

Imunologie

Doc. Mgr. Lukáš Kubala, Ph.D.

Doc. RNDr. Milan Číž, Ph.D.

Ústav experimentální biologie - Přírodovědecká fakulta MU

Biofyzikální ústav, Akademie věd České republiky

Královopolská 135, 612 65 Brno

kubalal@ibp.cz; milan.ciz@sci.muni.cz

Přednášky – sylabus

Bi5220 Imunologie – podzim 2021

Datum	Přednáška	Přednášející
13.09.	Úvod do imunitního systému, historie, základní pojmy	Kubala
20.09.	Buňky a tkáně imunitního systému	Číž
27.09.	Fagocyty, zánět, komplement	Číž
04.10.	Antigeny, hlavní histokompatibilní komplex a prezentace antigenu	Číž
11.10.	Vznik a vývoj T a B-lymfocytů	Kubala
18.10.	Protilátky	Číž
25.10.	Buněčná komunikace	Kubala
01.11.	Cytokiny	Kubala
08.11.	Infekční onemocnění	Kubala
15.11.	Alergie a hypersensitivita	Číž
22.11.	Autoimunita, imunodeficity	Kubala
29.11.	Transplantační a protinádorová imunita	Kubala
06.12.	Imunomodulace, vakcinace	Číž

Studijní materiály

Základním studijním materiálem jsou přednášky!

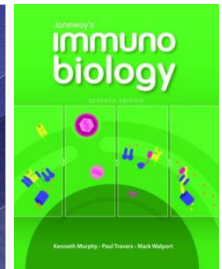
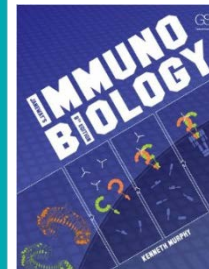
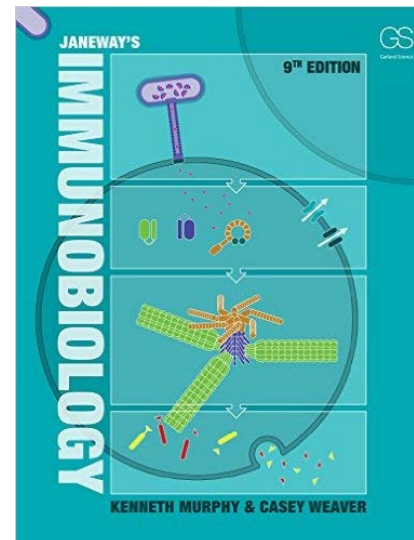
Janeway's Immunobiology; 9th edition

Autor: Kenneth Murphy & Casey Weaver

Rok vydání: 2017

Vydavatelství: Garland Science

Počet stran: 928



Doplňující studijní materiály

Skripta Imunologie

Autor doc. Číž (budou k dispozici ve studijních materiálech)

Základy imunologie; 6., aktualizované vydání

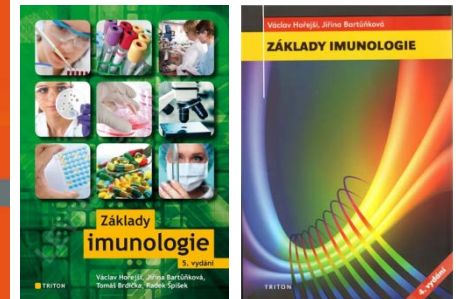
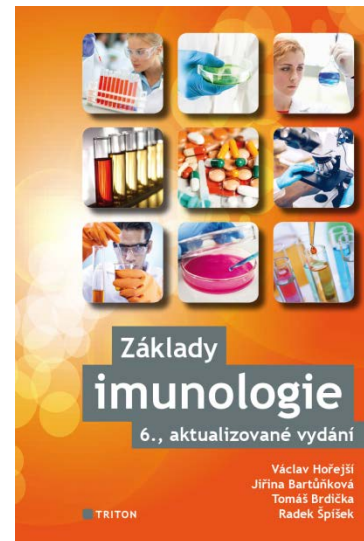
Autoři: Hořejší, Bartůňková, Brdička, Šípek

Rok vydání: 2017

Vydavatelství: Triton

ISBN: 978-80-7553-250-3

Počet stran: 304



Doplňující studijní materiály

Ilustrovaný imunologický slovník

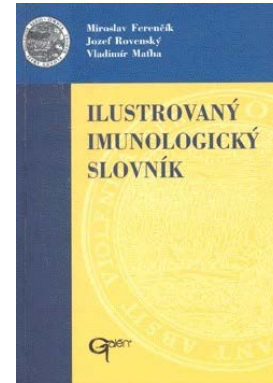
Autor: Miroslav Ferenčík, Jozef Rovenský, Vladimír Mařha

Rok vydání: 2004

Vydavatelství: Galén

ISBN: 80-7262-243-9

Počet stran: 288



Veterinární imunologie; 2., doplněné a aktualizované vydání

Autor: Miroslav Toman a kolektiv

Rok vydání: 2009

Vydavatelství: Grada

ISBN: 978-80-247-2464-5

Počet stran: 392



Klinická imunologie

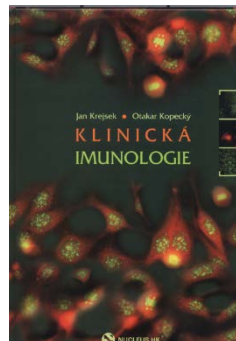
Autor: Jan Krejsek, Otakar Kopecký

Rok vydání: 2004

Vydavatelství: Nucleus HK

ISBN: 80-86225-50-X

Počet stran: 941



Zajímavosti z historie

Infekční onemocnění jako klíčový faktor ovlivňující historii lidstva

Mor

Původcem je gram-negativní tyčinkovitá bakterie *Yersinia pestis*.

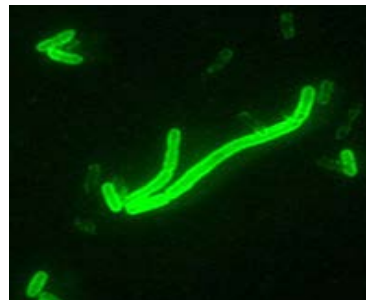
Tři formy onemocnění:

- **bubonická forma (dýmějový mor)** – Přenášená blechami, které se infikovaly na nakaženém hlodavci (hlavně kryse). Po kousnutí infikovanou blechou dochází ke zhnědnutí kousance, poté se objeví boule v oblasti mízních uzlin.
- **plicní forma (černá smrt)** – Přenáší se kapénkovou infekcí z člověka na člověka a je mnohem nebezpečnější.
- **septická forma (černá smrt)** – masivní nekróza tkáně.

Působí velice rychle a neléčena má úmrtnost až přes 90%.

Poslední epidemie moru postihla Čechy a Moravu počátkem 18. století.

První zmínka cca 430 př. n. l.: Řekové při Peloponéských válkách popsali mor a poznali, že ti, kteří se z nemoci zotavili, mohou nemocné ošetřovat bez rizika.



Zvětšení 2000x

Zajímavosti z historie

Neštovice

- **Pravé (černé) neštovice** (*Variola* – virus z čeledi *Poxviridae*).

Jde o jedno z nejnebezpečnějších infekčních prudce nakažlivých onemocnění. Virus je patogenní pouze pro člověka a mimo hostitele nepřežije déle než několik dní => nemá tedy žádný přirozený rezervoár kromě lidské populace. Díky systematickému celosvětovému očkování byly v roce 1979 pravé neštovice WHO prohlášeny za zcela vymýcené.

15. století: Číňané a Turci se imunizovali vdechováním zaschlých krust neštovic.

1798: Edward Jenner provedl první účinné a bezpečné očkování vakcinálním virem.

Zjistil, že dojičky krav nedostávaly pravé neštovice. Krávy totiž přenášely svůj vlastní typ neštovic a dojičky se jím imunizovaly. Tak vznikl i pojem „vakcína“ – z latinského slova *vacca* = kráva.



<http://www.beneventoforum.it/categoria/ambientesalute/>

Jiná nesouvisející forma neštovic

- **Plané neštovice** (*Varicella*) – Původcem je lidský herpesvirus HHV-3, neboli *Varicella zoster*. Jde o vysoce nakažlivou dětskou nemoc šířící se zejména vzduchem. Prodělaná v dětství zajistí doživotní imunitu. U dospělého jedince má ale těžší průběh.

Zajímavosti z historie

Španělská chřipka

Virus typu A/H1N1

Mutace zřejmě v Asii přenosem z ptáků na člověka na počátku 20. století

Na rozdíl od běžné chřipky se virus H1N1 dokázal množit i v plicích - úmrtnost 20 %

Umírali zejména mladí lidé ve věku 20 až 40 let, za půl roku až sto milionů lidí

Pandemie začala 4. března 1918 v kansaském vojenském táboře Funston v USA.

Následně američtí vojáci během I. světové války zavlekli nákazu na evropský kontinent.

Zajímavosti z historie

Nobelovy ceny

Od roku 1901 bylo uděleno celkem 22 Nobelových cen za výzkum v oblasti imunologie.

Např.:

- 1908 I. Mečnikov** – Fagocytóza a přirozená imunita
- 1930 K. Landsteiner** – Objev krevních skupin
- 1960 F. M. Burnet, P. B. Medawar** – Objev získané imunologické tolerance
- 1972 G. M. Edelman, R. R. Porter** – Objevy týkající se chemické struktury protilátek
- 1980 B. Benacerraf, J. Dausset, G. D. Snell** – Objevy geneticky určených buněčných povrchových struktur, které řídí imunologickou reakci (dnes MHC)
- 1984 N. K. Jerne, G. J. F. Köhler, C. Milstein** – Teorie o specifické stavbě a řízení imunitního systému a objev principu tvorby monoklonálních protilátek
- 1987 S. Tonegawa** – Objev genetických základů pro vznik variability protilátek
- 1996 P. C. Doherty, R. M. Zinkernagel** – Objev specifické buňkami zprostředkované obrany imunitního systému
- 2011 B. A. Beutler, J. A. Hoffmann** – Objevy týkající se aktivace vrozené imunity
- 2011 R. M. Steinman** – Objev dendritické buňky a její role v rámci získané imunity
- 2015 W.C. Campbell, S. Ōmura** - Objevy týkající se nové léčby infekcí, které způsobují parazitické hlístice
- 2015 Tchu Jou-jou** - Objevy na poli nové léčby malárie
- 2018 J.P. Allison, T. Honjo** - Objevy protinádorové terapie potlačením negativní imunitní regulace

Zajímavosti z historie

Významní Českoslovenští imunologové

Milan Hašek (1925 - 1984),

Jaroslav Šterzl (1925 - 2012)

Karel Nouza (1930 - 2020)

Miroslav Ferenčík (1932 - 2014)

Jindřich Lokaj (*1939)

Základní pojmy a definice

Imunologie

Vědní obor studující složení, funkce a reakce imunitního systému.

Mnoho oblastí, např. molekulární imunologie, buněčná imunologie, imunopatologie, antiinfekční imunologie, alergologie, transplantační imunologie, imunologie nádorů.

Dělí se na dvě velké části: **teoretická imunologie** (tj. základní nebo experimentální)
praktická imunologie (tj. aplikovaná)

Základní pojmy a definice

Imunitní systém (IS)

Difúzní, nepřesně ohraničený „orgán“ skládající se z molekul, buněk a tkání.

Zabezpečuje reakci organismu na mikroorganismy, parazity, cizorodé makromolekuly (např. bakteriální toxiny) a další faktory životního prostředí (např. UV záření), ale také na nežádoucí změny ve vlastním vnitřním prostředí (např. poškozené a změněné buňky).

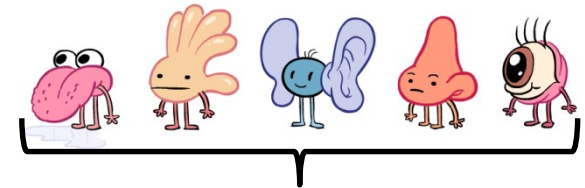


správné fungování IS je zásadní pro přežití člověka (živočichů)

IS jako
„šestý smysl“?



příjem „mikroskopických“
informací z okolí



příjem „makroskopických“
informací z okolí

<https://cz.pinterest.com/pin/381961612127147877/>

Imunitní odpověď

- a) **prospěšná** (obrana organismu)
- b) **inertní** (imunologická tolerance)
- c) **škodlivá** (autoimunity, reakce s přecitlivělosti)

Základní charakteristika imunitního systému

1. **Rozeznání vlastní / cizorodé** (z vnějšího prostředí i poškozené vlastní)

2. **Specificita**

3. **Diverzita**

4. **Amplifikace** selektivní imunitní odpovědi

5. **Přesná kontrola** imunitní odpovědi

6. **Spolupráce** (orchestrace) jednotlivých složek imunitního systému

7. **Tolerance**

> Imunitní systém musí být tolerantní vůči vlastním buňkám a molekulám. Z antigenně specifických lymfocytů je nutno odstranit (umlčet) všechny klony, které by rozeznávaly vlastní struktury.

8. **Nadbytečnost, nahraditelnost** (redundance)

> Většina prvků imunitního systému je aspoň částečně nahraditelná jinými prvky. Redundance snižuje zranitelnost systému náhodnými malými poruchami.

9. **Imunologická paměť**

Základní pojmy a definice

Antigeny (Antigen, Ag)

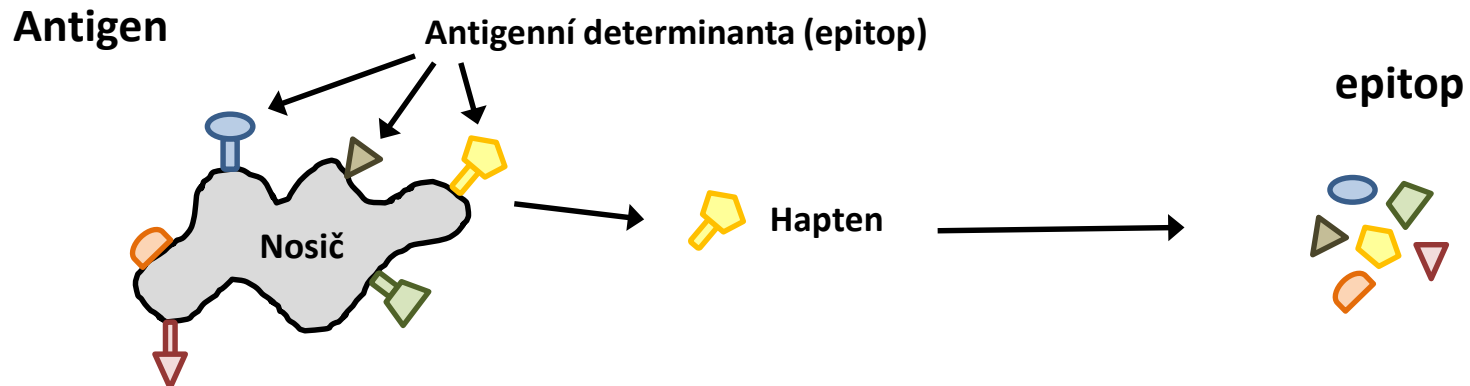
= látky, které stimulují specifickou imunitní odpověď.

Z chemického hlediska může jít o jakékoliv molekuly: typické jsou např. antigeny proteinové povahy, (lipo)polysacharidy nebo polynukleotidy.

Rozlišujeme: **kompletní antigen = imunogen** – skládá se z makromolekulárního nosiče a z antigenních determinant (epitopů); dokáže vyvolat imunitní odpověď a specificky reagovat s produkty této odpovědi (tj. protilátkami, buňkami) => vyznačuje se imunogeností a specifitou

nekompletní antigen = hapten = izolovaná antigenní determinanta; dokáže specificky reagovat s produkty imunitní odpovědi, ale neindukuje jejich tvorbu, protože není dostatečně velká => vyznačuje se pouze specifitou

antigenní determinanta = epitop - nejmenší část antigenu zodpovědná za specifitu



Základní pojmy a definice

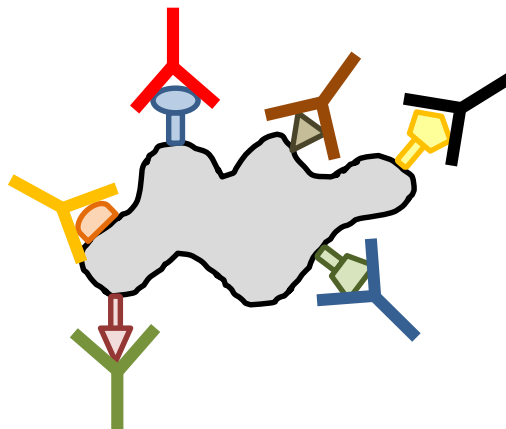
Protilátky (Antibody, Ab)

= proteiny ze skupiny globulinů => imunoglobuliny.

Jsou produkovány imunitními buňkami po stimulaci antigenem. Konkrétně se tvoří v plazmatických buňkách vznikajících finální specializací B lymfocytů.

Dvě hlavní funkce: **rozpoznávací** (rozpoznání a vazba s kompletními Ag determinantami)
efektorová (vazba na Fc receptory, aktivace komplementu aj.)

Dělí se podle: **struktury** > různé třídy imunoglobulinů (IgA, IgG, IgE aj.)
dynamiky tvorby > primární a sekundární odpověď
vlastností > cytotoxické, cytofilní, antiidiotypové aj.



Základní složky imunitního systému

A. Nespecifická imunita (vrozená, inátní)

Rychlá, funguje od narození, není závislá na předchozím styku s antigenem.

Několik mechanismů:

- > **Anatomické bariéry** (např. kůže, mukózní povrchy)
- > **Fyziologické bariéry** (např. teplota, pH)
- > **Fagocytární bariéry** – z buněk se uplatňují hlavně fagocytární granulocyty a makrofágy => fagocytóza patogenu (invadéra)
- > **Zánětlivé bariéry**

B. Specifická imunita (získaná, adaptivní)

Objevuje se až po prvním styku s antigenem => odpověď nastupuje později.

Závisí na:

- > **Specifitě antigenu**
- > **Diverzité receptorů**
- > **Rozpoznání vlastní/cizí**
- > **Imunologické paměti**

Z buněk se uplatňují hlavně lymfocyty.

Základní složky imunitního systému

I. Humorální imunita

Zprostředkovávána rozpustnými molekulami

- nespecifická imunita: složky komplementu, antibakteriální proteiny

- specifická imunita: protilátky – klíčové pro obranu organismu

=> někdy nepřesně/zjednodušeně je jako humorální odpověď označována protilátková imunitní odpověď

II. Buněčná imunita

Zprostředkovávána buňkami

- nespecifická imunita: fagocyty

- specifická imunita: různé typy lymfocytů

Aktivace nespecifických mechanismů imunity

Princip

Založeno především na **rozpoznání (konzervovaných) struktur** přítomných na povrchu mnoha mikroorganismů, ale nepřítomných na povrchu vlastních buněk. Označují se jako **PAMPs = „Pathogen-Associated Molecular Patterns“** (např. lipopolysacharidy).

Nástup

Nespecifické mechanismy se zapojují jako první, řádově v **minutách-hodinách**, a jsou nezbytné pro celkový výsledek imunitní reakce.

Buněčné a humorální složky nespecifické imunity

- **fagocytující buňky** – především **neutrofilní granulocyty, monocyty/makrofágy a dendritické buňky**;
úloha: pohlcení patogenu během **fagocytózy**, jeho intracelulární destrukce a následná prezentace jeho antigenů buňkám specifické imunity
- **NK buňky** – zodpovídají za nespecifickou buněčnou imunitu
- **Antibakteriální peptidy, složky komplementu, degradační enzymy, aj.**

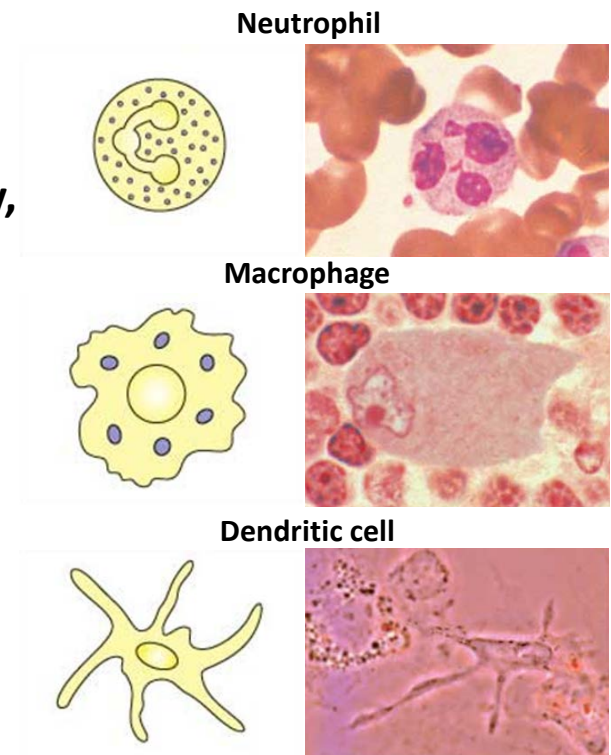


Fig 1.4 part 1 of 2 © 2001 Garland Science

Aktivace specifických mechanismů imunity

Princip

Založeno na **klonálním anticipačním principu**, tj. alespoň několik z mnoha lymfocytů s různými receptory je schopno rozeznat antigen a reagovat množením = vytvořením klonu. Důležitý je **princip druhého signálu** od jiných buněk imunitního systému. Pokud signál není, dochází k funkčnímu útlumu jako ochrana proti nedostatečně specifické aktivaci lymfocytů.

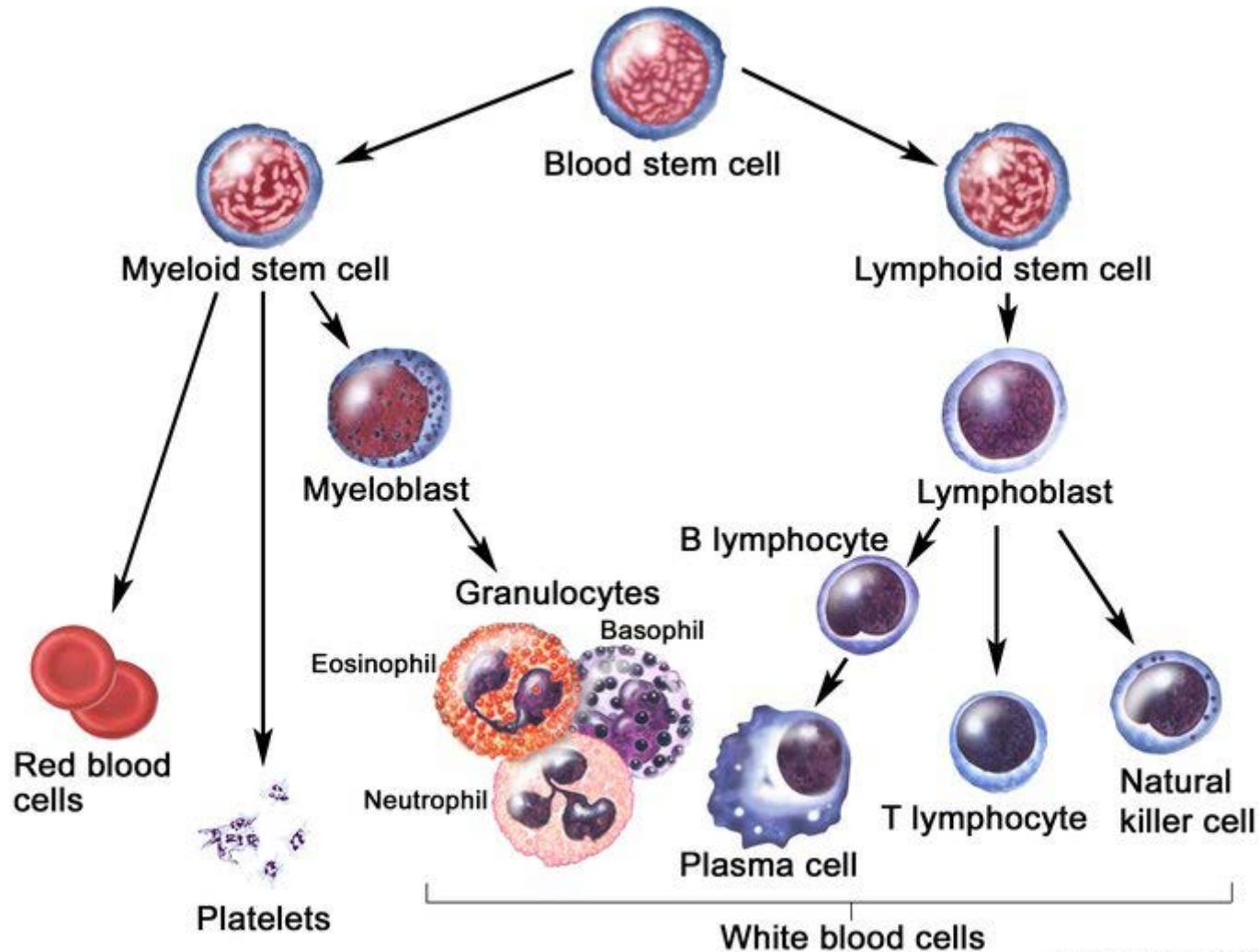
Nástup

Zapojuje se později než nespecifické mechanismy, řádově v **dnech** = čas potřebný pro proliferaci a diferenciaci specifických klonů buněk a k indukci tvorby protilátek nebo vytvoření specifických klonů T-lymfocytů.

Buněčné a humorální složky

- **T lymfocyty** – zodpovídají za specifickou buněčnou imunitu; dělí se na více podskupin např. cytotoxické (Tc) či pomocné (Th)
- **B lymfocyty** – zodpovídají za specifickou protilátkovou imunitu
- **Protilátky** – humorální složka

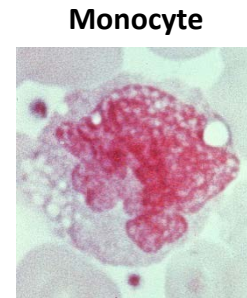
Buňky imunitního systému vznikají během hematopoézy



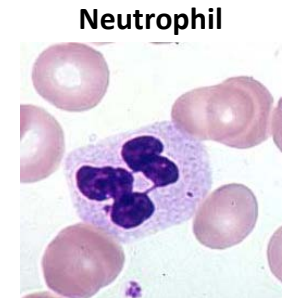
Jak se dají rozlišit buňky imunitního systému

Morfologicky

- > **velikost** – např. lymfocyty menší než monocyty
- > **segmentace jádra** – např. monocyty: velké nesegmentované jádro, neutrofil: zaškrcované jádro
- > **granularita cytoplazmy** – rozlišujeme granulocyty a agranulocyty; granula jednotlivých typů granulocytů navíc barvitelná různými barvami



<http://www.mcl.tulane.edu/>

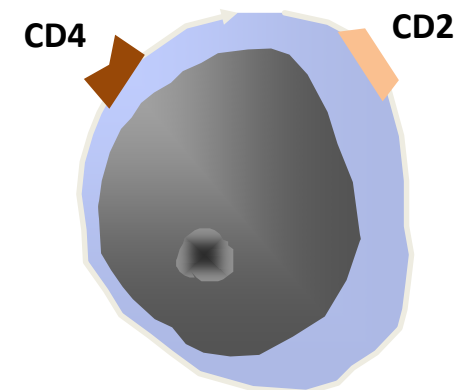


<http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/>

CD systém („Cluster of Differentiation“)

= **systém označení povrchových molekul leukocytů**. Soubor povrchových molekul (znaků, antigenů) buněk mající stejný epitop, který lze identifikovat stejnou protilátkou.

Využívají se pro rozpoznávání buněčných populací při imuno-fenotypizaci = **stanovení zastoupení jednotlivých subpopulací krevních elementů** (primárně leukocytů).



Vybrané povrchové molekuly charakteristické pro různé typy leukocytů (“markery” jednotlivých typů)

Buněčný typ	Charakteristické povrchové molekuly
Leukocyty (všechny)	CD53, CD45, CD43
Hematopoetické prekurzory	CD34, CD117, CD137
T lymfocyty	CD2, CD3, CD5, CD6, CD7, CD27, CD28, CD96, TCR
T pomocné lymfocyty	CD4
T cytotoxické lymfocyty	CD8
B lymfocyty	CD19, CD20, CD22, CD37, CD39, CD40, CD79, BCR
Pre-B lymfocyty	CD9, CD10, CD138
Plasmatické buňky	CD28, CD138
NK buňky	CD2, CD11b, CD16b, CD56, CD57, CD94, CD158
Neutrofilní granulocyty	CD11b, CD15, CD87
Monocyty	CD14, CD33, CD64, CD87, CD89
Dendritické buňky	CD83, CD86, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209

Lymfatické orgány a tkáně

Lymfatické orgány jsou důležité pro **generování a zrání lymfocytů** a k **iniciaci imunitní odpovědi a její průběh**. Lymfatické orgány obsahují lymfocyty a nelymfoidní buňky (jako makrofágy a dendritické buňky).

Primární (centrální) lymfatické orgány

Zde se tvoří a časně zrají lymfocyty.

Patří sem:

- > Kostní dřeň – B lymfocyty
- > Brzlík (Thymus) – T lymfocyty

Sekundární (periferní) lymfatické orgány

Zde se zralé lymfocyty setkávají s antigenem.

Patří sem:

- > Krční a nosní mandle
- > Lymfatické uzliny a cévy
- > Slepé střevo
- > Slezina
- > Peyeroovy pláty v tenkém střevě

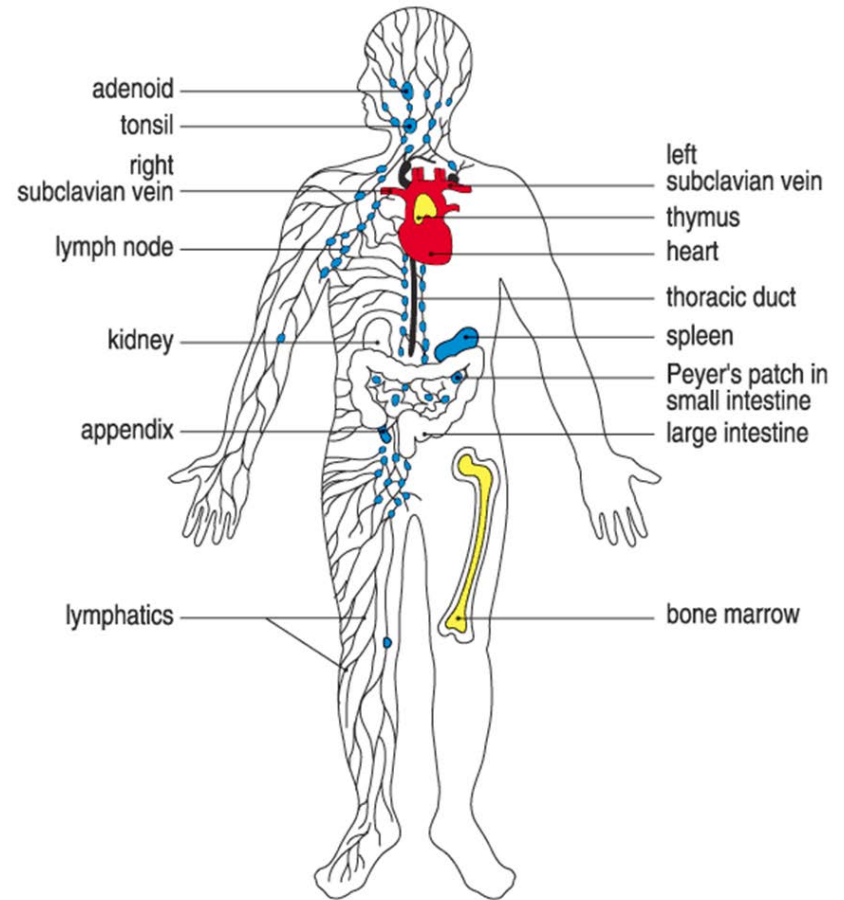
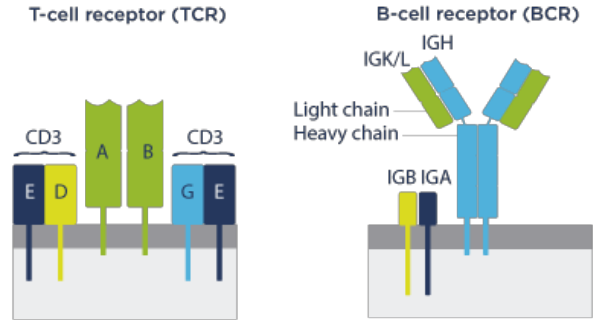


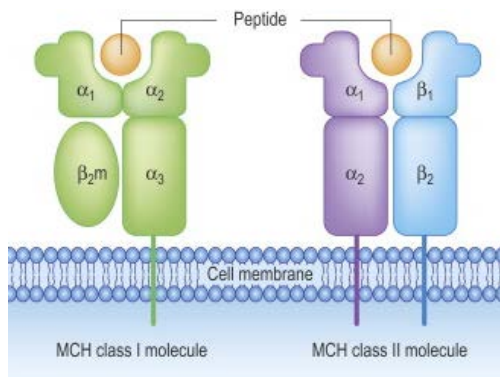
Fig 1.7 © 2001 Garland Science

Molekuly a receptory imunitního systému

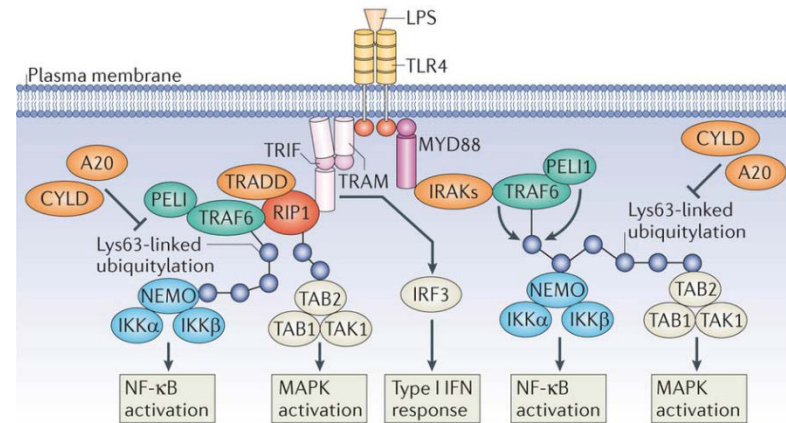
1. Antigenně specifické receptory na povrchu T a B lymfocytů
2. MHC receptory I. a II. třídy
3. Adhezivní molekuly
4. Cytokiny a jejich receptory
5. Receptory složek mikrobiálních povrchů
6. Receptory komplementového systému
7. Immunoglobuliny
8. FC receptory



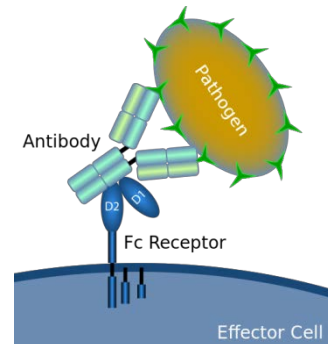
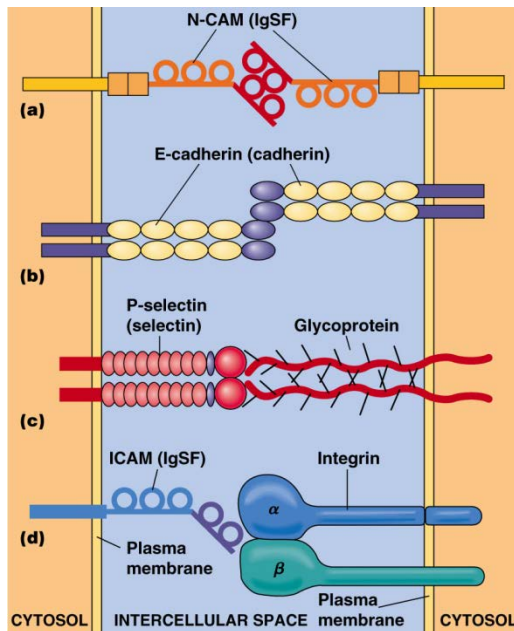
<http://www.adaptivebiotech.com/insights/basic-immunology>



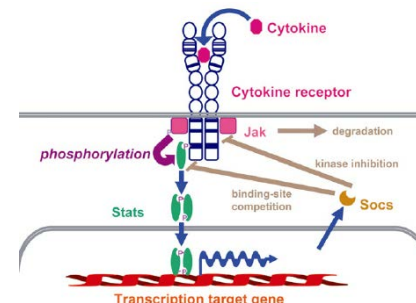
R. J. Winchester, Clinical Immunology (Third Edition), 2008.



Nature Reviews Molecular Cell Biology 14, 727–736 (2013)



https://cs.wikipedia.org/wiki/Fc_receptor



Molecular Immunology 44(10):2497-506 · May 2007

Poruchy funkce imunitního systému

Porušení funkcí imunitního systému vedou k patologickým stavům spojených s různými druhy onemocnění

Poruchy vedoucí k nedostatečné funkci IS – **imunodeficience**

Porucha rozpoznávání vlastní / cizorodé – **autoimunita**

Porucha kontroly průběhu imunitní reakce v kombinaci s poruchou rozpoznávání vlastní / cizorodé – **alergie a hypersensitivity**

**Díky za pozornost a těšíme se na
hojnou účast na dalších přednáškách!**