

**Poruchy imunitních reakcí.
Alergie.
Autoimunitní choroby.**

Markéta Hermanová

■ **Nespecifická imunita:**

- Mechanické bariéry (mukociliární aparát dýchacích cest,...)
- Sekreторické faktory (HCl, hlen,...)

■ **Vrozená (innate) imunita, neadaptibilní – nespecifická:**

- **Buněčné faktory:** fagocytující buňky (leukocyty, makrofágy), dendritické buňky (produkující antivirové cytokiny), NK
- **Humorální faktory:** komplement, interferony + jiné sérové proteiny

■ **Specifická imunita:**

- Humorální (zprostředkovaná protilátkami)
- Buněčná (zprostředkovaná T lymfocyty)

Komponenty imunitního systému

■ Buňky

- B lymfocyty (produkce protilátek)
- T lymfocyty
 - CD4+ T (helper): produkce cytokinů → aktivace makrofágů, stimulace B lymfocytů
 - CD8 + T (cytotoxické): zabití infikované buňky
- dendritické buňky (antigen prezentující buňky – APCs)
- NK
- makrofágy

■ Tkáně

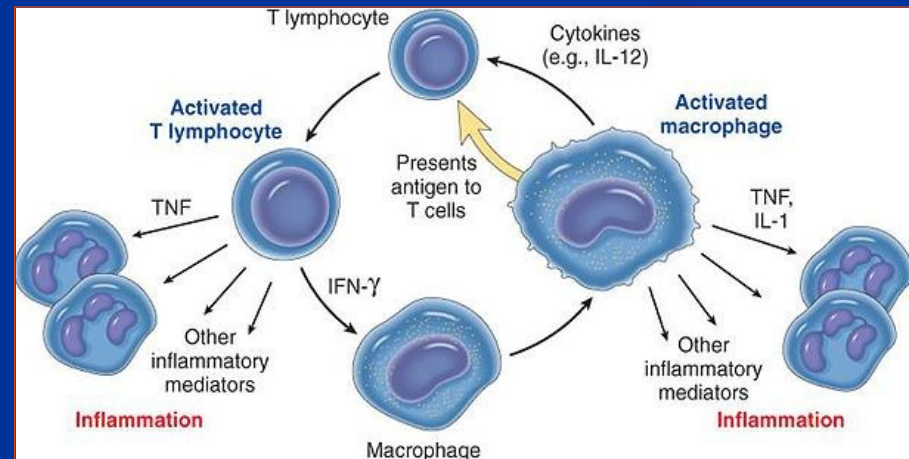
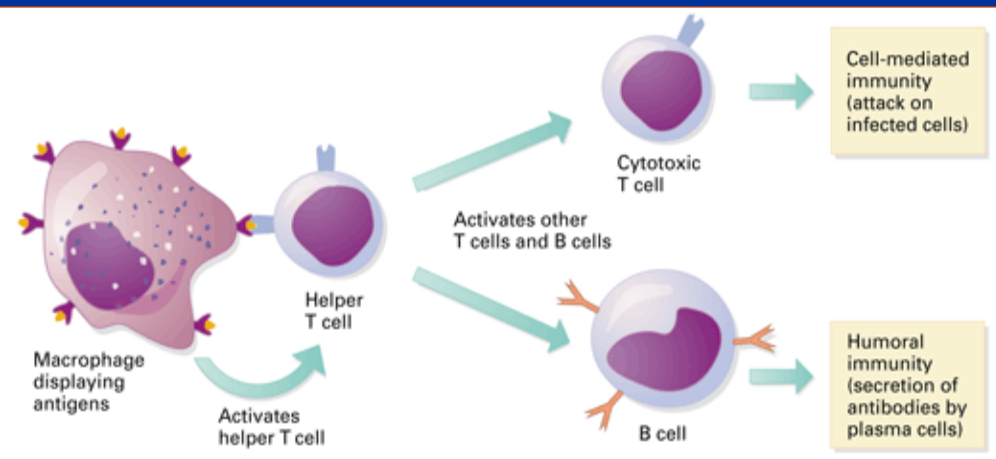
- Centrální (primární) lymfatické orgány – kostní dřeň a thymus
- Periferní (sekundární) lymfatické orgány

■ Některé molekuly

Buňky zánětu: T- a B- lymfocyty

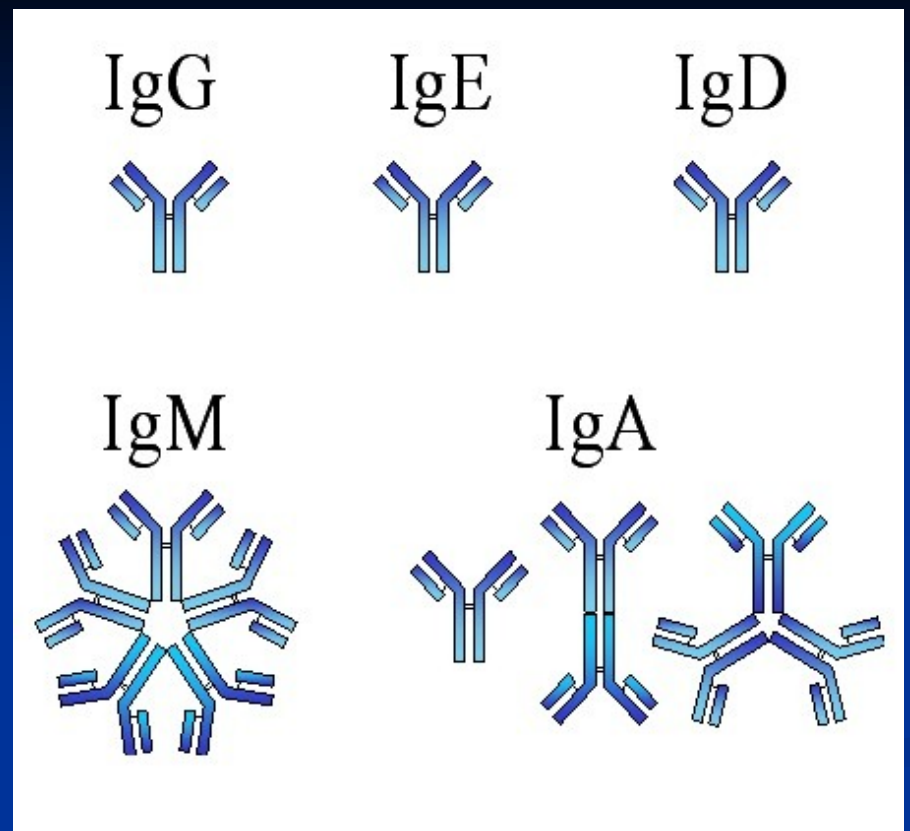
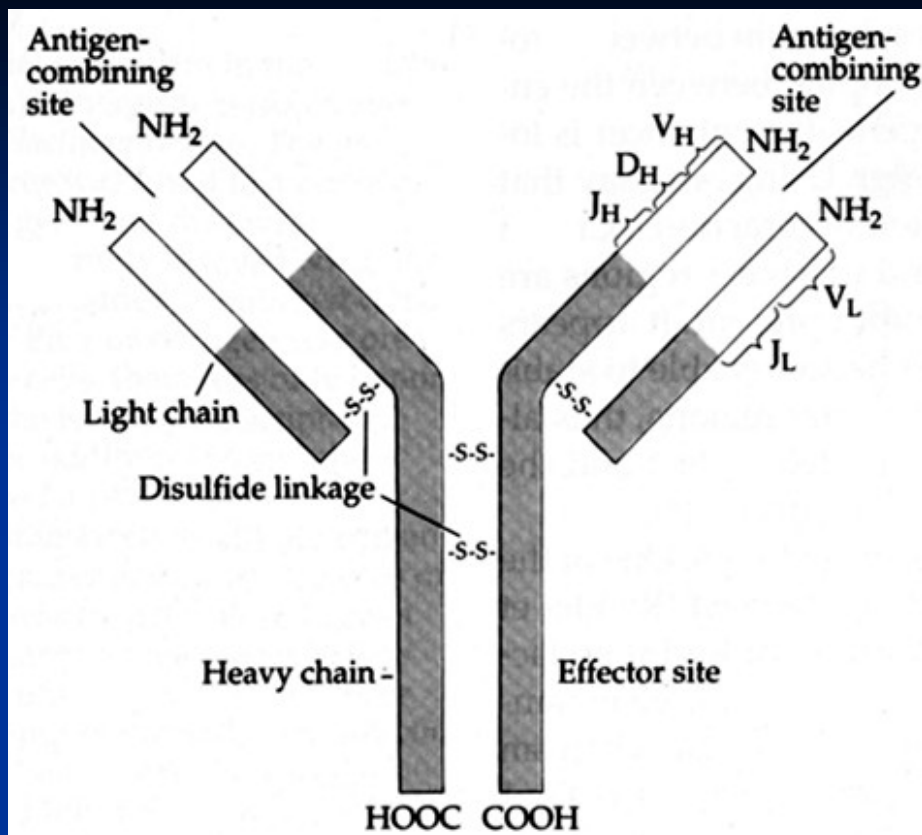
- interakce makrofágů s pomocnými T-ly
 - aktivace T-ly (cytotoxických) → buněčná imunita
 - aktivace B-ly → humorální imunita (protilátky)

- vzájemná stimulace makrofágů a T-ly
 - makrofágy: IL-12
 - aktivované T-ly: IFN γ



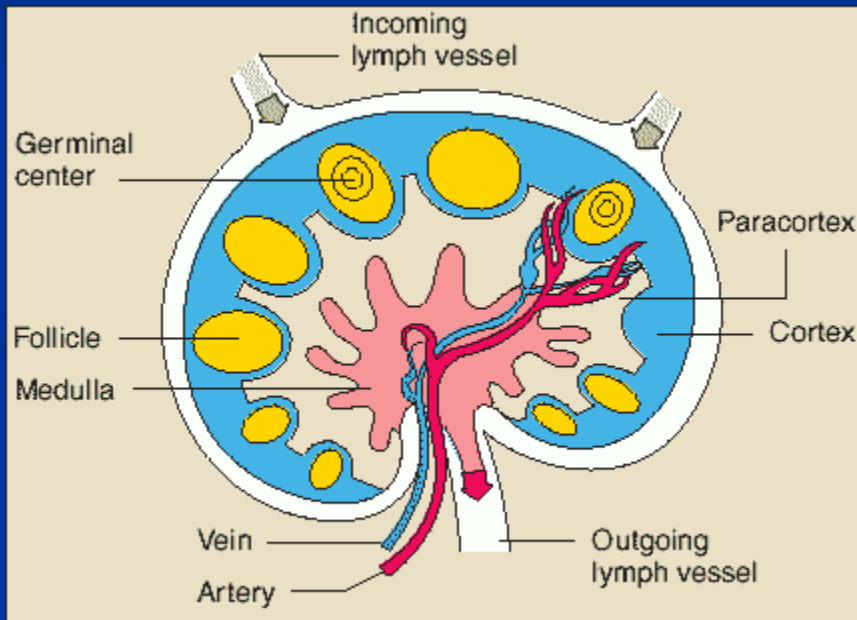
Strukturální organizace imunitního systému

- Vývoj lymfocytů z pluripotentní kmenové buňky kostní dřeně (prekurzorové T a B buňky)
- **Centrální (primární) lymfatické orgány:**
thymus (vyzrávání T lymfocytů) a kostní dřeň (vývoj B lymfocytů)
- **Periferní (sekundární) lymfatické orgány:**
lymfatické uzliny, tonzily, bílá pulpa sleziny, MALT (mucosa associated lymphoid tissue)
- Periferní B a T lymfocyty, cirkulující periferními lymfatickými orgány



- IgG, IgM: aktivace komplementu
- IgG₁-IgG₄, sekundární imunitní odpověď
- IgM: pentamer; primární imunitní odpověď
- IgA: secernována plazmocyty sliznic respiračního a trávicího traktu; dimer
- IgD: fce povrchového receptoru pro Ag
- IgE: vazba na žírné buňky a bazofily; alergické rce, infekce parazity

Stavba lymfatické uzliny

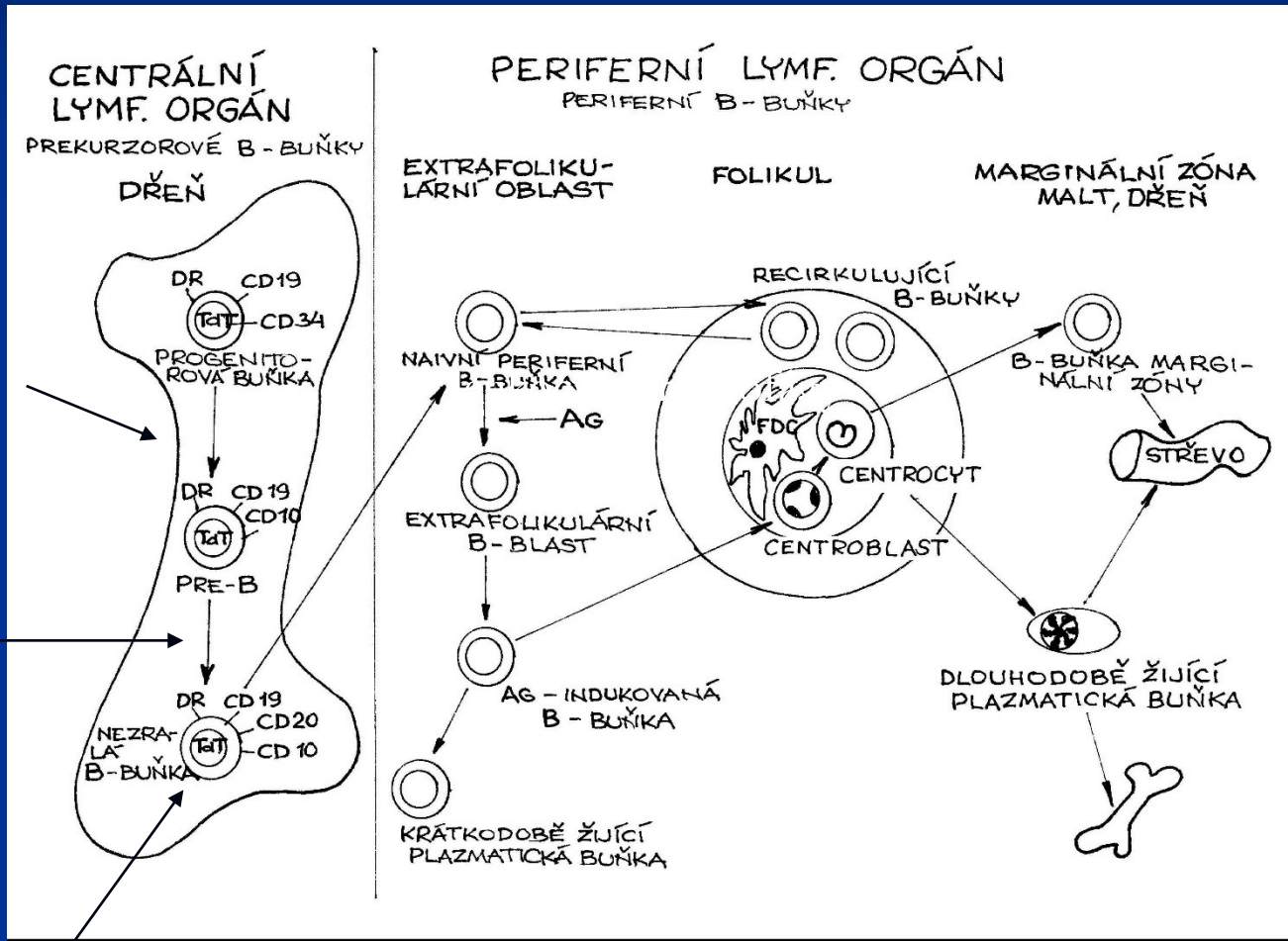


- B oblast lymfatické uzliny: korové folikly
(APC: folikulární dendritické buňky)
- T oblast lymfatické uzliny: parakortex
(APC: interdigitující retikulární buňky)
- Dřeň: provazce lymfatické tkáně (plazmocyty, lymfocyty) a dřeňové sinusy

Funkční organizace imunitní odpovědi

- Antigen prezentující buňky: „zpracování“ antigenu a prezentace lymfocytům
- Produkce protilátek B-buňkami – plasmocyty (spolupráce APC, B lymfocytů a Th):
 - Selekcce klonů silně antigen afinitních
 - Diferenciace směrem k paměť'ovým buňkám a plasmocytům
 - Rozmnožení B-buněk schopných vytvářet specifické protilátky
- Buněčná imunita zprostředkovaná T buňkami (cytotoxicita, opožděná hypersenzitivita)

Diferenciace B lymfocytu

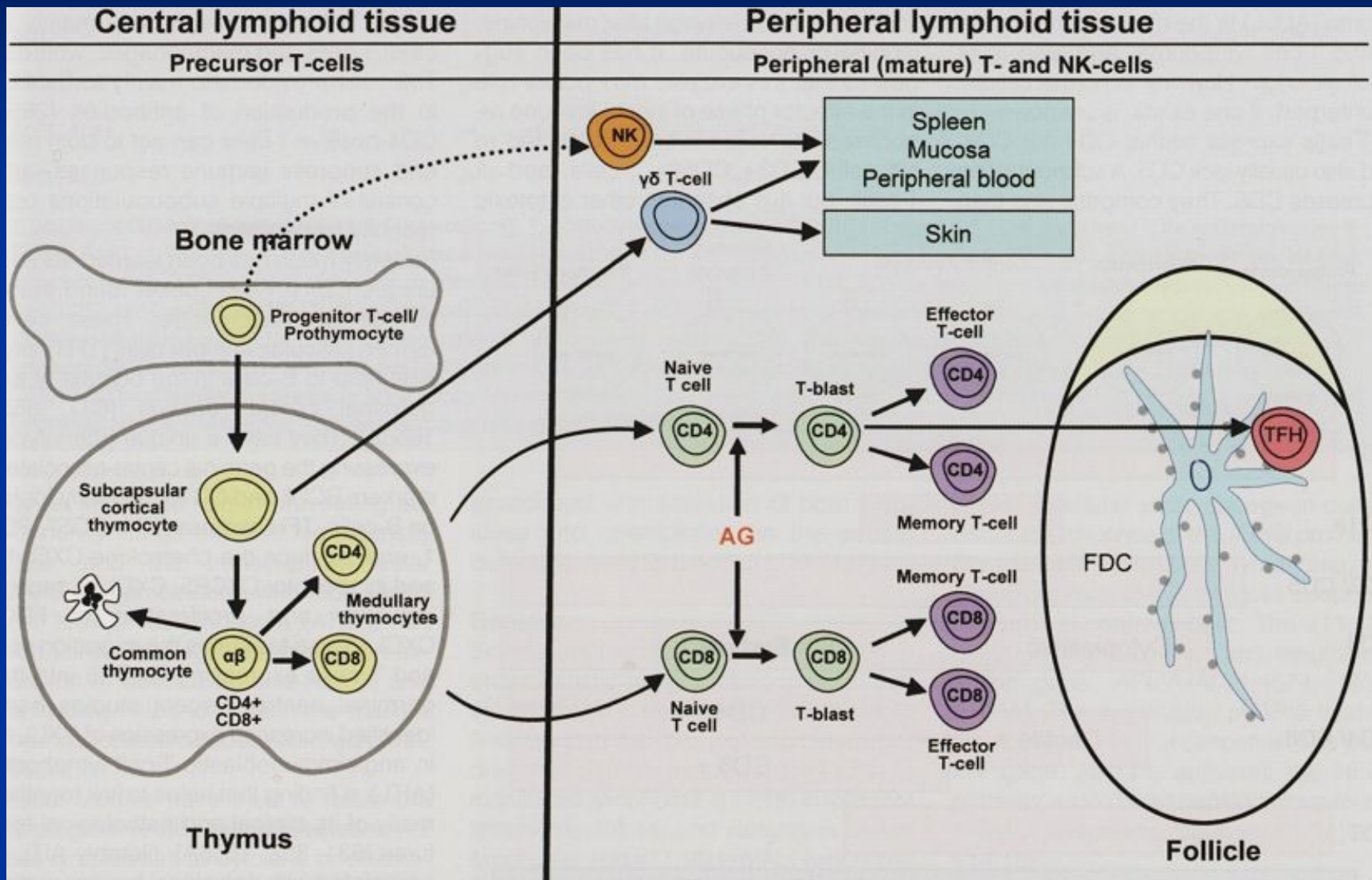


Rearanže IgH

Rearanže IgL

Kompletní receptor pro Ag (IgM+/IgD+ B)

Diferenciace T lymfocytu



Nespecifické efektorové mechanismy

- **Komplement** (vrozená (innate) imunita, komplex proteinů produkovaných játry, tkáňovými/cirkulujícími makrofágy, epitelii GIT a genitourinálního traktu)
 - aktivace:* klasicky (Ag/Ig)
 - lektinovou cestou (při 1. setkání s infekcí, bez Ig, spuštění vazbou lektinu na infekční agens)
 - alternativně (nezávisle na Ig a na vazbě na povrchové struktury infekčního agens)
 - funkce:* opsonizace (navázání opsoninů na Ag, umožnění fagocytózy), chemotaxe, lýza buňky)
- **Makrofágy/monocyty**
 - Mononukleární fagocytární systém (cirkulující/tkáňové makrofágy)
 - Fagocytóza (lysosomální granula)
- **Neutrofilní leukocyty (polymorfonukleáry)**
 - Produkce adhezních receptorů (indukce chemokiny, lymfokiny, složkami komplementu)
 - Fagocytóza
- **ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)**
 - Schopnost NK buněk lyzovat cílovou buňku s navázanou IgG
- **Natural killers (NK)**
 - Nespecificky aktivovány
 - Minimální specifita, nemají paměť
 - Zabití infikované buňky, nádorové buňky

Imunodeficiencie

- Serious, persistent, unusual or recurrent infection („SPUR“)
- Primární a sekundární
- **Nedostatečná tvorba protilátek**
(bakteriální infekce respiračního traktu)
- **Defekt buněčné imunity**
(virové, mykotické a oportunní infekce)
- **Defekt fagocytózy**
- **Deficit komponent komplementu**

Infekce u imunodeficitů

imunita	specifická		nespecifická	
	protilátková	buněčná	komplement	fagocytóza
agens	pyogenní bakterie Stafylokok Pneumokok Hemofilus inf.	viry CMV Herpes zoster Papilomy Spalničky	pyogenní bakterie	bakterie Stafylokok Gram-
	Viry Enteroviry: ECHO polio	plísně Candida alb. Aspergillus Pneumocystis	Neisserie	plísně Candida alb. Aspergillus
		bakterie Mykobakteria Listeria		
		protozoa Cryptosporidium		

Imunodeficit

primární

sekundární

specifická imunita

nespecifická imunita

specifická imunita

nespecifická imunita

Ig

buněčná

fagocytóza

komplement

Ig

buněčná

fagocytóza

komplement

XLA
Selektivní deficit IgA (IgG)
CVID
Hyper IgM sy (X-linked)

SCID
Di Georgeův sy

C6 deficit aj.
Hereditární
angioedém (\downarrow C1inh, AD)

CGD

Nefrotický sy
Enteropatie se
ztrátami proteinů
Popáleniny
Malnutrice
Poléková
Postradiční
Maligní
lymfoproliferace

AIDS

neutropenie

SLE

XLA: X-vázaná agamaglobulinémie (Brutonova nemoc)

SCID: těžká kombinovaná imunodeficiencie

CGD: chronická granulomatózní choroba
(X-vázaná enzymopatie)

SLE: systémový lupus erytematodes

CVID: common variable immunodeficiency

Selektivní deficit IgA – klinické asociace

■ Rekurentní infekce

■ Autoimunní choroby

- Revmatoidní artritida (revmatoidní faktor)
- Systémový lupus erythematoses (antinukleární protilátky)
- Céliakie (TG, EMA, ARA)

■ Alergie

■ Wiskot-Aldrichův syndrom

- X-vázaný kombinovaný imunodeficit
- Ekzém, trombocytopenie, náchylnost k bakteriálním infekcím (Hemofilus inf., pneumokok), vyšší riziko maligních lymfomů
- Léčba: transplantace kostní dřeně

■ Ataxia teleangiectasia

- AR; kombinovaný imunodeficit (T i B lymfocyty)
 - Cerebelární ataxie (ageneze Purkyňových buněk), svalová atrofie, kožní a sklerální telangiectázie, vyšší riziko malignit)
 - Defekt v DNA reparaci
- + obdobný Nijmegen syndrom

+ sy zvýšené lomivosti chromosomů: **Bloomův sy, Fanconiho anémie, xeroderma pigmentosum**

Hemofagocytární syndromy

- Dysregulace polyklonální aktivace a proliferace T lymfocytů s nadměrnou tvorbou interferonu γ a aktivací makrofágů
- Fagocytóza krevních elementů v kostní dřeni, játrech a slezině
- Hepatosplenomegalie, horečka

- Geneticky podmíněné
- Reaktivní (při infekcích)
- při Kawasakiho chorobě (histiocytární nekrotizující lymfadenitida)
- u lymfomů (T)

AIDS (acquired immune deficiency syndrome)

- HIV typ 1 a 2 (retrovirus); 1981; 2007: 33 milionů HIV+; 2,7 milionů nově nakažených (z toho 1,7 milionů v subsaharské Africe, 40 % žen a lidí mezi 5-24 lety)
- Cesty nákazy: sexuální styk, krví, spermatem, transplantovanými orgány, vertikální přenos z matky na dítě, kojení
- CD4+ T lymfocty
- **Stádia HIV infekce:**
 - **Akutní retrovirový syndrom** (glandular fever-like illness)
 - **Bezpříznakové stádium**
 - **Perzistující generalizovaná lymfadenopatie, časné symptomatické stádium** (moučnivka, opary, průjmy, ztráta váhy, noční pocení,...)
 - **AIDS, pozdní symptomatické stádium (oportunní infekce a nádory:** pneumocytová pneumonie, CMV, herpetické infekce, cerebrální toxoplazmóza, atypické mykobakteriózy, systémové mykotické infekce, cryptokokózy, parazitární infekce GIT,...., Kaposiho sarkom (HHV typ 8), non-Hodgkinovy lymfomy (EBV))

Hypersenzitivní reakce (alergie)

- **Typ I: anafylaktická**

(vazba IgE na žírné buňky a bazofily)

- **Typ II: cytotoxická**

(komplexy protilátek s Ag vázanými na buňky)

- **Typ III: imunokomplexová**

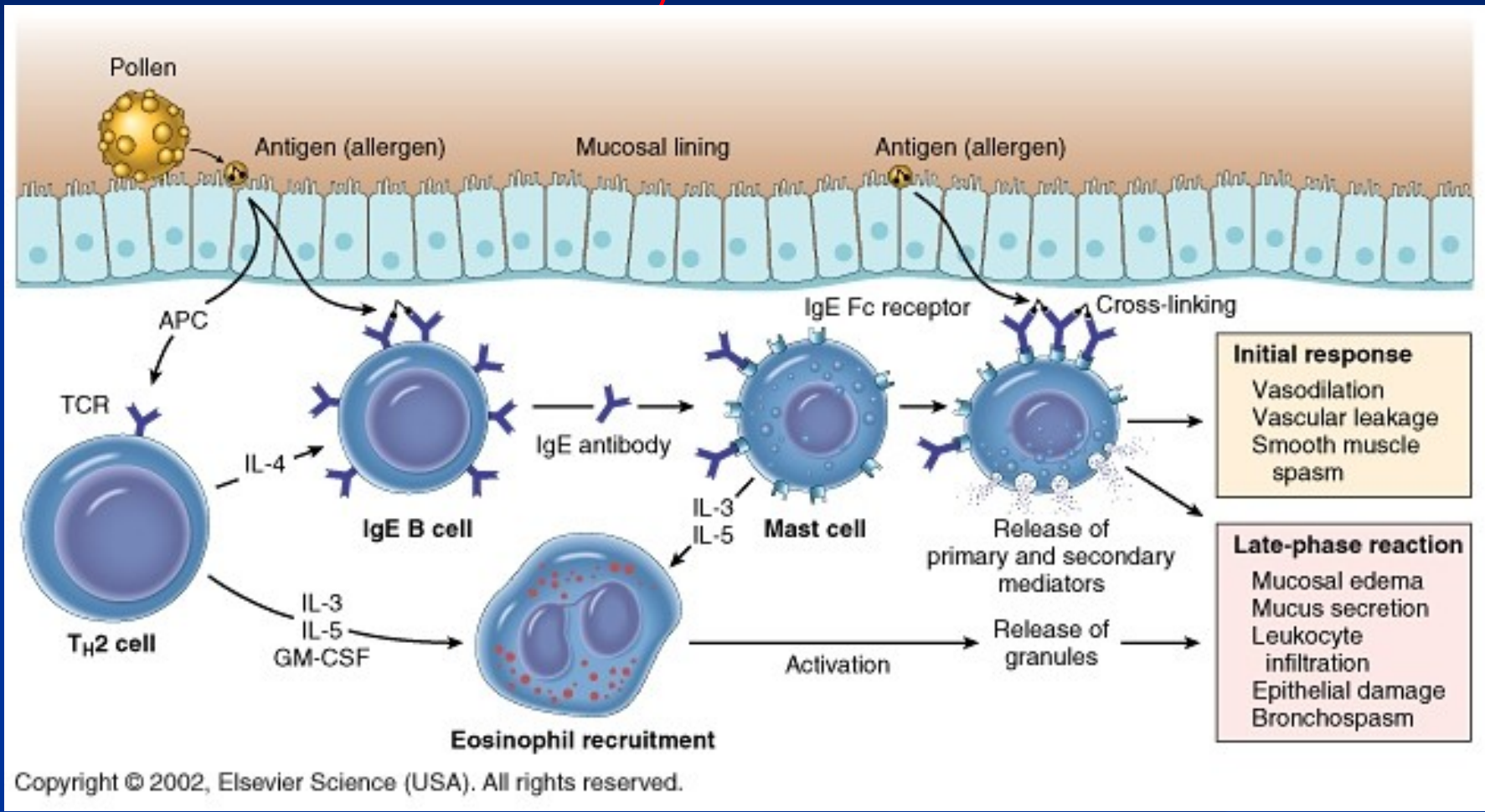
(depozice imunokomplexů ve tkáni (kůže, klouby, ledviny) – aktivace komplementu)

(I-III zprostředkované protilátkami)

- **Typ IV: opožděná - oddálený typ hypersenzitivity/T lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity**

(IV zprostředkovaná buňkami)

Alergická reakce typu I - anafylaktická



APC, antigen- presenting cell; GM- CSF, granulocyte- macrophage colony-stimulating factor; TCR, T-cell receptor; TH2 cell, CD4+ helper T cell.

Mediátory alergické reakce typu I

■ Preformované (rychle působící):

Histamin

Chemokiny

Kalikrein-kininový systém

■ Nově syntetizované:

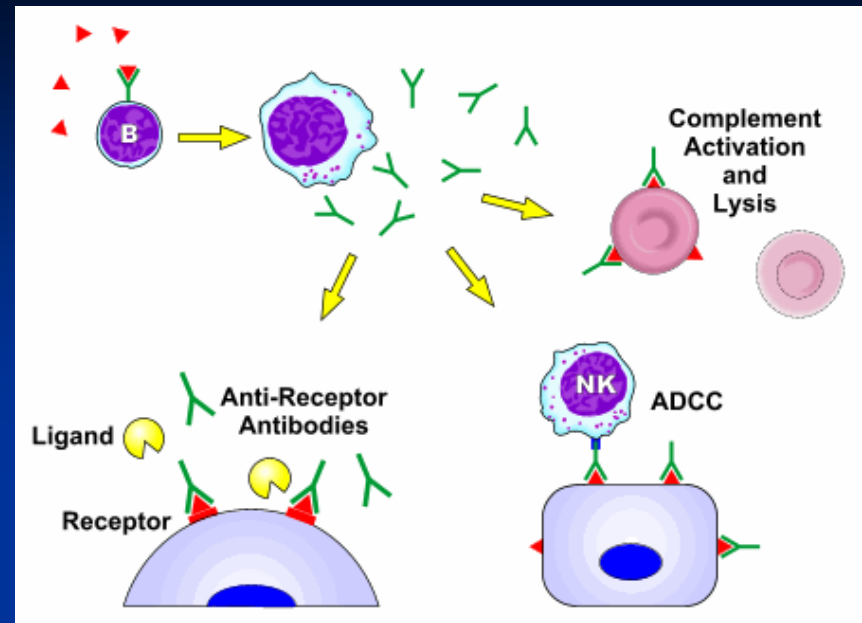
Prostaglandiny

Leukotrieny

- **Atopie:** tendence k anafylaktické reakci na genetickém podkladě bez předchozí senzibilizace
- **Příklady anafylaktických reakcí:**
 - *lokálně:* senná rýma, astma bronchiale, urtikaria, atopický ekzém, ...
 - *systemově:* anafylaktický šok, Quinkeho edém

Alergická reakce I. typu se nevyskytuje u autoimunitních chorob!

Alergická reakce typu II - cytotoxická



- **Reakce závislá na komplementu/aktivace komplementu a lýza**

(transfúze inkompatibilní krve, erytoblastosis fetalis...AI hemolytická anémie, ITP, polékové reakce, Goodpastureův (pulmorenální) syndrom, revmatická horečka)

- **Reakce závislá na protilátkách a zprostředkovaná buňkami (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC))**

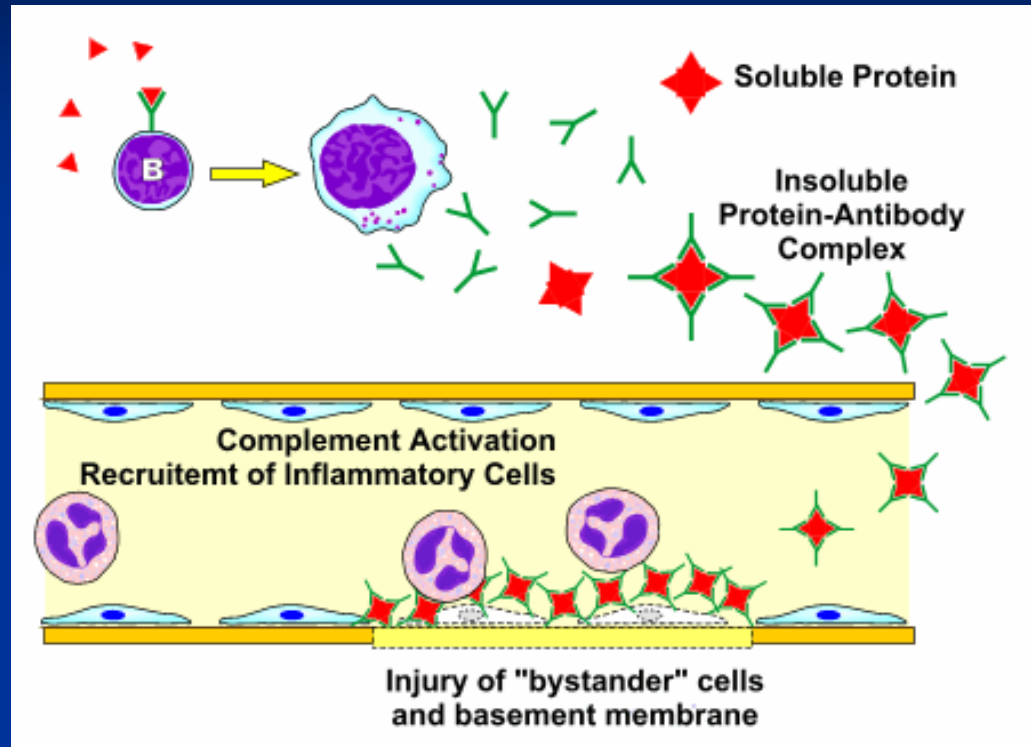
(Hashimotova tyreoiditida)

- **Protilátkami zprostředkovaná dysfunkce buněk/protilátky proti receptorům**

(myastenia gravis, Graves-Basedowova choroba,...)

Alergická reakce typu III - imunokomplexová

- **Sérová nemoc**
(systémové postižení)
- **Glomerulonefritida**
- **SLE**
- **Polyarteritis nodosa**
- **Farmářská plíce**
- **Arthusův fenomén**
(lokální postižení)



Tvorba imunokomplexů:

- Antigeny exogenní (proteiny (sérové), bakterie, viry, paraziti...)
- Antigeny endogenní (jaderné Ag, Ig, nádorové Ag,...)

- Imunokomplexy v ledvinách, na endotelu, v synoviích
- Glomerulonefritidy, vaskulitidy, artritidy

Alergická reakce typu IV - opožděná

■ Cytokiny zprostředkovaný zánět

Oddálený typ hypersenzitivity/zprostředkovaný CD4+ T lymfocyty aktivující makrofágy/

(tuberkulinová reakce, kontaktní dermatitida, chronické granulomatózní reakce (tbc, lepra, syfilis, sarkoidóza,...))

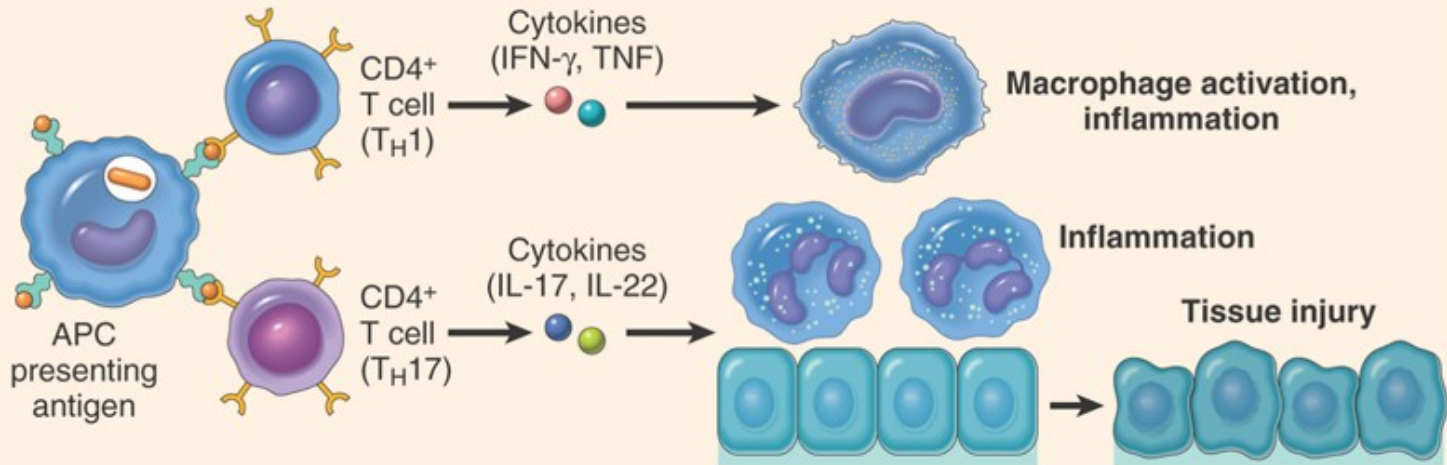
■ Přímá buněčná cytotoxicita zprostředkovaná CD8+ lymfocyty

T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity/lýza buněk CD8+ cytotoxickými T lymfocyty a NK

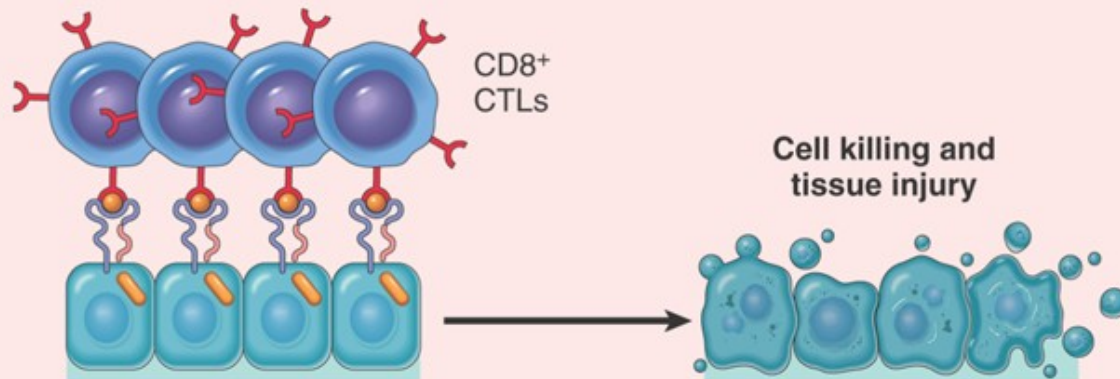
(rejekce při transplantaci, protinádorová imunita...)

Alergická reakce typu IV

A. Delayed-type hypersensitivity and immune inflammation



B. T cell-mediated cytotoxicity



Autoimunní choroby.

- Imunitní odpověď proti vlastním antigenům; porucha tolerance vůči vlastním antigenům
- Genetická predispozice (genetické polymorfismy, HLA alely (př. HLA-B27),...)* + environmentální faktory
- Následek: poškození tkáně nebo porucha funkce
- Orgánově-specifické (endokrinní orgány)
- Orgánově nespecifické/systémové (autoantigeny v celém organismu)
- Častější postižení žen

* raritně monogenetická onemocnění s rozvojem fulminantní autoimunity

Antigen	Onemocnění
<p>Hormonální receptory:</p> <p>TSH receptor</p> <p>Inzulinový receptor</p>	<p>Hyper (m. Graves-Basedow) nebo hypotyreóza</p> <p>Hyper nebo hypoglykémie</p>
<p>Receptory pro neurotransmitery:</p> <p>Acetylcholinový receptor</p>	<p>Myastenia gravis</p>
<p>Adhezní molekuly:</p> <p>Epidermální adhezní molekuly</p>	<p>Puchýřnatá kožní onemocnění (Pemphigus vulgaris)</p>
<p>Proteiny plazmy, fosfolipidy buněčných membrán:</p> <p>Faktor VIII</p> <p>Beta-2 glykoprotein a jiné antikoagulační proteiny</p>	<p>Získaná hemofilie</p> <p>Antifosfolipidový syndrom</p>
<p>Jiné povrchové antigeny:</p> <p>Červené krvinky</p> <p>Krevní destičky</p>	<p>Hemolytická anémie</p> <p>Trombocytopenická purpura</p>

Antigen	Onemocnění
<p>Intracelulární enzymy</p> <p>Tyreoperoxidáza</p> <p>21-hydroxyláza steroidů</p> <p>Glutamát dekarboxyláza (beta-buňky endokrinního pankreatu)</p> <p>Lysozomální enzymy</p> <p>Mitochondriální enzymy (pyruvát dehydrogenáza)</p> <p>Ag cytoplazmy neutrofilů (ANCA):</p> <p>pANCA</p> <p>cANCA</p>	<p>Thyreoiditida (Hashimotova, hypotyreóza)</p> <p>Hypokortisolismus (Addisonova nemoc)</p> <p>Autoimunní diabetes mellitus</p> <p>Systémová vaskulitida</p> <p>Primární biliární cirhóza</p> <p>Mikroskopická polyangitida, eosinofilní granulomatózou s polyangitidou (Churg-Straussův sy), primární sklerozující cholangitida, polyarteritis nodosa, ulcerózní kolitida</p> <p>Granulomatózou s polyangitidou (Wegenerova granulomatóza)</p>
<p>Intracelulární molekuly (transkripční, translační)</p> <p>dsDNA</p> <p>Histony</p> <p>Topoizomeráza I</p> <p>Amino-acyl t-RNA syntáza</p> <p>Centromerické proteiny</p>	<p>Systémový lupus eritematoses (SLE)</p> <p>SLE</p> <p>Difúzní sklerodermie</p> <p>Polymyositida</p> <p>Sklerodermie (systémová nebo lokalizovaná)</p>

+ onemocnění s předpokládaných autoimunním podkladem:

- sclerosis multiplex
- revmatoidní artritida
- atrofická gastritida
- insulin dependentní diabetes mellitus (typ I)
- ankylozující spondylitida
- některé typy glomerulonefritid
- IBD
- Sjögrenův syndrom/sicca syndrom
- IgG4 asociovaná choroba (autoimunitní pankreatitida, retroperitoneální fibróza,....)

- Autoprotilátky zodpovědné za patogenezi onemocnění (např. proti acetylcholinovému receptoru u myastenia gravis)
- Autoprotilátky diagnostickým markerem, ale nepatogenní (anti-mitochondriální u primární biliární cirhózy)

- **Orgánově specifická autoimunní onemocnění**

(obvykle postižení 1 či více endokrinních orgánů)

- **Orgánově nespecifická/systemová autoimunní onemocnění**

(vlastní antigeny v celém organismu – obvykle intracelulární transkripční a translační molekuly)

Imunologická tolerance

Zdravý imunitní systém tolerantní vůči vlastní Ag

■ Centrální kontrola (centrální tolerance)

- v thymu pro T lymfocyty
- v kostní dřeni pro B lymfocyty

■ Periferní kontrola (periferní tolerance)

- *Klonální delece* (eliminace autoreaktivních zralých lymfocytů apoptózou)
- *Klonální ignoranci* (neschopnost lymfocytů rozpoznat autoantigeny exprimované na vlastních tkáních podprahově)
- *Suprese* (potlačení autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami a jejich produkty)
- *Anergie* (funkční inaktivace lymfocytů při absenci kostimulace)

Porušení tolerance

■ Porušení imunologické tolerance

(zdravý imunitní systém tolerantní vůči vlastní Ag;

autoimunitní odpověď na vlastní Ag podobná imunitní odpovědi na cizorodé Ag (stejné buněčné typy, poškození tkáně...))

■ **Mikrobiální mimikry** (antigení podobnost proteinů vlastní tkáně a některých mikrobiálních struktur – zkřížená reaktivita)

■ **Kryptické antigeny** (infekce může odkrýt autoAg imunitnímu systému skryté)

■ **Šíření epitopů** (poškozená tkáň uvolňuje Ag, splavené do LU s následnou imunitní odpovědí)

Mikrobiální antigen	Podobný Ag vlastní	Onemocnění
M protein streptokoku A	Ag myokardiální	Revmatická horečka
Bakteriální heat-shock protein	Vlastní heat-shock protein	Vztah k řadě AI nemocí
Jaderný protein Coxackie B4	Glutamátdekarboxyláza buněk endokrinního pankreatu	Inzulín dependentní diabetes mellitus
Glykoproteiny Campylobacter jejuni	S myelinem asoc. gangliosidy a glykolipidy	Guillain-Barre syndrom - polyradikuloneuritida

Etiologie autoimunních onemocnění

■ Genetické faktory

■ Faktory prostřední

- Hormonální

(estrogeny – postižení žen)

- Infekce

(molekulární mimikry, upregulace ko-stimulačních molekul, ...)

- Léky

(léky indukovaná autoimunita, v.s. geneticky determinovaná: př. penicilaminem indukovaná myastenia gravis u HLA-DR2+, resp. nefritis u DR3+; léky indukovaný SLE; autoimunní thyreoiditidy indukované interferonem-alfa)

- UV záření

(modifikace vlastních Ag - autoimunní záněty kůže, SLE)

Nejčastější asociace HLA a autoimunních onemocnění

HLA	onemocnění	Relativní riziko
B27	Ankylozující spondylitida	85
	Reiterův syndrom	37
DR2	Goodpastureův syndrom	16
DR3	„Sicca“ syndrom	10
	Addisonova nemoc	9
	Hashimotova thyreoiditida	3
	Myastenia gravis	3
DR4	Insulin dependentní DM	6

■ Mechanismus tkáňového poškození:

- Zprostředkovaný protilátkami, imunokomplexový
- Zprostředkovaný T buňkami (CD4+ T lymfocyty, makrofágy, CD8+ T lymfocyty)
- Kombinace obou mechanismů

■ Léčba autoimunních onemocnění:

- Náhrada funkce postiženého orgánu (hormonální substituce u autoimunních endokrinopatií)
- Imunosupresivní léčba

