

MUNI
MED

Fyziologie krve. Imunitní systém.

Úvod

- Krev
- Krevní plazma a proteiny krevní plazmy, viskozita
- Erytrocyty
- Leukocyty
- Trombocyty
- Hemostáza (fibrinolýza)
- Imunita (vrozená – buněčná a humorální; získaná – buněčná a humorální; očkování (imunizace – pasivní, aktivní))

Funkce krve

- Transportní funkce
- Homeostáza
- Obrana organismu
- Hemostáza
- Termoregulace
- Humorální řízení

Krevní plazma. Anorganické látky.

- **Na⁺** (137-147 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **Cl⁻** (98-106 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **K⁺** (3,8-5,1 mmol/l): činnost svalů (hl. myokardu)
- **Ca²⁺** (2,1-2,7 mmol/l): nervová dráždivost, stažlivost svalu, srážení krve, propustnost membrán, mineralizace kostí
- **P** (0,65-1,62 mmol/l): regulace pH, mineralizace kostí
- **Mg²⁺** (0,75-1,25 mmol/l): aktivita enzymů, nervová dráždivost
- **HCO₃⁻** (25-34 mmol/l): transport CO₂, udržení pH
- **Fe** (16-25 μmol/l): součást hemoglobinu - transport plynů
- **I** (275-630 nmol/l): tvorba hormonů štítné žlázy

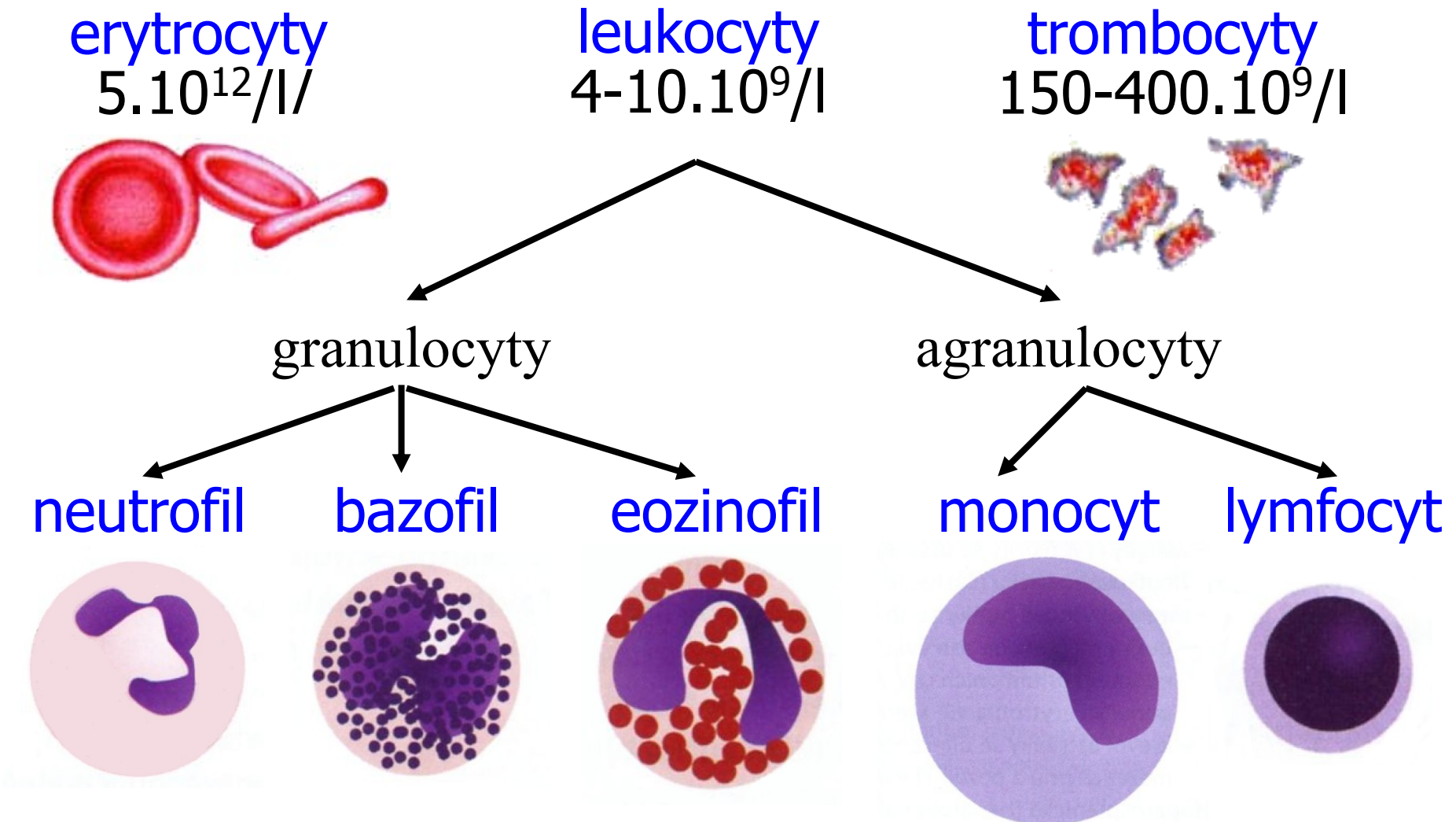
Krevní plazma. Organické látky

- Plazmatické proteiny 60-80 g/l
 - Albuminy (40-48 g/l): onkotický tlak, transport iontů, mastných kyselin, pigmentů, látek tělu cizích, hormonů
 - Globuliny (18-30 g/l)
 - α-globuliny: transport hormonů, kovů, vitamínů
 - β-globuliny: vazba hemu, vit. B12, železa, transport cholesterolu
 - γ-globuliny: protilátky, specifická imunita
 - Fibrinogen (3 g/l): srážení krve
- Tuky (4-10 g/l)
- Glukóza (4-5,5 mmol/l)
- Dusíkaté látky (0,2-0,4 g/l): močovina, bilirubin, aminokyseliny
- Hormony, vitamíny, enzymy, léky

Viskozita krve

- Viskozita neboli vazkost je veličina, která charakterizuje vnitřní tření tekutiny a závisí především na přitažlivých silách mezi částicemi
- **Fibrinogen** (Interakce s Ery, s LDL; hyperfibrinogenémie)
- **Hematokrit** (přímé a nepřímé interakce mezi Ery a mezi Ery a fibrinogenem)
- **Průměr cévy**
- **Rychlost proudění krve**
- **Teplota** (za fyziologických podmínek zanedbatelný parametr)

Formované krevní elementy



Formované krevní elementy

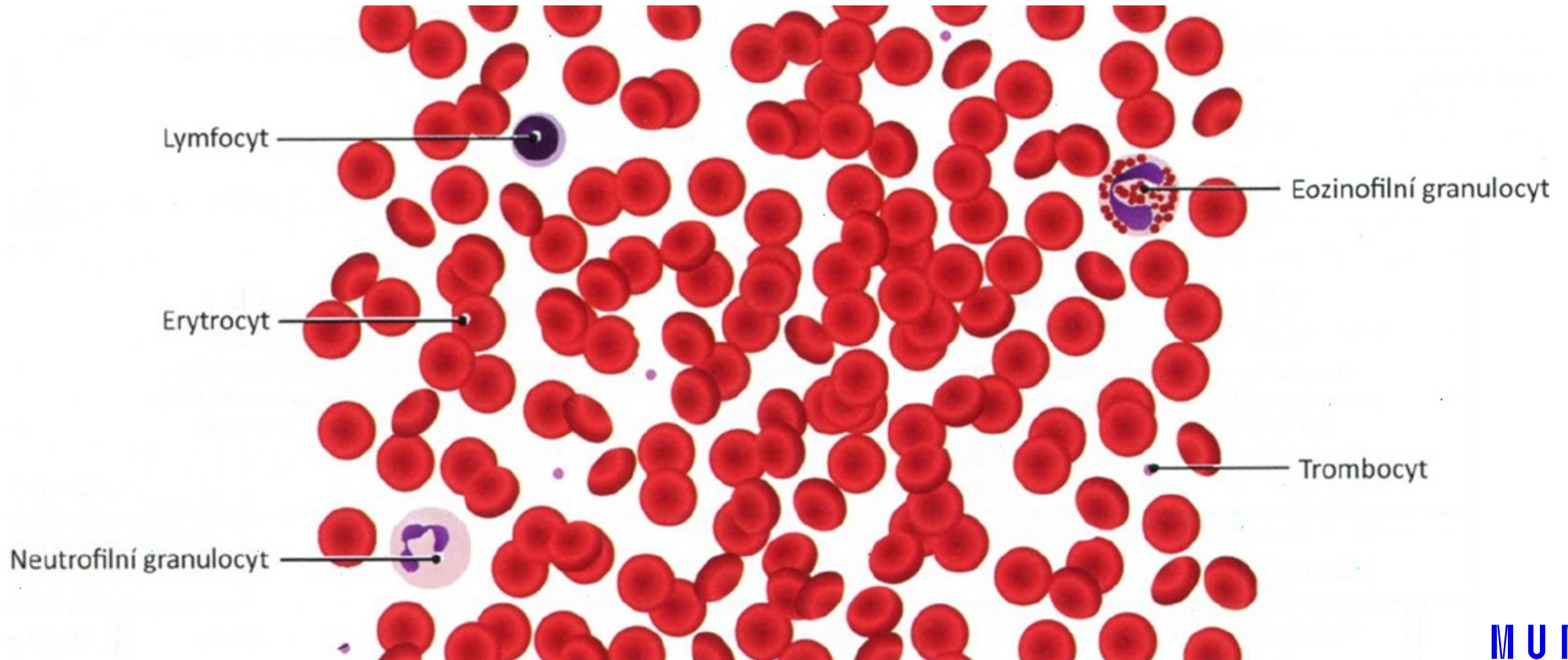
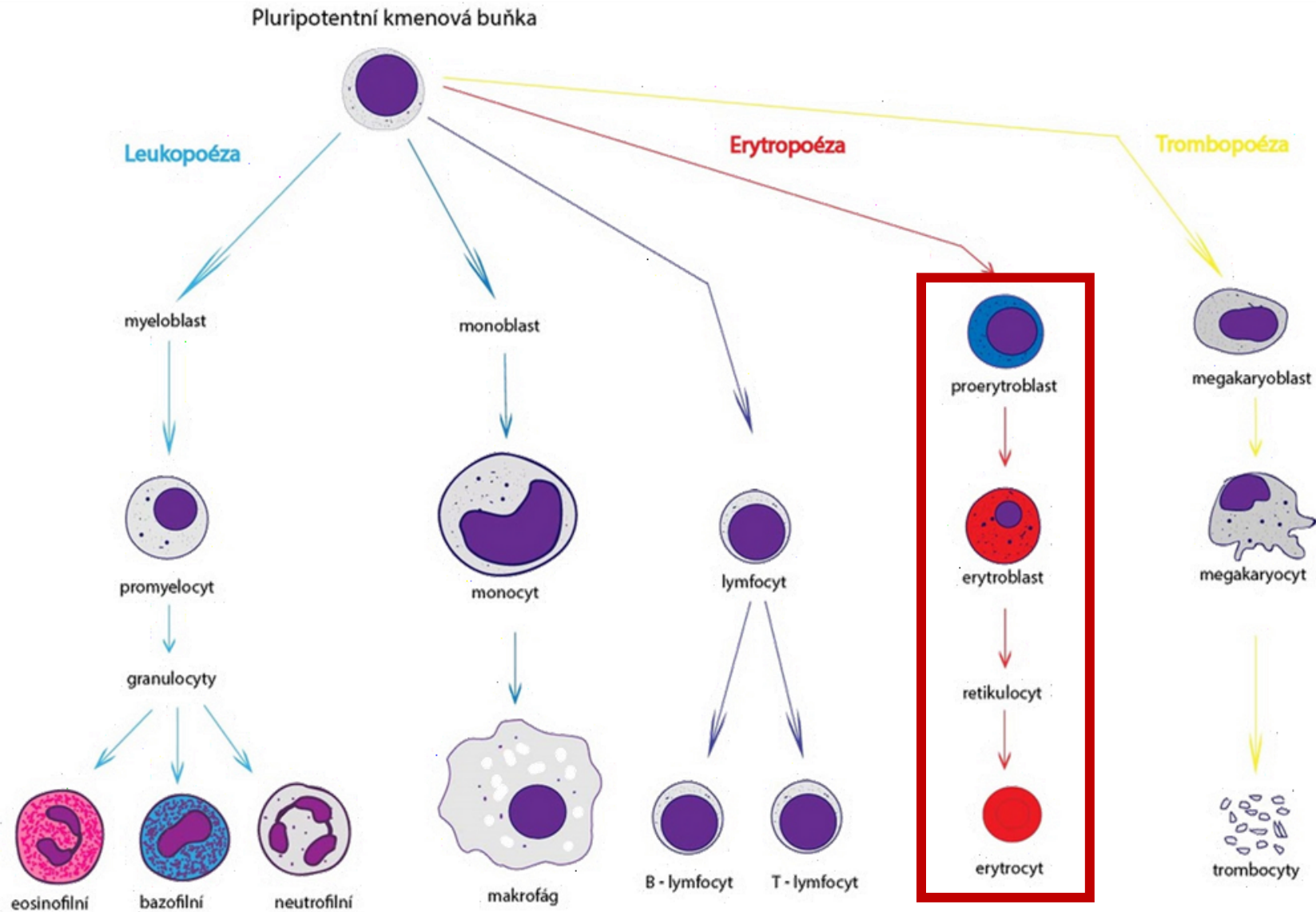


Schéma krevního nátěru

Hematopoéza



Erythropoéza

Ontogeneze

- 3. týden: žloutkový vak
- 6. týden: játra (tvorba v žloutkovém vaku zaniká)
- 12. týden: slezina
- 20. týden: kostní dřeň
- 32. týden: přesmyk z embryonálního hemoglobinu na HbF
- novorozenec: krvetvorba pouze v kostech, přesmyk HbF na dospělý hemoglobin HbA
- dospělý člověk: krvetvorba v hrudní kosti, obratlech, žebrech, v klíční kosti, v pánevních kostech, v plochých lebečních kostech, v proximálních epifýzách některých dlouhých kostí

Erythropoéza

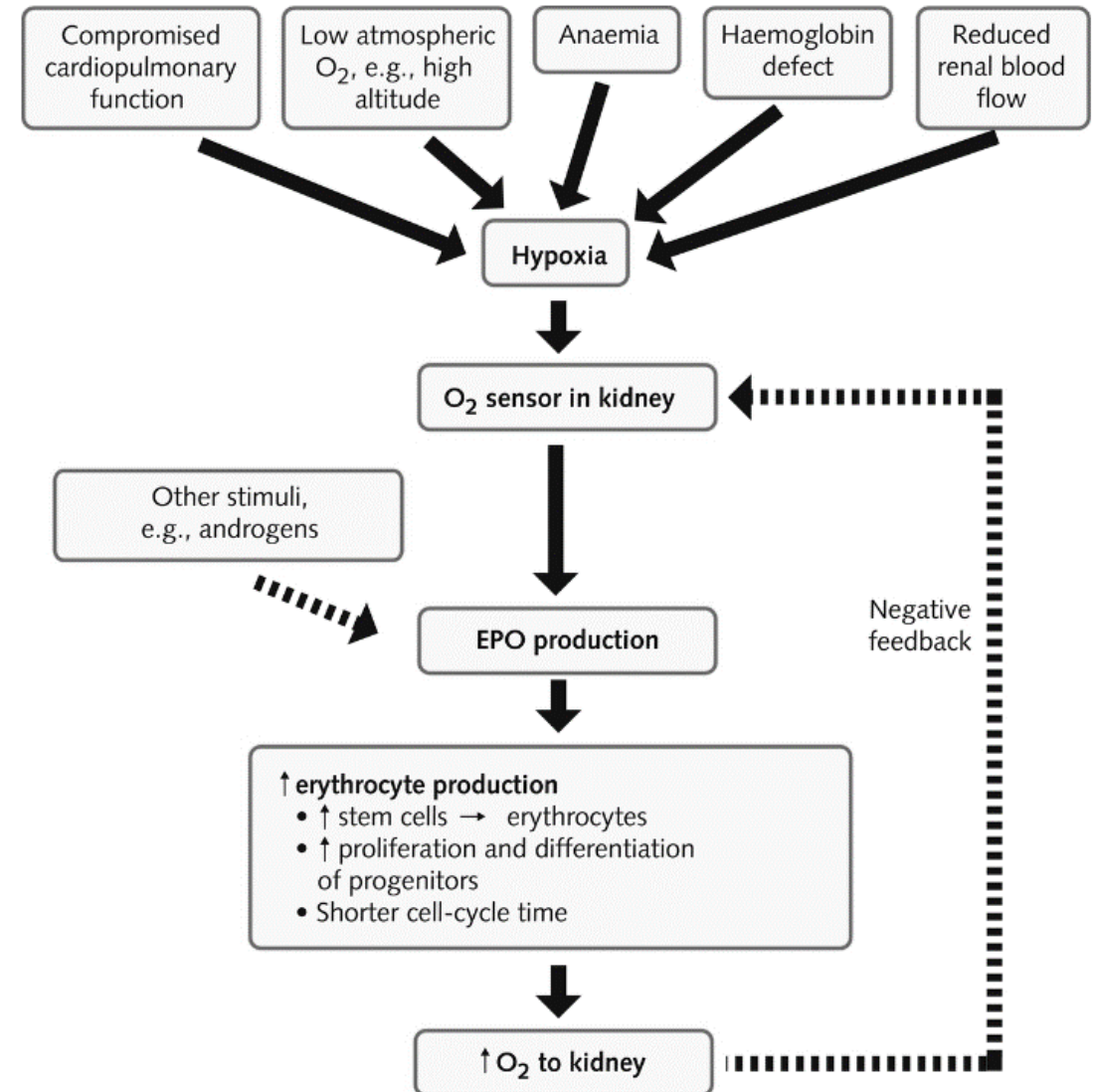
□ Erythropoetin - tvorba v ledvinách

- působí na citlivé determinované progenitorové buňky v kostní dřeni
- stimuluje syntézu nukleových kyselin
- aktivuje geny potřebné k syntéze hemoglobinu
- zvyšuje příjem Fe

□ Látky potřebné pro tvorbu erytrocytů

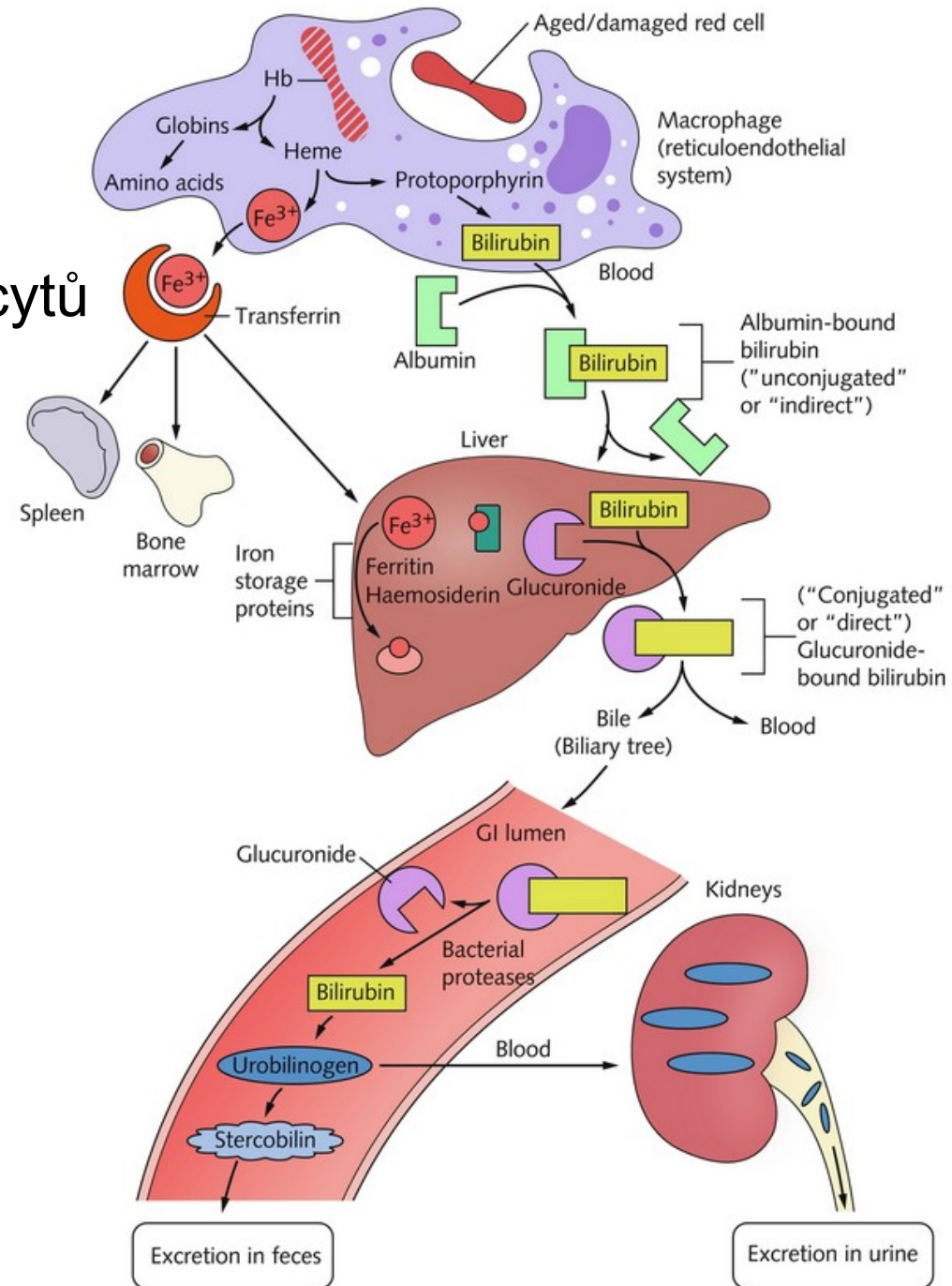
- aminokyseliny: bílkovinná část hemoglobinu
- železo: vazba kyslíku na hemoglobin a myoglobin
- vitamín B12: důležitý pro syntézu DNA
- kyselina listová: důležitý pro syntézu DNA

- * □ androgeny ↑ erythropoézu
- hormony štítné žlázy ↑ erythropoézu
- růstový hormon ↑ erythropoézu
- hormony kůry nadledvin ↑ erythropoézu
- prostaglandin E ↑ produkci erythropoetinu v ledvinách



Zánik červených krvinek

- Slezina: fagocytóza starých a poškozených erytrocytů
- Hemoglobin=globin+hem
- Globin – aminokyseliny
- Hem= CO_2 +Fe+biliverdin
- Fe – syntéza dalšího hemoglobinu



Červená krvinka (erytrocyt)

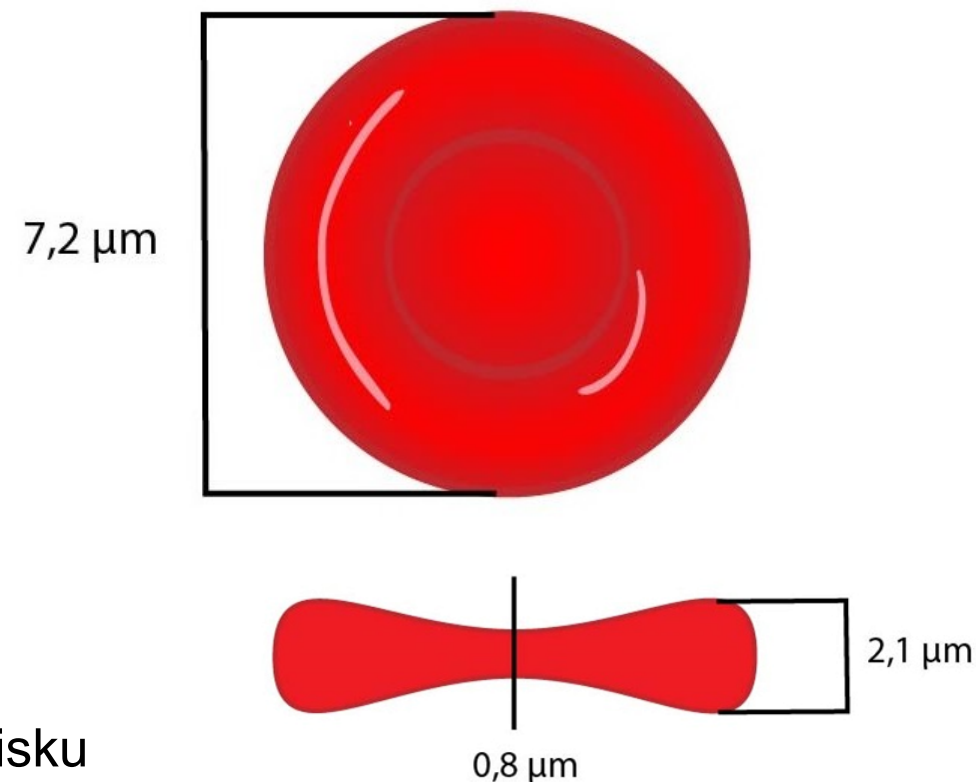
□ Bezjaderná buňka, hlavní část formované složky krve

□ Tvar:

- bikonkávní disk - tvar zvětšuje povrch asi o 30%
- tvar zajišťuje protein spektrin
- plasticita tvaru důležitá pro vstup úzkými kapilárami

□ Velikost:

- Normocyt: $7,2 \mu\text{m}$
- Mikrocyt (-oza): $\leq 7 \mu\text{m}$
- Makrocyt (-oza): $\geq 9 \mu\text{m}$
- Megalocyt: $\geq 20 \mu\text{m}$
- Tloušťka cca $2,5 \mu\text{m}$ na periferii a cca $1 \mu\text{m}$ ve středu disku
- *Anisocytóza



Červená krvinka (erytrocyt)

- Fyziologické rozmezí erytrocytů:
 - ♂: $4,3-5,3 * 10^{12} / l$
 - ♀: $3,8-4,8 * 10^{12} / l$
 - Novorozenec: $4,4-7 * 10^{12} / l$
- Stanovení počtu červených krvinek
- Automatické metody
 - Impedanční
 - Fotooptická
- Klasická metoda
 - Bürkerova komůrka + Hayemův roztok



Funkce Ery

- Přenos dýchacích plynů
- Pufrovací systém
- Udržování viskozity krve

Hematokrit (Hct)

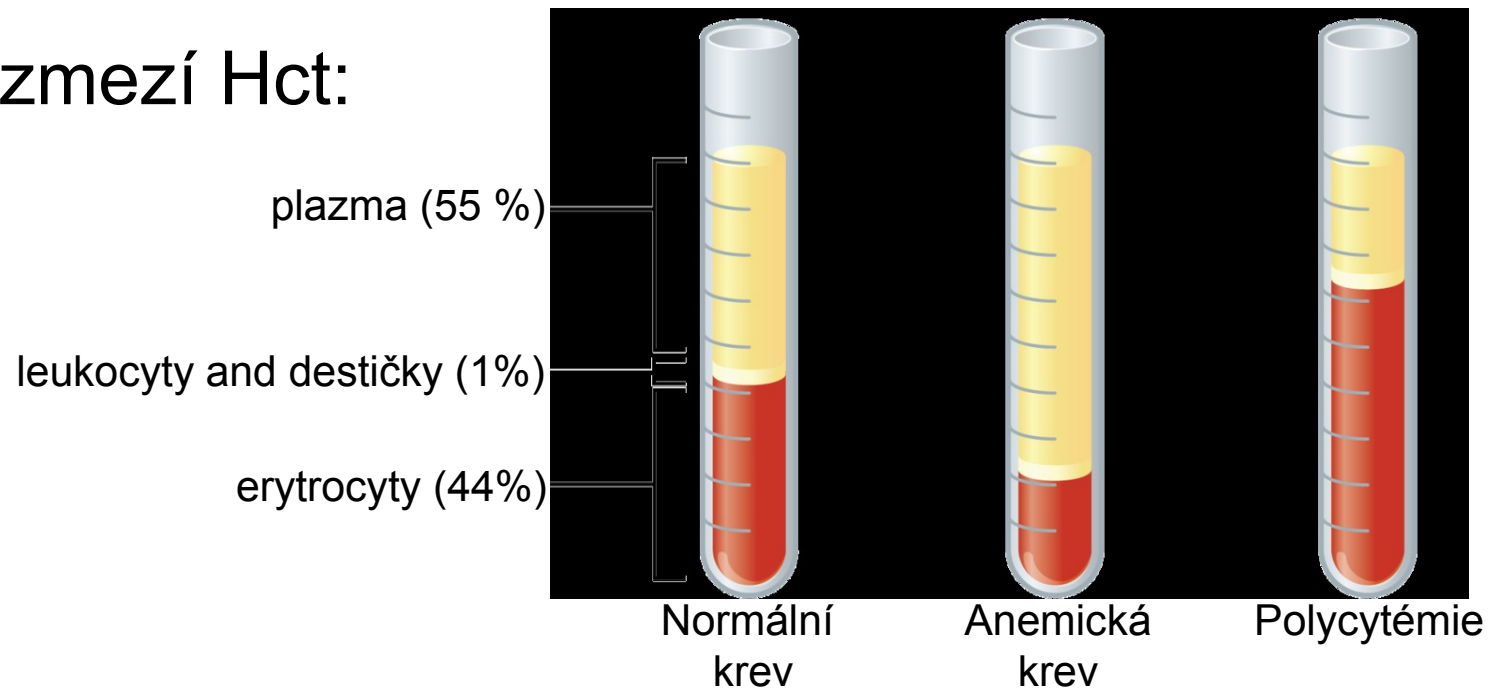
□ Vyjadřuje procentuální zastoupení objemu erytrocytů v plné krvi

□ Zjišťujeme po centrifugaci nesrážlivé krve*

□ Fyziologické rozmezí Hct:

□ ♂: 42-52%

□ ♀: 37-47%



*centrifugací srážlivé krve po odstranění krevního koagula získáme krevní sérum (od plazmy se liší chyběním koagulačních faktorů)

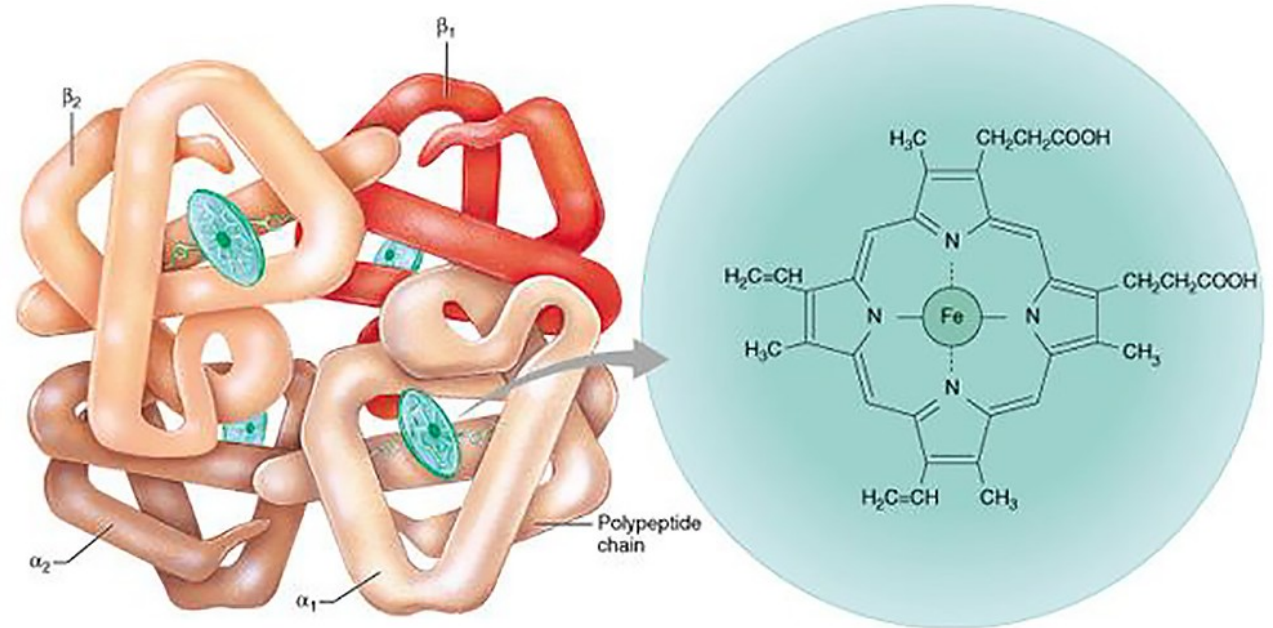
Hemoglobin (Hb)

□ Embryo: ϵ_4 nebo $\alpha_2\epsilon_2$

□ Plod: Hb \underline{F} $\alpha_2\gamma_2$

□ Dospělý: Hb \underline{A} $\alpha_2\beta_2$

Hb \underline{A}_2 $\alpha_2\delta_2$



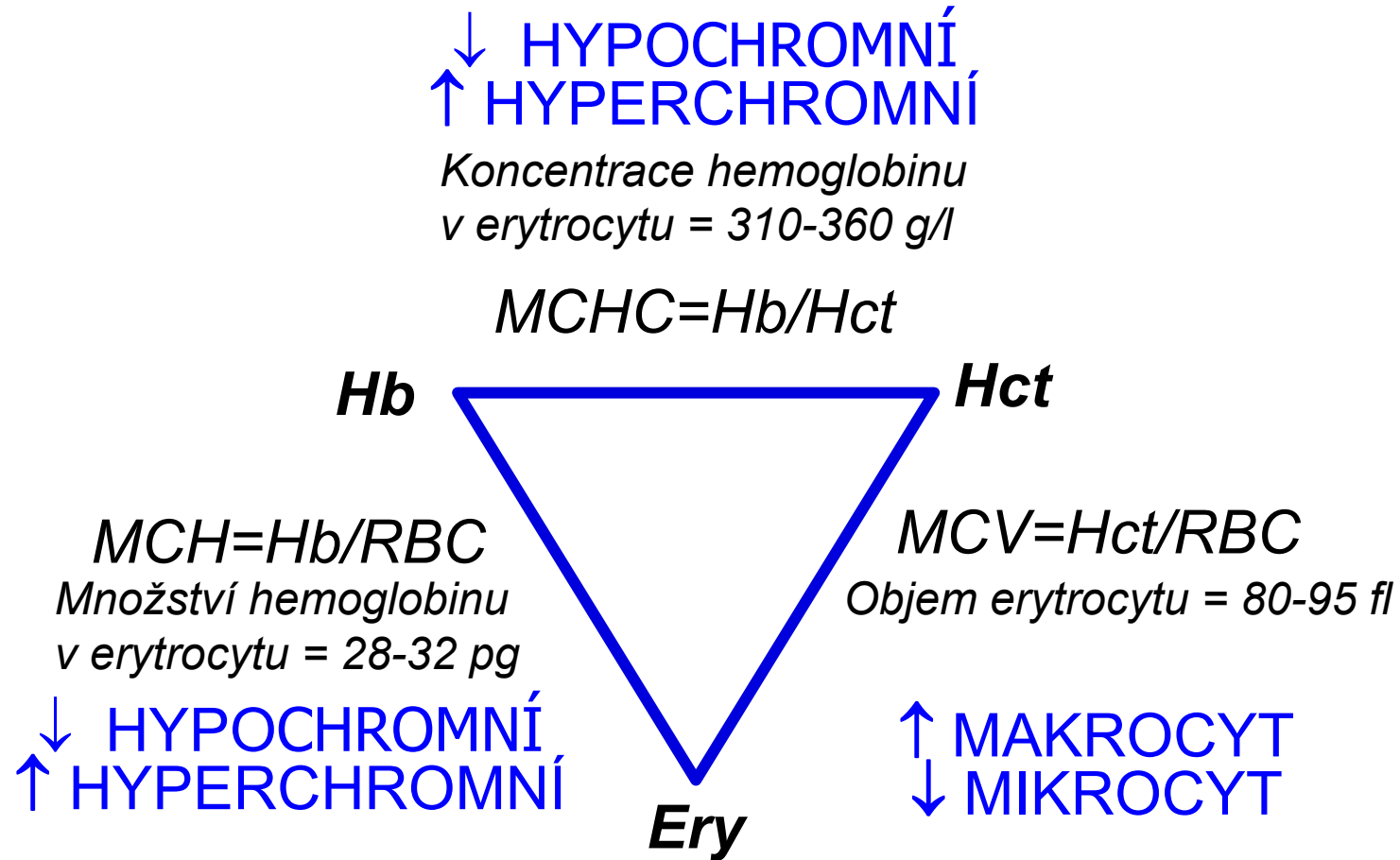
□ Oxyhemoglobin: vazba O₂ na Fe²⁺ v hemu

□ Karbaminohemoglobin: vazba CO₂ na NH₂ konce bílkoviny

□ Karboxyhemoglobin: vazba CO na Fe²⁺ v hemu

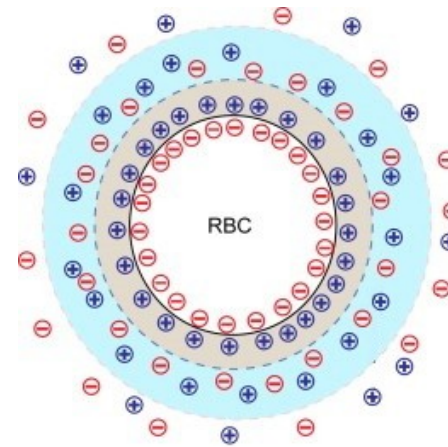
□ Methemoglobin: hem s Fe³⁺ - nemůže vázat O₂

Vypočítané hodnoty červené složky



Sedimentace erytrocytů

- Rychlost poklesu krvinek v nesrážlivé krvi
- Helmholtzova elektrická dvojvrstva
- Sedimentační rychlost je nepřímo úměrná suspenzní stabilitě krve
- Fyziologické hodnoty
 - ♂: 2-8 mm/h
 - ♀: 7-12 mm/h
 - Novorozenci: 2 mm/h
 - Kojenci: 4-8 mm/h



Sedimentace erytrocytů

☐ Metody vyšetření sedimentační rychlosti:

☐ dle Fahraeus-Westergrena(FW, přímá metoda):

kapilára postavená kolmo
odečítá se po 1 hodině

☐ dle Wintroba(šikmá sedimentace):

kapilára sešikmená pod úhlem 45°
odečítá se po 15 minutách



☐ Faktory, ovlivňující sedimentaci:

☐ Množství Ery

☐ Rozměr Ery

☐ Přítomnost bílkovin

☐ pH

☐ Tuky, cholesterol

Vliv na rychlost sedimentace	↑ hodnota	↓ hodnota
Erytrocyty		
Počet ery	zpomaluje	zrychluje
Velikost ery	zrychluje	zpomaluje
Plazma		
Albumin	zpomaluje	zrychluje
Imunoglobuliny	zrychluje	zpomaluje
Fibrinogen	zrychluje	zpomaluje
Tuk	zrychluje	zpomaluje

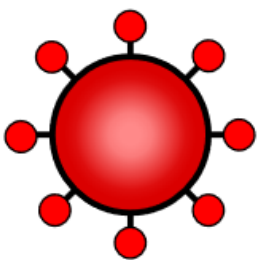
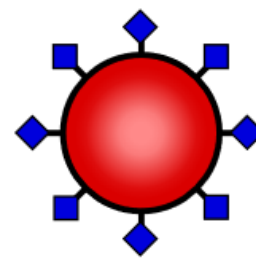
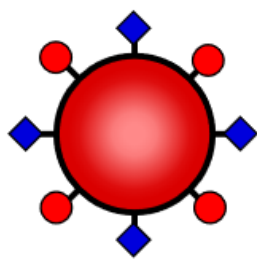
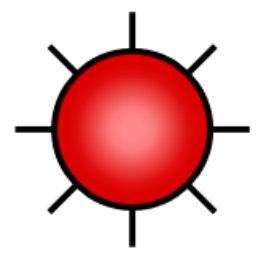




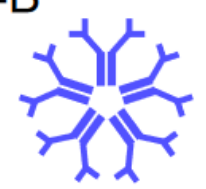


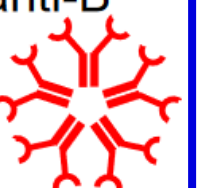
Hemolýza

- Rozpad červených krvinek
- Fyzikální
 - Mechanické poškození membrány, třepání, ultrazvuk, extrémní změny teplot, UV záření
- Osmotická
 - Ery v hypotonickém roztoku nasává vodu a praská
- Chemická
 - Chemická reakce lipidů v membráně s chemickou látkou –silné kyseliny a zásady, tuková rozpouštědla, povrchově aktivní látky (detergenty)
- Toxická
 - Bakteriální toxiny, jedy (rostlinné, hadí, hmyzí, pavoučí,...), paraziti (Plasmodium spp. -malárie)
- Imunologická
 - Transfuze nekompatibilní krve -imunitní systém hemolyzuje erytrocyty (komplementem)



System AB0

- Antigen na povrchu erytrocytu (aglutinogen): A, B
- Protilátka v krvi (aglutinin): anti-A, anti-B (IgM)

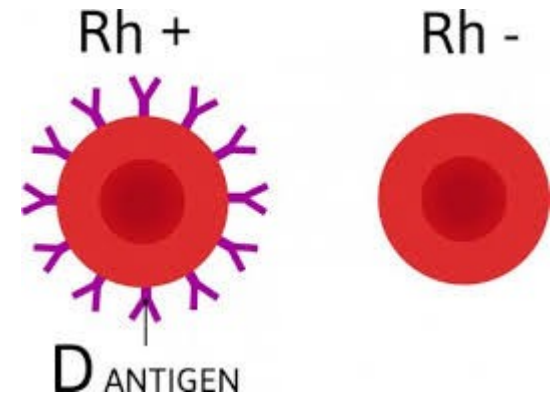
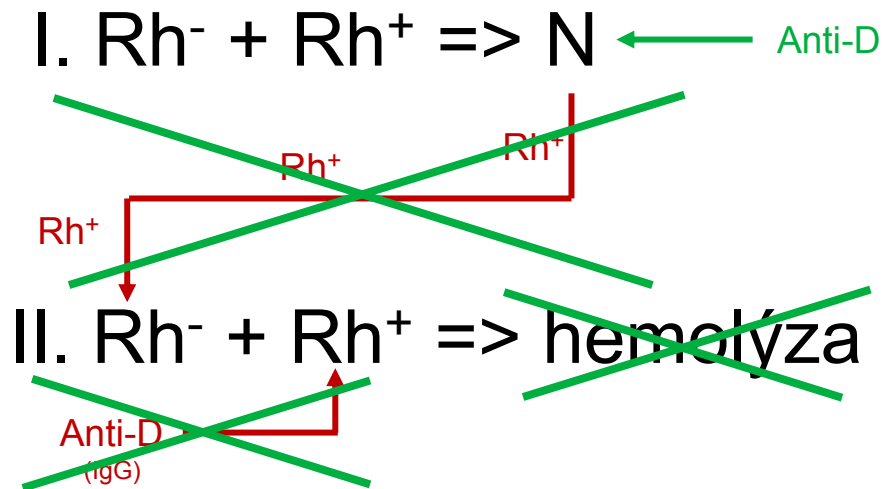
Krevní skupiny	Skupina A	Skupina B	Skupina AB	Skupina 0
Zastoupení v ČR	41%	18%	9%	32%
Erytrocyty				
Antigeny na erytrocytech	A 	B 	A a B  	žádné
Protilátky v krvi	anti-B 	anti-A 	žádné	anti-A a anti-B  

System AB0

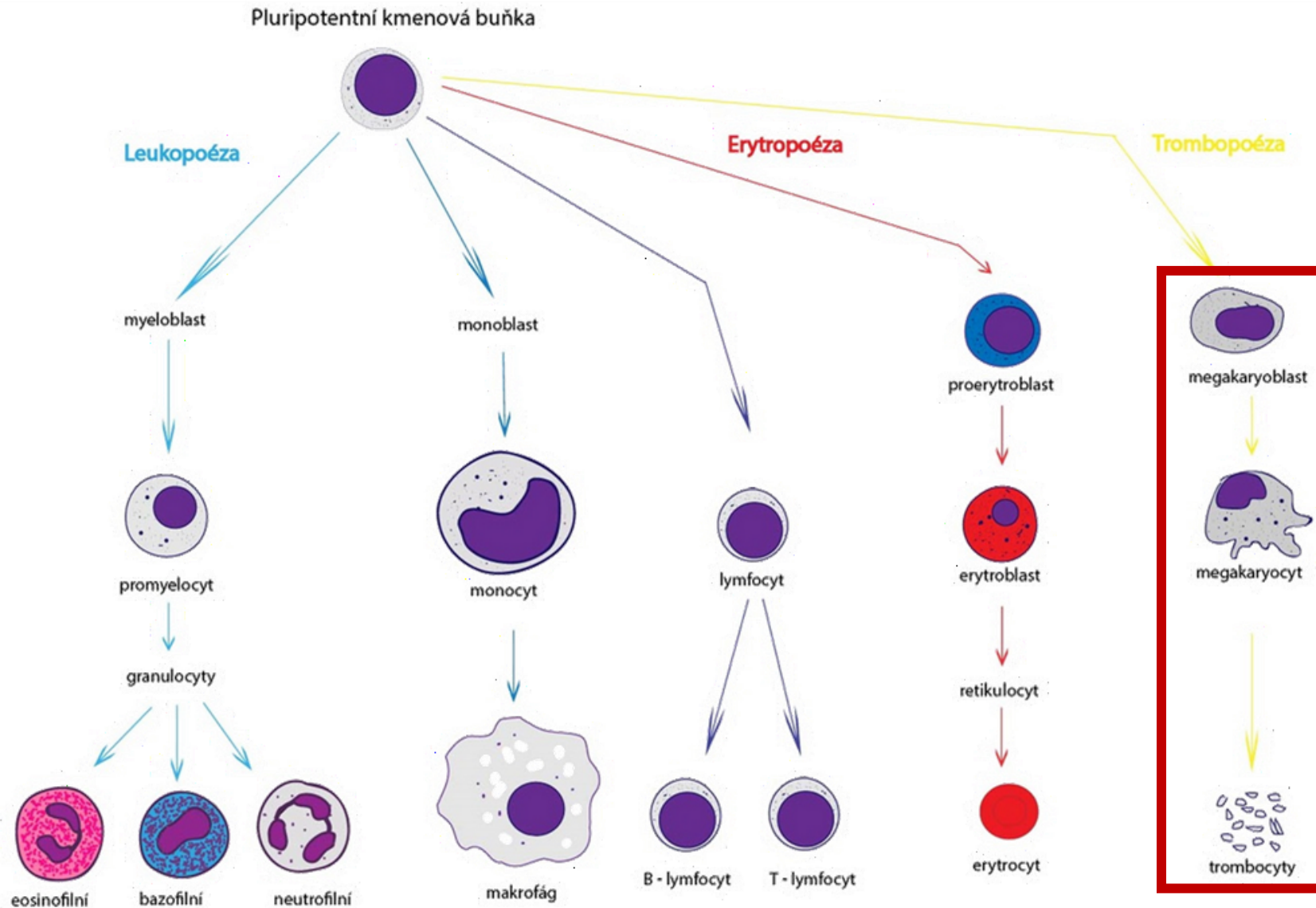
		0 (-, anti AB)	A (A, anti B)	B (B, anti A)	AB (AB,-)
ERY	0 (-)	V	V	V	V
	A (A)	-	V	-	V
	B (B)	-	-	V	V
	AB (AB)	-	-	-	V
Plazma	0(anti AB)	V	-	-	-
	A(anti B)	V	V	-	-
	B(anti A)	V	-	V	-
	AB(-)	V	V	V	V

System Rh

- Antigeny D, d (také C,c, E, e, které jsou slabší) - přítomné jen na erythrocytech → Rh⁺ (83%)
- u Rh⁻ krve vznikají protilátky (anti-D, IgG) až po imunizaci



Hematopoéza



Krevní destičky (trombocyty)

- Bezjaderné, bezbarvé, granulované, nejmenší formované elementy

krevní

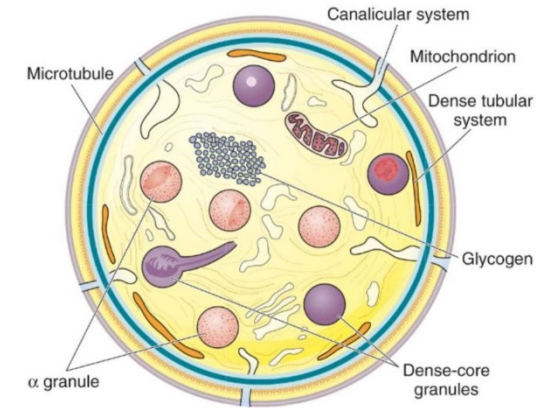
- Tvar:

- hladké, okrouhlé disky
- tvar udržován cytoskeletem
- membrána: obsahuje receptory pro přilnutí na vhodné povrchy
- cytoplasma: obsahuje aktin, myosin, glykogen, lysozomy a
- granula: *denzní granula* (neproteinové substance –serotonin, ADP, adenonukleotidy) a *αgranula* (proteinový obsah: faktory srážení, destičkový růstový faktor)

- Velikost: 2 –4 μm průměr, 0,5 –1 μm tloušťka

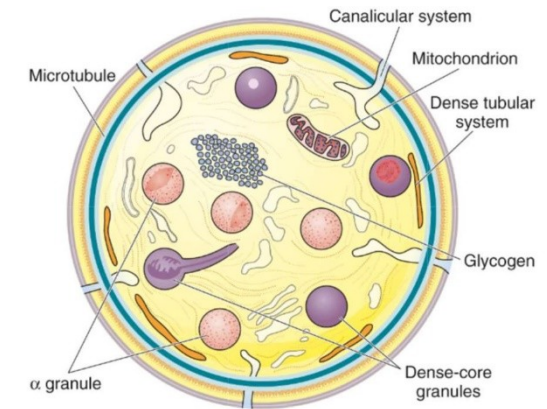
- Počet: 200 000 –500 000 v ml, z toho třetina ve slezině a dvě třetiny v cirkulaci

- Produkce vazokonstrikčních látek (serotonin, thromboxan A)



Krevní destičky (trombocyty)

- Funkce:
- Neproteinové substance – serotonin, ADP, thromboxan A – vazokonstrikce
- Proteinové substance – faktory srážení krve
- Prezentace antigenů



Hemostáza (zástava krvácení)

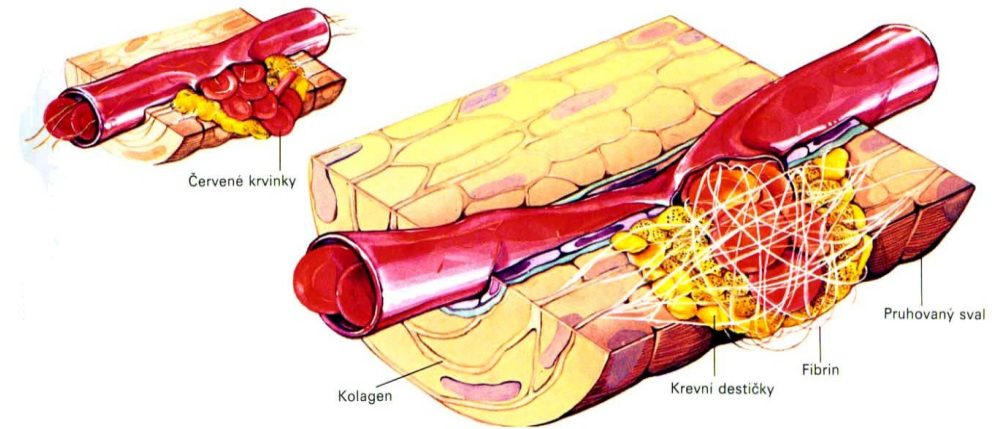
- Cévy – vazokonstrikce (zúžení) v místě poškození
- Trombocyty – dočasná zátka (bílý trombus), postupně zpevňován vlákniny fibrinu, pak se nalepují i erytrocyty
- Tvorba definitivního trombu (červený trombus)

Srážení krve - hemokoagulace

- Složitý řetězec enzymových reakcí, na kterých se podílí látky uvolňující se z krevní plazmy, z trombocytů a cévní stěny
- Sérum - plazma bez faktorů, které se spotřebovaly při srážení krve
- Látky důležité pro koagulaci:
 - Vitamín K
 - Ca^{2+}
- Důležité látky bránící koagulaci:
 - Tělu vlastní – plazmin, heparin
 - Tělu cizí - látky blokující funkci vitamínu K (Warfarin)
- látky vyvazující Ca^{2+} (pouze ve zkumavce)

Hemokoagulace

- navazuje na primární hemostázu
- účastní se jí faktory krevního srážení
- dnes dva náhledy:
 - bílkovinný model
 - buněčný model
- výsledek je vznik fibrinu a následně definitivního trombu



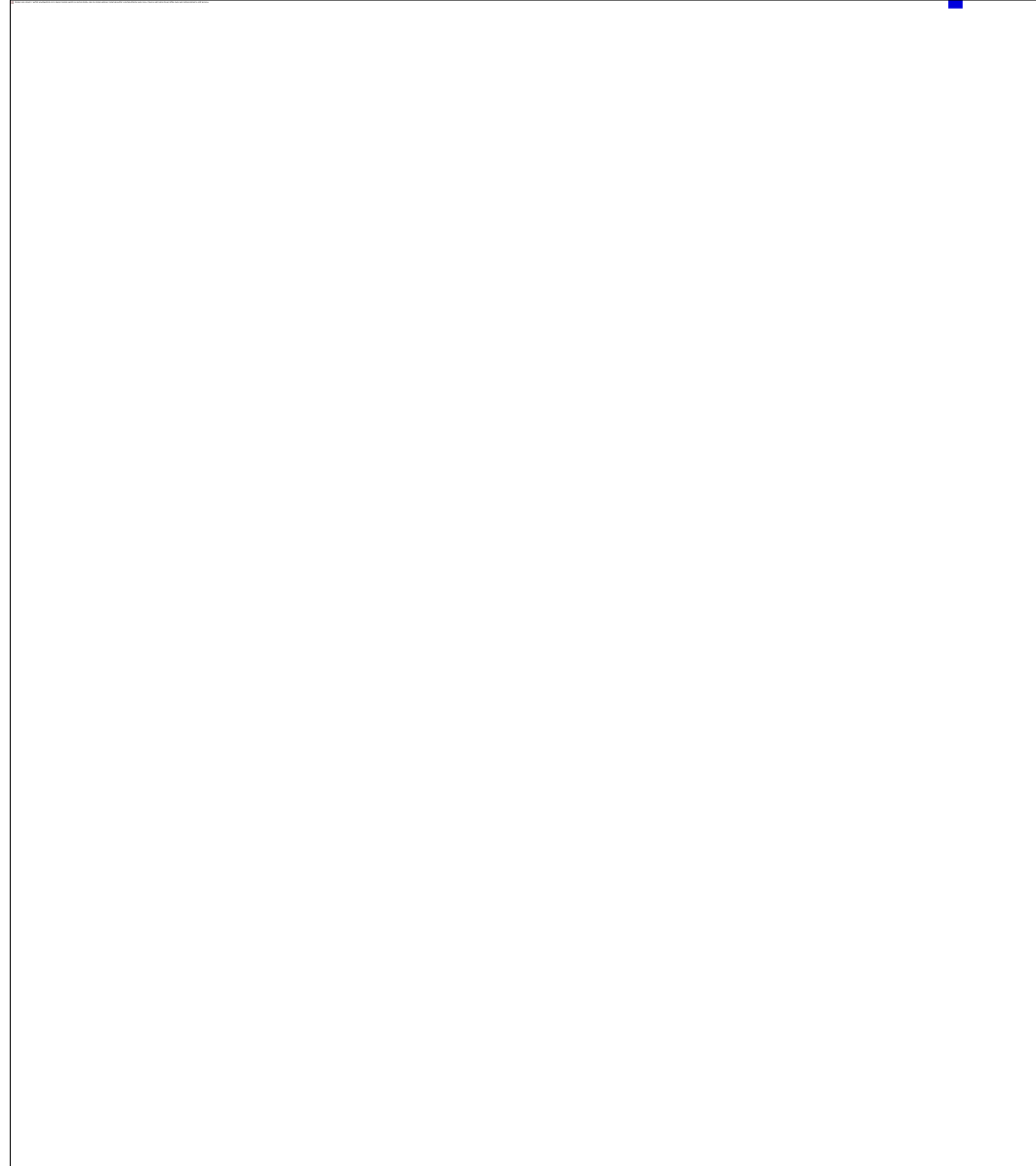
Prokoagulační faktory

- **I**: fibrinogen
- **II**: protrombin
- **III**: tromboplastin, trombokináza
- **IV**: ionty vápníku
- **V**: proakcelerin
- **VII**: prokonvertin
- **VIII**: antihemofilní faktor A
- **IX**: antihemofilní faktor B
- **X**: Stuart – Prower faktor
- **XI**: antihemofilní faktor C
- **XII**: Hageman faktor
- **XIII**: faktor stabilizující fibrin
- **HMW-K**: Fitzgerald faktor
- **Pre-K**: prekallikrein
- **Ka**: kallikrein
- **PL**: destičkové fosfolipidy

Koagulační kaskáda. Moderní pojetí.

- Iniclace
- Amplifikace
- Propagace
- Stabilizace trombu

Koagulační kaskáda. Moderní pojetí.



Inhibice srážení



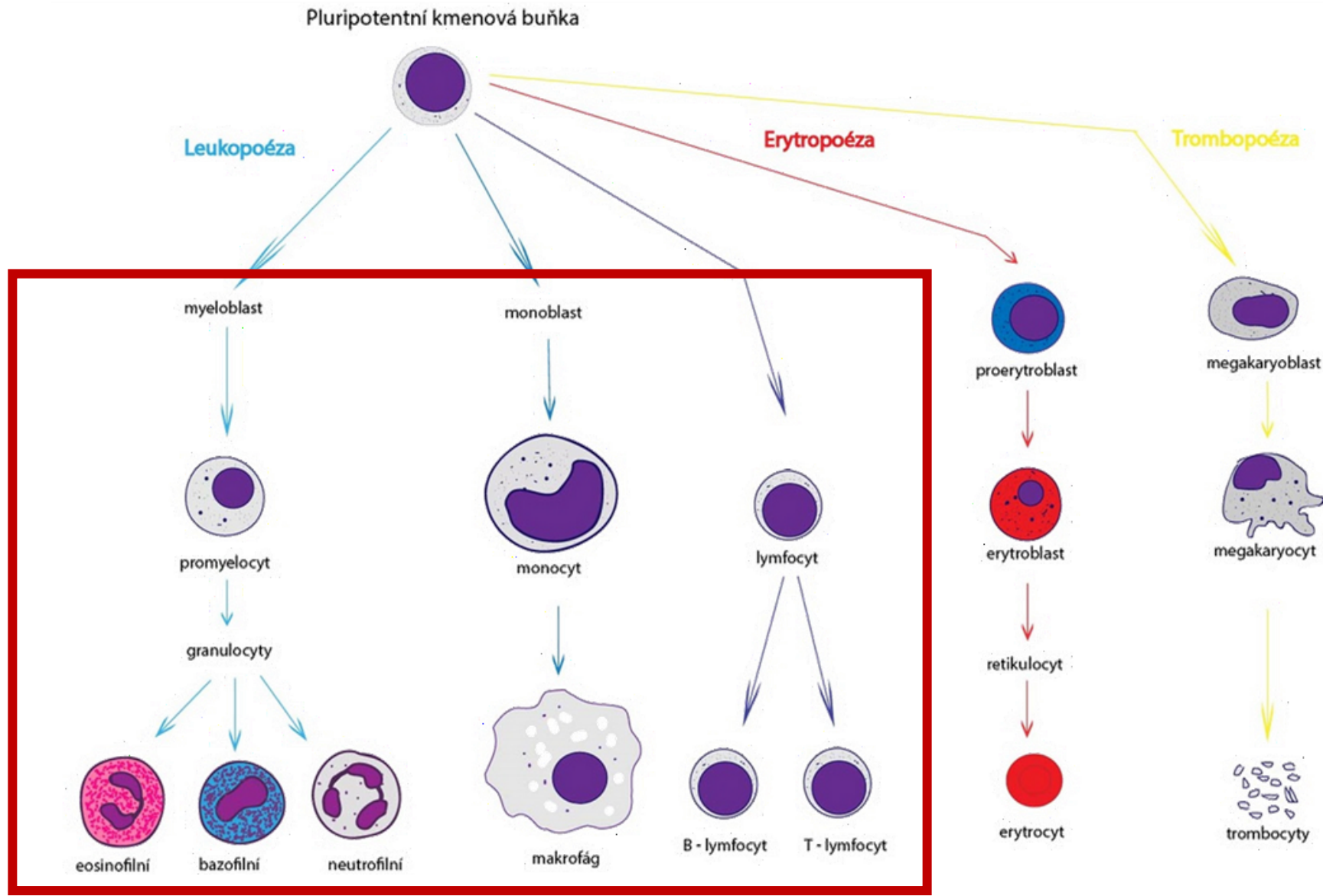
Inhibice srážení krve

- **Antitrombin III:** IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa
- **Trombomodulin** (na membráně nepoškozeného endotelu):
 - komplex trombomodulin-trombin působí na protein C → protein Ca
 - protein Ca+protein S → komplex „protein Ca – protein S“
 - komplex pak inhibuje faktory Va a VIIIa
 - syntéza proteinu C a S je závislá na vitamínu K
- **Inhibitor tkáňového tromboplastinu (III)**
- **Kumarinové preparáty** (antivitamin K; např. Warfarin)

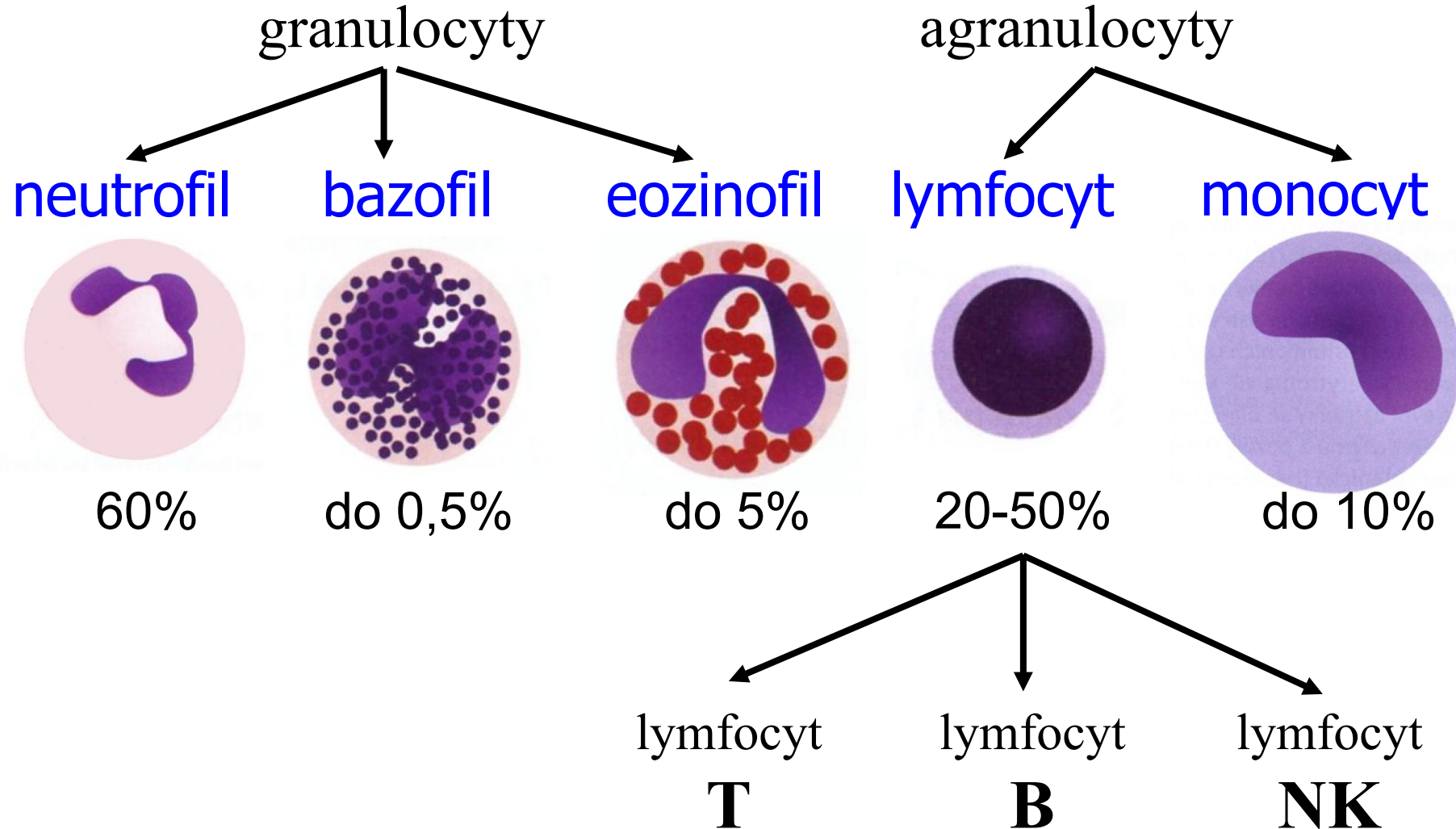
Poruchy hemostázy

- Krvácivé stavy = chorobné stavy, u kterých vznikají krvácivé projevy buď spontánně nebo po neúměrně malém podnětu
- Vasogenní poruchy krevního srážení
- Trombocytární krvácení:
 - 1) trombocytopenie
 - 2) trombocytopatie
- Koagulopatie – chybění nebo nedostatek plazmatických koagulačních faktorů:
 - Poruchy syntézy: dědičné (hemofilie), získané (karence vitamínu K, terapie deriváty kumarinu)
 - Poruchy přeměny: konsumpční koagulopatie a hyperfibrinolýza, mnohočetné transfuze, imunokoagulopatie, terapie heparinem

Hematopoéza



Bílé krvinky (leukocyty)



Granulocyty

Neutrofilní granulocyty

- Tvoří 60–70 % leukocytů periferní krve
- Obrana proti extracelulárním bakteriím
- Hlavní funkcí neutrofilů je fagocytóza
- Odumřelé neutrofilny vytvářejí hnis

Eozinofilní granulocyty

- Tvoří 1–5 % leukocytů periferní krve
- Hrají důležitou roli při alergických reakcích (fagocytují komplex alergen-protilátka) a při ochraně proti parazitárním onemocněním (ze svých granul vypouštějí látky, které poškozují parazity)

Bazofilní granulocyty (bazofily)

- Tvoří 0,5 % leukocytů periferní krve
- Mají granula v cytoplazmě, která obsahují heparin a histamin
- Uplatňují se při vzniku alergické reakce a dále se podílejí na likvidaci parazitárních onemocnění

Agranulocyty

□ **Lymfocyt:**

- Tvoří 20–50 % z celkového počtu všech bílých krvinek

- **B-lymfocyty:**

 - Základní buňky protilátkové imunity

 - Vznikají v kostní dřeni, kde i dozrávají

 - Konečným diferenciačním stadiem jsou plazmatické buňky produkující protilátky proti bílkovinným a glykoproteinovým antigenům a toxinům

- **T-lymfocyt:**

 - Jsou podstatou specifické (získané) buněčné imunity

 - Vznikají v kostní dřeni a migrují do brzlíku, ve kterém dozrávají

 - Vylučují do krve cytokiny

 - Nesou CD3, CD8 nebo CD4 znaky

- **Natural killers, NK:**

 - Hlavní část cytotoxické buněčné imunity.

 - Jsou schopni ničit i bez předchozího setkání s antigenem (to se uplatňuje u novorozenců)

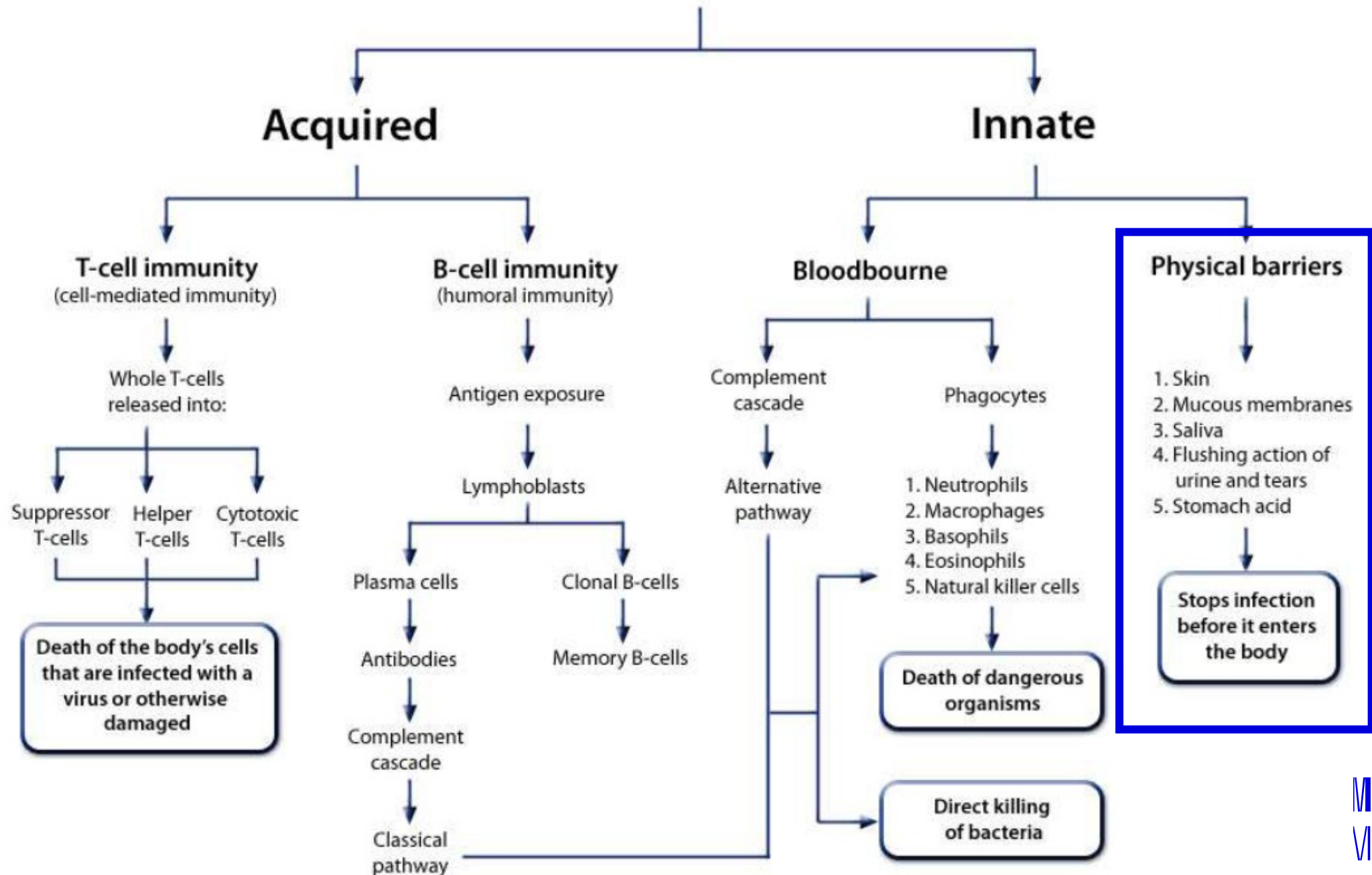
 - Nenesou CD-3 znak

Imunitní systém

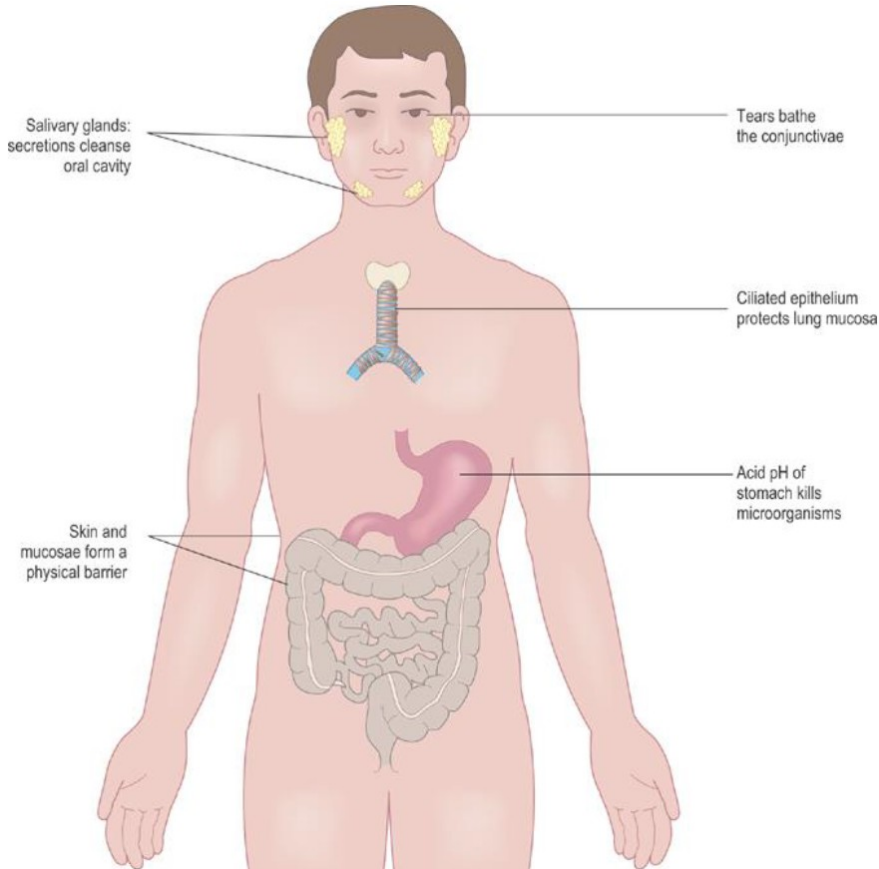
Základní koncepce:

- 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



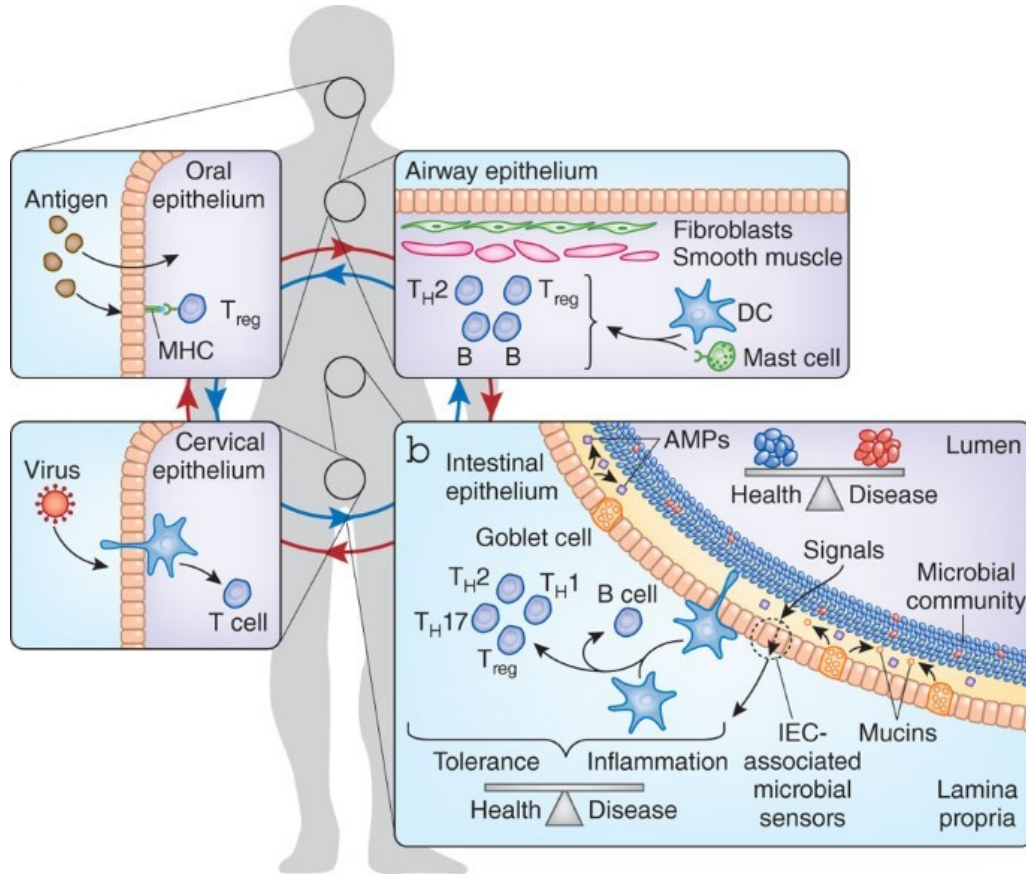
Bariérová obrana:

- 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.

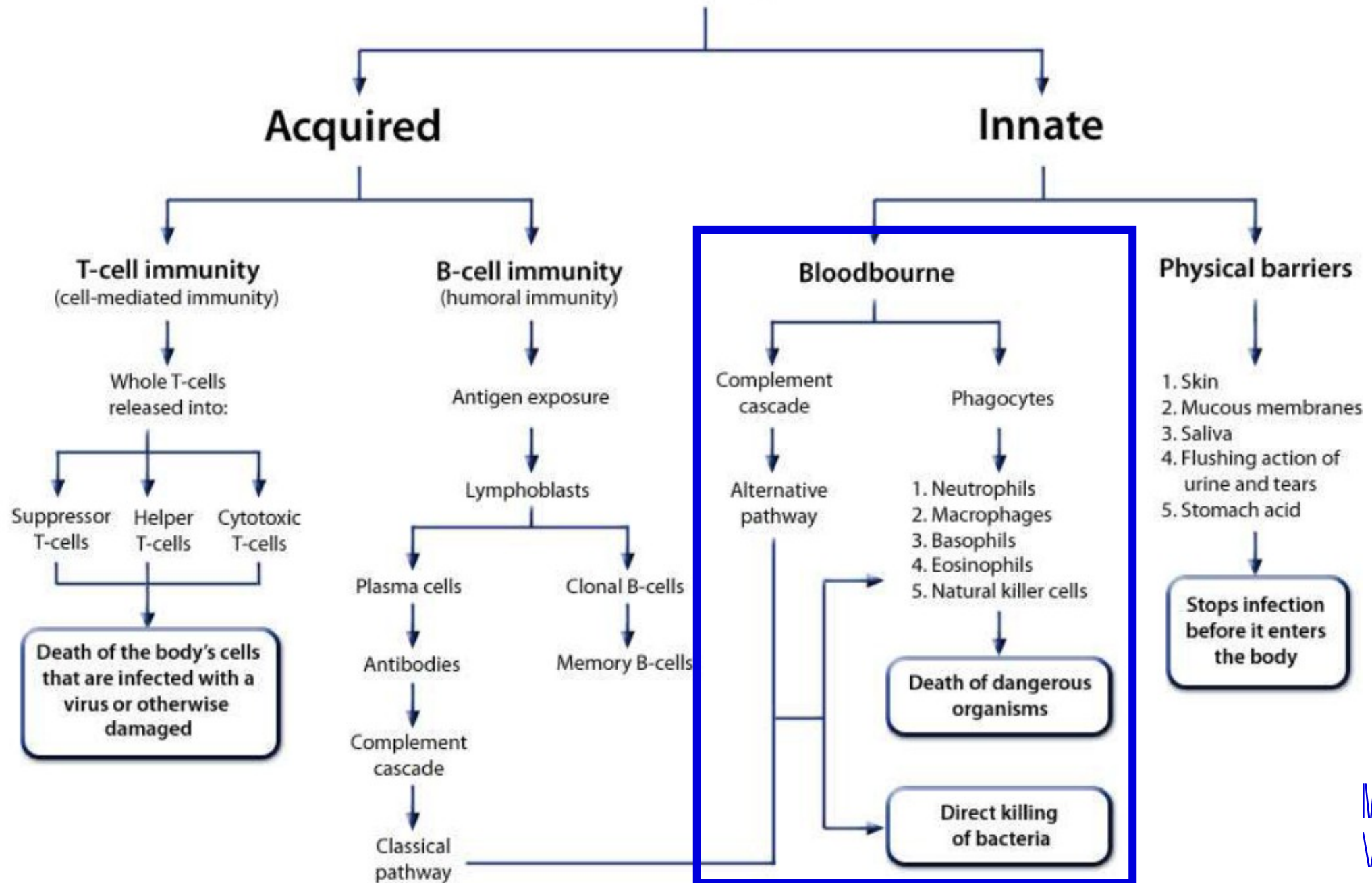
Mukózní imunitní systém

MALT mucosa associated lymphoid tissue:

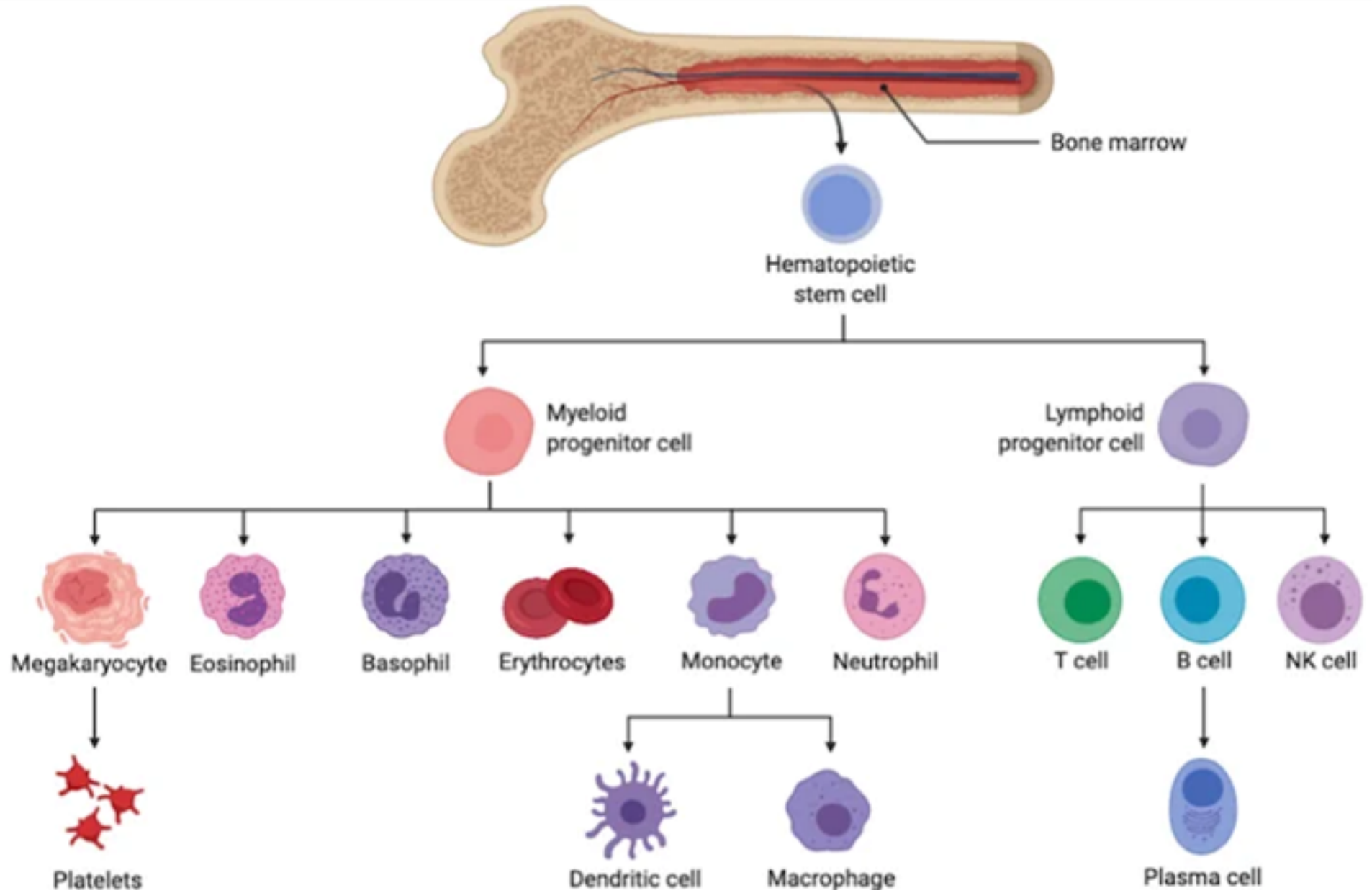
- GALT (GIT);
- BALT (bronchioly);
- Peyerovy pláty v distálním úseku ilea;
- d-MALT - difúzní lymfatická tkáň (buňky jsou rozptýleny ve sliznici nebo podsliznici);
- o-MALT - organizovaná lymfatická tkáň (buňky jsou uspořádány v lymfatických folikulech, které mohou být izolované nebo spojené s tzv.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



Immune system

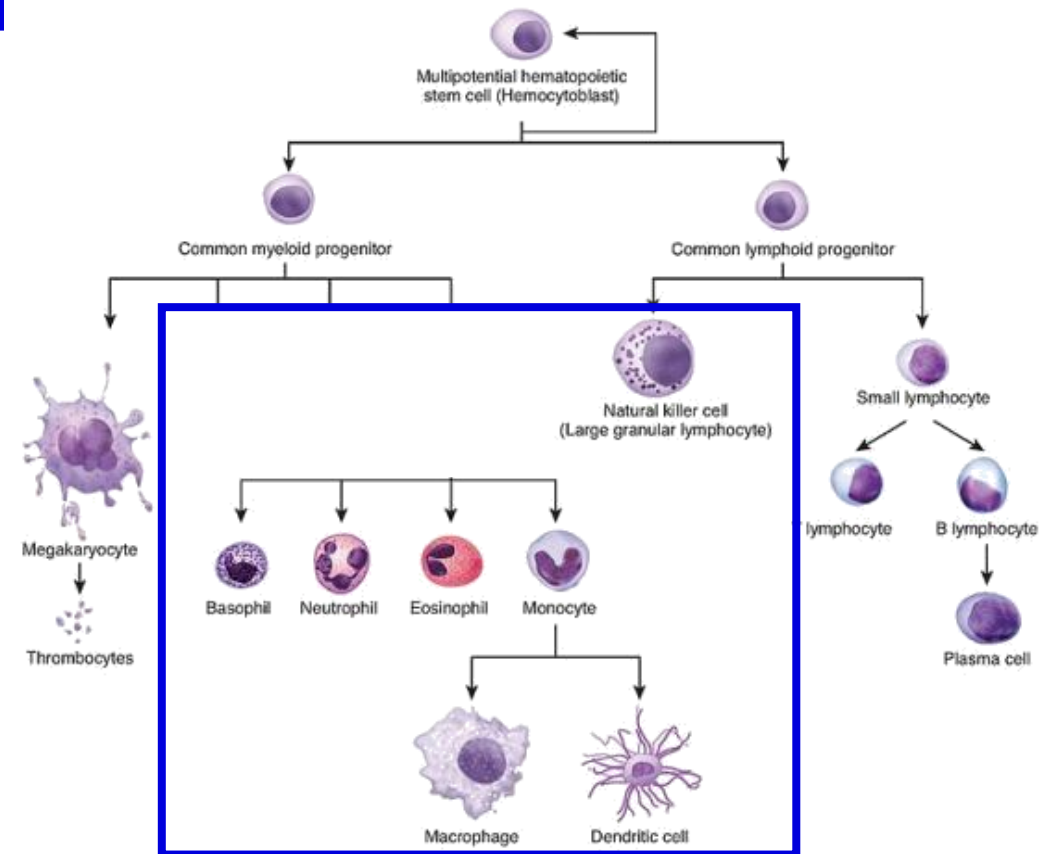


Hematopoézis



Vrozený imunitní systém

- „je zapnuta“
- rychlá reakce
- nespecifický vzor odpovědi
- funkce:
 - fyzikální bariera
 - nábor leukocytů (záněť)
 - protivirová obrana
- Součásti systému:
 - fyzikální/chemické bariery
 - fagocytóza (neutrofil, 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).

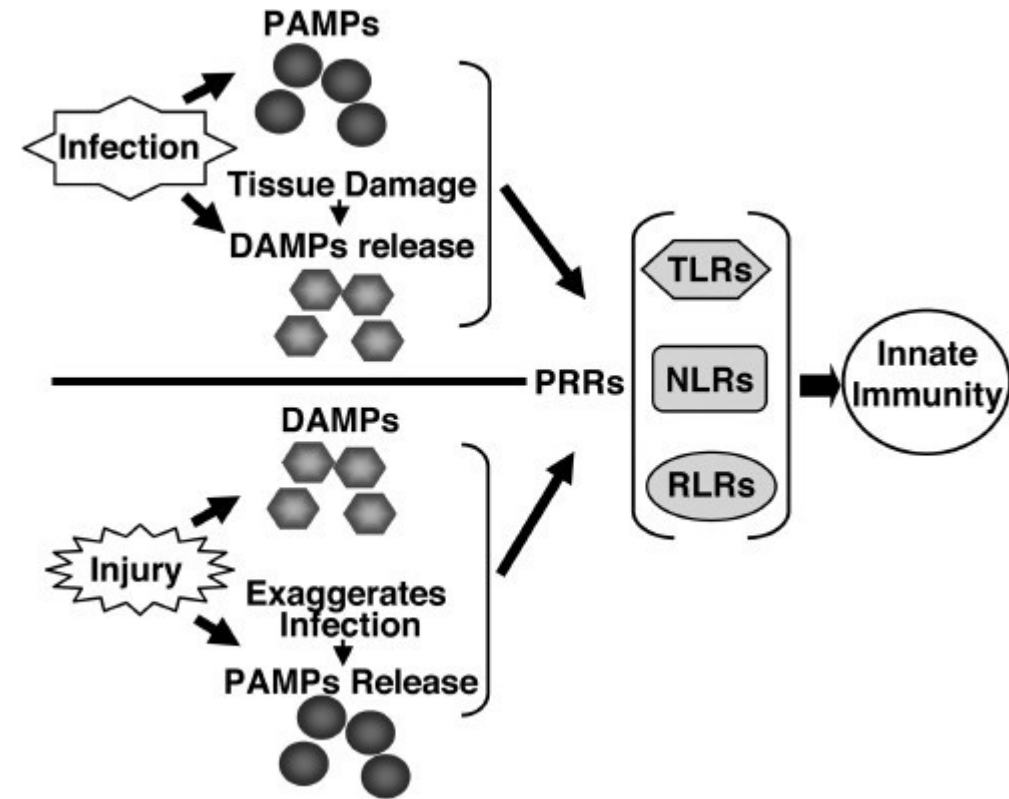
□ **DAMPs** (damage-associated molecular proteins):

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

□ **Pattern recognition receptors:**

□ 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

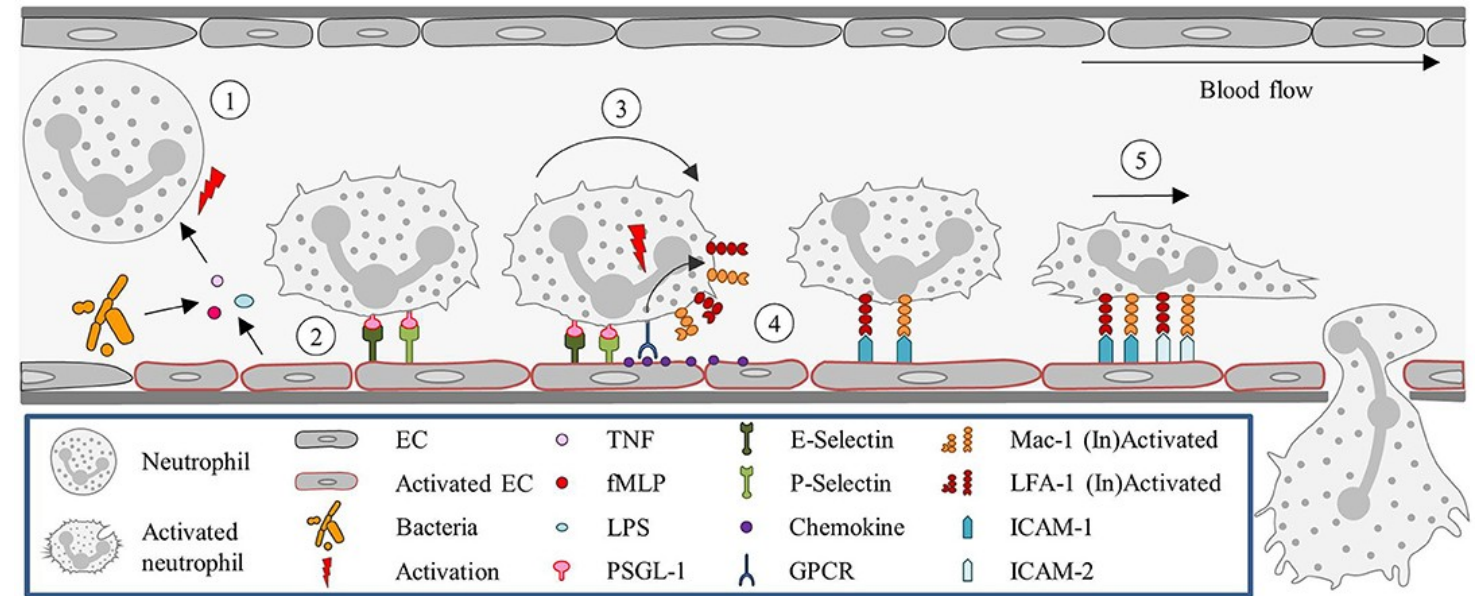


Makrofágy

- 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 (vylučovaný 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:
 - 50 □ IL-8 spouští migraci PMN do místa infekce a signalizuje zvýšení fagocytózy

System komplementu

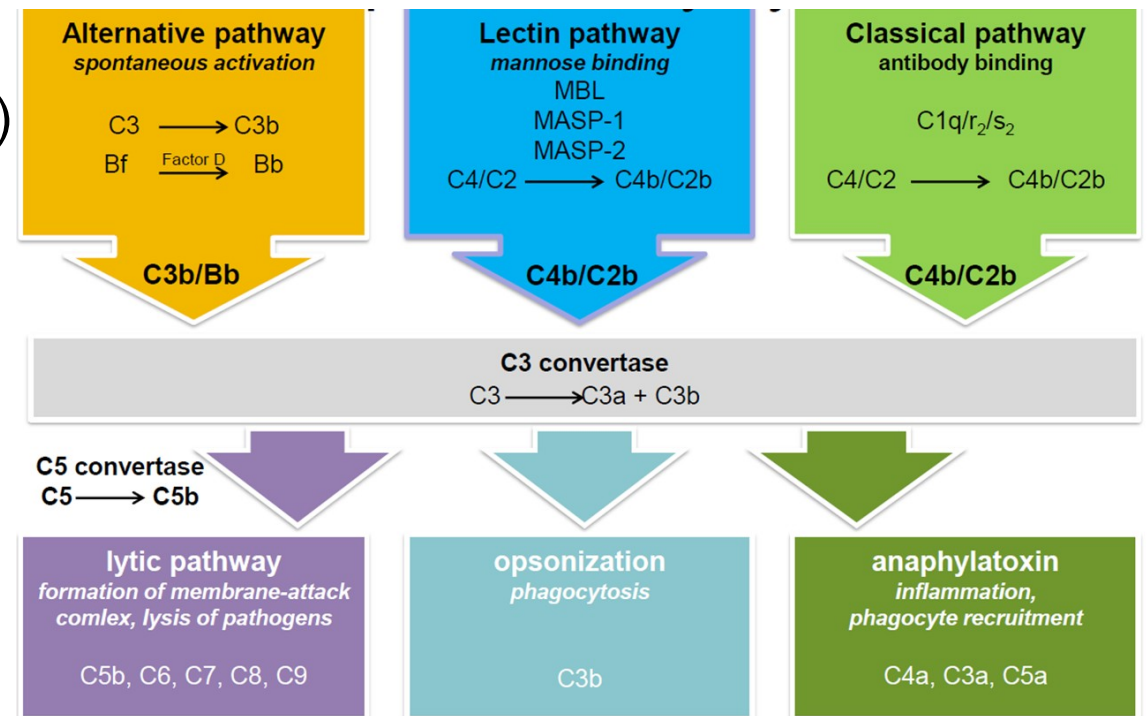
□ systém bílkovin; součástí vrozeného imunitního systému

□ funkce:

- buněčná lýza (membrane attack complex – MAC)
- opsonizace
- chemoatrakce

□ cesty aktivace komplementu:

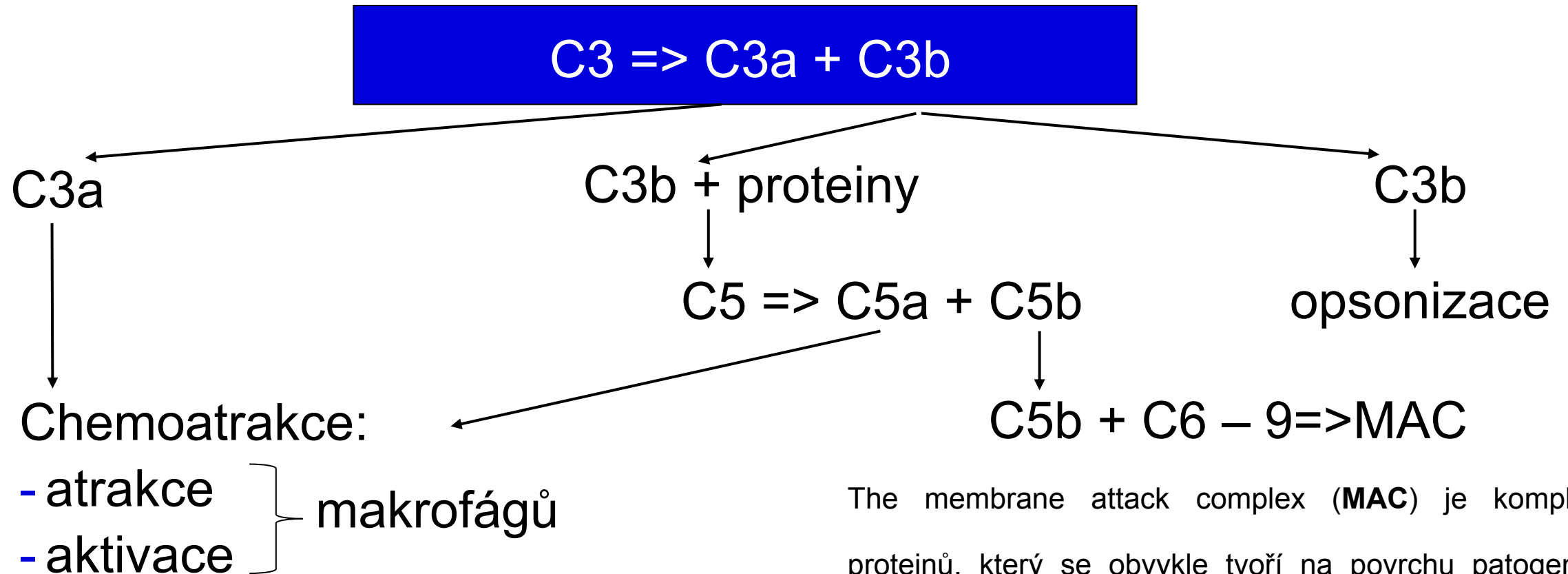
- klasická
- alternativní
- lektinová



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

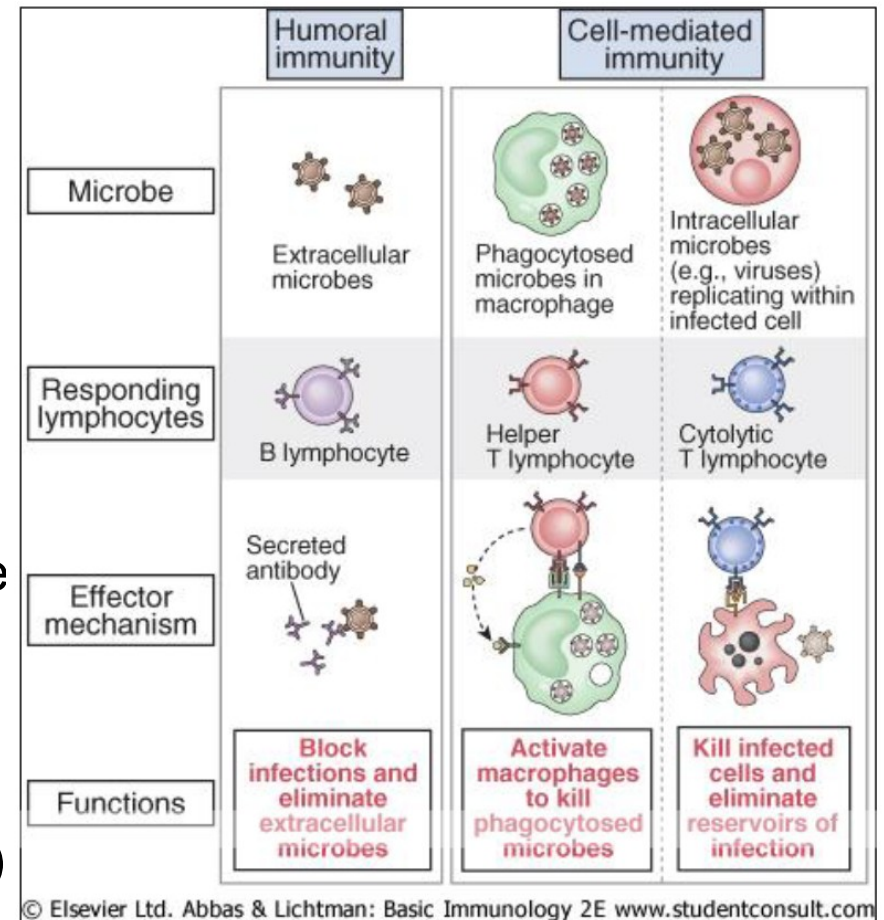
Společná cesta



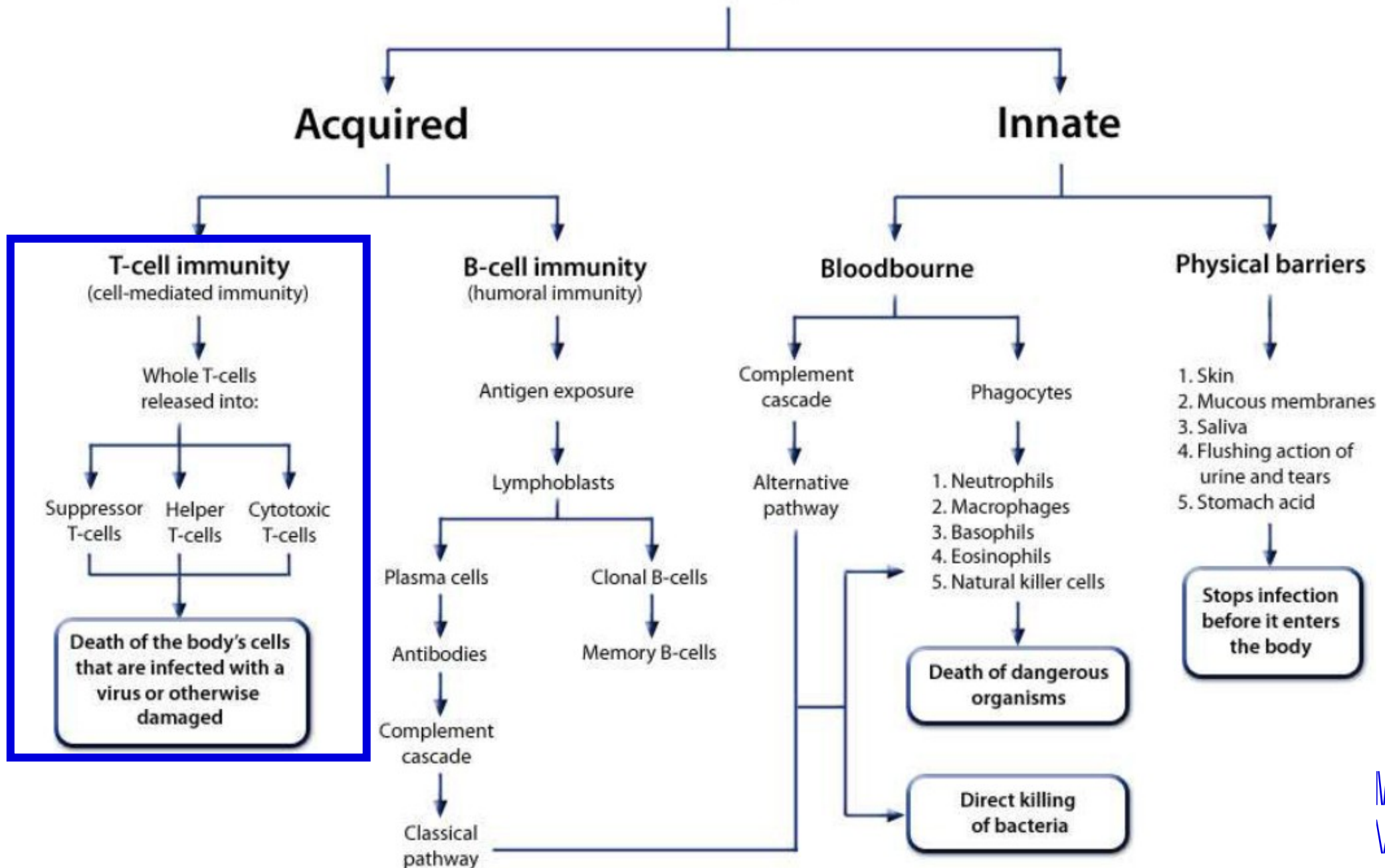
The membrane attack complex (**MAC**) je komplex proteinů, který se obvykle tvoří na povrchu patogenní buňky. MAC vede k vytvoření pórů, které narušují buněčnou membránu cílových buněk, což vede k jejich lýze a smrti..

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



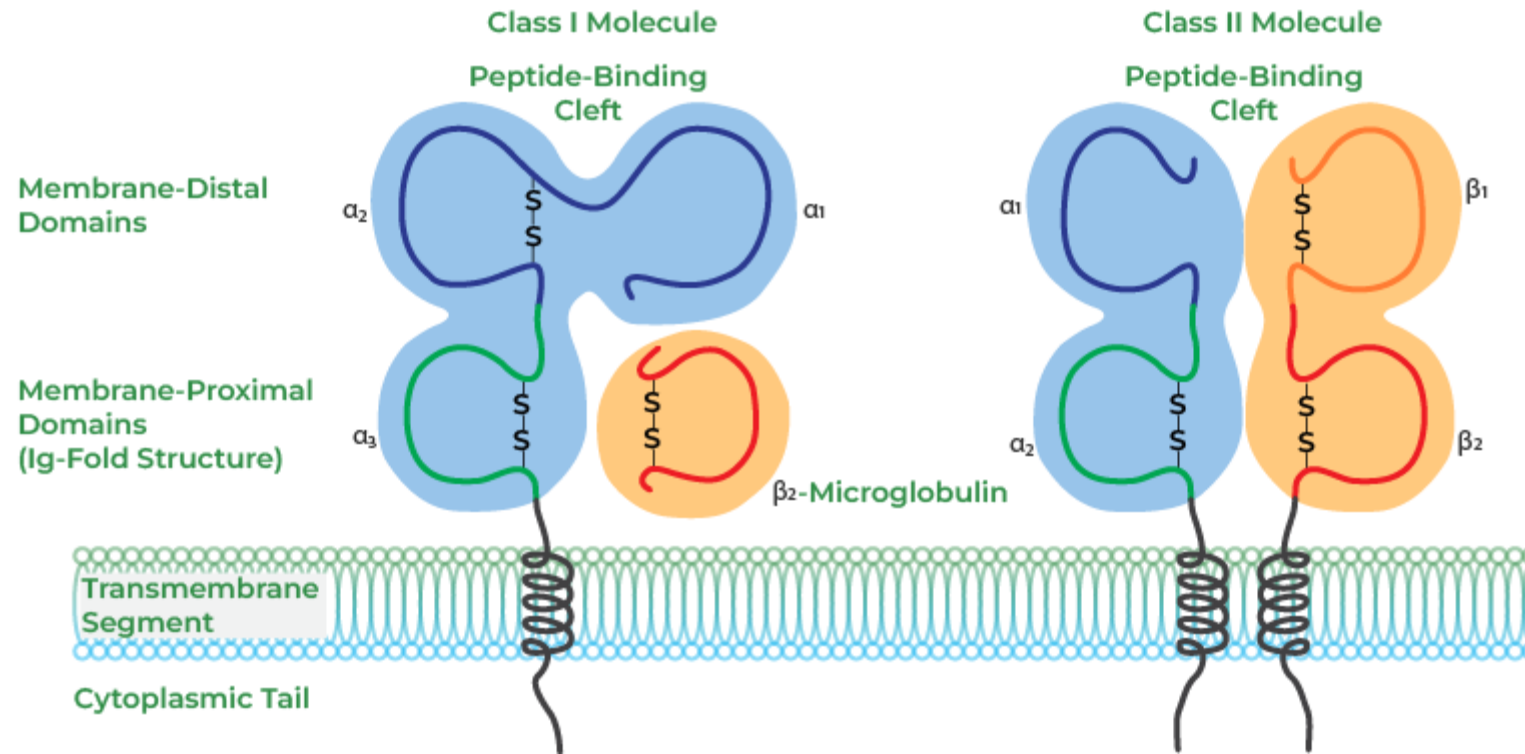
Hlavní histokompatibilní komplex

□ MHC I:

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

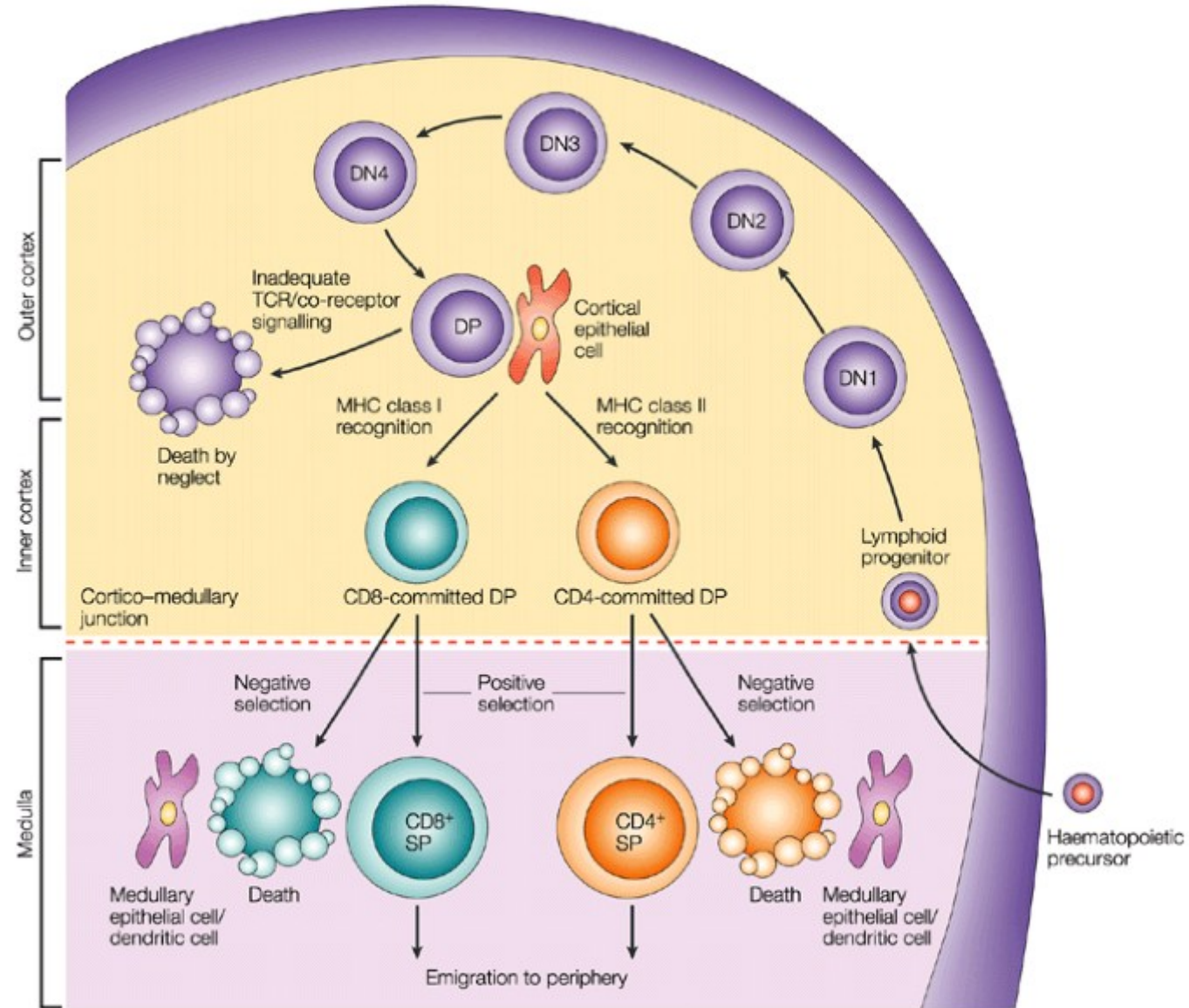
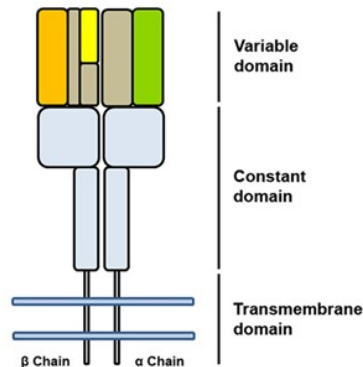
□ MHC II:

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



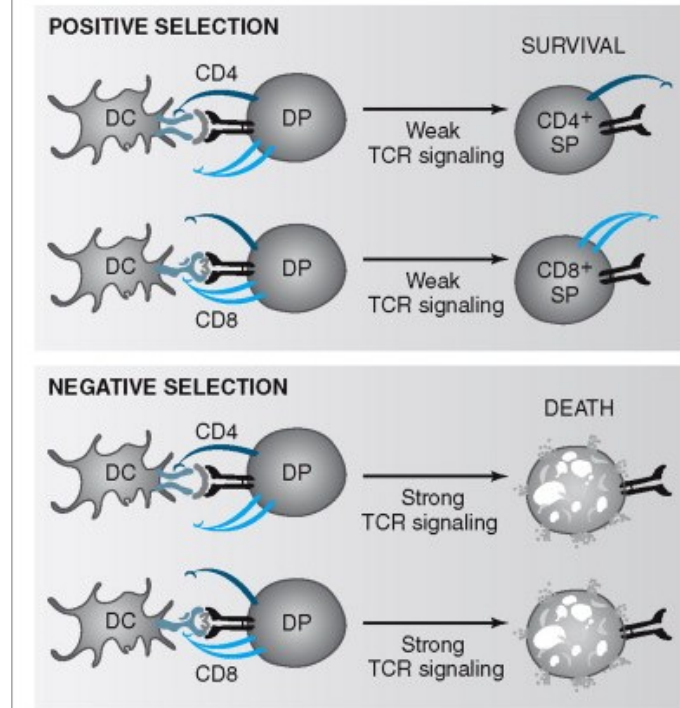
Zrání a selekce T-lymfocytů

- 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



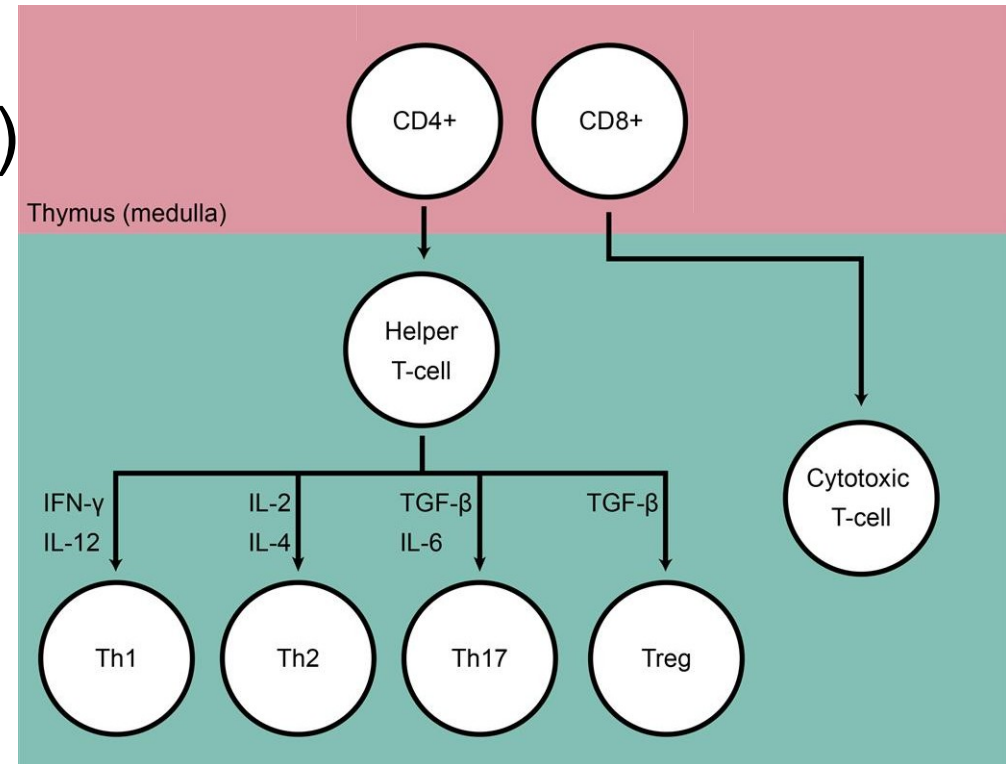
Zrání a selekce T-lymfocytů

- Pozitivní selekce:
 - zajišťuje restrikcí MHC
 - umožňuje dozrávání 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

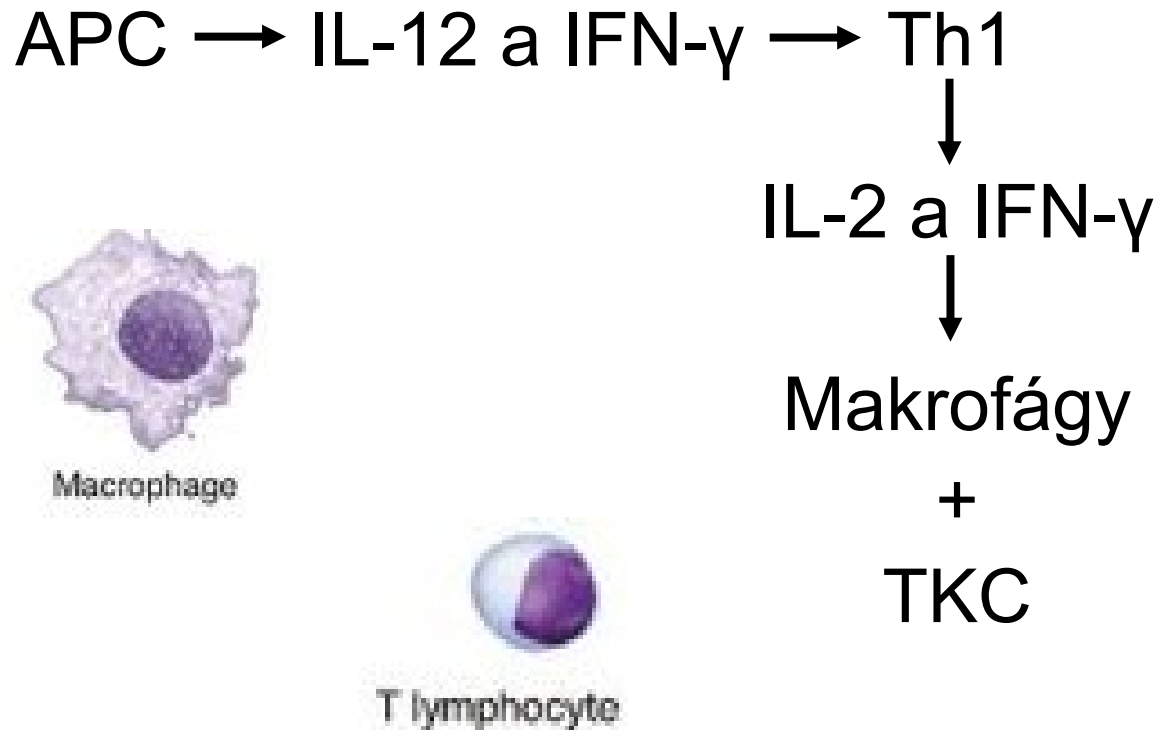


Pomocné T-buňky

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

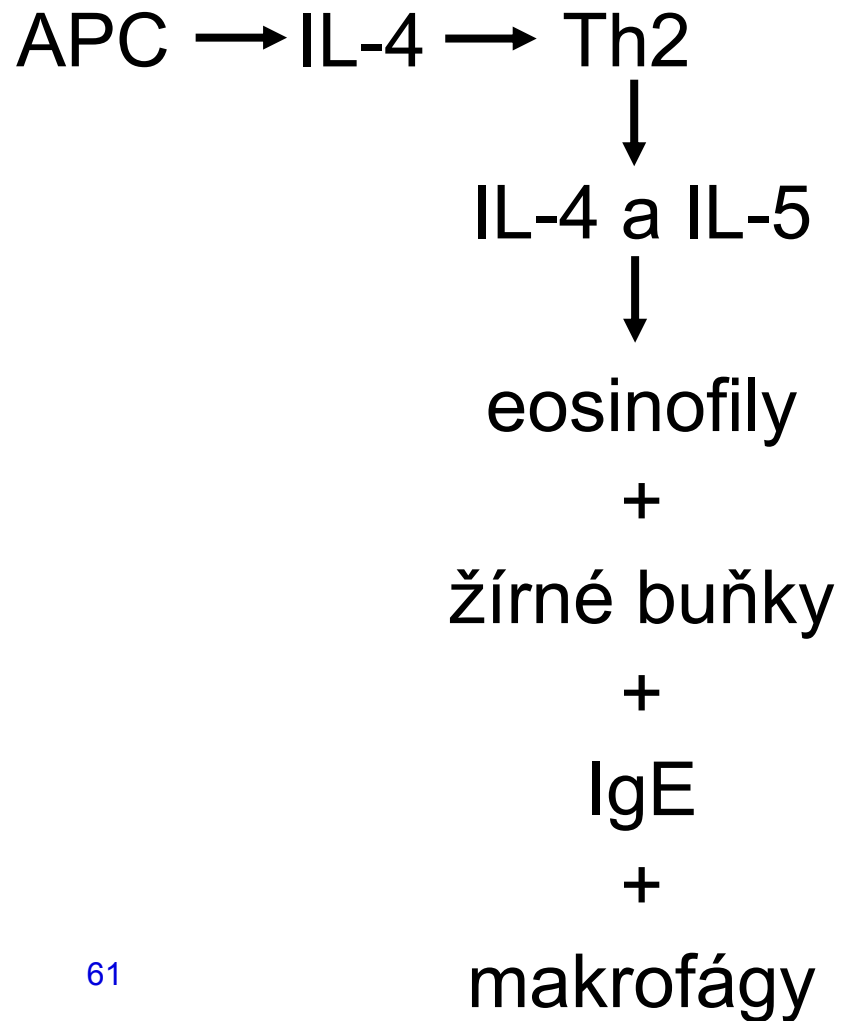


Th1



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

Th2



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



Macrophage

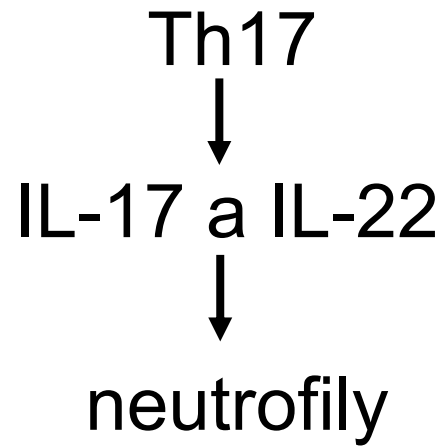


Mast cell



Eosinophil

Th17



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



Neutrophil

Regulační T-buňky

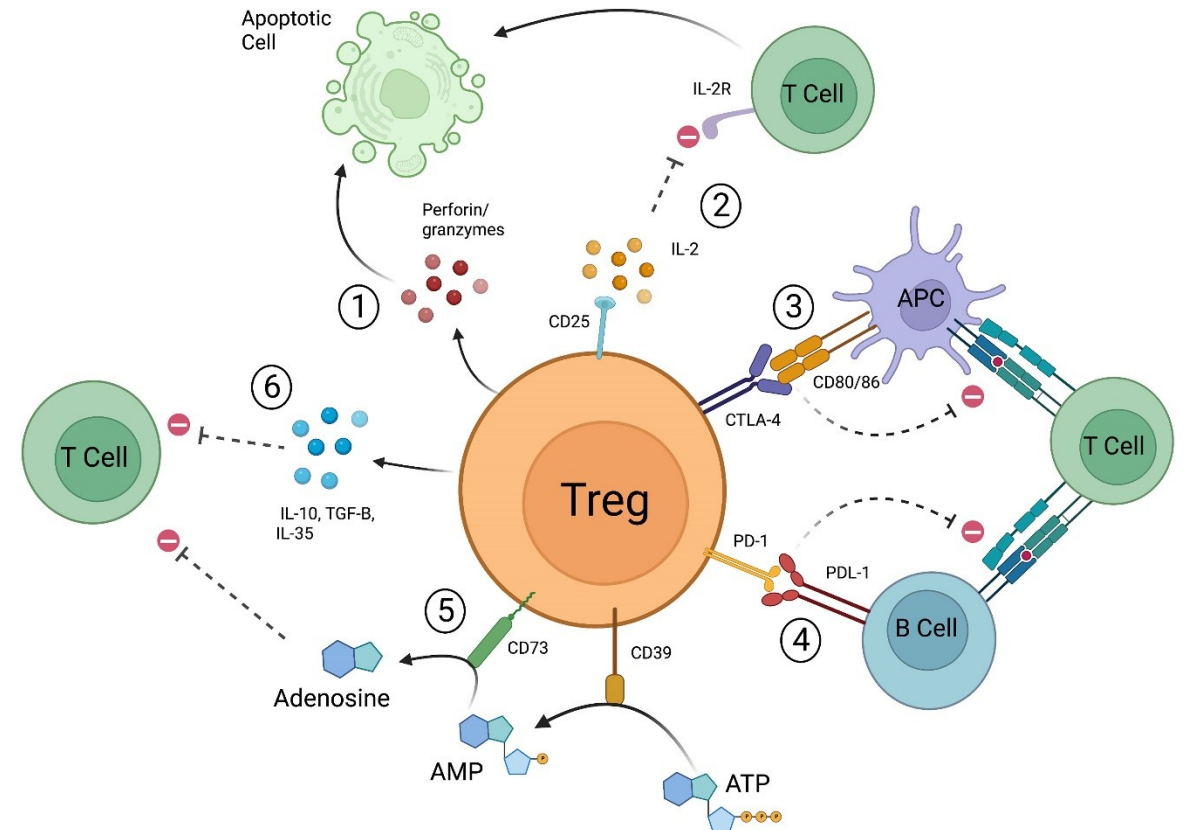
- exprimují CD4 a CD25
- potlačí imunitní odpověď:
 - eliminate self-reactive T-cells (important for maintaining self-tolerance)
 - inhibují aktivaci a proliferaci B-buněk
 - inhibují aktivaci a proliferaci dendritických buněk
 - inhibují aktivaci a proliferaci makrofágů

□ 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

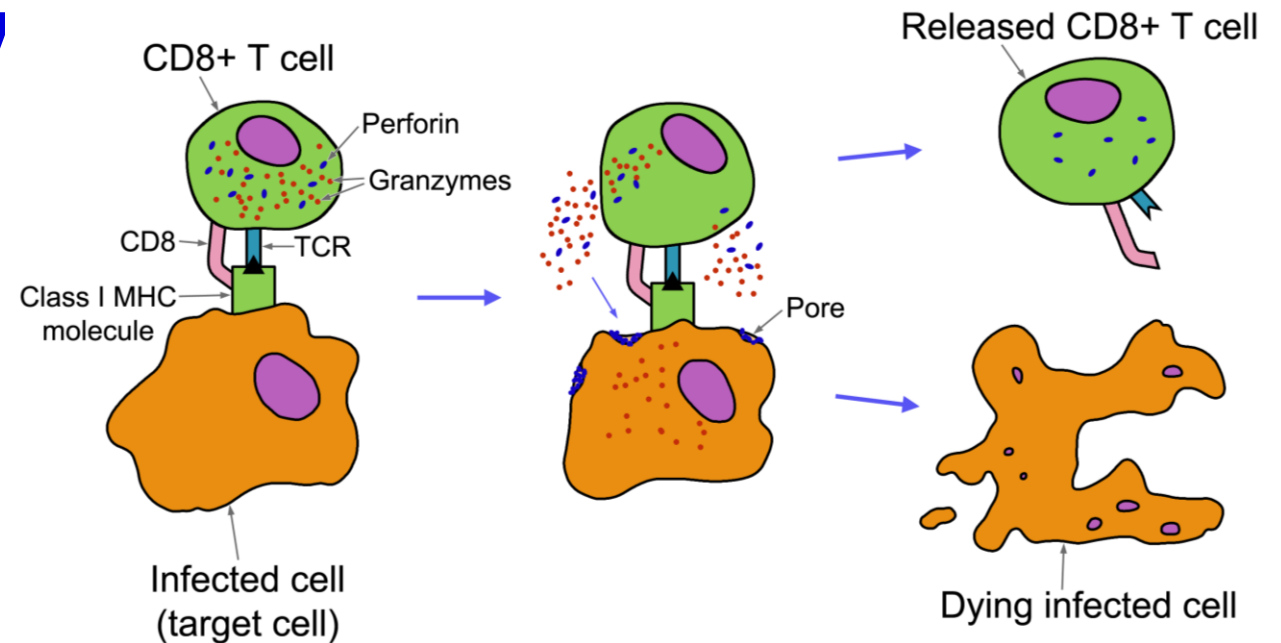


Cytotoxické T-buňky

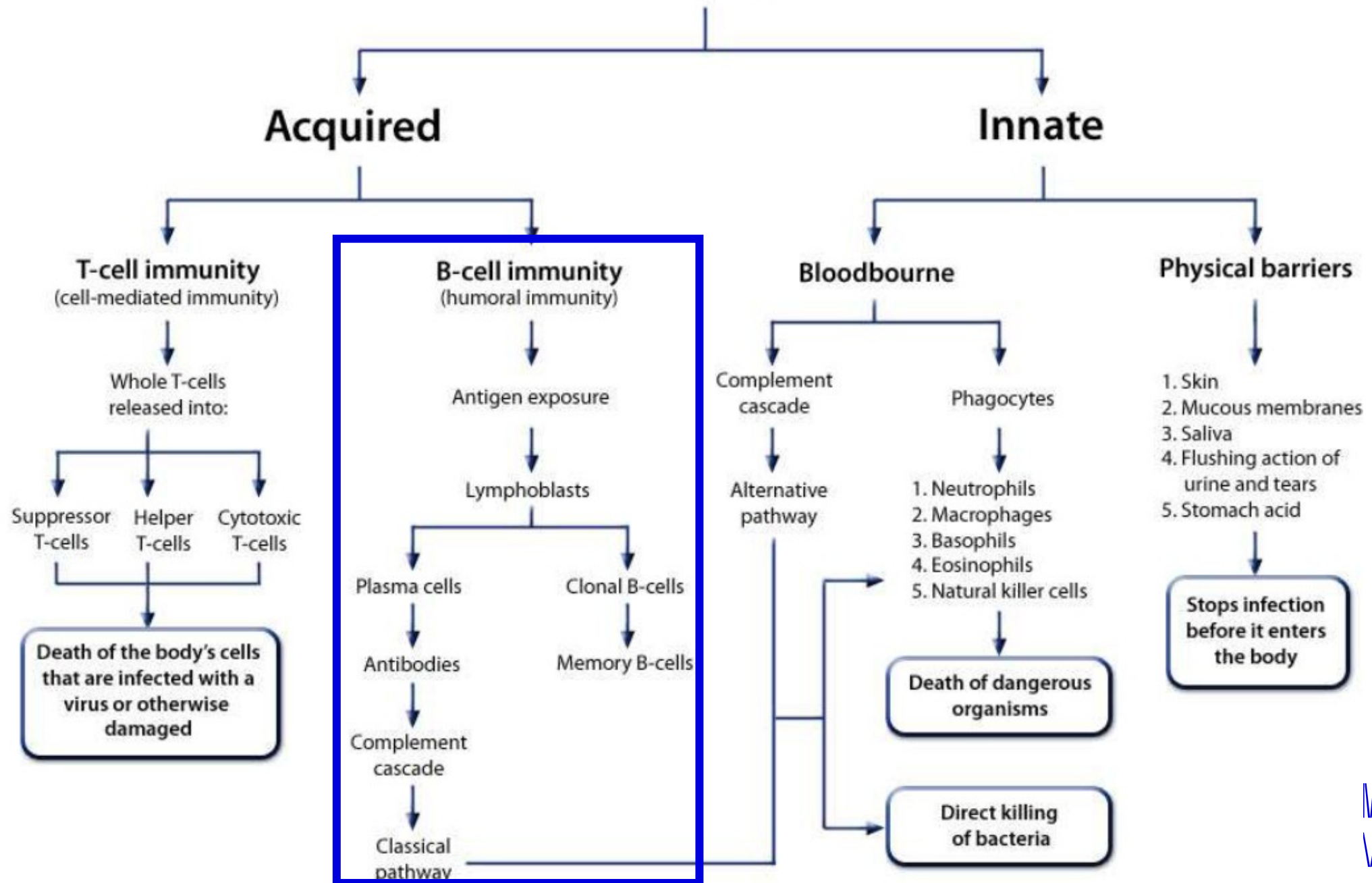
- Cytotoxické T-buňky (CD8+)
- buňky infikované virem
- nádorové buňky
- transplantační buňky

□ 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



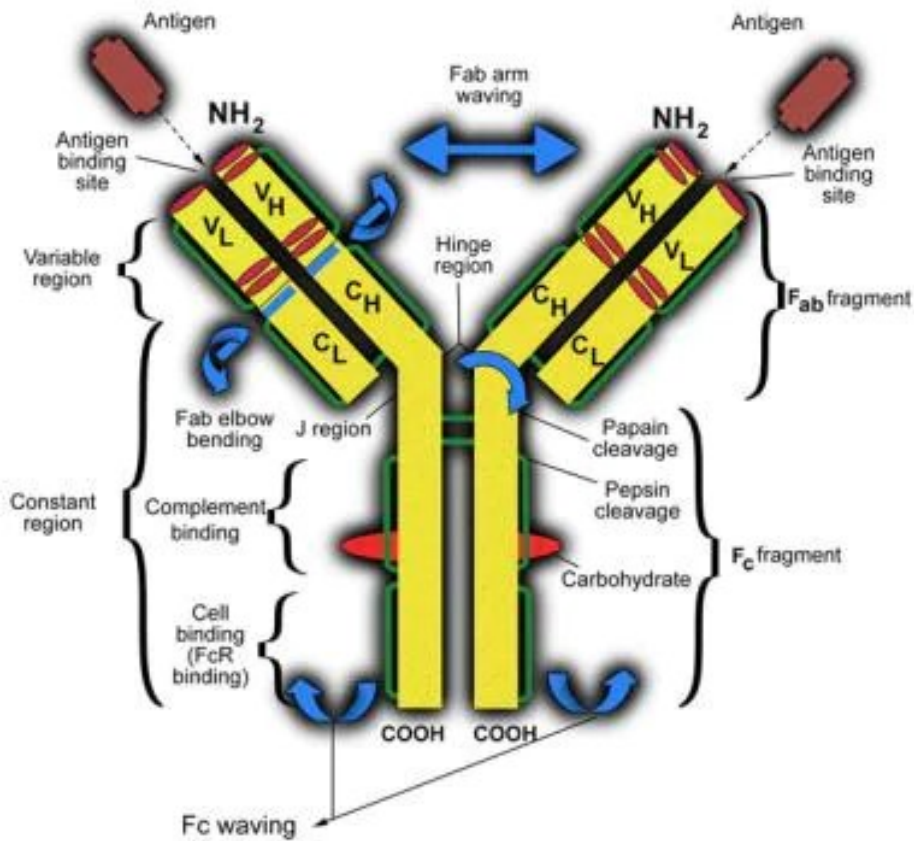
Zrání B-buněk

- 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
- ...

Imunizace

Pasivní imunizace

- podání specifických protilátek (IgG)
- okamžitá reakce s antigenem, omezená délka ochrany
- neaktivuje se vlastní imunitní systém
- nevznikají paměťové buňky

Aktivní imunizace

- podání antigenního materiálu (mrtvé/oslabené viry, bakterie, toxiny)
- nutnost podání dlouho před stykem s antigenem
- aktivace vlastního imunitního systému
- vznikají paměťové buňky – dlouhodobá imunita

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)

I. třída

- přítomný na všech jaderných buňkách
- předkládá „cizí“ molekulu (virovou, nádorovou) cytotoxickým T lymfocytům
- buňky specifické imunity se na HLA I. tř napojí a zkontrolují, zda protein(antigen) vystavený patří našemu organismu

II. Třída

- na povrchu antigen prezentujících buněk
- lymfocyty B, makrofágy; po aktivaci buňky T, buňky štítné žlázy, endotelové buňky
- předkládá cizí molekuly pomocným buňkám T

<https://www.youtube.com/watch?v=k9QAYp3bYmc>

<https://www.youtube.com/watch?v=d6qFPegEYV0>