

# Patologie Imunitního systému 2014-12

Ivana  
FELLNEROVÁ  
PřF UP v Olomouci, Katedra zoologie

## Klasifikace

### Hypersensitivita (imunopatologické reakce)

Přehnaná imunitní reakce, často proti neškodným nebo vlastním antigenům

- Atopie
- Autoimunita

### Imunodeficiencie

Nedostatečná nebo úplně chybějící imunitní reakce

- Vrozená
- Získaná

## Hypersensitivita: Atopie Alergie Autoimunita

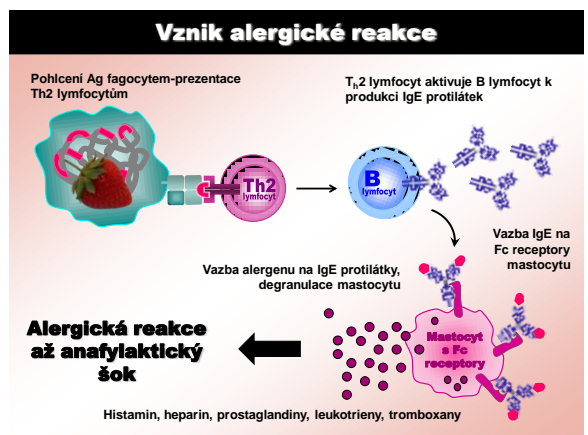
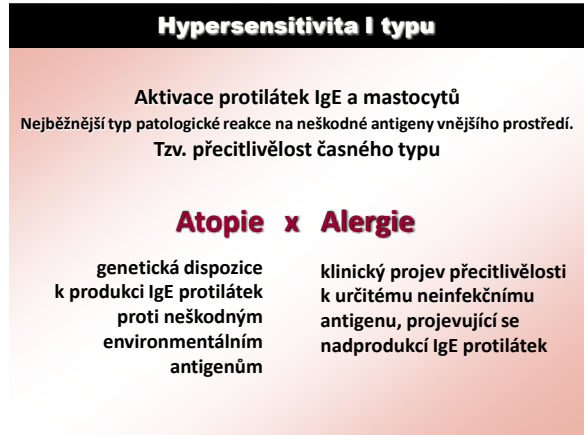
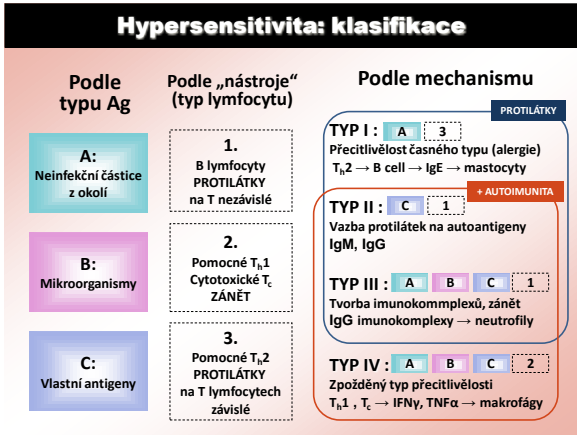


## Hypersensitivita

### Abnormální (patologická) reakce imunitního systému

Různá klasifikační kritéria hypersensitivních reakcí:

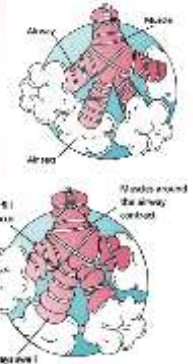
- Podle **typu antigenu**, který hypersensitivní reakci iniciuje
- Podle **primárního „nástroje“** kterým je hypersensitivní reakce započata
- Podle **celkového mechanismu** účinku hypersensitivní reakce



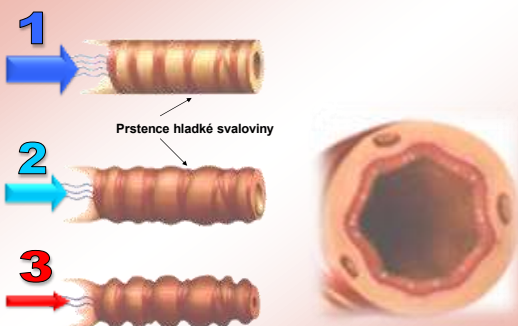


### Astma ( *asthma bronchiale* )

- ❖ Chronický zánět sliznice dýchacích cest
- ❖ Záchvatová dušnost
- ❖ Snížená průchodnost (zúžení) průdušek (bronchospasmus)
  - ❖ Vazokonstrikce hladké svaloviny
  - ❖ Otok sliznice (edém)
  - ❖ Zvýšená sekrece hlenu
- ❖ Vnější alergeny (pyl, prach, roztoči, zvířecí srst aj.)
- ❖ Nervové vlivy a psychika (aktivace volných nervových zakončení na průduškách)



### Astma ( *asthma bronchiale* )



### Anafylaktický šok

- ❖ Systémová, život ohrožující alergická reakce
- ❖ Masivní uvolnění mediátorů (histamin, prostaglandiny aj.) do krve a celého těla
  - ❖ Poklesu krevního tlaku: vyvolán vazodilatací hladkého svalstva cév a únikem tekutiny z krve do tkání zvýšenou průchodností kapilár. Při poklesu tlaku se zhoršuje prokrvení orgánů a hrozí jejich kolaps
  - ❖ Tachykardie – zvýšením tepové frekvence je kompenzován pokles tlaku a srdečního výdeje
  - ❖ Otoky sliznic (především dýchacího traktu), popř. kůže a dalších orgánů
  - ❖ Omezení průchodnosti dýchacích cest – bronchospasmus a laryngospasmus vyvolán kontrakcí hladké svaloviny
  - ❖ Dermatitida - kopřivka

**Kompenzace: antihistaminika, adrenalin**

## Kopřivka (urticaria)

- Nejběžnější typ hypersensitivity
- Lokální kožní projevy: načervenalé pupínky až puchýře (svědění, pálení)
  - Léky (penicilin, aspirin, ibuprofen...)
  - Potravinové alergeny (ryby, ořechy, ovoce...)



## Atopický ekzém

- Typický pro děti
- Lokální kožní projevy: načervenalé oblasti svědivé suché i rozpraskané kůže
  - Potravinové alergeny (mléko, vajíčka, ořechy, ovoce,...atd)



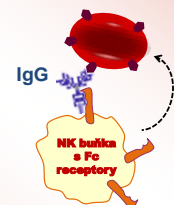
## Hypersensitivita II. – IV. typu: AUTOIMUNITA

- Autoprotilátky popř. autoreaktivní T lymfocyty
  - Orgánově specifické (pankreas, štítná žláza)
  - Nespecifické (systémové): systemic lupus erythematosus (proti DNA), vaskulitidy, glomerulonefritidy
- Příčiny vzniku autoimunity (multifaktoriální):
  - **Genetické dispozice** (chybná exprese MHC II molekul, zkřížená reaktivita-molekulární antigenní mimikry)
  - **Infekce** (může i dlouho po odeznění aktivovat autoreaktivní buňky)
  - **Léky** (vazba na vlastní antigeny a tím jejich modifikace)
  - **Poranění** (může odhalit dosud izolovaný vlastní antigen)
  - Stres, hormonální změny (vazba na pubertu, těhotenství, stresové etapy života)

## Hypersensitivita II typu (mobilní buňky)

Vazba autoprotilátek IgG a IgM (na T lymfocytech nezávislé) na membránové Ag buňky:

- Oponizace mobilních buněk autoprotilátkami
- Aktivace buněk s Fc receptorem:
  - NK buňky → cytotoxicita
  - makrofágy → fagocytóza



- Hemolytická autoimunitní anémie
- Trombocytopenie
- Hemolýza inkompatibilní transfúze

## Hypersensitivita II typu (fixní buňky)

- Vazba autoprotilátek IgG a IgM na receptory hormonů nebo neurotransmiterů
- jejich následná stimulace/inhibice
  - Graves-Basedova nemoc (autoprotilátková patologická stimulace TSH receptoru epitelových buněk štítné žlázy)
  - Myasthenia gravis (inhibice rec. Ach nervosvalové ploténky – slabost, paralýza)



TSH



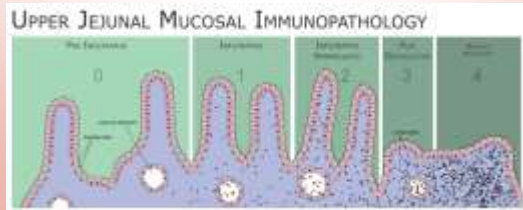
Fyziologicky regulovaná stimulace thyrocytů hormonem adenohypofýzy



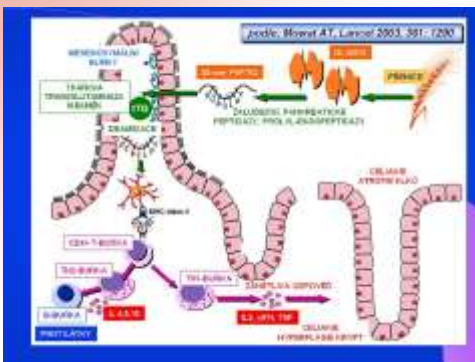
Graves-Basedowova choroba hyperthyreóza

## Celiakie

- Zánětlivé onemocnění sliznice tenkého střeva
- Křížové protilátky proti enterocytům, ve vztahu k proteinům glutenu (gliadin, prolaminy)
  - Destrukce sliznice střeva
  - Porucha vstřebávání

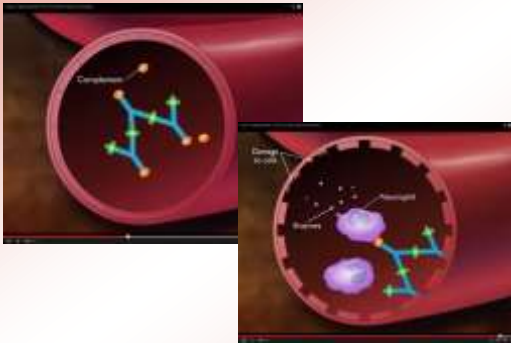


## Celiakie



## Reakce III typu (imunokomplexy)

- Vazba IgG na volné (solubilní) antigeny a následná tvorba imunokomplexů
  - > Exoantigeny: např. při vakcinaci protilátkami (vznik tzv. sérové nemoci)
  - > Endoantigeny: DNA, RNA, histony např. z apoptických buněk (*Systemic lupus erythematosus*)
- Ukládání imunokomplexů v tkáních: hl. v drobných cévkách ledvin a kloubů a vyvolání zánětu:
  - > Glomerulonefritida (zánět ledvin)
  - > Zánět kloubů
  - > Vaskulitida (zánět cév)



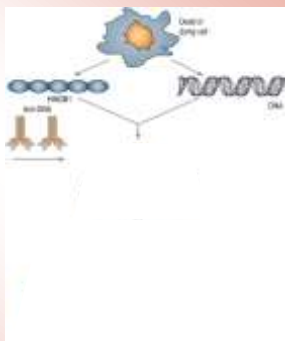
<https://www.youtube.com/watch?v=N2eD9vX3TI8>

## Systemic lupus erythematosus (SLE)

- ❖ Onemocnění s výskytem autoreaktivních protilátek proti:
  - jaderným složkám (DNA, histony, ribonukleoproteiny) – nejčastěji pozorovaná autoreaktivita
  - cytoplazmatickým komponentám (HSP)
  - buněčným membránám ( erythrocyty, trombocyty, fosfolipidy, endotelie)
  - sérovým proteinům

## SLE: tvorba anti-DNA protilátek

- ❖ Apoptická buňka → DNA, chromatinové proteiny
- ❖ Špatné odstranění nukleárních antigenů
- ❖ Aktivace B lymfocytů → anti-DNA protilátky
- ❖ Tvorba imunokomplexů
- ❖ Vazba DC na imunokomplexy prostřednictvím Fc receptoru
- ❖ Fagocytóza imunokomplexu
- ❖ Aktivace TLR9 receptoru
- ❖ Sekrece IFN- $\alpha$  → stimulace apoptózy → uvolnění dalších Ag
- ❖ Amplifikace celého procesu

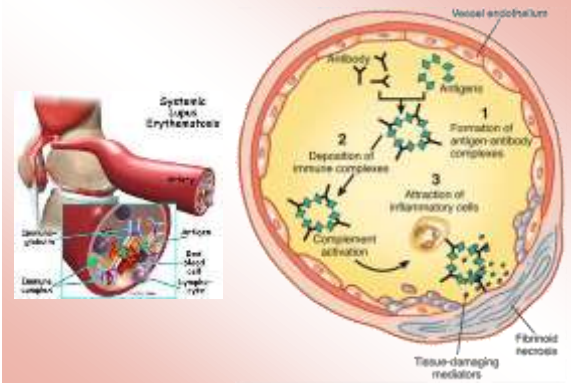


## Systemic lupus erythematosus (SLE)

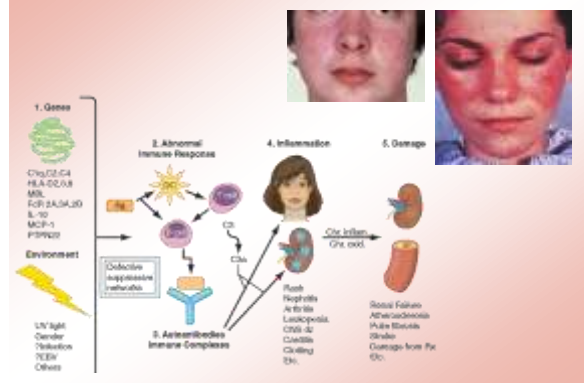
- ❖ Onemocnění s výskytem autoreaktivních protilátek proti:
  - jaderným složkám (DNA, histony, ribonukleoproteiny) – nejčastěji pozorovaná autoreaktivita
  - cytoplazmatickým komponentám (HSP)
  - buněčným membránám ( erythrocyty, trombocyty, fosfolipidy, endotelie)
  - sérovým proteinům
- ❖ Usazování imunokomplexů v tkáních
  - V glomerulách ledvin → glomerulonefritida
  - V synoviální tekutině kloubů → revmatoidní artritida
  - V kůži → psoriáza



## SLE: deposit imunokomplexů v cévách



## Systemic lupus erythematosus (SLE)



## Systemic lupus erythematosus (SLE)

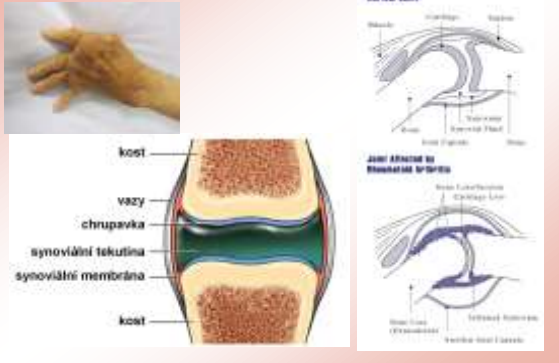
- ❖ SLE je chronické **multifaktorální onemocnění**
  - asociace s HLA haplotypem HLA-DR3, HLA-DR2 sérovým proteinům
  - Souvislost s deficitem komplementových proteinů
  - Souvislost s variabilitou řady genů
  - Vliv environmentálních faktorů (např. UV)
- ❖ Cyklický průběh (fáze téměř vymizení a následně návratu)
- ❖ Častější u žen (10x)
- ❖ Léčba:
  - anti IFN- $\alpha$  protilátky
  - blokování aktivity B lymfocytů  $\rightarrow$  útlum autoreaktivních protilátek

## Reakce IV typu (oddálená hypersensitivita)

DTH – Delay Type Hypersensitivity

- ❖ Aktivace autoreaktivních klonů CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 lymfocytů
- ❖ Následná aktivace zánětlivé reakce a makrofágů prostřednictvím TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$ 
  - ❖ Diabetes I. typu (*insulin dependent diabetes*)  $\rightarrow$  zánět a destrukce buněk Langerhansových ostrůvků
  - ❖ Roztroušená skleróza (*sclerosis multiplex*)  $\rightarrow$  T lymfocyty jsou aktivovány Ag myelinem a stimulují makrofágy k jeho destrukci
  - ❖ Revmatoidní artritida  $\rightarrow$  částečně popř. zcela způsobená aktivací T lymfocytů neznámým Ag synoviální tekutiny kloubů
  - ❖ Crohnova nemoc  $\rightarrow$  jednou z předpokládaných příčin je aktivace T lymfocytů autoantigeny střeva a mikrobiálními střevními antigeny
- ❖ Aktivace autoreaktivních klonů CD8<sup>+</sup> T<sub>C</sub> lymfocytů  $\rightarrow$  přímé poškození buněk

## Revmatoidní artritida



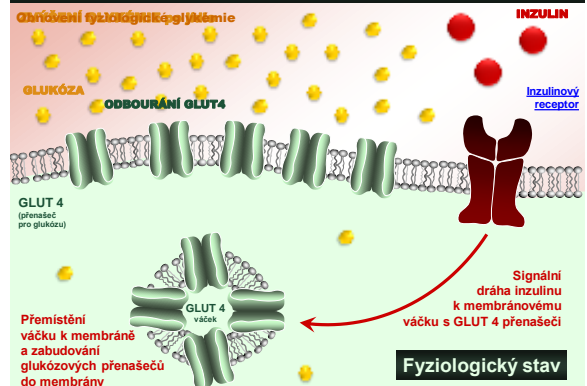
<https://www.youtube.com/watch?v=iimR4hCwrGmQ>

## Diabetes mellitus I (IDDM)

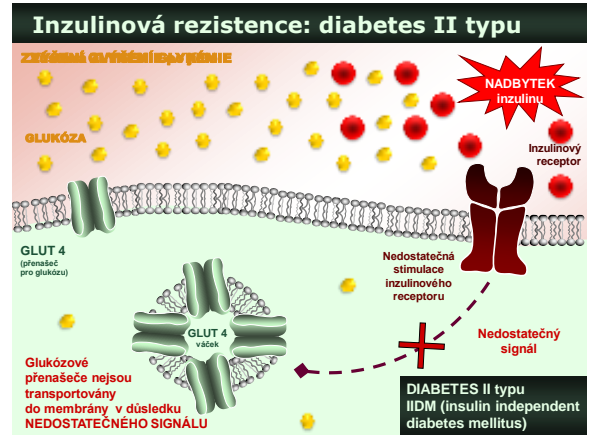
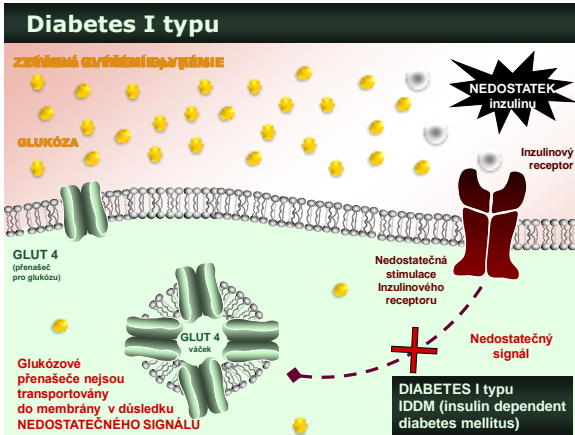
- Autoimunitní zánětlivé onemocnění pankreatu
- Selektivní destrukce  $\beta$  buněk pankreatu  $\rightarrow$  absence inzulínu
  - Aktivace autoreaktivních CD4+ Th1 lymfocytů  $\rightarrow$  aktivace zánětlivých destrukčních procesů
  - Aktivace Tc lymfocytů  $\rightarrow$  ničení  $\beta$  buněk pankreatu
  - Aktivace sekrece autoreaktivních protilátek
- Příčiny: multifaktoriální
  - Genetické: souvislost s určitými HLA geny
  - Viry: Coxsackie B4 virus (enterovirus B)
  - Výživa (souvislost s Ab proti kravskému mléku; ochranný vliv vit D)



## Inzulínový receptor: transdukce signálu







## Roztroušená skleróza (*sclerosis multiplex*)

- Zánětlivé autoimunitní onemocnění CNS (mozek, mícha)
- Rozklad myelinu axonů v bílé hmotě; Vznik zánětlivých ložisek (plaků)-roztroušená-více ložisek
- Omezení vedení nervových vzruchů → široká škála neurologických symptomů
- Končí fyzickou a kognitivní invaliditou



## Roztroušená skleróza: symptomy

<b>CNS:</b>	<b>Zrak:</b>	
- únavy	- rytmus	
- kognitivní	- o. neuritis	
- poruchy	- diplopie	
- deprese		
- nestabilitní náhled	<b>Řeč:</b>	
	- dysartrie	
	<b>Krk:</b>	
	- dysfágie	
	<b>Svaly:</b>	
	- slabost	
	- křeče	
	- ataxie	
	<b>Citlivost:</b>	
	- bolest	
	- hypostézie	
	- parastázie	
	<b>Střeva:</b>	
	- inkontinence	
	- průjem nebo zácpa	
	<b>Močová s.:</b>	
	- inkontinence	
	- častost nebo zadržování	

- Pohybové obtíže, křeče, svalová slabost
- Únava
- Obtíže s polykáním a artikulací
- Zrakové problémy
- Deprese, náladovost
- Poruchy soustředění, paměti
- Střevní a močové problémy

## Roztroušená skleróza: příčiny

### Multifaktoriální onemocnění:

#### ♦ Dědičné faktory

- Změny v genech kódujících HLA proteiny
- Mutace v genech pro IL-2 a IL-7

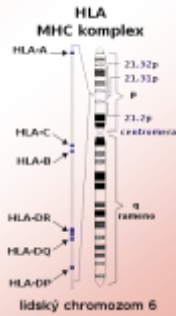
#### ♦ Infekční příčiny - viry

- Herperviry (*Varicela zoster*)
- Endogenní retroviry

#### ♦ Stres

#### ♦ Kouření

#### ♦ Toxiny, rozpoštědla



## Alergická kontaktní dermatitida

- ♦ Nikl, zlato, chrom
- ♦ Rostliny – břečtan
- ♦ Latex,
- ♦ Parfémy
- ♦ Potravinová dochucovadla



[https://www.youtube.com/watch?v=e1X\\_7jQxEzA](https://www.youtube.com/watch?v=e1X_7jQxEzA)

## Crohnova nemoc

#### ♦ Autoimunitní zánět trávicí sliznice

#### ♦ od úst až po konečník; nejčastěji však tenké a tlusté střevo

