



PATOFYZIOLOGIĘ II.-IV. TYPU PRECITLIWELOSTI

Teoretické základy klinické medicíny

Imunopatologické reakce

rozpoznání antigenu protilátkami, B lymfocyty nebo efektorovými T lymfocyty může být doprovázeno vedlejším poškozením tkání

reakce vedoucí k vedlejšímu poškození tkání se označují jako

„REAKCE HYPERSENZITIVITY“

většina hypersenzitivních reakcí se ale neomezuje jen na jeden typ, ale jednotlivé mechanismy se mezi sebou vzájemně prolínají nebo mohou prolínat

Robin Coombs a Philip Gell

- **Robin Coombs byl britský imunolog** (1921–2006), který se podílel na renesanci britské imunologie po 2. světové válce
 - *podílel se na vytvoření antiglobulinového testu, který nese jeho jméno (Coombsův test)*
 - *to vedlo k revoluci v diagnostice hemolytických onemocnění a testování kompatibility krve při podávání krevních transfúzí*
 - *hemaglutinační reakce se staly široce používané v diagnostice širokého spektra infekčních onemocnění*

společně s Philipem Gellem navrhli klasifikaci alergických reakcí, která byla poprvé publikována v knize s názvem „Clinical Aspects of Immunology“, která byla prvně editována v roce 1963 a stala se základní učebnicí klinické imunologie

4 typy imunopatologických reakcí podle Coombse a Gella

I ČASNÁ PŘECITLIVĚLOST (IgE)

klinický korelát (alergická onemocnění)

II CYTOTOXICITA A PORUCHA SIGNALIZACE V BUŇKÁCH (IgG, IgM)

klinický korelát (autoimunitní choroby)

III REAKCE NA IMUNOKOMPLEXY (antigen-protilátky-komplement)

klinický korelát (imunopatologické reakce projevy při infekcích a nádorech)

IV POZDNÍ PŘECITLIVĚLOST (T lymfocyty; Th1, Th2, Tc)

reakce po transplantacích, transfúzích a vakcinacích

II. typ přecitlivělosti

cytotoxická závislá na protilátkách

charakterizován interakcemi mezi **antigenem a protilátkou** vedoucími k lokální produkci **C5a složky komplementu** a náboru **polymorfonukleárních leukocytů** do místa zánětu, což vede následně ke tkáňovému poškození v důsledku uvolnění neutrofilních hydrolytických enzymů po jejich autolýze

iniciována **protilátkou** reagující s antigenní determinantou
buněčné membrány

důsledky této reakce závisí na tom, zda byl do ní zapojen komplement nebo akcesorní molekuly a zda byl ovlivněn metabolismus buňky

II. typ přecitlivělosti

cytotoxická závislá na protilátkách

hlavní mechanismy patogenetického působení

štěpnými **faktory komplementu a Fc-receptory**
zprostředkovaný nábor leukocytů do místa zánětu a jejich
aktivace (neutrofily, makrofágy)

opsonizace a fagocytóza buněk

abnormality v buněčných funkcích
(např. porušená signalizace přes receptory)

II. typ přecitlivělosti

cytotoxická závislá na protilátkách

protilátky proti buňkám nebo tkáním

*obvykle patogeneticky působí tam, kde se tyto buňky nebo tkáně nacházejí
(není tu většinou systémový charakter)*

antigen

je většinou autoantigen, ale mohou být tvořeny také proti cizímu antigenu, který je imunologicky zkřížené reagující s vlastním antigenem

II. typ přecitlivělosti

cytotoxická závislá na protilátkách

IgG1 ... IgG3 ... IgM



aktivace komplementu

fagocytóza

*reakce typu ADCC (**A**ntibody **D**eependent **C**ells **C**ytotoxicity)*

II. typ přecitlivělosti

na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita (ADCC)

NK buňky a další leukocyty se mohou vázat na protilátkami označené buňky a tyto buňky zničit

NK buňky → **Fcγ receptor zvaný FcγRIII (CD16)**, jeden z mnoha aktivačních receptorů na povrchu NK buněk) → **vazba na IgG protilátky** navázané na buněčném povrchu → **aktivace signálů vedoucích k uvolnění granulí z NK buněk** a zabití opsonizovaných buněk

typicky buňky infikované obalenými viry exprimují na svém povrchu virové glykoproteiny, na které se váží specifické antivirové protilátky, což umožňuje ADCC-mediované zničení infikované buňky

II. typ přecitlivělosti

cytotoxická závislá na protilátkách

Aktivace komplementu

→ lýza buňky

(např. AIHA s chladovými autoprotilátkami, myasthenia gravis)

→ vazba C3b (opsonizace) → fagocytóza

(např. AIHA s tepelnými autoprotilátkami, ITP)

→ aktivace neutrofilů a tkáňové poškození

(např. Goodpastureův syndrom)

II. typ přecitlivělosti

cytotoxická závislá na protilátkách

Stimulace nebo blokace receptoru

→ stimulace metabolismu (aktivní buněčná sekrece)

(např. Gravesova–Basedova choroba)

→ stimulace růstu

(např. eufunkční struma)

→ blokování receptoru nebo pohybu nebo růstu

(např. perniciózní anémie nebo Addisonova choroba, některé případy neplodnosti, myxedém)

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

dochází k ní, pokud se **antigen a protilátka** nachází v krevním oběhu a dojde ke vzniku **imunokomplexů**, které se ukládají do glomerulárních nebo pulmonálních bazálních membrán

iniciována **imunokomplexy**, kdy po aktivaci komplementu dochází k chemotaxi polymorfonukleárních leukocytů pomocí jejich složek (C3a a C5a) a jejich aktivaci a tím k poškození tkání

tento typ reakce byl evolučně využíván k odstraňování virových partikulí cirkulujících v krevním oběhu

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

přechodná imunokomplexová reakce je fyziologický mechanismus k odstraňování a projevy přechodného imunokomplexového poškození provázejí většinu akutních infekcí (bolesti kloubů, svalů a podobně)

patologická reakce

nadměrná dávka antigenu

antigen v těle přetrvává

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

lokalizace **imunokomplexů** závisí na jejich velikosti, náboji, povaze antigenu a místní koncentraci komplementu

pokud se jich ve tkáních hromadí ve velkém množství, mohou aktivovat komplement a další buňky a způsobit rozsáhlé tkáňové poškození

*typickým příkladem je **Arthusova reakce** nebo **sérová nemoc** ... dalšími klinickými příklady jsou **systemový lupus erythematoses (SLE)**, **glomerulonefritida** nebo **extrinzní alergická alveolitida***

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

je porušen fyziologický transport a odstraňování imunokomplexů
→ důsledkem je lokální zánět

typ reakce charakteru Arthusovy reakce vzniká při **nadbytku protilátek**
například u extrinzních alveolitid

typ reakce charakteru sérové nemoci vzniká při **nadbytku antigenu**
například u některých autoimunitních chorob nebo SLE

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

Arthusova reakce

antigen je injikován do kůže zvířete, které bylo předem senzitivováno, a má proto preformované protilátky

reakce antigenu s protilátkami vede k vytvoření velkého množství imunokomplexů → aktivace komplementu → atrakce neutrofilů → lokální zánět po 6–24 hodinách po aplikaci antigenu

u malého množství příjemců vakcíny, kteří byli už předtím očkováni nebo mají už vytvořené protilátky proti očkovanému činiteli, představuje klinicky relevantní ekvivalent Arthusovy reakce bolestivý otok, který se objevuje v místě infekce

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

Sérová nemoc

do 10 dnů po iniciální expozici antigenu se objevuje urtika, artralgie a glomerulonefritida

v době vytvoření maximálního počtu IgG protilátek během odpovědi na antigenní stimulaci, které kolují v krevním oběhu a vážou se na zbývajícími antigeny a vytvářejí cirkulující rozpustné imunokomplexy

po vytvoření imunokomplexů koncentrace antigenu výrazně klesá

proces pokračuje tak dlouho, dokud v těle přetrvává antigen, poté spontánně vymizí

III. typ přecitlivělosti

imunokomplexové reakce

malé rozpustné imunokomplexy

při nadbytku antigenu

cirkulující imunokomplexy v krvi se ukládají hlavně do stěny cév (vaskulitidy) nebo glomerulů (glomerulonefritidy)

velké nerozpustné imunokomplexy

při nadbytku precipitujících protilátek

tvorba imunokomplexů deponovaných v místě svého vzniku (méně časté)

IV. typ přecitlivělosti

opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

zprostředkovány **T buňkami**, které reagují s antigenem a uvolňují se z nich **Th1 cytokiny**

cytokiny přitahují potom další buňky (zejména **makrofágy** uvolňující následně lysozomální enzymy) a **Th17 buňky**

výsledné akutní léze se skládají z **infiltrujících lymfocytů, makrofágů** a příležitostně **eozinofilů**, chronické léze vykazují **nekrotické a fibrotické změny** a někdy **granulomatózní reakce**

IV. typ přecitlivělosti

opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

u různých T-buňkami mediovaných onemocnění je tkáňové postižení způsobeno cytokiny **Th1 buněk** nebo zabíjením hostitelských buněk **Tc lymfocyty**

tyto mechanismy jsou podobné těm, kterými se tělo brání proti mikrobům, které útočí na buňky lidského těla

IV. typ přecitlivělosti

opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

Th1 buňky mohou reagovat proti buňkám nebo tkáňovým antigenům a tvořit cytokiny, které mohou za rozvoj lokálního zánětu a aktivují makrofágy

*různá onemocnění mohou být asociována s aktivací **Th1 a Th17 buněk***

Th1 buňky → IFN- γ (hlavní cytokin aktivující makrofágy)

Th17 buňky → zodpovědné za nábor leukocytů (včetně neutrophilů)

poškození tkání u tohoto typu onemocnění je způsobeno zejména aktivitou makrofágů a neutrofilů

IV. typ přecitlivělosti

opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

Tc buňky specifické pro antigeny hostitelských buněk mohou tyto buňky přímo zabít

Tc buňky také tvoří cytokiny, které spouští zánět, nicméně nejsou většinou hlavním zdrojem cytokinů v imunitní reakci

*u mnoha T-lymfocyty mediovaných autoimunitních onemocněních se uplatňují jak **Th1 buňky**, tak **Tc buňky** specifické pro vlastní antigeny a podílejí se tak současně na rozvoji tkáňového poškození*

IV. typ přecitlivělosti

opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

mnoho orgánově specifických autoimunitních onemocnění je způsobeno
pravděpodobně **T lymfocyty**

tyto buňky byly identifikovány v tkáňových lézích

existují podobnosti se zvířecími modely, u kterých je zřejmé, že jsou způsobeny T lymfocyty

tato onemocnění jsou typicky **chronická a progresivní**

částečně proto, že T-buněčná reakce má tendenci být dlouhotrvající a často sebeudržující

*Spouštěcí antigen (tkáňové antigeny nebo proteiny exprimované rezidentními mikroby)
nebývají nikdy většinou úplně odstraněny*

IV. typ přecitlivělosti

opožděný typ (buněčná přecitlivělost)

tkáňové poškození vede k uvolnění a poškození vlastních proteinů, což může vést k reakci proti těmto nově se objeveným proteinům

tento fenomén se nazývá **šíření epitopů („epitope spreading“)**, což znamená, že úvodní imunitní odpověď proti jednomu nebo několika vlastním epitopům antigenu se může rozšířit v reakci proti mnohem většímu počtu vlastních antigenů

*chronická zánětlivá onemocnění, která jsou iniciována imunitní reakcí se někdy nazývají **imunitně-podmíněná zánětlivá onemocnění***

„V. typ přecitlivělosti“

tvorba granulomů, které izolují a obalí antigen

možná existuje i další typ přecitlivělosti, který neuváděl Coombs a Gell ve svém přehledu, a která souvisí s obranyschopností vůči určité skupině infekčních agens

spouštěno

vrozenou imunitou (cizí těleso)

cytokiny Th1 typu imunitní odpovědi (infekce M. tuberculosis)

cytokiny Th2 typu imunitní odpovědi (infekce vajíčky Schistosomy)

klinické konsekvence (sarkoidóza)