

Úvod do imunologie

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
Brno

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.

Základní projevy imunitního systému

- Obranyschopnost
- Autotolerance
- Imunitní dohled

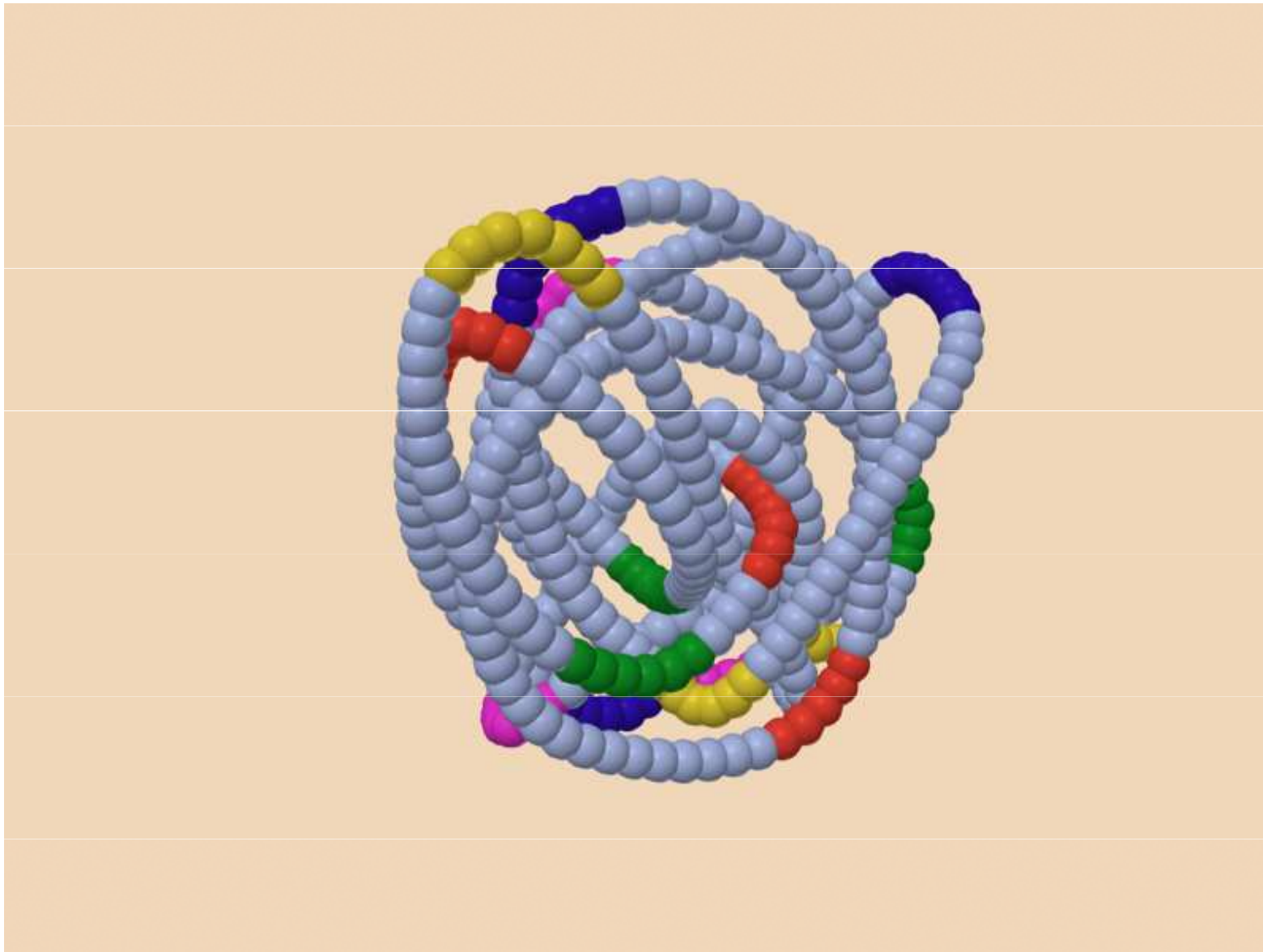
Antigen

- Látka rozpoznaná imunitním systémem vyvolávající imunitní reakci – imunogennost (imunogen)
- 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!)

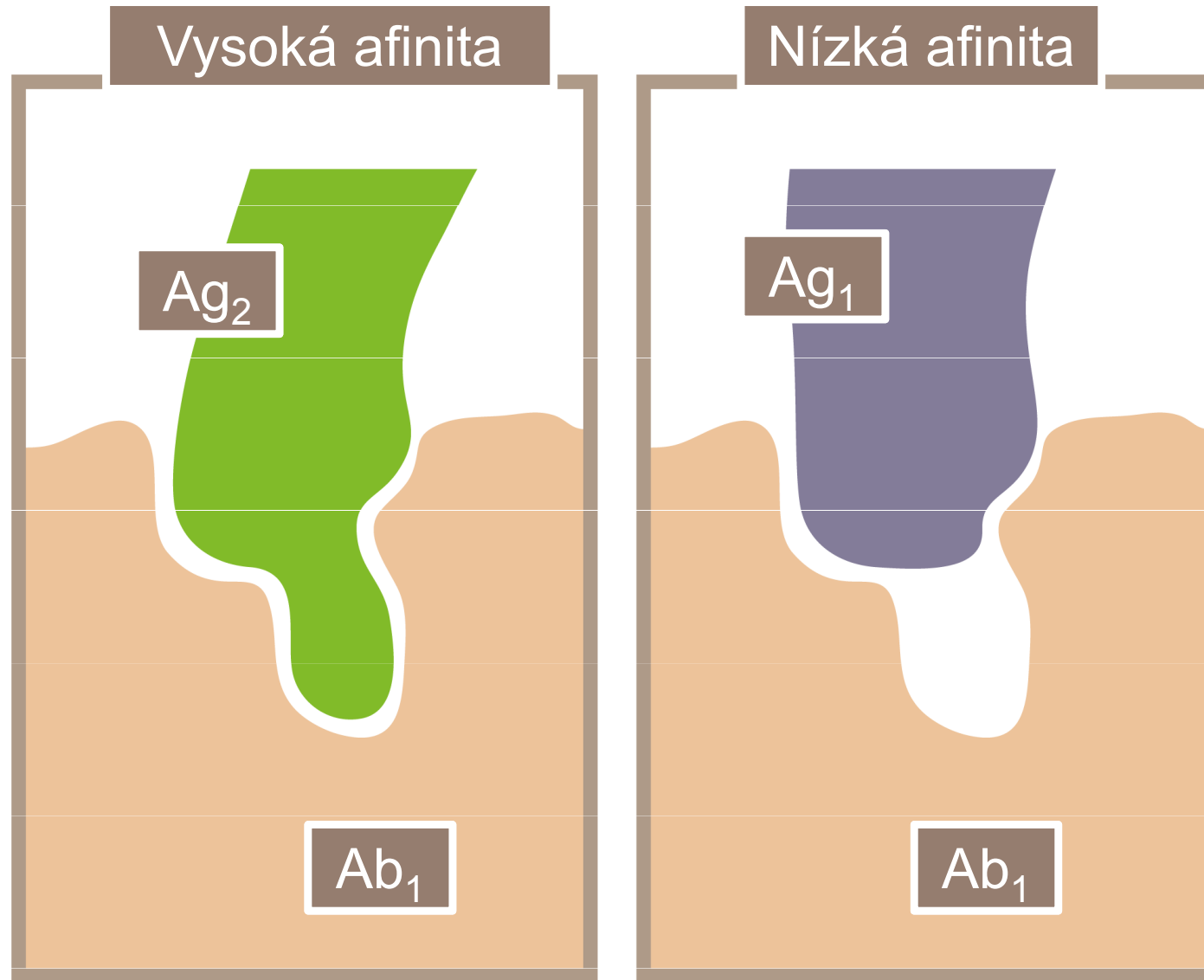
Vztah antigenu a epitopu, nosičská část

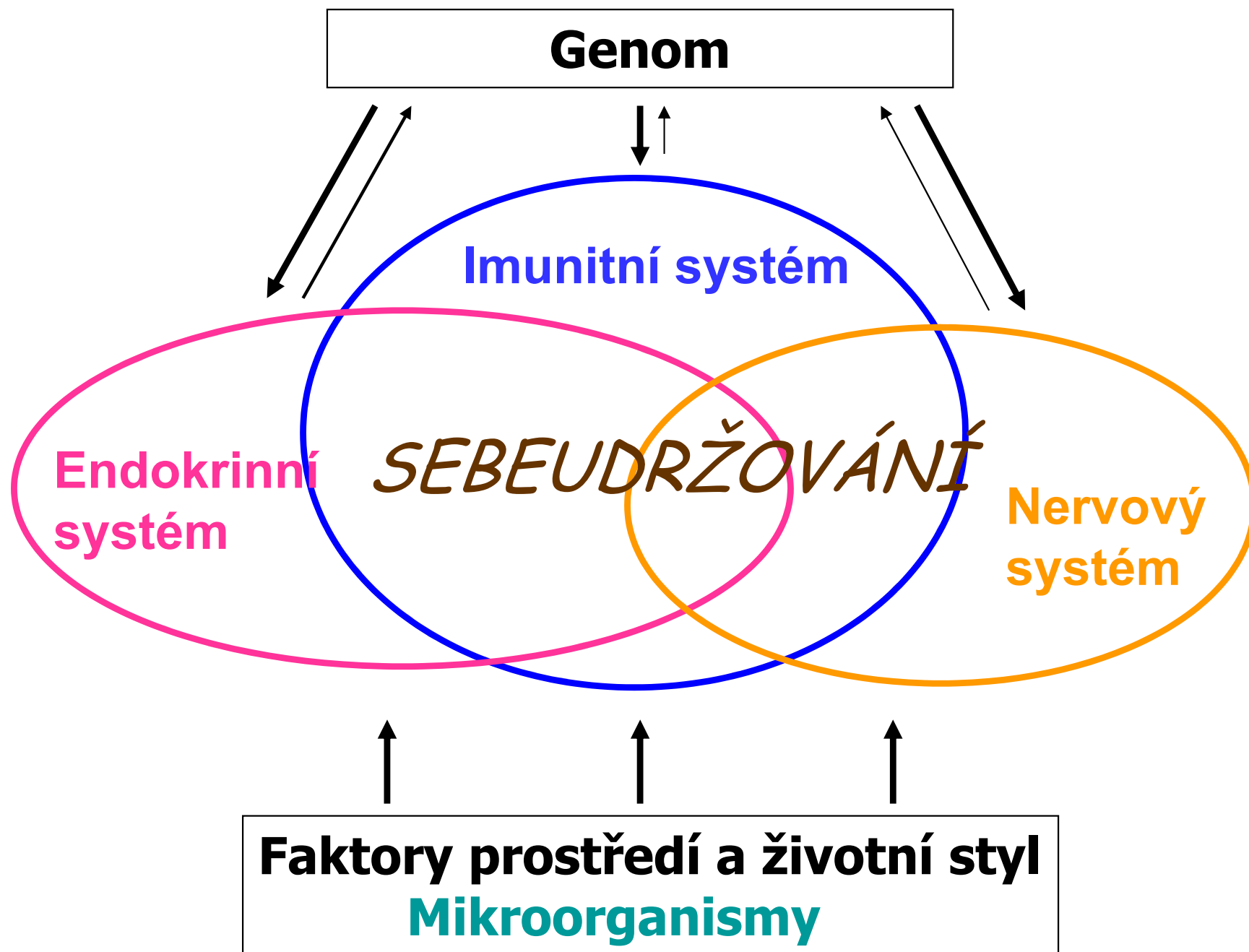


Zkřížená reaktivita antigenů

- Produkty imunitní reakce mohou někdy reagovat se substancemi odlišnými než byly spouštěče vlastní reakce.
- Immunologická „podobnost“ nemusí vyjadřovat „podobnost“ chemickou.
- Stupeň zkřížené reaktivity může být různý.
- Zkřížená reaktivita se uplatňuje při patogenezi některých autoimunitních chorob (např. revmatická horečka).

Zkřížená reaktivita antigenů





Vztahy imunitního systému k nervové soustavě

- Ovlivnění nervového systému – například vliv IL-1, IL-6, TNF- α na hypotalamická termoregulační centra.
- Ovlivnění funkcí imunitního systému nervovou soustavou: inervace lymfatických tkání, receptory neurohormonů na buňkách imunitního systému. Je možné vypěstovat podmíněné reflexní reakce.

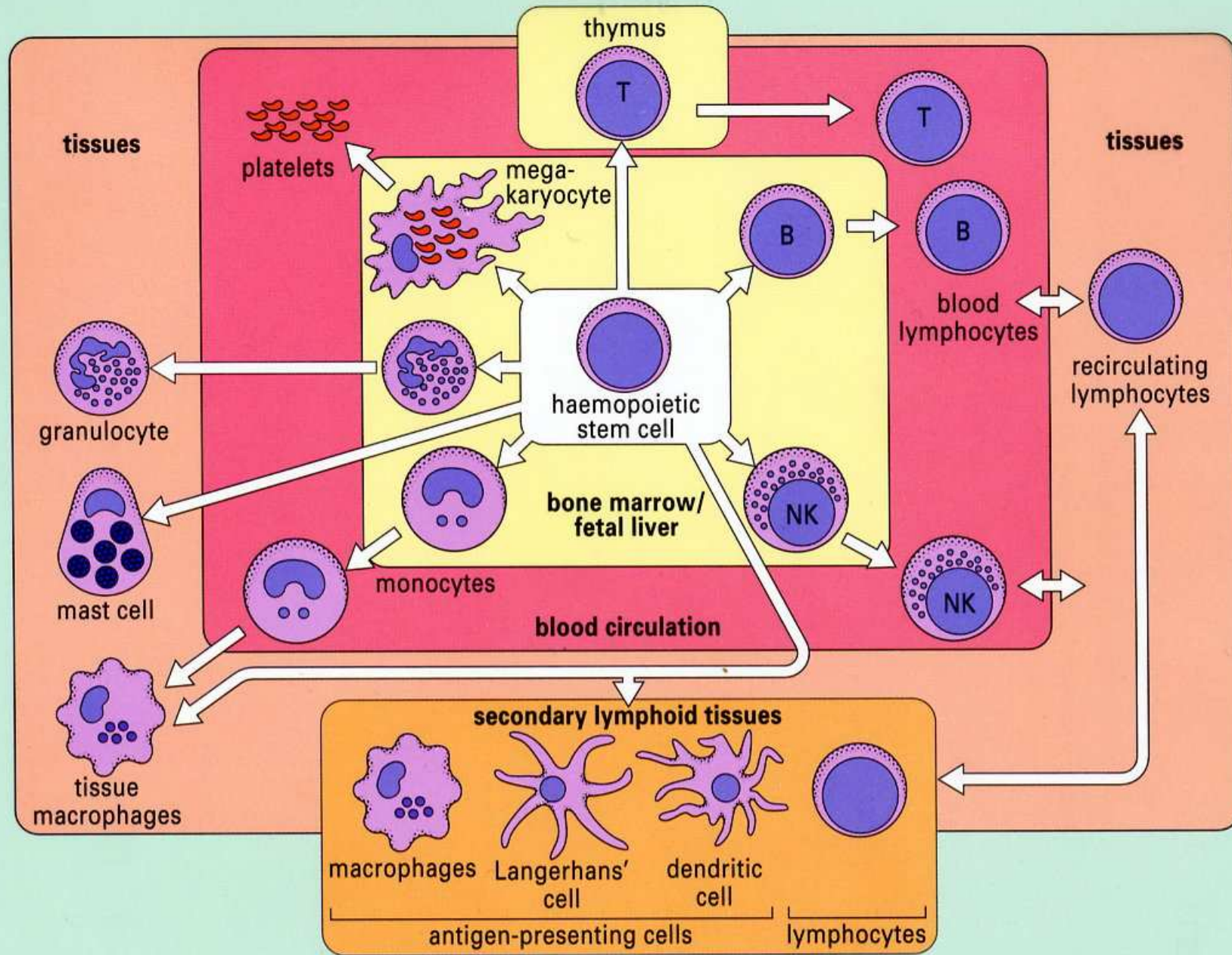
Vztahy imunitního systému k endokrinní soustavě

- Na buňkách imunitního systému jsou receptory pro řadu hormonů. Nejvýrazněji imunitní systém ovlivňují glukokortikoidy.
- Buňky imunitního systému produkují řadu endokrinně aktivních působků (endorfiny, TSH...). Některé cytokiny přímo nebo nepřímo působí na endokrinní systém.

Buňky imunitního systému

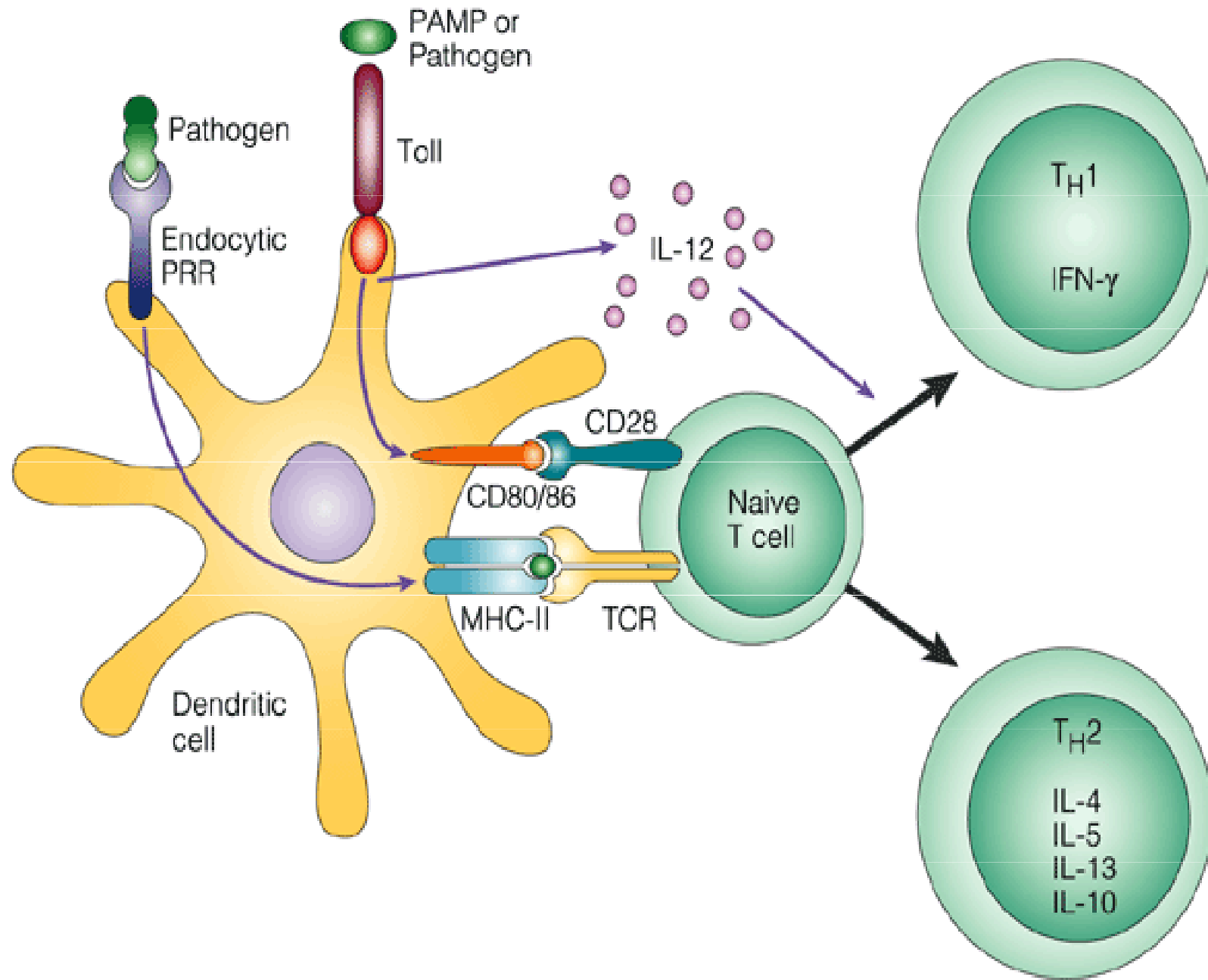
- Hlavní buňky imunitního systému
 - Lymfocyty (T a B)
- Vedlejší buňky imunitního systému
 - Granulocyty
 - Monocyty
 - Tkáňové makrofágy
 - Mastocyty
 - Dendritické buňky
 - NK buňky
 - Endotelie
 - Trombocyty, erytrocyty, fibroblasty, epiteliální buňky

Kostní dřeň jako místo vzniku buněk imunitního systému



Dendritické buňky

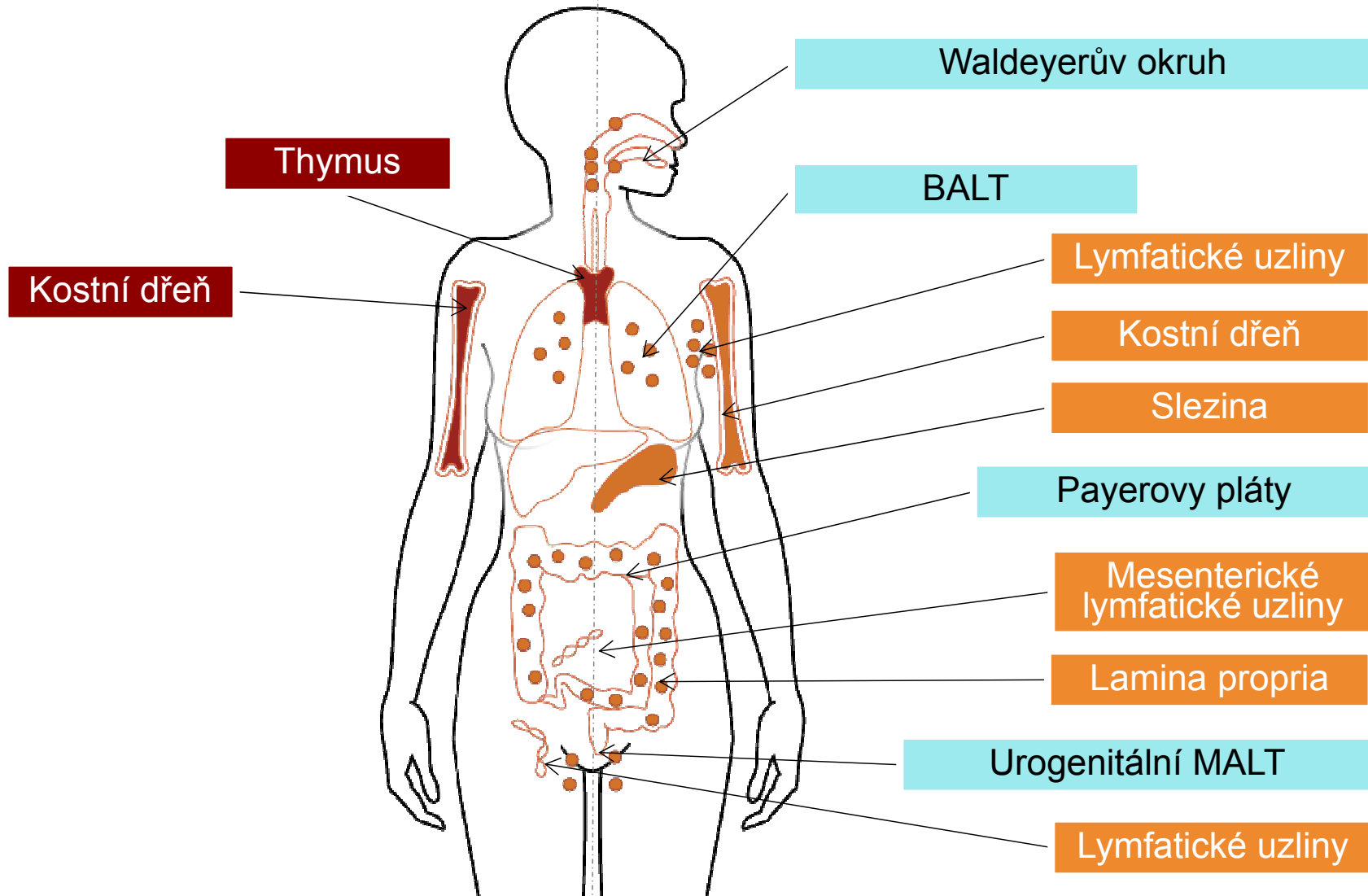
- Hlavní funkcí je zpracování antigenu a jeho prezentace T-lymfocytům.
- Jsou i důležitým zdrojem kostimulačních signálů.
- Langerhansovy dendritické buňky se významně uplatňují v přenosu antigenů z epidermis kůže.
- Neaktivované dendritické buňky mají i výraznou fagocytární schopnost.



Orgány imunitního systému

Primární lymfatické orgány

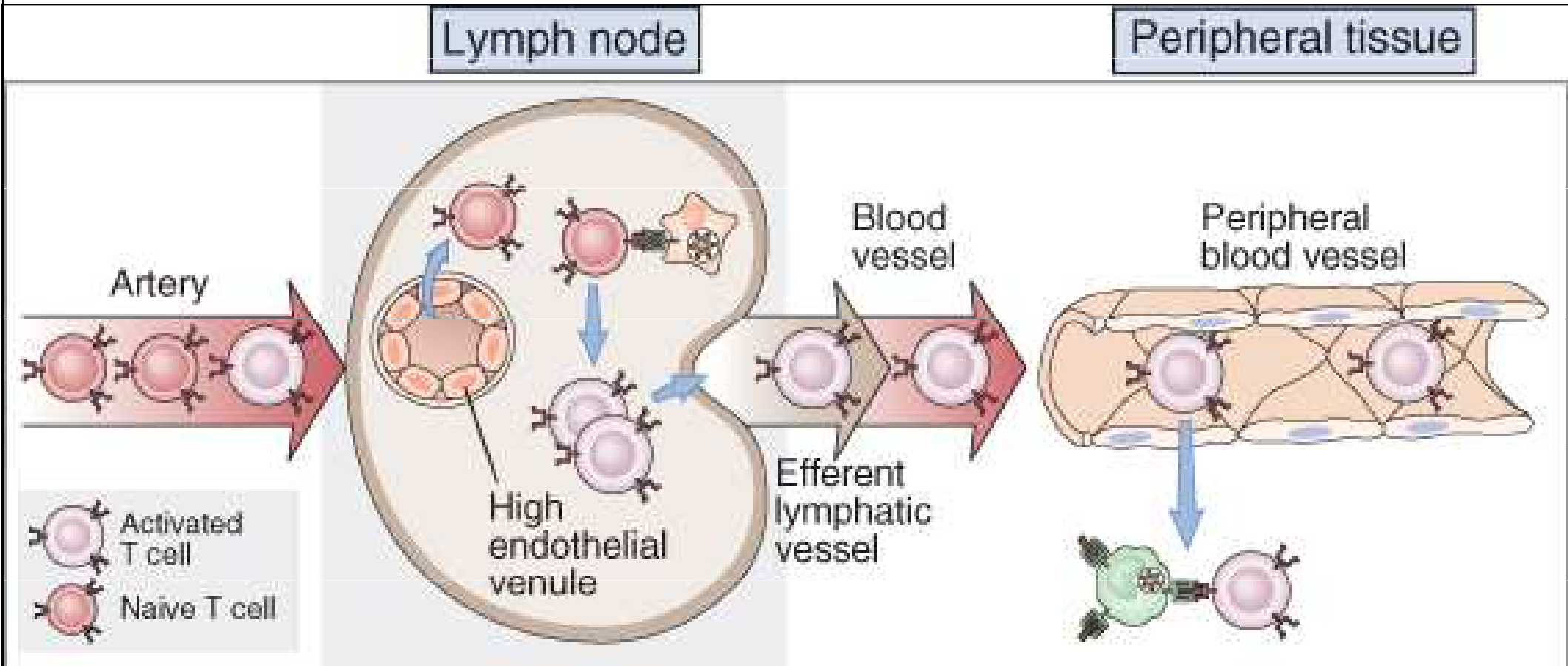
Sekundární lymfatické orgány



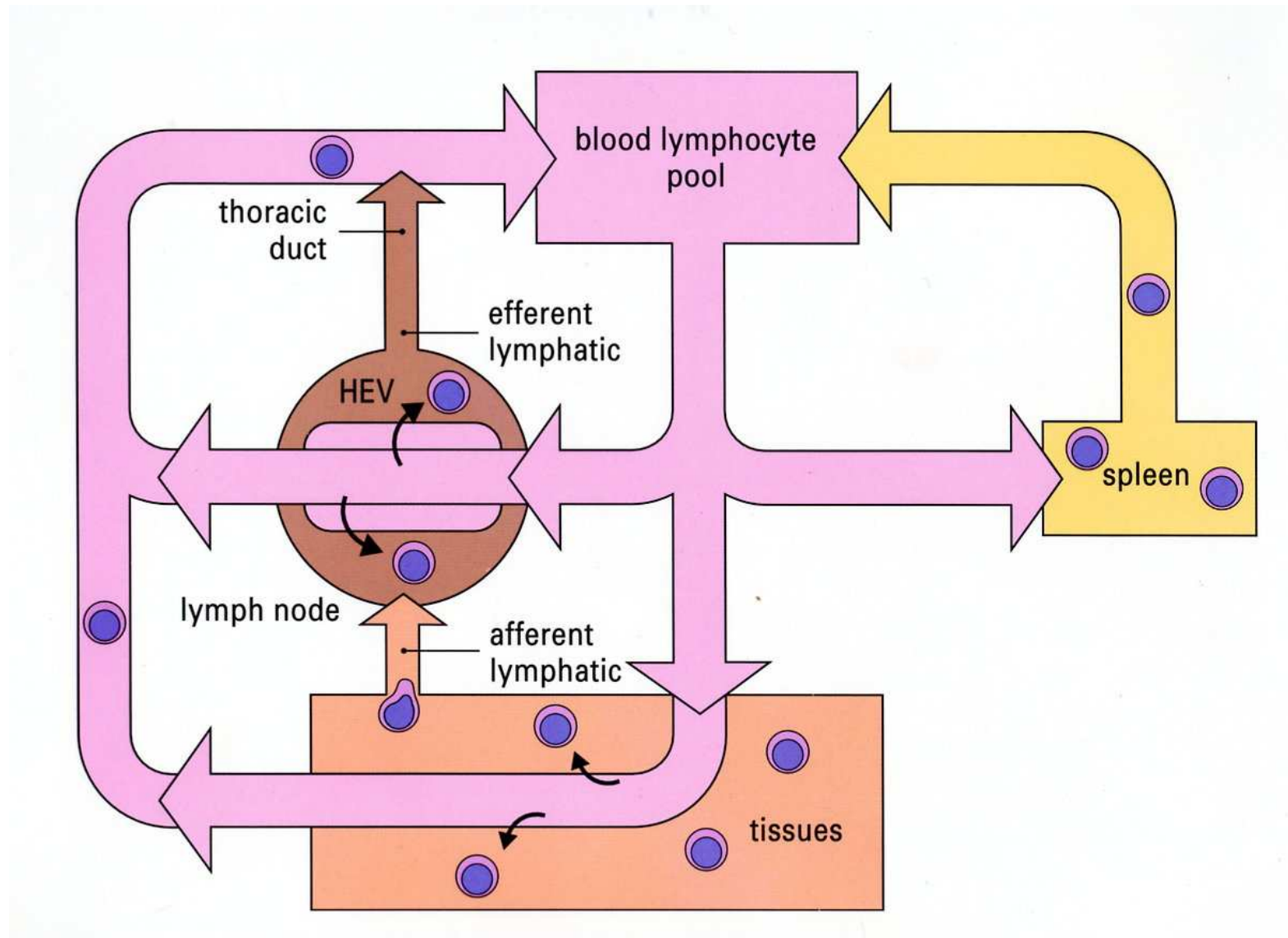
High endothelial venules

- Specializované venuly, jsou místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T- lymfocytů.

Řízená migrace lymfocytů do lymfatické uzliny a do tkání



Cirkulace lymfocytů v těle, role High Endotelial Venules



Imunitní systém člověka

SYSTEM VROZENÉ IMUNITY



SYSTEM ADAPTIVNÍ IMUNITY

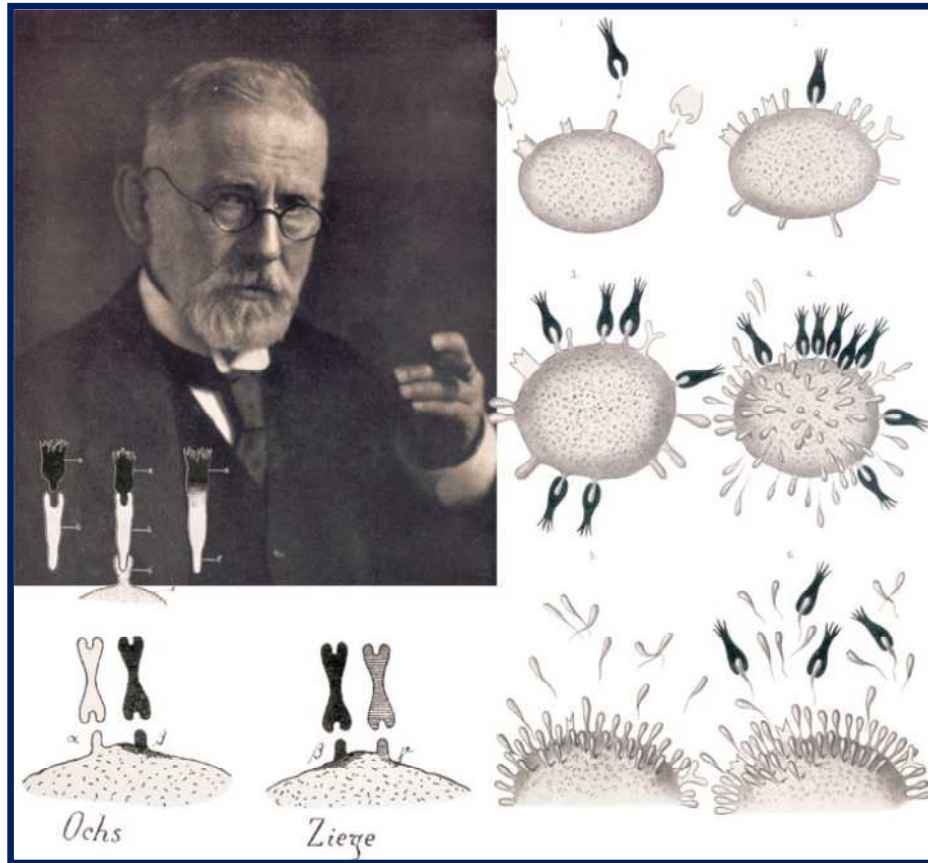
Imunitní mechanismy zajišťující vrozenou a adaptivní imunitu

tvorí funkční celek

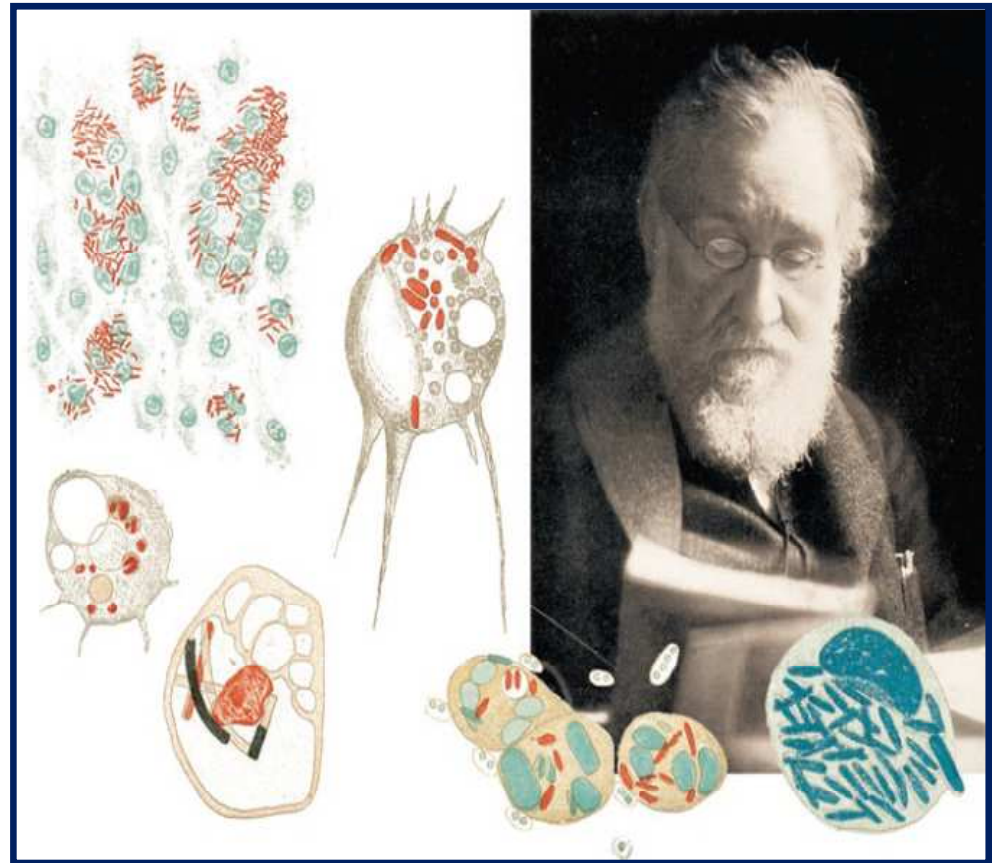
jsou integrovány,

doplňují se a jsou na sobě závislé

Nobelova cena 1908



Paul Ehrlich
Adaptivní imunita



Eli Metchnikoff
Vrozená imunita

Základní hnací silou imunitního systému není odlišování vlastního od cizího, ale vnímání nebezpečí a obrana proti němu.

Polly Matzinger:

Tolerance, Danger, and the Extended Family
(Annu Rev Immunol 1994; 12: 991-1045)

PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns
tj. molekulární motivy (vzory) asociované
s patogenitou

PRRs - Pattern recognition receptors
tj. Receptory na buňkách hostitele,
rozeznávající PAMPs

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.

Význam vrozené imunity

„... za přežití obratlovců při infekcích jsou převážně - tj. více než z 90% - odpovědny vrozené, elementární, mechanismy rezistence, mezi něž patří interferonem aktivované makrofágy, polymorfonukleární fagocyty a četné jiné faktory hostitele...“

(Rolf M. Zinkernagel: On differences between immunity and immunological memory, 2002)

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

SIGNÁLY NEBEZPEČÍ:

- EXOGENNÍ (PAMPs)
- ENDOGENNÍ (např. STRESOVÉ PROTEINY UVOLNĚNÉ Z NEKROTICKÝCH BUNĚK)

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**

Intracytoplazmatické:

„Nucleotide-binding oligomerization domain proteins“, **NOD**

„Retinoic acid inducible gene I“, **RIG**

PAMPs:

lipopolysacharid (LPS)

peptidoglykany

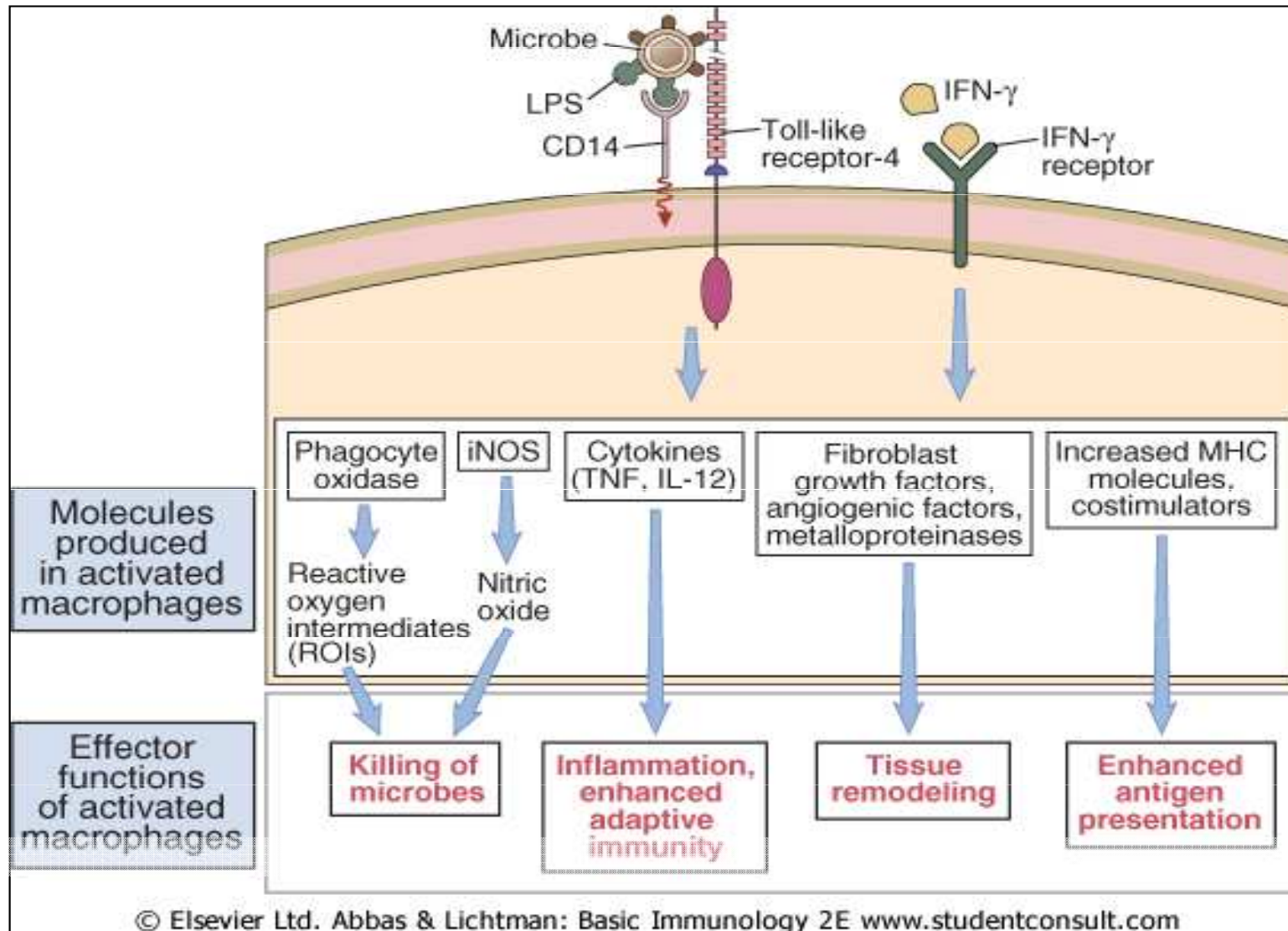
lipoproteiny

manany

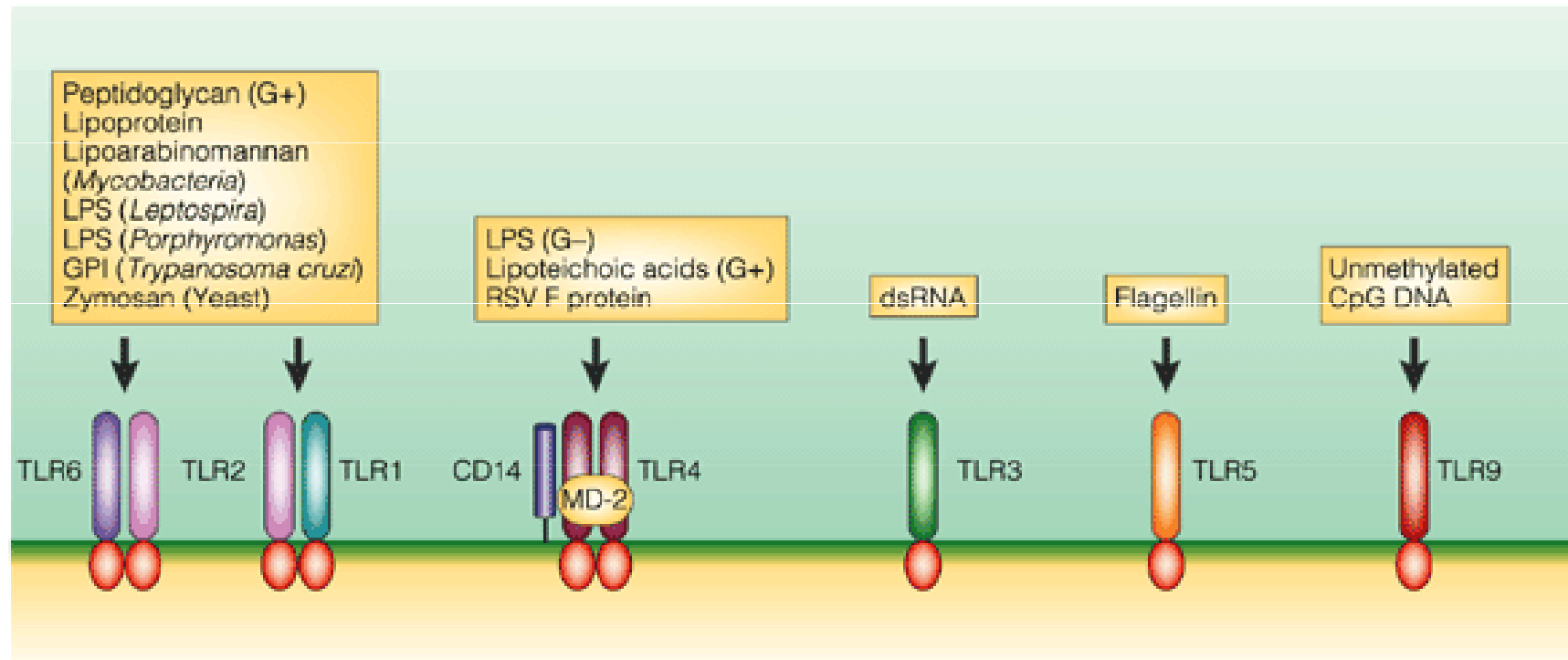
glukany

bakteriální DNA

Aktivace buněk cestou TLR a cytokinových receptorů



TOLL-LIKE RECEPTORY



System vrozené imunity

Celulární složky

Epitelové buňky (antimikrobiální peptidy, cytokiny)

Mastocyty (farmakologicky aktivní)

Profesionální fagocyty (neutrofilní leukocyty, mononukleární fagocyty)

NK buňky (natural killer)

Dendritické buňky (prezentace antigenů)

Innate lymphoid cells

System vrozené imunity

Humorální složky

Mikrobicidní faktory (lysozym, defensiny, cathelicidiny a další)

Histamin, eikosanoidy

Komplementový systém

Pentraxiny (CRP, SAP, PTX3)

Kolektiny (MBL, SP-A, SP-B), Fikoliny

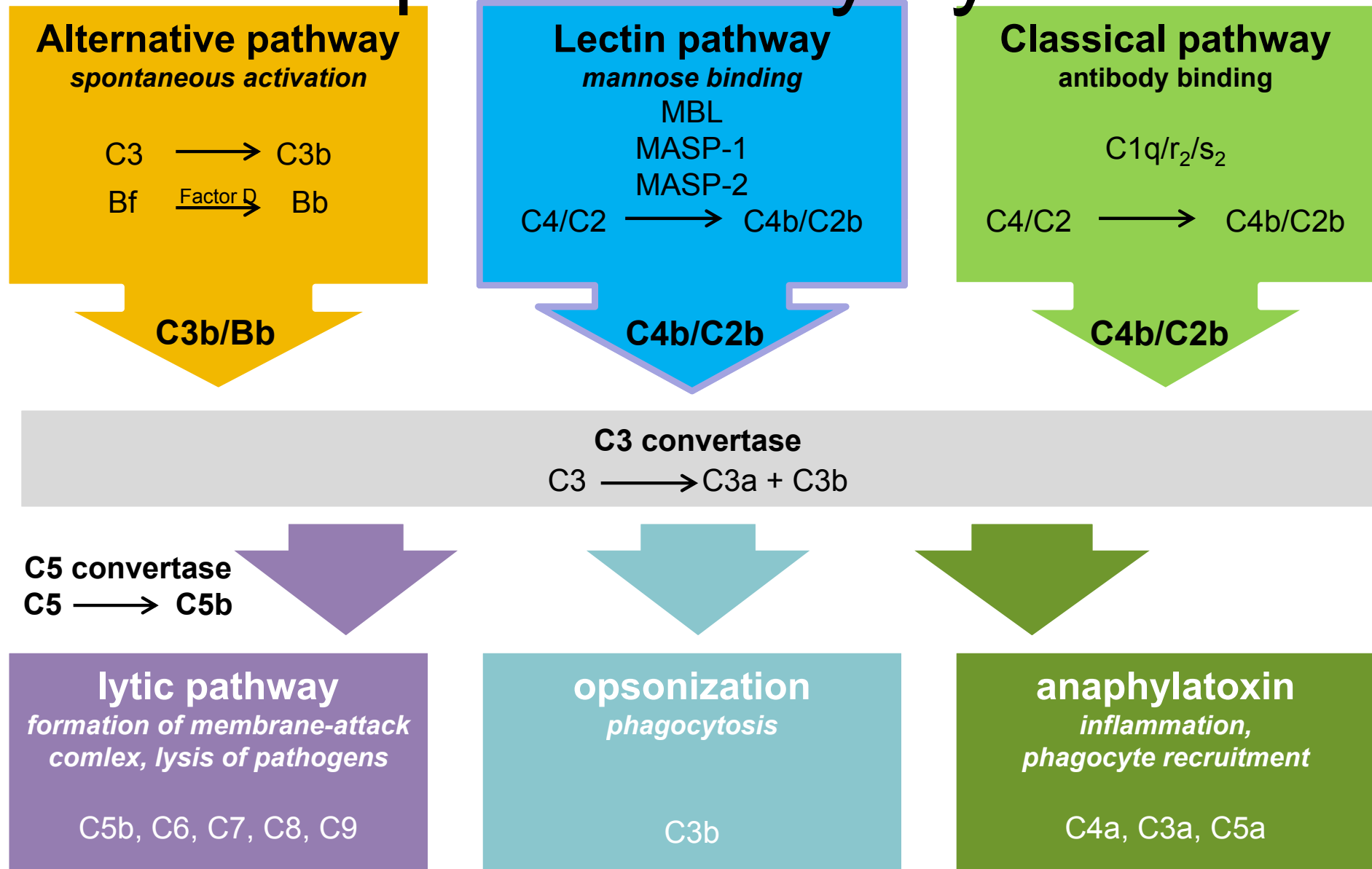
Cytokiny (Interferony α, β, γ , $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6,

Komplementový systém

Všeobecná charakteristika aktivace komplementového systému

- Jednotlivé složky jsou v plazmě přítomny v inaktivní formě, jsou aktivovány svým proteolytickým štěpením.
- Štěpí se na menší část (označovaná jako a) a větší část (označovaná jako b).
- Obvykle část b má také proteolytickou aktivitu, část a zajišťuje další funkce C-systém (chemotaxi, prozánětlivý efekt).
- Složky C6-C9 nejsou štěpeny, pouze se vzájemně váží na sebe.

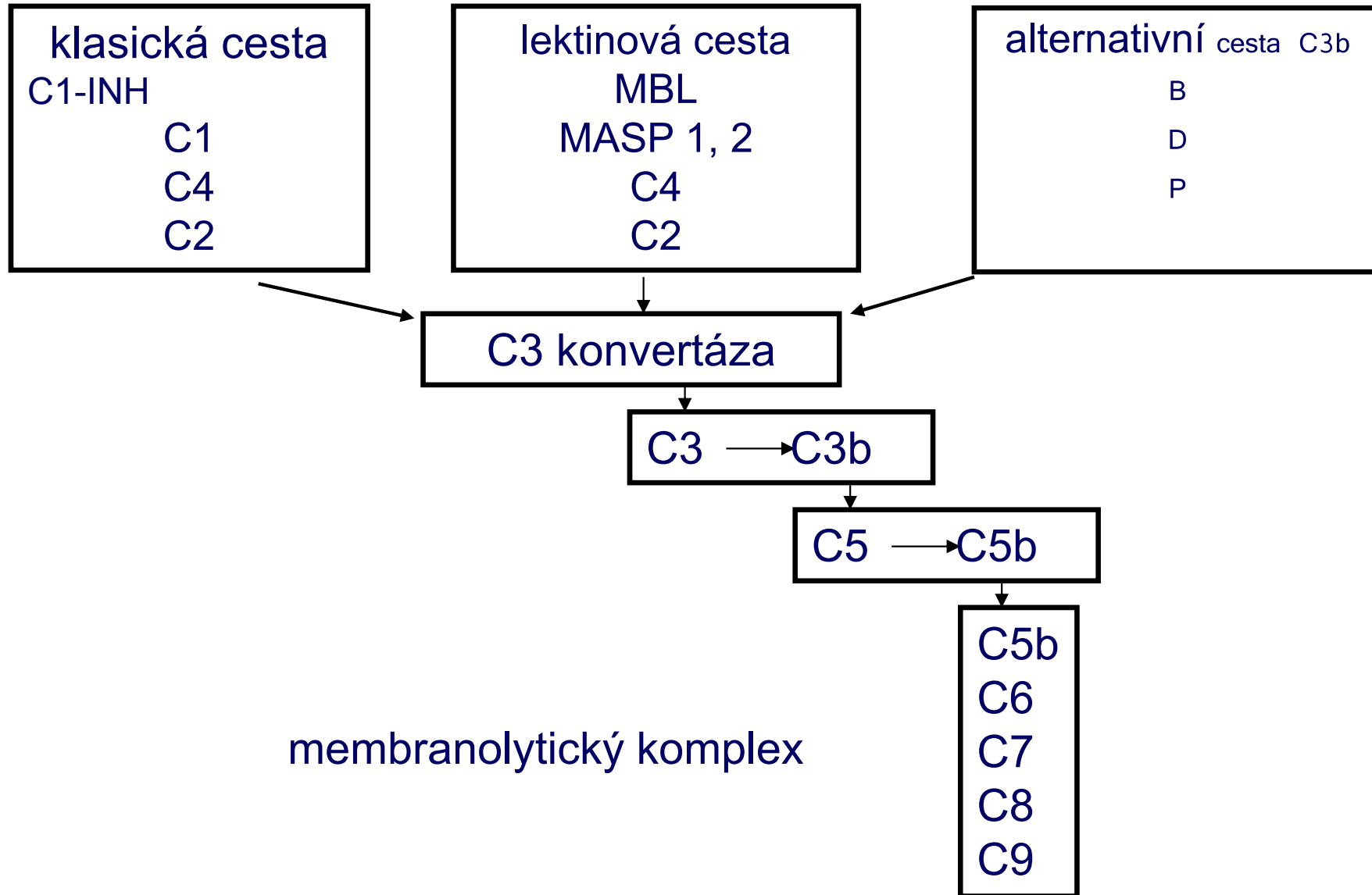
Komplementový systém



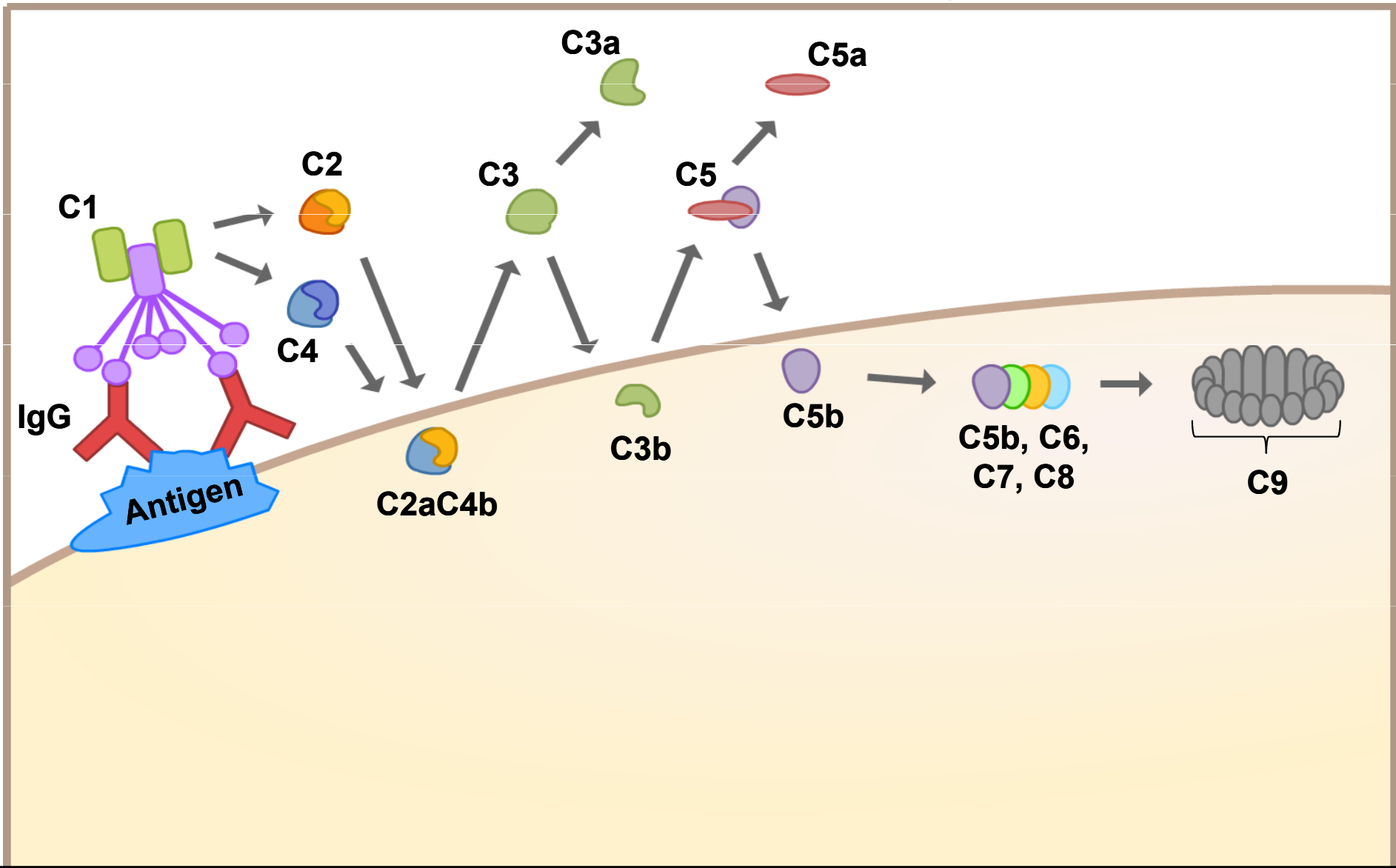
Aktivace komplementového systému

- 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 cesta
 - Manóza a další sacharidy

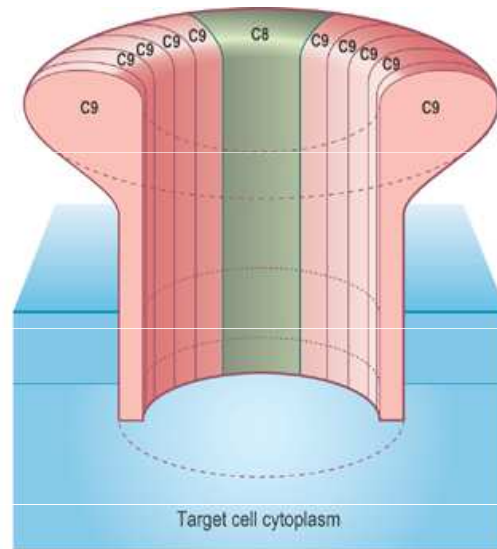
Aktivace komplementu



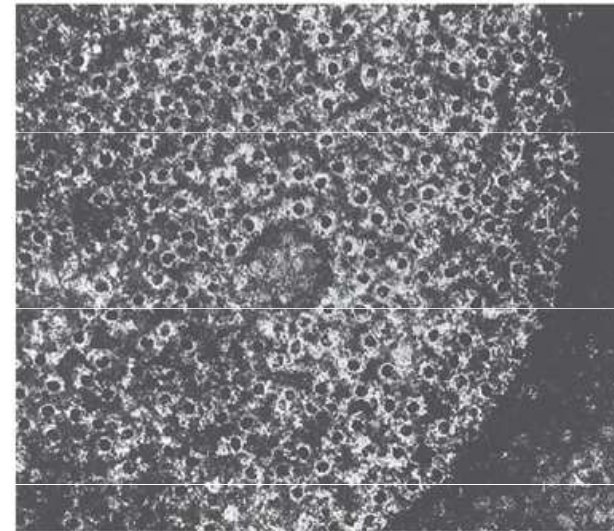
Aktivace klasické cesty komplementového systému



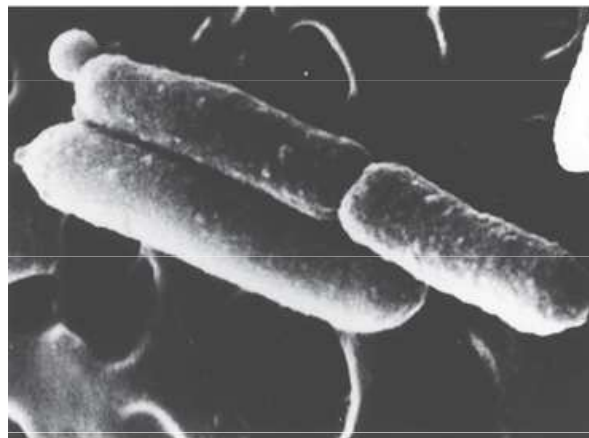
Účinek C9 na buněčnou membránu



(a)



(b)



(c)

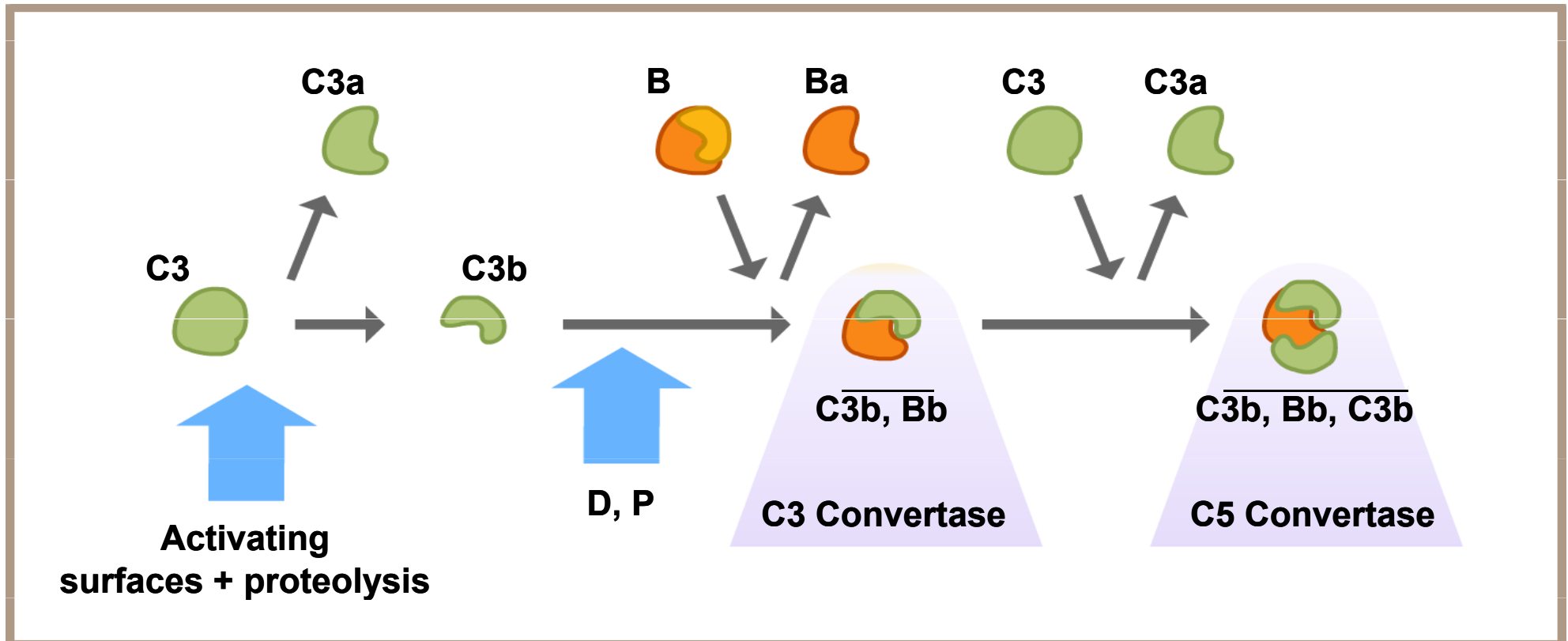


(d)

Alternativní cesta aktivace komplementového systému

- Iniciována spontánní aktivací C3 na povrchu některých bakterií (např vlivem LPS) nebo kvasinek (např vlivem zymozanu)
- Aktivována složka B
- Stabilizace komplexu se účastní složky D a P (properdin)
- Vzniká alternativní C3 konvertáza (C3bBb)

Aktivace alternativní dráhy komplementového systému



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)

Biologické efekty aktivovaného komplementového systému

- C9 - cytolytický effect
- C3b - opsonizace
- C3a, C5a – anafylotoxiny, histaminoliberace
- C5a - chemotaxin

Patogenetický význam komplementového systému

- **Deficity složek klasické a alternativní cesty** – náchylnost k bakteriálním infekcím, sklon k systémovým autoimunitním chorobám.
- **Deficit C1-INH:** hereditární angioedém.
- **Mutace regulačního faktoru H** – některé formy atypického hemolyticko-uremického syndromu.
- **Některé polymorfismy faktoru H jsou** vázány s makulární degenerací retiny.
- Paroxysmální noční hemoglobinurie – je způsobena **mutací genu PIG-A** (tento gen kóduje protein potřebný k vytvoření membránové struktury vážící CD 55 a CD 59 - ty chrání chránící membránu před lytickým účinkem komplementu.

Fagocytóza



Polymorfonukleární granulocyt

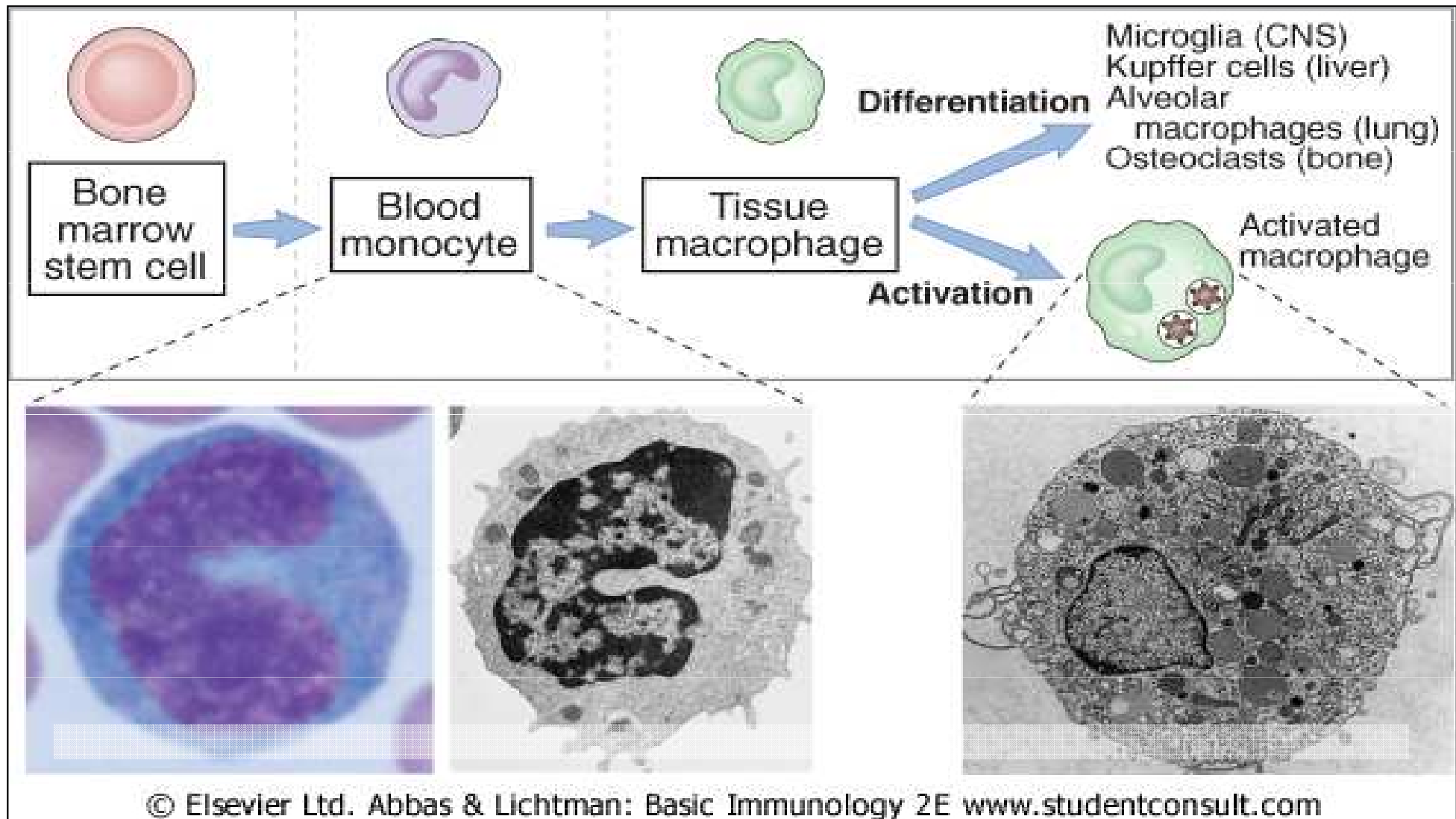


© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

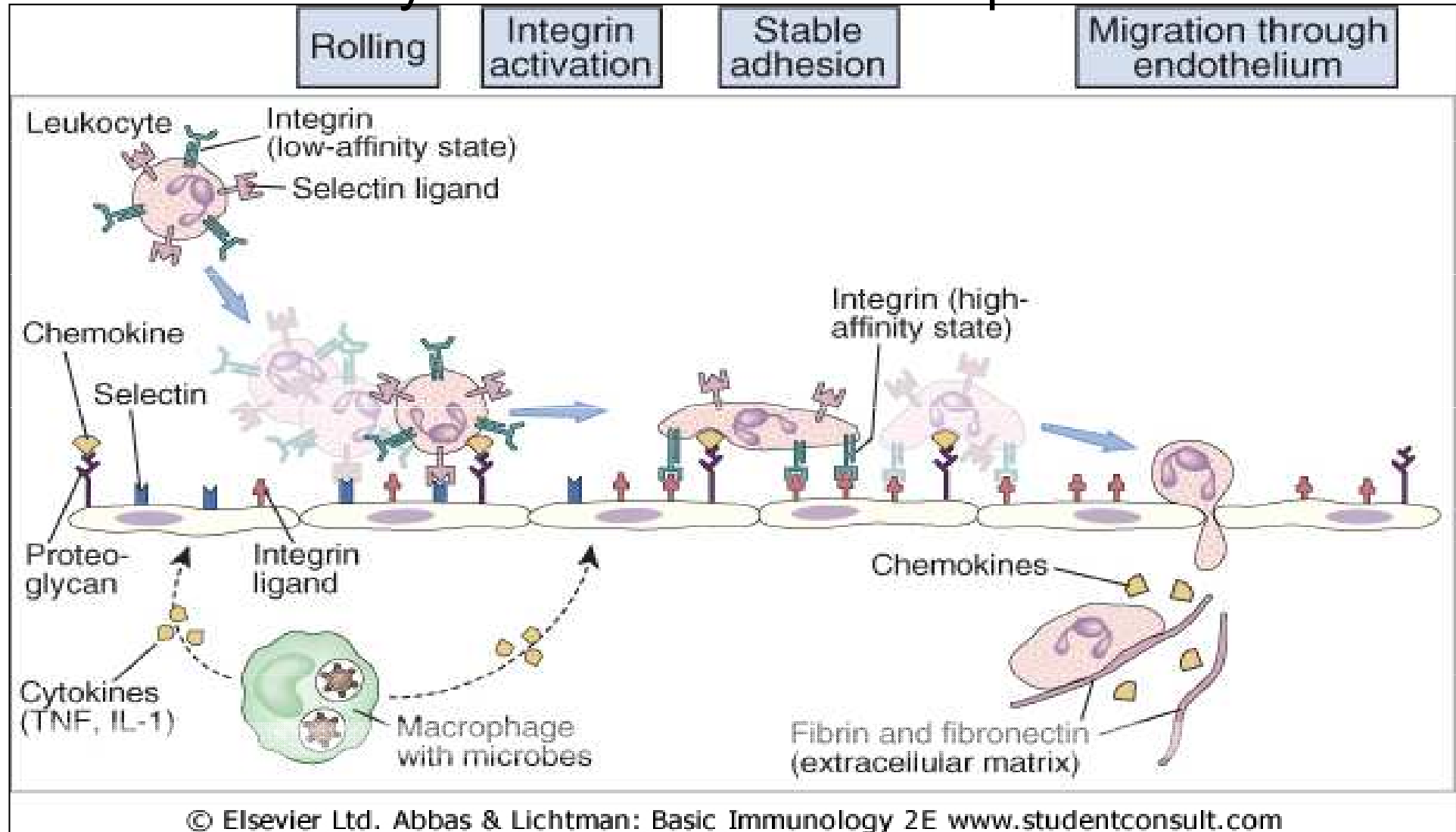
Profesionální fagocyty imunitního systému

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

Vývoj makrofágů z monocytů



Interakce leukocytů s endoteliemi při přechodu leukocytu z cévy do extravaskulárního prostoru

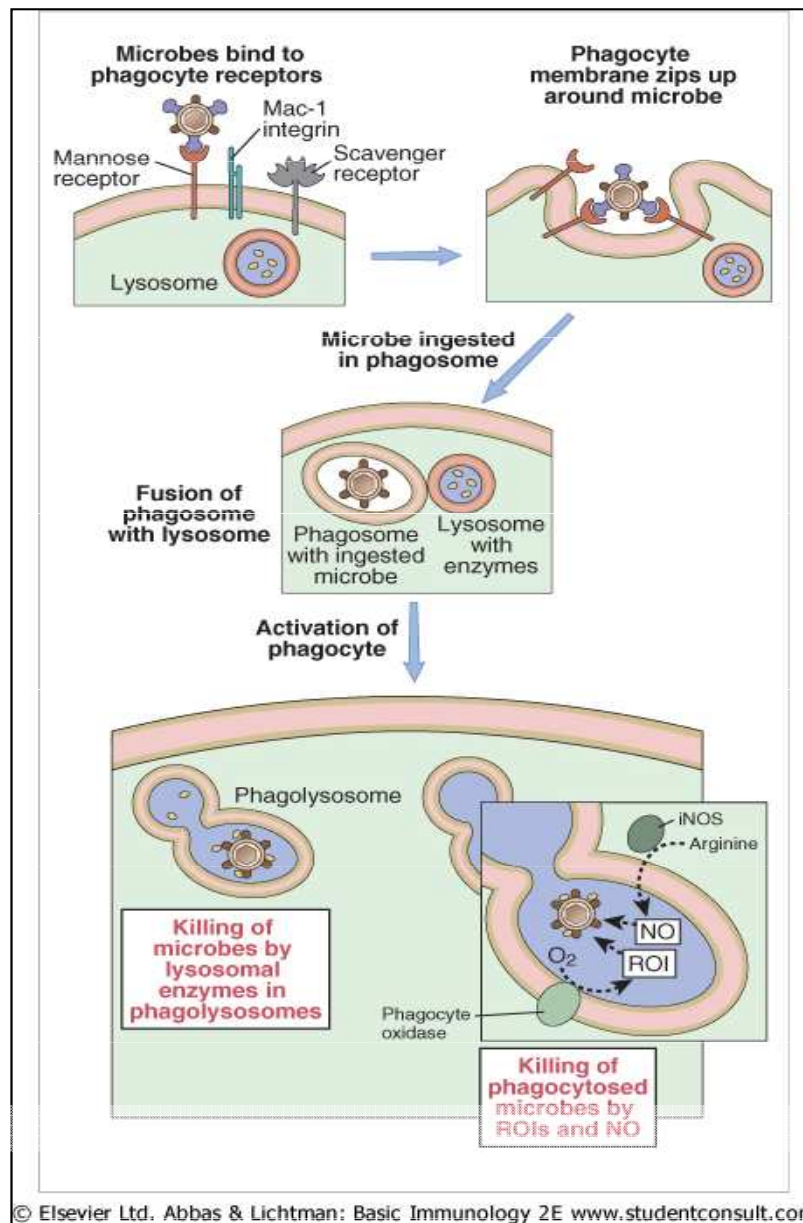


Chemotaxiny

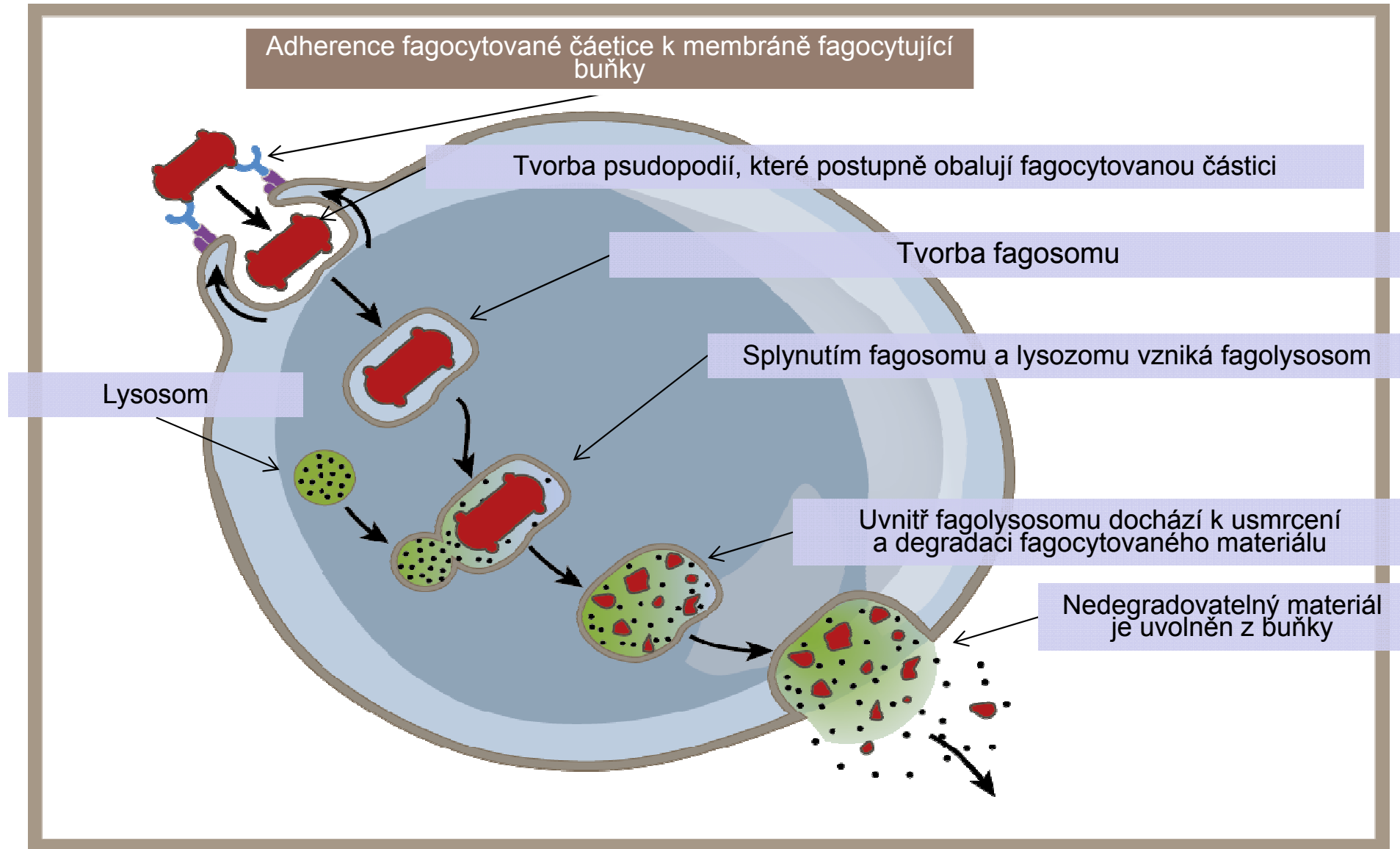
- Produkty rozpadu buněk
- C5a
- IL-8, IL-1
- Leukotrieny
- Destičky aktivující faktor (PAF)

Opsoniny

- Látky zlepšují adhezi fagocytující buňky k fagocytované částici.
- Specifické: IgG, (IgM pouze nepřímo aktivací komplementového systému)
- Nespecifické: C3b, fibronektin, CRP, MBL.....



Jednotlivá stadia fagocytózy



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)

- Morfologicky se jedná o velké granulované lymfocyty (LGL).
- Vznikají v odlišné linii než T a B- lymfocyty.
- Nově jsou řazeny mezi innate lymphoid cells (ILC).
- Rozpoznání cílové buňky je antigen nespecifické. Záleží na vzájemném poměru aktivačních a inhibičních signálů na povrchu cílové buňky.
- Nejdůležitějším negativním signálem stimulace **KIR – killer inhibitory receptors**.
- Nejdůležitějším ligandem KIR je exprese (nepozměněných) HLA-I antigenů na povrchu cílové buňky.
- Aktivační stimuly: například adhezivní (např. lektiny), receptor FcγIII receptor (CD16).

Přirození zabíječi (NK buňky)

aktivační receptory poznávají proteinové a sacharidové struktury patogenů na povrchu terčových buněk a neklasické molekuly MHC

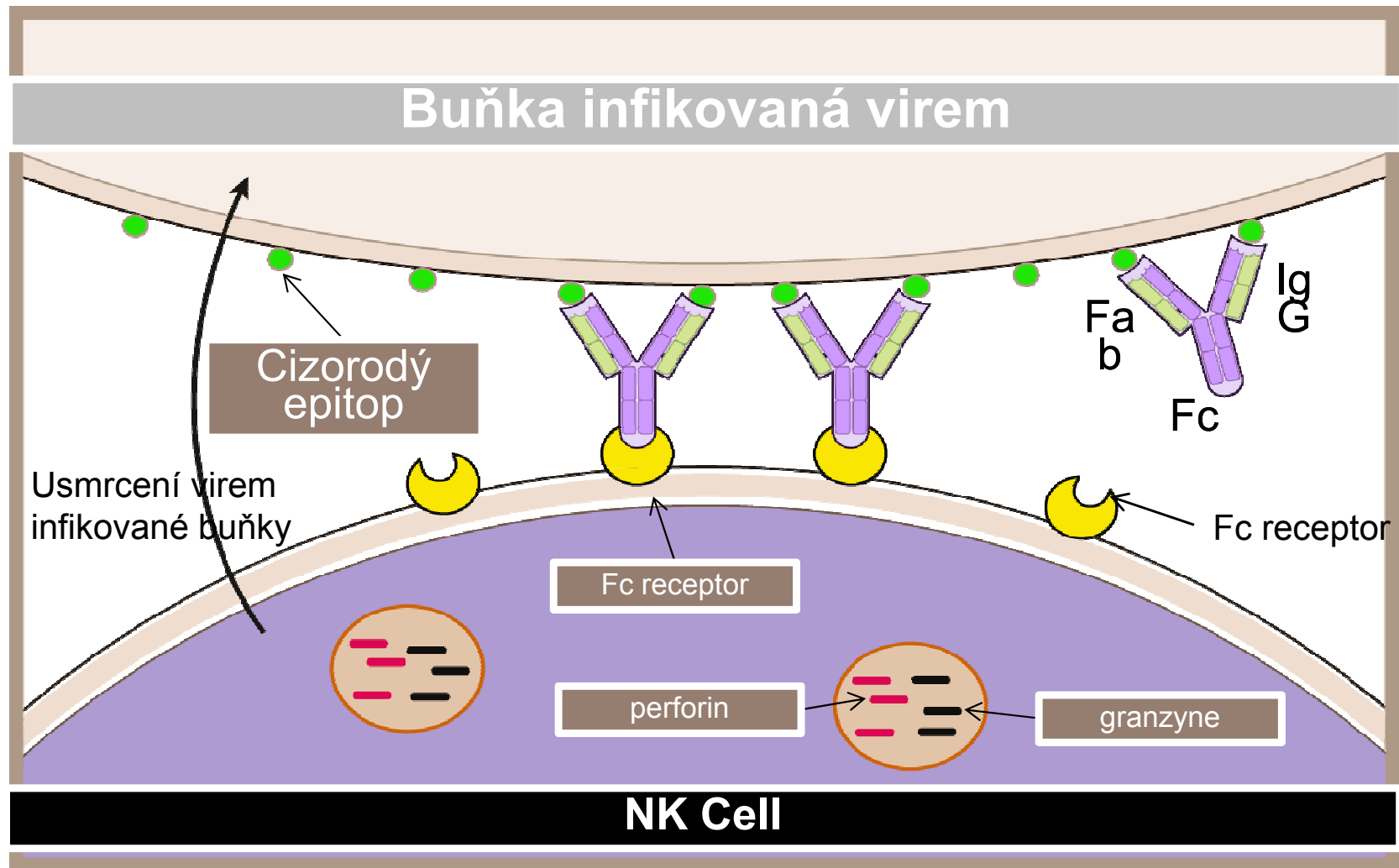
inhibiční receptory poznávají klasické molekuly MHC I bez ohledu na identitu peptidů, které jsou na ně vázány

geny, které ovlivňují funkci NK, jsou shluknuty na chromosomu 12 („natural killer gene complex – NKC“)

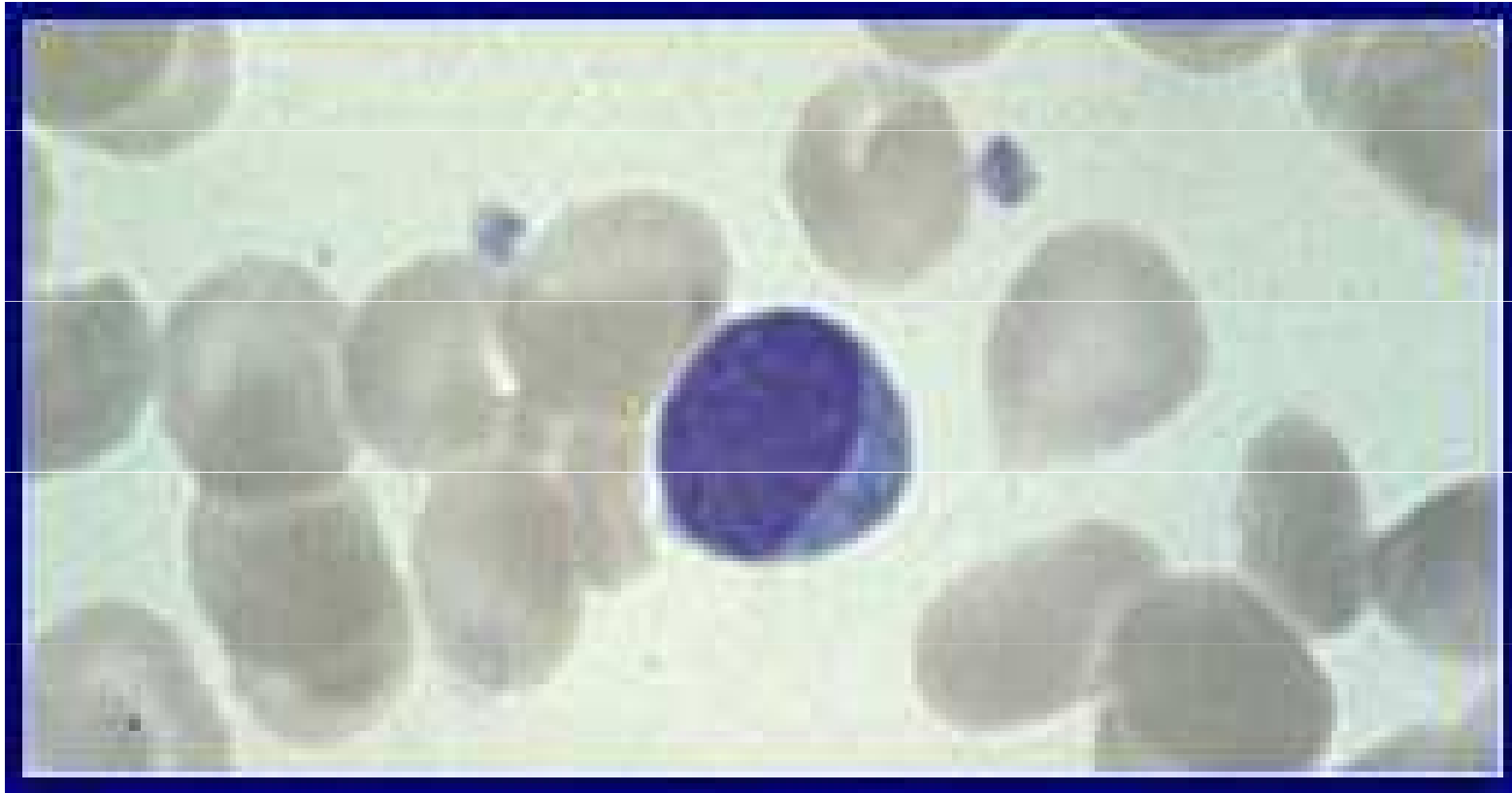
Přirození zabíječi (NK buňky)

- NK buňky jsou namířeny zejména proti nádorovým a viry infikovaným buňkám.
- Vrchol odpovědi NK-buněk je již během několika hodin po primární infekci jako součást indukované vrozené imunitní reakce
- Mechanismy cytotoxicity jsou stejné jako u Tc lymfocytů.
- Důležitým stimulačním cytokinem je IL-12 (jako produkt aktivovaných makrofágů) IFN- α , β , IL-2, IL-18
- Jsou důležitým zdrojem prozánětlivých cytokinů – IFN γ , IL-3, TNF- α

Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)



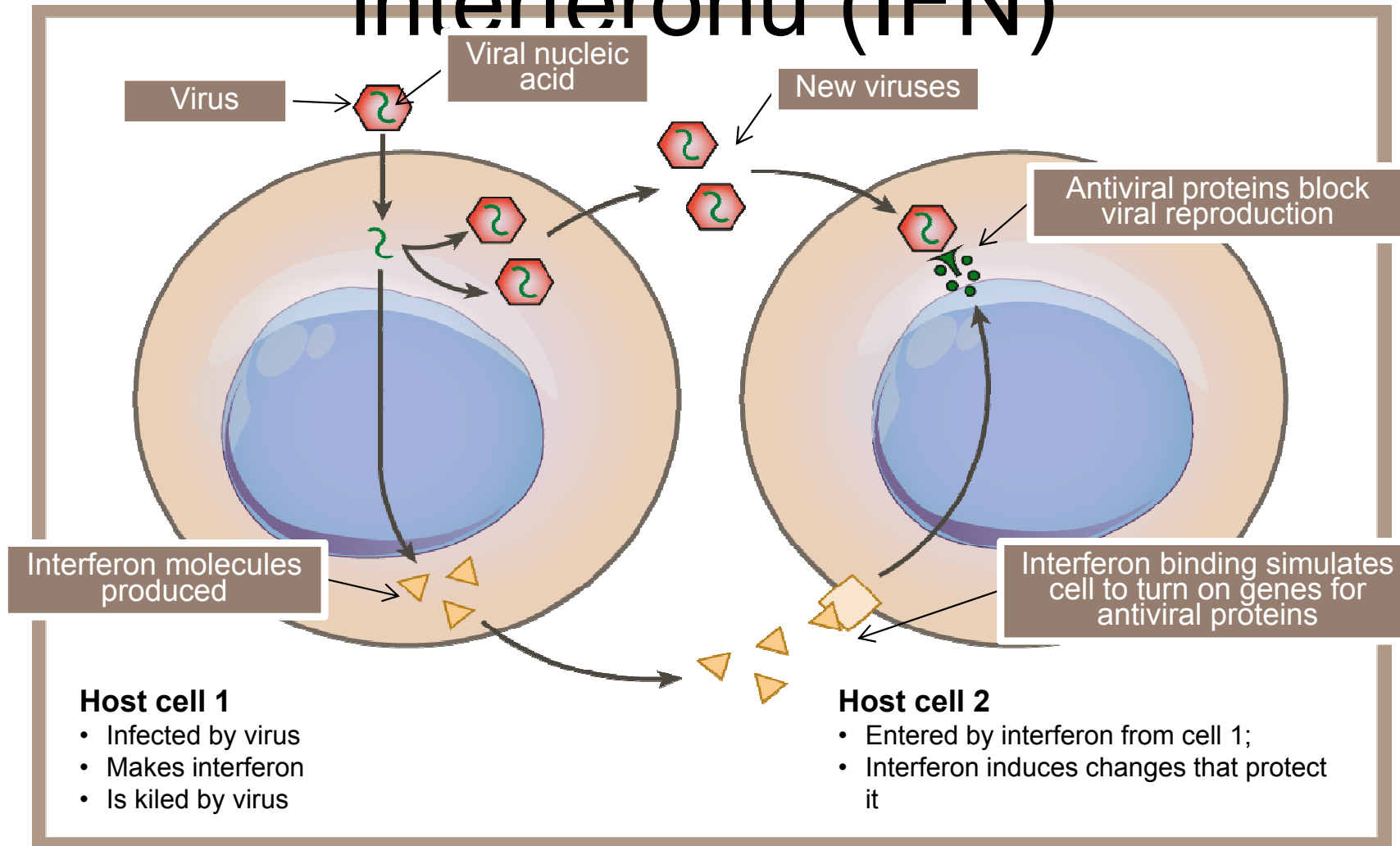
Large granulated lymphocyte



Interferony (IFN)

- Typ 1: IFN α , IFN β – jsou produkována některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, granulocyty). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ 2 - „Imunní“: IFN γ : produkován aktivovanými T_H1 buňkami, NK buňkami, způsobuje především aktivaci makrofágů.
- Interferony 3. typu - IFN λ – IL28A,B, IL-29 – podobné IFN-I

Mechanismus účinku interferonu (IFN)



Antivirový efekt interferonů 1

- Vazba na specifický receptor (heterodimer) infikovaných i dosud zdravých buněk.
- Aktivace řady protivirvých mechanismů:
 - IF-2 proteinkináza – fosforyluje (tím deaktivuje) iniciační faktor IF-2 – nutný pro proteosyntézu.
 - 2'5' oligoadenylát syntetáza – aktivace ribonukleáz štěpících virovou RNA.

Defensiny

- Malé (18-45 aminokyselin) kationické proteiny, bohaté na cystein.
- Polypeptidy účinné proti řadě bakterií, plísní ale i některým virům.
- Jsou produkovány především neutrofilními granulocyty a epiteliálními buňkami. Producenty mohou být ale i in buněky, T-lymfocyty.
- Nacházejí se v řadě extracelulárních tekutin, včetně např. mateřského mléka.
- Hlavním mechanisme je porušení integrity buněčné membrány, včetně tvorby pórů v membráně.
- Dělí se na skupiny defensinů α a β .

Lysozym

- Enzym katalyzující rozklad polysacharidových řetězců v buněčných stěnách G+ bakterií.
- Přítomen v granulích granulocytů, plazmě, sekretech

Zánět

ZÁNĚT

- **Základní obranná reakce organismu na infekční i neinfekční podněty, vedoucí k poškození buněk, tkání, orgánů.**
- **Součást efektorových mechanismů adaptivní imunity.**
- **Zánětlivá reakce je primárně prospěšná. Pokud je dysregulována, způsobuje poškození lokálně i celkově.**
- ***Zánětlivá dráha:***
induktory – sensory – mediátory

ZÁNĚT

Fyziologický účel:

Obrana hostitele proti infekci

Reparace poškozené tkáně

Adaptace na stres, obnovení homeostázy

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.

ZÁNĚT

Induktory:

exogenní:

mikrobiální (PAMP, faktory virulence)

nemikrobiální (alergeny, iritancia, cizí materiály, toxické sloučeniny)

endogenní:

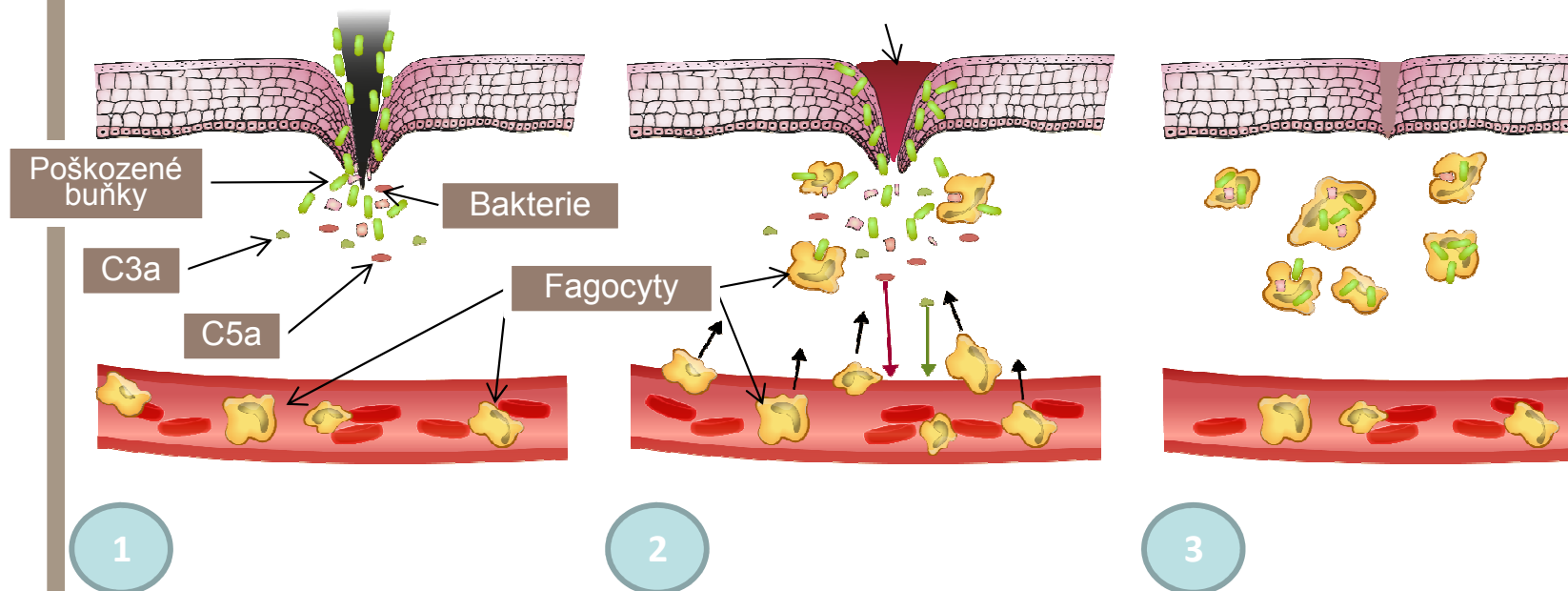
signály ze stresovaných, malfunkčních, poškozených tkání, produkty rozkladu extracelulární matrix (DAMP)

Iniciace zánětlivé odpovědi

Poškození buněk a aktivace komplementu vede k uvolnění chemotaktických a vasoaktivních substancí a přílivu krve do místa poškození

Histamin způsobuje zvýšenou permeabilitu kapilár a následný průnik fagocytujících buněk

Fagocytující buňky ničí bakterie, mrtvé buňky a buněčnou drť, což postupně vede k tkáňové reparaci



Lokální mediátory zánětu

- Vasoaktivní aminy – histamin, serotonin - uvolněné z poškozených buněk, stimulovaných mastocytů.
- Produkty kininového systému, komplementového systému, koagulačního systému.
- Metabolity kyseliny arachidonové leukotrieny, prostaglandiny 5-HETE
- Platelet activating factor
- Produkty monocyty, neutrofilů: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-18, chemokiny, NO,
- Produkty aktivovaných lymfocytů - TNF- α , IL-6, IFN- γ , chemokiny

Celkové příznaky zánětu

- Vznikají zejména pod působením IL-1, IL-6, TNF- α
- Teplota
- Únava, ospalost, ztráta chuti k jídlu
- Laboratorní známky: leukocytóza, zvýšená FW, zvýšené hladiny reaktantů akutní fáze, snížené hladiny železa a zinku v plazmě.

Proteiny akutní fáze

- Jejich hladina se zvyšuje v dob 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...