

# Poruchy imunitních reakcí

# Autoimunitní nemoci.

---

MARKÉTA HERMANOVÁ

# Imunitní systém

---

## Nespecifická imunita:

- Mechanické bariéry (mukociliární aparát dýchacích cest,...)
- Sekretorické faktory (HCl, hlen,...)

## Vrozená (innate) imunita, neadaptibilní – nespecifická:

- Buněčné faktory  
(fagocytující buňky (leukocyty, makrofágy), dendritické buňky (produkující antivirové cytokiny), NK)
- Humorální faktory: komplement, interferony + jiné sérové proteiny

## Specifická imunita:

- Humorální (zprostředkovaná protilátkami)
- Buněčná (zprostředkovaná T lymfocyty)

# Komponenty imunitního systému

---

## Buňky

- B lymfocyty (produkce protilátek)
- T lymfocyty
  - CD4+ T (helper): Th1: produkce cytokinů → aktivace makrofágů; Th2: stimulace B lymfocytů
  - CD8 + T (cytotoxické): zabití infikované buňky
- dendritické buňky (antigen prezentující buňky – APCs)
- NK
- makrofágy

## Tkáně

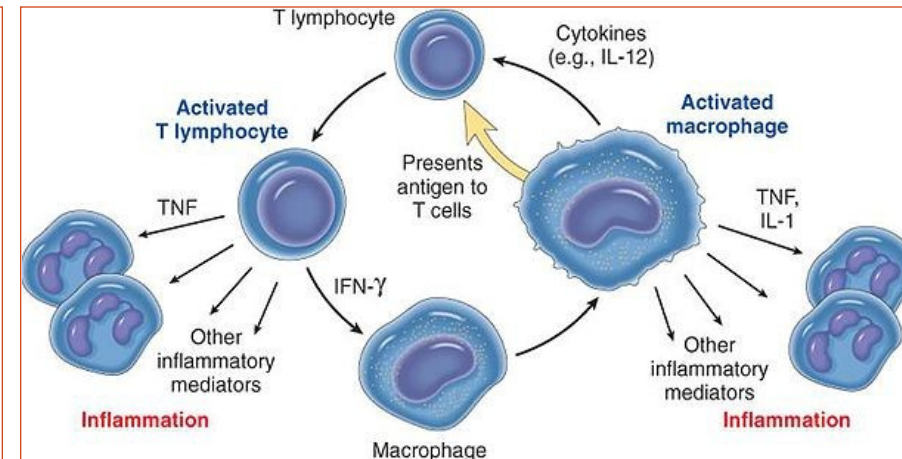
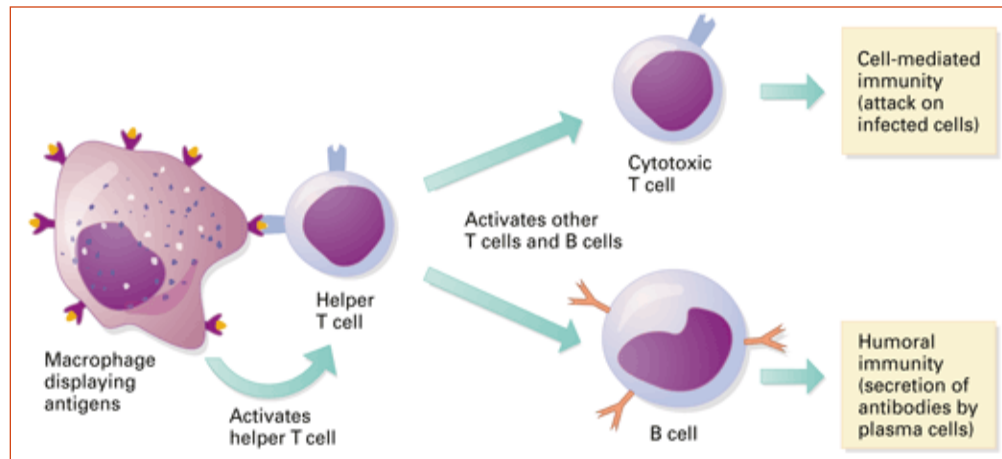
- Centrální (primární) lymfatické orgány – kostní dřeň a thymus
- Periferní (sekundární) lymfatické orgány

## Některé molekuly

# Buňky zánětu: T- a B- lymfocyty

- interakce makrofágů s pomocnými T-ly
  - aktivace T-ly (cytotoxických) → buněčná imunita
  - aktivace B-ly → humorální imunita (protilátky)

- vzájemná stimulace makrofágů a T-ly
  - makrofágy: IL-12
  - aktivované T-ly: IFN $\gamma$



# Strukturální organizace imunitního systému

---

Vývoj lymfocytů z pluripotentní kmenové buňky kostní dřeně (prekurzorové T a B buňky)

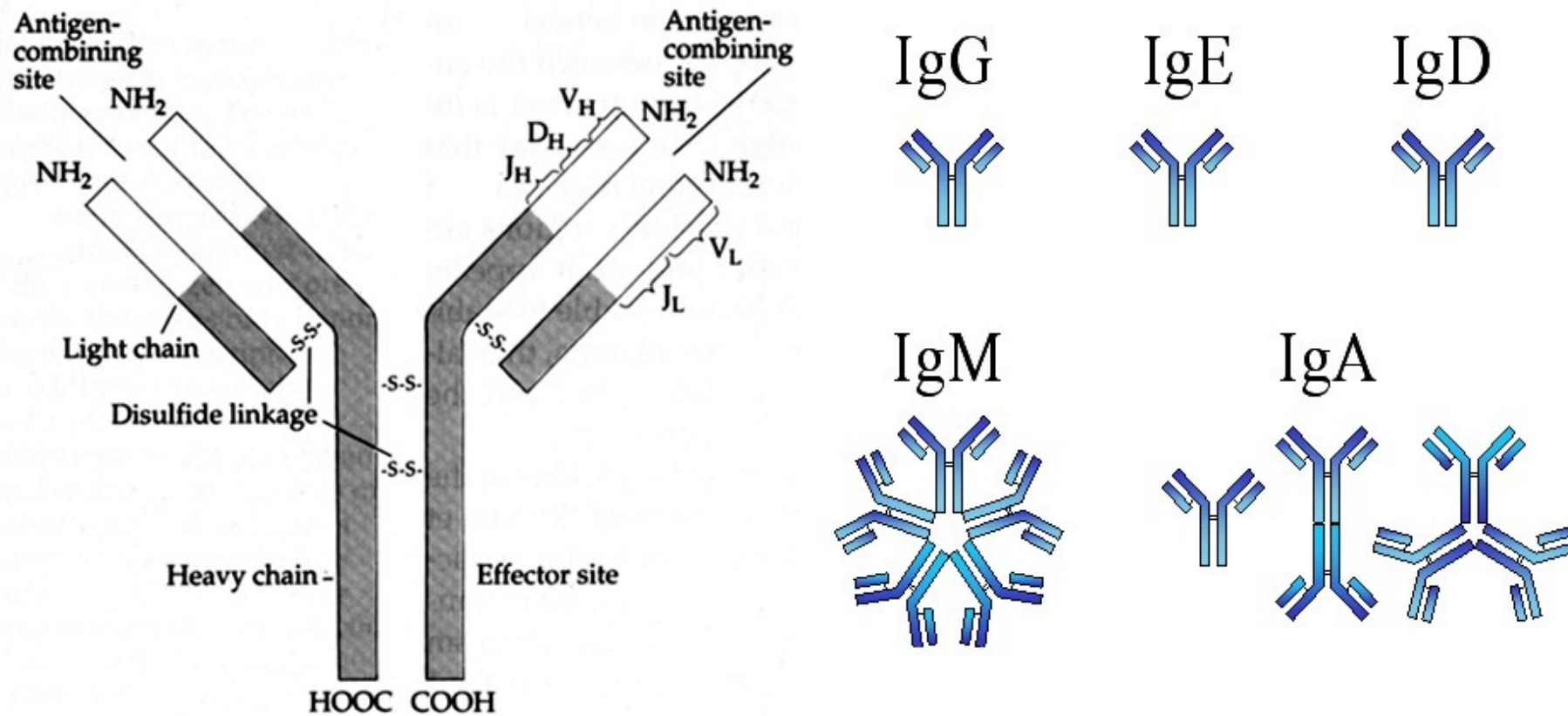
## Centrální (primární) lymfatické orgány:

thymus (vyzrávání T lymfocytů) a kostní dřeň (vývoj B lymfocytů)

## Periferní (sekundární) lymfatické orgány:

lymfatické uzliny, tonzily, bílá pulpa sleziny, MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

Periferní B a T lymfocyty, cirkulující periferními lymfatickými orgány



IgG, IgM: aktivace komplementu

IgG<sub>1</sub>-IgG<sub>4</sub>, sekundární imunitní odpověď

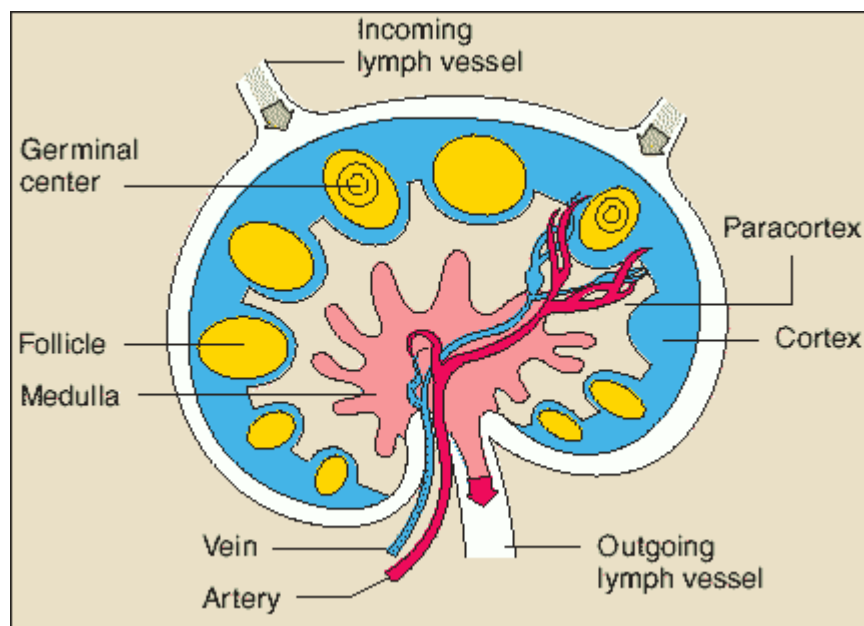
IgM: pentamer; primární imunitní odpověď

IgA: secernována plazmocyty sliznic respiračního a trávicího traktu; dimer

IgD: fce povrchového receptoru pro Ag

IgE: vazba na žírné buňky a bazofily; alergické rce, infekce parazity

# Stavba lymfatické uzliny



B oblast lymfatické uzliny: korové folikly  
(APC: folikulární dendritické buňky)

T oblast lymfatické uzliny: parakortex  
(APC: interdigitující retikulární buňky)

Dřeň: provazce lymfatické tkáně  
(plasmocyty, lymfocyty) a dřeňové sinusy

# Funkční organizace imunitní odpovědi

---

Antigen prezentující buňky: „zpracování“ antigenu a prezentace lymfocytům

**Produkce protilátek B-buňkami – plasmocyty (humorální imunita, protilátkami zprostředkovaná)**

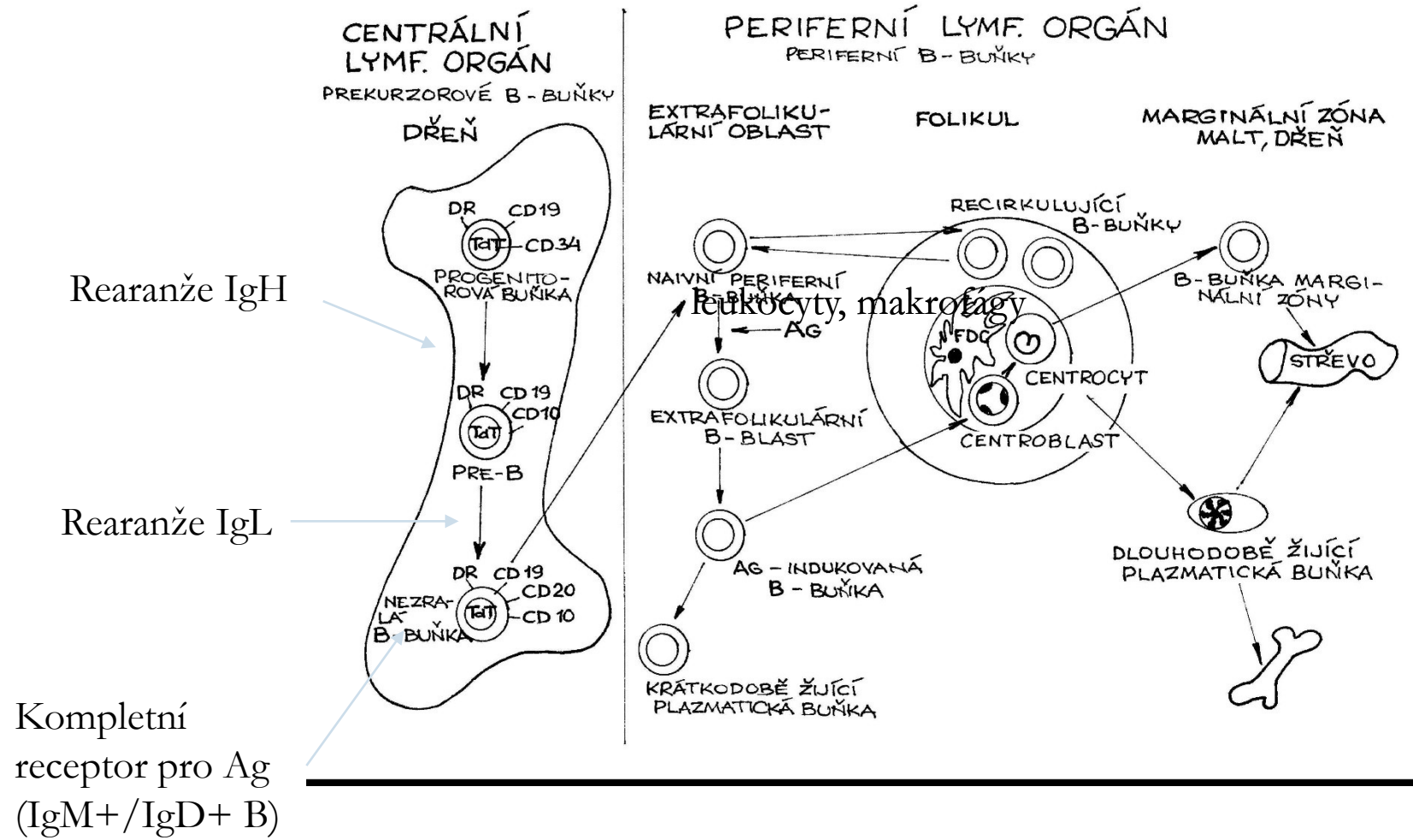
(spolupráce APC, B lymfocytů a Th):

- Selektce klonů silně antigen afinitních
- Diferenciace směrem k paměťovým buňkám a plasmocytům
- Rozmnožení B-buněk schopných vytvářet specifické protilátky

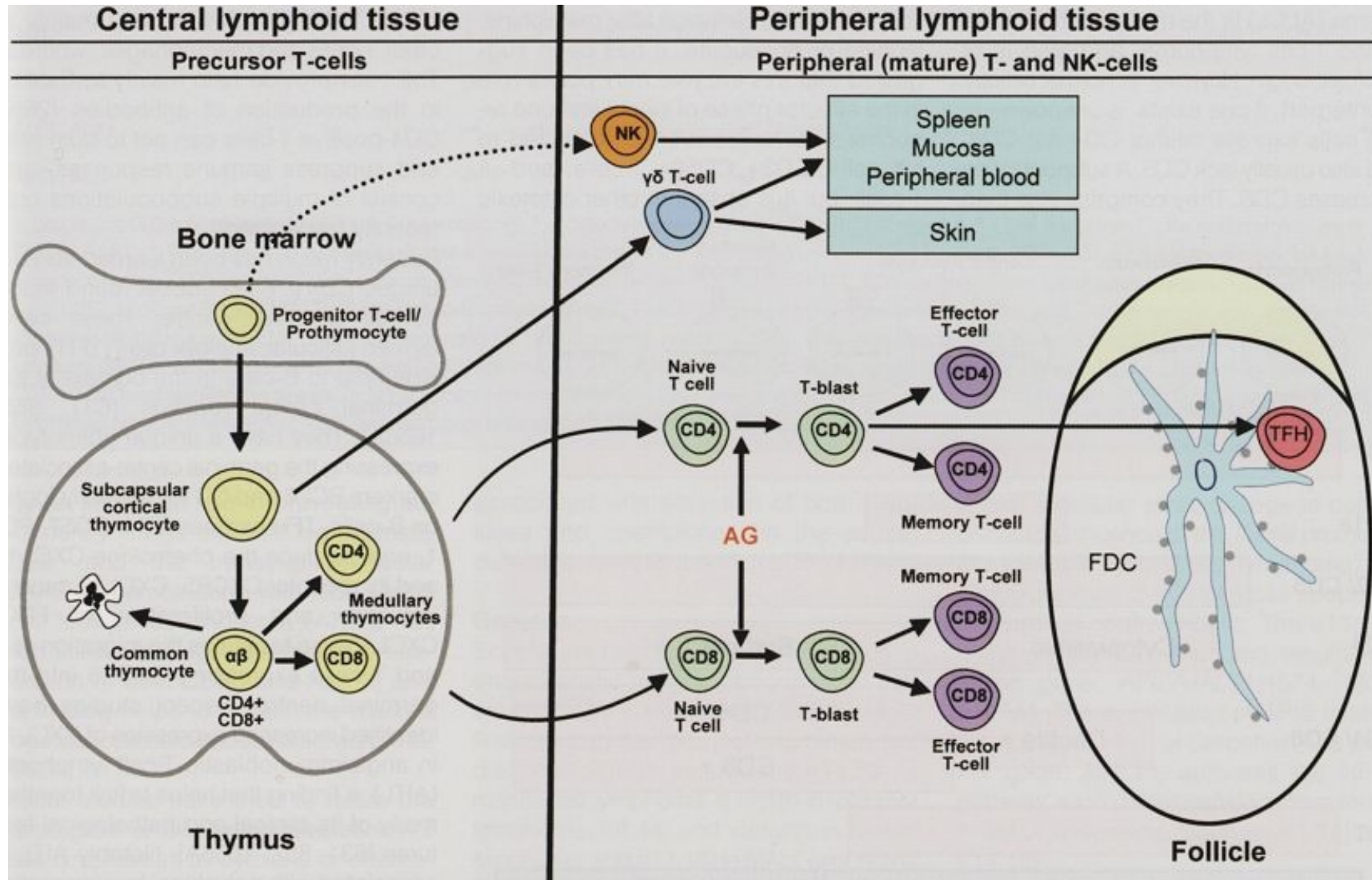
**Buněčná imunita zprostředkovaná T buňkami (cytotoxicita, opožděná hypersenzitivita)**



# Diferenciace B lymfocytu



# Diferenciace T lymfocytu



# Nespecifické efektorové mechanismy

---

**Komplement** (vrozená (innate) imunita, komplex proteinů produkovaných játry, tkáňovými/cirkulujícími makrofágy, epitelii GIT a genitourinálního traktu)

*Aktivace: klasicky (Ag/Ig)*

*lektinovou cestou* (při 1. setkání s infekcí, bez Ig, spuštění vazbou lektinu na infekční agens)

*alternativně* (nezávisle na Ig a na vazbě na povrchové struktury infekčního agens)

*Funkce:* opsonizace (navázání opsoninů na Ag, umožnění fagocytózy), chemotaxe, lýza buňky

## **Makrofágy/monocyty**

- Mononukleární fagocytární systém (cirkulující/tkáňové makrofágy)
- Fagocytóza (lysosomální granula)

## **Neutrofilní leukocyty (polymorfonukleáry)**

- Produkce adhezních receptorů (indukce chemokiny, lymfokiny, složkami komplementu)
- Fagocytóza

## **ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)**

- Schopnost NK buněk lyzovat cílovou buňku s navázanou IgG

## **Natural killers (NK)**

- Nespecificky aktivovány
- Minimální specificita, nemají paměť
- Zabití infikované buňky, nádorové buňky

# Imunodeficiencie

---

Serious, persistent, unusual or recurrent infection („SPUR“)

Primární a sekundární

## Nedostatečná tvorba protilátek

(bakteriální infekce respiračního traktu)

## Defekt buněčné imunity

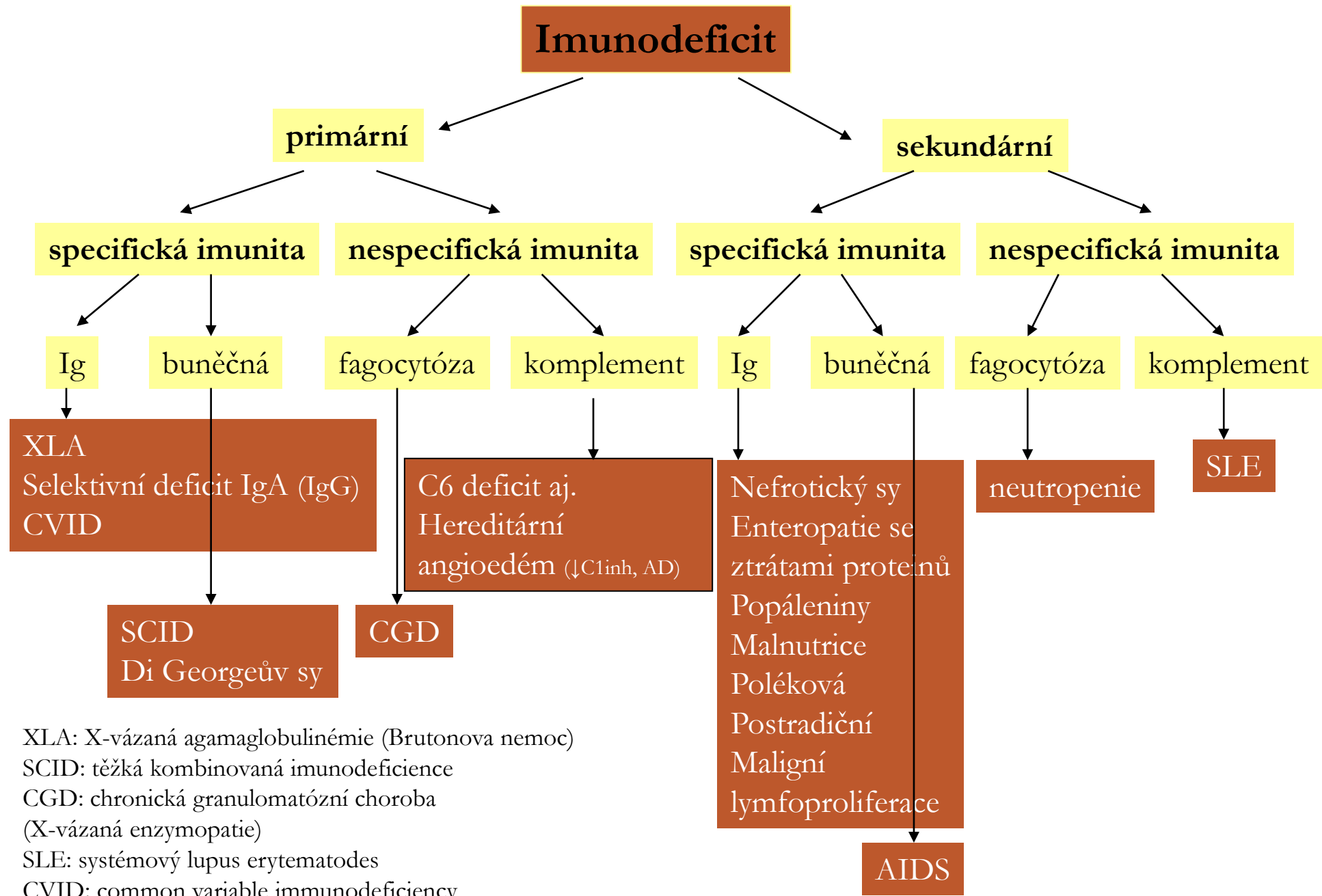
(virové, mykotické a oportunní infekce)

## Defekt fagocytózy

## Deficit komponent komplementu

# Infekce u imunodeficitů

imunita	specifická		nespecifická	
	protilátková	buněčná	komplement	fagocytóza
<b>agens</b>	<b>pyogenní bakterie</b> Stafylokok Pneumokok Hemofilus inf.	<b>viry</b> CMV Herpes zoster Papilomy Spalničky	<b>pyogenní bakterie</b>	<b>bakterie</b> Stafylokok Gram-
	<b>Viry</b> Enteroviry: ECHO polio	<b>plísně</b> Candida alb. Aspergillus Pneumocystis	<b>Neisserie</b>	<b>plísně</b> Candida alb. Aspergillus
		<b>bakterie</b> Mykobakteria Listeria		
		<b>protozoa</b> Cryptosporidium		



XLA: X-vázaná agamaglobulinémie (Brutonova nemoc)  
 SCID: těžká kombinovaná imunodeficiencie  
 CGD: chronická granulomatózní choroba (X-vázaná enzymopatie)  
 SLE: systémový lupus erytematodes  
 CVID: common variable immunodeficiency

# Selektivní deficit IgA – klinické asociace

---

## Rekurentní infekce

## Autoimunní choroby

- Revmatoidní artritida (revmatoidní faktor)
- Systémový lupus erythematoses (antinukleární protilátky)
- Céliakie (TG, EMA, ARA)

## Alergie

# AIDS (acquired immune deficiency syndrome)

---

HIV typ 1 a 2 (retrovirus); 1981; 2007: 33 milionů HIV+; 2,7 milionů nově nakažených (z toho 1,7 milionů v subsaharské Africe, 40 % žen a lidí mezi 5-24 lety)

Cesty nákazy: sexuální styk, krví, spermatem, transplantovanými orgány, vertikální přenos z matky na dítě, kojení

CD4+ T lymfocty

## Stádia HIV infekce:

- **Akutní retrovirový syndrom** (glandular fever-like illness)
- **Bezpříznakové stádium**
- **Perzistující generalizovaná lymfadenopatie, časně symptomatické stádium** (moučnivka, opary, průjmy, ztráta váhy, noční pocení,...)
- **AIDS, pozdní symptomatické stádium (oportunní infekce a nádory:** pneumocytová pneumonie, CMV, herpetické infekce, cerebrální toxoplazmóza, atypické mykobakteriózy, systémové mykotické infekce, cryptokokózy, parazitární infekce GIT,...., Kaposiho sarkom (HHV typ 8), non-Hodgkinovy lymfomy (EBV))



# Hypersenzitivní reakce (alergie)

---

## Typ I: anafylaktický

(vazba IgE na žírné buňky a bazofily)

## Typ II: cytotoxický

(komplexy protilátek s Ag vázanými na buňky – aktivace komplementu a zničení buňky)

## Typ III: imunokomplexový

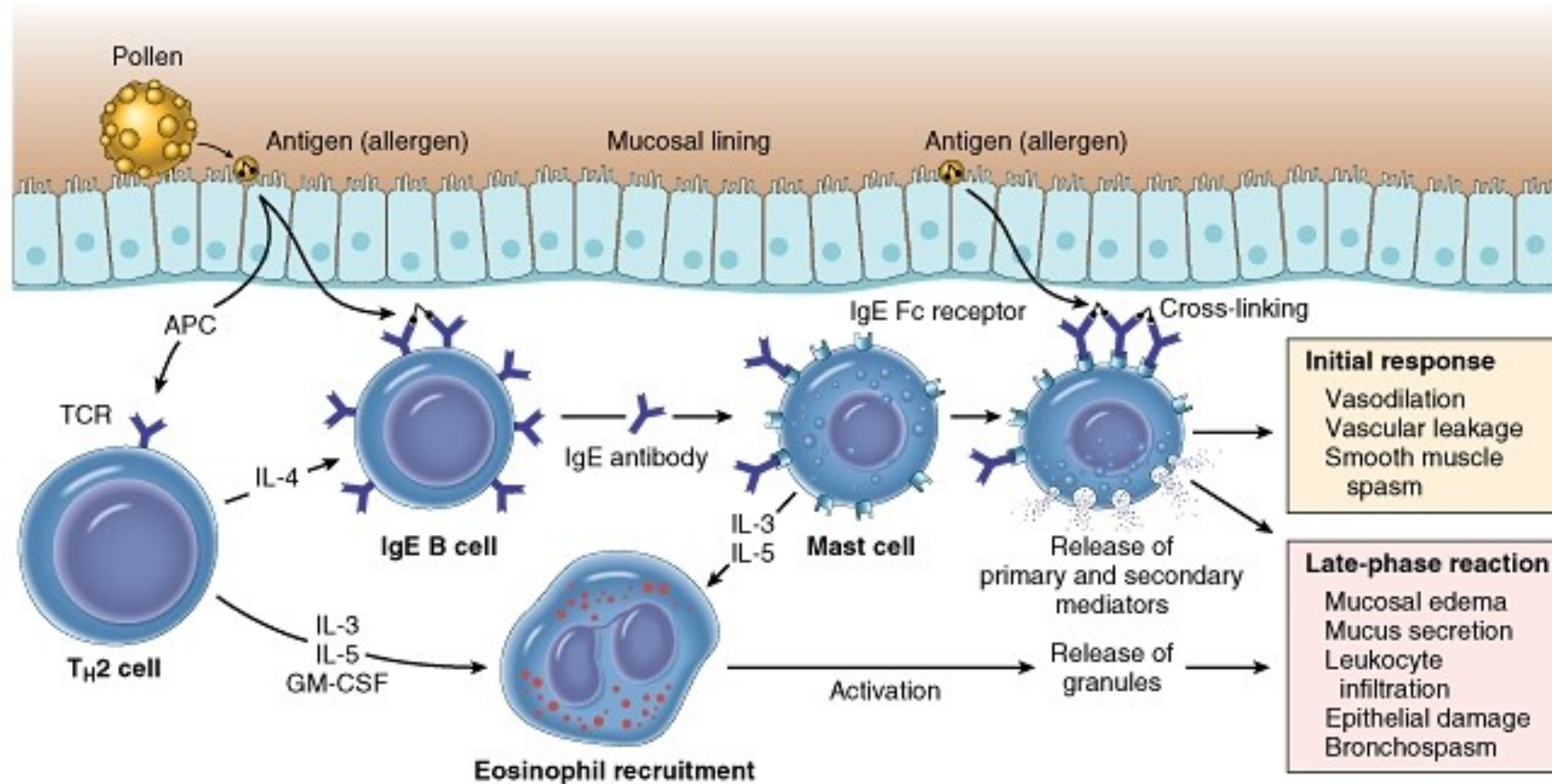
(depozice imunokomplexů ve tkáni (kůže, klouby, ledviny) – aktivace komplementu)

**(I-III zprostředkované protilátkami)**

## Typ IV: oddálený typ hypersenzitivity/T lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity

**(IV zprostředkovaná buňkami)**

# Alergická reakce typu I



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

APC, antigen- presenting cell; GM- CSF, granulocyte- macrophage colony-stimulating factor; TCR, T-cell receptor; TH2 cell, CD4+ helper T cell.

# Mediátory alergické reakce typu I

---

## Preformované (rychle působící):

Histamin

Chemokiny

Kalikrein-kininový systém

## Nově syntetizované:

Prostaglandiny

Leukotrieny

---

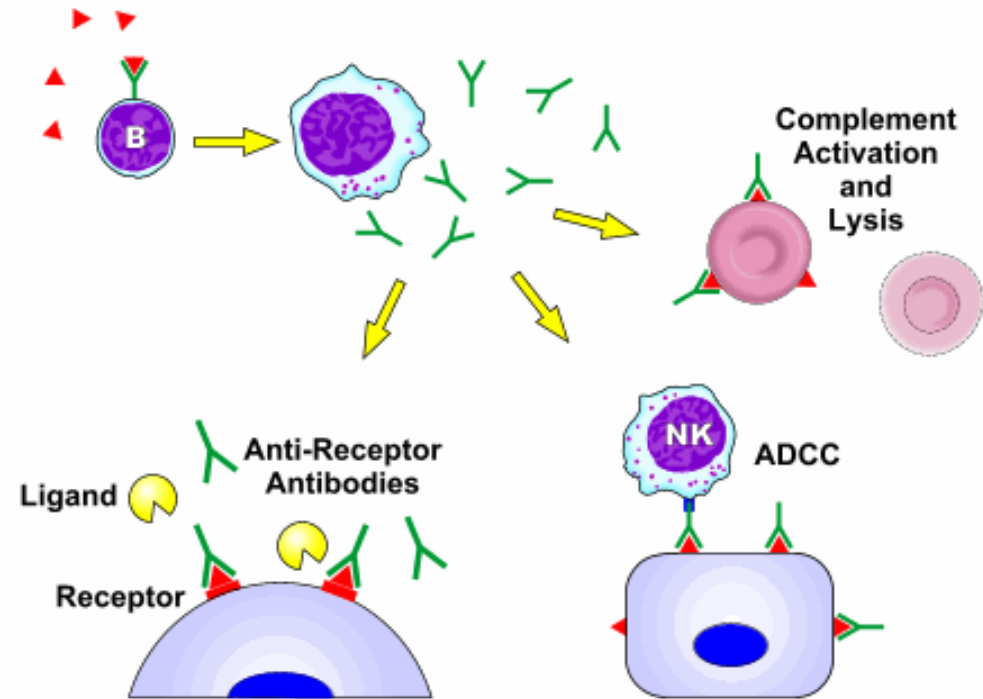
**Atopie:** tendence k anafylaktické reakci na genetickém podkladě bez předchozí senzibilizace

**Příklady anafylaktických reakcí:**

- lokálně:* senná rýma, astma bronchiale, urtikaria, atopický ekzém, ...
- systémově:* anafylaktický šok, Quinkeho edém

**Alergická reakce I. typu se nevyskytuje u autoimunitních chorob!**

# Alergická reakce typu II



## Reakce závislá na komplementu/aktivace komplementu a lýza

(transfúze inkompatibilní krve, erythroblastosis fetalis...AI hemolytická anémie, ITP, polékové reakce, Goodpastureův (pulmorenální) syndrom, revmatická horečka)

## Reakce závislá na protilátkách a zprostředkovaná buňkami

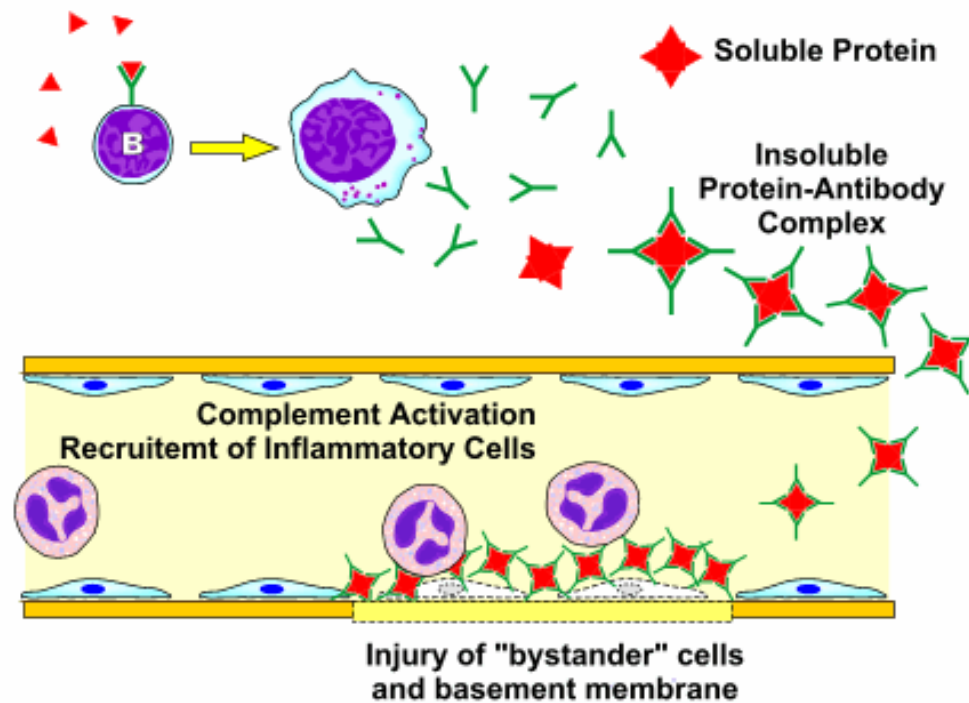
(Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC))

(Hashimotova tyreoiditida)

## Porucha fce bb závislá na protilátkách/protilátky proti receptorům

(myastenia gravis, Graves-Basedowova choroba,...)

# Alergická reakce typu III



Sérová nemoc

Glomerulonefritida

SLE

Revmatoidní artritida

Polyarteritis nodosa

Farmářská plíce

Arthusův fenomén

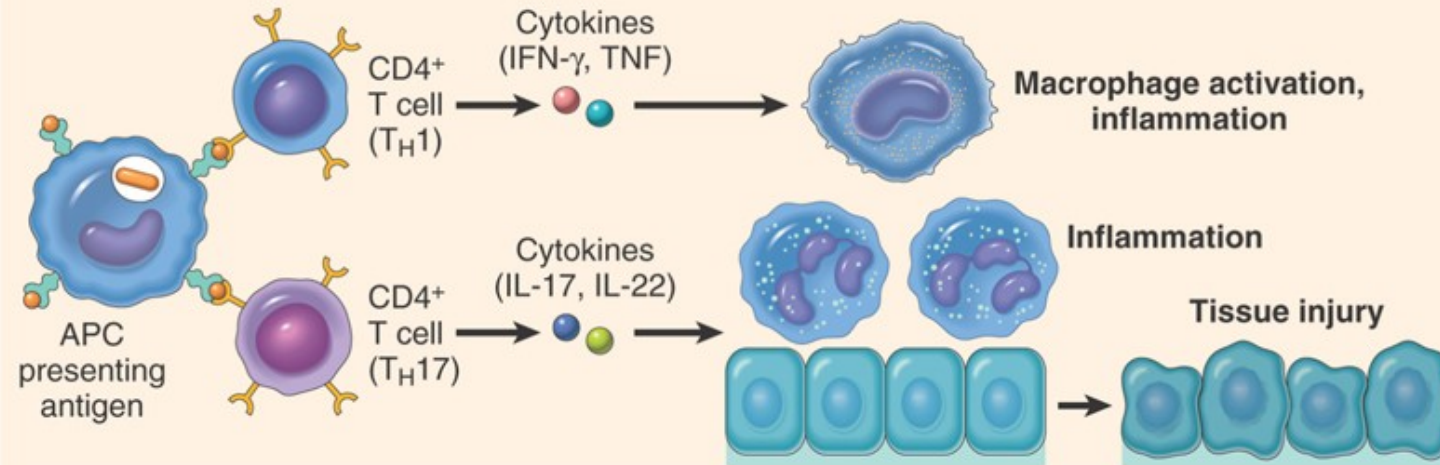
## Tvorba imunokomplexů:

- Antigeny exogenní (proteiny (sérové), bakterie, viry, paraziti...)
- Antigeny endogenní (jaderné Ag, Ig, nádorové Ag,...)

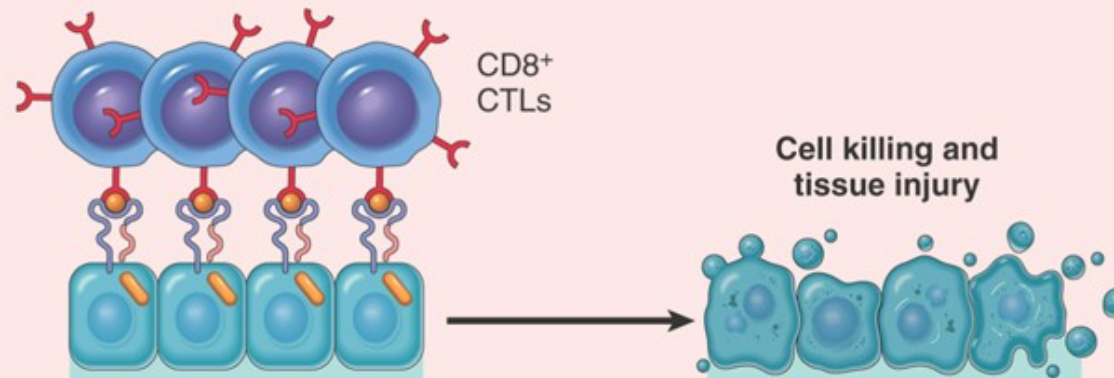
- Imunokomplexy v ledvinách, na endotelu, v synoviích
- Glomerulonefritidy, vaskulitidy, artritidy

# Alergická reakce typu IV

## A. Delayed-type hypersensitivity and immune inflammation



## B. T cell-mediated cytotoxicity



# Alergická reakce typu IV

---

**Cytokiny zprostředkovaný zánět:**

**Oddálený typ hypersenzitivity/zprostředkovaný CD4+ T lymfocyty aktivující makrofágy**

(tuberkulinová reakce, kontaktní dermatitida, chronické granulomatózní reakce (tbc, lepra, syfilis, sarkoidóza,...))

**Přímá buněčná cytotoxicita zprostředkovaná CD8+ lymfocyty**

**T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity/lýza buněk CD8+ cytotoxickými T lymfocyty a NK**

(rejekce při transplantaci, protinádorová imunita...)



# Autoimunní choroby.

---

- Imunitní odpověď proti vlastním antigenům; porucha tolerance vůči vlastním antigenům
- Genetická predispozice (genetické polymorfismy, HLA alely (př. HLA-B27),...)\* + environmentální faktory
- Následek: poškození tkáně nebo porucha funkce
- Orgánově-specifické (endokrinní orgány)
- Orgánově nespecifické (autoantigeny v celém organismu)
- Častější postižení žen

\* raritně monogenetická onemocnění s rozvojem fulminantní autoimunity

Antigen	Onemocnění
<p><b>Hormonální receptory:</b></p> <p>TSH receptor</p> <p>Inzulínový receptor</p>	<p>Hyper (m. Graves-Basedow) nebo hypotyreóza</p> <p>Hyper nebo hypoglykémie</p>
<p><b>Receptory pro neurotransmitery:</b></p> <p>Acetylcholinový receptor</p>	<p>Myastenia gravis</p>
<p><b>Adhezní molekuly:</b></p> <p>Epidermální adhezní molekuly</p>	<p>Puchýřnatá kožní onemocnění (Pemphigus vulgaris)</p>
<p><b>Proteiny plazmy, fosfolipidy buněčných membrán:</b></p> <p>Faktor VIII</p> <p>Beta-2 glykoprotein a jiné antikoagulační proteiny</p>	<p>Získaná hemofilie</p> <p>Antifosfolipidový syndrom</p>
<p><b>Jiné povrchové antigeny:</b></p> <p>Červené krvinky</p>	<p>Hemolytická anémie</p>
<p>Krevní destičky</p>	<p>Trombocytopenická purpura</p>

Antigen	Onemocnění
<p><b>Intracelulární enzymy</b></p> <p>Tyreoperoxidáza</p> <p>21-hydroxyláza steroidů</p> <p>Glutamát dekarboxyláza (beta-buňky endokrinního pankreatu)</p> <p>Lysozomální enzymy</p> <p>Mitochondriální enzymy (pyruvát dehydrogenáza)</p> <p>Ag cytoplazmy neutrofilů (ANCA):</p> <p>pANCA</p> <p>cANCA</p>	<p>Thyreoiditida (Hashimotova, hypotyreóza)</p> <p>Hypokortisolismus (Addisonova nemoc)</p> <p>Autoimunní diabetes mellitus</p> <p>Systémová vaskulitida</p> <p>Primární biliární cirhóza</p> <p>Mikroskopická polyangiitida, eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (Churg-Straussův sy), primární sklerozující cholangitida, polyarteritis nodosa, ulcerózní kolitida</p> <p>Granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)</p>
<p><b>Intracelulární molekuly (transkripční, translační)</b></p> <p>dsDNA</p> <p>Histony</p> <p>Topoizomeráza I</p> <p>Amino-acyl t-RNA syntáza</p> <p>Centromerické proteiny</p>	<p>Systémový lupus eritematodes (SLE)</p> <p>SLE</p> <p>Difúzní sklerodermie</p> <p>Polymyositida</p> <p>Sklerodermie (systémová nebo lokalizovaná)</p>

---

## + onemocnění s předpokládaných autoimunním podkladem:

- sclerosis multiplex
- revmatoidní artritida
- atrofická gastritida
- insulin dependentní diabetes mellitus (typ I)
- ankylozující spondylitida
- některé typy glomerulonefritid
- IBD

---

Autoprotilátky zodpovědné za patogenezi onemocnění (např. proti acetylcholinovému receptoru u myastenia gravis)

Autoprotilátky diagnostickým markerem, ale nepatogenní (anti-mitochondriální u primární biliární cirhózy)

---

## **Orgánově specifická autoimunní onemocnění**

(obvykle postižení 1 či více endokrinních orgánů)

## **Orgánově nespecifická/systémová autoimunní onemocnění**

(vlastní antigeny v celém organismu – obvykle intracelulární transkripční a translační molekuly)



# Porušení tolerance

---

## Porušení imunologické tolerance

- zdravý imunitní systém tolerantní vůči vlastní Ag;
- autoimunitní odpověď na vlastní Ag podobná imunitní odpovědi na cizorodé Ag  
(stejně buněčné typy, poškození tkáně...))

## Molekulární mimikry

- antigenní podobnost proteinů vlastní tkáně a některých mikrobiálních struktur – zkřížená reaktivita

<b>Mikrobiální antigen</b>	<b>Podobný Ag vlastní</b>	<b>Onemocnění</b>
M protein streptokoku A	Ag myokardiální	Revmatická horečka
Bakteriální heat-shock protein	Vlastní heat-shock protein	Vztah k řadě AI nemocí
Jaderný protein Coxackie B4	Glutamátdekarboxyláza buněk endokrinního pankreatu	Inzulín dependentní diabetes mellitus
Glykoproteiny Campylobacter jejuni	S myelinem asoc. gangliosidy a glykolipidy	Guillain-Barre syndrom - polyradikuloneuritida



# Etiologie autoimunních onemocnění

---

## Genetické faktory

## Faktory prostředí

### Hormonální

(estrogeny – postižení žen)

### Infekce

(molekulární mimikry, upregulace ko-stimulačních molekul, ...)

### Léky

(léky indukovaná autoimunita, v.s. geneticky determinovaná: př. penicilaminem indukovaná myastenia gravis u HLA-DR2+, resp. nefritis u DR3+; léky indukovaný SLE; autoimunní thyreoiditidy indukované interferonem-alfa)

### UV záření

(modifikace vlastních Ag - autoimunní záněty kůže, SLE)

## Nejčastější asociace HLA a autoimunních onemocnění

HLA	onemocnění	Relativní riziko
<b>B27</b>	Ankylozující spondylitida	85
	Reiterův syndrom	37
<b>DR2</b>	Goodpastureův syndrom	16
<b>DR3</b>	„Sicca“ syndrom	10
	Addisonova nemoc	9
	Hashimotova thyreoiditida	3
	Myastenia gravis	3
<b>DR4</b>	Insulin dependentní DM	6

---

## Mechanismus tkáňového poškození:

- Zprostředkovaný protilátkami, imunokomplexový
- Zprostředkovaný T buňkami (CD4+ T lymfocyty, makrofágy, CD8+ T lymfocyty)
- Kombinace obou mechanismů

## Léčba autoimunních onemocnění:

- Náhrada funkce postiženého orgánu (hormonální substituce u autoimunních endokrinopatií)
- Imunosupresivní léčba

---

*Děkuji za pozornost....*

