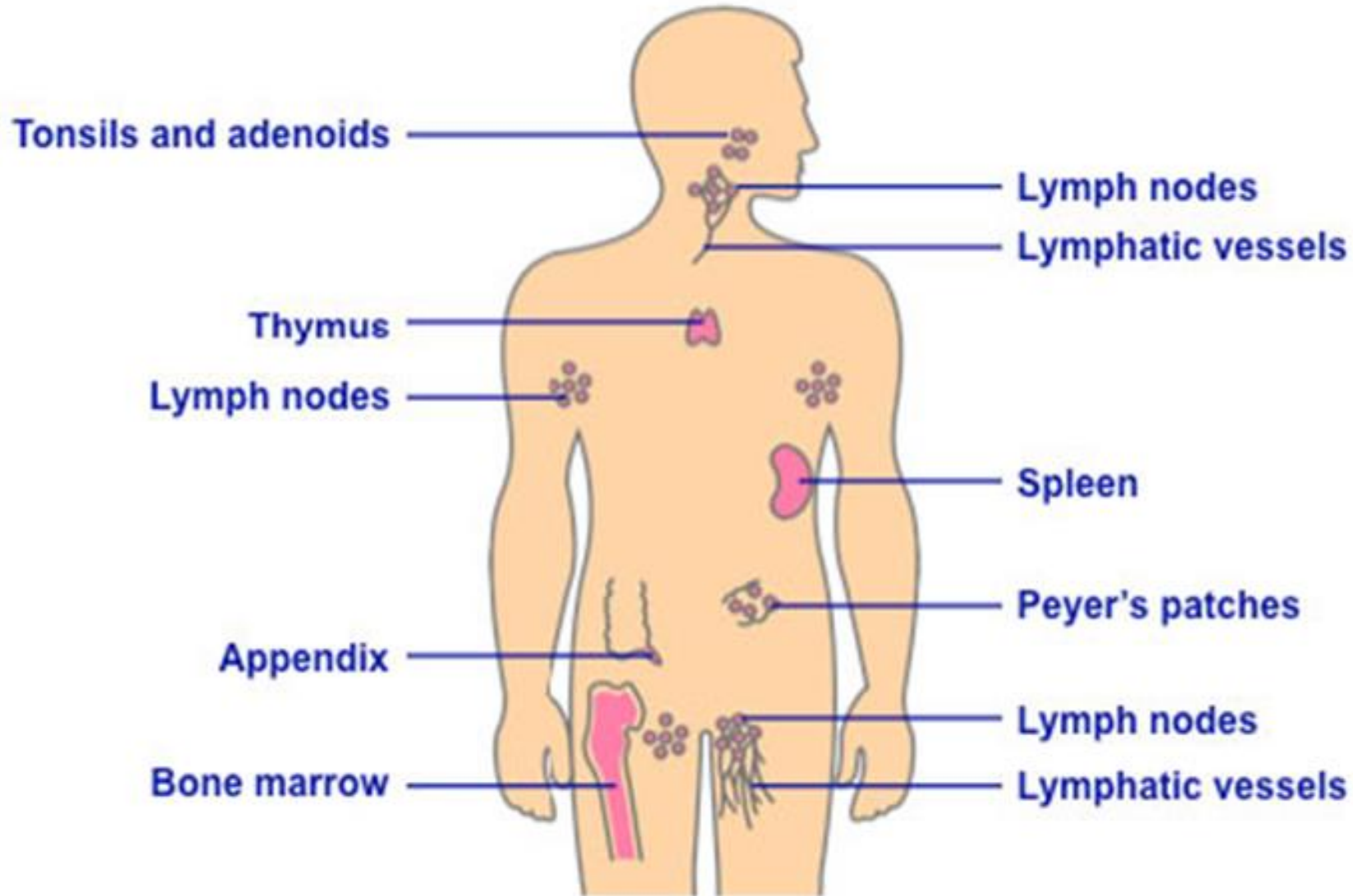


# Imunopatologické reakce v kontextu patofyziologie

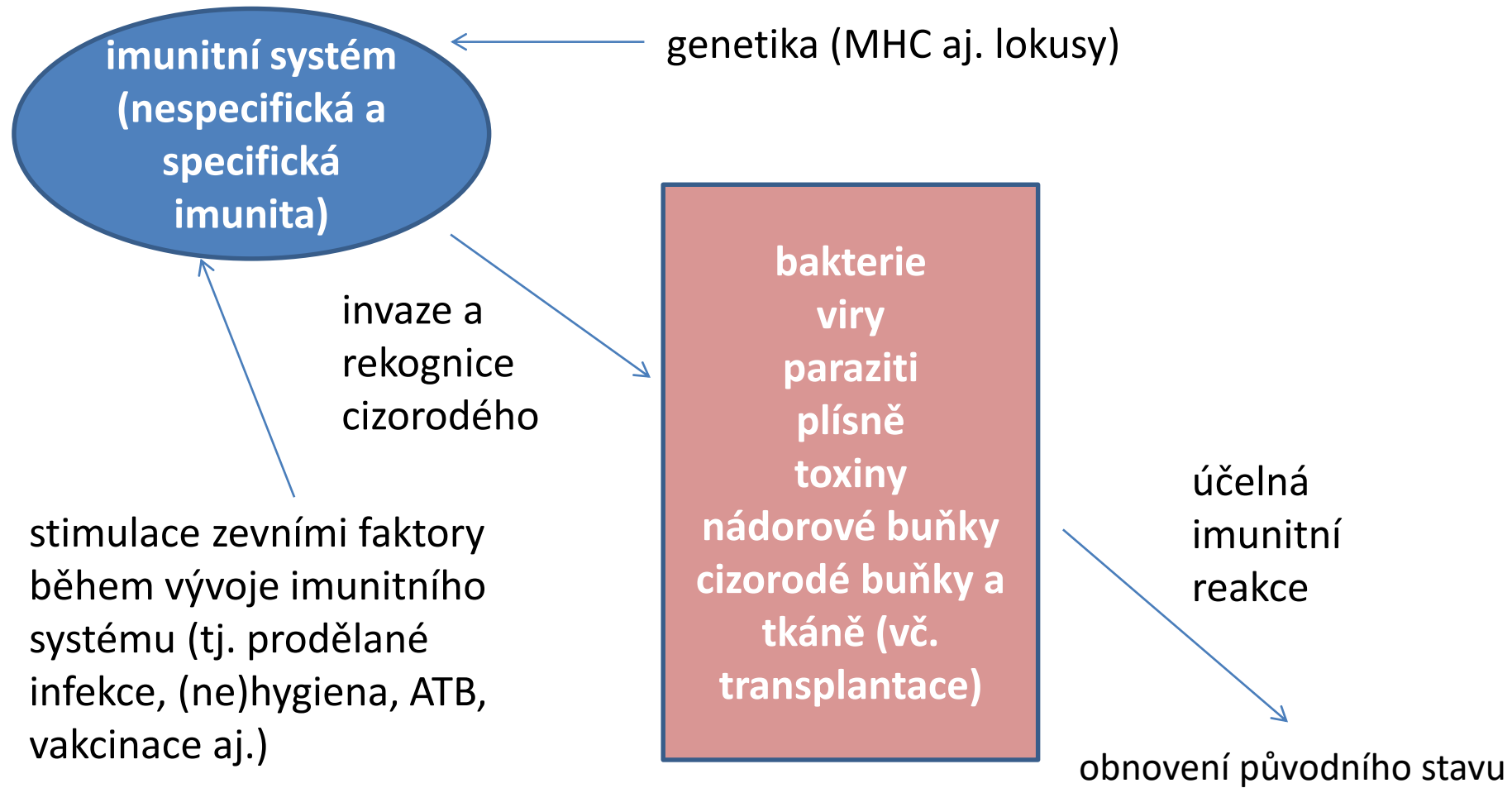
Imunodeficiency  
Hypersensitivita  
Alergie  
Autoimunita



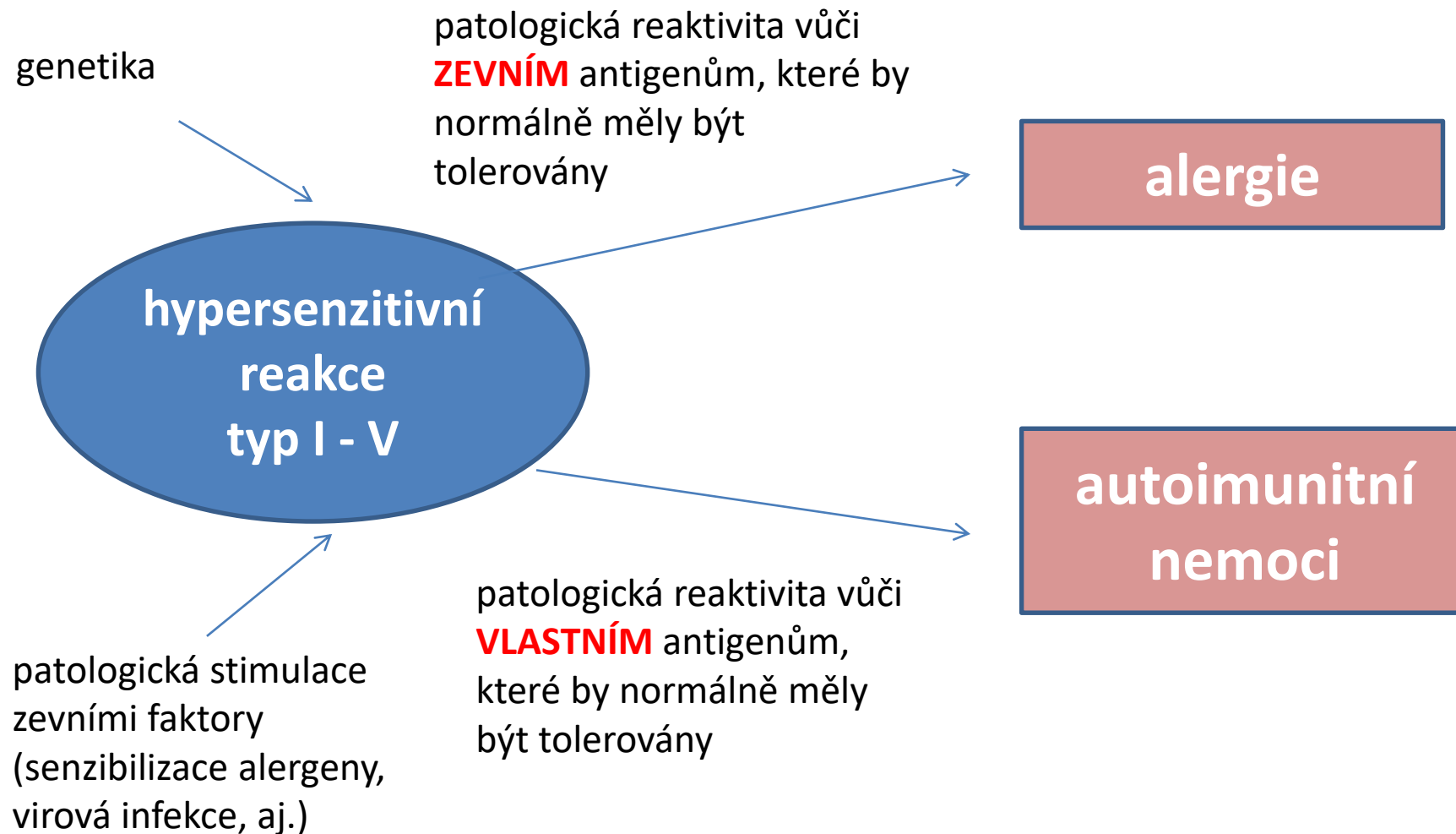
# Orgány imunitního systému



# Fyziologické použití imunitního systému



# Patologická aktivita imunitního systému



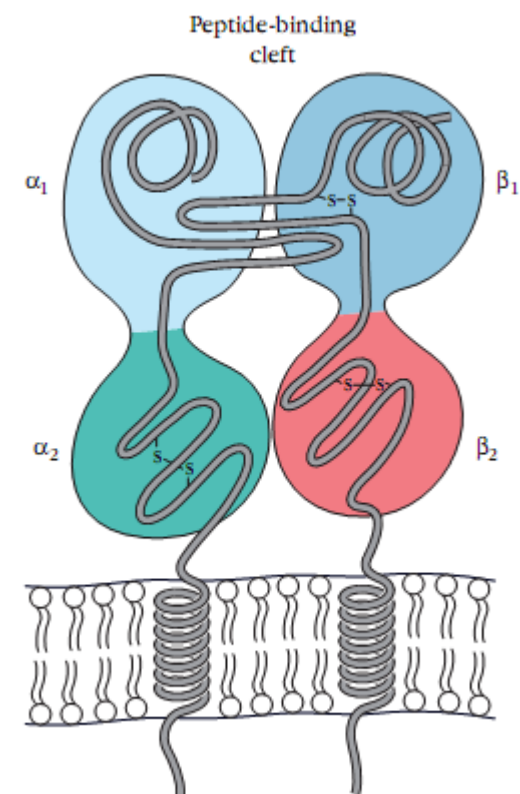
# Hypersenzitivní reakce (Coombs & Gell)

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
<b>Immune reactant</b>	IgE	IgG		IgG	T <sub>H</sub> 1 cells	T <sub>H</sub> 2 cells	CTL
<b>Antigen</b>	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
<b>Effector mechanism</b>	Mast-cell activation	Complement, FcR <sup>+</sup> cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, phagocytes	Macrophage activation	IgE production, eosinophil activation, mastocytosis	Cytotoxicity
<b>Example of hypersensitivity reaction</b>	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g. penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Graft rejection

Figure 13-1 Immunobiology, 7ed.

# Klasifikace poruch imunity

- imunodeficiency
  - problém nespecifické (fagocytóza, komplement) nebo specifické imunity (T či B lymfocyty, protilátky)
    - primární, vrozené (*detailněji viz Imunologie*)
      - genetika
    - sekundární, získané
      - nemoci GIT (malabsorpce), ledvin (nefrotický sy), kostní dřeně (aplasie, leukemie), výživy (kachexie), nádory, infekce (AIDS), ....
- hypersenzitivní reakce - výhradně záležitost specifické (adaptivní) imunity!!!
  - alergie (*mechanismus např. viz Resp. systém - astma bronchiale*)
  - autoimunitní nemoci



# PRINCIPY IMUNITNÍ TOLERANCE (AUTOTOLERANCE)

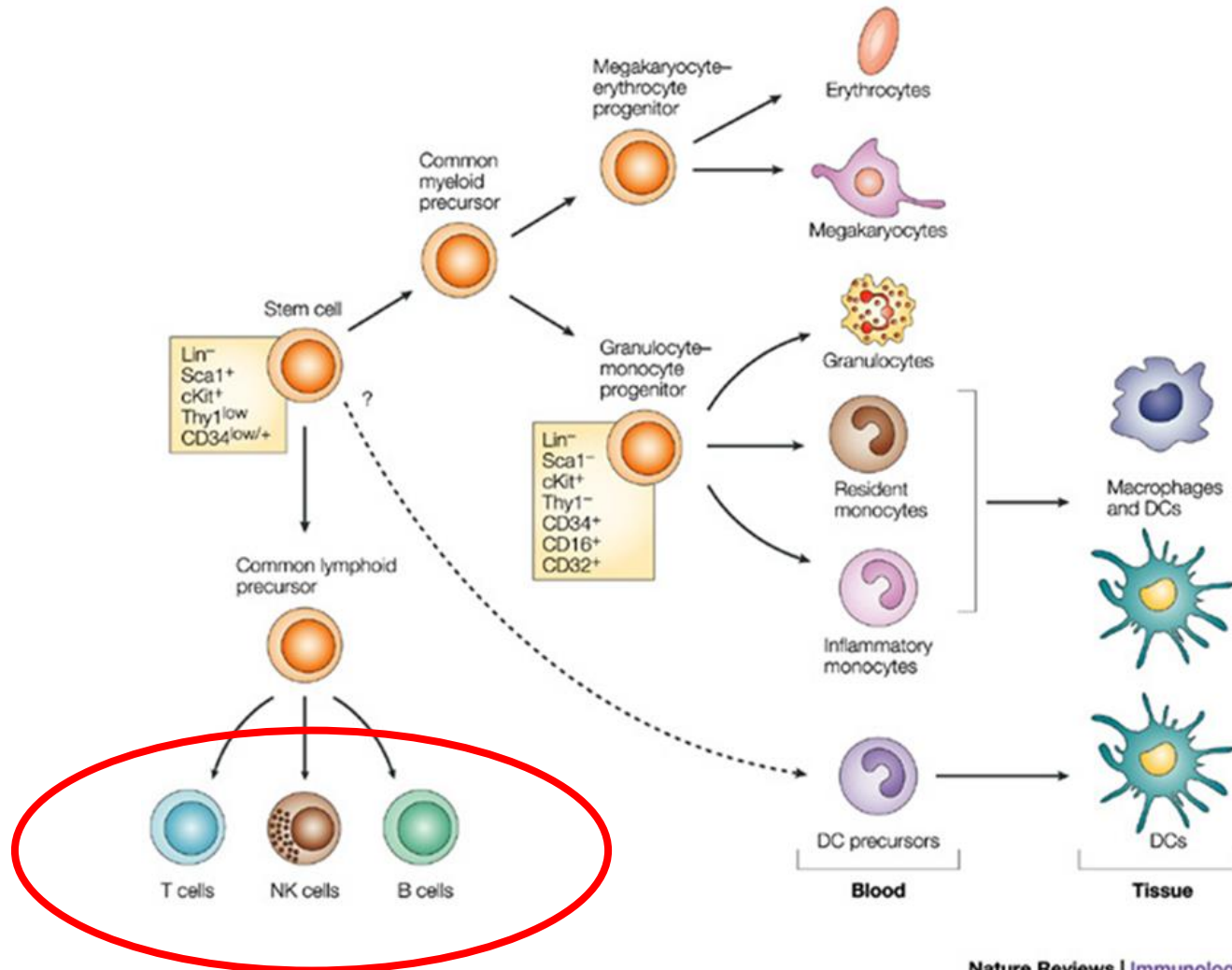
# Imunitní tolerance vs. autoimunita a autoimunitní nemoci

- autoimunita = imunitní reaktivita proti vlastním antigenům („self“ antigeny)
  - původní představa
    - autoimunita = nežádoucí fenomén („horror autotoxicus“, Paul Ehrlich)
  - ale ve skutečnosti běžný (nicméně klinicky němý) fenomén
    - prokazatelná existence autoreaktivních klonů T-lymfocytů
  - musí být tudíž **zaručena tolerance vlastních nepoškozených buněk** (self tolerance) **na více úrovních**
    - centrální
    - periferní
- autoimunitní choroby
  - detekovatelné morfologické a funkční poškození





# Autoimunita je záležitostí adaptivní (specifické) imunity!!!



Nature Reviews | Immunology

# Molekulární mechanismy centrální imunotolerance

- B & T lymfocyty mají původ v kostní dřeni
- pozitivní a negativní selekce upravuje jejich repertoár
  - **B** lymf. maturují a jsou selektováni v „**b**one marrow“
  - **T** lymf. maturují a jsou selektováni v **t**hymu
- tudíž většina autoreaktivních lymfocytů je centrálně odstraněna (**apoptóza**) nebo je anergická

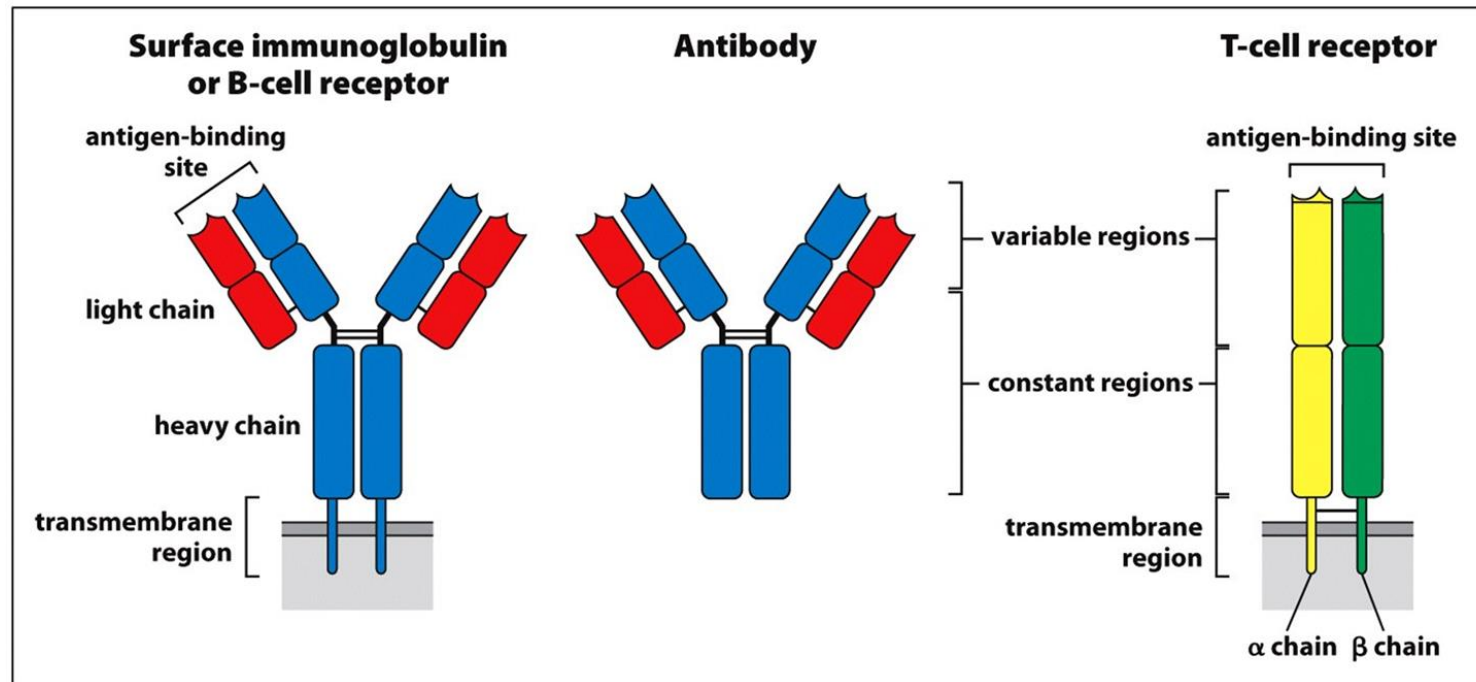
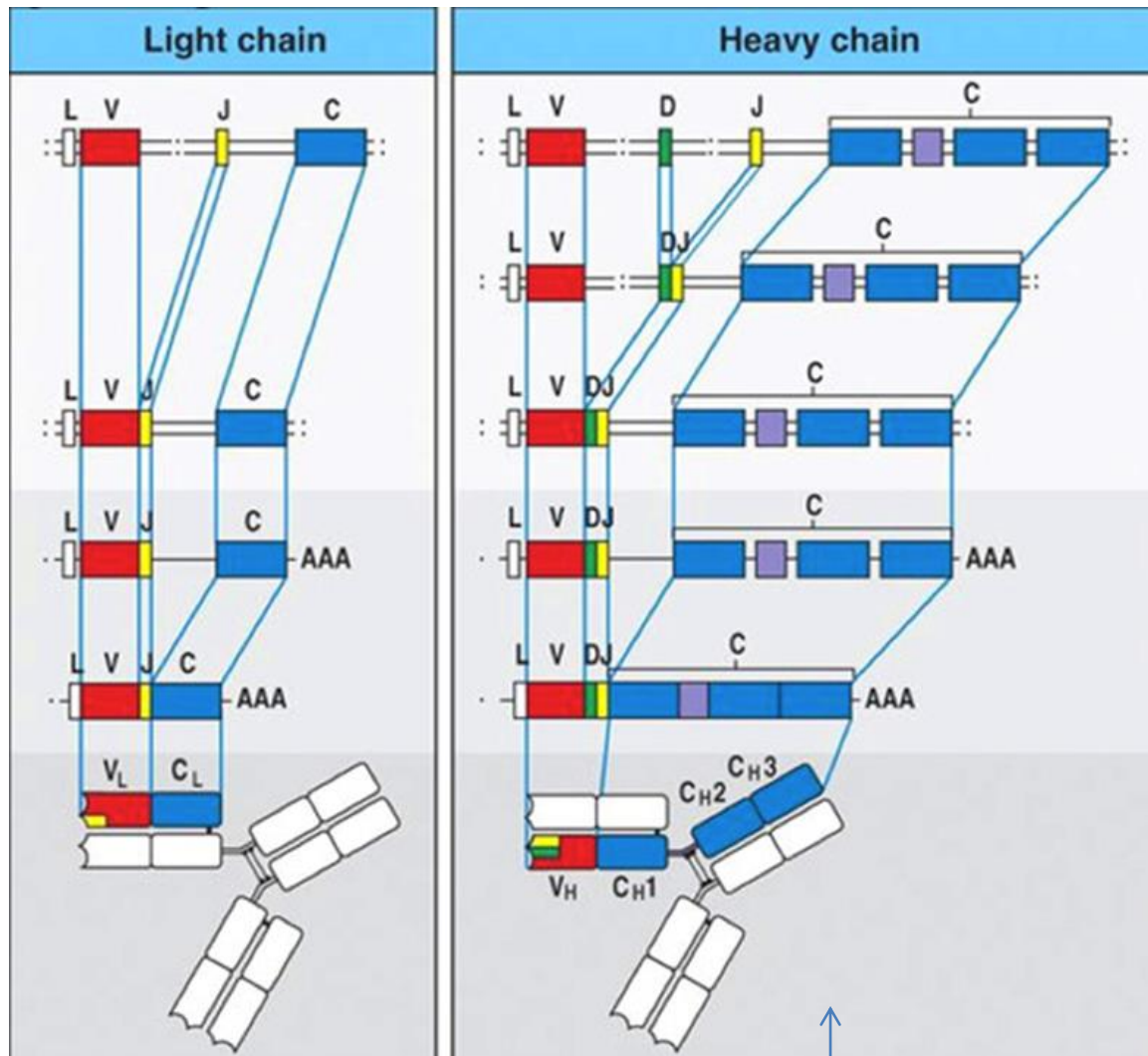


Figure 3.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

# Jak se dosahuje diverzity receptorů lymfocytů (B a T)

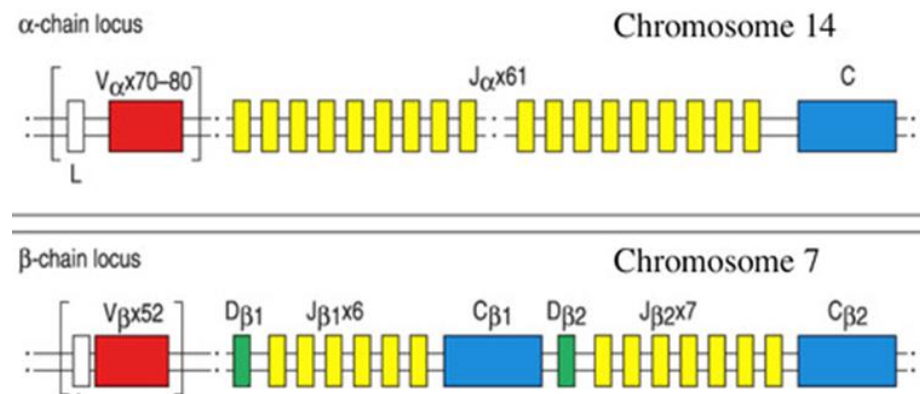


T lymfocyt

## Somatická rekombinace

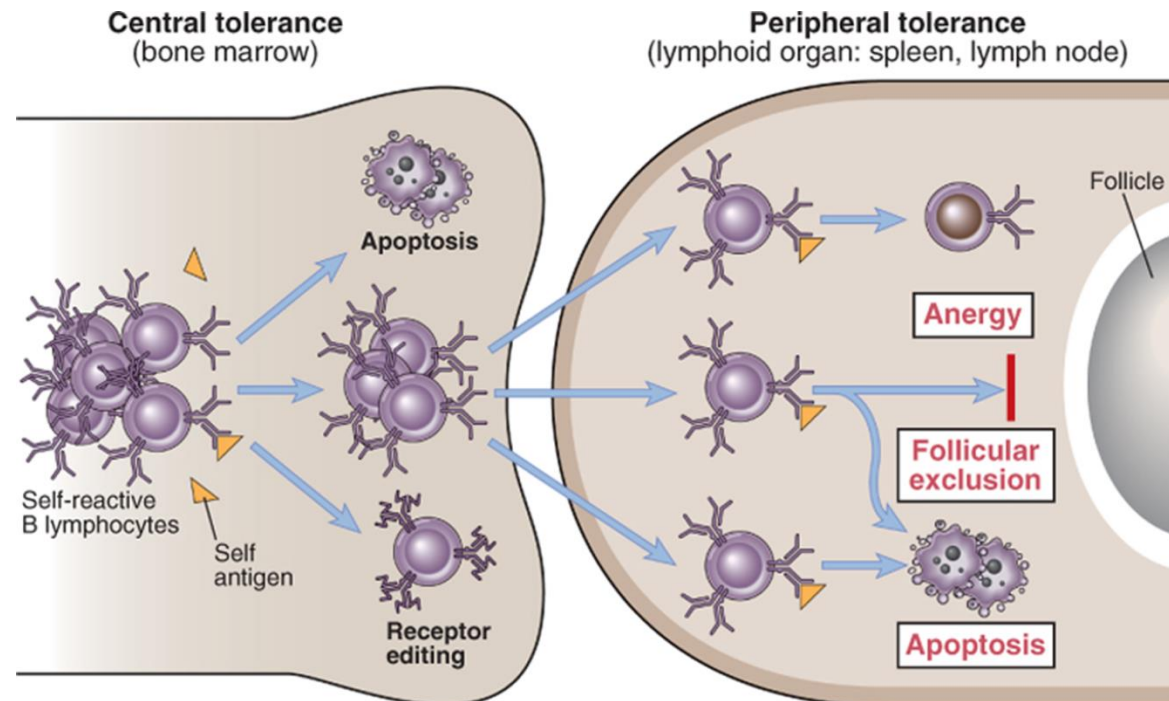
- B lym – v kostní dřeni
- T-lymf v thymu

vede k produkci obrovského množství náhodných variant vč. těch autoreaktivních



# Centrální a periferní tolerance B lymfocytů

- možnosti v případě autoreaktivity
  - apoptóza
  - receptor editing
- protože stimulace B lymfocytů periferně vyžaduje spolupráci T lymf., jejich kontrola (tj. T lymf.) musí být důslednější



# Thymus

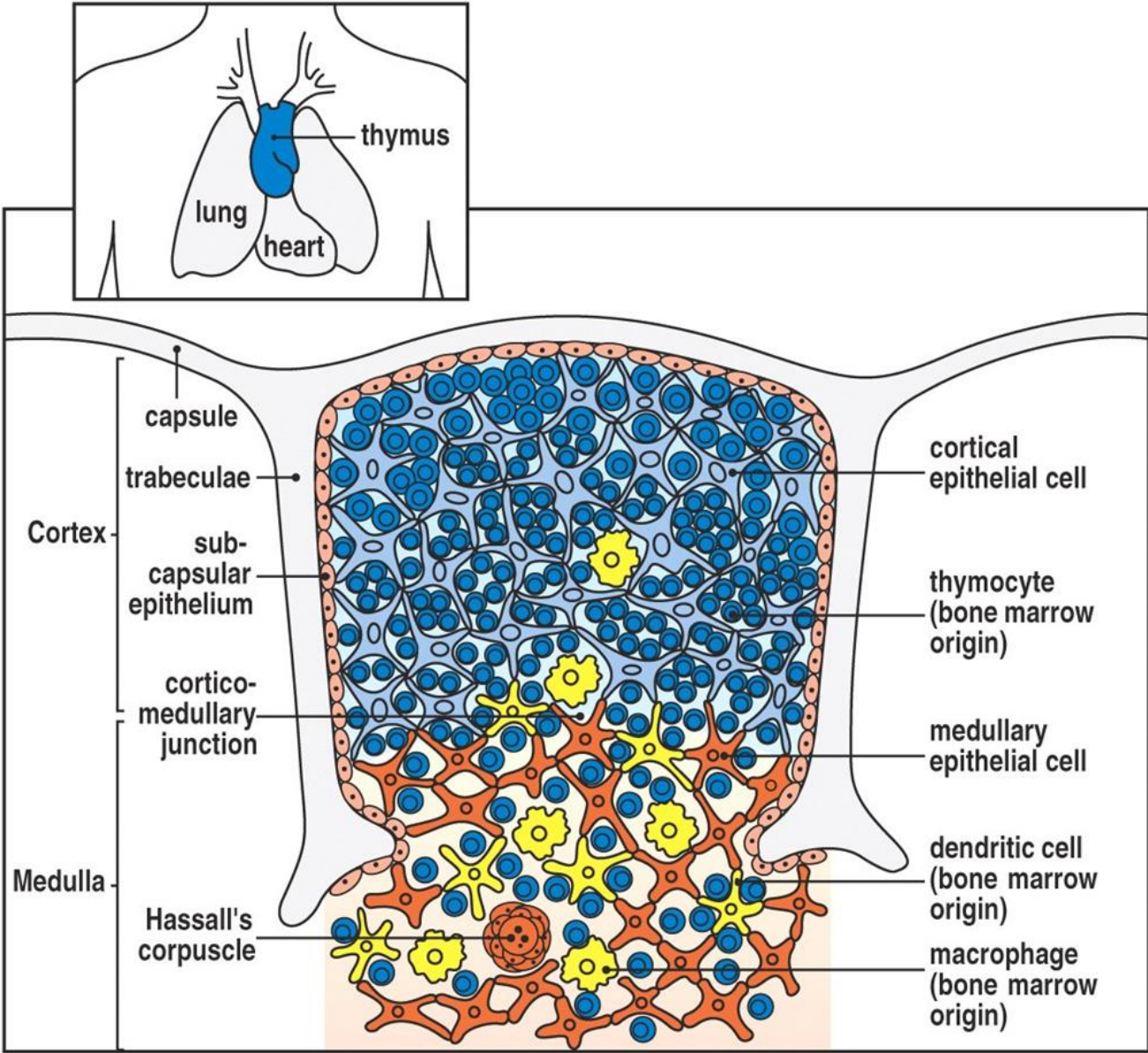


Figure 7-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

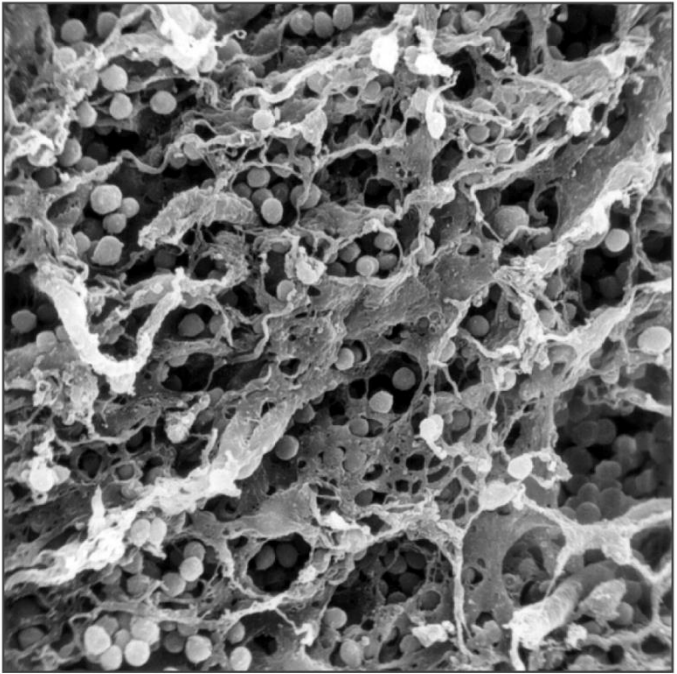


Figure 7-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Centrální tolerance T lymfocytů – thymus

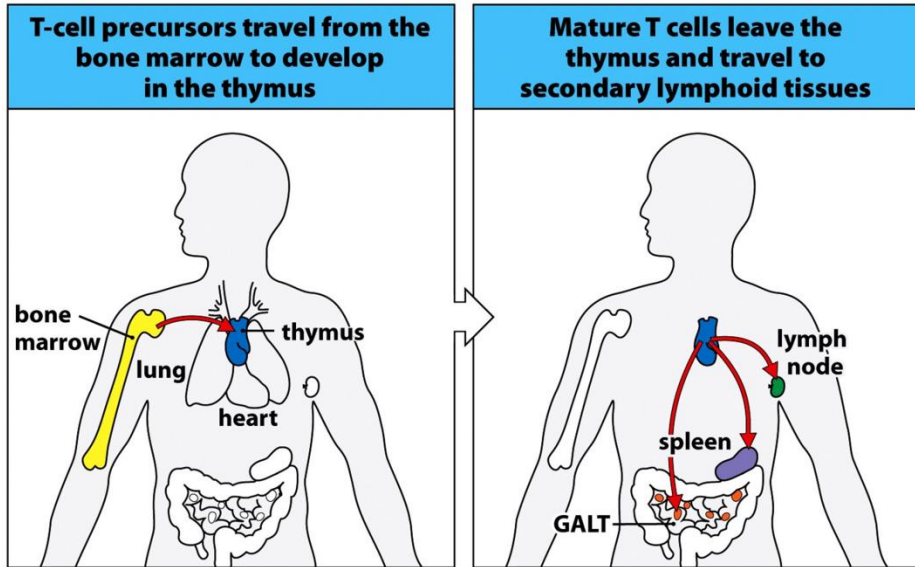


Figure 7.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

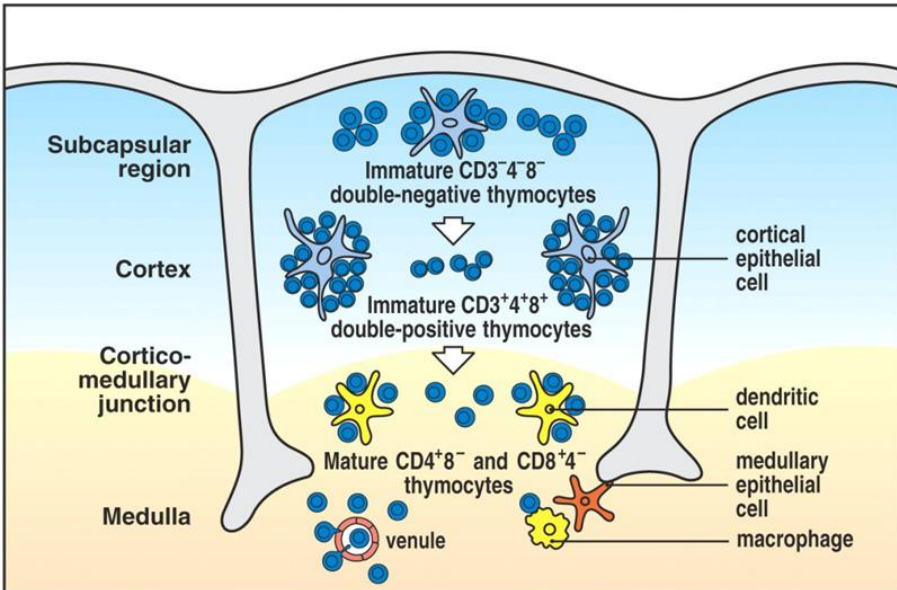


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

diferenciace a zároveň selekce

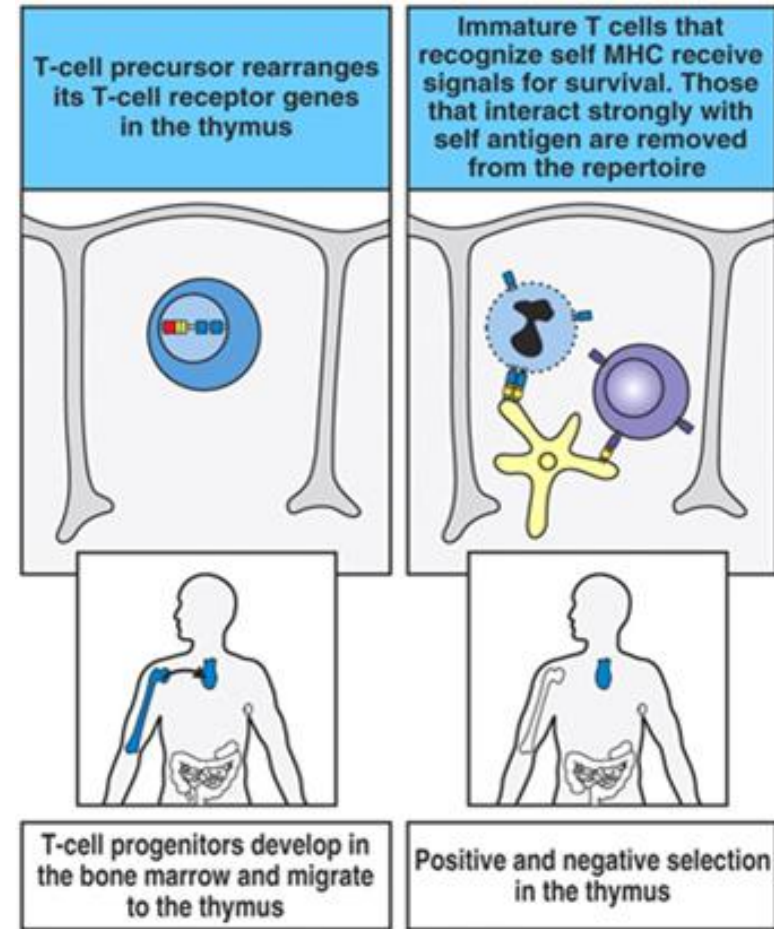
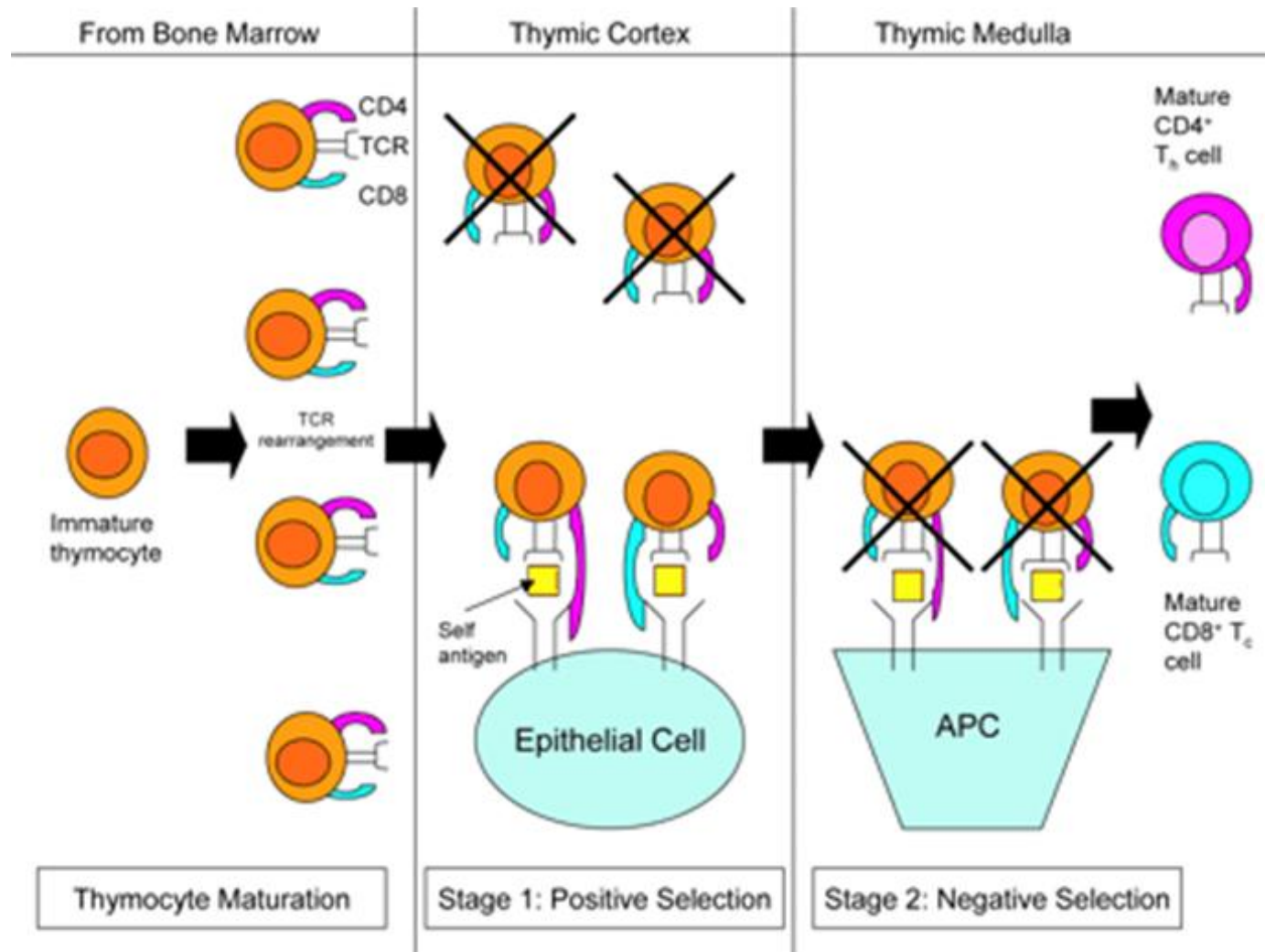


Figure 7-2 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Princip of centrální tolerance – maturace thymocytů

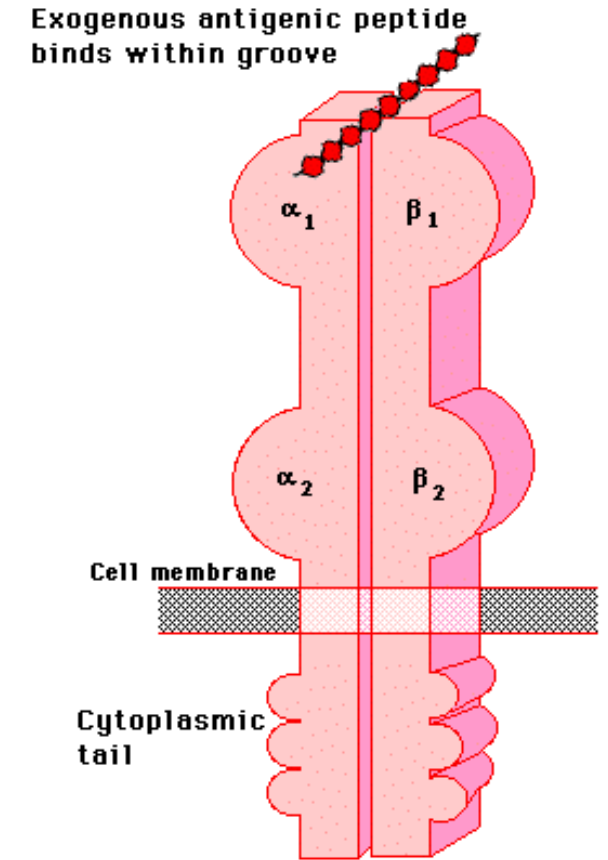
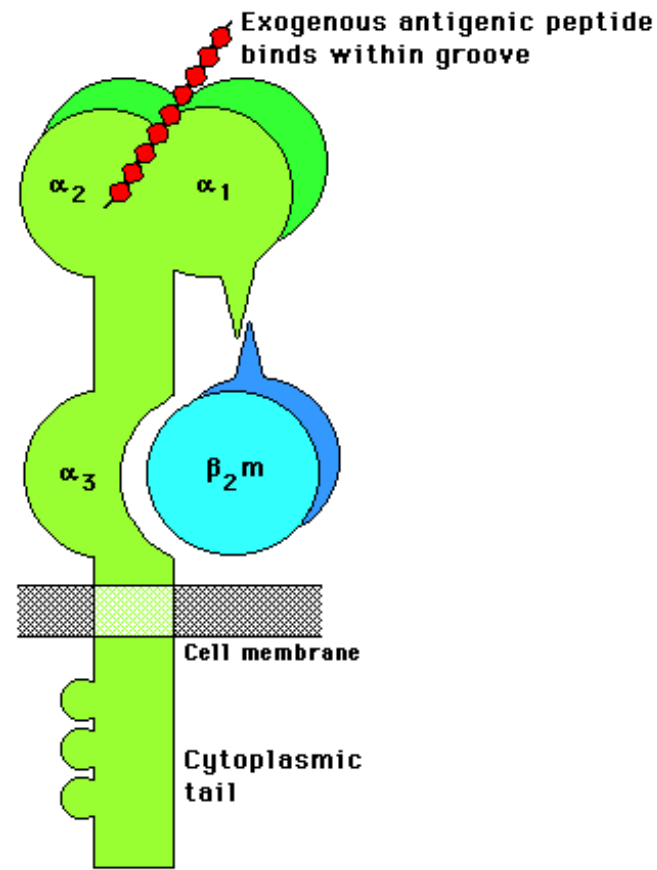
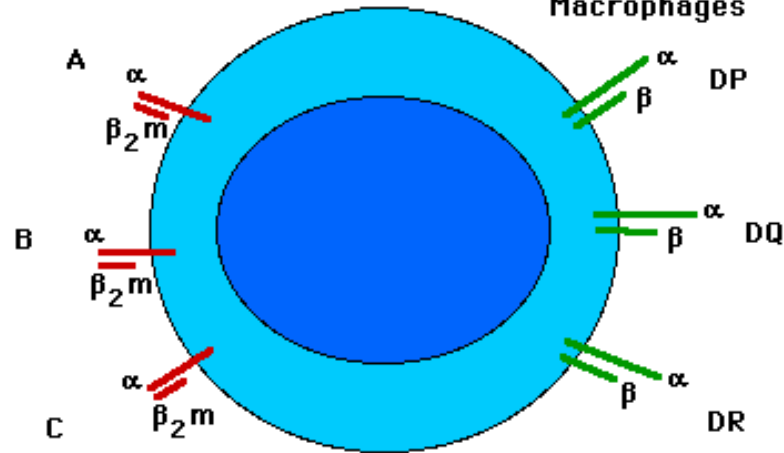


- nezralé thymocyty z kostní dřeně podstupují „**T-cell receptor (TCR) rearrangement**“
- krok 1: CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> thymocyty v prostředí thymu podstupují tzv. **MHC restrikci**, tj. pouze ty CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> thymocyty, které interagují a MHC-prezentovanými antigeny na epiteliálních bb. thymu dostávají signály k přežití (tj. anti-apoptotické) = **pozitivní selekce**
  - ostatní jsou odstraněny **apoptózou**
- krok 2: spočívá v **negativní selekci** thymocytů, které přežily krok 1
  - thymocyty reagující (asociující) s vlastními MHC a antigeny jsou odstraněny **apoptózou**
  - zbývající thymocyty pak maturují do CD4<sup>+</sup> T-helper (Th) nebo CD8<sup>+</sup> cytotoxických (Tc) bb.
    - tj. exprimují již jen dané znaky

# Role MHC v selekci T lymfocytů

**MHC Class I:**  
All nucleated cells

**MHC Class II:**  
B cells  
APC's  
Macrophages



Human HLA complex

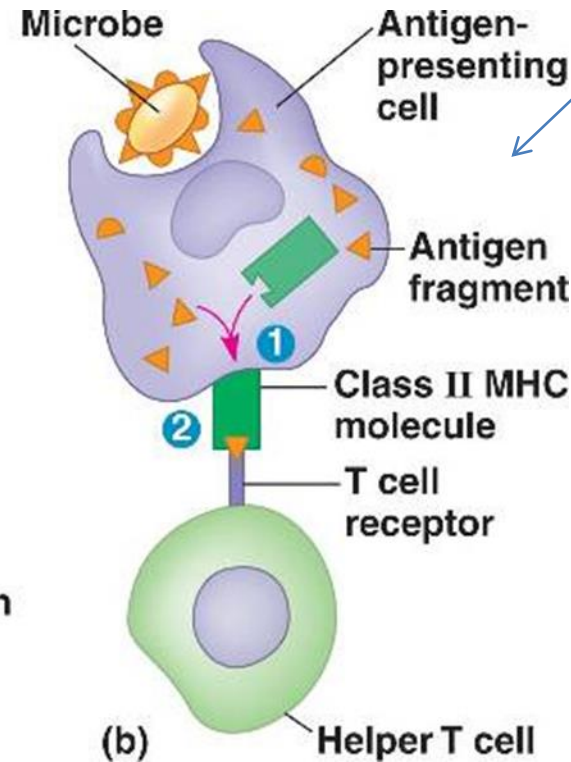
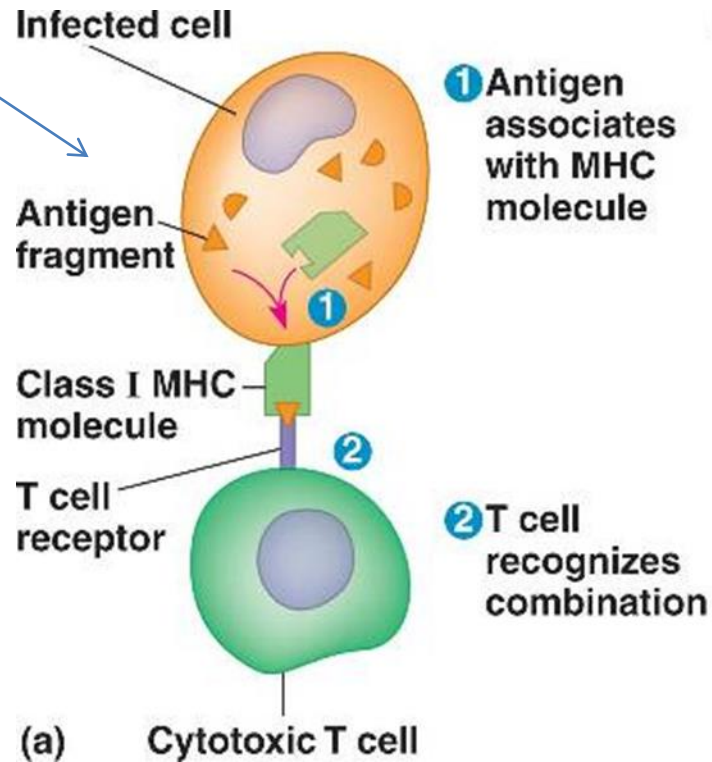
Complex	HLA							
MHC class	II			III		I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
Gene products	DP αβ	DQ αβ	DR αβ	C' proteins	TNF-α TNF-β	HLA-B	HLA-C	HLA-A



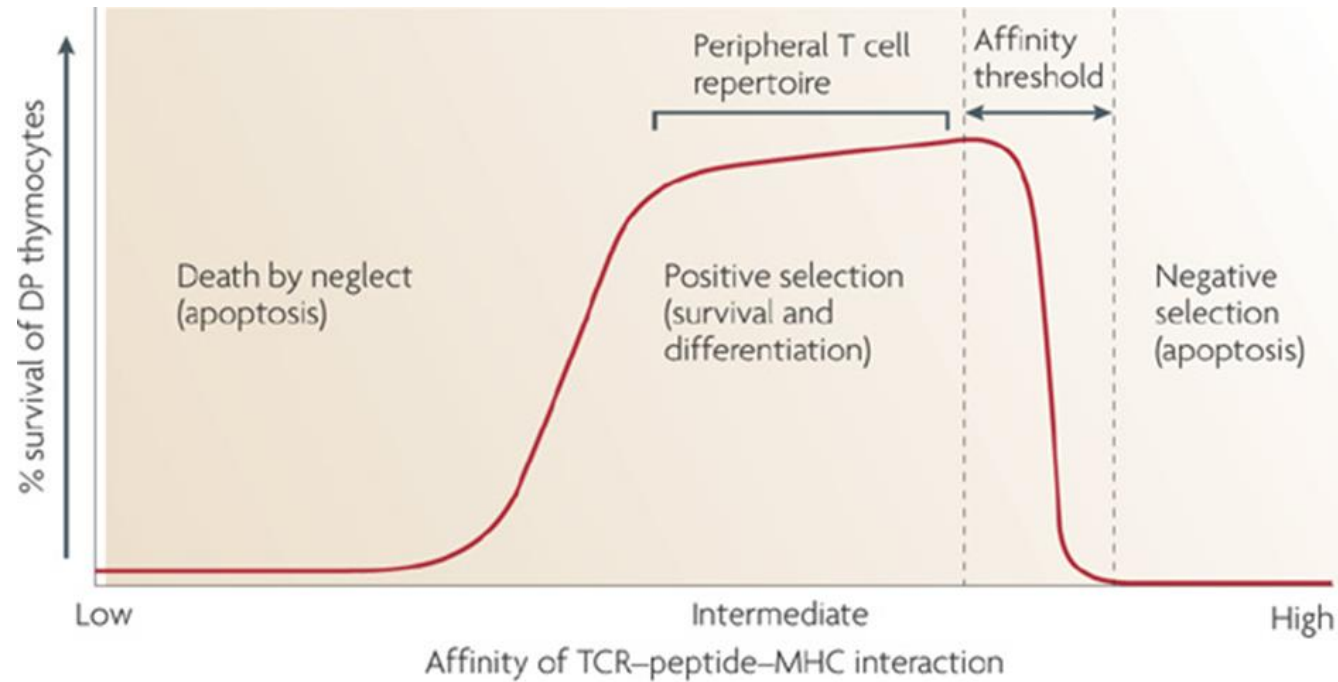
# Peptide generation & loading on MHC

z cytoplazmy (např. virové)  
proteazom (+IFN $\gamma$ )  
kratší délky

z endozomu (např.  
extracelulární fagocytované)  
lyzozomální proteázy  
delší délky

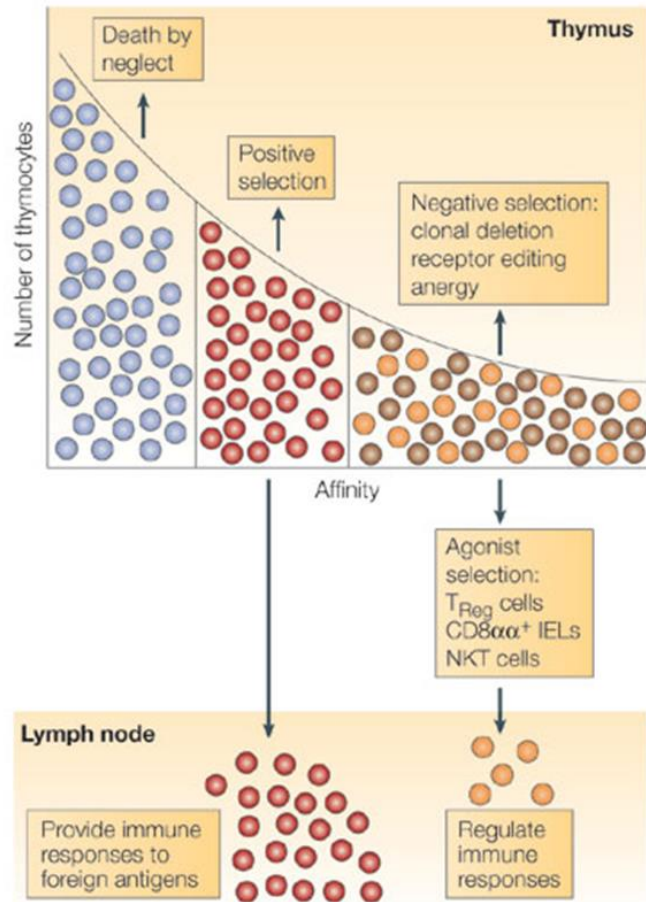


# Selekce T lymfocytů v thymu je podmíněna afinitou jejich TCR k antigenům/ peptidům MHC II



Nature Reviews | Immunology

# Kvantitativní hledisko



Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

- afinita T-lymf. receptoru (TCR) k vlastním peptid–MHC ligandům je naprosto zásadním parametrem určujícím osud nezralých thymocytů v thymu
  - progenitory, které žádnou nebo velmi malou afinitu jsou nepoužitelné a zaniknou (**die by neglect**)
    - toto je případ naprosté většiny thymocytů
  - jestliže má TCR nízkou až střední afinitu pro self-peptid–MHC, pak progenitor přežívá a diferencuje
    - tento proces se nazývá **pozitivní selekce**
  - jestliže má progenitor vysokou afinitu pro self-peptid–MHC, pak jsou možné následující scénáře:
    - (1) progenitor je odstraněn procesem **negativní selekce**
      - mechanismem klonální delecce (= apoptóza), je možný taky receptor editing či anergie (tj. přežití ale neschopnost reakce proti antigenu)
    - (2) z části vysoce afinitních self-reaktivních progenitorů se diferencují buňky s **'regulačním' fenotypem**
      - není úplně jasné co rozhoduje o konkrétním osudu vysoce self-reaktivního thymocytu, tedy jestli bude odstraněn negativní selekcí nebo diferencován v regulační T lymfocyt
      - příkladem regulačních T-lymfocytů jsou IEL (intestinal epithelial lymphocyte), NKT bb. (natural killer T cell), T<sub>Reg</sub> bb. (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cell)

# Thymus opouští kompetentní ale „naivní“ T lymfocyty, které musí být v případě potřeby aktivovány v periferii

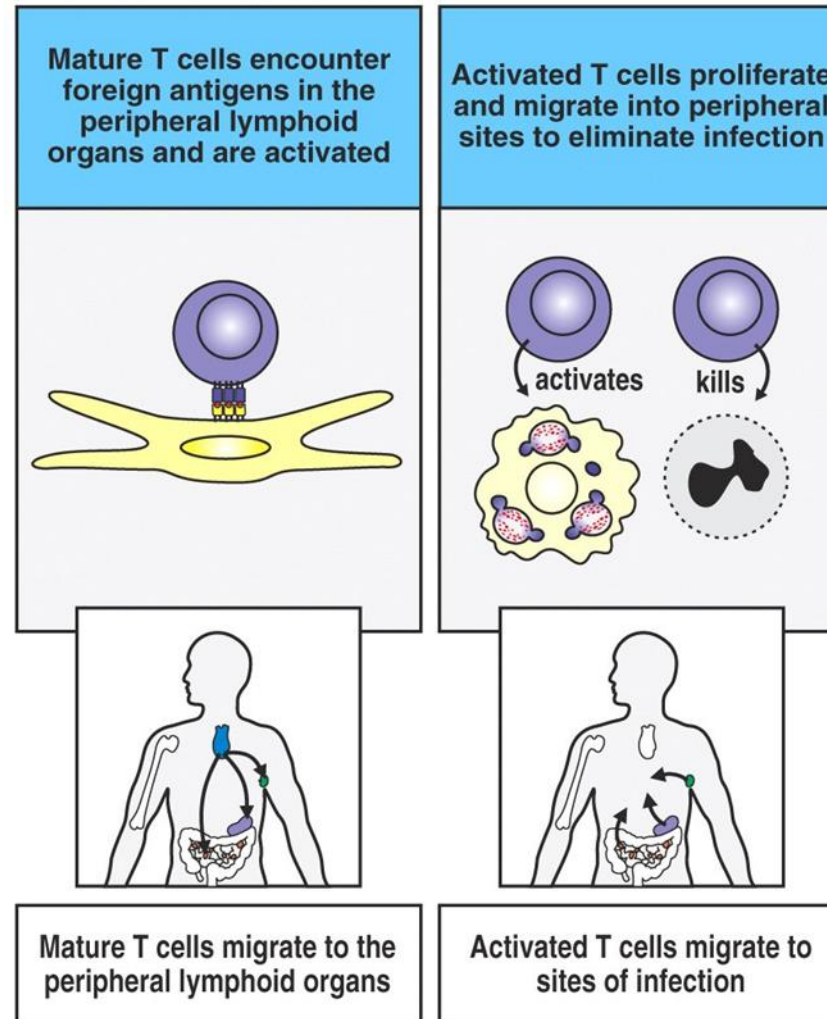


Figure 7-2 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Normální mechanismus aktivace T lymfocytů

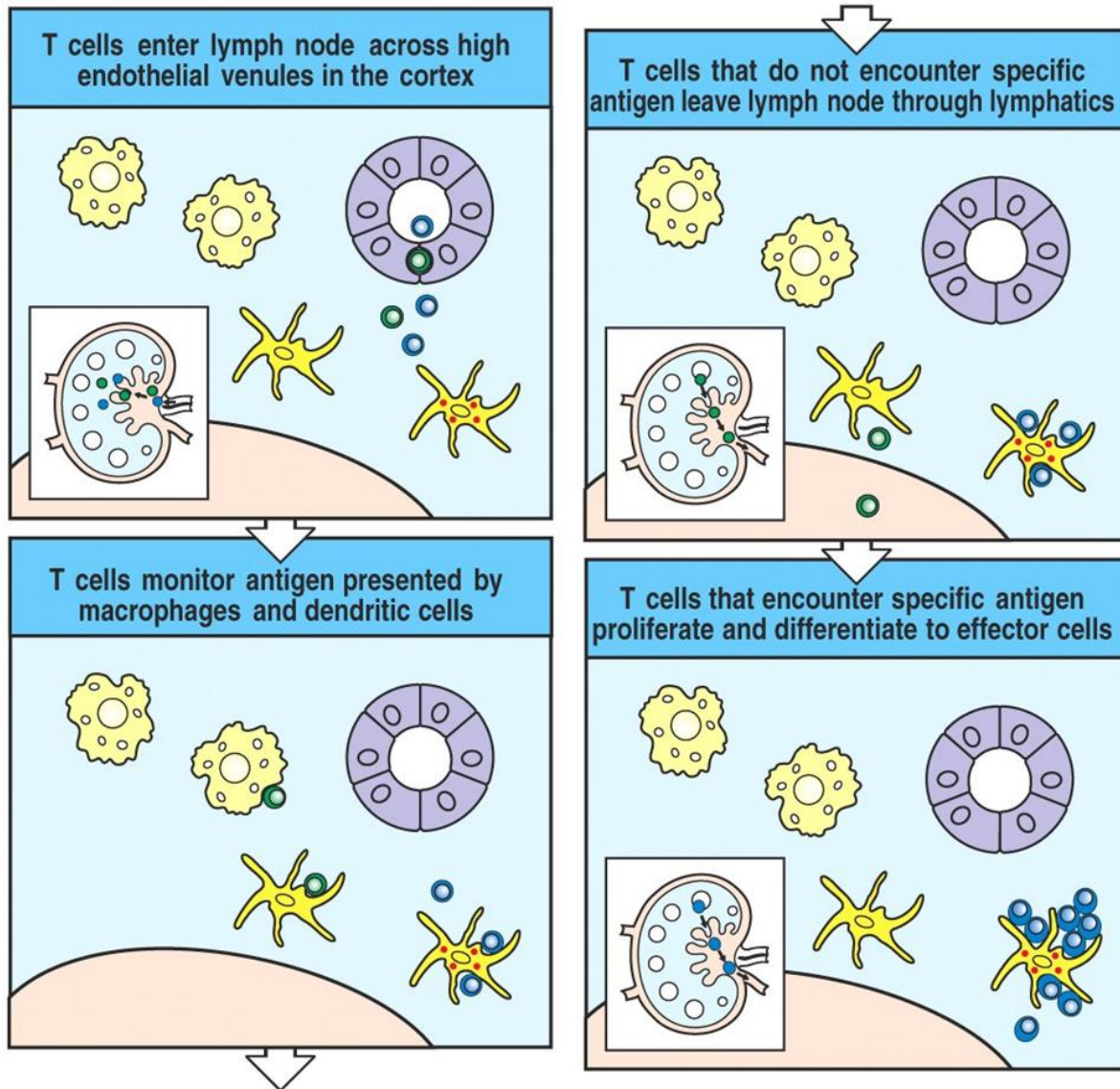
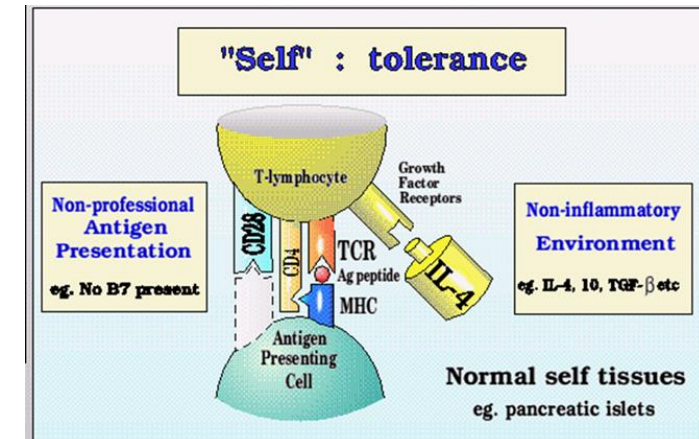
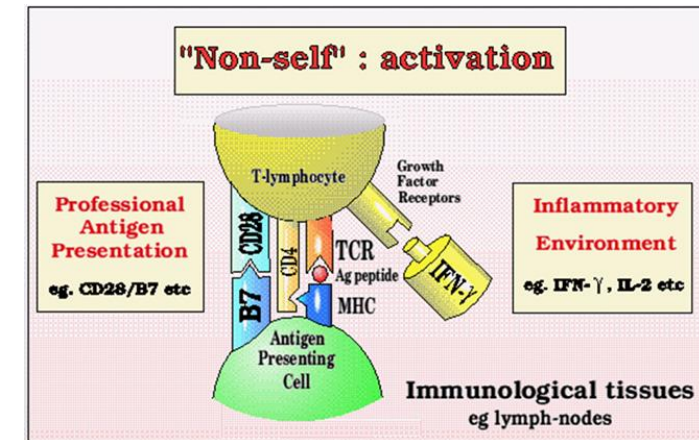
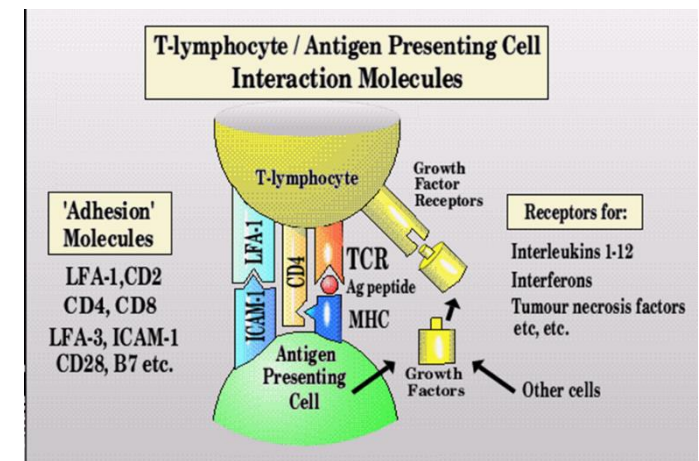


Figure 8-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- důležitým aspektem při příp. aktivaci T-lymfocytů je přítomnost signalizačních molekul v **lokálním mikroprostředí**
  - tj. v rámci architektury imunitního systému
  - tzn. pro-zánětlivé prostředí usměrňuje aktivaci jak T lymfocytů tak APCs
- prakticky to znamená, že infekce, které zpravidla navozují poškozením zánět doprovázený produkcí pro-zánětlivých cytokinů (např. interferon-gama) cirkulujících imunitním systémem (lymfatiky) do **lymfatických uzlin** umožňují v těchto specializovaných místech, kde dochází k prezentaci cizího antigenu APCs, aktivaci imunitní odpovědi

# Normální aktivace Th lymfocytů je zásadně závislá na „lokálním prostředí“

- T-lymfocyty exprimují **CD4 receptor pro MHC-II molekuly**
- antigeny infekčního organismu nebo cizorodé tkáně jsou zpracovány na peptidy v **APCs** (B-lymf., makrofágy a dendritické bb.) a tyto peptidy jsou navázány na MHC-II molekuly a rozpoznány T-lymfocyty pomocí jejich TCR
  - **MHC restrikce**
- celá řada dalších adhezních molekul, růstových faktorů a cytokinů jsou nezbytné pro signalizaci mezi T-lymfocytem a APCs
- pouze pokud jsou všechny tyto signály korektní, dojde k aktivaci T-lymfocytu
  - následná agresivní reakce spočívá v pomnožení přísl. klonu T-lymf. a zvýšení jejich schopnosti destruovat další infikované bb.
- většina molekul nutných k aktivaci viz výše není mimo imunitní systém dostupná (exprimovaná)
- v tomto případě i když je antigen rozpoznán T-lymfocytem, nenastane agresivní odpověď ale naopak se spíše podpoří tolerance
- toto proti-zánětlivé prostředí může být podpořeno **proti-zánětlivými cytokiny jako IL-4 a IL-10**, které mohou být produkovány zdravými tkáněmi nebo populací regulačních T-lymfocytů



# Aktivace T lymfocytů vede k jejich proliferaci ve funkčně různorodé efektorové buňky

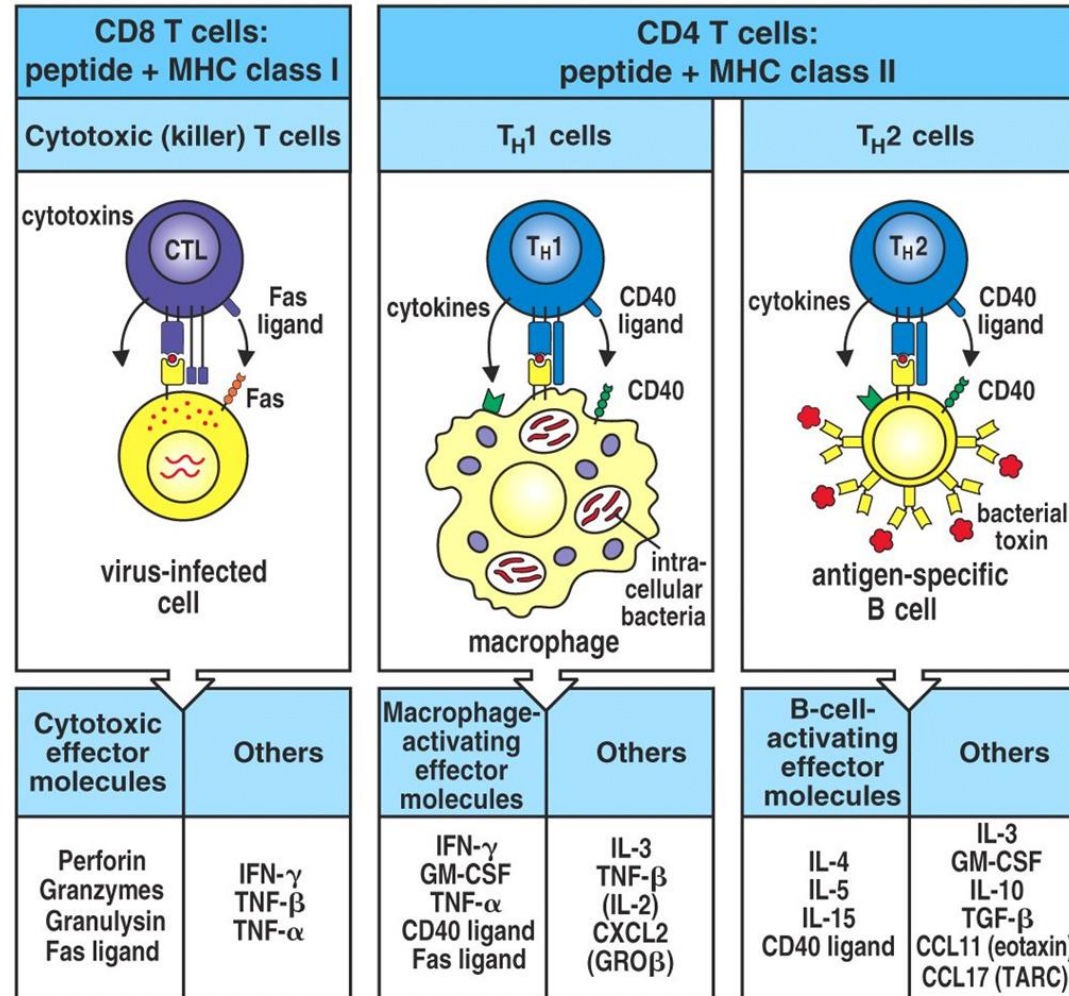


Figure 8-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Funkce T lymf. (CD4/CD8) se liší primárně podle jejich cytokinového profilu

Cytokine	T-cell source	Effects on					Effect of gene knockout
		B cells	T cells	Macrophages	Hematopoietic cells	Other somatic cells	
Interleukin-2 (IL-2)	Naive, T <sub>H</sub> 1, some CD8	Stimulates growth and J-chain synthesis	Growth	-	Stimulates NK cell growth	-	↓ T-cell responses IBD
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	T <sub>H</sub> 1, CTL	Differentiation IgG2a synthesis (mouse)	Inhibits T <sub>H</sub> 2 cell growth	Activation, ↑ MHC class I and class II	Activates NK cells	Antiviral ↑ MHC class I and class II	Susceptible to mycobacteria, some viruses
Lymphotoxin (LT, TNF- $\beta$ )	T <sub>H</sub> 1, some CTL	Inhibits	Kills	Activates, induces NO production	Activates neutrophils	Kills fibroblasts and tumor cells	Absence of lymph nodes Disorganized spleen

Figure 8-32 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cytokine	T-cell source	Effects on					Effect of gene knockout
		B cells	T cells	Macrophages	Hematopoietic cells	Other somatic cells	
Interleukin-3 (IL-3)	T <sub>H</sub> 1, T <sub>H</sub> 2, some CTL	-	-	-	Growth factor for progenitor hematopoietic cells (multi-CSF)	-	-
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	T <sub>H</sub> 1, some T <sub>H</sub> 2, some CTL	-	-	Activates, induces NO production	-	Activates microvascular endothelium	Resistance to Gram -ve sepsis
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	T <sub>H</sub> 1, some T <sub>H</sub> 2, some CTL	Differentiation	Inhibits growth ?	Activation Differentiation to dendritic cells	↑ Production of granulocytes and macrophages (myelopoiesis) and dendritic cells	-	-
Transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	CD4 T cells	Inhibits growth IgA switch factor	Inhibits growth, promotes survival	Inhibits activation	Activates neutrophils	Inhibits/ stimulates cell growth	Death at ~10 weeks

Figure 8-32 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cytokine	T-cell source	Effects on					Effect of gene knockout
		B cells	T cells	Macrophages	Hematopoietic cells	Other somatic cells	
Interleukin-4 (IL-4)	T <sub>H</sub> 2	Activation, growth IgG1, IgE ↑ MHC class II induction	Growth, survival	Inhibits macrophage activation	↑ Growth of mast cells	-	No T <sub>H</sub> 2
Interleukin-5 (IL-5)	T <sub>H</sub> 2	Mouse: Differentiation IgA synthesis	-	-	↑ Eosinophil growth and differentiation	-	Reduced eosinophilia
Interleukin-10 (IL-10)	T <sub>H</sub> 2, (human: some T <sub>H</sub> 1)	↑ MHC class II	Inhibits T <sub>H</sub> 1	Inhibits cytokine release	Co-stimulates mast cell growth	-	IBD

Figure 8-32 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Molekulární mechanismy periferní autotolerance

- **NEZBYTNÁ, CENTRÁLNÍ BY SAMA O SOBĚ NESTAČILA!!!**
  - není možné exprimovat všechny self-antigeny v thymu a zajistit eliminaci veškerého poolu auto-agresivních T lymfocytů
- (1) malé množství self-reaktivní lymfocytů (přeživších klonáníl delecí) nevyhnutelně uniká centrálním mechanismům a opouští thymus
  - autoreaktivní B & T lymfocyty jsou normálně přítomny u zdravých lidí
    - protože k tomu, aby byly **aktivovány potřebují mnoho dodatečných signálů zejm. od bb. nespecifické imunity**
      - a tyto jsou obvykle dostupné při infekci nebo poškození tkání
- (2) záměrné přežití některých autoreaktivních T bb. diferencovaných do periferních Treg podporuje imunitní toleranci
  - CD4+CD25+ tvoří cca 5 - 10% všech CD4 bb.
  - jejich vývoj a udržování je vysoce závislé na ko-stimulaci a IL-2
  - Treg exprimují CD25, TNF $\alpha$  receptor, CTLA-4 a Foxp3
  - lokálně ve tkáních kontrolují intenzitu zánětové odpovědi přímým efektem an efektorové T lymfocyty nebo dendritické bb.
  - suprese zánětové odpovědi je rovněž závislá na cytokinech (TGF- $\beta$ / IL-10)

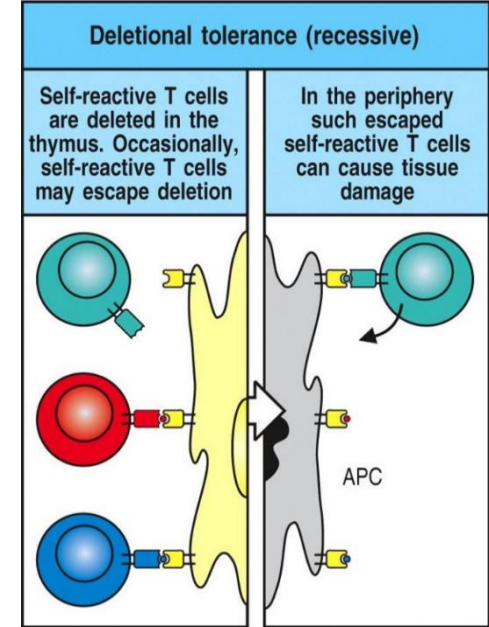
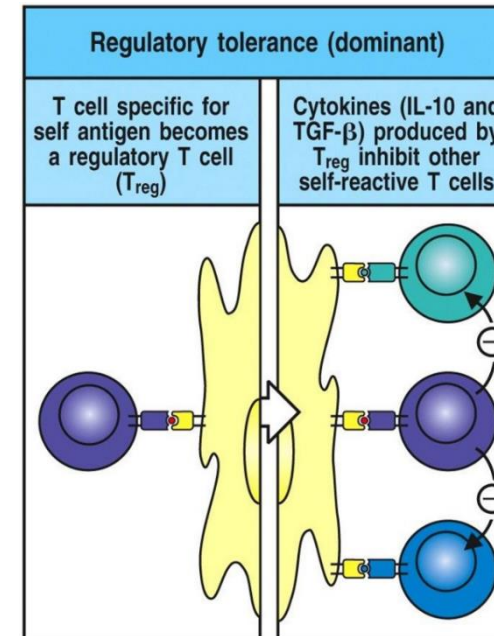
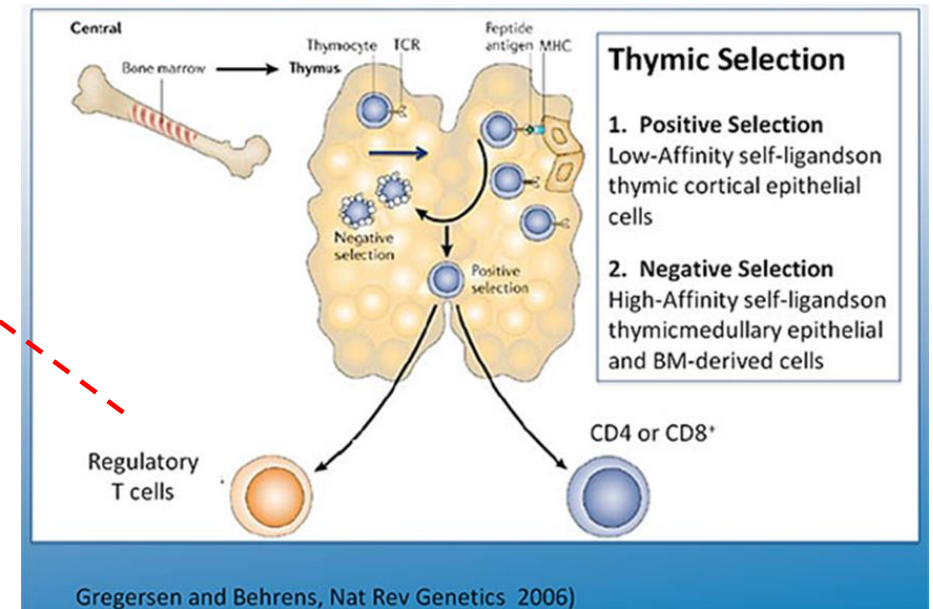
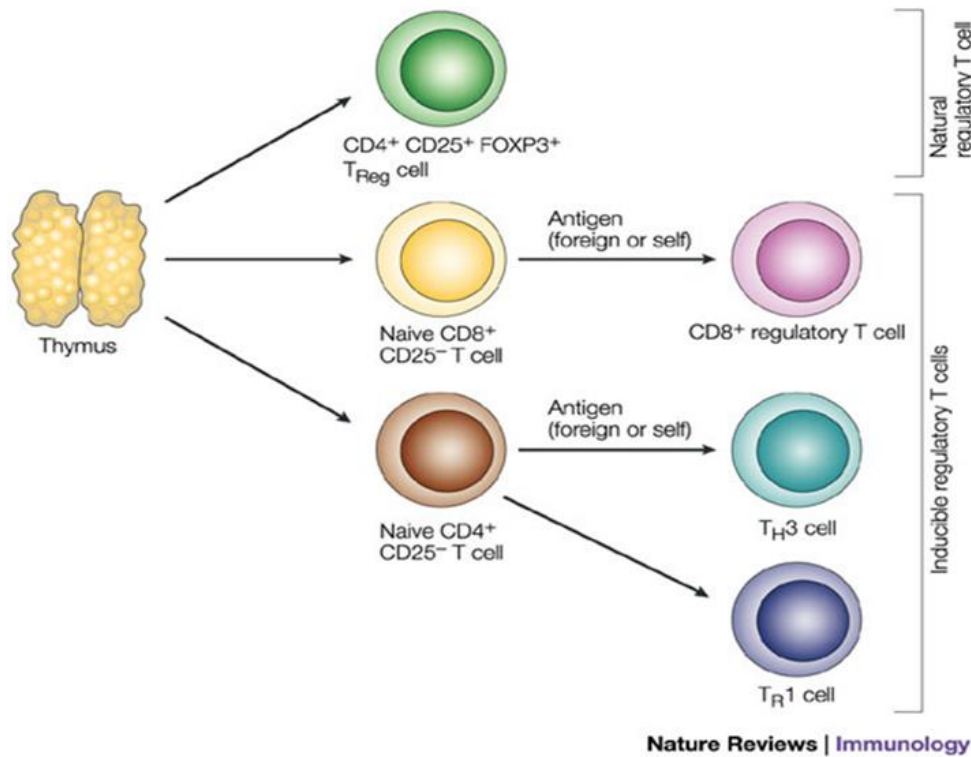


Figure 13-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Existují ještě další (CD25-) subpopulace supresorových Treg lymfocytů které jsou **inducibilní**



# Shrnutí mechanismů autotolerance

Layers of self-tolerance		
Type of tolerance	Mechanism	Site of action
Central tolerance	Deletion Editing	Thymus Bone marrow
Antigen segregation	Physical barrier to self-antigen access to lymphoid system	Peripheral organs (eg, thyroid, pancreas)
Peripheral anergy	Cellular inactivation by weak signaling without co-stimulus	Secondary lymphoid tissue
Regulatory cells	Suppression by cytokines, intercellular signals	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Cytokine deviation	Differentiation to T <sub>H</sub> 2 cells, limiting inflammatory cytokine secretion	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation
Clonal exhaustion	Apoptosis post-activation	Secondary lymphoid tissue and sites of inflammation

Figure 13-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# AKTIVAČNÍ A EFEKTOROVÉ MECHANIZMY AUTOIMUNITY

# Molekulární mechanismy abnormální B nebo T cell aktivace, tj. autoimunity

- (1) **geneticky** podmíněné selhání centrální nebo periferní auto-tolerance
- (2) mechanismy spojené s **infekcí**
  - produkce **pro-zánětlivých/ko-stimulačních molekul**
  - zkřížená reaktivita (molekulární **mimikry**)
  - **polyklonální aktivace B lymfocytů** viry a bakteriemi
- (3) uvolnění původně **sekvestrovaných antigenů**
  - mnohá místa v organismu jsou tzv. „imunologicky privilegovaná“
- (4) **hapteny** se mohou (např. po vazbě na povrchy) stát imunogenními
- (5) nepřiměřeně vysoká, **abnormální MHC exprese**

# Molekulární mechanismy abnormální B nebo T cell aktivace, tj. autoimunity

- (1) **geneticky** podmíněné selhání centrální nebo periferní auto-tolerance

# Příklad (1): APS 1 – geneticky podmíněné selhání negativní selekce v thymu

- autoimunní polyglandulární syndrom typu 1 (APS1)
- autozomálně recesivní
- defektní gen AIRE (AutoImmune Regulator), chromosom 21q22.3
  - AIRE protein - transkripční faktor exprimovaný v lymfoidních orgánech
- role v indukci imunitní tolerance
  - kontroluje expresi důležitých „self-antigenů“, zejm. těch, které jsou jinak exprimovány jen v endokrinních žlázách, na úrovni epiteliálních buněk thymu

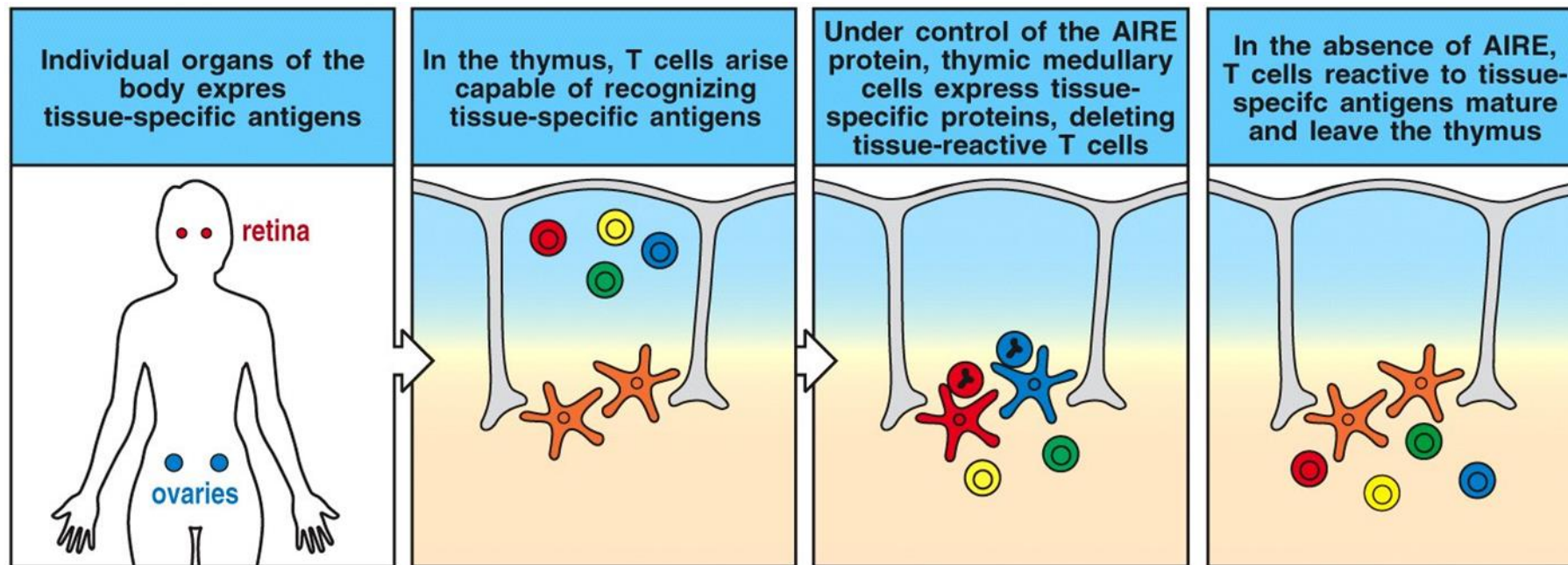
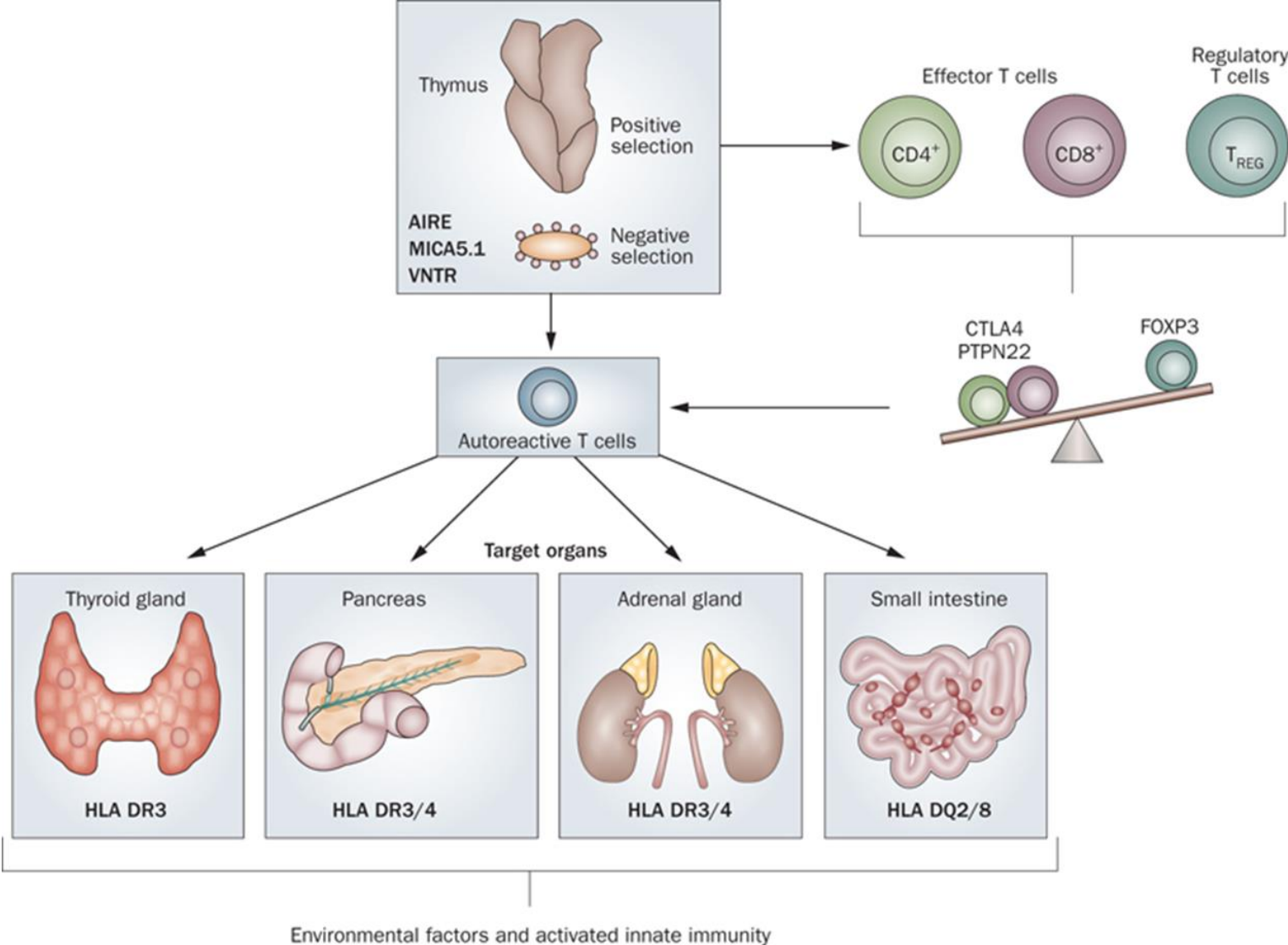


Figure 13-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Endokrinopatie u APS 1





# Genetická predispozice k autoimunitním nemocem

- silná (často monogenní)
  - skupina autoimunitních polyglandulárních syndromů
    - defekt AIRE = APS 1 (syn. APECED (autoimunní polyendokrinopatie – candidiasis - ektodermální dystrofie), Whitakerův syndrom)
      - M. Addison, + hypoparathyreoidismus, další
    - heterogenní genetický defekt = APS 2 (Schmidtův syndrom)
      - M. Addison, hypothyreoidismus, T1DM
    - defekt FoxP3 = IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked)
- polygenní
  - MHC alely
  - jiné geny

Associations of HLA serotype with susceptibility to autoimmune disease			
Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4–5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10–20
Type I insulin-dependent diabetes mellitus	DR3/DR4 heterozygote	~25	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4–5

Figure 13-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

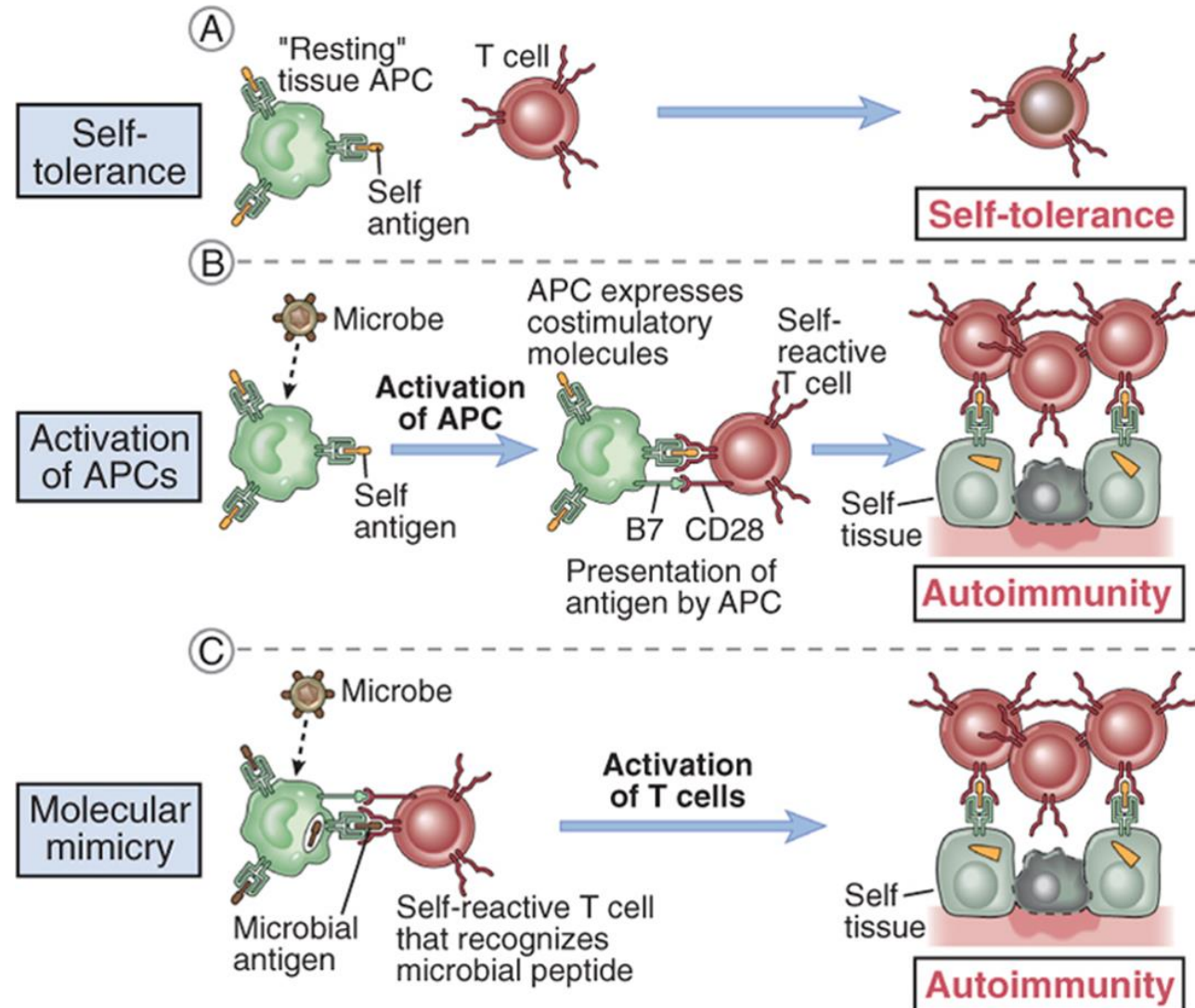
# Příklady non-MHC genetických variant asociovaných s rizikem autoimunitních nemocí

Gene	Phenotype of mutant or knockout mouse	Mechanism of failure of tolerance	Human disease?
AIRE	Destruction of endocrine organs by antibodies, lymphocytes	Failure of central tolerance	Autoimmune polyendocrine syndrome (APS)
C4	SLE	Defective clearance of immune complexes; failure of B cell tolerance?	SLE
CTLA-4	Lymphoproliferation; T cell infiltrates in multiple organs, especially heart; lethal by 3-4 weeks	Failure of anergy in CD4 <sup>+</sup> T cells	CTLA-4 polymorphisms associated with several autoimmune diseases
Fas/FasL	Anti-DNA and other autoantibodies; immune complex nephritis; arthritis; lymphoproliferation	Defective deletion of anergic self-reactive B cells; reduced deletion of mature CD4 <sup>+</sup> T cells	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)
FoxP3	Multi-organ lymphocytic infiltrates, wasting	Deficiency of regulatory T cells	IPEX
IL-2; IL-2R $\alpha/\beta$	Inflammatory bowel disease; anti-erythrocyte and anti-DNA autoantibodies	Defective development, survival or function of regulatory T cells	None known
SHP-1	Multiple autoantibodies	Failure of negative regulation of B cells	None known
PTPN22	Increased lymphocyte proliferation, antibody production	Reduced inhibition by tyrosine phosphatase?	PTPN22 polymorphisms are associated with several autoimmune diseases

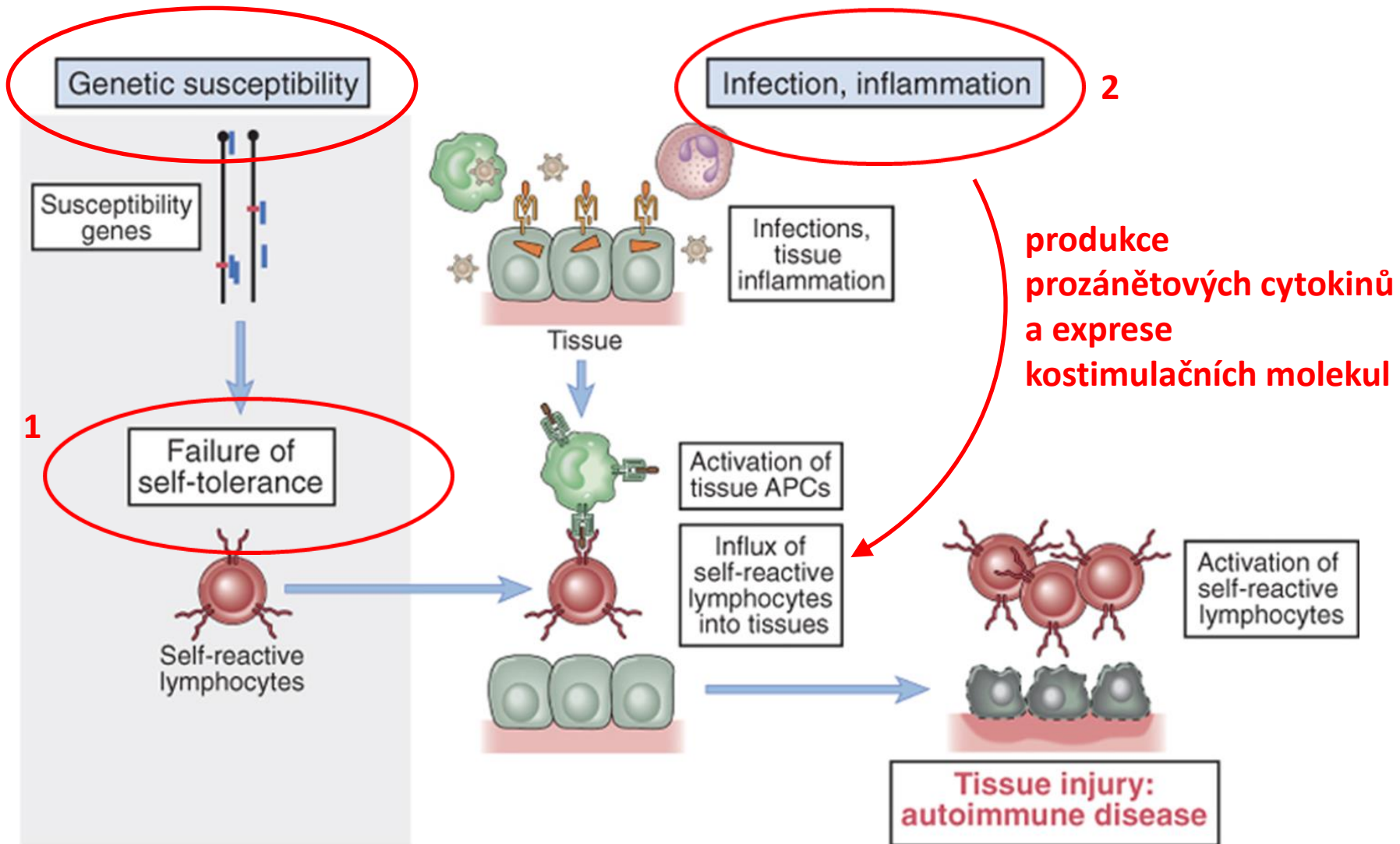
# Molekulární mechanismy abnormální B nebo T cell aktivace, tj. autoimunity

- (1) **geneticky** podmíněné selhání centrální nebo periferní auto-tolerance
- (2) mechanismy spojené s **infekcí**
  - produkce **pro-zánětlivých/ko-stimulačních molekul**
  - zkřížená reaktivita (molekulární **mimikry**)
  - **polyklonální aktivace B lymfocytů** viry a bakteriemi

# Příklad (2): Role infekcí v rozvoji autoimunity



# Mechanismy (1) a (2), tj. infekce či poškození tkáně na pozadí genetické dispozice, představují nejčastější mechanismy autoimunity



# Molekulární mimikry

- sekvenční nebo strukturní identita nebo podobnost mikrobů s tkáněmi hostitele
  - auto-agresivní reakce je pak totožná jako ta účastníci se eliminace patogenu
  - avšak i zde je velmi častá spoluúčasť genetické predispozice
    - zejm. nosiči některých MHC II alel
    - ale též MHC I – např. HLA B27

Associations of infection with immune-mediated tissue damage		
Infection	HLA association	Consequence
Group A <i>Streptococcus</i>	?	Rheumatic fever (carditis, polyarthritis)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HLA-B27	Reiter's syndrome (arthritis)
<i>Shigella flexneri</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>	HLA-B27	Reactive arthritis
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HLA-DR2, DR4	Chronic arthritis in Lyme disease
Coxsackie A virus, Coxsackie B virus, echoviruses, rubella	HLA-DQ2, HLA-DQ8 DR4	IDDM

Figure 11-30 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

**TABLE 20-3 MOLECULAR MIMICRY BETWEEN PROTEINS OF INFECTIOUS ORGANISMS AND HUMAN HOST PROTEINS**

Protein*	Residue†	Sequence‡
Human cytomegalovirus IE2	79	P D P L G R P D E D
HLA-DR molecule	60	V T E L G R P D A E
Poliovirus VP2	70	S T T K E S R G T T
Acetylcholine receptor	176	T V I K E S R G T K
Papilloma virus E2	76	S L H L E S L K D S
Insulin receptor	66	V Y G L E S L K D L
Rabies virus glycoprotein	147	T K E S L V I I S
Insulin receptor	764	N K E S L V I S E
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	186	S R Q T D R E D E
HLA-B27 molecule	70	K A Q T D R E D L
Adenovirus 12 E1B	384	L R R G M F R P S Q C N
α-Gliadin	206	L G Q G S F R P S Q Q N
Human immunodeficiency virus p24	160	G V E T T T P S
Human IgG constant region	466	G V E T T T P S
Measles virus P3	13	L E C I R A L K
Corticotropin	18	L E C I R A C K
Measles virus P3	31	E I S D N L G Q E
Myelin basic protein	61	E I S F K L G Q E

\*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

†Each number indicates the position in the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

‡Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from MBA Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.

# Revmatická horečka jako příklad molekulární mimikry

- Etiologie: beta-hemolytický Streptococcus sk. A (tonzilitida, faryngitida)
- Patogeneze: Ab reagují s antigeny pojivové tkáně u vnímavých (disponovaných) jedinců → autoimunitní reakce (za 2-3 týdny) → zánět (T lymfocyty, makrofágy) → pojivová tkáň srdce (= chlopně), kůže, mozek, klouby
- Akutní revmatická horečka – akutní zánět
  - srdce – pankarditida, endokarditika, myokarditida
  - kůže – erythema marginatum
  - CNS – chorea minor (Sydenhamova, „tanec sv. Víta“)
  - migrující polyartritida
- Chronická revmatická horečka
  - deformity srdečních chlopní
    - nejtypičtěji mitrální stenóza

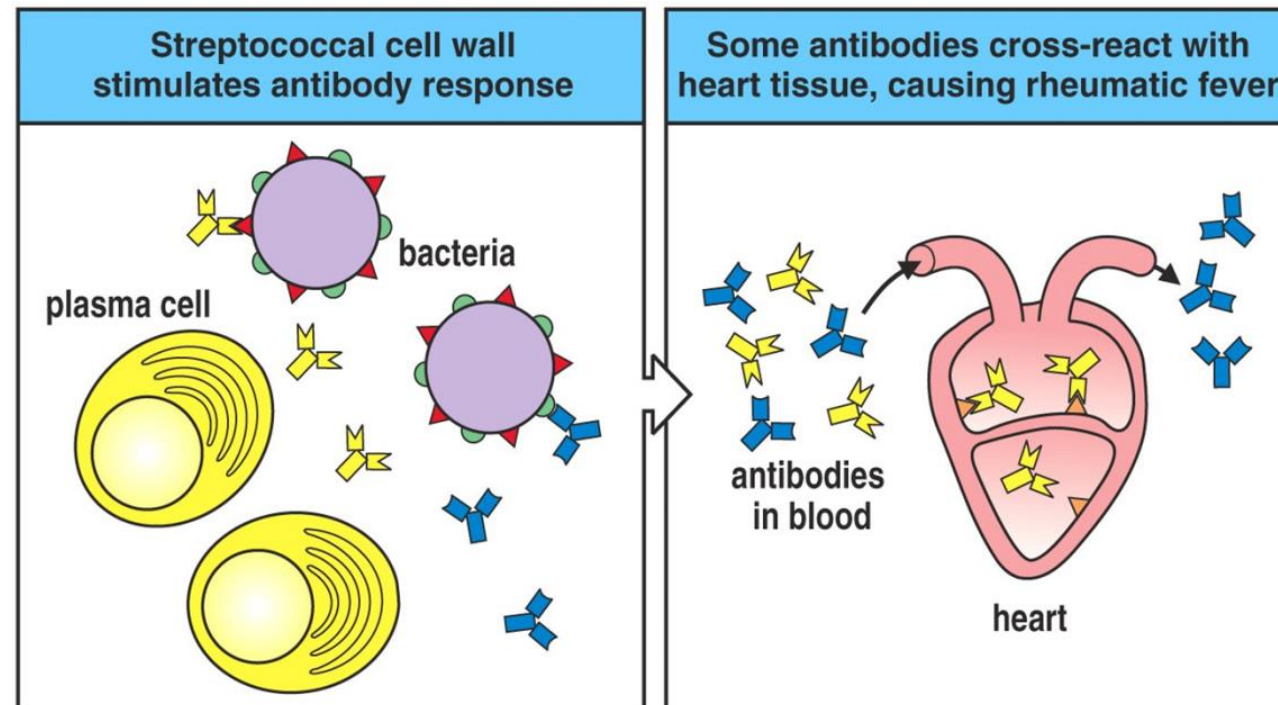


Figure 11-29 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)



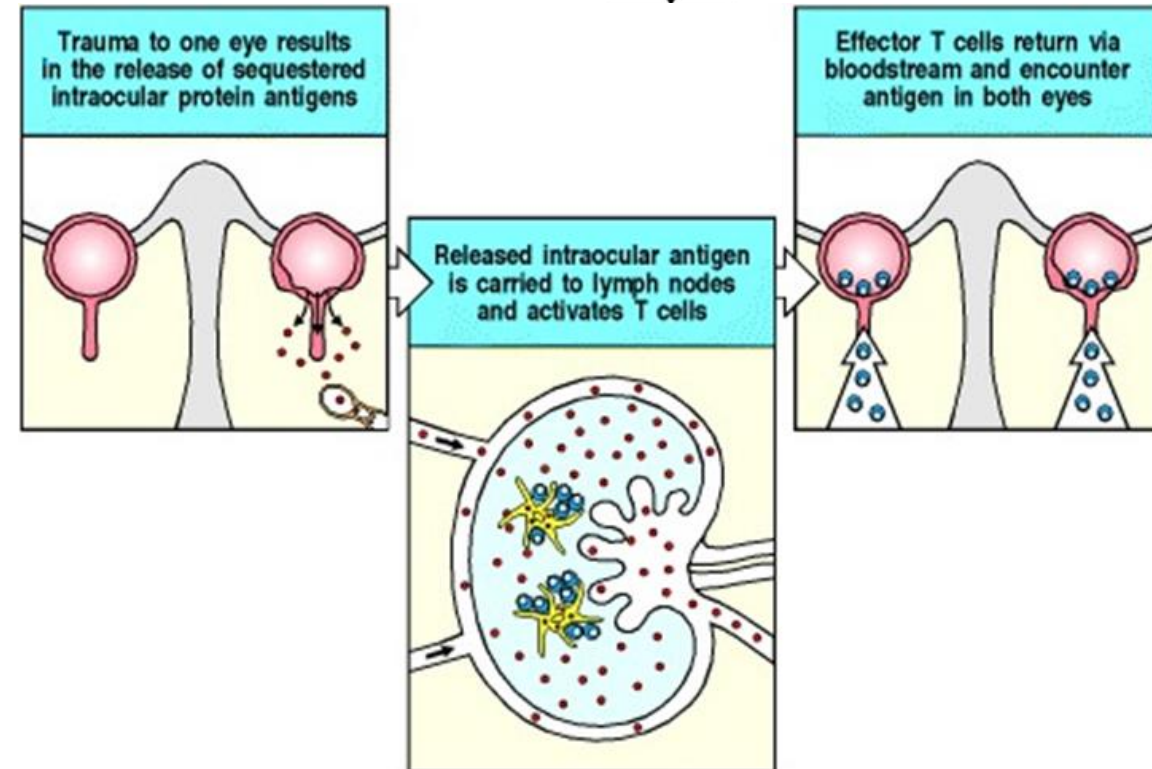
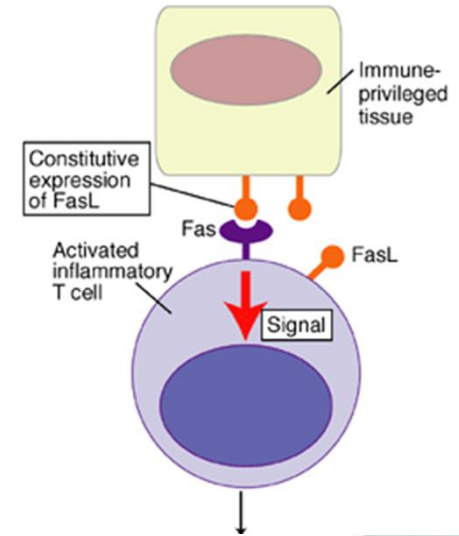
# Molekulární mechanismy abnormální B nebo T cell aktivace, tj. autoimunity

- (1) **geneticky** podmíněné selhání centrální nebo periferní auto-tolerance
- (2) mechanismy spojené s **infekcí**
  - produkce **pro-zánětlivých/ko-stimulačních molekul**
  - zkřížená reaktivita (molekulární **mimikry**)
  - **polyklonální aktivace B lymfocytů** viry a bakteriemi
- (3) uvolnění původně **sekvestrovaných antigenů**
  - mnohá místa v organismu jsou tzv. „imunologicky privilegovaná“

# Příklad (3): Ztráta „imunitní privilegovanosti“

- dřívější představa „sekvastrovaných antigenů“
  - auto-antigeny jsou separovány od auto-reaktivních T-lymfocytů anatomickými bariérami
- byla nahrazena spíše funkčním konceptem „imunologického privilegia“
  - anatomické poměry mohou hrát svou roli
  - absence lymfatické drenáže
  - vysoká konstitutivní exprese FasL → apoptóza T lymf.
  - absence APCs
  - nízká exprese MHC I antigenů
  - vysoká exprese povrchových molekul inhibujících komplement
  - vysoká koncentrace proti-zánětvých cytokinů (např. TGFβ)
  - aj.
- příklady
  - oko → sympatická oftalmie jako následek penetrujících poranění
  - varlata → anti-sperm & orchitis
  - brain (BBB) → cirk. protilátky protik myelin basic protein jako následek poruchy integrity BBB
  - uterus (placenta) → aborty
  - vlasová folikl → alopecie

a Immune-privileged site:  
e.g. eye or reproductive organs



# Molekulární mechanismy abnormální B nebo T cell aktivace, tj. autoimunity

- (1) **geneticky** podmíněné selhání centrální nebo periferní auto-tolerance
- (2) mechanismy spojené s **infekcí**
  - produkce **pro-zánětlivých/ko-stimulačních molekul**
  - zkřížená reaktivita (molekulární **mimikry**)
  - **polyklonální aktivace B lymfocytů** viry a bakteriemi
- (3) uvolnění původně **sekvestrovaných antigenů**
  - mnohá místa v organismu jsou tzv. „imunologicky privilegovaná“
- (4) **hapteny** se mohou (např. po vazbě na povrchy) stát imunogenními
- (5) nepřiměřeně vysoká, **abnormální MHC exprese**

# Příklad (5): abnormální exprese antigenů MHC II. třídy v neimunitních bb.

- MHC II antigeny jsou normálně exprimovány pouze některými typy buněk!
- následkem patologické aktivace pro-zánětovými cytokiny (IFN $\gamma$ ) se toto může změnit
  - MHC II je pak exprimováno společně s tkáňově specifickými Ag
- může dojít k aktivaci auto-reaktivních T lymfocytů
- příklady
  - pankreas
    - $\beta$  bb. normálně exprimují velmi málo MHC I a vůbec MHC II
    - $\beta$  bb. u T1DM mají vysokou expresi MHC I a II
      - je to následek pro-zánětové stimulace při infekci?
  - podobně je tomu u v případě folikulárních buněk štítné žlázy
    - autoimunitní thyroditida (Hashimoto)

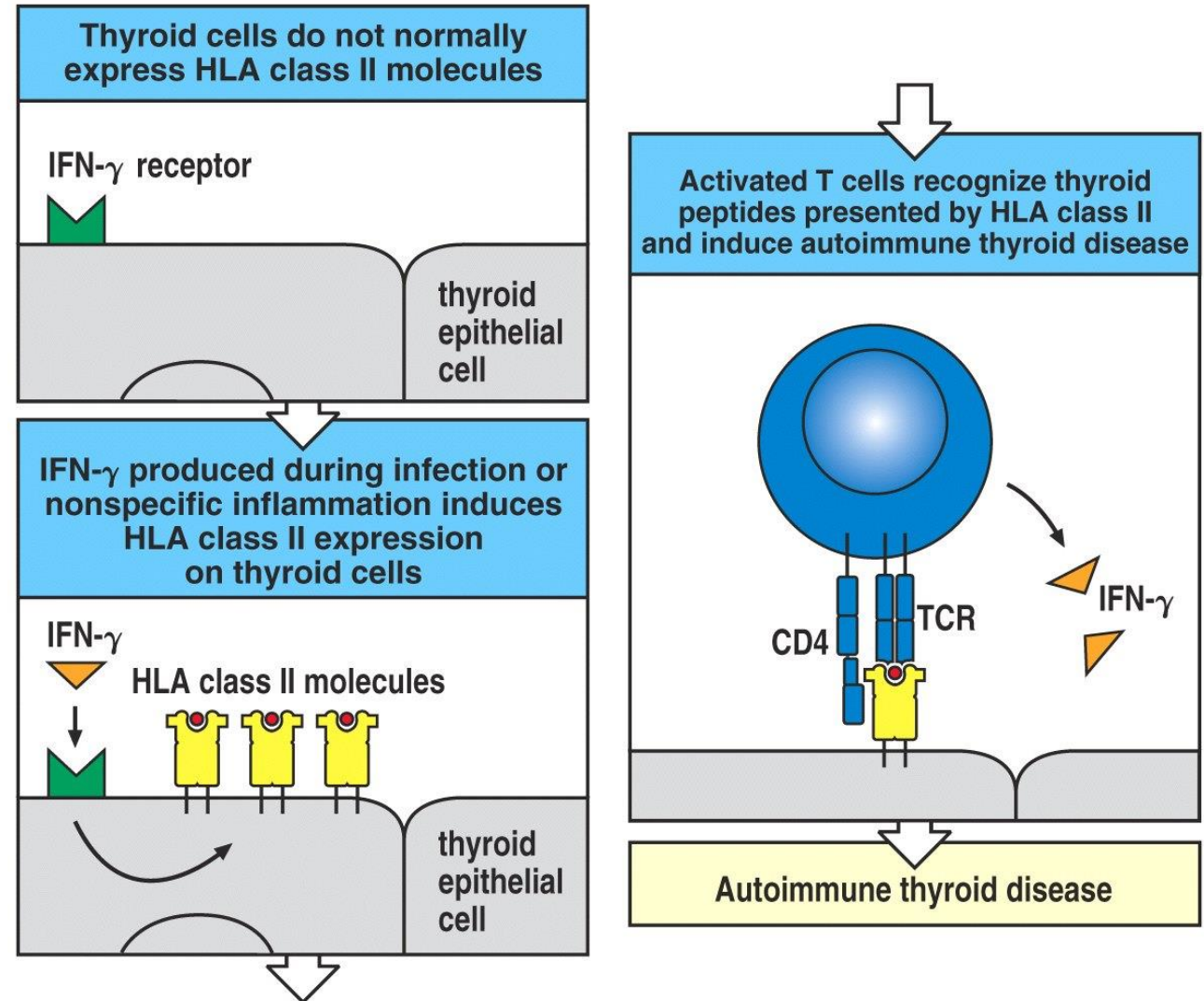
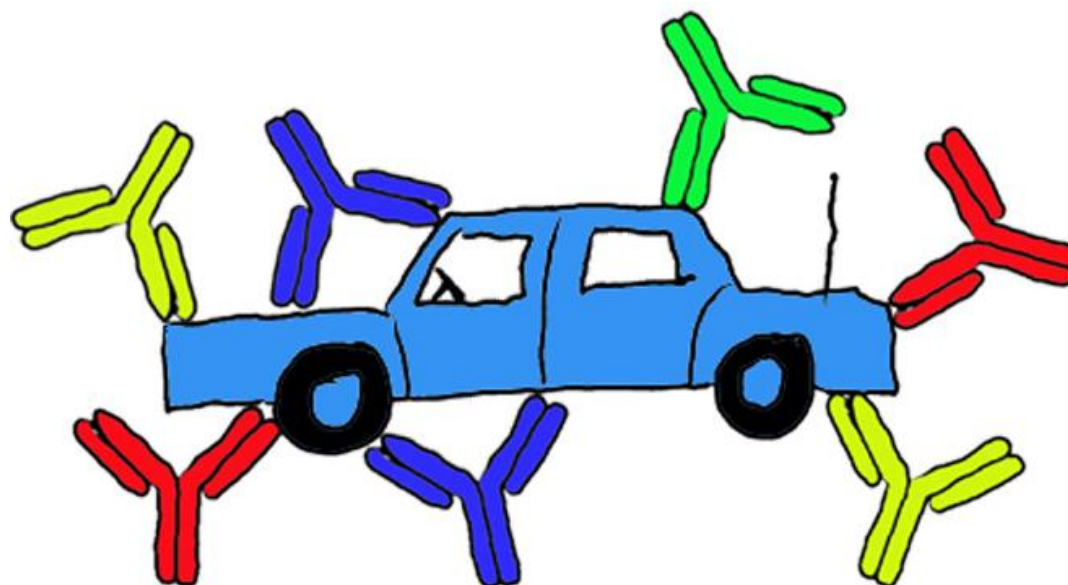


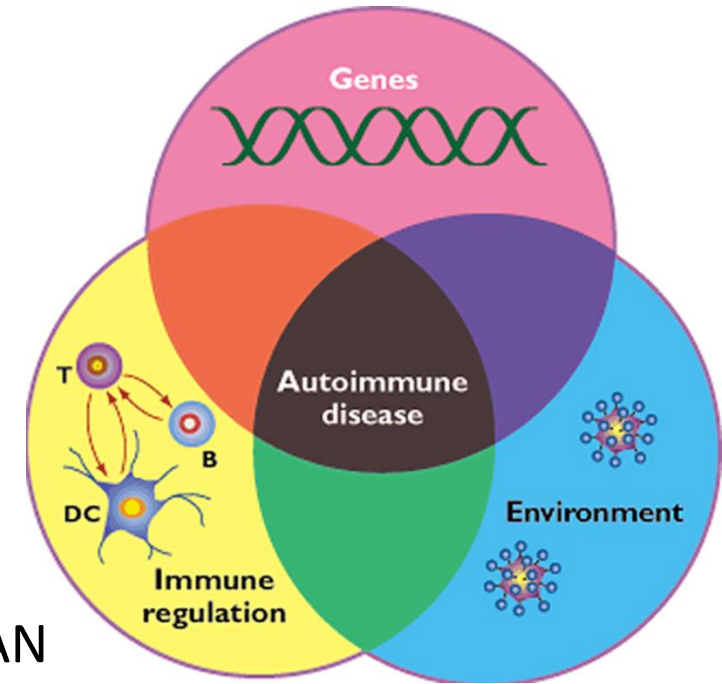
Figure 11-32 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)



# AUTOIMUNITA A PRINCIPY ETIOPATOGENEZE AUTOIMUNITNÍCH NEMOCÍ

# Autoimunitní nemoci (AN)

- postihují cca 3 - 5% populace
- jsou výsledkem **selhání mechanismů** normálně zajišťujících udržení **auto-tolerance** u B nebo T nebo obou typů lymfocytů
  - nicméně patologická autoimunitní odpověď je obvykle cílena na **omezené množství autoantigenů**, která vede k poškození tkání, je velmi specifická, většina imunitní tolerance zůstává zachována
- hlavní faktory, které přispívají k rozvoji AN jsou
  - **genetická** dispozice (obvykle polygenní)
  - **faktory vnějšího prostředí** jako spouštěče procesu
    - typicky infekce, deficit vitamínu D (a jiných mikronutrient?), výživa?, ...
- AN se mohou manifestovat jako nemoci
  - **systémové**
  - **orgánově specifické**
- různé efektorové mechanismy se podílí na poškození tkání u různých AN
  - (A) buňkami zprostředkovaná imunita (hypersenzitivní reakce typu IV)
  - (B) protilátkami zprostředkovaná imunita (hypersenzitivita typu II, III, V)
- **„epitope spreading“** (podílí se typicky na progresi a exacerbaci AN):
  - autoimunitní reakce původně namířená proti jednomu auto-antigenu, která poškodí danou tkáň tímto uvolní další antigeny, které stimulují imunitní odpověď



# Systemové vs. orgánově specifické AN

Organ-specific autoimmune diseases	Systemic autoimmune diseases
Type I diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Goodpasture's syndrome	Scleroderma
Multiple sclerosis	Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune pernicious anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis	

Figure 13-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# (A) Příklady buněčných (T-lymf. zprostředkovaných) AN

Disease	Specificity of pathogenic T cells	Human disease	Animal models
Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus	Islet cell antigens (insulin, glutamic acid decarboxylase, others)	Yes; specificity of T cells not established	NOD mouse, BB rat, transgenic mouse models
Rheumatoid arthritis	Unknown antigen in joint synovium	Yes; specificity of T cells and role of antibody not established	Collagen-induced arthritis, others
Multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis	Myelin basic protein, proteolipid protein	Yes; T cells recognize myelin antigens	EAE induced by immunization with CNS myelin antigens; TCR transgenic models
Inflammatory bowel disease (Crohn's, ulcerative colitis)	Unknown	Yes	Colitis induced by depletion of regulatory T cells, knockout of IL-10
Peripheral neuritis	P2 protein of peripheral nerve myelin	Guillain-Barre syndrome	Induced by immunization with peripheral nerve myelin antigens
Autoimmune myocarditis	Myocardial proteins	Yes (post-viral myocarditis); specificity of T cells not established	Induced by immunization with myosin or infection by Coxsackie virus



# (B) Příklady AN zprostředkovaných tkáňově specifickými protilátkami

Disease	Target antigen	Mechanisms of disease	Clinicopathologic manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Erythrocyte membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes	Hemolysis, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (gpIIb/IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (epidermal cadherin)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Vasculitis caused by ANCA	Neutrophil granule proteins, presumably released from activated neutrophils	Neutrophil degranulation and inflammation	Vasculitis
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous protein in basement membranes of kidney glomeruli and lung alveoli	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhage
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis, arthritis
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Antibody inhibits acetylcholine binding, down-modulates receptors	Muscle weakness, paralysis
Graves' disease (hyperthyroidism)	TSH receptor	Antibody-mediated stimulation of TSH receptors	Hyperthyroidism
Insulin-resistant diabetes	Insulin receptor	Antibody inhibits binding of insulin	Hyperglycemia, ketoacidosis
Pernicious anemia	Intrinsic factor of gastric parietal cells	Neutralization of intrinsic factor, decreased absorption of vitamin B <sub>12</sub>	Abnormal erythropoiesis, anemia

# AN podle typu převažující hypersens. reakce – typ II, III a IV

Autoimmune disease	Autoantigen	Consequence
<b>Antibody against cell-surface or matrix antigens (type II)</b>		
Autoimmune hemolytic anemia	Rh blood group antigens, I antigen	Destruction of red blood cells by complement and phagocytes anemia
Autoimmune thrombocytopenia purpura	Platelet integrin gplIb:IIIa	Abnormal bleeding
Goodpasture's syndrome	Non-collagenous domain of basement membrane collagen type IV	Glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage
Pemphigus vulgaris	Epidermal cadherin	Blistering of skin
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigens. Antibodies cross-react with cardiac muscle	Arthritis, myocarditis, late scarring of heart valves
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Hyperthyroidism
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Progressive weakness
Insulin-resistant diabetes	Insulin receptor (antagonist)	Hyperglycemia, ketoacidosis
Hypoglycemia	Insulin receptor (agonist)	Hypoglycemia

Figure 11-1 part 1 of 3 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

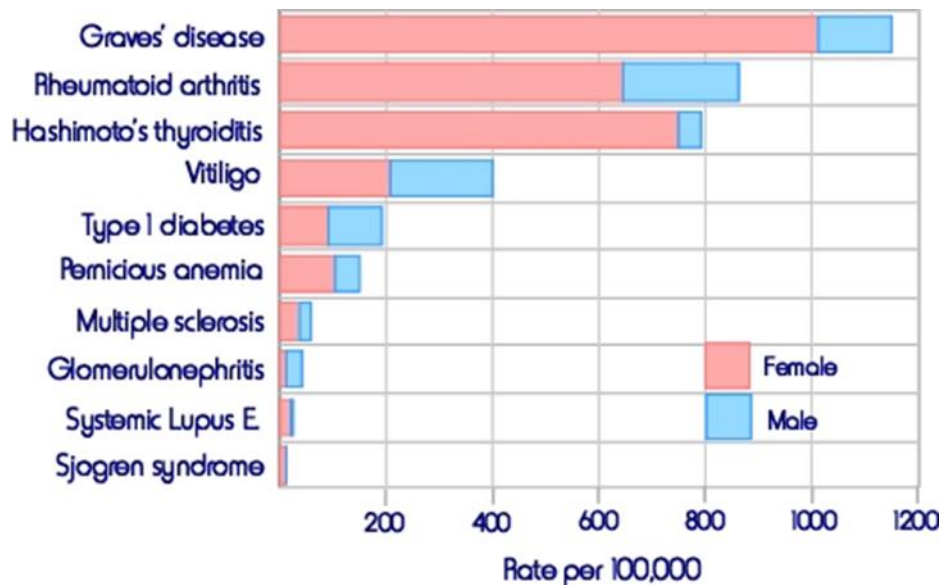
Autoimmune disease	Autoantigen	Consequence
<b>Immune-complex disease (type III)</b>		
Subacute bacterial endocarditis	Bacterial antigen	Glomerulonephritis
Mixed essential cryoglobulinemia	Rheumatoid factor IgG complexes (with or without hepatitis C antigens)	Systemic vasculitis
Systemic lupus erythematosus	DNA, histones, ribosomes, snRNP, scRNP	Glomerulonephritis, vasculitis, arthritis

Figure 11-1 part 2 of 3 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

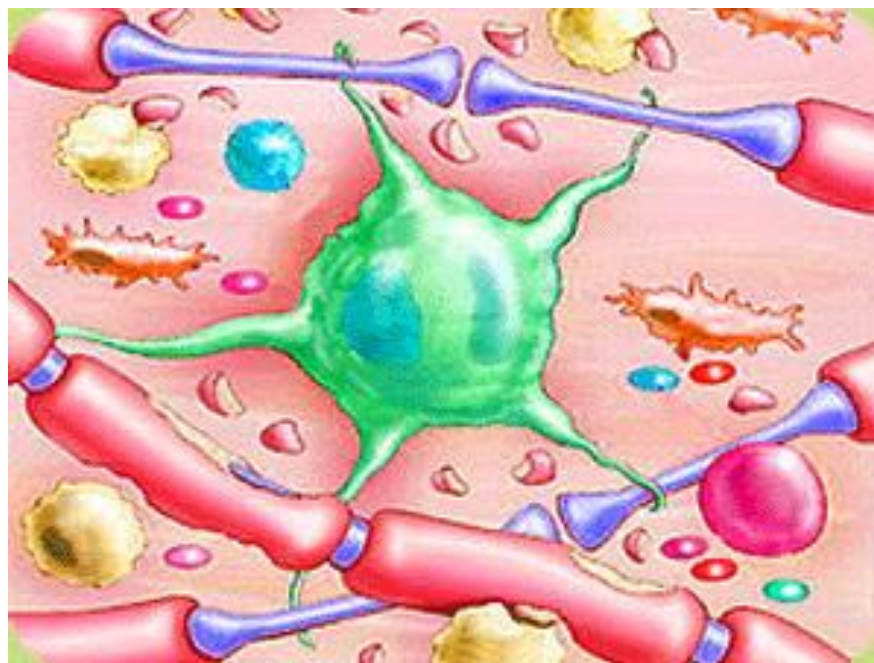
Autoimmune disease	Autoantigen	Consequence
<b>T cell-mediated disease (type IV)</b>		
Insulin-dependent diabetes mellitus	Pancreatic $\beta$ -cell antigen	$\beta$ -cell destruction
Rheumatoid arthritis	Unknown synovial joint antigen	Joint inflammation and destruction
Multiple sclerosis	Myelin basic protein, proteolipid protein	Brain degeneration. Paralysis
Celiac disease	Gluten modified by tissue transglutaminase	Malabsorption of nutrients Atrophy of intestinal villi

Figure 11-1 part 3 of 3 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Prevalence a pohlavně specifické rozdíly



- Pohlavní rozdíly v prevalenci AN mohou být z části připsány právě účinku pohlavních hormonů
  - významně ovlivňují genovou expresi (genomické účinky)
  - zjednodušeně řečeno estrogény mohou napomáhat rozvoji AN, zatímco testosteron tomu spíše brání
- Pohlavní rozdíly v intenzitě imunitní odpovědi
  - ♀ produkují vyšší titry protilátek a mají obecně silnější imunitní odpověď než ♂
  - ♀ mají mírně vyšší hladiny kortizolu než ♂
  - ♀ mají více CD4+ T-bb. a vyšší sérový IgM
- Těhotenství
  - ♀ během gravidity zvyšují intenzitu TH2-odpovědi
  - hormonální změny (placenta) ustavují silné proti-zánětové prostředí (společně s kortizolem)
  - nemoci zprostředkované TH2-odpovědí se v graviditě zhoršují
    - např. SLE
  - nemoci zprostředkované TH1-odpovědí se v graviditě zlepšují
    - např. RA nebo MS
  - některé nemoci zůstávají beze změny, ale mohou ovlivňovat fetus/dítě
    - např. Graves-Basedowova nemoc – přestup protilátek placentou
  - hodně AN vniká až postpartum
    - hypotéza mikrochimerismu
      - fetální buňky se dostávají do oběhu matky a perzistují zde velmi dlouho
      - na pozadí gen. dispozice ro může bít spouštěč
    - mužská DNA?



## PŘÍKLADY NĚKTERÝCH SYSTÉMOVÝCH AN (SLE A REVMATOIDNÍ ARTRITIDA)

# Systemový lupus erythematoses (SLE)

- postihuje mnoho orgánů s různou intenzitou
  - kůže (motýlový exantém)
  - cévy (vaskulitida)
  - ledviny (imunokomplexová glomerulonefritida)
  - klouby (artritidy, často migrující)
  - CNS (encefalopatie)
  - pleura
  - aj.
- imunitní mechanismy
  - abnormální aktivace DNA specifických B lymf. aktivací jejich TLR9 (váží CpG motivy patogenů) a DNA receptorů antigeny uvolněnými z apoptotických bb.
  - produkce Ab proti jaderným proteinům
    - dsDNA (double stranded)
    - RNA-protein komplexy
    - histony
  - tvoří se imunokomplexy (např. anti-dsDNA-DNA) a tyto se deponují na predilekčních místech (např. glomerulus, synovie, cévní stěna) nebo na místech zvýšené buněčné smrti/poškození a tudíž produkce DAMPs
    - toto vysvětluje vznik motýlového exantému po expozici UV-světlu (= indukuje apoptózu keratinocytů)
- velmi variabilní klinický průběh
  - 80% pacientů přežívá 10 let od dg.



# „Epitope spreading“ in SLE

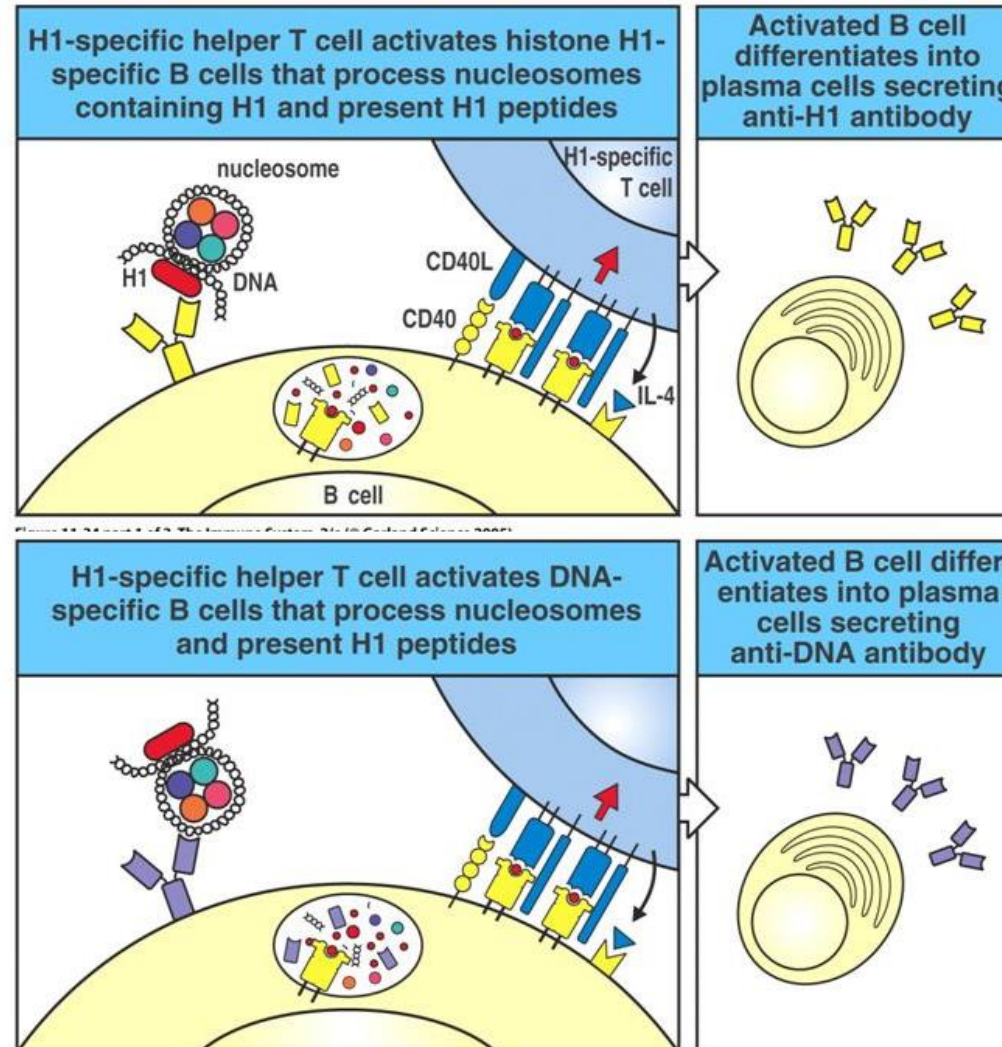
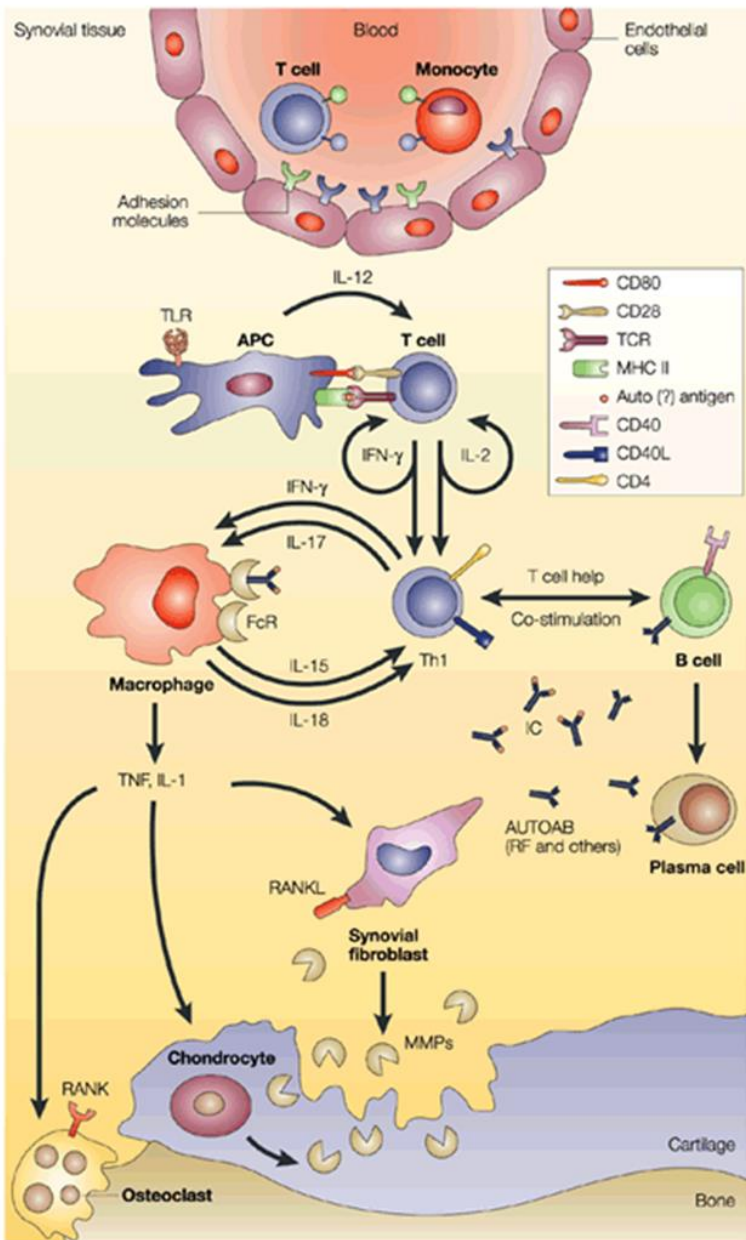


Figure 11-34 part 2 of 3 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Revmatoidní artritida (RA)

- jedna z nejč. AN
  - postihuje cca 1 - 2% celosvětové populace
  - 75% pacientů jsou ženy mezi 40 - 60 lety
- RA typicky vede k symetrickému postižení malých kloubů (iniciálně)
  - a rovněž k extra-artikulárním projevům zahrnujícím srdce, ledviny, oči aj.
- molekulární mechanismy
  - T-lymf. zprostředkovaná, ale jsou rovněž produkovány Ab
    - revmatoidní faktor (Rf): IgM (ale též IgG, IgD, ...) protilátka proti Fc fragmentu IgG
  - HLA-DR4 asociace (MHC II)
- mechanismus tkáňového poškození
  - invaze T lymf. do synovie a produkce pro-zánětlivých cytokinů
  - akumulace imunitních bb. v kloubu (kost, chrupavka, okolní tkáň) a chron. zánět
  - zánět vede k destrukci kloubu a zjizvení
  - později klouby deformují (typická ulnární deviace prstů)



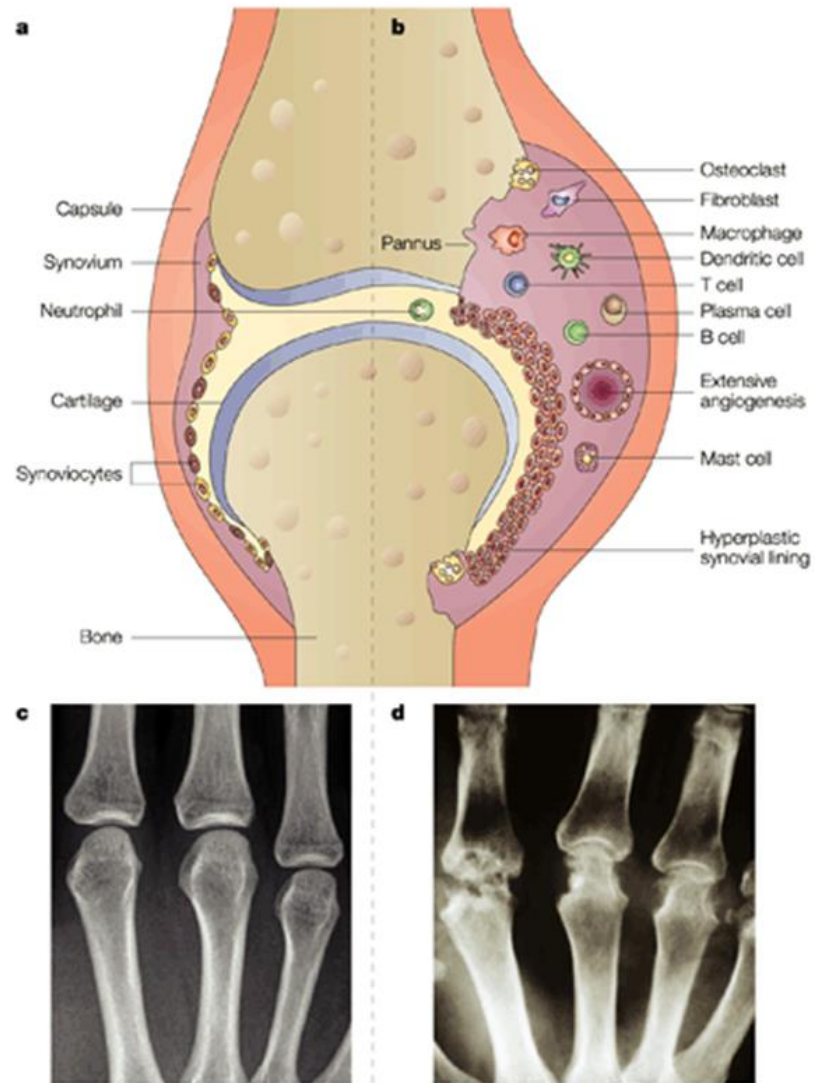


## Molekulární mechanismy účastníci se RA

- T lymf. (primárně CD4+ paměťové bb.) invadující synoviální membránu produkují IL-2 a IFN-gama
- skrze mezibuněčné kontakty a prostřednictvím cytokinů (produkovaných také APCs jako IFN-gama, TNFa a IL-17) tyto T lymfocyty aktivují monocyty, makrofágy a synoviální fibroblasty
- tyto poté produkují pro-záněťové cytokiny, zejm. TNF-a, IL-1 a IL-6 a vedou k chronickému zánětu
- tyto cytokiny rovněž aktivují celou řadu genů typických pro zánět jako matrixové metalloproteinázy (MMPs) zapojené v tkáňové degradaci
- TNF-a a IL-1 rovněž indukují expresi RANK na makrofázích, které po interakci s RANKL na stromálních bb. nebo T lymf. diferencují v osteoklasty a resorbují a destruuují kost
- krom toho, rovněž chondrocyty jsou aktivovány a také secernují MMPs

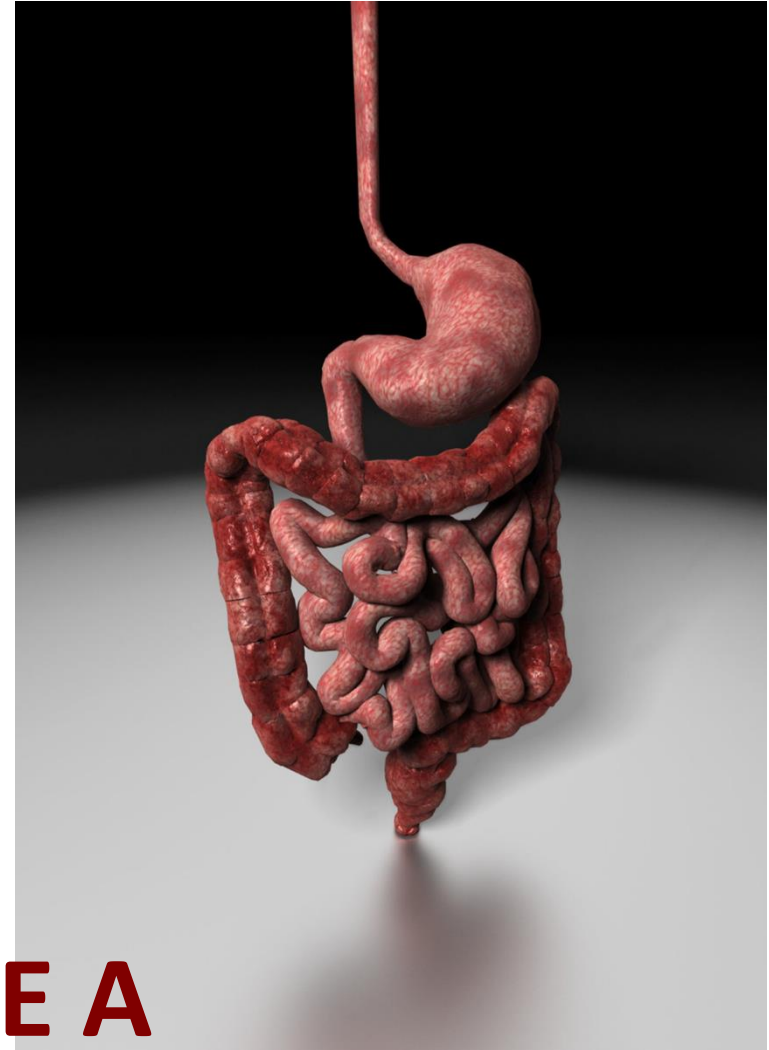


# Zánětová odpověď synoviální membrány ('synovitis')



- transendoteliální influx a/nebo lokální aktivace celé řady mononukleárních bb. jako jsou T, B lymfocyty, plasmatické, dendritické bb., makrofázy, žírné bb. potencují lokální novotvorbu cév
- lymfoidní infiltrát může tvořit difusní nebo (častěji) folikulární strukturu
- vystýlající vrstva kloubu se stává hyperplastickou (tloušťka >20 buněk) a synoviální membrána expanduje a tvoří villi
- nicméně hlavní známkou RA je destrukce kosti
- destruktivní část synoviální membrány se nazývá 'panus', přičemž hlavním destruktivním buněčným elementem jsou osteoklasty
  - destrukce většinou začíná na rozhraní chrupavka – kost – synoviální membrána
- polymorfonukleární leukocyty se nachází ve velkém množství v kloubní tekutině, jejich enzymy společně s enzymy secernovanými synoviocyty a chondrocyty vedou k degradaci chrupavky

# PŘÍKLADY AN V GIT (CELIAKIE A NESPECIFICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY)



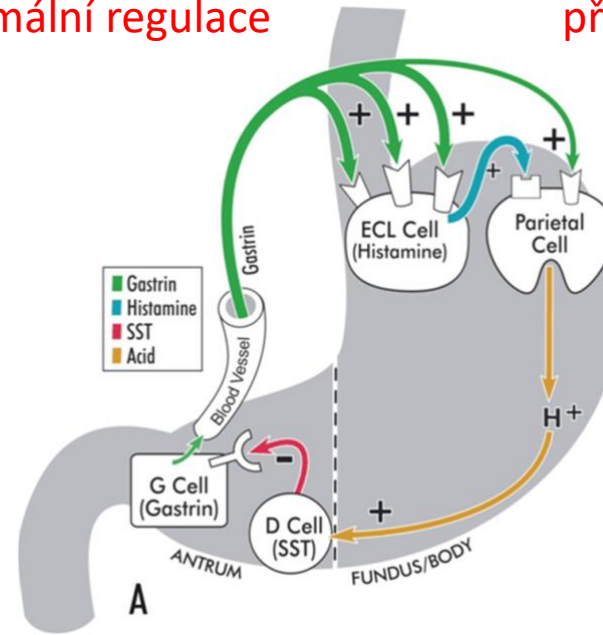
# GIT je lokalizací mnoha běžných AN

- **autoimunitní**
  - slinné žlázy (Sjögrenův syndrom)
  - žaludek (atrofická gastritida)
  - játra (primární sklerozující cholangitida, primární biliární cirhóza, autoimunitní hepatitida)
  - pankreas (autoimunitní pankreatitida)
- ale také **alergií** - potravní alergen
  - např. na mléčné produkty (přesněji některé mléčné proteiny)
  - odlišné oproti laktózové intoleranci v důsledku deficitu enzymu laktázy
    - poměrně běžná – zejm. s ohledem na to, že celoživotní schopnost trávit mléko (vč. laktózy) je považována za normální stav
    - avšak většina savců a i část lidské populace ztrácí aktivitu laktázy po odstavení
    - tzn. celoživotní perzistence aktivity může být považována za abnormální
      - genetický polymorfismus v promotoru genu pro laktázu vykazuje geografická distribuce zjevně jako důsledek genetické selekce
        - » nejvyšší prevalence persistence laktázy v Evropě je u Skandinávců (~90 %)
        - » v české populaci ~ 70 %
        - » nejnižší ve Středomoří (Turci ~ 20 %)
        - » mimo Evropu je frekvence persistence vysoká např. u nomádkých populací Sev. Afriky
          - důvodem pro selekci persistenčního haplotypu v sev. Evropě může být schopnost konzumovat potravu bohatou na kalcium v situaci nízké tvorby vit. D v tomto klimatickém pásmu
  - manifestace
    - střevní dyskomfort po požití čerstvého mléka (ale ne po fermentovaných produktech jako např. jogurt nebo sýr)
    - průjem, flatulence, bolesti břicha

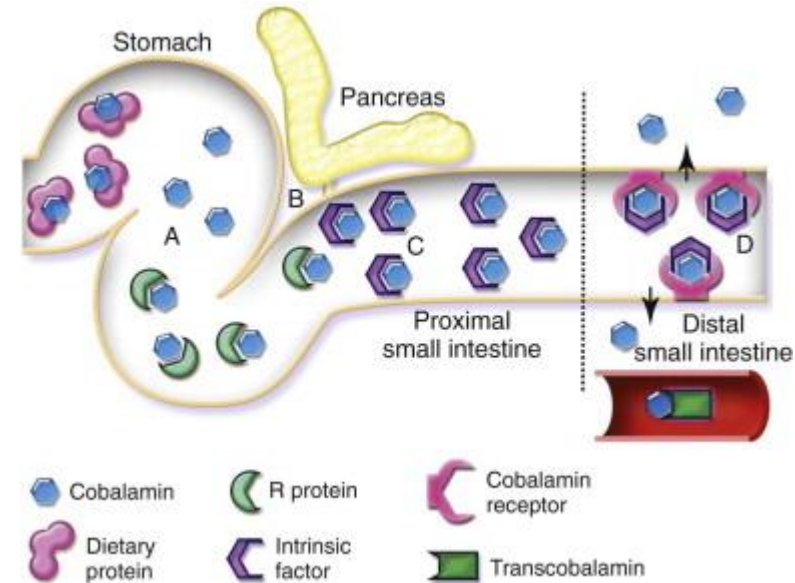
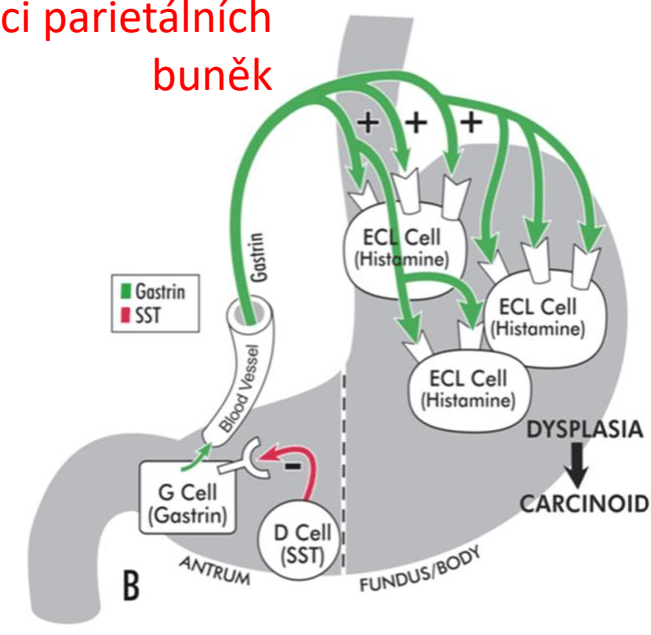
# Atrofická gastritida

- destrukce parietálních bb. cytotoxickými T-lymfocyty
  - ve snaze zajistit produkci HCl se kompenzatorně ↑ gastrin (z G bb. v antru)
  - tento stimuluje proliferaci ECL bb. (ve fundu)
  - riziko maligní transformace (= prekanceróza) v karcinoid
- rovněž protilátky proti
  - vnitřnímu faktoru (IF) a komplexům IF/B12
  - Na/K-ATPáze
  - carbonic anhydrase
  - gastrinovému receptoru
- důsledky
  - achlorhydrie vedoucí k sideropenické anemii
  - později megaloblastová (perniciózní) anemie
  - prekanceróza

normální regulace

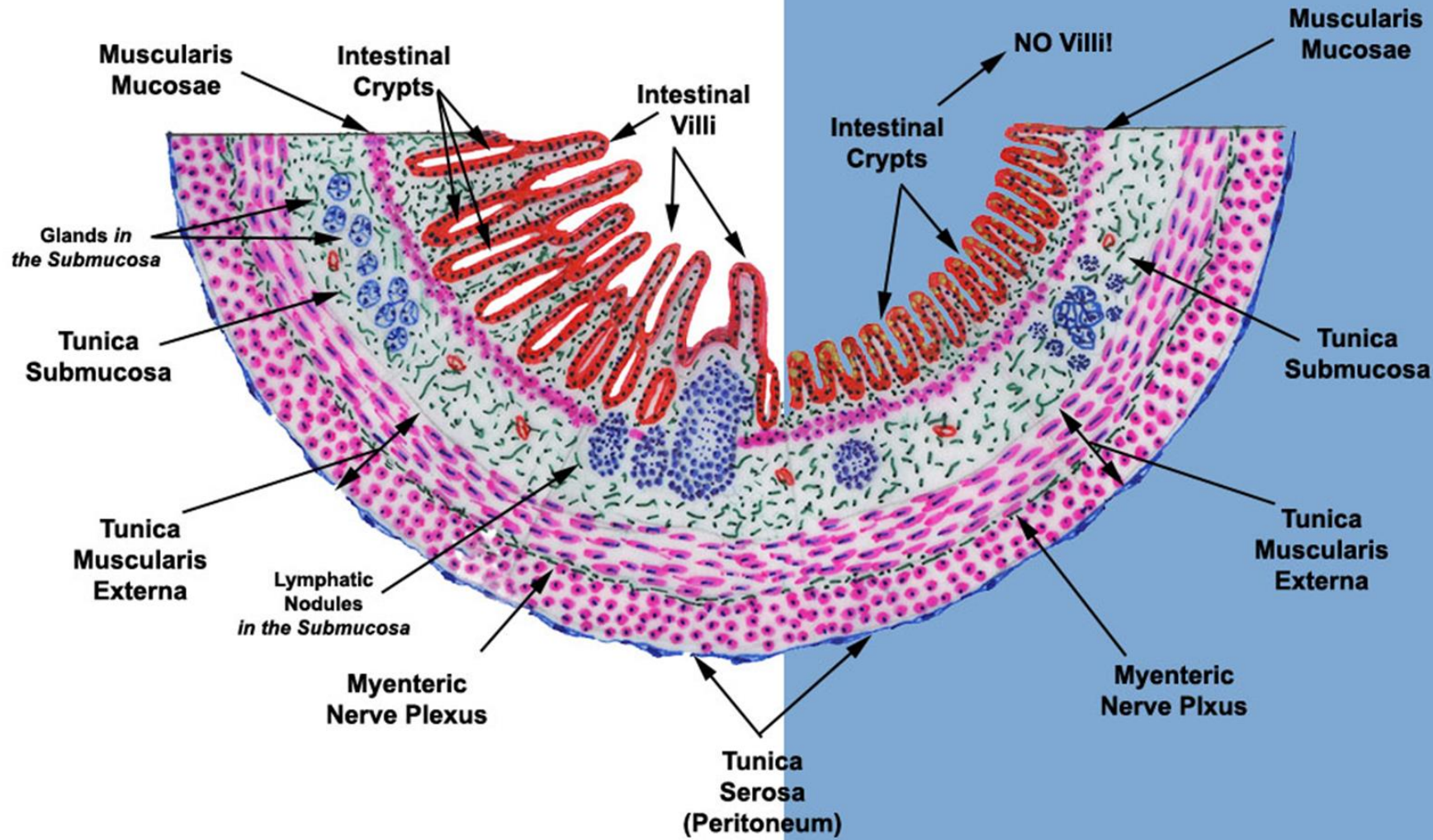


při absenci parietálních buněk

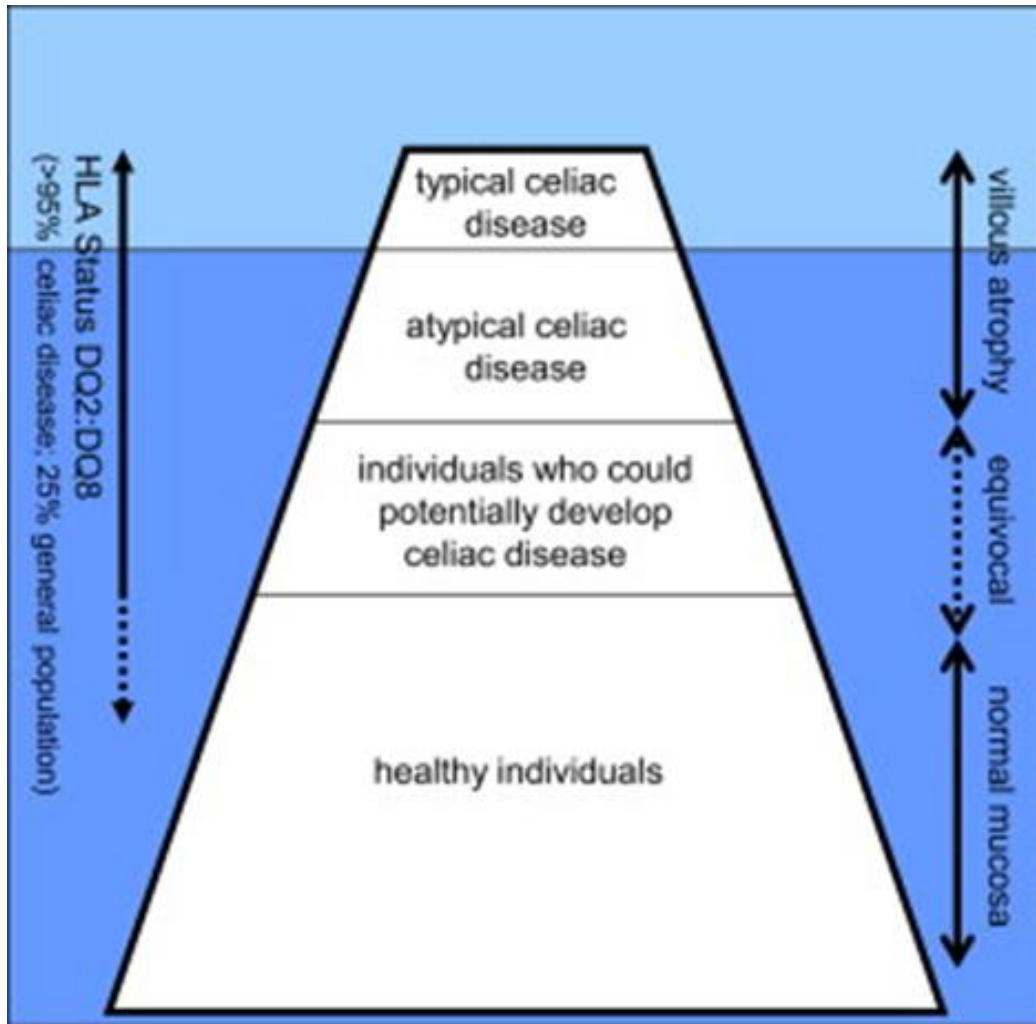


# SMALL INTESTINE

# LARGE INTESTINE



# Celiakie



HLA = Human Leukocyte antigen.

- synonyma: celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie, glutenová intolerance
- T-lymf. zprostředkovaná autoimunitní reakce proti střevní sliznici (zejm. duodena a jejunu) iniciovaná glutenem a jeho štěpnými produkty (gliadiny)
- prevalence ~1% populace
  - ale zřejmě vyšší protože je pod-diagnostikovaná
- manifestace:
  - často začíná v dětství po ukončení kojení a za zavedení stravy obsahující obiloviny (ale poměrně s dlouhou latencí)
  - ale může se manifestovat kdykoliv během života
- symptomy jsou velmi variabilní!!!
  - typická
  - netypická

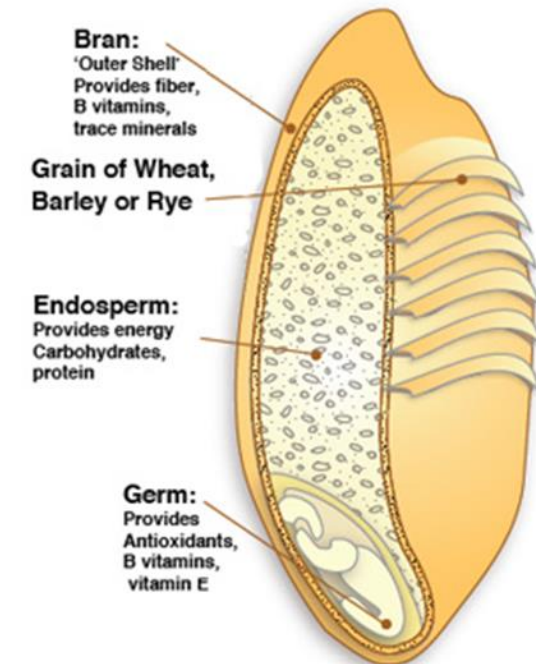
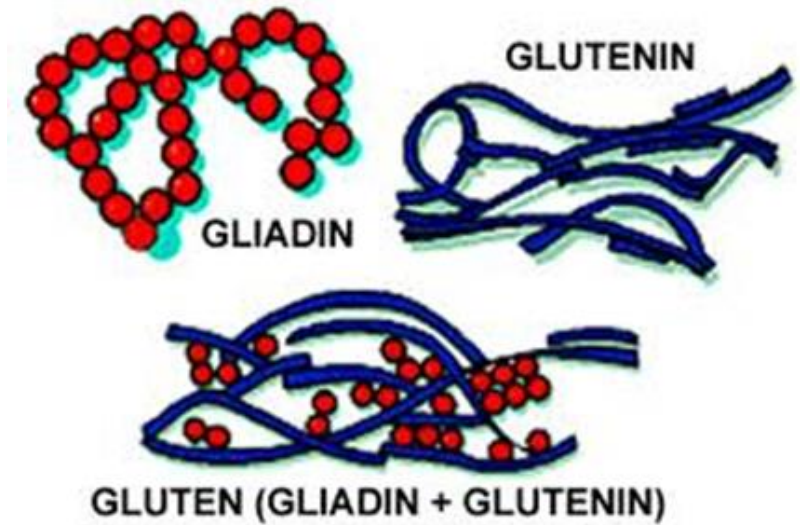
# Patofyziologie celiakie

- etiologie
  - genetická predisposice
    - varianty v MHC II genech
      - DQ2 a DQ8 haplotypy
      - celiakie je často asociovaná a jinými autoimunitními onemocněními, např. T1DM
    - non-HLA alely
  - zevní faktory
    - gluten v dietě
      - gluten je tvořen dvěma komponentami (= peptidy) gliadinem a gluteninovými polypeptidy
        - » tzn. je to heterogenní směs gliadinů (prolaminů) a gluteninů
      - je relativně rezistentní k digesci GIT enzymy a umožňuje tedy to, že poměrně imunogenní peptidy se dostanou až ke střevní sliznici
    - infekce adenoviry
      - molekulární mimikry při poškození střevní bariéry



# Co je gluten?

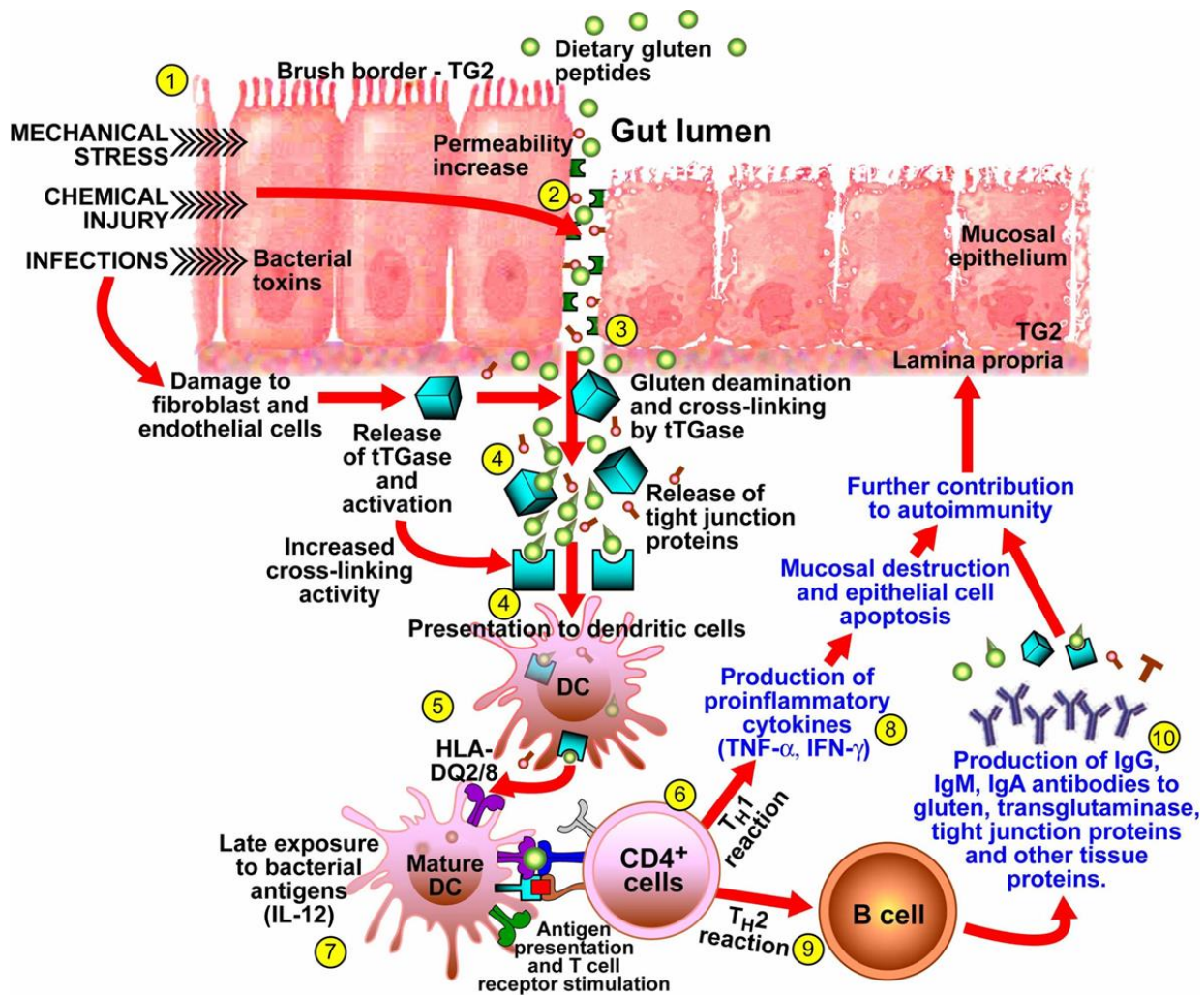
- gluten (= proteiny) je součást endospermy obilovin (zejm. pšenice)
  - “gluten” je termín užívaný specificky pro kombinaci prolaminových proteinů (zvaných gliadiny) a glutelinových proteinů (zvaných gluteniny), které se vyskytují v obilninách
- gluten je obsažen v mnoha obilovinách/zrnech:
  - přesnice, ječmen, bulgur, žito, špalda, oves, kamut, semolina aj.
- gluten není obsažen v:
  - rýže (všechny druhy), pohanka, amarant, quinoa, kukuřice, proso
- gluten dodává těstu elasticity a dělá tedy pečivo pružným a měkkým při současné pevnosti
  - např. těsto na pizzu se krásně natahuje a těstoviny jsou elastické když se tvarují a zároveň se nelámou
  - tudíž vytvářet rovnocenně kvalitní produkty bez glutenu je poměrně obtížné





# Patofyziologie celiakie

- **HLA-DQ2 a HLA-DQ8** preferenčně váží negativně nabitě peptidy, nicméně glutenové peptidy je normálně nemají
  - **enzym transglutamináza 2 (TG2)** může modifikovat glutenové peptidy jak vytvořením negativního náboje deaminací nebo cross-linkováním gliadinových peptidů navzájem nebo s TG2 enzymem samotným
  - TG2 je zpravidla exprimován intracelulárně v inaktivní formě a je uvolněn při zánětu nebo poškození bb.
    - tedy za normálních okolností jsou glutenové proteiny nezměněny a neváží HLA-DQ
    - při přítomnosti TG2 jsou glutenové peptidy prezentovány CD4+ bb. a uvolňuje se IFN $\gamma$ , který způsobuje zánět
    - toto prohlubuje poškození a další uvolnění TG2 a tvoří jakýsi bludný kruh
  - HLA-DQ8 zpravidla váže peptidy chudé na proliny a teprve po několika krocích deaminace to je dosaženo toho, že se glutenové peptidy stanou imunogenními
- aktivované gluten-specifické CD4+ Th1 secernují vysoké hladiny pro-zánětových cytokinů (např. IFN $\gamma$  a IL-2, které potencují aktivaci **intra-epitelových cytotoxických CD8+ T** lymfocytů
- Th2 odpověď – cestou B-lymf. – vede k produkci **protilátek** proti gliadinu, retikulínu a transglutamináze

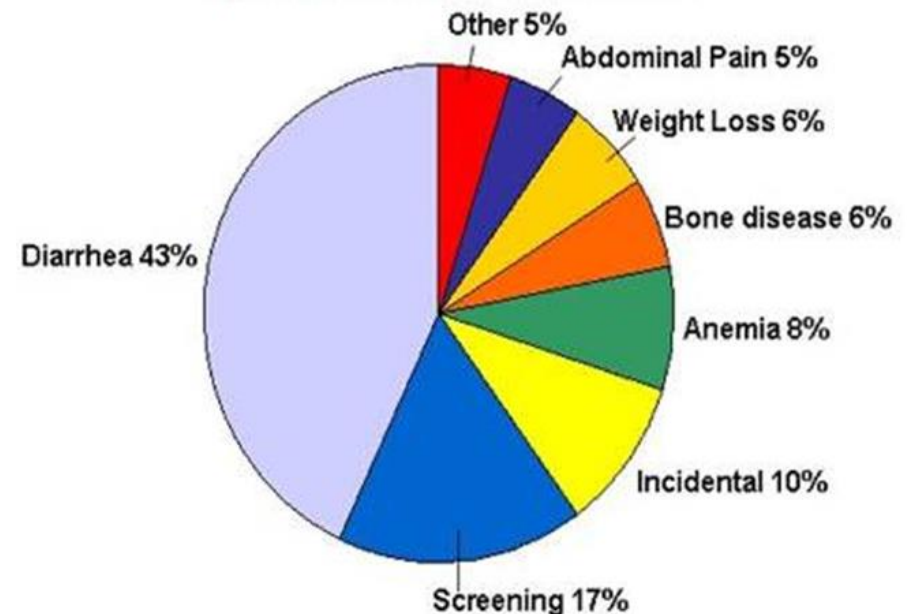
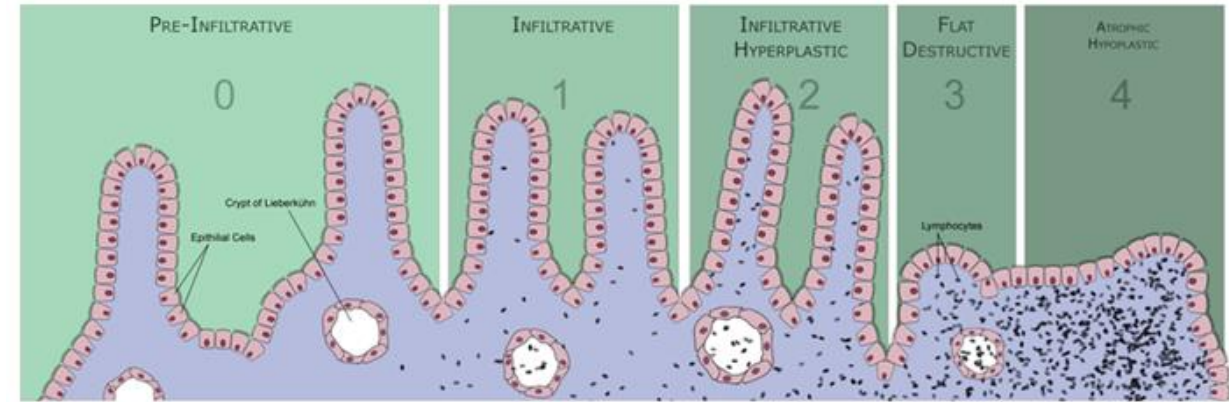


Depiction of the intestinal mucosa with emphasis on the factors involved in the development of celiac disease in individuals with HLA-DQ2/DQ8 positive

# Manifestace celiakie

- důsledkem auto-agresivního zánětu je **vilózní atrofie s hyperplasií stř. krypt a intra-epiteliální lymfocytózou** (= typické markery celiakie)
- klinický průběh & symptomy
  - průjem
  - bolest břicha
  - nadýmání
  - malabsorpce makro- a mikronutrient, vitaminů, stopových prvků
    - hypo-/malnutrice nebo váhový úbytek
  - ne-gastrointestinální manifestace
    - děti: malý vzrůst, anemie, neurologické symptomy
    - dospělí: dermatitis herpetiformis, anemie, snížená kostní densita, infertilita, dráždivý tračník, dyspepsie, ezofageální reflux, neurologické symptomy
  - po 20 - 40 letech je riziko stř. lymfomu cca 50% a karcinomu cca 10%

## UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY

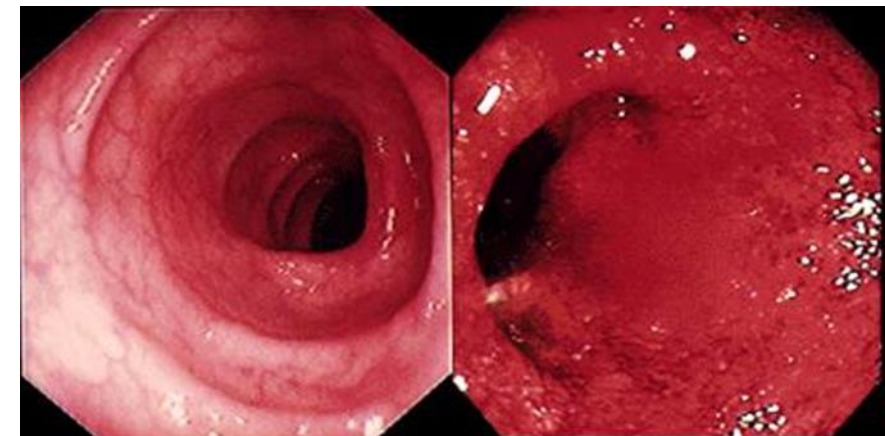
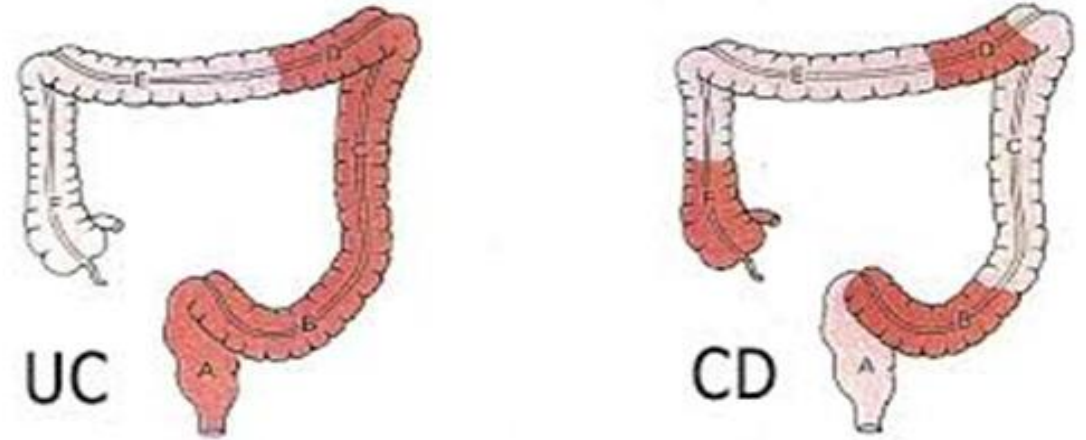




"Maybe she's gluten intolerant."

# Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel diseases, IBD)

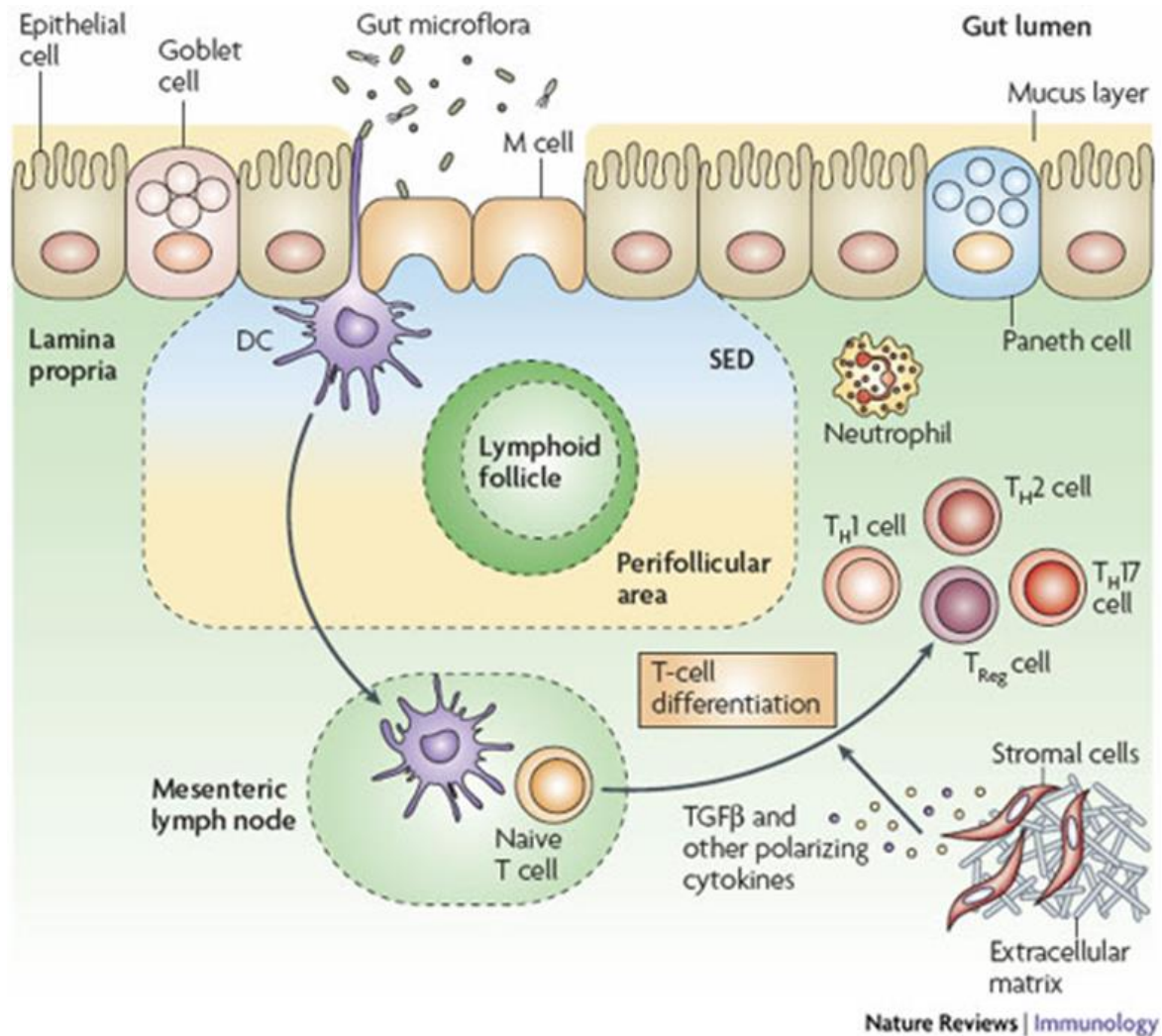
- jak **Crohnova nemoc** (CD) tak **ulcerózní kolitida** (UC) vykazují některé společné znaky
  - manifestace u mladých dospělých
  - klinický průběh
    - intermitentní exacerbace střídané s remisemi
  - genetická predispozice
    - ačkoliv různé geny u CD a UC
  - abnormální reaktivita nespecifického imunitního systému na stř. mikrobiom (bakterie)
  - abnormální lymfocytární aktivita a násl. cytokinové spektrum
    - predominance Th1/Th17 u CD
    - atypická Th2 u UC
- lokalizace
  - m. Crohn – jakýkoliv segment GIT, transmurální, granulomatózní zánět
  - ulcerózní kolitida – pouze rektum a kolon, zánět omezen na mukózu



Healthy Colon

Ulcerative Colon

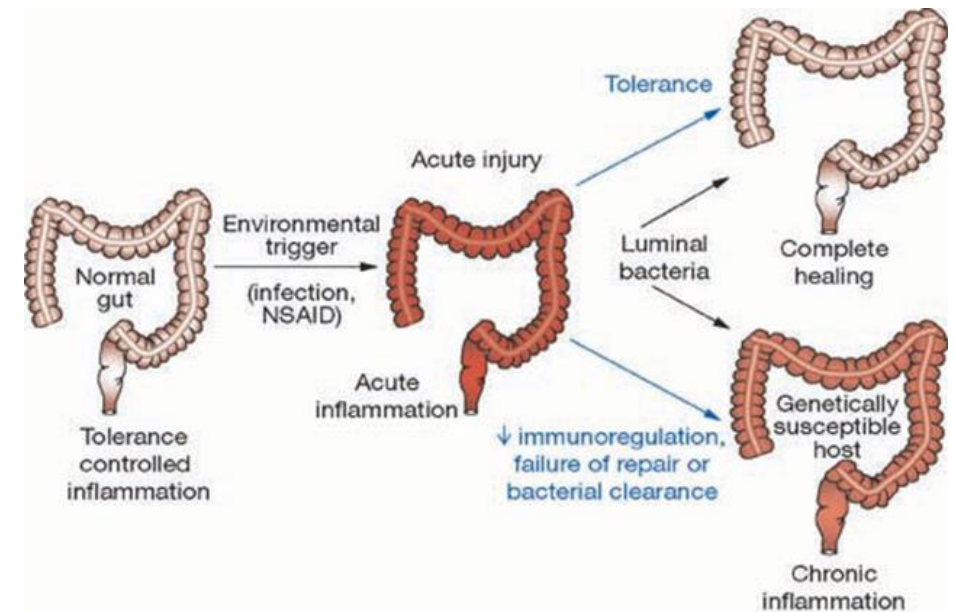
# Imunitní systém střeva



- unikátní s ohledem na blízkost intraluminálních bakterií, které jsou odděleny od níže ležící lamina propria pouze jednou vrstvou epitelových bb.
- epitelová vrstva je tvořena absorptivními a sekretorickými bb., gobletovými bb (tvorba ochranného hlenu) a Panetovými bb.
- imunitní M bb. a dendritické bb. kontrolují obsah střevního lumen
  - za normálních podmínek jsou imunitní bb. střevní mukózy z velké části tolerantní aby zabránili zánětové odpovědi na prospěšné komensální bakterie ve střevě
  - makrofágy a dendritické bb. mají zásadní roli: stř. makrofágy jsou zapojeny ve fagocytóze patogenů a odstraňování buněčné debris
  - na rozdíl od jiných makrofágů střevní makrofágy neprodukují pro-zánětové cytokiny
    - mají down-regulovanou expresi některých povrchových receptorů jako CD14 (který reguluje odpověď na lipopolysacharid) a některých TLRs
  - CD103+ dendritické bb. ve střevě vedou k tvorbě regulačních T lymf., které jsou zapojeny v navození tolerance
  - proti-zánětové prostředí střevní sliznice je podporováno cytokiny jako IL-10 a TGF $\beta$
- přítomnost patogenních bakterií nebo narušení epiteliální bariéry vede k aktivaci a migraci dendritických bb. do mesenterických uzlin, kde aktivují naivní T lymf., které následně podstupují diferenciaci

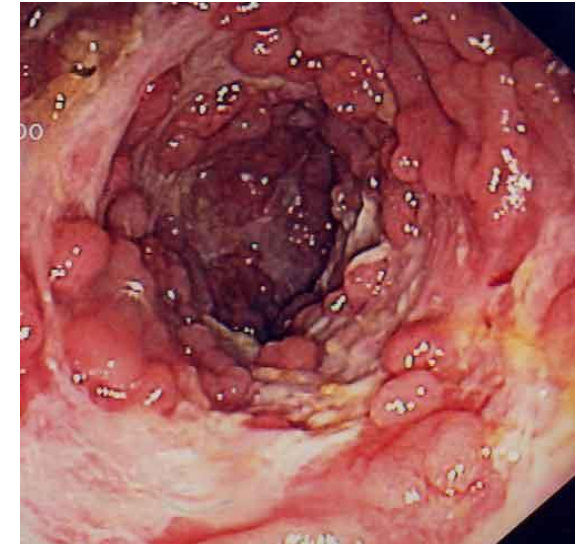
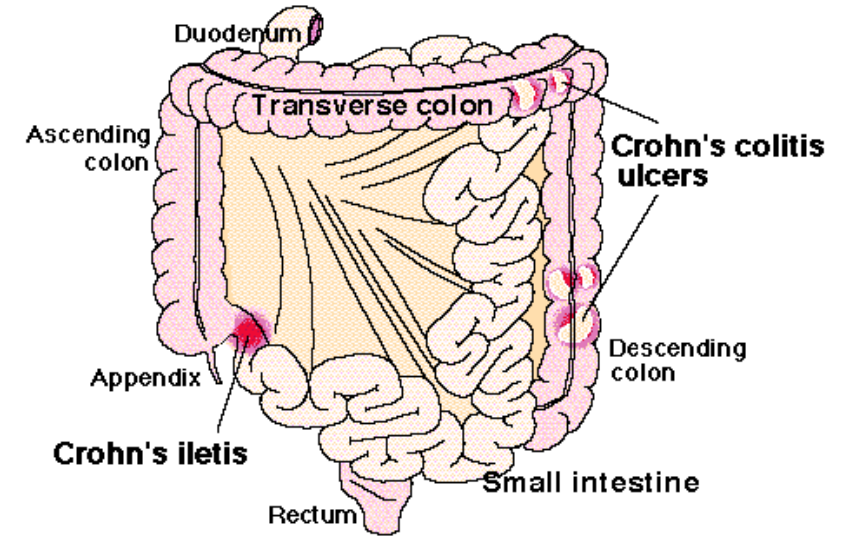
# Etiologie nespecifických střevních zánětů

- genetické faktory umožňují abnormální imunitní odpověď **nespecifického imunitního systému**
  - CD
    - mutace vedou k porušené expresi **pattern-recognition receptorů** (PRRs), např. Toll-like receptory (UC) nebo NOD2 a abnormální aktivitě **autofagie** → bakteriální invaze a defektní odstraňování bakterií → nízká produkce pro-zánětlivých cytokinů → granulomatózní léze
  - UC
    - primárně porucha intestinální bariéry (tight junctions) → excesivní produkce pro-zánětlivých cytokinů (TNFα) → zánětlivá infiltrace mukózy leukocyty
  - abnormální adaptivní imunitní odpověď je zřejmě sekundární
    - z jistého pohledu mohou být tedy CD a UC považovány za **imunodeficienci**
- environmentální faktory
  - incidence roste v Evropě i Sev. Americe
  - totéž je nyní evidentní na jižní hemisféře a v Asii
- mikrobiální faktory
  - střevní mikroflóra je velmi komplexní
    - Bacteroidetes
    - Firmicutes
    - Actinobacteria
    - Proteobacteria
  - a je modifikována mnoha faktory
    - způsob porodu (vaginální vs. CS), užívání ATB (zvláště v dětství), typ diety, aditiva, xenobiotika, léky apod.



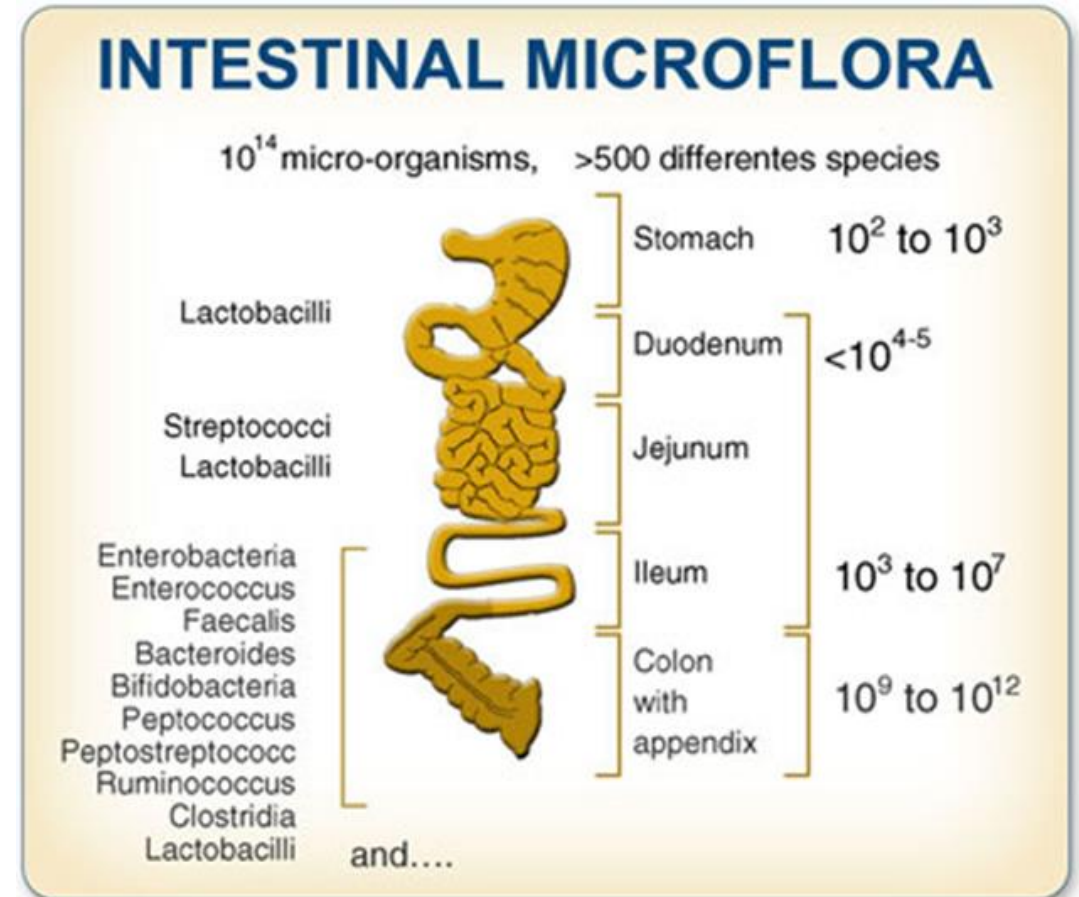
# Crohnova choroba

- = ileitis terminalis, enteritis regionalis
- chronické idiopatické zánětlivé onemocnění převážně tenkého střeva
  - ale může postihnout kterýkoliv úsek GIT počínaje ústní dutinou až po anus
  - projevuje se typicky mezi 3. až 6. dekádou, častěji u žen
- patogeneze (multifaktoriální)
  - genetické faktory (= dispozice) vedoucí k abnormální imunitní odpovědi střevní sliznice na přirozené bakteriální antigeny (normálně >500 bakt. druhů) – porucha produkce defensinů
    - mutace v genu CARD15
  - spouštěcí faktory nejsou známy (infekce?) = u sterilních zvířat se nerozvine
    - lipopolysacharid, peptidoglykan, flagelin, ...
- průběh – typicky střídání exacerbace (bolest břicha, průjem, teploty, křeče břicha, krev ve stolici (enterorhagie)/remise
  - zánět stř. stěny má granulomatózní charakter, postihuje všechny vrstvy stěny
  - vznikají vředy a krvácení
  - penetrované vředy vedou ke vzniku píštělí (často periproktální)
  - postižené okrsky se střídají s nepostiženými
- extraintestinální projevy
  - artritida
  - postižení očí (uveitis)

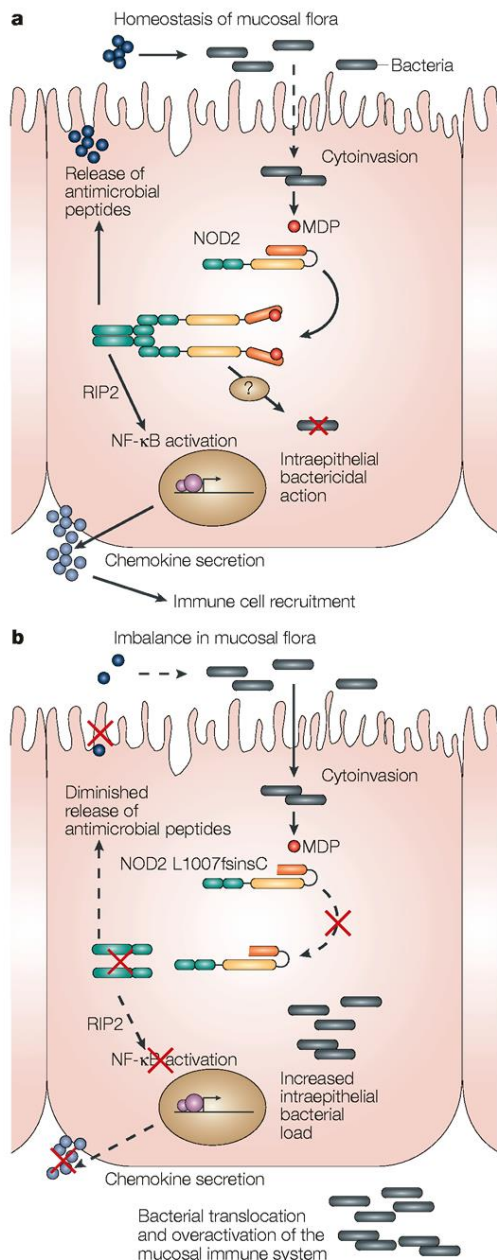


# Etiopatogeneze CD

- multifaktoriální
  - genetické faktory (= predispozice) vede k abnormální imunitní odpovědi intest. mukózy na přirozené komenzální bakteriální antigeny (>500 bakt. kmenů, aeroby a anaeroby)
    - normálně jsou kontrolovány produkcí defensinů
    - GWAS
      - mutace v genu pro CARD15
      - autofagický protein ATG16L1
      - mnoho dalších locusů
  - spouštěcí environmentální faktory nejsou známy (infekce?) = u sterilních zvířat se nerozvine
    - lipopolysacharidy, peptidoglycany, flagelin, ...
    - podezřelé jsou Mycobacteria, Listeria a Yersinia (u posledních dvou není jasné)

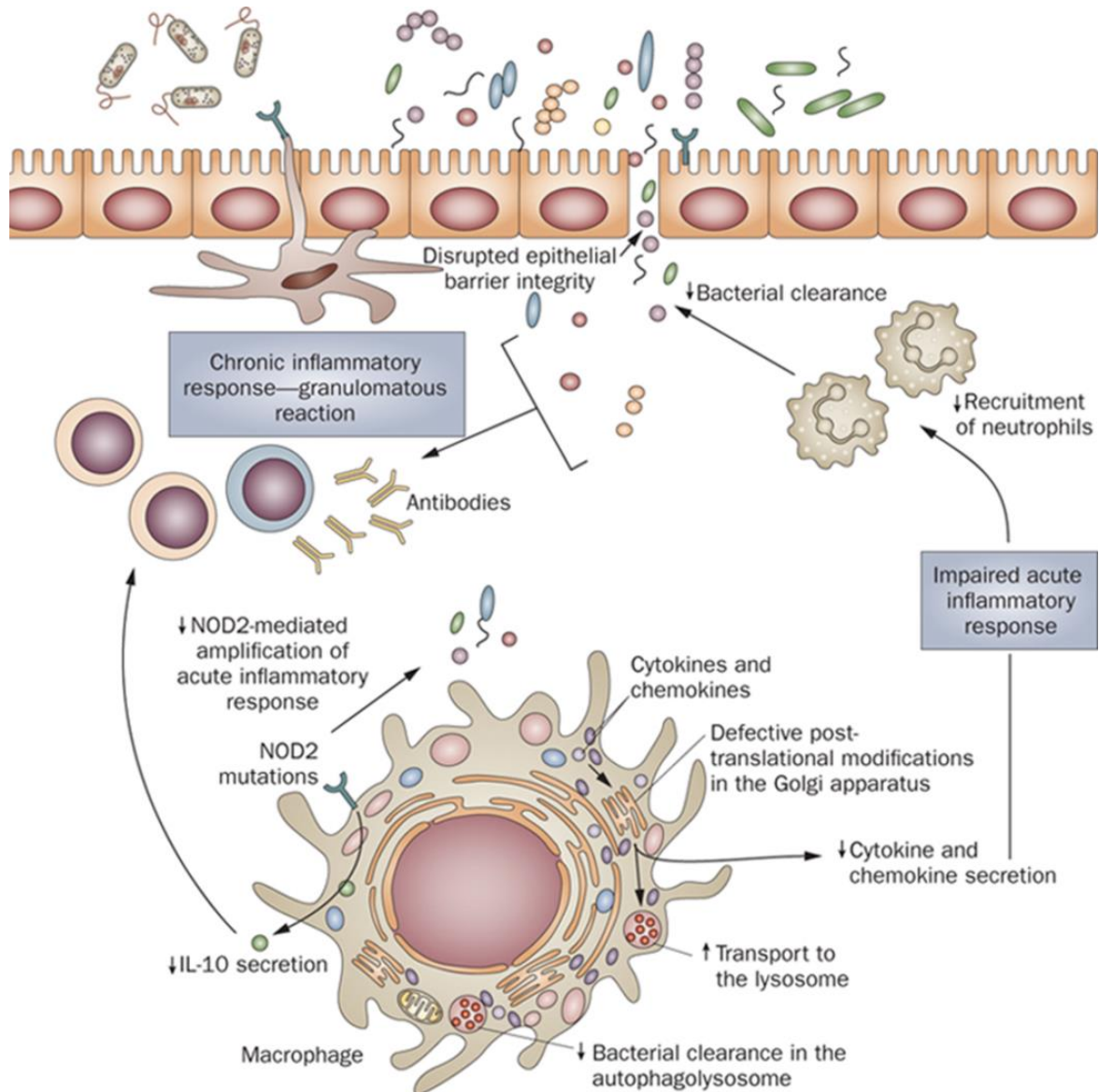






- reakce na intraluminální bakterie – normálně stav tzv. “kontrolovaného zánětu”
  - intracelulární rekognice komponent stěny bakterií (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), např. muramyl-dipeptide (MDP) prostřednictvím NOD2 (produkt CARD15 genu) vede oligomerizaci a aktivaci NF- $\kappa$ B
  - sekrece chemokinů a defensinů Panethovými bb.
- varianty NOD2 asociované s Crohnovou ch. vedou k deficientní epiteliální odpovědi, ztrátě bariérové funkce a zvýš. expozici stř. mikroflóře
  - porucha sekrece chemokinů a defensinů
  - porucha exprese pattern-recognition receptors (PRRs), např. Toll-like receptory
  - produkce zánětl. cytokinů
  - aktivace dendritických bb. a produkce Ig a aktivace Th1 lymf.
- Crohnova choroba je tedy něco mezi autoimunitním a imunodeficientním onemocněním

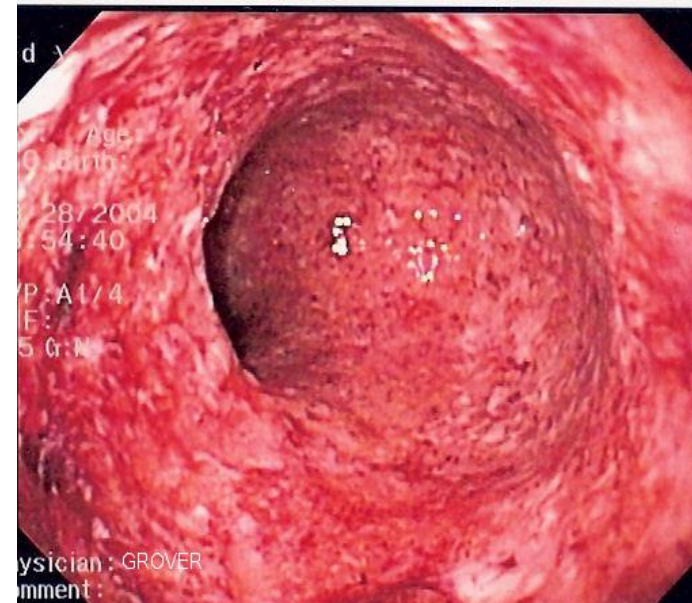
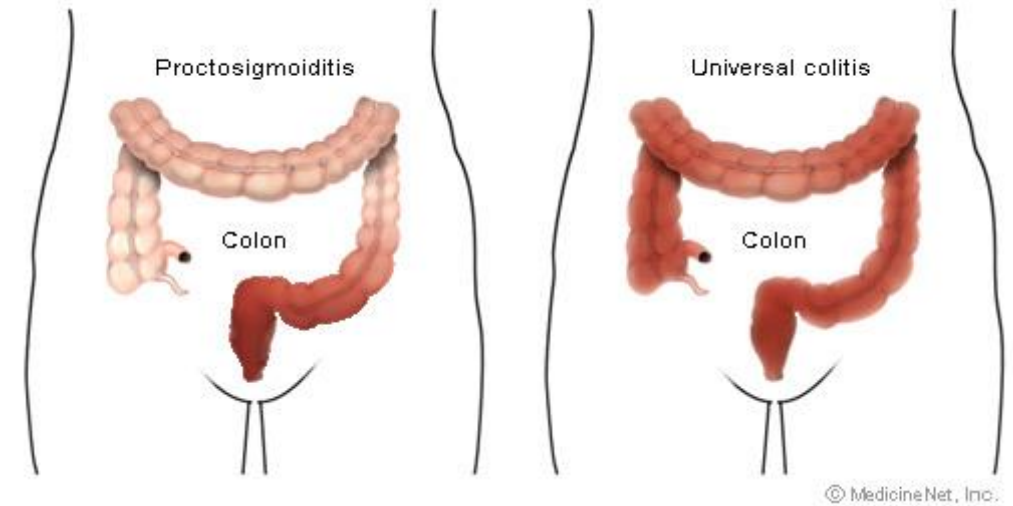
# Defektní bakteriální clearance u CD



- defektní post-translační modifikace u makrofágů směřuje cytokiny a chemokiny do lysosomů a tím redukuje jejich sekreci a vede k nízké migraci neutrofilů a perzistenci bakterií ve stř. mukóze
- porucha vezikulárního transportu redukuje bakteriální clearance ve fagolysosomu
- narušená integrita epiteliální bariéry zvyšuje množství bakterií a tedy zvyšuje resp. vyžaduje odpověď adaptivní imunity
- mutace v NOD2 receptoru omezují akutní zánětovou odpověď na bakterie a amplifikují chronický zánět inhibicí transkripce IL-10

# Ulcerózní kolitida

- max. incidence 20 – 40. rok věku
- typicky bílá rasa, severní gradient
- zánět je limitován na sliznici
  - zánět začíná na spodině Lieberkuhnových krypt. tl. střeva (infiltrace imun. bb.)
    - zejm. rektum a sigmoideum
  - hyperemie sliznice, abscesy v kryptách a ulcerace, krvácení, zánětl. pseudopolypy, event. striktury
- průběh onemocnění
  - periodický = exacerbace a remise (průjem, krvácení, bolest, teploty)
  - extraintestinální manifestace (5 – 15%): polyarthritida, osteoporosa, uveitida, cholangitida
  - chronicky anemie, striktury, hemoroidy, karcinom
- při těžkém průběhu je indikací ke kolectomii



# Imunologie v kostce

