

15. REGULACE IMUNITNÍCH DĚJŮ

REGULACE IMUNITNÍ ODPOVĚDI I

Regulace antigenem

- Primární regulátor (vyvolávání, ukončení odpovědi, afinitní maturace; paměť)
- Antigenní kompetice (o MHC)
Povrchová hustota komplexů MHC-peptid na APC spolurozhoduje o T_H1 x T_H2 .
Nutnost dosažení prahové hustoty
- Agonistické, semi-agonistické, **antagonistické peptidy**
- Automatické mechanismy ukončení odpovědi
(apoptóza aktivovaných T-buněk, krátká doba života plasmacytů)

REGULACE CYTOKINY A MEZIBUNĚČNÝM KONTAKTEM

ASI NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ZPŮSOB REGULACE!

APC – T	T _H 1- MF	T _H 1 x T _H 2
FDC – B	T _H 2 – B	
	(T _H – T _C)	

Vývoj různých subpopulací leukocytů

REGULACE PROTILÁTKAMI

- **Kompetice o antigen** mezi BCR a rozpustnými protilátkami
- **Propojení BCR a FcR** na B-buňkách imunokomplexy – negativní signál
- **Idiotypová síť?**

NEGATIVNÍ REGULACE (SUPRESE)

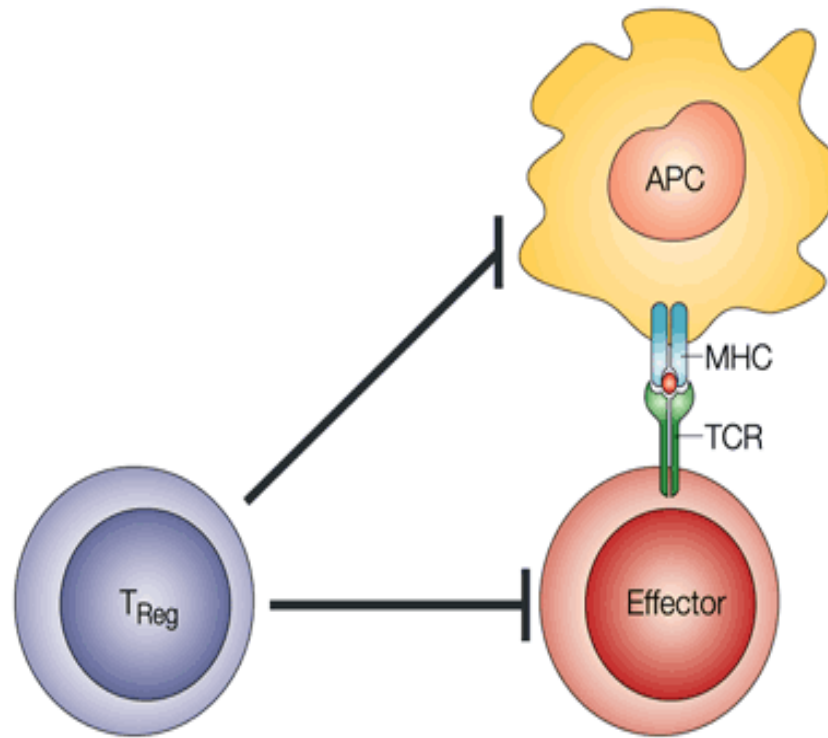
- 1) **T_H1 x T_H2** (cytokiny)
- 2) **T_{REG} , T_S**
- 3) **Anergizace; klonální eliminace**
(neprofesionální APC)

ZÁŠADNÍ VÝZNAM Treg

Thymové

Periferní (indukované, antigenně specifické)

-



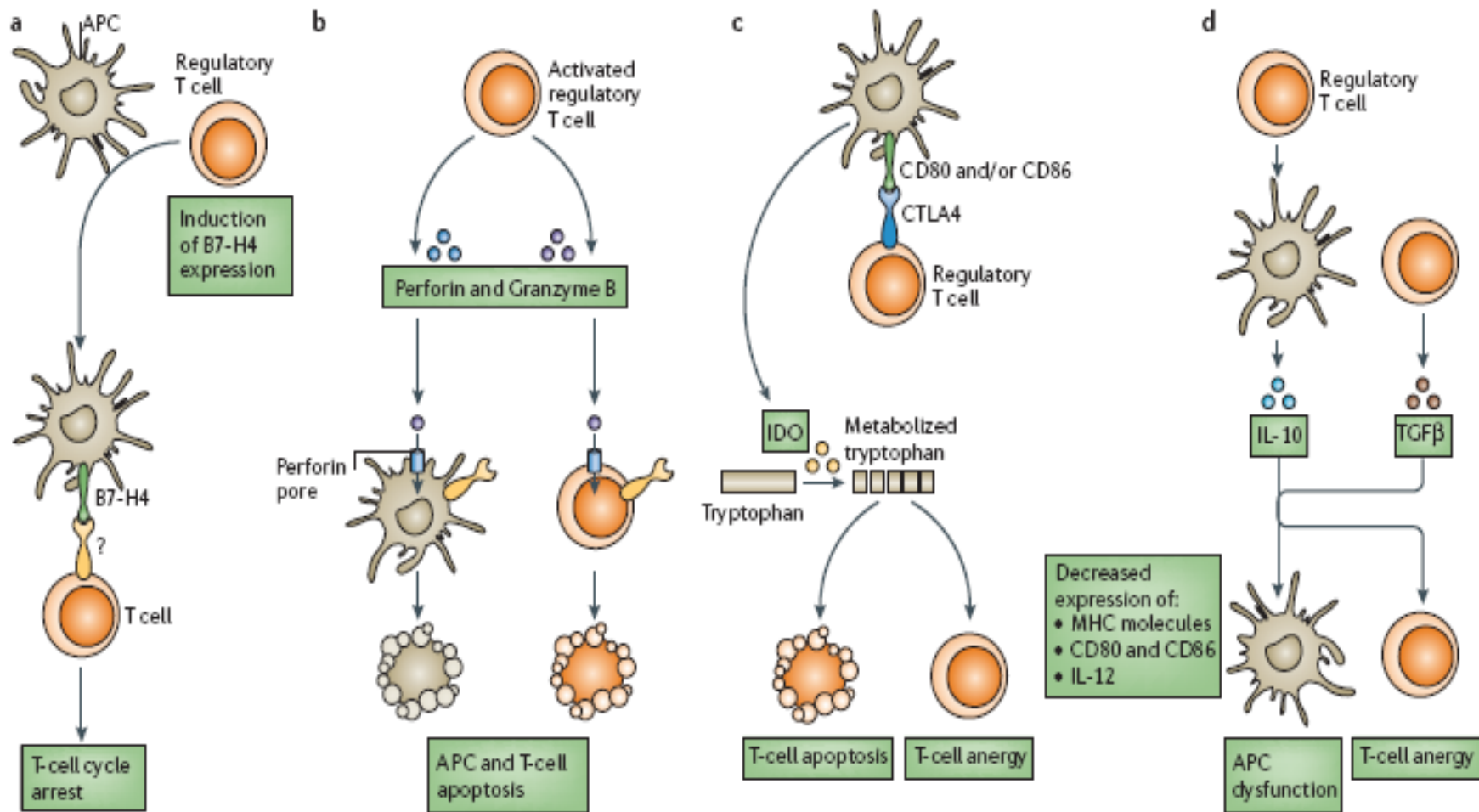
Benefits:

- T-cell homeostasis
- prevents autoimmune disease
- tolerance after transplantation
- prevents GVHD
- prevents allergy
- prevents hypersensitivity

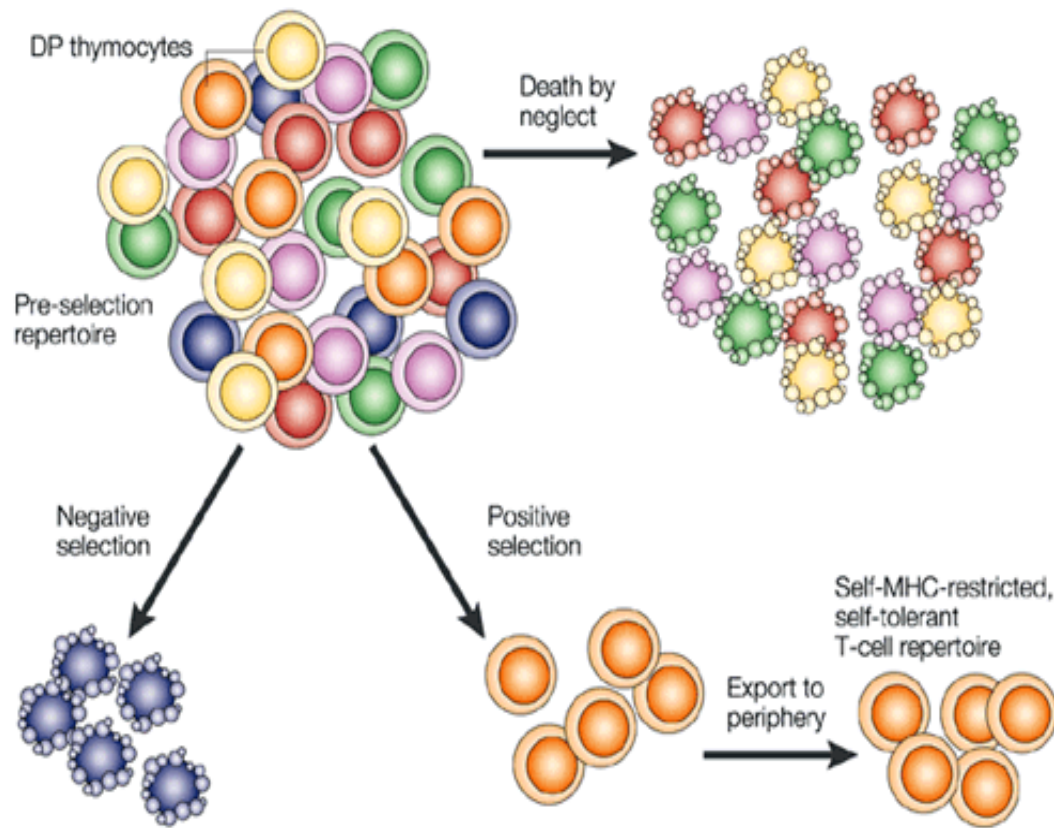
Detrimental effects:

- down-regulation of tumour immunity
- down-regulation of immunity to infection

MECHANISMY PŮSOBENÍ Treg

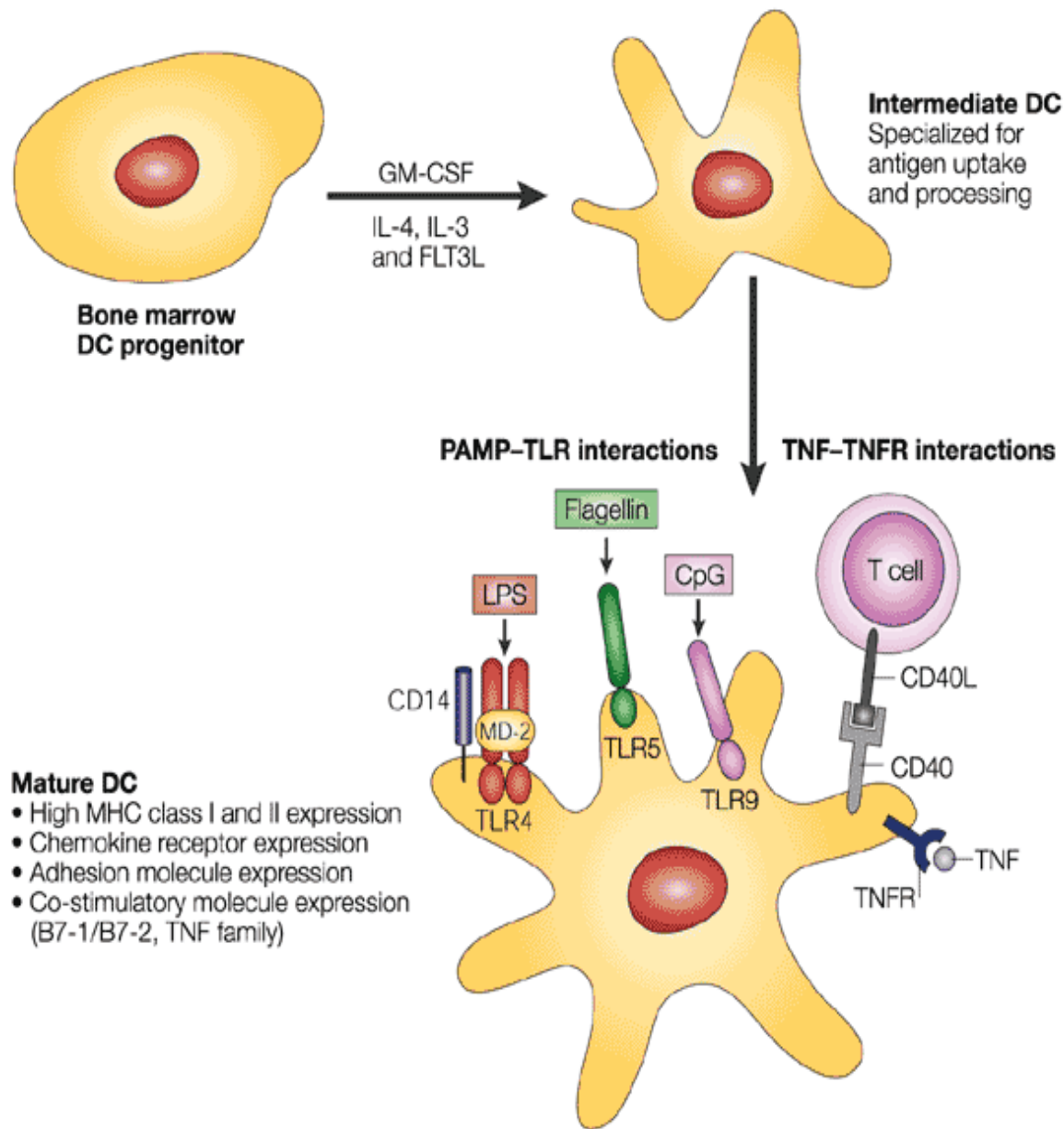


VÝVOJ A SELEKCE T LYMFOCYTŮ V THYMU – TAKÉ Treg!!!



REGULAČNÍ VÝZNAM DC

-



NEUROENDOKRINNÍ REGULACE

- Neurotransmitery (noradrenalin...) působí na leukocyty
- Přímý kontakt nervových zakončení a mastocytů
- Na leukocyty výrazně působí mnoho endokrinních hormonů (kortikosteroidy, růstový hormon, thyroxin, endorfiny aj.)
- Leukocyty produkují řadu hormonů (endorfiny, ACTH, TSH, růstový hormon aj.)
- Mnoho cytokinů působí na nervový systém (IL-1, IL-6, LIF, TNFALFA)
- **Jasný negativní vliv stresu** na imunitní systém (hojení ran, protiinfekční imunita, alergie). Aktivita fagocytů, NK. Hlavně vliv uvolněných **kortikosteroidů**?

VÝRAZNÝ VLIV PERIFERNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU NA IMUNITNÍ DĚJE

Protizánětlivý reflex zprostředkovaný bloudivým nervem (nervus vagus).

Aferentní vlákna nesou receptory rozeznávající signály nebezpečí (LPS, ATP, IL-1, TNF- α).

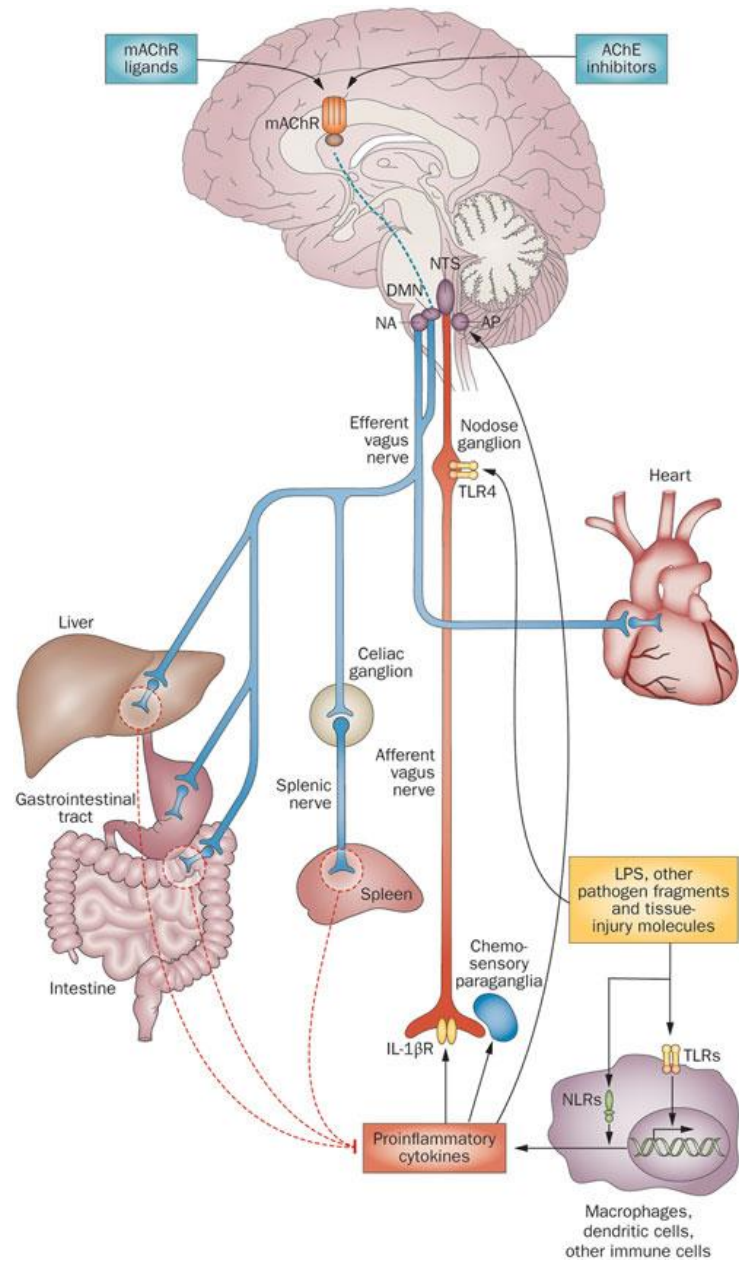
Zpětné signály z mozkového kmene prostřednictvím eferentních vláken bloudivého nervu vyvolají ve slezině a uzlinách tlumivou reakci.

Přerušení bloudivého nervu vede k výrazně silnějšímu septickému šoku a úmrtnosti na něj.

Tento nepodmíněný reflex tedy tlumí přehnané nebo patologické zánětlivé reakce.

Periferní nervový systém je důležitou součástí vrozené části imunitního systému.

Elektrickou stimulací bloudivého nervu je možno např. u revmatoidní artritidy nebo autoimunitních střevních zánětů docílit léčebných výsledků.



**VLIV POHLAVNÍCH HORMONŮ:
ŽENY MAJÍ OBECNĚ SILNĚJŠÍ
IMUNITNÍ ODPOVĚDI**

IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE

- **Imunita x tolerance**
- **Neschopnost reagovat na určitý antigen**
Fyziologicky – tolerance k autoantigenům
Experimentálně – navození tolerance
(místo imunity) k cizorodým antigenům
- **Význam – transplantace; autoimunitní nemoci**

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ EXPERIMENTÁLNÍ TOLEROGENNÍ ODPOVĚĎ

- **Stav imunitního systému** (nezralý; oslabený ozářením, imunosupresivy)
- **Vlastnosti antigenu** (velikost molekuly; monomer x polymer, agregát)
- **Dávka antigenu** (velmi nízké a velmi vysoké dávky bývají tolerogenní)
- **Způsob podání** (injekce do krve, podkožně; adjuvans; perorálně)
- **Genetické vlivy** (alelické formy MHC)

VYSVĚTLENÍ:

Hlavně prezentace antigenu (typ APC; hustota komplexů MHC-peptid; T_H1 x T_H2 ; aktivace T_{REG})

Imunitní paralýza, vyčerpání (vysoké dávky antigenu – zahlcení vazebných míst, aktivace všech antigenně specifických buněk najednou, žádné paměťové buňky).

MECHANISMY SELF-TOLERANCE

- **Eliminace autoreaktivních klonů** (negativní selekce)
- **Anergizace** nezralých B-buněk
- **Ignorování** autoantigenů přítomných v malém množství nebo izolovaných od imunitního systému (“neviditelných“)
- **Anergizace T-buněk** stykem s neprofesionálními APC (chybí pomocný signál)
- **Aktivní působení různých typů T_{REG} , T_S** (mechanismy dosud ne zcela jasné)

ZÁKLADNÍ DOGMA PRO ADAPTIVNÍ ODPOVĚDI:

**PROTILÁTKOVÉ ODPOVĚDI (B, T_{fh}, Th₂) – EFEKTIVNÍ
PROTI EXTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM**

**ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI (Th₁, T_c) – EFEKTIVNÍ PROTI
INTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM**

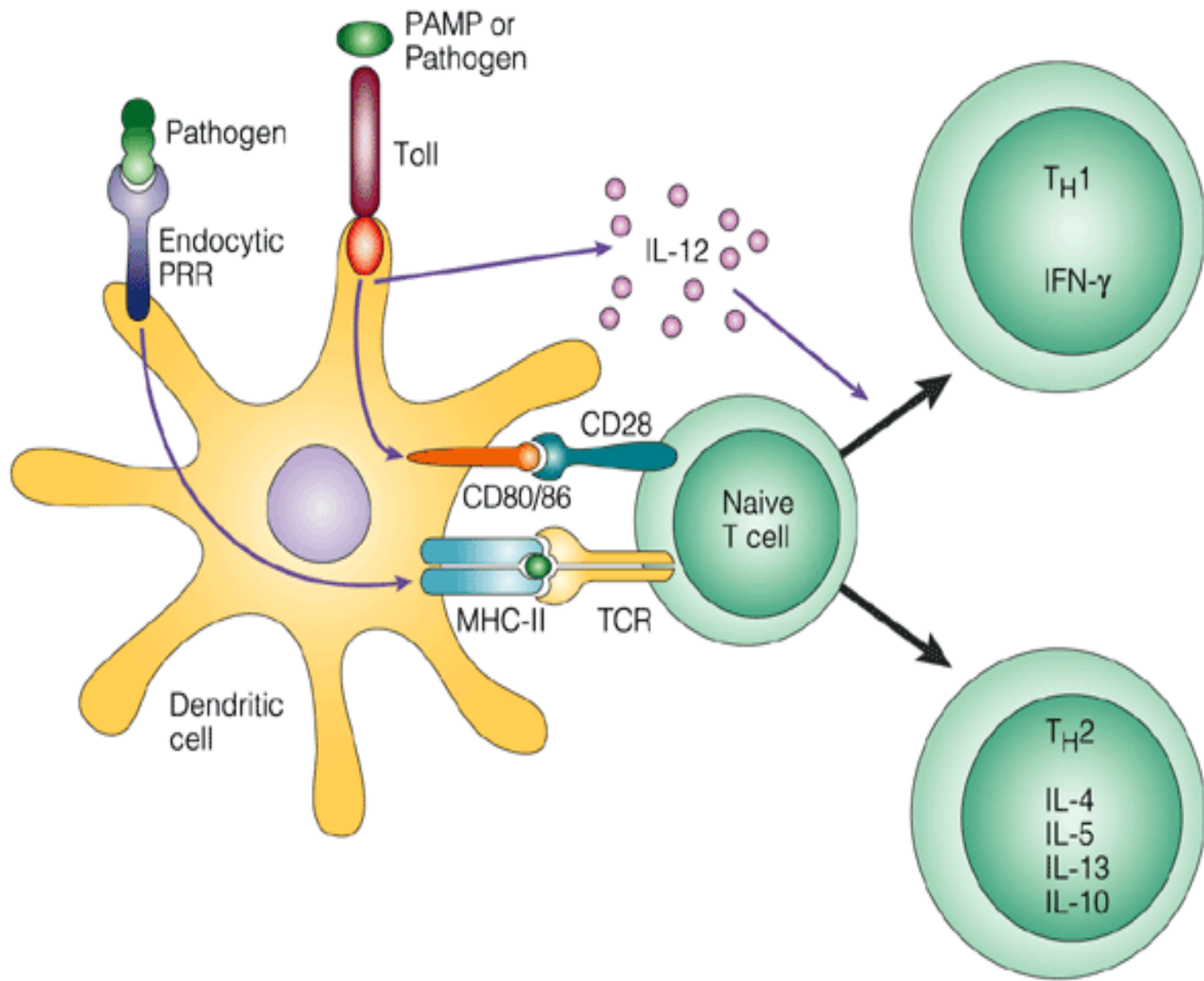
**VZÁJEMNÁ KONKURENCE Th₁ vs. Th₂ (REGULACE
POMOCÍ POZITIVNÍ ZPĚTNÉ VAZBY)**

**ŠPATNÝ VÝBĚR ODPOVĚDI Th₁ vs. Th₂
MŮŽE BÝT FATÁLNÍ (LEPRA...)**

Th1 x Th2

(„nemají se rády...“)

IFN γ vs. IL-4



16.
IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE
- ALERGIE

ALERGIE A JINÉ HYPERSENSITIVITY

Přecitlivělost na neškodné antigeny; reakce poškozuje organismus

Typ I – **Alergie, atopie** (IgE)

Typ II – **Hemolytické reakce** (komplement)

proti aloantigenům (transfuzní reakce;

hemolytické onemocnění novorozenců – Rh)

Typ III – **Způsobené imunokomplexy**

Typ IV – **Oddálený typ (DTH)** a kontaktní přecitlivělost

(T_H1 reakce)

MECHANISMY ALERGIÍ (TYP I)

- Zcela **obdobné obranným IgE reakcím** proti parazitům: IgE; IgE-receptory na mastocytech (žírné buňky), bazofilech a eosinofilech
- **Sensitizace**; vznik IgE; vazba na IgE-R
- Po dalším setkání s alergenem - navázání na mastocyty obalené IgE – **prokřížení receptorů**
- **Důsledky:**
 - **“degranulace”** – uvolnění **primárních mediátorů** (histamin, enzymy)
 - stimulace syntézy **sekundárních mediátorů** (prostanglandiny, leukotrieny – deriváty kys. arachidonové)
 - **místní zánět** (1. a 2. fáze); zduření sliznic, sekrece, svědění, bolest, kontrakce hladkých svalů; 2. fáze se účastní i jiné buňky (typický zánět)

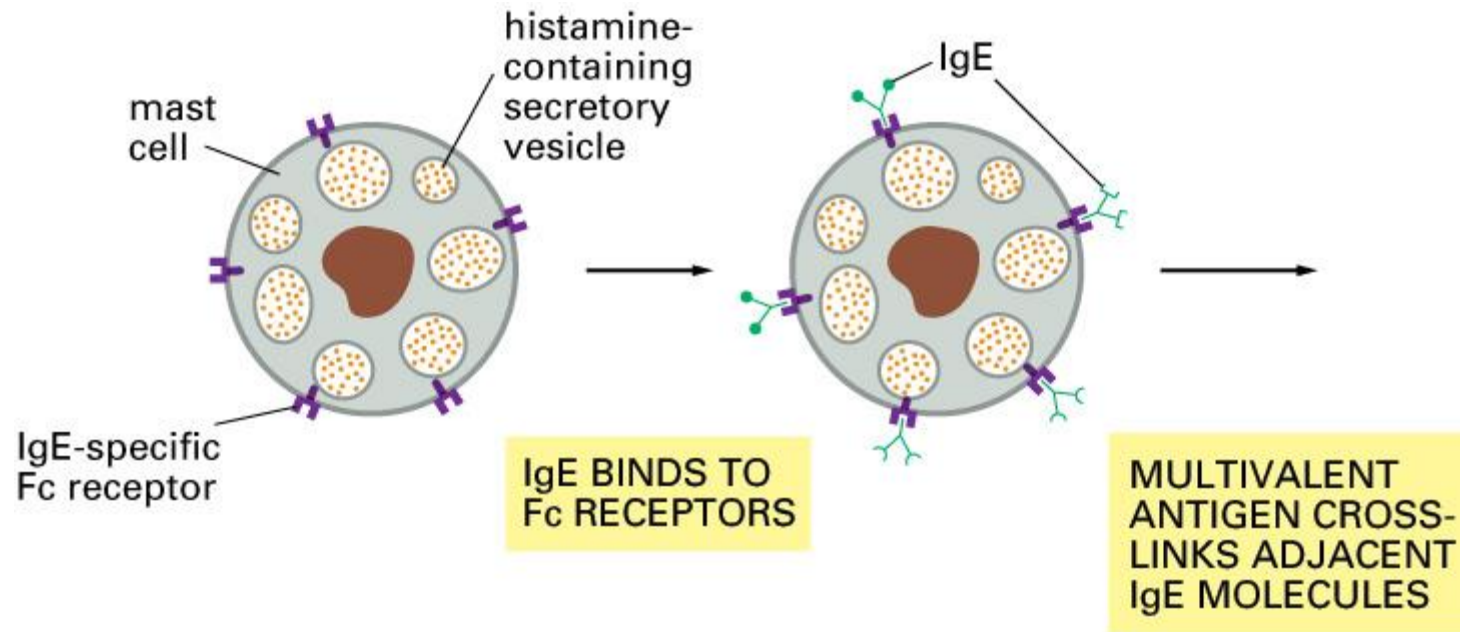


Figure 24-27 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

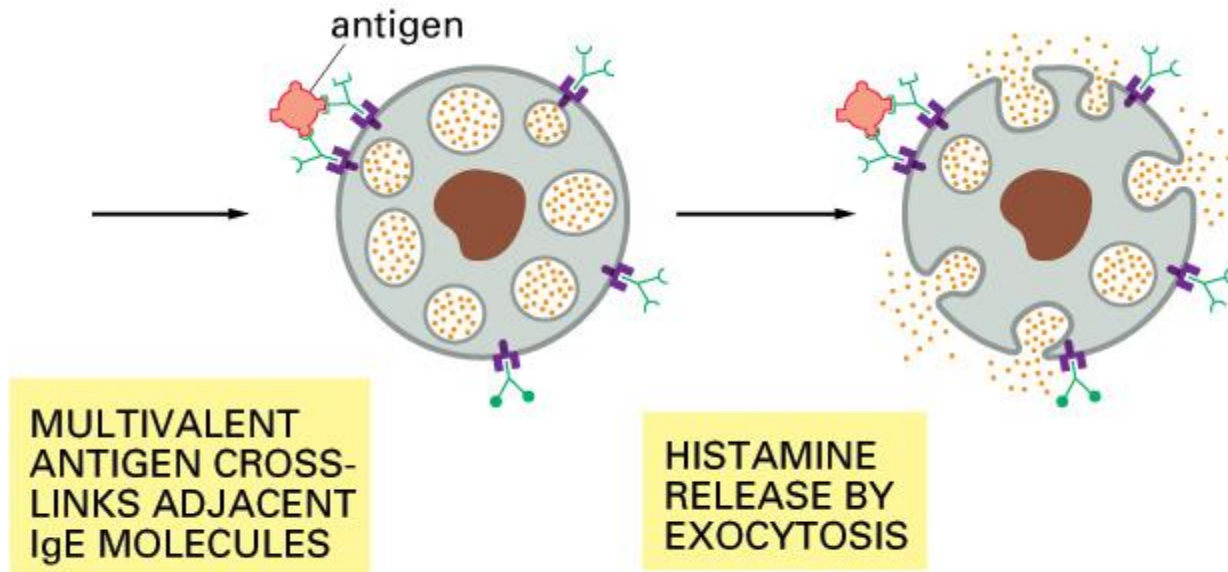
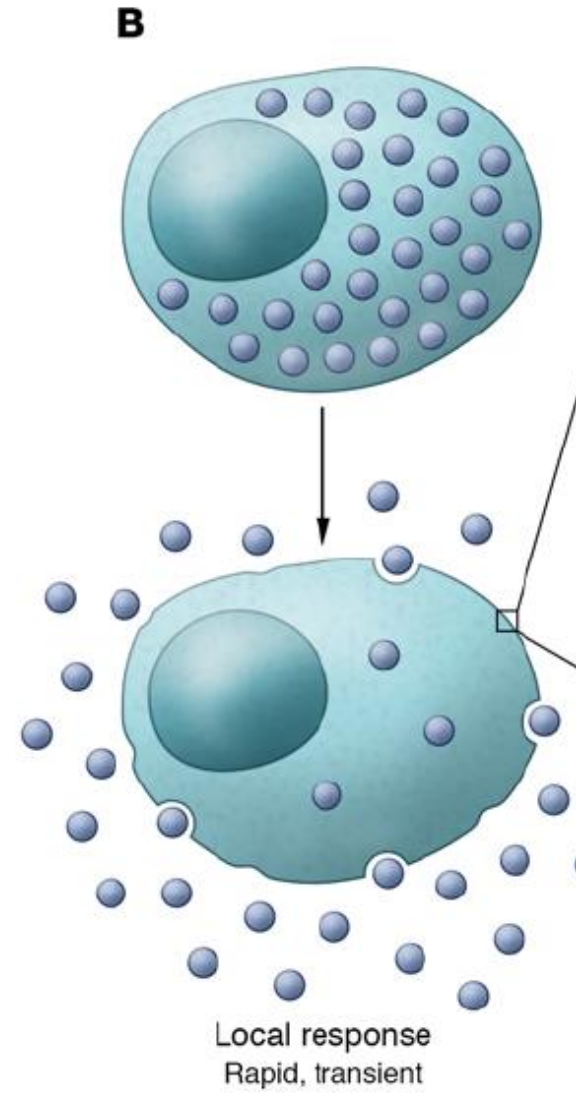
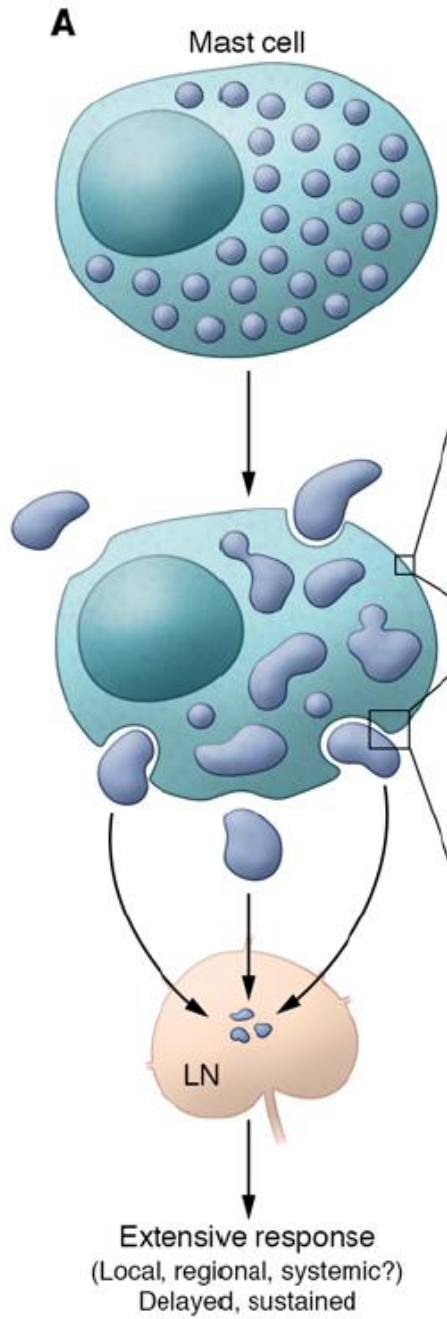


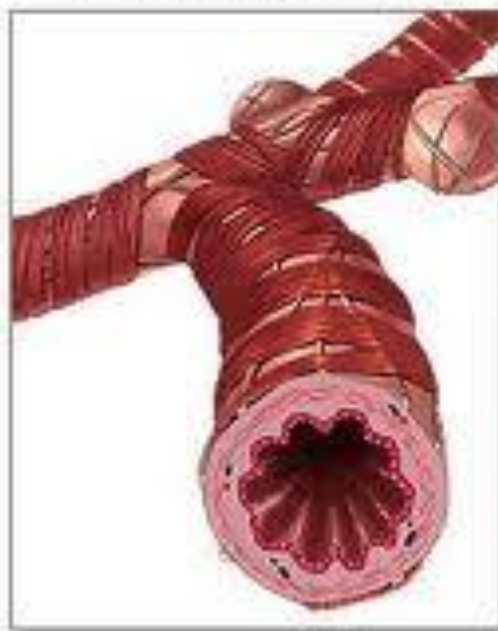
Figure 24-27 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



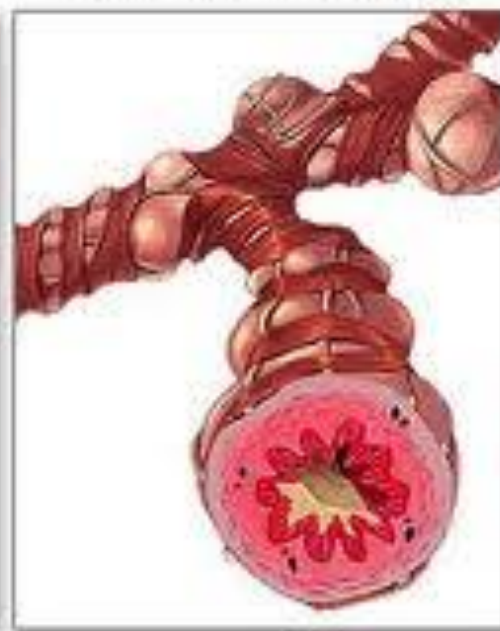


Pylová alergie

Normal bronchiole



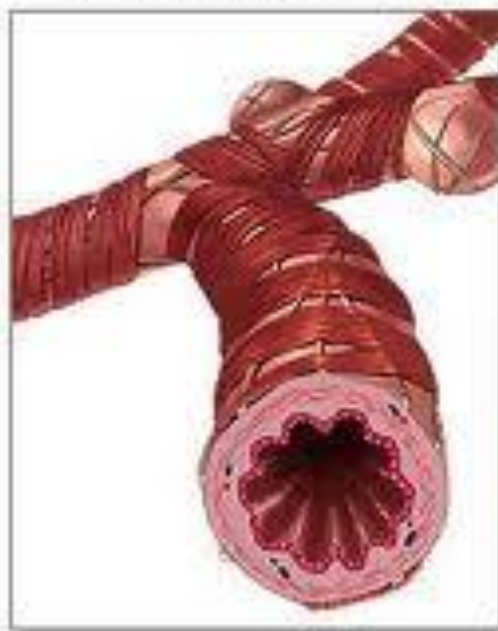
Asthmatic bronchiole



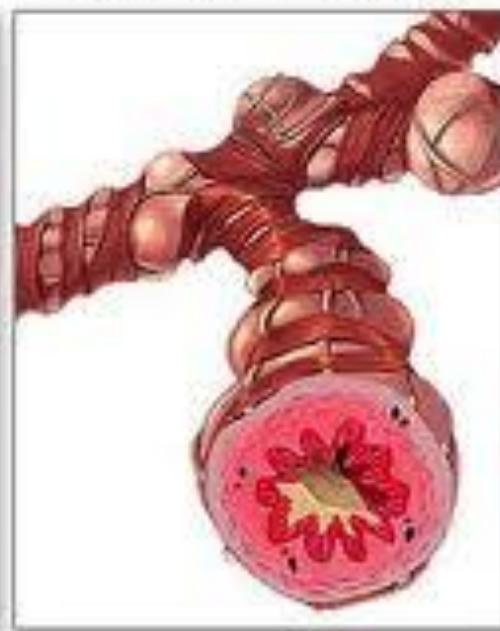


Kožní projevy potravinové alergie

Normal bronchiole



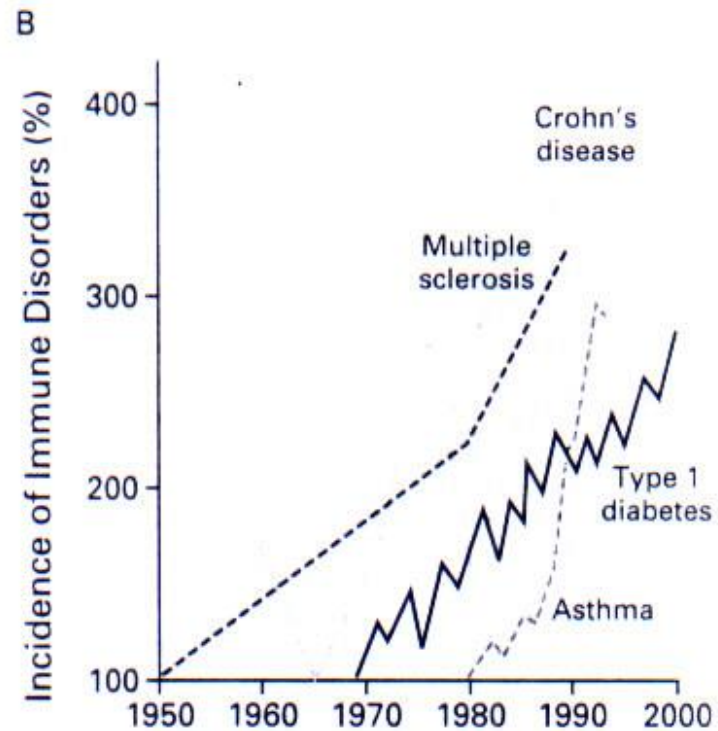
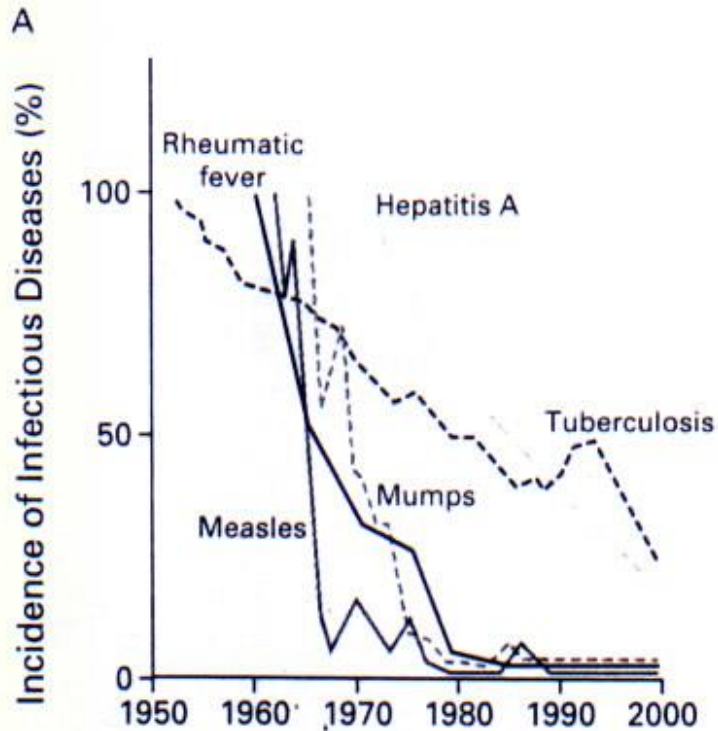
Asthmatic bronchiole



FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ALERGIE

- **Povaha alergenů**: nejasné proč právě některé antigeny pylů, roztočů, potravin, atd. vyvolávají IgE odpovědi
- **Genetické predispozice** (polymorfismus genů MHC, IL-4, IgE-R \square)
- **Prostředí** (expozice alergenů; klima)
- **Dieta** v raném věku (kojení?)
- **Infekce** v raném věku (respirační virové infekce: bronchiální hyperreaktivita; absence intestinálních parazitů v dětství? nízká antigenní expozice všeobecně? „**hygienická hypotéza**“)

Incidence prototypických infekčních nemocí a autoimmunit - 1950 až 2000



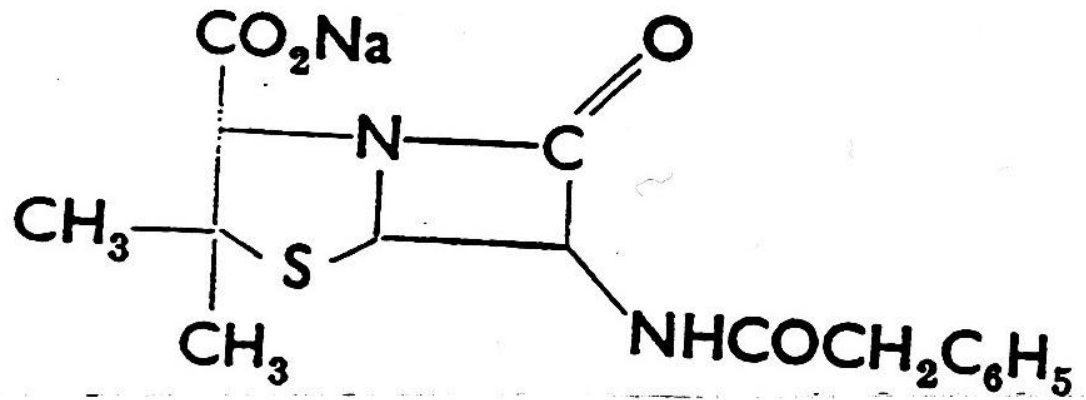
ZŘEJMĚ NASTAVENÍ NĚJAKÉ ROVNOVÁHY Th1 vs. Th2 V RANÉM DĚTSTVÍ

Když chybí v kritické době potřebné podněty ve vhodném poměru (antigeny mykobakterií, antigeny střevních parazitů), nastaví se reaktivita špatně (příliš snadná aktivace typu Th2)

Alergeny, které se dostanou do krve mohou způsobit

systemickou anafylaxi (anafylaktický šok)

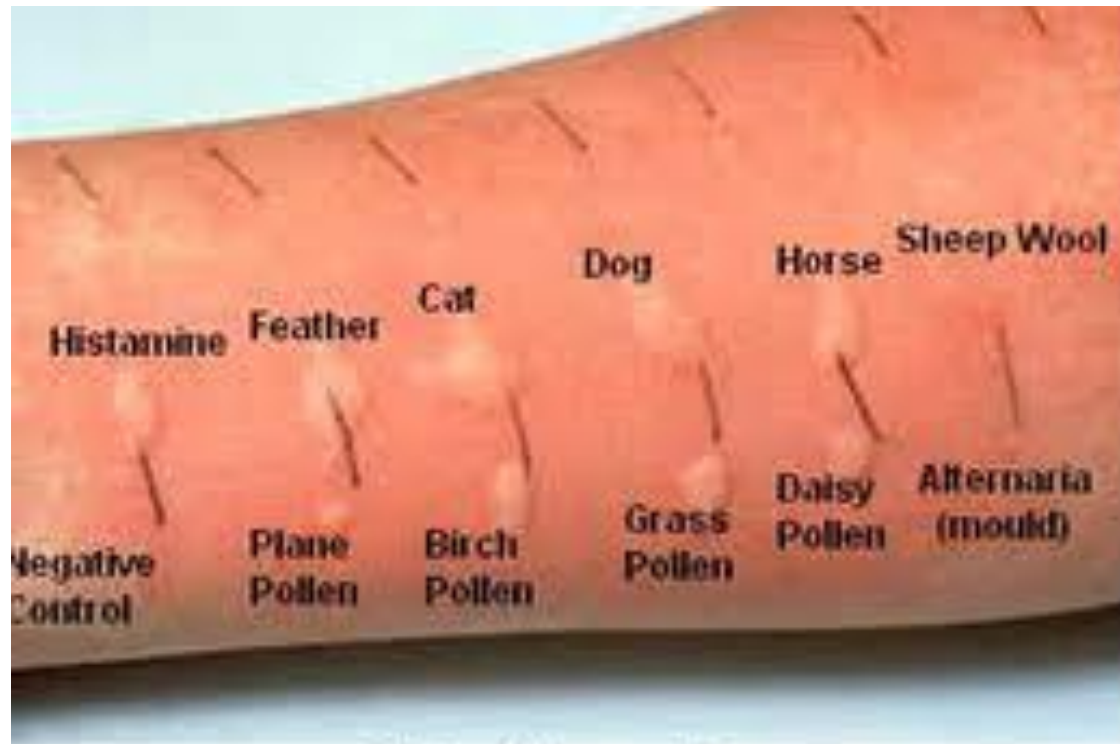
- **hmyzí jedy**
- **penicilin (alergeny jsou peniciloylované proteiny)**



Penicilin G

LÉČBA ALERGIÍ

- **Profylaxe**
- **Antialergika** (blokování receptorů pro histamin; kortikoidy inhibují syntézu histaminu; vliv na složení membrány – inhibice degranulace)
- **Desensitizace**, hyposensitizace (empirická snaha o povzbuzení konkurenční IgG odpovědi místo IgE odpovědi).
Spolehlivé racionální postupy (T_H1 x T_H2 ?) dosud neexistují



Skin Allergy Test

PŘECITLIVĚLOST TYPU II

Transfuzní reakce

(A, B, 0; “isohemaglutininy”)

Vedlejší krevní skupiny

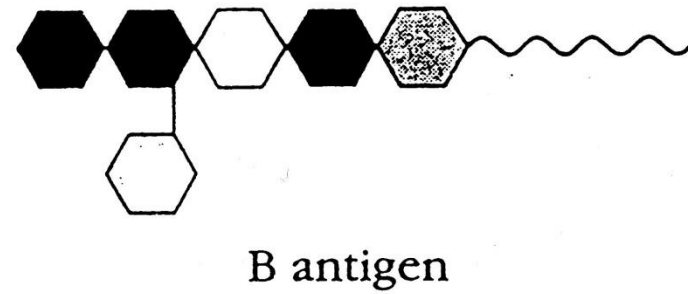
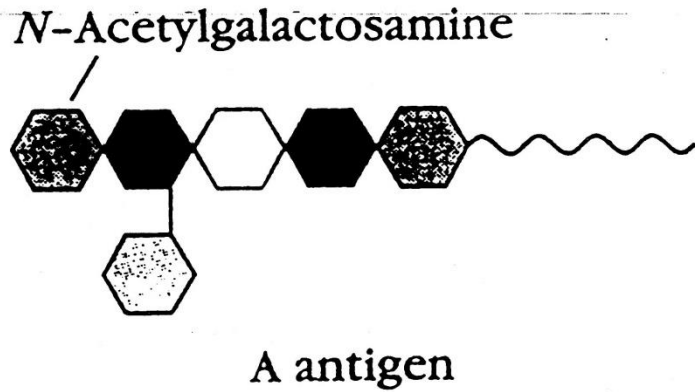
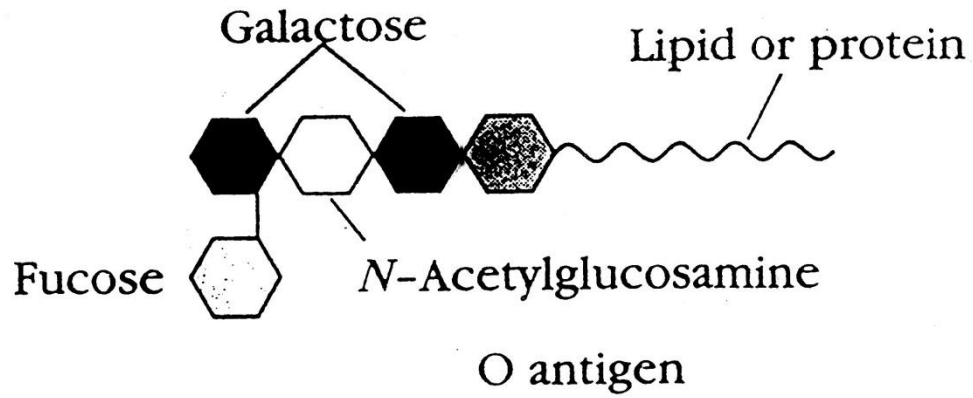
Hemolytická nemoc novorozenců:

85% lidí RhD^+





RhD^- matka – imunizace RhD^+ plodem (porod)

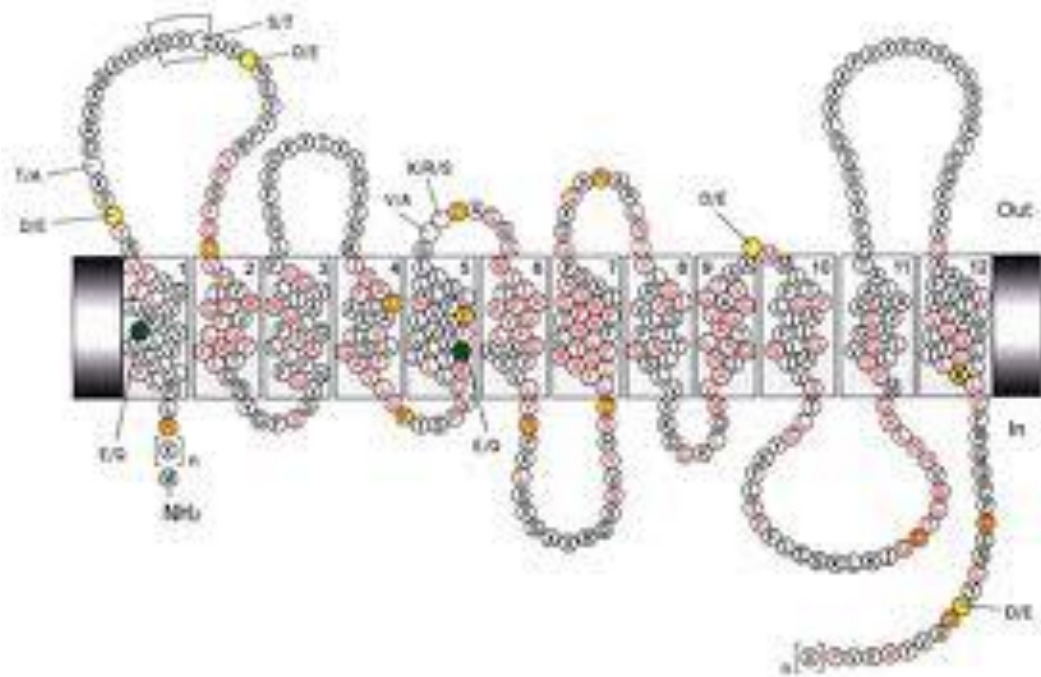
Další těhotenství – poškození plodu

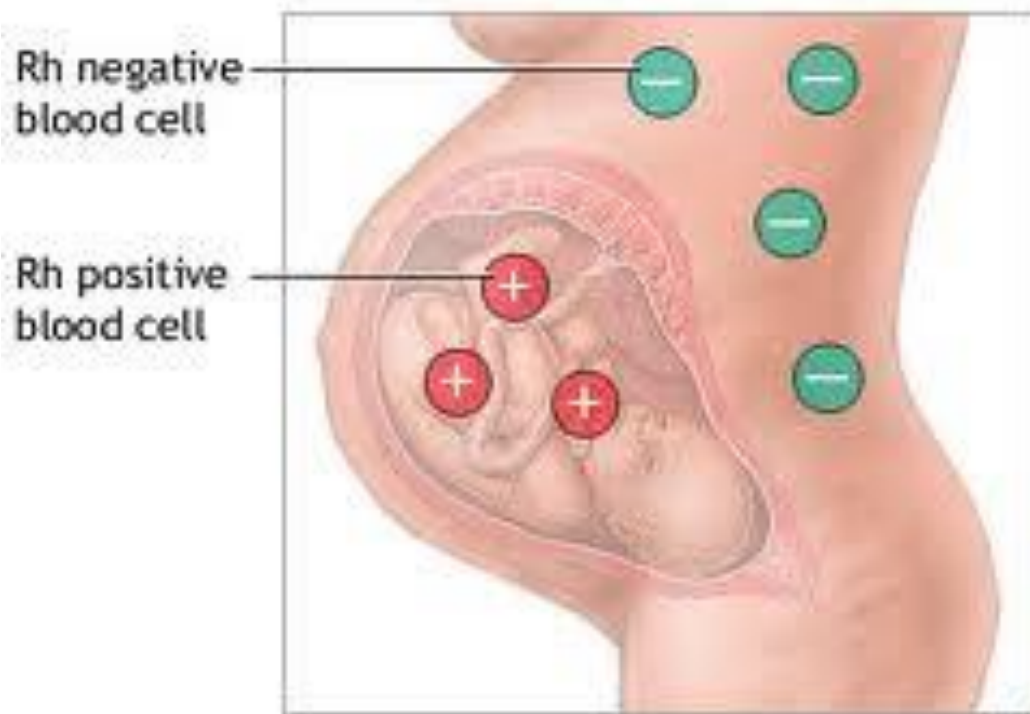
Prevence: pasivní imunizace anti- RhD před prvním porodem



Erythrocytes

<p>Antigen A</p>  <p>Blood Type A</p>	<p>Antigen B</p>  <p>Blood Type B</p>
<p>Antigen A and B</p>  <p>Blood Type AB</p>	<p>Neither antigen A nor B</p>  <p>Blood Type O</p>





Hemolytická nemoc novorozenců:
85% lidí RhD⁺

RhD⁻ matka – imunizace RhD⁺ plodem (porod)

Další těhotenství – poškození plodu

Prevence: pasivní imunizace anti-RhD před prvním porodem

PŘECITLIVĚLOST TYPU III

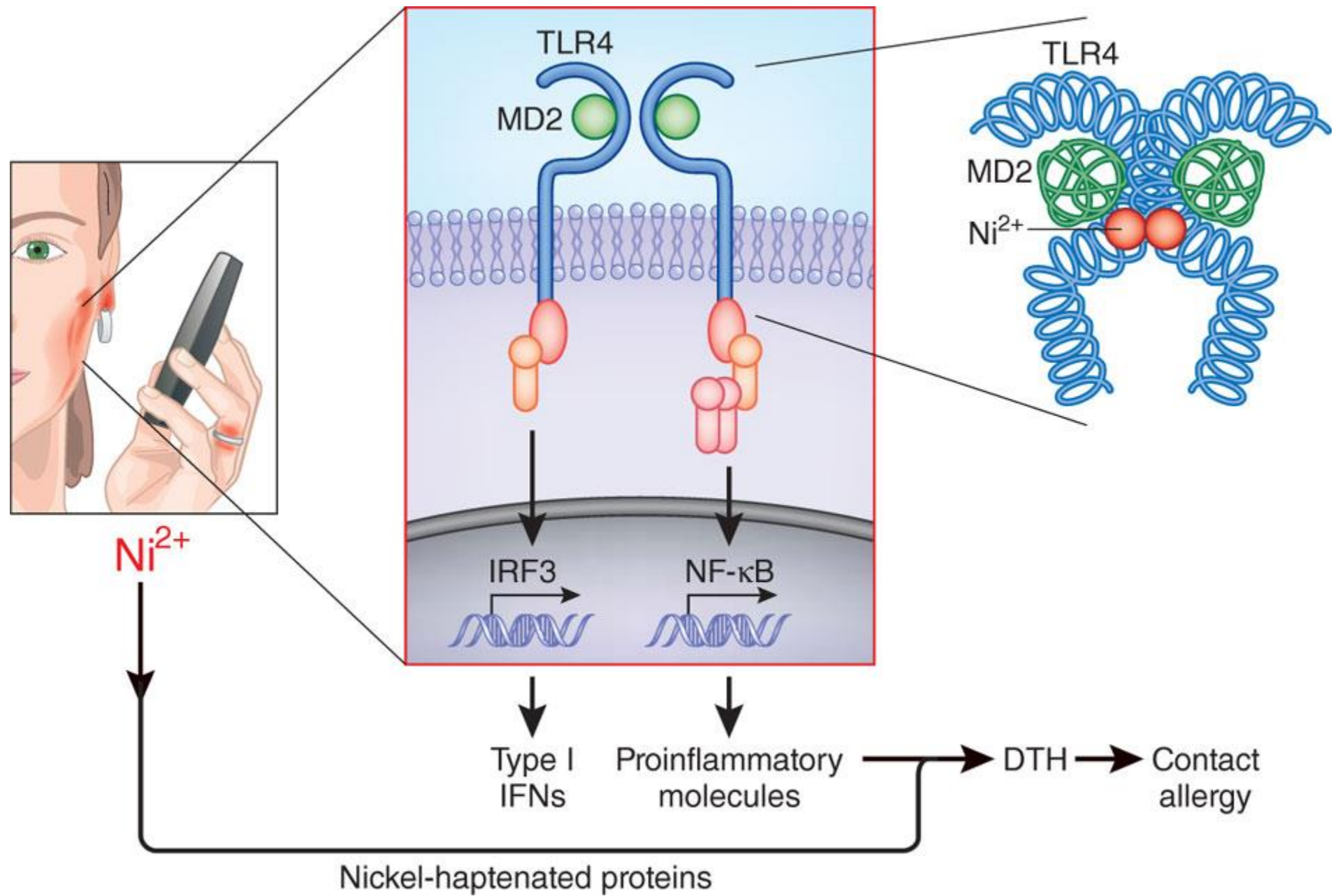
- Antigen (zvířecí sérum, bakteriální produkt, autoantigen) – vyvolává vznik protilátek
- Při novém styku s antigenem – **masivní vznik imunokomplexů**
- **Vazba na Fc-receptory** fagocytů, aktivace komplementu, ukládání v glomerulech ledvin
- Významná součást patologie některých infekčních a autoimunitních onemocnění
- **“Sérová nemoc“** – poškození ledvin, cév, kloubů, kůže

PŘECITLIVĚLOST TYPU IV (DTH)

- Senzitizující antigen přirozený – např. mykobakterie
experimentální – protein podaný v adjuvans
- Následná injekce subkutánní, intradermální: lokální charakteristická reakce po 24-72 hod. Systemická reakce
- Mechanismus: T_H1 – aktivované makrofágy; zánět
- Tuberkulinová reakce

KONTAKTNÍ PŘECITLIVĚLOST

- **Nízkomolekulární látky** (Ni, CrO_4^{2-} , komponenty kosmetiky, laků, barviv).
Experimentální – DNP, DNFB
- Kožní projevy – v podstatě DTH
- **Modifikace proteinů**, stimulace $\text{T}_\text{H}1$, T_c
- **Přímá stimulace (dimerizace) TLR4**







17. IMUNOPATOLOGICKÉ AUTOIMUNITNÍ REAKCE

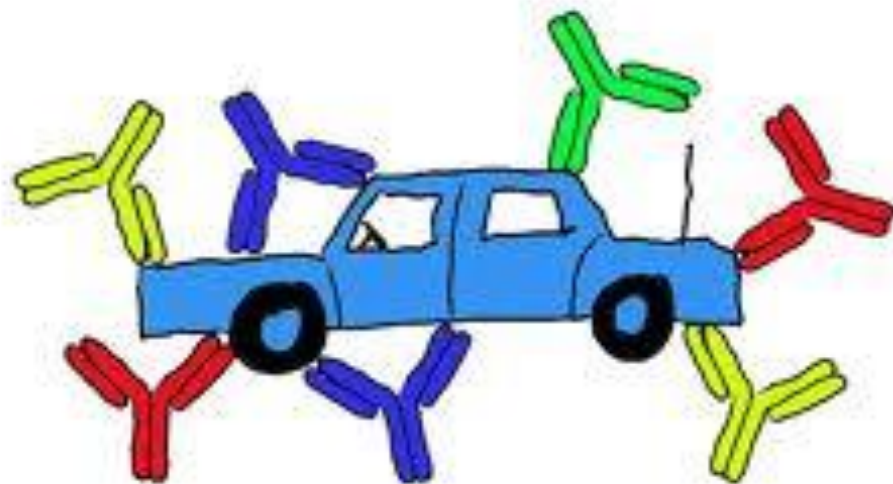
AUTOIMUNITA

Imunitní systém reaguje na autoantigen.

PŘÍČINY:

- Molekulární mimikry?
- Odhalení ukrytých autoantigenů a kryptických epitopů (infekce, zánět)
- Reakce proti primárnímu autoantigenu prohlubuje zánět, rozvíjí se reakce proti dalším autoantigenům (kryptickým epitopům). “Determinant spreading“

Vazba s polymorfismem MHC



Autoimmunity

© copyright 2000 gary reese/walsh/cix for more go to wagovik.com

Joints - rheumatoid arthritis



Central nervous system - multiple sclerosis



Pancreas - type 1 diabetes



Intestines - inflammatory bowel disease



Copyright the Lucina Foundation, all rights reserved.

Autoimmune Diseases Disproportionately Affecting Women



HASHIMOTO'S
THYROIDITIS



SYSTEMIC LUPUS
ERYTHEMATOSUS



SJOGREN'S
SYNDROME



PRIMARY BILIARY
CIRRHOSIS



SCLERODERMA



RHEUMATOID ARTHRITIS

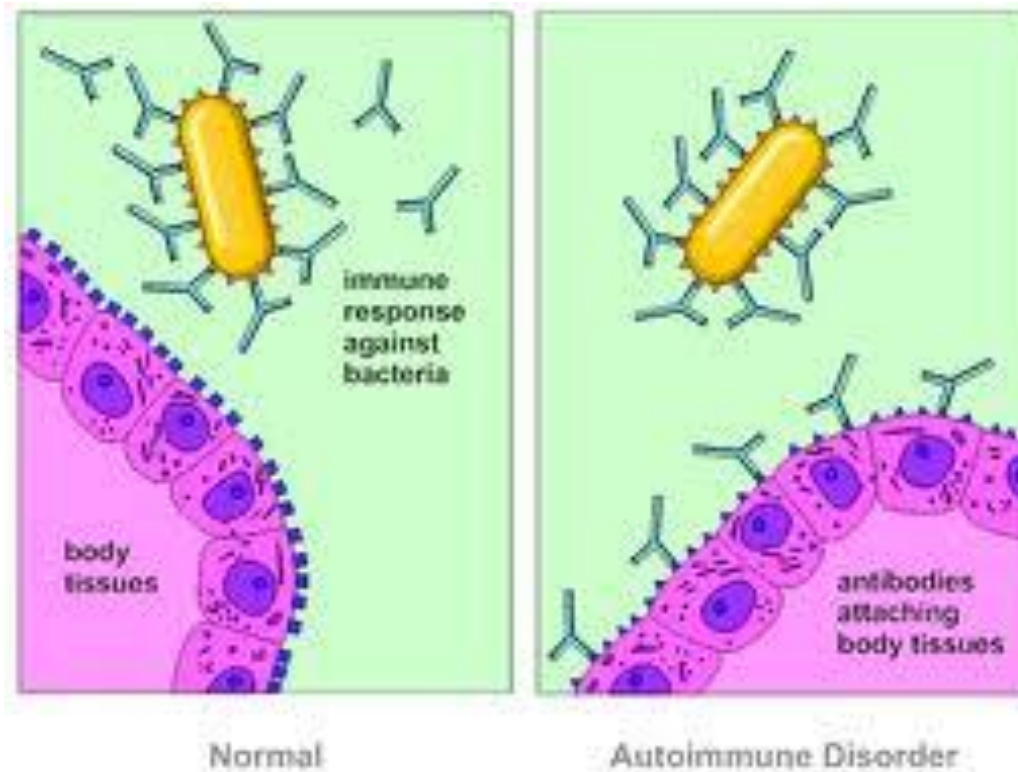


MULTIPLE SCLEROSIS



**ŽENY MAJÍ OBECNĚ SILNĚJŠÍ
IMUNITNÍ ODPOVĚDI
(VČETNĚ OČKOVÁNÍ)**

EVIDENTNĚ EVOLUČNÍ DŮVODY...



Autoimunita – mechanismus „antigenní mimikry“

AUTOIMUNITNÍ NEMOCI ZPŮSOBENÉ AUTOPROTILÁTKAMI

Lupus erythematosus autoprotiátky proti DNA, histonům ribonukleoproteinům; DR3

Gravesova nemoc autoprotiátky proti TSH-R; mimikují TSH → nadměrná produkce tyroxinu; DR3

Myasthenia gravis

autoprotiátky proti AChR; - blokují působení ACh; DR3

Hashimotova thyroditida

autoprotiátky proti thyroideálním antigenům; snížená produkce thyroideálních hormonů; DR5

Akutní revmatická horečka

Protilátky proti streptokokovým antigenům zkříženě reagují s povrchovými antigeny srdečního svalu.

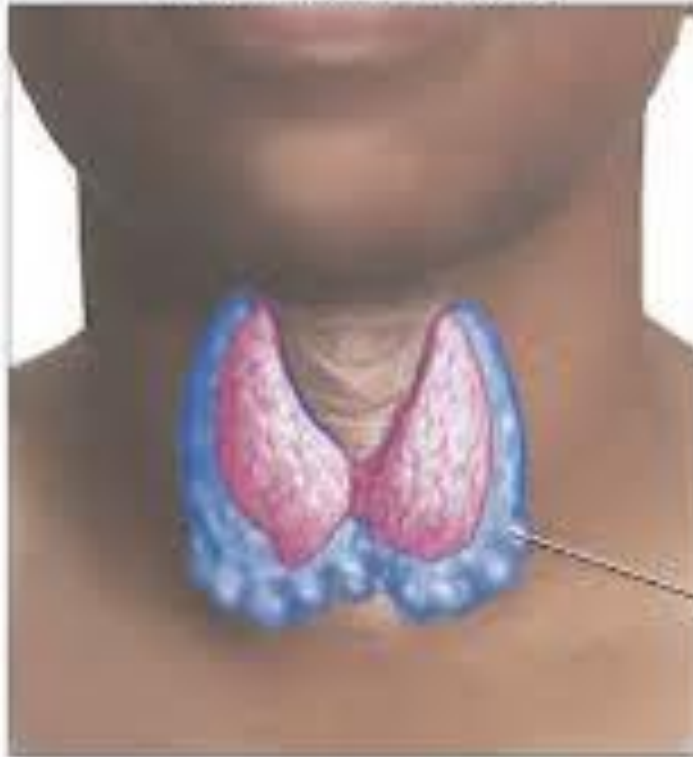
Jediný jasný případ antigenního mimikry



Lupus erythematosus

**autoproti látky proti DNA, histonům
ribonukleoproteinům, patologické imunokomplexy,
zánětlivé reakce; typické kožní projevy**

Hashimoto's disease



Enlarged, inflamed
hypofunctioning
thyroid (goiter)

ADAM

Hashimotova thyroiditida

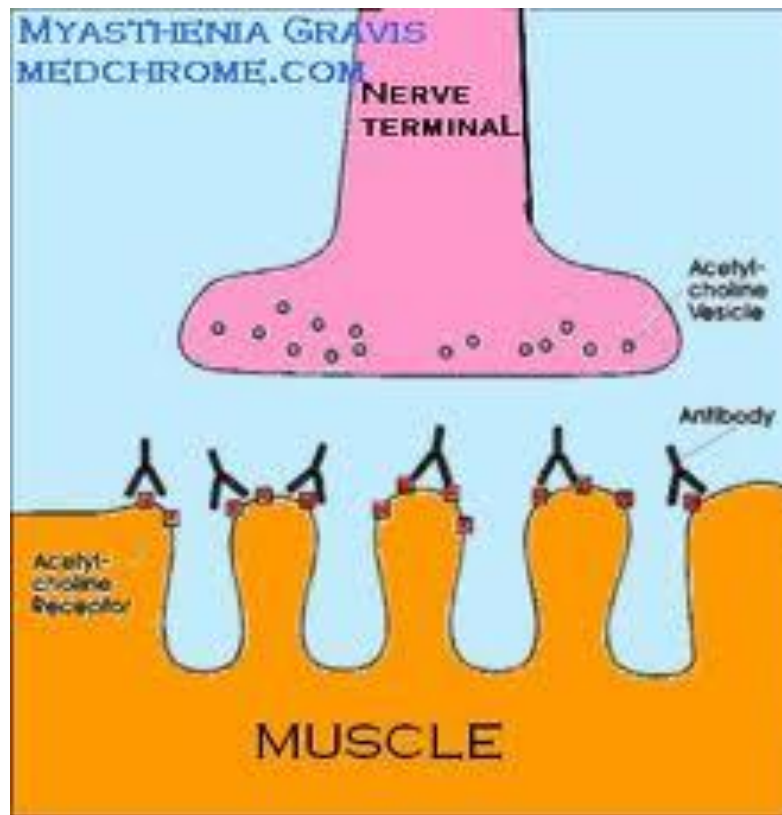
**autoprotilátky proti thyroidním antigenům; chronický zánět, „vole“,
snížená produkce thyroidních hormonů**



Gravesova nemoc

autoprotilátky proti TSH-R;

mimikují TSH → nadměrná produkce tyroxinu;



Myasthenia gravis

autoprotiátky proti AChR; - blokují působení ACh

Onemocnění	Autoprotilátky proti
Systémový lupus erytematodes	Jaderným antigenům; krevním elementům
Revmatoidní artritida	Fc částem imunoglobulinům ("revmatoidní faktor")
Dermatopolymyositida	Extrahovatelným nukleárním antigenům Jo-1, PM/ScI
Sjögrenova choroba	Extrahovatelným nukleárním antigenům (SS-A, SS-B)
Systémová sklerodermie	Extrahovatelným nukleárním antigenům (ScI-70)
Smíšená choroba pojiva	Extrahovatelným nukleárním antigenům (U1-RNP)
Antifosfolipidový syndrom	Fosfolipidům
Některé vaskulitidy	Cytoplazmatickým antigenům neutrofilů

NEMOCI ZPŮSOBENÉ AUTOREAKTIVNÍMI T-BUŇKAMI

Juvenilní diabetes mellitus (IDDM)

T_C, T_H1 proti antigenům β -buněk pankreatických
Langerhansových ostrůvků

Primární autoantigeny – dekarboxylasa kys. glutamové, Hsp60?

Vyvolána snad lokálním zánětem po virové infekci?

DR3, DR4, (protektivní DR2)

Roztroušená skleróza

T_H1 proti antigenům myelinu (prezentované mikrogliovými
buňkami); zánět; demyelinace DR2

Reumatoidní artritida

T_H1 (sekundární??) proti antigenům kloubů (kolagen, Hsp);
protilátky proti imunoglobulinům (“reumatoidní faktor”);
poškození ledvin.

DR4

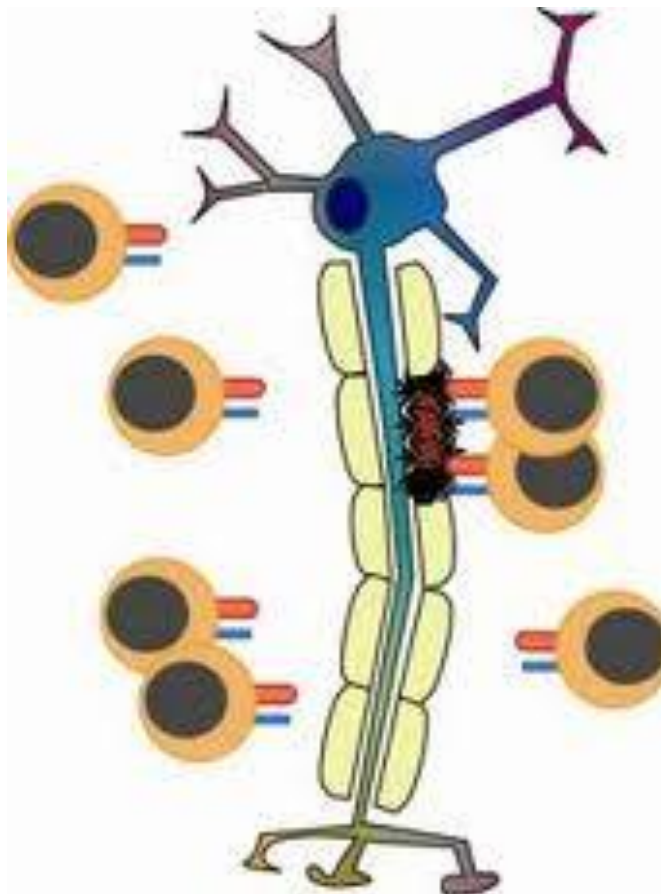
Rheumatoid arthritis
(late stage)

Boutonniere
deformity
of thumb

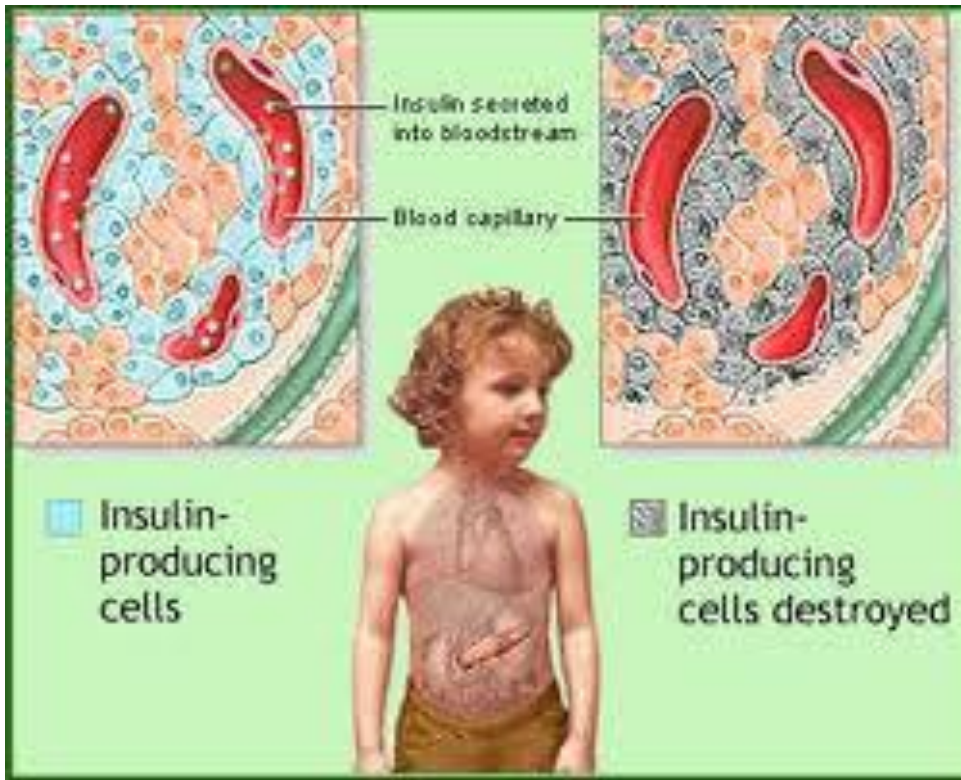
Ulnar deviation of
metacarpophalangeal
joints

Swan-neck deformity
of fingers





Roztroušená skleróza
poškození myelinového obalu



Diabetes mellitus I. typu

Onemocnění	HLA	Relativní riziko*
Ankylozující spondyloartritida (Bechtěrevova choroba)	B27	87.4
Uveitida	B27	10
Goodpastureův syndrom	DR2	15.9
Roztroušená skleróza	DR2	4.8
Graves-Basedowova choroba	DR3	3.7
Systémový lupus erytematodes	DR3	5.8
Myasthenia gravis	DR3	2.5
Pemphigus	DR4	14.4
Revmatoidní artritida	DR4	4.2
Hashimotova tyreoiditida	DR5	3.2

TERAPIE AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Imunosuprese (kortikosteroidy,
protilátky proti T-lymfocytům,
cyklosporin A, rapamycin)

„Biologická léčba“ - mAb proti TNF a
jiným zánětlivým cytokinům

Ideál – obnovení tolerance manipulací
imunitního systému