

M U N I
M E D

Imunitní systém.

Budínská Xenie

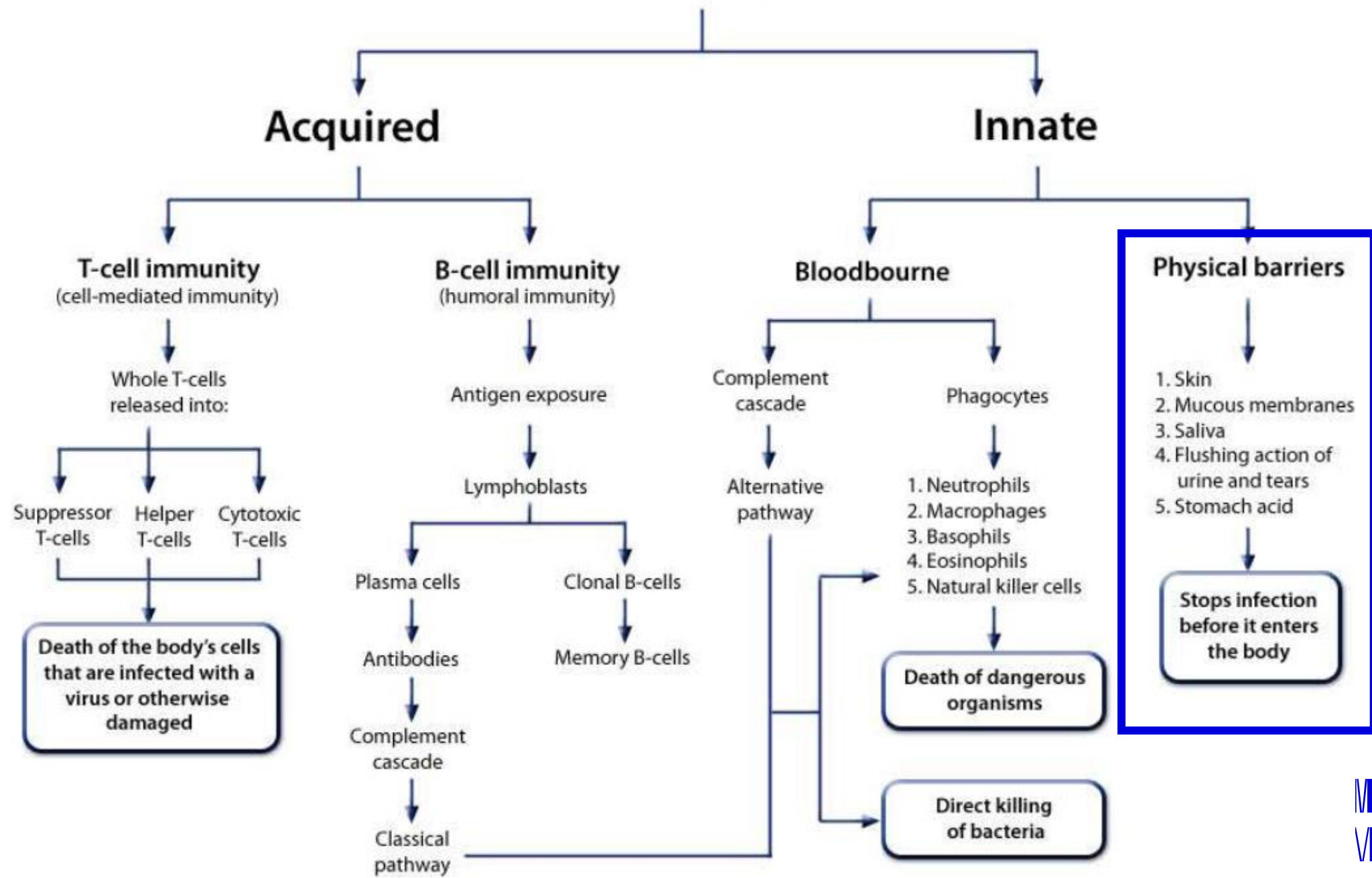
Otázky k závěrečné zkoušce

- 90. Mechanismy nespecifické imunity
- 91. Specifická imunita

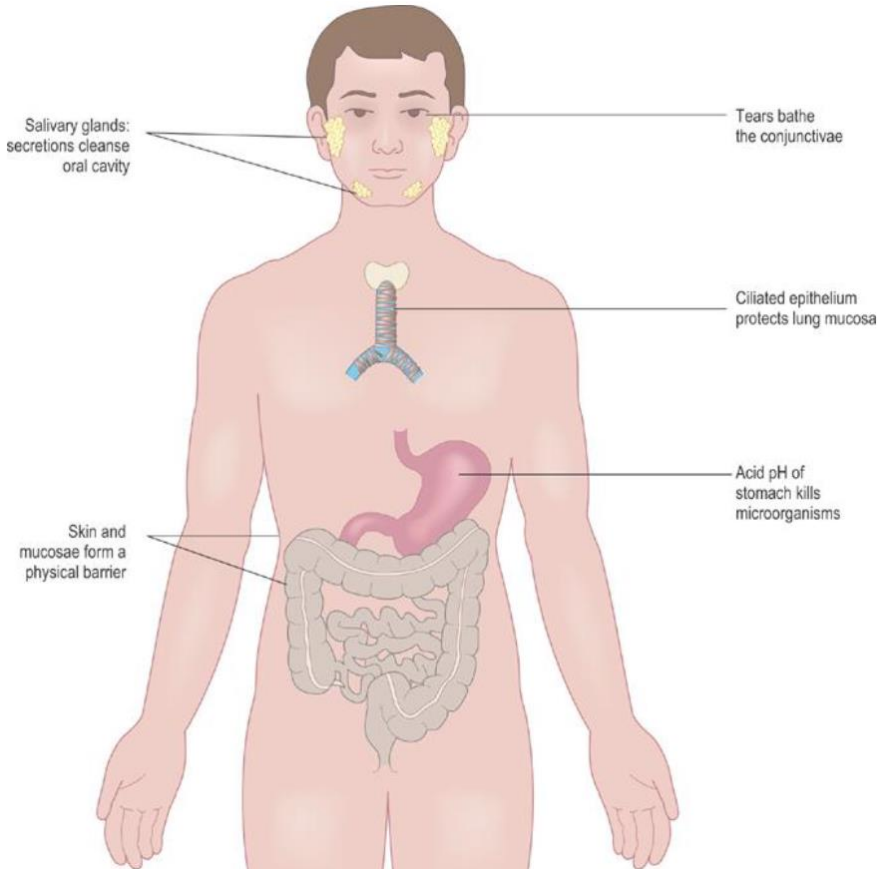
Imunitní systém

- **Základní koncepce:**
- ochrana organismu před patogenními mikroorganismy a jejich toxiny;
- autotolerance: rozpoznává vlastní tkáně a buňky;
- imunitní dozor (rozpoznává vnitřní škodliviny; odstraňuje staré, poškozené a zmutované buňky);
- antigeny: látky, které imunitní systém rozpoznává a reaguje na ně.

Immune system



Fyzikální bariéry



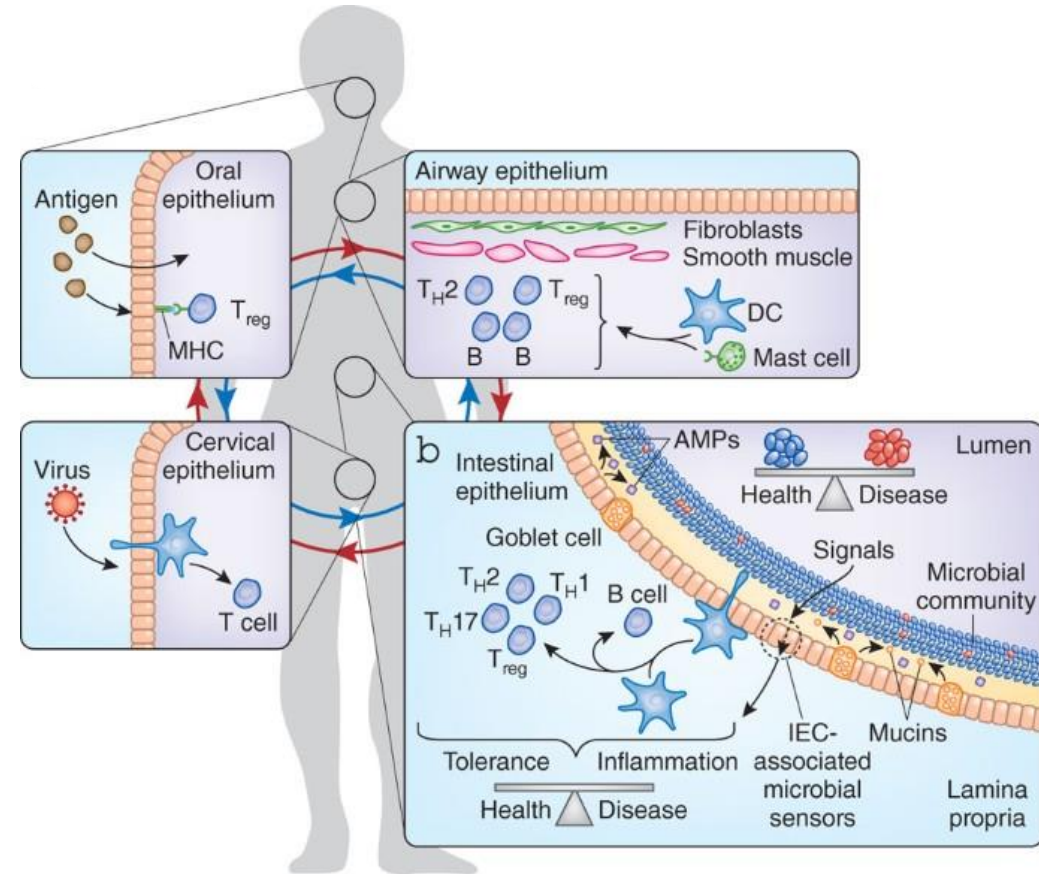
Bariérová obrana:

- zahrnují kůži a sliznice dýchacích, močových a reprodukčních cest;
- hlen zachycuje a umožňuje odstranění mikrobů;
- tělesné tekutiny (sliny, hlen, slzy) jsou nepřátelské pro hodně patogenů;
- nízké pH kůže a trávicího systému brání růstu mnoha bakterií.

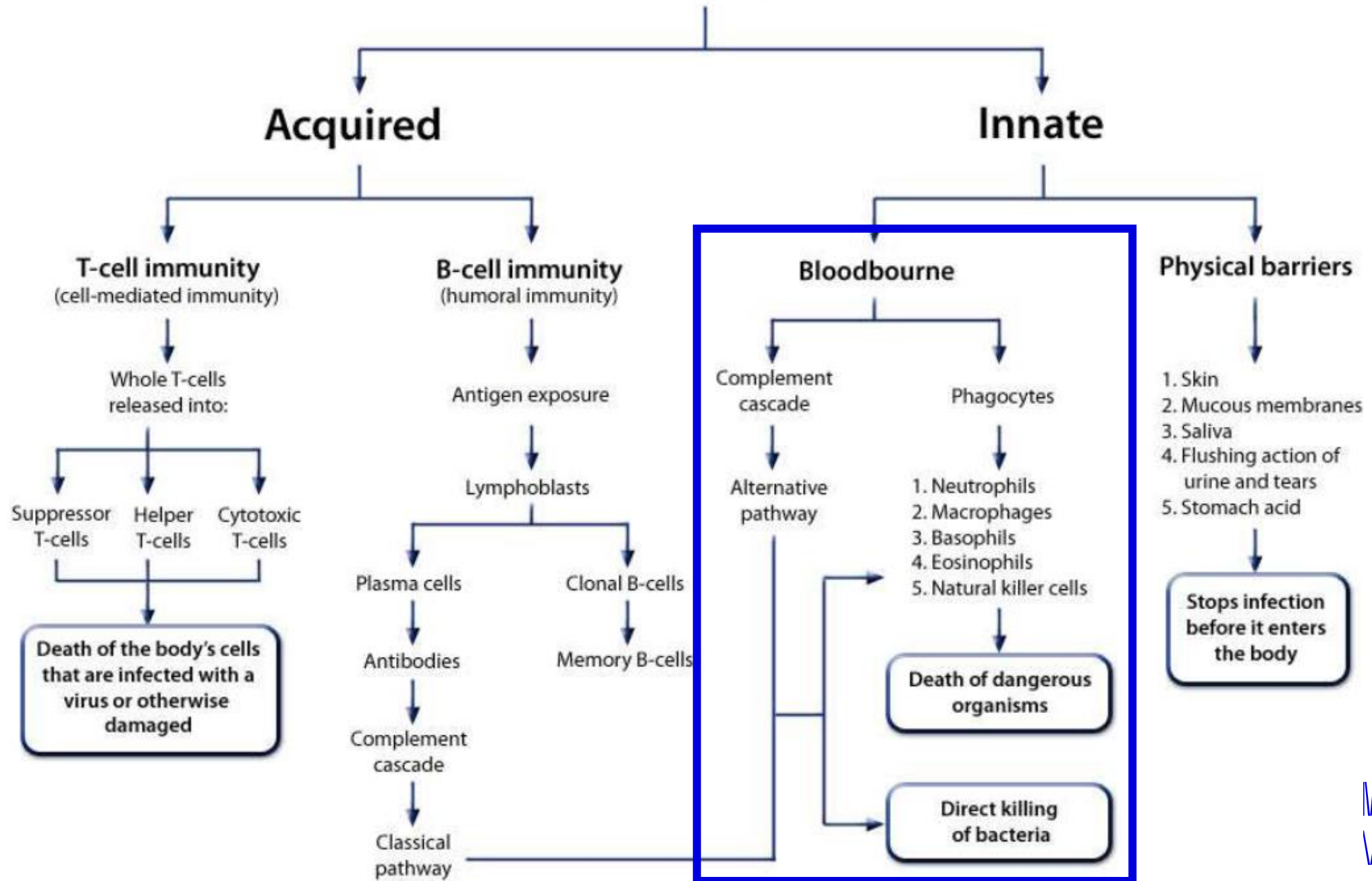
Mukózní imunitní systém

MALT mucosa associated lymphoid tissue:

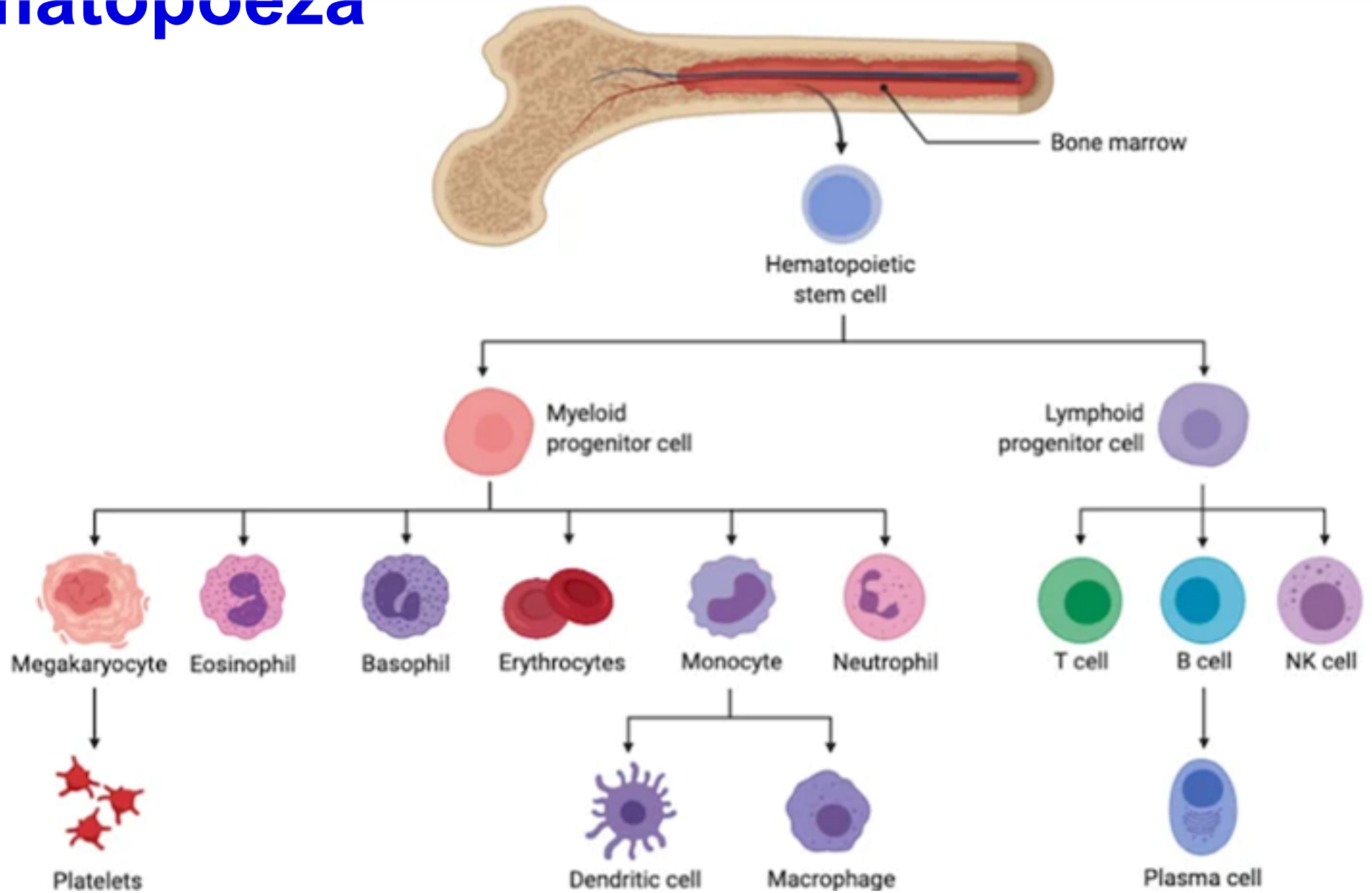
- GALT (GIT);
- BALT (bronchioly);
- Peyeroovy pláty v distálním úseku ilea;
- d-MALT - difúzní lymfatická tkáň (buňky jsou rozptýleny ve sliznici nebo podsliznici);
- o-MALT - organizovaná lymfatická tkáň (buňky jsou uspořádány v lymfatických folikulech, které mohou být izolované nebo spojené s tzv. folikulárními lymfatickými agregáty).



Immune system



Hematopoéza



Vrozený imunitní systém

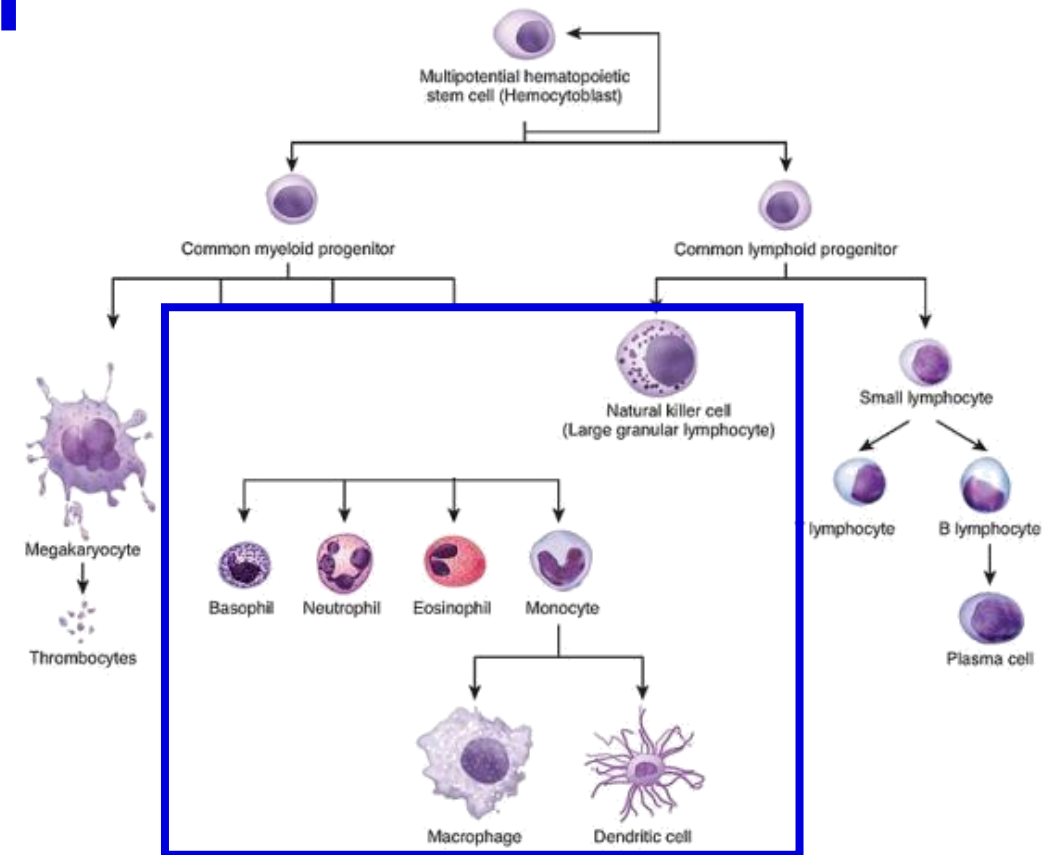
- already in place
- rychlá reakce
- nespecifický vzor odpovědi

– funkce:

- fyzikální bariera
- nábor leukocytů (záněť)
- protivirová obrana

– Součásti systému:

- fyzikální/chemické bariery
- fagocytóza (neutrofily, makrofágy, dendritické buňky, žírné buňky, NKC)
- systém komplementu



Rozpoznávání patogenů

– **PAMPs** (pathogen-associated molecular patterns):

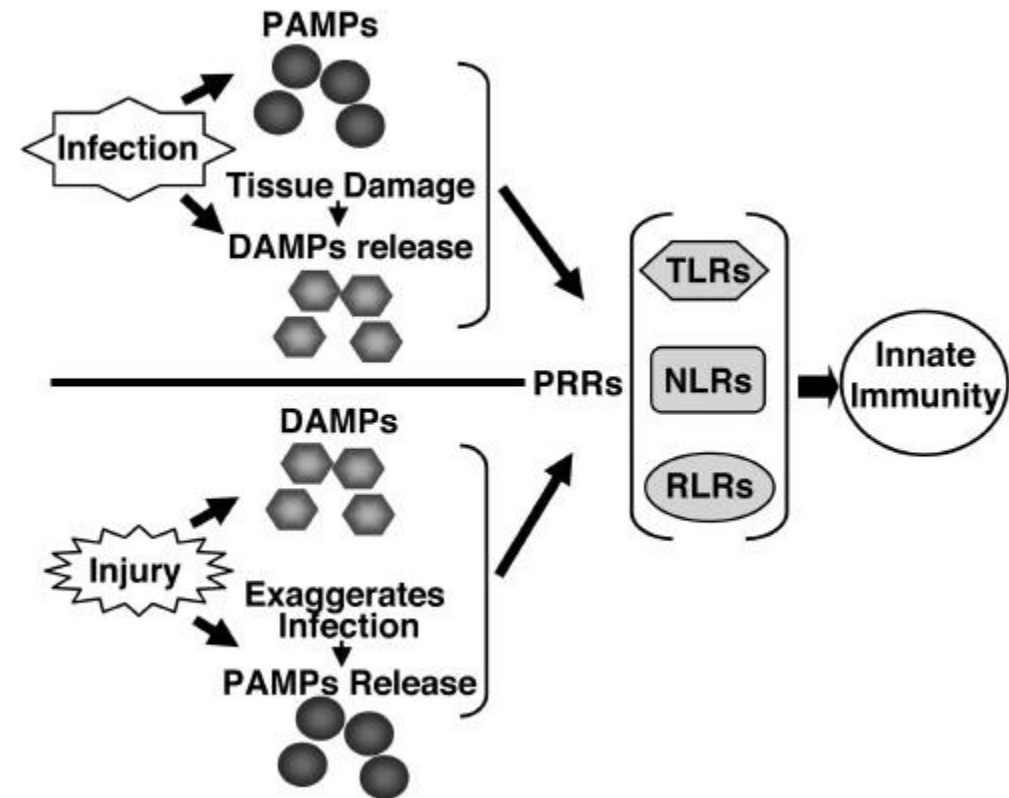
- běžné molekulární vzory typické pro patogeny (např. bakteriální lipopolysacharidy, manóza, virové nukleové kyseliny).

– **DAMPs** (damage-associated molecular proteins):

- běžné molekulární vzory nacházející se na povrchu poškozených nebo mrtvých hostitelských buněk (např. proteiny tepelného šoku).

– **Pattern recognition receptory:**

- receptory na buňkách imunitního systému, které rozpoznávají PAMPs a DAMPs;
- receptor + ligand (PAMP nebo DAMP) → aktivace signální dráhy → transkripční faktory → genová exprese zánětlivých a protivirových produktů → nábor/aktivace imunitních buněk



Makrofágy

- fagocytární buňka vrozeného imunitního systému;
- makrofágy pocházející z monocytů:
 - monocyty v krvi
 - dozrávají ve tkáni
 - CD14+
- makrofágy nepocházející z monocytů:
 - vznikají ve tkáních z embryologických struktur (např. Kupfferovy buňky v játrech, alveolární makrofágy)
- funkce:
 - fagocytóza buněk určených k likvidaci;
 - APC (exprimují více MHCII): IFN- γ (vyučovaný Th-buňkami a NKC) aktivuje makrofágy;
 - přímé zabíjení patogenu (rozpoznává PAMP → fagocytóza);
 - vylučují TNF- α , ROS a NO (přímo ničí patogeny);
 - podpora angiogeneze a fibrózy.

Neutrofilly

- fagocytující leukocyty
- rychlá reakce
- krátká životnost
- Podněcování zranění:

– makrofág rozpozná patogen a vylučuje IL-1 a TNF=>endoteliální buňky exprimují **selektin**

– Rolování:

– selektin+selektivní ligand =>zpomalení neutrofilů+rolování=>detekují LPS a exprimují **integrin**

– Adheze:

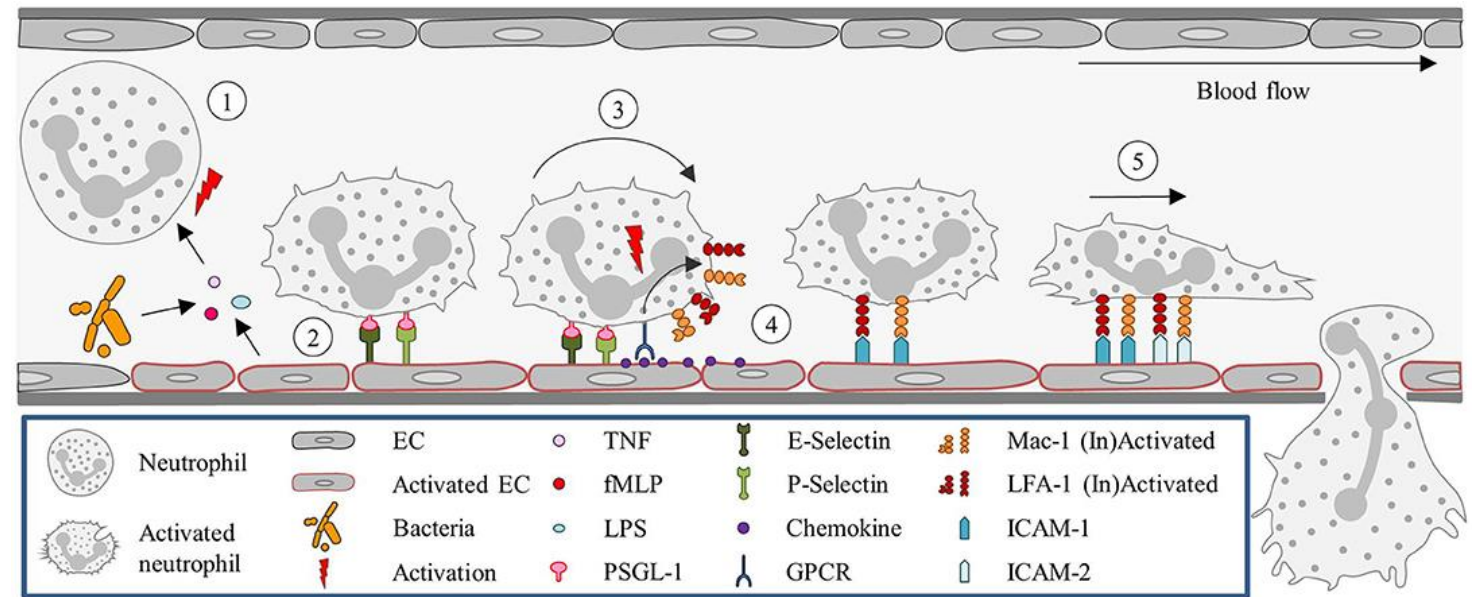
– integrin+ICAM =>zastavuje migraci neutrofilů

– Diapedéza:

– PMN se vytlačují z vaskulárního prostoru pomocí PECAM-1

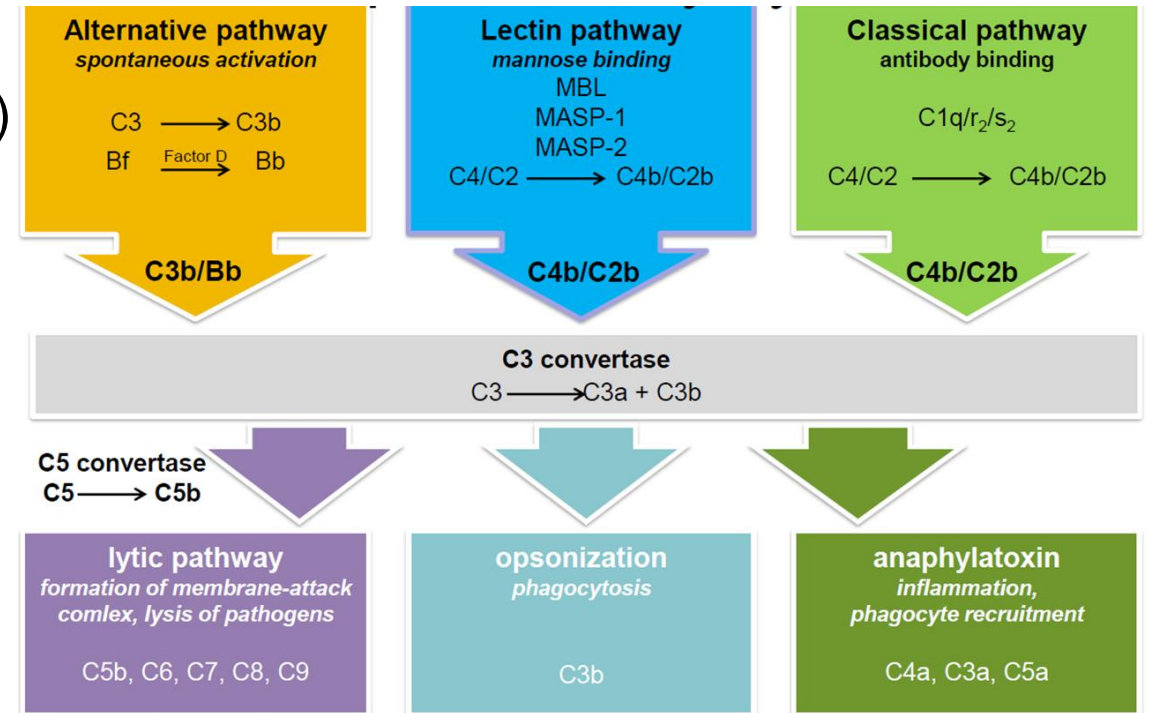
– Migrace k infekci:

– IL-8 spouští migraci PMN do místa infekce a signalizuje zvýšení fagocytózy



System komplementu

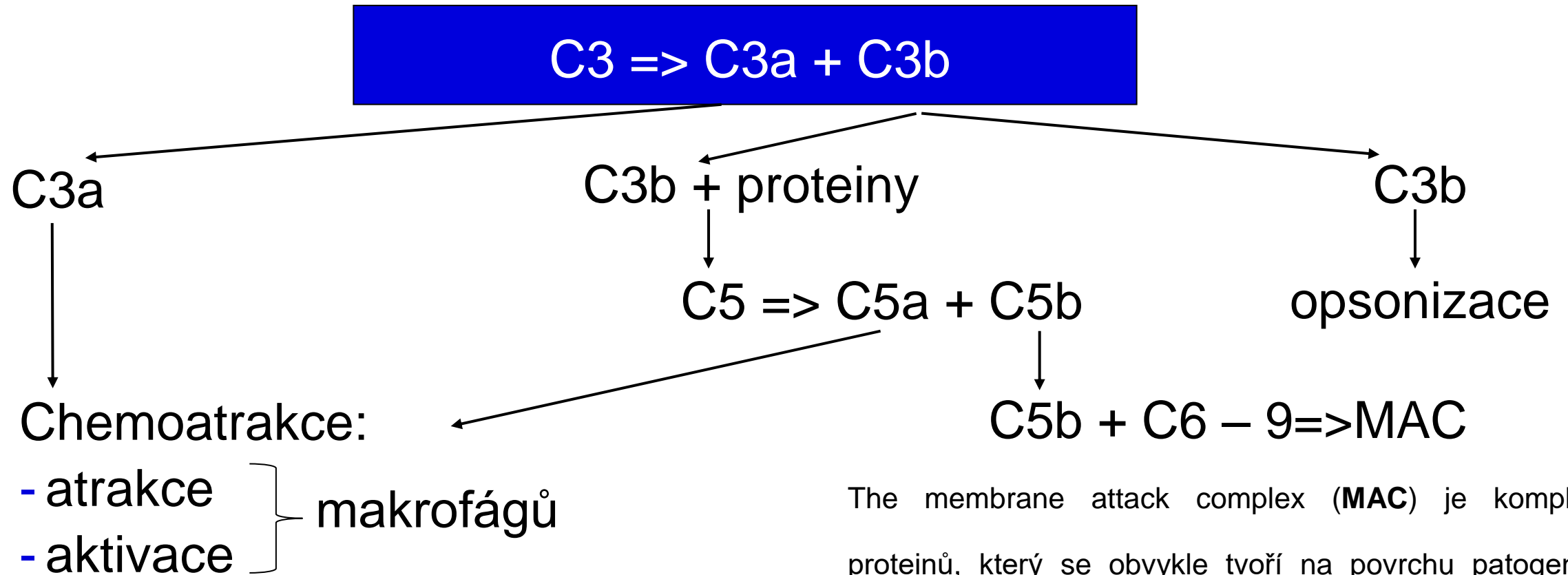
- systém bílkovin; součástí vrozeného imunitního systému
- funkce:
 - buněčná lýza (membrane attack complex – MAC)
 - opsonizace
 - chemoatrakce
- cesty aktivace komplementu:
 - klasická
 - alternativní
 - lektinová



Cesty aktivace komplementu

- klasická (AB závislá) dráha aktivace komplementu:
 - IgM/IgG aktivují C1 proteinové komplexy (inaktivace inhibice)
 - C1 spustí kaskádu, která štěpí C3
- alternativní (AB NEzávislá) dráha aktivace komplementu:
 - spontánní štěpení C3
- lektinová dráha aktivace komplementu :
 - mannose binding lectin (MBL) váže manózu na povrch patogenu
 - aktivace MASP
 - MASP štěpí C3

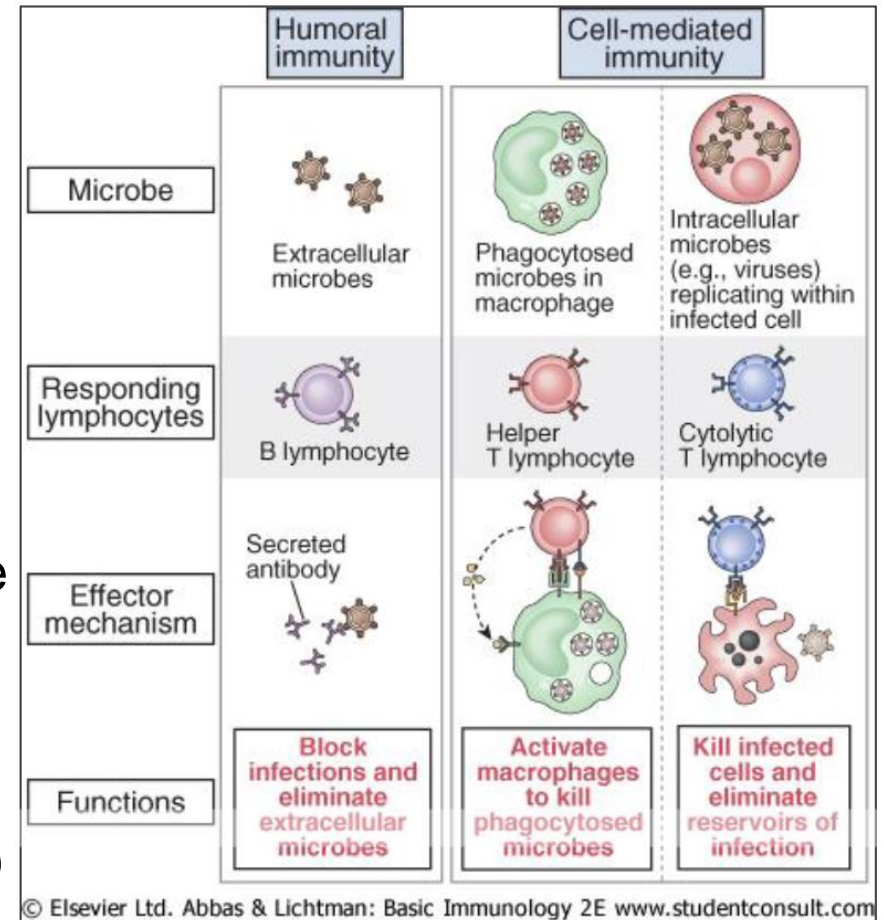
Společná cesta



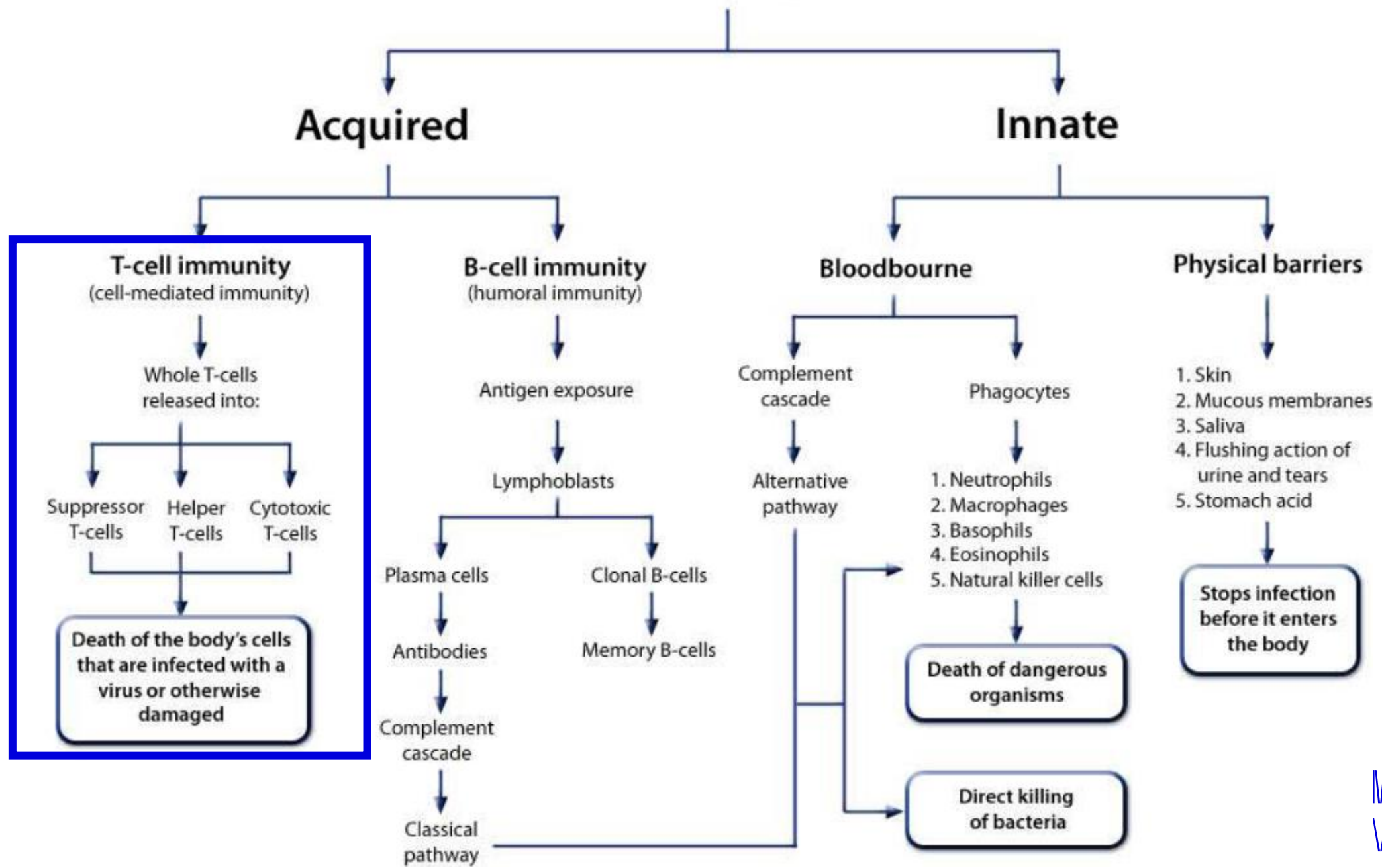
The membrane attack complex (**MAC**) je komplex proteinů, který se obvykle tvoří na povrchu patogenní buňky. MAC vede k vytvoření pórů, které narušují buněčnou membránu cílových buněk, což vede k jejich lýze a smrti..

Adaptivní imunitní systém

- se vyvíjí jako reakce na patogen (antigen)
- specifický (reaguje na konkrétní antigen)
- různorodé (uznává mnoho antigenů)
- imunologická paměť
- humorální imunita:
 - zaměřuje se na extracelulární patogeny v krvi + slizniční sekre
 - B-buňky → tvoří protilátky
- Buněčná imunita:
 - cílí na intracelulární patogeny
 - T-buňky (Cytotoxické T-buňky (CD8+), Helper T-buňky(CD4+))



Immune system



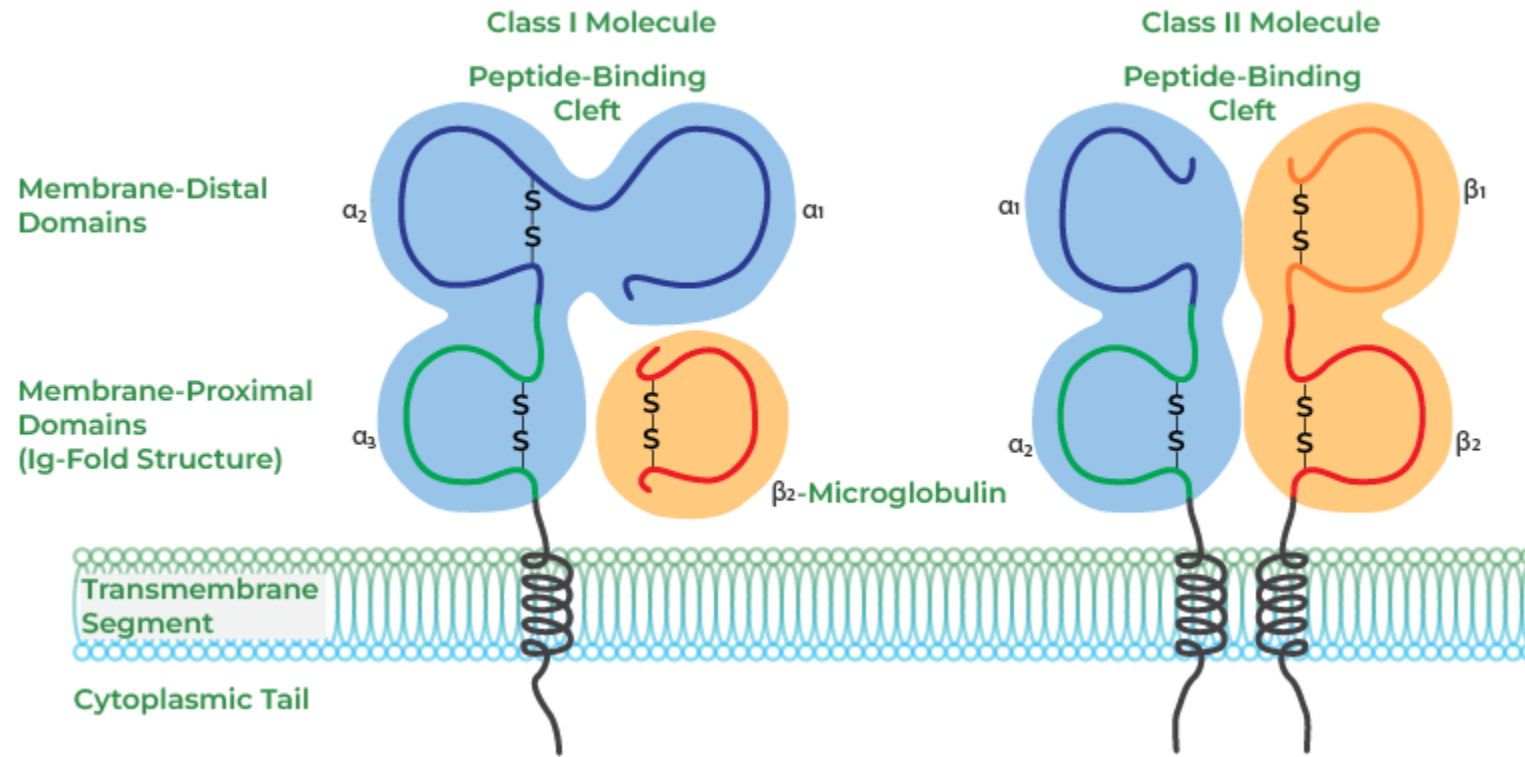
Hlavní histokompatibilní komplex

– MHC I:

- exprimován na jaderných buňkách
- endogenní peptidy
- uznávaný CD8+ T cells

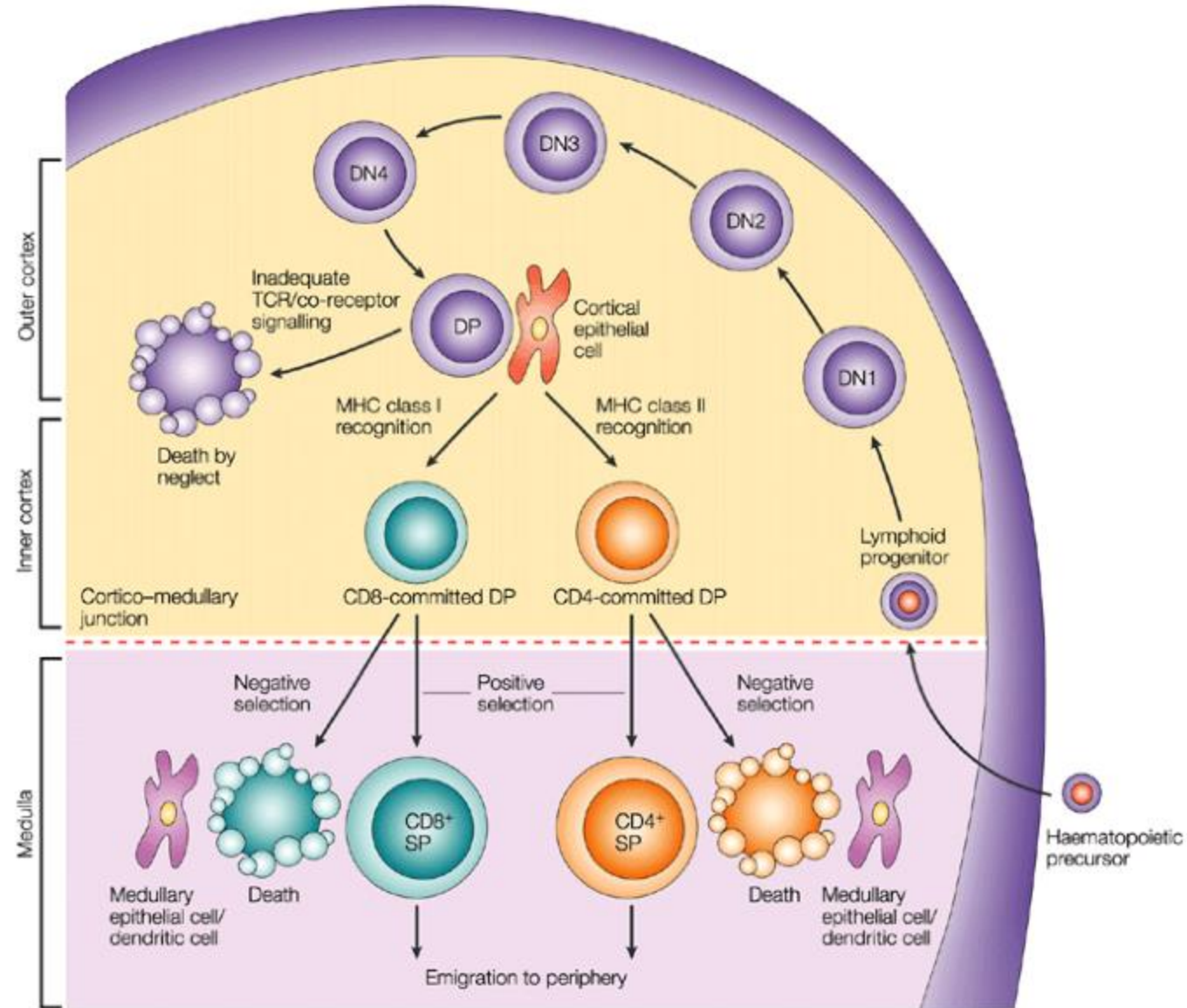
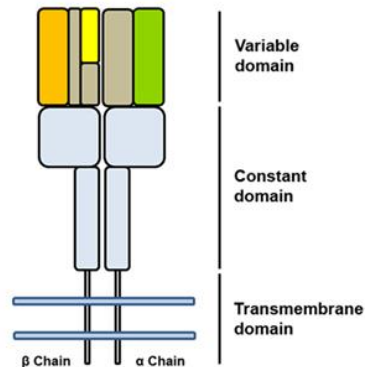
– MHC II:

- Exprimován na APCs
- exogenní peptidy
- uznávaný CD4+ T cells



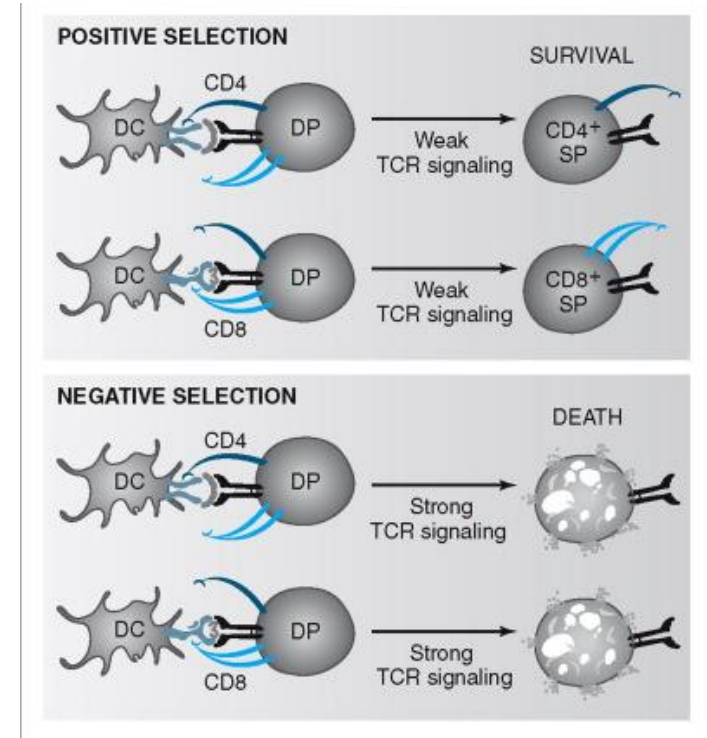
Zrání a selekce T-lymfocytů

- Kmenové buňky migrují z kostní dřeně do thymu
- Dvojitě negativní T-buňky (bez CD4/CD8 označení)
- TCR genová přestavba (řetězce β) prostřednictvím rekombinace VDJ
- Dvojitě pozitivní T-buňky (CD4+CD8+ označení)
- TCR genová přestavba (řetězce α) prostřednictvím rekombinace VDJ



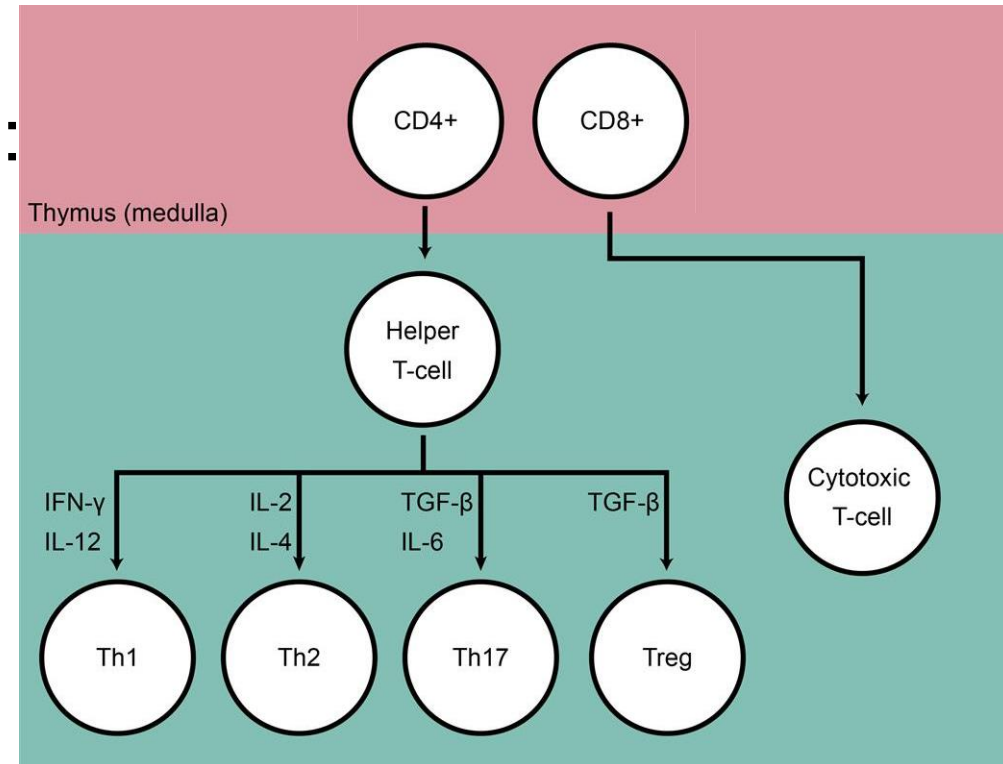
Zrání a selekce T-lymfocytů

- Pozitivní selekce:
 - zajišťuje restrikcí MHC
 - umožňuje dozrívání TCR, které mohou rozpoznávat vlastní MHC;
 - rozpoznávání MHC I → CD8+
 - rozpoznávání MHC II → CD4+
 - žádné rozpoznání → apoptóza
- Centrální tolerance (negativní selekce):
 - zajišťuje, že TCR neinteraguje příliš silně s vlastními MHC
 - příliš silná interakce → apoptóza

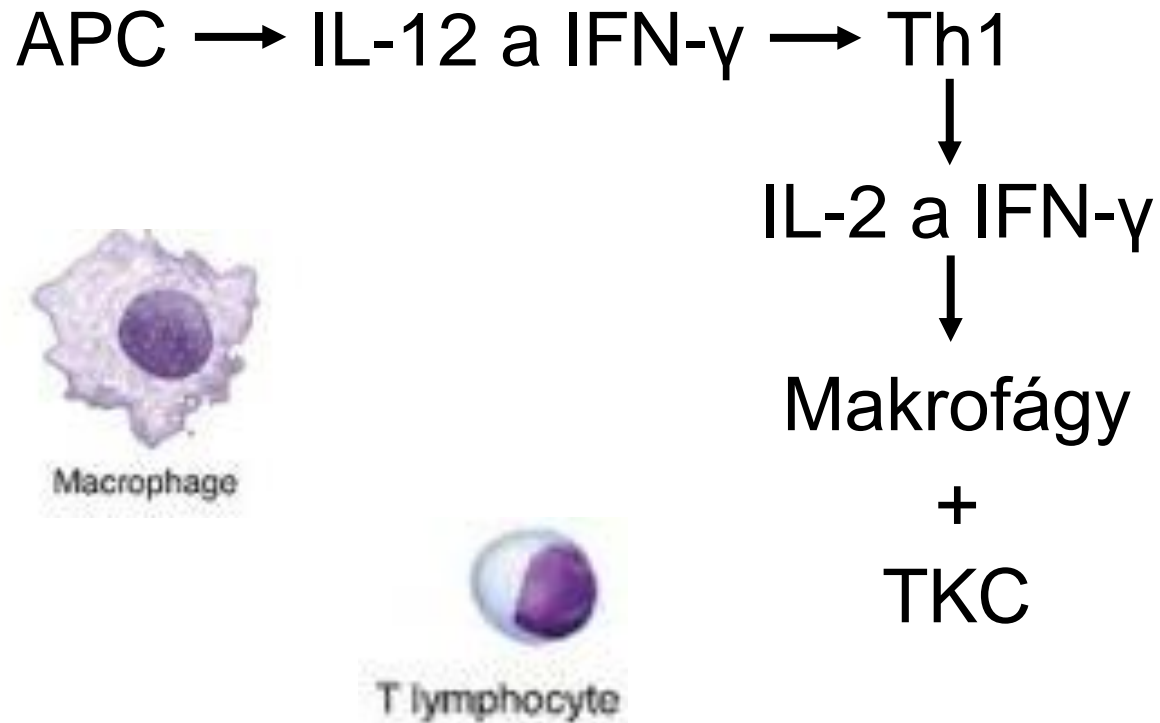


Pomocné T-buňky

- Naivní pomocné T buňky (CD4+):
- Th1
- Th2
- Th17
- regulační T-buňky
- Aktivujte fagocyty a IgE

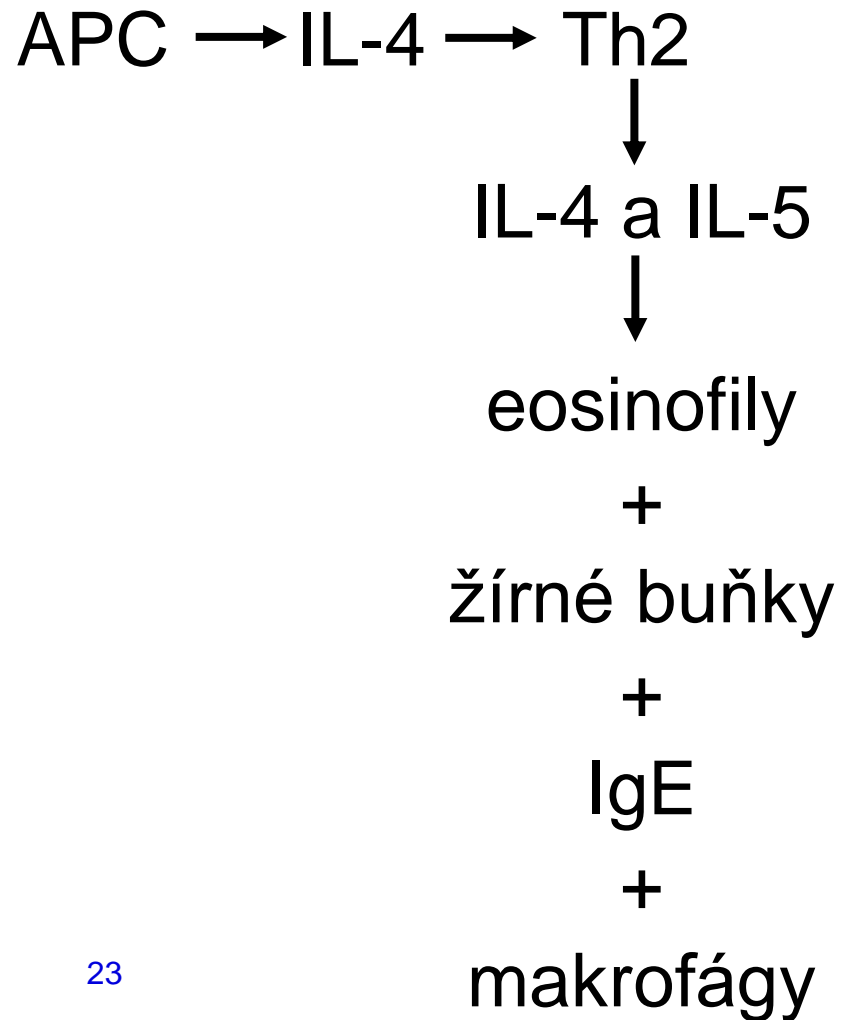


Th1



- proti **intracelulárním** patogenům
- Th1 jsou spojeny s:
- autoimunitním onemocněním
- chronickým zánětem

Th2



- proti helmintům
- Th2 jsou spojeny s:
- alergickou reakcí



Macrophage

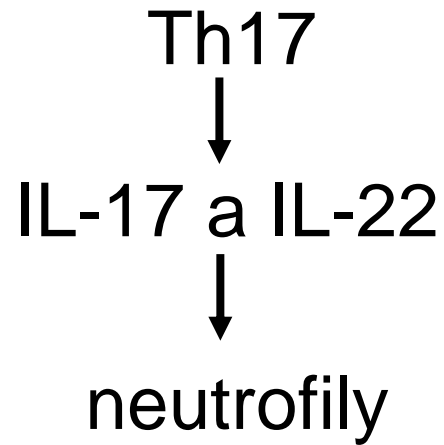


Mast cell



Eosinophil

Th17



- proti extracelulárním patogenům
- Th17 jsou spojeny s:
 - psoriázou
 - revmatoidní artritidou
 - autoimunitním onemocněním



Regulační T-buňky

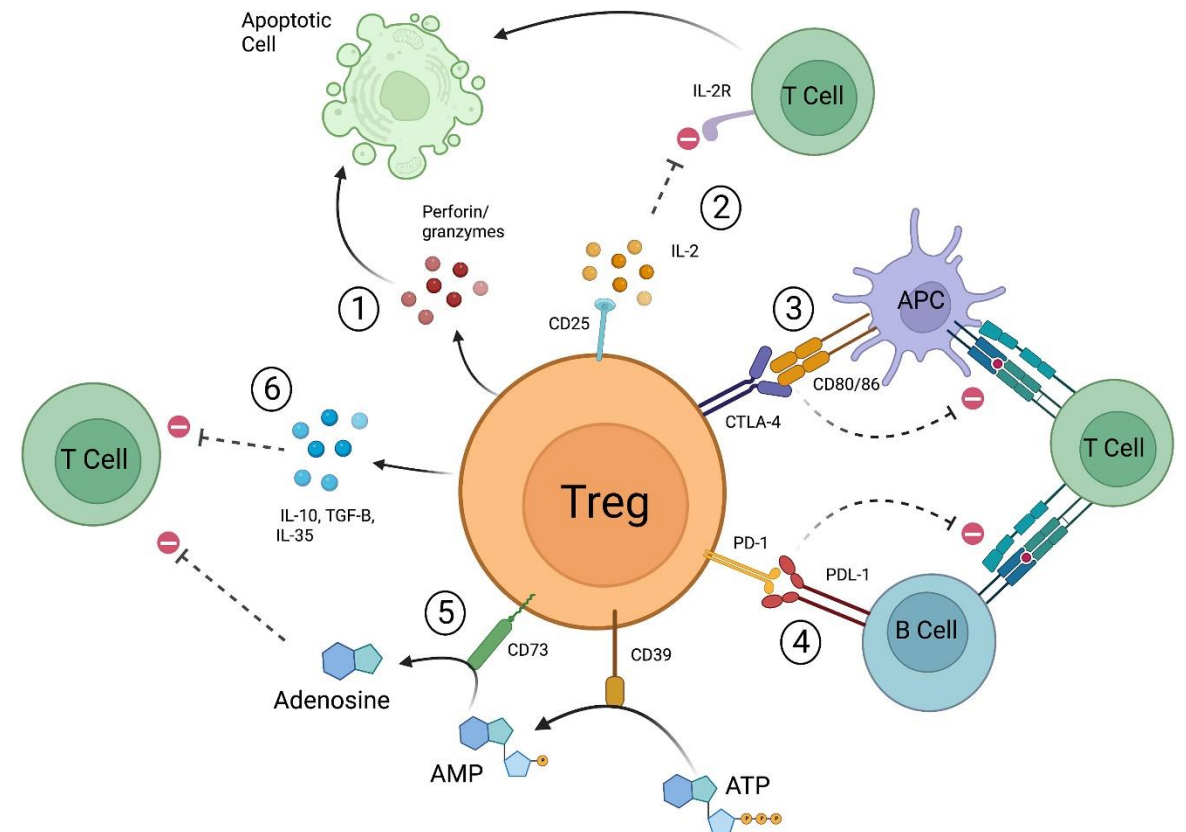
- exprimují CD4 a CD25
- potlačí imunitní odpověď:
 - eliminate self-reactive T-cells (important for maintaining self-tolerance)
 - inhibují aktivaci a proliferaci B-buněk
 - inhibují aktivaci a proliferaci dendritických buněk
 - inhibují aktivaci a proliferaci makrofágů

IL-2:

- ↑ Treg
- IL-10 → ↓ makrofágy, dendritické buňky, expresi MHC II, Th1 produkci cytokinů
- IL-35 → ↑ Treg, ↓ makrofágy + pro-inflamační T-buňky

IL-6:

- ↓ Treg



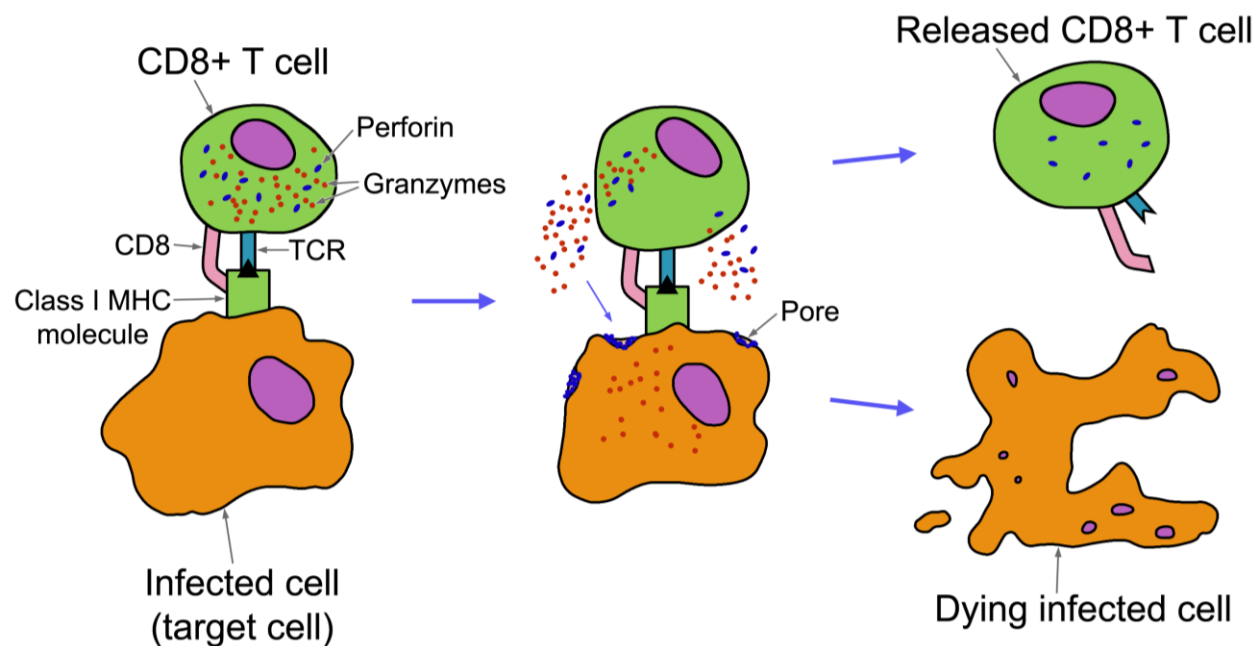
Cytotoxické T-buňky

- Cytotoxické T-buňky (CD8+)
- buňky infikované virem
- nádorové buňky
- transplantační buňky

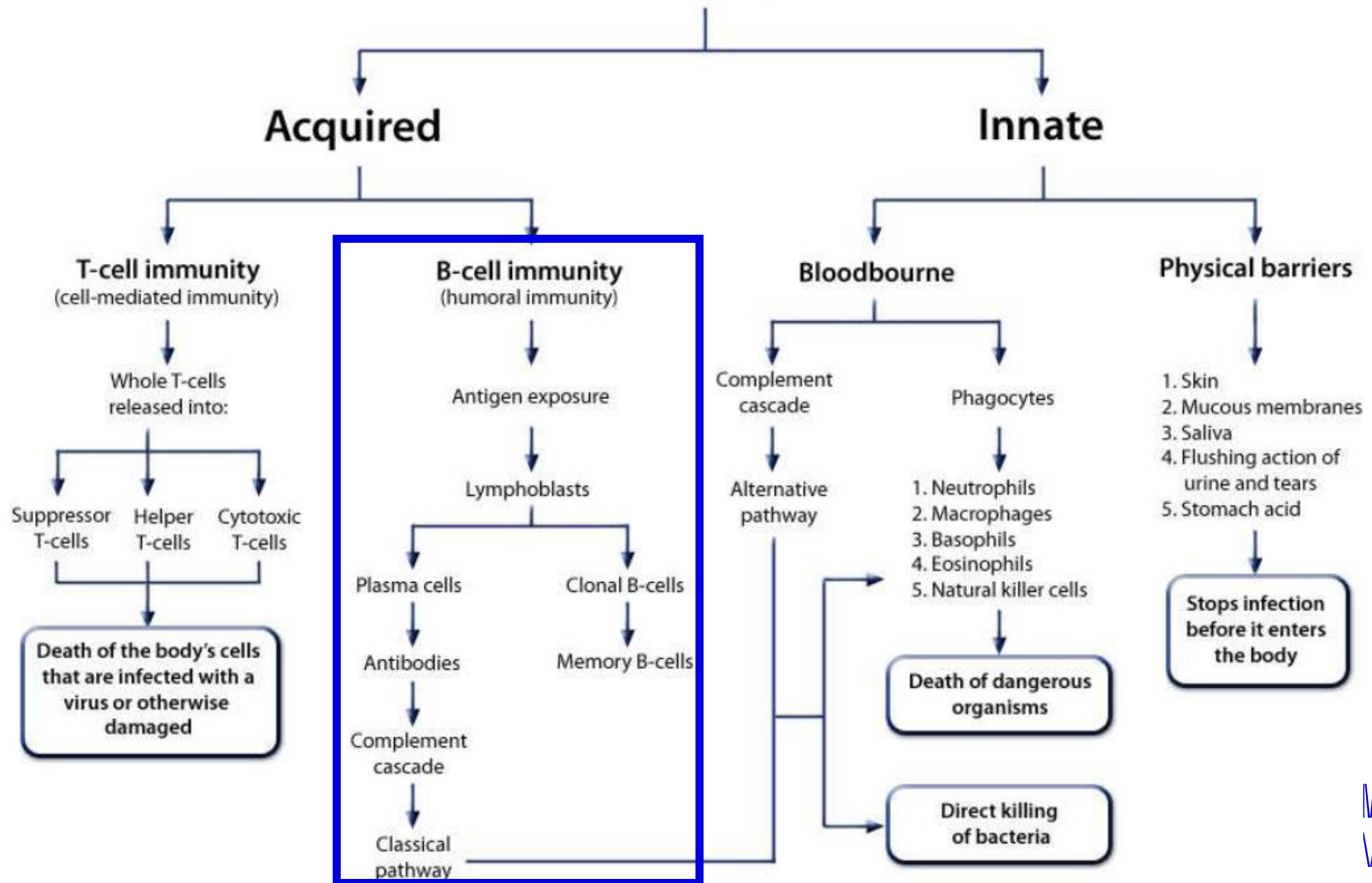
– Aktivace cytotoxických T-buněk:

- Antigen na MHC I infikované buňky
- TCR cytotoxické T-buňky se váže na antigen
- CD28 na cytotoxických T-buňkách se váže na B7 (CD80/86) na APC
- Th1 (podskupina pomocných T-buněk) uvolňují IL-2 → ↑ cytotoxické T-buňky

- Perforin vytváří v cílové buňce póry → granzym B vstupuje do buňky → spouští intracelulární signální kaskádu → vyvolává apoptózu



Immune system



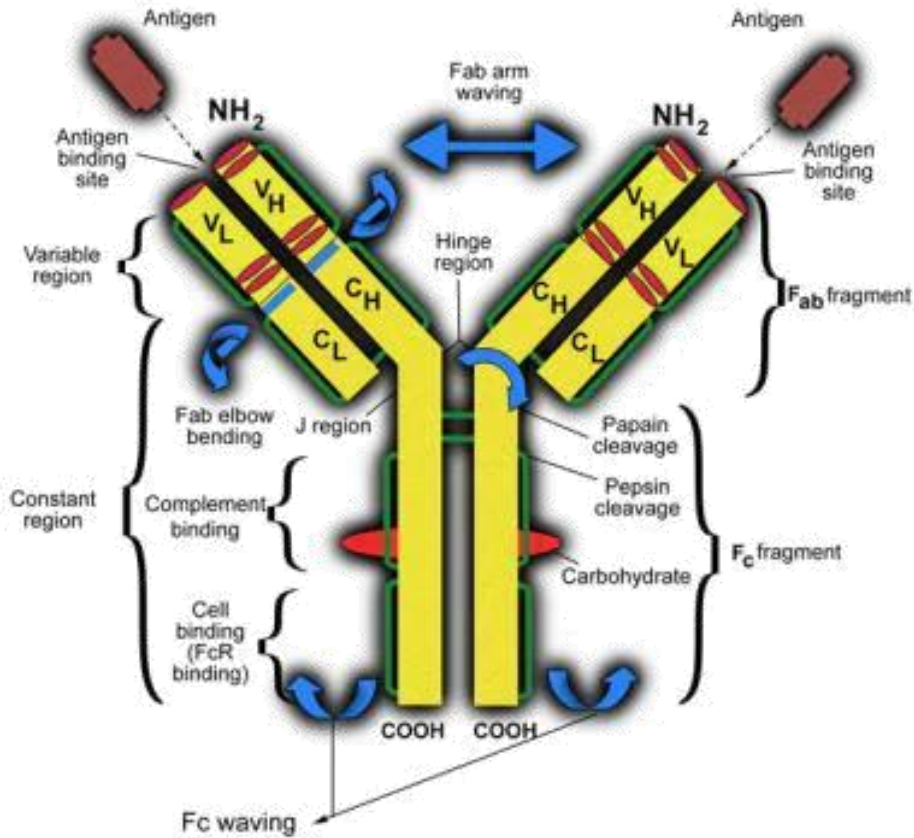
Zrání B-buněk

- Vývoj B-buněk probíhá v kostní dřeni
- Fáze vývoje B-buněk:
 - hematopoetická kmenová buňka → společná lymfoidní progenitorová buňka → časná pro-B-buňka → pozdní pro-B-buňka → velká pre-B-buňka → malá pre-B-buňka → nezralá B-buňka → zralá (naivní) B-buňka
- Pozitivní selekce
 - umožňuje proliferaci B-buněk, které mají silnou afinitu k molekulám MHC
- Negativní selekce:
 - odstranění samoreaktivních B-buněk
- nezralé B-buňky migrují do sekundární lymfoidní tkáně (lymfatické uzliny, slezina)
- folikulární B-buňky
- B-buňky marginální zóny

Somatická hypermutace a afinitní maturace

- B-buňky procházejí náhodnými mutacemi v B-buněčném receptoru, což vede ke vzniku nových B-buněk se zvýšenou afinitou k antigenu a specifitou (afinitní zrání)
- Aktivace indukovaná cytidindeaminázou(AID):
 - přidává bodové mutace (cytosin → uracil) do variabilních oblastí těžkých a lehkých řetězců (somatická hypermutace);
 - se také podílí na modifikaci konstantních oblastí BCR (přepínání izotypových tříd)
- Immunoglobuliny produkované B-buňkami → IgD, IgA, IgM, IgG, IgE

Struktura imunoglobulinu



- 2 identické těžké řetězce
- 2 identické lehké řetězce
- konstantní oblast (**Fc**) zůstává u všech protilátek v dané třídě stejná
- **Fab** fragmenty (oblast vazající fragmenty antigenu) jsou zodpovědné za rozpoznání a vazbu antigenu; tvoří "ramena" Y;
- variabilní oblast (**Fv**) je horní část Fab fragmentu; tato oblast se u různých protilátek liší; obsahuje paratop (vazebné místo pro antigen)

– IgM:

- je první protilátkou produkovanou aktivovanými naivními B-buňkami
- první reakce na časnou infekci
- mohou být vázány na povrch buněk nebo vylučovány do krve a lymfy
- může aktivovat klasickou cestu komplementu

– IgG

- je nejhojnějším množstvím v krvi
- může přecházet placentou
- označuje antigeny (opsonizace)
- schopné buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách

– IgA:

- je zodpovědný za slizniční imunitu
- vylučují se v trávicím, dýchacím a urogenitálním traktu, nacházejí se ve slinách, slzách a mléce

– IgE:

- poskytuje ochranu proti helmintům
- je zodpovědný za degranulaci žírných buněk

– IgD

- koexprese s IgM
- ...