

Imunitní systém

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie

LF MU

Imunitní systém

- Jeden ze základních homeostatických mechanismů organismů
- Jeho funkcí je udržení integrity organismu rozpoznáním cizorodého /škodlivého pro vlastní organismus
- Imunitní systém má schopnost rozpoznat cizorodé/nebezpečné látky eliminovat.

Imunitní systém

- Reaguje s cizorodými/nebezpečnými substancemi z vnějšího prostředí (zejména antimikrobiální ochrana).
- Účastní se odstraňování starých a poškozených buněk vlastního těla.
- Napadá nádorové a viry infikované buňky vlastního těla.

Antigen

- Látka rozpoznaná imunitním systémem vyvolávající imunitní reakci – imunogennost
- Produkty imunitní reakce (protilátky, T-lymfocyty) mají schopnost s antigenem specificky reagovat.

Antigen – základní složení

- Nosičská část molekuly
- Antigenní determinanty (epitopy)
(cca 5-7 aminokyselin!)

Chemické složení antigenů

- Proteiny – obvykle výborné imunogeny.
- Polysacharidy- jsou dobrými imunogeny zejména jako součást glykoproteinů.
- Nukleové kyseliny- špatná imunogenicitá, vázána zejména na komplexy nukleových kyselin a proteinů.
- Tuky – velmi zřídka se uplatňují jako imunogeny. Nejznámější jsou sfingolipidy.

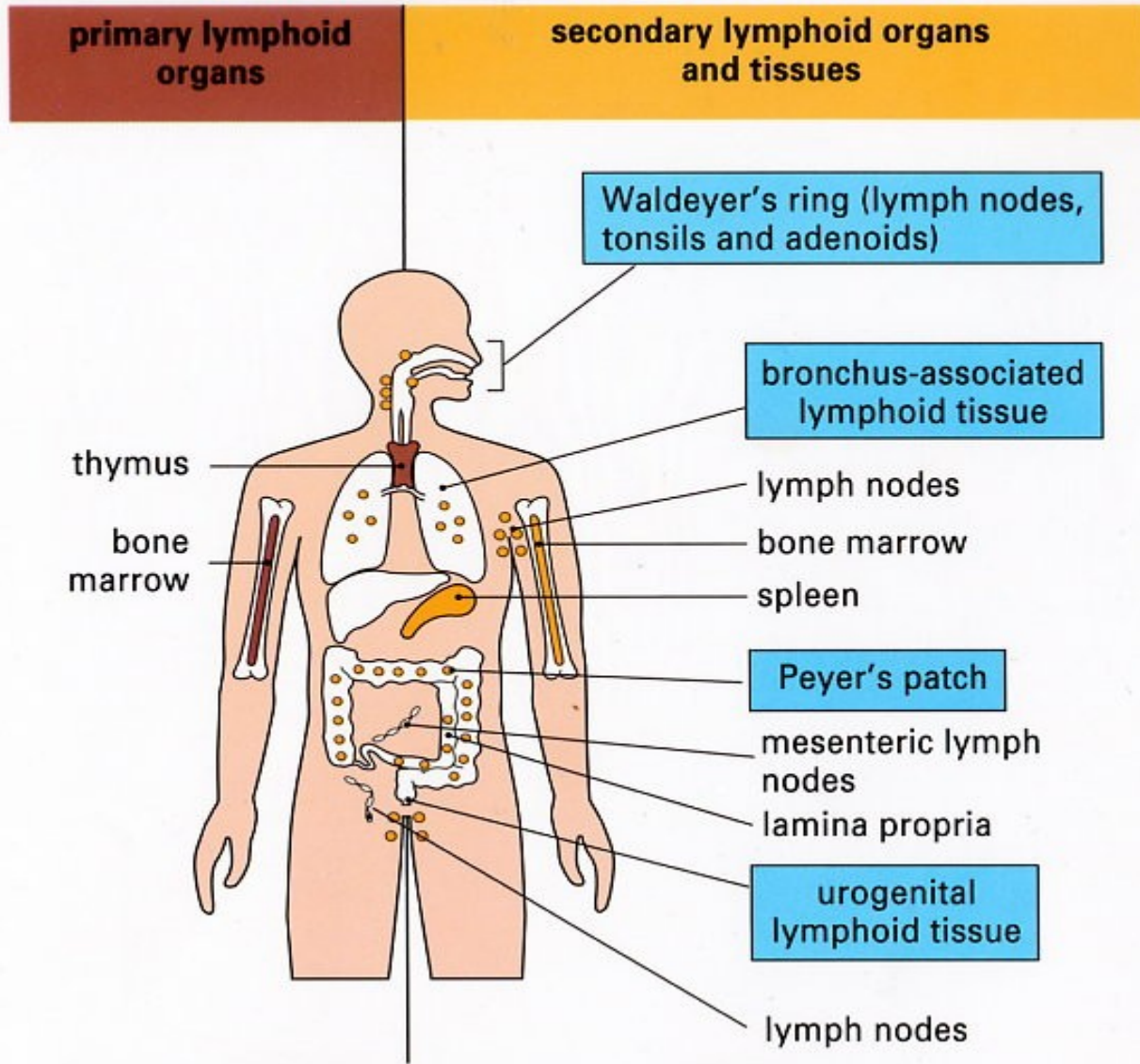
Buňky imunitního systému

- Hlavní buňky imunitního systému
 - Lymfocyty (T a B)
- Vedlejší buňky imunitního systému
 - Granulocyty
 - Monocyty
 - Tkáňové makrofágy
 - Mastocyty
 - Dendritické buňky
 - NK buňky
 - Endotelie
 - Trombocyty, erytrocyty, fibroblasty, epiteliální buňky

Dendritické buňky

- Hlavní funkcí je zpracování antigenu a jeho prezentace T-lymfocytům.
- Jsou i důležitým zdrojem kostimulačních signálů.
- Langerhansovy dendritické buňky se významně uplatňují v přenosu antigenů z epidermis kůže.

Orgány imunitního systému



IMUNITA VROZENÁ A ZÍSKANÁ

Vlastnost	Imunita vrozená	Imunita získaná
Specifičnost	struktury společné pro různá agens (molekulární znaky patogenů – „PAMP“ – dsRNA, CpG, LPS, manany, glykany, fosforylcholin...)	strukturální detaily antigenů (antigenní determinanty, epitopy)
Receptory	zakódované v genomu buněk zárodečné linie, není nutné přeskupování genů	vytvářejí se během vývoje somatickými rekombinacemi, přeskupování genů nutné
Distribuce receptorů	neklonální: všechny buňky dané skupiny jsou identické	klonální: klony buněk odlišné specifičnosti mají odlišné receptory
Odlišení vlastního od cizorodého	perfektní vyselektováno v evoluci	ano, ale není perfektní (autoimunizace)
Nástup reakce	bezprostřední (0-4-96 hod)	s latencí (> 96 hod)
Paměť	nevzniká	vzniká

Vrozená (nespecifická) imunita

- Stále připravena rozpoznat eliminovat mikroby. Nerozpoznává nemikrobiální antigeny.
- Většinou eliminuje mikroby dříve než se rozvinou mechanismy specifické imunity.
- Receptory jsou přímo geneticky determinovány, nejsou produkty rekombinace genů.
- Při reakci nevzniká imunitní paměť.

PAMPs – pathogen-associated molecular patterns (Endotoxin, manosa, dvouvláknová RNA, nemetylované CpG nucleotidy)

PRR- Pattern recognition receptors - rozpoznávají PAMPs.

TOLL-like receptory – membránové nebo intracelulární receptory rozpoznávající různé PAMPs. Přenášejí aktivační signály.

PAMPs:

lipopolysacharid (LPS)

peptidoglykany

lipoproteiny

manany

glukany

bakteriální DNA

Receptory vrozené imunity („PRR“)

V cirkulaci, rozpustné, sekretované:

lektin vázající manózu (MBL)

Na buňkách, membránové:

zprostředkovávající endocytózu (např. pro manan na makrofázích)

signalizační „Toll-like receptory“, TLR

Intracelulární:

„Nucleotide-binding oligomerization domain proteins“, NOD

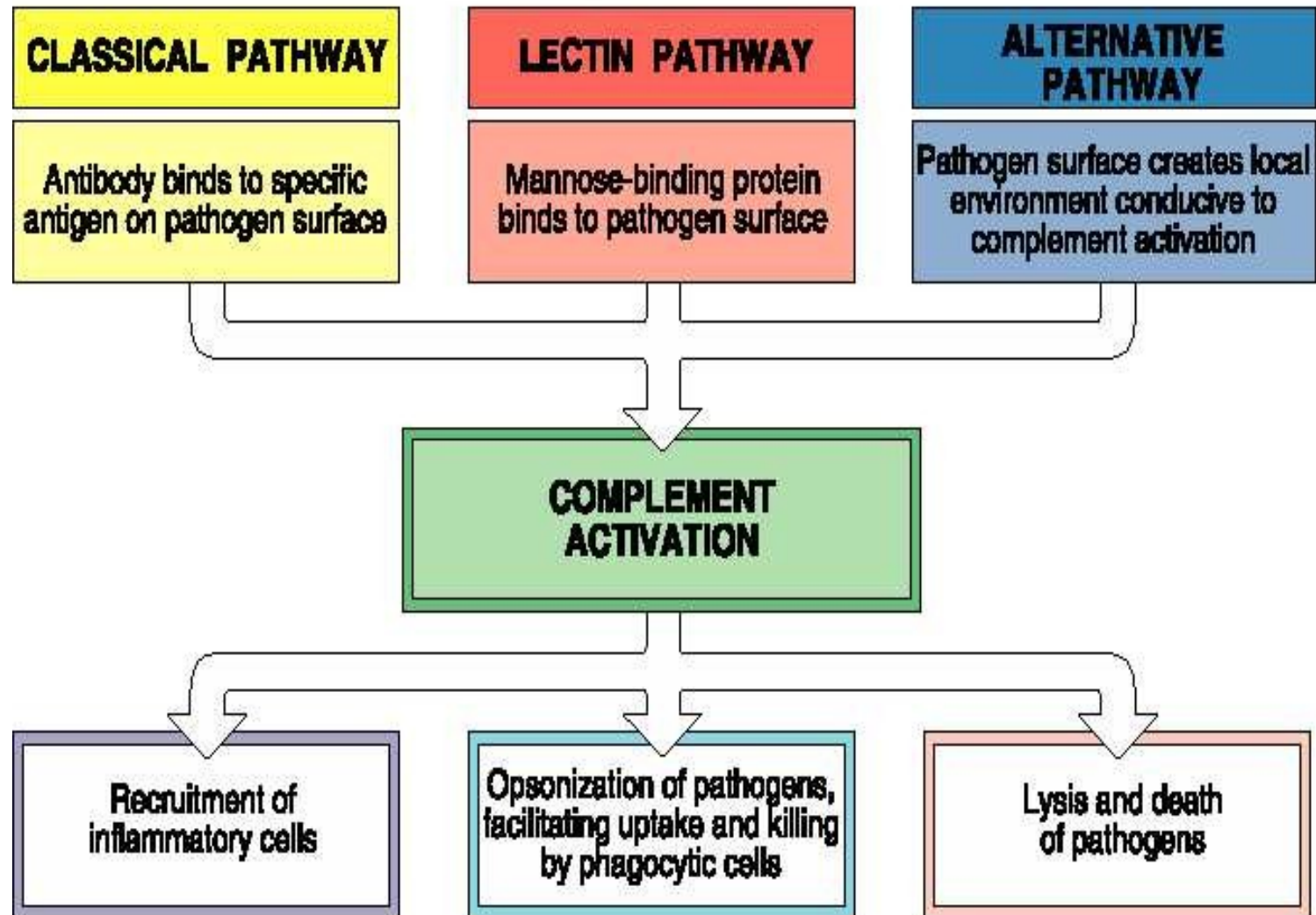
Komplementový systém

Všeobecné rysy aktivace komplementového systému

- Komplement patří funkčně mezi mechanismy limitované proteolýzy.
- Preformovaný inaktivní protein je aktivován proteolytickým štěpením na menší (a) a větší (b) část.
- Větší štěpný produkt má obvykle též proteolytickou aktivitu, zatímco menší produkt má jiné biologické vlastnosti (chemotaxin, anafylatoxin)
- Složky C6-C9 nejsou při své aktivaci štěpeny, pouze se navazují na již dříve vzniklé aktivované složky komplementového systému (C5 a další).

Aktivace komplementového systému

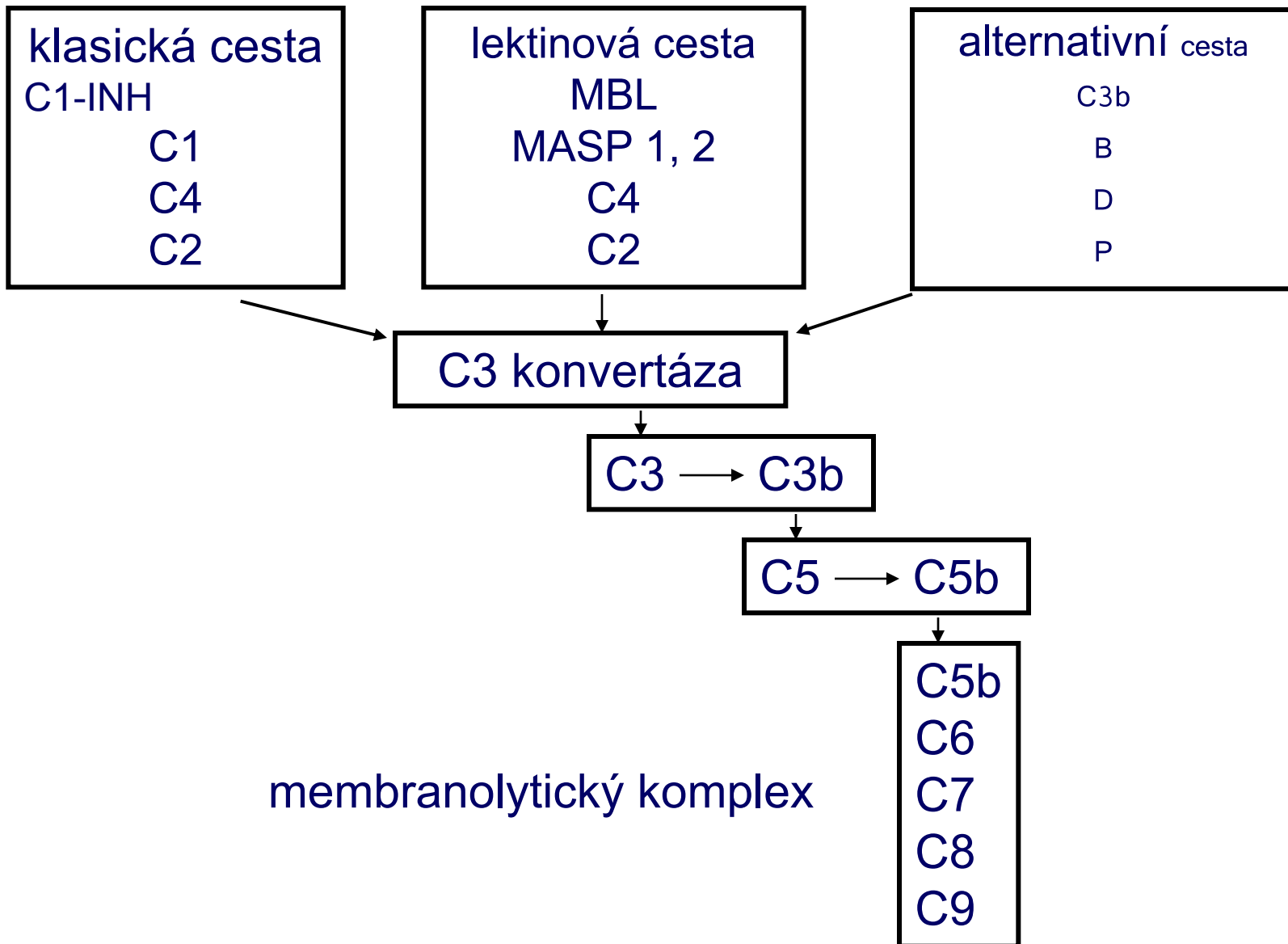
Figure 7.27



Aktivace komplementového systému

- Klasická cesta:
 - Komplexy IgG-antigen, IgM-antigen,
 - C-reaktivní protein
- Alternativní cesta
 - Lipopolysacharid G- bakterií
 - Buněčná stěna některých bakterií
 - Buněčná stěna kvasinek (zymozan)
 - Agregovaný IgA
- Lektinová cest
 - Manóza a další sacharidy

Aktivace komplementu



Biologické funkce aktivovaných složek komplementového systému

- lýza buněk (mikroorganismů) (MAC)
- opsonizace (C3b)
- chemotaxe (C5a, C3a)
- prozánětlivá aktivita (C3a, C5a)
- přenos imunokomplexů (C3b, C4b)
- regulace paměťové odpovědi (C3b, C3d)

Fagocytóza

Profesionální fagocyty imunitního systému

- Granulocyty – neutrofilní, částečně i eozinofilní
- Monocyty makrofágy:
 - Kupfferovy buňky,
 - Mikroglie
 - Osteoklasty
 - Makrofágy sleziny, alveolů, vazivové tkáně, sinusů..
- Dendritické buňky (neaktivované)

Zabíjecí mechanismy fagocytujících buněk

- Reaktivní metabolity kyslíku (H_2O_2 , hydroxylový radikál ($\cdot\text{OH}$), superoxidový aniont (O_2^-), singletovaný kyslík ($\cdot\text{O}_2$)
- Reaktivní dusíkové metabolity (NO , NO_2)
- Hydrolázy: proteázy, lipázy, DNAsy
- Nízké pH
- Lysozym
- Lactoferin
- Defenziny – antimikrobiální polypeptidy

Přirození zabíječi (NK buňky)

- Vznikají v odlišné linii než T a B- lymfocyty.
- NK buňky jsou namířeny zejména proti nádorovým a viry infikovaným buňkám.
- Mechanismy cytotoxicity jsou stejné jako u Tc lymfocytů.
- Jsou důležitým zdrojem prozánětlivých cytokinů

Interferony (IFN)

- Typ I: IFN α , IFN β jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- „Imunní“: IFN γ je produkován aktivovanými T_H1 buňkami, NK buňkami, způsobuje především aktivaci makrofágů.

Zánět

- Jedná se o rychlou odpověď organismu na poškození tkání nebo infekci
- Hlavní roli hrají složky nespecifické imunity
- Hlavní události v místě zánětu:
 - Vznik vasoaktivních a chemotaktických látek, často produktů aktivace komplementového systému.
 - Zvýšený přítok krve do místa zánětu.
 - Příliv zánětotvorných buněk, zejména granulocytů a makrofágů.
 - Zvýšená cévní permeabilita vede k přechodu bílkovin do extravaskulárních prostorů.

Proteiny akutní fáze

- Jejich hladina se zvyšuje v době akutního zánětu
- Jsou produkovány hlavně játry pod vlivem IL-1, IL-6, TNF- α
- Nejznámější a diagnosticky nejčastěji využívaný: C-reaktivní protein (CRP)
- Další: součásti komplementového systému, alfa-1-antitrypsin, sérový amyloid A, fibrinogen...

ADAPTIVNÍ IMUNITNÍ SYSTÉM:

- Je založen na obrovském repertoáru klonů B- and T-lymfocytů, z nichž každý nese poněkud odlišné receptory (BCR resp. TCR)
- “Rozpustné receptory” adaptivního systému jsou protilátky (= rozpustné BCR)
- Systém je “anticipační”, klonální, “marnotratný”
- Klonální receptory vznikají hlavně přeskupováním genových fragmentů a somatickými mutacemi.

Imunologická paměť

- Je jedním z charakteristických rysů adaptivní imunity.
- Je založena na existenci dlouho žijících, antigen-specifických paměťových T- a B-lymfocytů.
- Tyto buňky jsou v případě opakované antigenní stimulace schopny rychlé proliferace a terminální diferenciaci v efektorové buněčné formy.
- Výsledkem je rychlejší, rozsáhlejší a efektivnější odpověď po opakovaném setkání se s antigenem.

ZÁKLADNÍ SPOJENÍ MEZI
PŘIROZENÝM A ADAPTIVNÍM
SYSTÉMEM PŘEDSTAVUJÍ :

DENDRITICKÉ
BUŇKY

DENDRITICKÉ BUŇKY MUSÍ
BÝT PRE-STIMULOVÁNY

SIGNÁLY

NEBEZPEČÍ

ABY BYLY SCHOPNY
AKTIVOVAT T LYMFOCYTY

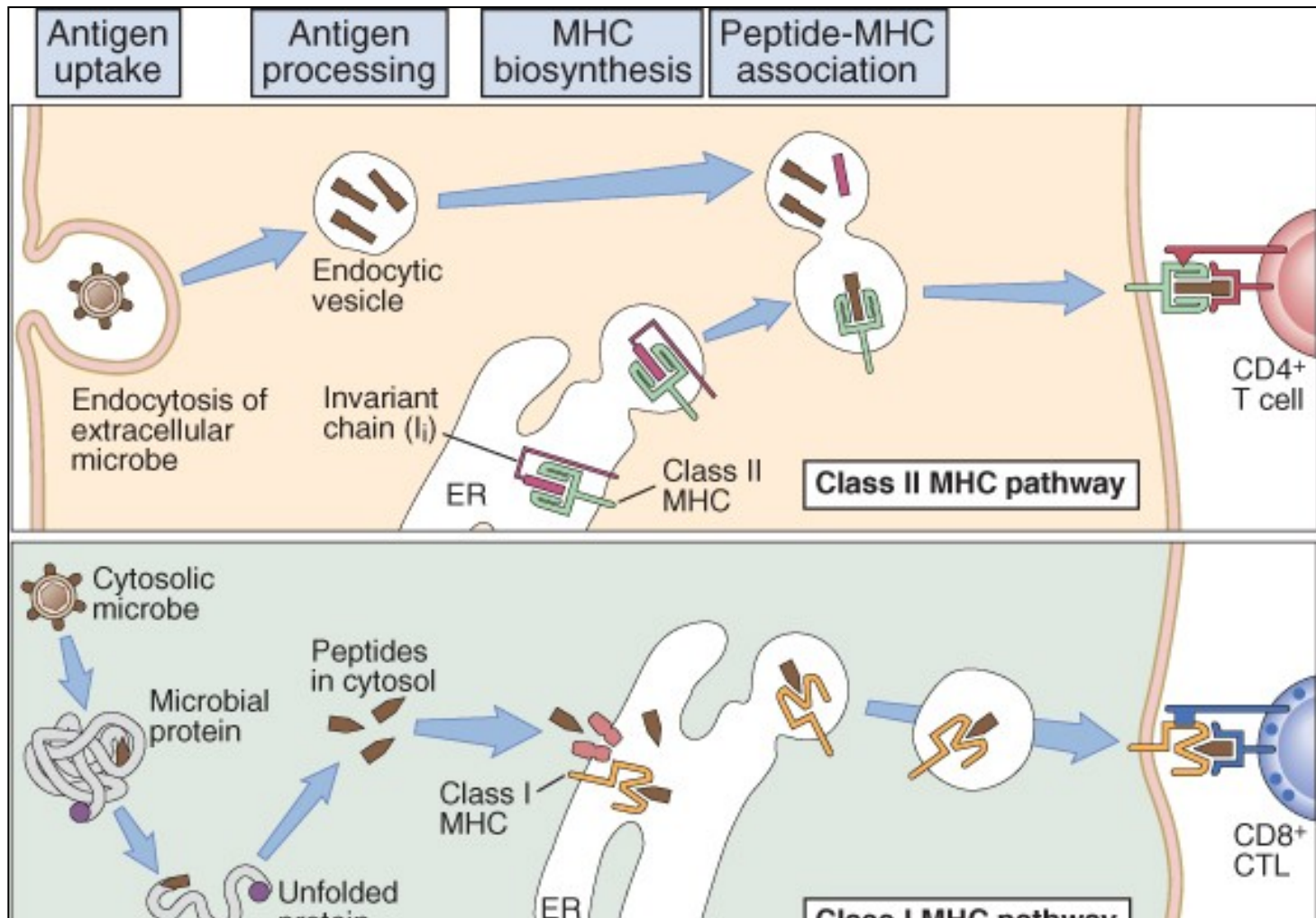
Aktivace buněk specifického imunitního systému

- B-lymfocyty – vazba nativního antigenu na B-buněčný receptor (BCR) + pro další vývoj jsou nutné další signály. Rozdíl je u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- T-lymfocyty- antigen musí být degradován a navázán na molekuly HLA. Až tento komplex simuluje T-buněčný receptor (TCR) + jsou nutné další kostimulační signály.

T-RECEPTORY (TCR)

ROZEZNAVAJÍ HLAVNĚ KOMPLEXY
MHC-PROTEINŮ S PEPTIDY NA
POVRCHU JINÝCH BUNĚK

ÚČEL: DETEKCE BUNĚK
INFIKOVANÝCH “SKRYTÝMI”
INTRACELULÁRNÍMI PARAZITY (např.
VIRY)



Profesionální antigen-prezentující buňky

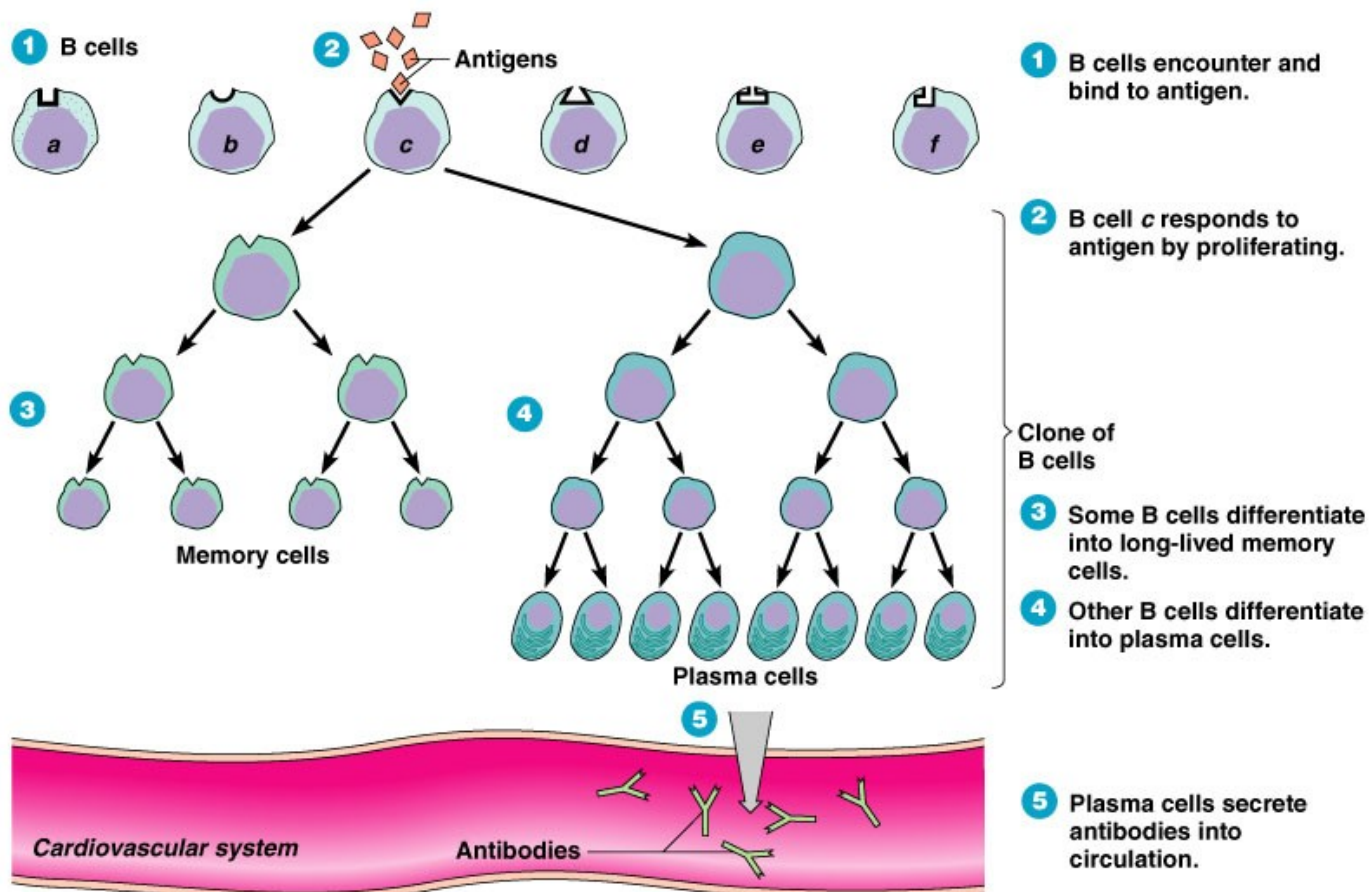
- Aktivované dendritické buňky
- Monocyty a makrofágy
- B-lymfocyty

Klonálně selekční teorie

F.M. Burnet, 1957

- V průběhu vývoje každého jedince dochází k vývoji buněk se specifickými vazebnými místy pro různé antigeny, přičemž každá buňka reaguje pouze s jedním antigenem.
- Během vývoje dochází k též eliminaci autoreaktivních lymfocytů (zakázané klony, „forbidden clones“).
- Dojde-li k reakci antigenu s příslušným receptorem, dochází k proliferaci daného buněčného klonu.
- Po opakovaném dělení dosáhnou buňky stadia terminálně diferencovaných buněk (např. plazmatická buňka), ty již se dále nedělí.

Klonálně selekční teorie



Základní subpopulace T-lymfocytů

- Cytotoxické T-lymfocyty (CD8+): zabíjejí cílové buňky. Rozeznávají komplex HLA-I-antigenní polypeptid.
- Pomocné T-lymfocyty (CD4+): produkcí pomocných signálů umožňují aktivaci a diferenciaci B-lymfocytů a aktivaci makrofágů. Rozeznávají komplex HLA-II-antigenní polypeptid.
- Regulační T-lymfocyty (CD4+): účastní se udržování imunitní tolerance

Subpopulace T_h lymfocytů

- **T_h1 lymfocyty**
 - Produkce IFN- γ , IL-2, IL-3,
 - Stimulují funkci makrofágů, působí prozánětlivě
 - Účast v patogenezi např. SM, Crohnovy choroby
- **T_h2 lymfocyty**
 - Produkce IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
 - Stimulují produkci protilátek, včetně IgE
 - Účast v patogenezi např. atopických chorob
- **T_h17 lymfocyty**
 - Produkce IL-17
 - Důležité v obraně proti infekcím.
 - Hrají důležitou roli při chronických zánětlivých procesech.

T_h1 lymfocyty

- Produkují zejména IFN- γ , IL-2, IL-3.
- Diferencují se pod vlivem IL-12, IL-18, IFN- γ
- Působí prozánětlivě, stimulují funkci makrofágů.
- Snad se spolupodílejí se na patogenezi autoimunitní thyreoiditidy, roztroušené mozkomíšní sklerózy, Crohnovy choroby.
- Produkci IFN- γ , tlumí funkci T_h2 lymfocytů.

T_h2 lymfocyty

- Produkují zejména IL-3, IL-4, IL-5, IL-10.
- Diferencují se pod vlivem IL-4
- Stimulují tvorbu protilátek.
- Spolupodílejí se na patogenezi atopických chorob.
- Jejich predominance se objevuje během těhotenství.
- Produkcí IL-10 a IL-4 tlumí funkci T_h1 lymfocytů.

T_h17 lymfocyty

- Vznikají z antigenem-stimulovaných T-lymfocytů v prostředí TGF- β a IL-6.
- Produkuji IL-17A , IL-17F a IL-23.
- Mají význam v obraně proti extracelulárním patogenům.
- Patogeneticky se uplatňují při chronických zánětlivých procesech a vzniku některých autoimunitních chorob (?SM, ?RA).

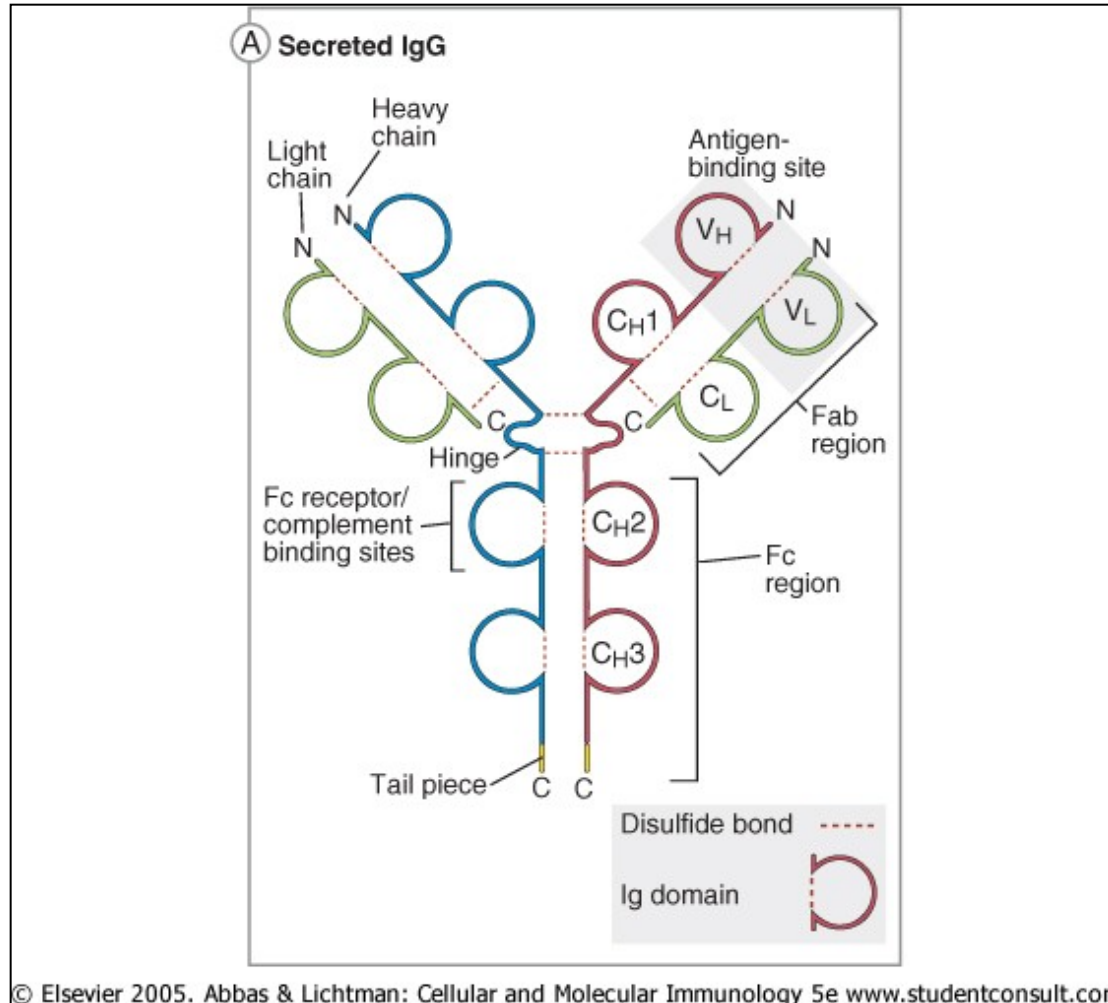
Cytotoxické T-lymfocyty

- Jsou CD8+
- Rozeznávají cizorodý antigen prezentovaný na HLA-I antigenech.
- Cytotoxicky působí perforin, dále různé mechanismy indukující apoptózu cílové buňky (granzymy, FasL, lymfotoxin).
- Jsou i důležitými producenty cytokinů (Tc1 a Tc2 buňky)

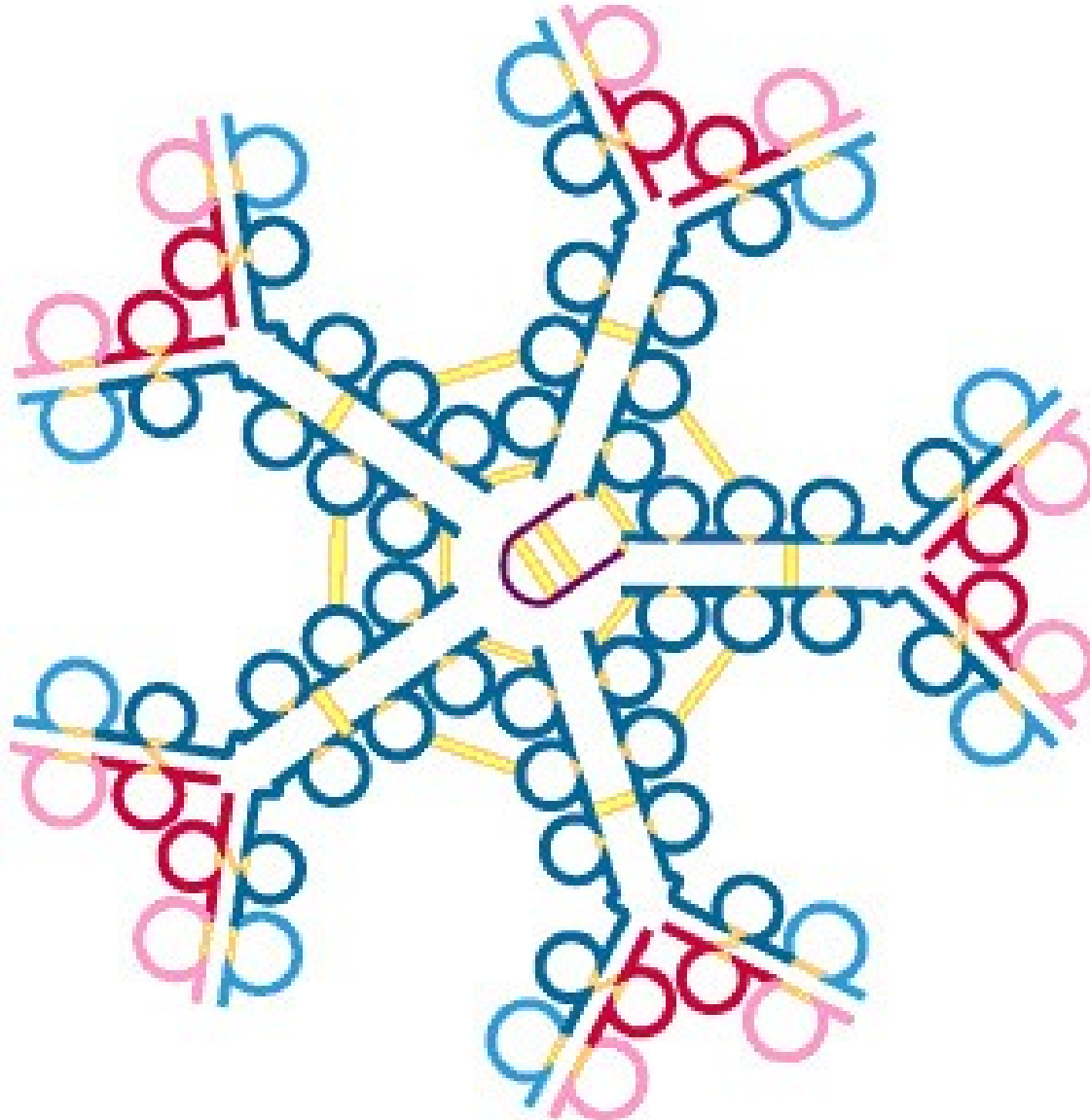
T_{reg} lymfocyty

- Samostatná subpopulace přirozeně regulačních buněk.
- Vývoj v thymu.
- Jsou CD4+CD25+.
- Přímě působí na jiné T-lymfocyty prostřednictvím molekuly CTLA-4 a snad i membránovou formou TGF- β .
- Tvoří asi 5-10% CD4+ lymfocytů.
- Je možná i indukce těchto buněk na periférii.

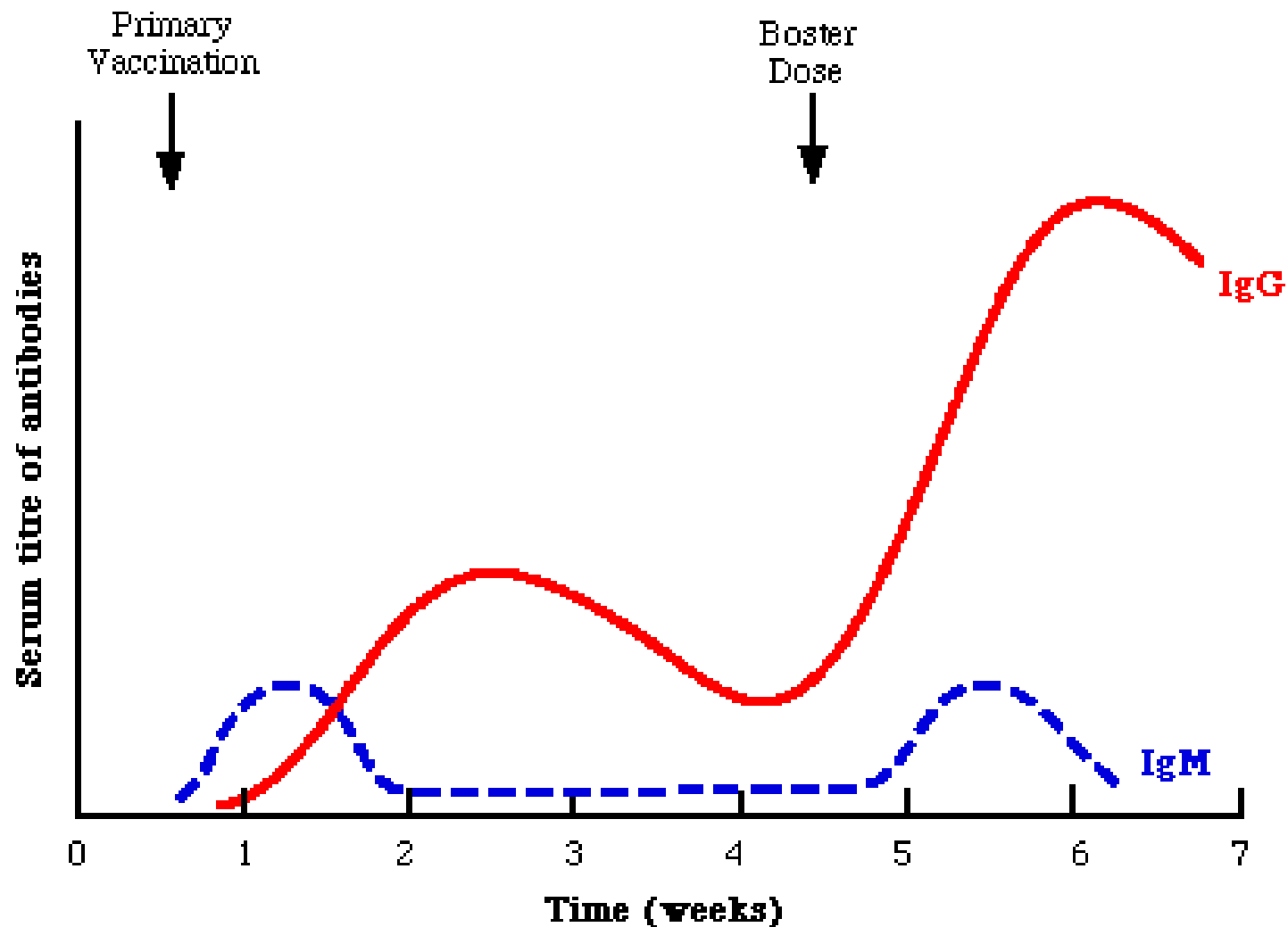
IgG



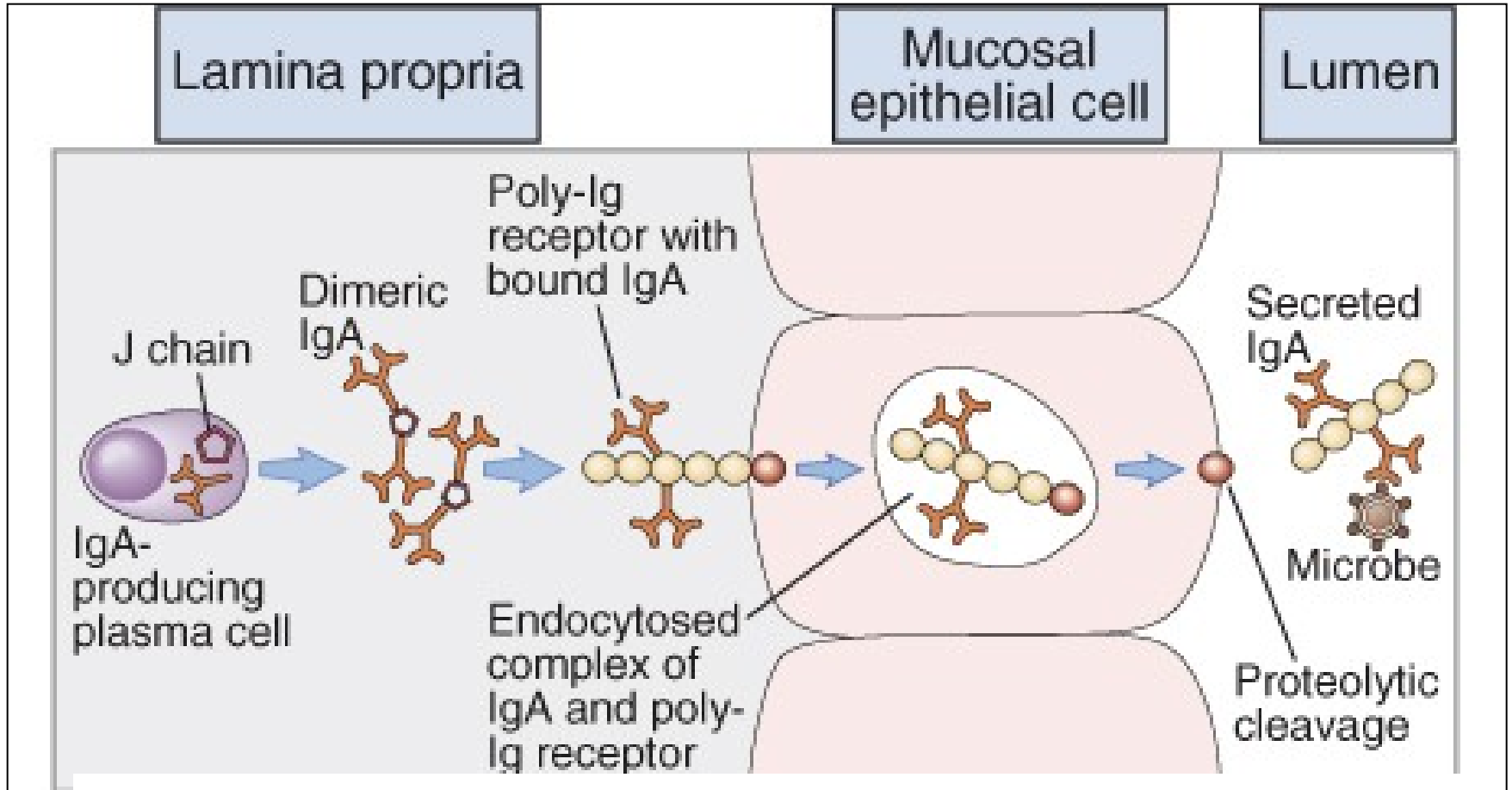
Molekula IgM (pentamer)



Protilátková imunitní odpověď



Tvorba sekrečného IgA



Biologické funkce imunoglobulinových molekul

- Aktivace komplementového systému (IgG, IgM)
- Opsonizace (zejména IgG)
- Neutralizace antigenů (IgG, IgA, IgM)
- ADCC (IgG)
- Zábřana adherence (IgA, IgG)
- Aglutinace, precipitace (IgG, IgM)
- Degranulace žírných buněk (IgE)
- Přechod placentou (IgG)
- Imunoregulace (zejména *IgG*)

Příklady klinického využití monoklonálních protilátek v léčbě imunopatologických chorob

- Imunosuprese: anti-CD3 (OKT3),
 - anti CD25 (basiliximab, daclizumab),
 - anti CD20 (rituximab)
- Blokára prozánětlivých cytokinů:
 - Anti –TNF– α (infliximab, adalimumab) – revmatoidní aritida, Crohnova choroba,
- Blokáda adhezivních molekul:
 - anti integrin $\alpha4\beta1$ (natalizumab) – roztroušená mozkomíšní skleróza
 - Anti-CD11a (efalizumab) - psoriáza
- Protialergická léčba
 - anti-IgE (omalizumab): těžké formy astmatu

- Protilátky proti anigenům bílých krvinek:
 - anti CD-20 (rituximab) léčba lymfomů,
 - anti-CD52 (Alemtuzumab) – léčba lymfomů
- Anti-receptorové protilátky:
 - anti-epidermal growth factor (receptor HER-2) (trastuzumab) – mamární karcinom
 - anti-epidermal growth factor (receptor EGFR) (cetuximab) – kolorektální karcinom

- Antiagregační léčba – trombocytární receptor gpIIb/IIIa (abciximab)
- RS virus (palivizumab)

Regulace v imunitním systému

Regulace uvnitř imunitního systému

- Uskutečňuje se především
 - Fyzikálními mezibuněčnými interakcemi – účastní se řada aktivačních povrchových molekul přenášejících pozitivní nebo negativní signál.
 - Prostřednictvím produkce řady cytokinů.

Cytokiny

Cytokiny

- Působky, „tkáňové hormony“, hlavní regulátory buněk imunitního systému.
- Produkty buněk imunitního systému působící hlavně opět v imunitním systému.
- Působí prostřednictvím specifických receptorů.
- Účinek autokrinní, parakrinní, endokrinní.
- Obvykle krátký biologický poločas
- Názvosloví:
 - IL-1 - IL-36 (?)
 - Historické názvy: interferony, TNF, CSF..

Cytokiny

- Obvykle produkovány různými skupinami buněk, ale často je určitá skupina „hlavním producentem“.
- Pleiotropní efekt.
- Vytvářejí funkční cytokinovou síť.
- Jeden cytokin má často jak stimulační, tak tlumivý efekt.

Funkce cytokinů

- Prozánětlivé cytokiny: IL-1, IL-6, TNF- α , IL-18
- Stimulace makrofágů: IFN- γ
- Stimulace granulocytů: chemokiny (včetně IL-8)
- Stimulace T-lymfocytů: IL-2
- Stimulace B-lymfocytů, produkce protilátek: IL-4, IL-5, IL-10
- Proliferace progenitorových buněk: IL-3, GM-CSF, M-CSF
- Negativní regulátory: IL-10, IL-13, TGF β

Interferony (IFN)

- Typ I: IFN α , IFN β : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN γ : produkován aktivovanými T_H1 buňkami, způsobuje aktivaci makrofágů.

Cytokiny v patogenezi chorob

- Atopické choroby: tvorbu IgE stimuluje IL-4, IL-13; tvorbu eozinofilů IL-5.
- Zánětlivé choroby (revmatické, Crohnova choroba), systémová zánětlivá odpověď při sepsi – patogeneticky nejvýznamnějším prozánětlivým cytokinem je zřejmě TNF- α .
- Jsou známy primární imunodeficity v jejichž patogenezi hraje důležitou roli defekt produkce některých cytokinů (IFN γ , IL-12).

Terapeutické využití cytokinů

- IFN- α : protinádorová léčba (malignity lymfatického systému, ca ledvin), léčba hepatitidy B a C
- IL-2- protinádorová léčba
- GM-CSF – léčba granulocytopenií
- IFN- β : léčba sclerosis multiplex
- IFN- γ : léčba některých imunodeficitů