

Poruchy imunitních reakcí.
Alergie.
Autoimunitní choroby.

Markéta Hermanová

■ **Nespecifická imunita:**

- Mechanické bariéry (mukociliární aparát dýchacích cest,...)
- Sekreторické 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): produkce cytokinů → aktivace makrofágů, stimulace B lymfocytů
 - CD8 + T (cytotoxické): zabití infikované buňky
- dendritické buňky (antigen prezentující buňky – APCs)
- NK
- makrofágy

■ Tkáně

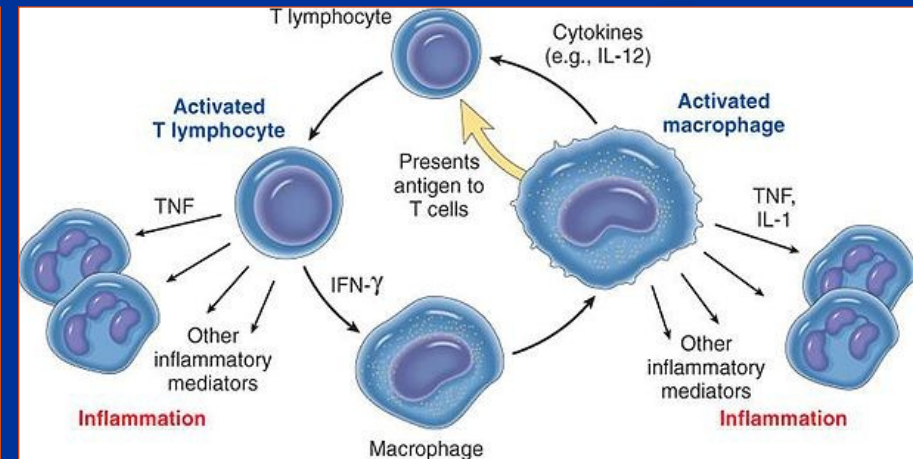
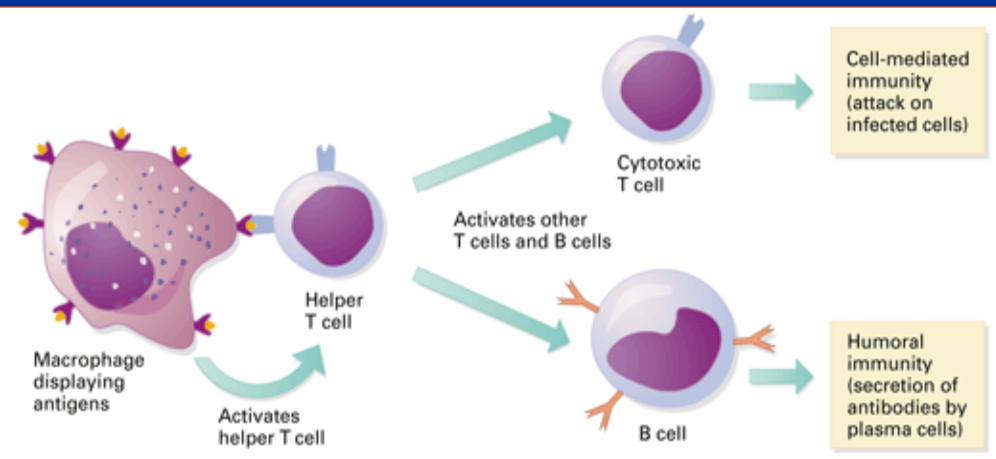
- Centrální (primární) lymfatické orgány – kostní dřeň a thymus
- Periferní (sekundární) lymfatické orgány

■ 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)

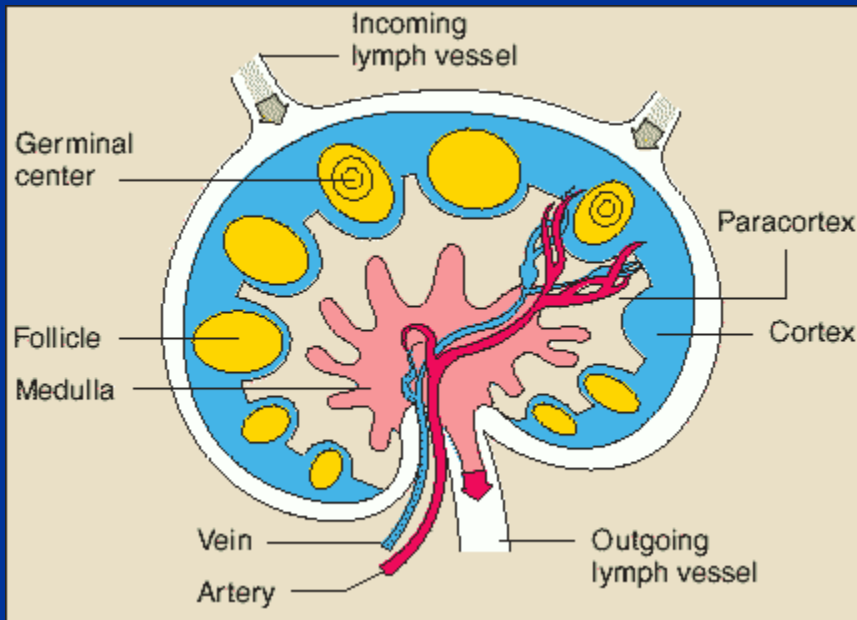
- vzájemná stimulace makrofágů a T-ly
 - makrofágy: IL-12
 - aktivované T-ly: IFN γ



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

Stavba lymfatické uzliny

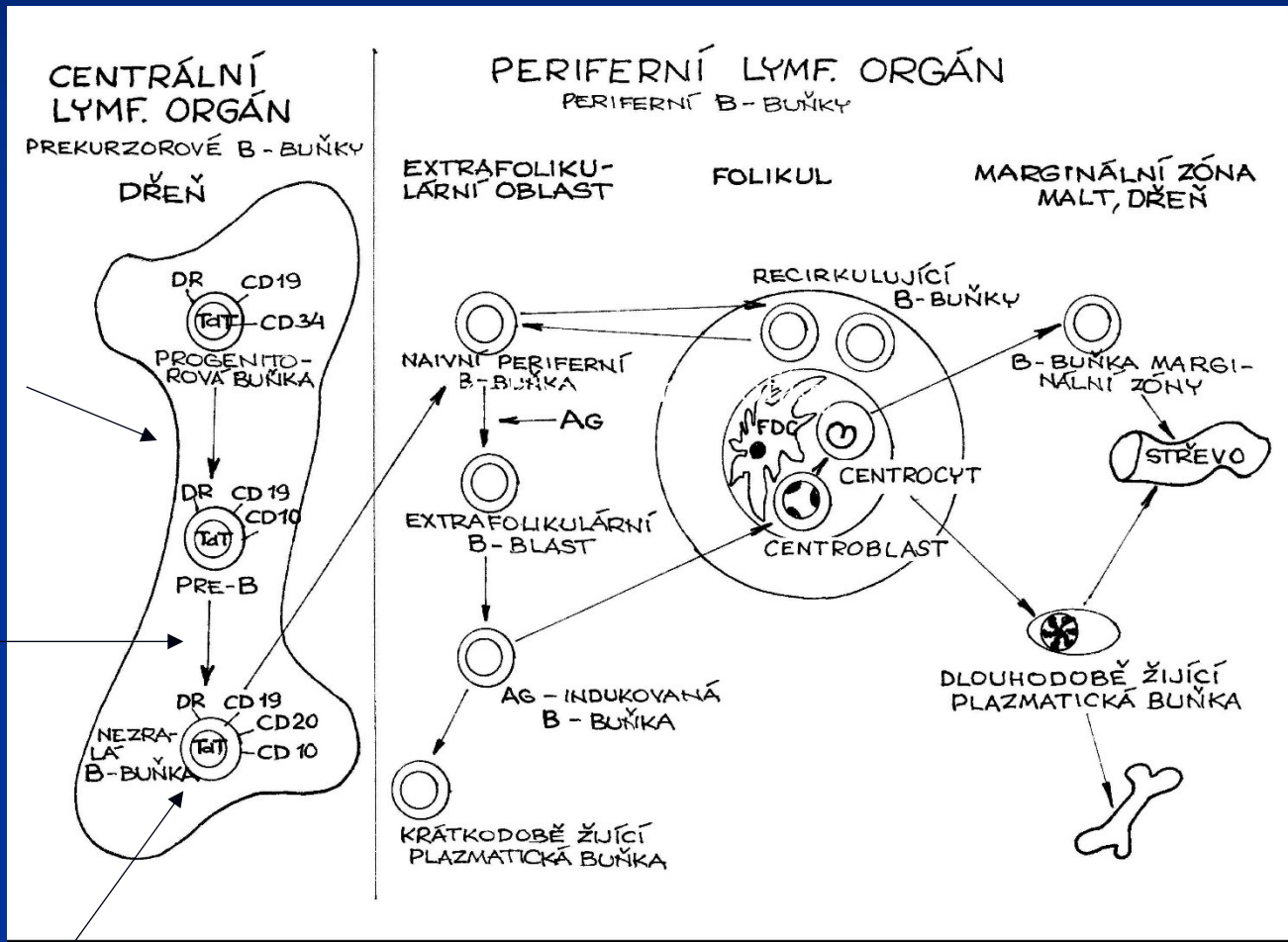


- B oblast lymfatické uzliny: korové folikly
(APC: folikulární dendritické buňky)
- T oblast lymfatické uzliny: parakortex
(APC: interdigitující retikulární buňky)
- Dřeň: provazce lymfatické tkáně (plazmocyty, lymfocyty) a dřeňové sinusy

Funkční organizace imunitní odpovědi

- Antigen prezentující buňky: „zpracování“ antigenu a prezentace lymfocytům
- Produkce protilátek B-buňkami – plasmocyty (spolupráce APC, B lymfocytů a Th):
 - Selekcce klonů silně antigen afinitních
 - Diferenciace směrem k paměť'ovým buňkám a plasmocytům
 - Rozmnožení B-buněk schopných vytvářet specifické protilátky
- Buněčná imunita zprostředkovaná T buňkami (cytotoxicita, opožděná hypersenzitivita)

Diferenciace B lymfocytu

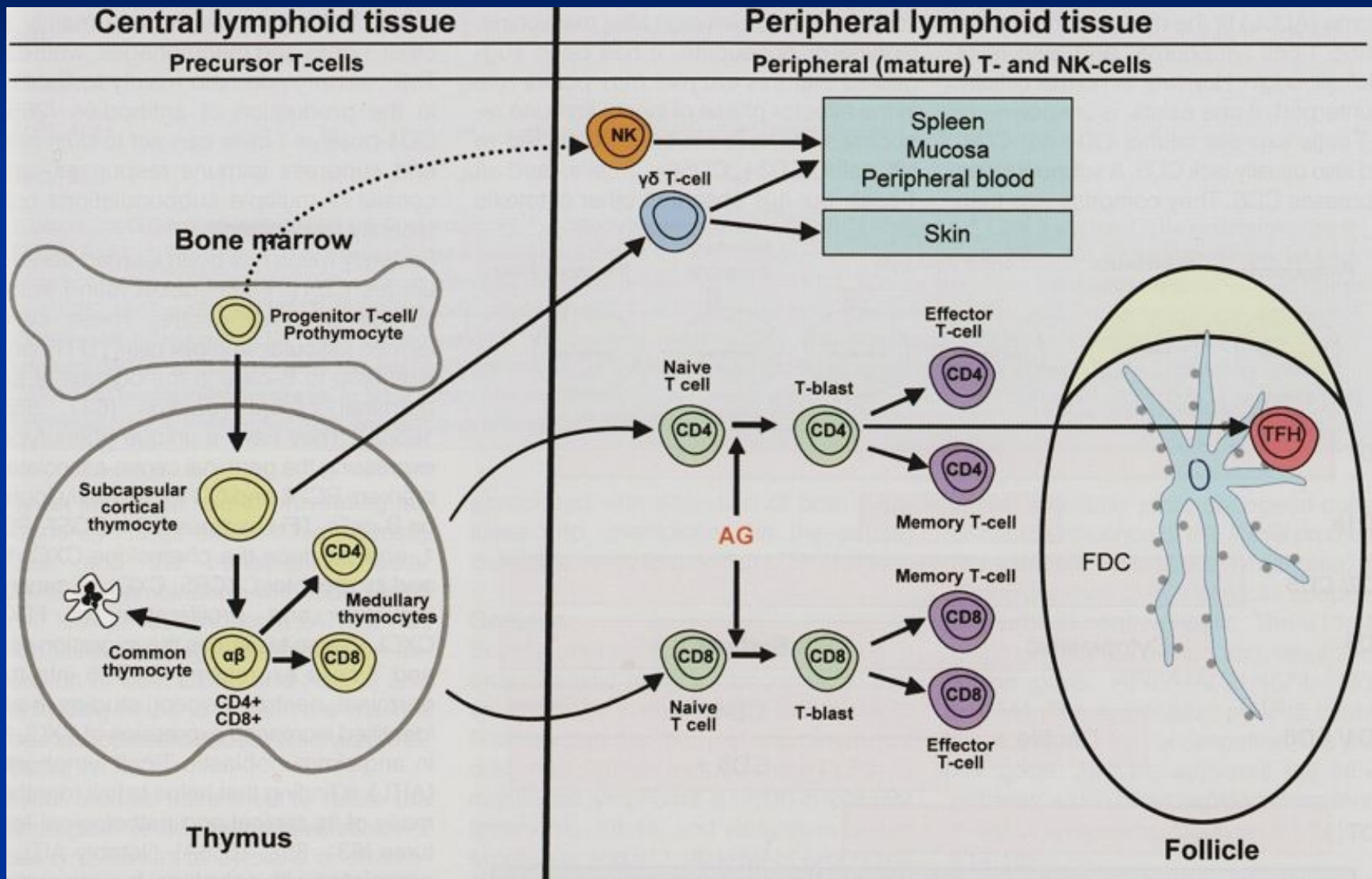


Rearanže IgH

Rearanže IgL

Kompletní receptor pro Ag (IgM+/IgD+ B)

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), alternativně (stěna bakterií a endotoxiny), lektinovou cestou
 - *funkce*: opsonizace (navázání opsoninů na Ag, umožnění fagocytózy), chemotaxe, lýza buňky, shlukování Ag nesoucích agens)
- **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
agens	pyogenní bakterie Stafylokok Pneumokok Hemofilus inf.	viry CMV Herpes zoster Papilomy Spalničky	pyogenní bakterie	bakterie Stafylokok Gram-
	Viry Enteroviry: ECHO polio	plísně Candida alb. Aspergillus Pneumocystis	Neisserie	plísně Candida alb. Aspergillus
		bakterie Mykobakteria Listeria		
		protozoa Cryptosporidium		

Imunodeficit

primární

sekundární

specifická imunita

nespecifická imunita

specifická imunita

nespecifická imunita

Ig

buněčná

fagocytóza

komplement

Ig

buněčná

fagocytóza

komplement

XLA
Selektivní deficit IgA (IgG)
CVID

SCID
Di Georgeův sy

C6 deficit aj.
Hereditární
angioedém (\downarrow C1inh, AD)

CGD

Nefrotický sy
Enteropatie se
ztrátami proteinů
Popáleniny
Malnutrice
Poléková
Postradiční
Maligní
lymfoproliferace

AIDS

neutropenie

SLE

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

■ **Wiskot-Aldrichův syndrom**

- X-vázaný kombinovaný imunodeficit
- Ekzém, trombocytopenie, náchylnost k bakteriálním infekcím (Hemofilus inf., pneumokok), vyšší riziko maligních lymfomů
- Léčba: transplantace kostní dřeně

■ **Ataxia teleangiectasia**

- AR; kombinovaný imunodeficit (T i B lymfocyty)
- Cerebelární ataxie (ageneze Purkyňových buněk), svalová atrofie, kožní a sklerální telangiectázie, vyšší riziko malignit)
- Defekt v DNA reparaci

+ obdobný Nijmegen syndrom

+ sy zvýšené lomivosti chromosomů: **Bloomův sy, Fanconiho anémie, xeroderma pigmentosum**

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**

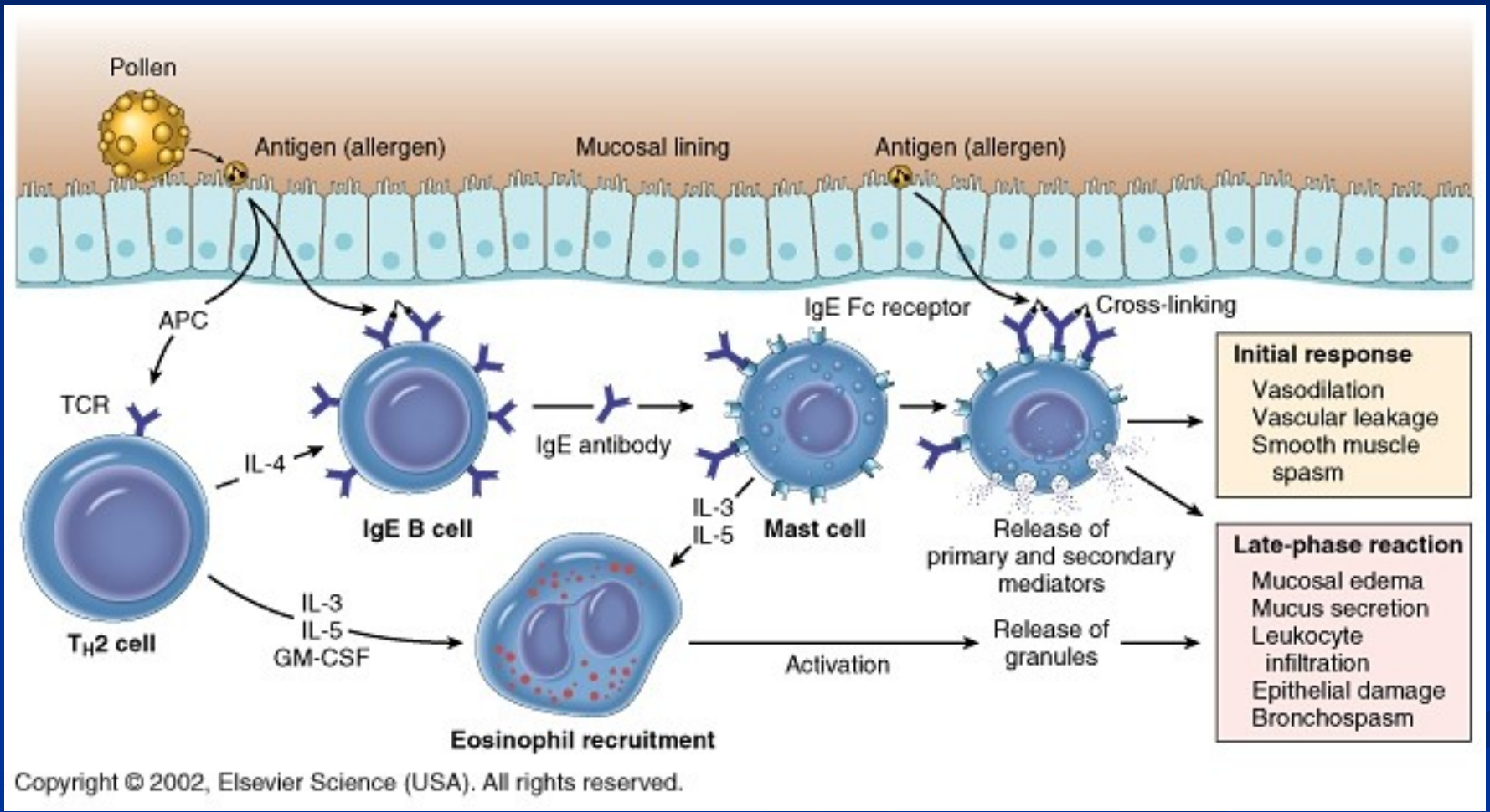
(depozice imunokomplexů ve tkáni (kůže, klouby, ledviny) – aktivace komplementu)

(I-III zprostředkované protilátkami)

- **Typ IV: oddálený typ hypersenzitivity/T lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity**

(IV zprostředkovaná buňkami)

Alergická reakce typu I



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:

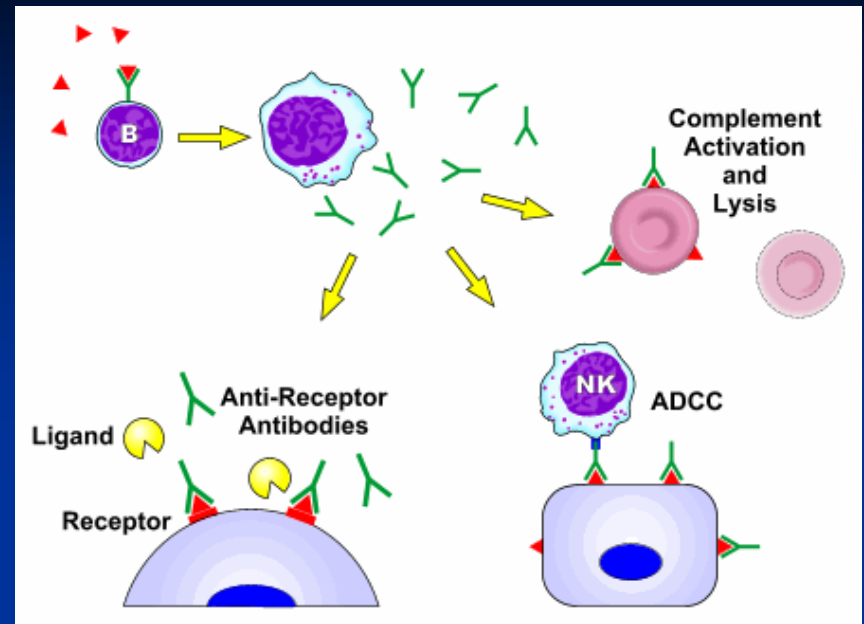
Prostaglandiny

Leukotrieny

- **Atopie:** tendence k anafylaktické reakci na genetickém podkladě bez předchozí senzibilizace
- **Příklady anafylaktických reakcí:**
 - *lokálně:* senná rýma, astma bronchiale, urtikaria, atopický ekzém, ...
 - *systemově:* 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, erytoblastosis 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))**

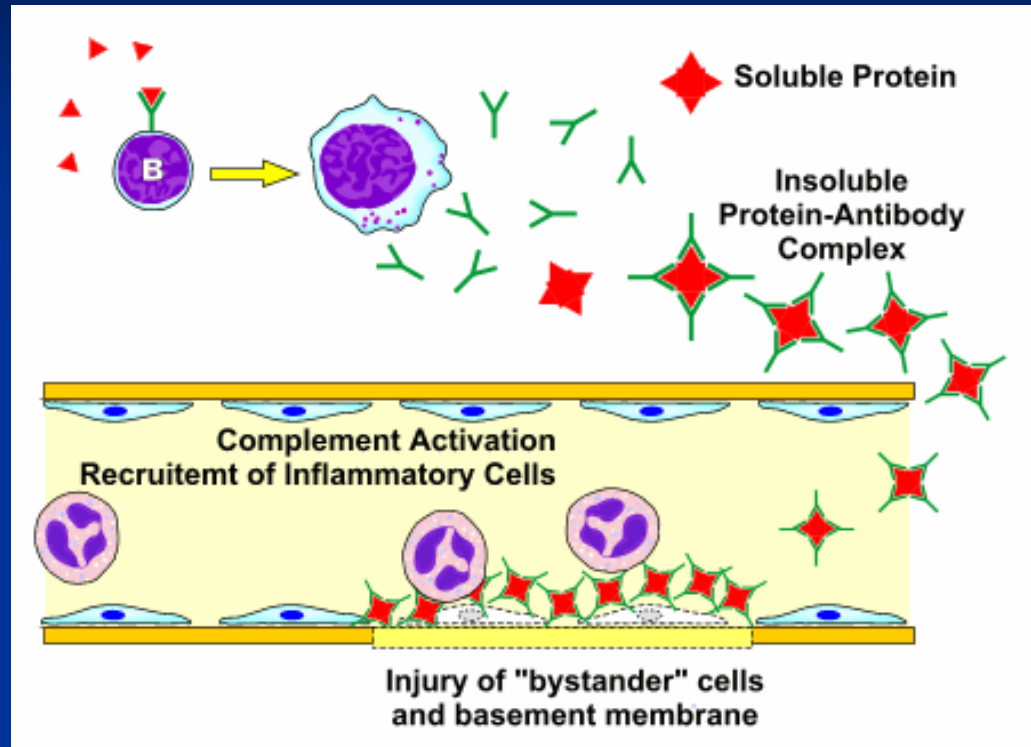
(Hashimotova tyreoiditida)

- **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

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

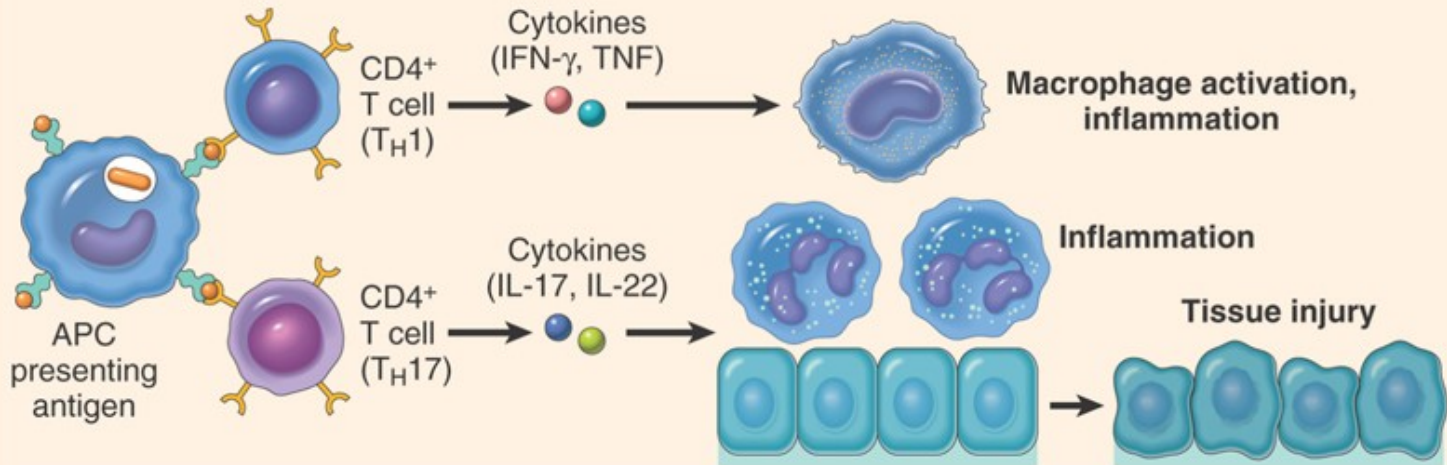
(tuberkulinová reakce, kontaktní dermatitida, chronické granulomatózní reakce (tbc, lepra, syfilis, sarkoidóza,...))

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

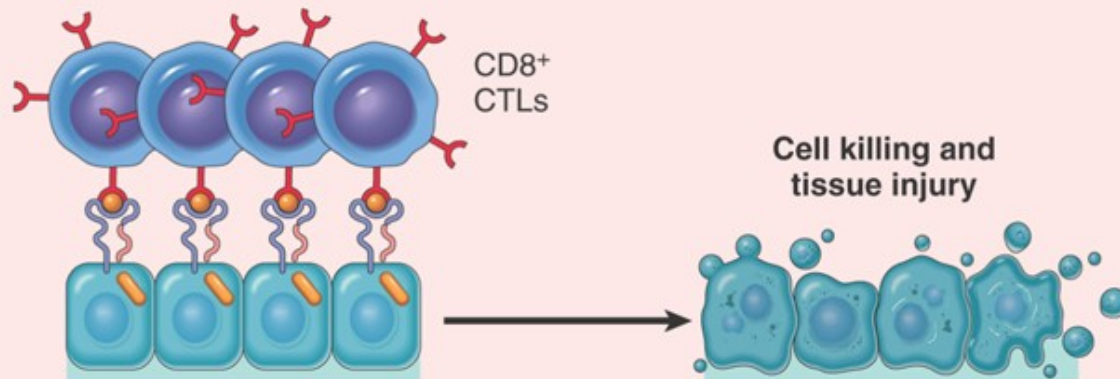
(reakce při transplantaci, protinádorová imunita...)

Alergická reakce typu IV

A. Delayed-type hypersensitivity and immune inflammation



B. T cell-mediated cytotoxicity



Autoimunní choroby.

- Imunitní odpověď proti vlastním antigenům; porucha tolerance vůči vlastním antigenům
- Následek: poškození tkáně nebo porucha funkce
- Orgánově-specifické (endokrinní orgány)
- Orgánově nespecifické (autoantigeny v celém organismu)
- Častější postižení žen

„Kritéria autoimunity“

- Průkaz imunologické reaktivity vůči vlastním antigenům
- Charakterizace resp. izolace vyvolávajícího antigenu
- Indukce imunologické reaktivity vůči stejnému antigenu na experimentálním zvířeti
- Průkaz patologických změn v příslušných orgánech či tkáních u aktivně senzibilizovaného zvířete

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

Antigen	Onemocnění
<p>Intracelulární enzymy</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 polyangitida, eosinofilní granulomatózou s polyangitidou (Churg-Straussův sy), primární sklerozující cholangitida, polyarteritis nodosa, ulcerózní kolitida</p> <p>Granulomatózou s polyangitidou (Wegenerova granulomatóza)</p>
<p>Intracelulární molekuly (transkripční, translační)</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 eritematoses (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 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)

Mikrobiální antigen	Podobný Ag vlastní	Onemocnění
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 prostřední

- 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
B27	Ankylozující spondylitida	85
	Reiterův syndrom	37
DR2	Goodpastureův syndrom	16
DR3	„Sicca“ syndrom	10
	Addisonova nemoc	9
	Hashimotova thyreoiditida	3
	Myastenia gravis	3
DR4	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

