

# Úvod do imunologie

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU  
Brno

# Předmětová anketa 2013

Nespravodlivě zkouší, ptá se na věci, co ani nejsou v knize.

# Imunitní systém

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

# Podmínky imunogenicity

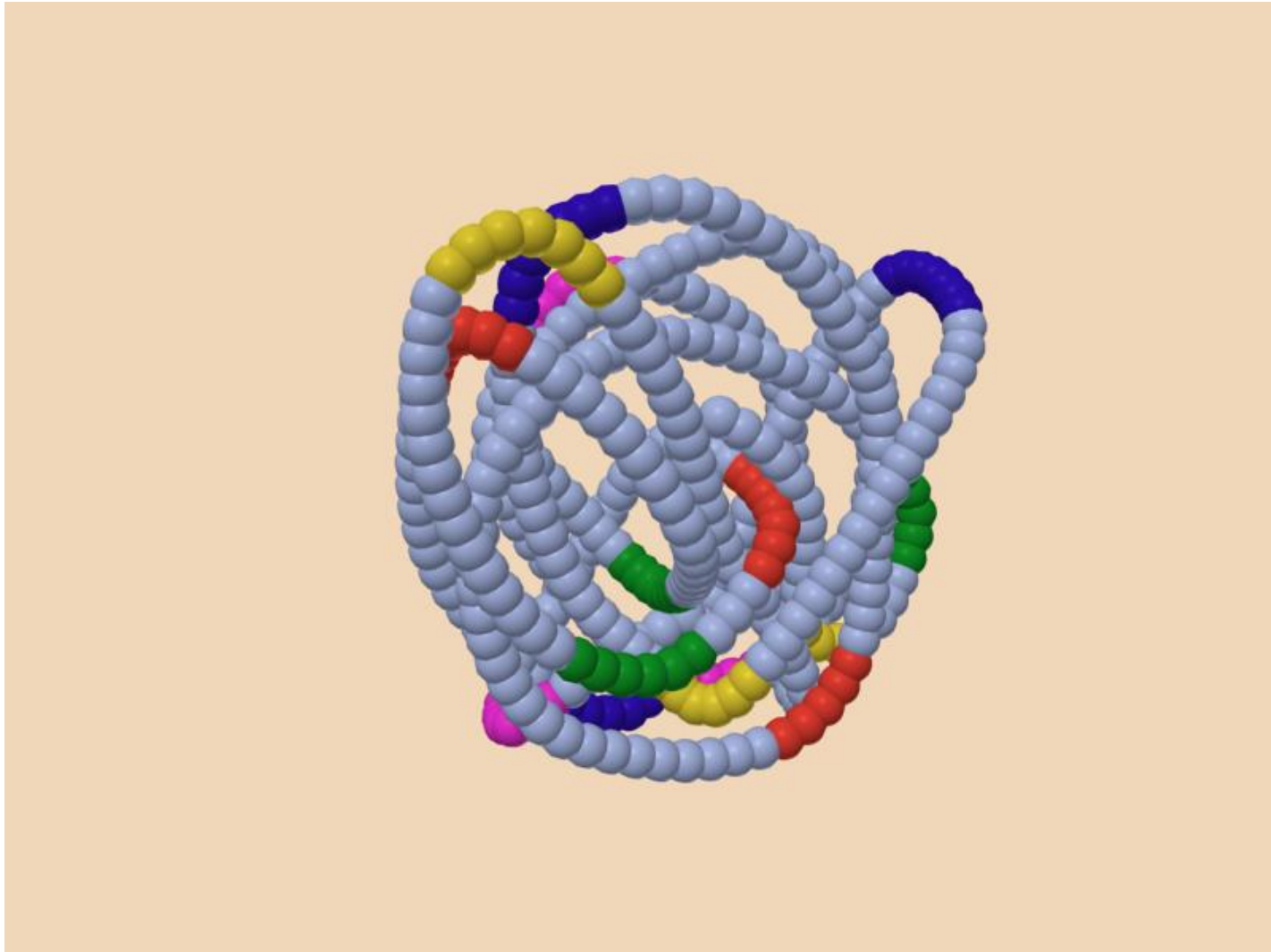
- Cizorodost
- Dostatečná molekulová hmotnost ( $> 6$  kDa)
- Komplexní struktura

# Antigen – základní složení

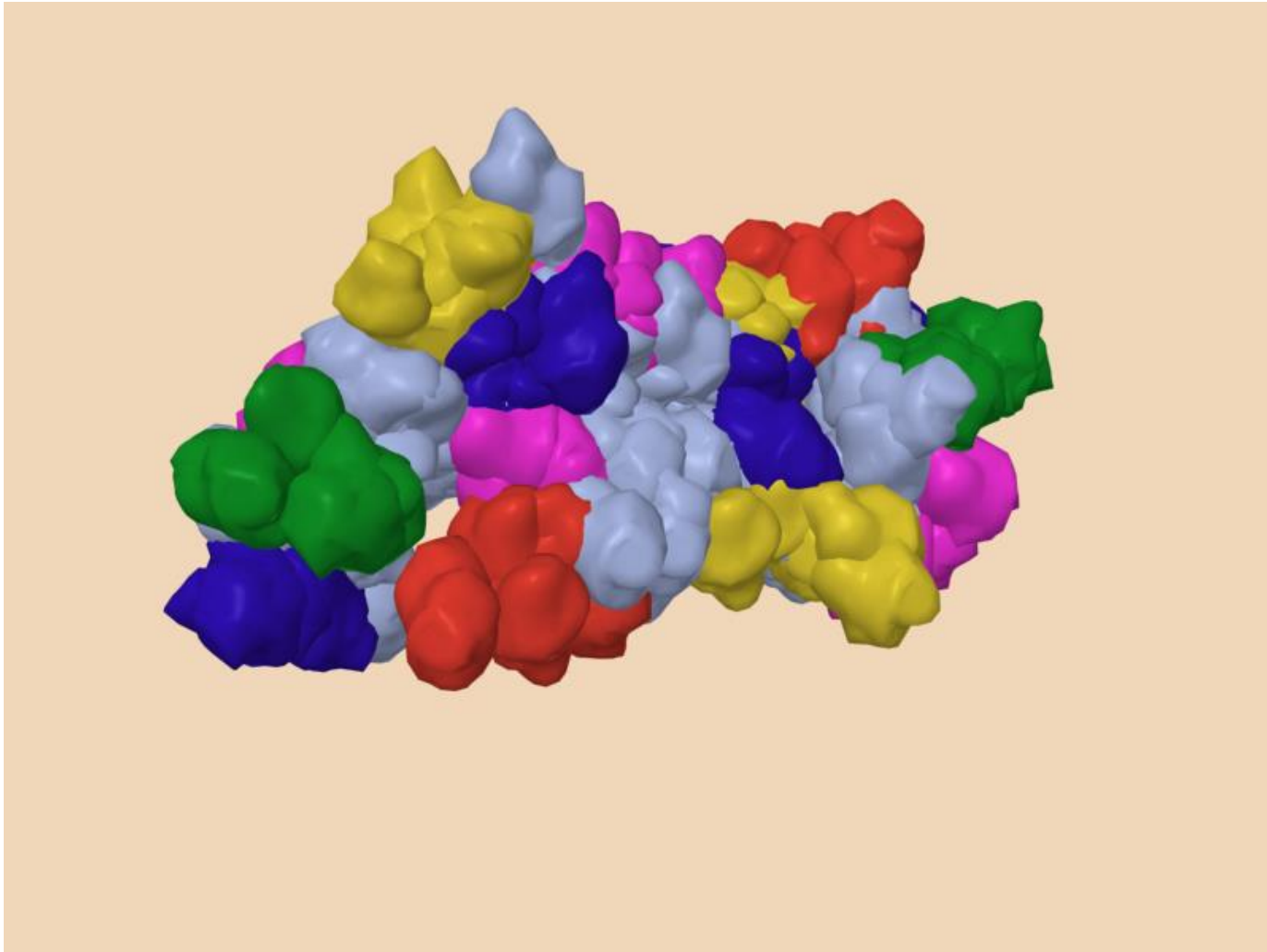
- Nosičská část molekuly
- Antigenní determinanty (epitopy)  
(cca 5-7 aminokyselin!)



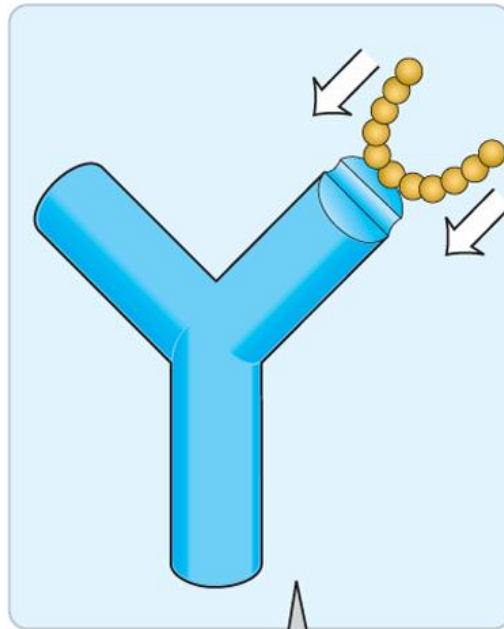
Antigen se skládá z nosičské části  
a epitopů



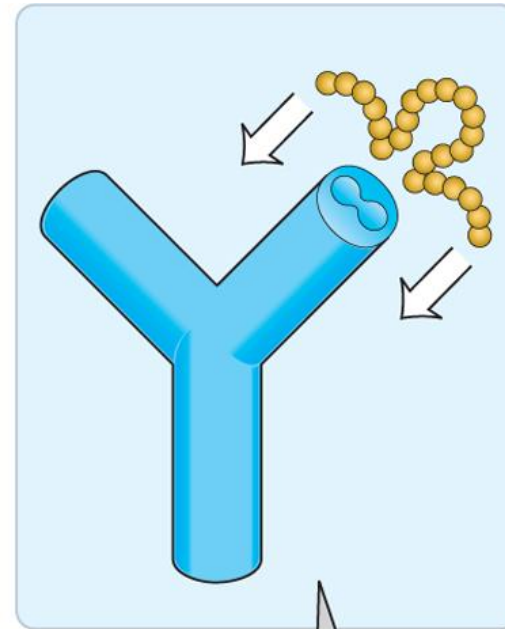
# Antigen se skládá z nosičské části a epitopů



# Epitop lineární a konformační

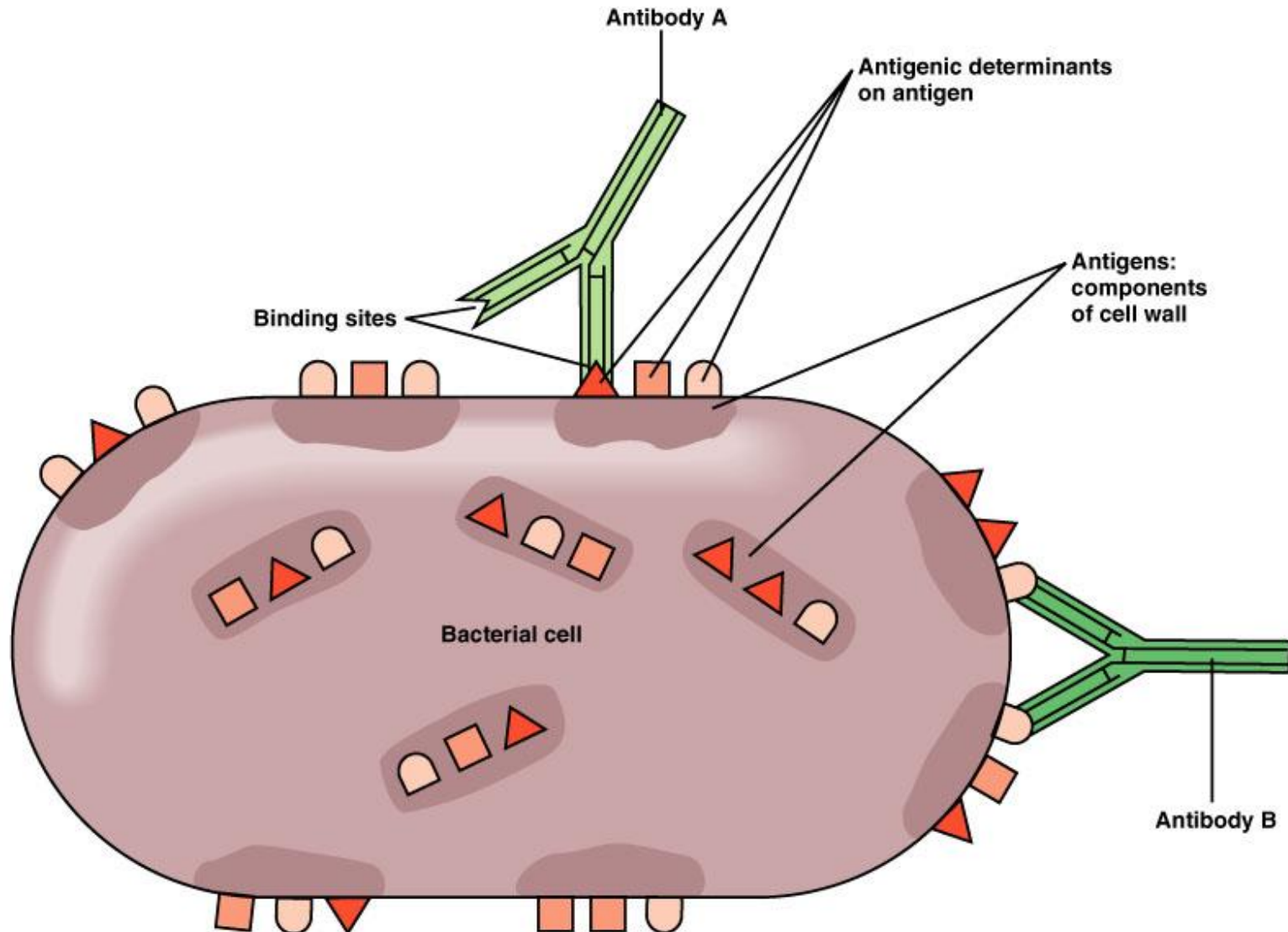


**Linear epitope**  
Amino acid residues are adjacent in the polypeptide chain



**Discontinuous epitope**  
Created from amino acid residues located in different parts of the polypeptide chain

# Vztah antigenu a epitopu



# Chemické složení antigenů

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

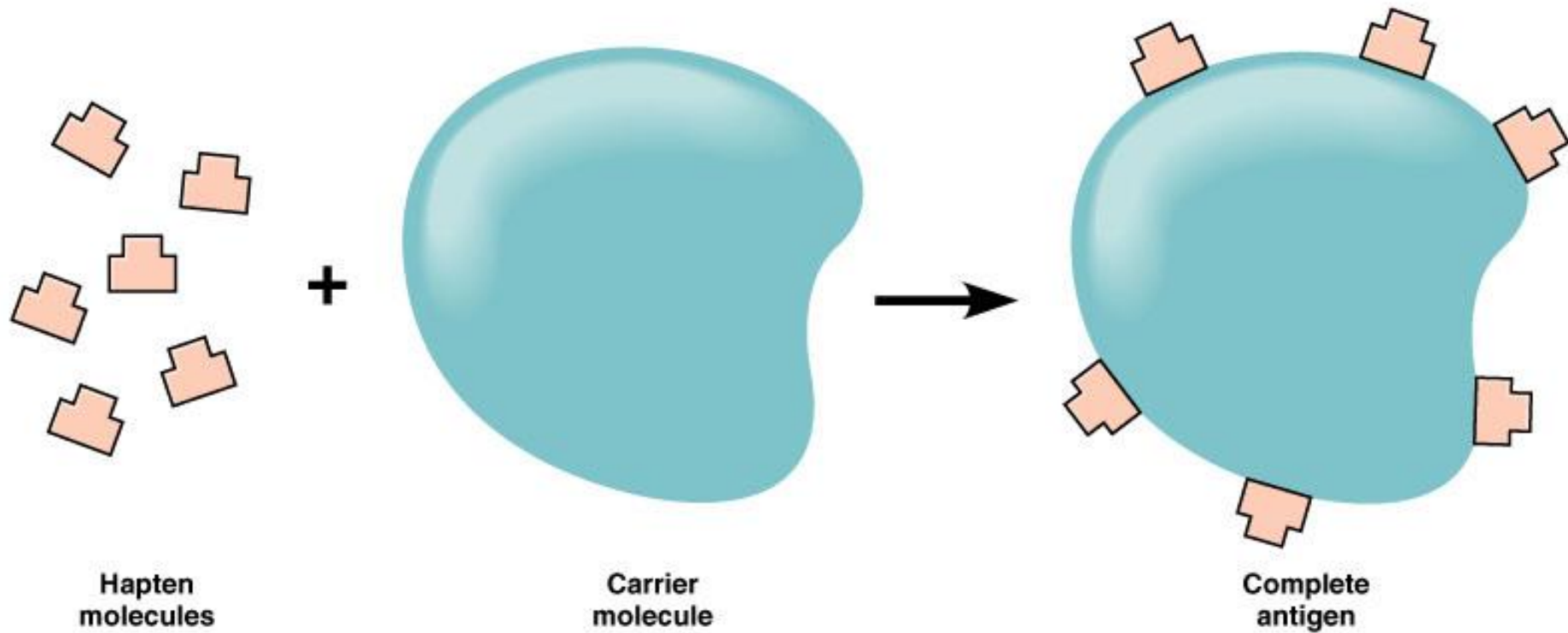
# Protektivní a neprotektivní antigen

- Protektivní antigen – vyvolává protektivní imunitní reakci.
- Neprotektivní antigen – sice vyvolá imunitní reakci, ale ta nevede k eliminaci antigenu (např. protilátky při HIV infekci).

# Hapten

- Nízkomolekulární látky které vyvolávají imunitní reakci po vazbě na jiné vysokomolekulární látky.
- Mají schopnost s produkty imunitní reakce reagovat.
- Typickými hapteny jsou některé kovy, vyvolávají IV. (buněčný) typ přecitlivělosti, nebo léky způsobující I. (atopický) typ přecitlivělosti.

# Imunogenicitata haptenu

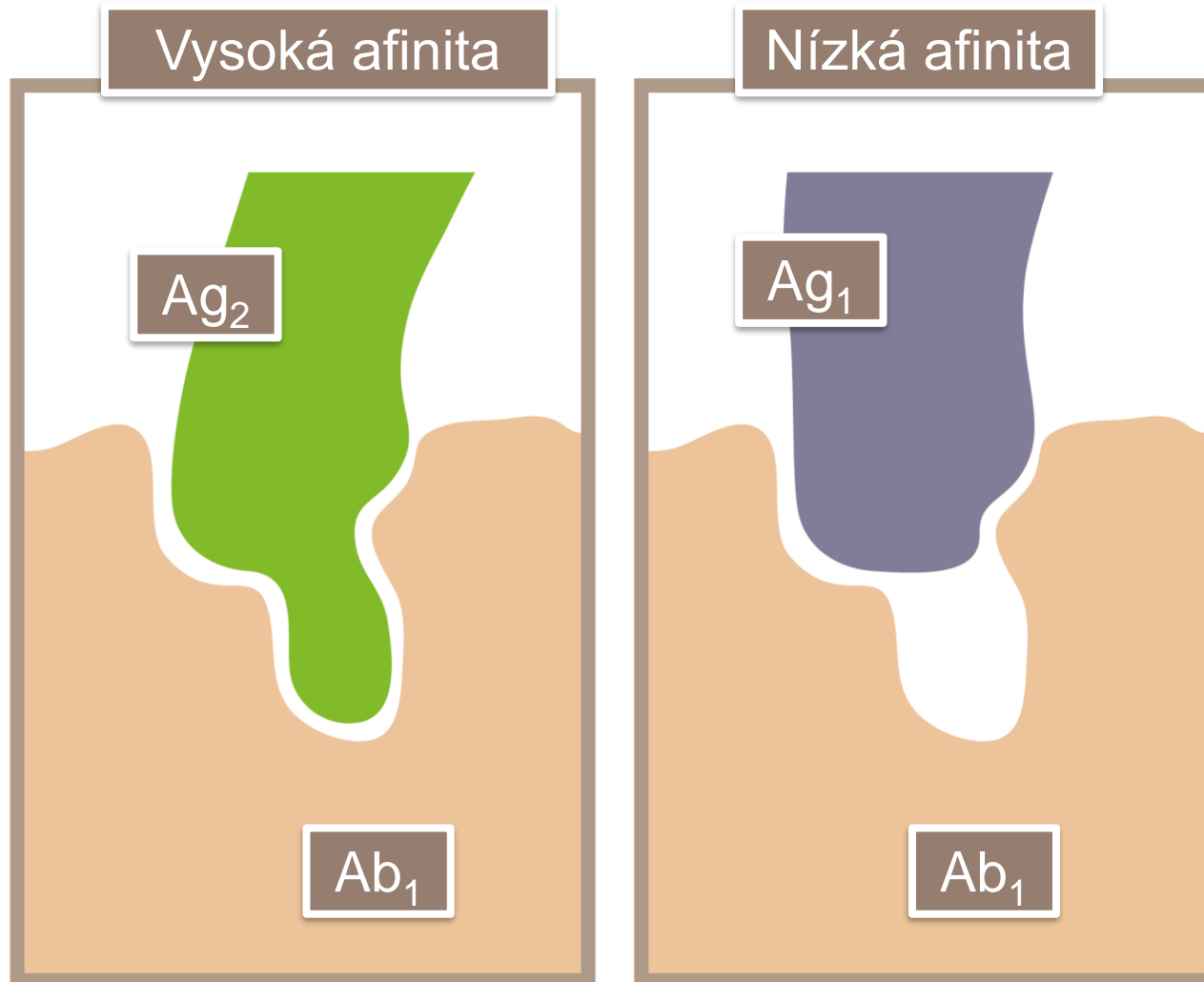


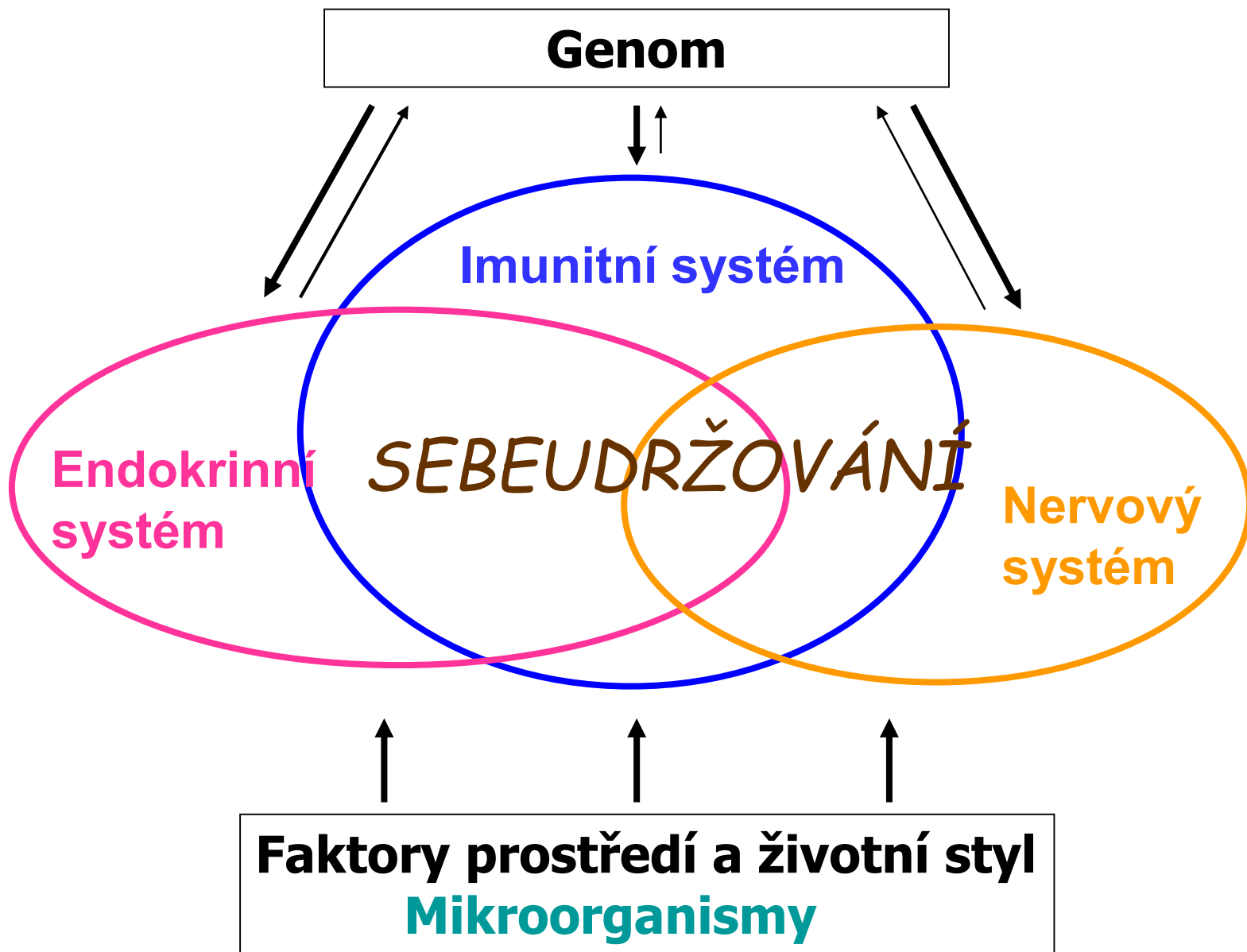


# Zkřížená reaktivita antigenů

- 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).
- Diagnostické využití – např. Weil-Felixova reakce

# Zkřížená reaktivita antigenů





# Vztahy imunitního systému k nervové soustavě

- Ovlivnění nervového systému – například vliv IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  na hypotalamická termoregulační centra.
- Ovlivnění funkcí imunitního systému nervovou soustavou: inervace lymfatických tkání (především sympatická), receptory pro řadu neurohormonů na buňkách imunitního systému. Je možné vypěstovat podmíněné reflexní reakce.

# Vztahy imunitního systému k endokrinní soustavě

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

# Imunitní systém člověka

**SYSTEM VROZENÉ IMUNITY**



**SYSTEM ADAPTIVNÍ IMUNITY**

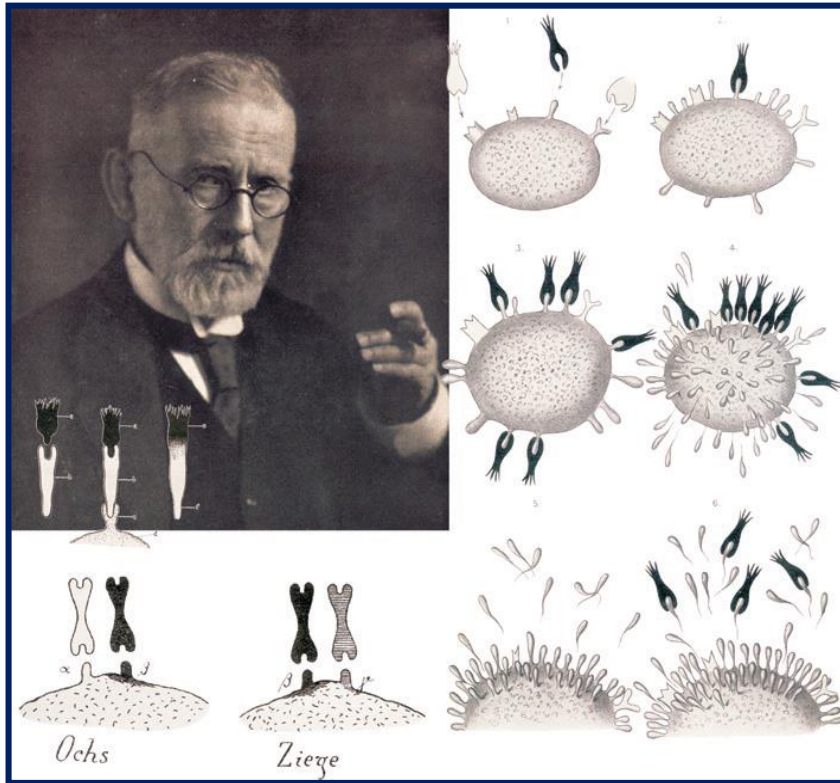
# **Imunitní mechanismy zajišťující vrozenou a adaptivní imunitu**

**tvorí funkční celek**

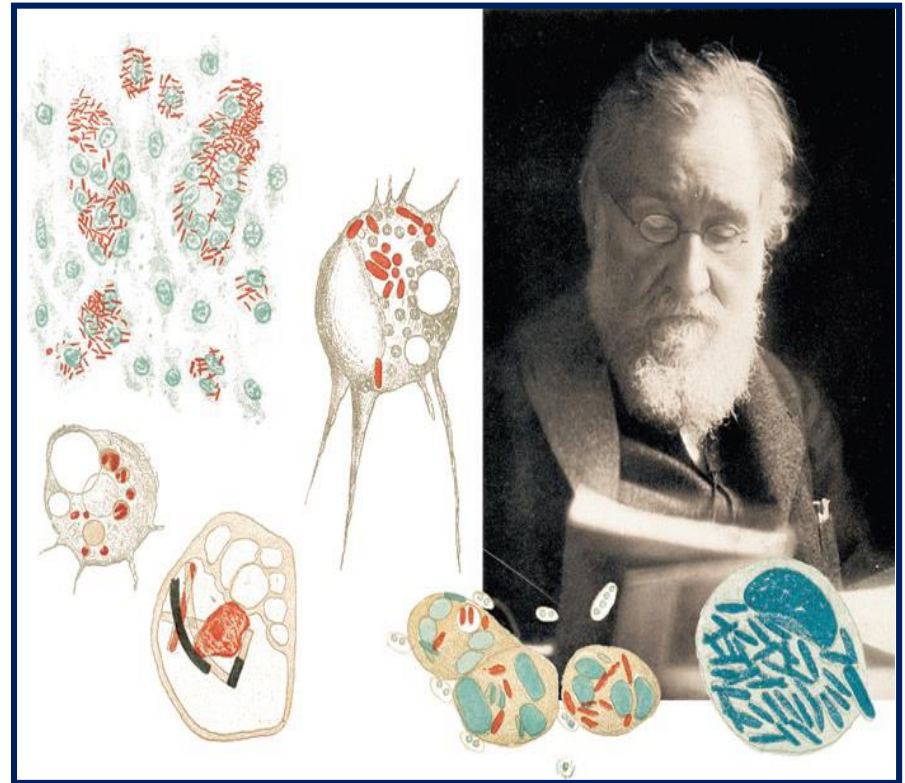
**jsou integrovány,**

**doplňují se a jsou na sobě závislé**

# Nobelova cena 1908



**Paul Ehrlich**  
*Adaptivní imunita*



**Eli Metchnikoff**  
*Vrozená imunita*



## 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

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

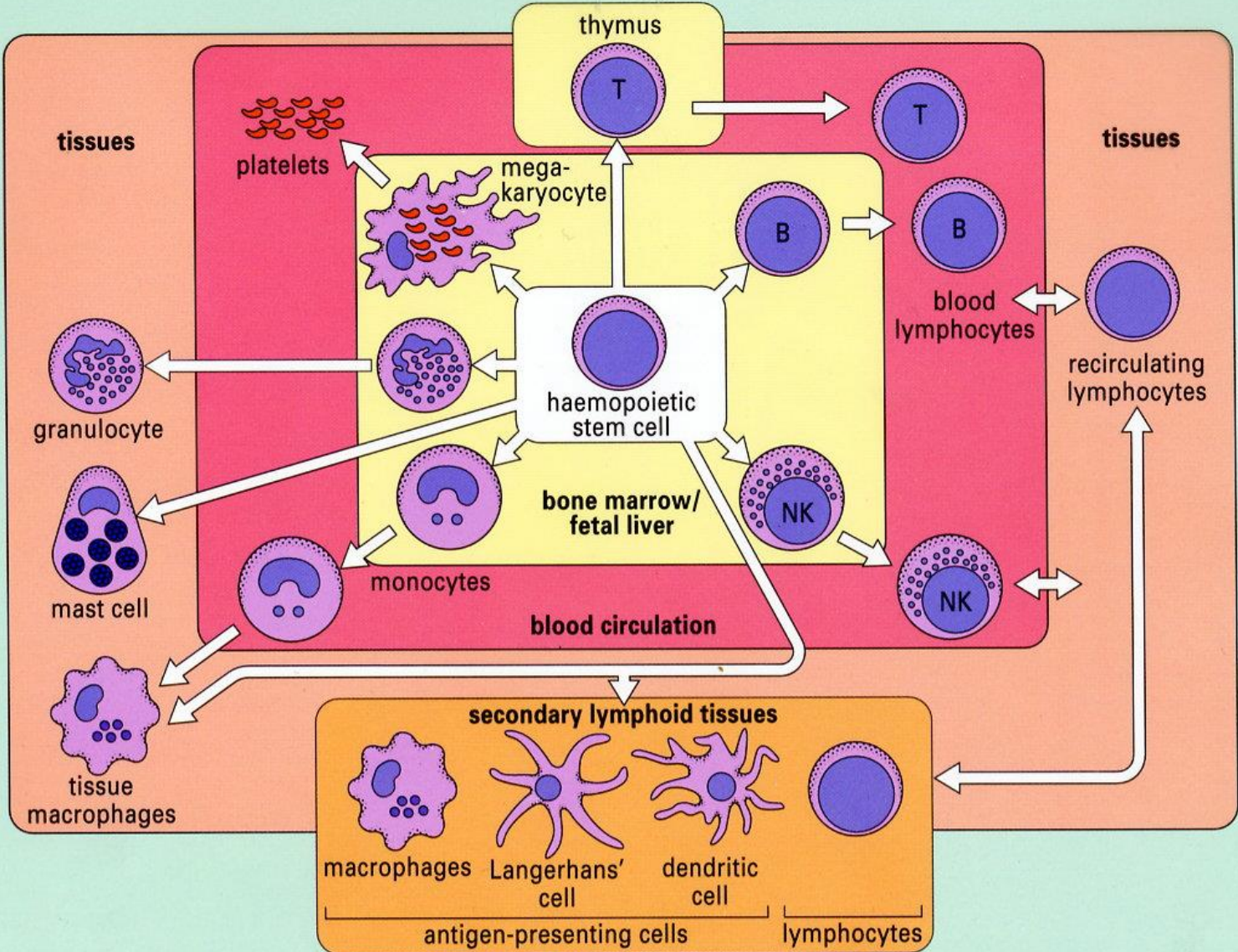
Polly Matzinger:

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

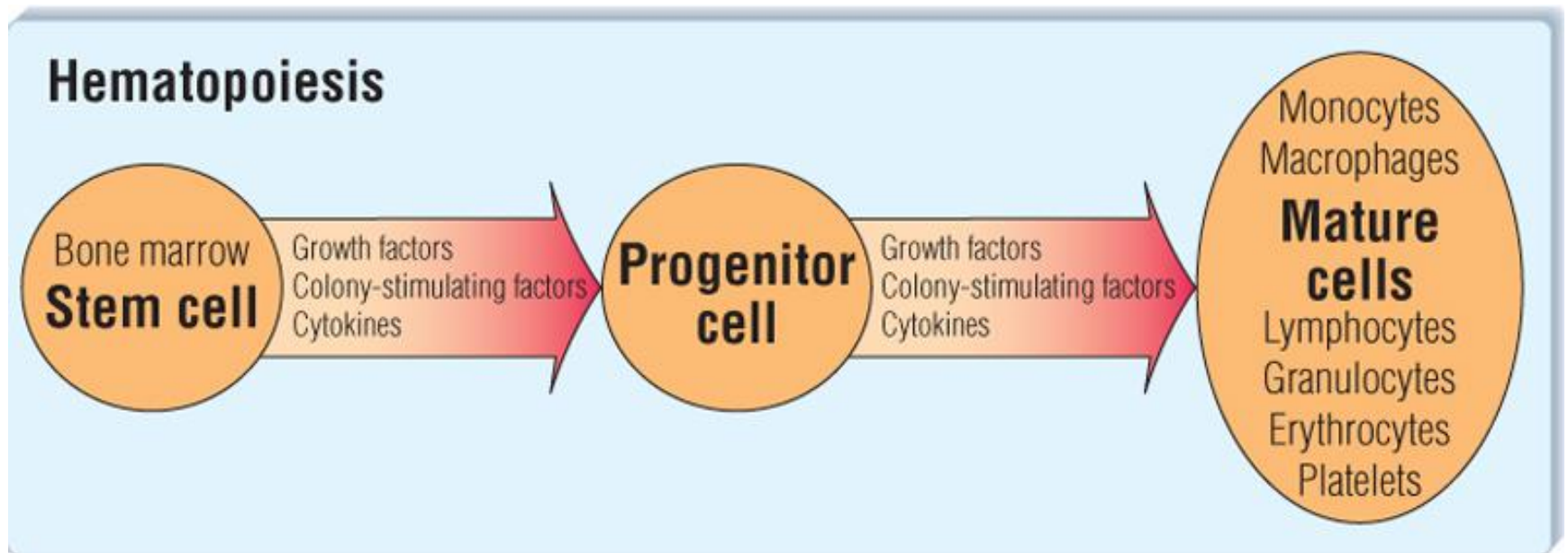
# Buňky imunitního systému

- 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

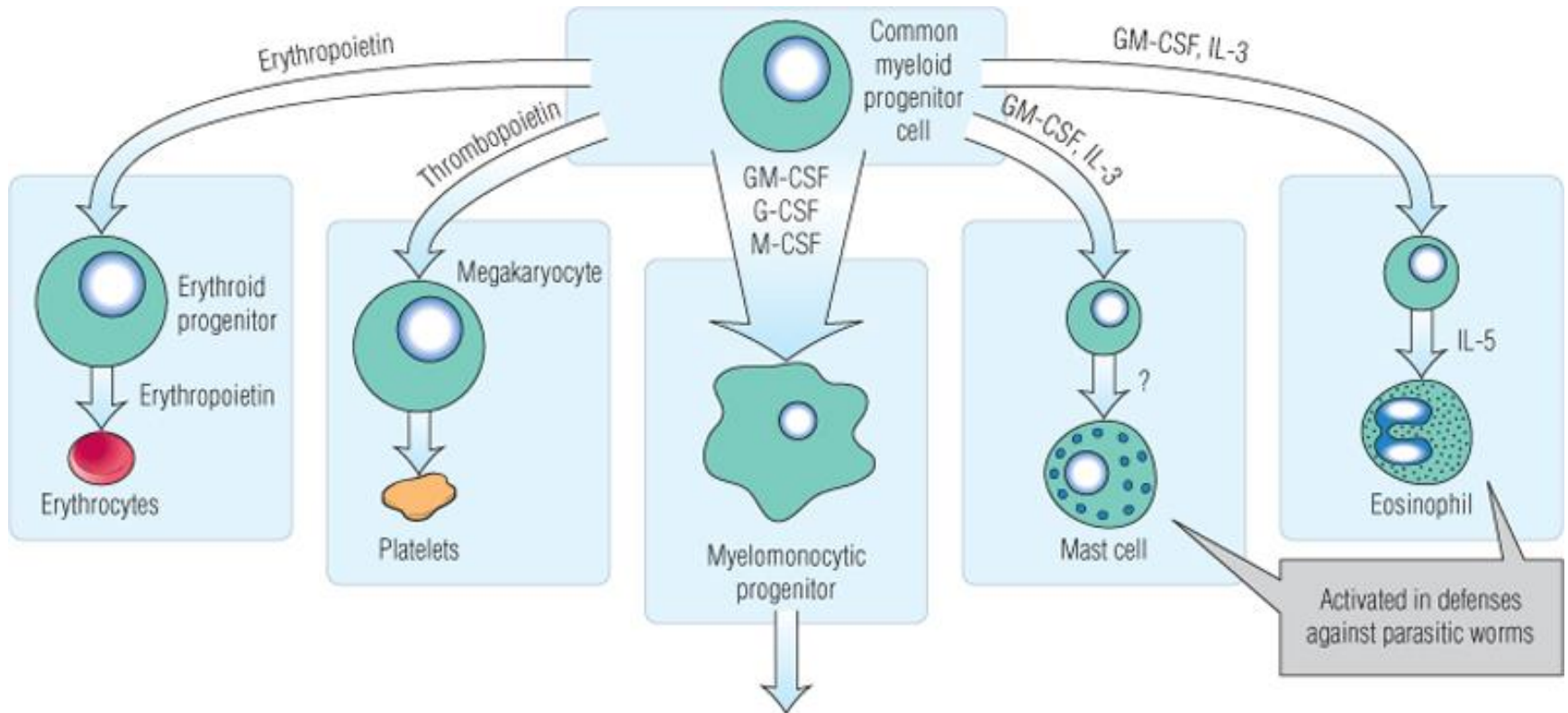
# Kostní dřeň jako místo vzniku buněk imunitního systému



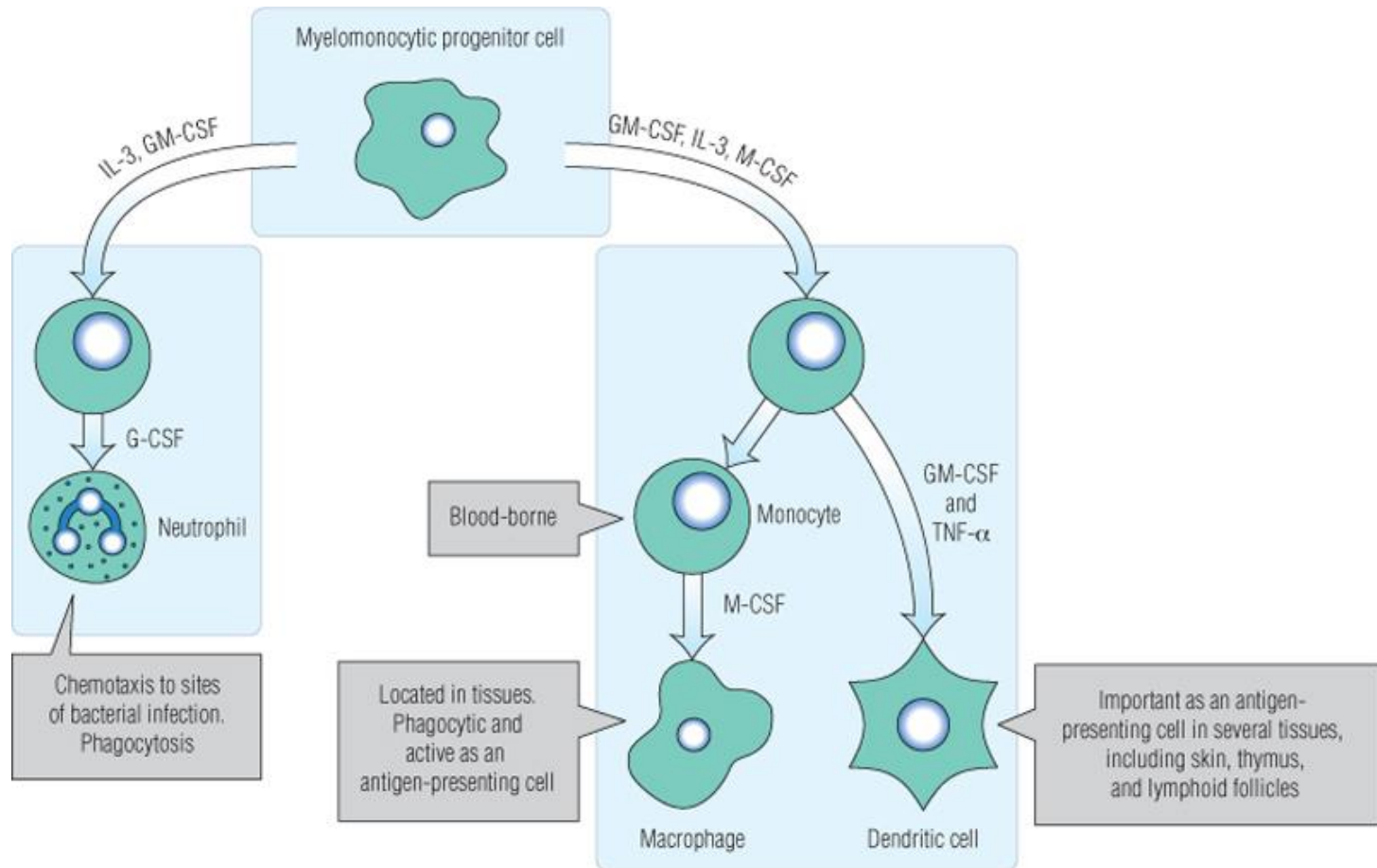
# Vývoj buněk při hematopoeese



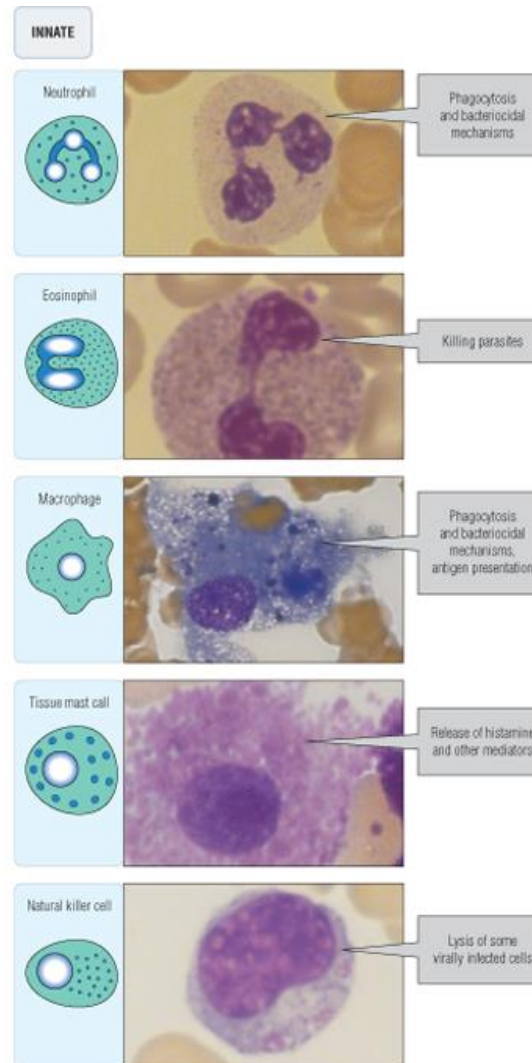
# O diferenciaci buněk z kmenové buňky rozhoduje okolní prostředí (včetně růstových faktorů)



# O diferenciaci buněk z kmenové buňky rozhoduje okolní prostředí (včetně růstových faktorů)



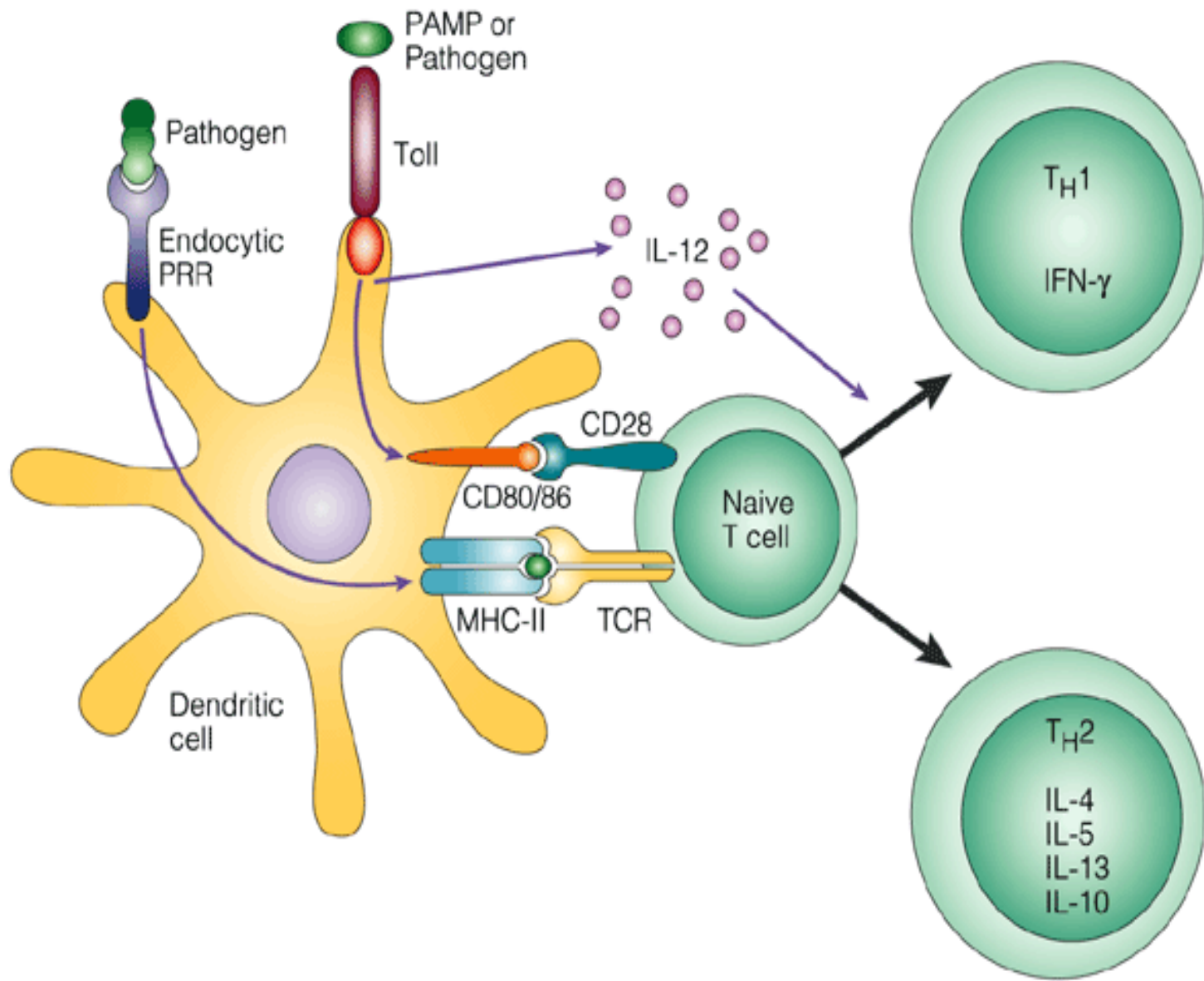
# Nejdůležitější buňky nespecifické imunity derivované z leukocytů





# Dendritické buňky

- Důležitá složka vrozené imunity účastnící se aktivace buněk imunity získané.
- 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.



# Populace lidských dendritických buněk

Myeloidní, konvenční

Plasmacytoidní *Produkují velké množství Interferonu I, důležité v protivirové odpovědi*

Langerhansovy (epidermis, slizniční epitel)

# Nezralé dendritické buňky

- Fagocytují rozpadlé buňky, různé další molekuly a dále také cizorodé částice a patogenní organizmy. Při pohlcování cizorodých částí virů či bakterií se podílí zejména TLR. Nezralé dendritické T lymfocyty spíše tlumí, vyvolávají vznik regulačních T-lymfocytů.

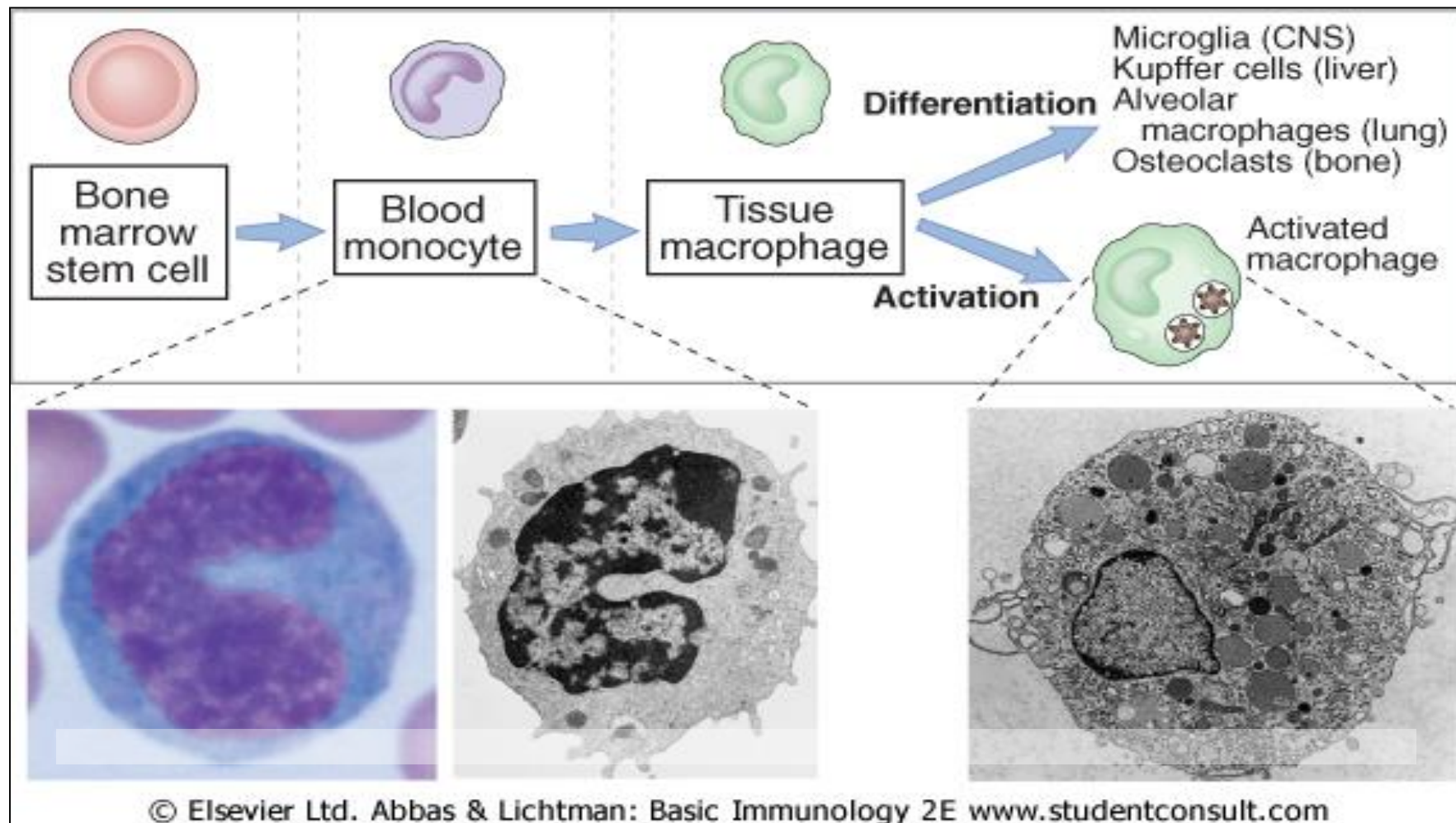
# Zralé dendritické buňky

- Vznikají dozríváním dendritických buněk, které byly aktivovány PRR. Dozrálá dendritická buňka migruje do lymfatických uzlin a na HLA-II i HLA-I vystavuje fragmenty z bakteriálních/virových antigenů, čímž aktivuje do té doby naivní CD4+ nebo CD8+ lymfocyty.

# Folikulární dendritické buňky

- Nevývívíejí se z buněk pocházejících z kostní dřeně.
- Jsou přítomny ve foliklech mízních uzlin, sleziny, podslizničních tkání.
- Váží komplexy antigen-protilátka, tyto komplexy předkládají B-lymfocytům.

# Vývoj makrofágů z monocytů



# Základní funkční typy makrofágů

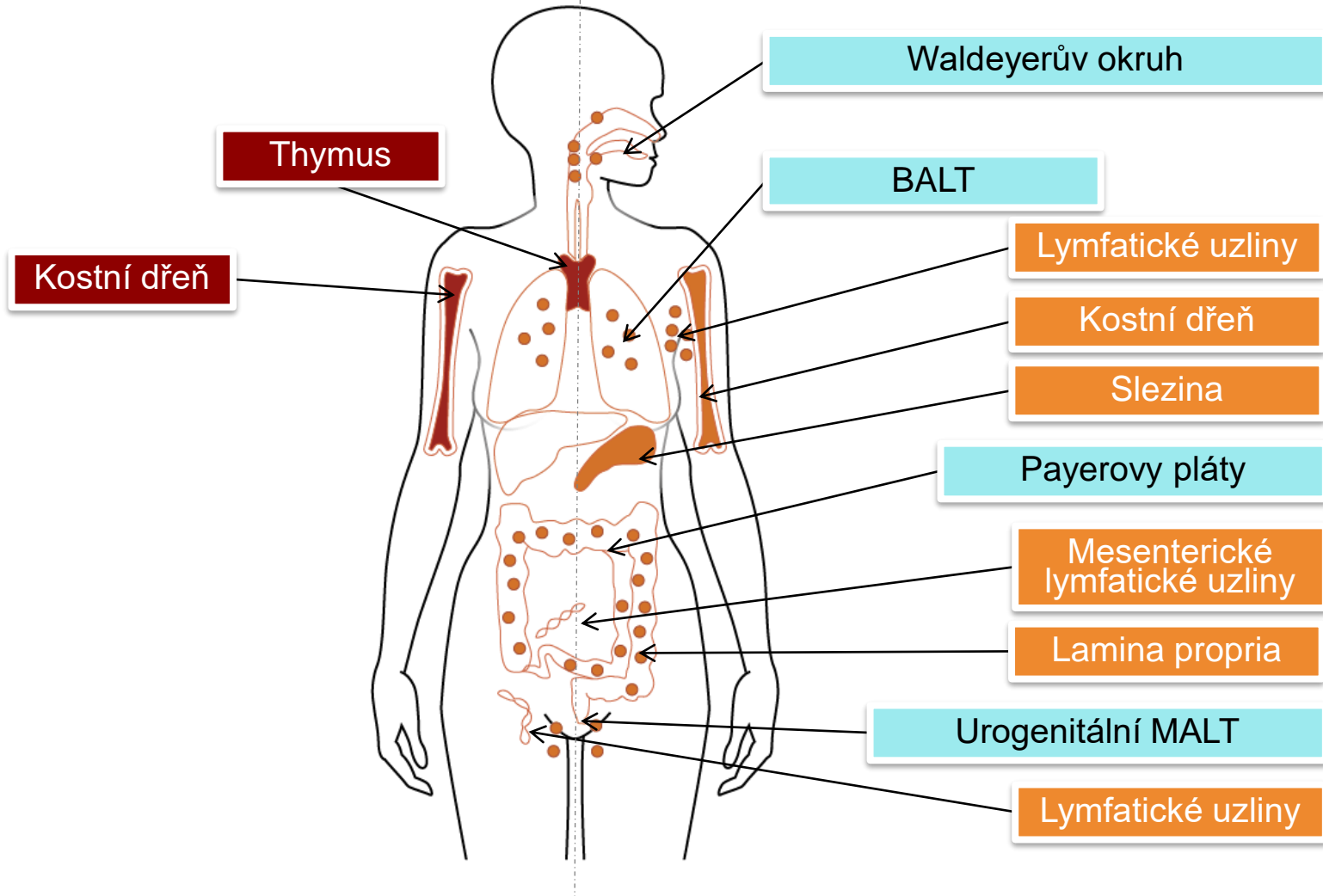
- M1 – mají výrazný prozánětlivý a antibakteriální efekt. Působí protinádorově.
- M2 – působí spíše protizánětlivě, při regeneraci tkání. Stimulují angiogenezi. Zřejmě se ale také uplatňují při progresi některých nádorů.



# Orgány imunitního systému

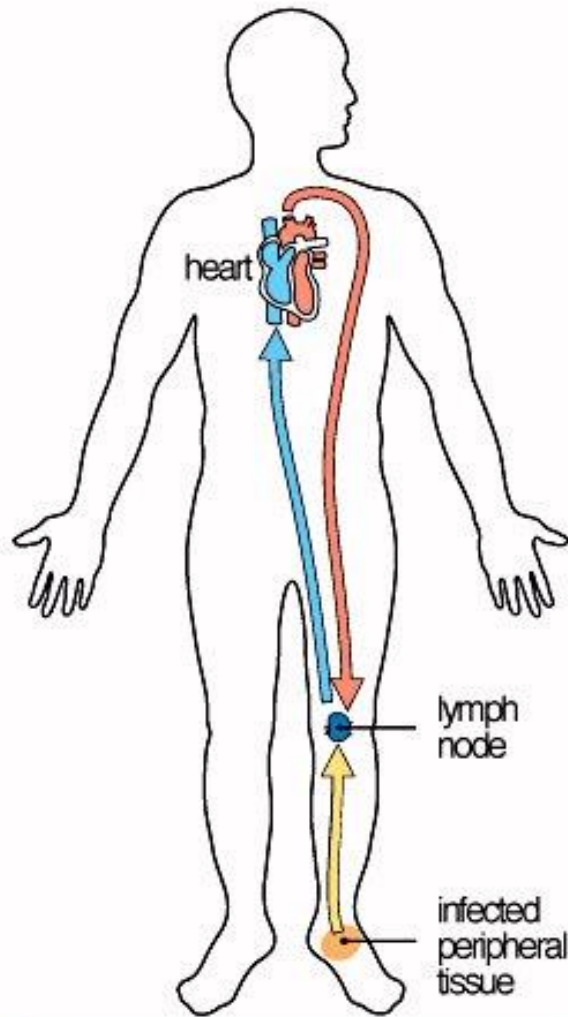
## Primární lymfatické orgány

## Sekundární lymfatické orgány



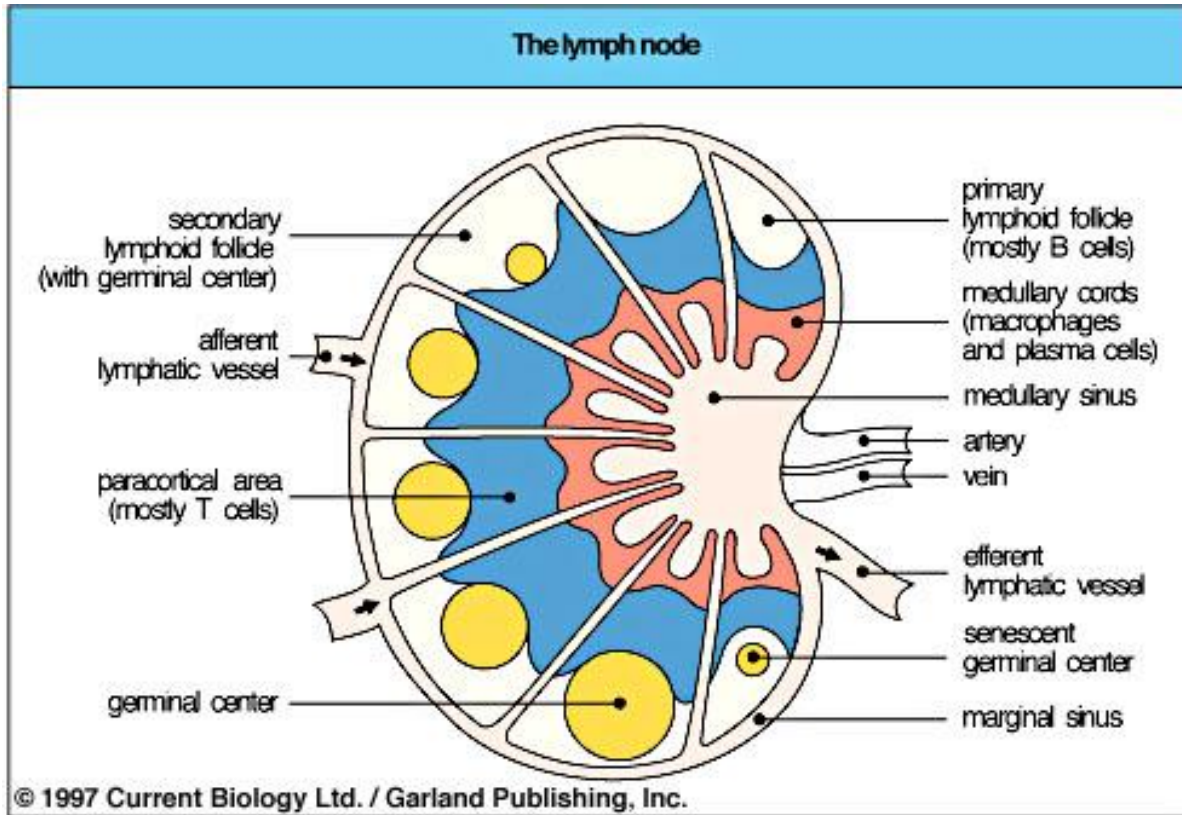
**Lymphocytes and lymph return to blood via the thoracic duct**

**Naive lymphocytes enter lymph nodes from blood**

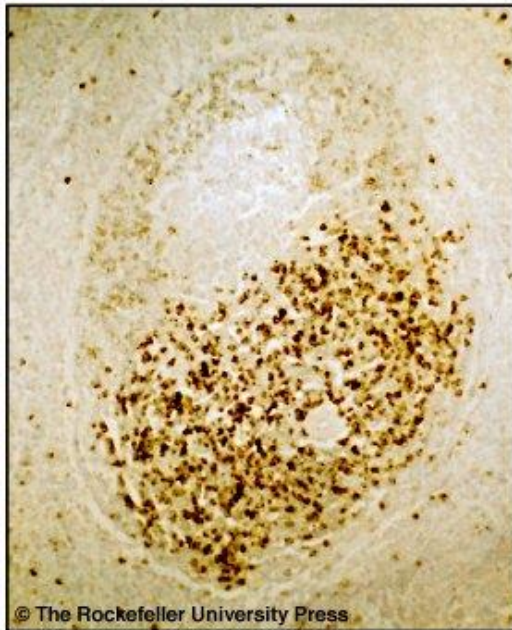
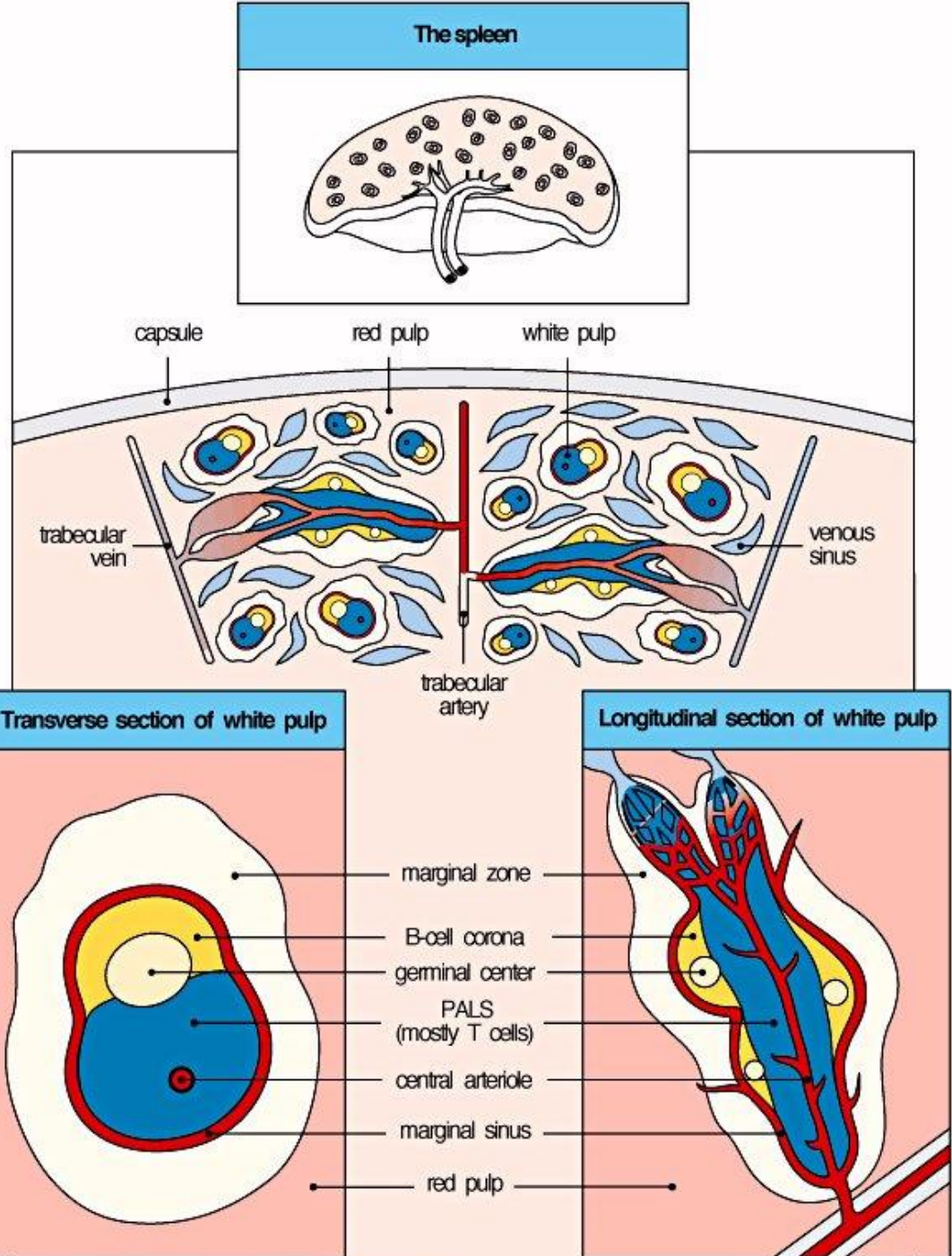


**Antigens from sites of infection reach lymph nodes via lymphatics**

# Struktura lymfatické uzliny



# Slezina jako orgán imunitního systému



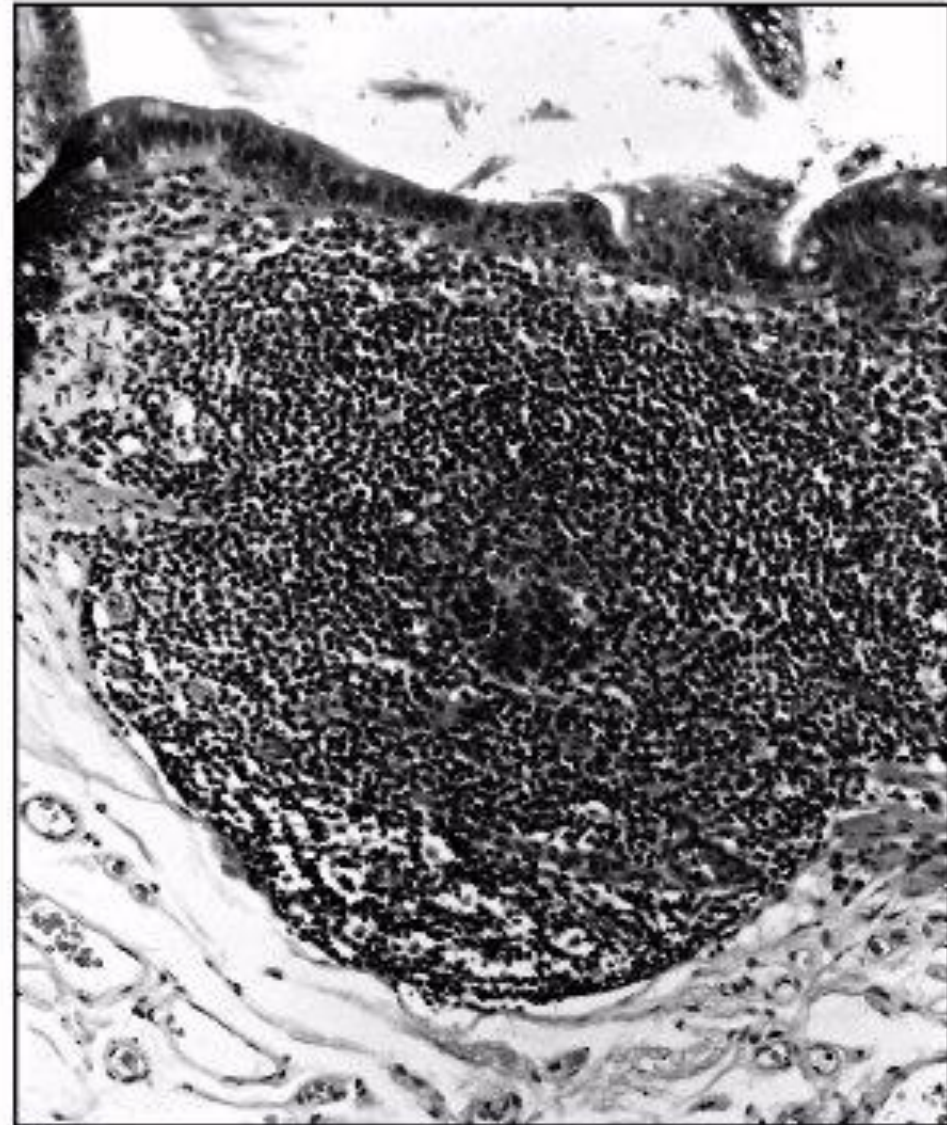
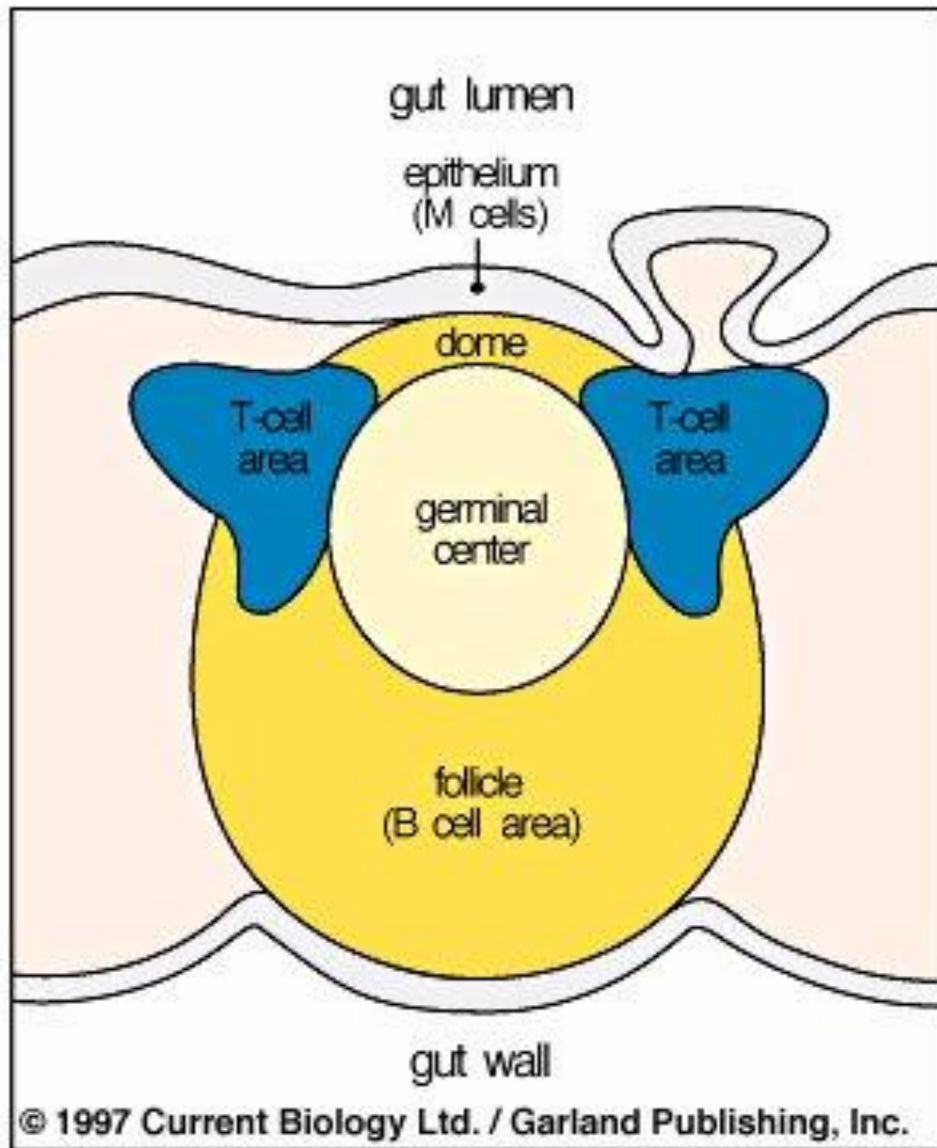
# Marginální zóna sleziny

- Je mezi bílou a červenou pulpou
- B-lymfocyty marginální zóny zajišťují rychlou odpověď, zejména na polysacharidové antigeny, T-independentní
- Odpověď je zejména ve třídě IgM
- Antigeny přinášeny krevní cestou

# B-lymfocyty marginální zóny

- Představují asi 5% B-lymfocytů sleziny.
- Osídlují marginální sinus sleziny.
- Snad přítomny i v extrafolikulárním lemu B-zóny lymfatických uzlin.
- Reagují zejména polysacharidové antigeny.
- Omezený repertoár BCR.
- Hrají důležitou roli v rychlé protilátkové odpovědi na mikroby přítomné v krevním řečišti do doby rozvinutí efektivnější odpovědi folikulárních B-lymfocytů.
- Snad hrají roli i při transportu antigenů do slezinných foliklů a tamní iniciaci T-buněčné odpovědi.

# Struktura Payerových plaků

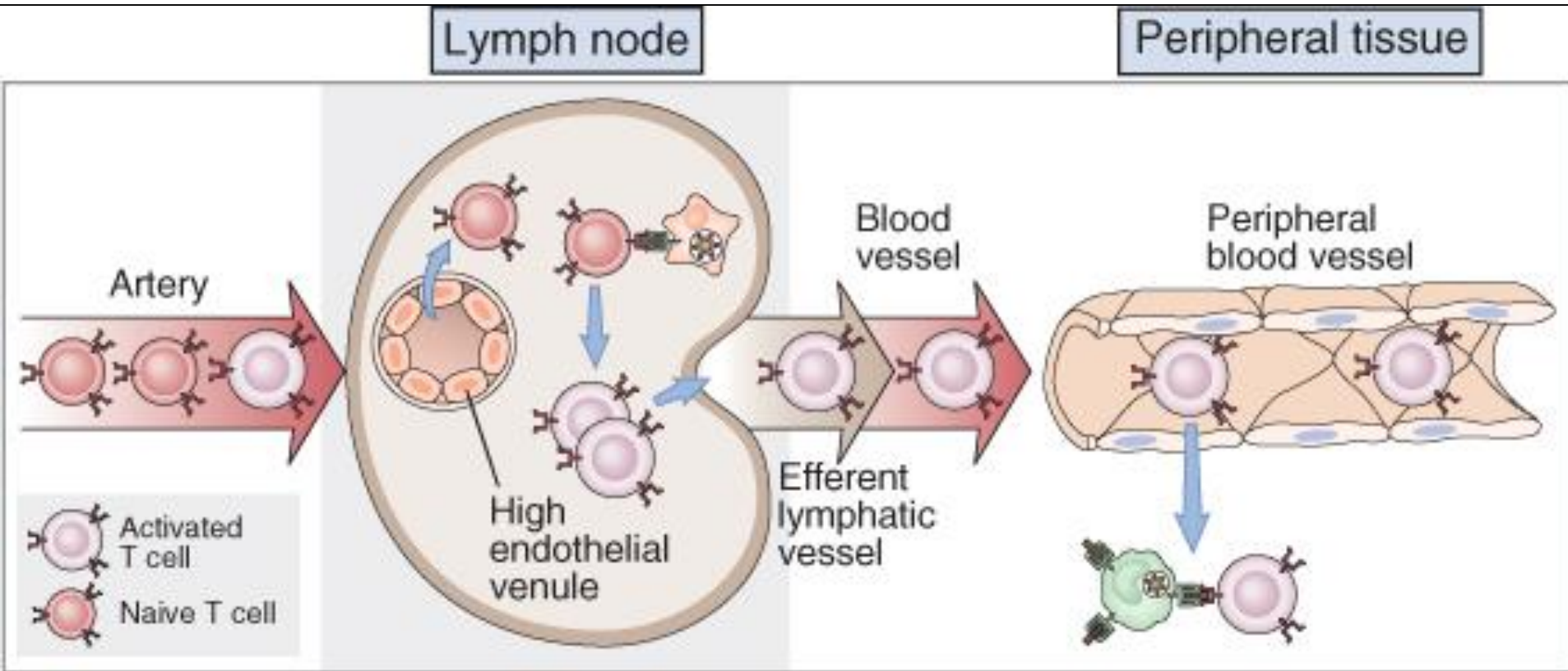


# High endothelial venules

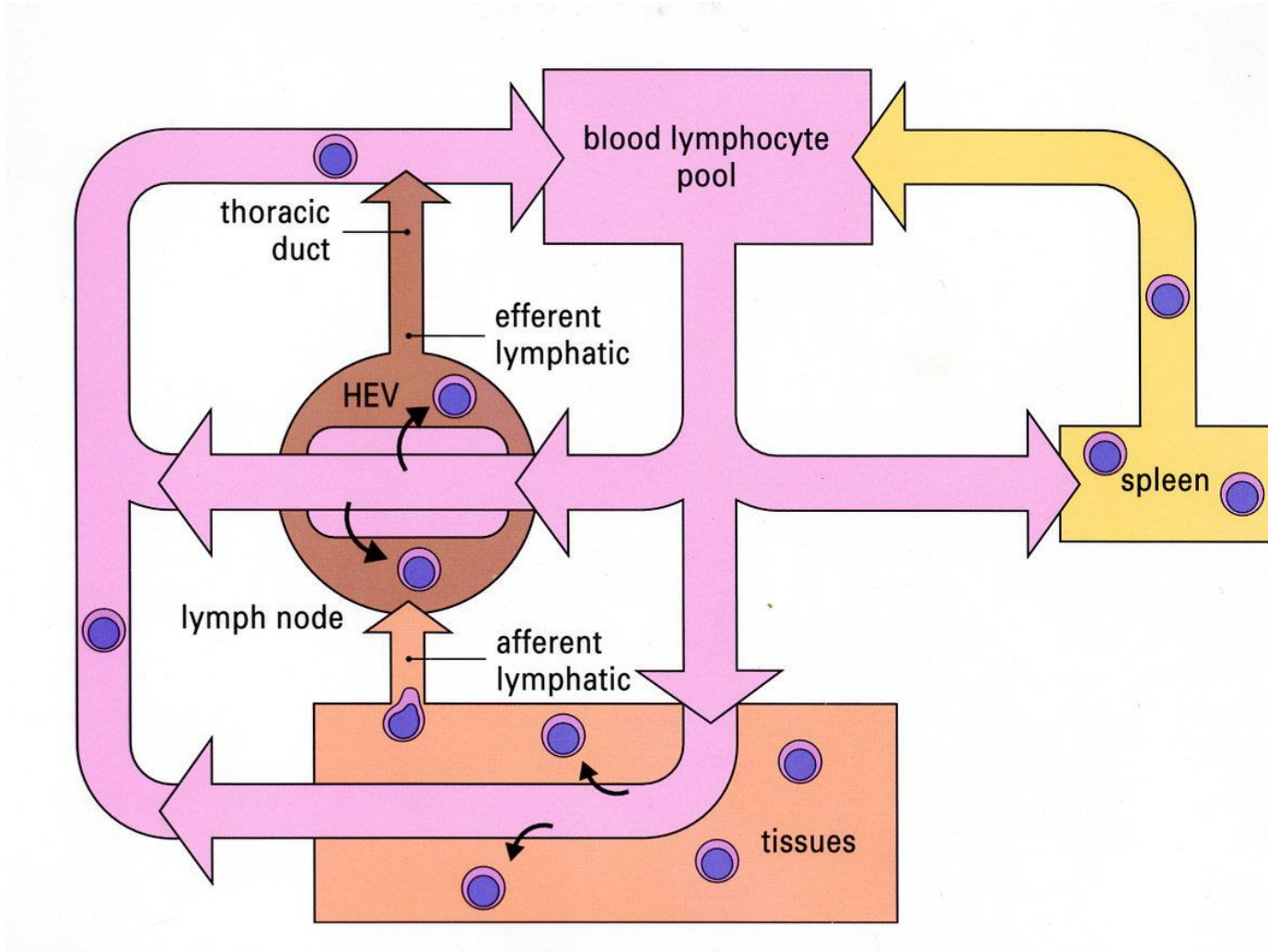
- Specializované venuly, jsou místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T- lymfocytů.



# Řízená migrace lymfocytů do lymfatické uzliny a do tkání



# Cirkulace lymfocytů v těle, role High Endotelial Venules



# IMUNOLOGIE

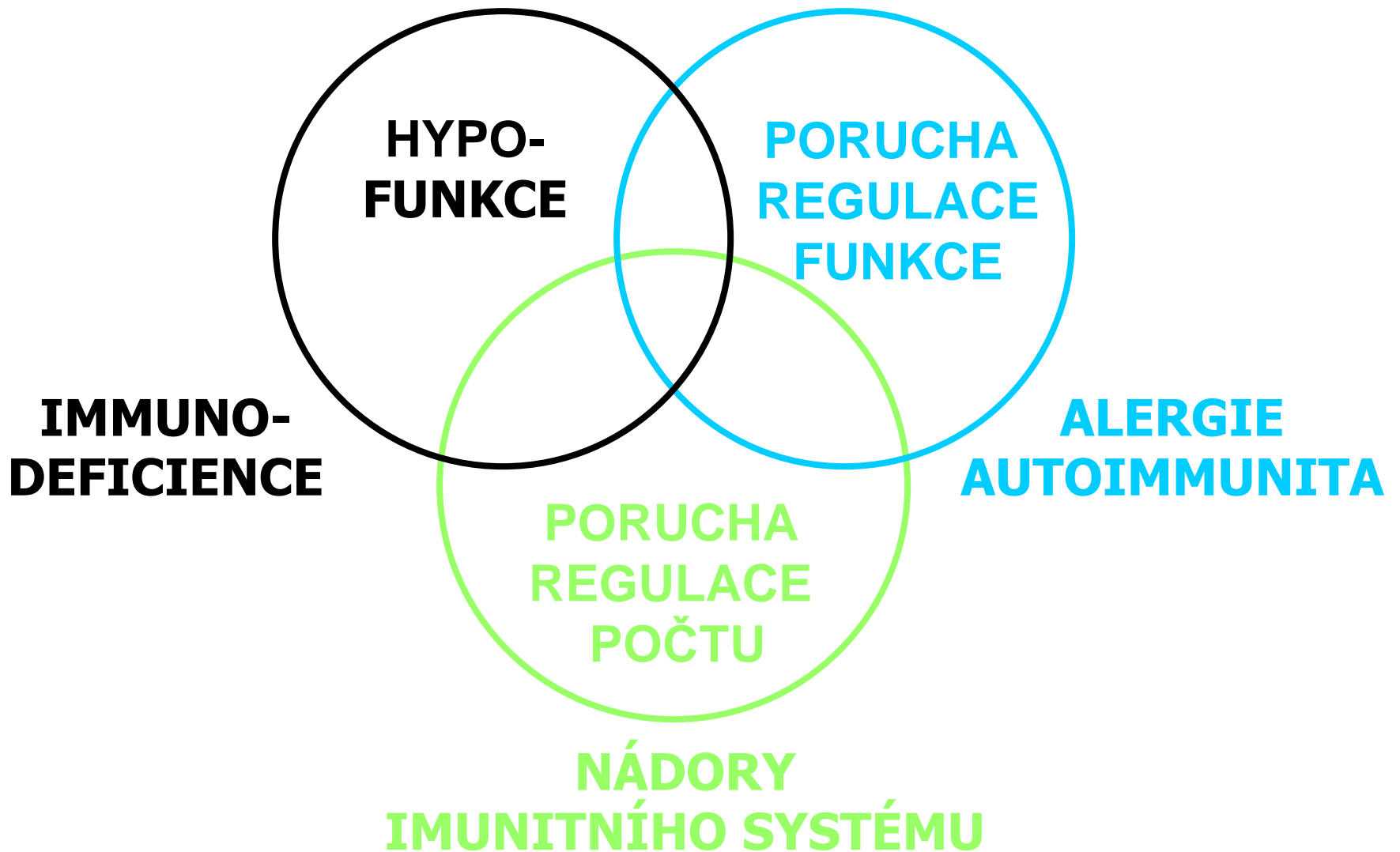
HUMÁNNÍ IMUNOLOGIE

LÉKAŘSKÁ IMUNOLOGIE

**KLINICKÁ IMUNOLOGIE**

*Klinický a laboratorní obor, zabývající se studiem, diagnostikou a léčením pacientů trpících chorobnými procesy způsobenými poruchami imunologických mechanismů a chorobami, u nichž je ovlivňování imunity důležitou součástí léčby a prevence. (Memorandum WHO/IUIS/IAACI 1992)*

# Poruchy imunitního systému



# IMUNODEFICIENCE

PRIMÁRNÍ  
(VROZENÉ)

SEKUNDÁRNÍ  
(ZÍSKANÉ)

Zvýšená vnímavost k infekčním agens

Náchylnost k maligním procesům

Autoimunitní projevy

Dysregulace imunitního systému

# Prevalence autoimunitních chorob

(Mackay IR, BMJ 2000; 321: 93-96)

<b><i>Choroby štítné žlázy:</i></b>	<b>&gt; 3%</b> dospělých žen
<b><i>Revmatoidní artritida:</i></b>	<b>1%</b> celkové populace, převaha žen
<b><i>Primární Sjögrenův syndrom:</i></b>	<b>0,6-3%</b> dospělých žen
<b><i>Systémový lupus erythematosus:</i></b>	<b>0,12%</b> celkové populace, převaha žen
<b><i>Roztroušená skleróza:</i></b>	<b>0,1%</b> celkové populace, převaha žen
<b><i>Diabetes I. typu:</i></b>	<b>0,1%</b> dětí
<b><i>Primární biliární cirhóza:</i></b>	<b>0,05-0,1%</b> žen středního a staršího věku
<b><i>Myasthenia gravis:</i></b>	<b>0,01%</b> celkové populace, převaha žen

# Infekční choroby globální problém lidstva

- Každou hodinu zemře na infekční choroby cca 1500 lidí, z nichž polovina je dětí do 5 let
- Příčina cca 13 milionů úmrtí za rok
- Rizikovou skupinu představuje stárnoucí populace
- Vynořuje se problém nemocných s podlomenou imunitou ( imunologicky kompromitovaný ,kriticky nemocný pacient)

# Záměrné a cílené ovlivnění imunity

- **IMUNIZACE**
  - aktivní (vakcinace)
  - pasivní („hyperimunní“ antiséra)
- **IMUNOSUBSTITUCE**
  - „normální“ gamaglobulin
- **IMUNOMODULACE**
  - imunoprese
  - imunostimulace
  - plasmaferéza a imunoabsorpce



**Přitažlivost a význam imunologie pro lékaře nespočívá pouze v tom, že dokáže odhalit diagnózu a zajistit racionální terapii pacientů, ale také v tom, že je schopna sílit zdravé v jejich zdraví.**

(Ctirad John)