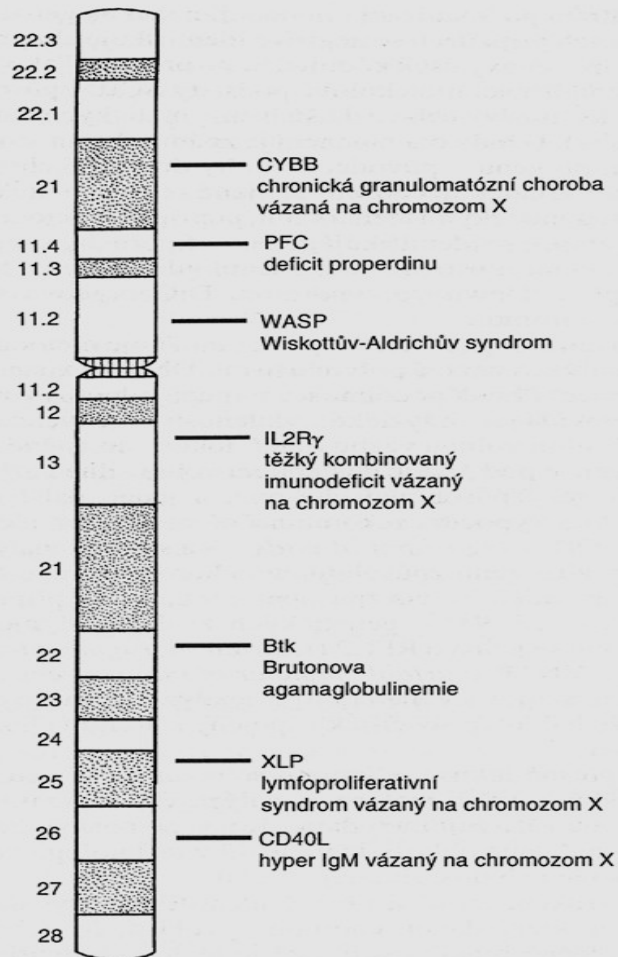


■ Literatura:

- Bartůňková J.: Imunodeficiencie
- Krejsek J., Kopecký O.: Klinická imunologie
- Fölsch, U. R., Kochsiek, K., Schmidt R. F.: Patologická fyziologie, Grada, Praha 2003
- Havrdová E. a kol.: Neuroimunologie, Maxdorf, 2001
- Nouza M., Nouza K.: Imunologie 98, Galén, 1999
- Svoboda J.: Imunologie v klinické praxi I, Marvil, 1996

Imunodeficiency

Imunologicky významné geny na chromozomu X



Obr. 16 Chromozom X a lokalizace genů relevantních pro imunodeficiencie

Na chromozomu X je dosud lokalizováno 7 genů, jejichž porucha může vést k imunodeficiencím. Je to jeden z důvodů, proč primární imunodeficiencie postihují chlapce asi 2x častěji než dívky.

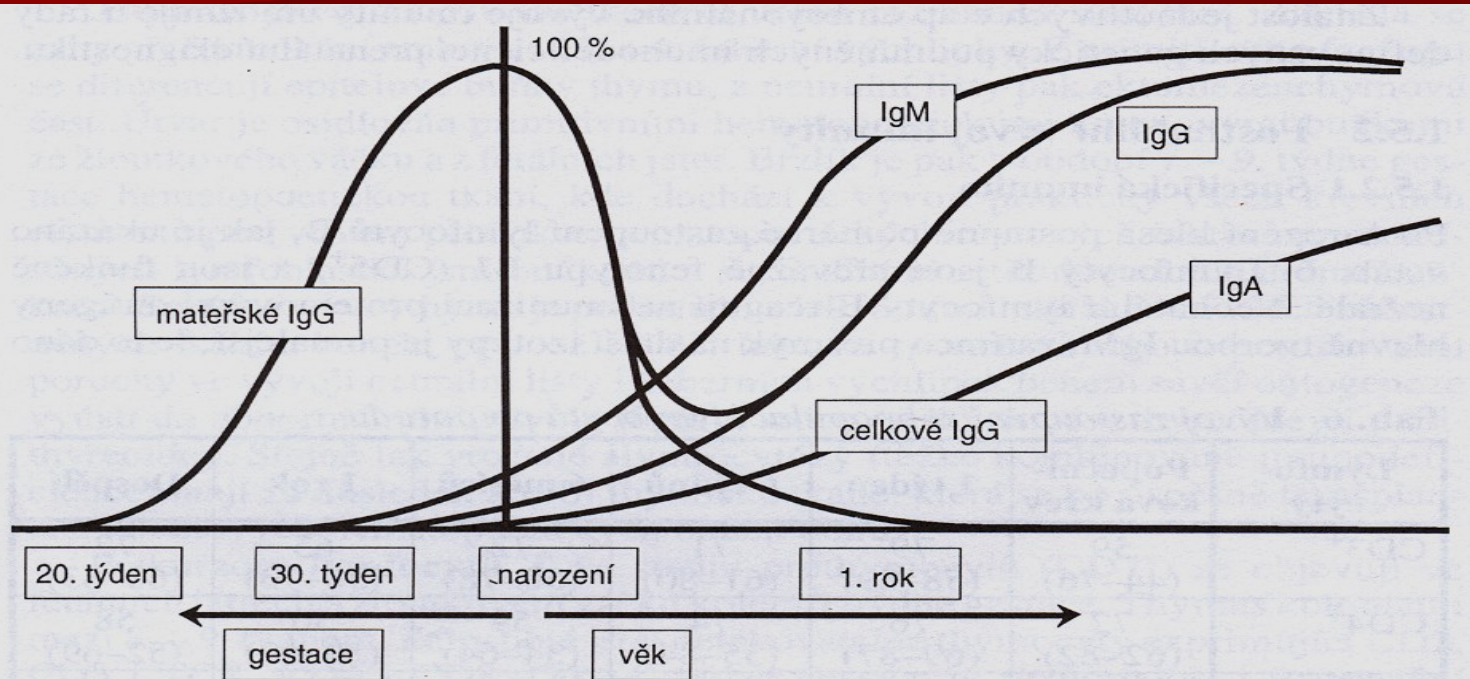
Vývoj počtu lymfocytů v ontogenezi

Tab. 6 Vývoj zastoupení subpopulací lymfocytů po porodu

Lymfocyty	Pupečnicková krev	1 týden	6 týdnů	6 měsíců	1 rok	Dospělí
CD3 ⁺	59 (44–76)	79 (58–89)	71 (61–80)	72 (50–78)	65 (50–73)	72 (60–83)
CD4 ⁺	72 (62–82)	76 (69–87)	74 (35–84)	59 (34–64)	50 (30–62)	58 (52–69)
CD8 ⁺	27 (17–35)	25 (13–31)	25 (15–61)	15 (8–32)	16 (8–34)	33 (27–46)
CD45RA ⁺	72 (44–94)	79 (52–90)	69 (52–84)	80 (64–90)	81 (72–88)	60 (46–71)
CD45RO ⁺	23 (10–76)	26 (16–65)	17 (9–74)	15 (13–71)	16 (9–54)	56 (48–71)
CD19 ⁺	16 (9–21)	10 (6–19)	22 (16–29)	22 (18–31)	28 (19–36)	12 (7–18)
CD16 ⁺ /56 ⁺	24 (9–33)	6 (3–9)	6 (3–9)	5 (3–19)	6 (3–11)	14 (4–18)

Je uveden medián a rozptyl hodnot (převzato z: E. de Vries, Immunophenotyping of lymphocytes in healthy and immunodeficient children, Thesis. Erasmus University Rotterdam, Holandsko, 2000).

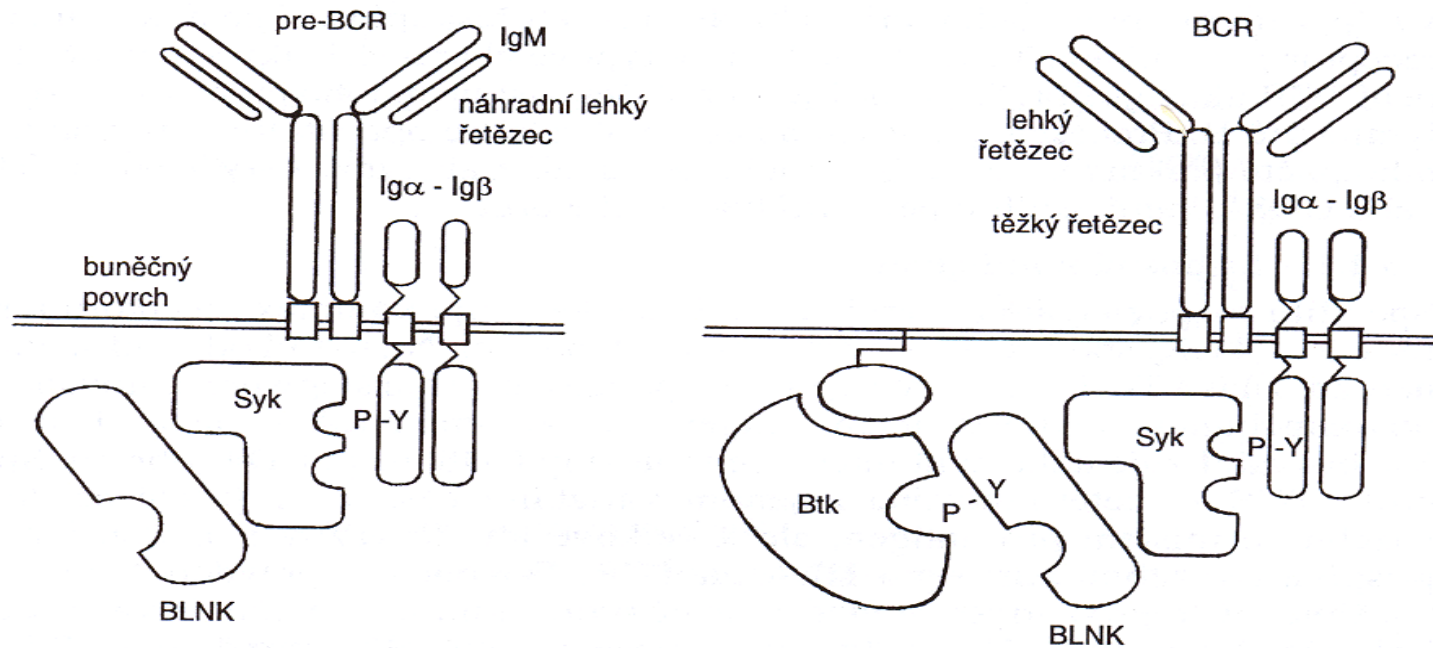
Hladiny Ig v ontogenezi



Obr. 13 Vývoj produkce imunoglobulinů v ontogenezi

Při narození má dítě koncentraci IgG přibližně shodnou s matkou v důsledku transplacentárního přenosu. Koncentrace mateřských IgG potom klesá a začínají se tvořit vlastní IgG – matčiny IgG vymizí mezi 6. – 12. měsícem života. IgA se začíná tvořit až po narození a hodnot dospělých dosahuje až kolem 13. roku života. IgM se začíná tvořit již prenatálně; v případě intrauterinní infekce může být již při porodu zvýšená koncentrace.

Přenos signálu BCR



Obr. 7 *Signalizace prostřednictvím receptoru BCR*

Pre-B a B-receptor jsou struktury tvořené imunoglobulinovou molekulou (v případě pre-BCR je těžký řetězec asociován s tzv. náhradním lehkým řetězcem). Signalizaci do buňky zajišťuje spojení BCR s řetězci Ig α a β , které intracytoplazmatickou částí aktivují tyrosinové kinázy, např. Syk. Signál se dále přenáší přes adaptorový protein BLNK na Brutonovu tyrosinovou kinázu. Deficience Btk i BLNK vedou k zástavě diferenciaci lymfocytů B na úrovni pre-B a k hypogamaglobulinemii.

Přehled hlavních charakteristik imunodeficiencí

Tab. 8 Hlavní charakteristiky imunodeficiencí

	Protilátkové	Buněčné a kombinované	Fagocytární	Komplementové
Častost výskytu v rámci imunodeficitů	cca 70 %	cca 20 %	cca 10 %	cca 1 %
Začátek příznaků	po 6. měsíci až do dospělosti	od narození, nejpozději do cca 2 let	po narození, v dětství	v dětství i v dospělosti
Příznaky	infekce HCD, DCD, otitidy, artritidy	neprospívání, infekce DCD, průjmy, dermatitidy	omfalitis, adenitidy, pyodermie, abscesy, osteomyelitidy	pyogenní infekce, SLE, DLE, otoky
Původci onemocnění	opouzdřené mikroby, echoviry	viry, pneumocysty, plísňe, mykobakterie	stafylokoky, plísňe, enterobakterie	neisserie
Nebezpečné očkování	polio-živá	všechny živé vakcíny	BCG vakcína	nekonstantní
Přežívání	do dospělosti	úmrtí obvykle v dětství	i do dospělosti	většinou do dospělosti
Příčina smrti	kardiovaskulární komplikace, echovirové encefalitidy	infekce, maligní lymfoproliferace, autoimunitní choroby	infekce	různé
Klinické jednotky (příklad)	Brutonova agamaglobulinemie, CVID	SCID	chronická granulomatóza, LAD syndrom, neutropenie	hereditární angioedém, deficit jednotlivých složek komplementu

Dělení imunodeficiencí:

- **Primární** – poruchy genů kódujících proteiny s imunologickou funkcí

Dělení podle fenotypových projevů:

- Protilátkové
- Buněčné
- Fagocytární
- Komplementové
- Nezařazené – poruchy prezentace Ag
poruchy apoptózy
- **Sekundární**

Diagnostika imunodeficitních stavů:

Zdroj informací:

- Rodinná anamnéza
- Osobní anamnéza
- Klinické vyšetření
- Laboratorní testy

Laboratorní vyšetření:

- Krevní obraz
- Elektroforéza bílkovin plazmy
- Základní imunologická vyšetření:
 - Celkový IgG, IgM, IgA (sérový)
 - Anti A, anti B
 - Specifické protilátky proti očkovacím antigenům
 - Počet B lymfocytů
 - Komplement – konc. složek, hemolyt. Aktivita, alter. cesta
 - MBP
 - Buněčná imunita
 - Fagocytóza
 - Další – genová vyš. mikrobiální vyš., titr autoproti látek
 - Prenatální diagnostika

Léčba imunodeficitních stavů:

□ Kauzální (omezené možnosti):

- Transplantace kmenových buněk
- Genová terapie?!

□ Substituční terapie

- Imunoglobuliny plus antimikrobiální léčba
- Celková plasma

□ Další aspekty péče:

- očkování
- výživa
- psychologie
- sociální oblast

Primární imunodeficiency: genetické aspekty

Hlavní příčina – mutace

Typy mutací: a/ genové
b/ chromozómové
c/ genomové

Projevy mutací: abnormality proteinů:

- membránových (receptorů)
- signálních (přenos signálů v buňce)
- strukturních (stavebních)
- secernovaných (glykoproteiny)
- enzymatických

Humorální deficience

Příčina: Poruchy tvorby protilátek a diferenciaci B lymfocytů

Konkrétní dopady: Chybí nebo jsou sníženy: B lymfocyty
všechny izotypy protilátek
některé izotypy protilátek

Pojmy: *agamaglobulinemie, hypoglobulinemie, hyperglobulinemie*

Projevy: chronické opakované bakteriální infekce
virové nákazy probíhají normálně, výjimkou pouze enteroviry!

Příklady:

Brutonova agamaglobulinemie: (a. vázaná na X chromosom)
popsáno 1952, prevalence 1 na 50-100 000 obyvatel

Selektivní deficit IgA: v séru méně než 0,05 g/l sekreční chybí úplně.
frekvence 1 : 500, problém ochrany sliznic

Humorální deficiencie – další příklady

Deficity IgG: týká se podtříd IgG1 – IgG4, poměrně snadno léčitelné

Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství

CVID (common variable immunodeficiency): incidence 1:250 000, buď v dětství (1 – 5 rok) nebo mezi 16 – 20 lety, pravděpodobný vliv vnějšího činitele (infekce nebo léky), projevy podobné Brutonově agamaglobulinemii.

Defekty z nadprodukce Ig:

IgE – nelze léčit, rozhodující je postižení plic infekcí

IgD – „periodická horečka dánského typu“, defekt mevalonát kinázy – účast v syntéze cholesterolu

Buněčné a kombinované deficiencie

Těžké kombinované defekty imunity (SCID – severe combined immunodeficiency)

Incidence 1 na 50 – 100 000 porodů, bez léčby smrt do 1 roku.

Do této souhrné skupiny patří:

- defekty adenosindeaminázy: hromadění toxických produktů purinového metabolismu v lymfocytech a následná lymfopenie
- defekty T, B lymfocytů: T + -B nejčastější – 60% všech SCID
- Omennův syndrom: infiltrace kůže a sliznic střeva Th2 lymfocyty

Kombinované defekty imunity (CID)

Poruchy v antigenní prezentaci

Di Georgeův syndrom –

defekt 3. a 4. žaberního oblouku, delece na 22. chromozomu
redukce thymu, morfolog. abnormality, srdeční vady

Poruchy fagocytózy

Neutrofilly, monocyty, makrofágy

Projevy: infekce stafylokoky, enterobakterie, plísně, mykobakterie

Mechanismy: poruchy mikrobocidních mechanismů
poruchy počtu a adheze neutrofilů

Příklady:

Vrozená agranulocytóza (Kostmannův syndrom)

Chronická granulomatózní nemoc

Defekty adhezivních molekul

Poruchy komplementu a MBP

nejčastěji postižena složka C2

Jiné projevy při defektech C1 – C4

C6 – C9

Nejvýznamnější: **Hereditární angioedém**

Defekt MBP protein vázající manózu

Sekundární imunodeficity

Poruchy primárních a sekundárních lymfatických orgánů:

Kostní dřeň: selhání krvetvorby v důsledku vnějších vlivů
pancytopenie

trombocytopenie, neutropenie, anemie

Příčiny: destrukce hematopoetických prekursorů působením:

- léků a jejich metabolitů
- cytopatickým účinkem virové infekce
- imunologicky zprostředkovaná destrukce

Léčba: febrilní neutropenie!

širokospektrá antibiotika intravenózně, G-CSF, GM-CSF

Pozn. buňky stromatu kostní dřeně

aplastická anemie x perniciózní anemie

Thymus:

Možné příčiny dysfunkce:

- vysoké dávky kortikoidů
- ozařování v thymické oblasti
- infekce HIV
- thymom
- thymektomie

Slezina

Splenektomie, hyposplenismus, (asplenismus).

Projevy: těžké infekce (meningitidy, pneumonie, sepse) i po letech,
velmi rychlý nástup !

Patogeneze: slezina působí jako "bakteriální filtr" a rezervoár lymfocytů

Léčba: akutní stavy - antibiotika (u sebe)

očkování nad rámec očkovacích schémat

Sekundární protilátkové deficience

Příčiny:

- Ztráty Ig z plazmy

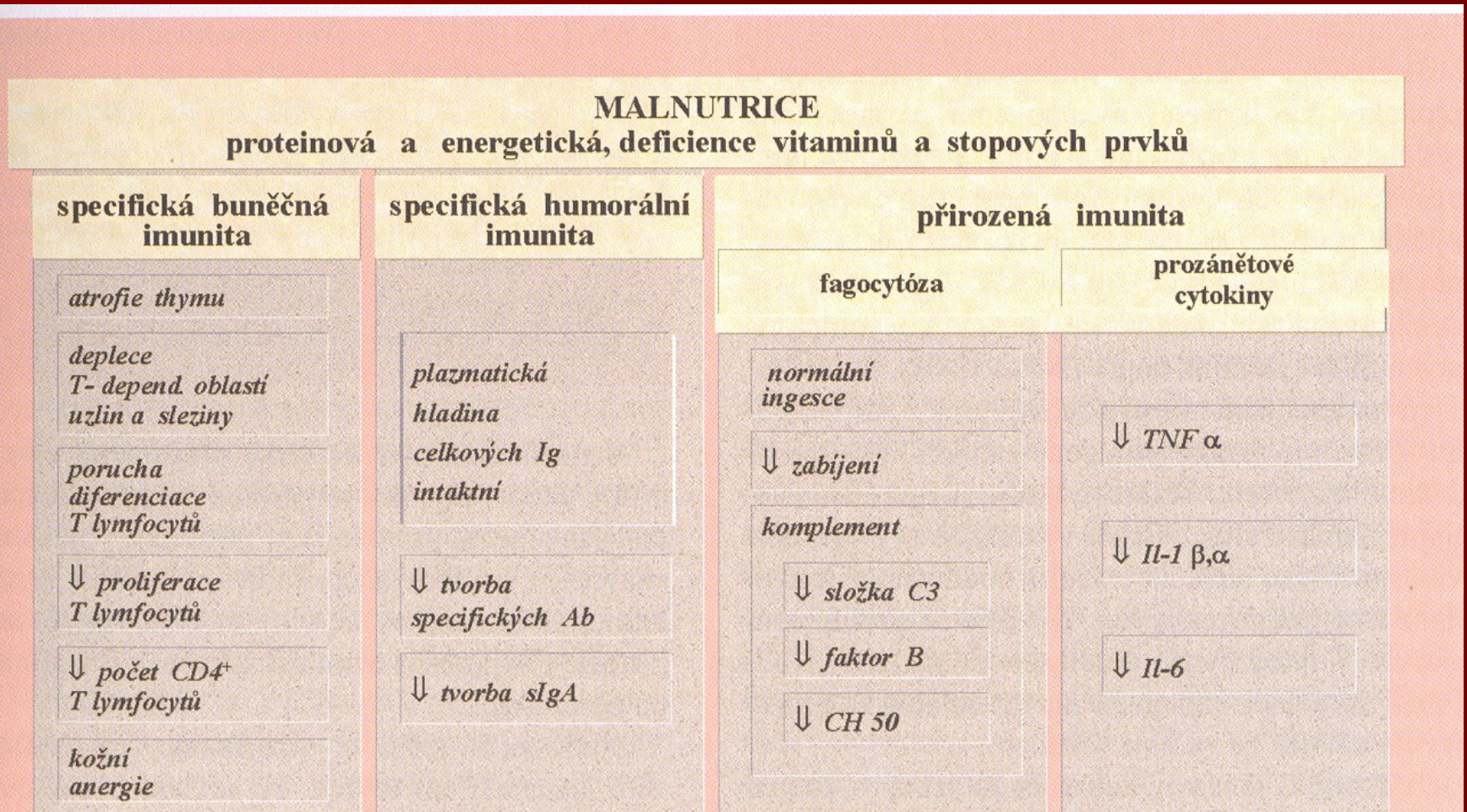
postižení ledvin, ztráty proteinů trávicím traktem, popáleniny, krvácení

- Snížení produkce Ig

lymfomy, plazmocyatomy, chronické lymfatické leukémie, léky a jejich metabolity

Sekundární imunodeficity v důsledku:

■ malnutrice a hypovitaminóza



Obr. 35.1: Malnutrice a její důsledek na funkce imunitního systému

Kongres České společnosti pro léčbu ran (26. – 27.1. 2012) Pardubice

Medical Tribune, ročn.VIII, číslo 4, Mudr. Z. Grofová

Prezentována studie zaměřená na znalosti všeobecných sester o podvýživě, hladovění, energetickém metabolismu a živinách. Celkem 64 sester, které z praxe nastupují na bc. studium oboru ošetřovatelství.

Příklady častých nesprávných odpovědí:

- 39% tvrdí, že není souvislost mezi hladověním a podvýživou
- 22% tvrdí, že hladovění nevede k váhovému úbytku
- 44% nepovažuje ztrátu zubů u pacienta za možnou příčinu podvýživy
- 39% tvrdí, že bílkoviny jsou základním zdrojem energie
- 33% tvrdí, že mastné kyseliny nejsou zdrojem energie
- **50% nevidí spojitost mezi podvýživou a imunitou nebo podvýživou a hojením ran**

Vitamín D

- Zdroje: potrava, doplňky stravy, sluneční záření, přeměna v játrech a ledvinách.
- 1,25 dihydroxyvitamín D – biologicky aktivní forma
- Příčiny nedostatku: příjem, absorpce, hydroxylace
- Doporučené limity: 20 ng/ml (2011)
(25 hydroxyvitamín D) 40 -60 ng/ml (2007)
- Účinky na IS: silná imunomodulace: inhibuje některé prozánětlivé cytokiny a zvyšuje tvorbu antimikrobiálních peptidů
- Vliv vitamínu D na alergie a astma: dvě proti sobě stojící hypotézy:
1/ deficit přispívá k nárůstu astmatu ve vyspělých zemích
2/ suplementace vede k rozvoji astmatu a alergie

V. Csibová, M.R. Piják, Š. Moricová: Najnovšie poznatky o úlohe vitamínu D v regulácii imunitného systému v zdraví a chorobe. *Sborník Martinské imunologické dni, 2010*

Novotná B.: Vitamín D – imunita, alergie, astma, *Medical Tribune, roč. VIII, č.5, 2012*

Sekundární imunodeficity v důsledku: úrazů a operací - riziko **sepsy**

V současné medicíně velký problém

Mortalita 28 – 37 %, u septického šoku více než 50%

Systémová zánětlivá reakce organismu na infekci, může vést k:

- **dysregulace mechanismů vrozené a adaptivní imunity**
- **narušení homeostázy**

1991 definování a upřesnění pojmů :

- syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS)
- sepsy (těžká sepsy)
- septický šok
- bakterémie

2001 tzv. PIRO klasifikace: umožnila klasifikovat stupně intenzity:

P (predisposition) I (infection) R (response) O (organ dysfunction)

Při úrazech a operacích imunitní odpověď

- lokální odpověď (prozánětlivá)
- systémová odpověď (imunopresivní)

Podle typu vyvolávajícího činitele:

Bakteriální, virová, mykotická, parazitární

Významné struktury patogenů:

- endotoxin gram- bakterií
- kyselina teichoová a lipoteichoová gram+ bakterií

Hlavní cytokiny: TNF- α , IL - 1 β

Následně: uvolnění dalších cytokinů

prozánětlivých (TNF- α , IL – 1, 2, 6, IFN- γ)

protizánětlivých (IL – 4, 10, 11, 13)

- **Pozitivní x destruktivní role neutrofilů při vývoji sepse:**
- Vlivem prozánětlivých cytokinů probíhá ve zvýšené míře **exprese adhezivních molekul na endotelu** (selektin E) a leukocytech (selektin L) a destičkách (selektin P). Leukocyty, zejména **neutrofilly** **adherují na endotel, pronikají do tkání.**
- Při patologickém průběhu: **nadměrná aktivace neutrofilů, vlivem cytokinů, aktivace koagulační kaskády – tvorba mikrotrombů a vyčerpání srážecích faktorů, zvýšení krvácivosti. Zvýšení permeability – únik tekutiny z krve do tkání a pokles cirkulujícího objemu krve v řečišti, dále pokles krevního tlaku v důsledku toho nedokrvení orgánů.**

■ **Multiorgánové selhání**

Transplantační imunologie

Transplantační imunologie:

■ Historie:

Experimenty na zvířatech už před 100 lety

- 1902 – tr. ledviny u psa
- 1952 – tr. ledviny u člověka
- 1963 – tr. jater
- 1967 – tr. Srdce
- 1968 – tr. kostní dřeně

- V ČR:
- 1961 – tr. ledviny
- 1983 – játra
- 1986 – rozvoj transplantačního programu



**V sobotu jsem byl máloznámým jihoafrickým lékařem.
v pondělí jsem byl světoznámý.**

Christiaan Neethling Barnard

(1922 - 2001)

Počty transplantací V ČR za rok 2005

Transplantace ledviny – kadaverózní 162

Transplantace ledviny – příbuzenské 20

Transplantace jater 61

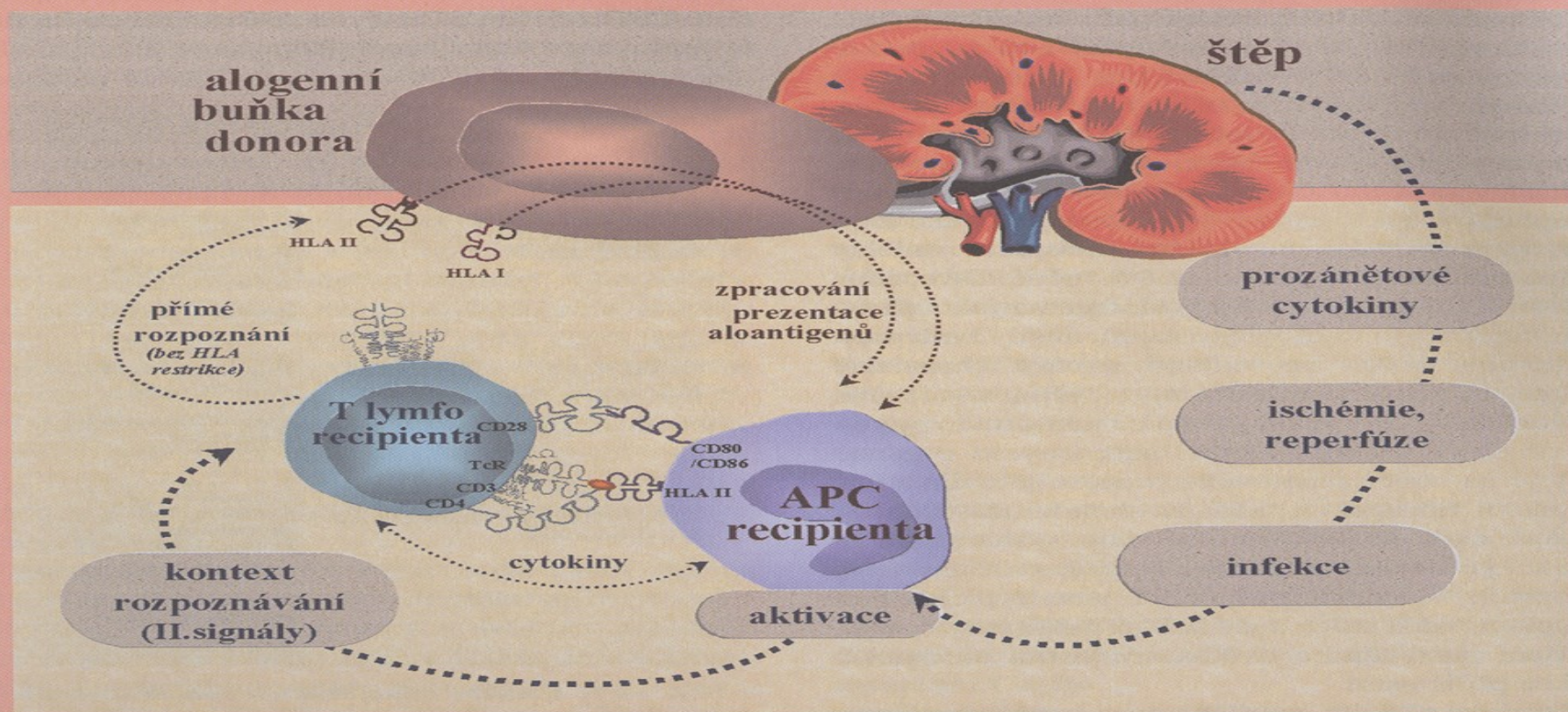
Transplantace pankreatu 1

Transplantace pankreatu s ledvinou 17

Odběr orgánu - kadaverózní dárce 129

Odběr ledvin od příbuzenských dárců 20

Aloreaktivita při transplantacích solidních orgánů



Obr. 31.6: Indukční mechanismy aloreaktivity

Rozhodující pro indukci odhojovací reakce v recipientovi jsou rozdíly ve struktuře molekul HLA. Aloantigeny dárce jsou rozpoznávány T lymfocytárním systémem příjemce buď přímo bez požadavků zpracování v antigen-prezentujících buňkách a bez podílu HLA systému příjemce, nebo jsou aloantigeny standardní cestou zpracovány v antigen-prezentujících buňkách a prezentovány T lymfocytům po vazbě na HLA molekuly příjemce. Rozpoznání aloantigenů prostřednictvím TcR nepostačuje k aktivaci a klonální expanzi aloreaktivních T lymfocytů příjemce. Ta vyžaduje „kontext rozpoznávání“, který je poskytován prostřednictvím cytokinového mikroprostředí a kostimulačních interakcí zajištěných buňkami přirozené imunity.

Mechanismy rejekce při alo- a xenotransplantacích

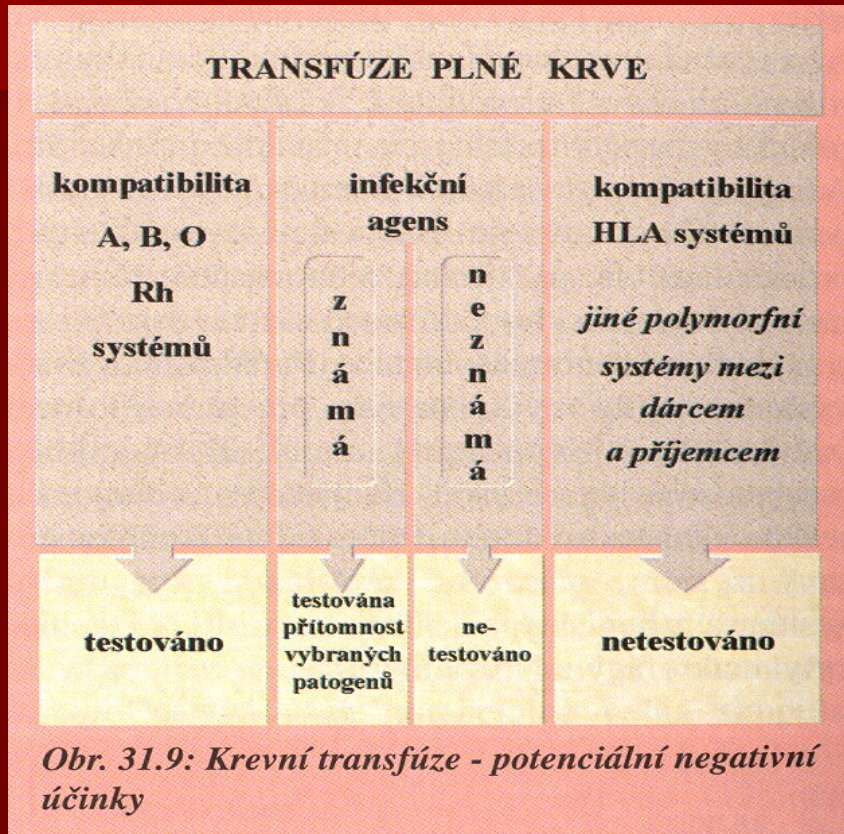
REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyperakutní	hodiny	vazba přirozených protilátek aktivace komplementového systému trombóza štěpu
akutní	dny až 90 dnů	reakce vůči HLA molekulám donora (TH1 lymfocyty) alospécifické cytotoxické T-lymfocyty
chronická	100 dnů až roky	zánětová reakce namířená proti endotelovým buňkám štěpu obliterace cévního řečiště fibrotická přestavba parenchymu štěpu dyslipidemie

Obr. 31.7: Členění odhojovacích reakcí alotransplantátů

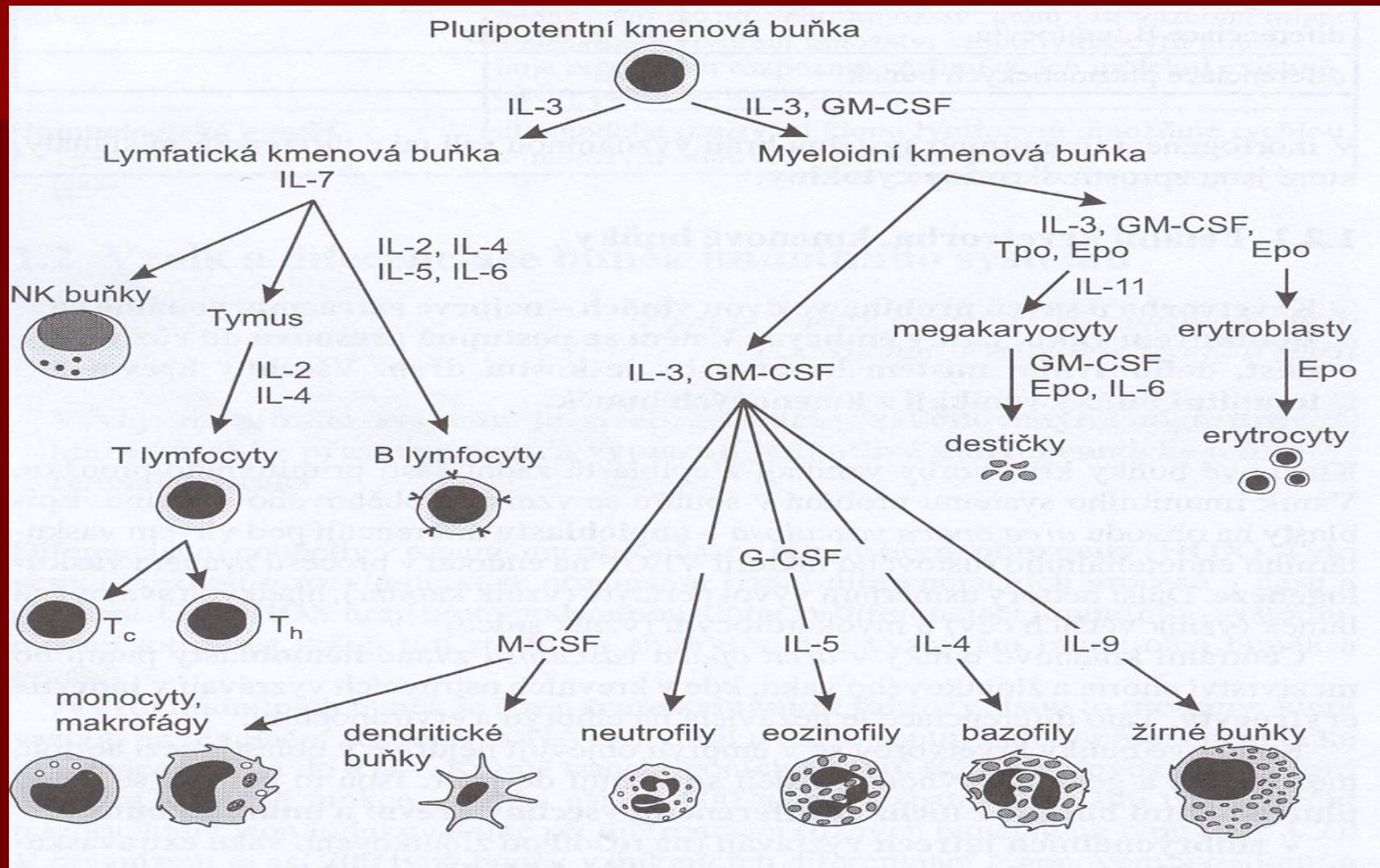
REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyperakutní	minuty hodiny	vazba přirozených protilátek na endotelové buňky lytické působení aktivovaného komplementu imunomodulační účinek sublytického MAC
akutní vaskulární	dny týdny	vazba xenoprotilátek aktivace endotelových buněk prokoagulační podmínky intravaskulární koagulace ischémie
chronická	měsíce	mechanismy imunologické i neimunologické povahy

Obr. 31.8: Členění odhojovacích reakcí xenotransplantátů

Transfúze

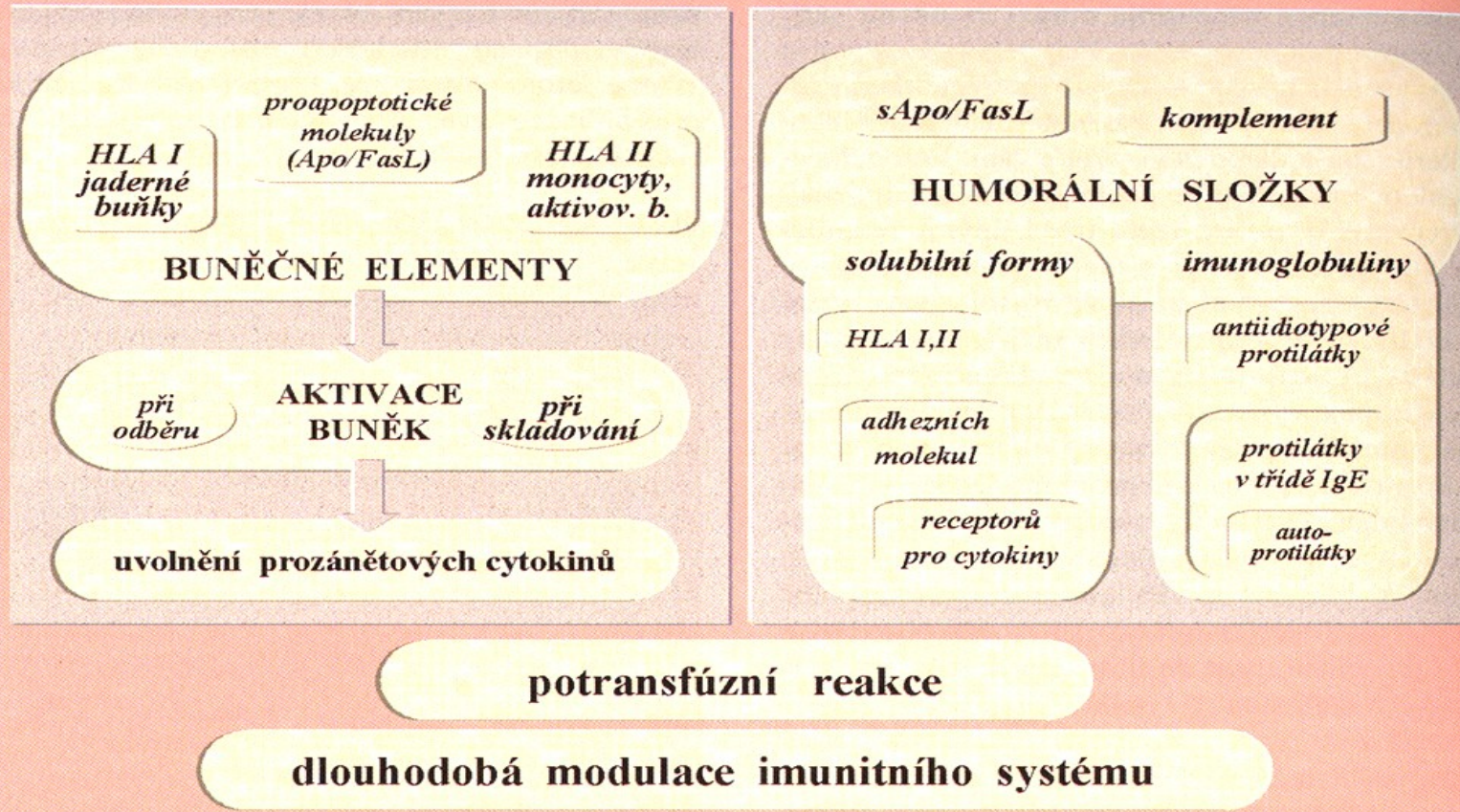


Vývoj krevních buněk

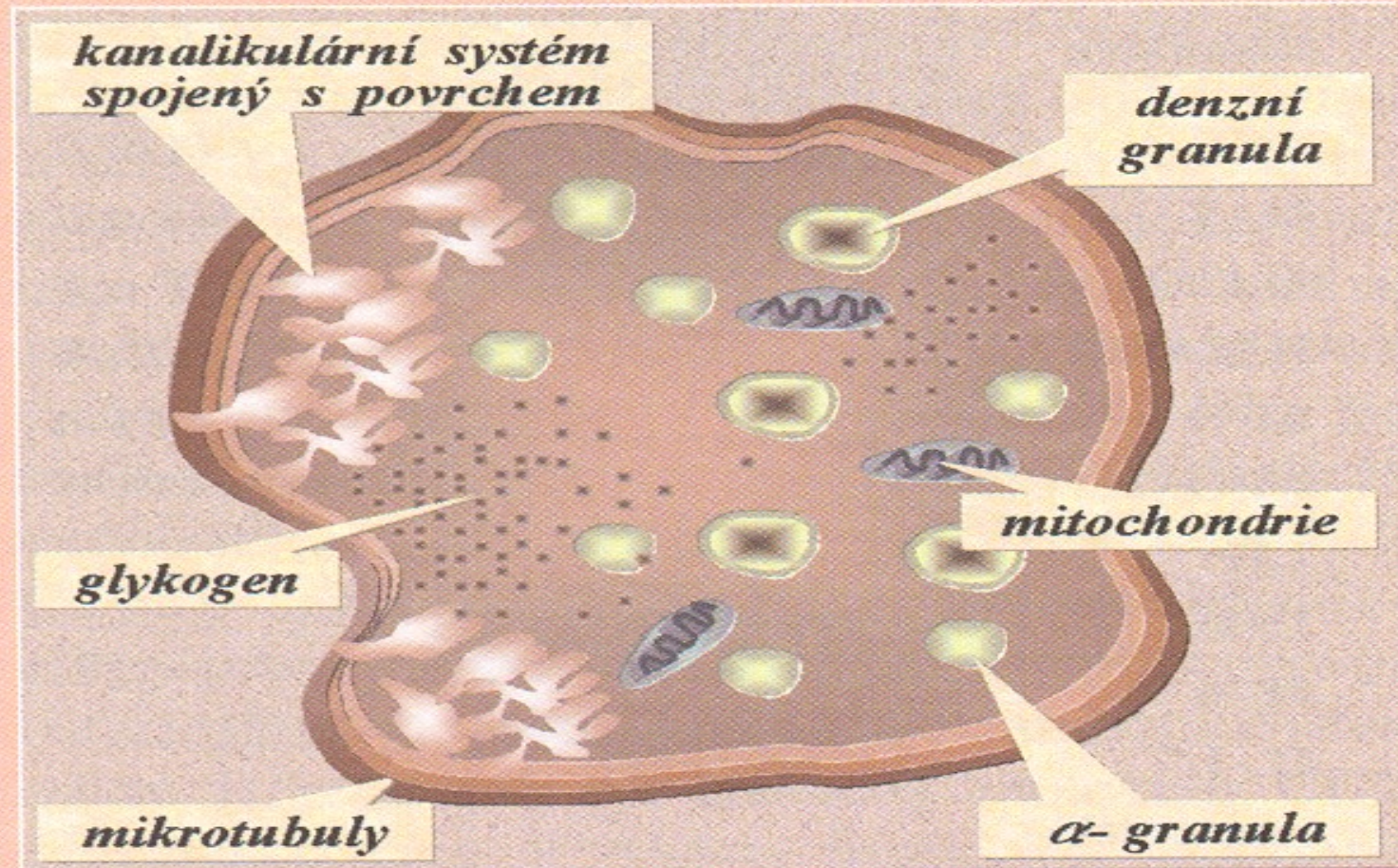


Imunomodulační působení krevní transfúze

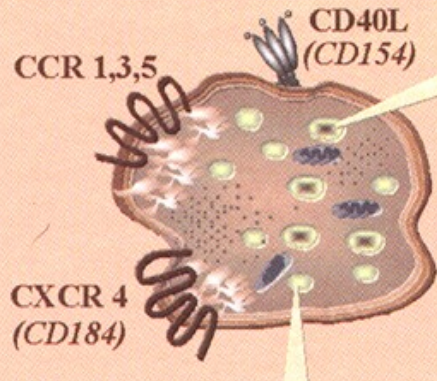
Imunomodulační složky plné krve



SCHÉMATICKÉ ZNÁZORNĚNÍ ULTRASTRUKTURY TROMBOCYTU



BIOLOGICKY AKTIVNÍ LÁTKY V GRANULÍCH TROMBOCYTŮ



denzní granula

ADP: ↑ oxidativní vzplanutí neutrofilů

serotonin: ↑ cévní permeabilita

histamin: ↑ cévní permeabilita
↑ oxidativní vzplanutí makrofágů

α-granula

chemokiny: PF-4: chemotaxe, aktivace neutrofilů, monocytů, fibroblastů
MIP-1α: chemotaxe CD8⁺ T lymfocytů, uvolnění histaminu z bazofilů, agregace trombocytů
RANTES: chemotaxe Tlymfocytů, monocytů, agregace trombocytů

růstové faktory: PDGF: chemotaxe neutrofilů a monocytů, migrace fibroblastů a buněk hladké svaloviny
VEGF: extravasace plazmatických proteinů → edém
migrace, proliferace endotelových buněk → angiogeneze
TGFβ: aktivace, chemotaxe neutrofilů, monocytů, později protizáněťové působení, stimulace fibroblastů k tvorbě matrix, fibrotické procesy
FGF: chemotaxe, proliferace fibroblastů, tvorba mezibuněčné hmoty → angiogeneze
EGF: proliferace, migrace epitelových buněk a fibroblastů, granulace tkání, hojení

trombocidiny: antibakteriální peptidy

imunoglobuliny: IgG, IgA, IgM, IgE

ÚLOHA TROMBOCYTŮ V IMUNITNÍ ODPOVĚDI



prozáněťové mediátory (serotonin, histamin, ADP)

eikosanoidy (TXA₂, PGF₂ α , PGE₂, 12-HETE)

chemokiny (PF-4, MIP-1 α , RANTES)

růstové faktory (PDGF β , VEGF, TGF β)

cytokiny: (IL-1 β)

imunoglobuliny: (IgG, IgA, IgM, IgE)

trombocidiny

Působení erytrocytů na imunitní systém

ERYTROCITY A IMUNITNÍ SYSTÉM

pozitivní působení

*neutralizace chemokinů
CXC, CC prostřednictvím
DARC (CD234)*

*odstraňování
komplexů AgAb
po vazbě na CR1*

*zpomalením pohybu
leukocytů v kapilárách
zvyšují jejich adhezi
na endotel*

negativní působení

*povrchové molekuly
jsou receptory pro
infekční agens*

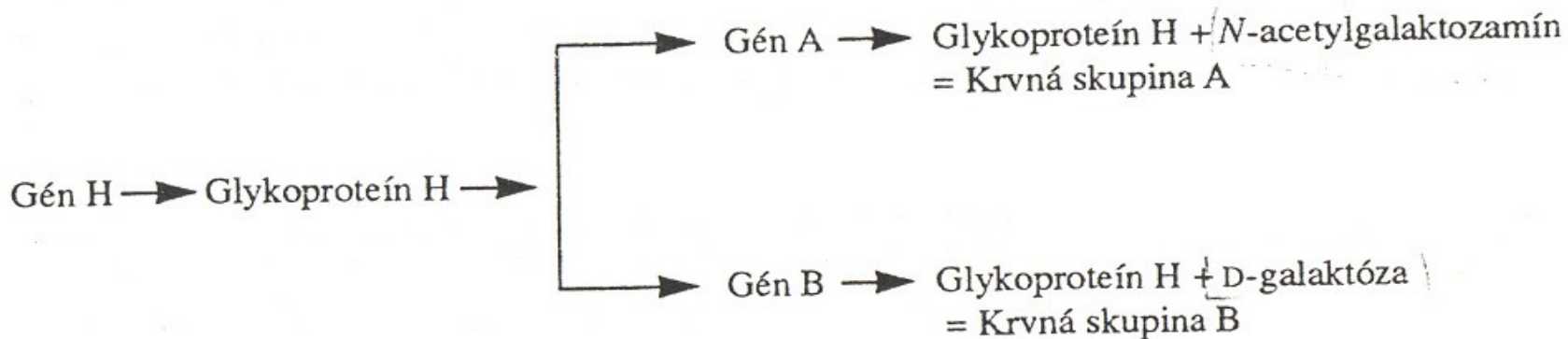
*umožňují skrytost
infekčních agens
před imunitou*

*hemoglobin je zdrojem
 Fe^{3+} pro bakterie*

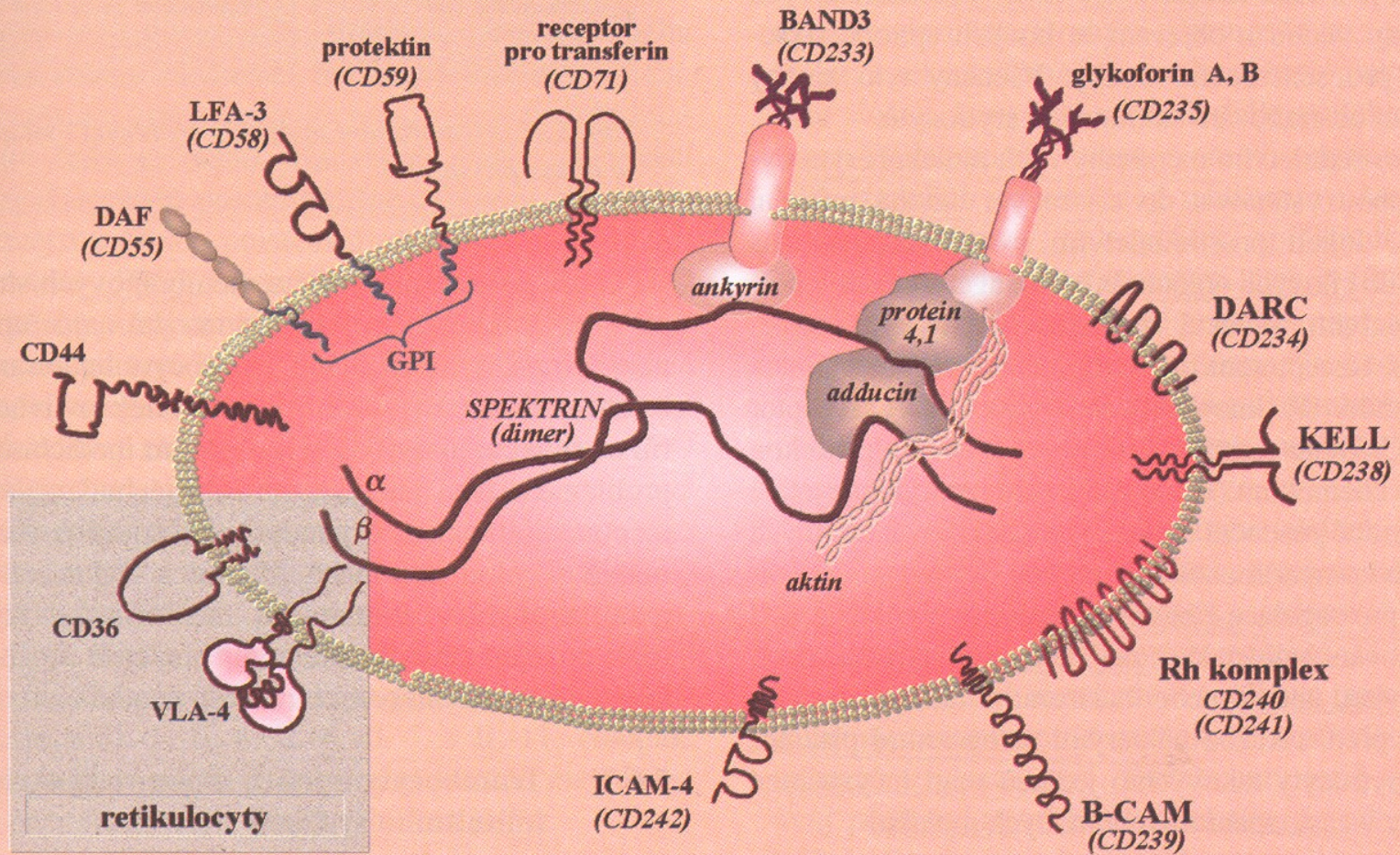
Antigeny systému ABO

Imunogenetické vzťahy pri krvnom systéme AB0

Fenotyp	Genotyp	Antigény	Protilátky
AB	A/B	A, B	nijaké
A	AA, A0	A	anti-B
B	BB, B0	B	anti-A
0	0/0	0	anti-A a anti-B



VYBRANÉ POVRCHOVÉ MOLEKULY ERYTROCYTŮ



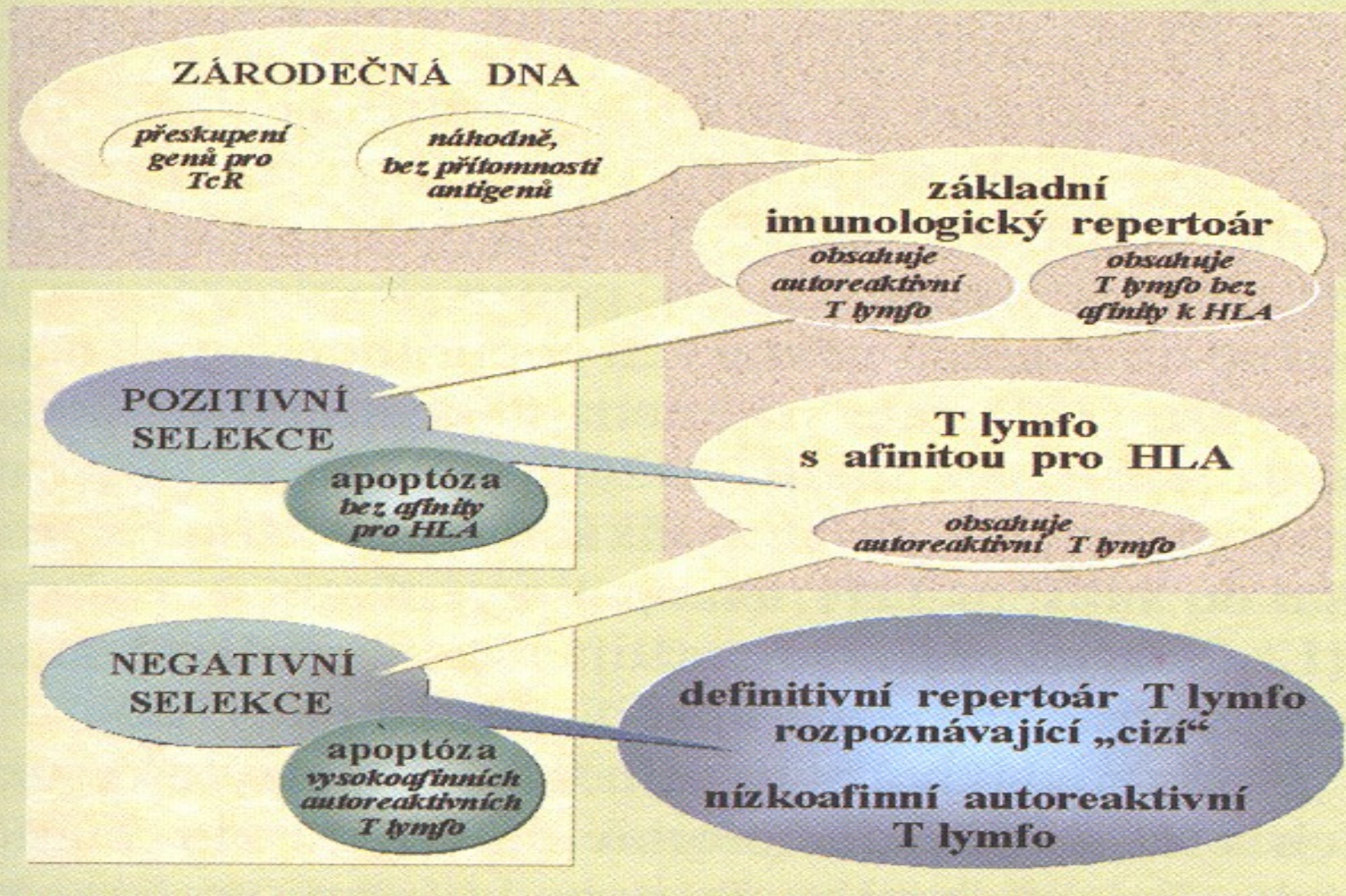
Autoimmunity

Autoimunitní imunopatologické stavy

INDUKCE AUTOIMUNITNÍ IMUNOPATOLOGICKÉ REAKTIVITY



INDUKCE TOLERANCE VLASTNÍHO



T LYMFOCYTY ROZPOZNÁVAJÍ V „KONTEXTU“

kognitivní interakce:

TcR, HLA-Ag, CD4 (CD8)

= I. signál

„kontext rozpoznávání“:
poskytuje přirozená imunita

*kostimulační interakce
akcesorní interakce
cytokinové prostředí*

= II. signály

aktivace T lymfocytů

klonální expanze

**efektorové
a regulační funkce**

T-lymfo

B-lymfo

*migrace
buněk*

NK

PERIFERNÍ KREV - lymfoidní buňky

T lymfocyty (55-80 %)

CD7
CD6
CD5
CD2
CD3
pan T znaky



B lymfocyty (5-15%)

HLA DR
CD79a
CD37
CD19
CD20
pan B znaky



NK buňky (5-20%)

CD16
CD56
(CD3⁻)



TcR $\gamma\delta$ (1-3%)

TcR $\gamma\delta$
CD3
CD8 ($\alpha\alpha$)




TcR $\gamma\delta$
CD3
CD 4 / 8



TcR $\alpha\beta$ (97-99 %)

TcR $\alpha\beta$
CD3



S U B P O P U L A C E

pomocné, induktorové (30-55%)

TcR $\alpha\beta$ **TH** CD3
CD4



thumivé, cytotoxické (15-35%)

TcR $\alpha\beta$ **T_{S/C}** CD3
CD8



I M U N O R E G U L A Č N Í S U B S E T Y

INF γ **TH1**
buněčná cytotoxicita



IL-4 **TH2**
regulace B lymfocytů



IL-10
TGF β **Tr**
protizáněťové



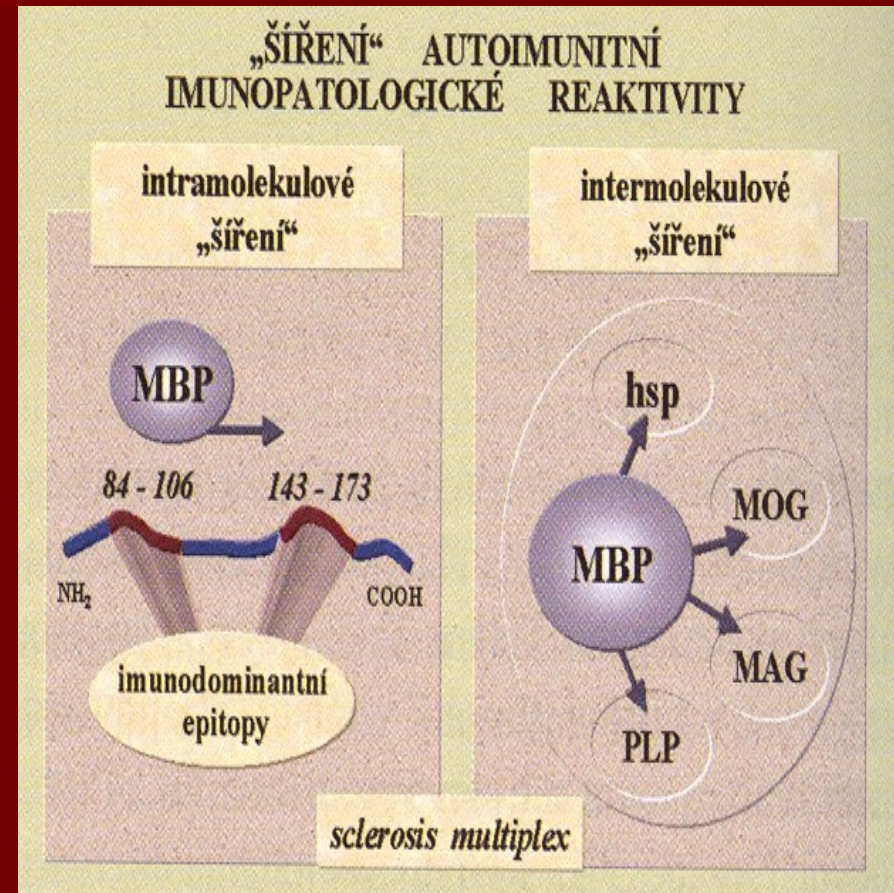
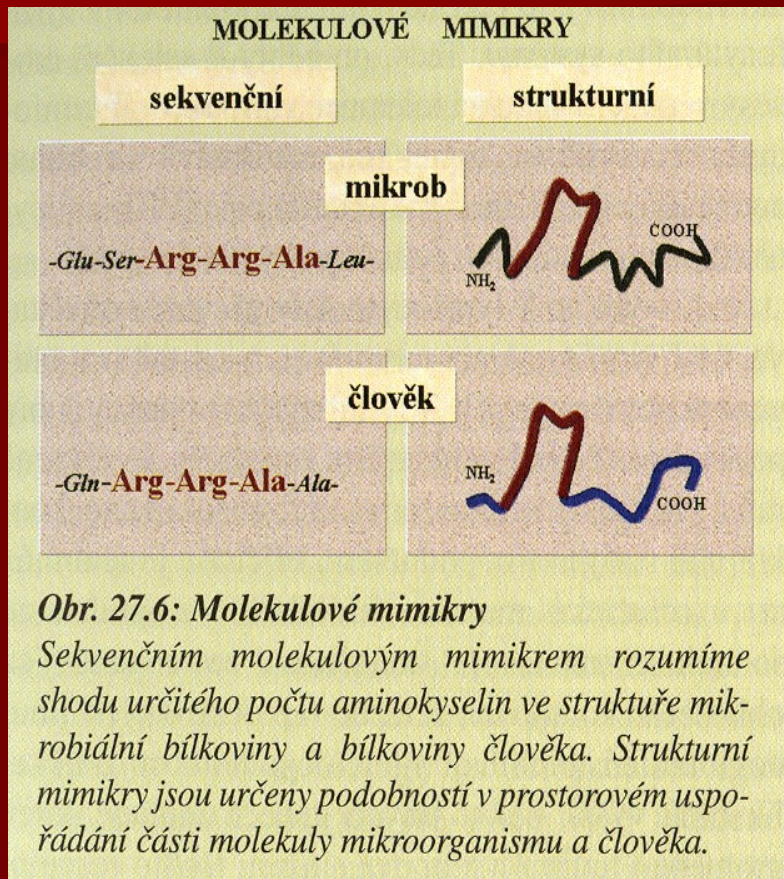
Tc1



Tc2



Mirkobiální mimikry a šíření molekulárních terčů – možné příčiny autoimunitní reaktivity



Apoptóza jako induktor imunopatologické reaktivity

- Apoptóza – fylogeneticky konzervovaný proces
- Kaskádovitá aktivace určitých genů, která vede v konečném důsledku
 - k hydrolytickému štěpení cytoplazmatických molekul
 - porušení integrity membrán
 - zánik buňky cestou formování apoptotických tělísek.

Apoptóza má dvě základní fáze.

1. Signalizační - proapoptické podněty (TNF ■ mutace genů)
 - protiapoptické podněty (růstové faktory)
2. Efektorová fáze - aktivace dosud latentních proteináz, které štěpí bílkovinný řetězec strukturních i signálních proteinů - kaspázy

Důležitá role vnější mitochondriální membrány.

DNA je štěpena endonukleasami na úseky cca 200 bazí.

Příčiny apoptózy:

- Genetické poškození
- Infekce
- Nádorové procesy
- Metabolická a informační deprivace buněk a tkání
- Vnější (fyzikální faktory)
- Imunologická reakce – plánovitý zánik určitých typů buněk
- Procesy ontogenetického vývoje jedince

V procesu apoptózy jsou vytvářeny podmínky pro prolomení tolerance vlastních složek a následnou imunopatologickou reakci.

ACAMP – Apoptotic Cell Associated Molecular Pattern – unikátní vzory proteinů, cukrů i lipidů na površích apoptotických buněk, resp. apoptotických tělísek.

ACA – Apoptotic Cell Receptor – receptory na imunitních buňkách, které tyto vzory rozpoznávají

Imunologická reakce na tyto vzory vede k tvorbě **autoprotilátek**, které mohou pronikat do normálních buněk a vyhledat zde příslušné terče. Prokázáno u antinuklearních protilátek. Mohou i indukovat samotnou apoptózu!

Patogeneze vybraných
autoimunitních
imunopatologických stavů

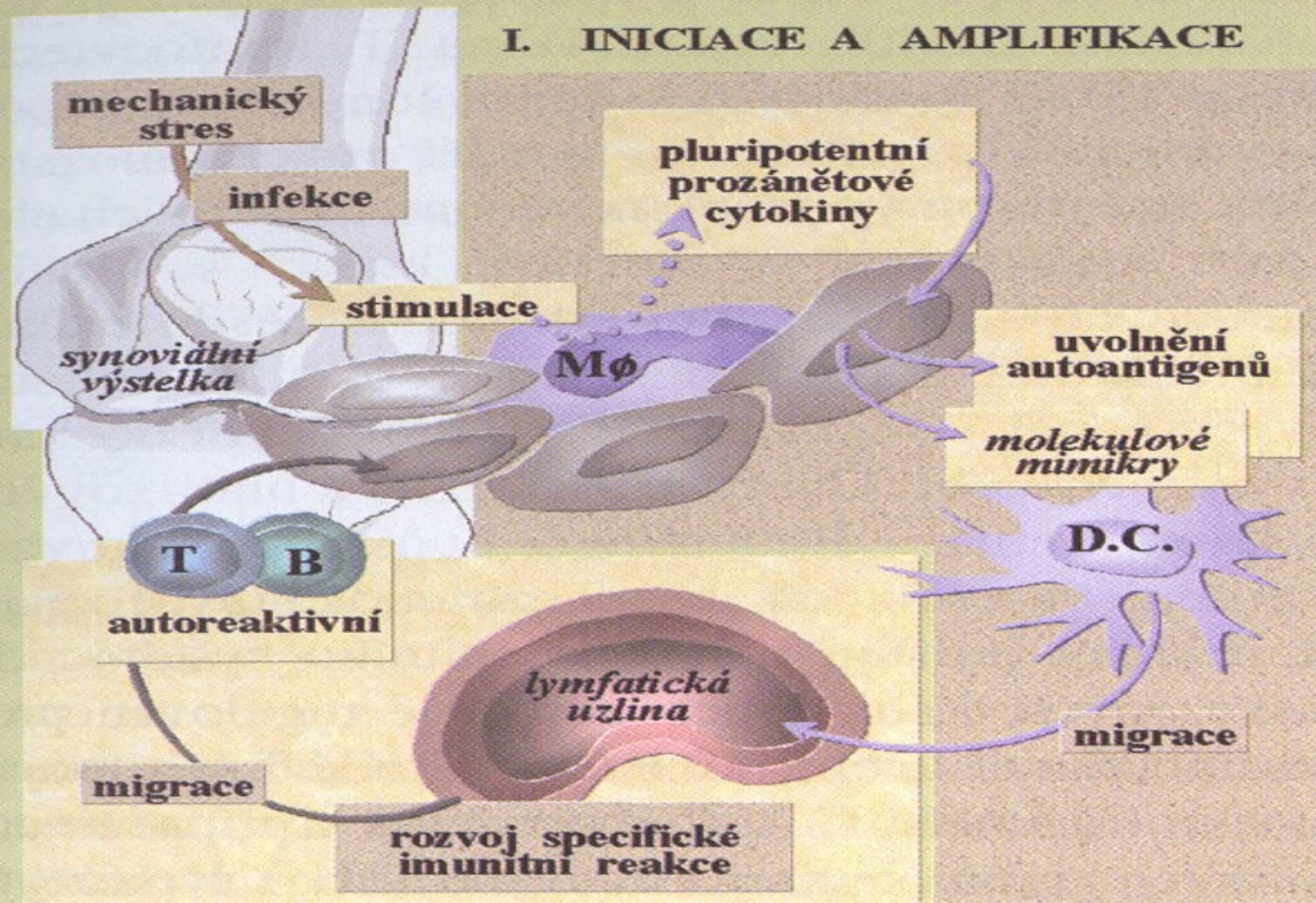
■ Revmatoidní artritida

- *artropatie*
- *terč imunopatologické reaktivity – synoviální membrána*
- *asociace HLA DR 4, úsek mezi AK 67 – 74 na β řetězci HLA molekuly*
 - *podobnost s sekvencí v glykoproteinu EB, nebo hemolyzinu bakterie Proteus aj.*
- *vliv stresových proteinů (mechanická zátěž ?)*

Fáze onemocnění:

1. *Tvorba prozánětlivých cytokinů*
2. *Prezentace autoantigenů dendritickými buňkami v lymf. uzlinách*
3. *Návrat T a B lymfocytů z výstelky do kloubů a vznik chronického zánětu v synoviální membráně*

Hlavní příčina potíží: eroze chrupavčité výstelky a kostní hmoty proteolytickými enzymy (neutrofilly a fibroblasty)



*Obr. 28.3: Imunopatogeneze revmatoidní artritidy
I. Iniclace a amplifikace procesu*

■ Lupus erytematodes

Systémové onemocnění, typický výskyt antinukleárních protilátek různých typů – význam apoptózy.

Asociace s HLA DR2, DR3.

Předpokládaný mechanismus:

Infekční podnět, xenobiotika – rozpad buněk – uvolnění jaderných antigenů – tvorba antinukleárních protilátek – **vznik IMK !** – ukládání – aktivace komplementu – **zánět v postižené oblasti.**

Příklady ukládání imunolomplexů: rozhraní dermis – epidermis

pobřišnice, perikard

bazální membrána glomerulů

nervová soustava

- **Diabetes mellitus I. typu závislý na inzulínu**
 - geografický gradient ??
 - velmi rychlý nárůst (v poslední dekádě)
 - včasný záchyt
 - progresivní destrukce β buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu.
 - buněčná imunita- infiltrát pankreatu obsahuje T lymfocyty, makrofágy, dendritické buňky, B lymfocyty
 - terčový antigen – různé povrchové molekuly β buněk
- **Mechanismus:** genetická dispozice, expozice virovým antigenům, časná expozice bovinnímu albuminu - podobnost s proteinem ICA 69 na β buňkách pankreatu
- **Transplantace pankreatu**

■ Onemocnění ledvin

- Relativně častá
- **Primární** (postižen glomerulus), **sekundární** (ostatní části orgánu), např. vaskulitidy
- **Nálezy:** infiltrace orgánu imunokompetentními buňkami
- abnormální imunologické parametry v krvi
- zlepšení po podávání imunosupresiv
- **Příklady:** nefropatie IgA
- poststreptokoková glomerulonefritida

Antifosfolipidový syndrom

- Často v souvislosti s opakovanými potraty
- Při testování krve na *Treponema pallidum* (původce syfilis) byly objeveny protilátky proti fosfolipidovým antigenům ze srdeční svaloviny (kardiolipin)
- Dnes mají **antifosfolipidové protilátky význam pro diagnostiku**, např.:
 - systémových autoimunit
 - těžších virových infekcí (HIV, hepatitidy, EBV)
 - bakteriálních infekcí protozoálních (*Treponema*, *Borrelia*, *Mykobakterie*, *Toxoplasma*)
 - nádorové bujení
 - po působení léků
- Projevy antifosfolipidového syndromu

Antifosfolipidové protilátky

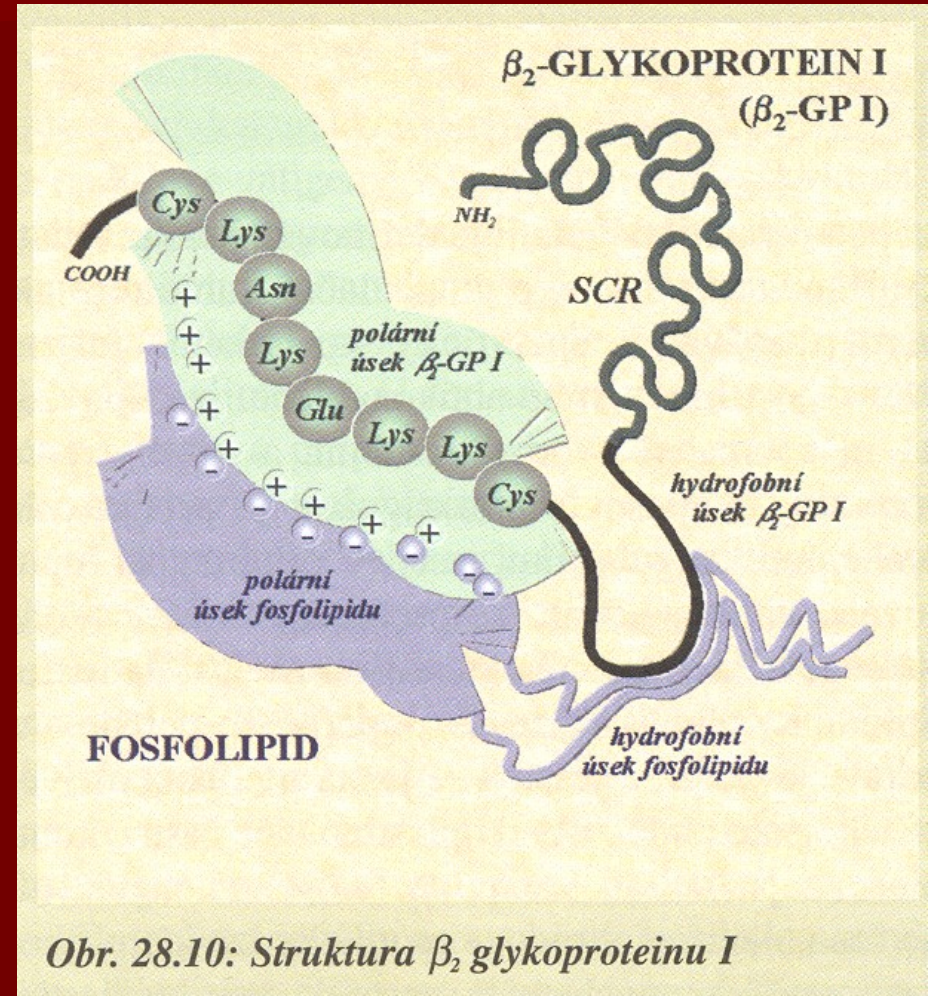
- heterogenní skupina protilátek IgM ale také IgG a IgA
- u antifosfolipidového syndromu jsou tyto protilátky namířené proti např.

kardiolipinu

fosfatidyletanolaminu

fosfatidylserinu

kyselině fosfatidové



■ Roztroušená skleróza

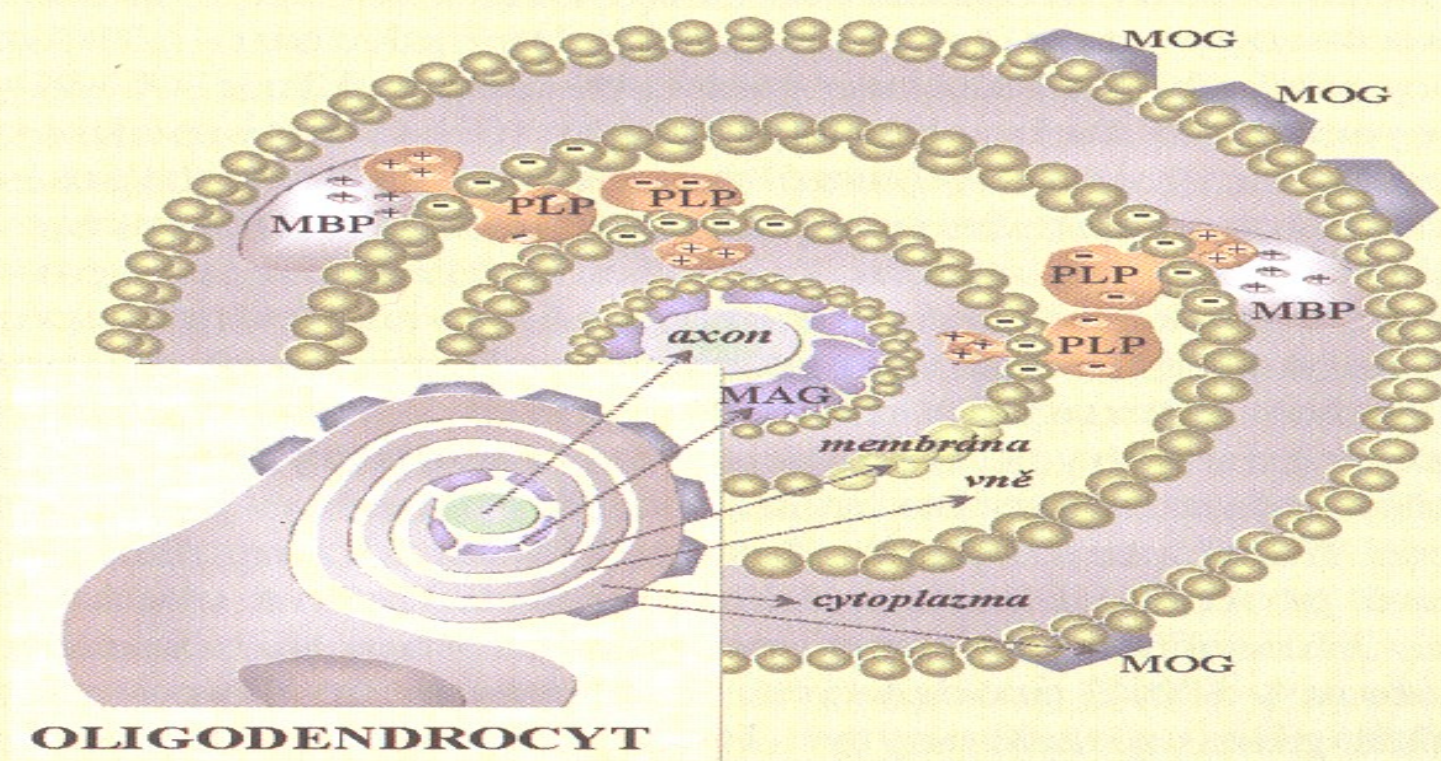
Zánětlivé neurologické onemocnění, infiltrace lymfocytů do CNS, destrukce myelinových obalů a vláken, ztráta oligodendrocytů, tvorba PLAKU

Začátek: časná dospělost, relabující – remitující průběh

Experimentální zvířecí model: parenterální aplikace myelinu geneticky vnímavým zvířatům

Příčiny: genetická dispozice, environmentální faktory – infekce.

Lokalizace terčových autoantigenů při RS



Obr. 28.25: Lokalizace hlavních autoantigenů v myelinových obalech nervového vlákna

Obal axonů je tvořen membránovými strukturami, které jsou součástí povrchu oligodendrocytů. Schematicky je naznačena lokalizace jednotlivých imunodominantních molekul.

Vaskulitidy

Heterogenní skupina onemocnění

Nekrotizující zánět cév – ischemie

Dělení:

- Primární – idiopatické –bez známé příčiny
- Sekundární

Projevy zpočátku nespecifické, pak se mohou koncentrovat na určitý orgán (Wegenerova granulomatóza, Polyarteritis nodosa)

Laboratorní testy

Terapie

Kawasakiho nemoc – akutní vaskulitida v raném dětství

Základní principy léčby autoimunitních nemocí

- Kauzální terapie není známa
- Nespecifická imunosupresivní léčba

Imunosupresiva - kortikoidy, cyklosporin A, azathioprin, cyklofosfanid, metotrexát,

Nesteroidní antiinflammatorika

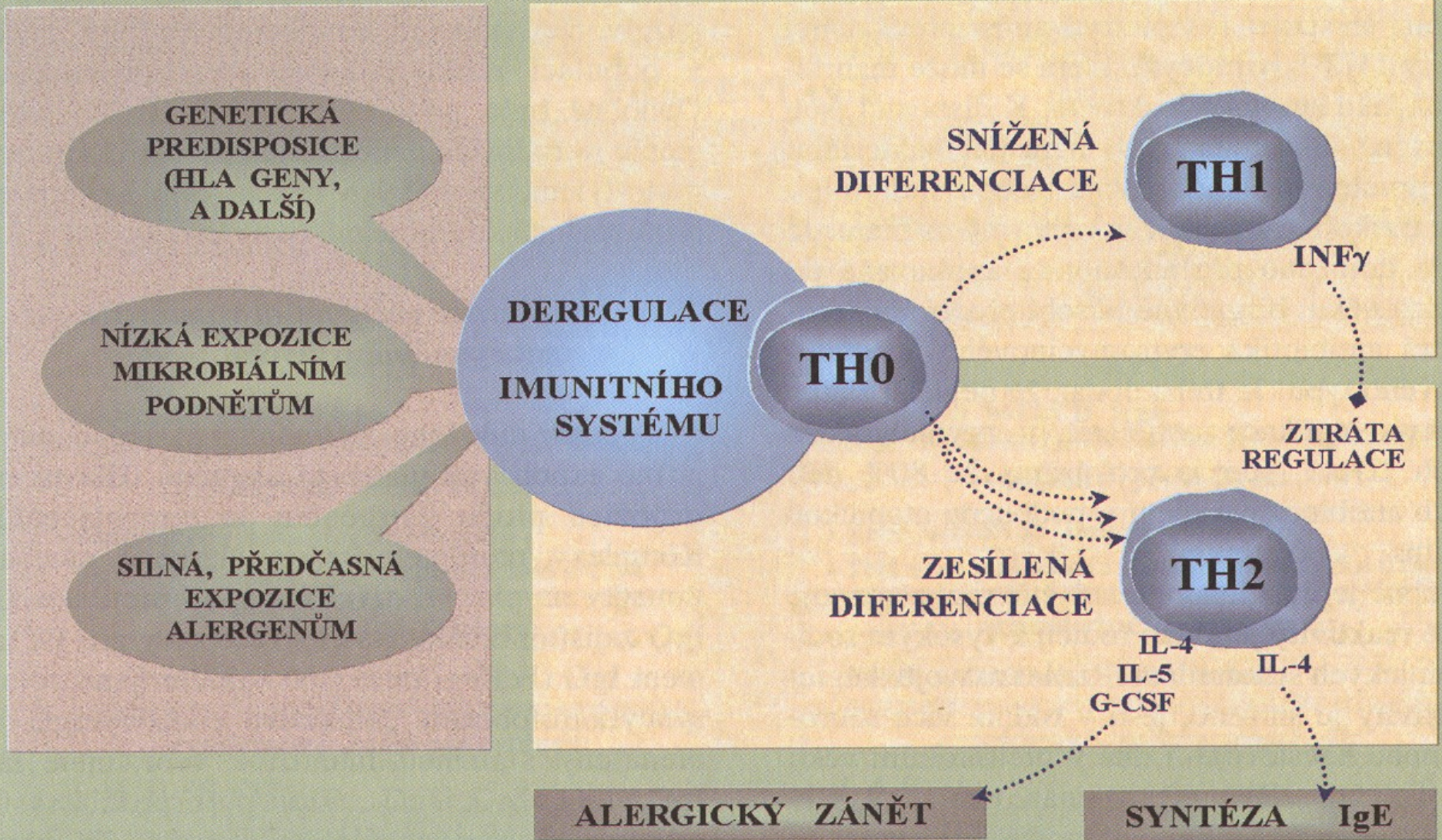
Normální lidské gamaglobuliny

- Nové trendy v terapii – perorální imunoterapie, MOP, cytokiny nebo antagonisté cytokinů

Hypersensitivity

- Pojmy a názvosloví
- Historický vývoj a současný stav poznatků
- Hlavní skupiny alergenů
- Genetické faktory
- Vlivy vnějšího prostředí (kojení, antibiotika, očkování, exhalace)
- IgE, receptory, eozinofily
- Možnosti terapie

ATOPICKÁ IMUNOPATOLOGICKÁ REAKTIVITA

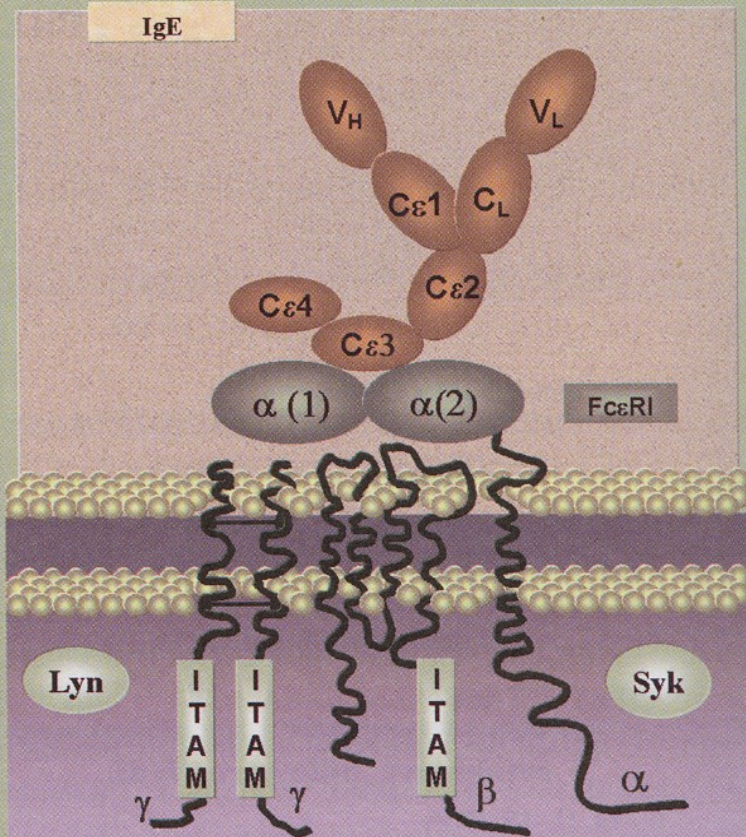


GENETICKÉ FAKTORY, KTERÉ PREDISPONUJÍ ATOPICKÉ REAKTIVITĚ

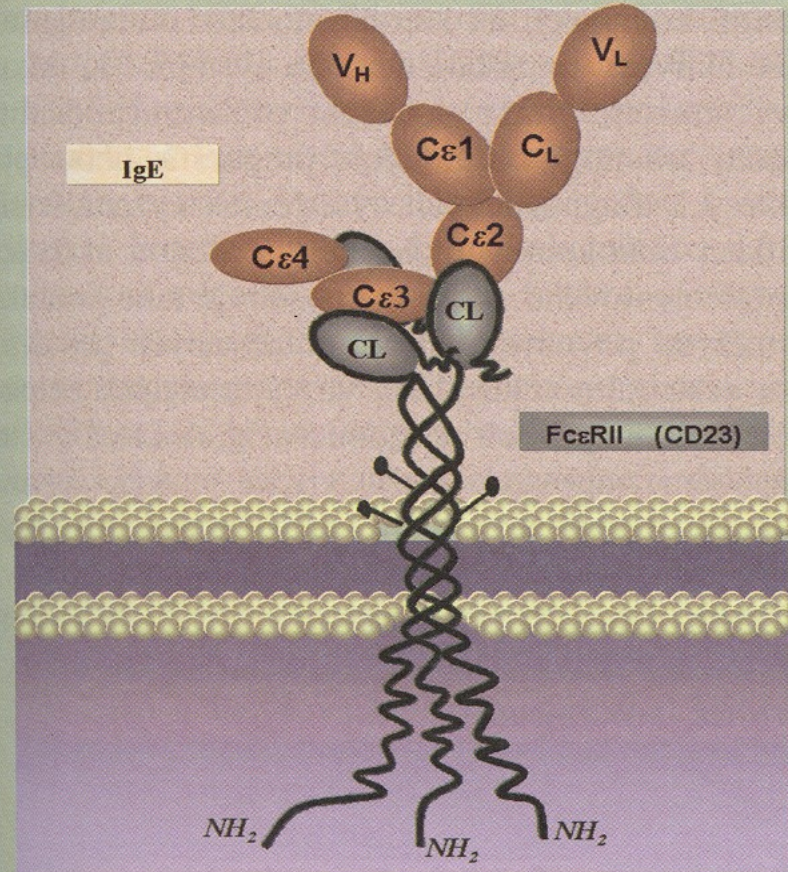
<i>CHROMOSOM</i>	<i>GENY</i>
5. chromosom	IL-4, IL-13, IL-9, IL-15, GM-CSF, CD14, β_2 adrenergní receptor
6. chromosom	HLA I. a II. třídy, TNF α
11. chromosom	β řetězec Fc ϵ RI
12. chromosom	interferon α , transkripční faktor STAT-6, leukotrien hydroláza
14. chromosom	transkripční faktor NF κ B
16. chromosom	α řetězec receptorů IL-4R, IL-13R
17. chromosom	chemokiny RANTES, eotaxin
20. chromosom	metaloproteináza ADAM-33

Receptory pro IgE

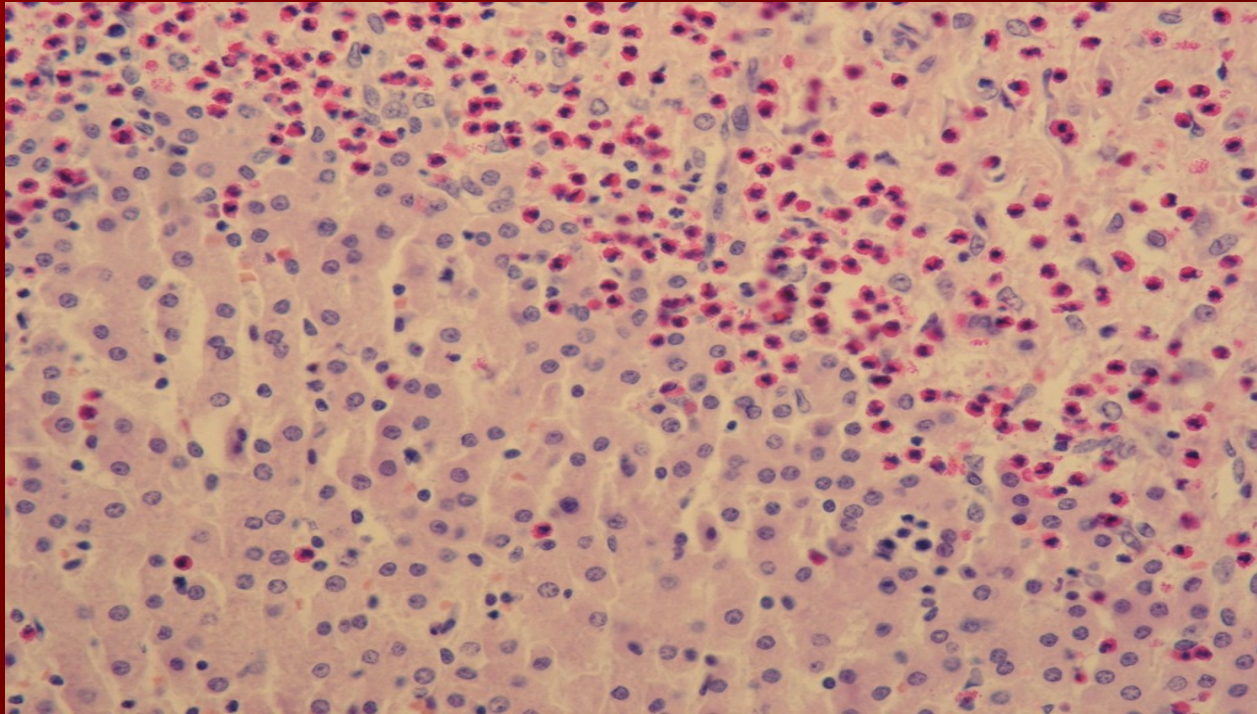
INTERAKCE MEZI IgE
A VYSOKOAFINNÍM RECEPTOREM FcεRI



INTERAKCE MEZI IgE
A NÍZKOAFINNÍM RECEPTOREM FcεRII



Eozinofily – primární funkce: proti mnohobuněčným parazitům



**Chronická eosinofilní hepatitida, tzv.mléčné skvrny –migrace larev
škrkavek, játra prasete, HE. Zv. 400x**

Anafylaktická reakce

Život ohrožující systémová reakce, akutní klinický stav.

Příčiny:

Navázání anafylaktogenního alergenu na mastocyty, jejich degranulace
Neregulovaná masivní aktivace komplementového systému po vazbě imunokomplexů

! kontakt krve (plasmy) s umělými povrchy !

Cca 1/3 případů nejasné příčiny

Klinické projevy: konstrikce bronchů, otok dýchacích cest, dilatace cév, pokles tlaku, arytmie (zvracení, průjem).

(adenosin, histamin, tryptáza, heparin z mastocytů),

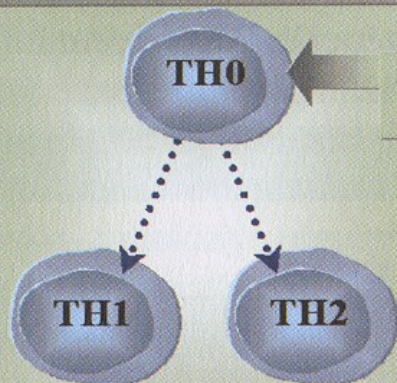
Léčba: adrenalin parenterálně, antihistaminika, prevence!

Alergenová imunoterapie

- Známo téměř 100 let
- Praktické provedení
- Mechanismus ne zcela jasný
- Význam empirických poznatků

IMUNOTERAPIE ALERGIÍ – MOŽNÉ MECHANISMY PŮSOBNÍ

I. MODULACE IMUNOREGULAČNÍCH SUBSETŮ TH1 A TH2 T LYMFOCYTŮ



IMUNOTERAPIE ALERGENEM

↓ funkce buněk tvořících IL-4, IL-5, IL-13

↓ hladina IL-4, IL-5, IL-13 v krvi

↑ funkce buněk tvořících $\text{INF}\gamma$, IL-10, $\text{TGF}\beta$

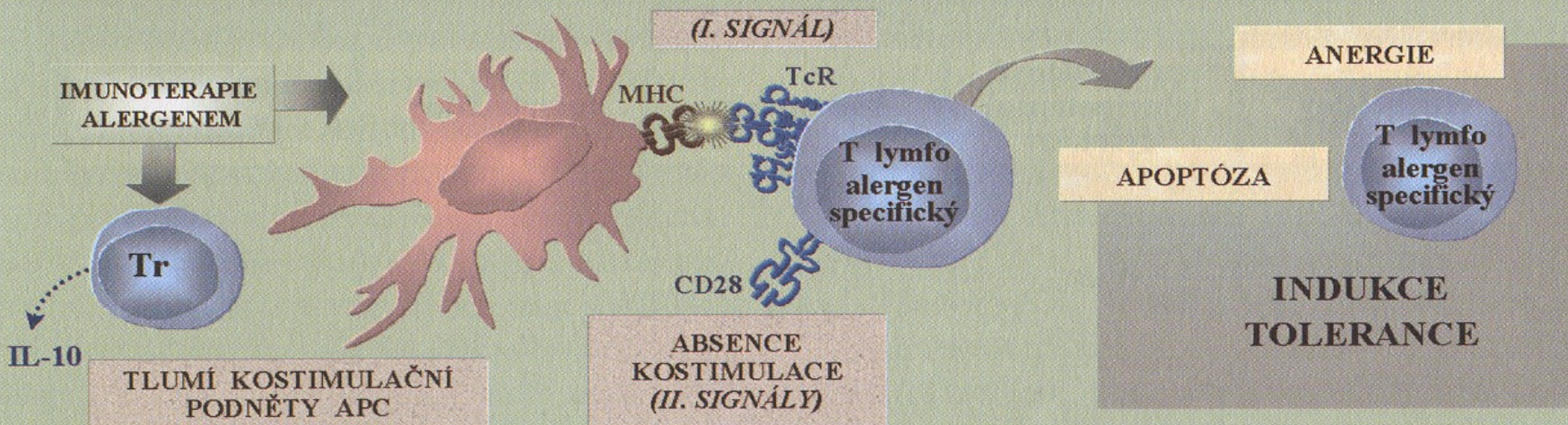
↑ hladina $\text{INF}\gamma$, IL-10, $\text{TGF}\beta$ v krvi

TLUMENÍ ALERGICKÉHO ZÁNĚTU

TLUMENÍ TVORBY IgE (*blok izotypového přepnutí prostřednictvím IL-10, $\text{TGF}\beta$*)

PRODUKCE BLOKUJÍCÍCH ALERGEN SPECIFICKÝCH IgG₄

II. MODULACE INDUKCE TOLERANCE



Atopické astma

- **Histologické nálezy:** plicní tkáň infiltrována eozinofily, neutrofilly, mastocyty, hypertrofie bazální membrány, hyperplazie a hypertrofie buněk hl. svaloviny.
- **Epitelové buňky bronchiální sliznice aktivace:**
 - viry,
 - polutanty životního prostředí
 - alergeny
- **Mastocyty** – obsah proteolytických enzymů a cytokinů v granulích

■ Projevy:

obstrukce dýchacích cest, dušnost, pískot a tlak na hrudi

Po kontaktu s inhalačním alergenem, zprostředkováno IgE a mastocyty

Neimunologické astma

Léčba: bronchodilatantia, kortikoidy, imunoterapie, oxygenoterapie, mechanická ventilace.

Terminologie používaná pro monoklonální protilátky:

všechny monoklonální protilátky končí příponou -mab

-ximab ukazuje na chimerickou monoklonální protilátku,

-zumab odkazuje na humanizovanou protilátku,

-cept odkazuje na fúzi receptoru s Fc částí lidského IgG1.

Písmena, která předchází příponu „-mab“ znamenají

u = lidský (human), o = myší (mouse), a = krysí (rat), e = kreččí (hamster)

Mepolizumab - blokáce tvorby eozinofilů při léčbě astmatu.

Nová data potvrzují úspěšnost mamografického screeningu

Nejnovější analýza výsledků Národního programu mamografického screeningu v ČR potvrzuje výrazné zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů. Čtěte na str. A5

Ceny ordinací rostou, můžou za to i řetězce

Další pokračování našeho seriálu o prodeji praxí. Tentokrát o příčinách růstu cen privátních ambulancí. Čtěte na str. B4

ALERGOLOGIE A PNEUMOLOGIE

Speciální příloha je v tomto čísle věnována aktuálním otázkám alergologie a pneumologie, především karcinomu plic, CHOPN, astmatu a alergické rinitidě. Nechybí ani zajímavá kasuistika.

Ročník V | Číslo 9 | 23. března 2009

Cena pro předplatitele 15 Kč (běžná cena 24 Kč) | Informace o předplatném na straně A2

Léčba astmatu monoklonální protilátkou

Kanadští lékaři ověřili léčbu těžkého astmatu injekčním podáváním monoklonální protilátky mepolizumab. Výsledky léčby zveřejněné v prestižním lékařském časopise New England Journal of Medicine byly povzbudivé především u pacientů, kteří vyžadovali intenzivní léčbu včetně užívání prednisonu.

Mepolizumab blokuje tvorbu eosinofilů. Tým vedený Paulem O'Byrnem z McMaster University potlačil pomocí monoklonální protilátky tvorbu eosinofilů u těžkých astmatiků ve věku 56 až 58 let. Tito pacienti užívali po dobu nejméně devíti let prednison v dávce kolem

10 miligramů. V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii dostalo devět pacientů mepolizumab a 11 pacientů dostalo placebo. Pacienti, kteří dostali monoklonální protilátku, mohli výrazně redukovat dávky prednisonu bez toho, že by se jejich astma zhoršilo. Na počátku studie měli všichni pacienti zvýšené počty eosinofilů v krvi i sputu. Po podání mepolizumabu došlo u experimentální skupiny k normalizaci počtu eosinofilů. Tento stav se udržel po celou dobu studie. Podání monoklonální protilátky nepomohlo všem pacientům s astmatem. Zabírá jen

u těch typů astmatu, na jejichž vzniku se podílejí eosinofily. Podobné výsledky přinesla i britská studie publikovaná v témže čísle New England Journal of Medicine. Obě publikace tak přispěly k rozřešení letité hádanky, zda jsou zvýšené počty eosinofilů významným faktorem pro vznik astmatu, anebo je vzestup jejich počtů pouze důsledkem astmatu nastartovaného jinými podněty. Role eosinofilů jako „startéru“ některých typů astmatu se zdá nyní jednoznačně prokázána.

Prof. Ing. Jaroslav Petr, DrSc.

Reprodukční imunologie

- Těhotenství: rozsáhlé fyziologické, neuroendokrinní i imunologické změny
- Embryo – semialograft – nese HLA znaky pocházející od otce.

- Kontakt: matka – plod
deciduální tkáň - trofoblast
sliznice děložní - extraembryonální tkáň zárodku

NUTNÁ ROVNOVÁHA

Imunologické mechanismy zajištění rovnováhy v placentě

- Buňky trofoblastu neexprimují HLA A,B, mají naopak HLA E, G.

Na buňkách trofoblastu hodně FasL

A hodně regulačních molekul komplementové kaskády (CD 59, CD 55)

Cytokinové prostředí: TGF beta podporuje tvorbu GM-CSF a IL-6, což celkově směřuje IS matky k Th2. Dále účast progesteronu a HCG.

Ontogeneze imunity

Ontogenetický vývoj IS

■ Nespecifická x specifická imunita

Období po narození a dětský věk

- Různá dynamika vyžívání a schopnosti aktivace:

Monocyty – makrofágy, neutrofily, NK buňky, komplement

Struktura lymfoidních orgánů, T a B lymfocyty a jejich kooperace, protilátky IgG, IgM.

Současné trendy ovlivňující vývoj IS.

Období stáří (imunosenescence)- nad 65 let, často:
infekční choroby s abnormálním až fatálním průběhem
výskyt autoprotilátek bez známek onemocnění
choroby pramenící z poruch proliferace a diferenciace

Imunitní systém vybraných tkání a orgánů

Ústní dutina a imunitní systém

Zcela mimořádné podmínky – bariéra vůči zevnímu prostředí

■ Obranné mechanismy:

- sliny
- obnova epitelu
- humorální imunita
- buněčná imunita
- přirozená mikroflóra

■ Přesto (nebo právě proto) existují:

- infekční onemocnění ústní dutiny
- imunopatologická a nádorová onemocnění ústní dutiny
- možnost provádět imunoterapeutické zásahy přes ústní sliznici

Přirozená mikroflóra ústní dutiny

- Bakterie (300 druhů), viry, fungální agens, paraziti
- Vztahy mezi MO:
pozitivní – mutualismus komensalismus, synergismus
negativní – kompetice, antagonismus
- Mikrobiální biofilm – zubní plak

Zubní kaz

- Narušení skloviny mechanicky a chemicky
- Účast bakterií: Streptococcus mutans
Streptococcus sorbinus
- Otázka vakcinace – aktivní X pasivní

Zánětlivá onemocnění *gingivitida, parodontitida*

- Podpůrné tkáně zubů
- Mikrob. povlak a změna mikrob. osídlení
- Poškození je dílem Mo i produktů zánětlivé reakce

Recidivující afty

- Ulcerózní defekty nekeratinizovaného epitelu

ZUBNÍ KAZ – patogeneze, potenciální možnosti omezení jeho vzniku manipulací s imunitním systémem

PATOGENEZE

demineralizace
skloviny působením
organických kyselin
tvořených bakteriemi

AGENS

dentální plak:
Streptococcus mutans
Streptococcus sobrinus

CHARAKTERISTIKY AGENS

adheze na povrch zubu

produkce polysacharidů ze sacharózy

produkce organických kyselin

přežívání v kyselém prostředí

AKTIVNÍ IMUNIZACE

úspěšné experimenty na zvířatech

orální, nasální, parenterální aplikace

tvorba specifických protilátek

riziko indukce imunopatologie

ZÁBRANA KOLONIZACE ZUBŮ
ODSTRANĚNÍ BAKTERIÍ

PASIVNÍ IMUNIZACE

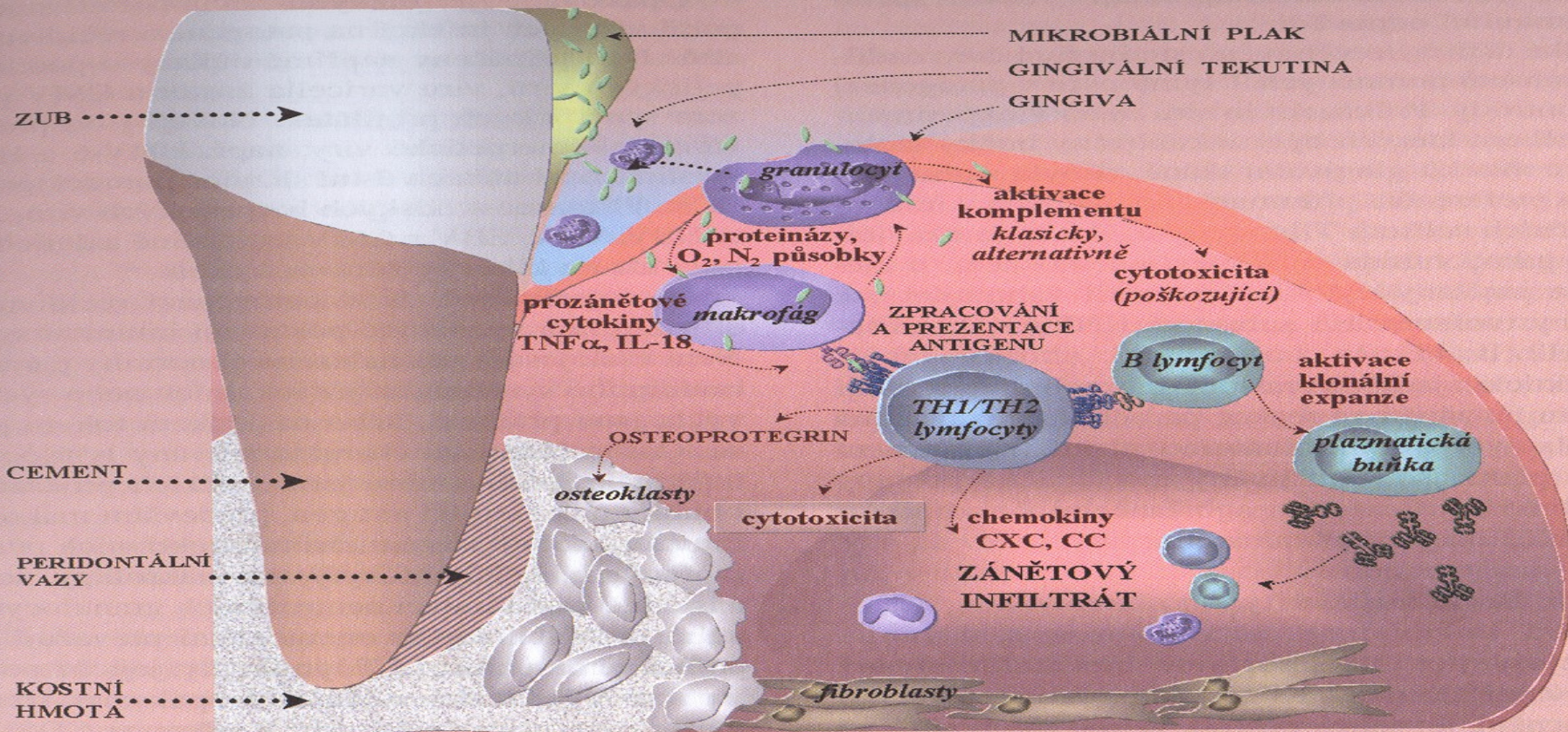
úspěšné experimenty u člověka

specifické protilátky v mléce imunizovaných krav

monoklonální protilátky
proti antigenu Ag I/II *Streptococcus mutans*

transgenní rostliny
produkující specifické protilátky

ZÁBRANA KOLONIZACE ZUBŮ
ODSTRANĚNÍ BAKTERIÍ



Obr. 15.4: Imunopatogeneze parodontitidy

Mikroorganismy obsažené v mikrobiálním plaku nebo jejich produkty pronikají do gingivální tkáně, kde stimuluji makrofágy. Jsou jimi pohlcovány, zpracovány na antigenní peptidy a prezentovány v kontextu molekul HLA T lymfocytům. Zároveň tvoří makrofágy ve značné míře prozáněťové pluripotentní cytokiny a chemokiny. Antigenní fragmenty jsou rozpoznávány T lymfocyty, které nemají vyhraněné cytokinové spektrum a obsahují jak TH1, tak TH2 T lymfocyty. Jejich prostřednictvím jsou regulovány funkce B lymfocytů, které po stimulaci mikrobiálními antigeny klonálně expandují a diferencují se v plazmatické buňky tvořící protilátky. V postižené tkáni dochází ke vzniku zánětlivého infiltrátu, ve kterém v pozdních fázích dominují neutrofilní granulocyty. Ty pronikají do dásňového žlábků. Gingivální tkáň je poškozována jak působením neutrofilních granulocytů, tak aktivovaným komplementovým systémem. Prostřednictvím cytokinů jsou stimulovány osteoklasty kostní hmoty, která se ve zvýšené míře resorbuje.

Imunitní systém kůže

- Ochrana před vlivy vnějšího prostředí - fyz., chem., mech. a také infekční agens
- Struktura epidermis (stratum basale, s. spinosum, granulosum, lucidum, corneum.
- Obranné bariéry: olupování, suchost, mazové žlázy, nízké pH, mikrobiální flóra !
- Imunologická bariéra:

Buněčná složka i humorální složka

Důležitá úloha keratinocytů (TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-3, IL-12, interferony)

Působení UV záření na IS kůže:

- 200 – 400 nm – UV
 - UVA 320 – 400 nm
 - UVB 280 – 320 nm
 - UVC 200 – 280 nm

Vliv UV na imunitní systém:

obecně útlum a tím náchylnost k infekcím,
přesmyk k Th2

Mutace v DNA – dimerizace thyminu, mutace v
genu pro p 53 – maligní transformace.

Imunitní systém jater

- Enormní expozice antigenům, které mohou specificky i nespecificky aktivovat IS
- Regulační mechanismy nastaveny k indukci tolerance.
- Pozn.:

Dobré přežívání nekompatibilního transplantátu

Asi existuje extrathymová diferenciací t lymfocytů v játrech

Aplikace Ag do vena portae indukuje toleranci

- Nejdůležitější buněčné populace:

Kupfferovy buňky

epitel jaterních sinusoid – endotelové b.

buňky žlučových cest

rezidentní a cirkulující buňky imunitní.

Indukce imunologické tolerance v játrech:

- Charakter APR buněk – Kupfferovy b. a endotel sinusoid
- Působení Tr lymfocytů – utlun Ag specifických klonů
- Interakce Fas (CD 95) na lymfocytech a FasL (CD178) na endotelu a hepatocytech
- Problém – virová onemocnění jater.

Specifika obrany vůči mykobaktériím

Poruchy obranyschopnosti vůči mykobakteriím

Důležité: Interleukin-12, interferon γ

Možné poruchy této aktivační kaskády:

- receptor pro interferon γ
- receptor pro IL -12
- Samotný IL-12

Projevy:

- Zvýšená náchylnost vůči mykobakteriálním infekcím
- Nebezpečné komplikace po očkování BCG vakcínou
- Zvýšená náchylnost vůči salmonelám

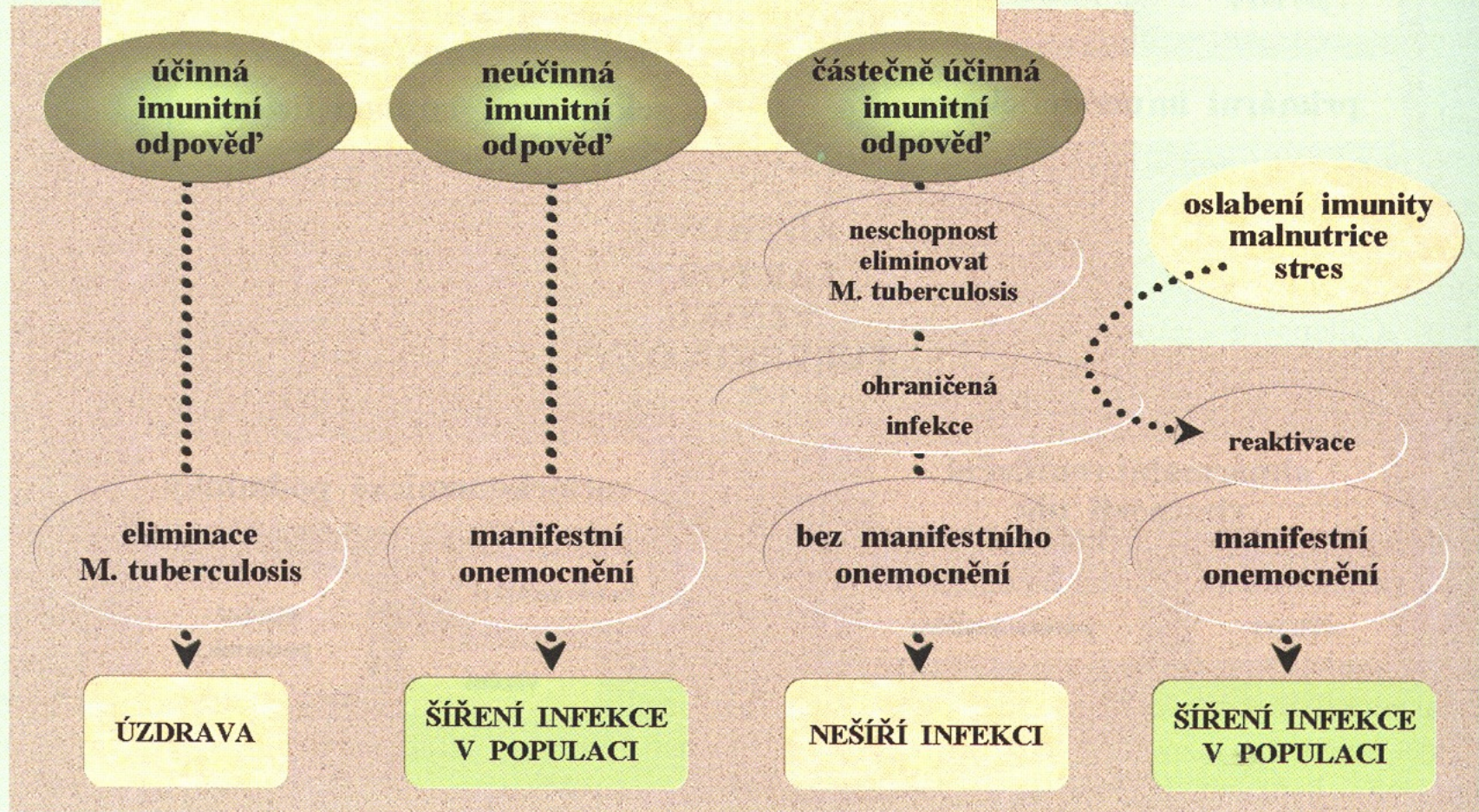
Pozor:

Protein NRAMP – (natural resistance-associated macrophage protein)

? *Pravděpodobně ovlivňuje individuální vnímavost lidí k TBC ?*

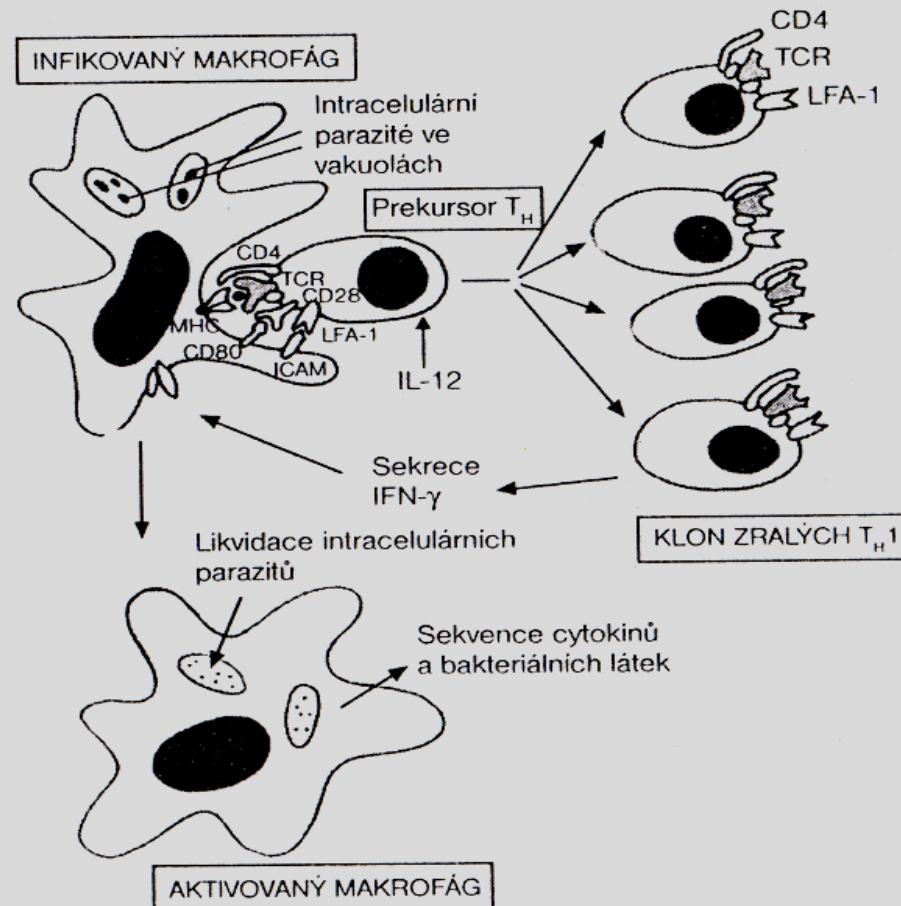
Mycobacterium tuberculosis

HOSTITEL



Obr. 24.2: Potenciální důsledky infekce *Mycobacterium tuberculosis* pro člověka

Imunitní reakce typu Th1 zánětlivá reakce

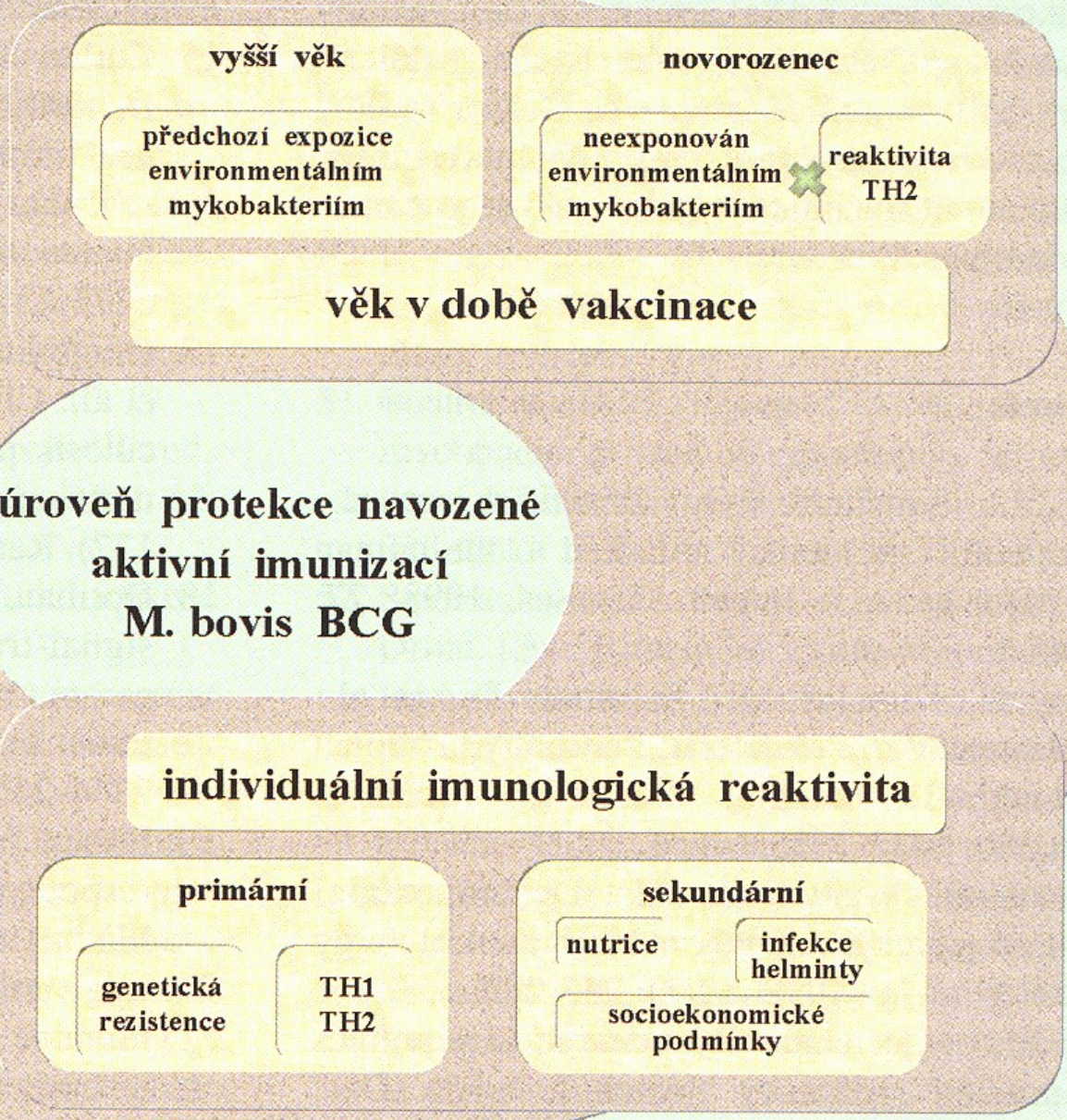


Obr. 41 Diferenciace T_H1 a vznik aktivovaných makrofágů

expoze environmentálním mykobakteriím

navozená imunitní reakce tlumí nezbytné pomnožení BCG

úroveň protekce navozené aktivní imunizací M. bovis BCG



Obr. 24.8: Faktory ovlivňující účinnost aktivní imunizace BCG vakcínou

Lymeská borrelióza

- Nové případy v ČR ročně řádově tisíce
 - Historické doklady již od počátku minulého století, původce popsán až 1981
 - **Kožní projevy:** erytema migrans (většinou v místě přisátí klíštět, ve středu postupně bledne, je v počátečním stadiu onemocnění. Na kůži mohou být i jiné projevy pozdějších stádií: borreliový lymfocytom nebo atrofická dermatitida
 - **Stadia onemocnění:**
 1. erytema migrans a příznaky podobné mírné chřipce, obojí nemusí být pacientem postřehnuto
 2. systémové projevy v některém orgánovém systému: nejčastěji: nervový, klouby, srdce
 - **Problémy při diagnostice:**
 - obtížná kultivace
 - protilátky mohou křížově reagovat a antigeny jiných (nepatogenních) borrelií
 - falešně pozitivní reakce protilátek u osob, které mají vyšší titry autoproti látek, zejména antifosfolipidových
- Důležité tzv. **proteiny vnější membrány - Osp**, různé typy, exprese je závislá na životním cyklu patogena. Při přechodu patogena z klíštěte do člověka klesá exprese OspA a stoupá OspC!
- Zdroj vleklých potíží:** pokud není v hostiteli infekce úspěšně eliminována, působí jako spouštěcí faktor deregulovaných imunitních reakcí, což vede k chronickému poškozování organismu hostitele.