Poruchy imunitních reakcí

Autoimunitní nemoci.

MARKÉTA HERMANOVÁ

Imunitní systém

Nespecifická imunita:

- Mechanické bariéry (mukociliární aparát dýchacích cest,…)
- Sekretorické faktory (HCl, hlen,…)

Vrozená (innate) imunita, neadaptibilní – nespecifická:

- Buněčné faktory
  (fagocytující buňky (leukocyty, makrofágy), dendritické buňky (produkující antivirové cytokiny), NK)
- Humorální faktory: komplement, interferony + jiné sérové proteiny

Specifická imunita:

- Humorální (zprostředkovaná protilátkami)
- Buněčná (zprostředkovaná T lymfocyty)

Komponenty imunitního systému

Buňky

- B lymfocyty (produkce protilátek)
- T lymfocyty
  - CD4+ T (helper): Th1: produkce cytokinů→aktivace makrofágů; Th2: stimulace B lymfocytů
  - CD8 + T (cytotoxické): zabití infikované buňky
- dendritické buňky (antigen prezentující buňky – APCs)
- NK
- makrofágy

Tkáně

- Centrální (primární) lymfatické orgány – kostní dřeň a thymus
- Periferní (sekundární) lymfatické orgány

Některé molekuly

Strukturální organizace imunitního systému

Vývoj lymfocytů z pluripotentní kmenové buňky kostní dřeně (prekurzorové T a B buňky)

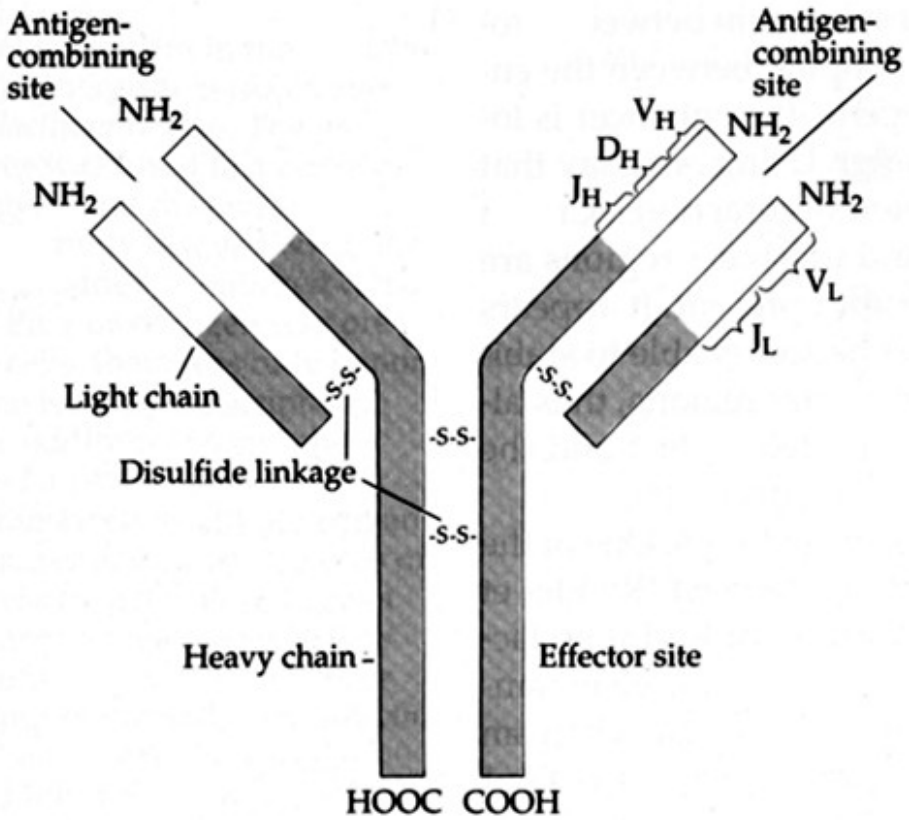
Centrální (primární) lymfatické orgány:

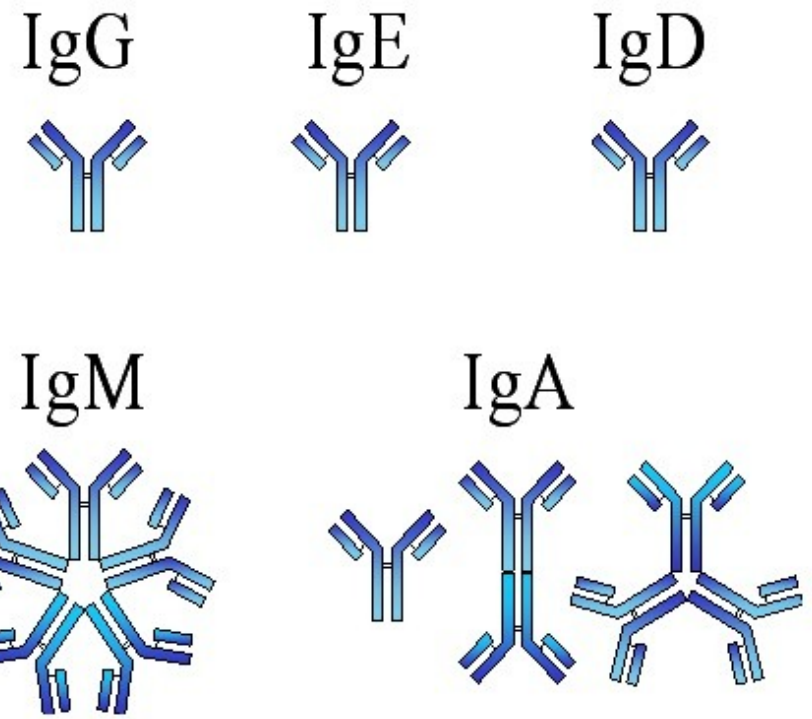
thymus (vyzrávání T lymfocytů) a kostní dřeň (vývoj B lymfocytů)

Periferní (sekundární) lymfatické orgány:

lymfatické uzliny, tonzily, bílá pulpa sleziny, MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

Periferní B a T lymfocyty, cirkulující periferními lymfatickými orgány





IgG, IgM: aktivace komplementu

IgG_1-IgG_4, sekundární imunitní odpověď

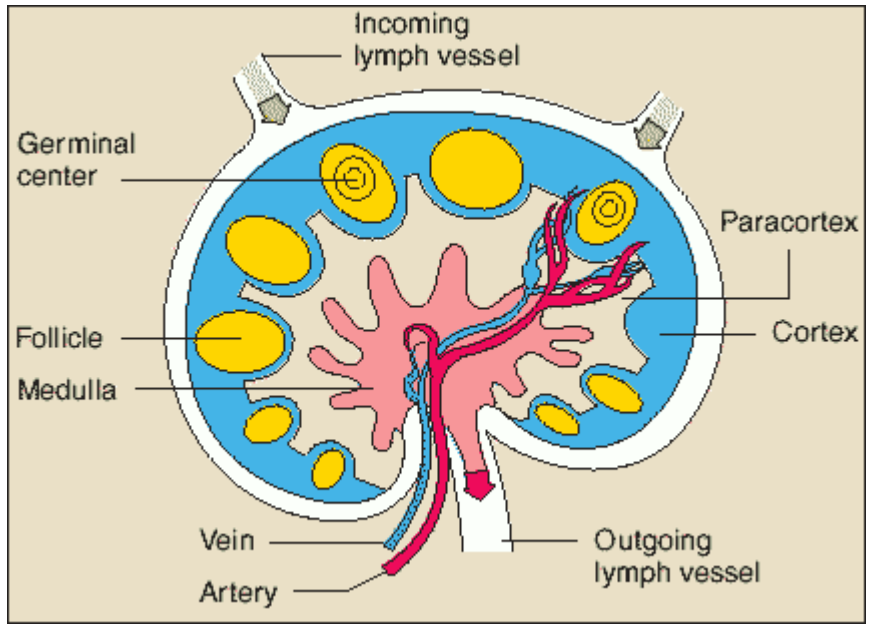
IgM: pentamer; primární imunitní odpověď

IgA: secernována plazmocyty sliznic respiračního a trávicího traktu; dimer

IgD: fce povrchového receptoru pro Ag

IgE: vazba na žírné buňky a bazofily; alergické rce, infekce parazity

Stavba lymfatické uzliny



B oblast lymfatické uzliny: korové folikly

(APC: folikulární dendritické buňky)

T oblast lymfatické uzliny: parakortex

(APC: interdigitující retikulární buňky)

Dřeň: provazce lymfatické tkáně (plazmocyty, lymfocyty) a dřeňové sinusy

Funkční organizace imunitní odpovědi

Antigen prezentující buňky: „zpracování“ antigenu a prezentace lymfocytům

Produkce protilátek B-buňkami – plazmocyty (humorální imunita, protilátkami zprostředkovaná)

(spolupráce APC, B lymfocytů a Th):

- Selekce klonů silně antigen afinitních
- Diferenciace směrem k paměťovým buňkám a plazmocytům
- Rozmnožení B-buněk schopných vytvářet specifické protilátky

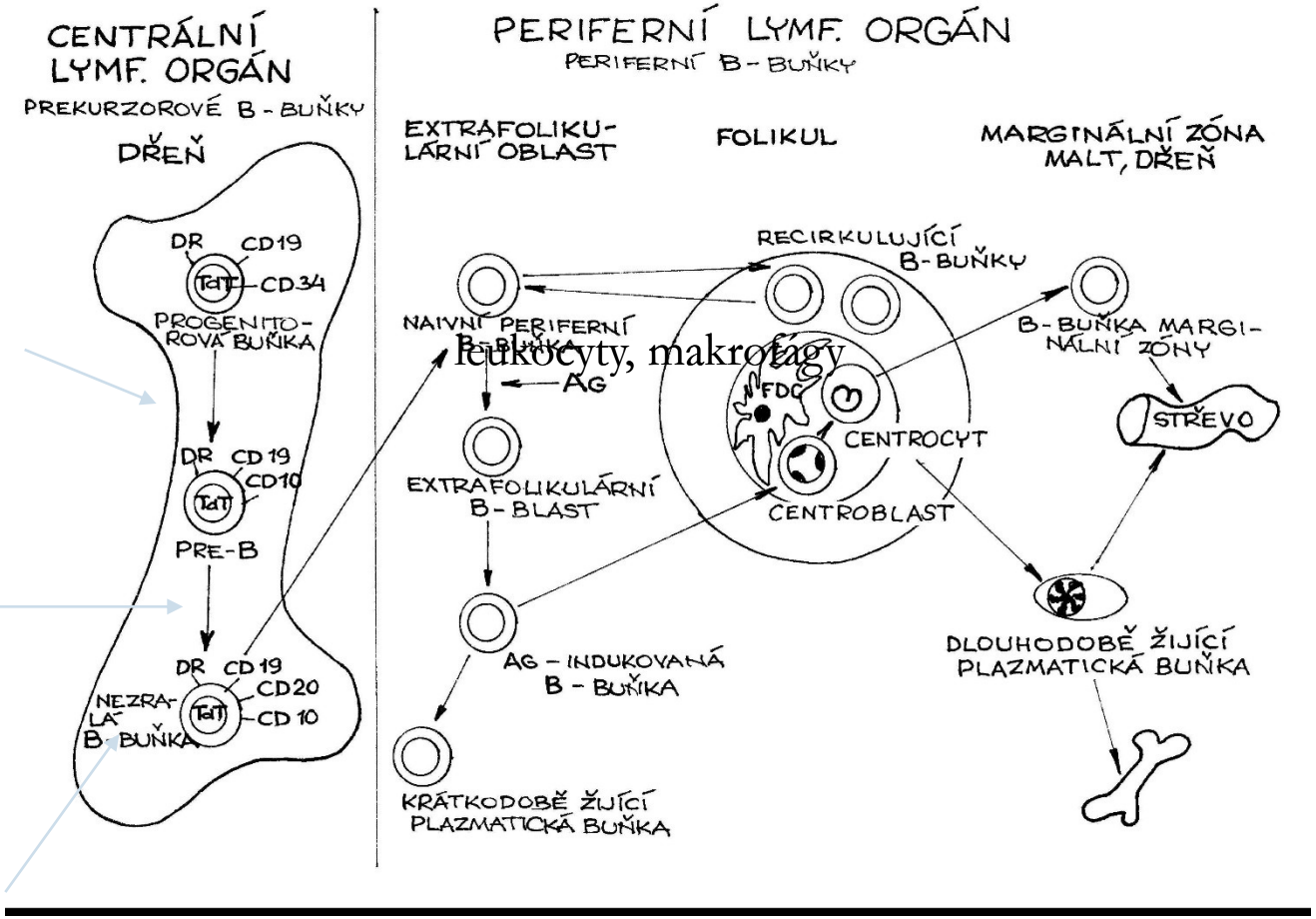
Buněčná imunita zprostředkovaná T buňkami (cytotoxicita, opožděná hypersenzitivita)

Diferenciace B lymfocytu

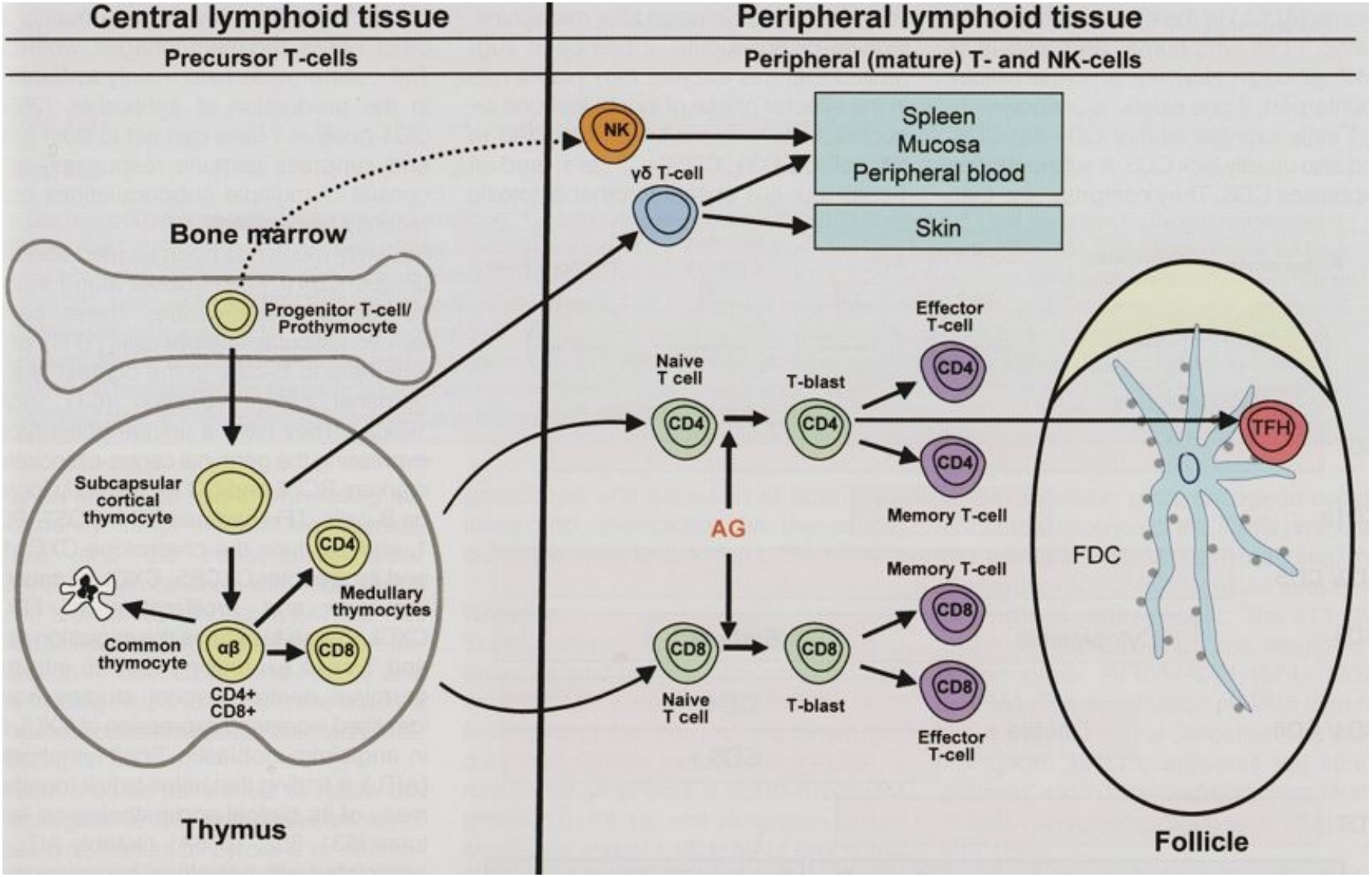
Rearanže IgH

Rearanže IgL

Kompletní receptor pro Ag (IgM+/IgD+ B)



Diferenciace T lymfocytu



Nespecifické efektorové mechanismy

Komplement (vrozená (innate) imunita, komplex proteinů produkovaných játry, tkáňovými/cirkulujícími makrofágy, epiteliemi GIT a genitourinálního traktu)

- *aktivace:* klasicky (Ag/Ig), alternativně (stěna bakterií a endotoxiny), lektinovou cestou
- *funkce:* opsonizace (navázání opsoninů na Ag, umožnění fagocytózy), chemotaxe, lýza buňky, shlukování Ag nesoucích agens)

Makrofágy/monocyty

- Mononukleární fagocytární systém (cirkulující/tkáňové makrofágy)
- Fagocytóza (lysosomální granula)

Neutrofilní leukocyty (polymorfonukleáry)

- Produkce adhezních receptorů (indukce chemokiny, lymfokiny, složkami komplementu)
- Fagocytóza

ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)

- Schopnost NK buněk lyzovat cílovou buňku s navázanou IgG

Natural killers (NK)

- Nespecificky aktivovány
- Minimální specificita, nemají paměť
- Zabití infikované buňky, nádorové buňky

Imunodeficience

Serious, persistent, unusual or recurrent infection („SPUR“)

Primární a sekundární

Nedostatečná tvorba protilátek

(bakteriální infekce respiračního traktu)

Defekt buněčné imunity

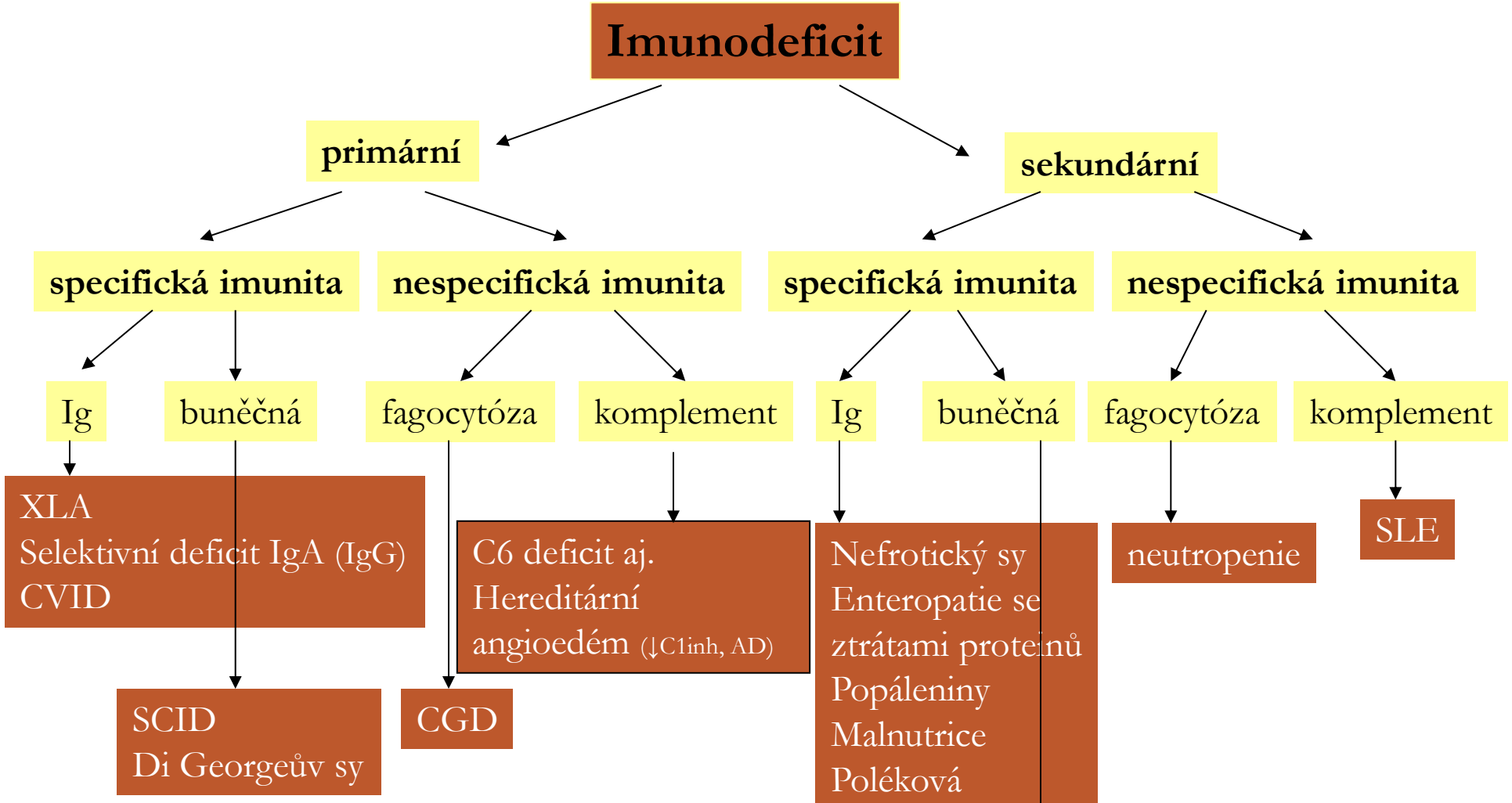
(virové, mykotické a oportunní infekce)

Defekt fagocytózy

Deficit komponent komplementu

Infekce u imunodeficitů

imunita	specifická		nespecifická	
	protilátková	buněčná	komplement	fagocytóza
agens	**pyogenní bakterie** Stafylokok Pneumokok Hemofilus inf.	**viry** CMV Herpes zoster Papilomy Spalničky	**pyogenní bakterie**	**bakterie** Stafylokok Gram-
	Viry Enteroviry: ECHO polio	**plísně** Candida alb. Aspergillus Pneumocystis	**Neisserie**	**plísně** Candida alb. Aspergillus
		bakterie Mykobakteria Listeria		
		protozoa Cryptosporidium		



XLA: X-vázaná agamaglobulinémie (Brutonova nemoc)
SCID: těžká kombinovaná imunodeficience
CGD: chronická granulomatózní choroba
(X-vázaná enzymopatie)
SLE: systémový lupus erytematodes
CVID: common variable immunodeficiency

Selektivní deficit IgA – klinické asociace

Rekurentní infekce

Autoimunní choroby

- Revmatoidní artritida (revmatoidní faktor)
- Systémový lupus erytematodes (antinukleární protilátky)
- Céliakie (TG, EMA, ARA)

Alergie

AIDS (acquired immune deficiency syndrome)

HIV typ 1 a 2 (retrovirus); 1981; 2007: 33 milionů HIV+; 2,7 milionů nově nakažených (z toho 1,7 milionů v subsaharské Africe, 40 % žen a lidí mezi 5-24 lety)

Cesty nákazy: sexuální styk, krví, spermatem, transplantovanými orgány, vertikální přenos z matky na dítě, kojení

CD4+ T lymfocty

Stádia HIV infekce:

- **Akutní retrovirový syndrom** (glandular fever-like illness)
- **Bezpříznakové stádium**
- **Perzistující generalizovaná lymfadenopatie, časné symptomatické stádium** (moučnivka, opary, průjmy, ztráta váhy, noční pocení,…)
- **AIDS, pozdní symtomatické stádium (oportunní infekce a nádory:** pneumocytová pneumonie, CMV, herpetické infekce, cerebrální toxoplazmóza, atypické mykobakteriózy, systémové mykotické infekce, cryptokokózy, parazitární infekce GIT,…., Kaposiho sarkom (HHV typ 8), non-Hodgkinovy lymfomy (EBV))

Hypersenzitivní reakce (alergie)

Typ I: anafylaktický

(vazba IgE na žírné buňky a bazofily)

Typ II: cytotoxický

(komplexy protilátek s Ag vázanými na buňky – aktivace komplementu a zničení buňky)

Typ III: imunokomplexový

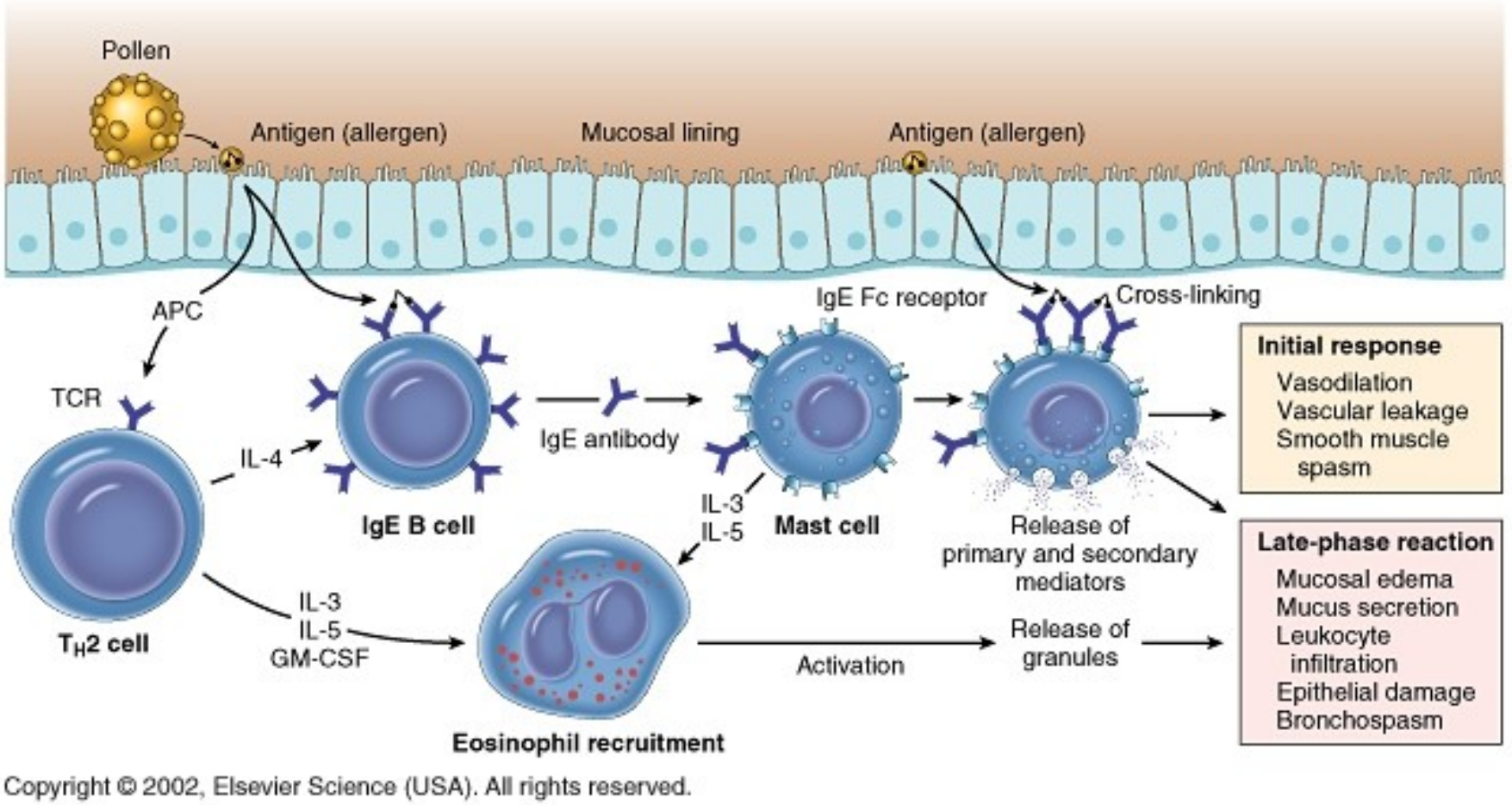
(depozice imunokomplexů ve tkáni (kůže, klouby, ledviny) – aktivace komplementu)

(I-III zprostředkované protilátkami)

Typ IV: oddálený typ hypersenzitivity/T lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity

(IV zprostředkovaná buňkami)

Alergická reakce typu I



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

APC, antigen- presenting cell; GM- CSF, granulocyte- macrophage colony-stimulating factor; TCR, T-cell receptor; TH2 cell, CD4+ helper T cell.

Mediátory alergické reakce typu I

Preformované (rychle působící):

Histamin

Chemokiny

Kalikrein-kininový systém

Nově systetizované:

Prostaglandiny

Leukotrieny

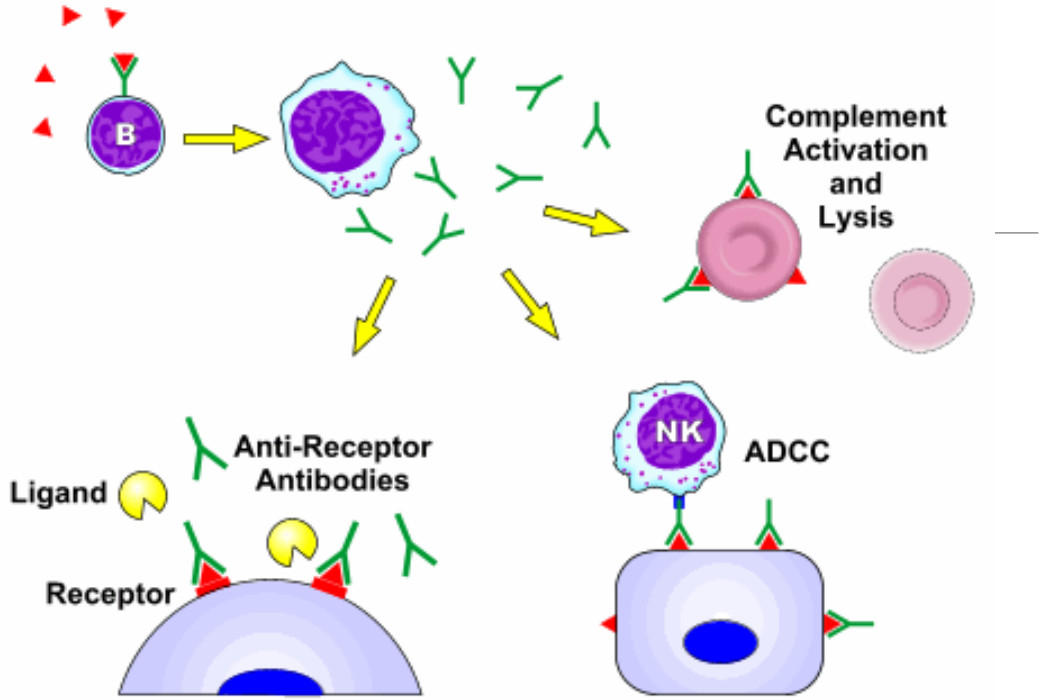
Atopie: tendence k anafylaktické reakci na genetickém podkladě bez předchozí senzibilizace

Příklady anafylaktických reakcí:

- *lokálně:* senná rýma, astma bronchiale, urtikaria, atopický ekzém, …
- *systémově:* anafylaktický šok, Quinkeho edém

Alergická reakce I. typu se nevyskytuje u autoimunitních chorob!

Alergická reakce typu II



Reakce závislá na komplementu/aktivace komplementu a lýza

(transfúze inkompatibilní krve, erytroblastosis fetalis…AI hemolytická anémie, ITP, polékové reakce, Goodpastureův (pulmorenální) syndrom, revmatická horečka)

Reakce závislá na protilátkách a zprostředkovaná buňkami

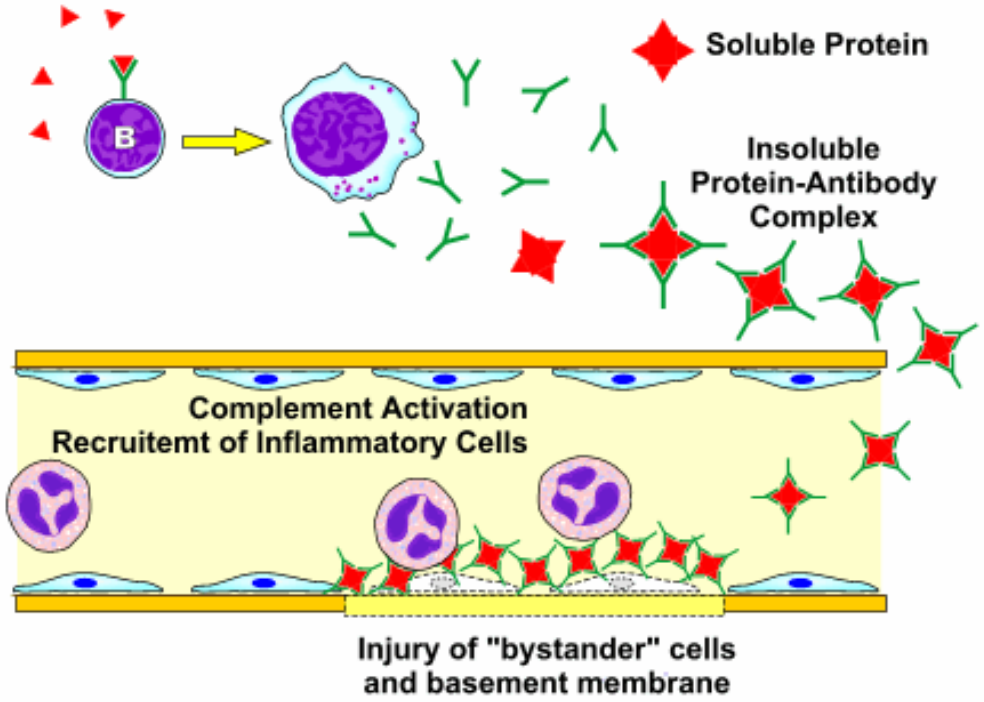
(Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC))

(Hashimotova tyreoiditida)

Porucha fce bb závislá na protilátkách/protilátky proti receptorům

(myastenia gravis, Graves-Basedowova choroba,…)

Alergická reakce typu III



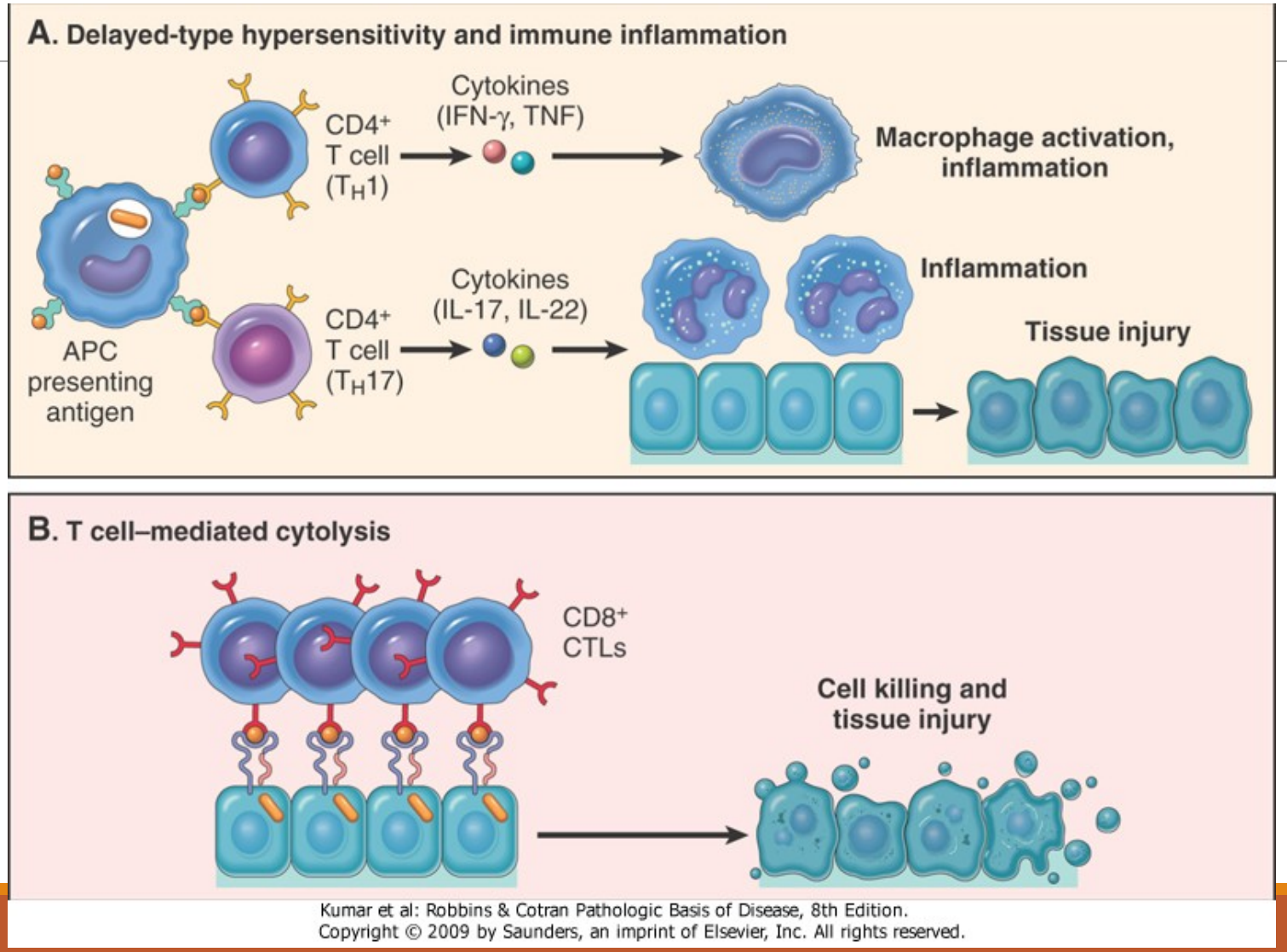
- Sérová nemoc
- Glomerulonefritida
- SLE
- Revmatoidní artritida
- Polyarteritis nodosa
- Farmářská plíce
- Arthusův fenomén

Tvorba imunokomplexů:

- Antigeny exogenní (proteiny (sérové), bakterie, viry, paraziti…
- Antigeny endogenní (jaderné Ag, Ig, nádorové Ag,…

- Imunokomplexy v ledvinách, na endotelu, v synoviích
- Glomerulonefritidy, vaskulitidy, artritidy

Alergická reakce typu IV



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Alergická reakce typu IV

Oddálený typ hypersenzitivity/zprostředkovaný CD4+ T lymfocyty aktivující makrofágy

(tuberkulinová reakce, kontaktní dermatitida, chronické granulomatózní reakce (tbc, lepra, syfilis, sarkoidóza,…))

T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity/lýza buněk CD8+ cytotoxickými T lymfocyty a NK

(rejekce při transplantaci, protinádorová imunita…)

Autoimunní choroby.

- Imunitní odpověď proti vlastním antigenům; porucha tolerance vůči vlastním antigenům
- Následek: poškození tkáně nebo porucha funkce
- Orgánově-specifické (endokrinní orgány)
- Orgánově nespecifické (autoantigeny v celém organismu)
- Častější postižení žen

Antigen	Onemocnění
Hormonální receptory:	
TSH receptor	Hyper (m. Graves-Basedow) nebo hypotyreóza
Inzulinový receptor	Hyper nebo hypoglykémie
Receptory pro neurotransmitery:	
Acetylcholinový receptor	Myastenia gravis
Adhezní molekuly:	Puchýřnatá kožní onemocnění
Epidermální adhezní molekuly	(Pemphigus vulgaris)
Proteiny plazmy:	
Faktor VIII	Získaná hemofilie
Beta-2 glykoprotein a jiné antikoagulační proteiny	Antifosfolipidový syndrom
Jiné povrchové antigeny:	
Červené krvinky	Hemolytická anémie
Krevní destičky	Trombocytopenická purpura

Antigen	Onemocnění
Intracelulární enzymy	
Tyreoperoxidáza	Thyreoiditida (Hashimotova, hypotyreóza)
21-hydroxyláza steroidů	Hypokortisolismus (Addisonova nemoc)
Glutamát dekarboxyláza (beta-buňky endokrinního pankreatu)	Autoimunní diabetes mellitus
Lysozomální enzymy	Systémová vaskulitida
Mitochondriální enzymy (pyruvát dehydrogenáza)	Primární biliární cirhóza
Ag cytoplazmy neutrofilů (ANCA):	
pANCA	Mikroskopická polyangitida, eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (Churg-Straussův sy), primární sklerozující cholangoitida, polyarteritis nodosa, ulcerózní kolitida
cANCA	Granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)
Intracelulární molekuly (transkripční, translační)	
dsDNA	Systémový lupus ertematodes (SLE)
Histony	SLE
Topoizomeráza I	Difúzní sklerodermie
Amino-acyl t-RNA syntáza	Polymyositida
Centromerické proteiny	Sklerodermie (systémová nebo lokalizovaná)

+ **onemocnění s předpokládaných autoimunním podkladem:**

- sclerosis multiplex
- revmatoidní artritida
- atrofická gastritida
- insulin dependentní diabetes mellitus (typ I)
- ankylozující spondylitida
- některé typy glomerulonefritid
- IBD

Autoprotilátky zodpovědné za patogenezi onemocnění (např. proti acetylcholinovému receptoru u myastenia gravis)

Autoprotilátky diagnostickým markerem, ale nepatogenní (anti-mitochondriální u primární biliární cirhózy)

Orgánově specifická autoimunní onemocnění

(obvykle postižení 1 či více endokrinních orgánů)

Orgánově nespecifická autoimunní onemocnění

(vlastní antigeny v celém organismu – obvykle intracelulární transkripční a translační molekuly)

Porušení tolerance

Porušení imunologické tolerance

- zdravý imunitní systém tolerantní vůči vlastní Ag;
- autoimunitní odpověď na vlastní Ag podobná imunitní odpovědi na cizorodé Ag

  (stejné buněčné typy, poškození tkáně…))

Molekulární mimikry

- antigenní podobnost proteinů vlastní tkáně a některých mikrobiálních struktur – zkřížená reaktivita

Mikrobiální antigen	Podobný Ag vlastní	Onemocnění
M protein streptokoku A	Ag myokardiální	Revmatická horečka
Bakteriální heat-shock protein	Vlastní heat-shock protein	Vztah k řadě AI nemocí
Jaderný protein Coxackie B4	Glutamátdekarboxyláza buněk endokrinního pankreatu	Inzulín dependentní diabetes mellitus
Glykoproteiny Campylobacter jejuni	S myelinem asoc. gangliosidy a glykolipidy	Guillain-Barre syndrom - polyradikuloneuritida

Etiologie autoimunních onemocnění

Genetické faktory

Faktory prostřední

Hormonální

(estrogeny – postižení žen)

Infekce

(molekulární mimikry, upregulace ko-stimulačních molekul, …)

Léky

(léky indukovaná autoimunita, v.s. geneticky determinovaná: př. penicilaminem indukovaná myastenia gravis u HLA-DR2+, resp. nefritis u DR3+; léky indukovaný SLE; autoimunní thyreoiditidy indukované interferonem-alfa)

UV záření

(modifikace vlastních Ag - autoimunní záněty kůže, SLE)

Nejčastější asociace HLA a autoimunních onemocnění		
HLA	**onemocnění**	**Relativní riziko**
B27	Ankylozující spondylitida	85
	Reiterův syndrom	37
DR2	Goodpastureův syndrom	16
DR3	„Sicca“ syndrom	10
	Addisonova nemoc	9
	Hashimotova thyreoiditida	3
	Myastenia gravis	3
DR4	Insulin dependentní DM	6

Mechanismus tkáňového poškození:

- Zprostředkovaný protilátkami, imunokomplexový
- Zprostředkovaný T buňkami (CD4+ T lymfocyty, makrofágy, CD8+ T lymfocyty)
- Kombinace obou mechanismů

Léčba autoimunních onemocnění:

- Náhrada funkce postiženého orgánu (hormonální substituce u autoimunních endokrinopatií)
- Imunosupresivní léčba

Děkuji za pozornost….