

Klinická imunologie

Marcela Vlková

Ústav klinické imunologie a alergologie

LF MU

Imunitní systém

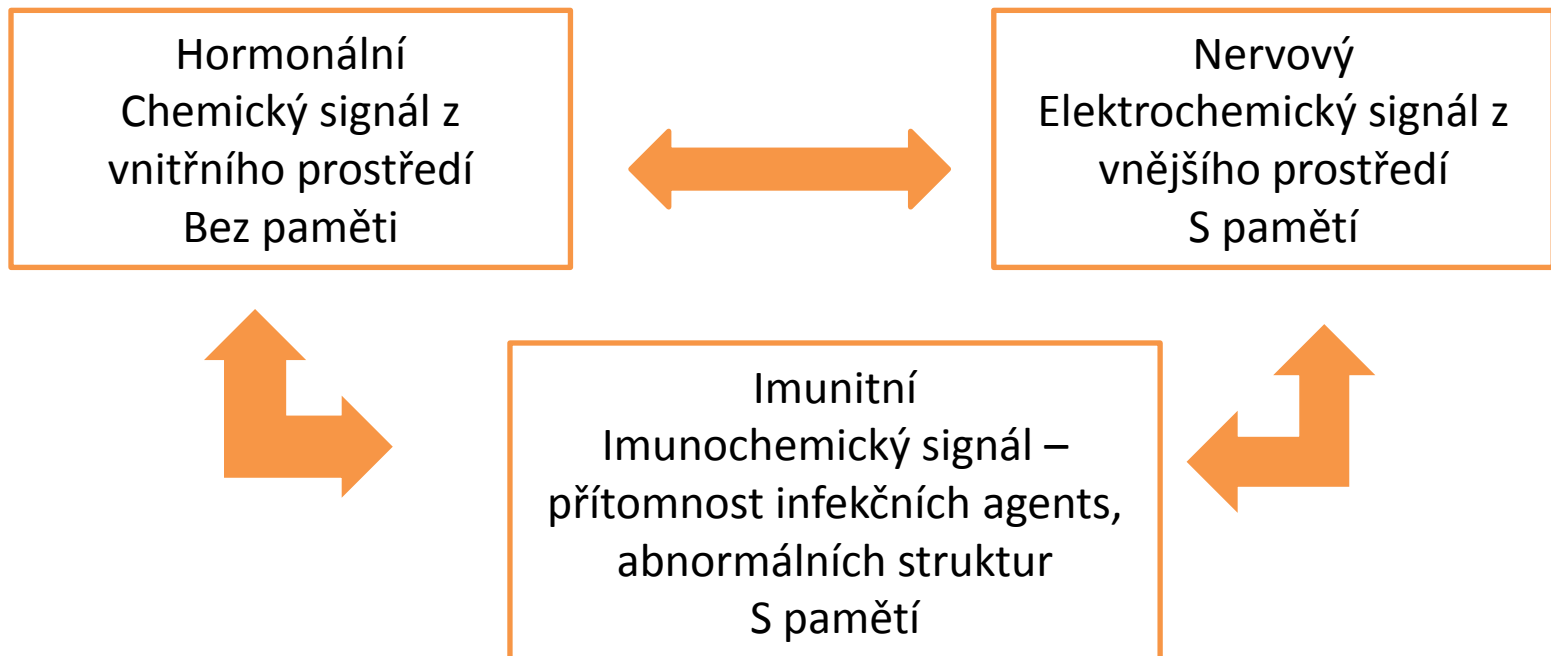
- Funkční charakteristika:
 - homeostáza, sebeudržování na úrovni molekulární výstavby organismu
 - schopnost rozpoznání a eliminace cizorodých a škodlivých látek z organismu
- Integrální součást organismu
 - propojení s metabolismem, endokrinním a nervovým systémem

Úloha imunitního systému

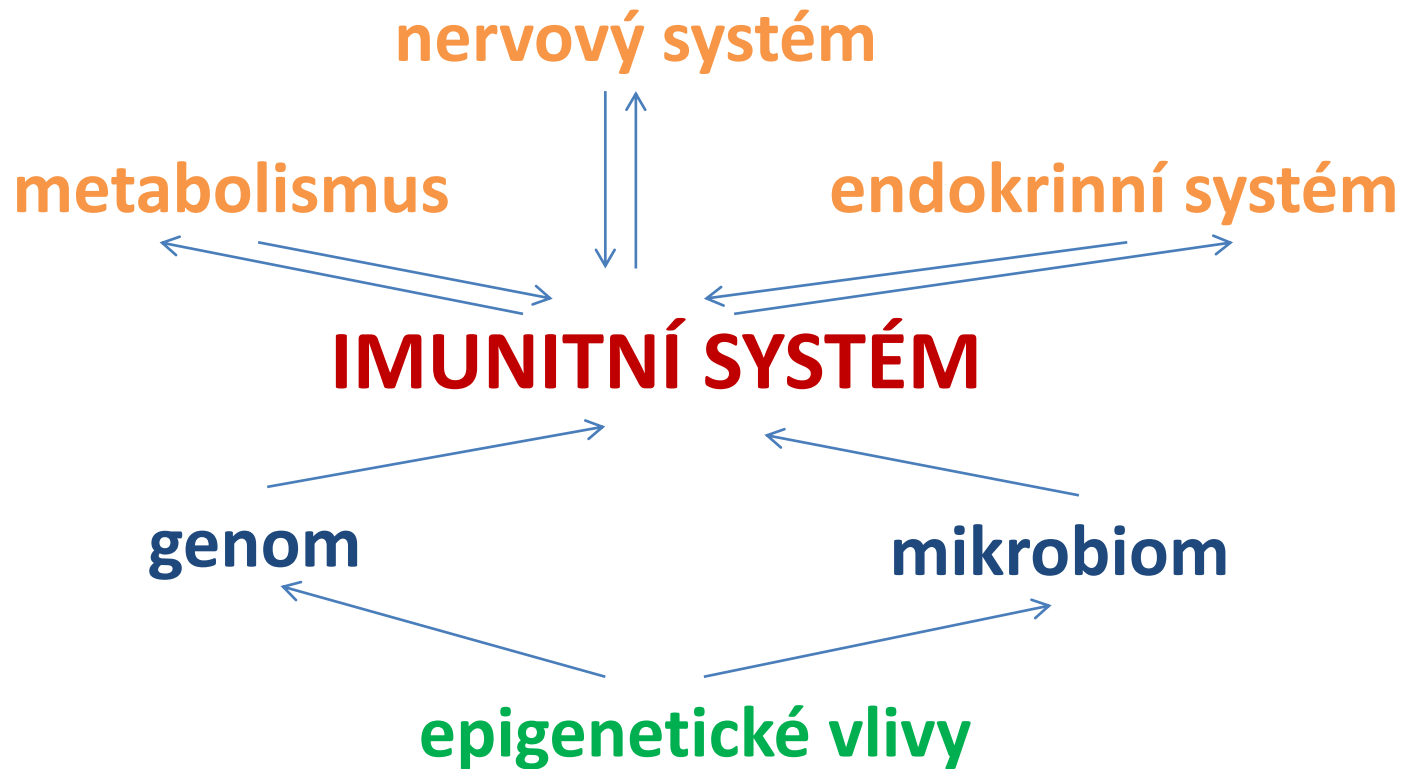
- Reaguje s cizorodými/nebezpečnými substancemi z vnějšího prostředí (zejména antimikrobiální ochrana).
- Účastní se odstraňování starých a poškozených buněk vlastního těla.
- Napadá nádorové a viry infikované buňky vlastního těla.

Informační a homeostatické systémy živočichů

- Vzájemně provázané systémy udržující integritu, identitu, obranyschopnost a homeostázu organismu jednice



IMUNITNÍ SYSTÉM JAKO SOUČÁST ORGANISMU



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

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
- Kyselina arachidonová se uvolňuje z buněčných membrán a je přeměněna
 - buď pomocí lipogenázy na leukotrieny, které lákají bílé krvinky do místa zánětu
 - nebo pomocí cyklooxygenázy na tromboxany prostaglandiny, které ovlivňují průsvit cév, srážlivost krve, bolest a nástup horečky (pozn. aspirin blokuje činnost cyklooxygenázy)
- Oxid dusnatý – způsobuje vazodilataci cév

Signální interakce

- Založeny na kaskádovitém přenosu energie v signálních molekulách
- Vytvoření signalizačních membránových mikrodomén se strukturou a obsahem příslušných molekul nutných ke spuštění kaskády
- Energie obsažená v signálních molekulách je předávána na níže postavené složky signálních systémů (fosforylace, G-proteiny, vápenaté ionty)
- Výsledkem je přenos informace do genetického aparátu buňky
- Vede k zesílení transkripce regulujících aktivaci buňky

Aktivace imunitní buňky

- Přepis genů pro vznik biologicky aktivních makromolekul
- Vrcholem aktivace je proliferace buňky – klíčový pro imunitní systém
- Fyziologicky je udržován v tzv. „minimálních parametrech“
- Po aktivaci nutnost rychlého zmnožení a tvorbě efektorových a regulačních molekul a buněk

Imunitní systém – multi-signálová soustava

- Jeden signál nemá biologickou odezvu
- Immunologická odpověď nastává až po dosažení určité úrovně intenzity signálu
- Poté dochází k aktivaci dalšího stupně
- Dochází k amplifikaci aktivace – nutnost regulace
- K regulaci – utlumení přenosu signálu dochází v závěru imunitní odpovědi

Kvalita a intenzita imunitní odpovědi

- Musí být vždy adekvátní vyvolávajícímu podnětu!!
- Reakce je energeticky náročná – vyžaduje dostatečné množství živin
- Má velký biologický potenciál – pokud není dobře nasměrována – riziko poškození vlastních struktur – autoimunitní poškození

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

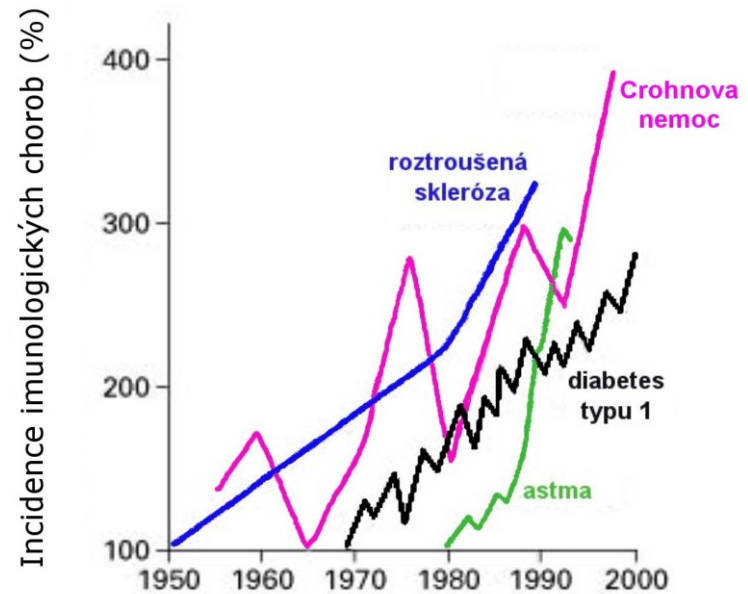
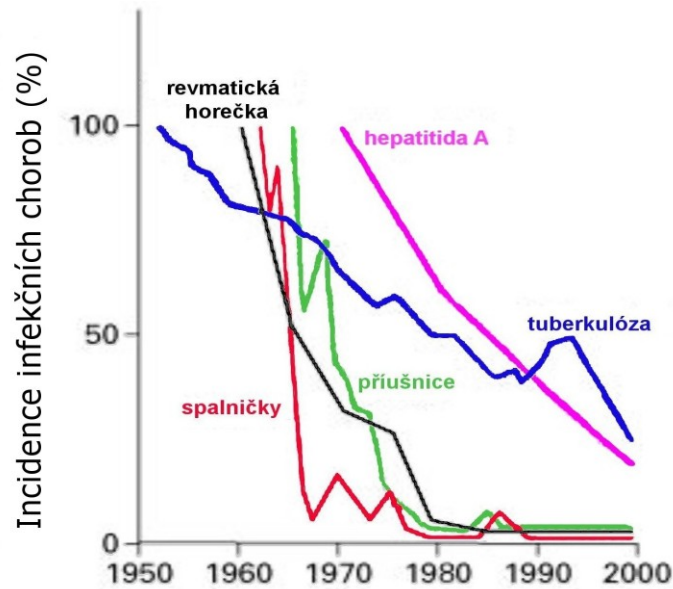
Klinická imunologie

- Imunopatologie
- Antiinfekční imunologie
- Transplantační imunologie
- Nádorová imunologie
- Neuroimunologie
- Imunohematologie
- Alergologie
- Imunogenetika
- Imunofarmakologie
- Vakcinologie
- Imunochemie...

Imunopatologie

Inverzní vztah mezi incidencí infekčních a imunologických chorob v letech 1950 - 2000

Bach J. F.: N Engl J Med 2002; 347: 911-920



Imunopatologie

IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Alergologie

- Alergické choroby se vyskytují u 35% celkové populace
- Počet pacientů s alergickými chorobami v posledních desetiletích vzrůstá.
- Typy alergických onemocnění:
 - Alergická rhinitida
 - Asthma bronchiale
 - Atopická dermatitida
 - Potravinová přecitlivělost

Imunopatologie

Prevalence autoimunitních chorob

(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

Choroby štítné žlázy:	> 3% dospělých žen
Revmatoidní artritida:	1% celkové populace, převaha žen
Primární Sjögrenův syndrom:	0,6-3% dospělých žen
Systémový lupus erythematosus:	0,12% celkové populace, převaha žen
Roztroušená skleróza:	0,1% celkové populace, převaha žen
Diabetes I. typu:	0,1% dětí
Primární biliární cirhóza:	0,05-0,1% žen středního a staršího věku
Myasthenia gravis:	0,01% celkové populace, převaha žen

Imunitní systém a maligní nádory

Imunologická úprava nádoru (cancer immunoediting):

Imunologická ostraha (immunological surveillance) –
eliminace maligně transformovaných buněk.

Vytvoření rovnováhy mezi imunitním systémem a
nádorem, selekce rezistentních mutantů.

Únik maligních buněk před imunitními reakcemi.

Transplantace orgánů, tkání, buněk

Dárce a příjemce:

- Autologní transplantace (autograft)- dárce si sám daruje vlastní tkáň
- Syngenní transplantace (isograft) – dárce je jednovaječné dvojčata
- Alogenní transplantace (allograft)- dárce a příjemce nejsou totožní
- Xenogenní transplantace (xenograft)- dárce je jiný živočišný druh – (například buňky lidského nádoru se implantují pokusnému zvířeti)

Důsledky histoinkompatibility:

- Rejekce (odvržení, odhojení) štěpu
- Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction –GvHR)

Imunologie těhotenství

- *Koexistence matky a plodu u placentárních savců je fyziologickým příkladem imunologické tolerance k semialogennímu štěpu“.*

Medawar, P.B.:

Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates.

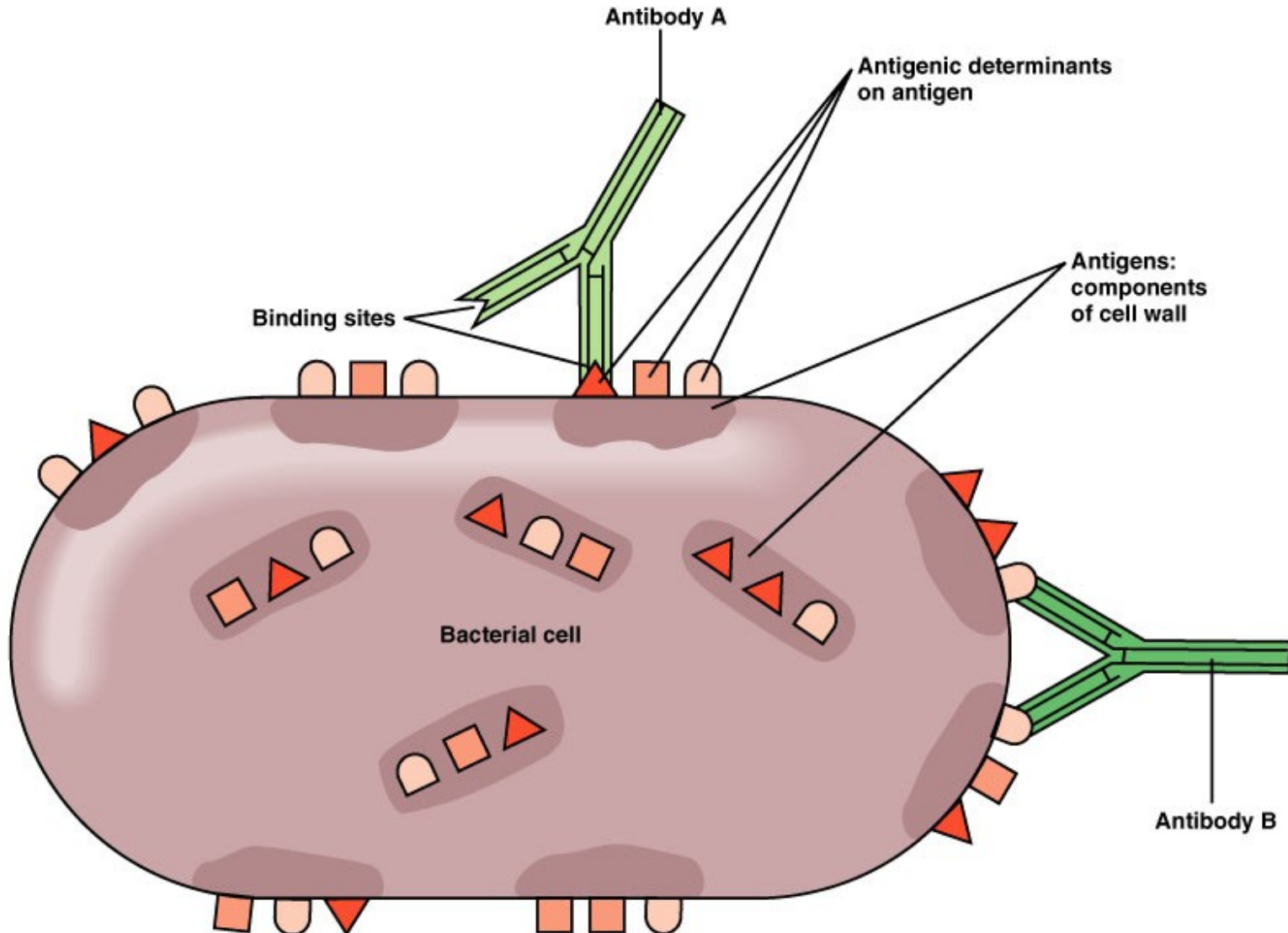
(Symp.Soc. Exp.Biol. 7:320-328, 1953)

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



Imunogennost

- 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

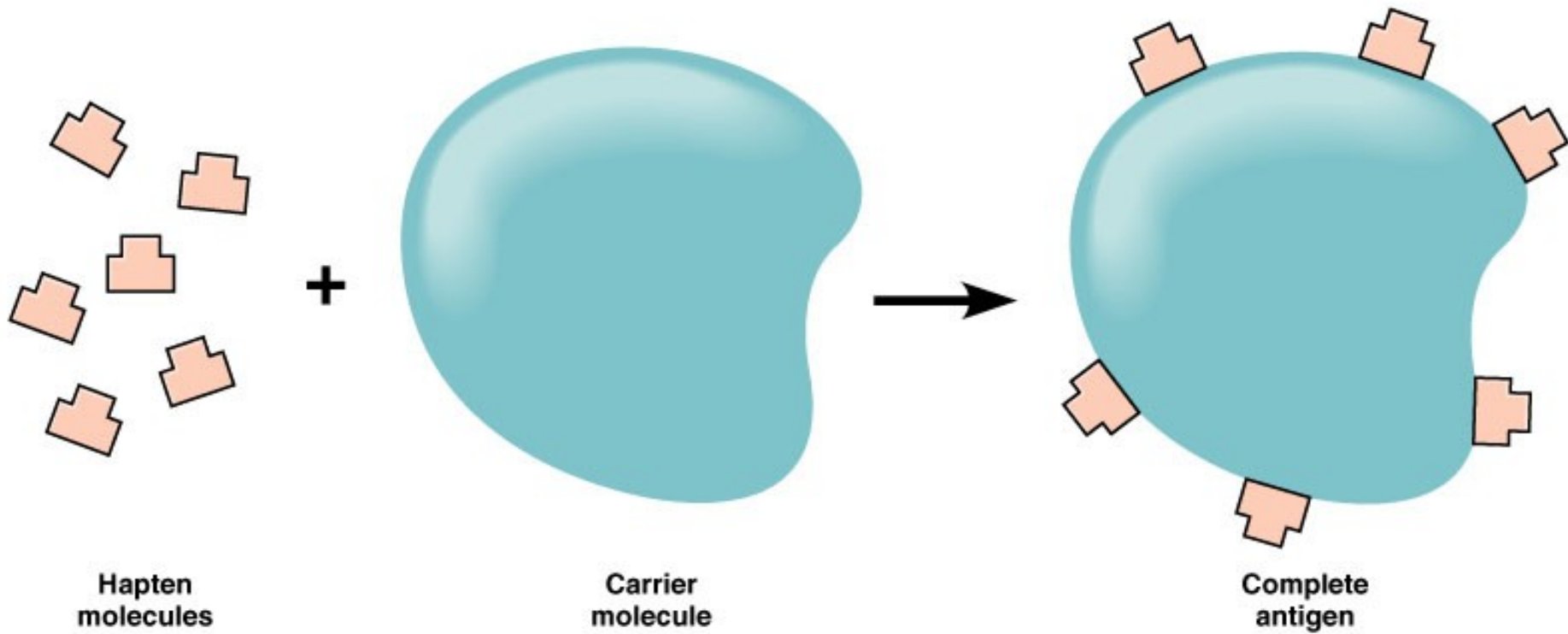
Chemické složení antigenů

- 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.

Hapten

- Nízkomolekulární látky které vyvolávají imunitní reakci po vazbě na jiné vysokomolekulární látky.
- Mají schopnost s produkty imunitní reakce reagovat.
- Typickými hapteny jsou některé kovy, vyvolávají IV. (buněčný) typ přecitlivělosti, nebo léky způsobující I. (atopický) typ přecitlivělosti.

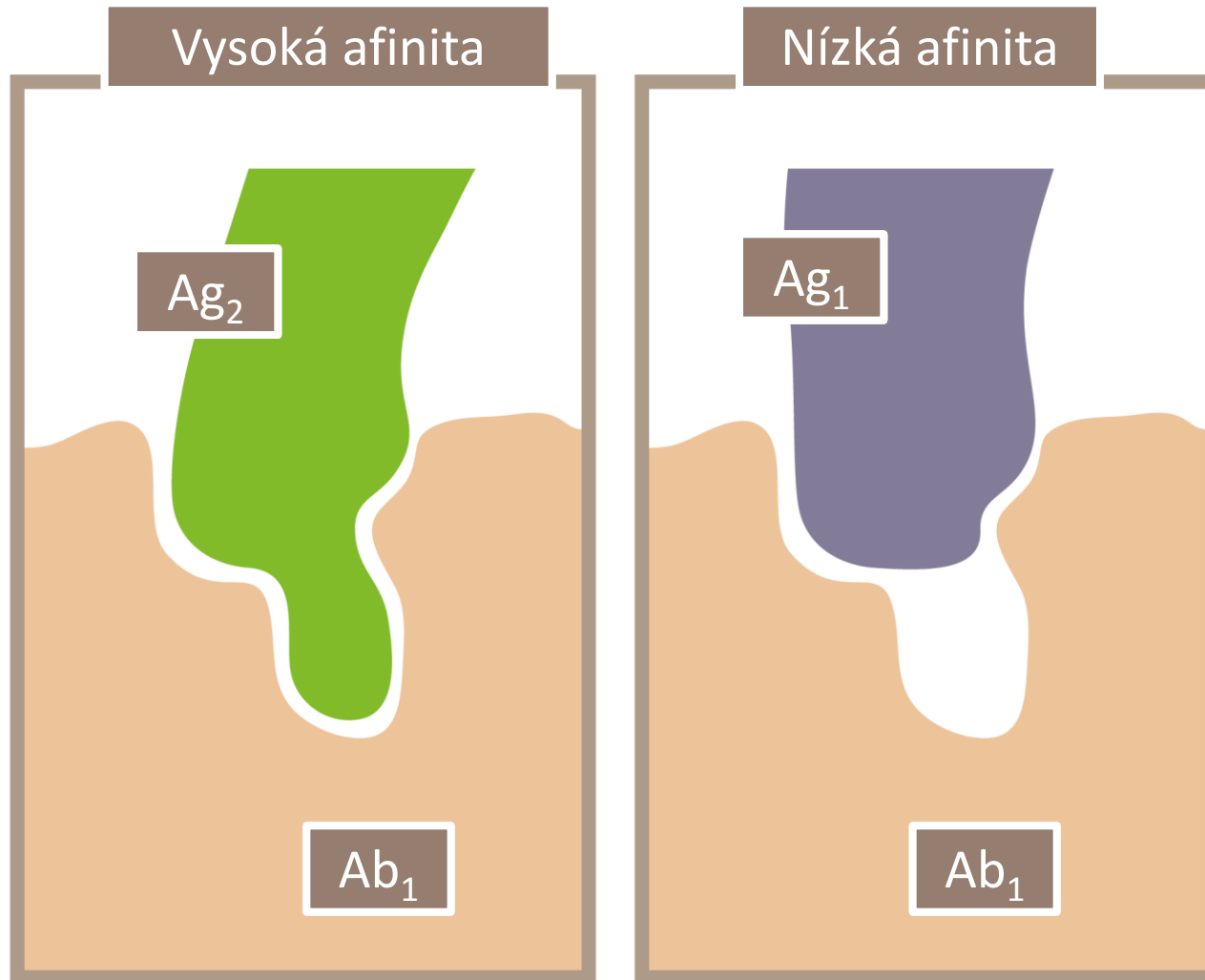
Imunogenicitata haptenu



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

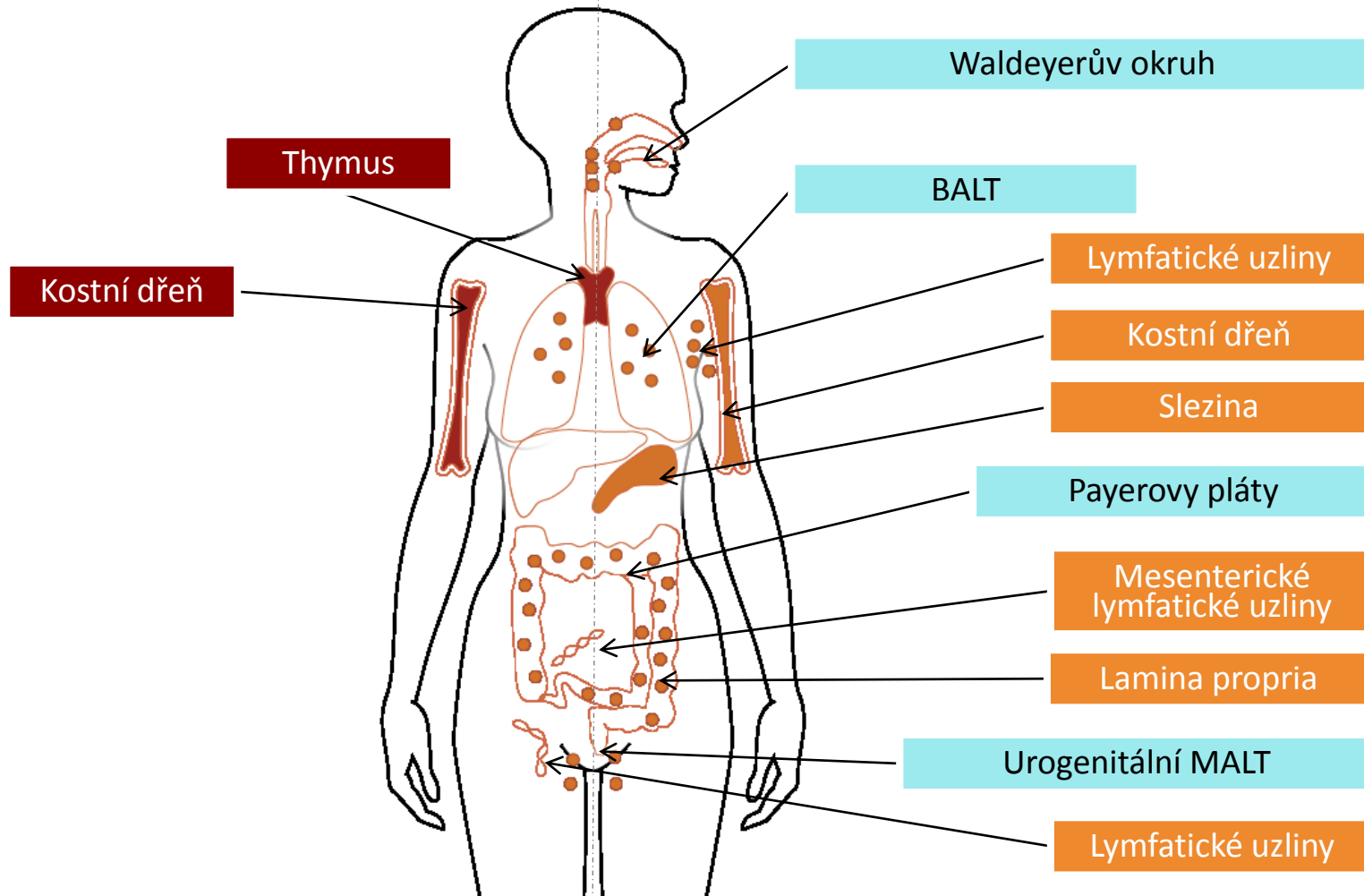
Lymfatické orgány

- **Primární: kostní dřeň, thymus**
 - Vznik, diferenciacie a zrání imunokompetentních buněk
- **Sekundární lymfatické orgány:**
 - Slezina
 - Lymfatické uzliny
 - **MALT** (mucosa associated lymphoid tissue: v GIT označována GALT (gut), v dýchacích cestách BALT (bronchus)...)
 - místo, kde probíhají specifické imunitní reakce

Primární a sekundární lymfatické orgány

Primární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické orgány



Propojení lymfatických orgánů

- Lymfatické orgány – propojení s dalšími orgány těla pomocí lymfatických a krevních cév
- Aferentní lymfatické cévy – přivádějí do uzlin lymfu a s ní Ag a antigen prezentující buňky
- Eferentní lymfatické cévy – odvádějí lymfu a efektorové lymfocyty
- Prokrvení uzliny zajišťují: arterie – vstup
vény - výstup
- Arterie přináší naivní lymfocyty do uzlin

Mízní cévy

- Přítomny téměř ve všech tkáních těla
- Nebyly nalezeny v avaskulárních strukturách, jako jsou vlasy, nehty, epidermis, rohovka, sklivec a čočka a některé druhy chrupavky.
- Dále nebyly nalezeny v nervové tkáni, kostní dřeni a v nitru jaterního lalůčku.

Míza, lymfa

- Lymfa (míza) - nažloutlá tekutina kolující v lymfatickém systému
- Podobné složení jako krevní plazma. Lidské tělo obsahuje asi litr lymfy
- Lymfa vzniká v prostotu mezi buňkami z tkáňového moku.
- Sbírá se do mízních vlásečnic tzv. lymfatických kapilár. Tyto kapiláry sbírají lymfu se všech částí těla, spojují se dohromady a postupně vytvářejí větší lymfatické cévy. Potom pokračuje dál širšími lymfatickými cévami, kde se pak ústí do lymfatických uzlin, které lymfu filtrují. Lymfatické cévy se postupně spojují do velkých lymfatických cév - mízovodů, kterými vtéká lymfa do krčních žil krevního oběhu

Míza, lymfa

- Pravý mízovod - ductus lymphaticus dexter -přivádí lymfu z horní poloviny pravé strany těla
- Hrudní mízovod tzv. ductus thoracicus přivádí lymfu ze zbývajících částí těla. Tok krve do lymfatického systému zabraňují chlopně v ústích mízovodů.
- Hrudním mízovodem proteče do žil každou minutu 4-10 ml lymfy; během jednoho dne 60% objemu plazmy a 50% všech bílkovin
- Lymfa pomáhá při přenosu živin do těla. Ve střevech je obrovský počet lymfatických cév, které sbírají malé kuličky tuku a odevzdávají je do krve cestou hrudního mízovodu.

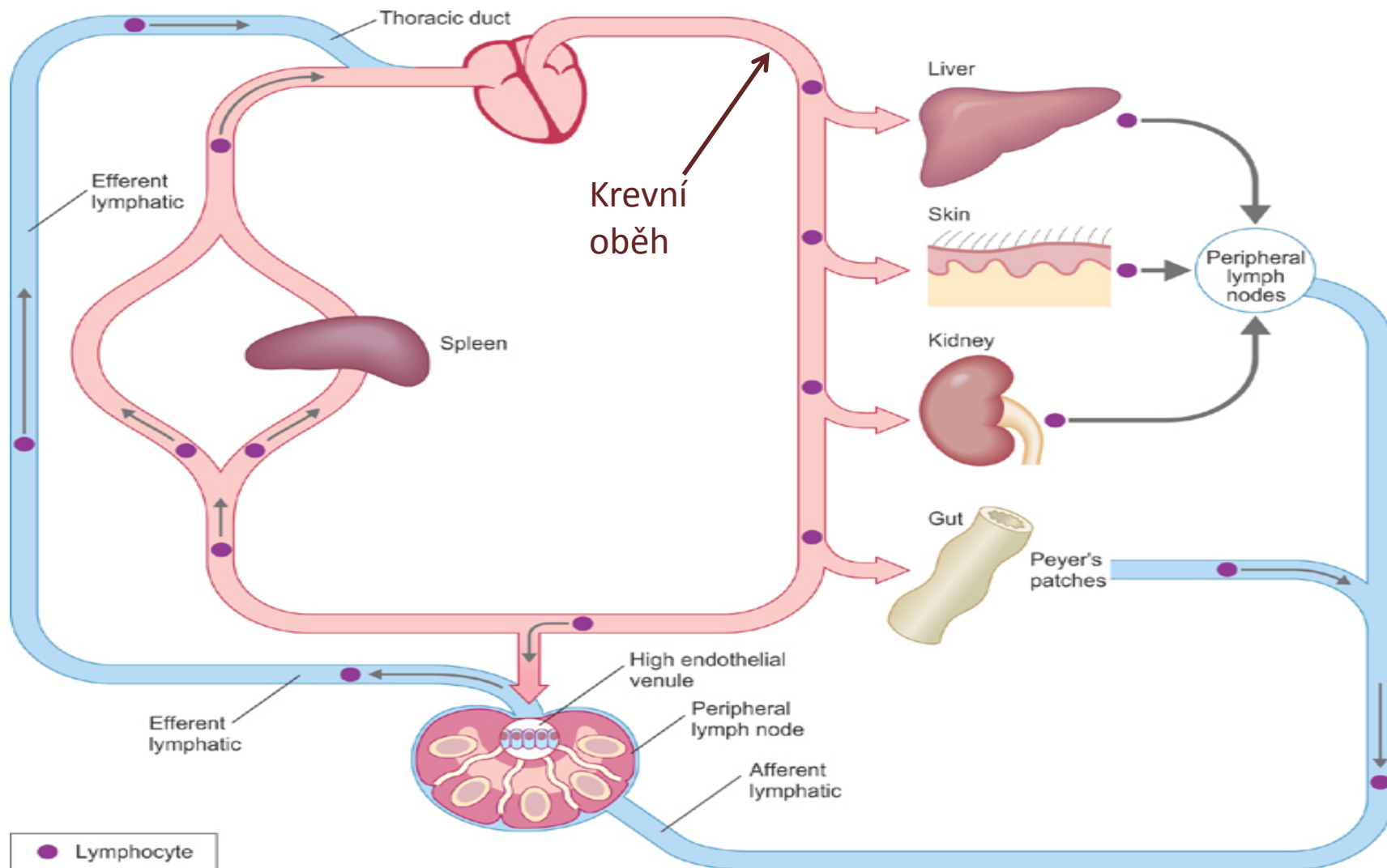
Složení lymfy

- Je do určité míry podobné složení krevní plazmy, má 50-70% bílkovin plasmy, obsahuje tuky a cholesterol, vitamíny rozpustné v tucích, které se vstřebávají v okolí trávicí soustavy. Dále obsahuje steroidní hormony, železo, měď a kalcium.
- Lymfa v kapilárách neobsahuje buňky; ty se do ní dostávají až po průchodu některou lymfatickou uzlinou. V ductus thoracicus má lymfa narůžovělou barvu, je kalná a obsahuje mnoho buněk.
- Má schopnost srážet se, podobně jako krev.
- 99 % jejích buněk tvoří lymfocyty - 95 % tvoří efektorové lymfocyty. Ostatní buňky jsou v lymfě ojedinělé

Složení lymfy

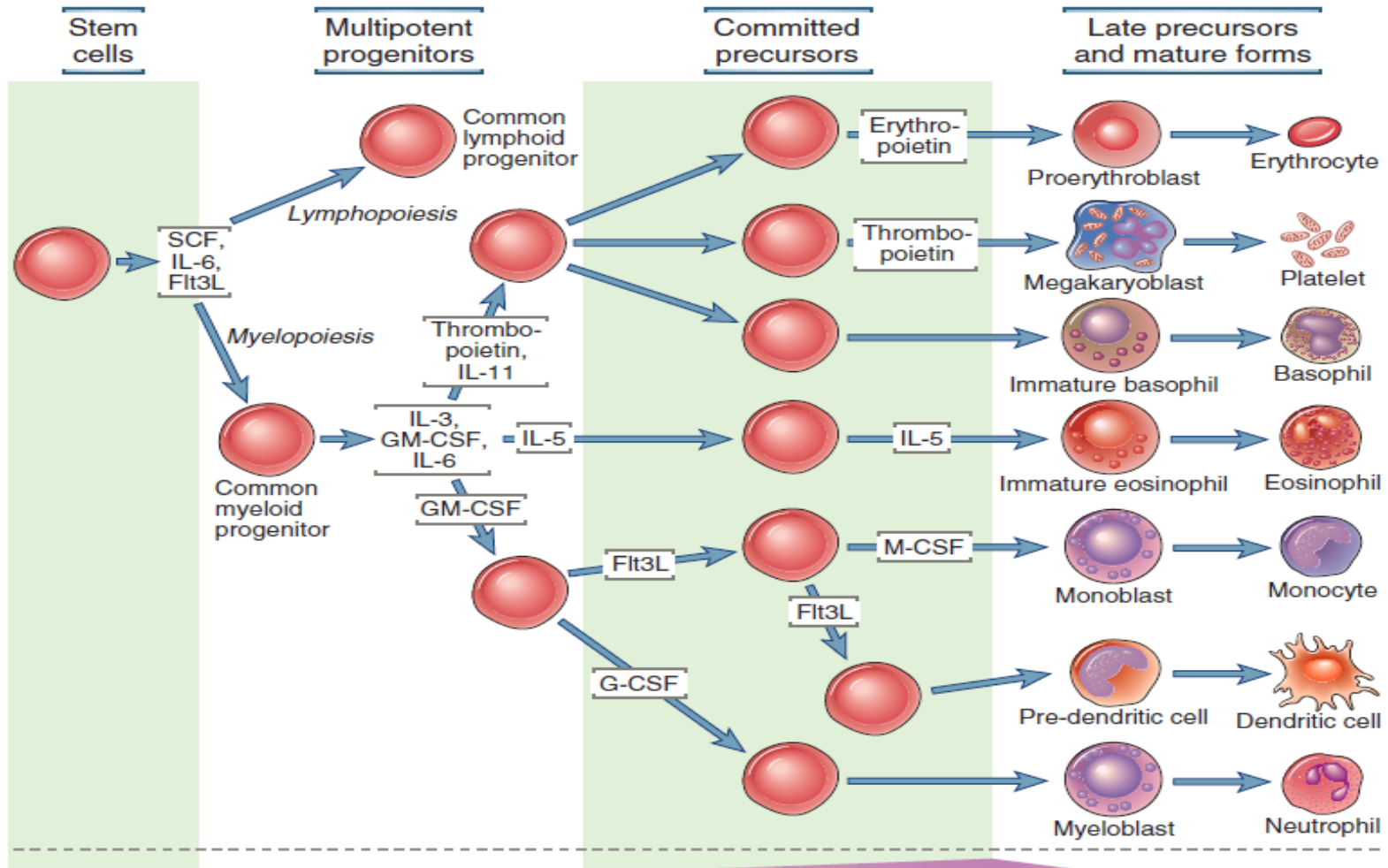
- Složení lymfy v cévách proměnlivé - závisí na jejich pozici.
- Lymfa z horních končetin je lymfa bohatá na bílkoviny.
- Lymfa ve střevech – chylus (střevní míza) – je bohatá na tuky, které se vstřebaly ze střeva během trávení. Tato lymfa je mléčné barvy.
- Klasická lymfa je vlastně světlá, téměř bezbarvá tekutina, již můžeme vidět například v puchýři.

Cesty lymfocytů v těle



Lymfatické orgány

Kostní dřeň - hematopoeza



Thymus – místo vývoje T-lymfocytů

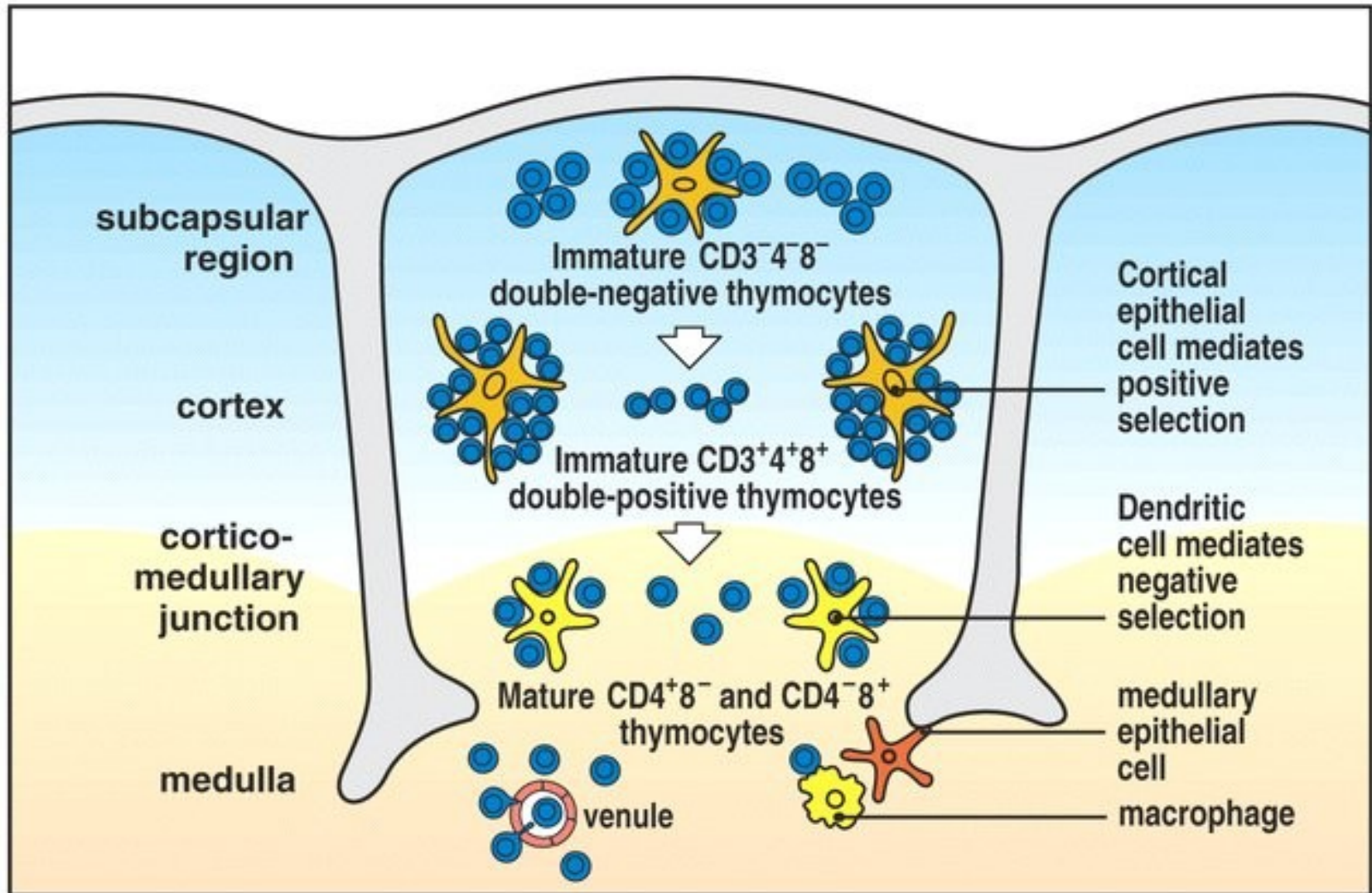
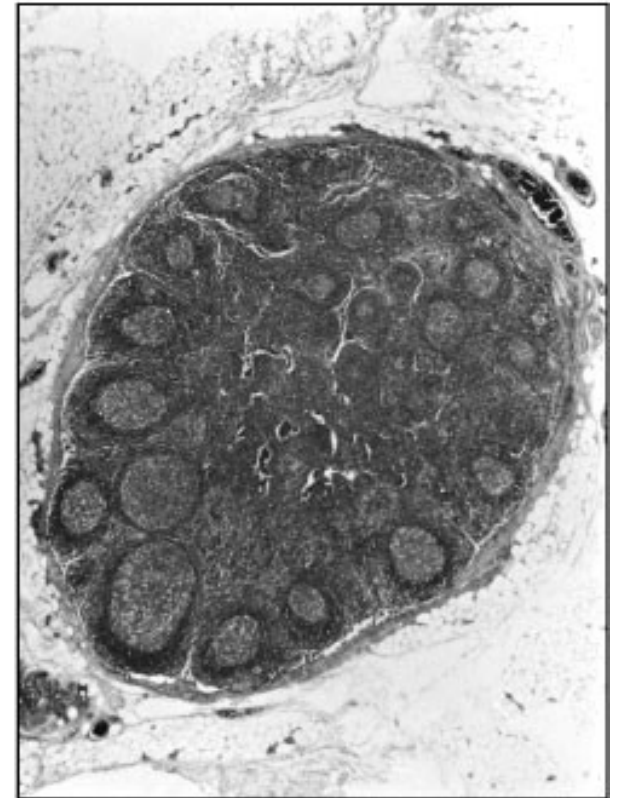
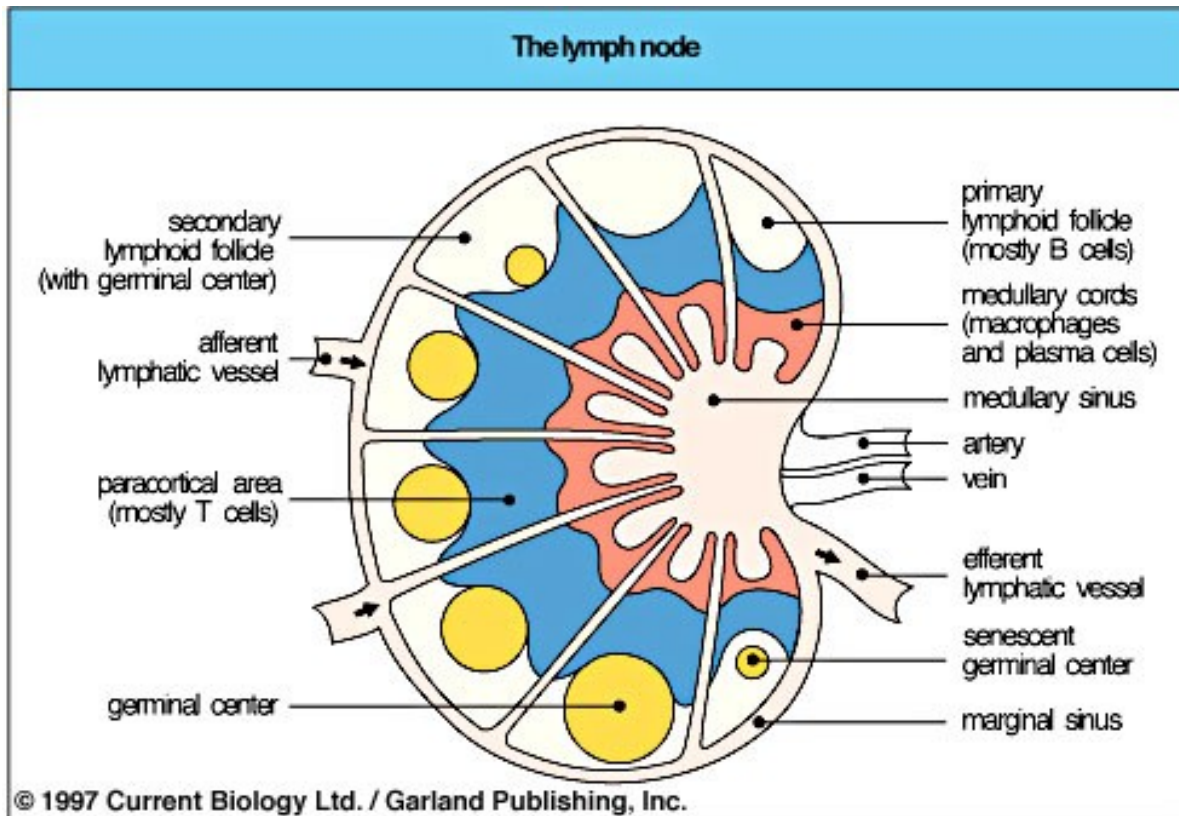


Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Sekundární lymfatické orgány

Lymfatická uzlina

Místo, kde lymfoidní buňky vstupují z cirkulace a kde probíhají specifické imunitní reakce



Vyšetření lymfatických uzlin

Zvětšení lymfatických uzlin:

v důsledku imunitní reakce na antigen

infiltrace zánětlivými buňkami (lymphadenitis)

infiltrace a proliferace maligních buněk

při imunologických (SLE, RA) a metabolických chorobách

U zdravých dospělých osob bývají axilární a inguinální uzliny hmatné (v průměru 1 cm).

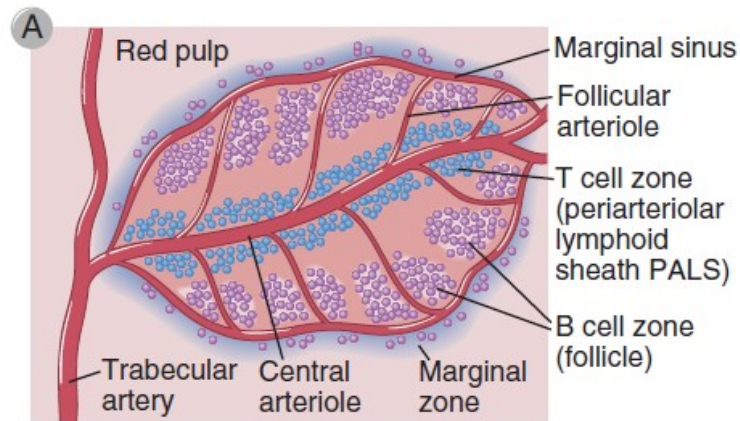
V dětství je reakce lymfatických uzlin běžná.

U dospělých do 30 let je asi 80% lymfadenopatií benigních, u osob nad 50 let jen asi 40%.

Diagnostický význam při infekci HIV

Slezina

- Hlavní funkce
 - Odstraňování starých a poškozených buněk a partikulí (imunokomplexy) z cirkulace
 - Iniciaci adaptivní imunitní odpovědi na patogeny přenášené krví



Vyšetření sleziny

U zdravých osob slezinu nenahmatáme

Hyposplenismus: vrozená asplenie
 stavy po splenektomii

Význam vakcinace proti pneumokokům!

Splenomegalie:

hyperplasie buněk imunitního systému (infekce)

porušení průtoku krve (cirhóza jater, trombózy)

maligní procesy (primární i sekundární)

autoimunitní procesy (RA-Felty, SLE, hematol.)

extramedulární hematopoéza

Imunologie sliznic a kůže

- Povrch sliznic zažívacího traktu..... 200 m²
- Povrch dýchacího traktu..... 80 m²
- Povrch kůže2 m²
- Podněty: potrava ~ tuny
mikrobiota 10¹⁴ bakterií
antigeny ve vzduchu
- Obměna epitel. buněk střeva 10¹¹/den
- Produkce IgA (převyšuje ostatní isotypy)... 5-9g/den
- 90% infekčních agens vstupuje sliznicemi
- 80% imunologicky aktivních buněk organismu je ve sliznicích

IMUNITA

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

.....

Adaptivní = vzniklý adaptací

THE IMMUNE SYSTEM

Infection of the human body by pathogenic microorganisms such as bacteria, viruses, parasites or fungi triggers the immune response. It occurs in a two-step process: **innate immunity halts the infection, and adaptive immunity subsequently clears it.**

