

Úvod do imunologie

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU
Brno

Doplňková 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 (protilátky, T-lymfocyty) mají schopnost s antigenem specificky reagovat.

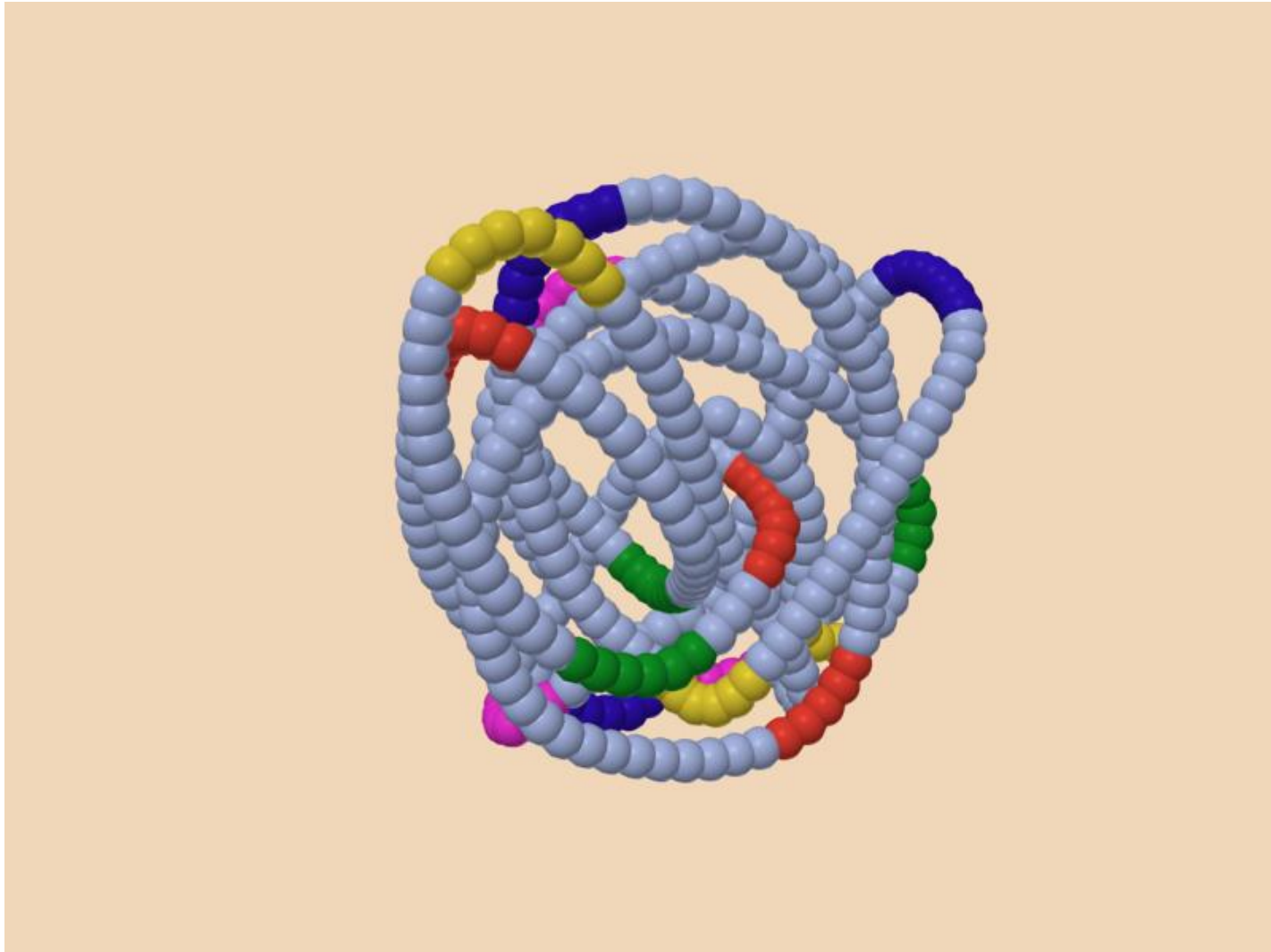
Podmínky imunogenicity

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

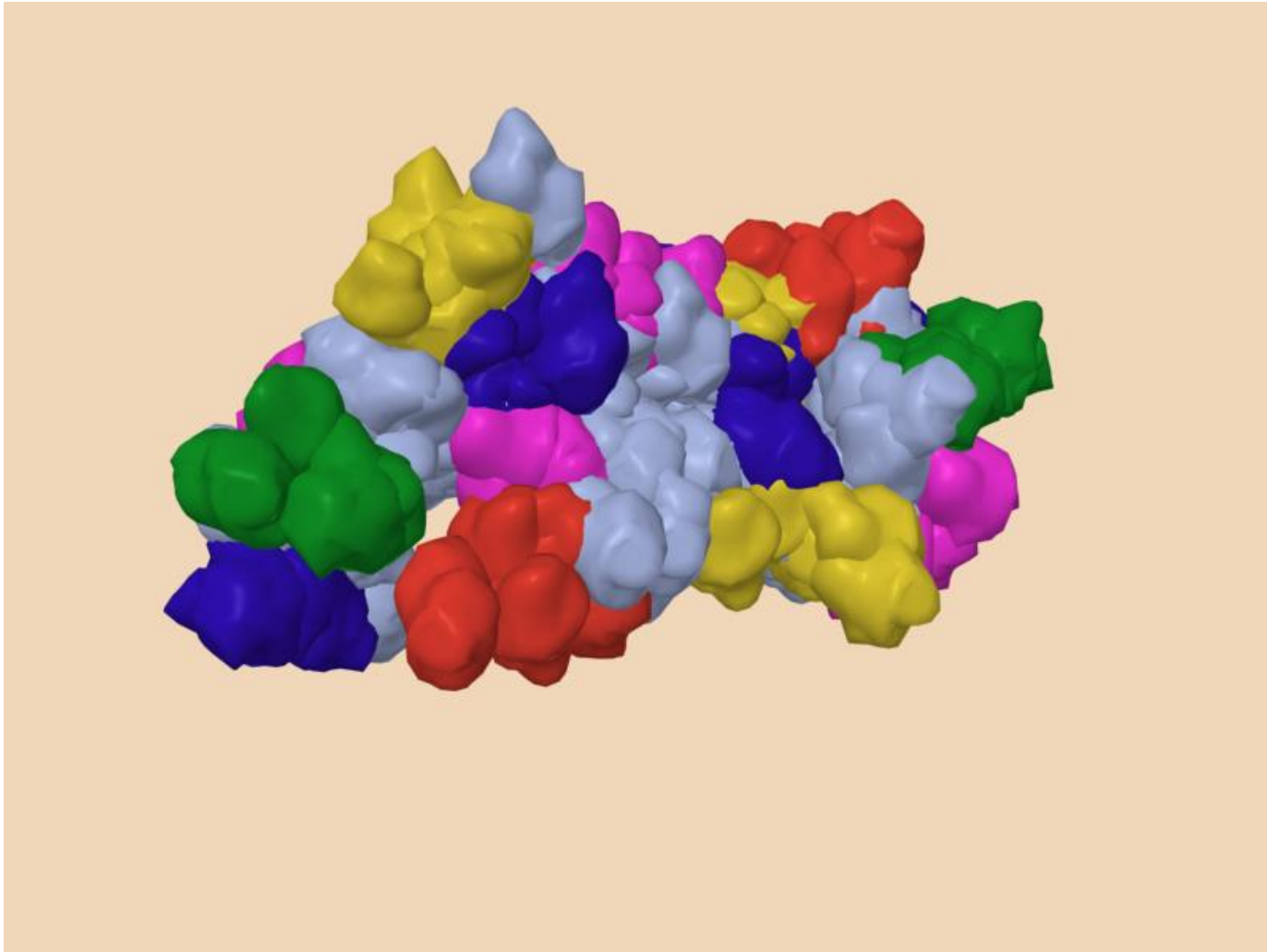
Antigen – základní složení

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

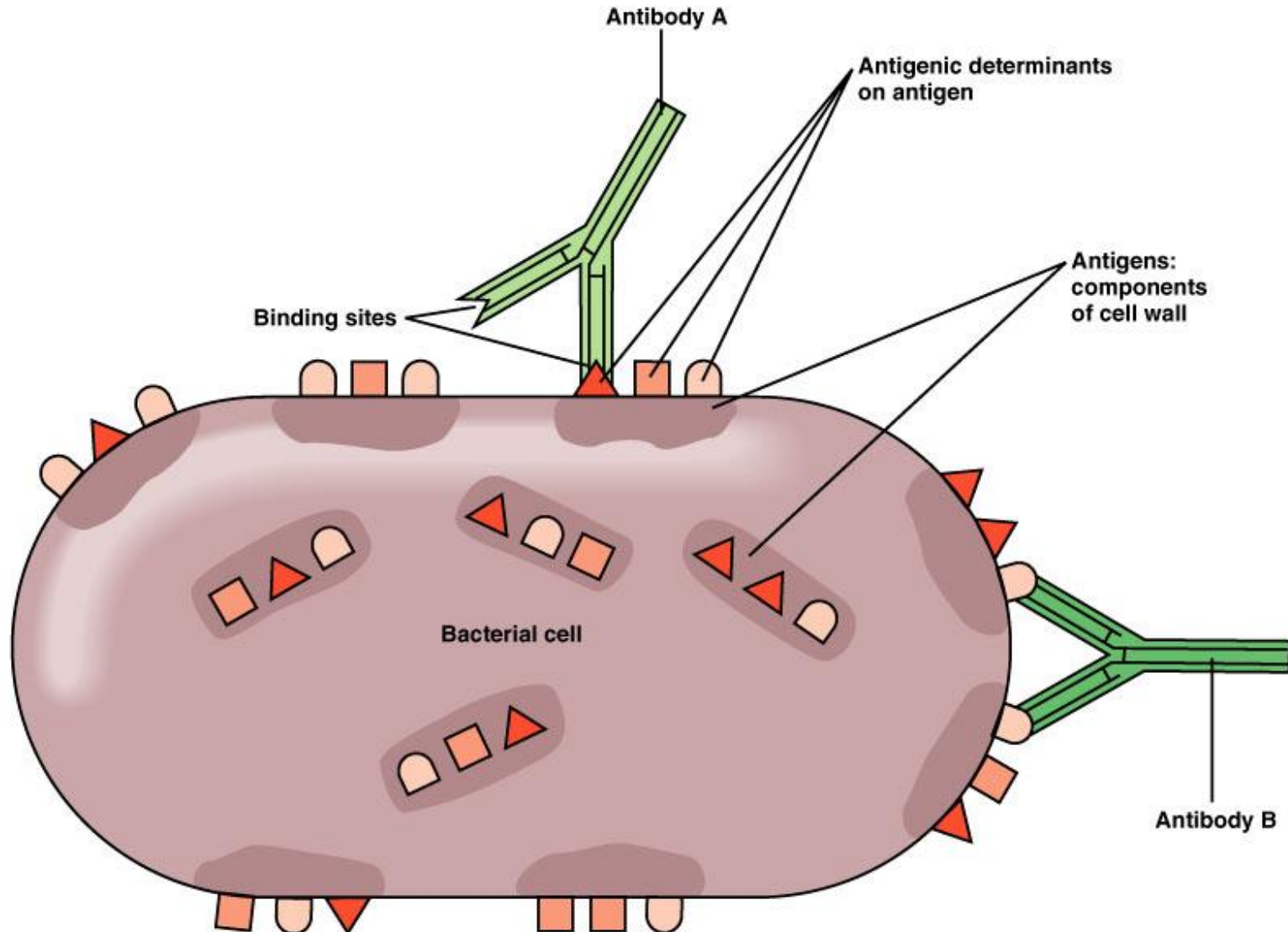
Vztah antigenu a epitopu, nosičská část



Vztah antigenu a epitopu, nosičská část...



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.

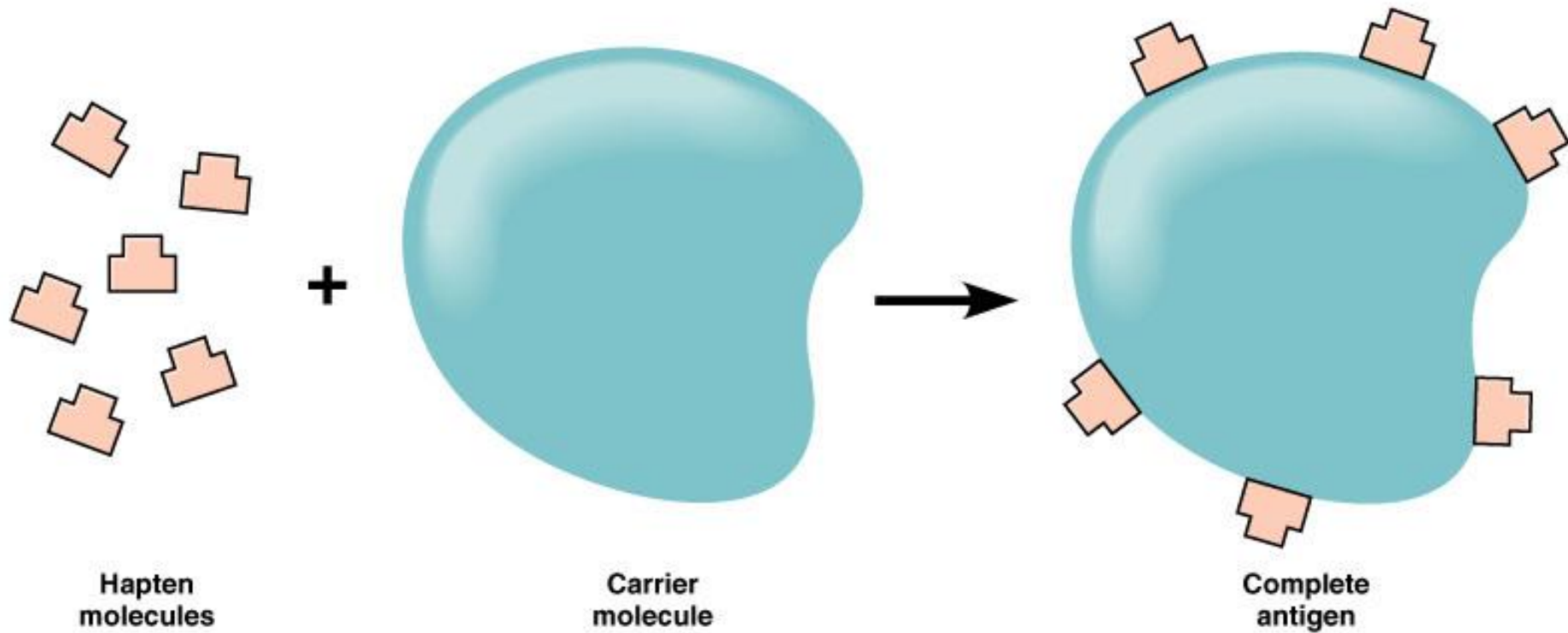
Protektivní a neprotektivní antigen

- 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.

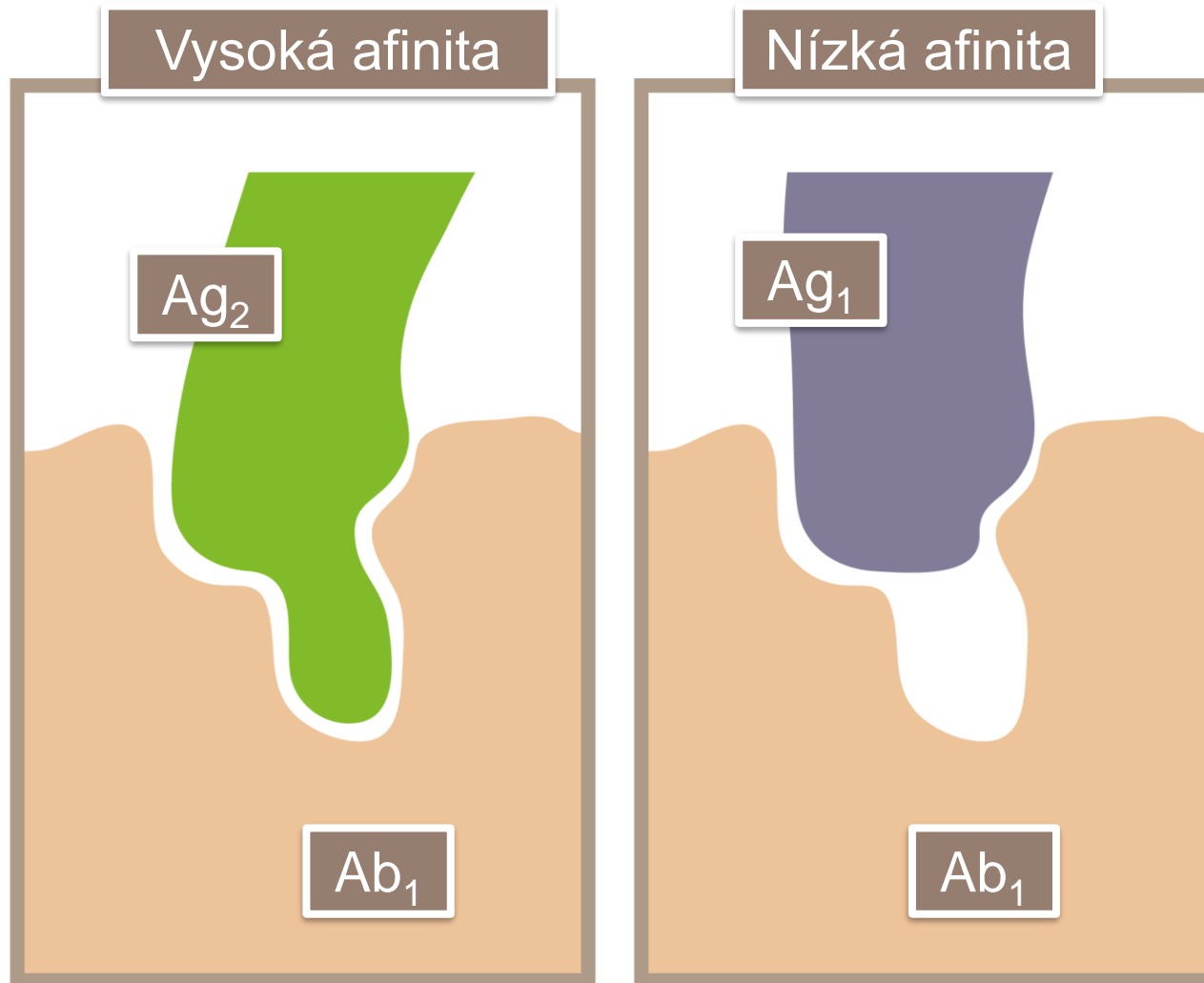
Imunogenicitata haptenu

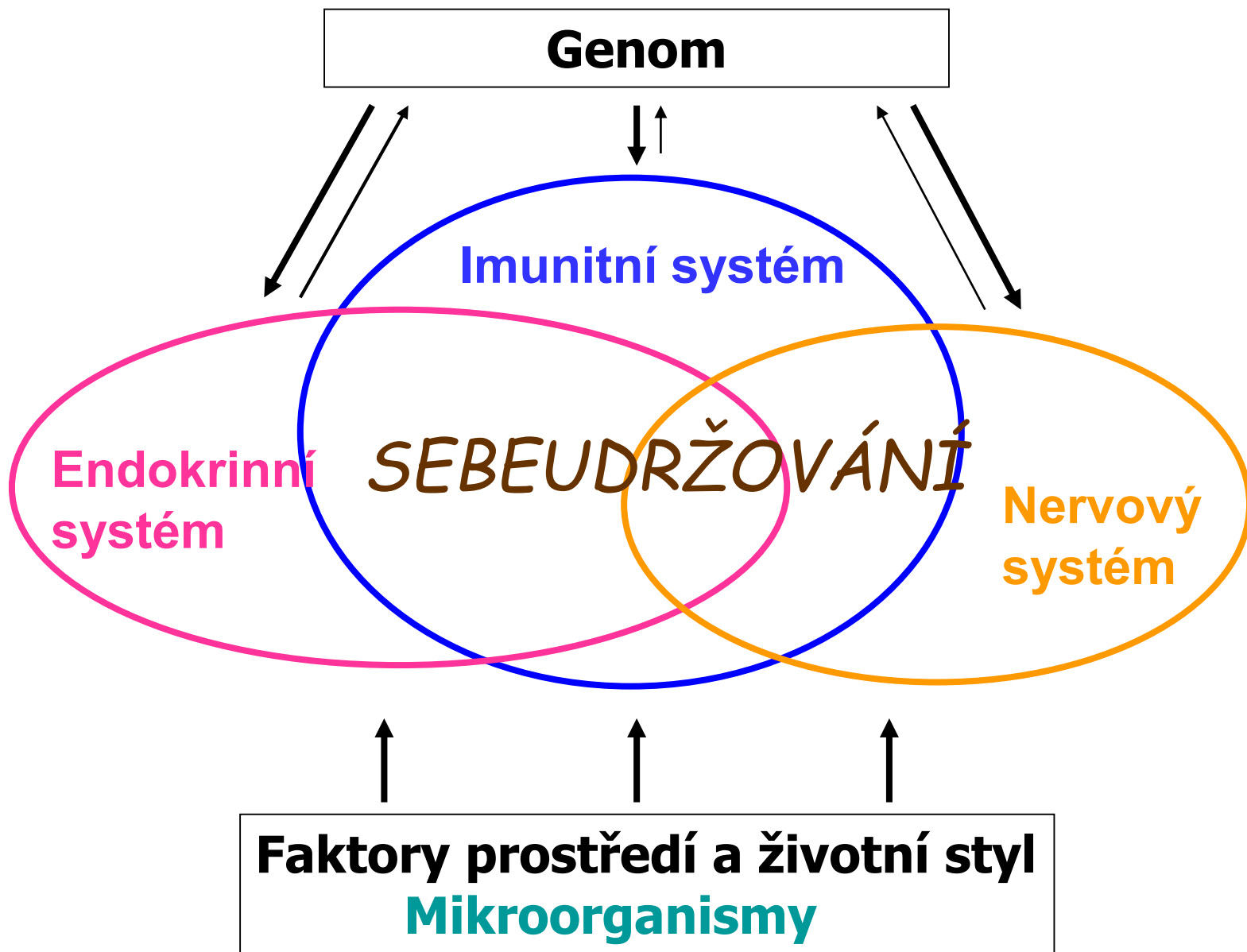


Zkřížená reaktivita antigenů

- 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.

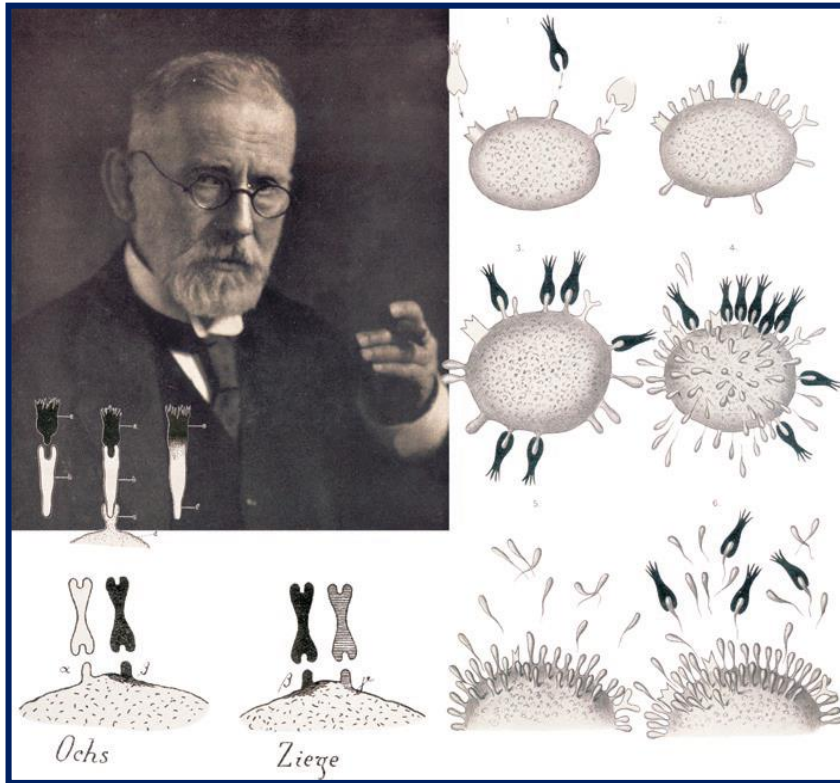
Imunitní systém člověka

SYSTEM VROZENÉ IMUNITY

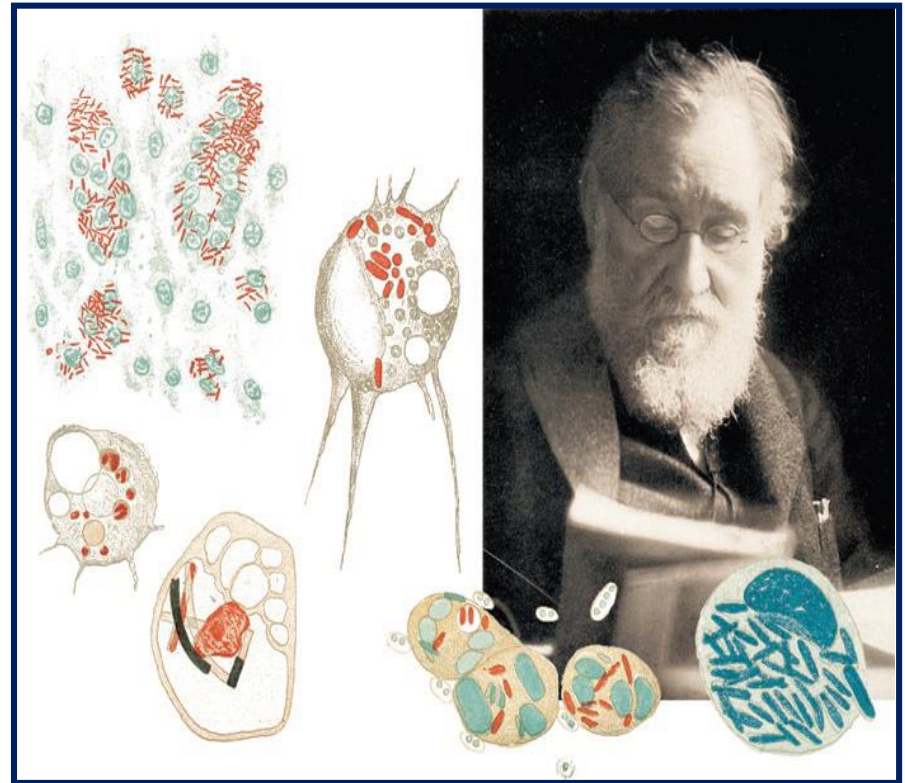


SYSTEM ADAPTIVNÍ IMUNITY

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

PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns
tj. molekulární motivy (vzory) asociované
s patogenitou

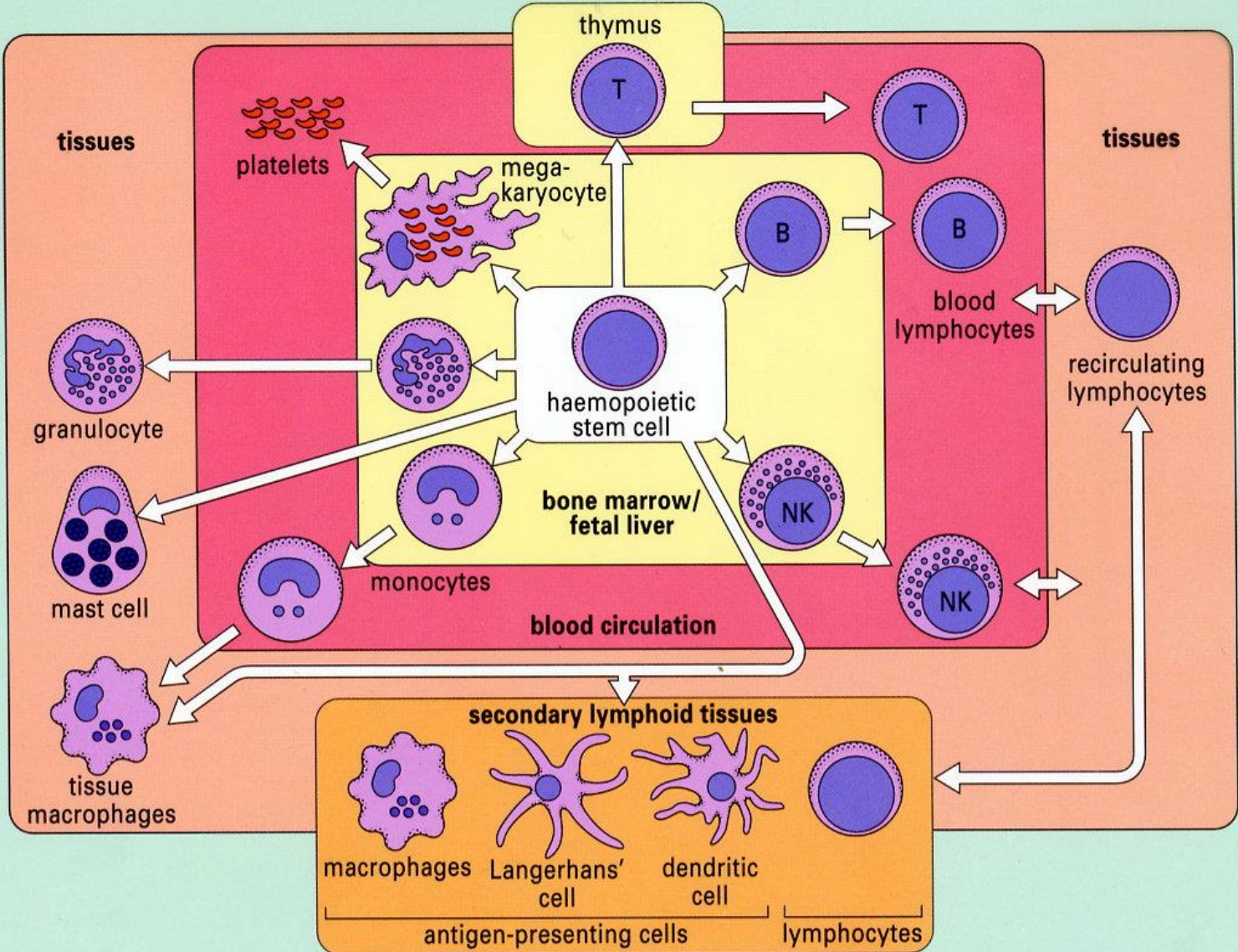
DAMPs- Damage (Danger) associated molecular
patterns – molekulární vzory asociované s
postižením buněk těla

PRRs - Pattern recognition receptors
tj. Receptory na buňkách hostitele, rozeznávající
PAMPs, DAMPs

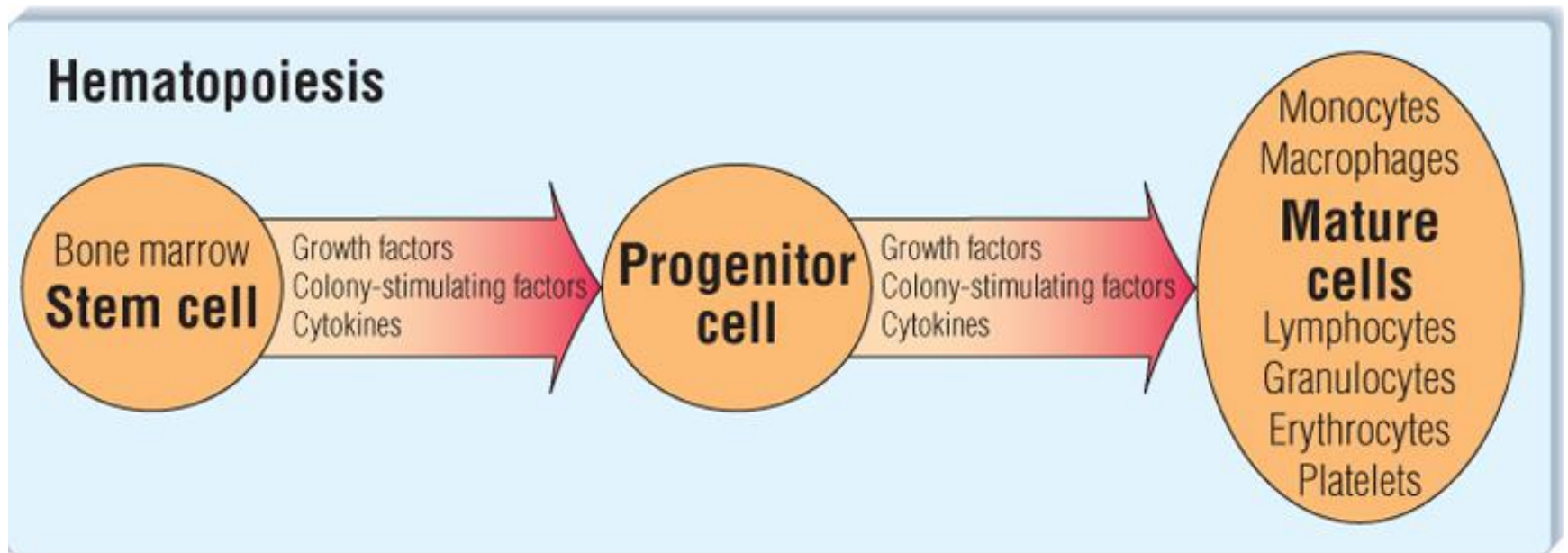
Buňky imunitního systému

- Hlavní buňky imunitního systému
 - Lymfocyty (T a B)
- Vedlejší buňky imunitního systému
 - Granulocyty
 - Monocyty
 - Tkáňové makrofágy
 - Mastocyty
 - Dendritické buňky
 - NK buňky
 - Endotelie
 - Trombocyty, erytrocyty, fibroblasty, epiteliální buňky

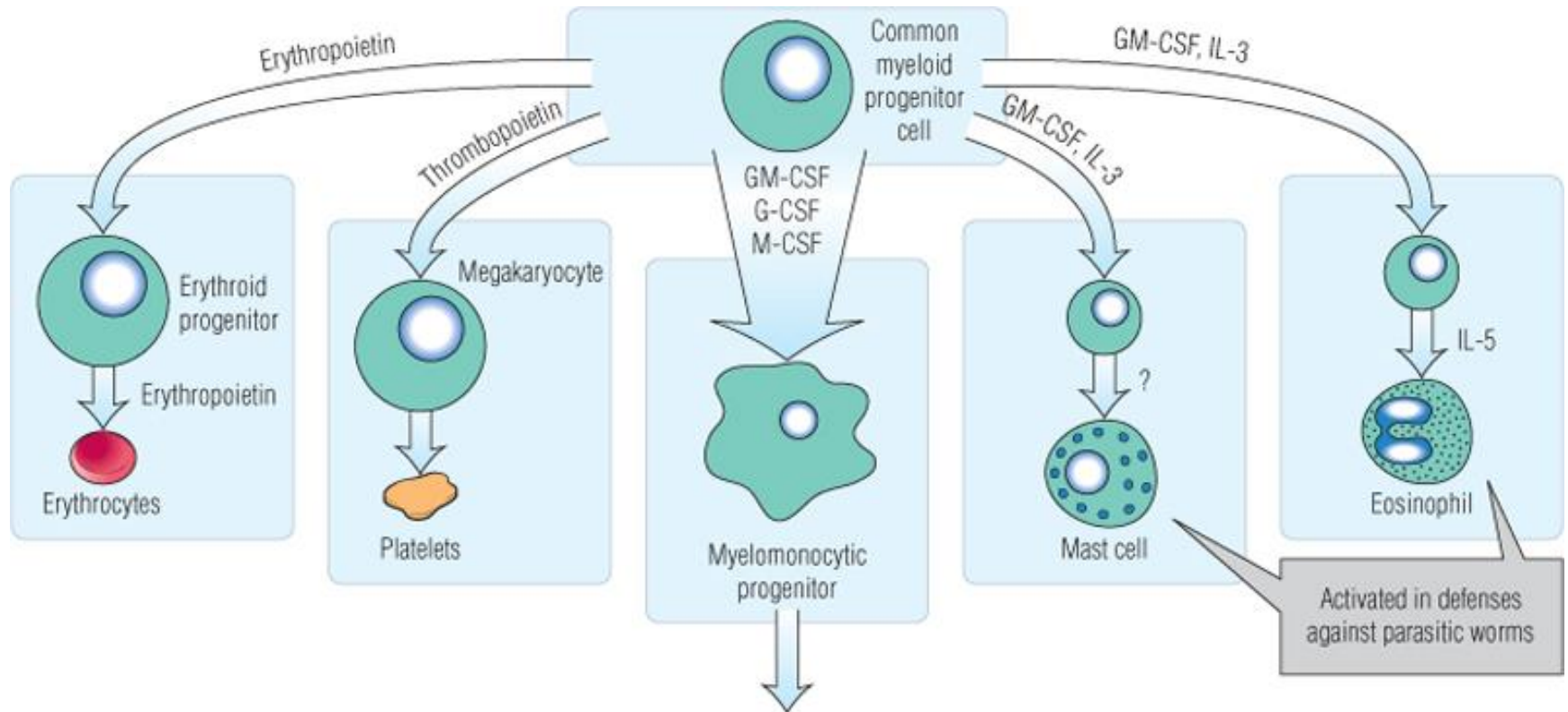
Kostní dřeň jako místo vzniku buněk imunitního systému



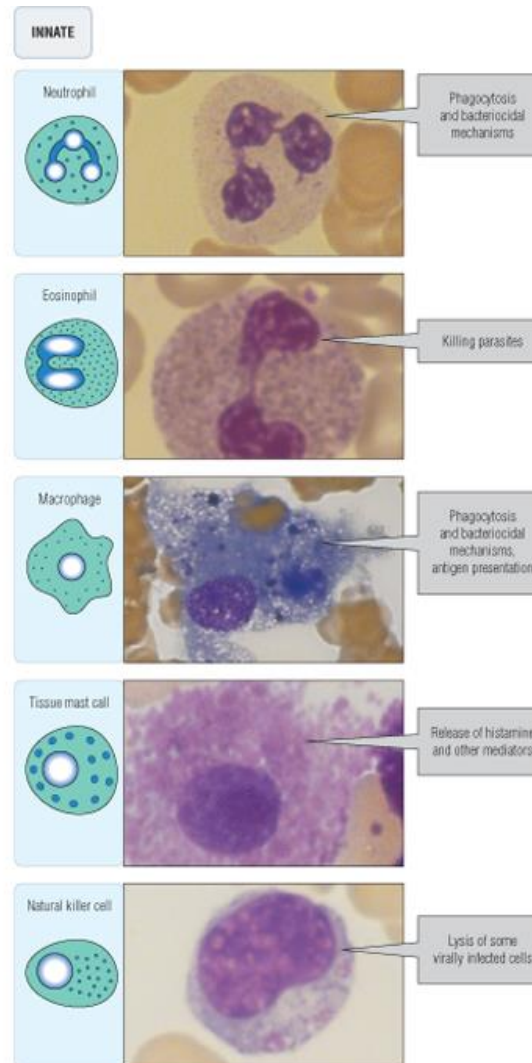
Vývoj buněk při hematopoeese



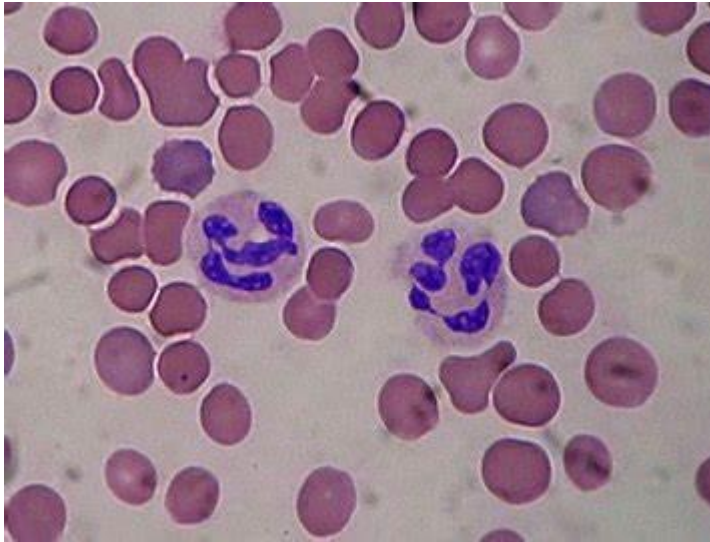
O diferenciaci buněk z kmenové buňky rozhoduje okolní prostředí (včetně růstových faktorů)



Nejdůležitější buňky nespecifické imunity derivované z leukocytů

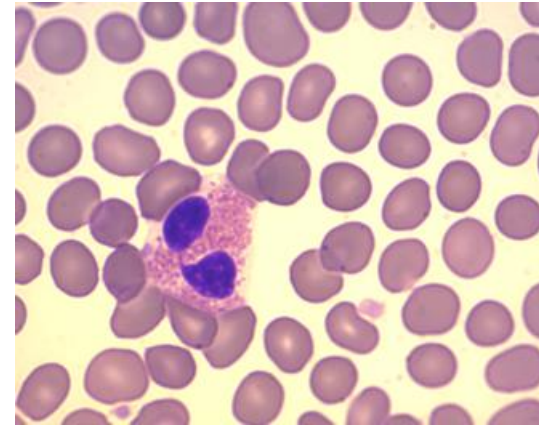


Polymorfonukleární (neutrofilní) granulocyty



- 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



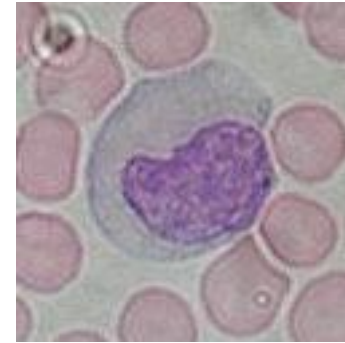
- Tvoří méně než 1% periferních leukocytů
- Mají obdobné funkce jako žírné buňky (vazba IgE, degranulace, tvorba „proalergických“ cytokinů)
- Byly považovány za krevní prekurzory žírných buněk, v současné době se ale ví, že se jedná o dvě odlišené buněčné linie.
- Test aktivace bazofilů alergenem se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

Lymfocyty



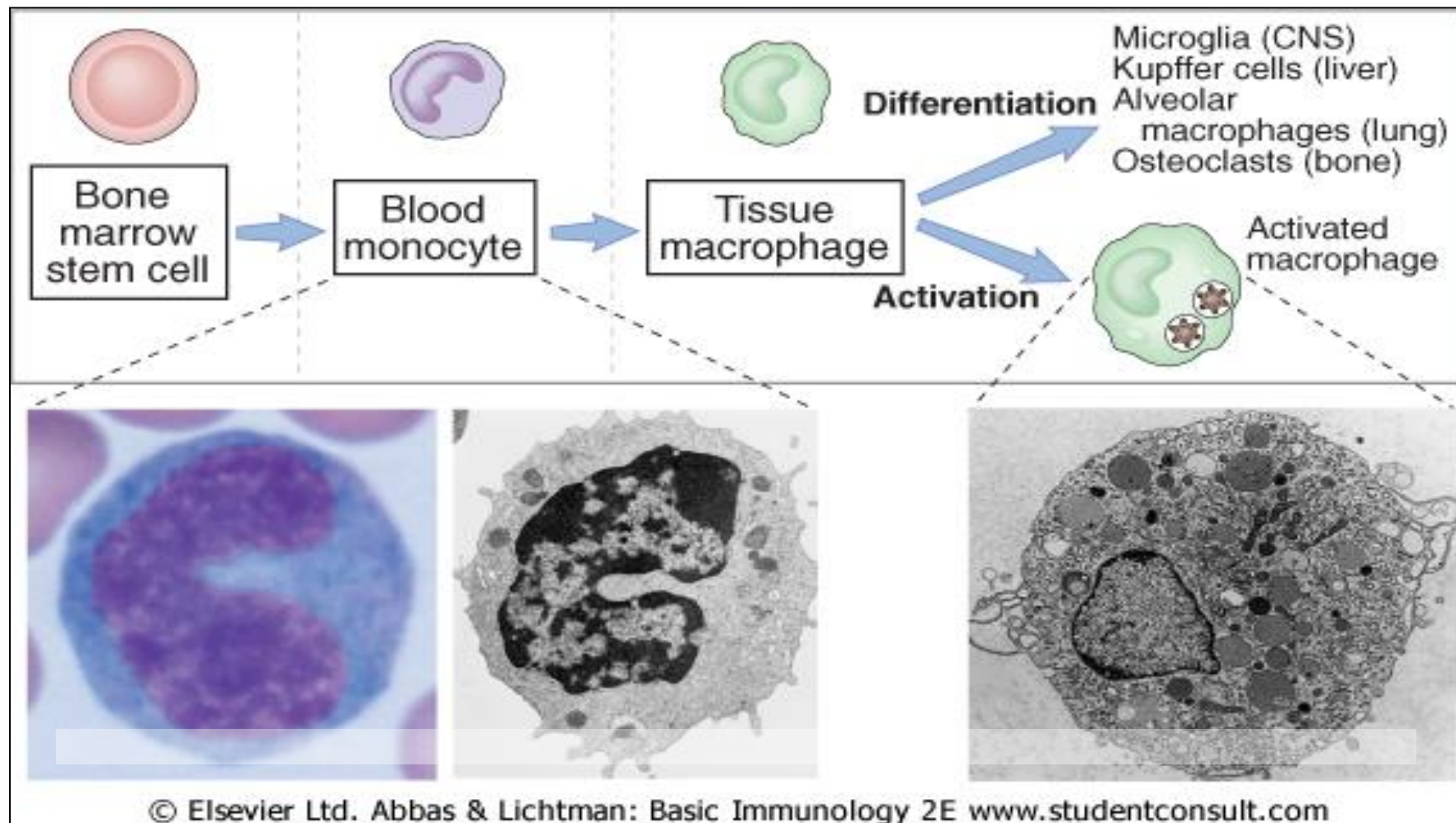
- U dospělých tvoří asi 20-40% leukocytů.
- T- a B- lymfocyty jsou hlavními buňkami imunitní odpovědi.
- Jako lymfocyty morfologicky vypadají i NK buňky (velké granulované lymfocyty.
- Nemají schopnost fagocytózy ale B-lymfocyty patří mezi antigen-prezentující buňky.

Monocyty



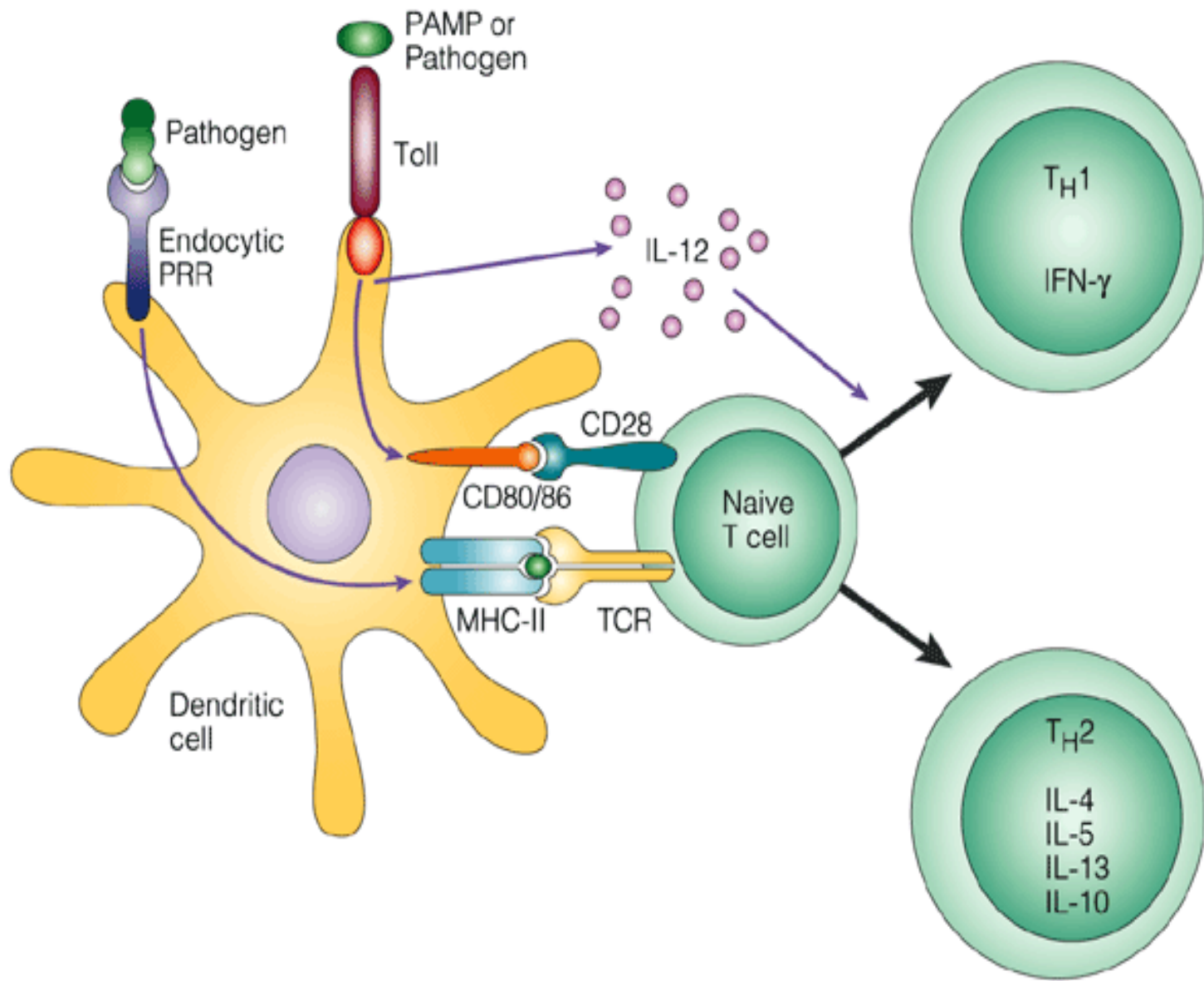
- Tvoří 3-8% leukocytů.
- Jedná se o cirkulující prekurzory tkáňových makrofágů, případně i některých forem dendritických buněk.
- Ve své cirkulující formě se jedná o velmi málo aktivní buňky.

Vývoj makrofágů z monocytů



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.



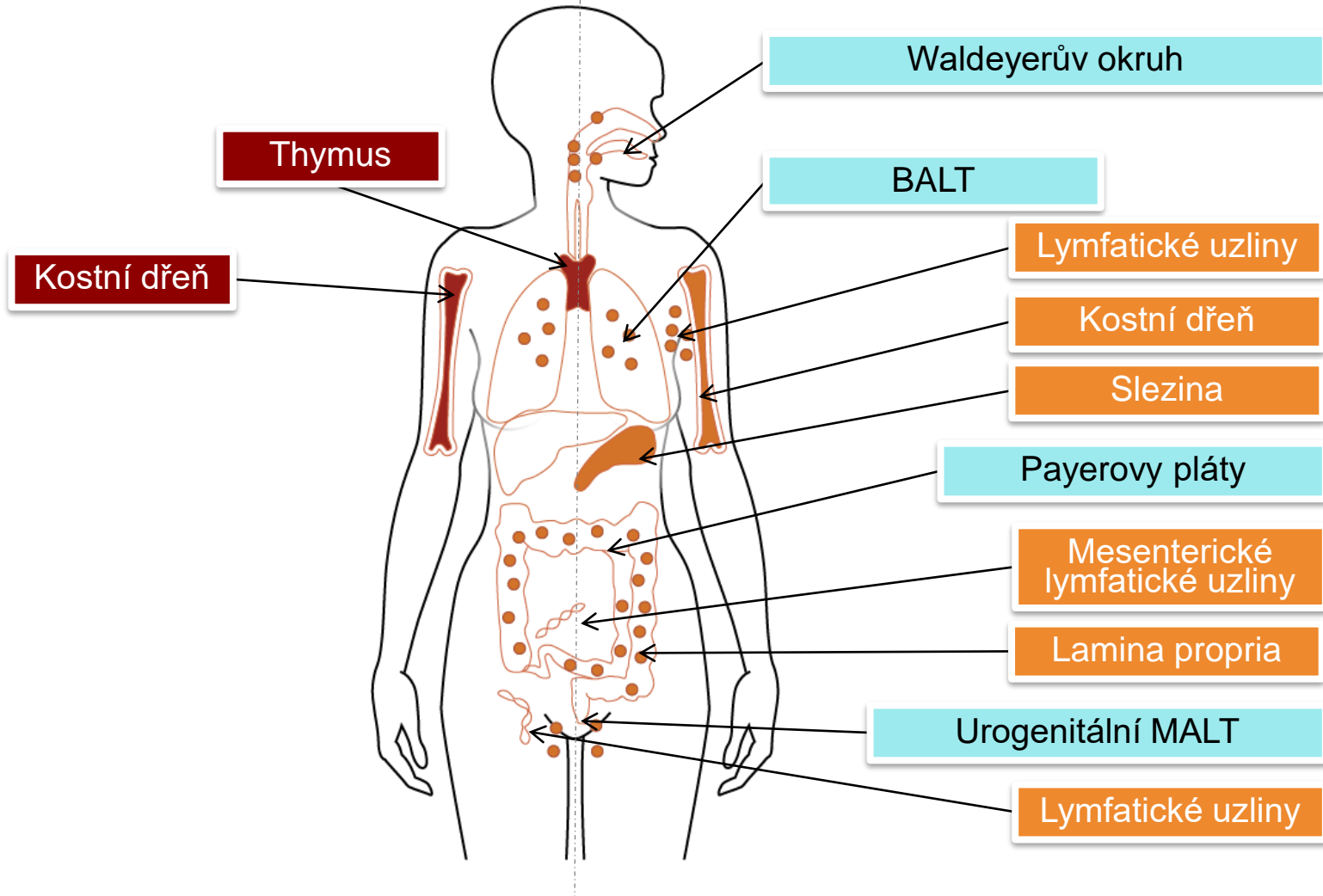
Další buňky účastníci se imunitní odpovědi

- 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.

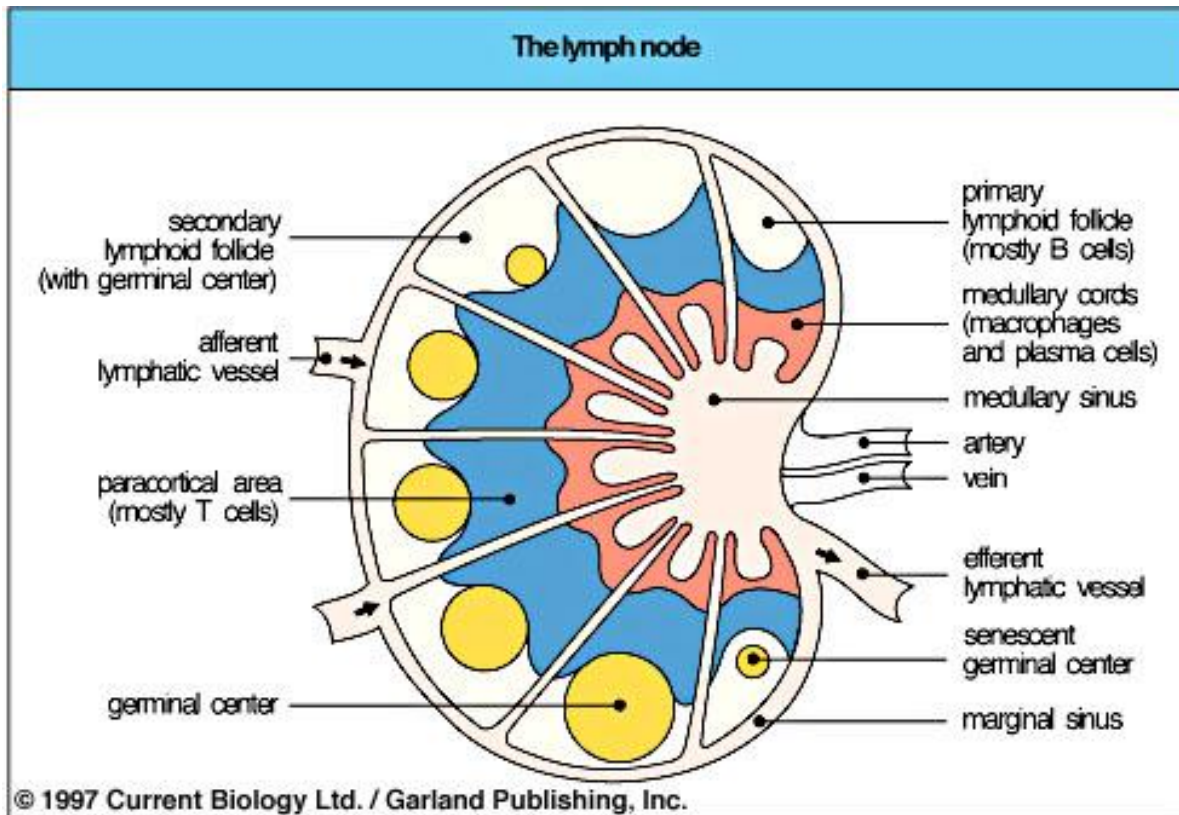
Orgány imunitního systému

Primární lymfatické orgány

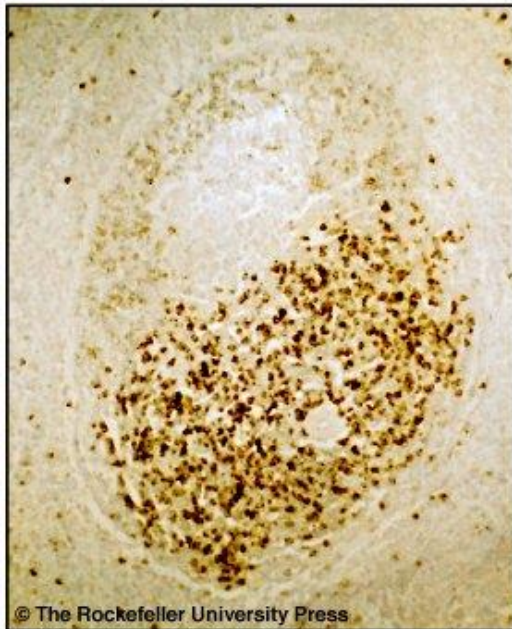
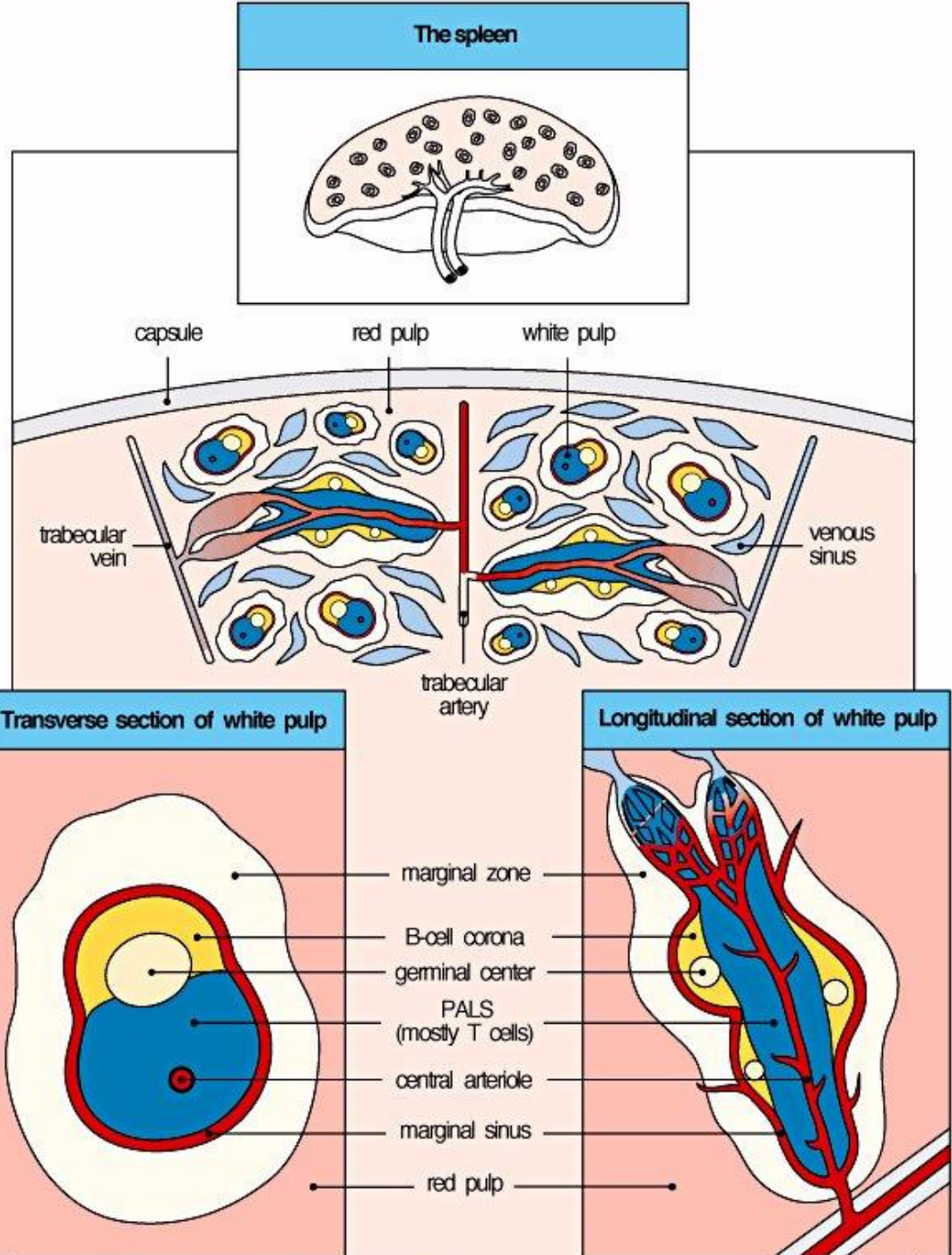
Sekundární lymfatické orgány



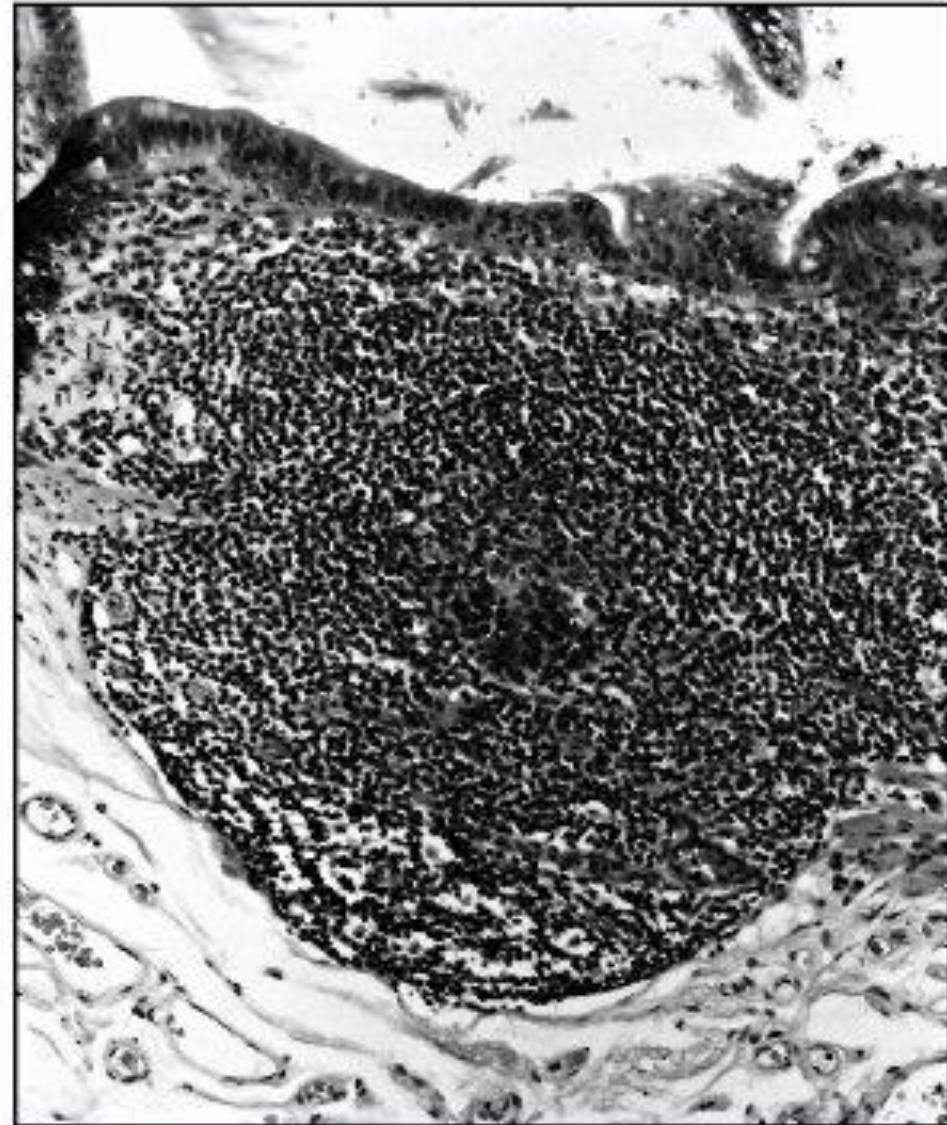
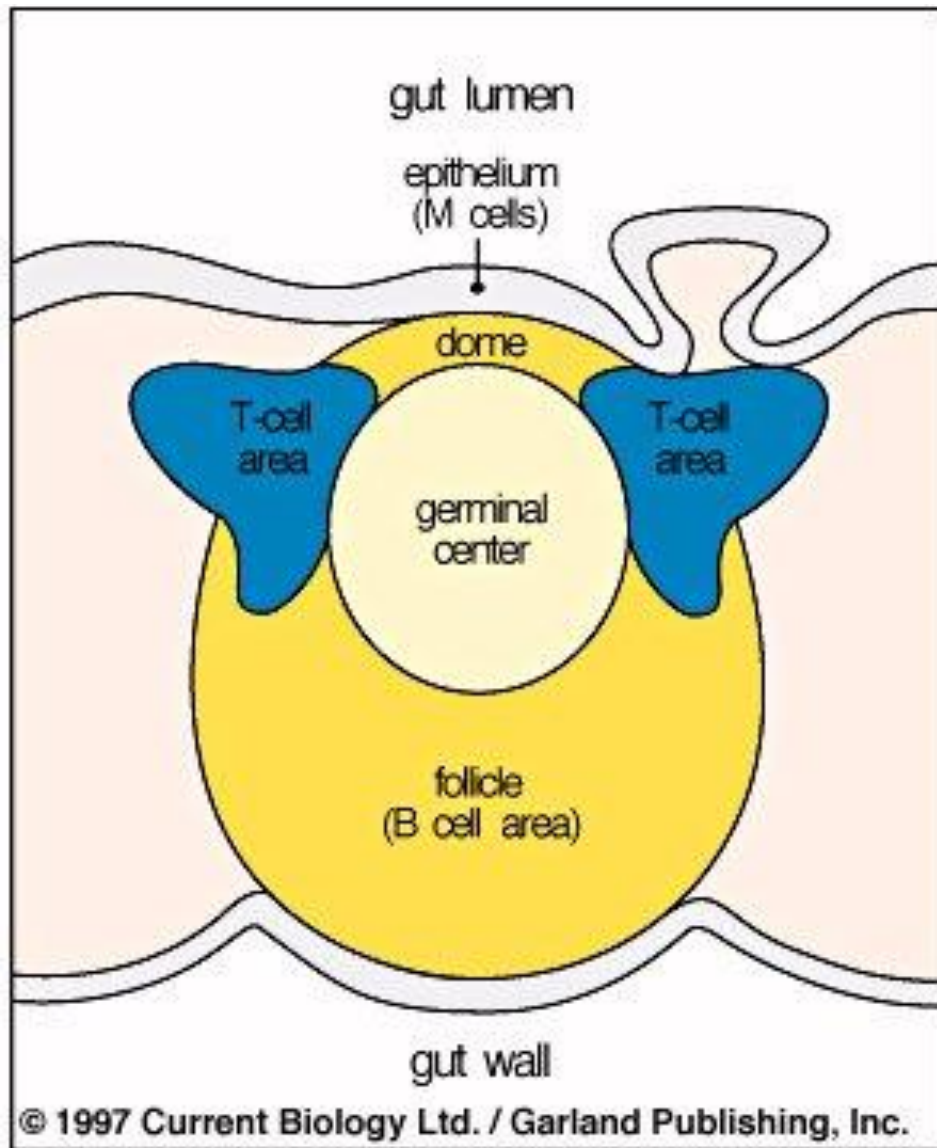
Struktura lymfatické uzliny



Slezina jako orgán imunitního systému



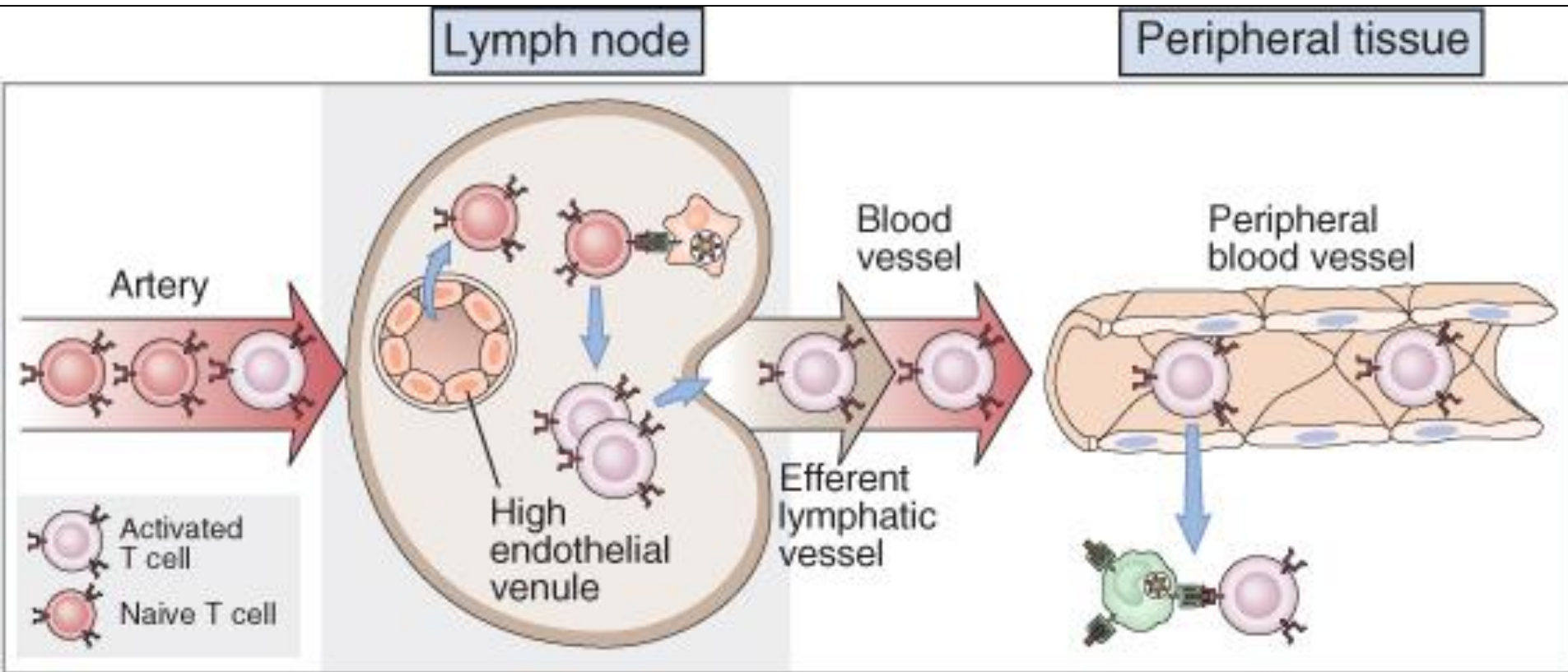
Struktura Payerových plaků



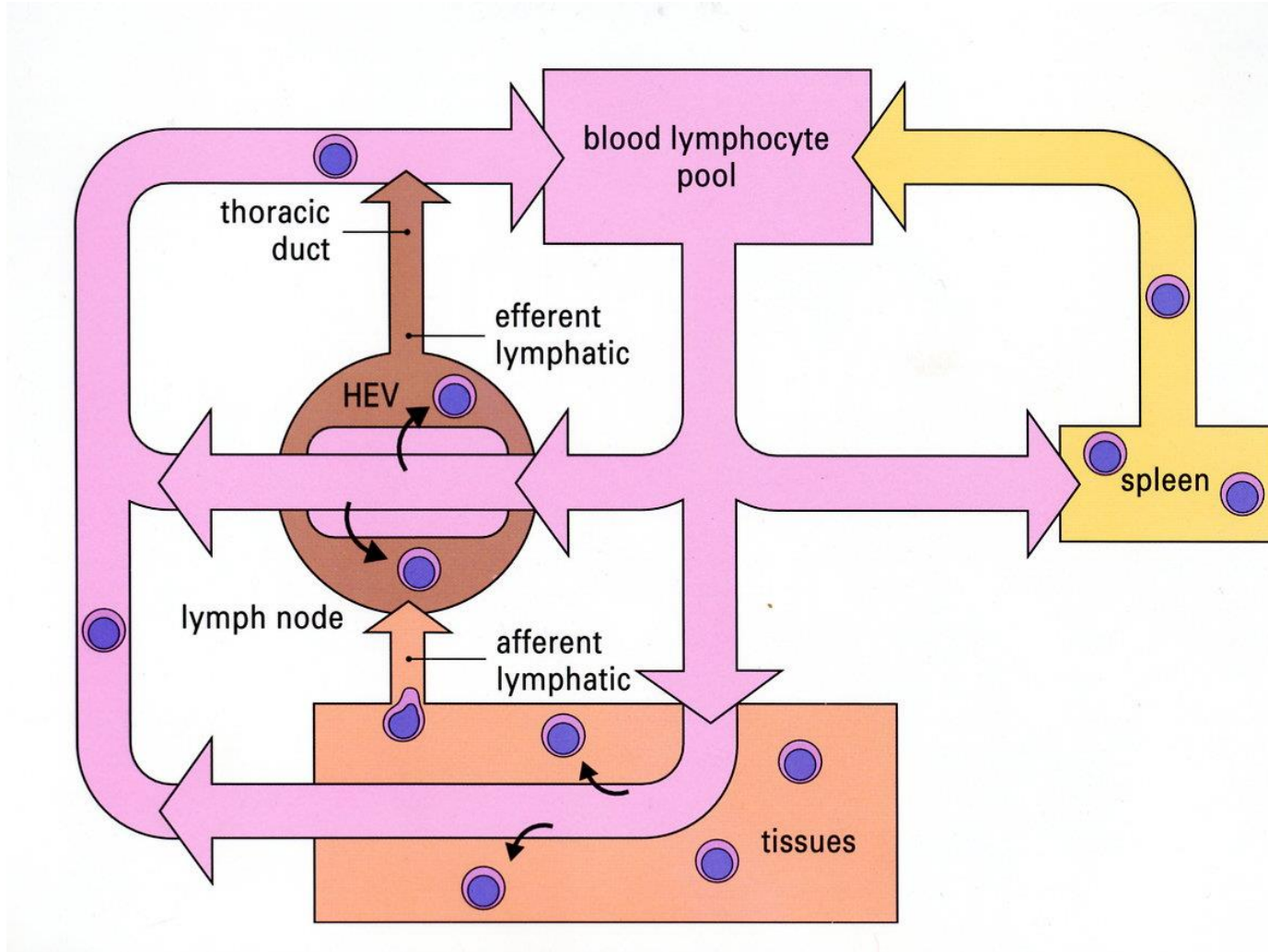
High endothelial venules

- 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)

Specifika imunologie v zubním lékařství

- Teoretická část – zdůraznění poznatků o slizniční imunitě
- Preklinická a klinická část:
 - Řada imunopatologických stavů se manifestuje v dutině ústní.
 - Život ohrožující alergické stavy se mohou poprvé projevit ve stomatologické ambulanci.