

Regionalizace imunitního systému

Slizniční imunita

Regionalizace imunitního systému

- Periferní oblasti imunitního systému je možno rozdělit do několika funkčních oblastí jejichž imunitní odpověď má určité odlišné charakteristiky.
- Nejtypičtějsími kompartmenty imunitního systému jsou:
 - Lymfatické uzliny a slezina
 - Imunitní systém sliznic (MALT)
 - Kožní imunitní systém

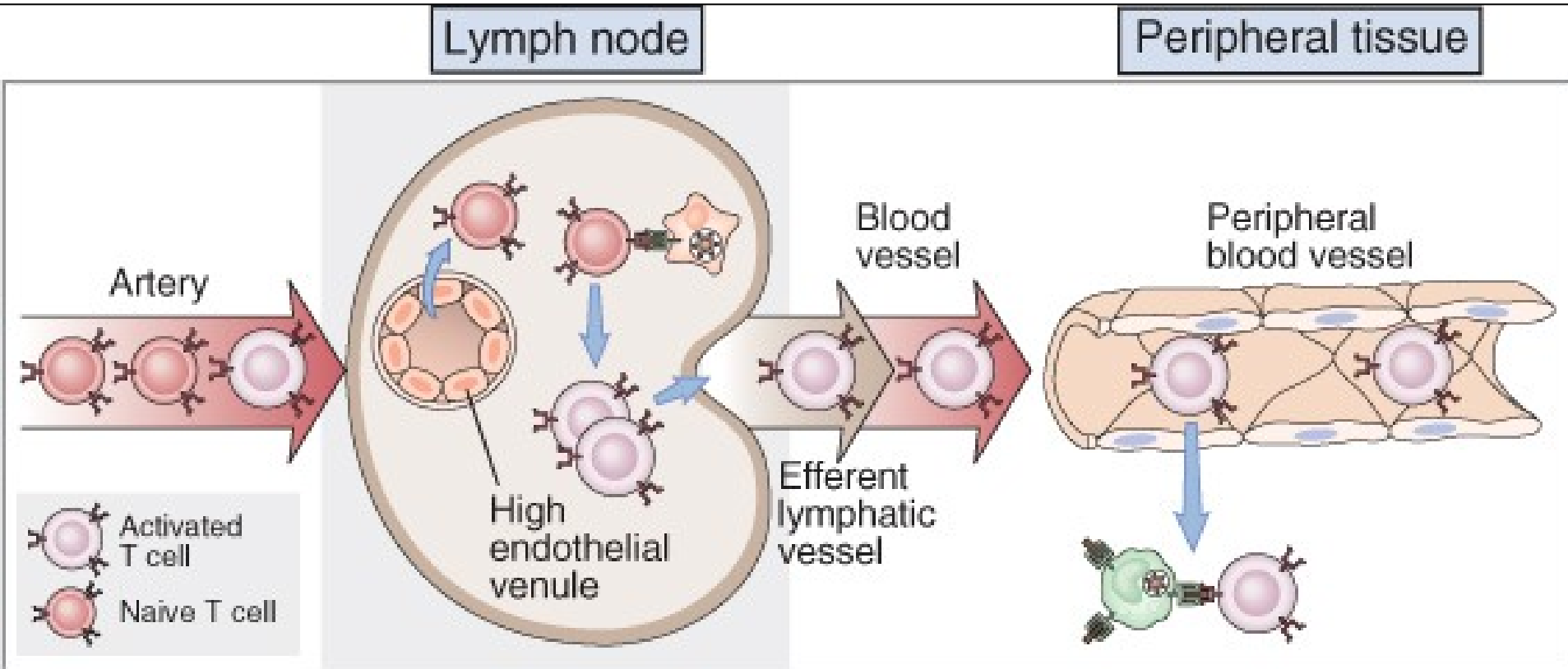
Homing lymfocytů

- Řízená migrace a usazování se lymfocytů u určitých tkáních imunitního systému.
- Je závislá na expresi adhezivních molekul označovaných jako **homingové receptory** na lymfocytech.
- Na endoteliích cílových tkání jsou exprimovány příslušné ligandy pro tyto receptory, označované jako **adresiny**.

High endothelial venules

- Specializované venuly, jsou místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T- lymfocytů.

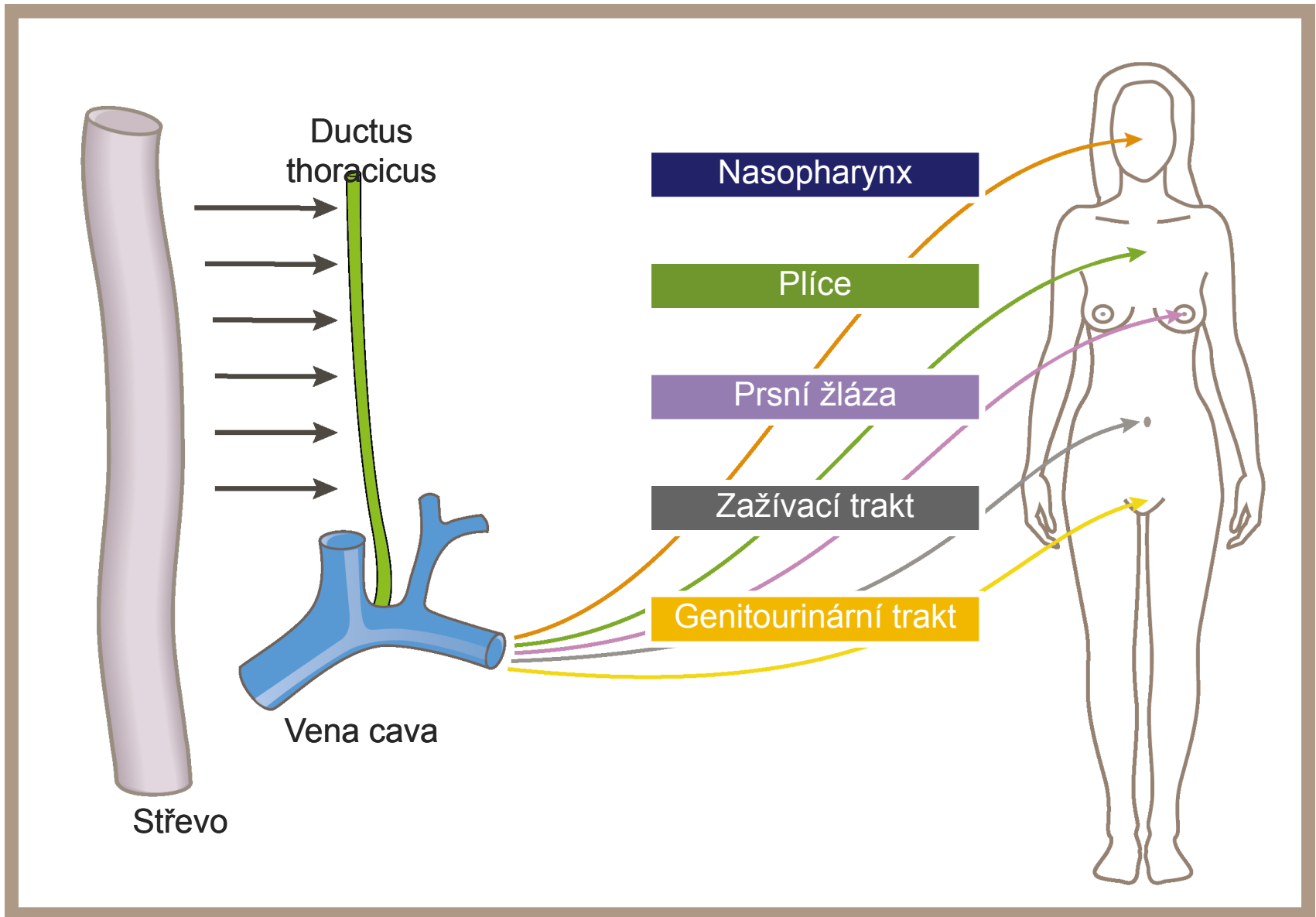
Cirkulace lymfocytů



MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

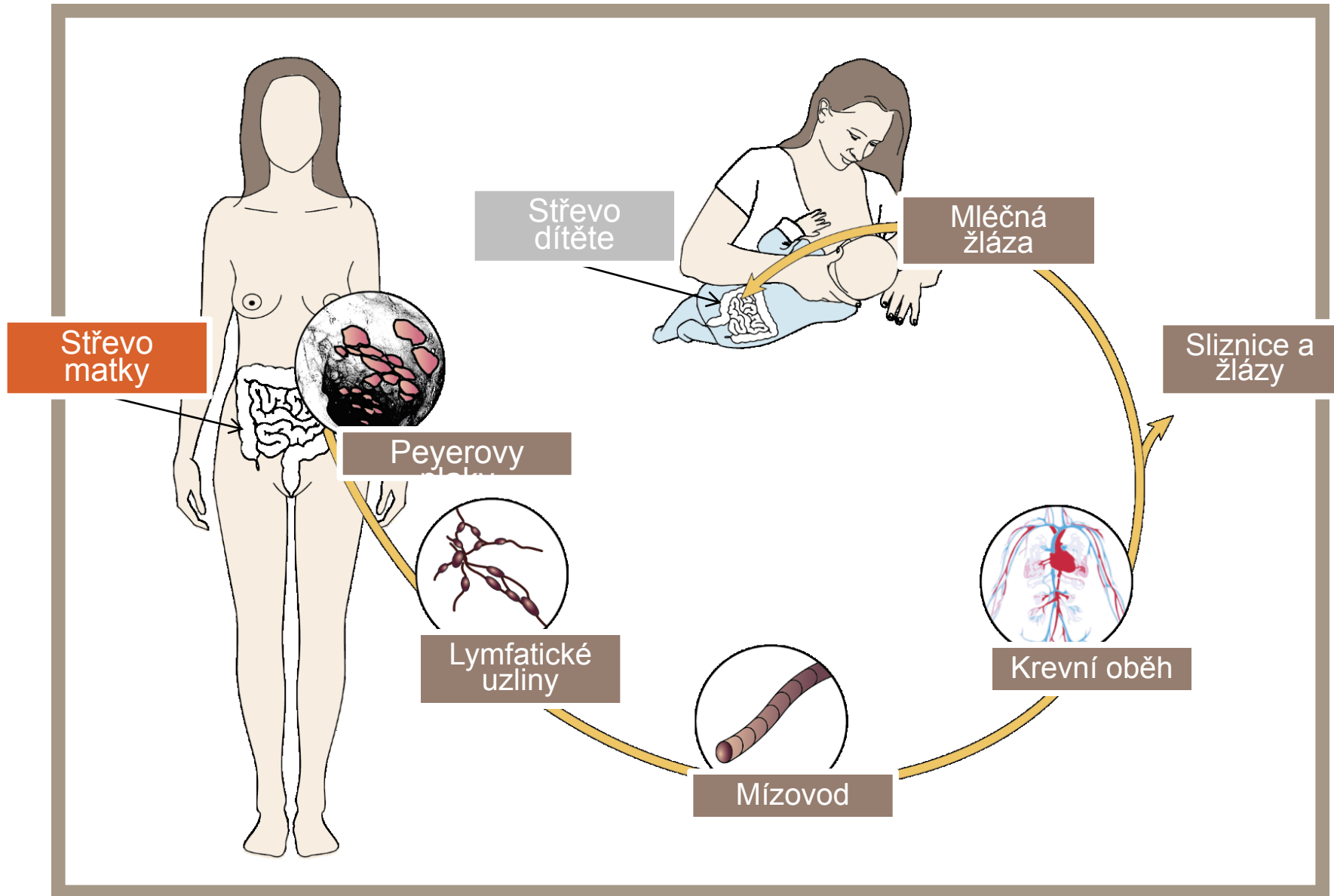
- GALT (Gut Associated Lymphoid tissue)
- BALT (Bronchi Associated Lymphoid Tissue)
- Imunitní tkáň systému močového, genitálního, spojivky, středního ucha....
- Prsní žláza

SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



Mléčná žláza

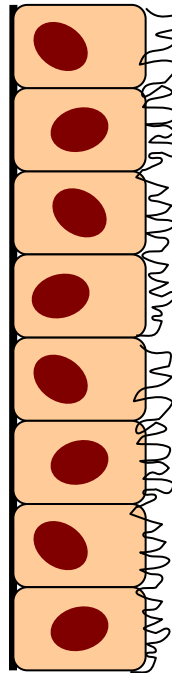
jako součást společného imunitního systému sliznic



Epitelové buňky jako integrální součást vrozené imunity na sliznicích

EXPRESE

- enzymy
- transplantační antigeny
- adhezivní molekuly
- receptory pro:
 - mikroby
 - cytokiny
 - polymerní Ig



PRODUKCE

- cytokiny
 - prozánětlivé
 - růstové faktory
 - chemotaktické
- antibiotické peptidy
- mediátory

INTERAKCE SE SLOŽKAMI ADAPTIVNÍ IMUNITY

Epitelové buňky regulují pohyb a funkční zapojení imunitních buněk

STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ

(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)

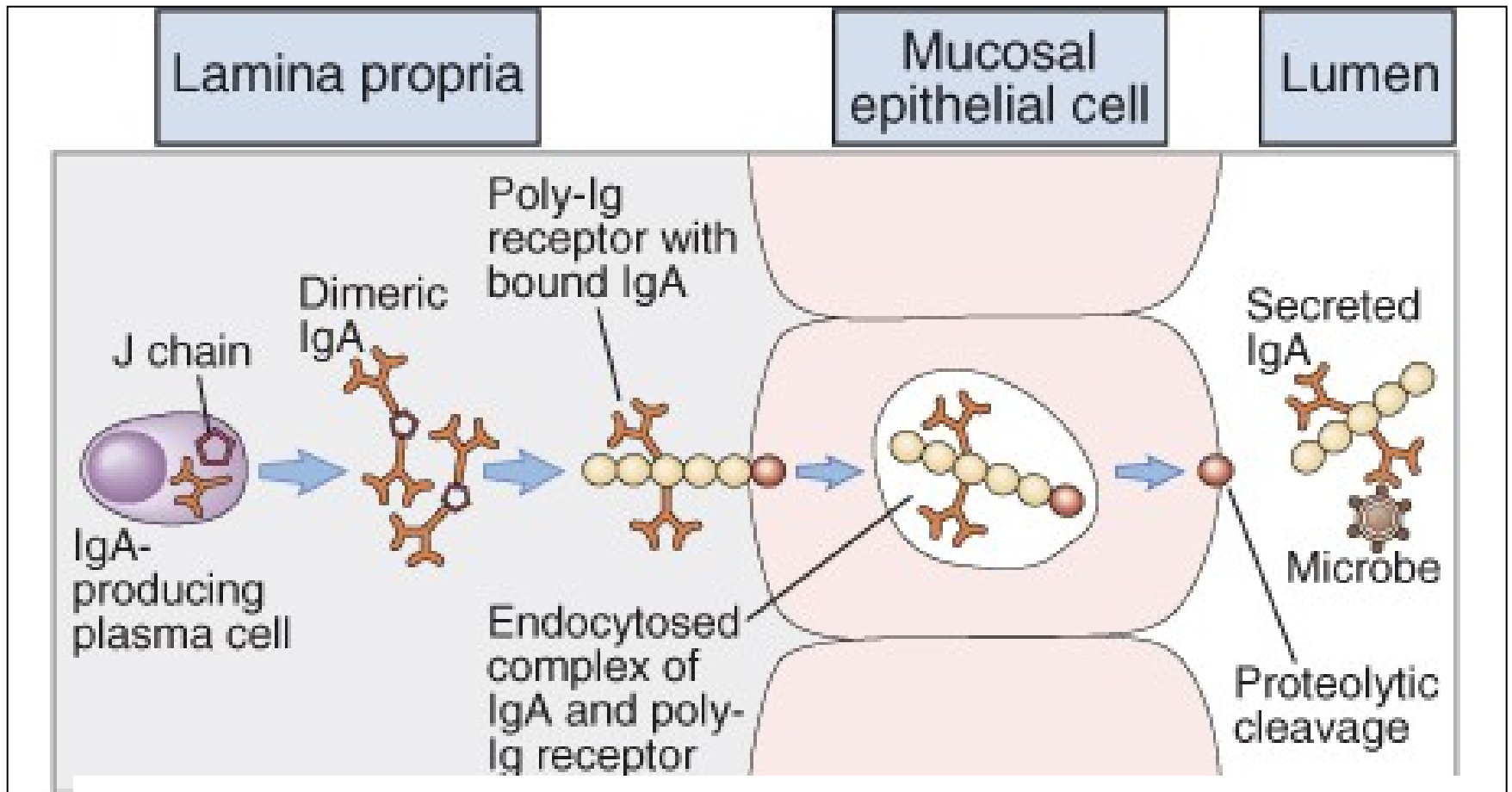
Organizovaná - Peyerské pláty
izolované lymfatické folikuly

Dispersní - **intraepitelové lymfocyty (IEL)**
lymfocyty v lamina propria
(LPL)

Charakteristické rysy GALT

- Hlavním imunoglobulinem imunitní odpovědi je IgA.
- Existence zvláštních forem lymfocytů, zejména tzv. intraepiteliálních lymfocytů.
- Podání antigenu orální cestou vede často k indukci imunitní tolerance.

Tvorba sekrečního IgA



Sekreční komponenta

- „Zbytek“ poly-IgR vázaný na J-řetězec slizničního IgA.
- Stabilizuje molekulu slizničního IgA, především ji brání před účinky proteolytických enzymů.

Vlastnosti a funkce sekrečního IgA

- **1. Odolnost vůči proteolytickým enzymům**
- **2. Neutralizace toxinů, virů a enzymů**
- **3. Inhibice adherence mikroorganismů k epiteliím**
- **4. Zábрана průniku antigenu a mikrobů**
- **5. Protizánětlivá aktivita kompetitivní vazbou na antigen (blokace IgG a IgE mediovaných reakcí)**
- **6. Intracelulární neutralizace virů v epitelových buňkách při transportu slgA (fúze vesiklů obsahujících slgA s endosomy obsahujícími antigen)**

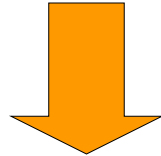
Buněčné složky specifické imunity v MALT

- T-a B- lymfocyty tonsil, Payerských plaků, appendixu.
- Plazmatické buňky, zejména v submukóze, jsou zodpovědné za tvorbu IgA.
- T-lymfocyty v lamina propria – obvykle CD4+. Jedná se zřejmě o lymfocyty původně aktivované v Payerských plátech které recirkulovaly do lamina propria sliznic.
- Intraepiteliální lymfocyty

M-buňky

- Specializované enterocyty zajišťující transport antigenu z prostředí střeva směrem dovnitř Payerova plátu nebo dalších organizovaných slizničních lymfatických tkání.
- Přenos antigenů se uskutečňuje transcytózou.

ORÁLNÍ TOLERANCE



inhibice systémové imunity následující po perorálním podání antigenu (proteinu)

Ustavení tolerance: 5-7 dní po orální aplikaci

Trvání: několik měsíců

Fyziologicky: tolerance k antigenům potravy

Komensální (normální) mikroflora

- ~ 10^{14} bakterií, ~ 1000 druhů
 - ~ 50% nekultivovatelných
- složitý ekosystém
- součást přirozené imunity sliznic a kůže
- vzájemné interakce mikroorganismů
 - kompetice-kolonizační resistance, produkce bakteriocinů ...
- interakce s makroorganismem: symbiosa, komensalismus, patogenita, účast v metabolismu hostitele (fysiologické funkce)
- modulace imunity

Nejdůležitější imunopatologické choroby GIT

Atrofická gastritida

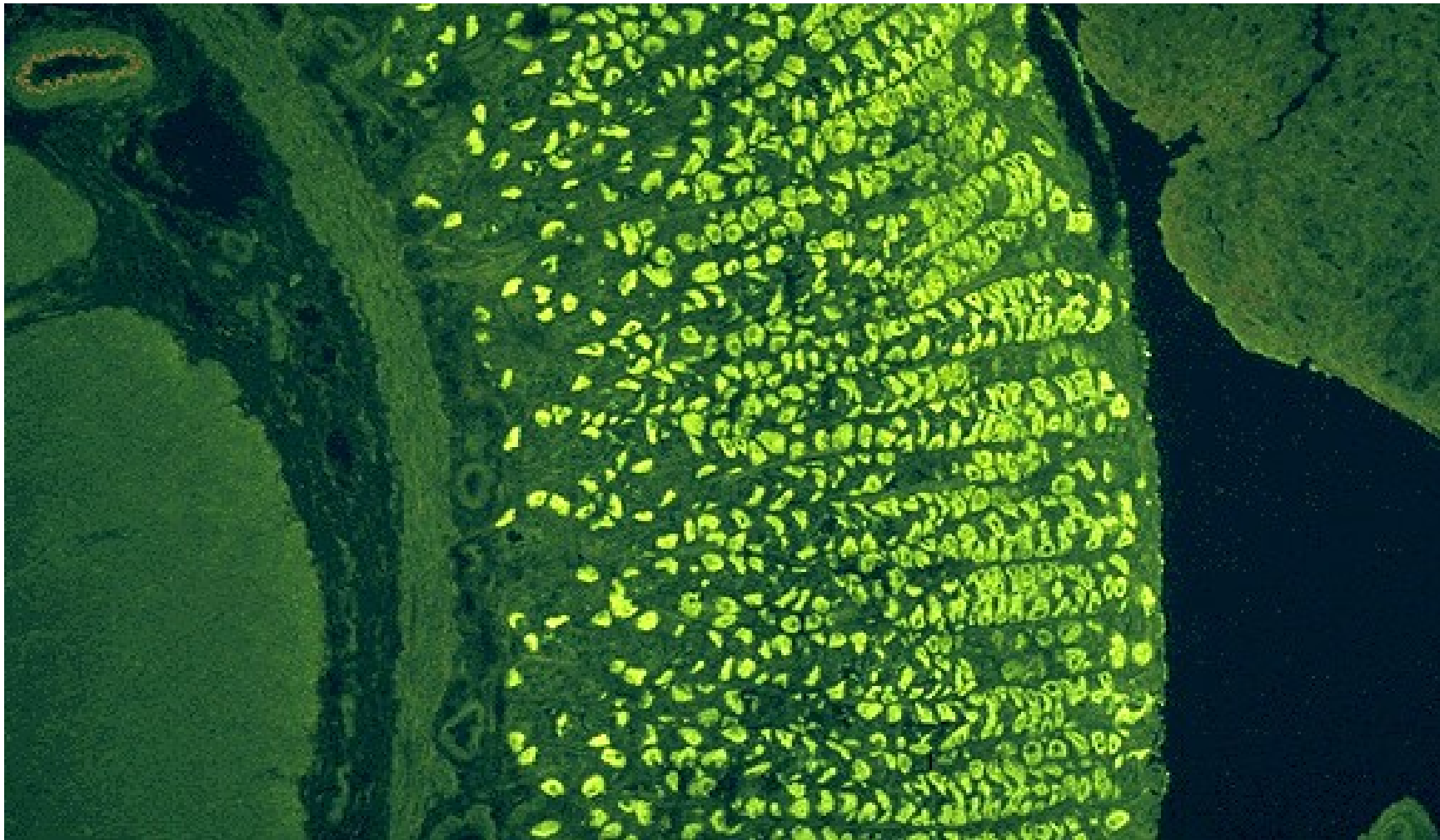
Chronická atrofická gastritida - klinický obraz

- Často asymptomatický průběh
- Bolesti v epigastriu, nadýmání zvracení
- Typ A- Rozvoj perniciózní anémie
- Typ B – rozvoj žaludečního vředu a vznik adenokarcinomu

Vnitřní (intrinsic) faktor

- Glykoprotein produkováný parietálními buňkami žaludečních žlázek.
- Je nezbytný pro vstřebávání vitamínu B₁₂ (kobalaminu).
- Celý komplex (vitamin B₁₂ a vnitřní faktor), se vstřebává hlavně v ileu.
- Nedostatečná sekrece vnitřního faktoru způsobuje nedostatek vitamínu B₁₂ v těle, což vede ke vzniku **perniciózní (megaloblastické) anémie**.
- Anémie je **makrocytární** přítomností **megaloblastů** (nadměrně velkých erytroblastů)

Protilátky proti parietálním buňkám žal



Celiakie

Celiakie

(céliakální sprue, glutenová/glutensenzitivní enteropatie)

- je imunitně zprostředkované systémové onemocnění vyvolané glutenem a jemu podobnými prolaminami u geneticky vnímavých jedinců.
- Celiakie má různorodý klinický obraz a může být i asymptomatická.
- Základem diagnostiky je průkaz protilátek proti tkáňové transglutamináze 2. typu (anti-TG2),
- 95 % pacientů s celiakií má HLA-DQ2 a zbývajících 5 % má HLA-DQ8 haplotyp. → nepřítomnost těchto HLA antigenů prakticky vylučuje diagnózu celiakie, jejich přítomnost ale onemocnění neprokazuje!
- Kauzální terapií je celoživotní bezlepková dieta
- Prevalence v ČR je přibližně 1:250–300.

Lepek, Gluten

- Jako **lepek** se označuje skupina bílkovin, do níž patří gluteniny a prolaminy. Patogeneticky nejdůležitější je **gliadinu** pšenice. Podobně mohou působit i podobné bílkoviny z jiných obilovin (žita, případně ovsa).
- Gliadin je substrátem tkáňové transglutaminázy.
- Tkáňová transglutamináza se nachází v endomysiu. Komplex transglutaminázy a deamidovaného gliadinu se váže na HLA-DQ2/DQ8 pozitivních imunokompetentních buněk. To vyvolá imunitní odpověď a proti tkáňové transglutamináze se začnou tvořit protilátky třídy IgA a IgG.
- Při samotném postižení střevní sliznice hrají důležitou roli T- lymfocyty. Výsledkem je atrofie sliznice s poruchou absorpce.

Celiakie

Gastrointestinální projevy:

- Chronický průjem a neprospívání při výskytu lepku v potravě (asi 5 % dětí s céliakií)
- Recidivující bolesti břicha, nauzea a zvracení, neprospívání s váhovým úbytkem, zácpa.

Extraintestinální projevy:

- časté: únava, osteopenie/osteoporózy, porucha růstu, hypolazie zubní skloviny, zpoždění puberty, anémie, dermatitis herpetiformis (Duhring)

Klinicky němá (tichá) forma céliakie

Charakterizuje ji přítomnost protilátek a typický histologický obraz při enterobiopsii.

Céliakie se sice klinicky nemanifestuje, ale celoživotní bezlepková dieta je plně indikována

Ulcerosní kolitis

Ulcerózní kolitida

(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica,

- **autoimunitní** typ zánětu trávicí trubice.
- Jde o **hemoragicko-hnisavý až ulcerózní zánět** sliznice a submukózy **konečníku a přilehlé části colon** (proctocolitis, popř. celého colon – pancolitis,
- Nikdy **nejsou změny v tenkém střevě**).
- 20 % pacientů je diagnostikováno před dvacátým rokem života

Ulcerózní kolitida

(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica)

- Zánět postihuje pouze rektum a kolon a to v různém rozsahu.
- Zánět je kontinuální a distální úseky tlustého střeva jsou většinou postižené více.
- Příčina není známá. Mezi nejpravděpodobnější teorie patří dysregulace imunitní odpovědi na běžné bakteriální antigeny.
- Prevalence: 150/100 000 obyvatel;
- 19 % pacientů jsou děti do 18 let

Ulcerózní kolitida

(idiopatická proktokolitida, proctocolitis idiopathica)

Gastrointestinální příznaky

- průjmy s krví;
- bolesti podbřišku v souvislosti s defekací;
- tenesmy (bolestivé nucení na stolicí, po defekaci přetrvává pocit nucení).

Extraintestinální manifestace

Jsou podstatně méně časté než u Crohnovy choroby.

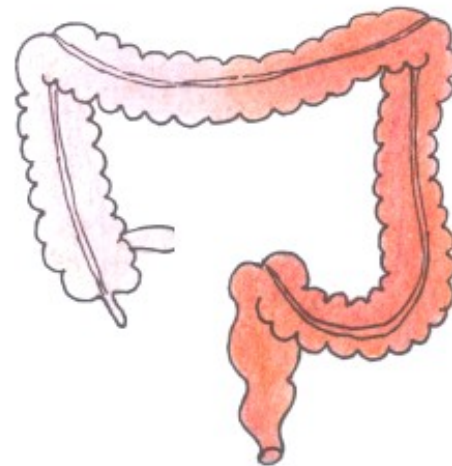
Patří mezi ně:

- artralgie, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum

Crohnova choroba a ulcerosní kolitida



Crohnova choroba



Ulcerózní kolitida

Crohnova choroba

Crohnova choroba

(*colitis regionalis, ileitis terminalis*)

- Jedná se o **chronický nespecifický zánět** (až granulomatózní) postihující **celou tloušťku stěny** střeva, zánětlivé změny jsou **segmentární** nebo **plurisegmentární**.
- Může být postižena **kterákoliv část trávicí trubice** (od jícnu po rectum), nejčastěji to však bývá konec tenkého střeva (terminální ileum).
- Nemoc se objevuje spíše **u mladých lidí** ve věku mezi 20 až 30 lety (25–30 % pacientů je diagnostikováno před 20. rokem života).
- Průměrná prevalence u dospělých je asi 130/100 000.

Crohnova choroba

(colitis regionalis, ileitis terminalis)

- **Intestinální manifestace**
- Mezi časté projevy patří **bolesti břicha** a **chronický průjem** (vzácně s krví). Kolem konečníku se mohou vyskytnout fisury, perianální abscesy, píštěle a marisky (anální řasy – kožní výrůstky v oblasti přechodu análního otvoru a kůže)
- **Mimostřevní projevy**
- Vyskytují u více než 40 % pacientů. Často předchází střevní projevy až o několik let.
- Nespecifické příznaky - recidivující horečky, anorexie, úbytek hmotnosti a opoždění růstu zvláště u dětí. Mezi hlavní systémy, které bývají postižené patří:
- **skelet**: porucha růstu a osteoporóza
- **kůže a sliznice**: gingivitida, tvorba aft, erythema nodosum
- **oči**: iritida, episkleritida, uveitida
- **játra a pankreas**: promární sklerosující cholangiitis;
- **cévní systém**: hyperkoagulační stav, který může způsobit hlubokou žilní trombózu

Potravinová alergie

Alergie na potraviny

Potravinová alergie je stav, který musí mít imunologický podklad a nejčastěji vzniká na podkladě imunopatologické reakce I. a IV., popřípadně III. typu.

Prevalence potravinové alergie

2-3,2% (prevalence bez zohlednění věku)

Zohledňujeme:

věk, zeměpisné rozšíření a tradice, původ
potravin

Potravinová alergie-děti

- 4-8% výskyt u dětí
- 2,2-5,2% dětí do 3 let alergie na bílkovinu kravského mléka
- 2-3% dětí do 3 let alergie na vaječné bílkoviny
- Moučné bílkoviny vč gliadinu (1%), soja (1%), ryby (1%), ovoce a zelenina (1%)
- Vyhasínání potravinové alergie u 70-85% dětí

Potravinová alergie –dospělý

- Ořechy (lískové, burské, vlašské)
- Ryby (ve světě treskovité, u nás „bílá“ ryba sladkovodní)
- Měkkýši, korýši
- Sója, mouka, sýry, mák, aditiva

Alergeny

- Bílkoviny kravského mléka: bílkoviny syrovátky (α -laktalbumin, β -laktalbumin), hovězí sérový albumin, kasein, gamaglobuliny, laktoferin
- Bílkoviny slepičího vejce:
 - bílek: 10% bílkovin, zbytek voda
 - žloutek: 16% bílkovin, 34% tuků, zbytek voda

Prevalence –cílové systémy

- Kůže až 50%
- Zažívací trakt
- Respirační trakt
- Kardiovaskulární systém cca 10%

Zkřížená alergie/cross reactivity/cross allergy

- Shodnost (identita) nebo podobnost (homologie) bílkovin
- Významnost shody AK sekvencí přes 50%
- Optimální je 70-80% „překrytí“
- Nad 80% panalergeny-profiliny BETv2, tropomyoziny....

Orálně alergický syndrom (OAS)

Po požití potravin rostlinného původu pálení a svědění patra, jazyka, rtů, porucha polykání, kýchání, obstrukce nosu, exantémy, otoky (periorbitálně)

Patofyziologicky jde o zkříženou alergii danou existencí podobných či dokonce totožných bílkovin (alergenů) obsažených jak v potravině, tak i v pylovém zrnku.

OAS: 50% pylových alergiků na časně jarní pyly
25% pylových alergiků na pyly trav a obilí

Nejdůležitější zkřížené reakce:

- **Bříza**(čeled břízovité: bříza, olše lískovité: líska, habr bukovité: buk, dub)ořechy, "české stromové ovoce" jablko, slupka brambor, kiwi, broskev, kořenová zelenina- mrkev, celer, bodavý hmyz,
- **Platan:** ořech, broskev, kukuřice
- **Trávy:** rajče, slupka brambor, arašidy
- **Pelyněk:** celer, koření: muškátový oříšek, pepř, bazalka, estragon, fenykl, kmín, kopr, slunečnicový olej
- **Ambrozie:** banán, okurka, meloun
- **Jitrocel:** meloun
- **Oliva:** broskev, ořechy
- **Soja:** arašidy, čočka
- **Latex:(latex fruit syndrom)** mango, kiwi, papaja, banán, ananas, avokádo, meloun, plísně
- **Peří:** bílek, drůbeží maso
- **Kravské mléko:** kozí mléko, ovčí mléko, hovězí maso
- **Kočka:** vepřové maso
- **Roztoči domácího prachu:** "dary, plody moře" : korýši: humr, krab, kreveta langusta a měkkýši: chobotnice, mušle, sépie, škeble, ústřice a suchozemští hlemýždi

Diagnostika

- Anamnéza
- Dvojitě zaslepený placebem kontrolovaný expoziční test
- Otevřené expoziční testy
- Specifické IgE
- Kožní testy: atopy patch a prick testy
- Endoskopie a biopsie jícnu, žaludku, střev..

Léčba

- Eliminační dieta
- Léčba alergie na bílkovinu kravského mléka (kojenci, batolata) : hydrolýza
- Medikamentózní léčba: antihistaminka, kromoglykát sodný, symptomatická léčba, střevní eubiotika

Neimunologické reakce (farmakologický mechanismus)

- Histaminoliberátory: jahody, čokoláda, alkohol...
- Histamin: ryby, rajčata, ementálský sýr....
- Serotonin: banán, ananas, avokádo...
- Tyramin: sýry, citrusové plody, pivo, makrela, sledi...
- Tryptamin: salámy, šunka, feferonky...
- Kapsaicin: papriky
- Fenyletylamin: sýry, kakao, čokoláda..
- Jiné vazoaktivní peptidy: avokádo, citrusové plody, vše z kvašení...
- Lektiny: luštěniny
- Tartrazin (žluť): nápoje, výrobky z ovoce
- Plísně: sója, kukuřice, obilí, víno, pivo, sýry, kakao
- Éterické oleje: cibule