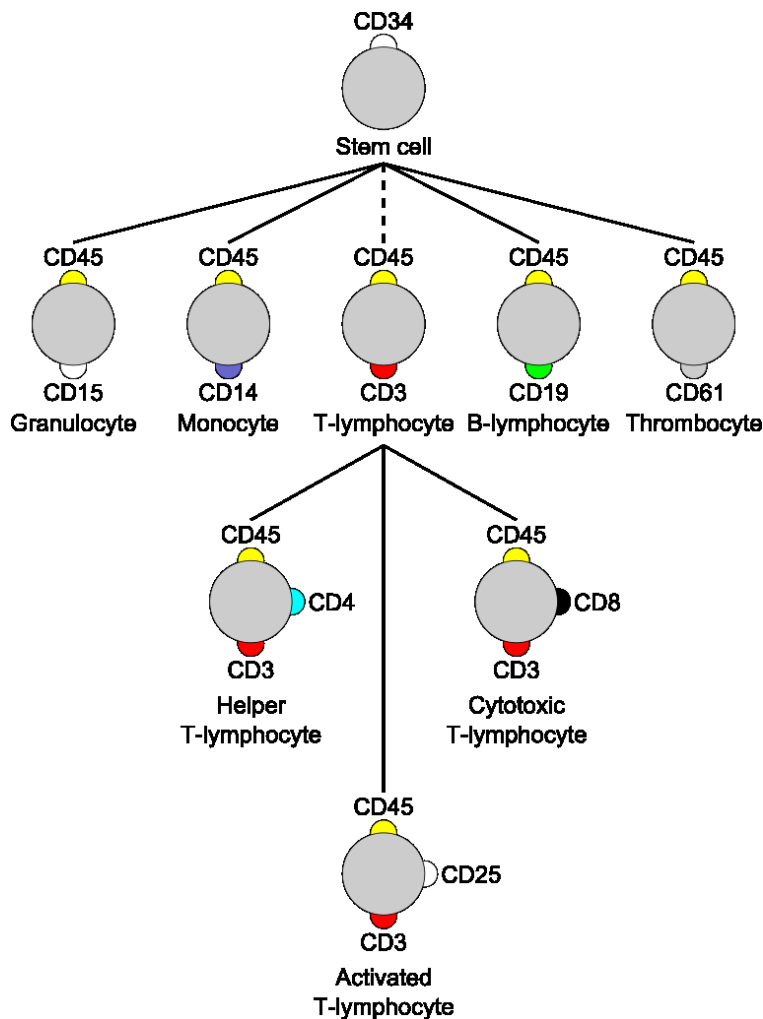




**PSYCHO
NEURO
IMUNOLOGIE**

Cluster of designation - CD

Protokol používaný k identifikaci molekul na povrchu buněk.



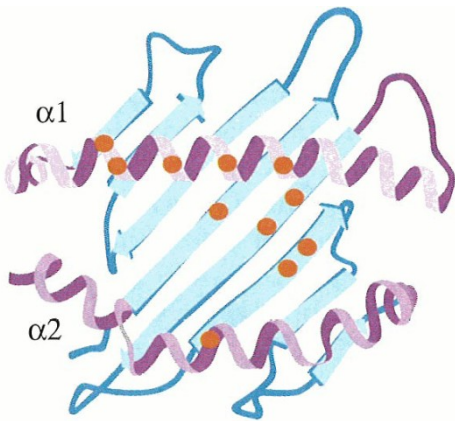
- Receptory
- Ligandy
- Adhezní molekuly

- 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*

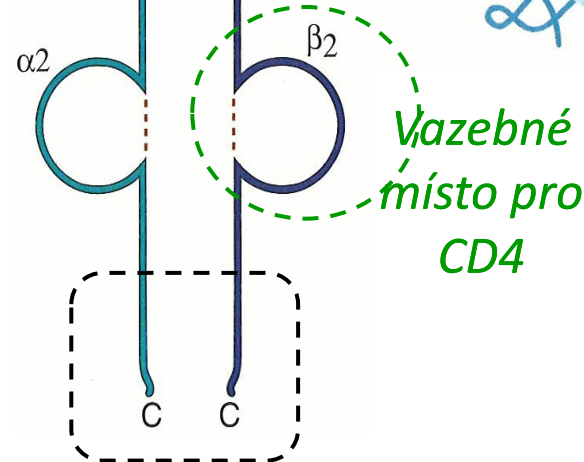
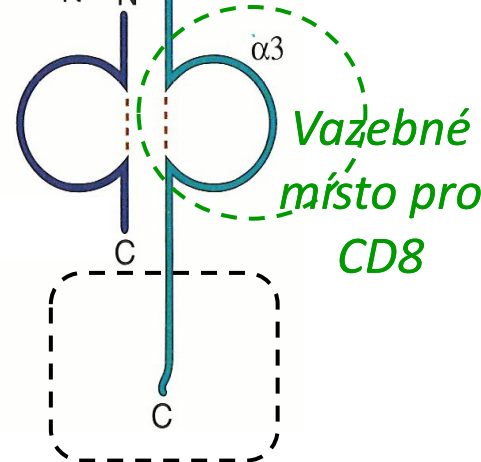
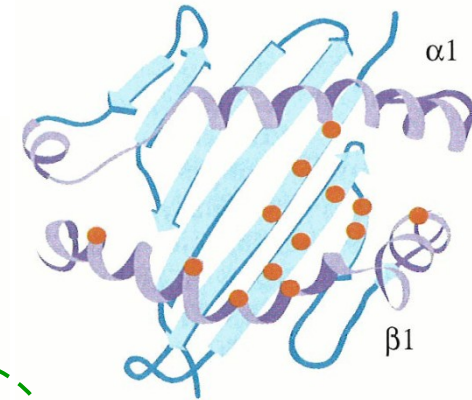
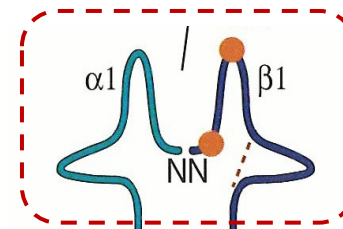
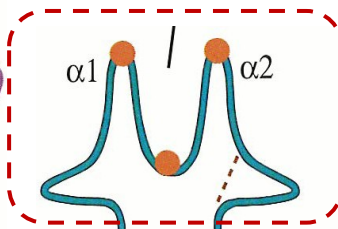
LIDSKÉ LEUKOCYTÁRNÍ ANTIGENY (HLA)

Třída I MHC

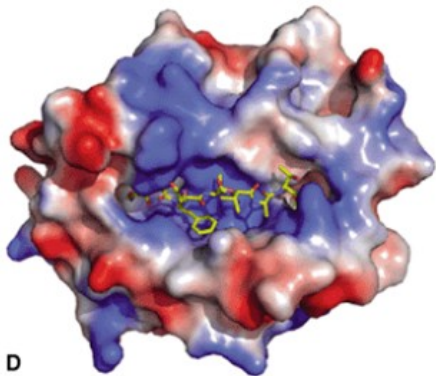
Třída II MHC



Extracelulární polymorfní vazebný rozštěp

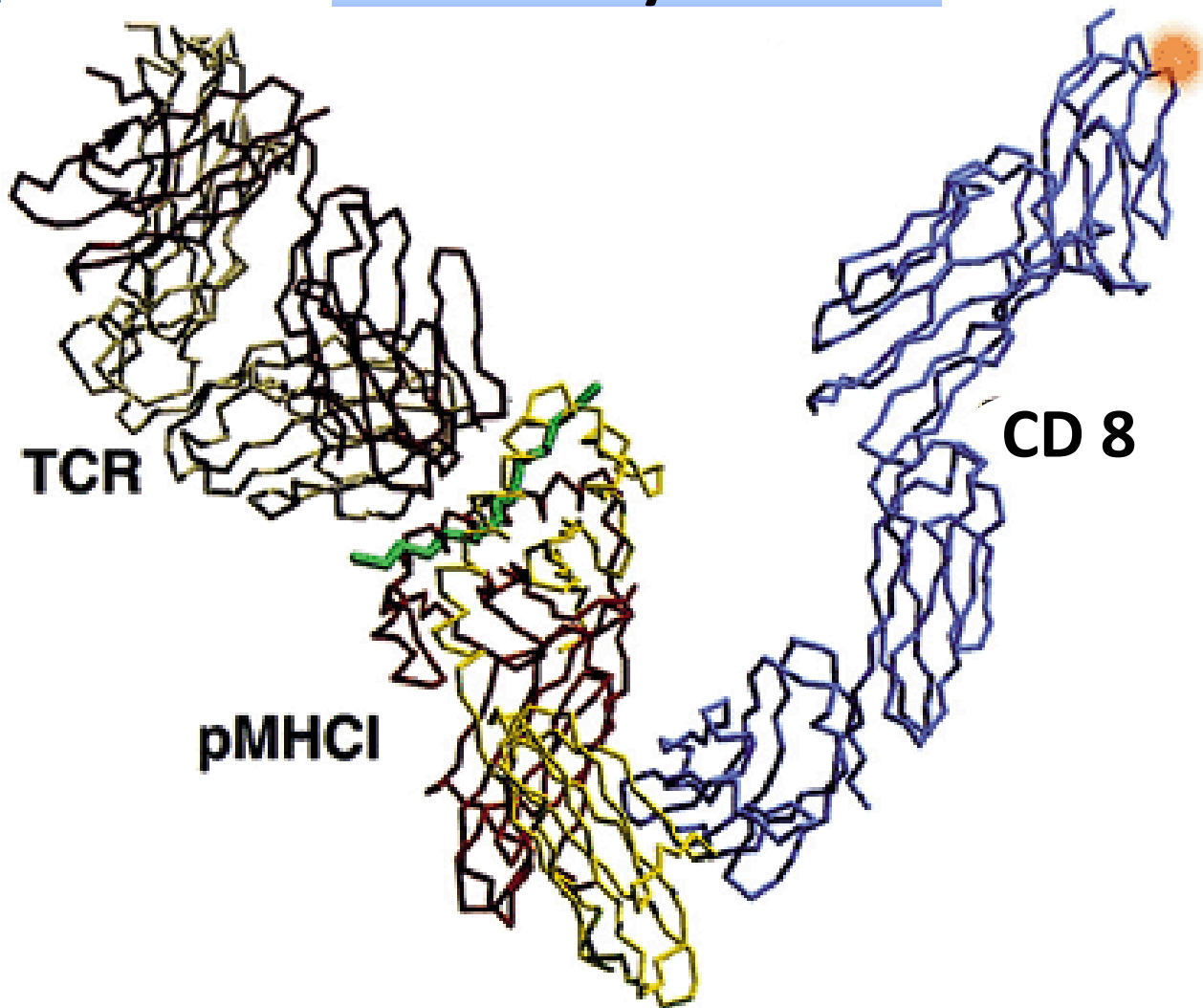


Transmembránová a cytoplazmatická doména



D

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

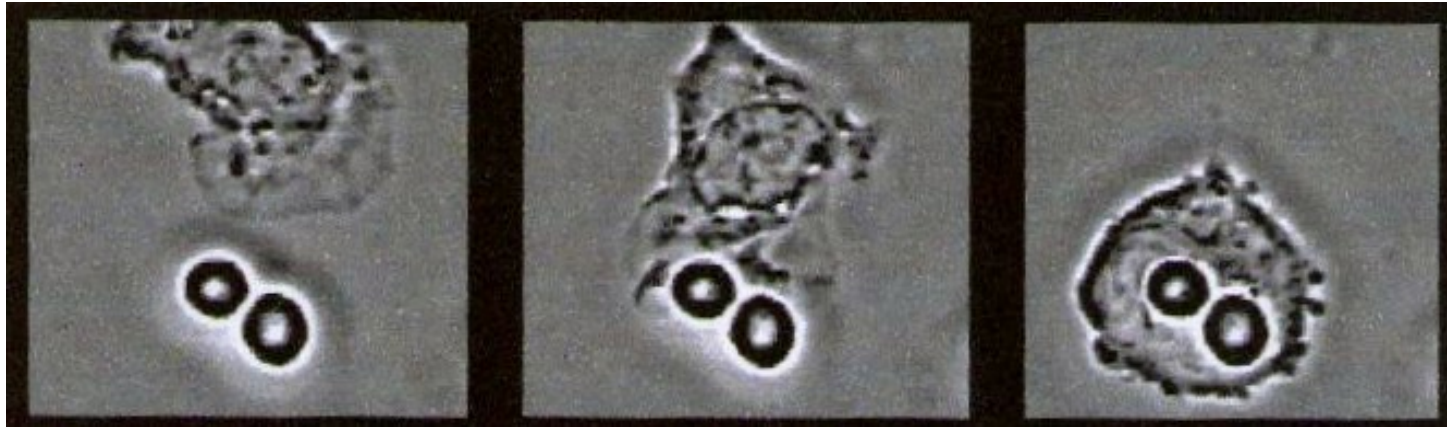
Protilátky

Buňky

Fagocyty, NK-buňky

Lymfocyty

FAGOCYTÓZA

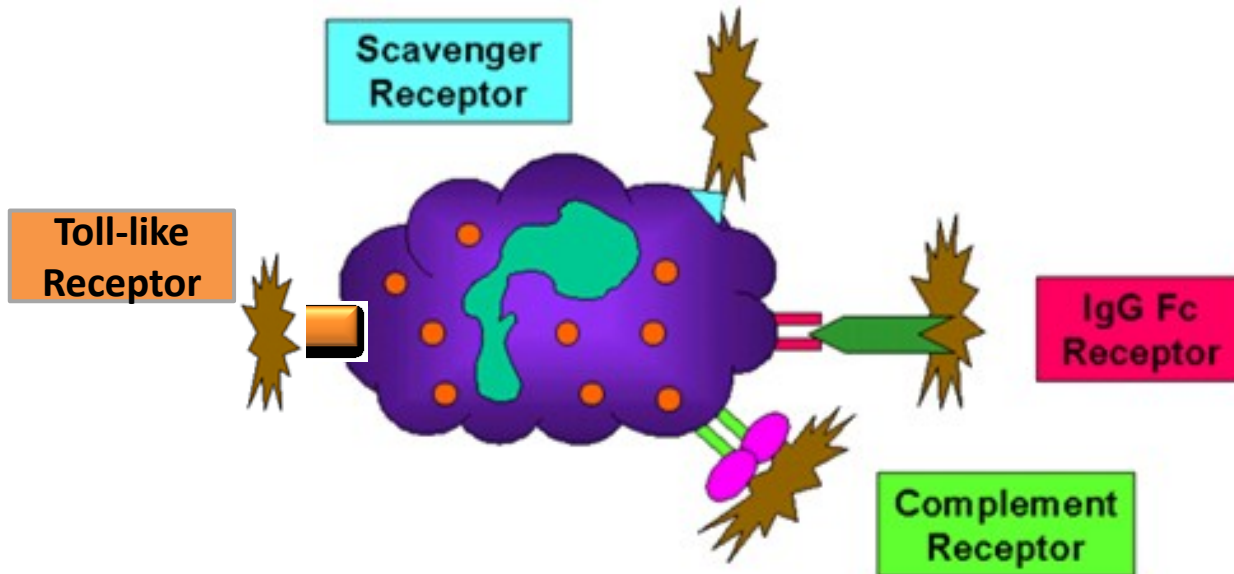


migrace

adheze

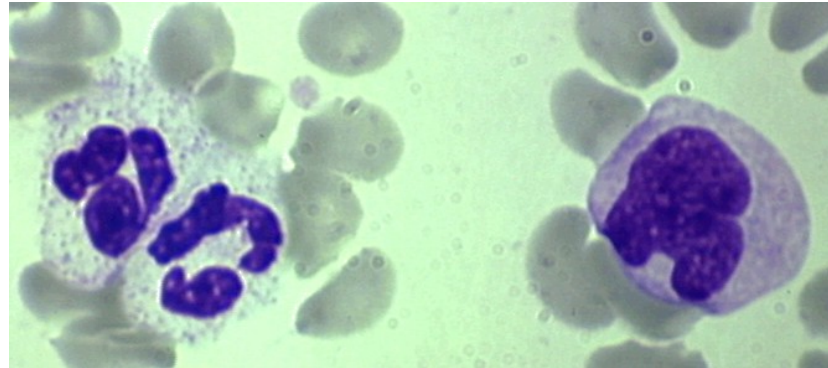
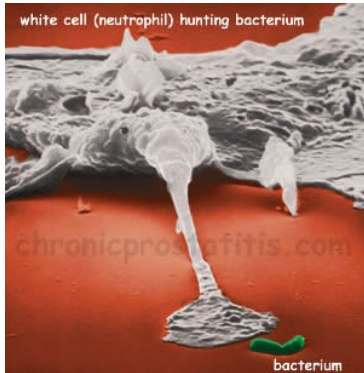
ingesce

degradace

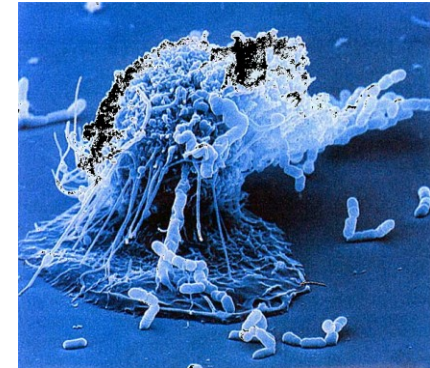


FAGOCYTY

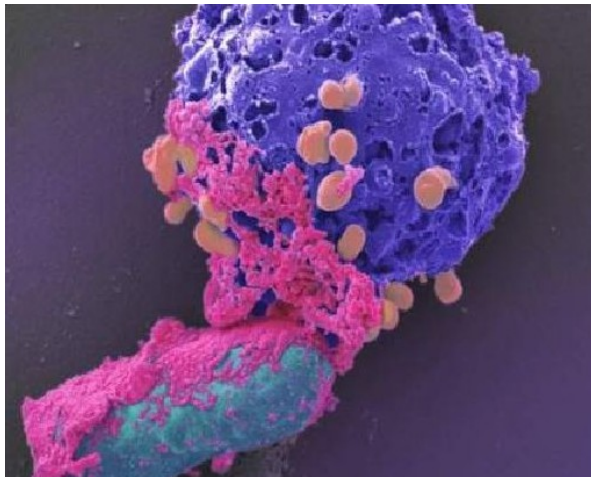
Neutrofil



Monocyty - makrofágy

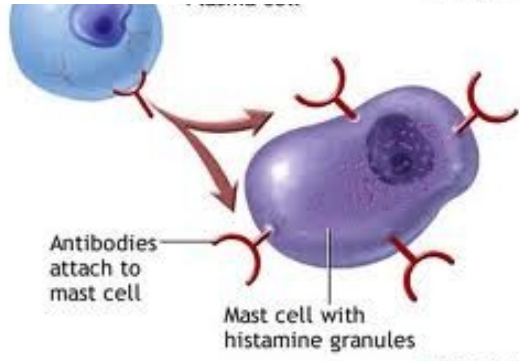
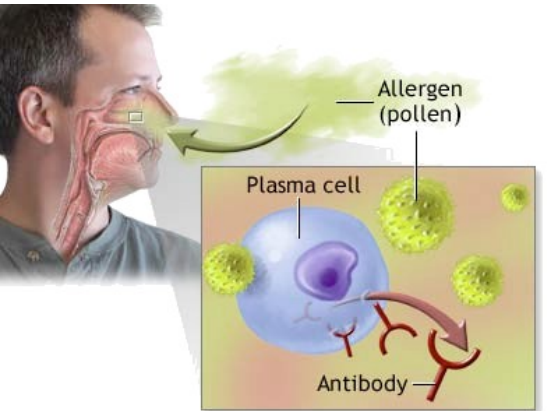
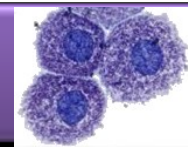
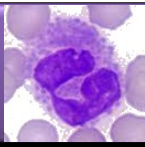


EOZINOFILY



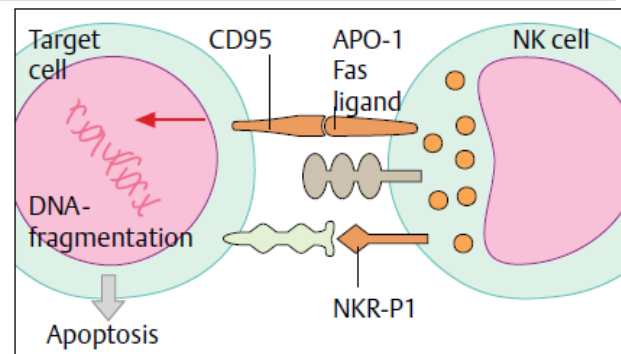
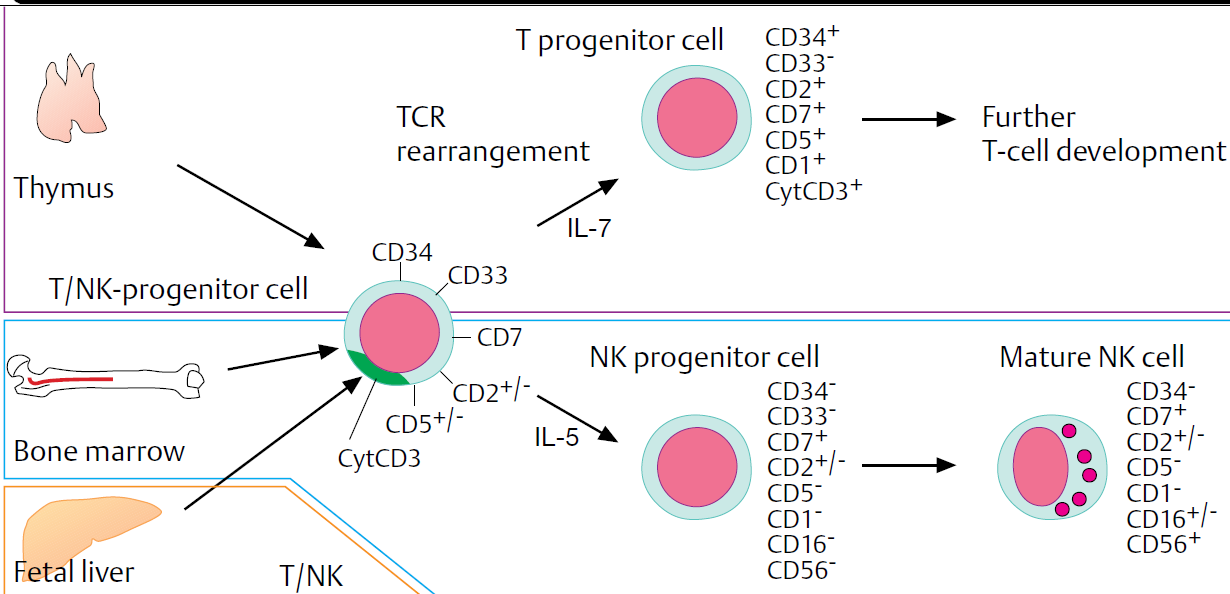
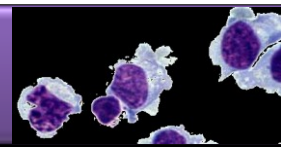
- Vývoj a zrání v kostní dřeni
- V krvi asi 8–12 hodin, ve tkáních 8-12 dní bez aktivace
- Aktivována parazity obalenými Ig E i jinými Ig
- Fagocytóza malých částic, jinak cytotoxická aktivita

BAZOFILY a MASTOCYTY

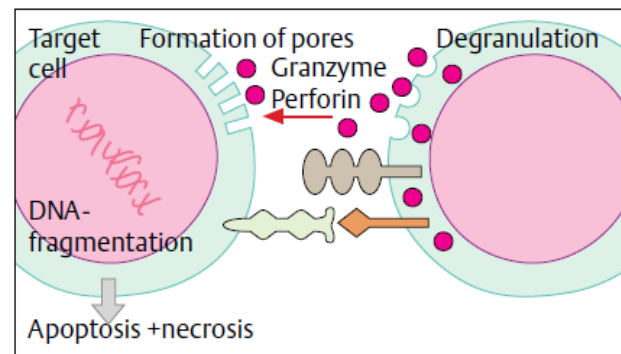


Původ	Hematopoetické progenitorové buňky	Hematopoetické progenitorové buňky
Hlavní místo zrání	Kostní dřeň	Pojivová tkáň
Nábor zralých buněk do tkání z cirkulace	Ano	Ne
Zralé buňky sídlící v pojivové tkáni	Ne	Ano
Schopnost proliferace	Ne	Ano
Životnost	dny	týdny- měsíce
Obsah granulí	Histamin, chondroitin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

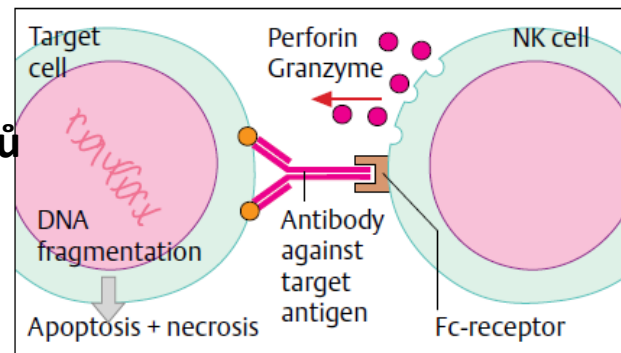
NK-buňky



1. Nonsecretory lysis

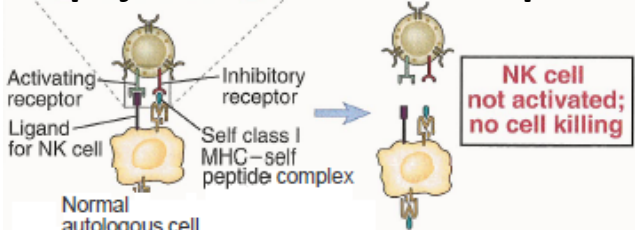


2. Secretory lysis

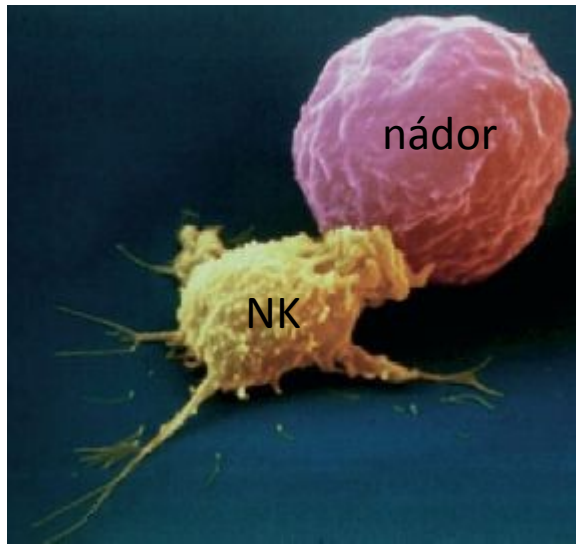
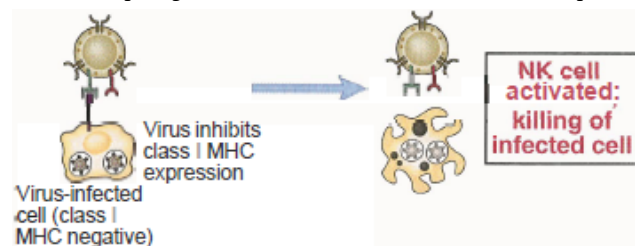


3. ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)

Zapojení inhibičního receptorů

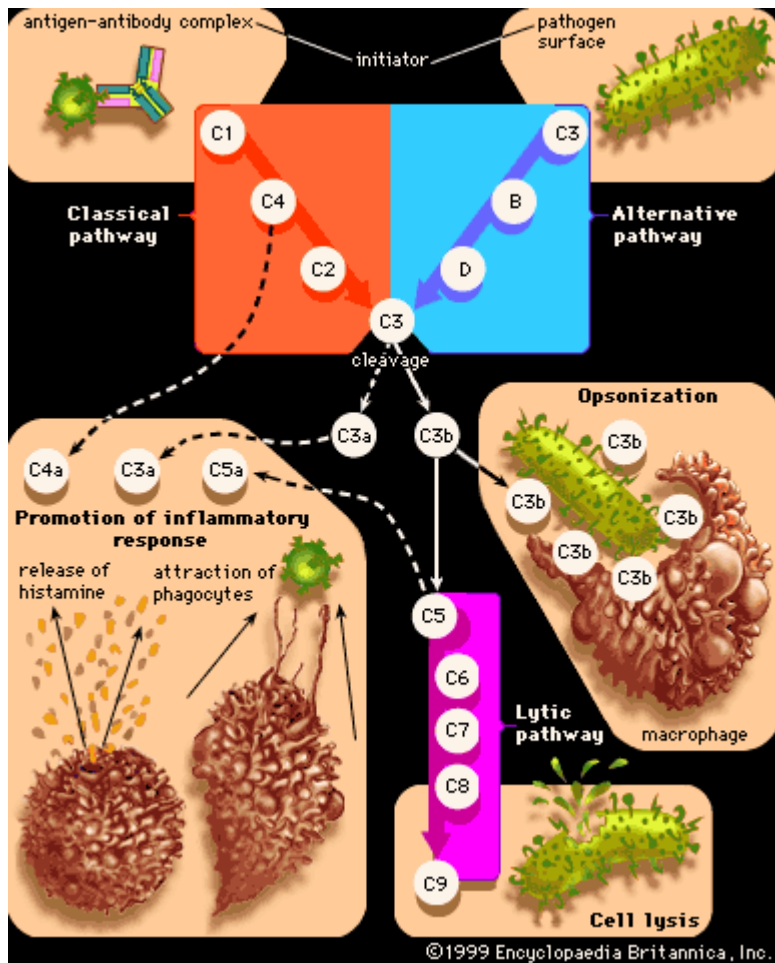


Nezapojení inhibičního receptorů



KOMPLEMENT

„Komplementární“ aktivita séra potřebná k lýze buňky.
System komplementu se skládá z několika plazmatických bílkovin, které jsou aktivovány 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

Ig G (IgM)
+
C1

C4b+C2a

C3 konvertáza

C5 - konvertáza

Lektinová cesta

MBL
+
Ficolin +MASP

Alternativní cesta

C3b + membrána
+
B ← D

C3bBb+properdin

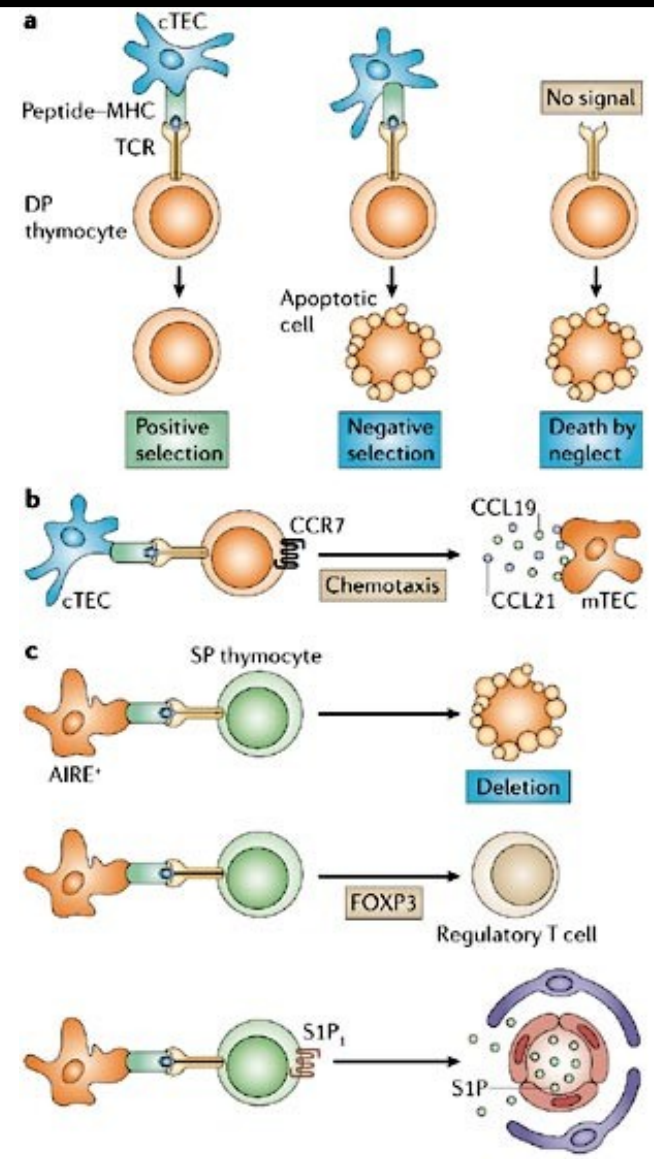
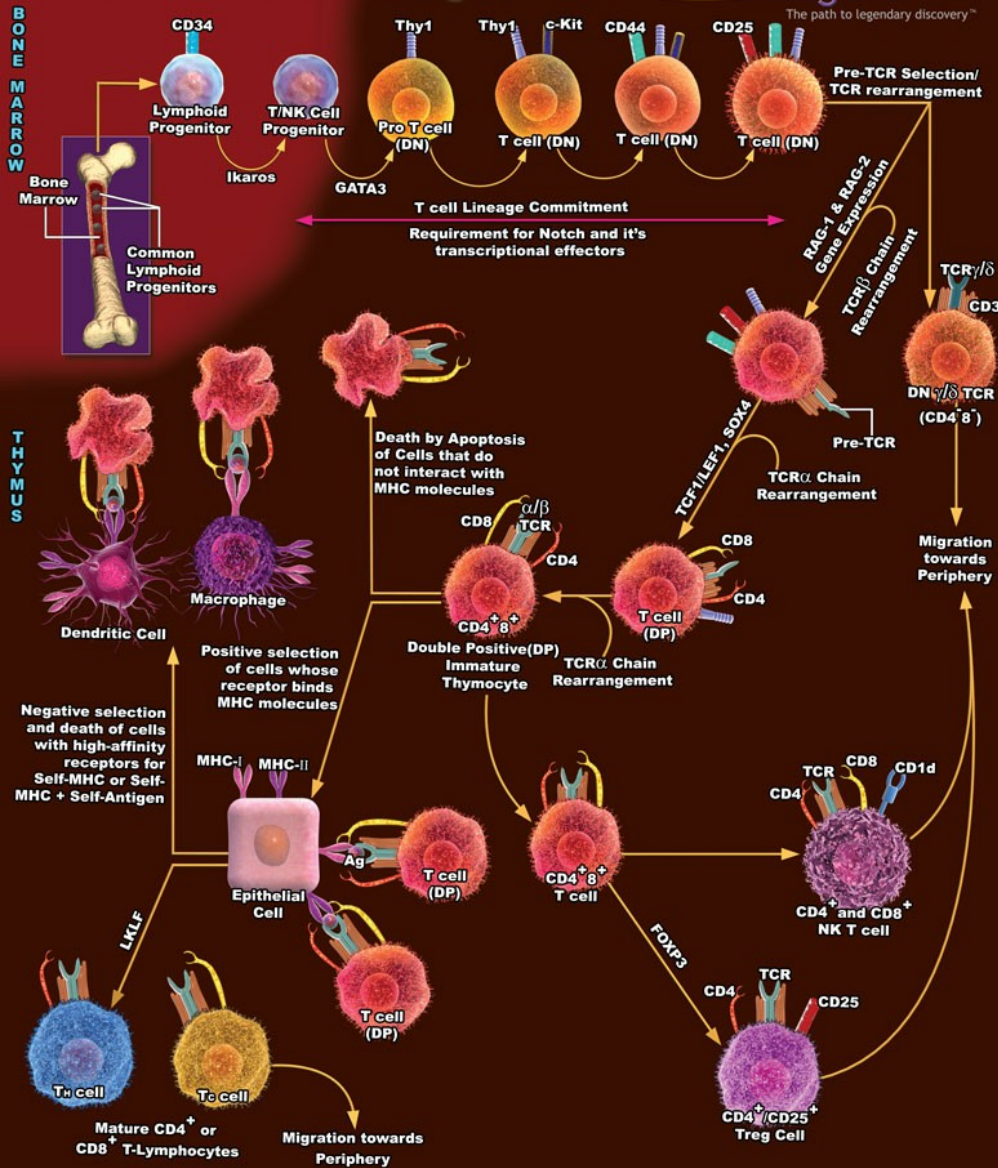
C5

C5b+ C6-9

Lytický
komplex

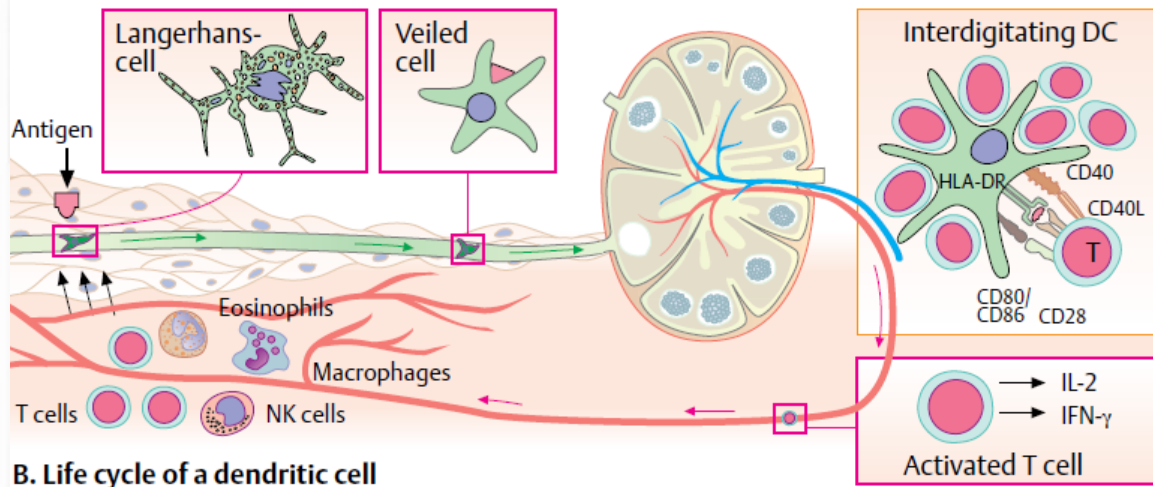
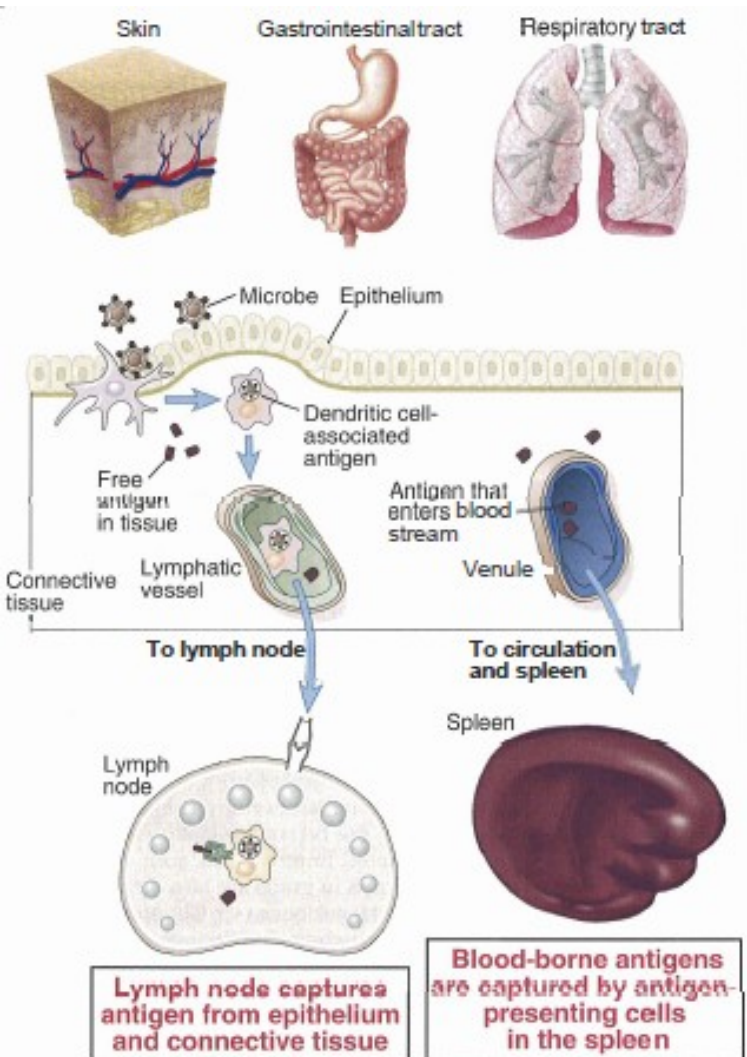
T - LYMFOCYTY

CD4 and CD8 T cell Lineage

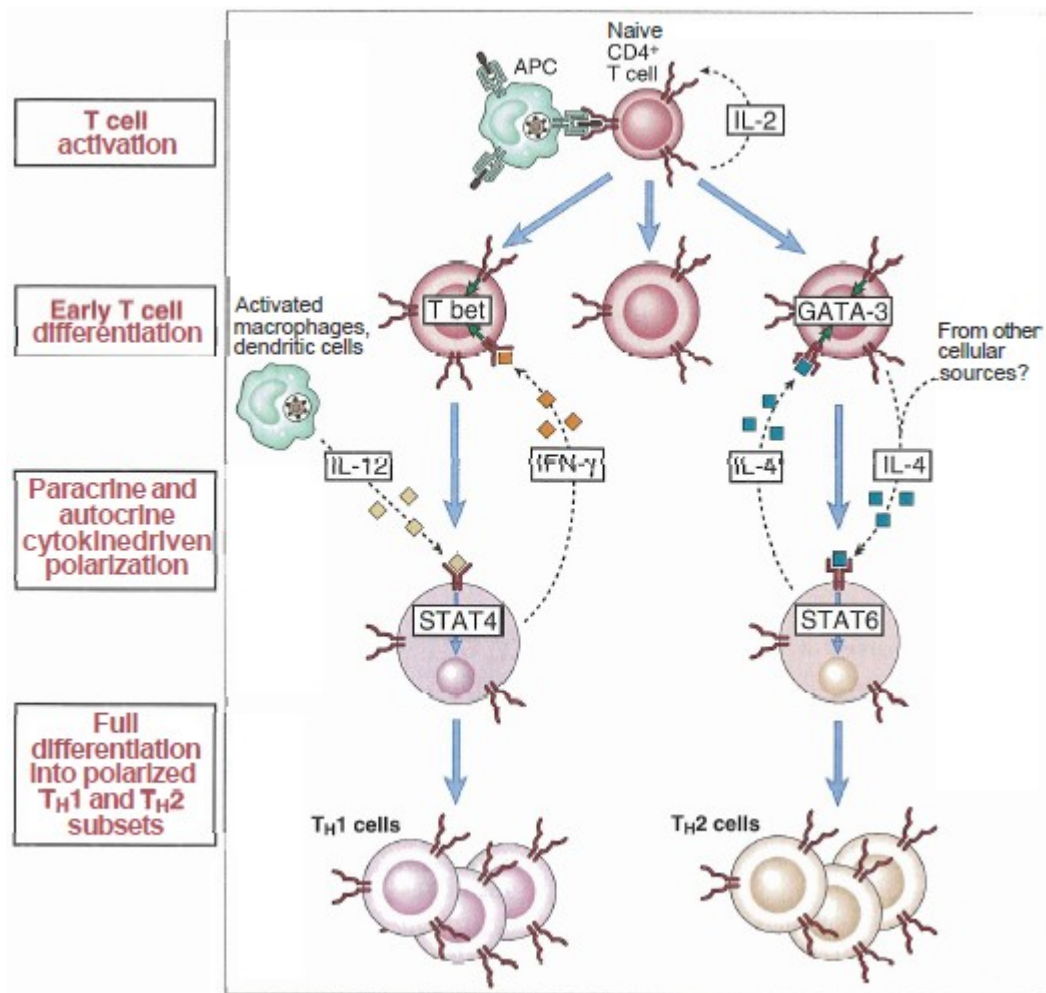


"Some development branches of T cell lineages are incompletely defined"

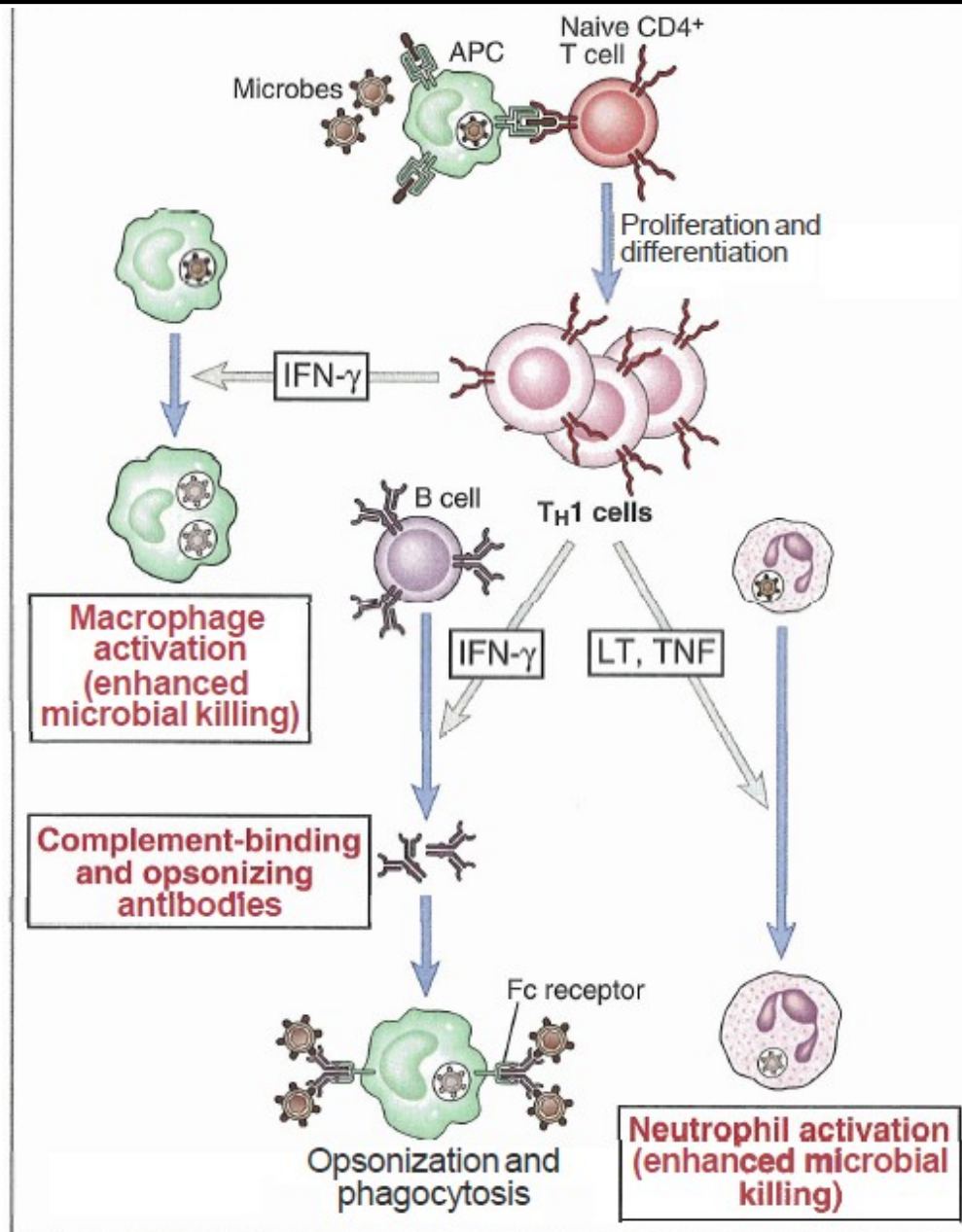
DENDRITICKÉ BUŇKY - pohlcení



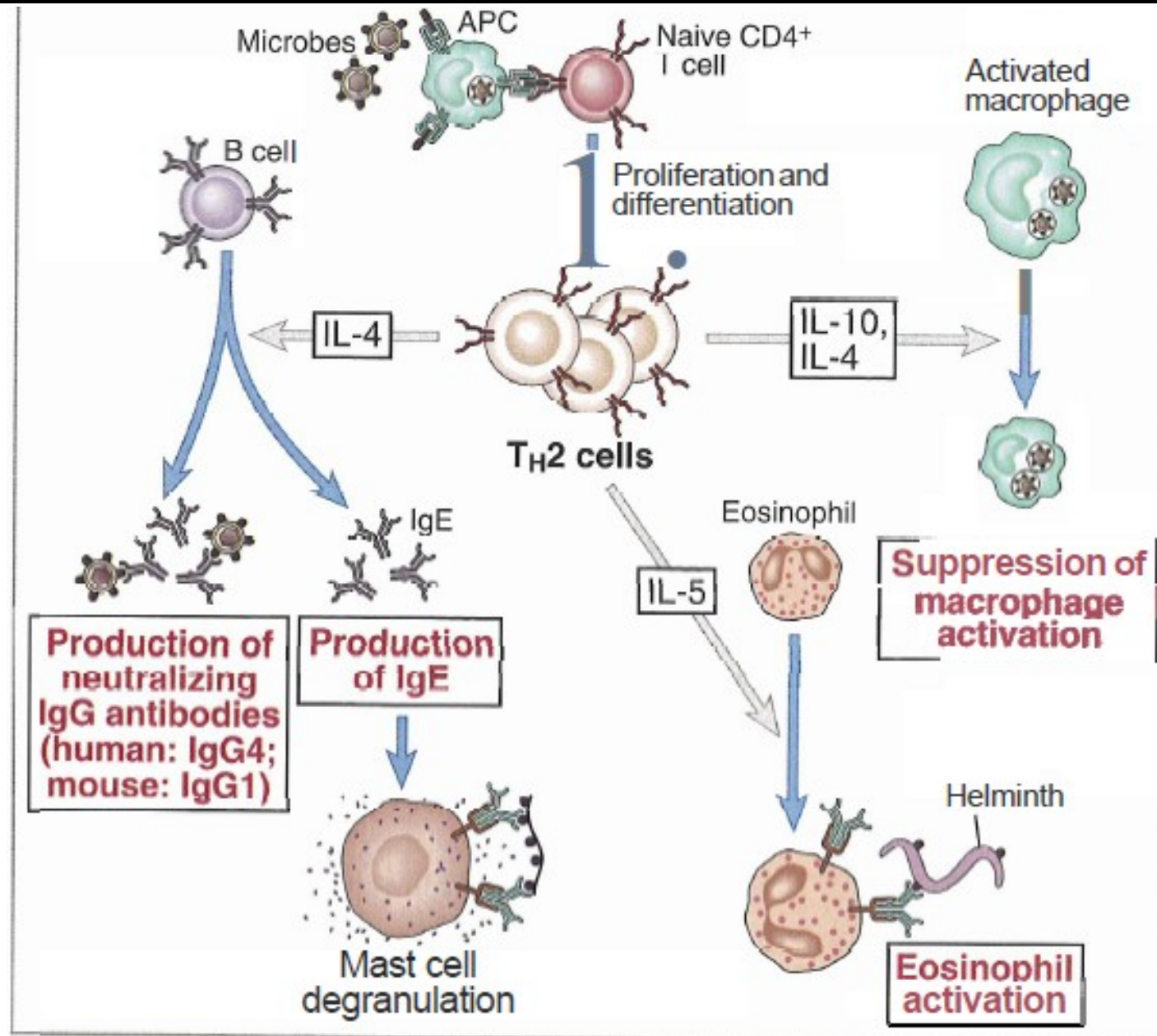
EFEKTOROVÉ T – BUŇKY (T_H4^+)



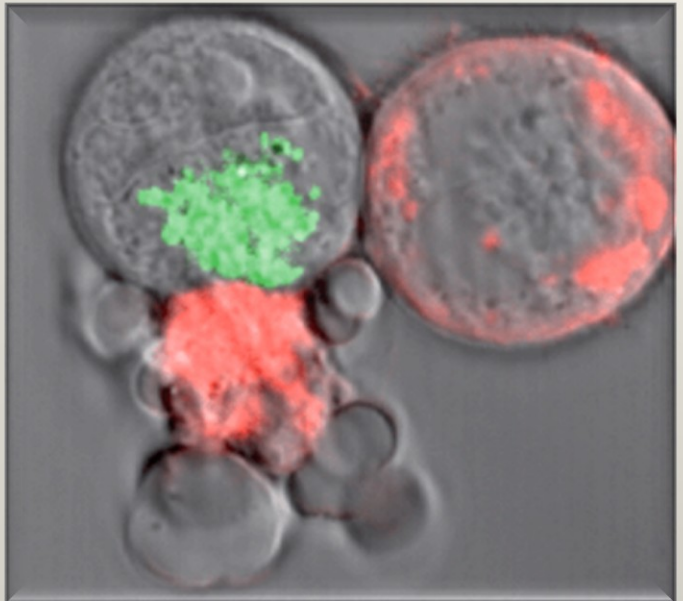
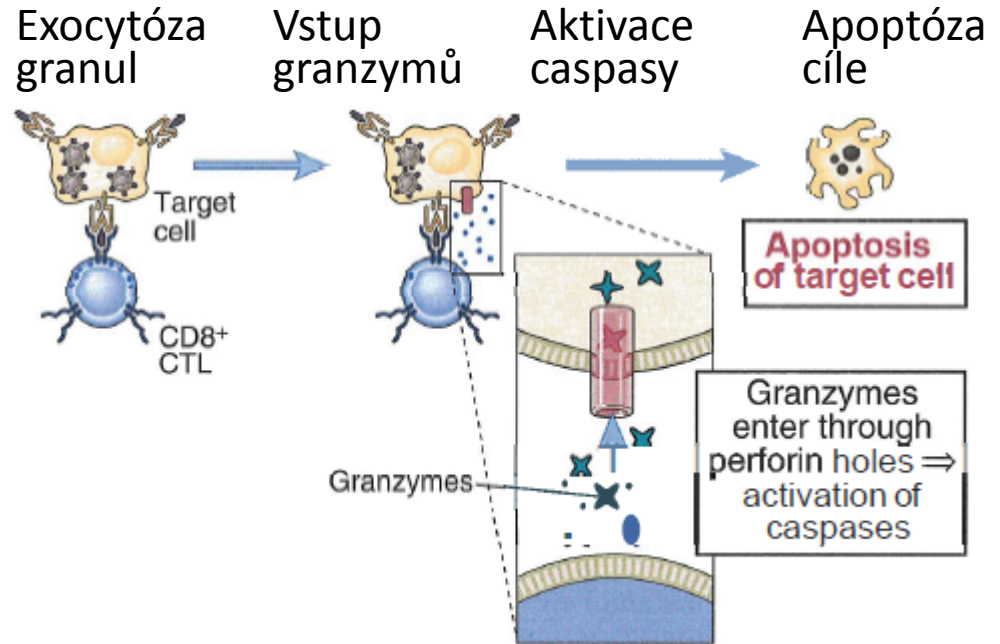
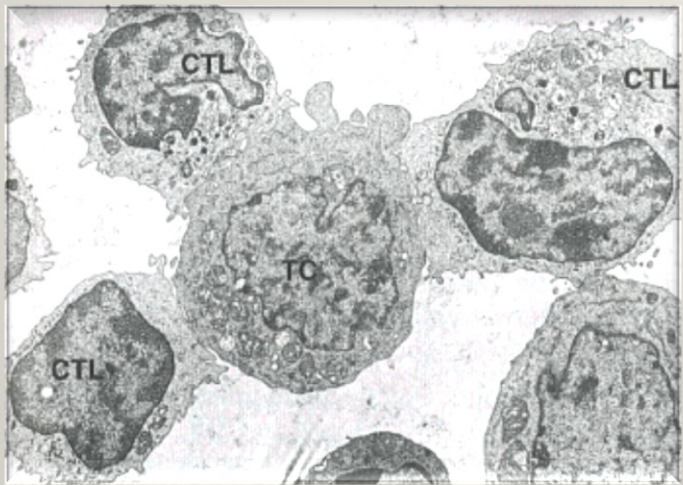
EFEKTOROVÉ T – BUŇKY : CD4⁺ T_H1



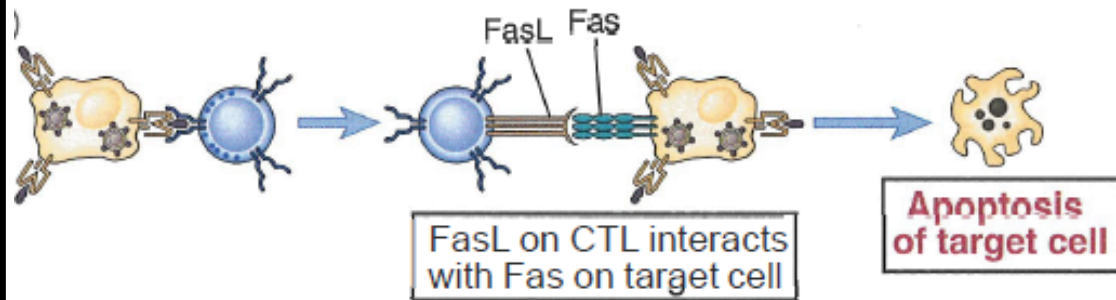
EFEKTOROVÉ T – BUŇKY : CD4⁺ T_H2



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 dření, krví a sek. lymf. orgány

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

pro-
B

Y

pre-
B

virgine
B

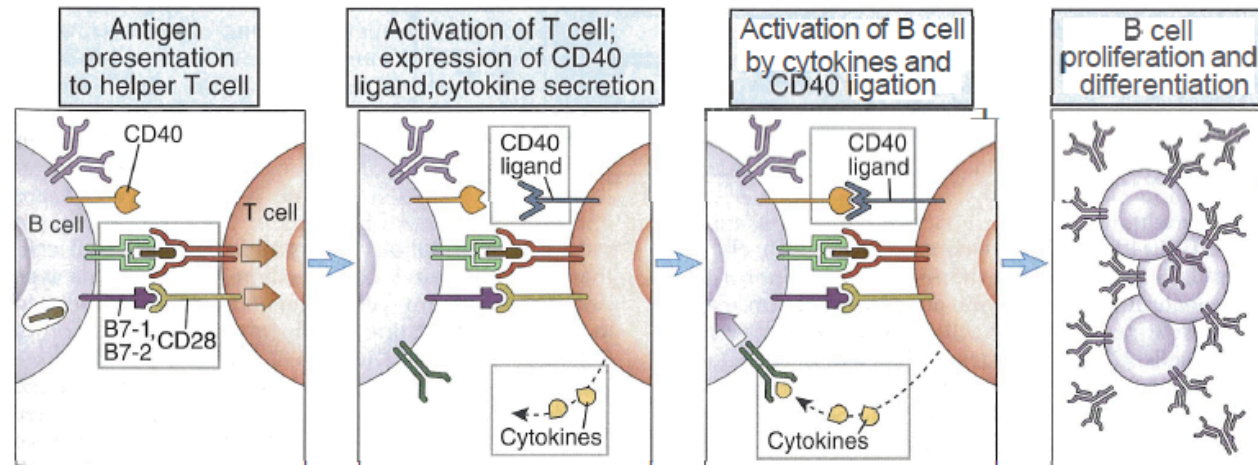
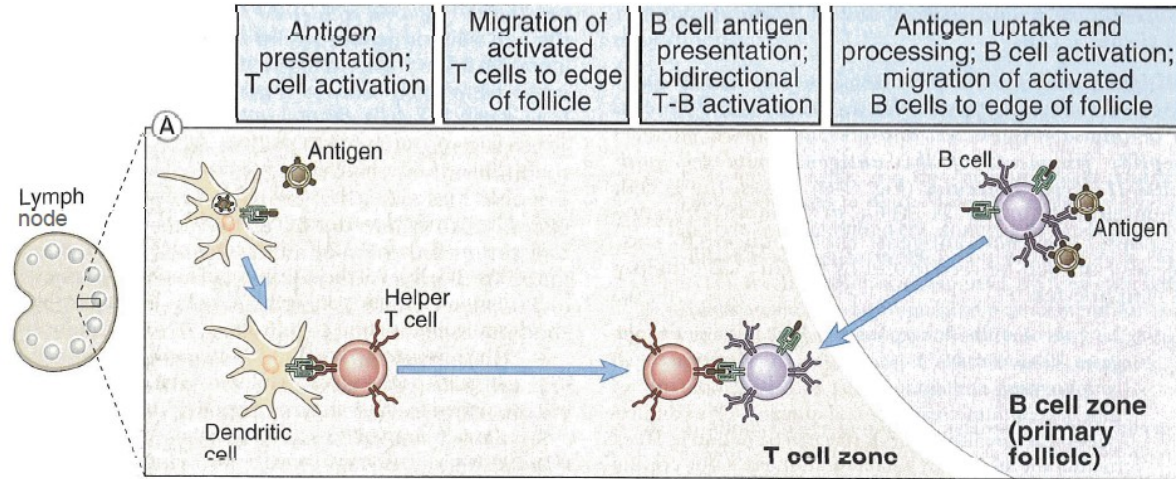
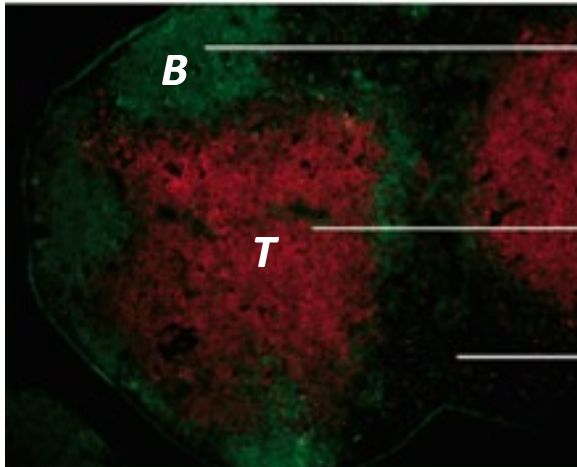
mature
B

aktivovaná
B

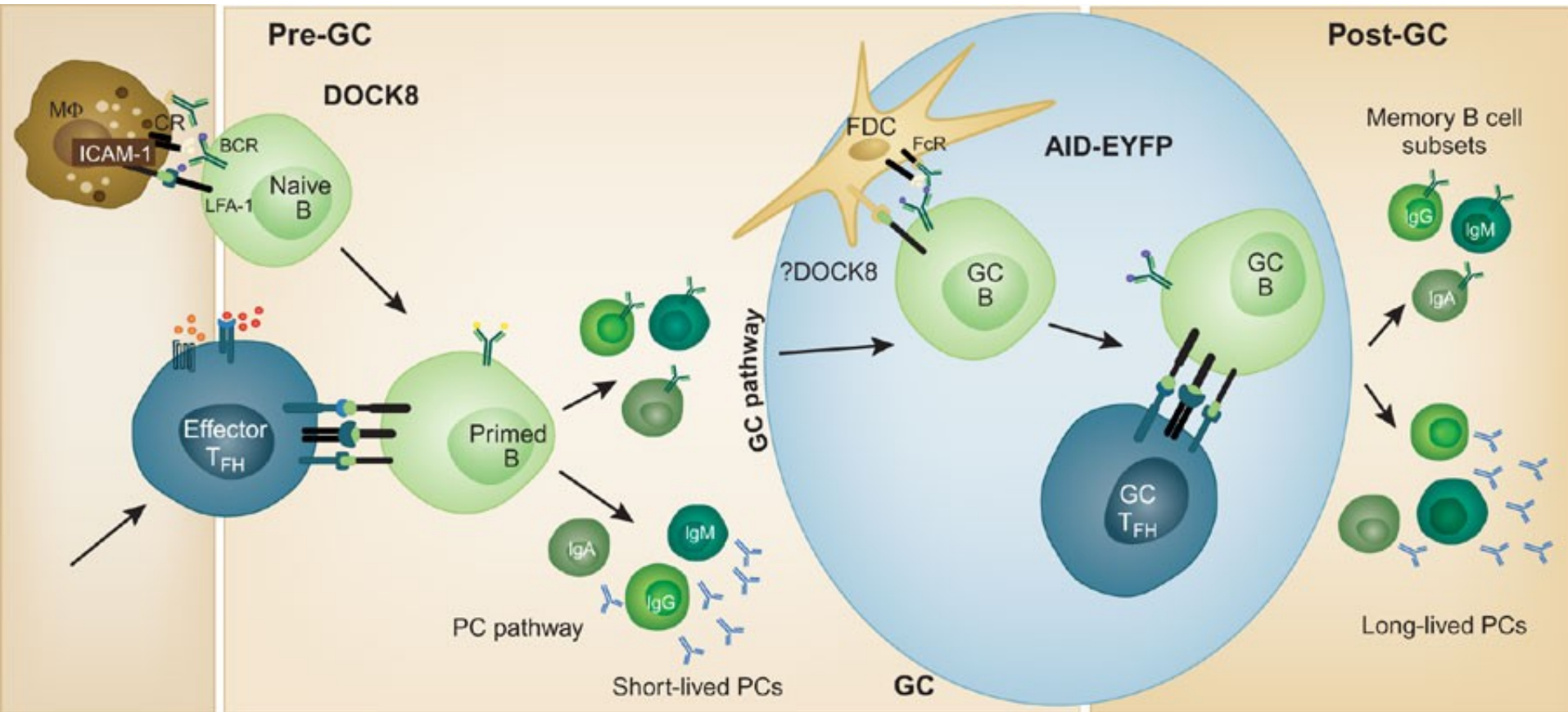
PC

B-LYMFOCYTY - odpověď

Protilátková odpověď závislá na T pomocných lymfocytech

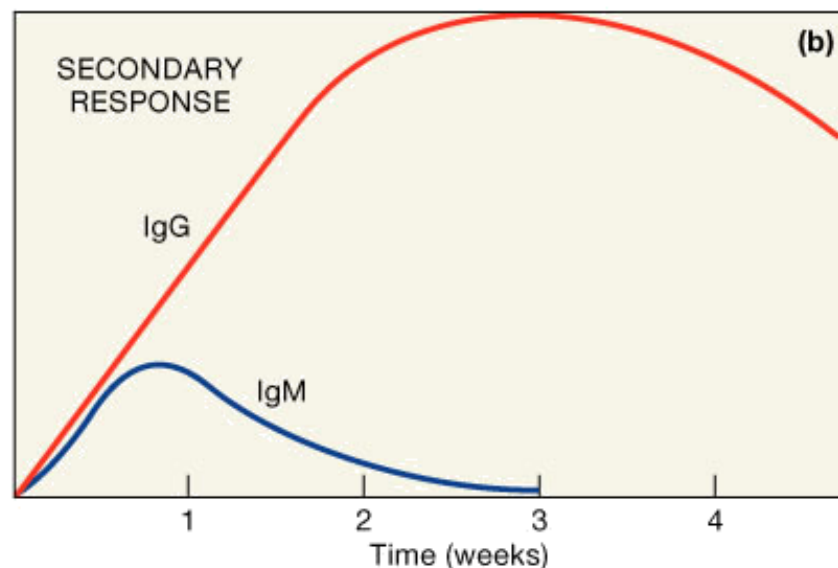
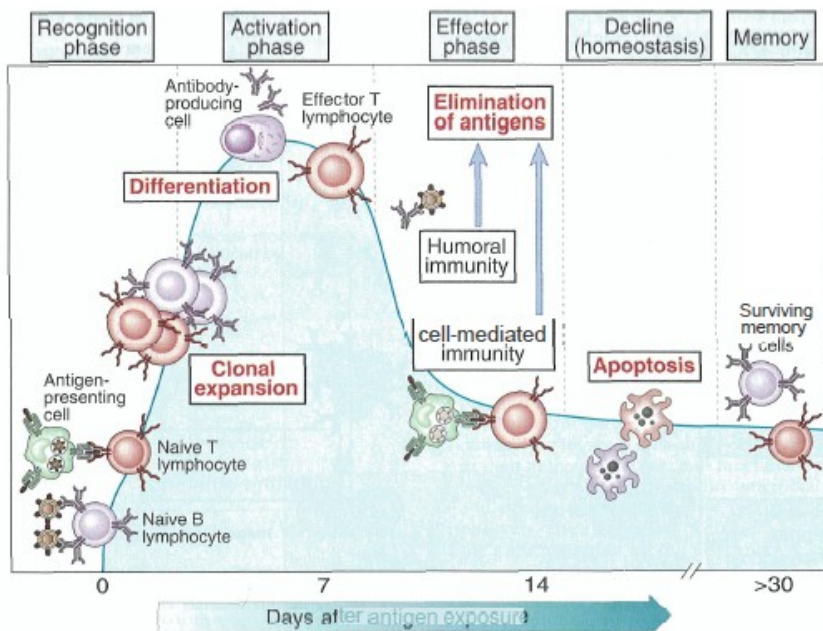
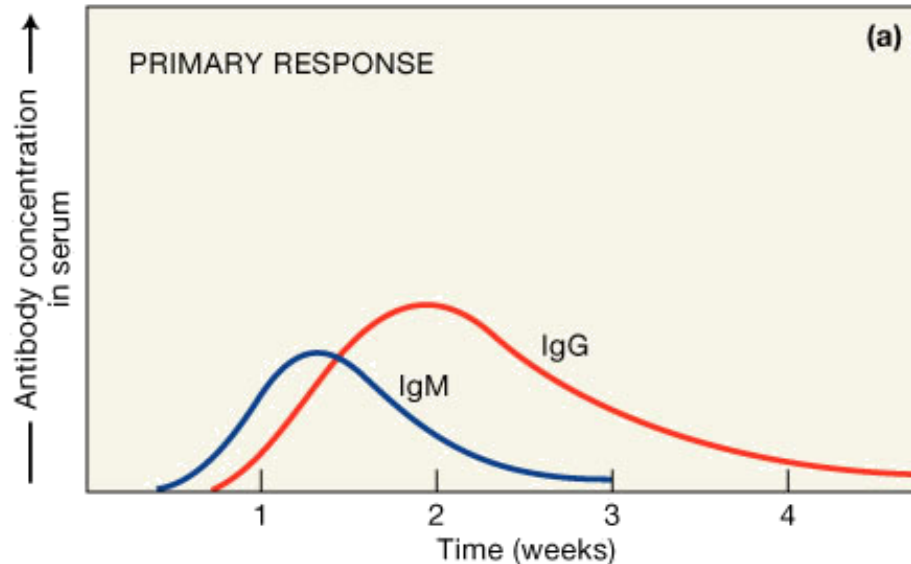
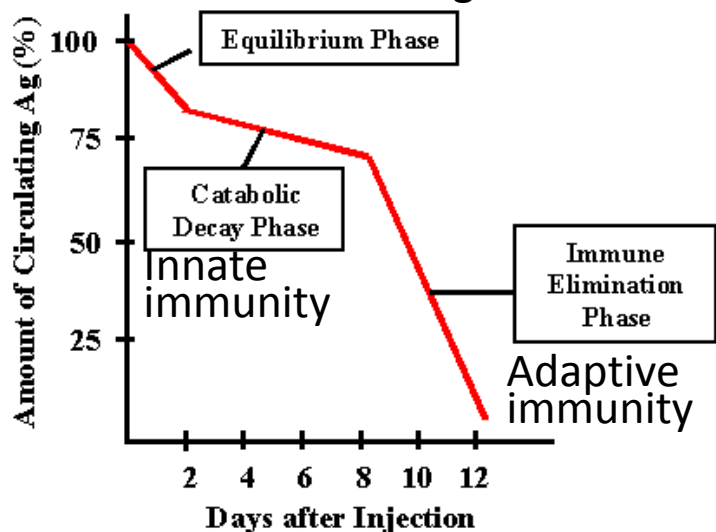


PAMĚŤOVÉ B-BUŇKY



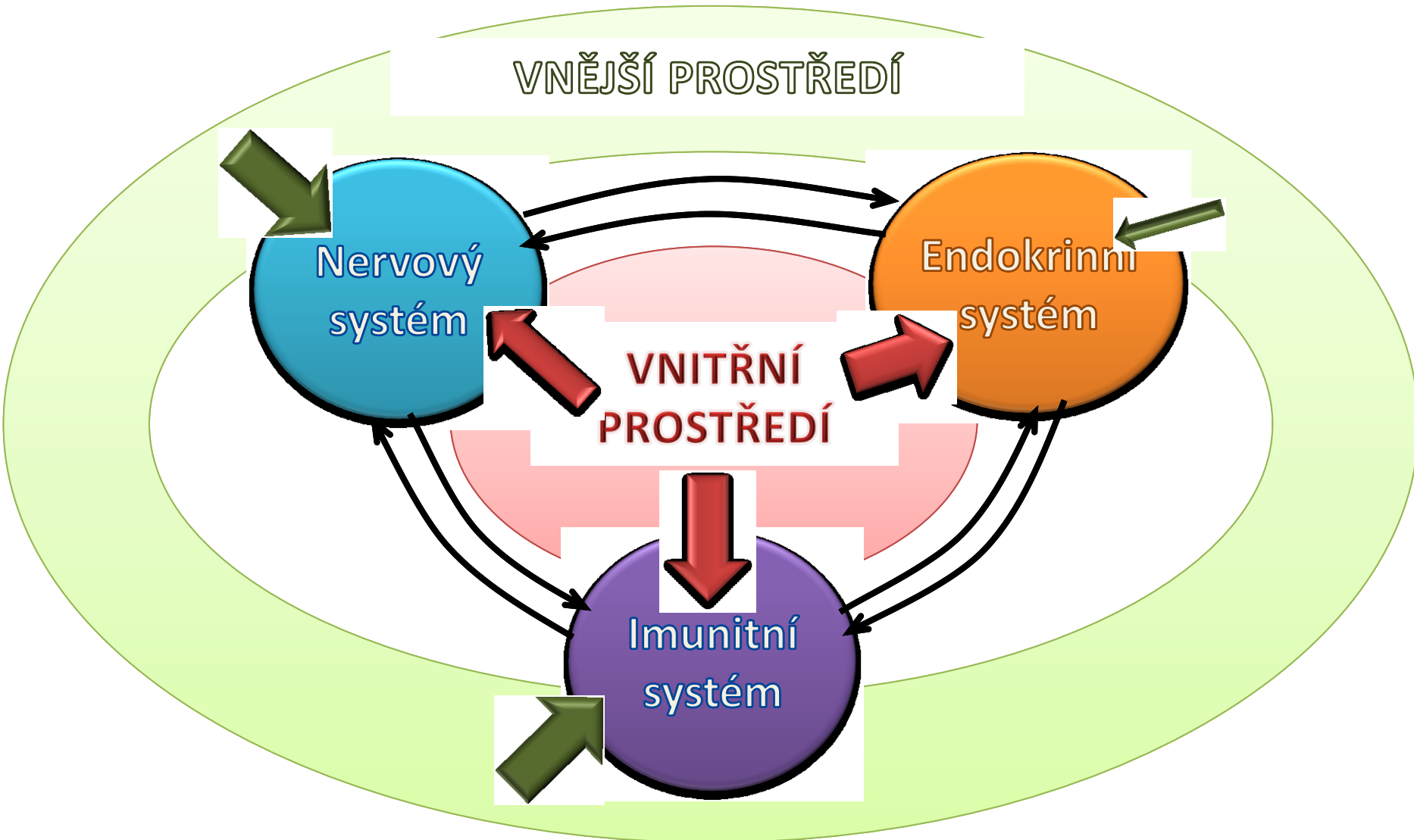
PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ ODPOVĚĚ

Fate of the immunogen

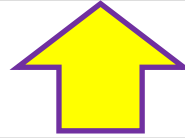


HOMEOSTÁZA

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



HOMEOSTÁZA



DIALOG

Humorální faktory

Buněčný kontakt

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

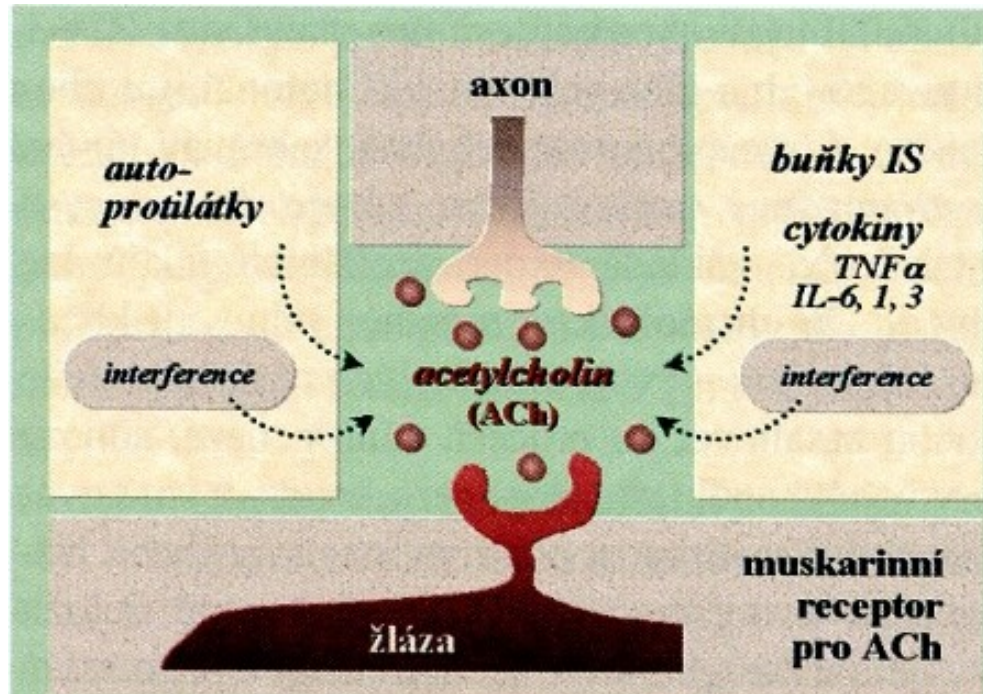
- CRH
- ACTH
- kortikosteroidy
- Endomorfiny
- Prolaktin
- ADH

NEURONY a ENDOKRINNÍ bb syntetizují

MIF – hypofýza

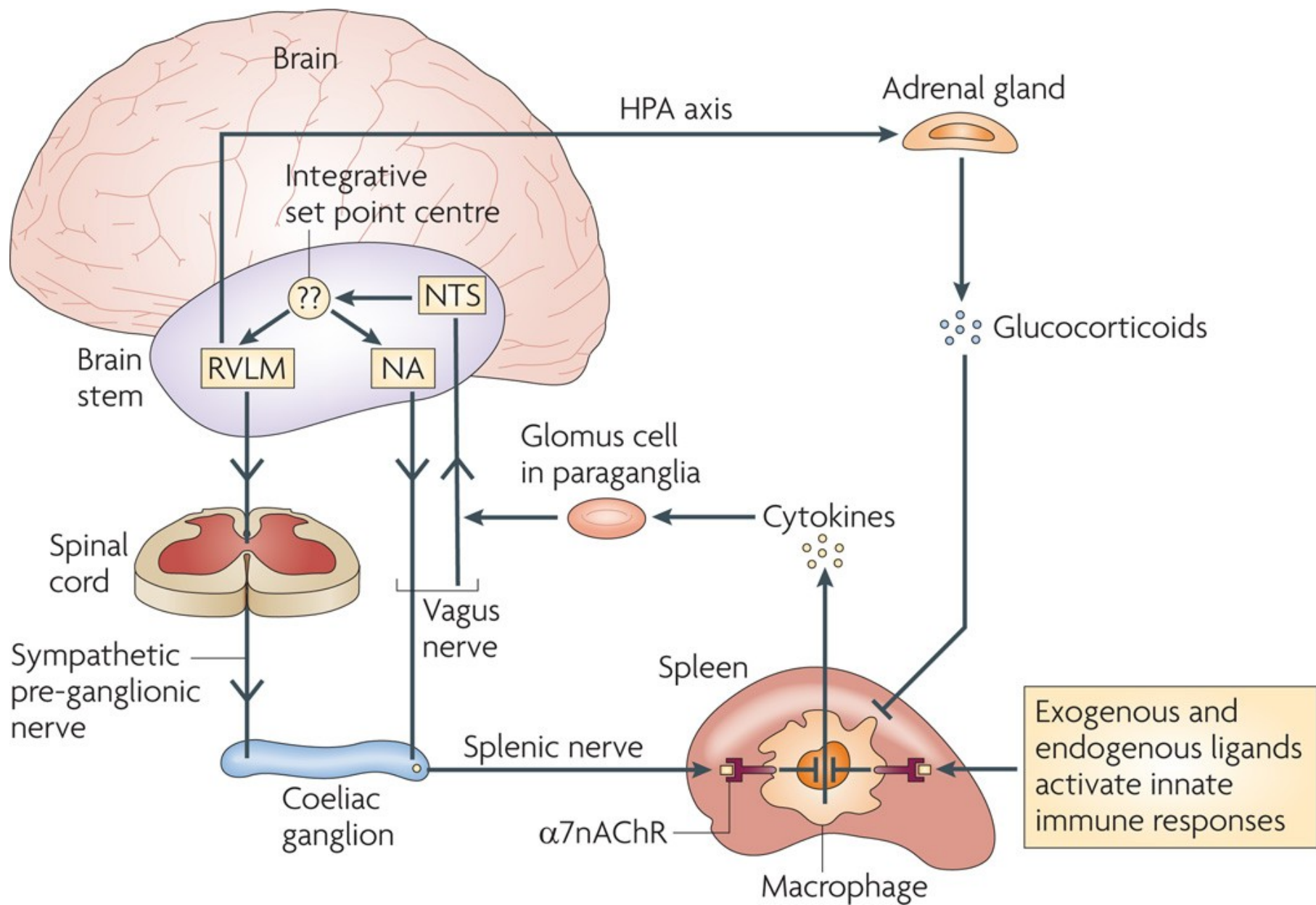
IL-18 kůra nadledvin

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 auto-protilátek na samotný mediátor nebo na receptorové struktury. Imunitní systém moduluje přenos vzruchu prostřednictvím cytokinů.



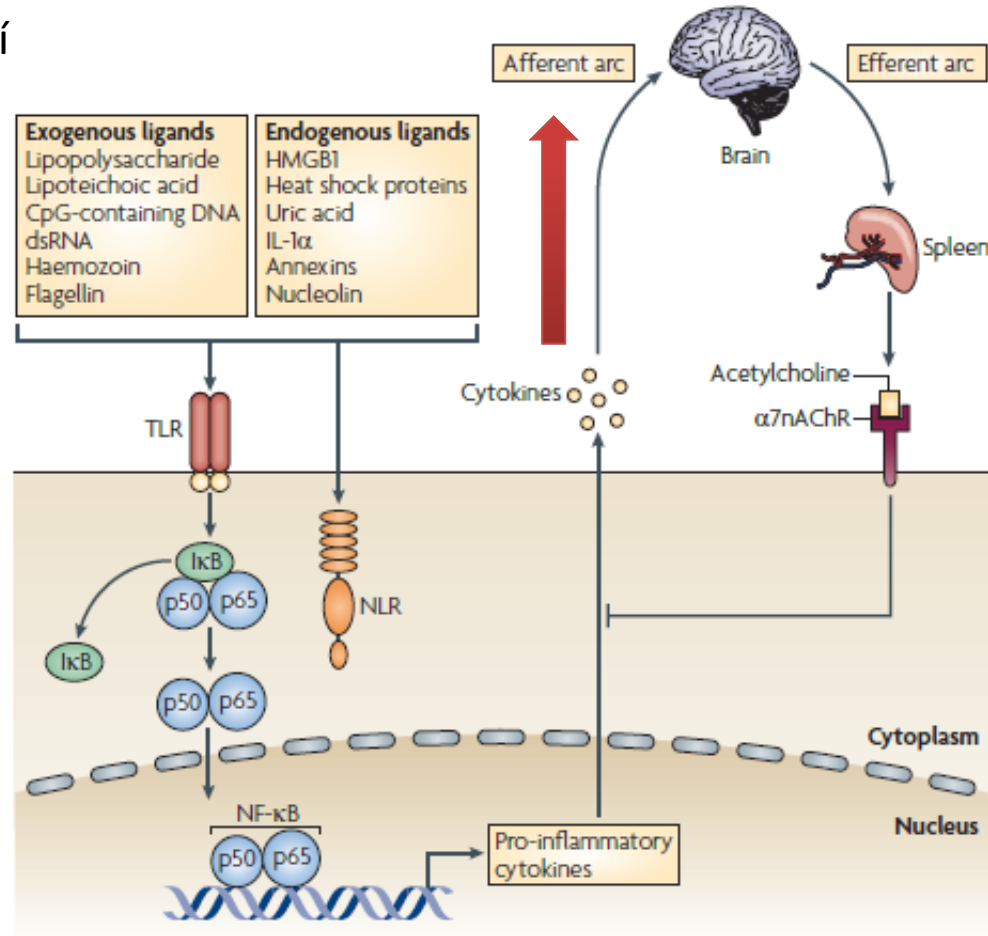
INFLAMAČNÍ REFLEX

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

2) Tvorba a uvolnění prozánětlivých cytokinů

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

4) Příjem informace mozkovým kmenem



5) Aktivace eferentní cholinergní protizánětlivé cesty

**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

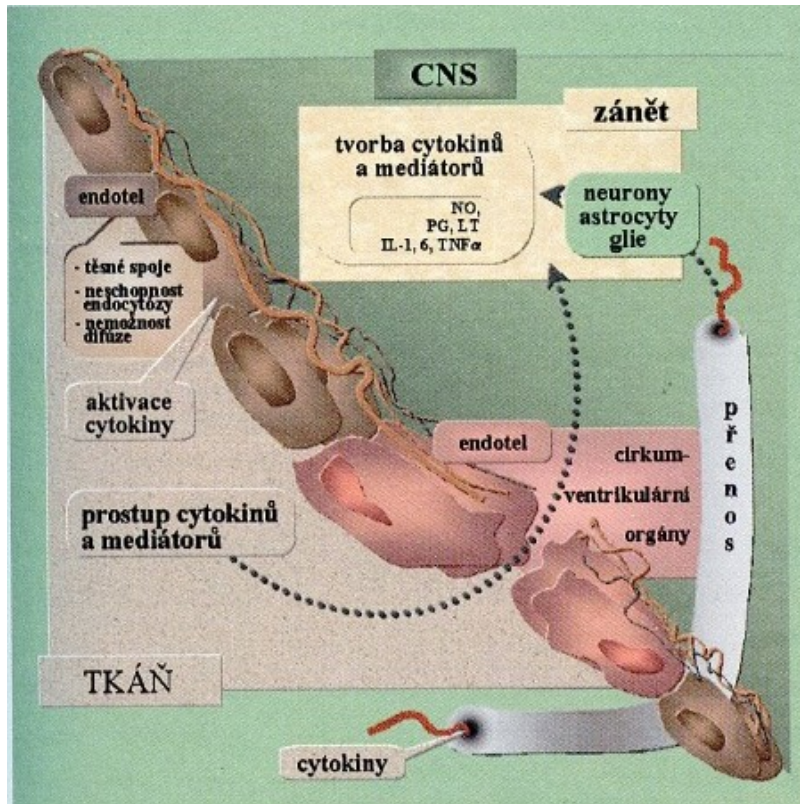
cholinergní protizánětlivá dráha (n. vagus) → imunitní buněk exprimující acetylcholinový receptor (tonický inhibiční vliv na produkci cytokinů buňkami vrozené imunity).

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

ADAPTACE NA STRES

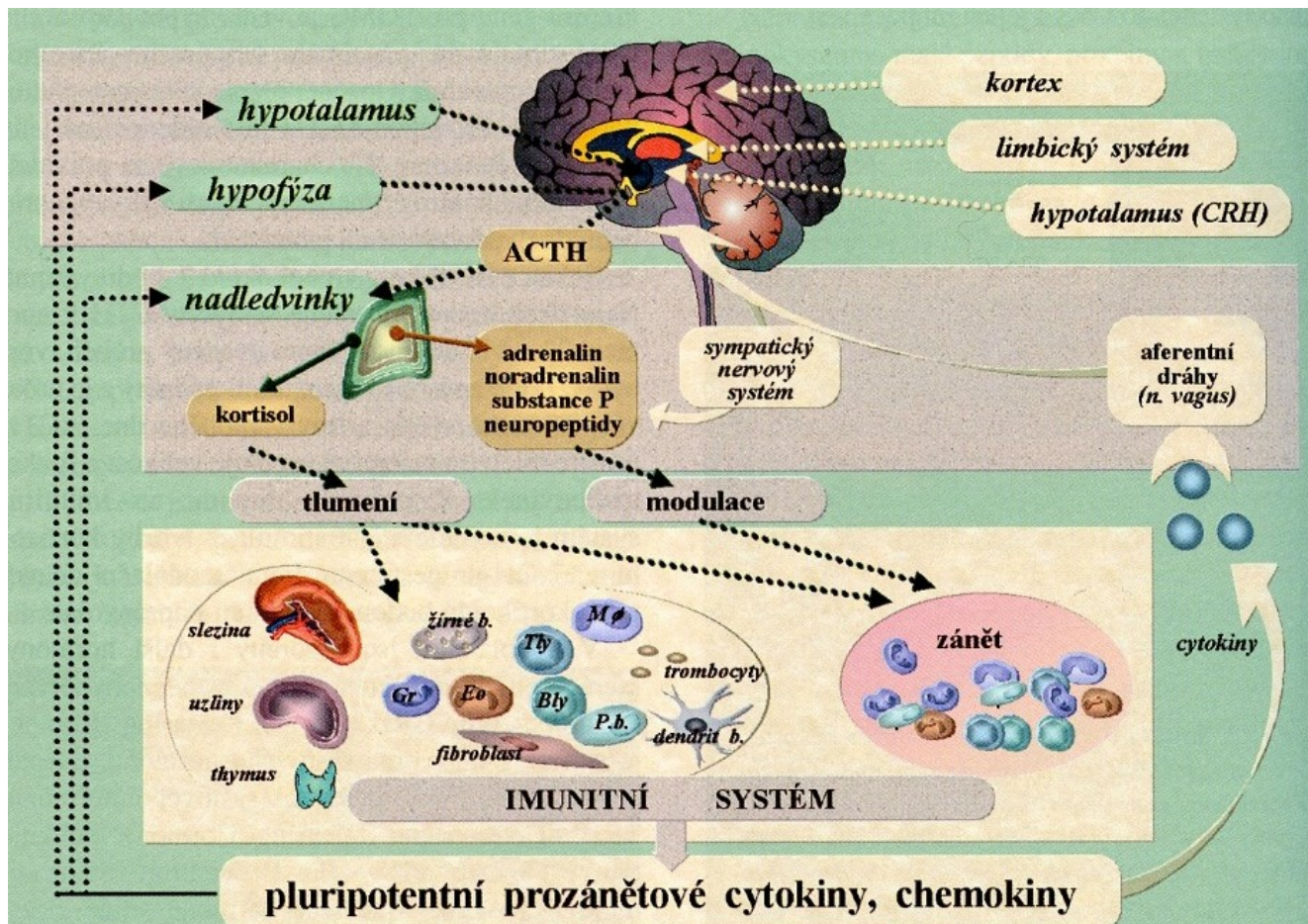
- Aktivace osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky → kortizol →
- ovlivnění kardiovaskulárního systému
 - metabolismu
 - imunitních reakcí
 - tlumení dlouhodobým stresem
 - imunita energeticky náročná – odsunutí na vedlejší kolej;
 - poškození vlastních struktur – uvolnění sekvestrovaných molekul ?autoantigeny?
 - 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 prozáněťových působků ovlivňujících CNS. Výsledkem je komplexní záněťová reakce v CNS.

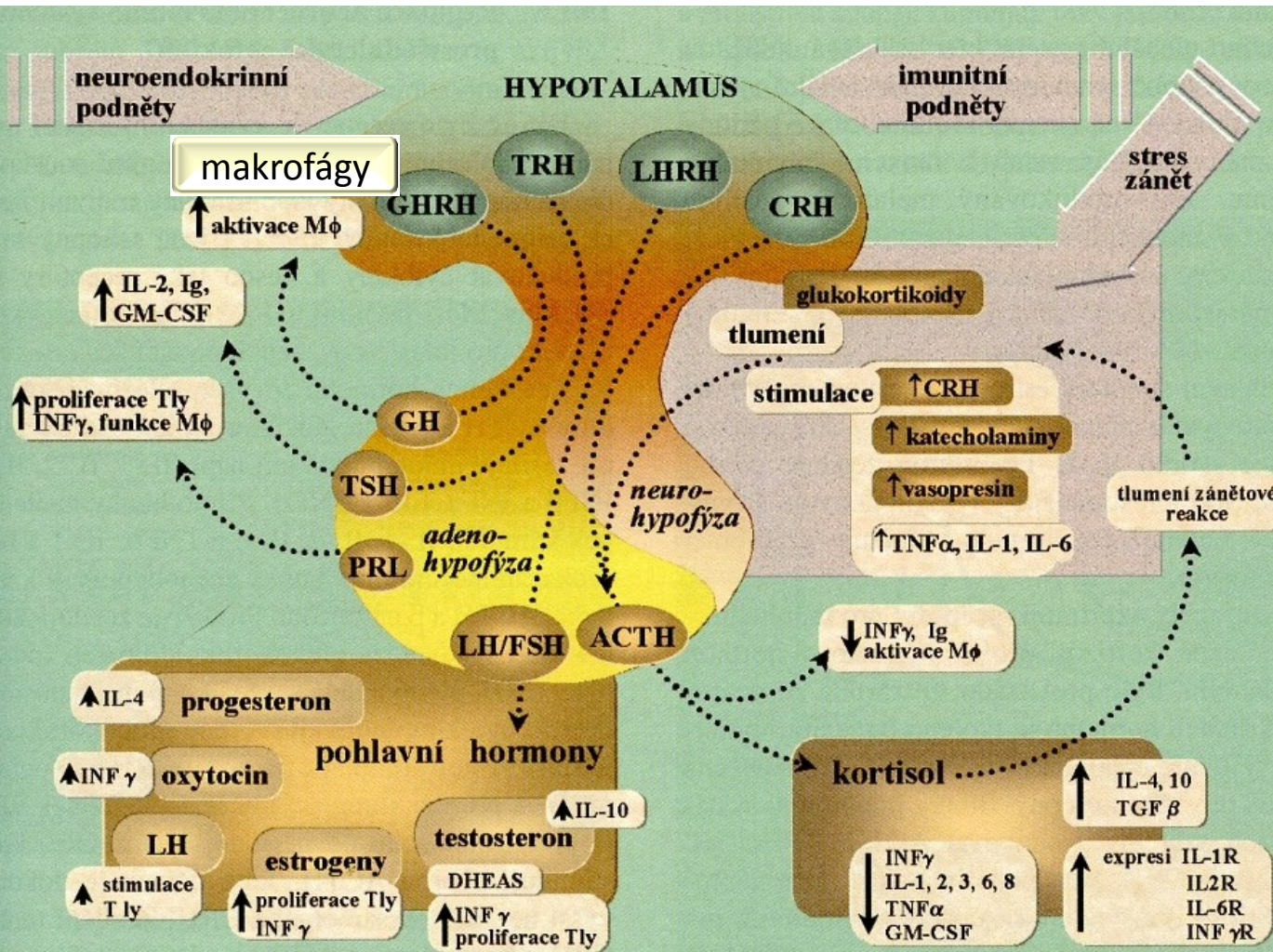
↓ schopnost endocytózy endotelových buněk
Pericyty mají schopnost fagocytózy



Obr. 19.4: Integrovaný systém neuroendokrinních a imunitních regulací

Základním 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

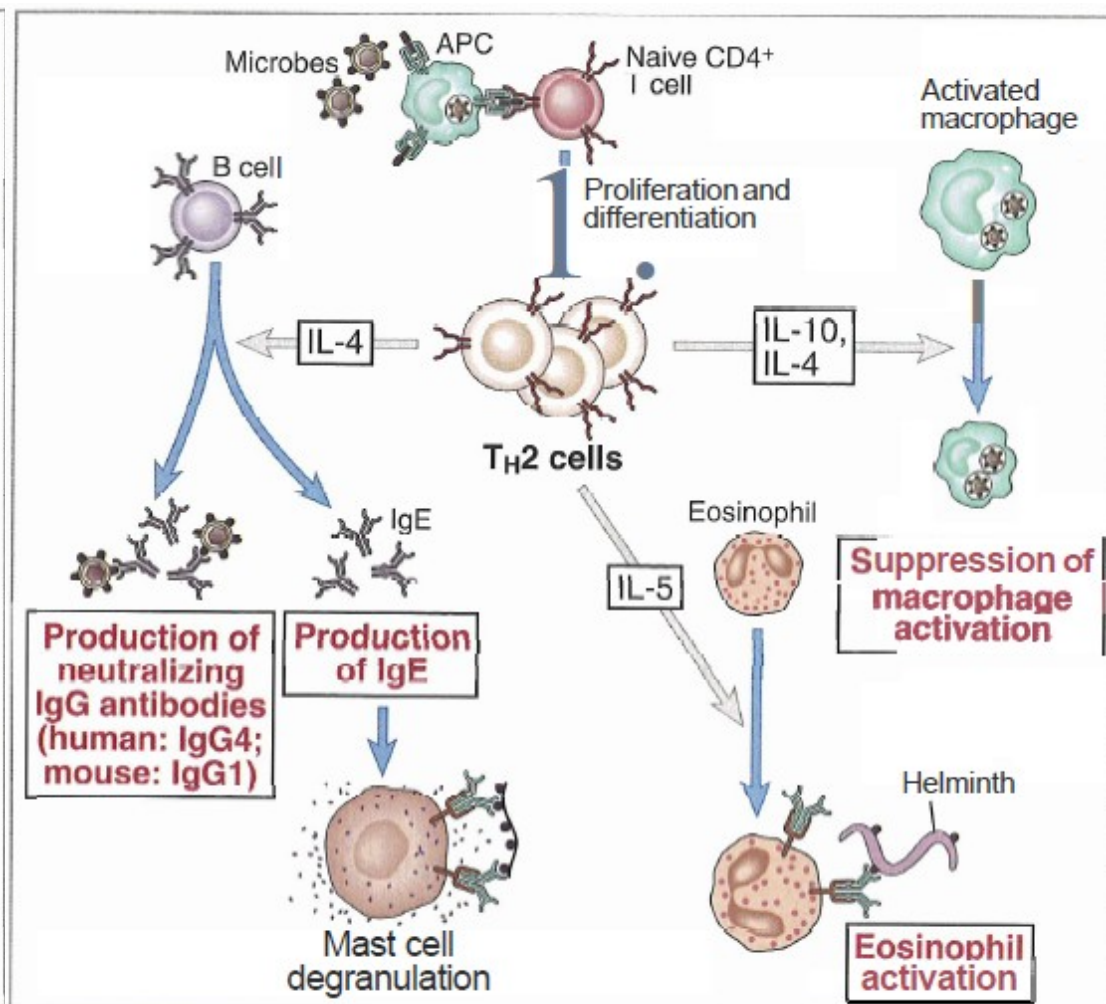
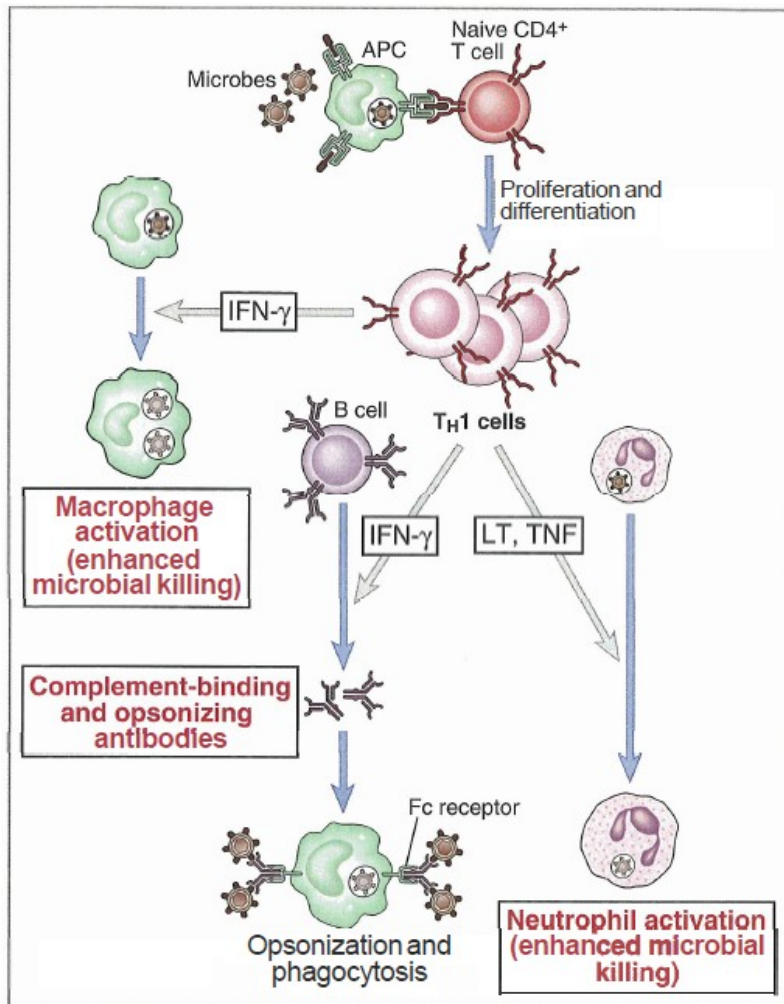


↓ Th1
 ↑ Th2 – tvorba protilátek

Světelné záření
 Suprachiasmatické jádro:

↓ melatonin
 ↓ noradrenalin
 ↓ acetylcholin
 ↑ kortisol
 ↑ serotonin
 ↑ GABA
 ↑ dopamin

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



Glukokortikoidy – podpora Th2 subsetu – podpora tvorby IgE

Noradrenalin – zvyšuje základní aktivitu imunity, význam pro udržení optimální produkce Ig; význam hlavně pro subset Th1 - tvorba IgG1 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

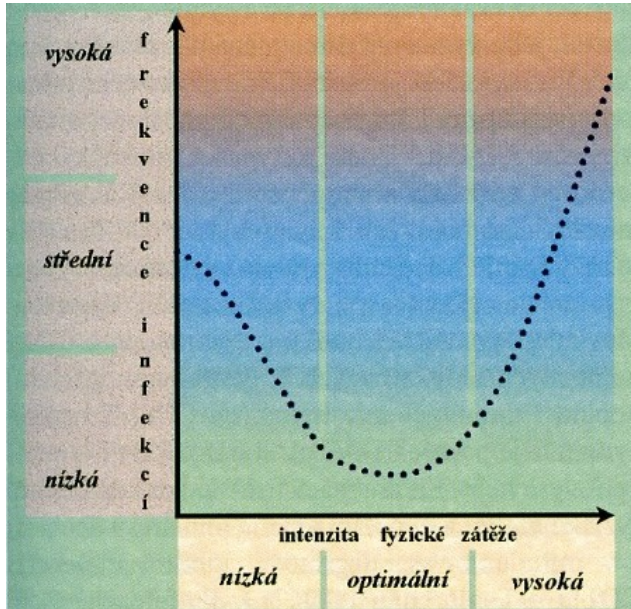
thymocyty

**prolaktin, růstový hormon,
ACTH, LH, VIP, somatostatin**

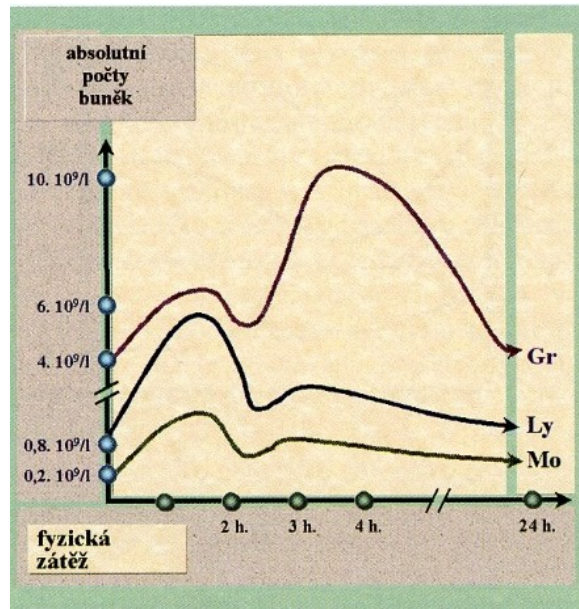
Interferony (α , γ) + interleukiny
(1, 2, 6) \rightarrow \uparrow tvorba steroidních
hormonů (ACTH –
glukokortikoidy)

*Tab. 19.1: Produkce hormonů a neuromediátorů
buňkami imunitního systému*

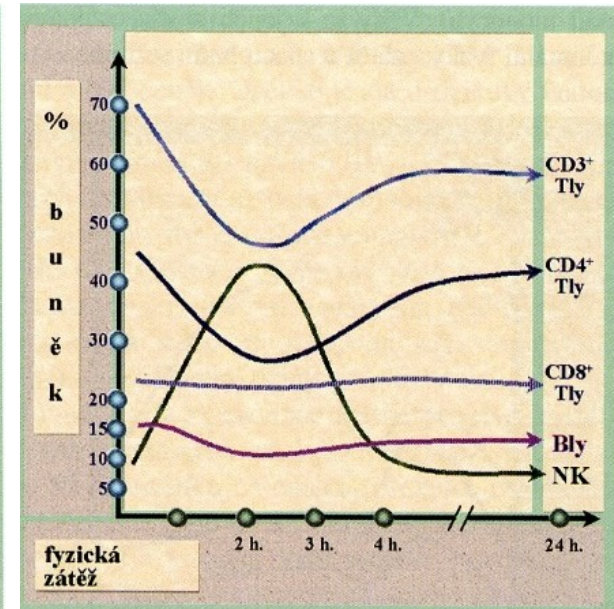
FYZICKÁ ZÁTĚŽ



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, interferon γ)

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