

REAKCE HYPERSENZITIVITY

praktikum č. 8

Imunitní reakce, které se fyziologicky uplatňují v boji organismu proti infekčním agens, mohou za určitých okolností vést k poškození organismu

IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE

dělení podle Coombse a Gella

I. Časná přecitlivělost (IgE)

klinický korelát (alergické choroby)

II. Cytotoxicita, porucha signalizace v buňkách (IgG,IgM)

klinický korelát (autoimunitní choroby)

III. Reakce na imunokomplexy (Ag-Ig-C)

klinický korelát (imunopatologické projevy při infekcích a nádorech)

IV. Pozdní přecitlivělost (T-lymfocyty Th1, Th2, Tc)

klinický korelát (reakce po transplantacích, transfúzích a vakcinacích)

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

cytotoxická závislá na protilátkách

charakterizován interakcemi mezi antigenem a protilátkou vedoucími k lokální produkci C5a složky komplementu a náboru polymorfonukleárních leukocytů do místa zánětu, což vede následně ke tkáňovému poškození v důsledku uvolnění neutrofilních hydrolytických enzymů po jejich autolýze

iniciována **protilátkou** reagující s antigenní determinantou
buněčné membrány

důsledky této reakce závisí na tom, zda byl do ní zapojen komplement nebo akcesorní molekuly a zda byl ovlivněn metabolismus buňky

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

cytotoxická závislá na protilátkách

hlavní mechanismy patogenetického působení

štěpnými faktory komplementu a Fc-receptory zprostředkovaný
nábor leukocytů do místa zánětu a jejich aktivace (neutrofily,
makrofágy)

opsonizace a fagocytóza buněk

abnormality v buněčných funkcích
(např. porušená signalizace přes receptory)

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

cytotoxická závislá na protilátkách

protilátky proti buňkám nebo tkáním

obvykle patogeneticky působí tam, kde se tyto buňky nebo tkáně nacházejí
(není tu většinou systémový charakter)

antigen

je většinou autoantigen, ale mohou být tvořeny také proti cizímu antigenu,
který je imunologicky zkřížené reagující s vlastním antigenem

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita (ADCC)

NK buňky a další leukocyty se mohou vázat na protilátkami označené buňky a tyto buňky zničit

NK buňky → Fcγ receptor zvaný FcγRIII (CD16, jeden z mnoha aktivačních receptorů na povrchu NK buněk) → vazba na IgG protilátky navázané na buněčném povrchu → aktivace signálů vedoucích k uvolnění granulí z NK buněk a zabití opsonizovaných buněk

typicky buňky infikované obalenými viry exprimují na svém povrchu virové glykoproteiny, na které se váží specifické antivirové protilátky, což umožňuje ADCC-mediované zničení infikované buňky

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

cytotoxická závislá na protilátkách

Aktivace komplementu

→ lýza buňky

(např. AIHA s chladovými autoprotiátkami, myasthenia gravis)

→ vazba C3b (opsonizace) → fagocytóza

(např. AIHA s tepelnými autoprotiátkami, ITP)

→ aktivace neutrofilů a tkáňové poškození

(např. Goodpastureův syndrom)

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

cytotoxická závislá na protilátkách

Stimulace nebo blokace receptoru

→ stimulace metabolismu (aktivní buněčná sekrece)

(např. Gravesova–Basedowa choroba)

→ stimulace růstu

(např. eufunkční struma)

→ blokování receptoru nebo pohybu nebo růstu

(např. perniciózní anémie nebo Addisonova choroba, některé případy neplodnosti, myxedém)

II. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

cytotoxická závislá na protilátkách

onemocnění	cílový antigen	mechanismus	klinickopatologická manifestace
AIHA	antigeny membrány erytrocytů	opsonizace a fagocytóza erytrocytů	hemolýza, anémie
ITP	antigeny membrány trombocytů	opsonizace a fagocytóza trombocytů	krvácení
Goodpastureův syndrom	nekolagenní proteiny bazální membrány glomerulů a alveolů	komplementem a Fc-receptory mediovaný zánět	nefritida, plicní krvácení
Graves-Basedova choroba	TSH receptor	stimulace TSH receptoru protilátkami	hyperthyreodismus
myasthenia gravis	acetylcholinový receptor	blokace receptoru pro Ach protilátkami	svalová slabost a paralýza
pemphigus vulgaris	desmoglein	protilátkou zprostředkovaná aktivace proteáz, disrupce intercelulárních adhezí	kožní buly
perniciózní anémie	vnitřní faktor parietálních buněk žaludků	neutralizace vnitřního faktoru	abnormální erythropoéza a anémie
revmatická horečka	antigen buněčné stěny streptokoků/myokardiální antigen	zánět a aktivace makrofágů	myokarditida, artritida

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

dochází k ní, pokud se antigen a protilátka nachází v krevním oběhu a dojde ke vzniku imunokomplexů, které se ukládají do glomerulárních nebo pulmonálních bazálních membrán

iniciována imunokomplexy, kdy po aktivaci komplementu dochází k chemotaxi polymorfonukleárních leukocytů pomocí jejich složek (C3a a C5a) a jejich aktivaci a tím k poškození tkání

tento typ reakce byl evolučně využíván k odstraňování virových partikulí cirkulujících v krevním oběhu

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

přechodná imunokomplexová reakce je fyziologický mechanismus k odstraňování a projevy přechodného imunokomplexového poškození provázejí většinu akutních infekcí (bolesti kloubů, svalů a podobně)



patologická reakce

nadměrná dávka antigenu
antigen v těle přetrvává

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

lokalizace imunokomplexů závisí na jejich velikosti, náboji, povaze antigenu a místní koncentraci komplementu

pokud se jich ve tkáních hromadí ve velkém množství, mohou aktivovat komplement a další buňky a způsobit rozsáhlé tkáňové poškození



typickým příkladem je Arthusova reakce nebo sérová nemoc ... dalšími klinickými příklady jsou systémový lupus erythematosus (SLE), glomerulonefritida nebo exogenní alergická alveolitida

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

je porušen fyziologický transport a odstraňování imunokomplexů
→ důsledkem je lokální zánět



typ reakce charakteru Arthusovy reakce vzniká při nadbytku protilátek
například u extrinzních alveolitid

typ reakce charakteru sérové nemoci vzniká při nadbytku antigenu
například u některých autoimunitních chorob nebo SLE

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

exogenní alergická alveolitida

je způsobena tvorbou špatně rozpustných imunokomplexů v plicní tkáni u nemocných s vysokým titrem specifických protilátek třídy IgG



asi 6-8 hodin po expozici antigenem se objevuje kašel, dušnost, případně subfebrilie, lymfadenopatie

opakovaná expozice může vést k rozvoji plicní fibrózy

u nás jsou nejčastější příčinou antigeny ptáků (holubi, andulky – **holubářská plíce**), termofilní aktinomycey (**farmářské plíce**)

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

malé rozpustné imunokomplexy

při nadbytku antigenu

cirkulující imunokomplexy v krvi se ukládají hlavně do stěny cév (vaskulitidy)
nebo glomerulů (glomerulonefritidy)

velké nerozpustné imunokomplexy

při nadbytku precipitujících protilátek

tvorba imunokomplexů deponovaných v místě svého vzniku (méně časté)

III. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

imunokomplexové reakce

imunokomplexové onemocnění	specifická protilátek	klinickopatologická manifestace
systémový lupus erythematoses	DNA, nukleoproteiny a další	nefritida, artritida, vaskulitida
polyarteritis nodosa	v některých případech mikrobiální antigeny (např. povrchové antigeny viru hepatitidy B) m většinou však neznámé	vaskulitida
poststreptokoková glomerulonefritida	antigeny buněčné stěny streptokoků	nefritida
sérová choroba	různé proteinové antigeny	systémová vaskulitida, nefritida, artritida
Arthusova reakce	různé proteinové antigeny	kožní vaskulitida

IV. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

opožděná přecitlivělost

zprostředkovány T buňkami, které reagují s antigenem a uvolňují se z nich Th1 cytokiny

cytokiny přitahují potom další buňky (zejména makrofágy uvolňující následně lysozomální enzymy) a Th17 buňky



výsledné akutní léze se skládají z infiltrujících lymfocytů, makrofágů a příležitostně eozinofilů, chronické léze vykazují *nekrotické a fibrotické změny* a někdy *granulomatózní reakce*

IV. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

opožděná přecitlivělost

Th1 buňky mohou reagovat proti buňkám nebo tkáňovým antigenům a tvořit cytokiny, které mohou za rozvoj lokálního zánětu a aktivují makrofágy

různá onemocnění mohou být asociována s aktivací **Th1 a Th17 buněk**

Th1 buňky → IFN- γ (hlavní cytokin aktivující makrofágy)

Th17 buňky → zodpovědné za nábor leukocytů (včetně neutrophilů)

poškození tkání u tohoto typu onemocnění je způsobeno zejména aktivitou makrofágů a neutrofilů

IV. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

opožděná přecitlivělost

Tc buňky specifické pro antigeny hostitelských buněk mohou tyto buňky přímo zabít

Tc buňky také tvoří cytokiny, které spouští zánět, nicméně nejsou většinou hlavním zdrojem cytokinů v imunitní reakci

u mnoha T-lymfocyty mediovaných autoimunitních onemocněních se uplatňují jak **Th1 buňky**, tak **Tc buňky** specifické pro vlastní antigeny a podílejí se tak současně na rozvoji tkáňového poškození

IV. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

opožděná přecitlivělost

TUBERKULINOVÝ TEST



aplikace antigenu intradermálně (tuberkulin) na dorzální stranu
levého předloktí

časový odstup odečtu reakce 24–48 hodin

vznik indurace a erytému v místě aplikace antigenu
(hodnotí se pouze indurace)

IV. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

opožděná přecitlivělost

TESTY BUNĚČNĚ ZPROSTŘEDKOVANÉ IMUNITY



intradermální aplikace tzv. anamnestických antigenů (tuberkulin, kandidin, toxoplasmin, tetanický toxoid, antigeny stafylokoků, streptokoků a další)

pokud pacient neodpoví tvorbou indurace v místě aplikace antigenu do 48 hodin, je porušena pravděpodobně jeho T-lymfocytární odpověď nebo aktivace makrofágů (anergní pacient)

IV. TYP PŘECITLIVĚLOSTI

opožděná přecitlivělost

onemocnění	specifita patogenních T lymfocytů	klinickopatologická manifestace
roztroušená skleróza	myelinové proteiny	demyelinizace v CNS, senzorická a motorická dysfunkce
revmatoidní artritida	neznámý kloubní antigen	zánět synovie a eroze chrupavky a kosti v kloubu
DM I. typu	antigeny ostrůvku pankreatu	porušený glukózový metabolismus
Crohnova choroba	neznámý (role mikrobů?)	zánět střevní stěny
kontaktní hypersenzitivita	modifikované kožní proteiny	DTH kůže a vyrážka
chronické infekce (např. TBC)	mikrobiální proteiny	chronický zánět
virové hepatitidy (HBV, HCV)	virem kódované proteiny	CTL-mediovaná smrt hepatocytů, poškození jater a fibróza