

Klinická imunologie

Marcela Vlková

Ústav klinické imunologie a alergologie

LF MU

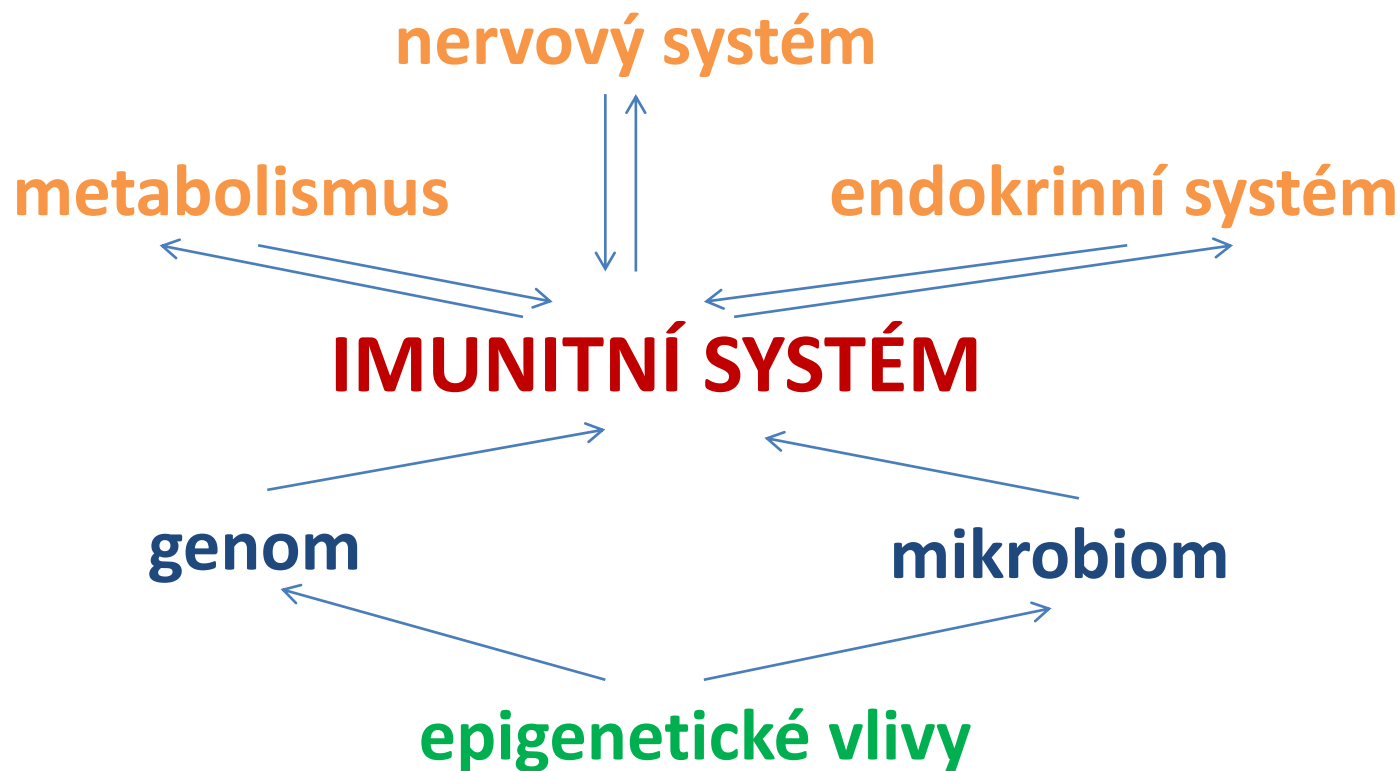
Imunitní systém

- Funkční charakteristika:
 - homeostáza, sebeudržování na úrovni molekulární výstavby organismu
 - schopnost rozpoznání a eliminace cizorodých a škodlivých látek z organismu
- Integrální součást organismu
 - propojení s metabolismem, endokrinním a nervovým systémem

Imunitní systém – složka celotělového informačního systému

- Schopen přijímat podněty prostřednictvím receptorů
- Podněty kvalitativně a kvantitativně vyhodnocuje
- Na podněty reaguje efektorovou aktivitou
- Shodné rysy s hormonální a nervovou soustavou
- Vzájemně se funkčně i strukturně provazují
- Mají schopnost odpovídat na všechny druhy přicházejících podnětů

IMUNITNÍ SYSTÉM JAKO SOUČÁST ORGANISMU



Úloha imunitního systému

- Reaguje s cizorodými/nebezpečnými substancemi z vnějšího prostředí (zejména antimikrobiální ochrana).
- Účastní se odstraňování starých a poškozených buněk vlastního těla.
- Napadá nádorové a viry infikované buňky vlastního těla.

Přenos informací v imunitním systému

- Prostřednictvím membránových interakcí:
- Blízký kontakt buňka- buňka
- Membránové receptory na buňkách IS reagují s odpovídajícími ligandy na jiných buňkách IS nebo jiných buňkách - přenos aktivačního signálu
- Vzdálený kontakt: buňka – biologicky aktivní látka
- Kontakt je opět veden přes buněčný receptor – přenos aktivačního signálu

Příklady biologicky aktivních látek

- Cytokiny
- Chemokiny
- Kys arachidonová, leukotrieny, tromboxany
prostaglandiny
- Oxid dusnatý

Signální interakce

- Založeny na kaskádovitém přenosu energie v signálních molekulách
- Vytvoření signalizačních membránových mikrodomén se strukturou a obsahem příslušných molekul nutných ke spuštění kaskády
- Energie obsažená v signálních molekulách je předávána na níže postavené složky signálních systémů (fosforylace, G-proteiny, vápenaté ionty)
- Výsledkem je přenos informace do genetického aparátu buňky
- Vede k zesílení transkripce regulujících aktivaci buňky

Aktivace imunitní buňky

- Přepis genů pro vznik biologicky aktivních makromolekul
- Vrcholem aktivace je proliferace buňky – klíčový pro imunitní systém
- Fyziologicky je udržován v tzv. „minimálních parametrech“
- Po aktivaci nutnost rychlého zmnožení a tvorbě efektorových a regulačních molekul a buněk

Imunitní systém – multi-signálová soustava

- Jeden signál nemá biologickou odezvu
- Immunologická odpověď nastává až po dosažení určité úrovně intenzity signálu
- Poté dochází k aktivaci dalšího stupně
- Dochází k amplifikaci aktivace – nutnost regulace
- K regulaci – utlumení přenosu signálu dochází v závěru imunitní odpovědi

Kvalita a intenzita imunitní odpovědi

- Musí být vždy adekvátní vyvolávajícímu podnětu!!
- Reakce je energeticky náročná – vyžaduje dostatečné množství živin
- Má velký biologický potenciál – pokud není dobře nasměrována – riziko poškození vlastních struktur – autoimunitní poškození

Charakter imunitní odpovědi

- Závisí na kompartmentu, ve kterém reakce probíhá
- Jednotlivé orgány mají své specifické prostředí které nemůžeme vždy specificky vyšetřit
- Periferní krev není věrným zrcadlem imunitních dějů v organismu

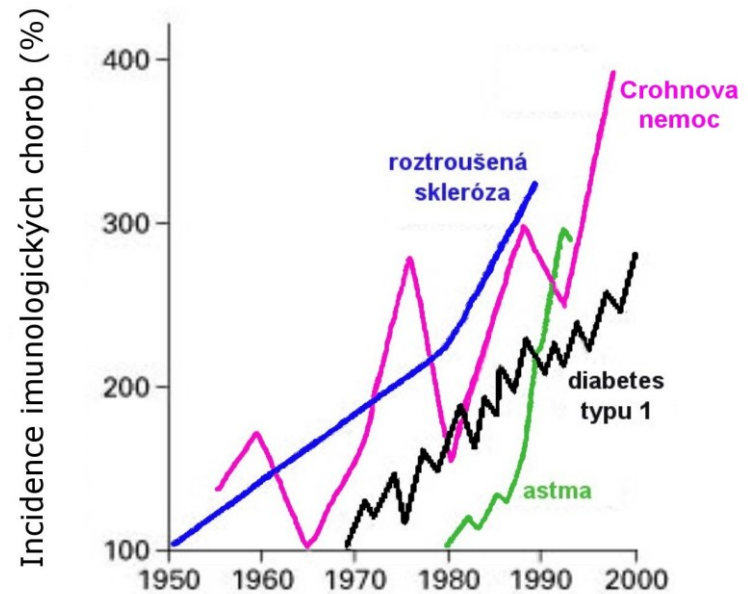
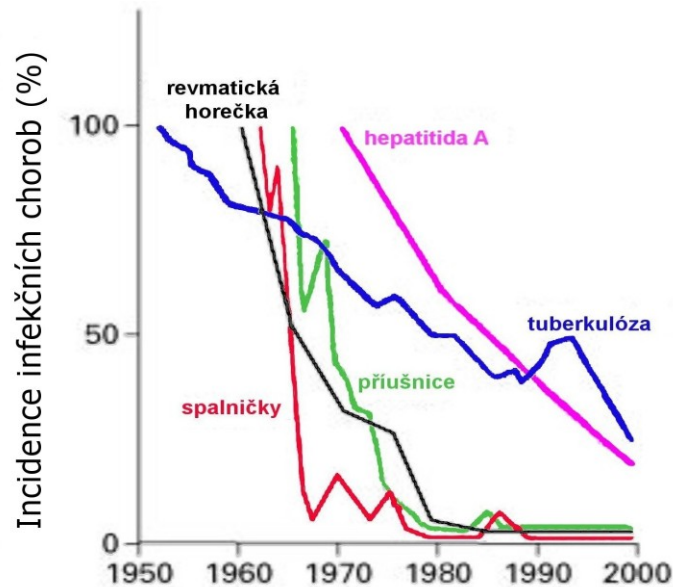
Klinická imunologie

- Imunopatologie
- Antiinfekční imunologie
- Transplantační imunologie
- Nádorová imunologie
- Neuroimunologie
- Imunohematologie
- Alergologie
- Imunogenetika
- Imunofarmakologie
- Vakcinologie
- Imunochemie...

Imunopatologie

Inverzní vztah mezi incidencí infekčních a imunologických chorob v letech 1950 - 2000

Bach J. F.: N Engl J Med 2002; 347: 911-920



Imunopatologie

IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Alergologie

Alergické choroby se vyskytují u 35% celkové populace a počet pacientů s alergickými chorobami v posledních desetiletích vzrůstá.

Alergická rhinitida

Asthma bronchiale

Atopická dermatitida

Potravinová přecitlivělost

Imunopatologie

Prevalence autoimunitních chorob

(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

| | |
|---------------------------------------|---|
| <i>Choroby štítné žlázy:</i> | > 3% dospělých žen |
| <i>Revmatoidní artritida:</i> | 1% celkové populace, převaha žen |
| <i>Primární Sjögrenův syndrom:</i> | 0,6-3% dospělých žen |
| <i>Systémový lupus erythematosus:</i> | 0,12% celkové populace, převaha žen |
| <i>Roztroušená skleróza:</i> | 0,1% celkové populace, převaha žen |
| <i>Diabetes I. typu:</i> | 0,1% dětí |
| <i>Primární biliární cirhóza:</i> | 0,05-0,1% žen středního a staršího věku |
| <i>Myasthenia gravis:</i> | 0,01% celkové populace, převaha žen |

Imunitní systém a maligní nádory

Imunologická úprava nádoru (cancer immunoeediting):

Imunologická ostraha (immunological surveillance) – **eliminace** maligně transformovaných buněk.

Vytvoření rovnováhy mezi imunitním systémem a nádorem, selekce rezistentních mutantů.

Únik maligních buněk před imunitními reakcemi.

Transplantace orgánů, tkání, buněk

Dárce a příjemce:

- Autologní transplantace (autograft)
- Syngenní transplantace (isograft)
- Alogenní transplantace (allograft)
- Xenogenní transplantace (xenograft)

Důsledky histoinkompatibility:

- Rejekce (odvržení, odhojení) štěpu
- Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction – GvHR)

Imunologie těhotenství

- *Koexistence matky a plodu u placentárních savců je fyziologickým příkladem imunologické tolerance k semialogennímu štěpu“.*

Medawar, P.B.:

Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates.

(Symp.Soc. Exp.Biol. 7:320-328, 1953)

Imunitní systém

- Funkční charakteristika:
homeostáza, sebeudržování na úrovni
molekulární výstavby organismu
schopnost rozpoznání a eliminace cizorodých a
škodlivých látek z organismu
- Morfologická charakteristika:
lymfoidní, lymforetikulární systém
- Integrální součást organismu
propojení s metabolismem, endokrinním
a nervovým systémem

Základ imunitního systému

- Lymfatická tkáň a lymfatické orgány
- Buňky imunitního systému

Složky imunitního systému

- Periferní oblasti imunitního systému je možno rozdělit do několika funkčních oblastí jejichž imunitní odpověď má určité odlišné charakteristiky.
- Základní složky imunitního systému:
 - Kostní dřeň, tymus
 - Lymfatické uzliny a slezina
 - Imunitní systém sliznic
 - Kožní imunitní systém
 - Lymfatický cévní systém

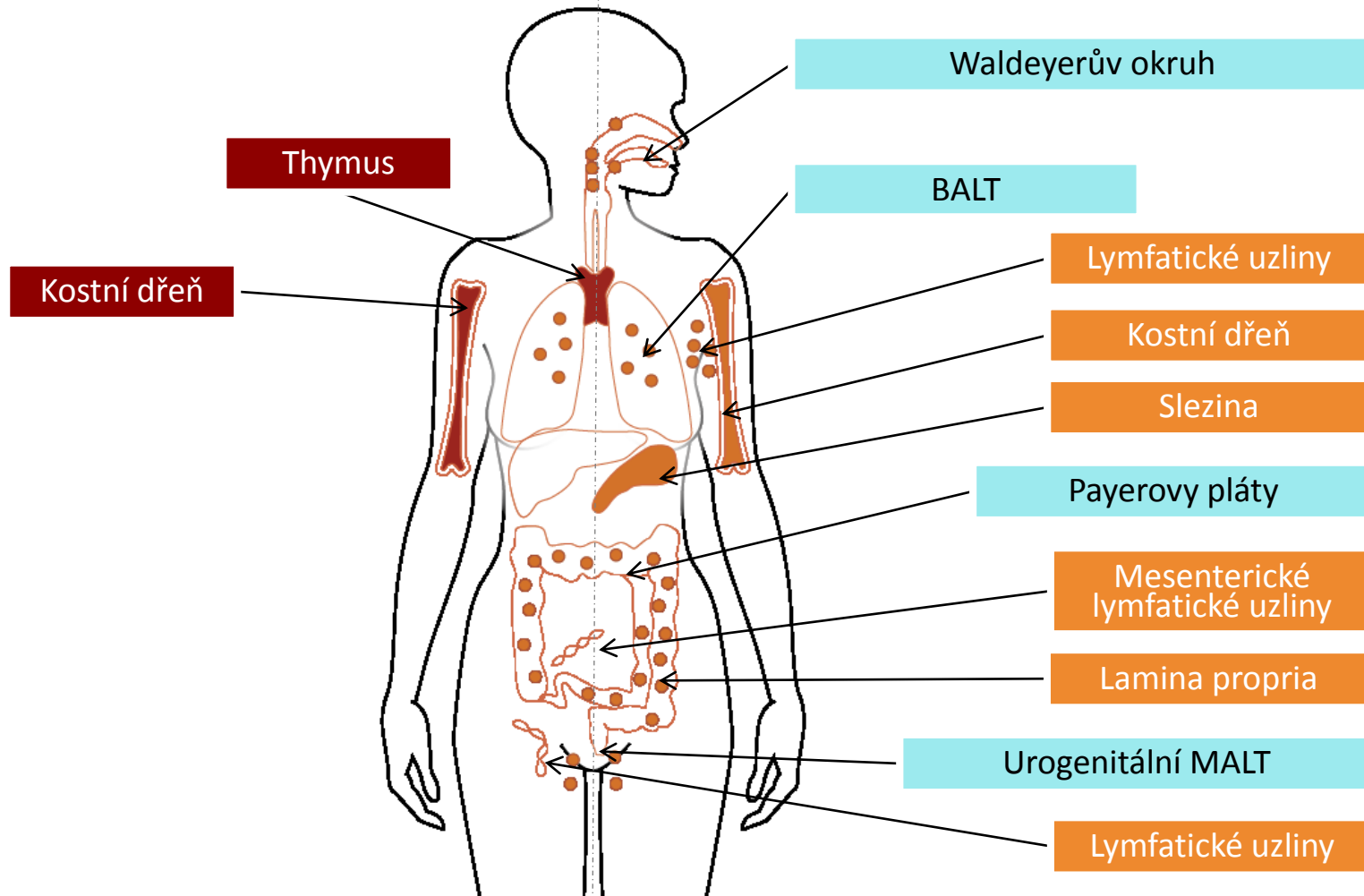
Lymfatické orgány

- **Primární: kostní dřeň, thymus**
 - Vznik, diferenciacie a zrání imunokompetentních buněk
- **Sekundární lymfatické orgány: slezina, lymfatické uzliny, MALT**
 - místo, kde probíhají specifické imunitní reakce

Primární a sekundární lymfatické orgány

Primární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické orgány



Propojení lymfatických orgánů

- Lymfatické orgány – propojení s dalšími orgány těla pomocí lymfatických a krevních cév
- Aferentní lymfatické cévy – přivádějí do uzlin lymfu a s ní Ag a antigen prezentující buňky
- Eferentní lymfatické cévy – odvádějí lymfu a efektorové lymfocyty
- Prokrvení uzliny zajišťují: arterie – vstup
vény - výstup
- Arterie přináší naivní lymfocyty do uzlin

Mízní cévy

- přítomny téměř ve všech tkáních těla
- Nebyly nalezeny v avaskulárních strukturách, jako jsou vlasy, nehty, epidermis, rohovka, sklivec a čočka a některé druhy chrupavky.
- Dále nebyly nalezeny v nervové tkáni, kostní dřeni a v nitru jaterního lalůčku.

Míza, lymfa

- Lymfa (míza) - nažloutlá tekutina kolující v lymfatickém systému
- Podobné složení jako krevní plazma. Lidské tělo obsahuje asi litr lymfy
- Lymfa vzniká v prostotu mezi buňkami z tkáňového moku.
- Sbírá se do mízních vlásečnic tzv. lymfatických kapilár. Tyto kapiláry sbírají lymfu se všech částí těla, spojují se dohromady a postupně vytvářejí větší lymfatické cévy. Potom pokračuje dál širšími lymfatickými cévami, kde se pak ústí do lymfatických uzlin, které lymfu filtrují. Lymfatické cévy se postupně spojují do velkých lymfatických cév - mízovodů, kterými vtéká lymfa do krčních žil krevního oběhu

Míza, lymfa

- Pravý mízovod - ductus lymphaticus dexter -přivádí lymfu z horní poloviny pravé strany těla
- Hrudní mízovod tzv. ductus thoracicus přivádí lymfu ze zbývajících částí těla. Toky krve do lymfatického systému zabraňují chlopně v ústích mízovodů.
- Hrudním mízovodem proteče do žil každou minutu 4-10 ml lymfy; během jednoho dne 60% objemu plazmy a 50% všech bílkovin
- Lymfa pomáhá při přenosu živin do těla. Ve střevech je obrovský počet lymfatických cév, které sbírají malé kuličky tuku a odevzdávají je do krve cestou hrudního mízovodu.

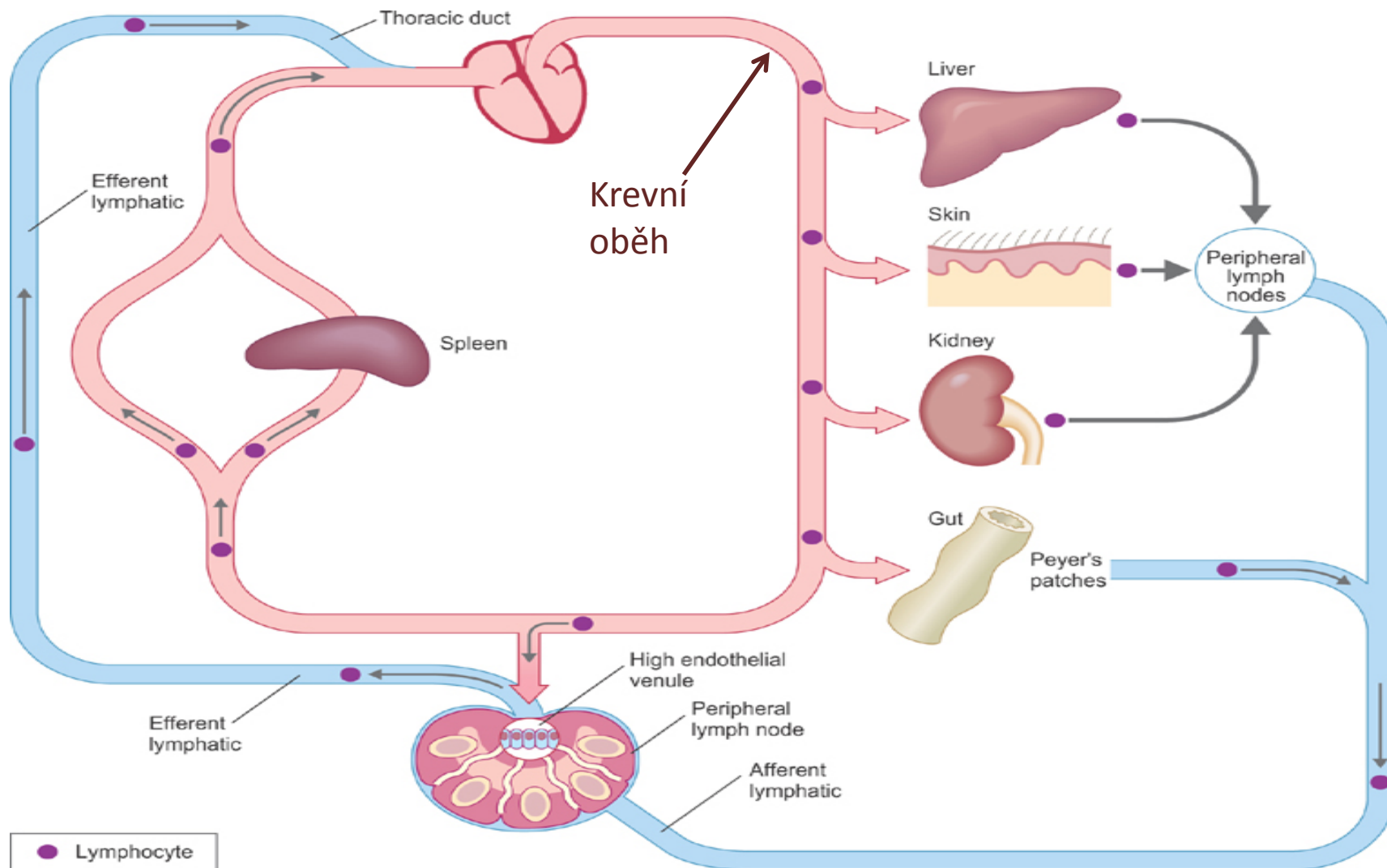
Složení lymfy

- Je do určité míry podobné složení krevní plazmy, má 50-70% bílkovin plasmy, obsahuje tuky a cholesterol, vitamíny rozpustné v tucích, které se vstřebávají v okolí trávicí soustavy. Dále obsahuje steroidní hormony, železo, měď a kalcium.
- Lymfa v kapilárách neobsahuje buňky; ty se do ní dostávají až po průchodu některou lymfatickou uzlinou. V ductus thoracicus má lymfa narůžovělou barvu, je kalná a obsahuje mnoho buněk.
- Má schopnost srážet se, podobně jako krev.
- 99 % jejích buněk tvoří lymfocyty - 95 % tvoří efektorové lymfocyty. Ostatní buňky jsou v lymfě ojedinělé

Složení lymfy

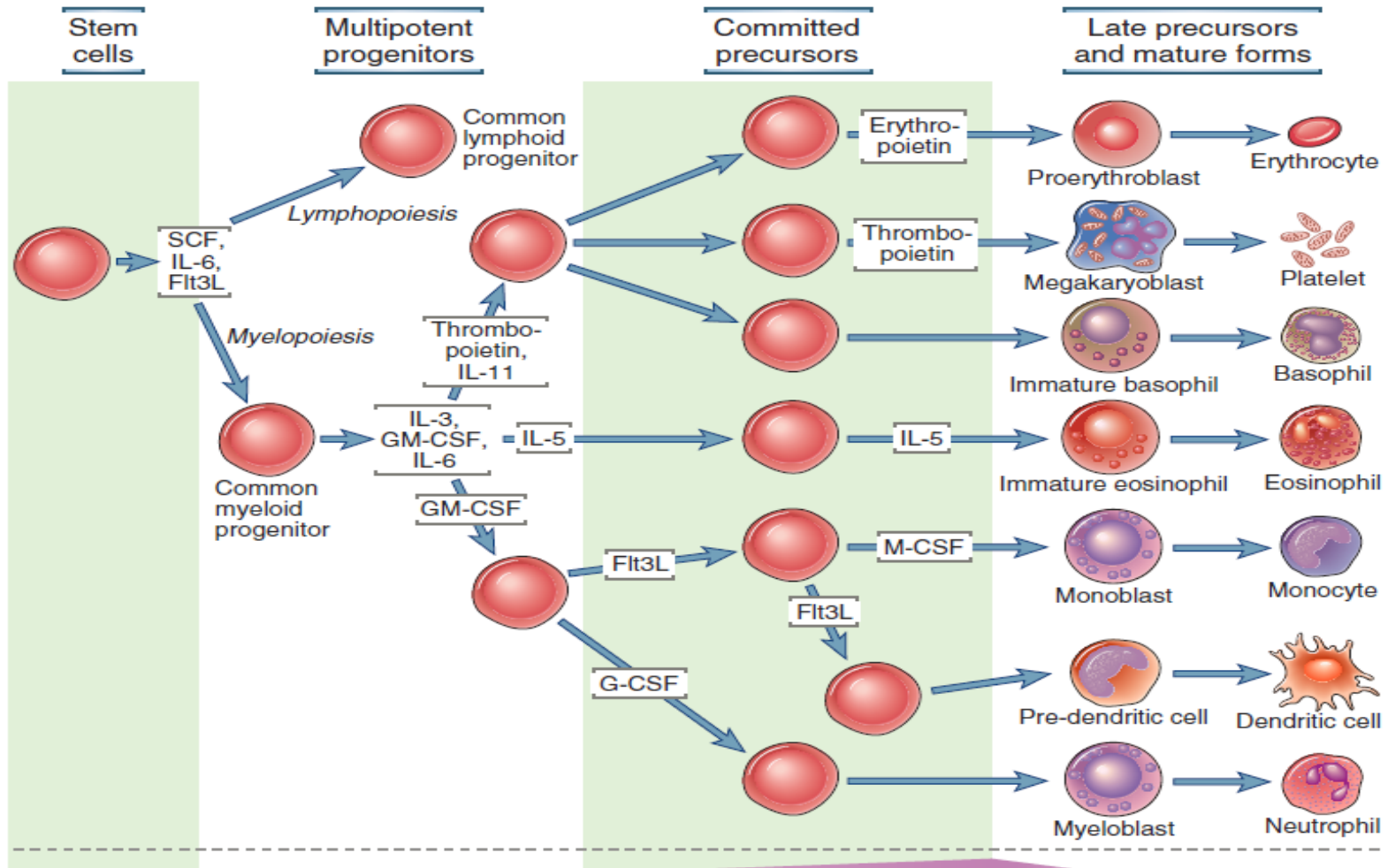
- Složení lymfy v cévách proměnlivé - závisí na jejich pozici.
- Lymfa z horních končetin je lymfa bohatá na bílkoviny.
- Lymfa ve střevech – chylus (střevní míza) – je bohatá na tuky, které se vstřebaly ze střeva během trávení. Tato lymfa je mléčné barvy.
- Klasická lymfa je vlastně světlá, téměř bezbarvá tekutina, již můžeme vidět například v puchýři.

Cesty lymfocytů v těle



Lymfatické orgány

Kostní dřeň - hematopoeza



Thymus – místo vývoje T-lymfocytů

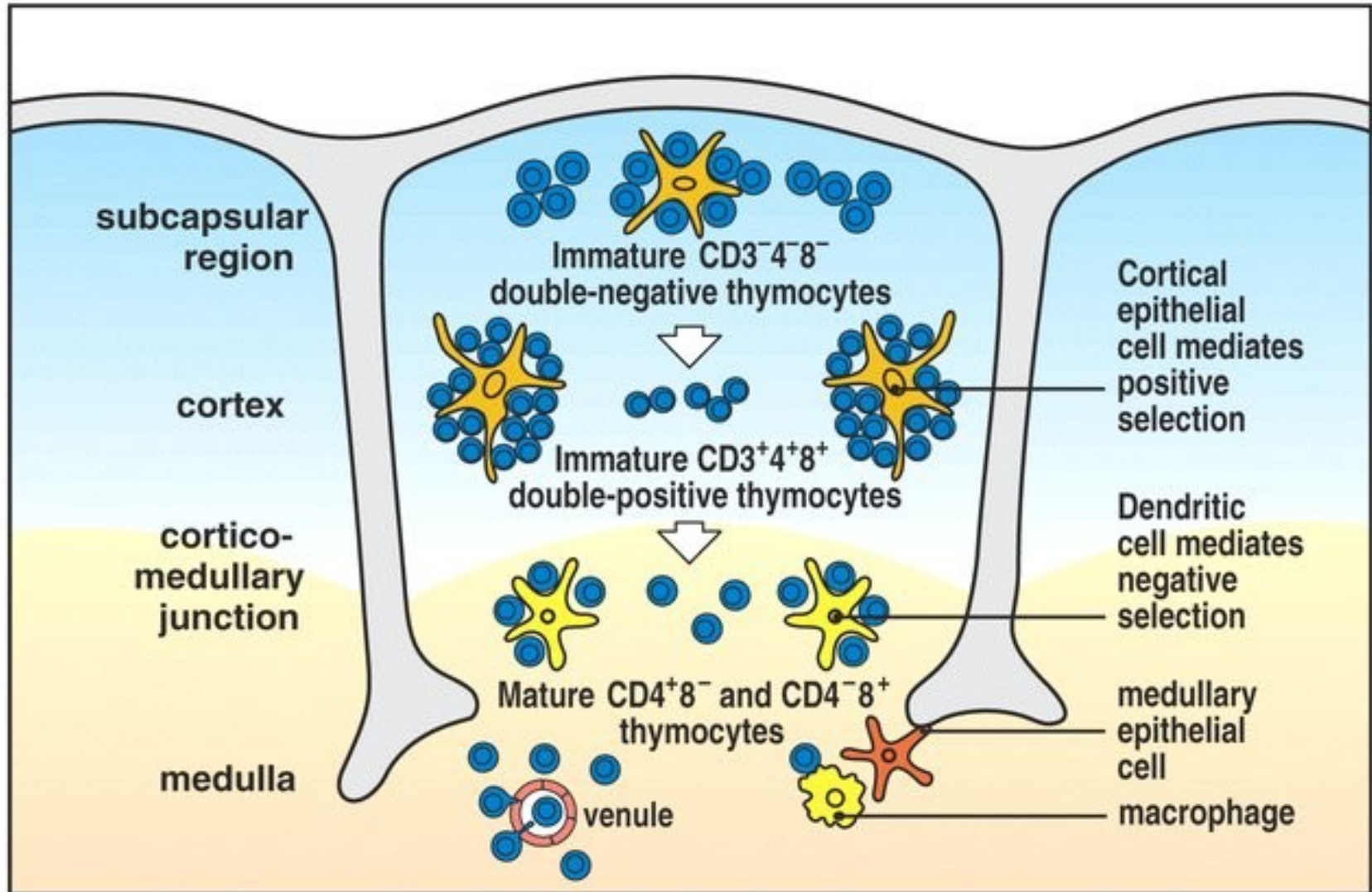
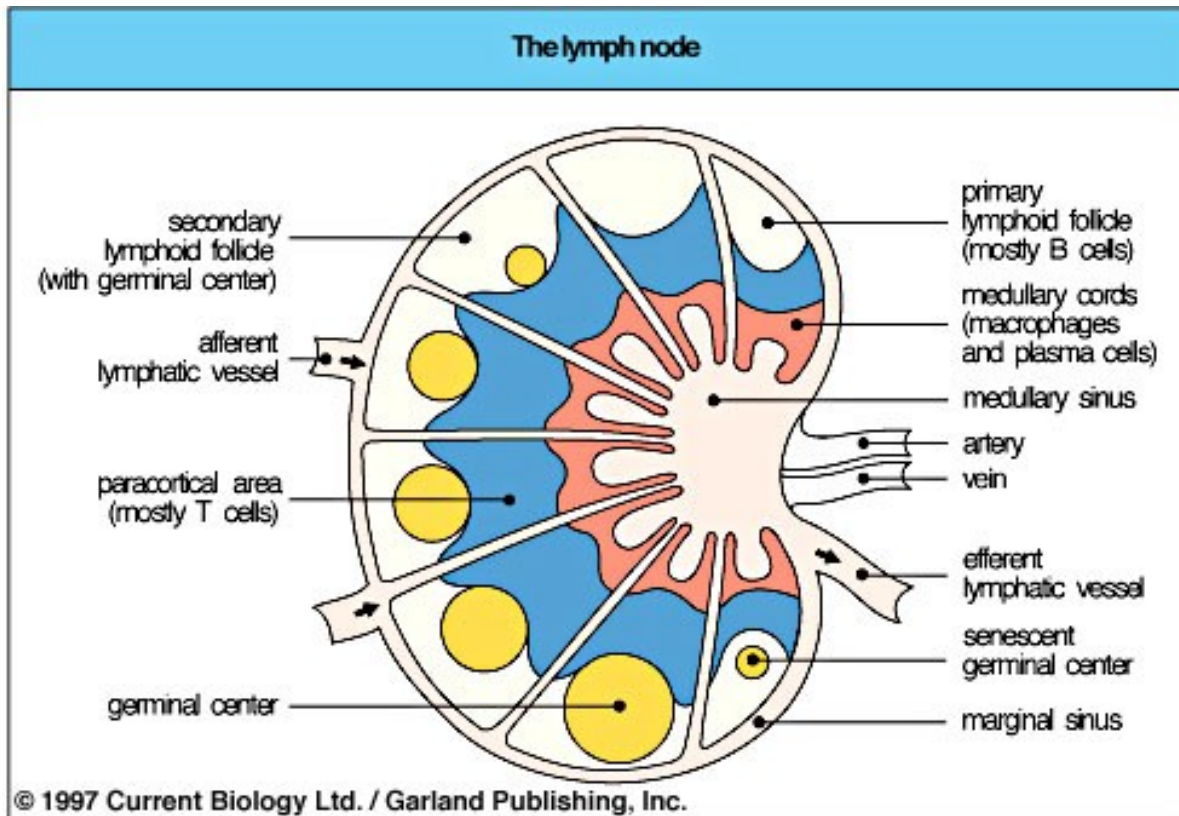


Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Sekundární lymfatické orgány

Lymfatická uzlina

Místo, kde lymfoidní buňky vstupují z cirkulace a kde probíhají specifické imunitní reakce



Vyšetření lymfatických uzlin

Zvětšení lymfatických uzlin:

v důsledku imunitní reakce na antigen

infiltrace zánětlivými buňkami (lymphadenitis)

infiltrace a proliferace maligních buněk

při imunologických (SLE, RA) a metabolických chorobách

U zdravých dospělých osob bývají axilární a inguinální uzliny hmatné (v průměru 1 cm).

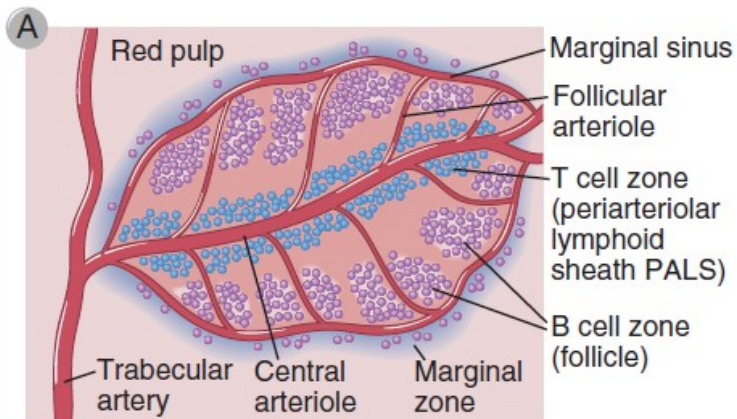
V dětství je reakce lymfatických uzlin běžná.

U dospělých do 30 let je asi 80% lymfadenopatií benigních, u osob nad 50 let jen asi 40%.

Diagnostický význam při infekci HIV

Slezina

- Hlavní funkce
- Odstraňování starých a poškozených buněk a partikulí (imunokomplexy) z cirkulace
- Iniciace adaptivní imunitní odpovědi na patogeny přenášené krví



Vyšetření sleziny

U zdravých osob slezinu nenahmatáme

Hyposplenismus: vrozená asplenie

stavy po splenektomii

Význam vakcinace proti pneumokokům!

Splenomegalie:

hyperplasie buněk imunitního systému (infekce)

porušení průtoku krve (cirhóza jater, trombózy)

maligní procesy (primární i sekundární)

autoimunitní procesy (RA-Felty, SLE, hematol.)

extramedulární hematopoéza

Imunologie sliznic a kůže

- Povrch sliznic zažívacího traktu..... 200 m²
- Povrch dýchacího traktu..... 80 m²
- Povrch kůže 2 m²
- Podněty: potrava ~ tuny
mikrobiota 10¹⁴ bakterií
antigeny ve vzduchu
- Obměna epitel. buněk střeva 10¹¹/den
- Produkce IgA (převyšuje ostatní isotypy)... 5-9g/den
- 90% infekčních agens vstupuje sliznicemi
- 80% imunologicky aktivních buněk organismu je ve sliznicích

IMUNITA

- Vrozená (přirozená, nespecifická,
innate immunity)
u všech mnohobuněčných organismů
- Adaptivní (získaná, specifická,
adaptive immunity)
až od obratlovců

Adaptivní = vzniklý adaptací

Tematické okruhy ke zkoušce z imunologie (BcZL LF MU)

- Imunitní systém: fyziologické funkce, hlavní skupiny chorob z poruch imunity.
- Imunita vrozená a adaptivní: charakteristické rysy, vzájemné vztahy.
- Primární a sekundární orgány imunitního systému.
- Buňky imunitního systému: lymfocyty T, B, buňky NK a NKT
- Buňky imunitního systému: profesionální fagocyty, dendritické buňky, mastocyty a další elementy.
- Molekuly buněčných interakcí: cytokiny, chemokiny, adhesivní molekuly.
- Komplementový systém: cesty a důsledky aktivace.
- Zánět: buněčná a molekulární podstata, diagnosticky významné biomarkery zánětu.
- Imunoglobuliny: struktura a funkce.
- Hlavní histokompatibilní komplex (MHC). HLA-systém. HLA-antigeny.
- Antigen. Epitop. Hapten. Příklady antigenů významných v patogenéze a diagnostice chorob.
- Receptory buněk imunitního systému pro „PAMP“ a pro „epitopy antigenů“.
- Buněčná a molekulární podstata tvorby protilátek a celulární imunity (zprostředkované lymfocyty T).
- Slizniční imunitní systém.
- Buněčná a molekulární podstata celulární imunologické hypersensitivita (I.-IV. typ)
- Alergické choroby : rozdělení, imunopatogeneze, výskyt, klinické projevy.
- Autoimunitní choroby. Autoprotilátky, autoreaktivní lymfocyty T.
- Imunodeficiencie primární a sekundární.
- Imunita antiinfekční. Aktivní a pasivní imunizace při prevenci a terapii infekčních chorob. Vakcíny.
- Imunita u maligních nádorů. Monoklonální gamapatie, leukemie, lymfomy.

Tematické okruhy ke zkoušce z imunologie (BcZL LF MU)

- Polyklonální protilátky: příprava (imunizace), purifikace, využití v diagnostice a v léčbě.
- Monoklonální protilátky: charakteristika, možnosti diagnostického a léčebného využití.
- Reakce protilátek s antigenem in vitro: charakter a vizualizace vazby, afinita, avidita.
- Aglutinační reakce. Aglutinace přímá a nepřímá. Coombsův test.
- Precipitační reakce : radiální imunodifuze, nefelometrie a turbidimetrie.
- Imunoelektroforéza. Imunofixace, Immunoblotting,
- Imunofluorescence.
- Imunoeseje se značenými protilátkami: RIA , EIA. ELISA.
- Izolace buněk k imunologickému vyšetření. Gradientová centrifugace, imunomagnetická selekce.
- Průtoková cytometrie. Princip metody, analýza a grafické znázornění. Uplatnění v imunologii.
- Funkční testy lymfocytů in vitro: proliferace, cytotoxicita, ELISPOT
- Vyšetření fagocytózy: chemotaxe, ingesce, mikrobicidní testy.
- Vyšetření fagocytózy: redukce tetrazoliových solí, chemiluminiscence, „burst-test“.
- Vyšetření aktivity, složek a inhibitorů komplementového systému.
- Vyšetření protilátkové imunity: kvantitativní a kvalitativní parametry celkových i specifických Ig
- Vyšetření celkových a specifických IgE. Test aktivace basofilů.
- Metody stanovení autoprotilátek.
- Vyšetřovací algoritmus při diagnostice imunodeficiencí.
- Vyšetřovací algoritmus při diagnostice autoimunitních chorob.
- Vyšetřovací algoritmus při diagnostice alergických chorob.

Studijní materiály

- **Litzman J, Freiberger T, Král V, Thon V:**
Základy vyšetření v klinické imunologii, skripta LF MU, 2011
- **Bartůňková J, Paulík M a spol.:**
Vyšetřovací metody v imunologii, Grada, Avicenum, 2011
- **Hořejší V, Bartůňková J:**
Základy imunologie, 4. vydání, Triton, 2009
- **<http://portal.med.muni.cz>**