GRADA

Jiřina Bartůňková, Anna Šedivá a kolektiv

Imunodeficience

3., přepracované a doplněné vydání

Autoři a nakladatelství děkují společnostem AbbVie s.r.o.,
BENEPHARMA CZ, spol. s r.o., CSL BEHRING s.r.o.,
EWOPHARMA, spol. s.r.o. a S & D Pharma CZ, spol. s.r.o.
za podporu, která umožnila vydání publikace.

Jiřina Bartůňková, Anna Šedivá a kolektiv

Imunodeficience

3., přepracované a doplněné vydání

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc. a kolektiv

IMUNODEFICIENCE

3., přepracované a doplněné vydání

Editorky a hlavní autorky:
Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.

Spoluautoři:
MUDr. Markéta Bloomfield, MUDr. Adam Klocperk, Ph.D., MUDr. Tomáš Milota, Ph.D., MUDr. Michal Podrazil, Ph.D., MUDr. Marta Sobotková, MUDr. Zuzana Střížová, Ph.D.

Recenzenti:
Prof. MUDr. Terezie Fučíková, DrSc., prof. MUDr. Jiří Litzman, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021
Cover Photo © depositphotos.com 2021

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 8075. publikaci
Odpovědná redaktorka Bc. Gabriela Glezgová
Sazba a zlom Jan Šístek
Obrázky dodali autoři.
Počet stran 240
3. vydání, Praha 2021

Vytiskla TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

Publikace byla podpořena granty AZV NV18-05-00162 Moderní přístupy k primárním imunodeficiencím: uplatnění molekulární a funkční diagnostiky v terapii a AZV NU20-05-00282 Vysokokapacitní mapování povrchových molekul normálních a patologických T lymfocytů, hledání diagnostických a terapeutických cílů.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4294-1 (ePub)
ISBN 978-80-271-4293-4 (pdf)
ISBN 978-80-271-1273-9 (print)

Obsah

Úvod a předmluva k 3. vydání 9

1 Fyziologie imunitního systému *(Zuzana Střížová)* **. 12**
1.1 Lymfatické orgány a tkáně 12
1.1.1 Centrální lymfatické orgány 12
1.1.2 Periferní lymfatické orgány 16
1.2 Složky přirozené imunity 17
1.2.1 Humorální složky 17
1.2.2 Buněčné složky 20
1.3 Složky adaptivní imunity 28
1.3.1 Humorální složky 28
1.3.2 Buněčné složky 32
1.4 Komunikace mezi složkami imunity 38
1.4.1 Adhezivní molekuly 38
1.4.2 Cytokiny 39
1.5 Ontogeneze imunitního systému 41
1.5.1 Prenatální vývoj imunity 41
1.5.2 Postnatální vývoj imunity 44
1.6 Zpracování a prezentace antigenu 47
1.6.1 Zpracování a prezentace exogenních antigenů 47
1.6.2 Zpracování a prezentace endogenních antigenů 47
1.6.3 Prezentace antigenu nezávislá na HLA 48
1.7 Regulace imunitní reakce 49

2 Primární imunodeficience *(Anna Šedivá)* **. 51**
2.1 Primární imunodeficience jako vrozené poruchy imunity 51
2.2 Genetika primárních imunodeficiencí 60
2.3 Diagnostika primárních imunodeficiencí 62
2.3.1 Rodinná anamnéza 62
2.3.2 Osobní anamnéza a klinické příznaky 62
2.4 Léčebné možnosti 63
2.4.1 Transplantace hematopoetických kmenových buněk, thymu a genová terapie 63
2.4.2 Substituční léčba imunoglobuliny 65
2.4.3 Cílené terapie 65
2.4.4 Očkování u pacientů s primární imunodeficiencí 66
2.4.5 Další opatření u pacientů s primárními imunodeficiencemi 67

3 Přehled primárních imunodeficiencí podle IUIS 2019 68
3.1 Imunodeficience postihující buněčnou a humorální imunitu *(Adam Klocperk)* 68

3.1.1 Těžké kombinované imunodeficity (SCID – Severe Combined Immunodeficiency) 68
3.1.2 Kombinované PID méně závažné než SCID 70
3.2 Kombinované imunodeficience spojené s dalšími či systémovými příznaky *(Adam Klocperk)* 73
3.2.1 Thymické poruchy s dalšími vrozenými abnormalitami 74
3.2.2 Poruchy opravy DNA 75
3.2.3 Anhidrotická ektodermální dysplazie s imunodeficiencí (EDA-ID) 76
3.2.4 Hyper-IgE syndromy 76
3.2.5 Imunodeficience s vrozenou trombocytopenií 77
3.2.6 Poruchy metabolismu folátu 78
3.2.7 Poruchy kalciových kanálů 78
3.2.8 Imunooseální dysplazie 78
3.2.9 Ostatní 79
3.3 Převážně protilátkové deficience *(Tomáš Milota)* 79
3.3.1 Agamaglobulinemie 80
3.3.2 Selektivní deficit IgA (SIGAD) 81
3.3.3 Selektivní deficity podtříd imunoglobulinů G (SIGGD) 82
3.3.4 Selektivní deficity specifických protilátek (SSAD) 82
3.3.5 Přechodná hypogamaglobulinemie v dětství (THI) 82
3.3.6 Běžná variabilní imunodeficience (CVID) 82
3.4 Poruchy imunitní regulace *(Tomáš Milota)* 85
3.4.1 Chédiakův-Higashiho syndrom (CHS) 86
3.4.2 Familiární lymfohistiocytóza (FHL) 86
3.4.3 X-vázaný lymfoproliferativní syndrom typ 1 (XLP-1, Duncanova choroba) 87
3.4.4 X-vázaný lymfoproliferativní syndrom typ 2 (XLP-2, XIAP deficience) 87
3.4.5 Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS) 88
3.4.6 IPEX syndrom 88
3.4.7 CTLA4 a LRBA deficience 89
3.4.8 Deficit interleukinu 10 (IL-10) a jeho receptoru (IL-10R) 89
3.5 Poruchy fagocytózy *(Markéta Bloomfield)* 90
3.5.1 Těžká kongenitální neutropenie 91
3.5.2 Cyklická neutropenie 91
3.5.3 Chronická granulomatózní choroba (CGD) 92
3.5.4 Deficit myeloperoxidázy 93
3.5.5 Defekt adhezivních molekul I (LAD I) 93
3.5.6 Defekt adhezivních molekul II (LAD II) 94
3.5.7 Defekt adhezivních molekul III (LAD III) 94
3.5.8 GATA2 deficience 94
3.5.9 Defekty dalších fagocytárních mechanismů 95
3.6 Poruchy vrozené imunity *(Markéta Bloomfield)* 96
3.6.1 Epidermodysplasia verruciformis (EV) 96
3.6.2 Vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases – MSMD) . . 97

3.6.3 Chronická mukokutánní kandidóza (CMC) 98
3.6.4 Zvýšená náchylnost k herpetickým infekcím CNS 98
3.6.5 Defekty TLR signalizace se zvýšenou bakteriální náchylností . . 99
3.6.6 Ostatní 99
3.7 Autoinflamatorní onemocnění *(Anna Šedivá)* 100
3.7.1 Hereditární periodické horečky, poruchy funkce inflamazomu 100
3.7.2 Interferonopatie a monogenní vaskulitidy 103
3.8 Poruchy komplementu *(Marta Sobotková)* 104
3.8.1 Defekty klasické cesty komplementu 105
3.8.2 Poruchy v alternativní cestě komplementu 106
3.8.3 Poruchy lektinové cesty 107
3.8.4 Defekty regulačních molekul komplementové kaskády 107
3.8.5 Diagnostika komplementových poruch 110
3.8.6 Léčba komplementových poruch 110
3.9 Selhání kostní dřeně *(Adam Klocperk)* 112
3.9.1 Fanconiho anemie 112
3.9.2 Dyskeratosis congenita 112
3.10 Fenokopie vrozených poruch imunity *(Markéta Bloomfield)* 113
3.10.1 Fenokopie primárních imunodeficitů asociované se somatickými mutacemi 114
3.10.2 Fenokopie primárních imunodeficitů s přítomností autoprotilátek 115

4 Sekundární imunodeficience 118
4.1 Poruchy centrálních a periferních lymfatických orgánů 118
4.1.1 Dřeňová dysfunkce *(Michal Podrazil)* 118
4.1.2 Získané poruchy funkce thymu *(Adam Klocperk)* 125
4.1.3 Imunodeficience po splenektomii a při hyposplenismu *(Michal Podrazil)* 129
4.2 Získané poruchy počtu a funkce periferních leukocytů 133
4.2.1 Choroby asociované s výskytem autoprotilátek proti neutrofilním leukocytům *(Michal Podrazil)* 133
4.2.2 Poruchy lymfocytů v důsledku autoimunitních mechanismů *(Tomáš Milota)* 138
4.2.3 Poruchy leukocytů v důsledku přítomnosti sérových faktorů jiných než autoprotilátky *(Tomáš Milota)* 140
4.2.4 Terapie leukocytárních poruch *(Tomáš Milota)* 140
4.3 Sekundární protilátkové imunodeficience *(Tomáš Milota)* 142
4.3.1 Příčiny a patogeneze 142
4.3.2 Klinický obraz 143
4.3.3 Terapie 144
4.4 Metabolické choroby *(Michal Podrazil)* 144
4.4.1 Chronická renální insuficience 144
4.4.2 Jaterní dysfunkce 149
4.4.3 Diabetes mellitus 152
4.4.4 Malnutrice a hypovitaminózy 154

4.5 Imunodeficience po transplantaci kmenových buněk krvetvorby *(Adam Klocperk)* 158
4.5.1 Patogeneze 158
4.5.2 Rekonstituce imunitních funkcí po HSCT 159
4.5.3 Klinický obraz 160
4.5.4 Terapie 161
4.6 Imunodeficience při imunosupresivní a cytostatické terapii *(Marta Sobotková)* 163
4.6.1 Patogeneze 163
4.6.2 Účinek kortikosteroidů 165
4.6.3 Účinek imunosupresiv zasahujících do metabolismu DNA 165
4.6.4 Účinek imunosupresiv selektivně inhibujících buněčné složky imunity a dalších novějších látek 166
4.6.5 Účinek biologických léků 167
4.6.6 Terapie a prevence 169
4.7 Imunodeficience v chirurgických oborech a v intenzivní medicíně *(Michal Podrazil)* 172
4.7.1 Patogeneze 173
4.7.2 Diagnostika a monitorování imunitní dysregulace 176
4.7.3 Terapie a prevence 179
4.8 Imunodeficience navozené infekčními činiteli *(Marta Sobotková)* 181
4.8.1 Syndrom získané imunodeficience 181
4.8.2 Jiné imunodeficience navozené viry 185
4.8.3 Imunodeficience při bakteriálních a dalších infekčních chorobách 189
4.9 Imunitní systém a stres *(Jiřina Bartůňková)* 195
4.9.1 Akutní stres 196
4.9.2 Chronický stres 197
4.9.3 Chronický únavový syndrom 198
4.10 Imunita a nádorová onemocnění *(Michal Podrazil)* 201
4.10.1 Nádorové antigeny 202
4.10.2 Protinádorové imunitní mechanismy 204
4.10.3 Mechanismy obrany nádorů vůči imunitnímu systému 205
4.10.4 Imunodeficience při nádorových onemocněních 206

Zkratky 213

Rejstřík 222

Souhrn 236

Summary 238

Úvod a předmluva k 3. vydání

Třetí přepracované vydání monografie Imunodeficience by se nejspíš ani nemělo jmenovat imunodeficience. Pod pojmem imunodeficience se totiž obvykle rozumí taková porucha imunity, která vede ke zvýšené náchylnosti k infekcím. Tak bylo pojato první i druhé vydání knihy. Pokroky v molekulární diagnostice ale zamíchaly tímto pojmem v oblasti primárních poruch imunity natolik, že dnes nějaká vada v genu účastnícím se imunitní reakce se vůbec nemusí projevit jako imunodeficit, ale jako komplexní porucha s projevy autoimunitními, alergickými či zcela odlišnými. Proto jsme do tohoto vydání zařadili podrobnější kapitolu 2 a 3, která se věnuje těmto vrozeným poruchám imunity, i když dosud představují minoritní část pacientů trpících imunodeficiencemi.

Stále ale platí, že poruchy imunity – ať již vrozené, nebo získané – patří mezi medicínsky, společensky a ekonomicky velmi závažnou a náročnou problematiku. Stoupající trend výskytu těchto stavů vede k tomu, že prakticky každý lékař jakékoliv specializace se setkává s těmito pacienty. Jako imunodeficience v klinice stále označujeme stavy, které vedou především k poruše jedné ze základních funkcí imunity, a to obranyschopnosti proti mikroorganismům. Proto je nejčastějším klinickým projevem imunodeficience zvýšená náchylnost k infekčním chorobám. Ale čím dál více se ukazuje, že poruchy imunitního systému, zejména vrozené, ale i získané, mohou vést k velmi rozmanitým klinickým manifestacím podle toho, jaká složka imunity je postižena, ve kterém věku k postižení dojde, jaké je prostředí, ve kterém pacient žije, jakými jinými chorobami trpí, jak a kde je porušen gen zodpovědný za určitý defekt a jakou jinou genetickou výbavu pacient má. Jedná-li se o vrozené imunodeficience, prvním ošetřujícím lékařem takového pacienta bývá pediatr, ale v závažných případech také lékaři jednotek intenzivní péče a jiní dětští specialisté. V dospělé medicíně se s imunodeficitními pacienty setkává jako první zejména praktický lékař, internista, pneumolog, otorinolaryngolog, infekcionista, mikrobiolog a další. Všichni uvedení odborníci jsou první, kteří vznesou podezření na imunodeficienci. Úlohou specialisty, klinického imunologa, je, aby stanovil správnou diagnózu, navrhl léčebný postup, pacienty dispenzarizoval a spolupracoval s příslušnými specialisty v léčbě těch komplikací, které mají orgánové projevy. Při diagnostice je důležitá i spolupráce s odborníky v genetice, molekulární biologii a dalšími pracovníky základního a aplikovaného výzkumu. Je-li imunodeficience výsledkem iatrogenního zásahu, není diagnóza imunodeficience obtížná – obvykle se o ní ví, ale v těchto případech je potřeba stanovit stupeň a závažnost imunodeficience a přijmout příslušná léčebná, nebo preventivní opatření. Bývá to opět obvykle praktický lékař, který má tyto pacienty v péči ve spolupráci se specializovanými centry a musí si vědět rady při zvládání průběžných problémů.

Tato kniha je průvodcem současnými poznatky v oblasti imunodeficiencí, je určena zejména praktickým lékařům a dále lékařům nejrůznějších specializací, kteří se mohou s imunodeficitními pacienty setkávat. Kniha má poskytnout všeobecný přehled o mechanismech imunity, základních jednotkách vrozených imunodeficiencí a stavech, které nejčastěji vedou k sekundárním imunodeficiencím.

Oblast primárních imunodeficiencí je rychle se rozvíjející disciplínou, ve které se nejvíce kloubí poznatky základního výzkumu s klinickou praxí. Obvykle se jedná o relativně vzácná onemocnění, jejichž objasnění na molekulární úrovni přispívá

k pochopení funkce imunitního systému. Úkolem co možná nejpřesnější diagnostiky je nejen adekvátní péče o pacienta, ale také poskytnutí možnosti prenatální diagnostiky v postižených rodinách, aby k dalším případům narození dětí s těžkou imunodeficiencí nedocházelo. Oddíl primárních imunodeficiencí zastarává velmi brzy. Každoročně se objasňuje molekulová podstata dalších vrozených imunodeficiencí a přibývají případy nových, dosud nepopsaných poruch imunitních mechanismů. To je však problém spíše specialistů, klinických imunologů, aby si stále aktualizovali znalosti v této problematice. Pro lékaře ostatních odborností zůstanou delší dobu platit obecné poznatky o klinických projevech vrozených imunodeficiencí, které vedou k podezření na imunopatologický stav a nasměrování pacienta na specializované vyšetření. Přesto jsme tuto část na rozdíl od prvních dvou vydání rozšířili o popis jednotlivých poruch klasifikovaných podle IUIS spíše pro ilustraci, o jak komplexní problematiku se jedná a kam až pokročila molekulová diagnostika, která již v řadě případů má své dopady na terapeutické zásahy příslušných poruch.

Zatímco primární imunodeficience jsou problematikou, která je ve světovém písemnictví dobře zpracována a existuje řada podrobných monografií a přehledů, sekundární imunodeficience nejsou vzhledem ke své heterogenitě tak oblíbeným předmětem literárního zpracování v celkovém přehledu, ale spíše jen prací se zaměřením na určitou oblast. Sekundární imunodeficience jsou přitom velmi častá onemocnění, se kterými se setkávají lékaři nejrůznějších odborností. Nejčastější příčinou sekundární imunodeficience ve světovém měřítku je podvýživa, na dalším místě pak infekce virem HIV. Imunodeficienci různé závažnosti mohou způsobovat i jiné infekce, a to jak virové (spalničky, chřipka), tak chronické bakteriální nebo parazitární (malárie). V případě infekcí je však situace složitější, leckdy je obtížné určit, zda chronická infekce vede k imunodeficitu nebo zda je chronická infekce již výsledkem preexistující poruchy imunity. V každém případě se tyto dva faktory mohou prolínat a navzájem potencovat. V ekonomicky vyspělých zemích se na sekundárních imunodeficiencích podílejí velkou měrou iatrogenní zásahy – ozařování, imunosupresivní terapie po orgánových transplantacích, stavy po transplantaci kostní dřeně, cytostatická a imunosupresivní léčba. Jako imunodeficience se mohou manifestovat i metabolické choroby, poruchy výživy a nádorová onemocnění. Ke zvýšené náchylnosti k infekcím vedou také poruchy přirozených bariér (popáleniny, poranění a toxická poškození kůže a sliznic, chronická zánětlivá onemocnění kůže a sliznic) a polytraumata. Poruchy imunity komplikují rozsáhlé chirurgické zákroky a postihují pacienty vyžadující z různých důvodů intenzivní a resuscitační péči.

U primárních imunodeficiencí se v současné době používá klasifikace IUIS zohledňující složky imunity, která je nejvíce postižena, kde dominují poruchy humorální a buněčné imunity, poruchy specifické a nespecifické imunity i různé poruchy regulační řídící se zejména genetickým podkladem těchto chorob. Dělení sekundárních imunodeficiencí je obtížnější a je možné z různých hledisek. Získané poruchy obvykle postihují více složek imunity najednou. Na výsledném obrazu imunodeficience se často současně podílí několik faktorů – například u nádorových chorob je imunodeficience výsledkem kombinace vlivu samotného základního onemocnění, k němuž přistupuje vliv chemoterapie nebo radioterapie, případně poruchy výživy. V tomto textu jsou uvedeny sekundární imunodeficience v celcích, které jsou relevantní pro klinickou praxi v českých podmínkách. Účelem publikace není podat vyčerpávající rozbor dané problematiky, ale pouze prezentovat pohled imunologa. Nejvíce pozornosti je

věnováno patogenezi imunodeficience u jednotlivých stavů, která je východiskem pro adekvátní léčebné zásahy.

Monografie obsahuje úvodní stručnou aktualizovanou stať o fyziologii imunitního systému. Ta má čtenáři posloužit k připomenutí a vysvětlení některých imunologických pojmů, se kterými se v kapitolách o imunodeficiencích setká. Žádná z kapitol si neklade nároky podat vyčerpávající přehled o dané problematice. V konkrétních situacích je dále třeba doplnit znalosti speciální literaturou zaměřenou na příslušnou oblast. Kniha může posloužit i pracovníkům základního výzkumu v oblasti imunologie. Choroby z poruch imunity jsou typickou oblastí, kde spolupráce základního a aplikovaného výzkumu s klinickou praxí může přinést obohacení diagnostických i terapeutických postupů, které vedou ke zlepšení péče o pacienty s poruchami imunity.

V knize jsou shrnuty i osobní poznatky z dlouholeté praxe v oboru klinické imunologie.

Děkujeme všem spolupracovníkům, kolegům z jiných imunologických pracovišť, včetně zahraničních, kolegům z jiných oborů, ale i studentům a pacientům za podněty, znalosti a zkušenosti, kterými přispěli do této monografie.

za kolektiv autorů
Jiřina Bartůňková a Anna Šedivá

1 Fyziologie imunitního systému

Zuzana Střížová

Imunitní systém je jedním ze základních homeostatických mechanismů lidského organismu. Zajišťuje integritu organismu likvidací všech potenciálně škodlivých struktur, čímž se také významně podílí na fyziologické obměně tkání. Složky imunitního systému – buňky, molekuly, tkáně a orgány – spolu vzájemně kooperují za účelem rozeznání a eliminace nebezpečných vnitřních, či vnějších podnětů. Podněty neškodné jsou naopak imunitním systémem tolerovány. Ohrožení zevního původu představují především patogenní mikroorganismy; vnitřní pak odumřelé, nádorově změněné či jinak poškozené buňky a tkáně vlastního organismu. Imunitní systém se tradičně dělí na složku přirozenou (evolučně starší) a adaptivní (evolučně mladší). Buňky, které společně vytvářejí adaptivní složku imunitního systému, jsou vysoce specializované a vyznačují se schopností učení a paměti. Poruchy ve funkcích imunitního systému mohou ve svých důsledcích vést u jedince ke snížené obranyschopnosti vůči infekcím, tedy k imunodeficienci, či mohou zvýšit náchylnost ke vzniku nádorového onemocnění. Porušená funkce imunity se však nemusí vždy vyznačovat sníženou reakcí vůči škodlivým podnětům. V některých případech se porucha funkce může projevit jako neadekvátní, přemrštěná reakce vůči běžným podnětům prostředí, tedy alergie, nebo vůči vlastním buňkám a tkáním, tedy autoimunita. Různé projevy imunitní dysfunkce se u jednotlivce mohou kombinovat. V následujícím přehledu je stručně podána fyziologie imunitního systému, zejména ve vztahu k imunodeficiencím.

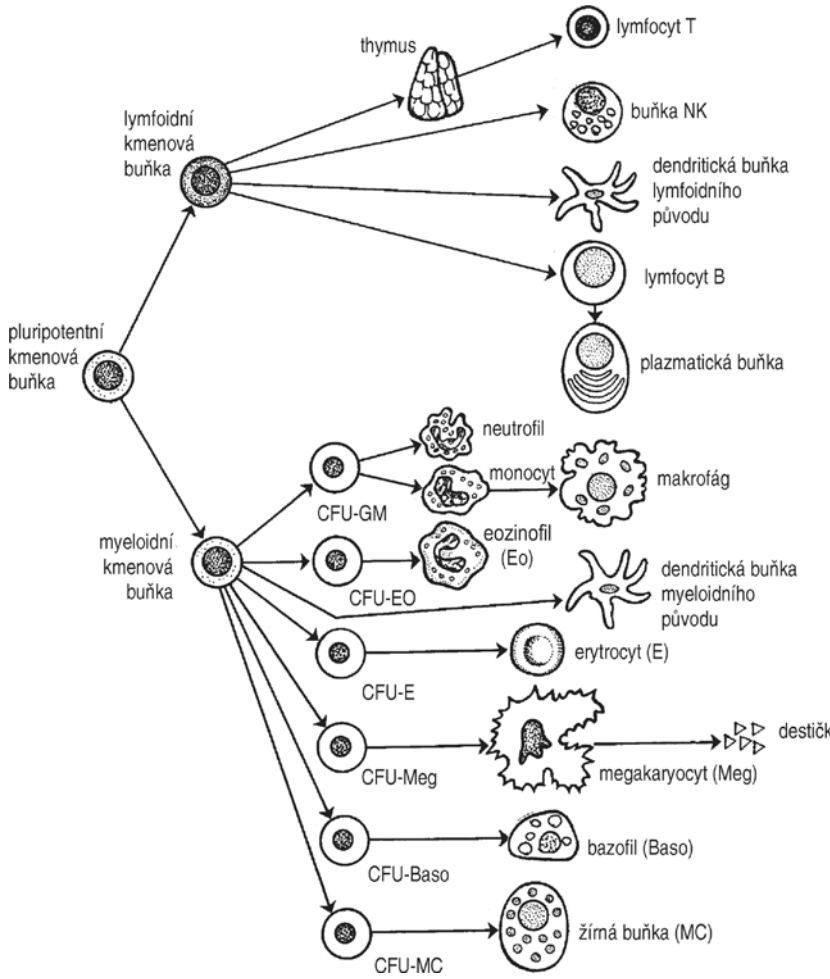
1.1 Lymfatické orgány a tkáně

Buňky imunitního systému spolu s pojivovými buňkami a dalšími strukturami tvoří anatomické a funkční celky – **lymfatické orgány a tkáně**.

1.1.1 Centrální lymfatické orgány

Centrální lymfatické orgány jsou **kostní dřeň** a **thymus (brzlík)**, v nichž dochází k množení, diferenciaci a zrání imunokompetentních buněk. Všechny buňky imunitního systému vznikají ze společného prekurzoru v kostní dřeni. Tento prekurzor nazýváme hematopoetická kmenová buňka (HSC – Hematopoietic Stem Cells) a kvantitativně se odhaduje její frekvence v kostní dřeni na 1 buňku na 10 až 100 tisíc buněk. Hematopoetická kmenová buňka se diferencuje směrem k **myeloidní** či **lymfoidní** linii (obr. 1.1). Diferenciace až do konečných stadií jednotlivých buněčných typů probíhá v kostní dřeni, pouze lymfocyty T ji opouštějí ve stadiu prekurzorů a jejich diferenciace pak následuje v thymu. Část lymfocytů T se diferencuje extrathymicky, zejména ve slizniční střevní tkáni.

Kmenové buňky lze nalézt i mimo kostní dřeň a jedná se tedy o velmi heterogenní populaci buněk s různým potenciálem diferenciace do jednotlivých linií. Tyto buňky

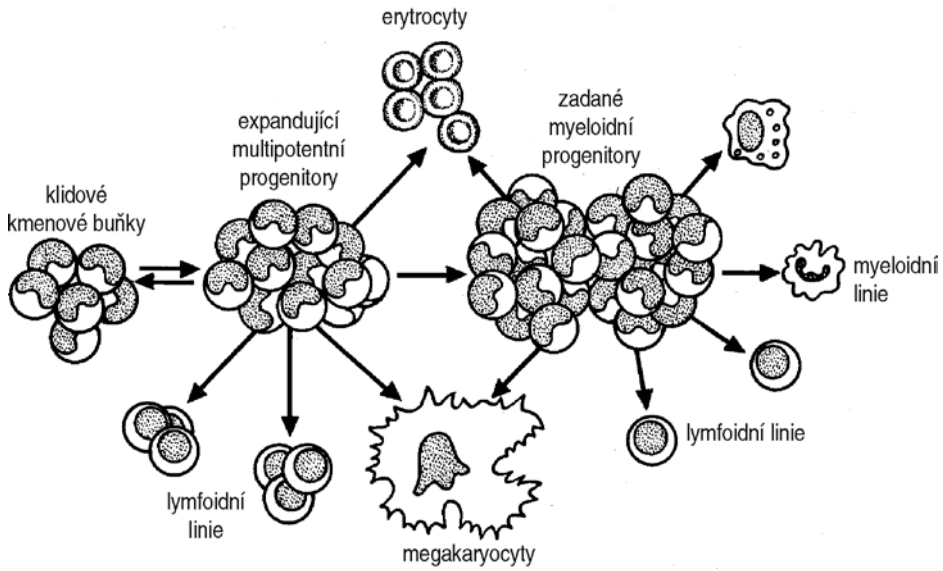


Obr. 1.1 *Diferenciace hematopoetických kmenových buněk*
Z kmenové pluripotentní buňky vznikají myeloidní a lymfoidní prekurzory, které se dále diferencují. Poznatek, že kmenová buňka se znakem CD34 může dát vznik celé krvetvorbě, umožnil léčbu závažných primárních imunodeficiencí a některých nádorových chorob transplantací kmenových buněk. Poruchy ve vývoji lymfoidní a myeloidní linie jsou podkladem vrozených imunodeficiencí.
CFU (Colony-Forming Unit) – prekurzorové buňky, ze kterých se tvoří příslušná linie buněk

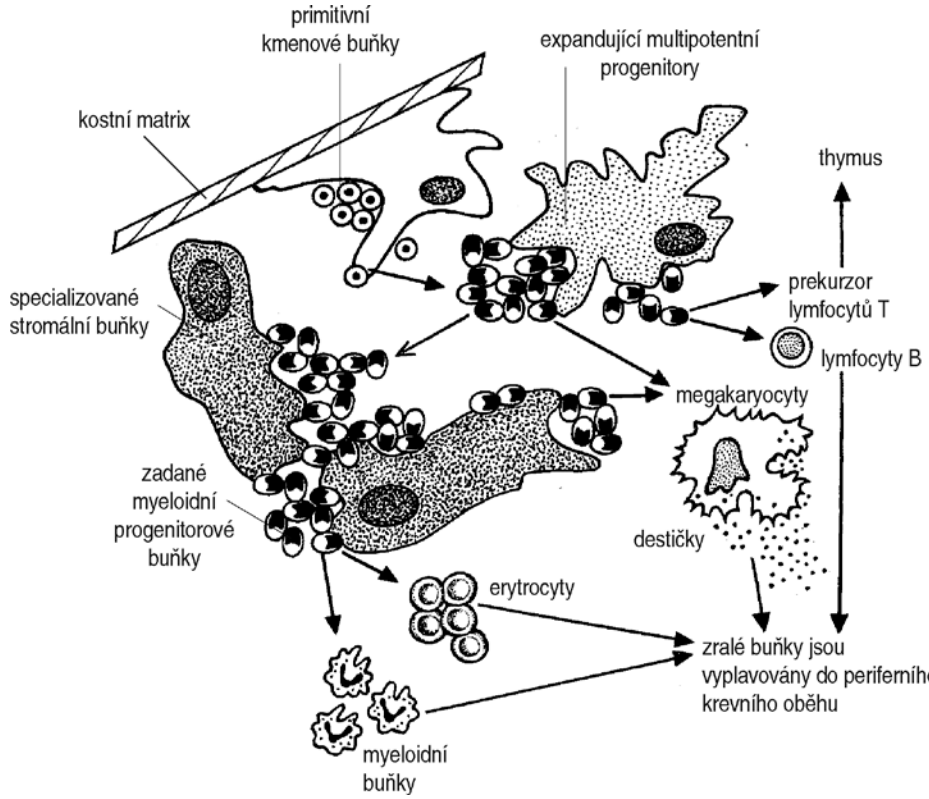
se schopností sebeobnovy byly identifikovány v řadě tkání. Popsány byly embryonální kmenové buňky, kmenové buňky plodové vody, embryonální kmenové buňky izolované z pupečníkové krve a řada dalších. Z funkčního hlediska platí, že z nejprimitivnějšího stadia je kmenová buňka schopná diferenciace do všech buněčných linií, ale zároveň má schopnost zachovat si potenciál nediferencované kmenové buňky. To je pravděpodobně zajištěno tím, že při dělení pokračuje v diferenciaci jen jedna dceřiná buňka

(ta dá vznik kolonii expandujících multipotentních progenitorů), zatímco druhá přejde do metabolicky neaktivního stavu a udržuje se v něm do doby potřeby znovudělení (obr. 1.2). Z experimentálních prací vyplývá, že schopnost obnovení jednotlivých HSC je časově limitována a udržení krvetvorby po celý život jedince je výsledkem sumace sebeobnovujícího potenciálu individuálních HSC. Expandující multipotentní progenitory si zachovávají schopnost diferenciace do všech hematopoetických linií, ale po určitém počtu dělení ztrácejí multipotenci a stávají se zadanými myeloerytroidními progenitory a lymfoidními progenitory.

Vývoj jednotlivých buněčných typů probíhá pod kontrolou řady transkripčních faktorů, které se aktivují a deaktivují vždy v určitých diferenciačních stadiích. Tyto transkripční faktory vznikají pod vlivem interakce receptorů na hematopoetických buňkách s ligandy na stromálních buňkách kostní dřeně nebo pod vlivem solubilních faktorů produkovaných různými buněčnými typy – cytokiny s funkcí faktorů stimulujících kolonie (CSF) (obr. 1.3). Většina cytokinů působí parakrinním způsobem, nicméně krvetvorba je regulována i endokrinně, a to jak pozitivně, tak negativně vlivem působků produkovaných v jiných orgánech: např. erytropoetin produkovaný v ledvinách výrazně ovlivňuje tvorbu červených krvinek, kortikoidy ovlivňují granulopoézu apod.



Obr. 1.2 *Mechanismus obnovy kmenové buňky*
Model hierarchie kmenových a progenitorových buněk. Klidové kmenové buňky představují pluripotentní buňky s potenciálem sebeobnovy a schopností diferenciace do jakékoliv krevní buňky. Tyto buňky příležitostně procházejí buněčným cyklem a přispívají do polu expandujících multipotentních progenitorových buněk. Dělení probíhá asymetricky: jedna dceřiná buňka se vrací do klidového stadia a zůstává nediferencovanou kmenovou buňkou, zatímco druhá dceřiná buňka se posléze diferencuje, a to buď přímo do lymfoidních nebo myeloidních linií, nebo přes zadané progenitory, které se dále dělí a diferencují se do prekurzorových buněk s omezeným proliferačním potenciálem.



Obr. 1.3 *Interakce hematopoetických buněk s mikroprostředím v kostní dřeni*
Mikroprostředí v kostní dřeni je tvořeno směsí parenchymových stromálních buněk, které sekrecí cytokinů a adhezivními interakcemi podporují vývoj a zrání jednotlivých linií.

Studium exprese povrchových molekul na jednotlivých buněčných typech umožnilo spolu s funkčními studiemi do určité míry charakterizovat jednotlivá diferenciační stadia buněk. Je zřejmé, že jde o kontinuální proces, kdy se určitý znak ztrácí a jiný objevuje (totéž platí pro expresi transkripčních faktorů). Jednotlivá stadia buněčného vývoje jsou tedy vždy charakterizována jinými povrchovými molekulami.

Nejpřínosnějším zjištěním pro praxi byla identifikace znaku CD34, který na svém povrchu nese multipotentní kmenová buňka. Tento znak sice není exprimován výhradně na povrchu HSC a lze jej nalézt například i na endoteliích, avšak slouží v praxi k identifikaci HSC. Pro časné HSC jsou dále charakteristické molekuly Flt-3 a její ligand, c-kit a její ligand (Stem-cell factor). Ty jsou pro hematopoézu specifičtější než CD34, jak dokumentují experimentální zvířata s vyrušenými příslušnými geny (myš s fenotypem $CD34^{-/-}$ nemá poruchu v krvetvorbě, zatímco zásahy do molekul c-kit a Flt-3 znamenají podstatné poruchy v diferenciaci hematopoetických buněk).

V lékařství jsou nejhojněji užívány hematopoetické kmenové buňky, kmenové buňky pupečníkové krve a periferní kmenové buňky. Arteficiálně se dají kmenové buňky mobilizovat do periferního krevního oběhu po aplikaci cytotoxických léků

(cyklofosfamidu) nebo cytokinů (G-CSF). Moderní klinické přístupy umožnily realizovat efektivní transplantaci kmenových buněk pacientům s vrozenými imunodeficiencemi či lymfoproliferativními chorobami. V preklinickém výzkumu je pak snahou nalézt uplatnění kmenových buněk v terapii onemocnění způsobených nevratným poškozením buněk a tkání. Důležitým bodem je přitom objasnění mechanismů a časových faktorů souvisejících s obnovováním kmenových buněk. Testováno je v současnosti užití kmenových buněk v léčbě míšních poranění či neurodegenerativních onemocnění. Studium procesu krvetvorby slouží také k pochopení leukemogeneze a je nezbytným krokem pro další diagnostická, terapeutická a snad i v budoucnu preventivní opatření.

Zatímco B-lymfocyty dozrávají již v kostní dřeni, T-lymfocyty procházejí diferenciací v thymu, kde jsou nejdříve při tzv. pozitivní selekci vybrány buňky schopné reagovat s MHC antigeny I. třídy (cytotoxické $CD8^+$ T-lymfocyty) nebo s MHC antigeny II. třídy (pomocné $CD4^+$ T-lymfocyty). Následně jsou v průběhu tzv. negativní selekce likvidovány T-lymfocyty, které reagují s MHC antigeny s příliš velkou afinitou, a jsou tudíž potenciálně autoreaktivní.

1.1.2 Periferní lymfatické orgány

Periferní lymfatické orgány a tkáně jsou místem, kde probíhají imunitní reakce a kde se terminálně diferencují lymfocyty T a B do efektorových populací. Patří sem slezina, lymfatické uzliny a lymfatická tkáň asociovaná se sliznicemi (MALT – Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). MALT lze však řadit současně i mezi centrální lymfatické orgány, neboť v této slizniční lymfatické tkáni probíhá extrathymická diferenciace části lymfocytů T.

Vnitřní anatomické uspořádání periferních lymfatických orgánů umožňuje optimální interakci lymfocytů B a T s buňkami prezentujícími antigen (Antigen-Presenting Cells, APC). Po styku lymfocytu s antigenem prezentovaným na APC dochází k aktivaci, proliferaci a diferenciaci do stadia efektorové buňky. Lymfatické orgány a tkáně jsou propojeny sítí lymfatických a krevních cév. Nově vzniklé lymfocyty se dostávají z centrálních do periferních lymfatických orgánů krevním řečištěm, odkud přestupují cévní stěnou v postkapilárních venulách vystlaných vysokým endotelem za účasti vzájemných interakcí adhezivních molekul exprimovaných na lymfocytech a endoteliích. Exprese různých druhů chemokinů a jejich receptorů na jednotlivých buněčných populacích směruje jejich migraci do příslušných zón lymfatických orgánů. Pro buňky T a jejich migraci do parafolikulárních zón lymfatických uzlin je nejdůležitější chemokinový receptor CCR7, který váže chemokiny CCL19 a CCL21. Migrace buněk B do lymfatických folikulů je zajišťována receptory CXCR4 a CXCR5, které váží chemokiny CXCL12 a CXCL13. Jiné spektrum adhezivních molekul a chemokinů exprimované na buňkách po jejich aktivaci pak způsobí, že lymfatický orgán opouštějí eferentními lymfatickými cévami, jimiž se dostávají krevní cirkulací do tkání, kde vykonávají své efektorové funkce. U efektorových buněk T sehrává významnou roli v atrahování do místa infekce receptor CXCR3, jiné receptory pak zabezpečují atrahování buněk T do kůže (CCR10) nebo například do střev (CCR9).

Pro imunitní reakce jsou důležité interakce imunokompetentních buněk s dalšími buňkami, které nepocházejí z krvetvorných kmenových buněk. Patří sem například folikulární dendritické buňky (FDC), endotelie, epitelové buňky sliznic a fibroblasty.

1.2 Složky přirozené imunity

Přirozená imunitní odpověď (neadaptivní, vrozená) se spouští řádově v minutách až hodinách po setkání s nebezpečným podnětem. Jedná se o evolučně starší typ imunitní reakce, který lze v určité míře nalézt ve všech žijících organismech. Buňky, které zajišťují přirozenou imunitní odpověď, reagují velmi rychle, nejsou však schopny si vytvořit specializovanou imunitní paměť tak, jako si ji vytvářejí buňky adaptivní imunity. Výzkum posledních let prokázal, že některé buňky přirozené imunity jsou schopné své imunitní odpovědi opakovaně trénovat (trained immunity) prostřednictvím nejrůznějších epigenetických modifikací a změn metabolismu. Tím se rychlost a kvalita jejich odpovědi při opakované infekci zvyšuje. Rozdíl mezi přirozenou a adaptivní imunitní odpovědí se stále zmenšuje.

Přirozenou imunitu tvoří jak humorální, tak buněčné složky rozpoznávající cizorodé struktury, které jsou společné různým skupinám mikroorganismů, popřípadě apoptotickým nebo nádorově změněným buňkám. U mikroorganismů se tyto struktury označují termínem PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Příkladem může být endotoxin společný gramnegativním bakteriím, peptidoglykan charakteristický pro grampozitivní bakterie, glukany a manany typické pro fungální mikroorganismy. Pro apoptotické buňky savců jsou charakteristické fosfolipidy, které jsou u funkčních buněk na vnitřní straně membrány a při apoptóze se dostávají na vnější buněčnou membránu. Struktury rozpoznávající tyto molekuly jsou buď solubilní (představované humorálními složkami nespecifické imunity – proteiny akutní fáze, komplement, lektin vázající manózu), nebo membránově vázané, tedy receptory na buněčných složkách nespecifické imunity. Sem patří např. receptory fagocytů – lektinové receptory, receptor pro lipopolysacharid (CD14), Toll-like receptory aj. Aktivací těchto receptorů se spouští dereprese genových úseků kódujících prozánětlivé cytokiny nebo chemokiny (IL-1, IL-6, TNF, IL-8), popřípadě se objevují membránové znaky (exprese molekuly CD80/86 na APC). Jak sekrece cytokinů, tak indukce membránových receptorů jsou důležité pro interakci se specifickými složkami imunity.

Na obraně organismu a udržování jeho integrity vůči zevnímu okolí se podílejí i další součásti organismu. Patří k nim neporušený povrch kůže a sliznic a jejich přirozené obranné a mikrobicidní mechanismy. Ty lze rozdělit na mechanické (pohyb řasinek, distribuce toku vzduchu v dýchacích cestách, tekutiny v močových cestách), chemické (mastné kyseliny na kůži, enzymy – lysozym ve slinách, slzách a potu, pepsin v žaludku a střevě, antibakteriální peptidy – defenziny, nízké pH žaludeční šťávy a moč) a mikrobiální (normální nepatogenní flóra soutěží s patogenními mikroorganismy o živiny a o receptorová místa, která zprostředkují adhezi na epitelie, a produkuje antibakteriální látky). Porucha těchto obecných obranných mechanismů – ať již vrozená, nebo častěji získaná – vede ke klinickému obrazu zvýšené náchylnosti k infekcím a je nutné ji brát v úvahu při diferenciální diagnostice sekundárních imunodeficiencí.

1.2.1 Humorální složky

Humorální složky přirozené imunity tvoří komplementový systém, interferony, některé cytokiny a chemokiny, lektiny, pentraxiny a další sérové proteiny. Do přirozené imunity lze z funkčního hlediska zařadit i tzv. přirozené protilátky, které jsou produkovány B-lymfocyty typu B1 (viz dále).

Komplement

Komplementem je označován systém asi 30 plazmatických bílkovin, které spolu kaskádovitě reagují za účelem dosažení výsledné efektorové či regulační imunitní reakce. Základní složky komplementu tvoří devět bílkovin, které označujeme C1 až C9 a jsou produkovány především jaterními buňkami, z menší části makrofágy. Složky komplementu jsou přítomny v séru v neaktivní formě. Aktivují se třemi způsoby, tzv. klasickou, lektinovou a alternativní cestou (obr. 1.4). Klasická cesta je zahájena vazbou protilátky na mikrobiální povrch, vedoucí k odkrytí vazebného místa pro komplementový protein C1. Při alternativní cestě dochází k samovolnému štěpení komplementového proteinu C3 vytvářející proteiny C3a a C3b, které se váží na antigenní povrch. Lektinová cesta je iniciována sérovým lektinem, který je strukturálně i funkčně podobný komplementovému proteinu C1. Po aktivaci jednou z výše zmíněných cest vstupují počáteční proteiny do komplementové kaskády a každý následující protein je aktivován v kaskádě tak, že produkt jedné reakce aktivuje reakci další. Konečný komplex (MAC – Membrane Attack Complex) vazbou na buněčnou membránu způsobí lýzu a zničení buňky. V průběhu kaskády aktivace komplementu vznikají štěpy jednotlivých součástí (označované písmeny a, b, ...). Některé složky vykazují chemotaktickou aktivitu (C5a, C3a), jiné se účastní opsonizace (C3b). Pro jednotlivé součásti komplementu existují na buňkách komplementové receptory (CR1–4).

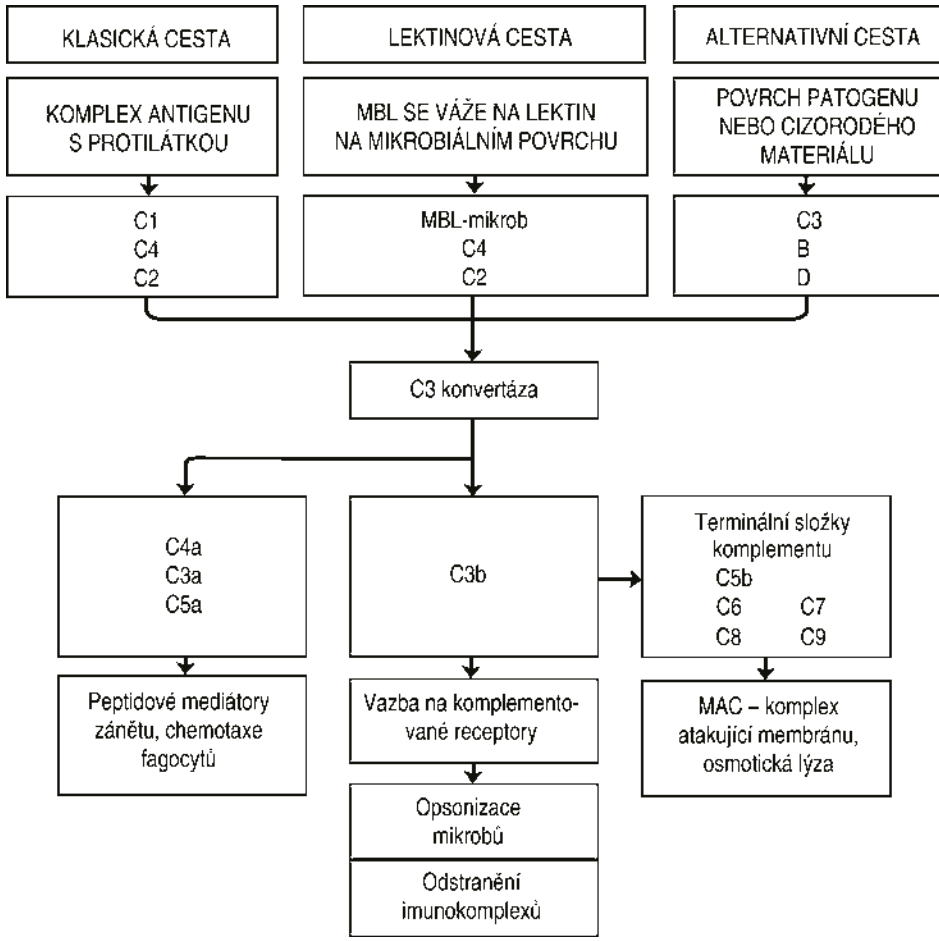
Prevence poškození vlastních tkání před účinky komplementu je zajišťována plazmatickými a membránovými inhibitory. Klasickou cestu již na počátku reguluje inhibitor složky C1, který blokuje její aktivaci. C3-konvertázy se rozpadají po interakci s membránovým proteinem DAF (Decay-Accelerating Factor, CD55) nebo se sérovým vázajícím se proteinem C4. Fragment C3b je štěpen sérovou proteázou – faktorem I v součinnosti s membránovým proteinem MCP (Membrane Cofactor Protein, CD46), komplementovým receptorem CR1 (CD35) nebo sérovým faktorem H. Závěrečnou, lytickou fázi blokuje membránový protein CD59 (protektin). Tato molekula se váže mezi složky C8 a první molekulu C9 lytického komplexu a brání další polymeraci C9 a vytvoření lytického póru.

Hlavní funkce komplementu jsou uvedeny v tabulce 1.1.

Lektin vázající manózu a další humorální faktory

Do humorálních nespecifických složek patří interferony, některé cytokiny a chemokiny (viz dále). Dále sem patří sérové proteiny ze skupiny lektinů – nejvýznamnější je lektin vázající manózu (MBL), který má výrazný opsonizační účinek vazbou na struktury bohaté na cukerné manózové zbytky. Opsonizace je proces, který umožňuje složkám, jako je lektin či proteiny komplementu, označit cílovou buňku a usnadnit tím její fagocytózu. Procesem opsonizace může být označena například virem infikovaná buňka, ale i bakterie či plíseň. Lektin je produkován jaterními buňkami konstitučně a je důležitou součástí lektinové cesty aktivace komplementu. V rámci reakce akutní fáze se jeho syntéza zvyšuje.

Další složky jsou představovány proteiny zvanými pentraxiny, z nichž nejdůležitější je C-reaktivní protein (CRP) (rozpoznává např. DNA uvolněnou z buněk), sérový amyloidový protein (SAP) a další sérové proteiny převážně s opsonizační aktivitou.



Obr. 1.4 *Způsoby aktivace komplementu – schematické znázornění tří cest aktivace komplementu a hlavní úlohy meziproduktů a terminálních komponent*

Přirozené protilátky

Přirozené protilátky jsou polyreaktivní nízkoafinní protilátky třídy IgM, které jsou produkované subpopulací peritoneálních lymfocytů B1 a slezinnými B-lymfocyty marginální zóny. Přestože jsou produktem lymfocytů B, řadíme je funkčně do nástrojů přirozené imunity. Mají afinitu k polysacharidovým a glykoproteinovým strukturám na povrchu mikroorganismů a po navázání na tyto struktury spouštějí komplementovou kaskádu prostřednictvím C1q složky komplementu.

Přirozené protilátky se začínají tvořit již před narozením, ale nejvíce postnatálně na podnět osidlování zažívacího traktu střevními bakteriemi. Patří mezi ně i protilátky proti krevním skupinám (hemaglutininy) a také fyziologické autoprotilátky.

Z funkčního hlediska mají přirozené protilátky homeostatickou funkci při udržování vnitřního prostředí (opsonizace vlastních poškozených buněk nebo tkání) a také