

# Regionalizace imunitního systému

## Slizniční imunita

# Regionalizace imunitního systému

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

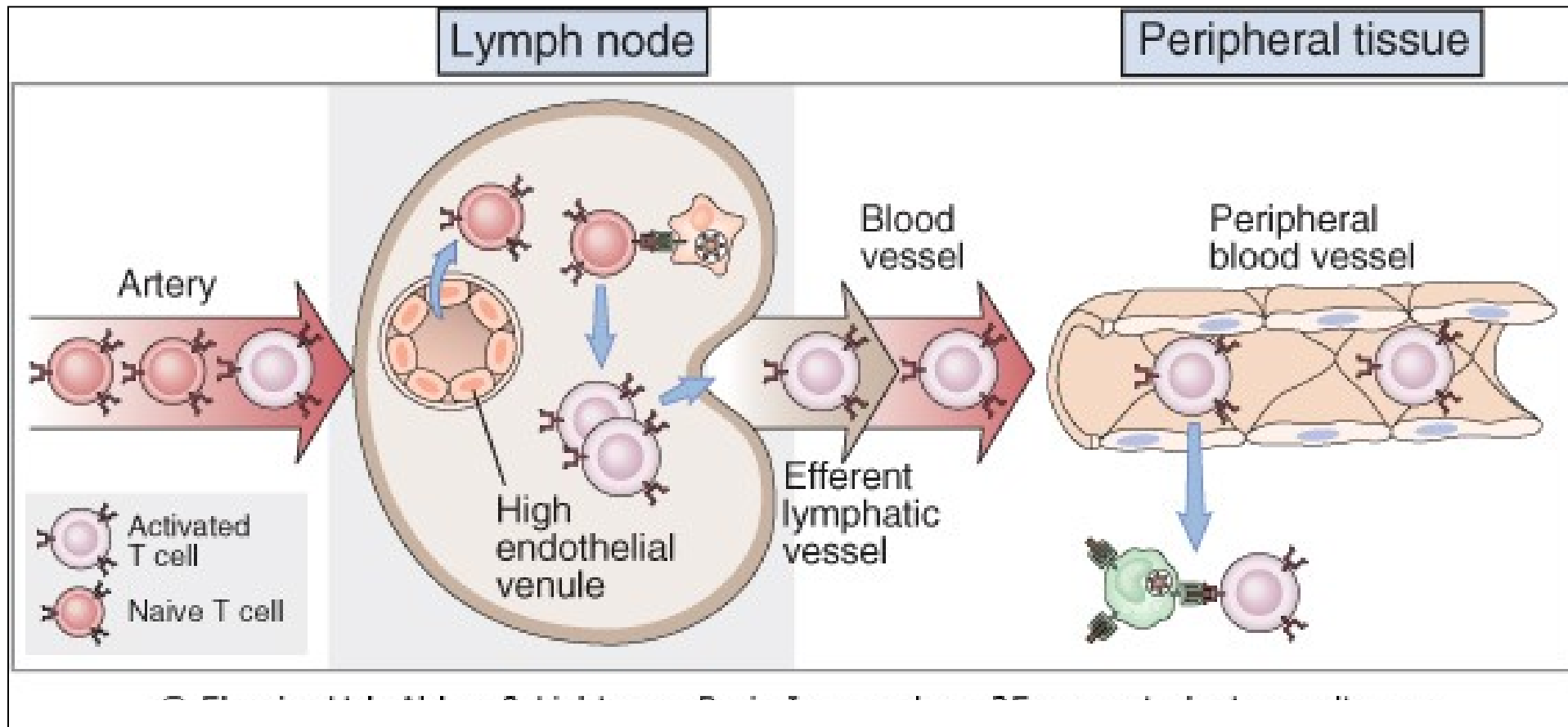
# Homing lymfocytů

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

# High endothelial venules

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

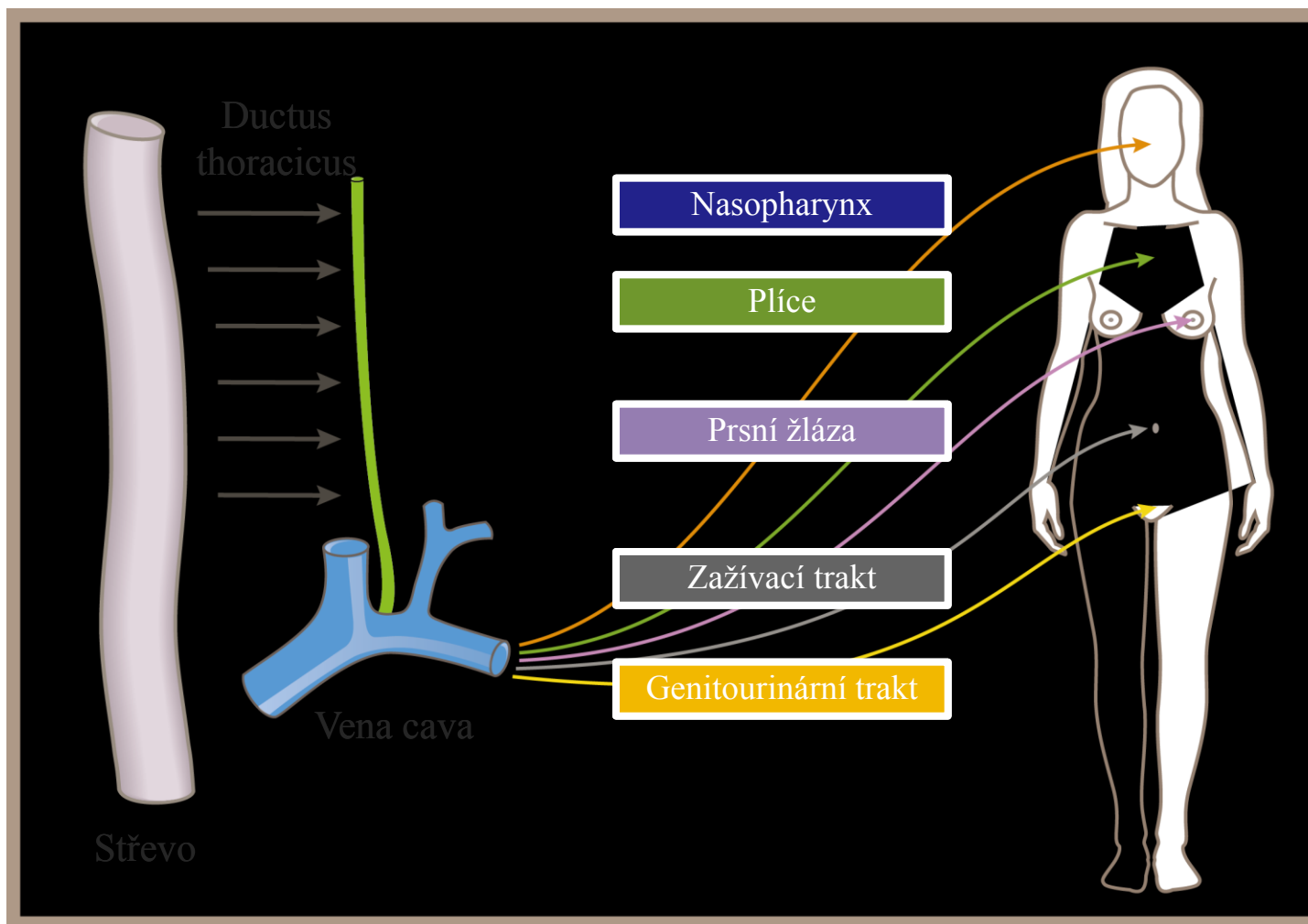
# Cirkulace lymfocytů



# MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

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

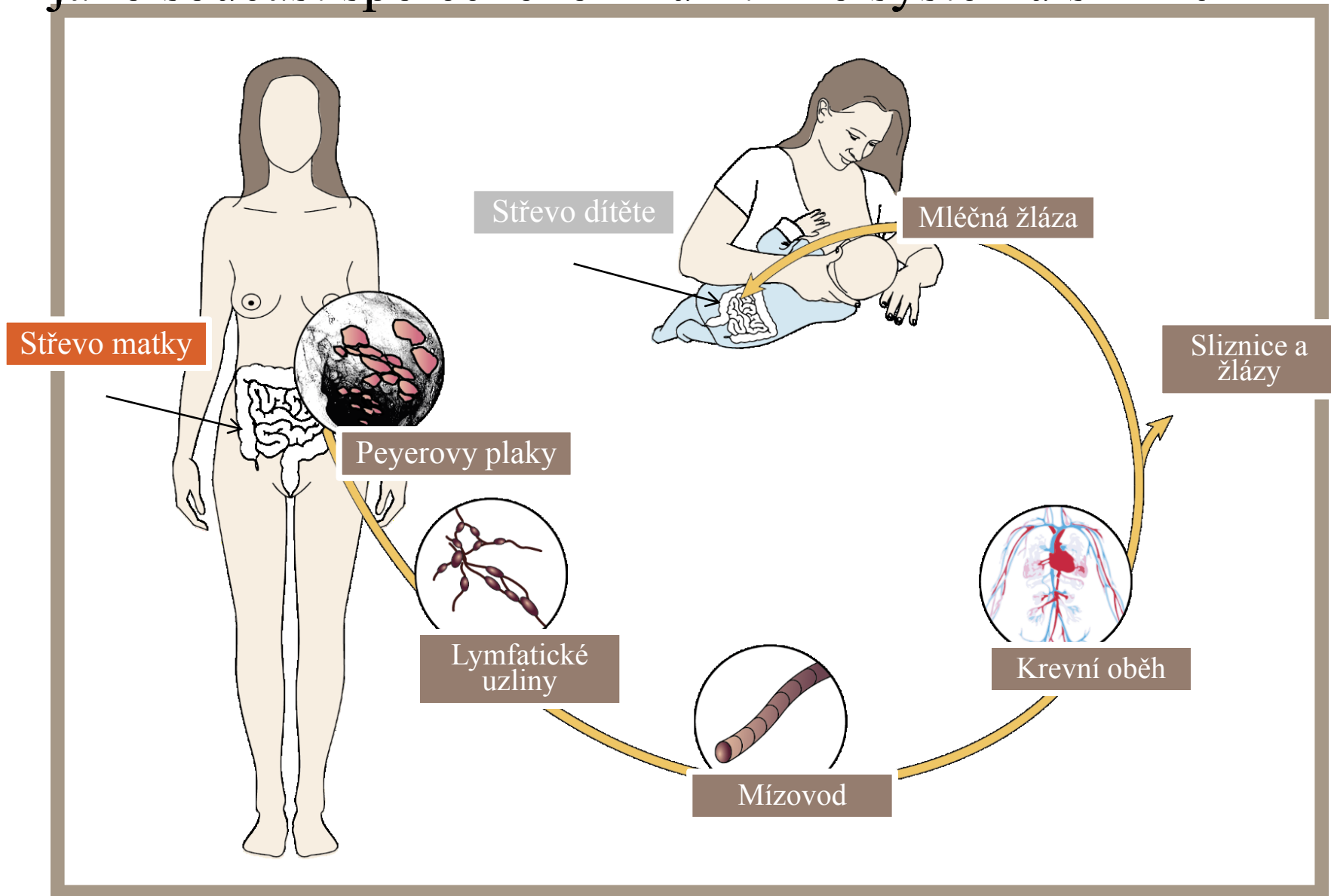
# SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



Tj. stimulace v jedné oblasti MALT vede k odpovědi i v dalších oblastech MALT

# Mléčná žláza

## jako součást společného imunitního systému sliznic

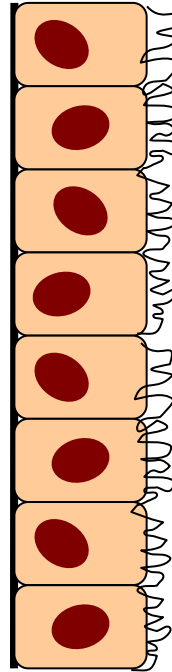




# Epitelové buňky jako integrální součást vrozené imunity na sliznicích

## EXPRESE

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



## PRODUKCE

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

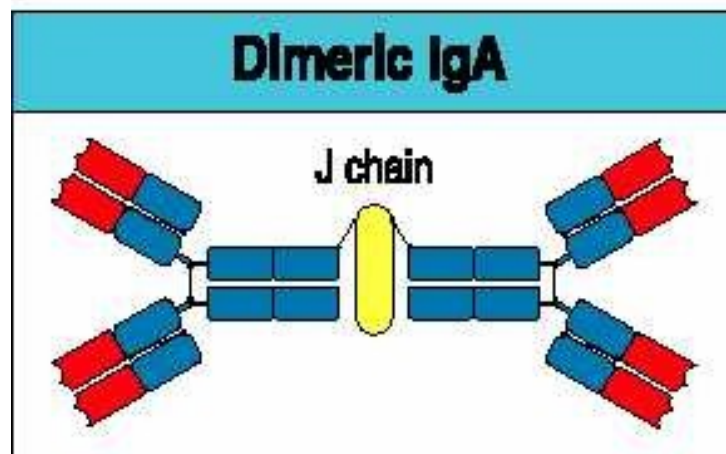
## INTERAKCE SE SLOŽKAMI ADAPTIVNÍ IMUNITY

Epitelové buňky regulují pohyb a funkční zapojení imunitních buněk

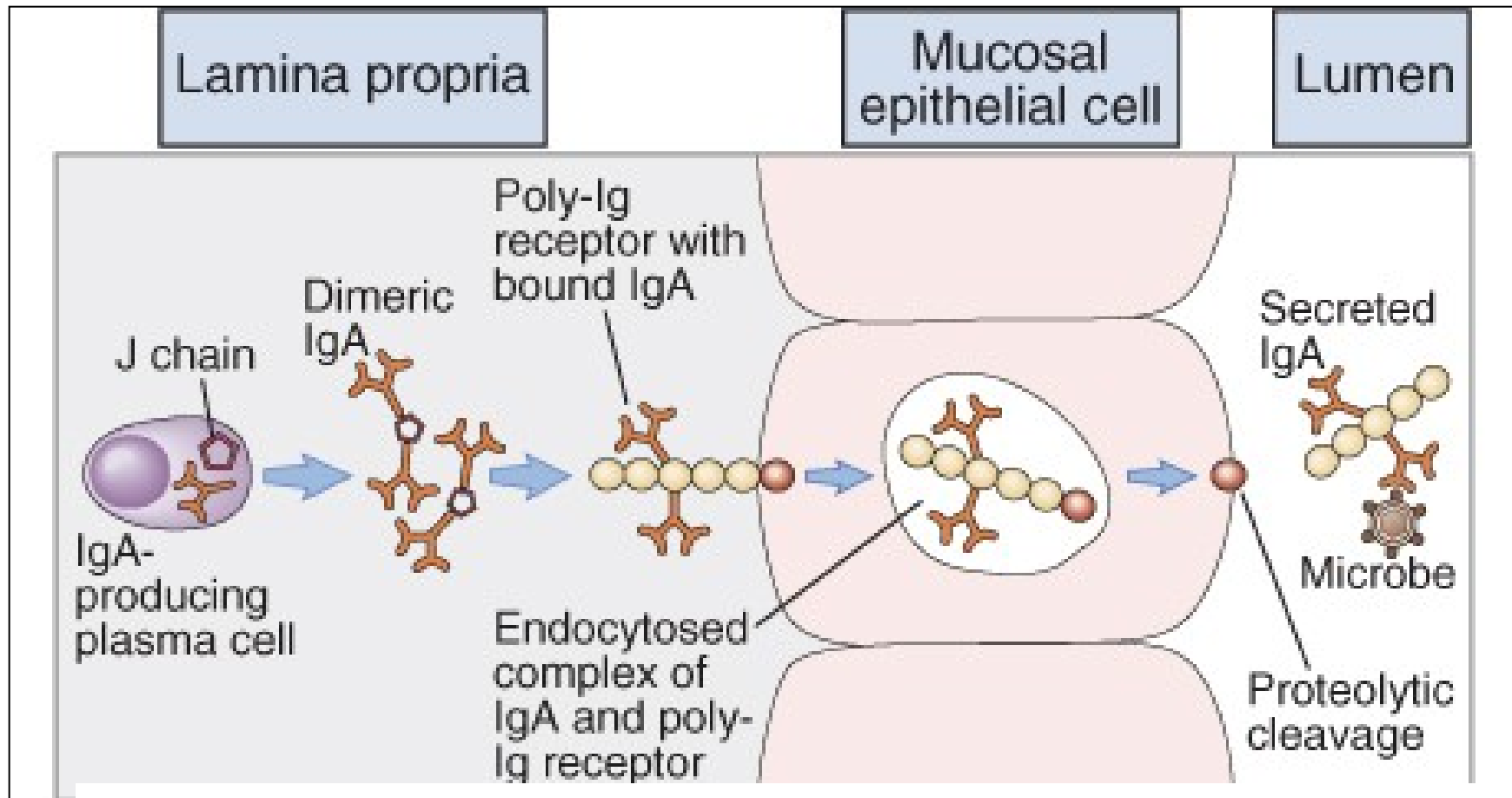
# Charakteristické rysy GALT

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

Figure 2.29



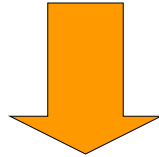
# Tvorba sekrečního IgA



# Vlastnosti a funkce sekrečního IgA

- **1. Odolnost vůči proteolytickým enzymům**
- **2. Neutralizace toxinů, virů a enzymů**
- **3. Inhibice adherence mikroorganismů k epitelům**
- **4. Zábřana průniku antigenu a mikrobů**

# ORÁLNÍ TOLERANCE



**inhibice systémové imunity následující po perorálním podání antigenu (proteinu)**

**Ustavení tolerance: 5-7 dní po orální aplikaci**

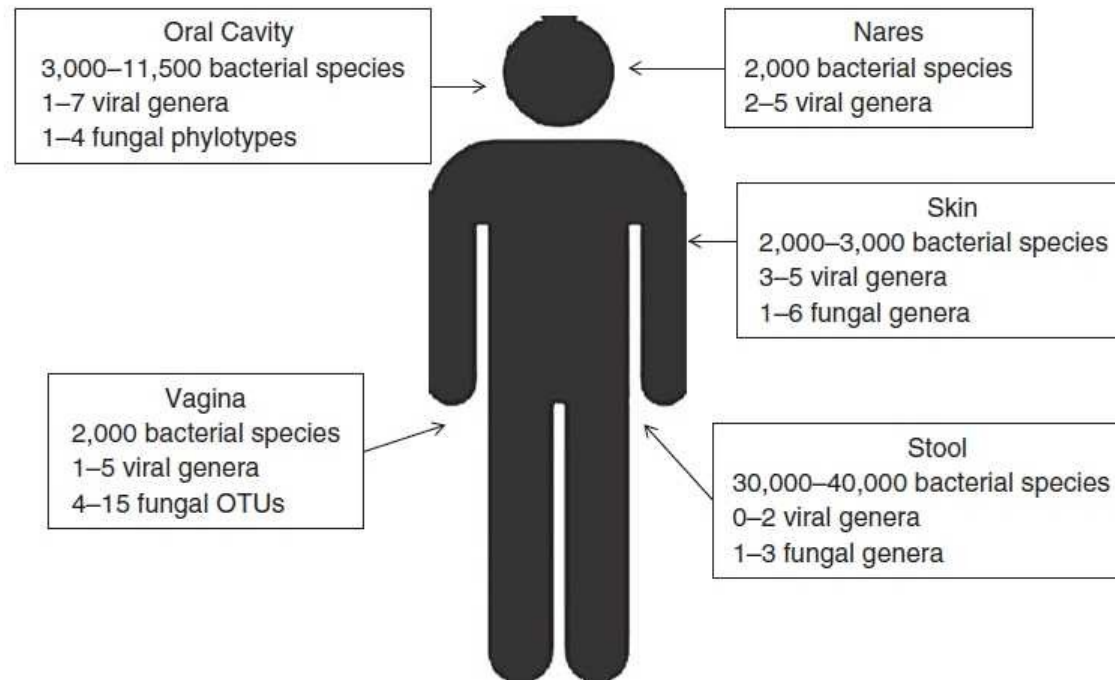
**Trvání: několik měsíců**

**Fyziologicky: tolerance k antigenům potravy**

# Komensální (normální) mikroflora

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

# Rozmanitost mikroorganismů v lidském těle





# Imunologické mechanismy vagíny (a ektocervixu)

- Skvamózní epitel s těsnými spoji.
- Význam fyziologické flóry, predominantně Lactobacilly. Udržují pH. Produkují antimikrobiální peptidy.
- APC – v epiteliální vrstvě Langerhansovy buňky, hlouběji makrofágy a dendritické buňky.
- Lymfatická podslizniční tkáň není vyvinuta. K prezentaci antigenů lymfocytům dochází v lymfatických uzlinách. za fyziologických okolností je T-i B-lymfocytů velmi málo. Významnou část tvoří  $\gamma\delta$  T-lymfocyty.
- Časté jsou NK buňky a jiné ILC buňky.

# Imunologické aspekty endometria

- Velmi “nestabilní prostředí“ dané menstruačním cyklem.
- Pravděpodobně bez fyziologické mikroflóry
- Počty T-lymfocytů jsou během cyklu téměř stabilní, častěji se jedná o CD8+ lymfocyty, ty ale mají snížené cytotoxické vlastnosti. Zvýšený je i počet T-reg lymfocytů.
- Významnou složkou jsou ILC, včetně NK buněk. Jejich počet stoupá při ovulaci a zvýšený počet přetrvává v těhotenství. NK bb mají malou cytotoxickou aktivitu produkují angiogenní a trofoblast přitahující faktory.

# Mechanismy obrany proti infekcím

Jiří Litzman

# **Faktory ovlivňující tíži klinických příznaků infekce**

- **Faktory mikroorganismu**
  - Dávka
  - Virulence
  - Cesta vstupu
- **Faktory pacienta**
  - Integrita nespecifických bariér
  - Kompetence specifického imunitního systému
  - Genetické vlivy
  - Primární nebo sekundární reakce
  - Současná jiná infekce

# Imunitní mechanismy obrany proti virovým infekcím

## – Nespecifická imunita

- » Interferony (  $\alpha$  a  $\beta$  )

- » Přirození zabíječi (NK buňky)

- » Receptorům podobné struktury v sekretech

## – Specifická imunita

- » Protilátky - neutralizace extracelulárních virů

- » Tc lymfocyty - eliminace virem infikovaných buněk

# Mechanismy obrany virů proti imunitnímu systému

- **Antigenní varianty**
  - » antigenní drift - malé změny
  - » antigenní shift - výrazná změna antigenního složení
- **Dlouhodobé přežívání v hostiteli**
  - » Persistence viru (např. virus hepatitidy B)
  - » Virová latence - virový genom přežívá uvnitř buňky, nedochází však k expresi virových částic (např. virus herpes simplex)
  - » Transformace buňky
- **Imunosupresivní působení viru**

# Postižení organismu způsobené imunitní reakcí na viry

- Autoimunitní fenomény: hemolytická anémie indukovaná EBV, autoimunitní hepatitis po infekci HBV.
- Imunokomplexové postižení: HBV, některé vaskulitidy.
- Tc - mediované postižení: spalničky (exantém), coxackie viry (myokarditida).

# Mechanismy obrany proti bakteriálním infekcím

## – Nespecifická imunita

- » mechanické bariéry

- » fagocytující buňky

- » komplementový systém, klasická i alternativní cesta

## – Specifická imunita

- » protilátky - opsonizují, aktivují komplementový systém, neutralizují toxiny

- » T-lymfocyty - zejména proti nitrobuněčným bakteriím



# Mechanismy ochrany bakterií proti imunitnímu systému

- Antifagocytární mechanismy: produkce toxinů, antifagocytární pouzdra
- Inhibice komplementového systému: M-protein *Str. pyogenes*, *E. coli*, *N. meningitidis*
- Antigenní varianty - *Borrelia recurrentis*
- Proteázy hydrolyzující IgA - *Neisserie*, *Haemophilus spp.*
- Sekvestrace v avaskulárních prostorech- *Salmonella typhi* ve žlučníku
- Intracelulární parazitismus
- L-formy bakterií

# Poškození organismu způsobené imunitní reakcí proti bakteriím

- Indukce autoimunity
  - Zkřížená reaktivita bakteriálních a tělových antigenů - revmatická horečka
  - II. typ přecitlivělosti - autoimunitní hemolytická anémie při mykoplasmové infekci
  - HSP - indukce RA mykobaktériemi?
  - Superantigeny (Streptokoky, Stafylokoky)
- Imunokomplexové postižení (postreptoková glomerulonefritida)
- IV. typ přecitlivělosti - kavítace při TBC

# Imunita proti mykotickým infekcím

- Většinou se jedná pouze o oportunní patogeny, hluboké mykózy se objevují pouze u výrazně imunodeficitních pacientů. U imunokompetentních osob nacházíme pouze povrchové mykózy.
- Uplatňuje se zejména správná funkce fagocytujících buněk a T-lymfocytů.
- Protilátky jsou tvořeny, jejich průkaz může mít diagnostický význam. Nemají ale větší protektivní význam.

# Možnosti ovlivnění imunitní reaktivity

# Základní imunomodulační přístupy

- Imunosuprese: antigen-nespecifické snížení imunitní reaktivity
- Imunopotenciace, imunostimulace: antigen-nespecifické zvýšení imunitní reaktivity
- Indukce imunitní tolerance: vyvolání antigen- specifické neodpovídavosti
- Vakcinace (umělá aktivní imunizace): indukce antigen- specifické imunitní odpovědi a paměti
- (Umělá) pasívní imunizace: přenesení chybějících protektivních protilátek

# Imunizace

Aktivní nebo pasivní

Přirozená nebo arteficiální (umělá)

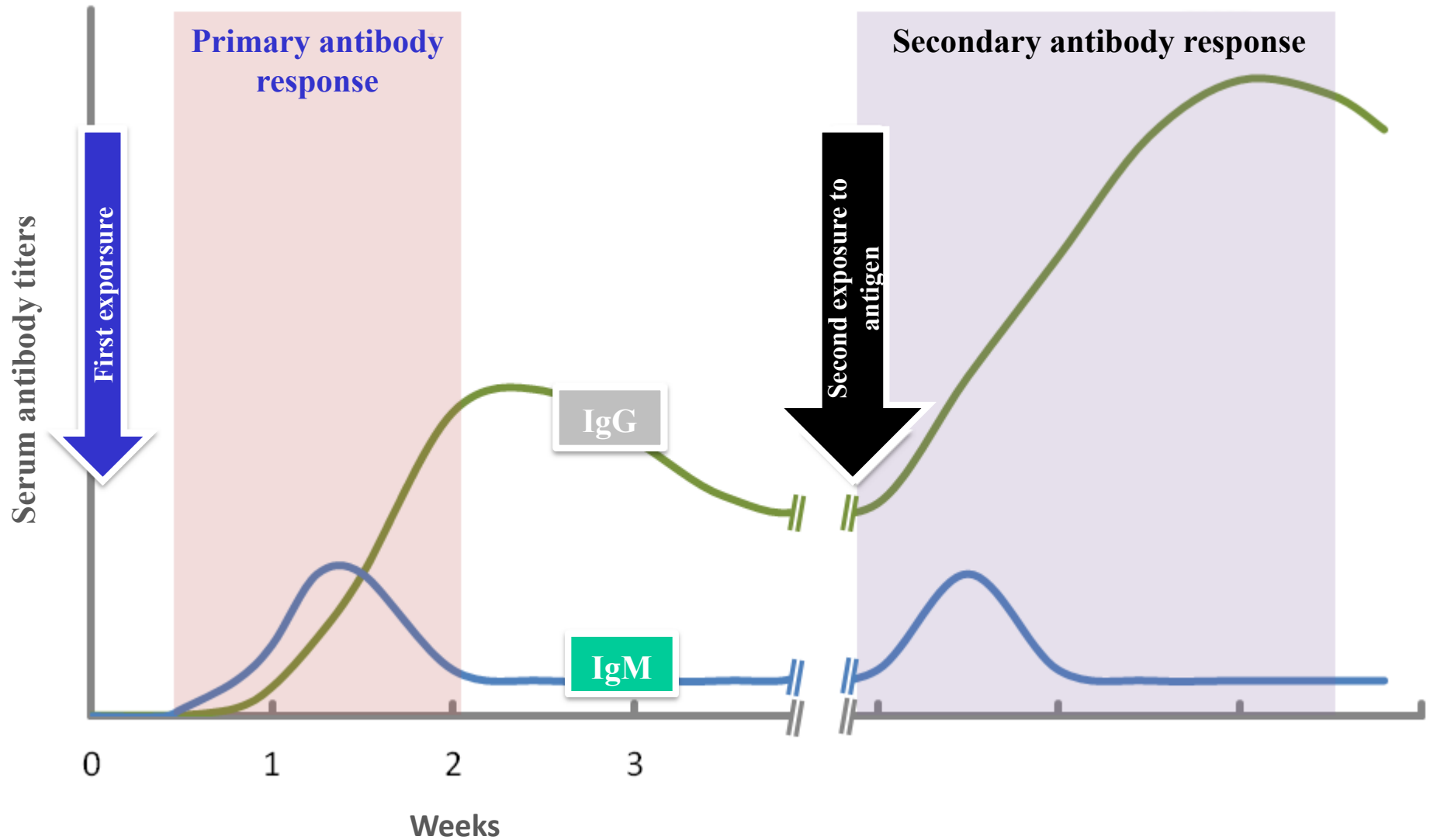
# Umělá imunizace

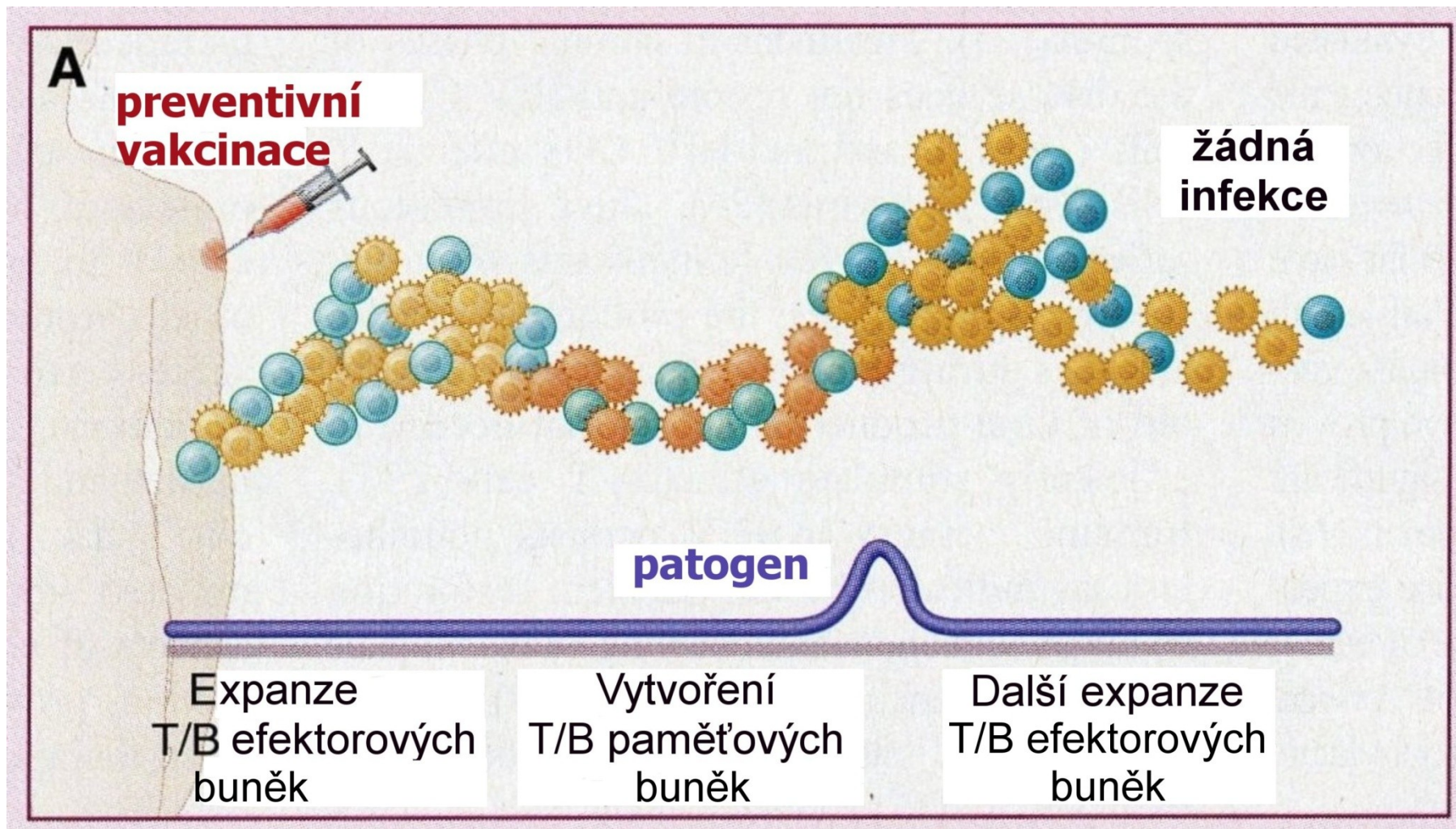
	<u>Aktivní imunizace</u> <u>= vakcinace</u>	<u>Pasivní imunizace</u>
<b>Rychlost nástupu</b>	<b>Opožděná</b>	<b>Okamžitá</b>
<b>Délka účinnosti</b>	<b>Dlouhodobá</b>	<b>Krátkodobá (maximálně týdny)</b>
<b>Použití</b>	<b>Dlouhodobá profylaxe</b>	<b>Terapie, krátkodobá profylaxe</b>

Aktivní umělá imunizace  
= vakcinace



# Protilátková odpověď po první a opakované imunizaci







(From World Health Organization.)

Následky dětské poliomyelitidy



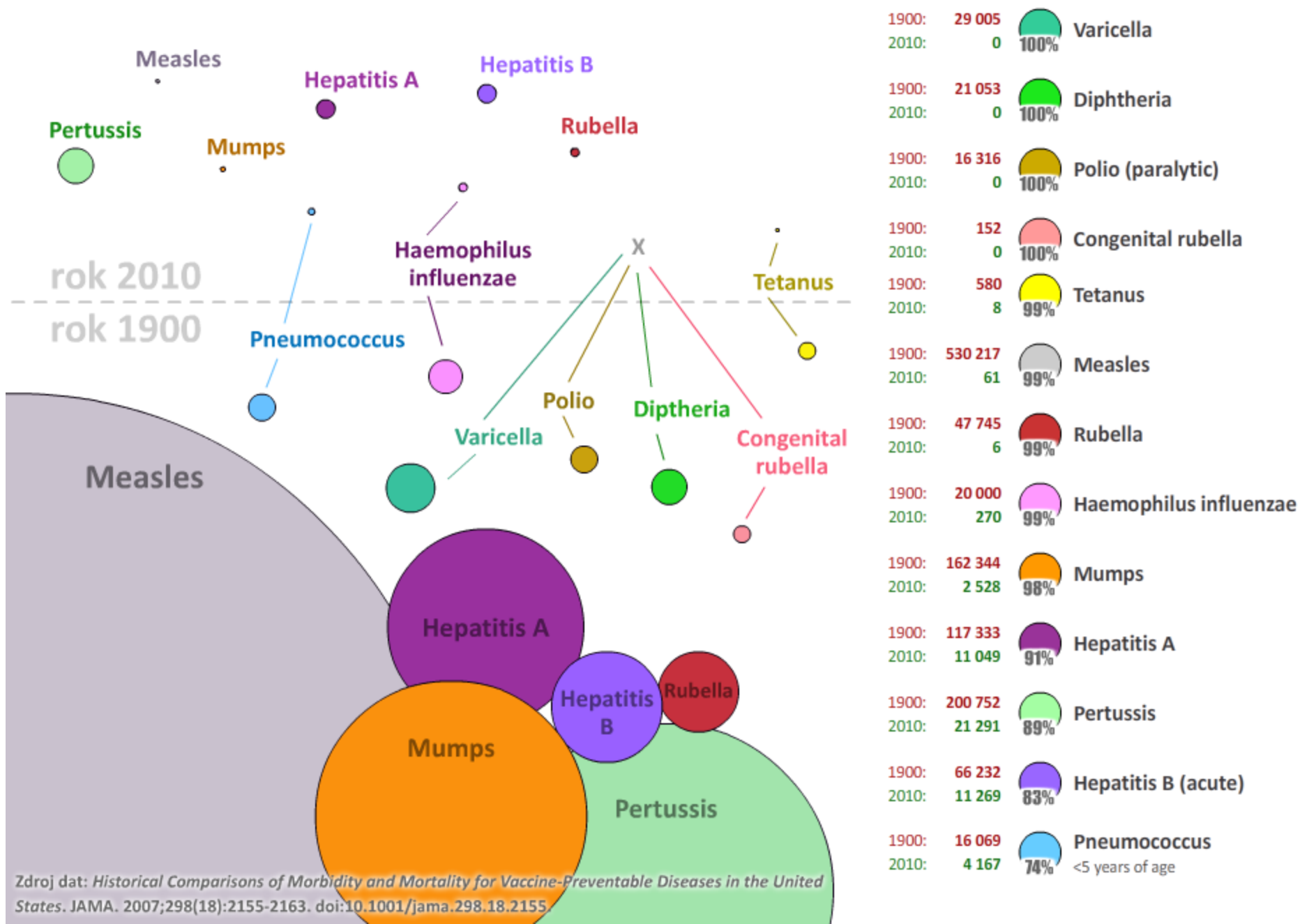
(From the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

Novorozenecký tetanus

# Železná plíce



# Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



Zdroj dat: *Historical Comparisons of Morbidity and Mortality for Vaccine-Preventable Diseases in the United States*. JAMA. 2007;298(18):2155-2163. doi:10.1001/jama.298.18.2155

# Ten Great Public Health Achievements in the 20<sup>th</sup> Century (CDC)

- **Vaccination to reduce epidemic diseases**
- **Improved motor vehicle safety.**
- **Safer workplaces**
- **Control of infectious diseases**
- **Decline in death from cardiovascular disease**
- **Food Safety**
- **Improvements in maternal and child health**
- **Family planning**
- **Fluoridation of drinking water**
- **Reductions in prevalence of tobacco use**

# WHO: top 10 threats to global health in 2019

1. Air pollution and climate change
2. Noncommunicable diseases (NCDs)
3. Global influenza pandemic
4. Fragile and vulnerable settings
5. Antimicrobial resistance
6. Ebola and other high-threat pathogens
7. Weak primary healthcare
8. Vaccine hesitancy
9. Dengue
10. HIV

# Vakcíny první generace

- **Atenuované mikroby:** spalničky, zarděnky, příušnice, rotaviry, varicella, BCG (proti TBC), poliomyelitis, cholera, žlutá zimnice
- Obvykle výborná imunogenicitá, nebezpečí reverze patogenicity
- **Inaktivované mikroorganismy:** poliomyelitis, vzteklina, hepatitis A, klíšťová encefalitida, cholera, mor, dříve pertusse, pokusy o vakcinaci proti SAR-Cov2
- Vzhledem k horší imunogenicitě jsou nutné opakovaná očkování.

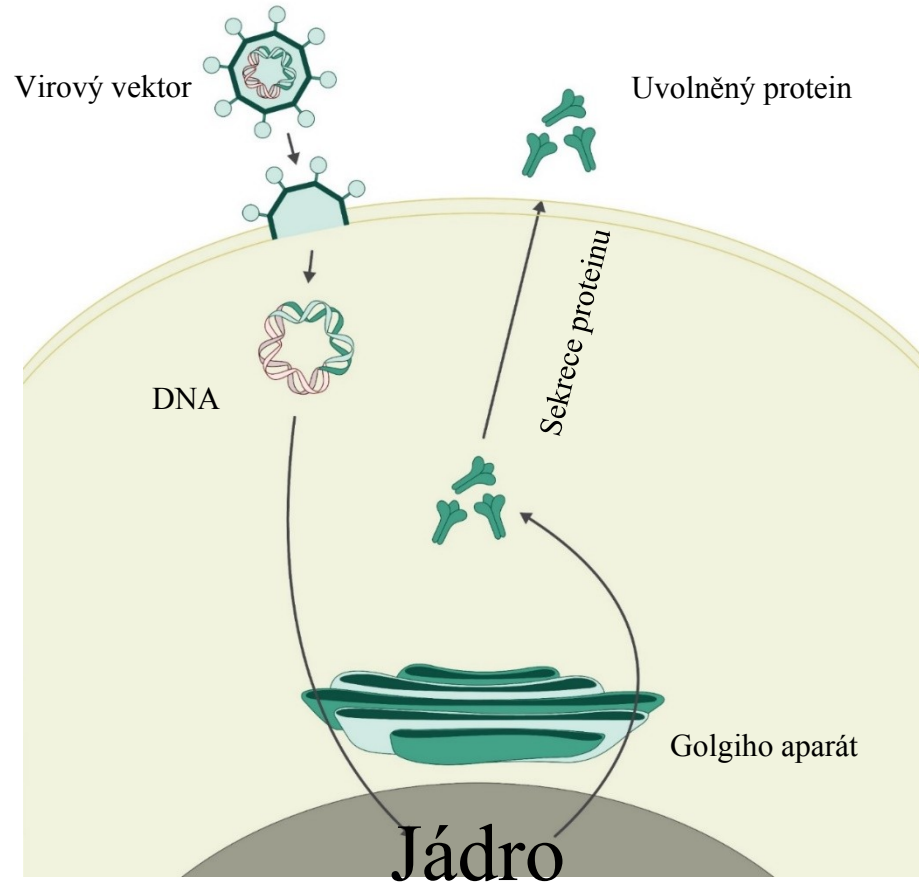


# Vakcíny druhé generace

Využívají imunogenní části mikroorganismů získané přímo z mikrobu nebo rekombinantními mechanismy

- **Toxoidy:** tetanus, záškrť
- **Podjednotkové :** chřipkové vakcíny, pertusse, Novavax (anti SARS-Cov\_2)
- **Polysacharidové** – buď „nativní“ – špatná imunogenita, hlavně v prvních 2 letech života, nebo konjugované na proteinové nosiče (např. tetanický nebo difterický toxoid): Haemophilus influenzae B (konjugovaná), Meningococcus (konjugované i nekonjugované), Pneumococcus (konjugovaná)
- **Rekombinantní:** hepatitis B
- **Virus-like particles** (neobsahují DNA): papilomaviry
- **Vektorové vakcíny** – genet. informace o antigenech je vnesena rekombinantní technologií do virů (neschopných se v lidském těle množit) – ani COVID vakcíny firem Astra-Zeneca, Johnson & Johnson

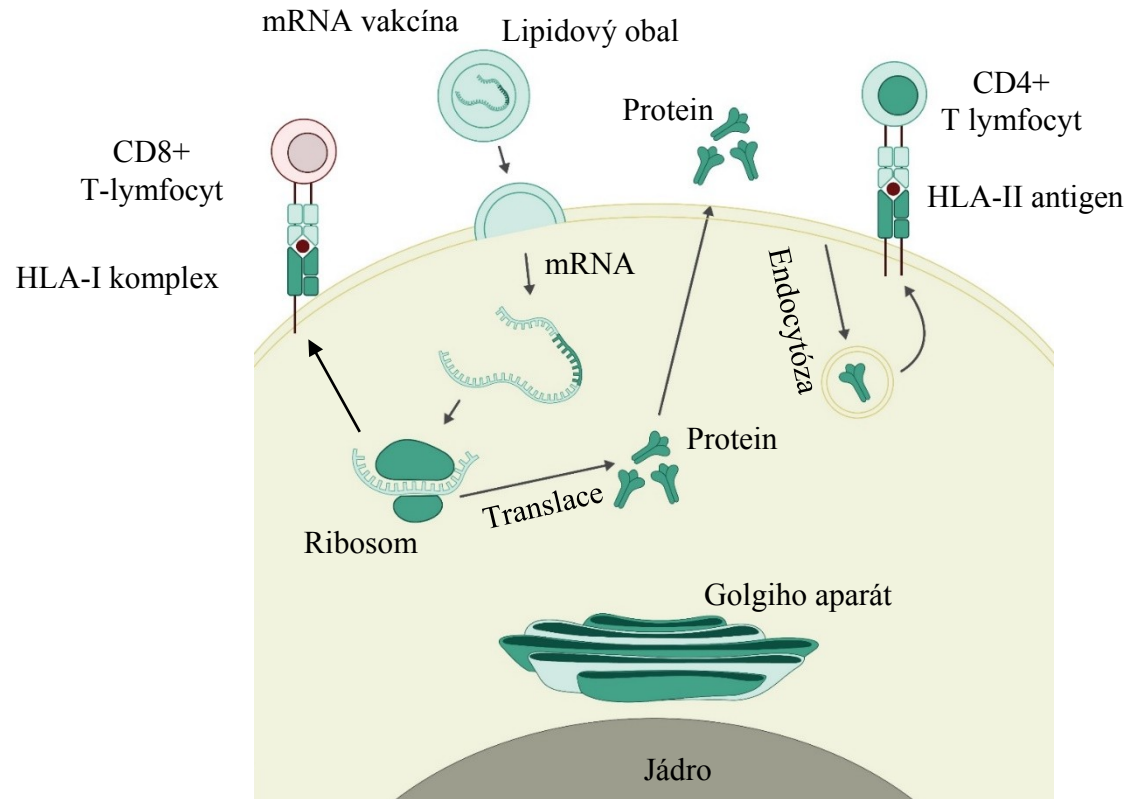
## Adenovirová vektorová vakcína



# RNA vakcíny

- RNA pro syntézu protektivních virových antigenů je vnesena do buněk, ty krátkodobě produkují virové proteiny.
- Schválené EMA: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Moderna,

# RNA vakcína



# Pasivní umělá imunizace

- Principem je dodání specifických protilátek chránících proti rozvoji onemocnění nebo léčících onemocnění.
- Je používána zejména u infekčních chorob nebo onemocnění způsobených toxiny.
- Účinek je „okamžitý“ ale krátkodobý.
- Nedochází ke vzniku specifické imunitní paměti.

# Antiséra používaná v lidské medicíně

- Antibakteriální: tetanus (lidské), botulismus (koňské), antigangrenózní (koňské), záškrt (koňské)
- Protivirová: hepatitida B (lidské), vzteklna (koňské), varicella-zoster (lidské), CMV (lidské),
- Proti hadím a pavoučím jedům (koňská)
- Anti Rh (lidské)

# Monoklonální protilátky používané k pasivní antimikrobiální imunizaci

- Řada preparátů namířených proti viru SAR-Cov-2 – terapie i profylaxe
- Monoklonální protilátka namířená proti RS viru (palivizumab) je podávána výrazně nedonošeným (a dalším ohroženým) dětem jako profylaxe. Terapeutický efekt nemá.

# Nespecifické imunoglobulinové preparáty

- Extrakcí etanolem je možno z plazmy získat imunoglobulinovou frakci – jako 16% roztok je označován jako „normální imunoglobulin“.
- Obsahuje zejména IgG, stopy dalších tříd jsou terapeuticky zanedbatelné.
- Další manipulací (odstranění polymerů IgG) je možno získat deriváty k intravenóznímu podání.
- Nově jsou používány i imunoglobuliny pro subkutánní léčbu.
- V současné době jsou výhradně používány preparáty intravenózní a subkutánní.



# Využití nespecifických imunoglobulinových derivátů - I

- Substituce defektní tvorby protilátek  
u nemocných s primárními nebo sekundárními hypogamaglobulinémiemi.
- Vždy se jedná pouze o substituci IgG! Ostatní třídy imunoglobulinů nejsou v používaných preparátech v terapeuticky významných koncentracích přítomny (jsou aktivně odstraňovány).
- Vždy se jedná o dlouhodobou léčbu, u nemocných s primárními hypogamaglobulinémiemi o léčbu celoživotní.

# Využití nespecifických imunoglobulinových derivátů - II

- Vysoké dávky intravenózních preparátů se používají jako protizánětlivá a imunosupresivní léčba u závažných autoimunitních zánětlivých chorob.
- Mechanismus je komplexní (inhibice fagocytózy, tlumení funkce B-lymfocytů, zásah do regulačních funkcí T-lymfocytů).
- Účinnost je variabilní a ne vždy přesně predikovatelná.
- Jednoznačnou indikací je Kawasakiho choroba. U imunitní trombocytopenické purpura (ITP), pokud není možno použít jiné přístupy.
- **Pro použití imunoglobulinů v prevenci potratů nejsou dostatečně jasné důkazy. Nejedná se o obecně uznávanou indikaci.**

# Imunosupresivní léčba

- Antigen-nespecifické snížení imunitní odpovědi.
- Indikována především u autoimunitních chorob, vaskulitid a u pacientů po transplantacích.
- Výjimečně používána u těžkých alergických chorob nebo u onemocnění způsobených nadměrnou aktivací T-lymfocytů (psoriáza).
- Léčba vždy vede k sekundárnímu imunodeficitu - náchylnosti k infekcím a častějšímu výskytu malignit, zejména lymfatického systému.
- Ke snížení výskytu vedlejších reakcí se obvykle používá kombinovaná léčba.

# Antiproliferativní imunosupresiva

- Antagonisté kyseliny listové - metotrexat
- Alkylační látky - cyklofosfamid
- Purinové analogy- azathioprin
- Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy - mykofenolát mofetil

# Imunosupresiva zasahující do metabolismu IL-2

- Kalcineurinové inhibitory: Blokují funkci  $\text{Ca}^{2+}$ -dependentního kalcineurinu, tím blokují aktivaci NF-AT. Nedojde k derepresi genu pro IL-2.
  - Cyklosporin A- vazba na cyklofilin
  - Tacrolimus vazba na FK 506 BF
- Sirolimus (Rapamycin) - blokuje přenos signálu z IL-2, též se váže na FK 506 BF.

# Glukokortikoidy jako imunosupresiva

- Imunosupresivně působí především vysoké dávky (0,5-1 mg Prednisonu/kg/den). Nižší dávky mají pouze protizánětlivý efekt.
- Mechanismy účinky:
  - Snížená produkce cytokinů (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2)
  - Snížení exprese adhezivních molekul
  - Inhibice exprese HLA-II
  - Inhibice fosfolipázy A2 v granulocytech - blok tvorby metabolitů kyseliny arachidonové.
- Vedlejší činky: redistribuce tuku, vznik vředové choroby, steroidní diabetes, hypertenze, poruchy růstu dětí, hypokalémie, osteoporóza, katarakta, psychózy....

# Využití monoklonálních protilátek v léčbě autoimunitních a zánětlivých chorob

- Imnosupresivní léčba:

- Anti-CD3 (dnes už vyjimečně)
- Anti-CD20
- Anti-CD52

- Protizánětlivá léčba

- Blokáda prozánětlivých cytokinů:
  - » Anti –TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1
- Blokáda adhezivních molekul:
  - » Anti-integrin  $\alpha 4\beta 1$  (léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy)
  - » Anti-CD11a (léčba psoriázy)

- Protialergická léčba

- anti-IgE

# Imunopotenciační léky

Onkologická léčba:

- Imunostimulací cytokiny – hlavně IL-2, IFN- $\alpha$ , $\gamma$
- Blokáda imunosupresivně působících T-lymfocytárních check-pointů – nyní zejména blokáda PD-1 a CTLA-4 .

Léčba pacientů s různými klinickými příznaky imunodeficitu (časté, závažné infekce), obvykle u pacientů bez průkazu jasného laboratorního imunodeficitu

- Bakteriální „imunomodulátory“: Broncho-vaxom,
- V ČR a SR používán dialyzát lidských leukocytů („transfer faktor“)
- Mnoho dalších „potravinových doplňků“, kterým ale chybí klinický průkaz účinnosti (stejně jako některým látkám výše uvedeným)