

Imunitní systém ve zdraví a nemoci

Hrazeno z projektu MUNI 3.2.1, realizovaném v rámci Národního plánu obnovy pro oblast vysokých škol pro roky 2022-2024, reg. číslo NPO_MUNI_MSMT-16606/2022.



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Přecitlivělost, alergie

MVDr. Mgr. Monika Dušková, Ph.D.



Hypersenzitivity

Imunitní systém reaguje příliš silně na podněty, které takovou reakci nevyžadují

Alergické reakce: podnět – alergen (působí v roli antigenu)

Pojmy:

hypersenzitivita x alergie (IgE)

atopie – sklon k tvorbě IgE, Th2 reaktivita

anafylaxe – systémová reakce I. typu IgE

intolerance – abnormální reakce na potraviny, reprodukovatelné

Historie:

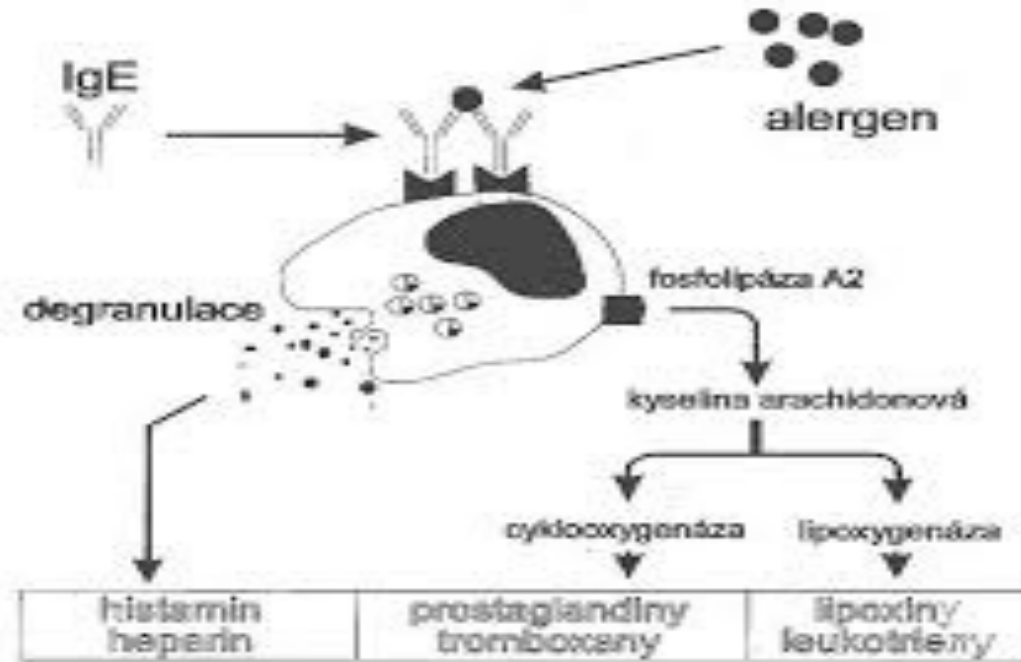
Počátek minulého století – Francie – sasanky

U nás nárůst v době rozvoje těžkého průmyslu - znečištění životního prostředí
stěhování lidí do městských aglomerací - nízký kontakt s přírodou

Klasifikace hypersenzitiv dle Gella a Coombse:

- I. typ – **časná** (tvorba IgE, degranulace žírných buněk, histamin, leukotrieny)
- II. typ – **cytotoxická zprostředkovaná Ab** (vazba autoAb na buňky a jejich lýza)
- III. typ – **imunokomplexová** (nadměrná tvorba IMK, jejich ukládání a zánět)
- IV. typ – **pozdní** (produkce cytokinů Th1 a aktivace makrofágů)

I. typ – IgE



Toman M a kol.:
Veterinární imunologie,
Grada, 2000

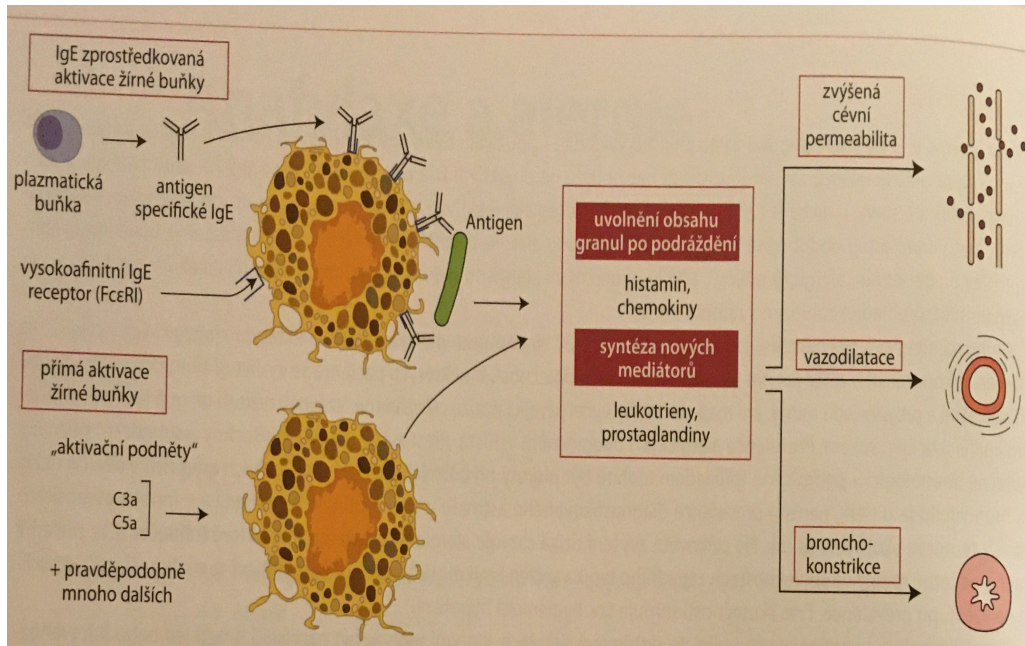
Po prvním kontaktu s alergenem se vytvoří IgE v plasmatických buňkách (B lymfocyty)

IgE se váže na receptory žírných buněk – přemostí je a dochází k degranulaci

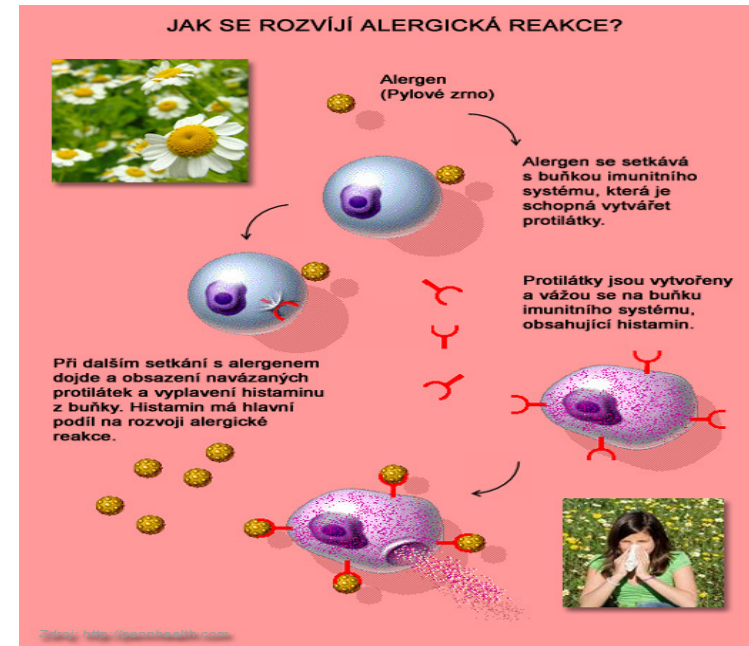
Uvolní se histamin a heparin

Ve druhé fázi reakce působí metabolity kyseliny arachidonové na další průběh reakce

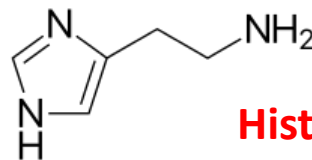
I. typ – IgE



Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

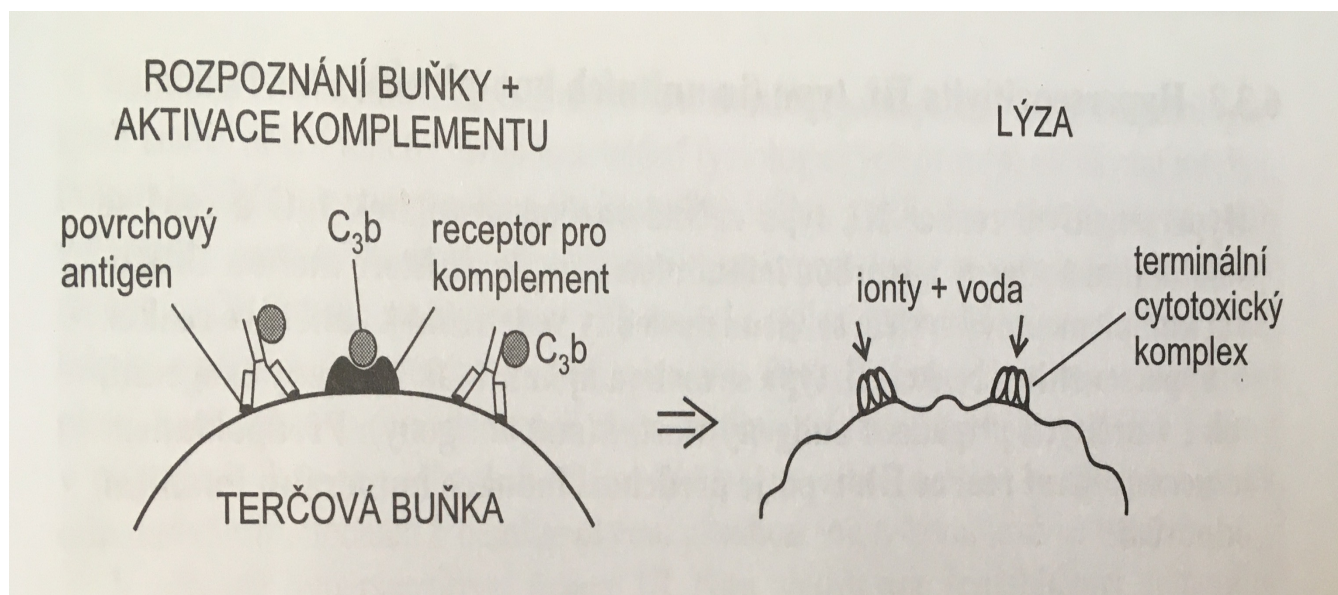


<https://www.bez-alergie.cz/novinky/>



Histamin

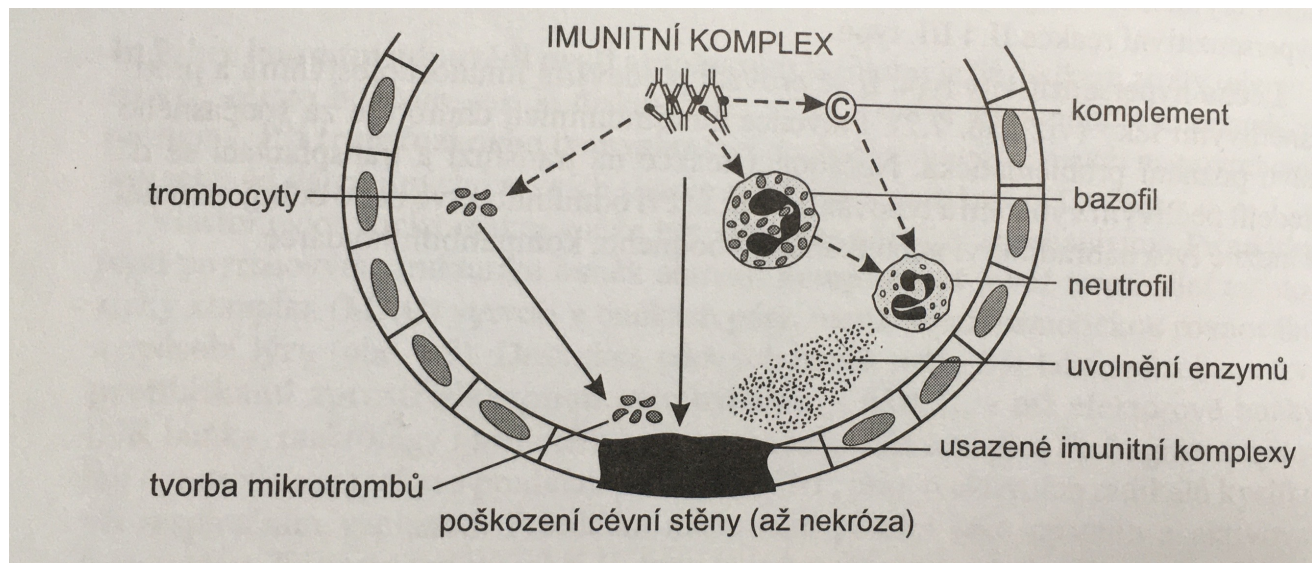
II. typ – cytotoxická zprostředkovaná Ab



Hlavně u autoimunitních chorob, posttransfúzních a posttransplantačních reakcí
Protilátky se váží na povrch cílových buněk a ty jsou potom likvidovány působením komplementu, fagocytů nebo NK buněk.

Děj se také označuje jako ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity)

III. typ – imunokomplexová



Toman M a kol.:
Veterinární imunologie,
Grada, 2000

Tvoří se nadměrné množství imunokomplexů (IgG a IgM se solubilními antigeny).

Většinou to probíhá v nadbytku protilátek nebo antigenu.

Je porušena rovnováha mezi odbouráváním IMK a jejich tvorbou.

IMK se mohou usazovat ve stěnách cév nebo v ledvinách, srdci, kloubech.

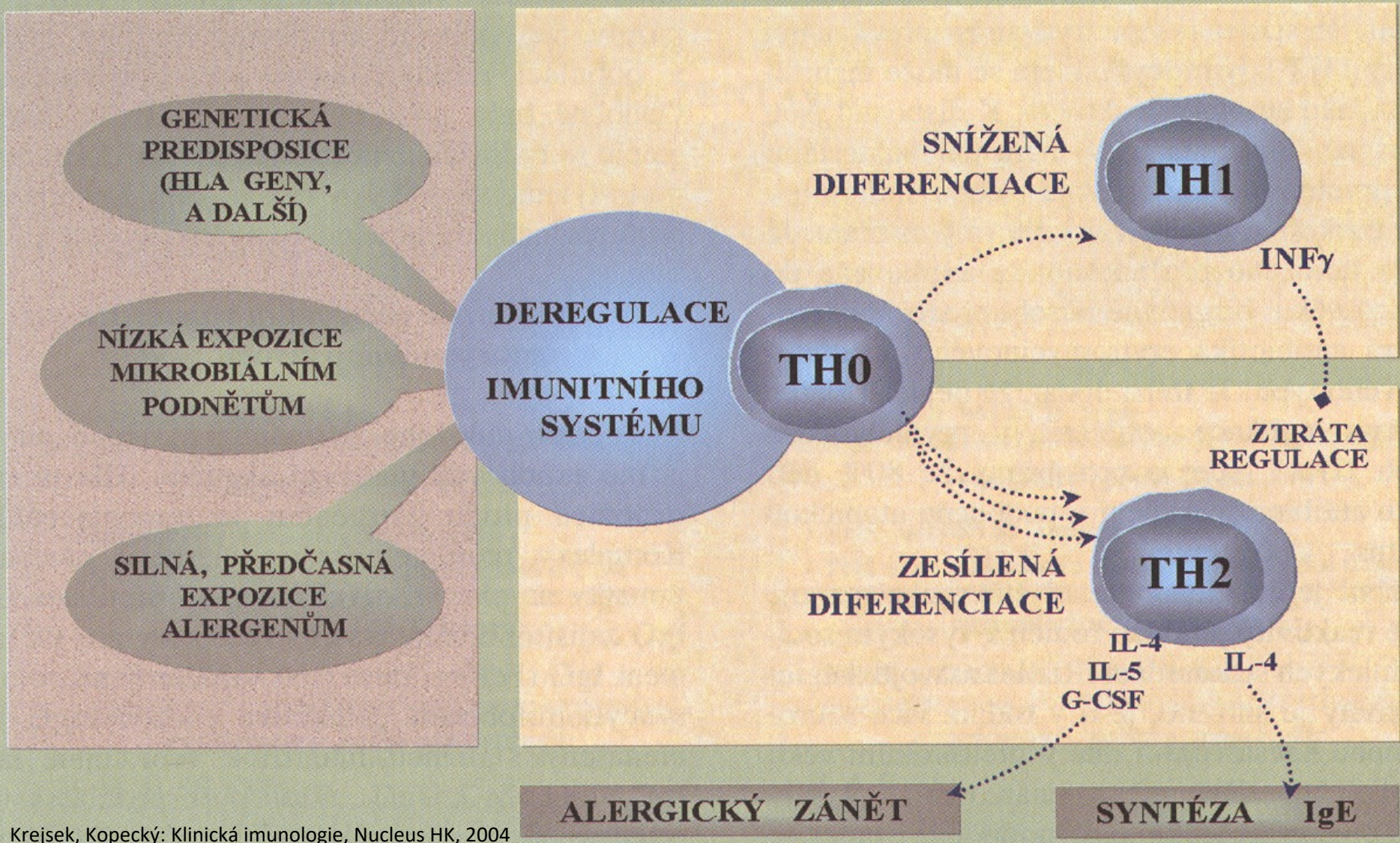
Nejčastější typ hypersenzitivit: I. typ IgE

Označují se jako **alergie**. Projevy jsou nejčastěji v dýchacích cestách, na kůži nebo v trávicím traktu.

Pojem **atopie má širší význam** značí sklon k IgE typu imunitní reaktivity.

Možné příčiny vzniku IgE reaktivity:

- Genetické dispozice
- Věk a pohlaví – častější v dětství a u chlapců
- Méně časté u velkých rodin
- Hygienická hypotéza
- Kouření
- Vliv výživy před narozením
- Předčasná expozice alergenům – pozitivní vliv kojení



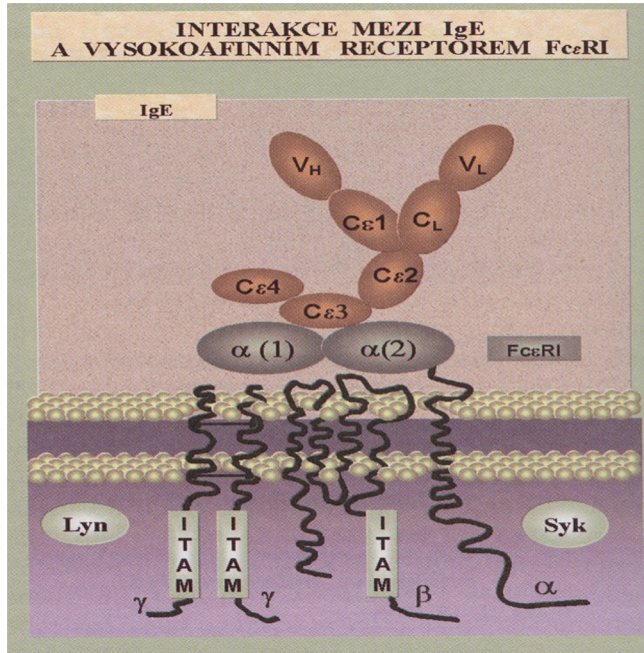
Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

GENETICKÉ FAKTORY, KTERÉ PREDISPONUJÍ ATOPICKÉ REAKTIVITĚ

<i>CHROMOSOM</i>	<i>GENY</i>
5. chromosom	IL-4, IL-13, IL-9, IL-15, GM-CSF, CD14, β_2 adrenergní receptor
6. chromosom	HLA I. a II. třídy, TNF α
11. chromosom	β řetězec Fc ϵ RI
12. chromosom	interferon α , transkripční faktor STAT-6, leukotrien hydroláza
14. chromosom	transkripční faktor NF κ B
16. chromosom	α řetězec receptorů IL-4R, IL-13R
17. chromosom	chemokiny RANTES, eotaxin
20. chromosom	metaloproteináza ADAM-33

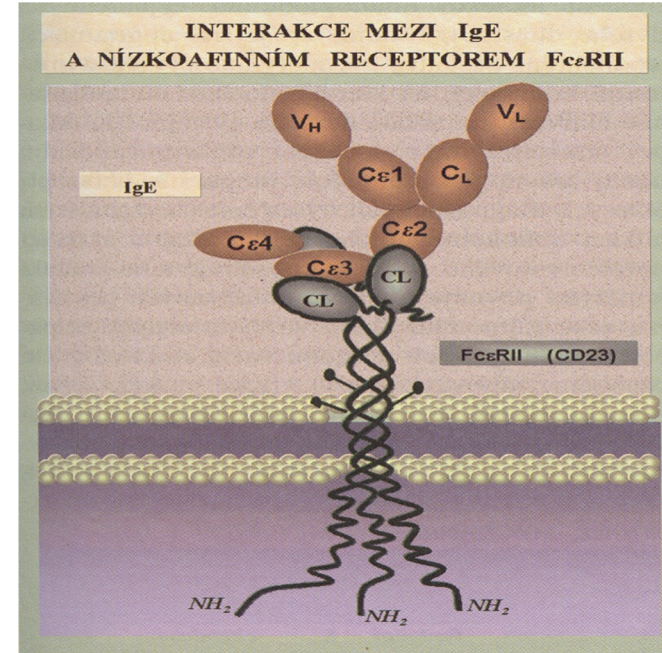
Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

Receptory pro IgE



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

Žírné buňky, bazofily,
Langerhansovy b.



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

B lymfocyty, NK buňky, Mf, dendritické b.,
eozinofily, trombocyty, aktivovaný endotel

Galektin 3: váže IgE přes galaktózu z cukerného zbytku.
Žírné buňky, eozinofily, neutrofilové, makrofágy, epitel

Anafylaktická reakce

Život ohrožující systémová reakce, akutní klinický stav.

Anafylaktická x anafylaktoidní reakce, cca 1/3 případů nejasné příčiny

Příčiny:

Navázání anafylaktogenního alergenu na mastocyty a jejich degranulace (blanokřídlý hmyz, potraviny, latex, léky)

Neregulovaná masívní aktivace komplementového systému po vazbě IMK

Kontakt krve (plasmy) s umělými povrchy

Klinické projevy:

Kardiovaskulární - dilatace cév, pokles tlaku, arytmie

Respirační - konstrikce bronchů, otok dýchacích cest

Kožní – kopřivka, erytém

Gastrointestinální - zvracení, průjem

Diagnostika: histamin, tryptáza lepší

Léčba: adrenalin intramuskulárně, antihistaminika, prevence!

Atopické astma

Projevy:

Hyperreaktivita bronchů, obstrukce dýchacích cest reverzibilní, dušnost, pískot a tlak na hrudi, zánět dýchacích cest.

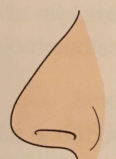
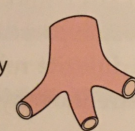
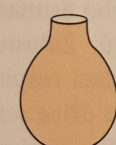
Patologické mechanismy: nejčastěji po kontaktu s inhalačním alergenem, zprostředkováno IgE

Zúčastněné buňky: mastocyty, dendritické buňky, eozinofily,

Důležité jsou epitelové buňky bronchiální sliznice

Aktivace buněk: alergeny, viry, polutanty životního prostředí

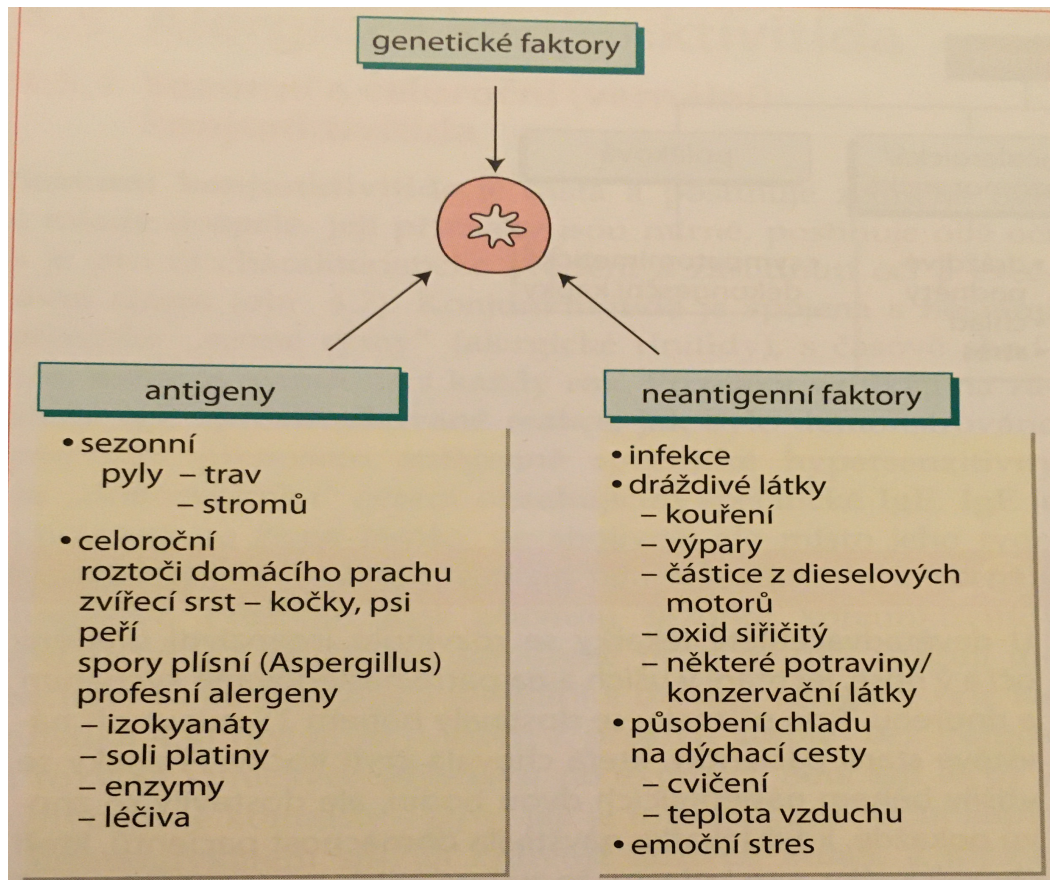
Mastocyty – klíčová role: obsah proteolytických enzymů a cytokinů v granulích

velikost antigenu (průměr)		související choroba
> 15 μm	dutina nosní 	alergická rýma
5–15 μm	průdušky 	astma
< 5 μm	plicní sklípky 	alveolitida

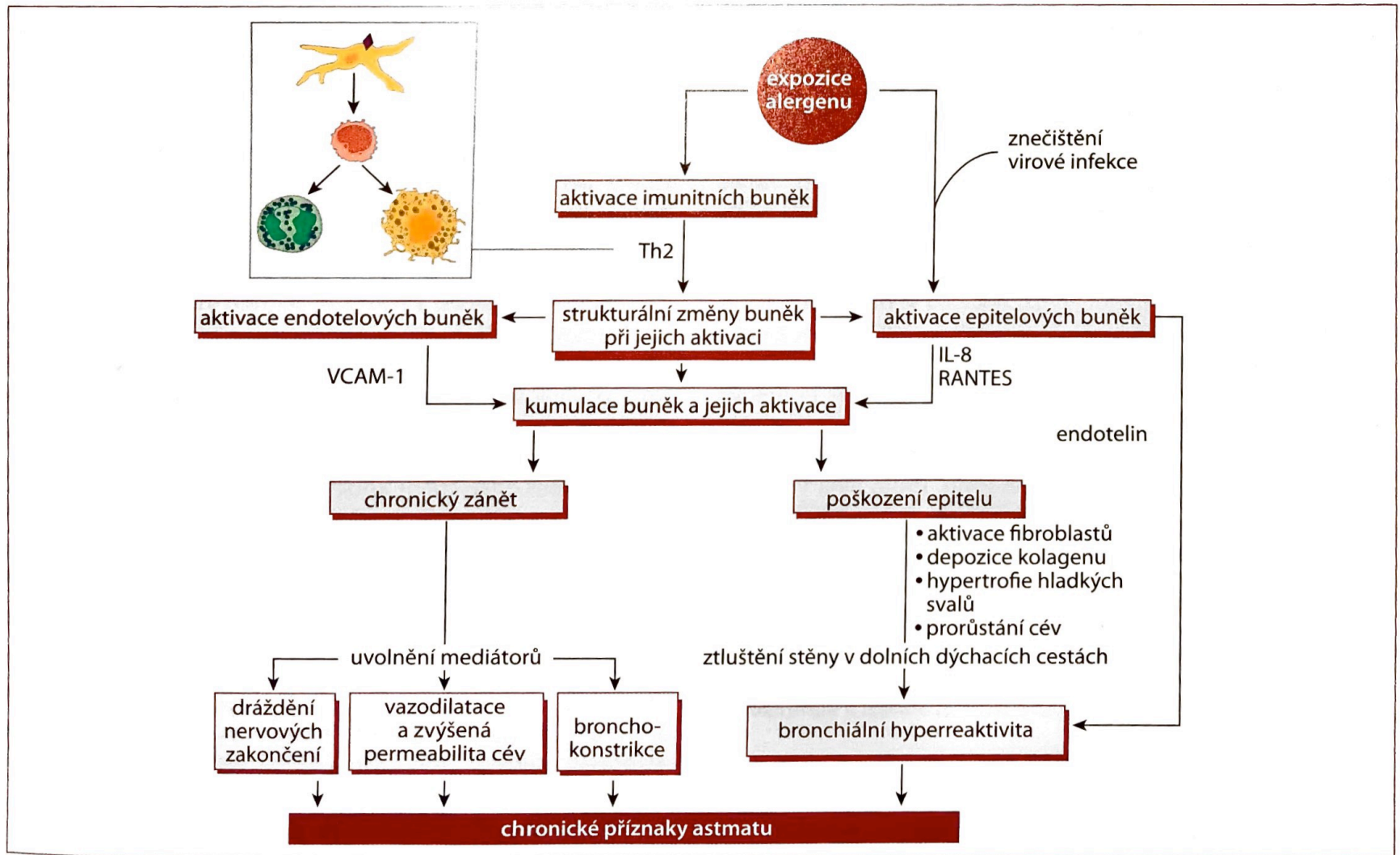
Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

Astma: genetické vlivy a vliv prostředí, zánětlivé onemocnění

Spouštěčem reakce nemusí být jen alergeny...



Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018



Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

Histologické nálezy: plicní tkáň infiltrována eozinofily, neutrofily, mastocyty, hypertrofie bazální membrány, hyperplazie a hypertrofie buněk hl. svaloviny

Léčba:

bronchodilatantia

kortikoidy

imunoterapie

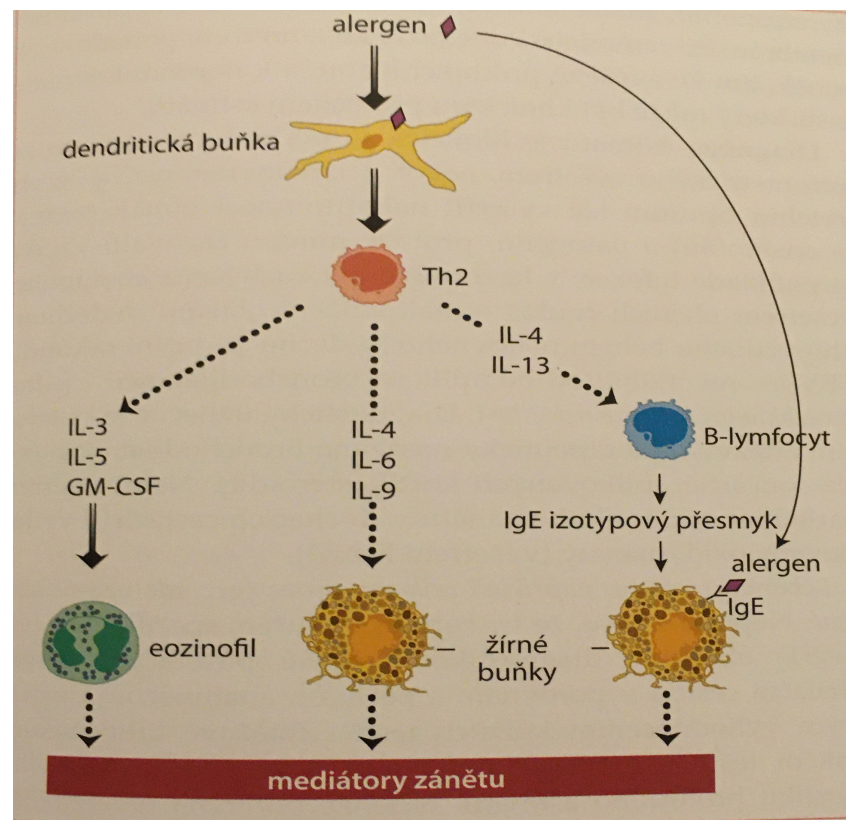
antagonisté leukotrienových receptorů

monoklonální protilátky

Podpůrné prostředky:

oxygenoterapie, mechanická ventilace

Zúčastněné buňky a cytokiny u astmatu



Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

Léčba astmatu monoklonální protilátkou

Kanadští lékaři ověřili léčbu těžkého astmatu injekčním podáváním monoklonální protilátky mepolizumab. Výsledky léčby zveřejněné v prestižním lékařském časopise New England Journal of Medicine byly povzbudivé především u pacientů, kteří vyžadovali intenzivní léčbu včetně užívání prednisonu.

Mepolizumab blokuje tvorbu eosinofilů. Tým vedený Paulem O'Byrnem z McMaster University potlačil pomocí monoklonální protilátky tvorbu eosinofilů u těžkých astmatiků ve věku 56 až 58 let. Tito pacienti užívali po dobu nejméně devíti let prednison v dávce kolem

10 miligramů. V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii dostalo devět pacientů mepolizumab a 11 pacientů dostalo placebo. Pacienti, kteří dostali monoklonální protilátku, mohli výrazně redukovat dávky prednisonu bez toho, že by se jejich astma zhoršilo. Na počátku studie měli všichni pacienti zvýšené počty eosinofilů v krvi i sputu. Po podání mepolizumabu došlo u experimentální skupiny k normalizaci počtu eosinofilů. Tento stav se udržel po celou dobu studie. Podání monoklonální protilátky nepomohlo všem pacientům s astmatem. Zabírá jen

u těch typů astmatu, na jejichž vzniku se podílejí eosinofily. Podobné výsledky přinesla i britská studie publikovaná v témže čísle New England Journal of Medicine. Obě publikace tak přispěly k rozřešení letité hádanky, zda jsou zvýšené počty eosinofilů významným faktorem pro vznik astmatu, anebo je vzestup jejich počtů pouze důsledkem astmatu nastartovaného jinými podněty. Role eosinofilů jako „startérů“ některých typů astmatu se zdá nyní jednoznačně prokázána.

Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.

Medical tribune, 2009 V., 9

Terminologie používaná pro monoklonální protilátky: všechny MOP končí příponou -mab
-ximab ukazuje na chimérickou monoklonální protilátku
-zumab odkazuje na humanizovanou protilátku.

Písmena, která předchází příponu „-mab“ znamenají

u = lidský (human), o = myš (mouse), a = krysí (rat), e = křeččí (hamster)

Mepolizumab váže se na IL-5 a tím blokuje dozrávání a diferenciaci eozinofilů

Omalizumab váže se na IgE (volné i vázané na buňky)

Kožní projevy alergických reakcí

Kopřivka – přechodná epizoda výsev zarudlé, svědivé léze.

Příčina:

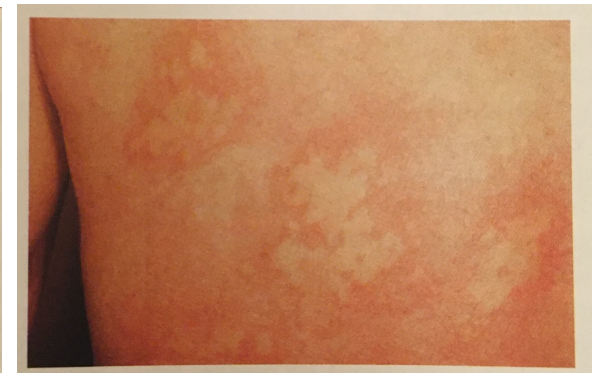
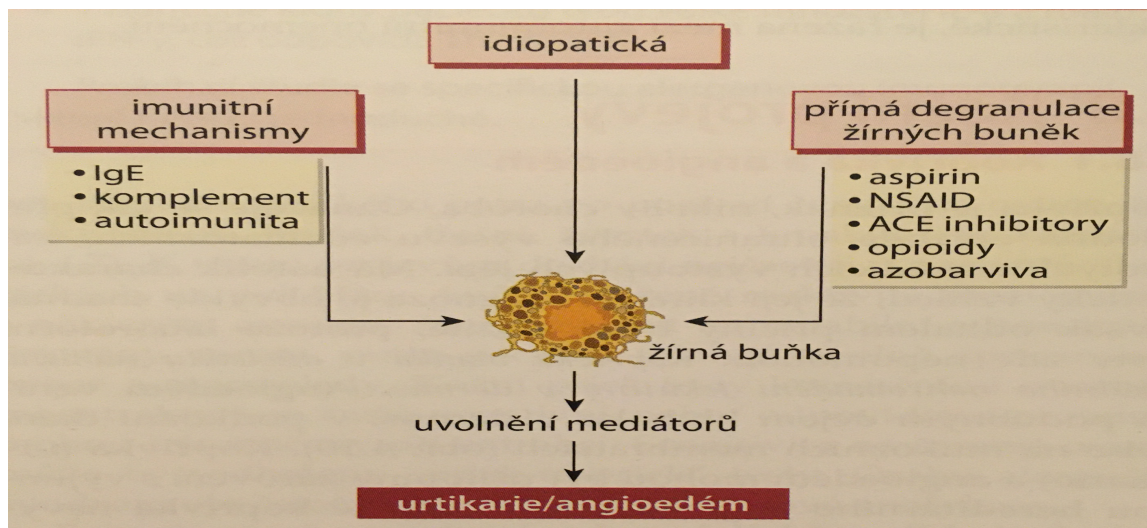
zvýšení cévní permeability

nahromadění tekutiny v dermis

Angioedém – tekutina v hlubších vrstvách dermis a v podkoží, včetně sliznic

Žírné buňky v dermis

cesty aktivace různé (i autoAb proti receptorům pro IgE na mastocytech a bazofilech).



Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

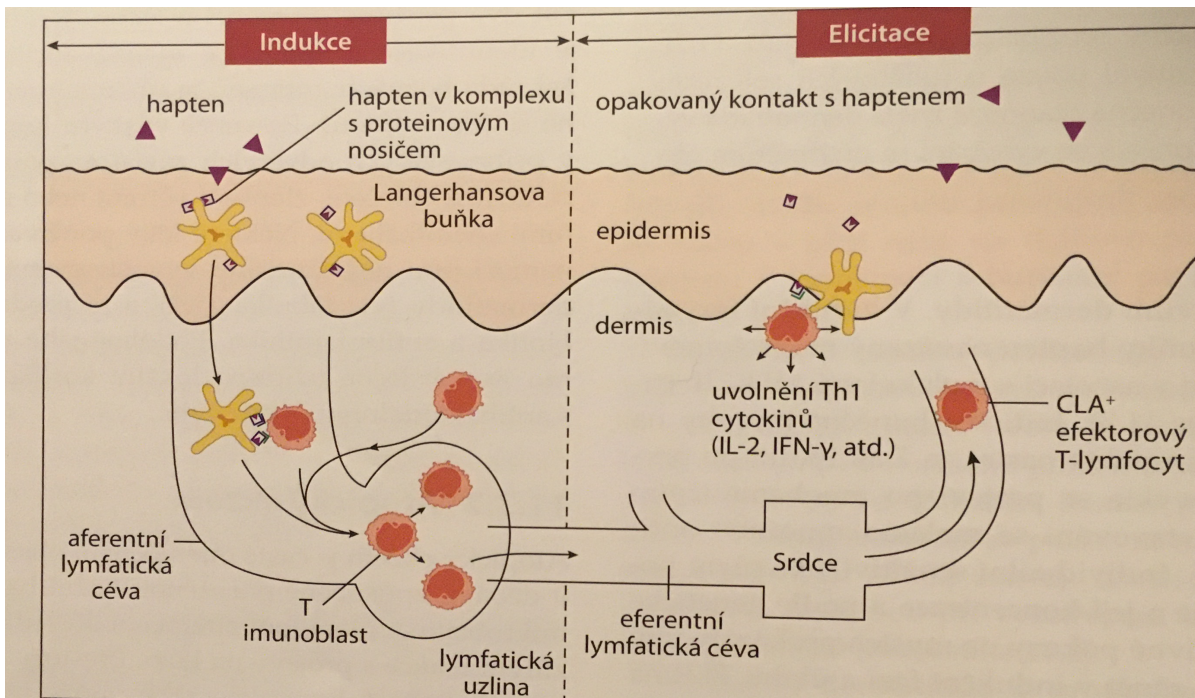
Atopický ekzém – až 20 % dětí, obvykle spontánně ustoupí do cca 7 let věku
Často vyšší IgE, bakteriální infekce kožních lézí (Staphylococcus aureus, superAg).

Genetická dispozice, často mutace genu pro filagrin:
vláknitý protein v keratohyalinních granulích epiremis – vliv na hydrataci epidermis a bariérovou funkci.

Porucha bariérové fce, průnik patogenů, účast dendritických a Langerhansových buněk aktivace Th2 lymfocytů a vznik zánětu.

Kontaktní dermatitida

typ IV pozdní hypersenzitivita. Th1 reaktivita. Antigeny: malé molekuly, pronikají epidermis, vazba na proteiny nebo buňky
– pak už imunogenní.



Chapel Helen a kol.:
 Základy klinické imunologie,
 Triton, 6. vydání, 2018

2 fáze reakce u kontaktní dermatitidy

Často profesní choroby při dlouhodobém kontaktu s antigenem

Další příklady alergií

Alergie na latex: časté u pacientů, kteří prodělali více operaci brzy po narození
(spina bifida - rozštěp páteře)

Zdravotníci, divadelníci, gumárenští dělníci.

Chirurgické a úklidové rukavice, dudlíky, kondomy, katetry.

Až anafylaxe hrozí

Potravinové alergie:

Typická imunologicky zprostředkovaná IgE reakce je alergie na arašídny

Potravinové intolerance: abnormální, reprodukovatelné reakce neimunologické

Obtížná diagnostika, hlavně expozičně eliminační testy.

Alergie na jodové kontrastní látky JKL:

Kontaktní dermatitida na antiseptika (Betadine- polyvinylpyrrolidon-jod)

JKL deriváty kyseliny benzoové: ionizující (vysoká osmolalita) a neionizující (lepší)

Nežádoucí reakce jsou způsobeny: hyperosmolalitou, komplementem a reakcí endotelu

Projevy: kožní, nauzea, vomitus, otok v obličeji, bronchospasmus, křeče, poruchy srdečního tepu, neutotoxicita a renální selhání.

Prevence: aplikace kortikosteroidů nebo i antihistaminik před podáním u rizikových pacientů

Diagnostika – používané metodiky u hypersenzitivit

- Prick testy
- Stanovení specifických IgE protilátek
RAST radioallergosorbent technique, fluorescenčně
- Test aktivace bazofilů průtokovou cytometrií
aktivační znaky CD63 po expozici alergenu
- Sérová tryptáza:
ELISA metoda (i posmrtně je stabilní)
- Eliminační testy u potravinových alergií
- Celkové IgE nemá velký význam

Prick test



<https://cz.klarify.me/pages/alergologicky-kozni-prick-test>

Léčba

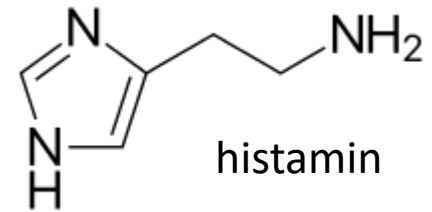
Symptomatická léčba: ovlivnění příznaků onemocnění, nikoli příčiny

Antihistaminika: léčiva cílená na receptory pro histamin

Kortikoidy: inhibice imunitního systému v širším rozsahu

U jednotlivých onemocnění i další specifické postupy
(monoklonální Ab, bronchodilatancia apod.)

Antihistaminika



H1 receptor: cévy, hladká svalovina, nervová zakončení

kontrakce bronchů, střeva, vasokonstrikce v plicích, zvyšuje permeabilitu postkapilárních venul, tvorbu hlenu v dýchacích cestách, zvyšuje chemotaxi leukocytů

H2 receptor: žaludek, srdce, cévy, mozek, děloha

zvyšuje sekceci HCl v žaludku, tvorbu hlenu v dýchacích cestách, stimuluje tlumivé T lymfocyty, snižuje chemotaxi leukocytů

H3 a H4 receptory: v CNS a periferním NS, na cévách, málo známo o nich.

Antihistaminika:

I. generace – tlumí H1 projevy, ale i muskarinové, serotoninové a dopaminové receptory, tlumivé účinky, únava, suchost sliznic

II. generace – minimální průnik do CNS, nemá tlumivé účinky

Cíl: minimální vedlejší účinky, hlavně ty tlumivé a maximální efekt v postižené oblasti

Do této skupiny léků patří přípravky s těmito názvy a účinnými látkami :

Zyrtec, Analergin (cetirizini dihydrochloridum antihistaminikum II. generace)

Fenistil (dimetinden - H1 receptorový antagonist histaminu)

... a řada dalších

Kortikoidy

kortikosteroidy – přirozené hormony, kortikoidy umělé přípravky
intracelulární receptory, ovlivnění transkripce genů, protizánětlivý účinek

Používané sloučeniny:

hydrokortizon, prednison, metylprednisolon, budesonid, dexamethason,
betamethason, beclometason, flutikason a mometason.

Různé lékové formy:

masti, tablety, injekce, oční kapky, nosní spreje, inhalátory

Působení kortikoidů na buněčné úrovni :

Žádoucí imunosupresivní vliv:

Změna transkripce genů a následné

- snížení produkce prozánětlivých cytokinů
- snížení aktivity neu a makrofágů
- snížení proliferace lymfocytů
- snižuje metabolismus kys. arachidonové
- tlumí uvolňování histaminu

Ovlivnění buněčné migrace:

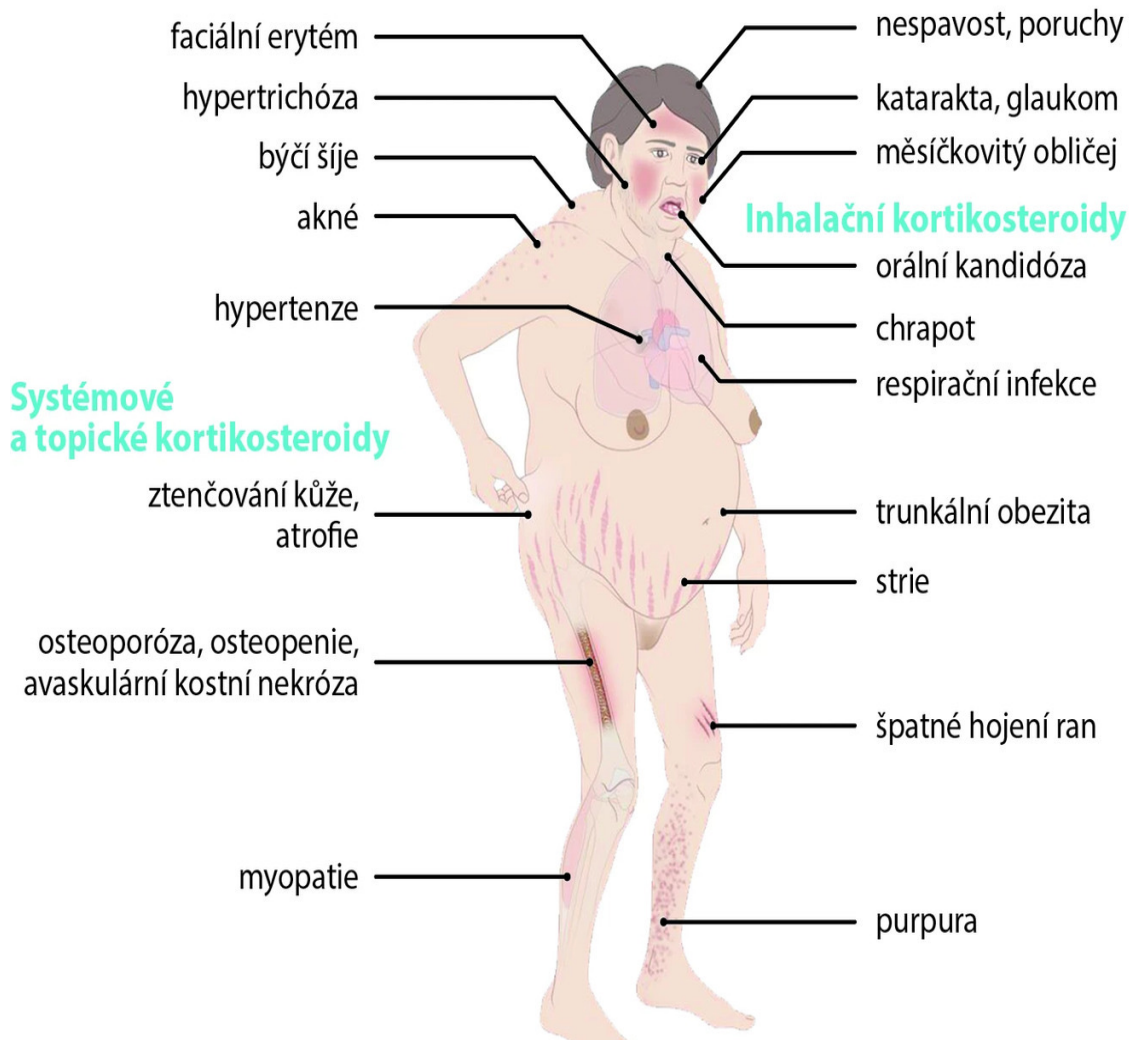
- zvýšení počtu neu v cirkulaci
- snižuje počet monocytů a lymfocytů

Nežádoucí efekty:

Zhoršené hojení ran a reparačních dějů

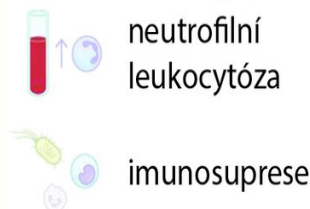
- oslabuje funkce endotelu
- snižuje fce NK buněk
- tlumí dozrávání monocytů na makrofágy

A na úrovni celého organismu

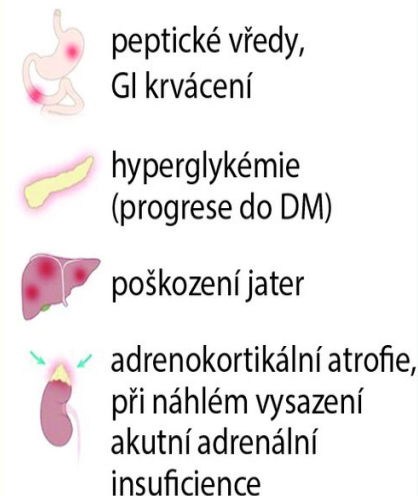


Další nežádoucí účinky

Imunitní systém



Břišní orgány



<https://www.prolekare.cz/zaznamy-z-kongresu/romiplostim-ma-uhradu-i-pro-2-linii-nove-diagnostikovane-itp-co-od-teto-lecby-cekat-a-jak-nyni-u-itp-s-kortikosteroidy-133800/proc-a-kdy-u-itp-podavat-kortikosteroidy-1>

Alergenová imunoterapie

Známo téměř 100 let

Desenzibilizace, hyposenzibilizace, specifická imunoterapie

Praktické provedení: postupně se zvyšující dávky po dobu 3 – 4 měsíců do dosažení udržovací dávky, potom několik let tato dávka 1 x měsíčně. Jiné režimy zrychlený, předsezonní, subkutánní nebo podjazykové preparáty.

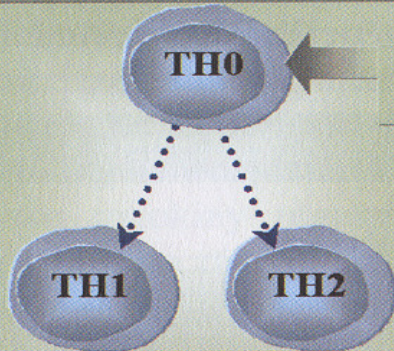
Cíl: vyvolat toleranci periferních T lymfocytů

Mechanismus ne zcela jasný, Th1 x Th2, tlumit degranulaci žírných buněk, navodit tvorbu T reg lymfocytů, posílit tvorbu IgG 4.

IgG 4: váže alergen mimo epitopy pro IgE a brání tak jeho vazbě na IgE na receptoru pro IgE. Pro jeho tvorbu je důležité spolupůsobení IL-4 a IL 10.

IMUNOTERAPIE ALERGIÍ – MOŽNÉ MECHANISMY PŮSOBNÍ

I. MODULACE IMUNOREGULAČNÍCH SUBSETŮ TH1 A TH2 T LYMFOCYTŮ



IMUNOTERAPIE ALERGENEM

↓ funkce buněk tvořících IL-4, IL-5, IL-13

↓ hladina IL-4, IL-5, IL-13 v krvi

↑ funkce buněk tvořících $\text{INF}\gamma$, IL-10, TGF β

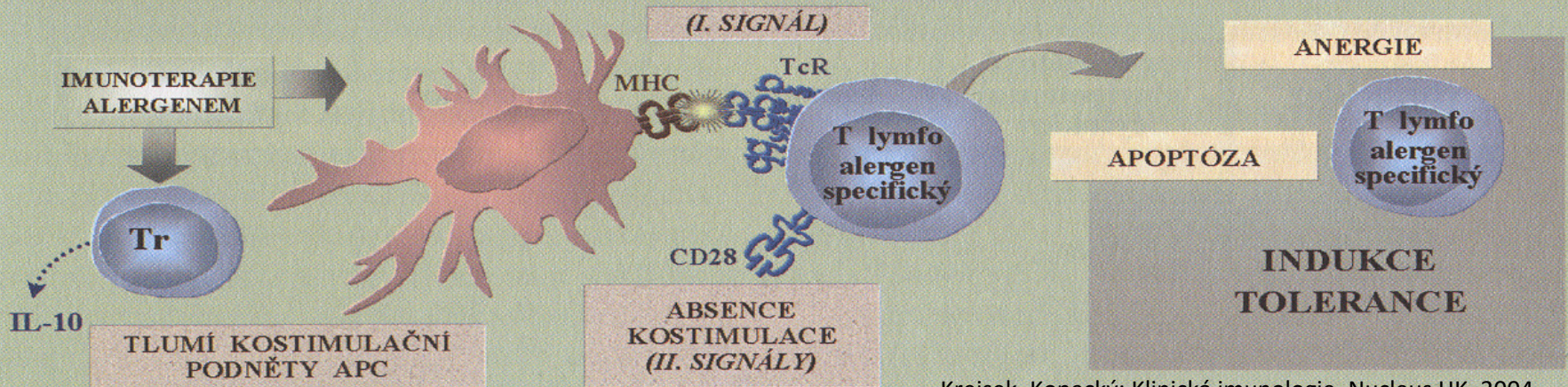
↑ hladina $\text{INF}\gamma$, IL-10, TGF β v krvi

TLUMENÍ ALERGICKÉHO ZÁNĚTU

TLUMENÍ TVORBY IgE (*blok izotypového přepnutí prostřednictvím IL-10, TGF β*)

PRODUKCE BLOKUJÍCÍCH ALERGEN SPECIFICKÝCH IgG₄

II. MODULACE INDUKCE TOLERANCE



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

Nové směry v imunoterapii alergických onemocnění

- Blokáda přenosu signálu z APC buněk na lymfocyty
- Použití DNA (CpG) pro přesměrování Th2 na Th1
- Ovlivnění cytokinového prostředí (genová terapie)
- MOP proti chemokinům a jejich receptorům
- Modifikace alergenů
- DNA vakcinace
- Inhibice IgE a eozinofilů a dalších buněk a receptorů pomocí MOP

Úspěšnost imunoterapie:

Zvýšení sérové hladiny IL-10, nárůst alergen specifických IgG a buněk tvořících INF γ a TGF β , snížení tvorby IL-4, IL_5.

Použitá literatura a zdroje obrázků:

Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

Sobotková, Bartůňková: Antibiotická imunosupresiva. Remedia: 18, 3 2008

Chapel Helen a kol.: Základy klinické imunologie, Triton, 6. vydání, 2018

Bartůňková a kol.: Imunodeficiency, 2. vydání, Grada, 2007

Toman M a kol.: Veterinární imunologie, Grada, 2000

<https://cz.klarify.me/pages/alergologicky-kozni-prick-test>

MUNI SCI



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY