

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

MSMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tolerance, autoimunita

MVDr. Mgr. Monika Dušková, Ph.D.



Nezbytnou podmínkou imunitních reakcí je **schopnost rozpoznávat vlastní buňky a tkáně**.

Za fyziologických podmínek vlastní buňky a tkáně jsou imunitním systémem tolerovány.

Tolerance se týká především lymfocytů a je realizována na **centrální a periferní úrovni**.

Centrální tolerance:

Pro T lymfocyty v thymu, pro B lymfocyty v kostní dřeni

Thymus: vlastní molekuly jsou exprimovány na epiteliálních buňkách thymu.

pozitivní selekce – kůra thymu

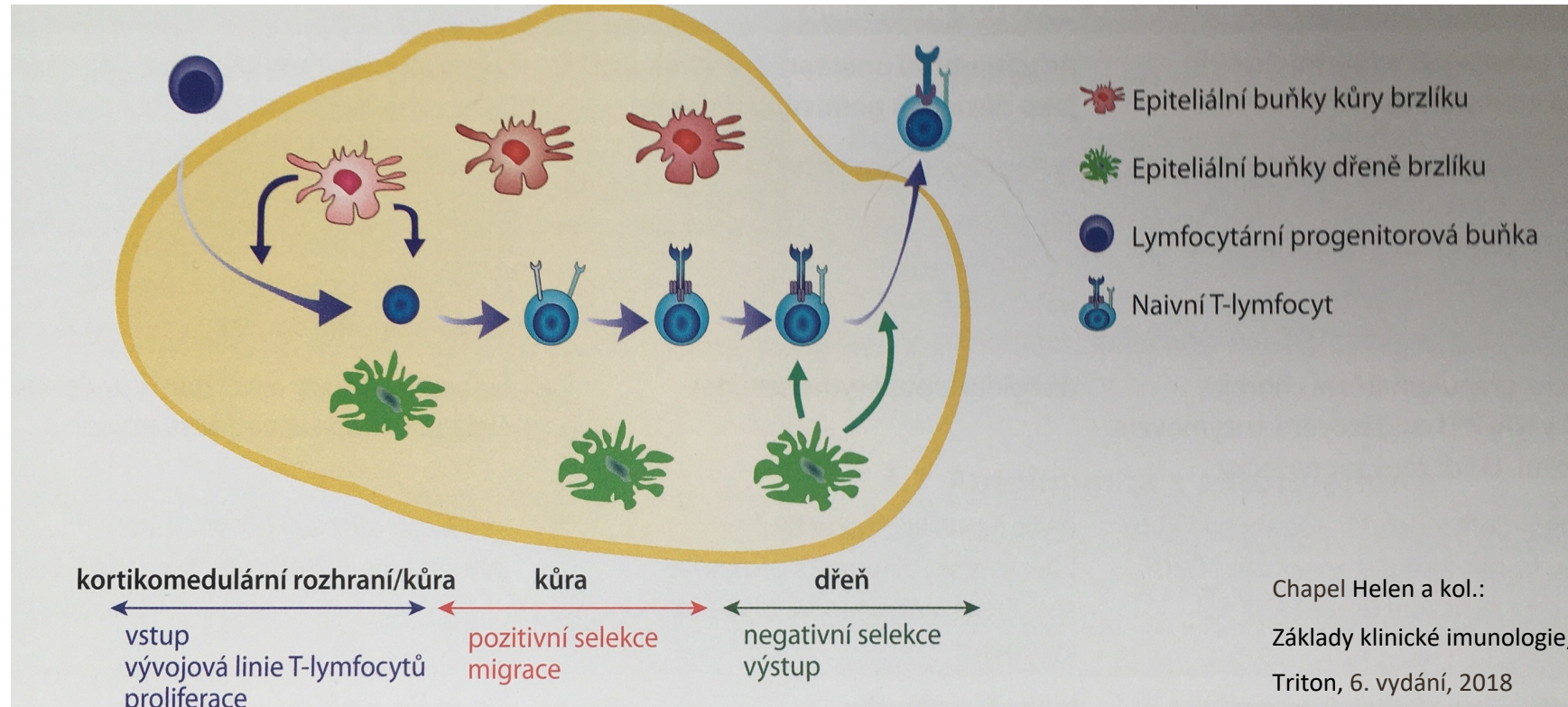
zůstanou lymfocyty, jejichž TCR rozpoznává vlastní MHC molekuly prezentující vlastní peptidy.

negativní selekce – dřeň thymu

zanikají lymfocyty, které rozpoznávají komplex MHC a vlastních peptidů s příliš vysokou afinitou.

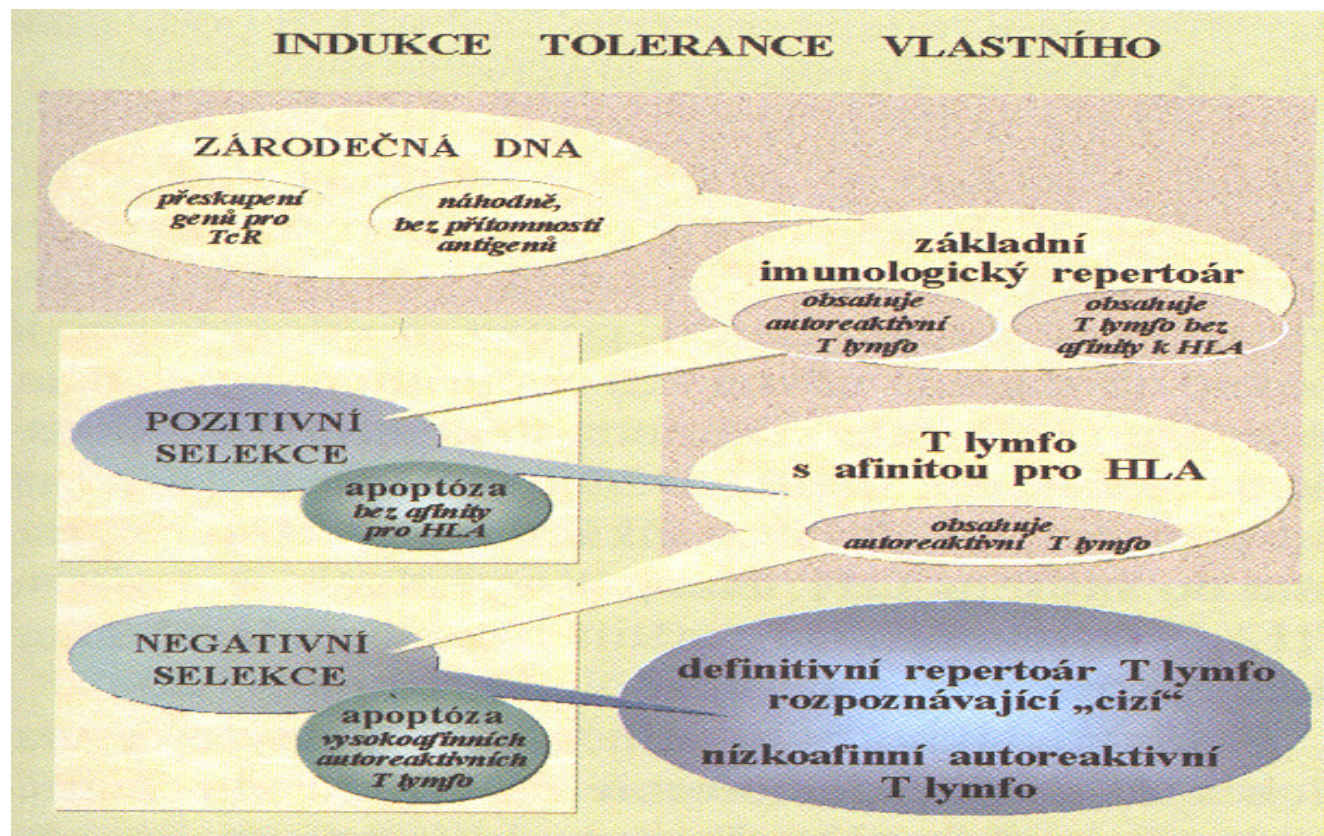
Zánik lymfocytů, které nevyhovují, se děje apoptózou.

Centrální tolerance – thymus



pozitivní (kůra thymu, rozpoznávání vlastních MHC, nízká afinita - apoptóza)
negativní (dřeň thymu, rozpoznání MHC s Ag peptidem, vysoká afinita –apoptóza)

Navozování tolerance v thymu



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

V thymu se navozuje tolerance na antigeny tkáňově nespecifické, přítomné na všech typech buněk. Na tkáňově specifické antigeny je tolerance slabší a v organismu existují **potenciálně autoreaktivní lymfocyty**.

Periferní tolerance: doplňuje centrální mechanismy, tlumí aktivitu autoreaktivních lymfocytů, důležitá hlavně pro tkáňově specifické antigeny

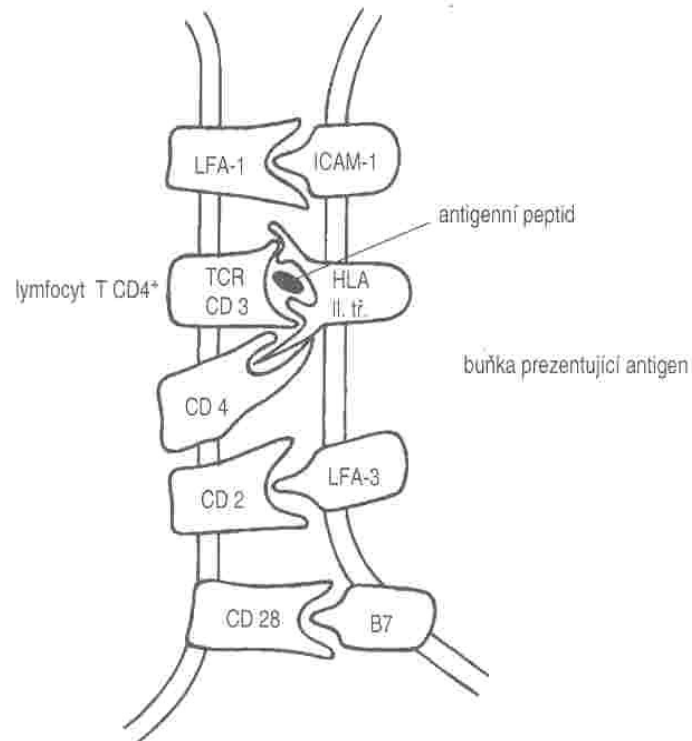
Ignorance: autoantigeny exprimovány v malém množství, není dostatečný signál s aktivací lymfocytů. (Kontinuální nízká stimulace TCR vede k anergii, vysoká a rostoucí naopak)

Anergie: autoantigen je lymfocitem rozpoznám, ale chybí kostimulační signál

Apoptóza: absence kostimulačních signálů, TNF, FAS ligand na T lymfocytech, po rozpoznání autoantigenu lymfocyty zanikají apoptózou

Suprese: potlačení reaktivity lymfocytů jinými mechanismy, např. cytokiny, exprese CTLA-4 (molekula podobná CD28, ale nevede k aktivaci)

Rozpoznávání antigenu T lymfocyty



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

Interakce mezi Th lymfocytem – APC buňkou

Specifická:

TCR - Ag fragment na HLA

CD4 - HLA II.třídy

Kostimulační signály:

CD28 - B7.1 (CD86)

CD2 - LFA 3 (CD28)

Kostimulační signály spolu s cytokinovým působením a dalšími signály z nespecifické imunity se označují:

kontext rozpoznávání

Autoimunitní onemocnění

Schopnost IS rozpoznávat vlastní molekuly - autoimunitní reaktivita - součást homeostatických mechanismů

Je nutná pro:

- realizaci imunitní odpovědi
- odstraňování starých, poškozených, pozměněných (nádorově transformovaných) buněk

Autoimunitní onemocnění:

- reaktivita proti vlastním složkám je příliš intenzivní nebo nevhodně načasovaná
- překročí rámec fyziologické reaktivity a stává se patologickou
- vede k poškození organismu

Kritéria autoimunitního onemocnění:

- známý autoantigen
 - detekovatelné protilátky proti němu nebo alespoň klony specifických T lymfocytů
 - reprodukovatelnost *in vivo* nebo *in vitro*
- ... těžko splnitelné...

Historie poznání autoimunitní problematiky:

První zmínky - počátek minulého století – první popis Paul Ehrlich „Horror autotoxicus“

Zformuloval myšlenku: „imunitní systém se normálně zaměřuje na reakci na cizí materiály a má vrozenou tendenci vyhýbat se napadání vlastních tkání. Ale když se tento proces pokazí, imunitní systém může napadnout vlastní tkáně, což vede k autoimunitnímu onemocnění“

40. – 50. léta: objevena existence autoprotilátek, indukce tolerance

70. léta: objeven HLA systém

80. – 90. léta: popsána síťová reaktivita imunitního systému

90. léta: koncept zánětlivé Th1 a protilátkové dráhy Th2

Přelom tisíciletí: definovány podrobně podtypy lymfocytů, rozvoj biologické léčby využívající monoklonální Ab

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní reakce:

- humorální (tvorba IgG a následné cytotoxické mechanismy nebo ukládání imunokomplexů)
- buněčné (poškozující zánětlivá reakce s Th1 a Tc lymfocyty, a Mf, podobné oddálené přecitlivosti)

Příčiny vzniku:

vnitřní příčiny (genetické vlivy, pohlaví, individuální imunologická reaktivita)
vlivy prostředí (infekce, výživa, léky, primární onemocnění, stres)

U jednovaječných dvojčat výskyt choroby u obou: 25 – 70 %.

Nutné spolupůsobení více faktorů

Dělení: orgánově specifická a systémová (neostrá hranice), „kaleidoskop autoimunity“
minimálně 70 onemocnění a syndromů

Celkový výskyt v populaci cca 5 %

INDUKCE AUTOIMUNITNÍ IMUNOPATOLOGICKÉ REAKTIVITY



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

Vnitřní příčiny autoimunitních onemocnění

- **Asociace autoimunitních nemocí MHC (HLA)**

Vyšší výskyt choroby u jedinců s určitým haplotypem nebo určitou alelou MHC I i II. třídy

HLA B27 – Bechtěrevova choroba

HLA DR 2 – roztroušená skleróza

HLA DR 3 – více různých autoimunitních nemocí

HLA DR4 – revmatoidní artritida, diabetes I.

Možné příčiny: prezentace určitých peptidů, zvýšená míra exprese určitých alel, neznámé?

- **Polymorfismus genů pro důležité molekuly v IS**

Geny pro cytokiny – TNF

Geny pro molekuly regulující **apoptózu**

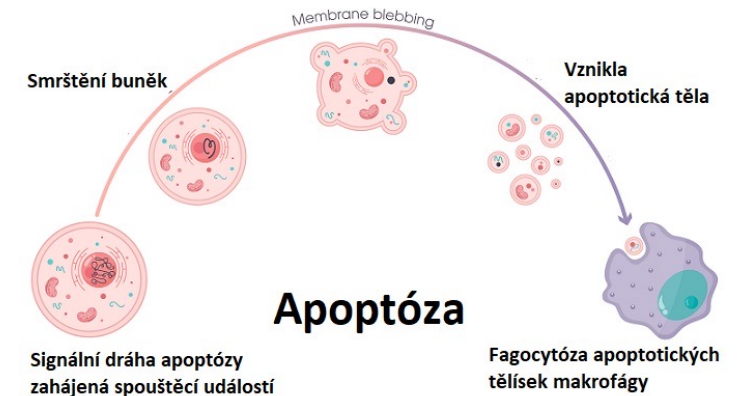
- **Vliv pohlaví:** autoimunitní onemocnění většinou častější u žen

Imunitní buňky mají receptory pro pohlavní hormony, vliv kolísajících hladin hormonů, vliv aloimunizace po opakovaných těhotenstvích, porodech, potratech.

Apoptóza: programovaná buněčná smrt **fylogeneticky konzervovaný proces**

Kaskádovitá aktivace určitých genů, která vede v konečném důsledku k:

- hydrolytickému štěpení cytoplazmatických molekul
- porušení integrity membrán
- zánik buňky cestou formování apoptických tělísek



https://www.rehabilitace.info/slovník/apoptoza/#google_vignette

Kdy nastává: genetické poškození, infekce, nádorové procesy, metabolická deprivace buněk, normální ontogeneze, fyzikální faktory, imunologická reakce – plánovitý zánik určitých typů buněk

V procesu apoptózy jsou vytvářeny podmínky pro prolomení tolerance vlastních složek a následnou autoimunitní reakci.

ACAMP – Apoptotic Cell Associated Molecular Pattern – unikátní vzory proteinů, cukrů i lipidů na površích apoptických buněk, resp. tělísek.

ACA – Apoptotic Cell Receptor – receptory na imunitních buňkách, které tyto vzory rozpoznávají. Imunologická reakce na tyto vzory vede k tvorbě **autoprotilátek**, které mohou pronikat do normálních buněk a vyhledat zde příslušné terče.

Vnitřní příčiny autoimunitních onemocnění

- **Infekce**

ovlivňuje migrace buněk IS

zesiluje expresi kostimulačních signálů a cytokinové působení

způsobuje polyklonální aktivaci T lymfocytů

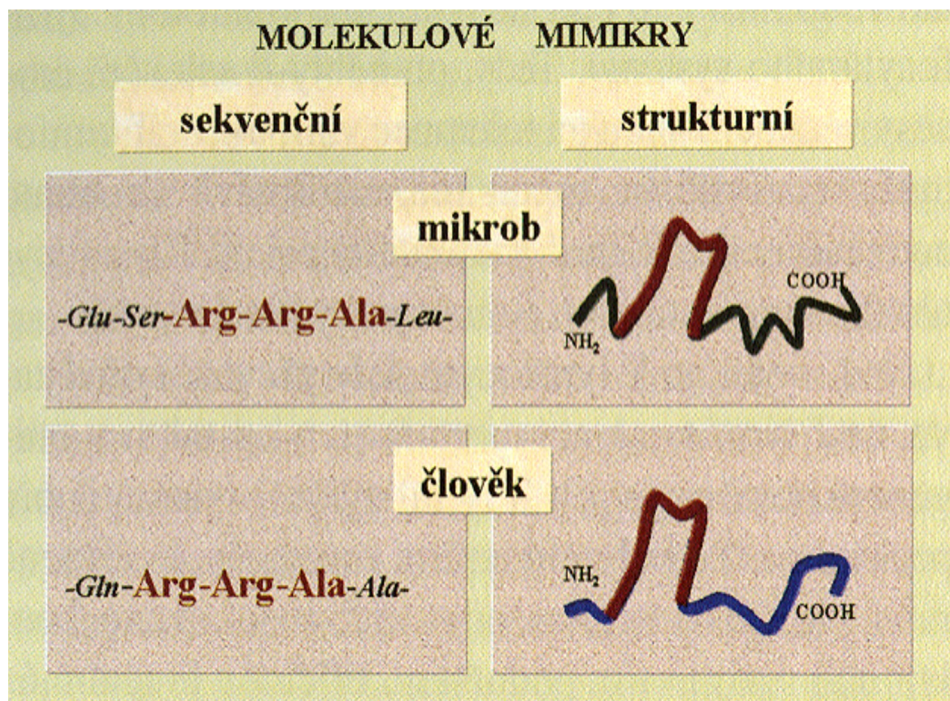
moduluje apoptózu

Molekulární mimikry: shoda v sekvenci AK nebo prostorové struktury mezi bílkovinou mikroba a člověka

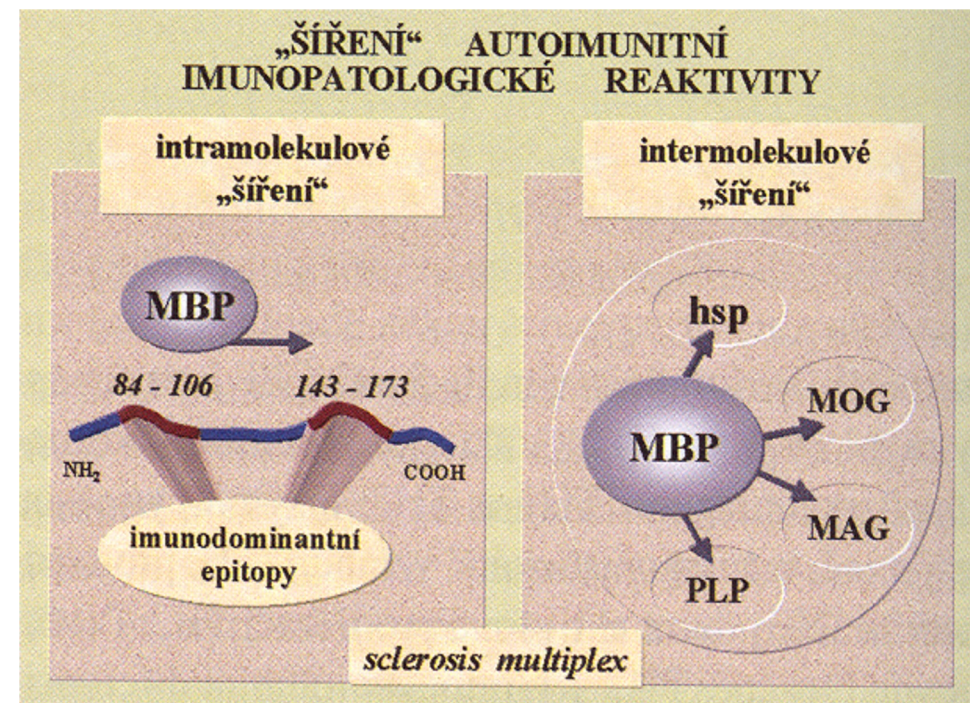
Šíření molekulárních terčů: díky zvýšené míře rozpoznávání se autoimunitní reaktivita rozšiřuje na jiné části proteinů nebo jiné proteiny

- **Léky, UV záření :** pozmění autoantigeny a naruší regulační mechanismy
- **Stres:** aktivace neuroendokrinní regulace

Možné působení infekčních agens na vznik autoimunitních onemocnění



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004



Příklady: známé molekulární mimikry

hemagglutinin viru chřipky, dřeňový protein adenovirů, některé proteiny viru spalniček

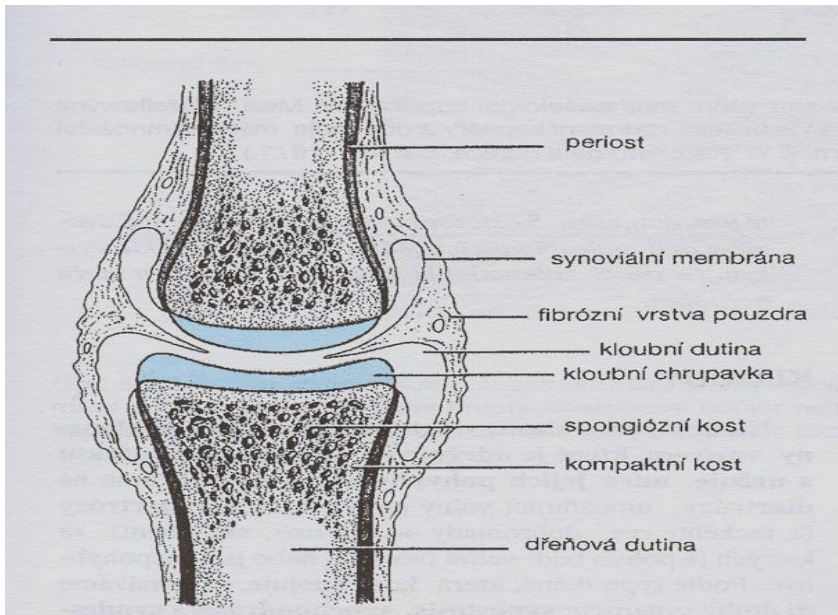
Autoimunitní onemocnění, příklady

- **Revmatoidní artritida**

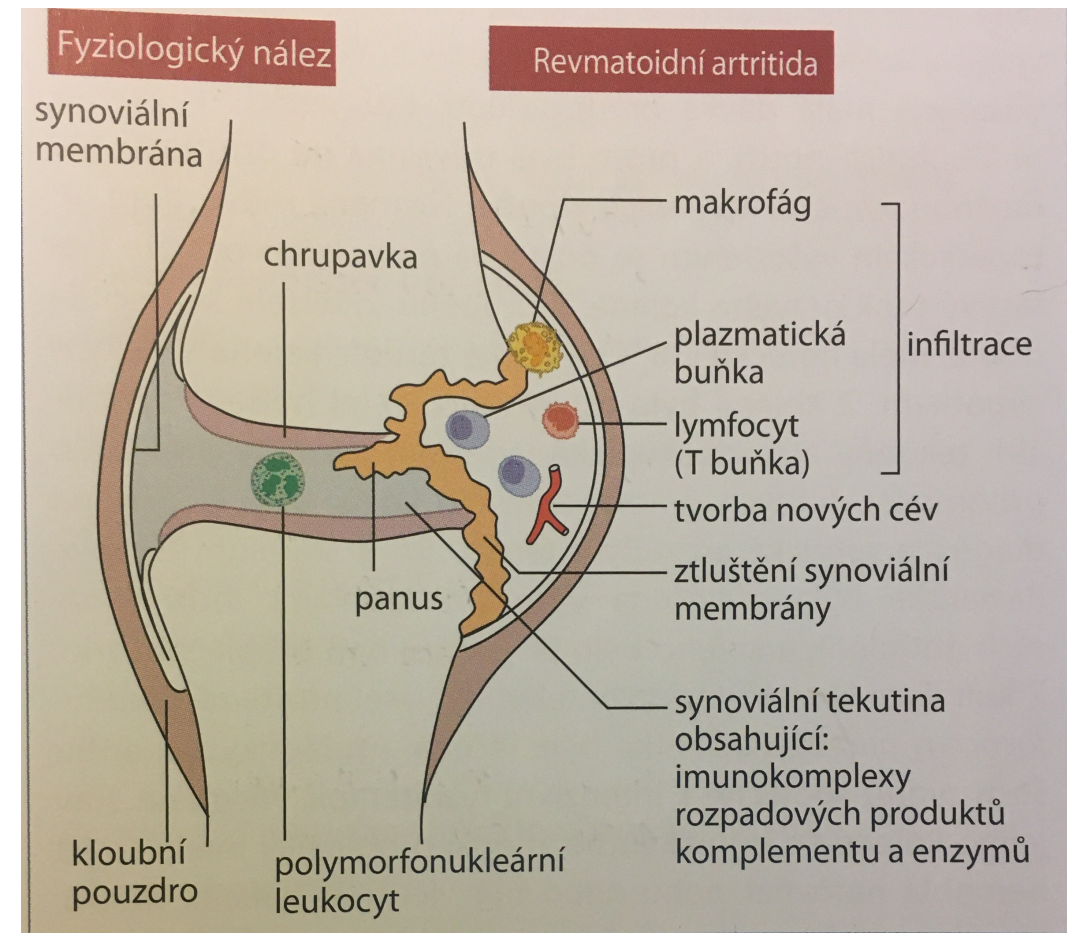
Onemocnění kloubů - artropatie, symetrická.

Artróza x artritida

Terč imunopatologické reaktivity: **synoviální membrána**
konkrétní Ag není znám



Junqueira a kol.: Základy histologie, H & H, 1997



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

Vliv stresových proteinů (mechanická zátěž)? Vliv infekčního činitele? Genetické předpoklady?
Relabující – remitující průběh, ale i vážné invalidizace, i mimokloubní komplikace
(vaskulitidy, lymfomy, infekce)

Asociace HLA DR 4: úsek mezi AK 67 – 74 na β řetězci HLA molekuly podobnost s sekvencí:
v glykoproteinu EB viru, nebo hemolyzinu bakterie Proteus aj.

Hlavní příčina potíží: eroze chrupavčité výstelky a kostní hmoty proteolytickými enzymy z neutrofilů a fibroblastů)

Fáze onemocnění:

1. Tvorba prozánětlivých cytokinů
2. Prezentace autoantigenů v lymf. uzlinách
3. Návrat T a B lymfocytů z výstelky do kloubů a vznik chronického zánětu v synoviální membráně

Diagnostika: **revmatoidní faktor (RF)** - protilátky (IgM) proti Fc fragmentu Ig,
protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA, anti-CCP) predikují horší prognózu.

Citrulin – aminokyselina, vzniká v ornitinovém cyklu, může vznikat i posttranslační modifikací argininu a je tak součástí bílkovin – kladný vliv na jejich fyzikální vlastnosti, ale může být antigenní!

Léčba: otázka remisí – relapsů...oddálení cílené léčby

- Nesteroidní antiflogistika (inhibice metabolismu k. arachidonové),
- Imunosupresivní léky (methotrexát - blokace k. listové, kortikoidy)
- Biologická léčba – **anti TNF terapie** – etanercept (receptor pro TNF) , infliximab (MoAb proti TNF)
Monoklonální Ab proti B lymfocytům, IL-6 a blokátory kostimulačních signálů

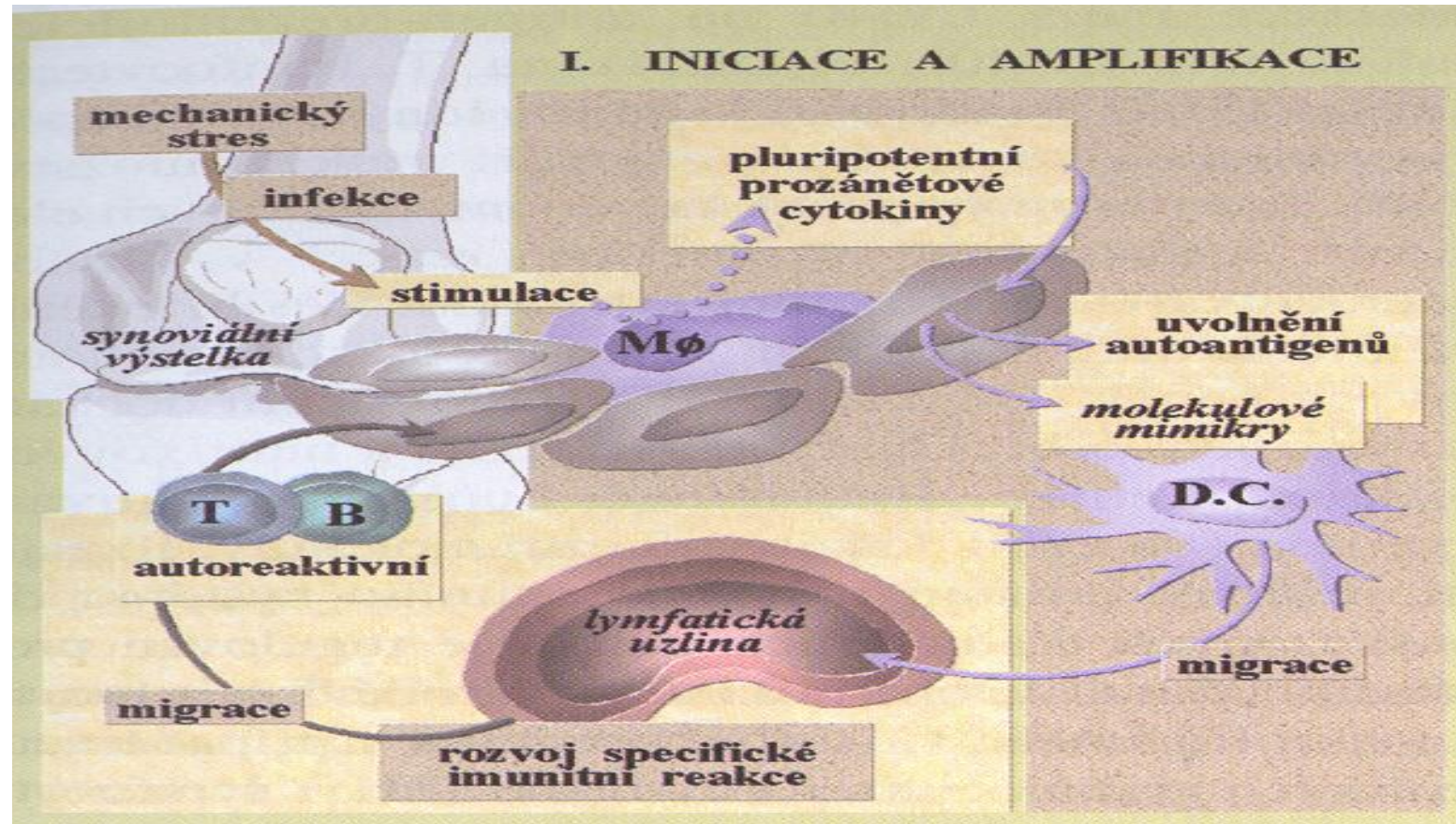
Působení TNF:

Podněcuje tvorbu prozánětlivých cytokinů

Stimuluje tvorbu matrixových metaloproteináz v Mf a RKM

Aktivuje endotel – přesun imunitních buněk do kloubu

Imunitní procesy v patogenezi revmatoidní artritidy



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

- **Roztroušená skleróza - *sclerosis multiplex***

Zánětlivé neurologické onemocnění, infiltrace lymfocytů do CNS, destrukce myelinových obalů a vláken, ztráta (apoptóza) oligodendrocytů, tvorba PLAKU

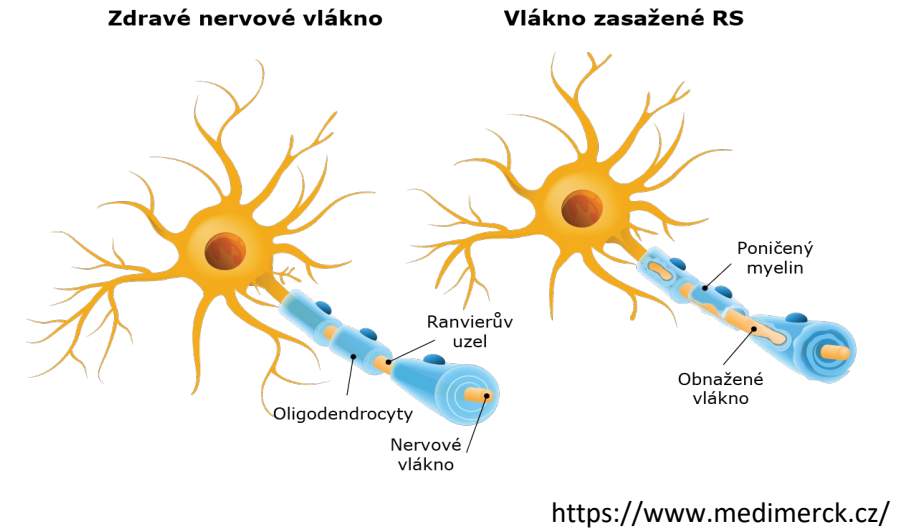
Projevy: různé dle lokalizace plaků, neurologické poruchy, paralýza, poruchy zraku, koordinace.

Začátek: časná dospělost, víc u žen, relabující – remitující průběh

Experimentální zvířecí model: parenterální aplikace myelinu geneticky vnímavým zvířatům a přenos na jiné zvíře pomocí aktivovaných T lymfocytů

U pacientů s RS v krvi a mozkové tkáni specifické Tc a Th lymfocyty proti MBP (myelinový bazický protein)

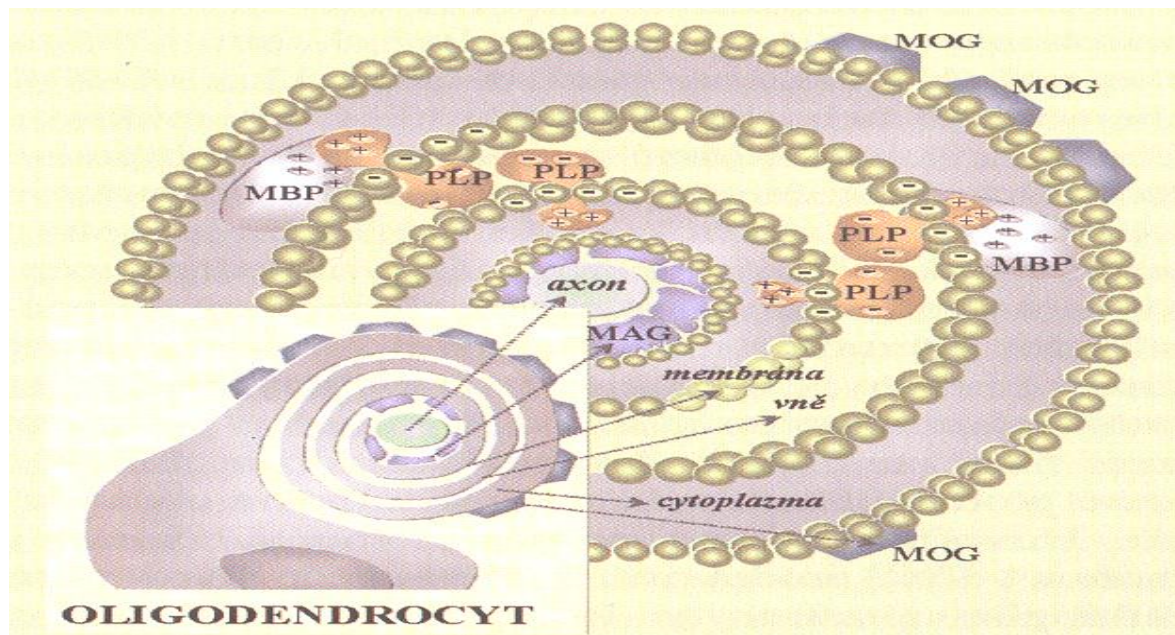
Příčiny: genetická dispozice HLA-DR2, DR1, DQ1. environmentální faktory, geografický gradient, infekce (virus spalniček).



Léčba:

běžná imunosupresiva, **interferon β** , MOP proti interginiu, CD 25, B lymfocytům, glatiramer acetát (Copolymer, Copaxon) – obsadí žlábek v MHC

Možné cílové antigeny u RS



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie,
Nucleus HK, 2004

MAG – myelin associated glykoprotein

MOG – myelin oligodendrocyte glykoprotein

MBP – myelinový bazický protein

PLP – proteolipid peptide

- **Systemový lupus erythematoses**

Typický výskyt **antinukleárních protilátek různých typů (anti-dsDNA)**, význam apoptózy, asociace s HLA DR2, DR3

Předpokládaný mechanismus:

Infekční podnět, xenobiotika – rozpad buněk – uvolnění jaderných antigenů
tvorba antinukleárních protilátek vznik IMK !
ukládání IMK – aktivace komplementu – zánět v postižené oblasti.

Příklady ukládání imunokomplexů:

- rozhraní dermis – epidermis
- pobřišnice, perikard
- bazální membrána glomerulů
- nervová soustava

Nejčastější projevy choroby **Systemový lupus erythematosus**

Systemové projevy:

- Horečka

od subfebrilií až po
intermitující horečku

- Fotosenzitivita

Ústa a nos

- Vředy

Svaly

- Bolesti

Klouby

- Arthritis

Ledviny

- Lupusová glomerulonefritida

Změny v psychice

- Únava

- Nižší chuť k jídlu

Obličej

- Motýlovitý erytém

Pleura

- Zánět (výpotek)

Perikard

- Zánět (výpotek)

Prsty na ruce

- Oslabený oběh

<https://attra.registry.cz/index.php?pg=diagnozy--systemovy-lupus-erythematosus>



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lupusfoto.jpg>



https://priznaky-projevy.cz/images/priznaky_projevy/jak-se-projevuje-SLE-systemovy-lupus-erythematoses-priznaky-projevy-symptomatomy-3.jpg

Typicky ženy 20-40 let, výskyt 1 : 2000

Diagnostika komplikovaná: kožní příznaky a kloubní potíže, ne vždy další problémy

Léčba: relaps –remise, infekce nebo sluneční záření zhoršuje stav
imunosupresiva, monoklonální Ab proti B lymfocytům,
snížení množství dsDNA (molekuly, které je dokáží inkorporovat) – experiment zatím

- **Sjögrenův syndrom**

autoimunitní destrukce buněk exokrinních žláz (slzných a slinných)
infiltrace tkáně žláz lymfocyty, produkce cytokinů, zvýšená exprese MHC II
autoprotilátky proti buňkám exokrinních tkání

suchost v ústech a dutinách, snížená produkce slz - **Schirmerův text**

silná asociace s haplotypem: HLA A1 B 8 DR3
vyšší exprese genů pro interferony (vrozená imunita)

Léčba: většinou symptomatická, hrozí vyšší riziko lymfomu



<https://www.symptomy.cz/vysetreni/schirmeruv-test>

- **Diabetes mellitus I (cukrovka)**

Diabetes mellitus I: autoimunitní onemocnění, začíná v mladém věku a je častější u mužů, porucha tvorby insulinu

Diabetes mellitus II: metabolické onemocnění, spíše ve vyšším věku, snížená citlivost periferních tkání na insulin, tvorba insulinu u pacienta funguje

Diabetes mellitus I

Destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu

protilátky proti buňkám pankreatických ostrůvků (ICA – islet cells antibodies)

typ 1A a 1B (není imunologická reaktivita proti pankreatu)

geografický gradient, asociace HLA DR3,DR4, výrazná s HLA DQ β řetězec – pozice 57. aminokyseliny – aspartát působí protektivně. Je ve vazebném místě pro antigen na MHC molekule.

Větší vliv má buněčná imunita- infiltrát pankreatu obsahuje T lymfocyty, makrofágy, B lymfocyty
β buňky pankreatu exprimují MHC II a kostimulační signály – rozpoznávány T lymfocyty

Terčový antigen – různé molekuly β buněk (**dekarboxyláza kyseliny glutamové GAD**, inzulin)

Další možní faktory:

expozice virovým antigenům (příušnice, kongenitální zarděnky – velké riziko)

časná expozice bovinnímu albuminu (kravské mléko)- podobnost s proteinem ICA 69 na β buňkách pankreatu

Léčba: **substituce insulinem**, transplantace pankreatu

Komplikace diabetu:

neutrofily trpí nedostatkem glukózy a mají sníženou funkci (infekce stafylokoky a mykózy, **špatné hojení ran**)

cévní postižení – ateroskleróza a mikroangiopatie (**sítnice a glomeruly ledvin †**)

- **Antifosfolipidový syndrom**

Často diagnostikován v souvislosti s opakovanými **potraty nebo cévní mozkovou příhodou v mladém věku**
Žilní a arteriální trombózy, trombocytopenie

Přítomnost antifosfolipidových protilátek proti různým fosfolipidům v buněčných membránách
(kardiolipinu, fosfatidyletanolaminu, fosfatidylserinu, kyselině fosfatidové)

Beta 2 glykoprotein je bílkovina, která se váže na fosfolipidy a může být terčem této autoimunitní reakce.
Zejména je beta 2 glykoprotein důležitý pro vazbu antifosfolipidových Ab **na trombocyty**.

Normálně má antikoagulační účinky, vazba antifosfolipidových protilátek tomu brání.

Je popsán polymorfismus v genu pro beta 2 glykoprotein (může ovlivňovat vznik a průběh onemocnění).

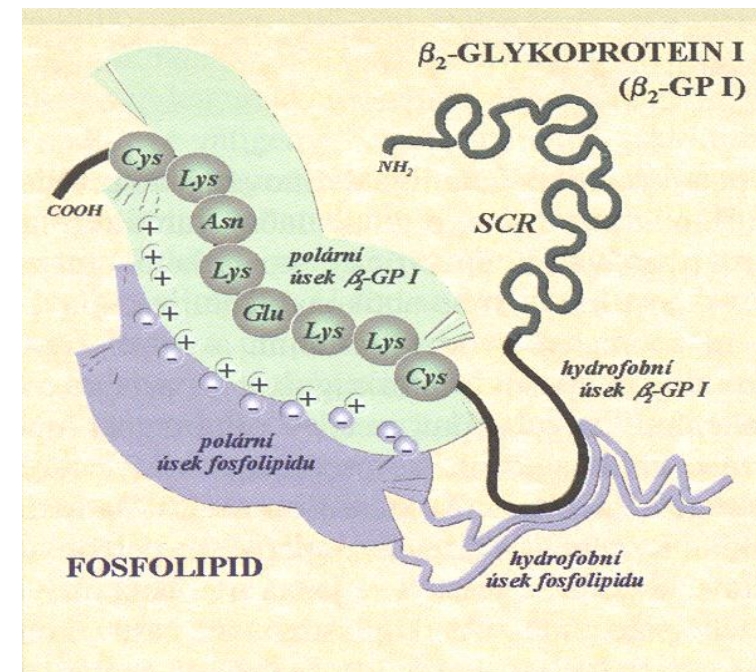
IgM (proti bakteriálním fosfolipidům), IgA a IgG – potíže u antifosfolipidového syndromu

Reagují s: **povrchové struktury trombocytů, endotelových buněk**

Indukují koagulační proces – trvalá aktivace koagulačního systému

Antifosfolipidové protilátky bývají zvýšeny při:

- systémových autoimunit
- těžších virových infekcí (HIV, hepatitidy, EBV)
- bakteriálních a protozoálních infekcí
(*Treponema*, *Borrelia*, *Mykobakterie*, *Toxoplasma*)
- nádorové bujení
- po působení léků



Krejsek, Kopecký: Klinická imunologie, Nucleus HK, 2004

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

MUNI SCI



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY