

# Imunitní systém

Marcela Vlková

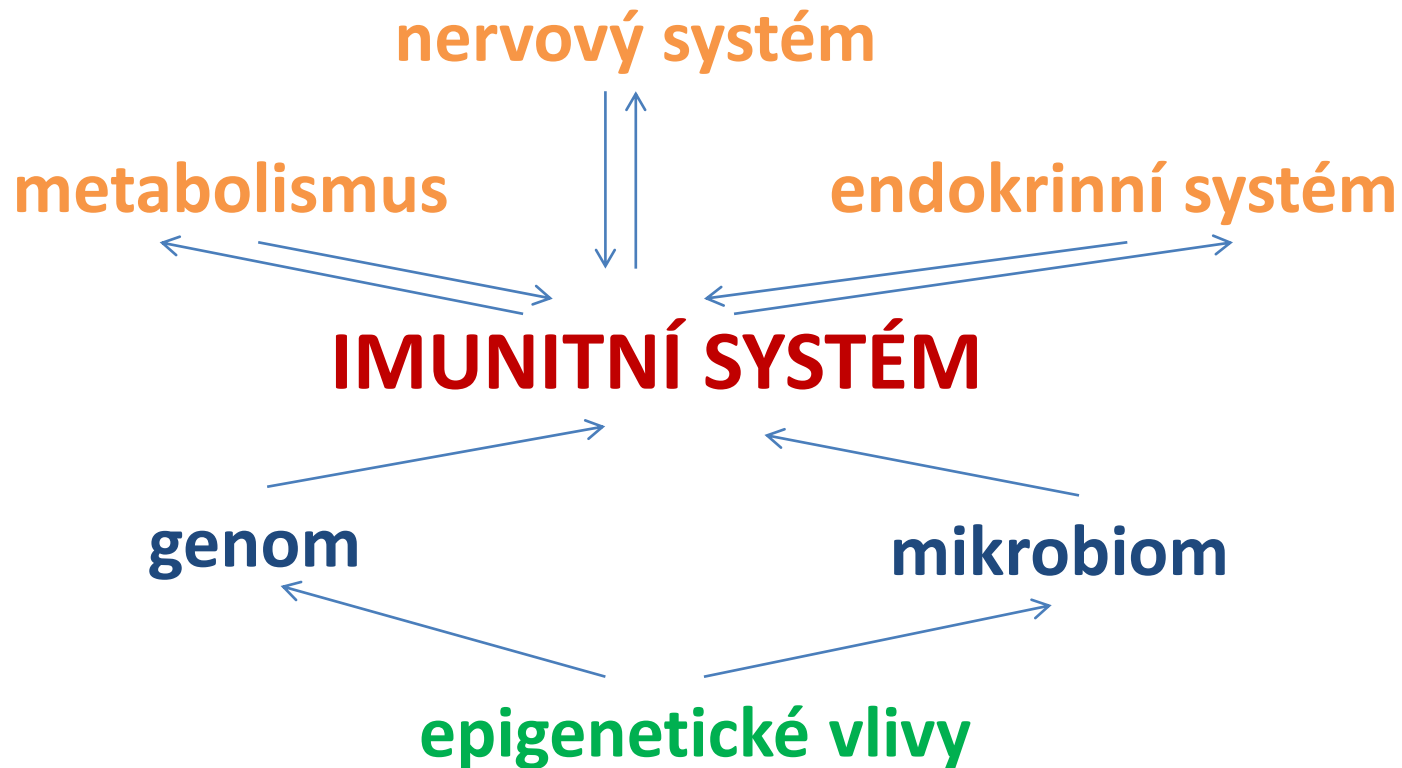
# Imunitní systém

- 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



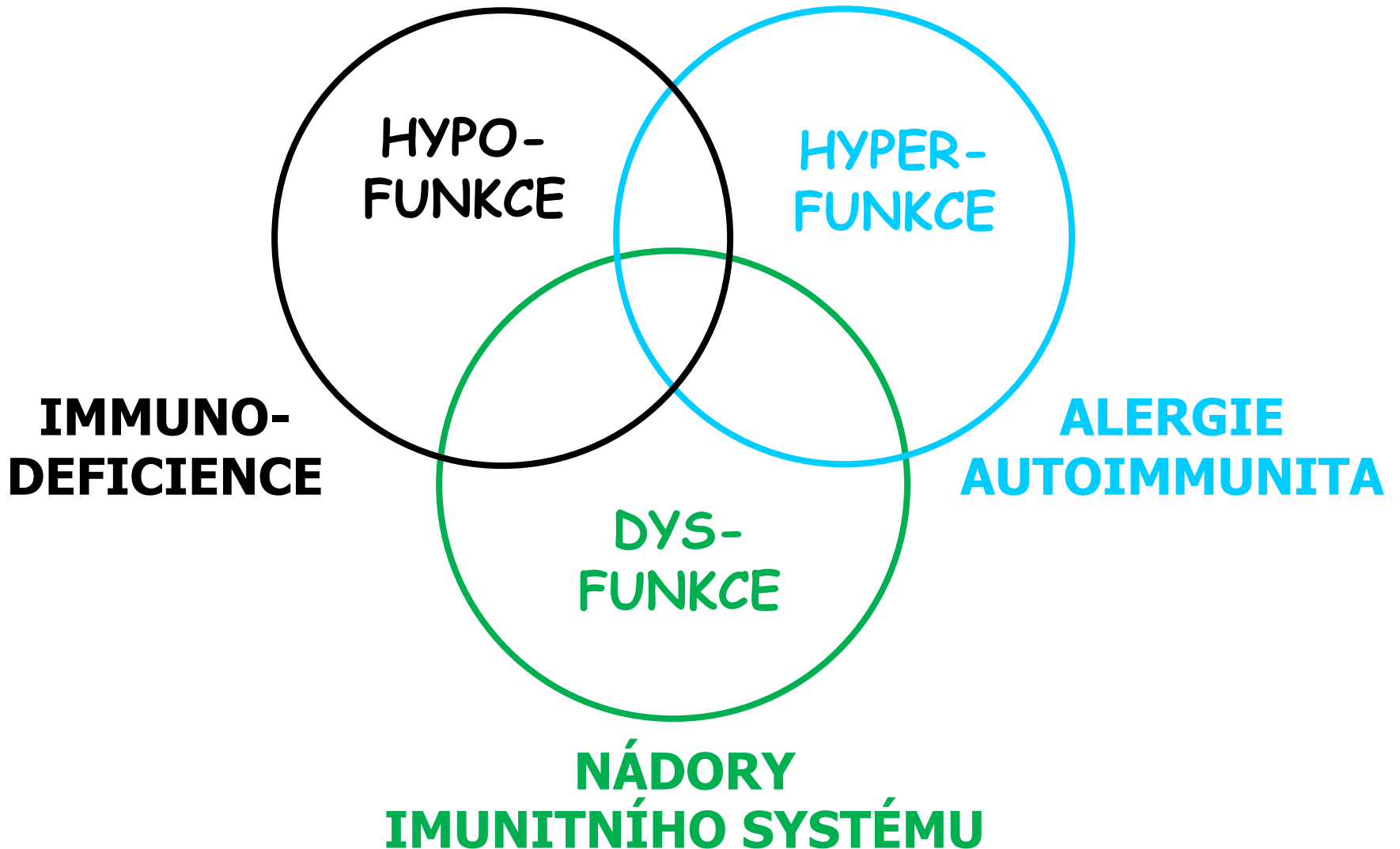
# Úloha imunitního systému

- 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.

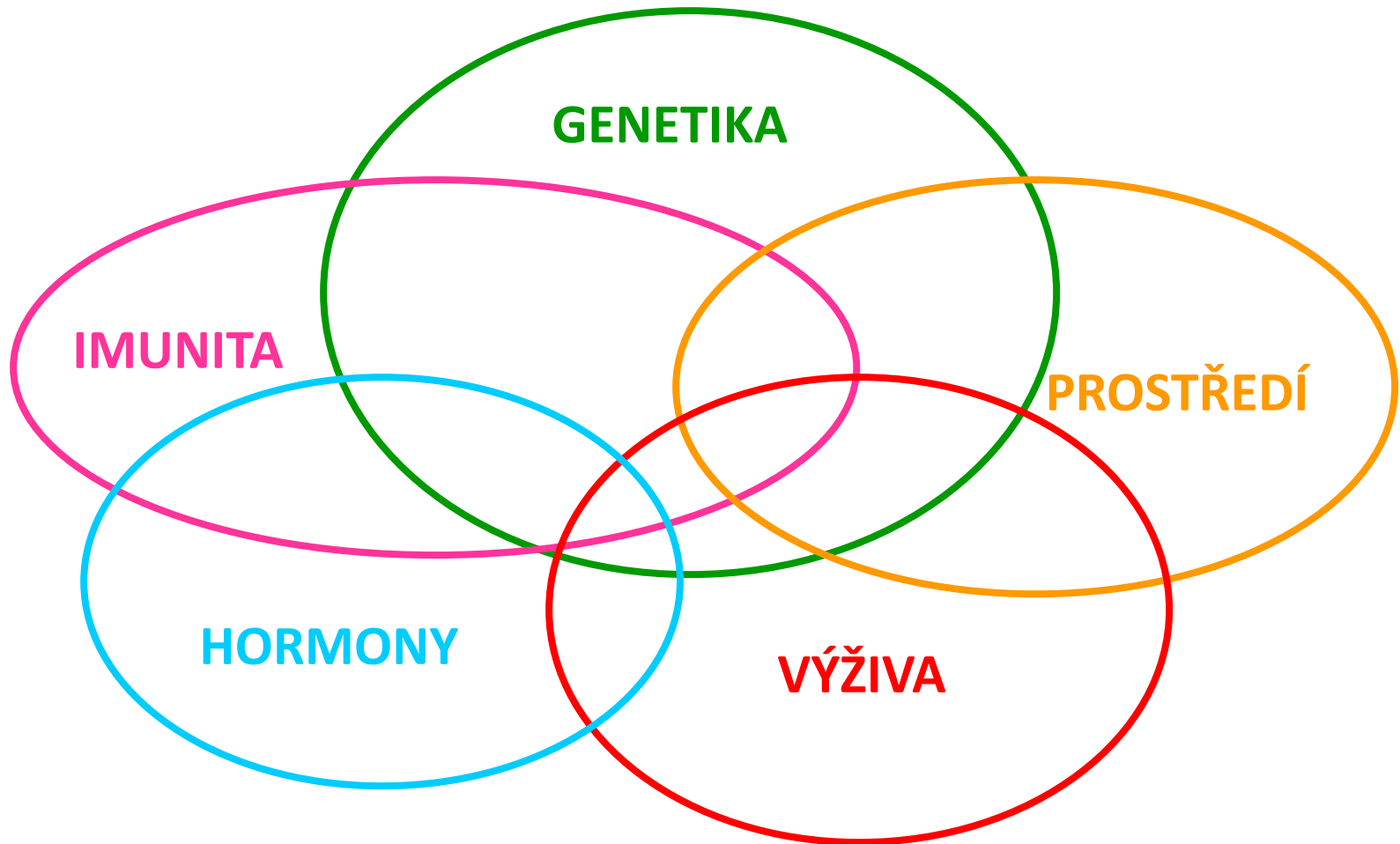
# Přenos informací v imunitním systému

- 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



# Kombinace faktorů podmiňujících vznik autoimunitních chorob



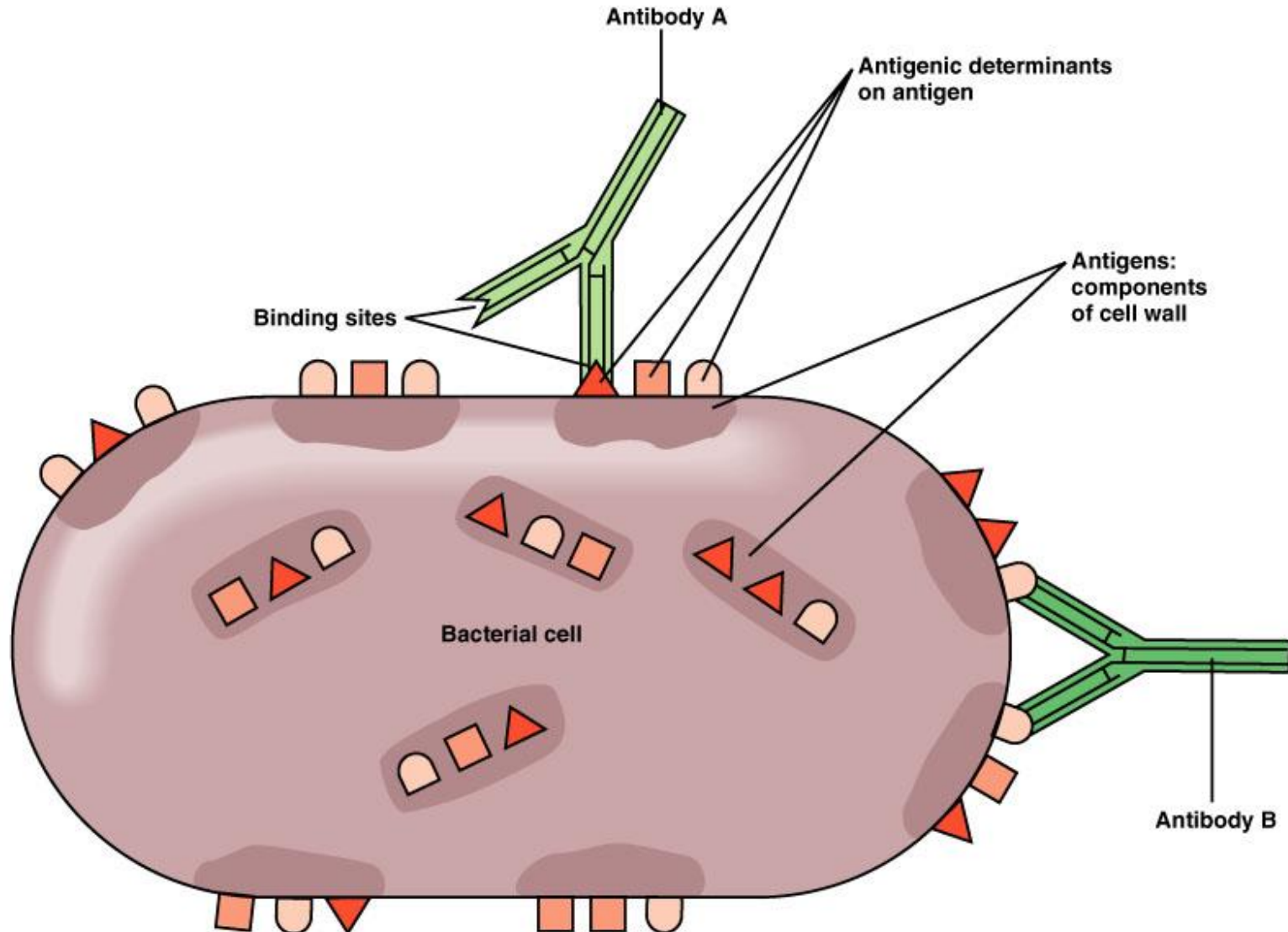


# Imunitní systém - základní pojmy

# 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



# Imnunogennost

- 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

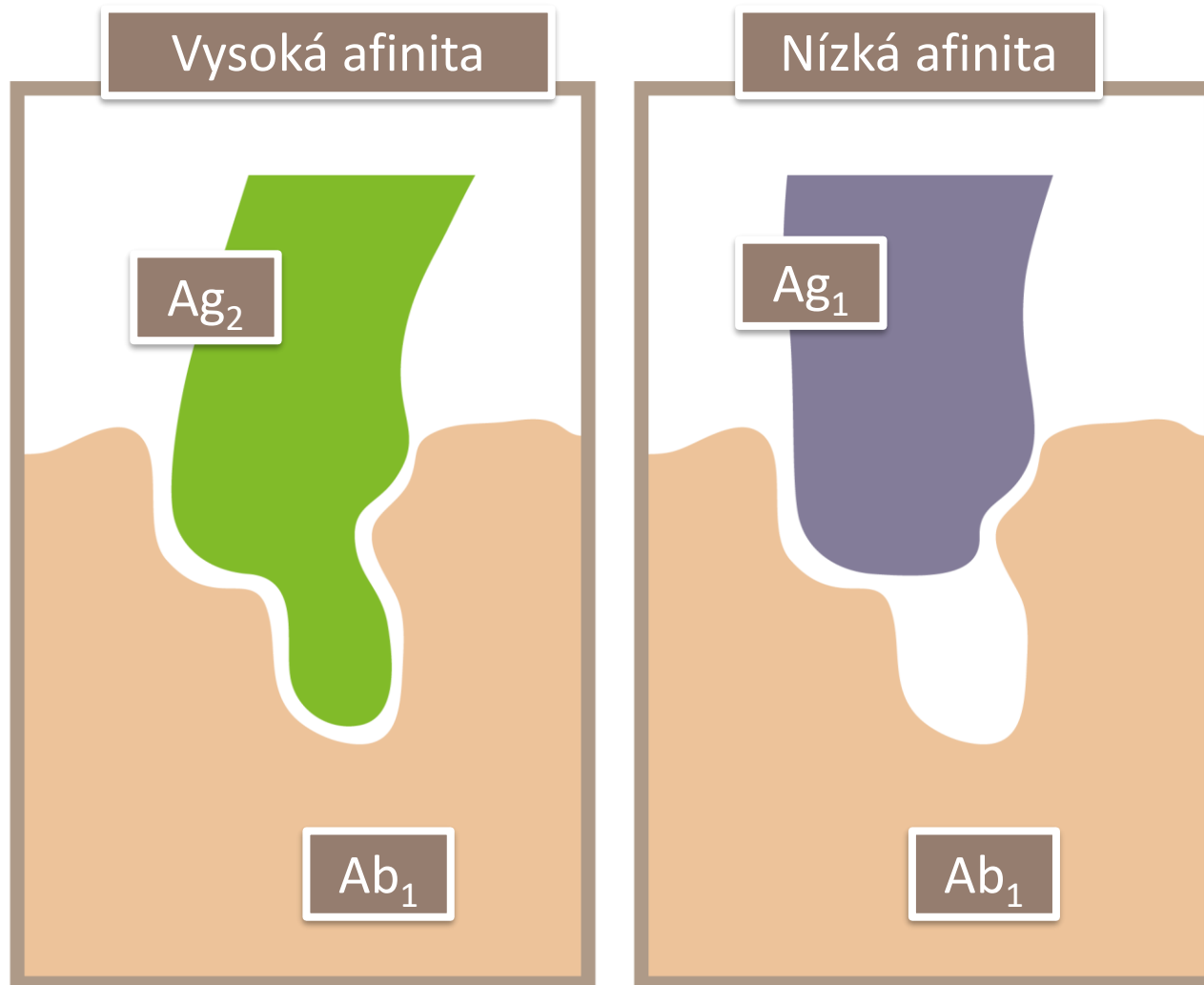
# Chemické složení antigenů

- Proteiny – obvykle výborné imunogeny.
- Polysacharidy- jsou dobrými imunogeny zejména jako součást glykoproteinů.
- Nukleové kyseliny- špatná imunogenicitá, 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, tymus
  - Lymfatické uzliny a slezina
  - Imunitní systém sliznic
  - Kožní imunitní systém
  - Lymfatický cévní systém

# Lymfatické orgány

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

# IMUNITA

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

---

*Adaptivní = vzniklý adaptací*

# 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



# 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

<b>TABLE 4–2 Examples of PAMPs and DAMPs</b>		
<b>Pathogen-Associated Molecular Patterns</b>		<b>Microbe Type</b>
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
<b>Damage-Associated Molecular Patterns</b>		
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

# 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  $\alpha, \beta, \gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-6, chemokiny)

# Molekuly buněčných interakcí

## Cytokiny

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

Chemokiny (C, CC, CXC, CX3C)

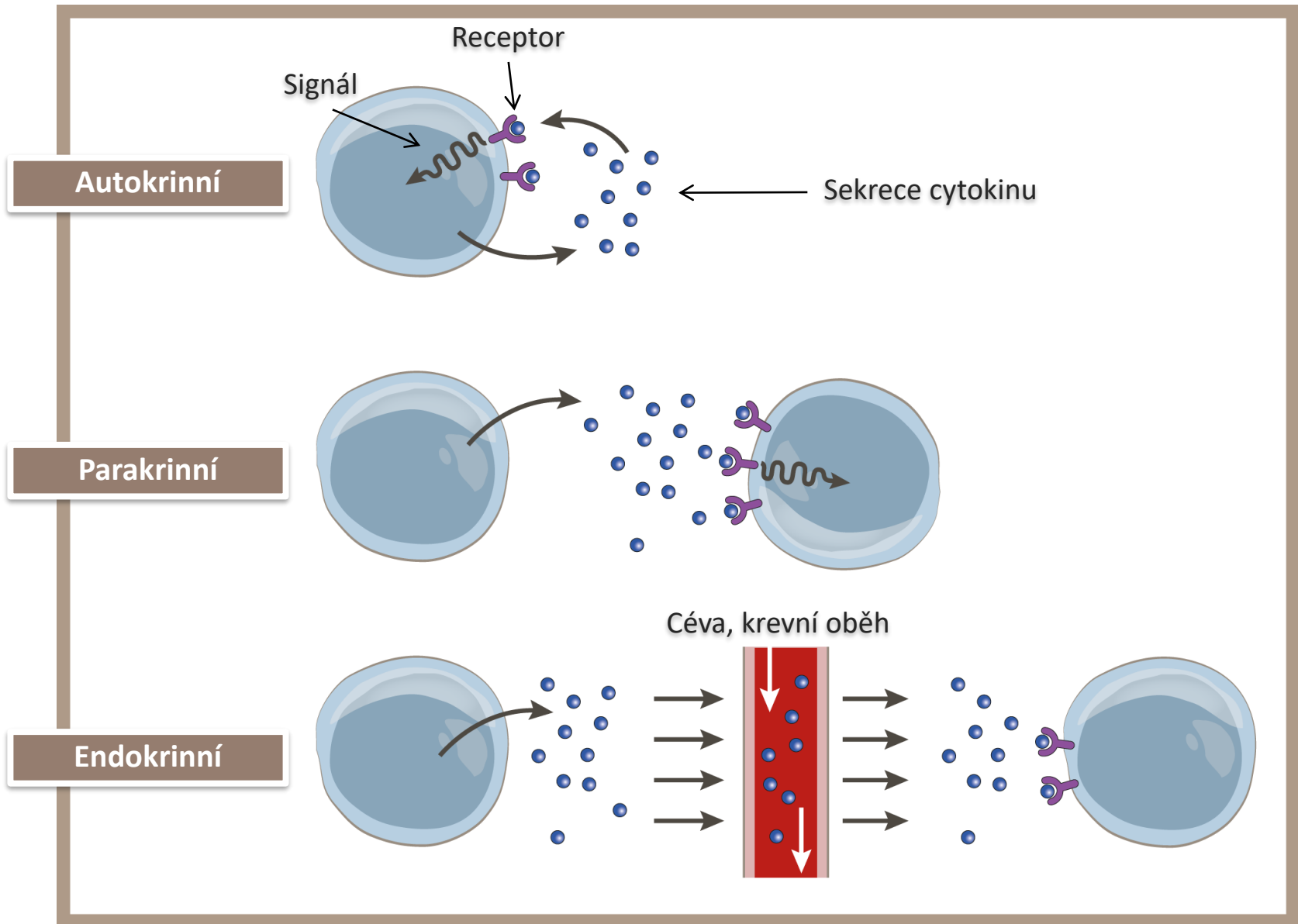
Adhezivní molekuly: integriny, selektiny, adresiny

# 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, endokrinní



# 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

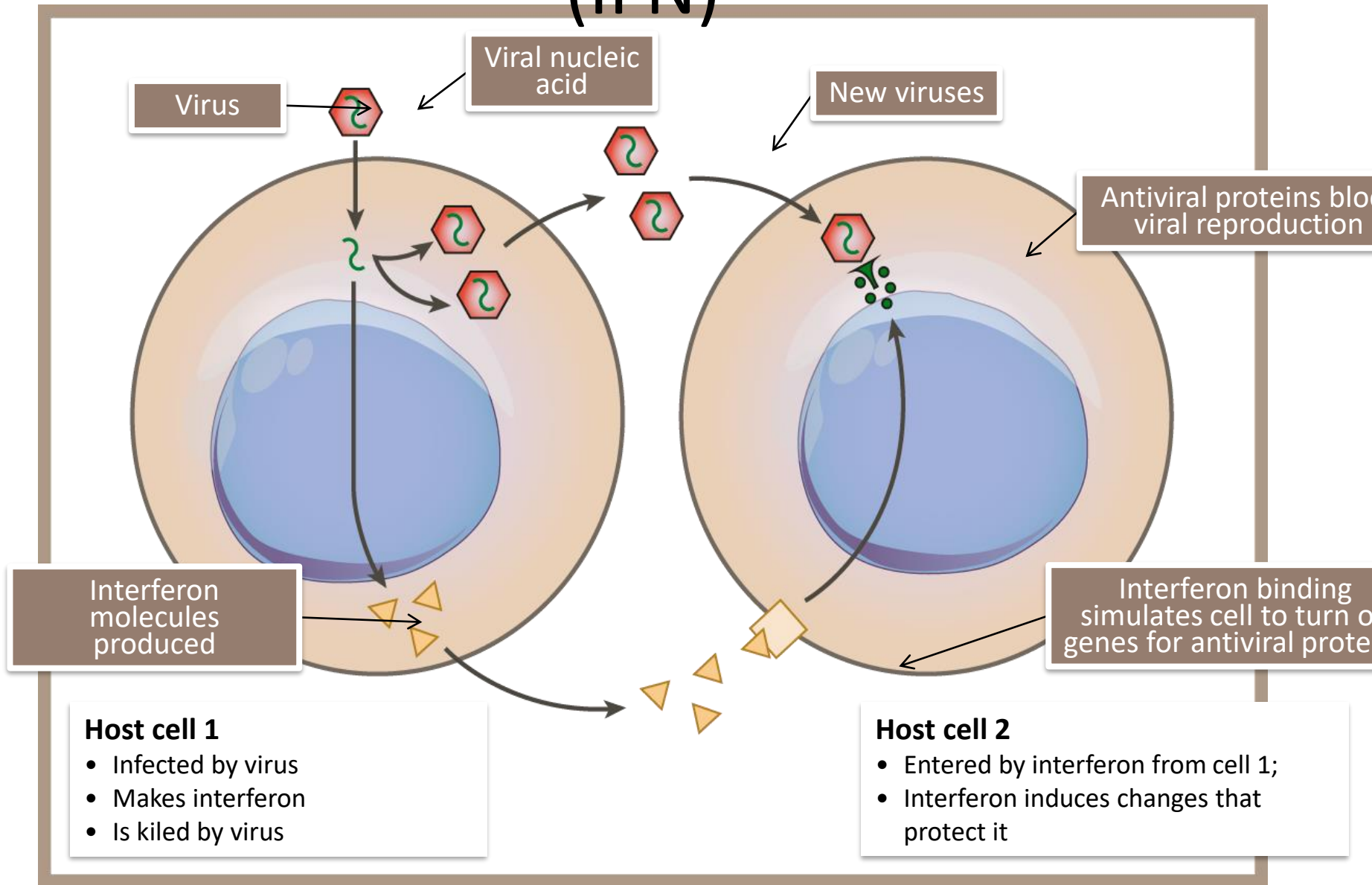
# Funkce cytokinů

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

# Interferony

- Typ I: IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN  $\gamma$ : 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- $\alpha$ )
  - Imunodeficiency (defekt produkce IFN $\gamma$ , IL-12)
- Ale lze je využít i terapeuticky
  - protinádorová léčba (IL-2, IFN- $\alpha$ )
  - Léčba sklerózy multiplex (IFN- $\beta$ )
  - Léčba některých imunodeficitů (IFN- $\gamma$ )

# Komplementový systému

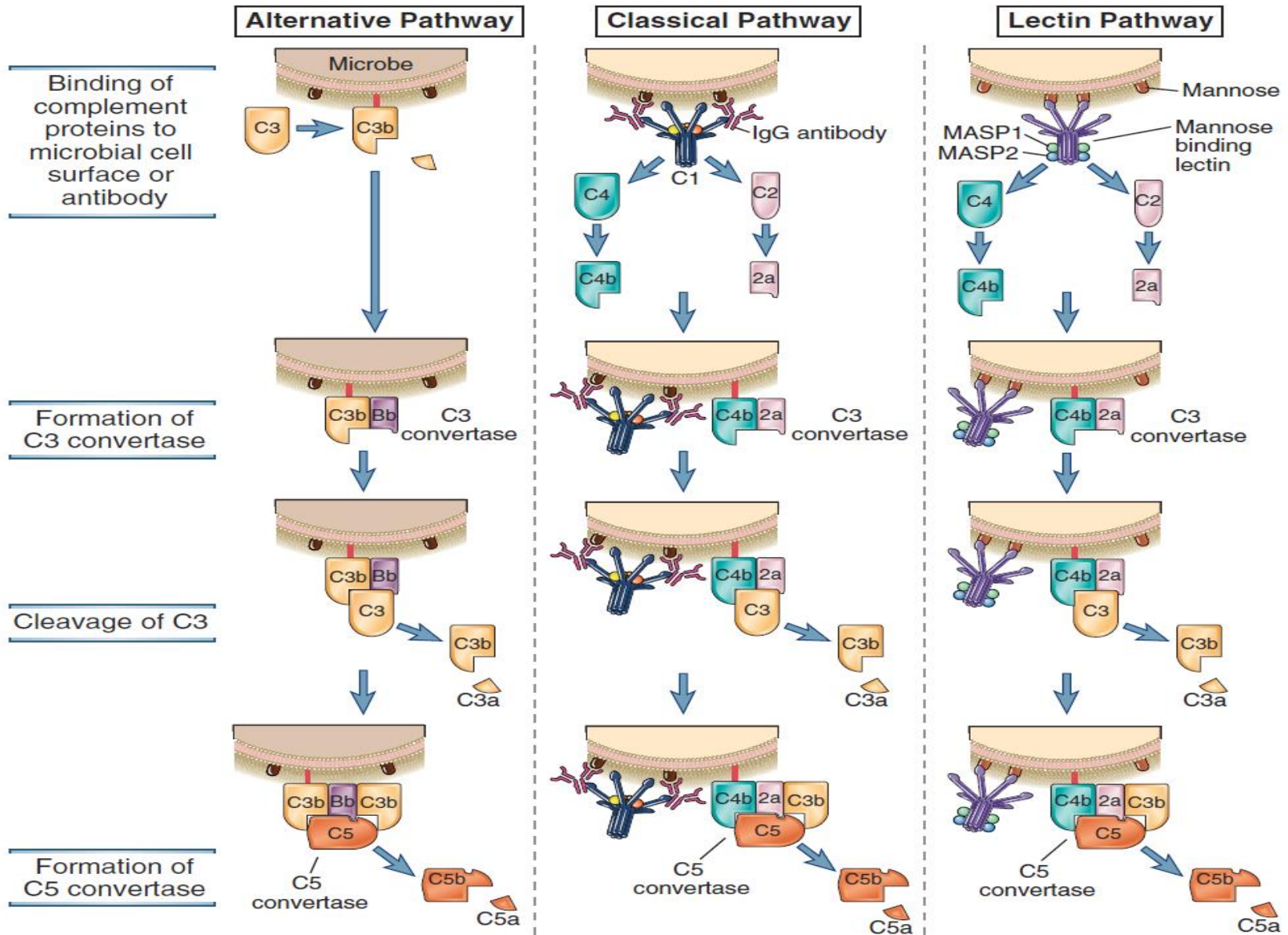
- Soustava asi 30 sérových a membránových proteinů, některé z nich jsou latentní enzymy
- Po zakotvení některých složek na povrchu buňky dochází ke štěpení navázaných složek a získání enzymatické aktivity - konvertázy
- Kaskádovitě štěpí další složky a posouvají reakci k vytvoření membranolytického komplexu
- 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)

# 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



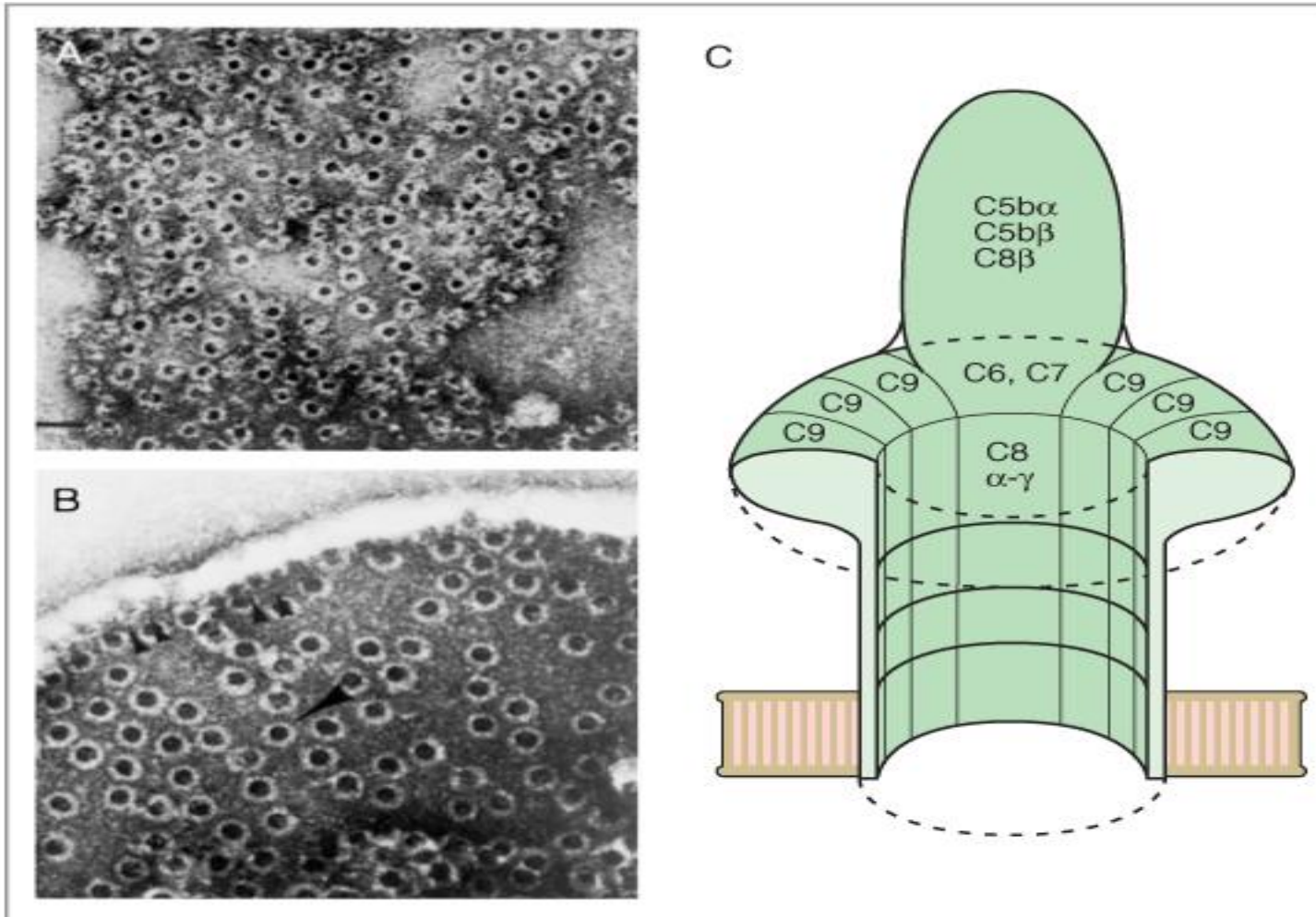
# Aktivace komplementového systému



# 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

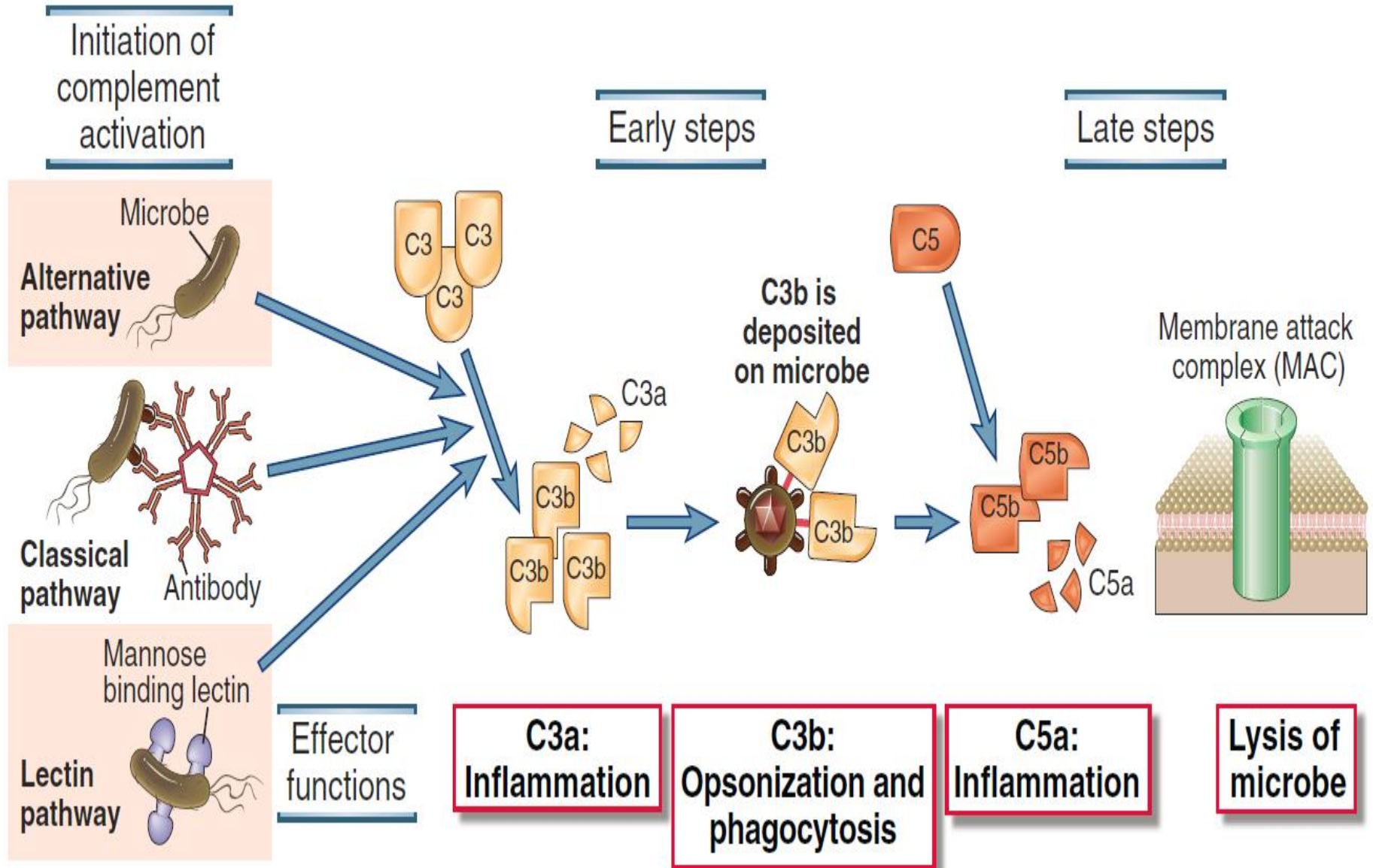
# Membranolytický komplex



# Komplementový systém - funkce

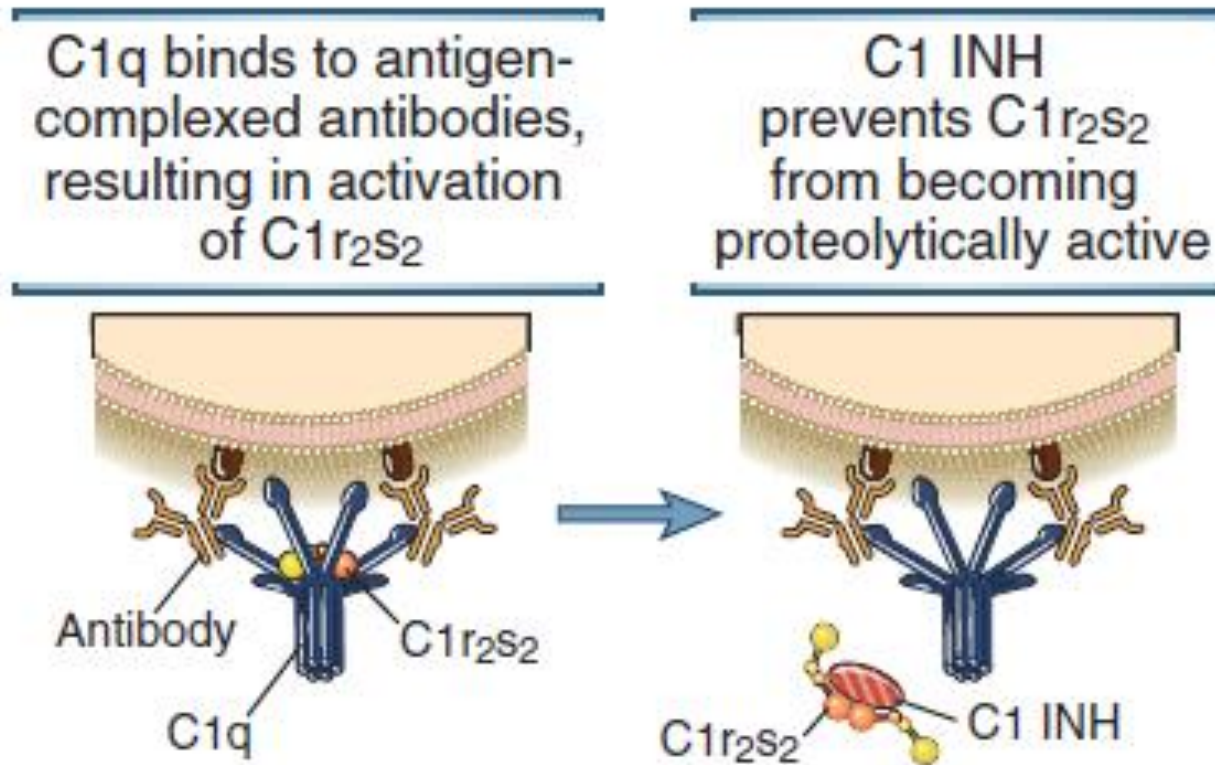
- Proteolytickým štěpením dochází k aktivaci komplementové kaskády – vznik molekul s různými biologickými účinky:
- Označení nebezpečných vzorů mikroorganismů - opsonizace (C3b, C4b)
- Chemotaxe (C3a, C5a, komplex C567)
- Tvorba anafylatoxinů (C3a, C4a, C5a)
- Osmotická lýza (komplex C5b-C9)

# Aktivace komplementového systému





# Funkce C1-INH



# 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.

# 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



# 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)

# 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.

# Vrozená imunita

## Celulární složky

Epitelové a endotelové buňky, erytrocyty, destičky

Mastocyty, eosinofily, basofily

**NK buňky** (natural killer cells)

**Profesionální fagocyty** (neutrofilní leukocyty – „mikrofágy“, mononukleární fagocyty – „makrofágy“)

**Dendritické buňky** (buňky prezentující antigeny)

# Celulární složky vrozené imunity



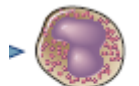
Erythrocyte

Neutralizace chemokinů, odstraňování komplexů Ag-Ab, zpomalení pohybu leukocytů v kapilárách zvyšují adhezi na endotel, krevní skupiny, Rh- faktor



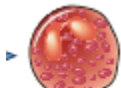
Platelet

Obsahují denzní tělíska (ADP, serotonin, histamin) a alfa granule (cytokinů, chemokinů, růst.faktorů) - modulace zánětové odpovědi



Basophil

Krátce žijící buňky, v cytoplasmě četná granula obsahující histamin, proteoglykany, interleukiny (IL-4, IL-13) – časná fáze zánětové reakce, Váží IgE – degranulace - rozvoj zánětu



Eosinophil

Krátce žijící buňky 10-20h – v periferní krvi, delší životnost v tkáních - sliznice dýchacího, trávicího a močopohlavního ústrojí; Receptory pro Ig, chemokiny, cytokiny složky komplementu... v cytoplasmě četná granula obsahující kationické proteiny (ECP), cytokiny (IL-3,IL-5, TNF-alfa...) chemokiny, úloha v časně fázi zánětu

# Mastocyty

Lokalizovány perivaskulárně a v blízkosti neuronů

Dlouhožijící buňky

Jsou aktivovány IgE a antigeny, imunokomplexy, cytokiny, anafylatoxiny, hormony, neurotransmitery

Sekretují řadu vasodilatačních a prozánětlivých mediátorů – preformovaných (histamin, kininy, proteasy) i nově syntetizovaných (leukotrieny, prostaglandiny, NO, cytokiny –zejm.  $\text{TNF}\alpha$ )

Důsledek – akumulace buněk přirozené imunity (neutrofily, eosinofily, monocyty-makrofágy a lymfocyty

Účast v reparačních procesech

**Jsou jednou z nejvýznamnějších součástí vrozených obranných imunitních mechanismů.**

# NK (Natural Killer) buňky

1. jsou morfologicky podobné lymfocytům ,nefagocytují, nemají adhezenční schopnosti

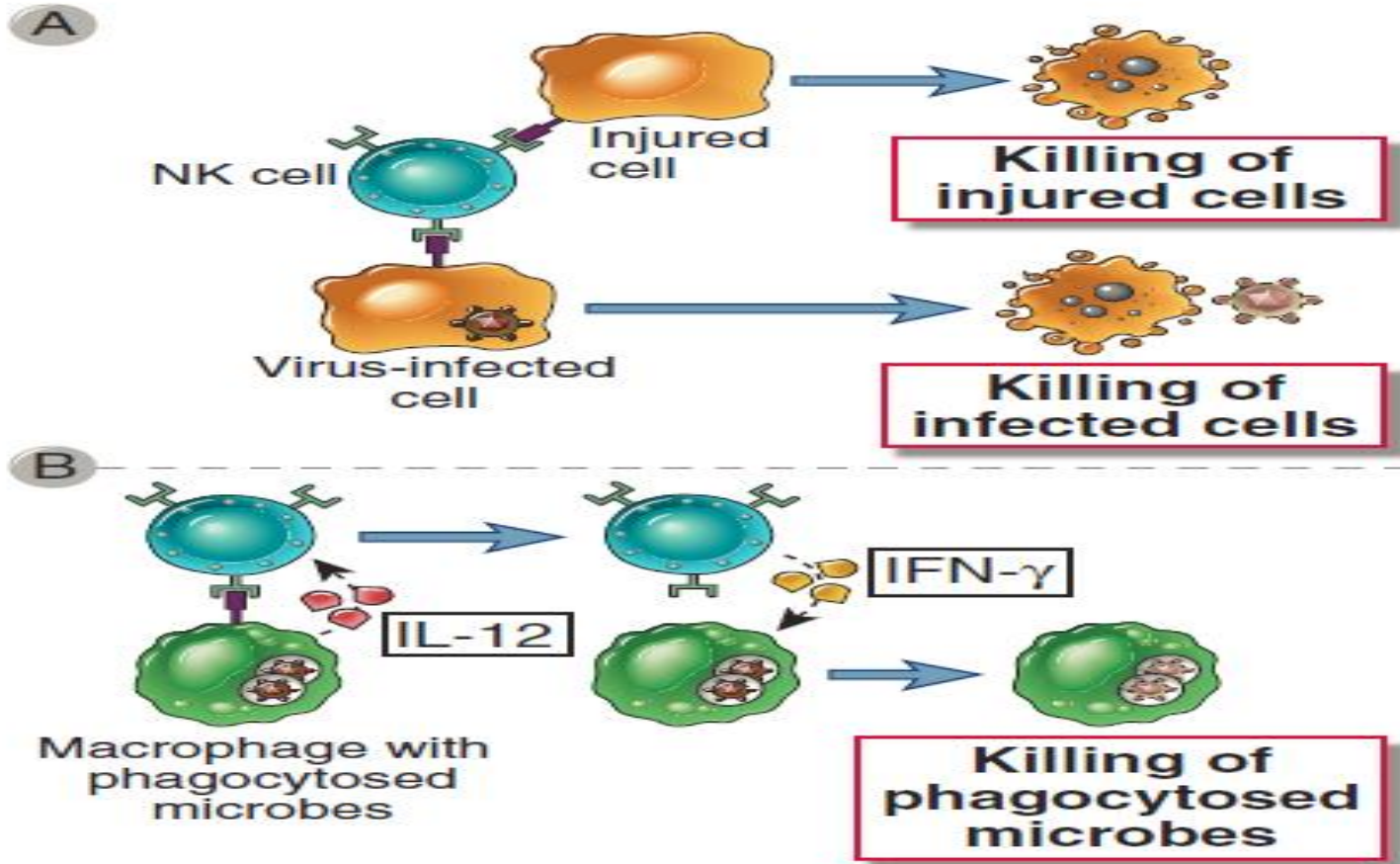
specializují se na zabíjení abnormálních vlastních buněk organismu nápadných nízkou expresí MHC molekul (např. infikovaných viry, intracelulárními bakteriemi, nádorové buňky)

cytotoxické nástroje NK buněk – perforin a granzym – podobně jako u CD8+ cytotoxických buněk

jejich cytotoxická aktivita je jednak přirozená, jednak může být zprostředkována protilátkami vázanými na FcR III (CD16), ADCC

ovlivňují vrozenou i adaptivní imunitu svými cytokiny, především IFN $\gamma$  a TNF $\alpha$

# Funkce NK buněk



# Buňky NK

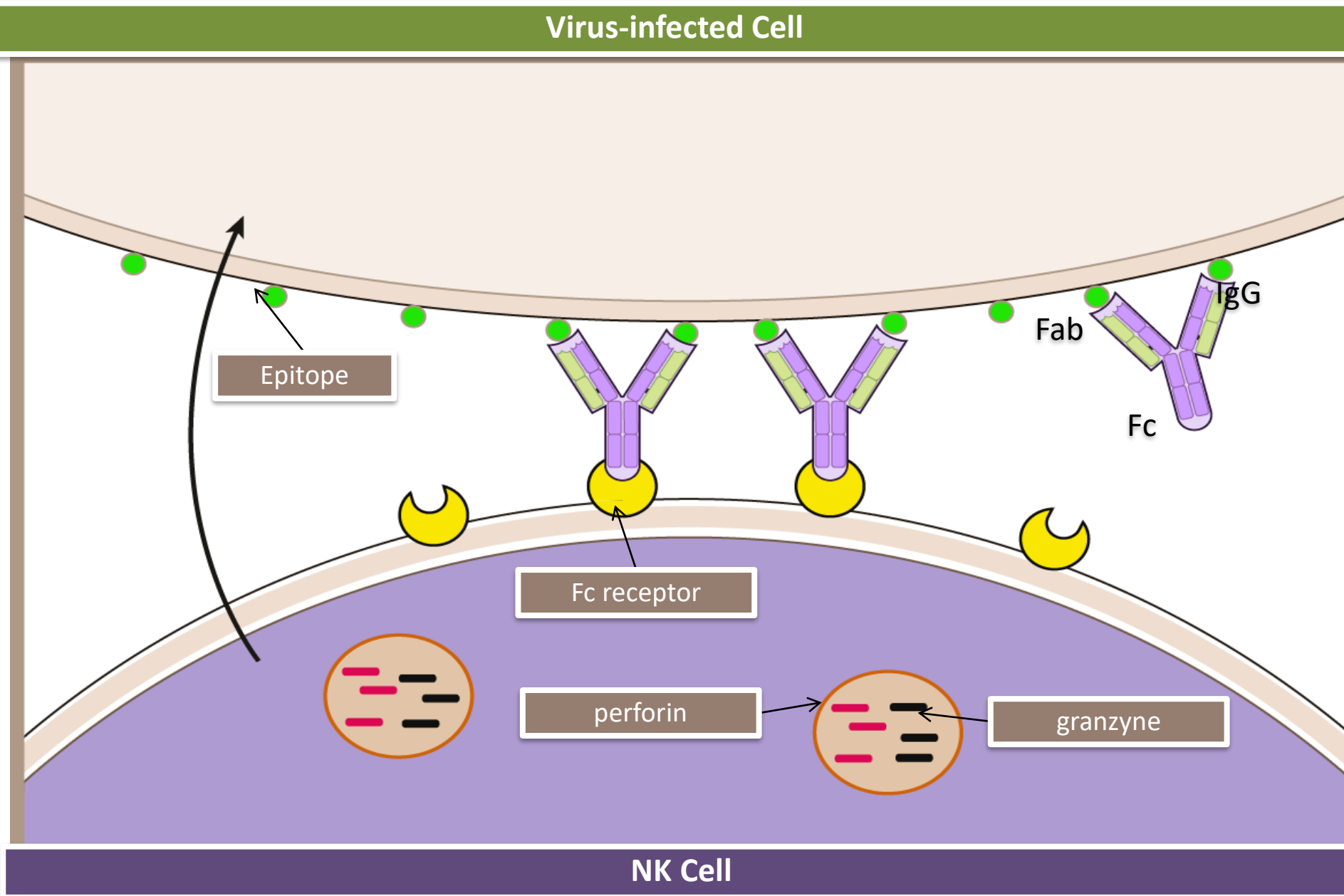
Aktivace NK-buněk je regulována souhrou signálů, které vycházejí z aktivačních a inhibičních receptorů.

- Inhibiční receptory (KIR) se váží na molekuly MHC I, které jsou přítomny na většině zdravých buněk.
- Aktivační receptory (KAR) poznávají heterogenní skupinu ligandů, které se objeví na buňkách v důsledku stresu, maligní konverse, virové infekce.

Řada genů, které ovlivňují funkci NK, jsou shluknuty na chromosomu 12 („natural killer gene complex – NKC“)



# Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)



# PROFESIONÁLNÍ FAGOCYTY

Polymorfonukleární leukocyty  
(neutrofilní granulocyty)

„mikrofágy“ (I. Mečnikov, 1845-1916)

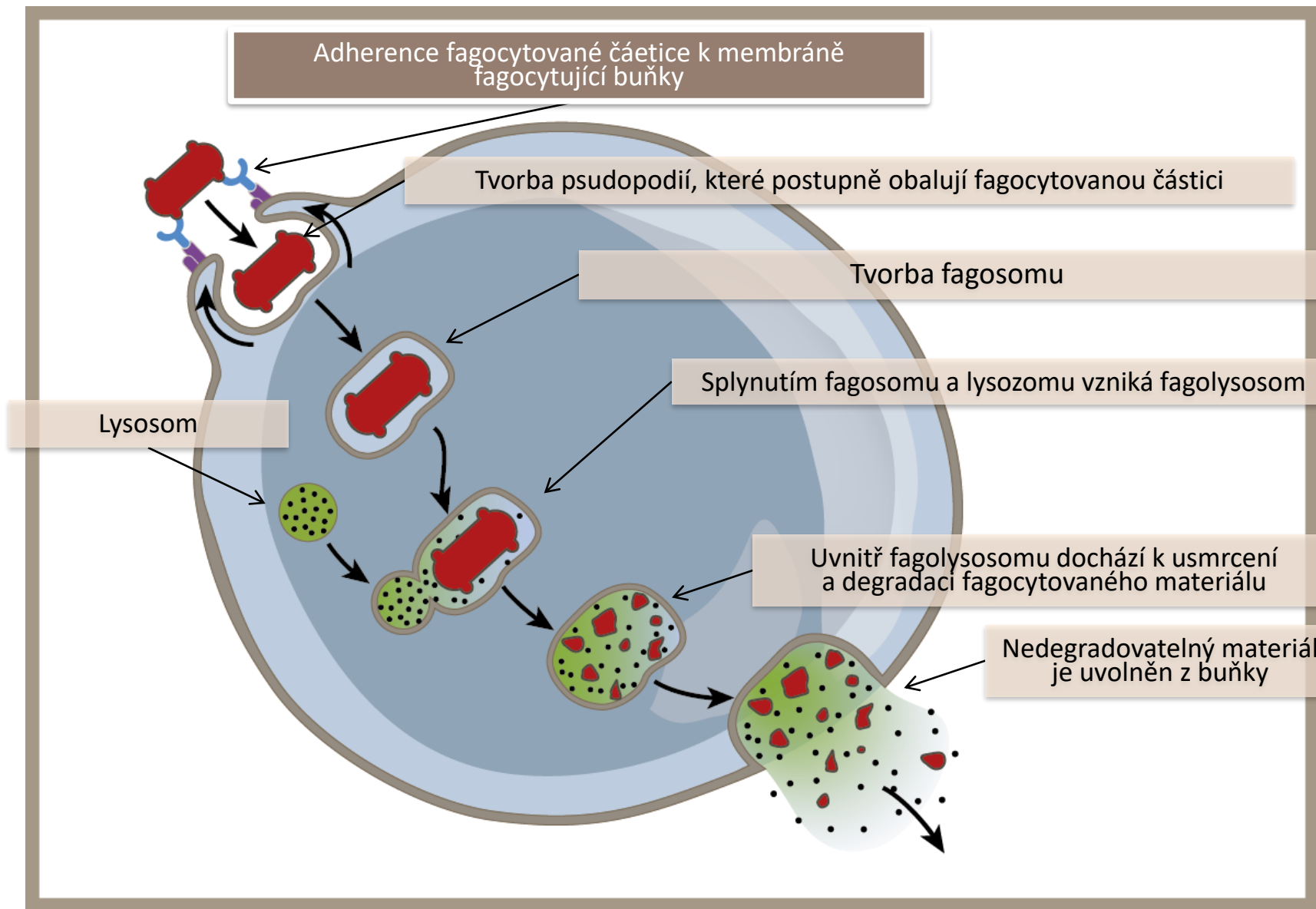
Mononukleární fagocyty  
(v krvi i ve tkáních)

„makrofágy“ (I. Mečnikov)

# Fagocytóza

- Neutrofilní granulocyty a eosinofilní granulocyty
- Monocyty a makrofágy
- Fyziologická funkce:
  - » 1. pohlcení - ingesce
  - » 2. nitrobuněčné zabití - cidie
  - » 3. odstranění - eliminace
- Antimikrobiální systémy:
  - » 1. závislý na kyslíku
  - » 2. nezávislý na kyslíku

# Fagocytóza



# Zabíjecí mechanismy fagocytujících buněk

## 1. závislý na kyslíku

Reaktivní metabolity kyslíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HOCl}^-$ , hydroxylový radikál, superoxidový aniont, singletový kyslík( $\text{O}_2$ ))

Reaktivní dusíkové metabolity ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ )

Hydrolázy: proteázy, lipázy, DNAsy, RNAsy

## 2. nezávislý na kyslíku

Nízké pH

Lysozym

Lactoferin

Defenziny – antimikrobiální polypeptidy

# Indikace k vyšetření fagocytárních schopností granulocytů

- Především opakované hluboké abscesy, hnisavé lymfadenitidy, případně i první epizoda abscesu v neobvyklé lokalizaci (jaterní absces). Obtíže jsou vrozené, tj. objevují se obvykle od časného věku.
- Výskyt solitárních, granulomů v časném věku.
- Poruchy odhojování pupečníku spojené s poruchou hojení ran a výraznou leukocytózou (LAD syndrom).

# Možnosti vyšetření fagocytárních funkcí

Chemotaxe: vyšetření chemotaxe pod agarózou

Ingesce: ingesce metakrylátových partikulí

Tvorba reaktivních metabolitů kyslíku:

NBT test (nitro-blue-tetrazolium test),  
chemiluminiscence, redukce tetraarhodamidu –  
cytometrické stanovení

Vyšetření exprese  $\beta$ 2-integrinů

Komplexní vyšetření: mikrobicidie

# Deficit leukocytárních integrinů (LAD-I)

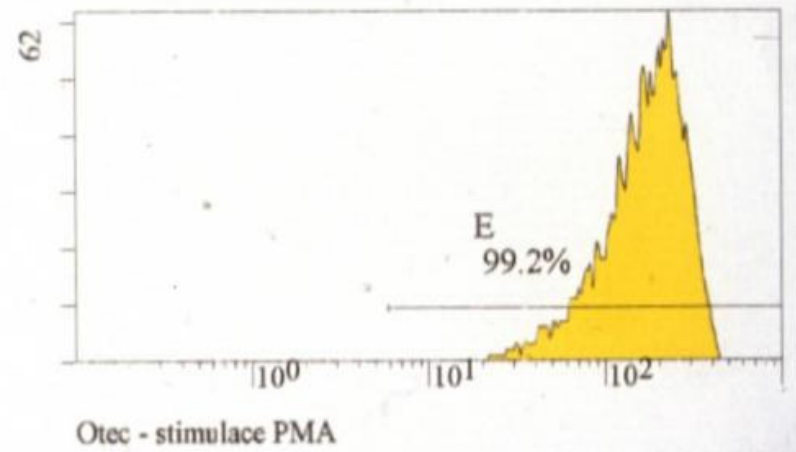
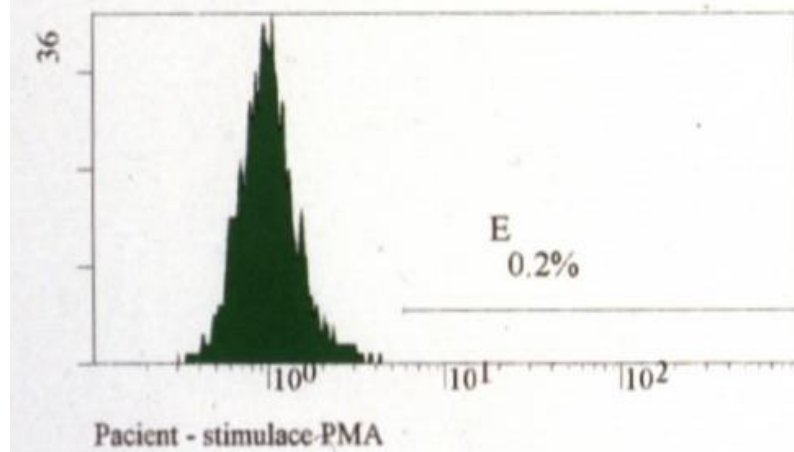
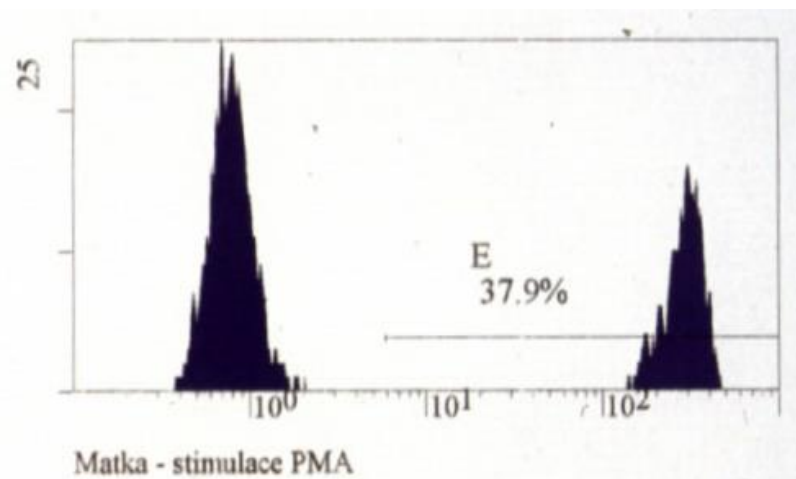
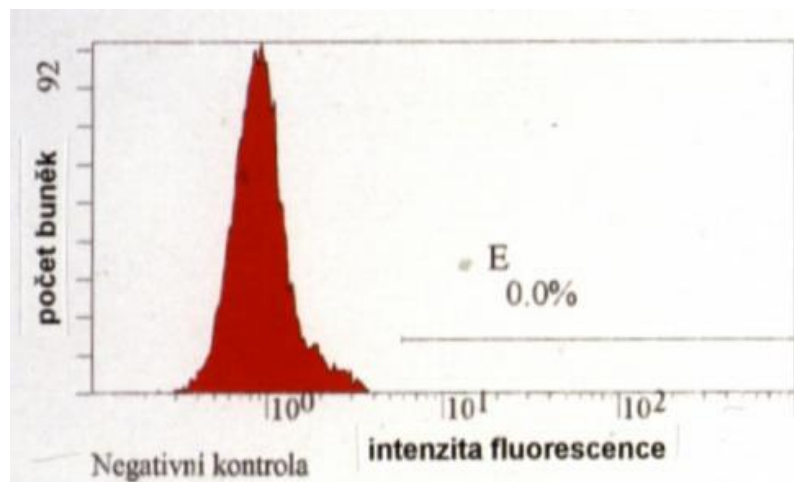
- Příčinou syndromu je porucha syntézy CD18, nevytváří se komplex CD11/CD18 – integriny nutné k přechodu cév do místa zánětu.
- Opožděné odhojování pupečníku s omfalitidou.
- Abscesy s malou tvorbou hnisu.
- Často postižena periproktální oblast, objevují se gingivitidy, lymfadenitidy, kožní infekce.
- Porucha hojení ran.
- V krvi výrazná leukocytóza i mimo akutní infekci.



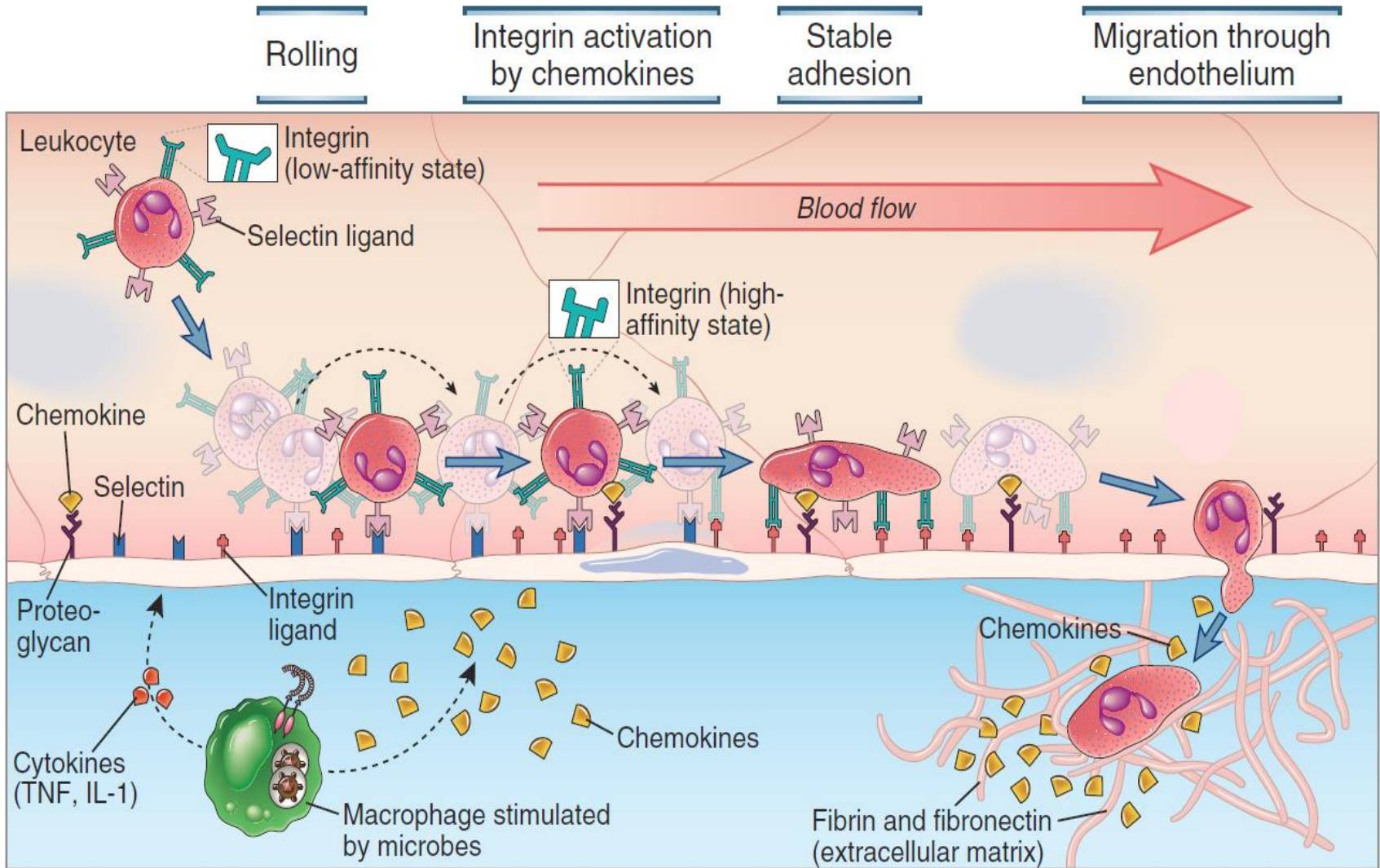
# Chronická granulomatózní choroba

- Opakované abscesy nejčastěji postihující játra, periproktální oblast, plíce, objevují se hnisavé lymfadenitidy, osteomyelitidy.
- Granulomy mohou působit útlak, například žlučovýchodů.
- Většinou poměrně časný nástup obtíží, první příznaky se však vzácně mohou objevit i v dospělosti.
- Příčinou je **porucha tvorby reaktivních metabolitů kyslíku.**

# Chronic Granulomatous Disease (X-linked)



# Cesta leukocytů do místa zánětu



# Zánět

- fylogeneticky stará a monotónní obranná reakce
- efektorový mechanismus nejen vrozené , ale i adaptivní imunity
- rozvoj zánětu:
  - rozpoznání nebezpečného podnětu
  - vyhodnocení charakterů podnětu a rizika
  - vylití granul, transkripce genů, ..
- každý zánět má imunopatologickou složku

# **Zánět- komplexní obranná reakce systému vrozené imunity**

- na infekci bakteriální, virovou, parazitární,
- na poškození tkání fyzikálními a chemickými faktory
- na efektorové stadium adaptivní imunitní reakce

**Směřuje k odstranění škodliviny a k obnově  
poškozených struktur a funkcí**

# Zánět

- rychlá odpověď organismu na poškození tkání, (neimunologický podnět)
- nebo infekci (imunologický podnět)
- vede k lokalizaci onemocnění
- Eliminace případné infekce
- zahojení
- Reakce organismu může být místní nebo celková – závisí na rozsahu poškození a délce trvání

# Dva druhy zánětu

- Akutní zánět – fyziologický proces:
  - Odezní bez důsledků, dochází ke zhojení poškozené tkáně
- Chronický zánět – patologická reakce
  - Patologický, dochází k destrukci tkáně, nahrazování vazivem a vede k trvalému poškození

# Průběh zánětlivé reakce

- Fagocyty a tkáňové žírné buňky – uvolnění obsahu granulí do okolí
- Látky uvolněné z poškozených buněk –
- **Důsledek** - zvýšení permeability cév – tzn. prostup plazmatické tekutiny do extravaskulárního prostoru a vzniká otok



# Klasické známky zánětu

- Bolest
- Zarudnutí
- Otok
- Horečka

# Zánět - průběh

- Zvýšení adhezivity endotelií expresí adhezivních molekul – zachycení fagocytů a lymfocytů – jejich průnik do tkáně
- Aktivace koagulačního, fibrinolytického, komplementového a kininového systému
- Ovlivnění místních nervových zakončení (bolest)
- Změny regulace teploty (některé mediátory působí jako pyrogeny)

# Vliv prozánětlivých cytokinů

- Uplatňuje se zejména IL-1, IL-6 a TNF- $\alpha$ .
- Ovlivněním hypotalamického centra termoregulace se zvyšuje tělesná teplota
  - Aktivátor metabolických pochodů v buňkách IS: indukce exprese heat shock protein (HSP) (pomoc při skládání nativních nově syntetizovaných proteinů do správných konformací)
- Aktivace osy hypothalamus – hypofýza nadledinky – mobilizace tkáňového metabolismu
- Cytokiny se dostávají do oběhu – stimulace sérových proteinů tzv. “proteinů akutní fáze”.
- Klesá sérová hladina Fe a Zn.
- Objevuje se únavnost, ospalost, nechutenství.

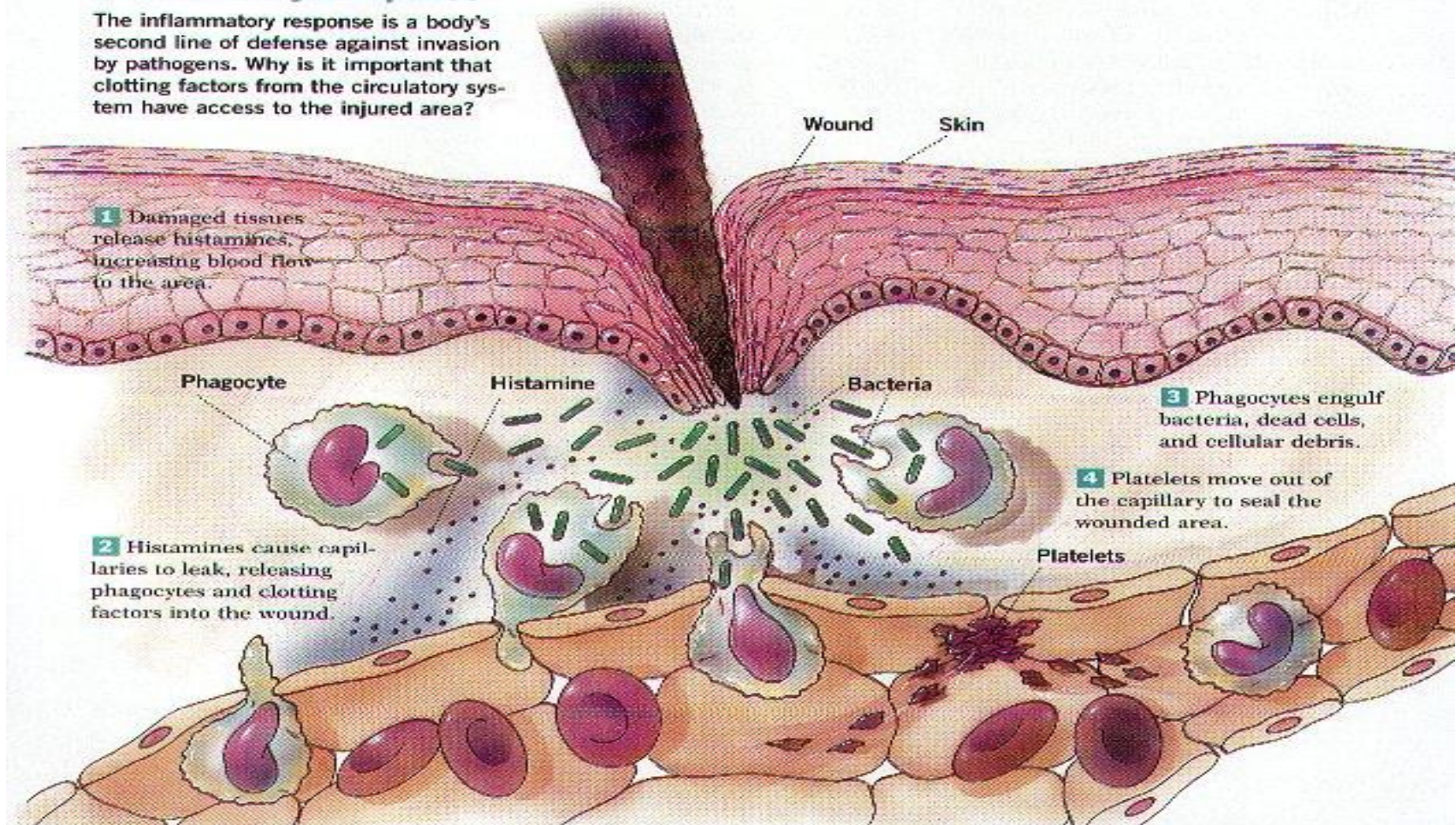
# Hlavní události v místě zánětu

- Hlavní roli hrají složky nespecifické imunity
  - Vznik vasoaktivních a chemotaktických látek, často produktů aktivace komplementového systému.
  - Zvýšený přítok krve do místa zánětu.
  - Příliv zánětotvorných buněk, zejména granulocytů a makrofágů.
  - Zvýšená cévní permeabilita vede k přechodu bílkovin do extravaskulárních prostorů.

# Iniciace zánětlivé odpovědi

## Steps of the Inflammatory Response

The inflammatory response is a body's second line of defense against invasion by pathogens. Why is it important that clotting factors from the circulatory system have access to the injured area?



# Laboratorní známky zánětu

- leukocytóza,
- zvýšená FW
- zvýšené hladiny reaktantů akutní fáze
- snížené hladiny železa a zinku v plazmě

# Proteiny akutní fáze

- Jejich hladina se zvyšuje v dob akutního zánětu
- Jsou produkovány hlavně játry pod vlivem IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$
- Nejznámější a diagnosticky nejčastěji využívaný: C-reaktivní protein (CRP)
- Další: součásti komplementového systému, alfa-1-antitrypsin, sérový amyloid A, fibrinogen...

# Proteiny akutní fáze

## Oponizace

- CRP – C-reaktivní protein
- SAP – sérový amyloid
- Složky komplementu C3, C4

CRP a SAP váží nukleoproteiny vzniklé při rozpadu tkání a napomáhají jejich odstraňování fagocytózou

## Zvýšená syntéza:

    sérových transportních proteinů: ceruloplazmin, feritin

    Antimikrobiláních proteinů – hepcidin

Snižuje se tvorba albuminu, prealbuminu, transferinu



# Mediátory zánětlivé odpovědi

- IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  – celkové zánětlivé příznaky
- IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-18 - lokální aktivace buněk imunitního systému
- IL-8, leukotrieny, prostagladiny, C5a- chemotaxe.
- Histamin, serotonin, metabolity kys. arachidonové - vazodilace, ovlivnění permeability.

# Monitorování akutního zánětlivého procesu

Tělesná teplota

Sedimentace erytrocytů (FW)

Počet leukocytů v krvi

Změny spektra sérových bílkovin

v elektroforéze (pokles albuminu, vzestup  $\alpha 1$  a  $\alpha 2$  globulinů)

Sledování hladin proteinů “akutní fáze”

# Prezentace Ag

- Antigeny jsou molekuly, které vyvolají imunitní odpověď.
- Antigeny jsou většinou proteiny či glykoproteiny, nebo polysacharidy.
- Antigeny pocházející z vnějšího prostředí se do organismu dostanou přes gastrointestinální trakt, respirační trakt, kůži nebo arteficiálně např. injekčně.
- Antigeny vnitřní se nacházejí přímo v buňkách, může se jednat např. o proteiny kódované virovými geny nebo proteiny kódované mutovanými geny v nádorově změněných buňkách.

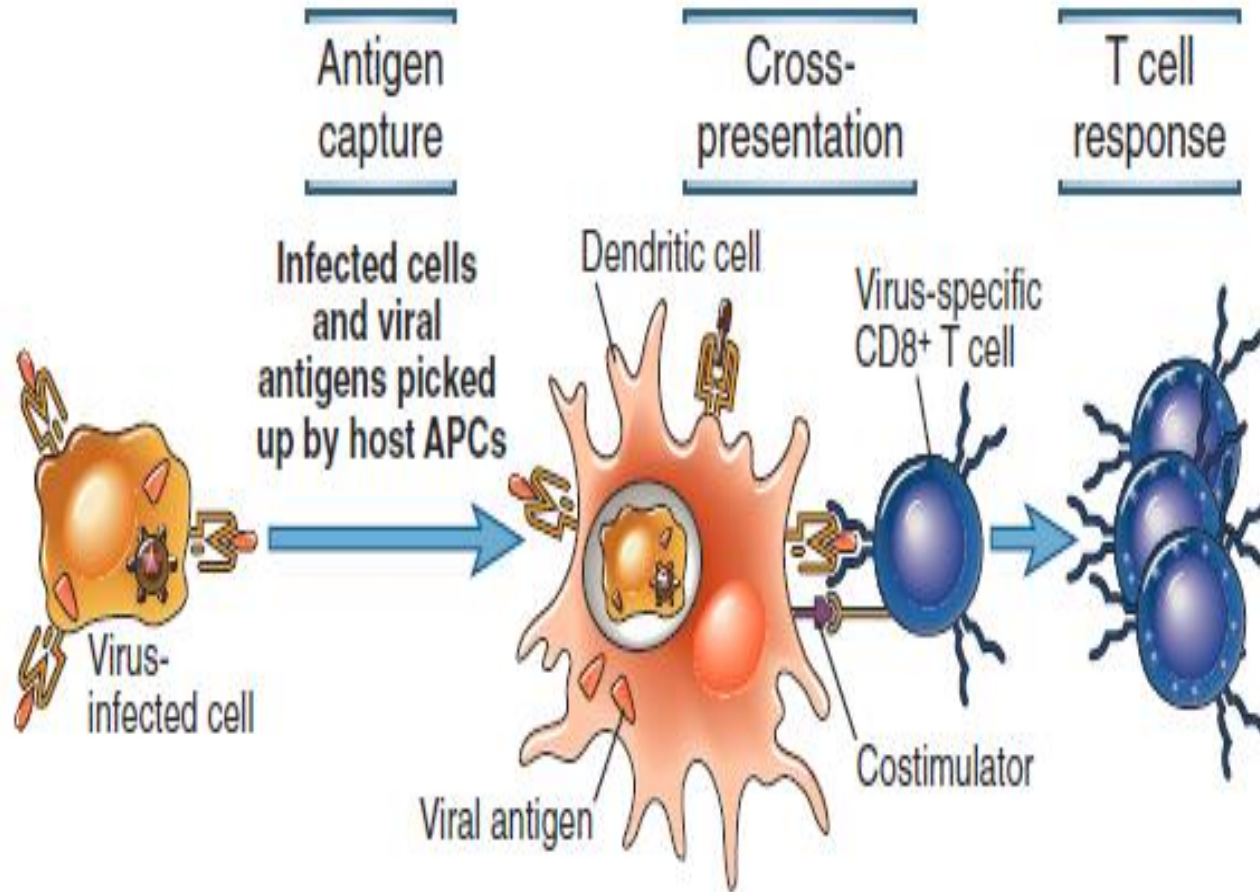
# Antigen prezentující buňky

- Konstitutivní:
  - Dendritické buňky
  - Monocyty, makrofágy
  - B-lymfocyty
- Inducibilní:
  - Vaskulární endotelové buňky
  - Epitelové a mezenchymální buňky

# Dendritické buňky

- Jsou mostem mezi přirozenou a adaptivní imunitou
- Presentace antigenů T lymfocytům – adaptivní imunitní reakce
- Zdroj kostimulačních signálů
- Podpora vrozené imunity (interakce s NK, NK-T, T-lymfocyty  $\gamma\delta$ )

# APC



# Adaptivní imunita: charakteristické rysy

## Specifičnost:

Přirozená imunita: Jsou rozeznávány struktury, které jsou stejně u řady cizorodých agens (PAMP)

*Adaptivní imunitní systém naproti tomu poznává a odlišuje různé epitopy antigenů (T-, B-)*

# Adaptivní imunita: specifičnost

Všechny fáze adaptivní imunitní reakce (poznání antigenu, aktivace lymfocytu, efektorové mechanismy) jsou zaměřeny na konkrétní antigenní determinantu (epitop)

Lymfocyt má genetickou informaci pro jeden „antigenní receptor“ zajišťující tvorbu tisíce identických kopií tohoto receptoru.



# Adaptivní imunita: charakteristické rysy

## Rozsah repertoáru:

*Adaptivní imunitní systém je schopen odlišit (TCR, BCR lymfocytů) více než  $10^{7-8}$  epitopů antigenů.*

- Schopnost poznat různé antigeny je takřka
- neomezená. Odhaduje se, že adaptivní imunitní systém dokáže odlišit cca  $10^{12-15}$  epitopů.
- Příčiny diverzity:
- Somatické rekombinace (somatické přeskupování genů).
- Mutační mechanismy.

# Vrozená imunita: charakteristické rysy

## Autoreaktivita:

*Adaptivní imunita se vytvořila k poznávání „cizích“, mikroorganismů, ale také vlastních molekul.*

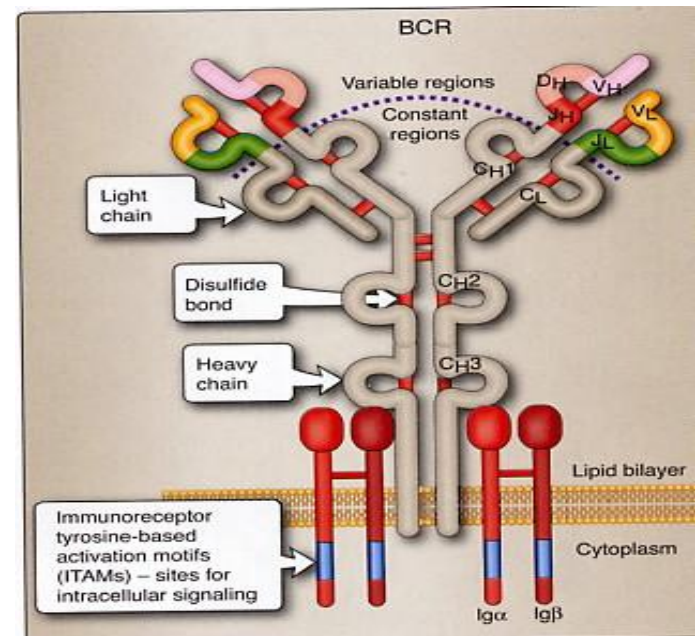
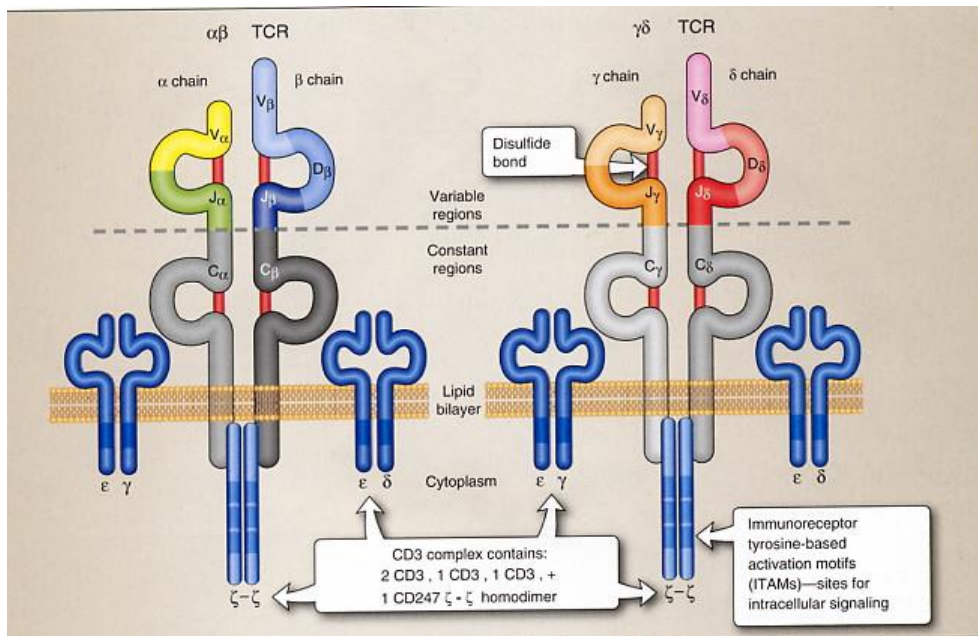
## Paměť:

*Vytvoření imunologické paměti je pro adaptivní imunitu příznačné – primární a sekundární reakce, „booster“.*

# Adaptivní imunita: charakteristické rysy

## Receptory:

*U adaptivní imunity receptory lymfocytů T a B vznikají somatickým přeskupováním genů.*



## Lymfocyty T a B jsou základními operačními jednotkami adaptivní imunity

- T-lymfocyty jsou zaměřeny na intracelulární antigeny
- T-lymfocyty ovlivňují další buňky především působením cytokinů
- B-lymfocyty na extracelulární antigeny
- B-lymfocyty produkují imunoglobuliny

# Vývoj lymfocytů v thymu

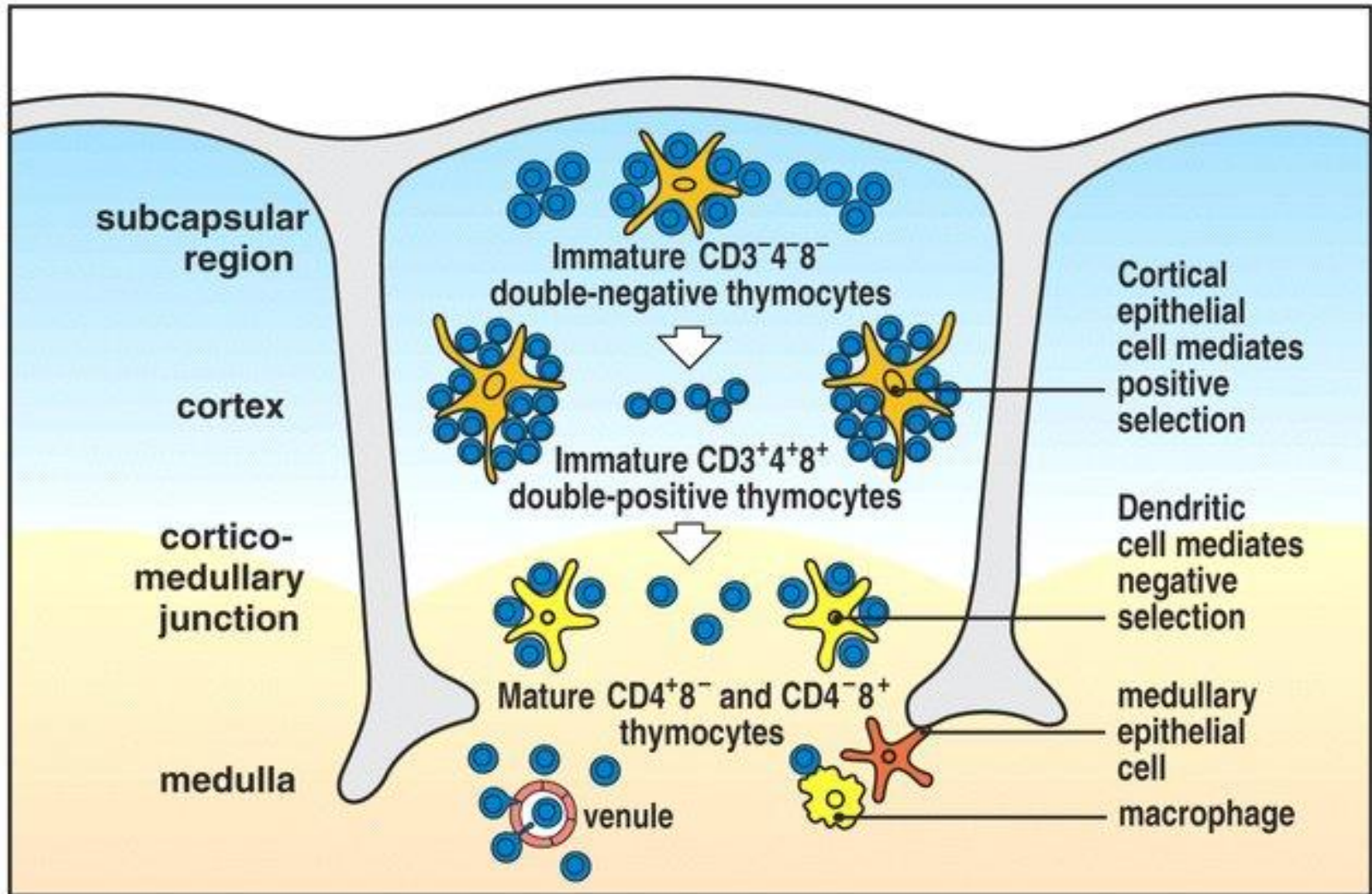
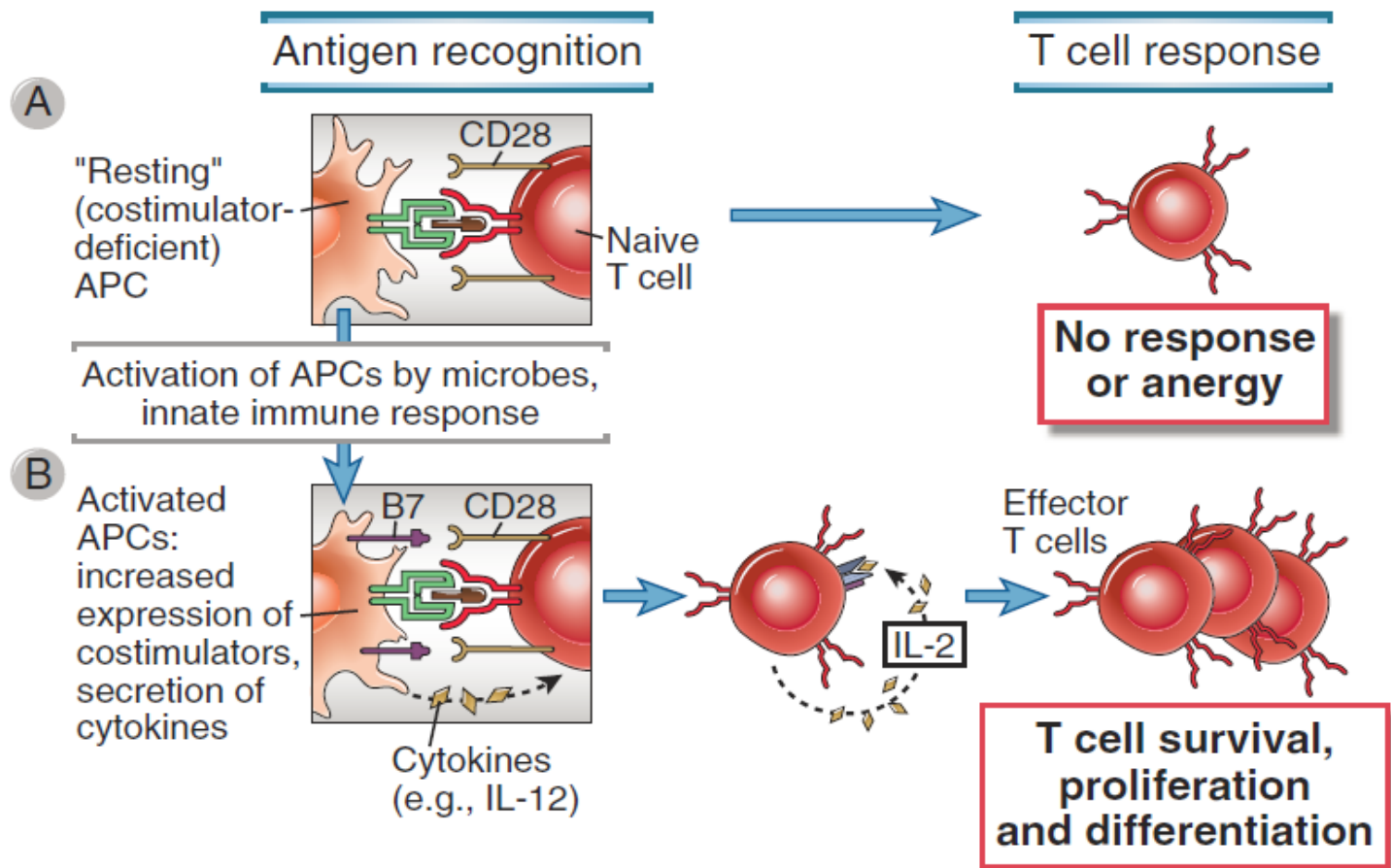


Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Kostimulační signály nutné pro aktivaci T lymfocytu



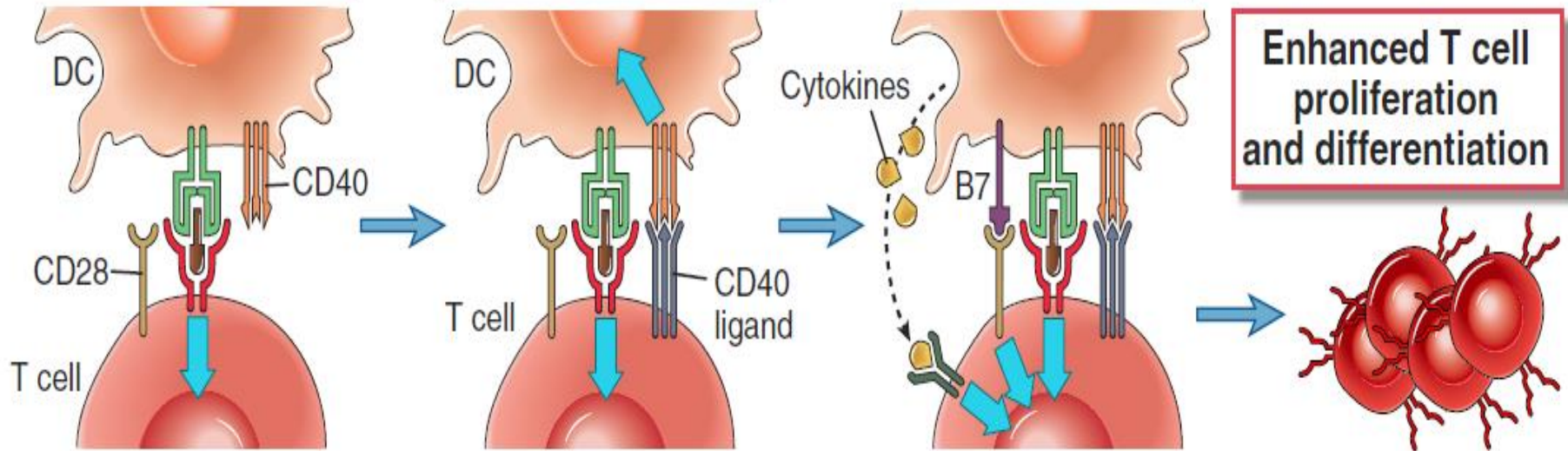


# Vazba CD40 – CD40L

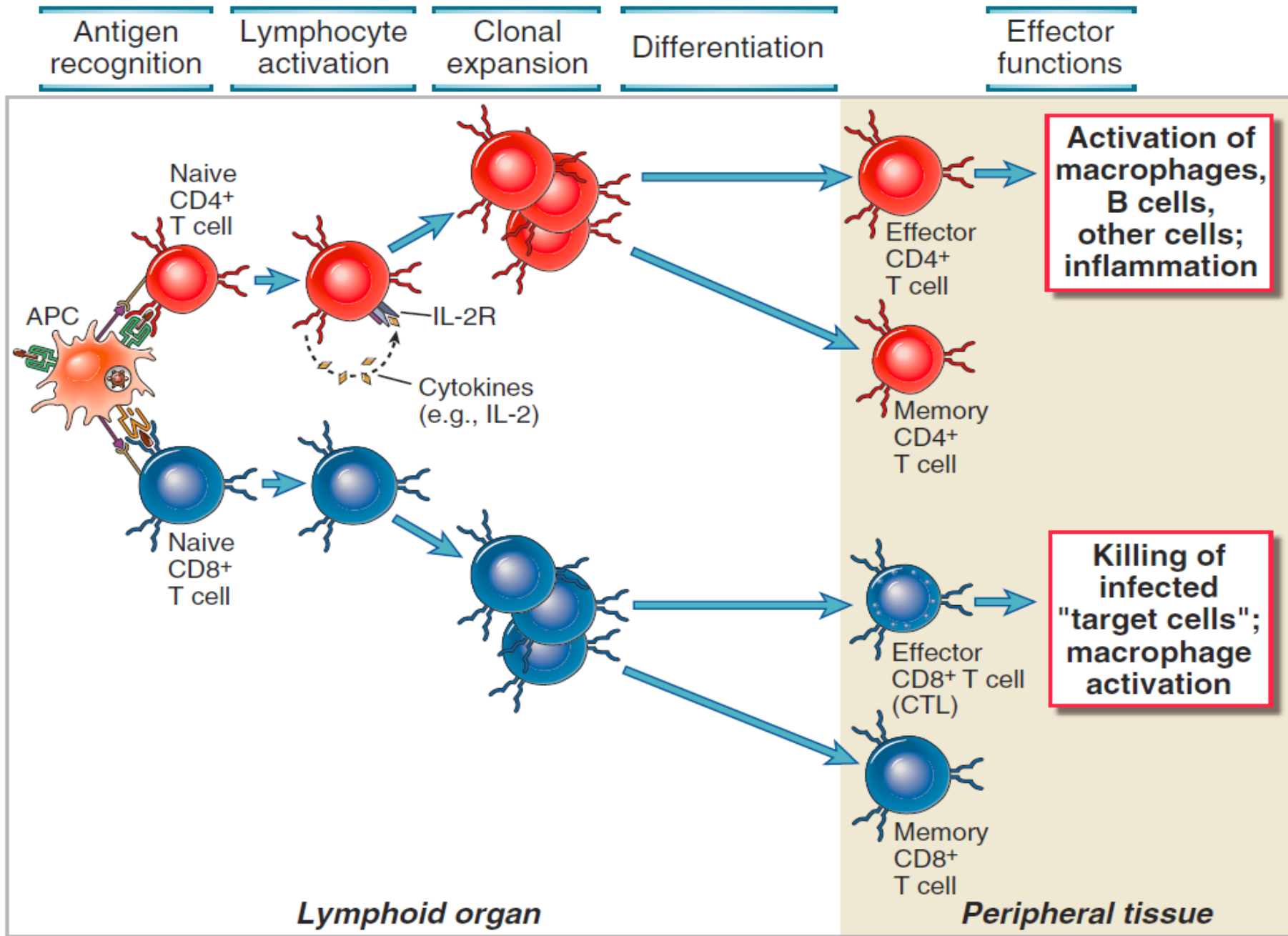
T cells recognize antigen (with or without B7 costimulators), causing expression of CD40L on T cells

CD40L binds to CD40 on DC; leads to DC expression of B7; secretion of cytokines

Activated DCs stimulate T cell proliferation and differentiation

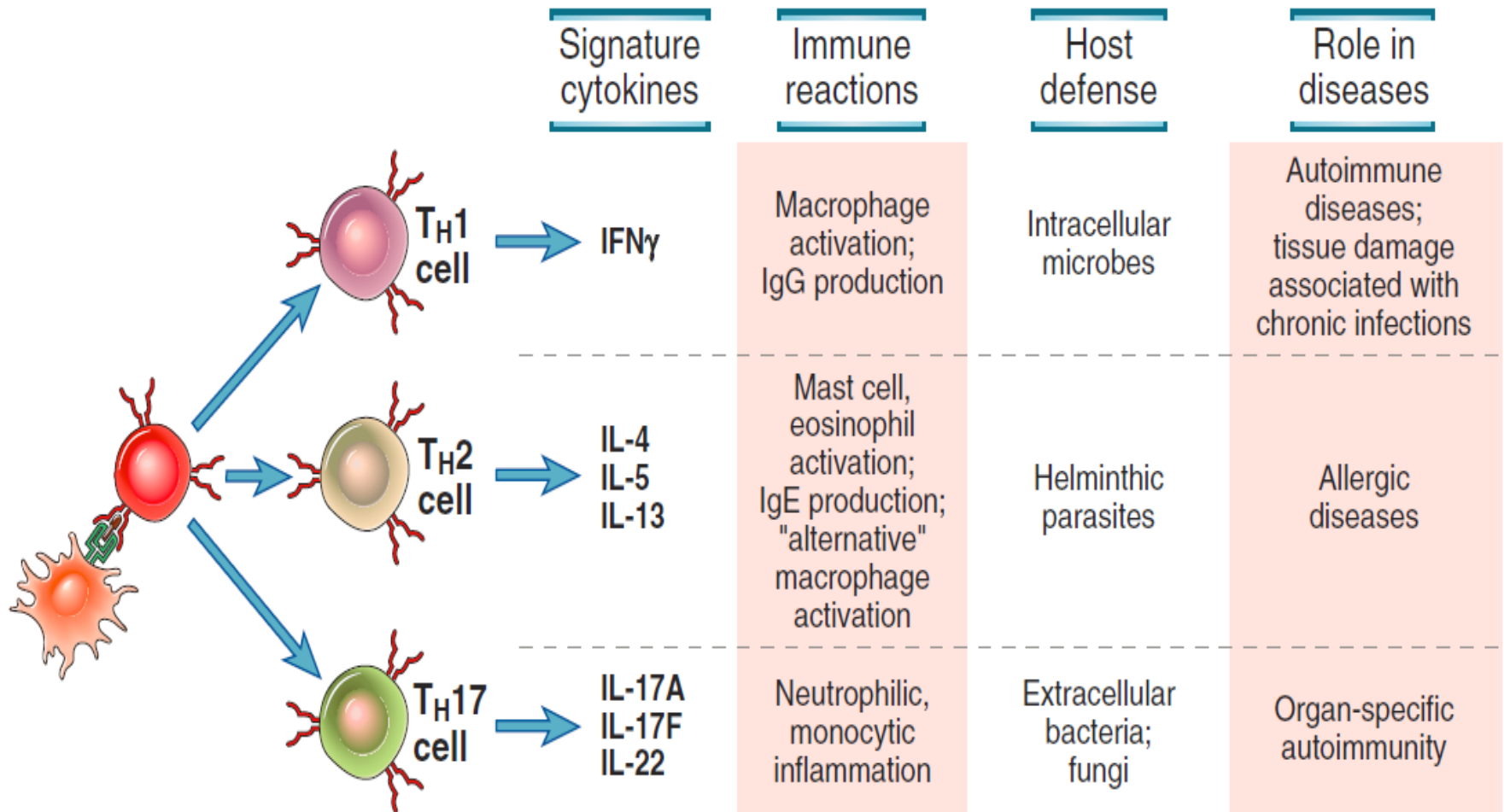


**Enhanced T cell proliferation and differentiation**





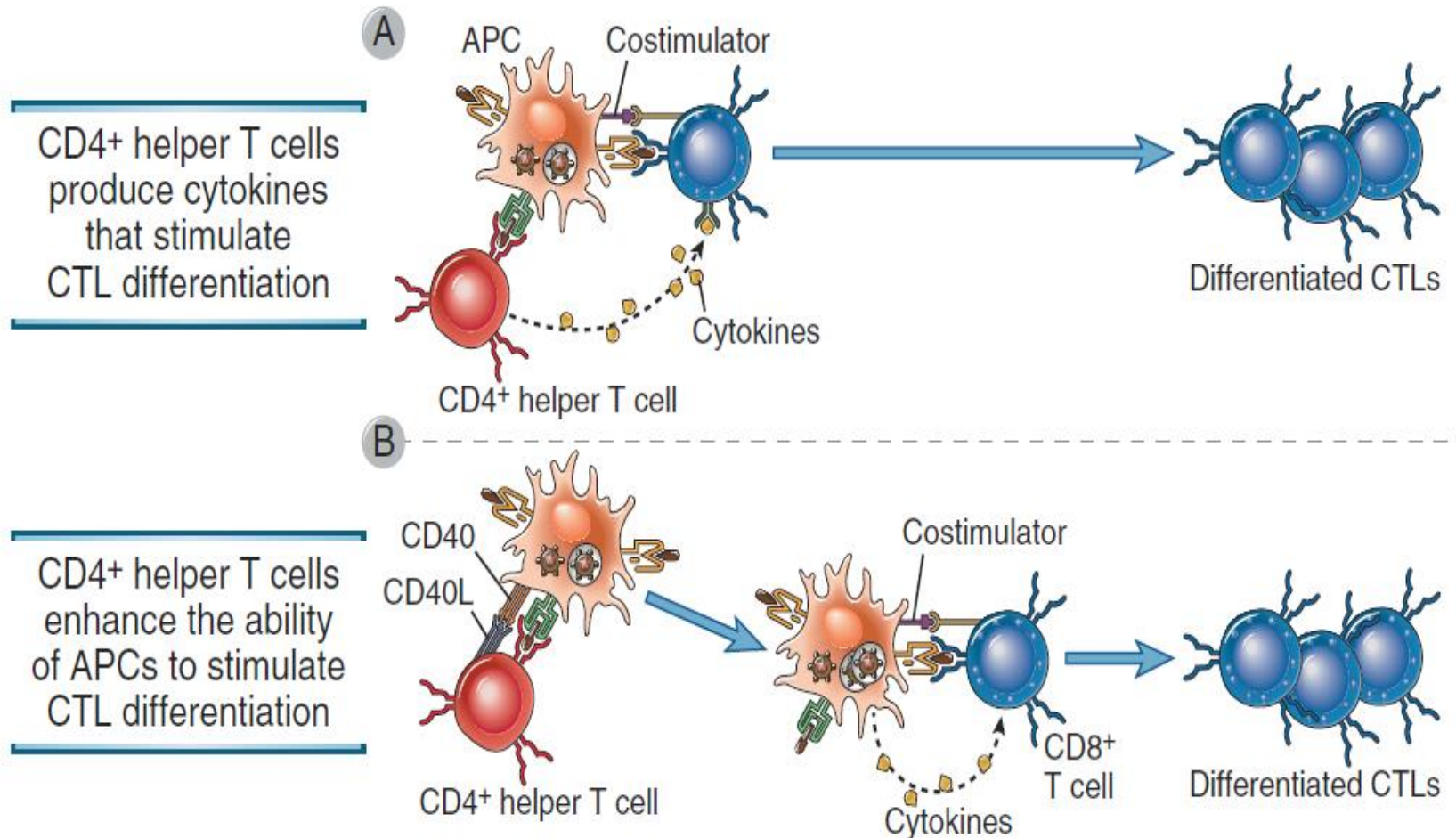
# Th1, Th2 a Th17 lymfocyty



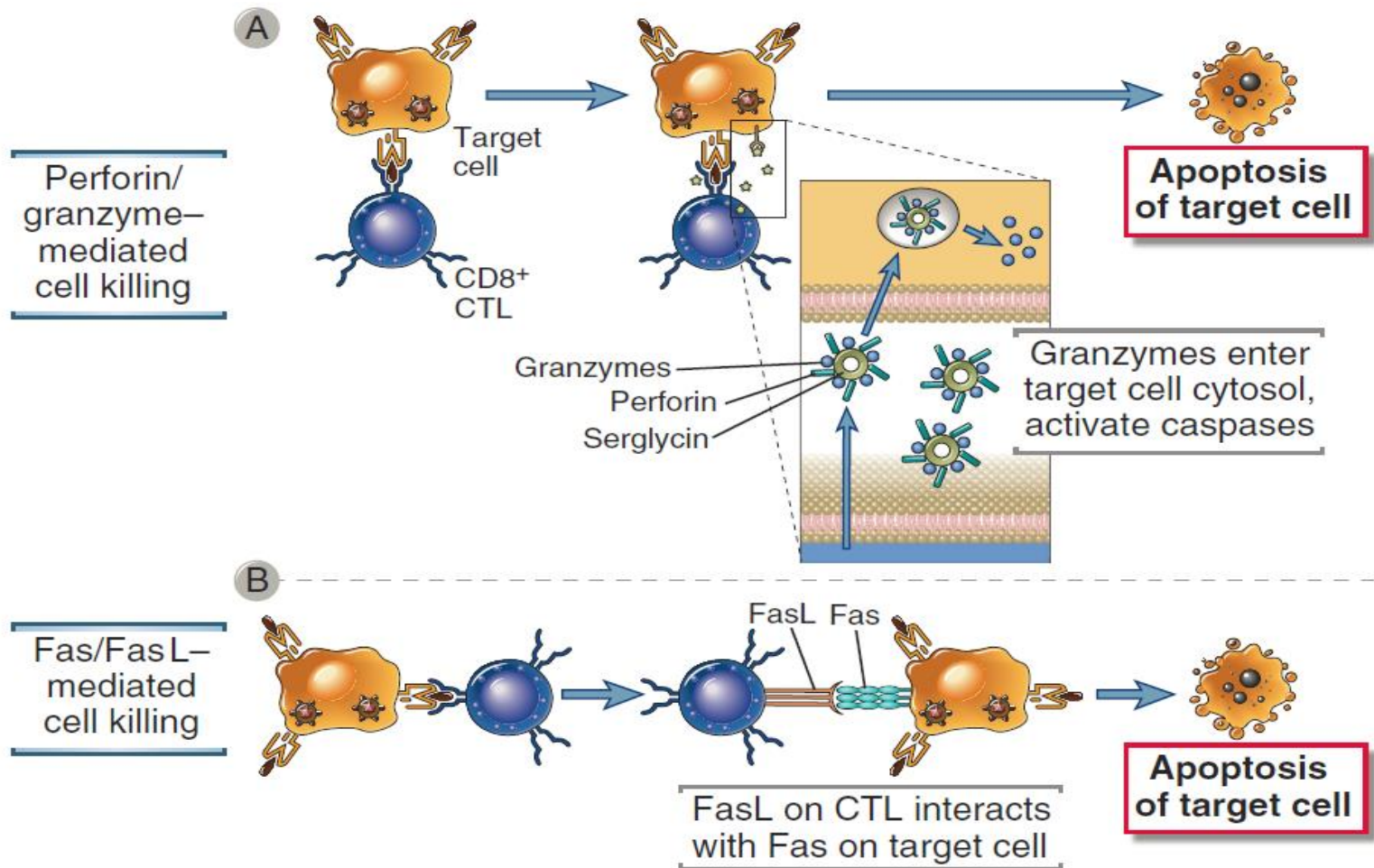
# Cytotoxické T-lymfocyty

- Jsou CD8+
- Rozeznávají cizorodý antigen prezentovaný na HLA-I antigenech.
- Cytotoxicky působí perforin, dále různé mechanismy indukující apoptózu cílové buňky (granzymy, FasL, lymfotoxin).
- Jsou i důležitými producenty cytokinů (Tc1 a Tc2 buňky)

# Diferenciace efektorových cytotoxických T lymfocytů

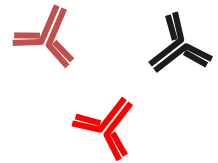


# Mechanismy „zabíjení“ cytotoxických T lymfocytů

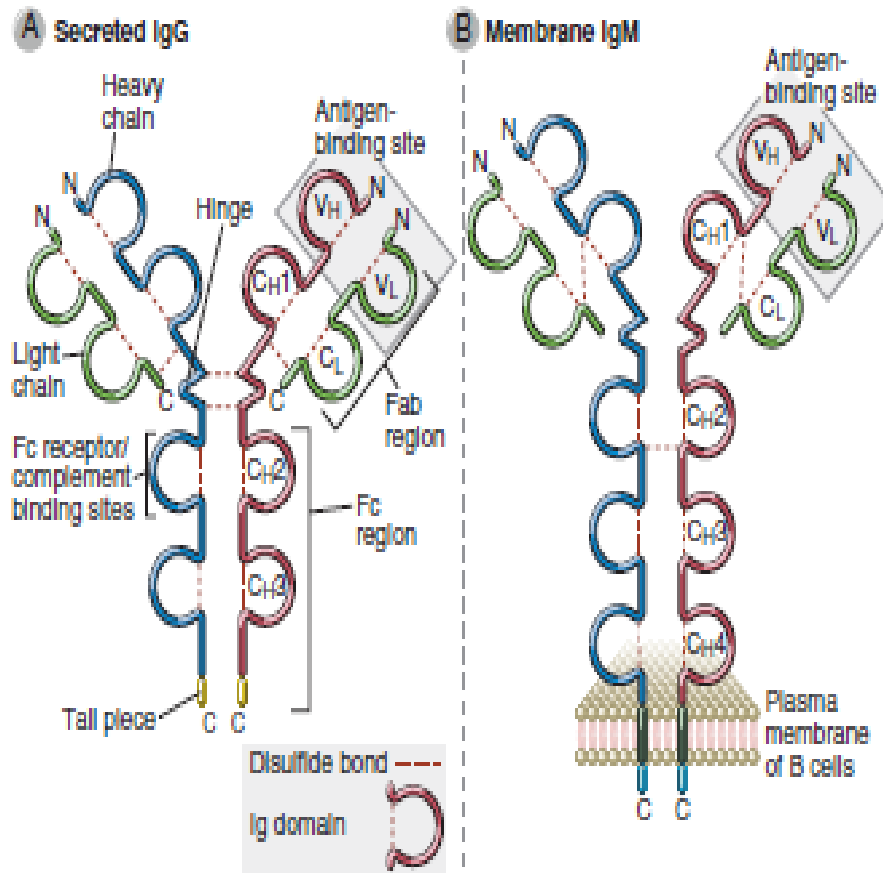


# B lymfocyty

- základními buňkami specifické humorální imunity
- primární funkce - produkce protilátek – imunoglobulinů (Ig)
- Ig- zaměřeny proti mikroorganismům nebo jejich toxinům působících v tělních tekutinách či dutinách tj. mimo buňky



# BCR receptor



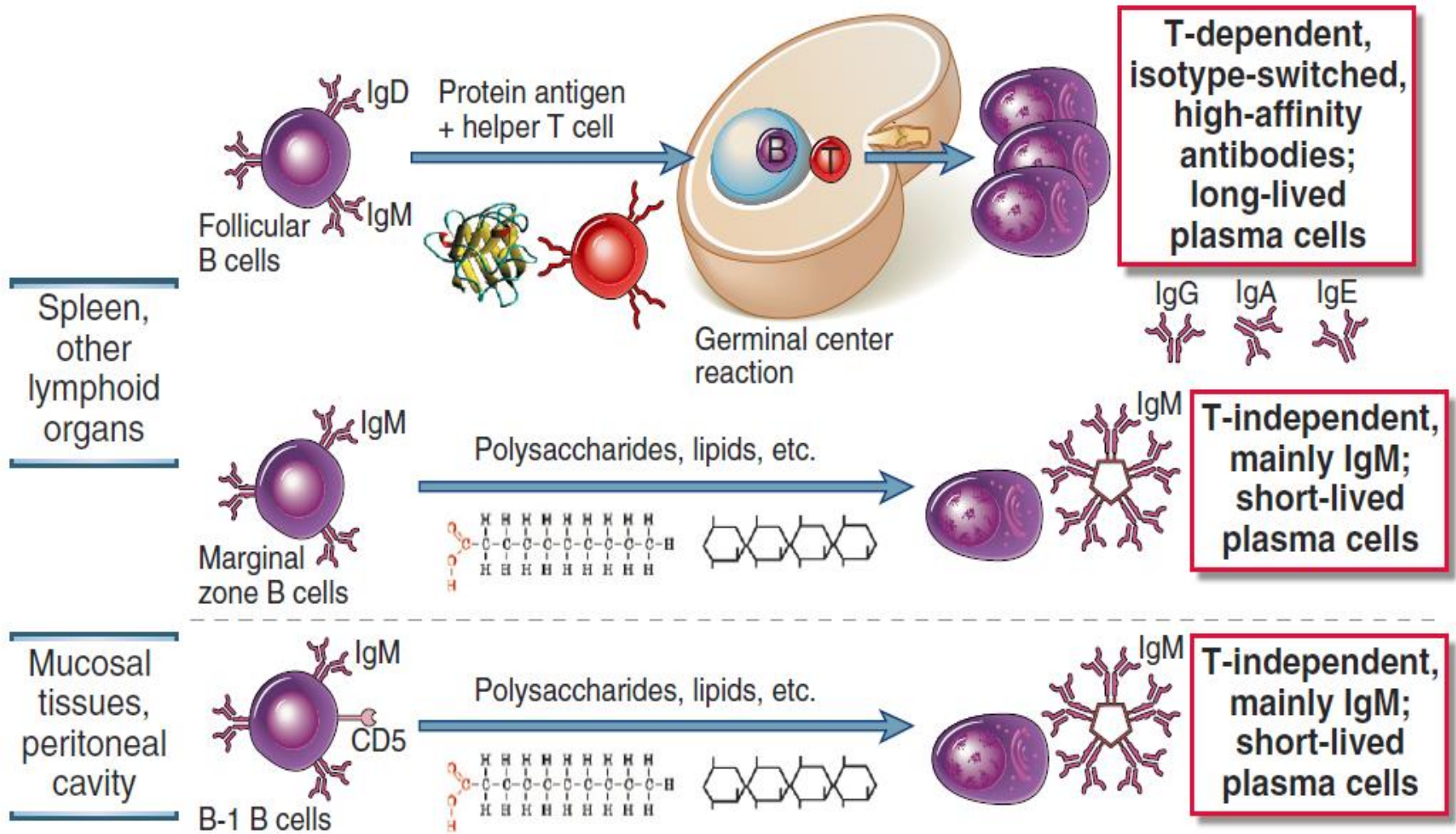
- Skládá se ze dvou identických těžkých řetězců a dvou identických lehkých řetězců
- Na každém řetězci jsou variabilní a konstantní oblasti

# Protilátky

- Ig existují ve dvou formách:
  - membránově vázané na povrchu B-lymfocytu , kde fungují jako receptor pro antigen
  - sekretované , které jsou v cirkulaci, tkáních, mukóze
  - jsou sekretovány plazmatickými buňkami, které vznikají z B-lymfocytu po jeho aktivaci a další diferenciaci
  - Vážou se na Ag a aktivují efektorové mechanismy vedoucí k eliminaci Ag

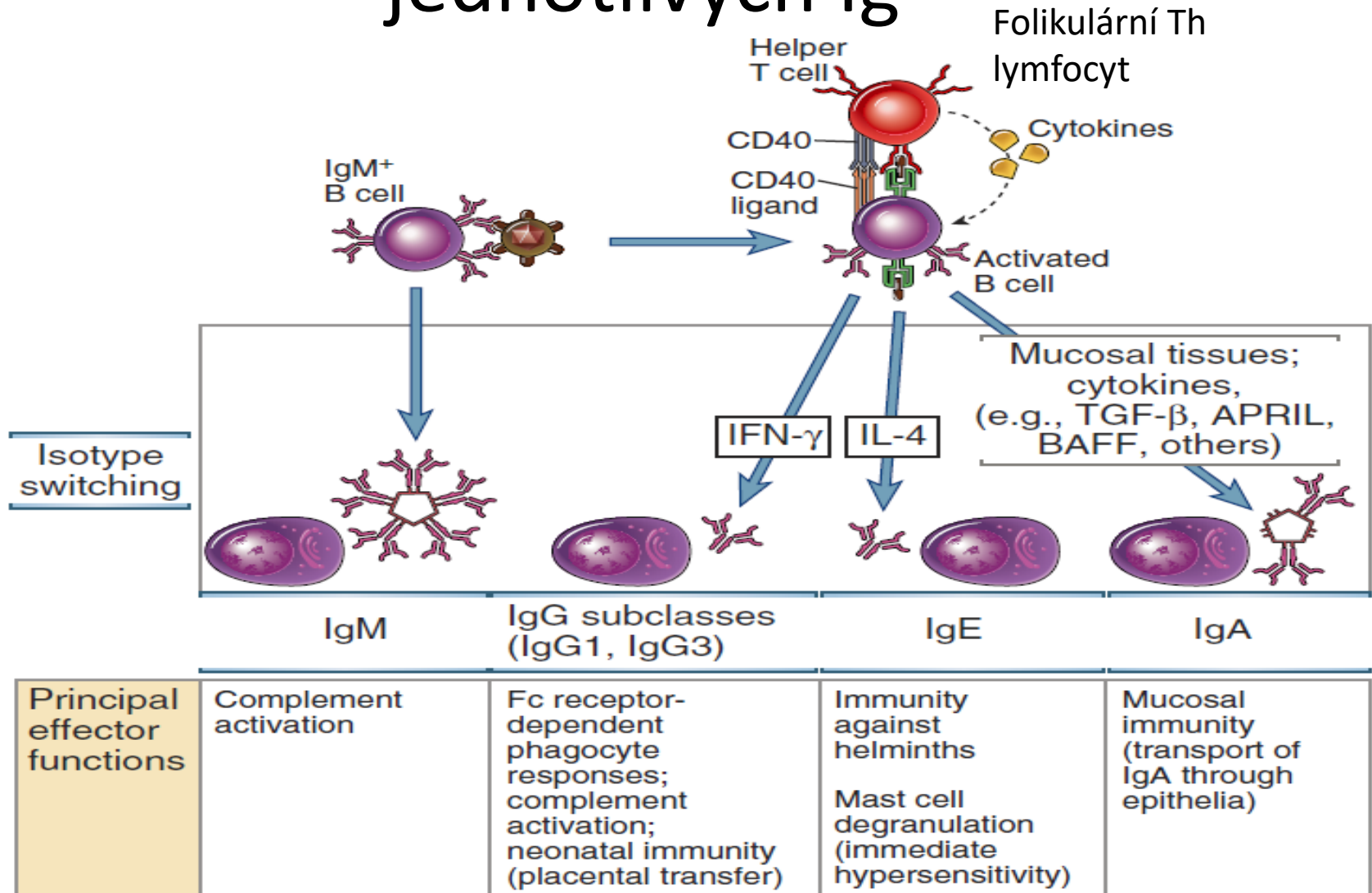


# B-lymfocytární subpopulace

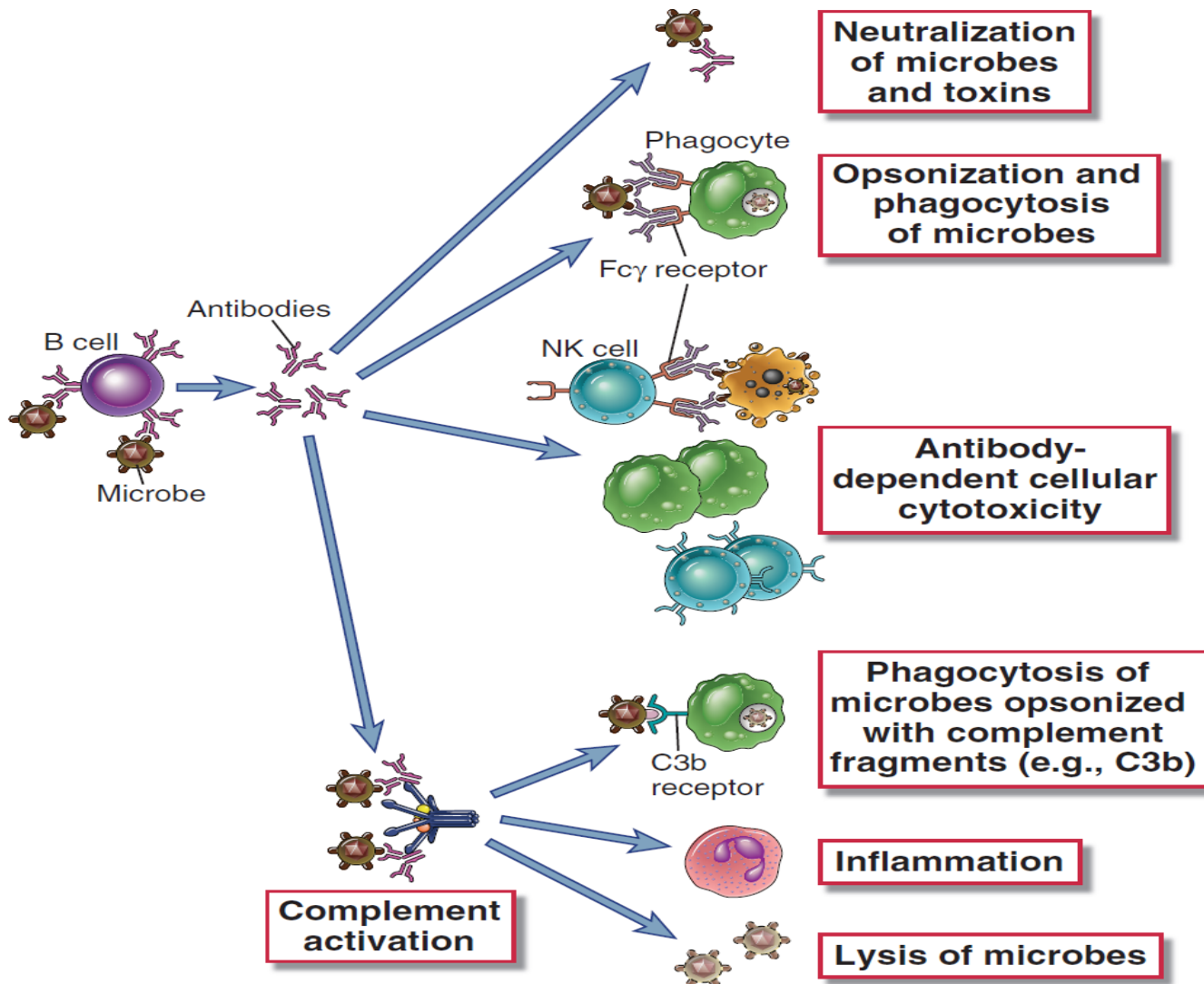




# Izotypový přesmyk a funkce jednotlivých Ig



# Efektorové funkce protilátek



# Adaptivní imunita: paměť

Zvýšení imunitní reakce po opakovaném setkání s původním antigenem.

Klonální selekce – klonální expanze

Diferenciace: terminální efektorové buňky

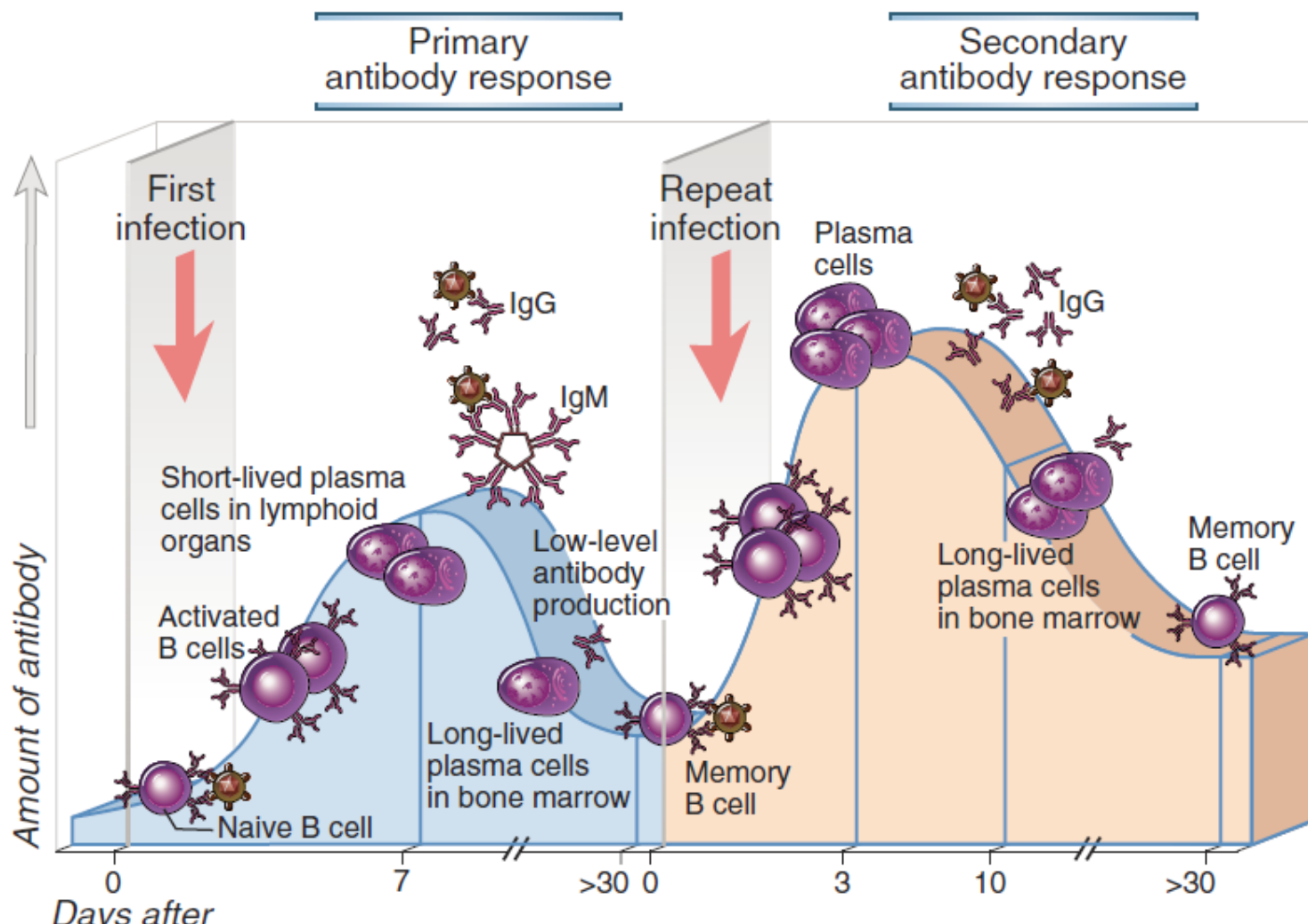
dlouze žijící paměťové buňky

Imunitní reakce

primární

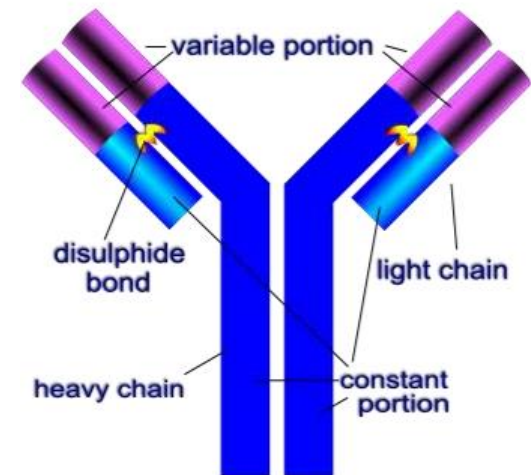
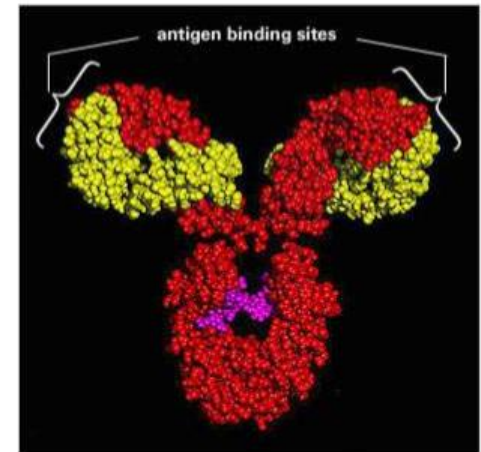
sekundární (anamnestická, “booster“)

# Imunitní protilátková odpověď



# Protilátky – imunoglobuliny (Ig)

- Peptidoglykany
- Tvar molekuly Y
- Dva těžké a dva lehké řetězce spojené disulfidickými můstky
- Variabilní část – vazba Ag
- Konstantní část - určuje příslušnost Ig do třídy: - existuje 5 tříd Ig: IgA, IgG, IgD, IgE a IgM



# Vazba Ag a protilátky

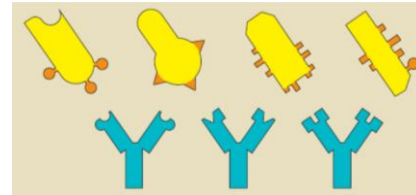
- Nevazebné interakce
  - Vodíkové můstky
  - Iontové interakce
  - van der Waalsovy síly
  - Dipol-dipol
- Interakce mezi antigenem a protilátkou závisí na pH, iontové síle a přítomnosti dalších látek např. detergentů, chelatotropních činidel ...

# Imunochemické metody

- Podstatou je interakce Ag a protilátky (Ig) in vitro za tvorby imunokomplexů
- Možnost stanovit přítomnost a koncentraci jak protilátek tak antigenů
- Reakce je vysoce specifická, tj. vysoce citlivá
- Může vznikat precipitát, aglutinát či imunokomplex
- Pro provedení těchto reakcí potřebujeme předem připravené protilátky – tzv. antiséra

# Rozdělení imunologických laboratorních metod

**serologické (humorální)** - detekce antigenů a protilátek, tvorba protilátek proti infekčnímu agens



**buněčné** - počty a funkce jednotlivých typů leukocytů



Monocyte



Lymphocyte



Neutrophil



Eosinophil



Basophil



# Adaptivní imunita: autotolerance

Lymfocyty, které by poznávaly „vlastní“ antigeny jsou buď odstraněny nebo inaktivovány.

Imunologická tolerance centrální.

Imunologická tolerance periferní.

*Prolomení tolerance – autoimunizace.*

# IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE

Destrukce nebo inaktivace lymfocytů s BCR nebo TCR, které poznávají a váží epitopy vlastních antigenů

## CENTRÁLNÍ

- T lymfocyty
  - thymus
    - negativní selekce
- B lymfocyty
  - kostní dřeň
    - negativní selekce

## PERIFERNÍ (T- i B-)

### Anergie

k úplné aktivaci lymfocytů chybí druhé, kostimulační signály

### Suprese

reaktivita lymfocytů je tlumena tzv. Treg

# *Lymfocyty T i B primárně neodlišují vlastní a cizí*



thymus



kostní dřeň

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům jsou odstraněny při „negativní selekci“ apoptózou



centrální tolerance

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům proniknuvší do periferie jsou utlumeny (anergie, suprese)



periferní tolerance



## prolomení tolerance



### **nevhodné geny**

determinující specifickou  
reaktivitu na autoantigeny  
i obecnou vnímavost  
k autoimunitním reakcím



### **nevhodné prostředí**

zevní i vnitřní



# **AUTOIMUNITNÍ CHOROBA**

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p><math>T_H2</math> cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p>	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p>	<p>Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsionization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g., hormone receptor signaling</p>
Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p>	<p>Complement and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes</p>
T cell-mediated diseases (Type IV)	<p>1. <math>CD4^+</math> T cells (delayed-type hypersensitivity) 2. <math>CD8^+</math> CTLs (T cell-mediated cytotoxicity)</p>	<p>1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation</p> <p>2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation</p>

# Imunopatologické reakce humorální - s účastí IgE protilátek

- **Atopie – reakce typu 1 nebo též přecitlivělost časného typu**
- K reakci dochází velmi rychle po setkání s Ag (minuty)
- Spojen s tvorbou IgE proti některým antigenům alergenům z vnějšího prostředí:
  - složky pylových zrněk
  - antigeny roztočů z domácího prachu
  - potravinové antigeny
  - zvířecí srst
  - Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou

# ALERGICKÁ PŘECITLIVĚLOST neboli přecitlivělost prvního typu

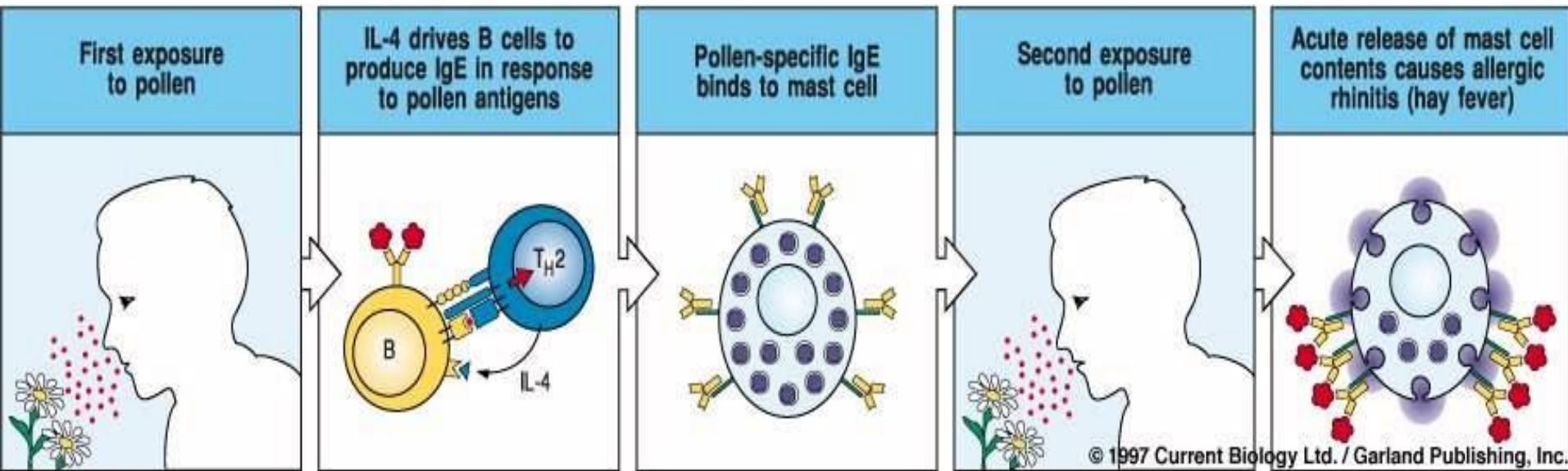
## Zprostředkovaná IgE -**atopická**

- atopie je individuální nebo rodinný sklon k tvorbě protilátek IgE již na malá množství alergenů, obvykle proteinů
- typické projevy – senná rýma, bronchiálního astma, rhinokonjunktivitida
- syndromu alergického ekzému/dermatitida

## **neatopická**

- hmyzí jed, helmintózy, léky,...

# Type-I hypersensitivity



- Při prvním setkání s alergenem je daný alergen rozeznám imunitním systémem jako Ag, dojde k aktivaci IS a tvorbě IgE protilátek a alergeny se naváží svým Fc koncem na Fc epsilon receptory žírných buněk.
- Při dalším setkání s alergenem dojde k vazbě alergenu na navázané IgE na žírných buňkách, to způsobí pohyb Fc epsilon receptorů na membráně, jejich konformační změnu, což všechno v důsledku vede k aktivaci žírné buňky, tj. vyplavení mediátorů připravených v žírné buňce, které ovlivní okolní tkáň a buňky.



# Diagnostika atopické přecitlivělosti

- Anamnéza
- Celkový a specifický IgE
- Eosinofilie
- Specifické IgE
- Test aktivace bazofilů
- Eosinofilní kationický protein v séru
- Kožní testy
- Provokační a eliminační testy
- Vyšetřování NO ve vydechovaném vzduchu

# Nejčastější alergen

- Inhalační:
  - Pyly – traviny, stromy, plevele
  - Roztoči domácího prachu
  - Zvířecí alergen
  - Plísně
- Potravinové
  - Mléko
  - Vejce
  - Ořechy
  - Mořské plody
- Léky
  - Penicilinová antibiotika, lokální anestetika
- Injekční
  - Jed blanokřídlého hmyzu

# ALERGENY-taxonomie

*první tři písmena=rod    další písmeno=druh*

*arabské číslo=identifikační pořadí*

Phl p 1-13    Phleum pratense (bojínek, timotejka)

Bet v 1-7    Betula verrucosa (bříza)

Asp f 1-34    Aspergillus fumigatus

Der f 1-22    Dermatophagoides pteronyssimus -  
(roztoči)

Fel d 1-7    Felis domesticus

Api m 1-10    Apis mellifera (Celer)

Ara h 1    Arachis hypogaea (burský ořech)

# Alergeny vyvolávající pozdní typ přecitlivělosti

- Reaktivní chemikálie obsažené v  
lécích, kosmetických výrobcích,  
nátěrových hmotách, soli některých kovů  
silice rostlin
- Vznik kontaktní alergie – diferenciacie do Th1  
lymfocytů

# Alergeny mohou způsobovat různou reakci

- Většina alergenů proteiny nebo glykoproteiny s enzymatickou aktivitou
- Komplexní organické sloučeniny – protilátková odpověď
- Anorganické látky (kovy) – buněčná odpověď

# Autoimunitní choroby

# Autoimunitní choroby

- onemocnění, při kterém **autoprotiátky** nebo **autoreaktivní T-lymfocyty** vedou k poškození vlastních buněk nebo tkání
- postihují 5-7% populace, především ženy

# Autoimunitní choroby

**Systemové**

**Orgánově specifické**

Řada onemocnění má intermediární charakter s postižením několika orgánů.



# Serologická diagnostika autoimunitních chorob

- Vnitřní stimulace imunitního systému
- V jejím důsledku vznikají autoprotilátky
- Jsou zaměřeny proti tělu vlastním tkáním
- Způsobují zánětlivou reakci
- Protilátky jsou zaměřeny proti:
  - orgánům
  - tkáním
  - trombocytům

# Patogenetické mechanismy autoimunity

Pět fází:

- Fáze predispozice
- Iniciací lokální imunologické reaktivity
- Nekontrolovaná produkce autoreaktivních T- a B-lymfocytů spojená s vytvořením autoprotilátek
- Efektorová fáze
- Udržování choroby

# Prevalence autoimunitních chorob

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

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

# Klasifikace autoimunitních chorob

- Systémová:  
Lupus Erythematosus, Sklerodermie,  
Revmatoidní artritida
- Orgánově specifické:  
Hashimotova choroba, Perniciózní anémie,  
Addisonova choroba
- Přejídný typ:  
Myastenia Gravis, Idiopatická leukémie,  
Juvenilní Diabetes

# Diagnostika AIO obecně

Klinika

Nález autoprotilátek

Histologický nález

# Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- ***ELISA***
- ***NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE (IF)***
- ***IMMUNOBLOTTING (IB)***

# Serologické metody

## 1. Klasické serologické metody

- Aglutinace (přímá / nepřímá)
- Precipitace (v kapalině, v gelu)

## 2. Imunochemické metody s následnou detekcí

- Imunofluorescence (přímá / nepřímá)
- Imunoanalýza (EIA-ELISA, RIA, FIA, LIA)
- Immunoblot, imunodot

## 3. Metody založené na efektorovém účinku protilátek (využívané v klinické mikrobiologii)

- Komplement fixační reakce
- Inhibiční a neutralizační testy

# Imunofluorescence



Zdroj:  
[www.chemiaasvetlo.sk/teoria/chemiluminiscencia/](http://www.chemiaasvetlo.sk/teoria/chemiluminiscencia/)

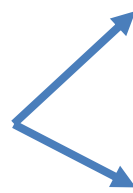
- Luminiscence

Jev, při kterém látka emituje záření po absorpci excitačního záření (Fotoluminiscence) nebo při chemické reakci (Chemiluminiscence)



Zdroj: [www.infobiologia.net/2017/01/bioluminiscencia-animales-bacterias.html](http://www.infobiologia.net/2017/01/bioluminiscencia-animales-bacterias.html)

Fotoluminiscence



Fluorescence

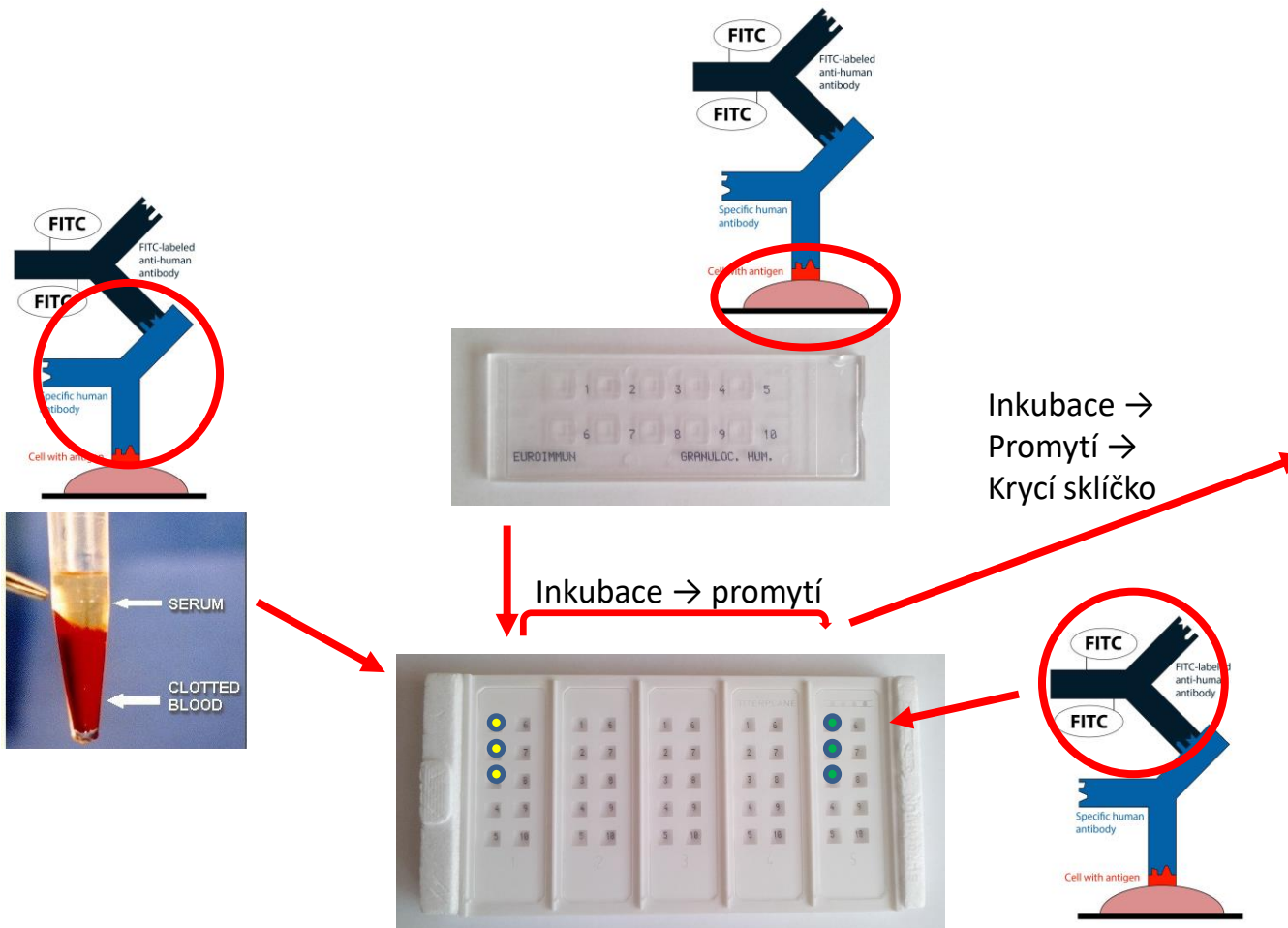
emise záření krátce po excitaci ( $10^{-8}$  až  $10^{-5}$  s)

Fosforescence

emise záření trvá delší dobu ( $10^{-2}$  s až dny)

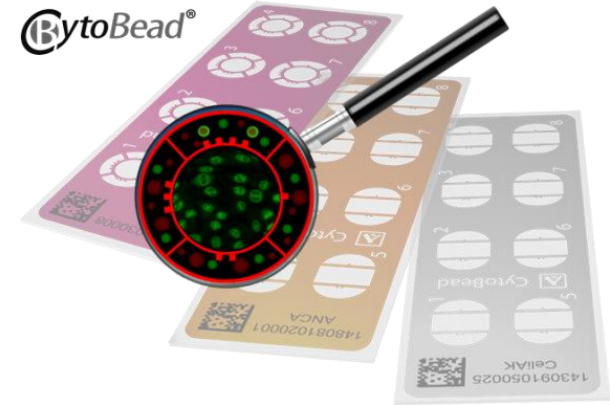


# Základní princip





# Imunofluorescence



Antigenní substráty používané při nepřímé IF

- **Buňky HEP2** (Human Epithelial) – detekce **ANA**
  - odvozené z linie HeLa (karcinom děložního čípku)
  - rychle se dělicí buňky, v mitóze pozorovatelná **chromatinová destička** – důležitý znak pro odlišení jednotlivých typů ANA
- **Neutrofilní granulocyty** – detekce **ANCA**
- **Crithidia luciliae** – prvok, detekce protilátek proti **dsDNA**
- **Opičí jícen** – detekce **EMA**
- **LKS** (liver, kidney, stomach) – detekce **AMA, ASMA, GPC, RET, ...**
  - kombinace 3 krysích tkání: játra, ledviny, žaludek

# ANA (Anti Nuclear Antibodies)

- Velká skupina protilátek
- Váží se na různé antigeny v jádře (DNA, RNA, centromery, ...)
- Výskyt při různých autoimunitních onemocněních (systémový lupus erytematodes, Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, ...)

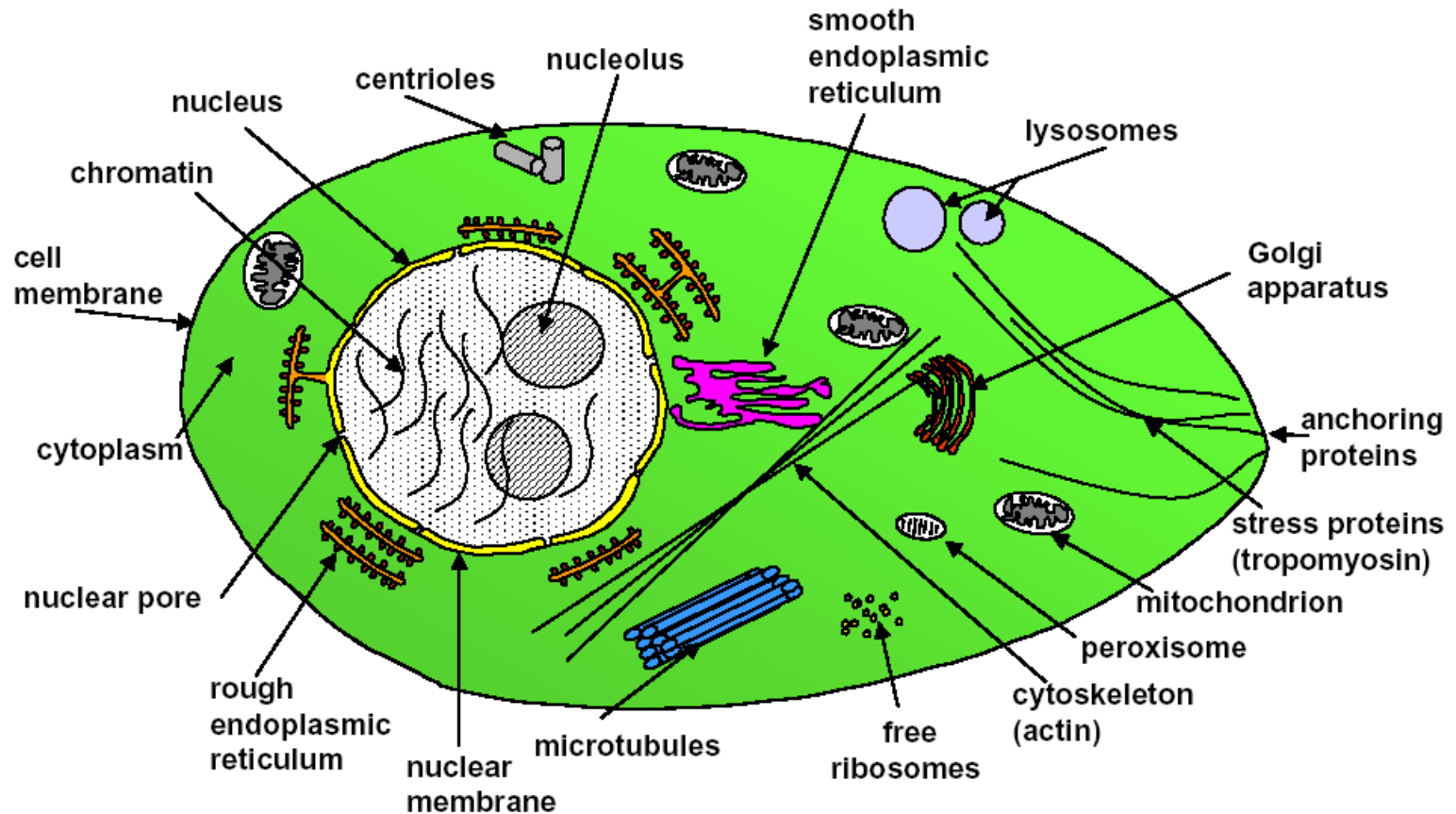


**Fluorescenční obraz** v mikroskopu může vypadat stejně nebo podobně u různých protilátek – pokud vidíme určitý obraz, **nevíme ještě, o jakou autoprotlátku se jedná** (na jaký antigen se váže), k jejímu bližšímu určení mohou pomoci jiné metody (ELISA, ImunoBlot)

# Antinukleární autoprotilátky (ANA)

- Reagují a molekulovými terči přítomnými v jaderném aparátu buňky
- Výskyt u systémových nemocí
- Infekce EBV, CMV
- Výskyt roste asymptoticky s věkem
- Většinou imunofluorescenční stanovení na Hep-2 buňkách – buněčná linie odvozená od lidského karcinomu
- Vyšetření IF

# Schéma Hep-2 buňky



# Typ: Homogenní

## antigen :

histony - bazické proteiny asociované s DNA

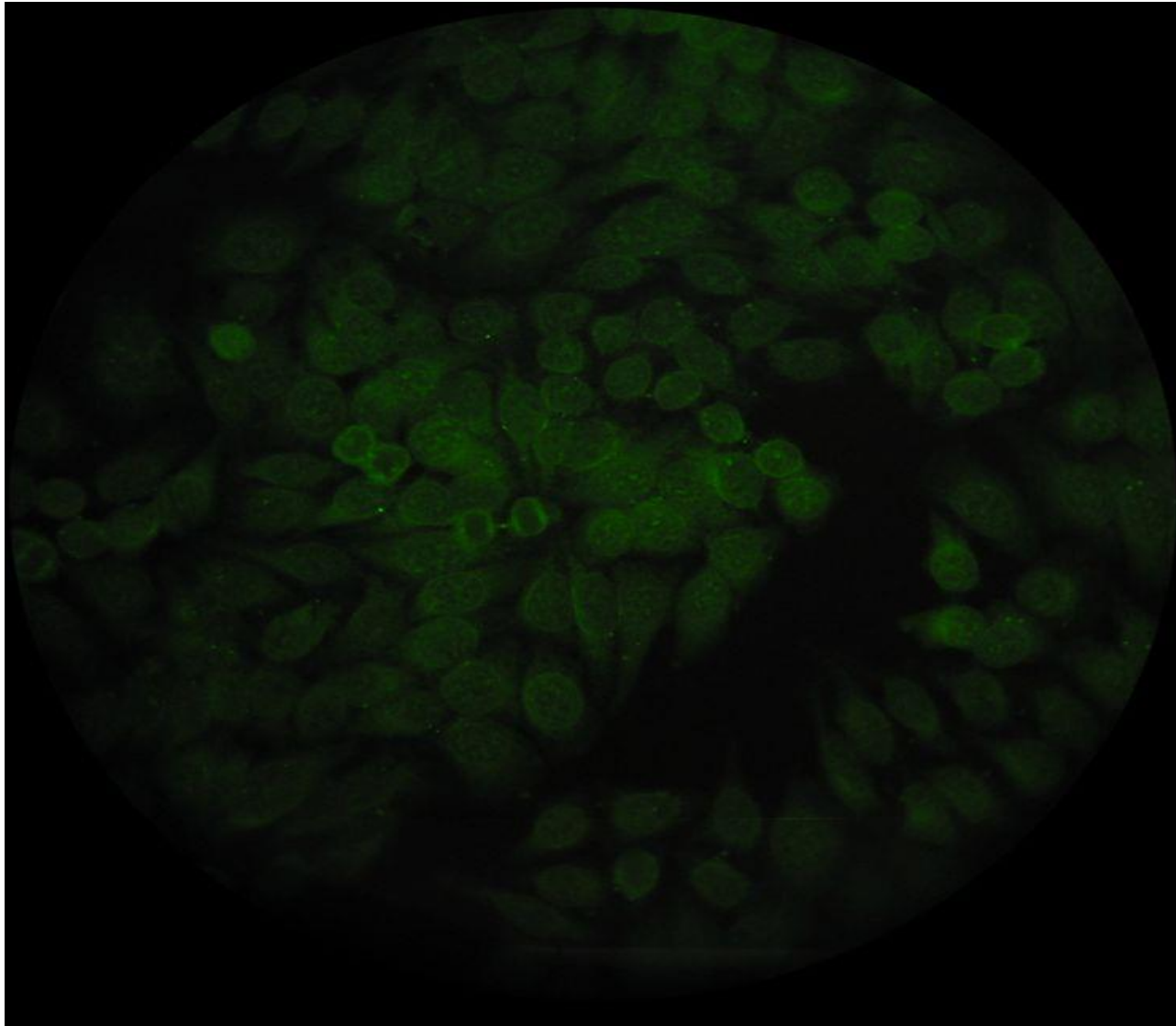
polynukleotidy - dsDNA, ssDNA

Ku - DNA vazebný protein

## klinické asociace :

SLE, léky indukovaný lupus, RA

# negativní obraz



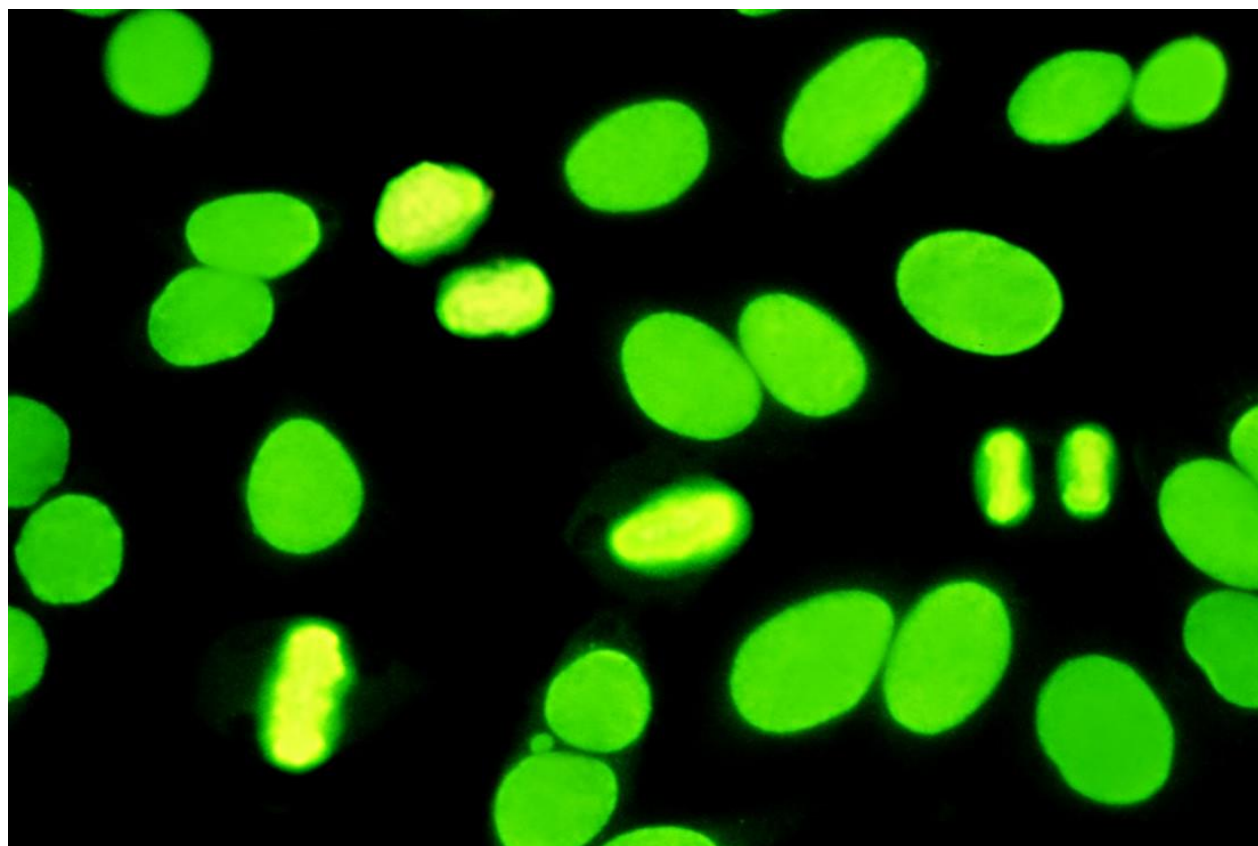


## Fluorescenční obraz na Hep-2

**HOMOGENNÍ**

Polynukleotity - dsDNA, ssDNA

Histony - H1,H2A,H2B, H3,H2A-H2B komplex



# Laboratorní diagnostika autoimunitních chorob

- ***ELISA***
- ***NEPŘÍMÁ IMUNOFLUORESCENCE***
- ***IMMUNOBLOTTING***

# Autoprotilátky - RF

- Revmatoidní faktory – rozpoznávají epitopy na Fc části molekuly IgG
- Immunopatologická zánětlivá reaktivita v kloubech
- Vytváření komplexů s autologními IgG, vazba na Fc fragment na makrofázích, tvorba prozánětlivých cytokinů – zánět
- Podobné stafylokokovému proteinu A

# Antifosfolipidové protilátky

- Vznikají při infekčním poškození vlastních tkání
  - odhalují se fosfolipidové struktury, které by byly normálně nedostupné – charakter autoAg
- Protilátky vznikají proti:
  - Kardiolypinu
  - Fosfatidylserinu
  - Etanolaminu
  - Kys fosfatidové
  - $\beta$ 2 glykoprotienu

# Prevalence protilátek proti štítné žláze

Onemocnění	TSH	T3	T4	Anti-TPO	Anti-TG	Anti – TSH-R
Hashimotova thyreoiditida	↑	(↓)	↓	60-90%	30-40%	0%
Graves- Basedowova choroba	↓	↑	↑	60-70%	10-20%	80-100%
Normální populace	-	-	-	5-15%	4-8%	0%

Stanovení autoproti látek: ELISA – metody

# Imunitní reakce na nádorové buňky

- Akutní zánět  
DAMP nádoru – prozánětlivé cytokiny, ROI, RNI  
destrukce nádorových buněk, útlum angiogenese  
a metastatické schopnosti
- Buňky NK
- Buňky NKT
- T-lymfocyty  $\gamma/\delta$ ,  $\alpha/\beta$
- Lymfocyty B

# 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

# Imunitní systém a maligní nádor

## Imunologická úprava nádoru (cancer immunoediting):

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

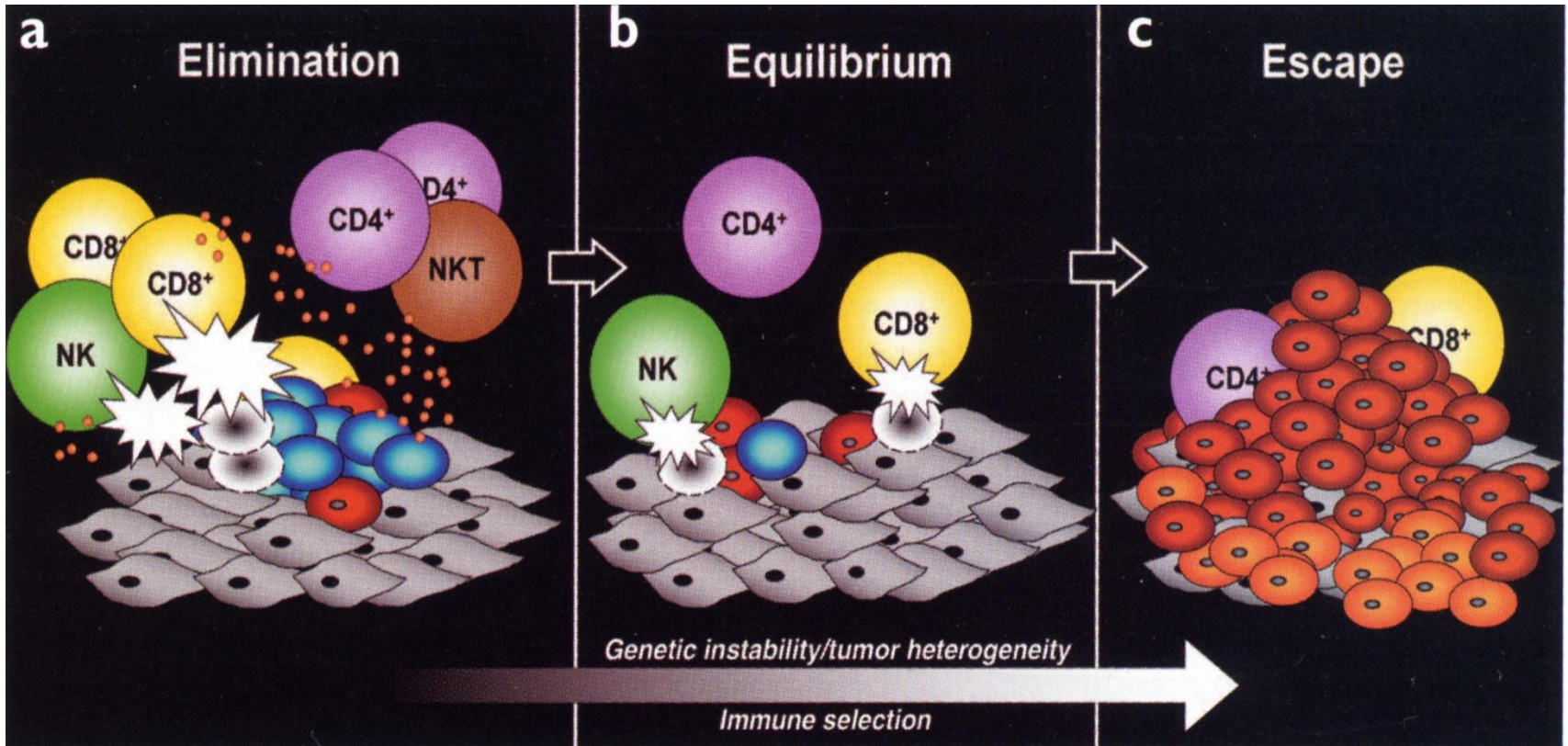
Vytvoření **rovnováhy** mezi imunitním systémem a nádorem, selekce rezistentních mutantů – populace nádorových buněk konstantní, pod úrovní klinické detekovatelnosti

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

# 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

# Poruchy imunity

- Rozpoznávání vlastního od cizího – při poruše autotolerance = **autoimunitní onemocnění**
- Rozpoznávání pozměněných buněk – při poruše imunitního dohledu = **nádorová onemocnění**
- Rozpoznávání škodlivého a neškodného – při poruše obranyschoposti = atopie, alergie, imunosuprese, **imunodeficiencie**

# IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ  
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ  
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Dysregulace imunitního systému

# Varovné známky primárních imunodeficiencí

- Otitis media osmkrát a častěji za rok
- Pneumonie alespoň dvakrát do roka
- Opakující se infekce hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech (svaly, játra)
- Infekce vyvolané oportunními mikroby
- Abnormální reakce na živé vakcíny
- Neúspěch cílené antibiotikoterapie
- Rodinná anamnéza

# Klinická manifestace imunodeficiencí

- Častý výskyt závažných infekčních komplikací: pneumonie (nejméně 2x ročně), otitis media (až 8x ročně) sinusitidy, meningitidy, abscesy hluboko v tkáních nebo na neobvyklých místech – svaly, játra.
- Infekce mohou být způsobeny atypickými agens (oportunními patogeny).
- Infekce špatně odpovídají na konvenční léčbu antibiotiky.
- Zvýšená frekvence banálních infekcí.
- Abnormální reakce na živé vakcíny
- Častěji než v běžné populaci se objevují některá nádorová onemocnění.
- Rodinná anamnéza

# Diferenciální diagnostika PID

	HUMORÁLNÍ	BUNĚČNÉ KOMBINOVANÉ	FAGOCYTÁRNÍ	KOMPLEM ENT.
<b>výskyt</b>	70%	20%	9%	1%
<b>věk</b>	<6 m	0 ... < 2 r	0 ... < 2 r	kdykoli
<b>příznaky</b>	respirační inf. otitidy pneumonie	těžké resp. inf. pneumonie dermatitidy průjmy oportunní inf.	omfalitidy adenitidy pyodermie otitidy	autoimunitní o. SLE pyogenní inf. edémy
<b>infekce</b>	extracelulární echoviry	viry houby mykobakterie	houby enterobakterie	<i>neisseria spp.</i>
<b>komplikace</b>	echovirové inf. nádory autoimunitní o.	nádory autoimunitní o.	různé	různé
<b>přežití</b>	dospělost	ranné dětství	různé	různé
<b>choroby</b>	sIGAD XLA CVID	SCID	CGD LAD	HAE



# Vyšetřované parametry v imunologické laboratoři

- Hladiny imunoglobulinů
- Hladiny C3, C4 složek komplementu v séru
- Aktivace komplementu klasickou a alternativní cestou
- Zastoupení lymfocytárních subpopulací
- Proliferační schopnosti, produkce cytokinů
- Burst test
- Myeloperoxidáza