

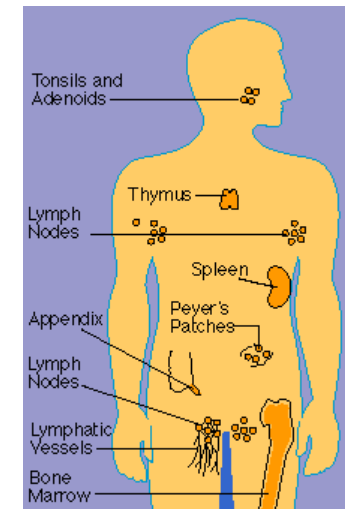
Obecné projevy nemocí – zánět, horečka, bolest



1

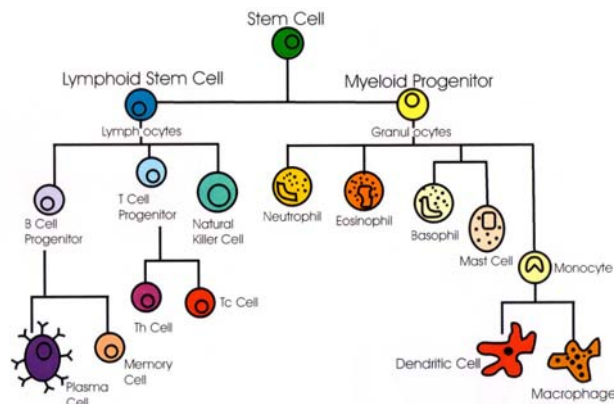
Imunitní systém

- schopen rozpoznat "vlastní" od "cizího"
 - pojmy antigen × alergen × superantigen
- základní funkce
 - obranyschopnost
 - spolu se stresovou reakcí je odpovědí organismu na ohrožení
 - homeostáza
 - průběžné odstraňování starých a poškozených buněk s cílem udržet strukturální a funkční integritu
 - imunitní dohled nad replikací a reprodukcí
 - likvidace mutovaných buněk
- orgány a tkáně imunitního systému
 - kostní dřeň a periferní krev
 - tymus
 - slezina
 - lymfatické uzliny
 - lymfatická tkáň mimouzlinová
 - mandle (tonzily), ve střevě, appendix...



2

Buňky imunitního systému



3

Složky imunitního systému

- podle způsobu rozpoznání antigenu:
 - nespecifické (vrozená)
 - specifické (získaná)
- podle zúčastněného systému:
 - humorální
 - buněčné
- další kooperující systémy:
 - koagulační
 - fibrinolytický
 - cévní endotel
 - proteiny akutní fáze

	NESPECIFICKÉ	SPECIFICKÉ
fylogeneticky	starší	mladší
rychlost reakce	minuty	hodiny – dny
imunologická paměť	není	ano
angažované buňky	fagocyty, NK buňky	lymfocyty T a B
humorální faktory	komplement	protilátky
další pomocné systémy	koagulační kaskáda, fibrinolýza, endotel, destičky, proteiny akutní fáze (játra)	

	HUMORÁLNÍ	BUNĚČNÁ
výkonné mechanismy	komplement, protilátky	fagocyty, NK buňky, lymfocyty a jejich produkty (cytokiny, lymfokiny,)
obrana proti	extrac. bakteriím, toxinům, některým virům	virům, plísňím, nádorům, intracel. bakteriím

4

Reakce imunitního systému

- fyziologické = zánět jako obranný fenomén
 - akutní zánět
 - soubor reakcí tkání na patogenní podnět různého charakteru (fyzikální nebo chemické tkáňové poškození, infekce, ..) jehož cílem je odstranění příčiny, odstranění poškozených tkání a obnovení původního stavu
- patologické = zánět jako autoagresivní fenomén
 - chronický zánět
 - nepřiměřeně velký nebo opakující se patologický podnět nebo neschopnost normální imunitní reakce při **imunodeficitu**
 - zánět jako důsledek imunopatologické reakce
 - **alergie (atopie)**
 - **autoimunity**
 - odhojení (rejekce) transplantované tkáně

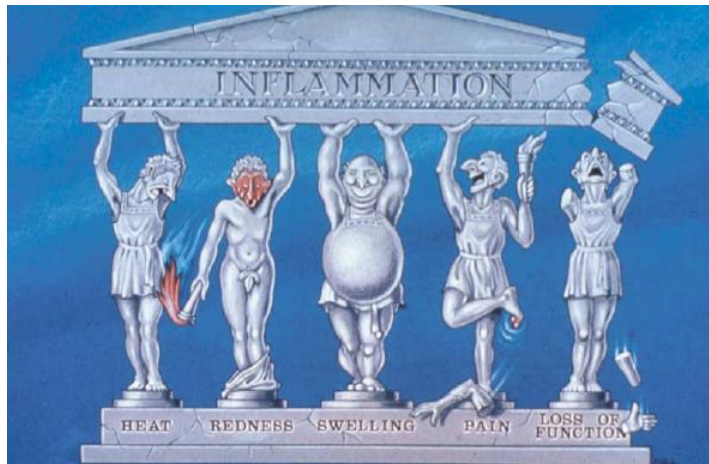
5

Fyziologická imunitní reakce

- cílem je eliminace cizorodého a poškozeného materiálu z organismu
- 3 fáze:
 - rozpoznání antigenu
 - amplifikace signálu
 - efektorová fáze (spolu se zpětnou regulací)
 - u některých stimulů se zánětlivá reakce omezí převážně na reakce nespecifické imunity
 - např. po fyzikálním nebo mechanickém poškození tkáně
 - pokud je stimul antigenní, následuje specifická imunitní reakce
 - záleží na typu antigenu zda převáží humorální (např. bakterie a toxiny) nebo buněčná odpověď (viry)
- rozsah poškození/množství antigenu, cesta vstupu, délka působení a celkový stav organismu rozhodují o tom, zda má reakce povahu
 - skrytou (inaparentní)
 - místní (lokální)
 - zteplání (calor), zčervenání (rubor), bolest (dolor), otok (tumor), porucha funkce (functio laesa)
 - celkovou (systémovou)
 - horečka, tachykardie, hyperventilace, únava, ztráta chuti k jídlu, metabolické a endokrinní změny

6

Lokální projevy zánětu



7

Nespecifická imunitní reakce – akutní zánět

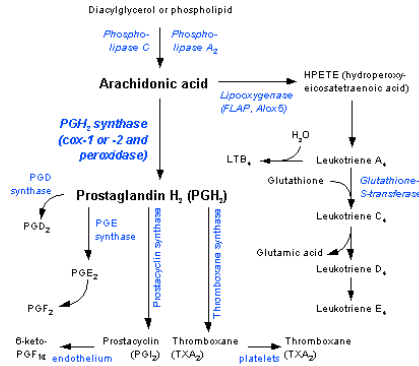
- zúčastněné buňky
 - endotel
 - destičky
 - koagulační kaskáda + fibrinolýza
 - PMN (neutrofilní granulocyty)
 - komplement
 - žírné buňky/basofily, eosinofily
 - monocyty/makrofágy

8

Endotel a trombocyty

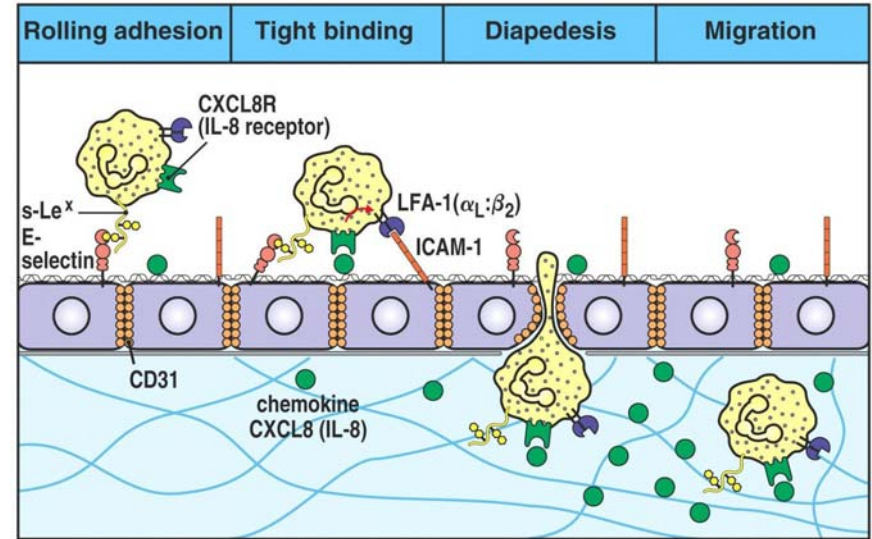
- endotel
 - ↑ tvorba oxidu dusnatého (NO)
 - vazodilatace
 - v reakci se superoxidem vzniká agresivní peroxynitrit
 - tvorba PGI₂ účinkem fosfolipáz z arachidonové kys. z fosfolipidů membrán
 - vazodilatace
 - endotelie zvyšují expresi adhezních molekul (E-selektin, integriny, ICAM, VCAM, PECAM)
 - zpočátku jen "kutálení" (rolling) PMN po stěně cévy
 - později pevná adheze a přestup do tkáně (extravazace)
 - tvorba antiagregačních a fibrinolytických faktorů
 - tPA, trombomodulin
 - tvorba pro-agregačních faktorů
 - endothelin, PAF, vWf

- trombocyty
 - tvorba a uvolnění TXA₂, serotonin, PAF, PAI, PDGF



9

Aktivace endotelu



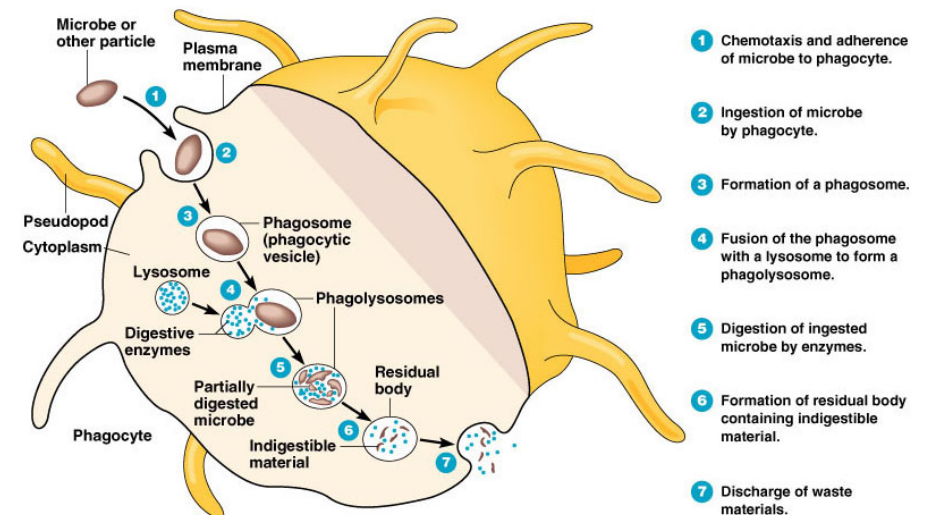
10

Polymorfonukleáry (PMN)

- první linie obranných bb.
- stoupá jejich počet (leukocytóza)
- diapedezou se dostávají do tkání
- rozpoznávají antigen bez vazby na HLA
 - **fagocytóza** → indukce metabolického vzplanutí (produkce kyslíkových a dusíkových radikálů aj.)
 - sekrece proteolytických lyzozomálních enzymů
 - aktivace fosfolipáz (PLC a PLA₂) → PGI₂, PGE₂, TXA₂, LTA
 - PMN produkují cytokiny
 - IL (1, 6, 8), TNFα, G-CSF, GM-CSF, interferon, PAF, aktivátor plazminogenu, LTA, ...

11

Fagocytóza PMN



12

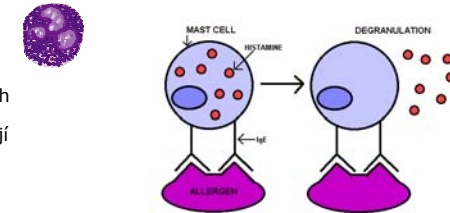
Monocyty/makrofágy, NK-bb.

- **fagocyty** bez předchozího kontaktu s antigenem i velké částice
- produkce prozánětlivých cytokinů
- makrofágy fungují zároveň jako antigenprezentující bb. (APC)
 - přechod mezi nespec. a spec. imunitou
- "přirození zabíječi" - NK bb. (natural killers)

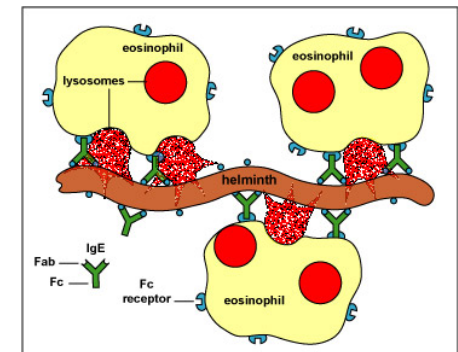
13

Mastocyty, bazofily, eoziofily

- mastocyty (basofily)
 - lokalizovány v pojivu, zejm. perivaskulárně v kůži a sliznicích
 - po stimulaci protilátkami (IgE), složkami komplementu, uvolňují obsah granúl:
 - histamin
 - serotonin
 - heparin
 - proteolytické enzymy
 - deriváty kys. arachidonové
 - cytokiny



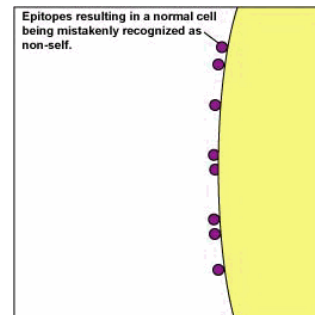
- eozinofily
 - uplatňují se zejm. u parazitických infekcí a alergií
 - omezená schopnost fagocytózy
 - uvolnění granúl - kationické proteiny (eosinophil peroxidase (EPO), major basic protein (MPO), eosinophil-derived neurotoxin (EDN)) - vazba na neg. povrchy poškozuje membrány, zvyšuje jejich permeabilitu



14

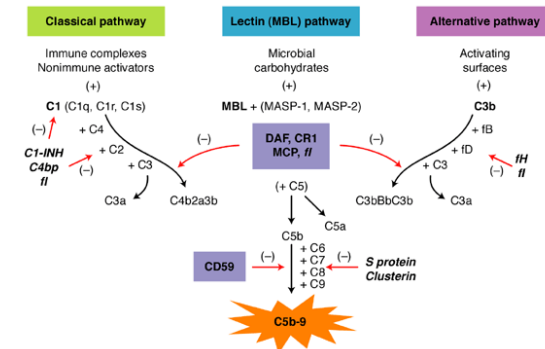
Komplementový systém (KS)

- biochemická kaskáda více než 35 proteinů (přímo aktivních i regulačních), která vede k:
 - rozpadu buňky (cytolýza)
 - přivolání dalších bb. (chemotaxe) - faktor C5a
 - označení patogenů pro fagocytózu (opsonizace) - faktor C3b
 - aktivaci a degranulaci mastocytů (anafylatoxiny) - faktor C3a
- 3 cesty aktivace KS:
 - klasická
 - alternativní
 - lektinová cesta



15

Aktivace KS

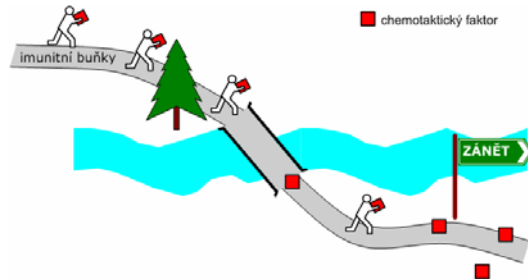


- všechny tři cesty vedou k tvorbě komplexu perforujícího buněčnou membránového (membrane attack complex, MAC)
 - MAC vytváří transmembránový kanál, způsobující osmotickou lýzu a zánik cílové buňky

16

Chemotaxe a její mediátory

- Chemotaxe
 - řízený pohyb buněk ve směru koncentračního gradientu solubilních látek (tj. chemotaktických faktorů)
- Původ chemotaktických faktorů
 - degranulaci zásobních faktorů z buněk
 - *de novo* produkce aktivovanými imunitními a endotelovými buňkami
- Typy chemotaktických faktorů
 - oligopeptidy bakteriálního původu
 - cytokiny z PMN a makrofágů
 - produkty komplementu (C5a)
 - kallikrein a bradykinin
 - deriváty kys. arachidonové - prostaglandiny, leukotrieny (zejm. z makrofágů)
- Funkce:
 - chemotaxe - při zánětu, jiných imunitních reakcích, hojení ran
 - aktivace imunitních buněk
 - zvýšení cévní propustnosti (permeability)
 - některé vazodilatace, bronchokonstrikce nebo zvýšení produkce hlenu



17

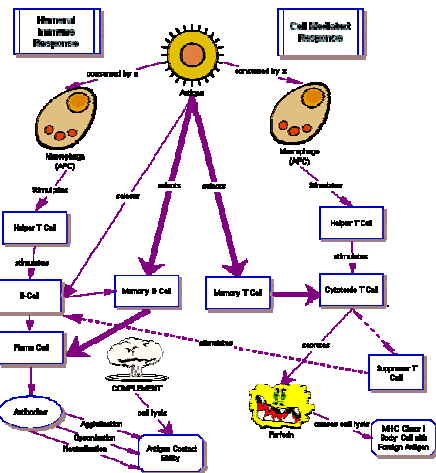
Specifická imunitní reakce

- antigen-prezentující bb. (APC)
 - makrofágy, dendritické buňky, ..
- CD4+ regulační lymfocyty (helper, Th)
- výkonné lymfocyty T CD8+ (cytotoxické, Tc) a B (→ plasmocyty)
- protilátky
- cytokiny
 - interleukiny/tumor-nekrotizující faktory (TNF)
 - interferony
 - chemokiny
 - růstové faktory
 - kolonie stimulující faktory

18

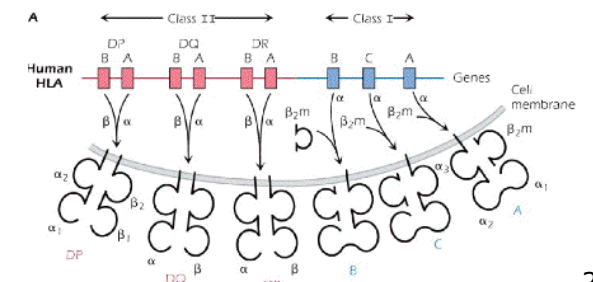
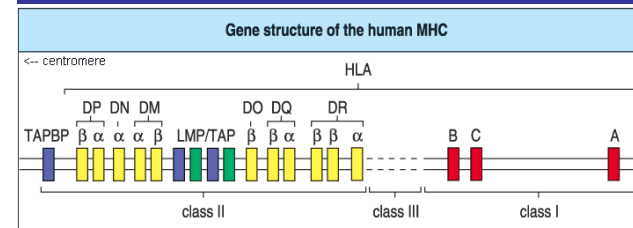
Specifická imunitní reakce

- podmínkou je spolupráce mezi
 - APC - předložení antigenu ostatním imunitním bb.
 - pomocnými (helper) T lymfocyty - aktivace výkonných lymfocytů prostřednictvím fyzického kontaktu a produkovaných cytokinů
 - vlastními výkonnými bb. - B a cytotoxickými T lymfocyty



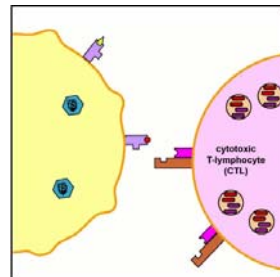
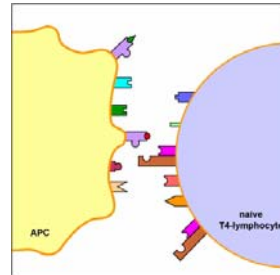
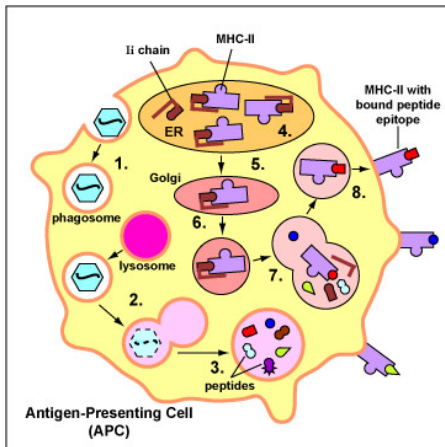
19

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) – 6. chromozom



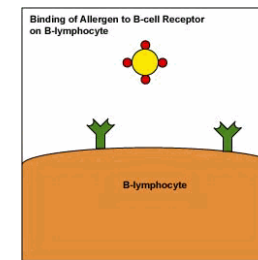
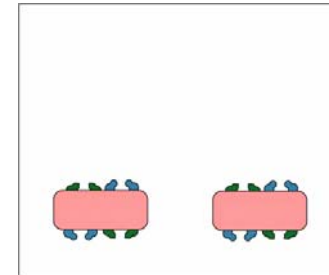
20

APC – Th / APC - Tc kooperace



21

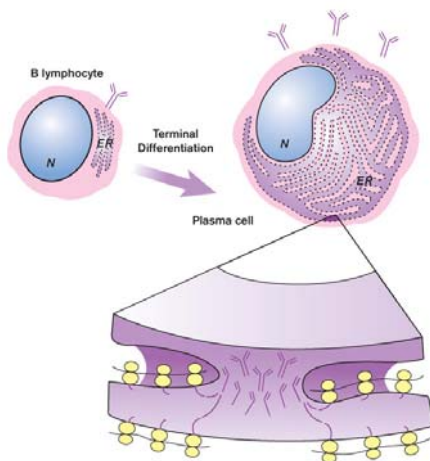
Aktivace B-lymfocytů



- kontakt s antigenem + stimulace cytokiny z Th
- IL-4!
- proliferace a diferenciace v plazmocyty
- produkce imunoglobulinů (protilátek)

22

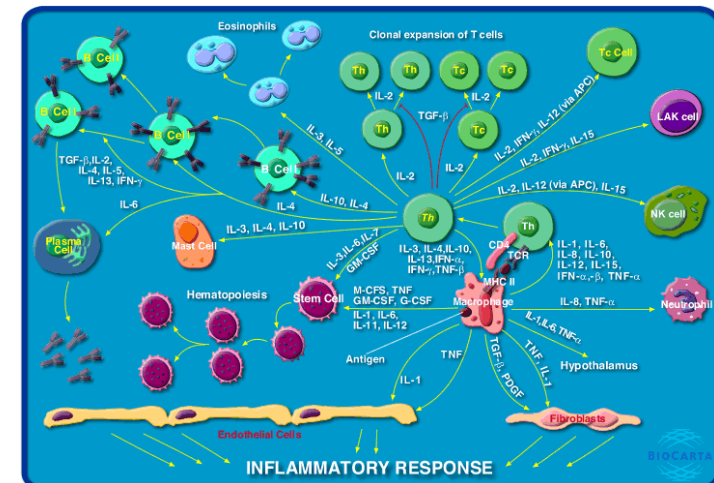
Protilátky



- třídy
 - IgM, IgA, IgD, IgE, IgG
- funkce
 - neutralizace patogenů
 - aktivace komplementového systému
 - aktivace "přirozených zabíječů" (natural killers, NK bb.)

23

Spolupráce imunitních mechanismů při zánětu

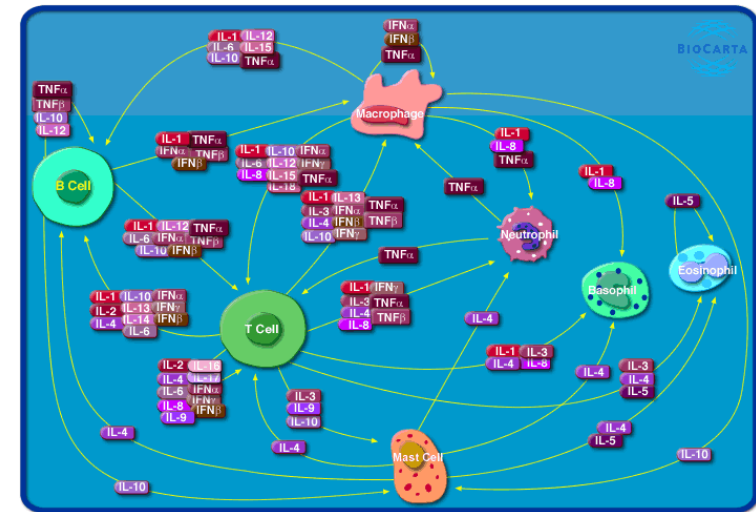


24

Cytokiny

- skupina cirkulujících proteinů a peptidů ovlivňujících **imunitu, zánět a hematopoezu**
- ovlivňují
 - buněčné dělení - působí jako růstové faktory
 - „survival“ faktory (zahajují nebo naopak zabraňují apoptóze)
 - faktory transformační a diferenační
- na rozdíl od hormonů působí především **lokálně**
- téměř všechny jsou **pleiotropní**, tj. vykazují několikrát vzájemně se překrývající biologické aktivity
- důležité během embryogeneze a organogeneze
- **nomenklatura** (názvy často podle buněčného původu nebo první objevené funkce):
 - interleukiny, lymfokiny (cytokiny produkované lymfocyty), monokiny (cytokiny produkované monocytami), chemokiny (cytokiny s chemotaktickými efekty), TNF rodina, interferony, růstové faktory, CSF aj.

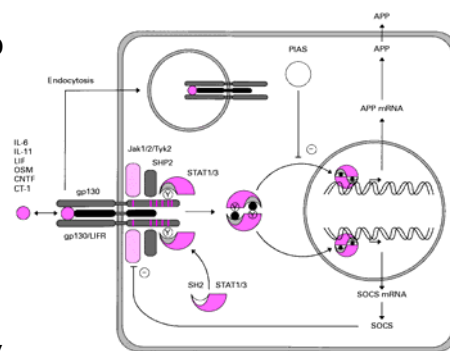
25



26

Cytokiny – signální transdukce

- vazba na transmembránové receptory
- nenavozují odpověď přímo - stimulují produkci transkripčních faktorů, které **kontrolují genovou expresi**
- cytokinové receptory
 - s tyrosinkinázovou aktivitou
 - se serinkinázovou aktivitou
 - bez vlastní kinázové aktivity
 - vázané s G-proteiny



27

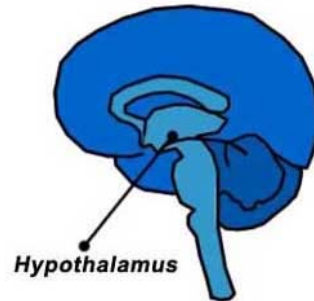
Celkové projevy zánětu

- ↑ tělesné teploty – horečka
- ↑ počtu bílých krvinek (leukocytóza)
- ↑ srdeční frekvence (tachykardie)
- ↑ dechové frekvence (hyperventilace)
- únava
- nechutenství
- metabolické a endokrinní změny
 - ↑ glukoneogenza, proteinový katabolismus, ACTH, kortisol, glukagon, T4, aldosteron, vasopresin, Cu
 - ↓ albumin, Fe, Zn, transferin
- syntéza proteinů akutní fáze

28

Horečka (pyrexia)

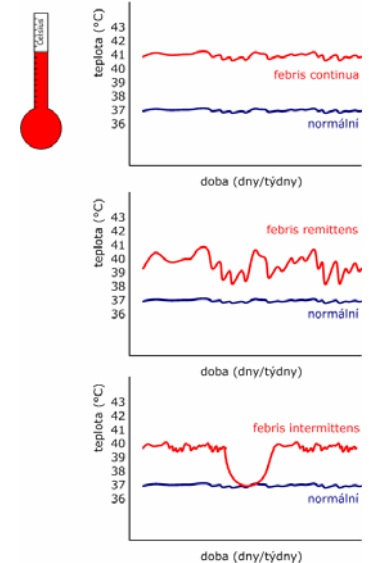
- teplota je regulována v **hypotalamu** (tuber cinereum)
- látky ovlivňující termoregulační centrum - **pyrogeny**
 - exogenní – endotoxiny (lipopolysacharid (LPS) gramm-negativních bakterií)
 - endogenní
 - cytokiny IL-1 β , -6, TNF α produkované zejm. fagocyty
 - produkty rozpadu bb.
- patofyziologie
 - LPS se váže na cirkulující LPS-binding protein (LBP)
 - komplex LPS-LBP se váže na CD14 makrofágů a indukuje produkci a uvolnění endogenních pyrogenů (zejm. IL-1 β)
 - v mozku – paraventriculární area hypotalamu – vazba endogenních pyrogenů na cytokinové receptory \rightarrow aktivace PLA₂, COX-2 a PGE₂ syntézy v AA pathway \rightarrow produkce PGE₂ = hlavní mediátor horečky \rightarrow přenastavení termoregulačního centra
 - CNS organizačně zajistí produkci tepla
 - těsová termogeneze ve svalch
 - endokrinní odpověď (katecholaminy a hormony štítné žlázy) \rightarrow vyšší metabolický obrát
 - zábrana tepelným ztrátám perif. vazokonstrikcí
 - netěsová termogeneze v tuk. tkáni???????



29

Horečka (pokračování)

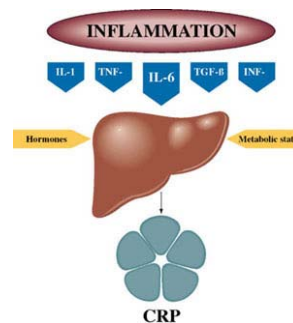
- stadia
 - stadium incrementi – do doby dosažení nového set-pointu
 - stadium acme – dosažena vyšší teplota - pokles třesu a vazokonstrikce
 - stadium decrementi – po poklesu pyrogenů pokles teploty (vazodilatací, pocením)
 - rychlý (crisis) – s pocením
 - pomalý (lysis)
- stupně horečky
 - nízká (subfebrilie): 38 - 39 °C
 - střední: 39 - 40 °C
 - vyšší: > 40 °C
 - hyperpyrexie: > 42 °C
- některé typické typy
 - febris continua (denní fluktuace <1°C)
 - febris remittens (denní fluktuace >1°C)
 - febris intermitens (periody normální teploty a horečky)
- fyzilogický smysl horečky
 - poměrně nejasný
 - růst některých mikroorganismů může být postížen při vyšší teplotě, intenzivní metabolizmus napomáhá efektivitě imunitního systému



30

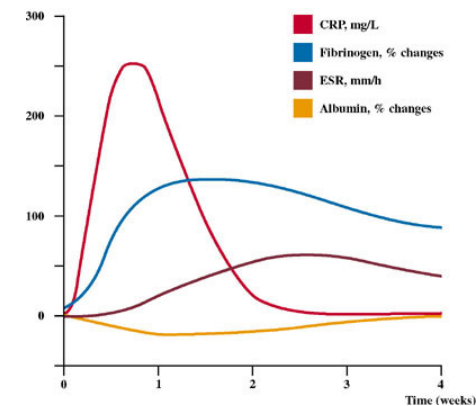
Proteiny akutní fáze

- játra reagují na zánětlivou reakci
 - stimulaci cytokiny (zejm. IL-1, IL-6, IL-11 a TNF- α)
 - a glukokortikoidy
- zvýšením syntézy
 - všech proteinů – kompenzace negativní dusíkové bilance
 - specifické skupiny – proteinů akutní fáze
 - C-reaktivní protein (CRP)
 - pentamer, štěpen PMN enzymy na fragmenty s opsonizační a chemotaktickou aktivitou
 - serum amyloid A protein (SAA)
 - orosomucoid
 - inhibitory proteáz – omezují větší poškození tkání proteolytickými enzymy
 - α 1-antitrypsin, α 1-antichymotrypsin, α 2-makroglobulin
 - některé koagulační faktory
 - fibrinogen, protrombin, fVIII, plasminogen
 - transportní proteiny
 - haptoglobin, hemopexin, feritin, ceruloplazmin
 - složky komplementového systému
 - C3



31

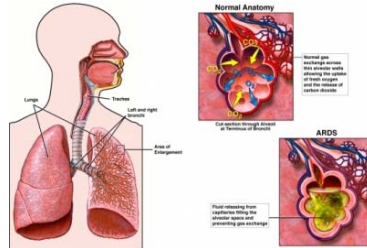
Typické změny hladin CRP, fibrinogenu, ESR (erythrocyte sedimentation rate) a albuminu během reakce akutní fáze



32

Kritické situace spojené se systémovou zánětlivou reakcí

- Sepses
 - generalizovaná aktivace imunitního a koagulačního systému při septikémii
 - může progredovat do septického šoku a multiorgánové dysfunkce
- Disseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)
 - generalizovaná aktivace srážecí kaskády po různých patol. stimulech vč. infekce, která vede k tvorbě mnohočetných trombů (časná fáze) a později k hypokoagulačnímu stavu (pozdní fáze)
- Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
 - život ohrožující situace plicního edému a transudace do alveolů v důsledku vzestupu permeability plicní mikrocirkulace
 - poškozena při uvolnění proteolytických enzymů a jiných zánětl. mediátorů
 - tekutina blokuje výměnu plynů v plicích!



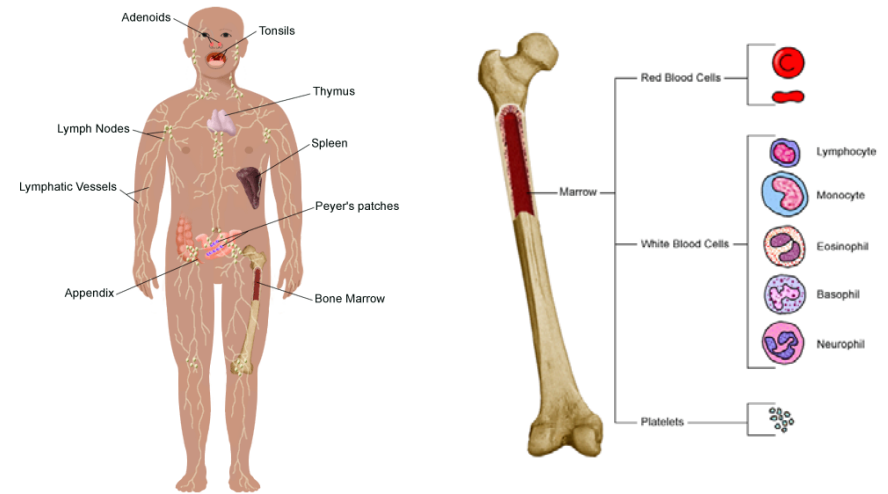
Poruchy funkce imunitního systému

Imunodeficity
Hypersensitivita
Alergie
Autoimunita



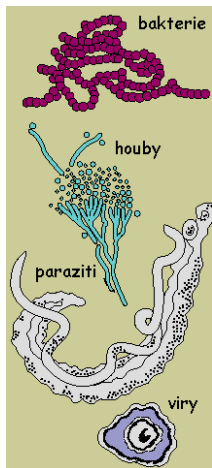
1

Imunitní systém



2

Mechanismy imunity



	NESPECIFICKÁ - vrozená	SPECIFICKÁ - získaná, adaptivní
fylogeneticky	starší	mladší
rychlost reakce	minuty	hodiny - dny
imunologická paměť	není	ano
angažované buňky	fagocyty (PMN, makrofágy) NK buňky	APC (makrofágy, dendritické bb.) lymfocyty T a B
humorální faktory	komplement	protilátky

3

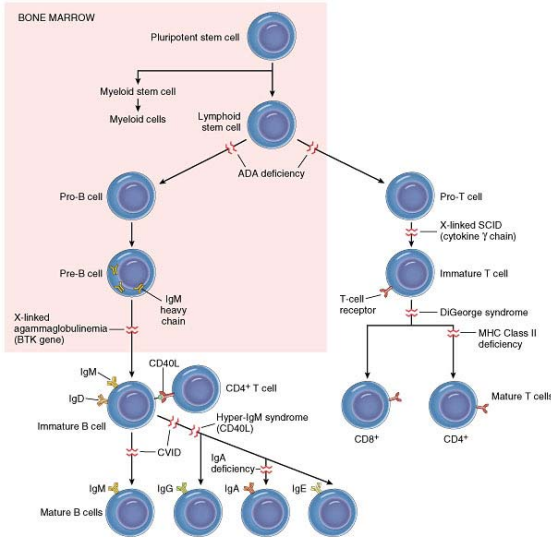
Poruchy imunitního systému

- **Imunodeficity**
 - neschopnost fyziologické imunitní reakce (časté, těžké a vleklé infekce)
 - snížená obranyschopnost i proti málo patogenním mikroorganizmům
 - infekce někdy až život ohrožující
 - abscesy, hnisající rány, průjmy
 - komplikace po očkování
 - častější nádory, autoimunita
 - primární (vrozené)
 - sekundární (získané)
- **"Nadměrné" reakce imunitního systému = reakce přecitlivělosti (I. - V. typ)**
 - reakce poškozuje organismus, nemá charakter obranný, ale autodestruktivní
 - alergie
 - chronické záněty
 - autoimunitní nemoci

4

Primární imunodeficity

- SCID (Severe Combined Immunodeficiency Disease)
- deficit T-lymfocytů
 - di Georgův syndrom (porucha vývoje thymu, srdce a příštítných tělísek)
- deficit B-lymfocytů
 - X-chromozom vázaná agamaglobulinémie (Brutonova)
 - CVID (Common Variable Immunodeficiency Disease)
 - selektivní deficit IgA
- poruchy komplementového systému
 - hereditární angioedém
- poruchy fagocytózy
 - chronická granulomatózní choroba
- Leukocyte Adhesion Deficiency
 - porucha integrinů
- Chediak-Higashi syndrom
 - porucha splynutí fagosomů s lysozomy
- Wiskot-Aldrichův syndrom
- Ataxia telangiectasia



5

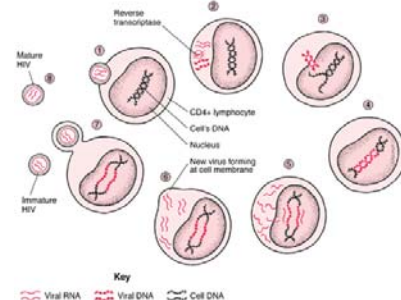
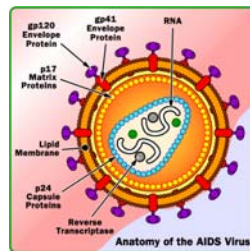
Sekundární imunodeficity

- infekce HIV
- chronické infekce
- malnutrice
 - primární malnutrice
 - zvýšený katabolismus (nádorová a jiná těžká onemocnění)
 - nedostatečná syntéza
 - játerní onem. (cirhóza)
- zvýšené ztráty proteinů
 - z urogenitálního traktu - nefrotický syndrom
 - z GIT
 - exudativní enteropatie (Menetrierova choroba)
 - celiakální sprue
 - ulcerózní kolitida a Crohnova choroba, Whippleova choroba
- ve stáří
- ozáření (akutní nemoc z ozáření)
- chemoterapie
- imunosuprese (léčba po transplantaci)
- aplastické anemie
- nádory (zejm. leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom)

6

HIV (Human Immunodeficiency Virus)

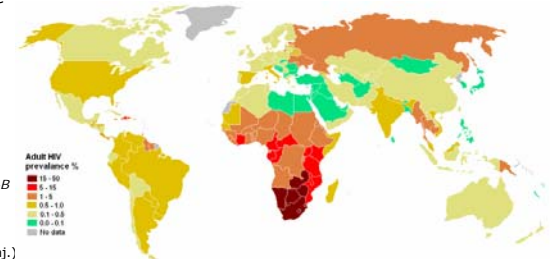
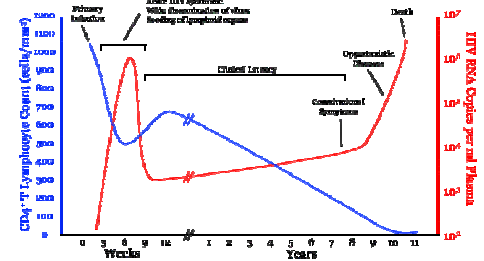
- retrovirus (HIV1 a HIV2)
- napadá CD4+ buňky - Th lymfocyty a APC (makrofágy a dendritické bb.)
 - CD4+ ničeny přímo virem, apoptózou a cytotoxickými T lymfocyty
 - vede postupně ke kritické poruše zejm. cytotoxické imunity kvůli neschopnosti aktivace T-helperů
 - makrofágy a dendritické bb. jsou "rezervoáry" virů
- 4 cesty přenosu
 - krví a kr. deriváty, pohl. stykem, transplacentárně a mateřským mlékem
- vysoká genetická variabilita viru!
 - mutuje v organizmu velmi rychle



7

HIV / AIDS

- choroba probíhá ve 4 stádiích
 - akutní HIV infekce
 - množení viru, snižování CD4+ lymfocytů, produkce anti-HIV protilátek
 - nespecifické přechodné příznaky virové infekce (únava, teplota, bolest hlavy, krku, zvětšení uzlin)
 - stadium latence (2 týdny - 20 let)
 - silná cytotoxická reakce CD8+ lymfocyty kontroluje počet virových částic, přežívají zejm. v APC
 - stadium generalizované lymfadenopatie
 - pokles CD4+ kritický, znovu se objevuje virus v krvi
 - únava, pokles váhy, noční pocení, zvětšení uzlin
 - AIDS (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome)
 - manifestní onemocnění
 - progresivní kachektizace
 - infekce (zejm. tuberkulóza, bronchopneumonie (*Pneumocystis carinii*), plísňové, parazitární průjmy, virové (*Cytomegalovirus*, *Herpes*, *E-B virus*))
 - nádory (lymfomy, Kaposiho sarkom)
 - neurologické a psychiatrické poruchy (deprese, demence aj.)



8

Reakce přecitlivělosti (hypersenzitivita)

- **Specifická (adaptivní) imunita = účelná!!**
 - antigen-specifický obranný mechanismus namířený proti specifickým antigenům
 - humorální imunita = komplement a produkce protilátek B-lymfocyty
 - buněčná imunita = produkce cytotoxických T-lymfocytů, aktivovaných makrofágů a NK bb., + cytokinů (T-lymfocyty)
- **Hypersenzitivita = patologická!!**
 - imunitní systém poškozuje organismus, nicméně mechanismy kvalitativně shodnými s adaptivní imunitou:
 - humorální
 - buněčná (cytotoxicita)
 - příčina
 - charakter antigenu
 - příliš agresivní
 - působí dlouhodobě
 - autoantigen
 - imunitní systém
 - vrozená dispozice
 - získaná dispozice

9

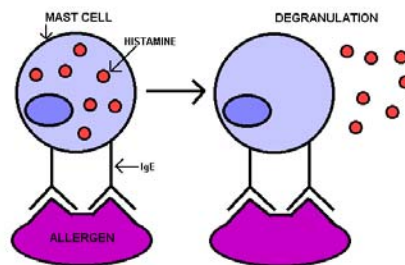
Klasifikace hypersenzitivních reakcí (podle Gella & Coombse)

Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typ V
okamžitá, IgE-zprostředkovaná	Cytotoxické IgG(M)-protilátky	imunokomplexy Ag-Ig ve tkáních	oddálená cytotoxicita	antireceptorové protilátky (IgG)
alergen působí vazbou na IgE-Fc ϵ R mastocytů a bazofilů → uvolnění vasoaktivních mediátorů	protilátky proti povrchovým antigenům způsobují destrukci buněk komplementem, fagocyty nebo ADCC (NK-buňky)	imunokomplexy ve tkáních aktivují komplement → zánět	senzibilizované T _{DTH} uvolňují cytokiny aktivující destrukci makrofágy nebo T _c lymfocyty	stimulující nebo naopak blokující protilátky se váží na povrchové buněčné receptory (antagonisté)
(1) alergie resp. anafylaxe (rýma, astma, ekzém, potravinové)	(1) post-transfuzní reakce (2) fetální erythroblastóza (3) hemolytické anemie (4) jiné autoimunity	(1) autoimunitní onem. (vaskulitidy, revmatoidní artritida, SLE, Goodpasturov syndrom) (2) chron. záněty (post-streptokoková glomerulonefritida)	(1) kontaktní dermatitida (2) granulomatózní léze (TBC, lepra, syfilis) (3) sarkoidóza (4) transplantáční reakce (5) autoimunity (DM 1. typu, sclerosis multiplex)	(1) Graves-Basedovova thyreoiditida (aktivace TSH-R) (2) myasthenia gravis (blokáda Ach-R) (3) vzácné formy diabetu typu 2 (blokáda Inz-R)

10

Hypersenzitivita typu I

- hypersenzitivita v důsledku patologicky **↑ produkce IgE protilátek**
- reakce mezi **alergenem** a IgE vázanými na **mastocyty** způsobuje uvolnění **granul s histaminem** a **zánětlivou odpověď**



11

Alergie vs. anafylaxe vs. atopie

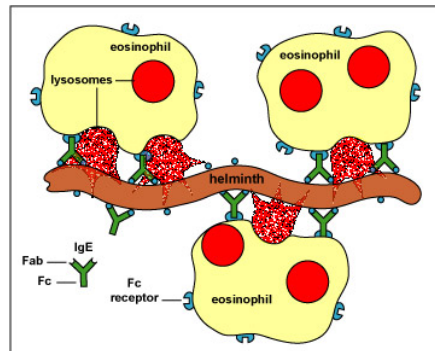
- **Alergie**
 - neadekvátně zvýšená reakce na určitý antigen (alergen) z prostředí, na který většina populace nereaguje
 - zpravidla lokalizovaná (dýchací trakt, kůže, GIT)
- **Anafylaxe**
 - generalizovaná, život ohrožující alergická reakce se současným postižením více orgánových systémů (změna tlaku a průsvitu průdušek)
- **Atopie**
 - vrozená dispozice k rozvoji hypersenzitivní reakce I. typu

12

Atopie

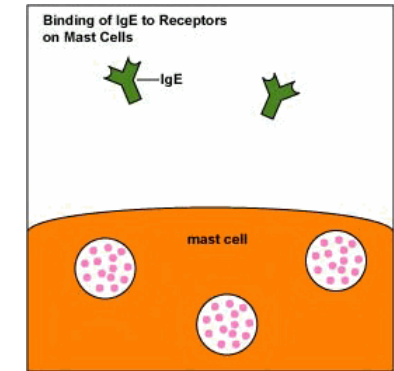
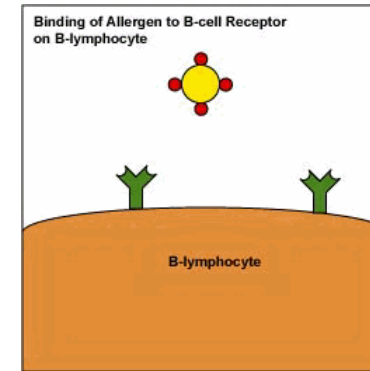
- fyziologicky se IgE protilátky tvoří v odpovědi na parazitární infekce
- patologicky ↗ u atopie
 - geneticky podmíněná dispozice k tvorbě ↑ IgE v reakci na běžné patogeny nebo antigeny prostředí (tj. alergeny)
 - ↑ cirkulujících eosinofilů
 - pravděpodobně geneticky převaha Th2 (IL-4) stimulace (k tvorbě protilátek) nad Th1 (IL-2, IF γ , TNF, stimulace cytotoxicity)

- IgE
 - normální poločas 2-3 dny
 - pokud vázány na žírné buňky a bazofily pak několik týdnů



13

Patogeneze IgE-zprostředkované hypersenzitivity (I. typ)



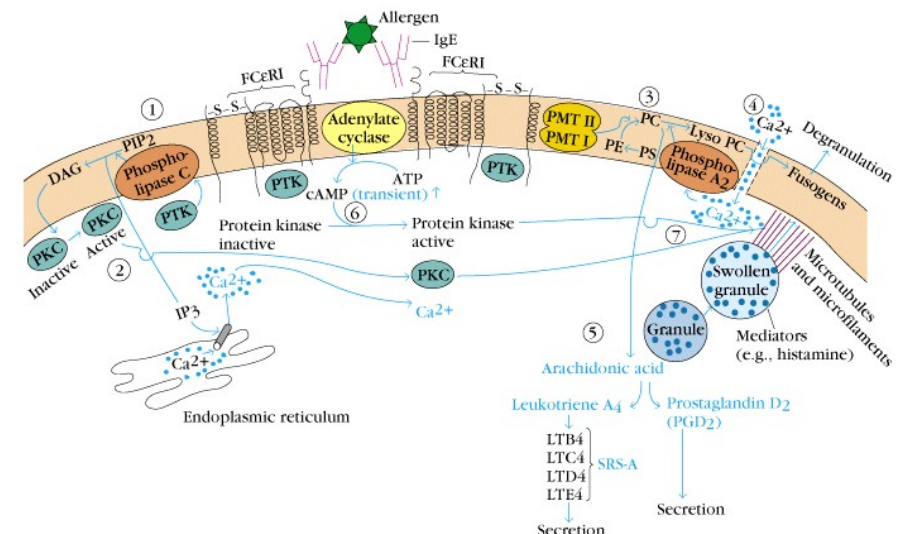
14

Mechanismus hs-reakce I. typu

- sensibilizace** B lymfocytů a produkce IgE
- opsonizace** mastocytů
 - vazba IgE na jejich receptory (Fc ϵ R I a II)
- IgE-zprostředkovaná **degranulace** žírných buněk po opakovaném kontaktu s alergenem
 - uvolnění mediátorů
 - primární (uskladněné) – HISTAMIN (H $_1$ receptory)
 - sekundární (tvořené) – PG, LTA, PAF, bradykinin, cytokiny, ...
 - efekty
 - vazodilatace, kontrakce hladkých sval. bb. (vč. bronchokonstrikce), ↑permeability kapilár, chemotaxe, ↑sekrece hlenu, agregace destiček

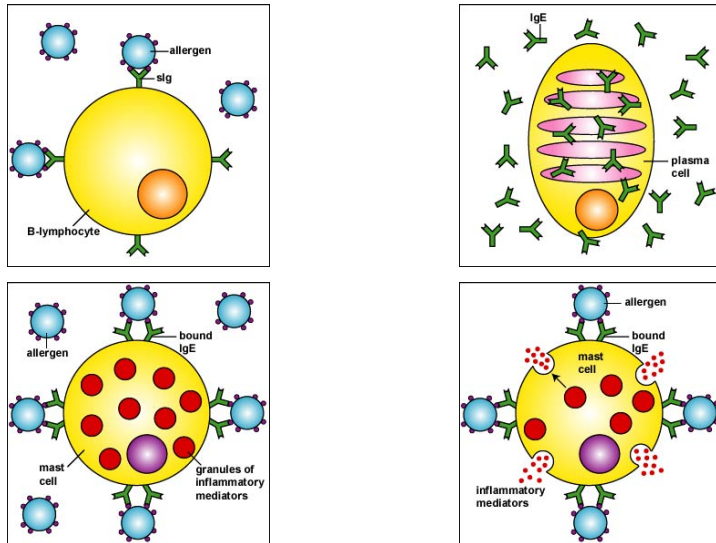
15

Degranulace žírných buněk



16

Shrnutí patogeneze hs-reakce I.



17

Projevy hs-reakce I. typu

- Anafylaxe (opak profylaxe)
 - závažná, systémová, potencionálně život ohrožující (tj. šok) reakce zpravidla po parenterálním přestupu alergenu
 - léky, potraviny, hmyz, alergenové extrakty, latex
 - projevy
 - sliznice, kůže: zarudnutí, vyrážka, svědění, kopřivka, otoky
 - resp. trakt: bronchokonstrikce, rýma, kýchání, nosní obstrukce, dráždění ke kašli, pocit cizího tělesa v hrdle
 - GIT: zvracení, kolika, nucení na stolici, průjem
 - KV systém: bušení srdce, tachykardie, hypotenze, arytmie
 - urogenitální systém: inkontinence moče
 - CNS: poruchy vědomí, křeče
- Alergie
 - lokalizovaná reakce zpravidla po slizničním kontaktu s alergenem (dýchací cesty, GIT), popř. kůží
 - atopická rýma
 - astma bronchiale
 - potravinové alergie
 - atopická dermatitida



18

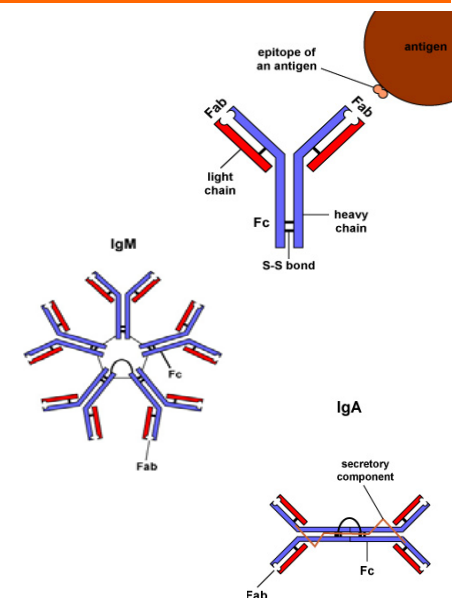
"Už jsem na tebe fakt alergická - ještě jednou se mě dotkneš a já se osypu!!!"



19

Hypersensitivita typu II

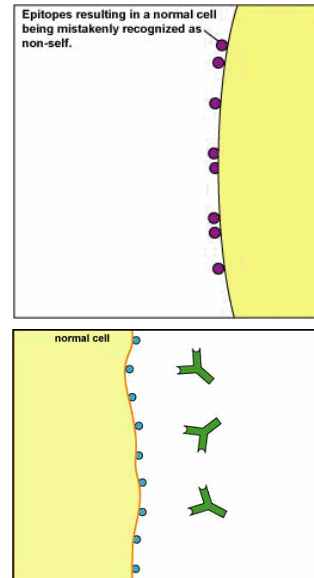
- v důsledku produkce protilátek (typu IgG nebo IgM) patologicky reagujících s vlastními buněčnými antigeny
 - při poruše imunitní tolerance
 - zkřížená reaktivita protilátek proti cizorodému antigenu s autoantigeny



20

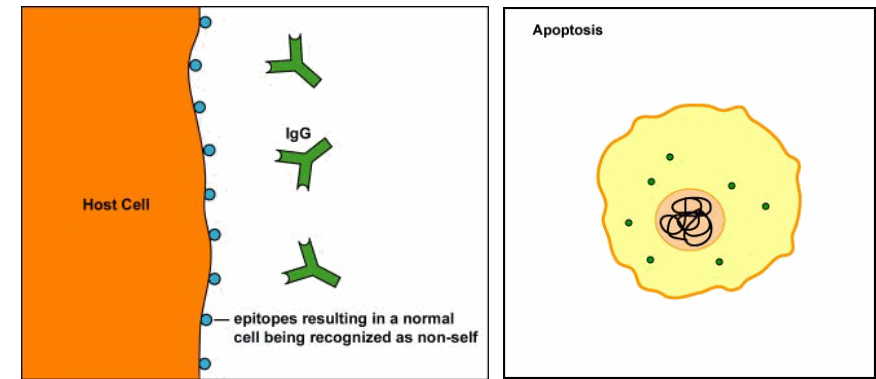
Mechanismus hs-reakce II. typu

- lýza komplementem
 - aktivace klasickou drahou → membrane attack complex (MAC) → buněčná lýza
- opsonizace a aktivace Fc- nebo C3b-receptorů na fagocytujících buňkách
 - lysozomy → lýza buněk
- antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
 - vazba NK buněk na Fc → perforiny & granzymy → kaspázy → apoptóza



21

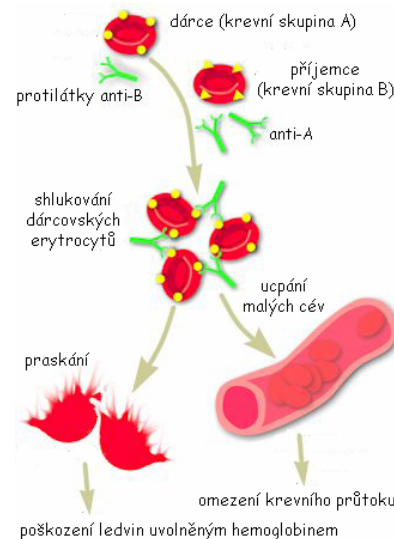
Buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (ADCC)



22

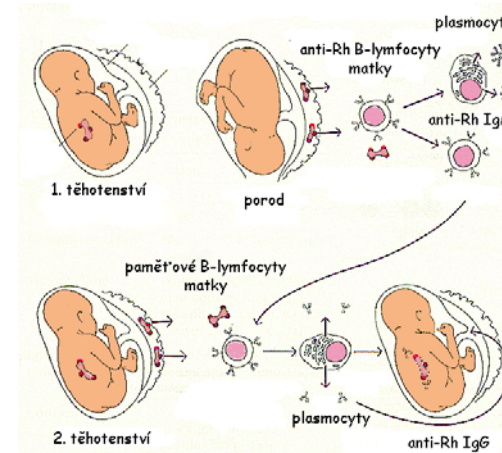
Transfuzní reakce

- ABO inkompatibilita
 - anti-A, -B IgM
 - rychlá, dramatická reakce
- další krevní antigeny (Rh, Kidd, Kell, Duffy)
 - IgG
 - opožděná (IgG jsou méně aktivní při aktivaci komplementu)
 - po mnohočetných ABO- kompatibilních kr. transfuzích



23

Hemolytická nemoc novorozenců

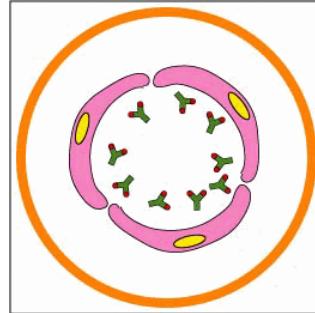


- má podobný průběh jako transfuzní reakce
 - anti-Rh IgM produkované matkou během 1. těhotenství neprochází placentou a nepoškodí dítě
 - po porodu prvního dítěte odstraní tyto protilátky Rh⁺ antigen dítěte z oběhu Rh⁻ matky
 - paměťové anti-Rh B-lymfocyty v matčině oběhu produkují anti-Rh⁺ IgG během následující gravidity
 - IgG prochází placentou a poškodí plod (hemolýza plodu)
 - nutná prevence podáním anti-Rh protilátek do 48 hodin po prvním porodu
 - předejde se senzibilizaci matky

24

Hypersensitivita typu III

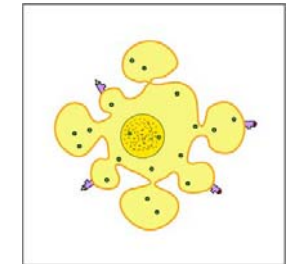
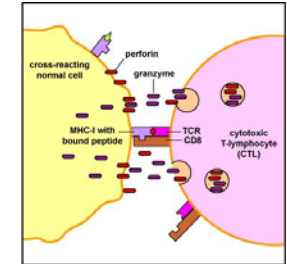
- velká množství solubilních komplexů Ag-Ig prostupují endotelovou vrstvou, jsou zadrženy na bazálních membránách cév (malé komplexy mohou i pronikat) a způsobují zánět
 - aktivace komplementu → lýza
 - chemotaxe neutrofilů → proteolýza, produkce ROS a vazoaktivních derivátů (Pg, TXA, LTA, ...)
- lokalizace
 - cévy, glomerulus, výstelka kloubů (synovie), choroidální plexus
 - hlouběji ve tkáních



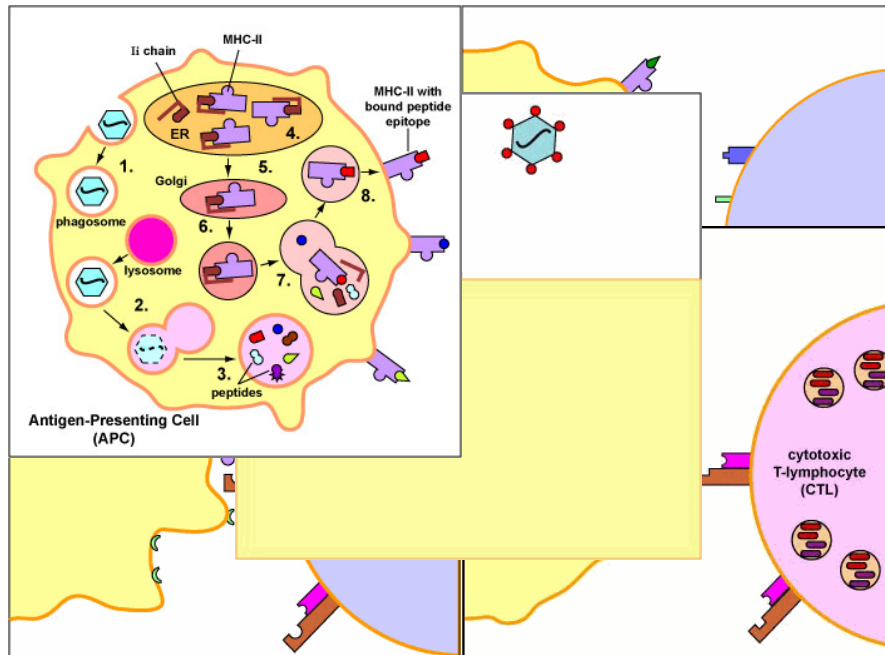
25

Hypersensitivita typu IV

- v důsledku buněčné imunity poškozující organismus
 - antigen prostřednictvím APC (MHC-II) aktivuje Th1-typ (T_{DTH}) T_4 lymfocytů → produkce cytokinů (IL-2, IF- γ , TNF, ..)
 - aktivace makrofágů a monocytů
 - fagocytující bb. prostřednictvím MHC-I aktivují T_8 lymfocyty → T_c -lymphocytes

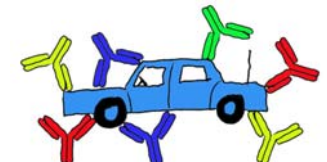


26



Autoimunita

- imunitní reakce proti vlastním antigenům
 - fyziologické (poškozené, opotřebované)
 - patologická = autoimunitní nemoci
 - etiologie: genetická predispozice (geny MHC) + spouštěcí faktory z prostředí
 - patogeneze:
 - porucha autotolerance (centrální a periferní)
 - molekulární mimikry
 - » zkrřížená reaktivita na podobné antigeny (cizorodý a vlastní)
 - zpřístupnění normálně "sekvestrovaného" antigenu
 - » např. sympatická ophthalmie



28

Autoimunitní nemoci

systemové	orgánově specifické
Sjögrenův syndrom revmatoidní artritida dermatomyozitida systemový lupus erythematodes	Hashimotova thyreoiditis Graves-Basedovova nemoc perniciozní anemie myasthenia gravis DM 1. typu sclerosis multiplex primární biliární cirhóza ulcerativní kolitida autoim. hemolytická anemie

29



30