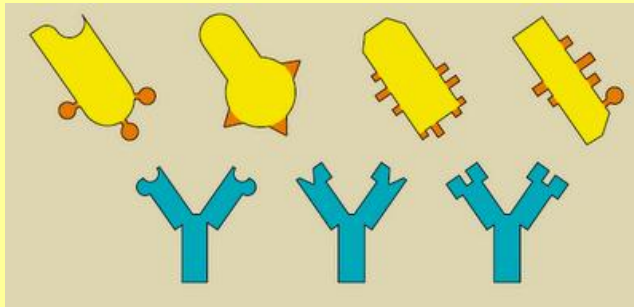




Imunitní systém **MEDIÁTORY** **AUTOIMUNITA**



Mgr. Marie Vilánková

Imunitní systém – shrnutí základních informací

- **Sít' specializovaných buněk, molekul a jejich vzájemných interakcí (u dospělého člověka hmotnost ca. 1000 g).**
- Je difúzní – rozptýlený v celém organismu.
- Udržuje jednotu vnitřního prostředí proti působení vnějších faktorů, jako jsou mikroby, viry, plísně, chemické látky, nepříznivé fyzikální a psychosociální vlivy.

Základní vlastnosti imunitního systému

- 1. Schopnost rozpoznat** vlastní, cizí a odcizené molekuly (antigeny):
 - a) obrana před patogenními mikroby a parazity
 - b) obrana před vlastními pozměněnými buňkami (odcizenými, tj. nádorovými, změněnými virem)
- 2. Paměť** – pohotová reakce na již známý antigen
- 3. Specifičnost** – schopnost zacílit jen na určitou část určitého antigenu
- 4. Rozmanitost reakcí** – schopnost reagovat na obrovské množství druhů antigenů



Obranná reakce

1. Imunitní buňky a molekuly neustále hlídají.
2. **Jakmile kontaktují molekulu (ať volnou nebo vázanou na buňku), rozlišují, zda je vlastní, cizí nebo odcizená.**
3. Vlastní molekuly/buňky jsou tolerovány, na cizí a odcizené imunitní systém zaútočí.

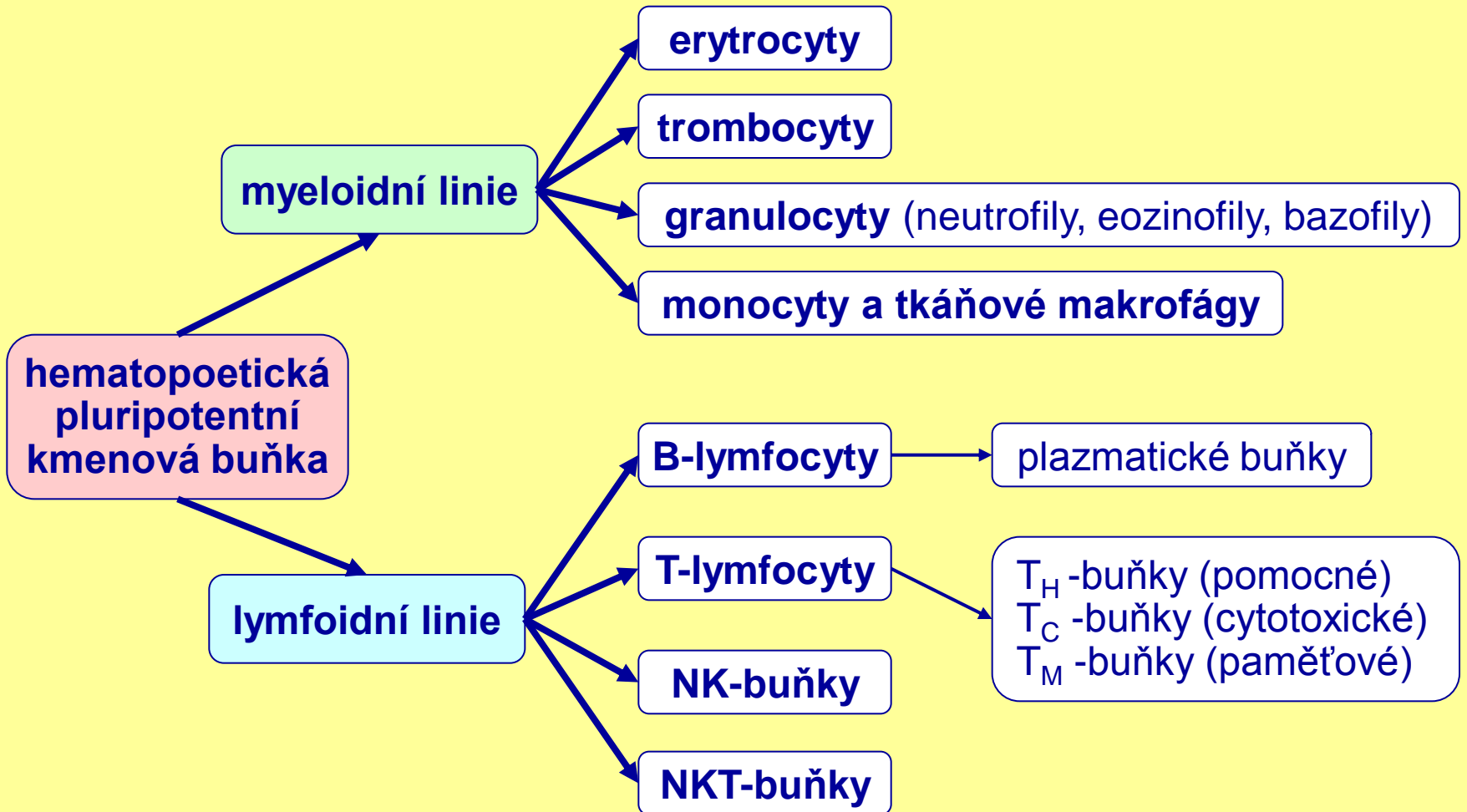
Typy rozpoznávaných molekul:

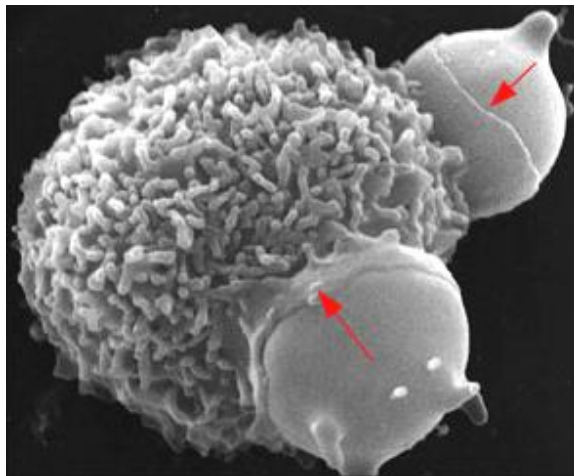
antigeny = jakékoliv rozpoznané molekuly;

autoantigeny = vlastní antigeny, které mohou navodit imunitní reakci, která se označuje jako autoimunitní nebo autoagresivní reakce;

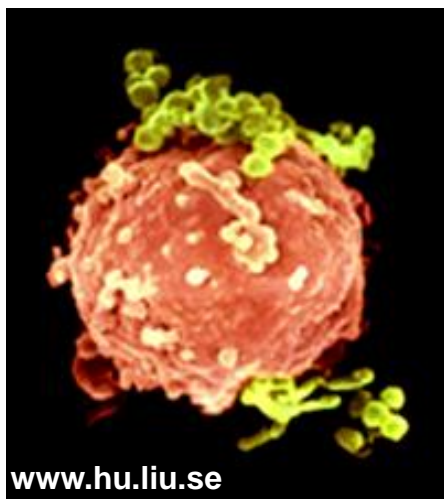
alergeny = antigeny, na něž organismus reaguje nadměrně přecitlivělou reakcí.

Buňky imunitního systému



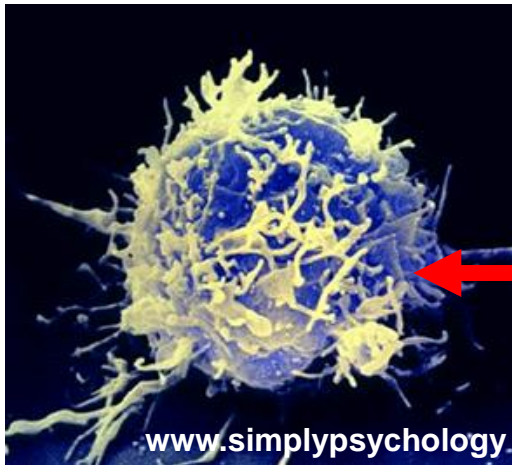


Makrofág pohlcující
červené krvinky



Bakterie navazující se na
receptory B-lymfocyту

- **Neutrofilly, eozinofily, makrofágy a monocyty** mají vysokou schopnost fagocytózy (= **profesionální fagocyty**).
- Mezi granulocyty se někdy řadí i **žírné buňky** (mastocyty).
- **B-lymfocyty** se po kontaktu s antigenem mění na **plazmatické buňky** produkující **protilátky** (= humorální typ imunity).



- **T-lymfocyty** jsou základní buňky specifické imunity. Některé přímo **usmrcují cílové buňky**, jiné uvolňují různé mediátory a **regulují průběh** imunitní reakce.



NK-buňka (menší)
útočící na nádorovou
buňku

- **NK-buňky** (natural killers) usmrcují vlastní nádorové nebo virem pozměněné buňky. Základní buňky protinádorové obrany.
- **NKT-buňky** jsou málo početné; mají některé vlastnosti NK-buněk i T-lymfocytů; nacházejí se v lymfatických orgánech.

Pomocníci imunitního systému (produkují cytokiny a jiné mediátory, umožňují vycestování leukocytů z cévního řečiště atd.):

- erytrocyty (červené krvinky)
- trombocyty (krevní destičky)
- endotelové, epitelové a jiné buňky

Skupiny imunitních buněk podle specializace

Buňky prezentující antigen (APC) upravují antigen do takové podoby, aby ho T-lymfocyty mohly rozpoznat; patří k nim makrofágy, monocyty, Langerhansovy buňky kůže, buňky cévní výstelky a střevního epitelu a řada dalších.

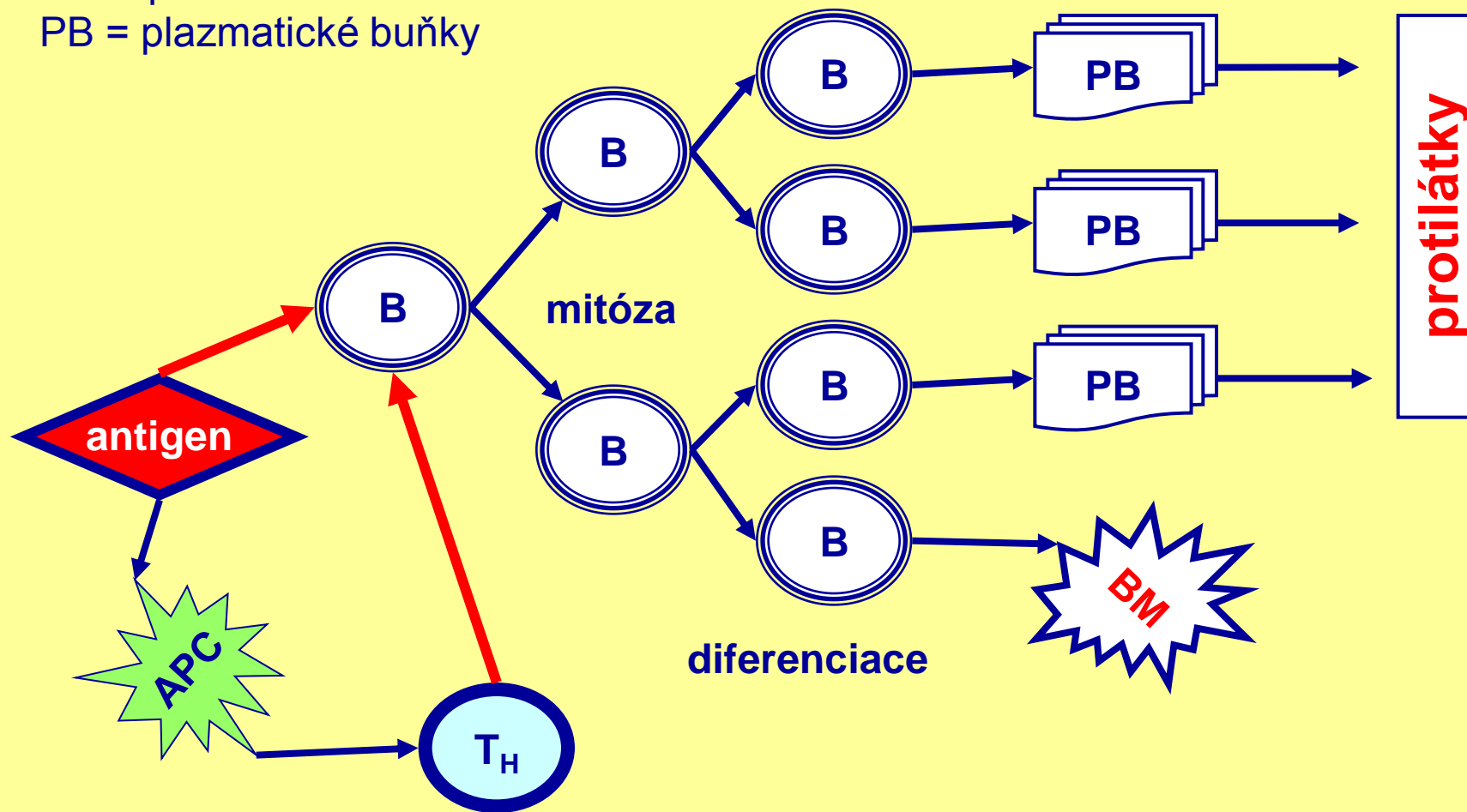
K-buňky (killer cells) mohou usmrtit cílovou buňku, ale musí na ni být navedeny protilátkou; patří k nim opět makrofágy, neutrofily, eozinofily, NK-buňky.



APC = buňka prezentující antigen

BM = paměťová B-buňka

PB = plazmatické buňky



Aktivace B-lymfocytu specifickým antigenem

(zdroj: M. Ferenčík et al: Imunitní systém)

Tkáně imunitního systému

Imunitní buňky fungují buď jednotlivě v krevním a lymfatickém oběhu, nebo jsou organizovány do shluků lymfoidních tkání.

- **Primární (ústřední) lymfoidní orgány** = brzlík a kostní dřeň; „univerzity“ imunitního systému, kde se školí T- a B-lymfocyty. Krevním oběhem pak odcházejí do dalších lymfatických orgánů.
- **Sekundární (periferní) lymfoidní orgány** = lymfatické uzliny a slezina.
- **Neopouzdržené shluky lymfoidní tkáně** = spojené se sliznicemi – Peyerovy plaky ve střevě, Waldeyerův okruh („mandle“), lymfoidní tkáň v průduškách ad.

Molekuly imunitního systému

PROTILÁTKY
(ochrana před opakovaným onemocněním)

CYTOKINY
(směr, rozsah a délka trvání imunitní reakce)

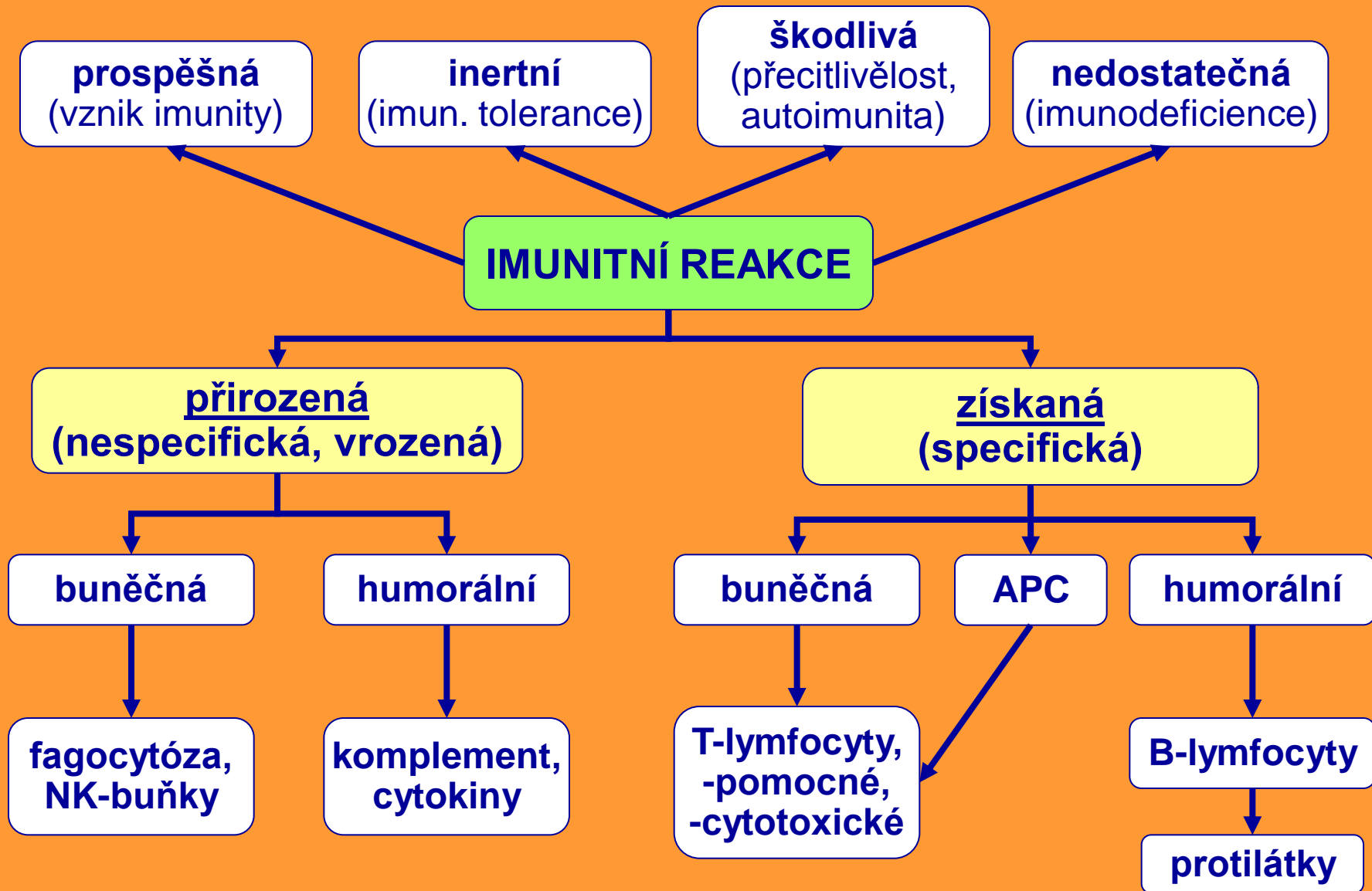
IMUNOHORMONY
(přenos signálů mezi IS a ostatními orgány)

KOMPLEMENTOVÝ SYSTÉM
(doplnění schopnosti protilátky lyzovat bakterie)

HLA-ANTIGENY
(rozpoznání antigenu, rozlišení *vlastní* – *cizí*)

RECEPTORY

Přehled imunitních reakcí



Organismus = soubor buněk

- Buňky jsou samostatné jednotky, které spolu komunikují.
- Analogii lze nalézt v lidské společnosti:

**Buňka je jako člověk,
soubor buněk je jako organizovaná skupina lidí.**



Mediátory a buněčná komunikace

Buněčná komunikace probíhá pomocí mediátorů.

- Mediátory – chemické látky v organismu, které umožňují přenos vzruchu (informace).
- Cytokiny – látky regulující imunitní děje a zajišťující homeostázu organismu.
- Patří mezi ně: růstové faktory, interleukiny, lymfokiny, monokiny, chemokiny, interferony, kolonie stimulující faktory.
- Produkují je leukocyty a další buňky.

Mediátory působí na cílové buňky cestou specifických receptorů.

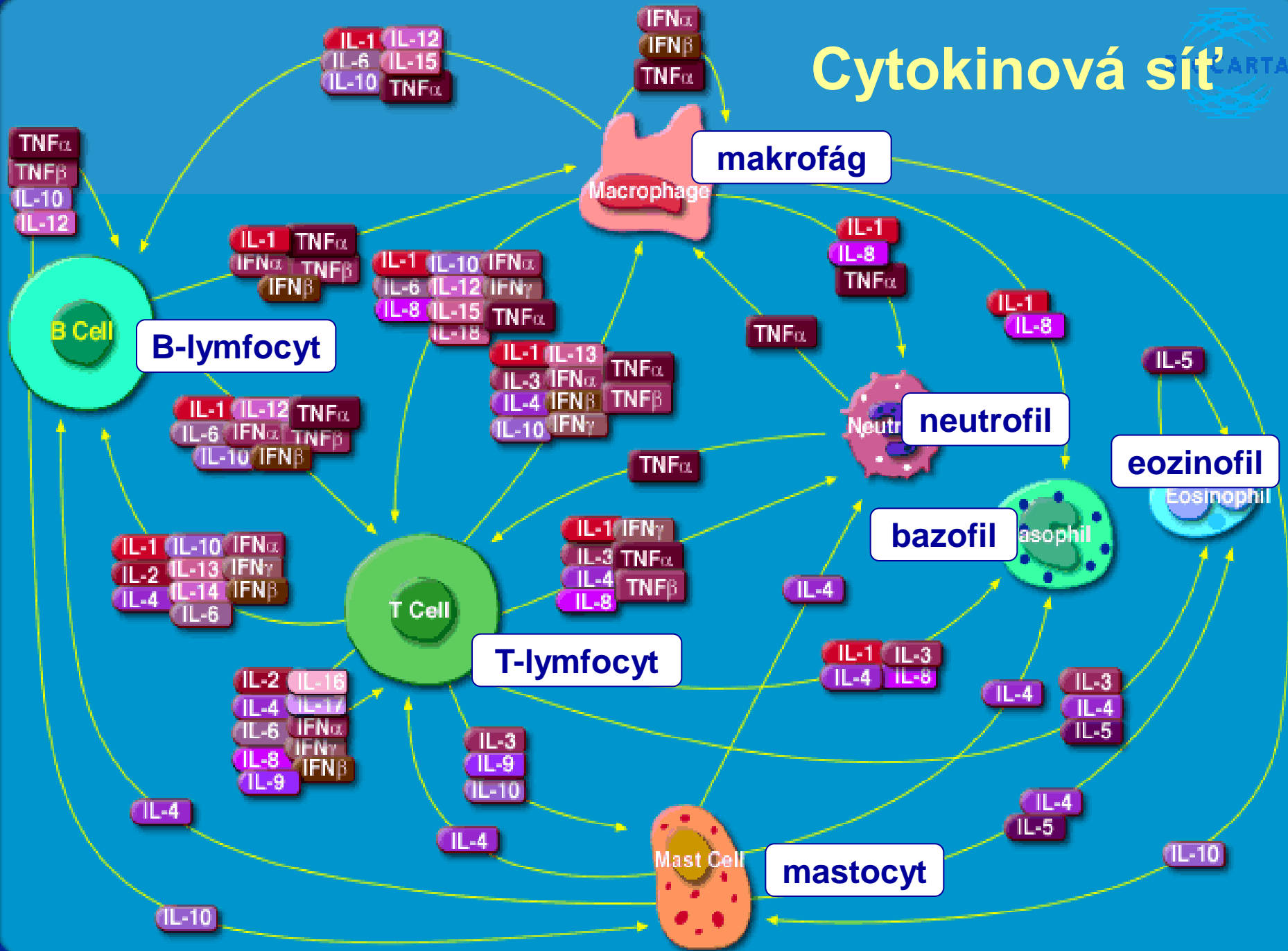


Účinek mediátorů

- Mediátory mají rozmanité účinky – jsou **pleitropní**.
- Jsou nahraditelné – **redundantní**.
- Mohou působit různě za různých situací – některé mohou být podle okolností zánětlivé i protizánětlivé.
- Účinkují v extrémně nízkých koncentracích.

Mediátory tvoří tzv. cytokinovou síť.

Cytokinová síť



Označování mediátorů není jednotné.

Byly objevovány postupně v posledních letech a stále ještě nejsou vysvětleny všechny otázky.

- **Neuroimunitní osa – dvoucestný způsob komunikace mezi IS a NS pomocí mediátorů.**
- **Stres a emoce aktivují imunitní systém.**
- **Zánětlivé mediátory ovlivňují poznávací funkce, celkové rozpoložení a stav organismu.**

Funkční klasifikace mediátorů

- prozánětlivé cytokiny: IL-1, 8, 6, 12, TNF
- protizánětlivé: IL-4, IL-10, TGF β
- růstové faktory hemopoetických buněk: IL-2, 3, 4, 5, 6, CSF
- cytokiny regulující humorální imunitu (Th 2): IL-4, 5, 6, 9, 10,
- cytokiny regulující buněčnou imunitu (Th1): IL-2, 12, INF γ ,
- antivirově působící: interferony

Zánět

Nejstarší obranný mechanismus (mechanické nebo biologické faktory):

- likvidace, zředění a odstranění škodliviny z poškozené tkáně,
- ohraničení ložiska.

Projevy zánětu:

- **lokální zánět: zčervenání, otok, bolest.**
- **systemový zánět: horečka**

Zánět obranný x poškozující
Zánět akutní x chronický

- **Fyziologický zánět**: odstranění škodliviny, reparace tkáně.
- **Patologický zánět**: nadměrné tkáňové poškození s přechodem do chronicity, s imunoregulační poruchou a rozvojem imunopatologického (např. autoimunitního) procesu.

**Nejvážnější hrozbu představuje
generalizace zánětlivých dějů
s rozvojem šoku a multiorgánovým selháním.**

Mediátory zánětu

- Exogenní – mikrobiologické a jiné toxiny.
- Endogenní – z imunitního a nervového systému.
- Cytokiny – stimulace CRP (proteiny akutní fáze), transportních proteinů a inhibitorů proteáz:
 - působí na kostní dřeň (tvorba a vyplavování leukocytů).

Autoimunita

- **Velký problém současnosti!**
- Oficiální údaje:
autoimunitní choroby 5-7 %, ve skutečnosti mnohem více.
- Problém u těhotných žen – přenos protilátek na plod – autoimunitní svalová slabost – problémy s dýcháním.

Autoimunitní nemoci postihují především ženy v reprodukčním věku.

Co je autoimunita?

1. Napadení vlastních buněk a tkání.
2. Také příliš usilovná odpověď imunitního systému může vyústit do autoimunity.
3. Důsledek porušené funkce imunitního systému: organismus nedokáže rozlišit vlastní a cizí.
4. Imunitní systém reaguje příliš usilovně a překotně.

Tělo ale potřebuje odstraňovat i vlastní buňky: staré, poškozené a nádorové

Rozlišujme!

- **Autoreaktivita** – schopnost rozpoznat struktury vlastního těla a vytvářet protilátky; fyziologická součást imunity.
- **Autoagresivita** – poškozující zánět vyvolaný autoimunitou; imunopatologický stav.

Imunologická tolerance vzniká už v embryonálním vývoji



Centrální tolerance probíhá v thymu (brzlíku) a v kostní dřeni.

- Část autoreaktivních klonů lymfocytů se odstraní, druhá zůstane v pohotovosti.
- Pozitivní selekce: zničení lymfocytů, které nereagují, a zachování těch s nízkou afinitou.
- Negativní selekce: zničení T-lymfocytů, které na vlastní buňky reagují se silnou afinitou.

Periferní tolerance

- Setkání lymfocytů s antigenem (autoantigenem) k zahájení imunitní reakce nestačí!
- Musí ještě přijít další signály – koreceptory a některé cytokiny.

Selhání periferní tolerance je příčinou vzniku autoimunity.

- Probíhá ve tkáních a uzlinách.

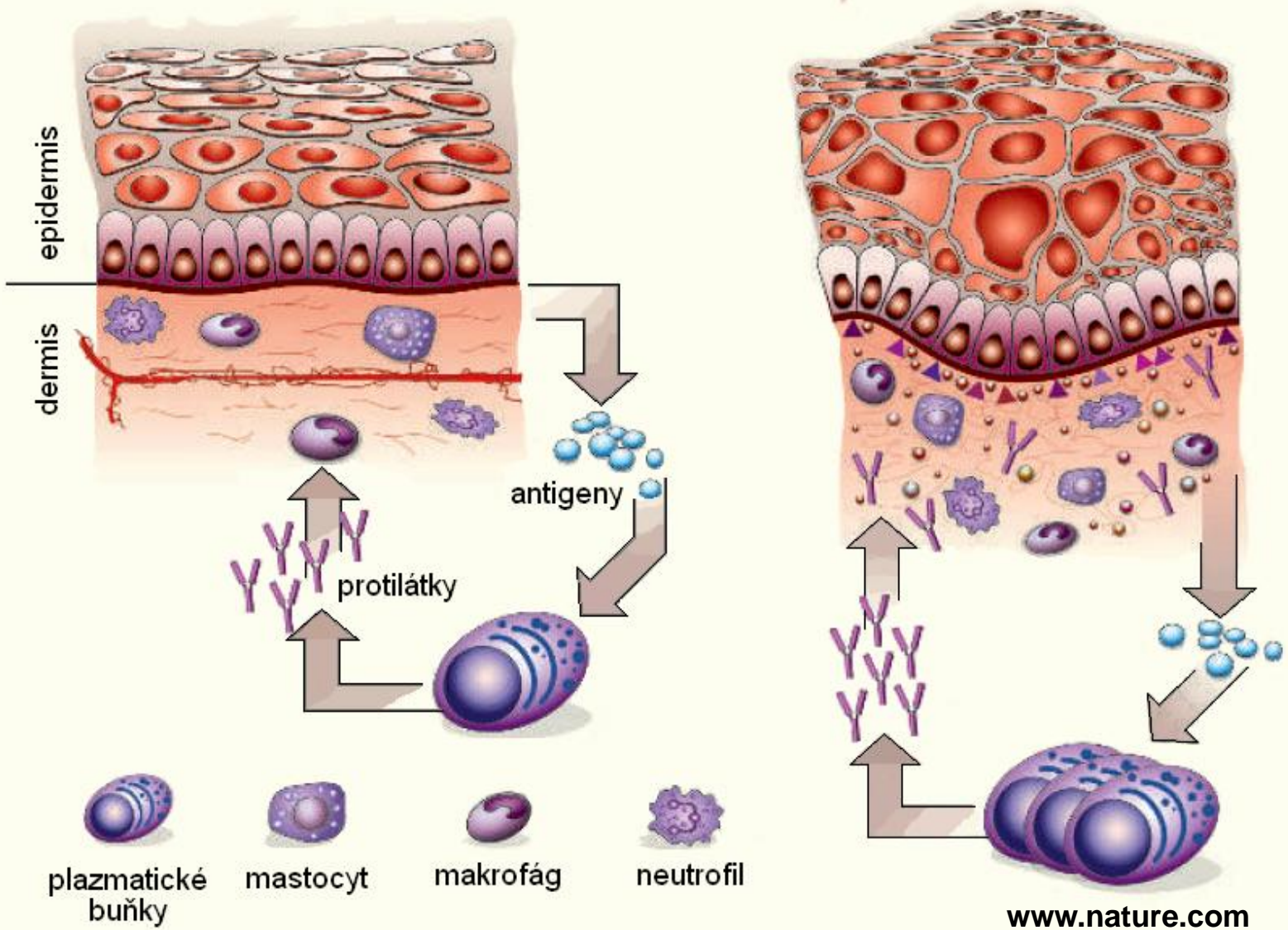
Autoimunitní choroby – zánětlivé

- Buňky a protilátky, které poškozují vlastní tkáně a buňky, vyvolají zánět.
- V místě zánětu se uvolňují mediátory, které přitahují další bílé krvinky.



počátek zánětu

progrese zánětu



Léčba zánětu a imunosuprese:

- nesteroidní protizánětlivé látky (tlumí sice zánět, ale poškozují žaludek a střeva)
- kortikosteroidy (potlačují tvorbu imunitních buněk a mediátorů)

Farmakologické firmy prezentují novou převratnou léčbu – látky blokující určité cytokiny.



Dva typy autoimunity

1. Poškození protilátkami

- Idiopatická trombocytopenie (krátká životnost krevních destiček): B lymfocyty – protilátky – slezina – pohřebiště krevních destiček.
Pomoc: filtrace krve – odstranění protilátek.

2. Poškození buňkami

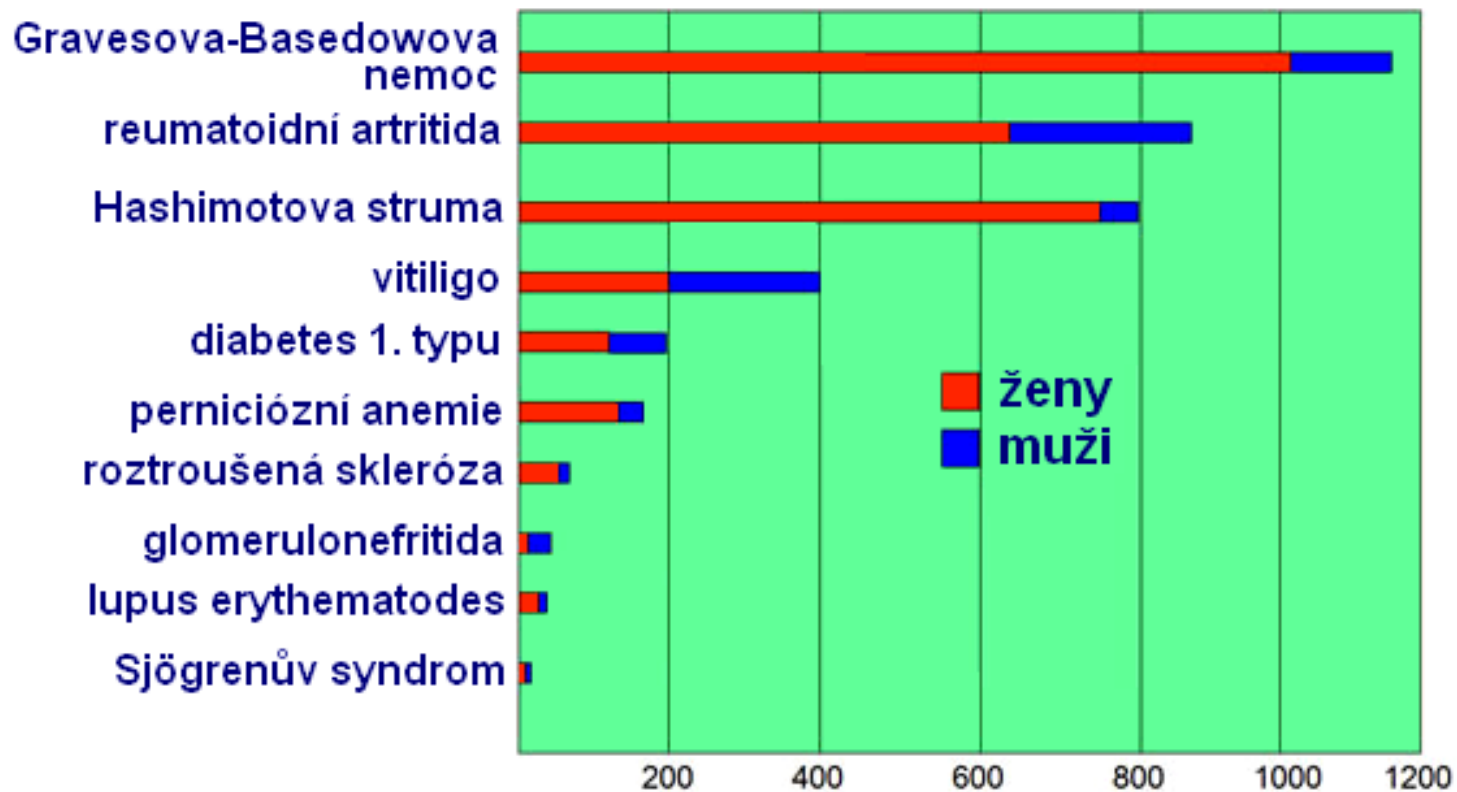
- Diabetes 1. typu – viditelné při biopsii
- Revmatoidní artritida 2 % lymfocyty T
- Poškozující zánět

Výskyt autoimunitních chorob v populaci



• Revmatoidní artritida	1:100
• Hashimotova thyreoiditida	2:100
• Diabetes 1. Typu	5:1000
• Celiakie	1:200
• Sjogrenův syndrom	1:500
• Roztroušená skleróza	1:1000
• Systémový lupus	1:4000
• Sarkoidóza	1:10 000
• Střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)	5:100000

Nově jsou mezi autoimunitní poruchy zařazovány schizofrenie, autismus a některé druhy epilepsií



Autoimunitní choroby - USA 1996
výskyt na 100 tis. obyvatel



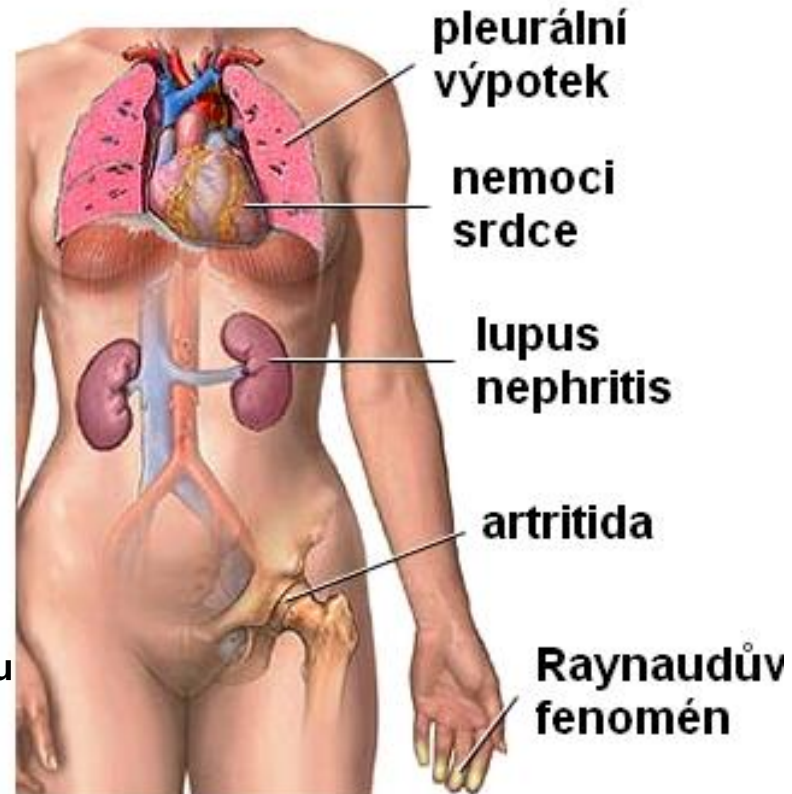
Klasické autoimunitní choroby **systemové**

- **Systemový lupus erythematoses**
multiorgánové onemocnění pojivové tkáně

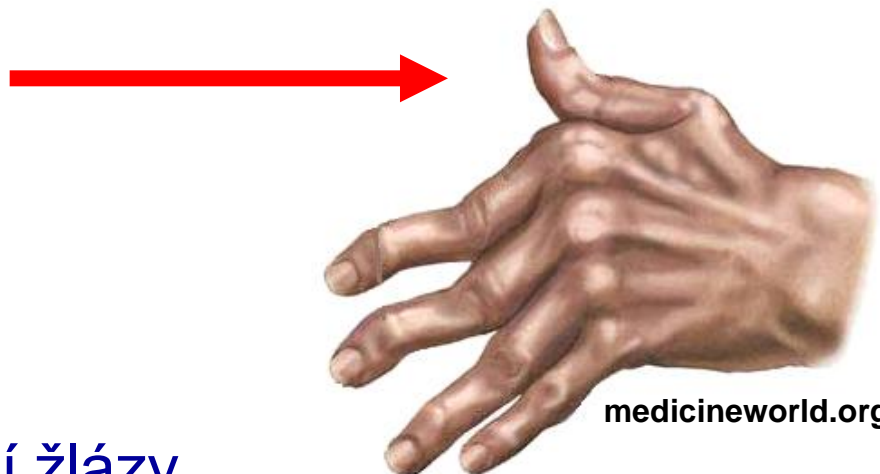
motýlovitý výsev
vyrážky



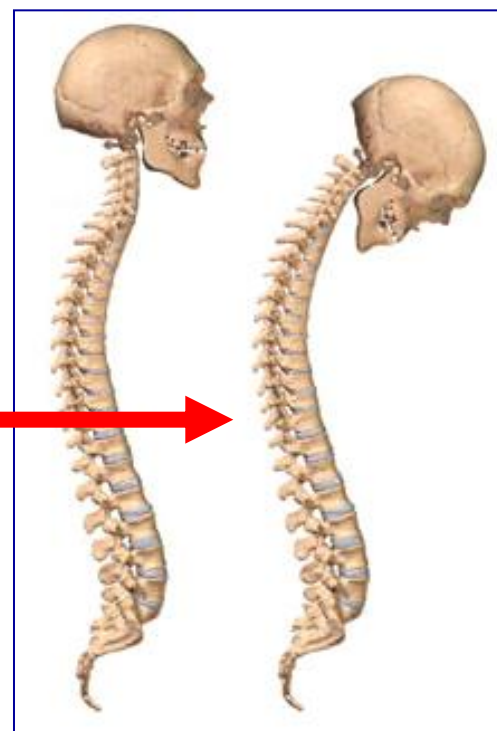
www.bio.davidson.edu



- **Revmatoidní artritida**
klouby
- **Dermatopolymyozitida**
svalová slabost
- **Sjögrenova choroba**
suchý syndrom (nefungují žlázy
s vnější sekrecí)
- **Systemová sklerodermie**
tuhnutí kůže a orgánů
- **Antifosfolipidový syndrom**
trombóza, infarkt, potraty
a neplodnost
- **Bechtěrevova choroba**
záněty kloubů



medicineworld.org



© Joalis s.r.o.
Všechna práva vyhrazena

Klasické autoimunitní choroby orgánově specifické

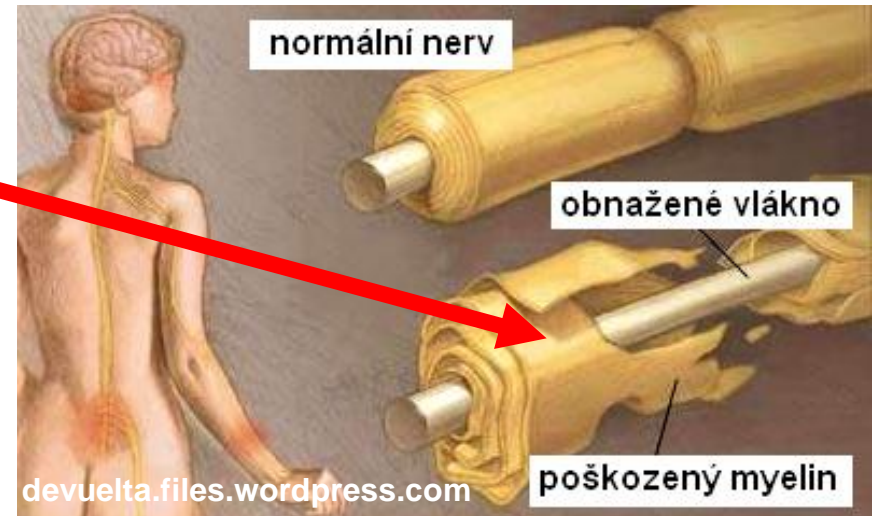
Autoimunitní endokrinopatie – onemocnění endokrinních žláz:

- štítná žláza
 - Hashimova thyreoiditida
 - tyreotoxikóza
- pankreas
 - diabetes mellitus 1. typu
- nadledvinky
 - Addisonova nemoc
- žaludek
 - atrofická gastritida
- poruchy reprodukce
- poruchy krve tvorby
 - anemie – nevstřebávání B12



Autoimunitní neurologická onemocnění

- myasthenia gravis
- Guillainův-Barréův syndrom
(po infekci nebo očkování)
- roztroušená skleróza



Autoimunitní cytopenie

- hemolytická anemie
- trombocytopenie
- neutropenie

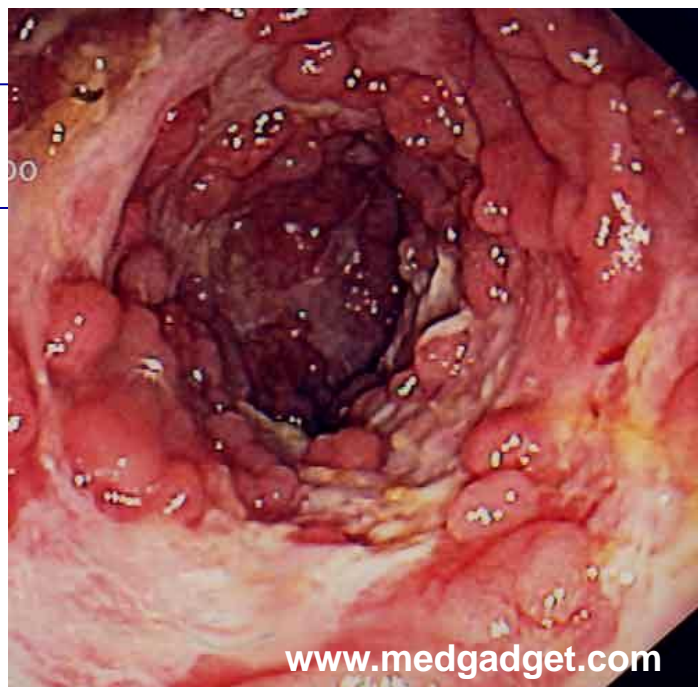


Autoimunitní kožní onemocnění

- pemfigus
- psoriáza
- vitiligo



- uveitida →

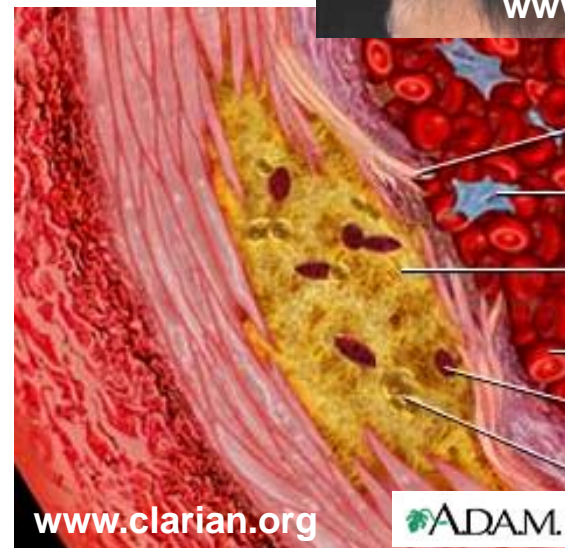


← **Crohnova choroba**

místní nadprodukce cytosinů
v důsledku antigenů od
střevních bakterií

Předpokládaná autoimunitní podstata

- alopecie
- ateroskleróza
- autismus
- endometrióza
- epilepsie
- hypertenze
- narkolepsie
- některé hluchoty
- schizofrenie



Dědičnost – sklon k autoimunitě

U každého člena rodiny se může projevit jinak:

- HLA – transplantační tkáňové antigeny
- na autoimunitě se podílejí desítky genů
- znak HLA-DR3 – lepší imunitní systém – zlikviduje infekci dřív než nemoc propukne
- geny pro mediátory

Výskyt shodných autoimunitních onemocnění u jednovaječných dvojčat je 20-50 % (pokud by to bylo genetické byl by 100%).

Imunitní faktory

- defekty IgA (zabraňuje průniku alergenů a cizorodých látek)
- poruchy komplementového systému (bílkoviny C1-C9 – kaskáda)
- hormony

Některá autoimunitní postihují 10x častěji ženy!

Objevují se při hormonálních změnách

(menstruace, hormonální antikoncepce,
po umělém oplodnění aj.)

Vnější faktory

- **Infekce** – hepatitida C / B, EB virus, CMV
- **Revmatická horečka** – streptokoky
- **Očkování** – příušnice, zarděnky, plané neštovice
- **Spalničky** – AUTISMUS
- **Proti chřipce** – Guillanův-Barréův syndrom
- **Hepatitida B** – roztroušená skleróza
- **Uvolnění cytosinů** – narušení informační sítě
- **Léky** – rozpad buněk
- **Chemické látky**
- **Silikonové implantáty**
- **STRES**