

Imunizace, nádorová imunologie,
transplantace, reprodukční
imunologie

Marcela Vlková

Záměrné a cílené ovlivnění imunity

- **IMUNIZACE**
 - aktivní (vakcinace)
 - pasivní („hyperimunní“ antiséra)
- **IMUNOSUBSTITUCE**
 - „normální“ gamaglobulin
- **IMUNOMODULACE**
 - imunoprese
 - imunostimulace
 - plasmaferéza a imunoadsorpce

IMUNIZACE AKTIVNÍ A PASIVNÍ

Imunizace

- Aktivní
- Pasivní

Aktivní imunizace

Pasivní imunizace

Rychlost nástupu

Opožděná

Okamžitá

Délka účinnosti

Dlouhodobá

**Krátkodobá
(maximálně týdny)**

Použití

**Dlouhodobá
profylaxe**

**Terapie, krátkodobá
profylaxe**

Pasivní imunizace

- Principem je dodání specifických protilátek chránících proti rozvoji onemocnění nebo léčících onemocnění.
- Je používána zejména u infekčních chorob nebo onemocnění způsobených toxiny.
- Účinek je „okamžitý“ ale krátkodobý.
- Nedochází ke vzniku specifické imunitní paměti.

Antiséra používaná v lidské medicíně

- Antibakteriální: tetanus (lidské), botulismus (koňské), antigangrenózní (koňské), záškrt (koňské)
- Protivirová: hepatitida B (lidské), vzteklna (koňské), varicella-zoster (lidské), CMV (lidské), klíšťová encefalitida (lidské), hepatitida A, spalničky a jiné virózy (nespecifický lidský imunoglobulin)
- Proti hadím a pavoučím jedům (koňská)
- Anti Rh (lidské)

Nespecifické imunoglobulinové preparáty

- Podávají se u imunosuprimovaných jedinců
- Extrakcí etanolem je možno ze séra získat imunoglobulinovou frakci – 16% roztok je používán jako „normální imunoglobulin“. Obsahuje zejména IgG, stopy dalších tříd jsou terapeuticky zanedbatelné.
- Další manipulací (odstranění polymerů IgG, které by se vázaly na Fc receptory a aktivovaly komplement) je možno získat deriváty k intravenóznímu podání
- Nově jsou používány i imunoglobuliny pro subkutánní léčbu.

Nespecifické imunoglobulinové deriváty

(příprava z plasmy 15 000-60 000 zdravých dárců krve)

Intravenózní - 5%:

7S - intaktní molekula IgG

5S - molekula IgG rozštěpena v pantové oblasti na fragmenty Fab₂ a Fc (Gama-Venin)

IgM, obohacené preparáty (Pentaglobin)

Intramuskulární 16% roztok převážně IgG

Subkutánní - jedná se v podstatě

o intravenózní deriváty zahuštěné na 16%.

Využití imunoglobulinových preparátů

Identifikace a kvantifikace antigenů (mikrobiologie, hematologie, transplantologie, klinická imunologie)

Imunoterapie a imunoprolaxe

(klasická pasivní imunizace, terapie nádorů, imunomodulace, především imunosuprese)

Izolace a purifikace antigenních preparátů

Indikační skupiny imunoglobulinové léčby

Substituce tvorby protilátek

Primární imunodeficiencie

Sekundární imunodeficiencie

Imunoregulace

Autoimunitní choroby

Vaskulitidy

Alergická onemocnění

Léčba infekčních chorob - substituce i
imunoregulace

Aktivní imunizace

Vakcinace je hodnocena z medicínského i ekonomického pohledu jako jeden z nejefektivnějších způsobů prevence vzniku a šíření infekčních chorob.

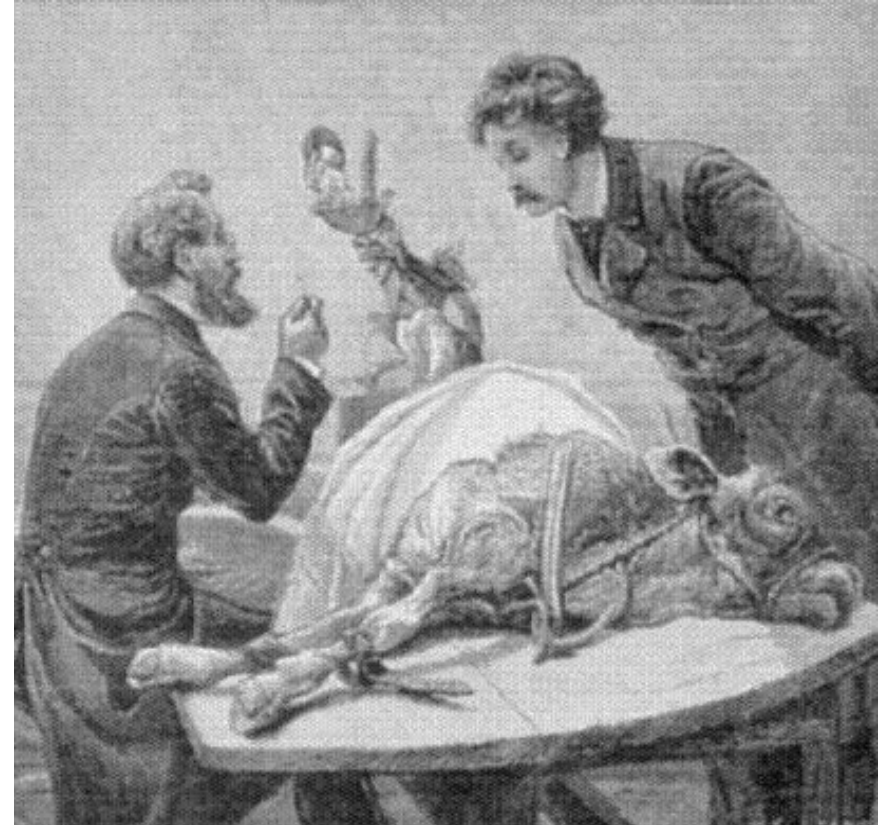
Na individuální úrovni chrání jedince před onemocněním.

Na populační úrovni (kolektivní imunita daná vysokou proočkovaností populace) brání šíření infekčních agens a ochrání i neočkované osoby.

Aktivní imunizace

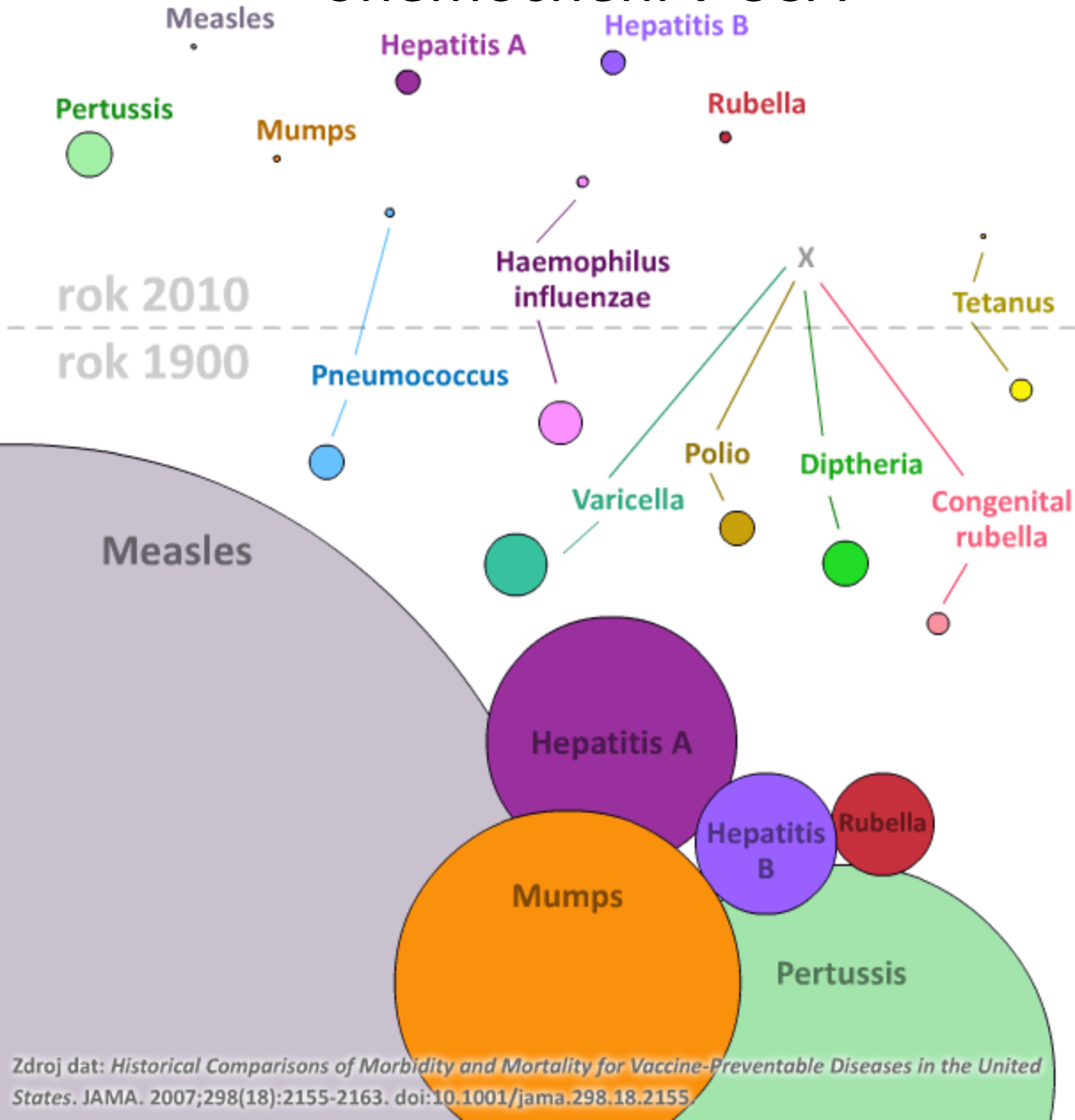
- Použití Ag k vyvolání imunitní reakce, která později chrání před patogenem nesoucí tento nebo podobný antigen
- Zakladatel E. Jenner – jako první v roce 1778 naočkoval virus kravských neštovic
- Vyvolání je mírného onemocnění a především ochrana před pravými neštovicemi

Edward Jenner



Discovery of small pox vaccine (1798)

Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



1900:	29 005		Varicella	Neštovice
2010:	0	100%		
1900:	21 053		Diphtheria	Záškrt
2010:	0	100%		
1900:	16 316		Polio (paralytic)	Obrna
2010:	0	100%		
1900:	152		Congenital rubella	
2010:	0	100%		
1900:	580		Tetanus	
2010:	8	99%		
1900:	530 217		Measles	Spalničky
2010:	61	99%		
1900:	47 745		Rubella	Zarděnky
2010:	6	99%		
1900:	20 000		Haemophilus influenzae	
2010:	270	99%		
1900:	162 344		Mumps	Příušnice
2010:	2 528	98%		
1900:	117 333		Hepatitis A	
2010:	11 049	91%		
1900:	200 752		Pertussis	Černý kašel
2010:	21 291	89%		
1900:	66 232		Hepatitis B (acute)	
2010:	11 269	83%		
1900:	16 069		Pneumococcus	<5 years of age
2010:	4 167	74%		

Imunologické adjuvans

- anorganické či organické chemické látky, makromolekuly nebo celé buňky některých usmrcených bakterií, které nespecificky zesilují imunitní reakci na podaný antigen
- váže antigen, zabraňuje jeho rychlému uvolnění z místa aplikace a jeho degradaci
- mohou antigen prezentující buňky antigen lépe fagocytovat.
- může aktivovat monocyty a makrofágy, nebo podporovat produkci cytokinů

Adjuvans

Zesiluje a udržuje imunogenost antigenu.
Účinně moduluje imunitní reakci.

Redukuje potřebné množství antigenu i
nutnost opakovaného podání.

Zlepšuje účinnost vakcín u novorozenců,
starých osob i nemocných s podlomenou
imunitou.

Jejich význam je zvláště důležitý u strukturálně
jednoduchých preparátů.

Adjuvans:

základní mechanismy účinku

- „Doručení“ antigenu buňkám a orgánům imunitního systému
 - *minerální soli*
 - *emulze*
 - *liposomy*
 - *virosomy,*
 - *biodegradovatelné polymerní mikrosféry,*
 - *ISCOM (immune stimulating complexes)*
- Imunostimulace aktivace buněk vrozené imunity
- *ligandy TLR, cytokiny, saponiny, bakteriální exotoxiny*
- *Budoucnost mají komplexní adjuvantní systémy (integrovaná adjuvancia); je nutno vzít v úvahu zvláštnosti patogeneze i rozdílné imunogenní vlastnosti*

Adjuvans aktivuje dendritické buňky

Aktivace přímá

interakce složek adjuvans charakteru „PAMP“
s TLR i dalšími PRR

Aktivace nepřímá

prostřednictvím „DAMP“ uvolňovaných při
poškození tkání mikroby (kyselina močová,
ATP, HMGB-1)

Význam „fylogeneticky konservovaných“ struktur mikrobů.

Freudovo adjuvans

- tvořeno směsí minerálních olejů, vosků a inaktivovaných *Mycobacterium tuberculosis*
- nekompletní adjuvans pak obsahuje pouze olejovou emulzi
- používá se ve veterinárním lékařství

Adjuvans v humánní medicíně

- hydroxid hlinitý
 - hexavakcína,
 - samostatné očkování tetanickým toxoidem
- fosforečnan hlinitý
 - očkování proti hepatitídě B
- fosforečnan vápenatý
 - alergenové vakcíny

Moderní adjuvans

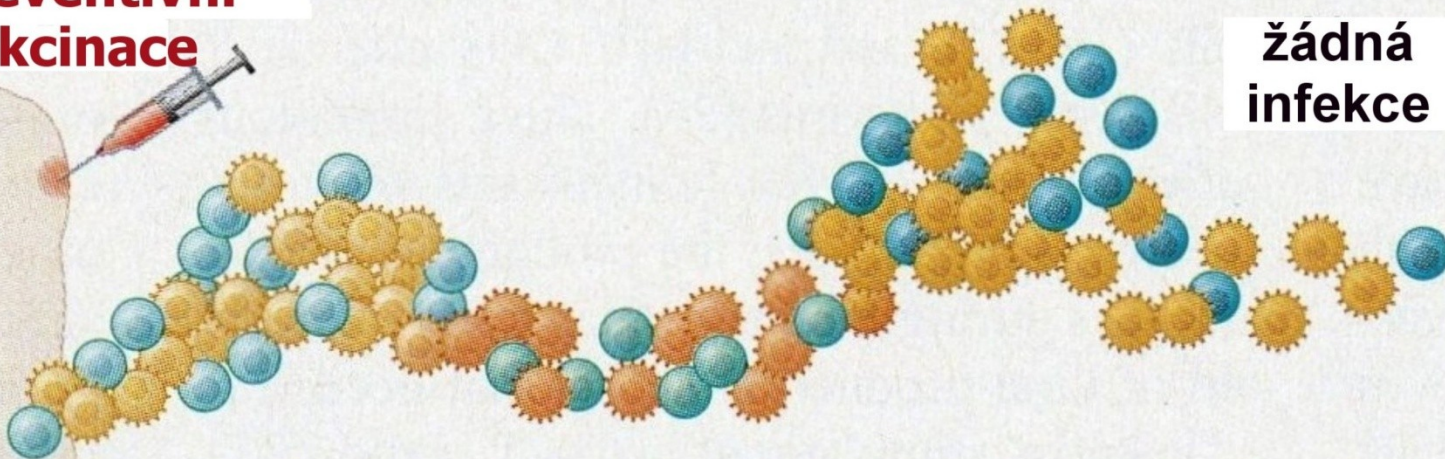
- vakcína proti rakovině děložního čípku obsahující AS04 (deacylovaný lipopolysacharid adsorbovaný na hydroxidu hlinitém)
- indukuje vyšší a delší protilátkovou odpověď, ale také mnohem silnější specifickou imunitní paměť ve srovnání s hodnotami pozorovanými po vakcinaci pouze s aluminiovou solí.

A

**preventivní
vakcinace**



**žádná
infekce**



patogen

Expanze
T/B efektorových
buněk

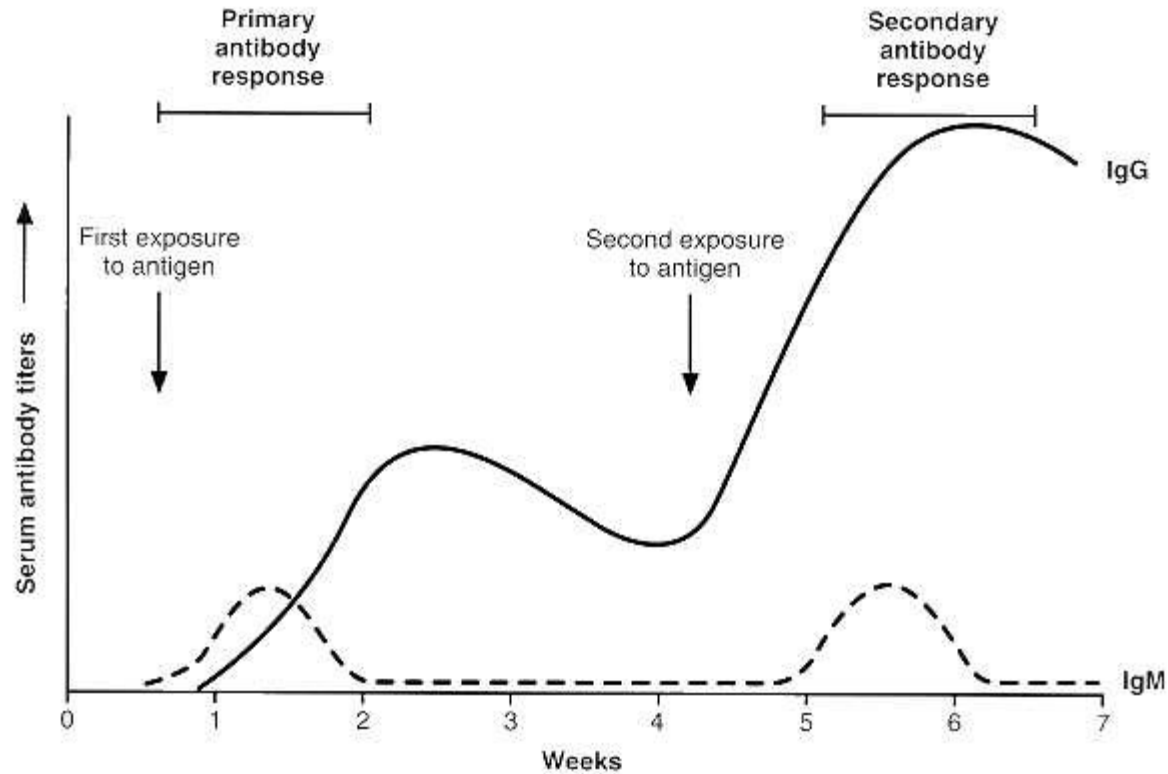
Vytvoření
T/B paměťových
buněk

Další expanze
T/B efektorových
buněk

Imunologická paměť a vakcinace

Otevřeným problémem protektivní účinnosti vakcinace je, zda se paměťové buňky, které jsou indukovány vakcinací, dokáží aktivovat a diferencovat do efektorových elementů ještě před tím, než se patogen začne projevovat.

Primární a sekundární imunitní odpověď



„Klasické“ vakcíny

- **Atenuované mikroby:** spalničky, zarděnky, příušnice, rotaviry, varicella, BCG (proti TBC), poliomyelitis (dětská obrna) (Sabinova), cholera, žlutá zimnice
- **Inaktivované mikroorganismy:** poliomyelitis (Salkova), vzteklna, hepatitis A, klíšťová encefalitida, cholera, mor, dříve pertusse
- **Toxoidy** (chemicky modifikované, inaktivované): tetanus, záškrt

Atenuované virové a bakteriální vakcíny:

- Atenuace mikrobů znamená ztrátu patogenity, avšak uchování schopnosti omezeného růstu v hostiteli.
- Atenuace bývá, dosaženo kultivací patogenních kmenů bakterií nebo virů v abnormálních kultivačních podmínkách.
- Dlouhodobá kultivace v těchto podmínkách vede k selekci mutant, které jsou lépe přizpůsobeny k růstu v abnormálních podmínkách a proto špatně rostou v přírodním hostiteli.
- Např: atenuovaný kmen *Mycobakterium bovis* zvaný Bacillus Calmette-Guerin (BCG) byl získán kultivací *M. bovis* v mediu obsahujícím zvýšenou koncentraci žluči.
- Po 13 letech se bakterie adaptovaly na toto medium a staly se atenuovanými, takže mohly být užity jako vakcína proti tuberkulóze.
-

Atenuované virové a bakteriální vakcíny

- Poliovirus užitý v **Sabinově vakcíně** byl získán pasážováním v buňkách **opičích ledvin**.
- Výhodou atenuovaných vakcín je, že díky určité perzistenci v organismu nevyžadují opakovanou imunizaci a jsou zvláště vhodné pro indukci buněčné imunity(obr.2).
- Hlavní nevýhodou atenuovaných vakcín je možnost jejich reverze na virulentní formu. Např. u Sabinovy **vakciny**, je frekvence této reverze **4 z miliónu**.
- Techniky genového inženýrství poskytují možnosti **selektivního odstranění genů virulence**, což vylučuje reverzi na virulentní kmeny.

Inaktivované virové a bakteriální vakcíny

- Příprava tepelnou nebo chemickou inaktivací patogena tak, aby nebyl schopen se replikovat v hostiteli.
- Je důležité, aby se při inaktivaci udržela struktura povrchových epitopů.
- Tepelná inaktivace často vede k denaturaci proteinů, lepší je chemická inaktivace **formalínem** nebo **alkylačními látkami**.
- Mrtvé vakcíny vyžadují opakování imunizace, aby se udržel imunní stav jedince.
- Kromě toho tyto vakcíny indukují převážně **humorální imunitu**.

Purifikované makromolekuly jako vakcíny

- Některé nevýhody předchozích typů vakcín mohou být vyřešeny užitím vyčištěných makromolekul k imunizaci.
- Polysacharidové vakcíny jsou limitovány jejich neschopností aktivovat T_H buňky. Aktivují B buňky pouze k produkci IgM protilátek.
- Tato nevýhoda se obchází konjugací polysacharidu k proteinovému nosiči. Např. u vakcíny proti *Haemophilus influenzae* je **kapsulární polysacharid** kovalentně navázán na tetanický toxoid. Z
- ískaný konjugát je imunogenější než samotný polysacharid a aktivuje T_H buňky.

„Moderní“ vakcíny

- **Podjednotkové** (izolované složky mikroorganismů): chřipková, pertusse
- **Polysacharidové** (polysacharidová pouzdra): Haemophilus influenzae B (konjugovaná), Meningococcus (skupina A a C, konjugované i nekonjugované), Pneumococcus (konjugovaná i nekonjugovaná)
- **Rekombinantní**: konkrétní gen z viru, bakterie či parazita, který je kóduje vznik specifického antigenu. Tento gen se inkorporuje do jiného organismu jež poté produkuje specifický antigen hepatitis B
- **Virus-like particles** (neobsahují DNA): papilomaviry

Rekombinantní vakciny:

- Řada genů virových, bakteriálních a protozoálních patogenů byla úspěšně **klonována** a použita k vývoji vakcín.
- První rekombinantní vakcína vyzkoušená u lidí byla vakcína proti hepatitidě B.
- Základem vakcíny byl vyklonovaný gen pro hlavní povrchový antigen viru (HBsAg) v kvasinkových buňkách.
- Další rekombinantní vakciny zahrnují beta subjednotku cholerového toxinu, cirkumsporozoitový Ag *Plasmodium malariae* a glykoproteinový membránový Ag EB viru.
- Nevýhodou takto získaných proteinových nebo glykoproteinových vakcín je to, že jsou zpracovávány **jako exogenní antigeny** a proto **neaktivují T_c buňky**.

Rekombinantní vektorové vakcíny:

- Využívají možnosti vložit geny pro hlavní antigeny virulentních patogenů do atenuovaných virů či bakterií.
- **Atenuovaný mikroorganismus slouží jako vektor**, který se replikuje v hostiteli a exprimuje genové produkty patogena.
- Jako vektory slouží virus vakcinie, atenuovaný poliovirus, atenuované kmeny salmonel nebo BCG.
- Např. virus vakcinie (variola) obsahující asi 200 genů, může nést několik tuctů cizích genů aniž by ztratil schopnost infikovat hostitelské buňky a množit se v nich.
- Jestliže je cizí genový produkt exprimovaný vakcínou virový obalový protein, je vložen do membrány infikované buňky a indukuje jak T buněčnou, tak humorální imunitu (obr.3).
- Rekombinantní vakcína, ve které byly geny *Vibrio cholerae* vloženy do vektora *Salmonella typhimurium* využívá toho, že salmonela infikuje mukózní povrchy a indukuje produkci sekrečního IgA.

Syntetické peptidové vakcíny:

- B epitopy většinou tvořeny terciární konfigurací proteinu, ukázalo se, že není vyloučeno užití lineárních peptidů jako vakcín.
- Jednou z metod hledání imunodominantních epitopů bylo testování různých peptidů odvozených z primární struktury antigenu na reaktivitu s protilátkami jedinců imunních proti danému patogenu.
- peptidy byly nalezeny např. u viru hepatitidy B.
- imunodominantní T epitopy představují vnitřní membránové lineární peptidy.

Multivalentní subjednotkové vakcíny

- Nevýhodou syntetických a rekombinantních vakcín je to, že jsou málo imunogenní a indukují většinou pouze humorální odpověď.
- Snaha připravit vakcíny obsahující imunodominantní B i T epitopy.
- Jedním z přístupů je příprava **komplexů**, ve kterých je antigen navázán na protilátku vázanou na pevný nosič. Volbou vhodných monoklonálních Ab je možno navázat do komplexu T i B imunodominantní epitopy.
- Jiným přístupem je užití detergentu k inkorporaci proteinových nebo peptidových Ag do lipidických

Multivalentní subjednotkové vakcíny

- Jiným přístupem je užití detergentu k inkorporaci proteinových nebo peptidových Ag do lipidických měchýřků (liposomů), imunostimulujících komplexů (ISCOM) nebo proteinových micel.
- Micely jsou tvořeny smícháním proteinů v detergentu a následným odstraněním detergentu. J
- ednotlivé proteiny se orientují svými hydrofilními zbytky směrem k vodnému prostředí a hydrofobními dovnitř. **Liposomy** obsahující proteinové antigeny se připravují smícháním proteinů se suspenzí fosfolipidů. Proteiny jsou inkorporovány do fosfolipidové dvojvrstvy hydrofilními zbytky ven.
- ISCOM se připravují smícháním proteinu s detergentem a glykosidem zvaným Qui1 A, který tvoří micely interagující s Ag. Protein nebo peptid je pak exprimován jako multivalentní komplex na povrchu micel.
- Kromě zvýšené imunogenity liposomi a ISCOM vnášejí Ag do buněk a proto mohou indukovat buněčnou imunitu.

Ostatní biologicky významné součásti vakcín

Antibiotika (kanamycin, neomycin)

Konservační prostředky (thiomersal)

Stabilizátory: struktura a konformační integrita epitopů je ovlivněna především teplotou a pH.

Chlorid hořečnatý, humánní albumin, laktóza, sorbitol, želatina.

Látky z technologického procesu (např. OVA)

Národní imunizační programy ČR

Vyhláška č. 537/2006 Sb.
o očkování proti infekčním nemocem

Novela: Sbírka zákonů č. 299/2010 (zejména BCG)

Pravidelné očkování v ČR 2011

(Vyhláška 537/2006, novela 299/2010 Sb.)

povinné plošné očkování proti

záškrtu, tetanu, černému kašli, hemofilové invazivní infekci, virové hepatitidě B, dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím

doporučená očkování

u rizikových dětí proti tbc (BCG)

proti pneumokokovým a meningokokovým (A+C) onemocněním, klíšťové encefalitidě, virové hepatitidě A, planým neštovicím, infekci lidskými papilomaviry, chřipce

Povinné očkování - vymahatelnost

Rozhodnutí Ústavního soudu (únor 2011):

V obecné rovině je povinné očkování ospravedlnitelné nejen ve vztahu k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, ale i k dalším základním právům občana podle Ústavy ČR a Listiny základních práv a svobod. Jde o opatření nezbytné pro ochranu veřejné bezpečnosti, zdraví a práv a svobod druhých.

Hexavakcína

Záškrt, tetanus, pertuse, virová hepatitida B, dětská obrna, infekce způsobené H. influenzae b.

Ukončení do 18 měsíců věku, přeočkování.

Spalničky, zarděnky, příušnice

Od 15. měsíce, přeočkování za 6-10 měsíců („vychytávací“, „catch up“ dávka)

Očkovací kalendář ČR 2011

2. měsíc (od 9. týdne)	hexavakcína (1. dávka)
3. měsíc	hexavakcína (2. dávka)
4. měsíc	hexavakcína (3. dávka)
15. měsíc	spalničky, zarděnky, příušnice (1. dávka)
Do 18 měsíce	hexavakcína (4. dávka)
21.-25.měsíc	spal.,zard.,příuš. (2. d.)
5.-6. rok	záškrt,tetanus,pertuse
10.-11. rok	záškrt,tetanus,pertuse dětská obrna

Principy správné vakcinace

Individuální přístup k očkovanému.

Dodržování absolutních a relativních kontraindikací.

Dodržování správné očkovací techniky.

Použití vhodné vakcíny podle věku.

Vybrání vhodného místa aplikace.

Desinfekce místa vpichu (alkohol)

Zdravotnický dohled po dobu 30 min.

IMUNOLOGIE V ONKOLOGII

Způsoby maligní transformace buněk

- Maligní zvrát - transformace buněk jako důsledek selhání regulace buněčného dělení a sociálního chování bb.
- Mutace v onkogenech nebo anti-onkogenech
- Nekontrolované dělení - proliferace, únik z normální tkáňové lokalizace, diseminace do jiných tkání a agresivního růstu v nich

Onkogeny, anti-onkogeny

- Kódují
 - normální signalizační proteiny
 - transkripční faktory
 - proteiny regulující adhezivitu
 - proteiny regulující apoptózu.
- Vyskytují se v normálních buňkách a jsou aktivní v určitém čase vývoje či aktivace buňky
- Mutantní formy:
 - Abnormálně zvýšena aktivita = produkty onkogenů
 - Abnormálně snížená aktivita = produkty anti-onkogenů

Protoonkogeny – aktivace = onkogeny

Aktivace

Bodová mutace

Amplifikace (zmnožení) genu

Delece (ztráta části sekvence DNA) genu

Přestavba chromozomu

Inzerční mutageneze

- Mutantní formy:
 - Abnormálně zvýšená aktivita = produkty onkogenů
 - Abnormálně snížená aktivita = produkty anti-onkogenů

Onkogeny, anti-onkogeny

- Akumulace genetických poruch, které aktivují buněčné protoonkogeny a inaktivují antionkogeny
- Protoonkogeny – kódují bílkoviny pro přenos růstových a diferenciacních signálů do nitra buňky
- Anti-onkogeny
 - kontrola přenosu růstových a diferenciacních signálů do nitra buňky
 - inaktivace nebo dysfunkce vede k nekontrolovanému buněčnému dělení

Výsledek - dochází k úniku těchto buněk z normální tkáňové lokalizace a prostupu do jiných tkání a růstu v nich (metastáze)

Onkogeny

- Virové onkogeny (v-onc) – geny retrovirů zodpovědné za maligní transformaci
 - Akutně transformující viry
 - Pomalu transformující viry
- Celulární onkogeny (c-onc) – geny vznikající aktivací protoonkogenů

Onkogeny a antionkogeny – kontrola růstu a buněčného dělení

Růstové faktory:

PDGF (platelet derived growth factor),
EgF (epidermal growth factor),
FgF (Fibroblast growth factor)

Receptory růstových faktorů:

erb-b receptor pro epidermální růstový faktor

Signální transduktory: proteiny signálních kaskád:

src – intracelulární proteinkináza – aberace vede k vyšší kinázové aktivitě stimulující nádorový růst

podobně u kinázy ras, G proteiny

Onkogeny a antionkogeny – kontrola růstu a buněčného dělení

Transkripční faktory:

myc – klíčový gen pro kontrolu proliferace a diferenciace – aberantní exprese – c-myc – jeden z hlavních mechanismů onkogenního zvratu

další geny: jun, myb, fos – aktivovány chromosomálními translokacemi u hematologických malignit

Regulátory buněčné smrti: Bcl-2 – inhibitor apoptózy,
Bax – regulátor apoptózy

Geny tlumící nádorový růst: p-53 nukleární protein tlumící růst nádoru

Regulátory buněčné smrti

Bcl-2 – inhibitor apoptózy,

Rodina BCL-2

Chrání buňky před apoptózou a tím podporují vývoj nádoru či způsobují selhání terapie:

Vyskytují se u:

Folikulární lymfomy

Hormonálně dependentní nádory (karcinomy mléčné žlázy, prostaty, vaječníku)

Bax – regulátor apoptózy

Nádorové supresory

- „pojistky“ buněčného cyklu
- Zabraňují abnormální proliferaci a přenosu poškozené genetické informace
- Inaktivace nádorového supresoru – ztráta kontrolního mechanismu
- Nádorové supresory mají recesivní charakter – nutný defekt obou alel

Nádorové supresory - přehled

- p53
- pRb
- NF-1
- NF-2
- APC
- WT-1
- PTEN
- BRCA 1,2
- p16^{INK4}

Antionkogen p53

- – krátké raménko 17. Ch
 - fosfoprotein – homotetramery, sekvenčně specifická vazba DNA
 - transkripční faktor – brzda vstupu bb do S-fáze
 - zástava buněčného cyklu v G1 fázi
 - umožňuje přestávku nutnou k opravám DNA
- Nefunkčnost – smrt bb nebo genetická nestabilita
- Mutace p53 – nejčastější genetická změna v lidských nádorech (50%)
- Trojí význam - kontrola BC
 - apoptóza
 - udržení genetické stability

Aktivita se zvyšuje:

při oxidačním stresu

po UV záření

při zvýšené expresi onkogenů Ras a Myc

Nefunkční p53

- 1) poškozené mutované bb pokračují v buněčném cyklu
- 2) umožní poškozeným bb vyhnout se apoptóze
- 3) vznik genetické instability, umožňující akumulaci mutací

Antionkogeny

- **Protein Rb1** - fosfoprotein o Mr=110kDa
 - v jádrech všech bb, zajišťuje regulaci buněčného cyklu
 - stupeň fosforylace závisí na fázi buněčného cyklu (začíná G1/S, vrcholí G2/M)
- fosforylace inaktivuje – regulace buněčného cyklu - blokuje přestup z G1 do S fáze
- Fosforylovaná nebo hyperfosforylovaná forma pRB – neaktivní – spuštění proliferace

- **Retinoblastom**
- 2 formy
 - dědičná forma heterozygoti – stačí 1 další mutace) (výskyt 1:20 000) – postiženy obě oči, více ložisek
 - Nedědičná forma – vzácnější vyžaduje 2 mutace (na každém homologním ch) - postiženo jen 1 oko 1 nádorem
 - Vyskytuje se i u nádorů plic, močového měchýře prostaty, prsu

RNA onkoviry

- Retroviry
- Akutně transformující – nádory vznikající během několika dní po injekci vnímavému zvířeti
- Chronické – pomalu transformující – po měsících, netransformující buňky v kulturách – nemají onkogen – inzerční mutageneze – leukemické viry
- -inzerce v blízkosti proto-onkogenu – aktivace-přepis díky virovému promotoru (myc,myb, erb B)
- Retroviry získaly onkogeny rekombinací s hostitelskou DNA – **retrovirová transdukce**

Retroviry

- Inzerce retrovirů do buněčného genomu (transdukce) ovlivňuje kontrolu buněčných genů silnými retrovirovými **promotory a zesilovači** (enhancery)
- Vede ke konstitutivní produkci normálního proteinu (over-expresi) – pokud se začlení vedle protoonkogenu (např. c-myc nebo c-erbB)
- Vznik nesmrtelné buněčné linie x nestačí k zahájení kompletní maligní transformace.
- Jako transduktory se uplatňují zejména tzv. akutně transformující retroviry jako např. virus Rousova sarkomu.

Onkoviry - retroviry

- Oncovirinae

- lidský lymfotropní virus typu I (HTLV-1)
- T-leukemie (lymfom) dospělých (ATTL),
- doba latence asi 30 let,
- vysoká proliferační aktivita napadených bb- -
- větší pravděpodobnost mutací

Lerntivirinae

- Viry HIV-1 a HIV-2
- nádory spojené s jejich infekcí
- non-Hodkinův lymfom,
- primární mozkový lymfom,
- Kaposiho sarkom

DNA - onkoviry

- DNA nádorové viry (onkodnaviry) – nestejnorodý soubor
- Buď proběhne v bb replikace viru, která vede k zániku bb – nevede k transformaci – **permisivní bb**
- Nebo se virus bb přizpůsobí a replikuje se společně s jejím genomem - **nepermisivní bb**
- Cílem viru není bb zahubit, ale řídí svou i její replikaci a v tom může nastat chyba
- Extrachromozomální cirkulární DNA - episomy neobsahují lidské onkogeny - kódují proteiny, které interagují s nádorovými supresory (RB, p53, p300/CBP)
- Virové onkoproteiny, antigeny T (tumor antigens) jsou nezbytné pro virovou replikaci
- **Aktivují replikaci blokadou tumor supresorových genů, ovlivnění kontroly buněčného cyklu**

DNA onkoviry

- Nesou geny kódující proteiny, které interagují s některými produkty antionkogenů
- brání jejich supresivnímu účinku - pro viry je výhodné, aby buňka postupovala do S-fáze a mitózy)
- Adenoviry: Onkogeny E1A interaguje s Rb a p300/CBP;
 - v jádře interakce s transkripčními faktory E1B interaguje s p53
 - Každý kóduje 2 hlavní a několik vedlejších bílkovin
 - – sestřih primárního transkriptu
 - -regulace exprese virových i buněčných genů
 - Kancerogenní u zvířat

DNA Onkoviry

- Papilomaviry (HPV 16, 18,..) – několik malých bílkovin - HPV-16, HPV-18:
- bílkovina E6 interaguje se 2 základními tumor supresorovými geny - p53, p300/CBP;
- E7 interaguje s Rb + interakce s DNA – deregulace exprese genů podílejících se na proliferaci **Epiteliální bb** - genitální nádory, nádory ústní dutiny, bradavice
- V benigních nádorech – ve formě episomů, tj. element, který se vyskytuje v buňce neboplasmě jako nezávisle se replikující molekula, nebo jako součást chromosomu hostitelské buňky
- v maligních integrace do genomu

Nádorová imunologie

- Vztah mezi imunitním systémem a nádorem
- Role IS v obraně proti nádoru
- Zvyšování obranyschopnosti
- Imunodiagnostika nádorů
- Souvislosti mezi poruchami IS a nádorovými onemocněními

Typy nádorů

- Karcinomy – epiteliální buňky
- Sarkomy – mezenchym
- Lymfomy – solidní nádory lymfytických tkání
- Leukémie – nádory lymfocytů a ostatních hemopoetických buněk

Relativní výskyt maligních nádorů

(Mak a Saunders, 2008)

- „Hematopoetické“ (8-10%)
 - Lymfomy (57%)
 - Leukemie (29%)
 - Plazmacytomy (myelomy) (14%)
- Ostatní (90-92%)
 - Karcinomy
 - Sarkomy

Karcinogenese

- **Karcinogeny** (chemické, radioaktivní, mikrobiální)
*Iniciace – vytvoření preneoplastického klonu -
vytvoření a progresu neoplastického klonu –
vytvoření maligního klonu*
- Další mutace podmiňující schopnost **metastazovat**
- Význam **nádorových kmenových buněk**

Imunitní reakce na nádorové buňky

- Akutní zánět

DAMP nádoru – prozánětlivé cytokiny, ROI, RNI
destrukce nádorových buněk, útlum angiogeneze
a metastatické schopnosti

- Buňky NK

- Buňky NKT

- T-lymfocyty γ/δ , α/β

- Lymfocyty B

Reakce imunitního systému s nádorovými buňkami

- Existence nádorově specifických povrchových antigenů – dvě skupiny
- Antigeny specifické pro nádory (TSA – Tumor specific antigens)
- Antigeny asociované s nádory (TAA – Tumor – associated antigens)
 - produkty mutovaných genů (nové proteiny, cukry..)
 - idiotypy myelomů a lymfomů
- Jsou selektivně exprimovány pouze na nádorových buňkách
- Jsou rozpoznávány T- i B-lymfocyty

Imunitní systém a maligní nádor

Imunologická úprava nádoru (cancer immunoediting):

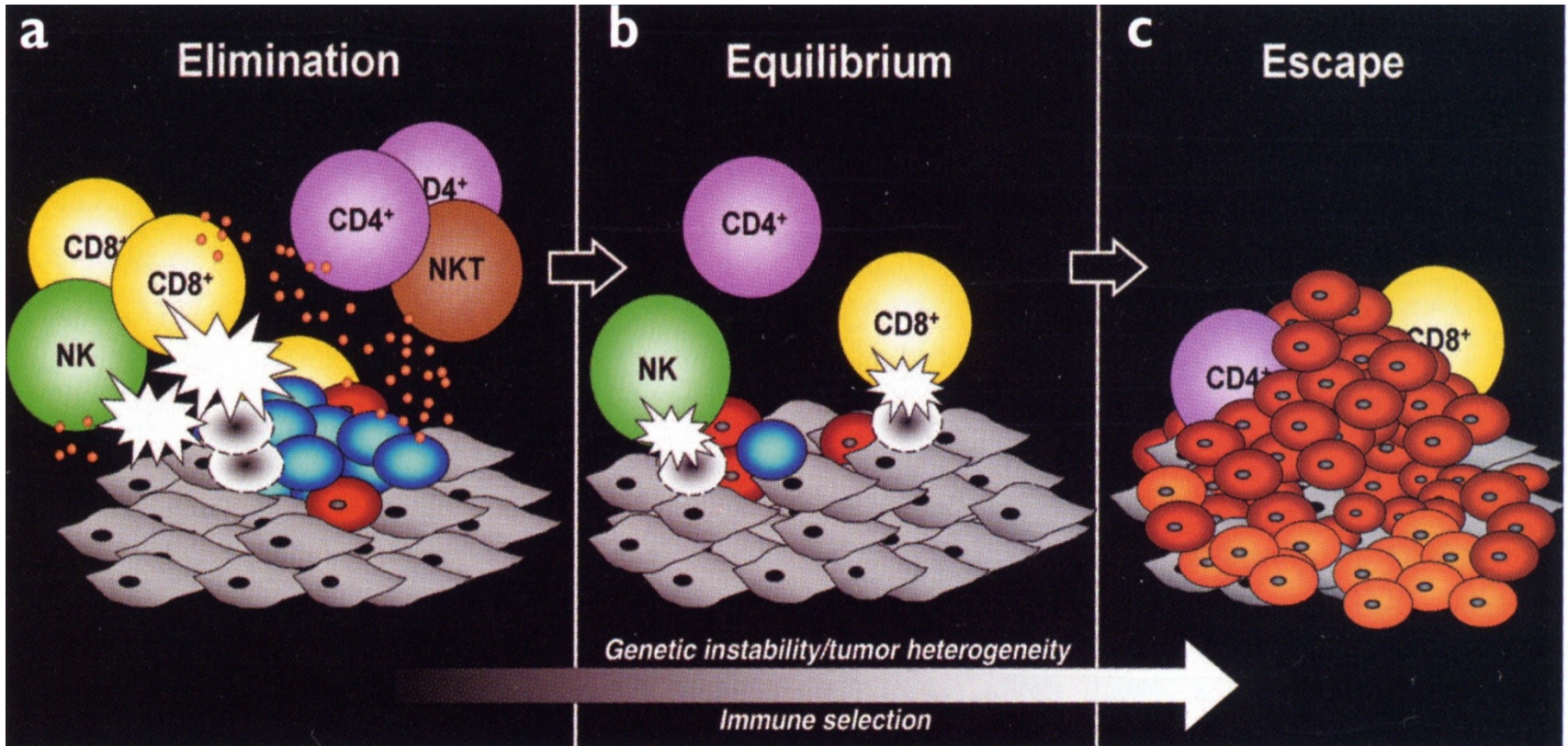
Stadium imunitního dozoru (immunological surveillance) – **eliminace** maligně transformovaných buněk.

Vytvoření **rovnováhy** mezi imunitním systémem a nádorem, selekce rezistentních mutantů – populace nádorových buněk konstantní, pod úrovní klinické detekovatelnosti

Imunitní systém není schopen buňky eliminovat, může trvat až 10 let(melanom, nádor prsu)

Únik maligních buněk před imunitními reakcemi – klinicky detekovatelné

Klonálně expandující nádorové buňky jsou geneticky značně nestabilní a snadno u nich dochází k chromosomálním aberacím



Cancer immunoediting

Dunn GV, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD:
 Nature Immunology 2002; 3:991-998

Buněčná imunita proti nádorům

- Ag nádorových buněk zachyceny APC
- Prezentace Ag na komplexech MHC-II. Třídy
- Komplex MHC II.třídy a peptid – rozpoznán CD4+ T-lymfocyty
- Aktivované T-lymfocyty – produkce cytokinů, které jsou 2.signálem pro konečnou diferenciaci cytotoxických CD8+ T-lymfocytů

Obrana proti nádorům – T-lymfocyty

- **CD4+ Th-lymfocyty**
- Sekrece IFN- γ – aktivace makrofágů
- TNF- α – po vazbě na buňku způsobují její apoptózu
- Zvýšení exprese MHC I.třídy – zvýšení citlivosti k lýze cytotoxickými lymfocyty

- **CD8+ Tc-lymfocyty**
- Rozpoznání a zabití potenciálně maligních buněk exprimujících peptidy:
 - Z mutovaných buněčných proteinů
 - Z proteinů onkogenních virův komplexu s MHC I.třídy

Buněčná imunita proti nádoru

- APC + nádorové Ag – aktivace nádorově-specifických CD4+ pomocných T-ly
- Jeden typ b. (APC) může senzitivovat T-ly na Ag, které se vyskytují na jiné b. (nádorové)
- Vzniklé efektorové cytotoxické T-ly (CTL) rozpoznávají a zabíjejí nádorové b. bez další kostimulace.
- Praxe: vakcíny založené na izolaci a produkci dendritických b. jsou prototypem profesionálních APC pacienta. Po inkubaci s nádorovými Ag mohou stimulovat T-b. odpověď.

Protilátky

- Namířeny proti nádorovým Ag
- EBV –indukovaný Lymfom : Ab proti EBV
- Aktivace komplementu,ADCC
- (Ab-dependent cell cytotoxicity)

X

- Schopnost zabíjet nádorové b. prokázána „in vitro“
- Chybí důkazy k průkazu „in vivo“

NK - buňky

- NK buňky (natural killers, přirození zabíječi)
- In vitro : lýza buněk napadených viry i nádorových b.
- Cíl:
 - Buňky, které neexprimují MHC I.třídy
 - buňky, které jsou obaleny IgG protilátkami
- Aktivitu NK buněk zvyšují IL-2 a IL-12

Makrofágy

- Lýza nádorových buněk
- Produkce TNF
 - Přímé působení – vazbou na receptory způsobují apoptózu
 - Nepřímé působení – trombóza v cévním zásobení

Nejdůležitější obranné mechanismy nádorů proti útoku imunitního systému

- Antigenní variabilita (ztráta nebo alterace TSA a TAA)
- Zvýšená exprese neklasických MHC I (blok NK- buněk)
- Nízká exprese HLA-I antigenů (blokáda CTL)
- Exprese FasL - indukce apoptózy Tc buněk
- Inhibice funkce dendritických buněk
- T-reg inhibice protinádorové reakce T-lymfocytů
- Produkce imunosupresivních cytokinů (TGF- β , IL-10)
- “Enhancement” efekt protinádorových protilátek

JAK NÁDORY UNIKAJÍ PŘED IMUNITNÍ REAKCÍ HOSTITELE

- Aktivně potlačují expresi MHC I.třídy – unikají pozornosti spec.cytotoxických T ly
- Zbavují se Ag, které by mohly vyvolat imunitní odezvu (rychle rostoucí nádory)
- Neexprimují kostimulátory nebo MHC II.třídy (nenavodí stimulaci cytotoxických T ly)
- Nádorové Ag mohou navodit specifickou imunologickou toleranci- obal z glykokalixových molekul (mukopolysacharidy), obal z fibrinu

Monoklonální gamapatie

Důsledek neregulované proliferace jednoho klonu plasmatických buněk tvořících homogenní imunoglobulinové molekuly – „paraprotein“.

„Benigní“: MGUS

Maligní: myelom (plasmacytom)

(tvoří asi 14% všech hematopoetických malignit)

Definice monoklonální gamapatie

Biochemická definice: přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru a v moči (M-Ig)

Klinická definice: Onemocnění či stav patofyziologicky související s klonální proliferací lymfoidní řady B diferencujících se v plazmocyty projevující se přítomností monoklonálního Ig v séru a patologickými lezemi především ve skeletu

Diagnóza monoklonálních gamapatií se stanovuje na základní splnění přijatých kritérií

- **Jak velký je relativní počet plazmocytů v kostní dřeni?** (myelogram v.s. histologie kostní dřeně)
Jsou klonální?
- **Je osteolýza skeletu** či jiný typ poškození skeletu?
(rtg, MR, PET, hyperkalcemie)
- **Je přítomen monoklonální imunoglobulin?**
(imunofixace a denzitometrie M-Ig) a jaká je hladina polyklonálních imunoglobulinů
- **Je přítomen amyloid typu AL?** (histologie)

Waldenströmova makroglobulinemie

Morfologie – dle WHO klasifikace lymfoplazmocytoidní lymfom

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy Ig-M

Klinické projevy nemoci:

anémie

důsledky hyperviskozity – epistaxe, retinopatie, únavnost, neurologické příznaky, cefalea, závratě, nystagmus, ataxie, kvalitativní až kvantitativní porucha vědomí, srdeční selhávání

Lymfomy

(tvoří asi 57% všech hematopetických malignit)

Solidní nádory vycházející z maligní transformace jednoho lymfocytu. Lokalizovány většinou v lymfatických uzlinách, též ve slezině nebo thymu. Mohou být i v difusních lymfatických tkáních, např. v GALT, pak se nazývají extranodální.

Hodgkinský lymfom (HL, cca 12,5%)

Non- Hodgkinský lymfom (NHL, cca 44,5%)

Hodgkinský lymfom

V lymfatické uzlině je několik velkých mnohojaderných buněk (*buňky Reed-Sternbergovy*), které jsou maligně transformované lymfocyty B, zbytek tumorové masy je tvořen tzv. reaktivním infiltrátem z netransformovaných lymfocytů, fibroblastů a jiných buněčných elementů.

Postihuje především mladé pacienty (15-35 let), zvl. mužského pohlaví

Nehodgkinské lymfomy

- Skupina heterogenních nádorů (subtypy z B- i T-buněk).
- Nádorová masa je tvořena prakticky výhradně maligními lymfoidními buňkami.
- Vyskytuje se především u starších osob (65 let) ale významný počet je i u osob mezi 30-40 lety).
- Burkittův lymfom je vázán na EBV, je u dětí.

Leukemie

(tvoří asi 29% všech hematopoetických malignit)

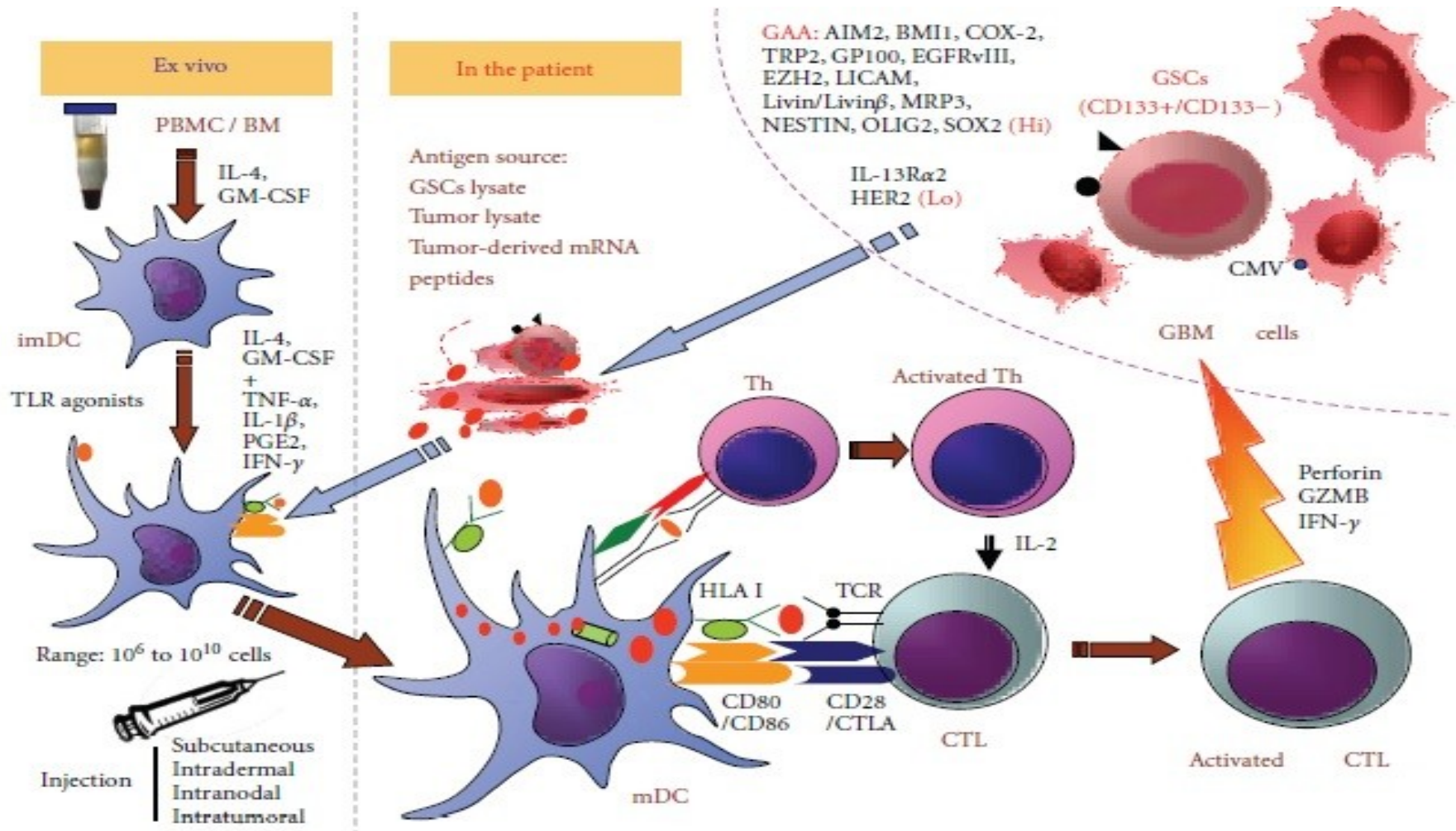
- „Tekuté nádory“ krve, pocházejí z maligně transformovaných prekursorů hematopoetických prekursorů v kostní dřeni nebo zralých hematopoetických buněk v krvi. Mohou být lymfoidní, myeloidní, akutní, chronické.
- V dětském věku je nejčastější akutní lymfoblastická (75%) a myeloidní (20%) leukemie.
- U dospělých se nejčastěji vyskytuje chronická lymfatická leukemie (35%).

Imunoterapie nádorů

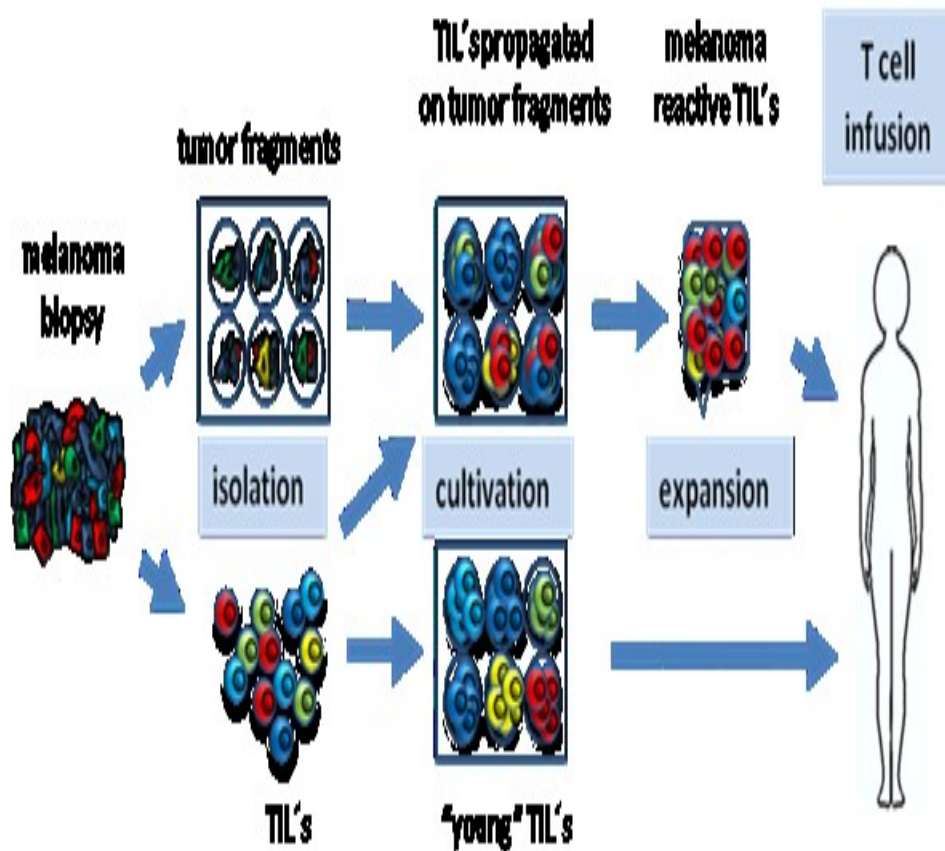
- **Specifická léčba - chirurgické odstranění, ozáření, cytostatika**
 - cytostatika zabíjejí (poškozují) všechny dělicí se b., především b. imunitního systému
- **Stimulace aktivní imunitní protinádorové reakce**
 - a) vakcinace nádorovými b. nebo Ag – podávání vlastních APC (dendritické b.) po jejich inkubaci s nádorovými Ag „in vitro“
 - b) stimulace hostitelské imunitní reakce cytokiny a kostimulátory : systémové podání cytokinů (IL-2) stimuluje proliferaci a aktivitu NK buněk a cytotoxických T ly (toxické projevy-horečka, plicní edem), IFN alfa (současně s chemoterapií)
 - c) nespecifická stimulace imunitního systému -lokální podávání látek, které stimulují zánět

Vakcinace nádorovými b. nebo Ag

– podávání vlastních APC (dendritické b.) po jejich inkubaci s nádorovými Ag „in vitro“

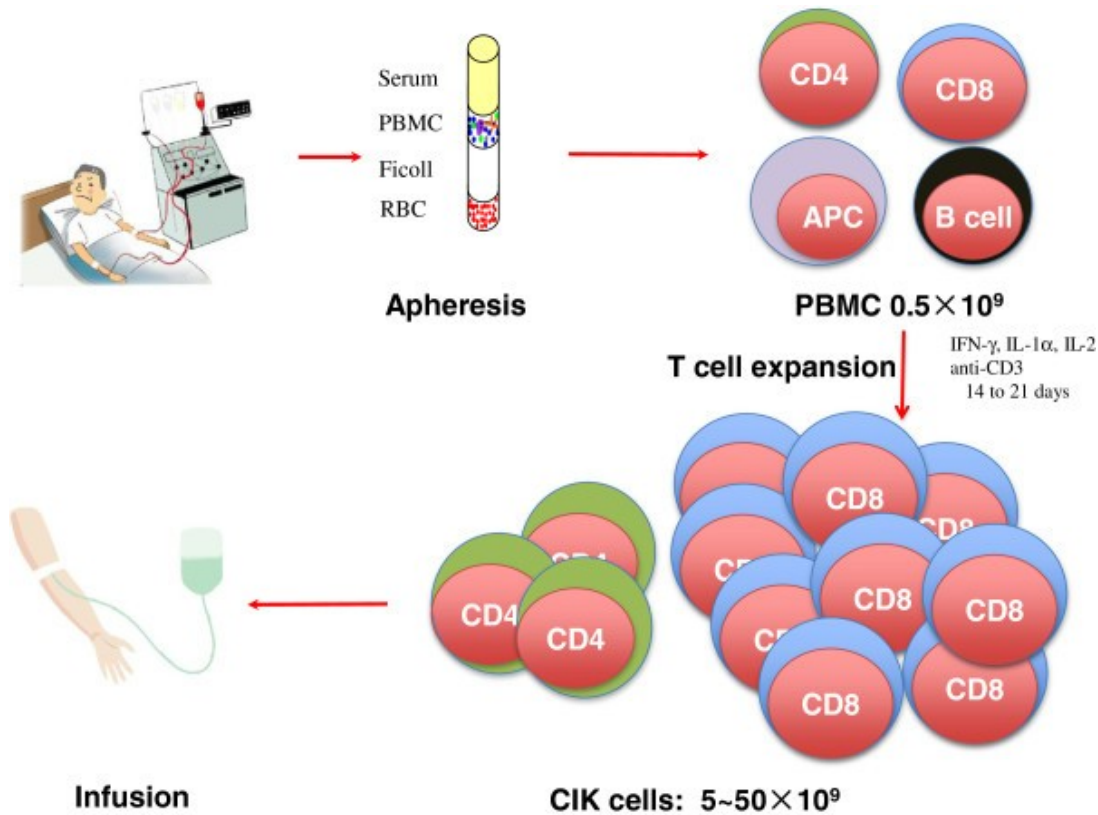


Adoptivní T-buněčná terapie – TIL buňky



- Ex –vivo namnožení patientských T-lymfocytů získaných z nádorů – TIL buňky (tumor infiltrating lymphocytes)

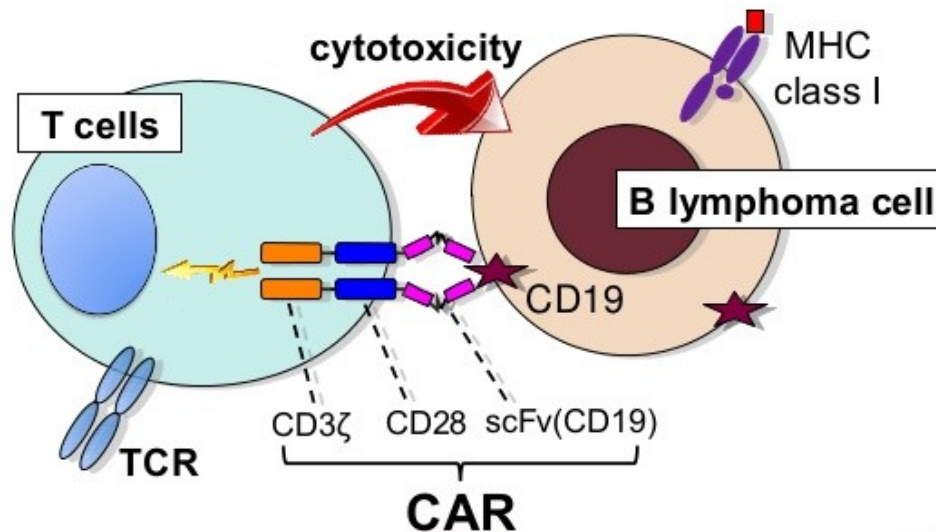
Adoptivní T-buněčná terapie – LAK buňky



- LAK buňky - Ex vivo namnožení patientských T-lymfocytů získaných z krve – LA buňky (Lymphokine Activate Killers)

Adoptivní T-buněčná terapie – CAR buňky

Cytotoxicity of CD19-specific CAR-expressing T Lymphocytes against B Cell Lymphoma

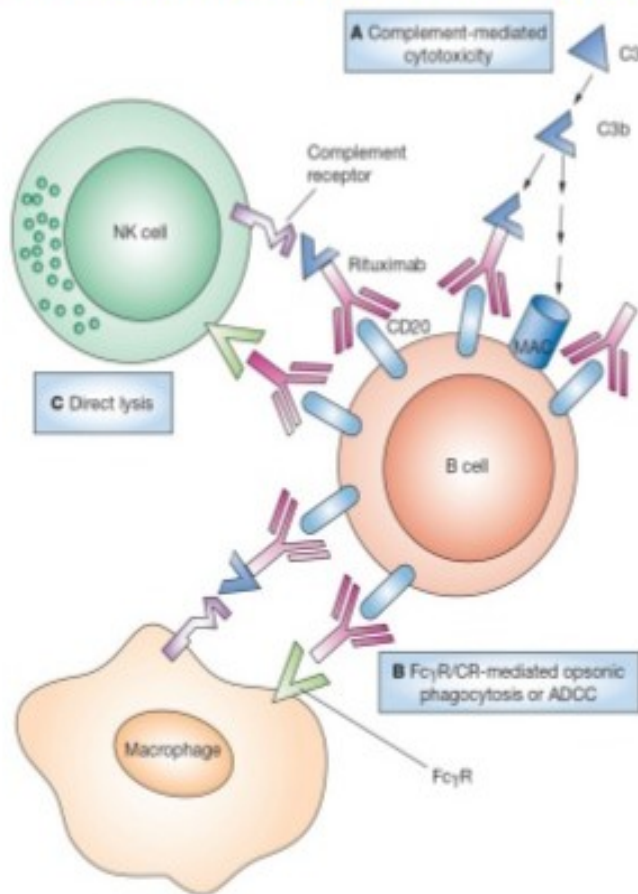


CD19-CAR T cells, which are engineered to express extracellular single-chain immunoglobulin variable fragments to CD19, linked to cytoplasmic T cell activation domains including CD3- ζ , showed remarkable therapeutic benefits toward CD19⁺ B cell malignancies.

- In vitro geneticky modifikované buňky s chimerickým Ag receptorem – do buňky je pomocí retoviru vložen konstrukt obsahující extracelulární část = PL a intracelulární doménu zajišťující aktivaci T lymfocytu nebo NK buňky

Imunoterapie nádorů pomocí humanizovaných monoklonálních protilátek

Rituximab: mechanism of action

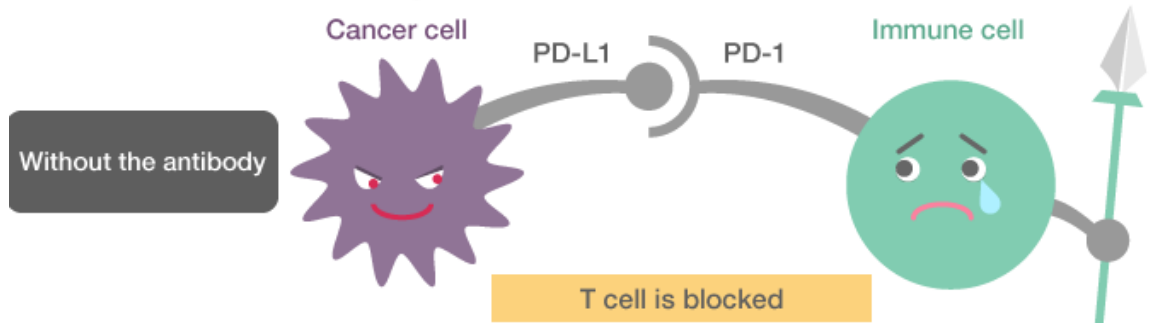


- zaměřeny proti nádorovým Ag (TAA) – po vazbě na nádorový Ag je vyvolána apoptóza nád.bb nebo se opsonizací aktivují ADCC a fagocytóza

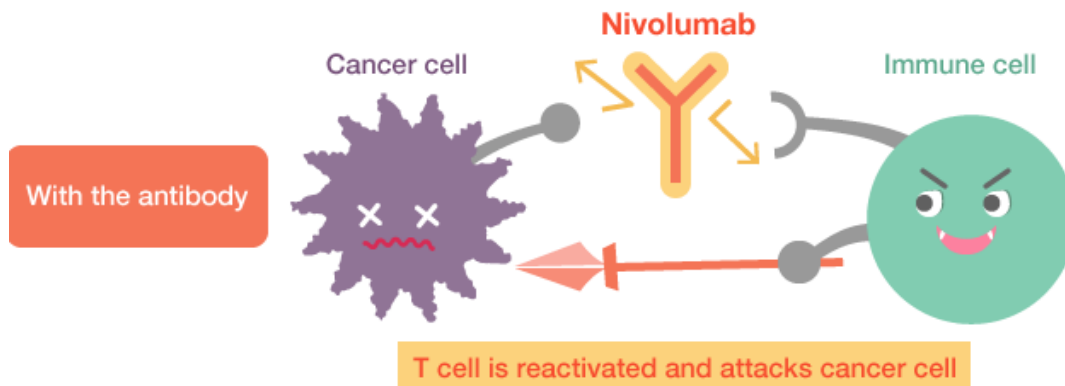
- a) adaptivní buněčná terapie – pacientovi podávány kultivované imunitní b. s protinádorovou aktivitou
- b) podání protilátek s protinádorovou aktivitou

Imunoterapie nádorů – použití inhibičních protilátek na T-lymfocytech

How the Anti-PD-1 Antibody Works



When PD-L1 binds with PD-1, the cancer puts the brakes on immune cells (T cells) and blocks attacks on cancer cells.

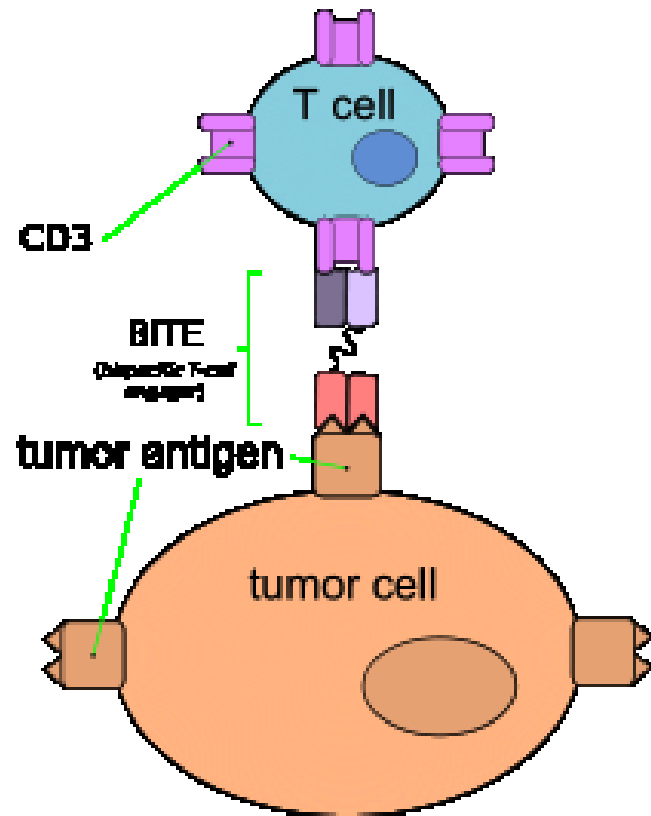


Nivolumab removes the brakes on T cells by preventing PD-L1 from binding with PD-1, thereby reactivating T cells and allowing them to attack cancer cells.

- CTLA4, PD-1 – nádorové bb. Mohou exprimovat ligandy těchto receptorů a tím aktivně potlačovat T-buněčnou reakci.
- Podáním MPL proto CTLA4 a PD-1 – zrušení inhibiční signalizace a odblokování T-lymfocytů

Imunoterapie nádorů – použití b-specifických protilátek

- 1 vazebné místo reaguje s Ag nádou a druhé se váže na povrch t-lymfocytů nebo NK buněk
- Aktivované lymfocyty pak mohou leukemickou buňku lyzovat (blinatumomab - anti CD3 and anti CD19 na blastech akutní leulémie z B-buněk)



Stimulace imunitní odpovědi u nádorů vede k

- Zničení klonů nádorových buněk
- Odstranění nádoru

X

- Nádorové buňky vznikají z vlastních buněk
- Malá exprese Ag
- Slabá imunogennost

- Silná imunitní odpověď vzniká pouze u onkogenních virů

Nádorové antigeny

- Změněné exprese normálních buněčných proteinů
- Exprese se zvyšuje malignancí
- Nesprávná exprese normálních genů
 - Ve špatné tkáni
 - Ve špatném čase

Nádorové antigeny

- Produkty mutovaných onkogenů a supresorové geny
- Nacházejí se v cytoplazmě nebo na povrchu buněk v komplexech s MHC I.třídy
- Po smrti nádorové buňky mohou být fagocytovány APC buňkou, zpracovány a nabízeny pomocí MHC II.třídy

NÁDOROVÉ ANTIGENY specifické pro nádory - TSA

Komplexy MHC s abnormálními fragmenty

- a) buněčných proteinů
 - produkty abnormálního štěpení v normálních proteinů v nádorové buňce
 - Produkce specifického abnormálního proteinu (nádory a leukémie s chromozomálními aberacemi)
- b) fragmenty proteinů onkogenních virů
 - Polyoma virus, EBV (B-lymfomy, nasofaryngeální karcinom)
 - HPV (ca čípku)
 - produkty mutovaných genů (nové proteiny, cukry..)
- c) abnormální typy glykoproteinů
- d) Idiotypy myelomů a lymfomů – nádory odvozené od B a T-lymfocytů – vazebná místa jsou unikátní antigenní struktury

NÁDOROVÉ ANTIGENY typu TAA

- **Antigeny asociované s nádory**
- Nejsou výlučně specifické pro nádorové buňky, liší se od normálních buněk kvalitou exprese, nebo v abnormální časové nebo místní expresi
- Patří mezi pomocné diagnostické markery
- U nádorových buněk se objevují ve vysokých koncentracích
- Dají se detekovat i v solubilní formě

- **Onkofetální Ag - výskyt v normálních embryonálních buňkách**
 - **AFP (alfa-fetoprotein)** – fetální sérum, karcinom jater, žaludku, pankreatu
 - **CEA (karcinoembryonální Ag)**– fetální játra, kolorektální karcinom, ca žaludku, prsa

Oba se monitorují při metastázách

TRANSPLANTAČNÍ IMUNOLOGIE

Transplantace

- Přenosy tkání nebo orgánů
- Cíl: náhrada nefunkční tkáně nebo orgánu příjemce zdravým ekvivalentem (štěp) od dárce

Štěpy:

- **Syngenní** – dárce geneticky identický s příjemcem (identická dvojčata) (ISOGRAFT)
- **Alogenní** – geneticky odlišní dárci stejného živočišného druhu (ALLOGRAFT)
- **Xenogenní** – dárce z jiného živočišného druhu (prase) (XENOGRAFT)
 - Nedostatek vhodných dárců - značné množství přirozených protilátek → hyperakutní odhojování → vývoj transgenních prasat – bb by nesly méně antigenů rozeznávaných lidskými přirozenými protilátkami
- **Autologní transplantace** – přenos tkání jedince na jiné místo jeho organismu (AUTOGRAFT)
- **Implantace** – umělé (syntetické) náhrady tkání

Transplantace orgánů, tkání, buněk

PŘENOS TKÁNÍ NEBO ORGÁNŮ

Důsledky histoinkompatibility:

- **Příjemce - rejekce (odvržení, odhojení) štěpu**
- **Dárce - reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction –GvHR)**

HLA

- Antigeny se chovají jako **transplantační**, tzn. že jsou příčinou odhojení tkáně při inkompatibilních transplantacích
- HLA systém je homologický s lokusem H-2 u myši (systém, na kterém byl poprvé objeven princip histokompatibility) a je lokalizovaný v určitém úseku krátkého raménka chromosomu 6
- Obsahuje geny pro histokompatibilní antigeny, složky komplementu a pravděpodobně i Ir-geny (immune response genes, geny zodpovědné za intenzitu imunitní odpovědi)

Funkce HLA-systému

- Hlavní fyziologickou funkcí molekul MHC je předkládat antigeny nebo jejich fragmenty buňkám imunitního systému, především T-lymfocytům
- Prezentace antigenu je prvním předpokladem pro rozvoj imunitní reakce a tím obrany proti napadení mikroorganismy

Druhy transplantace

- Nejčastějším druhem transplantace v klinické praxi jsou krevní transfuze
- Orgánové transplantace – ledviny, srdce, játra, rohovka
- Transplantace kostní dřeně

Orgánové transplantace

- Ortotopická transplantace – na stejné místo
- Ektopická transplantace – na jiné místo organismu
- Transplantované orgány
 - Ledviny
 - Srdce
 - Plíce
 - Játra
 - Pankreat
 - Velké klouby

Kritéria výběru pro transplantace

- Genetický rozdíl (MHC)
- Druhy tkáně – závisí na obsahu buněk, které mají schopnost prezentovat Ag (např. kůže)
- Imunologicky privilegovaná místa:
 - oko – přední komora-rohovka
 - CNS
 - Děloha s plodem
 - Méně problémové transplantace
- Aktivita imunitního systému příjemce – úprava imunosupresí
- Stav transplantovaného orgánu

Transplantace – vyšetření příjemce štěpu

- Určení krevní skupiny ABO (transplantace orgánů)
- Typizace HLA I (A, B, C)
- Typizace HLA II (DR, DQ)
- Přítomnost autoprotilátek
- Preformované aloproutilátky (panel reactive antibody)
- „Crossmatching“ – přítomnost preformovaných proutilátek specifických pro potenciálního donora
- Kultivace směsi lymfocytů (mixed lymphocyte culture assay)
– shoda v oblasti D.

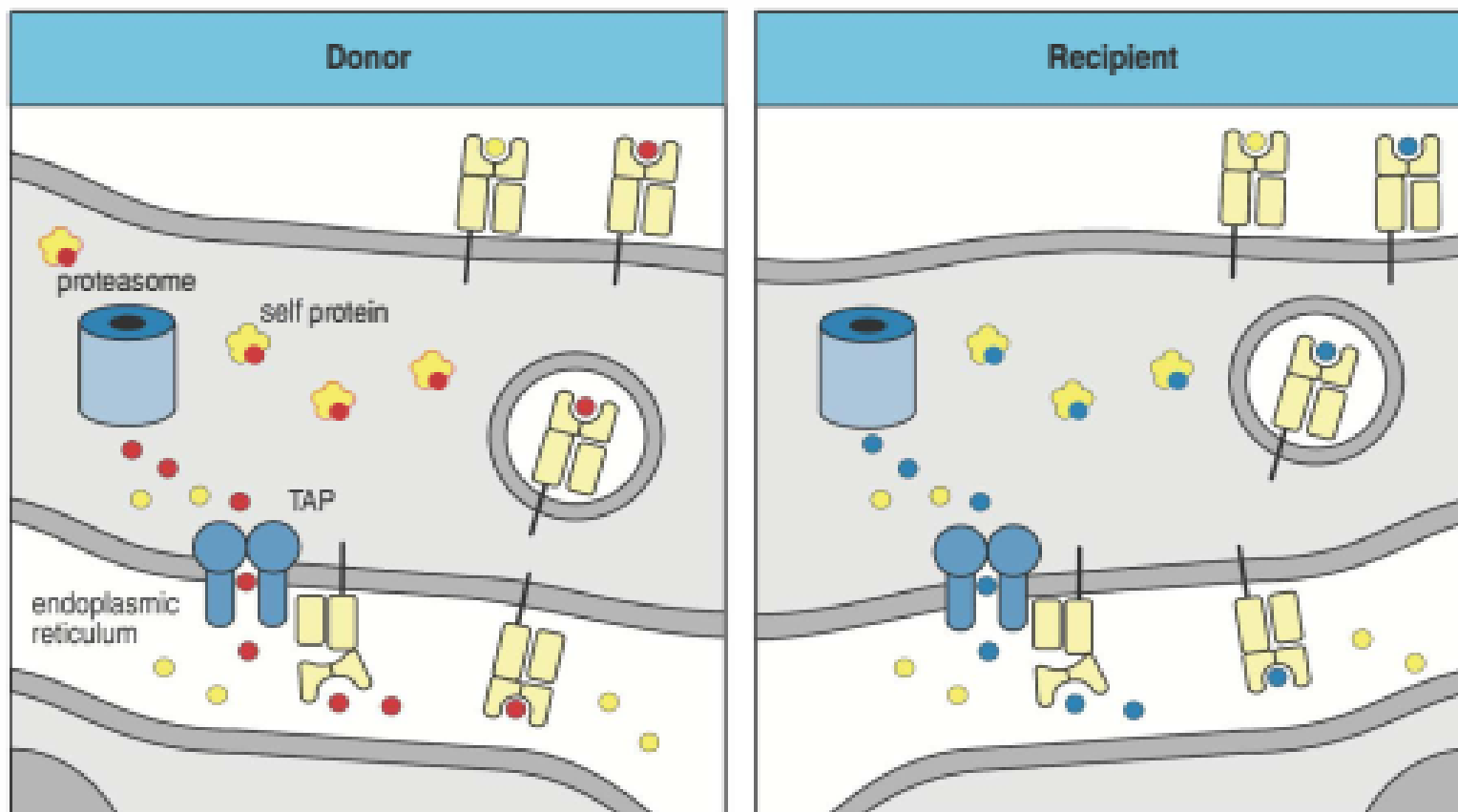
Cross-match

- Sérum příjemce se smíchá s lymfocyty dárce v přítomnosti komplementu...
- Pokud jsou v séru přítomné cytotoxické protilátky - aloantigeny, dojde k lýze dárcových leukocytů za účasti komplementového systému

Alogenní transplantace

- Genetický polymorfismus → Imunokompetentní buňky jednoho jedince reagují s antigeny tkání jiného jedince
- vznikají na základě: aloreaktivity ...
- **Aloreaktivita T-lymfocytů: - přímé rozpoznání antigenů**
- T-lymfocyty příjemce jsou schopny rozeznávat jako **cizorodé**:
- odlišné alelické formy MHC gp – vážou různé peptidové fragmenty normálních buněčných proteinů
- T-lymfocyty příjemce náhodně váží na tyto mnohočetné struktury MHC s peptidy, se kterými se nemohly setkat během vývoje a není vůči nim ustanovena tolerance
- Alogenní buňky dárce se imunitnímu systému příjemce jeví jako např. napadané virem

Prezentace HLA Ag dárce a příjemcem



Polymorphic self proteins that differ in amino acid sequence between individuals give rise to minor H antigen differences between donor and recipient

Aloimunitní reakce

- **Aloreaktivita T-lymfocytů: nepřímé rozpoznání Ag**
- odlišné MHC gp dárce jsou zpracovávány APC příjemce a jejich štěpy jsou předkládány T-lymfocytům jako cizorodé Ag
- Průkaz aloreaktivity T-lymfocytů: směsná lymfocytární reakce (mixed lymphocyte reaction - MLR)
 - V kultuře smícháme lymfocyty s příměsí monocytů dvou geneticky odlišných jedinců
 - T lymfocyty reagují na alogenní komplexy MHC – nastává aktivace a buněčná proliferace
 - Reagují buňky příjemce na buňky dárce? – jednosměrná MLR reakce
 - buňky dárce se ozáří nebo se vystaví cytostatikům – mitomycinu C
 - nemůžou se dělit. Další aktivace a proliferace buněk je pak dána reakcí příjemce

Aloimunitní reakce – tvorba protilátek

- vznikají na základě: aloreaktivity ...
- odlišné alelické formy vedlejších histokompatibilních antigenů (MHC dárce a příjemce geneticky shodné) – méně intenzivní aloreaktivita
- Aloantigeny mohou v příjemci transplantátu vyvolávat tvorbu protilátek
- Tvorba protilátek proti aloantigenům – mohou vznikat stejně jako při aktivaci T-lymfocytů
- Nebo mohou být přítomné již před transplantací (krevní transfuze, opakované těhotenství)
- Nebezpečné protilátky proti štěpu jsou takové, které aktivují komplement
- Přítomnost těchto protilátek = kontraindikace transplantace → hyperakutní rejekce

Rejekce transplantátu

Ovlivňující faktory:

- Genetický rozdíl dárce a příjemce v genech kódujících MHC
- Druh tkáně- nejsilnější reakce vznikají proti vaskularizovaným tkáním obsahujícím hodně bb prezentujících antigen
- Aktivita imunitního systému příjemce- imunodeficientní příjemci vyvíjí menší odhojovací reakci, imunosuprese
- Stav transplantovaného orgánu- délka ischemie, způsob uchování, traumatizace orgánu při odběru a samotné transplantaci → vaskulární (popř. chronická) rejekce
- Farmakologická imunosuprese – imunosupresivní léčba – celkový útlum imunitních reakcí

Druhy rejekce

Imunitní reakce protilátkového typu:

- způsobená protilátkami buď přirozenými nebo vytvořenými v důsledku předchozích imunizací
- **Hyperakutní** (min. – hod.)
- **Akcelerovaná** (3 – 5 dnů po transplantaci)

Imunitní reakce buněčného typu proti štěpu:

- **Akutní odhojování** (dny – týdny)
- **Chronická** (2 měsíce po transplantaci)

Hyperakutní rejekce

- Minuty až hodiny
- Imunitní reakce protilátkového typu
- V krvi příjemce již před transplantací přítomny preformované nebo přirozené protilátky
- Vazba protilátek na tkáň transplantovaného orgánu vede k aktivaci komplementu a lýze buněk
- Aktivace koagulačních faktorů a destiček, vznik trombů, akumulace neutrofilů
- Prevence – negat. Cross match před Tx, **ABO** kompatibilita

Akcelerovaná rejekce

- 3-5 dní po transplantaci
- Spuštěna Ab, které neaktivují komplement
- Vazba Ab na Fc receptory fagocytů a NK buněk
- Typická pro xenotransplantáty, při transfuzi krve při neshodě v ABO systému
- Přítomna i u orgánových transplantací, pokud jsou u příjemce preformované Ab proti tkáňovým Ag dárce
- V praxi pouze ojedinělý výskyt: před transfuzí se vyšetřuje krevní skupina i přítomnost cytotoxických Ab

Akutní rejekce způsobená buňkami

- Dny až týdny po transplantaci nebo při přerušení imunosupresivní léčby
- Th1 a Tc1 reakce namířená proti Ag tkáně štěpu
- Infiltrace okolí a malých cév lymfocyty, monocyty, granulocyty – vede k destrukci transplantované tkáně

Chronická rejekce

- Od 3. měsíce po transplantaci
- Nejčastější příčina selhání šěpu
- Nejasný mechanismus:
 - Th2 reakce s produkcí aloprotilátek
 - Patogenetická úloha cytokinů a růstových faktorů
 - Neimunologické faktory – ischemie tkání
- Výsledek – nahrazování funkční tkáně vazivem, poškození endotelu vede k poruše prokrvení štěpu a postupná ztrátě jeho funkcí
- Nejčastější nález: poškození cév – transplantační vaskulární skleróza

Možnost potlačení rejekcí

- geneticky shodní dárci na základě HLA – typizace
- Trvalá imunosuprese po transplantaci
- X zvýšené nebezpečí infekcí a sekundárních malignit

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

- (= transplantace kostní dřeně)
- Cíl: osídlení dřeně příjemce kmenovými buňkami dárce → vznik celé krvetvorby
- Kmenové buňky z kostní dřeně, pupečnickové krve, z periferní krve dárce po stimulaci růstovými faktory
- Poruchy krvetvorby, imunodeficience, vrozené metabolické vady, leukemie, léčba ozáření, těžce probíhající autoimunitní choroby
- Vždy se jedná o rizikovou proceduru zatíženou velkou mírou morbidit a letality

Transplantace hemopoetických kmenových buněk

Zdroj:

kostní dřev (*odběr z lopaty kosti kyčelní*)

periferní krev (*dárce „stimulován“ růstovými faktory k zvýšení tvorby kmenových buněk*)

pupečnicková krev (*zdroj nezralých kmenových buněk omezené imunogennosti*)

Typy transplantace:

autologní

alogenní

Průběh transplantace

- **Myeloablace** – zničení vadných kmenových buněk příjemce
je potřeba uvolnit prostor v kostní dřeni, ozářením nebo farmakologicky, od doby myeloablace do doby přihojení nemá pacient prakticky žádné periferní leukocyty, je ohrožen infekcemi, proto je nutné dodržovat sterilní podmínky
- **Suspenze směsi dřevňových buněk do periferní žíly**- kmenové buňky si najdou cestu do kostní dřene a usídlí se tam (předepsaný počet buněk na kg)
- **Engraftment – přihojení**- ve chvíli, kdy je detekována krvetvorba: erytro → granulo → trombo → lymfocyty
- Odvržení stěpu – rejekce – zástava krvetvorby pocházející od dárce, obnova krvetvorby příjemce
- Reakce štepů proti hostiteli

Pluripotentní kmenové buňky

- Expresí znaku CD34 a CD45, CD117, CD133 a další
- Nízký podíl – méně než 1%
- Pro transplantaci bb je nutné získat pro štěp dostatečný počet kmenových buněk
- U autologní transplantace, nebývá imunologický problém, ale je problém se získáním vzorku dřene před započítím nemocí, jinak nutnost zbavit dřeň nádorových buněk

Poškození krvetvorby u osob trpících nádorovým onemocněním

- Neselekční působení chemoterapie a radiační terapie na buňky kostní dřeně
- Nutná podpora krvetvorby
- Aplikace rekombinantních růstových faktorů: G-CSF, GM – CSF – řešení neutropenie
- Neřeší se trombocytopenie – důsledek: krvácivé projevy
- Autologní transplantace bb. kostní dřeně nebo kmenových buněk krvetvorby

Transplantace kmenových buněk periferní krve

- Alogenní transplantace
- Není přítomna úplná deplece buněk kostní dřeně, což snižuje riziko komplikací
- Umožňuje vysokodávkovou chemoterapii nádoru, která by bez kmenových buněk nebyla možná
- Časté použití při léčbě non-Hodgkinských lymfomů v relapsu, mnohočetného myelomu, akutní myeloblastické leukémie
- Někdy se používá i při léčbě solidních nádorů a autoimunitních chorob (RA, SLE, SM)

Transplantace kmenových buněk periferní krve

- Pacient je uveden do remise běžným terapeutickým postupem
- Po dosažení požadované leukopenie v periferní krvi se začnou podávat růstové faktory, nejčastěji G-CSF
- Prudká stimulace krvetvorby, pluripotentní kmenové buňky jsou častěji uvolňovány do periferie
- Z ní se získávají leukafarézou – oddělení leukocytů a plasmy
- Z takto získaných buněk se magneticky separují
- Štěp by měl dosahovat 5×10^6 CD34+ buněk na kilogram příjemce
- Poté následuje léčba vysokodávkovými režimy – vede k útlumu krvetvorby
- Poté se podávají kmenové buňky

Transplantace kmenových buněk pupečnickové krve

- Vysoký obsah CD34+ - více než 1% z jaderných elementů
- Po porodu zůstává v placentárních cévách až 150ml fetální krve, možno získat 80-100ml
- obsah kmenových buněk v této krvi postačuje na úplnou transplantaci u dětí nebo dospělých s nízkou hmotností
- Stoupá procento využití v budoucnosti

Složení pupečnickové krve

- Vysoký počet leukocytů
- Snížen celkový počet T-lymfocytů
- T-lymfocyty mají nižší známky aktivace (nižší exprese CD25 a HLA-DR)
- Vyšší zastoupení NK buněk
- Jiné zastoupení pluripotentních prekurzorových buněk krvetvorby (erytrocyty, monocyty, megakaryocyty)
- Zastoupení prekurzorových buněk je podobné jako v kostní dřeni

T-lymfocyty v pupečnickové krvi

- Nejen nižší počet, ale i trvale snížená odpovídavost na alogenní podněty
- Navíc nízká produkce IL-12 přítomnými APC
- Snížení výskytu reakce štěpu proti hostiteli
- Využití při léčbě krevních malignit – akutní myeloblastické leukémie, chronické myeloidní leukémie, ale i neuroblastomu
- Dále nenádorová onemocnění např. idiopatická aplastická anémie, srpkovitá anémie, různé typy SCID a další

Výhody transplantace pupečnickové krve

- Buňky je možné zamrazit na dlouho dobu v tekutém dusíku
- Využití v případě onemocnění daného jedince
- Použití pro alogenní transplantace
- Minimální riziko přenosu infekčních agents, včetně CMV a EBV
- Je možné tyto buňky využít pro genové manipulace – např. vnesení intaktních genů pro vyléčení geneticky podmíněných nemocí
- Nevýhody:
 - u relapse maligních onemocnění není reakce štěpu proti hostiteli, ve které by T-lymfocyty dárce napadaly maligně transformované buňky příjemce
 - Není známo jestli dárce trpí geneticky přenosnou chorobou

Obnova imunitního systému po transplantaci kmenových buněk

- Postupně dochází k úpravě počtu jednotlivých druhů leukocytů
- Obnova funkcí těchto buněk může trvat měsíce až roky
- V podstatě nikdy úplně nedojde k úplné restauraci všech složek imunity do optimálních fyziologických hodnot
- Nejrychleji se obnovují NK-buňky – po pěti měsících je dosaženo normálních hodnot i funkčnost

Obnova T-lymfocytů po transplantaci kmenových buněk

- T-lymfocyty normálně dozrávají v thymu – ve věku nad 40let je to ale nefunkční tkáň
- Extrathymová diferenciaci – zpravidla v gastrointestinálním traktu a v játrech
- Rychleji se zvyšuje počet CD8+ T-lymfocytů a to až nad fyziologickou mez, podíl CD4+ T-lymfo je dlouhodobě snížen (CD8+ T-lymfocyty mají i větší radiorezistenci)
- Obnova funkcí u CD8+ T-lymfocytů – zhruba po třech měsících u CD4+ T-lymfo to trvá déle
- Mají sníženou proliferační aktivitu, tvoří méně IL-2
- Zdrojem T-lymfocytů mohou být také prekurzory T-lymfocytů příjemce, které přežily přípravný režim
- Prekurzory T-lymfocytů dárce v transplantovaném štěpu
- Byl zaznamenán přenos imunity vůči konkrétnímu virovému agens z dárce

Obnova B-lymfocytů po transplantaci kmenových buněk

- Podíl B-lymfocytů je výrazně snížen po dobu prvních 9-ti měsíců po transplantaci
- Po tuto dobu nesou B-lymfocyty znaky nevyzrálých buněk např. CD10, tzv. transientní B lymfocyty
- Zdrojem B-lymfocytů – kmenové buňky ve štěpu nebo rezidující kmenové buňky v příjemci, dále B-lymfocyty v kostní dřeni, lymfatických uzlinách a ve slezině
- Jsou přítomny i ve štěpu
- Byl prokázán i přenos specifické humorální imunity z dárce na příjemce
- Dynamika tvorby Ig je podobná jako u dětí

Reakce štěpu proti hostiteli

- Začíná už před vlastní transplantací – ozáření, cytostatika – rozsáhlé poškození buněk příjemce (játra a slizniční imunitní systém)
- Uvolnění značného množství prozánětlivých cytokinů a chemoků (IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IFN- γ)
- Dlouhodobý důsledek zvýšená exprese HLA I. a II. třídy na buňkách příjemce
- Po infuzi štěpu jsou jako první napadány endotelové buňky cévního řečiště
- T-lymfocyty ve štěpu rozeznávají tkáňové antigeny příjemce jako cizorodé (aloreaktivita) a reagují proti nim

Reakce štěpu proti hostiteli

- **T-lymfocyty ve štěpu rozeznávají tkáňové antigeny příjemce jako cizorodé (aloreaktivita) a reagují proti nim**
- Akutní GvH – dochází k poškození jater, kůže a střevní sliznice
- Prevence:
 - -co nejbližší gen. příbuzný dárce,
 - odstranění T-lymfocytů
 - imunosuprese

Chronická Gvh

- Měsíce až roky
- Tvorba Th2, aloprotilátek, produkce cytokinů
- Infiltrace tkání – vede k fibrotizaci tkání
- Chronický zánět cév, kůže, vnitřních orgánů nebo žláz
- Náhrada funkční tkáně vazivem
- Porucha prokrvení
- Ztráta funkce příslušných orgánů a tkání
- Průběh připomíná autoimunitní onemocnění

Reakce štěpu proti leukemickým buňkám (GvL)

Garft – versus - leukemia

- **T-lymfocyty ve štěpu reagují vůči zbytkovým leukemickým buňkám příjemce**
- **Schodný s akutní GvH**

- GvH – nežádoucí reakce
- GvL – žádoucí reakce
- Řešení - T-lymfocytů ze štěpu + imunosuprese → omezení rizika GvH reakce X riziko návratu onemocnění! → po přihojení kostní dřeně aplikovat malé dávky periferních T-lymfocytů dárce – navození specifické tolerance

Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction, GvHR)

- Makulopapulární exantém
generalizovaná erythrodermie
puchýře, deskvamace
- Zvýšení koncentrace bilirubinu v séru
- Průjem, velké bolesti břicha, ileus

Možnosti potlačení transplantačních rejekcí a reakce proti štěpu hostiteli

- Výběr dárců geneticky blízkých příjemců
- Použití imunosupresivních léků
- Procedury odstraňující T-lymfocyty dárce ze štěpu
- Purifikace kmenových buněk z periferní krve

Imunosupresivní léčba

- Indikována především u autoimunitních chorob, vaskulitid, a **u pacientů po transplantacích**.
- Vyjimečně používána u těžkých alergických chorob nebo u onemocnění způsobených nadměrnou aktivací T-lymfocytů (psoriáza).
- Léčba vždy **vede k sekundární imunodeficienci** - náchylnosti k infekcím, častější výskyt malignit, zejména lymfatického systému.
- Ke snížení výskytu vedlejších reakcí se obvykle používá kombinovaná léčba.

Imunosupresiva zasahující do metabolismu IL-2

- Kalcineurinové inhibitory: Blokují funkci Ca^{2+} -dependentního kalcineurinu, tím blokují aktivaci NFAT. Nedojde k derepresi genu pro IL-2.
 - Cyklosporin A- vazba na cyklofilin
 - Tacrolimus (FK 506) vazba na FKBP
- Sirolimus (Rapamycin) - blokuje přenos signálu z IL-2, též se váže na FKBP.

NFAT: Nuclear Factor of Activated T cells FKBT: FK- Binding Protein

Glukokortikoidy jako imunosupresiva

- Imunosupresivně působí především dávky 0,5-1 mg Prednisonu/kg/den, udržovací dávka bývá u dospělých 5-10 mg Prednisonu/den.
- Mechanismy účinky:
 - Snížená produkce cytokinů (IL-1, TNF- α , IL-2)
 - Snížení exprese adhezivních molekul
 - Inhibice exprese HLA-II
 - Inhibice fosfolipázy A2 v granulocytech - blok tvorby metabolitů kyseliny arachidonové.
- Vedlejší činky: redistribuce tuku, vznik vředové choroby, steroidní diabetes, hypertenze, poruchy růstu dětí, hypokalémie, osteoporóza, katarakta, psychózy....

IMUNOLOGICKÉ ASPEKTY TRANSFUZE KRVE

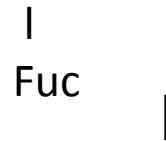
Polysacharidové antigeny krevních skupin

- Nejdůležitější je systém ABO.
- Antigeny mohou být přítomny i v sekretech a na mnoha epiteliálních a endoteliálních buňkách.
- „Základní strukturou“ ABO antigenů je substance H. Velmi řídké se vyskytuje „bombajský fenotyp“ tj nepřítomnost H-substance.
- Protilátky jsou IgM isotypu, vyskytují se přirozeně.
- Mezi malé krevní skupiny patří systémy MN a Ss

Transfuse krve

System krevních skupin „AB0“

O: ceramid-Glu-Gal-GalNAc-Gal



A: ceramid-Glu-Gal-GalNAc-Gal-**GalNAc**



B: ceramid-Glu-Gal-GalNAc-Gal-**Gal**



Přirozené isohemaglutininy

Krevní skupina A: isohemaglutininy anti-B

Krevní skupina B: isohemaglutininy anti-A,

Krevní skupina 0: isohemaglutininy anti-A, anti-B

Krevní skupina AB: isohemaglutininy anti-A ani anti-B nejsou
přítomny

Bílkovinné antigeny krevních skupin

- Nejdůležitější je systém Rh.
- Protilátky jsou IgG isotypu, objevují se pouze po antigenním stimulu.
- Mezi malé krevní skupiny patří systémy Kelly, Lewis, Duffy.

Další příklady krevních skupin – antigeny a protilátky

Krevní skupina	Antigen	Alogenní protilátky	Klinická relevance
Rh (D, C/c, E/e)	protein	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le ^a , Le ^b)	oligosacharid	IgM/IgG	vzácně HTR
Kell (K/k)	protein	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy ^a , Fy ^b)	protein	IgG	HTR, HDN
Kidd (Jk ^a , Jk ^b)	protein	IgG	HTR (opožděně) HDN (slabší)
I/i	sacharid	IgM	-
MNSsU	protein	IgM/IgG	Anti-M: vzácně HDN Anti-S, -s, -U: HTR, HDN

Inkompatibilita v Rh systému mezi matkou a plodem

Protilátky proti Rh = IgG

Transplacentární přenos

Hemolytický účinek (+ C-systém, fagocyty, buňky K)

Coombsův antiglobulinový test (přímý, nepřímý)

Cave: Mater certa, pater semper incertus!

Profylaxe: anti Rh sérum po porodu

REPRODUKČNÍ IMUNOLOGIE

REPRODUKČNÍ IMUNOLOGIE

se zabývá studiem funkce imunitní soustavy
v reprodukčních orgánech.

Imunologie / imunopatologie:

- mužského (uro)genitálního traktu
 - ženského genitálního traktu
 - fertilizace
 - nidace
 - těhotenství

Imunitní soustava dozrává perinatálně, tedy je také uzavírána "inventura" vlastních antigenů

ALE !!

**zralé gamety, jejich přídatné tkáně
a endokrinně aktivní buňky
se objevují až v období puberty**

**jejich orgánově specifické antigenní znaky
jsou proto vnímány jako cizí**

Podmínkou přežití gamet je dobře fungující soubor pasivních a aktivních ochranných mechanismů, specifických pro orgány reprodukční soustavy (např. hematotestikulární "bariéra").

Speciální ochranu vyžaduje také semialogenní plod, rostoucí v děloze matky.

Imunitní soustava v reprodukčních orgánech má tudíž dvě protichůdné povinnosti:

- chránit vnitřní stálost**
- umožnit existenci "cizorodých" gamet a semialogenního plodu**

Hematotestikulární bariéra

- specializovaná buněčná bariéra mezi krví a vyvíjejícími se spermiogenními buňkami v semenotvorných kanálcích [varlat](#)
- tvořena pevnými spojeními v oblasti baze Sertoliho buněk.
- chrání zárodečné buňky před toxickými látkami obsaženými v krvi a zároveň vytváří imunologickou bariéru
- diferenciaci spermatogonií začíná až v období puberty
- organismus vytvořeny imunokompetentní buňky, které by mohly nově vzniklé spermie identifikovat jako "cizí,,
- brání kontaktu imunitního systému s diferencujícími se spermii a zabraňuje tak autoimunitní odpovědi

Imunita v reprodukčním traktu muže

Co a jak musí vyřešit:

a) ochránit před infekcí, vadnými buňkami atd.

Obranné mechanismy slizniční imunity, t.j.
makrofágy / fagocyty, NK a LAK (lymfokiny aktivované NK buňky),
specifické mechanismy humorální a buněčné imunity.

**b) umožnit dozrání relativně „cizorodých“ spermií,
aniž by byly napadeny vlastní imunitní reakcí.**

**Mechanismy zabezpečující imunologickou
toleranci k spermiím:**

**pasivní ochrana – nízká antigenicita spermií a jejich
prekurzorů**

převaha tlumivých buněk (Th2)

Patologická imunitní reakce proti mužským gonádám

- získané poruchy imunity v urogenitálním traktu, typicky záněty, poruchy prokrvení, ale i punkce a biopsie varlat, anální sex u bisexuálů, ale někdy ji vyvolá i vrozená porucha imunity
- Způsobuje
 - poškození spermií během jejich vývoje, zejména kvůli buňkami zprostředkované imunitě, dále například blokádu spermií protilátkami

Imunita v reprodukčním traktu zdravé ženy

Co a jak musí vyřešit:

a) ochránit před infekcí, vadnými buňkami atd.

Obranné mechanismy slizniční imunity, t.j. fagocyty, NK a LAK buňky, specifické mechanismy humorální a buněčné imunity.

b) umožnit dozrání relativně „cizorodých“ vajíček a přídavných tkání

pasivní ochrana – nízká antigenicita povrchu
zona pelucida a buněk cumulus oophorus
převaha tlumivých buněk (Th2) ve stromatu ovaria,
folikulární tekutině a tubách

Imunita v reprodukčním traktu zdravé ženy

Co a jak musí vyřešit:

a) ochránit před infekcí, vadnými buňkami atd.

Obranné mechanismy slizniční imunity, t.j. fagocyty, NK a LAK buňky, specifické mechanismy humorální a buněčné imunity.

b) umožnit dozrání relativně „cizorodých“ vajíček a přídavných tkání

pasivní ochrana – nízká antigenicita povrchu
zona pelucida a buněk cumulus oophorus
převaha tlumivých buněk (Th2) ve stromatu ovaria,
folikulární tekutině a tubách

Zona pelucida

- glykoproteinový obal vajíčka savců –
produkován samotným vajíčkem v průběhu
oogeneze
- Funkce:
 - selekce spermií (nepoškozené spermie)
 - Zabránění polyspermie – vajíčko je oplozeno více
než jednou spermií

Cumulus Oophorus

- Obal z folikulárních buněk vaječnickového folikulu v závěrečném stádiu před ovulací
- Koordinuje dozrávání vajíčka, zvyšuje fertilizaci

Imunologické bariéry reprodukčních orgánů ženy

- Nejsilnější ochrana v děložním krčku
- Zde působí makrofágy – možnost ovlivnění spermií
- Imunita v urogenitálním traktu je tlumena cytokiny - TGF $-\beta$
- Imunita je ovlivněna mikroflórou, věkem údobím menstruačního cyklu, těhotenstvím a přítomností infekce

Imunologické bariéry reprodukčních orgánů ženy

- Přirozenou složkou mikroflóry – Gram-
pozitivní tyčky z rodu *Lactobacillus* – k osídlení
dochází v pubertě (10^8 organismů/gram
vaginální tekutiny)
- Nízké pH
- Tvorba peroxidu vodíku- laktobacily

c) ochránit spermie v době ovulace před napadením imunitním systémem ženy

pasivní ochrana – potlačení imunogenních HLA znaků na povrchu spermií

aktivní mechanismy – zejm. změny v imunologických vlastnostech cervikálního hlenu v době ovulace
ze strany muže – přítomnost imunosupresivních faktorů v seminální plazmě

d) tolerovat „semialogenní“ plod

imunologie nidace a těhotenství

Imunologie těhotenství

**Oplozené vejce,
pak embryo a další přídatné tkáně
představují pro matku cizorodý,
"semialogenní" štěp.**

Imunitní buňky v urogenitálním traktu ženy

- Slizniční výstelka dělohy – přeměna v deciduální tkáň – vstup a vývoj lymfocytů – 70% je tvořeno populací CD56+NK buněk, malá frakce T-lymfocytů – typu Th2
- Převaha Nk buněk v první polovině těhotenství

embryonální ochranné mechanismy :

pasivní: velmi nízká exprese klasických HLA znaků A,B,C na buňkách cytotrofoblastu (chybějí antigeny HLA-DR a DQ, které jsou nutné pro aktivaci imunitní odpovědi)

aktivní: produkce nespecifických tlumivých působků (alfa-fetoprotein, hCG) a indukce Th2 buněk v mateřské deciduální tkáni - klíčovou funkci má produkt embryonálního HLA-G genu – HLA-G je ligandem pro inhibiční receptory NK buněk

mateřské ochranné mechanismy :
jsou spouštěny embryonálními faktory
(produkty HLA-G, hCG, AFP)

- snížení koncentrace "toxických" Tc lymfocytů v periimplantační zóně i v oběhu;
 - převaha Th₂ nad Th₁, CD8 nad CD4;
- deciduální makrofágy a monocyty mají sníženou fagocytární schopnost, navíc produkují embryoprotektivní faktory;
 - snižuje se produkce IL-2 i exprese rIL-2 na lymfocytech v periimplantační zóně i v oběhu

Transplacentární přenos faktorů imunity

- v 3. trimestru se dostává z plodu do mateřského oběhu cca 200 000 buněk denně - zejména buňky trofoblastu

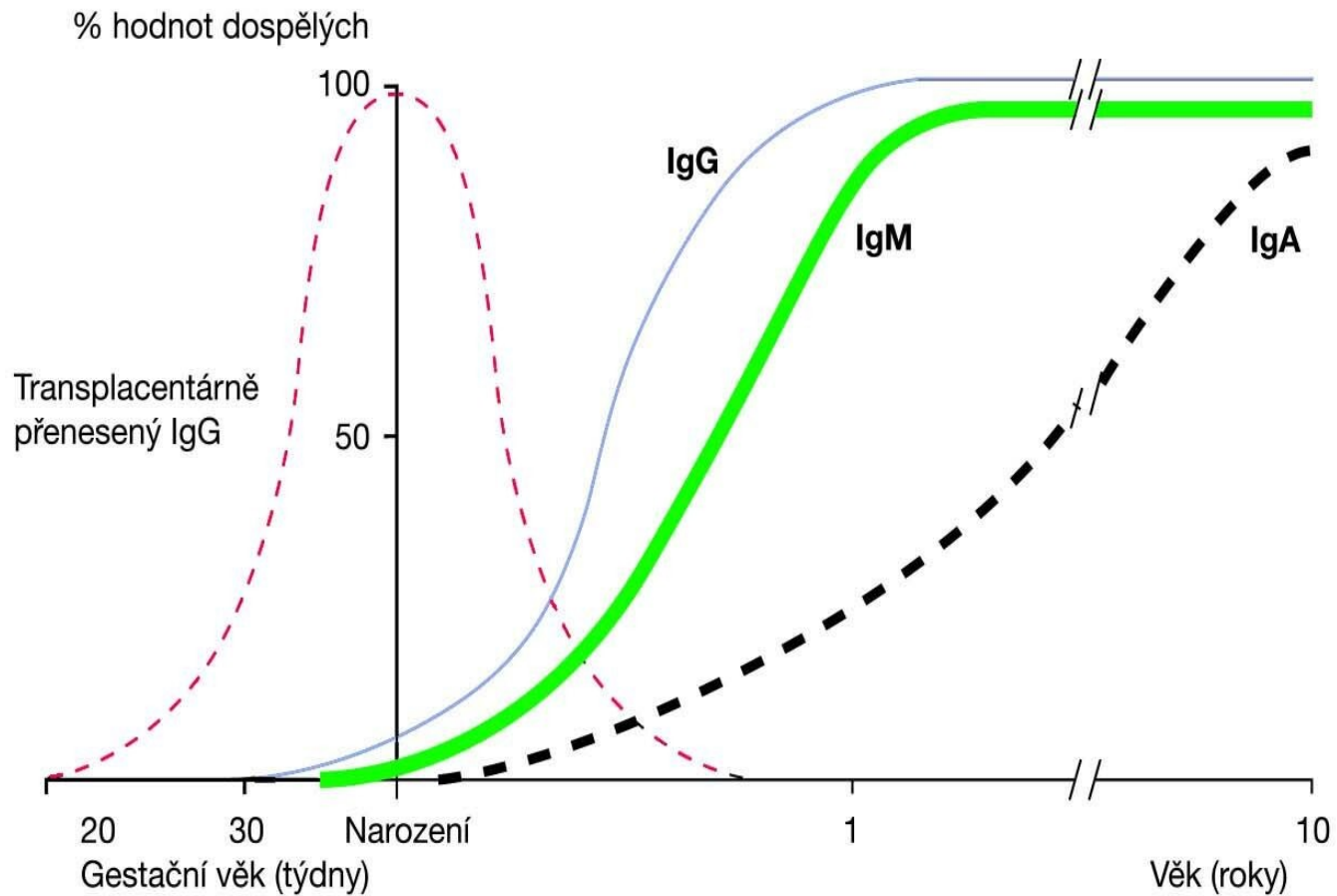
do oběhu plodu pronikají transplacentárně

- mateřské lymfocyty („mikrochimerismus“)
- imunoglobuliny (IgG) (úloha FcRn)

Význam kojení

- Hlavním imunoglobulinem v mateřském mléku je **sekreční IgA**: neutralizuje viry, je baktericidní, agreguje antigeny, brání adhezenci bakterií na povrch epitelových buněk
- buňky v mateřském mléku :
 - **fagocyty**, především makrofágy
 - **lymfocyty**, především CD4
- Hlavním zdrojem je kolostrum

Hladiny imunoglobulinů v séru před a po narození



Imunologie reprodukce – negativní mechanismy - muži

- Přítomnost protilátek proti spermiím
- Důvody vzniku – narušená hematotestikulární bariera z důvodů poranění, po vasektomii, chronické infekce urogenitálního traktu, častější u homosexuálních mužů
- V ejakulátu se pak nacházejí Ig třídy IgG a IgA
- Ve spermatu infertilních mužů často zvýšený počet leukocytů - vznik reaktivních kyslíkových radikálů – perforace cytoplazmatické membrány spermií – zabránění fúze s plazmatickou membránou vajíčka

Imunologie reprodukce – negativní mechanismy - ženy

- zvýšená přítomnost protilátek proti spermiím u chronických infekcí
- Pohyb spermií je ovlivněn navázáním protilátek – navázání IgG nebo IgA na bičík neovlivňuje schopnost pronikat hlenem děložního hrdla
- navázáním protilátek zejména třídy IgA nebo kombinace IgG a IgA na hlavičku spermie – výrazně omezuje pohyb
- IgG možnost aktivace komplementu x spermie mají na svém povrchu CD46 – brání aktivaci komplementového systému