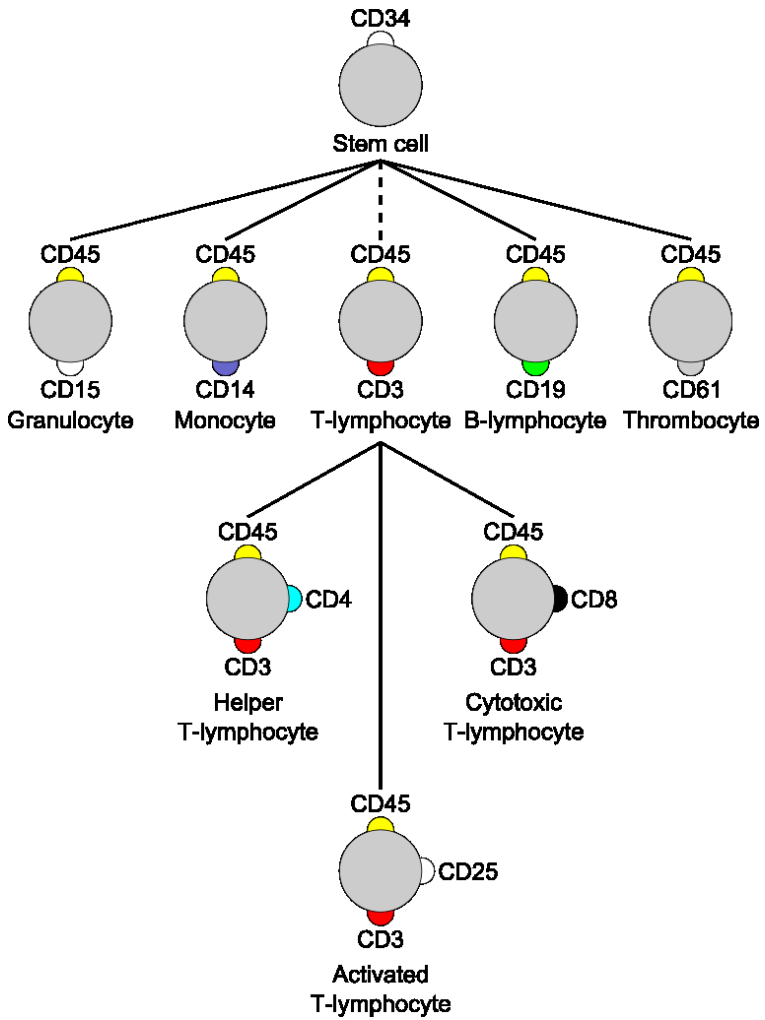
PSYCHO NEURO IMUNOLOGIE

Cluster of designation - CD

Protokol používaný k identifikaci molekul na povrchu buněk.



- Receptory
- Ligandy
- Adhezní molekuly

CD 34 … adhezivní molekula, interakce se selektiny – *na kmenových buňkách*

CD 45 … receptor (?), důležitý pro aktivaci T a B buněk - *na všech lymfocytech*

CD 3 … signální molekula asociovaná s TcR - *na všech T-lymfocytech*

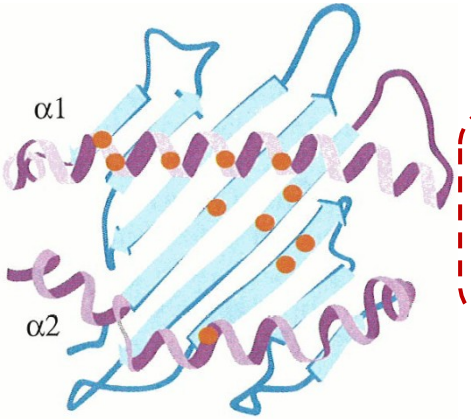
CD 4 … koreceptor zapojený do rozpoznávání antigenů vystavených na HLA II. třídy prostřednictvím TcR – *T pomocné lymfocyty*

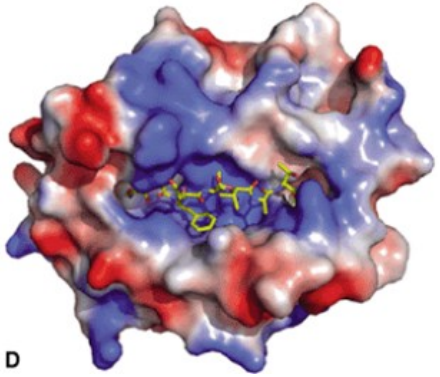
CD 8 … koreceptor zapojený do rozpoznávání antigenů vystavených na HLA I. třídy prostřednictvím TcR – *T cytotoxické lymfocyty*

LIDSKÉ LEUKOCYTÁRNÍ ANTIGENY (HLA)

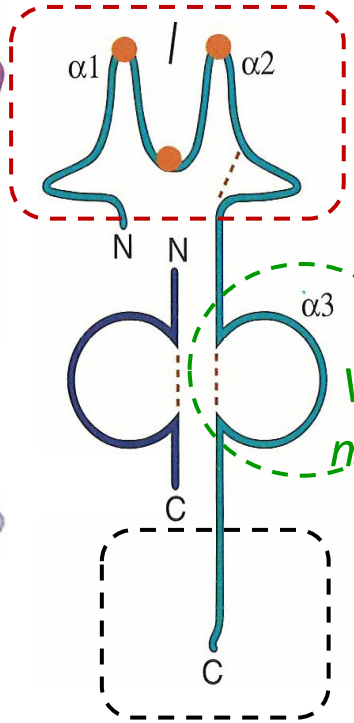
Třída I MHC

Třída II MHC

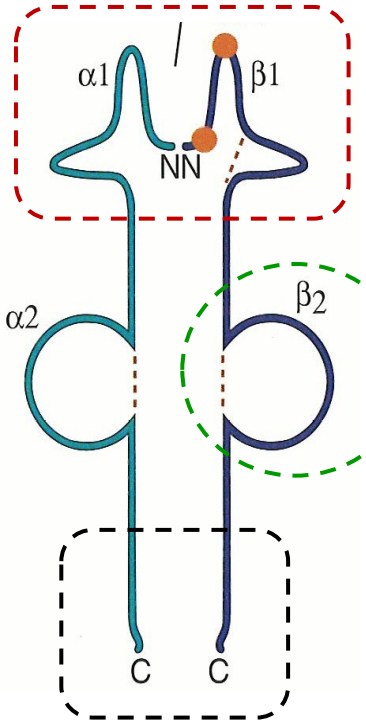




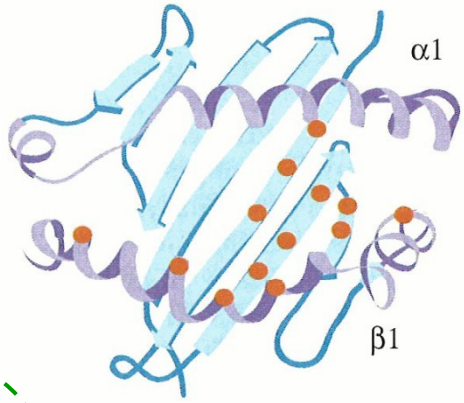
Extracelulární polymorfní vazebný rozštěp



Vazebné místo pro CD8

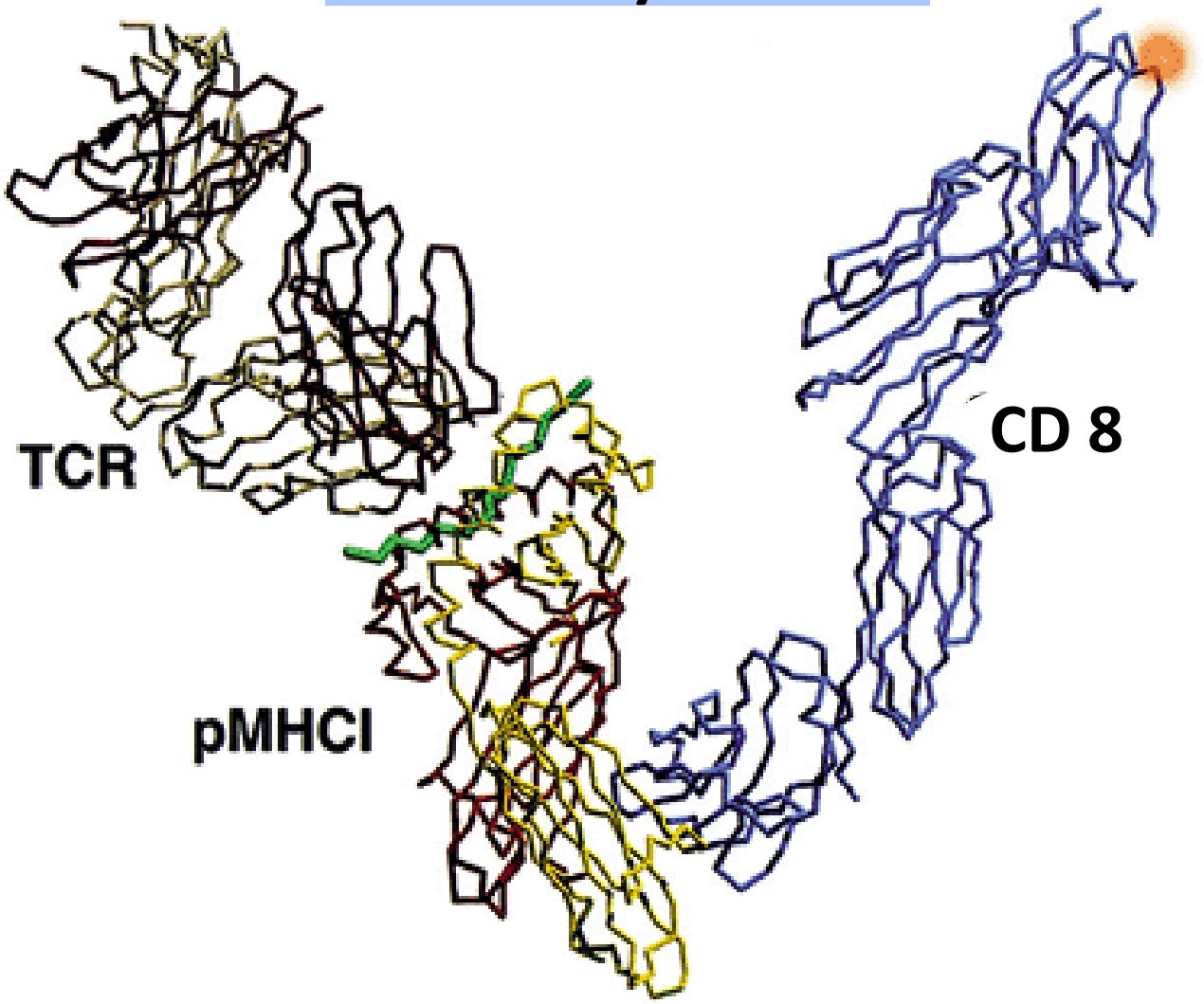


Vazebné místo pro CD4



Transmembránová a cytoplazmatická doména

T –buňky CD 8+

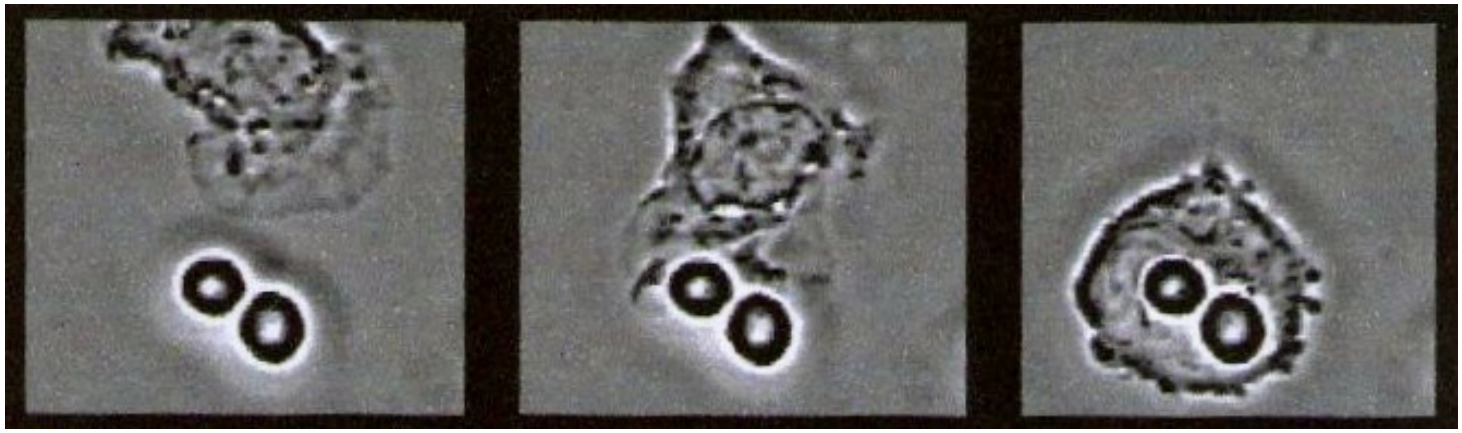


Buňky s jádrem

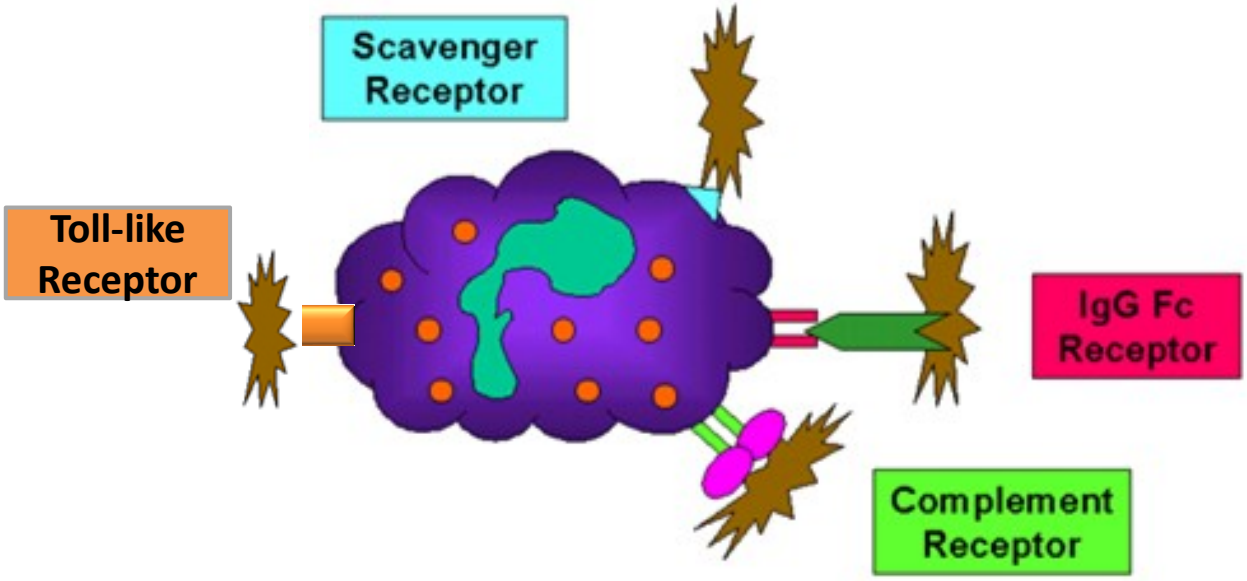
IMUNITA

	VROZENÁ	ADAPTIVNÍ
Charakteristiky		
Specificita	*Struktury sdílené spřízněnými skupinami mikrobů*	*Pro antigeny mikrobů a pro nemikrobiální antigeny*
Různorodost	*Omezená; Kodována v zárodku*	*obrovská; receptory jsou tvořeny somatickou recombinací genových segmentů*
Paměť	*Ne*	*Ano*
Nereaktivita na sebe	*Ano*	*Ano*
Komponenty		
Fyzikální a chemické bariéry	*Kůže, sliznice. Anitmikrobiální látky*	*Lymfocyty v epiteliích; protilátky secernované na povrch sliznic*
Krevní bílkoviny	*Komplement*	*Protilátky*
Buňky	*Fagocyty, NK-buňky*	*Lymfocyty*

FAGOCYTÓZA

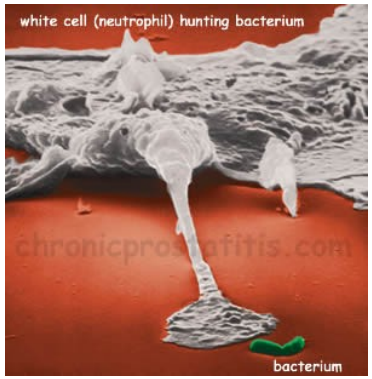


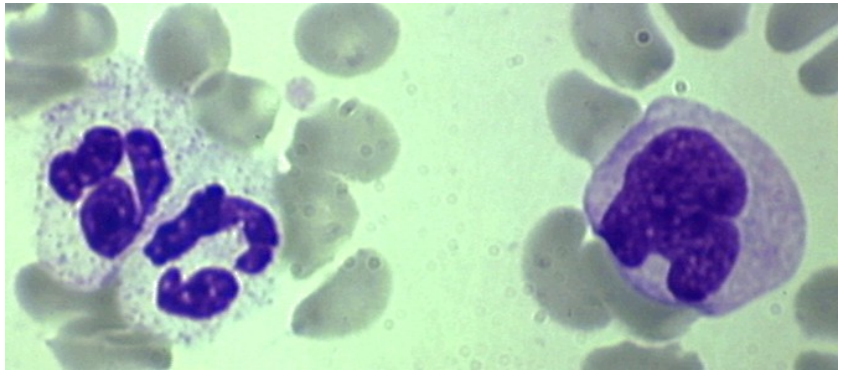
migrace adheze ingesce degradace



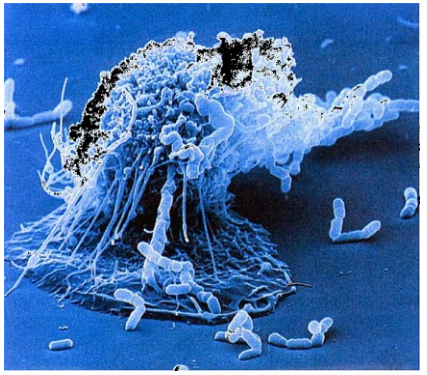
FAGOCYTY

Neutrofil

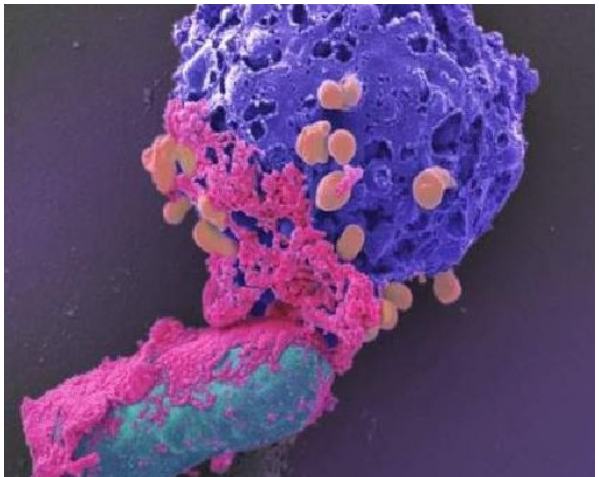




Monocyty - makrofágy

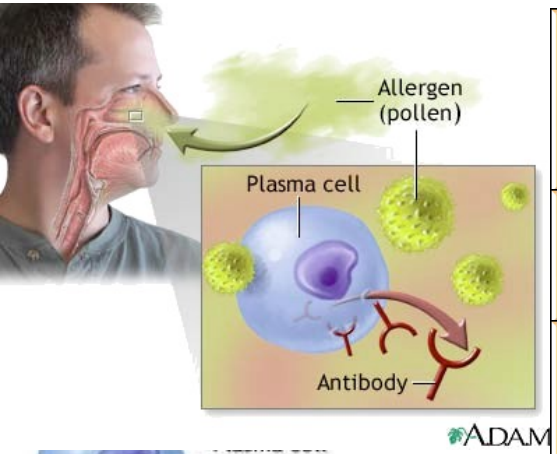


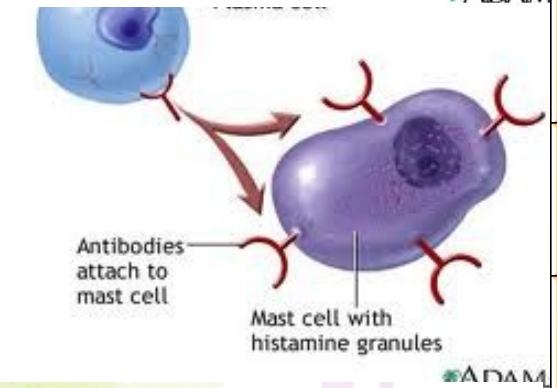
EOZINOFILY



- Vývoj a zrání v kostní dřeni
- V krvi asi 8–12 hodin, ve tkáních 8-12 dní bez aktivace
- Aktivována parazity obalenými Ig E i jinými Ig
- Fagocytóza malých částic, jinak cytotoxická aktivita

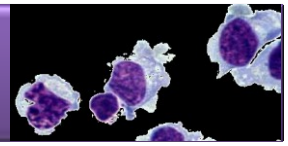
BAZOFILY a MASTOCYTY

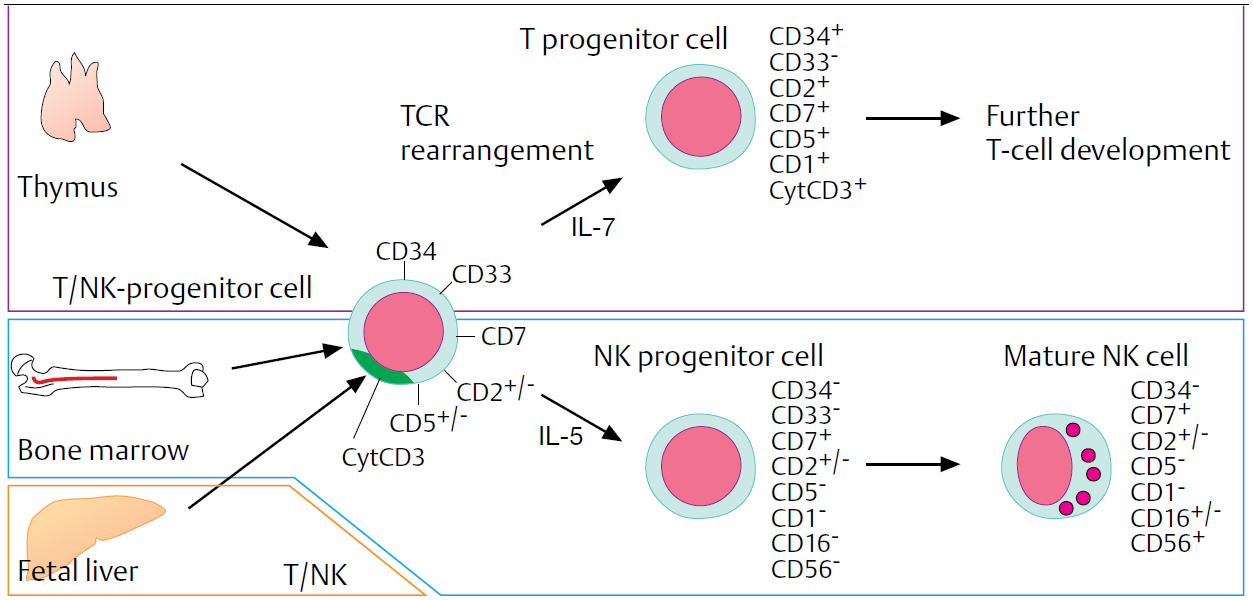


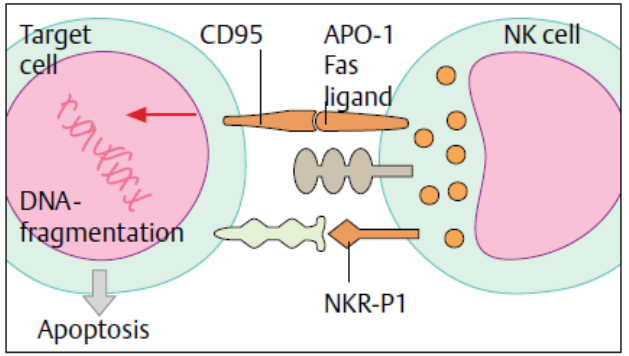


Původ	Hematopoetické progenitorové buňky	Hematopoetické progenitorové buňky
Hlavní místo zrání	Kostní dřeň	Pojivová tkáň
Nábor zralých buněk do tkání z cirkulace	Ano	Ne
Zralé buňky sídlící v pojivové tkáni	Ne	Ano
Schopnost proliferace	Ne	Ano
Životnost	dny	týdny- měsíce
Obsah granulí	Histamin, chondroitin sulfát, proteases	Histamin, chondroitin sulfát, proteases, heparin

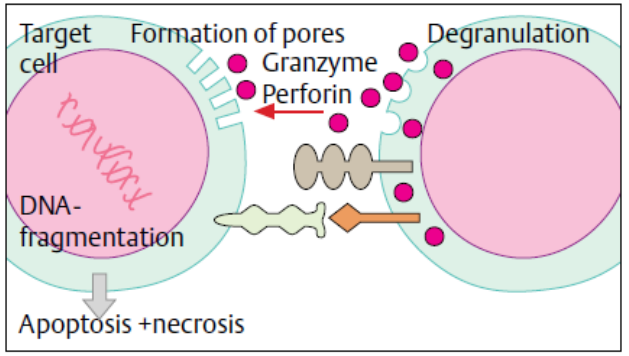
NK-buňky



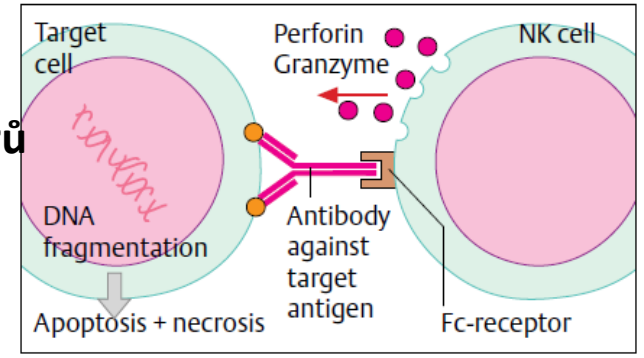




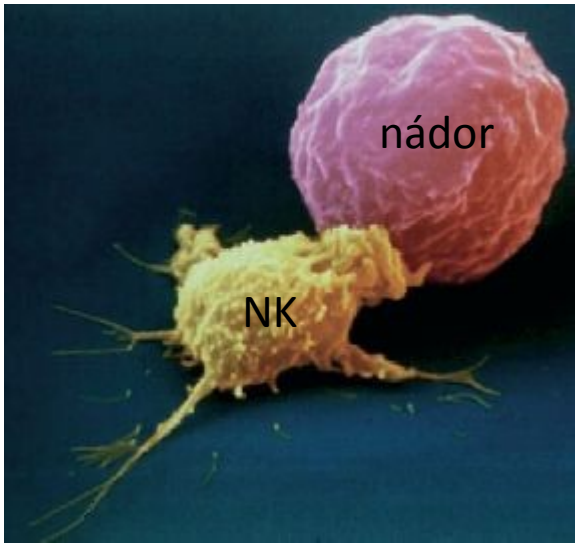
1. Nonsecretory lysis



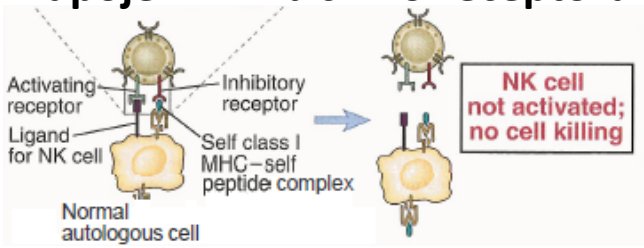
2. Secretory lysis



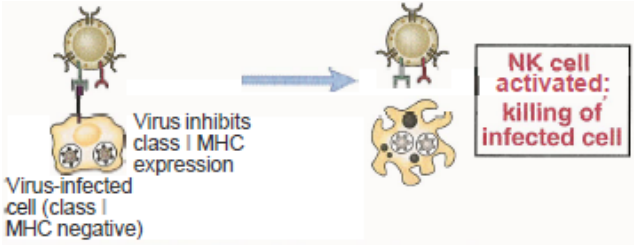
3. ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)



Zapojení inhibičního receptorů

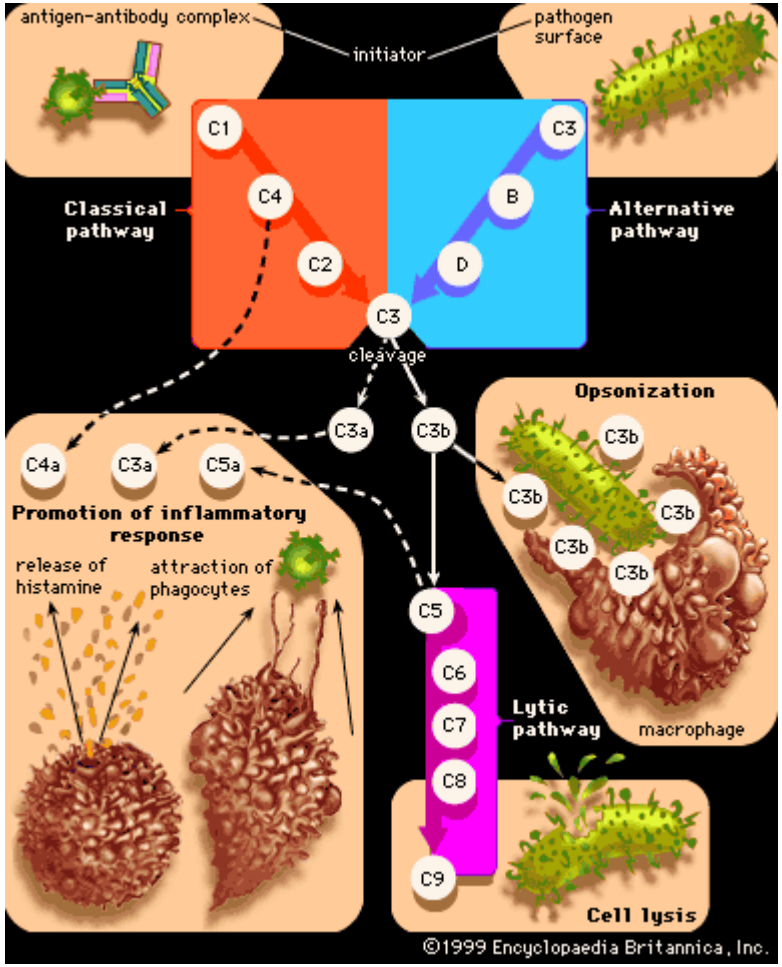


Nezapojení inhibičního receptorů



KOMPLEMENT

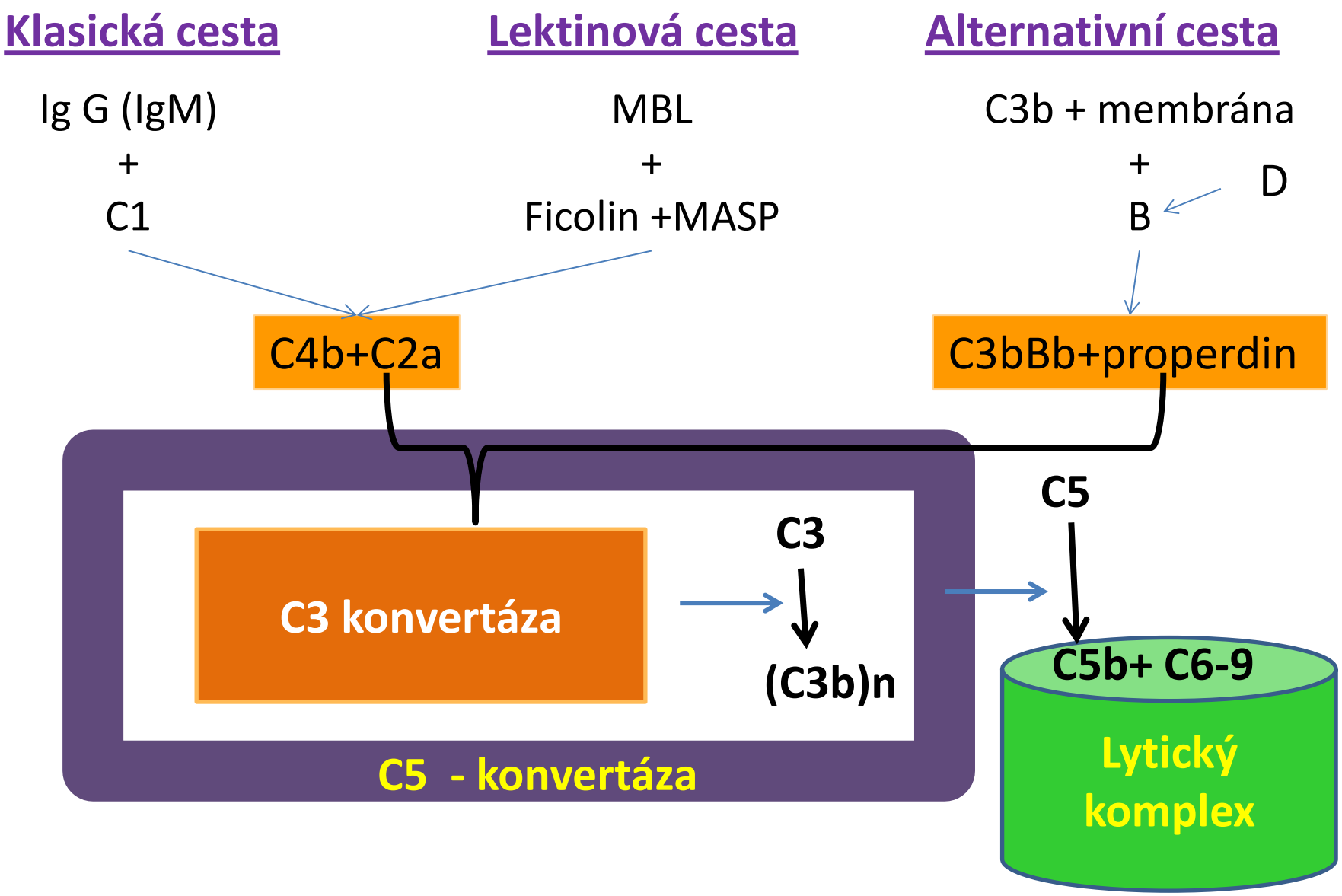
*„**Komplementární**“ aktivita séra potřebná k lýze buňky.*
Systém komplemetnu se skládá z několika plazmatických bílkovin, které jsou aktivováne mikroby a podporují zánět a destrukci mikrobů.



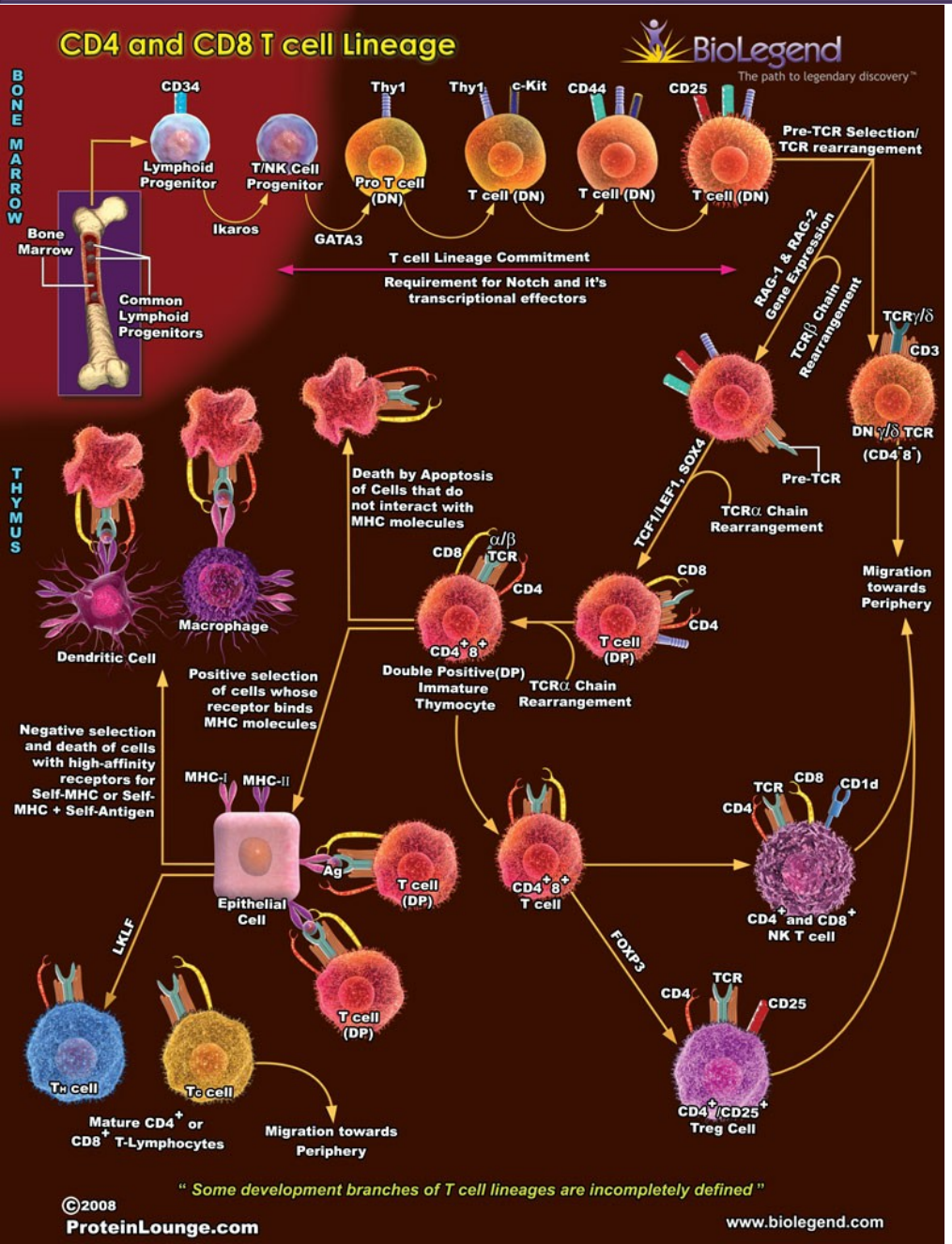
Biologické účinky:

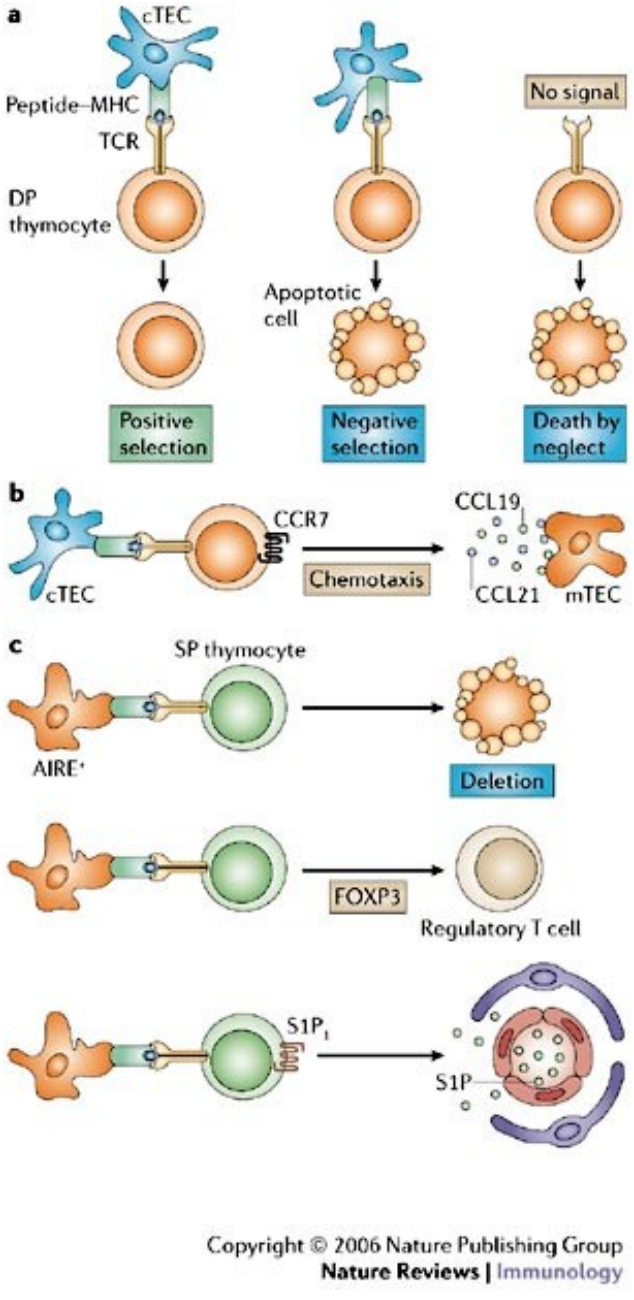
- Lýza buněk
- Opsonizace
- Očištění od imunokomplexů
- Podpora zánětlivé odpovědi
- Tvorba paměťových B-buněk

KOMPLEMENT


Klasická cesta
Lektinová cesta
Alternativní cesta
Ig G (IgM)
+
C1
MBL
+
Ficolin +MASP
C3b + membrána
+
B
D
C4b+C2a
C3bBb+properdin
C3 konvertáza
C3
(C3b)n
C5
C5 - konvertáza
C5b+ C6-9
Lytický komplex

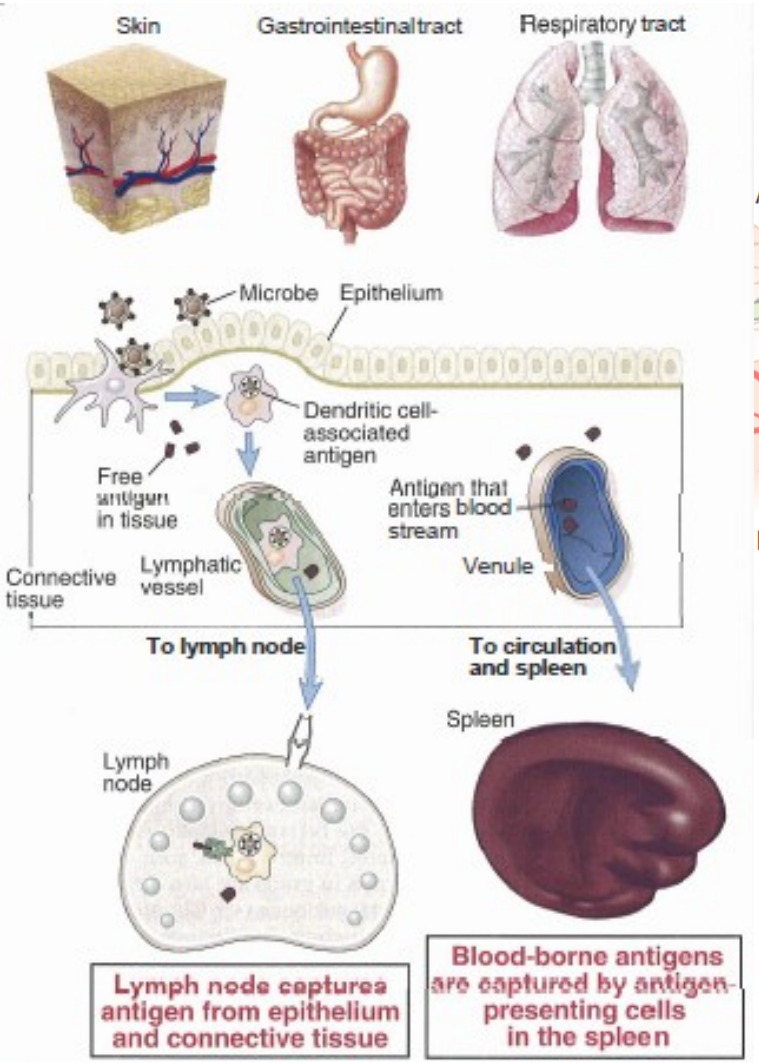
T - LYMFOCYTY

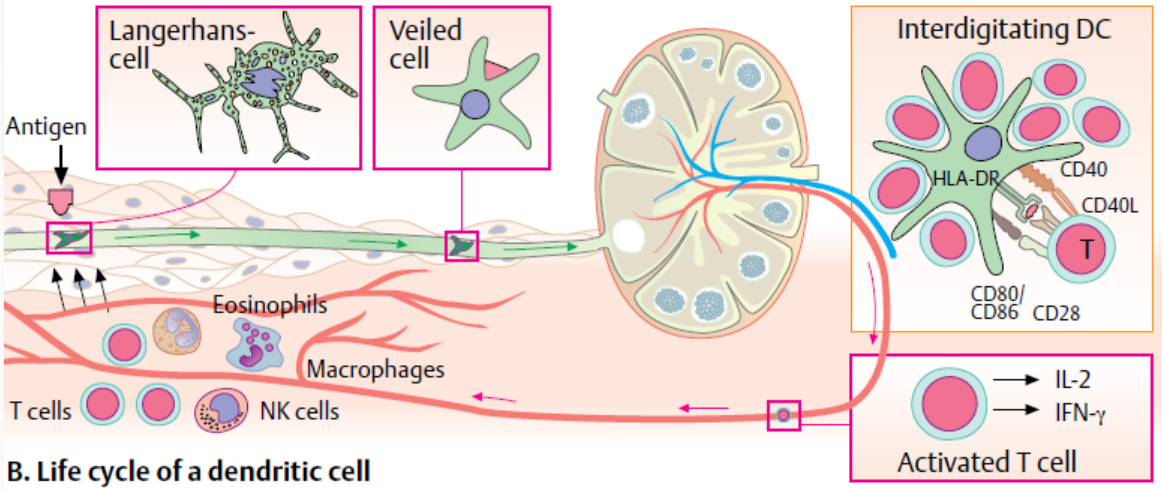




Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

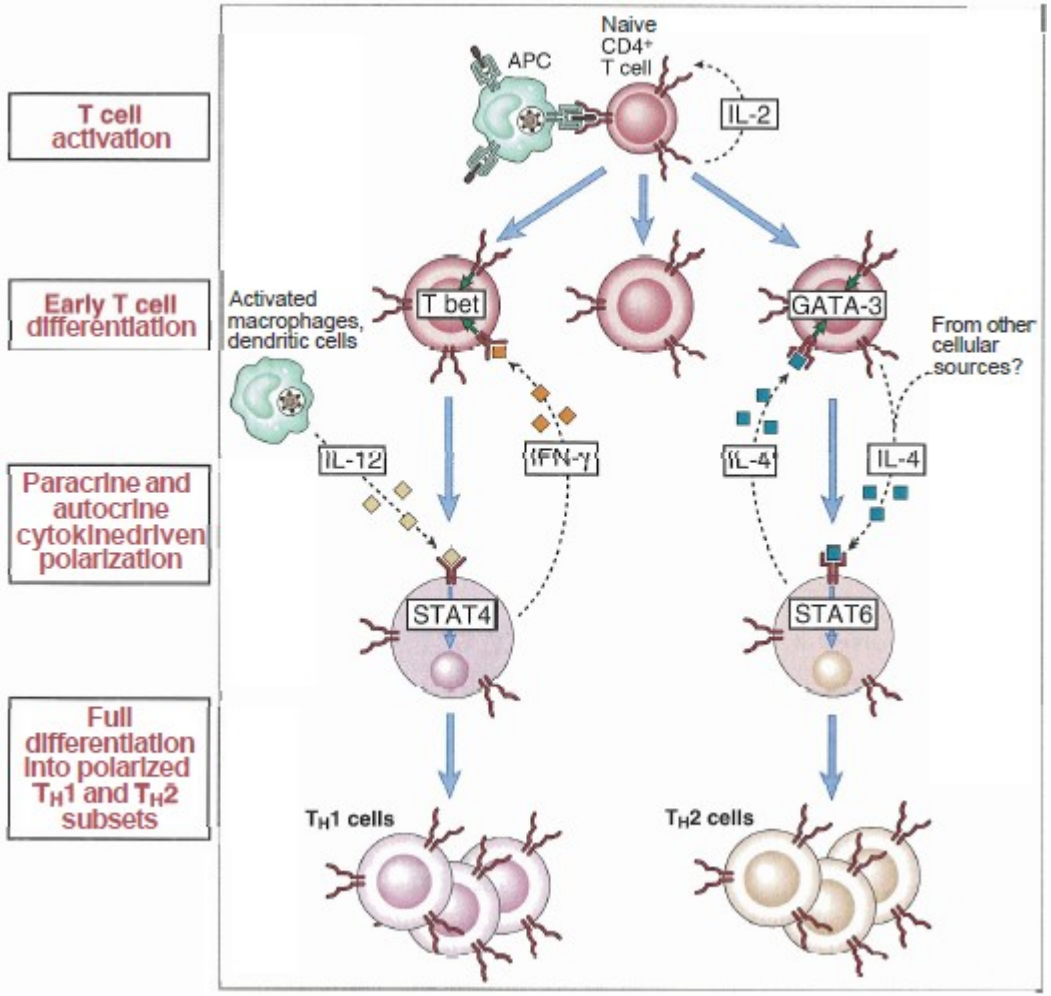
DENDRITICKÉ BUŇKY - pohlcení



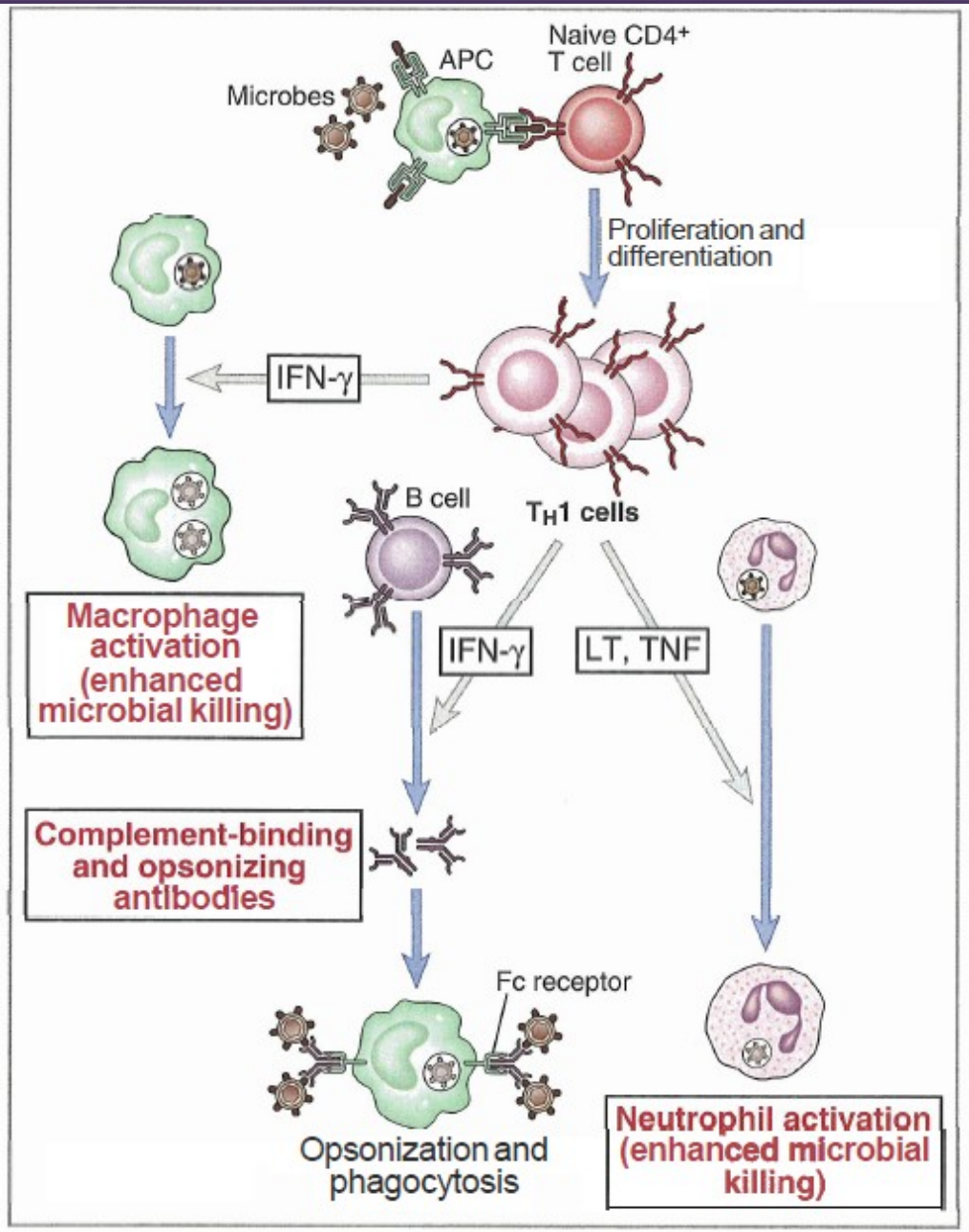


B. Life cycle of a dendritic cell

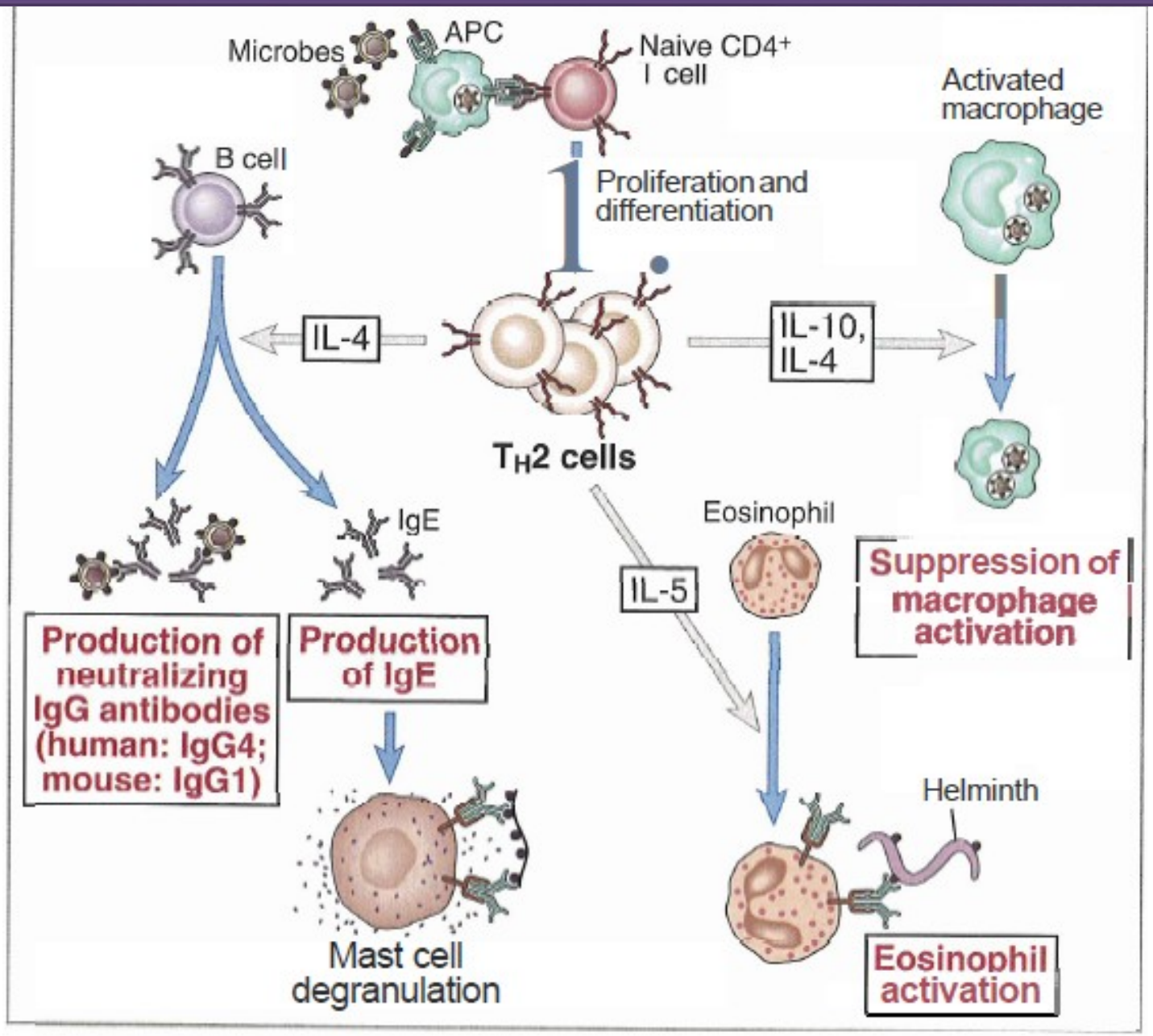
EFEKTOROVÉ T – BUŇKY (T_H4^+)



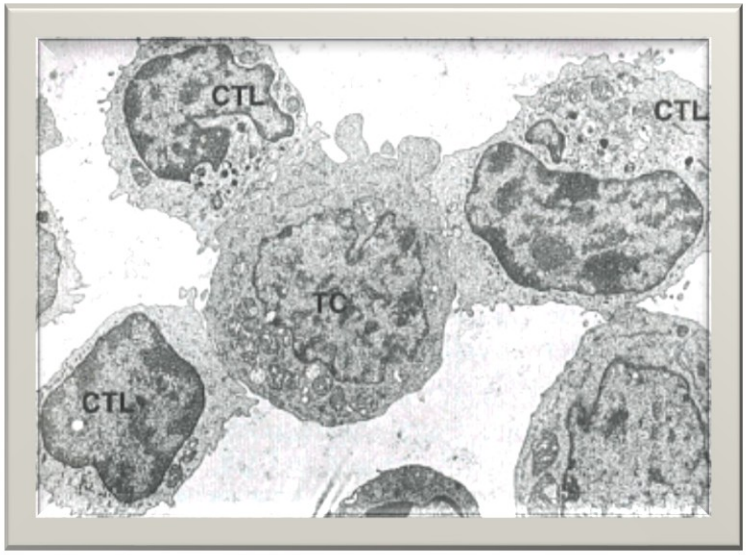
EFEKTOROVÉ T – BUŇKY : $CD4^+ T_H1$

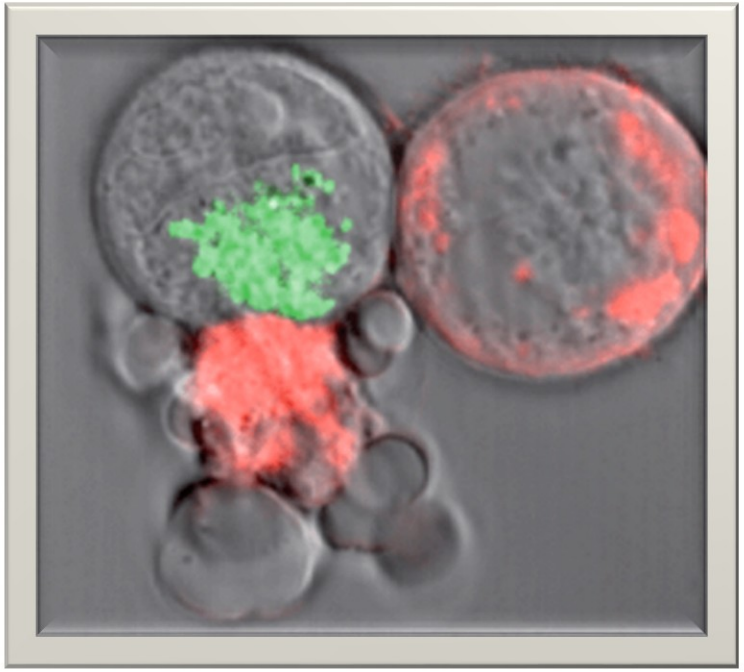


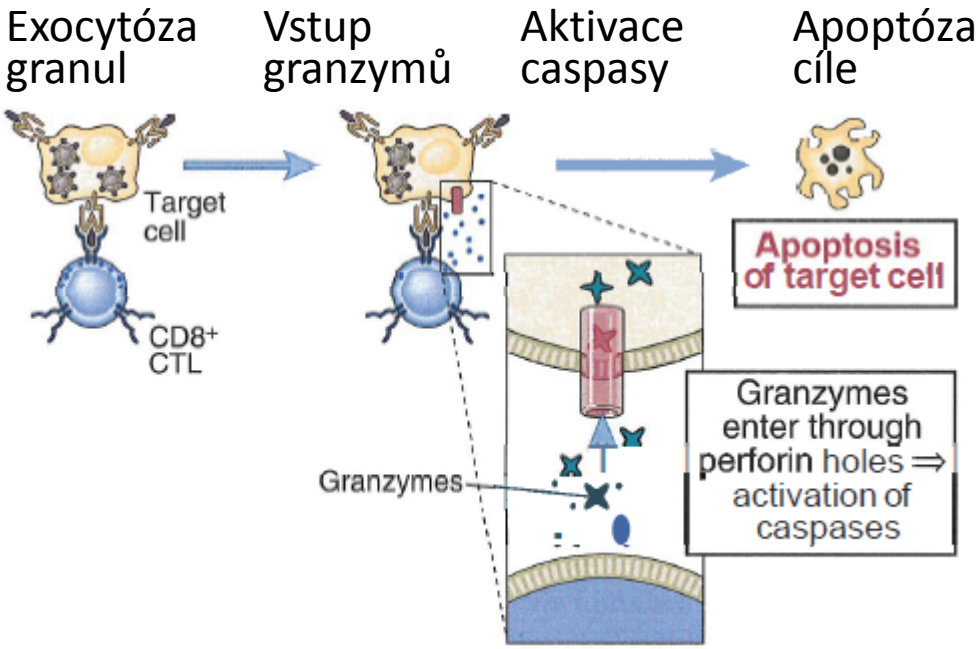
EFEKTOROVÉ T – BUŇKY : CD4$^+$ T_H2



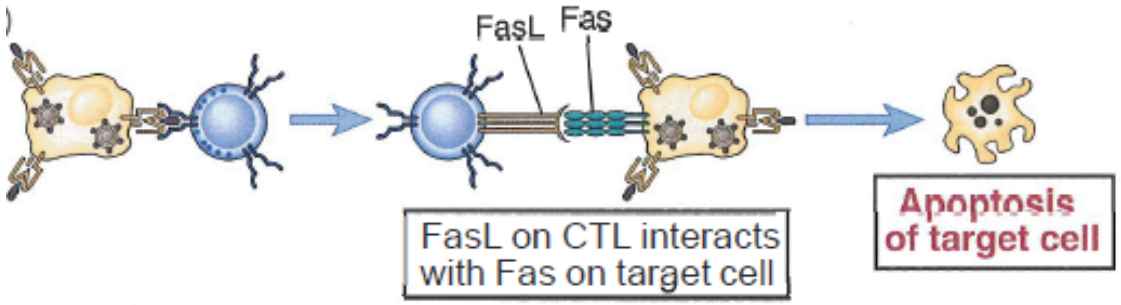
BUNĚČNÁ IMUNITA (CD8+ CTL)

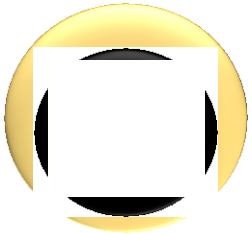






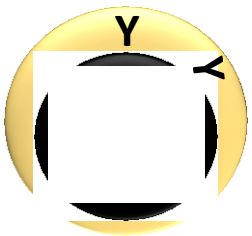
Apoptóza cílové buňky zprostředkována FasL-Fas





Samoobnovitelné
progenitorové buňky

B - buňky

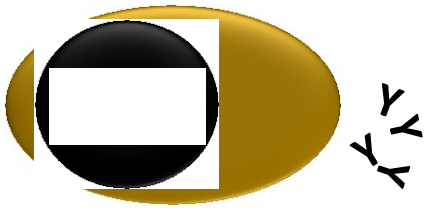


přeskupení genů

-buňka bez kontaktu s cizím antigenem;
-**KLONÁLNÍ DELECE** (ANERGIE) – apoptóza spuštěna vazbou Ig na autoantigeny prezentované buňkami kostní dřeně
-ostatní bb. vycestovávají do periferních lymfoidních orgánů

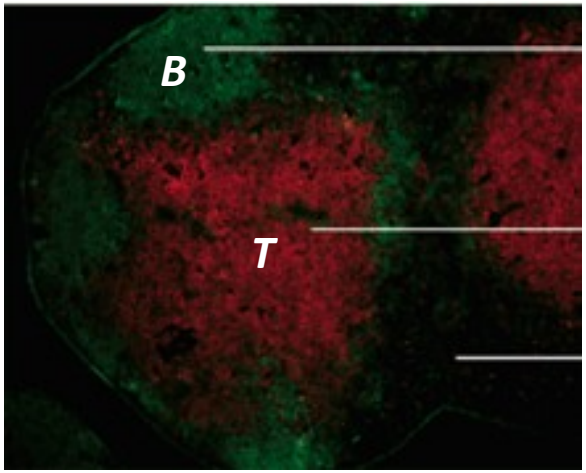
-nutný „**signál přežití**“ od T-buněk v lymfoidních orgánech, jinak apoptóza;
- buňky cirkulují mezi kostní dřeni, krví a sek. lymf. orgány

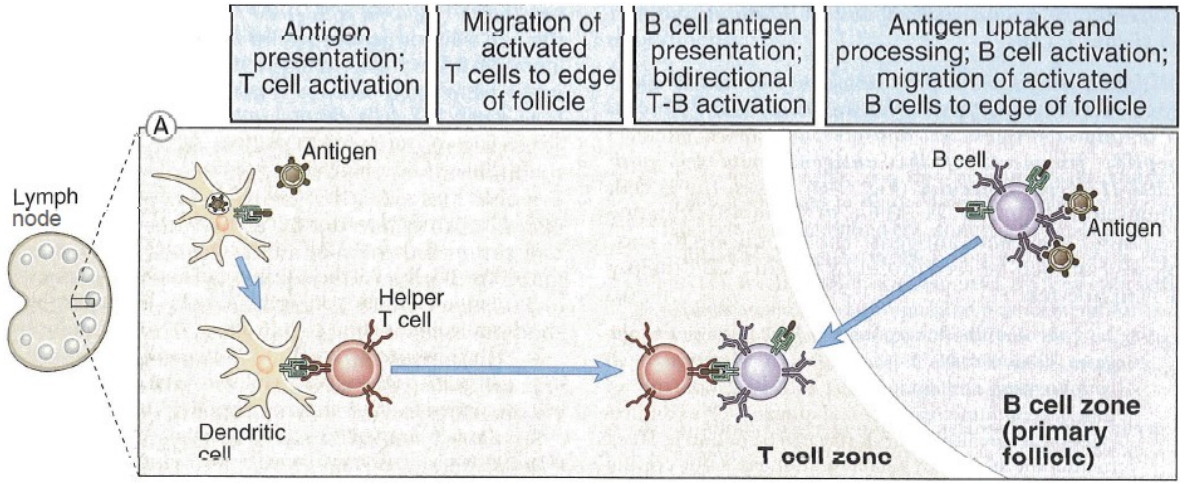
Setkání s antigenem, následná přeměna
v **PLAZMATICKOU BUŇKU**

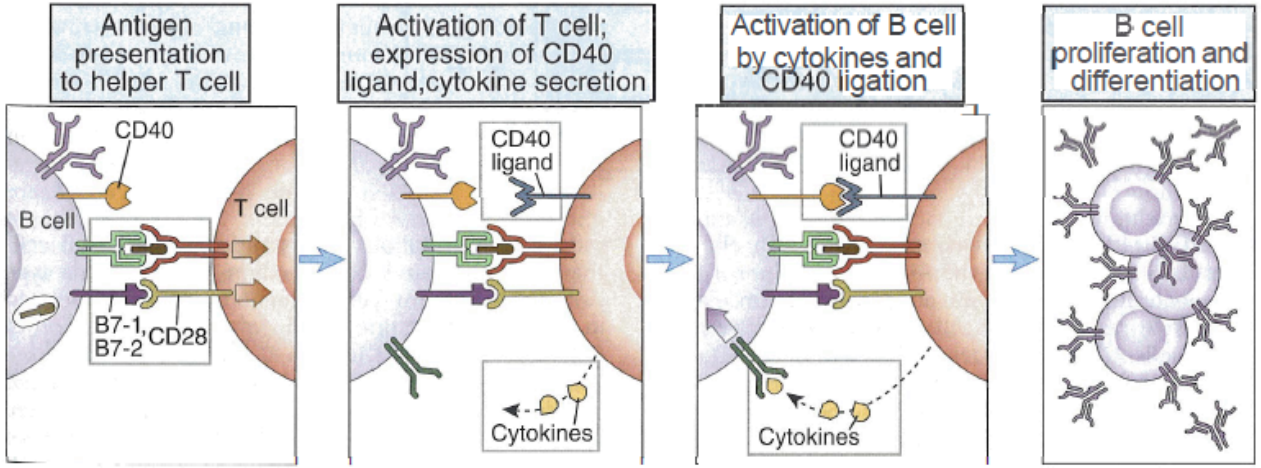


B-LYMFOCYTY - odpověď

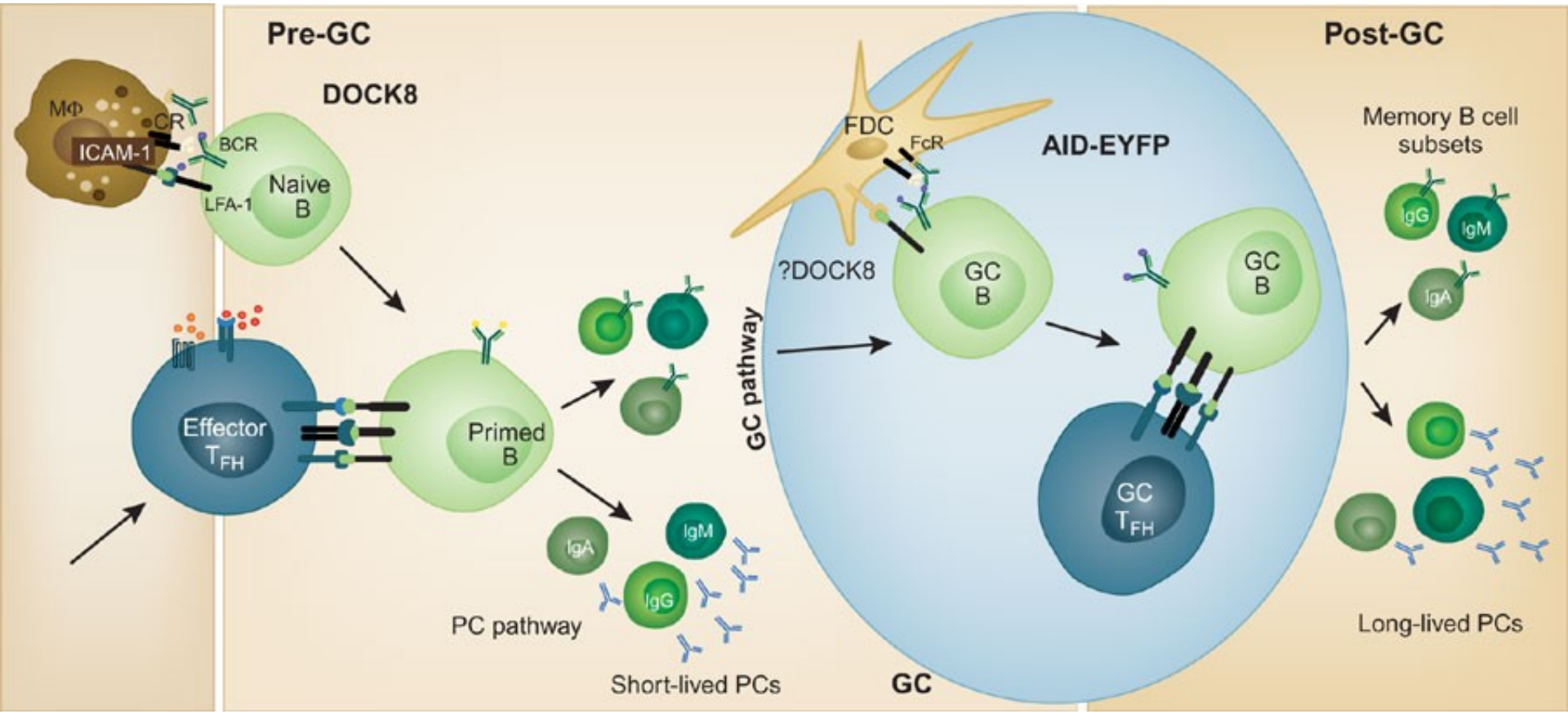
Protilátková odpověď závislá na T pomocných lymfocytech



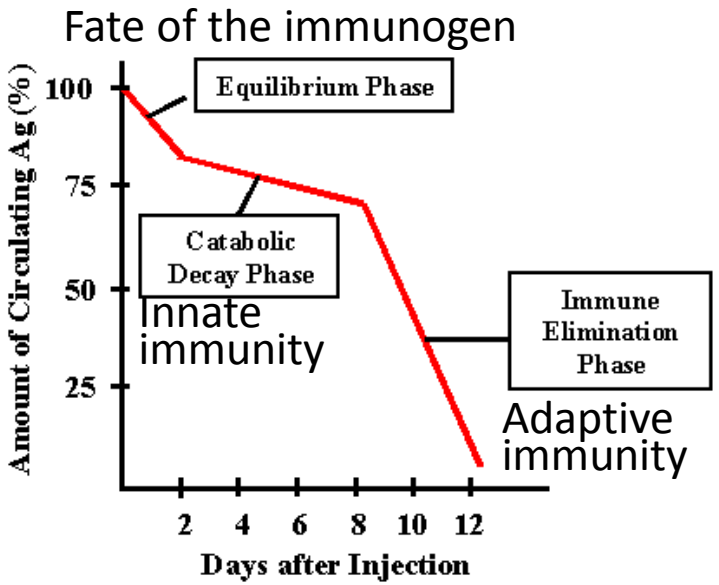


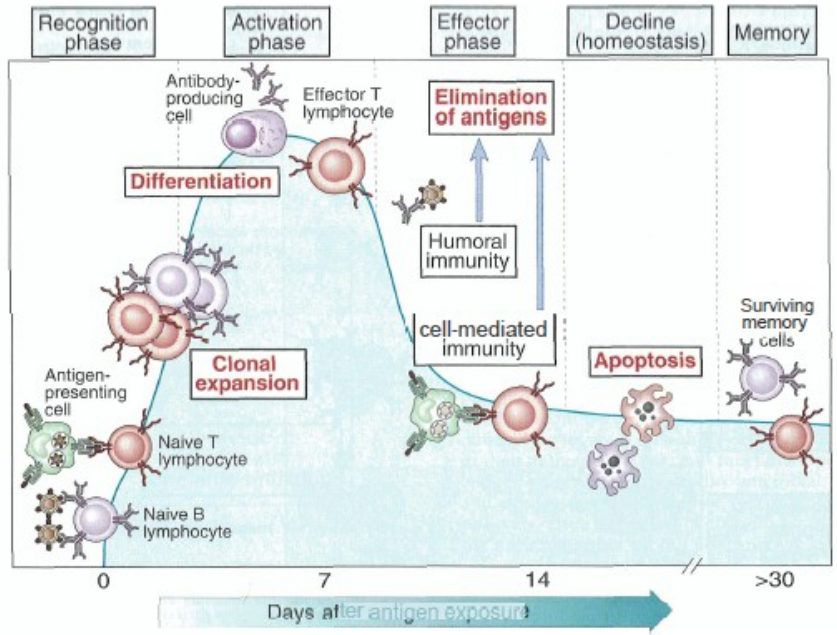


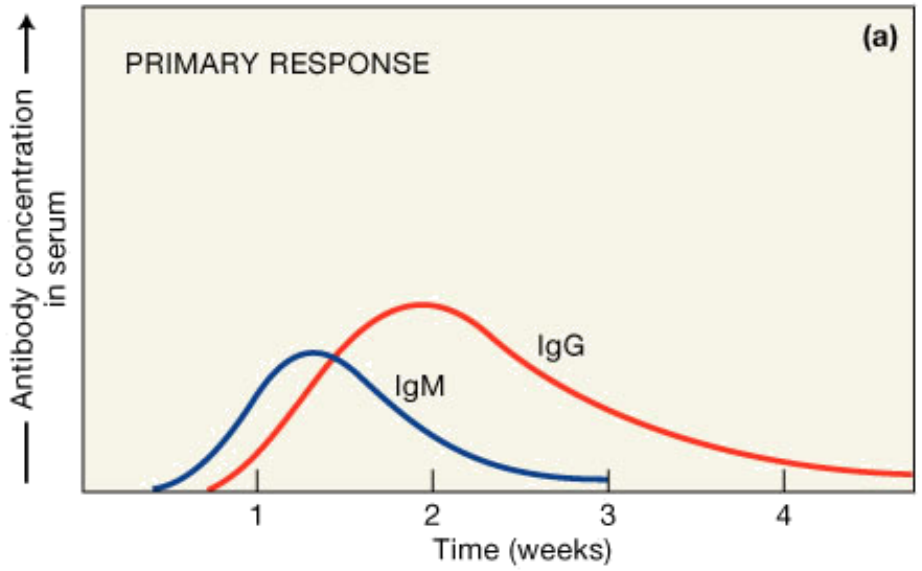
PAMĚŤOVÉ B-BUŇKY

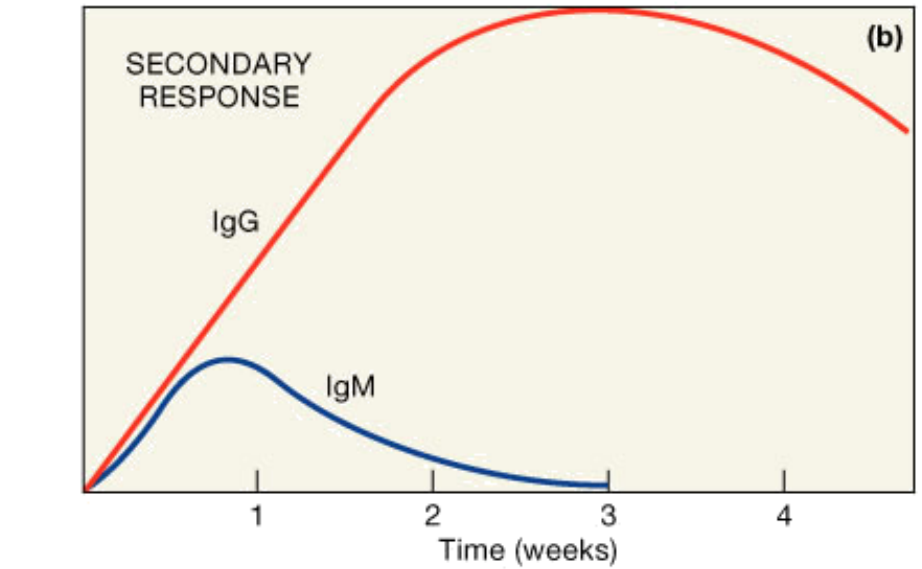


PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ ODPOVĚĎ





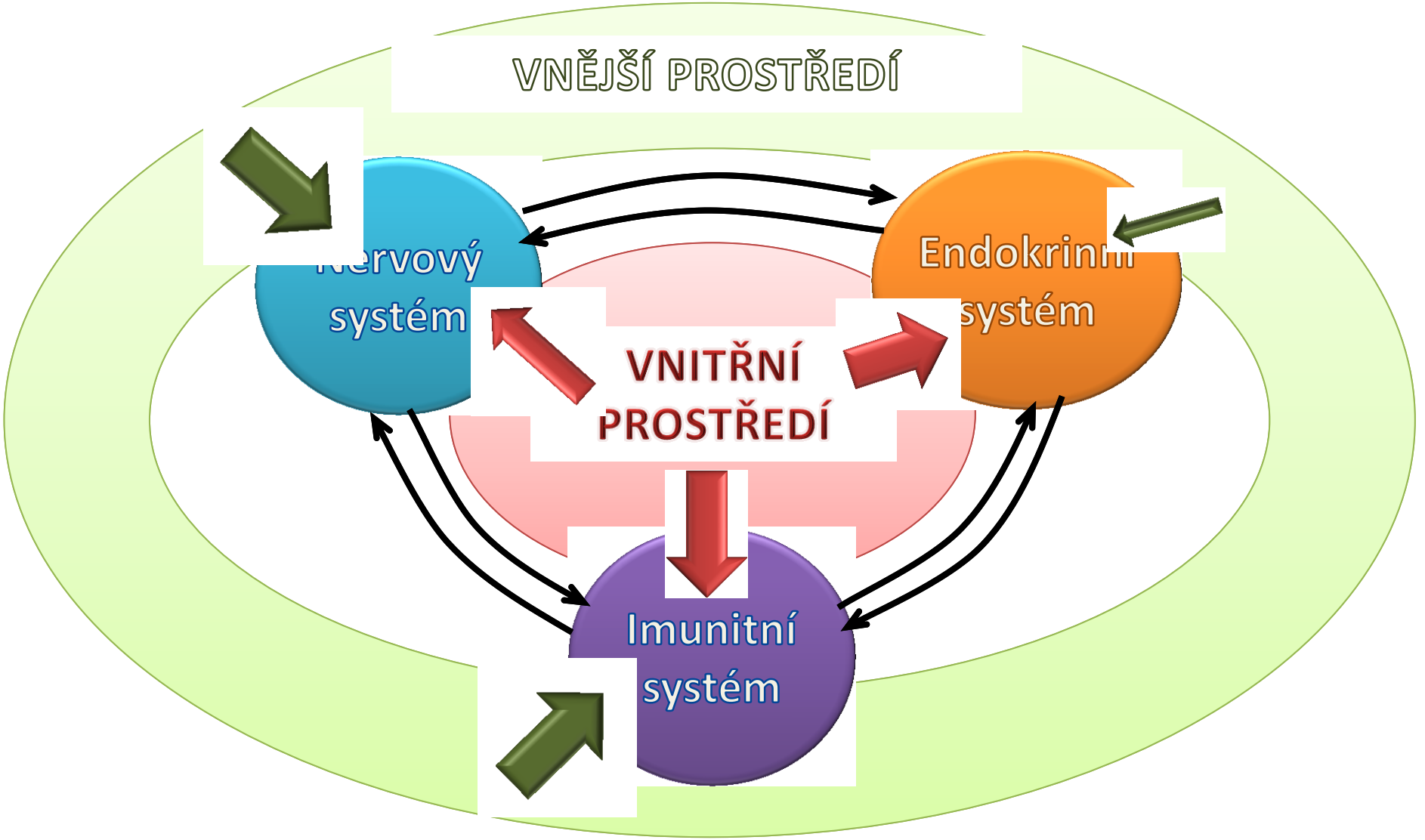




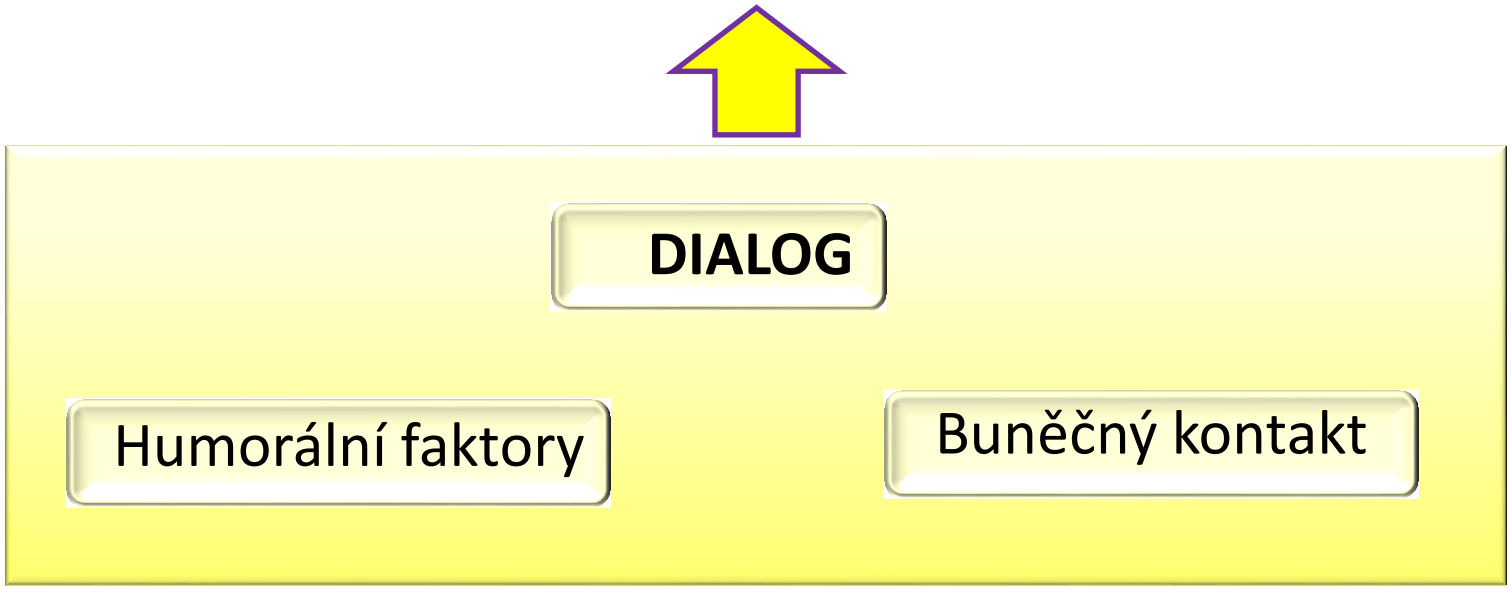
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

HOMEOSTÁZA

Homeostáza je schopnost udržet rovnovážný stav v těle koordinovanými fyziologickými mechanismy.



HOMEOSTÁZA



Neuroendokrinní soustava

- Přítomnost imunocytů
- Receptory pro cytokiny
- Schopnost tvořit cytokiny

Imunitní soustava

- inervace imunitních orgánů
- receptory pro hormony a neuromediátory
- Schopnost tvořit hormony a neuromediátory

RECEPTORY pro HORMONY

- Katecholaminy
- Glukokortikoidy
- Opioidní peptidy
- Růstový hormon
- Melatonin
- VIP
- Prolaktin
- Oxytocin
- ADH
- Estrogeny
- testosteron

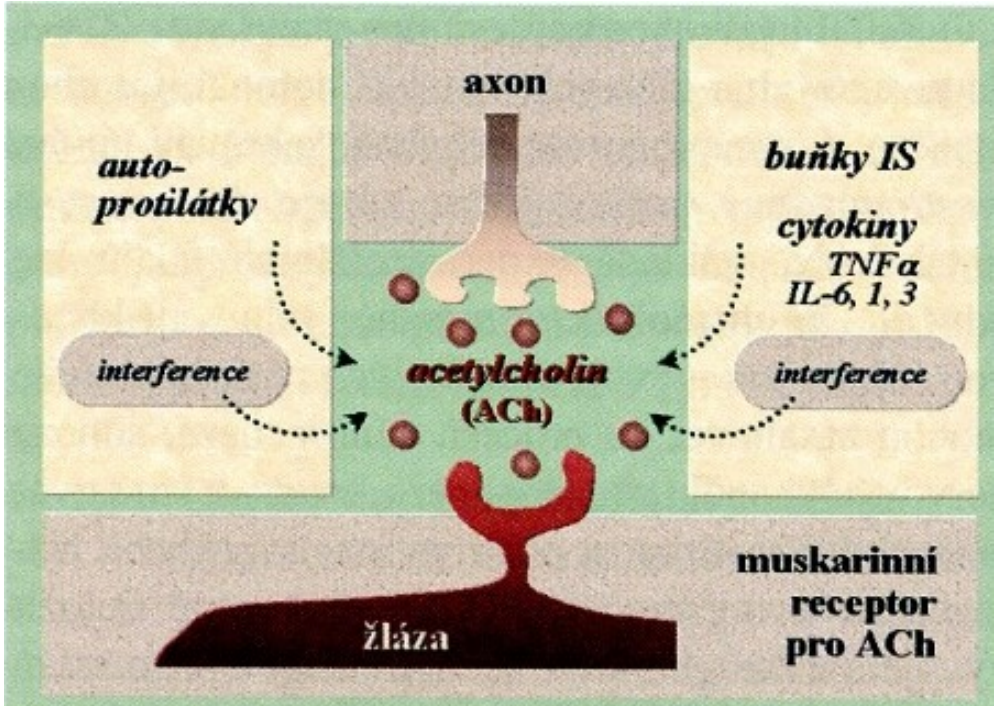
SYNTÉZA HORMONŮ

- CRH
- ACTH
- kortikosteroidy
- Endomorfiny
- Prolaktin
- ADH

NEURONY a ENDOKRINNÍ bb syntetizují

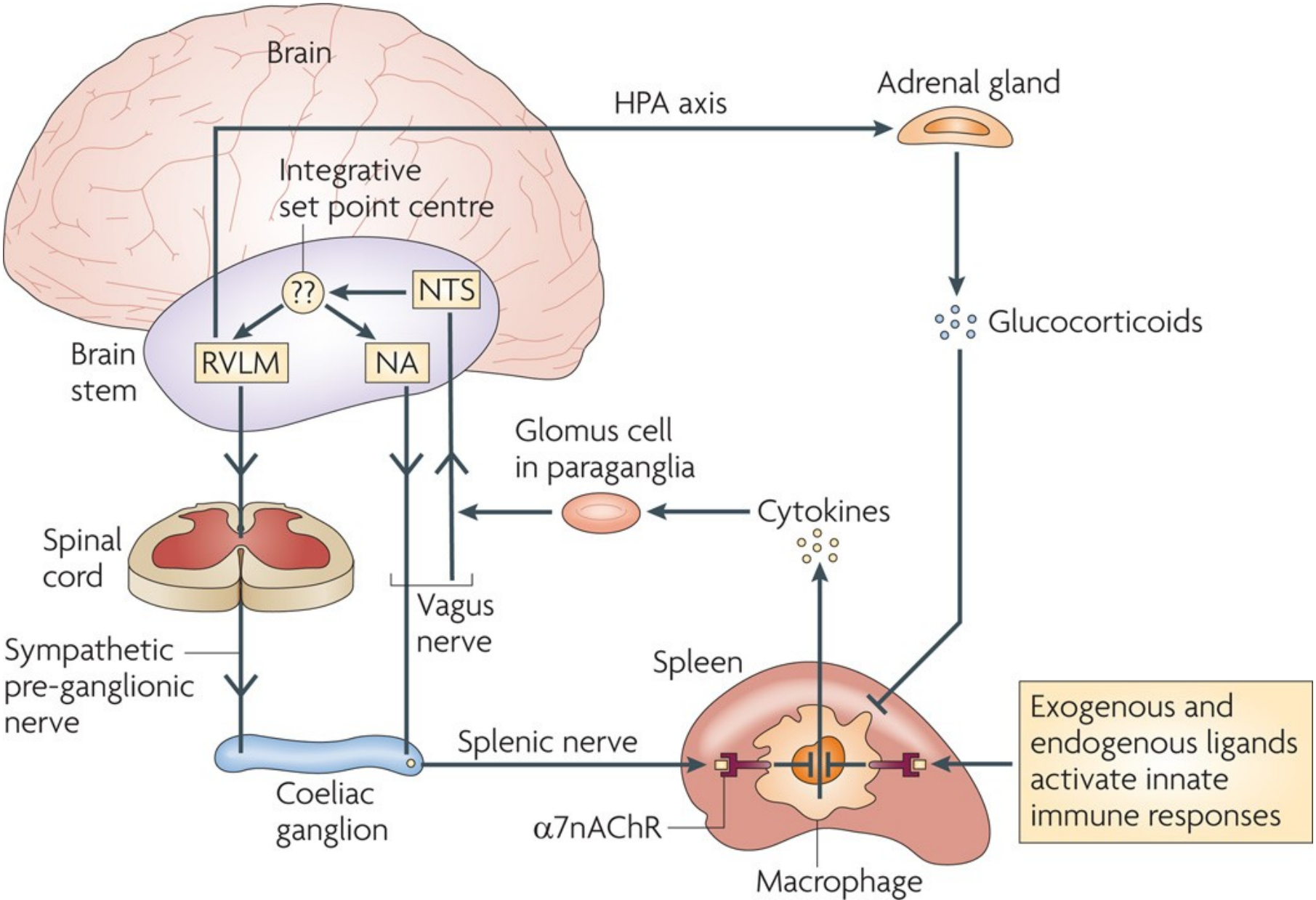
MIF – hypofýza
IL-18 kůra nadledvin

PERIFERNÍ NERVOVÝ SYSTÉM



Obr. 19.8: Interference složek imunitního systému s přenosem signálů z cholinergního nervu na cílovou strukturu

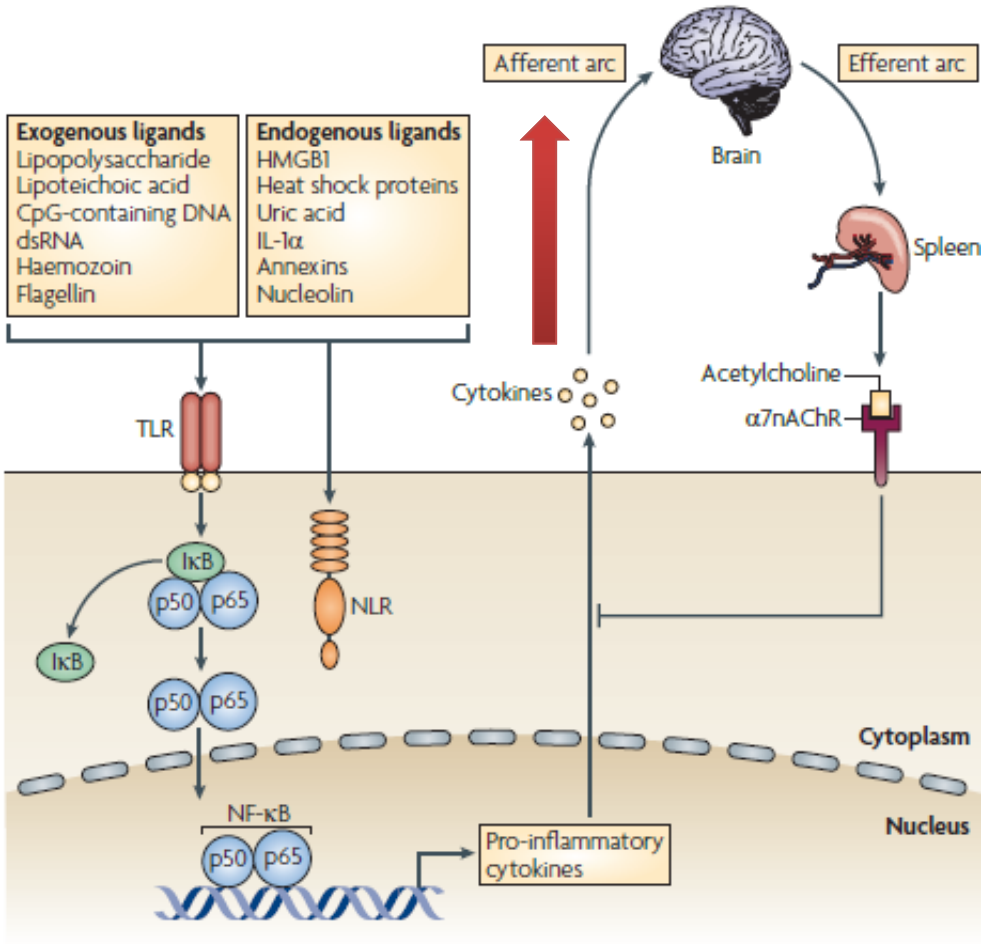
Přenos signálů mezi nervovým zakončením a receptorem je negativně ovlivněna vazbou autoprotilátek na samotný mediátor nebo na receptorové struktury. Imunitní systém moduluje přenos vzruchu prostřednictvím cytokinů.


Brain
HPA axis
Adrenal gland
Integrative
set point centre
??
NTS
Glucocorticoids
Brain
stem
RVLM
NA
Glomus cell
in paraganglia
Cytokines
Spinal
cord
Vagus
nerve
Sympathetic
pre-ganglionic
nerve
Spleen
Splenic nerve
Exogenous and
endogenous ligands
activate innate
immune responses
Coeliac
ganglion
α7nAChR
Macrophage

INFLAMAČNÍ REFLEX

4) Příjem informace mozkovým kmenem

1) Exogenní a endogenní molekulární produkty infekce nebo zranění se vážou na receptory na povrchu buněk nespecifického imunitního systému



5) Aktivace eferentní cholinergní proizánětlivé cesty

2) Tvorba a uvolnění prozánětlivých cytokinů

3) Aktivace aferentních senzorických nervových zakončení a překlad informace do akčních potenciálů.

Útlum zánětlivé nespecifické odpovědi

CENTRÁLNÍ PŮSOBENÍ

Podání IL-1 do mozku → horečka, anorexie, deprese, snížená sociální a explorativní aktivita, somnolence, aktivace HPA osy

AFFERENTNÍ CESTA

n. vagus detekuje zánětlivé změny + přítomnost IL-1 → aktivace hypotalamu → horečka

Přetnutí n. vagus sníží horečku

EFFERENTNÍ CESTA

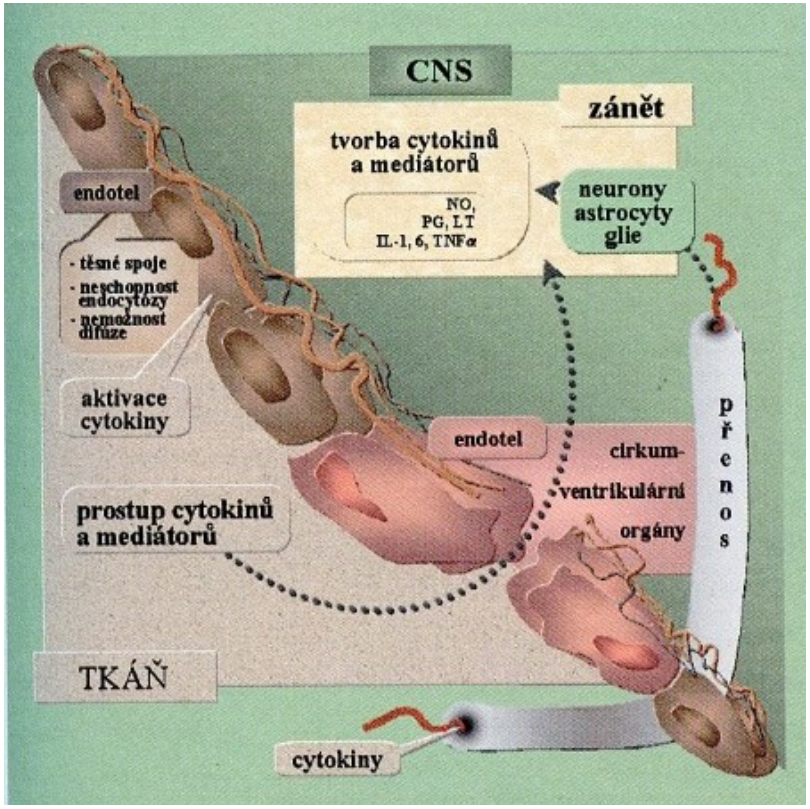
cholinergní protizánětlivá dráha (n. vagus) → imunitní buněk exprimující acetylcholinový receptor (tonický inhibiční vliv na produkci cytokinů buňkami vrozené imunity).

Myš s mutací receptoru pro Acetylcholin na imunitních buňkách měla přehnanou imunitní reakci na zánět.

ADAPTACE NA STRES

Aktivace osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky → kortizol →
→ ovlivnění kardiovaskulárního systému
→ metabolismu
→ imunitních rekcí
- tlumení dlouhodobým stresem
→ imunita energeticky náročná – odsunutí na vedlejší kolej;
→ poškození vlastních struktur – uvolnění sekvestrovaných molekul ?autoantigeny?
→ přechodné utlumení imunity jako ochrana před sebepoškozením

KREVNĚ-MOZKOVÁ BARIÉRA

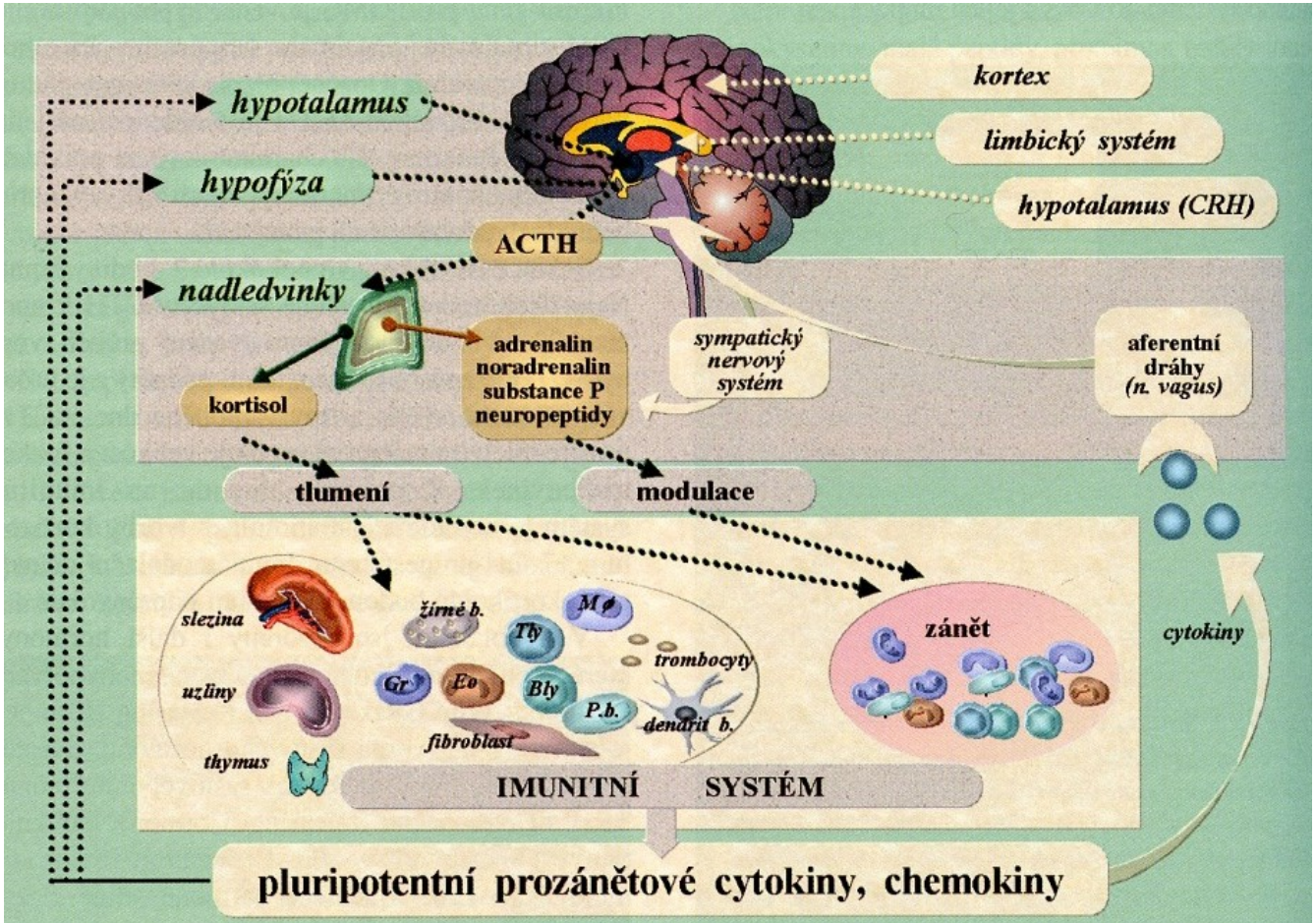


Obr. 19.3: Struktura a funkce krevně-mozkové bariéry

Krevně-mozková bariéra, tvořená především endotelovými buňkami a molekulami basální membrány, je fyziologicky relativně neprostupná pro nízko- i vysokomolekulové látky a buněčné elementy. I přes uvedené vlastnosti dochází k prostupu potřebných informací z tkání do CNS. Cytokiny a mediátory mohou prostupovat specializovaným endotelem cirkumventrikulárních orgánů přímo do mozku. Nepřímo jsou podněty z imunitního systému přenášeny po aferentních nervových vláknech. Dále mohou cytokiny a mediátory imunitního systému aktivovat endotelové buňky, které následně reagují tvorbou prozánětových působků ovlivňujících CNS. Výsledkem je komplexní zánětová reakce v CNS.

↓ schopnost endocytózy endotelových buněk

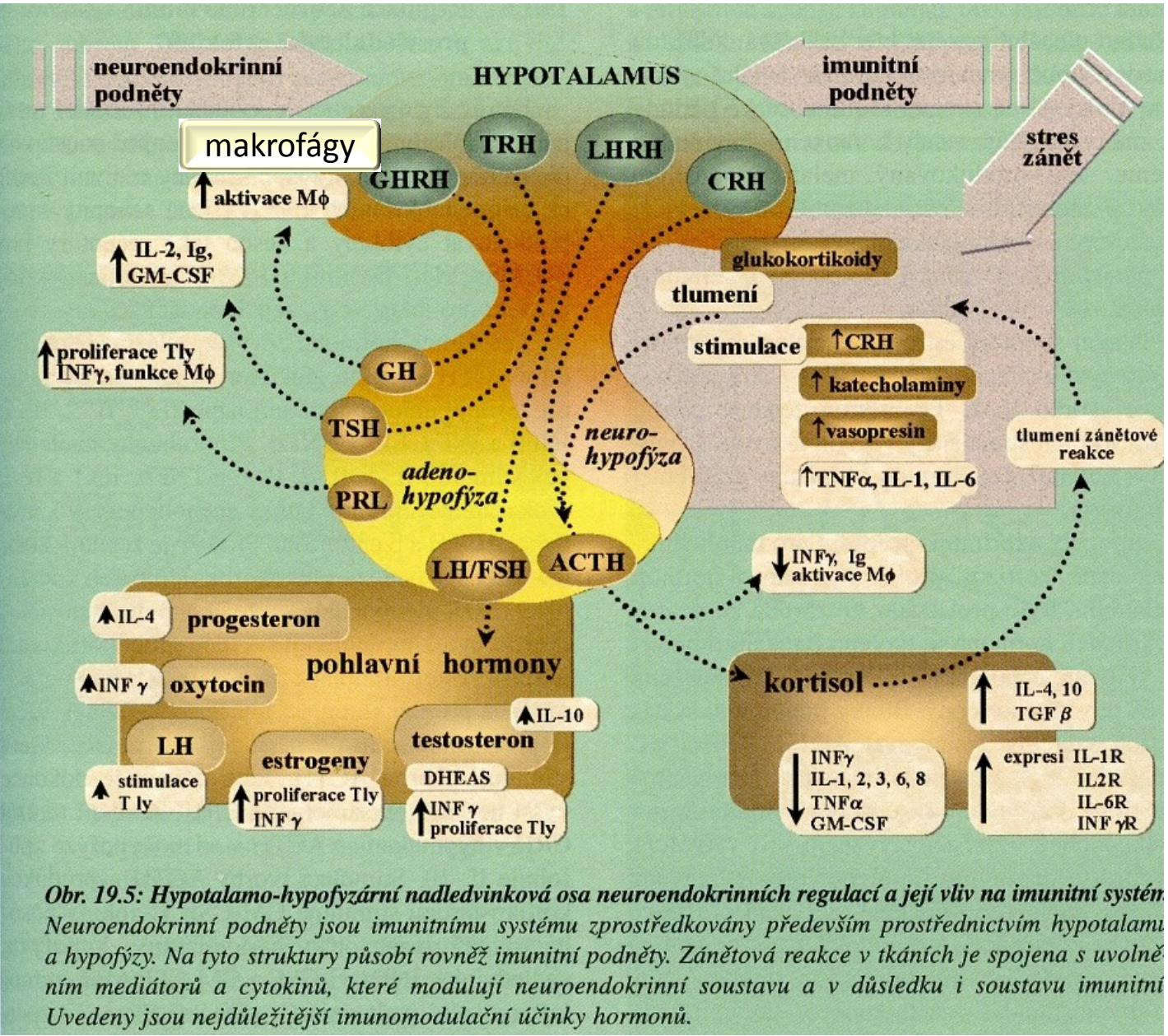
Pericity mají schopnost fagocytózy



Obr. 19.4: Integrovaný systém neuroendokrinních a imunitních regulací

Základní regulačním mechanismem, který spojuje neuroendokrinní soustavu a imunitní soustavu je osa hypotalamus, hypofýza, nadledvinky. Koncové mediátory, především kortizol, tlumí zánětovou reakci. Funkce imunitního systému a zánětová reakce je modulována působením neuromediátorů tvořených dření nadledvinek a sympatickým nervovým systémem. Cytokiny a mediátory, které vznikají v průběhu zánětové odpovědi, působí na neuroendokrinní soustavu, především v oblasti hypotalamu, hypofýzy a nadledvinek. Podněty imunitní soustavy mohou být přeneseny z periferních tkání také prostřednictvím aferentních nervových vláken.

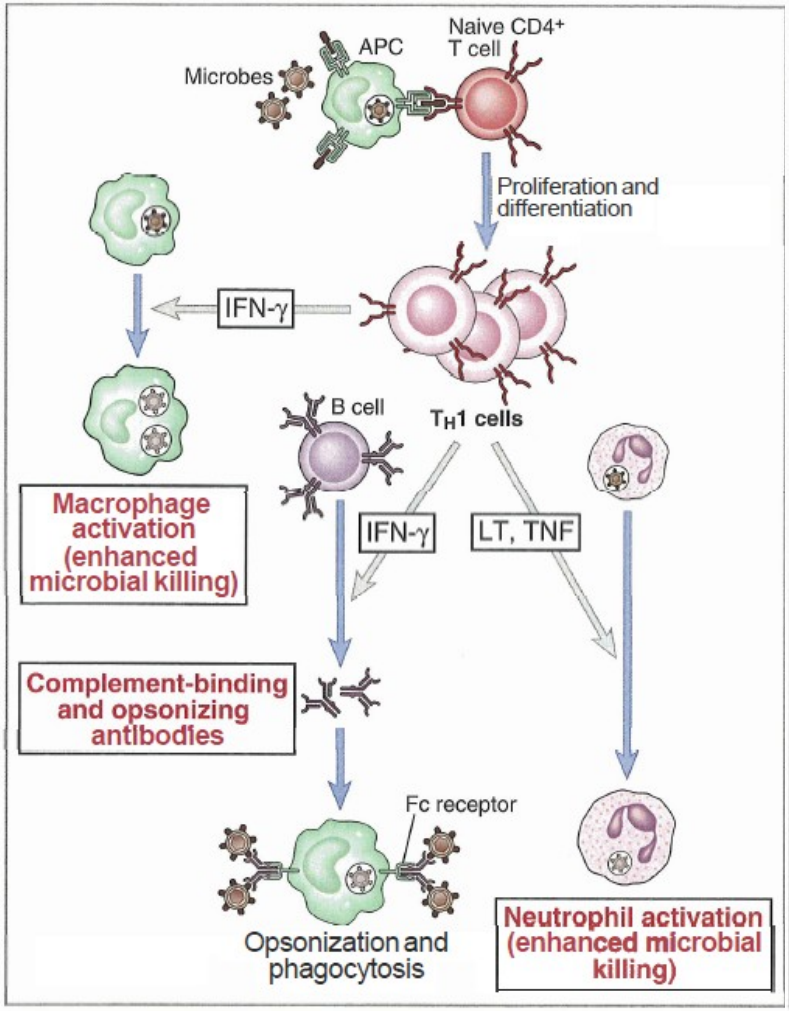
GLUKOKORTIKOIDY

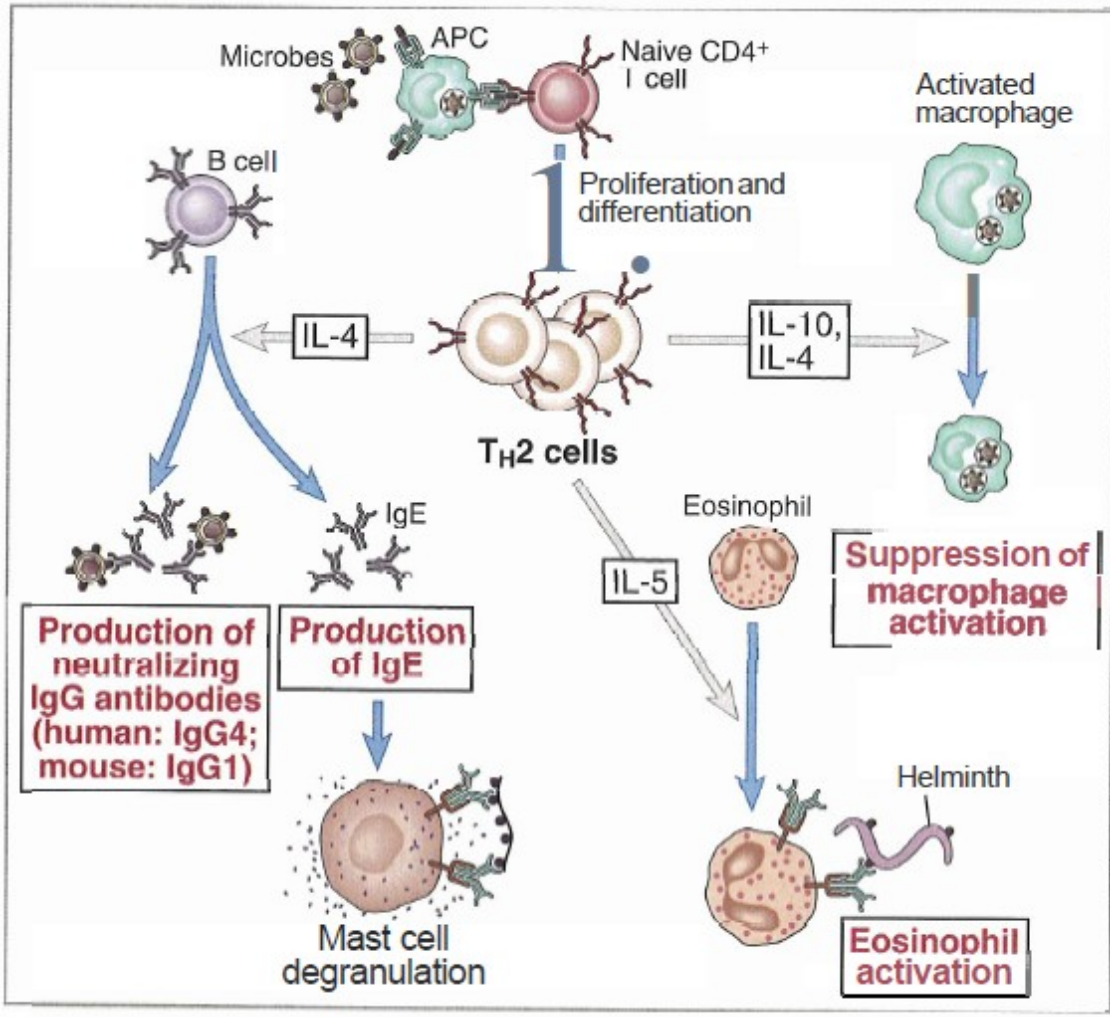


Obr. 19.5: Hypotalamo-hypofyzární nadledvinková osa neuroendokrinních regulací a její vliv na imunitní systém
Neuroendokrinní podněty jsou imunitnímu systému zprostředkovány především prostřednictvím hypotalamu a hypofýzy. Na tyto struktury působí rovněž imunitní podněty. Zánětová reakce v tkáních je spojena s uvolně ním mediátorů a cytokinů, které modulují neuroendokrinní soustavu a v důsledku i soustavu imunitní Uvedeny jsou nejdůležitější imunomodulační účinky hormonů.

↓ Th1
↑ Th2 – tvorba protilátek

<u>Světelné záření</u>
Suprachiasmatické jádro:
↓melatonin
↓noradrenalin
↓aceetlcholin
↑kortisol
↑serotonin
↑GABA
↑dopamin





Glukokortikoidy – podpora Th2 subsetu – podpora tvorby IgE

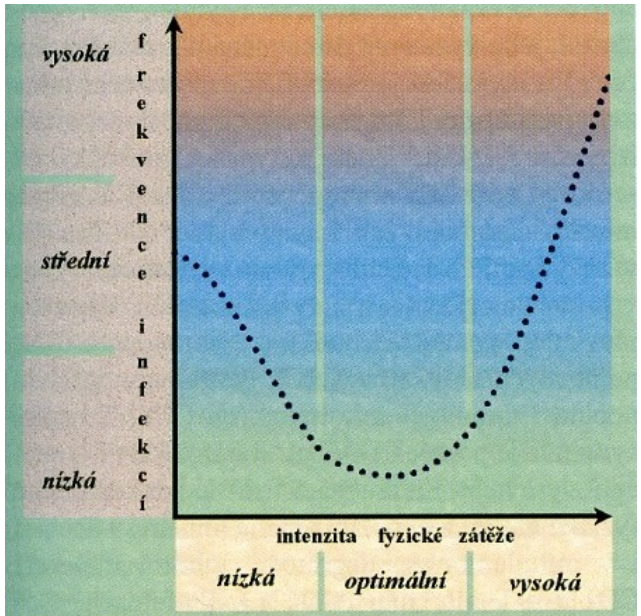
Noradrenalin – zvyšuje základní aktivitu imunity, význam pro udržení optimální produkce Ig; význam hlavně pro subset Th1 - tvorba IG1 a podpora reakce germinálního centra (Th2 nemají adrenergní receptory)

T lymfocyty	ACTH, TSH, HCG, růstový hormon, prolaktin, endorfiny, metenkefalin, IGF-1
B lymfocyty	ACTH, růstový hormon, IGF-1, endorfiny
makrofágy	ACTH, růstový hormon, endorfiny, substance P, IGF-1
mastocyty granulocyty	VIP, somatostatin
megakaryocyty	neuropeptid Y
thymocyty	prolaktin, růstový hormon, ACTH, LH, VIP, somatostatin

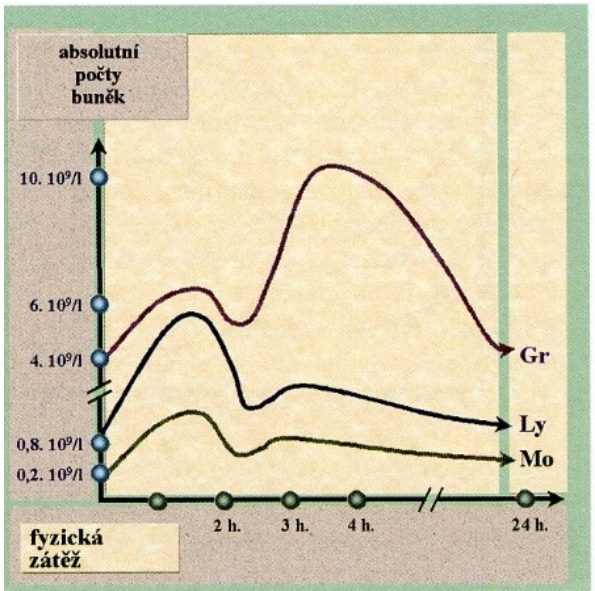
Tab. 19.1: Produkce hormonů a neuromediátorů buňkami imunitního systému

Interferony (α, γ) + interleukiny (1, 2, 6) → ↑tvorba steroidních hormonů (ACTH – glukokortikoidy)

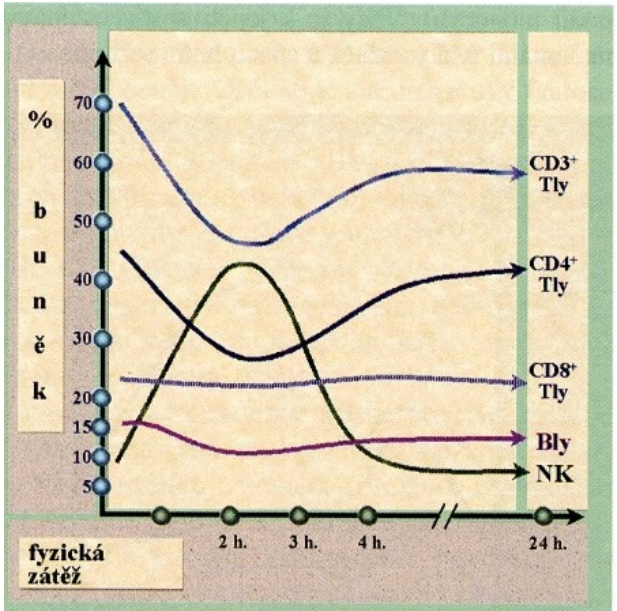
FYZICKÁ ZÁTĚŽ



Obr. 19.9: Četnost výskytu infekcí horních dýchacích cest v závislosti na tělesném cvičení



Obr. 19.10: Vztah mezi absolutním počtem neutrofilních granulocytů, monocytů, lymfocytů v periferní krvi a tělesnou zátěží



Obr. 19.11: Změny v relativním zastoupení populací lymfoidních buněk periferní krve po fyzické zátěži

Změny chování vyvolané nemocí a imunita

Nemocní lidé

- pocity slabosti, únavy, omezení příjmu potravy, snížená schopnost duševně se koncentrovat,
- jsou depresivní, letargičtí, ztrácejí zájem o okolí

Aktivace imunitního systému

- ↑ cytokinu IL1 – horečka – ↑termogeneze, změna chování (vyhledávání teplejšího prostředí,omezení tělesné aktivity)
- ↓ koncentrace železa (makrofágy pohlcují Fe + snížený příjem bílkovin v potravě)
- ↑ cytokiny – amygdala – snížení pohybové aktivity, omezení zájmu o prostředí jak sociální, tak životní, narušení schopnost učit se a zapamatovat si nové podněty

DEPRESE a imunita

genetická dispozice × stresové prostředí

Oslabení fyzického zdraví *(důsledek × příčina)*

Změny počtu a funkce buněk

- ↓ tvorba imunoglobulínu
- ↑ tvorba cytokinů (TNF, interleukin-6, interveron γ)

Atheroskleróza → aktivace makrofágů v cévní stěně – uvolnění cytokinů – změna tností cévní stěny a destiček - tvorba plaku (atheromu) – ruptura plaku – MBUS - EMBOLUS

PSYCHOLOGICKÝ STRES

SCHIZOFRENIE a imunita

narušení vývojových procesů v mozku temporální limbické oblasti

Abnormální funkce imunitního systému → zánětová reakce mozku

- ↑ propustnost krevně-mozkové bariéry
- ↑ množství protilátek proti neurotropním virům (?), autoprotilátky (?)
- ↑ tvorba cytokinů (interleukin-2, -6)
- ↓ tvorba imunoglobulínu

Drogy a imunita

Indické konopí – snížená schopnost fagocytózy makrofágů, funkce NK buněk, snížení proliferace T lymfocytů, aktivace B lymfocytů (↓IgG, IgM,IgA, ↑ **IgE**)

Kokain - tlumí proliferaci T lymfocytů, snížená funkce makrofágů a NK buněk *(působením kokainu zesílená replikace viru HIV)*

Heroin – snížení aktivity NK buněk a $CD4^+$ T lymfocytů