

Klinická imunologie 1.

Marcela Vlková



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

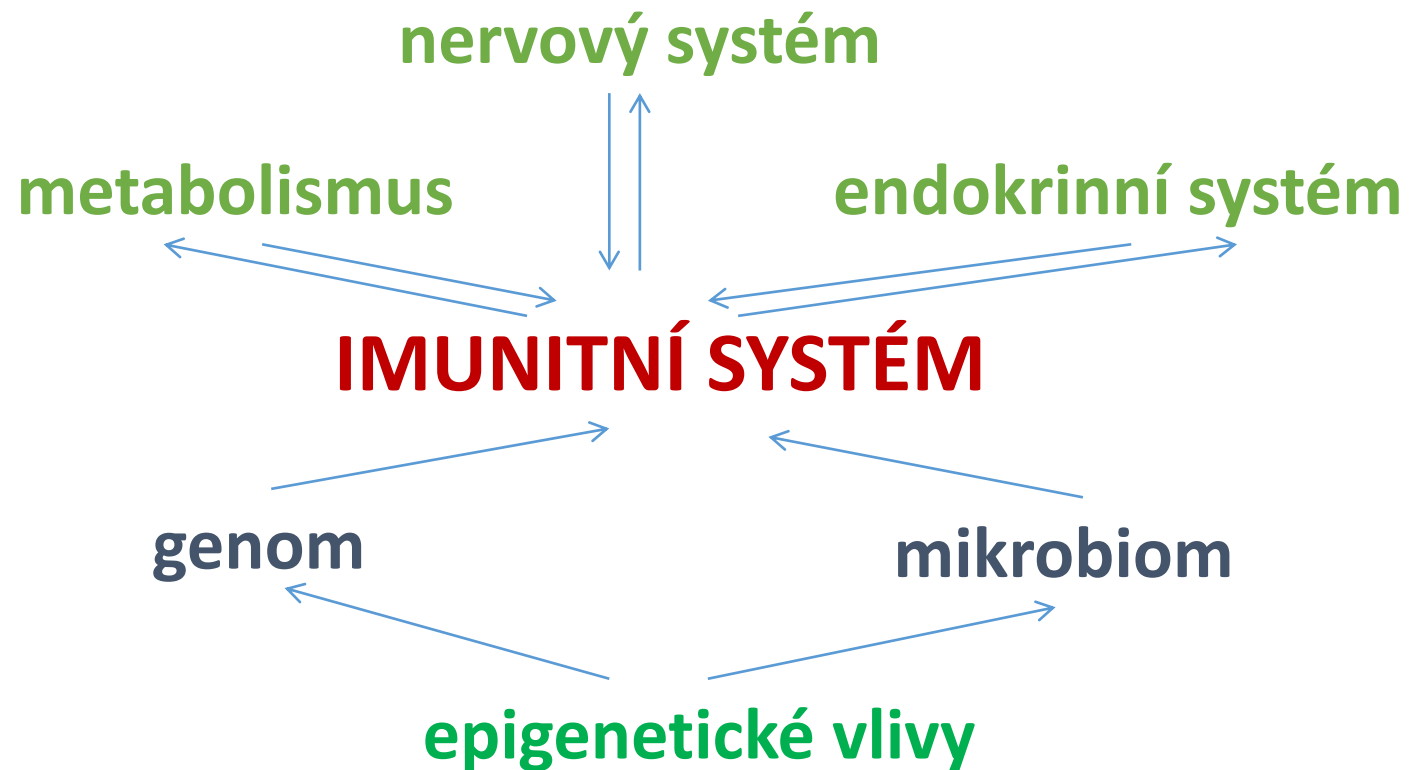


Imunitní systém – složka celotělového informačního systému

- 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.

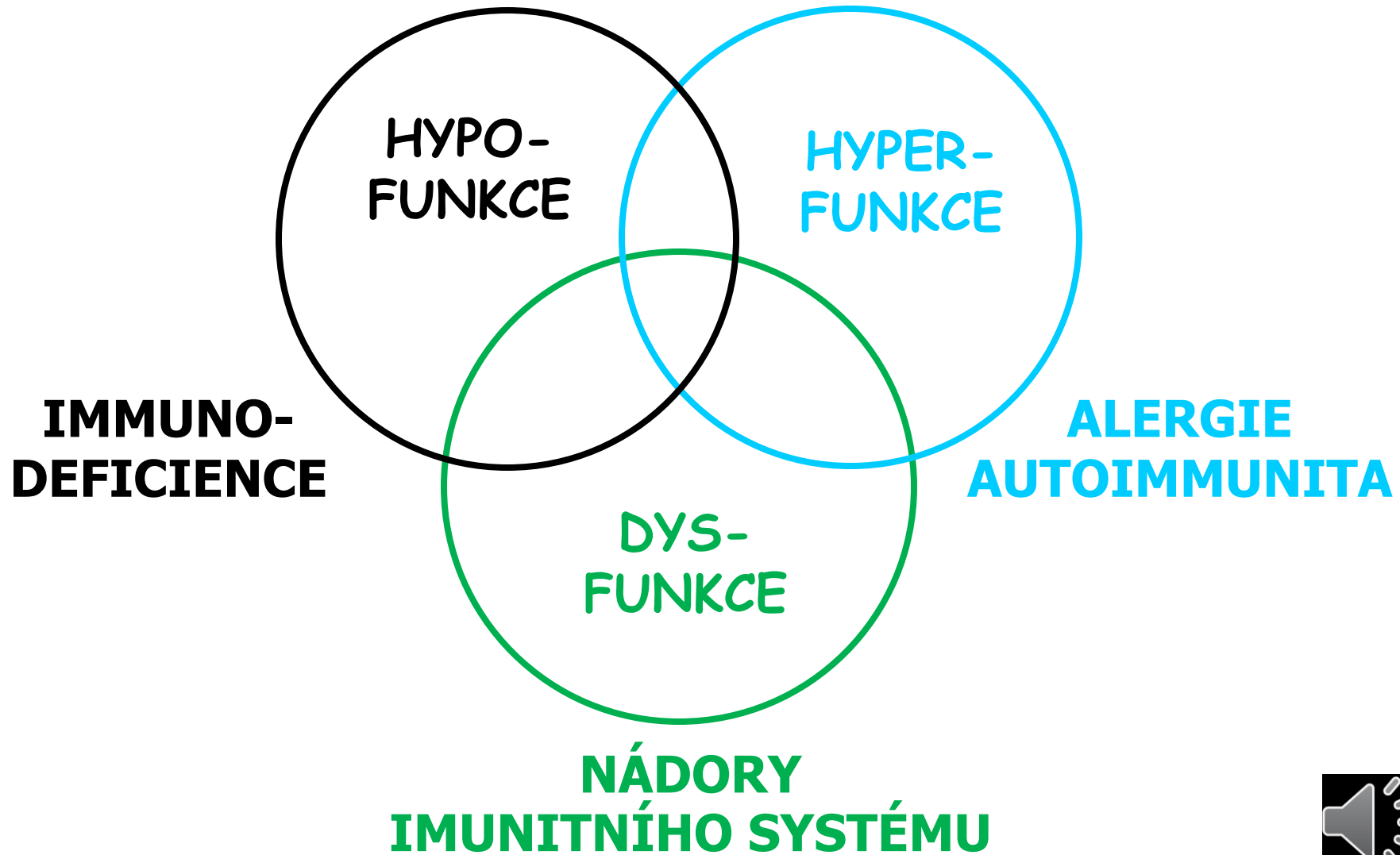


Přenos informací v imunitním systému

- 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

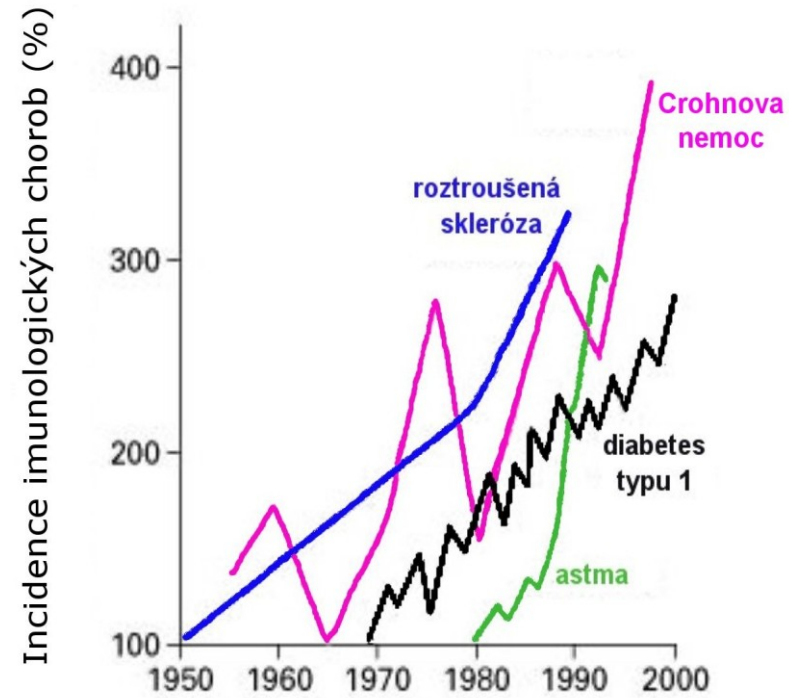
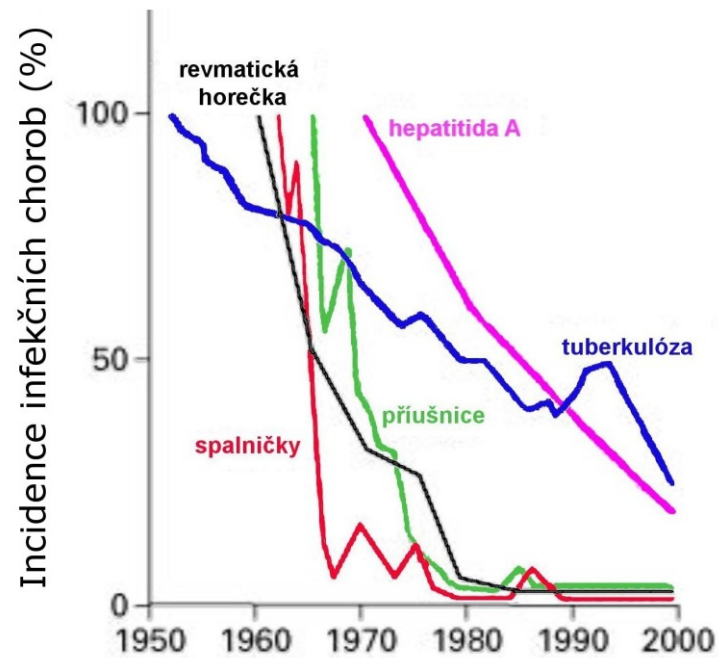


Poruchy imunitního systému



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

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



IMUNODEFICIENCE

**PRIMÁRNÍ
(VROZENÉ)**

**SEKUNDÁRNÍ
(ZÍSKANÉ)**

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy



EUROPEAN ALLERGY WHITE PAPER

Allergic Diseases as a Public Health Problem

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

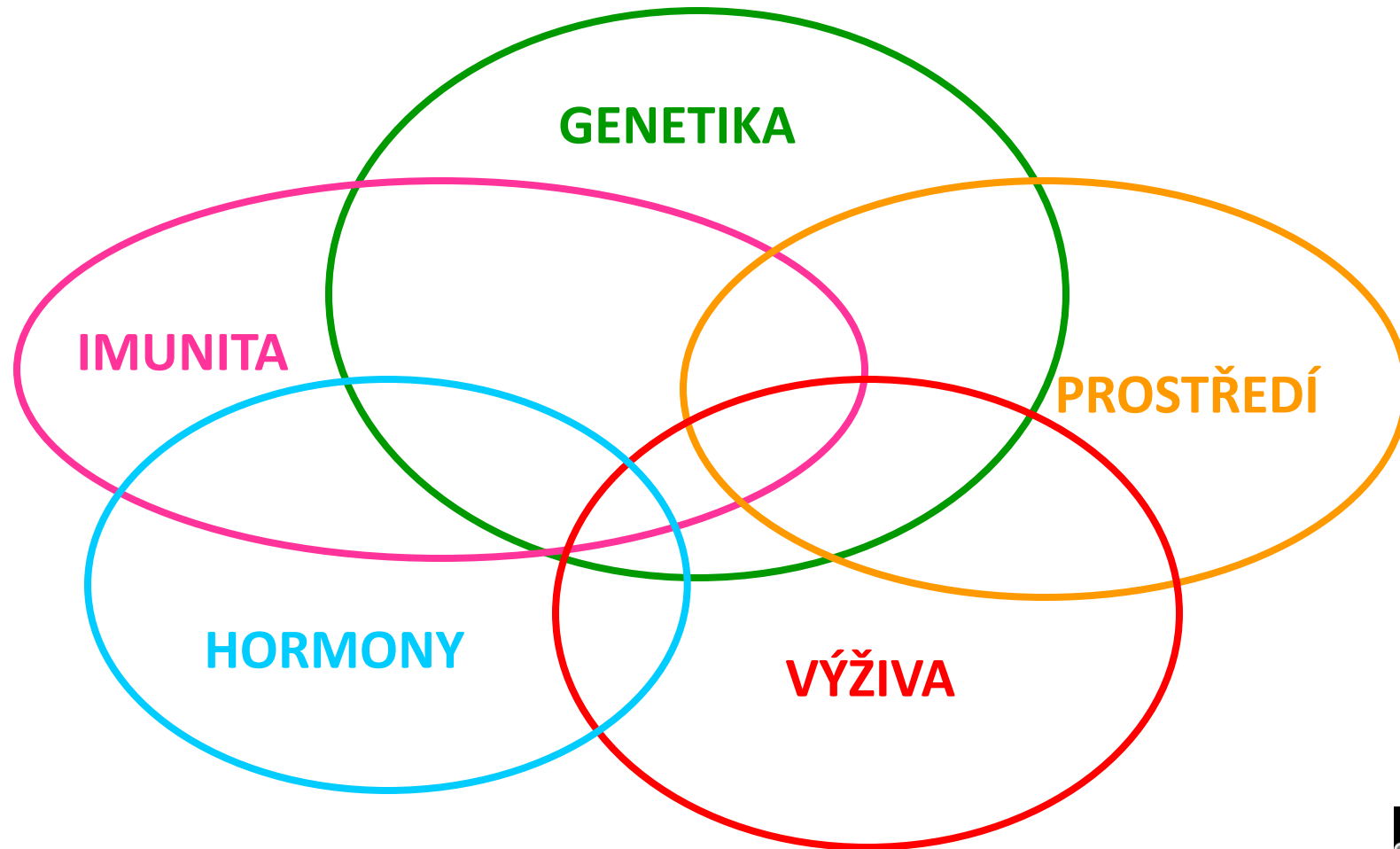


Prevalence autoimunitních chorob

<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



Kombinace faktorů podmiňujících vznik autoimunitních chorob



Imunitní systém a maligní nádory

Imunologická úprava nádoru (cancer immunoeediting):

Imunologická ostraha (immunological surveillance) – **eliminate** 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)



***„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 - základní pojmy

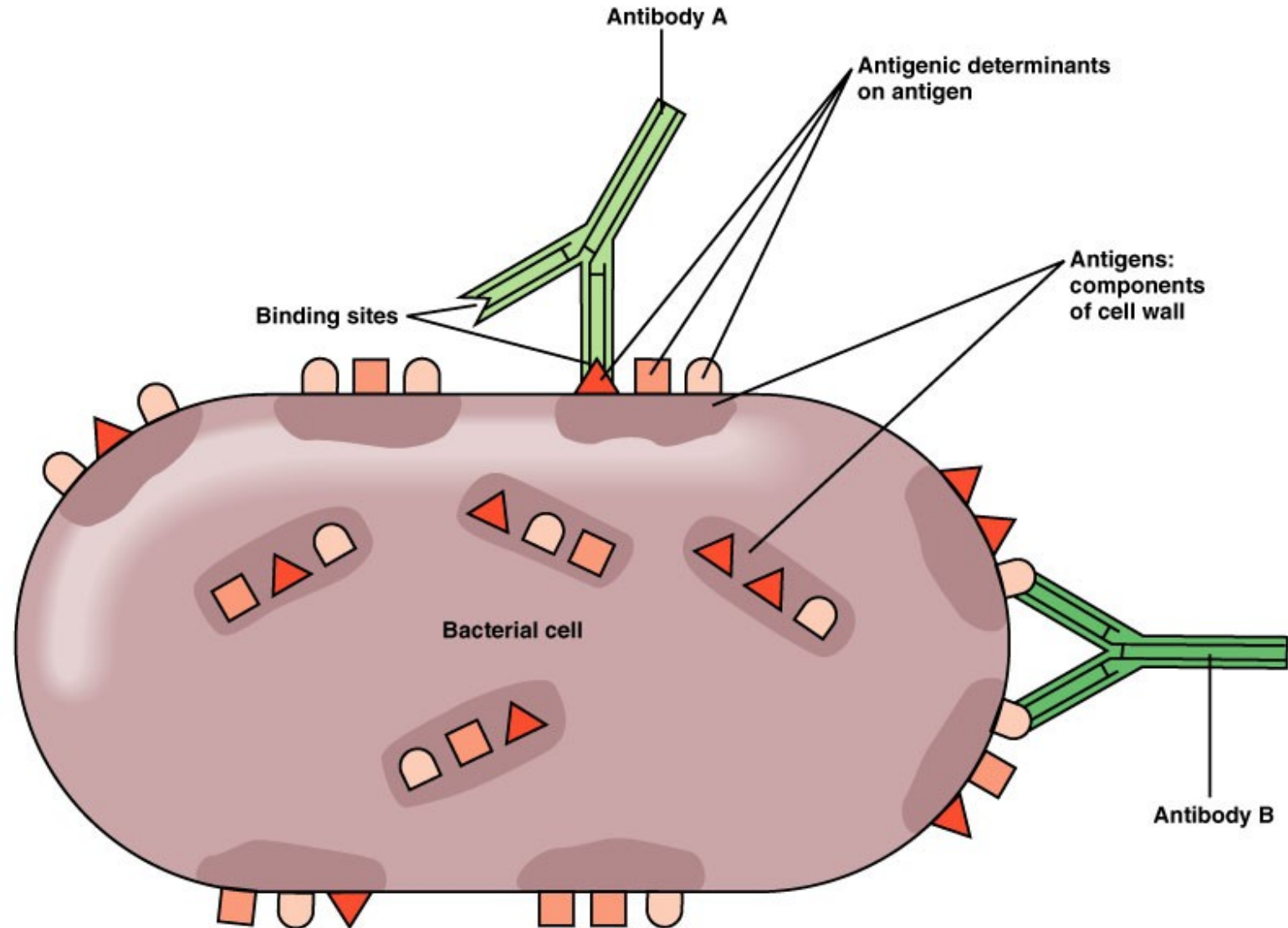


Antigen

- Látka, kterou rozezná imunitní systém a která vyvolává imunitní reakci
- Základní složení:
 - nosičská část molekuly
 - Antigenní determinanty – epitopy, tvořené 5-7 aminokyselinami



Vztah antigenu a epitopu



Immunogennost

- Schopnost vyvolat imunitní reakci – musí:
 - Být cizorodé
 - Mít dostatečnou molekulovou hmotnost (> 6 kDa)
 - Mít komplexní strukturu
- Produkty imunitní reakce (protilátky, T-lymfocyty) mají schopnost s Ag specificky reagovat



Chemické složení antigenů

- Proteiny – obvykle výborné imunogeny.
- Polysacharidy- jsou dobrými imunogeny zejména jako součást glykoproteinů.
- Nukleové kyseliny- špatná imunogenicita, vázána zejména na komplexy nukleových kyselin a proteinů.
- Tuky – velmi zřídka se uplatňují jako imunogeny. Nejznámější jsou sfingolipidy.

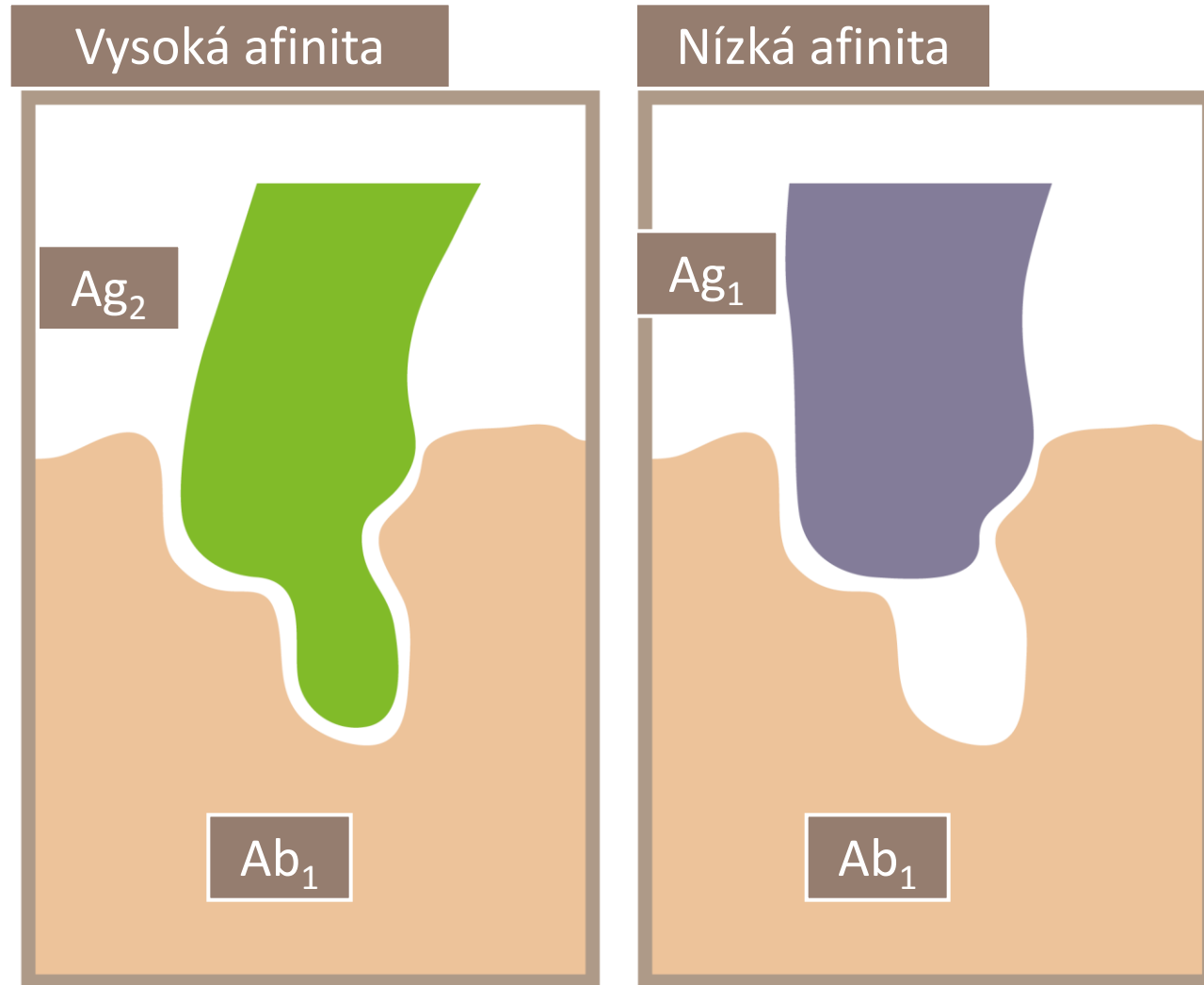


Zkřížená reaktivita antigenů

- Při imunitní reakci může někdy dojít k reakci s jinou látkou, než tou, která reakci původně způsobila.
- Je to dáno imunologickou podobností obou látek, ale nemusí se jednat o podobnost chemickou
- Zkřížená reaktivita se uplatňuje zejména v patogenezi imunitních chorob



Zkřížená reaktivita antigenů



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, thymus
 - Lymfatické uzliny a slezina
 - Imunitní systém sliznic
 - Kožní imunitní systém
 - Lymfatický cévní systém

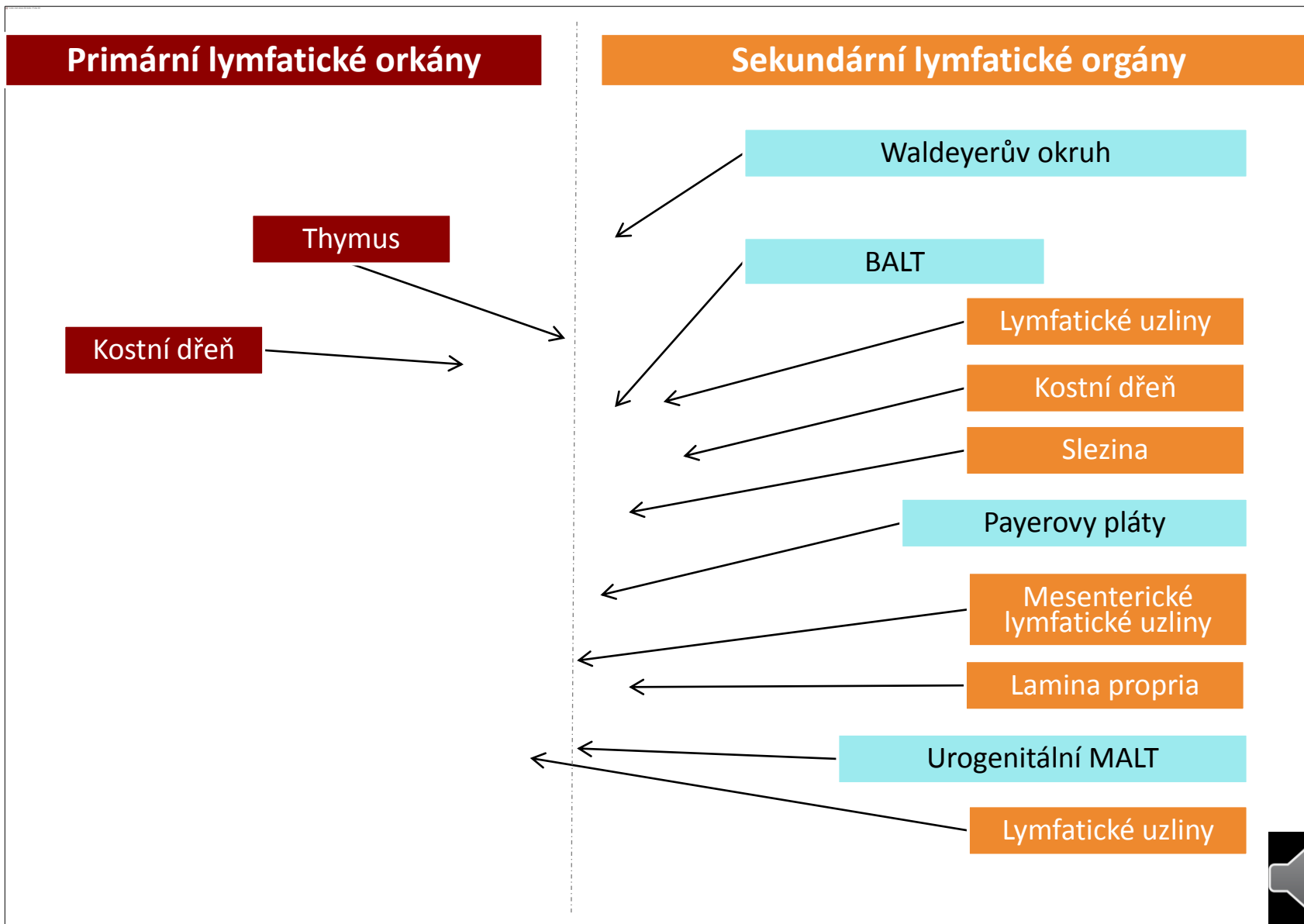


Lymfatické orgány

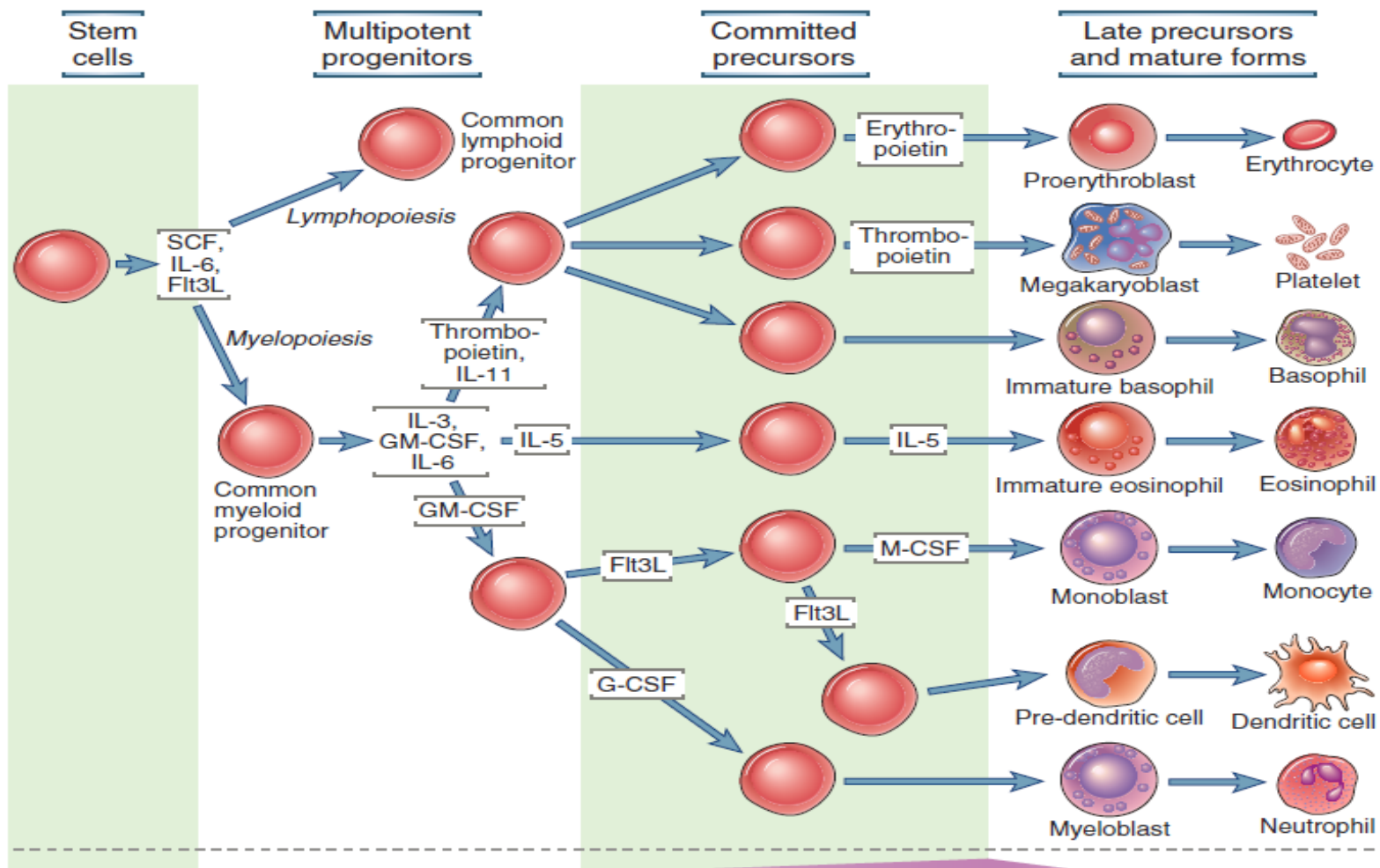
- **Primární: kostní dřeň, thymus**
- Vznik, diferenciacie a zrání imunokompetentních buněk
- **Sekundární lymfatické orgány: slezina, lymfatické uzliny, MALT**
- místo, kde probíhají specifické imunitní reakce



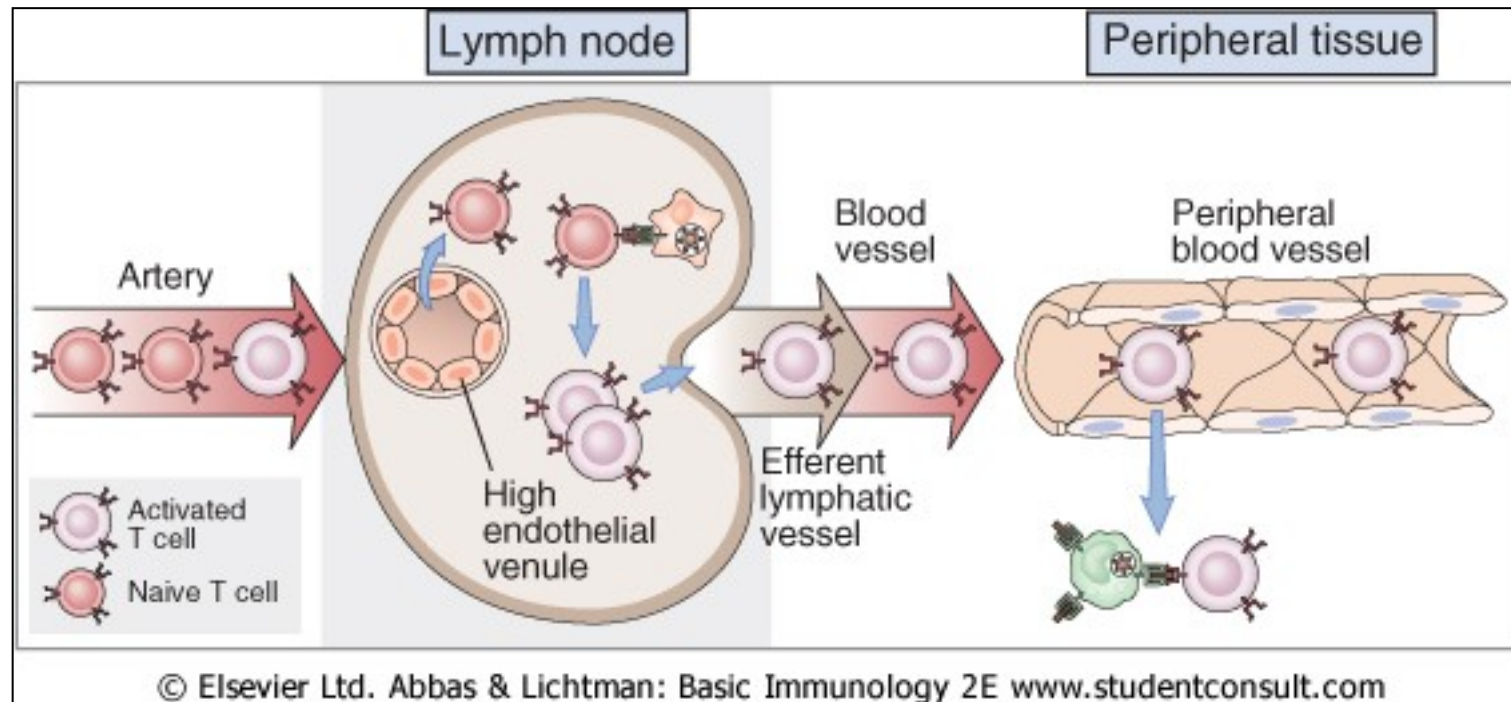
Primární a sekundární lymfatické orgány



Kostní dřeň - hematopoeza



Cirkulace lymfocytů



IMUNITA

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

Adaptivní = vzniklý adaptací



IMUNITA VROZENÁ



Vrozená imunita

Fyzikální bariéry

Kůže

Sliznice

Respirační trakt

Močový trakt



Vrozená imunita

Chemické bariéry

pH (kůže 5,5, žaludek 1-3, vagina 4,5)

mikrobicidní substance – antimikrobiální peptidy
(lysozym, defensiny, cathelicidiny...)



Vrozená imunita

Biologické bariéry

Mikroorganismy fyziologické mikroflóry
(komensální mikroorganismy)



Nespecifická imunitní odpověď

Pokud Ag pronikne přes fyzikální, chemickou a mikrobiální bariéru – dochází k rozvoji nespecifické imunitní odpovědi

- Nespecifická imunitní odpověď se rozvíjí v řádu minut v po vazbě Ag na tzv. pattern recognition receptory - PRR
- PRR jsou přítomny na buňkách přirozené imunity, ale mohou být i humorální



Vrozená imunita: charakteristické rysy

PRR - Specifičnost:

Jsou rozeznávány struktury, které jsou stejné u řady cizorodých agens (u mikroorganismů jsou to tzv. „pathogen associated molecular pattern“, **PAMP**, např. v lipopolysacharidech nebo peptidoglykanech).



PAMP „ Pathogen Associated Molecular Pattern“

- Patogenem asociované molekulové vzory
- Vysoce konzervované struktury přítomny na rozsáhlých skupinách mikroorganismů, jsou esenciální pro jejich životní funkce
- Nevyskytují se na hostiteli
- Peptidoglykany, kyselina lipoteichová, lipopolysacharid bakteriální manany, glukany,
- Bakteriální sekvence DNA tvořené cytosinem a guaninem (CpG) a dvoušroubovicovou DNA



DAMP „Damage Associated Molecular Patterns“

- Vznikají při poškození infekcí, zánětem, chemickými toxiny, trauma, snížené krevní zásobování
- Nesouvisí s buňkami v apoptóze



PAMPs and DAMPs

TABLE 4–2 Examples of PAMPs and DAMPs		
Pathogen-Associated Molecular Patterns		Microbe Type
Nucleic acids	ssRNA dsRNA CpG	Virus Virus Virus, bacteria
Proteins	Pilin Flagellin	Bacteria Bacteria
Cell wall lipids	LPS Lipoteichoic acid	Gram-negative bacteria Gram-positive bacteria
Carbohydrates	Mannan Dectin glucans	Fungi, bacteria Fungi
Damage-Associated Molecular Patterns		
Stress-induced proteins	HSPs	
Crystals	Monosodium urate	
Nuclear proteins	HMGB1	
CpG, cytidine-guanine dinucleotide; dsRNA, double-stranded RNA; HMGB1, high-mobility group box 1; HSPs, heat shock proteins; LPS, lipopolysaccharide; ssRNA, single-stranded RNA.		



PRR- Pattern Recognition Receptors

- Váží PAMP a DAMP
- Exprese PRR není klonální – receptory přítomné na stejném typu buněk mají stejnou identitu
- Připraveny okamžitě reagovat - rychlá odpověď
- Schopny diskriminace mezi patogenními a nepatogenními mikroorganismy
- Při vazbě patogenu nevzniká imunologická paměť



Vrozená imunita: charakteristické rysy

Rozsah repertoáru:

Poznávací schopnost PRR je omezená,
odhaduje se na cca 10^3 „molekulárních vzorců“,

Kromě součástí mikroorganismů poznává
vrozený imunitní systém také alterované buňky
hostitele (prostřednictvím např. heat shock
proteinů, membránových fosfolipidů, MHC)



PRP buněk přirozené imunity

PRP fungují jako

- Receptory pro fagocytózu, kde stimulují pohlcení Ag
- Chemotaktické receptory zajišťující postup fagocytujících buněk do místa zánětu
- Stimulancia - stimulují produkci efektorových molekul a cytokinů, které pomáhají rozvoji přirozené imunitní odpovědi a následně i adaptivní imunitní odpovědi



Vrozená imunita

Humorální složky

Mikrobicidní faktory (lysozym, defensiny, katherlicidiny a další)

Histamin, eikosanoidy

Komplementový systém

Pentraxiny (CRP, SAP, PTX3)

Kollektiny (MBL, SP-A, SP-B), Fikoliny

Cytokiny (Interferony α, β, γ , $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, chemokiny)



Molekuly buněčných interakcí

Cytokiny

Interleukiny (IL-1 – IL-35),
IFN, TNF, TGF, CSF

Chemokiny (C, CC, CXC, CX3C)

Adhezivní molekuly: integriny, selektiny, adresiny

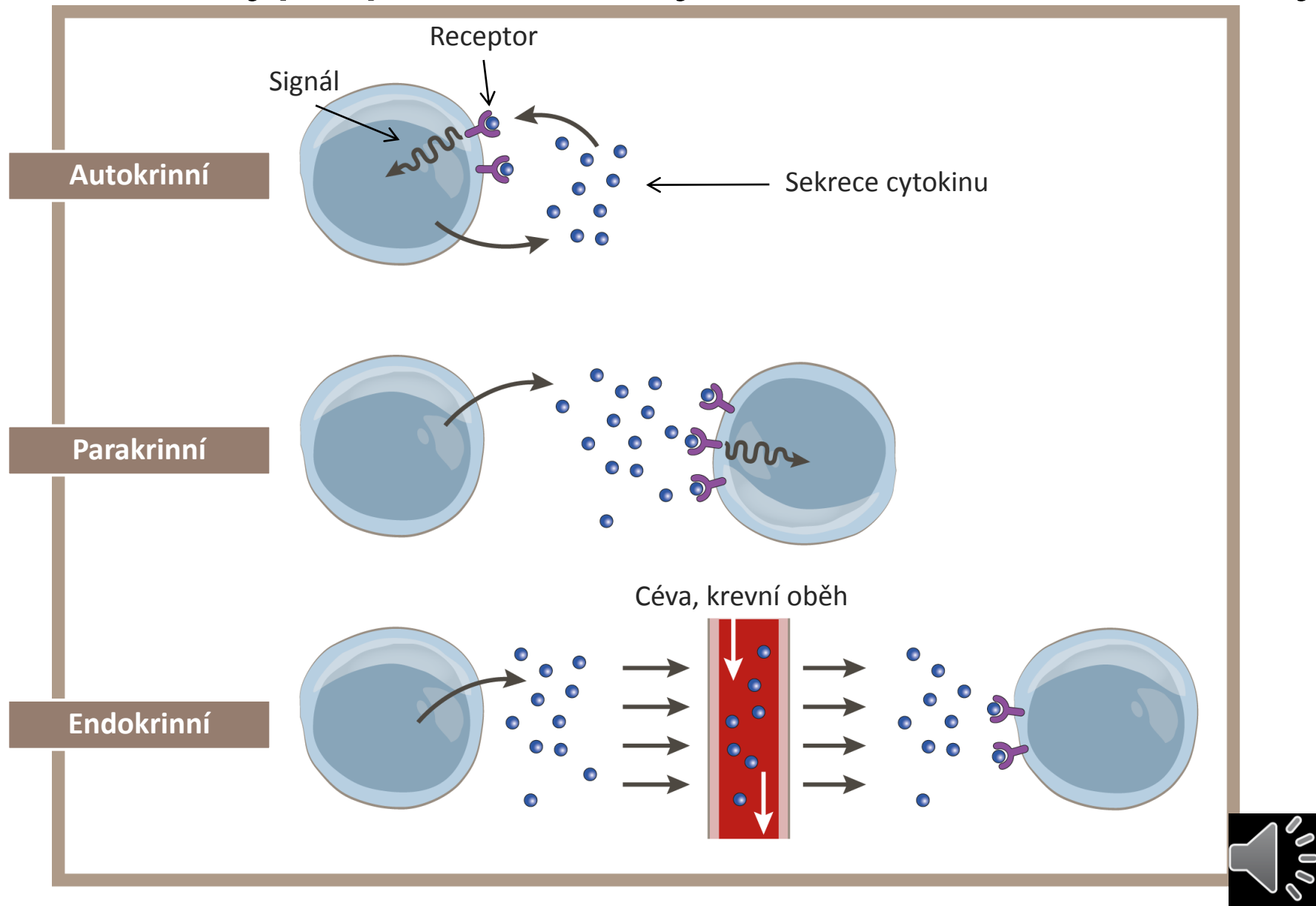


Cytokiny

- Hlavní regulátory imunitního systému, působící na krátkou vzdálenost prostřednictvím vazby na specifické receptory na povrchu buněk
- Jsou produkovány buňkami imunitního systému, mají krátký biologický poločas
- Účinek – autokrinní, parakrinní, endokrynní



Schéma typů působení cytokinů na druhé buňky



Cytokiny

- Hlavním producentem je určitá skupina buněk x mohou však být produkovány různými buňkami
- Vytvářejí funkční cytokinovou síť
- Jeden cytokin má často stimulační i tlumivý efekt
- Působí na více oblastí, vlastností – tzv. pleiotropní efekt



Funkce cytokinů

- Stimulační:
 - Stimulace T- lymfocytů: IL-2
 - Stimulace B-lymfocytů, produkce protilátek: IL-4, IL-5, IL-10, IL-21
 - Stimulace makrofágů: IFN- γ
 - Stimulace granulocytů: IL-8, chemokiny
 - Proliferace progenitorových buněk
- Prozánětlivé cytokiny: IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α
- Regulační: IL-10, IL-13, TGF- β

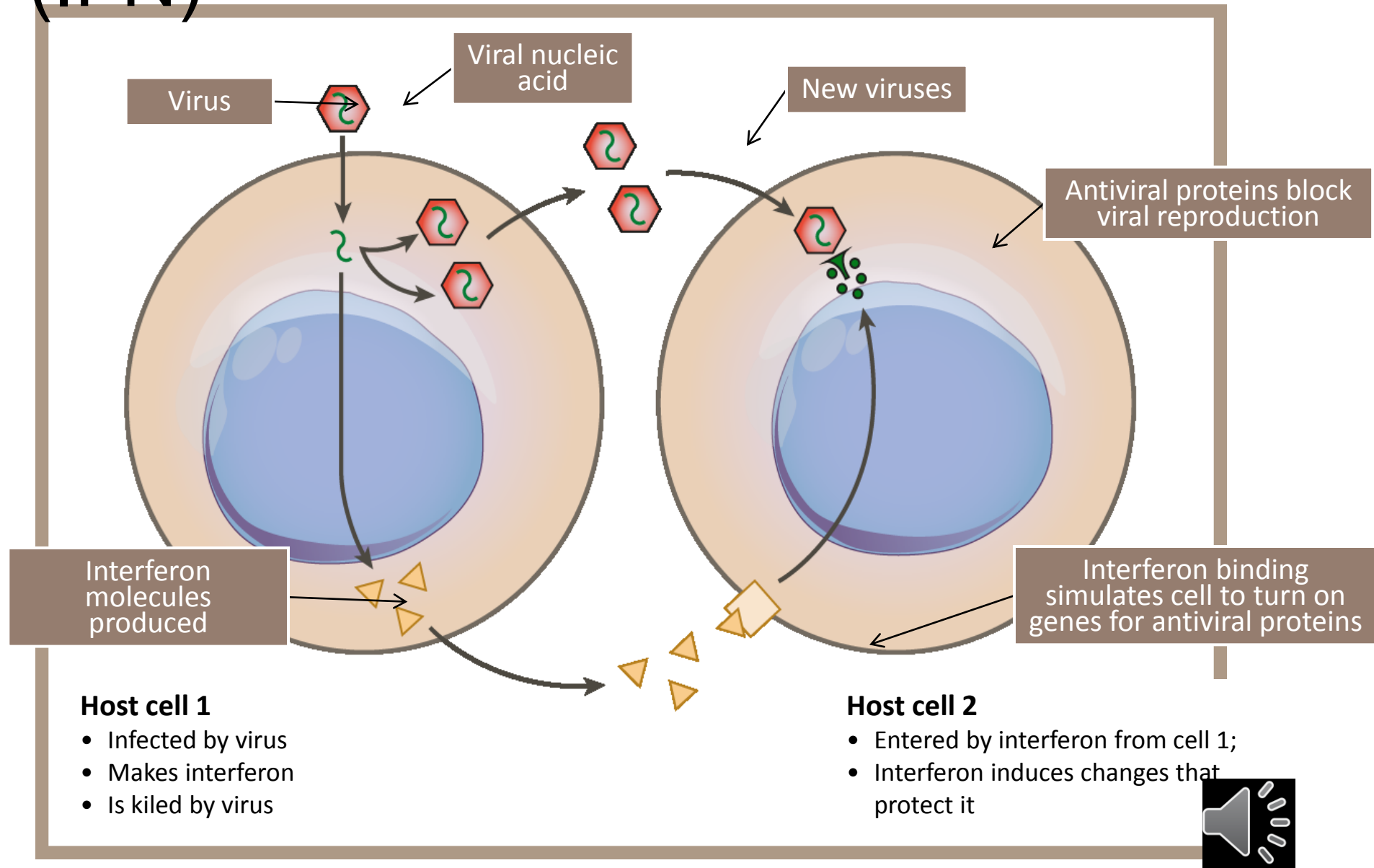


Interferony

- Typ I: IFN α , IFN β : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN γ : produkován aktivovanými T_H1 buňkami, způsobuje aktivaci makrofágů.



Mechanismus účinku interferonu (IFN)



Cytokiny

- Uplatňují se v patogenezi:
 - atopických chorob (IL-4, IL-13 – stimulace tvorby IgE)
 - Zánětlivé choroby (TNF- α)
 - Imunodeficiency (defekt produkce IFN γ , IL-12)
- Ale lze je využít i terapeuticky
 - protinádorová léčba (IL-2, IFN- α)
 - Léčba sklerózy multiplex (IFN- β)
 - Léčba některých imunodeficitů (IFN- γ)



Komplementový systém

- Soustava 30 proteinů nacházejících se v tělních tekutinách nebo jsou vyjádřeny na povrchu buněk
- Nejdůležitější humorální součást imunity
- Podílí se na identifikaci nebezpečných vzorů mikroorganismů
- Na některé z nich se vážou složky komplementu
- Označené mikroby jsou pak identifikovány povrchovými receptory buněk imunitního systému, např. fagocyty
- Plně aktivovaný komplement je schopen usmrcovat především Gram-negativní bakterie, neutralizovat viry a opsonizovat
- Vztah k zánětu



Komplementový systému

- Soustava asi 30 sérových a membránových proteinů, některé z nich jsou latentní enzymy
- Po zakotvení některých složek na povrchu buňky dochází ke štěpení navázaných složek a získání enzymatické aktivity - konvertázy
- Kaskádovitě štěpí další složky a posouvají reakci k vytvoření membranolýtického komplexu
- Odštěpené části složek, které nemají enzymatickou aktivitu, slouží především k opsonizaci
- Hlavní složky 9 sérových proteinů C1-C9
- C3 ústřední složka, C3b vazba na mikrobiální povrch,
- Terminální produkt komplementové kaskády C5b, C6, C7, C8 a C9 (MAC membrane attack complex)



Komplementový systém - funkce

- Proteolytickým štěpením dochází k aktivaci komplementové kaskády – vznik molekul s různými biologickými účinky:
- Označení nebezpečných vzorů mikroorganismů - opsonizace (C3b, C4b)
- Chemotaxe (C3a, C5a, komplex C567)
- Tvorba anafylatoxinů (C3a, C4a, C5a)
- Osmotická lýza (komplex C5b-C9)



Aktivace komplementového systému

- Do úrovně složky C5b probíhá cestou enzymatické kaskády
- Od aktivované složky C5b dochází k neenzymatickému sestavení komplexu napadajícího membránu - MAC = Membrane Attact Complex
- Výsledkem je lýza buňky

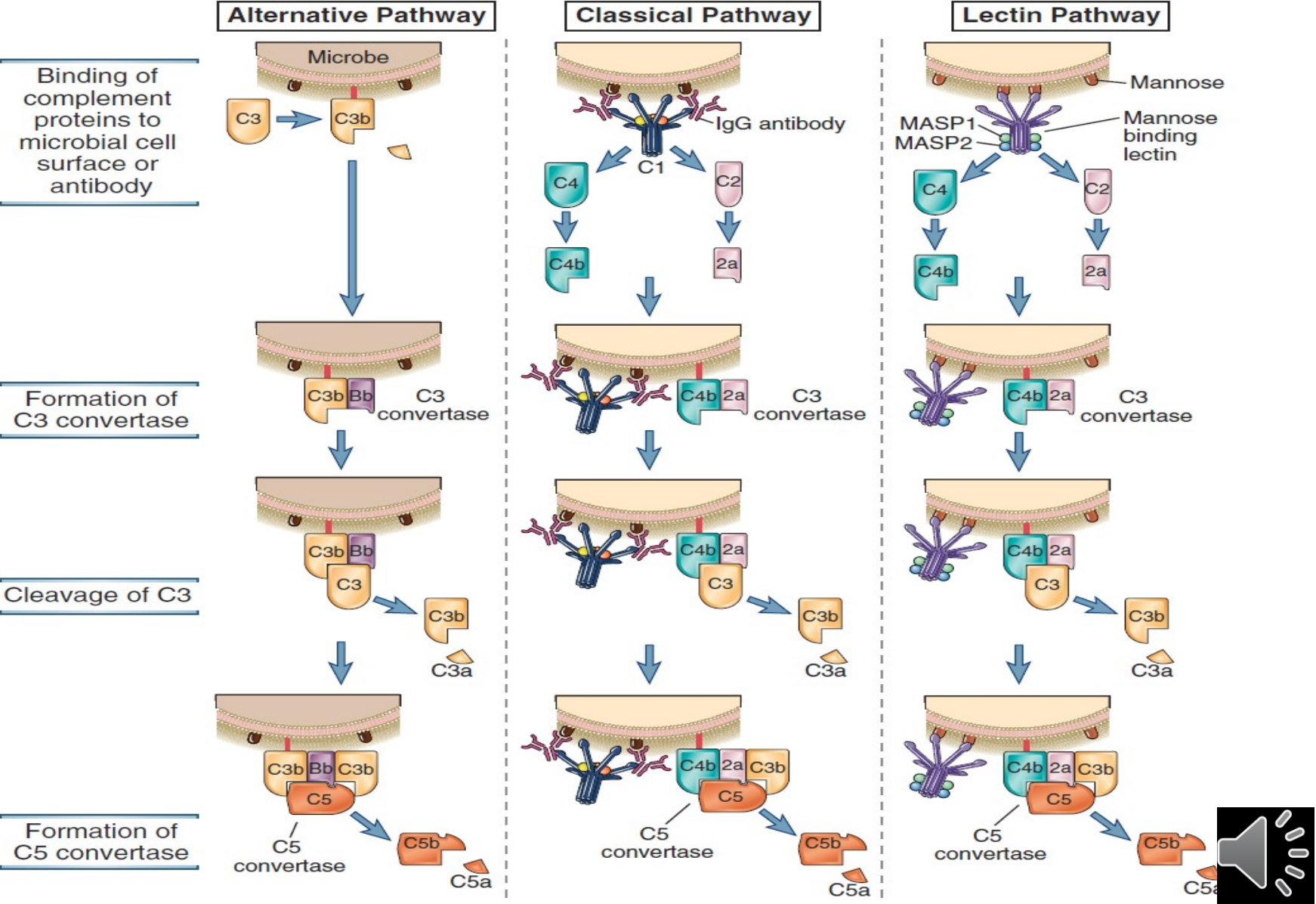


Aktivace aneb cesty komplementového systému

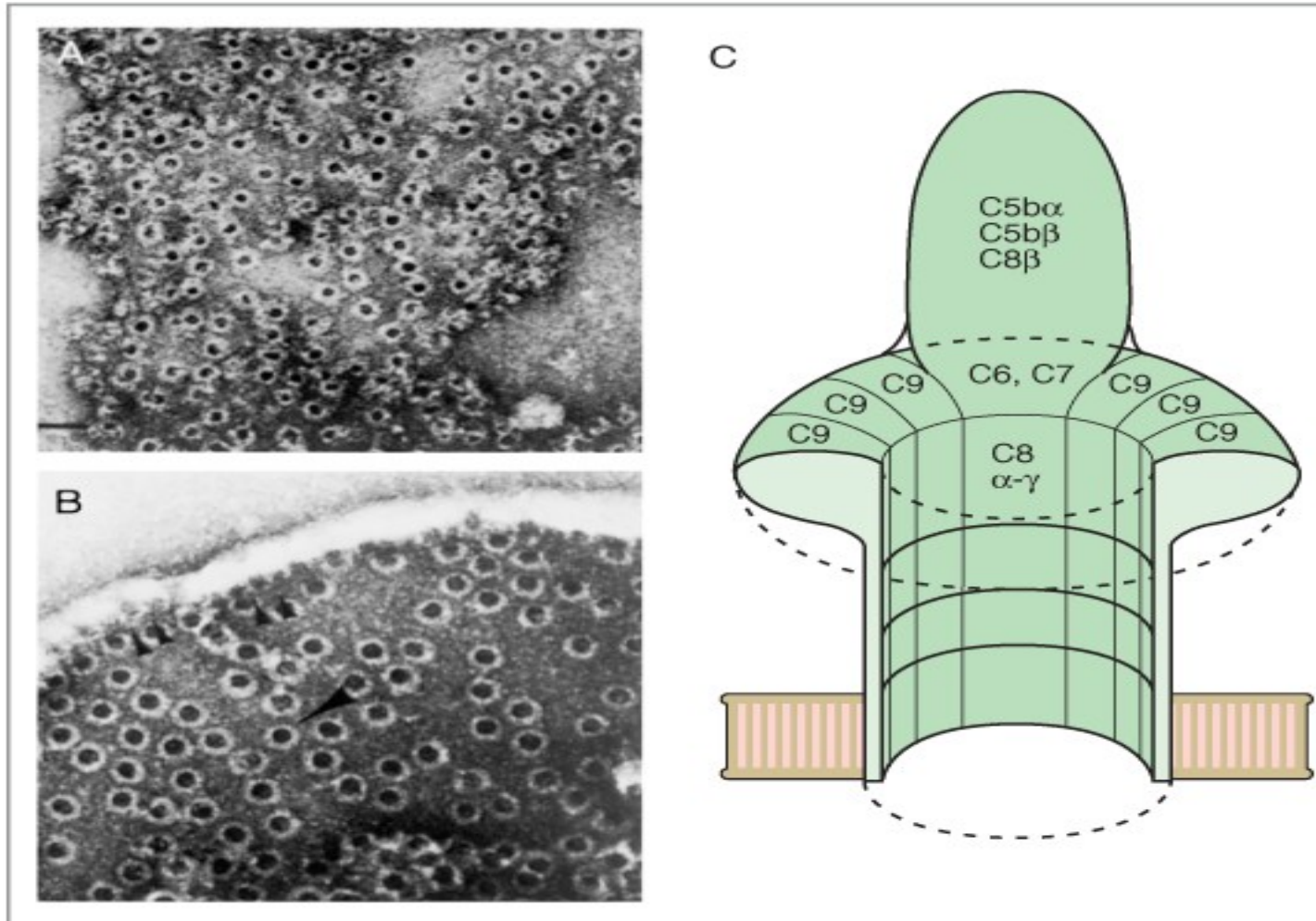
- ☞ klasická - spouštěna vazbou C1q na Fc úsek molekuly IgG nebo IgM, nebo C-reaktivní protein
- ☞ alternativní - spouštěna bakteriálními produkty nebo jako následek spontánní hydrolýzy C3 složky komplementu regulačními faktory I a H
- ☞ lektinová - na C1q a na protilátce nezávislá, spouštěna vazbou MBL-mannan
- Různorodost aktivačních drah je výsledkem evolučního procesu
- Zajištění obranného potenciálu komplementového systému na přítomnost biologicky rozmanitých mikroorganismů



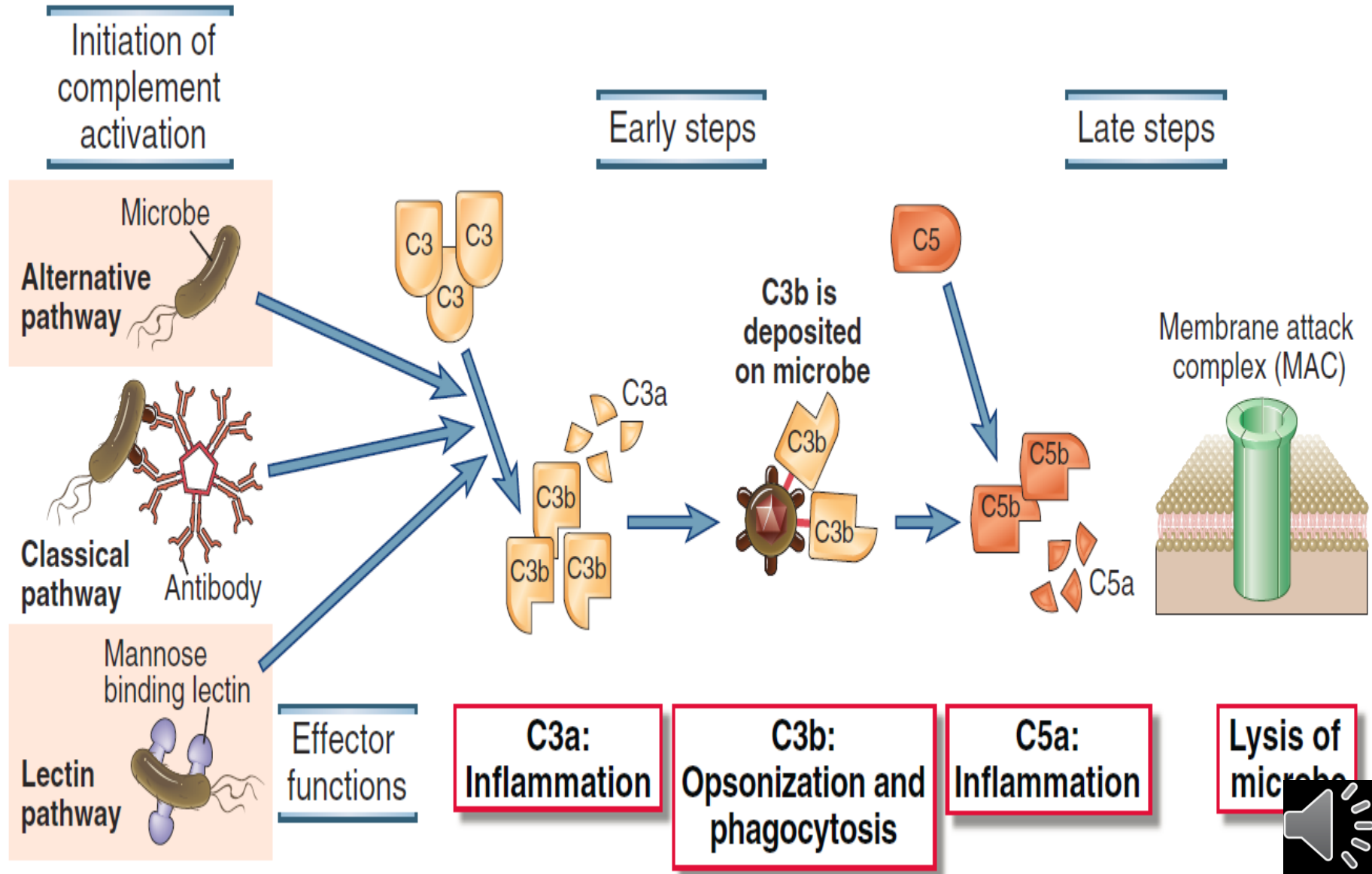
Aktivace komplementového systému



Membranolytický komplex



Aktivace komplementového systému



Lektin vázající manózu (MBL)

- Po vazbě na manózové zbytky na povrchu bakterií aktivuje C2 a C4.
- Asi u 25% populace lze prokázat heterozygótní deficit.
- Deficit MBP je asociován s vyšší frekvencí banálních infekcí a komplikací při cytostatické léčbě.



Imunochemické vyšetření jednotlivých složek komplementového systému

- **C3** (0,7 – 1,5 g/L)
- **C4** (0,1 – 0,4 g/L)
- **C1-INH** (210-390 mg/L); + funkční test

- **C1q** (100-250 mg/L), **C2** (10 – 30 mg/L), **C5** (80 – 170 mg/L)

- **MBL** (0,3 – 3,5 mg/L)



Základní indikace vyšetření složek komplementového systému

- **Podezření na deficit některé složky aktivačních drah:**
 - Funkční vyšetření klasické (CH 50) nebo alternativní (AH 50) dráhy
 - V případě patologického nálezu vyšetření hladiny jednotlivých složek komplementu.
- **Monitorování zánětlivého procesu:**
 - Složky komplementu se chovají jako proteiny akutní fáze.
 - Při silné aktivaci komplementu při imunokomplexových chorobách ale dochází k výrazné konzumpci.
- **Podezření na poruchu regulačních složek** komplementové kaskády (hereditární angioedém):
 - Vyšetření C1 INH a hladiny složek C3 a C4.

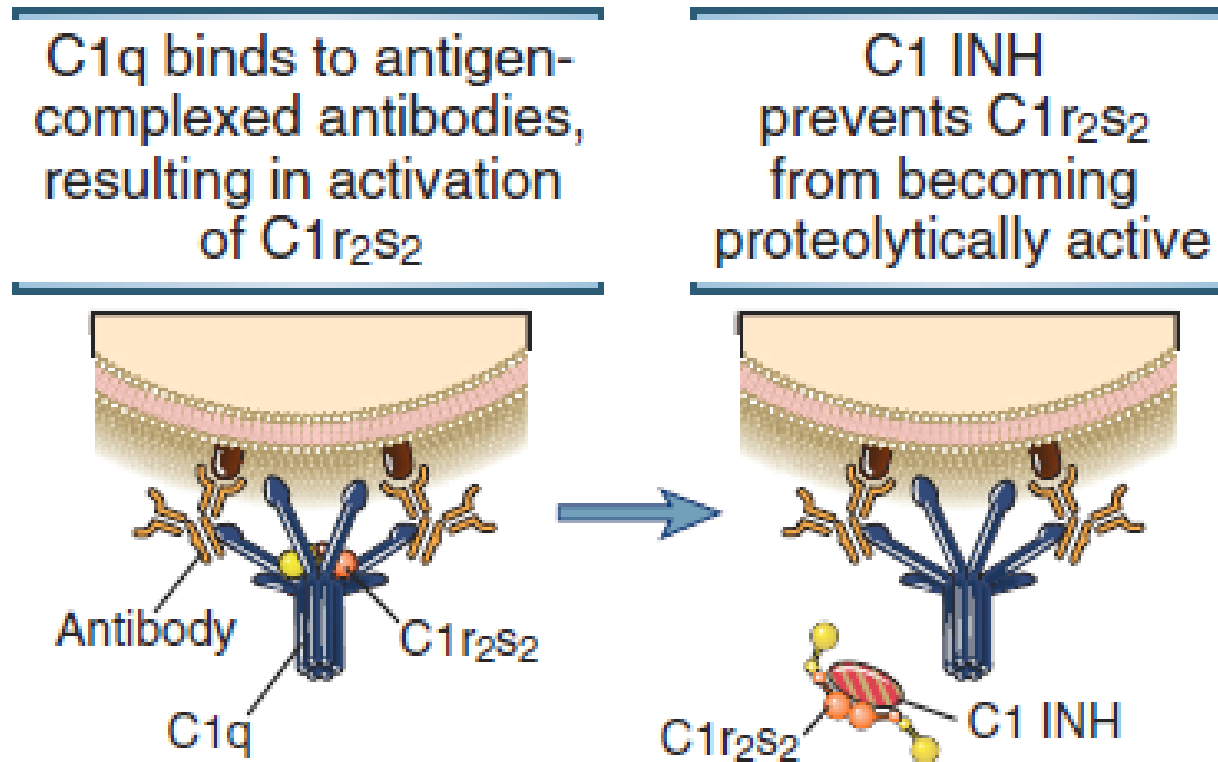


Deficience komplementového systému

- C1-C4 : častý vývoj systémových imunokomplexových chorob (SLE-like), náchylnost k pyogenním infekcím.
- C3-C9: zejména náchylnost k pyogenním infekcím. U deficitu C9 jsou typické opakované meningokové meningitidy.
- C1 INH: hereditární angioedém.



Funkce C1-INH



Hereditární angioedém

- Způsoben deficitem C1 INH, dominantně dědičný
- Při traumatech, stomatologických výkonech, infekcích, menstruaci dochází k nekontrolované aktivaci komplementového systému
- Vazoaktivní peptidy způsobují zvýšenou vaskulární permeabilitu se vznikem edémem; terčem terapie může být bradykinin
- Klinické příznaky- nesvědivé kožní otoky, dechové obtíže, průjmy, křeče v břiše



Komplementový systém je pilířem imunity

mikrobicidní účinky

zánětotvorné působení

regulace adaptivní imunity

ovlivňování buněk, orgánů a systémů

