

Imunodeficiencie

Autoimunitní onemocnění

Lukáš Kubala

kubalal@ibp.cz

Imunodeficiencie

Imunodeficiencie (ID)

Selhání imunitního systému spojená s poškozením funkcí jedné nebo více jeho složek.

Patologické stavy charakterizovány **zvýšenou náchylností k infekcím.**

Pacienti obvykle zachyceni na základě opakujících se infekcí stejným nebo podobným patogenem. Typ infekce může napovědět, která složka imunitního systému je zasažena.

Dělení imunodeficiencí

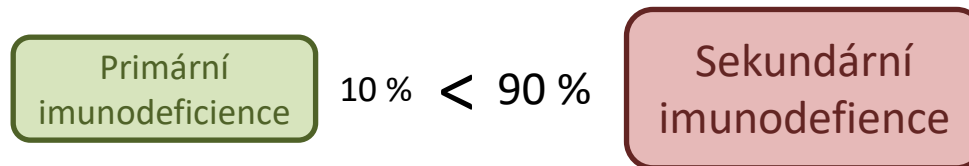
Podle **původu** rozlišujeme imunodeficiencie:

I. Primární (dědičné, vrozené)

- spíše vzácné
- **nejčastější příčinou je mutace v genu kódujícím protein důležitý pro imunitní systém**
=> absence nebo dysfunkce určité molekuly (např. receptoru, signál. proteinu, enzymu)
=> porucha funkce určité složky imunitního systému => studium funkce proteinu

II. Sekundární (získané)

- velmi časté => závažný medicínský problém
- **vyvolány v průběhu života nepříznivými faktory** fyzikálními, chemickými, biologickými a psychosociálními, příp. nesprávnou výživou
- pokud působení faktoru ustane, mohou se normalizovat



Podle **postižené složky** se dají primární i sekundární imunodefience rozdělit na:

A. Poruchy specifické imunity

B. Poruchy nespecifické imunity

I. Primární imunodeficience

- popsáno téměř 200 primárních imunodeficiencí
- rozsah od 1:300 (sIgA deficit) až 1:100 000 (SCID)
- 80% postižených osob je mladších 20 let
- 70% muži (5:1 u dětí; 1:1 u dospělých) => vazba na chromozom X

I. A. Primární deficience specifické imunity

- Imunodeficience **protilátkové**
- Poruchy **buněčně zprostředkované** imunity
- Další protilátkové a buněčné imunodeficience

I. B. Primární deficience nespecifické imunity

- Poruchy **fagocytózy**
- Poruchy **komplementu**
- Poruchy **rezistence ke specifickým infekcím**
- Imunodeficience jak následek autoinflamatorních onemocnění (nová kategorie)

I. A. Primární deficience specifické imunity > imunodeficience protilátkové

Patří sem **poruchy B lymfocytů a tvorby protilátek**; funkce T lymfocytů obvykle zachovány.

Agamaglobulinémie vázaná na chromozom X (XLA)

- projevy – **žádné B lymfocyty** v periférii; **chybí protilátky všech tříd**
- příčina – mutace genu na chromozomu X kódujícího protein kinázu zapojenou do signalizace přes BCR => zásadní význam při diferenciaci pre-B lymfocytů v kostní dřeni

Selektivní imunoglobulinové defekty

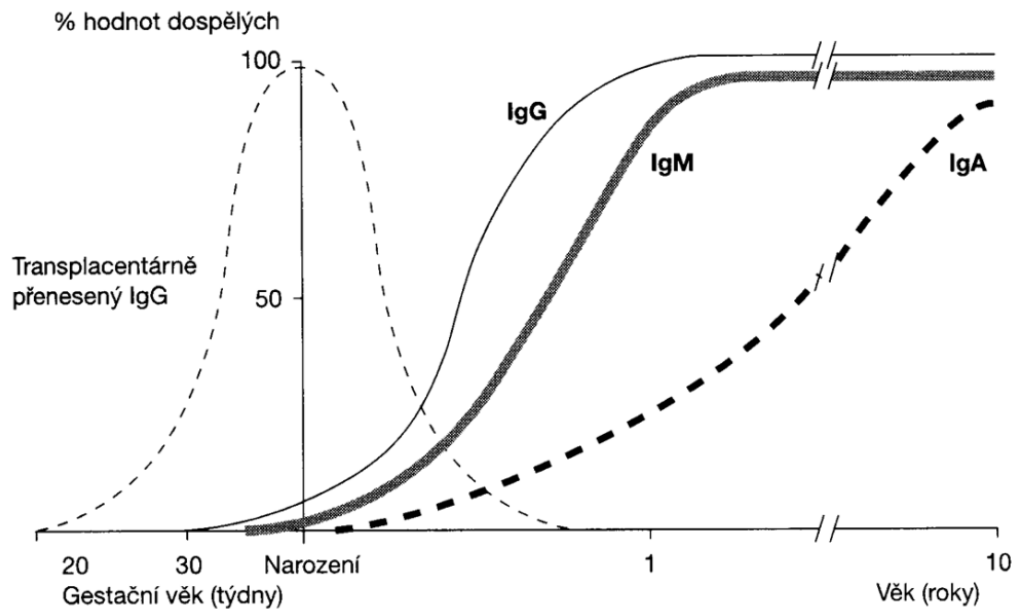
- projevy – **částečná nebo úplná absence některého izotypu Ig**; u nás **nejrozšířenější deficit IgA** => zvýšená náchylnost k respiračním infekcím
- příčina – zatím nezjištěna; pravděpodobně mutace genů v MHC

I. A. Primární deficience specifické imunity > imunodeficience protilátkové

Přechodná hypogamaglobulinémie v dětství (u kojenců)

- fyziologie – po narození novorozenec chráněn transplacentárně přeneseným IgG od matky
- projevy – **opožděný nástup tvorby IgG**; obvykle však spontánní úprava
- příčina – neznámá

Závislost hladiny imunoglobulinů na věku novorozence



I. A. Primární deficience specifické imunity > imunodeficience protilátkové

Běžná variabilní imunodeficience („Common variable ID“, CVID)

- projevy – **porucha tvorby zejména IgG a IgA** => v periferní krvi většinou zcela chybí (koncentrace IgM je variabilní)
- k manifestaci obvykle dochází až v dospělosti
- **počet B lymfocytů většinou normální**, ale prokázány **funkční poruchy T lymfocytů**
=> primární porucha někdy spočívá v neschopnosti T lymfocytů poskytnout signál k diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky
- příčina – genetický základ zřejmě v MHC

I. A. Primární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity

Dělí se na: **Těžké kombinované imunodeficience** („Severe Combined ID“, SCID)

Funkční poruchy T lymfocytů

Těžké kombinované imunodeficience a další kvantitativní poruchy T lymfocytů

- nejzávažnější primární deficience; počet definovaných SCID narůstá
- příčina – molekulární podstata různorodá
- projevy – porucha T lymfocytů a následně i B lymfocytů => **absence nebo významná redukce T lymfocytů v periferní krvi**
- hned po narození těžké infekce způsobené virem, intracelulárními nebo oportunními mikroorganismy => bez léčby úmrtí do jednoho roku
- řadí se sem: **Porucha adenosin deaminázy (ADA)**
 - SCID T⁻B⁻**
 - SCID T⁻B⁺**
 - Retikulární dysgeneze**
 - DiGeorgeův syndrom + syndrom „holých myší“ (tzv. *nu/nu* myši)**

I. A. Primární deficience specifické imunity

> poruchy buněčně zprostředkované imunity

Porucha adenosin deaminázy (ADA)

- příčina – deficience nebo dysfunkce enzymu
- projevy – **akumulace produktů metabolismu purinů toxických pro časně thymocyty => těžká lymfopenie T**

SCID T-B⁻

- projevy – **absence T i B lymfocytů**; z periferních lymfocytů **zachovány jen NK buňky**
- příčina – heterogenní (př. deficit RAG-2 rekombinázy zodpovědné za přeskupování genů kódujících TCR a BCR; porucha exprese IL-7 receptoru)

SCID T-B⁺

- 60% všech SCID
- projevy – **absence T lymfocytů a NK buněk; B lymfocyty zachovány**
- příčina – v 70% vazba na chromozom X (X-L-SCID) – mutace genu kódujícího γ řetězec receptorů společný pro několik interleukinů (IL-2, 4, 7, 9, 15) => funkční porucha mnoha cytokinů
 - v 30% autozomálně recesivní dědičnost – často porucha kinázy Jak 3

I. A. Primární deficience specifické imunity

> poruchy buněčně zprostředkované imunity

Retikulární dysgeneze

- příčina – postižena kmenová buňka; vzácné onemocnění
- projevy – **blokace vývoje myeloidních buněk i lymfocytů**

DiGeorgeův syndrom

- příčina – delece v genech na 22. a 10. chromozomu



defekty transkripčních faktorů (TF)
kontrolujících migraci buněk v časném embryu



absence nebo výrazná redukce thymu
(dále srdeční vady, absence příštítných tělísek)



- projevy – různě **snížené množství T lymfocytů**

~ Syndrom holých myší („Nude mice“)

- příčina – defekt genu kódujícího TF exprimovaný v kůži a thymu
- projevy – nepřítomnost thymu a ochlupení



modelová imunodeficiencie u myší



I. A. Primární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity

Funkční poruchy T lymfocytů

- příčina – molekulární podstata různorodá
- projevy – **normální nebo snížený počet T lymfocytů v periferní krvi vykazujících různé funkční anomálie**
- společným znakem nemocí je zvýšená náchylnost k infekcím, maligní onemocnění (především lymfoproliferativní)
- řadí se sem: **Poruchy v prezentaci antigenů**
Aktivační poruchy T lymfocytů

I. A. Primární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity

Poruchy v prezentaci antigenů (Syndrom holých lymfocytů)

Defekty exprese **MHC I (HLA I. Třídy)**

- projevy – **nedostatek CD4⁺ T lymfocytů** (nedochází k jejich pozitivní selekci); následováno poruchou tvorby protilátek B lymfocyty

Defekty exprese **MHC II (HLA II. Třídy)**

- defekt v transportu peptidů do endoplazmatického retikula => narušena tvorba stabilních komplexů MHC II
- projevy – **málo CD8⁺ T lymfocytů** (nedochází k jejich pozitivní selekci)

I. A. Primární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity

Aktivační poruchy T lymfocytů

- příčina – poruchy molekul zodpovědných za aktivaci zralých T lymfocytů nebo jejich prekurzorů (např. CD40L, rekombináza RAG, Fas receptor)
- řadí se sem: **Syndrom hyper IgM** (defektní exprese CD40L na T lymfocytech)
Wiskott-Aldrichův syndrom (kromě T lymfocytů porucha tvorby destiček)
Chédiakův-Higashiho syndrom (defekt cytotox. lymfocytů a NK buněk;
obří lysozomální granula)
Lymfoproliferativní syndrom vázaný na chromozom X

I. B. Primární deficience nespecifické imunity > poruchy fagocytózy

Klinicky se projevují **infekcemi** způsobenými stafylokoky, enterobakteriemi, plísněmi a mykobakteriemi.

Dělí se na: **Poruchy v tvorbě neutrofilů**

Kostmannův syndrom (vrozená agranulocytóza – porucha vývojové řady)

Cyklická neutropenie (cyklický pokles granulocytů obvykle v intervalu tří týdnů)

Poruchy ve funkcích fagocytů

Chronická granulomatózní choroba (defekt NADPH oxidázy)

LAD syndromy („Leukocyte Adhesion Deficiency“; poruchy adhezivity)

LAD I (defektní exprese $\beta 2$ podjednotky integrinů)

LAD II (defektní exprese ligandu pro selektiny)

I. B. Primární deficience nespecifické imunity > poruchy komplementu

Popsány **poruchy všech jednotlivých složek komplementu**, některých **inhibitorů i receptorů** pro komplementové složky. Jde o velmi vzácné poruchy.

Z funkce defektní složky vyplývají důsledky poruch:

Defektní složka	Projevy defektu
C3, alternativní složky, C6-C9	Náchylnost k bakteriálním infekcím
Faktor D, I	Citlivost k opouzdřeným bakteriím
Mannózu vážící lektin (MBL)	Projevuje se především děti – recidivující bakteriální a plísňové infekce
C3 receptor	LAD I syndrom

I. B. Primární deficience nespecifické imunity > poruchy rezistence ke specifickým infekcím

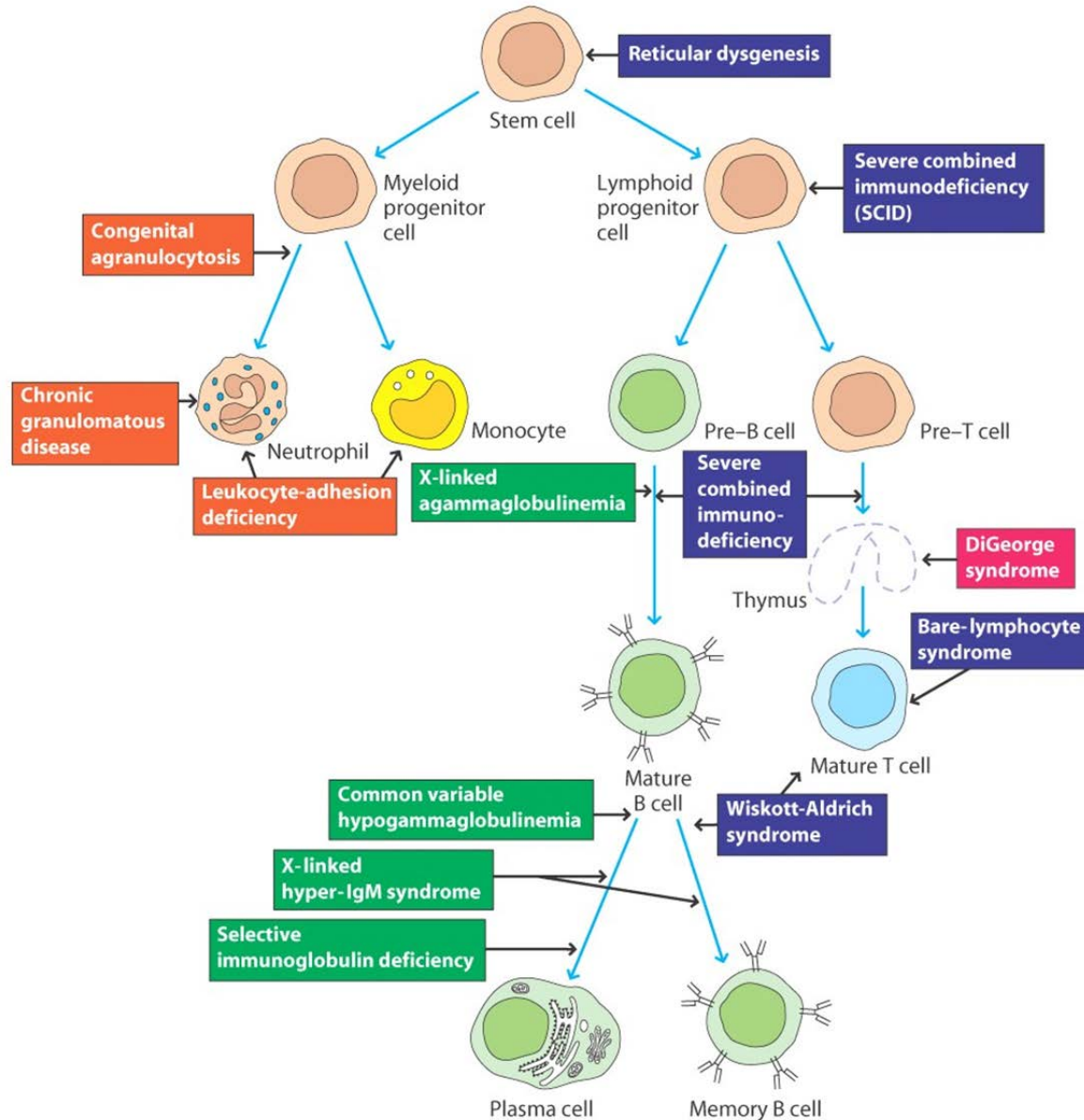
Jedná se o **deficity postihující receptory a signální dráhy spouštějící vrozenou imunitní reakci**. Důsledkem je zvýšená náchylnost k infekcím.

Řadí se sem: **Herpetická encefalitida** (deficity TLR3)

Pneumokokové infekce (mutace kinázy IRAK4 a signalizačního proteinu MyD88)

Zvýšená vnímavost k mykobakteriálním infekcím (poškození drah IFNR, IL-12, IL-12R, STAT1 aj. => poruchy diferenciacie lymfocytů a následné funkční poruchy Mo/Mf)

Primární deficience



Přehled primárních imunodeficiencí (část 1)

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Severe combined immune deficiency	See text and Fig. 13.2		General
DiGeorge's syndrome	Thymic aplasia	Variable numbers of T cells	General
MHC class I deficiency	Mutations in TAP1, TAP2, and tapasin	No CD8 T cells	Chronic lung and skin inflammation
MHC class II deficiency	Lack of expression of MHC class II	No CD4 T cells	General
Wiskott–Aldrich syndrome	X-linked; defective WASp gene	Defective anti-polysaccharide antibody, impaired T-cell activation responses, and T _{reg} dysfunction	Encapsulated extracellular bacteria Herpesvirus infections (e.g., HSV, EBV)
X-linked agammaglobulinemia	Loss of BTK tyrosine kinase	No B cells	Extracellular bacteria, enteroviruses
Hyper-IgM syndrome	CD40 ligand deficiency CD40 deficiency NEMO (IKK) deficiency	No isotype switching and/or no somatic hypermutation plus T-cell defects	Extracellular bacteria <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Hyper-IgM syndrome—B-cell intrinsic	AID deficiency UNG deficiency	No isotype switching +/- normal somatic hypermutation	Extracellular bacteria

Přehled primárních imunodeficiencí (část 2)

Name of deficiency syndrome	Specific abnormality	Immune defect	Susceptibility
Hyper-IgE syndrome (Job's syndrome)	Defective STAT3	Block in T _H 17 cell differentiation Elevated IgE	Extracellular bacteria and fungi
Common variable immunodeficiency	Mutations in TACI, ICOS, CD19, etc.	Defective IgA and IgG production	Extracellular bacteria
Selective IgA	Unknown; MHC-linked	No IgA synthesis	Respiratory infections
Phagocyte deficiencies	Many different	Loss of phagocyte function	Extracellular bacteria and fungi
Complement deficiencies	Many different	Loss of specific complement components	Extracellular bacteria especially <i>Neisseria</i> spp.
X-linked lymphoproliferative syndrome	Mutations in SAP or XIAP	Inability to control B-cell growth	EBV-driven B-cell tumors Fatal infectious mononucleosis
Ataxia telangiectasia	Mutations in ATM	T cells reduced	Respiratory infections
Bloom's syndrome	Defective DNA helicase	T cells reduced Reduced antibody levels	Respiratory infections

Fig. 13.1 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

II. Sekundární imunodeficeience

- vyvolány v průběhu života nepříznivými **vnějšími či vnitřními faktory**
- **příčiny:**
 - rozvojové země – podvýživa
 - naše podmínky – metabolické choroby, poruchy výživy, dlouhodobé redukční diety
 - imunosupresivní a cytostatická léčba, ozařování
 - závažná poranění (polytrauma, popáleniny)
 - chronické infekce, chronické expozice chemikáliím
 - alkoholismus, chronické stresové situace
 - věk (nedonošené děti, novorozenci, staré osoby)

II. A. Sekundární deficeience specifické imunity

- Imunodeficeience **protilátkové**
- Poruchy **buněčně zprostředkované** imunity
- **Kombinované** imunodeficeience

II. B. Sekundární deficeience nespecifické imunity

- Poruchy **fagocytózy**
- Poruchy **komplementu**

často kombinace kategorií

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > imunodeficiencie protilátkové

Sekundární **snížení koncentrace protilátek v krvi.**

Důvod: **ztráta protilátek**

rozsáhlé střevní záněty => snížení všech tříd Ig; často dochází i k lymfopenii
nefrotický syndrom (únik bílkovin do moči); dlouhodobé průjmy => snížení IgG

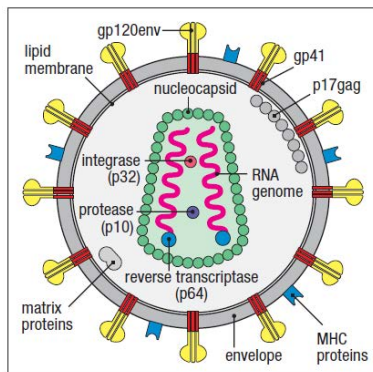
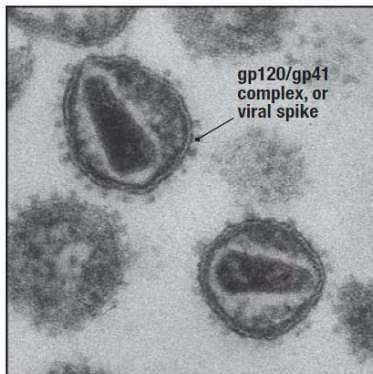
potlačení/porucha jejich syntézy

dlouhodobá imunosupresivní či cytostatická léčba => potlačení syntézy Ig
malignity postihující B lymfocyty => porucha syntézy; celková koncentrace může
být normální nebo zvýšená, ale funkční Ab
nahrazeny monoklonálním Ig produkovaným
nádorově změněnými plazmatickými buňkami

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity

K přechodnému snížení buněčně zprostředkované imunity dochází po **prodělání virových infekcí**, především spalničkách, rubeole a jiných lymfocytotropních virózách.

Nejzávažnější: **Syndrom získané imunodeficiency** („Acquired Immunodeficiency syndrom“, AIDS)



- AIDS způsoben infekcí **retrovirem HIV-1 nebo HIV-2**
- virem infikováno již **50 miliónů lidí**
- **přenos** – krví, pre-ejakulátem, spermatem, vaginálními tekutinami, mateřským mlékem, transplacentárně
- virus napadá **CD4⁺ T lymfocyty, makrofágy a buňky CNS**
- struktura genomu viru kompletně známa (9 genů);
důkladně prostudována i biologie viru

Fig. 13.29 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

Životní cyklus HIV

Virová částice se pomocí gp120 váže na CD4 a koreceptor na T lymfocytech.

gp41 způsobuje fúzi virového obalu s buněčnou membránou a průnik genomu viru do buňky.

Reverzní transkriptáza kopíruje virovou RNA do dvouvláknové cDNA.

Virová cDNA vstupuje do jádra a je začleněna do hostitelské DNA.

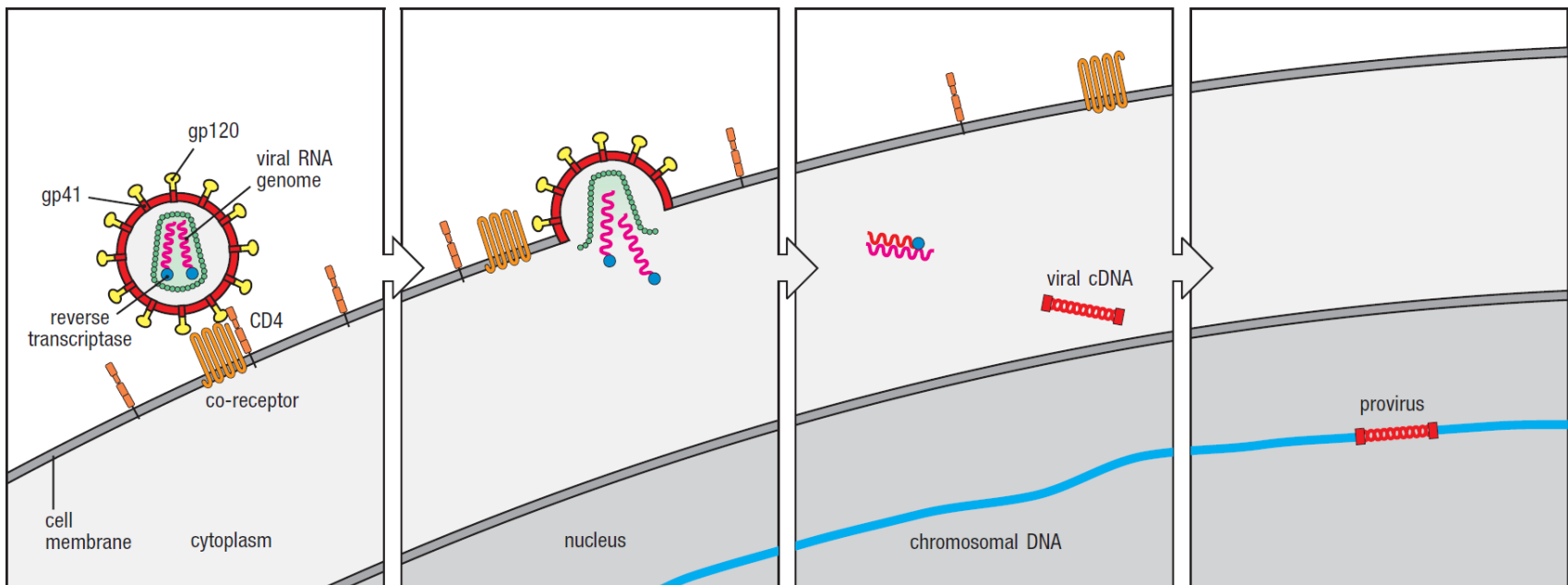


Fig. 13.30 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

Životní cyklus HIV

T lymfocyty aktivované přes NF- κ B indukují nízkou transkripci proviru.

RNA transkripty jsou několikrát sestříhány, což umožňuje translaci raných genů *tat* a *rev*.

Tat amplifikuje transkripci virové RNA; Rev zvyšuje transport virové RNA do cytoplazmy.

Pozdní proteiny Gag, Pol a Env jsou začleněny do virové částice, která se pučením uvolňuje z buňky.

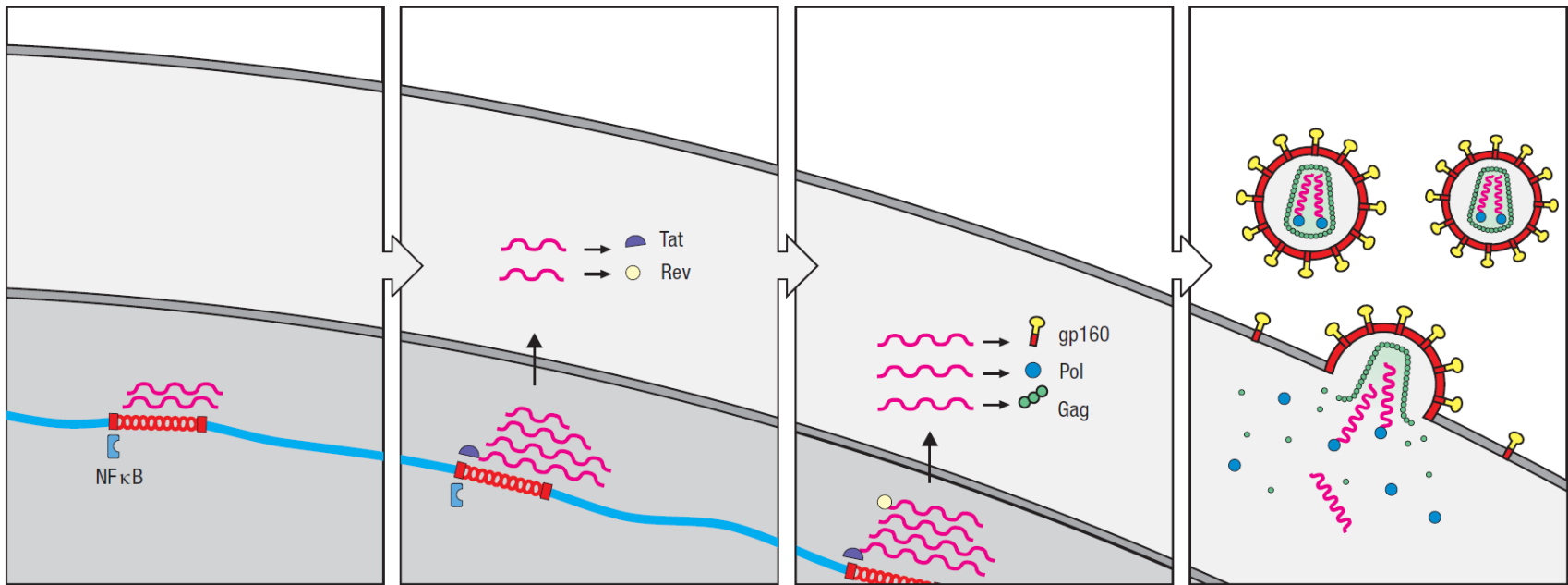


Fig. 13.30 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

=> Velké množství částic zřejmě buňku zabije

II. A. Sekundární deficience specifické imunity

> poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

Iniciace infekce

Dendritické buňky mohou iniciovat infekci transportem HIV z mukózních povrchů do lymfatické tkáně:

HIV adheruje na intraepiteliální DC pomocí vazby virového proteinu gp120 na protein DC-SIGN.

DC internalizují viriony do raných endozómů a migrují do lymfatické tkáně.

Viriony HIV jsou opět vystaveny na povrchu DC a jsou přeneseny na povrch CD4⁺ T lymfocytů.

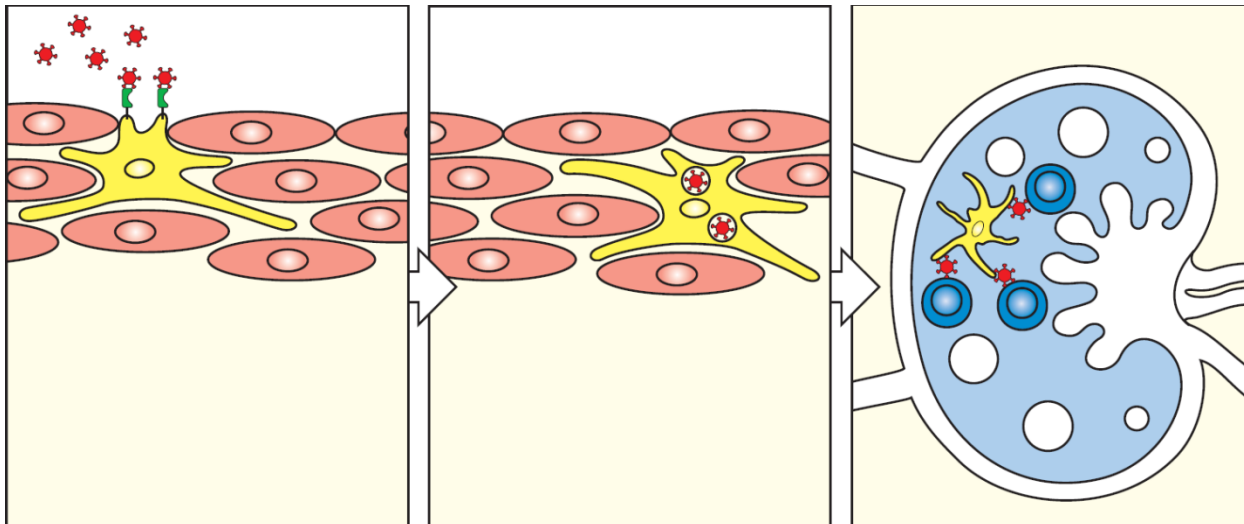
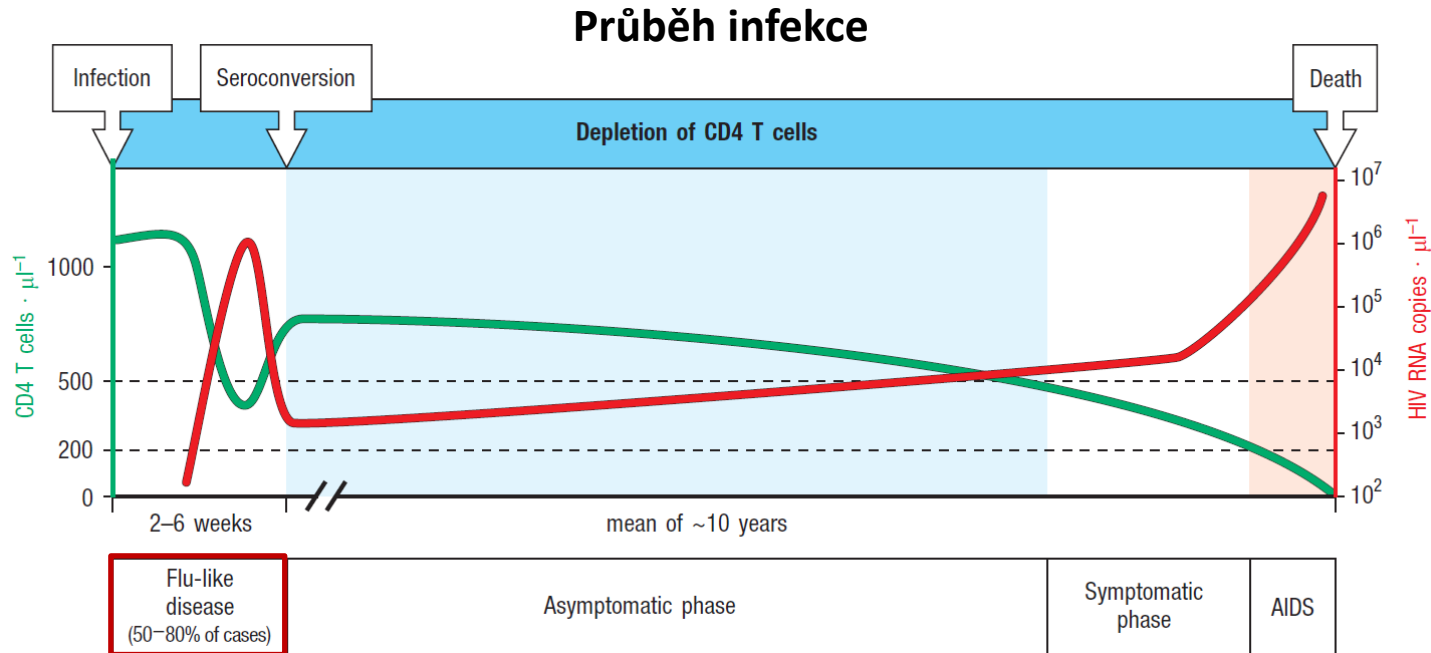


Fig. 13.32 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

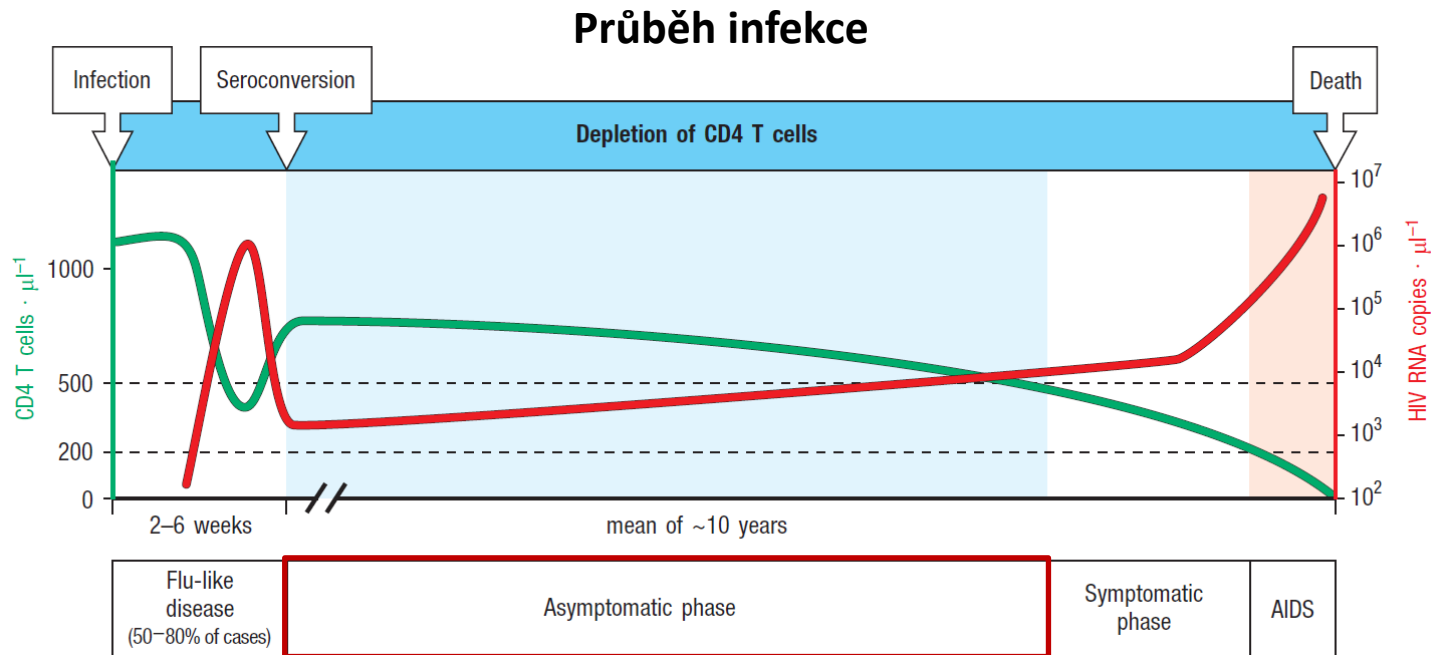


1. Akutní fáze

- **chřipkové příznaky** (50-80% případů) nebo **asymptomatické**
- v krvi: ↑↑ virových částic => silná imunitní reakce (protilátková i cytotoxická)
přechodné ↓ CD4⁺ lymfocytů
- během pár týdnů: ↑ T lymfocytů
↓↓ virových částic
↑↑ anti-HIV Ab a virově specifických klonů T lymfocytů

Fig. 13.33 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

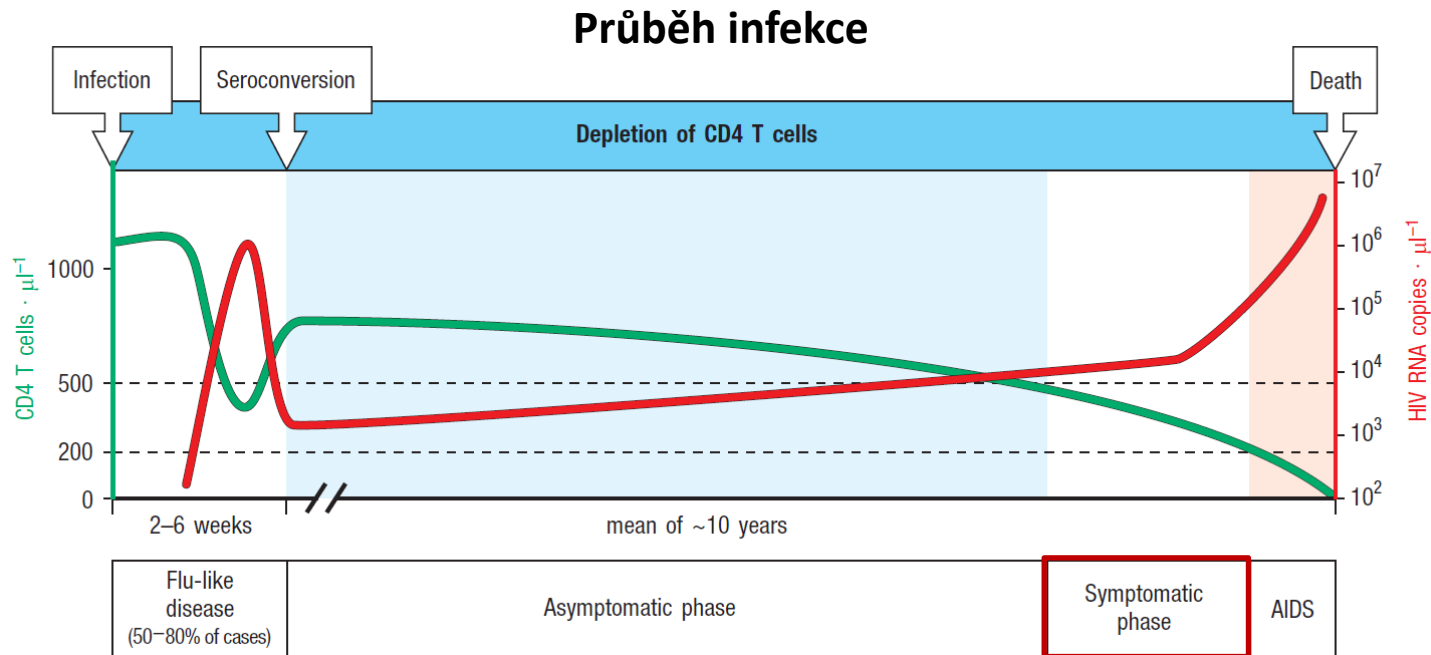


2. Asymptomatická fáze (latentní)

- několik let; **žádné příznaky** nemoci, ale **intenzivní reakce virus vs. imunitní systém**
- denně infikováno a zničeno velké množství CD4⁺ T lymfocytů (zatím nahrazovány z thymu)
- replikace viru v aktiv. T lymf. => progrese nemoci; vznik HIV mutantů neznámých pro IS
- časem vyčerpání thymu v produkci CD4⁺ T lymfocytů; destrukce a funkční inaktivace makrofágů a dalších antigen prezentujících buněk infikovaných virem

Fig. 13.33 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS



3. Symptomatická fáze

Fig. 13.33 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

- začínají se projevovat **poruchy imunity** => výskyt různých infekcí
- v krvi: ↑ virových částic
↓ CD4⁺ T lymfocytů, ↓ anti-HIV Ab, ↓ antivirových T lymfocytů
- postupné selhání většiny složek imunitního systému => ↓ rezistence k infekcím, ↑ výskyt nádorových chorob, autoimunit a alergií, postižení CNS (demence)
- dále hubnutí, průjemy, noční pocení...

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

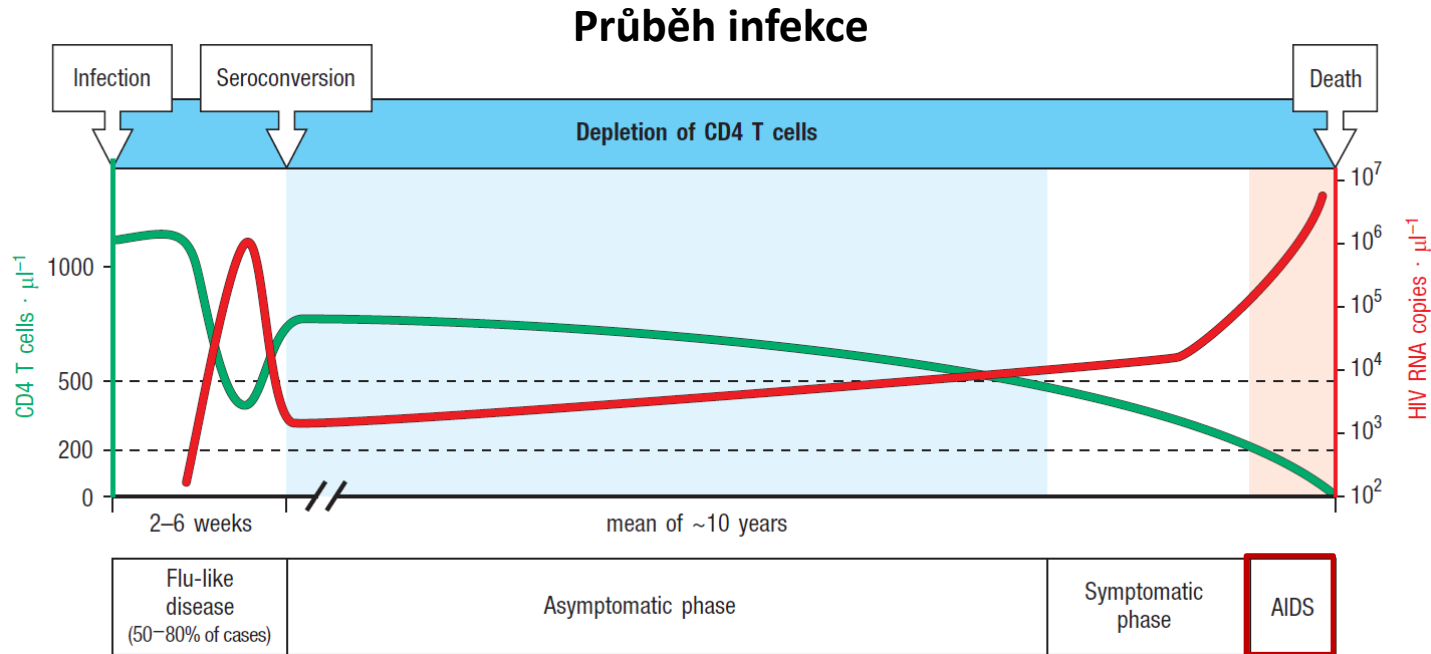


Fig. 13.33 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

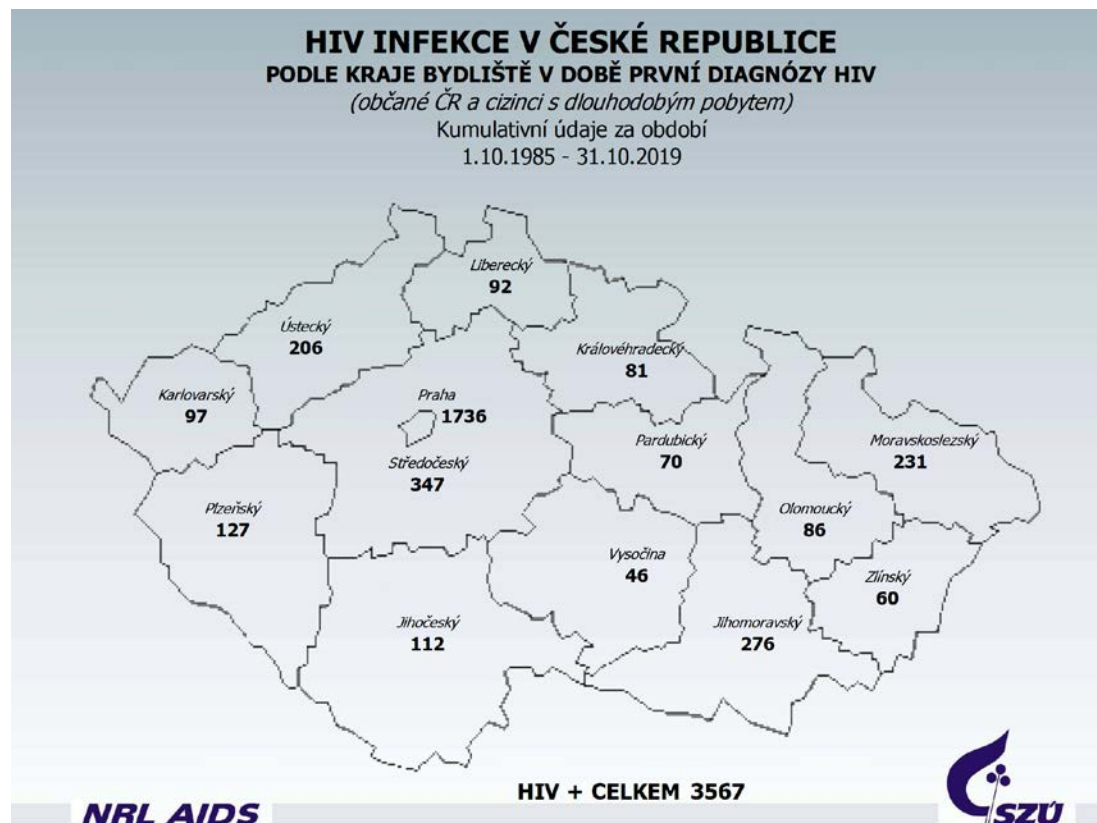
4. AIDS

- ↓ CD4⁺ T lymfocytů téměř na nulu
- postižení jedinci umírají nejčastěji na oportunní infekce = infekce podmíněnými i primárně nepatogenními mikroorganismy (plísně, viry, atypické mykobakterie)

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS

Diagnostika AIDS

- detekce protilátek proti HIV antigenu
- přímá detekce virové RNA (první týdny však negativní)



II. A. Sekundární deficiencie specifické imunity **> poruchy buněčně zprostředkované imunity > AIDS**

Léčba AIDS

- možnosti terapie:
antiretrovirové léky (inhibitory virové proteázy a reverzní transkriptázy)
antibiotika, antimykotika, virostatika
- ve výzkumu:
inhibitory interakce HIV s koreceptory
imunoterapie zaměřená na obnovu imunitní reaktivity

II. A. Sekundární deficience specifické imunity > kombinované imunodeficiencie

- projevy – deficity protilátkové, buněčné, případně i fagocytární imunity
- příčina – **celkové metabolické choroby**
 - pokročilá stádia diabetu – porucha funkce imunitních buněk v důsledku nedostatku glukózy pro buněčný metabolismus
 - selhání ledvin

nutriční faktory

těžká podvýživa – dlouhodobá proteinová malnutrice a deficit stopových prvků a vitaminů

= v našich podmínkách jde o anorektiky, alkoholiky, osoby s chorobami zažívacího traktu či dlouhodobě držící nevyvážené diety

II. B. Sekundární deficience nespecifické imunity **> poruchy fagocytózy**

Nedostatečné počty fagocytů v periferní cirkulaci (sekundární neutropenie)

- centrálně – imunosupresivní či cytostatická léčba, ozařování, účinek toxických chemikálií
=> **porucha produkce myeloidních buněk v kostní dřeni**
- periferně – destruktivní působení auto-protilátky
vychytávání ve zvětšené slezině

Získané funkční poruchy fagocytů

- časté u metabolických chorob a myeloidní leukemie

II. B. Sekundární deficience nespecifické imunity > poruchy komplementu

Snížení přítomnosti složek komplementu

- příčiny – **vyčerpání komplementu**

imunokomplexové choroby

septické stavy

poruchy syntézy

závažné postižení jater

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění

Imunitní reakce na antigeny vlastních tkání => dochází k autoagresivnímu poškození vlastních buněk a tkání.

Autoimunitním onemocněním postiženo 5-7% populace; obtížná vyléčitelnost => závažný medicínský problém.

Onemocnění charakterizována **chronickým zánětem.**

Postihuje jeden nebo více orgánů => **orgánové/systemové onemocnění.**

Autotolerance

Příčinou vzniku autoimmunity je prolomení autotolerance

Autotolerance = udržování imunitních reakcí vůči vlastním tkáním ve fyziologických mezích.

Autotolerance zabezpečena na úrovni:

A. Centrální

- pro T lymfocyty se ustavuje v thymu (pozitivní a negativní selekce)
- pro B lymfocyty se ustavuje v kostní dřeni (eliminování B lymfocytů rozpoznávajících vlastní antigeny nacházející se v kostní dřeni)

B. Periferní udržována několika způsoby

- klonální delece – autoreaktivní lymfocyty po rozpoznání autoantigenu jsou odstraňovány apoptózou
- klonální anergie – autoreaktivní lymfocyt sice rozpozná autoantigen, ale chybí kostimulační signál; důsledkem je jeho dlouhodobý funkční útlum
- klonální ignorance – neschopnost lymfocytů rozpoznat autoantigenu; v případě že je autoantigen produkován v podprahovém množství, které nezajistí stimulaci dostatečného množství receptorů
- suprese – potlačení autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami a jejich cytokiny

Pro vznik autoimunitních onemocnění je nejčastější selhání periferních mechanismů.

Příčiny vzniku autoimunity

Vzhledem k redundanci mechanismů udržujících autotoleranci je však **obvykle nutné spolupůsobení několika faktorů**. Mezi hlavní faktory patří:

Faktory vnitřní

- Genetické změny
- Hormonální nerovnováha – autoimunitní onemocnění několikanásobně častější u žen

Faktory vnější

- infekce – infekce odkryje pro imunitní systém jinak dosud nedostupný autoantigen (kryptický antigen); může také docházet ke zvýšené expresi MHC molekul II. třídy a molekul kostimulačních; strukturní podobnost mezi antigenem patogenu a autoantigenem – molekulární mimikry
- hormonální nerovnováha – porucha funkcí im. systému
- léky, chemikálie, UV záření – mohou modifikovat vlastní antigen tak, že vznikne autoantigen, nebo mohou ovlivňovat regulační mechanismy imunity

Infekce

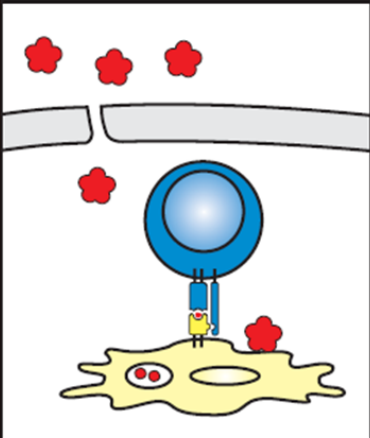
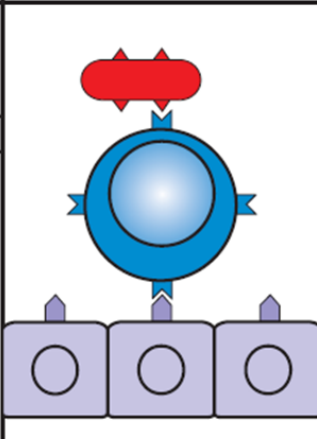
Mechanismus	Narušení buněčné nebo tkáňové bariéry	Molekulární mimikry
Efekt	Uvolnění izolovaného autoantigenu; aktivace netolerantních buněk	Produkce kros-reaktivních protilátek nebo T lymfocytů
Příklad	Sympatetická oftalmie	Revmatická horečka Reaktivní artritida Lymeská artritida
		

Fig. 15.42 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

Autoimunitní reakce

Humorálního typu

- tvorba autoAb (většinou izotypu IgG) – působí buď cytotoxicky nebo vyvolávají poškození nadměrným ukládáním imunokomplexů.
- autoAb může někdy způsobit i funkční změnu buňky nebo proteinu, na který se váže.

Buněčného typu

- charakterizováno poškozujícím zánětem vyvolaným cytotoxickými T lymfocyty nebo Th1 lymfocyty – nadměrnou tvorbou cytokinů a následnou aktivací makrofágů.

Diagnostika autoimunitních onemocnění

Autoprotilátky

- Detekce v séru ve vysokém titru

Histologické vyšetření

Klinické příznaky

- systémová onemocnění – zvýšená teplota, únava, nechutenství, bolest kloubů a svalů
- orgánová onemocnění – symptomatologie souvisí s poruchou postiženého orgánu
- většinou probíhají cyklicky v atakách (relapsech) a remisích
- Projevy chronického zánětu - zvýšená sedimentace, leukocytóza nebo naopak leukopenie, anémie, snížení C3 a C4 složky komplementu...

Terapie autoimunitních onemocnění

Imunosupresivní terapie

Imunomodulace

Systémová autoimunitní onemocnění

- Autoimunitní hemolýza (erythrocyty)
- Revmatoidní artritida (revmatoidní faktor)
- Revmatická endokarditida (Revmatická horečka)
- Systémový lupus erythematoses (SLE)
- Sjogrenova choroba
- Systémová sklerodermie
- Dermatopolymyozitida
- Vaskulitidy (ANCA, Anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies)

Autoimunitní hemolýza

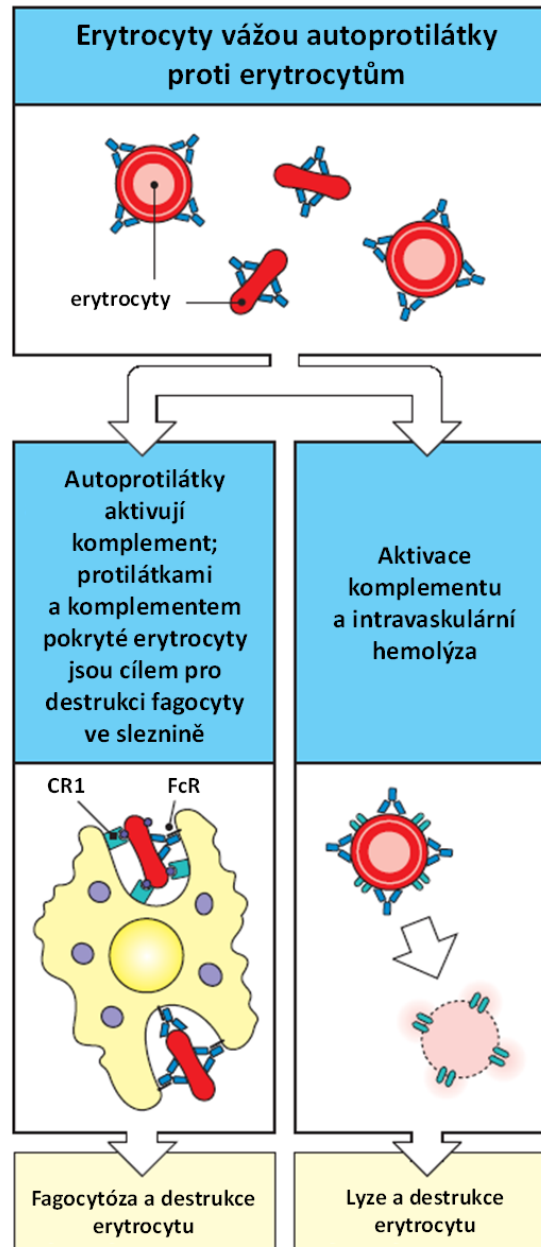


Fig. 15.20 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

Revmatoidní artritida

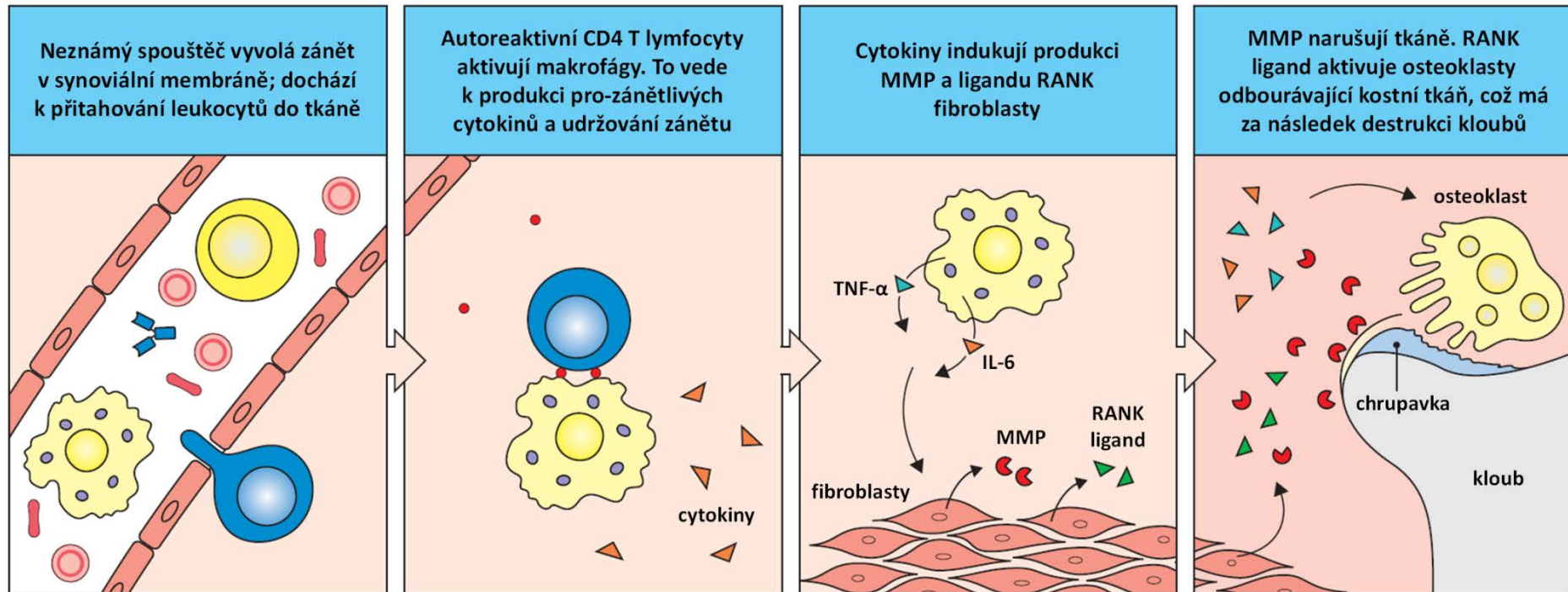


Fig. 15.29 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

Revmatická endokarditida (Revmatická horečka)

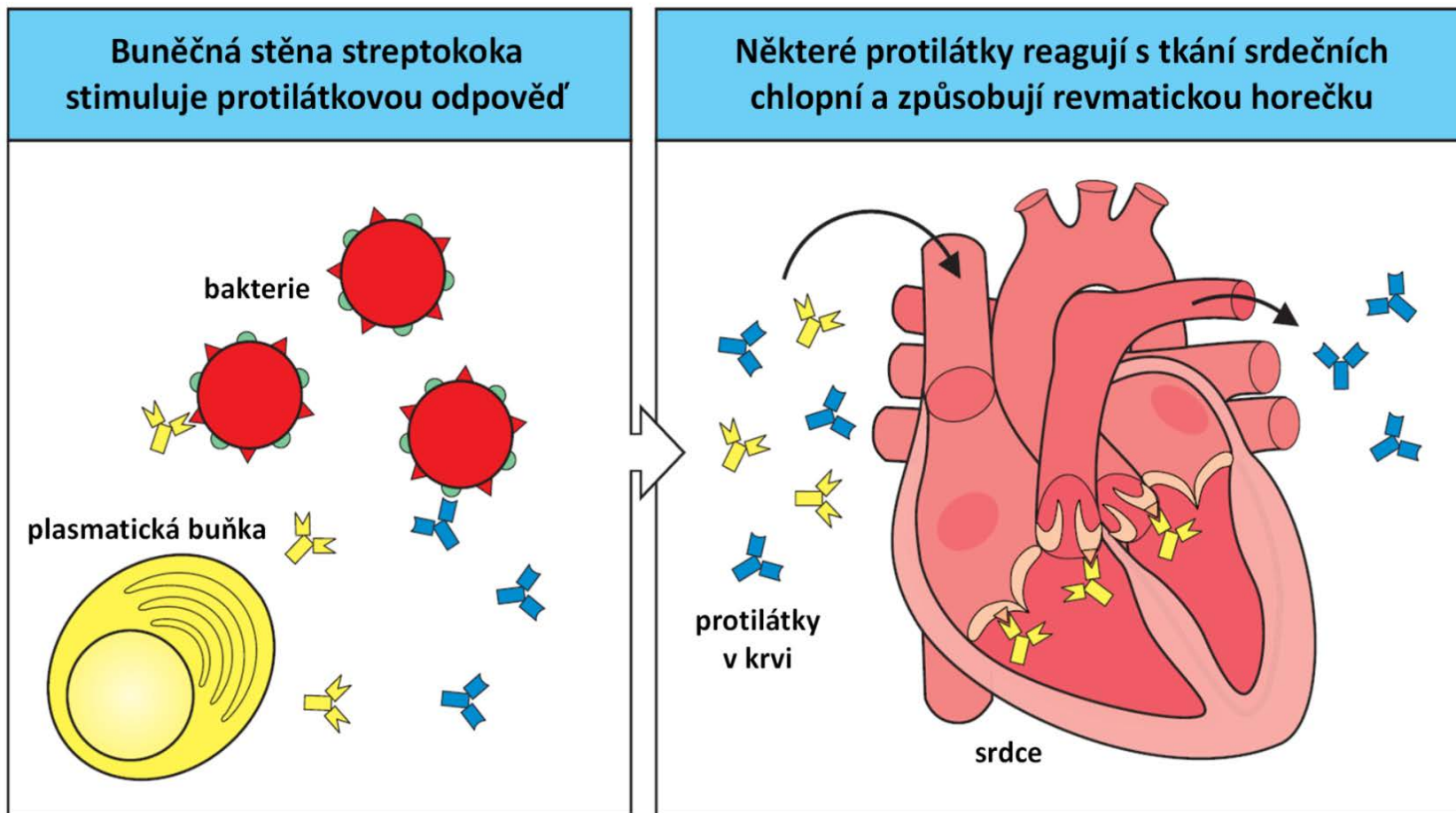


Fig. 15.44 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

- Myasthenia gravis (nervosvalový přenos, receptory pro acetylcholin)
- Diabetes mellitus 1. typu (β buňky pankreatu)
- Roztroušená skleróza (myelinový obalu neuronů)
- Crohnova choroba (střevní stěna)
- Graves-Basedowova choroba (TSH receptor)
- Hashimotova thyreoiditida (tyreoglobulin)
- Adisonova choroba (buňky nadledvin)
- Primární biliární cirhóza (interlobulární žlučovody)
- Goodpastureův syndrom (bazální membrána alveolů a glomerulů)

Myasthenia gravis

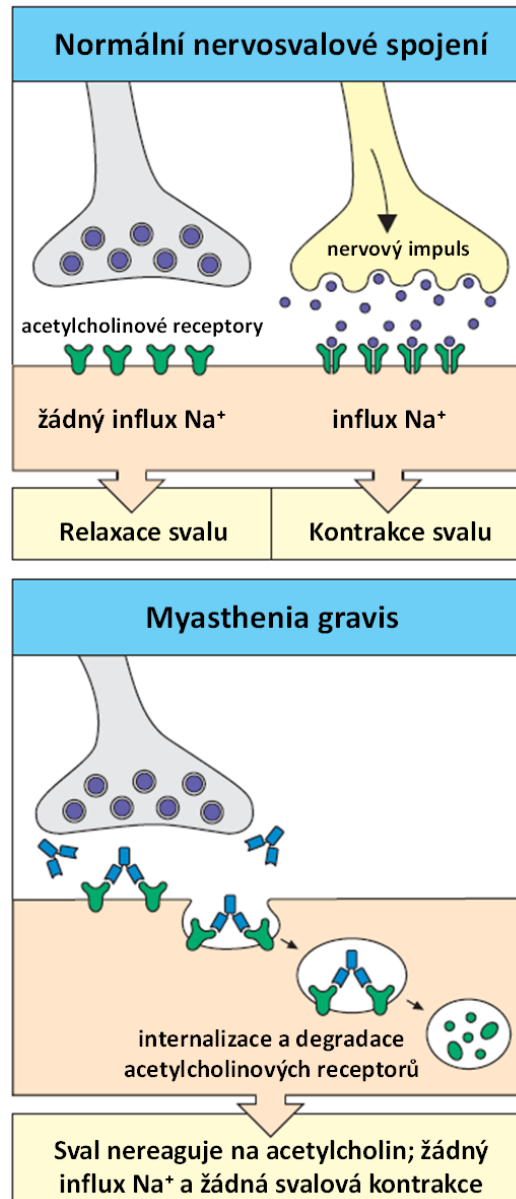


Fig. 15.22 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

Diabetes mellitus 1. typu

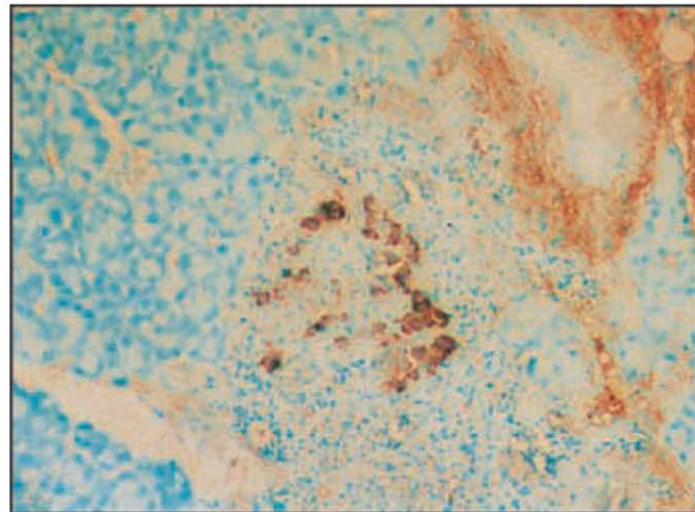
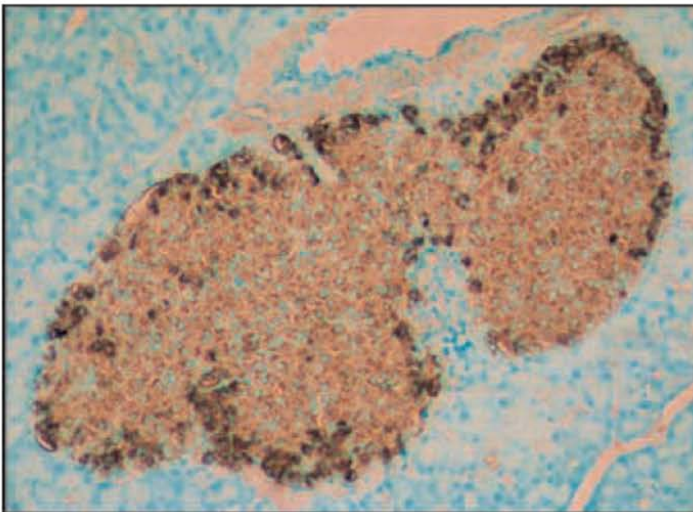
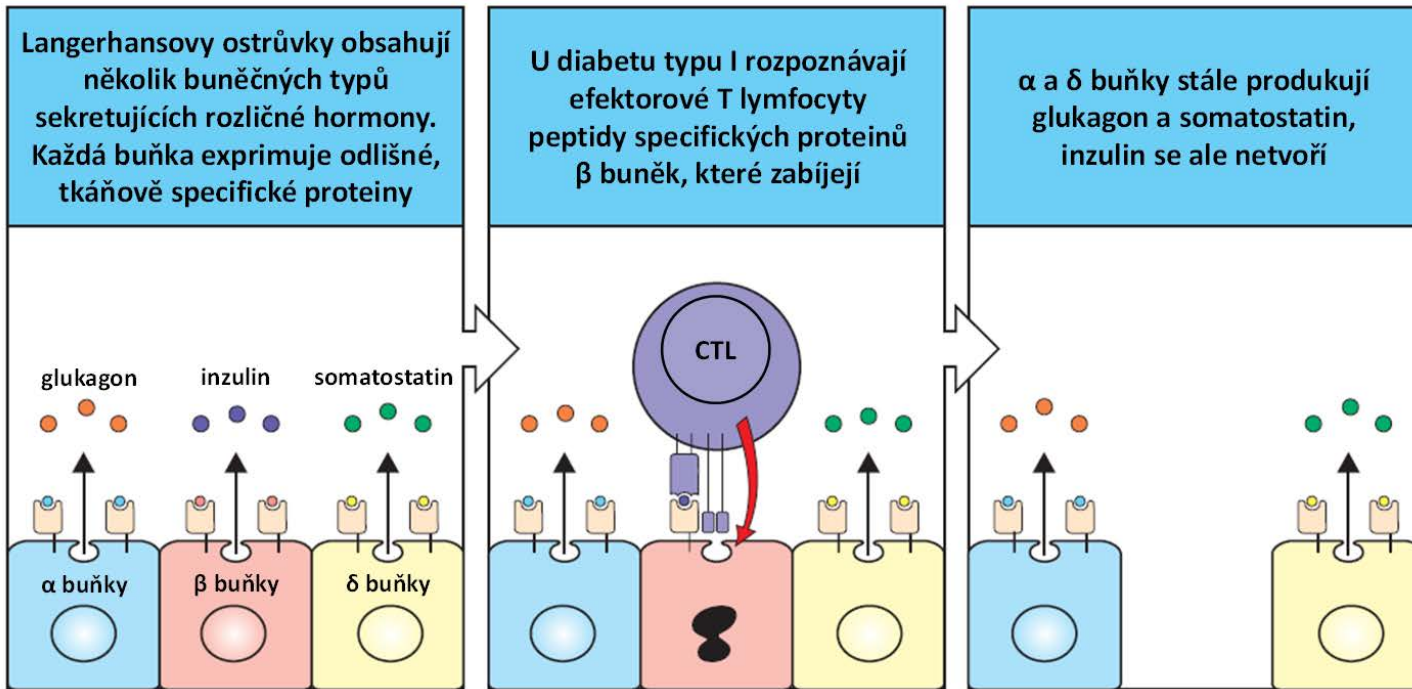


Fig. 15.27 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)

Roztroušená skleróza

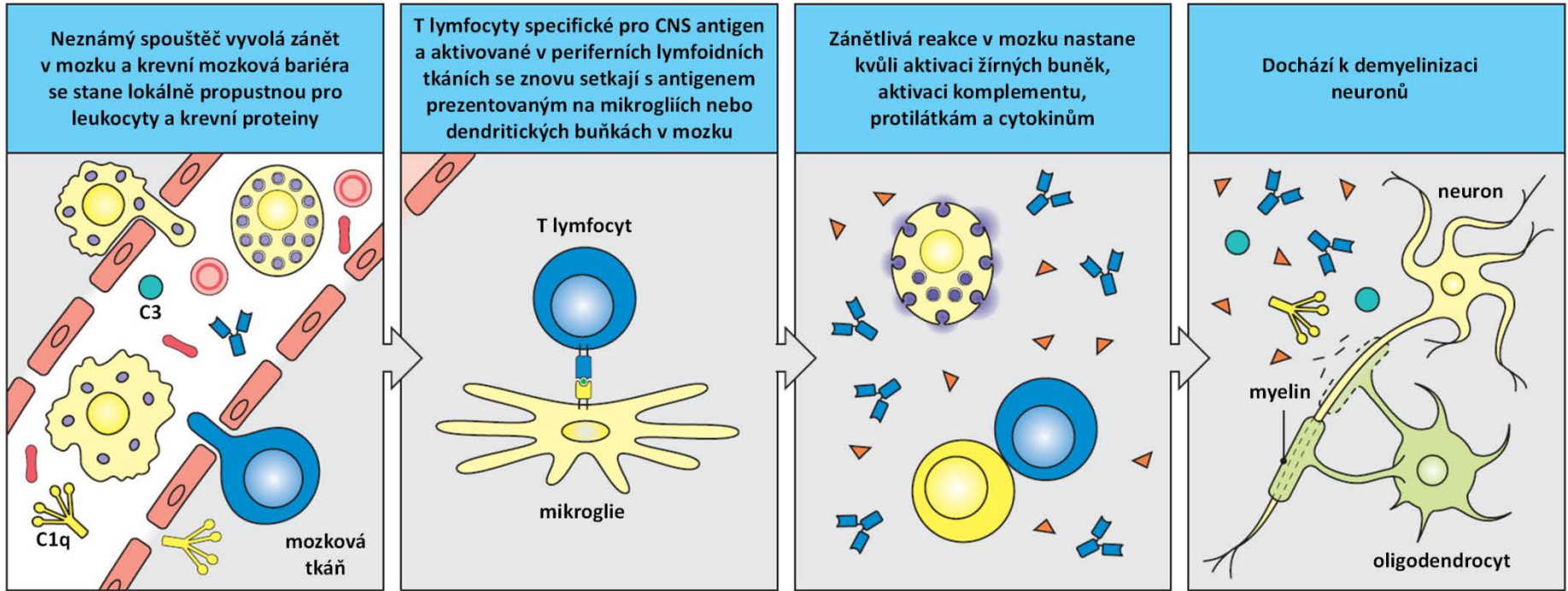


Fig. 15.28 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

Crohnova choroba

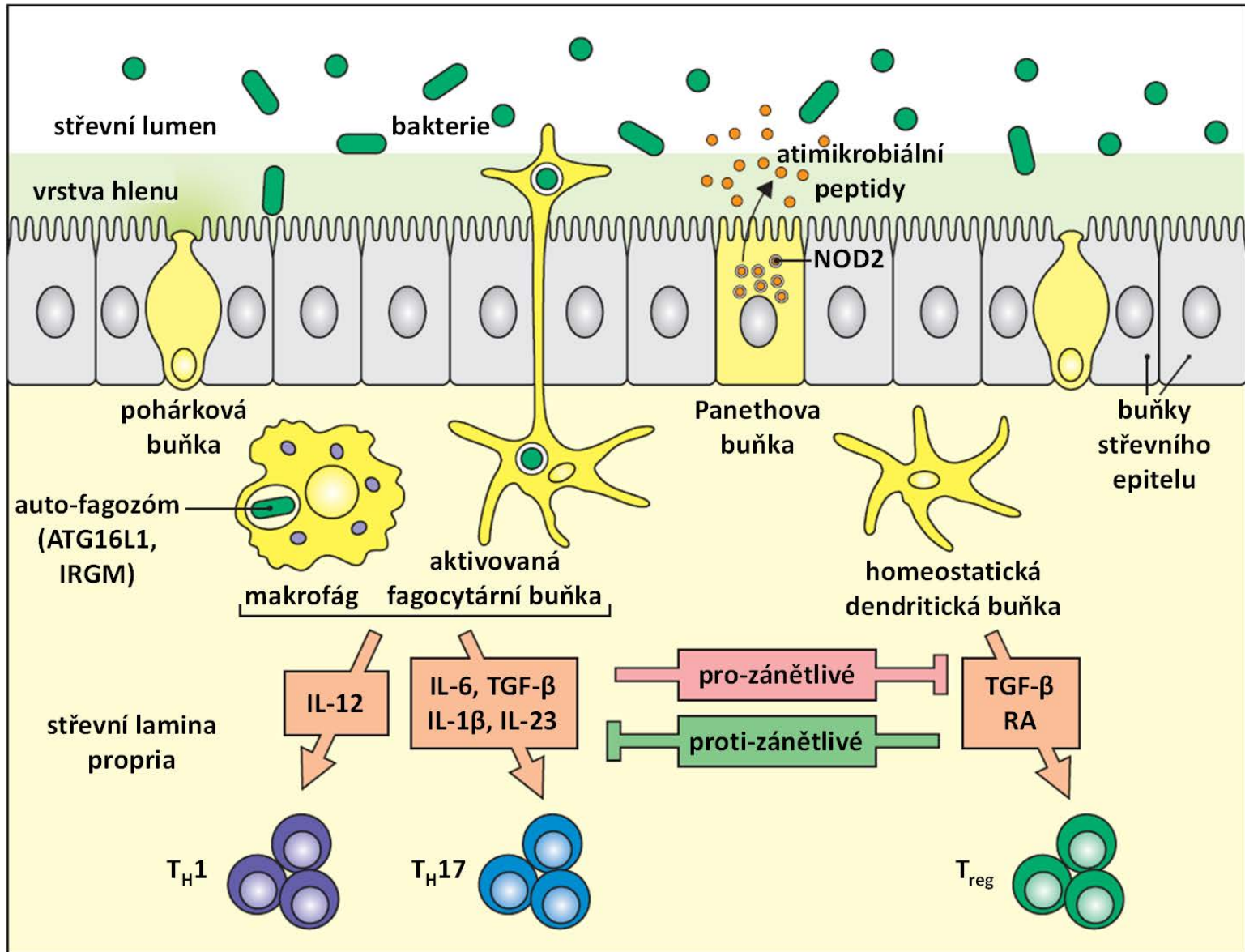


Fig. 15.41 Immunobiology, 9/e. (© Garland science 2016)

Graves-Basedowova choroba

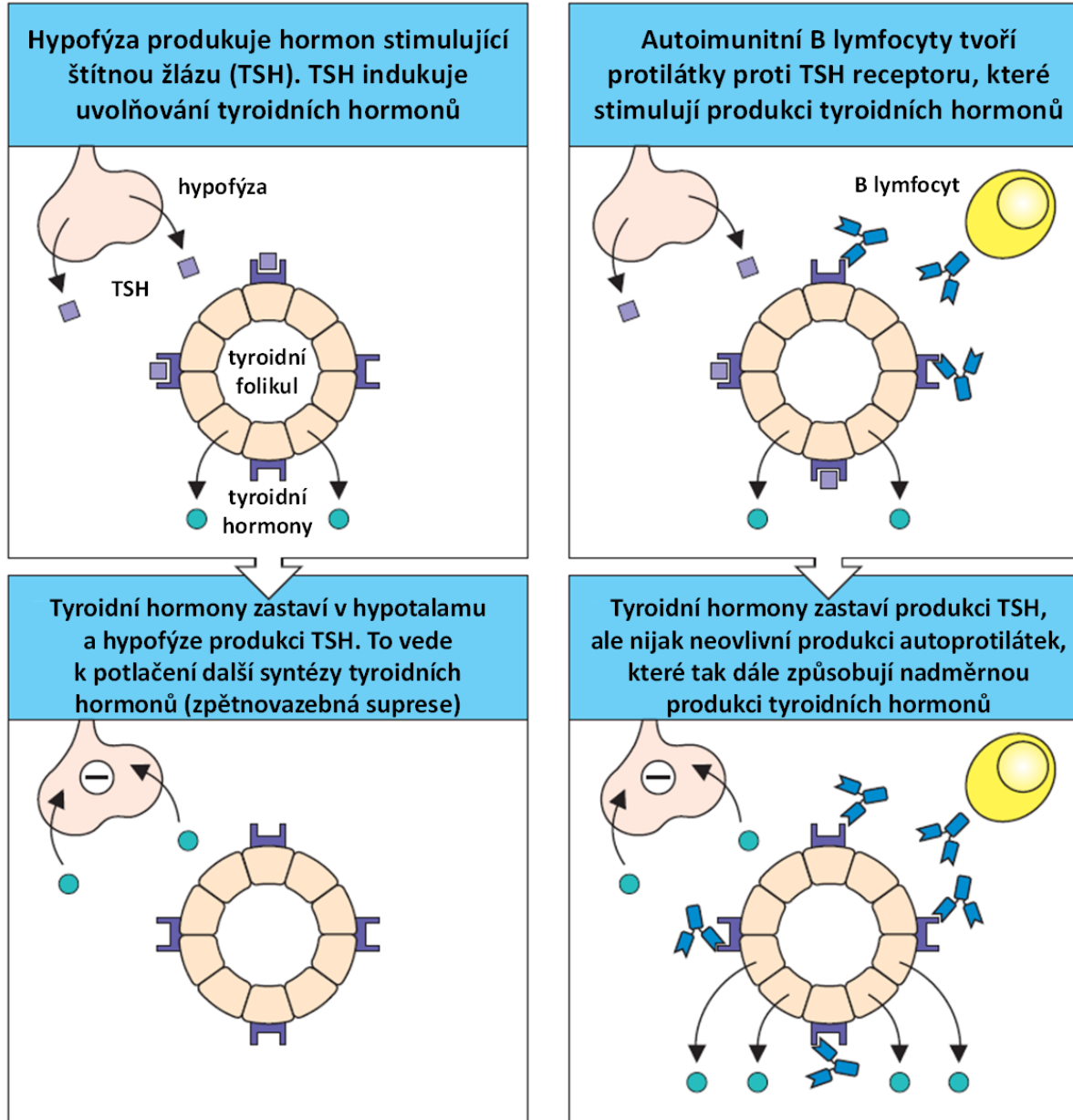


Fig. 15.21 Immunobiology, 9/e.
(© Garland science 2016)