

# IMUNOLOGIE V ZUBNÍM LÉKAŘSTVÍ

IMUNOLOGIE V ZUBNÍM LÉKAŘSTVÍ

6 (2018)

Imunologická tolerance. Autoimunitní choroby. Imunologie nemocí parodontu.

*Prof. J. Lokaj*

Každá moderní teorie specifické imunity musí dávat odpověď nejenom na to, proč organismus reaguje proti cizím antigenům, ale i na to, proč nereaguje proti vlastním antigenům.

*(M. Hašek, 1976)*

# Paradigmata autoimunity

## *horror autotoxicus*

k autoimunizaci nedochází  
(P. Ehrlich, J. Morgenroth, 1900)

## *forbidden clones*

autoimunitní reakce je důsledkem aktivity abnormálních klonů lymfocytů  
(F.M. Burnet, 1969)

## *gnothi seauton*

autoprotilátky a autoreaktivní lymfocyty T jsou součástí normálního  
imunologického repertoáru  
(S. Avrameas, 1986)

# Lymfocyty T i B primárně neodlišují vlastní a cizí



thymus



kostní dřeň

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům jsou odstraněny při „negativní selekci“ apoptózou



centrální tolerance

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům proniknuvší do periferie jsou utlumeny (anergie, suprese)



periferní tolerance

# **PROLOMENÍ IMUNOLOGICKÉ TOLERANCE**



**„nevhodné“ geny**

determinující specifickou  
reaktivitu na autoantigeny  
i obecnou vnímavost  
k autoimunitním reakcím



**„nevhodné“ prostředí**

zevní i vnitřní



## **AUTOIMUNITNÍ CHOROBA**

# IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE

Destrukce nebo inaktivace lymfocytů s BCR nebo TCR, které poznávají a váží epitopy vlastních antigenů

## CENTRÁLNÍ

- T lymfocyty
  - thymus
    - negativní selekce
- B lymfocyty
  - kostní dřeň
    - negativní selekce

## PERIFERNÍ (T- i B-)

### Anergie

k úplné aktivaci lymfocytů chybí druhé, kostimulační signály

### Suprese

reaktivita lymfocytů je tlumena tzv. Treg

# Thymová výchova T-lymfocytů

- Pozitivní selekce buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen- prezentujících buněk. Probíhá v kortikální oblasti. Zajišťuje přežití jen těch T-lymfocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- Negativní selekce – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexem HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autoreaktivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 90% thymocytů.

# Periferní imunitní tolerance

- Klonální anergie - chybí kostimulační signály
- Klonální delece
- Klonální ignorance - koncentrace autoantigenu je podprahová, autoantigeny jsou skryty.
- Suprese - autoreaktivita potlačena regulačními buňkami.



# REGULAČNÍ BUŇKY T (Treg)

Konstituční, přirozené Treg, nTreg, (CD3+CD4+CD25+ FOXP3)

samostatná populace vznikající v tymu, neproliferují při polyklonální stimulaci, tlumí reakce T-, B- NK- a dendritických buněk přímým kontaktem

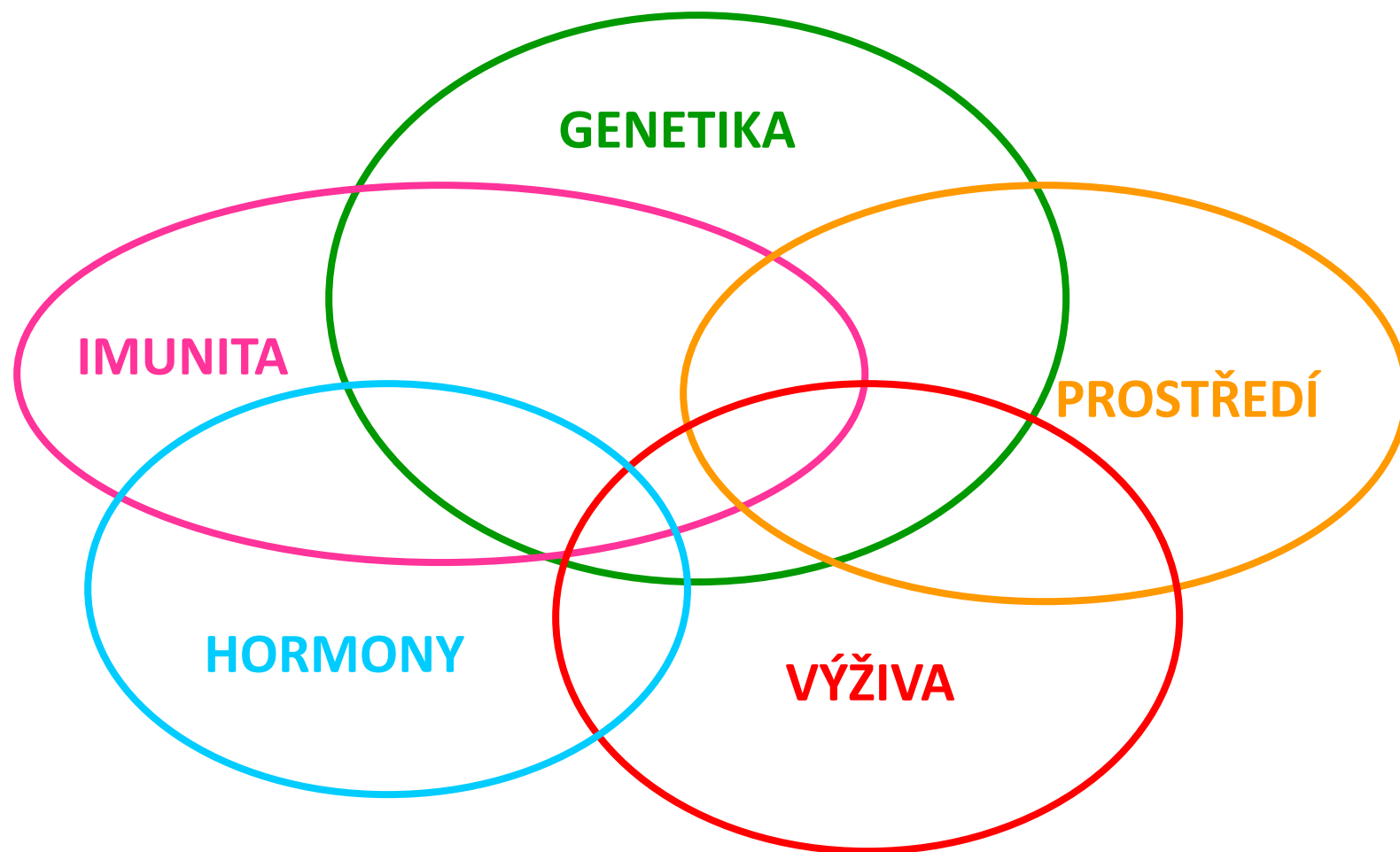
Indukované iTreg (CD3+CD4+, IL-10, TGF- $\beta$ )

vznikají při imunitní reakci, v podstatě jsou subpopulací lymfocytů Th, tlumí buňky Th1, Th2, ale i jiné buňky prostřednictvím cytokinů

# AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

- onemocnění, při kterém **autoprotilátky** nebo **autoreaktivní T-lymfocyty** vedou k poškození vlastních buněk nebo tkání
- postihují 5-7% populace, především ženy

# Kombinace faktorů podmiňujících vznik autoimunitních chorob



# IMUNOPATOGENEZE 1)

- Molekulární mimikry

Streptococcus pyogenes A- protein M -antigeny srdečních chlopní, poškození srdce u revmatické horečky

Coxsackie-virus, cytomegalovirus – glutamát-dekarboxyláza v pankreatu, diabetes mellitus 1

Klebsiella – HLA B27 – ankylosující spondylitida,

Poliovirus – receptor pro acetylcholin –myasthenia gravis

- Sekvestrované antigeny

Izolované od imunitního systému (imunologicky privilegovaná místa, např. lumen testikulárních tubulů, rohovka, přední komora oka, mozek - krevně mozková bariéra)

- Skryté epitopy antigenních molekul

konformační změny IgG po reakci s antigenem – expozice cukerných struktur na Fc-fragmentu IgG – protilátky (RF)

- Rozšiřování epitopů (v průběhu patologického procesu)

SLE, roztroušená skleróza, Crohnova choroba...

# Mikroby a autoimunitní choroby

## Molekulární (antigenní) mimikry:

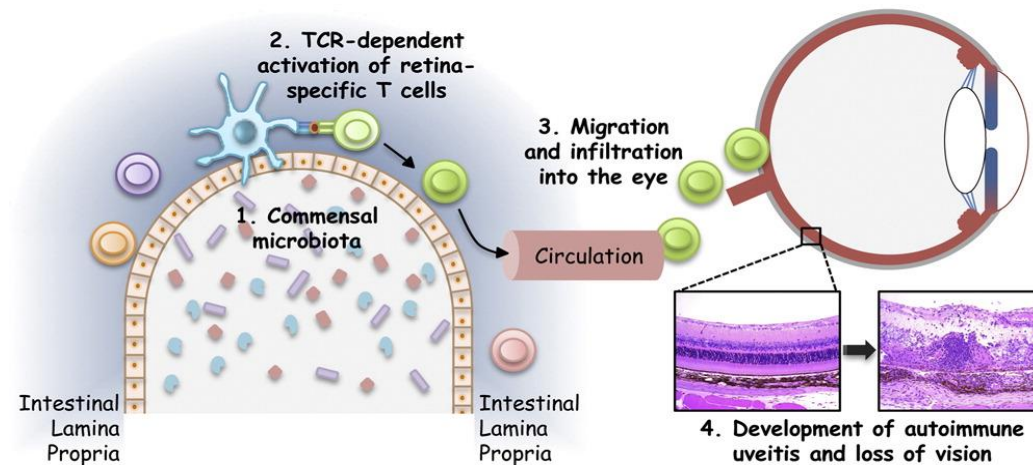
Genetická konservace klíčových molekul v průběhu evoluce zaručuje, že četné významné molekuly infekčních agens a jejich hostitele jsou si velmi podobné, v určitých doménách dokonce identické.

## Rozšiřování spektra epitopů v průběhu infekčního procesu

## Vliv střevní mikrobioty

Experimentální modely vč. bezmikrobních zvířat: vliv na zánětlivé choroby střeva, ale i na extraintestinální autoimunitní choroby (revmatoidní artritida, T1 diabetes, roztroušená skleróza, uveitida).

# Aktivace autoreaktivních lymfocytů T střevní mikrobiotou provokuje autoimunitní reakci i v imunologicky privilegovaných oblastech.



*Horai R et al: Immunity 2015; 43(2): 343-353*

# IMUNOPATOGENEZE 2)

Porucha funkce regulačních T-lymfocytů

Polyklonální stimulace lymfocytů

Aktivace lymfocytů superantigeny

# Mechanismy poškození tkání u autoimunitních chorob

## Imunoglobuliny:

- Komplement-dependentní lýza (hemolytické choroby)
- Cytotoxicita závislá na protilátkách (u orgánově specifických autoimunitních chorob)
- Interakce s buněčnými receptory (myasthenia gravis, thyrotoxikóza)
- Depozice imunokomplexů (SLE)
- Penetrace do živých buněk (?)

## Lymfocyty T:

- CD4+T lymfocyty polarizované jako Th1, Th17, prostřednictvím cytokinů (revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, diabetes I. typu)
- CD8+T lymfocyty cytotoxické způsobují přímou cytolýzu

## Zánětlivá reakce:

- Infiltrace autoimunitních lézí zánětlivými leukocyty
- Autoinflamace



# AUTOIMUNITNÍ CHOROBY

**SYSTÉMOVÉ**

**ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ**

Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.

# SYSTÉMOVÉ CHOROBY

- **Systémový lupus erythematosus (SLE)**
- **Revmatoidní artritida (RA)**
- **Dermatopolymyositida**
- **Sjögrenova choroba**
- **Systémová sklerodermie**
- **Smíšená choroba pojiva**
- **Antifosfolipidový syndrom**
- **Některé vaskulitidy**

# ORGÁNOVĚ SPECIFICKÉ CHOROBY

- **Ulcerózní kolitida**
- **Crohnova choroba**
- **Celiakie**
- **Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)**
- **Primární biliární cirhóza**
- **Primární sklerozující cholangitida**
- **Inzulindependentní DM**
- **Hashimotova thyreotidita**
- **Graves-Basedowova choroba**
- **Adisonova choroba**
- **Atrofická gastritida a perniciózní anémie**
- **Myasthenia gravis**
- **Periferní demyelinizační neuropatie**
- **Roztroušená skleróza**
- **Hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie**
- **Pemphigus**
- **a další**

# Prevalence autoimunitních chorob

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

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

## **Autoimunitní choroby: vliv pohlaví**

(Ahmed SA et al: Am J Pathol 1985, 121:531)

<b><u>choroba</u></b>	<b><u>ženy / muži</u></b>
<b>Hashimotova thyreoditis</b>	<b>25 - 50 : 1</b>
<b>Thyreotoxikóza</b>	<b>4 - 8 : 1</b>
<b>Systemový lupus erythematosus</b>	<b>9 : 1</b>
<b>Revmatická arthritida</b>	<b>2 - 4 : 1</b>
<b>Sjögrenův syndrom</b>	<b>9 : 1</b>
<b>Myasthenia gravis</b>	<b>2 : 1</b>
<b>Diabetes mellitus I. Typu</b>	<b>5 : 1</b>

# Sexuální dimorfismus

*Rozdílnost v morfologických, fyziologických, hormonálních, psychických, behaviorálních znacích a vlastnostech mezi mužem a ženou.*

- **Projevuje se sexuální dimorfismus také v imunitním systému?**
- **Jak významné jsou rozdíly v imunologické reaktivitě žen a mužů?**

# Imunopatologie u žen

**80% pacientů s autoimunitními chorobami jsou ženy,**

**více než 60% pacientů s asthma bronchiale jsou ženy,**

**na infekci virem influenzy H5N1 umírají ženy 2-6x častěji**

*(Klein S: Endocrinology 2012; 135(6): 2544-2550)*

# Autoimunitní choroby v těhotenství

- **SLE**: častější vzplanutí
- **Sclerosis multiplex**: méně relapsů
- **Revmatoidní arthritida**: během těhotenství remise, po porodu zhoršení
- **Thyroiditida**: po porodu manifestace latentních forem
- **Autoimunitní hepatitida**: v posledních dvou trimestrech zlepšení, po porodu zhoršení
- **Myasthenia gravis**: klinický průběh různý

*McCombe PA et al: Sexual dimorphism in autoimmune disease  
Current Molecular Medicine 2009; 9: 1058 -1079*



**Estrogeny** ovlivňují imunologickou kompetenci aktivací receptorů (ER), které jsou přítomny na buňkách T, B, dendritických, NK, makrofázích, neutrofilech.

**Androgeny**, podobně jako estrogeny, ovlivňují imunologickou reaktivitu aktivací receptorů, které jsou přítomny v cytoplasmě i jádru buněk imunitního systému.

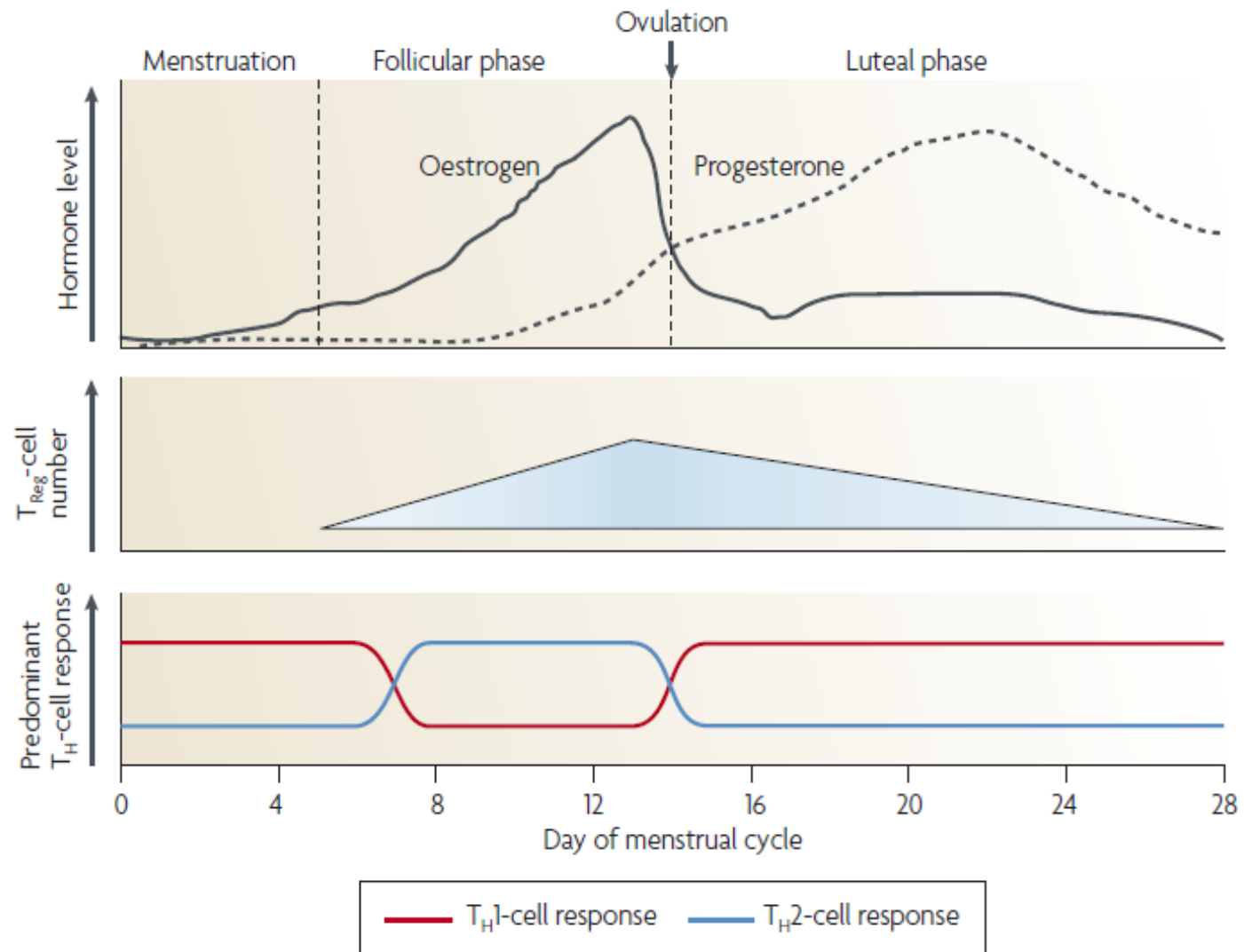
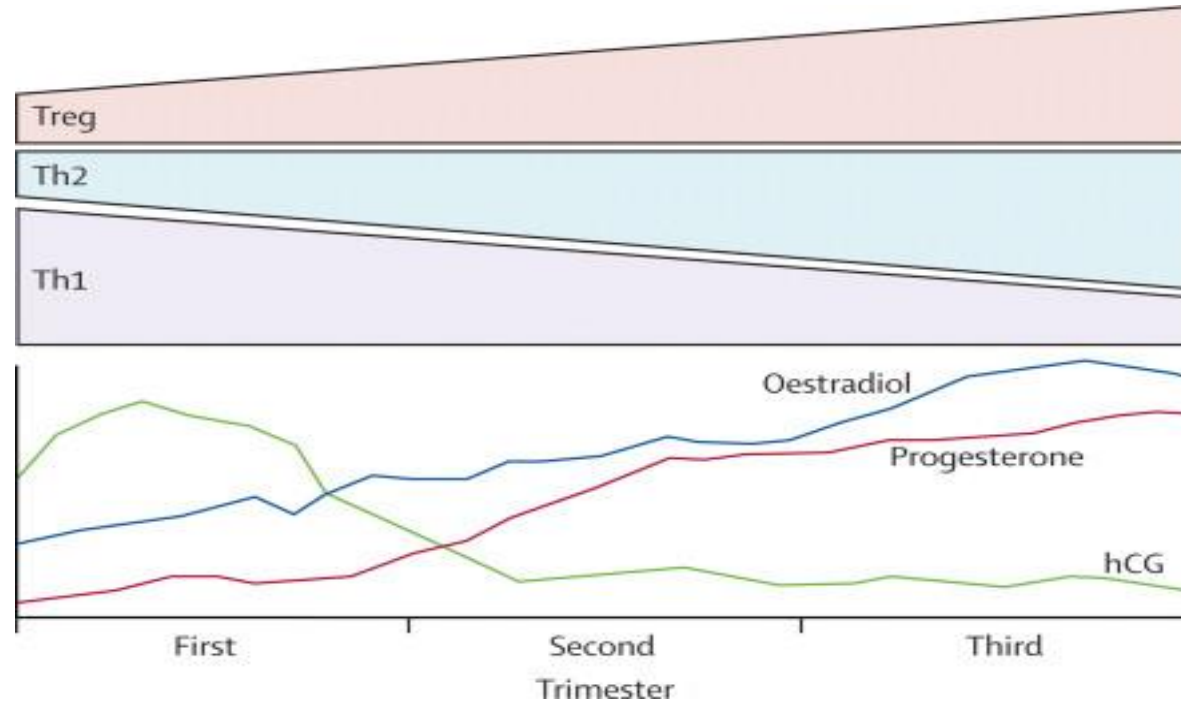


Figure 3 | Oestrogen and progesterone effects on T-cell responses during the menstrual cycle.

*(Fish EN: The X-files in immunity, Nature Rev Immunology 2008; 8: 737 – 744)*

# Hormonální změny v těhotenství ovlivňují lymfocyty T



Klein SL et al: The Lancet Infectious Diseases 2010; 10 (5): 338 – 349

# Diagnostika autoimunitních chorob

Klinický obraz

Nález autoprotilátek

Histologický nález

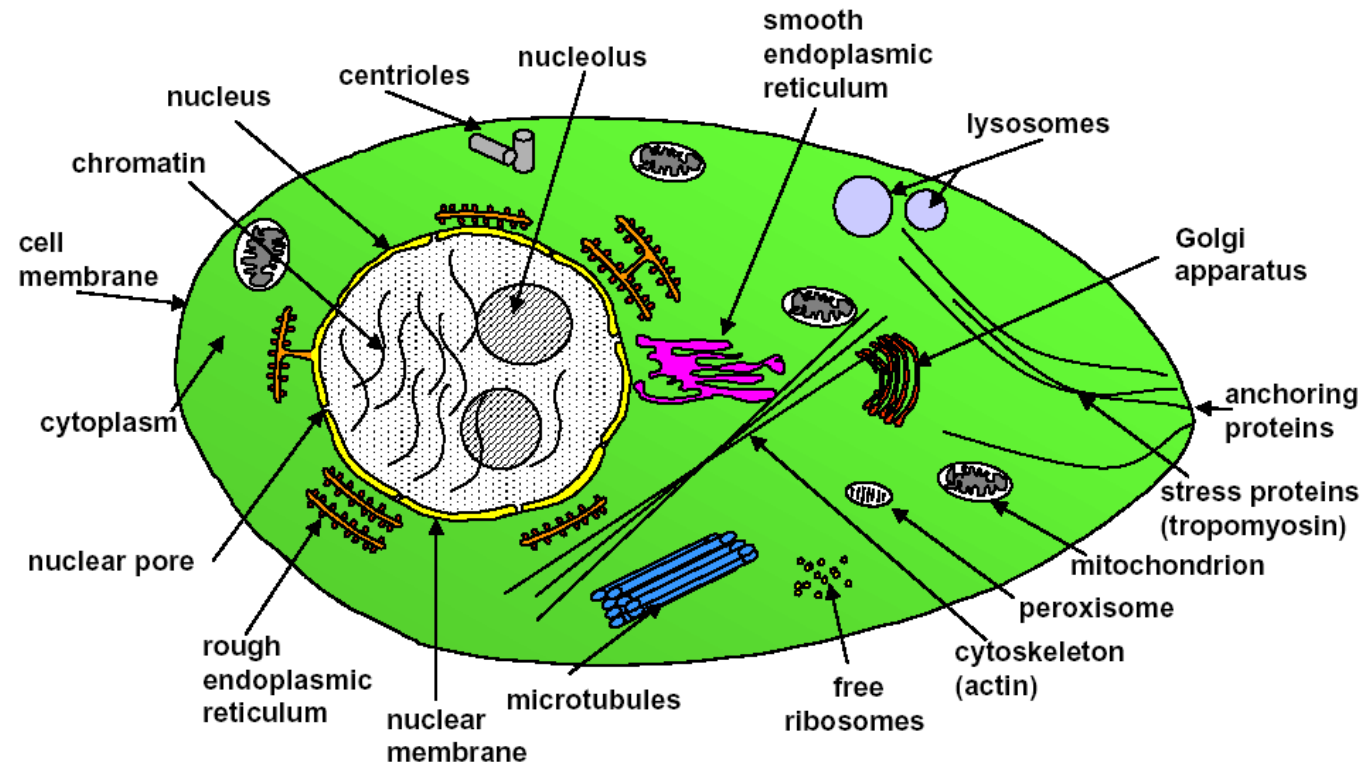
# Autoprotilátky v diagnostice autoimunitních chorob

- Poměrně často se setkáváme se stavem, kdy autoprotiátky protiátky diagnosticky využívané jsou odlišné od autoprotiátek patogenetických.
- Přítomnost řady autoprotiátek v nízkých titrech nacházíme poměrně běžně.
- Autoimunitní choroba musí mít klinické příznaky, samotná přítomnost autoprotiátek nikdy nestanoví diagnózu!

# Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- ***ELISA***
- ***NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE***
- ***IMMUNOBLOTTING***

# IMUNOFLUORESCENCE: buňky Hep-2 (human epidermoid, larynx)



*A. E. Moore, L. Sabachewsky, and H. W. Toolan  
(Cancer Res. 15: 598, 1955)*



ONEMOCNĚNÍ	PROTILÁTKY
<b>Ulcerózní kolitida</b>	Proti různým cytoplazmatickým antigenům (ANCA)
<b>Crohnova choroba</b>	Proti mannanům kvasinky <i>Sacharomyces Cerevisie</i> (ASCA)
<b>Celiakie</b>	Antigeny endomysia (tTG)
<b>Autoimunitní hepatitida (typ I, II, III)</b>	I ANA a SLA II LKM-1 III jaterní antigeny
<b>Primární biliární cirhóza</b>	AMA (M2)
<b>Primární sklerozující cholangitida</b>	ANCA
<b>Inzulinentní DM</b>	ICA protilátka proti Langerhansovým ostrůvkům GAD protilátka proti dekarboxyláze kyseliny glutamové IA2 protilátka proti tyrosinofosfatáze IAA protilátky proti inzulínu
<b>Hashimotova thyreoiditida</b>	Protilátky proti thyreoglobulinu Protilátka proti mikrosómům thyreocytů
<b>Grawes-Basedowova choroba</b>	Protilátky proti receptoru pro TSH
<b>Adisonova choroba</b>	Protilátky proti antigenům kůry nadledvin
<b>Atrofická gastritida a perniciózní anémie</b>	Protilátky proti žaludeční H+K+ ATPáze a vnitřního faktoruzodpovědného za transport vitamínu B12
<b>Myasthenia gravis</b>	Protilátky proti acetylcholinovému receptoru
<b>Periferní demyelinizační neuropatie</b>	Protilátky proti gangliosidům
<b>Roztroušená skleróza</b>	
<b>Hemolytická anémie trombocytopénie neutropenie</b>	Protilátky proti membránovým erytrocytárním antigenům Protilátky proti trombocytárním antigenům Protilátky proti membránovým antigenům neutrofilů
<b>Pemphigus</b>	Protilátky proti basální vrstvě apidermis

ZKRATKY	VYSVĚTLENÍ	METODA
ANA	antinukleární protilátky	Immunoblot, nepřímá IF
AMA	Antimitochondriální protilátky	Immunoblot, nepřímá IF
CPP	citrulinované proteiny	ELISA
RF IgG, IgA, IgM	revmatoidní faktor	ELISA
anti-SLA		ELISA
anti-LC1	liver cytosolic antigen	ELISA
anti ASGRP	asialoglykoproteinový antigen	ELISA
ACLA IgG, IgA, IgM	kardiolipin	ELISA
ANF		nepřímá imunofluorescence
anti-LKM1	liver kidney microsom	ELISA
B2GP1 IgG, IgA, IgM	B2 glykoprotein	ELISA
NUCL	nukleosomy	ELISA
U1-RNP	U1-RNP protein	ELISA
ANCA (c, p)	proti cytoplasmě neutrofilů	nepřímá imunofluorescence

<b><i>ANCA mozaika</i></b>	<b><i>při pozitivě základního testu</i></b>	<b><i>nepřímá imunofluorescence</i></b>
<b>ENA</b>	<b>extrahovatelné nukleární antigeny</b>	<b>ELISA</b>
<b>EMA</b>	<b>antiendomysální protilátky</b>	<b>nepřímá imunofluorescence</b>
<b>anti-RET</b>	<b>protilátky proti retikulinu</b>	<b>nepřímá imunofluorescence</b>
<b>anti-dsDNA</b>	<b>dvouvláknová DNA</b>	<b>ELISA</b>
<b><i>anti-ds DNA</i></b>	<b><i>při pozitivě ELISY</i></b>	<b><i>nepřímá imunofluorescence</i></b>
<b>anti-IA2</b>	<b>protilátka proti pankreatickému antigenu 2 (= tyrosinofosfatáza)</b>	<b>ELISA</b>
<b>anti-GAD</b>	<b>dekarboxyláza kys. glutamové</b>	<b>ELISA</b>
<b>anti-TTG</b>	<b>tkáňová transglutamináza</b>	<b>ELISA</b>
<b>anti-TG, anti-TPO</b>	<b>thyreoglobulin, tyreoidální peroxidáza</b>	<b>ELISA</b>
<b>SS 5x</b>	<b>anti SS A, anti SS B, Scl-70, Sm, Jo-1, histon, RNP-Sm</b>	<b>ELISA</b>
<b>anti-BMG</b>	<b>basální membrána glomerulů</b>	<b>ELISA</b>
<b>AFL IgG, IgM</b>	<b>fosfolipidy – kardiolipin, B2 glykoprotein, fosfatidyl-serin, fosfatidyl-inositol, fosfatidyl-ethanolamin, fosfatidyl-cholin, fosfatidyl-sfingomyelin</b>	<b>ELISA</b>
<b>anti-IgA</b>	<b>protilátky proti IgA</b>	<b>ELISA</b>

# Hashimotova thyreoiditida

Chronická lymfocytární thyreoiditida – hypothyreóza, štítná žláza může být zvětšená

Pomalý začátek, málo vyjádřená symptomatologie poruchy paměti a koncentrace, zimomřivost, mravenčení nohou a rukou, svalová slabost.

Biochemie: zvýšení TSH, snížení T4 event. i T3.

Imunologie: autoprotiátky proti thyreoperoxidáze v 90%+, proti thyreoglobulinu ve 40-70%+

# Gravesova-Basedowova choroba

Nejčastější manifestace je mezi 30 – 50 rokem, může se vyskytovat i adolescentů a osob nad 70 let, je 5x častější u žen.

U mladších typická symptomatologie hyperthyreózy, u starších bývá apatie, adynamie, myopatie.

Endokrinní oftalmopatie v 60%.

Pretibiální edém ve 4%.

Polyglandulární autoimunitní syndrom: vitiligo, atrofická gastritidy, adrenální insuficience, diabetes mellitus I. typu.

Průběh je s remisemi a exacerbacemi.

# Gravesova-Basedowova choroba

## Imunologie:

autoprotiilátky proti receptoru pro TSH (TRAK, TSI) – v 80-90% +

autoprotiilátky proti thyreoidální peroxidáze (anti TPO) – v 60-80% +

Biochemie: snížení TSH, zvýšení T3 a T4, v 15% případů izolované zvýšení T3!

Struma, oftalmopatie; zvýšení TK, tachykardie, fibrilace síní, zvýšené pocení, vypadávání vlasů, lomivé nehty

# SJÖGRENŮV SYNDROM

Chronické zánětlivé onemocnění charakterizované infiltrací tkání exokrinních žláz lymfocyty a plazmatickými buňkami; postiženy bývají zejména slinné a slzné žlázy

## **sicca syndrom**

- xerostomie - sucho v ústech
- xeroftalmie - nedostatek slz
- trávicí poruchy - postižení pankreatu

## **systemové projevy**

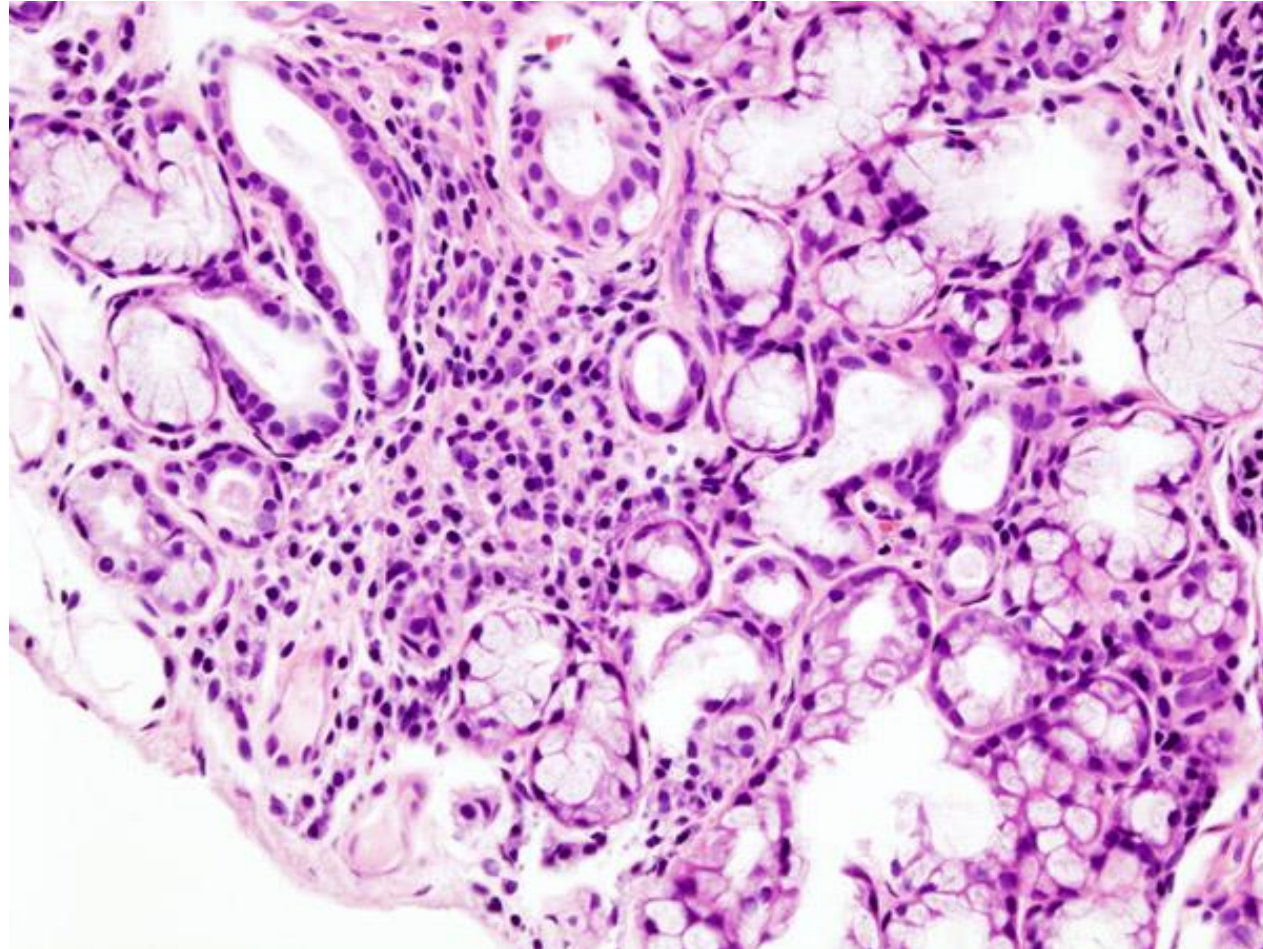
- subfebrilie, myalgie, arthralgie, neuropatie, orgánové postižení vaskulitidy

## **orální manifestace**

**zvýšený výskyt infekcí v ústní dutině (především kandidových) manifestujících se jako pseudomembranosní nebo erytematosní léze, glositida, rýhovaný jazyk, zubní kaz s neobvyklou lokalizací,  
unilaterální zvětšení příušní žlázy**

# Sjögrenův syndrom

Fokální lymfoidní infiltrace malé slinné žlázy





# diagnostika

- Klinický obraz
- Laboratoř
  - ANA
  - ENA
  - EMA
  - **Anti SS A**
  - **Anti SS B**
  - Nápadně vysoké IgM
  - Polyklonální gamapatie IgM
- Biopsie slinných žlázek a sialografie



# REVMATOIDNÍ ARTHRITIDA

- systémové autoimunitní onemocnění primárně postihující kloubní synovii
- dochází k postižení i dalších orgánů
  - **kloubní projevy**
    - bazální a střední klouby rukou - postupně vřetenovitý tvar, postup centripetálně symetrický
    - bolesti, ztráty síly, ranní ztuhlost rukou
    - únavnost, subfebrilie, úbytek hmotnosti
  - **mimokloubní projevy**
    - vaskulitida, atrofie kůže a svalů, splenomegalie, osteoporóza, amyloidóza zejména ledvin

# Laboratorní diagnostika revmatoidní artritidy

- Revmatoidní faktor (především IgM a IgG)
- Protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům (anti CCP)
- Hypergamaglobulinémie
- Vysoká sedimentace, zvýšení CRP

# Revmatoidní faktor

- Infekce: subakut.bakt endokarditida, TBC, lues, lepra, inf.mononukleóza, hepatitida, AIDS, parazit.onem., po očkování
- Systémová onemocnění
- Sarkoidóza, smíšená kryoglobulinémie, hypergamaglob. purpury, Waldenströмова makroglobulinémie , CLL, tumory
- Zdravá populace 4%, nad 60 let: až 20%

# Revmatoidní artritida



# Revmatoidní artritida

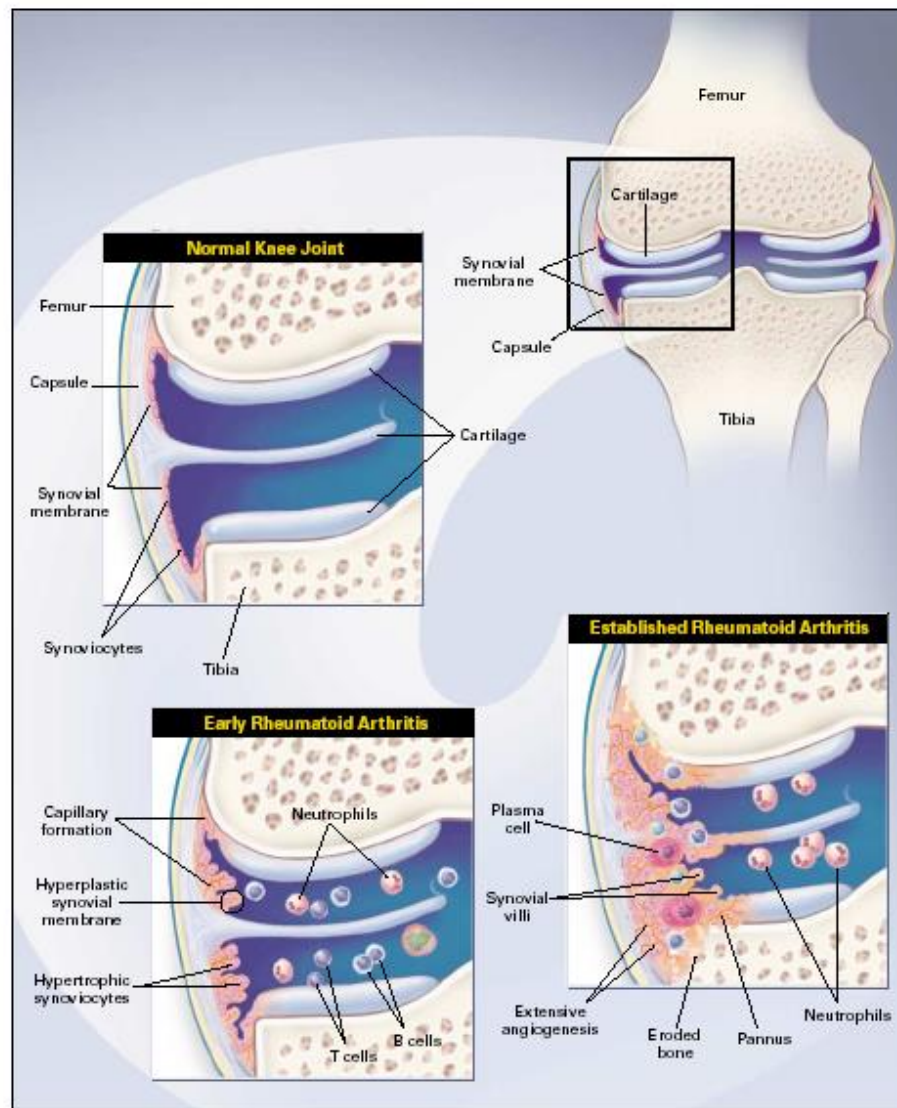


# Revmatoidní artritis





# Patologické změny v kloubech u revmatoidní artritidy





# Revmatoidní artritida: orální manifestace

- Význam orální mikrobioty, zejm. *Porphyromonas gingivalis*
- Postižení temporomandibulárního kloubu (*cca u 50% dětí s juvenilní idiopatickou artritidou, u dospělých se projevuje v pozdějších stadiích*)
- Zvýšená prevalence parodontitidy (*popisována zvýšená ztráta zubů a těžší průběh parodontitidy u pacientů s revmatoidní artritidou*)
- Asi u třetiny pacientů s revmatoidní artritidou se vyvíjí sekundární sicca syndrom

# SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES

- **Chronické zánětlivé systémové onemocnění s poruchou regulace imunity**
  - nadměrné ukládání imunokomplexů do tkání
- **Klinický obraz**
  - **klouby a svaly** – polyarthralgie, arthritis
  - **Kůže** – motýlový exantém, erytémy, urtika, vitiligo, alopecie, ulcerace sliznic
  - **Ledviny** – lupus nefritida
  - **Plíce** – lupusová pneumonitis
  - **Mozek** – migréna, deprese, psychóza
  - **Játra** - hepatitidy
  - **Srdce** – ztluštění chlopní, myokarditis

# Systemový lupus erythematodes

- Prevalence 1: 4000
- Poměr ženy: muži je 10:1
- Typická začátek mezi 20-40 let
- Vysoký výskyt u osob s deficitem prvních složek klasické cesty komplementu
- Onemocnění probíhá v atakách a remisích
- Onemocnění může být vyvoláno řadou léků: fenytoin, karbamazepin, sulfasalazin, chlorpromazin...

# diagnostika



- **Klinický obraz**
- **Laboratoř**
  - **Autoprotilátky ANA, ds DNA, ENA:**  
*imunofluorescence, ELISA, Western-blot*
  - Zvýšené IgG a IgM
  - Snížení C2, C3, C4, CH 50
  - Nízké hodnoty CRP

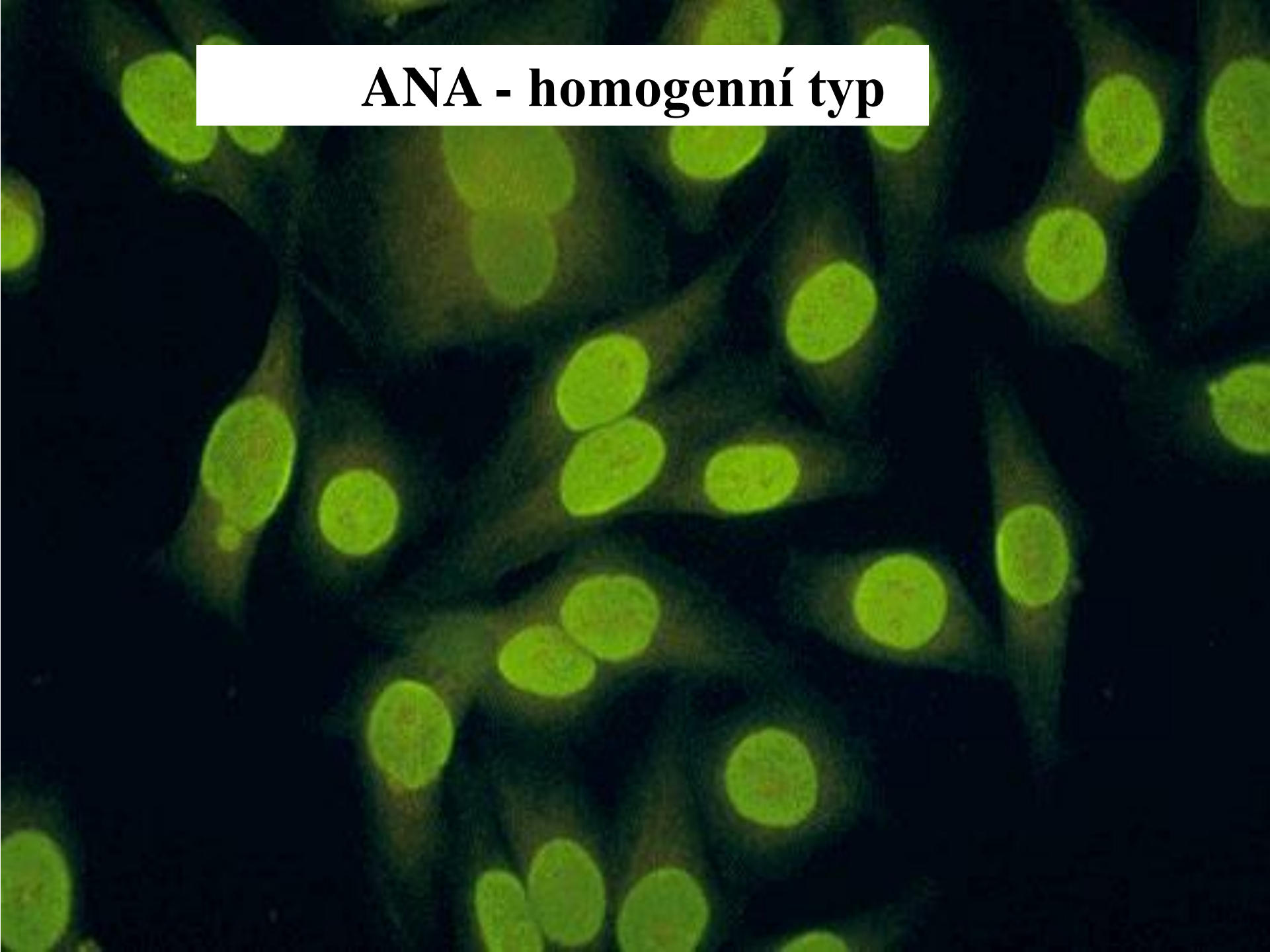
# (butterfly rash)





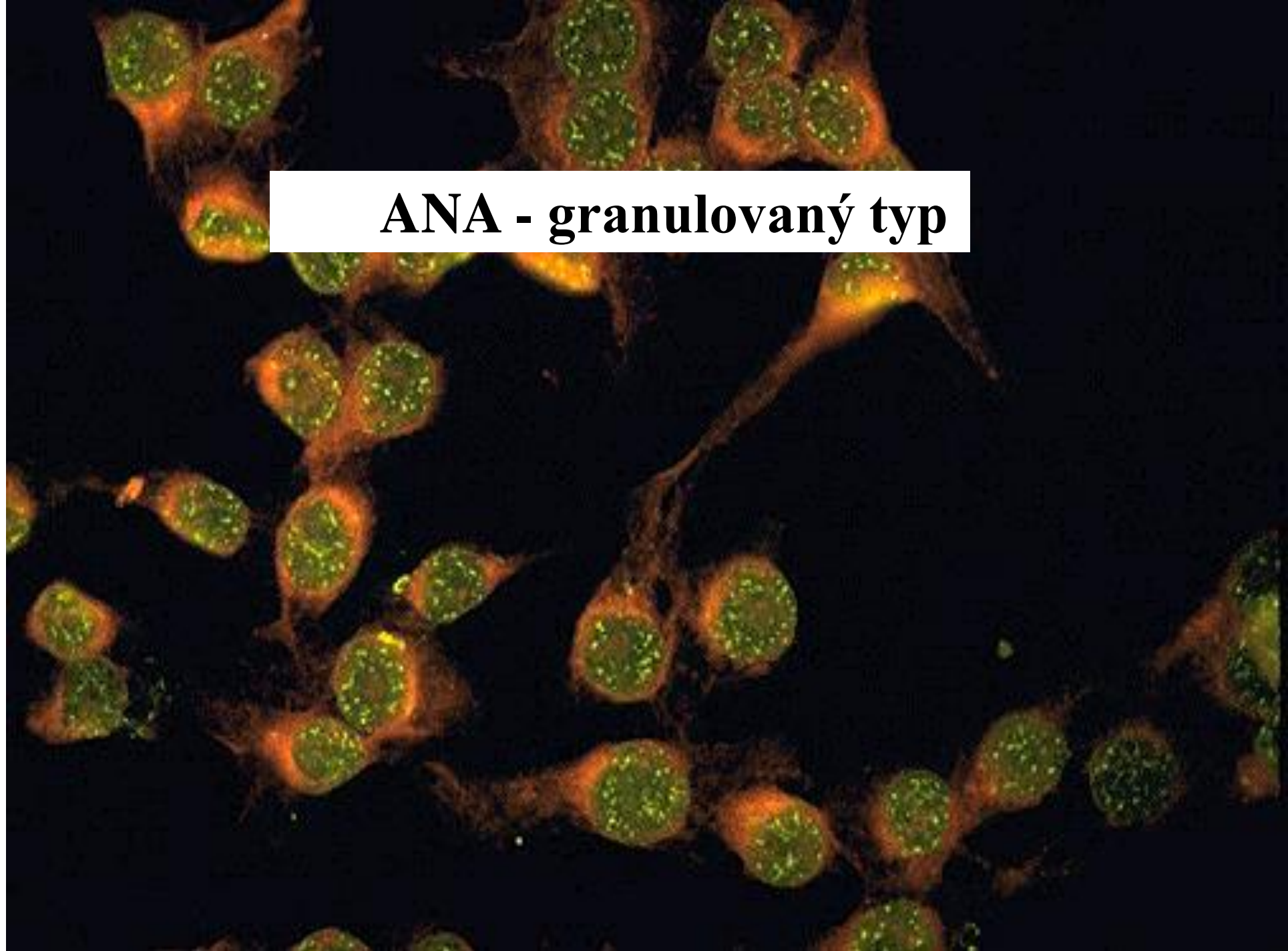


# ANA - homogenní typ



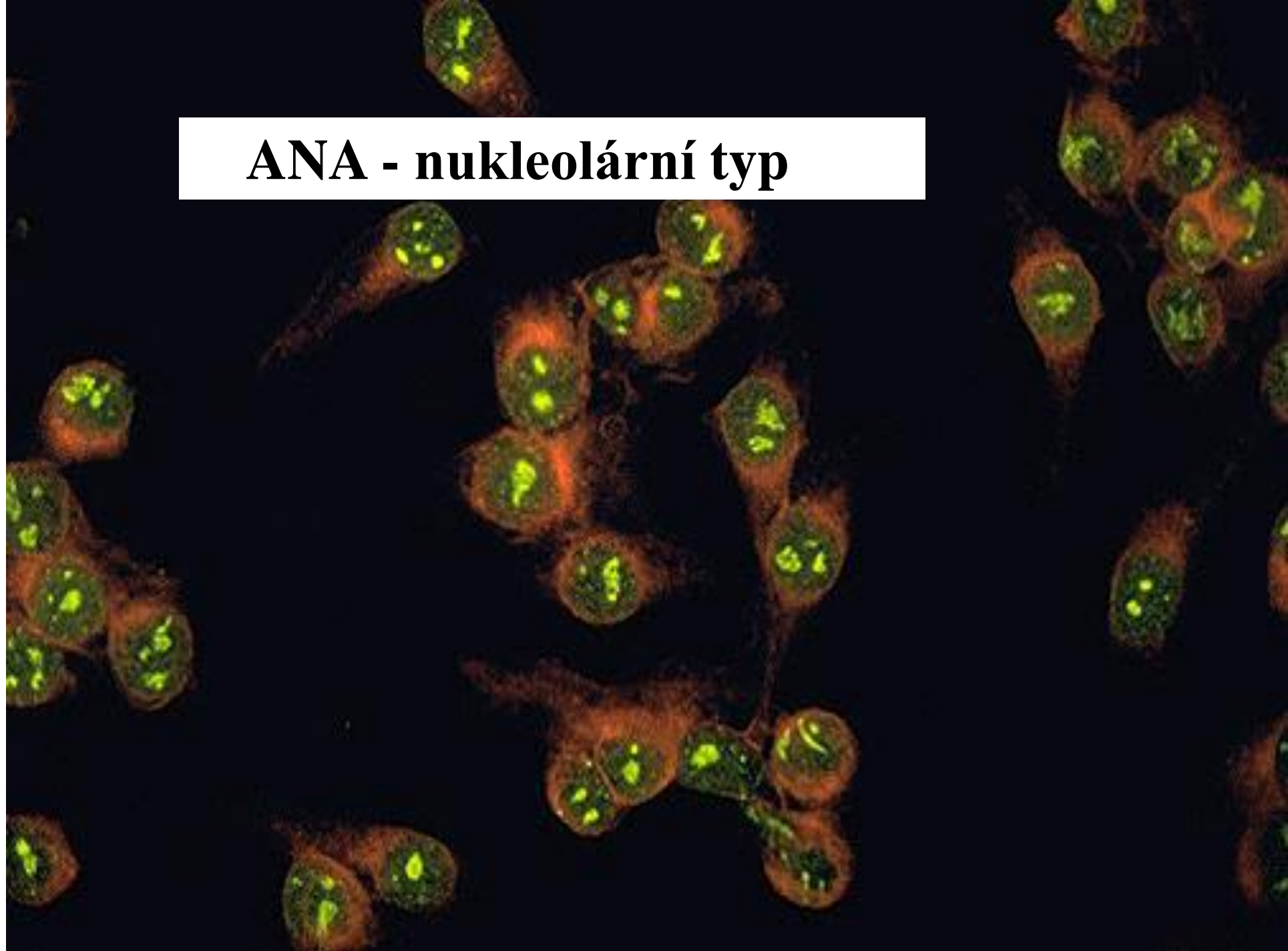


**ANA - granulovaný typ**





## ANA - nukleolární typ



# Lupus erythematosus: orální manifestace

- Léze v ústní dutině patří k nejběžnějším nálezům u pacientů se systémovým i kožním lupusem
- Klasické orální léze jsou bělavé plaky s erytémem v centru a keratotickými striemi v periferii; diagnosticky důležitá je biopsie
- Rekurentní aftózní stomatitida a orální ulcerace korelují s aktivitou choroby
- Pacienti se systémovým režimem imunosupresivní léčby jsou zvýšeně vnímaví k infekcím; virové i houbové infekce v ústní dutině jsou časté

# WEGENEROVA GRANULOMATÓZA

## Nekrotizující granulomatózní vaskulitida

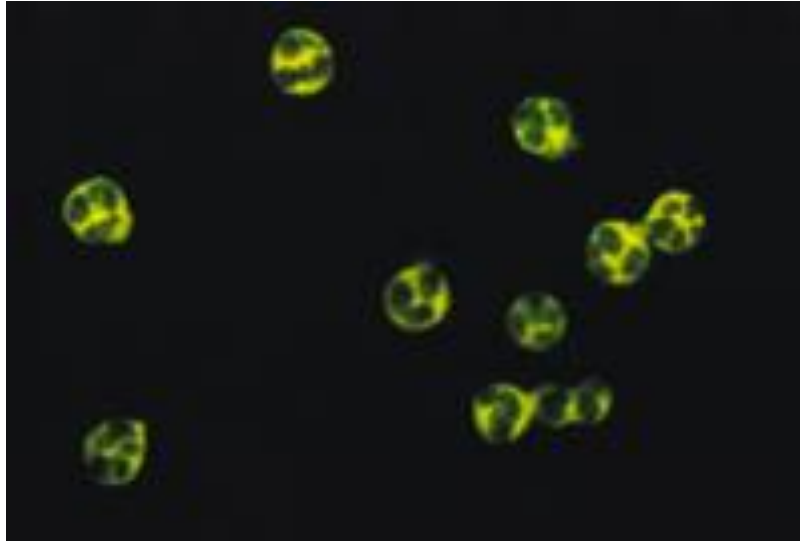
### Klinický obraz:

- **Celkové příznaky** – horečka, úbytek tělesné hmotnosti, anorexie, noční pocení, únava, ...
- **Lokální příznaky**
  - HCD – trvalá bolest v krku, nosní obstrukce, destrukce nosní přepážky, sinusitidy, otitidy
  - DDC – kašel, dušnost, bolest v krku, hemoptýza
  - Postižení ledvin - mikroskopická glomerulární erythrocyturie (deformované erythrocyty) s malou či střední proteinurií do 3g/24h, později až pokles renálních funkcí vedoucí až ke selhání ledvin
  - Postižení dalších orgánů

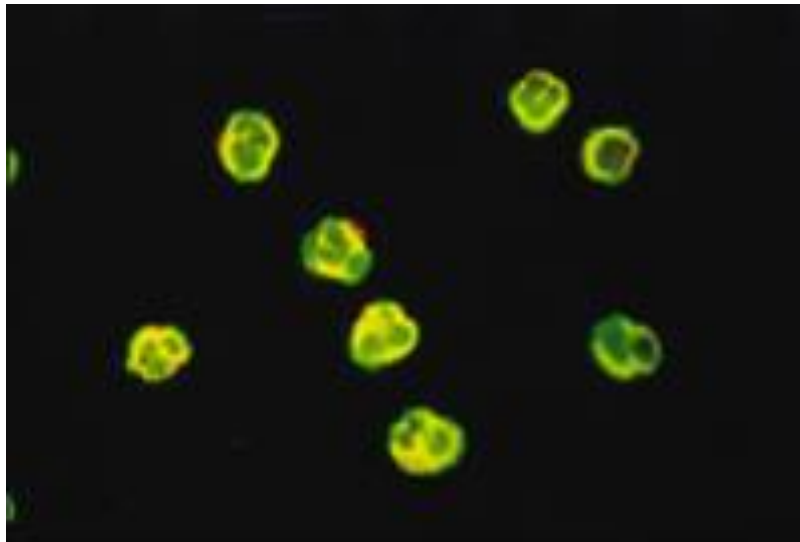
# diagnostika

- **Klinický obraz**
- **Laboratoř**
  - **Pozitivní cANCA typu C (reagují s proteinázou 3 – enzym primárních granul neutrofilů) – pozitivita při 60-90% aktivní systémové WG**
  - FW a CRP
  - anémie
  - Leukocytóza
  - Trombocytóza
  - Hematurie v močovém sedimentu
- **Biopsie**
  - Granulomatózní nekrotizující vaskulitida malých a středních vén
  - Fokálně segmentální glomerulonefritida





c - ANCA



p - ANCA

# Léčba autoimunitních chorob

- **Nahrazení funkce postiženého orgánu** – substituce inzulinem, hormony štítné žlázy, parenterální aplikace vitamínu B12
- **Protizánětlivá léčba** - v lehkých případech u chorob asociovaných s výrazným zánětem („kolagenózy“) je možné podávat „klasické“ protizánětlivé léky – nesteroidní antiflogistika, antimalarika, protizánětlivé dávky steroidů. Výrazně účinnější je blokáda prozánětlivých cytokinů monoklonálními protilátkami.
- **Imunosupresivní léčba** – je základem léčby závažných autoimunitních chorob.
- Indukce imunitní tolerance – zatím všechny klinické pokusy selhaly.

# Registrovaná imunosupresiva, mechanismus účinku

- Glukokortikoidy: *ovlivnění exprese genů*
- Cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát: *ovlivnění metabolismu DNA*
- Cyklosporin, takrolimus, sirolimus: *vazba na imunofiliny*
- Monoklonální protilátky: rituximab (*proti CD20 lymfocytů B*), infliximat, adalimumab (*proti TNF alfa*), anakinra (*proti IL-1*), brodalumab (*proti IL-17*), natalizumab (*proti alfa4 integrinu*), ekulizumab (*proti C5 složce komplementu*) .....
- Intravenosní imunoglobuliny: *ovlivnění buněk imunitního systému*

# Imunologie nemocí parodontu

## Gingivitis

chronická marginální gingivitis (zánětlivá reakce na přítomnost plaků)

## Parodontitis

chronická zánětlivá nemoc parodontu (důsledek imbalance mezi imunitními mechanismy, především zánětlivé reaktivity, a přítomností parodontopatických mikroorganismů a jejich toxinů)



# Imunologie nemocí parodontu

## Mikroorganismy

*Porphyromonas gingivalis,*

*Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans*

## Cytokiny

IL-1, 6, 18

IL-10, 11

IL-17

**Lymfocyty T** (převažují u gingivitid)

**Lymfocyty B a plasmocyty** (převažují u parodontitid)

**Imunologická podstata nemocí parodontu zatím není zcela objasněna, ale o významné (hlavní?) roli imunologických mechanismů se u nich nepochybuje.**

# IMUNOLOGIE V ONKOLOGII

# Relativní výskyt maligních nádorů

*(Mak a Saunders, 2008)*

- „Hematopoetické“ (8-10%)
  - Lymfomy (57%)
  - Leukemie (29%)
  - Plamacytomy (myelomy) (14%)
- Ostatní (90-92%)
  - Karcinomy
  - Sarkomy

# NÁDOROVÉ ANTIGENY

## Specifické pro tumory

*(Tumor-specific transplantation antigens: **TSTA**)*

- produkty mutovaných genů (nové proteiny, cukry..)
- idiotypy myelomů a lymfomů

# NÁDOROVÉ ANTIGENY

Vyskytující se u tumorů (spojené, přidružené)

*(Tumor-associated transplantation antigens: **TATA**)*

**CEA** – fetální játra, kolorektální karcinom

**MAGE-3**, GAGE-1,2, BAGE – normální testes, melanom

**AFP** – fetální sérum, karcinom jater

**Her2/neu** – různé buňky, mamární karcinom

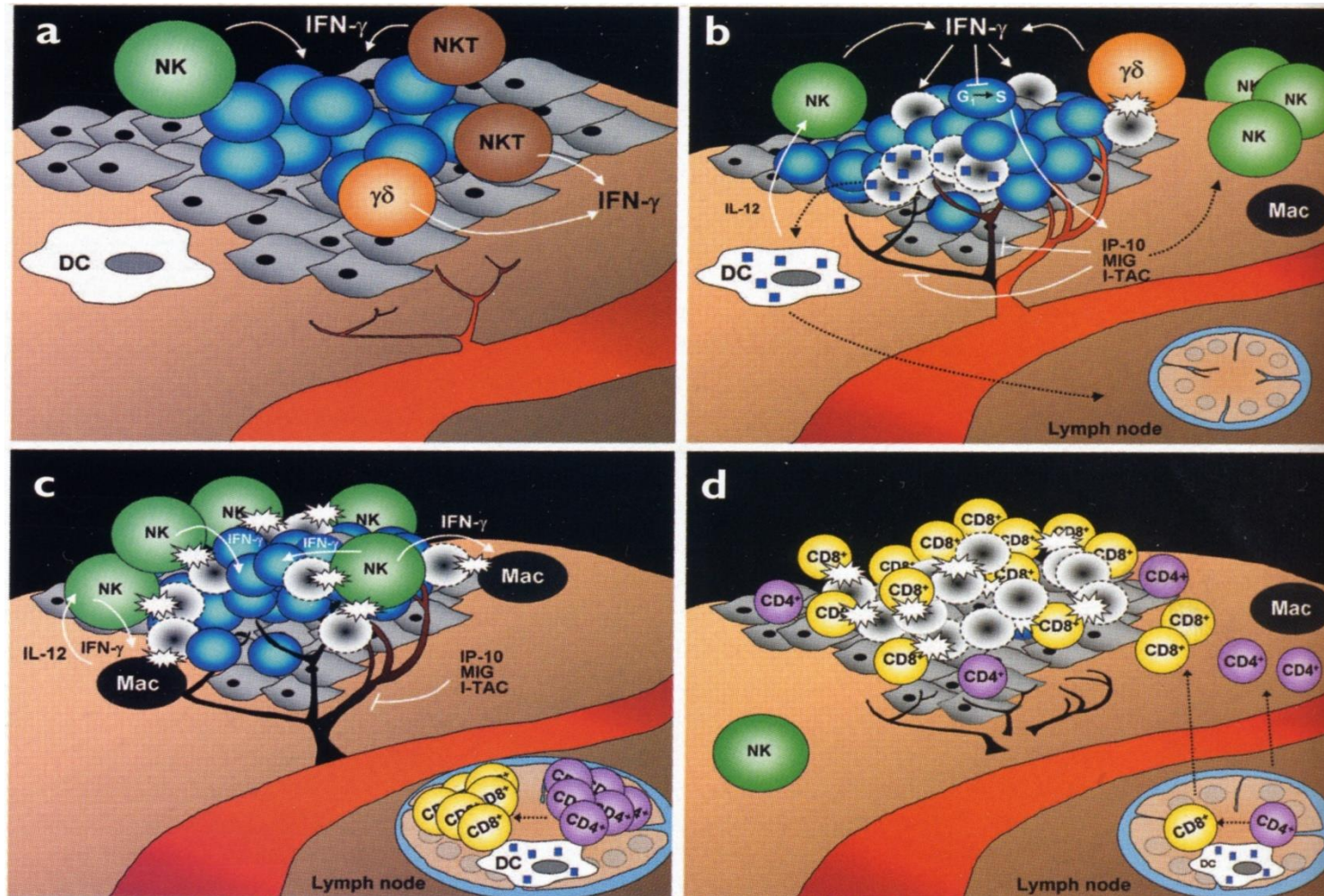
# Imunitní systém a maligní nádor

## Imunologická úprava nádoru (cancer immunoediting):

Imunologická ostraha (immunological surveillance) – **eliminate** maligně transformovaných buněk.

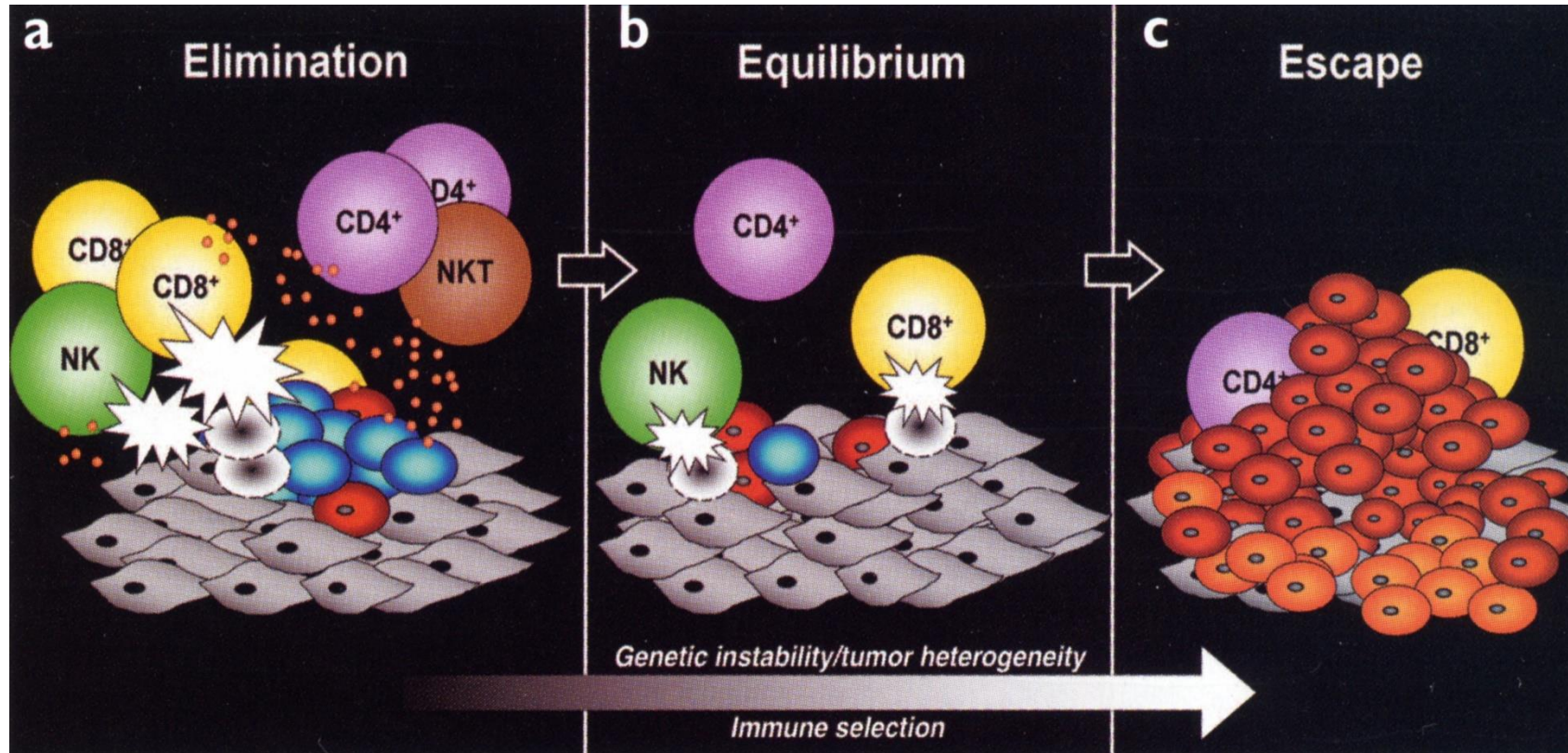
Vytvoření **rovnováhy** mezi imunitním systémem a nádorem, selekce rezistentních mutantů.

**Únik** maligních buněk před imunitními reakcemi.



**Imunologická eliminace maligních buněk**  
 (Dunn GP et al.: Nature Immunology 2002; 3: 991-998)





## Cancer immunoediting

Dunn GV, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD:  
Nature Immunology 2002; 3:991-998



# Imunitní reakce na nádorové buňky

- Akutní zánět

DAMP nádoru – prozánětlivé cytokiny, ROI, RNI destrukce nádorových buněk, útlum angiogenese a metastatické schopnosti

- Buňky NK

- Buňky NKT

- T-lymfocyty  $\gamma/\delta$ ,  $\alpha/\beta$

- Lymfocyty B

## Nejdůležitější obranné mechanismy nádorů proti útoku imunitního systému

- Antigenní variabilita (ztráta nebo alterace TSTA a TATA)
- Zvýšená exprese neklasických MHC I (blok NK- buněk)
- Nízká exprese HLA-I antigenů (blokáda CTL)
- Exprese FasL - indukce apoptózy Tc buněk
- Inhibice funkce dendritických buněk
- T-reg inhibice protinádorové reakce T-lymfocytů
- Produkce imunosupresivních cytokinů (TGF- $\beta$ , IL-10)
- “Enhancement” efekt protinádorových protilátek

# Monoklonální gamapatie

Důsledek neregulované proliferace jednoho klonu plasmatických buněk tvořících homogenní imunoglobulinové molekuly – „paraprotein“.

„Benigní“: MGUS

Maligní: myelom (plasmacytom)

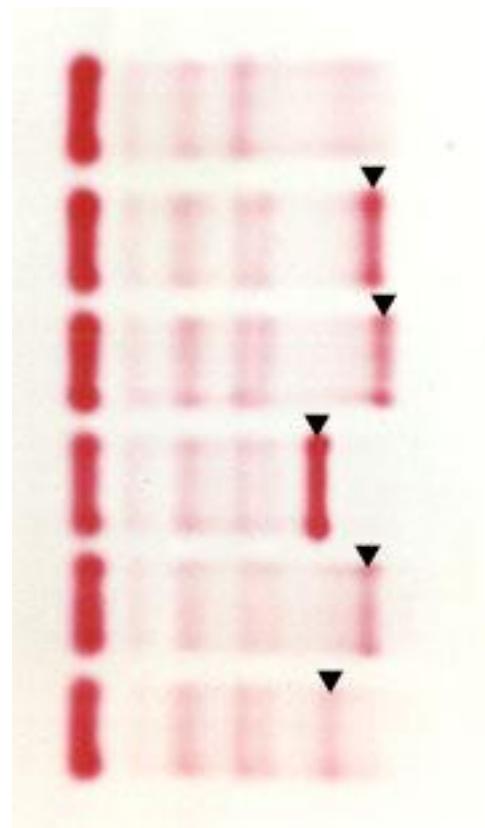
(tvoří asi 14% všech hematopoetických malignit)

# Definice monoklonální gamapatie

**Biochemická definice:** přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči (M-Ig)

**Klinická definice:** Onemocnění či stav patofyziologicky související s klonální proliferací lymfoidní řady B diferencujících se v plasmocyty projevující se přítomností monoklonálního Ig v séru a patologickými lezemi především ve skeletu

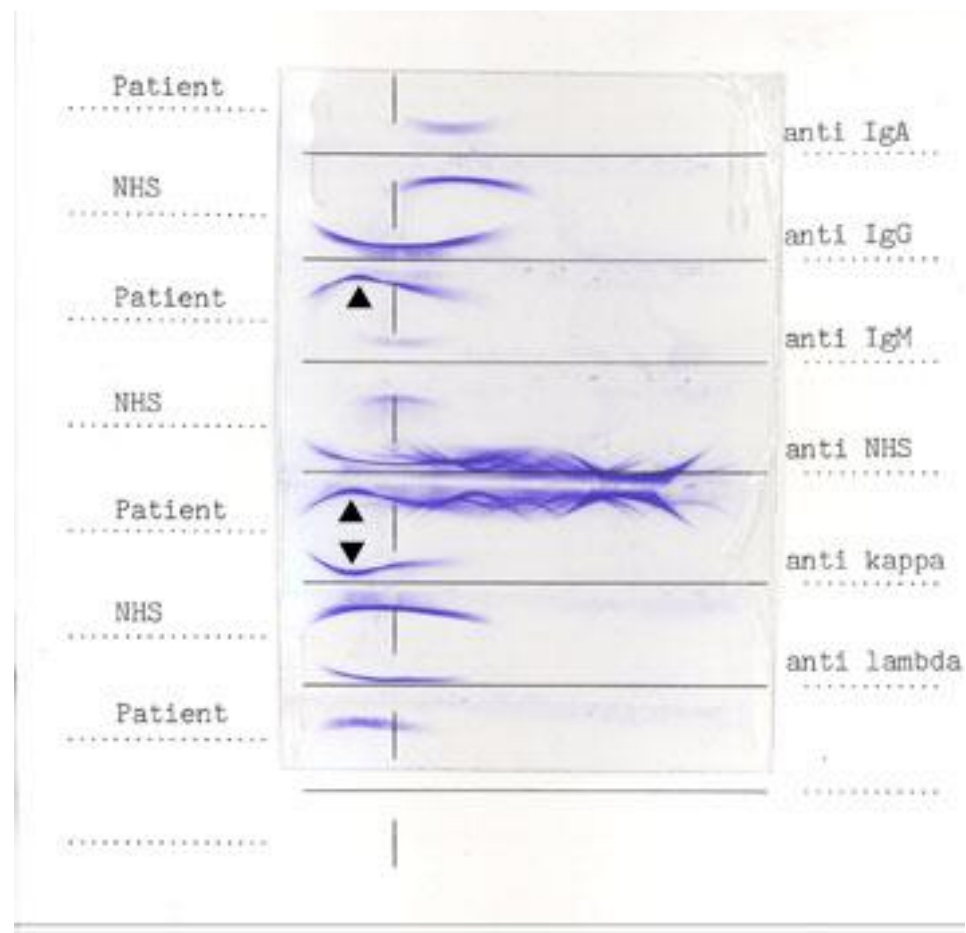
# Elektroforéza – obraz monoklonálního Ig



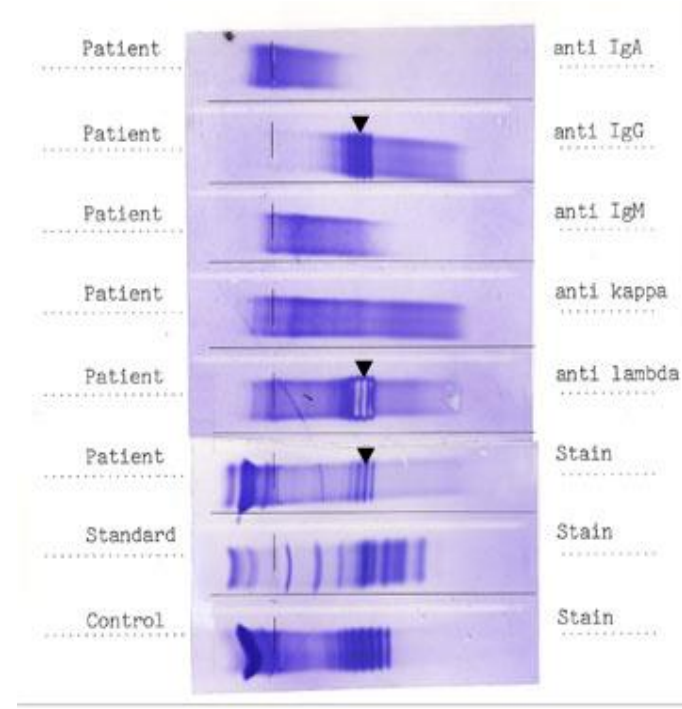
# Imunoelektroforéza

(antisérum IgG)

(IgG  $\kappa$ )



# Imunofixace ( IgG $\lambda$ )



# Lymfomy

(tvoří asi 57% všech hematopetických malignit)

Solidní nádory vycházející z maligní transformace jednoho lymfocytu. Lokalizovány většinou v lymfatických uzlinách, též ve slezině nebo thymu. Mohou být i v difusních lymfatických tkáních, např. v GALT, pak se nazývají extranodální.

**Hodgkinský lymfom (HL, cca 12,5%)**

**Non- Hodgkinský lymfom (NHL, cca 44,5%)**



# Hodgkinský lymfom

V lymfatické uzlině je několik velkých mnoho- jaderných buněk (*buňky Reed-Sternbergovy*), které jsou maligně transformované lymfocyty B, zbytek tumorové masy je tvořen tzv. reaktivním infiltrátem z netransformovaných lymfocytů, fibroblastů a jiných buněčných elementů.

Postihuje především mladé pacienty (15-35 let), zvl. mužského pohlaví

# Nehodgkinské lymfomy

- Skupina heterogenních nádorů (subtypy z B- i T-buněk).
- Nádorová masa je tvořena prakticky výhradně maligními lymfoidními buňkami.
- Vyskytuje se především u starších osob (65 let) ale významný počet je i u osob mezi 30-40 lety). Burkittův lymfom je vázán na EBV, je u dětí.

# Leukemie

(tvoří asi 29% všech hematopoetických malignit)

- „Tekuté nádory“ krve, pocházejí z maligně transformovaných prekursorů hematopoetických prekursorů v kostní dřeni nebo zralých hemato-poetických buněk v krvi. Mohou být lymfoidní, myeloidní, akutní, chronické.
- V dětském věku je nejčastější akutní lymfoblastická (75%) a myeloidní (20%) leukemie.
- U dospělých se nejčastěji vyskytuje chronická lymfatická leukemie (35%).

# Imunologická diagnostika nádorů

- „Onkomarkery“
  - Alfa-feto protein (Ca jater)
  - CEA (Ca colon)
  - SPA (Ca prostaty)
- Monoklonální imunoglobulin (paraprotein)
- Diferenciační antigeny na buňkách malignit lymfatického systému
- Průkaz klonality
- (Nález senzibilizovaných T-lymfocytů)

# Imunologická léčba maligního bujení

- Imunomodulační cytokiny (IFN- $\alpha$ , IL-2)
- Indukce zánětu se stimulací Th1 buněk - BCG vakcína
- Léčba monoklonálními protilátkami (anti-CD20, anti-HER2 ....)
- GVLR po alogenní transplantaci kostní dřeně
- LAK a TIL buňky
- Imunizace nádorovým antigenem v dendritických buňkách, imunizace proti onkogenním virům

THE NOBEL PRIZE  
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2018

Illustrations: Niklas Elmehed



James P. Allison • Tasuku Honjo

“for their discovery of cancer therapy by inhibition  
of negative immune regulation”

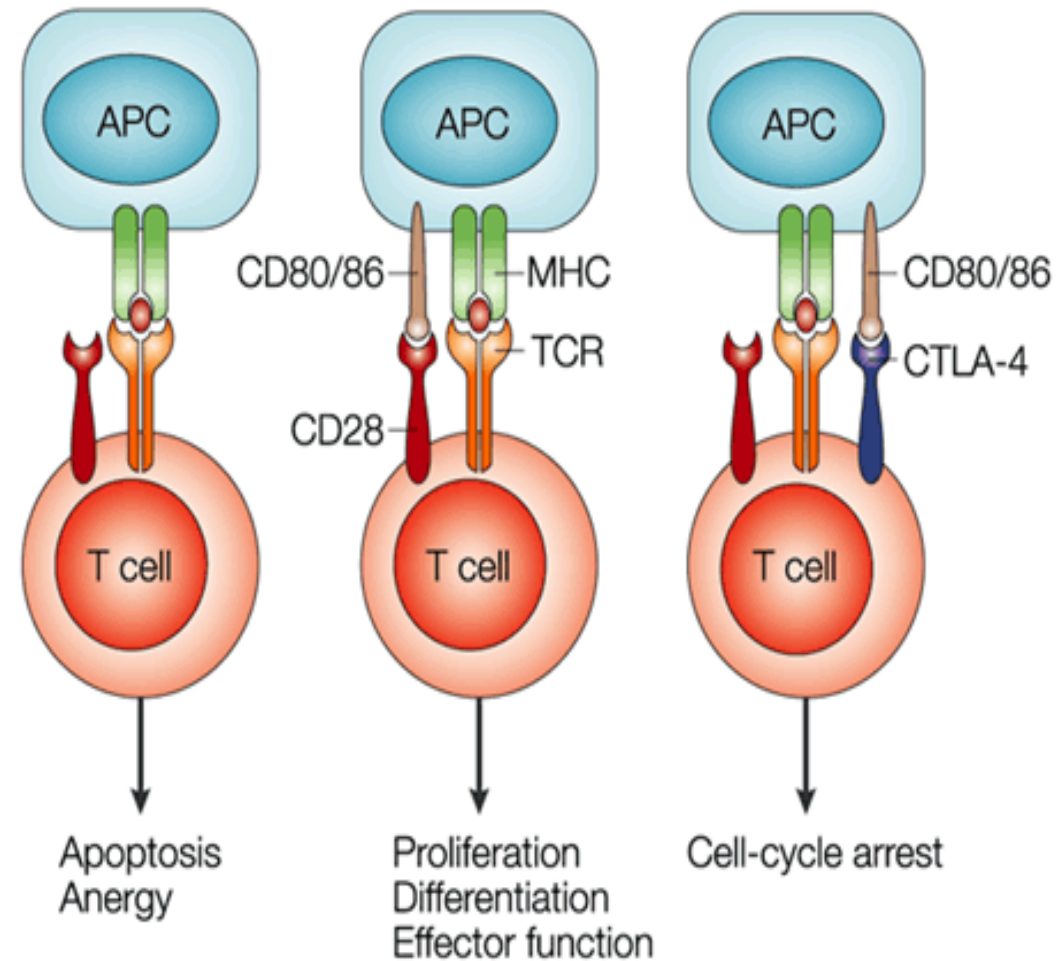
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

Za výzkum check-pointů imunitní odpovědi a jejich využití v protinádorové imunoterapii  
James P. Allison – výzkum CTLA4, příprava ipilimumabu, Tasaku Honjo – objev a výzkum PD-1

# CTLA-4

- Exprimován hlavně na povrchu aktivovaných Th buněk.
- CTLA-4 je i na lymfocytech Treg, může být důležitý pro jejich funkci.
- Obdobně jako kostimulační molekula CD28 se váže na ligandy CD80 and CD86, (B7-1 and B7-2) na buňkách předkládajících antigen (APC)
- CTLA-4 se váže na své ligandy, vytrhává je z membrány APC a internalizuje je procesem zvaným transendocytóza, což vede ke snížené schopnosti aktivovat T- lymfocyty.
- **Ipilimumab** – monoklonální protilátka blokující funkci CTLA-4 – je používání ke „stimulaci“ imunitní odpovědi při imunoterapii některých nádorů.
- **Abatacept** – fúzní protein IgG+CTLA-4 – váže se na CD80/86, tím zabraňuje aktivaci T-lymfocytů, používá se jako imunosupresivum.

# Vazba CTLA-4 na CD80/86 vede k inhibici funkce T-lymfocytů





# PD-1

*(Programmed cell death protein-1)*

- Exprimován na aktivovaných T-lymfocytech ( též B-lymfocytech, makrofázích)
- Vazba na ligandy (PD-L1, PD-L2, , které jsou exprimovány např. na aktivovaných makrofázích, granulocytech, dendritických buňkách) vede k apoptóze antigen-specifických T-lymfocytů.
- Jedná se důležitý check-point v regulaci funkce T-lymfocytů
- PD-L1 je exprimován na řadě nádorových buněk.
- Monoklonální protilátky proti PD-1 (např. **nivolumab**) jsou využívány v imunoterapii nádorů.

# Nádorová choroba vede i k imunodeficienci

Maligní procesy i protinádorová terapie tlumí aktivitu imunitního systému – příčiny jsou různorodé, zasaženy jsou mechanismy vrozené i získané imunity.

*Důsledkem je snížení odolnosti vůči infekčním agens.*

Objektivní posouzení schopnosti imunologické reaktivity pacientů s nádorovou chorobou je žádoucí jak vzhledem k infekčním komplikacím, tak vzhledem k účinku imunoterapie.