

**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

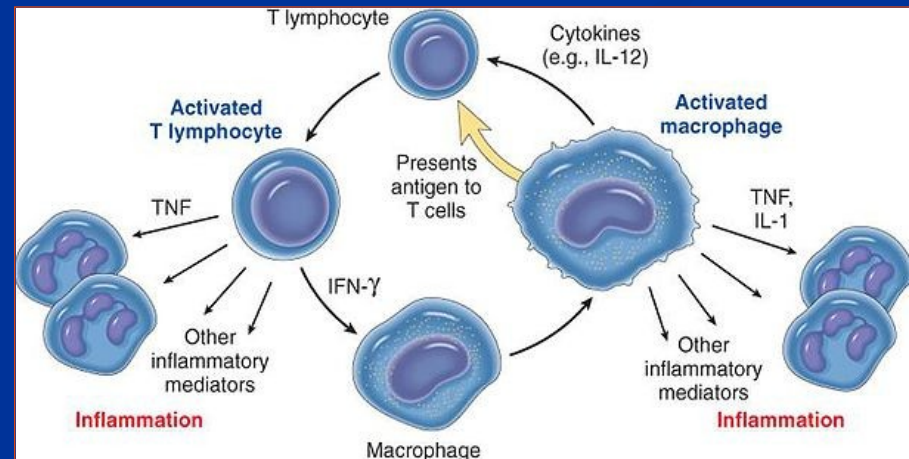
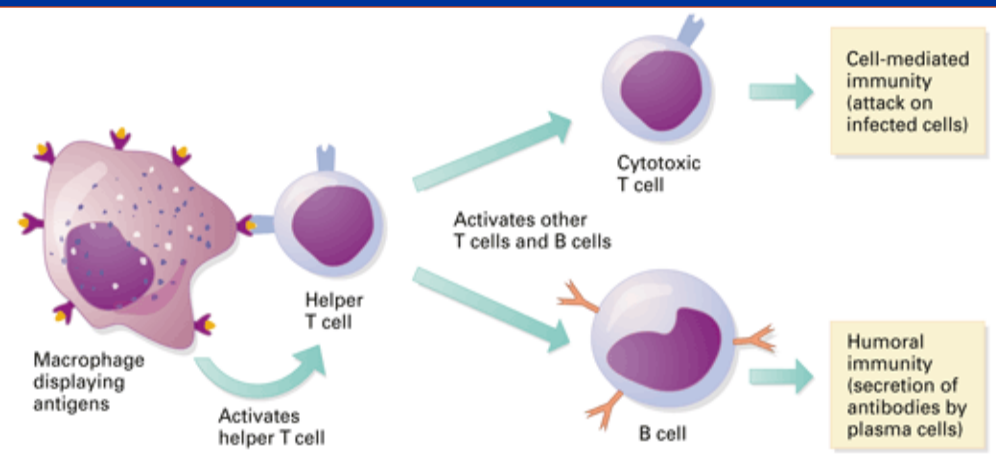
- Centrální (primární) lymfatické orgány – kostní dřeň a thymus
- Periferní (sekundární) lymfatické orgány

## ■ Některé molekuly

# Buňky zánětu: T- a B- lymfocyty

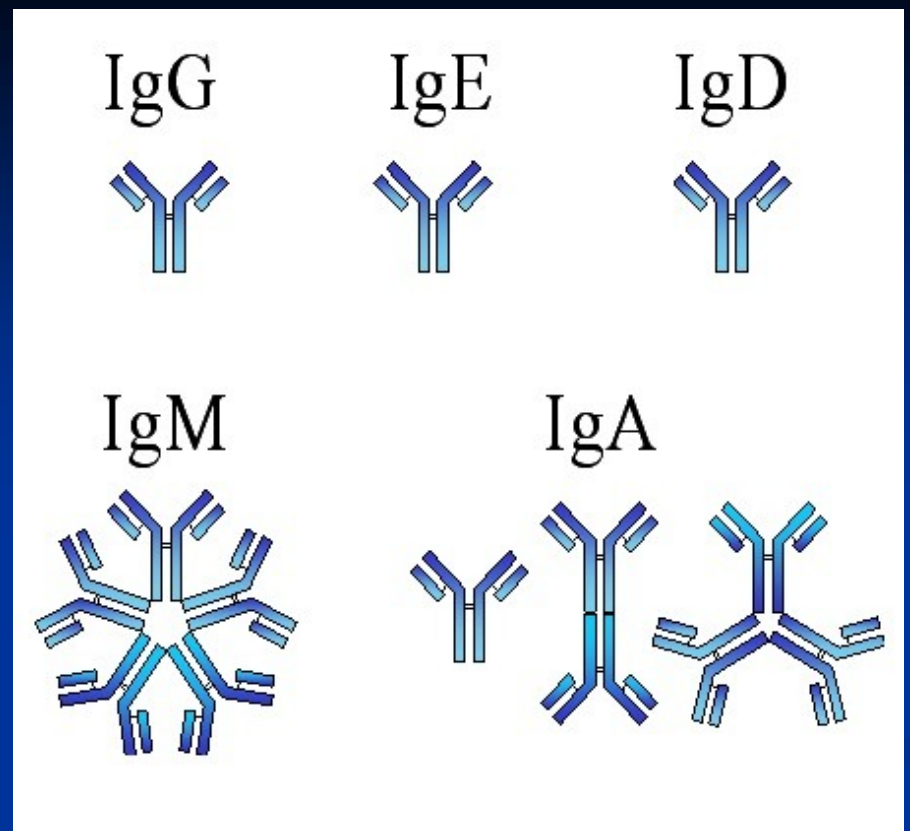
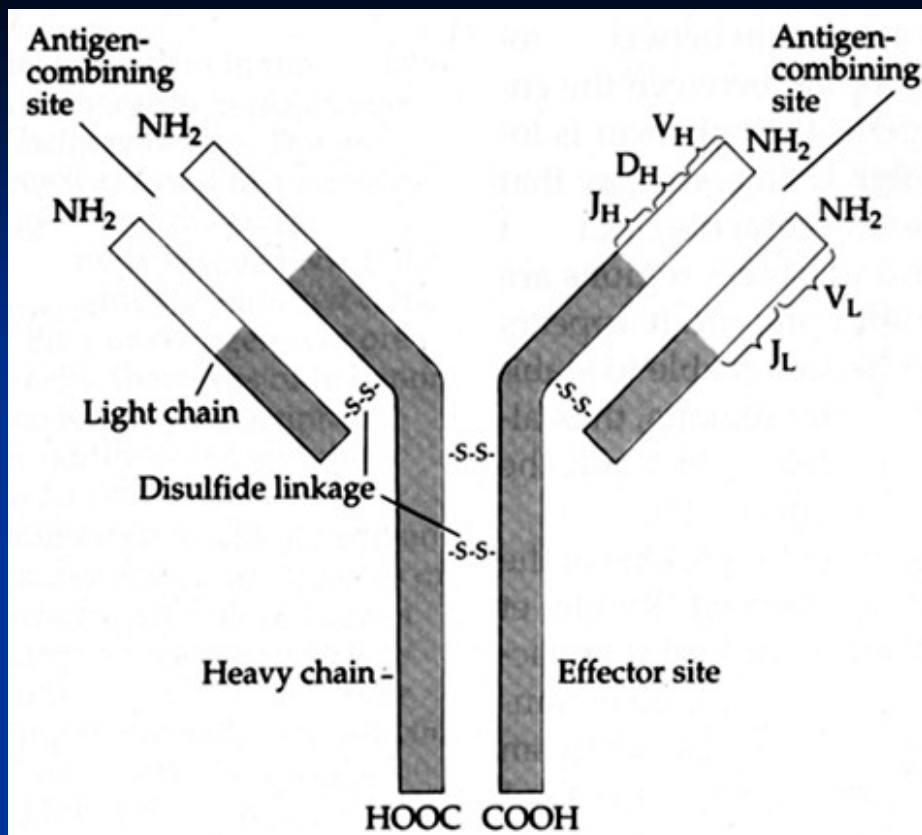
- interakce makrofágů s pomocnými T-ly
  - aktivace T-ly (cytotoxických) → buněčná imunita
  - aktivace B-ly → humorální imunita (protilátky)

- vzájemná stimulace makrofágů a T-ly
  - makrofágy: IL-12
  - aktivované T-ly: IFN $\gamma$



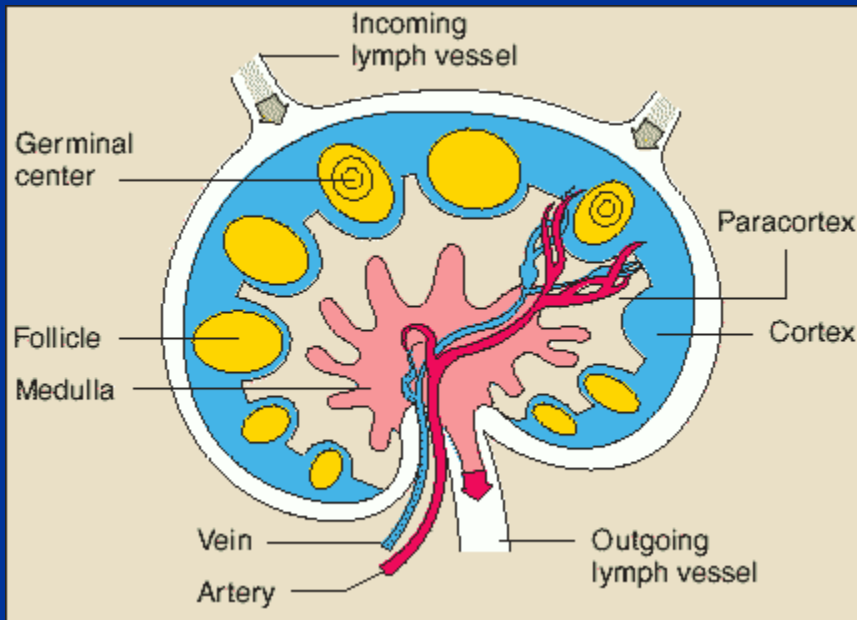
# Strukturální organizace imunitního systému

- 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
- IgG<sub>1</sub>-IgG<sub>4</sub>, sekundární imunitní odpověď
- IgM: pentamer; primární imunitní odpověď
- IgA: secernována plasmocyty 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



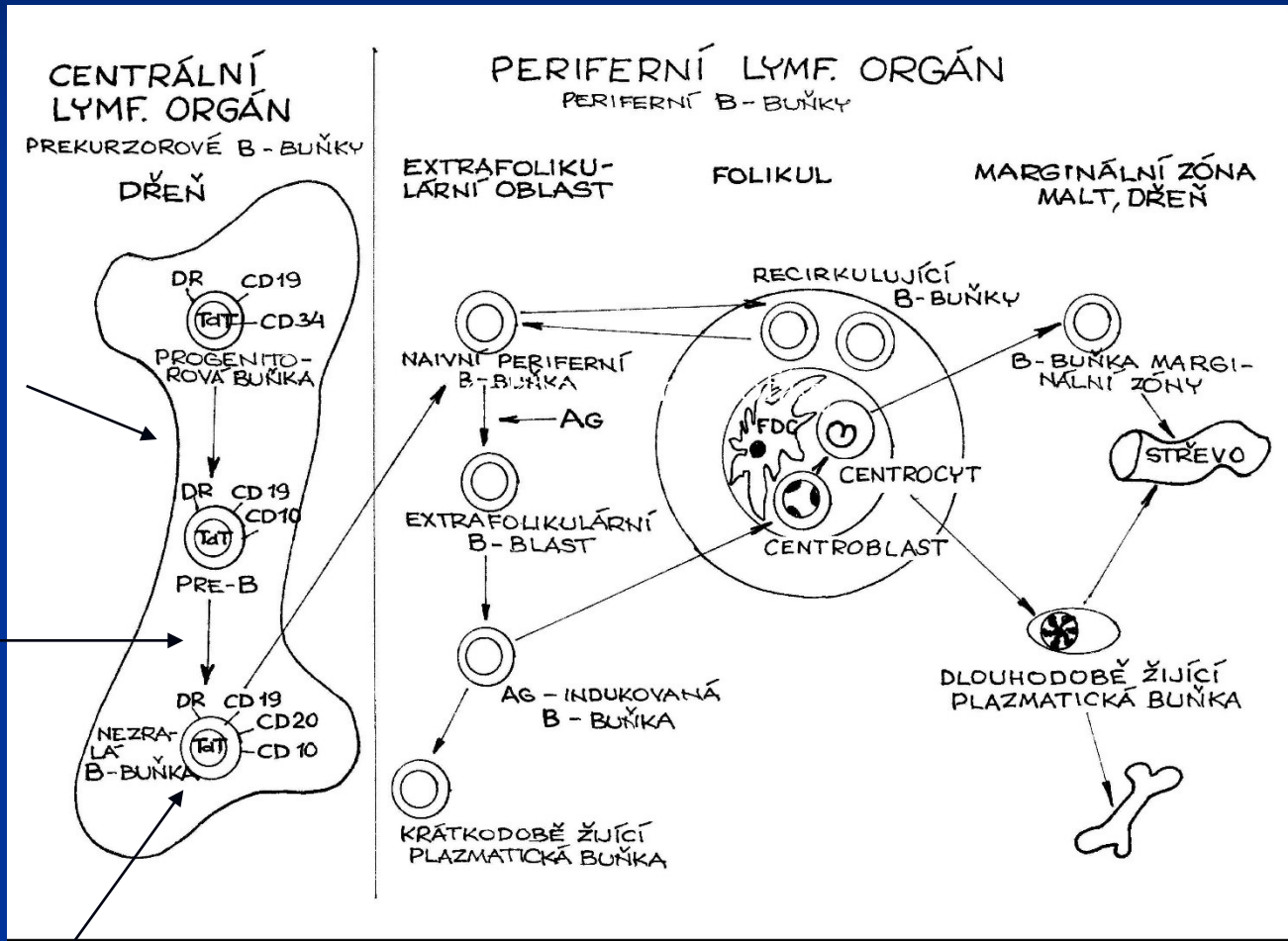
- B oblast lymfatické uzliny: korové folikly  
(APC: folikulární dendritické buňky)
- T oblast lymfatické uzliny: parakortex  
(APC: interdigitující retikulární buňky)
- Dřeň: provazce lymfatické tkáně (plazmocyty, lymfocyty) a dřeňové sinusy

# 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

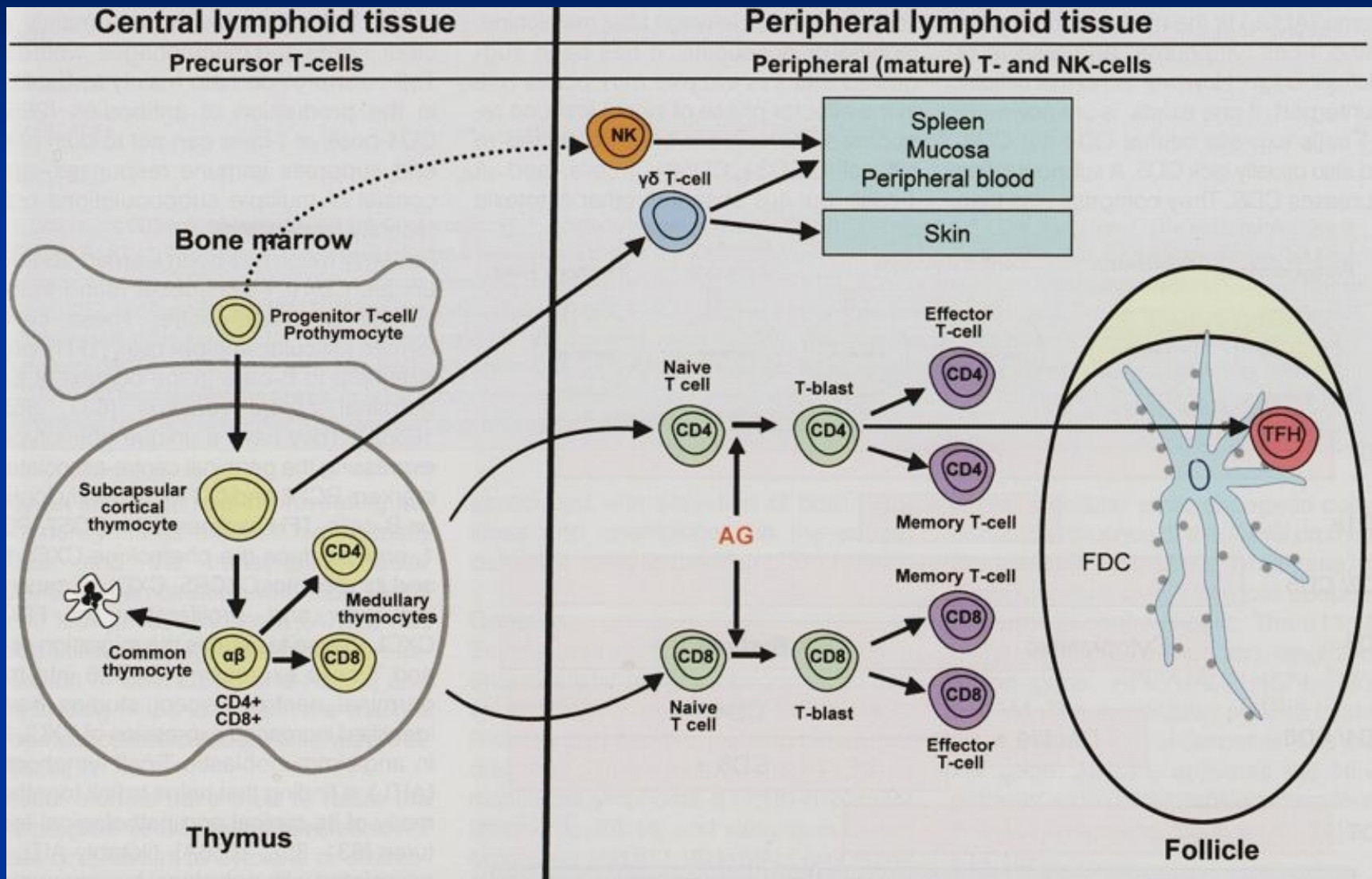


Rearanže IgH

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
<b>agens</b>	<b>pyogenní bakterie</b> Stafylokok Pneumokok Hemofilus inf.	<b>viry</b> CMV Herpes zoster Papilomy Spalničky	<b>pyogenní bakterie</b>	<b>bakterie</b> Stafylokok Gram-
	<b>Viry</b> Enteroviry: ECHO polio	<b>plísně</b> Candida alb. Aspergillus Pneumocystis	<b>Neisserie</b>	<b>plísně</b> Candida alb. Aspergillus
		<b>bakterie</b> Mykobakteria Listeria		
		<b>protozoa</b> 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  $\gamma$  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, časně symptomatické stádium** (moučnivka, opary, průjemy, 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**

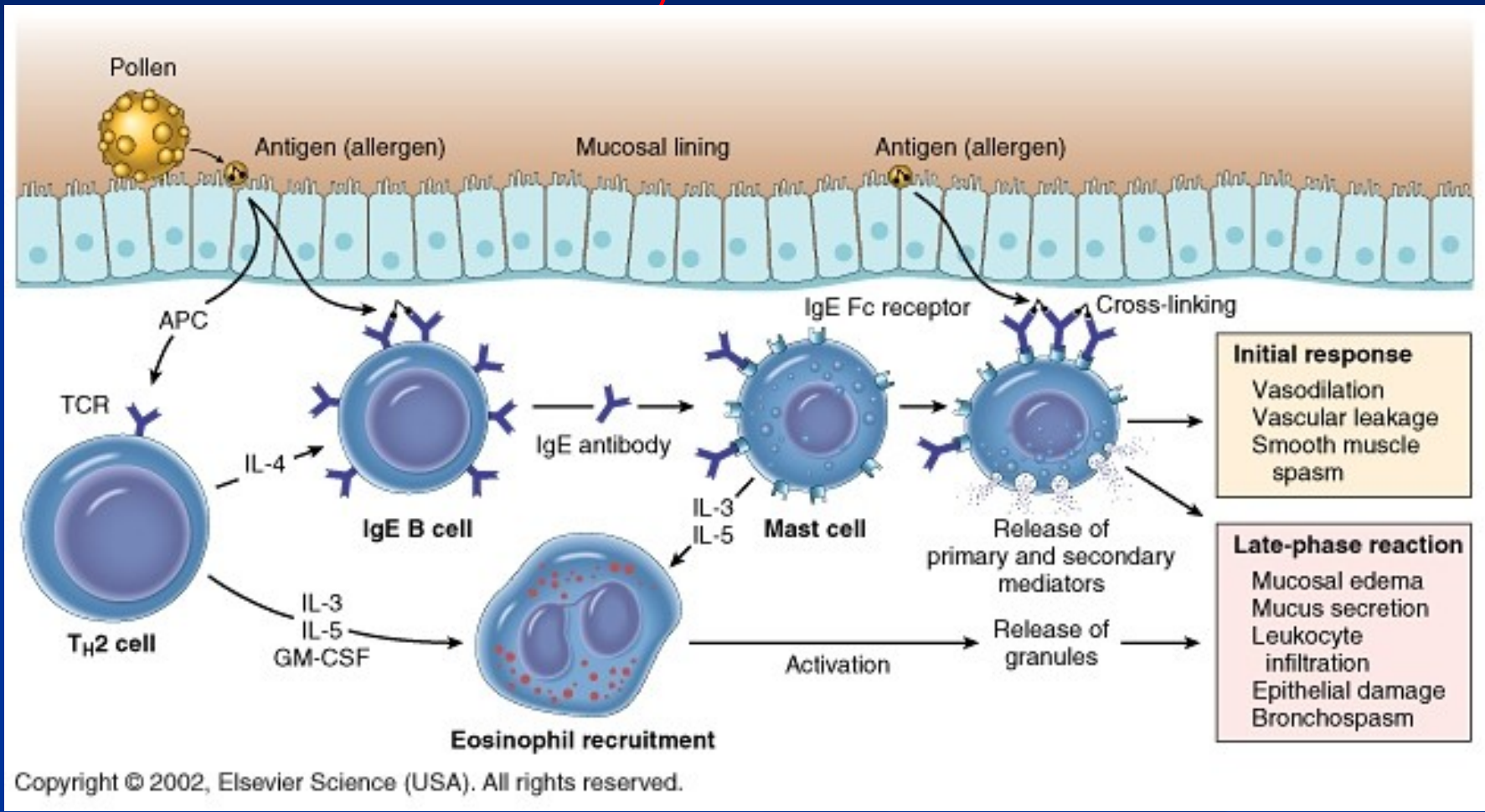
(depozice imunokomplexů ve tkáni (kůže, klouby, ledviny) – aktivace komplementu)

**(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:

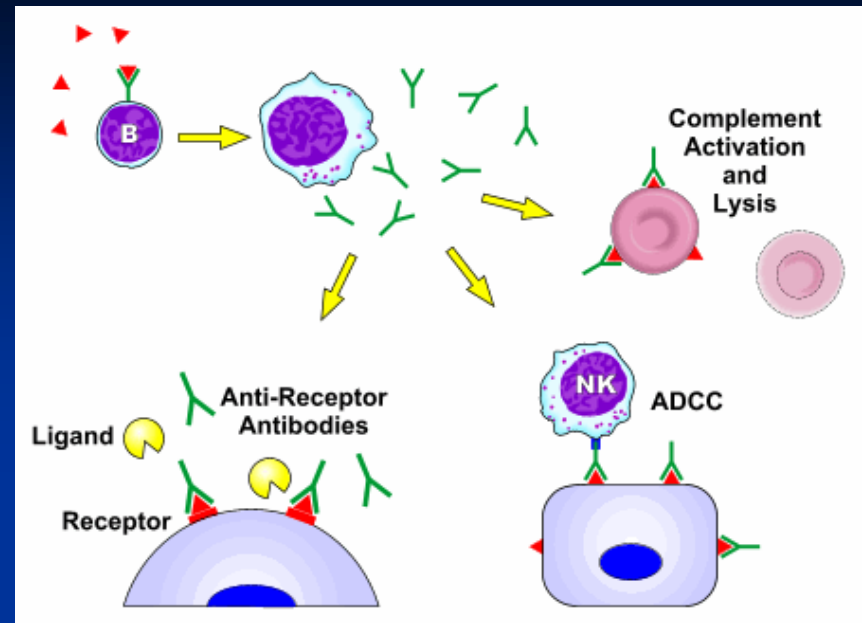
Prostaglandiny

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))**

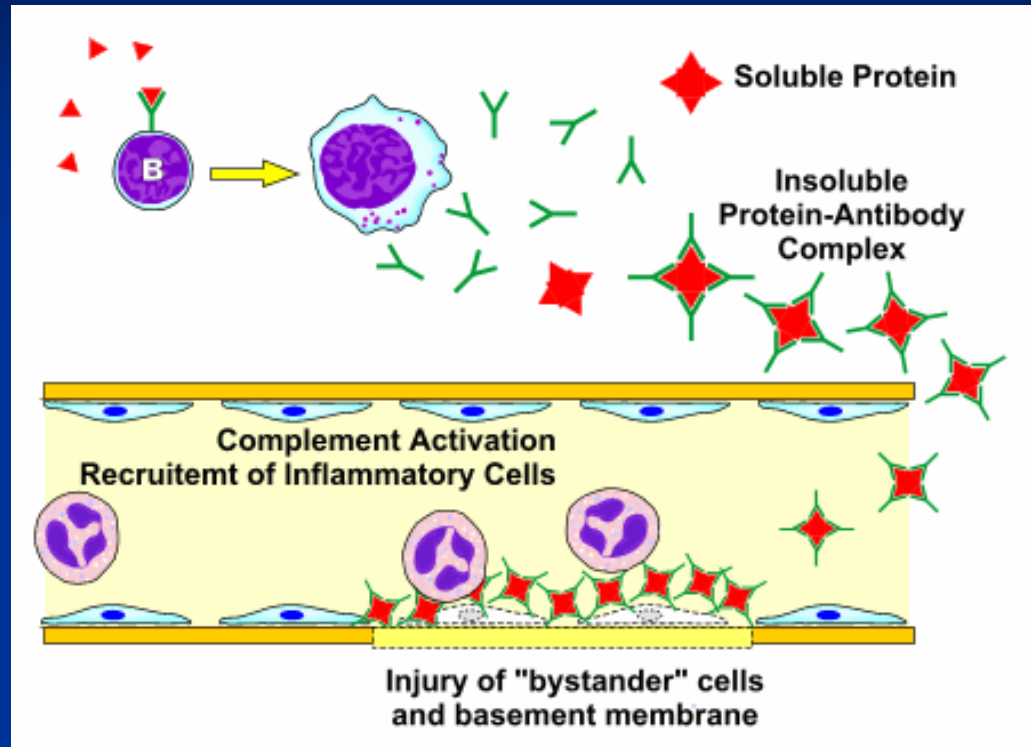
(Hashimotova tyreoiditida)

- **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,...))

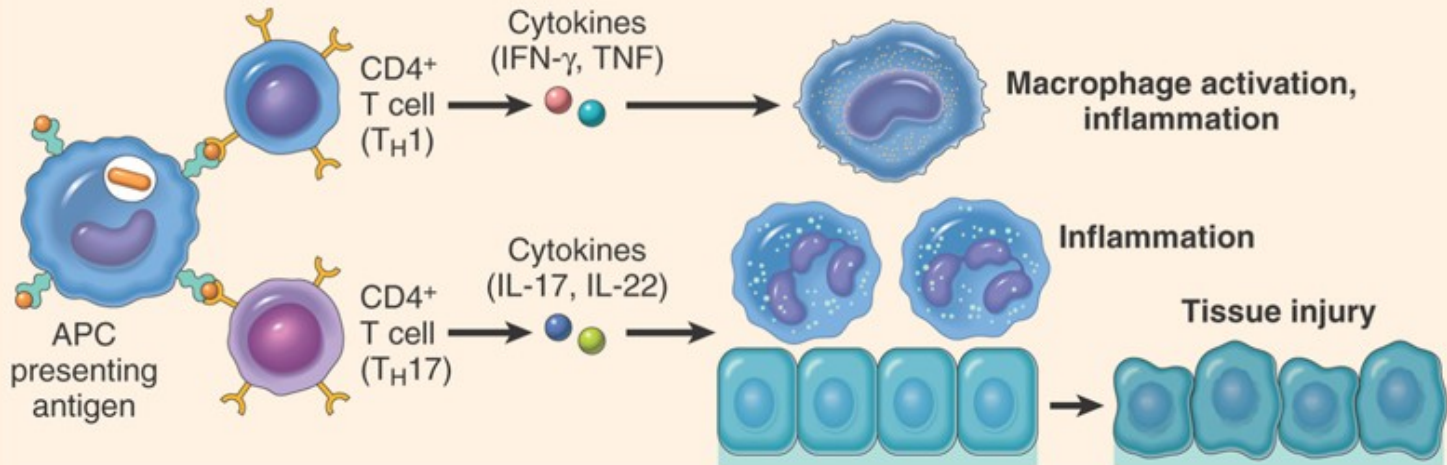
## ■ Přímá buněčná cytotoxicita zprostředkovaná CD8+ lymfocyty

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

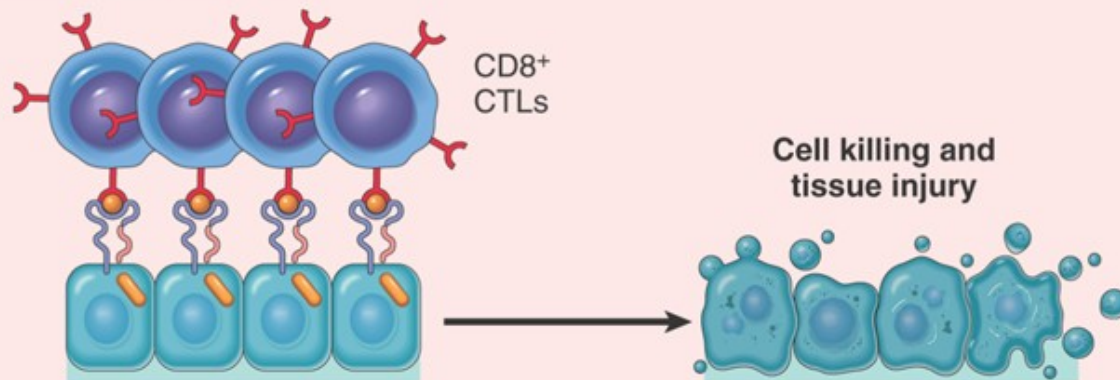
(rejekce při transplantaci, protinádorová imunita...)

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

Antigen	Onemocnění
<p><b>Intracelulární enzymy</b></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><b>Intracelulární molekuly (transkripční, translační)</b></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 (stejně 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
<b>B27</b>	Ankylozující spondylitida	85
	Reiterův syndrom	37
<b>DR2</b>	Goodpastureův syndrom	16
<b>DR3</b>	„Sicca“ syndrom	10
	Addisonova nemoc	9
	Hashimotova thyreoiditida	3
	Myastenia gravis	3
<b>DR4</b>	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

