

Logika imunity.

Čínský překlad fyziologie je logika života. Miliony roků evoluce jemně ladily imunitní systém těla tak, že imunitní systém může sloužit jako klasický příklad logické organizace fyziologického systému. Imunita je velmi komplexní a být jasný, vyžaduje zjednodušení při vysvětlování. Protože se tento článek zabývá logikou, je zaostřen na hlavní pochody. Z toho důvodu čtenář, student medicíny, se později naučí mnohem více detailů a dříve nebo později pozná, že existuje mnoho výjimek z pravidel zde popsaných. Ale to platí pro medicínu jako celek. Lékař nebo lékařka musí ve své praxi brát všechny tyto výjimky v úvahu, aby mohli nabídnout nejlepší možnou individuálně upravenou léčbu svým pacientům.

Imunitní systém, úvod.

Trvalo více než 400 milionů let evoluce než se náš imunitní systém vyvinul ve vysoce komplexní a adaptabilní obranný mechanismus, jakým nyní je. Jeho primárním úkolem je chránit nás od cizích a škodlivých substancí, mikroorganismů, toxinů a maligních buněk. Většina imunologických odpovědí je omezeného trvání a omezena regulačními mechanismy zabraňujícími nadměrné reakci. Hlavním úkolem imunitního systému je odlišit nebezpečné od neškodného. Pochody, kterými se imunitní systém vyhýbá destruktivní reaktivitě proti sobě samému, jsou kolektivně označovány jako tolerance. Úkolem imunitního systému je vyhrát válku proti vetřelcům (virům nebo bakteriím). Dále je důležité, jak jsou vetřelci vybaveni mechanismy schopnými porazit obranné mechanismy lidského těla. Jinými slovy, je důležité, jak jsou obě armády vyzbrojeny. Evoluce vyzbrojila oba, patogenní vetřelce a obranné síly lidského těla.

Nespecifický imunitní systém.

Historicky starší kongenitální obranné mechanismy jsou definovány jako nespecifické, protože se stávají aktivní nezávisle na patogenním vetřelci. Také jsou nazývány non-klonální obranné mechanismy nebo vrozená imunita. Zánětlivá odpověď je důležitý nespecifický obranný mechanismus. První krok v tomto procesu je uvolnění mediátorů, které dilatují krevní cévy a činní kapilární stěny více permeabilní. Místo infekce je pak prostoupeno granulocyty, které jsou nahrazeny makrofágy v dalším průběhu reakce. Mechanizmy vrozené imunity nastupují krátce po tom, co tělo bylo napadeno patogeny, obvykle v průběhu hodin.

Specifický imunitní systém.

Specifický imunitní systém nebo adaptivní imunita (nebo získaná imunita) se manifestuje migrací antigen-prezentujících buněk (antigen-presenting cell, APC) do lymfoidních orgánů, kde nejprve spouští systémovou imunitní odpověď, pak paměťovou odpověď. Adaptivní imunita, fylogeneticky moderní mechanismus, je založena na přítomnosti receptorů, které jsou vysoce specifické pro jisté oblasti patogenů. Tyto receptory jsou buď vázané na buňky (lymfocyty T) nebo vylučovány (protilátky produkované lymfocyty B). Jednotlivé lymfocyty T nebo B proliferyjí a produkují velká množství identických dceřiných buněk (klonální expanze). Procesy specifické odpovědi trvají dny nebo týdny.

Buňky imunitního systému.

Srovnání imunitních procesů k válečnému konfliktu je platné v mnoha bodech. Buňky imunitního systému představují válečníky. Všechny součásti krve, včetně buněk imunitního systému mají svůj počátek v pluripotentních hematopoetických kmenových buňkách kostní dřeně. Pluripotentní kmenové buňky se mohou s pomocí rozpustných mediátorů (cytokinů) diferencovat v lymfoidní progenitor a myeloidní progenitor.

Lymfoidní progenitorové buňky se mohou diferencovat v prekursorů buněk B, ze kterých se vytvoří lymfocyty B a v prekursorů buněk T, ze kterých se vytvoří lymfocyty T a přirození zabíječi.

Myeloidní progenitorové buňky mají čtyři různé potomky. 1. Megakaryocyty se rozpadají v malé částice, trombocyty (krevní destičky). 2. Erytroblasty jsou předchůdci červených krvinek. 3. Myeloblasty se mohou diferencovat v granulocyty (basofilní, eosinofilní a neutrofilní). 4. Monoblasty jsou předchůdci monocytů a dendritických buněk. Granulocyty, monocyty a dendritické buňky mají schopnost pohlcovat částice, mikroorganismy a tekutiny a jsou proto nazývány fagocyty. Vývoj systému fagocytů je pod vlivem cytokinů. Cytokin granulocytární-kolonie stimulující faktor (G-CSF) podporuje diferenciaci v granulocyty, zatímco granulocytární-makrofágový kolonie stimulující faktor (GM-CSF), interleukin 4 (IL-4) a nádory nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor TNF-alfa) podporují diferenciaci v monocyty a dendritické buňky. Lymfoidní dendritické buňky v lymfatických uzlinách (nazývané taky dendritické buňky typu 2) se

výjimečně diferencují v tymu vlivem IL-3. Jsou lokalizovány v parakortikálních oblastech lymfatických uzlin. V lymfatických uzlinách jsou také dva další typy dendritických buněk, interdigitické dendritické buňky jsou lokalizovány v oblastech buněk T a dendritické buňky zárodečného centra jsou lokalizovány v zárodečných centrech. Dendritické buňky migrující do kůže nebo sliznice jsou nazývány Langerhansovy buňky.

V odpovědi na rozpustné mediátory zvané chemokiny leukocyty migrují z krve do tkání, po migraci do tkání se krevní monocyty diferencují v makrofágy. Jsou také nazývány Kupfferovy buňky v játrech, mesangiální buňky v ledvinách, mikroglie v mozku, tkáňové makrofágy, slezinné monocyty ve slezině a lymfatické monocyty v lymfatických uzlinách, alveolární makrofágy v plicích a sérové makrofágy v peritoneální dutině.

Mechanismy akcí chránících tělo proti systému vetřelce.

Existuje několik cest inaktivace útočnicka. Mechanismy jsou analogií zbraňových systémů (děla, pušky, tanky, letadla, chemické zbraně).

Lýza je přímý účinek prasknutí buněčné membrány bakterií a ostatních útočících organizmů. Komplex proteinů zvaný komplementový lytický komplex je za to zodpovědný.

Nejen útočící organizmy jsou zabití lýzou. Některé nakažené buňky vlastního těla, které poskytují útulek procesu multiplikace virů za použití biologického vybavení buněčných organel, by měly být zničeny. Také nádorové buňky by měly být zničeny. Lymfocyty zvané přirození zabijáci (natural killers, patřící k vrozené imunitě) a cytotoxické lymfocyty T (patřící k adaptivní imunitě) jsou odpovědní. Obvyklý mechanismus lýzy cytotoxickými lymfocyty T a přirozenými zabijáky je uvolnění lytických granúl, která obsahují perforin, protein, který vytváří otvory v membráně buňky pod útokem, a granzymy, skupinu různých proteáz. Jeden z granzymů dosáhne jádra buňky, kde aktivuje kaspázy indukující buněčnou smrt. Kaspázy jsou důležité apoptózu podporující proteiny. Apoptóza je programovaná smrt buňky jako sebevražda. Takřka okamžitě buňka pod útokem začne bubřet a obvykle je krátce nato rozpuštěna. Tyto cytotoxické buňky se mohou odtáhnout od buněčné oběti po té, co prorazily díry a dodaly cytotoxické substance a pak se pohybují zabít více dalších buněk.

Fagocytóza znamená buněčné pozření útočnicka. Granulocyty, monocyty a dendritické buňky mají tuto schopnost. Při přiblížení k částici, která má být fagocytována, fagocyt se nejdříve sám připojí k částici a pak vystrčí pseudopodie na všechny strany kolem částice. Pseudopodie se setkají jedna s druhou na opačné straně a pak fúzí. To vytvoří uzavřenou komoru, která obsahuje fagocytovanou částici. Pak komora vytvoří volně plovoucí fagocytární váček uvnitř cytoplasmy. Lysosomy se okamžitě spojí s fagocytárním váčkem a fagocytární váček se tím stane digestivním váčkem a digesce (trávení) fagocytované částice okamžitě začne. Jak neutrofilů tak monocytů (zvané makrofágy po vstupu do tkání) mohou zabíjet bakterie hlavně oxidačními činidly tvořenými enzymy v membráně fagosomu čili fagocytárního váčku (nebo zvláštní organelou zvanou peroxisom). Oxidační činidla zahrnují superoxidy, peroxid vodíku a hydroxilové jóny. Jeden z lysosomálních enzymů, myeloperoxidáza, katalyzuje reakci mezi peroxidem vodíku a chloridovými ionty, vytváří hyperchlorit, který je výrazně baktericidní. Jeden neutrofil může obvykle fagocytovat 3 až 20 bakterií předtím než zahyne. Jeden makrofág může fagocytovat 100 bakterií a také mnohem větší částice jako maláriové parazity nebo celé červené krvinky. Po strávení částic makrofágy mohou vyloučit reziduální produkty a přežít a fungovat po řadu měsíců. Lysosomy makrofágů (ale nikoliv neutrofilů) obsahují také lipázy, které mohou strávit tlustou lipidovou membránu některých bakterií jako tuberkulosních bacilů. Makrofágy a dendritické buňky mohou rozpoznat cukry manózu nebo fukózu, které jsou přítomny na různých patogenech, prostřednictvím receptorů pro manózu. Receptor pro manózu a scavengerový receptor (scaveng = žrát zbytky) patří ke třídě endocytických struktury rozpoznávacích receptorů, scavengerové receptory se vážou ke stěně bakterií. pohlcení malých tekutých částic se jmenuje pinocytóza.

Několik mechanismů přímého útoku na vetřelce je prováděno protilátkami. Protilátky jsou produkovány potomky lymfocytů B zvanými plasmatické buňky. Jsou to bílkoviny jejichž chemická stavba je stejná jako stavba receptorů na povrchu mateřského lymfocytu B. Je jen jeden typ receptoru na lymfocytu B, takže jedna plasmatická buňka může produkovat pouze jeden typ protilátek. Molekula protilátky má tvar Y s dvěma vaznými body pro dvě antigenní molekuly stejné stavby.

Aglutinace je proces, ve kterém více velkých částic je svázáno dohromady ve shluk v důsledku bivalentní povahy molekuly protilátky.

Precipitace je podobný proces, ale s malými částicemi, které se tak stanou nerozpustné.

Neutralizace je proces, ve kterém protilátky pokryjí toxická místa antigenního agens.

Je jasné, že významnou úlohu v boji proti vetřelcům má komplement.

Komplement je kolektivní výraz, který popisuje systém asi 20 bílkovin, z nichž mnohé jsou prekursory enzymů. Základní faktory tvoří 11 proteinů označených C1-C9, B a D. Jsou dvě cesty aktivace komplementu, klasická a alternativní.

Alternativní cesta je vrozená. Kontakt s mikroorganizmem způsobí rozštěpení C3 na C3a a C3b. Interakce C3b s faktory D a B katalyzuje rozštěpení faktoru B na frakce Ba a Bb. Společně s C3b faktor Bb vytváří komplex C3bBb. Vazba s properdinem (P) stabilizuje faktor C3bBb. C3bBbP aktivuje proteolýzu C3 na C3a a C3b, to je pozitivní zpětná vazba. C3bBb spolu s jiným fragmentem C3b vytváří C3bBb3b (všimni si jednoho C ve zkratce). C3bBb3b je konvertáza C5.

Klasická cesta začíná tvorbou komplexu antigen-protilátka a tak patří k adaptivní imunitě. C1 aktivován komplexem antigen-protilátka štěpí C4 na C4a a C4b a C4b štěpí C2 na C2a a C2b. Komplex C4b a C2a (C4b2a) je konvertáza C3 a štěpí C3 na C3a a C3b jako v alternativní cestě. Komplex C3b, C4b a C2a (C4b2a3b) je konvertáza C5 klasické cesty.

Dvě proteolytické konvertázy C5 jsou konečnými produkty klasické a alternativní cesty. Obě konvertázy štěpí C5 na C5a a C5b. C5b s C6 a C7 vytvoří komplex C5b67. Proteiny C8 a C9 se mohou vázat na C5b67 tvoříce komplex C5b6789. Komplementový lytický komplex C5b6789 má přímý účinek na prasknutí buněčných membrán bakterií a jiných útočících agens, jak jsme se zmínili výše.

Komplement má více dalších důležitých funkcí.

C3b pokrývá mikroorganismy a tak silně aktivuje fagocytózu vazbou na receptory C3b neutrofilů i makrofágů. Tento proces se nazývá opsonizace. Je součástí vrozené imunity. Podobný proces je součástí adaptivní imunity, kde opsonizace je způsobena zvláštními protilátkami nazývanými opsoniny.

Komplement také mění povrchy útočících organismů, způsobuje, že přilnou jeden ke druhému a tak podporuje aglutinaci.

Bílkoviny komplementu také mohou atakovat některé viry a tak je činí nevirulentní.

Fragment C5a vyvolává chemotaxi, směrovaný pohyb buněk podle koncentračního gradientu jistých chemotaxických faktorů.

Fragmenty C3a, C4a a C5a aktivují žírné buňky a basofily, způsobují, že uvolňují histamin a heparin. Tyto látky způsobují lokální zvýšení průtoku a zvyšují prosakování tekutiny a plasmatických proteinů do tkání. Stejně faktory mají hlavní úlohu při zánětu.

Několik dalších produktů komplementu navíc, k aktivaci žírných buněk a basofilů, způsobují další vzestup lokálního průtoku, další vzestup prosakování bílkovin a koagulaci intersticiálních tekutých bílkovin ve tkáňových prostorách a tak brání pohybu útočících organizmů v tkáni.

Jsou čtyři typy receptorů komplementu (CR1-CR4). Ty mají úlohu v očistění od imunitních komplexů. Tyto komplexy antigen-protilátka se váží k červeným krvinkám prostřednictvím receptoru CR1 a jsou transportovány do jater. Bílkoviny komplementu a receptory komplementu na buňkách také podporují interakci mezi buňkami. Interakce mezi folikulárními dendritickými buňkami a buňkami B prostřednictvím receptorů komplementu má úlohu v tvorbě paměťových buněk B.

Krevní plasma obsahuje určitý počet regulačních proteinů, které brání komplementu útok na normální buňky. Inhibitor proteázy C1 normálně inaktivuje aktivovaný C1. Vrozená nedostatečnost inhibitoru C1 vede k vracejícím se (rekurentním) episodám otoku (angioneurotický edém). Aktivace žírných buněk a basofilů lokálně je výhodná. Generalizované uvolnění histaminu způsobuje anafylaktický šok (vasodilatace a bronchokonstrikce mohou být smrtelné).

Rozpoznání vlastních antigenů.

Rozpoznání vlastních antigenů je důležitá funkce. Takové antigeny nemohou vyvolat imunitní odpověď ve vlastním těle, ale vyvolávají imunitní odpověď u jiných osob. Proces, který chrání vlastní tělo před imunitní odpovědí, se nazývá tolerance a bude popsán později. Opět vidíme analogii s vojenským konfliktem. Velmi často je škoda způsobena tak zvanou „přátelskou palbou“, útočící zničí vlastní jednotku. Vojenští experti vynalezli mnoho sofistikovaných systémů umožňujících identifikaci vlastního letadla nebo vlastní bitevní lodi. Tuto úlohu má systém MHC třídy I v lidském těle. Studie transplantací u experimentálních zvířat odhalily, že transplantáty, které nejsou geneticky identické, jsou odmítnuty. To bylo přiznáno bílkovinám velkého komplexu histokompatibility (major histocompatibility complex MHC). Lidské proteiny MHC jsou nazývány lidské leukocytární antigeny (human leukocyte antigens HLA). Jsou MHC třídy I a MHC třídy II, obě skupiny mají podobnou strukturu a funkci, ale pro rozpoznání vlastního antigenu MHC třídy I je důležitý, protože je přítomen na všech buňkách. Na druhé straně MHC třídy II je přítomen pouze na dendritických buňkách, makrofázích a buňkách B.

Peptidy prezentované MHC třídy I jsou odvozeny od proteinů, které se nacházejí v cytoplasmě. (To umožňuje imunitnímu systému rozpoznat buňky, které byly infikovány virem nebo intracelulárními bakteriemi. To také umožňuje rozpoznání mutovaných proteinů nádorových buněk.) Aby byla zachována životnost buněk, poškozené proteiny musí být eliminovány. Normální bílkoviny také potřebují aby byly konstantně degradovány a nahrazovány. Proteiny jsou označeny pro destrukci proteinem ubiquitinem, multiubiquitované proteiny jsou rozpoznány proteasomem, velkým komplexem proteáz. Většina peptidů zpracovaných proteasomem je rychle degradována cytosolovými enzymy v jednotlivé aminokyseliny. Pouze několik peptidů (většinou 8-10 aminokyselin) je transportováno do endoplasmatického retikula. V endoplasmatickém retikulu se peptidy vážou na vaznou rýhu bílkovin MHC třídy I pokud postranní řetězce jejich aminokyselin dobře zapadnou mezi aminokyseliny vazné rýhy. Komplexy krátkých peptidů a MHC třídy I jsou exocytosou prostřednictvím Golgiho aparátu vystaveny na buněčné membráně. Pro vysokou úroveň polymorfizmu a dědičnosti podle Mendelových zákonů jsou komplexy různé u různých lidí.

Vrozená imunita.

Lidské tělo má schopnost vzdorovat takřka všem typům organizmů a toxinů, které směřují k poškozování tkání a orgánů. Rezistence může k invazi organismů a destrukce polknutých organismů kyselou sekrecí v žaludku a trávicími enzymy reprezentují první linii ochrany v lidském těle. Je to analogie k systému pevností ve vojenských konfliktech. Maginotova linie mezi Francií a Německem před druhou světovou válkou je příkladem. Zranění může nebo sliznice umožňuje vstup útočících organismů do těla. To spouští zánětlivou odpověď.

Zánět.

Zánět (inflammatio) je cévní odpověď na zranění. Může být způsoben infekcí, traumatem, chemickým poškozením, imunologickým postižením (bude popsáno později) a smrtí tkání (zánětlivé změny se objevují v živé tkáni v sousedství nekrotických oblastí). Hlavními známkami zánětu jsou rubor (zčervenání způsobené dilatací cév), dolor (bolest způsobená zvýšeným tlakem vyvolaným akumulací intersticiální tekutiny a mediátory jako je bradykinin), calor (teplo vyvolané zvýšeným průtokem krve), tumor (otok vyvolán extravasální akumulací tekutiny) a functio laesa (ztráta funkce).

Primárním senzorem vrozeného imunitního systému jsou receptory Toll-like umístěné na povrchu dendritických buněk (toll je německé slovo pro „bláznivý“, geny pro tyto receptory byly objeveny u ovocné mušky *Drosophila*, kde jsou odpovědné za normální embryogenézu a u dospělých mušek za antifungální (proti plísním) obranu). Existuje rodina receptorů Toll-like (TLR 1-TLR 9). Každý z receptorů Toll-like může detekovat nějakou základní komponentu ze široké třídy nemoc způsobujících agens a jako skupina TLR mohou zjevně rozpoznat takřka každého patogena pravděpodobně působícího infekce. TLR 4 na příklad detekují lipopolysacharid (LPS), cukr charakteristický pro gram-negativní bakterie. Rozpoznáním LPS receptor TLR spouští molekulární interakci, která na konci aktivuje hlavní regulátor zánětu, nukleární faktor kappa B (NF-kappa B). (Aktivaci NF-kappa B inhibují glukokortikoidy a to je hlavní základ jejich protizánětlivého účinku.) tento regulátor pak zapíná geny, které kódují imunitní aktivátory včetně cytokinů. Tyto cytokiny vyvolávají zánět a také pomáhají zapnout buňky T a B adaptivního imunitního systému. Cytokiny IL-1 (interleukin-1) a faktor nekrosy nádorů (tumor necrosis factor TNF) spouštějí systémové účinky zánětu jako leukocytózu, jak jsme předtím zmínili a horečku (IL-1 je endogenní pyrogen). Horečka zvyšuje rychlost chemických reakcí, ale příliš vysoká po dlouhou dobu je nebezpečím pro lidské tělo. Dále cytokiny IL-1 a TNF podporují jaterní syntézu proteinů akutní fáze jako C-reaktivního proteinu. C-reaktivní protein aktivuje monocyty a vyvolává další produkci cytokinů. Zvýšená koncentrace C-reaktivního proteinu v krvi je indikátorem zánětu v těle. IL-1 uvolňuje histamin z žírných buněk, basofilů a krevních destiček. Histamin zprostředkuje vzestup propustnosti kapilár. To umožňuje lymfocytům a dendritickým buňkám migraci do zanícené tkáně. IL-1 a TNF snižují tromborezistentní vlastnosti endotelu a zranění tkání aktivuje vnitřní (intrinsic) cestu koagulace. Krevní sraženina přispívá k ohraničení zanícené tkáně a brání dalšímu rozšíření infekce. (Na druhé straně IL-1 a TNF snížením tromborezistentních vlastností endotelu podporují trombózu, která může být příčinou plicních embolů.) Cytokin IL-8 přitahuje neutrofile. Popsali jsme alternativní cestu aktivaci komplementu kontaktem s mikroorganismy. Opakujeme, že bílkovina komplementu C5a je chemotaxická pro neutrofile, funkcí C3b je opsonizace, vazba C3a a C5a na specifické povrchové receptory na basofilech a žírných buňkách podporuje sekreci histaminu, C5b-9 je lytický agens pro bakterie a ostatní buňky.

Leukocyty vstupují do zanícené tkáně průchodem skrz endotel. Jako první krok cirkulující leukocyty zapojí adhezní molekuly, aby zpomalily pohyb. Adhezní molekuly se dělí na selektiny, adhezní proteiny z rodiny imunoglobulinů a integriny. Selektiny jsou indukovány IL-1 a TNF. L-selektiny jsou vystaveny na neutrofilech, E- a P-selektiny na endoteliálních buňkách. Selektiny jsou odpovědné za omezení pohybu a výstup leukocytů. Vazba mezi adhezními proteiny rodiny imunoglobulinů (mezbuněčné adhezní molekuly ICAM-1, ICAM-2 a adhezními molekulami cévních buněk (vascular cell adhesion molecules VCAM) a molekulami integrinů leukocytů je odpovědná za konečné zastavení a migraci přes endotel.

Fagocytóza byla popsána. Neutrofilů jsou nejvýznamnější zánětlivé buňky během prvních 24 hodin. Po 2-3 dnech jsou nahrazeny hlavně monocyty-makrofágy.

Lymfocyty nespecifické obrany jsou nazývaný přirození zabijáci (natural killers NK). Tvoří až 10% lymfocytů krve. Chybí jim uspořádání genů kódujících antigenové receptory nalezené v lymfocytech T a B. Buňky NK neútočí na buňky, které exprimují normální hladinu molekul MHC třídy I, ale zabíjejí buňky s cizí MHC stejně jako buňky se sníženou nebo chybějící expresí. Tato skutečnost demonstruje úlohu MHC I, jak jsme ji popsali dříve. Buňky NK jsou aktivovány aktivací buněčných receptorů, které umožňují buňkám NK připojit se na cílovou buňku. MHC třídy I cílové buňky se váže na inhibiční receptory buňky NK. Cytolytický mechanismus je založen na perforinech a granzymech. Buňky NK mohou také ničit protilátkami pokryté buňky. Buňky NK mají receptor pro část protilátky Fc. Tento receptor je aktivací. Úloha protilátek je podobná jako v případě opsonizace.

Proč vrozená imunita není plně efektivní?

Obecně, funkce, která není efektivní, nebyla pod dostatečným tlakem selekčních mechanismů během evoluce. To není případ vrozené imunity. Ve srovnání s vojenskými konflikty infekční nemoci způsobily hlavní ztráty životů mladé populaci. Například během Napoleonských válek více vojáků Napoleonovy armády zahynulo na infekční nemoci, než bylo zabito na bitevním poli. První světová válka měla méně obětí než chřipka v letech 1918 – 1919. Efektivita je potlačena pro nebezpečí vedlejších účinků nebo kolaterálního poškození. Během vojenského konfliktu ve druhé světové válce bombardování Německa nejen snížilo výrobu zbraní, ale také způsobilo oběti v civilním obyvatelstvu. Také při akutním zánětu často vidíme poškození vlastního těla. Horečka je příliš vysoká, bolest, která snižuje volní pohyblivost a tak rozšíření infekce, je nesnesitelná. Hnis, který je složen z neutrofilů, monocytů a tekutých buněčných trosek musí být vypuštěn, aby byl snížen tlak ve tkáních a tak snížena bolest. Boj proti infekci je neefektivní bez adaptivní imunity.

Záněť a adaptivní imunita.

Dendritické buňky, makrofágy a buňky B patří k buňkám prezentujících antigen (antigen presenting cell APC). Dendritické buňky jsou spojením mezi vrozenou a adaptivní imunitou. Aktivace Toll-like receptorů zapíná geny, které kódují cytokiny. Úloha IL-1, TNF alfa a IL-8 byla popsána. IL-12 podporuje aktivitu buněk T a IL-6 podporuje aktivitu buněk B. Nejdůležitější úlohu v adaptivní imunitě mají molekuly MHC třídy II buněk APC. Exogenní antigeny, cizí molekuly nebo mikroorganismy musí být internalizovány, trávením rozloženy na peptidové fragmenty a navázány na ryhu vázající peptid molekul MHC třídy II. Tento proces je takřka identický s procesem popsaným pro, na molekulách MHC třídy I závislou, prezentaci antigenu. V tomto okamžiku začíná úloha buněk T CD4 (pomocných). Označení CD je zkratkou pro „cluster (shluk) of differentiation“. Klasifikace různých imunitně kompetentních buněk je založena na monoklonálních protilátkách a bílkoviny na povrchu klasifikovaných buněk jsou nazývány CD antigeny. Buňky T mají antigen CD4 nebo CD8. (CD4 jsou pomocné buňky nebo regulační lymfocyty T, CD8 jsou cytotoxické lymfocyty T.) Je značné množství různých buněk CD4 s lehce rozdílnými receptory buněk T. Je mnoho receptorů na buňce, ale mají stejnou chemickou stavbu. Úloha receptorů buněk T je vázat buňku T k antigenu, který je prezentován v rýze MHC třídy II na antigen prezentující buňce. Je mnoho možných antigenů, ale protože je mnoho různých lymfocytů T CD4, antigen vždy najde receptor, který mu odpovídá jako klíč k zámku. Další krok je aktivace lymfocytu T CD4. Vazba mezi antigenem prezentovaným MHC třídy II na povrchu antigen prezentující buňky a odpovídajícím lymfocylem T není dostatečná pro aktivaci. Vazba je stabilizovaná bílkovinou CD4 a dále vazba mezi CD80/86 na antigen prezentující buňce a CD28 na buňce T je nutná pro aktivaci. Aktivovaný lymfocyt T začíná syntetizovat cytokiny. proces aktivace buněk T CD4 je podporován IL-12, který je také vylučován makrofágy. Buňky T CD4 se transformují buď na buňky Th1 (h znamená pomocník helper) nebo na Th2. V přítomnosti vysoké hladiny IL-12 buňky T jsou vedeny k Th1, naproti tomu nízká koncentrace IL-12 podporuje diferenciaci buněk Th2. Buňky Th1 vylučují IL-2, interferon gama (IFN-gama) a TNF-beta. Hlavní funkcí těchto

cytokinů je aktivace makrofágů. (Th1 také aktivuje cytotoxické lymfocyty T CD8, tato aktivita a funkce buněk Th2 bude popsána později). Vidíme tu pozitivní zpětnou vazbu. Buňky Th1 aktivují makrofágy a makrofágy produkcí IL-12 aktivují buňky Th1. Funkce aktivovaných makrofágů v zánětu je podobná dendritickým buňkám aktivovaných prostřednictvím Toll-like receptorů. Aktivované makrofágy produkují IL-1, TNF-alfa a IL-6. Tyto cytokiny spouštějí produkci proteinů akutní fáze v játrech a spouštějí produkci oxidu dusnatého (NO) v makrofázích, který je zodpovědný za obě, za zabití fagocytovaných bakterií a za další produkci cytokinů. IL-1 a TNF-alfa zvyšují cévní permeabilitu. IL-1, TNF-alfa a IL-6 také působí na oblast hypotalamu v mozku, indukující horečku a mobilizaci neutrofilů z kostní dřeně do krve. Další cytokin aktivovaných makrofágů je IL-8, který je chemotaxický. Monocyty jsou důležité pro prezentaci antigenu buňkám T, jak jsme se před tím zmínili.

Jaká je úloha pozitivní zpětné vazby? Analogie k vojenskému konfliktu je opět příhodná. Na počátku konfliktu mezi USA a Severním Vietnamem Američané vyslali relativně malou bojovou jednotku. Na konci konfliktu americká armáda umístěná ve Vietnamu byla mnohokrát větší. Lidské tělo nemá receptor pro úspěch. Představme si invazi bakterií. Je-li kompletně zničena, žádný bakteriální antigen není vystaven na receptorech MHC třídy II. Na druhé straně přítomnost bakteriálních antigenů na makrofázích ukazuje, že bakterie nejsou kompletně zničeny. Výsledkem je znásobení buněk T CD4 se specifickými receptory pro tento bakteriální antigen a více aktivovaných makrofágů pozitivní zpětnou vazbou. Časové zpoždění mezi multiplikací Th1 a makrofágů umožňuje makrofágům plnit úkol, zničení bakterií. Pokud makrofágy nejsou zcela úspěšné, další generace buněk Th1 zvýší dále počet makrofágů. Makrofágy mají dvě funkce. Ničí patogenní organizmy. Informují jako špioni buňky T CD4, které jsou specifické pro mikrobiální antigen útočícího mikroorganismu, že patogen nebyl zcela zničen. Dělají to prezentací antigenu s MHC třídy II na povrchu.

Existuje soupeření mezi buňkami Th1 a Th2. Buňky Th1 produkují IFN-gama, který vede k inhibici buněk Th2, IL-10 produkovaný Th1 tlumí aktivaci makrofágů. Vypadá to jako soupeření mezi různými druhy ozbrojených sil o rozpočet, například mezi námořnictvem a letectvem. Lidské tělo nemá dostatek prostředků, aby zásobovalo oba systémy (podobně jako rozpočet státu pro obranu) a tak iniciální stimulus určuje typ reakce (zánětlivý nebo produkce imunoglobulinů). To bude popsáno v dalších dvou odstavcích.

#### Úloha cytotoxických lymfocytů.

Cytotoxická buňka T CD8 je přímo útočící buňka, která je schopná zabít buňky. Je zde znovu mnoho různých cytotoxických lymfocytů T CD8 (CTL) s různými receptory buněk T. To znamená, že pro každý antigen je nejméně jeden CTL se specifickým receptorem schopným vázat tento antigen. Libovolná buňka lidského těla, která je nakažena virem, exponuje virové antigeny na povrchu pomocí proteinu MHC třídy I. Tento antigen je rozpoznán CTL se specifickým receptorem pro tento antigen a pak CTL zničí infikovanou buňku podobně jako přirozený zabiják, pomocí perforinu a granzymů. Rozdíl mezi CTL a NK je, že NK jsou nespecifické a ničí pouze buňky s chybějícím MHC třídy I nebo s přítomným MHC třídy I v nízké koncentraci. Buňky CTL také zabíjejí nádorové buňky, buňky srdečního transplantátu, nebo jiné typy buněk, které jsou cizí vlastnímu tělu osoby. Po tom, co CTL zabije oběť pohybuje se, aby zabil více buněk, po několik měsíců. V periferní krvi je těchto buněk málo. Buňky CTL potřebují cytokiny pro multiplikaci a aktivaci. Interferon-gama a IL-2 vylučované buňkami Th1 jsou důležité stimulatory. Je pravděpodobné, že pro aktivaci buněk CTL virový antigen musí být exponován jak na infikované buňce, tak na antigen prezentující buňce. Je to pravděpodobně důležité pro nebezpečí poškození buněk vlastního těla buňkami CTL.

#### Úloha lymfocytů B.

Existují opět mnoho různých buněk B, které se liší receptory pro antigeny vystavené na povrchu buňky. Potomci individuálních buněk B zvané plasmatické buňky vylučují imunoglobuliny (protilátky), jejichž chemická stavba je identická s chemickou stavbou jejich předků, buněk B. Pro tuto chemickou identitu mluvíme o klonu. Buňky B patří do skupiny antigen prezentujících buněk, to znamená, že mají MHC třídy II. Buňky B se odlišují od ostatních APC tím, že nefagocytují. Cizí antigen se váže na antigenní receptor, komplex je internalizován a antigen je vystaven na MHC třídy II, tento komplex je rozpoznán receptorem buňky Th2 a Th2 začne vylučovat IL-4, IL-5 a IL-10, všechny cytokiny aktivují buňky B k produkci protilátek. Tvorba protilátek je komplikovaný proces popsáný v příštím odstavci.

### Stavba imunoglobulinů.

Antigenové receptory buněk B jsou imunoglobuliny vystavené na povrchu buněk B. Receptory jsou produkovány v posledním stupni diferencovaných buňkami B (plasmatickými buňkami) a vylučovány jako protilátky do krve. Imunoglobuliny jsou glykoproteiny složené ze dvou identických těžkých řetězců a ze dvou identických lehkých řetězců. Mají tvar písmene Y. Dolní část se skládá ze dvou těžkých řetězců spojených spolu. Těžké řetězce pokračují do každého ramene horní části písmene Y. Jedno rameno je vždy složené z části jednoho těžkého řetězce a z jednoho lehkého řetězce. Dolní část se také nazývá Fc (zkratka pro krystalizovatelný = crystallizable fragment); ramena se nazývají Fab (antigen vázající = binding fragment). Každý řetězec se skládá z oblastí o asi 100 aminokyselinách. Lehký řetězec se skládá ze dvou takových oblastí C1 (C pro constant = konstantní, I pro lehký) a V1 (V pro variabilní) na konci ramene. C1 je relativně stejný u všech imunoglobulinů, sekvence aminokyselin u V1 vykazuje značný stupeň variability. Těžký řetězec se skládá ze 4 nebo 5 takových domén. Vh (h pro heavy = těžký) na konci ramene písmene Y, Ch1 na rameni a Ch2, Ch3 a někdy Ch4 tvoří dolní část písmene Y. Ch4 je přítomna pouze u IgE a IgM (typy protilátek). V1 a Vh tvoří vazné místo na jednom rameni, to znamená, že jsou dvě identická vazná místa na dvou ramenech jedné molekuly protilátky.

### Různé typy protilátek.

Elektroforesa odděluje plasmatické proteiny. Imunoglobuliny G patří do frakce gama-globulinů, IgM a IgD nacházíme hlavně ve frakci beta-globulinů. IgG jsou monomery. Existuje oblast mezi Ch1 a Ch2 vyplněná dlouhou sérií disulfidových můstků, tak zvaná otočná oblast (hinge region). Otočná oblast je krátká u IgG1 a IgG4, delší u IgG2 a nejdelší u IgG3, je odpovědná za vazbu s komplementem. IgG molekuly jsou monomery, IgM se objevuje v pentamerické formě. IgA jsou dimery a jsou sekretorické protilátky ve slinách, v mateřském mléce a v jiných tekutinách. IgD jsou podobné IgG a jsou vázány na membránách zralých lymfocytů B. IgE jsou vázány na buňkách, basofilních granulocytech.

### Vývoj a diferenciacíe lymfocytů T.

Pre-tymocyty jsou prekursori buněk T (lymfocytů T); zrají v kostní dřeni a fetálních játrech. V tymu (brzlíku) se diferencují (pod vlivem hormonů tymu) na tymocyty a nakonec jsou uvolněny jako zralé buňky T do krevního oběhu. U ranných tymocytů nedochází k expresi ani CD4 ani CD8 a jsou nazvány dvojité negativní (double negative). U obecných tymocytů dochází k expresi obou, CD4 a CD8 a jsou zvané dvojité pozitivní (double positive). U zralých tymocytů dochází k expresi buď CD4 nebo CD8 a jsou zvané jednoduše pozitivní (single positive). Během vývoje se objevuje přestavění T-buněčných receptorů (TCR). TCR se skládají z řetězců alfa (248 aminokyselin) a beta (282 aminokyselin). Oba TCR řetězce mají variabilní oblast (V) a konstantní oblast. V řetězcích beta spojení mezi oblastmi V a C jsou kódovány geny pro různost (diversity D) a spojovacími geny (J pro joining), v řetězcích alfa spojení mezi V a D je kódováno pouze genem J. Existuje asi 100 různých genů V segmentů pro řetězec alfa a 100 genů V segmentů pro řetězec beta. Spolu s dvěma různými geny D a 100 různých genů J pro řetězec alfa a 13 různých genů J pro řetězec beta existuje tisíc miliard kombinací. Tak každý možný antigen se hodí odpovídajícímu TCR. Když je přestavba skončena všichni potomci buněk T mají absolutně stejnou stavbu TCR. V tymu přicházejí tymocyty do kontaktu s tymovými epiteliálními buňkami. Pokud tymocyt není schopen vazby s MHC třídy I tymové epiteliální buňky nebo je vazba příliš silná, tymocyt uhne programovanou buněčnou smrtí apoptózou. Je-li vazba mírná, osud tymocytu záleží na dendritických buňkách, které migrují do tymu. Tymocyty, které jsou schopny vazby na antigen na dendritických buňkách uhynou. Všechny antigeny prezentované na povrchu dendritických buněk jsou vlastní antigeny (auto-antigeny) během prenatální periody. Dendritické buňky mají takřka všechny známé auto-antigeny na svém povrchu. Buňky T, které reagují s jedním z těchto auto-antigenů, neobdrží život zachraňující signál a budou zničeny. Jenom ty buňky, které rozpoznají hodící se MHC molekulu, vytvoří s ní mírnou vazbu a nejsou zaměřeny proti jakémukoliv auto-antigenu, budou moci plně dozrát a vstoupit jako plně funkční buňky T do krevního oběhu. Vezmeme-li v úvahu tento přísný proces selekce, 90% tymocytů, které migrují do tymu uhynou. Kontakt s antigenem vede také k vývoji paměťových buněk T. Jsou odpovědné za mnohem silnější reakci po opakovaném setkání se stejným antigenem.

Někteří lidé nazývají tymus školou pro buňky T. Je to zvláštní škola, kde 90% žáků, kteří neprojdou testy jsou zabití, ale zbytek je velmi dobře připraven na boj proti cizím nájezdníkům.

Vývoj a diferenciacie lymfocytů B.

Lymfocyty B se vyvíjejí v kostní dřeni (v Bursa Fabricii ptáků a tak jsou nazývány buňky B) z pluripotentních kmenových buněk v reakci na signál od buněk stroma (rozpustné cytokiny, kontakt buňky s buňkou). Progenitorová buňka B (pro-B buňka) je prvním stadiem vývoje buněk B. Syntéza imunoglobulinů začíná v dalším stupni vývoje. Individuum může produkovat nejméně 100 miliard různých protilátek. To znamená, že existuje stejný počet různých buněk B. Velká různost se přiřazuje hlavně k velkému počtu genů, které kódují variabilní oblast imunoglobulinů.

Molekula protilátky se skládá ze dvou identických těžkých řetězců a dvou identických lehkých řetězců kapa. Uspořádání genů imunoglobulinů začíná u lymfocytů pro-B a je skončeno u nezralých lymfocytů B, u kterých dochází k expresi molekuly protilátek M na buněčné membráně. Variabilní oblast těžkého řetězce se skládá z 95 aminokyselin kódovaných 50 funkčně aktivními geny V, 10 – 30 genů D kóduje aminokyseliny 96 až 101 v oblasti diversity a 6 genů J kóduje aminokyseliny 102 – 110 ve spojovací oblasti. Molekula mRNA je transkribována z VDJ a z genu pro konstantní oblast imunoglobulinu M (C) a bílkovina VDJ-C nebo jinými slovy těžký řetězec je syntetizován. Organizace lehkého řetězce je podobná. Celkem 35 – 40 genů V a 5 genů J může kódovat přibližně 175 – 200 různých specifických lehkých řetězců kapa. Od tohoto okamžiku všichni potomci mají stejnou konfiguraci genů.

Variabilní doména těžkých a lehkých řetězců obsahuje oblasti s extrémně variabilní sekvencí aminokyselin. Tato hypervariabilní oblast se skládá z 6-8 aminokyselin kolem pozicí 30, 50 a 93 lehkých řetězců a kolem pozicí 32, 55 a 98 těžkých řetězců. Náhrada jedné aminokyseliny je rozhodující pro vazbu určitého antigenu. Efektorová funkce jistého imunoglobulinu je určena konstantní oblastí. Tato oblast určuje stupeň vazby komplementu a interakci se specifickým receptorem (receptor Fc) různých buněk.

K expresi kompletních imunoglobulinů IgM dochází na povrchu panenských buněk (další stupeň diferenciacie, který se tak nazývá proto, že buňky dosud nepřišli do kontaktu s cizími antigeny). Nezralé buňky B jsou zabity apoptózou, když jejich imunoglobuliny jsou vázány na auto-antigeny prezentované jim buňkami stroma v kostní dřeni. Ostatní opouštějí kostní dřeň a pak migrují do zóny bohaté na buňky T periferních lymfoidních orgánů (slezina, lymfatické uzliny, lymfoidní tkáň asociovaná se sliznicí jako tonsily nebo Payerovy plaky), kde se proces selekce objevuje ještě jednou. Všechny buňky, které neobdržely signál pro přežití z buněk T uhynou apoptózou. Zbylé buňky B migrují do lymfatických folikulů. Jako cirkulující folikulární buňky B se kontinuálně pohybují mezi kostní dřeni a sekundárními lymfoidními orgány, dokud se nesetkají s hodícím se antigenem.

Selekce vysoce afinitních protilátek hyper mutací v zárodečném centru.

K tomu obvykle dochází v zóně lymfatických uzlin bohaté na buňky T nebo v lymfatické tkáni asociované se sliznicí, kde se buňky B vyvíjejí v IgM produkující plasmatické buňky. Tyto protilátky IgM mají pouze nízkou afinitu k antigenu. Aby produkovaly lepší protilátky procházejí zvláštním procesem vývoje v lymfatických folikulech (reakce zárodečného centra).

Nestimulované lymfatické folikuly jako ty ve fetálních lymfatických uzlinách se skládají z dendritických buněk a folikulárních buněk B. Jakmile dojde ke kontaktu s antigenem, vyvíjí se zárodečná (germinální) centra (sekundární lymfatický folikul) 3 – 4 dny po kontaktu s antigenem. Folikulární buňky B se diferencují v primární B-blasty a pak v centroblasty, které vytvářejí temnou zónu germinálního centra. Další stadium je reprezentováno centrocyty tvořícími světlou zónu germinálního centra. Přicházejí do těsného kontaktu s dendritickými buňkami. Velká frakce centrocytů uhynie apoptózou. Centroblasty jsou imunoglobulin negativní, ale v centroblastech dochází k somatické hyper mutaci. U centrocytů dochází k obnovené expresi lehce odlišného imunoglobulinu, který jim umožňuje reagovat s antigenem prezentovaným folikulárními dendritickými buňkami. Mohou se opět diferencovat v centroblasty. Opakované cykly pomáhají selektovat buňky B, které produkují antigen-adaptované protilátky vysoké afinity, protože pouze centrocyty, u kterých dochází k expresi mutovaných imunoglobulinů s vysokou afinitou, se vážou k antigen prezentujícím dendritickým buňkám a přežívají. Transformují se v cirkulující paměťové buňky a plasmablasty. Plasmablasty se pak diferencují v plasmatické buňky v kostní dřeni nebo ve slizničním ohraničení gastrointestinálního traktu. Opakovaný kontakt se stejným antigenem rezultuje v rychlejší produkci protilátek pro přítomnost paměťových buněk B.

Zrající buňky B nejprve produkují imunoglobuliny IgM. V průběhu času dochází k procesu přestavění v genech C (C znamená constant = konstantní) lymfocytů a začíná produkce imunoglobulinů IgG.

Proces selekce protilátek o vysoké afinitě připomíná vývoj zbraní během války. Mnoho prototypů je zkonstruováno a pouze modely splňující úspěšně testy jdou do výroby.



Reakce hyper-senzitivity.

Nadměrné reakce na cizí antigeny, které mohou vést k poškození tkání, jsou rozdělena do 4 typů. Reakce typů I-III jsou zprostředkovány protilátkami, reakce typu IV buňkami T. Reakce hyper-senzitivity typu I a typu IV se nazývají alergie.

Typ I (bezprostřední reakce).

Některé antigeny jako hmyzí jed, potrava, pyl, roztoči mohou vyvolat tvorbu protilátek IgE u jedinců s odpovídající predispozicí. Protilátky IgE se vážou prostřednictvím receptorů Fc k žírným buňkám. Je-li jedinec znovu exponován antigenem, objeví se vazba s IgE vázanými na membráně. To vyústí v okamžité uvolnění mediátorů (histamin, kininogen), které vyvolají vasodilataci, sekreci hlenu, kontrakci bronchiálních hladkých svalů a kopřivku na kůži.

Typ II (protilátkami zprostředkovaná cytotoxická reakce).

Imunizace matek (Rh D negativních) erytrocytárním antigenem je typickým příkladem. Dítě zdědí Rh D pozitivní antigen od otce a fetální červené krvinky vstoupí do krevního oběhu matky při narození. U každého následujícího těhotenství mateřské protilátky Anti-Rh D+ typu IgG mohou projít placentou a vyvolat vážnou hemolýzu fetálních Rh D+ červených krvinek. Léky (např. penicilin) se mohou pasivně vázat na červené krvinky. Protilátky namířené proti penicilínu pak vedou k hemolýze erytrocytů.

Protilátky proti basální membráně se mohou vyvinout během zánětu ledvin a vyvolat plicní krvácení nebo nefritidu později.

Typ III (imunitním komplexem zprostředkovaná reakce).

Komplexy antigen-protilátka (imunitní komplexy) se mohou usídlit v cévní stěně, basální membráně plic a/nebo ledvin a v kloubech (synovie). To může vyvolat zánět vazbou faktorů komplementu C3a a C5a. Reakce typu III v kůži je titulována Arthusova reakce.

Typ IV (hyper-senzitivní reakce opožděného typu).

Hapteny jsou molekuly o velmi nízké molekulární váze. jsou příliš malé, aby fungovaly jako antigeny, ale mohou penetrovat epidermis a vázat se na jisté nosné proteiny v kůži. Hapten nesoucí komplexy se vážou k antigen prezentujícím buňkám kůže (Langerhansovy buňky), které pak migrují do regionálních lymfatických uzlin. Pak se objevuje stimulace buněk T v lymfatické uzlině, tak zvaná fáze senzitivace trvá asi 10 – 14 dní. Nové expozice haptenu způsobí, že antigen-specifické buňky T migrují do kůže, kde se akumuluji a proliferují. Také vyvolají lokální zánět. Kontaktní dermatitida vyvolaná niklem je příkladem.

Očkování (vakcinace).

Opakovaná infekce je obvykle méně nebezpečná a někdy zcela neúčinná pro odpovídající protilátky v plazmě a pro paměťové buňky B a T. Příjemce je chráněn proti nemoci přicházející v úvahu, on/ona je imunizován/a. Imunizace podáním antigenního materiálu se nazývá vakcinace.

Vakciny pro aktivní imunizaci můžeme rozdělit do čtyř skupin. Toxoidy jsou části toxinů (např. toxin *Corynebacterium diptherie* nebo *Clostridium tetani*) odpovídající za neutralizační imunitu. Vakciny rozštěpených virů jsou zhotoveny z vyčištěných pod-jednotek virů, obvykle pláště. Inaktivované vakciny vyvolávají protilátkovou ochranu pouze omezeného trvání a podpůrné injekce jsou vyžadovány. Živé vakciny jsou nejefektivnější ve vyvolání ochrany. Na druhé straně mají největší frekvenci vedlejších účinků. Výzkumníci se současně zaostřují na vývoj nových vakcín pomocí technik genetického inženýrství.

Podávání imunoglobulinu se nazývá pasivní imunizace.

Vakcinace odpovídá vyzbrojování před útokem v naší vojenské analogii.

Autoimunní odpověď.

Stav neexistence specifické imunologické reaktivity se nazývá tolerance. Indukce tolerance k auto-antigenům je důležitá pro prevenci pozdější autoimunity. Tolerance se zřetelně vyvíjí cestou prenatálního kontaktu lymfocytů s dendritickými buňkami. Přes několik mechanismů indukce tolerance zůstávají autoreaktivní buňky T a B v těle. Buňky T CD8 s receptory namířeny proti viru lymfatické chorionmeningitidy (LCM) jsou aktivovány po LCM infekci virálním antigenem prezentovaným MHC třídy I infikovaných beta buněk Langerhansových ostrůvků v pokusech na zvířatech. Zabíjejí buňky ostrůvků a experimentální diabetes typu I je výsledkem.

Autoreaktivní buňky B vystavují antigen skládající se z cizího antigenu a auto-antigenu. Jsou aktivovány buňkami T a pak produkují autoprotiřátky.

Podle hypotézy molekulárního napodobování (mimicry) jisté antigeny virů nebo bakterií mají velký stupeň podobnosti s endogenními strukturami. Pro chybnou identifikaci tělo pak napadá cizí stejně jako endogenní molekuly když je infikováno antigenem.

Virová infekce způsobuje produkci interferonu gama. Tento cytokin indukuje úchylnou expresi antigenu HLA třídy II. Tato úchylná exprese aktivuje autoreaktivní buňky T k destrukci endogenních buněk.

Regulační buňky T (Tr ) jsou supresorické buňky T (CD4 CD25), které mají regulační účinek na průběh humorální a buňkami zprostředkované imunitní odpovědi, tedy Tr mají významnou úlohu ve vyhnutí se alergickým reakcím a autoimunním chorobám.

Ve vojenských konfliktech tyto příběhy patří k položce „přátelská palba“.

Autoimunní choroby.

Existuje mnoho autoimunních chorob jako musculosceletární choroby (reumatoidní artritida), choroby pojivové tkáně (scleroderma, polyarteritis nodosa), kožní choroby (urticaria = kopřivka, kontaktní alergie a psoriasis), gastrointestinální choroby (sprue, ulcerativní colitis a Crohnova choroba), respirační choroby (asthma bronchiale, alergická rhinitida = senná rýma a sarcoidosis), renální choroby (glomerulonephritis a intersticiální nephritis), metabolické choroby (diabetes mellitus a autoimunní choroba štítné žlázy), srdeční choroby (revmatická horečka), neurologické choroby (sclerosis multiplex a myasthenia gravis) a oftalmologické choroby.

Tento seznam demonstruje důležitost imunity pro lékaře.

Epilog.

Analogie mezi teorií imunity a vojenských konfliktů je výsledkem faktu, že oba procesy jsou ovládány stejným zákonem. Je to zákon evoluce přirozeným výběrem.