

IMUNITNÍ SYSTÉM

- pro patogenní organismy je tělo člověka ideálním prostředím poskytujícím
 - obživu
 - úkryt
 - možnost rozmnožení
 - prostředek transportu k novým hostitelům a do nových prostředí
- člověk (a ostatní organismy) se brání
- naneštěstí nelze neprodyšně uzavřít celé tělo
 - je třeba dýchat, vydechovat, přijímat potravu, vyměšovat, a rozmnožovat se

Funkce imunitního systému

Podíl na udržování homeostázy

Schopnost reakce na „nebezpečí“ - odlišení neškodného podnětu od škodlivého

obranyschopnost (škodliviny infekční)

imunitní dohled (nádorové buňky)

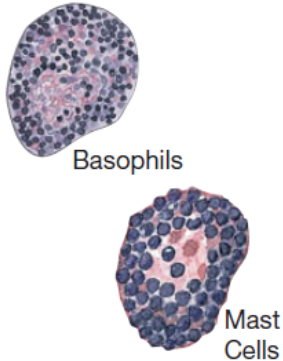


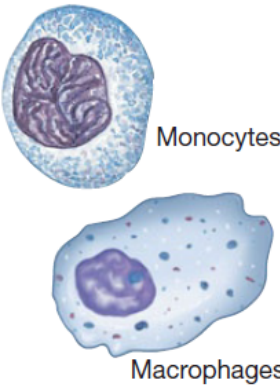
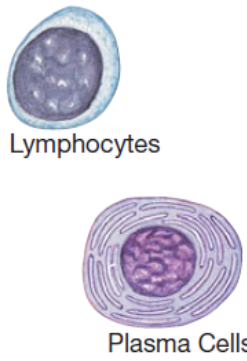
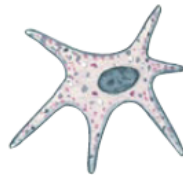
autotolerance (vlastní tkáně a buňky)

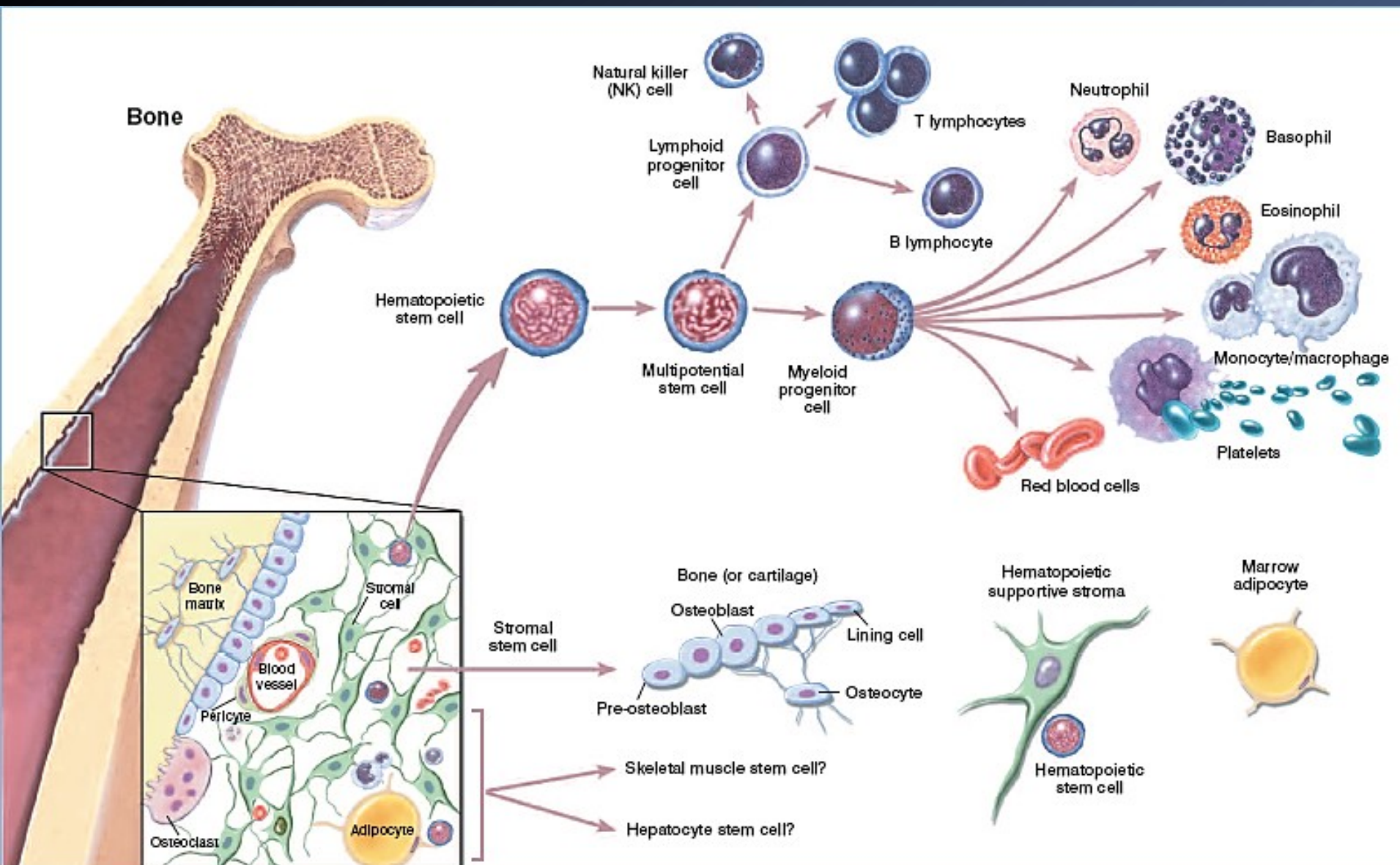
Buňky imunitního systému

- Myeloidní
 - Monocyty (makrofágy), neutrofily, bazofily (žírné buňky), eozinofily, dendritické buňky → nespecifická složka IS; schopnost fagocytózy, producenti cytokinů, rozpustných mediátorů.
 - Dendritické buňky, monocyty a makrofágy = buňky prezentující antigen (APC); základem i antigenně specifické části IS.
 - erytrocyty a trombocyty.

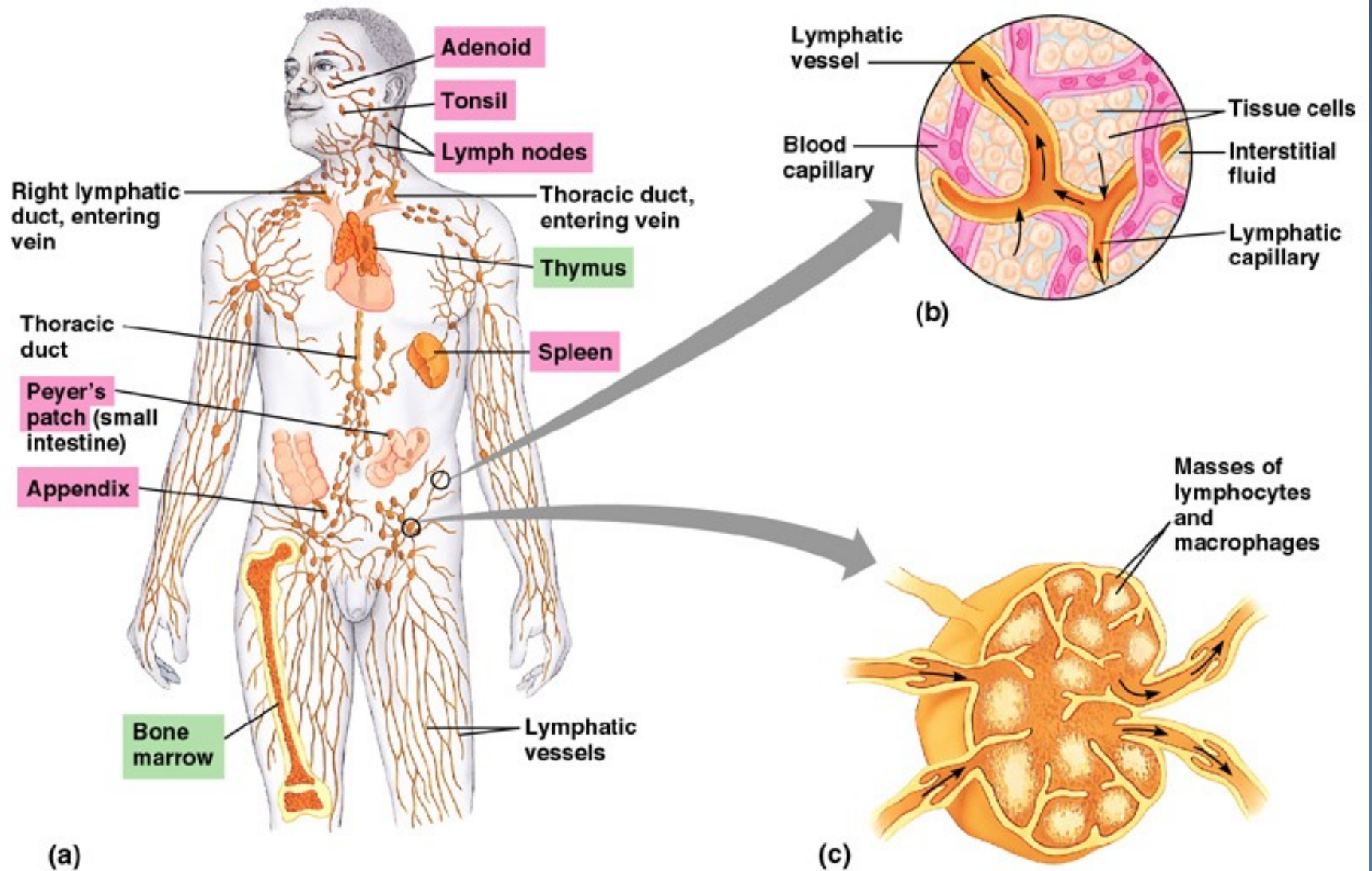
- Lymfoidní
 - NK-buňky, lymfocyty B a T.
 - Vývoj B-lymfocytů probíhá v kostní dřeni a dokončuje se po setkání s Ag v sekundárních lymfatických orgánech; konečným stádiem jsou plazmatické buňky, produkující protilátky.
 - Vývoj T-lymfocytů probíhá zejména v thymu; 2 hlavní fenotypicky odlišné subpopulace: prekurzory pomocných buněk (na povrchu receptor CD4), prekurzory cytotoxických buněk (CD8): po setkání s Ag na povrchu vhodných APC se diferencují na zralé efektorové T-lymfocyty.
 - Část T a B lymfocytů se po setkání s Ag diferencují v paměťové buňky zodpovědné pak za imunologickou paměť.

CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM Circulating leukocytes, tissue macrophages, and dendritic cells are the body's immunocytes.

Types of cells	 <p>Basophils Mast Cells</p>	 <p>Neutrophils</p>	 <p>Eosinophils</p>	 <p>Monocytes Macrophages</p>	 <p>Lymphocytes Plasma Cells</p>	 <p>Dendritic Cells</p>
Classifications	Phagocytes					
	Granulocytes		Cytotoxic cells	Cytotoxic cells (some types)		
				Antigen-presenting cells		
% of WBCs in blood	Rare	50–70%	1–3%	1–6%	20–35%	N/A
Subtypes and nicknames		Called “polys” or “segs.” Immature forms called “bands” or “stabs.”		Called the mononuclear phagocyte system	B lymphocytes Plasma cells Memory cells T lymphocytes Cytotoxic T cells Helper T cells Natural killer cells	Also called Langerhans cells, veiled cells
Primary function(s)	Release chemicals that mediate inflammation and allergic responses	Ingest and destroy invaders	Destroy invaders, particularly antibody-coated parasites	Ingest and destroy invaders. Antigen presentation	Specific responses to invaders, including antibody production	Recognize pathogens and activate other immune cells by antigen presentation



Lymfatický systém člověka



Lymfatické orgány

- Buňky imunitního systému jsou zčásti **volné** (v krvi, míze, tkáních), zčásti soustředěné do lymfatických orgánů
- **Slezina** (lien) - nepárový orgán
- Funkce:
 - Zánik erytrocytů
 - zrání lymfocytů a monocytů
 - B lymfocyty zde produkují protilátky

Lymfatické orgány

- **Lymfatické uzliny** - uložené na průběhu mízních cév. Nejvíce v podpaždí, tříslech, mezi střevy, na krku, podél aorty. Funkce:
 - filtrace mízy
 - dozrávání lymfocytů, produkce protilátek
- **Brzlík (thymus)** - dozrávání T lymfocytů
- **Kostní dřeň** - jen u některých kostí, tvoří se zde všechny typy krevních buněk. Základem jsou kmenové buňky, z nichž se všechny ostatní postupně diferencují

Obecné vlastnosti imunitního systému

Jak spolu buňky IS komunikují:

- Přímé interakce
- Prostřednictvím molekul
 - Cytokiny (rozpustné versus vázané)
 - Deriváty kyseliny arachidonové
 - prostaglandiny
 - leukotrieny
 - Tromboxany
 - NO

Cytokiny

- interleukiny (leukocyty),
- chemokiny (chemotaktická aktivita),
- interferony (protivirová ochrana),
- transformující růstové faktory (transforming growth factors, TGF) – TGF- α stimuluje mitózu, TGF- β inhibuje mitózu,
- faktory stimulující kolonie (colony stimulating factors, CSF) – stimulují diferenciaci buněk v kostní dřeni,
- faktory nekrotizující nádory (tumour necrosis factors, TNF) – většinou indukují apoptózu,
- jiné růstové faktory – např.. erythropoetin, FGF.

Cytokiny

- zánět podporující cytokiny (prozánětlivé), včetně chemokinů: TNF, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12,
- zánět inhibující cytokiny (protizánětlivé): IL-6, IL-10, TGF- β ,
- cytokiny s aktivitou růstových faktorů hematopoetických buněk: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, C-CSF, CD70, CD30L,
- cytokiny uplatňující se v humorální imunitě (Th2): IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, TGF- β ,
- cytokiny uplatňující se v buňkami zprostředkované imunitě (Th1): IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IFN- γ , TNF,
- cytokiny s antivirovým účinkem: IL-28, IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

Interferony

- Parakrinně působící protivirová ochrana
- Antivirový stav je v buňce navozen stimulací syntézy dvou enzymů, proteinkinázy a oligoadenylátsyntetázy
- Interferon α – secernován makrofágy, produkován buňkami infikovanými některými viry; váže se na receptory pro interferony na infikovaných i dosud zdravých buňkách a navozuje v nich antivirový stav.
- Interferon β – secernován fibroblasty, produkován buňkami infikovanými některými viry; váže se na receptory pro interferony na infikovaných i dosud zdravých buňkách, navozuje v nich antivirový stav; využíván např. v léčbě roztroušené sklerózy.
- Interferon γ – secernován pomocnými TH1-lymfocyty, indukuje syntézu některých enzymů směřující k potlačení replikace virů; produktem antigenně-specifických TH1-buněk; reguluje důležité aspekty imunitní reakce.

Interleukiny

- IL-1 zahajuje zánětlivou odpověď (horečka), aktivuje ostatní buňky
- IL-2 aktivuje T-lymfocyty a B-lymfocyty, makrofágy, neutrofilly
- IL-3 podporuje proliferaci bílé krevní řady (myeloidní a lymfoidní progenitorové buňky) – viz CSF
- IL-4 podpora Th2-ly subsetu, maturace plazmatických buněk a přepnutí tříd protilátek
- IL-5 podpora proliferace a diferenciacie eosinofilů a T-ly
- IL-6 systémová zánětlivá odpověď (horečka), podpora T-ly, B-ly
- IL-7 proliferace a diferenciacie lymfoidních buněk v thymu
- IL-8 chemotaktické účinky
- IL-10 tlumení zánětlivé odpovědi, podpora Th2-ly subsetu
- IL-12 zvyšování cytotoxicity (NK buňky, Th1-ly, makrofágy, neutrofilly)
- IL-13 útlum zánětlivé reakce, inhibice produkce cytokinů

Vlastnosti fungování imunitního systému

- Jednotlivý signál zpravidla nemá odezvu (je potřeba přítomnost kostimulačních signálů, jinak vede zpravidla k útlumu)
- Amplifikace signálu (v průběhu signální dráhy je signál zesílen)
- Přítomnost systémů tlumících přenos signálu (ukončení imunitní odpovědi)
- Buněčná proliferace (podle potřeby se mění počet buněk)
- Difúzní uspořádání (vysoká pravděpodobnost setkání se s podnětem) + migrace buněk (umožní zacílení odpovědi v místě, kde je třeba).

Tři linie obrany

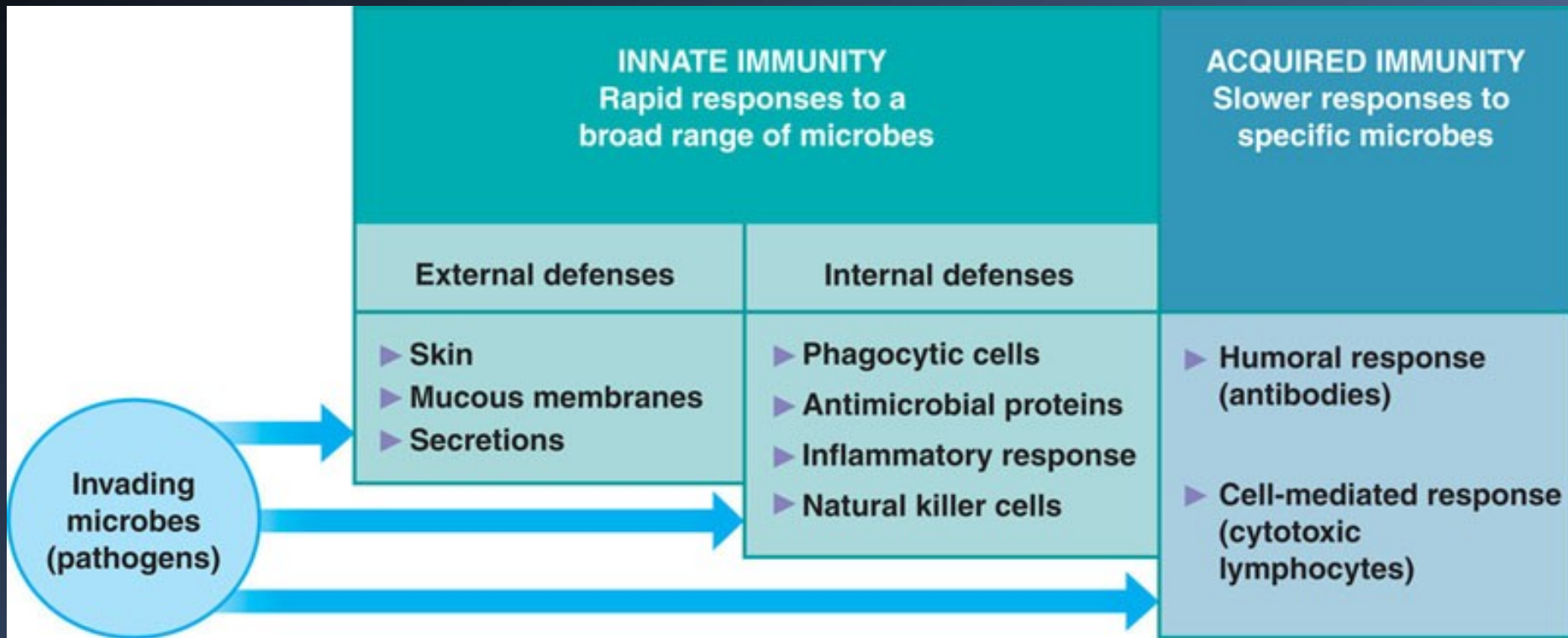
- první linie
 - kůže, sekrety kůže
 - Slizniční bariéra
- druhá linie
 - fagocytující bílé krvinky
 - antimikrobiální proteiny
 - NK buňky
 - zánět

- třetí linie
 - imunoglobuliny v tělních tekutinách
 - cytotoxické lymfocyty

Nespecifická
obrana
(vrozená)

Specifická
obrana
(získaná)

Tři linie obrany



jakmile se jednou patogen dostane do těla, musí být nějak rozeznán a zničen

Rozdělení složek imunity

nespecifické

specifické

buněčné polymorfonukleáry
monocyty-makrofágy,
DC, NK buňky

lymfocyty T

humorální komplement
proteiny akutní
fáze (CRP,MBL..)

protilátky
(lymfocyty B)

Rozdíly mezi specifickou a nespecifickou imunitou

	nespecifická	specifická
tylogeneticky	staší	mładší
rychlost reakce imund. panet	minuty	hodiny-dny
receptor pro Ag	nená	ná
	sdílené struktury (MAMP), nepřímo – opsoniny, všechny buňky vybaveny stejně	specifické receptory BCR, Ig, TCR, diverzita repertoaru, klony

První linie obrany

- povrch kůže a sliznic
- pohyb řasinek
- tvorba hlenu
- tvorba slz, slin
- kyselina chlorovodíková
- odtok moči

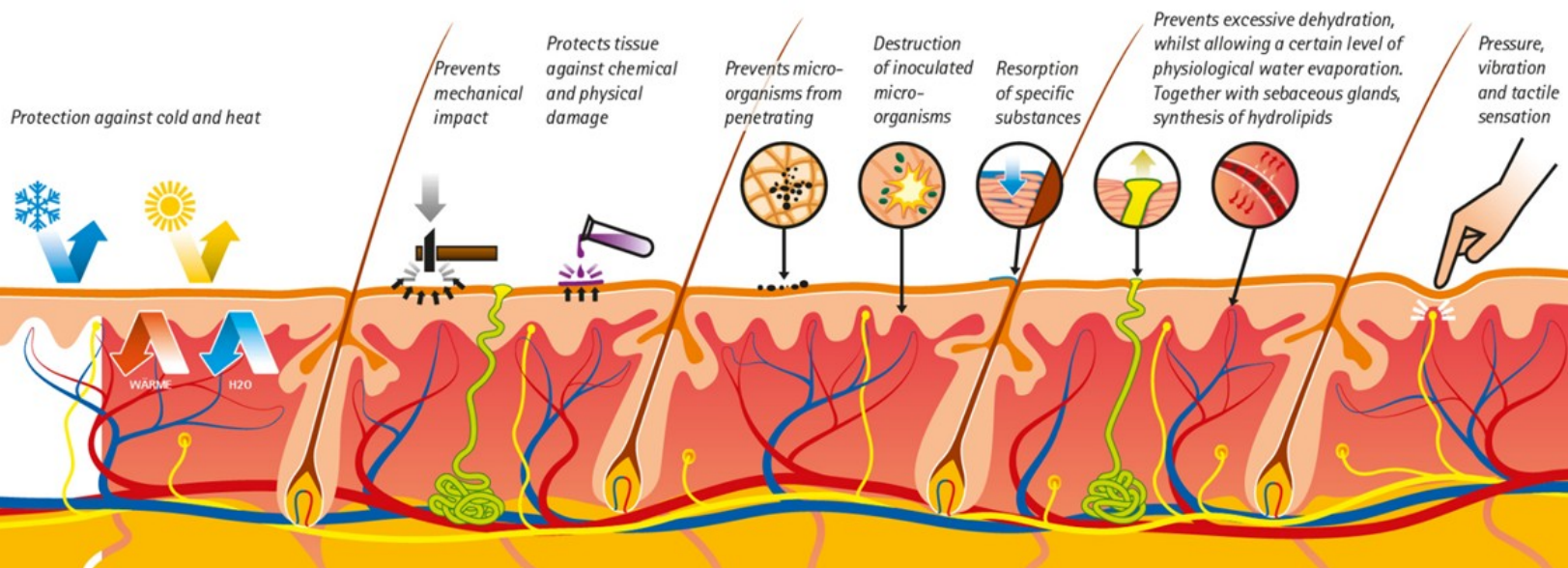
Porucha těchto mechanismů - snížená odolnost k infekcím

Kožní imunitní systém

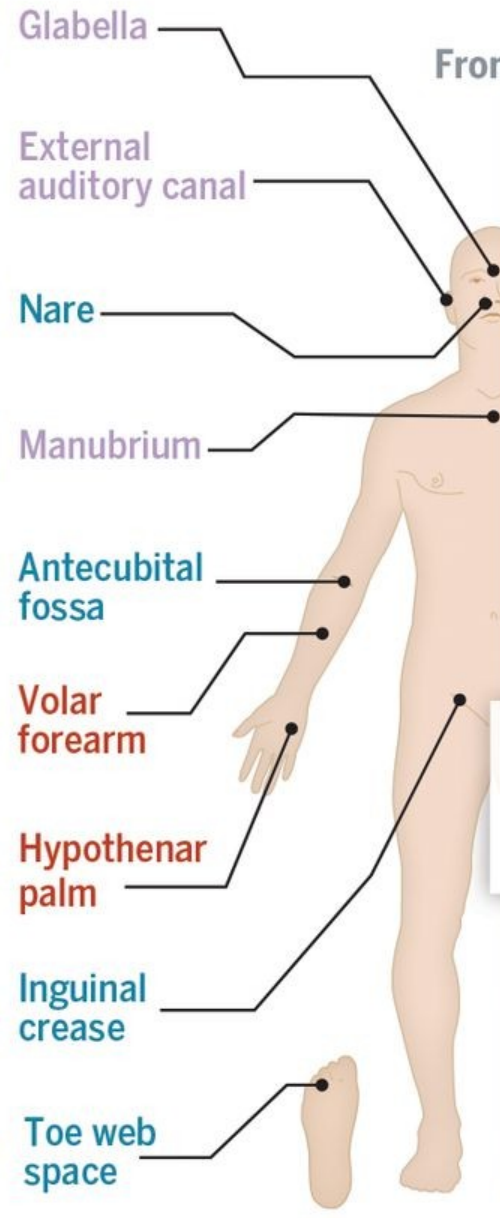
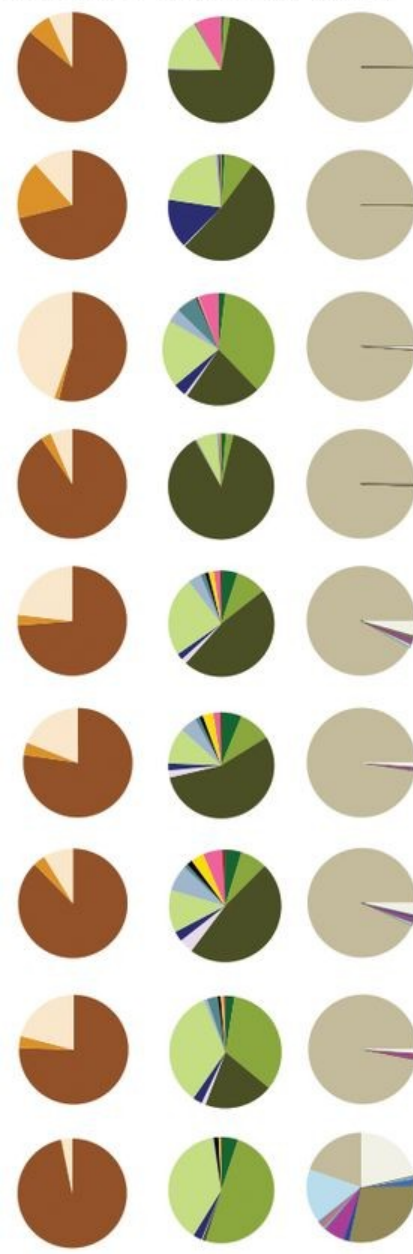
- Bariéra proti vnějším vlivům
- Fyz.chem., mikrobiálním
- Modulace imunologické reaktivity jedince
- Maligní onemocnění – melanom
- Autoimunitní onemocnění

Kůže jako fyziologická bariéra

- pH kůže
- Kožní maz, pot, defenziny
- Přirozená mikroflóra



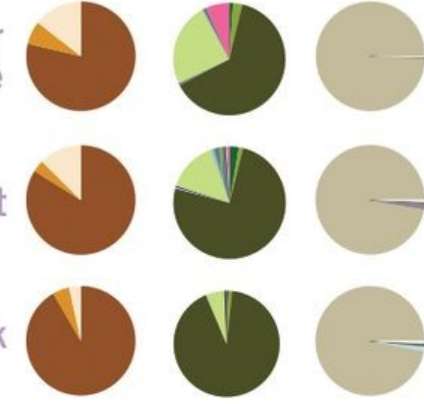
KINGDOM BACTERIA FUNGI



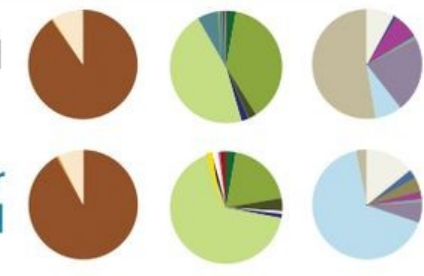
Front Back

Site characteristic
Oily Moist Dry

KINGDOM BACTERIA FUNGI



KINGDOM	BACTERIA	FUNGI
Bacteria	Propionibacterium	Malassezia
Eukaryota	Corynebacterium	
Viruses	Staphylococcus	

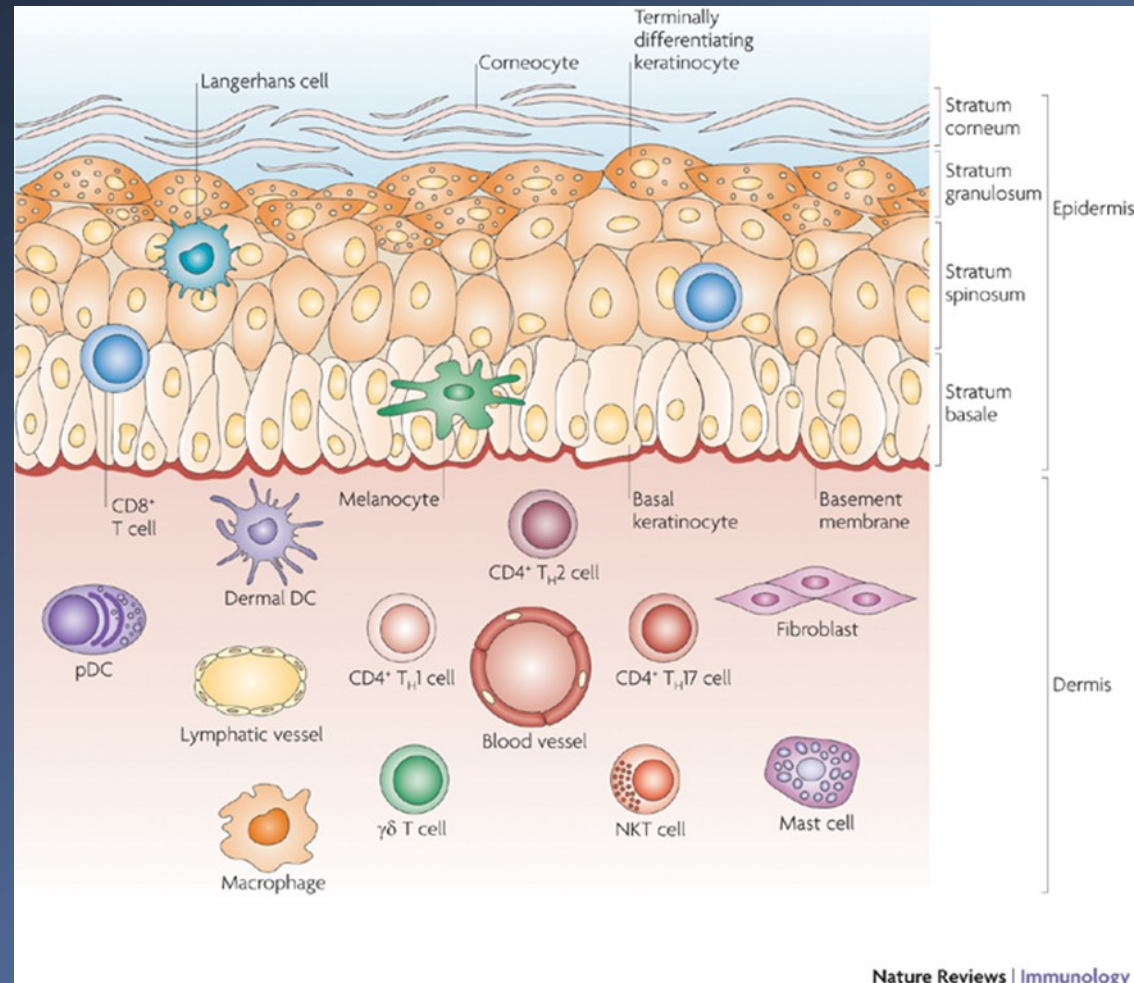


Kůže – fyziologická obranná bariéra

- Epidermis – vícevrstevnost
- Odumírání
- Přítomnost látek tukové povahy a jejich cidní působení na mikroorganismy
- pH – nízké
- Fyziologická mikrobiální flóra kůže
- G pozit.(corynebacterium, stafylokoky, mikrokoky)

Kůže – imunologicky aktivní buněčné složky

- Keratinocyty
- Dendritické buňky – Langerhansovy
- Makrofágy
- Kožní mastocyty
- Fibroblasty



Kůže – imunologicky aktivní humorální složky

- Lysozym, katherlicidin, defenzíny
- IgG a IgA
- Cytokiny

Kůže jako indukční a efektorové místo specifické imunitní reakce

- Antigeny pronikající epidermální vrstvou jsou vychytávány Langerhansovými buňkami, které poté cíleně migrují do spádové regionální uzliny. Přitom dozrávají a zpracovávají antigenní materiál. Dendritické buňky stimulují primární imunitní reakci s klonální expanzí specifických T a B lymfocytů.

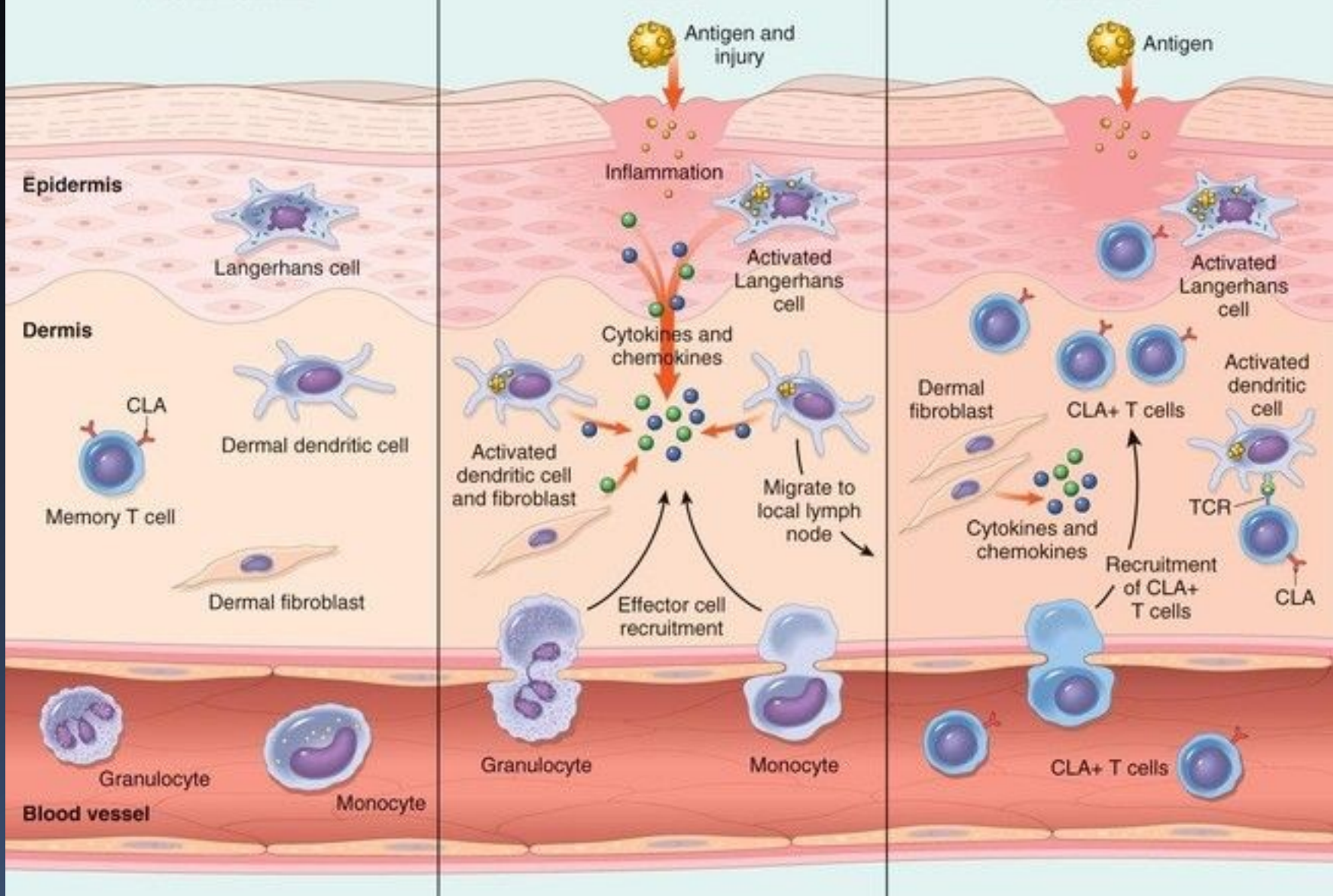
Keratinocyty jako součást fyziologické obranné bariéry

- Diferenciace z kmenových buněk pod vlivem cytokinů
- Zdroj regulačních a efektorových cytokinů
- Regulace procesu krvetvorby

NON-ACTIVATED

INNATE

ADAPTIVE



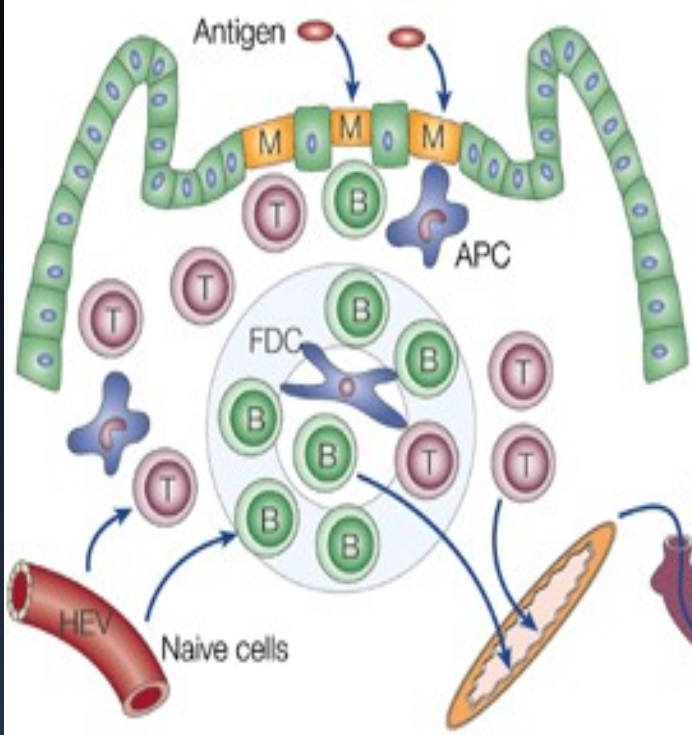
Slizniční imunitní systém

- Největší součást imunitního systému
- Velikost – stovky m
- Výměna plynů
- Resorbce živin

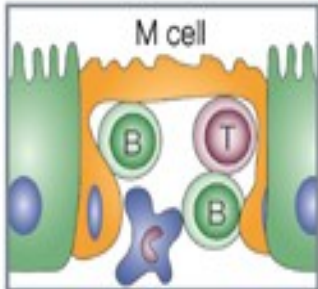
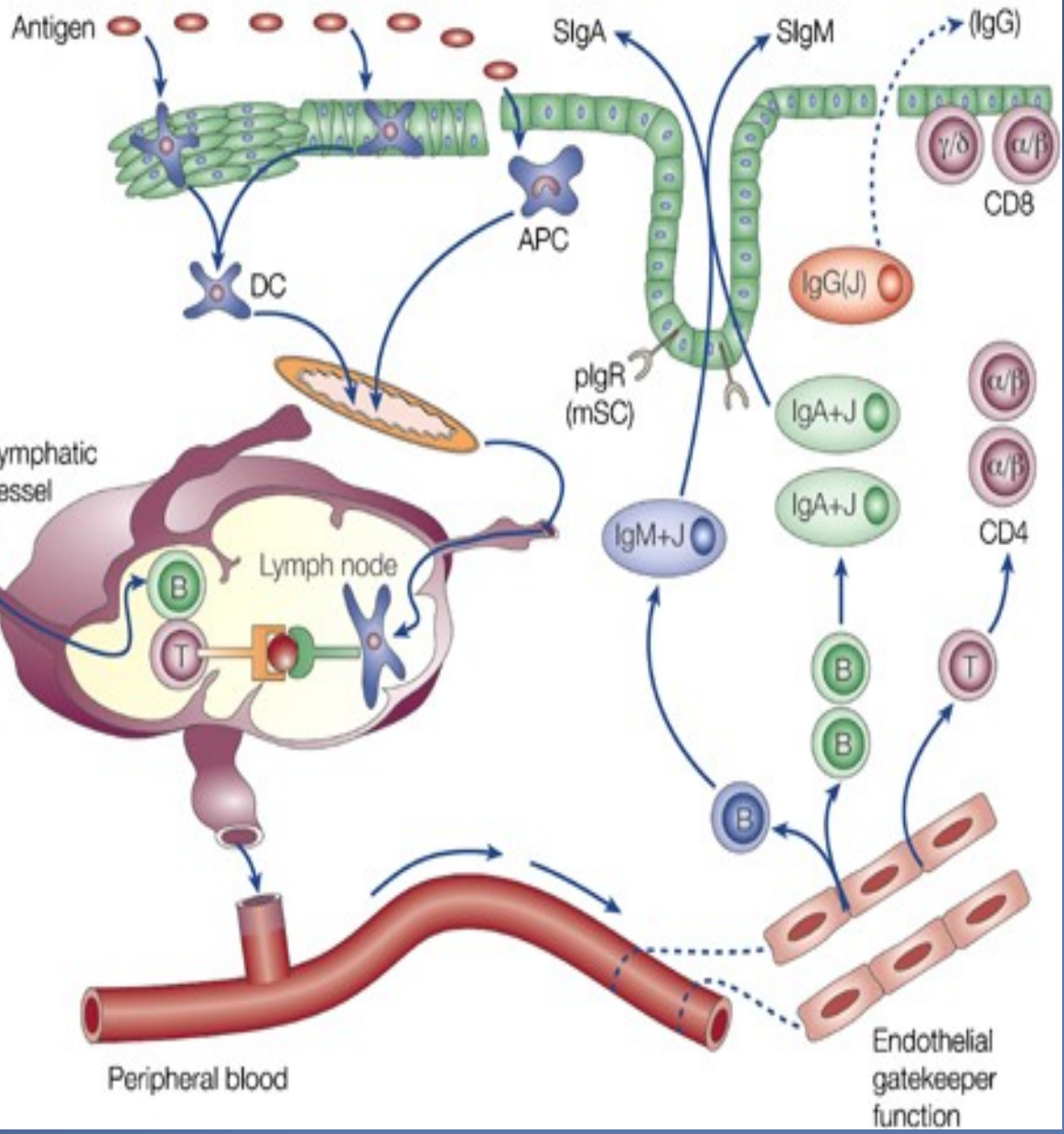
Slizniční imunitní systém

- Obrana proti mikroorganismům
- Sliznice jako rozhraní mezi vnitřním a vnějším prostředím
- GALT – Gut Associated Lymphoid Tissue
- BALT – Bronchus Associated Lymphoid Tissue
- NALT – Nasal Associated Lymphoid Tissue

Mucosal inductive site



Mucosal effector site



MALT
Peyer's patches
Isolated lymphoid follicles (ILFs)
Appendix
Waldeyer's ring (NALT)

Peripheral blood

Endothelial gatekeeper function

GALT

- Ústní dutina až rectum
- Mikrobiální fyziologická flora 10^{12}
- Epitelové buňky a slizniční imunitní systém
- Ochrana před mikroorganismy a pH
- Apoptóza epiteliálních buněk a transport antigenů do podslizniční vrstvy

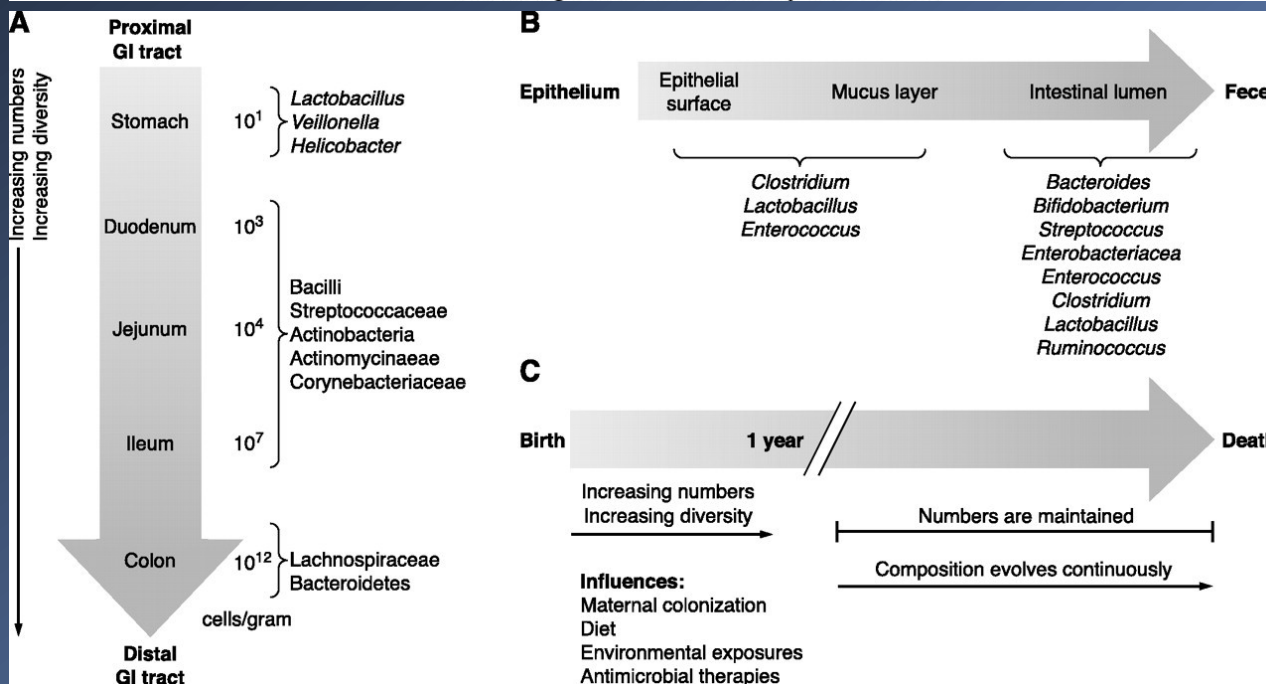
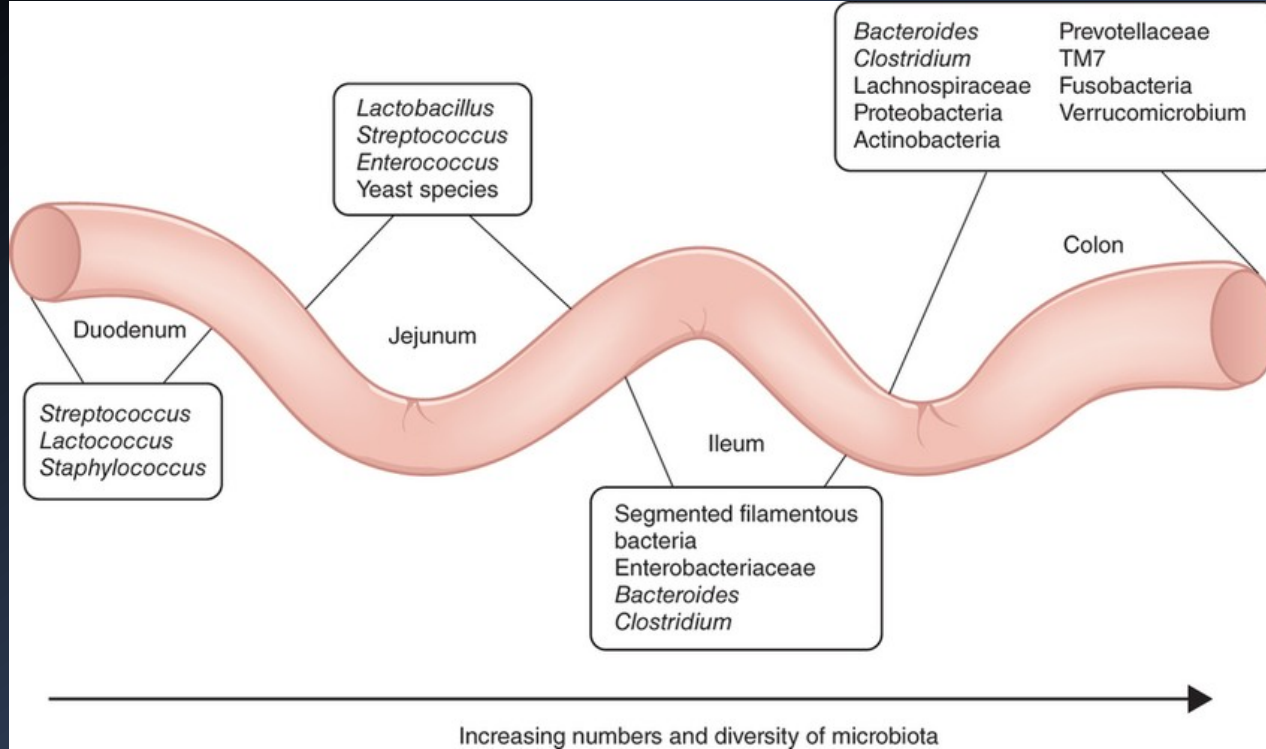
GALT

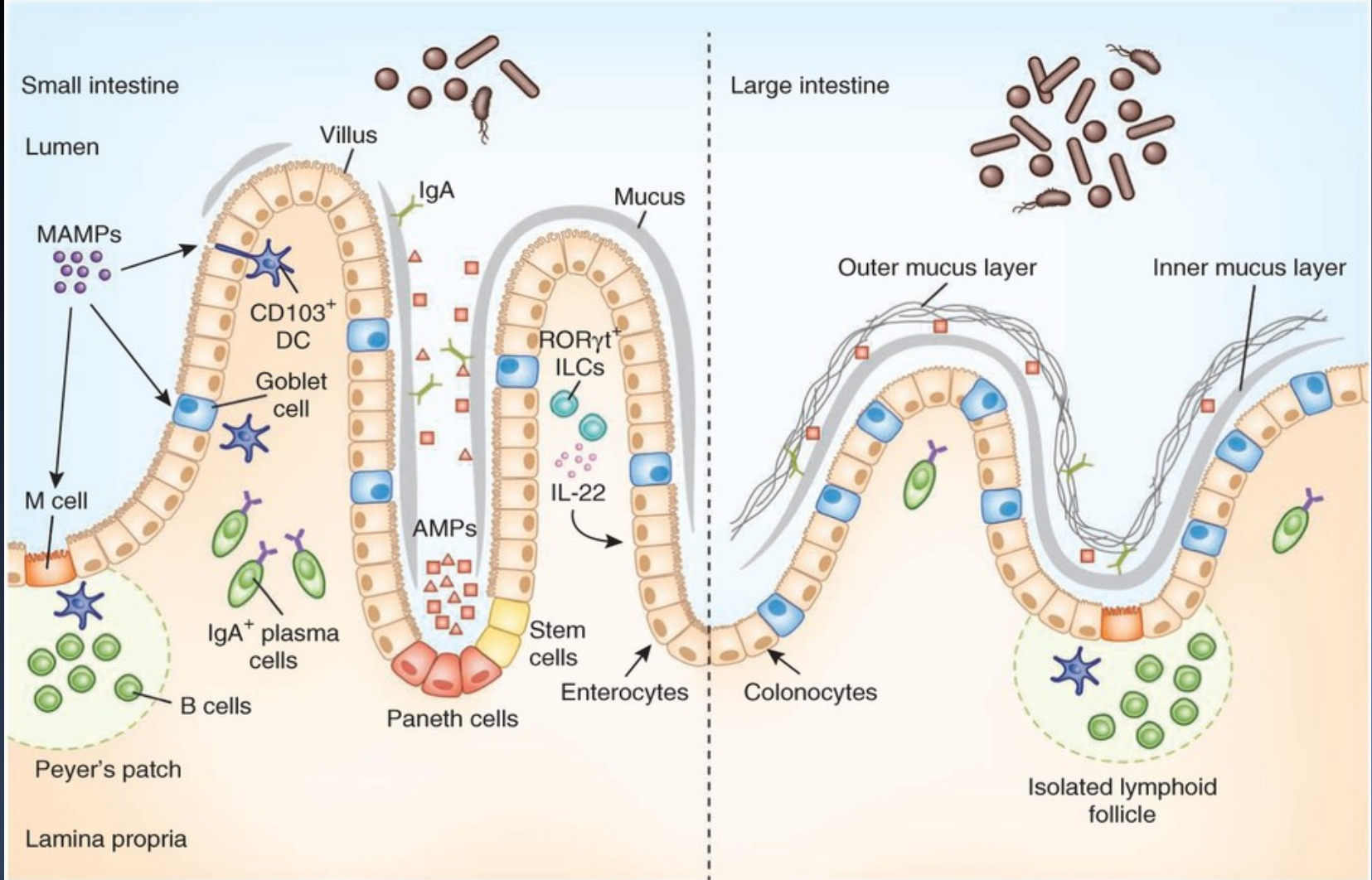
- Intraepiteliální lymfocyty
- Tvorba cytokinů pro a proti zánětlivých
- Epitelové buňky aktivně transportují sekreční imunoglobuliny na slizniční povrchy

Indukce imunitní odpovědi na střevní sliznici

- Antigen je transportován M buňkami do lamina propria, kde je zachycen antigen-prezentujícími buňkami. Po zpracování je předložen v komplexu s molekulami HLA T lymfocytům. Součinnost T a B lymfocytů vede ke klonální expanzi B lymfocytů a produkci sekrečních imunoglobulinů. Ty jsou pak transportovány na povrch sliznic.

GIT





- Gobletovy buňky – mucin
- M buňky – prezentace antigenu(ů) antigen-prezentujícím buňkám (dendritické buňky, lymfocyty)
- Panethovy buňky – syntéza a sekrece antimikrobních peptidů

Sekreční imunoglobuliny a slizniční imunita

- sIgA
- Denní produkce 3-5 g denně
- sIgM – ochranný potenciál v raném dětství
- Fenomen imunní exkluze – zábrana proniknutí mikroorganismů, toxinů a škodlivin přes slizniční rozhraní

Žírné buňky slizniční soustavy

- Kůže a podslizniční vrstvě
- Dýchací, trávicí a urogenitální systém
- Úloha v protiinfekční imunitě
- Degranulace granulárních nitrobuněčných systémů
- Produkce histaminu, serotoninu, heparinu, produkty kys. arachidonové

Slizniční imunitní systém dýchacího traktu

- Faryngeální lymfoidní tkáň – Waldeyerův okruh- tonsily nasofaryngeální, tubální, patrové a jazykové
- Klinicky – TE

Slizniční systém dolních cest dýchacích

- BALT
- sIgA
- BAL – buněčné populace a solubilní markery v BAL

Slizniční imunitní systém urogenitálního traktu

- Úloha mikrobiální flory – fyziologická
- Hormonální regulace

Ústní dutina a imunitní systém

Parameter	Characteristics
Volume	600-1000ml/day
Electrolytes	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ and F ⁻
Secretory proteins/peptides	Amylase, proline-rich proteins, mucins, histatin, cystatin, peroxidase, lysozyme, lactoferrin and defensin.
Immunoglobulins	Secretory immunoglobulins A, immunoglobulins G and M
Small organic	Glucose, amino acids, urea, uric acid, and lipid molecules
Other components	Epidermal growth factor, insulin, cyclic adenosine monophosphate-binding proteins, and serum albumin

Table 1. Saliva components and functions (4).

Functions	Components
Lubrication	Mucin, proline-rich glycoproteins, water
Antimicrobial action	Lysozyme, lactoferrin, lactoperoxidase, mucins, cystins, histatins, immunoglobulins, proline-rich glycoproteins, IgA
Maintaining mucosa integrity	Mucins, electrolytes, water
Cleansing	Water
Buffer capacity and remineralisation	Bicarbonate, phosphate, calcium, staterin, proline-rich anionic proteins, fluoride
Preparing food for swallowing	Water, mucins
Digestion	Amylase, lipase, ribonucleases, proteases, water, mucins
Taste	Water, gustin
Phonation	Water, mucin

Nespecifická imunita

- přítomna u všech *Animalia* a dokonce i u rostlin
- odpověď je vždy stejná, nezávisle na tom, zda se tělo s patogenním organismem již v minulosti setkalo
- imunitní buňky jsou schopny rozeznat látky na povrchu patogenů, které si v těle člověka jinak nevyskytují

Buněčné složky

- Fagocyty,
 - neutrofily (mikrofágy) – žijí krátce, nejsou APC,
 - monocyty - jejich tkáňová forma = makrofágy – žijí dlouho,
 - dendritické buňky a další APCs,
 - eosinofily,
- mastocyty (žírné buňky, heparinocyty),
- bazofily,
- NK-buňky,
- trombocyty.

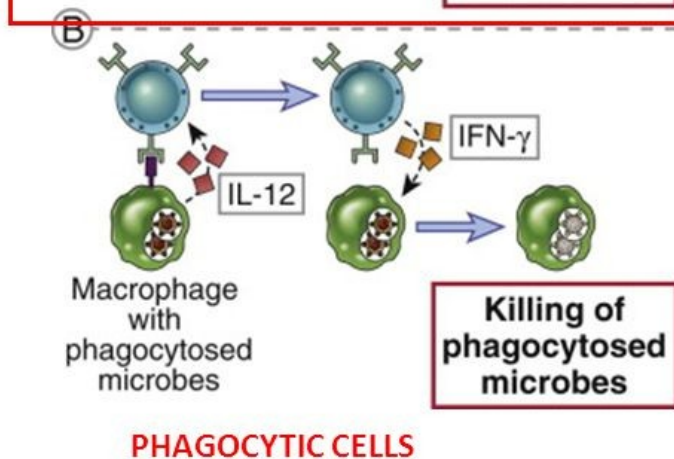
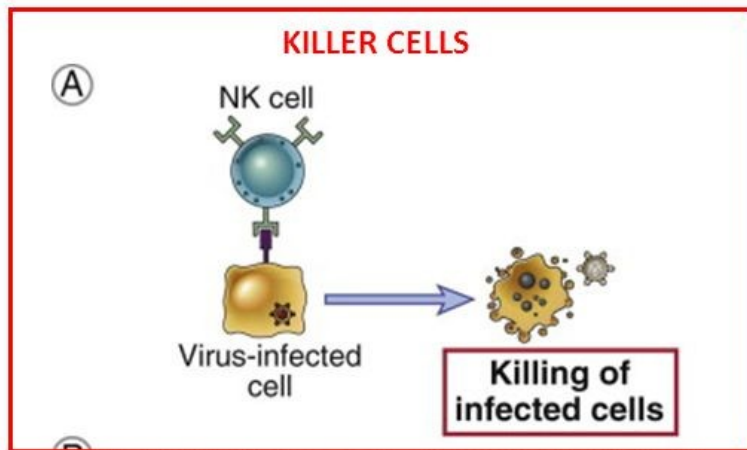
Humorální složky

- Komplement a proteiny akutní fáze,
- koagulační a fibrinolytický systém
- interferony.

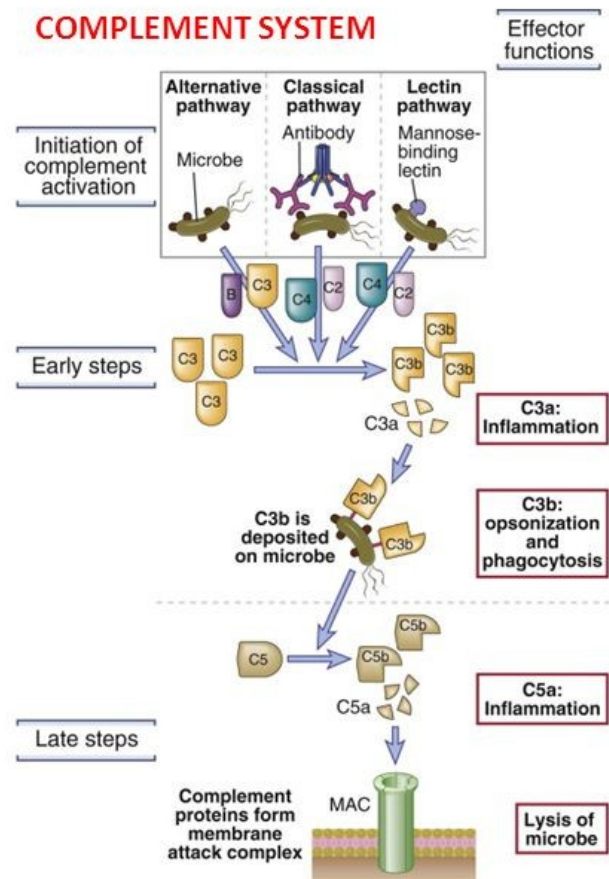
Fagocytující buňky, zánět a antimikrobiální proteiny tvoří druhou linii obrany

- Druhá linie spočívá zejména ve **fagocytóze**, pohlcení útočícího organismu jistým typem bílých krvinek
- fagocytóza spojená se zánětem pomáhá omezit mikrobiální infekci před vlastní imunologickou reakcí
- fagocytující buňky se nazývají **neutrofily**. Neutrofily tvoří 60% - 70% všech leukocytů (bílých krvinek), žijí jen několik dní

EFFECTOR MECHANISMS OF INNATE IMMUNITY



COMPLEMENT SYSTEM



Fagocyty

- Buňky primárně určené k fagocytóze = profesionální fagocyty.
- Neutrofily, eozinofily, monocyty → makrofágy. Základ buněčné nespecifické imunity, ústřední role v zánětlivé reakci.
 - Neutrofily však neexprimují MHC II. třídy, nemohou tedy prezentovat antigen složkám specifické imunity a nepatří tedy mezi APC – antigen prezentující buňky. Mají však význam v obraně proti extracelulárním bakteriím.
 - Makrofágy jsou specializované na „uklizení“ pozůstatků vlastních buněk zahynulých apoptózou. Uplatňují se tedy hlavně v obraně proti intracelulárním bakteriím.

Fagocytóza

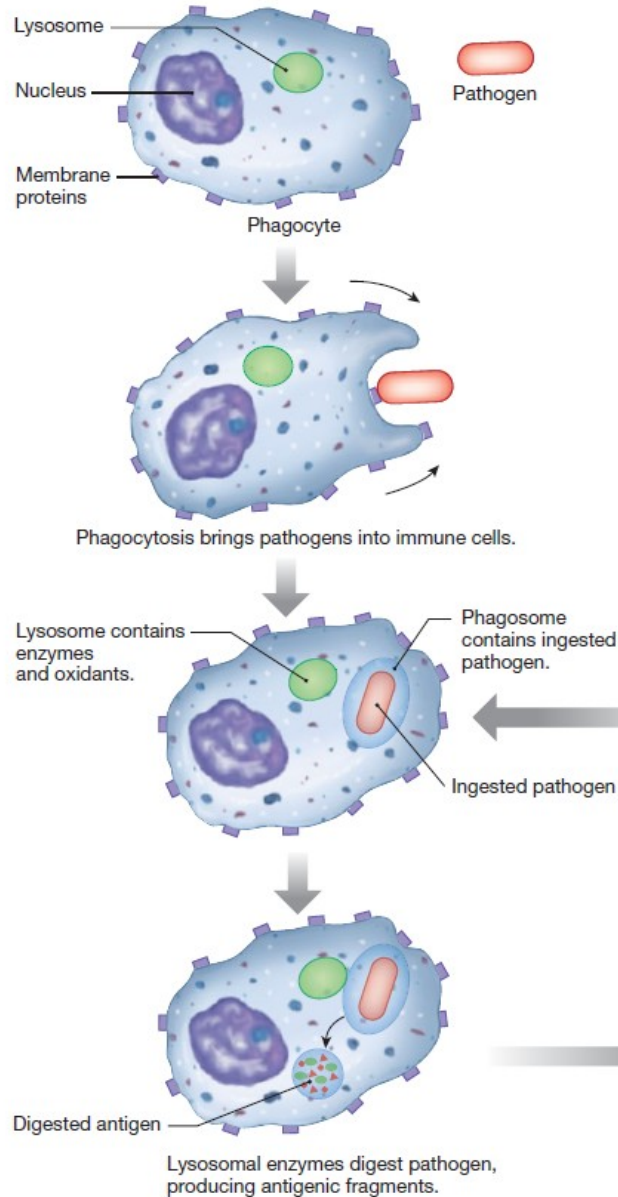
Fagocyty rozpoznají struktury na povrchu mikroorganismu, ale ne na vlastních poškozených buňkách (PAMP). Mezi tyto rozpoznávací struktury patří například: lipopolysacharidy, teichoové kyseliny (u všech G+ i G- bakterií), manany (u kvasinek).

- Neimunologická fagocytóza = interakce mezi povrchovými lektiny (proteiny vážící sacharidy) fagocytů a sacharidy (v mikrobiálních glykoproteinech a polysacharidech).
- Opsonizace – spolupůsobení protilátek, komplementu, sérových proteinů.
- Imunologická fagocytóza je indukována pomocí Fc-receptorů a komplementových receptorů;
- proteiny akutní fáze produkovány játry vlivem zánětlivých cytokinů: MBL, fibronektin, fibrinogen, CRP, sérový amyloid P.

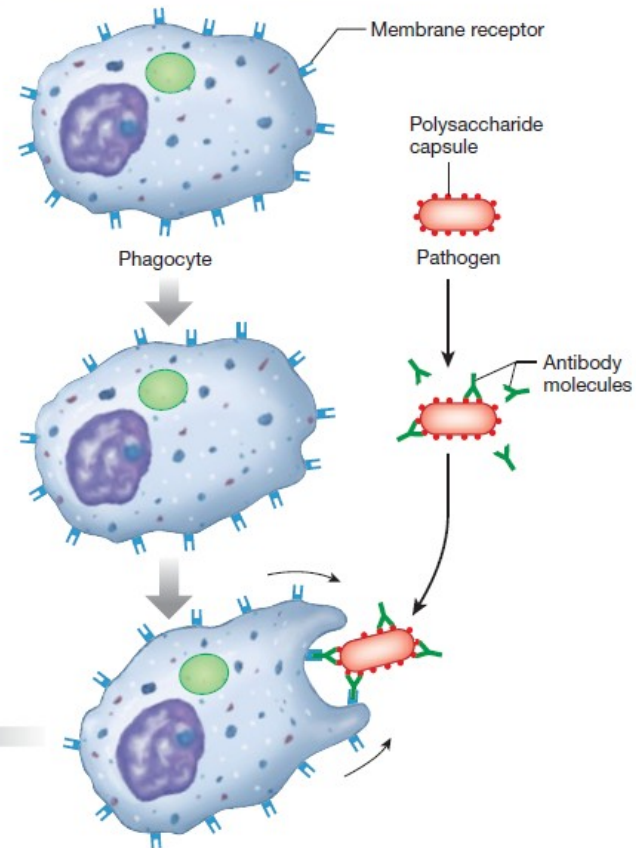
PHAGOCYTOSIS

Macrophages and neutrophils are the primary phagocytes.

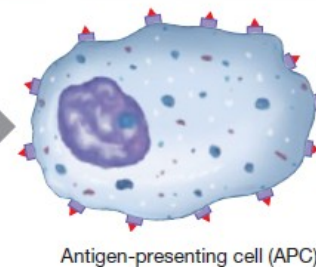
(a) Some pathogens bind directly to phagocyte receptors.



(b) Bacteria with capsules must be coated with antibody before phagocytes can recognize and ingest them.



(c) Antigen-presenting macrophage displays antigen fragments on surface receptors.



Likvidace pohlceného organismu

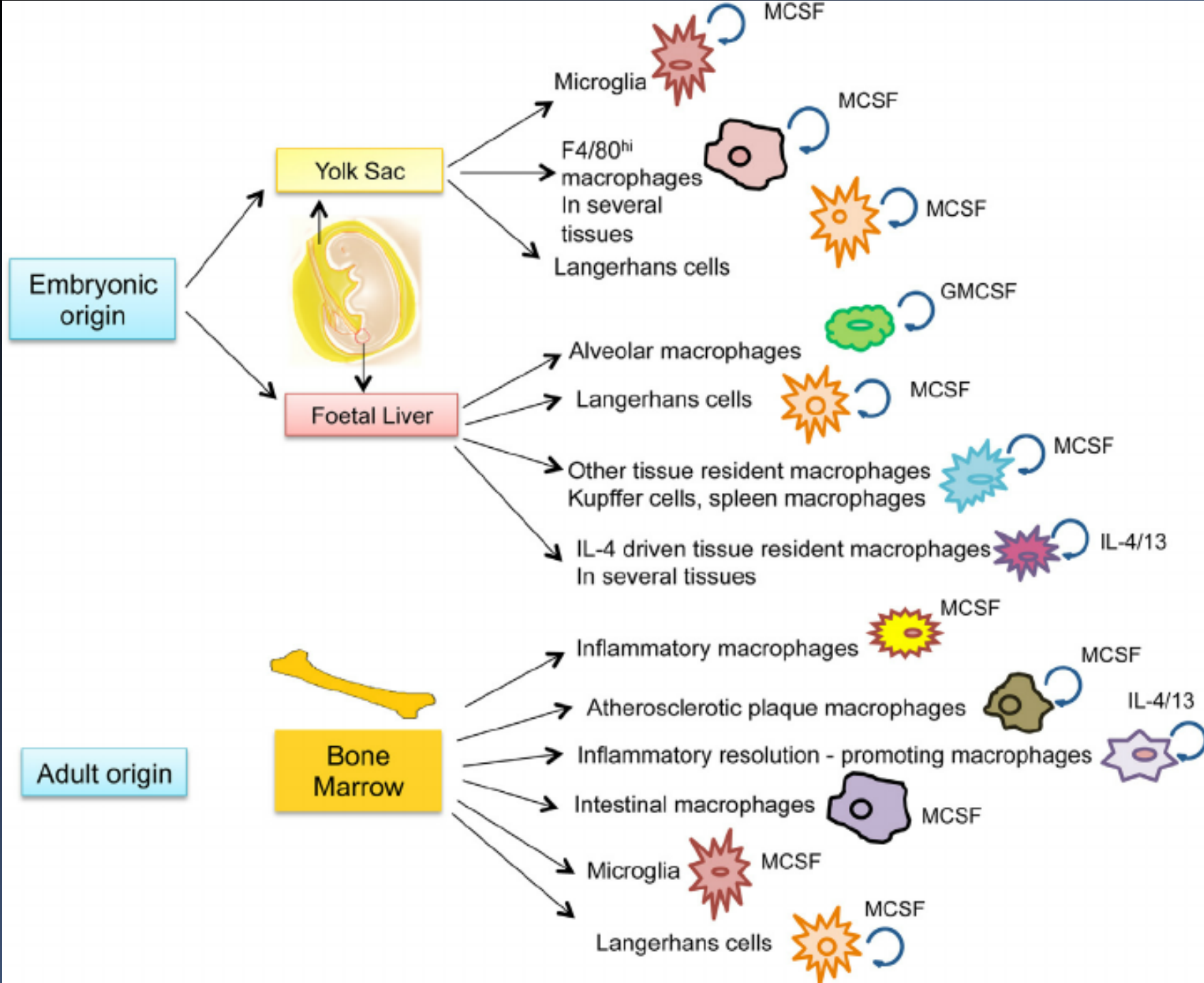
- Během vytváření fagosomu a hlavně po ukončení jeho fúze s lyzosomy (azurofilní granula), které obsahují hodně baktericidních látek (defensiny), hydrolytických enzymů (kathepsiny, lysozym) v pH 4–5,...
- baktericidní systémy nezávislé na O₂,
- interakce Fc-receptorů, komplementových receptorů + opsonizované částice → rychlá aktivace NADPH-oxidázy → katalyzuje reakci $\text{NADPH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{superoxidový radikál}$,
- vzniká z něj dalšími reakcemi singletový kyslík, peroxid vodíku, hydroxylový radikál = reaktivní kyslíkové intermediáty (ROI) → velmi reaktivní, oxidační; narušují strukturu mikroorganismu, ničí aktivitu enzymů, poškozují DNA,
- H₂O₂ reaguje s Cl⁻ (katalyzováno myeloperoxidázou) → baktericidní chlornanové anionty,
- respirační (oxidační) vzplanutí: děje zahájeny aktivací NADPH-oxidázy; výrazná spotřeba kyslíku,
- NO – mikrobicidní prostředek fagocytů. NO-syntáza; aktivace NO-syntázy v makrofázích vlivem cytokinů z TH1 (IFN- γ , TNF) – účinný v pohlcování intracelulárních patogenů,

Makrofágy

- Makrofágy jsou plně funkční až po aktivaci signály, které jim poskytují T-lymfocyty ve formě cytokinů (interferon- γ , TNF). Mezi jejich hlavní funkce patří:
 - fagocytóza;
 - prezentace antigenu – předkládání antigenu T-lymfocytům;
 - produkce cytokinů a modulátorů – IL-1, IL-8, IL-12, TNF, GM-CSF, interferony.
 - Na povrchu makrofága se nacházejí různé receptory a makromolekuly (HLA I. a II. třídy, receptory pro komplement, Fc-receptory).

Makrofágy

- Některé makrofágy migrují v těle, zatímco jiné jsou na „místě“:
 - plíce: alveolární makrofágy
 - játra: Kupfferovy buňky
 - ledviny: mesangiální buňky
 - mozek: mikrogliové buňky
 - pojiva: histiocyty
 - lymfatické uzliny a slezina
- mikroorganismy v krvi jsou zachyceny makrofágy v síťovitých strukturách sleziny, bakterie v lymfě se setkají s makrofágy v lymfatických uzlinách



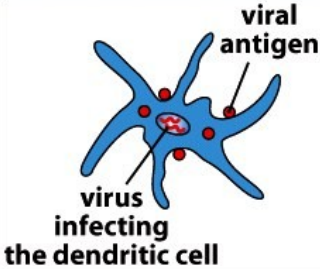
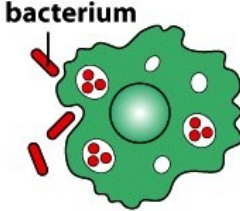
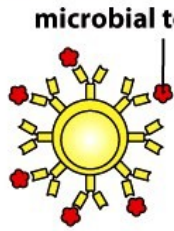

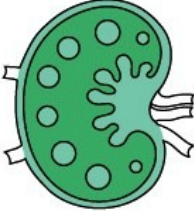
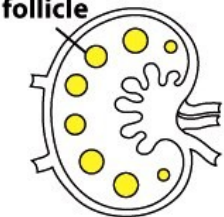
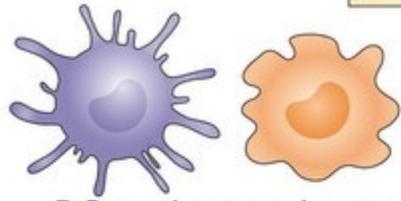
Professional antigen-presenting cells			
	Dendritic cell	Macrophage	B cell
Cell type	 <p>viral antigen virus infecting the dendritic cell</p>	 <p>bacterium</p>	 <p>microbial toxin</p>
Location in lymph node	 <p>T-cell areas</p>		 <p>follicle</p>
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8.11 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Professional APCs

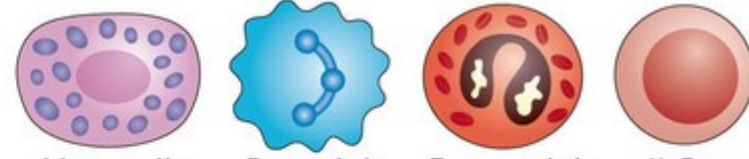


DCs and macrophages



B cells

Atypical APCs



Mast cells

Basophils

Eosinophils

ILC3s

Key features

- Phagocytic
- Express receptors for apoptotic cells, DAMPs and PAMPs
- Localize to tissues
- Localize to T cell zone of lymph nodes following activation (DCs)
- Constitutively express high levels of MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Key features

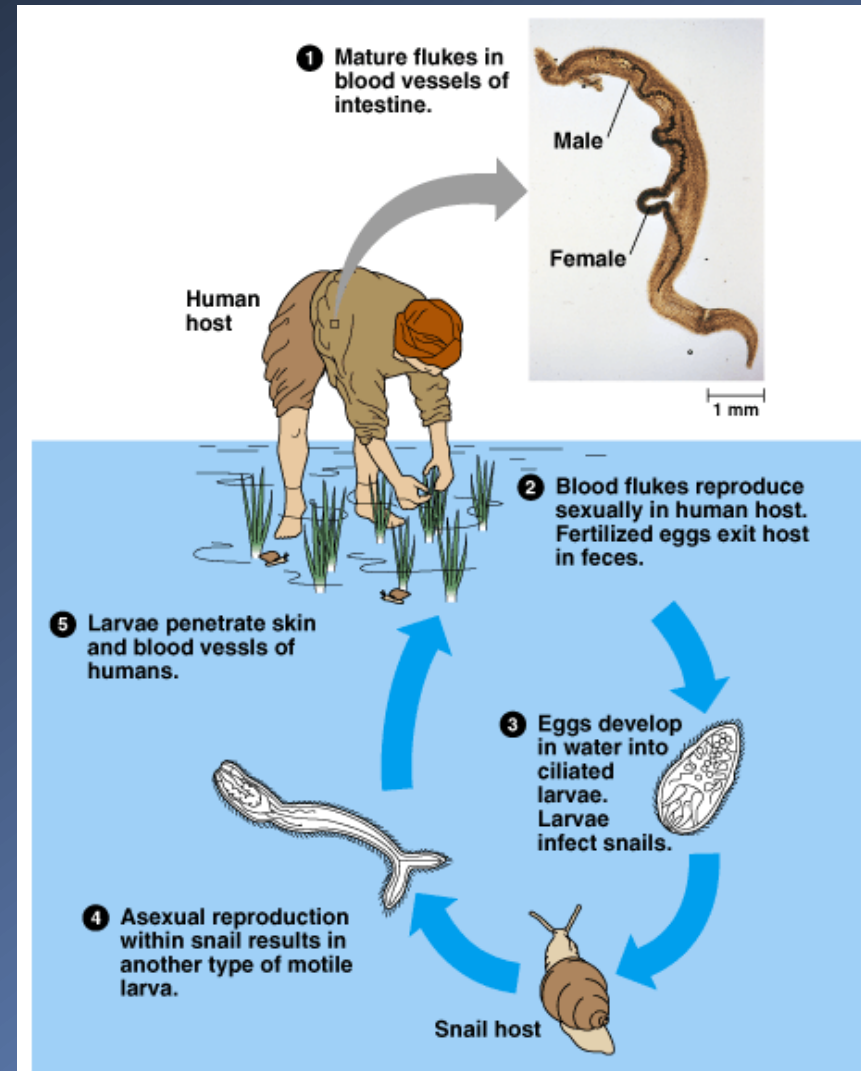
- Internalize antigens via BCRs
- Constitutively express MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Key features

- Inducible expression of MHC class II molecules
- Antigen-presenting functions limited to specific immune environments (especially type 2 immune settings)
- Lack of compelling evidence that they can activate naive CD4⁺ T cells in an antigen-specific manner

Eosinofily

- Jen asi 1,5% bílých krvinek
- zejména proti větším parazitům, jako je motolice *Schistosoma mansoni*
- eosinofily mají pouze omezenou fagocytární aktivitu

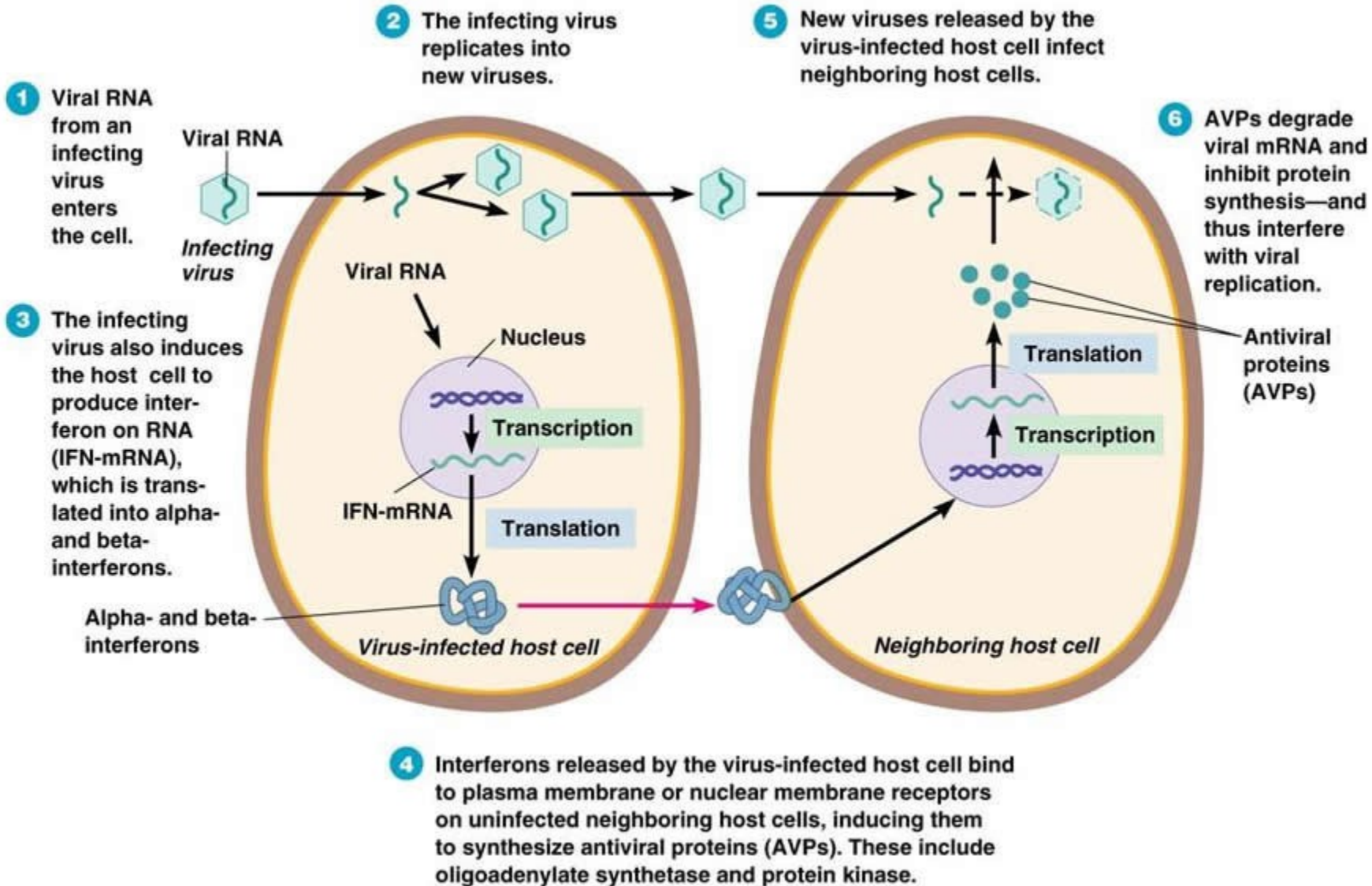


NK buňky

- NK buňky (Natural Killer) nenapadají mikroorganismy a viry přímo a nemají fagocytární aktivitu
- NK buňky „hlídají“ v těle a napadají buňky napadené viry a nádorové buňky
 - kromě erytrocytů mají všechny buňky těla v membráně MHC I. protein
 - rakovinové buňky a buňky napadené viry ztrácejí schopnost syntézy MHC I.
- rozpoznají tuto podezřelou buňku a způsobí její lyzi – připojí se k ní a uvolní látky, které vedou k apoptóze této buňky
- i když účinnost není 100%, zpomalují virové nákazy a nádorovou proliferaci

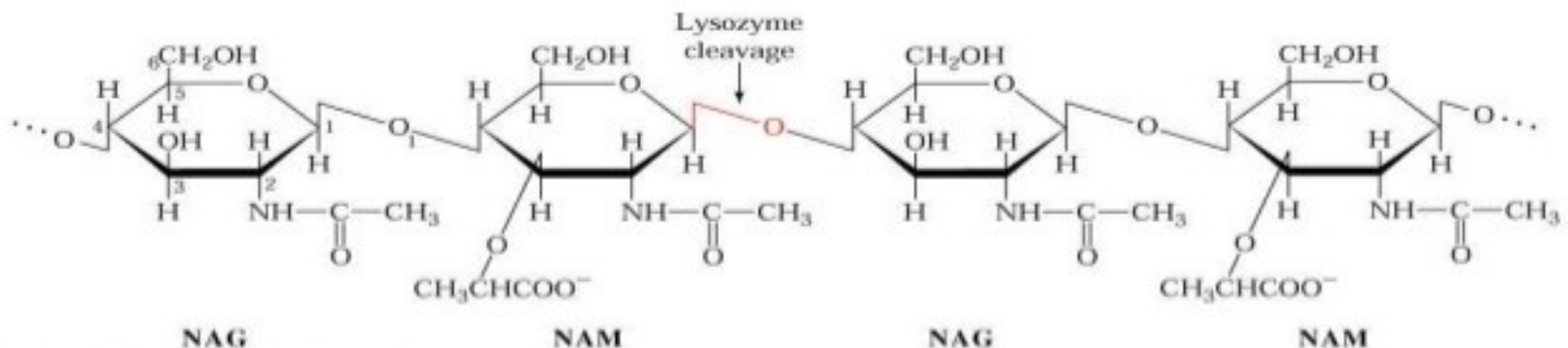
Antimikrobiální proteiny

- **Lysozym** - slzy, sliny, hlen
- **Komplement** - asi 30 proteinů v kaskádovité reakci způsobí lyzi mikroorganismu. Některé součásti komplementu spolu s tzv. chemokiny působí jako atraktanty fagocytujících buněk do místa infekce
- **Interferony** (α a β) - jsou produkovány buňkami, které jsou napadeny viry. Interferony zřejmě nepomáhají napadené buňce, ale u sousedních buněk indukují syntézu protivirových látek. Tím brání šíření virů v těle. Tato obrana působí nespecificky na všechny viry. Jeden typ interferonů (γ) aktivuje fagocyty, čímž posiluje jejich schopnost pohlcovat bakterie



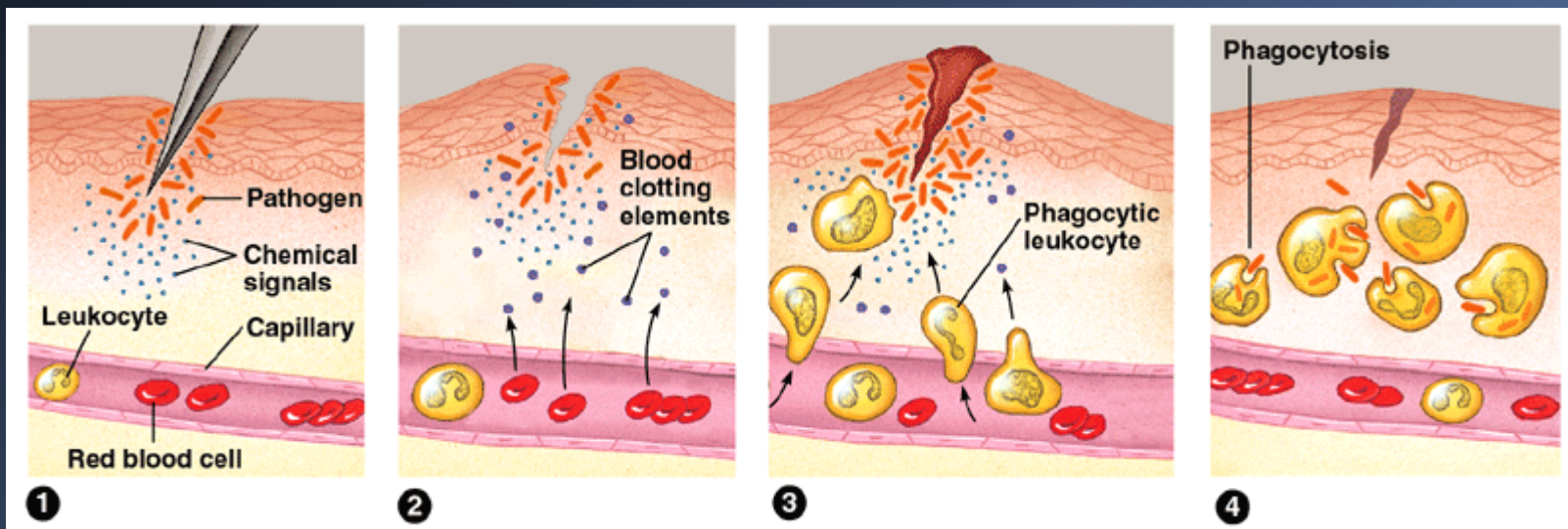
LYSOZYME

- **Lysozyme:** is 129 amino acid residues enzyme
- (EC 3.2.1.17), hydrolase which catalyzes hydrolysis of 1,4-beta-linkages between N-acetylmuramic acid and N-acetyl-D-glucosamine residues in peptidoglycan and between N-acetyl-D-glucosamine residues in chitodextrins.
- Molecular weight of Lysozyme is an approximately 14.7 kDa.



Zánět (inflammatio)

- Porušení kůže zraněním, nebo vstup mikroorganismů do těla vyvolá zánět



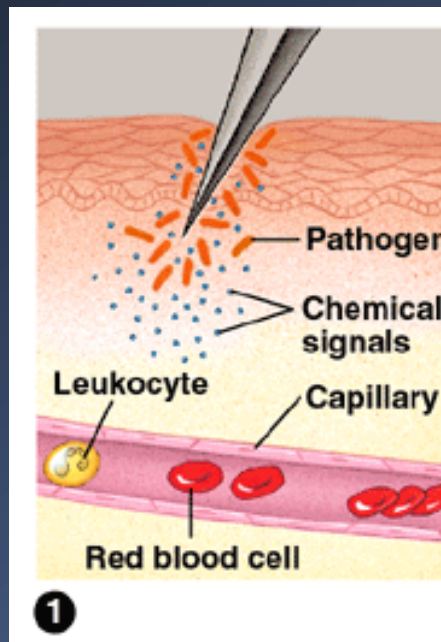
V místě poranění se prekapilární arterioly rozšíří a postkapilární žíly stáhnou, čímž se zvětší průtok krve. Kůže zčervená a zvýší se její teplota (zánět = inflammatio = zapálit). Tekutina z kapilár prosakuje do tkáně a způsobí otok.

Zánět (inflammatio)

- Reakce je vyvolána chemicky. Některé signály vychází přímo z bakterií, jiné, jako je histamin a prostaglandiny, vylučují napadené buňky
- histamin je vylučován basofily. Histamin způsobí větší propustnost kapilár
- prostaglandiny jsou rovněž vylučovány leukocyty. Prostaglandiny podporují proudění krve poraněným místem, což do místa poranění přináší krevní destičky, které zabrání ztrátám krve

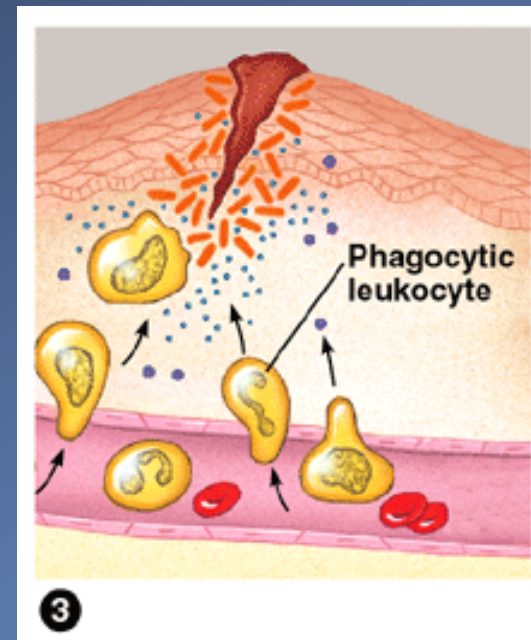
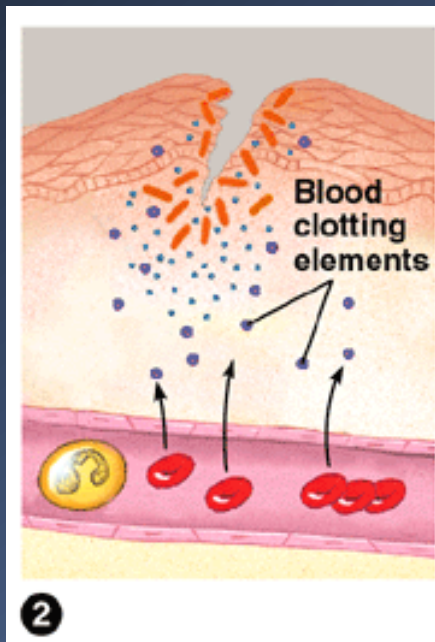
Zánět (inflammatio)

- tzv. mast cells (buňky pojivové tkáně) vyloučí histamin
- tím se buňky stěny krevních kapilár stávají více propustné



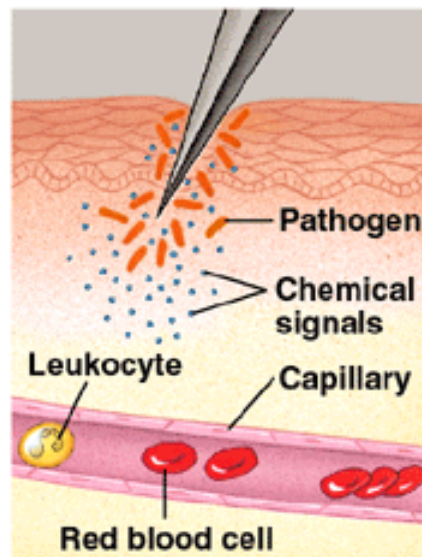
Zánět (inflammatio)

- z kapilár, ve kterých je nyní vyšší krevní tlak, prosakuje tekutina do místa poranění, čímž dochází k charakteristickému otoku

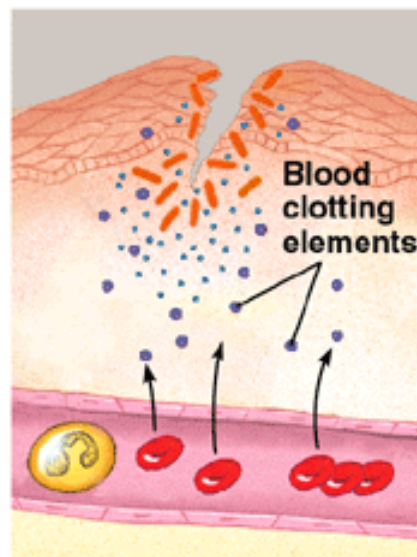


Zánět (inflammatio)

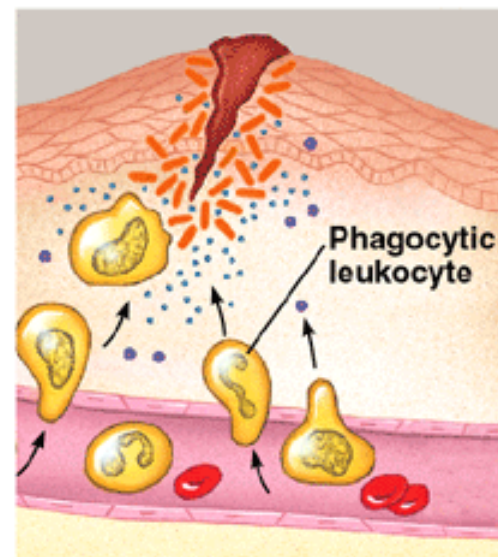
- Zvýšený krevní průtok a rozšíření kapilár umožní fagocytům proniknout do poraněného místa
- makrofágy fagocytují patogeny a čistí poškozené buňky tkáně. Hnis jsou mrtvé fagocyty, proteiny a tekutina z krevních kapilár



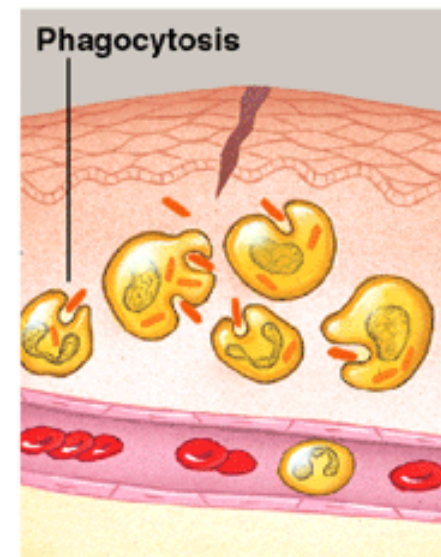
1



2



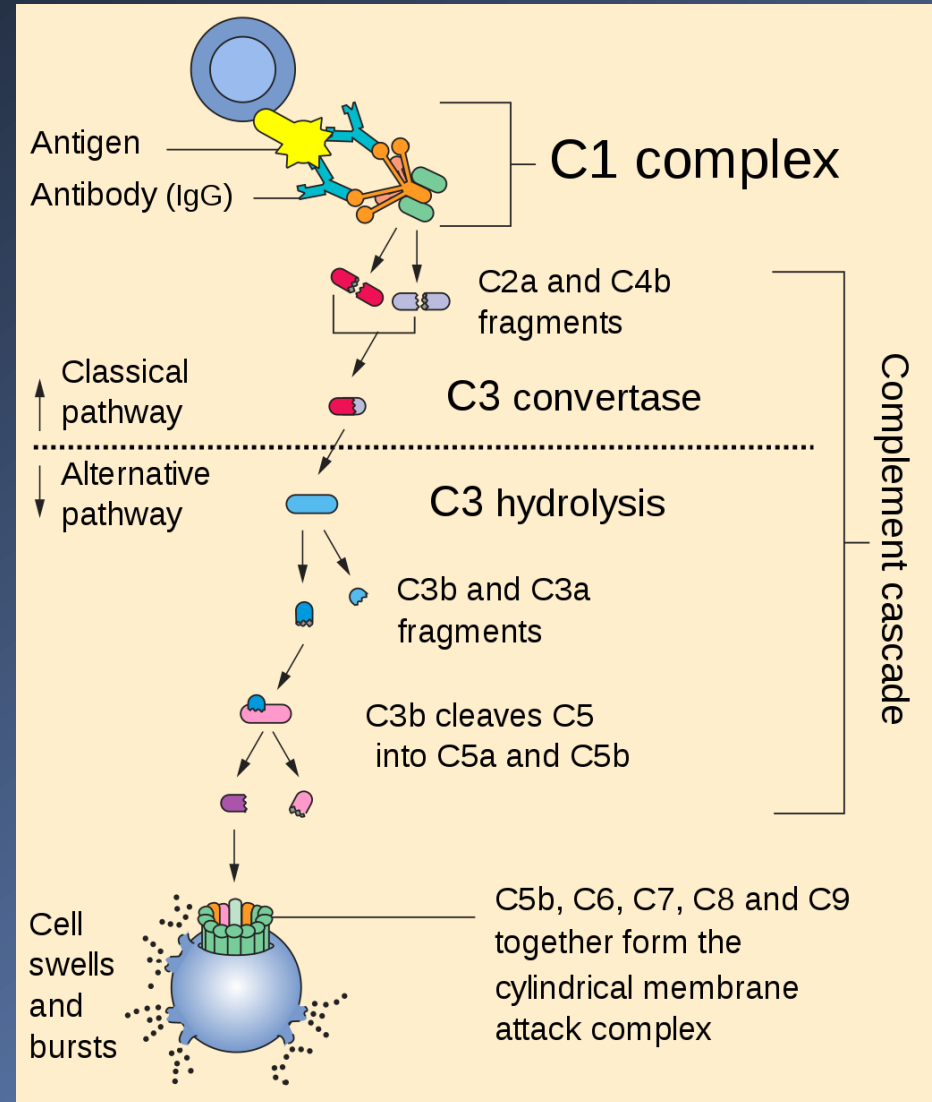
3



4

Komplement

- „Klasická cesta“ začíná vazbou IgM nebo IgG na patogen
- „alternativní cesta“ nevyžaduje pro aktivaci protilátky a je spuštěna látkami, které se přirozeně vyskytují v bakteriích, virech či parazitických prvocích
- nakonec jsou ale vždy vytvořeny MAC komplex (membrane attack complex) v např. baktérii vytvořeny póry 7 - 10 nm a bakterie lyzuje



Komplement

- Proteiny komplementu se rovněž účastní zánětu, kde
 - spouští uvolňování histaminu z poraněných buněk
 - způsobují větší propustnost kapilár
 - přitahují na místo zánětu fagocyty
 - jsou dokonce schopny procesu opsonizace
- fagocyty, komplement a protilátky pracují společně v procesu zvaném **immune adherence**. Mikrob pokrytý protilátkami a proteiny komplementu je přichycen ke stěně krevní cévy, kde je snadno pohlcen fagocylem

Funkce komplementu I.

Oponizace C3b a C4b (CR3 a CR4 na fagocytech)

Chemotaxe, anafylaxe C3a, C5a, komplex C567 mají chemotaktickou aktivitu; složky C3a, C5a působí jako anafylatoxiny (způsobují degranulaci žírných buněk, uvolnění histaminu, zvýšenou propustnost cév)

Cytolýza Konečný membranolytický komplex (MAC) osmoticky lyzuje cílové buňky tvorbou membránových pórů

Funkce komplementu II.

Transport antigenu

Složky C3b a C4b - transport antigenu vázaného v imunokomplexu vazbou na komplementový receptor na erytrocytech

Prezentace antigenu

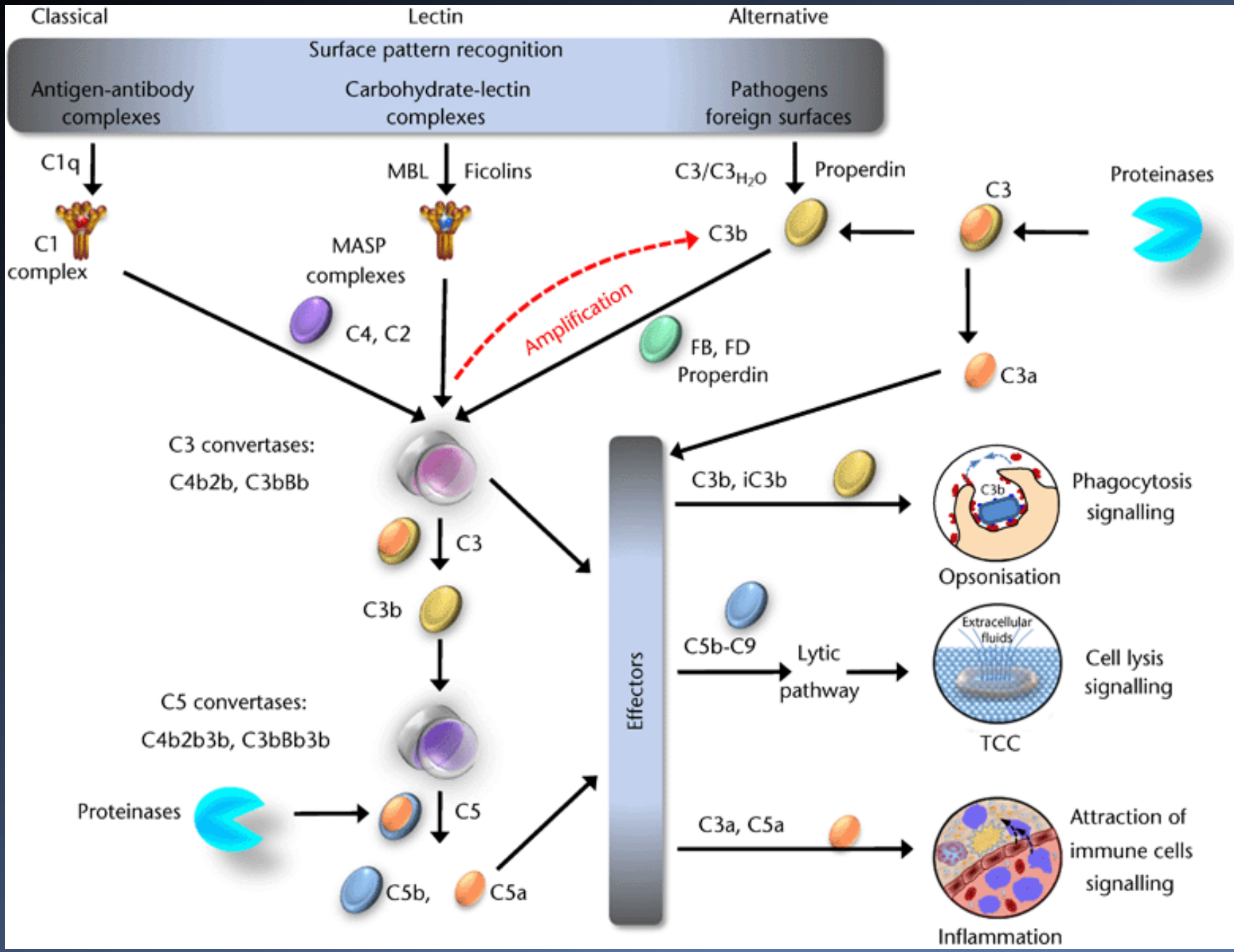
Složky C3b a C4b mají pomocnou funkci při prezentaci antigenu vazbou na folikulární dendritické buňky v mízních uzlinách

Aktivace lymfocytů B

Složky C3b,d vázané na imunokomplex zajišťují přídatnou aktivaci lymfocytů B vazbou na komplementový receptor CR2;

Potenciace ADCC a NK aktivity

Komplementové složky potencují účinek protilátek v cytotoxické reakci zprostředkované protilátkami (ADCC) a v NK aktivitě



Sweaty T-shirts experiment

- Švýcarský zoolog Claus Wedekind shromáždil 44 mužů a 49 žen vybraných podle rozmanitosti MHC genů
- muže nechal spát dvě noci v témže tričku
- trička byly umístěny v igelitových sáčkích
- 49 žen pak mělo po čichu označit ze sedmi vůní nejpríjemnější, nejintenzivnější a nejvíc „sexy“
- ve všech případech (!) volily ženy jako nejpritažlivější vůni muže s odlišnými MHC alelami než byly jejich vlastní

Systemová nespecifická odpověď

- Krom místního zánětu po drobném poranění je tělo při schopno vyvolat celkovou (systemovou) odpověď, např. při závažném poranění nebo při bakteriální infekci
- poraněné buňky vysílají chemické vzkazy, mající za následek uvolňování většího množství neutrofilů z kostní dřeně
- při meningitidě či apendicitě se může počet neutrofilů v krvi několikanásobně zvětšit za několik hodin po začátku nemoci.

Horečka

- Je rovněž systémová nespecifická odpověď organismu
- mohou ji vyvolat toxiny produkované patogeny
- leukocyty rovněž uvolňují látky zvané **pyrogeny**, které nastaví tělní termostat na vyšší hodnotu
- vysoká horečka může být pro tělo nebezpečná
- mírná horečka:
 - inhibuje růst některých mikroorganismů
 - usnadňuje fagocytózu
 - může urychlit hojení tkáně (urychluje metabolismus)

Septický šok

- Některé bakteriální infekce mohou způsobit celkový zánět organismu, který může vést ke stavu zvanému septický šok...
- ...který je charakterizován vysokou horečkou a změnami v kardiovaskulárních parametrech
- Je častou příčinou úmrtí

Jak se brání patogeny

- *Streptococcus pneumoniae* umí pokrýt buněčnou stěnou svou plasmatickou membránu a tak skryje membránové proteiny, které by ji mohly prozradit
- *Mycobacterium tuberculosis* se ochotně nechá pohltnout, ale uvnitř fagocytu přežije a je zde schopna se množit
 - tuberkulóza zabije ročně milión lidí

Nespecifická obrana: přehled

- První linie: kůže a epitel
- Druhá linie: fagocyty, natural killer cells, zánět, antimikrobiální proteiny
- Třetí linie: specifická obrana

Získaná imunita (=adaptivní imunita)

- pouze u obratlovců
- imunitní systém je posílen minulou zkušeností s patogenem
- živočichové se získanou imunitou disponují širokým arsenálem receptorů, které rozpoznávají různé chemikálie na daném patogenu

Specifická imunita

- Třetí linie obrany: lymfocyty
 - lymfocytů je v našem těle celkem 2×10^{12} , což je přibližně stejná hmota jako jsou játra nebo mozek
- jakmile se setká patogen (např. mikroorganismus) s lymfocyty, rozběhne se v těle selektivní specifická imunitní odpověď proti tomuto konkrétnímu patogenu
- buňky imunitního systému jsou schopny reagovat na všechny cizorodé látky, včetně buněk rakovinových nádorů a transplantovaných orgánů

Specifická imunita

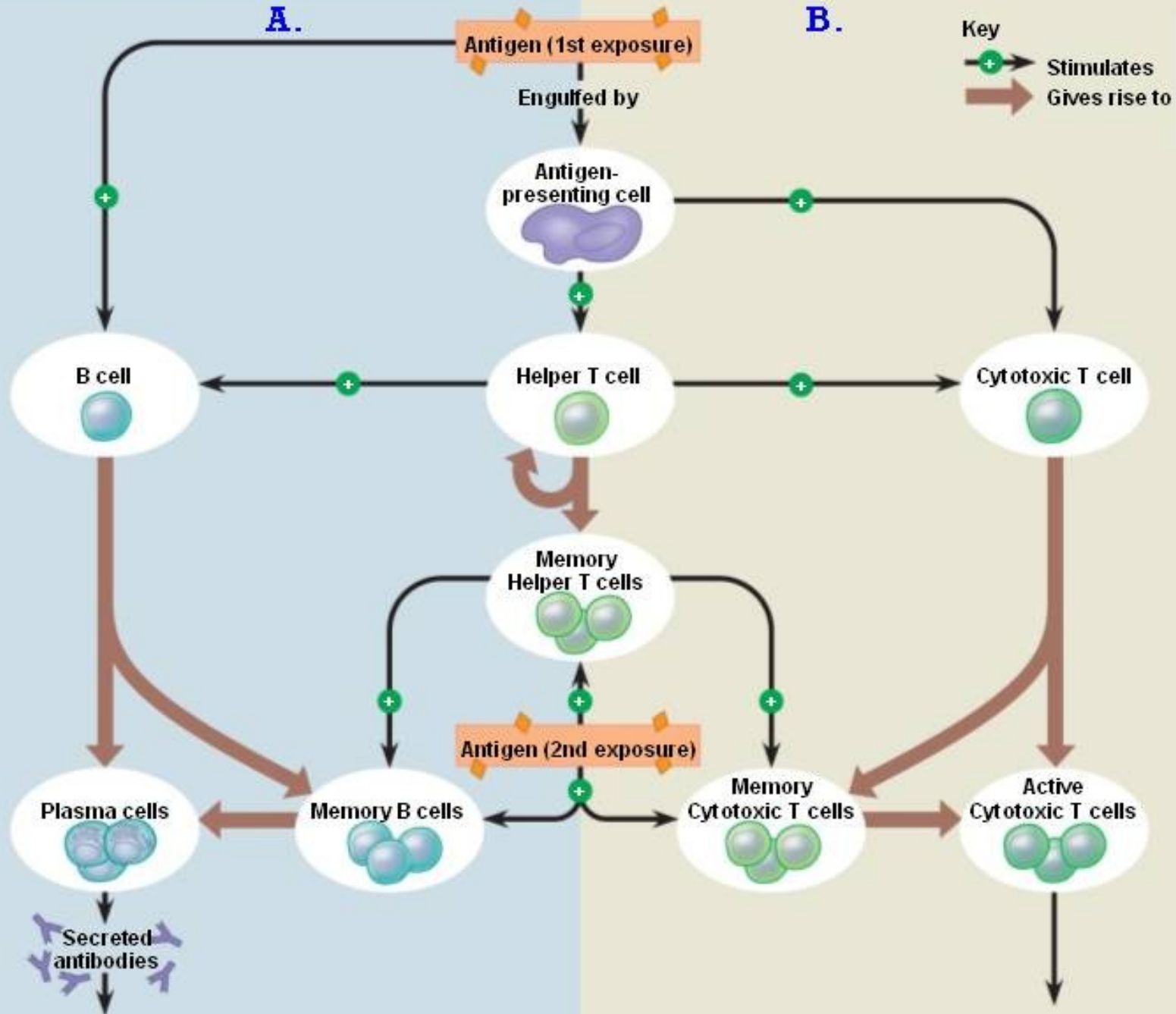
- jakmile makrofág (nebo tzv. dendritická buňka) fagocytuje mikroba, fagocyt začne vylučovat **cytokiny**, což jsou proteiny, které pomáhají aktivovat lymfocyty a další buňky imunitního systému...
- ...což je příkladem toho, jak spolupracuje specifická a nespecifická imunita

Specifická imunita

- je tvořena dvěma složkami:
 - **Buněčnou** (T-lymfocyty, B-lymfocyty a plazmatické buňky)
 - **Humorální** (protilátky a cytokiny);
- **antigenní specifita**;
- aktivace až po setkání se *svým* antigenem
- **pomalejší nástup** než nespecifické mechanismy;
- **jiný průběh u opakovaného setkání**;
- schopnost **pamatovat si**.

Humoral (antibody-mediated) immune response

Cell-mediated immune response



Specifická imunita

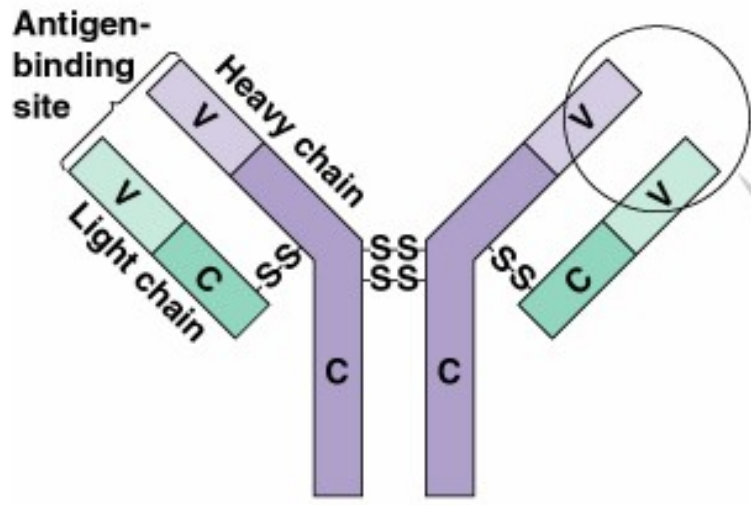
základní pojmy

- dva typy lymfocytů:
 - **T lymfocyty**
 - **B lymfocyty**
- podobně jako makrofágy cirkulují oba typy lymfocytů v krvi a lymfě a jsou koncentrovány ve slezině, lymfatických uzlících a dalších lymfatických tkáních

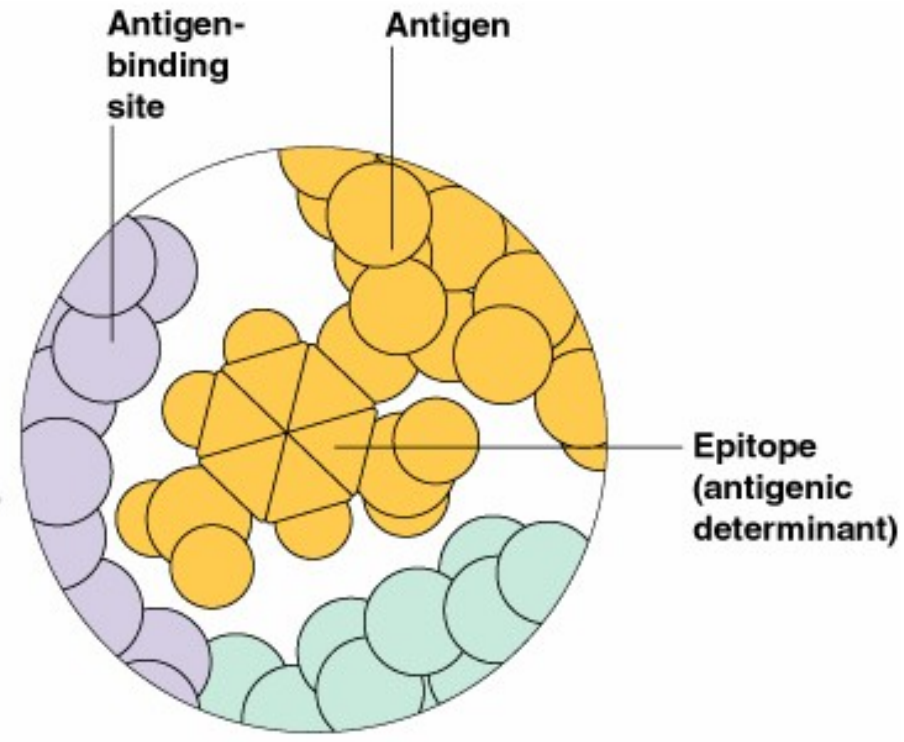
Specifická imunita

základní pojmy

- **protilátky** = proteiny produkované B lymfocyty proti konkrétnímu **antigenu**
- **antigen** = antibody generator = cizí molekula, vyvolávající specifickou imunitní odpověď (molekuly na povrchu virů, bakterií, prvoků, parazitických ploštěnců či hlístic, transplantovaných tkání, pyl, toxiny včelího bodnutí, ...)
- **antigenní receptory** = membránové antibody = =membránové immunoglobuliny = molekuly protilátek, které jsou navázány na povrchu B a T lymfocytů a které jsou schopny se navázat na konkrétní antigen
- T lymfocyty mají immunoglobuliny navázané na povrchu svých buněk, ale na rozdíl od B lymfocytů je nikdy netvoří jako volné



(a) Antibody molecule



(b) Enlarged antigen-binding site

Specifická imunita

- Jednotlivý B nebo T lymfocyt nese na svém povrchu asi 100 000 receptorů pro antigen, v jedné konkrétní buňce jsou všechny tyto receptory stejné
- Když se kmenová buňka mění v B nebo T lymfocyt, různé segmenty genů pro imunoglobuliny se komplikovaným procesem skládají k sobě, čímž vznikne téměř nekonečná varianta genů kódujících imunoglobuliny
- lymfocyty jsou tak již dopředu připraveny se navázat k jakémukoli antigenu a reagují dokonce i na antigeny uměle vytvořené člověkem

Lymfocyty

- jako všechny krvinky, lymfocyty vznikají v kostní dřeni z kmenových buněk
- odtud se některé dostávají do thymu
 - kde dozrávají v T lymfocyty
- jiné zůstávají v kostní dřeni
 - kde dozrávají v B lymfocyty

- vzhledem k tomu, že v lymfocytech našeho těla je obrovská rozmanitost pro různé typy antigenů, pro jeden daný konkrétní patogen bude citlivá jen velmi malá část antigenních receptorů
- ...jak je pak vůbec možné, že se antigenní receptor vůbec setká se „svým“ patogenem?

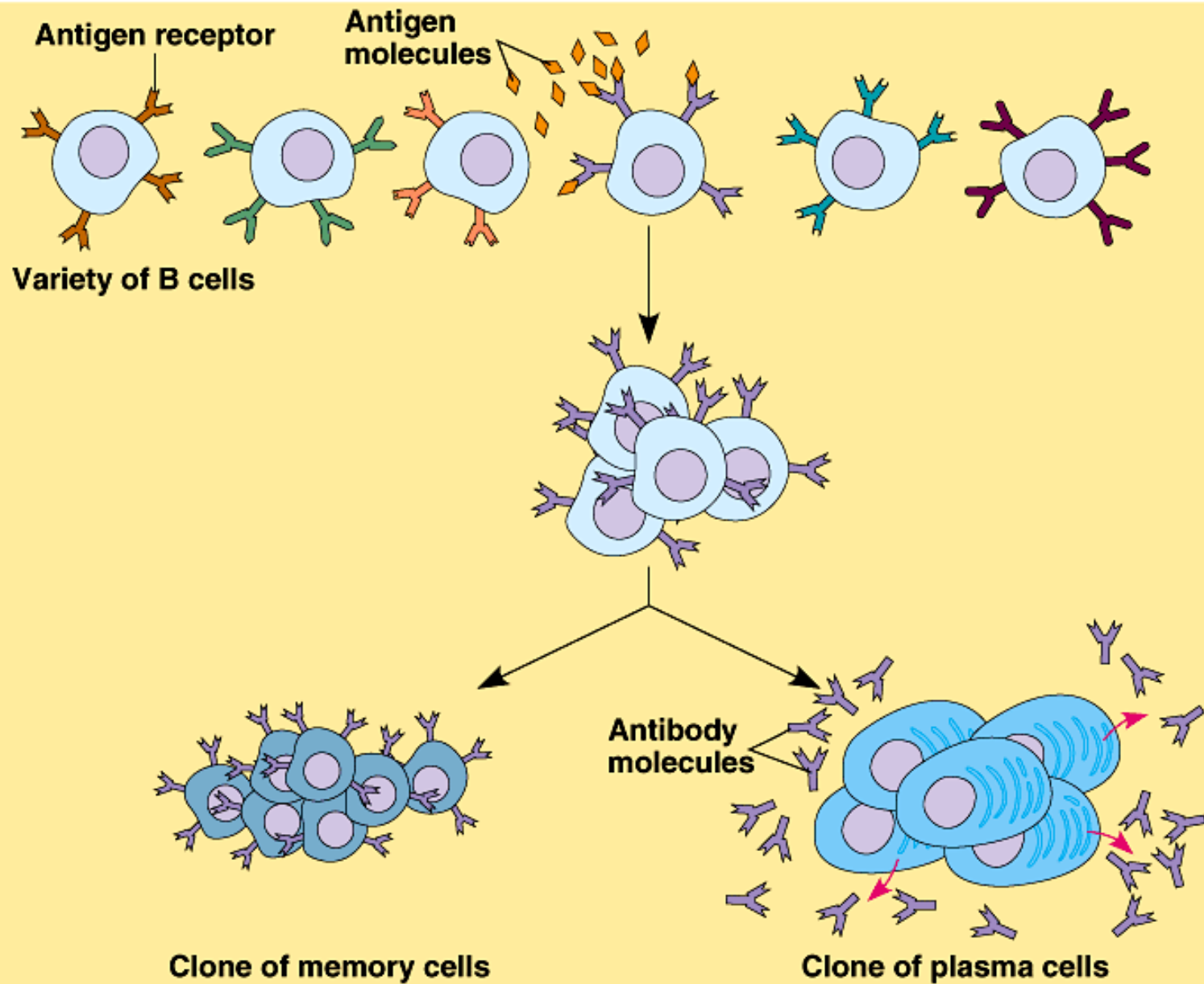
B a T lymfocyty

- imunoglobuliny u B lymfocytů se umí navázat na volný antigen na povrchu patogenního organismu
- imunoglobuliny T lymfocytů se umí navázat pouze na antigen již „představený“ pomocí MHC komplexu

B a T lymfocyty

- dnes se odhaduje, že máme v těle asi milion různých B buněk a asi 10 milionů odlišných T buněk
- náš repertoár lymfocytů je tak schopen odpovědět na virtuálně jakýkoli antigen

Klonální selekce



Klonální selekce

- Ačkoli se mikroorganismus v těle setkává s mnoha B a T buňkami, naváže se pouze na lymfocyty, nesoucí na svém povrchu antigenní receptory, schopné se navázat k jeho antigenům
- tím podnítí B lymfocyt k tomu, aby se začal dělit a diferencovat

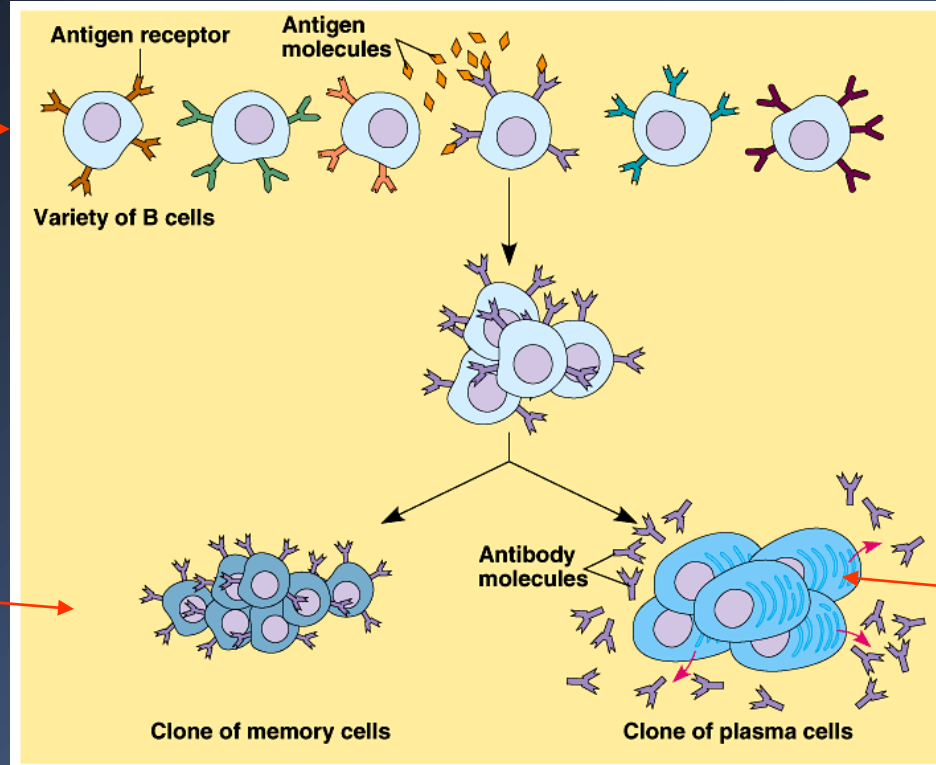
Klonální selekce

- nakonec se B lymfocyt diferencuje do dvou klonů buněk:
 - **efektorové buňky** - krátce žijící buňky, bojující s daným antigenem
 - **paměťové buňky** - dlouho žijící buňky, nesoucí na svém povrchu receptor pro daný antigen

Klonální selekce

opakování

Mnoho různých B lymfocytů v těle



Paměťové buňky

Efektorové buňky

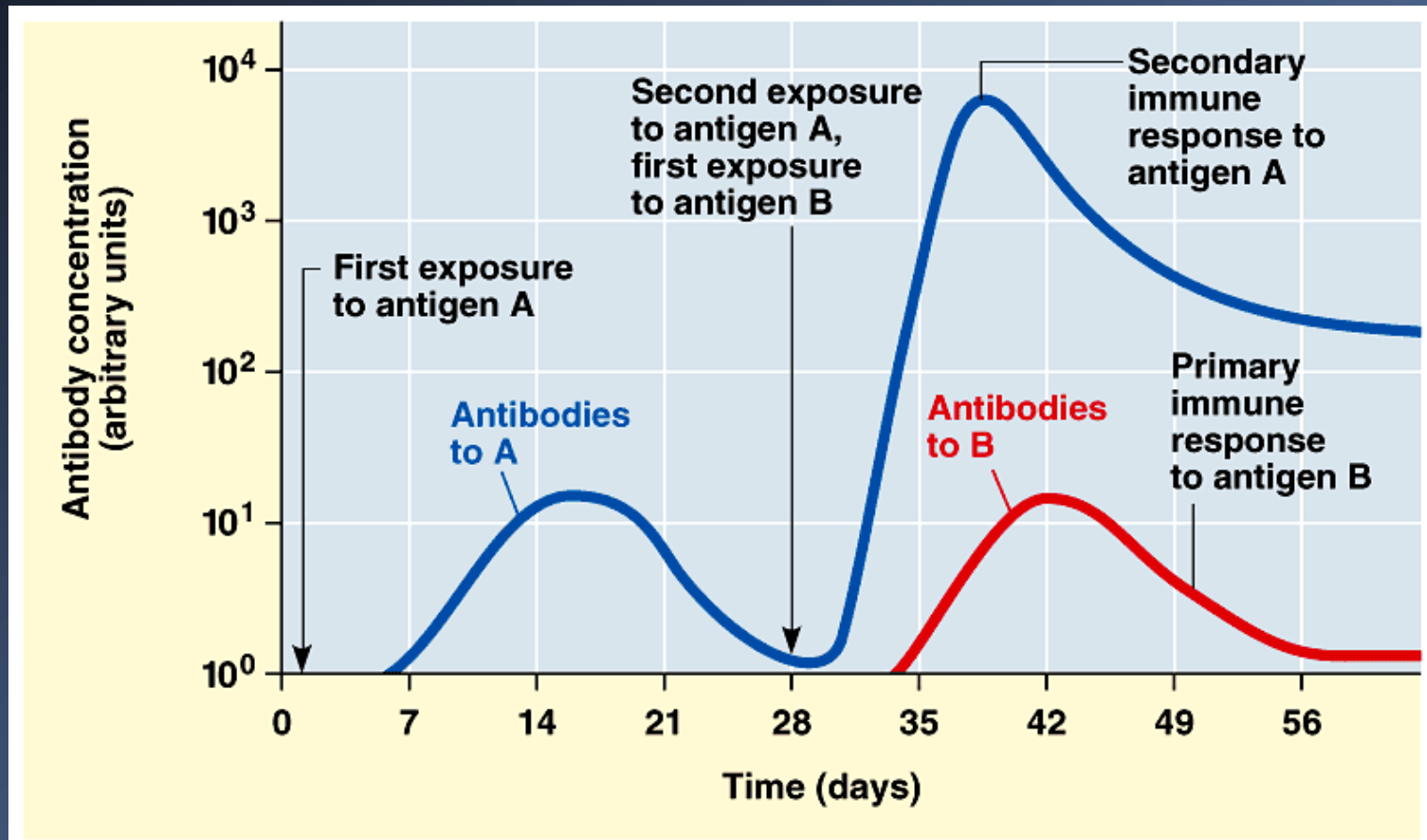
Antigen, který se naváže na velmi malé množství B buněk z široké palety různých, tyto buňky podnítlí k tomu, aby z nich vzniklo tisíce buněk, všechny určeny k boji s tímto antigenem

Primární imunitní odpověď

- Selektivní proliferace a diferenciace (množení a rozrůznění na efektorové a paměťové) lymfocytů, které nastávají po první setkání se s antigenem, se nazývá **primární imunitní odpověď**
- nejvíce efektorových buněk je vytvářeno 10. – 17. den po prvním kontaktu s antigenem
- během této doby
 - B buňky vytváří efektorové B buňky zvané plasmatické buňky (plasma cells)
 - T buňky vytváří efektorové T buňky

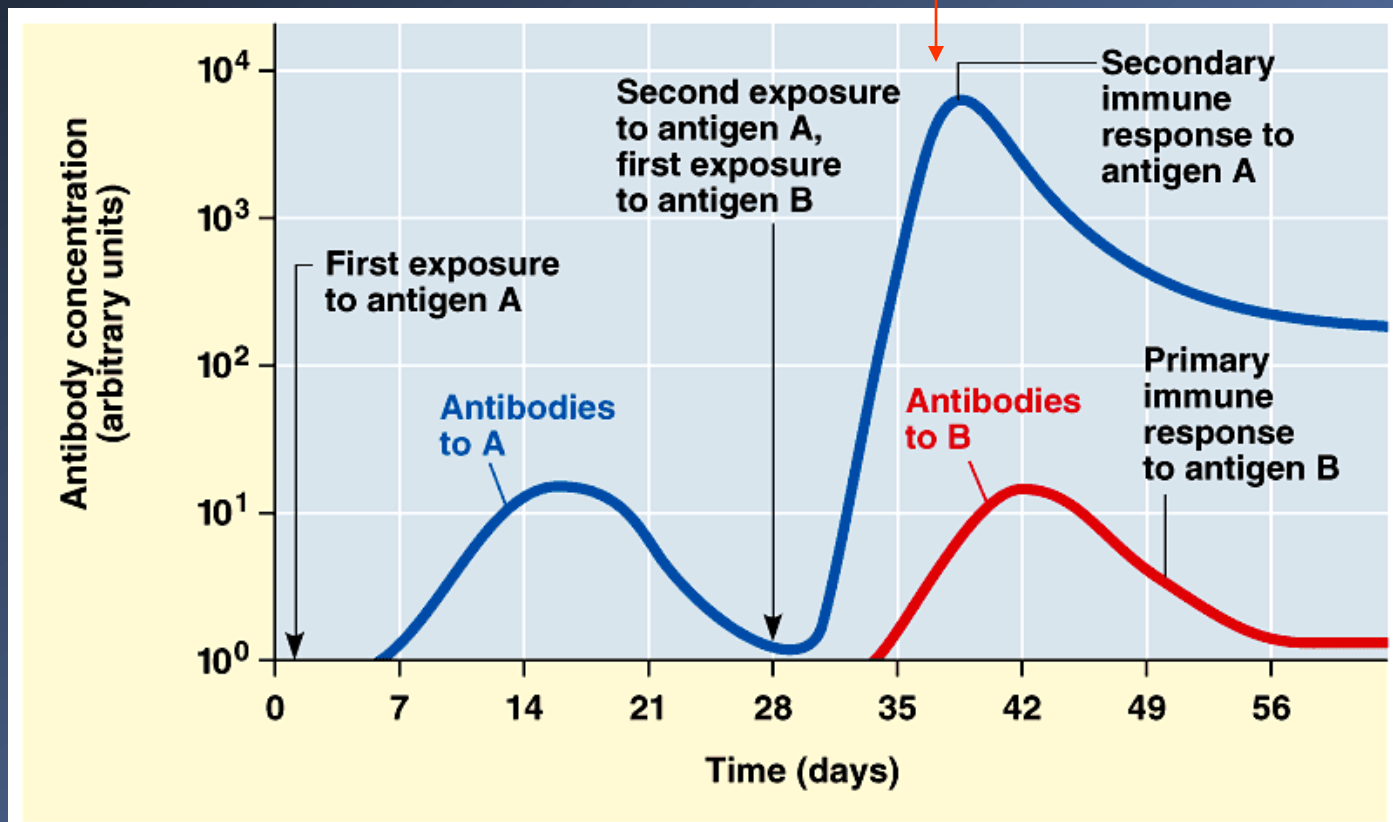
Primární imunitní odpověď

- Tento proces je vnímám jako nemoc
- Nakonec si efektorové buňky s antigenem poradí a odstraní jej z těla.



Sekundární imunitní odpověď

- Pokud se člověk setká se stejným antigenem později v životě, odpověď organismu je rychlejší (2 - 7 dnů) a prudší a trvá déle

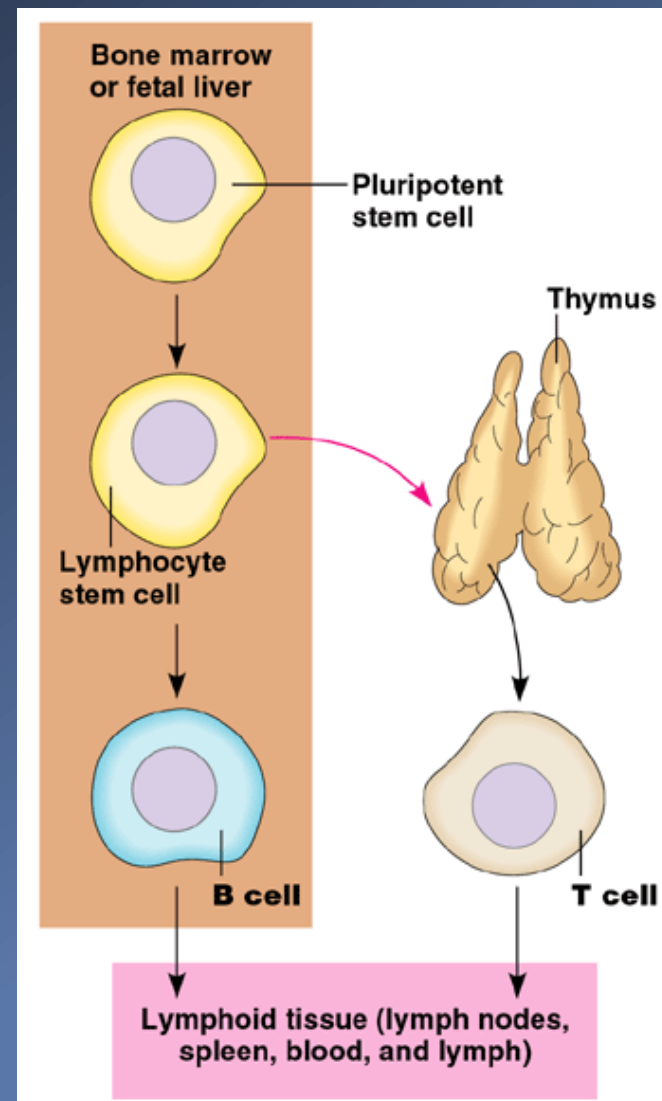


Imunitní paměť

- Při sekundární odpovědi se navíc antigen váže na imunoglobuliny pevněji
- schopnost imunitního systému si pamatovat antigen a vytvořit sekundární odpověď je zvána imunitní paměť (immunological memory)

Lymfocyty vznikají v kostní dřeni z kmenových buněk

- U dospělého člověka vznikají lymfocyty v kostní dřeni, u plodu v játrech
- nejprve vypadají všechny stejně, záleží na tom, kde bude jejich vývoj pokračovat
- lymfocyty, které migrují do brzlíku (thymus) se stanou T lymfocyty (Thymus)
- lymfocyty, které zůstanou v kostní dřeni se stanou B lymfocyty

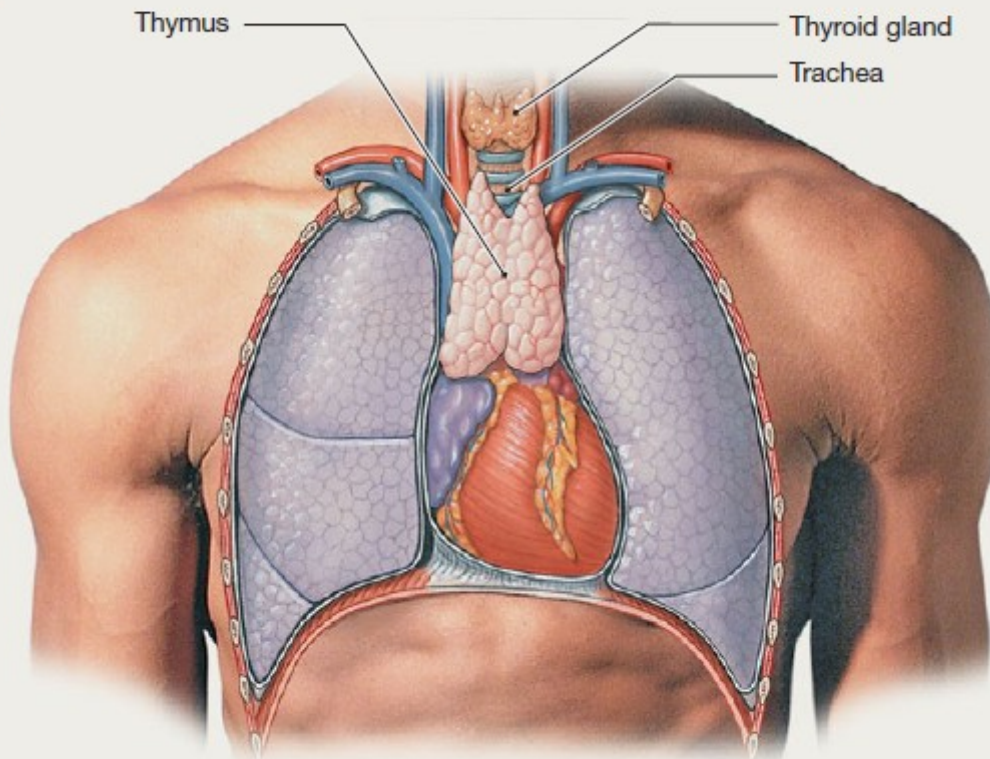


The Thymus Gland

The thymus gland is a two-lobed organ located in the thorax just above the heart.

The thymus gland reaches its greatest size during adolescence. Then it shrinks and is largely replaced by adipose tissue as a person ages.

During development in the thymus, those cells that would be self-reactive are eliminated. Those that do not react with “self” tissues multiply to form clones.



The thymus gland produces:

- T lymphocytes
- Peptides
thymosin
thymopoietin
thymulin



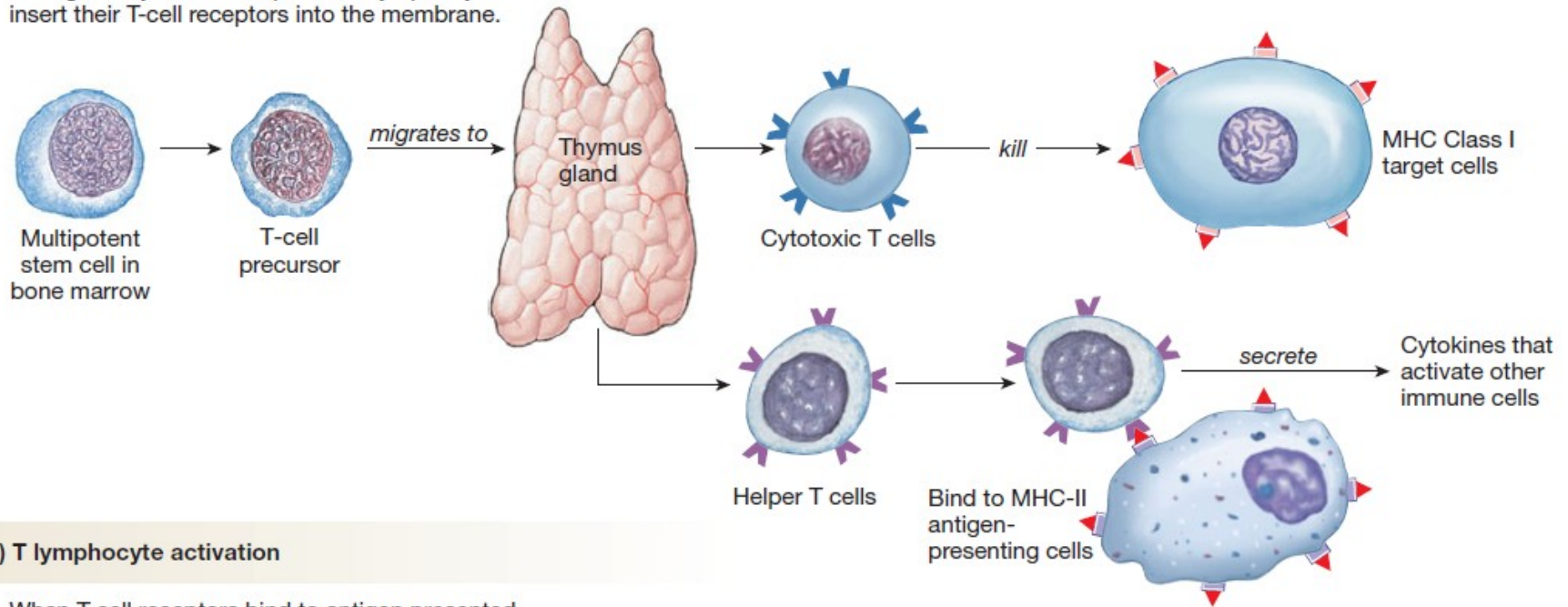
FIGURE QUESTION

New T lymphocyte production in the thymus is low in adults, but the number of T lymphocytes in the blood does not decrease. What conclusion(s) about T lymphocytes can you draw from this information?

T LYMPHOCYTES

(a) T lymphocyte development

During embryonic development, T lymphocytes insert their T-cell receptors into the membrane.



(b) T lymphocyte activation

When T-cell receptors bind to antigen presented on MHC receptors.

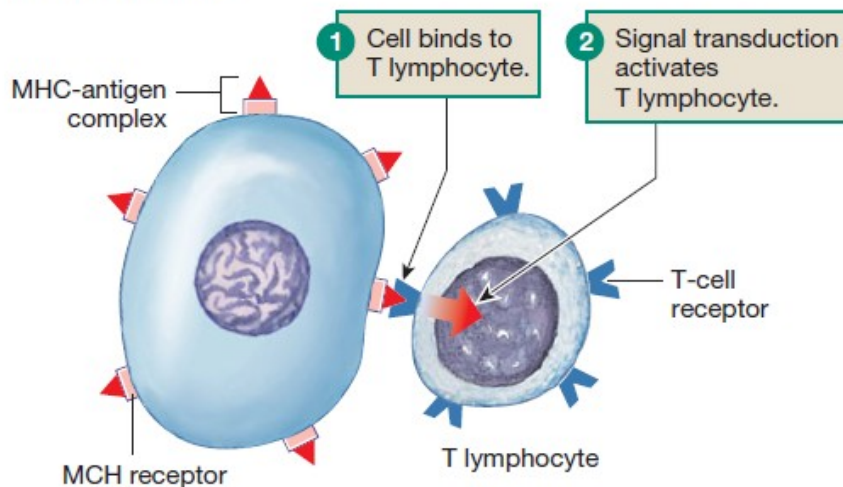


FIGURE QUESTIONS

What kind of T cell is shown if the MHC receptor is MHC-I? MHC-II?

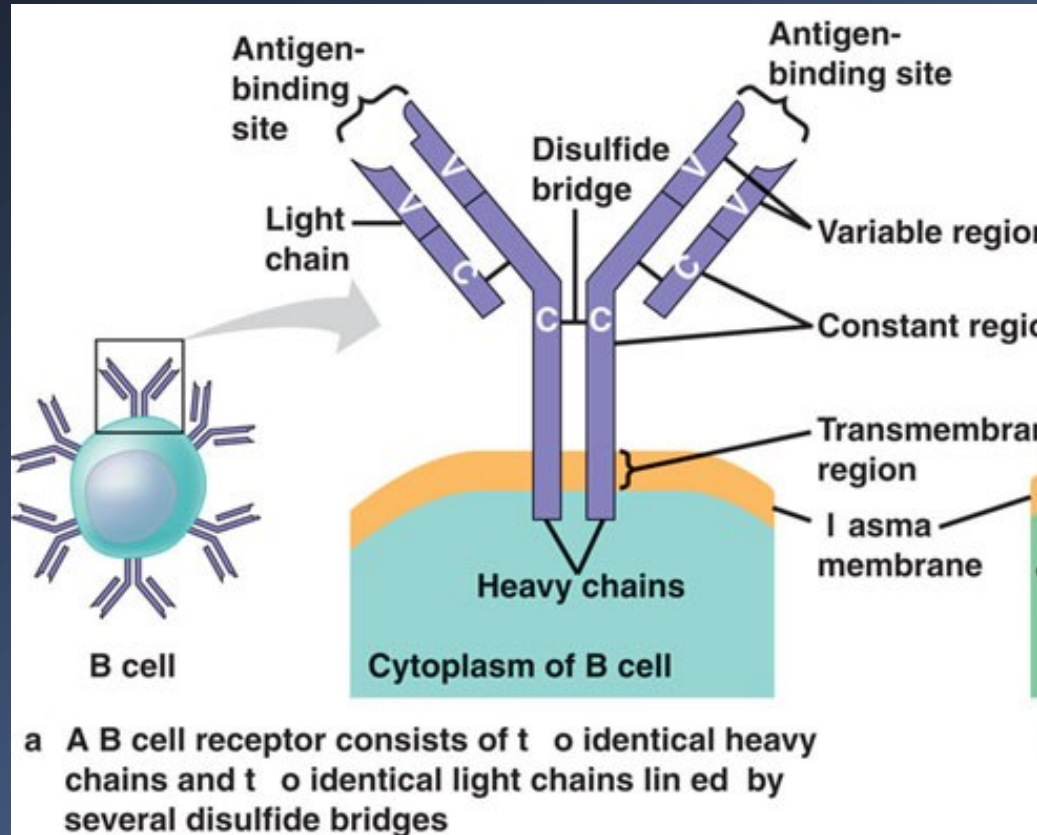
B-lymfocyty a T-lymfocyty

- oba typy buněk kolují v krvi a lymfě
- oba typy buněk mají v plasmalemě až 100 000 antigenních receptorů, které jsou pro jednu konkrétní buňku vždy stejné
- každý lymfocyt je tedy specifický pro jeden konkrétní antigen

Receptory B - lymfocytů

- receptor má tvar písmene „Y“ nebo „T“ a sestává ze dvou identických těžkých řetězců a dvou identických lehkých řetězců, spojených disulfidickými můstky
- na obou koncích „Y“ jsou jak u lehkých tak i u těžkých řetězců variabilní (V) oblasti
- v těchto variabilních oblastech má každá buňka jiné složení aminokyselin

Receptory B - lymfocytů



Každý receptor má tedy dvě identická, antigen-vázající místa

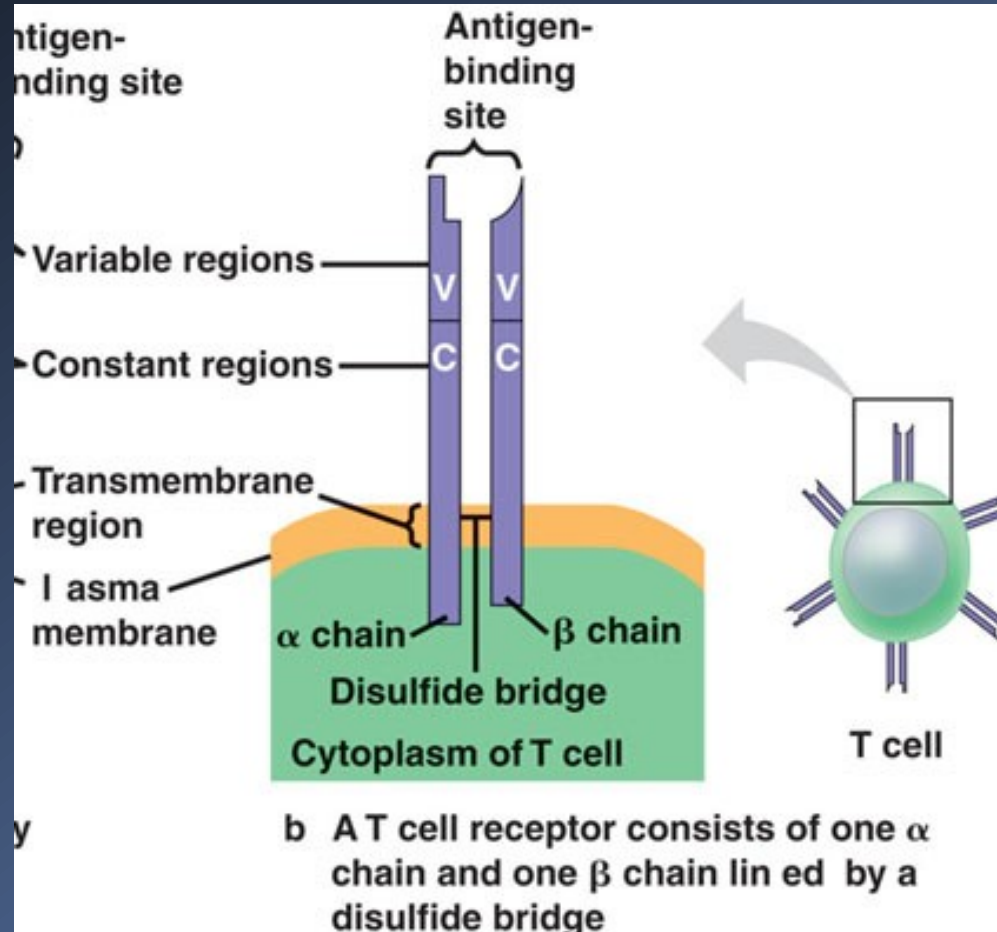
Receptory B - lymfocytů

- B – lymfocyty ale umí na rozdíl od T – lymfocytů i vylučovat volné proteiny, tzv. imunoglobuliny.
- Imunoglobuliny vypadají velmi podobně jako membránové receptory, pouze jim chybí oblast, kterou jsou zanořeny v membráně
- receptory B buněk jsou pro tuto podobnost někdy zvány jako membránové imunoglobuliny

Receptory T - lymfocytů

- tyto receptory se sestávají ze dvou odlišných řetězců (α řetězec a β řetězec), které jsou spolu spojeny disulfidickými můstky
- na vnějším konci molekuly mají oba řetězce variabilní oblasti

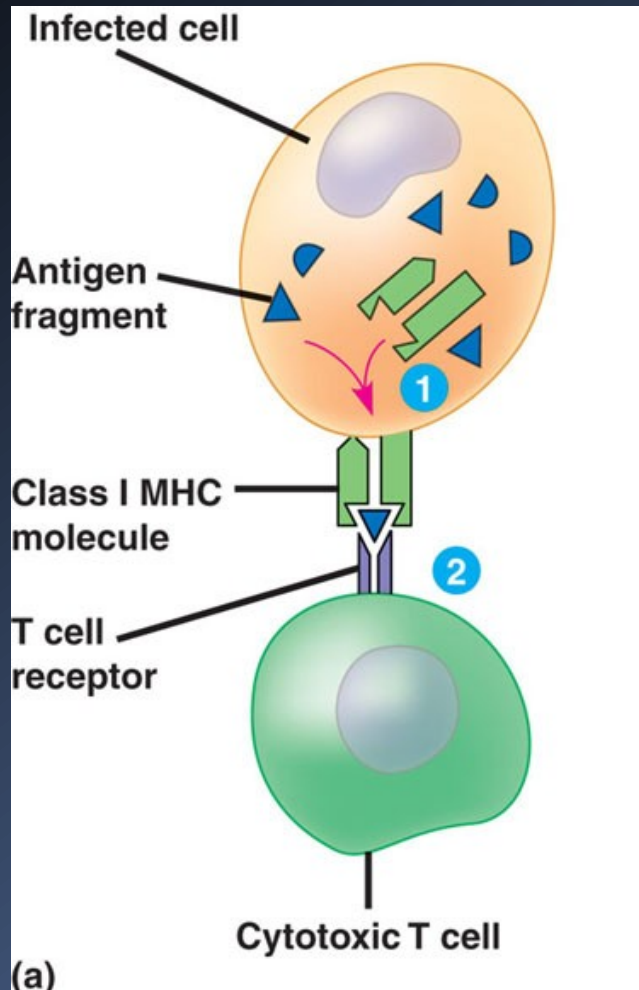
Receptory T - lymfocytů



Receptory T - lymfocytů

- zatímco receptory na B buňkách jsou schopny poznat neporušený antigen, receptory T buněk umí rozpoznat malý kousek antigenu, který ale musí být navázán na membránovou bílkovinu normální buňky, tato bílkovina je zvaná MHC komplex
- když se nově syntetizovaná MHC bílkovina dostává z cytoplasmy na povrch buňky, může se spojit s antigenem – pokud uvnitř buňky je. Celý komplex se potom dostane na povrch buňky a T buňka je schopna tento komplex rozeznat

Interakce T – lymfocytů s MHC komplexem



Antigenní presentace:

receptor na T-buňce pozná část z cizího organismu nebo cizí molekuly (antigenní fragment), který vystaví na svém povrchu napadená buňka

MHC I. – se nachází na skoro všech buňkách lidského těla, které mají jádro. Každá napadená nebo nádorová buňka tak je schopna představit antigen na svém povrchu díky MHC I. komplexu. T-buňky, které ji umí rozeznat se nazývají cytotoxické T-buňky

MHC I. a MHC II.

Major Histocompatibility Complex

- Lymfocyty tedy nereagují na self antigeny (= bílkoviny, cukry a lipidy na povrchu vlastních buněk), T lymfocyty se ale přesto umí navázat na jeden membránový glykoprotein, kódovaný geny hlavního histokompatibilního komplexu (Major Hiscompatibility Komplex)
- u člověka jsou rovněž MHC glykoproteiny uváděny pod názvem HLA (Human Leukocyte Antigens)
- existují dvě třídy MHC glykoproteinů: MHC I. a MHCII.

MHC I. a MHC II.

Major Histocompatibility Complex

- Glykoproteiny MHC I. jsou přítomny na povrchu skoro všech tělních buněk, obsahujících jádro
- glykoproteiny třídy MHC II. jsou mnohem vzácnější; nachází se na povrchu pouze některých typů buněk. Jsou to:
 - makrofágy
 - B lymfocyty
 - aktivované T lymfocyty
 - buňky tvořící vnitřní vrstvy thymu

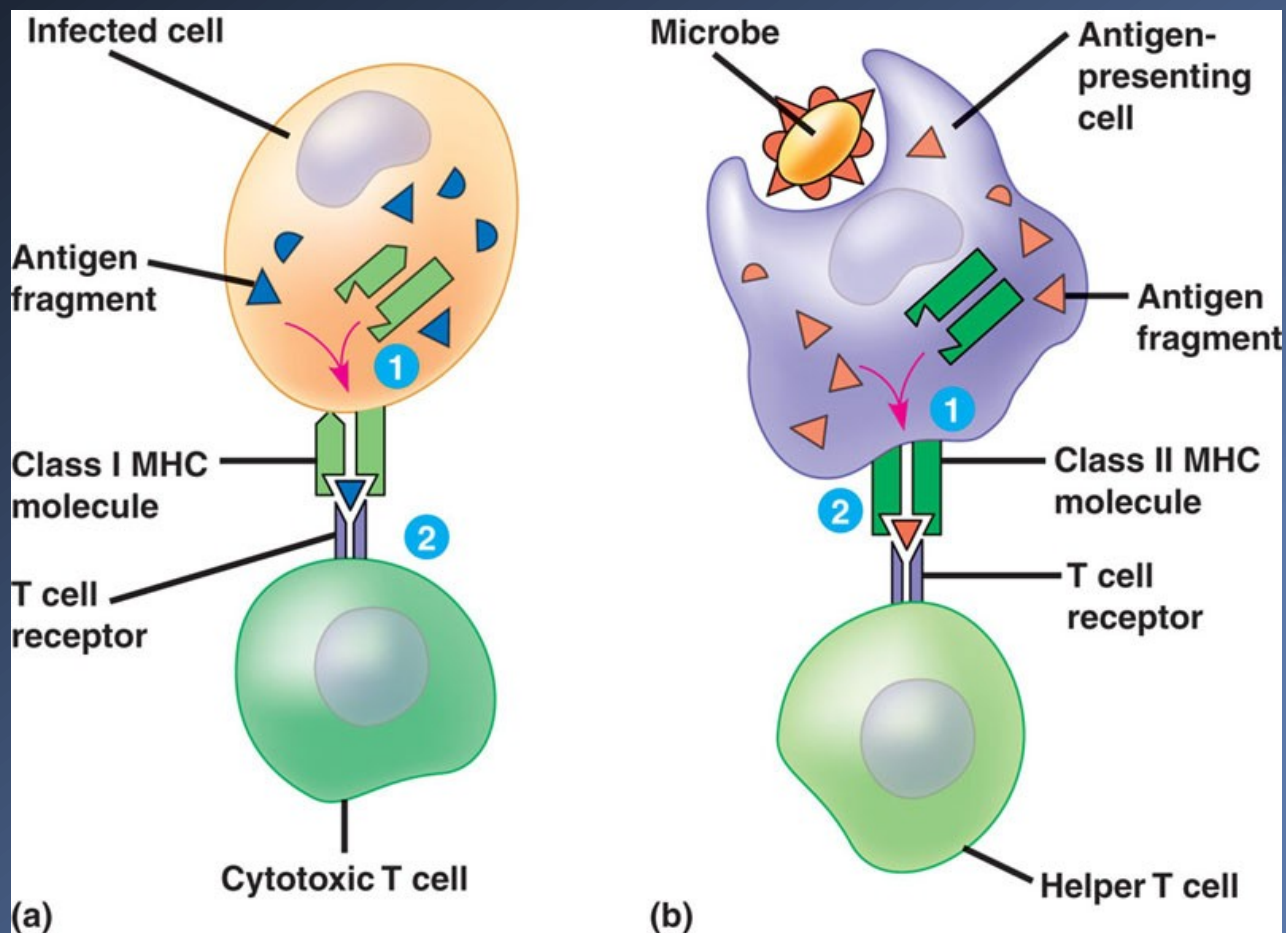
MHC I. a MHC II.

Major Histocompatibility Complex

- Gen pro MHC I. a gen pro MHC II. jsou velmi polymorfní. Tyto geny jsou zastoupeny v lidské populaci ve stovkách alel.
- Neznáme žádný jiný gen, u kterého by bylo známo tolik alel
- je tedy téměř jisté, že každý člověk je jak pro gen MHC I. tak i pro gen MHC II. heterozygotní
- navíc je extrémně nepravděpodobné, že by rodiče dítěte nesli stejné alely pro tyto geny

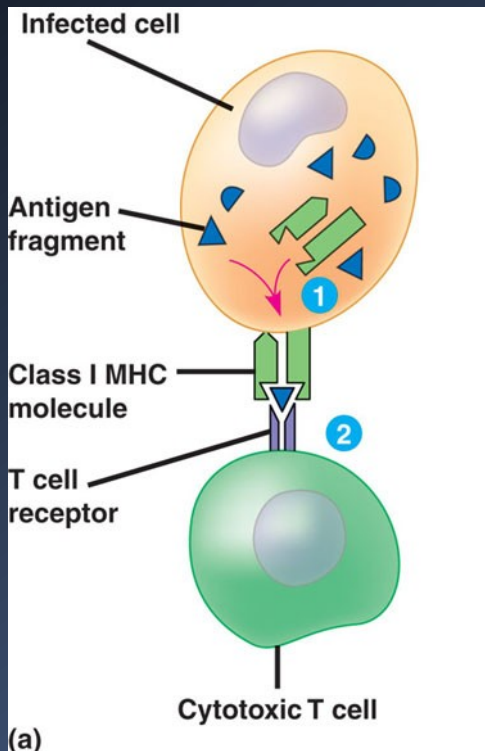
MHC I. a MHC II. funkce

- Proces na obrázku je znám jako **antigenní prezentace**



MHC I. a MHC II. funkce

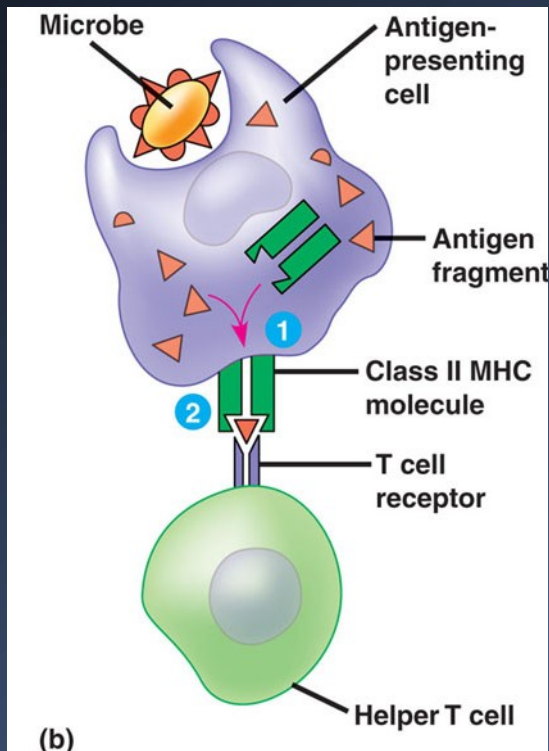
- Proces na obrázku je znám jako **antigenní presentace**



Virtuálně každá buňka našeho těla, pokud je infikovaná nebo se promění v nádorovou, je tak schopna představit antigen T – buňkám, a tak volat o pomoc. MHC I je rozeznána podskupinou T buněk zvaných Cytotoxické T buňky

MHC I. a MHC II. funkce

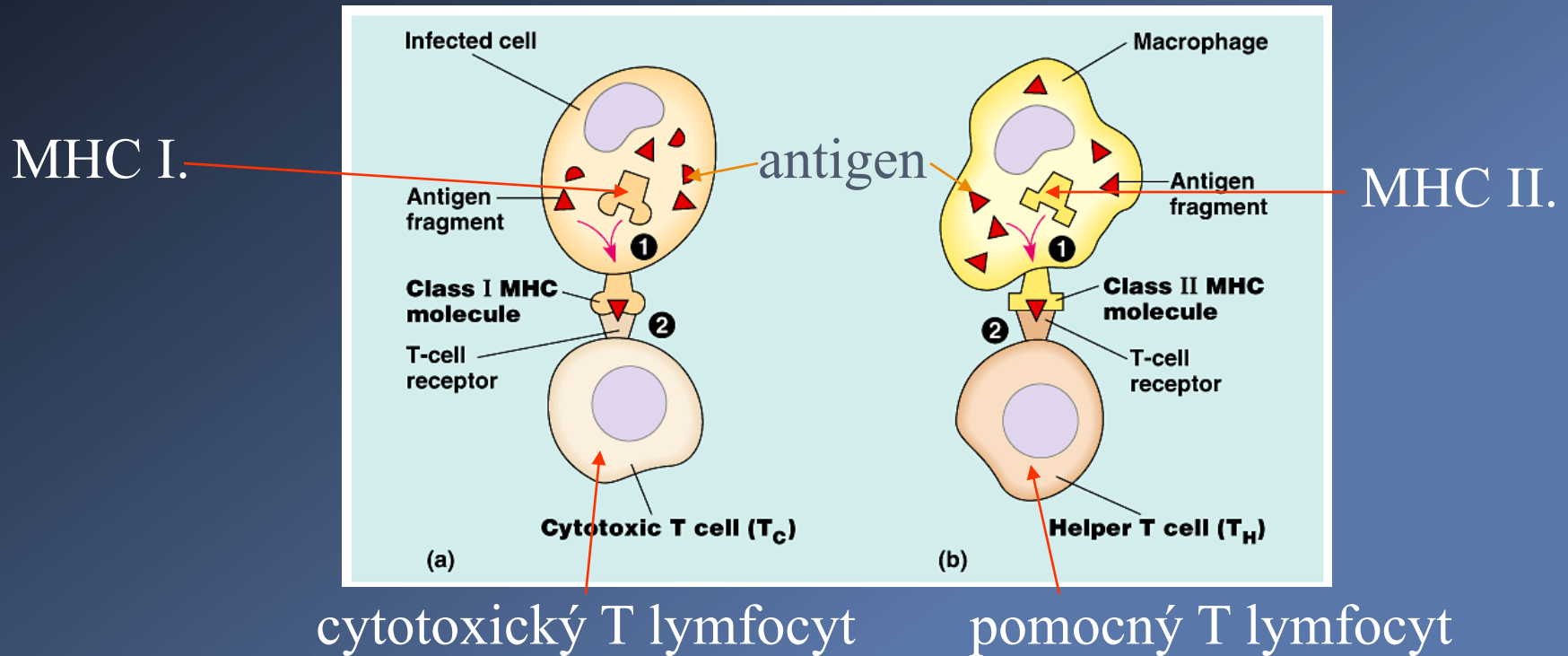
- Proces na obrázku je znám jako **antigenní presentace**



MHC II proteiny umí do sebe začlenit antigeny, které se do buňky dostaly fagocytózou nebo endocytózou. Dendritické buňky, makrofágy a B buňky jsou zvány antigen-presenting cells, protože umí představit antigen podskupině T buněk zvaných Pomocné T buňky.

Antigenní prezentace

- MHC glykoprotein je molekula schopná se uvnitř buňky navázat k antigenu (části bakterie či viru) a po zaujetí místa na povrchu buňky tento antigen „představit“ (presentovat) příslušnému T lymfocytu

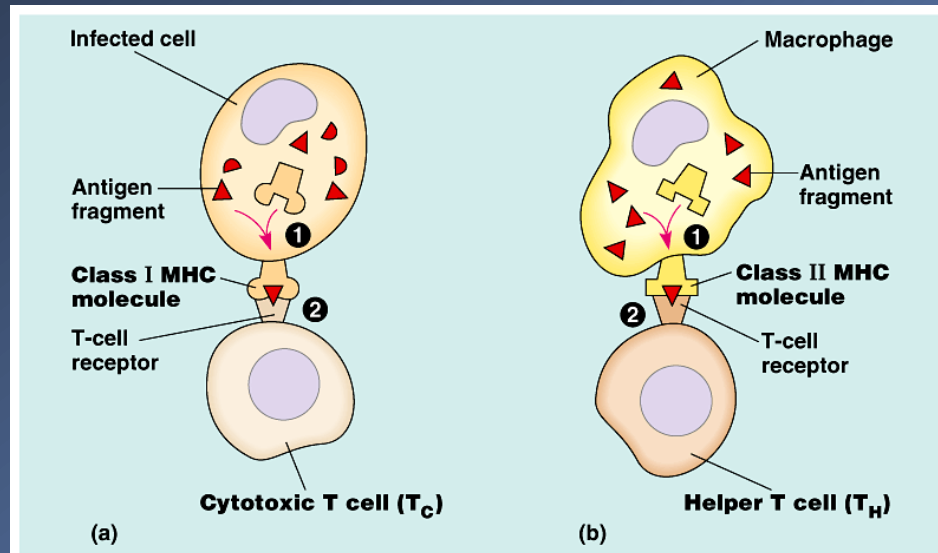


Antigenní prezentace

existují dva hlavní typy T lymfocytů:

cytotoxické T buňky (T_C) a pomocné T buňky (T_H)

- Cytotoxické T buňky reagují na glykoprotein MHC I.
- Pomocné T buňky reagují na glykoprotein MHC II.
- Zda T lymfocyty budou schopny odpovědět na patogen, závisí na schopnosti MHC glykoproteinu prezentovat antigen.



Cytotoxické T buňky a pomocné T buňky

- Glykoproteiny MHC I. jsou téměř ve všech buňkách těla a prezentují jako antigeny fragmenty proteinů bakterií či virů cytotoxickým T buňkám
- glykoproteiny třídy MHC II. se nachází pouze v několika buněčných typech, především se jedná o
 - makrofágy
 - dendritické buňky
 - B buňky. Buňky těchto tří skupin se souhrnně označují jako **APC buňky** (Antigen Presenting Cells)
- APC buňky fagocytují bakterii či virus, zničí je a kusy jejich proteinů prezentují pomocným T buňkám

Cytotoxické T buňky a pomocné T buňky

- MHC glykoproteiny mají rovněž rozhodující vliv na zrání T buněk v thymu
- vyvíjející se T buňky reagují v brzlíku s okolními buňkami, které na sobě nesou jak MHC I., tak i MHC II.
- Maturity dosáhnou pouze ty T buňky, které jsou schopny vazby na MHC glykoproteiny
- T buňky projevující afinitu k MHC I. se stanou cytotoxickými T buňkami, T buňky projevující afinitu k MHC II. se stanou pomocnými T buňkami

Pomocné T lymfocyty: odpověď na skoro všechny typy antigenů

- Pomocné T buňky se začnou bouřlivě dělit po presentaci antigenu
 - antigen jim prezentují většinou dendritické buňky, ale obecně jakákoli z APC buněk
- vznikne klon pomocných T buněk, který se rozdělí na
 - paměťové pomocné T buňky
 - aktivované pomocné T buňky
 - tyto vylučují cytokiny, které pomáhají v proliferaci B buňkám a cytotoxickým T buňkám

Tolerance pro „self“

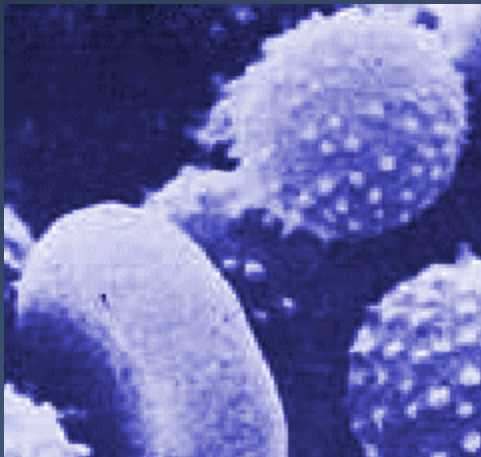
rozlišení vlastních buněk od cizích

- Po dobu svého zrání v kostní dřeni či thymu, antigenní receptory lymfocytů jsou testovány pro potenciální reaktivitu na buňky vlastního těla. Lymfocyty, které reagují na buňky vlastního těla, jsou buď učiněny nefunkčními, nebo je u nich navozena apoptóza
- tato schopnost odlišit vlastní buňky od cizích (self od non-self) se ještě rozvíjí, když lymfocyty migrují do lymfatických orgánů
- dospělý organismus tak nemá lymfocyty, které by reagovaly na komponenty vlastního těla

Tolerance pro „self“

rozlišení vlastních buněk od cizích

- Chyby v tomto procesu vedou k autoimunitním chorobám, jako je např. roztroušená skleróza, arthritida, diabetes I. typu atd.



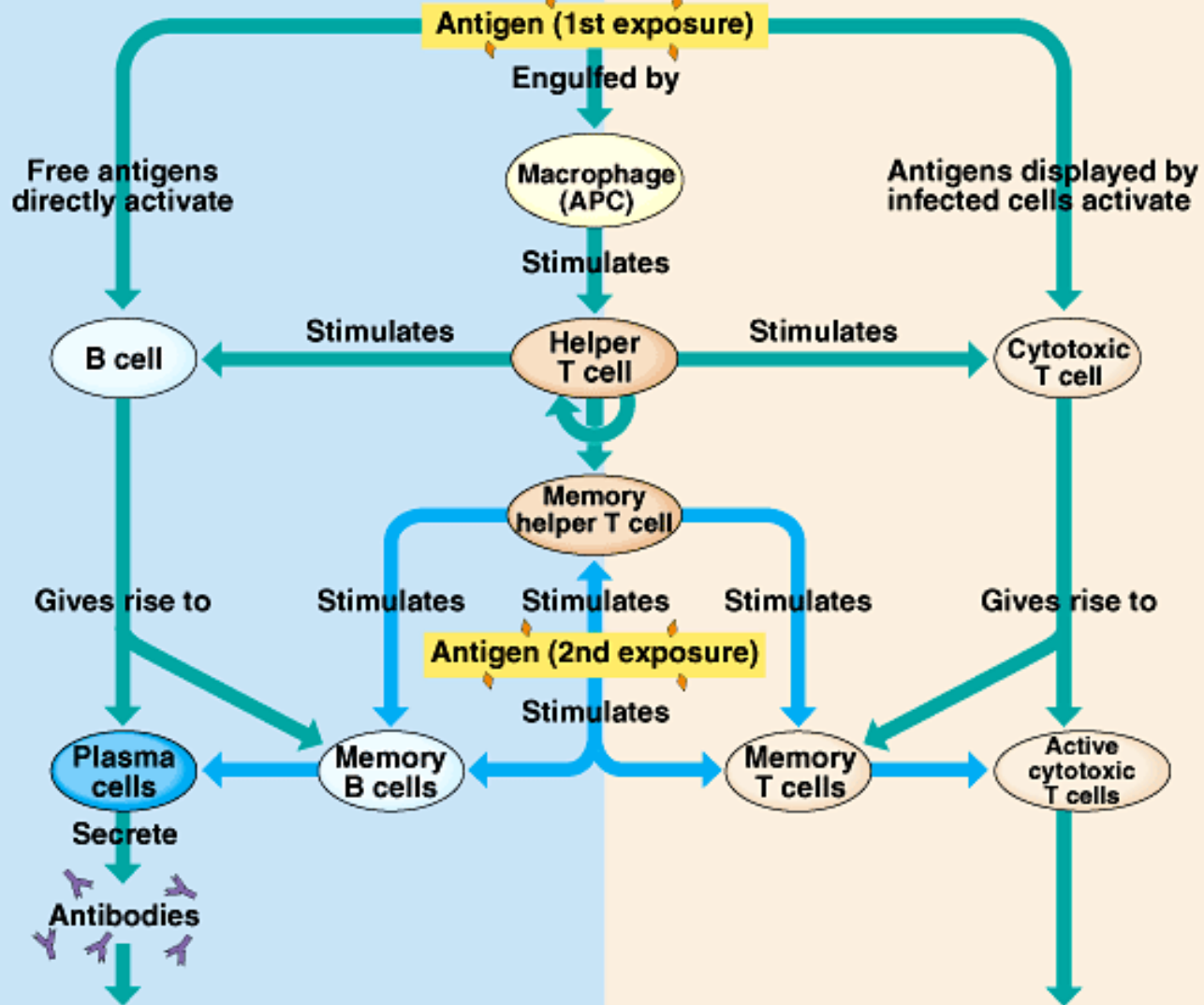
Imunitní odpověď

- Existují dva typy imunity:
 - Humorální imunita
 - Buněčná imunita (cell-mediated immunity)

Imunitní odpověď - přehled

Humoral (antibody-mediated) immune response

Cell-mediated immune response



Defend against extracellular pathogens by binding to antigens and making the pathogens easier targets for phagocytes and complement.

Defend against intracellular pathogens and cancer by binding to and lysing the infected cells or cancer cells.

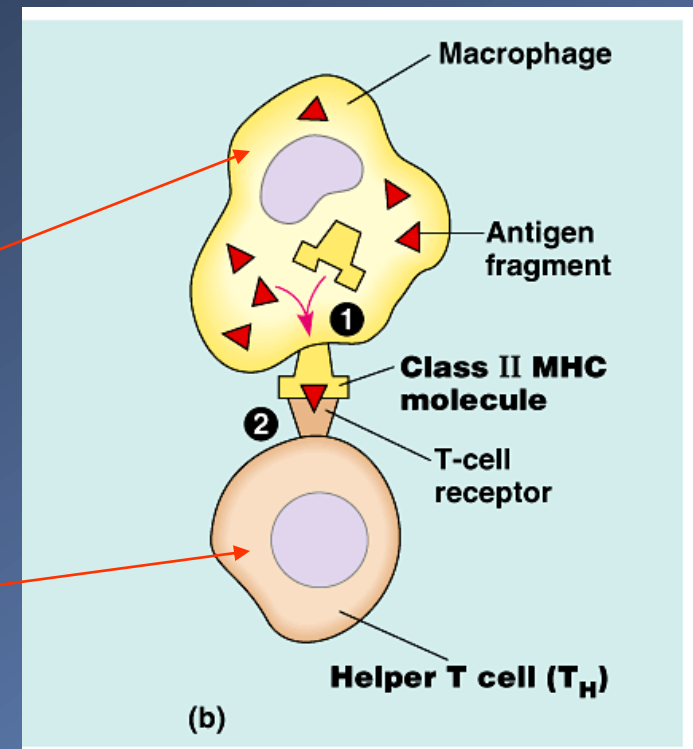
Humorální imunita

- = aktivace B lymfocytů, které začnou produkovat do krve a lymfy ve velkém množství specifické protilátky (tyto tělní tekutiny byly kdysi zvány „humor“)
- protilátky = immunoglobuliny. Je jich 5 skupin:
- IgM, IgG, IgA, IgD, IgE
- protilátky cirkulují v tělních tekutinách bojují především proti bakteriím, virům a toxinům přítomným v krvi a lymfě

Pomocné T buňky

mají klíčovou roli v humorální imunitě i buněčné imunitě

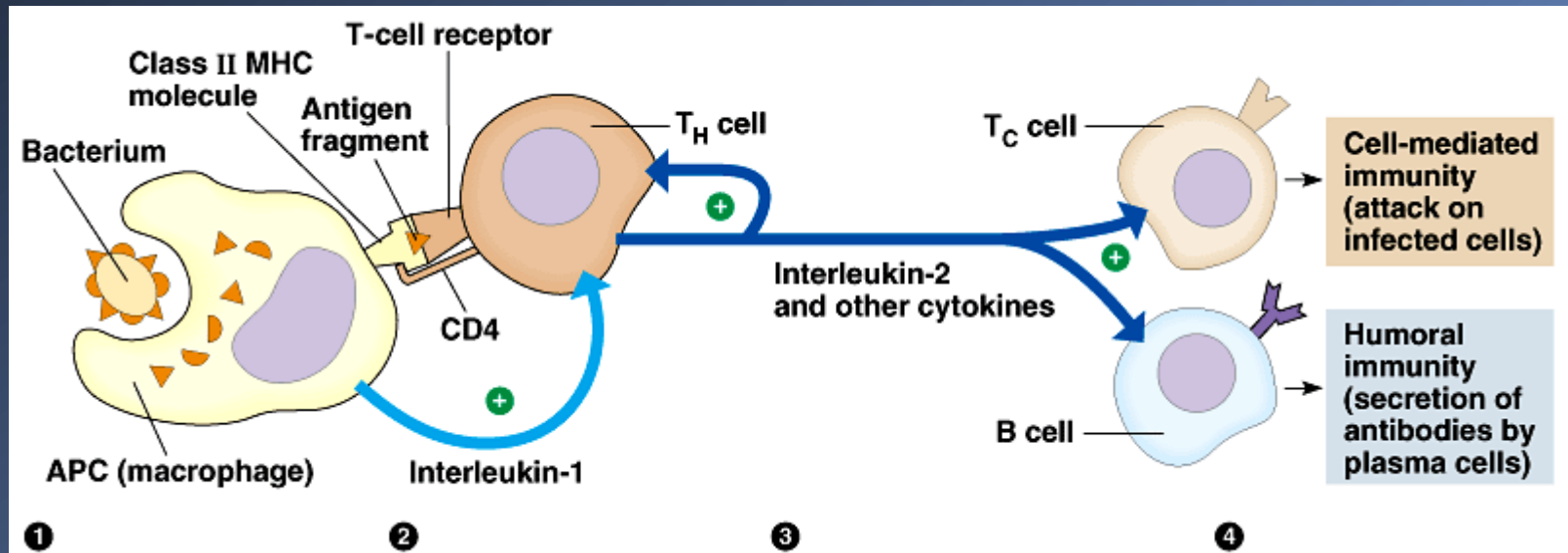
- Třída MHC II. se nachází pouze na některých buňkách, především těch, co jsou schopny fagocytózy (B lymfocyty a makrofágy)
- tyto buňky (APC buňky) jsou schopny „říct“ imunitnímu systému za pomoci Pomocných T buněk, že v těle je nákaza



Pomocné T buňky

(T_H buňky)

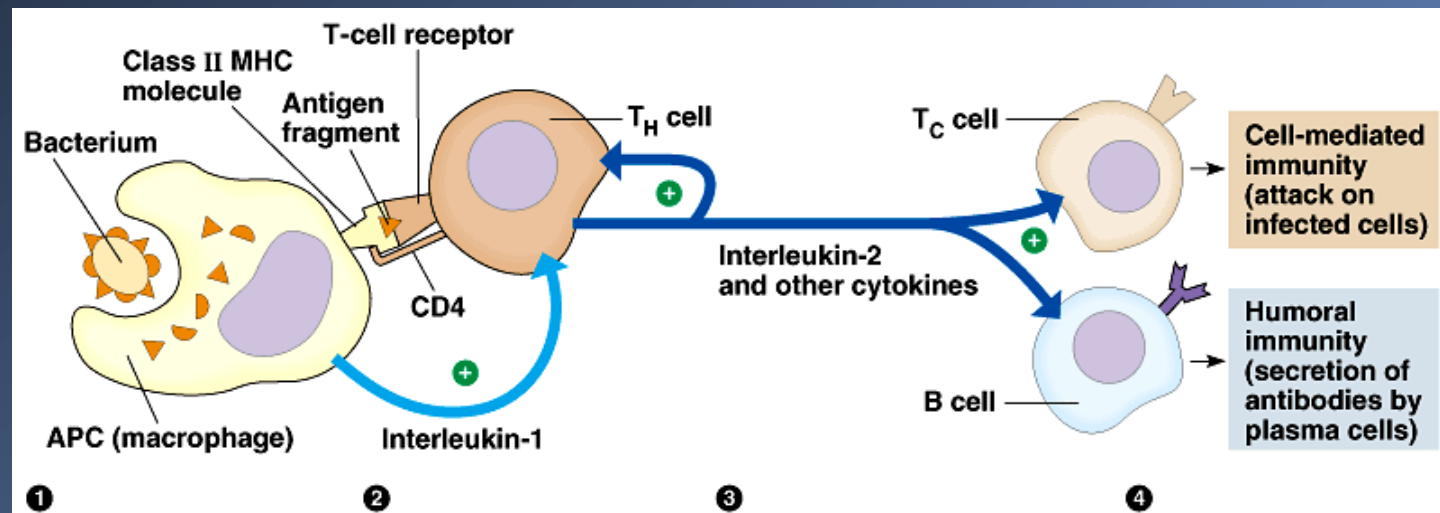
- Interakce mezi T_H buňkami a APC buňkami je posílena proteinem CD4, který se nachází na povrchu T_H buněk
- CD4 se váže na MHC II.



Pomocné T buňky

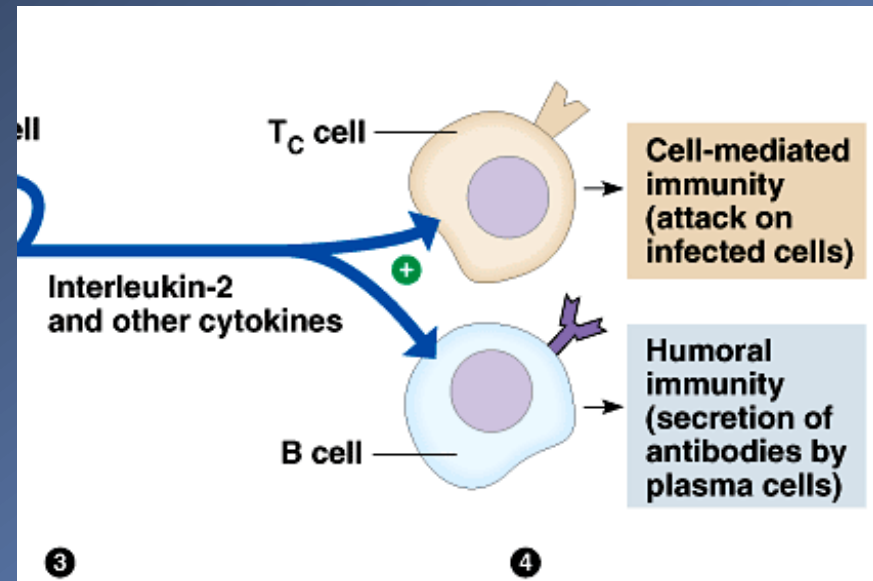
(T_H buňky)

- Tato aktivovaná T_H buňka se začne dělit a dá vznik dvěma buněčným typům:
 - aktivované T_H buňky
 - paměťové T_H buňky
- aktivované T_H buňky produkují tzv. **cytokiny**, které stimulují ostatní lymfocyty.



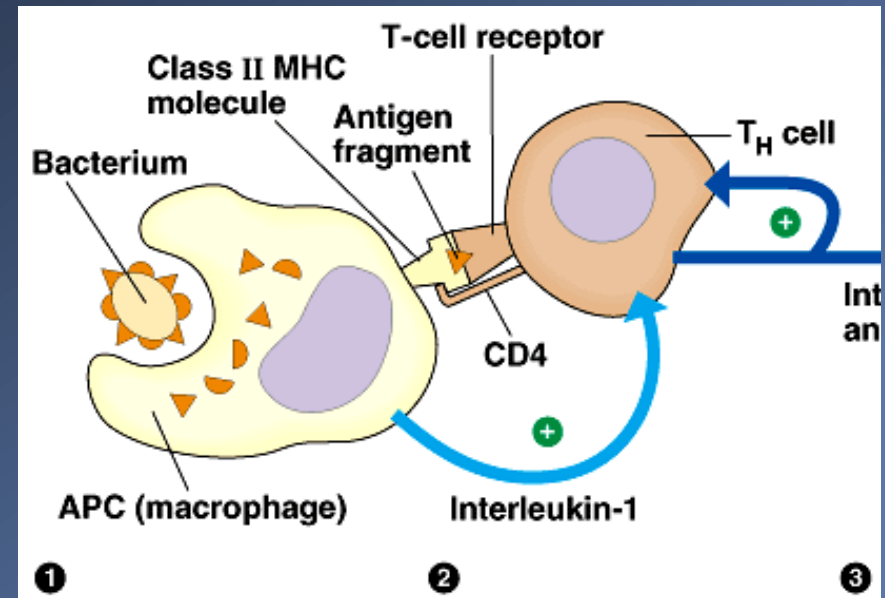
Pomocné T buňky (T_H buňky)

- Jedním z cytokinů je **interleukin-2**, IL-2, který pomáhá B buňkám, které se již střetly s antigenem se proměnit v plasmatické buňky, vylučující protilátky.
- IL-2 také pomáhá cytotoxickým T buňkám se proměnit v aktivní „killers“.



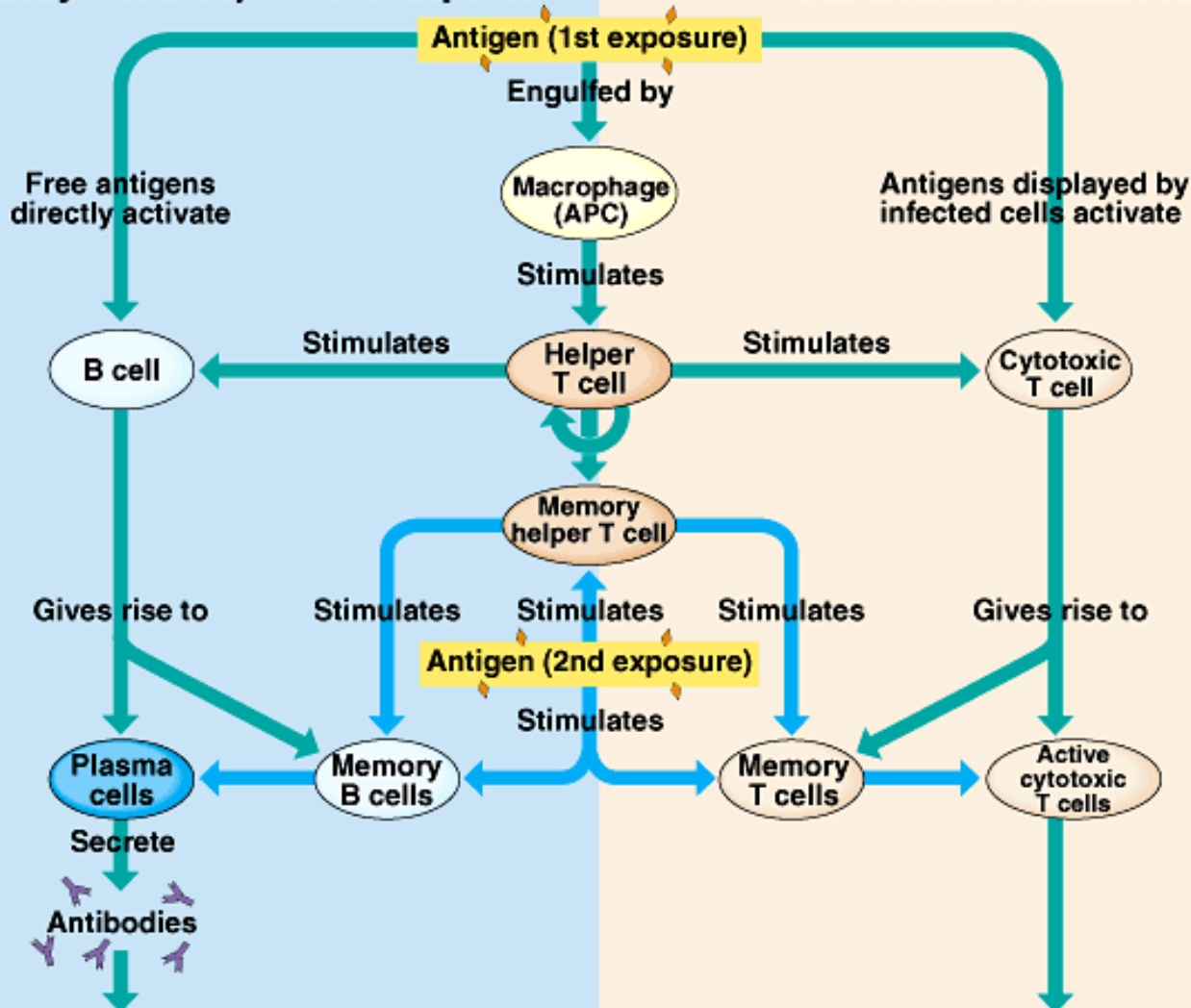
Pomocné T buňky (T_H buňky)

- Samotné T_H buňky jsou ovšem také regulovány cytokiny. Makrofág, představující antigen, vylučuje interleukin-1, který stimuluje T_H buňku.
- Interleukin-2, který produkuje T_H buňka, povzbuzuje i ji samu na principu pozitivní zpětné vazby



Humoral (antibody-mediated) immune response

Cell-mediated immune response

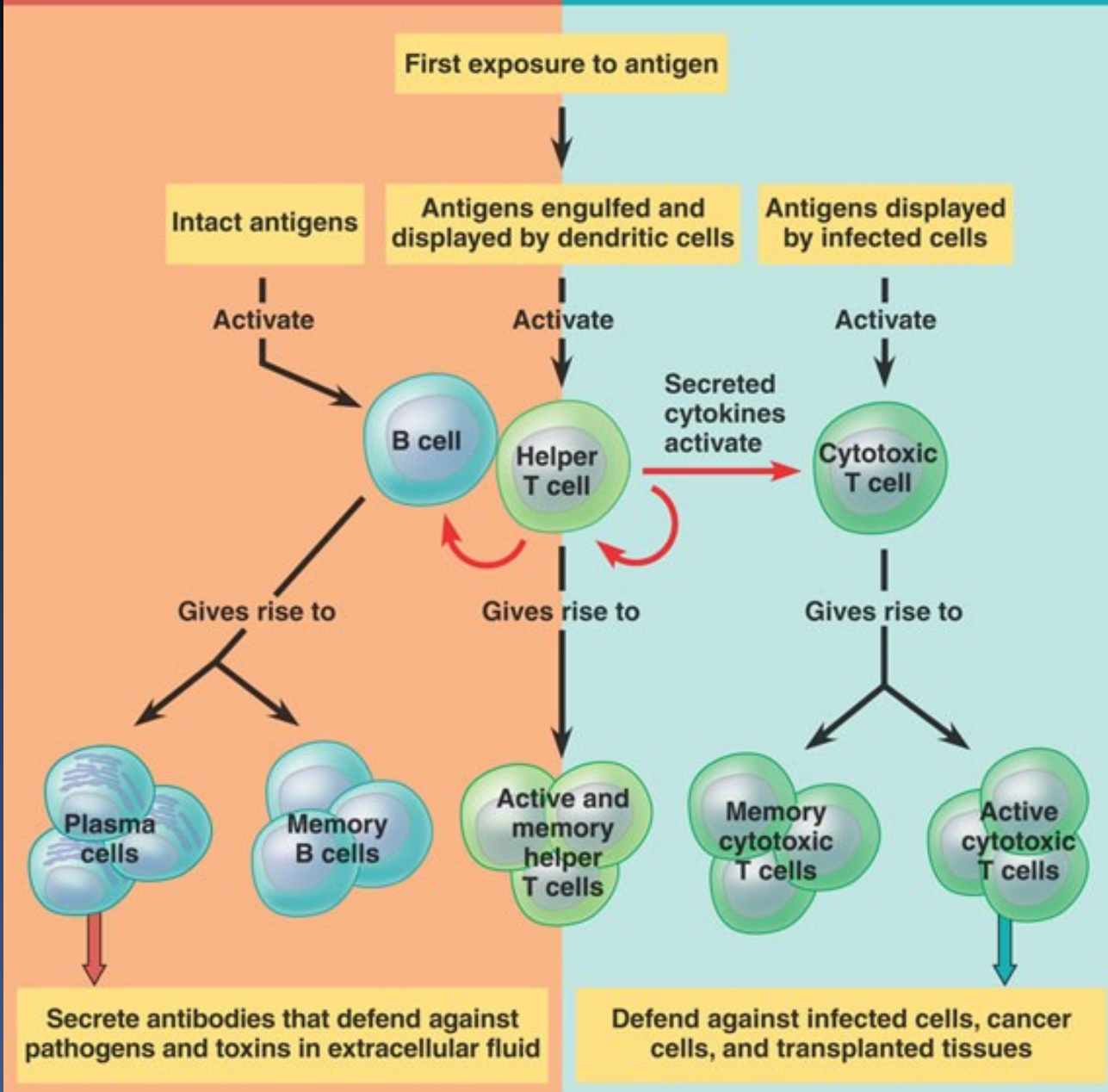


Defend against extracellular pathogens by binding to antigens and making the pathogens easier targets for phagocytes and complement.

Defend against intracellular pathogens and cancer by binding to and lysing the infected cells or cancer cells.

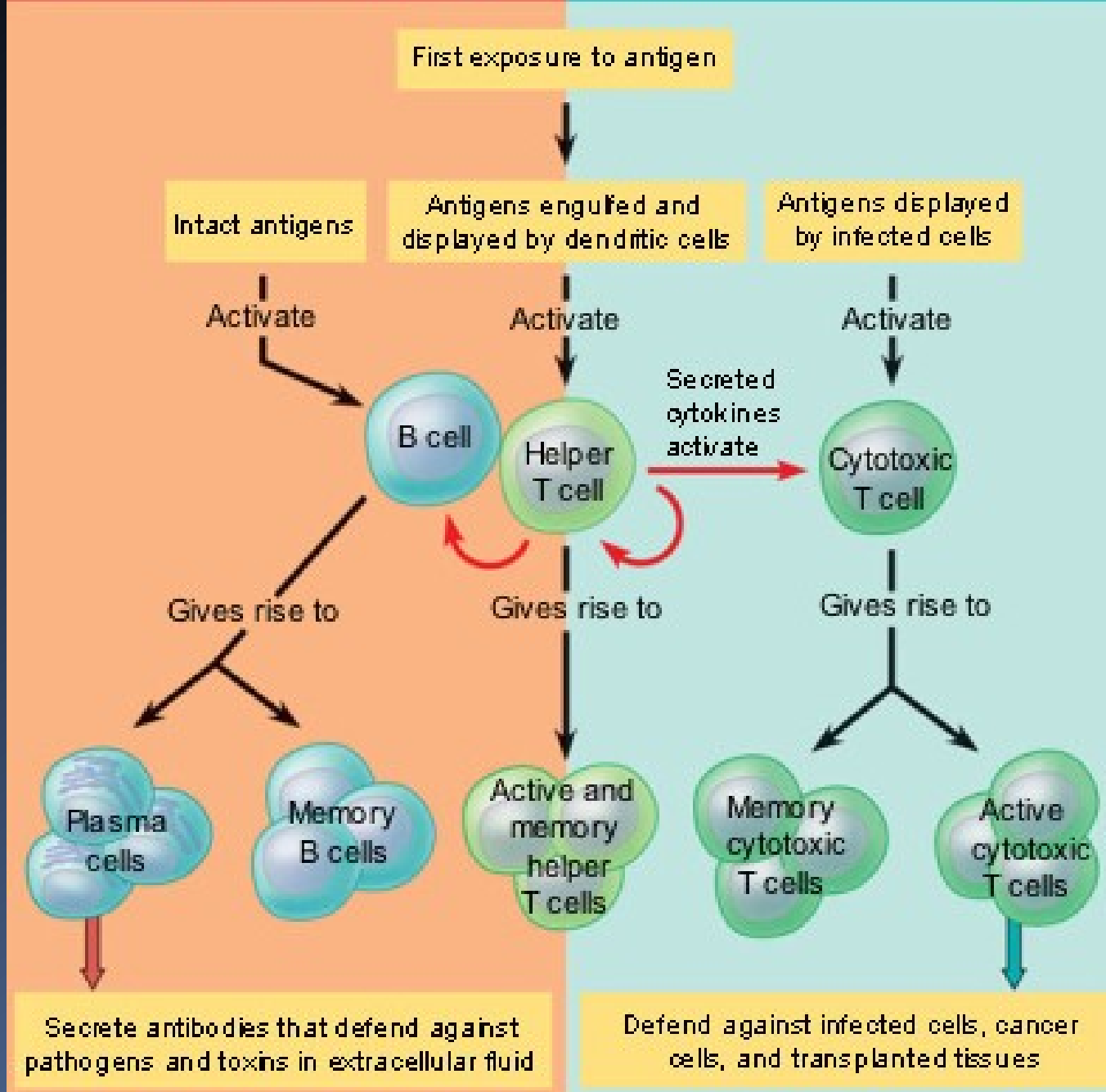
Humoral immune response

Cell-mediated immune response



Humoral immune response

Cell-mediated immune response



Cytotoxické T buňky

(T_C buňky)

- aby se tyto buňky aktivovaly, potřebují dvojí impuls
 - představení antigenu
 - podporu od T pomocných buněk

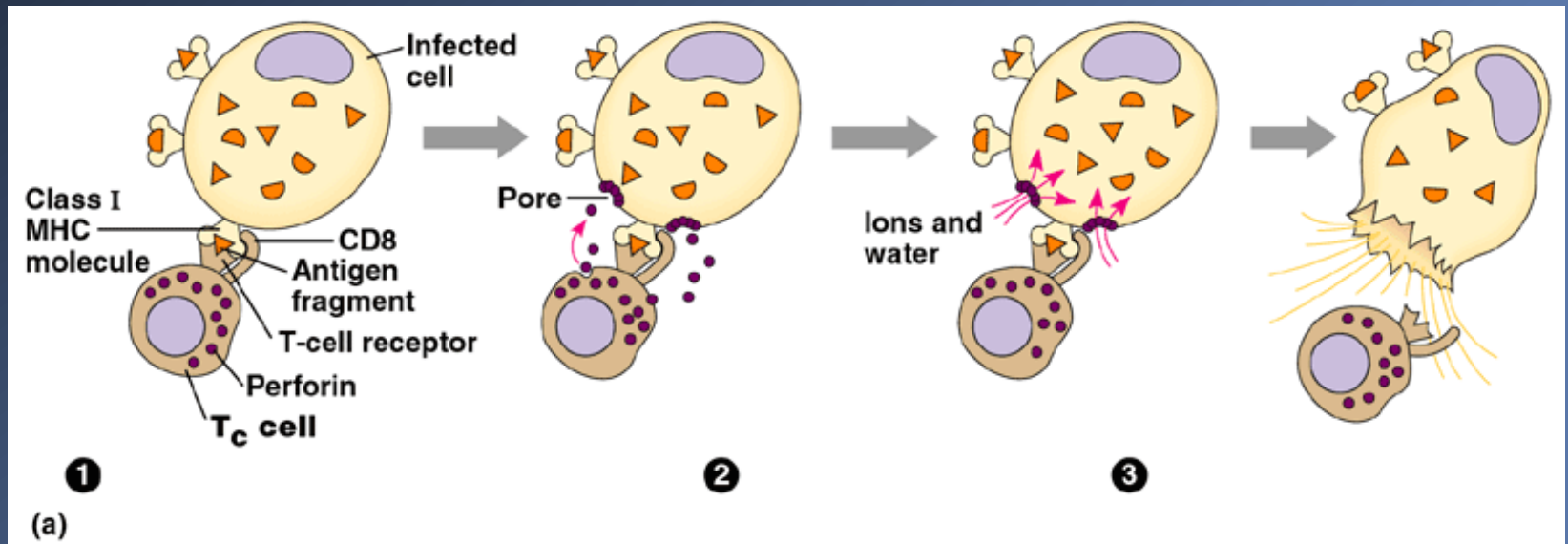
Cytotoxické T buňky

(T_C buňky)

- Antigenem aktivované cytotoxické T buňky zabíjejí rakovinné buňky, nebo buňky napadené viry, bakteriemi či dalšími patogeny
- všechny jaderné buňky našeho těla produkují MHC I. glykoproteiny
- jak se nově syntetizovaná molekula MHC I. dostává na své místo na povrchu buňky, cestou se může setkat k právě se replikujícímu viru a část z některého jeho proteinu na sebe navázat a vynést na povrch

Cytotoxické T buňky

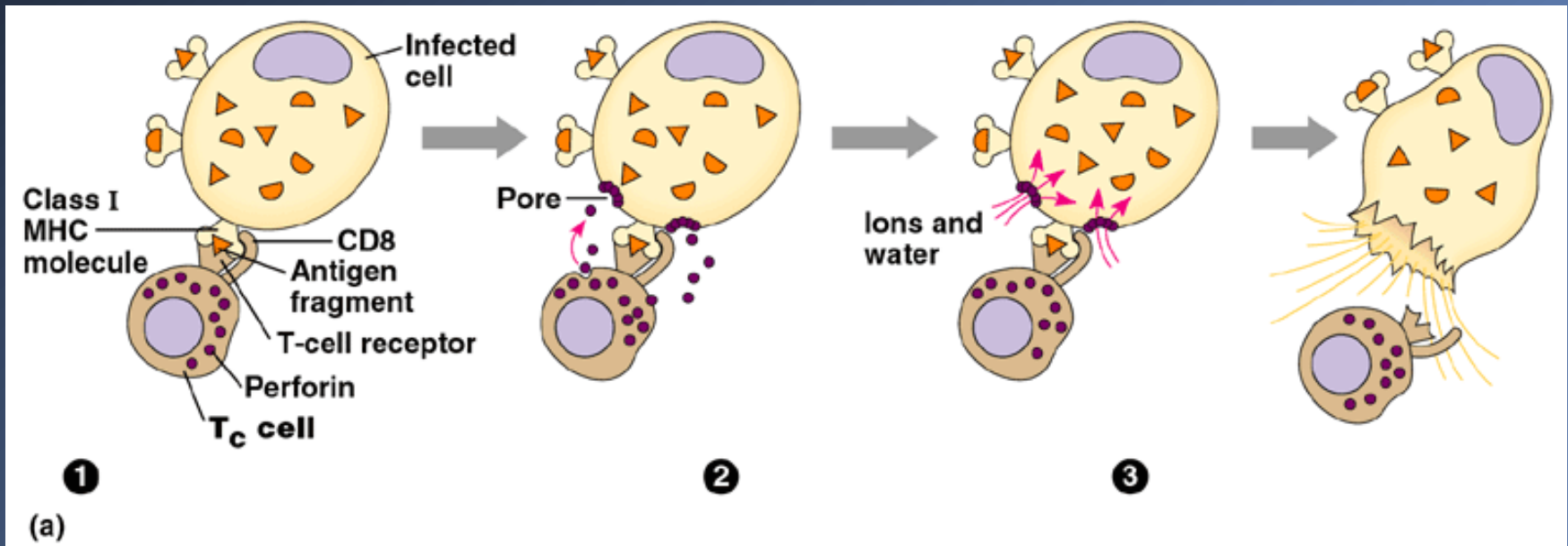
- Tímto způsobem jsou buňky schopny představit cytotoxickým T buňkám cizí proteiny, vzniklé buď infekcí nebo abnormálním růstem
- interakce mezi napadenou buňkou a cytotoxickou T buňkou je posílena proteinem CD 8, přítomným na povrchu cytotoxických T buněk



Cytotoxické T buňky

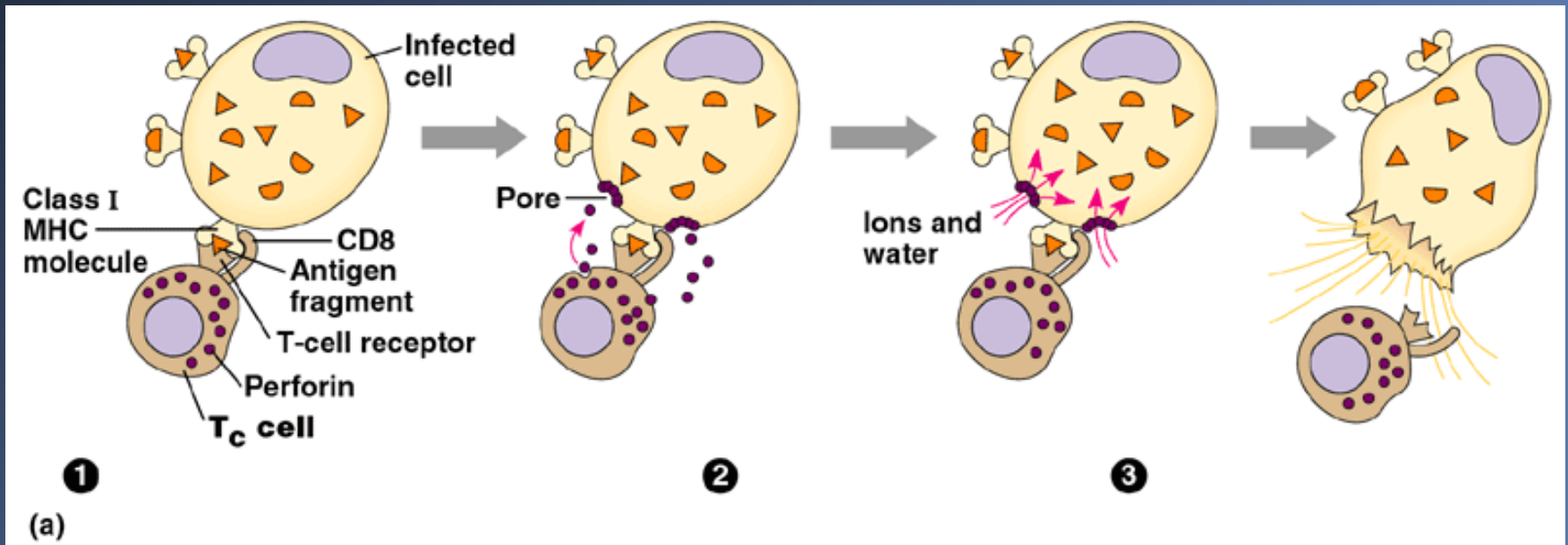
(T_C buňky)

- CD 8 se naváže na MHC I
- cytotoxická buňka po tomto navázání a po stimulaci IL-2 z T_H buněk se přemění v aktivního zabíječe (killer).



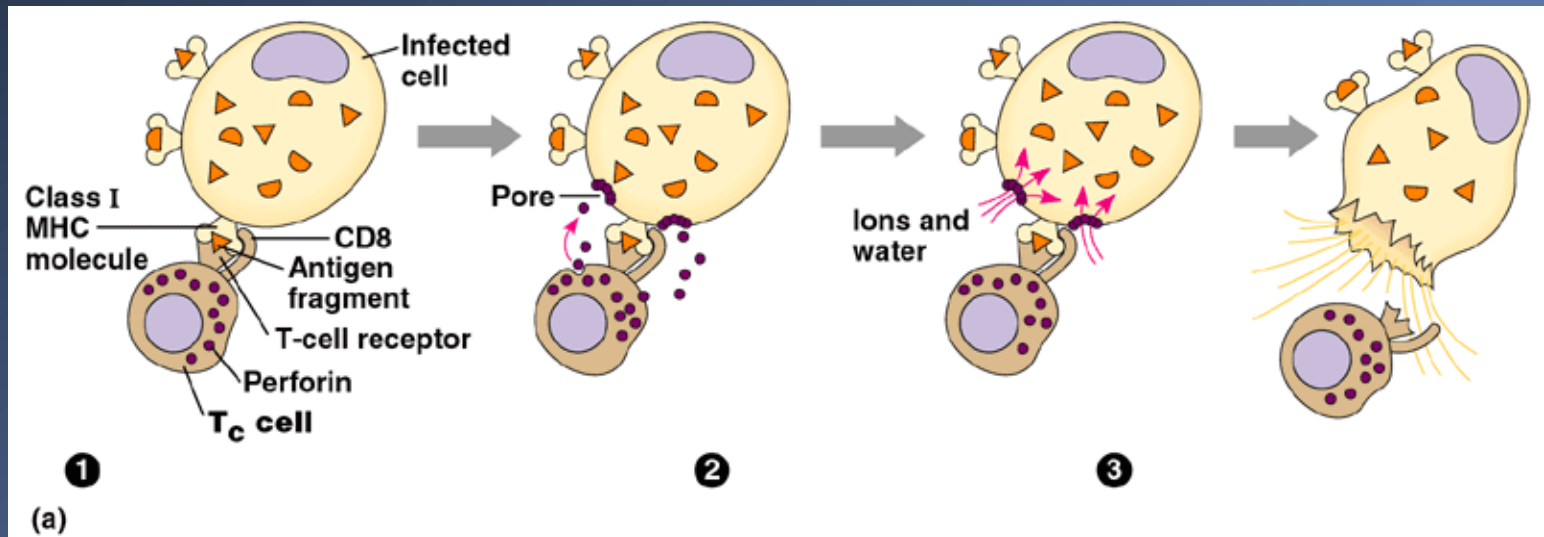
Cytotoxické T buňky

- Cytotoxická buňka začne vylučovat protein perforin, který vytvoří v napadené buňce otvory
- díky osmóze začne do napadené buňky proudit voda a ionty a buňka praskne (=plazmoptýza)

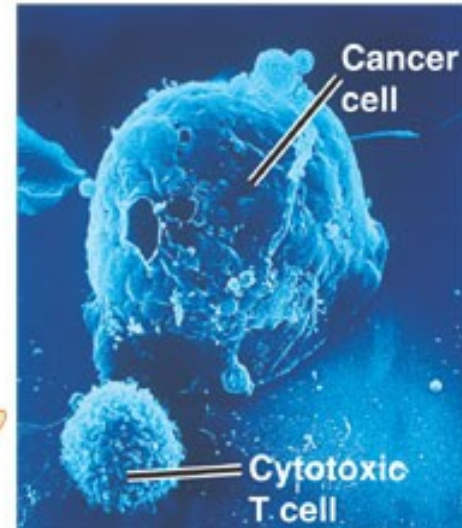
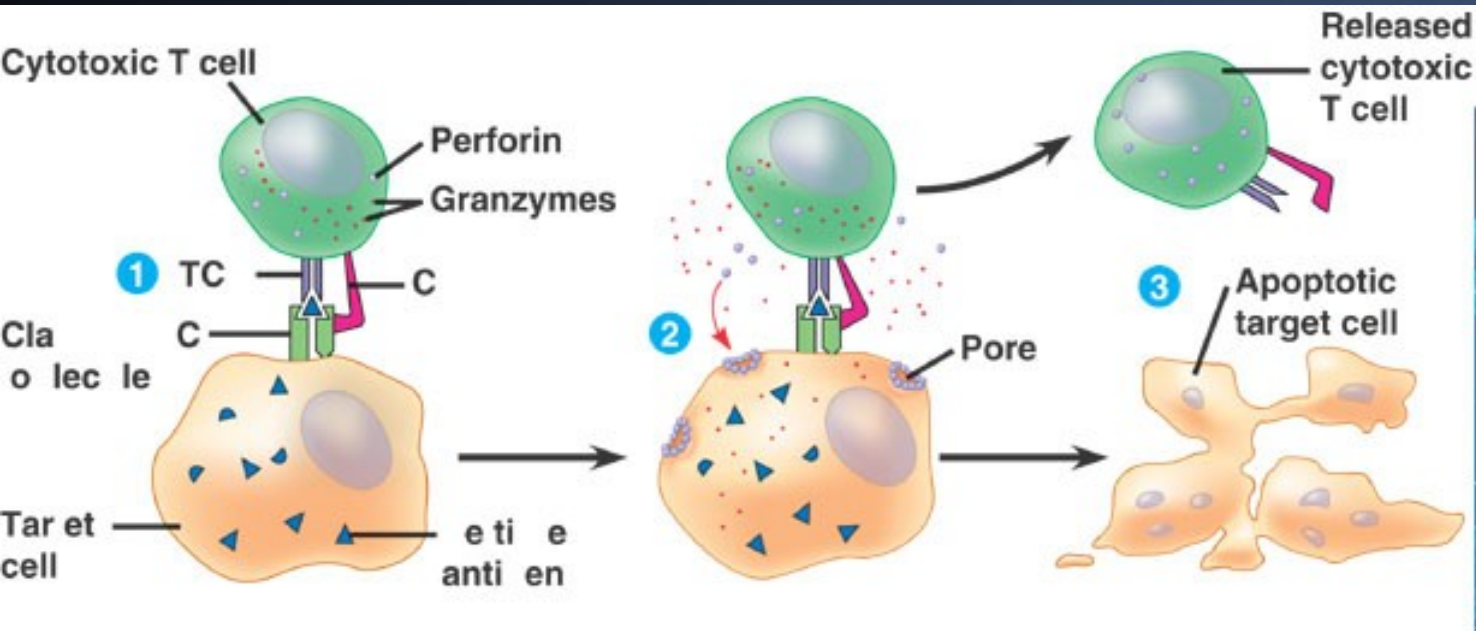


Cytotoxické T buňky

- Tímto způsobem T_C buňky bojují rovněž proti nádorovým buňkám
- některé nádorové buňky však umí účinně redukovat syntézu MHC I glykoproteinu, a tak unikají pozornosti T_C buněk
- tělo však má protiobranu: NK buňky, patřící k nespecifické obraně, umí tyto nádorové buňky najít a zničit



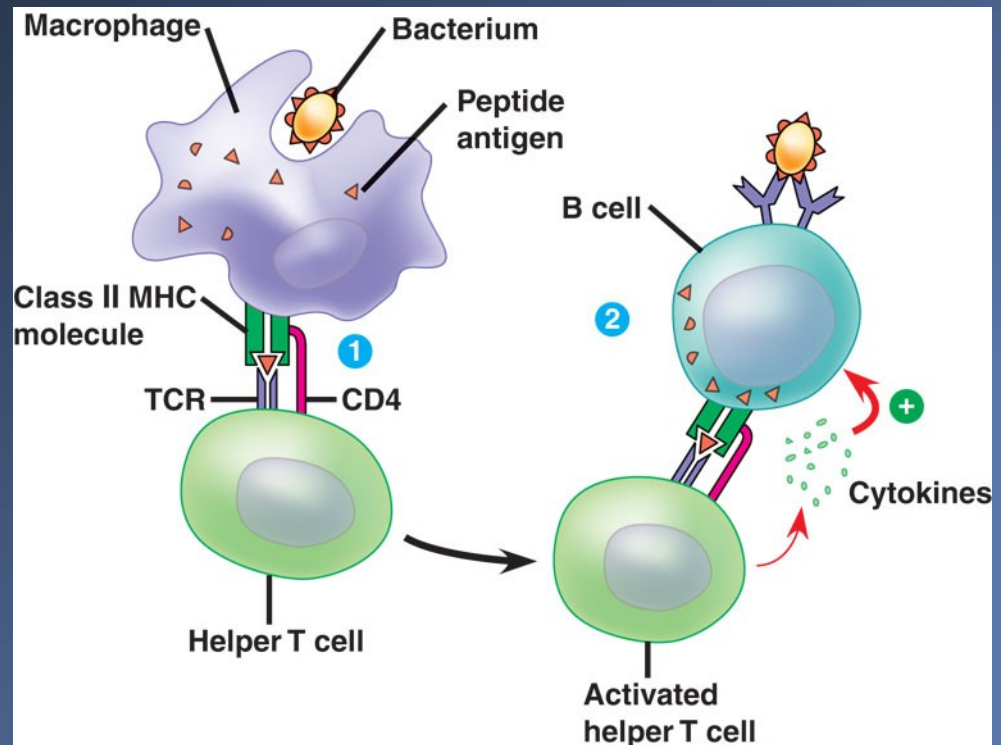
Cytotoxické T-buňky



Granzymy jsou enzymy, které umí rozkládat proteiny. Granzymy se dostávají do napadené buňky endocytózou a iniciují apoptózu. Jádro se fragmentuje, cytoplasma se rozkládá a buňka umírá. Cytotoxická T buňka se pak odpojí a je schopna zabíjet dál.

Humorální odpověď

- B-buňka je stimulována jak antigenem, tak i cytokiny...
- ...a mění se v plasmové buňky a v paměťové buňky mechanismem klonální selekce

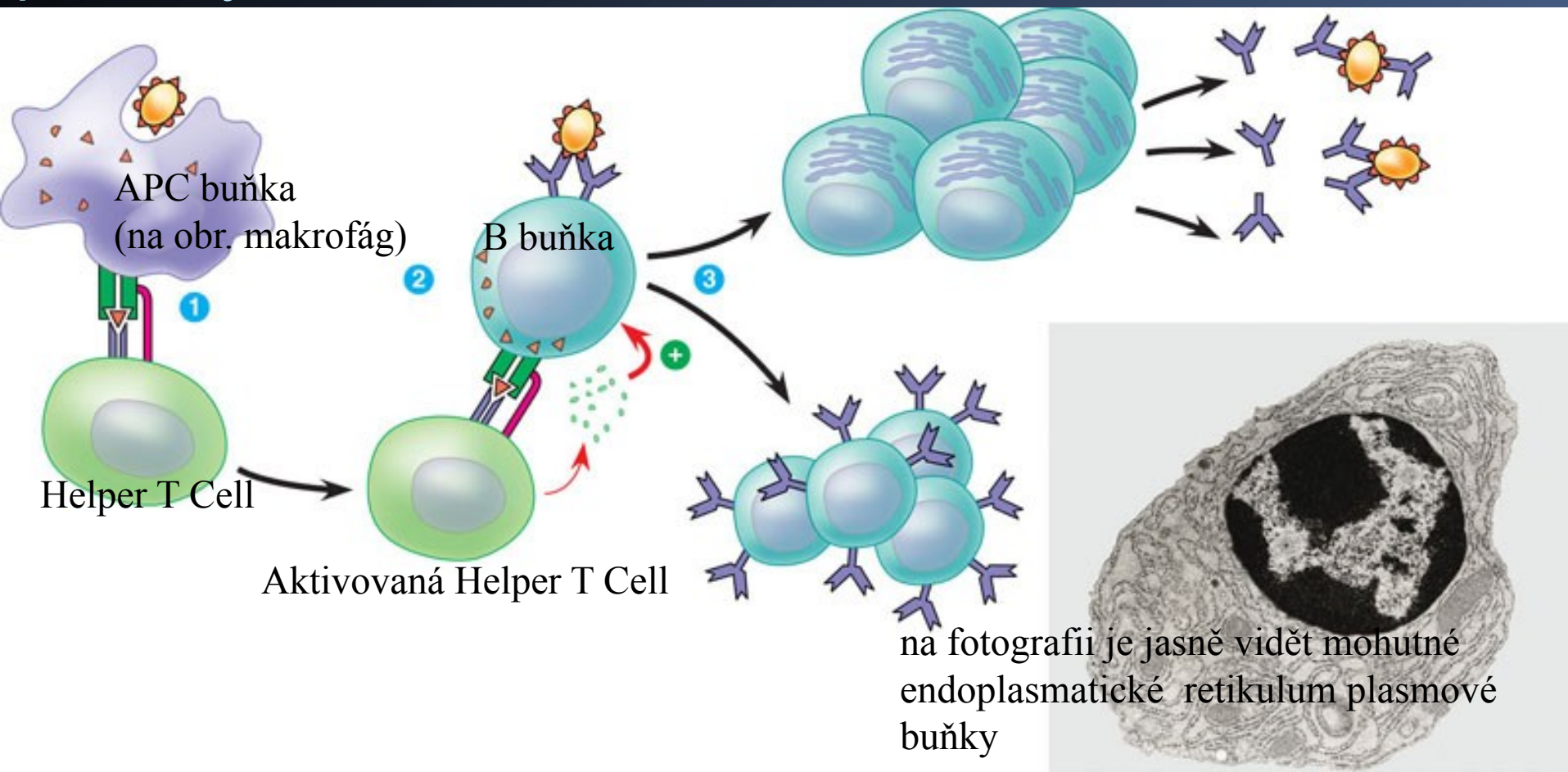


TCR = T Cell Receptor

B-buňky – odpověď na extracelulární patogeny

- antigeny, které vyvolají humorální odpověď jsou typicky proteiny či polysacharidy na povrchu bakterií nebo transplantovaných orgánů nebo krvinek po transfúzi

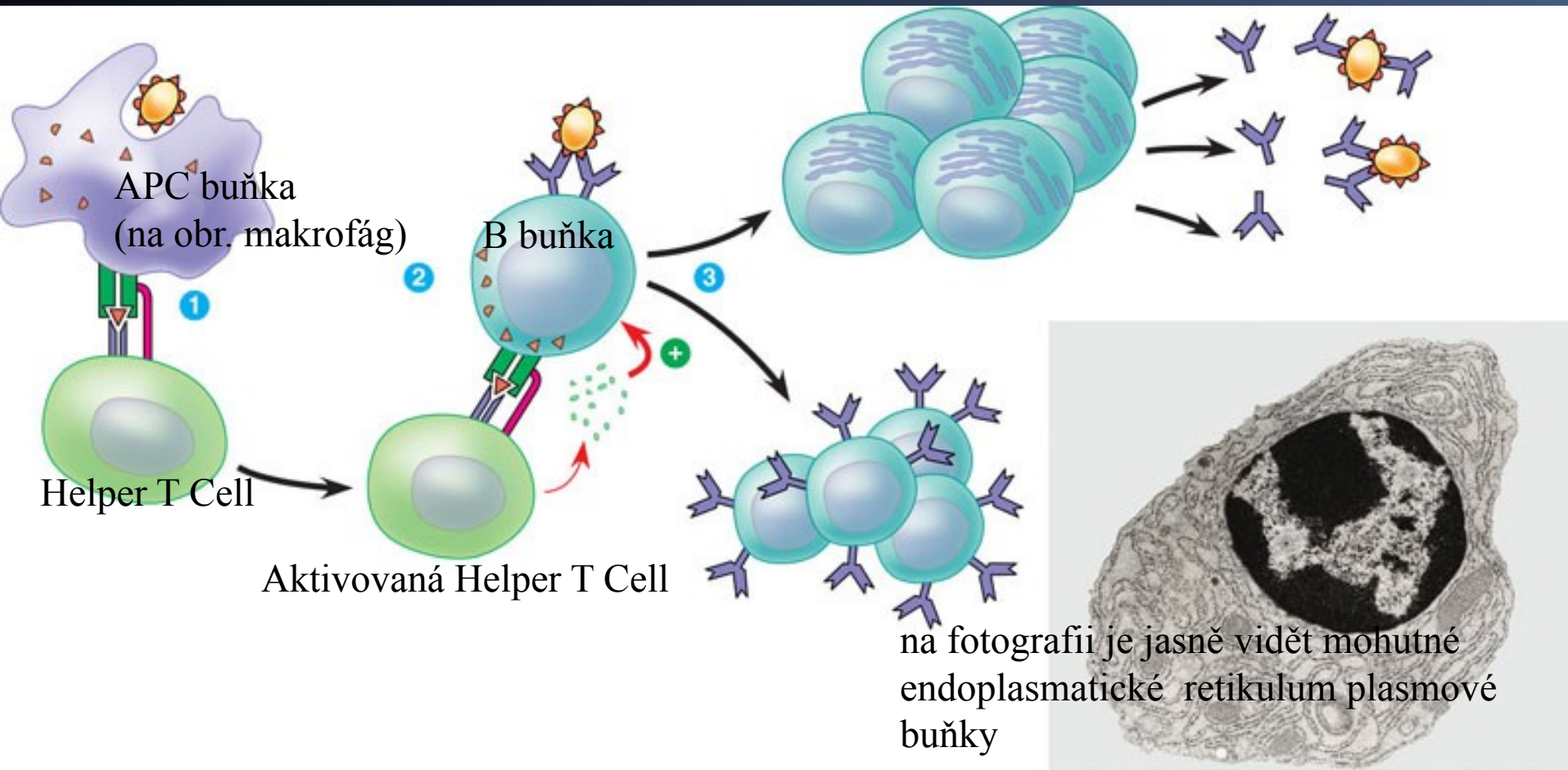
Pro nastartování humorální odpovědi je potřeba T pomocných buněk



na fotografii je jasně vidět mohutné endoplasmatické retikulum plasmové buňky

1. APC buňka představí antigen na MHC II. a aktivuje T Pomocnou buňku 2. Na B buňku se naváže aktivovaná Pomocná T buňka. 3. Tato interakce za pomoci cytokinů nastartuje proliferaci B buněk do plasmových buněk a paměťových buněk.

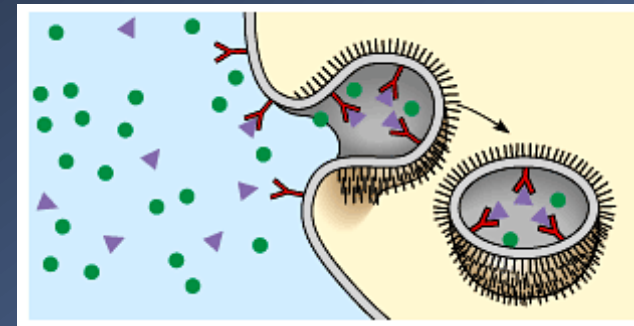
Pro nastartování humorální odpovědi je potřeba T pomocných buněk



Aktivace B lymfocytů je tedy nastartována jak antigenem samotným, tak i cytokiny z Pomocných T buněk

B buňky

- Když se antigen poprvé naváže na povrch B buňky k membránovým protilátkám, několik molekul antigenu se dostane do buňky endocytózou



- B buňka je následně schopna představit antigen T_H buňce, podobně, jak to činí makrofág
- rozdíl spočívá v tom, že makrofág je schopen představit mnoho různých polypeptidových fragmentů mnoha antigenů, B buňka představuje pouze ten antigen, který se k ní specificky váže
- reakce na T-independentní antigeny je velmi důležitá v obraně proti bakteriím, i když je obecně slabší, než reakce na T-dependentní antigeny

B buňky

humorální imunita

- B buňky mají na svém povrchu MHC II. a patří mezi APC buňky
- B buňky jsou iniciovány, když se na jejich receptor naváže speciální antigen (klonální selekce)
- dále této aktivaci napomáhá IL-2 a další cytokiny z T_H buněk
- po stimulaci antigenem i cytokiny se B buňky mění na
 - plasmatické buňky produkující protilátky
 - paměťové buňky

Aktivace B buněk

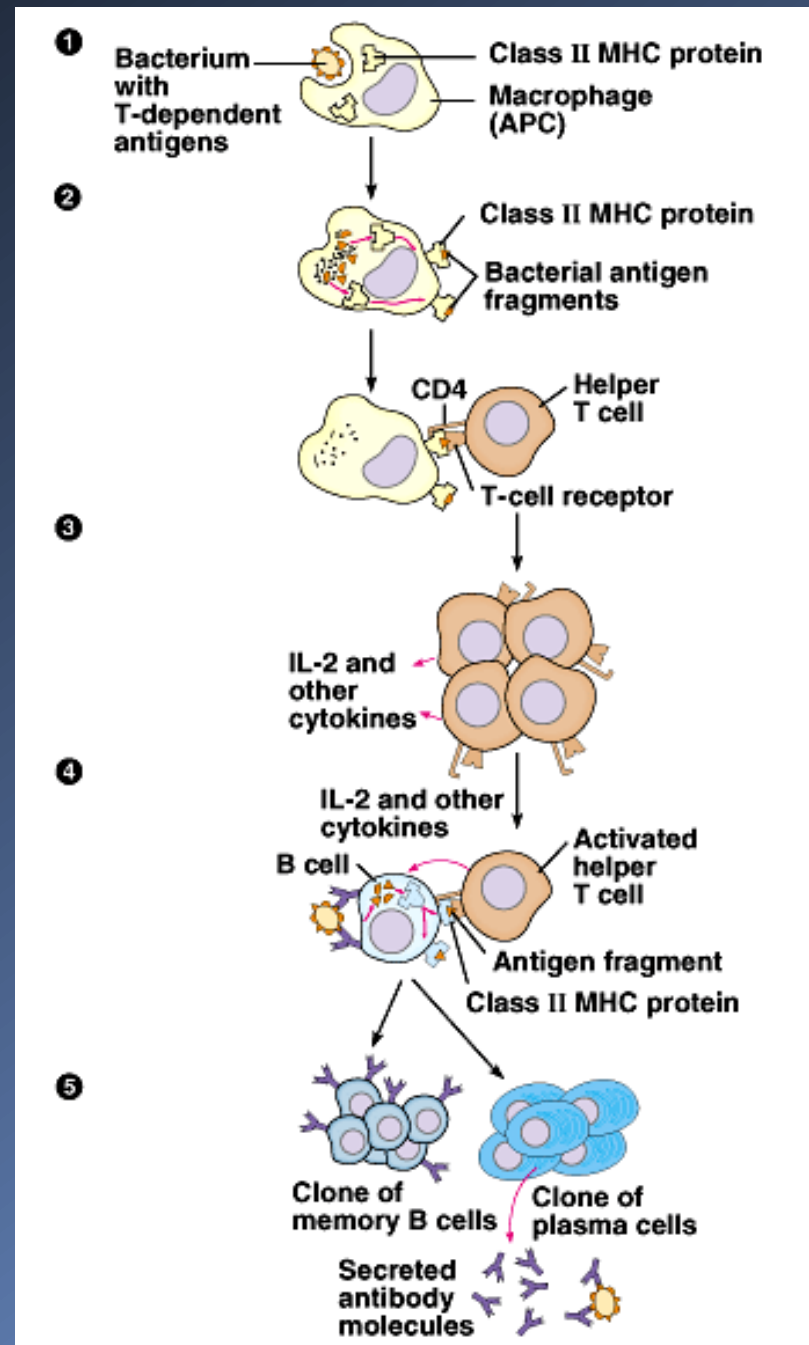
- zatímco makrofág nebo dendritická buňka jsou schopny představit pomocí MHC II komplexu širokou paletu antigenů
- B buňka je schopna představit jen ten antigen, ke kterému se jí váží její konkrétní immunoglobuliny
 - pomocí tzv. receptor-mediated endocytózy do sebe B buňka dostane několik molekul antigenu, který potom představí pomocí MHC II.

Aktivace B buněk

- dochází k mohutné odpovědi: vznikne klon tisíců B buněk
 - každá z těchto B buněk žije sice jen 4 – 5 dnů
 - ale je schopna každou vteřinu vytvořit 2000 volných imunoglobulinů
- navíc je třeba si uvědomit, že jediný antigen má vícero epitopů a vznikne tedy několik klonů B buněk

T - dependentní antigeny

- Pokud je k tomu, aby B buňky produkovaly protilátky, nutná jak stimulace antigenem, tak i T_H buňkami, hovoříme o
- T-dependentních antigenech
- do této skupiny patří většina proteinových antigenů



T - independentní antigeny

- Některé jiné antigeny, jako jsou polysacharidy nebo proteiny s mnoha stejnými polypeptidy patří mezi T-independentní antigeny
- zdá se, že se opakující se podjednotky se simultánně vážou na mnoho receptorů B buněk, což stačí k aktivaci B buněk, aniž by bylo potřeba IL-2

B buňky

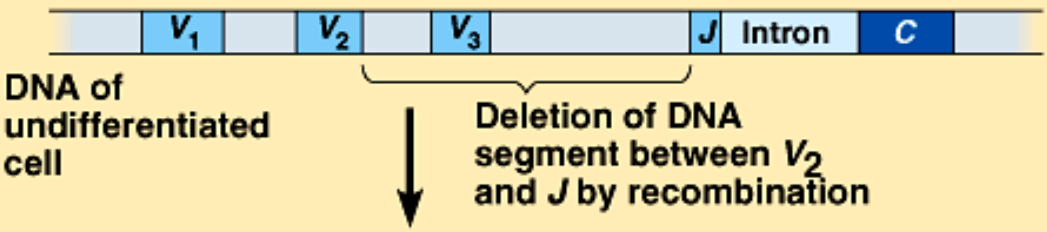
- B buňka po stimulaci dává vznik klonu tisíců plasmových buněk
- každá plasmová buňka je schopna každou vteřinu vyprodukovat 2 000 molekul protilátek po celou dobu svého 4 - 5 ti denního života !

Imunoglobuliny

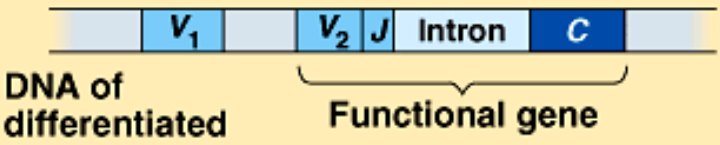
- Každá molekula imunoglobulinu má
 - dva těžké a dva lehké řetězce, spojené disulfidovými můstky, výsledný tvar molekuly je „Y“ či „T“
 - dvě místa pro vazbu k epitopům
 - na obou vrcholcích onoho „Y“ jsou tzv. **variabilní místa (V)**, kde je velmi odlišná aminokyselinová sekvence mezi jednotlivými protilátkami

VJ rekombinace

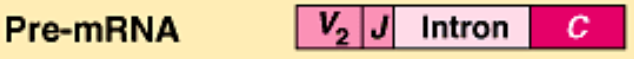
1



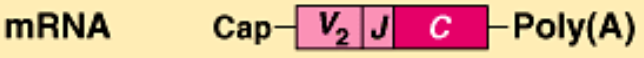
2



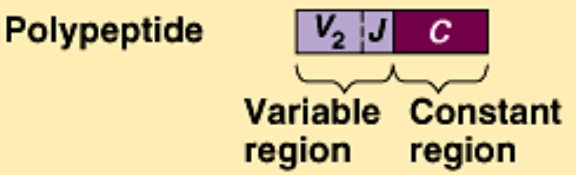
Transcription



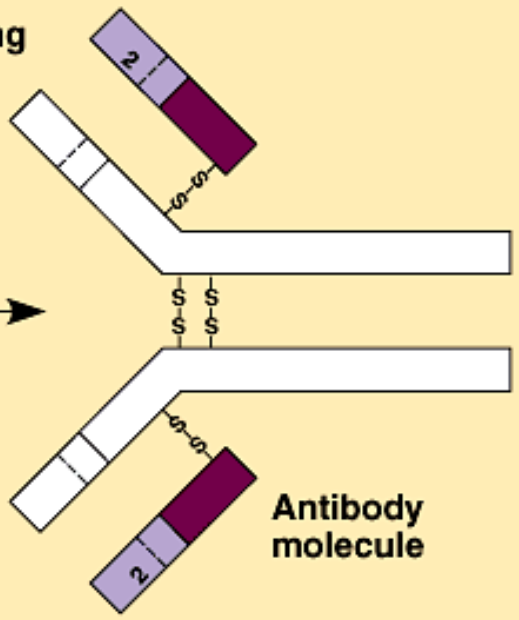
RNA processing



Translation

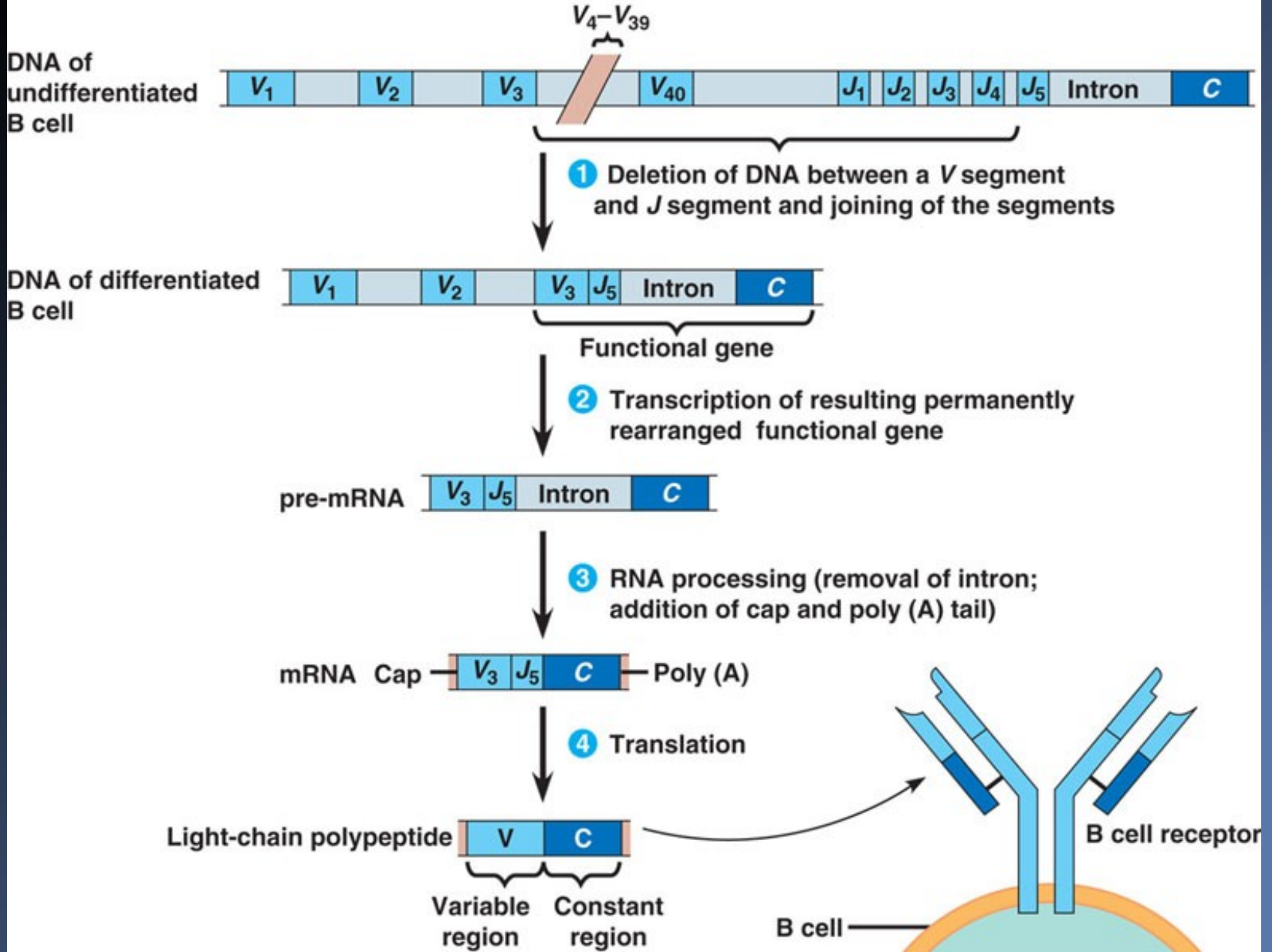


3



vznik
hypervariabilních
oblastí

- máme 40 V oblastí
- máme 5 J oblastí
- máme jednu C oblast



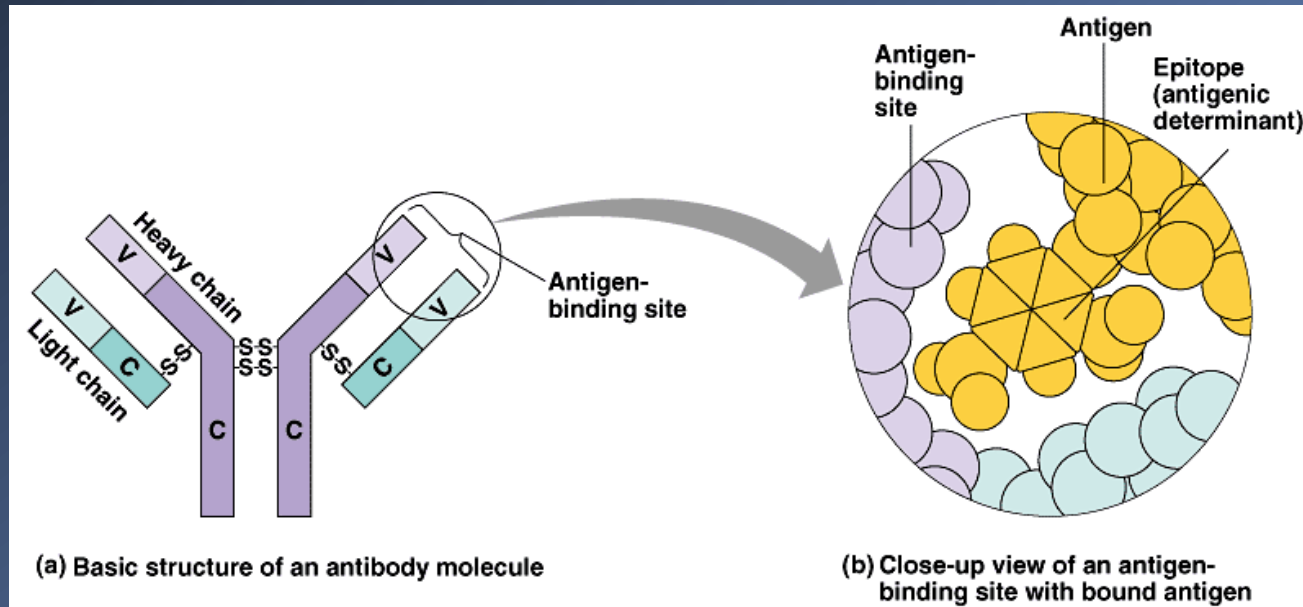
Existuje 40 V oblastí a 5 J oblastí. Nakonec tedy může vzniknout 200 typů lehkých řetězců. U těžkých řetězců je možných ještě více kombinací!

VJ rekombinace

- při vzniku konkrétního imunoglobulinu se navíc kombinuje jeden lehký a jeden těžký řetězec
- pro B buňky je odhadováno, že v lidském těle vytvoří asi $1,65 \times 10^6$ kombinací
- je ještě nutno připočítat případné mutace

Imunoglobuliny

- Variabilní oblast lehkého řetězce (L) a variabilní oblast těžkého řetězce (H), vytvoří oblast, na kterou se epitop antigenu váže řadou nekovalentních chemických interakcí








Monoklonální protilátky

- Protože antigeny mívají několik epitopů, protilátky vznikají v těle z několika klonů B buněk, každý zaměřen na odlišný epitop
- monoklonální protilátky vznikají z jediného klonu B buněk a jsou zaměřeny proti jedinému epitopu
- monoklonální protilátky mají široké využití ve výzkumu (zjištění, zda je přítomen určitý antigen, boj proti nádorovým buňkám se známými epitopy atd.)
 - ▣ monoklonální protilátky proti hCG se používají k raným těhotenským testům

Existuje pět tříd imunoglobulinů

- IgM, IgG, IgA, IgD, IgE
- navzájem se liší svými konstantními (C) oblastmi
- v rámci jedné třídy se konstatní oblasti nemění

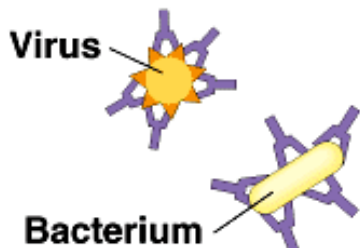
Table 43.1 The Five Classes of Immunoglobulins

IgM (pentamer)	IgMs are the first circulating antibodies to appear in response to an initial exposure to an antigen; their concentration in the blood then declines rapidly. Thus the presence of IgM usually indicates a current infection. IgM consists of five Y-shaped monomers arranged in a pentagonal structure. The numerous antigen-binding sites make it very effective in agglutinating antigens and in reactions involving complement. IgM is too large to cross the placenta and does not confer maternal immunity.
	
IgG (monomer)	IgG is the most abundant of the circulating antibodies. It readily crosses the walls of blood vessels and enters tissue fluids. IgG also crosses the placenta and confers passive immunity on the fetus. IgG protects against bacteria, viruses, and toxins in the blood and lymph, and triggers action of the complement system.
	
IgA (dimer)	IgA is produced by cells in mucous membranes. The main function of IgA is to prevent the attachment of viruses and bacteria to epithelial surfaces. IgA is also found in many body secretions, such as saliva, perspiration, and tears. Its presence in the first milk produced helps protect the infant from gastrointestinal infections.
	
IgD (monomer)	IgD antibodies do not activate the complement system and cannot cross the placenta. They are mostly found on the surfaces of B cells, probably functioning as antigen receptors that help initiate the differentiation of B cells into plasma cells and memory B cells.
	
IgE (monomer)	IgE molecules are slightly larger than IgG and represent only a small fraction of the antibodies in the blood. The tails attach to mast cells and basophils and, when triggered by an antigen, cause the cells to release histamine and other chemicals that cause an allergic reaction.
	

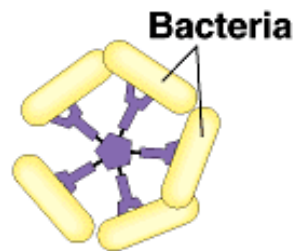
Jak imunoglobuliny pracují

Binding of antibodies to antigens inactivates antigens by

Neutralization
(blocks viral binding sites;
coats bacteria and/or
opsonization)



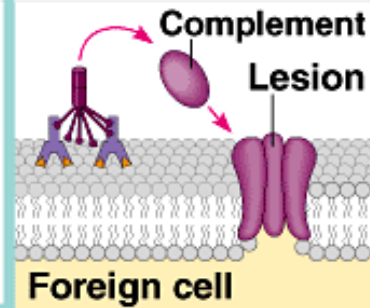
**Agglutination of
antigen-bearing
particles, such as
microbes**



**Precipitation of
soluble antigens**

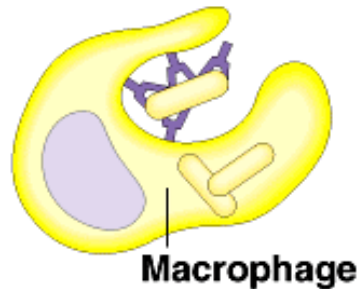


**Complement fixation
(activation
of complement)**



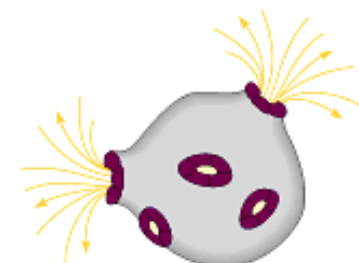
Enhances

Phagocytosis



Leads to

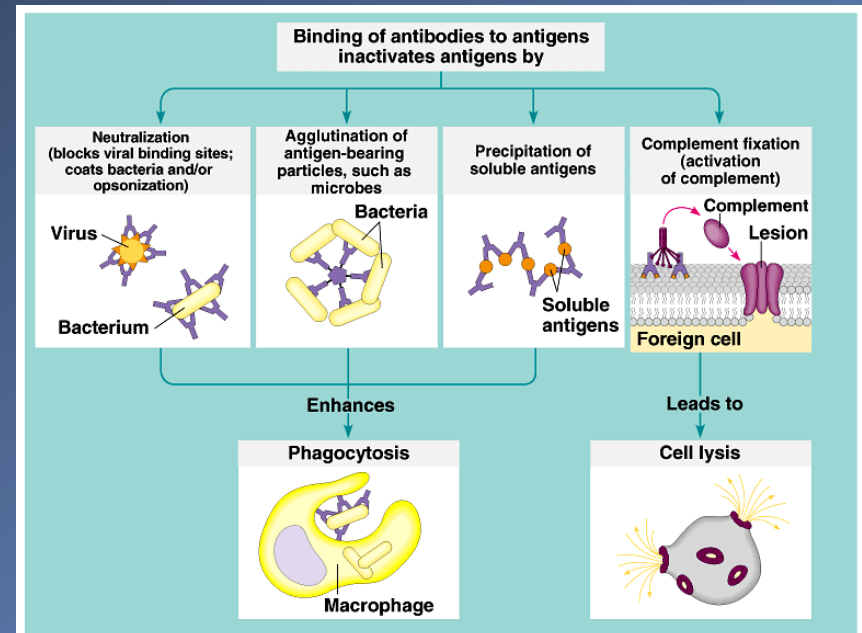
Cell lysis



Jak imunoglobuliny pracují

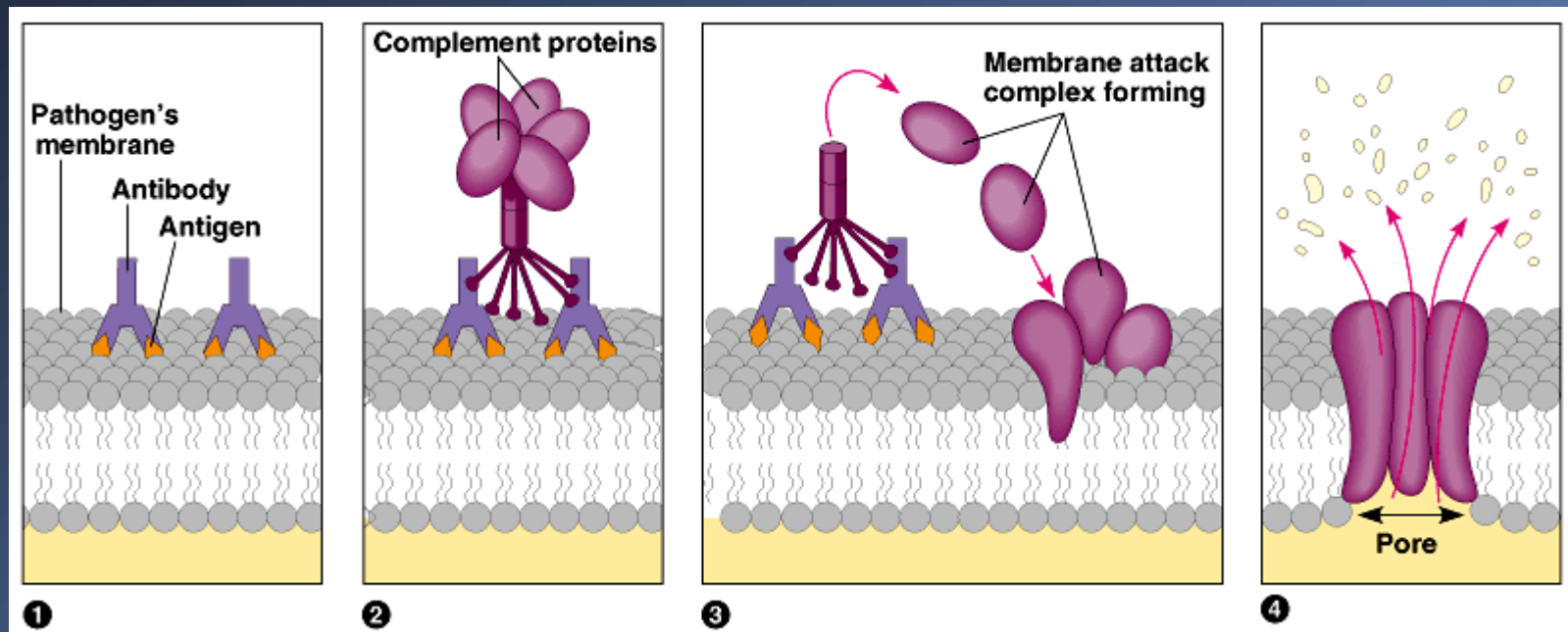
- **Neutralizace** - protilátky se naváží na antigen a znemožní jeho činnost. Např. zabrání viru vstoupit do buňky. Podobně v procesu **opsonizace** usnadní navázané protilátky pohlcení bakterie makrofágem
- aglutinace spočívá v zřetězení bakterií či virů, což usnadní pohlcení makrofágy.

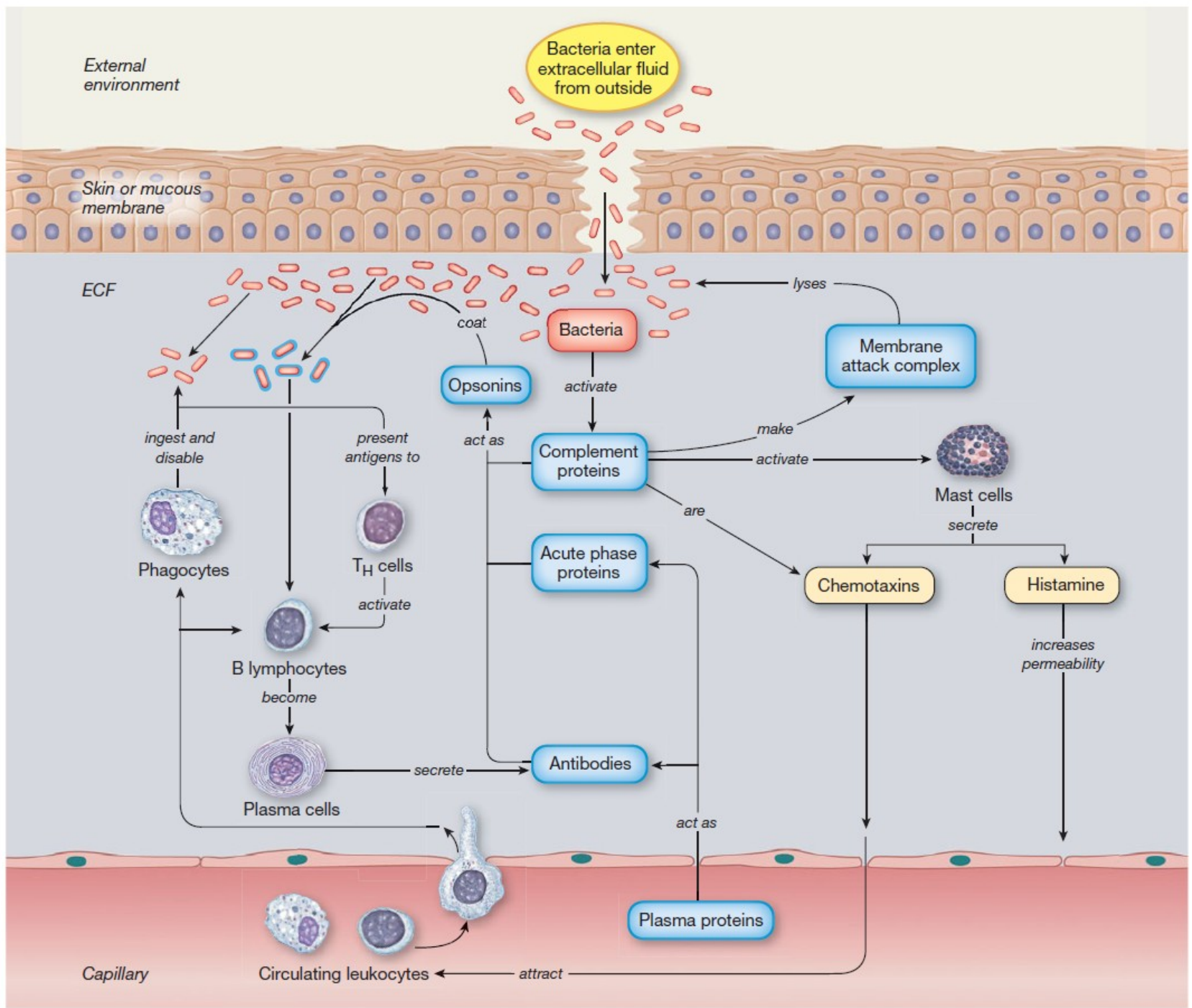
Podobným mechanismem je **precipitace**, kdy imunoglobuliny zřetězí a vysráží z roztoku např. včelí jed. Celý komplex je pak opět pohlcen makrofágy



Jak imunoglobuliny pracují

- **Komplement** sestává z asi dvaceti proteinů, kdy kaskádovitým způsobem jeden aktivuje druhý
- komplement je aktivován komplexem antigen - protilátka





External environment

Bacteria enter extracellular fluid from outside

Skin or mucous membrane

ECF

Phagocytes

Opsonins

Bacteria

Membrane attack complex

ingest and disable

coat

activate

lyses

Phagocytes

act as

Complement proteins

make

Mast cells

B lymphocytes

activate

Acute phase proteins

Chemotaxins

Histamine

Plasma cells

secrete

Antibodies

Plasma proteins

secrete

increases permeability

Capillary

Circulating leukocytes

attract

Immune Responses to Viruses

This figure assumes prior exposure to the virus and preexisting antibodies.

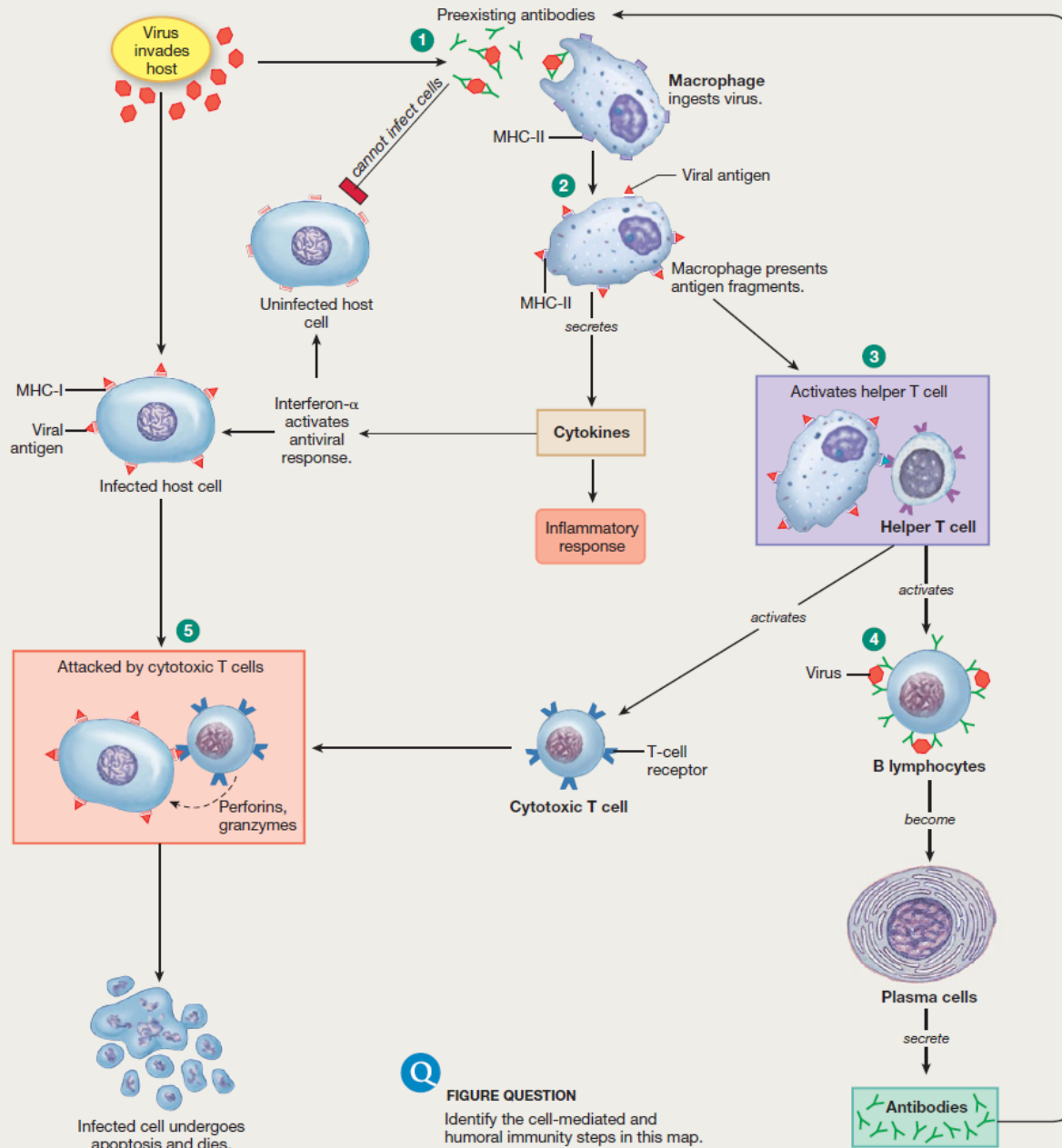
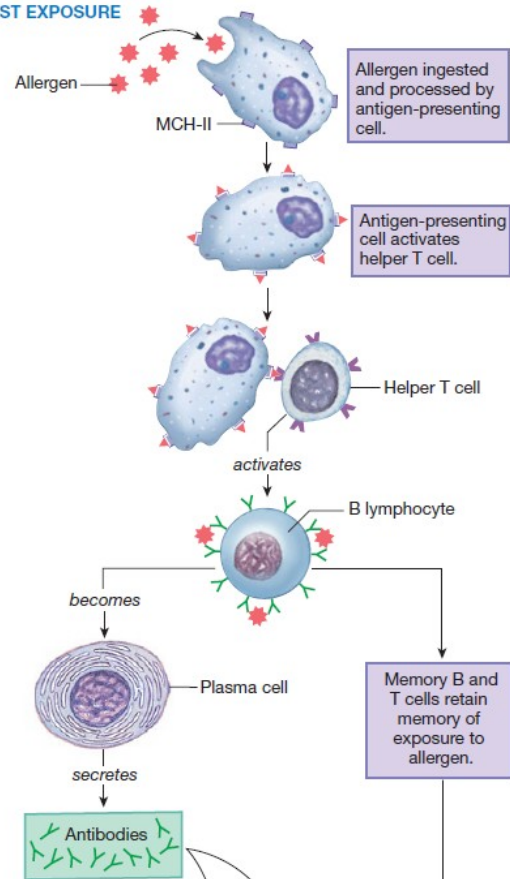


FIGURE QUESTION

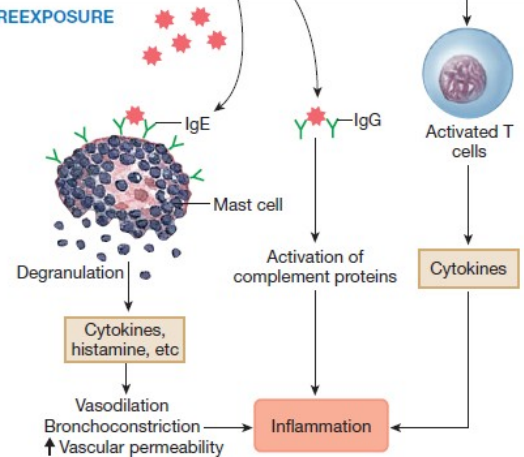
Identify the cell-mediated and humoral immunity steps in this map.

ALLERGIC RESPONSES

FIRST EXPOSURE



REEXPOSURE



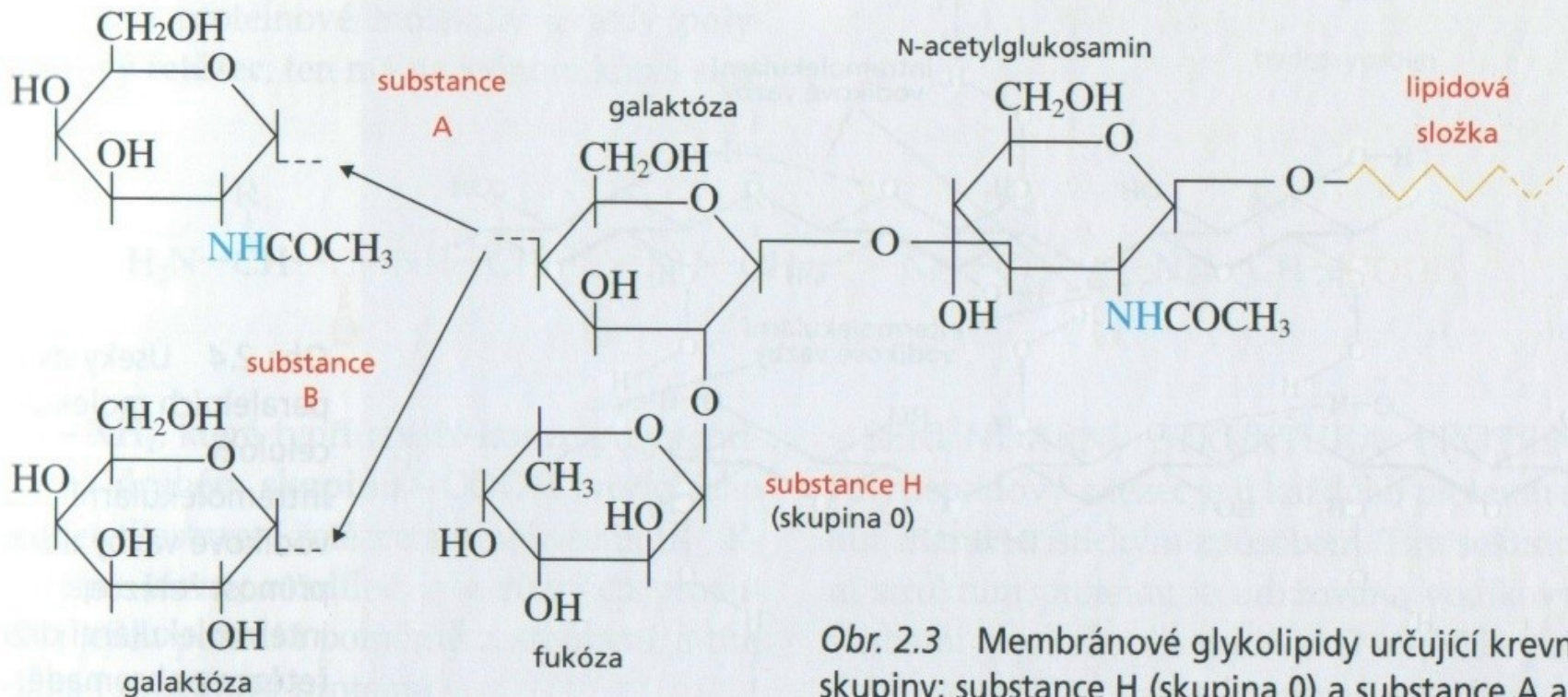
Imunita může být získána přirozeně nebo uměle

- Pasívní imunita
 - IgG přechází skrze placentu do plodu
 - IgA je přítomno v mateřském mléku a předává se kojením
- pasívní imunita trvá jen pokud jsou protilátky přítomny, tzn. jen několik dní či týdnů
- uměle se dá získat
 - injekcí protilátek z člověka, který již protilátky má (případ vztekliny). Vzteklna postupuje velmi rychle, proto se používí zároveň pasívní i aktivní imunizace. Pasívní se aplikuje tak dlouho, dokud si tělo samo nevytvoří dostatečné množství protilátek

Imunitní systém omezuje dárcovství orgánů a krve

- Z doposud ne zcela jasných důvodů imunitní systém těhotné ženy nereaguje na plod
- pro dárcovství tkání se hledá dárce s co nejbližším MHC příjemci. Ideálním dárce je jednovaječné dvojče, velká naděje je u sourozence
- po transplantaci se aplikují imunosupresiva, které ovšem činí organismus náchylným k nemocem
- při transplantaci kostní dřeně se recipient většinou ozářením zbaví vlastních buněk kostní dřeně. Je zde ovšem nebezpečí, že začnou reagovat lymfocyty **dárce** proti příjemci. Kvůli velké variabilitě MHC jsou třeba velké registry dárců

Krevní skupiny A, B, AB a 0



Obr. 2.3 Membránové glykolipidy určující krevní skupiny: substance H (skupina 0) a substance A a B.

Krevní skupiny a dárcovství krve

















- Člověk se skupinou A má na povrchu erytrocytů „A antigen“. Pro tohoto člověka se však samozřejmě jako antigen neprojevuje.
- Podobně člověk se skupinou B má na povrchu erytrocytů B antigeny
- Člověk skupiny AB má na povrchu erytrocytů jak A antigeny, tak i B antigeny
- protože tyto antigeny jsou polysacharidy, jedná se o T independentní antigeny, které netvoří paměťové buňky. Proto je každá odpověď primární, a užívá se při ní IgM a nikoli IgG

Krevní skupiny a dárčovství krve

- to je příjemné, protože IgM nemůže proniknout přes placentu. Má-li tedy plod jinou krevní skupinu než matka, nic závažného se neděje
- potenciálně nebezpečná situace může nastat, je-li matka Rh- (=nemá Rh faktor) a dítě po otci Rh+.
- Pronikne-li v pozdějších fázích těhotenství či při porodu malé množství krve plodu skrze placentu do oběhu matky, imunitní systém vytvoří T dependentní humorální odpověď za vzniku paměťových buněk.
- Pokud v následujícím těhotenství je dítě opět Rh+ , a paměťové buňky se dostanou do kontaktu s Rh faktorem, vznikne IgG, který pronikne přes placentu do plodu a zničí jeho erytrocyty

Krevní skupiny a dárcovství krve

- Po prvním porodu proto matka dostává uměle protilátky proti Rh faktoru (je pasívně imunizována), čímž se zabrání aby její vlastní imunitní systém na Rh faktor zareagoval a vytvořil paměťové buňky.

(a) Phenotype (blood group)	(b) Genotypes (see p.258)	(c) Antibodies present in blood serum	(d) Results from adding red blood cells from groups below to serum from groups at left			
			A	B	AB	O
A	$I^A I^A$ or $I^A i$	Anti-B				
B	$I^B I^B$ or $I^B i$	Anti-A				
AB	$I^A I^B$	—				
O	ii	Anti-A Anti-B				

Jak se patogeny brání: antigenní variace

- trypanosomy mají až tisíc různých verzí proteinu, který mají na povrchu těla
 - imunitní systém je vždy o krok pozadu a spavá nemoc se stává chronickou
- viry způsobující chřipku mutují přes rok natolik, že následující zimu je již naše tělo nepoznává
 - viry si navíc občas vymění geny s viry napadajícími domácí zvířata (prasata či kuřata)
 - kvůli tomuto jevu vznikne naprosto nový kmen: mezi lety 1918 – 1919 zahynulo v USA 500 000 lidí na horečku, po celém světě to bylo 20 miliónů lidí, víc než za celou první světovou válku

Jak se patogeny brání: latence

- virus existuje jakožto malý kus DNA v prostoru jádra buněk, nebo je přímo začleněn do DNA hostitelské buňky
- teprve když se podmínky z pohledu viru zlepší, virus začne být aktivní
- klasickým příkladem je herpes simplex, který se ukrývá v sensorických neuronech
 - aktivační událostí je stress nebo horečka