

Úvod do imunologie

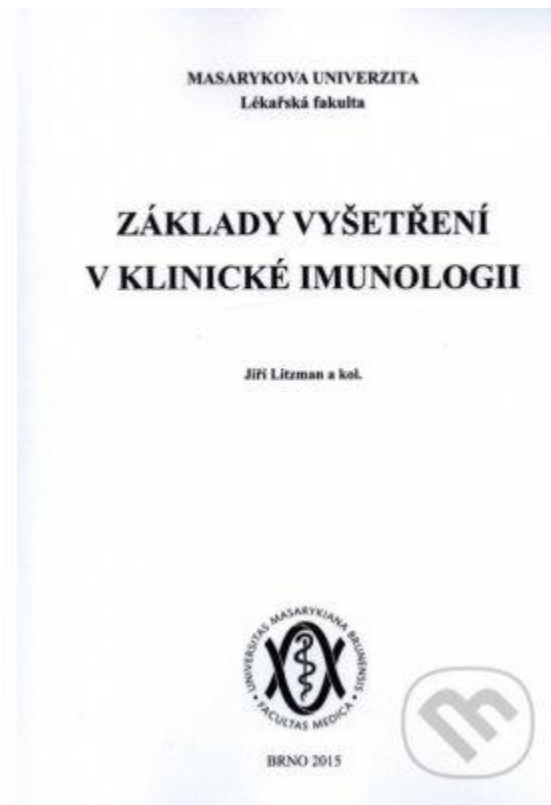
Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
Brno

Předmětová anketa 2013

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

Doporučená literatura



Zkoušky z imunologie

- Zkouškové období zimního semestru
- 3 termíny ve zkouškovém období letního semestru
- 1 zkouškový termín v září
- Pokud se omluvíte ze zkoušky před vytažením otázek, omluvíme vám příslušná termín.

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 (což jsou protilátky a T-lymfocyty) mají schopnost s antigenem specificky reagovat.

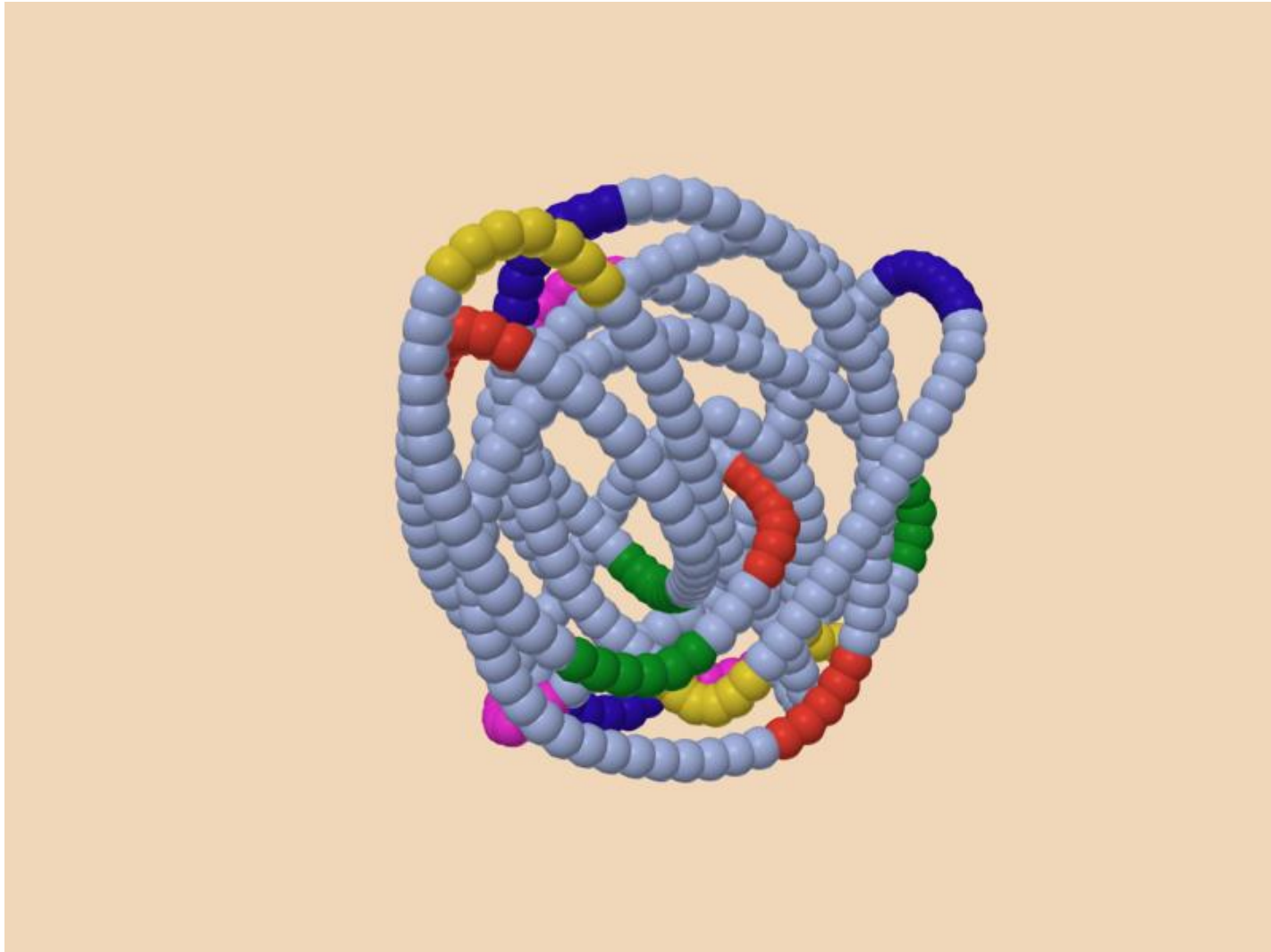
Podmínky imunogenicity

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

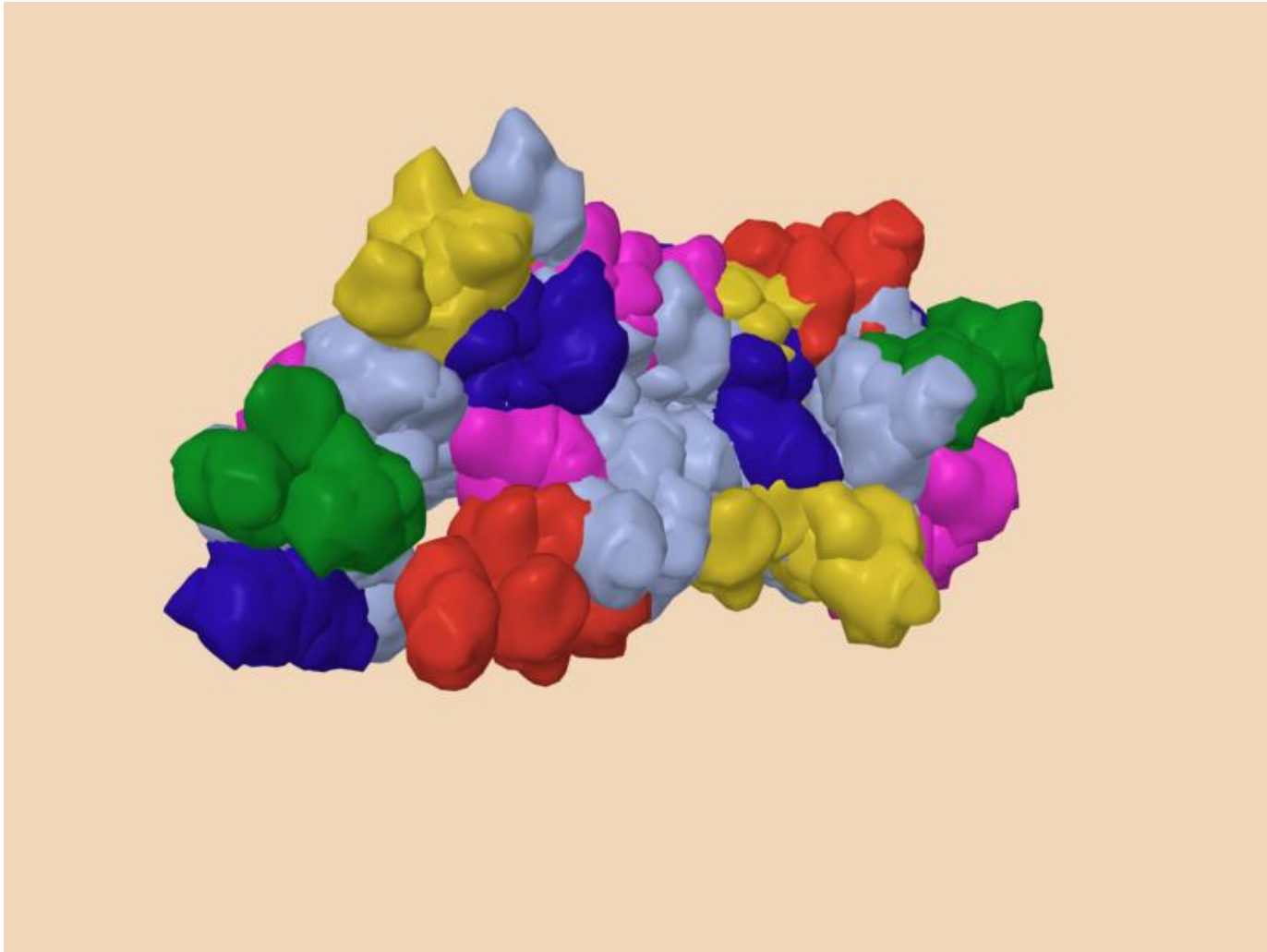
Antigen – základní složení

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

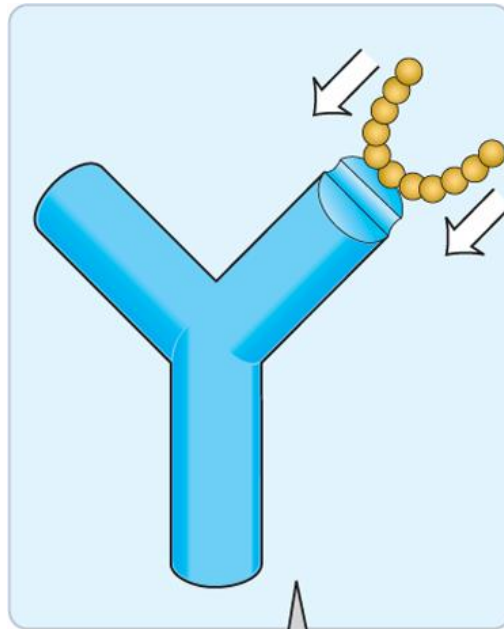
Antigen se skládá z nosičské části
a epitopů



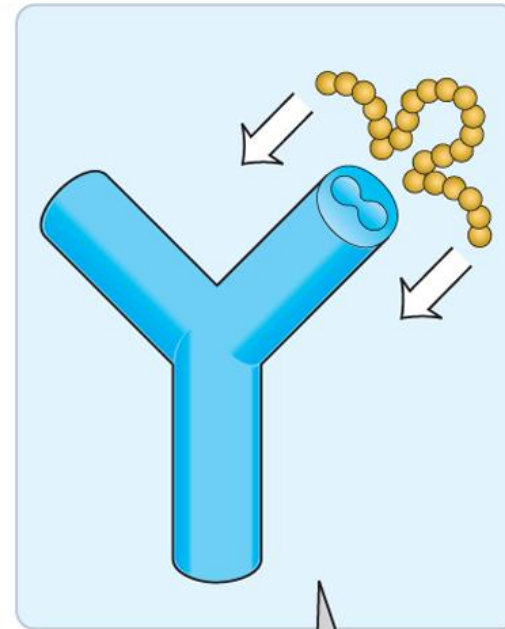
Antigen se skládá z nosičské části a epitopů



Epitop lineární a konformační

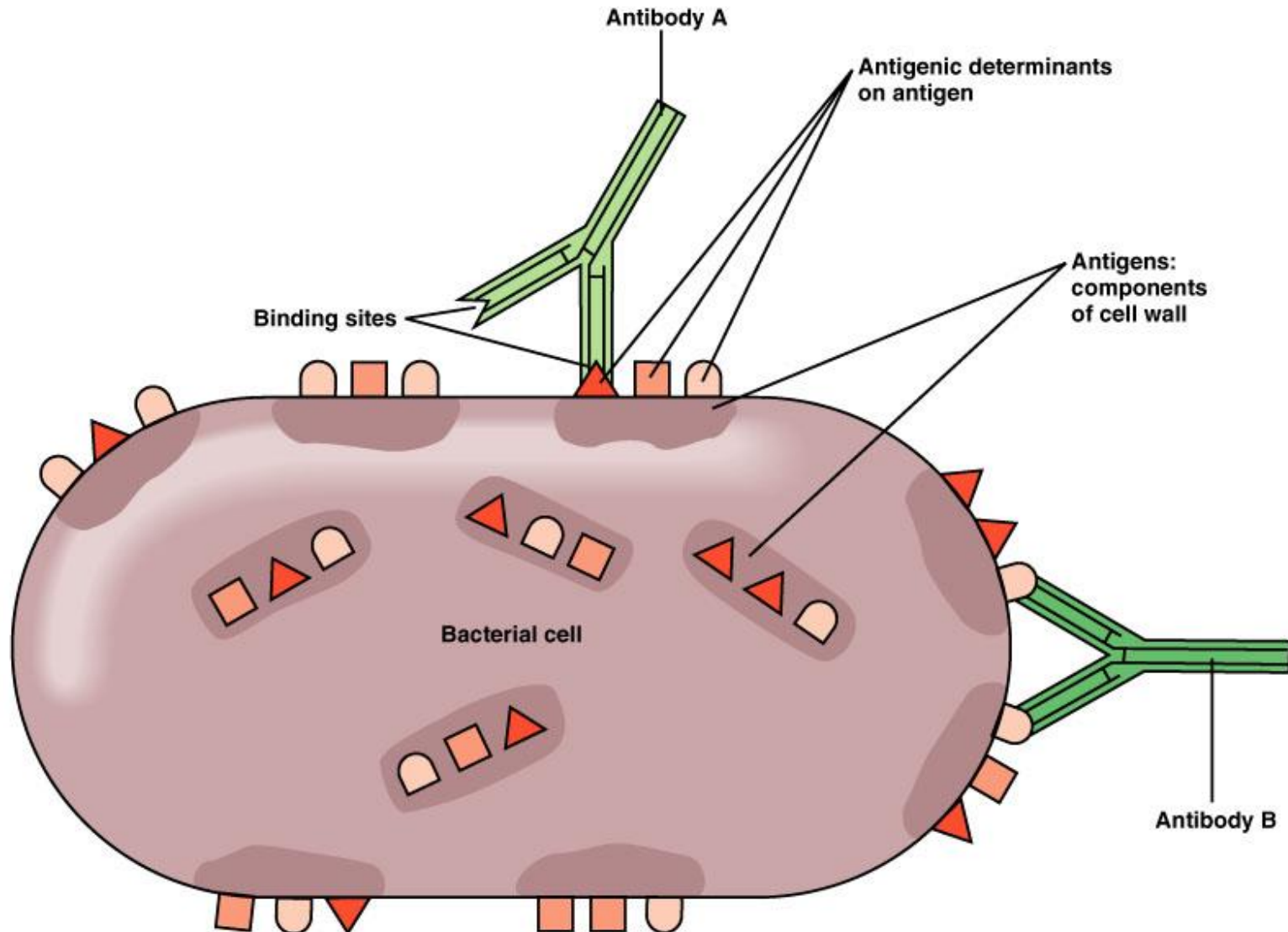


Linear epitope
Amino acid residues are adjacent in the polypeptide chain



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.

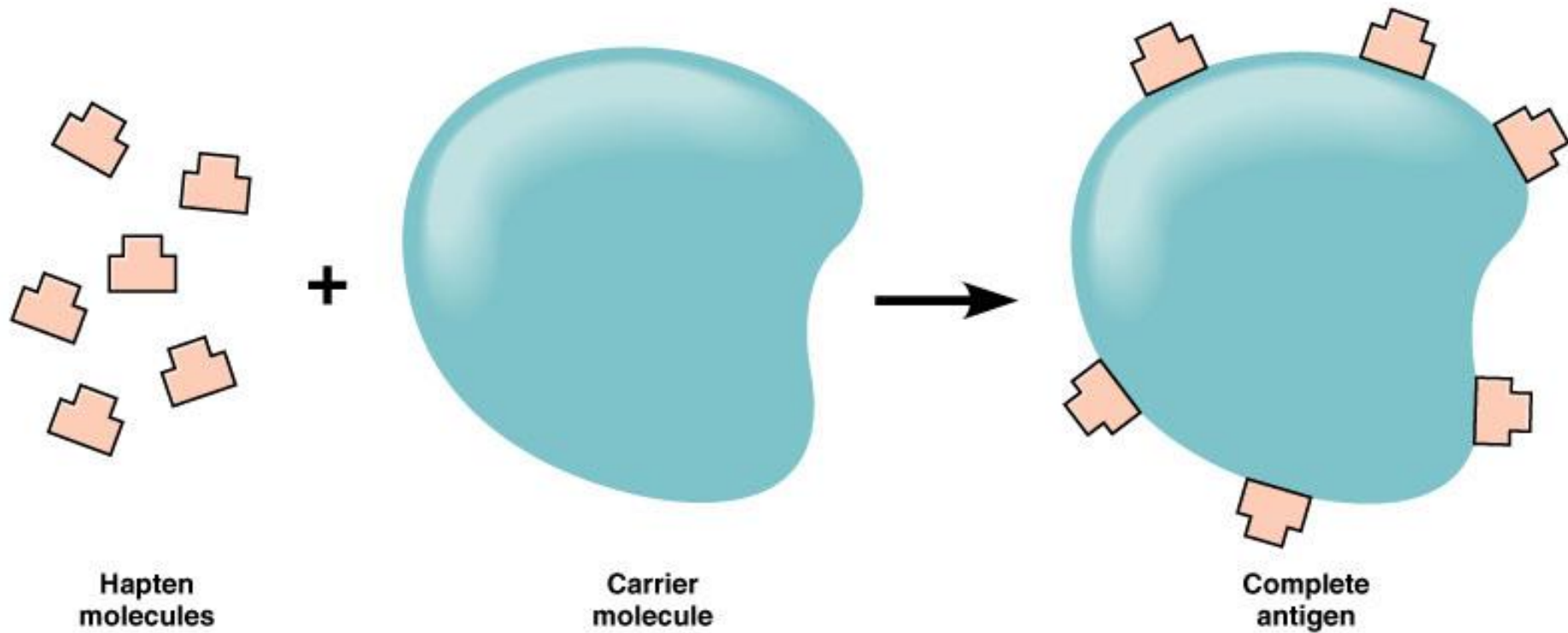
Protektivní a neprotektivní antigen

- 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.

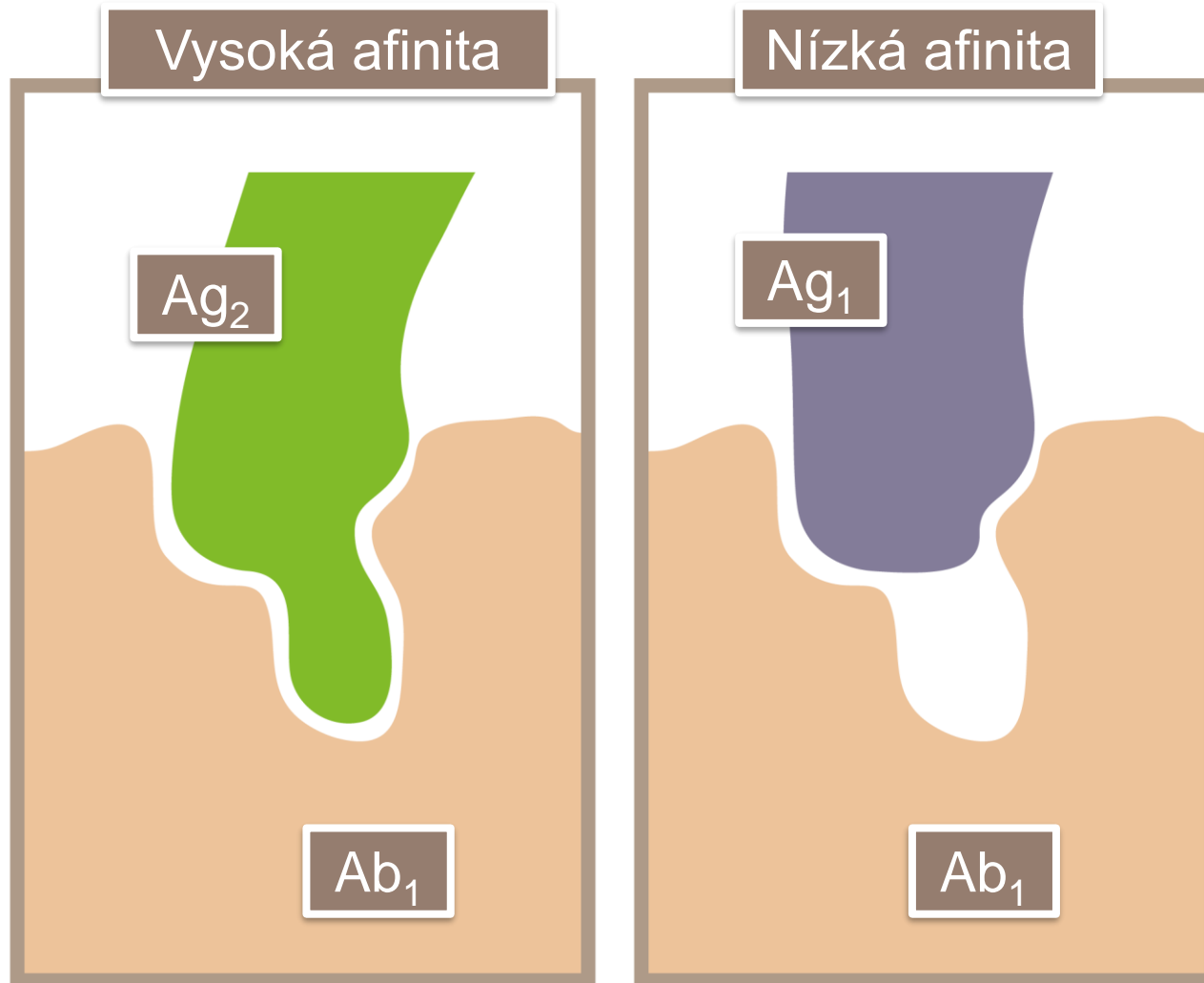
Imunogenicitata haptenu

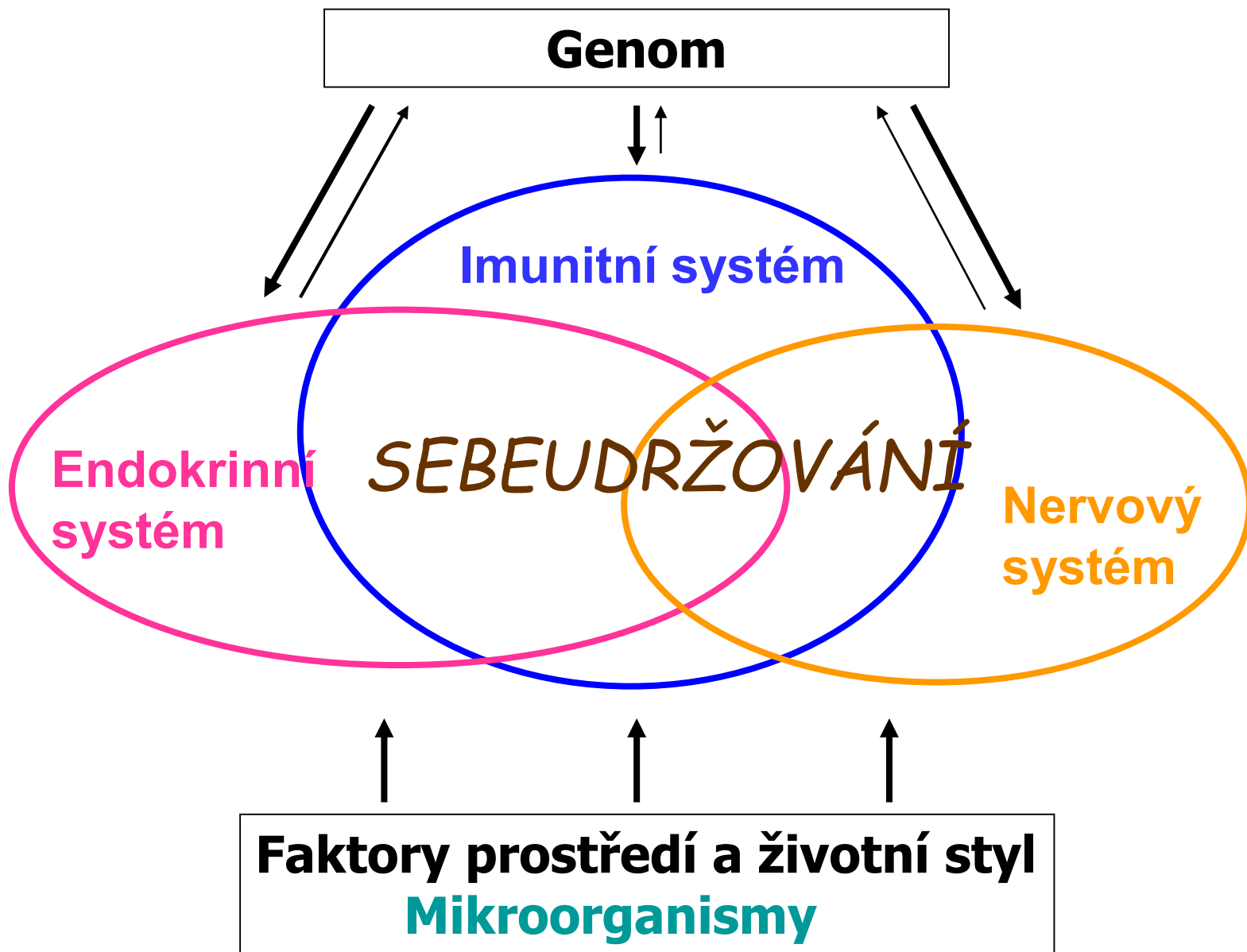


Zkřížená reaktivita antigenů

- Produkty imunitní reakce mohou někdy reagovat se substancemi odlišnými než byly spouštěče vlastní reakce.
- Imunologická „podobnost“ nemusí vyjadřovat „podobnost“ chemickou.
- Stupeň zkřížené reaktivity může být různý.
- Zkřížená reaktivita se uplatňuje při patogenezi některých autoimunitních chorob (např. revmatická horečka).
- Významně se uplatňuje zkřížená reaktivita alergenů.
- Diagnostické využití – např. Weil-Felixova reakce.
- Jedná se o obecný biologický fenomén, ne pouze o „vysvětlení revmatické horečky“!

Zkřížená reaktivita antigenů





Vztahy imunitního systému k nervové soustavě

- Ovlivnění nervového systému – například vliv IL-1, IL-6, TNF- α 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

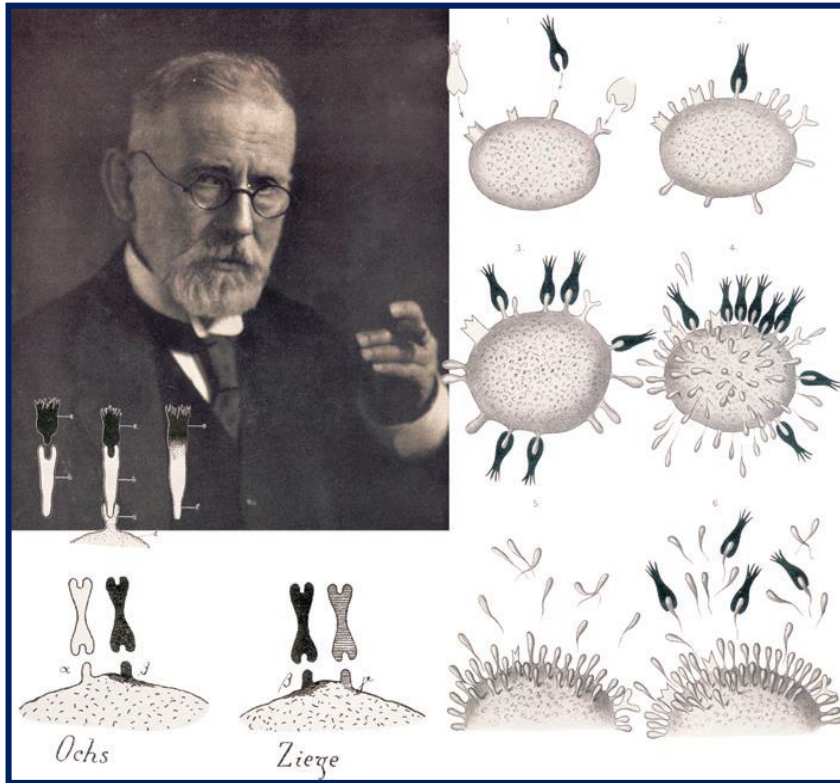
Imunitní mechanismy zajišťující vrozenou a adaptivní imunitu

tvorí funkční celek

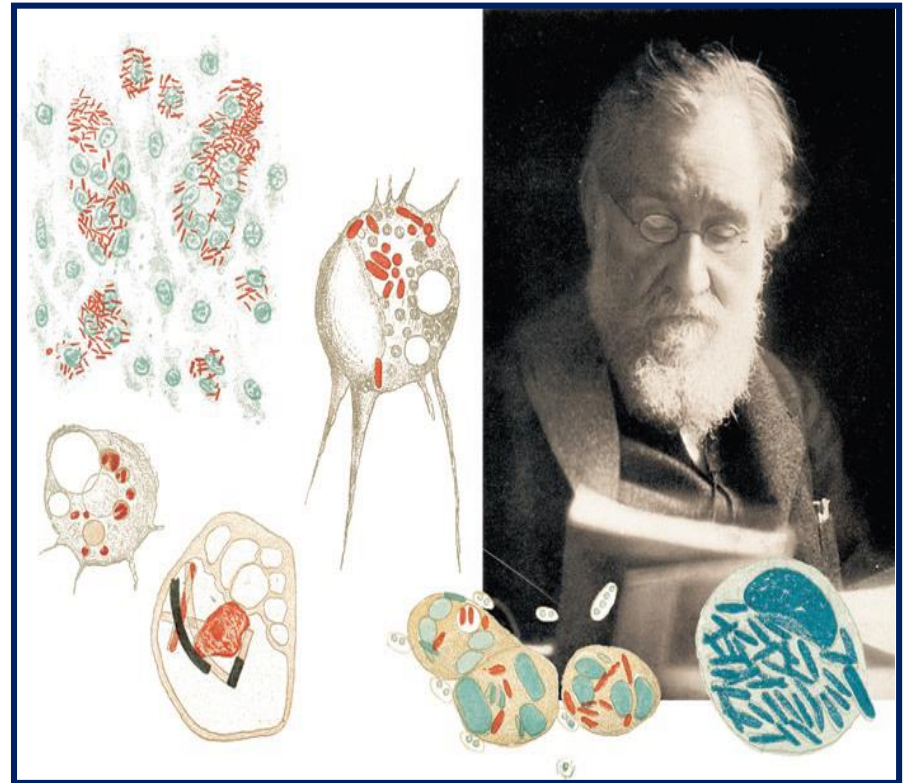
jsou integrovány,

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.

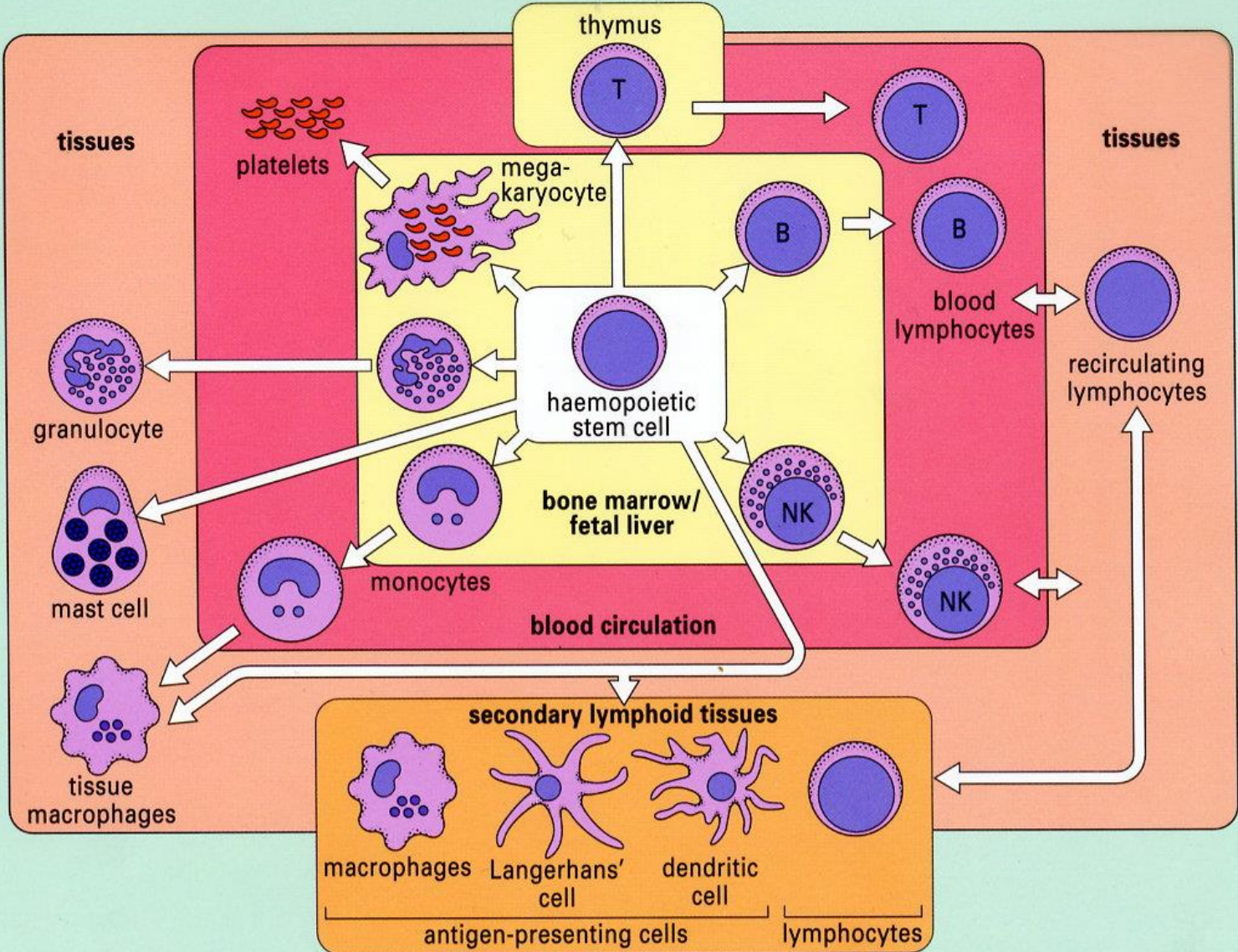
Polly Matzinger:

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

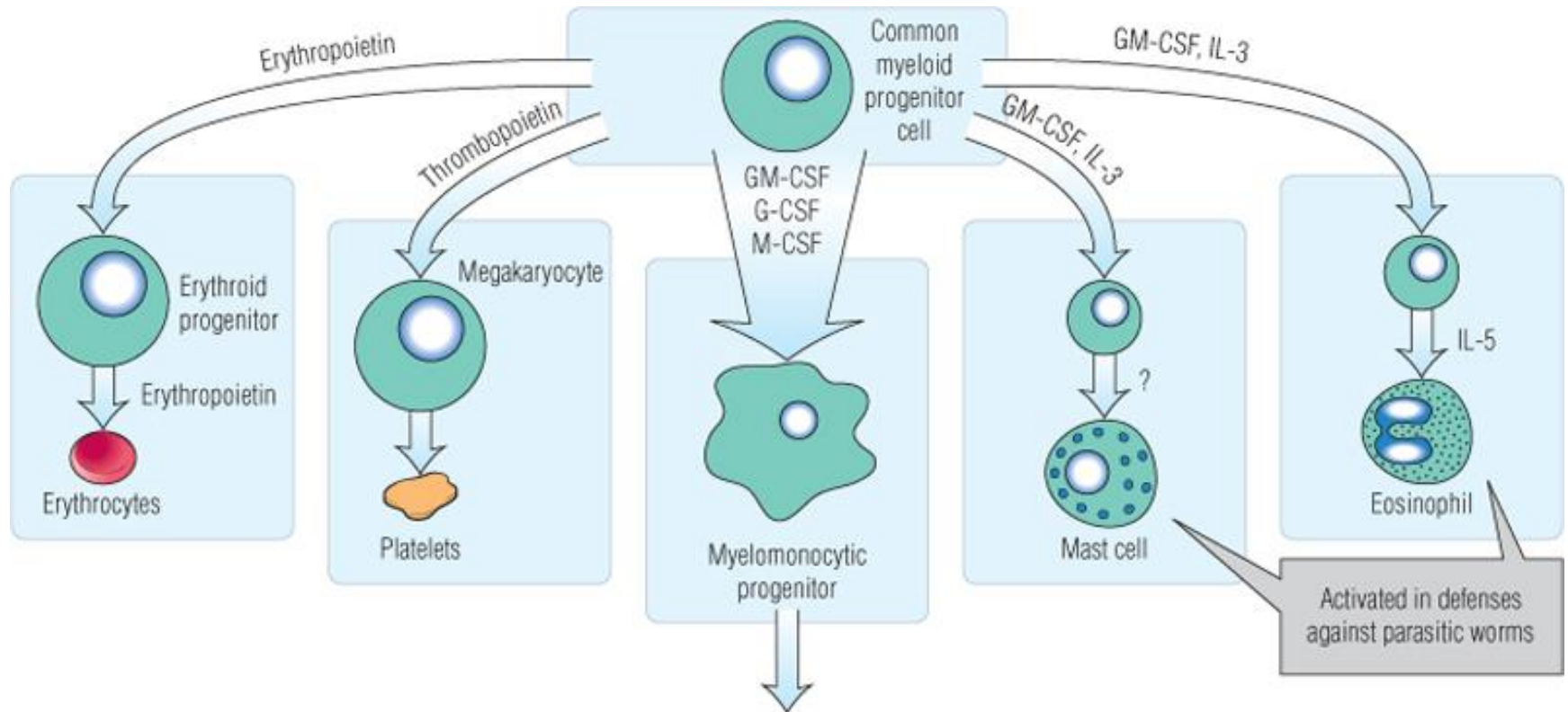
Buňky imunitního systému

- 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

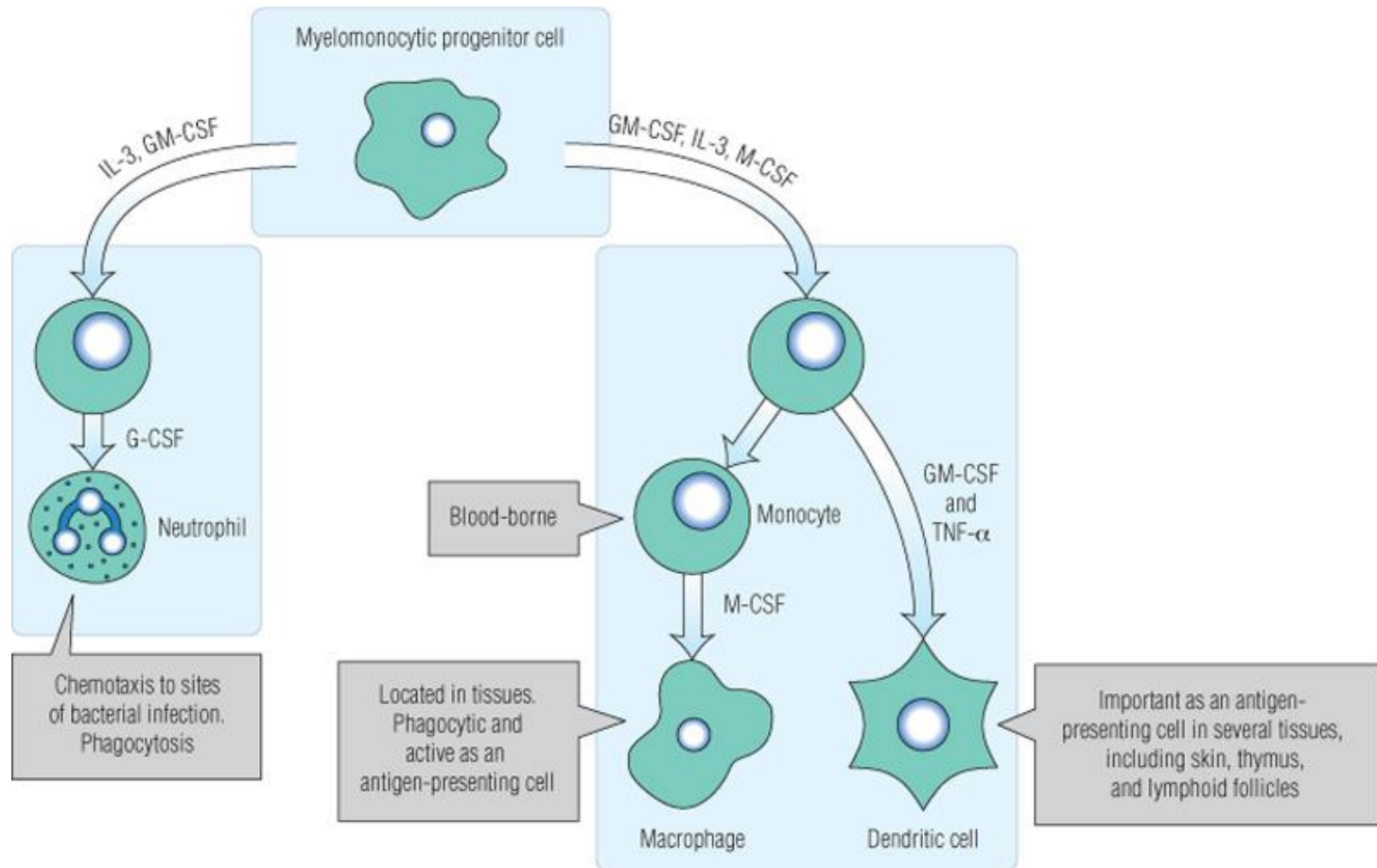
Kostní dřeň jako místo vzniku buněk imunitního systému



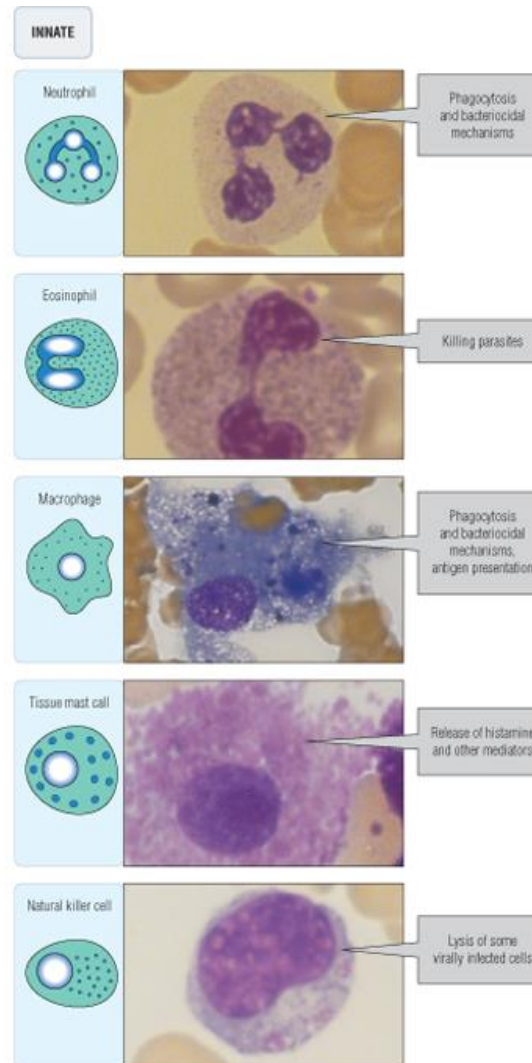
O diferenciaci buněk z kmenové buňky rozhoduje okolní prostředí (včetně růstových faktorů)



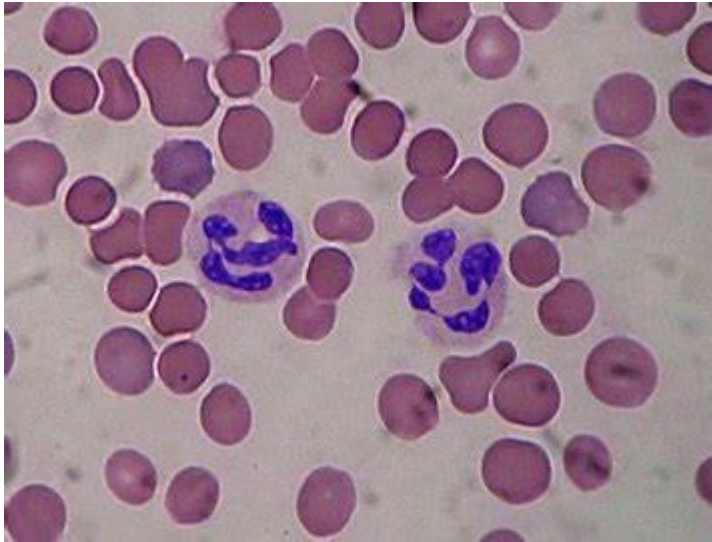
O diferenciaci buněk z kmenové buňky rozhoduje okolní prostředí (včetně růstových faktorů)



Nejdůležitější buňky nespecifické imunity derivované z leukocytů

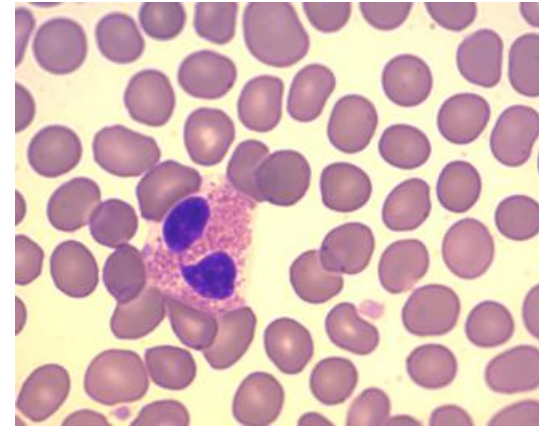


Polymorfonukleární (neutrofilní) granulocyty



- U dospělých tvoří asi 60%-70% leukocytů periferní krve.
- Vykytují se v krvi ale především v tkáních (asi 90%).
- Poločas v krvi je pouze několik hodin.
- Jsou důležitými fagocytujícími buňkami objevujícími se v prvních fázích zánětu
- Jsou i důležitými producenty prozánětlivých cytokinů.
- Odumřelé neutrofilny jsou nejpodstatnější součástí hnisu.
- Nepatří mezi antigen prezentující buňky.

Eozinofilní granulocyty



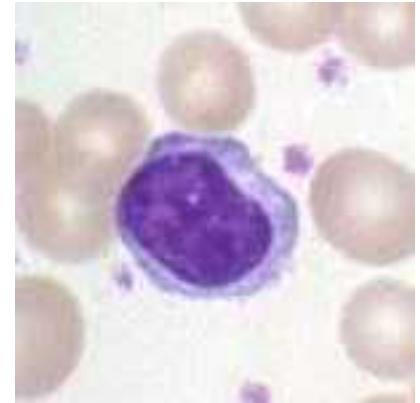
- U zdravých jedinců tvoří asi 1-3% leukocytů.
- Hrají důležitou roli v obraně proti mnohobuněčným parazitům.
- Tvoří řadu toxických produktů poškozujících eukaryontní buňky např: MBP (major basic protein), eosinofilní peroxidáza, ECP (eosinophil cationic protein)...
- Nejdůležitějším cytokinem stimulujícím jejich tvorbu je IL-5
- Tvoří řadu cytokinů Th2 skupiny.
- Jsou fagocytujícími ale ne antigen-prezentujícími buňkami.
- Jejich počet je zvýšen u pacientů s parazitózami a u alergiků.
- Významně se patogeneticky uplatňují při alergickém zánětu jak tvorbou cytokinů tak ničením buněk vlastního organismu.
- Při monitorování eozinofilního zánětu se sleduje hladina ECP v séru nebo vydechovaného NO (FENO).

Bazofilní granulocyty



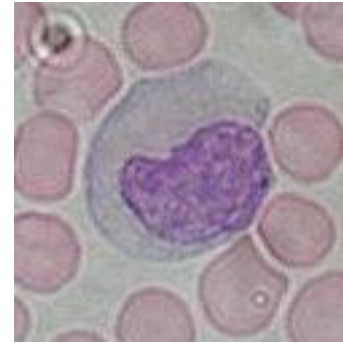
- Tvoří méně než 1% periferních leukocytů
- Mají obdobné funkce jako žírné buňky (vazba IgE, degranulace, tvorba „proalergických“ cytokinů)
- Byly považovány za krevní prekurzory žírných buněk, v současné době se ale ví, že se jedná o dvě odlišené buněčné linie.
- Test aktivace bazofilů alergenem se používá v laboratorní alergologické diagnostice.
- Stanovení počtu bazofilů v periferní krvi nemá v imunoalergologii žádnou výpovědní hodnotu.

Lymfocyty



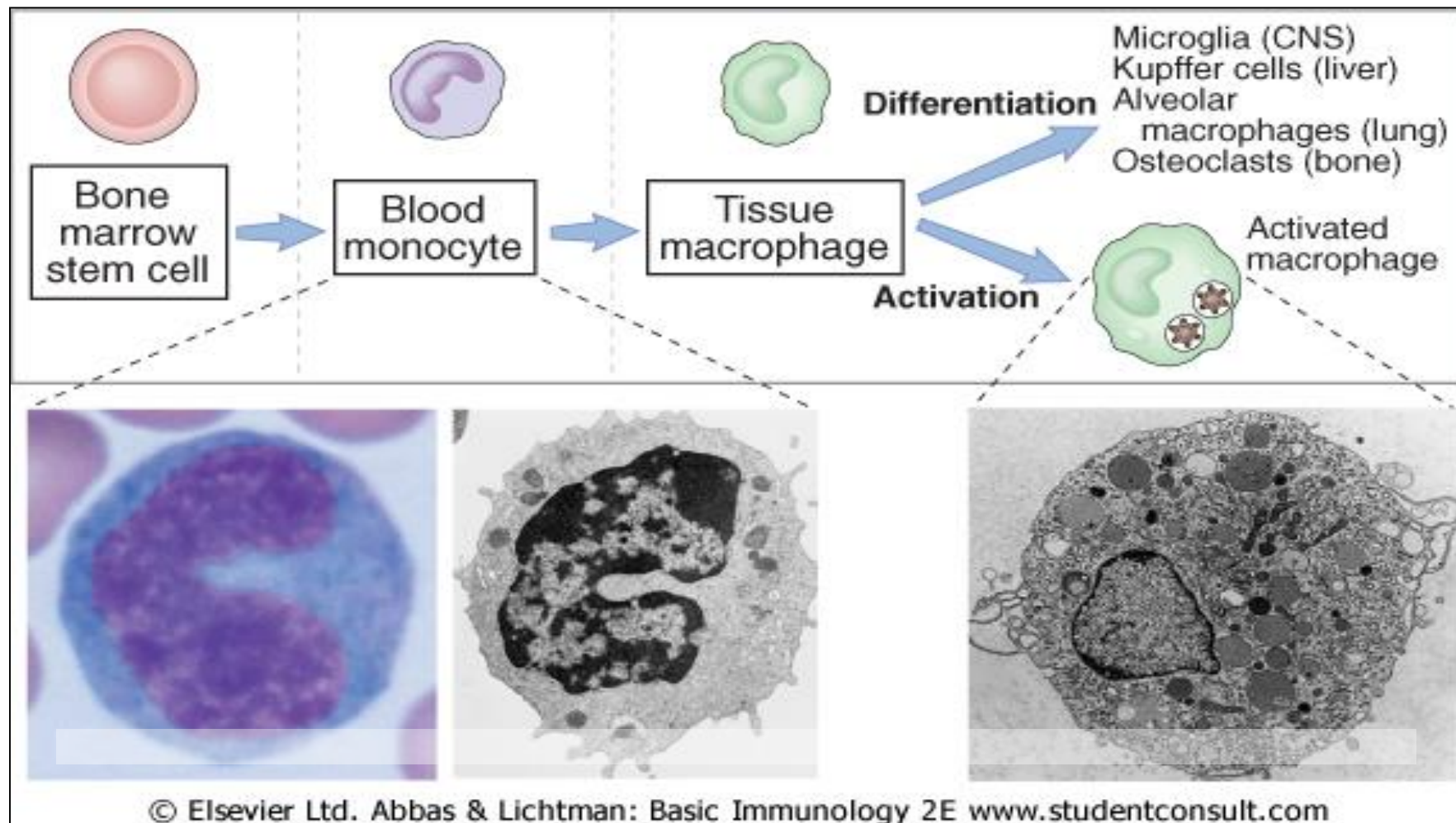
- U dospělých tvoří asi 20-40% leukocytů.
- T- a B- lymfocyty jsou hlavními buňkami imunitní odpovědi.
- Jako lymfocyty morfologicky vypadají i NK buňky (velké granulované lymfocyty).
- Nemají schopnost fagocytózy ale B-lymfocyty patří mezi antigen-prezentující buňky.

Monocyty



- Tvoří 3-8% leukocytů.
- Jedná se o cirkulující prekurzory tkáňových makrofágů, případně i některých forem dendritických buněk.
- Ve své cirkulující formě se jedná o velmi málo aktivní buňky.

Vývoj makrofágů z monocytů

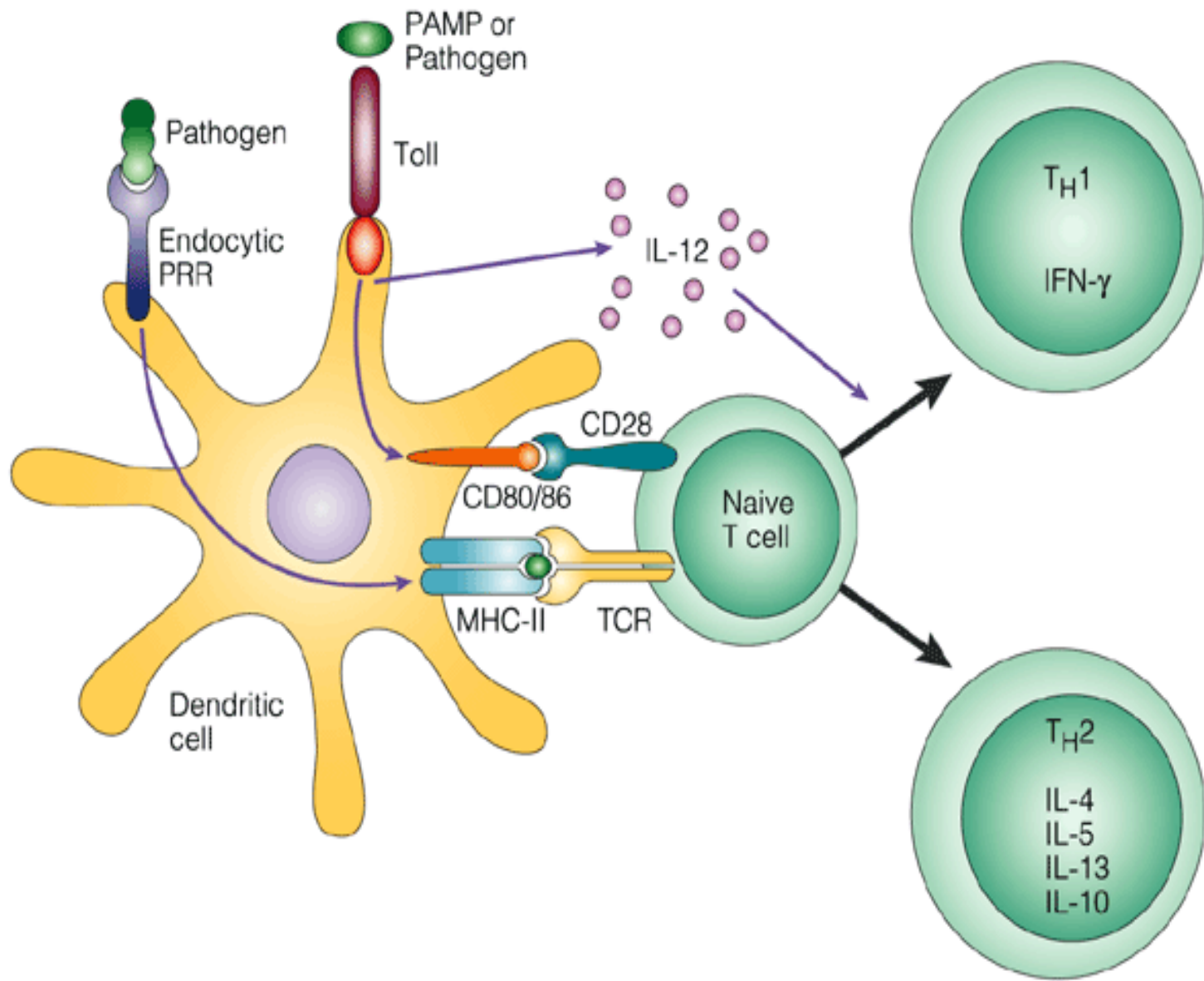


Základní funkční typy makrofágů

- 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.

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 dozráváním 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.

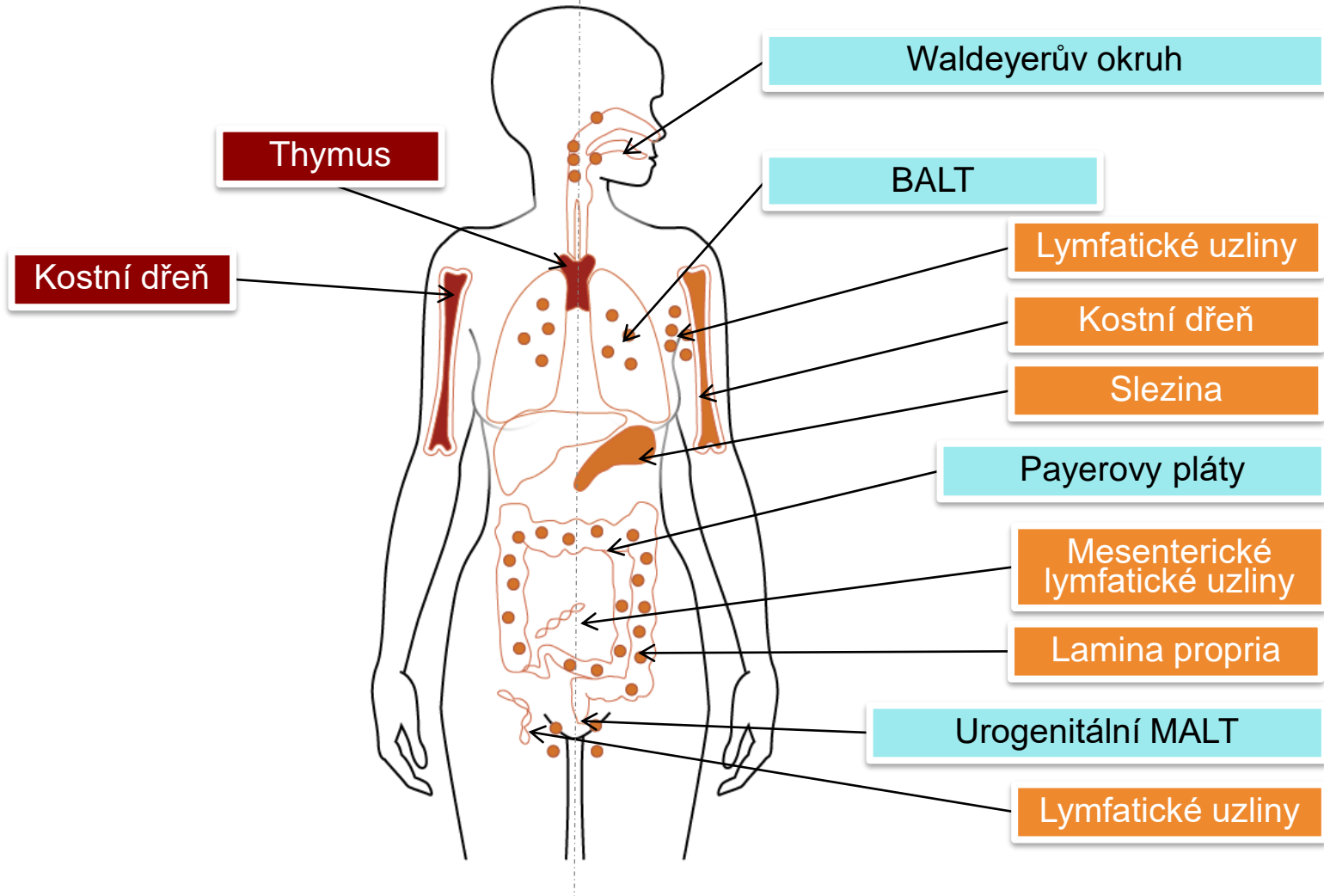
Další buňky účastníci se imunitní odpovědi

- Epiteliální buňky: tvoří řadu cytokinů a antimikrobiálních látek, jsou součástí MALT.
- Endoteliální buňky: jsou důležité zejména v řízení extravazace leukocytů.
- Erytrocyty: mají receptor pro C3b a C4b – účastní se odstraňování imunitních komplexů.
- Trombocyty – účastní se zánětu, např. uvolněním vazoaktivních látek.
- Fibroblasty: jsou zdrojem řady cytokinů.

Orgány imunitního systému

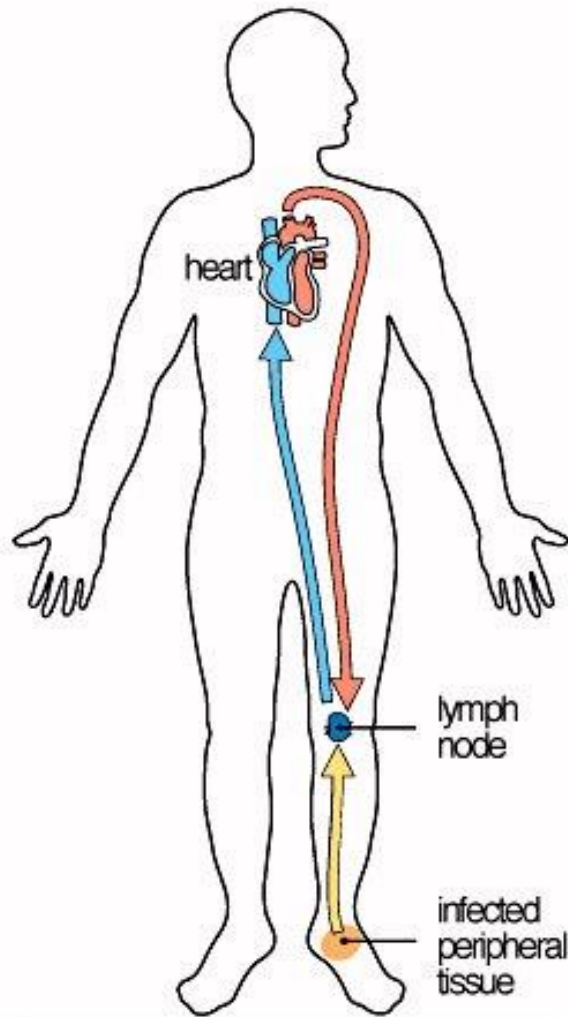
Primární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické orgány



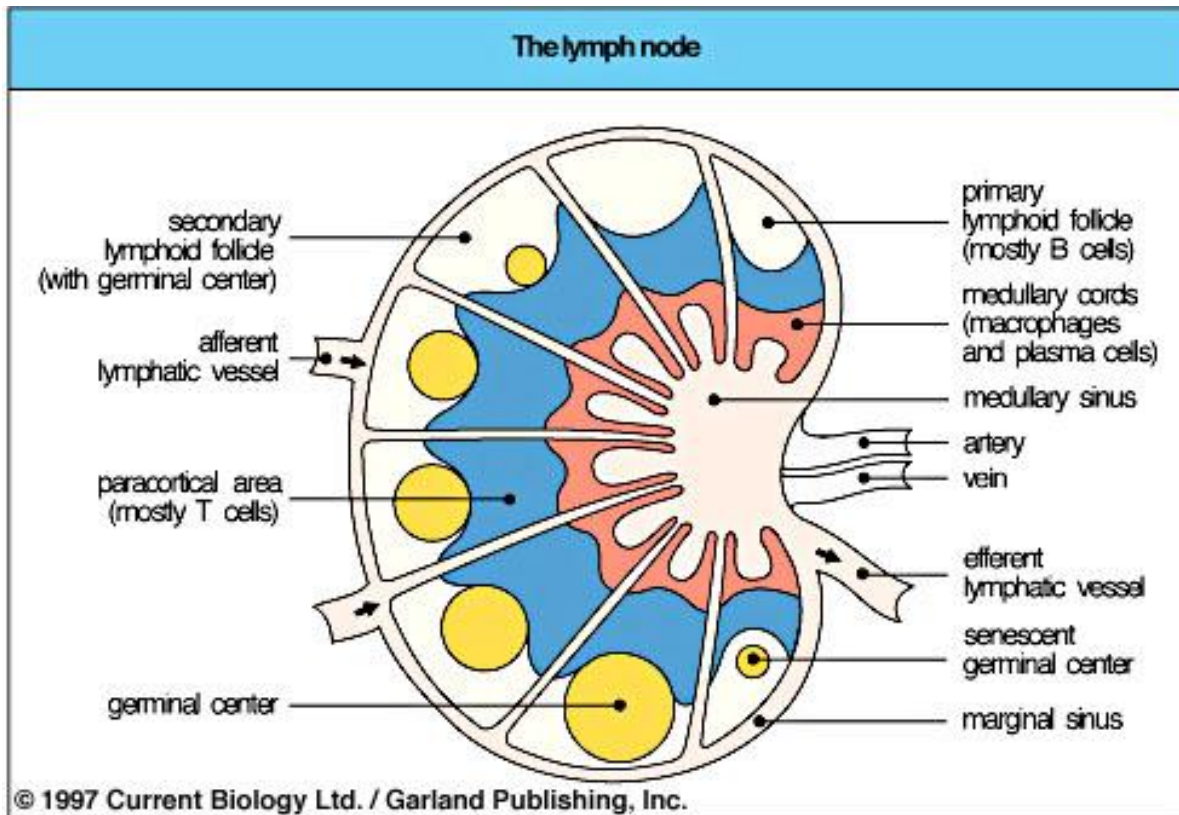
Lymphocytes and lymph return to blood via the thoracic duct

Naive lymphocytes enter lymph nodes from blood

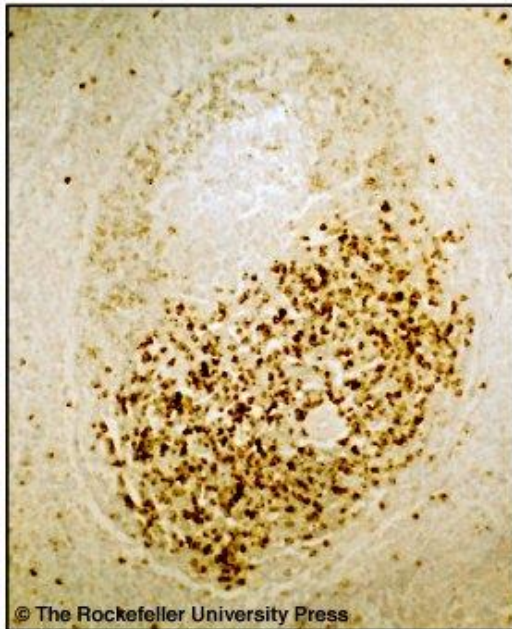
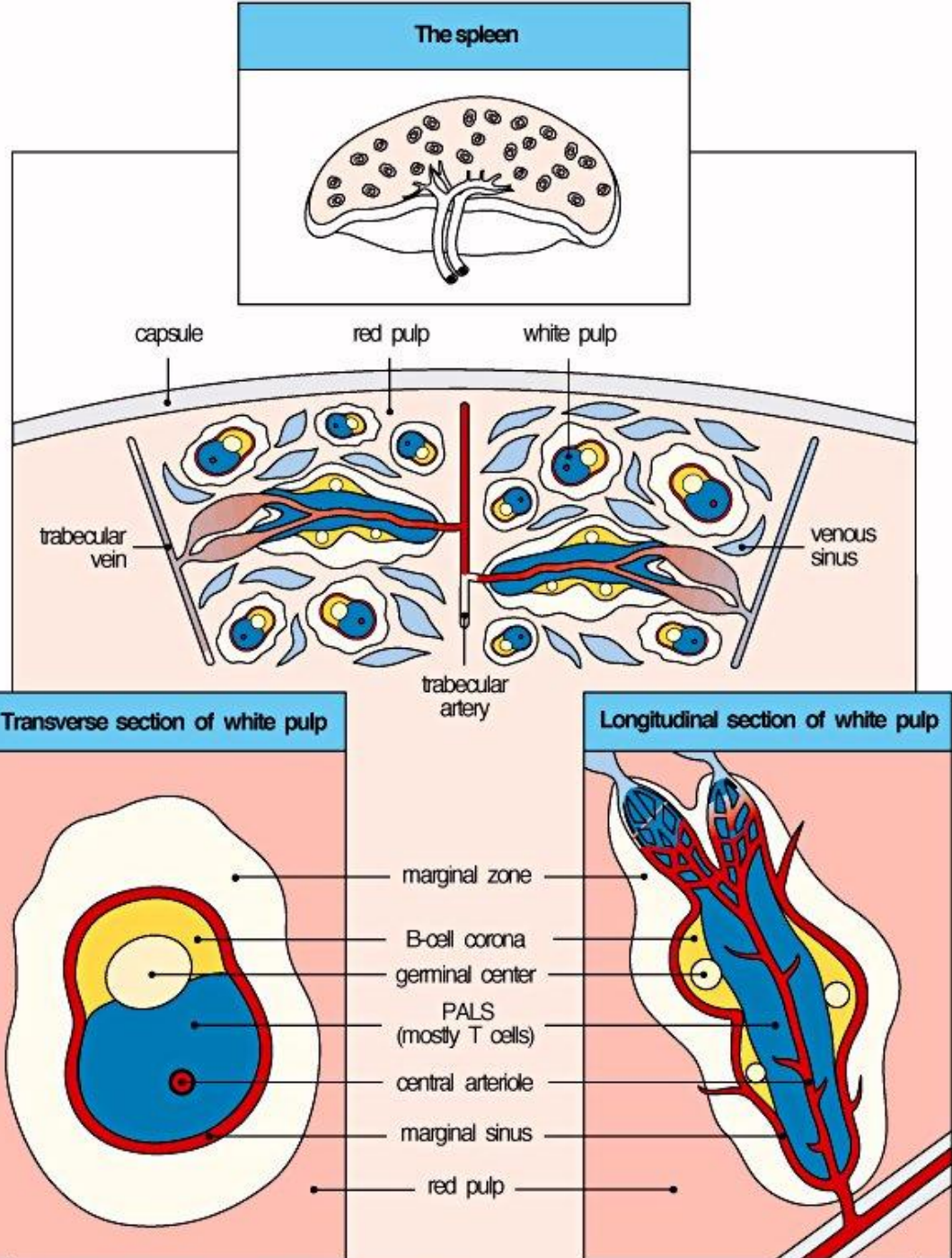


Antigens from sites of infection reach lymph nodes via lymphatics

Struktura lymfatické uzliny



Slezina jako orgán imunitního systému



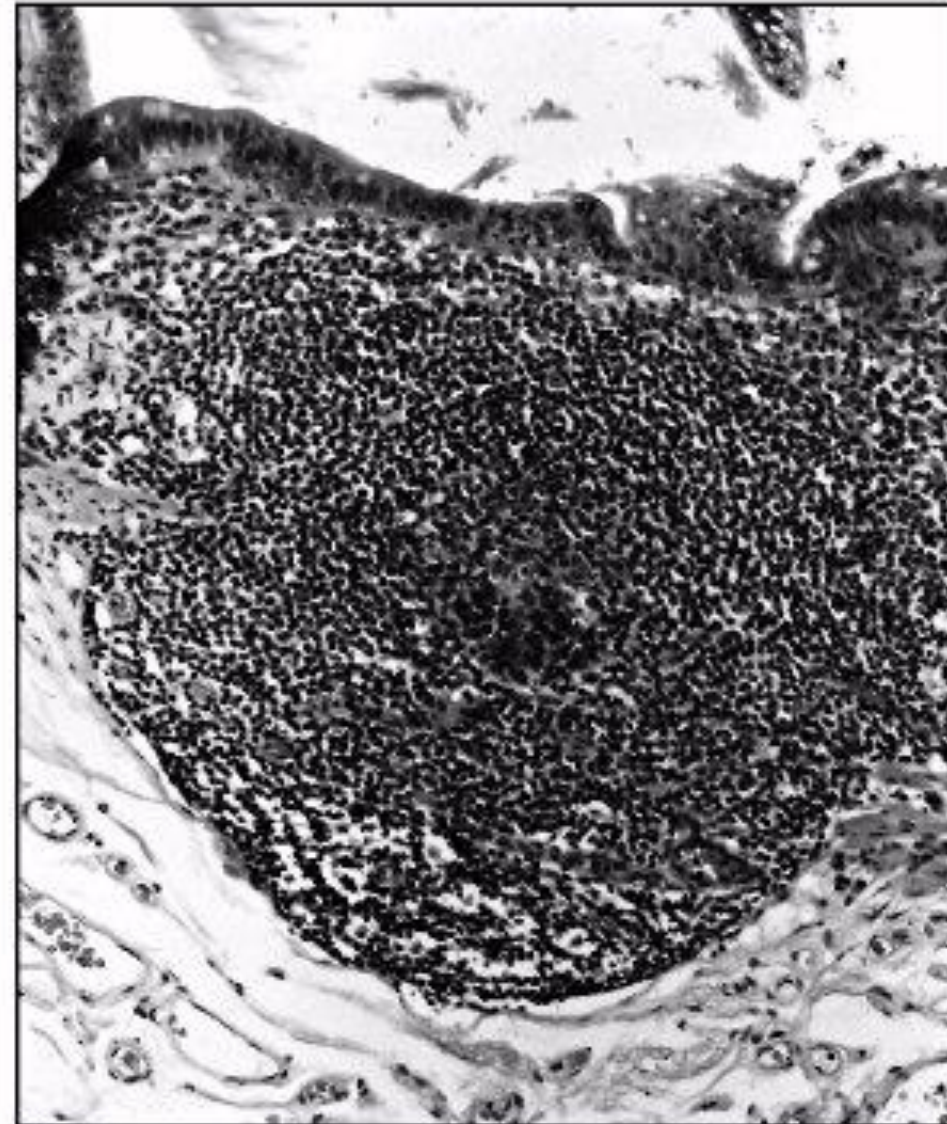
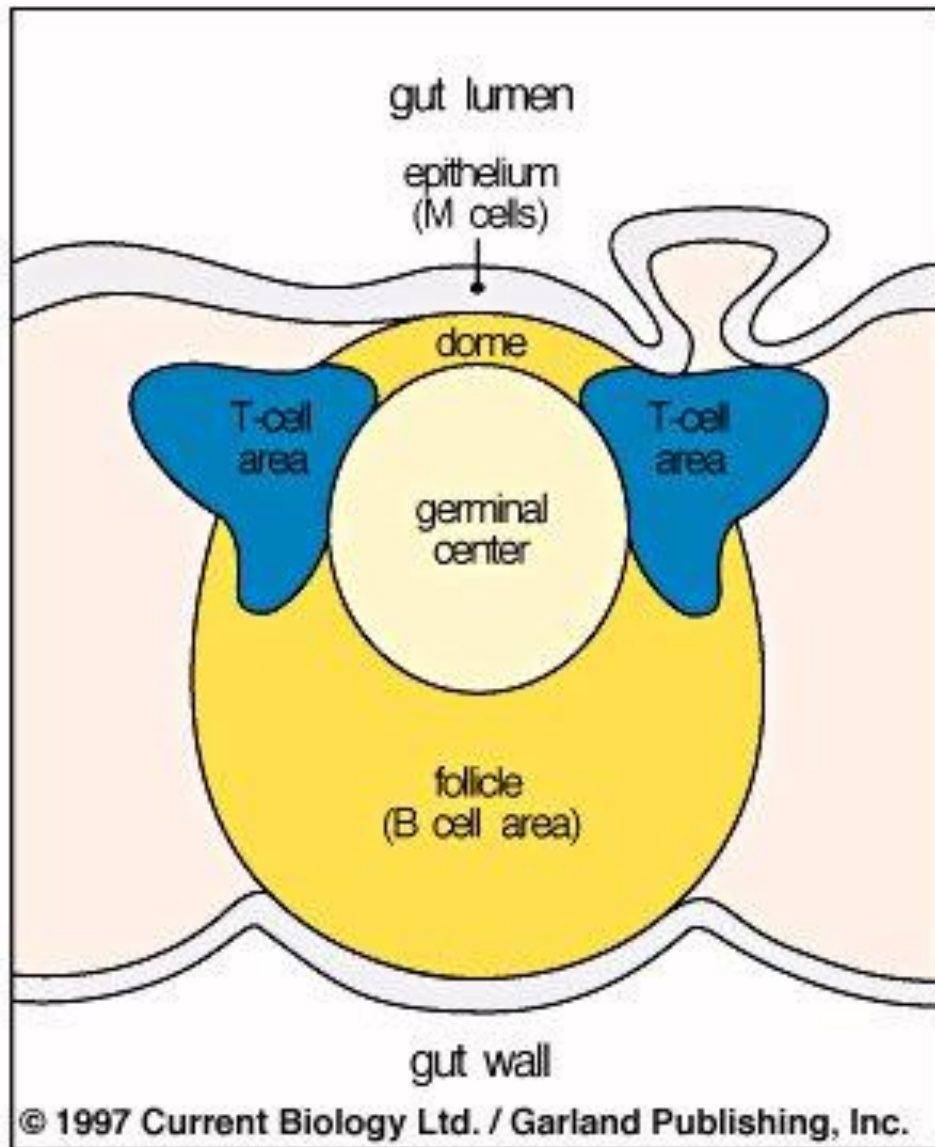
Marginální zóna sleziny

- 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.

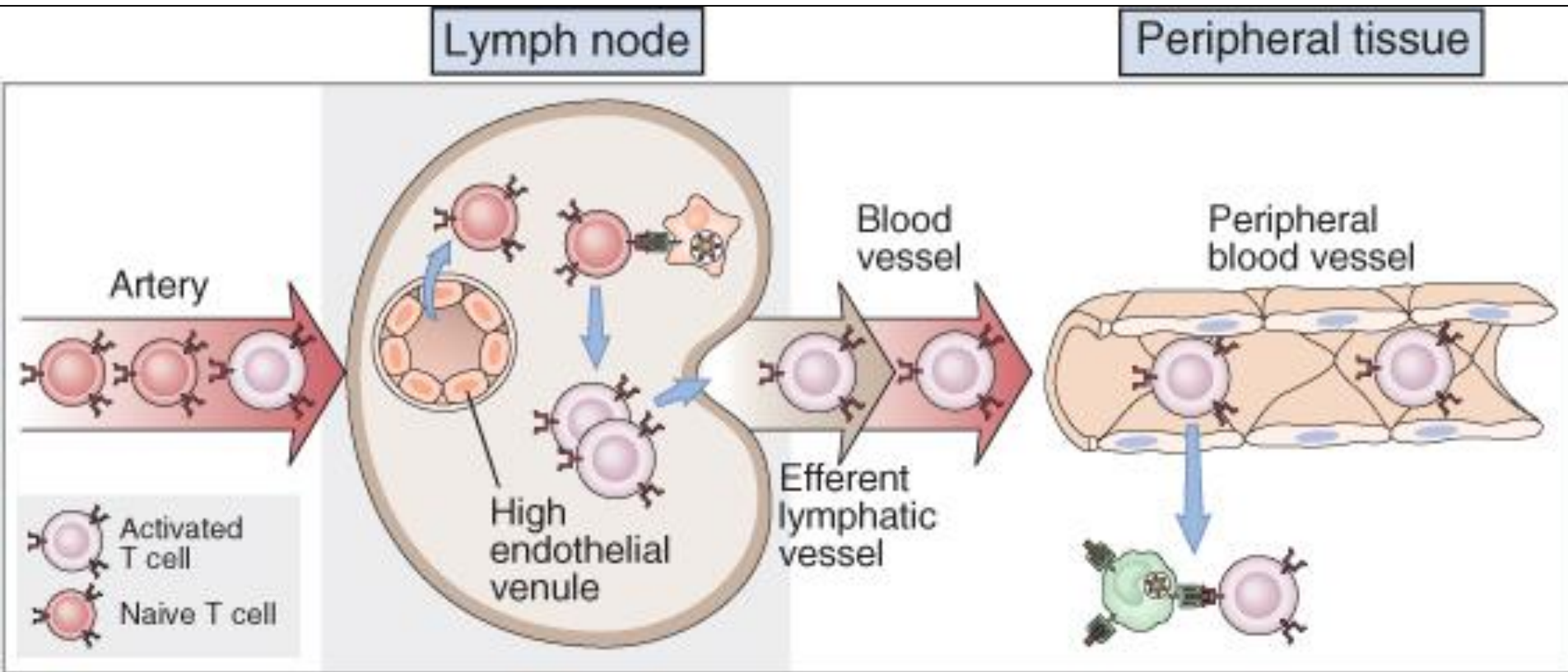
Struktura Payerových plaků



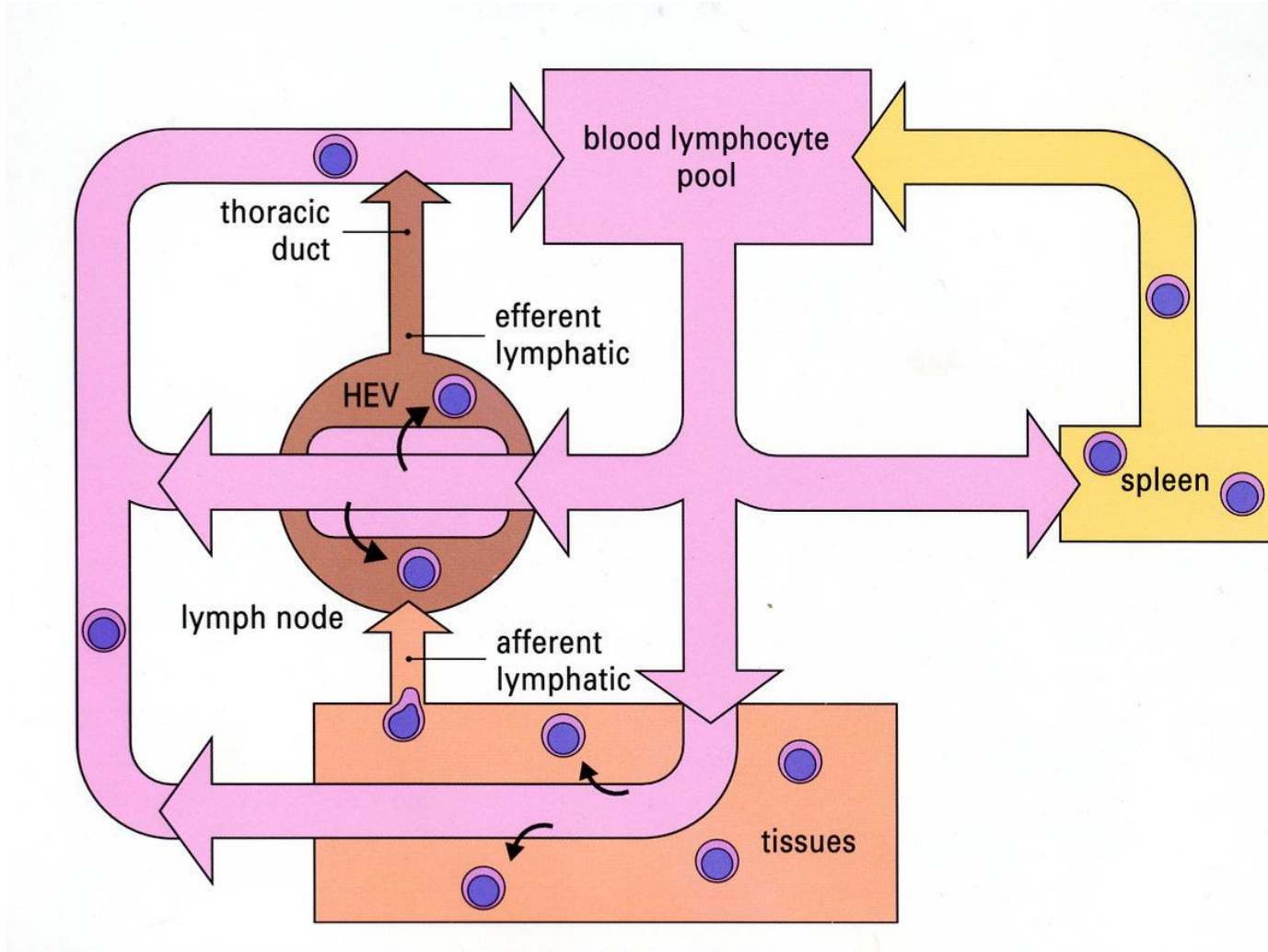
High endothelial venules

- 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

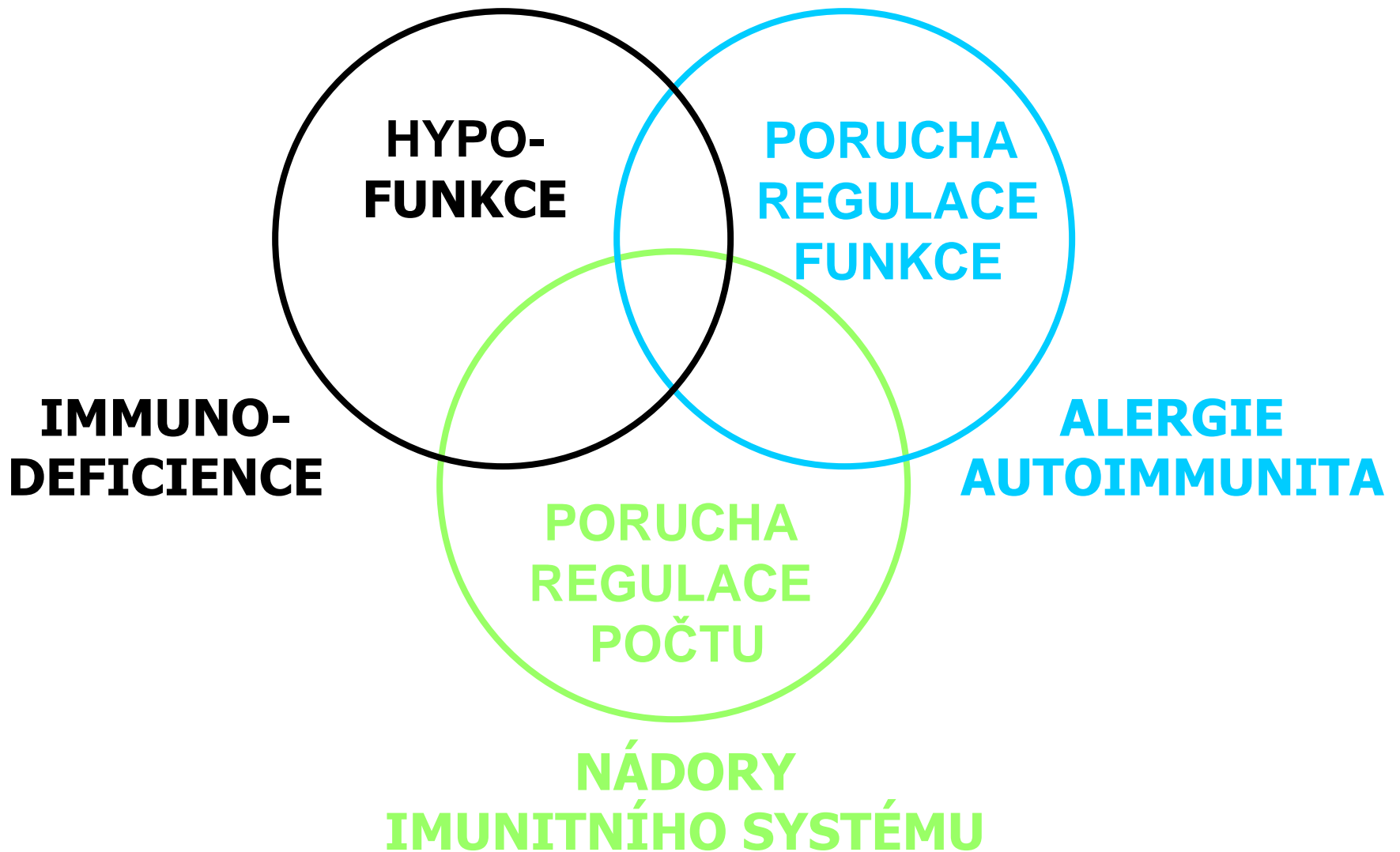
HUMÁNNÍ IMUNOLOGIE

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)

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