

Základní imunologie

Mgr. Simona Holotová

E3230 Patofyziologie člověka

E3230 Patofyziologie Člověka

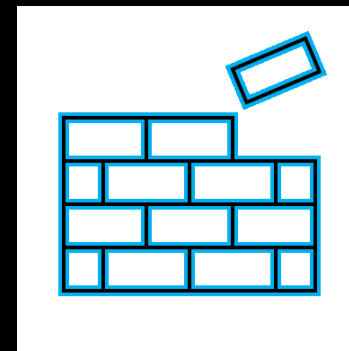
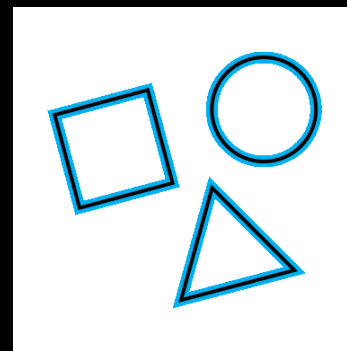
Podzim 2023

Osnova přednášky

- Základní pojmy
- Historie
- Co je to a na co slouží
- Složky
 - Typy imunity a jejich konkrétní funkce
- Proč nás imunita zajímá? - Klinické příklady
 - Alergie, AI, imunodeficience,
...



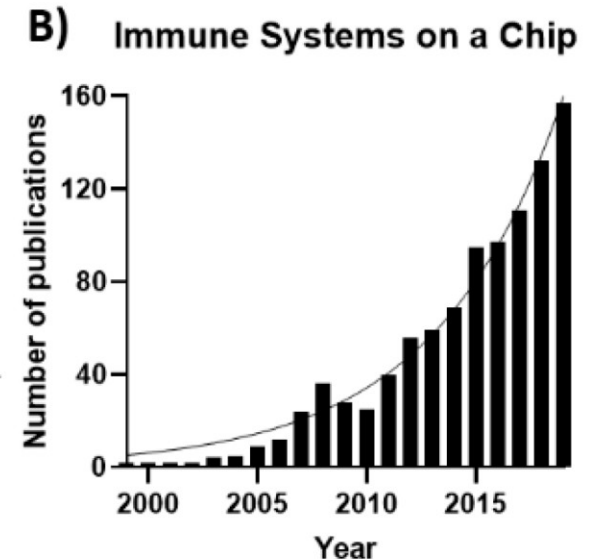
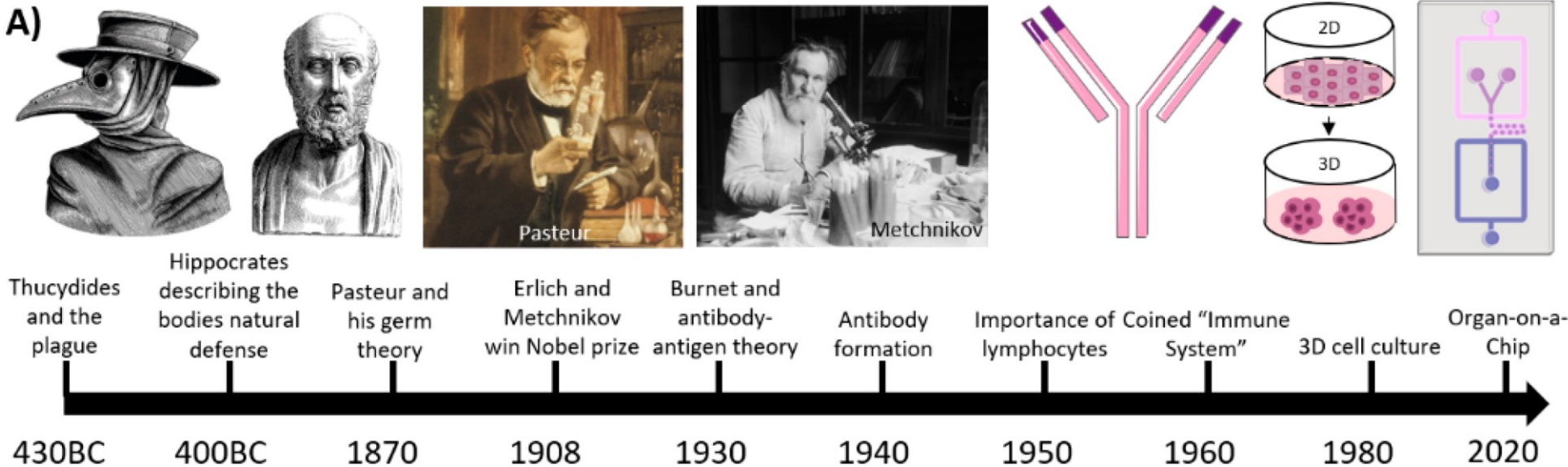
Základní pojmy



- **Imunitní systém** = buňky, tkáně a molekuly, které zprostředkovávají odolnost vůči infekcím, patogenům,...
- **Imunita** = odolnost hostitele vůči patogenům a jejich toxickým účinkům
- **Imunologie** = Věda zabývající se zkoumáním imunitního systému, jeho struktury a funkce
- **Imunitní odpověď** = kolektivní a koordinovaná reakce na zavedení cizích látek do jedince zprostředkovaná buňkami a molekulami imunitního systému
- **Funkce imunitního systému**: obranyschopnost – rozpoznání vnějších škodlivin a ochrana organismu proti patogenním mikroorganismům

Historie

- 1796: *Edward Jenner* – očkování proti variole
- 2. polovina 19. století = „zlatá éra bakteriologie“: *Louis Pasteur, Emil von Behring, Robert Koch, Ilja Mečnikov*
- 1. polovina 20. století: komplement, protilátková imunita
- 2. polovina 20. století: imunologická tolerance, struktura protilátek, T lymfocytární imunita, HLA systém, klinická imunologie...



The Immune System



Neutrophil

activate other cells
kill enemies



Natural Killer Cell

communicate
kill enemies



Macrophage

communicate
activate other cells
kill enemies
cause inflammation



Virgin B Cell

produce antibodies
standby mode



B Cell

produce antibodies
activate other cells



Memory B Cell

remember enemies
produce antibodies



Antibodies

mark/disable enemies II



Virgin Killer T Cell

standby mode
kill infected cells



Killer T Cell

kill infected cells



Memory Killer T Cell

remember enemies
kill infected cells



Complement

mark/disable enemies I



Dendritic Cell

activate other cells
strategic decisions



Follicular Dendritic Cell

activate other cells



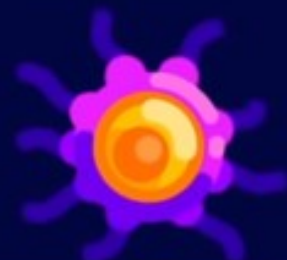
Virgin Helper T Cell

standby mode
activate other cells



Helper T Cell

communicate
activate other cells



Memory Helper T Cell

communicate
remember enemies
activate other cells



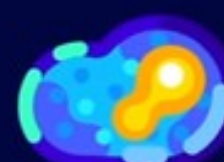
Mast Cell

communicate
activate other cells
fight worms
cause inflammation



Eosinophil

activate other cells
cause inflammation
fight worms



Basophil

activate other cells
cause inflammation
fight worms



Monocyte

standby mode
kill enemies
strategic decisions



Cells at work

Macrophage



- Second line of defenses
- Kills lots of bacteria
- Informs the Dendritic Cell about the enemy

Neutrophil



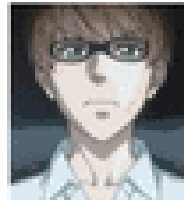
- First line of defenses
- Kills a few number of bacteria
- Does his best to not kill innocent cells

Dendritic Cell



- Stays in his workplace
- Informs Helper T Cells about the enemy
- Activates Killer T Cells by encouragement

Helper T Cell



- Stays in his workplace, always watching
- Activated all the time
- Informs everyone about the enemy

Killer T Cell



- For some reason, are always active and counter all types of pathogens
- Kills intruders and infected cells

B Cell



- Goes out in the battlefield
- Fires streams of antibodies directly at pathogens
- Antibodies obliterate pathogens

Real Life

Macrophage



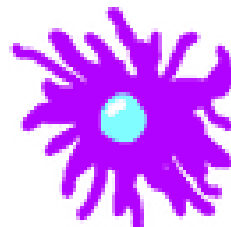
- First line of defenses
- Eats bacteria alive
- Releases pathogen fragments in the battlefield that alert the Dendritic Cell

Neutrophil



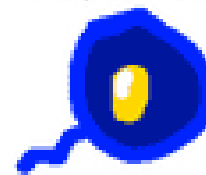
- Second line of defenses
- Kills a lot of bacteria, like a lot
- Completely ignores collateral damage, causes damage to other cells without caring

Dendritic Cell



- Goes out in the battlefield
- Activates all types of T Cells
- Activates them by showing them pieces of the enemy, then it encourages them

Helper T Cell



- Goes out in the battlefield
- Needs to be activated, or else it just patrols the lymphatic system
- Makes the others stronger to the enemy by making them angry

Killer T Cell

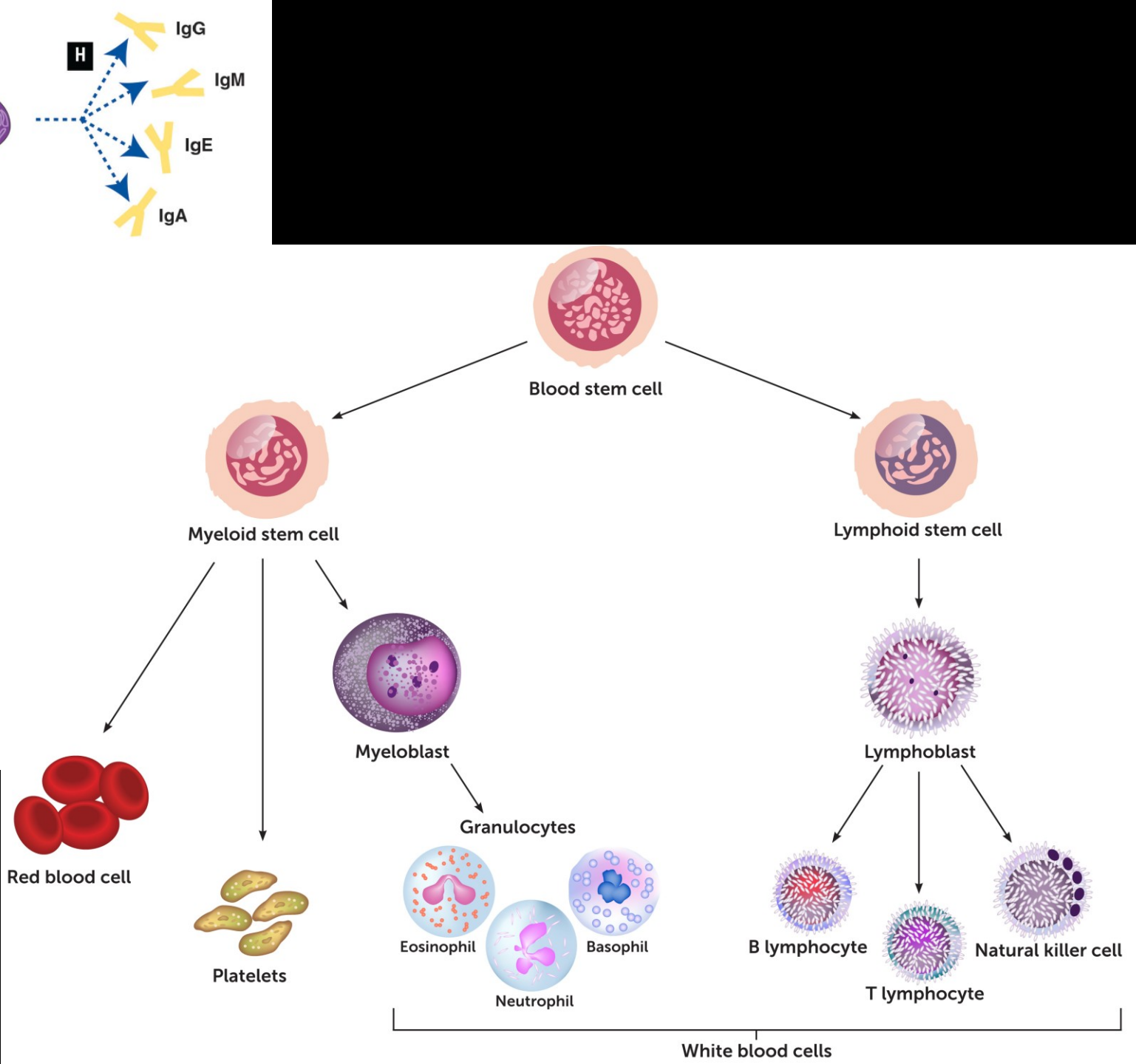
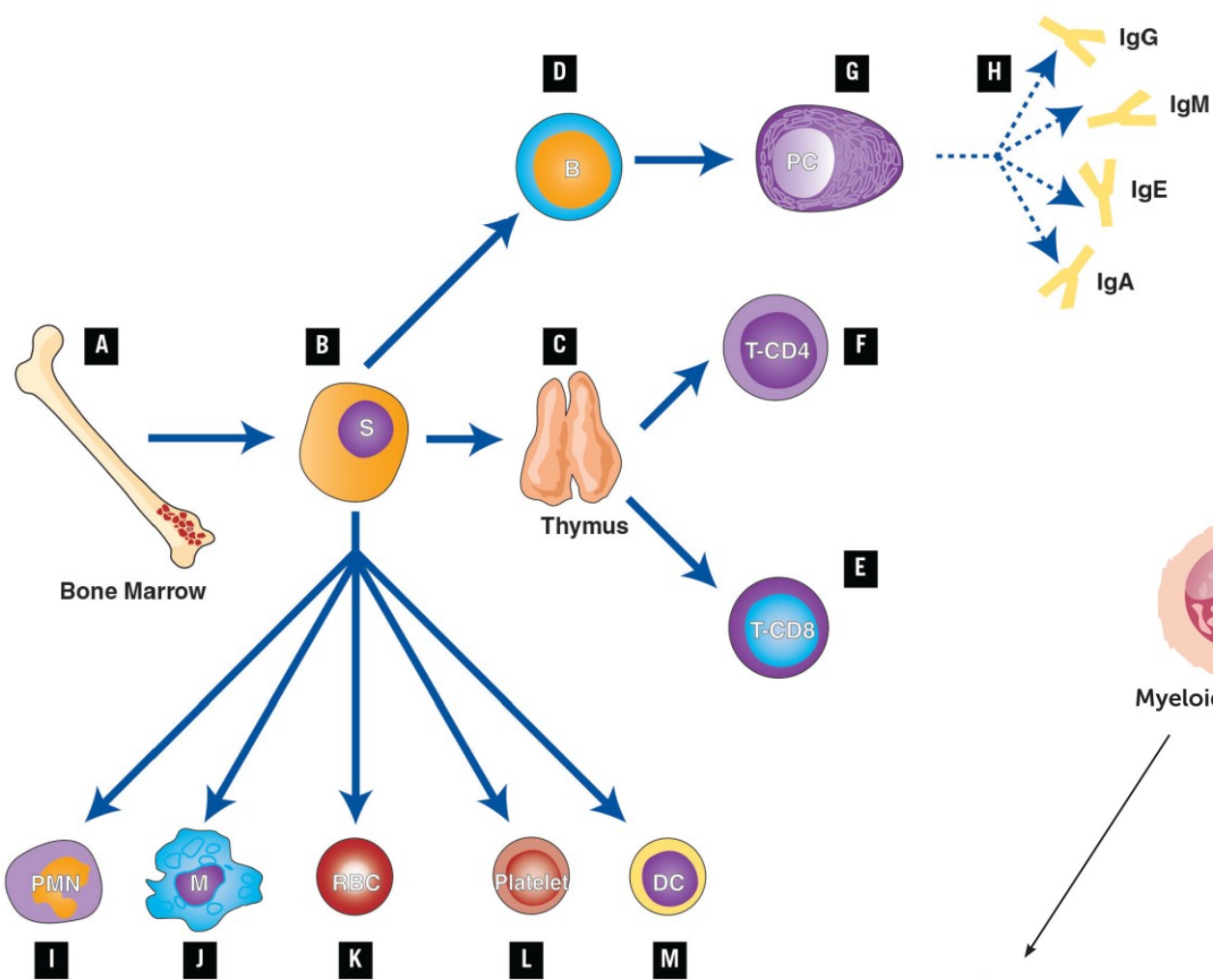


- Are only activated during viral infections
- Order infected cells to kill themselves, but doesn't do much other than that

B Cell



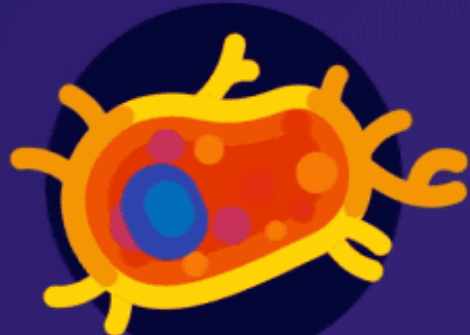
- Stays in the lymphatic system
- Fires a gigantic cloud of antibodies all over the battlefield
- Antibodies only cripple and clutter pathogens together



Innate



Neutrophil



Macrophage

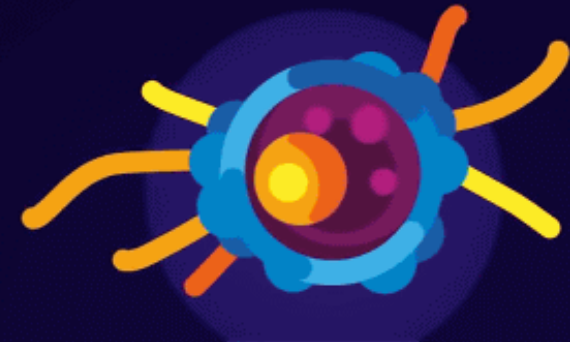


Complement

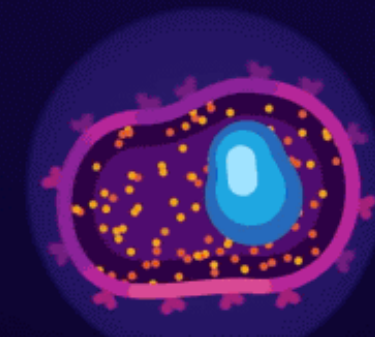


Dendritic Cell

Adaptive

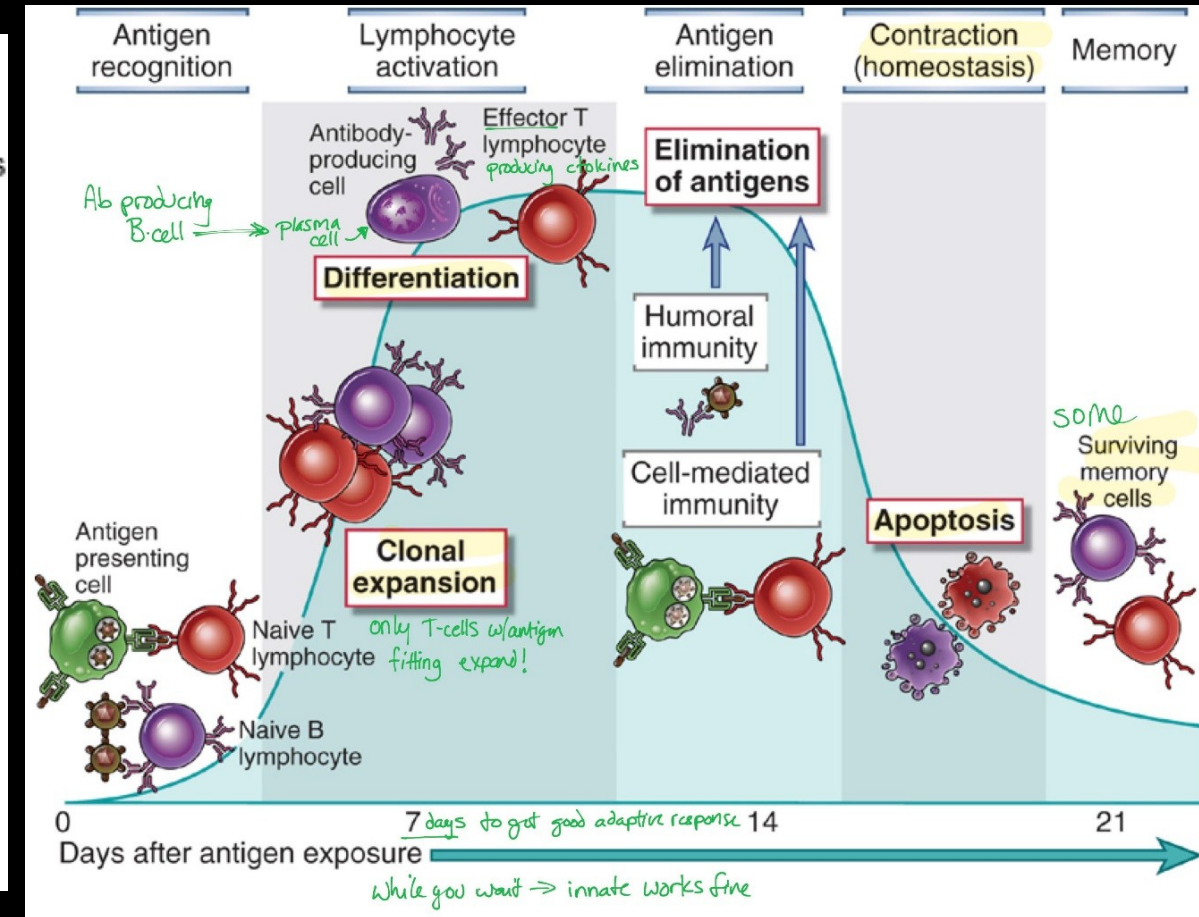
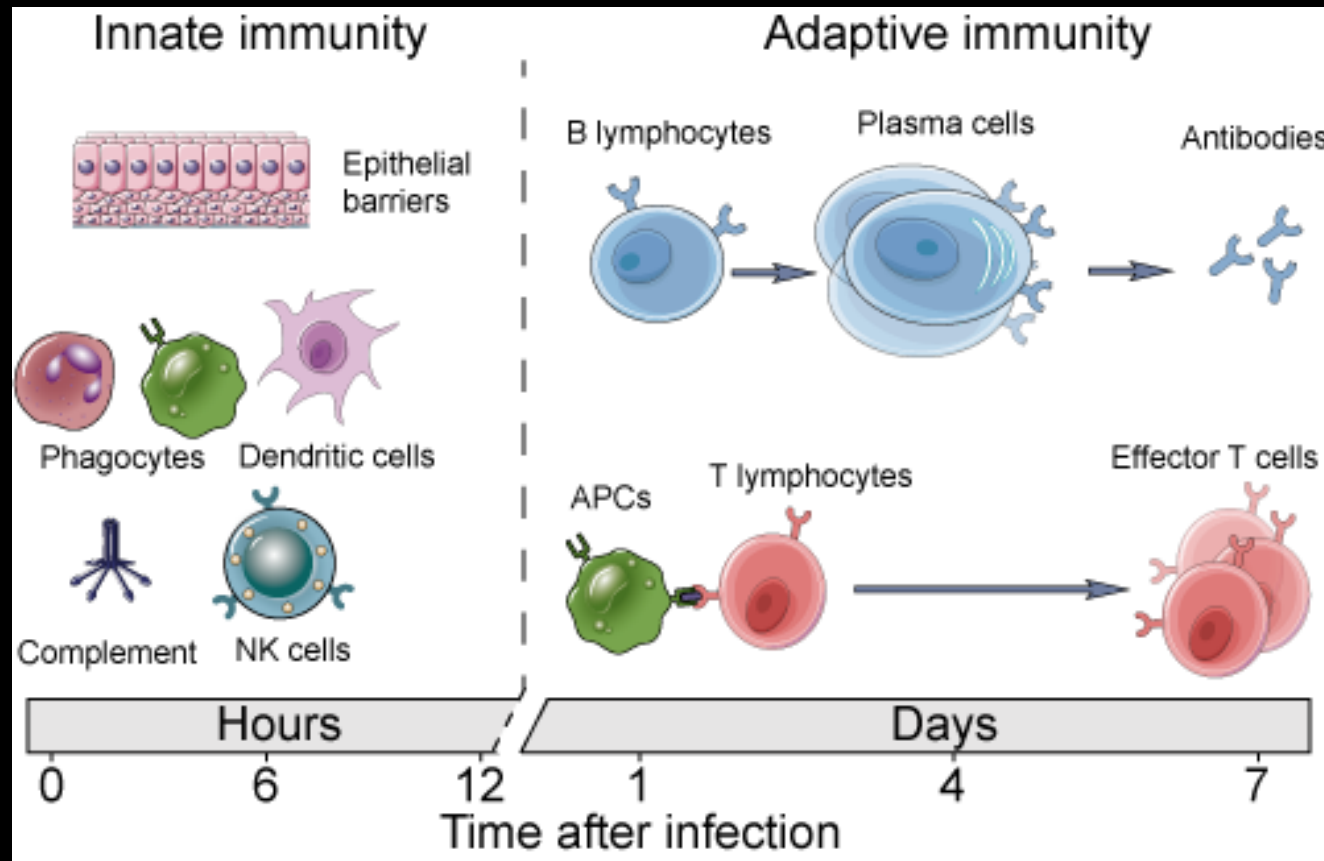


T Cell



B Cell

Časová osa průběhu imunitní reakce



Nespecifická imunita

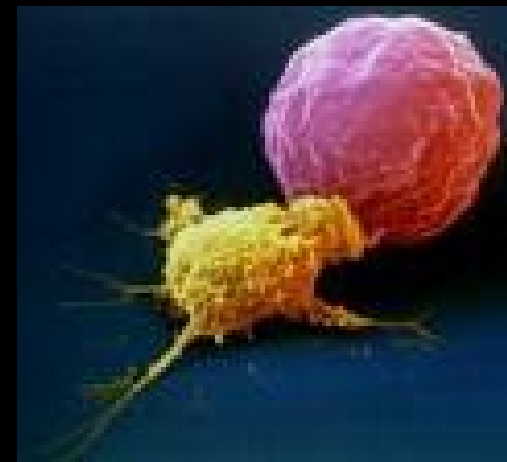
Fagocyty

- Neutrofily (polymorfonukleáry) – proti původcům hnisavých infekcí (většina bakterií)
- Makrofágy – proti intracelulárně se množícím agens (intracelulární bakterie, viry) monocyt makrofág

NK buňky

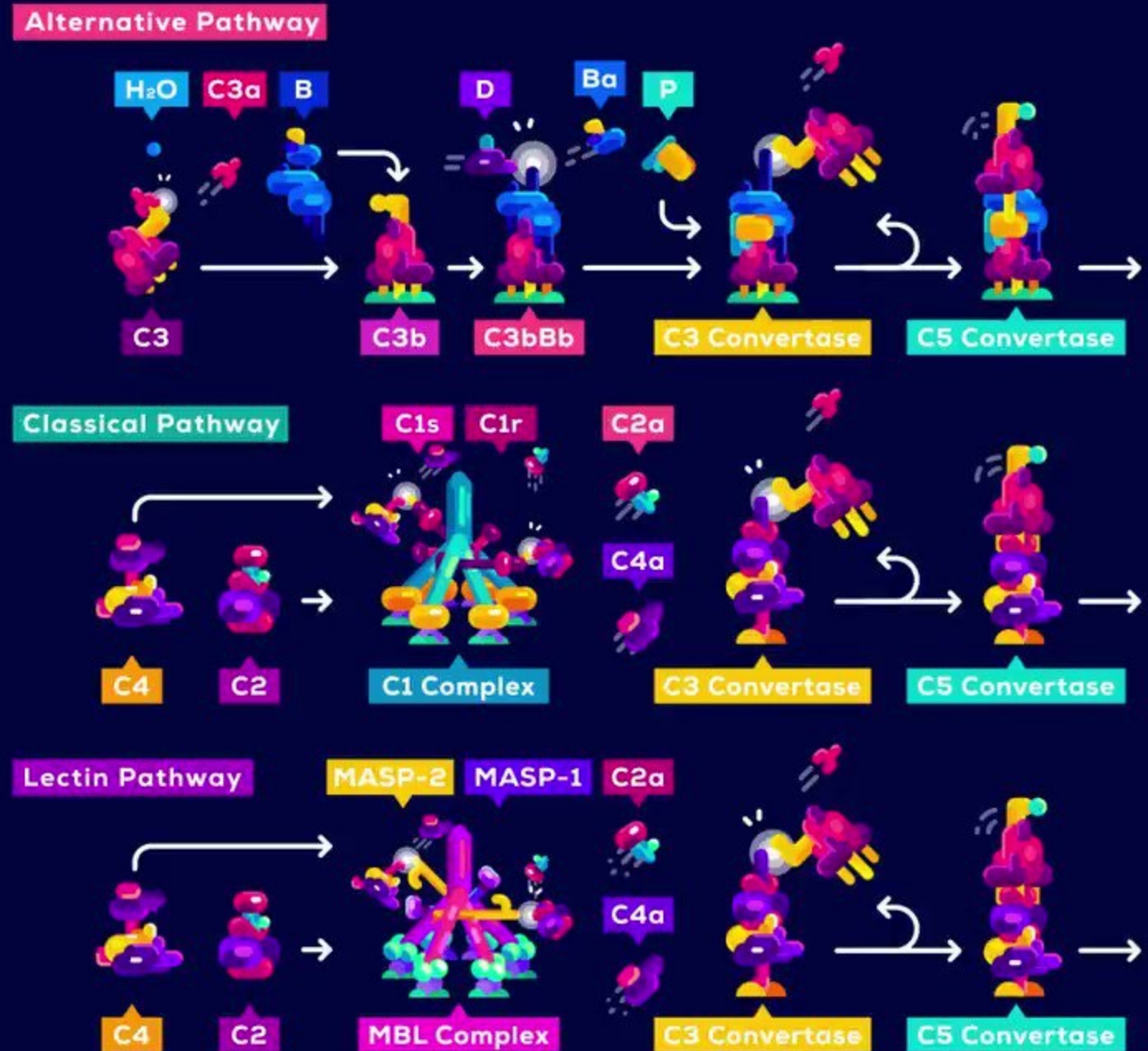
- z angl. *natural killers* – přirození zabíječi
- velké granulární lymfocyty
- obrana proti virovým infekcím

Infikovaná buňka
a NK buňka



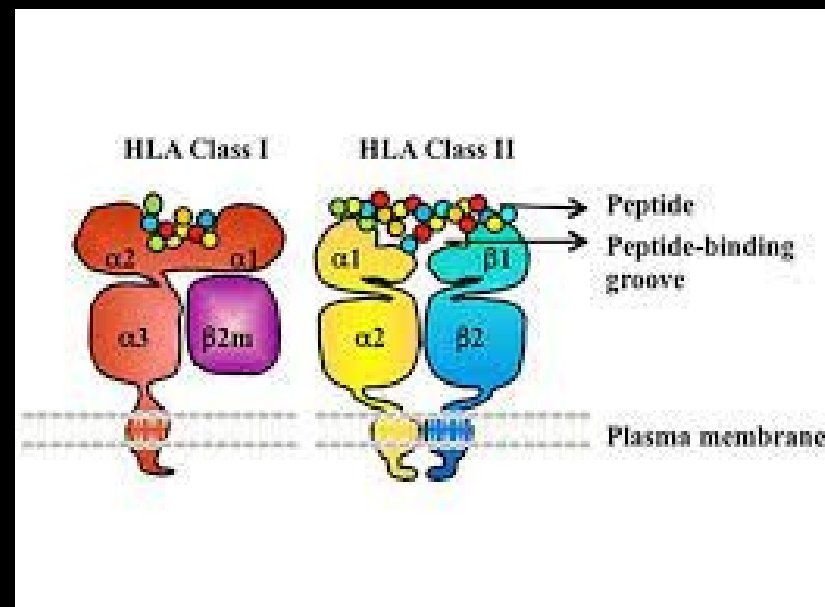
Komplementový systém

- systém bílkovin přítomných v krevním séru C1 – C9 (fragменты a, b)
- aktivace klasickou, alternativní a lektinovou dráhou
- kaskádový jev – produkt jedné reakce katalyzuje další reakci
- Význam: chemotaxe (C5a, C3a), anafylaxe (C3a, C5a), opsonizace (C3b), lýza buněk (membránový útočný komplex C56789)



MHC/ HLA

- **Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)** je součástí genomu všech obratlovců, které kódují molekuly důležité pro imunitní rozpoznávání.
- MHC je nazývané také **lidský leukocytární antigen (HLA)**.
- MHC proteiny jsou sadou proteinů na povrchu buněk a v rámci adaptivní části imunitního systému jsou nutné pro prezentaci antigenu, což zase určuje jeho histokompatibilitu.
- **Hlavní funkcí molekul MHC je vázat se na peptidové antigeny a zobrazit je na buněčném povrchu k rozpoznání příslušnými T-buňkami.**
- Z mnoha genů v lidském MHC jsou považovány za důležité ty, které kódují MHC proteiny třídy I, třídy II a třídy III.



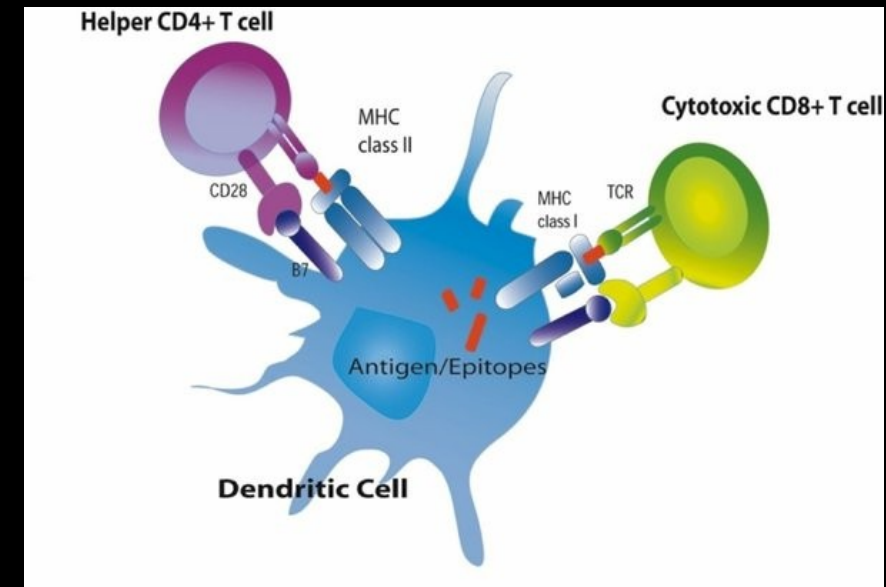
Funkce MHC

Zpracování a prezentace antigenu

Jaderná buňka normálně obsahuje peptidy, většinou vlastní peptidy odvozené z obratu bílkovin a vadných ribozomálních produktů. Také během virové infekce, infekce intracelulárních mikroorganismů nebo rakovinové transformace jsou takové proteiny degradované uvnitř buňky proteazomy také naneseny na molekuly MHC třídy I a zobrazeny na buněčném povrchu.

Odmítnutí transplantace

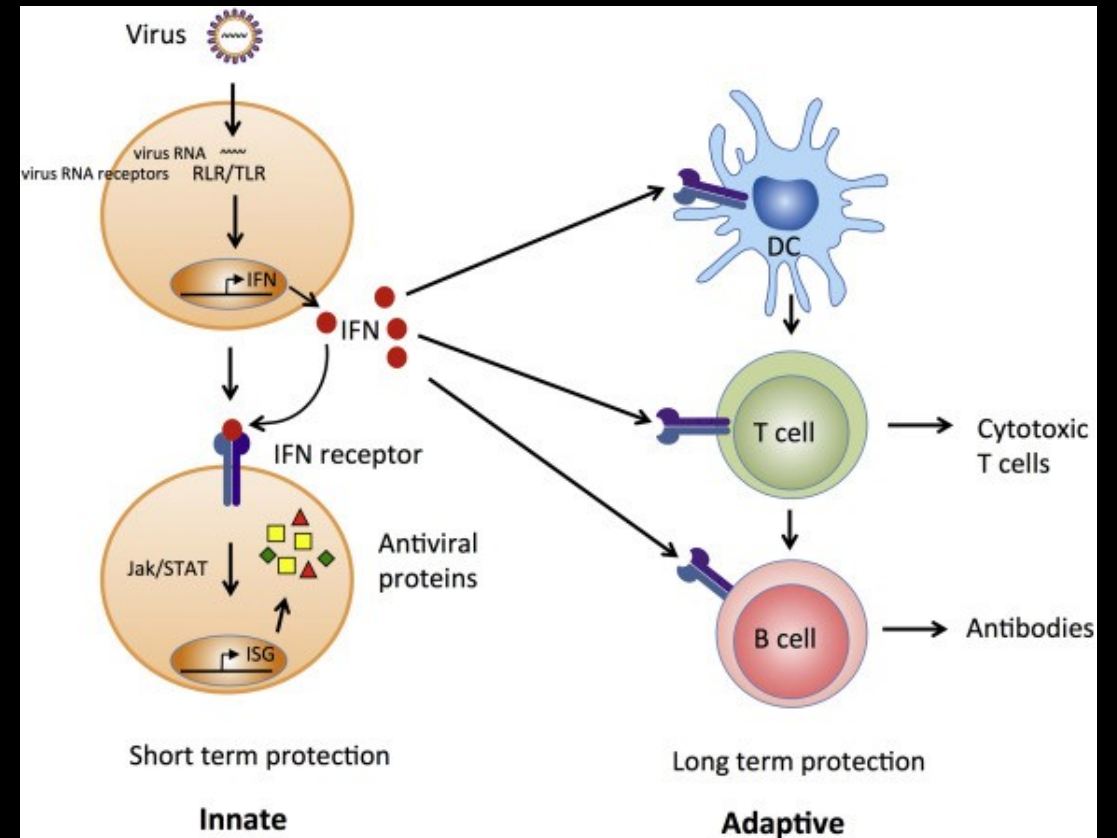
Během transplantace orgánu nebo kmenových buněk samotné molekuly MHC působí jako antigeny a mohou u příjemce vyvolat imunitní odpověď způsobující odmítnutí transplantátu. Vzhledem k tomu, že variace MHC v lidské populaci je vysoká a žádní dva jedinci kromě identických dvojčat neexprimují stejné molekuly MHC, mohou zprostředkovat odmítnutí transplantátu.



Interferony

- univerzální antivirový účinek
- α IFN – tvořen monocyty a makrofágy
- β IFN – tvořen fibroblasty
- γ IFN – tvořen T lymfocyty a NK buňkami

- Význam: antivirový, antiproliferativní, imunomodulační účinek



Specifická imunita

Specifická imunita

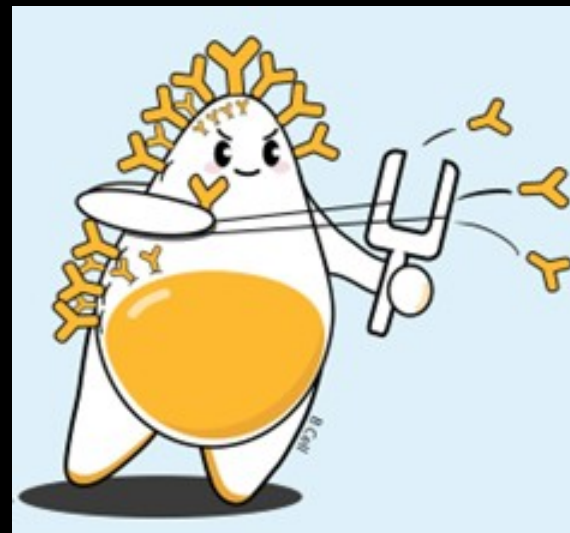
- Buněčná

- T lymfocyty



- Humorální

- B lymfocyty
- Protilátky



T lymfocyty

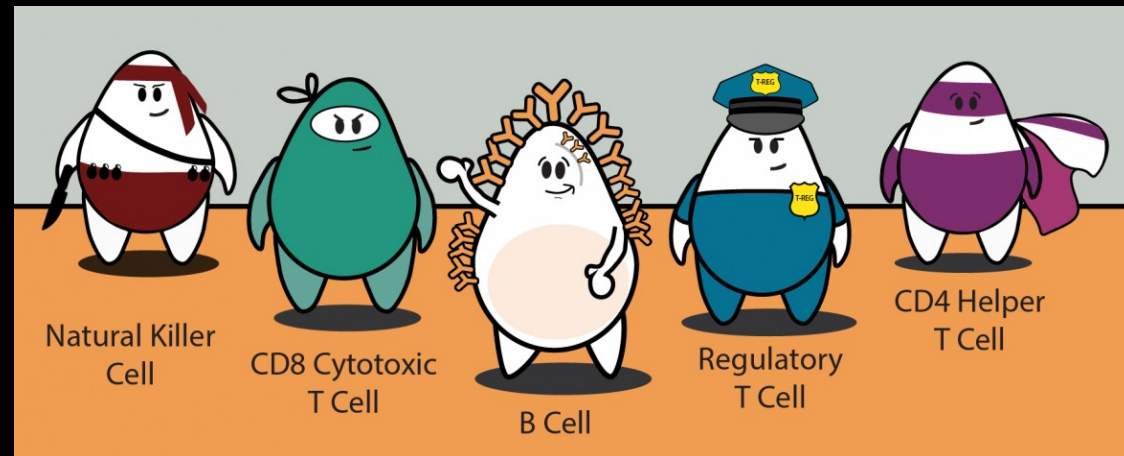
- kmenové buňky z kostní dřeně
- T - dozrávání v thymu
- cytotoxické T buňky (Tc) – zabíjejí antigenně
- změněné buňky (buňky infikované viry)
- pomocné T buňky (Th) – produkují cytokiny,
- Th1 (aktivace makrofágů, intracelulární patogeny),
- Th2 (aktivace B buněk, extracelulární patogeny)
- supresorové T buňky (Ts) – tlumí imunitní reakci

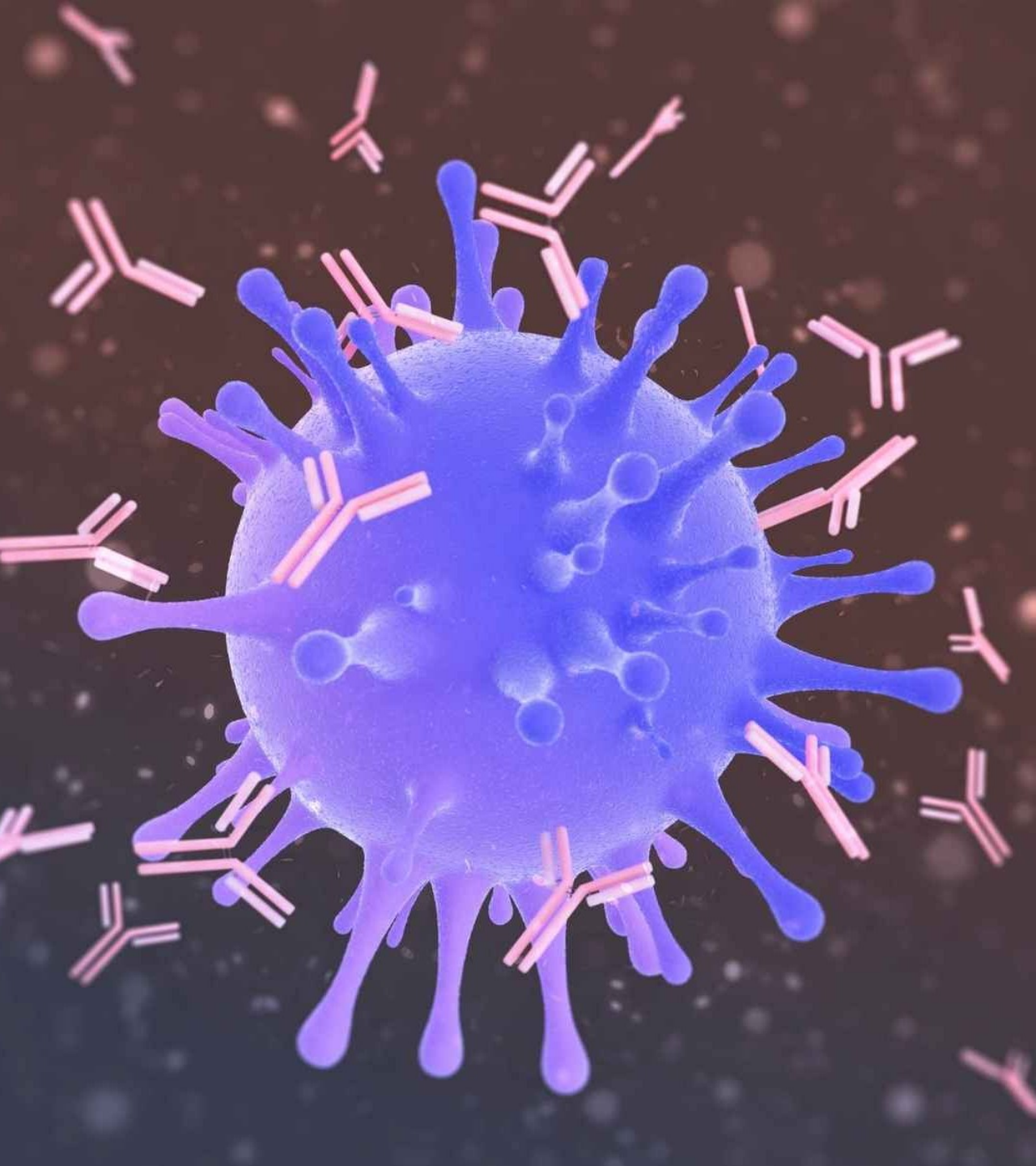
B lymfocyty

- B – u ptáků dozrávání ve Fabriciově bursě, u savců v kostní dřeni (bone marrow)
- lymfocyty B = plazmatické buňky
- produkce protilátek (imunoglobulinů)

Protilátky

- imunoglobuliny schopné specificky se vázat na antigen
- tvořeny plazmatickými buňkami (plazmocyty)
- třídy imunoglobulinů: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE





Význam protilátek

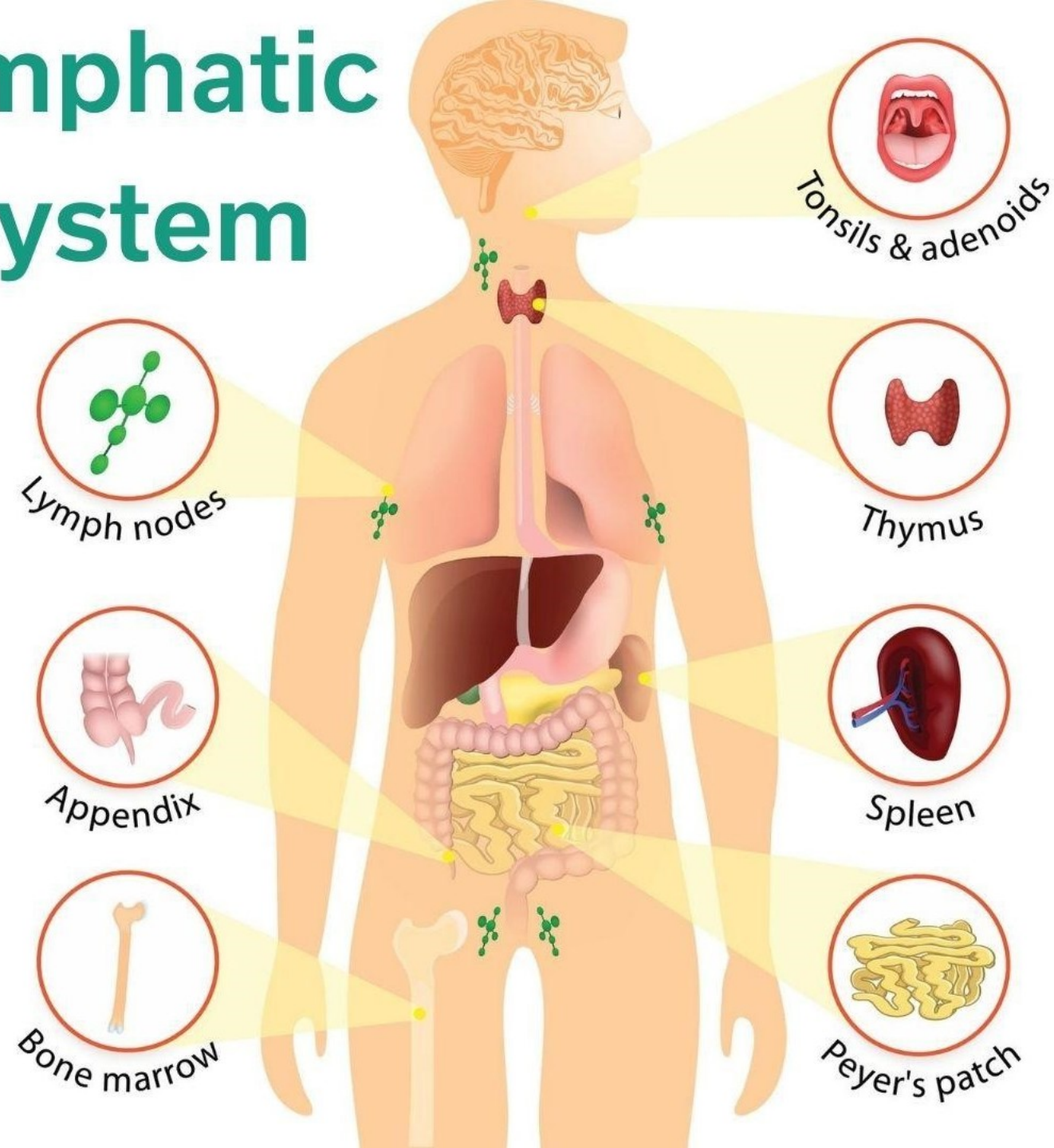
- **IgG**: opsonizace, neutralizace toxinů a virů, aktivace komplementu klasickou drahou, přestup přes placentu
- **IgM**: odstraňování bakterií, začátek imunitní reakce, aktivace komplementu klasickou drahou
- **IgA**: slizniční imunita
- **IgE**: ochrana proti parazitům, alergické stavy
- **IgD**: receptor B buněk pro příslušný antigen



Lymfatické orgány

- ústřední lymfatické orgány – kostní dřeň, thymus (brzlík) – vznik a dozrávání lymfocytů
- periferní lymfatické orgány – lymfatické uzliny, slezina, slizniční lymfatická tkáň – setkávání lymfocytů s antigeny

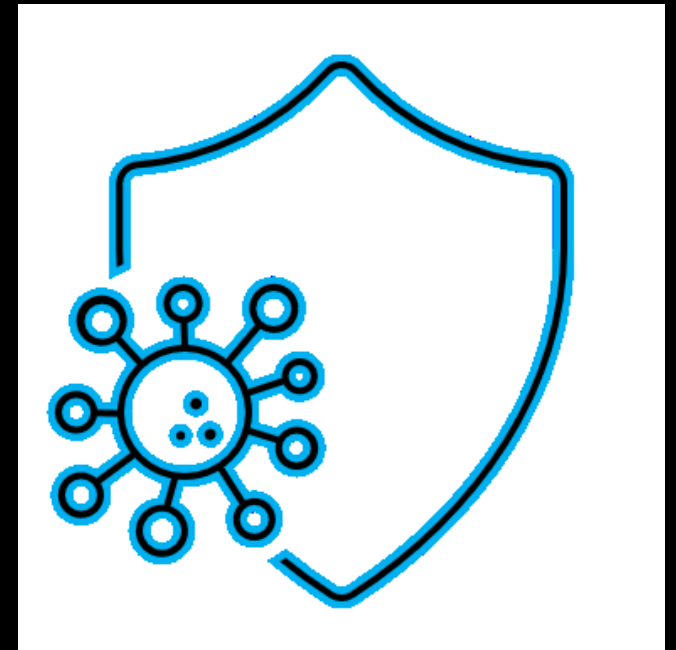
Lymphatic System



Imunizace

= proces vedoucí ke vzniku imunity

- Přirozená
 - aktivní – po prodělání infekce
 - pasivní – po přenosu mateřských protilátek
- Umělá
 - aktivní – po očkování (vakcinaci)
 - pasivní – po podání séra (imunoglobulinu)



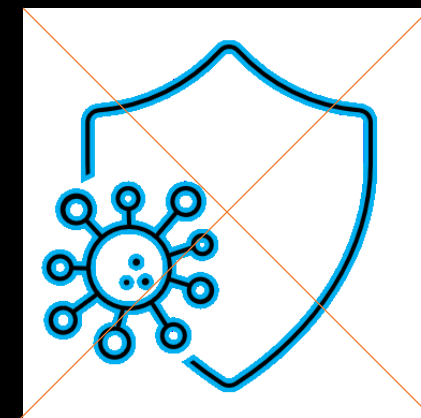
Typy očkovacích látek



- toxoidy (anatoxiny)
 - bakteriální toxiny zbavené jedovatosti (tetanický, difterický)
- inaktivované vakcíny
 - šetrně usmrcené bakterie, viry (proti chřipce, klíšťové encefalitidě,...)
- chemovakcíny
 - izolované protekční antigeny (proti *H.influenzae*, *N.meningitidis*)
- rekombinantní vakcíny
 - z geneticky modifikovaných mikroorganismů (proti hepatitidě B)
- živé oslabené (atenuované) vakcíny
 - (proti TBC, spalničkám, příušnicím, zarděnkám)

Imunodeficit

- Ztráta nebo nedostatečná funkce různých složek imunitního systému. Může se objevit v kterékoli části nebo stavu imunitního systému (fyzická bariéra, fagocyty, B lymfocyty, T lymfocyty, komplement, přirozené zabíječské buňky).
Hostitel s oslabenou imunitou má narušenou funkci imunitního systému a je vystaven vysokému riziku infekce.



Reakce z přecitlivělosti

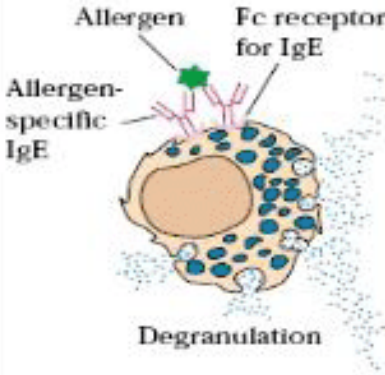
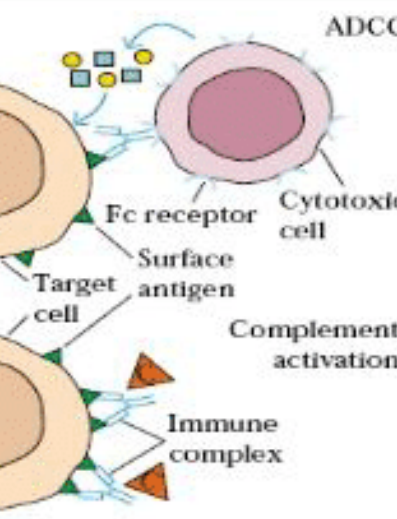
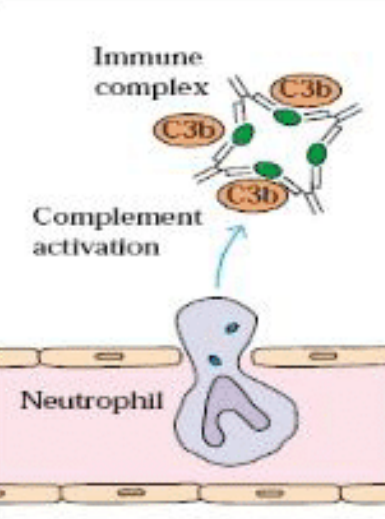
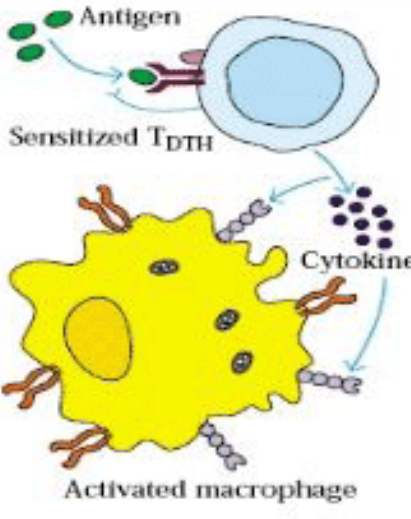
Reakce přecitlivělosti si lze zapamatovat pomocí mnemotechnické pomůcky ACID:

- A - **A**lergická / anafylaktická / atopická (typ I);
- C - **C**ytotoxický (typ II);
- I - depozice **I**munitního komplexu (typ III);
- D – opožděná - **D**elayed (typ IV)

Přecitlivělost = nadměrná reakce na infekční agens

Alergie = nadměrná reakce na látky v životním prostředí

Autoimunita = přehnaná reakce na vlastní antigeny

 <p style="text-align: center;">Type I</p>	 <p style="text-align: center;">Type II</p>	 <p style="text-align: center;">Type III</p>	 <p style="text-align: center;">Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_H1 cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection</p>

Overview of Hypersensitivity

Type I

IgE antibodies



- inflammation
- smooth muscle spasms

Type II

IgG/IgM antibodies



- **cytotoxic**: kill cells by complement, phagocytosis
- interfere with cell functions

Type III

IgG/IgM antibodies



immune complexes

- inflammation

Type IV

T-cells - mediated



- inflammation



T-killer

somatic cell

Hypersenzitivní reakce typu I

- IgE se tvoří jako výsledek předchozí **senzibilizace** (tj. předchozího kontaktu s antigenem) a obaluje žírné buňky a bazofily.
- Následné setkání s antigenem vede k IgE-zprostředkované reakci preformovaných IgE protilátek → degranulace buněk → uvolňování histaminu a dalších mediátorů (např. prostaglandin, faktor aktivující trombocyty, leukotrieny, heparin, tryptáza)
 - Zvýšená kontrakce hladkého svalstva + periferní vazodilatace + zvýšená vaskulární permeabilita → bronchospasmus, křeče v břiše a rýma → hypovolemie, hypoxie
 - Extravazace kapilární krve → erytém
 - Přesun tekutin do intersticiálního prostoru → edém, plicní edém
 - Svědění
 - Chemotaxe eosinofilů a neutrofilů indukovaná mediátory bazofilů a žírných buněk → eosinofilie

Anafylaxe

- Je život ohrožující akutní reakce, klasicky hypersenzitivitu typu I, zahrnující náhlé uvolnění mediátorů ze žírných buněk a bazofilů.
- Může vést k oběhovému selhání (distribuční šok).

→ Příznaky: akutní nástup (během několika minut až hodin po vystavení pravděpodobnému antigenu)

→ Kůže nebo sliznice: zrudnutí, kopřivka, svědění, erytém, otok víček, angioedém

→ Respirační: ucpaný nos, kašel, kýchání, chrapot, tlak na hrudi, dušnost (v důsledku bronchospasmu nebo otoku hrtanu)

→ Kardiovaskulární: hypotenze, tachykardie, bolest na hrudi (ischemie myokardu způsobená hypoxií a hypotenzí)

→ GI: bolesti břicha, nevolnost a zvracení (zejména u potravinových alergií)

(Léčba anafylaxe

Pokud je to možné, absence antigenu (např. při lékových reakcích)

Adrenalin IM

Dýchací cesty: vyšetření dýchacích cest a intubace, pokud jsou známky bezprostřední obstrukce)

Zkřížená reaktivita

Jedinci s alergiemi mohou také reagovat na látky, které obsahují částice podobné hlavnímu antigenu.

Příklady (primární alergen - křížově reaktivní alergen) [9] [10]

Pyl - různé potraviny (např. jablko, lískové ořechy, mrkev, kiwi, meruňky, broskve)












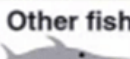



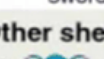






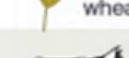




















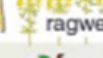


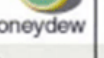




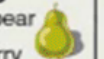






Roztoči - korýši

Latex - exotické ovoce (např. banán, avokádo, kiwi)

Ptačí zob - vaječný žloutek

Kočičí srst – vepřové maso

Research on Likely Cross-Reactions Between Foods(2):

If Allergic to:	Risk of Reaction to at Least One:	Risk:
A legume* peanut 	Other legumes peas  lentils  beans 	5% 
A tree nut walnut 	Other tree nuts brazil  cashew  hazelnut 	37% 
A fish* salmon 	Other fish swordfish  sole 	50% 
A shellfish shrimp 	Other shellfish crab  lobster 	75% 
A grain* wheat 	Other grains barley  rye 	20% 
Cow's milk* 	Beef hamburger 	10% 
Cow's milk* 	Goat's milk goat 	92% 
Cow's milk* 	Mare's milk horse 	4% 
Pollen birch  ragweed 	Fruits/vegetables apple  peach  honeydew 	55% 
Peach* 	Other Rosaceae apple  plum  cherry  pear 	55% 
Melon* cantaloupe 	Other fruits watermelon  banana  avocado 	92% 
Latex* latex glove 	Fruits kiwi  banana  avocado 	35% 
Fruits kiwi  avocado  banana 	Latex latex glove 	11% 

Reakce z přecitlivělosti typu II

= Cytotoxické

Hrají roli u mnoha autoimunitních onemocnění

Klinické rysy, diagnostika a léčba závisí na základní etiologii

Distribuce nemoci: často omezena na určitý typ tkáně

Diagnóza může zahrnovat testování autoprotilátek

Patofyziologie

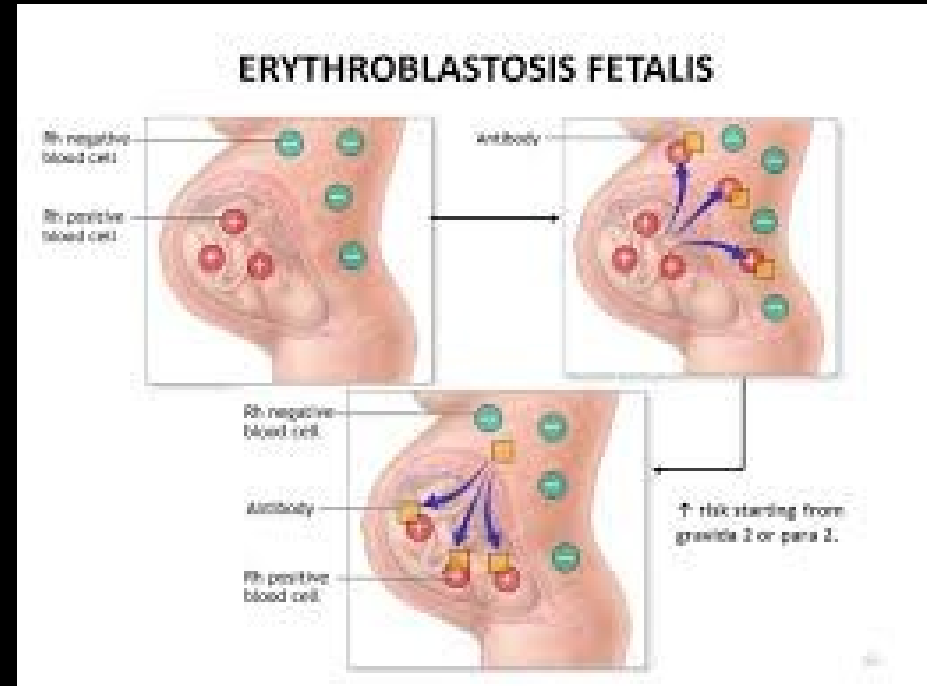
IgM a IgG se vážou na antigeny na buňkách v těle, které byly mylně detekovány jako cizí

→ aktivace komplementu a imunitních buněk → buněčná lýza nebo fagocytóza

Buněčně zprostředkovaná cytotoxicita závislá na protilátkách (NK buňky nebo makrofágy)

Příklady

- Inkompatibilita v Rhesus systému (Rh hemolytická choroba)
- Zničení buněk v důsledku autoantigenů
- Hemolytická anémie vyvolaná léky



	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma			None	
Antigens in Red Blood Cell				None

Reakce z přecitlivělosti typu III

Nebo taky reakce imunitních komplexů

Zahrnují mnoho artritid, glomerulonefritid a vaskulitid, což vede k orgánové dysfunkci.

Klinické rysy, diagnostika a léčba závisí na základní etiologii

Distribuce nemoci: systémová choroba

Patofyziologie

Antigen (např. molekuly léčiva v oběhu) se váže na IgG za vzniku imunitního komplexu → komplex antigen-protilátka. Imunitní komplexy se ukládají ve tkáních, zejména v cévách → zahájení kaskády komplementu → uvolňování lysozomálních enzymů z neutrofilů → buněčná smrt → zánět → vaskulitida

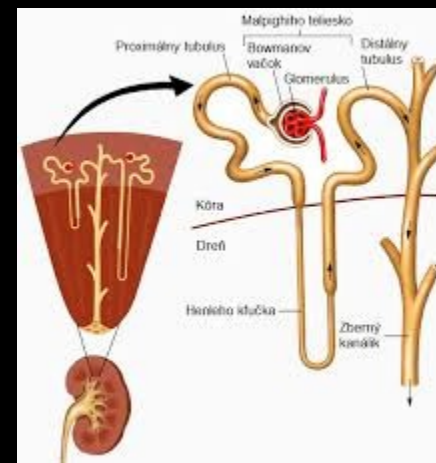
Přecitlivělost typu III je primárně zprostředkována protilátkami tříd IgG a IgM. Poškození tkáně je způsobeno hlavně aktivací komplementu a uvolňováním lytických enzymů z neutrofilů.

Reakce může trvat hodiny, dny nebo dokonce týdny, v závislosti na tom, zda existuje či není imunologická paměť na vyvolávající antigen. Odpověď může také být chronická, zejména u autoimunitních reakcí, kde antigen přetrvává.

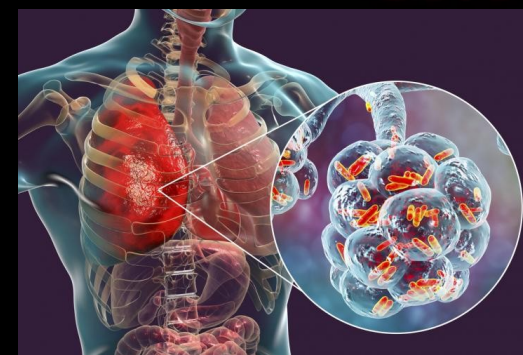
Přecitlivělost typu III, stejně jako v jiných případech přecitlivělosti, nastává, když je porušen mechanismus vlastní tolerance a jsou aktivovány některé samovolně reagující imunitní buňky, aby vyvolaly reakce proti auto antigenům, jako je DNA z vlastní buňky.

Příklady hypersenzitivity typu III

- Systémový lupus erythematoses
- Poststreptokoková glomerulonefritida
- Sérová nemoc vyvolaná léčivy
- Farmářská plicní a ptačí chovatelská choroba



Sérová nemoc



Sérová nemoc

- Etiologie:
vyvolaná protijedem nebo antitoxinem obsahujícím živočišné bílkoviny nebo sérum (→ „sérová“ nemoc)
Většinou se jedná o léky, nejčastěji antibiotika (např. Penicilin, amoxicilin, cefaclor, trimethoprim-sulfamethoxazol,...) ale mohou ji způsobit i infekce nař. Virus hepatitidy B.
- Klinické příznaky
Horečka, Vyrážka (kopřivka nebo purpurová), Arthralgias, myalgie, Bolest hlavy, rozmazané vidění, Bolest břicha, průjem, nevolnost / zvracení, Lymfadenopatie, Kurs
- Příznaky se objevují 1–2 týdny po počáteční expozici. Vyřeší se během několika týdnů po ukončení léčby.
Léčba: zastavte pachatele

Hypersenzitivní reakce typu IV

= opožděné a zprostředkované buňkami.

Klinické rysy, diagnostika a léčba závisí na základní etiologii.

Reakce zprostředkovaná T buňkami

Senzibilizace: antigen proniká kůží → absorpce Langerhansovými buňkami → migrace do lymfatických uzlin a tvorba senzibilizovaných T lymfocytů

Erupce: opakovaný kontakt s antigenem → sekrece lymfokinů a cytokinů (např. $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$)
prezenzibilizovanými T lymfocyty → aktivace makrofágů a zánětlivá reakce ve tkáni

subpopulace buněk CD4 Th1 narazí na určitý typ antigenu, produkují cytokiny, které indukují lokalizovanou zánětlivou reakci zprostředkovanou nespecifickými zánětlivými buňkami, zejména makrofágy.

Antigeny, kterých se to týká, mohou být buď intracelulární patogeny, jako je *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogens*, *Histoplasma capsulatum*, virus *Herpes Simplex* atd., Nebo kontaktní antigeny, jako jsou niklové soli, jedovatý břečťan atd.

Reakce se provádí ve dvou fázích: počáteční fáze senzibilizace a pozdější fáze efektoru.

Příklady

- Alergická kontaktní dermatitida
- Lékové reakce typu IV
- Infekcí vyvolaná kopřivka



Léčba

- Vyhýbání se alergenů je nejlepší léčba a preventivní opatření.
- Akutní fáze
 - Mírné až středně závažné případy: lokální kortikosteroidy, koupele z ovesných vloček, zklidňující krémy (např. kalamín), mokré obvazy (zejména při prasknutí či poškození krusty), lokální antihistaminika
 - Závažné případy: systémové kortikosteroidy, systémové antihistaminika

SIRS – syndrom systemové zánětlivé

odpovědi

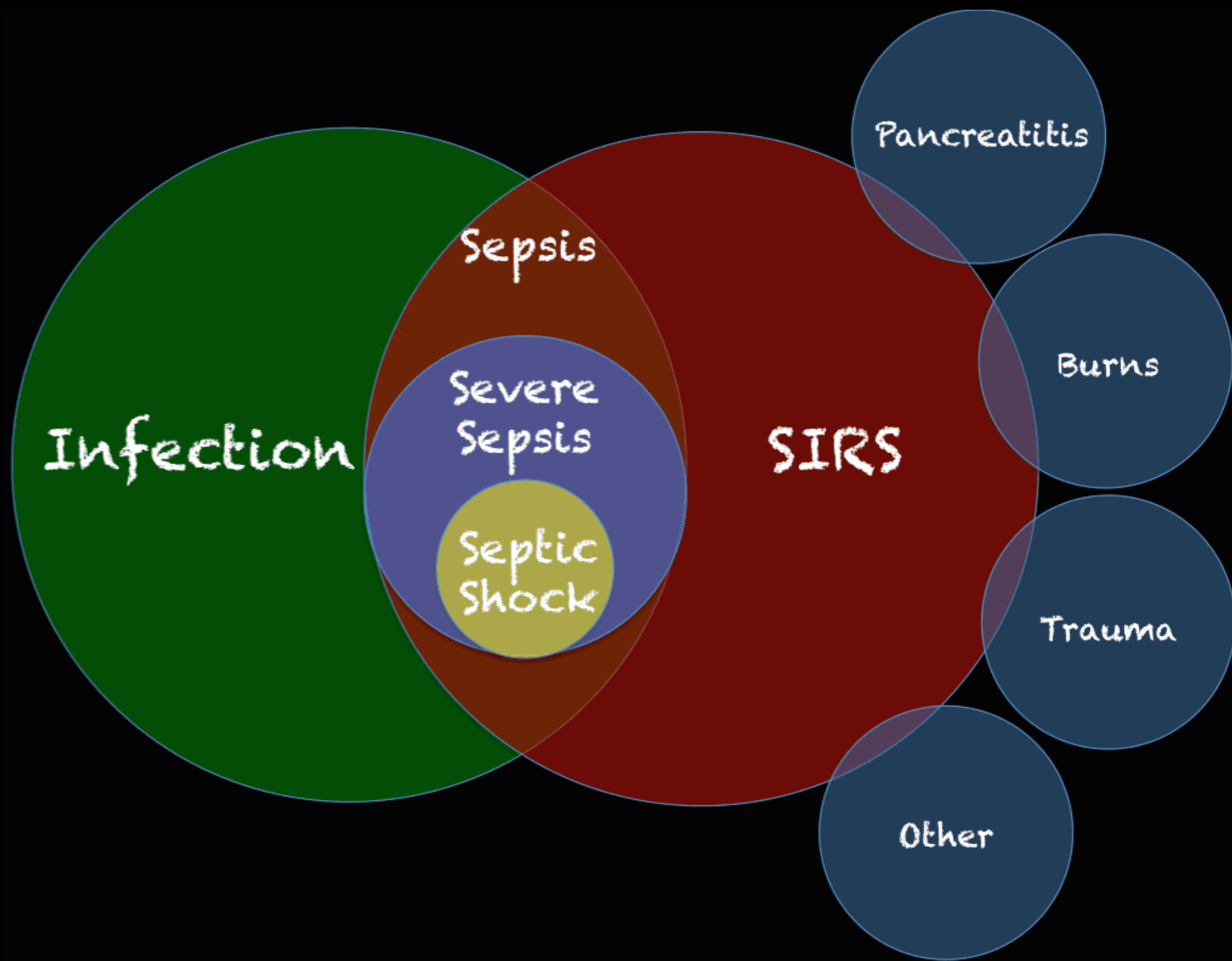
- Generalizovaná deregulovaná destruktivní akutní zánětlivá reakce, která se rozšiřuje na celý organismus
- Intenzivní zánětlivá odpověď na primární lokální, mnohočetné či jinak komplexní poškození
- Při SIRS se následný zánět neomezuje na oblast, kde zánět vznikl, ale šíří se do celého těla (Pokud je přítomné ložisko infekce najde, nejedná se o SIRS, ale jde o sepsi).
- I běžný zánět se šíří do celého těla – rozdíl oproti SIRS spočívá v tom, že u SIRS přestávají fungovat mechanismy kontroly zánětu

- Často spojen s devastací vzdálených orgánů
- U hypersenzitivních osob se SIRS může projevit i při působení velmi malého množství antigenu

- Klasifikace:
 - 1) septický SIRS – spojený s infekcí
 - 2) neseptický SIRS – po těžkém traumatu, hypoxémie, popáleniny, otravy, inkompatibilní transfuze

SIRS

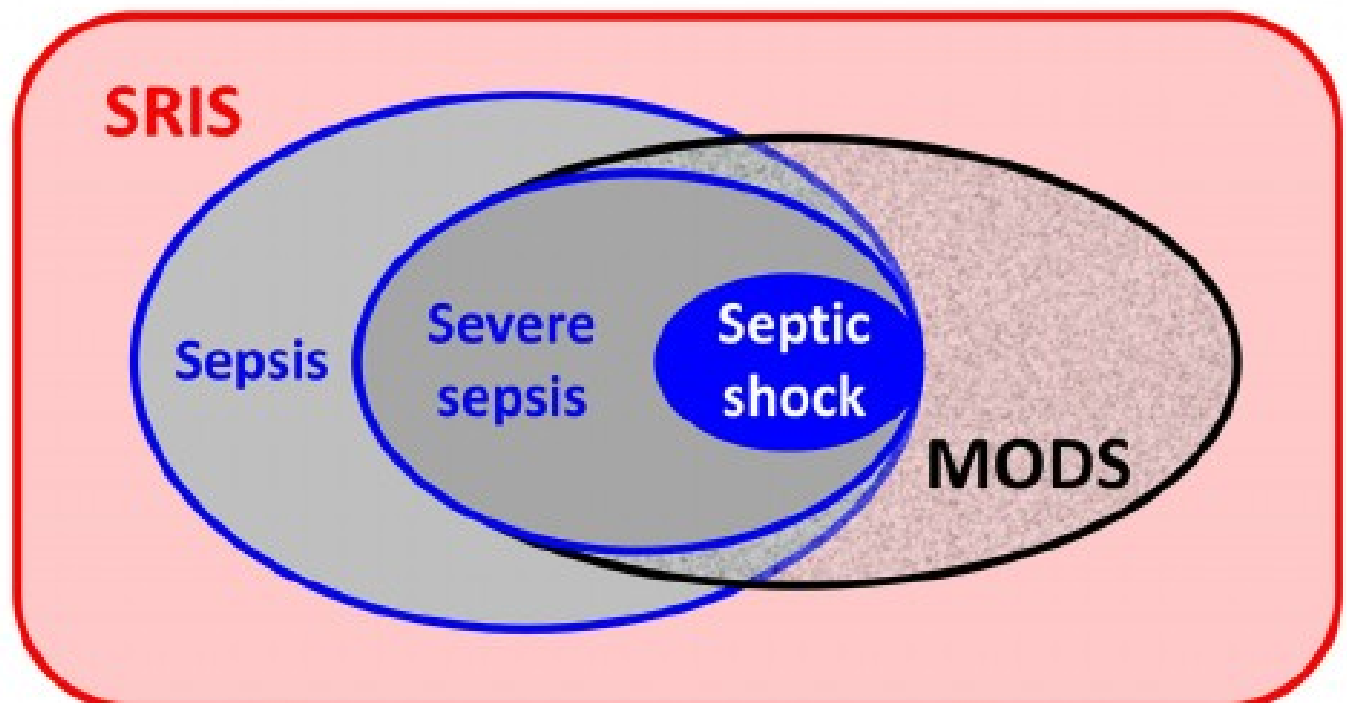
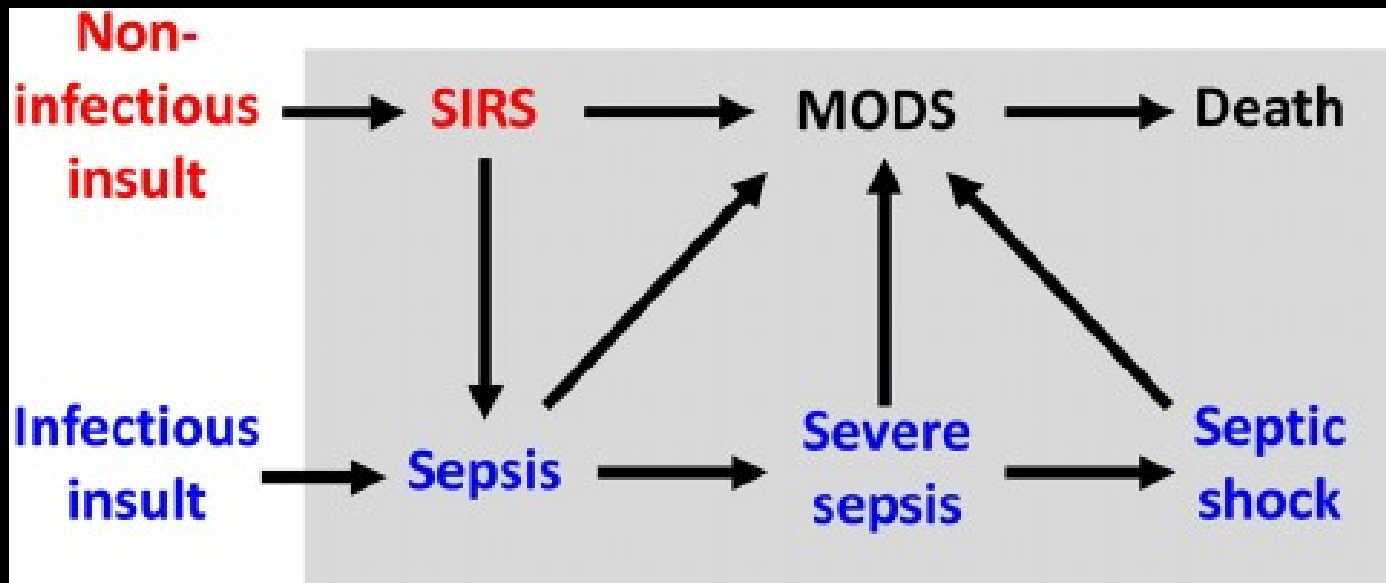
- Patogeneze: vysoké koncentrace mediátorů zánětu v krvi, v celém systému aktivován endotel spolu s makrofágy a neutrofilny, generalizovaná dysfunkce endotelu
- Příčinou může být těžké trauma, akutní pankreatitida, či stav po vyléčeném šoku.
- Deregulovaný systémový zánět vyvolává nežádoucí hemodynamické změny: systémová vazodilatace, deprese myokardu, postižení mikrocirkulace s únikem tekutiny do intersticia a následně intersticiální otok, tvorba mikrotrombů
- Klinické příznaky SIRS: tělesná teplota vyšší než 38 °C nebo nižší než 36 °C, tepová frekvence vyšší než 90 tepů/min, frekvence dýchání vyšší než 20/min, počet leukocytů více než 12 000/μl nebo méně než 4 000/μl krve



MODS

- multiorgan dysfunction syndrome

- MODS lze definovat jako rozvoj potenciálně reverzibilní fyziologické poruchy zahrnující dva nebo více orgánových systémů, které se na poruše nepodílejí a která vedla k přijetí na JIP, a vznikající v důsledku potenciálně život ohrožujícího fyziologického poškození.



Děkuji za pozornost

