

Úvod do mechanismů imunitních procesů

Imunitní systém

- ❖ udržuje integritu organismu.
- ❖ rozpoznává organismu cizorodé nebo pozměněné struktury (antigeny).
- ❖ patří spolu s nervovým systémem a endokrinním systémem mezi regulační systémy.
- ❖ Imunita = schopnost organismu bránit se proti chorobám (bránit se virům, bakteriím a také nádorovým buňkám).

Imunitní systém - difúzní orgán (u dospělého člověka 1000 g) složený:

- 10^{12} lymfocytů (druh bílých krvinek)
- přídatné buňky (makrofágy atd.)
- 10^{20} molekul protilátek (Ig)
- miliony molekul výkonných a regulačních látek (imunohormony)
- složky komplementu - mikrobicidní a cytotoxické buňky

Funkce imunitního systému

- 1. Obranyschopnost:** chrání organismus proti patogenním mikroorganismům a jejich toxinům.
- 2. Autotolerance:** rozpoznává vlastní tkáně.
- 3. Imunitní dohled:** rozpoznává vnitřní patologicky změněné struktury; odstraňuje staré, poškozené, mutované buňky.

Komunikace uvnitř imunitního systému

- ❖ Komunikace mezi buňkami imunitního systému se děje prostřednictvím **signálních molekul**:
 - jako **přímé interakce molekul v membránách**
 - prostřednictvím **secernovaných molekul**, kam patří:
 - ❖ **cytokiny** – proteinové molekuly,
 - ❖ **deriváty kyseliny arachidonové** (eikosanoidy) – **prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany.**
 - ❖ **Oxid dusnatý** a jiné...

Cytokiny

- ❖ Cytokiny jsou specifickou skupinou **proteinových mediátorů**, které jsou **secernovány většinou T-lymfocyty a makrofágy**, ale též jinými buňkami.
- ❖ cytokiny produkované leukocyty se nazývají **interleukiny** (leukocyty se jimi ovlivňují navzájem).
- ❖ z lymfocytů jsou secernovány **lymfokiny** a z makrofágů a monocytů **monokiny**.
- ❖ cytokiny hrají důležitou úlohu při:
 - **aktivaci** efektorové fáze **vrozené i specifické imunity**.
 - kontrolují **vývoj a funkci buněk imunitního systému**, stejně tak i jiných buněk.
 - jsou významnými molekulami, které mohou ovlivňovat **proliferaci, diferenciaci a migraci buněk**.

- ❖ Na rozdíl od hormonů jsou cytokiny produkovány nikoliv v žláznových útvarech, ale různými jednotlivými buňkami, především působí lokálně.
- ❖ jejich aktivitu lze rozdělit do pěti větších okruhů:
 - vývoj humorální a buněčné imunitní odpovědi,
 - navození zánětlivé reakce
 - regulace hematopoéze (krvetočiny)
 - kontrola buněčné proliferace a diferenciace
 - indukce hojení poranění.

Struktura imunitního systému

<u>Přirozená imunita</u> (též antigenně nespecifická, vrozená, neadaptivní)	buněčná	fagocyty
		makrofágy
		NK-buňky
	humorální	komplement
		interferony (IFN)
<u>Specifická imunita</u> (též získaná, adaptivní)	buněčná	T-lymfocyty
	humorální	B-lymfocyty → protilátky

Srovnání specifické a nespecifické imunity

	nespecifická	specifická
evolučně	starší (všechny mnohobu- něčné organismy)	mladší (obratlovci)
rychlost reakce	minuty	hodiny/dny
paměť	ne	ano
buňky	neutrofily, makrofágy, NK buňky	lymfocyty T a B

Nespecifická imunita (vrozené, přirozené, neadaptivní)

- ❖ veškeré informace jsou **neměnně zapsány v DNA** a přítomny už v zygotě.
- ❖ nespecifická imunita odpovídá po každém setkání s „antigenem“ stejnými mechanismy, **nemá paměť**.
- ❖ tvoří ji především **složky komplementu a fagocyty**.
- ❖ není zaměřena na likvidaci specifického antigenu, ale za to je velmi **pohotová**.
- ❖ buňky se nachází neustále v krvi, takže aktivace je v případě potřeby takřka okamžitá (minuty až hodiny).
- ❖ evolučně je **starší** než specifická imunita.
- ❖ je tvořena 2 složkami: **buněčná a humorální**.
- ❖ patří sem i bariérové funkce těla, tj. kůže, sliznice aj. (obecně struktury zabraňující proniknutí cizorodých částic do organismu).


Buněčná složka nespecifické imunity

- ❖ **Fagocyty**
 - **Neutrofilý (mikrofágy)** – žijí krátce, nejsou APC.
 - **Monocyty** - jejich tkáňová forma = makrofágy – žijí dlouho.
 - **Dendritické buňky** a další APCs.
 - **Eosinofily.**
- ❖ **Mastocyty** (žírné buňky, heparinocyt).
- ❖ **Bazofily.**
- ❖ **NK-buňky.**

Fagocyty

- ❖ Tyto buňky jsou schopné **diapedézy** (na základě chemotaxe) a přechodu do poškozené tkáně, kde vytvářejí panožky a **pohlcují cizorodé částice a buňky.**
- ❖ buňky primárně určené k fagocytóze se označují pojmem **profesionální fagocyty.**
- ❖ patří mezi ně **neutrofilly, eosinofily, monocyty → makrofágy.**
- ❖ tvoří základ buněčné nespecifické imunity a hrají **ústřední roli v zánětlivé reakci.**
- ❖ **Neutrofilly** však neexprimují MHC II. třídy, nemohou tedy prezentovat antigen složkám specifické imunity a nepatří tedy mezi APC – antigen prezentující buňky.
- ❖ jejich význam spočívá **v obraně proti extracelulárním bakteriím.**

- ❖ **Eozinofily (eozinofilní granulocyty)** je druh bílých krvinek, které se řadí mezi granulocyty (společně s neutrofily a bazofily).
- ❖ z celkového počtu bílých krvinek tvoří eozinofily 1–3 %.
- ❖ mají dvoulaločnaté jádro a tmavě růžová granula ve své cytoplazmě.
- ❖ hrají důležitou **roli při alergických reakcích (fagocytují komplex alergen-protilátka)** a při ochraně **proti parazitárním onemocněním** (ze svých granul vypouštějí látky, které poškozují parazity).

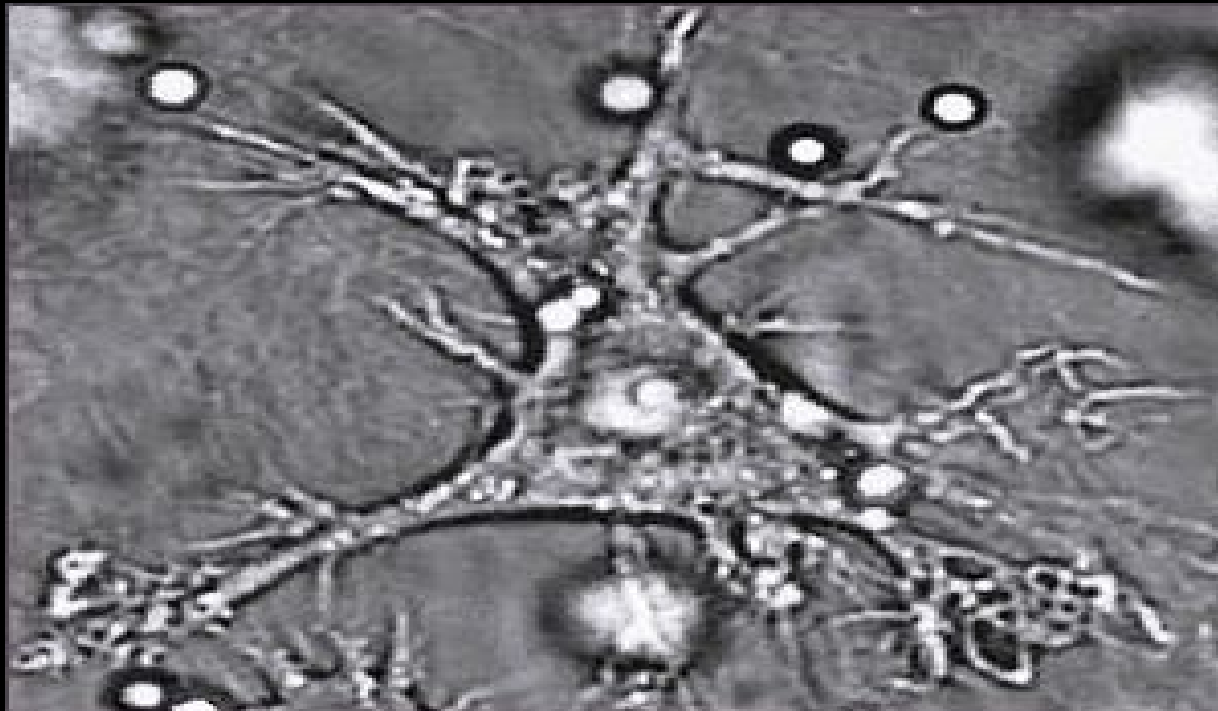
- ❖ **Makrofágy** jsou specializované na „uklizení“ pozůstatků organismu vlastních buněk zahynulých apoptózou.
- ❖ uplatňují se dále v obraně **proti intracelulárním bakteriím.**
- ❖ Rychlostní rozdíl v zásahu je ten, že granulocyty konají hned a makrofágy až po aktivaci signály, například: (cytokiny T-lymfocytů, interferon-TNF).

Likvidace fagocytózou pohlceného organismu

- ❖ Během vytváření fagosomu a hlavně po ukončení nastane jeho **fúze s lyzomy** (azurofilní granula), které obsahují hodně baktericidních látek (defensiny), hydrolytických enzymů (kathepsiny, lysozym) v pH 4–5,...
- ❖ napadají a ničí pohlcené mikroorganismy.
- ❖ interakce Fc-receptorů, komplementových receptorů + opsonizované částice → rychlá aktivace NADPH-oxidázy → katalyzuje reakci $\text{NADPH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{superoxidový radikál } (\bullet\text{O}_2^-)$.
- ❖ vzniká z něj dalšími reakcemi singletový kyslík, peroxid vodíku, hydroxylový radikál = reaktivní kyslíkové intermediáty (ROI) → velmi reaktivní, oxidační; narušují strukturu mikroorganismu, ničí aktivitu enzymů, poškozují DNA.
- ❖ **NO** – mikrobicidní prostředek fagocytů. NO-syntáza; aktivace NO-syntázy v makrofázích vlivem cytokinů z TH1 – účinný v **pohlcování intracelulárních patogenů**.

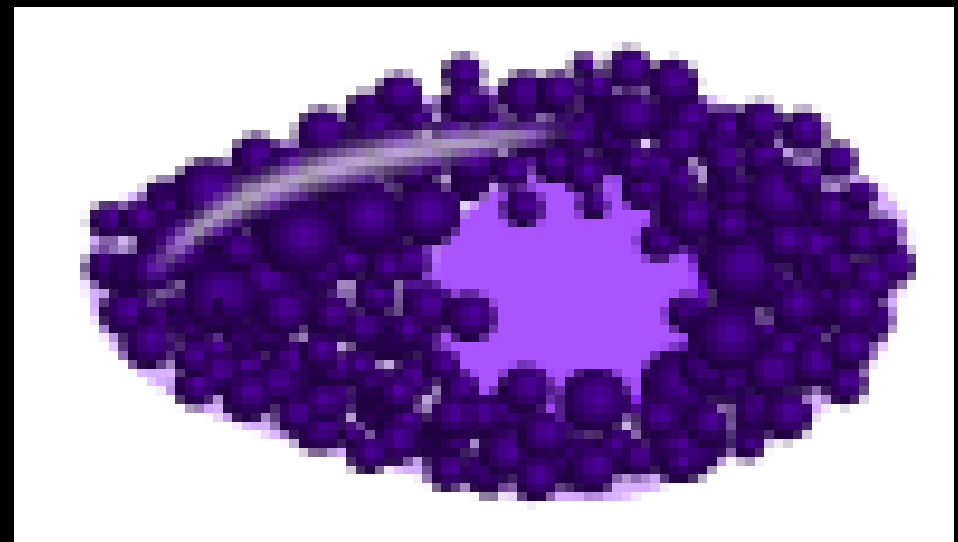
Dendritické buňky

- ❖ **Dendritické buňky** patří mezi nejúčinnější antigen prezentující buňky (APS) a jsou spojovacím článkem mezi nespecifickou a specifickou imunitou.
- ❖ dendritické buňky vznikají jako ostatní imunitní buňky z **hematopoetických kmenových buněk** a mají schopnost fagocytózy.



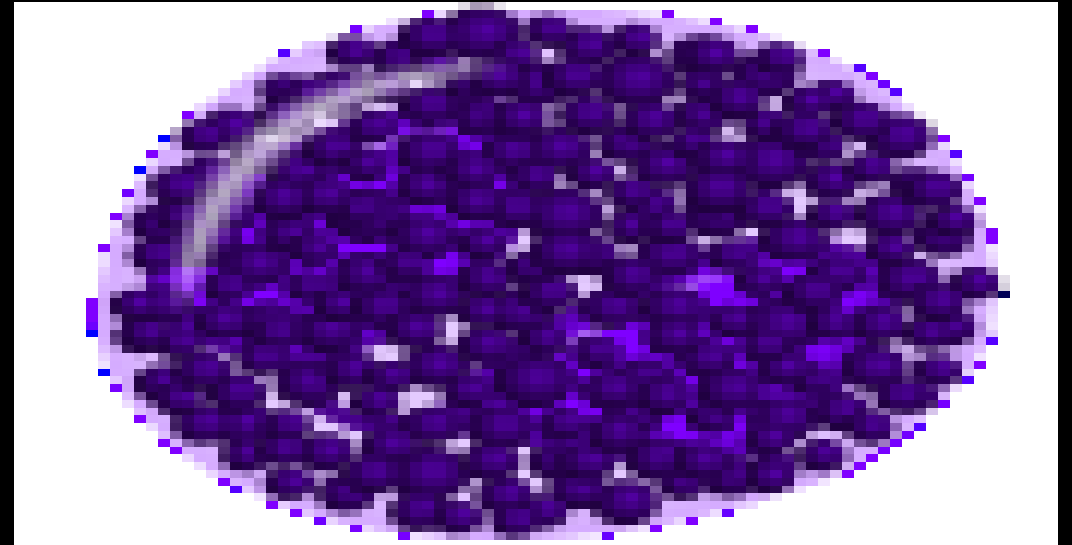
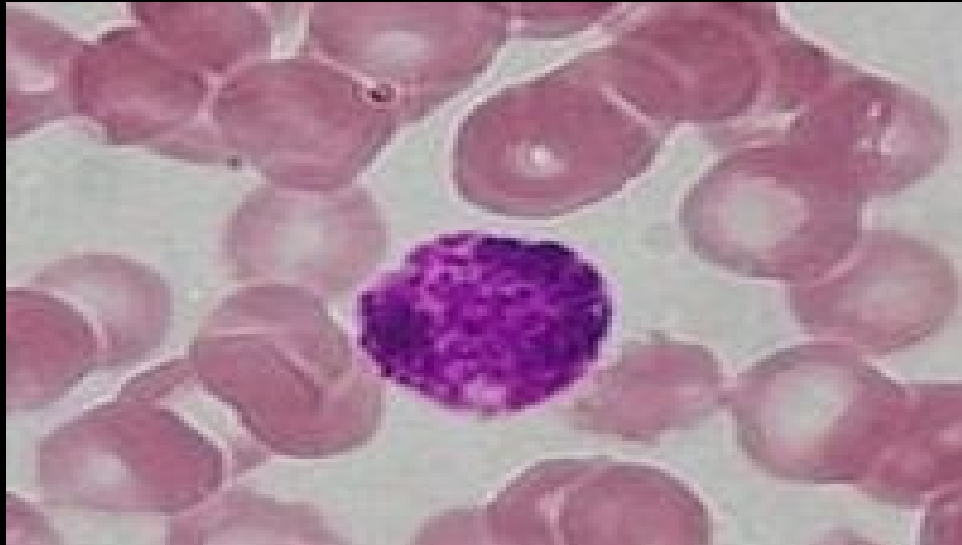
Mastocyty (žírné buňky)

- ❖ Žírné buňky (neboli mastocyty či heparinocyty) jsou lokalizovány zejména **v pojivové tkáni nebo podél krevních kapilár.**
- ❖ jsou podobné bazofilním granulocytům – ve své cytoplazmě mají granula s heparinem (proto heparinocyty) a histaminem a na svém povrchu receptory pro IgE.
- ❖ Uplatňují se v alergických reakcích a zánětlivých procesech.



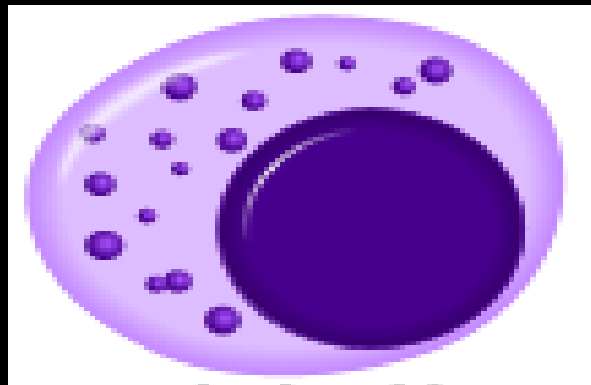
Bazofily (bazofilní granulocyty)

- ❖ Bazofilní granulocyty (bazofily) jsou bílé krvinky, které **se řadí mezi granulocyty** (společně s eozinofily a neutrofilny).
- ❖ z celkového počtu bílých krvinek tvoří bazofily **méně než 1 %**.
- ❖ mají **dvoulaločnaté jádro** a **tmavě fialová granula** v cytoplazmě, která obsahují velké množství **heparinu a histaminu**.
- ❖ bazofilní granulocyty se uplatňují **při vzniku alergické reakce a dále se podílejí na likvidaci parazitárních onemocnění**.



NK buňky (natural killer cells, přirození zabíječi)

- ❖ představují třetí hlavní subpopulaci lymfocytů (15–20 % lymfocytů).
- ❖ jsou vývojově bližší T-lymfocytům než B-lymfocytům.
- ❖ **jsou schopny rychle zabít některé nádorové buňky a buňky infikované virem.**
- ❖ velké granulární lymfocyty.
- ❖ nemají antigenně specifické receptory.
- ❖ zásadní funkcí je **obrana** proti virovým, bakteriálním a parazitárním infekcím.



Humorální složka nespecifické imunity

KOMPLEMENT

- ❖ **Komplement** tvoří asi 30 sérových a membránových proteinů.
- ❖ složky komplementu se **kaskádovitě aktivují** a tím spouštějí imunitní reakci.
- ❖ hlavními složkami je 9 sérových **proteinů C1 – C9**, dále **faktory (B, D, P)**, **inhibitory** a **inaktivátory (H, I)**.
- ❖ většina jich je syntetizována v játrech, ostatní v makrofázích a fibroblastech.
- ❖ různé podněty spouští kaskádovitou aktivaci jednotlivých složek.

- ❖ ústřední složkou je **C3** (fragment C3b se kovalentně váže na mikrobiální povrch).
- ❖ meziprodukty této kaskádové reakce mají výrazné biologické funkce, jako jsou **opsonizace a chemotaxe**.
- ❖ terminálním produktem kaskády je komplex proteinů **C5b, C6, C7, C8, C9** nazývaný **MAC (*membrane attack complex*)**.
- ❖ ten **perforuje cytoplasmatické membrány některých patogenních buněk a působí jejich lýzu, zabíjí je.**

OPSONIZACE

- ❖ **Opsonizace** je proces, při kterém jsou "označeny" buňky nebo částice určené k fagocytóze.
- ❖ opsonizace usnadňuje (v některých případech umožňuje) fagocytózu.
- ❖ látky, které zabezpečují opsonizaci, se označují opsoniny.

PROTEINY AKUTNÍ FÁZE

- ❖ Jedná se o skupinu proteinů, **jejichž hladina se po aktivaci imunitního systému výrazně a poměrně rychle zvedne** (např. některé složky komplementu).

INTERFERONY

- ❖ Interferony působící **v protivirové obraně a to parakrinně** (tj. na buňky ve svém okolí).
- ❖ Interferony se navazují na membrány okolních buněk a zvyšují jejich rezistenci k virové infekci.

Specifická imunita (získaná)

- ❖ Fylogeneticky novější část imunitního systému (výskyt jen u obratlovců).
- ❖ v genomu jedince jsou obsaženy pouze její základy.
- ❖ v průběhu vývoje a diferenciaci dochází ke změnám genomu jednotlivých buněk, které se pak odráží na jejich fenotypu.
- ❖ specifická imunita se fyziologicky rozvíjí až po narození.
- ❖ nefunguje samostatně, vždy spolupracuje s přirozenou imunitou (nespecifickou).
- ❖ Většina poruch specifické imunity má velmi vážné následky (např. AIDS).

Charakteristika specifické imunity

- ❖ je tvořena dvěma složkami: **buněčnou a humorální**
- ❖ **antigenní specifita**
- ❖ aktivace až **po setkání se “svým” antigenem.**
- ❖ **pomalejší nástup** než nespecifické mechanismy;
- ❖ **jiný průběh u opakovaného setkání;**
- ❖ **schopnost pamatovat si.**


Buněčná složka specifické imunity

- ❖ Buněčnou složku specifické imunity tvoří **T-lymfocyty, B-lymfocyty a plazmatické buňky.**
- ❖ vznikají v kostní dřeni **z lymfoidního progenitoru.**

T-lymfocyty

- ❖ Putují do thymu (thymocyty), **kde se množí a kde dochází k určení specifity.**
- ❖ buňky zaměřené proti vlastním antigenům nebo s nefunkčními mechanismy rozpoznávání jsou ničeny.
- ❖ asi jen 5 % přežívá a odchází krví do sekundárních lymfatických orgánů.
- ❖ zde se setkávají se svým antigenem a dochází k aktivaci.
- ❖ po odeznění reakce zůstávají **paměťové T-lymfocyty.**

B-lymfocyty

- ❖ Jejich specifita je určena v kostní dřeni.
- ❖ odtud se uvolňují do krve a osidlují sekundární lymfatické orgány.
- ❖ **jsou aktivovány především helperskými T_H -lymfocyty.**
- ❖ **po aktivaci se zmnoží** a část se mění na **paměťové B-lymfocyty** → 
význam pro očkování.
- ❖ **většina dozraje v plazmatické buňky**, které produkují **protilátky** a přesouvají se zpět do kostní dřeni.

Humorální složka specifické imunity

- ❖ Humorální složku specifické imunity tvoří především **protilátky a cytokiny**.

PROTILÁTKY

- ❖ jsou to látky bílkovinné povahy, patřící do **imunoglobulinové rodiny**.
- ❖ mají schopnost **specificky se vázat na antigen**.
- ❖ vzniklá vazba má charakter nekovalentních interakcí.
- ❖ protilátky jsou vytvářeny **B-lymfocyty** a **plasmatickými buňkami**, jež z B-lymfocytů v rámci terminální diference vznikají.
- ❖ imunoglobuliny najdeme u obratlovců **v krevním séru, tělních tekutinách a také na povrchu B-lymfocytů**.
- ❖ protilátky mají krátké biologické poločasy – od 2 do 23 dní a **hrají zásadní roli v obraně organismu**.

CYTOKINY

- ❖ Cytokiny jsou molekuly, které **přenáší důležitou informaci mezi buňkami a mají vliv na regulaci růstu, dělení buňky, diferenciaci, zánět a obranyschopnost.**
- ❖ jsou zároveň **základními regulátory imunitního systému** a pro některé účely je nutné koordinované působení několika různých cytokinů (synergistické a antagonistické interakce mezi cytokiny **tzv. cytokinová síť.**
- ❖ Cytokiny se v těle nachází buď rozpuštěné v tekutině (plazma, tkáňová tekutina) nebo vázané na membránu (tzv. membránové formy).