

6. PATOFYZIOLÓGIA IMUNITY (IMUNOPATOLÓGIA)

6.1. ÚVOD

Pre vznik života je potrebné, aby sa vyvinuli tri základné mechanizmy:

1. Získavanie voľnej energie a jej transformácia do formy, ktorá je schopná zabezpečiť poháňanie biochemických reakcií (metabolizmus látok).

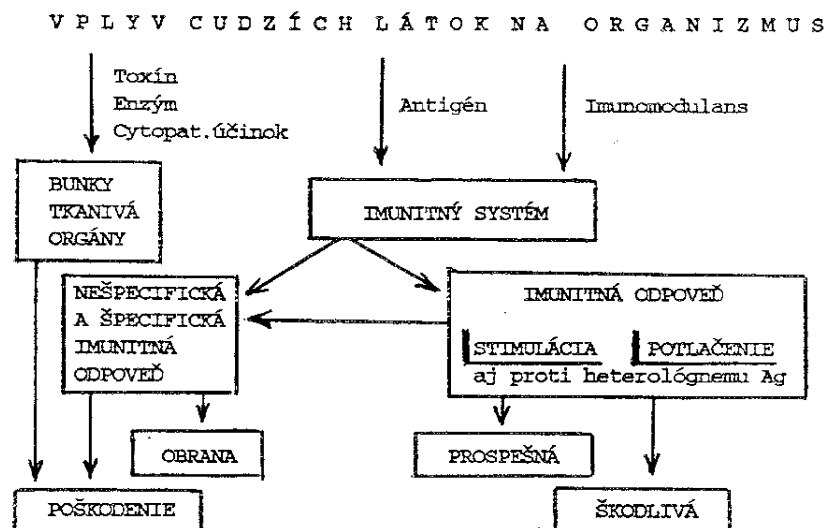
2. Prepis a prenos genetickej informácie (transkripčia a replikácia génov).

3. Získavanie informácií z vonkajšieho i vnútorného prostredia a ich logické spracovanie na koordináciu a reguláciu životne dôležitých procesov v určitej sústave.

V živých sústavách v úzkej interakcii, vo forme akéhosi **supersystému** fungujú tri relatívne samostatné systémy:

- CHEMICKÝ (humorálny)
- ELEKTROCHEMICKÝ (nervový)
- IMUNOCHEMICKÝ (imunitný).

Pôvodne imunitnému systému pripisovali hlavnú úlohu v "obrane" (imunita) organizmu proti infekčným chorobám. Dnes už pod pojmom **imunita** máme na mysli rozpoznávanie pre organizmus "cudzích" látok, ich neutralizáciu a eradikáciu. **Imunitná odpoveď** pozostáva z reťazca špecifických a nešpecifických reakcií, ktorých štrukturálny základ tvoria určité bunky a humorálne účinné látky a ich sieť funkčných súvislostí predstavuje **imunitný systém**. Na "cudzie" látky vznikajú špecifické celulárne (bunkové) a humorálne (protilátkové) imunitné reakcie bez ohľadu na to, či vyvolávajúci agens (antigén) je pôvodom z "vlastného" organizmu alebo z "vonkajšieho" prostredia, ako aj bez ohľadu na to, či výsledok tejto reakcie je pre organizmus "ochranný" (vznik imunity) alebo "škodlivý" (imunopatologické stavy). Na základe uvedeného sú funkcie imunitného systému:



Funkcie imunitného systému sú:

- Imunologický dohľad (surveillance)
- Obrana pred infekciami a parazitmi
t.j. udržanie jedinečnosti a zdravia jedinca.

Tieto základné funkcie sa realizujú vo vzťahu antigénu a imunokompetentnej bunky, čo môže mať za následok:

- Imunitu
- Toleranciu
- Imunopatologický stav (hypoergia, hyperergia).

Pod pojmom imunologický dohľad (surveillance) sa rozumie funkcia imunitného systému, ktorou sa zabezpečuje rozpoznanie a odstránenie poškodených, opotrebovaných alebo inak antigénovo pozmenených (odcudzených) vlastných buniek a ich súčastí. Týmto mechanizmom sa likvidujú predovšetkým nádorové bunky spontánne vznikajúce počas života každého jedinca v jeho organizme. V protinádorovom dohľade sa uplatňujú najmä bunky NK (*Natural Killer*), aktivované makrofágy a cytotoxické T lymfocyty. Imunologický dohľad takto zabezpečuje dodržanie dokonalého, bezchybného a trvalého zloženia buniek, tkanív i celého organizmu jedinca podľa jeho jedinečného genómu.

Činnosť imunitného systému je podmienená prirodzenou nestálosťou vnútorného prostredia organizmu, bunkovou a orgánovou diferenciáciou, odcudzovaním vlastných buniek starnutím, predovšetkým však prestupom elementov z vonkajšieho prostredia. Ak je obranná odpoveď na vnútorné a vonkajšie podnety úspešná, výsledkom je zdravie. **Zdravie** je len zdanlivo kľudový, rovnovážny stav, doprevádza ho neustále vyrovňavanie odchýliek vo fyziologických hraniciach. Obranný adaptačný proces podmieňuje nielen fungujúci imunitný systém, ale aj zvládnuteľná miera podnetu. Primeraný, adekvátny podnet indukuje odpoveď, amplitúdu vo fyziologických hraniciach. Do reaktívnej adaptácie sa zapájajú bunkové a humorálne faktory, očisťujú **obraným zápalom** vnútorné prostredie od cudzorodých štruktúr, obranný zápal udržiava rovnovážny stav, **homeostázu** organizmu. Obrannú reakciu vedome vnímame až po nadmernej záťaži, napr. pri infekcii. Ak prekročí obranná reakcia fyziologické hranice, je choroba sprevádzaná typickými obrannými prejavmi, napr. horúčkou. Dlhodobá záťaž imunitného systému v prípade, ak sa nepodari príčinu odstrániť, vedie k poškodzujúcim **imunopatologickým** dôsledkom.

Problémy súvisiace s poruchami špecifických imunitných mechanizmov môžeme rozdeliť do nasledovných oblastí:

1. Imunodeficitné stavy (imunodeficiencie) - neschopnosť produkovať účinné protilátky alebo senzibilizované lymfocyty proti bežnému spektru antigénov. Je to v podstate hypofunkcia až afunkcia imunitného systému.

2. Hypersenzitívne stavy (hypersenzitivita) - poruchy jednotlivých typov imunitných reakcií následkom zmeny aktivity rôznych článkov imunokompetentného systému, tj. hyperfunkcia imunobiologického systému.

3. Imunotolerancia - nie je typický imunopatologický stav, ale je potrebné hovoriť o nej v tejto časti, pretože strata tolerancie ku vlastným antigénom vedie často ku vzniku autoimunitných ochorení a indukovaná imunotolerancia je základom postransplantačnej terapie a imunosupresívnej terapie.

4. Autoimunitné stavy (autoimunita) - imunologická reakcia organizmu na vlastné zložky (autoantigény), pri ktorej sa dokazujú prejavy protilátkovej alebo celulárnej imunity (autoreaktívne T lymfocyty).

5. Transplantačná imunológia - rieši problematiku imunopatologických stavov po transplantácii. Ide o reakcie GvH (*graft versus host*) a HvG (*host versus graft*), ako aj o ich možné ovplyvnenie.

6. Imunoproliferatívne stavy (imunológie tumorov) - rieši problémy blastomatózneho bujnenia imunokompetentných tkanív, ale zaoberá sa aj širšou problematikou vzťahu imunitného systému a nádorov (únik - *escape* nádorov imunologickému surveillance).

6.2. IMUNODEFICIENCIA

Imunodeficiencia (imunodeficitný stav) je pokles alebo absencia pohotovosti imunitnej odpovede, čo môže byť vyvolané kvantitatívnou alebo funkčnou poruchou niektorej bunky alebo faktoru imunitného systému, čiže **imunodeficiencie definujeme ako stavy, keď niektorá zložka imunitného systému je porušená, a to v zmysle jej chýbania, zníženia alebo alterácie.**

Imunodeficitné stavy môžu byť:

- ♦ **fyziológické** (napr. v neonáte, gravidite, starobe) a
- ♦ **patologické.**

Ďalej imunodeficiencie delíme na:

- ♦ **primárne** (hereditárne) a
- ♦ **sekundárne** (získané).

Primárne rozdeľujeme podľa toho, ktorá zložka imunitného systému je postihnutá, zatiaľ čo sekundárne imunodeficiencie vznikajú počas života následkom rôznych ochorení najmä infekčných, po intoxikáciách, ožiarení, farmakoterapii a pod.

Klinické príznaky imunodeficientných stavov možno zoradiť do troch kategórií (Buc a Ferenčík, 1994):

A. Často pozorované príznaky s veľkou výpovednou hodnotou pravdepodobnosti prítomnosti imunodeficiencie:

1. Chronické infekcie
2. Rekurentné infekcie
3. Infekcie spôsobené oportunistickými mikroorganizmami
4. Neúplné vyliečenie po adekvátnej terapii, pretrvávanie miernych príznakov v období medzi dvoma epizódami infekcie

B. Často pozorované príznaky so strednou výpovednou hodnotou pravdepodobnosti prítomnosti imunodeficiencie:

1. Kožné afekcie (ekzémy, kandidózy a iné)
2. Chronická hnačka
3. Poruchy rastu
4. Hepatosplenomegália
5. Rekurentné abscesy
6. Rekurentné osteomyelitídy
7. Príznaky autoimunity

C. Príznaky asociované so špecifickými imunodeficientnými stavmi:

1. Ataxia (porucha súmernosti a súladnosti pohybov)
2. Teleangiektázia (rozšírenie kapilár)
3. Trpasličí vzrast
4. Hypoplázia chrupaviek a nedostatočný rast vlasov
5. Idiopatická endokrinopatia
6. Čiastočný albinizmus
7. Trombocytopénia
8. Tetania.

V ďalších kapitolách uvádzame najvýznamnejšie imunodeficiencie podľa najnovšej klasifikácie WHO (1992):

A. PRIMÁRNE ŠPECIFICKÉ IMUNODEFICIENCIE:

I. KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCIE

1. Ťažká kombinovaná imunodeficiencia (SCID)
 - a/ - viazaná na pohlavie
 - b/ - autozomálne-recesívna
2. Deficiencia adenzín deaminázy - ADA
3. Deficiencia fosforylázy purínových nukleotidov - PNP
4. Syndróm nahých lymfocytov
5. Retikulárna dysgenéza

6. Deficiencia reťazcov diferenciačného antigénu CD3
7. Deficiencia CD4

II. IMUNODEFICIENCIE S PREVAHOU PORUCHY TVORBY PROTILÁTKO

1. Vrodená detská hypogamaglobulinémia
2. Hyper-IgM syndróm
3. Delécia ťažkého reťazca imunoglobulínov
4. Deficiencia kapa-reťazca
5. Selektívna deficiencia IgG
6. Selektívna deficiencia IgM
7. Bežná variabilná imunodeficiencia
8. Selektívna deficiencia IgA
9. Prechodná hypogamaglobulinémia detí

III. ĎALŠIE DOBRE DEFINOVANÉ IMUNODEFICIENTNÉ STAVY

1. Wiskottov-Aldrichov syndróm
2. Ataxia telangiektázia
3. DiGeorgeov syndróm

B. IMUNODEFICIENCIE SEKUNDÁRNE K INEJ ZÁKLADNEJ CHOROBE:

I. CHROMOZÓMOVÉ ABNORMALITY

1. Bloomov syndróm
2. Fanconiho anémia
3. Downov syndróm
4. Abnormálna kondenzácia chromozómov 1, 9 a 16

II. MNOHOORGÁNOVÉ SYSTÉMOVÉ ABNORMALITY

1. Parciálny albinizmus
2. Chediakov-Higashiho syndróm
3. Hypoplázia chrupiek a vlasov
4. Agenéza corpus callosum

III. DEDIČNÉ PORUCHY METABOLIZMU

1. Deficiencia transkobalamínu II
2. Acrodermatitis enteropatica
3. Deficiencia karboxylázy závislej od biotínu
4. Acidúria kyseliny octovej typu I

IV. HYPERKATABOLIZMUS IMUNOGLOBULÍNŮ

1. Familiárny hyperkatabolizmus imunoglobulínov
2. Intestinálna lymfangiektázia

V. INÉ IMUNODEFICIENCIE

1. Hyper-IgE syndróm
2. Chronická mukokutánna kandidóza
3. Hyposplénia, asplénia
4. Imunodeficiencia asociovaná s infekciou EBV

C. DEFICIENCIE KOMPLEMENTOVÉHO SYSTÉMU

1. Deficiencie jednotlivých zložiek
2. Deficiencia C1-INH (angioedém hereditárny)

D. PORUCHY FAGOCYTÓZY

1. Chronická granulomatózna choroba
 - a/ viazaná na pohlavie
 - b/ autozomálne-recesívna
2. LAD-syndróm (defekt adhézie leukocytov) I a II
3. Deficiencia glukózo-6-fosfát dehydrogenázy
4. Deficiencia myeloperoxidázy
5. Deficiencia špecifických granúl
6. Deficiencia tuftsínu
7. Syndróm lenivých leukocytov
8. Deficiencia proteínu viažúceho manózu

E. SEKUNDÁRNE (ZÍSKANÉ) IMUNODEFICIENTNÉ STAVY:**I. INFEKČIE**

1. Rubeola
2. Osýpky
3. Lepra
4. Tuberkulóza
5. Kokcidiomykóza
6. Chronické infekcie
7. Akútne vírusové infekcie
8. Infekcia CMV
9. Infekcia HIV (AIDS)
10. Chronická sklerotizujúca panencefalitída

II. MALÍGNE PROCESY

1. Morbus Hodgkin
2. Akútna leukémia
3. Chronická leukémia
4. Nelymfatické nádory
5. Myelóm

III. AUTOIMUNITNÉ CHOROBY

1. Systémový lupus erythematosus (SLE)
2. Progresívna polyartritída
3. Chronická aktívna hepatitída

IV. CHOROBY VEDÚCE K STRATE PROTEÍNOV

1. Nefrotický syndróm
2. Enteropatie

V. INÉ CHOROBY A STAVY

1. Diabetes mellitus
2. Cirrhosis hepatis
3. Morbus Down
4. Malnutricia
5. Popáleniny
6. Sarkoidóza
7. Splenektómia
8. Urémia
9. Starnutie
10. Ťažké chirurgické zákroky
11. Imunosupresia
12. Žiarenie
13. Niektoré intoxikácie

Vzhľadom na to, že v dostupnej literatúre z odboru imunológie sú k dispozícii opisy patogenézy jednotlivých imunodeficientných stavov, tu sa upriamime len na AIDS.

SEKUNDÁRNE IMUNODEFICIENTNÉ STAVY

Sekundárne imunodeficiencie sú počas života získané stavy imunitnej nedostatočnosti rôzneho typu a stupňa od ľahkých až po mimoriadne ťažké až smrteľné ochorenia, vyznačujúce sa tým, že imunitný systém je poškodený po predchádzajúcom období jeho plnej funkčnosti. Porucha imunitného systému nastáva následkom iného základného ochorenia, napr. podvýživy, deficiencie vitamínov a stopových prvkov (najmä vitamínu C a vitamínov B, ako aj Zn a Fe), veľkej straty bielkovín (pri spaľovaní, nefrotický syndróm, enteropátie), urémie, po pôsobení toxických látok, liekov, po operácii, následkom ionizujúceho žiarenia, imunosupresívnych látok (imunosupresívne jedy, kortikosteroidy), širokospektrálnych antibiotík, imunosupresívnej terapie, napr. ALS (antilymfocytárne sérum), ATS (antitymocytyárne sérum) a po splenektómii, po infekčných chorobách, alebo sa imunitný systém sám stáva objektom patologického pôsobenia. Z uvedeného

vyplýva, že niektoré získané imunodeficiencie sú prechodné a po vyliečení základnej choroby (napr. tbc, lepra, osýpky, rubeola, herpes, kandidózy, odstránenie porúch výživy a pod.) sa funkcia imunitného systému obnovuje. Na druhej strane niektoré noxy poškodia imunitný systém tak, že jeho porucha je ireparabilná a môže zapríčiniť smrť pacienta (napr. AIDS). Dôležité je, aby si lekár uvedomil možnosť rozvoja imunodeficiencie počas iného primárneho ochorenia a adekvátne na tento stav reagoval.

Prevažná väčšina sekundárnych imunodeficiencií má mierny priebeh a po odstránení vyvolávajúcej príčiny sa môže spontánne vyliečiť. Iné zase môžu byť fatálne najmä zásluhou pridružených interkurentných infekcií.

Zo sekundárnych imunodeficiencií si osobitnú pozornosť zasluhujú **syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti** (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, **AIDS**) a imunodeficiencie vyvolané **imunosupresívne pôsobiacimi látkami**.

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti - **AIDS**, bol pomenovaný v roku 1981 *Gottliebom* a jeho spolupracovníkmi. Výskyt ochorenia bol zaznamenaný od roku 1979 v USA a o trochu neskôr aj v Európe.

ETIOLOGIA. Ochorenie je vyvolané vírusom z čeľade *Retroviridae* a podčeľade *Lentivirinae*. Druh **vírus humánnej imunodeficiencie (HIV-1)** bol prvýkrát izolovaný v roku 1983 *Barré-Sinoussim* a spol. a súčasne aj *Montagnierom* a spol. podrobne popísaný v roku 1984 (*Gallo* a spol.). Známe sú dva druhy **HIV-1** (LAV-1, HTLV-III, ARV) a **HIV-2** (LAV-2, HTLV-IV), ale ochorenie vyvoláva len HIV-1. V prípade HIV-2 boli u niekoľkých jedincov zistené len veľmi mierne príznaky. Vírus pozostáva z jednovláknovej lineárnej RNA (pozitívne vlákno), je obalený plášťom veľkosti 80-100 nm. Pri RNA sa nachádza reverzná transkriptáza (proteín o 66 kDa). Kapsidu tvorí proteín p24 a celý útvar obklopuje obal (matrix) tvorený proteínom p17. Napokon celý útvar ešte obaľuje lipidová dvojvrstva, v ktorej sú uložené transmembránové glykoproteíny (41 kDa) a povrchové glykoproteíny (120 kDa), ktoré sú veľmi významné pre väzbu vírusu k T_H bunkám. HIV sa vyznačuje veľkou genetickou variabilitou. Neexistujú dvaja chorí na AIDS, od ktorých by sa izoloval rovnaký vírus, dokonca vírus izolovaný od toho istého jedinca po určitom časovom odstupe má už rozdielnu štruktúru. Táto ohromná variabilita značne komplikuje vývoj vakcíny. Zo všetkých proteínov vírusu najväčšiu rozmanitosť možno pozorovať v gp41 a predovšetkým gp120.

EPIDEMIOLOGIA. Otázka pôvodu nie je ešte spoľahlivo vyriešená, ale najpravdepodobnejšie pochádza z Afriky. Tomu nasvedčuje aj to, že u od Sahary južne žijúcich opíc našli podobné vírusy. V najviac ohrozených mestách Afriky je okolo 20-30% tehotných žien nakazených HIV-om. Tento vysoký pomer infikovanosti pripisovali spoločenskoekonomickým pomerom, ale je viac pravdepodobné, že v tejto oblasti epidémia vznikla skôr a tomu zodpovedá aj tento stav. Zastaviť šírenie choroby sa nedarí a nedarí sa ani kauzálna terapia. Zdrojom infekcie je chorý človek z rizikových skupín:

- homo- a bisexuáli 73,0%
- intravenózni narkomani 17,0%
- vystaľovalci z Haiti 4,0%
- deti 1,1%
- hemofilici liečení konc.fakt. VIII 1,0%
- príjemcovia krvných transfúzií 0,8%
- ostatní 3,1%.

Dnes sa tieto údaje posunuli tak, že homo- a bisexuáli predstavujú asi 60%, intravenózni narkomani do 40% a významne sa zvýšil počet detí a ostatných.

Početné výsledky ukázali, že vírus sa primárne prenáša infikovanými bunkami (lymfocytmi, makrofágmi) len minimálne, alebo vôbec nie, voľným vírusom nachádzajúcim sa v telových tekutinách. Vírus je totiž prítomný v sére, seminálnej plazme a vaginálnej tekutine len v nepatrnom počte a ešte v menšom množstve v ďalších tekutinách ako v moči, slinách a slzách.

Inkubačná doba je 4 mesiace až 10 rokov. Prenos sa deje pohlavným stykom, krvou pri používaní rovnakej ihly u narkomanov, krvou počas pôrodu a bol dokázaný aj maternofetálny prenos. Podľa údajov WHO (1992) bolo na svete 501 242 chorých na AIDS a počet infikovaných osôb sa

odhadoval na 30-60 miliónov. Ak berieme do úvahy exponencionálny rast infikovanosti a trojročný čas zdvojnásobenia počtu infikovaných, bude trvať asi 30 rokov, pokiaľ častotť výskytu AIDS zo stotisícovej hladiny vzrastie na 1% úroveň. Veľmi varujúca je skutočnosť, že prenos heterosexuálnym stykom sa zvýšil z 1 na 5%. Choroba postihuje osoby vo veku 20-50 rokov, najmä v 4. dekáde. Výrazne častejšie ochorejú muži, až 90%. Belosi predstavujú asi 60%, černosi 20% a ostatní 20% z chorých.

Zaujímavý charakter ochorenia bol popísaný v Zaire. Tu medzi chorými nie sú homosexuáli a narkomani. 50% je mužov a 50% žien, 66% je dospelých a 33% detí. Ak porovnáme incidenciu výskytu (napr. v USA je 16 chorých na 1 milión osôb) je v Zaire mimoriadne vysoká, 250 chorých na 1 milión osôb. Predpokladá sa účasť krv sajúceho hmyzu pri prenose choroby.

PATOGENÉZA. V súčasnosti existuje sedem hypotéz, z ktorých šesť pripisuje vírusovej etiológii zásadný a jedna podružný význam.

Prvá tvrdí, že **HIV zabíja T_H lymfocyty**. Ide o bunky s povrchovým markérom CD4+, na ktorý sa vírus viaže svojím gp120. Nakoľko v krvi je infikovaných len málo CD4+ buniek (z 10 000 len jedna), sú určité pochybnosti o tom, či tento proces môže viesť k imunodeficitnému stavu aj za predpokladu, že infikované CD4+ vytvárajú zhluky so zdravými CD4+ a odumierajú spolu. V lymfatických uzlinách je 10 až 100 násobne viac CD4+ buniek infikovaných než v krvi. HIV tu napadá aj dendritické bunky. *Haseltine* (z Bostonu, USA) tvrdí, že aj pomalý pokles CD4+ buniek postačuje na to, aby sa postupne vyvinul imunodeficitný stav.

Druhá tvrdí, že v infekcii majú kľúčové postavenie **dendritické bunky**. Podľa *Knights* a *Pattersona* (London) má zníženie počtu CD4+ buniek len sekundárny význam. Spúšťačom choroby je poškodenie dendritických buniek, najmä Langerhansových buniek.

Tretia tvrdí, že **genetický materiál HIV** je veľmi **premenlivý**, je obrovská variácia vo vírusových izolátoch aj pri izolácii od jedného pacienta. Je to zapríčinené tým, že HIV nevie reparovať chyby. Preto *Nowak* (Oxford) tvrdí, že na takú obrovskú variabilitu vírusu (väčšinou mutuje gag gén kódujúci gp120) imunitný systém nie je schopný včas reagovať a je proti nemu bezmocný.

Štvrtá tvrdí, že HIV je schopný navodiť programovú **apoptózu** buniek. *Amiesen* a spol. (Lille, Francúzsko) sa domnievajú, že HIV dáva pokyn bunkám CD4+ k apoptóze, ktorú indikuje buď gp120 alebo zmenený cytokínový profil.

Piata, reprezentovaná londýnskou školou, tvrdí, že **HIV oklame** imunitný systém: gp120 HIV-u je veľmi podobný epitopovej konfigurácii látok zohrávajúcich významnú úlohu v imunitnej reakcii. Následkom toho môže HIV aktivovať také T-bunky, ktoré napadnú vlastné bunky, čiže dôjde k chronickej autoimunitnej chorobe.

Šiesta tvrdí, že počas AIDS je **veľa protilátok** a **málo killerov**. Túto hypotézu predložili *Shearer* a *Clerici* (USA) a tvrdia, že HIV postihuje najmä CD4+ T_H1 bunky, ktoré stimulujú NK bunky. Ich poškodením je v organizme málo NK buniek, zatiaľ čo T_H2 stimulujúce protilátkovú odpoveď nie sú poškodené.

Každá z týchto hypotéz čaká na overenie, určité nádeje poskytujú nové poznatky, napr. v súvislosti so superantigénmi).

Siedma tvrdí (*Root-Berstein*), že AIDS **nie je pôvodom infekčné ochorenie**. HIV v nej nehrá významnú úlohu. Podľa neho AIDS vzniká vtedy, ak sa u daného jedinca v určitom časovom intervale uplatní niekoľko svojou povahou imunopresívnych faktorov (jedným z nich môže byť aj HIV), s ktorými sa normálny jedinec stretáva len izolovane.

VŠEOBECNÁ PATOGENÉZA. Po vniknutí do organizmu vírus napadá bunky, ktoré v membráne majú antigén CD4 (je to glykoproteín, 55 kDa), predovšetkým T_H bunky a makrofágy. Interakčnými molekulami sú gp120 obalu vírusu a CD4 molekula napadnutých buniek. Hoci CD4 je vysokoafinitný receptor pre HIV, ukazuje sa, že sám na infekciu nestačí, je nutná ešte interakcia s inými štruktúrami terčovej bunky. Najnovšie výsledky naznačujú, že týmto kofaktorom je molekula CD26. Predstava o väzbe HIV na terčovú bunku je taká, že nadviazanie gp120 na CD4 molekulu spôsobí jeho konformačnú zmenu, ktorá uľahčí interakciu medzi doménou V3 a enzýmom CD26. Po väzbe HIV na receptory splyva vonkajší obal vírusu s bilipidovou membránou napadnutej bunky. V bunke môže vírus prežívať vo forme inaktívneho provírusu. Po aktivácii bunky antigénovým alebo mitogénovým stimulom dôjde ku produkcii vírusových partikul a k lýze bunky. Makrofágy majú z hľadiska perzistencie vírusu v organizme kľúčový význam, pretože sú dlhožijúce. HIV ich nelyzuje

a môžu byť rezervoárom infekcie (trójsky kôň). Infikované makrofágy majú zvýšenú produkciu cytokínov (TNF- α , ktorý vyvoláva kachektizáciu, IL-1 vyvolávajúceho zvýšenú teplotu, IL-6 zvyšujúceho expresiu adhezívnych molekúl s následnou zápalovou reakciou v CNS).

Proces infekcie HIV prebieha v štyroch štádiách:

Prvé štádium - infikovanie organizmu: je charakterizované prelomením fyziologických bariér. Súčasná prítomnosť lézií na slizniciach spôsobených pohlavne prenášanými mikroorganizmami zvyšuje pravdepodobnosť prenosu HIV.

Druhé štádium - príznaky primárnej infekcie: manifestujú sa ako príznaky ťažšieho ochorenia chrípkového charakteru. Je prítomná lymfopénia s následnou lymfocytózou (zvýšený pomer CD8+ lymfocytov). Je zvýšená produkcia IFN- α , neopterinu a β -2-mikroglobulínu. HIV je možné preukázať kultivačne alebo imunochemicky zo séra, resp. krvi.

Tretie štádium - obdobie bezpríznakového nosičstva: trvá 4 mesiace až 10 rokov. V tomto období je postihnutý zdrojom nákazy. Dochádza u neho k postupnému zhoršovaniu niektorých funkcií imunitného systému bez klinických prejavov.

Štvrté štádium - postupný rozvoj klinických príznakov AIDS: je charakterizované hyperreaktívnosťou a hyperpláziou v rámci imunitného systému. Zisťuje sa hypergamaglobulinémia všetkých tried imunoglobulínov ako aj lymfoidná hyperplázia. Potom sa postupne prehĺbuje deplécia CD4+ T lymfocytov. Na deplécii CD4+ buniek sa môžu podieľať aj autoimunitné mechanizmy, bol totiž preukázaný výskyt anti-CD4+ autoprotilátok. Vhľadom na molekulárnu mimikru, pretože gp120 HIV je silne homológne s časťami molekúl triedy MHC-II, môžu sa vytvárať aj idiotypové a antiidiotypové protilátky. Aj keď je tvorba protilátok mohutná, len malá časť z nich má neutralizačné schopnosti. Neskôr dochádza k úplnému rozvratu imunitného systému a k nástupu interkurentných (oportunných) infekcií, resp. malígneho bujnenia.

Najdôležitejšie zmeny imunologických parametrov sú:

- výrazná lymfopénia,
- pokles pozdnej precitlivelosti,
- výrazný pokles CD4+ T_H1 lymfocytov,
- vzostup počtu CD8+ T_S lymfocytov,
- pokles imunoregulačného indexu (CD4+:CD8+, norma je 2,0 v prípade AIDS je menej než 0,6),
- spočiatku zvýšenie, neskôr zníženie počtu B-buniek,
- spočiatku zvýšenie, neskôr výrazné zníženie počtu a aktivity NK buniek,
- spočiatku zvýšenie, neskôr výrazné zníženie fagocytárnej aktivity,
- vzostup imunoglobulínov v sére,
- zvýšenie hladiny β -2-mikroglobulínu, IL-4 a IL-6,
- zvýšenie hladín špecifických protilátok proti HIV,
- zvýšenie hladiny imúnnych komplexov,
- zvýšená hladina IFN- α .

KLINICKÝ OBRAZ. V priebehu ochorenia sú výrazné **rozdiely**.

KLASIFIKÁCIA HIV INFEKCIÍ:

Skupina I - Akútna infekcia: Mononukleóze podobný syndróm spojený so sérokonverziou na HIV protilátky.

Skupina II - Asymptomatická infekcia: Žiadne známky alebo symptómy HIV nie sú manifestné. Preto môže, ale nemusí byť infekcia laboratórne preukázateľná.

Skupina III - Perzistentná generalizovaná lymfadenopatia: Lymfadenopatia, ktorá postihuje najmenej dve lokality okrem inguinálnych uzlín.

Skupina IV - Iné choroby sú delené na podskupiny:

- ♦ **podskupina a:** je konštituálna choroba s poklesom telesnej hmotnosti minimálne o 10%, typické sú subfebrilné stavy, občas je teplota aj vyššia ako 38 °C. Vyskytujú sa opakované hnačky a nočné potenie.
- ♦ **podskupina b:** neurologická choroba podobná ako demencia, myelopatia alebo periférna neuropatia.

- ♦ **podskupina c:** najčastejšie sa manifestuje klinickými obrazmi infekcií pridružených k HIV (oportunné infekcie), s nástupom poškodenia bunkou sprostredkovanej imunity. Patria sem najmä: Pneumocystis carinii, Toxoplasma, extraintestinálne Strongyloides, Cryptococcus, atypické mykobaktérie (M. avium a komplex M. kansasii), progresívna multifokálna leukoencefalopatia, cytomegalovírus, Cryptosporidia, Isosporidia, Candida (ezofageálna, pľúcna alebo bronchiálna), Candida (chronická mukokutánna), Histoplasma, Herpes simplex vírus (diseminovaná forma), Salmonella sp., Adenovirus, Papovavirus, Picornavirus, EBV, CMV a pod.
- ♦ **podskupina d:** sekundárne tumory spojené s HIV infekciou: Kaposiho sarkóm, charakteristický tvrdými, červenými až namodralými pľuzgierikmi, papilómami, uzlami a infiltrátmi najmä v distálnych partiách, po rokoch sú postihnuté aj vnútorné orgány. Kaposiho sarkóm pri AIDS je lokalizovaný v hornej polovici tela a je malígný. Najprv je lokalizácia viscerálna a neskôr postihne aj CNS. Ďalší z častých neoplastických prejavov je malígný lymfóm.
- ♦ **podskupina e:** nie sú presne definovateľné symptómy ani HIV ani interkurentnej infekcie, časté sú horúčky neznámeho pôvodu.

DIAGNÓZA. Je založená na epidemiologickom šetrení (kontakt s rizikovými skupinami), klinickom obraze a imunologickom vyšetrení. Musí byť vždy doplnená o priamy mikrobiologický nález alebo sérologické vyšetrenia, ktoré majú rozhodujúci význam pre potvrdenie choroby. Najdôležitejšie mikrobiologické vyšetrovacie metódy pri AIDS.

1. Štandardná skríningová metóda na dôkaz protilátok a antigénov pri infekcii HIV je ELISA.
2. V pozitívnom prípade sa odporúča ELISA-test zopakovať a overiť imunopijakovaním (western blot).
3. Polymerázová reťazová reakcia - PCR (od roku 1993).
4. Radioimunoanalýza (RIA), dôkaz vírusového p24 a p17.
5. Imunofarbenie - imunofluorescenčné vyšetrenie (fluoresceín -peroxidáza).
6. Génové testy (génové sondy).

TERAPIA. Je predovšetkým symptomatická (antibiotiká a chemoterapeutiká), zameraná na zlepšenie celkového stavu (hydratácia, roborancia, úprava energetickej bilancie), niekedy glukokortikoidy (často sú kontraindikované). Najväčšie perspektívy sú v **imunoterapii:**

1. **Aktívna imunoterapia** je zatiaľ neaktuálna a nezdá sa byť riešiteľnou ani v blízkej budúcnosti.
2. **Pasívna imunoterapia** - anti-gp120 protilátky, transplantácia kostnej drene, transplantácia týmusu, IL-2, IFN- α a IFN- γ , hormóny týmusu (najmä tymozín), transfer faktor.
3. **Imunomodulačné látky** - azidotymidín (Zidovudín), izoprinozín, cimetidín, retinoidy, enkefalíny.
4. **Imunosupresívne látky** - cyklosporín A, azatioprín.
5. **Iné imunointervenčné postupy** - i.v. aplikácia gamaglobulínov, plazmaferéza, "anti-sense" vírus, aplikácia solubilného proteínu CD4+.
6. **Látky s antivírusovou aktivitou** - ribavirín, suramín, azidotymidín (Zidovudín, Azitidin, Retrovir), antimónwolframát, dextránsulfát, heparín a pod.

Na očkovanie ľudí sú k dispozícii viaceré typy vakcín: podjednotky obalových proteínov, pox-vírus s gp120, kombinácia predošlých, kvasinky s génom pre p24, peptidy získané z p17 a antiidiotypové protilátky. Ich skúšanie sa začalo v Rwande, Ugande, Brazílii a Thajsku.

Liečba chorých, postihnutých infekciou HIV, je jedným z najhlavnejších cieľov, ktoré si kladie výskum v oblasti tejto novej nákazy. Určitou osobitosťou je, že samotné ochorenie môže trvať nezriedka niekoľko rokov. Tu je potrebné pre ošetrojúceho lekára vytvoriť si osobitný vzťah k pacientovi, ktorý je - podľa našej mienky - nepostrádateľný pre úplné uplatnenie liečby, ktorá je dnes k dispozícii. AIDS je typickým koncovým, resp. terminálnym ochorením (podobne ako rakovina). Toto poňatie, hoci správne, je pracovným poňatím pre virológov, imunológov a klinických pracovníkov, stimulujúce k ďalšej práci na predĺžení života pacienta alebo perspektívne na jeho vyliečení. Je terminálnym ochorením za súčasného stavu poznatkov. Keby neexistovala nádej na zmenu tohto stavu, celosvetový húževnatý biologicko-lekársky výskum by strácal svoje opodstatnenie.

Základnými stratégiami dlhodobej liečby pri AIDS sú:

1. Liečba smerujúca k zlepšeniu celkového stavu pacienta, pozitívne stimuly.
2. Liečba oportúnnych infekcií.
3. Protivírusová liečba.
4. Liečba smerujúca k reštaurácii imunitného systému a jeho funkcií.

Netreba zastierať, že liečba komplikácií prehlbujúcej sa imunitnej nedostatočnosti môže byť obťažná.

PREVENCIA. Ako sme už uviedli, nie je možné v dohľadnej dobe očakávať uvedenie ochranného očkovania atenuizovaným kmeňom vírusu. Objavili sa ťažko prekonateľné etické a praktické problémy pri testovaní takejto vakcíny. Zatiaľ je dôležitá **zdravotná osveta**, upriamená na propagáciu zdravého sexuálneho života, na obmedzenie promiskuity, na zmenu sexuálnych zvyklostí (tam, kde to je potrebné). V prípade ohrozených skupín vykonávať vyšetrenie krvi na prítomnosť vírusu, resp. protilátok proti vírusu. Podozrivé osoby vylúčiť z darcovstva krvi. Choroba podlieha povinnosti hlásenia. Pomerne najspolahlivejšiou ochranou je použitie kondómov.

IMUNODEFICIENCIE VYVOLANÉ IMUNOSUPRESÍVNE POSOBIACIMI LÁTKAMI

V poslednej dobe sa stále viac hovorí o trendoch v imunointervenčných postupoch. Nejde o nič iné ako o realizáciu imunomodulácie v praxi.

Imunomodulácia je taká stará ako lekárska veda. V minulosti liečili, ale nevedeli, že imunomodulujú, v súčasnosti vedome imunomodulujeme, ale nie je isté, že aj liečime. Práve preto trochu prehnane si dovoľujeme tvrdiť, že imunomodulácia nie je terapia, ale imunomodulácia je v podstate iatrogénna intervencia.

Vzhľadom na explóziu prác týkajúcich sa imunointervenčných postupov, považujeme za potrebné vysvetliť niektoré základné pojmy týkajúce sa problému:

Imunomodulácia je formovanie, usmerňovanie, ovplyvňovanie imunitných reakcií pozitívnym alebo negatívnym smerom.

Imunostimulácia je imunomodulácia pozitívnym smerom, nešpecifické zvýšenie stupňa prirodzenej alebo špecifickej imunity organizmu, čo sa prejavuje zvýšenou rýchlosťou a intenzitou imunitnej odpovede na rôzne antigény, osobitne proti baktériám, vírusom a nádorovým bunkám. Jemná imunomodulácia je **imunopotenciácia**.

Imunosupresia je imunomodulácia negatívnym smerom, utlmenie imunitných reakcií organizmu vonkajšími zásahmi, a to zámerne pri imunosupresívnej liečbe, alebo náhodne a nežiadúco (napr. ožiarením, niektorými liekmi a baktériovými toxínmi, mykotoxínmi a pod.). Imunosupresívna terapia sa používa po transplantáciách orgánov a tkanív a pri liečbe niektorých imunopatologických ochorení. Jemná imunosupresia je **imunomoderácia**. Špecifická imunosupresia pri hyperreaktívnych stavoch je **hyposenzibilizácia**.

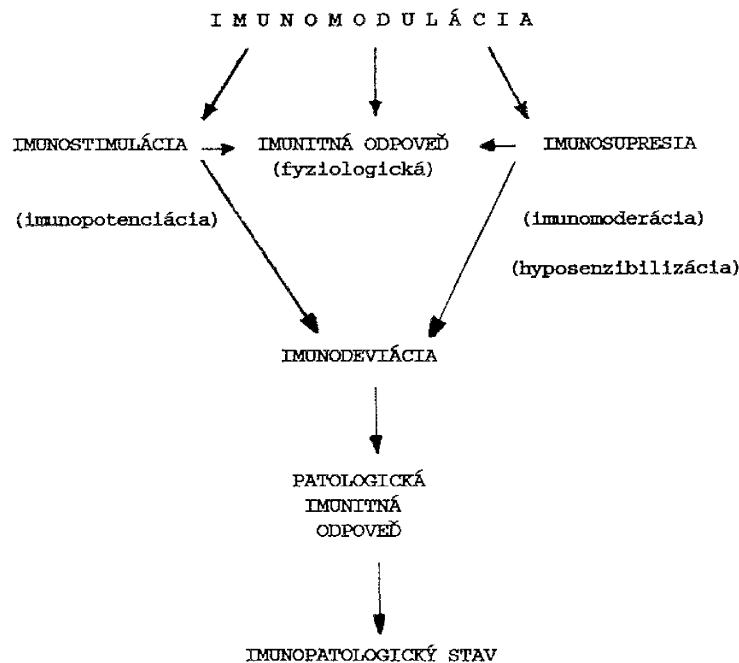
Imunodeviácia je abnormálna imunitná odpoveď v kvantite i kvalite.

Imunomanipulácia je praktický výkon imunomodulácie, správnejšie je používať termín **imunointervencia**, pretože slovo manipulácia má negatívne zafarbenie v bežnom používaní (napr. génová manipulácia, manipulácia s osobnosťou - psychomanipulácia a pod.).

Imunoreštaurácia je úprava poškodenej imunitnej reakcie (odpovede).

Imunorekonštrukcia je úprava poškodenej imunitnej reakcie náhradou, substitúciou buniek, mediátorov a pod.

Imunoregulácia je regulácia fyziologickej imunitnej odpovede, jej spustenie a modulovanie intenzity jej priebehu.



Ovplyvnenie imunitnej odpovede, jej zvyšovanie alebo útlm je možné docieľiť rôznymi postupmi, napr. biologickými, ale aj syntetickými látkami.

KLASIFIKÁCIA IMUNOSUPRESÍVNYCH POSTUPOV:

- | | |
|---------------------------------|---|
| - Chirurgický zásah | - neonatálna tymektómia |
| | - neonatálna burzektómia |
| | - drenáž hrudného miazgovodu |
| | - splenektómia |
| - Ožiarenie | - X- alebo gama-lúčami |
| - Imunologické ovplyvnenie mAbs | - ALS, AMS, ATS, antiidiotypové |
| - Farmakologické | |
| - hormóny | - adrenokortikotropný hormón |
| | - kortikosteroidy |
| - antimetabolity | - analógy purínov a pyrimidínov |
| - rastlinné alkaloidy | - vinblastín, kolchicín etc. |
| - antibiotiká | - aktinomycín D, azaserín, chlo-
ramfenikol a ďalšie |
| - antagonisty aminokyselín | - glutamín, diazomycín A etc. |
| - Toxikologické | |
| - xenobiotiká | - veľa látok od ťažkých kovov po
mikrobiálne toxíny. |

Imunosupresívne látky môžu ovplyvniť imunitnú odpoveď niektorým z nasledovných spôsobov:

1. Bránia vzniku prekursorových buniek: majú cytotoxický účinok na kmeňovú bunku.

2. Potláčajú tvorbu imunokompetentných buniek: napr. tymektómia tesne pred narodením alebo tesne po ňom. Tento imunosupresívny zásah, popr. v kombinácii so subletálnym ožiarením, blokuje imunitnú odpoveď narušením tvorby T a B lymfocytov.

3. Ničia imunokompetentné bunky alebo blokujú ich činnosť: ožiarenie X- alebo gama-lúčmi, podávanie antilymfocytárneho séra (ALS) alebo alkylačných látok. Tieto imunosupresíva zasahujú do rôznych krokov imunitnej odpovede.

4. Zabráňujú účinnému kontaktu medzi antigénovými determinantami imunogénu a imunokompetentnými bunkami: vyviazanie cirkulujúcich antigénov pasívnym prenosom špecifických protilátok, inhibícia rozpoznávania antigénov tým, že sa antidiotypovými protilátkami obsadia príslušné receptory.

5. Blokujú fagocytárne funkcie, čím zabránia spracovaniu antigénu: ožiarenie a kortikosteroidné hormóny.

6. Inhibujú biosyntézu nukleových kyselín (DNA i RNA) a proteínov, tj. tlmia procesy, ktorými imunokompetentné bunky odpovedajú na stimuláciu imunogénom: antimetabolity, analógy aminokyselín, antibiotiká, antifoliká a niektoré rastlinné alkaloidy.

7. Blokujú proliferáciu a diferenciáciu už stimulovaných buniek, a tým potláčajú tvorbu senzibilizovaných lymfocytov (efektorových buniek), plazmatických buniek a pamäťových buniek: ožiarenie, alkylačné činidlá a antimetabolity.

8. Indukujú špecifickú paralýzu: navodenie stavu špecifickej tolerancie voči antigénovým determinantom, modifikácia imunokompetentných buniek.

Účinnosť imunosupresívnych látok je v zásade hodnotená podobnými testami, ako sú používané pre experimentálnu chemoterapiu.

Zásah liečiv do funkcií imunitného systému je stredobodom záujmu **imunofarmakológie** (Mirossay a Kohút, 1992). Pri syntéze nových liečiv je potrebné stanoviť aj ich vedľajšie účinky, mutagenicitu, karcinogenitu, teratogenitu a imunosupresívne pôsobenie. Pri stanovení biologickej účinnosti nových látok sú určité vzťahy medzi ich chemickou štruktúrou a fyzikálnymi vlastnosťami, medzi stereochemiou a ďalšími vlastnosťami, napr. lipofilitou. Tieto vzťahy sa vyjadrujú ako **QSAR, relácia biologickej účinnosti a štruktúry**.

Imunológia pri štúdiu **imunoregulačných látok** orientuje sekvencia imunitných reakcií a ich mechanizmus. Zámerom je cielene ovplyvňovať jednotlivé indukčné stupne imunitnej odpovede, tj. prezentáciu antigénu, väzbu na membránové receptory lymfocytov a následnú sekvenciu aktivačných dejov. Ovplyvnenie jednotlivých aktivačných fáz, tak ako nastupujú v časovej postupnosti, stimulačnými alebo inhibičnými látkami, umožní ich kombináciou dosiahnuť účinnejšie efekty než je podanie len jedného farmaka, cieleného len na jeden diferenciačný stupeň. Pokiaľ sa hovorí o **imunomodulácii**, vyjadruje sa tak snaha regulačnými zásahmi upraviť odchylky od normy, predovšetkým defektov imunity.

Aj keď je možné imunoregulačné látky deliť na podnecujúce a tlmivé, ide väčšinou len o posun kvantity. U látok, ktoré interferujú s biologickými mechanizmami, platí *Arndt-Schulzov zákon*: "Nízke dávky farmák stimulujú, vysoké dávky zasahovú funkciu tlmia, alebo môžu byť pre bunku toxické".

Také chemické látky, ktoré sú do životného prostredia privedené umelo, prevažne ako odpad priemyselnej výroby, tj. **xenobiotiká**, tiež môžu ovplyvňovať imunitné mechanizmy.

6.3. HYPERSENZITIVITA

Antigénom vyvolateľná celulárna alebo humorálna imunitná odpoveď smeruje k neutralizácii alebo k likvidácii antigénu, bez ohľadu na to, či z hľadiska hostiteľského organizmu je táto prospešná alebo škodlivá. Imunitná odpoveď na antigén môže byť prehnane predimenzovaná, (v čase aj kvantite) alebo nie je úplne zodpovedajúca (napr. napadne vlastné tkanivá, alebo je široko špecifická, dávajúca viacnásobné krížové reakcie, alebo je nedostačujúca kvôli prevahe antigénu a pod.), a v tomto prípade môžu byť poškodené tkanivá organizmu hostiteľa. Takéto predimenzované imunitné reakcie nazývame **hypersenzitivitou**, resp. hypersenzitívnymi reakciami.

Tieto tkanivové poškodenia sa objavujú pri druhom alebo opakovanom podaní antigénu (kontaktu s antigénom). Na základe mechanizmu rozvoja podľa *Coombsa* a *Gella* rozoznávame šesť typov hypersenzitívnych reakcií.

HYPERSENZITIVITA I. TYPU

Hypersenzitivitu I. typu (anafylaktická hypersenzitivita) vyvolávajú o niekoľko minút po opakovanom podaní alebo kontakte antigény, ktoré sa nadviažu na protilátky typu IgE, ktoré sú viazané na mastocyty (na ich FcR). Spojenie alergénu (antigénu) a IgE nadviazaného na mastocyt spustí v mastocytoch uvoľnenie "mediátorov". Preto anafylaktickú reakciu sprostredkovanú IgE nazvali **hypersenzitivita včasného (rýchleho) typu** (*Immediate Type Hypersensitivity Reaction, ITHR*) a podľa priebehu má fázu senzibilizácie, aktivácie a efektorovú.

FÁZA SENZIBILIZÁCIE. Určité antigény (peľ, spóry, látky živočíšneho pôvodu, ktoré sa dostávajú do organizmu najmä cez mukózu dýchacích ciest) vyvolávajú často reakciu hypersenzitivity včasného typu. Tieto nazývame **alergény**; vyvolanú systémovú alebo lokálnu reakciu - **alergia**, a ak je preukázaná aj genetická podmienenosť takejto hypersenzitivity, tak **atopia**. Pretože u ľudí žijúcich v rovnakých podmienkach sa len asi u 10% objavujú tieto príznaky, predpokladali, že náchylnosť na alergény, najmä odlišnosť IgE odpovede, je podmienená MHC génmi najmä HLA-D typu. To bolo dokázané aj u experimentálnych zvierat.

V industrializovaných krajinách stúpa najmä výskyt respiračných atopických chorôb, pričom najpostihnutejšou skupinou sú mladí ľudia. Základné príčiny tohoto vzostupu je možné spájať najmä so:

1. Zvýšenou expozíciou alergénom.
2. Zvýšenou expozíciou polutantom.
3. Zlepšenou diagnostikou.
4. Zlepšenou hygienou.
5. Genetickými faktormi.
6. Psychologickými faktormi, stresom.
7. Fajčením v gravidite a počas laktácie.

Varujúci je posun fyziologických hladín protilátok typu IgA a IgE. Z generácie na generáciu stúpa v populácii hladina IgE a pribúdajú rôzne bunkové aj protilátkové imunodeficity. Ak sa riadime akceptovanými normami, zisťujeme, že až 50% detí trpí deficitom IgA, ktorý na druhej strane sprevádza vzostup IgE.

Incidenciu a prevenciu atopie je veľmi ťažké presne určiť. Popisujú sa pomerne veľké rozdiely medzi civilizovanými a rozvojovými krajinami sveta. Možné príčiny tohoto javu sa začali objasňovať až v posledných rokoch. Najmä pri skúmaní rozdielov vo výskyte alergických ochorení medzi západnou Európou a krajinami bývalého "východného bloku" sa zistil rad zaujímavých skutočností. Napr. v českej populácii udávajú 15-18 percentný výskyt, v nemeckej populácii až 30 percentný výskyt manifestnej atopie.

Obrazne povedané časovanou bombou sa môže stať tzv. **latentná** (zatiaľ sa nemanifestujúca) **atopia**. V závislosti od použitých kritérií a testov sa údaje rôznia, všetky sú však závažné. Podľa *Pattersona* (1987) má až 40% severoamerickej populácie pozitívne testy včasnej precitlivenosti (prevažne na inhalačné alergény). Atopia sa významne podieľa na patogenéze mnohých chorôb. Sú to predovšetkým tzv. **respiračné alergózy**: sezónna a nesezónna alergická nádcha, resp. rinokonjunktivitída, asthma bronchiale (najmä tzv. exogénna, extrinsic forma), ďalej rôzne kožné choroby, ako atopická dermatitída (ekzém), urtikária a Quinckeho edém. Atopia sa však môže podieľať na vzniku mnohých ďalších ochorení (choroby gastrointestinálneho traktu, močovopohlavnej sústavy, systémové choroby spojiva a iné). Veľmi tesná je väzba atopie k alergickej rinokonjunktivitíde (či už sezónnej alebo celoročnej) a exogénnej bronchiálnej astme. Pri týchto chorobách sa zisťuje aj najlepšia korelácia klinického priebehu a výsledkov kožných testov včasnej precitlivenosti. Najtesnejšia korelácia je pri **polinóze**.

Nie je bez zaujímavosti, že **viac ako 90% ľudstva je senzibilizovaných rovnakými inhalačnými alergénmi**. V praxi to znamená, že celosvetovo je možné na detekciu atopie používať s malými odchýlkami tú istú zostavu diagnostických alergénov: **domáce roztoče** (väčšinou *Dermatophagoides* sp.), **perie drobného vtáctva** (kanárik, andulky a pod.), **epitélie zvierat** (obyčajne mačka, pes), **peľ** (trávy, stromy, buriny) a niektoré **plesne** (obyčajne *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, prípadne ich zmes).

Riziko senzibilizácie jednoznačne súvisí s množstvom alergénu, ktorému je geneticky predisponovaný jedinec vystavený. U malých detí sa preto z inhalačných alergénov ako prvá objavuje precitlivosť na roztoče. Je dokázané, že čím vyšší je výskyt roztočov v domácom prostredí, tým častejšie sa zisťuje bronchiálna hypereaktivita, a tým väčšia je incidencia bronchiálnej astmy. Ak máme možnosť dať alergika do "čistého prostredia" (napr. do hôr, jaskynná terapia), pri dlhodobejšom pobyte nasleduje pokles bronchiálnej hyperreaktivity a znižuje sa obsah eozinofilných leukocytov v spúte.

Zariadenia a podmienky našich bytov (čalunený nábytok, koberce, plyše, guby, matrace, zvýšená teplota a vlhkosť vzduchu, nedostatočné vetranie) vytvárajú ideálne prostredie na rozmnožovanie domácich roztočov. K tomu ešte treba prirátat stále vzrastajúcu obľubu "domácich miláčikov", z ktorých najmä epitélie mačky patria medzi veľmi agresívne alergény.

Okrem množstva alergénu v prostredí potenciálneho detského alergika je tiež dôležitý **počet a typ prekonávaných infekcií**. RSV (*Respiratory Syntytial Virus*) a Rhino vírusy prispievajú ku vzniku klinicky manifestnej astmy.

U starších detí a adolescentov sa rovnako významnými stávajú aj **sezónne alergény - peľ**. To, že sa peľ konkrétneho druhu stane alergénom, je dané určitými spoločnými vlastnosťami tzv. polínóznych rastlín:

- peľ musí obsahovať antigény schopné senzibilizovať,
- rastlina musí byť v danej lokalite hojne rozšírená a musí produkovať peľ v obrovských množstvách,
- peľ musí byť ľahký, aby sa prenášal vzduchom (anemofilne) na veľké diaľky, a aby sa vo vzduchu nachádzal dostatočne dlhý čas.

Tieto kritériá spĺňajú najmä **vetroopelivé rastliny**, ktorých peľové zrná veľkosti 10-60 µm sa jemne rozptyľujú a prenášajú na veľké vzdialenosti. Oproti tomu rastliny entomofilné (opeľované hmyzom) väčšinou produkujú menšie množstvo peľu s lepkavými a pomerne veľkými zrnami, takže sa pri vzniku polínózy uplatňujú málokedy.

Dôležitú úlohu pri tvorbe a šírení peľu zohrávajú **klimatické faktory**.

Vo vyspelých krajinách sa pravidelne meria množstvo alergizujúcich peľov v ovzduší a konkrétna situácia býva súčasťou bežných meteorologických správ. Pacienti sú informovaní o aktuálnom stave a môžu si sami preventívne upravovať liečbu - napr. nasadením antihistaminika alebo zvýšením dávky inhalačných kortizonoidov. Z tohto pohľadu je potešujúce, že v roku 1994 začala aj na Slovensku fungovať tzv. **peľová informačná služba**.

Dominujúcim peľovým alergénom strednej Európy, ale aj vo Veľkej Británii a v prevažnej časti Ázie, je peľ tráv. Neustále však narastá význam ďalších rastlín (stromy, buriny). Hlavné peľové alergény sú dobre známe, počet senzibilizujúcich druhov však neustále narastá a mení sa aj význam jednotlivých rastlín. Je kuriózne (alebo je to práve preto?), že najvyspelejšie druhy evolučného rebríčka sa stali najalergénnejšími pre najvyspelejšieho živočícha. Stručný prehľad polínóznych druhov rastlín je nasledovný:

1. **Stromy** [(I.) II.-V. (VI.)]

brezovité: breza, jelša, lieska, hrab

bukovité: buk, dub

olivovité: jaseň

zemolezovité: baza

vřbovité: topoľ, vřba

ďalej: platanovité, brestovité, javorovité, lipovité, orechovité...

2. **Trávy** [(IV.) V.-VII. (VIII.)]

lipnicovité: mätonoh, timotejka, psinček, raž, psiarka, medúnok,

stoklas, pýr, pšenica, kukurica...

3. **Buriny** [(V.-VII.) VIII.-IX. (X.)]

astrovité: palina, zlatobyľ, ambrózia, iva, púpava

mrlíkovité: mrlík, loboda

přhlavovité: přhlava

skoroceľovité: skoroceľ

stavikrovité: štiav.

Veľmi dôležité sú aj zistenia, akým spôsobom polutanty oplyvňujú živé organizmy. Typy znečistenia môžu byť:

1. Vonkajšie:
 - SO₂ + prach (infekcie, bronchitídy);
 - NO_x + O₃ (IgE, atopia, astma).
2. Vnútorne:
 - biologické: prach, roztoče, plesne;
 - chemické: z vykurovania, spaľovania.

Medzi najdôležitejšie polutanty patria:

1. Plyny:
 - SO₂, CO, NO_x, O₃;
2. Prchavé látky:
 - benzén, toluén, xylén, metylén...
3. Pevné častice:
 - emisie z palív;
4. Kovy:
 - As, Cd, Cr, Cu, Pb, Hg, Ni.

Ľudia, žijúci vo väčších mestách, resp. v miestach so znečisteným ovzduším, majú chronicky dráždené a poškodzované sliznice dýchacích ciest vdychovanými škodlivinami. Navyše život vo veľkých kolektívach prispieva k zvýšenému šíreniu infekcií. Infekčné agens napádajú už predom narušený epitel. Takto sa poškodzujú prvé obranné bariéry organizmu. Pri porovnaní s vidiekom, resp. s čistými oblasťami, ďaleko väčšie množstvo ľudí (aj neatopikov) trpí chronickými zápalmi horných aj dolných dýchacích ciest. Pochopiteľne, okrem mikroorganizmov cez poškodené sliznice ľahšie a hlbšie prenikajú aj alergény, vrátane peľových.

Polutanty ovplyvňujú vylučovanie cytokínov a adhezívnych molekúl. Je dokázané, že oxidy dusíka a ozón zvyšujú v epitelových bunkách atopikov produkciu a uvoľňovanie ICAM-1, IL-8, LTC-4, TNF- α a GM-CSF. V korelácii s tým sa v bronchoalveolárnych a nazálnych lavážach nachádzajú zvýšené množstvá eozinofilov, resp. eozinofilového kationového proteínu. Epitel sliznic má zníženú ciliárnu aktivitu a súčasne zvýšenú priepustnosť.

Na vzostupe atopických ochorení sa podieľajú aj psychologické a stresové faktory, ktorým je ľudstvo každodenne vystavované. Stres totiž môže ovplyvniť spektrum vylučovaných cytokínov a takto modifikovať typ imunitnej odpovede. Dokázaný je tiež vplyv fajčenia matky počas gravidity a laktácie. Výsledky dnešných epidemiologických štúdií sú v neposlednom rade ovplyvnené aj zlepšenou diagnostikou atopie.

K imunitnej odpovedi vyvolanej alergénom a IgE je potrebná súčinnosť T_H buniek a nimi produkovaný IL-4 zohráva hlavnú úlohu.

Za senzibilizovaného sa môže považovať jedinec, ktorý účinkom alergénu produkuje špecifické IgE protilátky. Väčšina vytvorených IgE sa nadviaže na FcR mastocytov, ale v nízkej koncentrácii sú prítomné aj v obeh. Pokiaľ je možné preukázať väzbu IgE molekúl k FcR mastocytov, dovtedy je možné alergénom vyvolať lokálnu alebo systémovú včasnú reakciu hypersenzitivity.

Sérom získaným od senzibilizovaných jedincov je možné tento typ hypersenzitivity preniesť tak, že sérum sa vpichne zdravej osobe i.c. a o 24-48 hodín sa i.v. podá alergén. Toto vyšetrenie je nazvané **Prausnitz-Küstnerov test** a za 1-4 hodiny sa vyvinie včasná hypersenzitivita a reakcia sa nazýva **pasívna kožná anafylaxia (PCA)**.

FÁZA AKTIVÁCIE. Po opakovanom - väčšinou už druhom - strete s alergénom vyvolá u senzibilizovaného jedinca lokálnu alebo systémovú anafylaktickú hypersenzitivitu v závislosti od spôsobu vniku do organizmu. Najdôležitejšie bunkové elementy aktivácie sú bazofily krvného obehu a tkanivové mastocyty. Bunky uložené v mukóze gastrointestinálneho traktu obsahujú najmä chondroitínsulfát a trochu histamínu, zatiaľ čo ostatné "väzivové" mastocyty (v pľúcach, v seróze telových tekutín) obsahujú najmä heparín a veľa histamínu. Bazofilné bunky sú funkčne veľmi podobné tkanivovým mastocytom.

Aktivácia mastocytov a bazofilov začína tak, že Fc fragmenty na alergén špecifických IgE sa napoja na FcR pre IgE, potom sa multivalentný alergén nadviaže na Fab-fragmenty IgE a vytvorí sa krížové väzby.

Po vzniku krížových väzieb sa najprv aktivizuje G-proteín a potom fosfolipáza-C, ktorá katalyzuje štiepenie fosfatidyl- inozitol-difosfátu. Vznikajúci inozitol-trifosfát zvyšuje cytoplazmatickú hladinu Ca^{2+} , zatiaľčo diacylglycerol aktivuje proteínkinázu C.

Účinkom aktivovanej proteínkinázy C sa ľahký reťazec myozínu fosforyluje, a to napomáha fúzii granulómov s bunkovou membránou a následnú exocytózu. Aktivácia mastocytov zároveň zvyšuje aj pomer cGMP/cAMP. Krížové väzby molekúl IgE na mastocytoch sú taký signál, ktorý aktivuje fosfolipázu A_2 a tá cestou kyseliny arachidonovej vyvolá uvoľnenie lipidových mediátorov. V tomto procese má úlohu aj intracelulárne zvýšenie hladiny Ca^{2+} .

Následkom aktivácie sa teda obsah preformovaných granúl exocytózou vyprázdni z bunky, uvoľnia sa lipidové mediátory a produkujú sa cytokíny.

EFEKTOROVÁ FÁZA. Pri efektorovej fáze sa z aktivovaných buniek uvoľňujú rôzne mediátory, ktoré vyvolávajú typické príznaky. Mediátory je možné zaradiť do troch skupín: **preformované mediátory** (histamín, serotonín a pod.), **lipidové mediátory** (prostaglandíny, leukotriény) a **cytokíny** (TNF a interleukíny). Najčastejšie ochorenia charakterizované anafylaktoidnou hypersenzitivitou, tj. hypersenzitivitou I. typu sú predovšetkým anafylaktický šok a asthma bronchiale.

HYPERSENZITIVITA II. TYPU

Pri hypersenzitivite II. typu (cytotoxická hypersenzitivita) sú protilátky nasmerované proti povrchovým antigénom určitých tkanív alebo buniek, preto tkanivové poškodenie je ohraničené len na určité orgány alebo tkanivá. Prvým krokom hypersenzitivity II. typu je väzba antigénšpecifickej protilátky k epitopom zodpovedajúcich buniek.

Väzba protilátky k antigénom na povrchu bunky spustí nasledovné procesy:

- Väzbou C1q sa spustí klasická cesta aktivácie komplementu, počas ktorej sa tvoria faktory C5b - 9, kým sa nakoniec nerozpustí bunková membrána.

- Na terčových bunkách sa objaví C3b tam, kde je C3bR (napr. makrofágy a PMNL), čo umožní, aby tieto bunky vycestovali na miesta tvorby komplementu a fixovali sa, receptormi aktivované komponenty komplementu (CR1, CR3) zapojili ďalšie lytické faktory do procesu.

- Protilátka nadviazaná k antigénu na povrchu buniek sa môže svojím Fc fragmentom viazať k bunkám exprimujúcim FcR (napr. K bunky, makrofágy, neutrofilné a eozinofilné bunky), ktoré v aktivovanom stave majú značnú cídnu kapacitu (od protilátky závislá celulárna cytotoxicita). Táto reakcia smeruje pravdepodobne proti takým terčovým bunkám, ktoré sa síce opsonizujú, ale ich rozmer je príliš veľký na fagocytózu.

- Ak sa protilátka alebo komplement naviaže k menšej terčovej bunke alebo antigénu, odohrá sa opsonizácia, ktorá stupňuje ligandom mediovanú (sprostredkovanú) fagocytózu. Táto dvojaká opsonizácia sa môže, samozrejme v prípade komplexného antigénu, vyskytnúť súčasne. Zvýšená fagocytotická aktivita vedie k aktivácii makrofágov, k zvýšeniu aktivity lyzozomálnych enzýmov a vedie k tvorbe voľných radikálov, čo v miestach komplexu protilátky a antigénu na bunkovom povrchu vedie k zápalu a k zvýšenému poškodeniu.

Prehľad najvýznamnejších klinických prejavov a foriem reakcie hypersenzitivity II. typu:

Transfúzne reakcie

Hemolytická choroba novorodencov

Autoimunitné hemolytické anémie

Hot-reaktívne autoprotilátky

Cold-reaktívne autoprotilátky

Liekové reakcie

Protilátky proti leukocytom a trombocytom

HYPERSENZITIVITA III. TYPU

Reakcia solubilného antigénu s protilátkou v organizme môže vyvolať vznik akútnych zápalových reakcií. Ak sa nadviaže komplement, uvoľnia sa anafylatoxíny ako následok štiepenia C3 a C5 a tiež spôsobia uvoľnenie histamínu so všetkými zmenami v cievnej permeabilite. To má za následok zvýšený prísun PMNL, ktorý začnú fagocytovať imúnne komplexy. V dôsledku toho PMNL začnú uvoľňovať proteolytické enzýmy (vrátane neutrálnych proteáz a kolagenáz), enzýmy syntetizujúce

kinín a polykatiónové proteíny, ktoré zvyšujú cievnú permeabilitu jednak mastolytickým mechanizmom a jednak mechanizmami nezávislými od histamínu. Tieto reakcie spôsobujú poškodenie tkaniva a zvyšujú zápalový proces. Ďalšou príčinou poškodzovania tkaniva môže byť reaktívna lýza, pri ktorej sa aktivovaný C567 viaže na povrch susedných buniek a aktivuje C8 a C9. Za vhodných podmienok môže nastať agregácia trombocytov, čo má za následok uvoľnenie ďalších vazoaktívnych látok, ale môžu vzniknúť aj mikrotromby, ktoré zapríčinia lokálnu ischémiu.

Vznik imúnnych komplexov *in vivo* závisí nielen od absolútneho množstva antigénu a protilátky, ktoré určujú intenzitu reakcie, ale aj od ich relatívnych pomerov, ktoré určujú charakter komplexov, a tým aj ich distribúciu v tele. V rozsahu medzi nadbytkom protilátky a miernym nadbytkom antigénu komplexy rýchlo precipitujú a majú tendenciu zostať lokalizované v mieste dodania antigénu. V pásme stredného až veľkého nadbytku antigénu sa utvárajú solubilné komplexy, ktoré vyvolávajú systémové reakcie a často sa ukladajú v obličkách, kĺboch a koži.

Prostredníctvom tohto mechanizmu hypersenzitivity fungujú:

- **Choroby vyvolané lokálne vytvorenými imunnými komplexmi:**
 - Arthusova reakcia
- **Choroby vyvolané cirkulujúcimi imunnými komplexmi:**
 - Sérová choroba

HYPERSENZITIVITA IV. TYPU

Tento typ je nazývaný aj hypersenzitivitou sprostredkovanou bunkami alebo oneskorená hypersenzitivita.

Základné deje imunitnej reakcie pri hypersenzitivite IV. typu:

- APCs v asociácii s molekulami MHC-II ponúkajú (prezentujú) antigén T_H bunkám.
- Antigénom aktivované a pomnožujúce sa T-bunky diferencujú na $CD4^+$ T_{DTH} novšie T_H2 bunky, ktoré produkujú cytokíny a zapoja do reakcie monocytu a PMNL.
- V senzibilizovanom organizme sa účinkom reakcie počas 24-72 hodín vyvinie lokálna reakcia (sčervenanie, opuch, bunková infiltrácia), a preto ju nazývame aj hypersenzitívna reakcia neskorého typu (*Delayed Type Hypersensitivity, DTH*).
- Hypersenzitivitu tohto typu pomocou senzibilizovaných T-buniek je možné preniesť na neimunizovaného jedinca.
- Hypersenzitivita neskorého typu poskytuje ochranu proti intracelulárnym parazitom, vírusom, baktériám a plesniam, ale má význam aj v obrane proti zhubným nádorom.

Týmto mechanizmom funguje:

- Tuberkulínová reakcia
- Kontaktná senzitivita
- Rejekčná reakcia aloštepov - Graft versus host (GvH) reakcia
- Kutánná bazofilná precitlivosť (CBH)

HYPERSENZITIVITA V. TYPU

Táto forma sa nazýva aj stimulačná hypersenzitivita. Do tejto skupiny patrí každý typ hypersenzitívnej reakcie, ktorá je vyvolaná protilátkami, ale reakcia **nesmeruje k zničeniu antigénu**, resp. **nevyvolá** zničenie antigénu.

Pri Gravesovej chorobe sa tvoria špecifické protilátky (*Long Acting Thyroid Stimulator, LATS*) proti TSH-R buniek štítnej žľazy. Väzba protilátky ku receptoru vytrvalo stimuluje bunky štítnej žľazy a ani zvýšená hladina T_3 a T_4 nie je schopná pôsobiť tlmivo proti tejto stimulácii. Čiže neuplatní sa negatívny feed-back. Typické príznaky hypertyreózy sú vyvolané stimulačnými protilátkami.

V inom prípade protilátka tvorená proti receptoru bráni nadviazaniu špecifického ligandu (napr. protilátky proti ACh-R môžu vyvolať myasténiu gravis).

Niektoré monoklonové protilátky, ktoré sú špecifické pre diferenciačné antigény T- a B-buniek, po nadviazaní sa na antigén vyvolávajú bujnenie buniek.

HYPERSENZITIVITA VI. TYPU

Nazýva sa aj cytotoxickosť sprostredkovaná bunkami a závislá od protilátok (ADCC - *Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity*). Realizujú ju K bunky, ktoré majú nešpecifický cytotoxický účinok na bunky predtým špecificky "označené" protilátkou.

6.4. IMUNOTOLERANCIA

Imunotolerancia je dočasná alebo stála absencia imunitnej odpovede voči určitým antigénom, tj. na daný antigén nevzniká imunitná reakcia - organizmus ho toleruje.

Každý jednotlivec počas svojho ontogenetického vývinu získal schopnosť regulovať intenzitu imunitnej odpovede. Preto antigénová stimulácia, ktorá má za následok tvorbu protilátok a vznik imunologickej pamäti, môže pri určitých podmienkach viesť k útlmu (nezodpovedavosti, imunologickej tolerancii). Imunologická tolerancia je získaný stav úplnej alebo čiastočnej neodpovedavosti na antigén alebo bunky, ktoré by u normálnych jedincov vyvolali imunitnú odpoveď. Tolerantný jednotlivec neodpovedá na určitý antigén (tento sa potom nazýva aj ako tolerogén), ale schopnosť odpovedať na iné antigény má zachovanú. Z toho vyplýva, že tolerancia je rovnako špecifická ako imunita.

Najtypickejším príkladom imunologickej tolerancie je **autotolerancia**, čiže neschopnosť organizmu stimulovať imunokompetentné bunky súčasťami vlastných tkanív a buniek, hoci tieto látky sú imunogénne, ak sa prenesú do tela iných jednotlivcov. Ak sa táto tolerancia na vlastné antigény poruší, vzniká **autoimunizácia**, ktorá môže zapríčiniť vznik rôznych **autoimunitných chorôb**.

Ak prekračuje imunitná odpoveď fyziologické hranice reaktivity, je imunologický útlm významným homeostatickým mechanizmom. Imunitný systém odpovedá nielen pozitívne, ale má v sebe zabudovaný aj útlmový systém (princíp). Útlm je indukovaný kvantitatívnym podnetom, daným počtom väzobných ligandov a afinitou membránových receptorov. Už počas vývoja lymfocytov, predovšetkým v týmuse, vedie pevná väzba receptorov s vlastnými antigénmi MHC k **delícii** reagujúcich lymfocytov, tj. k **negatívnej selekcii**. Menej pevná väzba lymfocyty neeliminuje, môžu existovať v organizme ako **anergné, tolerantné bunky** (ATC), avšak neschopné odpovedať proliferáciou na antigénny podnet. B-ATC môžu pôsobiť útlmovo na T lymfocyty, a tak udržiavať stav tolerancie.

Niet pochýb o spätnej regulačnej, útlmovej úlohe CTL. Aj vytvorené protilátky, a to v kvantitatívnej väzobnej závislosti, môžu väzbou na antigénne epitopy imunitnú odpoveď buď stimulovať alebo blokovať. Obdobne pôsobia **antiidiotypové protilátky** na receptory lymfocytov. Taktiež cirkulujúce **komplexy Ag-Ab**, a to podľa pomeru komponent, pôsobia buď stimulačne alebo útlmovo.

Špecifické imunitné reakcie ovplyvňujú aj **nešpecifické faktory**, napr. prostaglandíny. V súhrne to dokazuje, že len výnimočne, počas vzniku útlmu (tolerancie), prevažuje jeden mechanizmus, napr. delécia buniek. Obyčajne vznik a udržanie útlmu umožňuje niekoľko vzájomne sa istiacich dejov.

Nový smer v štúdiu imunologického útlmu otvorila kniha *Burneta a Fennera* o tvorbe protilátok (*Burnet a Fenner, 1949*), kde posudzujú spôsob rozpoznávania antigénu počas embryonálneho života a vytvárajú koncepciu tzv. **vlastného znaku**, čiže netvoria protilátky proti zložkám vlastného tela.

Imunologická tolerancia môže byť prirodzená alebo získaná. **Prirodzená tolerancia** - spontánna neodpovedavosť na vlastné antigény, ktorá vzniká počas ontogenetického vývinu jedinca. **Získaná tolerancia** - neodpovedavosť na cudzie antigény indukovaná počas života jednotlivca. Možno ju vyvolať v období imunologickej nezrelosti, ale aj u dospelých s úplne rozvinutým imunitným systémom.

6.5. AUTOIMUNITA

O patomechanizme autoimunity boli veľmi rôzne predstavy. Podľa zástancov Burnetovej klonovej selekčnej teórie je každá reakcia proti vlastným antigénom patologická, veď tzv. "zakázané klony" sa pri vývoji imunitného systému vyseletovali.

Od tejto teórie sa v základoch líši tá, podľa ktorej v organizme majú autoprotilátky len úlohu "upratovacu", chorobu vyvolať nemôžu.

V súčasnosti sa stále viac potvrdzuje predstava, že z autoreaktívnych klonov sa vyselektujú len klony s vysokou afinitou viažuce sa na vlastné nie MHC antigény, zatiaľ čo nízkoafinitné klony zostanú a sú schopné reagovať s vlastnými nie MHC antigénmi. Čiže autoimunita, pokiaľ reakcia nepresiahne určitý stupeň, je súčasťou fyziologickej funkcie imunitného systému a nemôže sa považovať za patologickú. Na autoimunitnej reakcii sa zúčastňujú autoreaktívne, T a B lymfocyty s nízkou afinitou a počas reakcie sa môžu produkovať aj protilátky. Tieto tzv. prirodzené autoprotilátky sú produkované predovšetkým CD5+ B lymfocytmi. Zaujímavosťou tohto markéru je, že je preukázateľný asi u 15-20% B-buniek a možno ho nájsť aj na T-bunkách. Produkovaná autoprotilátka je typu IgM, nízkoafinitná, polyšpecifická, čo znamená, že štruktúra jej hypervariabilnej a variabilnej oblasti umožňuje nadviazanie rôznych antigénov ("public" idiotyp).

Fyziologická autoimunitná reakcia hrá dôležitú úlohu v regulácii imunitnej odpovede. Proti idiotypu novej molekuly imunoglobulínu sa tvorí antiidiotypová protilátka, a vznikajúca sieť idiotyp-antiidiotyp zabezpečí doznenie (ukončenie) imunitnej reakcie.

Antigény poškodených buniek po opsonizácii vytvorenými autoprotilátkami sú ľahšie fagocytovateľné. Autoimunitná reakcia navyše môže mať aj ochrannú funkciu proti vývinu autoimunitnej choroby, pretože zabezpečí odpratanie autoantigénov, resp. ich prekrytie ešte skôr než by došlo k rozvoju autoimunitnej choroby.

O **autoimunitnej chorobe** hovoríme ak efektorový mechanizmus imunitného systému spustí imunitnú reakciu proti vlastným antigénom v takej miere, že má za následok patologické morfológické a funkčné zmeny, čo sa manifestuje klinickými príznakmi.

V rozvoji choroby zohráva úlohu niekoľko rôznych faktorov:

- Od imunitného systému sa **izolovane vyvíjajúce orgány** (semenníky, mozgové tkanivo, šošovka, tyreoglobulín) a ich antigény, pokiaľ následkom poranenia alebo zápalu sa dostanú do kontaktu s bunkami imunitného systému, môže dôjsť k rozvoju autoimunitnej choroby (sympatická oftalmia, autoimunitná encefalitída).

- Protilátky tvorené proti antigénom bakteriálnym alebo vírusovým **reagujú krížovo s vlastnými** antigénmi, čím môže dôjsť k rozvoju autoimunitnej choroby. To potvrdzuje zistenie, že rozvoju autoimunitnej choroby často predchádza vírusová alebo bakteriálna infekcia. Krížovo reagujúce protilátky môžu vznikáť preto, lebo z mutantov vznikajúcich pri množení baktérií alebo replikácii vírusov majú šancu tie, ktoré sú podobné antigénom hostiteľa, a tak nevyvolávajú intenzívnu imunitnú odpoveď. Protilátky tvoriace sa proti takým antigénom - práve kvôli ich podobnosti s hostiteľskými - krížovo reagujú s vlastnými antigénmi poškodzujú organizmus hostiteľa. Príkladom je vírus osýpok a cytokeratín alebo totožná sekvencia herpesvírusu a intermediálnych filamentov. Protilátka tvorená proti epitopu vírusu reaguje s podobným epitópom vlastných bielkovín. Molekulové mimikry medzi proteínmi mikroorganizmov a proteínmi hostiteľa - človeka:

humánný cytomegalovírus IE2 - antigény HLA-DR
vírus poliomyelitídy VP2 - acetylcholinový receptor
papiloma vírus E2 - receptor pre inzulín
vírus besnoty - receptor pre inzulín
nitrogenáza K. pneumoniae - antigén HLA-B27
adenovírus 12 E1B - gliadín
gp24 HIV - C-domény IgG
vírus osýpok P3 - kortikotropín

- **Štruktúrna zmena "vlastného" antigénu**, čo môže nastať po mutácii alebo väzbe hapténu (napr. lieku) k molekulám MHC. Vedie to k zmene vlastnej antigénovej štruktúry a vyvolá imunitnú odpoveď. Vytvorené protilátky sa môžu viazať aj k pôvodným "vlastným" antigénom. Týmto mechanizmom sa dajú vysvetliť autoimunitné choroby vyvolané liekmi.

- Antigény MHC-II sa môžu objaviť na bunkách, na ktorých sa doposiaľ neexprimovali. Antigén MHC-II s autoantigénom môžu vyvolať aktiváciu T_H buniek, čo stimuláciou T_C buniek môže vyvolať autoimunitnú chorobu:

AUTOIMUNITNÁ REAKCIA	AUTOIMUNITNÁ CHOROBA
proti bunkám štítnej žľazy	- autoimunitná tyreoiditída (Hashimotova choroba)
proti B-bunkám pankreasu	- diabetes mellitus I. typu (inzulín dependentný)
proti epitelovým bunkám čreva	- autoimunitná kolitída
proti epitelu žľazových ciest	- primárna biliárna cirhóza.

- Imunitná odpoveď proti rôznym receptorom buniek môže viesť k autoimunitnej chorobe. Protilátka nadviazaná na receptor môže vyvolať alebo sprostredkovať aktiváciu alebo môže blokovat väzbu špecifického ligandu:

AUTOIMUNITNÁ REAKCIA	AUTOIMUNITNÁ CHOROBA
proti acetylcholinovému receptoru	- myasthenia gravis
proti TSH-receptoru	- Basedow-Gravesova choroba
proti inzulínovému receptoru	- diabetes mellitus (inzulín rezistentný)
proti transferínovému receptoru	- anémia z nedostatku železa

- K rozvoju autoimunitnej choroby môže viesť zmena reaktivity imunitného systému. To potvrdzujú aj autoimunitné choroby pridružujúce sa k niektorým imunodeficienciám. V patologickej miere sa môže znížiť aktivita T_S , a následkom toho produkcia antigénšpecifického supresorového faktoru, ako aj aktivita idiotypovošpecifických T_S buniek. Autoimunitnú chorobu však môže vyvolať aj pri fyziologickej hladine supresorovej aktivity - trvalo zvýšená aktivita T_H buniek. Porucha vývinu a funkcie idiotypovej-antidiotypovej siete oddialením imunitnej odpovede môže tiež viesť k rozvoju autoimunitných chorôb.

Záverom sa dá konštatovať, že k príčinám indukcie autoimunitných procesov patria:

- I. Porucha na úrovni antigénu
 1. sekvestrovaný antigén
 2. modifikácia vlastných antigénov
 3. molekulové mimikry
- II. Porucha na úrovni molekúl prezentujúcich antigén
 1. aberantná expresivita
 2. zmeny v štruktúre Ia-antigénov
- III. Abnormálna produkcia mediátorov imunitnej odpovede
- IV. Polyklonová stimulácia B lymfocytov
- V. Porucha vo funkcii supresorových mechanizmov
- VI. Liečivá ako prostriedky indukujúce autoimunitu
 1. modifikácia vlastných molekúl krvných elementov
 2. interferencia s degradáciou autoantigénov
 3. ovplyvnenie expresivnosti HLA-antigénov
 4. zásah do produkcie cytokínov

VŠEOBECNÁ CHARAKTERISTIKA AUTOIMUNITNÝCH CHORÔB

Do skupiny autoimunitných chorôb patrí veľmi rôznorodá skupina ochorení, a napriek tomu určité charakteristické príznaky je možné nájsť u všetkých.

U chorých sú často preukázateľné autoprotilátky buď v krvnom obehú alebo fixované ku tkanivám, popr. vo forme imunokomplexov. Hladina komplementu v sére je obyčajne nižšia, čo sa dá do určitej miery vysvetliť aktiváciou a následnou spotrebou komplementu imúnnymi komplexmi.

Medzi poškodením tkanív a autoreaktivitou T-buniek je úzka príčinná súvislosť. Autoimunitné ochorenia sú častejšie u jedincov s určitým HLA haplotypom, preto HLA haplotypy sú zahrnuté medzi rizikové faktory autoimunitných ochorení. U chorých haplotyp HLA-A1-B8-DR3 bol zistený u 15% oproti zdravej populácii, kde je jeho výskyt len 1%. Autoimunitné ochorenia sa častejšie objavujú u žien ako u mužov. Autoimunitné ochorenia majú tendenciu kumulovať v rodinách. Bola preukázaná aj silná asociácia autoimunitných chorôb s HLA-antigénmi (napr. diabetes mellitus 1. typu s DR3 a DR4, Bechterevova choroba s B27, SLE s DR3).

Pre autoimunitné ochorenia je charakteristické, že u toho istého jedinca spravidla vzniká nie jedna, ale viac chorôb súčasne, pričom tieto autoimunitné choroby zvyčajne patria do toho istého spektra. Napr. u pacientov s autoimunitnou tyreoiditou sa oveľa častejšie vyskytuje perniciózna anémia, a naopak. Podobná závislosť je medzi Addisonovou chorobou a autoimunitnou tyreoiditou.

Oveľa častejšie sa prekrývajú výsledky sérologických vyšetrení. V sére 30% pacientov s autoimunitnou chorobou štítnej žľazy sa zároveň zistia protilátky proti parietálnym bunkám žalúdka. Antityreoidálne protilátky sa dajú dokázať až u 50% pacientov s pernicióznou anémiou. Je potrebné zdôrazniť, že nejde o krížovo reagujúce protilátky: antityreoidálne protilátky nereagujú s bunkami žalúdka a naopak. Ak sérum reaguje s obidvoma orgánmi, znamená to, že sú v ňom rozličné populácie protilátok, jedny so špecifickosťou pre štítnu žľazu a druhé so špecifickosťou pre žalúdok.

Doteraz ešte chýba uspokojivé vysvetlenie súvislostí medzi výskytom hypogamaglobulinémie a vznikom nádorov pri autoimunitných chorobách.

TRIEDENIE AUTOIMUNITNÝCH CHORÔB

Autoimunitné ochorenia sa obyčajne rozdeľujú na orgánovo špecifické a orgánovo nešpecifické. Hranice medzi nimi nie sú nijako ostré. Medzi **orgánovošpecifické autoimunitné ochorenia** patrí takmer každá choroba, pri ktorej sú produkované autoprotiľátky proti receptorom alebo určitému ohraničenému typu buniek, resp. tkanív. Medzi tieto patria: Hashimotova choroba štítnej žľazy, autoimúna hemolytická anémia, autoimúna lymfopénia, aplastická anémia, idiopatická trombocytopénia, sterilita, anémia perniciosa, ophthalmia sympathica, diabetes mellitus 1. typu.

Pri **orgánovonešpecifických** (polysystémových) **autoimunitných ochoreniach** sa často dajú dokázať autoprotiľátky, resp. autoreaktívne T-bunky proti konzervatívnym molekulám (napr. antinukleárne, anticytoskeletové, antimikrotubulínové autoprotiľátky). Najčastejšie sa vyskytujúca polysystémová autoimunitná choroba je systémový lupus erythematosus (SLE). Pri chorobe je možné preukázať autoprotiľátky proti rôznym štruktúram (napr. erytrocytom, leukocytoom, faktorom zrážania, bunkovému jadru, myozínu). Ďalej sem patrí biliárna cirhóza, ulceratívna kolitída, Sjögrenov syndróm, reumatoidná artritída, sklerodermia a pod.

Dá sa očakávať, že na pôde autoimunitných ochorení sa budú vyvíjať stále sa zhoršujúce tkanivové a bunkové poškodenia.

Záverom uvádzame prehľad autoimunitných chorôb:

ORGÁNOVO-ŠPECIFICKÉ AUTOIMUNITNÉ CHOROBY

ENDOKRINNÝ SYSTÉM

m. Hashimoto

m. Graves (Basedov)

m. Addison

diabetes mellitus 1. typu

diabetes mellitus rezistentný na inzulín asociovaný s acanthosis nigrans

idiopatický hypoparathyreoidizmus

autoimunitná oophoritis

autoimunitná orchitis

HEMATOPOETICKÝ SYSTÉM

autoimunitná hemolytická anémia

autoimunitná trombocytopénia

autoimunitná neutropénia

autoimunitná koagulopatia

paroxysmálna chladová hemoglobinúria

perniciózna anémia

GASTROINTESTINÁLNY SYSTÉM

colitis ulcerosa

chronická aktívna hepatitída

primárna biliárna cirhóza

NEUROMUSKULÁRNY SYSTÉM

myastenia gravis

sclerosis multiplex

autoimunitná polyneuritis

experimentálna alergická encephalomyelitis

KOŽA

pemphigus vulgaris

bulózne pemfigoid

KARDIOPULMONÁRNY SYSTÉM

reumatická horúčka

Dresslerov syndróm

UROGENITÁLNY SYSTÉM

Goodpasturov syndróm

IgA-nefropatia

idiopatická membránová nefropatia

SYSTÉMOVÉ AUTOIMUNITNÉ CHOROBY

systémový lupus erythematosus (SLE)

progresívna polyartritída

Sjögrenov syndróm

dermatomyositis

6.6. IMUNOLÓGIA TUMOROV

V tejto kapitole zhrnieme poznatky súvisiace s reakciami hostiteľského organizmu proti antigénom malígne transformovaných buniek.

V organizme sa kedykoľvek a kdekoľvek môžu objaviť bunky nesúce "cudzí" antigény, čo môže byť aj následok malígnej transformácie. Tieto na povrchu buniek sa objavujúce non-self (cudzí) epitopy rozpoznávajú neustále cirkulujúce T-bunky (cenzorická funkcia) a aktiváciou buniek imunitného systému sú potom bunky s takýmito epitopmi zničené.

Medzi spoločné vlastnosti malígnych buniek zaraďujeme:

- neschopnosť odpovedať na signály, ktoré regulujú fyziologický rast a regeneráciu tkaniva,
- autonómny rast bez akýchkoľvek nárokov na exogénne rastové signály,
- invazívny rast mimo hraníc vlastného tkaniva či orgánu,
- metastázový rast vo vzdialených orgánoch po vstupe do lymfatického či krvného riečiska,
- monoklonový charakter nádoru, hoci v neskorších štádiách jeho vývinu možno pozorovať genotypovú a fenotypovú variabilitu,
- rozdiely v štruktúre membránových antigénov v porovnaní s bunkami tvoriacimi fyziologický základ tkaniva či orgánu.

TUMOROVÉ ANTIGÉNY

Malígne transformované bunky môžu na svojom povrchu exprimovať antigény rôzneho typu, ktoré sú špecifické len pre určitý druh nádoru, alebo sú typické pre určitú skupinu nádorov.

Nádorové (tumor) antigény je možné zaradiť do štyroch základných typov:

- individuálne nádorové antigény,
- spoločné (skupinové) nádorové antigény,

- antigény kódované onkogénnymi vírusmi,
- tkanivovošpecifické diferenciačné antigény.

INDIVIDUÁLNE NÁDOROVÉ ANTIGÉNY

Nádory indukované ionizujúcim žiarením alebo chemickým karcinogénom, následkom malígnej transformácie exprimujú také nádorové antigény, ktoré sú charakteristické len pre daný typ (druh) nádoru. Tieto nádorové bunky indukujú T-bunkovú odpoveď špecifickú pre dané individuálne tumorové antigény. Významnú úlohu zohrávajú najmä T_H bunky a CTL (resp. T_C lymfocyty). Za odvrhnutie zodpovedné antigény sa nazývajú **tumor špecifické transplantčné antigény (TSTA)**.

Je veľmi pravdepodobné, že ožiarením alebo chemickým karcinogénom vyvolaná malígna transformácia zmení vlastné intracelulárne bielkoviny bunky, ktoré sa v takto zmenenej forme exprimujú vo väzbe s molekulami MHC-I na povrchu bunky.

SPOLOČNÉ (SKUPINOVÉ) NÁDOROVÉ ANTIGÉNY

Sú tumorové antigény, ktoré sa neobjavujú na povrchu buniek normálneho dospelého jedinca, ale sú preukázateľné v raných štádiách ontogenézy. Tieto nazývame s **tumormi asociované antigény (TAA)**.

Produkty "nemých" génov. Pri niektorých T-bunkových leukémiách (HuTLA) sa môžu exprimovať antigény príbuzné molekulám MHC-I.

Onkofetálne antigény. Tieto tumor antigény sa počas embryonálneho života objavujú aj na normálnych bunkách, ale neskôr počas diferenciácie vymiznú. Následkom malígnej transformácie sa ich gény môžu derepresovať a onkofetálne antigény sa reexprimujú. Obyčajne si organizmus zachová toleranciu aj voči týmto antigénom, a preto celulárnu imunitnú odpoveď proti nim nespustí.

α -fetoproteín (AFP). Produkujú ho bunky plodového žltkového vaku a pečene. Jeho fyziologická funkcia v živote plodu je podobná albumínu. Okrem toho má imunosupresívny účinok a pravdepodobne chráni tak kvôli otcovským antigénom semihistoinkompatibilný plod pred imunitným systémom matky, ale inhibuje aj účinok estrogénu na plod. V dospelosti vyvolávajú zvýšenú hladinu AFP najmä karcinóm pankreasu, žalúdka a hepatocelulárny karcinóm. Jeho využitie ako diagnostického markéru v diagnostike nádorov sťažuje to, že sa vyskytujú zvýšené hladiny AFP aj pri iných ochoreniach pečene (napr. cirhóza), pri dvojgravidite, ako aj pri kostnodreňových vývojových poruchách.

Karcinoembryonálny antigén (CEA). Tento antigén sa normálne exprimuje na povrchu črevných, pankreatických a pečňových buniek plodu, po narodení sa ich počet významne zníži alebo vymizne, výnimkou mukózy hrubého čreva a buniek produktívnej mliečnej žľazy. Hladina CEA silne stúpa pri karcinóme hrubého čreva.

ONKOGÉNNYMI VÍRUSMI KÓDOVANÉ ANTIGÉNY

Bielkoviny, resp. polypeptidy pôvodom z vírusového genómu sa najčastejšie objavujú na povrchu buniek v asociácii s molekulami MHC-I, a okrem toho, že stimulujú príslušné CTL (popr. T_H bunky), môžu sa stať pre ne aj terčom (cieľovými bunkami).

Z **DNA vírusov** vyvolávajú veľký počet nádorov papilóma-vírusy, SV40 a adenovírusy, najmä u novorodencov alebo v stave imunosupresie. U ľudí vírus Epstein-Barrovej vyvoláva B-bunkový lymfóm, humánný papilóma vírus karcinóm krčku maternice, HBV (hepatitis B vírus) zase hepatocelulárny karcinóm. Tento vírusovým genómom kódovaný TSTA nie je individuálny, ale je špecifický pre všetky nádory vyvolané týmto vírusom.

RNA tumorové vírusy (skupina Retroviridae) veľmi často vyvolávajú nádorové ochorenia. Najznámejší humánný vírus z tejto skupiny je HTLV-1 (lymfotropný vírus), ktorý vyvoláva T-bunkovú leukémiu v dospelom veku. Aj keď proti antigénom kódovaným HTLV-1 bola preukázaná imunitná odpoveď, nie je úplne jasné, akú ochranu poskytuje táto, proti tumorom vyvolaným HTLV-1.

TKANIVOVOŠPECIFICKÉ DIFERENCIAČNÉ ANTIGÉNY

Diferenciačné antigény (markéry) sú charakteristické pre diferenciačné štádium určitých tkanív alebo buniek. Nádorové bunky si obyčajne ponechajú tie markéry, ktoré boli na nich prítomné v danom tkanive v dobe, kedy došlo ku malignej transformácii. Tieto markéry sú vhodné pri posúdení zrelosti a pôvodu nádorových buniek, a sú využiteľné aj v imunoterapii.

CELULÁRNE A HUMORÁLNE FAKTORY PROTINÁDOROVEJ IMUNITY

ÚLOHA MHC MOLEKÚL

Dokázalo sa, že k aktivácii CTL (T_C) a/alebo T_H buniek je potrebná asociácia tumorového antigénu s molekulou MHC-I alebo MHC-II. Čiže bez molekúl MHC neexistuje účinné rozpoznávanie tumorových antigénov, ako ani efektívna likvidácia nádorových buniek.

VZŤAH NÁDORU A ORGANIZMU

V organizme sa musia uplatniť tri požiadavky na to, aby špecifická imunitná obrana proti nádorom bola úspešná:

- Dostatočne silná imunogenita tumorových antigénov.
- Schopnosť hostiteľského organizmu spustiť silnú celulárnu a humorálnu imunitnú odpoveď proti nádoru.

- Dostatočná citlivosť nádorových buniek na špecifické a nešpecifické obranné reakcie organizmu.

PROTILÁTKOVÁ ODPOVEĎ. Imunitný systém spustí protilátkovú odpoveď proti "netolerogénnym" tumorovým antigénom, ktoré sú najmä bielkovinové antigény, ako napr. antigén kódovaný EBV u chorých s EBV-asociovaným lymfómom. Špecifická tumor inhibujúca aktivita protilátok bola preukázaná in vitro v systémoch od protilátky závislej cytotoxicity (ADCC), ale in vivo ešte tento účinok dokázaný nebol. Protilátka nadviazaná na tumorový antigén môže aktivovať komplement, čo môže viesť ku lýze nádorových buniek.

REAKCIA CTL. Už bolo preukázané, že vírusom kódované alebo aj iné tumor antigény asociované s molekulami MHC-I aktivujú CTL a stávajú sa ich terčmi. Z krvi pacientov s chronickými nádormi, resp. z tumor infiltrujúcich lymfocytov (**TIL** bunky) získali také cytolytické T-bunky, ktoré boli in vitro cytotoxické pre nádorové bunky rastúce v organizme chorých. Časť lymfocytov v okolí nádoru patrí do subpopulácie T_H2 (T_{DTH}) buniek. Tieto bunky popri cytotoxicite vyvolávajú zápal, infiltráciu makrofágmi a polymorfonukleárnymi bunkami.

NK BUNKY sú celulárne efektorové elementy prirodzenej imunity, ktoré bez predchádzajúcej imunizácie napadnú nádorové bunky a sú schopné ich zničiť bez spoluúčasti komplementu a MHC-reštrikcie. Nevlastnia receptory podobné TCR a preto ich tumoricídna schopnosť nie je antigén-špecifická. Určité typy nádorov sú citlivejšie, zatiaľ čo iné sú odolnejšie voči tumoricídnej aktivite NK buniek. NK bunky sú aktivované účinkom IFN- γ , TNF a IL-2 a exprimujú $Fc_{\text{gamma}}R3$ (CD16), ktorý viažuc tumor antigénšpecifické protilátky, umožní NK bunkám to, aby v ADCC systéme ako zabíjačské bunky zničili terčové bunky. Účinkom IFN- γ , TNF, ale najmä IL-2, sa NK bunky diferencujú v **LAK-bunky** (lymfokínom aktivované killery). Takéto bunky je možné izolovať aj z periférnej krvi a z lymfocytov infiltrujúcich nádor. Tieto bunky majú zvýšenú tumoricídnu schopnosť, ktorá tiež nie je antigénšpecifická.

MAKROFÁGY sú najdôležitejšie bunky v nádoroch a v celulárnom infiltráte v okolí nádorov. Dokázali, že aktivované makrofágy sú schopné likvidovať nádorové bunky, zatiaľ čo zdravé bunky nenapadnú. Makrofágy exprimujú FcR, a preto môžu byť aj celulárnymi elementami reakcie ADCC. Hlavné prvky efektorovej funkcie makrofágov sú: pinocytóza, fagocytóza, lyzozomálne enzýmy a uvoľňovanie reaktívnych voľných radikálov, ich sekrécia, ako aj produkcia monokínov. Z monokínov v tomto ohľade je mimoriadne dôležitý TNF, ktorý likviduje maligne bunky (zdravé nie). TNF sa viaže priamo na TNF-R nádorových buniek, a zabíja obranyschopné cieľové bunky voľnými kyslíkovými radikálmi. Okrem toho, TNF môže mobilizovať určité reakcie organizmu, ktoré môžu vo vaskularizovanom nádore vyvolať napr. hemoragickú nekrózu (lokalizovaná Schwartzmanova reakcia). Ako generalizovaný účinok TNF vyvoláva kachexiu.

ÚNIKOVÉ (ESCAPE) REAKCIE NÁDOROVÝCH BUNIEK

- Nádorové bunky exprimujú relatívne málo molekúl MHC, preto sú **málo imunogénne**.

MHC fenotyp hostiteľského organizmu neumožňuje **optimálnu väzbu tumorového antigénu** a jeho **optimálnu prezentáciu**.

- Organizmus hostiteľa môže byť **tolerantný** ku tumorovému antigénu (napr. následkom tolerancie, ktorá sa vyvinula u plodu alebo novorodenca).

- "**Prešmyk**" v imunitnej obrane znamená, že imunitná odpoveď sa spustí až pri určitom počte nádorových buniek, do tej doby však následkom niekoľkých mutácií je zabezpečený rast rezistentných nádorových buniek.

- Počas antigénovej modulácie sa nadviaže jeden tumor antigénšpecifická protilátka k antigénu nádorovej bunky, vzniknutý komplex sa internalizuje alebo sa odlúpne z povrchu bunky. Obyčajne komplement neviažuce protilátky po nadviazaní sa na povrch nádorových buniek môžu vyvolať **zníženie expresie tumorových antigénov**, a tým znížiť imunogenitu nádorov.

- Komplexy tumorový antigén-protilátka, ktoré neviažu komplement, **môžu inhibovať funkciu K buniek** v reakcii ADCC a môžu **aktivovať činnosť supresorových T-buniek**.

- Tumorové antigény na povrchu buniek môžu byť skryté pre imúnne bunky kvôli ich prekrytiu mukopolysacharidmi alebo fibrínom, popr. inými látkami (**antigen-masking**).

- Môže sa vyvinúť **imunopresia** následkom rastu nádorov alebo produkciou niektorých účinných látok nádorovými bunkami (napr. *Transforming Growth Factor*, TGF, ktorý inhibuje veľa lymfocytárnych a makrofágových funkcií). Imunitná obrana sa môže oslabiť aj následkom protinádorovej terapie (ožiarenie, chemoterapia alebo operatívne zásahy).

6.7. TRANSPLANTAČNÁ IMUNOLÓGIA

Imunitná odpoveď po transplantácii ešte aj dnes je problémom a často vedie k odvrhnutiu štepu alebo k jeho poškodeniu. Je dokázané, že po transplantácii sa aktivujú rôzne obranné mechanizmy imunitnej odpovede. Taká je primárna (*first set rejection*) a sekundárna (*second set rejection*) reakcia odvrhnutia.

V prípade histoinkompatibilného transplantátu v priebehu prvej reakcie odvrhnutia (rejekcie) sa transplantované tkanivo za niekoľko dní vaskularizuje, lymfocyty recipienta zaplavujú transplantát. V cievach sa vytvoria mikrotromby a transplantát asi za 12-14 dní odumrie. Ak takýto recipient dostane ďalší transplantát podobnej antigénovej štruktúry dojde ku sekundárnej reakcii odvrhnutia. K vaskularizácii transplantátu nedôjde, je možné sledovať silnú inváziu PMNL, plazmatickými bunkami a lymfocytmi a transplantát odumrie za pomerne kratší čas (asi za 6-8 dní).

Na základe pokusov u tymeptomovaných zvierat v neonatálnom období alebo po liekovej imunopresii sa prežitie transplantátu významne predĺži a atymické (*nude*) myši znášajú transplantát bez imunitnej odozvy. Podľa antigénovej štruktúry transplantátu rozlišujeme štyri typy:

- **Autograft (autotransplantát)** je transplantácia vlastného tkaniva (napr. kože) na iné miesto. K reakcii odvrhnutia nedôjde kvôli antigénovej identite.

- **Izograft** je štep medzi syngénnymi jedincami (tj. jedincami so zhodnou genetickou konštitúciou), ako sú identické (jednovaječné) dvojčatá alebo inbredné kmene laboratórnych potkanov alebo myší. Ani tu nedôjde k rejekcii štepu.

- **Alograft (homotransplantácia)** je transplantácia medzi rôznymi jedincami toho istého druhu (napr. z človeka na človeka). Čím je väčšia antigénová rozdielnosť medzi donorom a recipientom, tým je silnejšia imunitná odpoveď.

- **Xenograft (heterotransplantácia)** je prenos medzi jedincami rôznych druhov. Rozdielnosť antigénov je veľmi veľká a preto je možné očakávať dlhšie prežitie len v prípade určitých tkanív (napr. srdcové chlopne).

ANTIGÉNY ZODPOVEDNÉ ZA REJEKCIU ŠTEPU

Prežívanie transplantátu v zásadnej miere determinujú **hlavné transplantačné antigény**. Sem patria antigény **ABO systému** a **MHC-I** i **MHC-II**. V rámci každého typu MHC je obrovský počet fenotypov. Medzi menej významné **transplantačné antigény** patria antigény niektorých zriedkavých

krvných skupín a H-Y antigén, ktorý sa vyskytuje len u mužov. Na základe toho, u chorého odkázaného na transplantáciu sa určí **krvná skupina**, sérologicky **HLA-A** a **HLA-B antigény** a v zmiešanej lymfocytárnej kultúre pomocou homozygótnych typizačných buniek **HLA-D antigény**. V súčasnosti sa môžu použiť tkanivá na transplantáciu od zdravých jedincov, ktorí zomreli následkom havárie a bola u nich vykonaná typizácia a vyberajú ich na základe týchto údajov, tzv. **selekcia donorov**.

V prípade niektorých orgánov (najmä obličky) môže prichádzať do úvahy aj dvojča alebo príbuzný ako donor.

Z hľadiska prežitia je ideálna úplna zhoda antigénov (autograft, izograft), alebo sa snaží o čo najväčšiu antigénovú zhodu. Prežitie nie je v rovnakej miere ovplyvňované jednotlivými antigénmi. Poradie dôležitosti je nasledovné: ABO krvné skupiny, HLA-DR, HLA-B a HLA-A antigény (resp. fenotypy). Rozdielnosti v HLA-C, Rh, MN a P skupinách už neovplyvňujú prežívanie transplantátu.

Menej významné transplantačné antigény sú dôležité najmä v určitých väzbach, napr. HLA-A2 + H-Y väzba zosilňuje ich imunogenitu a u ženských recipientov sa spúšťa proti nim silná imunitná odpoveď. Na dôležitosť minor antigénov poukazuje aj to, že u jednovaječných dvojčiat je transplantácia obličiek prakticky 100%, zatiaľ čo u HLA identických súrodencov 90%.