

Imunitní systém

Marcela Vlková

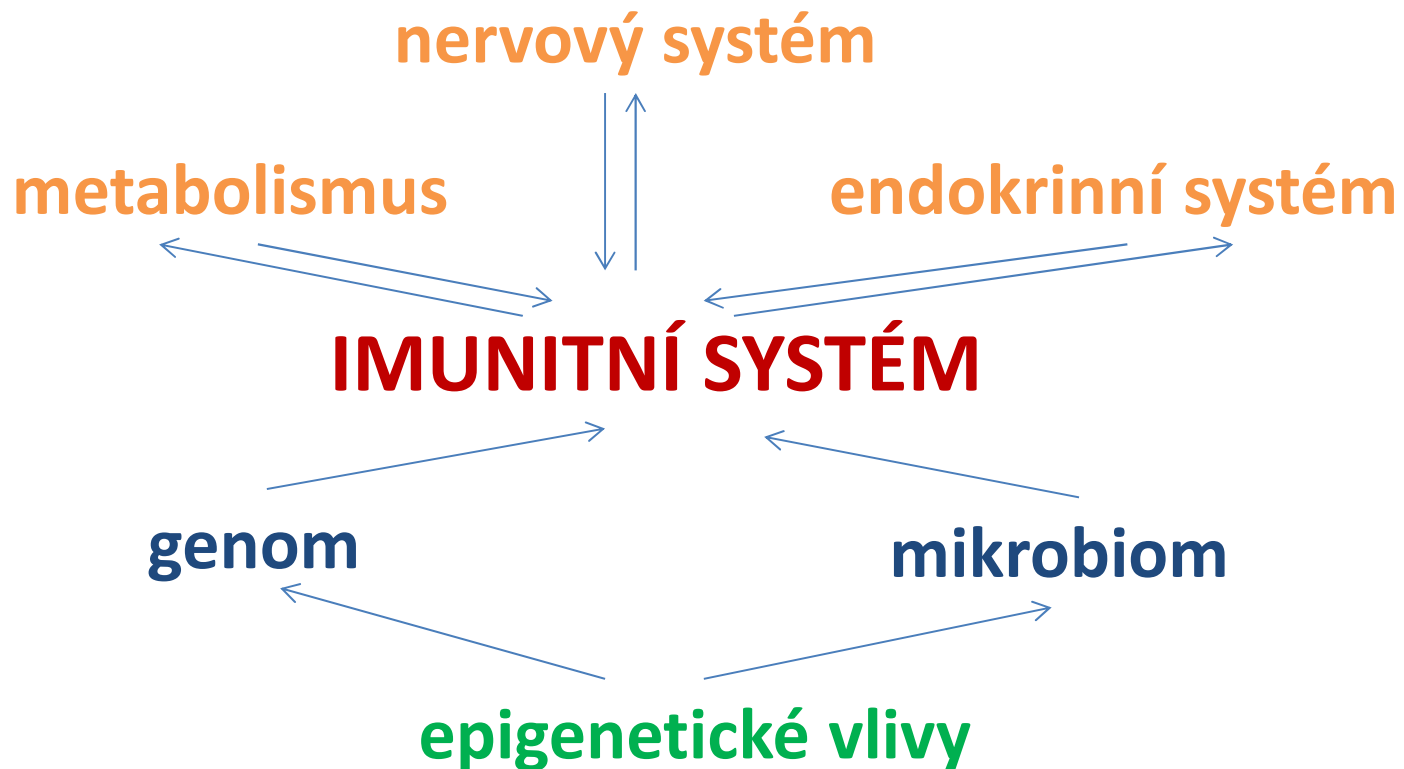
Imunitní systém

- Funkční charakteristika:
 - homeostáza, sebeudržování na úrovni molekulární výstavby organismu
 - schopnost rozpoznání a eliminace cizorodých a škodlivých látek z organismu
- Integrální součást organismu
 - propojení s metabolismem, endokrinním a nervovým systémem

Imunitní systém – složka celotělového informačního systému

- Schopen přijímat podněty prostřednictvím receptorů
- Podněty kvalitativně a kvantitativně vyhodnocuje
- Na podněty reaguje efektorovou aktivitou
- Shodné rysy s hormonální a nervovou soustavou
- Vzájemně se funkčně i strukturně provazují
- Mají schopnost odpovídat na všechny druhy přicházejících podnětů

IMUNITNÍ SYSTÉM JAKO SOUČÁST ORGANISMU



Úloha imunitního systému

- Reaguje s cizorodými/nebezpečnými substancemi z vnějšího prostředí (zejména antimikrobiální ochrana).
- Účastní se odstraňování starých a poškozených buněk vlastního těla.
- Napadá nádorové a viry infikované buňky vlastního těla.

Přenos informací v imunitním systému

- Prostřednictvím membránových interakcí:
- Blízký kontakt buňka- buňka
- Membránové receptory na buňkách IS reagují s odpovídajícími ligandy na jiných buňkách IS nebo jiných buňkách - přenos aktivačního signálu
- Vzdálený kontakt: buňka – biologicky aktivní látka
- Kontakt je opět veden přes buněčný receptor – přenos aktivačního signálu

Příklady biologicky aktivních látek

- Cytokiny
- Chemokiny
- Kys arachidonová, leukotrieny, tromboxany
prostaglandiny
- Oxid dusnatý

Charakter imunitní odpovědi

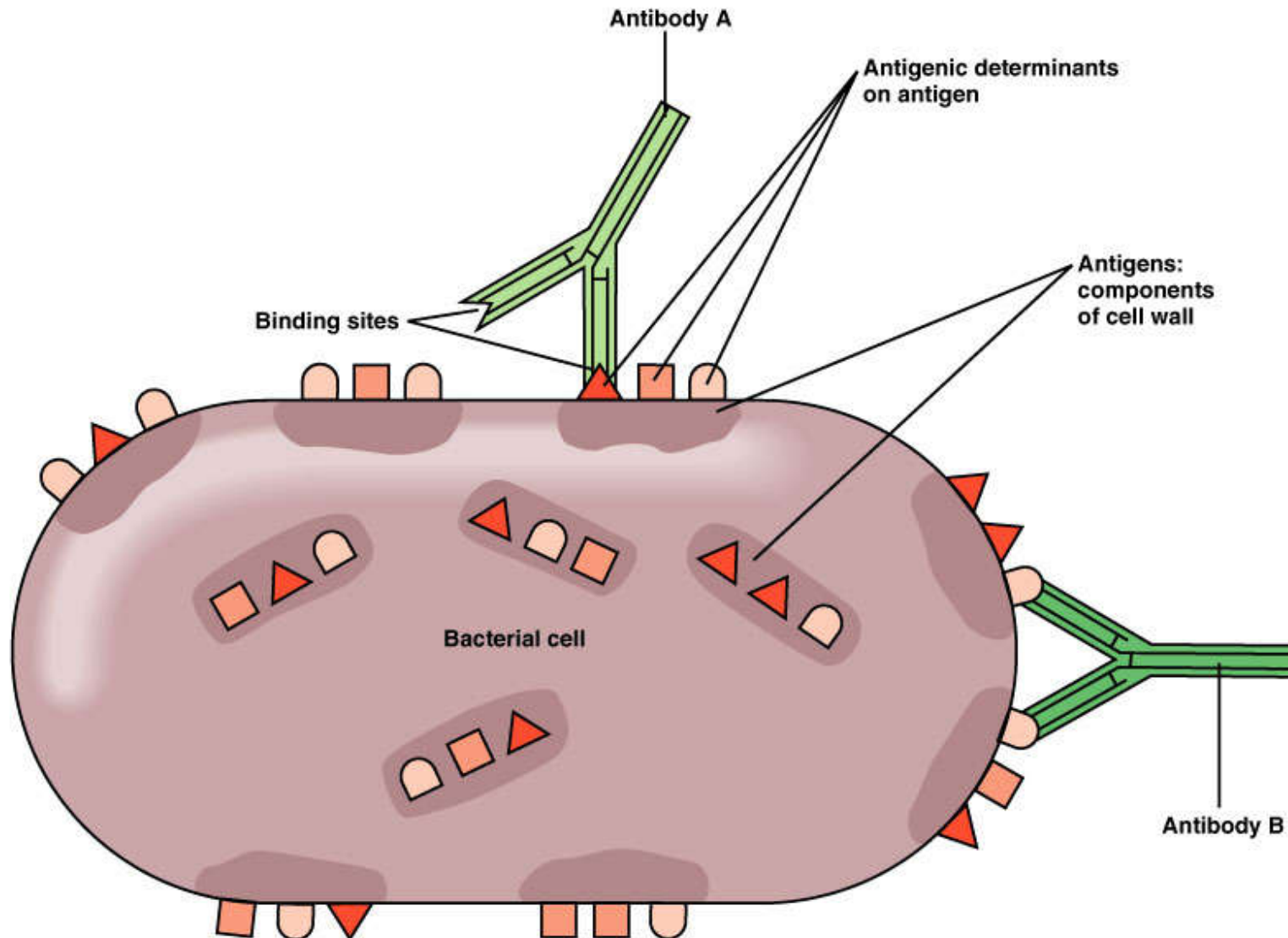
- Závisí na kompartmentu, ve kterém reakce probíhá
- Jednotlivé orgány mají své specifické prostředí které nemůžeme vždy specificky vyšetřit
- Periferní krev není věrným zrcadlem imunitních dějů v organismu

Imunitní systém - základní pojmy

Antigen

- Látka, kterou rozezná imunitní systém a která vyvolává imunitní reakci
- Základní složení:
 - nosičská část molekuly
 - Antigenní determinanty – epitopy, tvořené 5-7 aminokyselinami

Vztah antigenu a epitopu



Immunogennost

- Schopnost vyvolat imunitní reakci – musí:
 - Být cizorodé
 - Mít dostatečnou molekulovou hmotnost (> 6 kDa)
 - Mít komplexní strukturu
- Produkty imunitní reakce (protilátky, T-lymfocyty) mají schopnost s Ag specificky reagovat

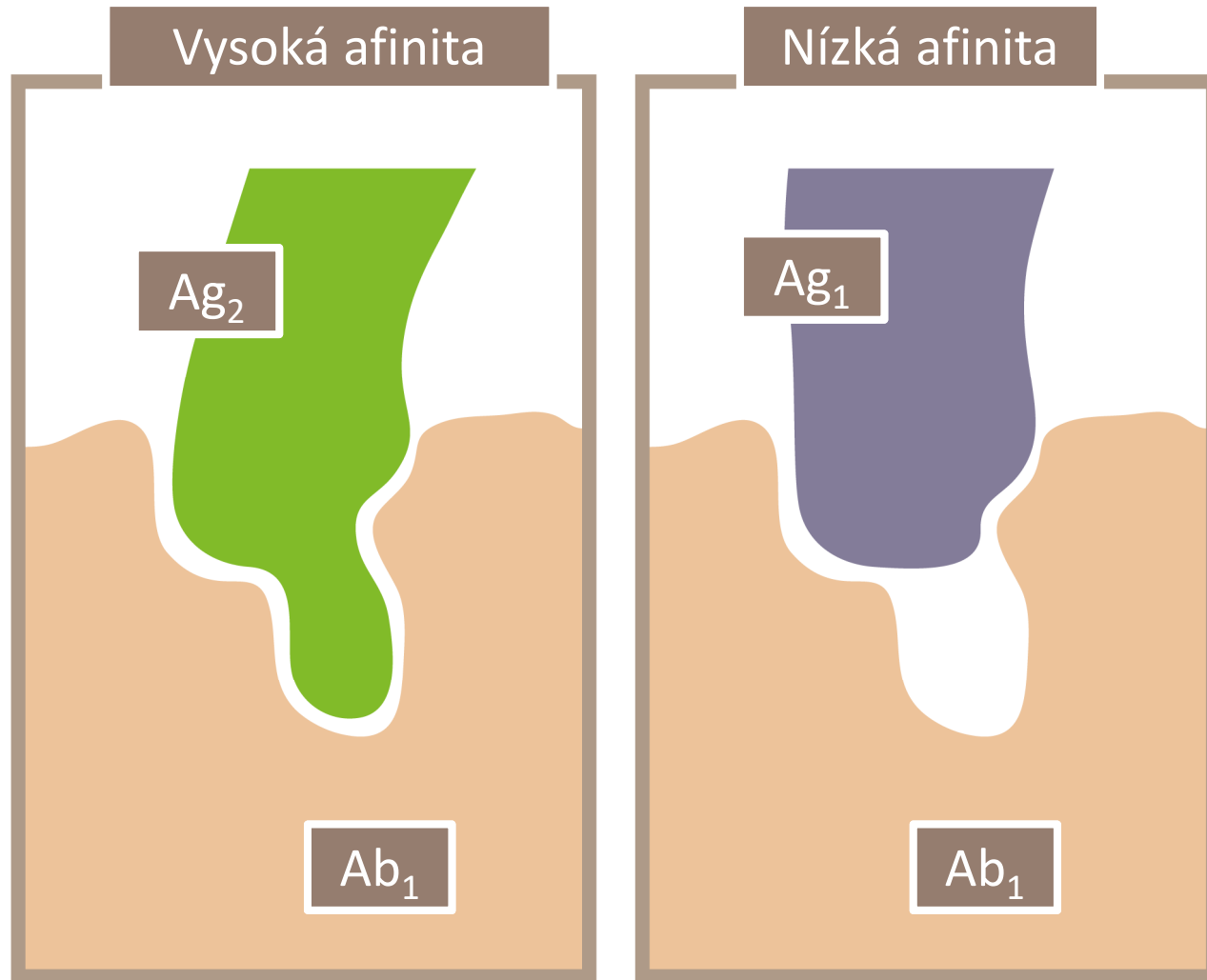
Chemické složení antigenů

- Proteiny – obvykle výborné imunogeny.
- Polysacharidy- jsou dobrými imunogeny zejména jako součást glykoproteinů.
- Nukleové kyseliny- špatná imunogenicita, vázána zejména na komplexy nukleových kyselin a proteinů.
- Tuky – velmi zřídka se uplatňují jako imunogeny. Nejznámější jsou sfingolipidy.

Zkřížená reaktivita antigenů

- Při imunitní reakci může někdy dojít k reakci s jinou látkou, než tou, která reakci původně způsobila.
- Je to dáno imunologickou podobností obou látek, ale nemusí se jednat o podobnost chemickou
- Zkřížená reaktivita se uplatňuje zejména v patogenezi imunitních chorob

Zkřížená reaktivita antigenů



Imunitní systém

- Funkční charakteristika:
homeostáza, sebeudržování na úrovni
molekulární výstavby organismu
schopnost rozpoznání a eliminace cizorodých a
škodlivých látek z organismu
- Morfologická charakteristika:
lymfoidní, lymforetikulární systém
- Integrální součást organismu
propojení s metabolismem, endokrinním
a nervovým systémem

Základ imunitního systému

- Lymfatická tkáň a lymfatické orgány
- Buňky imunitního systému

Složky imunitního systému

- Periferní oblasti imunitního systému je možno rozdělit do několika funkčních oblastí jejichž imunitní odpověď má určité odlišné charakteristiky.
- Základní složky imunitního systému:
 - Kostní dřeň, tymus
 - Lymfatické uzliny a slezina
 - Imunitní systém sliznic
 - Kožní imunitní systém
 - Lymfatický cévní systém

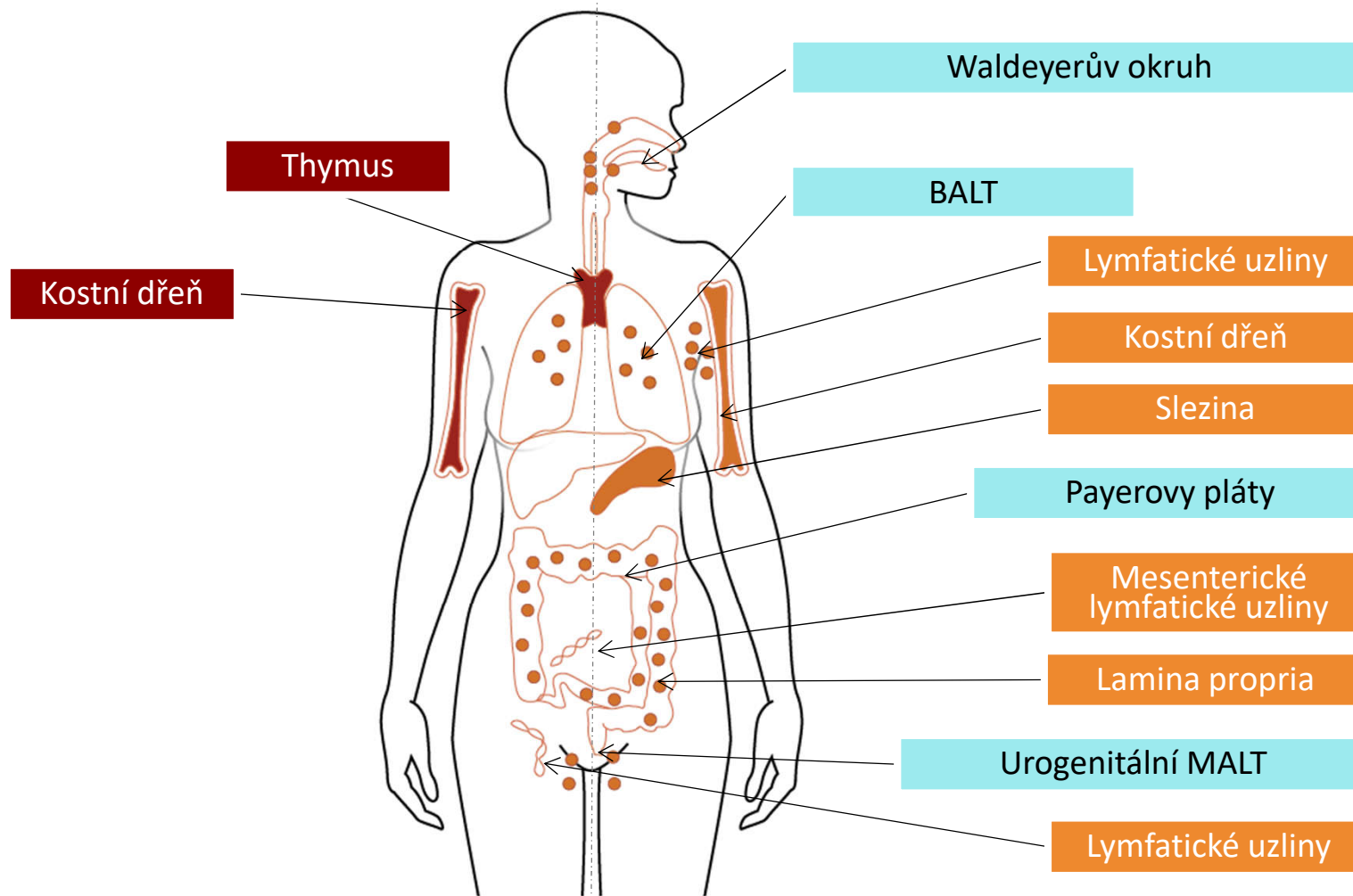
Lymfatické orgány

- **Primární: kostní dřeň, thymus**
 - Vznik, diferenciaci a zrání imunokompetentních buněk
- **Sekundární lymfatické orgány: slezina, lymfatické uzliny, MALT**
 - místo, kde probíhají specifické imunitní reakce

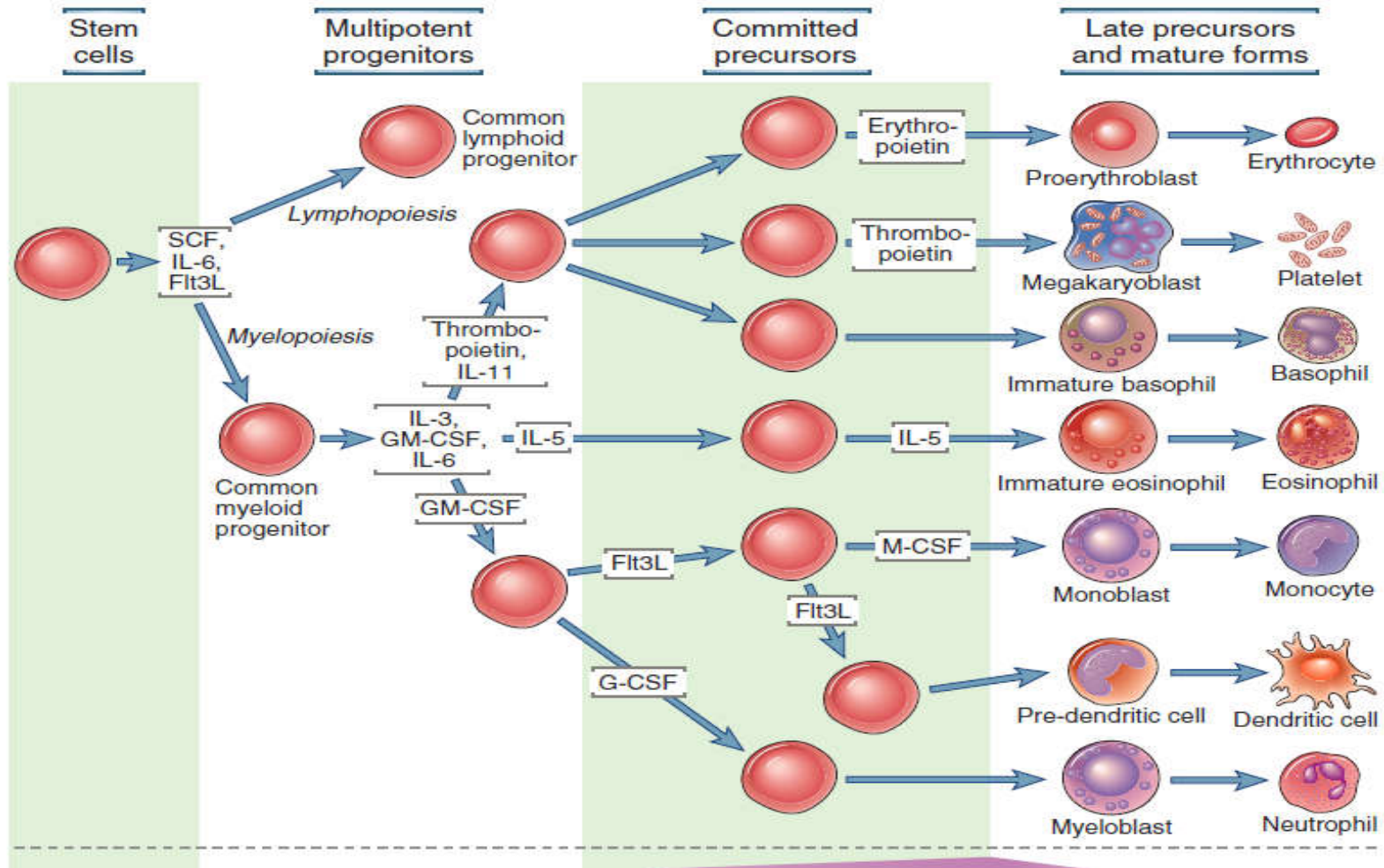
Primární a sekundární lymfatické orgány

Primární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické orgány



Kostní dřeň - hematopoeza



Sekundární lymfatické orgány

- Reakce imunitního systému neprobíhají v krvi, ale v sekundárních lymfatických orgánech a v místě zánětu

IMUNITA

- Vrozená (přirozená, nespecifická,
innate immunity)
u všech mnohobuněčných organismů
- Adaptivní (získaná, specifická,
adaptive immunity)
až od obratlovců

Adaptivní = vzniklý adaptací

IMUNITA VROZENÁ

Vrozená imunita

Fyzikální bariéry

Kůže

Sliznice

Respirační trakt

Močový trakt

Vrozená imunita

Chemické bariéry

pH (kůže 5,5, žaludek 1-3, vagina 4,5)

mikrobicidní substance

(lysozym, defensiny, cathelicidiny...)

Antimikrobiální peptidy

- Endogenní **antibiotika**.
- Charakterizováno asi 20 různých proteinů.
- Tvořeny keratinocyty, mastocyty, buňkami ekrinních žláz, ale též neutrofilními granulocyty a buňkami NK.
- Spouštějí a koordinují aktivitu řady složek vrozeného a adaptivního imunitního systému („**alarminy**“).
- zajišťují integritu a růst epitelu, podporují angiogenézi.

Vrozená imunita

Biologické bariéry

Mikroorganismy fyziologické mikroflóry
(komensální mikroorganismy)

Nespecifická imunitní odpověď

Pokud Ag pronikne přes fyzikální, chemickou a mikrobiální bariéru – dochází k rozvoji nespecifické imunitní odpovědi

- Nespecifická imunitní odpověď se rozvíjí v řádu minut v po vazbě Ag na tzv. pattern recognition receptory - PRR
- PRR jsou přítomny na buňkách přirozené imunity, ale mohou být i humorální

Vrozená imunita: charakteristické rysy

PRR - Specifičnost:

Jsou rozeznávány struktury, které jsou stejné u řady cizorodých agens (u mikroorganismů jsou to tzv. „pathogen associated molecular pattern“, **PAMP**, např. v lipopolysacharidech nebo peptidoglykanech).

Adaptivní imunitní systém naproti tomu poznává a odlišuje epitopy antigenů (T-, B-)

PAMP „ Pathogen Associated Molecular Pattern“

- S patogenem asociované molekulové vzory
- Vysoce konzervované struktury přítomny na rozsáhlých skupinách mikroorganismů, které jsou nezbytné pro jejich životní funkce
- Nevyskytují se na hostiteli
- Peptidoglykany, kyselina lipoteichová, lipopolysacharid bakteriální manany, glukany,
- Bakteriální sekvence DNA tvořené cytosinem a guaninem (CpG) a dvoušroubovicovou DNA

DAMP „Damage Associated Molecular Patterns“

- Vznikají při poškození infekcí, zánětem, chemickými toxiny, trauma, snížené krevní zásobování
- Nesouvisí s buňkami v apoptóze

PAMPs and DAMPs

TABLE 4–2 Examples of PAMPs and DAMPs		
Pathogen-Associated Molecular Patterns		Microbe Type
Nucleic acids	ssRNA dsRNA CpG	Virus Virus Virus, bacteria
Proteins	Pilin Flagellin	Bacteria Bacteria
Cell wall lipids	LPS Lipoteichoic acid	Gram-negative bacteria Gram-positive bacteria
Carbohydrates	Mannan Dectin glucans	Fungi, bacteria Fungi
Damage-Associated Molecular Patterns		
Stress-induced proteins	HSPs	
Crystals	Monosodium urate	
Nuclear proteins	HMGB1	
CpG, cytidine-guanine dinucleotide; dsRNA, double-stranded RNA; HMGB1, high-mobility group box 1; HSPs, heat shock proteins; LPS, lipopolysaccharide; ssRNA, single-stranded RNA.		

PRR- Pattern Recognition Receptors

- **TLR** (Toll-like receptor): TLR1 -11
v buněčné membráně (např. TLR2, 4)
v endosomech (TLR3, 7, 9)
- **RLR** (RIG-I-like receptor):
intracelulární (reakce s viry, tvorba IFN α)
- **NLR** (Nod-like receptors): např. NOD2, NALP3
v cytoplasmě, složky inflamasomů
- **CLR** (C-type lectin receptor)
poznávají nekrotické buňky, manosové zbytky

PRR- Pattern Recognition Receptors

- Identifikace PAMP a solubilních složek imunity
- Exprese receptorů není klonální – receptory přítomné na stejném typu buněk mají stejnou identitu
- Připraveny okamžitě reagovat – není potřeba proliferace – rychlá odpověď
- Schopny diskriminace mezi patogenními a nepatogenními mikroorganismy

Vrozená imunita: charakteristické rysy

Rozsah repertoáru:

Poznávací schopnost PRR je omezená, odhaduje se na cca 10^3 „molekulárních vzorců“, zatímco *adaptivní imunitní systém je schopen odlišit (TCR, BCR lymfocytů) více než 10^{7-8} epitopů antigenů.*

Kromě součástí mikroorganismů poznává vrozený imunitní systém také alterované buňky hostitele (prostřednictvím např. heat shock proteinů, membránových fosfolipidů, MHC)

Receptory buněk přirozené imunity

- Tři funkce:
 - Receptory pro fagocytózu stimulují pohlcení Ag
 - Chemotaktické receptory zajišťují postup fagocytujících buněk do místa zánětu
 - Stimulují produkci efektorových molekul a cytokinů, které pomáhají rozvoji přirozené imunitní odpovědi a následně i adaptivní imunitní odpovědi

Vrozená imunita: charakteristické rysy

Autoreaktivita:

Vrozená imunita se vytvořila k poznávání „cizího“, mikroorganismů, nikoliv vlastních molekul.

Paměť:

Po reakci na cizorodý podnět nevzniká.

Buňka nespecifické imunity reaguje na přicházející podnět vždy stejně!

(Naproti tomu vytvoření imunologické paměti je pro adaptivní imunitu příznačné – primární a sekundární reakce, „booster“).

Vrozená imunita

Celulární složky

Epitelové a endotelové buňky, erytrocyty, destičky

Mastocyty, eosinofily, basofily

NK buňky (natural killer cells)

Profesionální fagocyty (neutrofilní leukocyty – „mikrofágy“, mononukleární fagocyty – „makrofágy“)

Dendritické buňky (buňky prezentující antigeny)

Celulární složky vrozené imunity



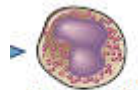
Erythrocyte

Neutralizace chemokinů, odstraňování komplexů Ag-Ab, zpomalení pohybu leukocytů v kapilárách zvyšují adhezi na endotel, krevní skupiny, Rh- faktor



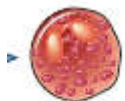
Platelet

Obsahují denzní tělíska (ADP, serotonin, histamin) a alfa granule (cytokinů, chemokinů, růst.faktorů) - modulace zánětové odpovědi



Basophil

Krátce žijící buňky, v cytoplasmě četná granula obsahující histamin, proteoglykany, interleukiny (IL-4, IL-13) – časná fáze zánětové reakce, Váží IgE – degranulace - rozvoj zánětu



Eosinophil

Krátce žijící buňky 10-20h – v periferní krvi, delší životnost v tkáních - sliznice dýchacího, trávicího a močopohlavního ústrojí;
Receptory pro Ig, chemokiny, cytokiny složky komplementu...
v cytoplasmě četná granula obsahující kationické proteiny (ECP), cytokiny (IL-3,IL-5, TNF-alfa...) chemokiny, úloha v časně fázi zánětu

Mastocyty

- Jsou jednou z nejvýznamnějších součástí vrozených obranných imunitních mechanismů
- Dlouhožijící buňky
- Lokalizovány perivaskulárně a v blízkosti neuronů
- Aktivace IgE a antigeny, imunokomplexy, cytokiny, anafylatoxiny, hormony, neurotransmitery
- Sekrece řadu vasodilatačních a prozánětlivých mediátorů:
 - Preformovaných: histamin, kininy, proteasy
 - Nově syntetizovaných: leukotrieny, prostaglandiny, NO, cytokiny –zejm. $\text{TNF}\alpha$
- Důsledek – akumulace buněk přirozené imunity:
 - neutrofily, eosinofily, monocyty-makrofágy a lymfocyty
- Účast v reparačních procesech

Vrozená imunita

Humorální složky

Mikrobicidní faktory (lysozym, defensiny, katherlicidiny a další)

Histamin, eikosanoidy

Komplementový systém

Pentraxiny (CRP, SAP, PTX3)

Kollektiny (MBL, SP-A, SP-B), Fikoliny

Cytokiny (Interferony α, β, γ , $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, chemokiny)

Molekuly buněčných interakcí

Cytokiny

Interleukiny (IL-1 – IL-35),
IFN, TNF, TGF, CSF

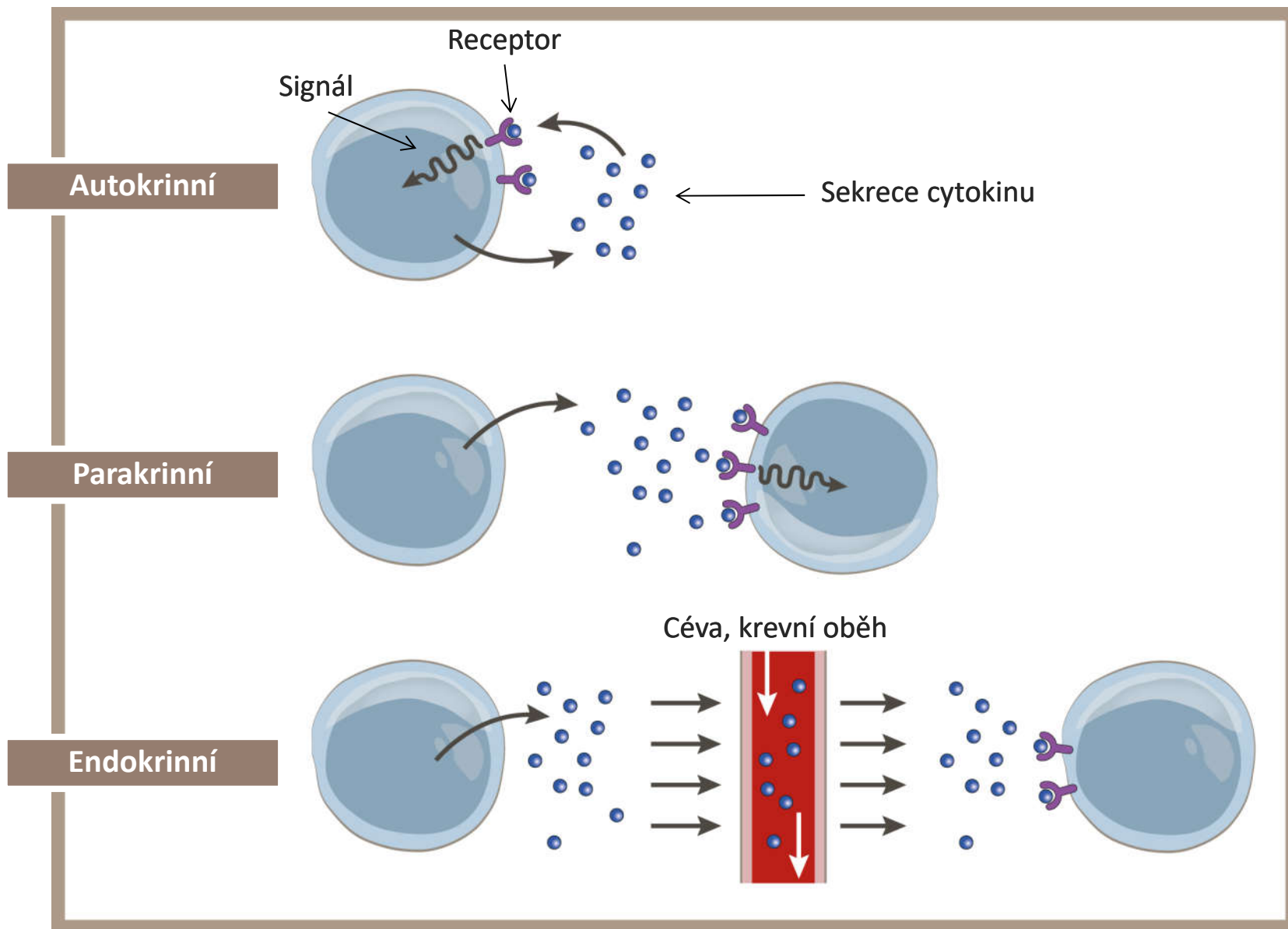
Chemokiny (C, CC, CXC, CX3C)

Adhezivní molekuly: integriny, selektiny, adresiny

Cytokiny

- Hlavní regulátory imunitního systému, působící na krátkou vzdálenost prostřednictvím vazby na specifické receptory na povrchu buněk
- Jsou produkovány buňkami imunitního systému, mají krátký biologický poločas
- Účinek – autokrinní, parakrinní, endokrinní

Schéma typů působení cytokinů na druhé buňky



Cytokiny

- Hlavním producentem je určitá skupina buněk x mohou však být produkovány různými buňkami
- Vytvářejí funkční cytokinovou síť
- Jeden cytokin má často stimulační i tlumivý efekt
- Působí na více oblastí, vlastností – tzv. pleiotropní efekt

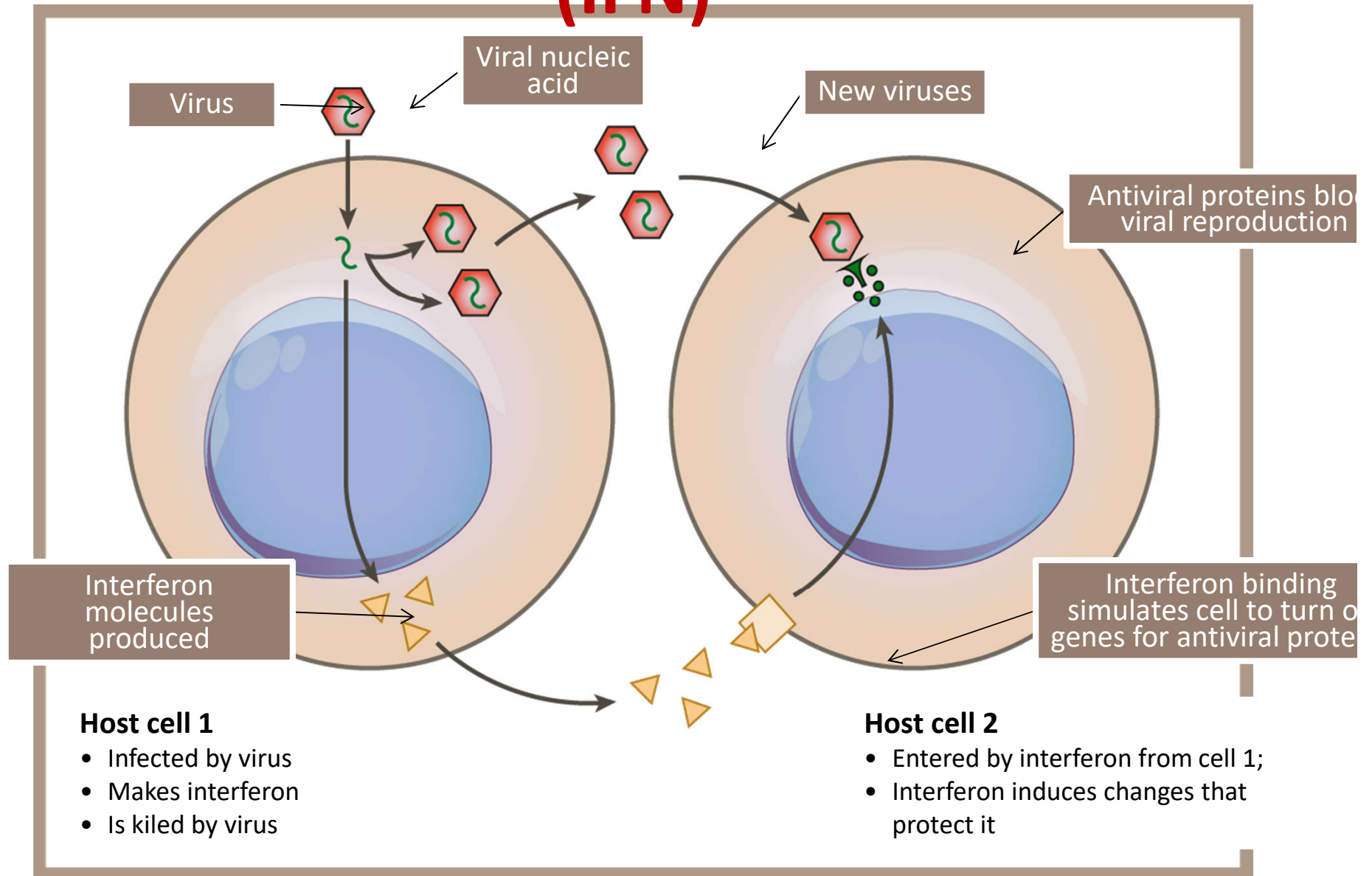
Funkce cytokinů

- **Stimulační:**
 - Stimulace T- lymfocytů: IL-2
 - Stimulace B-lymfocytů, produkce protilátek: IL-4, IL-5, IL-10, IL-21
 - Stimulace makrofágů: IFN- γ
 - Stimulace granulocytů: IL-8, chemokiny
 - Proliferace progenitorových buněk
- **Prozánětlivé cytokiny:** IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α
- **Regulační:** IL-10, IL-13, TGF- β

Interferony

- Typ I: IFN α , IFN β : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN γ : produkován aktivovanými T_H1 buňkami, způsobuje aktivaci makrofágů.

Mechanismus účinku interferonu (IFN)



Cytokiny

- Uplatňují se v patogenezi:
 - atopických chorob (IL-4, IL-13 – stimulace tvorby IgE)
 - Zánětlivé choroby (TNF- α)
 - Imunodeficiency (defekt produkce IFN γ , IL-12)
- Ale lze je využít i terapeuticky
 - protinádorová léčba (IL-2, IFN- α)
 - Léčba sklerózy multiplex (IFN- β)
 - Léčba některých imunodeficitů (IFN- γ)

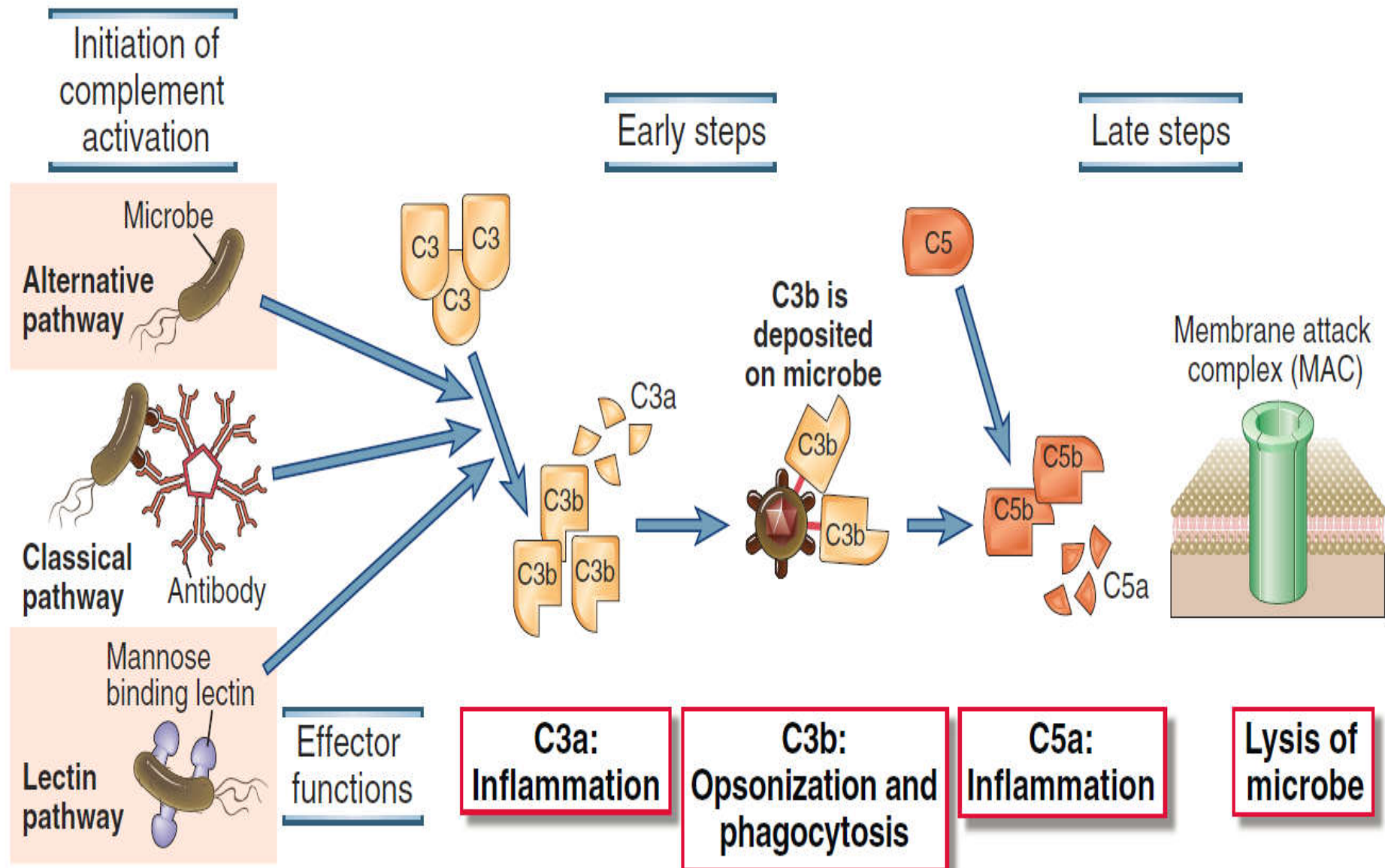
Komplementový systém

- Soustava asi 30 sérových a membránových proteinů, některé z nich jsou latentní enzymy
- Po zakotvení některých složek na povrchu buňky dochází ke štěpení navázaných složek a získání enzymatické aktivity - konvertázy
- Kaskádovitě štěpí další složky a posouvají reakci k vytvoření membranolýtického komplexu
- Odštěpené části složek, které nemají enzymatickou aktivitu, slouží především k opsonizaci
- Hlavní složky 9 sérových proteinů C1-C9
- C3 ústřední složka, C3b vazba na mikrobiální povrch,
- Terminální produkt komplementové kaskády C5b, C6, C7, C8 a C9 (MAC membrane attack complex)

Komplementový systém - funkce

- Proteolytickým štěpením dochází k aktivaci komplementové kaskády – vznik molekul s různými biologickými účinky:
- Označení nebezpečných vzorů mikroorganismů - opsonizace (C3b, C4b)
- Chemotaxe (C3a, C5a, komplex C567)
- Tvorba anafylatoxinů (C3a, C4a, C5a)
- Osmotická lýza (komplex C5b-C9)

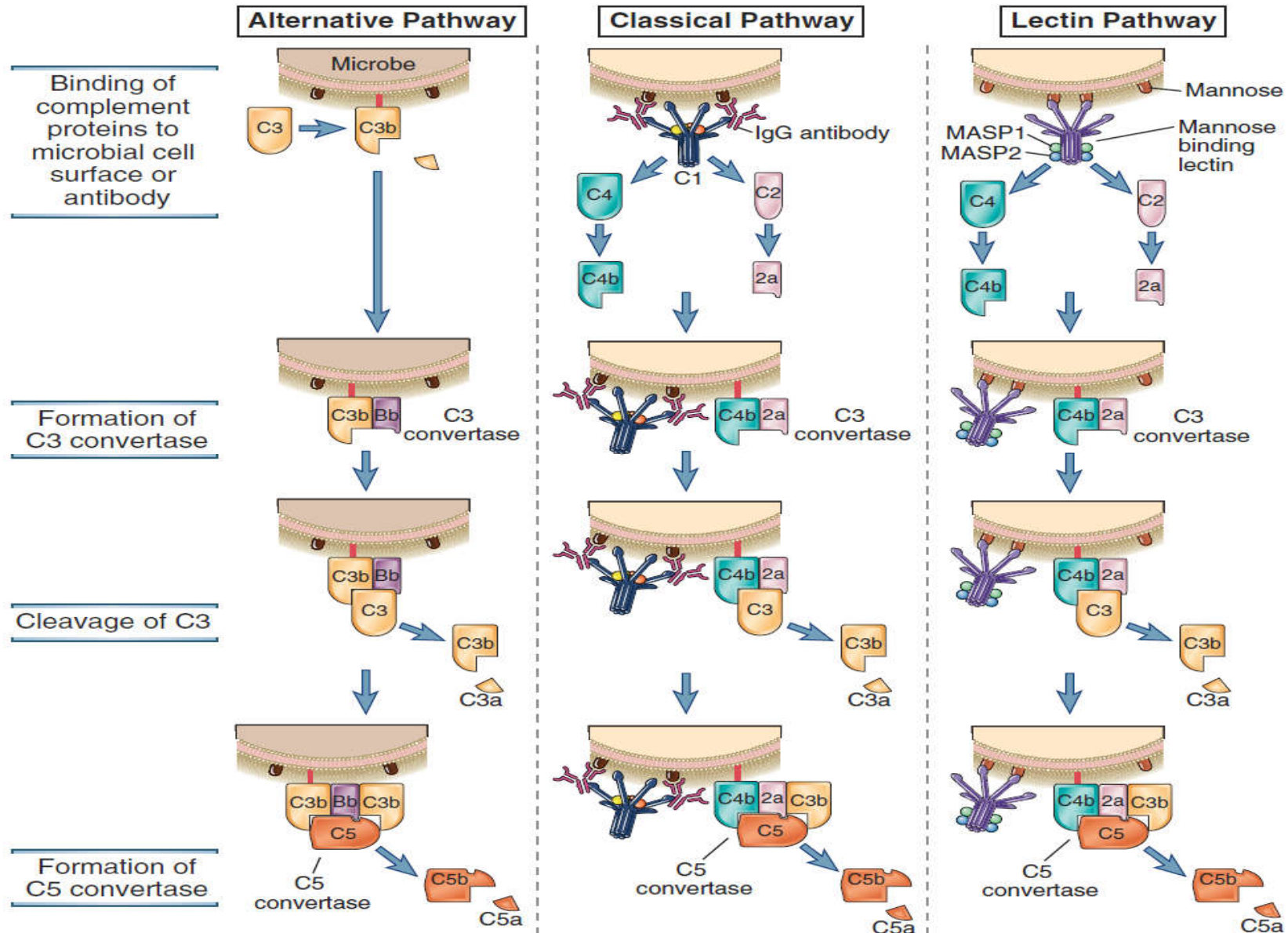
Aktivace komplementového systému



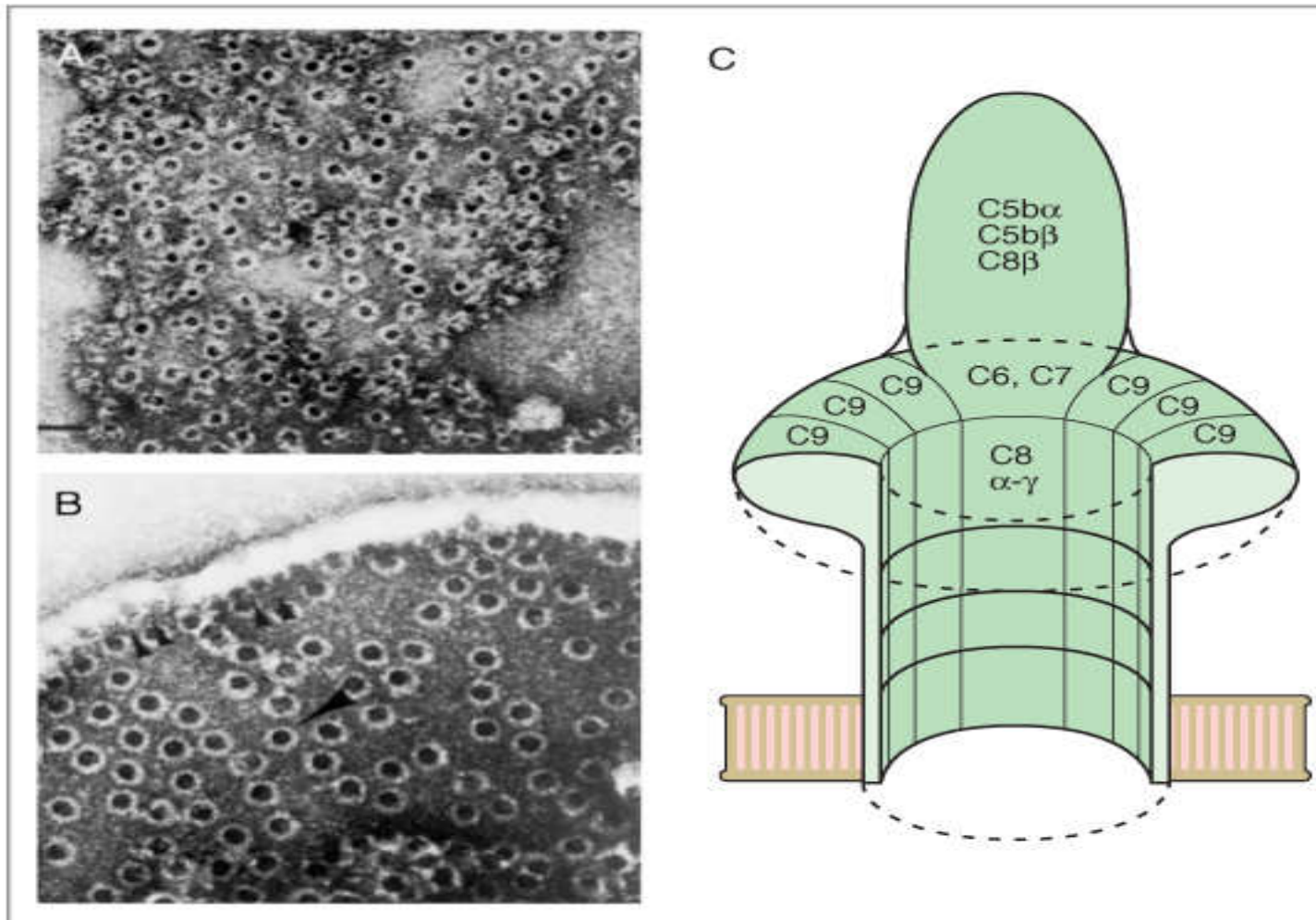
Aktivace aneb cesty komplementového systému

- ☞ klasická - spouštěna vazbou C1q na Fc úsek molekuly IgG nebo IgM, nebo C-reaktivní protein
- ☞ alternativní - spouštěna bakteriálními produkty nebo jako následek spontánní hydrolýzy C3 složky komplementu regulačními faktory I a H
- ☞ lektinová - na C1q a na protilátce nezávislá, spouštěna vazbou MBL-mannan
- Různorodost aktivačních drah je výsledkem evolučního procesu
- Zajištění obranného potenciálu komplementového systému na přítomnost biologicky rozmanitých mikroorganismů

Aktivace komplementového systému



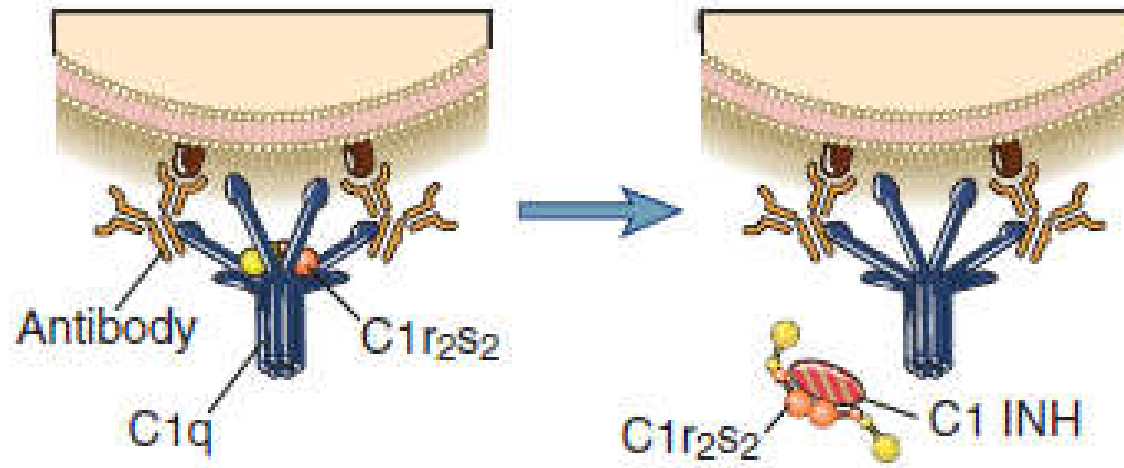
Membranolytický komplex



Funkce C1-INH

C1q binds to antigen-complexed antibodies, resulting in activation of C1r₂s₂

C1 INH prevents C1r₂s₂ from becoming proteolytically active



Imunochemické vyšetření jednotlivých složek komplementového systému

- **C3** (0,7 – 1,5 g/L)
- **C4** (0,1 – 0,4 g/L)
- **C1-INH** (210-390 mg/L); + funkční test

- **C1q** (100-250 mg/L), **C2** (10 – 30 mg/L), **C5** (80 – 170 mg/L)

- **MBL** (0,3 – 3,5 mg/L)

Lektin vázající manózu (MBL)

- Po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4.
- Asi u 25% populace lze prokázat heterozygótní deficit.
- Deficit MBL je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě.

Základní indikace vyšetření složek komplementového systému

- **Monitorování zánětlivého procesu:**
 - Složky komplementu se chovají jako proteiny akutní fáze.
 - Při silné aktivaci komplementu při imunokomplexových chorobách ale dochází k výrazné konzumpci.
- **Podezření na poruchu regulačních složek komplementové kaskády (hereditární angioedém):**
 - Vyšetření C1 INH a hladiny složek C3 a C4.
- **Podezření na deficit některé složky aktivačních drah:**
 - Funkční vyšetření klasické (CH 50) nebo alternativní (AH 50) dráhy
 - V případě patologického nálezu vyšetření hladiny jednotlivých složek komplementu.

Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.

Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH, dominantně dědičný
- Při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému
- Vazoaktivní peptidy způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edémem; terčem terapie může být bradykinin
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše

FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ KLASICKÉ DRÁHY

Hemolytický test CH50

!Odběr sražené krve do skleněné zkumavky, nutno zpracovat do 1 hodiny!

- erythrocyty po inkubaci s protilátkami (amboceptorem) vytvoří komplex antigen – protilátka
- přidání vyšetřovaného séra (obsahuje komplement)
- lýza erythrocytů se projeví uvolněním hemoglobinu; detegujeme spektrofotometricky

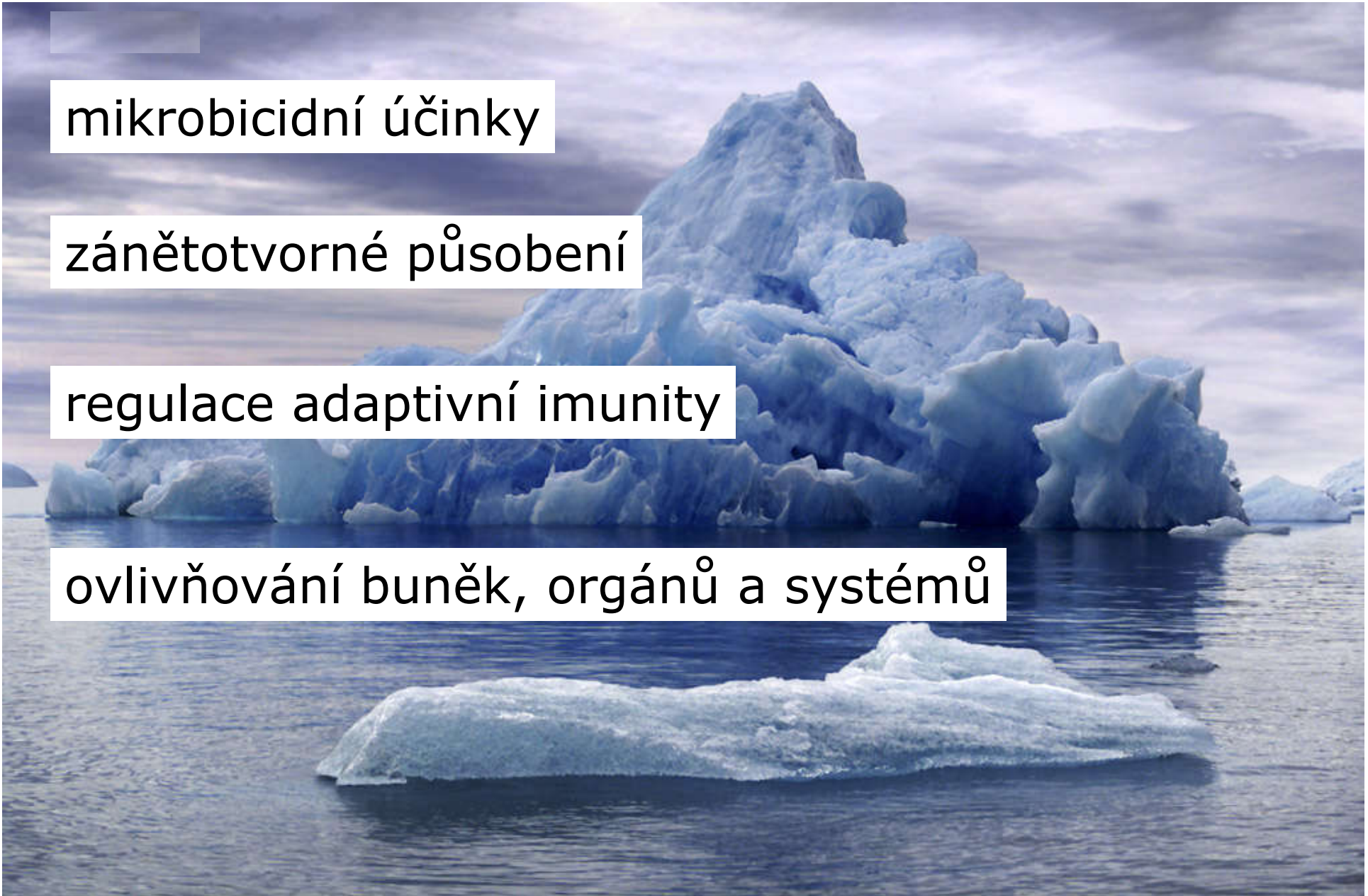
Komplementový systém je pilířem imunity

mikrobicidní účinky

zánětotvorné působení

regulace adaptivní imunity

ovlivňování buněk, orgánů a systémů



NK (Natural Killer) buňky

jsou morfologicky podobné lymfocytům („velké granulární lymfocyty“, LGL), nefagocytují, nemají adhezní schopnosti

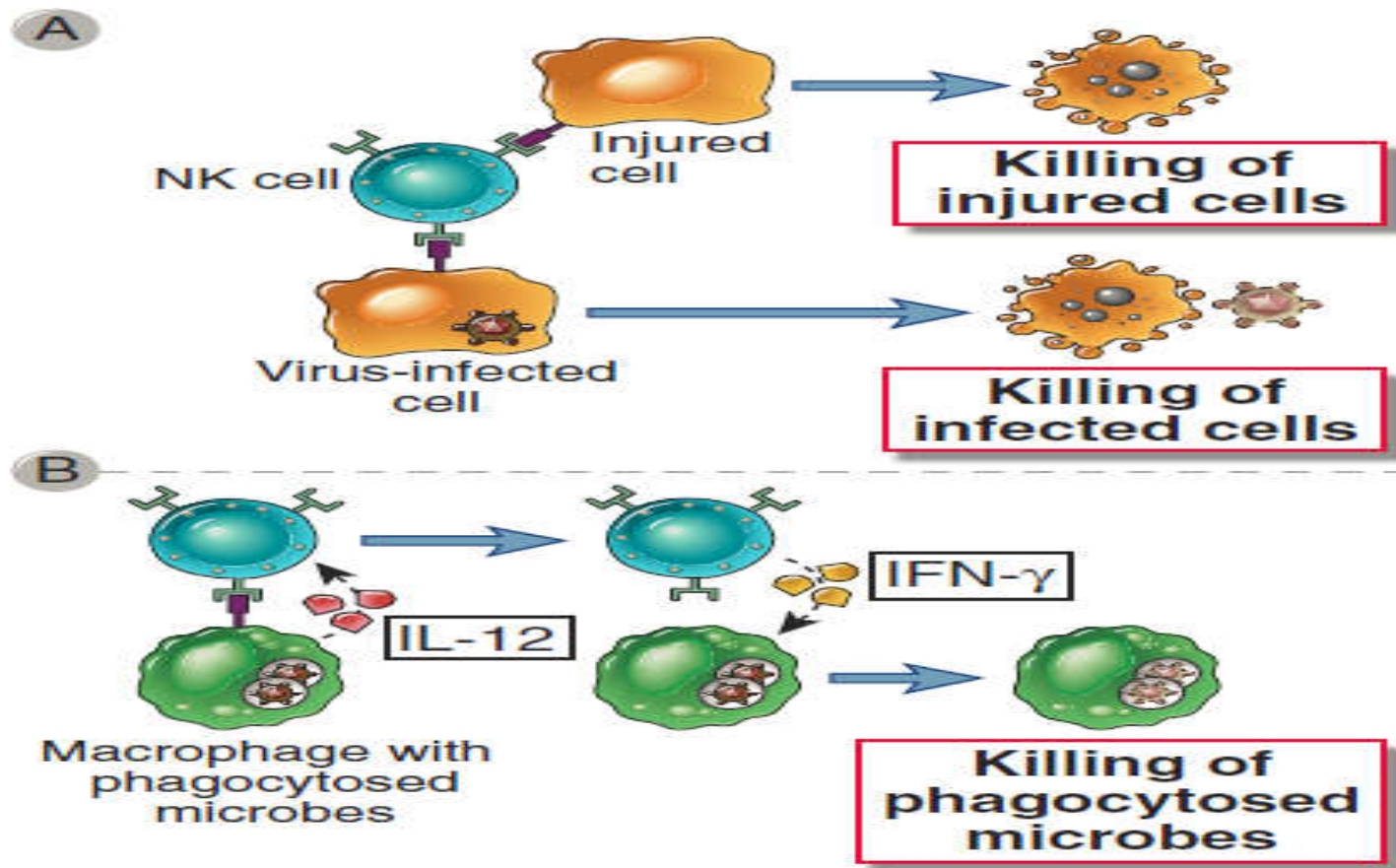
specializují se na zabíjení abnormálních vlastních buněk organismu nápadných nízkou expresí MHC molekul (např. infikovaných viry, intracelulárními bakteriemi, nádorové buňky)

cytotoxické nástroje NK buněk – perforin a granzym – podobně jako u CD8+ cytotoxických buněk

jejich cytotoxická aktivita je jednak přirozená, jednak může být zprostředkována protilátkami vázanými na FcR III (CD16), ADCC

ovlivňují vrozenou i adaptivní imunitu svými cytokiny, především IFN γ a TNF α

Funkce NK buněk



Buňky NKT

- Imunofenotypově i funkčně podobné NK a T
- Přítomny v periferní krvi, slezině, játrech, lymfatických uzlinách, kostní dřeni, thymu
- Aktivované migrují do míst infekce nebo zánětu
- Receptor má charakter „semi-invariantního“ $\alpha\beta$ TCR (Va24/Ja18 – Vb11)
- **Poznávají glykolipidové nebo lipidové struktury presentované na nepolymorfní CD1 molekule (lysofostatidylcholin je autoantigenem pro lidské NKT)**

PROFESIONÁLNÍ FAGOCYTY

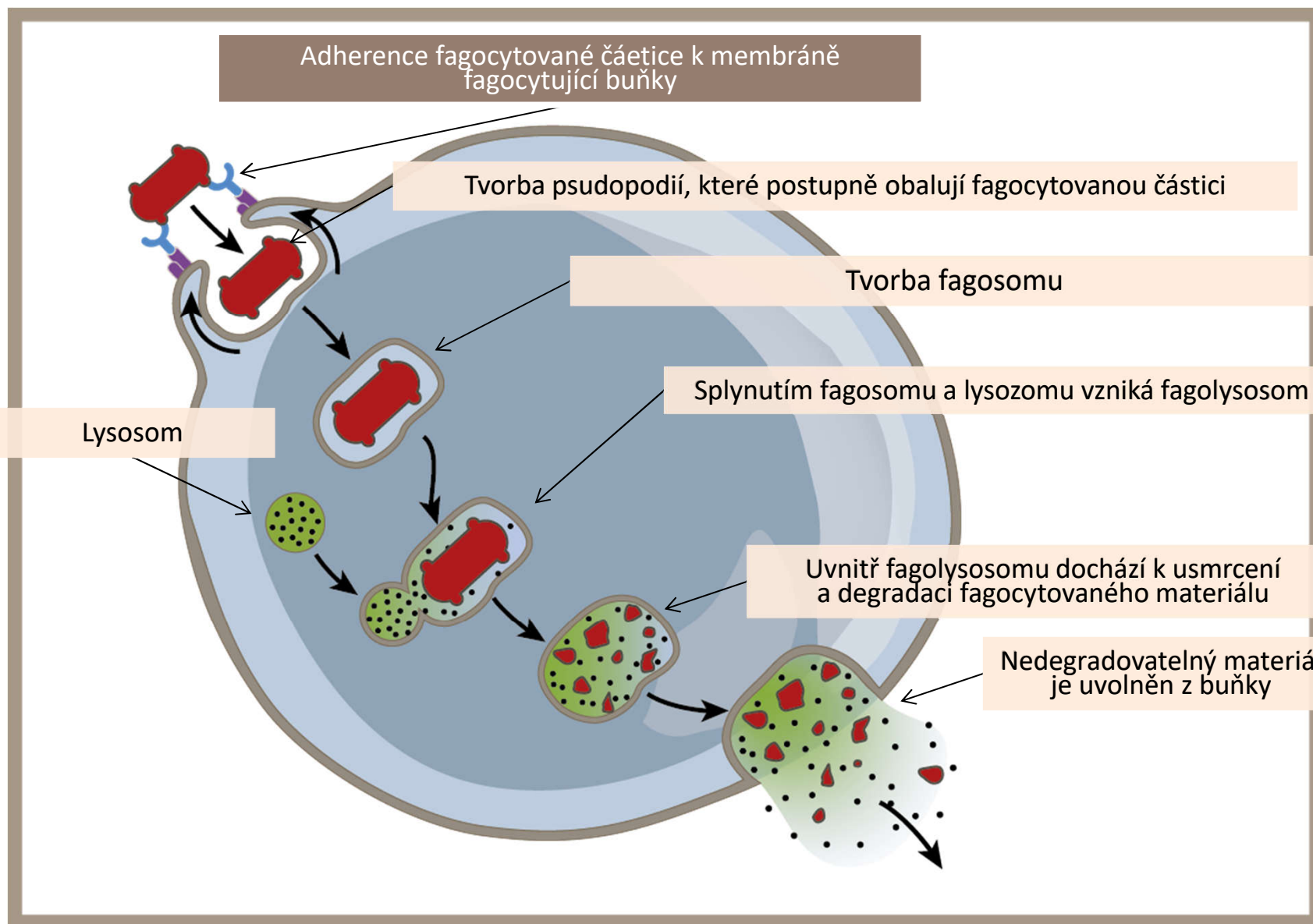
Polymorfonukleární leukocyty
(neutrofilní granulocyty)
„mikrofágy“ (I. Mečnikov)

Mononukleární fagocyty
(v krvi i ve tkáních)
„makrofágy“ (I. Mečnikov)

Fagocytóza

- Neutrofilní granulocyty a eosinofilní granulocyty
- Monocyty a makrofágy
- Fyziologická funkce:
 - » 1. pohlcení - ingesce
 - » 2. nitrobuněčné zabití - cidie
 - » 3. odstranění - eliminace
- Antimikrobiální systémy:
 - » 1. závislý na kyslíku
 - » 2. nezávislý na kyslíku

Fagocytóza



Zabíjecí mechanismy fagocytujících buněk

1. závislý na kyslíku

Reaktivní metabolity kyslíku (H_2O_2 , HOCl^- , hydroxylový radikál, superoxidový aniont, singletový kyslík(O_2))

Reaktivní dusíkové metabolity (NO , NO_2)

Hydrolázy: proteázy, lipázy, DNAsy, RNAsy

2. nezávislý na kyslíku

Nízké pH

Lysozym

Lactoferin

Defenziny – antimikrobiální polypeptidy

Možnosti vyšetření fagocytárních funkcí

Chemotaxe: vyšetření chemotaxe pod agarózou

Ingesce: ingesce metakrylátových partikulí

Tvorba reaktivních metabolitů kyslíku:

NBT test, chemiluminiscence, redukce tetraarhodamidu.

Vyšetření exprese β 2-integrinů

Komplexní vyšetření: mikrobicidie

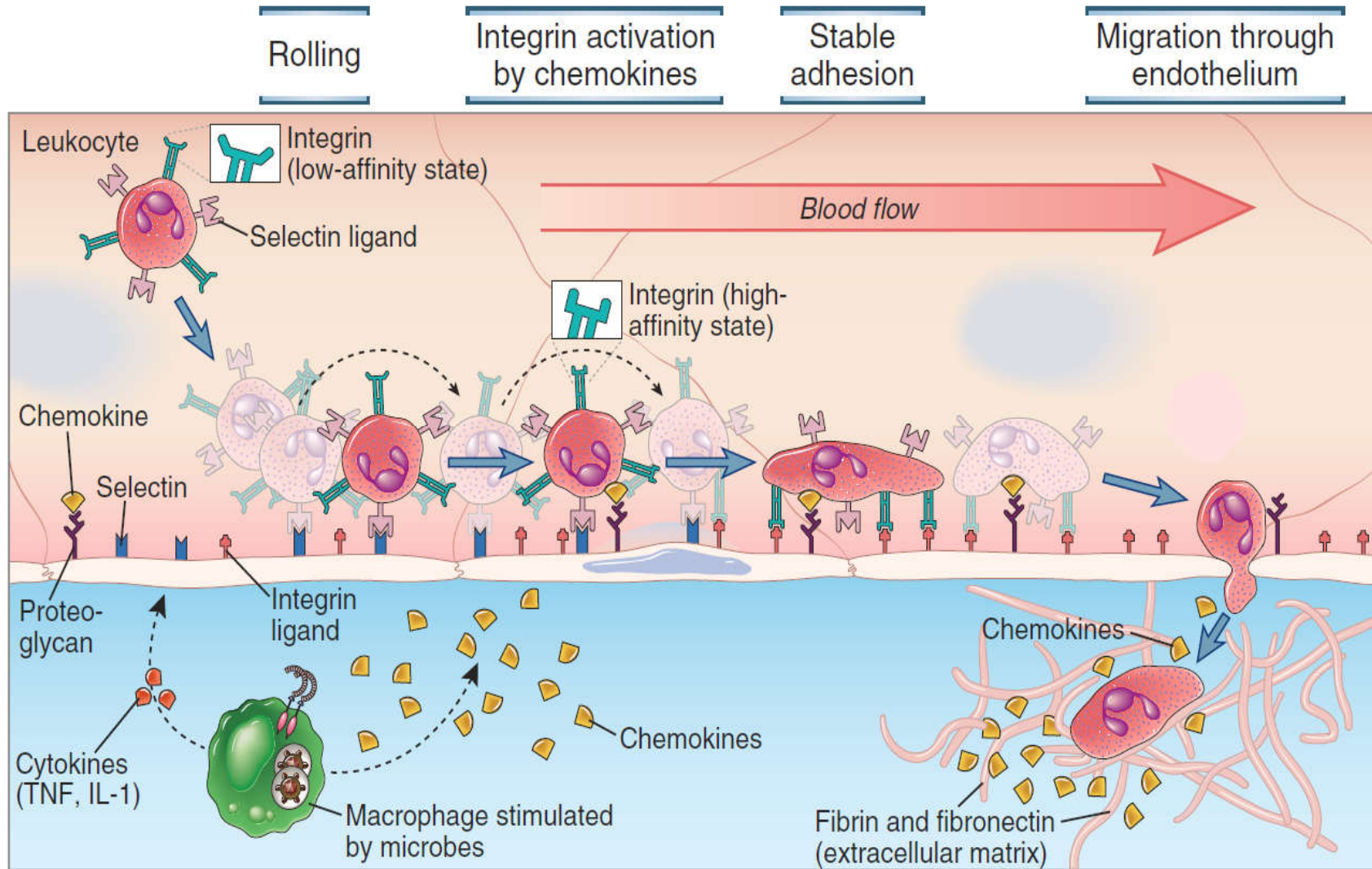
Indikace k vyšetření fagocytárních schopností granulocytů

- Především opakované hluboké abscesy, hnisavé lymfadenitidy, případně i první epizoda abscesu v neobvyklé lokalizaci (jaterní absces). Obtíže jsou vrozené, tj. objevují se obvykle od časného věku.
- Výskyt solitárních, granulomů v časném věku.
- Poruchy odhojování pupečníku spojené s poruchou hojení ran a výraznou leukocytózou (LAD syndrom).

Deficit leukocytárních integrinů (LAD-I)

- Příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se komplex CD11/CD18 – integriny nutné k přechodu cév do místa zánětu.
- Opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou.
- Abscesy s malou tvorbou hnisu.
- Často postižena periproktální oblast, objevují se gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce.
- Porucha hojení ran.
- V krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci.

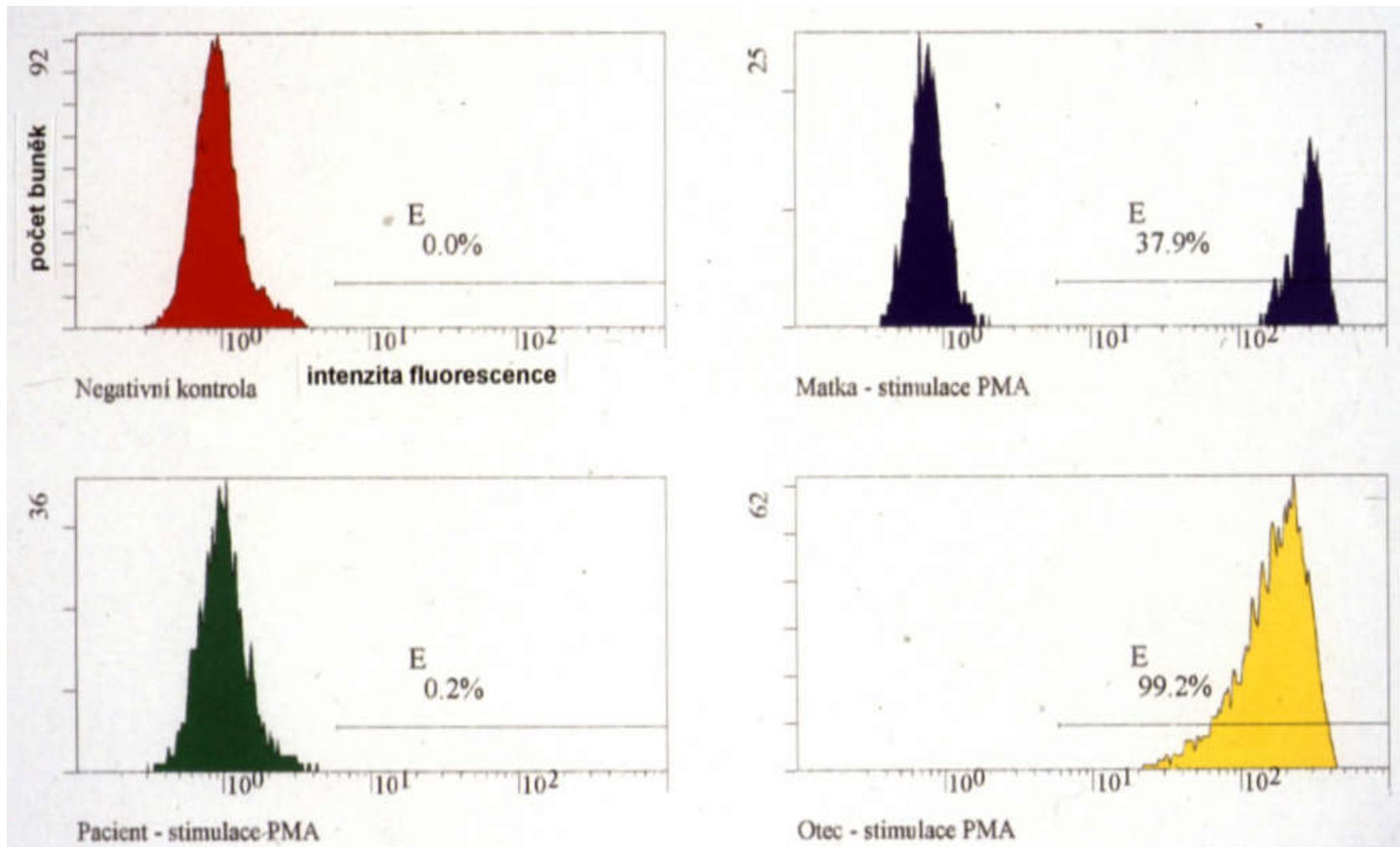
Cesta leukocytů do místa zánětu



Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučvodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou je **porucha tvorby reaktivních metabolitů kyslíku.**

Chronic Granulomatous Disease (X-linked)



Zánět- komplexní obranná reakce systému vrozené imunity

- na infekci bakteriální, virovou, parazitární,
- na poškození tkání fyzikálními a chemickými faktory
- na efektorové stadium adaptivní imunitní reakce

**Směřuje k odstranění škodliviny a k obnově
poškozených struktur a funkcí**

Zánět

- fylogeneticky stará a monotónní obranná reakce
- efektorový mechanismus nejen vrozené , ale i adaptivní imunity
- rozvoj zánětu:
 - rozpoznání nebezpečného podnětu
 - vyhodnocení charakterů podnětu a rizika
 - vylití granul, transkripce genů, ..
- každý zánět má imunopatologickou složku

Zánět

- rychlá odpověď organismu na poškození tkání, (neimunologický podnět)
- nebo infekci (imunologický podnět)
- vede k lokalizaci onemocnění
- Eliminace případné infekce
- zahojení
- Reakce organismu může být místní nebo celková – závisí na rozsahu poškození a délce trvání

Dva druhy zánětu

- Akutní zánět – fyziologický proces:
 - Odezní bez důsledků, dochází ke zhojení poškozené tkáně
- Chronický zánět – patologická reakce
 - Patologický, dochází k destrukci tkáně, nahrazování vazivem a vede k trvalému poškození

Průběh zánětlivé reakce

- Fagocyty a tkáňové žírné buňky – uvolnění obsahu granulí do okolí
- Látky uvolněné z poškozených buněk –
- **Důsledek** - zvýšení permeability cév – tzn. prostup plazmatické tekutiny do extravaskulárního prostoru a vzniká otok

Klasické známky zánětu

- Bolest
- Zarudnutí
- Otok
- Horečka

Zánět - průběh

- Zvýšení adhezivity endotelií expresí adhezivních molekul – zachycení fagocytů a lymfocytů – jejich průnik do tkáně
- Aktivace koagulačního, fibrinolytického, komplementového a kininového systému
- Ovlivnění místních nervových zakončení (bolest)
- Změny regulace teploty (některé mediátory působí jako pyrogeny)

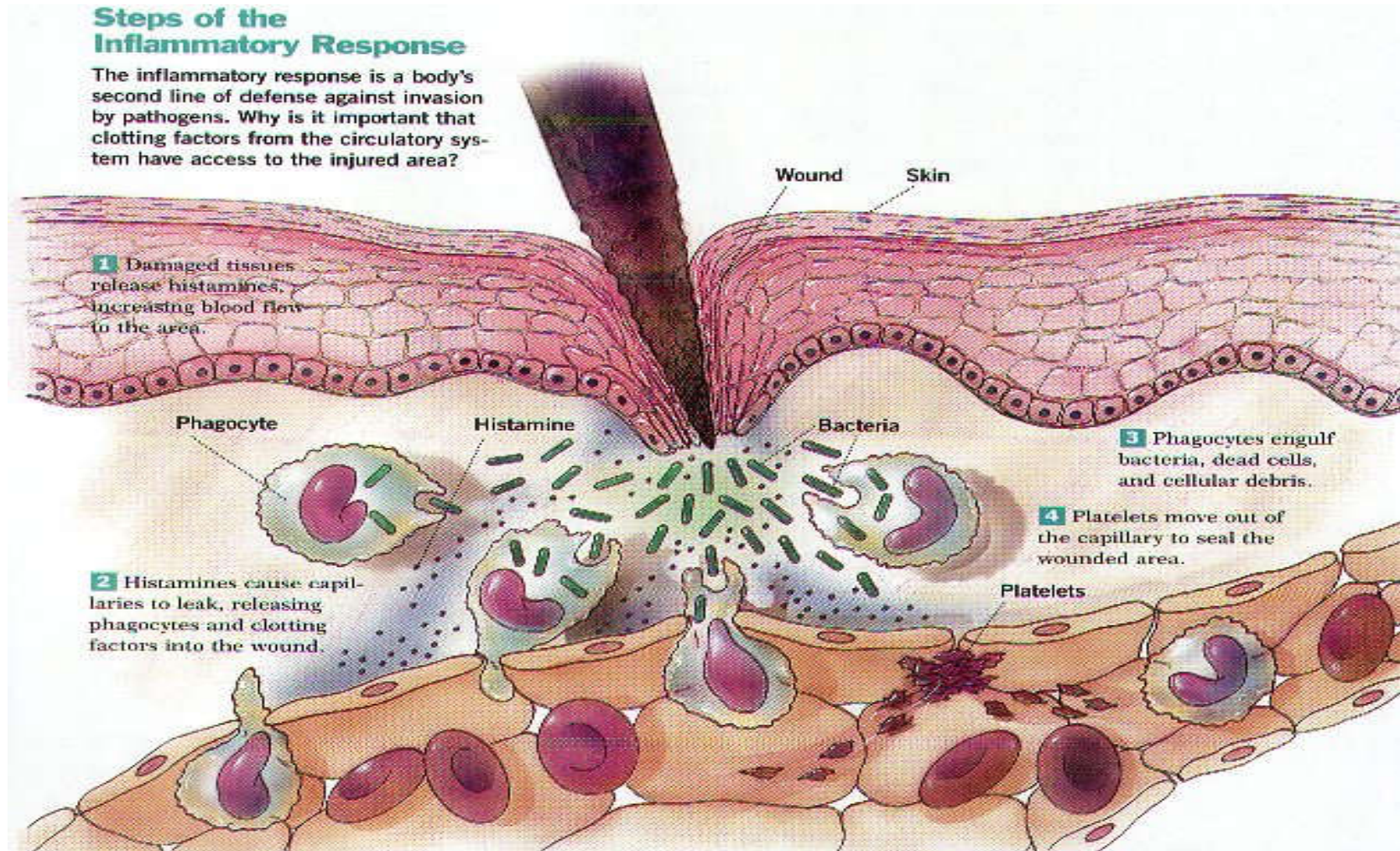
Vliv prozánětlivých cytokinů

- Uplatňuje se zejména IL-1, IL-6 a TNF- α .
- Ovlivněním hypotalamického centra termoregulace se zvyšuje tělesná teplota
 - Aktivátor metabolických pochodů v buňkách IS: indukce exprese heat shock protein (HSP) (pomoc při skládání nativních nově syntetizovaných proteinů do správných konformací)
- Aktivace osy hypothalamus – hypofýza nadledinky – mobilizace tkáňového metabolismu
- Cytokiny se dostávají do oběhu – stimulace sérových proteinů tzv. “proteinů akutní fáze”.
- Klesá sérová hladina Fe a Zn.
- Objevuje se únavnost, ospalost, nechutenství.

Hlavní události v místě zánětu

- Hlavní roli hrají složky nespecifické imunity
 - Vznik vasoaktivních a chemotaktických látek, často produktů aktivace komplementového systému.
 - Zvýšený přítok krve do místa zánětu.
 - Příliv zánětotvorných buněk, zejména granulocytů a makrofágů.
 - Zvýšená cévní permeabilita vede k přechodu bílkovin do extravaskulárních prostorů.

Iniciace zánětlivé odpovědi



Laboratorní známky zánětu

- leukocytóza,
- zvýšená FW
- zvýšené hladiny reaktantů akutní fáze
- snížené hladiny železa a zinku v plazmě

Proteiny akutní fáze

- Jejich hladina se zvyšuje v dob akutního zánětu
- Jsou produkovány hlavně játry pod vlivem IL-1, IL-6, TNF- α
- Nejznámější a diagnosticky nejčastěji využívaný: C-reaktivní protein (CRP)
- Další: součásti komplementového systému, alfa-1-antitrypsin, sérový amyloid A, fibrinogen...

Proteiny akutní fáze

Oponizace

- CRP – C-reaktivní protein
- SAP – sérový amyloid
- Složky komplementu C3, C4

CRP a SAP váží nukleoproteiny vzniklé při rozpadu tkání a napomáhají jejich odstraňování fagocytózou

Zvýšená syntéza:

 sérových transportních proteinů: ceruloplazmin,
feritin

 Antimikrobiláních proteinů – hepcidin

Snižuje se tvorba albuminu, prealbuminu, transferinu

Mediátory zánětlivé odpovědi

- IL-1, IL-6, TNF- α – celkové zánětlivé příznaky
- IL-1, TNF- α , IL-18 - lokální aktivace buněk imunitního systému
- IL-8, leukotrieny, prostagladiny, C5a- chemotaxe.
- Histamin, serotonin, metabolity kys. arachidonové - vazodilace, ovlivnění permeability.

Monitorování akutního zánětlivého procesu

Tělesná teplota

Sedimentace erytrocytů (FW)

Počet leukocytů v krvi

Změny spektra sérových bílkovin

v elektroforéze (pokles albuminu, vzestup α 1 a α 2 globulinů)

Sledování hladin proteinů “akutní fáze”

Antigen prezentující buňky

- Konstitutivní:
 - Dendritické buňky
 - Monocyty, makrofágy
 - B-lymfocyty
- Inducibilní:
 - Vaskulární endotelové buňky
 - Epitelové a mezenchymální buňky

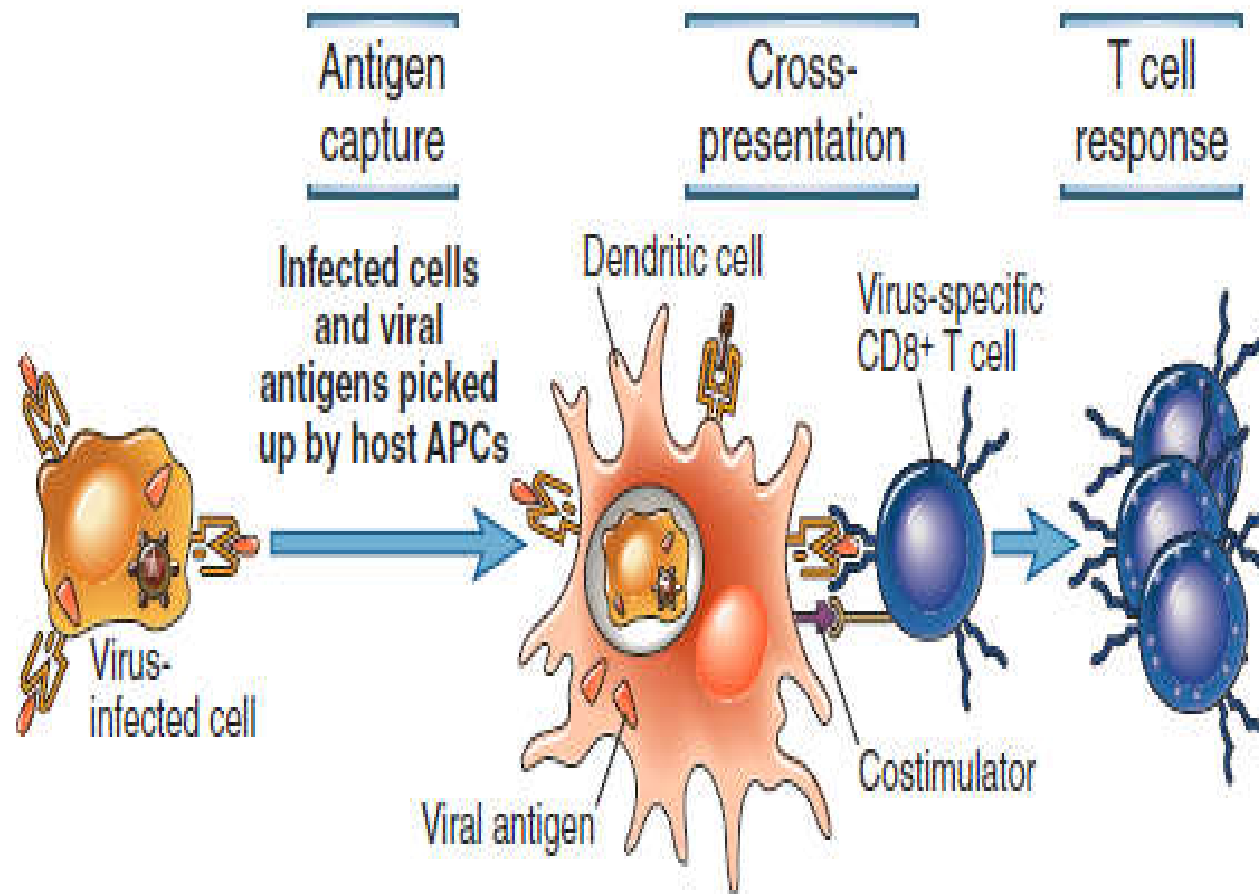
Prezentace Ag

- 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.

Dendritické buňky

- Jsou mostem mezi přirozenou a adaptivní imunitou
- Presentace antigenů T lymfocytům – adaptivní imunitní reakce
- Zdroj kostimulačních signálů
- Podpora vrozené imunity (interakce s NK, NK-T, T-lymfocyty $\gamma\delta$)

APC



Adaptivní imunita: charakteristické rysy

Specifičnost:

Přirozená imunita: Jsou rozeznávány struktury, které jsou stejné u řady cizorodých agens (PAMP)

Adaptivní imunitní systém naproti tomu poznává a odlišuje různé epitopy antigenů (T-, B-)

Adaptivní imunita: specifičnost

Všechny fáze adaptivní imunitní reakce (poznání antigenu, aktivace lymfocytu, efektorové mechanismy) jsou zaměřeny na konkrétní antigenní determinantu (epitop)

Lymfocyt má genetickou informaci pro jeden „antigenní receptor“ zajišťující tvorbu tisíce identických kopií tohoto receptoru.

Adaptivní imunita: charakteristické rysy

Rozsah repertoáru:

Adaptivní imunitní systém je schopen odlišit (TCR, BCR lymfocytů) více než 10^{7-8} epitopů antigenů.

- Schopnost poznat různé antigeny je takřka
- neomezená. Odhaduje se, že adaptivní imunitní systém dokáže odlišit cca 10^{12-15} epitopů.
- Příčiny diverzity:
- Somatické rekombinace (somatické přeskupování genů).
- Mutační mechanismy.

Vrozená imunita: charakteristické rysy

Autoreaktivita:

Adaptivní imunita se vytvořila k poznávání „cizích“, mikroorganismů, ale také vlastních molekul.

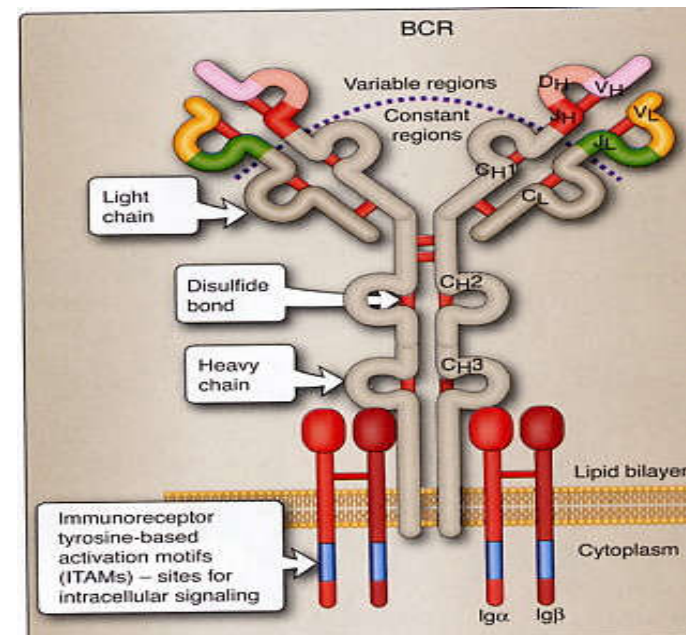
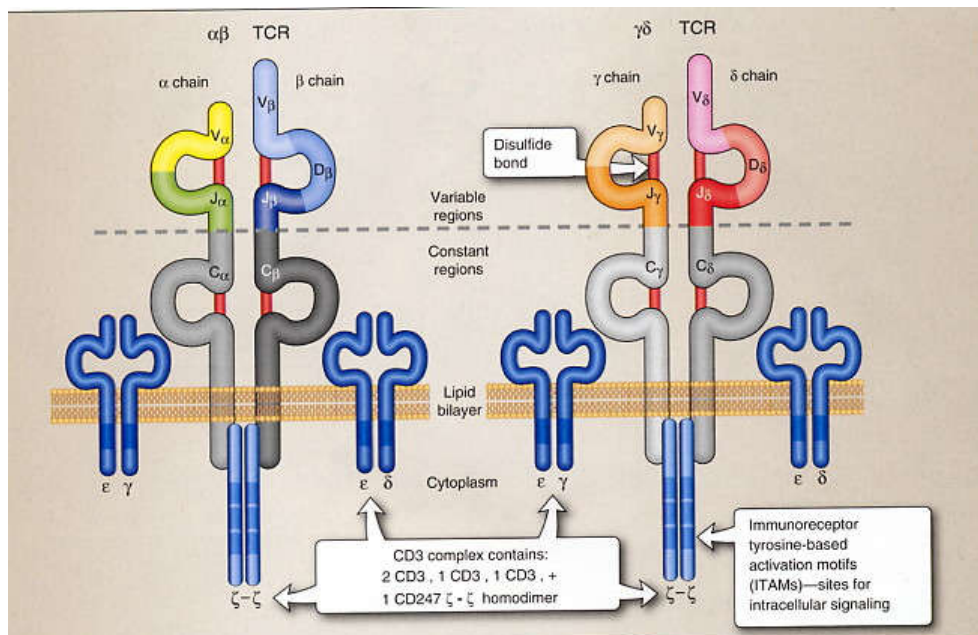
Paměť:

Vytvoření imunologické paměti je pro adaptivní imunitu příznačné – primární a sekundární reakce, „booster“.

Adaptivní imunita: charakteristické rysy

Receptory:

U adaptivní imunity receptory lymfocytů T a B vznikají somatickým přeskupováním genů.



Lymfocyty T a B jsou základními operačními jednotkami adaptivní imunity

- T-lymfocyty jsou zaměřeny na intracelulární antigeny
- T-lymfocyty ovlivňují další buňky především působením cytokinů
- B-lymfocyty na extracelulární antigeny
- B-lymfocyty produkují imunoglobuliny

Základní subpopulace T-lymfocytů

- Pomocné T-lymfocyty (CD4+): produkcí pomocných signálů umožňují aktivaci a diferenciaci B-lymfocytů a aktivaci makrofágů. Rozeznávají komplex HLA-II-antigenní polypeptid.
- Cytotoxické T-lymfocyty (CD8+): zabíjejí cílové buňky napadené viry nebo nádorově změněné buňky. Rozeznávají komplex HLA-I-antigenní polypeptid.
- Regulační T-lymfocyty (CD4+): účastní se udržování imunitní tolerance

Vývoj lymfocytů v thymu

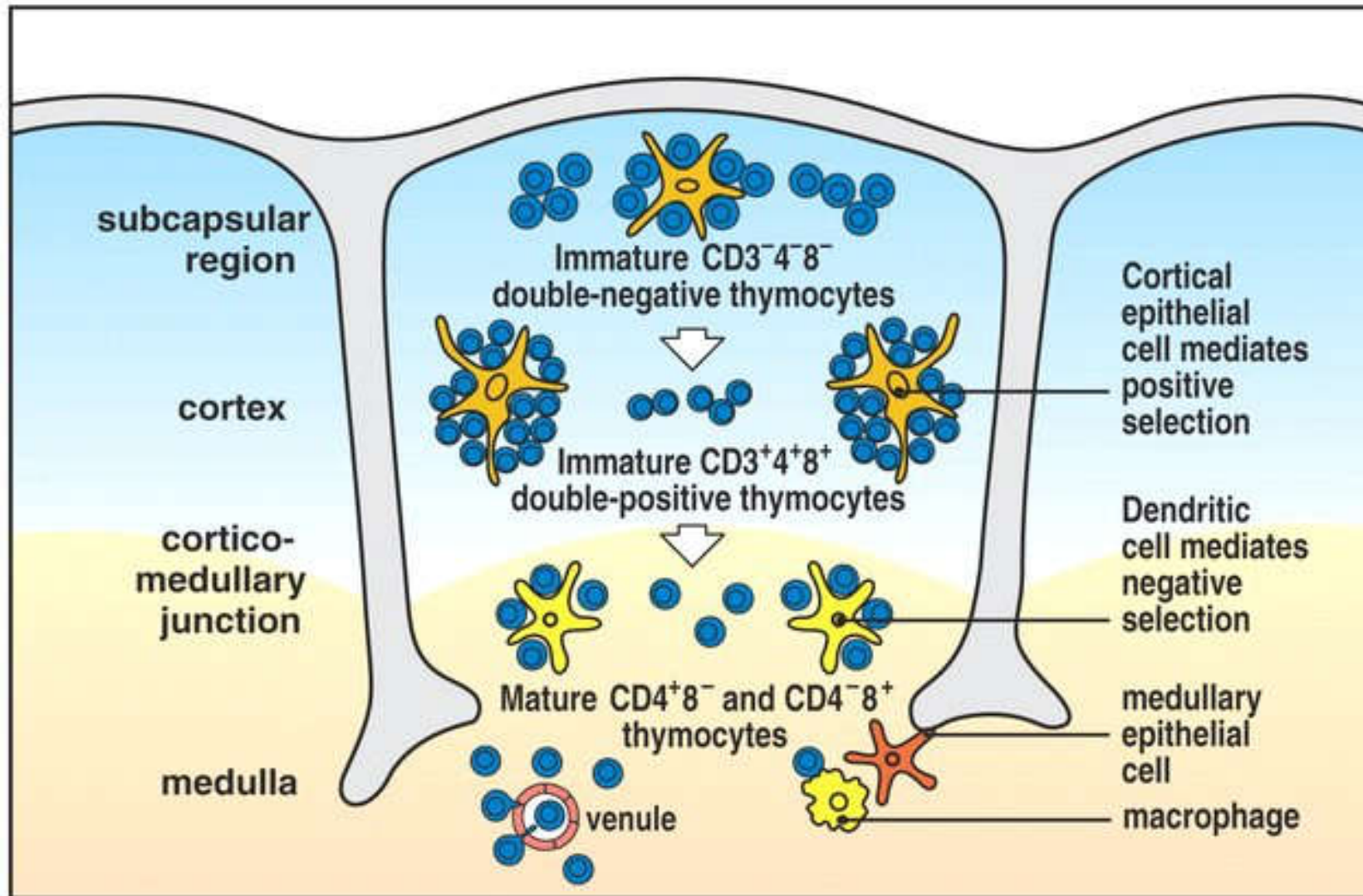
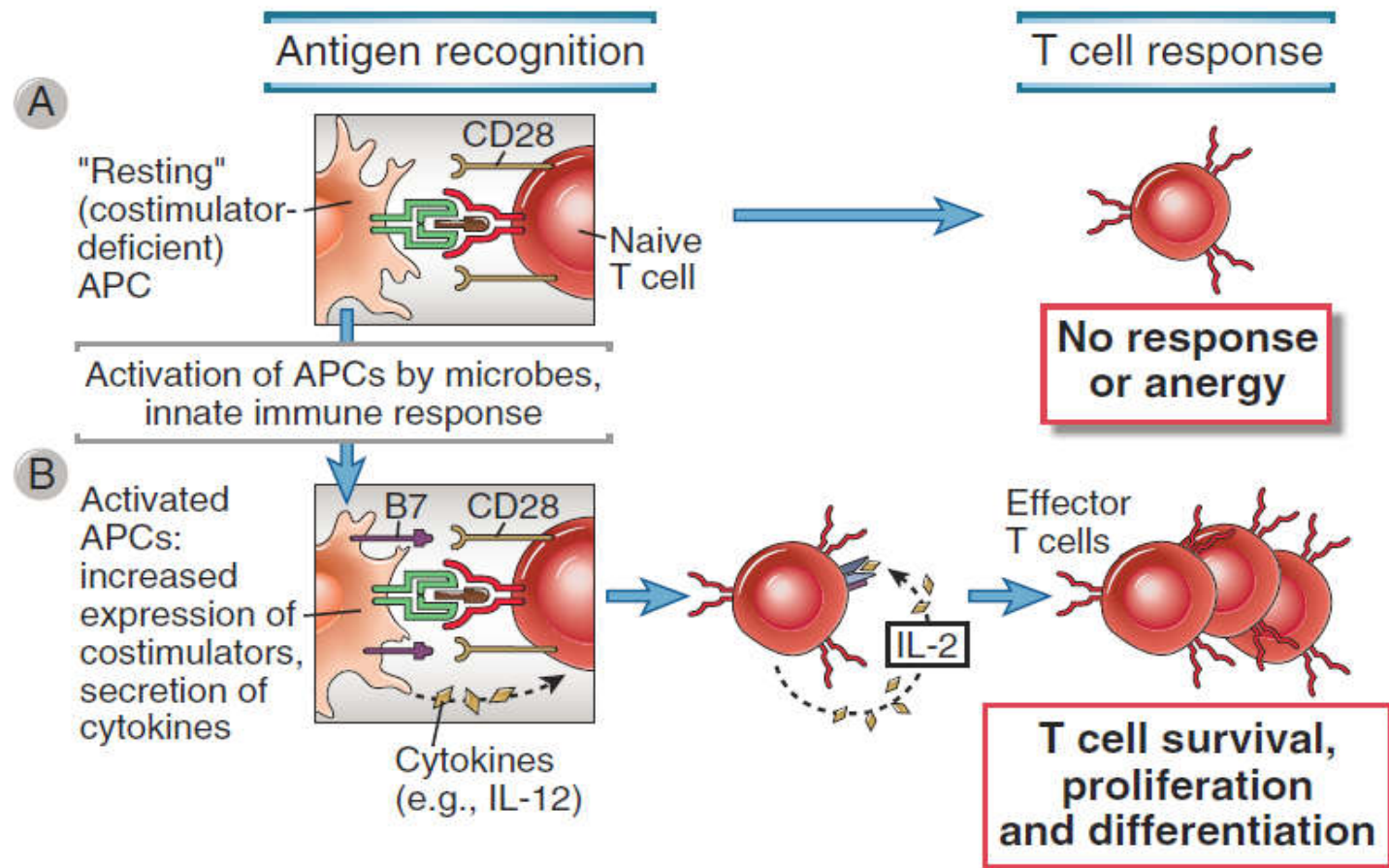
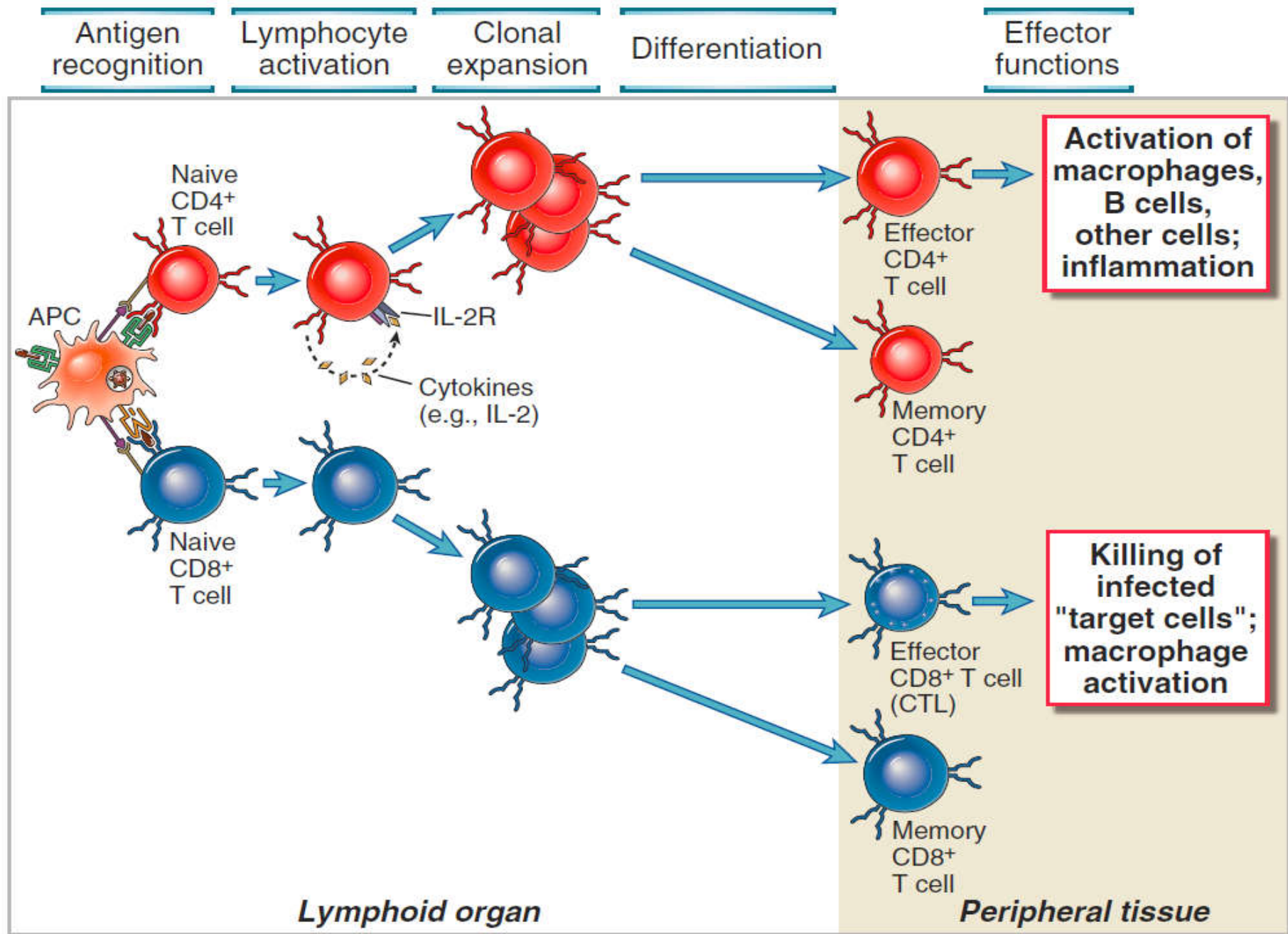


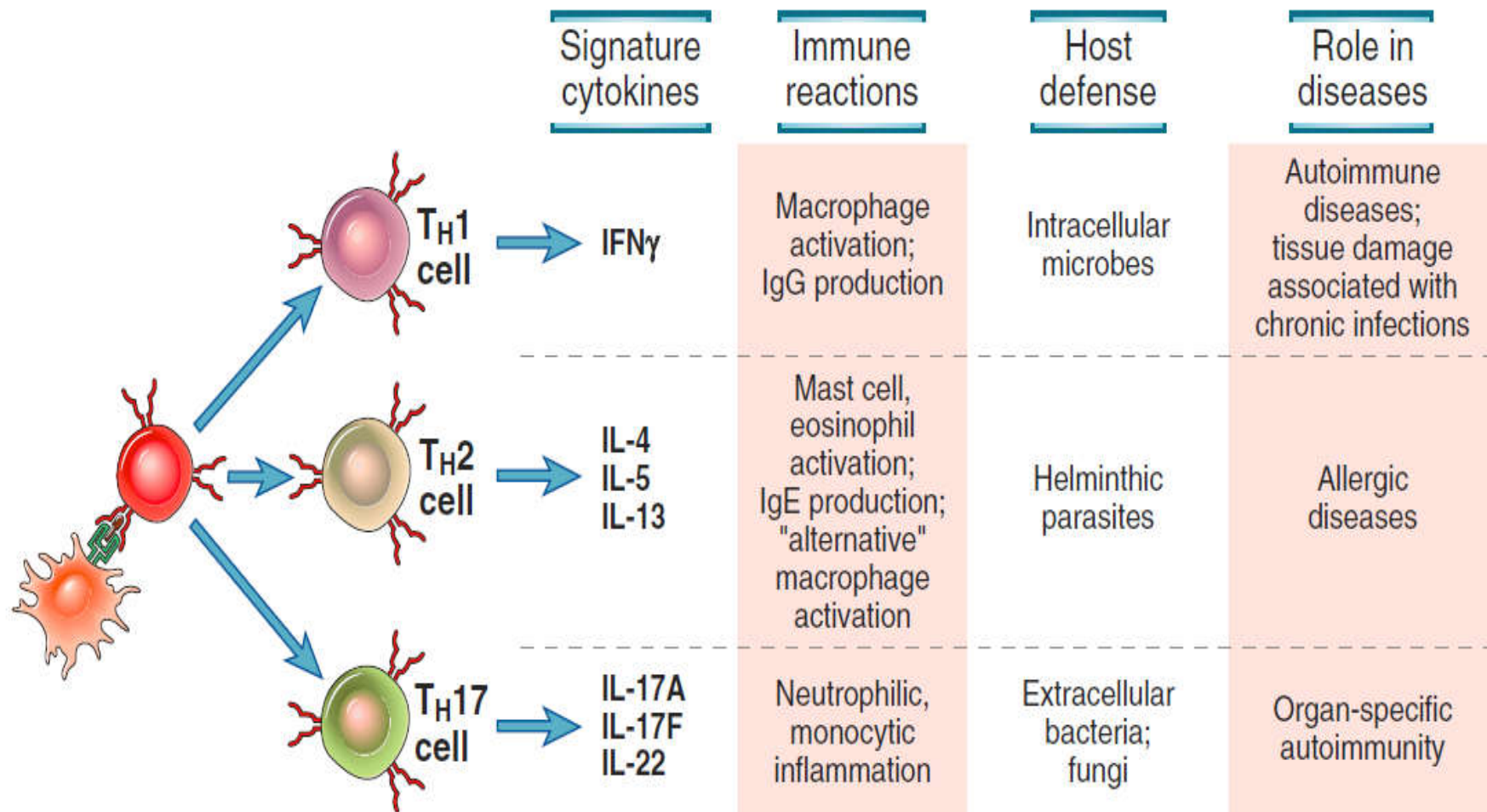
Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Kostimulační signály nutné pro aktivaci T lymfocytu





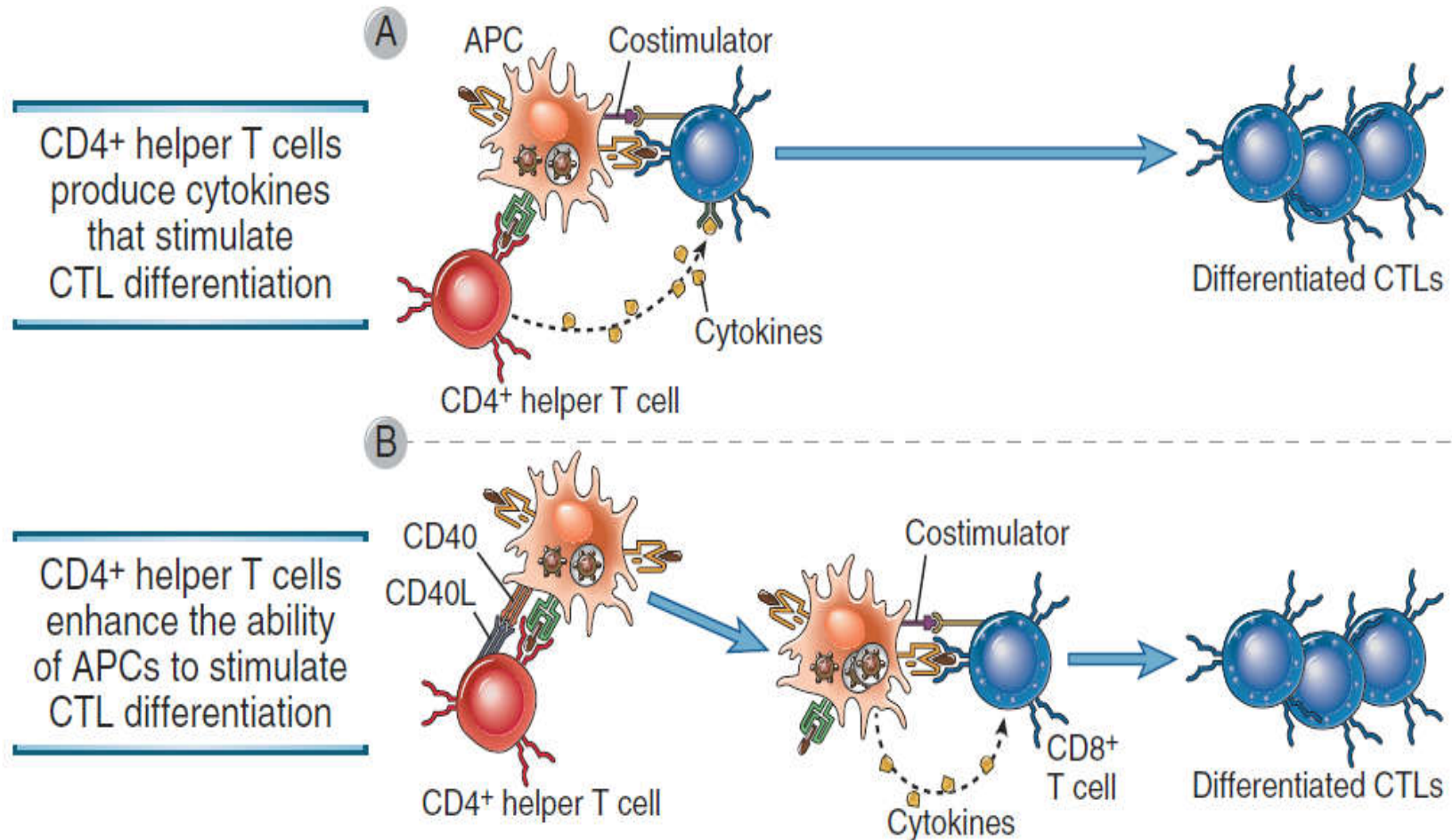
Th1, Th2 a Th17 lymfocyty



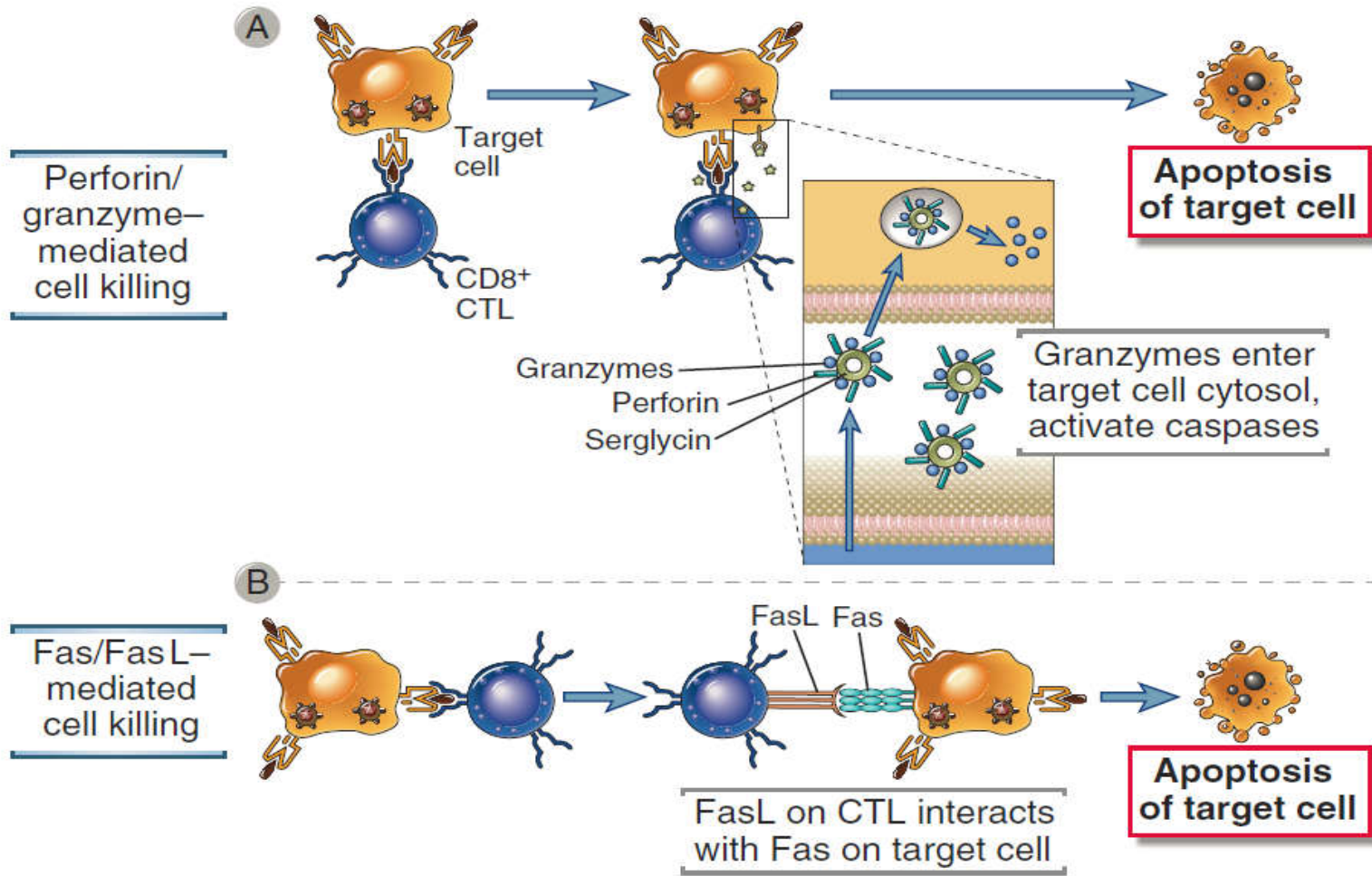
Cytotoxické T-lymfocyty

- Jsou CD8+
- Rozeznávají cizorodý antigen prezentovaný na HLA-I antigenech.
- Cytotoxicky působí perforin, dále různé mechanismy indukující apoptózu cílové buňky (granzymy, FasL, lymfotoxin).
- Jsou i důležitými producenty cytokinů (Tc1 a Tc2 buňky)

Diferenciace efektorových cytotoxických T lymfocytů



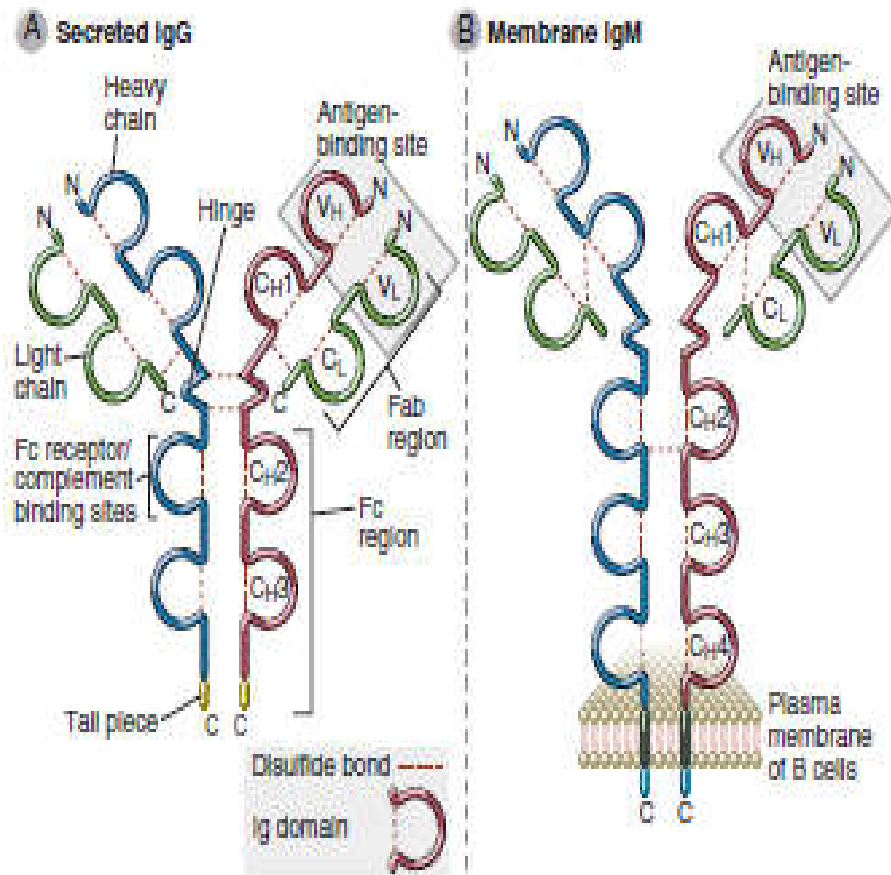
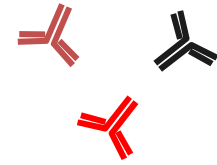
Mechanismy „zabíjení“ cytotoxických T lymfocytů



B lymfocyty

- základními buňkami specifické humorální imunity
- primární funkce - produkce protilátek – imunoglobulinů (Ig)
- Ig- zaměřeny proti mikroorganismům nebo jejich toxinům působících v tělních tekutinách či dutinách tj. mimo buňky

BCR receptor

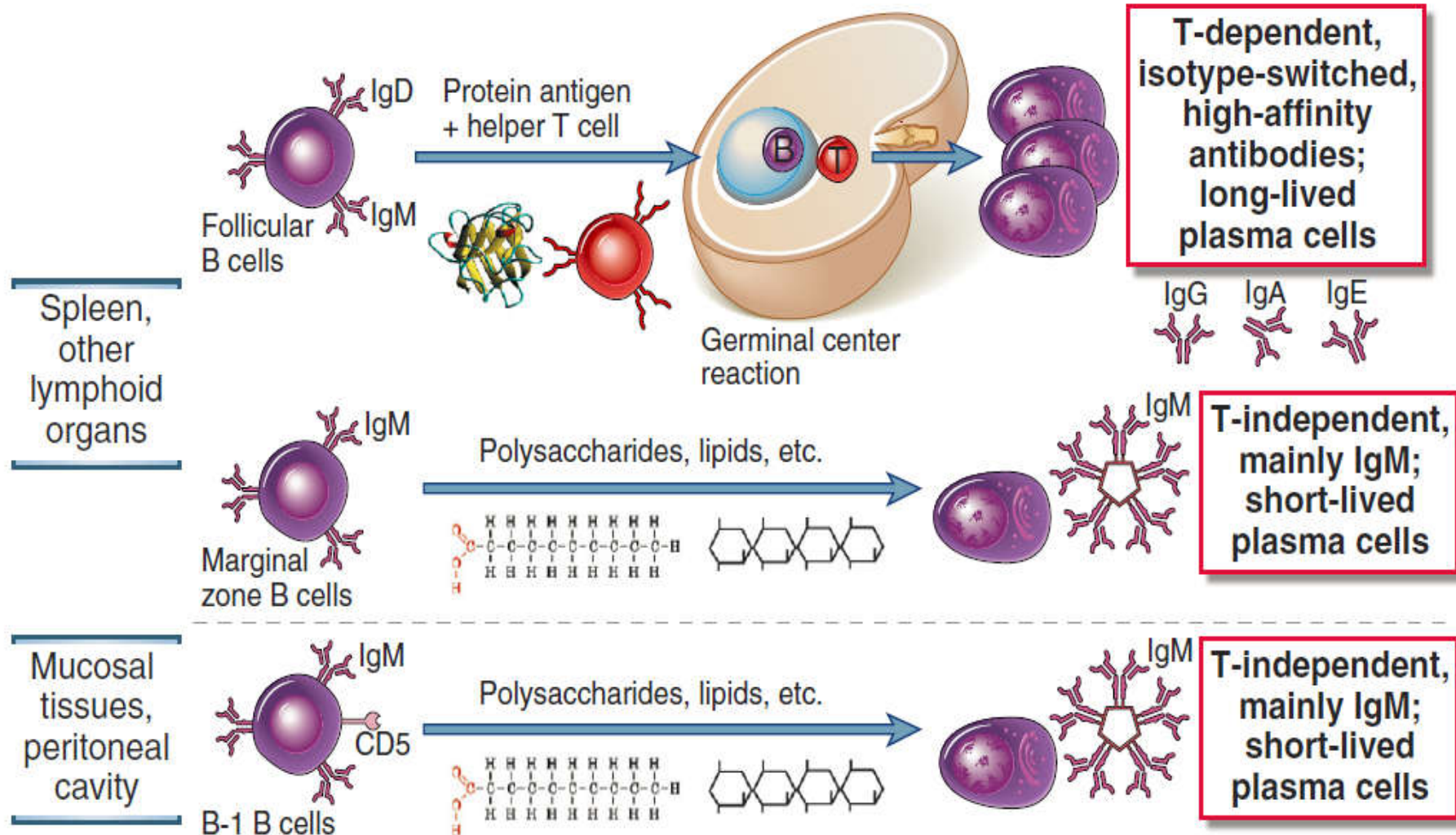


- Skládá se ze dvou identických těžkých řetězců a dvou identických lehkých řetězců
- Na každém řetězci jsou variabilní a konstantní oblasti

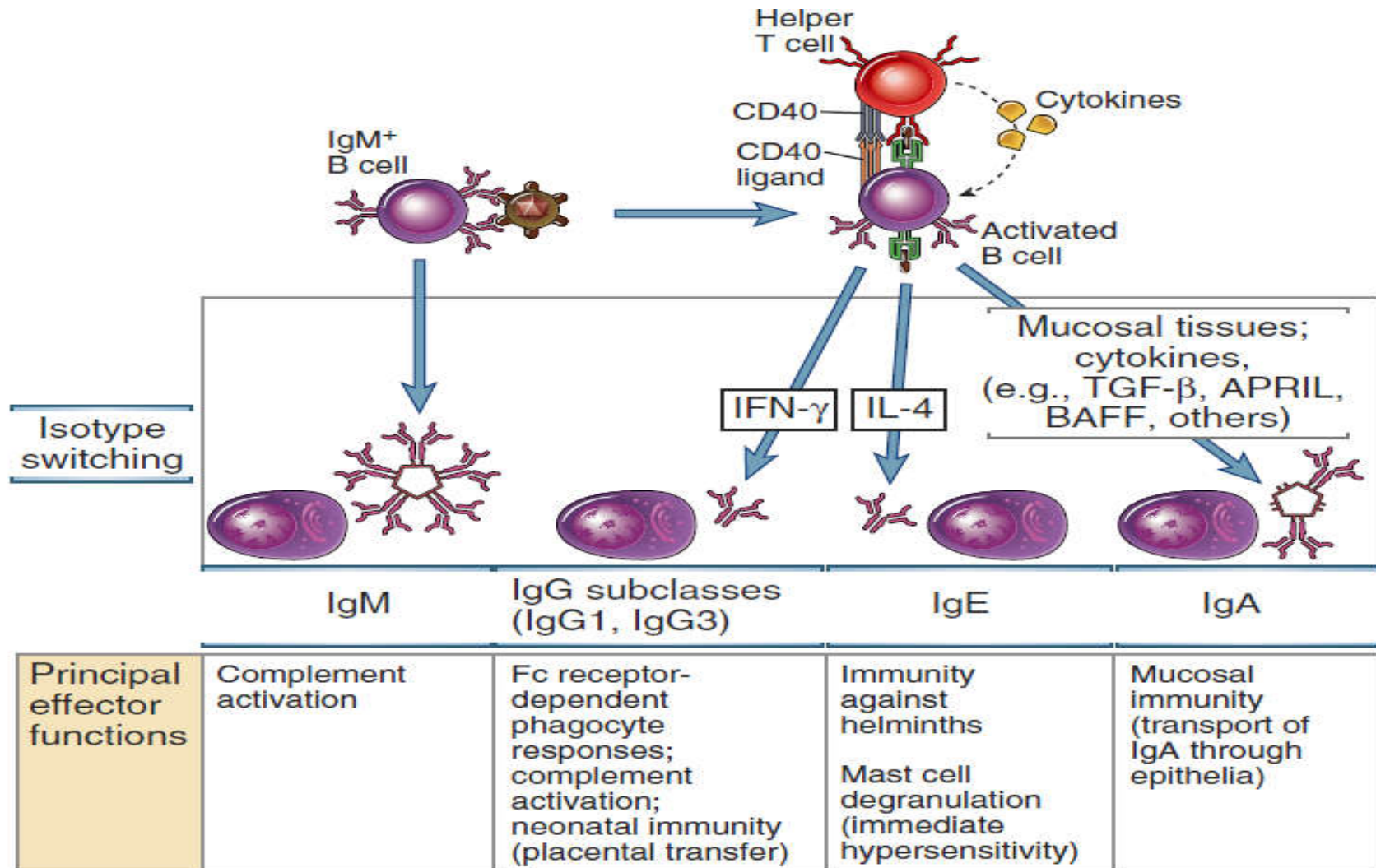
Protilátky

- Ig existují ve dvou formách:
 - membránově vázané na povrchu B-lymfocytu , kde fungují jako receptor pro antigen
 - sekretované , které jsou v cirkulaci, tkáních, mukóze
 - jsou sekretovány plazmatickými buňkami, které vznikají z B-lymfocytu po jeho aktivaci a další diferenciaci
 - Vážou se na Ag a aktivují efektorové mechanismy vedoucí k eliminaci Ag

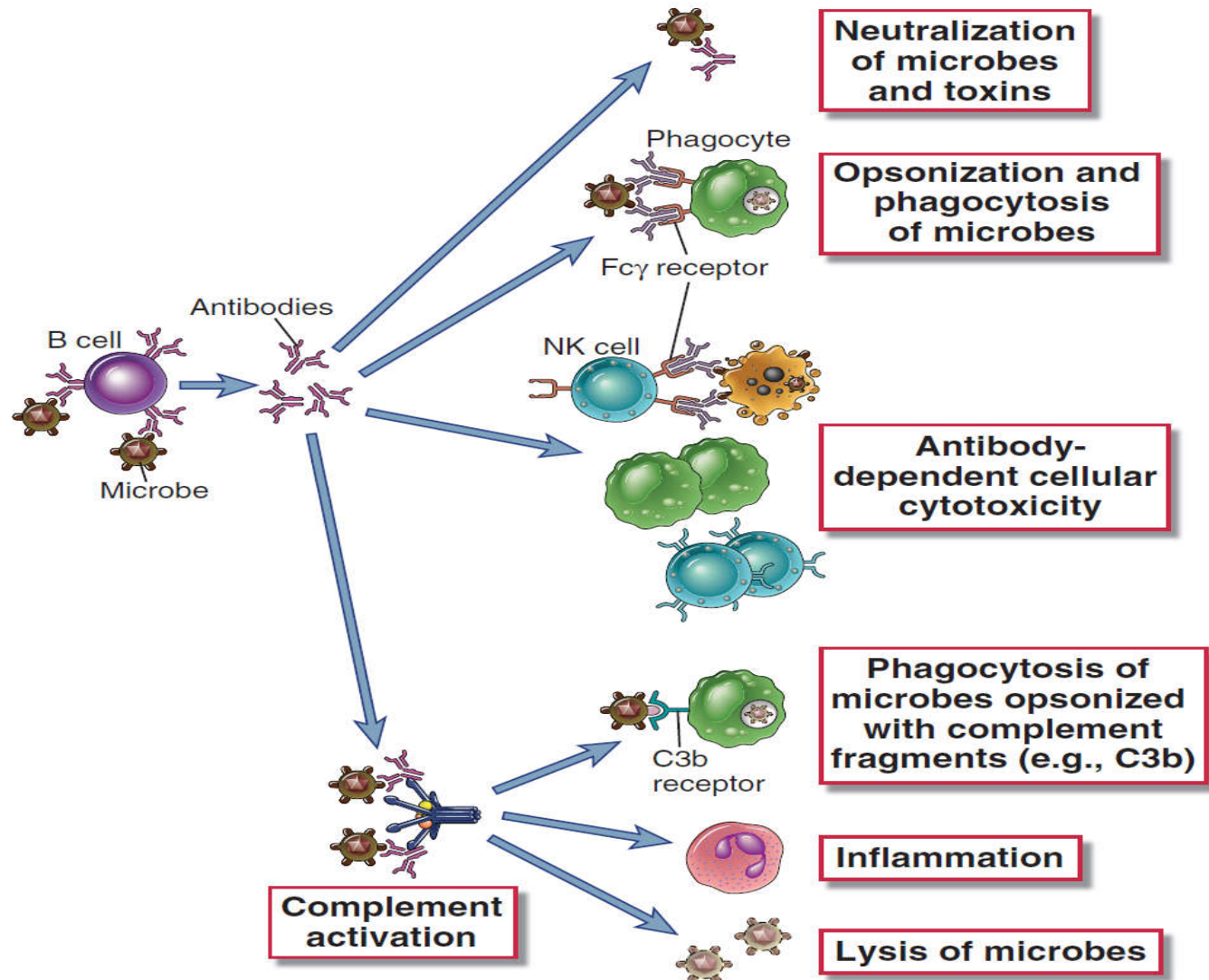
B-lymfocytární subpopulace



Izotypový přesmyk a funkce jednotlivých Ig



Efektorové funkce protilátek



Adaptivní imunita: paměť

Zvýšení imunitní reakce po opakovaném setkání s původním antigenem.

Klonální selekce – klonální expanze

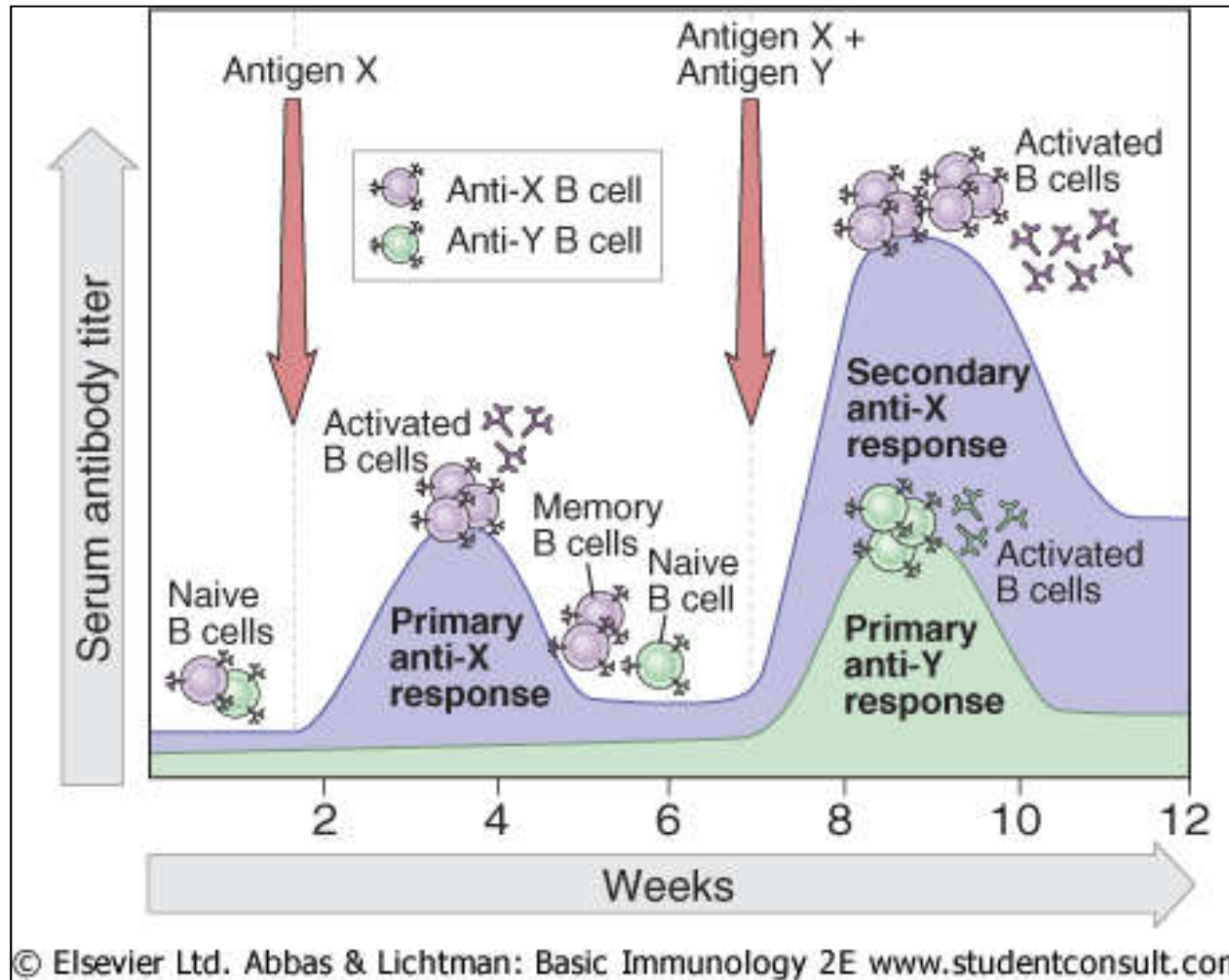
Diferenciace: terminální efektorové buňky

dlouze žijící paměťové buňky

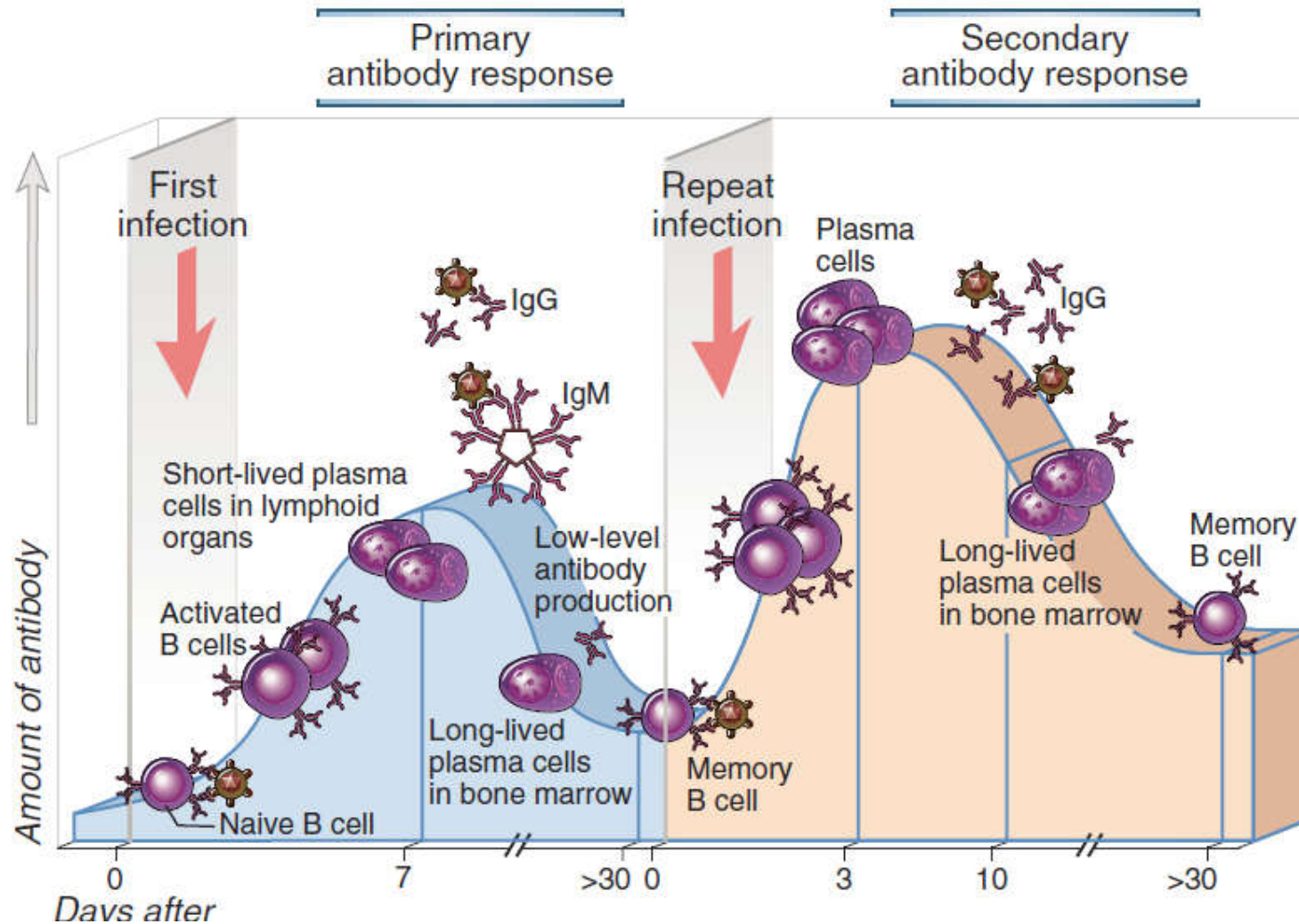
Imunitní reakce

primární

sekundární (anamnestická, “booster“)



Imunitní protilátková odpověď



Vznik poškození

- Působením obranných reakcí proti patogenům
- Projevuje se:
 - Neadekvátní reakce na neškodné vnější antigeny (alergie, hypersenzitivita)
 - Reakcí imunitního systému na autoantigeny (autoimunitní reakce)

Imunitní reakce mohou vést k poškození organismu (imunopatologické reakce)

Mechanismy:

Čtyři typy hypersenzitivity, přecitlivělosti (Coombs a Gell)

I. Časná přecitlivělost (IgE)

II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG, IgM)

III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)

IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty Th1, Th2, Tc)

Klinické koreláty:

Alergické choroby

Autoimunitní choroby

Imunopatologické projevy při infekcích, nádorech

Reakce po transplantacích, transfúzích, vakcinaci

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p>	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p>	<p>Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p>	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. $CD4^+$ T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p>	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

- onemocnění, při kterém **autoprotilátky** nebo **autoreaktivní T-lymfocyty** vedou k poškození vlastních buněk nebo tkání
- postihují 5-7% populace, především ženy

Indukce autoimunitní imunopatologické reaktivity

- **Vnitřní faktory**
- Genetická dispozice spojená s HLA
- Polymorfismy v genech kodující cytokiny, např. TNF α , chemokiny
- Geny regulující apoptózu - vznik degranulované apoptózy
- **Vnější faktory**
- Infekční podněty
- Enviromentální podněty
- Neuroendokrinní regulace

IMUNOPATOGENEZE

Molekulární mimikry

Streptococcus pyogenes A- protein M -
antigeny srdečních chlopní,

Coxsackie-virus, cytomegalovirus – glutamát-
dekarboxyláza v pankreatu,

Klebsiella – HLA B27 – ankylosující
spondylitida

Poliovirus – receptor pro acetylcholin –
myasthenia gravis

IMUNOPATOGENEZE

Rozšiřování epitopů (v průběhu procesu)

SLE, roztroušená skleróza, Crohnova choroba...

Skryté epitopy antigenních molekul

konformační změny IgG po reakci s antigenem –
expozice cukerných

struktur na Fc-fragmentu IgG – protilátky /RF/

Apoptóza- antinukleární protilátky

Sekvestrované antigeny – normálně nejsou ve styku
s buňkami IS (oční čočka, spermie..). Při úrazech –
rozeznány IS jako cizí – nastartování reakce

IMUNOPATOGENEZE

Neoantigeny-

1. antigen nově vzniklý modifikací antigenu původního, např. navázáním části jiné molekuly, např. léku či části infekčního agens.

Může být jedním z mechanismů vzniku autoimunity

2. nádorový antigen u buněk transformovaných viry (adenoviry, papovaviry)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Imunoglobuliny:

Komplement-dependentní lýza (hemolytické choroby)

Cytotoxicita závislá na protilátkách (u orgánově specifických autoimunitních chorob)

Interakce s buněčnými receptory (myasthenia gravis, thyrotoxikóza)

Depozice imunokomplexů (SLE)

Penetrace do živých buněk (?)

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Lymfocyty T:

CD4+T lymfocyty do Th1, Th17, prostřednictvím cytokinů (revmatoidní arthritida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu)

CD8+Tc lymfocyty způsobují přímou cytolýzu - hepatitidy

Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

Zánětlivá reakce:

Infiltrace autoimunitních lézí zánětlivými leukocyty
(např. u synovitid)

AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

SYSTÉMOVÉ

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ

Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.

SYSTÉMOVÉ CHOROBY

- **Systemový lupus erythematosus (SLE)**
- **Revmatoidní artritida (RA)**
- **Dermatopolymyositida**
- **Sjögrenova choroba**
- **Systemová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**
- **Antifosfolipidový syndrom**
- **Některé vaskulitidy**

ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ CHOROBY

- **Ulcerózní kolitida**
- **Crohnova choroba**
- **Celiakie**
- **Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)**
- **Primární biliární cirhóza**
- **Primární sklerozující cholangitida**
- **Inzulíndependentní DM**
- **Hashimotova thyreotidita**
- **Graves-Basedowova choroba**
- **Adisonova choroba**
- **Atrofická gastritida a perniciózní anémie**
- **Myasthenia gravis**
- **Periferní demyelinizační neuropatie**
- **Roztroušená skleróza**
- **Hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie**
- **Pemphigus**
- **a další**

Diagnostika AIO obecně

Klinika

Nález autoprotilátek

Histologický nález

Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- ***ELISA***
- ***NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE***
- ***IMMUNOBLOTING***

Imunopatologické reakce humorální - s účastí IgE protilátek

- **Atopie – reakce typu 1 nebo též přecitlivělost časného typu**
- K reakci dochází velmi rychle po setkání s Ag (minuty)
- Spojen s tvorbou IgE proti některým antigenům alergenům z vnějšího prostředí:
 - složky pylových zrněk
 - antigeny roztočů z domácího prachu
 - potravinové antigeny
 - zvířecí srst
 - Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou

Alergická přecitlivělost neboli přecitlivělost prvního typu

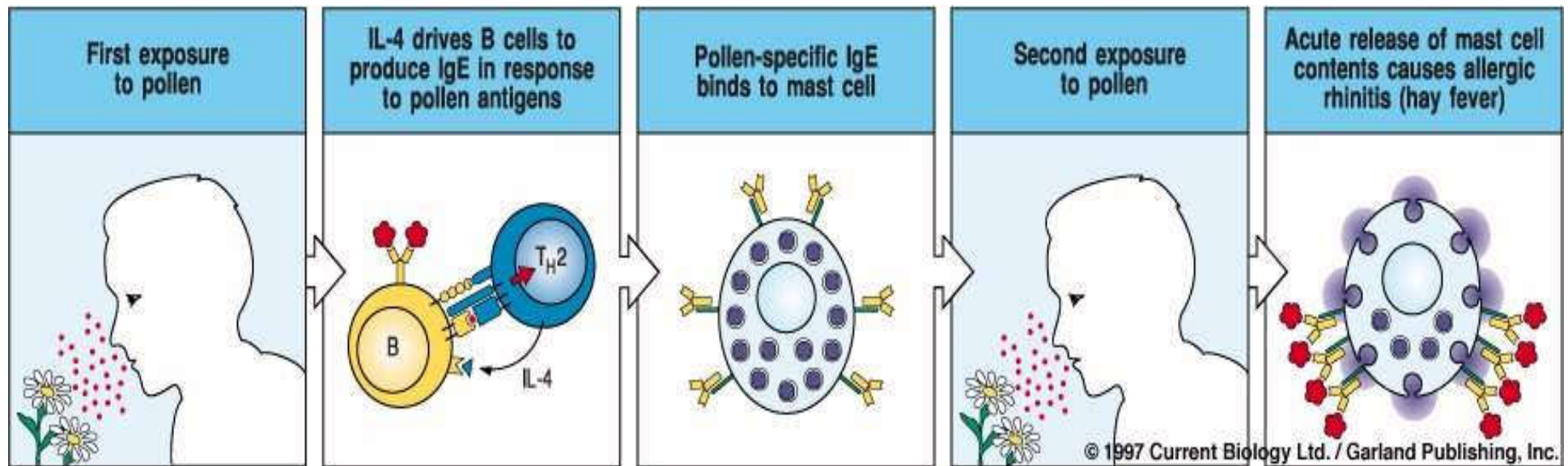
Zprostředkovaná IgE -**atopická**

- atopie je individuální nebo rodinný sklon k tvorbě protilátek IgE již na malá množství alergenů, obvykle proteinů
- typické projevy – bronchiálního astma
rhinokonjunktivitida
- syndromu alergického ekzému/dermatitida

neatopická

- hmyzí jed, helmintózy, léky,...

Type-I hypersensitivity



Imunopatologické reakce humorální - s účastí IgE protilátek

- **Atopie – reakce typu 1 nebo též přecitlivělost časného typu**
- K reakci dochází velmi rychle po setkání s Ag (minuty)
- Spojen s tvorbou IgE proti některým antigenům alergenům z vnějšího prostředí:
 - složky pylových zrněk
 - antigeny roztočů z domácího prachu
 - potravinové antigeny
 - zvířecí srst
 - Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou

Alergická přecitlivělost neboli přecitlivělost prvního typu

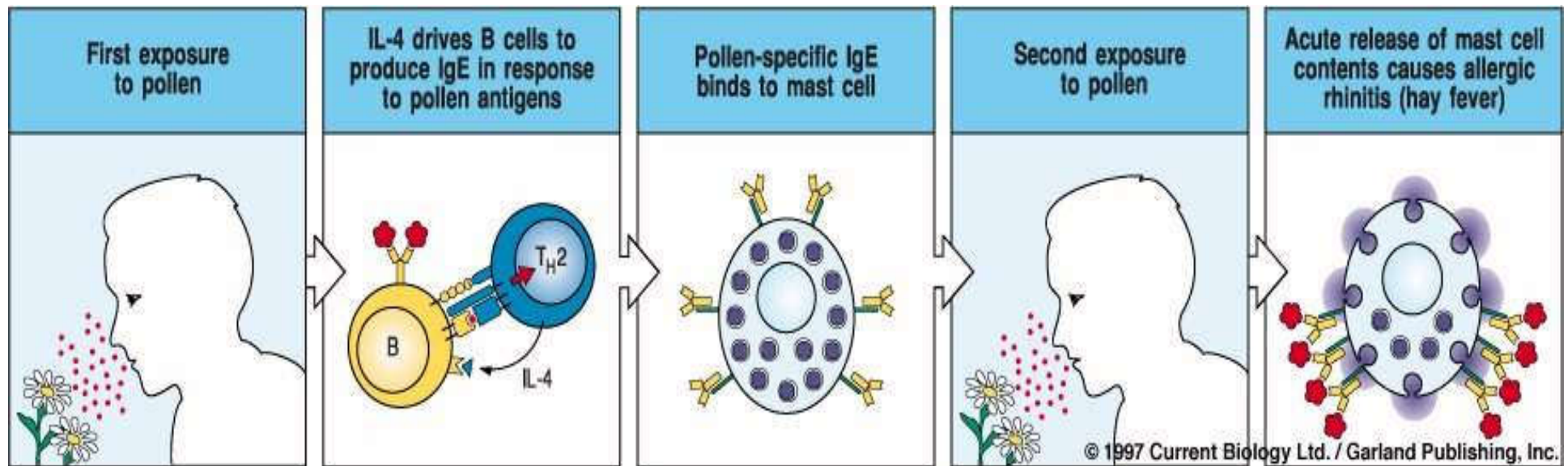
Zprostředkovaná IgE -**atopická**

- atopie je individuální nebo rodinný sklon k tvorbě protilátek IgE již na malá množství alergenů, obvykle proteinů
- typické projevy – bronchiálního astma
rhinokonjunktivitida
- syndromu alergického ekzému/dermatitida

neatopická

- hmyzí jed, helmintózy, léky,...

Type-I hypersensitivity



Rozvoj senzibilizace

- Na sliznicích dýchacího nebo zažívacího traktu
- Alergen pronikne do hlenové vrstvy
- Kontakt s epitelem a APC buňkami
- Dendritické bb. – preferenční reakce typu Th2
- Stimulace B-lymfocytů k produkci IgE
- IgE se váže na vysoce afinitiní receptory žírných buněk a bazofilů
- → senzibilizace pacienta – probíhá bez klinických projevů
- Při dalším setkání s alergenem – rozvoj zánětu

Časná a pozdní fáze alergické reakce

- Časná fáze - Opakovaný styk s alergenem
- Další aktivace žírných buněk a bazofilů
- Uvolnění histaminu a heparinu
- Pozdní fáze – 8-12 hod
- Přemostění molekul IgE navázaných na receptorech žírných buněk a bazofilů
- Tvorba sekundárních mediátorů – produkty metabolismu kys. arachidonové – tromboxan, prostaglandin, leukotrien – prozáněťové a chemotaktické účinky na eosinofily, neutrofilů, lymfocyty, trombocyty

Průběh pozdní fáze

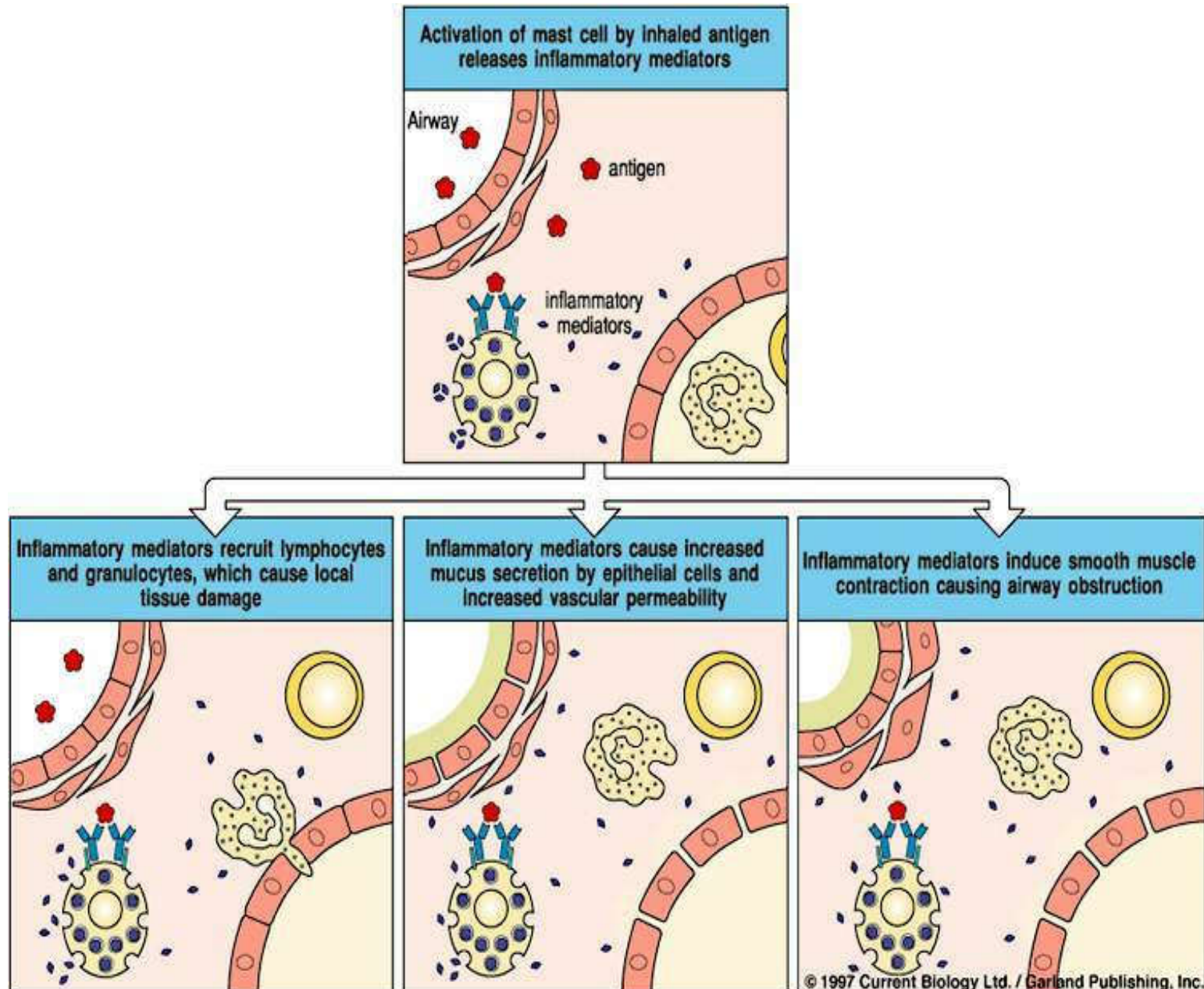
- Autonomně – chronický zánět bez závislosti na vyvolávajícím antigenu
- Přejchod do atopického ekzému
- Přejchod do chronického astmatu
- Přejchod do patologické reakce zprostředkované buňkami – reakce oddáleného typu IV.

Alergické choroby

Alergická rýma

- Vodnatá rýma
- Nosní obstrukce
- Svědění nosu
- Příznaky trvající po dobu přítomnosti alergenu v ovzduší (tj. obvykle déle než několik týdnů)
- Doprovodné příznaky: alergické konjunktivitidy, sinusitidy

Allergic reaction in bronchi





Astma bronchiale

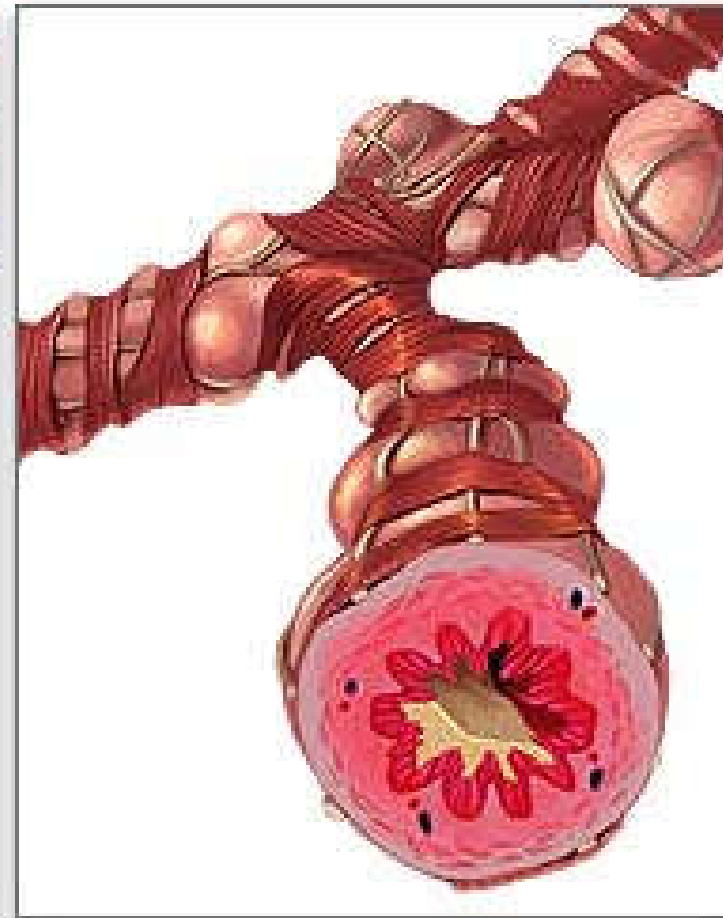
- Zvýšená reaktivita průdušek projevující se reverzibilní obstrukcí.
- Projevem jsou záchvaty dušnosti především expiračního charakteru. Někdy může být příznakem pouze dráždivý kašel.
- Postupně dochází k remodelaci bronchiální stěny.
- Patofyziologickým podkladem je chronický, především eozinofilní zánět.
- Častou, ale ne výlučnou, příčinou astmatu je atopický typ alergie.

Bronchial asthma

Normal bronchiole



Asthmatic bronchiole



Výskyt atopických chorob

- 20-30% populace jsou atopici
- Astma bronchiale v celé české populaci: 5-6%
- Astma bronchiale u dětí v ČR: asi 10%
- Atopický ekzém u předškolních dětí: asi 10%
- V Evropě zemře každoročně asi 100 osob na anafylaktickou reakci po bodnutí blanokřídlým hmyzem.

Nejčastější alergen

- Inhalační:
 - Pyly – traviny, stromy, plevele
 - Roztoči domácího prachu
 - Zvířecí alergen
 - Plísně
- Potravinové
 - Mléko
 - Vejce
 - Ořechy
 - Mořské plody
- Léky
 - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
 - Jed blanokřídleho hmyzu

Alergeny - taxonomie

první tři písmena=**rod** další písmeno=**druh**

arabské číslo=**identifikační pořadí**

Phl p 1-13 Phleum pratense (bojínek, timotejka)

Bet v 1-7 Betula verrucosa (bříza)

Asp f 1-34 Aspergillus fumigatus

Der f 1-22 Dermatophagoides pteronyssimus -
(roztoči)

Fel d 1-7 Felis domesticus

Api m 1-10 Apis mellifera (Celer)

Ara h 1 Arachis hypogaea (burský ořech)

Alergeny mohou způsobovat různou reakci

- Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou
- Komplexní organické sloučeniny – protilátková odpověď
- Anorganické látky (kovy) – buněčná odpověď

Panalergeny

- Vyskytují se současně v různých přírodních zdrojích.
- Shoda AK sekvencí 90%.
- Častá příčina „zkřížené alergie“.
- Např. profylin obsažen – pyl břízy, arašídů, celer, jablka, hrušky, peckoviny.

Diagnostika atopické přecitlivělosti

- Anamnéza
- Celkový a specifický IgE
- Eosinofilie
- Specifické IgE
- Test aktivace bazofilů
- Eosinofilní kationický protein v séru
- Kožní testy
- Provokační a eliminační testy
- Vyšetřování NO ve vydechovaném vzduchu

IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Dysregulace imunitního systému

Klinická manifestace imunodeficiencí

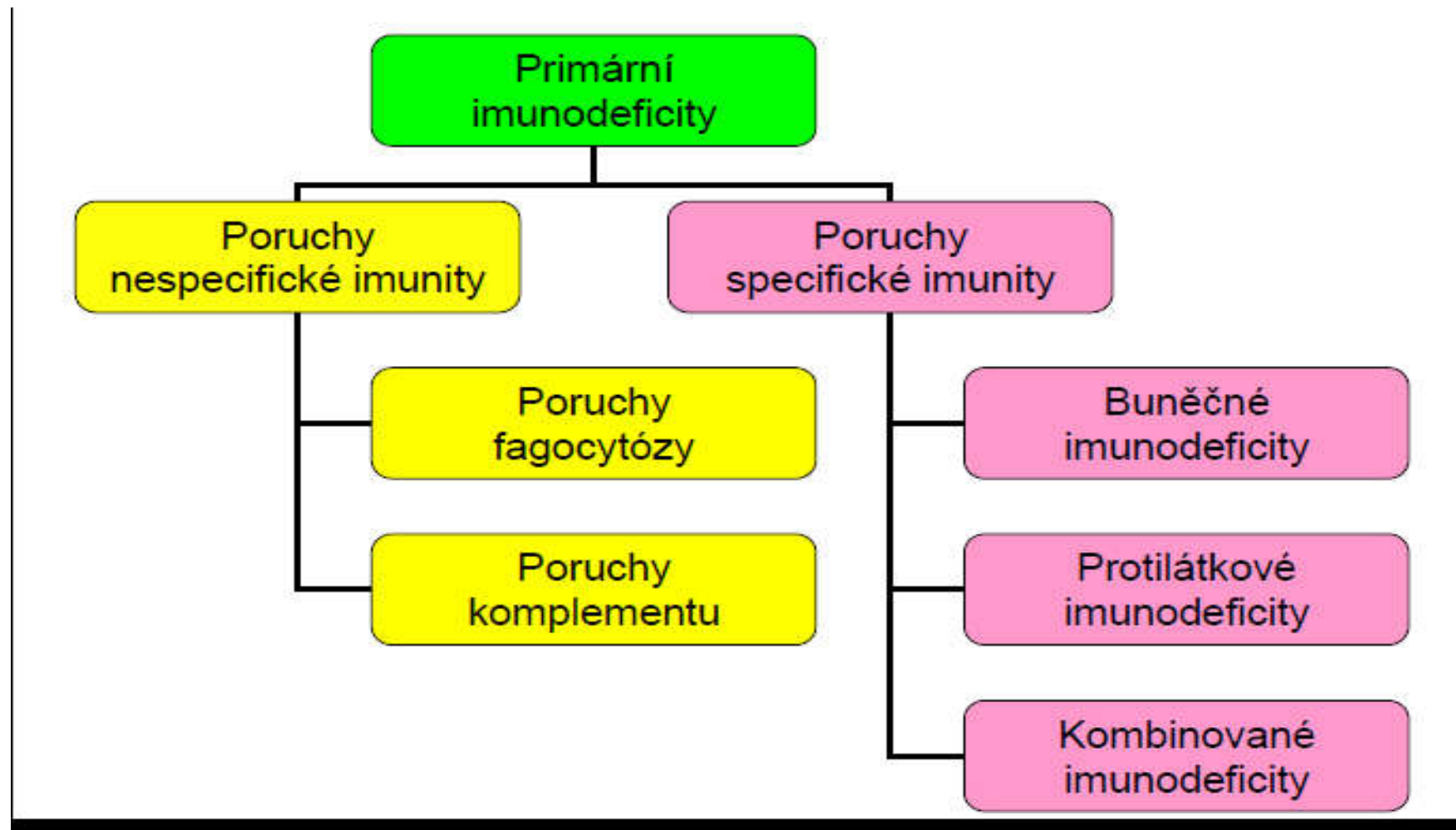
- Častý výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie (nejméně 2x ročně), otitis media (až 8x ročně) sinusitidy, meningitidy, abscesy hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech – svaly, játra.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu antibiotiky.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Abnormální reakce na živé vakcíny
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.
- Rodinná anamnéza

Infekční procesy u primárních imunodeficiencí

Infekce se opakují, trvají dlouho, probíhají těžce, špatně odpovídají na antibiotickou léčbu.

Etiologie se liší podle charakteru imunologického defektu (vrozených imunitních mechanismů, imunity zprostředkované lymfocyty T, tvorby, protilátek).

Rozdělení primárních imunodeficiencí



Stavy imunitní nedostatečnosti - imunodeficience - poruchy imunitního systému

Členění: **primární** a **sekundární**

jsou podmíněny genetickým defektem
manifestace zpravidla v časném údobí
po narození

nejsou podmíněny genetickým defektem
získávají v průběhu života

Oběma typy může být zasažena kterákoli složka imunitního systému

Evropská databáze pacientů s primárními imunodeficiencemi

(www.esid.org 2008)

<u>Celkový počet evidovaných pacientů:</u>	6323
(tč. cca 8000)	
Deficience převážně protilátkové	54,8%
Deficience převážně T-buněk	7,78%
Poruchy fagocytózy	12,97%
Deficience komplementového systému	1,80%
Další dobře definované imunodeficience	18,0 %
Syndromy autoimunitní a dysregulační	1,15%
Autoinflamatorní syndromy	1,08%
Neklasifikované PID	2,34%

Vyšetřované parametry v imunologické laboratoři

- Hladiny imunoglobulinů
- Zastoupení lymfocytárních subpopulací
- Hladiny C3, C4 složek komplementu v séru
- Aktivace komplementu klasickou a alternativní cestou
- Proliferační schopnosti, produkce cytokinů
- Burst test
- Myeloperoxidáza

Poruchy buněčně zprostředkované imunity

- Rozdělení:
 - těžké kombinované imunodeficity
 - funkční poruchy T-lymfocytů

SCID

nejdůležitější laboratorní nálezy

- Heterogenní skupina onemocnění postihující T, B a někdy i NK lymfocyty
- Klinická manifestace v prvních měsících života
- Typický laboratorní rys je lymfopenie
- U dětí ve věku přibližně 6 měsíců je nutné absolutní počty nižší než $4 \times 10^9/l$ nutné dovyšetřit
- Opakovaně nalezená lymfopenie.
- Porušená proliferativní odpověď po stimulaci mitogeny.
- Obvykle nízké hladiny IgM a IgA, hladiny IgG nestoupají.

Poruchy tvorby protilátek – humorální imunodeficiencie

- Projevují se především komplikovanými a častými infekcemi dýchacích cest.
- Mohou se objevit i meningitidy nebo průjmy.
- Kauzálním agens většiny infekcí jsou opouzdřené bakterie (Haemophilus, Pneumokok..).
- Není zvýšená náchylnost k virovým infekcím
- Nástup příznaků po vymizení mateřských protilátek. Ale: nejčastější primární humorální imunodeficit -CVID se může manifestovat v kterémkoliv věku pacienta!

Typy protilátkových imunodeficiencí

- “Čisté” protilátkové imunodeficiency: X-vázaná agamaglobulinémie (X-LA), deficit μ řetězce, $Ig\alpha$, BLNK, $\lambda 5$...
- Protilátkové imunodeficiency doprovázené různým stupněm dysregulace T-lymfocytů – CVID.
- Kombinované imunodeficiency, kde klinicky převažuje manifestace T-lymfocytární deficiencie – (S)CID.

Nejčastější tyty primárních humorálních imunodeficiencí

- Selektivní deficit IgA
- Přejídná hypogamaglobulinémie kojenců
- Běžná variabilní imunodeficience
- X-vázaná agamaglobulinémie
- Goodův syndrom
- Recesivně dědičné vrozené agamaglobulinémie
- „Hyper IgM syndromy“

Sekundární hypogamaglobulinémie

- **Poruchy tvorby protilátek**
 - Chronická lymfatická leukémie
 - Lymfomy
 - Plasmacytomy
- **Zvýšené ztráty imunoglobulinů**
 - Nefrotický syndrom
 - Exudativní enteropatie
 - Střevní lymfangiektázie

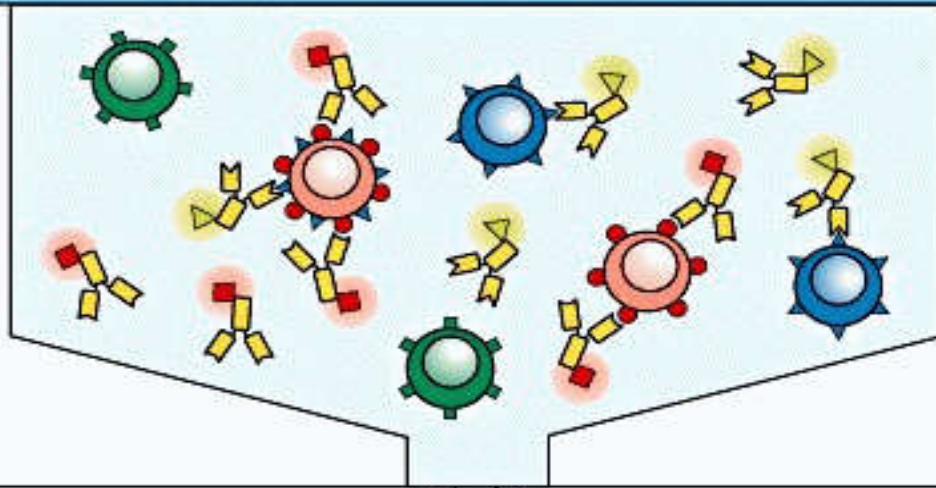
Sekundární buněčné imunodeficience

- Syndrom získané imunodeficience – AIDS
- Infekce virem HIV-1 nebo HIV-2
- Vazba na receptor CD4 nebo na receptory pro chemokiny (CCR5, CXCR4)
- Přenos krví, pohlavním stykem, transplacentárně a mateřským mlékem

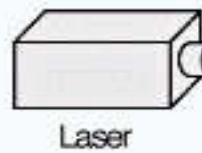
Průtoková cytometrie

- V klinické imunologii slouží ke zjištění procentuálního zastoupení lymfocytárních subpopulací v periferní krvi
- Využití monoklonálních protilátek namířených proti charakteristickým receptorům hledaných lymfocytů
- Monoklonální protilátky jsou značeny fluorescenčními barvivy – FITC, PE

Mixture of cells is labeled with fluorescent antibody



Stream of fluid containing antibody-labeled cells



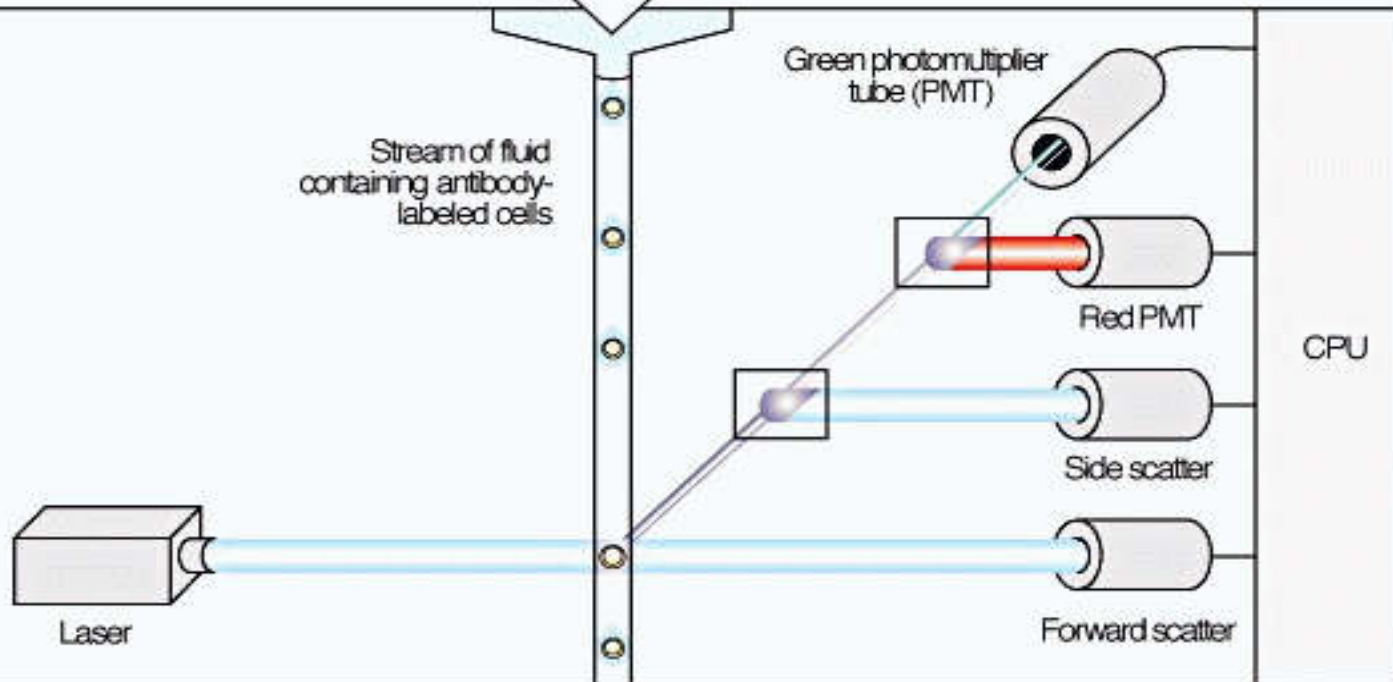
Green photomultiplier tube (PMT)

Red PMT

Side scatter

Forward scatter

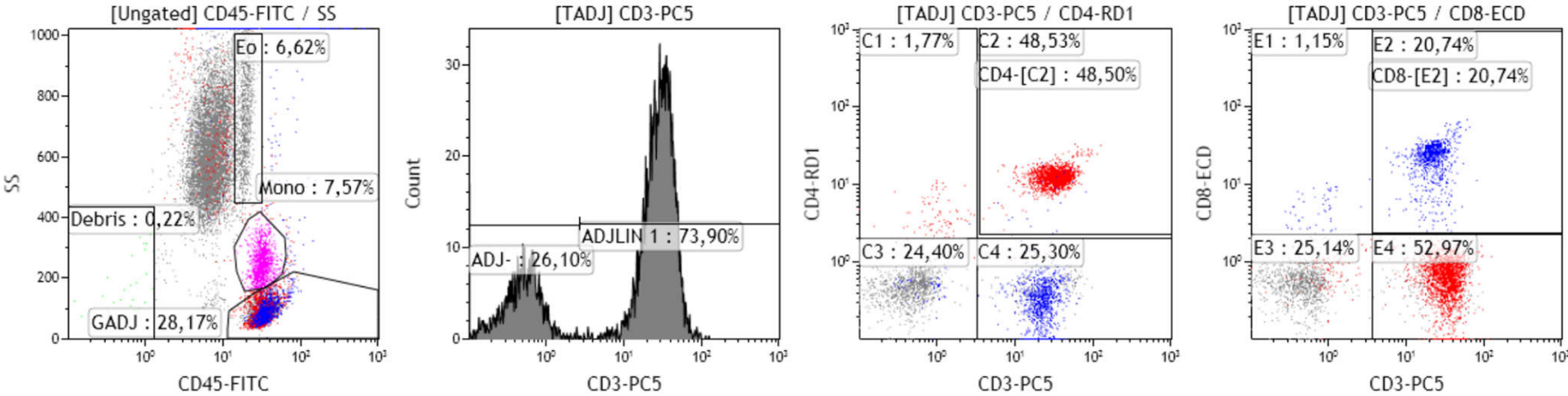
CPU



Stanovení základních lymfocytárních subpopulací

- Pan-leukocytární marker CD45
- T-lymfocyty - CD3+
 - Pomocné T-lymfocyty – CD3+CD4+
 - Cytotoxické T-lymfocyty – CD3+CD8+
- B-lymfocyty CD19+
- NK-buňky CD16,56+

Stanovení subpopulací T-lymfocytů



B-lymfocyty a NK- buňky

