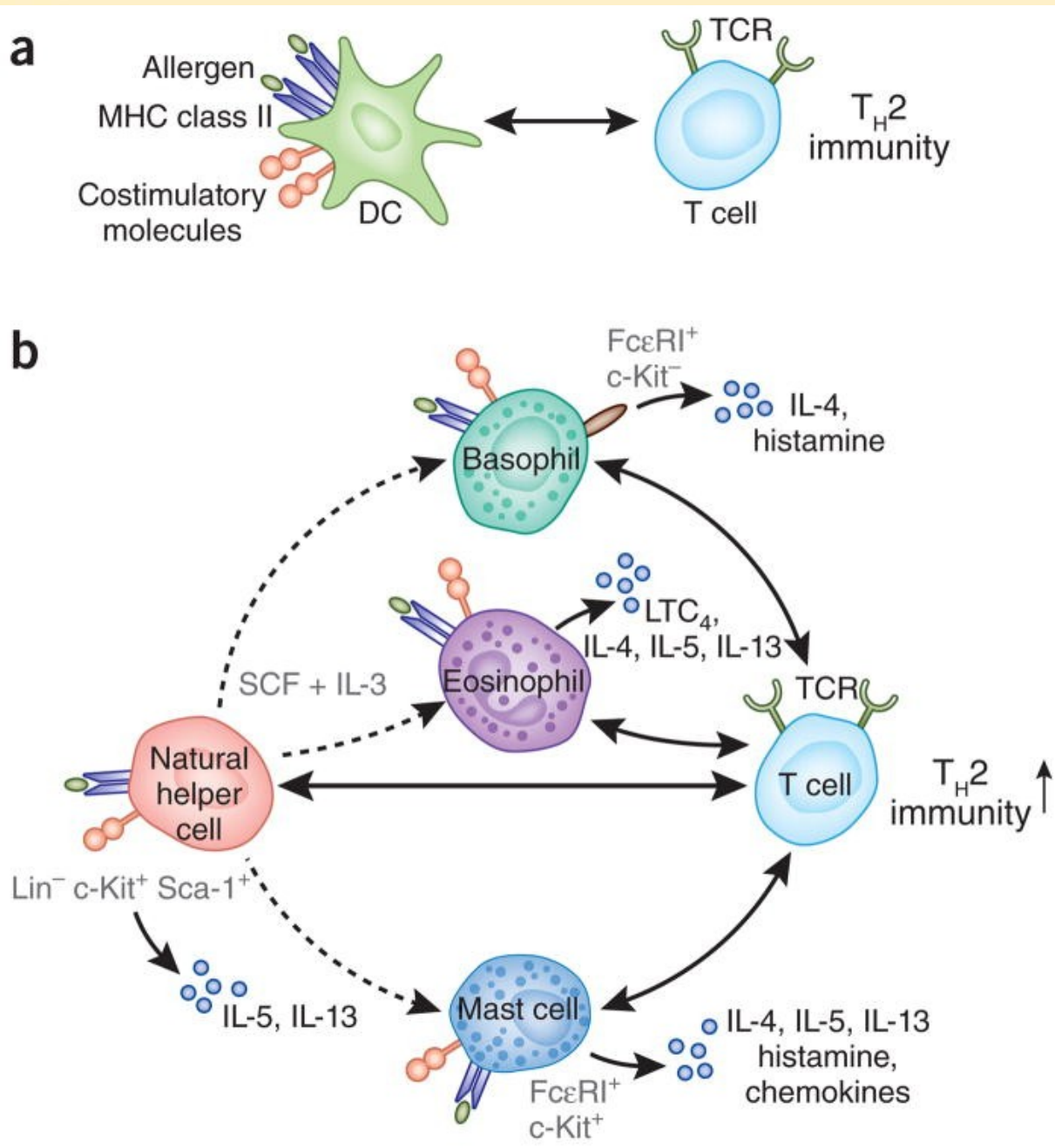
Iniciace alergické imunity je spuštěna interakcí alergenů s epiteliálními buňkami, což má za následek uvolnění cytokinů TSLP (“thymic stromal lymphopoietin“), IL-33 a IL-25. TSLP řídí pohyb a zrání dendritických buněk (DC), které podporují IL-4 produkci (zeleně) v pomocných T-buňkách. Kompetentní buňky se posunují do folikulárních oblastí lymfatické uzliny a vyžívají do buněk Th2, které produkují IL-4, a modulují „zapnutí“ B buněk do izotypu, který produkuje IgE. IgE se váže na mastocyty a bazofily a prodlužuje jejich přežití a facilituje pro alergen specifickou aktivaci těchto buněk. IL-33 podporuje uvolnění IL-4 z bazofilů. IL-33 a IL-25 podporuje uvolnění IL-13 a IL-5 z tkáňových IL25R+ buněk (tyto buňky také uvolňují IL-6, který podporuje maturaci B lymfocytů a zlepšuje funkci regulačních T-buněk). IL-4, IL-5 a IL-13 z těchto buněk podporují finální diferenciaci a povolávání Th2 buněk do tkáně, alternativní aktivaci makrofágů (AAM) a povolávání eozinofilů. Tyto efekty jsou výrazně podpořeny aktivací tkáňových Th2 buněk, které dále zvyšují efekt Th2 cytokinů na epiteliální buňky, hladkou svalovinu a stromální matrix. Tvoří se paměťové T- a B-buňky, které urychlují reakci na opakovanou stimulaci alergenem.

TSLP

- ✘ TSLP (“thymic stromal lymphopoietin“), – uvolňován primárními lidskými epiteliálními buňkami jako odpověď na mikrobiální produkty (peptidoglycan, lipoteichoická kyselina a dvojvláknová RNA), fyzikální poškození a prozánětlivé cytokiny (IL-1 β a TNF).
- ✘ Exprese TSLP detekována a dýchacích cestách astmatiků
- ✘ Exprese TSLP mRNA koreluje se závažností poškození.



Indukce a efektorové mechanismy u hypersenzitivity I. typu.

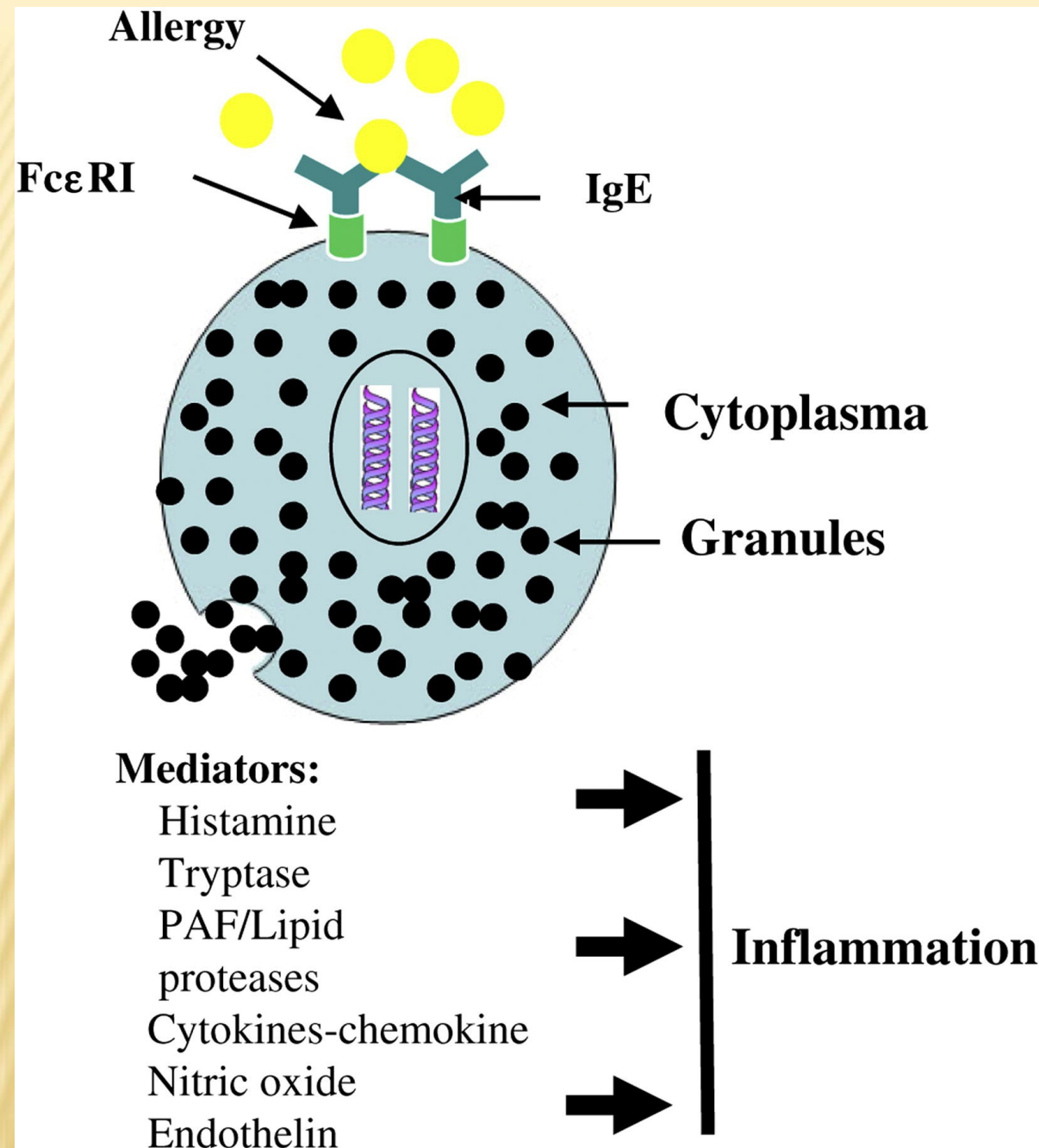


Antigen prezentující buňky v plicích.

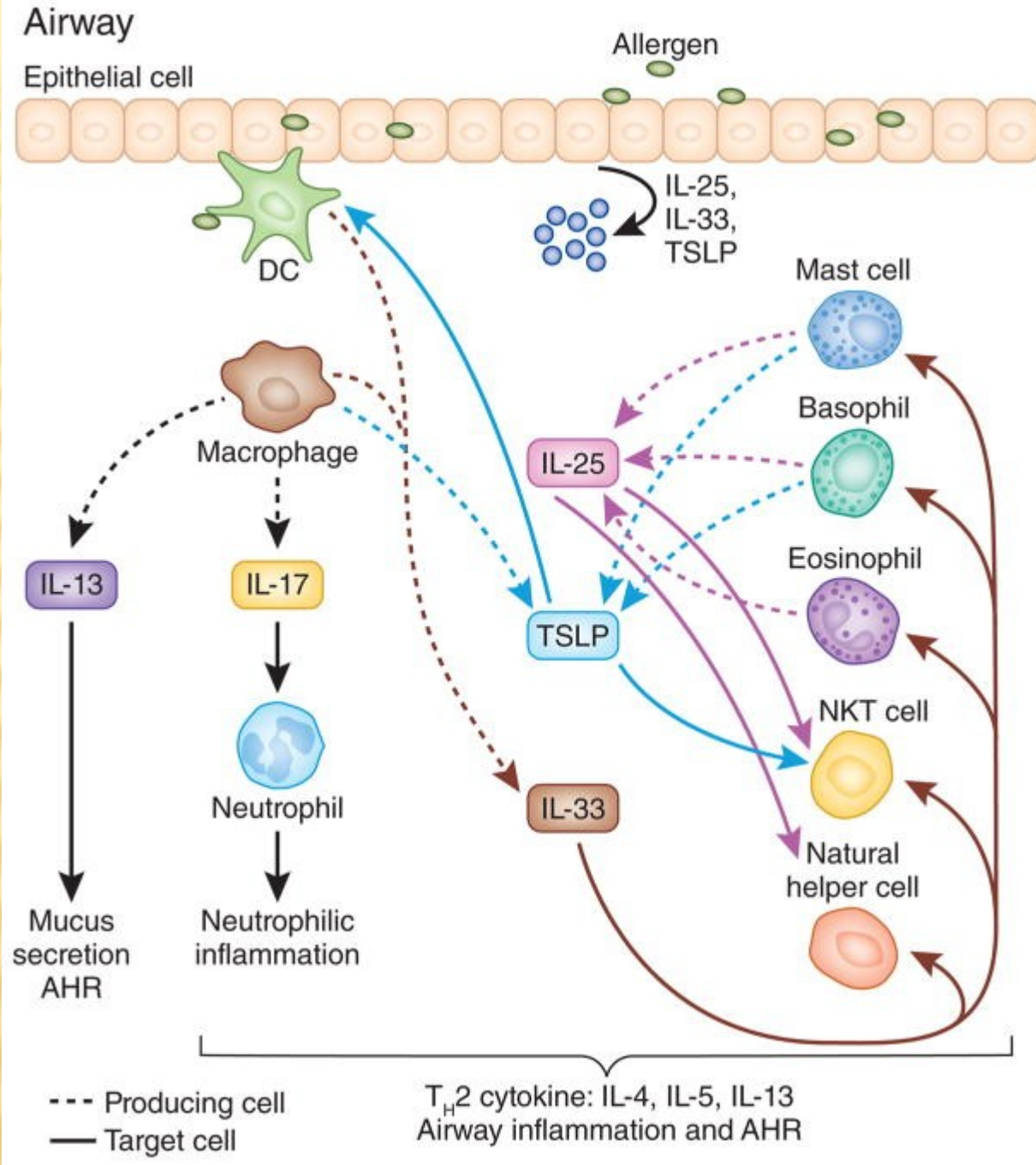
(a) Klíčové jsou dendritické buňky (DCs). Po zpracování antigenu DCs indukují antigen specifickou T_H2 buněčnou odpověď. TCr, T cell antigen receptor.

(b) Jako APC mohou působit také jiné buňky, které jsou schopny iniciovat T_H2 odpovědi. Jsou to bazofily, eozionofily, mastocyty a přirození zabíječi, kteří exprimují MHC class II a kostimulační molekuly.

SCF, stem cell factor; LTC₄, leukotriene C₄; Lin, lineage.



Mastocyty s IgE uvolňují granula a mocné chemické mediátory, které způsobují charakteristické příznaky alergie.



Pro patogenezu astmatu je klíčová aktivace adaptivní imunity, ale důležitá je také účast nespecifické imunity, tedy nezávislé na stimulaci alergenem.

IL-25 indukuje T_H2 cytokiny (IL-5 a IL-13) z přirozených helperů v nepřítomnosti T_H2 buněk a stimuluje NKT buňky k produkci IL-13, což podporuje AHR a remodelaci dýchacích cest.

IL-33 acts on multiple targets; it stimulates mast cells, eosinophils, basophils, natural helper cells and NKT cells to elicit T_H2 cytokines. TSLP activates mast cells and NKT cells to secrete T_H2 cytokines. The finding of these cytokines, IL-25, IL-33 and TSLP, and cells of the innate immune system greatly extends understanding of the pathogenesis of asthma.

Thymic stromal lymphopoietin-TSLP

SPECIFICKÁ IMUNITA V PATOGENEZI ASTMATU

- ✘ The induction of adaptive immunity requires antigen-presenting cells (APCs), and dendritic cells (DCs) are the main type of APC involved in the induction of T_H2 responses to allergens in asthma. In the lung,
- ✘ DCs can be found throughout the conducting airways, interstitium, vasculature and pleura and in bronchial lymph nodes. Lung DCs express many receptors, including Toll-like receptors, Nod-like receptors and C-type lectin receptors and upregulate the expression of several costimulatory molecules (such as CD80 and CD86) and chemokines (such as CCL17 and CCL22) that attract T cells, eosinophils and basophils into the lungs.
- ✘ In humans, monocyte-derived conventional DCs promote T_H2 responses by secreting proinflammatory cytokines and upregulating the expression of costimulatory molecules after antigen stimulation. Together these findings indicate that lung DCs are the main APCs and are necessary for T_H2 cell stimulation during airway inflammation.

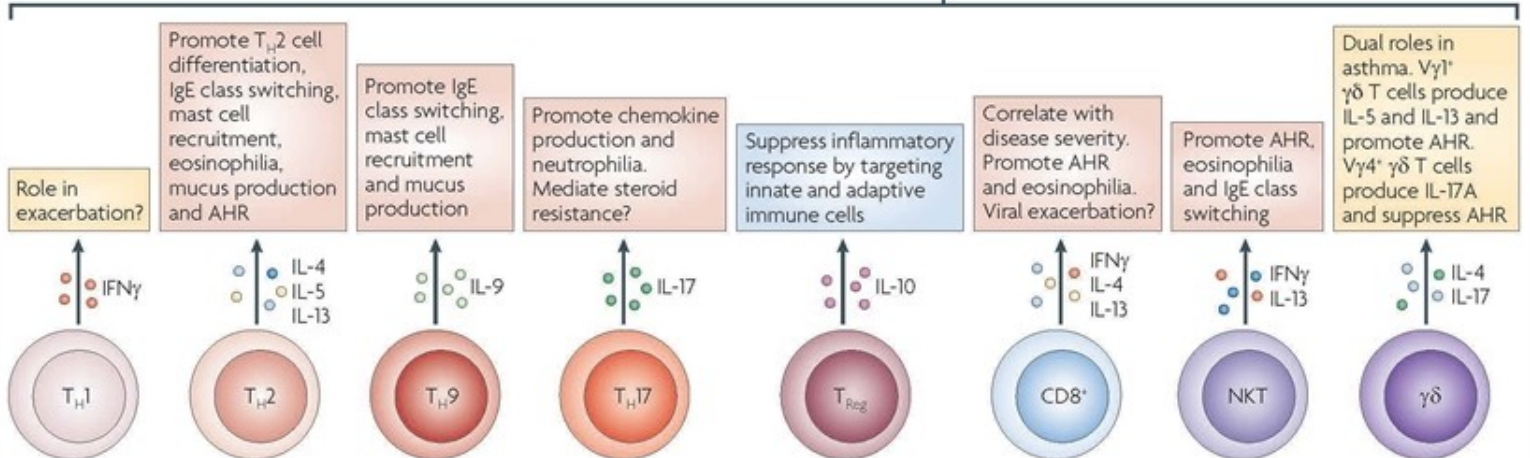
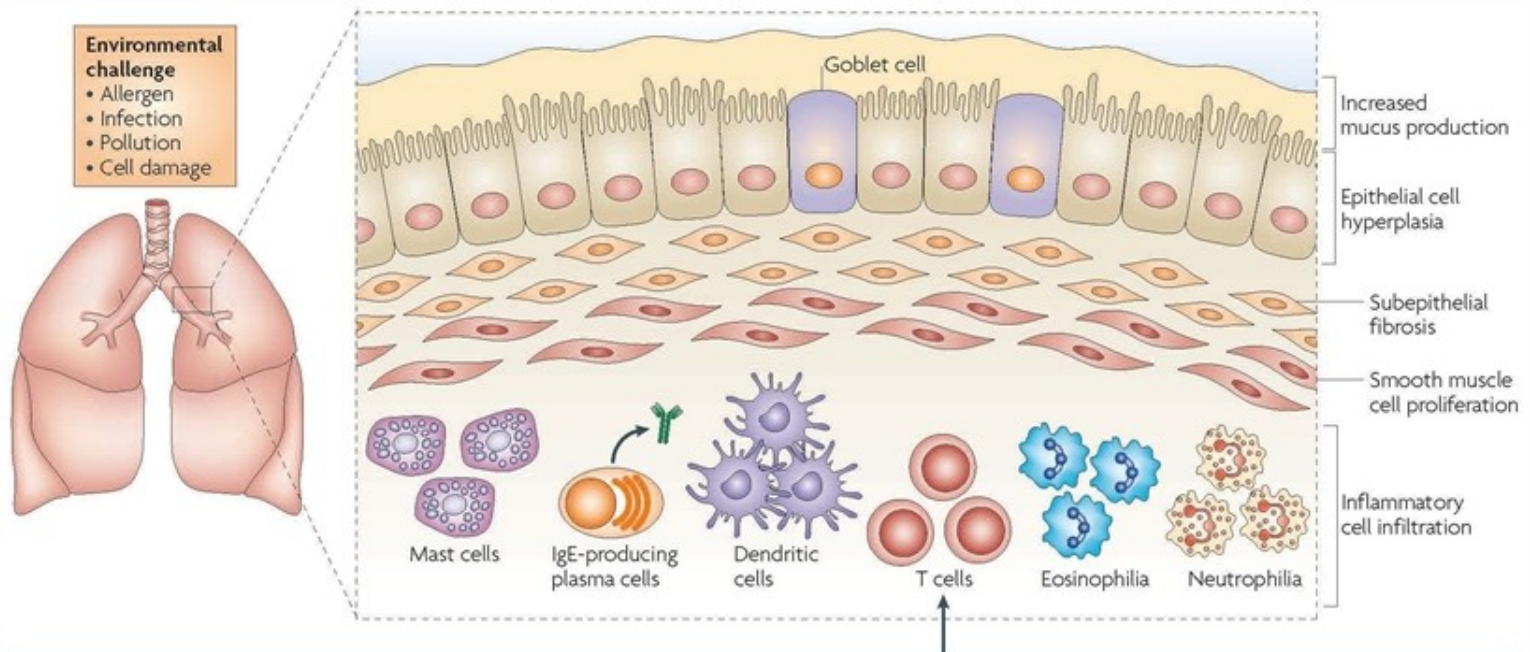
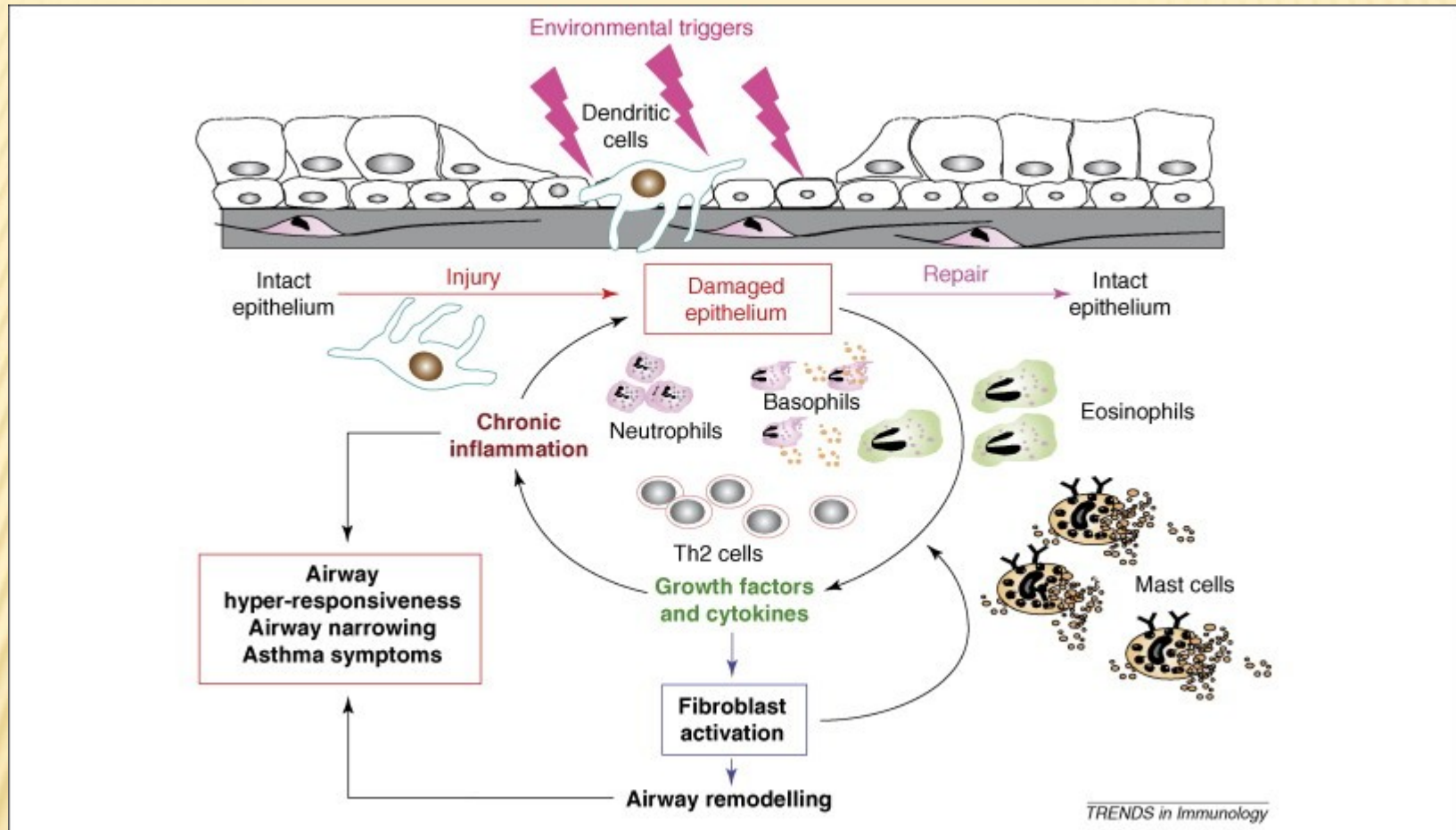


Figure 1 | T cells involved in the induction of the allergic phenotype. Asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness (AHR), recruitment of inflammatory leukocytes to the lung and tissue remodelling, including mucus production and airway smooth muscle changes. A number of different T cell subsets are thought to influence the nature and magnitude of the allergic immune response by the cytokines that they secrete. T helper 2 (T_H2) cells are thought to promote eosinophil recruitment, in conjunction with nature killer T (NKT) cells and $CD8^+$ T cells. By contrast, T_H1 cells and T_H17 cells are thought to be associated with severe, steroid-resistant asthma, which is often marked by neutrophilic infiltrates. Regulatory T (T_{Reg}) cells and subtypes of $\gamma\delta$ T cells are able to downregulate pulmonary immune responses and are thought to be important for maintenance of immune homeostasis in the lungs. The nature and magnitude of allergic inflammation in the lung is influenced by external environmental stimuli, such as exposure to allergens and pollution as well as infection with pathogens. IFN γ , interferon- γ ; IL, interleukin.

PATOGENEZE ASTMATU

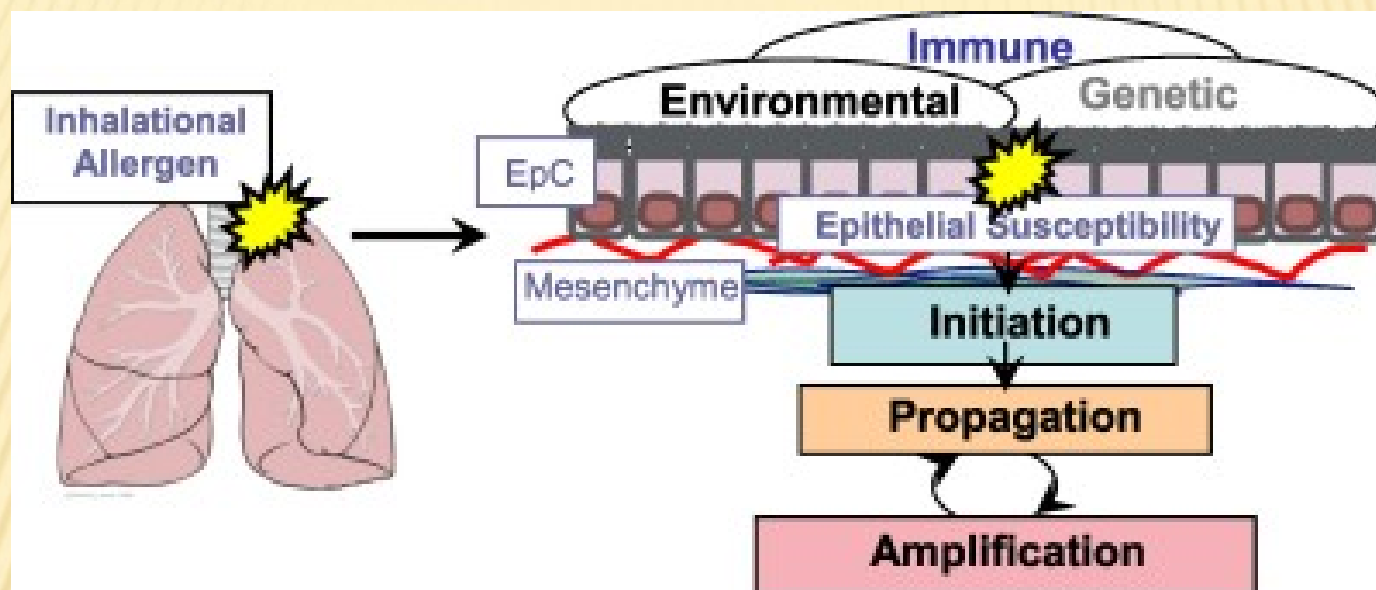
- ✘ Antigen-prezentující buňky (dendritické) aktivují Th2 T buňky a způsobují uvolnění cytokinů z těchto buněk, které atrahují mastocyty a eozinofily.
- ✘ IL-9 a IL-4 aktivují mastocyty k uvolnění LTC₄, PGD₂ a histaminu, které působí na hladkou svalovinu a cévy.
- ✘ IL-3, IL-5 a GM-CSF přitahují eozinofily; ty jsou přitahovány také chemokiny, které působí přes receptory typu 3 C-C (CCR-3, tj. eotaxin, RANTES, MCP-1, -3 a -4).
- ✘ Aktivované eosinofily uvolňují LTC₄, MBP (větší bazofilní protein), ECP (eozinofilní kationtový protein) a peroxidázu (EPX), která jsou pro epiteliální buňky toxické.
- ✘ IL-4 a IL-13 produkované aktivovanými T buňkami udržují alergickou reakci a způsobují sekreci hlenu a kontrakci hladké svaloviny.



Schematic representation of asthma pathophysiology. A range of environmental factors interact with the epithelium and dendritic cells to direct a Th2 inflammatory response, comprising mast cell activation, and eosinophil, basophil and neutrophil recruitment. Growth factors and cytokines from these cells also activate fibroblasts for new matrix deposition to remodel the airways and contribute to increased airway narrowing and asthma symptoms. Damage to the epithelium and the release of a range of cytokines and growth factors sustains the inflammation and drives remodelling of the airways in an aberrant 'wound response' to injury. Together, these two processes generate the hyper-responsive airway characteristic of asthma

KLINICKÉ PŘÍZNAKY ASTMATU

- ✘ Bronchioly se zužují.
- ✘ Rozvíjí se atelektáza (mikroskopická, segmentální nebo lobární) v důsledku kompletní obstrukce hlenovou zátkou nebo v důsledku edému dýchacích cest.
- ✘ Pokles poměru ventilace/ perfúze vede ke snížené saturaci arteriální krve kyslíkem.
- ✘ Hyperinflace plic a hyperexpanze hrudníku snižuje funkčnost a účinnost dýchacího svalstva. Rozvíjí se emfyzém.

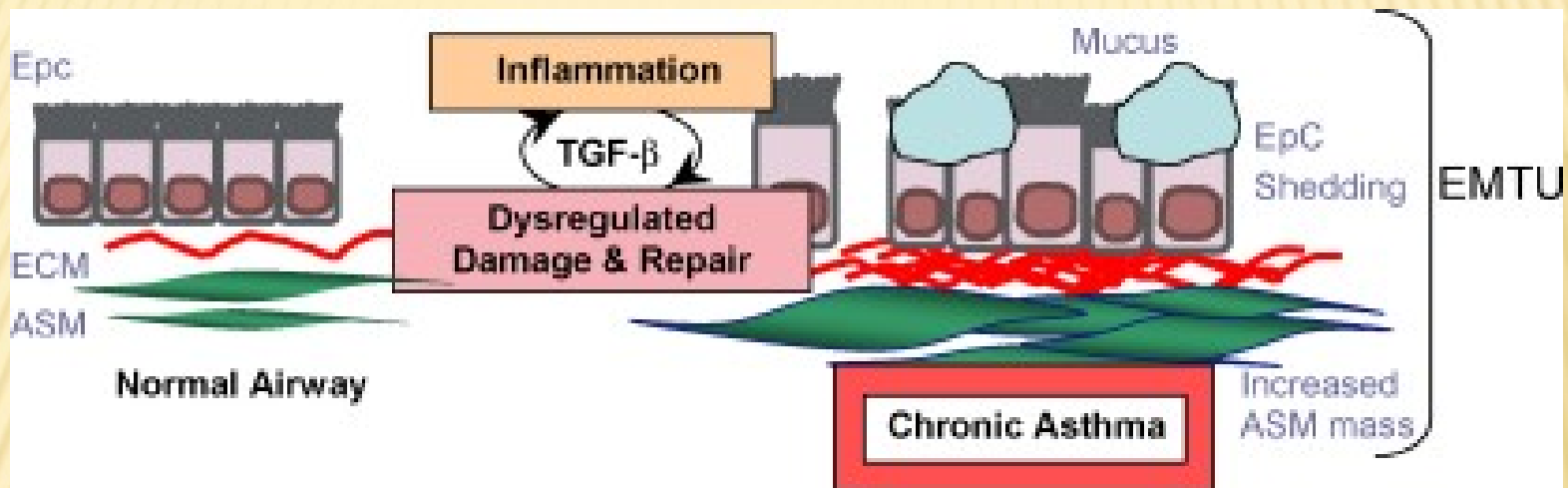


Interakce genů a prostředí v patogeneze astmatu

Key: EpC, epithelial cell.

[Mutat Res. 2010 August 7; 690\(1-2\): 24–39.](#)

doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005



Remodelace dýchacích cest u astmatu

Key: ASM, airway smooth muscle; ECM, extracellular matrix; EMTU, epithelial to mesenchymal trophic unit; Epc, EpC, epithelial cell; TGF- β , transforming growth factor- β .

[Mutat Res. 2010 August 7; 690\(1-2\): 24–39.](#)

doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005

REMODELACE DÝCHACÍCH CEST

- ✘ **U chronického astmatu dochází k alteraci struktury a funkce formovaných elementů dýchacích cest.**
- ✘ Depozice matrix proteinů, otok a celulární infiltrace vedou k expanzi submukózy, což vede ke ztluštění hladké svaloviny a zúžení dýchacích cest.
- ✘ Otok adventicie vede k retrakčním silám z okolních alveolů na velké ploše, což vede k snazšímu uzávěru dýchacích cest.
- ✘ Společně se zvýšením kontraktility hladké svaloviny se rozvíjí bronchiální hyperresponzivita.
- ✘ **Epitel.** Ztráta ciliárního epitelu. Metaplazie.
- ✘ **Epiteliální bazální membrána.**
- ✘ Depozice kolagenů (typy I, III a V) v lamina reticularis.
- ✘ Depozice lamininu, tenascinů a fibronektinu + kolagenů vede ke ztluštění bazální membrány

REMODELACE DÝCHACÍCH CEST

- × **Makrofágy a lymfocyty.** Zmnožené ve slizničních membránách dýchacích cest a v alveolech.
- × Makrofágy mají roli ve vychytávání a prezentaci antigenů a alergenů lymfocytům.
- × Uvolňují prostaglandiny, thromboxan, leukotrieny C4 a B4 a faktor aktivující destičky). CD4 lymfocyty (helpery) jsou aktivovány. Uvolňují cytokiny, které ovlivňují migraci a aktivaci mastocytů (IL-3, IL-4, IL-9) a eosinofilů (IL-3, IL-5, GM-CSF).
- × Produkce IL-4 udržuje Th2 fenotyp, což podporuje produkci IgE B lymfocyty.
- × Selektivní upregulation Th2 T buněk.
- × To je zřejmě ovlivněno zejména dendritickými buňkami.

AUTOIMMUNNÍ NEMOCI (AIDS)

- × Epidemiologie: 8,5% osob v populaci
- × **Orgánově specifické** [diabetes T1D, autoimunní nemoc štítné žlázy (AITD)] nebo
- × **Multiorgánové postižení nebo systémová manifestace** [(systémový lupus erythematosus (SLE)).
- × Většina AIDs [rheumatoidní arthritida (RA), ankylozující spondylitida (AS), inflammatorní onemocnění střev (IBD) a roztroušená skleróza (MS)] má orgánovou predilekci postižení, ale často jsou přítomny také klinické manifestace poruch mimo tento orgán.
- × Důvody této odlišné manifestace jsou nejasné; podíl genetiky a epigenetiky.

AUTOIMMUNNÍ NEMOCI (AIDS)

- × Některé rysy společné:
- × **Predominance výskytu u žen**
- × **Produkce autoprotilátek** (např. anticitrulinátové peptidové protilátky přítomny u 70 až 80% pacientů s RA patients).
- × **Familiární výskyt – sdílená genetická predispozice**
- × Společný výskyt („clustering“) jistých autoimunit mezi příbuznými s RA, MS, SLE, T1D aj.
- × Snad **inverzní clustering RA a MS**.
- × Zřejmě **extenzivní sdílení rizikových alel** v rámci tohoto spektra nemocí.
- × Účast genů signálních cest řídících **vrozenou imunitu, imunitní signalizaci diferenciaci T-buněk a cytokiny a chemokiny**.
- × U RA je více než 50% nebo více rizikových alel sdíleno s celiakií, psoriázou, MS, SLE, T1D, AS a AITD.
- × Crohnova nemoc a ulcerativní kolitida společně sdílejí mnoho alel, ale relativně málo s dalšími AIDS.

Autoimunitní onemocnění	Hlavní fenotypické rysy
Celiakie	Netolerance gluténu s malabsorpčními průjmy, s vilózní atrofií střevní sliznice
Diabetes I. typu (T1D)	Hyperglykémie a makro- a miroangiopatií
Zánětlivé onemocnění střeva (Crohnova nemoc - CN a ulcerózní kolitida - UC)	Transmurální leze v GIT (CN); superficiální kontinuální ulcerace tlustého střeva (UC);
Rheumatoidní artritida (RA)	Chronické zánětlivé onemocnění kloubů s jejich potenciální destrukcí
Juvenilní idiopatická artritida	Klinicky heterogenní skupina nemocí s chronickou zánětlivou artritidou u dětí
Roztroušená skleróza	Chronické zánětlivé onemocnění CNS s demyelinizací
Systémový lupus erytematosus	Multiorgánové postižení
Spondyloartrózie	Chronické zánětlivé onemocnění charakteristické axiální a periferní artritidou, entesitidou, dactylitidou a extraartikulární manifestací (uveitida, postižení kůže)

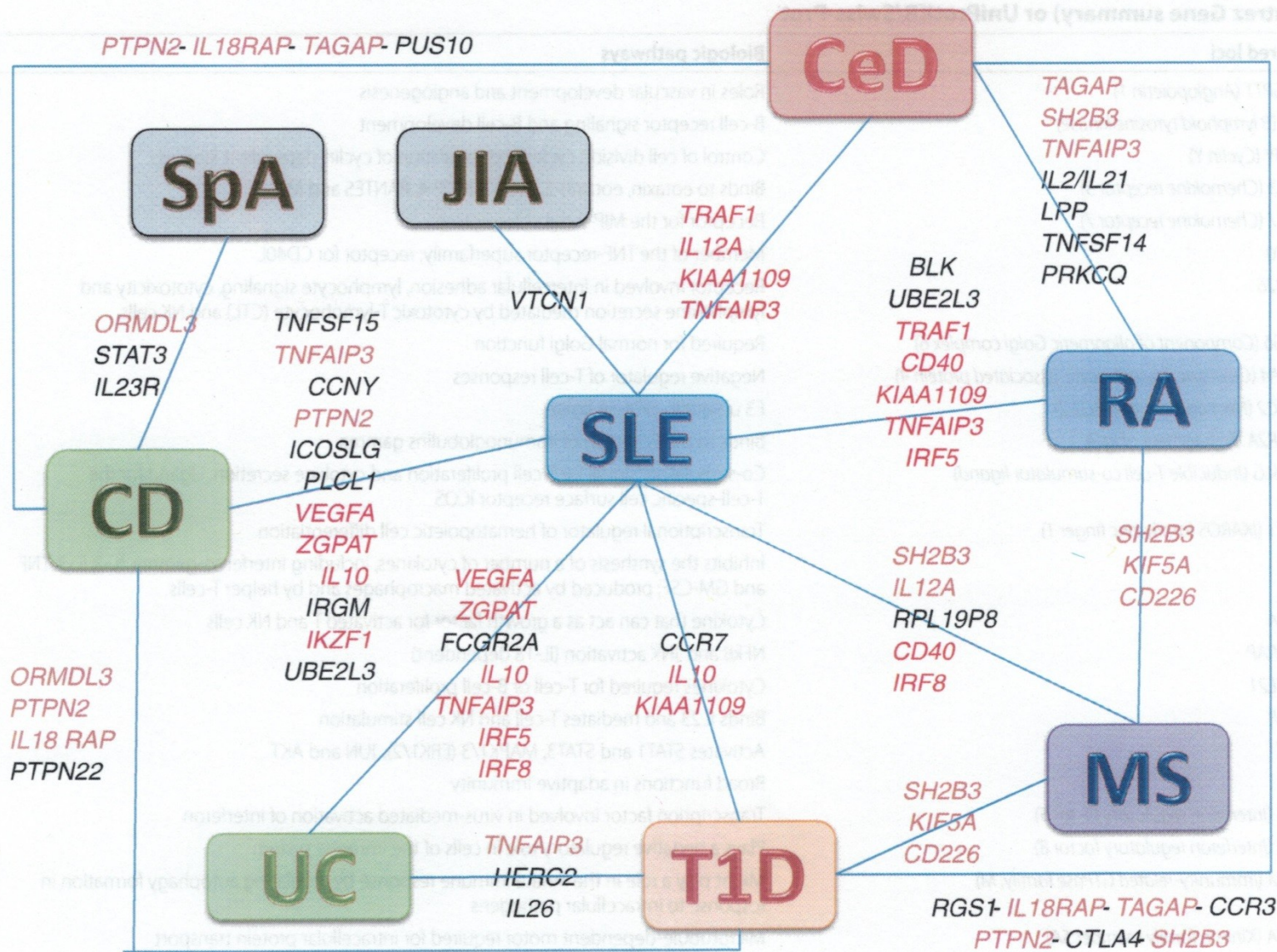
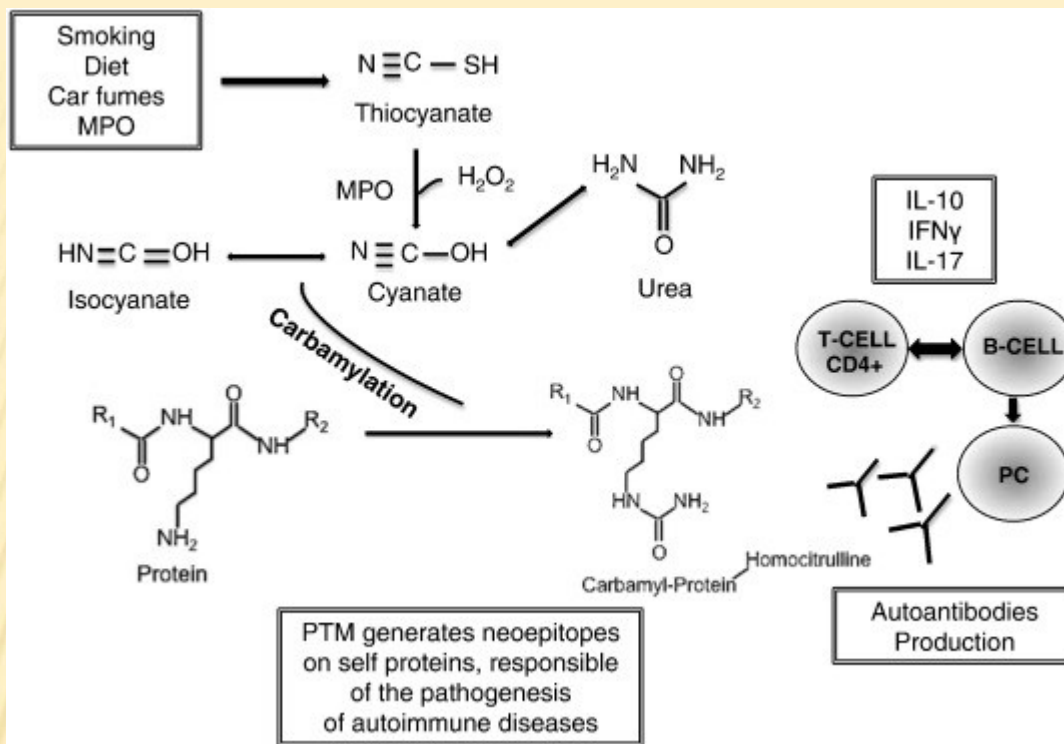


Figure 1. Overlap of associated loci among autoimmune diseases highlighted in this review. Loci depicted in red are those shared by more than two autoimmune diseases. Loci depicted in black are those shared only by two autoimmune diseases. CD, Crohn's disease; CeD, celiac disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MS, multiple sclerosis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; SpA, spondyloarthritis; T1D, type 1 diabetes; UC, ulcerative colitis.

Anti-citrullinated protein antibodies in sera of patients with rheumatoid arthritis.

Antigen	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Assay	Correlation
Keratine	36–59	88–99	ELISA	Early disease
Filaggrin	76	96	ELISA CCP-1	Unknown
CCP-patients peptide libraries	75.4	94.4–99	ELISA CCP-2	Severity and erosive disease
CCP-combinatorial peptide libraries	75–81.6	92–96.8	ELISA CCP-3	Early disease
Fibrinogen/fibrin	60.9–83	95–98.7	Immuno blotting	Unknown
Vimentin	47	98	Immuno blotting	Severity and erosive disease
MCV	64–82	97–98	ELISA	Severity and rapid erosive disease
Collagen type II	41	94	ELISA	Early acute inflammation and early radiographic damage
Collagen type I	32	99	ELISA	Unknown
alpha-enolase	37–62	98	ELISA	Unknown
BiP	95	Not known	Immuno blotting	Unknown
HSP-90	29	96	ELISA	Interstitial



Karbamylace se objevuje na různých aminokyselinách různými mechanismy.

Homocitrulin je o jednu metylenovou skupinu delší a je tvořen z lysinových zbytků po reakci cyanátu, který je v těle přítomen v rovnováze s ureou. Většinou se tato reakce uskutečňuje během zánětu, kdy dochází k uvolňování myeloperoxidázy z neutrofilů.

MPO convertuje thiocyanát na cyanát, což zastaví karbamylici.

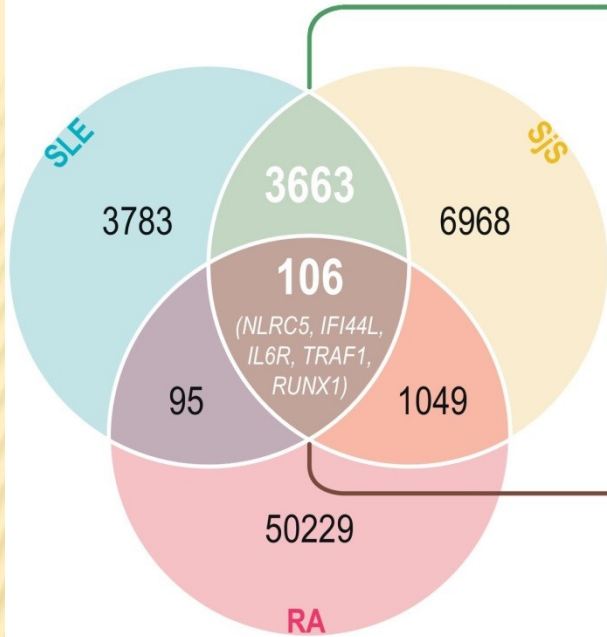
PTM: post-translational modification; PC: plasma cells

SjS-SLE shared DMCs

Reactome pathway	q-value	Genes
Innate Immune System	3×10^{-10}	PIK3AP1, MANBA, ACPP, TMEM173, MEFV, ADCY9, AGL, MAP3K11, ALDH3B1, ALOX5, RASAL1, MPO, CUL3, CUL1, ADCY4, AMPD3, ANXA2, ATP6V1E2, BIRC2, BIRC3, etc
Neutrophil degranulation	1×10^{-8}	MANBA, ACPP, TMEM173, AGL, ALDH3B1, ALOX5, MPO, AMPD3, ANXA2, ARG1, PYCARD, AZU1, CEACAM6, UNC13D, BST2, OLR1, P2RX1, MS4A3, CD44, CD59, etc
Cytokine Signaling in Immune system	2×10^{-6}	MCL1, MAP3K3, MAP3K11, ALOX5, RASAL1, CUL3, CUL1, ANXA1, IFITM1, BIRC2, BIRC3, FASLG, SOCS1, EIF4G3, MX1, TNFRSF25, TNFSF13, BCL2, NEDD4, SOCS2, etc
Hemostasis	2×10^{-6}	ACTN4, ACTN1, ANXA2, DGKZ, APP, ATP2A2, MYB, CEACAM6, TNFRSF10D, NFE2, CAV1, SLC7A7, SLC7A6, OLR1, P2RX1, CD9, SLC16A3, SERPINB2, CD44, TREM1, etc
Nephrin interactions	8×10^{-3}	ACTN4, ACTN1, NCK2, NCK1, WASL, PIK3R1, PIK3R2, MAGI2, KIRREL1, FYN, SPTBN1
Interferon alpha/beta signaling	8×10^{-3}	IFITM1, SOCS1, MX1, BST2, OAS1, OAS2, OAS3, SAMHD1, RSAD2, ISG15, PSMB8, IFITM3, GBP2, USP18, HLA-A, HLA-E, IFI27, IFIT1, IRF1, IRF5, IRF7

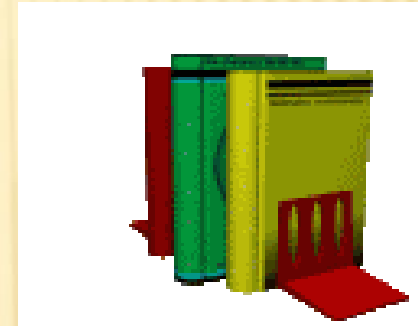
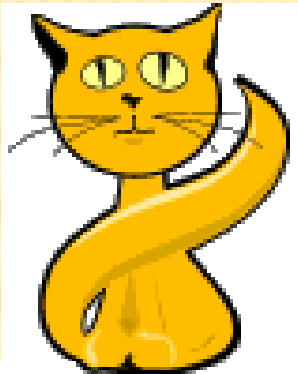
cross-SADs shared DMCs

Reactome pathway	q-value	Genes
TCR signaling, Second messenger molecules, Translocation of ZAP-70 to Immunological synapse PD1-signaling; CD3 and TCR phosphorylation	$< 1 \times 10^{-4}$	CD3G, CD247, LCK, PSMA4
Signaling by Interleukins	6×10^{-4}	IL12RB2, PSMA4, SMARCA4, LCK, S1PR1, IL6R, PTK2, STAT5B, SYNGAP1
DCC mediated attractive signaling	2×10^{-3}	ABLIM1, PTK2



Degree of epigenetic sharing across systemic autoimmune diseases.

Venn diagram showing the number of differentially methylated CpG sites in whole blood comparing those obtained from EWAS results for SLE (blue), SjS (yellow) and RA (red). Data was obtained from supplementary materials of Yeung et al., Imgerberg-Kreuz et al. and Liu et al. Reactome pathway enrichment analyses were performed in the set of genes showing overlapped DMCs using the ToppGene Suite database <https://toppgene.cchmc.org>. q-value refers to adjusted *P*-values corrected for Benjamini & Hochberg False Discovery Rate. DMCs: Differentially methylated CpG sites. SAD: Systemic autoimmune diseases



Děkuji vám za pozornost