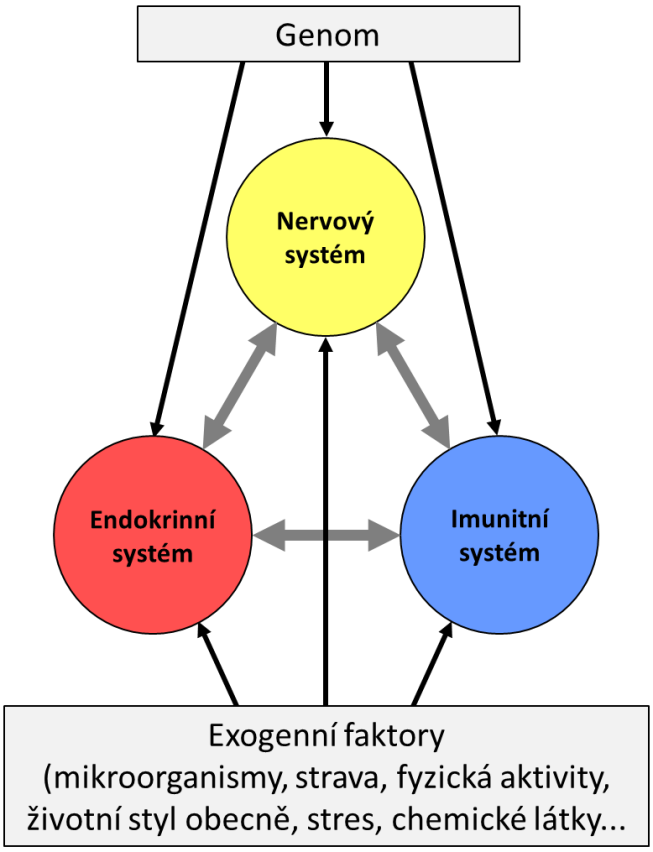
Patofyziologie imunity

Imunita je schopnost reagovat na cizorodé látky a patogeny i vlastní změněné buňky a odolávat jejich působení na organismus, schopnost rozlišit vlastní od cizího. Klíčová je její role v iniciaci různých patologických stavů a ve vývoji nemocí. Jedinci jak se sníženou tak i nepřiměřeně zvýšenou imunitní reakcí jsou v ohrožení života.

Imunitní odpověď

- Rozeznání cizího antigenu a jeho vystavení na povrchu buněk
- Komunikace, spolupráce, koordinace
- Destrukce patogenu

Imunitní systém je jeden ze tří základních řídicích systémů organismu. Spolu s nervovým a endokrinním systémem tvoří celek, vzájemně propojený regulačními mechanismy, reagující na vnější signály v zájmu zachování stálého vnitřního prostředí (homeostázy).



vše v rovnováze = sebeudržování (homeostáza)

Psycho-neuro-imunitní vztahy

Vzájemné interakce nervového, endokrinního a imunitního systému.

Řada mediátorů (informačních molekul) působí a je produkována ve více než jednom z těchto systémů.

Příkladem propojení všech 3 systémů je osa hypotalamus - hypofýza - nadledviny:

Stres aktivuje sekreci kortikoliberinu v hypotalamu

→ stimulace sekrece ACTH v adenohypofýze

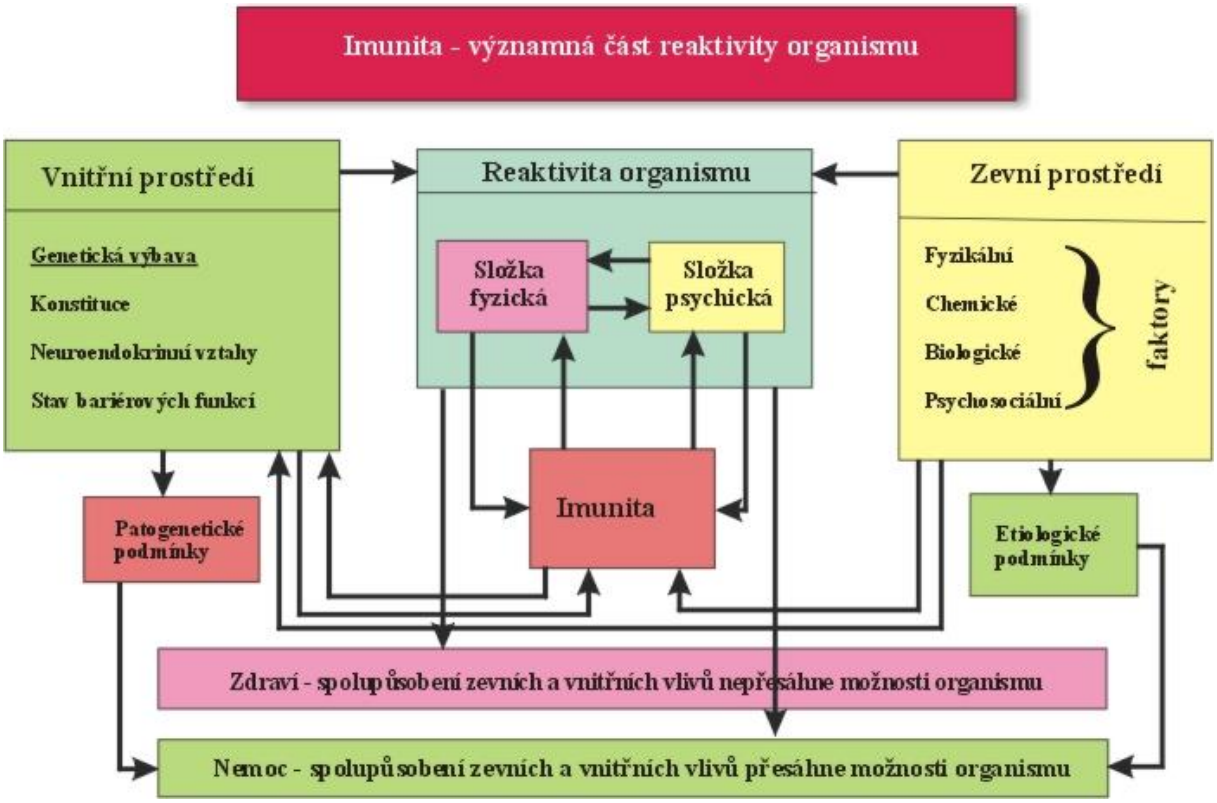
→ stimulace sekrece glukokortikoidů v kůře nadledvin

→ protizánětlivý a imunosupresivní účinek glukokortikoidů

Mezi centrálním nervovým systémem, endokrinním a imunitním systémem probíhá neustálá výměna informací. Jakékoliv poškození jedné ze složek tohoto systému vede k poruše rovnováhy a vzniku nemoci. Například poranění mozku vede k významnému poškození imunitního systému a ke snížení odolnosti organismu, výskytu infekčních a zánětlivých onemocnění až k celkové sepsi.

Imunita a patogeneze

Imunitní procesy se uplatňují v iniciaci různých patologických stavů. Reakce imunitního systému může zprostředkovávat i poškození tkáně, jako například likvidaci buněk napadených virem, které je jedním z mechanismů poškození organismu při virových chorobách.



A. INFORMAČNÍ A EFEKTOROVÉ MOLEKULY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Cytokiny

Cytokiny jsou tkáňové hormony, které jsou produkovány buňkami imunitního systému, glií a neurony. Zprostředkovávají a řídí imunitní reakce. Je to různorodá skupina proteinů, většinou glykoproteinů, jejichž vazba na receptory efektorových buněk vyvolá expresi genů a výsledný efekt (např. prozánětlivé nebo protizánětlivé působení). Jeden cytokin má více účinků, různé cytokiny můžou mít podobný efekt. Vybrané cytokiny a jejich možné účinky:

- IL-1, IL-6 (interleukin 1 a 6 jako prozánětlivé cytokiny, mají pozitivní vliv při hojení ran, stimulace hematopoézy)
- IL-4, IL-8, IL-10 (protizánětlivé cytokiny, imunosupresivní působení)
- IL-2, IL-12 (cytokiny stimulující NK-buňky)

- IL-5, IL-13 (alergické reakce, aktivace eozinofilů, vývoj astmatu)
- INF-α (interferon alfa, klíčová složka přirozené rezistence organismu proti virové infekci tj. antivirová aktivita, cytostatický účinek)
- INF-γ (interferon gama, zesiluje aktivitu makrofágů)
- TNF-α (faktor nádorové nekrózy alfa, prozánětlivý cytokin, zesiluje aktivaci T a B-buněk, endogenní pyrogen a aktivátor apoptózy)
- MIP-1 (mikrofágový zánětový protein)
- TGF-ß (transformující růstový faktor beta, podpora růstu imunitních buněk)
- GM-CSF (granulocytové a makrofágové kolonie stimulující faktor, hemopoetický faktor podporující diferenciaci buněk)

Plynné neuromediátory

Jsou nízkomolekulární chemické látky, které se vyskytují v imunitním i nervovém i cévním systému. V imunitním systému modulují zánětlivé reakce. Podílí se na mozkové regulaci stresu a nervové plasticitě, uplatňují se v nocicepci.

- NO- Oxid dusnatý
- CO- Oxid uhelnatý
- H_2S- Sirovodík

Adhezivní proteiny

Umožňují buněčné kontakty a cílený pohyb imunitních buněk v organismu. Řadíme k nim adheziny, které umožňují prostup leukocytů cévní stěnou do tkání, dále muciny, které při zánětu umožňují kontakt leukocytů s endotelem, selektiny a integriny. Vyskytují se například na povrchu antigen prezentujících buněk a zprostředkovávají kontakt s T-buňkami (adheziny ICAM-1, ICAM-3).

Antigeny a MHC systém

Antigeny jsou proteinové molekuly na povrchu všech buněk (s výjimkou spermií), které jsou schopné, ale nemusí, vyvolat imunitní odpověď. Vlastní antigeny neaktivují imunitní odpověď a jsou vázány jako součást hlavního histokompatibilního komplexu MHC I (major histocompatibility complex).

Nejvíce glykoproteinů MHC je na leukocytech, proto je u lidí MHC komplex také nazýván HLA komplex (human leukocyte antigen). MHC (HLA) systém je charakteristický pro daného jedince.

MHC třídy I jsou transmembránové molekuly glykoproteinů, které exprimují téměř všechny jaderné buňky. MHC I prezentují peptidy (komplex MHC I / vlastní antigen) tvořené vlastními buňkami cytotoxickým T-buňkám. Po napadení virovou infekcí vlastní buňky začnou tvořit proteinové produkty viru a napadené buňky tvoří komplex MHC I/virový antigen a aktivují tak cytotoxické T-buňky, čímž dochází k aktivaci apoptózy a odstranění buněk napadených viry. Stejný mechanismus se uplatňuje při rozpoznávání vlastních nádorových a poškozených buněk.

MHC třídy II jsou transmembránové glykoproteiny na povrchu imunitních buněk, a to antigen prezentujících buněk (makrofágy, dendritické buňky) a B-lymfocytů, které fagocytují cizorodé látky a jejich antigeny potom prezentují na svém povrchu tvorbou stabilních komplexů MHC II/cizí antigen. MHC II prezentují cizí antigeny pomocným T-buňkám, čímž aktivují zánětlivé a protilátkové imunitní odpovědi.

Pokud částice nemají antigenní povahu (např. nízkomolekulární jedy) imunita je nepostihne a imunitní reakce nevznikne.

Mezi onemocnění spjaté s častějším výskytem určité alely MHC genu a odpovídajícího glykoproteinu MHC patří například Bechtěrevova choroba (výskyt alely HLA-B27 u více než 95% nemocných), celiakie (výskyt alely HLA-DQ2 u 99% případů), narkolepsie (HLA-DQ6 u více než 95% případů) a další.

Protilátky

Protilátky jsou glykoproteiny, jejichž tvorba je indukována v B-lymfocytech jako reakce na antigen. Jejich funkcí je neutralizace a odstranění tohoto antigenu. Rozeznáváme různé třídy protilátek (imunoglobulinů), imunoglobuliny A, D, E, G a M (IgA, IgD, IgE, IgG a IgM). Jednotlivé protilátky se od sebe liší aminokyselinovou sekvencí ve vazebném místě pro antigen a díky této hypervariabilní oblasti se mohou vázat specificky k určitému antigenu. Jsou buď vázány v membránách B-lymfocytů a slouží jako receptor pro specifický

antigen, nebo jsou navázané na Fc-receptorech epiteliálních a placentárních buněk a zprostředkují aktivní transport IgA (epitel) nebo IgG (placenta), nebo se vyskytují volně v plazmě a ve slizničních sekretech.

Komplement

Jako komplement označujeme funkčně provázaný systém plazmatických proteinů. Jeho role v imunitním systému je v aktivaci klasické a alternativní cesty zahájení imunitní reakce. Klasická cesta začíná aktivací složky C1 vazbou na imunoglobulin v komplexu s antigenem. Alternativní cesta začíná aktivací složky C3 prostřednictvím lipopolysacharidů buněčných stěn bakterií (polysacharidů buněčných stěn hub) nebo prostřednictvím endotoxinů.

Komplement se uplatňuje jako prozánětový (složky C3a, C4a, C5a zvané anafylatoxiny). Anafylatoxiny způsobují degranulaci žírných buněk a uvolnění histaminu, který zvyšuje mikrovaskulární permeabilitu.

Složky komplementu C3b, C4b se vážou na molekuly protilátek nebo buněčný povrch, dochází k jejich opsonizaci a vážou se na komplementární receptory na fagocytujících buňkách a erytrocytech (mají transportní úlohu).

Terminální membránový komplex komplementu C5b-9 má cytolytickou aktivitu k obraně proti G-bakteriím. Při dysregulaci aktivace komplementu je cytolytická aktivita tohoto terminálního komplexu příčinou hemolýzy.

Defekty jednotlivých složek komplementu a jeho regulačních molekul se projevují celým spektrem nemocí. Ke snížené odolnosti proti infekci dochází při chybění složky C3 a opakovaná infekční onemocnění mají těžký průběh. Při chybění složek C6, C7, C8 vzniká diseminovaná infekce neisseriemi (bakterie Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis).

B. BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Makrofágy a monocyty

Tkáňové makrofágy jsou přítomny v různých tkáních a jsou schopné fagocytózy. Jsou to například osteoklasty v kosti, mikroglie v CNS nebo Kupfferovy buňky v játrech.

Jsou tvořeny z krevních monocytů, které po vstupu do tkáně zrají, zvětšují svůj objem a množství lysozómů (vakuoly s enzymy). Účastní se jak nespecifické, tak specifické imunitní reakce. Fagocytují cizorodé látky a podílí se na spuštění zánětu, zpracovávají cizorodé antigeny a vystavují je na svém povrchu, kde je rozpoznán imunokompetentním T-lymfocytem (specifickými T-cell receptory proti tomuto antigenu). Označují se také jako antigen prezentující buňky (APC).

Makrofágy mají ve své membráně molekuly MHC II, což umožňuje jejich reakci s T-lymfocyty. Aktivita makrofágů je zesilována cytokinem IFN-γ (interferon gama), produkovaným aktivovanými T-lymfocyty.

Makrofágy uvolňují do svého okolí proteolytické enzymy a některé cytotoxické látky. Jsou významné tím, že produkují cytokiny, které vyvolávají zánětovou reakci (IL-1, TNF-α). Lokální imunitní odpověď na vniknutí patogenu zahrnuje i tvorbu TNF-α v tomto místě, který má vliv na zvýšení propustnosti okolních vlásečnic a zvýšenou srážlivost krve. Dysregulace makrofágy produkovaného TNF-α se podílí na patogenezi řady chorob. Pokud se infekce rozšíří po celém oběhu (sepse), může vést masivní zvýšení hladin TNF-α až k septickému šoku a selhání orgánů.

Neutrofilní granulocyty (mikrofágy)

Zralé neutrofilní granulocyty kolují v krvi a v místě zánětu pronikají diapedézou cévní stěnou a putují tkání ve směru zánětu (tj. v místě, které je označené na endotelu adhezivními molekulami). Neutrofily rozpoznají antigen nespecificky, např. podle lipopolysacharidů (LPS) ve stěně bakterií a okamžitě fagocytují. Hynou během 4-6 dní. Při rozpadu velkého množství neutrofilů vzniká hnis (pyogenní infekce).

Antigen prezentující buňky (APC-buňky)

Jsou to regulační buňky imunitního systému schopné fagocytózy. Během infekce jsou mikrobiální povrchy podnětem pro jejich aktivaci. Například lipopolysacharidové mikrobiální struktury jsou rozpoznány a po vstupu do cytosolu antigen prezentující buňky jsou tyto antigeny zpracovány a rozloženy na bílkovinné fragmenty. Antigen potom prezentují na svém povrch v komplexu s MHC a zprostředkovávají imunitní odpověď. Dále modulují zánět regulačními faktory.

Patří mezi ně dendritické buňky, makrofágy, monocyty a další.

Dendritické buňky

Jsou nejdůležitější antigen prezentující buňky rozmístěné téměř ve všech tkáních organismu, kromě mozku, varlat a rohovky. Na rozdíl od ostatních buněk imunitního systému exprimují jak molekuly MHC I tak MHC II. Mohou navodit imunologickou toleranci (nezralé dendritické buňky) i imunitní reakci (zralé dendritické buňky). Představují spojující článek mezi rychlou nespecifickou a pomalu se rozvíjející antigenně specifickou částí imunitního systému. Významná je jejich interakce s dalšími buňkami imunitního systému, která umožňuje výrazně modulovat imunitní odpověď organismu.

Z jejich těla vystupují dlouhé membránové výběžky, které se podobají dendritům nervových buněk, umožňující kontakt s mnoha buňkami. Pohlcují odumřelé buňky vlastních tkání a v případě infekce antigeny, které prezentují na svém povrchu T-buňkám. Produkují cytokiny (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12). Stimulují nativní T-buňky i B-buňky, čímž je umožněn rozvoj účinné imunitní odpovědi.

Příkladem jsou Langerhansovy buňky v kůži, dendritické buňky ve sliznici dýchacího a trávicího traktu, dendritické buňky lymfatických uzlin, dendritické buňky ve slezině, thymu, v krvi a další.

T-lymfocyty

T-lymfocyty, jinak též T-buňky mají na svém povrchu specifické receptory (TCR, T cell receptor) jejichž prostřednictvím rozpoznávají komplex antigenu s MHC proteiny na povrchu antigen prezentujících buněk. Dále mají na svém povrchu ligandy, jimiž je umožněn kontakt s povrchy kostimulačních buněk prostřednictvím adhezivních molekul (např. ICAM-1, ICAM-3). Tím je umožněna

stimulace jejich proliferace, tvorba cytokinů a vazba specifických T-buněk na antigen.

Cytotoxické T-buňky a pomocné T-buňky svými receptory rozeznávají fragmenty antigenů v komplexu s MHC I a MHC II proteiny na APC buňkách. Pokud je antigen vystaven na MHC I proteinu, dochází k aktivaci cytotoxických T-buněk, které tyto, například virem napadené buňky, rozpoznají a zničí. Pokud je antigen předložen na MHC II proteinu, interaguje s pomocnými T-buňkami a má imunomodulační účinky. Produkují interferon gama (INF- γ).

Specifické T-buňky mohou rozpoznat antigen také v komplexu s MHC I proteiny na nezralých dendritických buňkách tímto kontaktem nejsou aktivovány, nebo se z nich vytvoří regulační T-buňky. Regulační T-buňky imunitní reakce vůči danému antigenu aktivně potlačují. Nezralé dendritické buňky se tak významně podílejí na zachování tolerance vůči vlastním tkáním.

B-lymfocyty

Nazýváme je též B-buňky. Naivní a paměťové B-buňky jsou aktivovány antigen prezentujícími buňkami buď přímo (pomocí IL-12), nebo nepřímo (regulací T-buněk) v sekundárních lymfatických orgánech a diferencují se v B-buňky produkující protilátky IgM. V membránách B-buněk jsou tyto imunoglobuliny vázané a tvoří specifické imunoreceptory, na které se vážou specifické antigeny. B-buňky se pak diferencují v plazmatické buňky produkující specifické protilátky, a to podle imunoglobulinů specificky reagujících B-buněk.

NK-buňky

NK-buňky (Natural Killer) jsou cytotoxické buňky nespecifické imunity. Patří mezi granulární lymfocyty. Rozeznávají patogeny, rozpoznávají buňky, které mají abnormálně nízké množství HLA I, což jsou především nádorové a virově infikované buňky. Mají cytotoxický efekt a produkují cytokiny, například IFN-γ, který zesiluje aktivitu makrofágů.

Jsou schopné interagovat s dendritickými buňkami a modulovat imunitní odpověď v místě zánětu a v mízních uzlinách. Jejich počet klesá při stresu a nadměrné zátěži (akutní nebo chronické), což negativně ovlivňuje zejména protivirovou imunitu organismu.

Žírné buňky

Žírné buňky jsou mastocyty či heparinocyty v pojivové tkáni nebo podél krevních kapilár. Cytoplazma heparinocytů obsahuje granula s heparinem a histaminem. Na povrchu buněk jsou receptory pro IgE, uplatňují se tedy v alergických reakcích a zánětlivých procesech. Jedná se o hlavní buňky hypersenzitivní reakce I. typu.

Kmenové buňky

Kmenové buňky jsou významné buňky imunitního systému. Patří sem mezenchymální kmenové buňky (MSC) a hematopoetické kmenové buňky. Tlumí přehnané imunitní reakce a obnovují poškozené tkáně. Mají též protizánětlivé účinky. Poškození kmenových buněk má za následek nedostatečnou hematopoézu a lymfopoézu. Dále může dojít tímto mechanismem k leukemickému zvratu příslušných buněk.

C. ORGÁNY IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní tkáně můžeme rozdělit do dvou základních typů, které jsou vzájemně propojeny krevními a lymfatickými cévami.

- PRIMÁRNÍ LYMFOIDNÍ ORGÁNY

Thymus

Thymus je tvořen z lymfatické tkáně a uplatňuje se při regulaci tvorby, diferenciaci a zrání T-lymfocytů. Dochází zde k pozitivní, ale i negativní selekci klonů T-buněk. Eliminovány jsou jednak defektní, jednak autoreaktivní klony T-buněk. Thymus je zcela klíčový orgán pro navození tolerance vůči tělu vlastním antigenům. Produkuje thymové hormony, jejichž prostřednictvím ovlivňuje ostatní orgány imunitního systému i neuroendokrinní systém.

Peyerovy pláty

Důležitá imunitně aktivní lymfatická tkáň, hlavní složka slizniční imunity v gastrointestinálním traktu zprostředkovávající transport antigenů k bazálnímu povrchu, kde se tyto antigeny mohou dostat do styku s dendritickými buňkami a makrofágy; následně dochází k tvorbě slizničního IgA.

Viry mohou využít buňky Peyerových plátů jako vstupní bránu do organismu k zahájení replikace. Například poliovirus (původce dětské mozkové obrny) se přednostně replikuje právě v tenkém střevě ve tkáni Peyerových plátů. Mezi další viry patří např. HIV-1, který způsobuje nejčastější typ HIV.

Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida jsou dva typy zánětlivých střevních onemocnění. Crohnova nemoc obvykle zahrnuje zánět ilea, zatímco ulcerózní kolitida postihuje preferenčně tlusté střevo. U nemocných s těmito chorobami se prokazují léze v oblasti Peyerových plátů, což svědčí pro jejich roli v patogenezi těchto stavů.

- PERIFERNÍ LYMFOIDNÍ ORGÁNY

Lymfatické uzliny jsou orgány v průběhu lymfatických cév, které slouží jako biologický filtr lymfy. Většinu buněk tvoří B a T-buňky.

Slezina je funkčně rozdělena podobně jako lymfatické uzliny na oblasti s B i T-buňkami. Její funkcí je filtrace a zpracování antigenů z krve, dochází zde k zániku erytrocytů.

Patologické procesy ve slezině (nebo splenektomie) mají za následek oslabení imunity; převládá lymfoidní složka orgánu nad krevními buňkami.

Lymfoidní tkáň sliznic, žlaz (mléčné, pohlavní)**, jater, kostní dřeně**

Patofyziologie **-** lymfadenomegalie, lymfomy

D. NESPECIFICKÁ IMUNITA

Zahrnuje různé typy fagocytů, komplement a NK-buňky a rozpoznává hlavní, charakteristické rysy antigenů. Hlavní efektorové mechanismy jsou fagocytóza a zánět.

Fagocytóza – zahrnuje několik provázaných fází:

- Migrace
- Adheze (po opsonizaci; opsoniny= složky komplementu nebo protilátky, které jsou rozpoznány jako cizí)
- Pohlcení (fagozóm)
- Destrukce (fagozóm se spojí s lysozómem ve fagolysozóm)

Zánět

Zánět je jedním z nejdůležitějších vrozených obranných mechanismů těla. Je nespecifickou reakcí vaskularizované tkáně. Patofyziologie zánětu bude prezentována jako samostatný výukový materiál.

E. SPECIFICKÁ IMUNITA

Tato část imunitního systému je založena na kooperaci B- a T-buněk (lymfocytů), kdy každý z obrovského počtu klonů těchto buněk je vybaven specifickými receptory, které se zaměřují na rozpoznávání detailních specifických struktur antigenu. Následná reakce je zaměřená jen vůči tomuto antigenu.

Dochází také k propojení s mechanismy nespecifické imunity. Poruchy koordinace jednotlivých složek imunitního systému vedou k selhávání obranyschopnosti jedince a k častějšímu výskytu zánětlivých komplikací.

F. NEDOSTATEČNÁ ČINNOST IMUNITNÍHO SYSTÉMU- IMUNODEFICIENCE

Primární imunodeficience (vrozená)

Obecně se projevují opakujícími se infekcemi v časném dětství, některé poruchy jsou neslučitelné se životem v normálním prostředí.

- **Poruchy B-buněk a poruchy tvorby protilátek**
  Dědičně podmíněný nedostatek nebo nadbytek protilátek IgG, porušená tvorba řetězců imunoglobulinů, nedostatek či defekt protilátek IgA, hypogamaglobulinémie s nadbytkem IgM i nedostatek imunoglobulinů všech tříd.
  Nedostatek protilátek IgA, které jsou hlavní třídou protilátek na slizničních površích, se projeví jako atopie, onemocnění respiračního, gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Snížená je také koncentrace IgA v krevní plazmě, mohou být přítomny i protilátky proti IgA. Transfuze krve s normální koncentrací imunoglobulinů u těchto defektů může vyvolat závažnou anafylaktickou reakci, proto se nedostatek protilátek u nich nedoplňuje.
  Příkladem vrozeného postižení B-buněk a následného dramatického nedostatku IgG je Brutonova agamaglobulinemie. Defekt genu pro enzym tyrozinkinázu je vázán na X-chromozóm a projevuje se pouze u mužů. Děti většinou už ve věku jednoho roku trpí častými hnisavými infekcemi, jako jsou záněty spojivek, středního ucha, bronchitidy a pneumonie i kožní infekce. Mohou se projevit parazitární infekce plic (Pneumocystis carinii) a časté střevní infekce (Giardia lamblia). Odolnost vůči virovým a houbovým onemocněním je normální. Mohou se přidružit také autoimunitní onemocnění, jako revmatoidní artritida a systémový lupus erythematosus.

- **Poruchy T-buněk, hypoplazie nebo chybění thymu**
  Di Georgův syndrom je příkladem defektu imunity, který vzniká již během embryonálního vývoje a je provázen dalšími vývojovými vadami, zvláště příštítných tělísek, vadami srdce a velkých cév. S věkem se zvyšuje množství funkčních T-buněk a imunita se zlepšuje.)

- **Těžká kombinovaná imunodeficience**
  Postižení vývoje T-buněk i B-buněk (může být sekundární), jehož důsledkem je náchylnost ke všem typům infekcí, bakteriálním i virovým, parazitárním a houbovým, onemocnění je smrtelné. Charakteristická je různá etiologie. Může být způsobeno defektem interleukinových receptorů (IL-2, IL-4). Jinou příčinou je porušení vývoje lymfocytů (T i B-

buněk) v kostní dřeni. Onemocnění je dědičné jak autosomálně recesivně, tak i vázané na X-chromozom. V terapii se jeví nadějně transplantace kostní dřeně.

- **Defekty komplementového systému**
  Tyto poruchy zvyšují náchylnost k infekcím nebo k orgánovému poškození; nejzávažnější poruchy vznikají při nedostatku složky C3.
- **Defekt fagocytů**, které mají jen omezenou schopnost likvidovat fagocytovaný materiál (chronická granulomatóza)
- **Poruchy adhezivity leukocytů** (poruchou adhezivních proteinů na všech druzích leukocytů, tj. lymfocytů, granulocytů, monocytů, NK-buněk)
- **Nedostatek NK-buněk**
- **Porucha granulocytů** (pokles schopnosti destruovat fagocytované mikroorganismy)

Sekundární imunodeficience (získaná)

Etiologie sekundárních poruch imunity je různorodá, někdy je zřejmá, jindy není úplně objasněná. Vyvíjí se jako důsledek poškození imunitních buněk a narušení imunitní reakce. Dochází k nerovnováze mezi imunitním systémem a systémem nervovým a endokrinním.

- **Mohou vznikat iatrogenně** (při léčbě cytostatiky, imunosupresivy nebo hormony)
- **Jako komplikace nemocí nebo úrazů** (těžké úrazy mozku, popáleniny)
- **Jako důsledek chronického nebo akutního stresu**
- **Jako následek virové infekce.** Specifickým případem je infekce virem HIV, vyvolávající AIDS - syndrom získané imunodeficience.

  AIDS-syndrom získané imunodeficience
  Pro patologii onemocnění způsobeného virem HIV je charakteristická infekce $CD4^+$T-buněk a jejich následný nedostatek. Napadení $CD4^+$T-lymfocytů vede k poruše regulace imunitních reakcí a zvyšuje se také náchylnost k novým infekcím. Nepřiměřené reakce imunitního systému mohou vyústit až do generalizované lymfadenopatie. Vlastní imunitní

reakce na napadení virem HIV je malá, neboť buňky, které ji mají regulovat, jsou samy napadeny. Rozlišujeme tři stádia nemoci.

- Počáteční HIV infekce
- Klinicky latentní stádium
- Klinicky manifestní stádium-AIDS

V průběhu nemoci dochází k napadení i dalších buněk imunitního systému (monocytů, makrofágů, dendritických buněk) a ty se stávají tzv. rezervoárem infekce. Šířením infekce virem HIV se ocitá imunitní odpověď v bludném kruhu, neboť aktivací infikovaných T-buněk dochází nejen k aktivaci imunitních dějů, ale také ke zvýšení přepisu genu HIV. V důsledku velké imunologické zátěže, též vlivem přidružených infekcí, dochází k imunologickému rozvratu a smrti. Lidé s imunodeficiencí trpí například bakteriální tuberkulózou, virovou hepatitidou, kandidózou, lymfomy aj. Napaden je také nervový systém, dochází k poruchám míchy, mozku i periferních nervů. Podkladem je infekce makrofágů nervového systému.

G. NADMĚRNÁ ČINNOST IMUNITNÍHO SYSTÉMU – HYPERREAKTIVITA, ALERGIE

Neadekvátně zvýšená reakce na zevní antigen, který u jiného jedince reakci nevyvolá.

Alergická reakce 1. typu

Antigen, v tomto případě alergen, vyvolá okamžité zvýšení produkce imunoglobulinů E (IgE), které se váží na IgE receptory žírných buněk. K efektu dochází za několik minut. Při opakovaném setkání s alergenem dojde k jeho vazbě na IgE a degranulaci žírných buněk. Alergická reakce je kaskádou dějů řízených cytokiny (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13), zahrnujících uvolnění heparinu a histaminu, aktivaci komplementu, aktivaci zánětlivé reakce (prostaglandiny, bradykinin), aktivace a degranulace destiček a další uvolnění histaminu a heparinu a vazoaktivních peptidů. Reakce 1. typu (časný, atopický, anafylaktický typ) se vyvíjí u pacientů s dědičně podmíněnou změnou HLA II systému. Projevuje se jako atopická rýma,

astma, atopický ekzém, nebo jako anafylaktická reakce až anafylaktický šok.
Anafylaktická reakce je život ohrožující stav, při němž dochází k rychlé vazodilataci, zvýšení permeability kapilár, otoku tkání, bronchokonstrikci, poruchám kardiovaskulárního systému a funkcí trávicího traktu.
Alergenem jsou různé potraviny, potravinová aditiva, toxiny (hmyzí bodnutí), léky (antibiotika, kontrastní látky).

Alergická reakce 2. typu
Cytotoxický typ alergické reakce, při níž dochází k rychlé reakci protilátek IgM a IgG proti vlastním antigenům na povrchu buněk (během několika minut či hodin). Cizorodé látky navázané na buněčné membrány jsou detekovány imunitním systémem, na antigeny se vážou protilátky a aktivují se cytotoxické mechanismy. Buňky s antigenem jsou zničeny cytotoxickými T-buňkami a poškozují tak různé tkáně a orgány. Příkladem je inkompatibilita v AB0 systému a hemolytická nemoc novorozenců.
Alergeny mohou být také tzv. hapteny, malé molekuly, které samy nejsou imunogenní, ale pokud se navážou na proteinové struktury, vyvolávají imunitní odpověď. Hapteny mohou být např. lékové, nebo herbicidy, insekticidy, složky kosmetických produktů apod. Tímto mechanismem může vazba některých léků vyvolat například hemolytickou anemii.

Alergická reakce 3. typu
Pro tento typ alergické reakce je typická tvorba imunokomplexů, které jsou tvořeny antigenem (virový, bakteriální, parazitární nebo endogenní) a protilátkou IgG nebo IgM, na které se váže komplement, volně procházejí endotelem a způsobují zánět. Zvýšené množství komplexů stimulují neutrofily a makrofágy, což poškozuje tkáně.
Příkladem je systémový lupus erythematodes či revmatoidní artritida.

Alergická reakce 4. typu
Čtvrtý typ alergické reakce je označován jako buněčný typ. Je zprostředkována přímo imunitními buňkami. Antigen prezentující buňky aktivují pomocné T-buňky, produkující cytokiny, které aktivují cytotoxické

T-buňky, monocyty a makrofágy, jež přímo poškozují tkáň. Reakce se účastní TNF-α, INF-γ a NK-buňky stimulující cytokin IL-2.
Projevem jsou granulomy ve tkáních a na kůži, ekzém, kontaktní dermatitidy. Tato alergická reakce je podkladem jak autoimunitních, tak některých infekčních onemocnění (tuberkulóza, lepra, toxoplazmóza).

Alergická reakce 5. typu

je zprostředkována protilátkami IgG proti receptorům, odpověď se rozvíjí nejpomaleji, týdny až měsíce. Jako příklad jmenujme Graves-Basedowovu chorobu, při níž vazba protilátek na receptory pro tyreotropní hormon (TSH) zvyšuje produkci hormonů štítné žlázy. Jiný příklad je myasthenia gravis, při níž acetylcholinpozitivní ektopické svalové buňky v thymu tvoří protilátky, jež se vážou na postsynaptické receptory pro acetylcholin, destruují je a vyvolávají různou úroveň postižení nervosvalového přenosu. V případě myasthenické krize může dojít až k respiračnímu selhání v důsledku atonie dýchacích svalů.

Specifická alergenová imunoterapie (AIT)
Jednou z možností léčby alergií je kontaktem s alergeny zvýšit produkci imunosupresivních cytokinů. Aktivují se dendritické buňky a regulační T-buňky, které produkují například IL-10. Produkce tohoto interleukinu potlačuje alergen specifickou imunitní reakci.

H. ČINNOST IMUNITNÍHO SYSTÉMU NAMÍŘENÁ PROTI VLASTNÍM ANTIGENŮM – AUTOIMUNITA

Imunologická tolerance je eliminace klonů T-lymfocytů namířených proti vlastním antigenům (negativní selekce) během jejich vývoje v thymu. Specifické T-buňky rozpoznávají antigen v komplexu s MHC I proteiny na nezralých dendritických buňkách a tímto kontaktem nejsou aktivovány, nebo se z nich vytvoří regulační T-buňky, které reakce vůči danému antigenu aktivně potlačují. Nezralé dendritické buňky se tak významně podílejí na zachování tolerance vůči vlastním tkáním.

Dendritické buňky transportují antigen (vlastní i cizí) z periferie do thymu, kde pod jejich vlivem dochází k pozitivní selekci regulačních T-buněk z naivních prekurzorů. Tyto tolerogenní dendritické buňky umožňují také indukci regulačních T-buněk v periferních lymfoidních tkáních.

Antigen prezentující buňky mají schopnost regulovat T-buňkám přísun dvou důležitých aminokyselin, cysteinu a tryptofanu. T-buňky si cystein neumějí vyrobit a jsou závislé na jeho dodání z okolního prostředí. Makrofágy a dendritické buňky cystein produkují a ovlivňují tak aktivaci T-buněk. Toho je využito v léčbě některých autoimunitních onemocnění. Podáním léků, které blokují tvorbu cysteinu v antigen prezentujících buňkách, se nepřímo blokuje aktivace autoreaktivních T-buněk. Za určitých podmínek, například v těhotenství, je snížením dostupnosti tryptofanu (dochází k jeho enzymatické degradaci) opět tlumena aktivita T-buněk, čímž je umožněna imunologická tolerance plodu v těle matky.

Sekvestrace antigenů - autoantigeny jsou odděleny od autoreaktivních T-lymfocytů prostřednictvím funkčně-anatomických bariér (hematoencefalická bariéra, mikroprostředí mužských pohlavních žláz, antigeny v oční čočce, štítná žláza) a nebyla u nich navozena imunologická tolerance. Antigeny jsou v tzv. imunologicky privilegovaných místech. Pokud dojde k poranění, k odhalení tohoto antigenu, imunita se projeví, neboť klon T-lymfocytů proti nim přetrvává (sympatická oftalmie- při poranění oka se imunita projeví a imunitní reakce může poškodit i druhé oko).

Některé virové nebo bakteriální infekce vyvolávají reakci nejen proti cizorodým antigenům, ale i proti vlastním. Příkladem je antigen-M bakterie Streptococcus pyogenes, který může vyvolat reakci proti vlastním bílkovinám (myozin, tropomyozin, laminin, keratin) a rozvíjí se revmatická horečka (zánětlivé onemocnění srdce, ledvin a kloubů).

Autoimunitně podmíněný je i vznik autoprotilátek proti β-buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu. Jejich zničení vede k deficitu inzulinu až k úplnému nedostatku a vzniká diabetes mellitus 1. typu. Jelikož má pankreas velkou sekreční rezervu, k manifestaci diabetu dochází až při destrukci zhruba 90 % všech β-buněk. Typická je hyperglykémie a sklon ke ketoacidóze. Charakteristický je vznik v dětství, ale tzv. LADA varianta DM 1. typu (latent

autoimune diabetes of adults) se manifestuje v kterémkoliv věku a obvykle progreduje pozvolna. Nemocní jsou plně závislí na substituci inzulinem. Pro rozvoj DM 1. typu je vždy nutná genetická predispozice na úrovni HLA systému (endogenní faktory). Spouštěcím mechanismem jsou pravděpodobně exogenní faktory, např. virové infekce. Manifestaci mohou usnadnit větší fyzická, případně psychická zátěž, či trauma.

I. TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA

Transplantační imunologie se zabývá interakcemi mezi příjemcem a transplantovaným orgánem, tkání, nebo buňkami dárce.

Výsledek transplantace, rejekce, či tolerance, záleží na zralosti antigen prezentujících buněk. Zamezení rejekce štěpu v transplantologii se může dosáhnout potlačením příjemcova imunitního systému (imunosupresí), snížením imunogenicity transplantátu, nebo kombinací obou přístupů.
K indukci rejekce a začátku cytotoxické reakce musí APC buňky prezentovat exogenní antigen v komplexu s molekulami MHC I (zkřížená prezentace). Buňka, která má na svém povrchu komplex antigen-glykoproteiny MHC I, je pohlcena APC buňkou, která zkříženě (cross) aktivuje cytotoxické T-buňky. Takto mohou zkříženě prezentovat jak tak antigeny cizích buněk, tak vlastní antigeny.

Imunitní systém obecně toleruje vlastní MHC I v komplexu s peptidy, zatímco proti cizím MHC I vzniká imunitní reakce. Pro transplantace se hledají dárci podle vysoké shody alel v genu pro MHC. Vysoký polymorfismus MHC I je příčinou obtížného hledání dárce i mezi příbuznými.

Léčba rejekce štěpu v transplantologii jde nyní cestou buněčné manipulace a s cílem vytvořit toleranci ke štěpu. Například vpravení potřebného genu pro IL-10 pomocí adenovirových vektorů k navození inhibice proliferace T-buněk.