

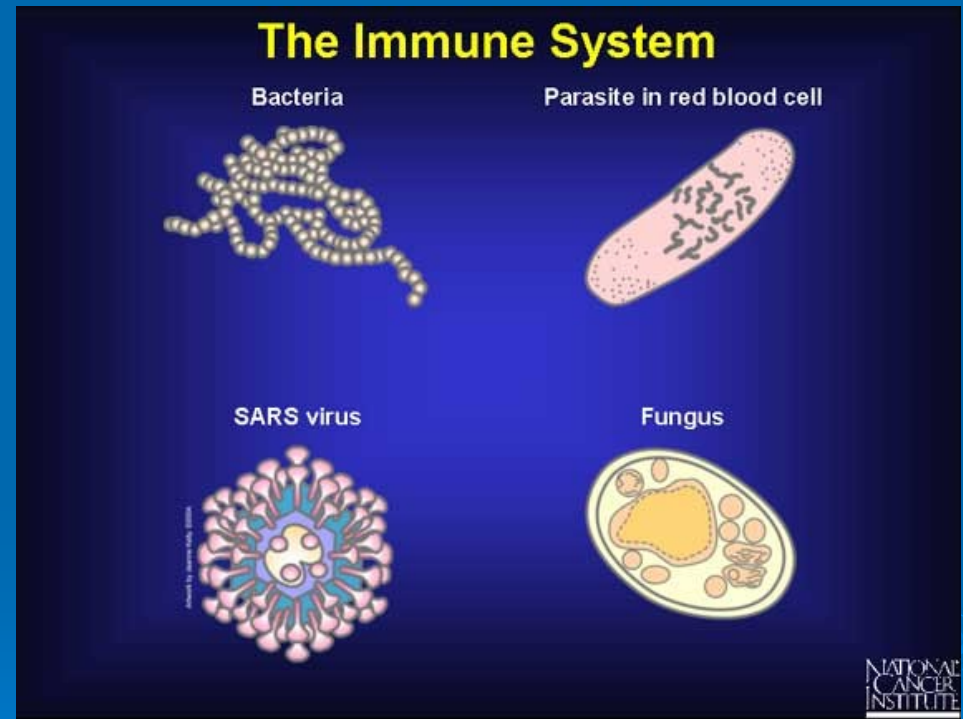
# Imunitní systém

Mgr. Sabina Ševčíková, Ph.D.  
BMS-UPF



# Imunitní systém (IS)

- Zásadní pro přežití organismů - integrita
- Molekuly, buňky, tkáně, orgány
- Ochrana proti toxinům, parazitům, mikroorganismům, nádorovým buňkám



# Imunologie

- Zabývá se studiem IS
- 1798 - Edward Jenner použil virus kravských neštovic na očkování proti pravým neštovicím
- Uděleno 19 Nobelových cen v oblasti imunologie



<http://franceshunter.wordpress.com/2009/09/21/lewis-clark-and-smallpox/>

# Funkce imunitního systému

- **Obranyschopnost** – rozpoznání vnějších škodlivin a ochrana těla
- **Autotolerance** – rozpoznání vlastních tkání a udržení tolerance
- **Imunitní dohled** – odstranění starých nebo poškozených b.
- **Redundance** – schopnost reakce více složek, které se mohou alespoň částečně nahradit
- **Spolupráce** – jednotlivé složky kooperují a navzájem se doplňují
- **Specifita** – schopnost reagovat specificky
- **Kontrola** – reakce IS jsou přesně kontrolovány (spuštění i ukončení)
- **Paměť** – paměťové buňky umožňují rychlou a intenzivní odpověď na antigeny, s kterými se již organismus setkal

# Základní pojmy

- Antigen (Ag) – cizí makromolekula, indukuje imunitní odpověď
- Protilátka (Ab-antibody)- obranný protein, který je vyráběn po stimulaci antigenem



# Druhy a složky IS

## ➤ A. Složky IS

- Buňky
- Lymfatické orgány
- Molekuly IS

## ➤ B. Druhy imunitních mechanismů

- Nespecifické
- Specifické



# Složky IS

- Buňky
- Lymfatické orgány
- Molekuly IS



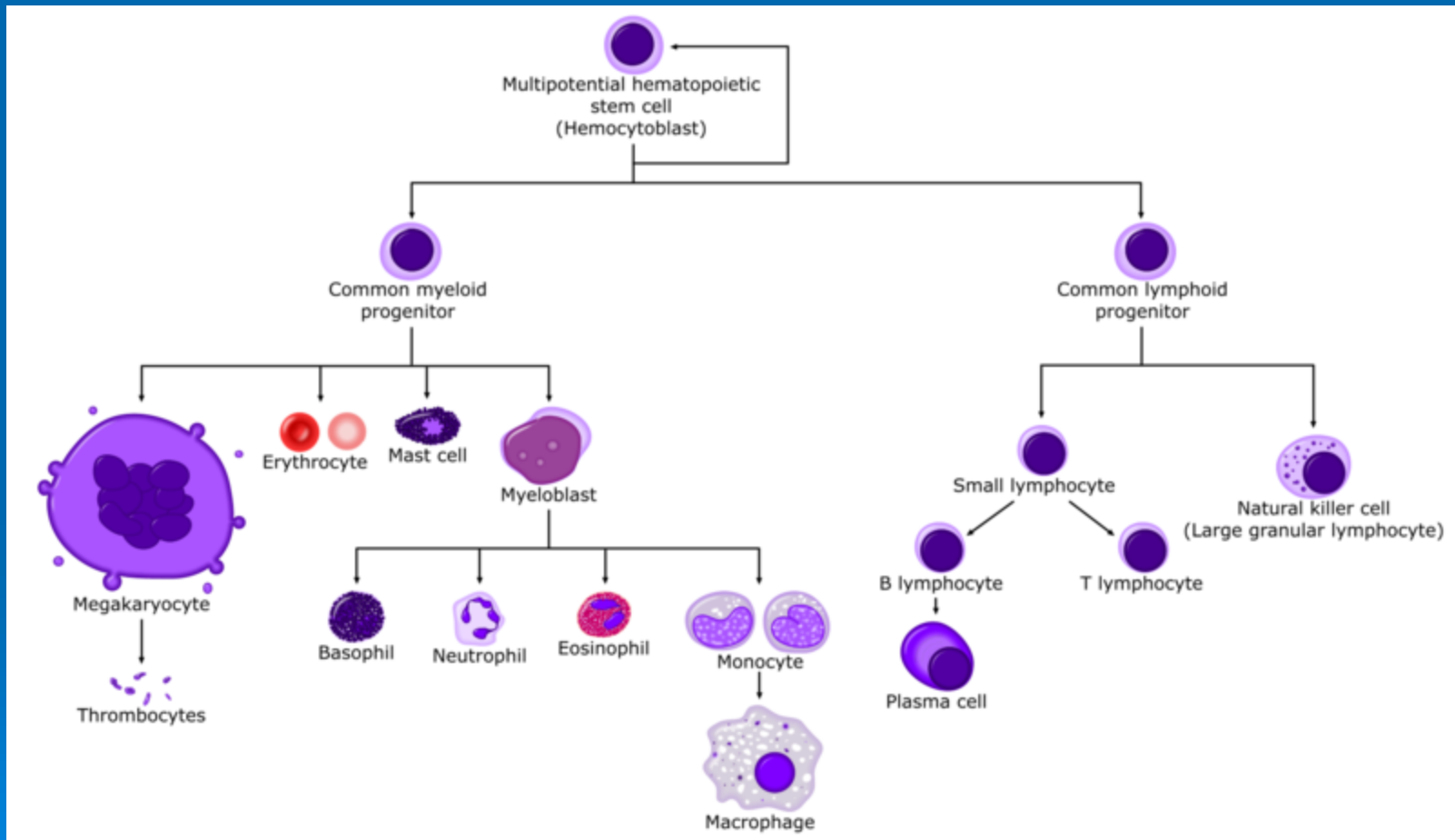
# Složky IS

- **Buňky**
- Lymfatické orgány
- Molekuly IS





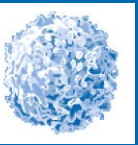
# Buňky imunitního systému



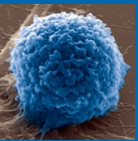
# Buňky IS



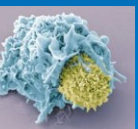
- Monocyty, makrofágy, granulocyty a dendritické b.- vrozená imunita, fagocytují, produkují mediátory



- B lymfocyty- humorální získaná imunita, protilátky



- T lymfocyty- buněčná získaná imunita, po aktivaci regulují ostatní složky IS či zabíjejí nežádoucí buňky.



- Buňky prezentující antigen (APC) v komplexu s MHC molekulami - makrofágy, B lymfocyty, dendritické b.

# Složky IS

- Buňky
- **Lymfatické orgány**
- Molekuly IS



# Lymfatické orgány

## ➤ Primární

- vznik a zrání buněk IS
- kostní dřeň, brzlík

## ➤ Sekundární

- zahájení a průběh imunitní odpovědi
- lymfatické uzliny (mandle, apendix), slezina, lymfatická tkáň

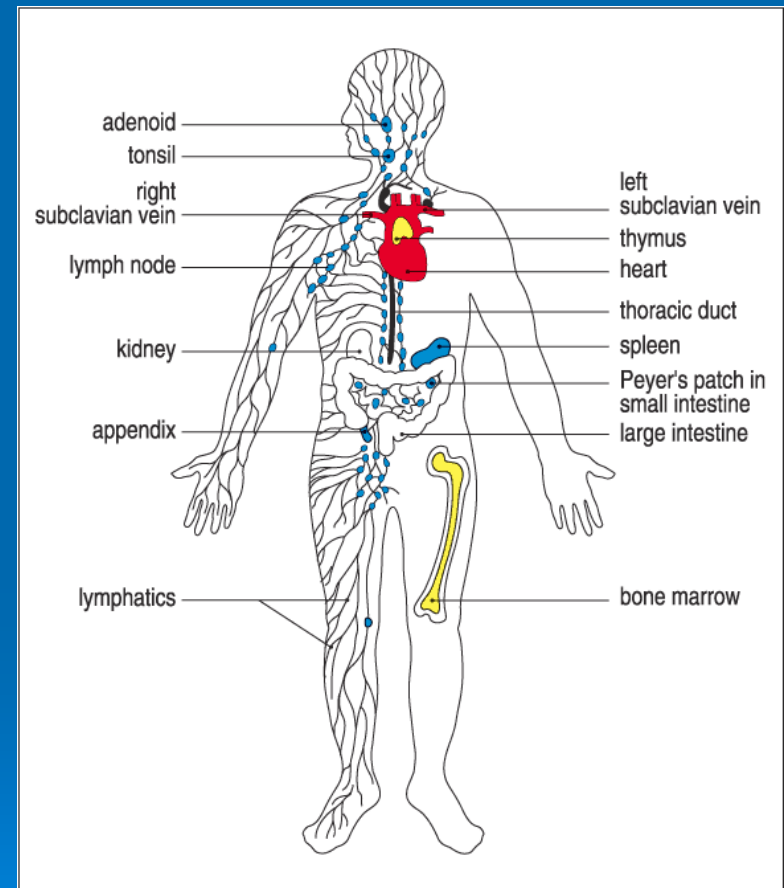


Fig 1.7 © 2001 Garland Science

# Lymfatické uzliny

- Hlavní místo rozpoznání antigenu
- Počátek imunitní odpovědi
- Propojeny sítí krevních a lymfatických cév (příchod buněk IS a antigenů)
- Po rozpoznání antigenu - efektorové buňky do místa infekce:
  - B lymfocyty → plazmatické buňky produkující protilátky
  - T lymfocyty → Tc-zabíjející buňky s rozpoznáním antigenu  
→ Th lymfocyty podporující ostatní složky IS

# Složky IS

- Buňky
- Lymfatické orgány
- **Molekuly IS**



# Molekuly IS

- specifické receptory (TCR, BCR)
- protilátky
- Fc receptory
- receptory povrchu mikrobů
- adhezivní a kostimulační molekuly
- složky komplementu a jejich receptory
- cytokiny



# MHC molekuly

- Major Histocompatibility Complex (HLA u lidí)
- Prezentace antigenů T lymfocytům, rozlišení vlastní vs. cizí
- MHCI - na všech jaderných buňkách, antigeny buněčného původu prezentují Tc lymfocytům, „nebezpečné“ buňky odstraněny apoptózou
- MHCII - na APC buňkách, antigeny exogenního původu prezentují TH lymfocytům, produkce cytokinů podporující B lymfocytů a makrofágy





# Druhy imunitních mechanismů

- Nespecifické
- Specifické



# Nespecifické mechanismy

- Evolučně starší - buňky a molekuly v organismu
- Reagují rychle, nemají paměť
- Udržují integritu organismu, brání proti infekci- kůže, sliny, sliznice, GIT, teplota, pH...
- Buněčné- fagocyty a cytotoxické buňky
- Humorální- komplement, interferony, sérové proteiny



# Nespecifické mechanismy IS

- Zánět
- Fagocytóza
- Komplement
- Buněčné mechanismy
- Humorální mechanismy



# Zánět

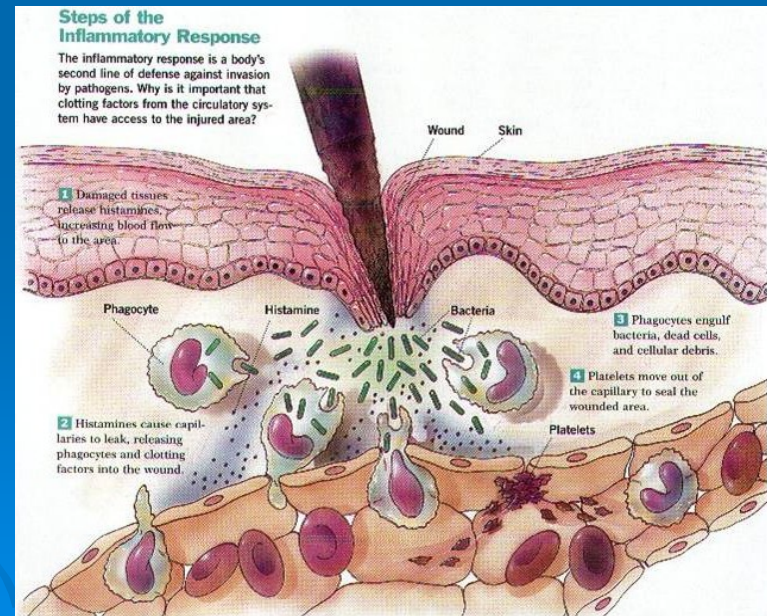
- nejstarší typ obranné a reparační reakce
- odpověď na porušení integrity (mikrobi, poranění)
  - lokalizovat poškození
  - odstranit poškozující agens
  - omezit zánětlivé děje na místo poškození
  - podpořit specifickou imunitu
  - regenerovat poškozenou tkáň
- projevy zánětu - zčervenání, otok, bolestivost a zvýšení teploty
- Signály - látky uvolněné z poškozených buněk:
  - otok - regulace srážení krve a prostupnosti cév
  - zachycení buněk - adhezivní molekuly na endotelu cév
  - aktivace komplementu
  - ovlivnění místních nervových zakončení, regulace teploty

# Zánět

- Aktivace **vrozené** imunity: odstranění poškozených buněk fagocyty
- Při delším zánětu i **specifická** imunita:
  - antigeny jsou zpracovány APC buňkami
  - společně do místních uzlin
  - aktivace a diferenciacce lymfocytů do efektorových buněk
  - efektorové buňky krví zpět k místu zánětu
- **Th**– stimulace fagocytů k vyšší fagocytární a cytotoxické aktivitě
- **Tc** – likvidace infikovaných buněk apoptózou
- B lymfocyty – produkce protilátek,  
aktivace komplementu  
usnadnění fagocytózy

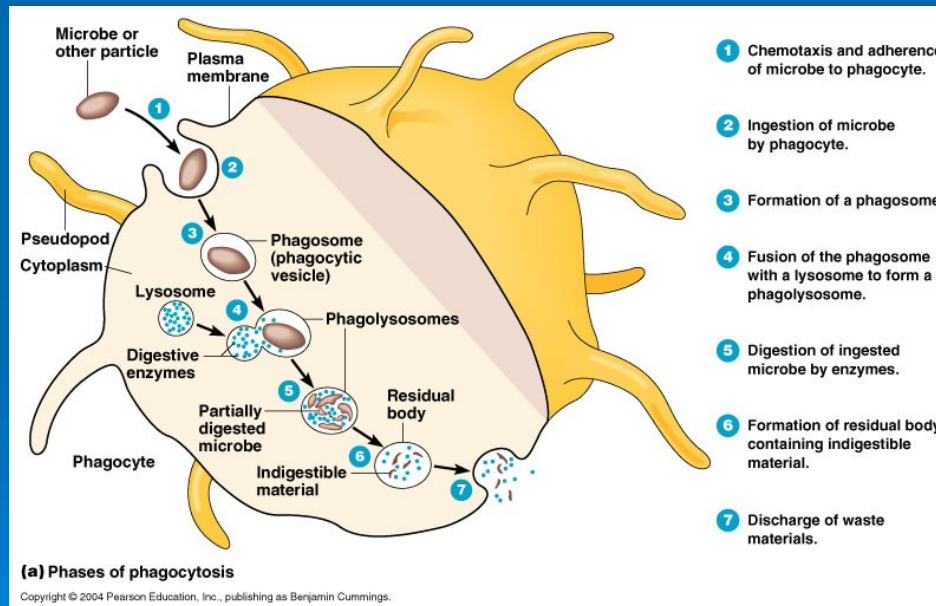
## Reparace poškozené tkáně

- fagocytóza poškozených buněk
- aktivace angiogeneze
- regenerace a remodelace tkání

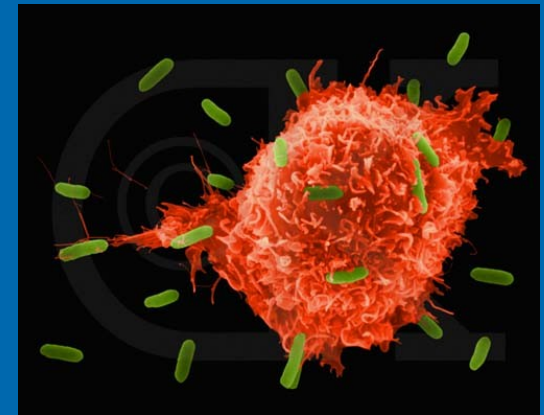


# Fagocytóza

- Proces pohlcování pevných částic z okolního prostředí buňkami.
- Fagocytující buňky - mohou měnit svůj tvar, čímž částici obalí, vytvoří váček a ten vtáhnou do sebe.



# Fagocyty

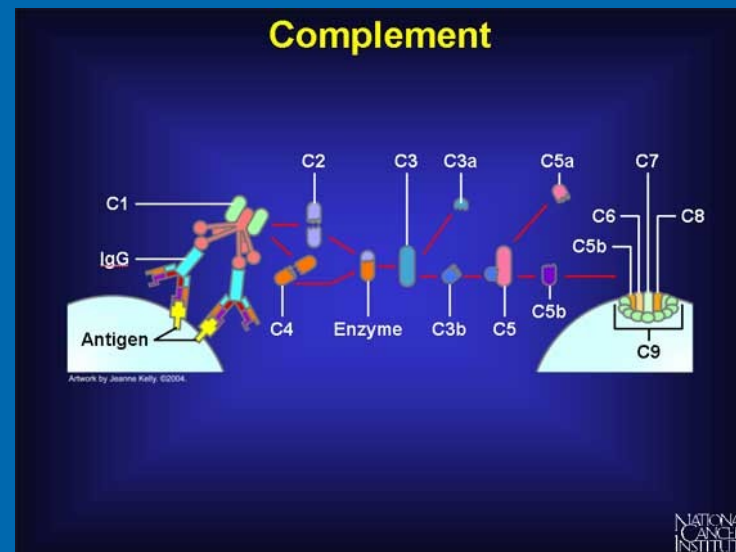


- U vyšších organismů tzv. profesionální fagocyty:
- granulocyty (neutrofilý, eozinofily) – proti extracelulárním baktériím
  - mikrobicidní faktory
- monocyty, makrofágy – obrana proti intracelulárním parazitům
  - fagocytují vlastní buňky po apoptóze
- cirkulují v krevním oběhu
  - pod vlivem chemotaktických látek putují k místu zánětu
  - adherují na povrchu endotelu
  - pronikají do tkáně (diapedéza), do místa poškození



# Komplement

- soustava proteinů (C1-C9)
  - kaskádovitý systém
  - interakce
  - lyze patogenu
  - indukují zánět



- Proces začíná vazbou C1 na komplex antigen-protilátka. Aktivní C1 štěpí C4 a C2 za vzniku *C3 konvertázy*, která produkuje velké množství fragmentů C3a,b. Při tom se tvoří *C5 konvertáza (=C4b, C2a, C3b)* generující C5b fragmenty, které začínají tvořit komplex atakující membránu. Ten se dále skládá z C6, C7, C8 a C9, které v konečném důsledku vytvoří v cílové buňce pór a způsobí lyzi buňky
- Během celého procesu dochází k aktivaci dalších složek IS:
  - fragmenty C3b opsonizují cílovou buňku
  - fragmenty C3a degranulují žírné buňky a zvyšují propustnost cév
  - fragmenty C5a slouží jako chemoatraktanty neutrofilů do zánětu



# Další složky nespecifické imunity

## Buněčné mechanismy

- bazofily, žírné buňky
  - obrana proti parazitům
  - alergie, receptory pro IgE
  - vazba vede k degranulaci buňky
  - uvolněné látky (histamin) poškozují parazita či spouštějí alergickou reakci.
- NK buňky
  - lymfocyty s cytotoxickými granuly
  - likvidace intracelulárních patogenů
  - vlastních poškozených buněk (především nádorových)

## Humorální mechanismy

- koagulační systém – aktivuje na porušeném endotelu, výsledkem kaskády reakcí je zesíťovaný fibrin, který zastavuje krvácení a přispívá k zánětu.
- fibrinolytický systém – enzymy rozpouštějící fibrin, zabraňuje nadbytečnému srážení krve

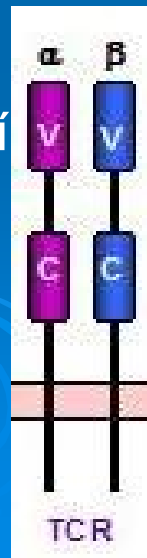
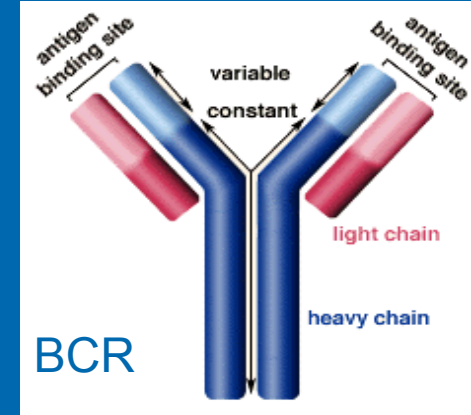
# Specifické mechanismy

- Evolučně mladší, antigenně specifické
- Aktivace po setkání s antigenem
- Pomalejší ale paměť
  
- Humorální (protilátky)
- Buněčné (T lymfocyty)

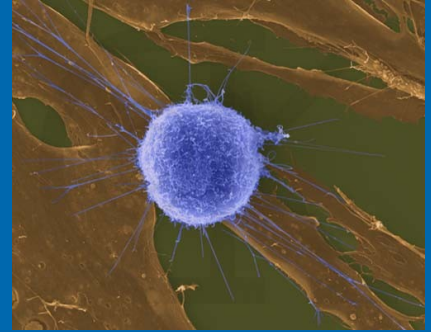


# Antigenně specifická imunita

- během života po setkání s příslušným antigenem
- antigeny rozpoznávány specificky
- imunologická paměť - rychlejší a silnější odpověď na známý antigen
- Specifické receptory - reakce proti specifickému antigenu.
- Struktura a funkce BCR a TCR je obdobná: konstantní části na uchycení v membráně buňky, variabilní oblasti - vazba specifického antigenu
- Každý lymfocyt nese receptor specifický pro určitý antigen
- V organismu milióny lymfocytů s různou antigenní specifitou.
- Díky tomu je organismus schopen reagovat na obrovské množství různých antigenů.



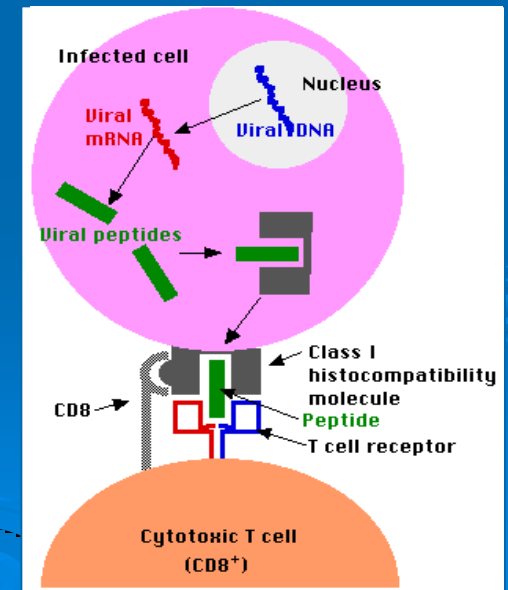
# Imunitní reakce založené na T lymfocytech



- T lymfocyty – buněčná složka získané imunity, mají TCR  
– rozeznávají antigeny vázané na MHC
- Vývoj : vznik v kostní dřeni, vývoj v brzlíku. Buňky procházejí několika selekcemi - projdou pouze ty, které rozpoznají vlastní MHC molekuly a které nereagují na vlastní antigeny
- Podle funkce a fenotypu :
  - Tc – cytotoxické, rozpoznávají antigeny v komplexu s MHCI (nebezpečné buňky)
  - Th – pomocné, rozpoznávají antigeny v komplexu s MHCII
    - Th1 rozeznávají bakteriální antigeny prezentované makrofágy, podporují jejich fagocytární funkce (záněť)
    - Th2 rozeznávají antigeny prezentované B lymfocyty či dendritickými buňkami, podporují B lymfocyty k diferenciaci do plazmatických buněk

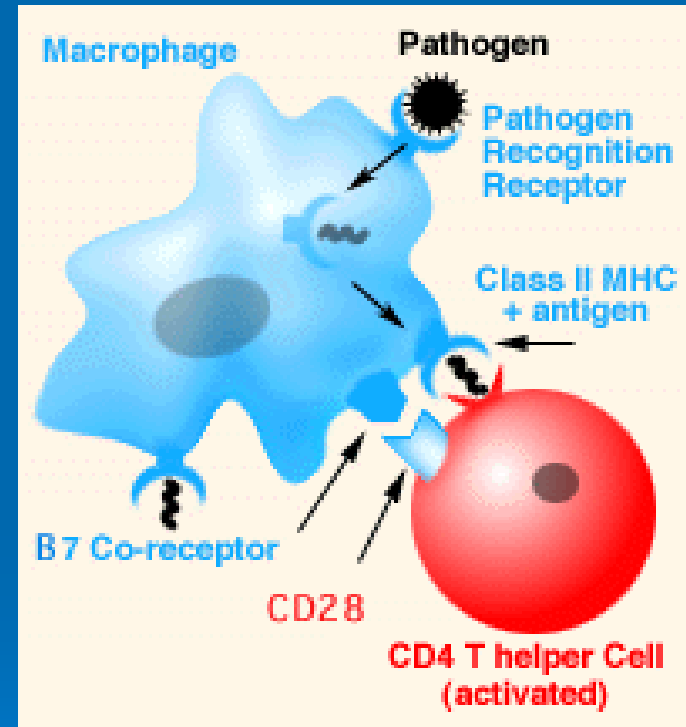
# Imunitní reakce založené na Tc lymfocytech

- odstraňují **nebezpečné buňky** (infikované virem, nádorové či poškozené stresem).
- Ty prezentují na svém povrchu (MHC I) antigeny, které jsou rozeznány jako „nebezpečné“.
- Po vazbě antigenu na TCR dochází k aktivaci TC lymfocytů a spuštění některého z cytotoxických mechanismů, které v cílové buňce vyvolají apoptózu:
  - perforin + granzym
  - ligand smrti (FasL)



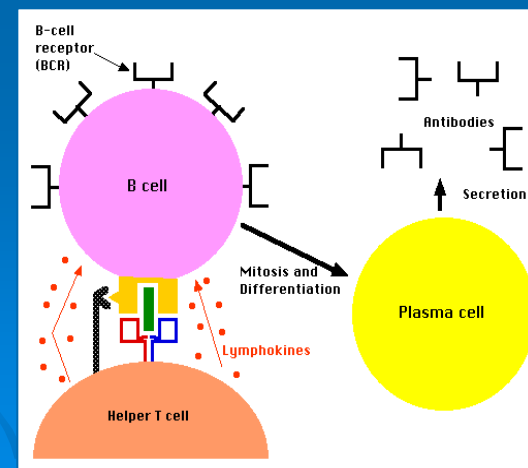
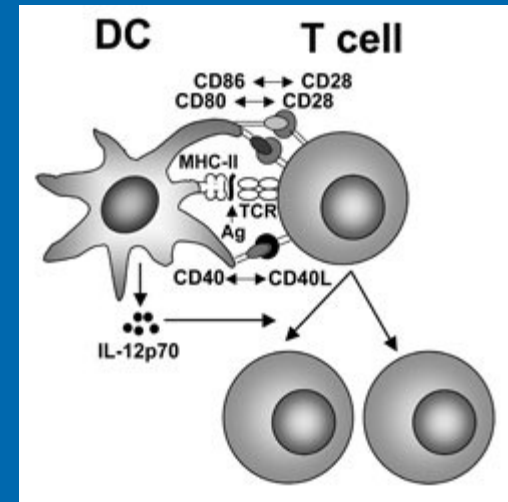
# Imunitní reakce založené na TH1 lymfocytech

- TH1 lymfocyty spolupracují s makrofágy, stimulují je k přeměně v aktivované fagocyty při zánětu.
- Makrofágy na svém povrchu vystavují fragmenty fagocytovaných bakterií (MHCII). Ty jsou rozeznány TCR, což vede k jejich aktivaci, proliferaci a produkci cytokinů zpětně podporujících fagocytární funkce makrofágů.



# Imunitní reakce založené na TH2 lymfocytech

- V lymfatické uzlině, kde se soustřeďují T a B lymfocyty s antigenně specifickým receptorem.
- antigen prezentují dendritické buňky: přítomny ve většině tkání lidského těla, fagocytují různé antigeny a vystavují je na svém povrchu v komplexu s MHCII, lymf. cévami se dostávají do uzliny
- antigen předložen TH2 buňkám, které jsou tímto aktivovány k proliferaci a spolupráci s B lymfocyty
- TH2 lymfocyty podporují prostřednictvím cytokinů proliferaci B buněk a jejich diferenciaci do buněk plazmatických produkujících protilátky proti původnímu antigenu



# Protilátky a B lymfocyty

- IgG- hlavní část protilátkových aktivit
- IgM- vznik po prvním kontaktu s Ag
- IgE - ochrana proti parazitům, alergie
- IgA- ochrana sliznic a tělních povrchů
- IgD- slabá protilátková aktivita



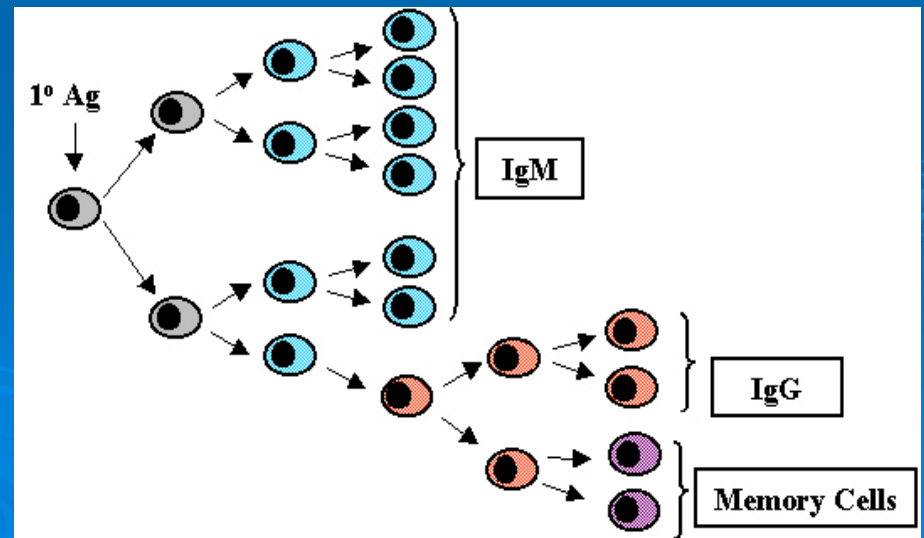


# Protilátky

Izotyp	M.h. (kDa)	Obsah v séru (g/l)	Lokalizace	T (1/2) biol (dny)	Funkce
IgG	155	8-18	sérum, intersticiální tekutina	21	opsonizace; neutralizace; přestupuje placentu; sekundární odpověď
IgA	160- 350	0.9-3.5	sérum, slzy, sliny, povrch sliznic, mléko	6	ochrana sliznic, opsonizace
IgM	900	0.9-2.5	sérum, povrch B-buněk	6	aktivace komplementu; primární odpověď; receptor pro antigen
IgD	180	0.1	sérum, povrch B-buněk	3	receptor pro antigen
IgE	190	$3 \times 10^{-4}$	sérum, intersticiální tekutina	2	ochrana proti parazitům

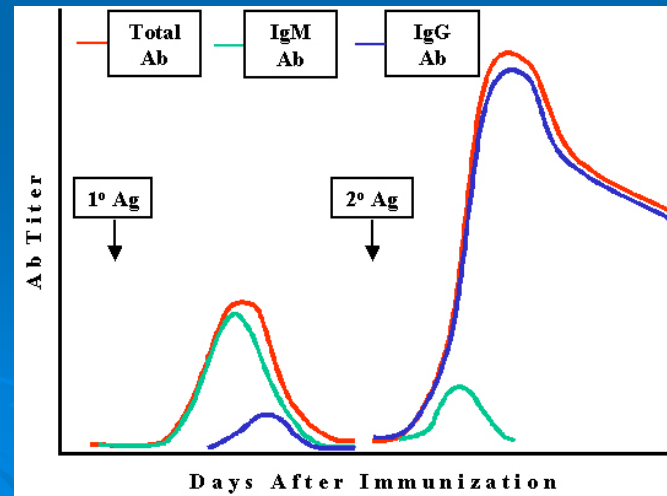
# Protilátky a B lymfocyty

- Humorální získaná imunita - B lymfocyty - tvoří specifické protilátky.
- Vývoj: vznik a zrání v kostní dřeni. Selekcí přežívají ty buňky, které nesou funkční BCR a které nerozeznávají vlastní antigeny. Zralé B lymfocyty mají antigenně specifický BCR tvořený molekulou **IgM**.
- při prvním kontaktu s antigenem dochází k **primární odpovědi**.
- množí a diferencují v **plazmatické buňky**. Ty produkují **protilátky** typu IgM (v menší míře IgG). Jejich cílem je zabránit šíření infekce v organismu.
- Z části buněk se stanou **buňky paměťové**,
- další vývoj, při kterém se **zvyšuje afinita** protilátek k původnímu antigenu a dochází k expresi molekul **IgG**.



# Protilátky a B lymfocyty

- Paměťové buňky se uplatňují při sekundární odpovědi.
- Při opakovaném kontaktu – rychlá aktivace buněk, produkce protilátek s vyšší afinitou (o 4 až 6 řádů) než IgM protilátky z prvního kola- efektivní potlačení infekce.
- Paměťové buňky zachovány - další kolo protilátkové odpovědi.
- Mechanismy působení protilátek:
  - Neutralizace - blok důležitých epitopů antigenu
  - Oponizace - usnadnění fagocytózy
  - Aktivace komplementu



# Imunitní systém - shrnutí

- Obrannyschopnost – rozpoznání vnějších škodlivin a ochrana těla
- Autotolerance – rozpoznání vlastních tkání a udržení tolerance
- Imunitní dohled – odstranění starých, poškozených a mutovaných b.
- Redundance – schopnost reakce více složek, které se mohou alespoň částečně nahradit
- Spolupráce – jednotlivé složky kooperují a navzájem se doplňují
- Specifita – schopnost reagovat specificky
- Kontrola – reakce IS jsou přesně kontrolovány (spuštění i ukončení)
- Paměť – paměťové buňky umožňují rychlou a intenzivní odpověď na antigeny, s kterými se již organismus setkal

# Transplantační imunologie

- Cílem transplantace je náhrada patologické tkáně nebo orgánu
- Geneticky odlišný dárce - nutná HLA typizace - čím více shodných molekul, lepší shoda
- Transplantační reakce:
  - Odhojení štěpu - destrukce transplantátu a neúspěch transplantace
  - Reakce štěpu proti hostiteli - pacientův IS nahrazen dárcovským - reakce proti tkáni pacienta - poškození jater, kůže, střev

# Nádorová imunologie

- IS - likvidace vlastních pozměněných buněk – exprese nádorově specifických antigenů vázány s MHC I a vystaveny na povrchu nádorové buňky, kde je IS rozeznává jako nebezpečné
- Nespecifické (makrofágy a NK) ale i antigenně specifické (Th1 a Tc) mechanismy
- ALE- nádorové buňky unikají IS
  - Variabilita - ztráta nádorového antigenu
  - Prezentace antigenu - nízké hladiny MHC I
  - Suprese IS - inaktivace T lymfocytů, snížení funkce a životaschopnosti dendritických buněk

# Poruchy IS

- Nedostatečná reakce na nežádoucí antigeny (imunodeficience)
- Nepřiměřená reakce na neškodné antigeny
  - Alergie
  - Hypersenzitivita
- Alergie a hypersenzitivita
  - Reakce založené na protilátkách
    - proti neškodným antigenům – protilátky -nežádoucí imunitní reakci (př. alergie),
    - blokují funkci cílové struktury (př. Myastenia gravis, infertilita mužů)
    - tvoří imunokomplexy s rozpustnými antigeny - v orgánech a blokují jejich funkci
  - Buněčně zprostředkované reakce – reakce oddáleného typu, při kterých na poškození tkání spolupracují makrofágy a TH1 (poškození tkání během infekčních onemocnění, např. při lepre, tuberkulóze)

# Alergie

- celosvětově řazeny mezi závažnou skupinu komplexních nemocí, v posledních 20-30 letech prudký nárůst incidence
- Alergie - z řečtiny (allos ergeia) = změněná schopnost reakce (von Pirquet, 1906)
- Anafylaktická reakce - už z r. 2140 př. n. l.
- Astma - už v Homérově Iliadě  
- Hippokrates, Galén

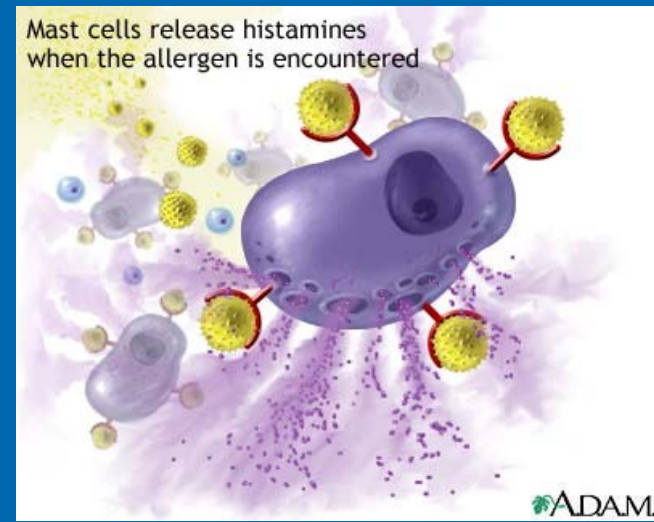


# Základní pojmy

- Hypersenzitivita (přecitlivělost)
  - popisuje objektivní reprodukovatelné příznaky a projevy, které jsou spouštěny kontaktem s definovaným podnětem, na který normální jedinci nereagují
- Atopie
  - sklon k tvorbě IgE protilátek jako odpovědi na expozici alergenům (geneticky podmíněná reaktivita vytvářet po expozici alergenů ■ množství IgE)
  - alergické příznaky u atopického jedince mohou být označeny jako atopické
  - pozitivní kožní prick test nebo průkaz protilátek IgE nestačí pro označení atopie

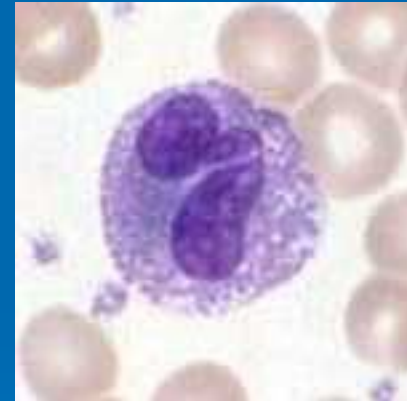
# Žírné buňky

- V různých tkáních
- Žírné buňky se nacházejí v relativně vysokých koncentracích poblíž epiteliálních povrchů, a to v:
  - submukózní tkáni gastrointestinálního a respiračního traktu
  - dermis (pod povrchem kůže)
- histamin, heparin, chondroitinsulfát, chymáza, tryptáza
- Nově syntetizované mediátory: leukotrieny, prostaglandiny
- Cytokiny:
  - TNF-alfa (aktivace fagocytů)
  - TGF-beta (fibrotizace stěny bronchů)
  - IL-5 (stimulace tvorby eozinofilů)
  - IL-6 (mj. stimulace tvorby Ig, vč. IgE)



# Eosinofily

- hlavním faktorem pro diferenciaci je IL-5
- chemotaktickými faktory (z T-ly a mastocytů) jsou např.: LTB4, IL-16, eotaxin
- uvolňují řadu
  - prozánětl. mediátorů (bazické peptidy, TNF, PG, LT, cytokinů)
  - reaktivních O<sub>2</sub> metabolitů
  - degradujících enzymů (např. elastáza, kolagenáza...)

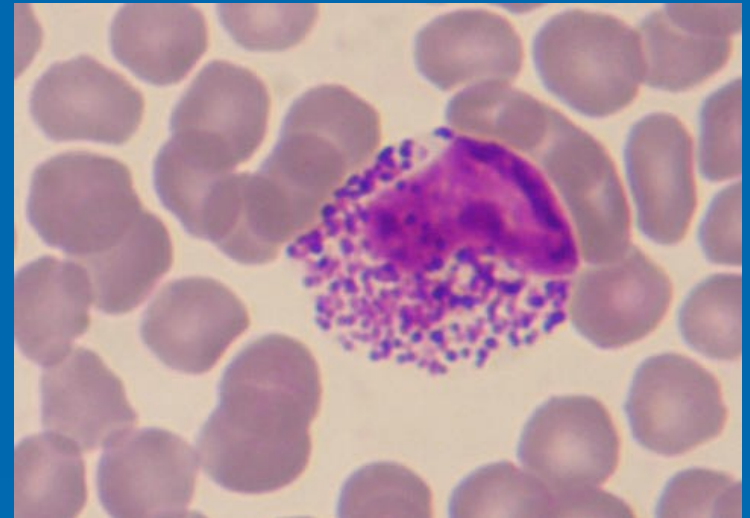


# Basofily

- Dlouho považovány za buňky podobné mastocytům
  - jen primárně se nacházející v krvi
- Liší se dynamikou a spektrem produkovaných mediátorů a cytokinů
- Základní funkce je však velmi podobná

■  
degranulace a uvolnění  
prozánětlivých mediátorů

- Na IgE závislé uvolňování mediátorů
- z bazofilů je usnadněno cytokiny (zejm. IL-3)



# Alergie

- Aby došlo v organismu k rozvoji alergického onemocnění, musí být splněny základní předpoklady, působící ve vzájemné součinnosti:
  - genetická predispozice
  - senzibilizace vůči alergenům
  - působení nespecifických adjuvantních vlivů



# Alergie

- reakce založené na protilátkách IgE (= atopie, = reakce typu I)
- reakce založené na protilátkách IgG (*nebo IgM*) asociovaných s buňkami nebo podkladem-hmotou (= reakce typu II)
- reakce založené na tvorbě imunokomplexů (reakce = typu III)
- reakce oddáleného typu (= reakce typu IV)



# Alergické reakce

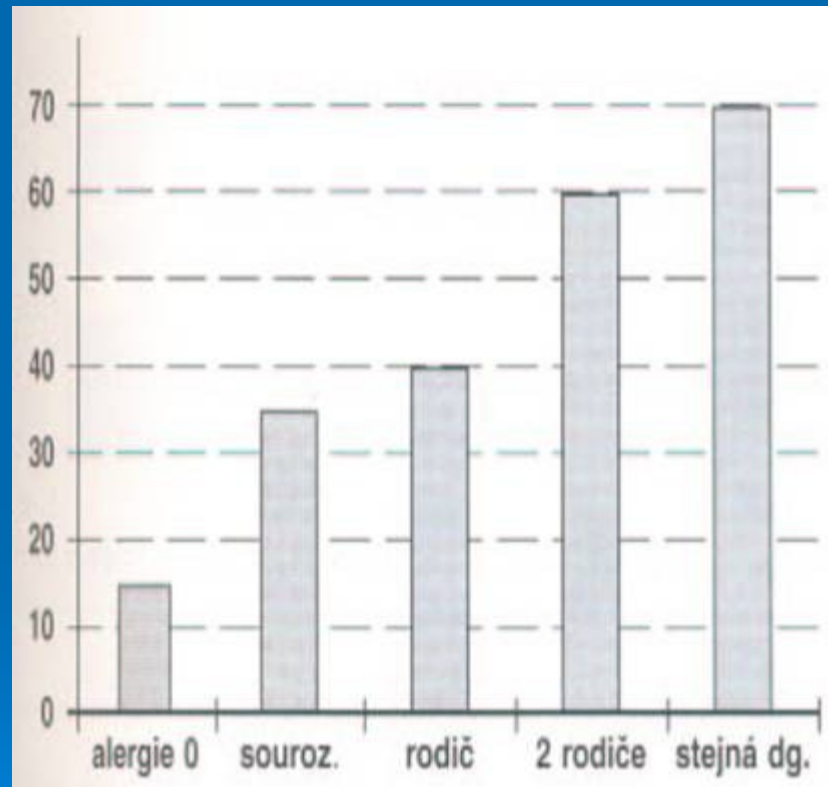
- okamžitá alergická reakce - způsobené aktivitou histaminu, prostaglandinů a vylitím dalších, již existujících mediátorů.
  - Efekty – kontrakce hladké svaloviny, zvýšená permeabilita cév
- sekundární (pozdní) fáze – mediátory uvolněné z žírných buněk lákají další leukocyty včetně eosinofilů a Th2 buněk.
  - Efekty – edém, kontrakce hladké svaloviny, remodeling tkáně

# Nejběžnější způsoby léčby

- Antihistaminika:
  - blokují receptory pro histamin
  - inhibitory syntézy histaminu
  - protizánětlivé preparáty (steroidní, nesteroidní)
  - blokátory degranulace
- Hyposenzibilizace: podávají se postupně se zvyšující dávkou alergenu
  - pokusy jsou úspěšné jen částečně. Během tohoto způsobu
  - terapie jsou stimulovány TH1 na úkor TH2.



# Riziko vzniku alergie



# Inhalované alergen

- Patří do skupiny látek, se kterými se setkává každý jedinec
  - Domácí prach - složen s prachových částic pocházející z peří, vlasů, vlny, prachu z nábytku, šupin kůže domácích zvířat a bakterií.
  - Roztoči - nejčastější roztoč *Dermatophagoides pteronysinus*
  - Plísně - vyskytují se v půdě, ovzduší, vlhkých bytech



# Alergeny rostlinného původu

- Pyly - senná rýma a někdy astmatické záchvaty v letním období
- Seno - odlišný alergen od pylů
- Chmel
- Kosmetické přípravky
- Prach z bylin
- Prach z obilí
- Prach z mouky - hlavně u pekařů, mlynářů, cukrářů, kuchařů
- Prachy z bavlny
- Tabák
- Kouř z cigaret
- Různé vůně

# Alergeny živočišného původu

- Nejvíce chlupy různých zvířat (psi, koně, kočky)
- Ve vzácných případech byla zjištěna přecitlivělost na lidské lupy a prach z hmyzu.
- Alergie na včelí jed po bodnutí



# Další alergie

## ➤ LÉKOVÁ ALERGIE

V posledních letech lékových alergií značně přibývá a výskyt je úměrný stále se zvyšující spotřebě léků. Diagnostika lékové alergie je někdy velmi obtížná.

## ➤ ALERGIE NA POTRAVINY

Alergické projevy jsou vázány i na zažívací poruchy. Nejčastěji jsou alergie na mléko, kávu, kakao, brambory, pomeranč, citrón, jahody a ořechy.

# Potravinové alergie

- Prevalence je 2-3% - důležitý věk pacienta (do 3 let : 4-8%)
- Potravinové alergený: vejce, mléko, ryby, burské ořechy, pšenice...
- (krajové diference) – zkřížená reaktivita
- Patogeneze: selhání tolerance – příčina rozvoje senzibilizace
- klíčové období do 1 roku – první setkání s Ag potravy



# Nespecifické vlivy

- Nepříznivé působení znečištěného ovzduší
  - - tabákový kouř
  - - exhalace dieselových motorů
  - - oxidy dusíku a síry
- Nezdravý životní styl včetně bydlení
- Nevhodná strava
- Psychické vlivy-stres

# Anafylaktický šok

- Nastává tehdy, pokud se do krve senzibilizovaného jedince dostanou alergeny
- Následně je alergen (hmyzí jed, penicilin) krví roznešen do organismu a způsobí hromadnou degranulaci bazofilů a mastocytů
- Mediátory působí okamžitou zvýšenou permeabilitu cév a pokles krevního tlaku – otok plic, bronchiální sliznice, bronchospasmus, ischemie mozku, multiorgánové selhání



# Autoimunita

- je specifická ztráta imunitní odpovědi na vlastní antigeny
- 3 hlavní mechanismy:
  - Klonální selekce - eliminace autoreaktivních buněk
  - Klonální anergie - funkční neodpovídavost lymfocytů indukovaná rozpoznáním antigenu na nezralé APC
  - Suprese - funkční inhibice autoreaktivních buněk regulačními T lymfocyty
- centrální tolerance x periferní tolerance



# Autoimunitní choroby

- **Orgánově-specifické:**
  - imunitní odpověď je namířena proti cílovému Ag jednoho orgánu (žlázy)  
- manifestace potíží je obvykle omezena na tento orgán
  - buňky cílového orgánu mohou být poškozeny přímo humorálním nebo buňkami zprostředkovaným mechanismem nebo protilátky mohou stimulovat nebo blokovat normální funkci
- **Systémové (orgánově-nespecifické)**

# Revmatoidní artritida

- Běžné onemocnění (1% populace), ženy 40-60 let (Ž/M 3:1)
- Hlavním terčem imunopatologické reaktivity – synoviální membrána
- Genetická predispozice (HLA DRB)

# Bechtěrev

- Postihuje zejména muže
- Postižena páteř, intervertebrální, kostovertebrální a sakroiliakální klouby, příp. kořenové klouby (rizomelická forma) a klouby periferní (periferní forma)
- Těsná asociace s HLA-B27
- Pestrý obraz: usury, dekalifikace, syndesmofyty, ankylóza (ztuhnutí v kyfózním postavení)
- Mimokloubní projevy: uveitis (iritis), perikarditis, uretritis, restriční porucha plic

# Nespecifické střevní projevy

- Zahrnují 2 klinicko-patologické jednotky
- Crohnova nemoc vs. Ulcerózní kolitida
- Odlišují se:
  - - klinickými projevy
  - - průběhem onemocnění
  - - odpovědí na léčbu
  - - prognózou
- Prevalence je nejvyšší v bílém etniku (vazba na některé homogenní etnika, např. židovské)
- Typicky v zemích s nejvyšší životní úrovní

# Celiakie

- závažné zánětlivé onemocnění tenkého střeva s vilózní atrofií a malabsorpcí
- způsobeno přecitlivělostí na zásobní proteiny obilných zrn (gluten=lepek či jeho frakci gliadin)

## 2 faktory

- přítomnost glutenu
- genetická predispozice  
(vztah k HLA-DQ2 a DQ8)

- zejména u bělochů, vzácně u černochů, nikdy u Asiatů



# Myasthenia gravis

- Prototyp autoimunitní choroby zprostředkované protilátkami vážícími se na acetylcholinové receptory jako antagonisté
- to brání přenosu signálů přes nervosvalovou ploténku
- často ve spojitosti s hyperplazií thymu nebo thymomem
- autoprotilátky proti acetylcholinovému receptoru
- častá asociace s jinými autoPt a autoimunitními nemocemi

## Příznaky:

- Ochablost svalů při poruše nervosvalového převodu (v klidu normální, při opakované činnosti slábnou), často nejprve proximálně (hlava, hrudník)
- několik podjednotek (Eatonův-Lambertův sy)

Th: látky blokující cholinesterázu, thymektomie, imunosuprese

# Hashimotova thyreoiditis

- autoimunitní onemocnění postihující převážně ženy
- - prokázána vazba na HLA (HLA-DR5, DR-3)
- podkladem:
  - lymfocytární infiltrace štítné žlázy
  - Pt proti thyreoidálním Ag (thyreoglobulin, thyroideální peroxidáza), senzitivace lymfocytů
- - příznaky: struma, poruchy funkce (euthyreoidismus, hyper- , hypo-)
- Th: náhrada hormonů při hypothyreoidismu

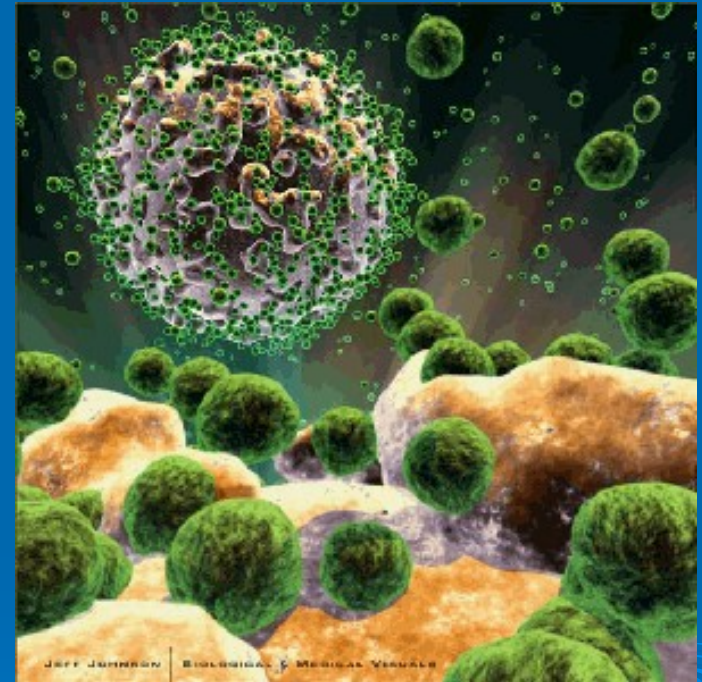


# Imunodeficiency

- = stavy s vyšší náchylností k infekcím
- nedostatečné reakce IS na nežádoucí antigeny
- primární a sekundární
  
- Primární imunodeficiency
- Způsobeny vrozenými poruchami genů pro proteiny IS:
  - Protilátkové imunodeficiency – chybějící B lymfocyty, deficit Ig jednotlivých tříd, ztráta protilátek proti jednotlivým antigenům.
  - Poruchy buněčně zprostředkované imunity – poruchy ve zrání či funkčnosti T lymfocytů, nedostatečná prezentace antigenu (snížená exprese MHC molekul).
  - Poruchy fagocytózy – nedostatečný počet fagocytů, poškození funkcí fagocytujících buněk (př. špatná adheze fagocytů, chyby v zabíječských mechanismech)
  - Poruchy komplementu – špatná exprese jakékoli z jeho složek či jejich receptorů a inhibitorů.

# Sekundární imunodeficity

- Získané imunodeficity - během života jedince poškozením IS
- Syndrom získané imunodeficiency (AIDS) - infekcí virem HIV
- HIV infikuje Th lymfocyty, makrofágy a buňky CNS
- Po úvodní infekci virus několik let v organismu pouze přežívá bez symptomů onemocnění
- Následně dochází k replikaci viru a prudkému úbytku Th lymfocytů
- Nedostatek Th lymfocytů vede k náchylnosti k oportunním infekcím



# Léčebné zásahy do IS

- Kauzální léčba
  - odstranění příčiny poruchy IS
  - u vrozených - transplantace kmen. buněk, genová terapie?
- Nespecifická imunomodulační léčba
  - Imunosuprese - potlačení IS, využití při autoimunitě, závažných alergiích a po transplantacích - kortikosteroidy
  - Imunostimulace - podpora IS, využití při chronických infekcích, u nádorových chorob - bakteriální extrakty a lyzáty
- Substituční léčba
  - náhrada chybějícího produktu IS (poruchy produkce protilátek, komplementu, cytokinů)

# Specifická imunomodulační léčba

- Cílem je navodit imunitu vůči konkrétnímu antigenu
- Pasivní imunizace
  - dodání již vytvořených protilátek
  - zvířecí protilátky proti toxinům (hadím, bakteriálním)
  - lidské Ig – akutní ohrožení infekcí (žloutenka, vztekлина)
- Aktivní imunizace
  - profylaxe vzniku a rozvoje chorob
  - vystavení patogenu či jeho antigenům – rychlá a efektivní obrana
- Typy vakcín:
  - Neživé vakcíny – usmrcené bakterie či viry
  - Živé oslabené vakcíny – bakterií či viry oslabené kultivací či geneticky
  - Podjednotkové vakcíny – izolované částice virů a bakterií
  - DNA vakcíny – aplikován gen pro antigen patogena

Děkuji za pozornost!





# Reakce typu I

- Kontakt s alergenem
- Diferenciace TH2 Ly - tvorba IL-4 (a IL-13 a dalších cytokinů)
- Stimulace B Ly, IL-4 indukuje isotypový přesmyk a tvorbu IgE
- Sled dějů při reakci typu I
  - IgE se váže na vysokoafinitní receptory žírných buněk (a bazofilů a eosinofilů).
- Při dalším kontaktu – multivalentní alergen přemostí IgE na povrchu buněk, tvorba IL-4, amplifikace reakce a související efekty (okamžité uvolnění mediátorů – histamin...)