

Vrozená imunita
Komplementový systém
Fagocytóza
Zánětlivé procesy

Vojtěch Thon

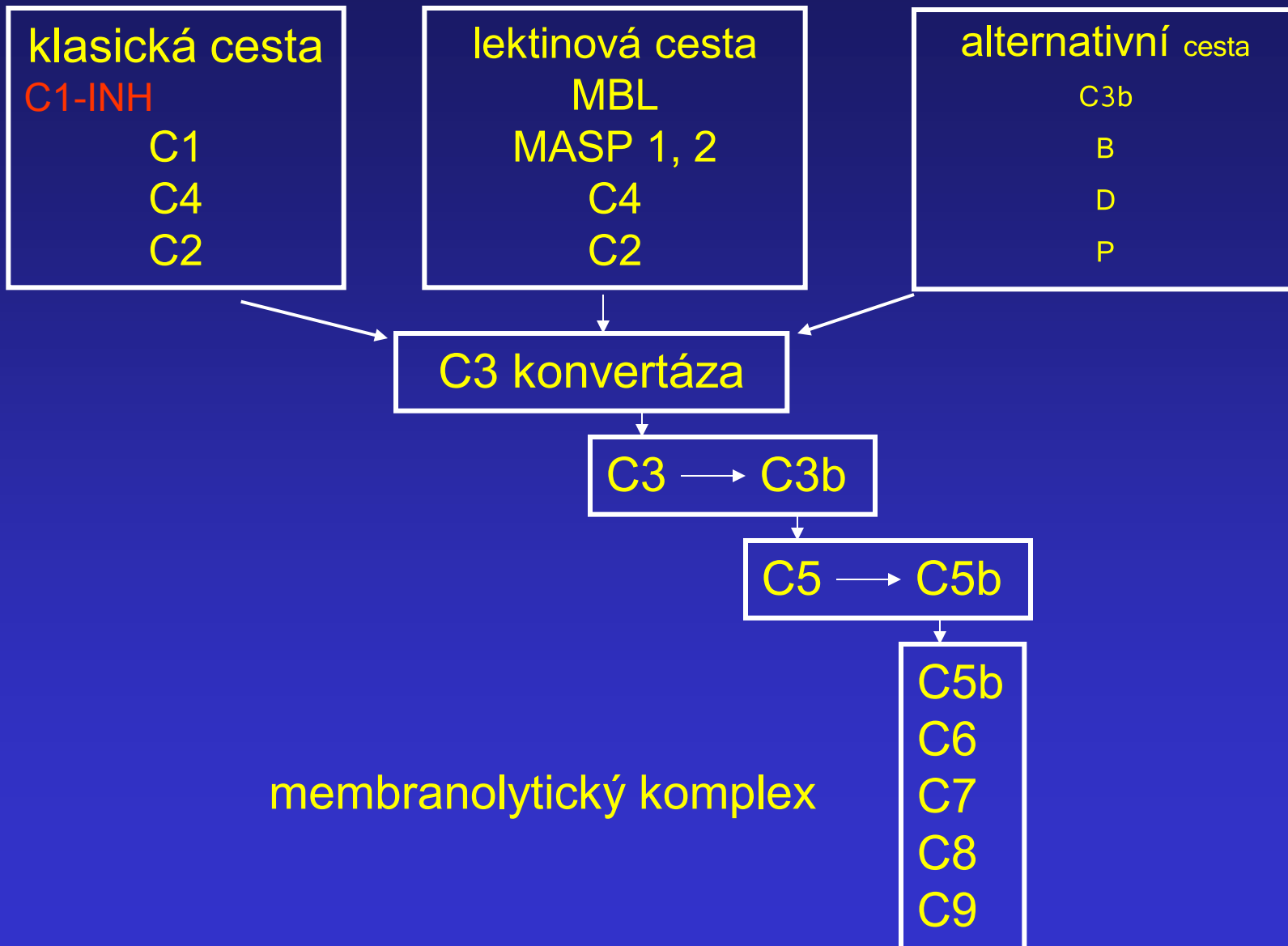
(výběr pro internet)

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
FN u sv. Anny v Brně

Vrozená (přirozená, nepecifická) imunita

- Vždy připravená rozeznat a eliminovat mikroby. Nereaguje na nemikrobiální podněty.
- Většinou eliminuje mikroby dříve, než se rozvine specifická imunitní odpověď.
- Její receptory jsou geneticky kódovány již v kmenových buňkách, nedochází ke genovým rekombinacím.

Aktivace komplementu



Biologické funkce aktivovaných složek komplementového systému

- lýza buněk (mikroorganismů)
- opsonizace
- chemotaxe
- prozánětlivá aktivita
- přenos imunokomplexů
- regulace paměťové odpovědi

Základní indikace vyšetření složek komplementového systému

- Podezření na deficit některé složky aktivačních drah:
 - Funkční vyšetření klasické (CH 50) nebo alternativní (AH 50) dráhy
 - V případě patologického nálezu vyšetření hladiny jednotlivých složek komplementu.
- Monitorování zánětlivého procesu:
 - Složky komplementu se chovají jako proteiny akutní fáze.
 - Při silné aktivaci komplementu při imunokomplexových chorobách ale dochází k výrazné konzumpci.
- Podezření na poruchu regulačních složek komplementové kaskády (hereditární angioedém):
 - Vyšetření C1 INH a hladiny složek C3 a C4.

FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ KLASICKÉ DRÁHY

Hemolytický test CH50

- erythrocyty po inkubaci s protilátkami (amboceptorem) vytvoří komplex antigen – protilátka
- přidání vyšetřovaného séra (obsahuje komplement)
- lýza erythrocytů se projeví uvolněním hemoglobinu; můžeme detekovat spektrofotometricky

Deficience komplementového systému

- C1 - C4: častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3 - C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.

Manózu vážící lektin

- Po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4.
- Asi u 25 % populace lze prokázat heterozygótní deficit.
- Deficit MBP je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě.

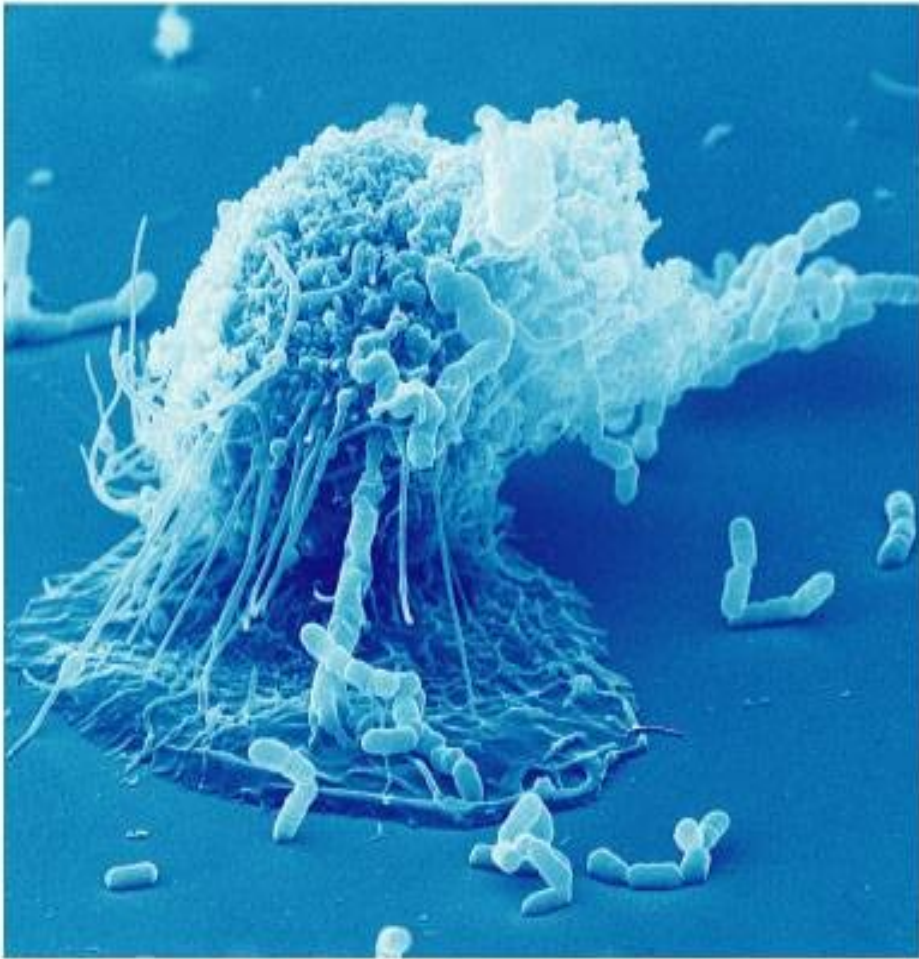
Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH
- Dominantně dědičný
- Dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci...
- Vazoaktivní peptidy způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edémem
- Klinické příznaky - nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše

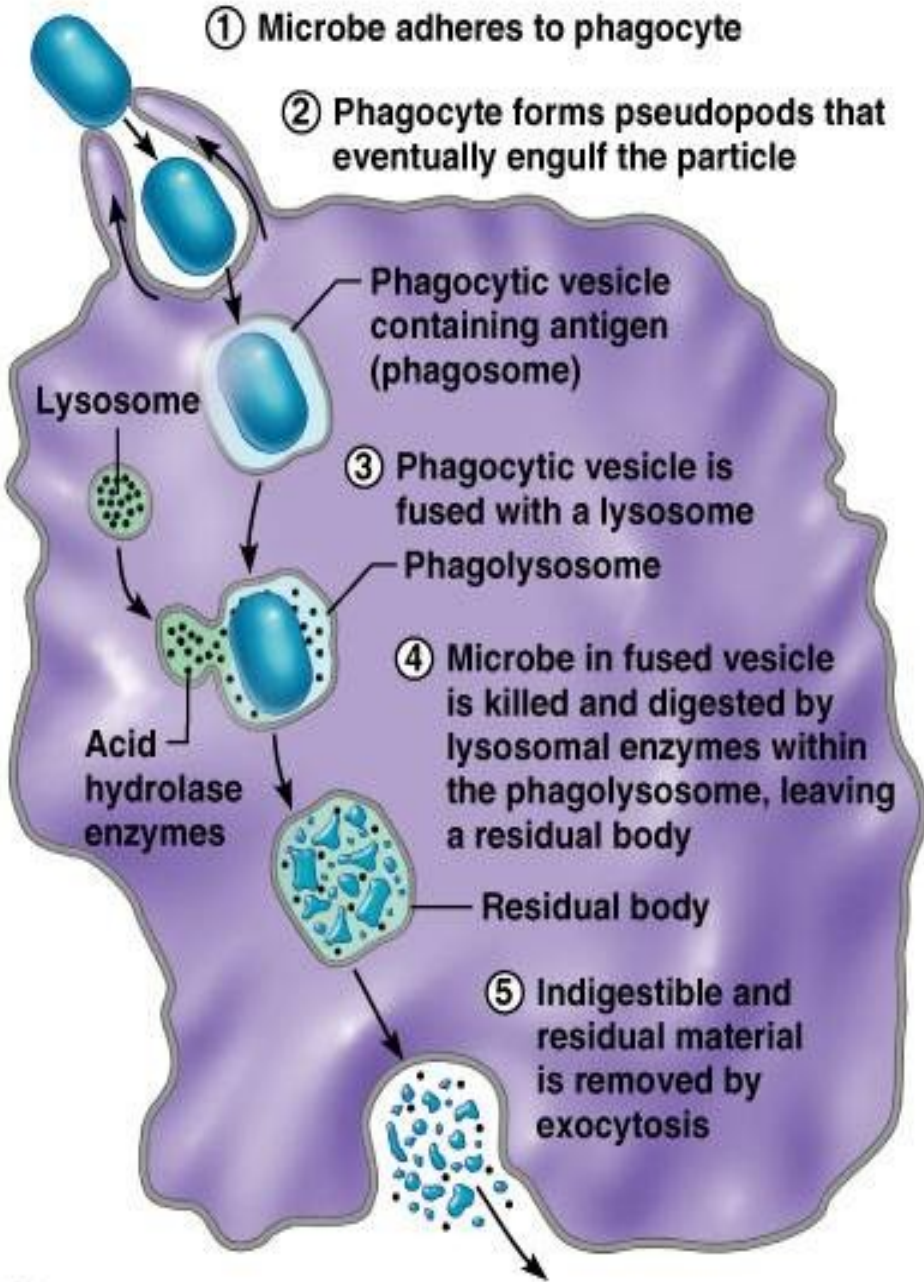
HEREDITÁRNÍ ANGIOEDÉM (HAE)

- vrožený deficit C1-INH
- C1-INH reguluje
 - komplement
 - kinin/kallikrein
 - koagulační systém
- edém postihuje (ataky):
 - respirační trakt
 - gastrointestinální trakt
 - podkoží

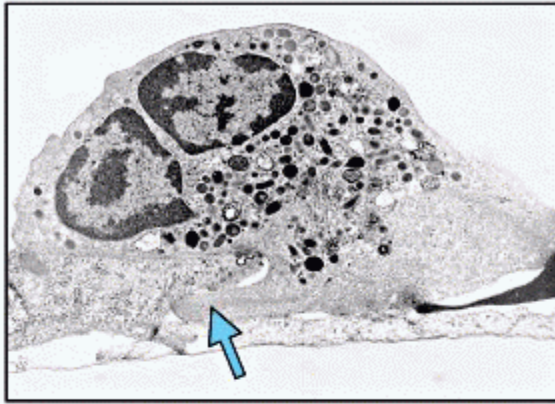
Fagocytóza



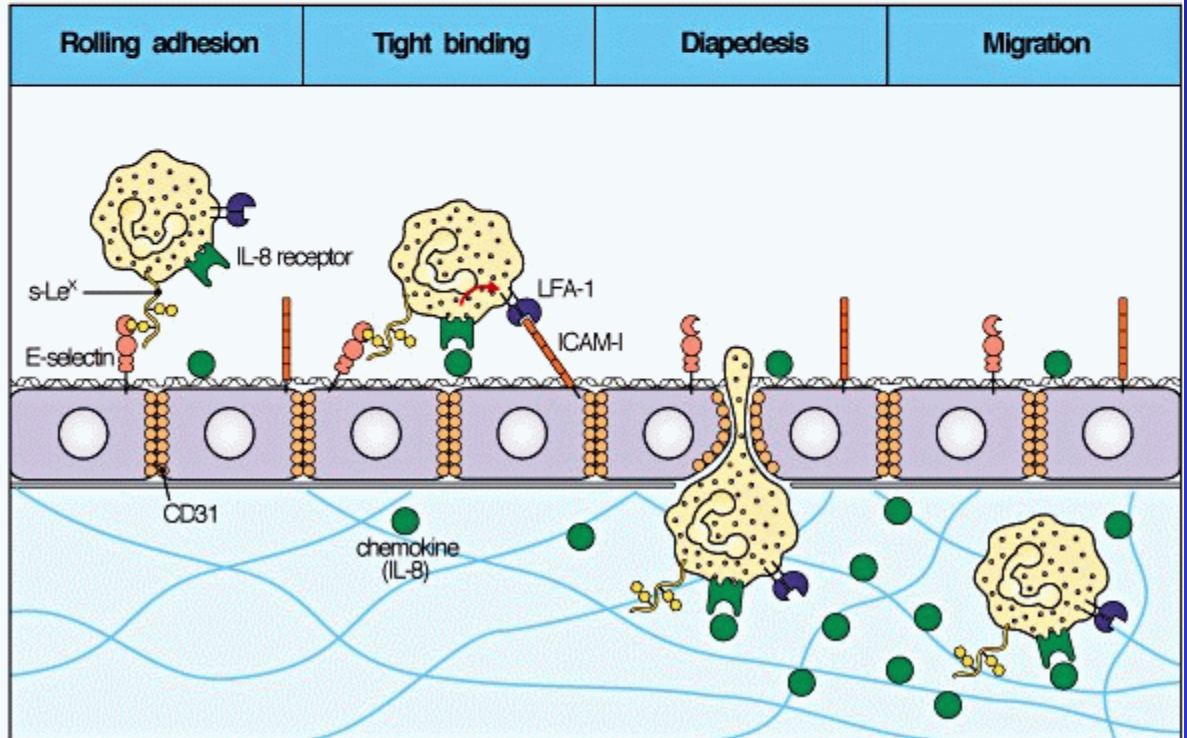
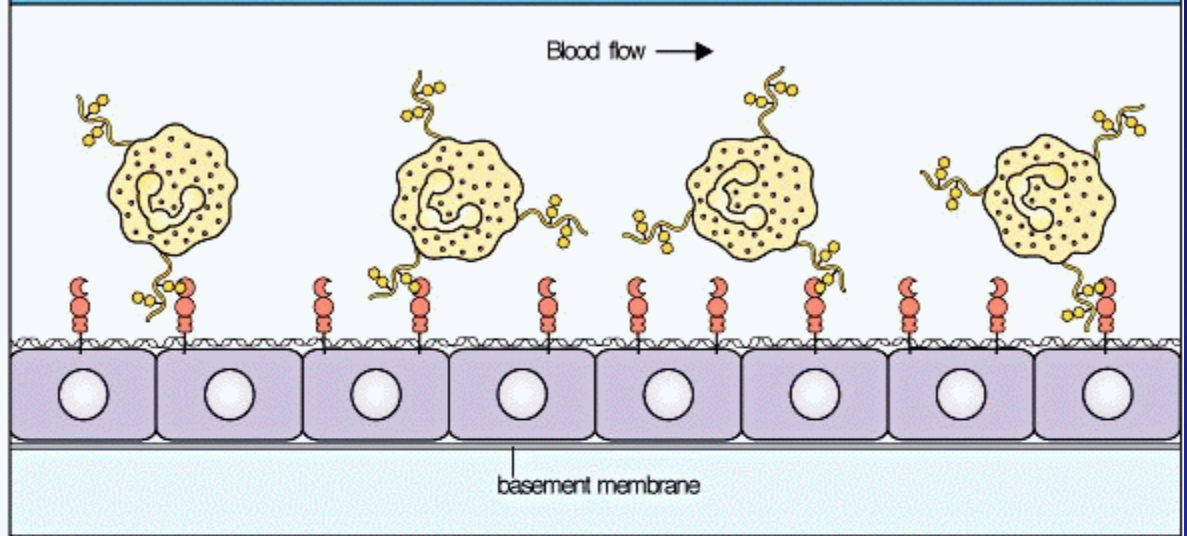
(a)



(b)



Selectin-mediated adhesion is weak, and allows leukocytes to roll along the vascular endothelial surface



PROFESIONÁLNÍ FAGOCYTY

Polymorfonukleární leukocyty
(neutrofilní granulocyty)
„mikrofágy“ (I. Mečnikov)

Mononukleární fagocyty
(v krvi i ve tkáních)
„makrofágy“ (I. Mečnikov)

Indikace k vyšetření fagocytárních schopností granulocytů

- Především opakované hluboké abscesy, hnisavé lymfadenitidy, případně i první epizoda abscesu v neobvyklé lokalizaci (jaterní absces). Obtíže jsou vrozené, tj. objevují se obvykle od časného věku.
- Výskyt solitárních, granulomů v časném věku.
- Poruchy odhojování pupečníku spojené s poruchou hojení ran a výraznou leukocytózou (LAD syndrom).

Deficit leukocytárních integrinů (LAD-I)

- Opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou.
- Abscesy s malou tvorbou hnisu.
- Často postižena periproktální oblast, objevují se gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce.
- Porucha hojení ran.
- V krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci.
- Příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se komplex CD11/CD18.


Zabíjecí mechanismy fagocytujících buněk

- Reaktivní metabolity kyslíku (H_2O_2 , hydroxylový radikál ($\cdot\text{OH}$), superoxidový aniont (O_2^-), singletovaný kyslík ($\cdot\text{O}_2$)
- Reaktivní dusíkové metabolity (NO , NO_2)
- Hydrolázy: proteázy, lipázy, DNAsy
- Nízké pH
- Lysozym
- Lactoferin
- Defenziny – antimikrobiální polypeptidy

Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučovýchodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou je porucha tvorby reaktivních metabolitů kyslíku.

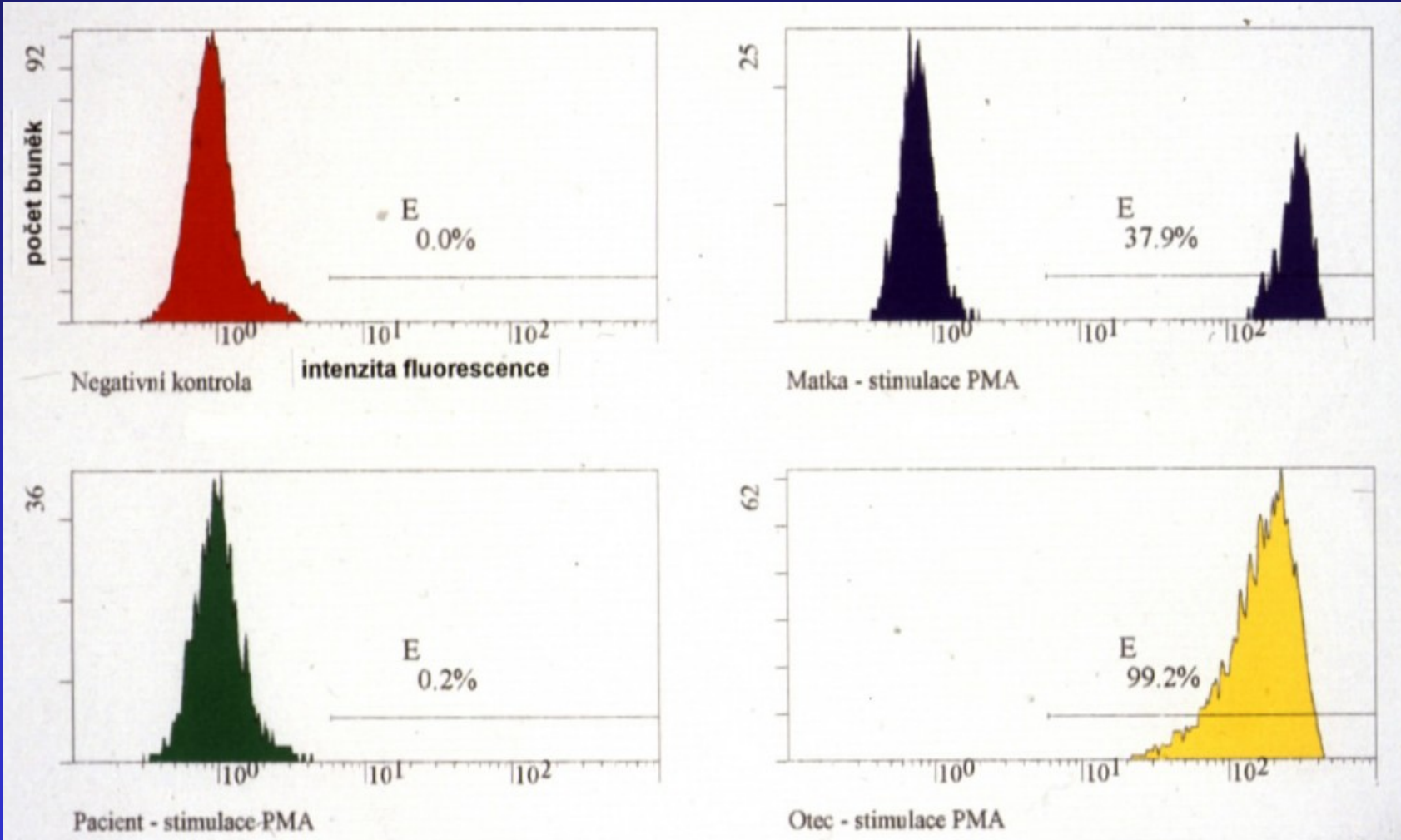
Možnosti vyšetření fagocytárních funkcí

- Chemotaxe: vyšetření chemotaxe pod agarózou
- Ingesce: ingesce metakrylátových partikulí
- Tvorba reaktivních metabolitů kyslíku: NBT test, chemiluminiscence, redukce tetraarhodamidu.
- Vyšetření exprese -integrinů
- Komplexní vyšetření: mikrobicidie

Vyšetření fagocytujících buněk

- Doplnkový text: Skripta – Základy vyšetření v klinické imunologii, str. 31 - 32

Chronická granulomatóza (X-vázaná)



Zánět

- Geneticky determinovaná odpověď organismu na poškození tkání
- Lokálně charakterizován
 - Aktivací komplementového, koagulačního, kininového a fibrinolytického systému
 - Vazodilatací a zvýšenou permeabilitou kapilár
 - Zvýšením adhezivity endotelu
 - Ovlivněním nervových zakončení

Systemová znetivna odpověď

Podstruktura tkáně odpovídá organismus
komplexní serií reakcí zaneřeňých na

→ limitaci poškození tkáně

→ eliminaci cizí substance

→ iniciaci opravňých mechanismů

→ restauraci normálních funkcí

OPOMĚDAKUIN FÁZE (ACUTE PHASE RESPONSE)

Poškození tkáně
(poranění, infekce, autoimunitní proces)



Lokální reakce

Chemotaktanty
Aktivace monocytů – makrofágů
Trombocyty



Uvolňování TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β , IL-8, GM-CSF, fosfolipáza A₂ (PLA₂)



Systémová reakce (odpověď):

Hypotalamus



Teplota

Hypofýza



ACTH
Kortizol

Játra



Proteiny
akutní fáze

Imunitní systém



Proliferace
lymfocytů

Kostní dřeň



Krev



Leukocytóza

Mediátory zánětlivé odpovědi

- IL-1, IL-6, TNF- α - celkové zánětlivé příznaky
- IL-1, TNF- α , IL-18 - lokální aktivace buněk imunitního systému
- IL-8, leukotrieny, prostagladiny, C5a-chemotaxe.
- Histamin, serotonin, metabolity kys. arachidonové - vazodilace, ovlivnění permeability.

Celkové příznaky zánětu

- Uplatňuje se zejména vliv IL-1, IL-6 a TNF- α
- Ovlivněním hypotalamického centra se zvyšuje tělesná teplota.
- Zvyšují se hladiny plazmatických “proteinů akutní fáze”.
- Klesá sérová hladina Fe a Zn.
- Objevuje se únavnost, nechutenství.

Monitorování akutního zánětlivého procesu


- Tělesná teplota
- Sedimentace erytrocytů (FW)
- Počet leukocytů v krvi
- Změny spektra sérových bílkovin v elektroforéze (pokles albuminu, vzestup a globulinů)
- Sledování hladin proteinů “akutní fáze”

Proteiny “akutní fáze”

- Produkovány játry po stimulaci prozánětlivými cytokiny
- C-reaktivní protein (CRP) - aktivuje komplementový systém
- Složky komplementového systému
- Fibrinogen
- Alfa-1-antitripsin - blokuje proteázy uvolňované při fagocytóze
- Prokalcitonin
- Sérový amyloid A

- *Doplňkový text: Skripta – Základy vyšetření v klinické imunologii, str. 47 - 48*

Farmakologické ovlivnění zánětlivé odpovědi

- Blokáda tvorby metabolitů kyseliny arachidonové: nesteroidní antiflogistika
- Blokáda tvorby cytokinů, odpovědi na cytokiny, exprese adhezivních molekul: glukokortikoidy
- Ovlivnění chemotaxe a dalších stádií fagocytózy: antimalarika
- Biologická léčba, např. blokáda TNF- monoklonálními protilátkami