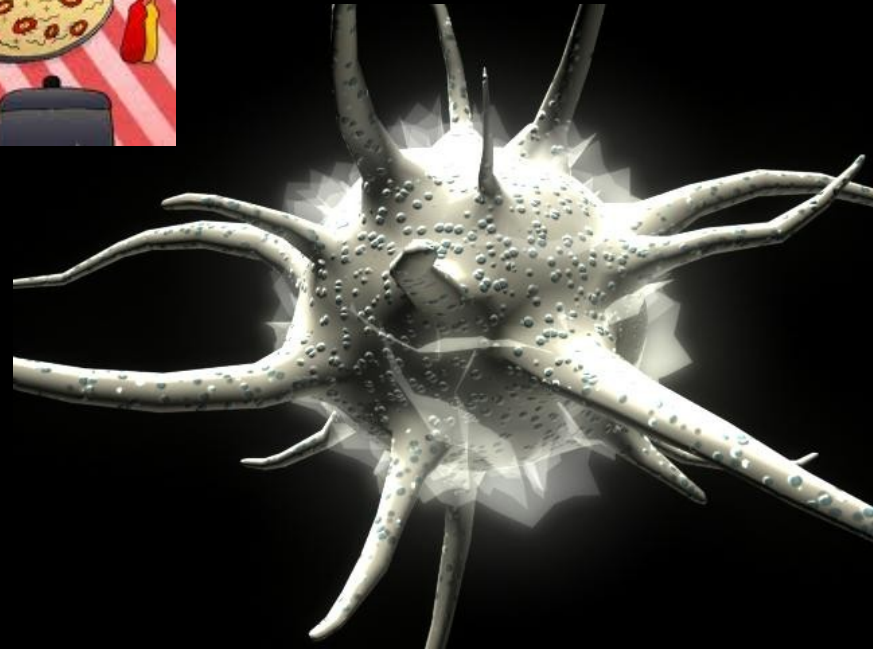
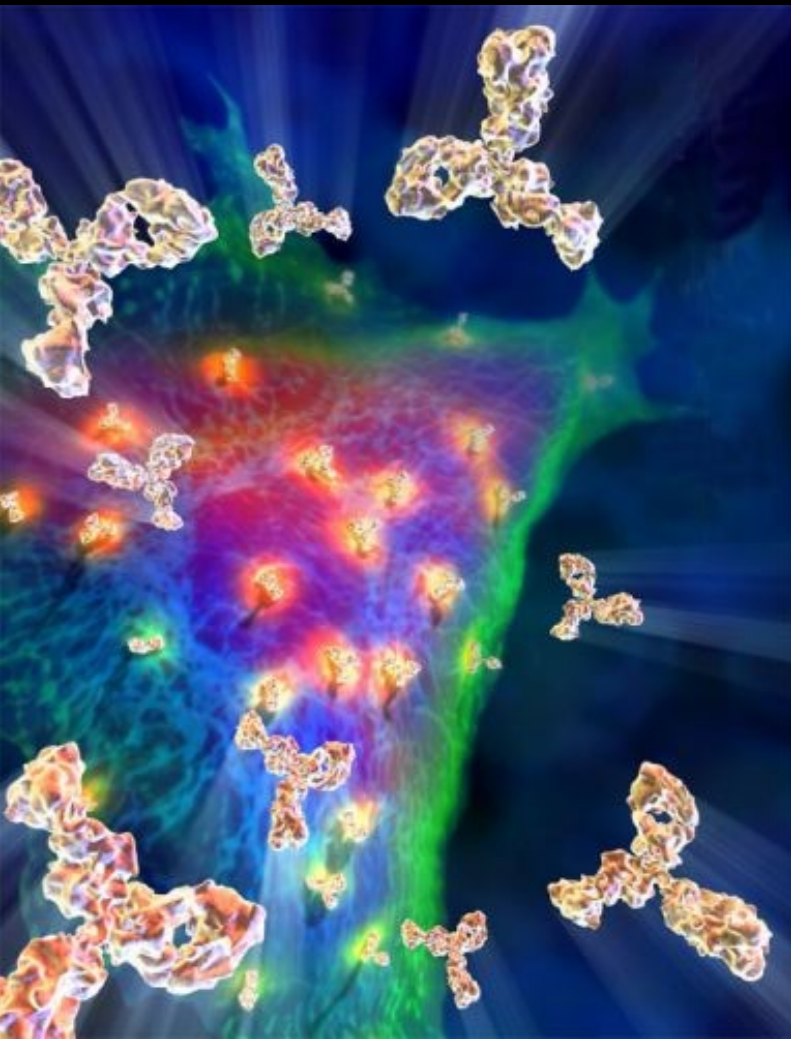
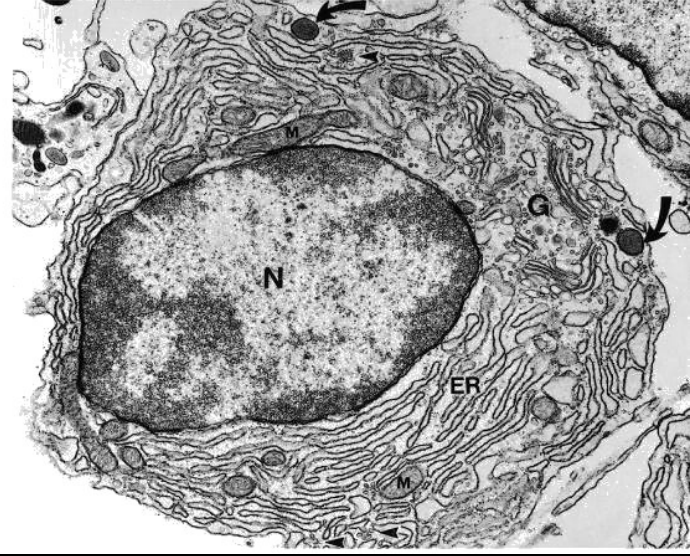
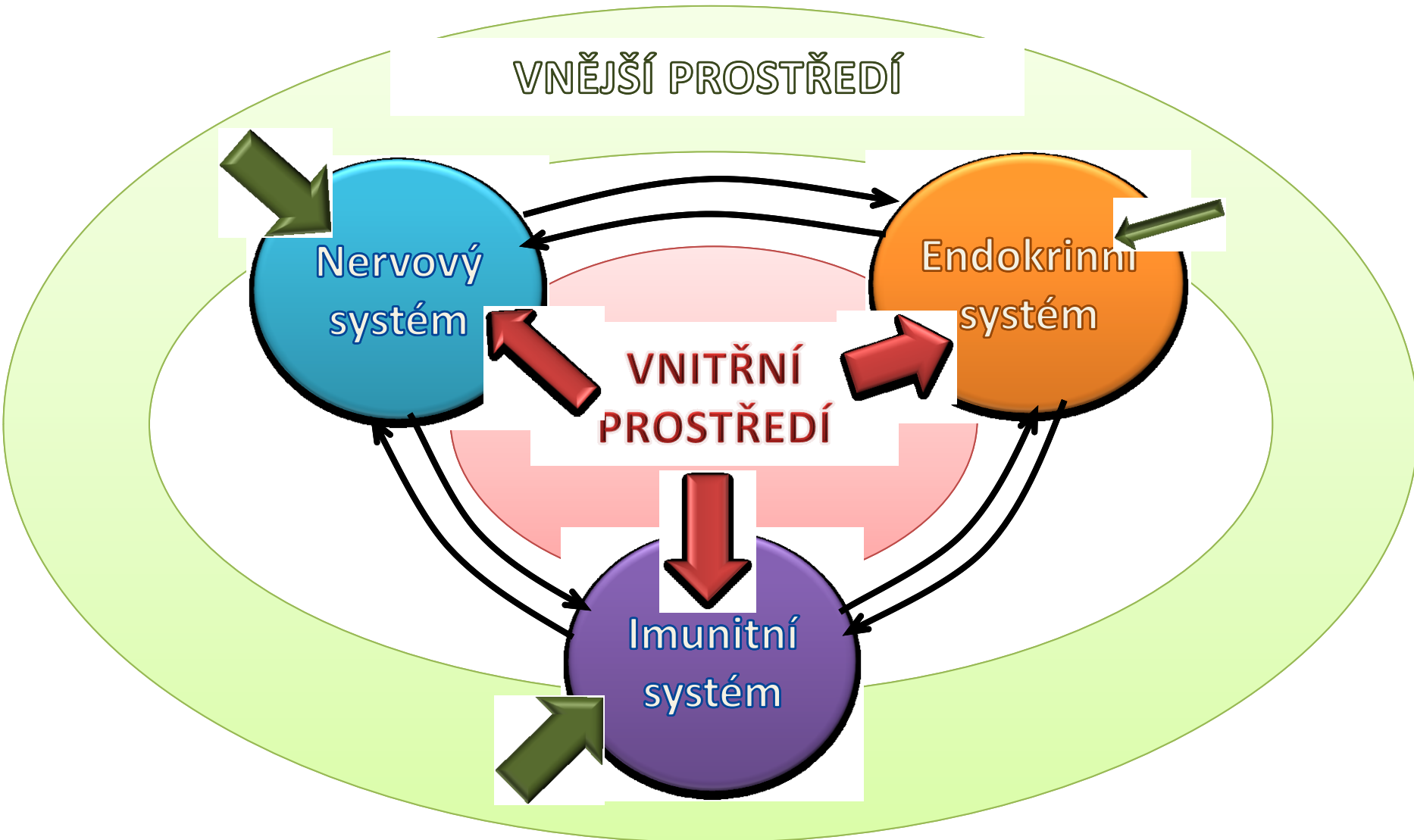


# IMUNITA



# HOMEOSTÁZA

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



# IMUNITA

*Ochrana před právním stíháním poskytována Římským senátorům v období výkonu funkce.*

## Úlohy imunitního systému:

- Odlišit nebezpečné od neškodného
- Ochrana a eliminace škodlivých látek, mikroorganismů, jedů a maligních buněk
- Tolerance vlastních antigenů
- Paměť na předchozí reakce

# POJMY

**IMUNOGEN** - molekulární nebo nadmolekulární struktura, která může u příjemce vyvolat imunitní odpověď

**ANTIGEN** - schopnost molekuly reagovat s produkty získané imunity - s *protilátkami*,

- sloučeniny mohou reagovat s protilátkami, ale nemusí vyvolat imunitní odpověď

-všechny imunogeny jsou antigeny, ale ne všechny antigeny jsou imunogeny

**EPITOP** - část molekuly, která se váže na protilátku

**ADJUVANS** - látka zesilující imunitní odpověď

# FORMOVANÉ KREVŇÍ ELEMENTY

**Červené krvinky**

**erythrocyty**

$5 \cdot 10^{12} / l$



**Bílé krvinky**

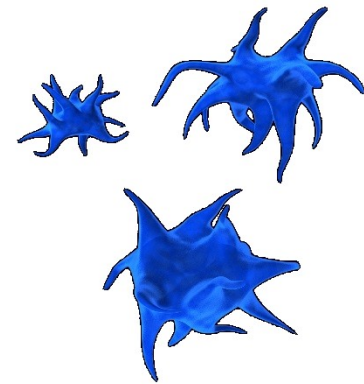
**leukocyty**

$4 - 10 \cdot 10^9 / l$

**Destičky**

**trombocyty**

$150 - 400 \cdot 10^9 / l$



granulocyty

agranuloc

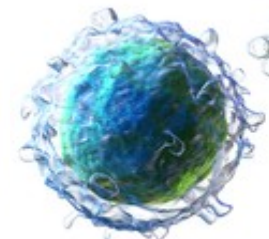
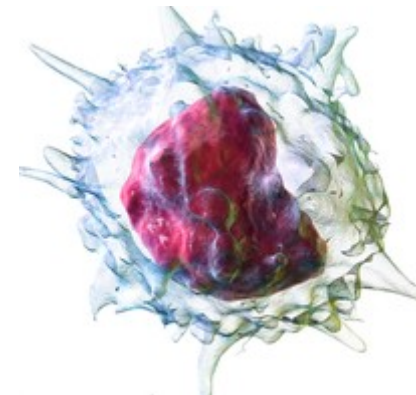
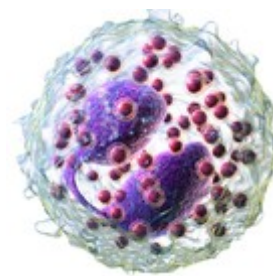
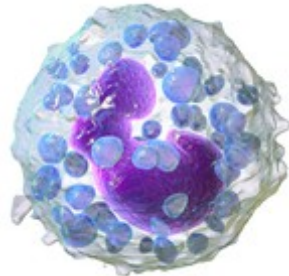
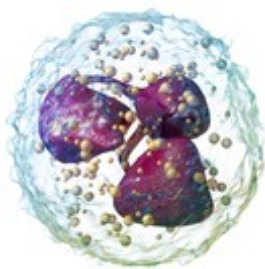
neutrofil

bazofil

eozinofil

monocyt

lymfocyt



# LYMFOIDNÍ ORGÁNY

## Primární:

**Kostní dřeň** – vznik a množení imunitních buněk

**Brzlík (thymus)** - neúčastní se imunitních reakcí

- poskytuje prostředí pro zrání T buněk

## Sekundární:

**Lymfoidní tkáň asociována se sliznicemi** - difúzní lymfoidní tkáň slizničních povrchů (trávicí trakt, dýchací systém, ledvinový systém)

**Fabriciova burza a její ekvivalenty u savců** (střevní lymfoidní tkáň, apendix) - vznik a zrání B buněk (u člověka v kostní dřeni)

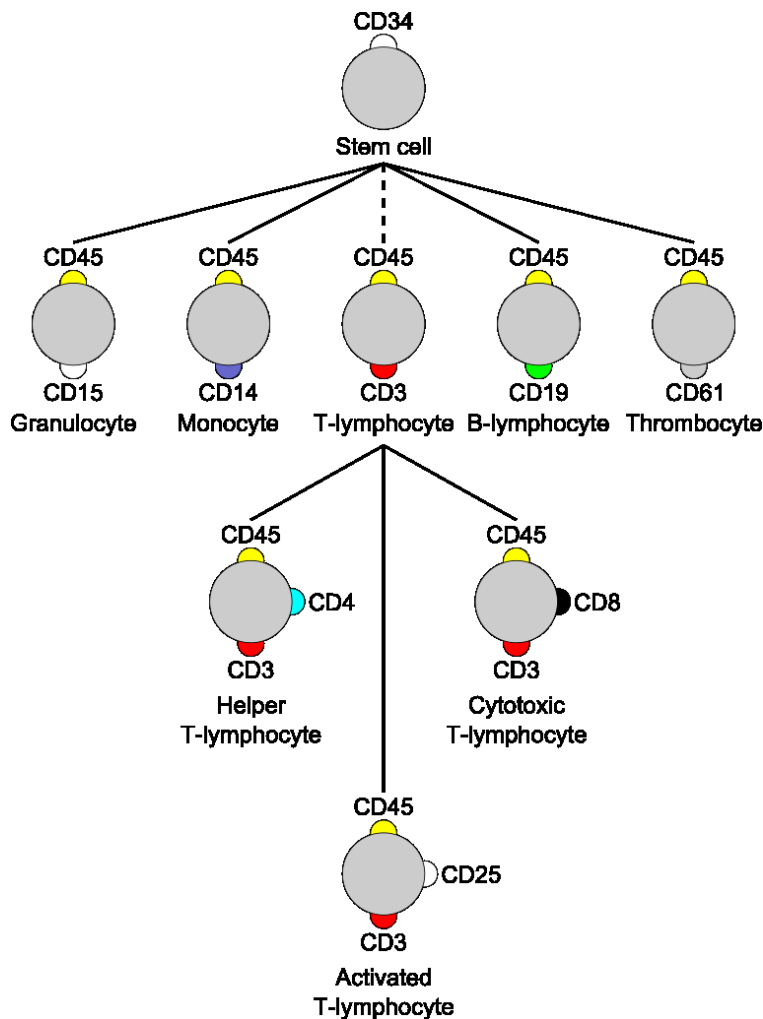
**Mandle (tonsily)** - umístěny v místě s největším kontaktem antigenů, hluboké krypty usnadňují zachycení cizích částic, odkud jsou transportovány do lymfoidních folikulů

**Lymfatické uzliny** - filtr pro cizorodé částice a tkáňové zbytky

**Slezina**

# Cluster of designation - CD

*Protokol používaný k identifikaci molekul na povrchu buněk.*

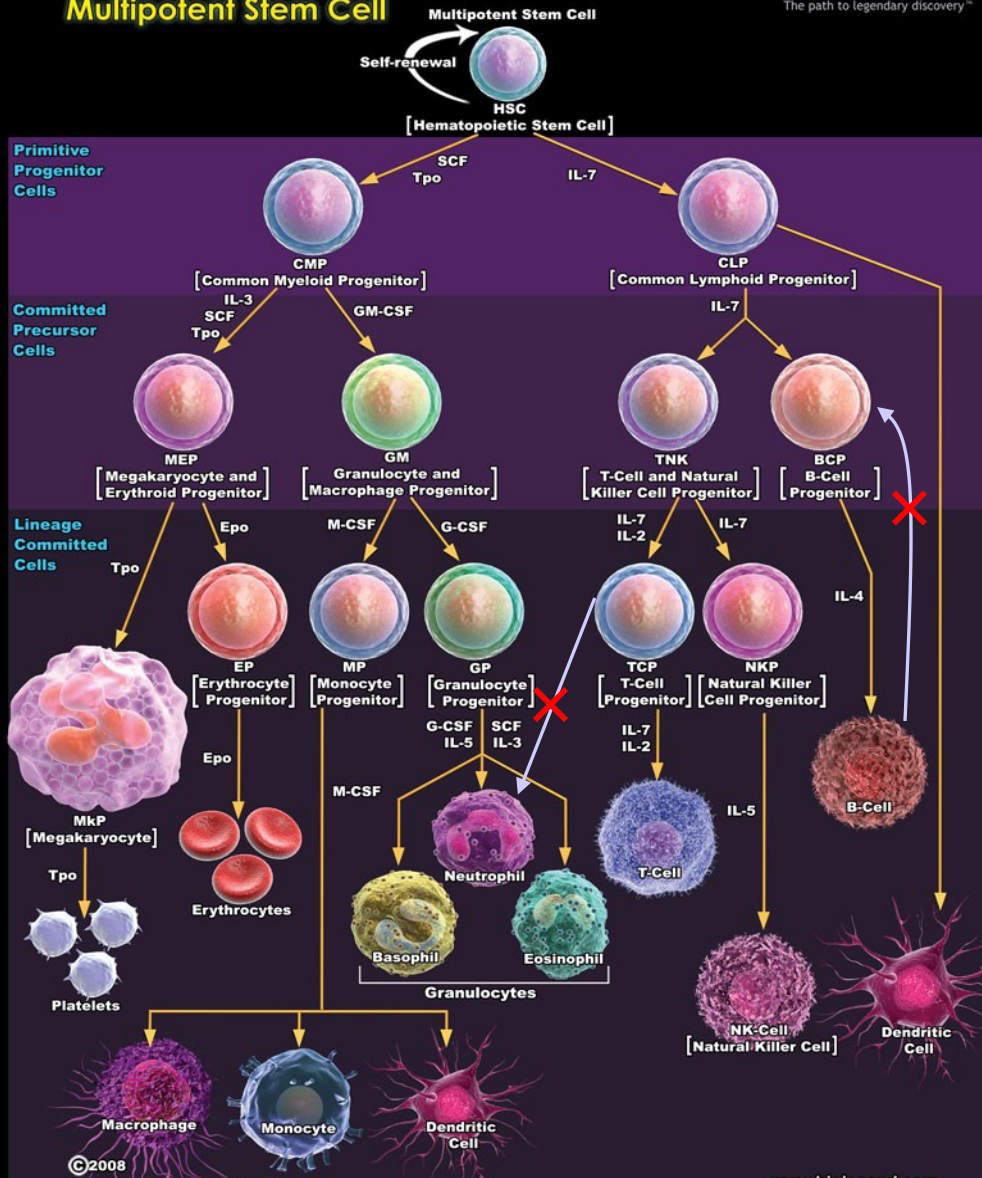


- Receptory
- Ligandy
- Adhezní molekuly

- 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*

# HEMATOPOÉZA

## Hematopoiesis from Multipotent Stem Cell



## PRAVIDLA:

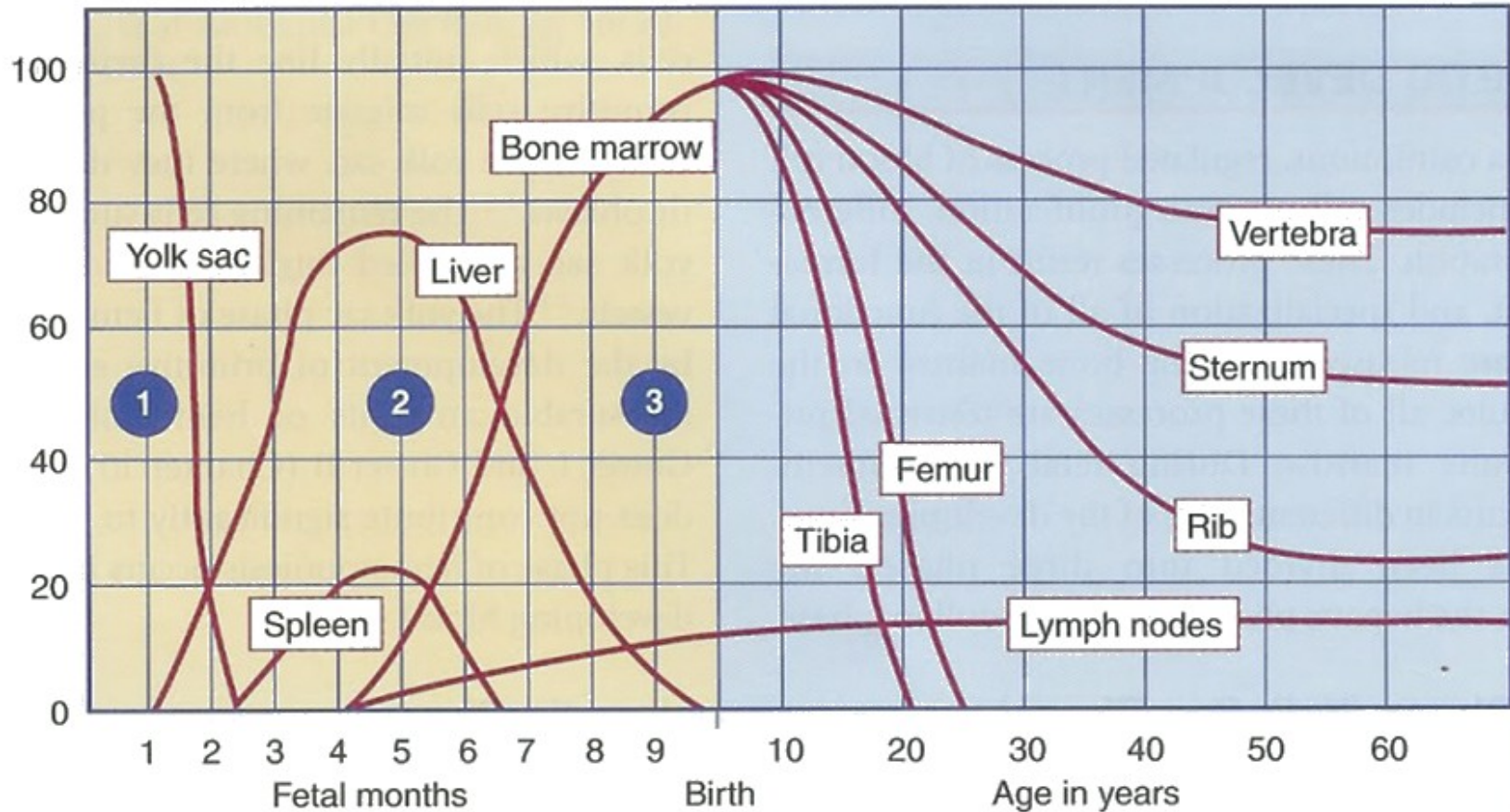
- leukocyty se *nemohou dediferencovat*

- Po určení do specifické vývojové linie nemohou přestoupit do jiné vývojové linie



# HEMATOΠOÉZA

Cellularity (%)



Sites of hematopoiesis

- 1 Mesoblastic
- 2 Hepatic
- 3 Myeloid



# MAJOR HISTCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC)

= *HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS (HLA)*



*Myš (H2)*

Bovinní leukocytární antigeny (BLA)



Prasečí leukocytární antigeny (SLA)

Sasanka mořská



# HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILNÍ KOMPLEX (HLA)

K úspěšné činnosti imunitního systému musí být tento systém schopný odlišit „*cizí*“ od „*vlastního*“. Toto rozlišení je dosaženo prostřednictvím molekul MHC v membráně buněk.

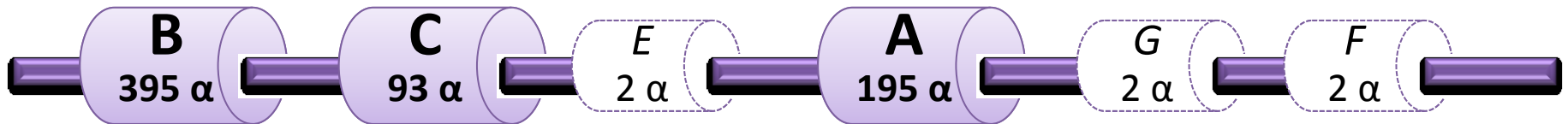
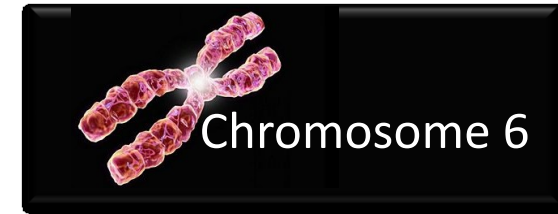
**I. třída** - přítomný na všech jaderných buňkách  
- předkládá „*cizí*“ molekulu (virovou, nádorovou)  
**cytotoxickým T lymfocytům**  
- při transplantaci je molekula I.třídy na buňkách darovaných orgánů přímo rozpoznána leukocyty příjemce → **odhojení štěpu**

**II. třída** - prezentují pouze lymfocyty B, makrofágy; po aktivaci buňky T, buňky štítné žlázy, endotelové buňky  
- předkládá cizí molekuly **pomocným buňkám T**  
- při transplantaci kostní dřeně vyvolají molekuly II.třídy s navázanými neznámými bílkovinami na buňkách příjemce odpověď leukocytů dárce → **reakce štěpu proti hostiteli**

# LIDSKÉ LEUKOCYTÁRNÍ ANTIGENY (HLA)

= *transplantační antigeny*

## Třída I MHC



- Všechny jaderné buňky

## Třída II MHC



- Dendritické buňky

- B-lymfocyty

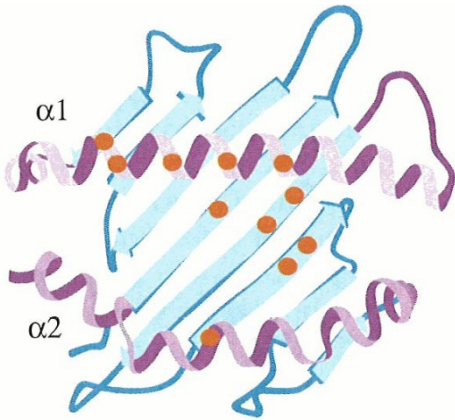
- makrofágy

- aktivované, ale ne klidové T-lymfocyty

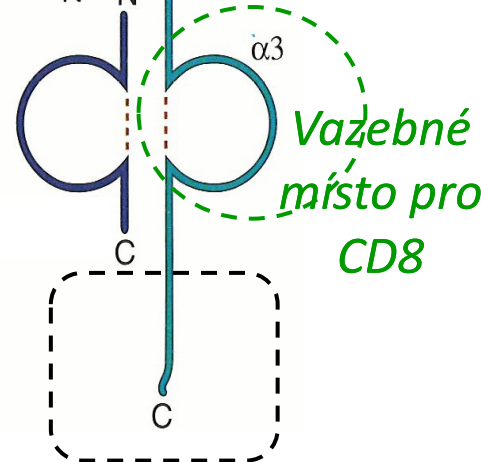
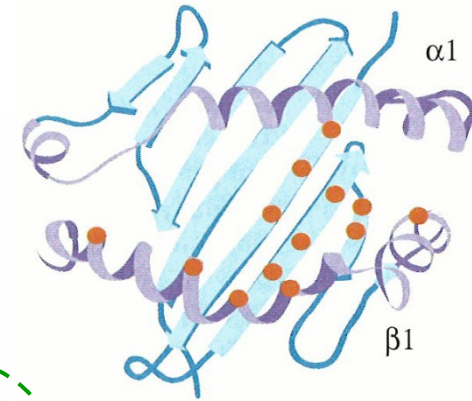
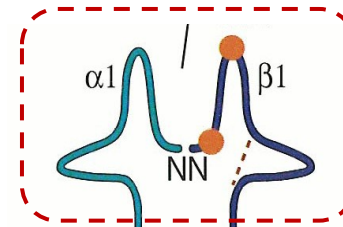
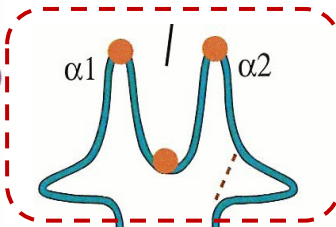
# LIDSKÉ LEUKOCYTÁRNÍ ANTIGENY (HLA)

## Třída I MHC

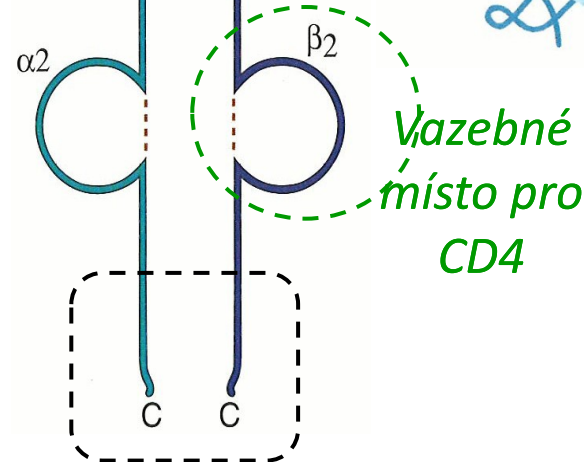
## Třída II MHC



*Extracelulární polymorfní vazebný rozštěp*

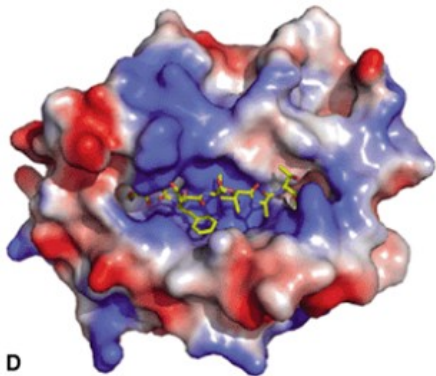


*Vazebné místo pro CD8*



*Vazebné místo pro CD4*

*Transmembránová a cytoplazmatická doména*



# IMUNITA

## VROZENÁ

## ZÍSKANÁ

### 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 epitelích;  
protilátky secernované na  
povrch sliznic*

Krevní bílkoviny

*Komplement*

*Protilátky*

Buňky

*Fagocyty, NK-buňky*

*Lymfocyty*

# VROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA

## KOŽNÍ A SLIZNIČNÍ BARIÉRY

**KŮŽE** - suchá, obsahuje baktericidní látky z potu a mazu  
- osídlení „cizími“ baktériemi je znesnadněno přítomností „vlastních“, symbiotických, baktérií (mikroflóra)

### TRÁVICÍ TRAKT

dutina ústní  - odlučování povrchových epiteliálních buněk  
- přítomnost *baktericidních* (baktérie zabíjející) látek ve slinách

žaludek  - přítomnost kyseliny chlorovodíkové (HCl)

střevo  - působí žlučové kyseliny  
- hlen na střevní sliznici  
- normální střevní mikroflóra  
- rychle se obnovující střevní sliznice  
- podslizniční fagocyty

reflexy  - zvracení, průjmy



# VROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA

## KOŽNÍ A SLIZNIČNÍ BARIÉRY

**DÝCHACÍ SYSTÉM** - řasinkový epitel odnáší hlen se zachycenými bakteriemi a nečistotami do hltanu, následuje spolknutí a zničení HCl v žaludku  
- v hlenu jsou přítomny protilátky a inhibitory virů  
reflexy - kýčání, kašel, bronchokonstrikce (zúžení bronchů)

**MOČOVÉ CESTY** - rychlý proud moči  
- hleny a lehce kyselé sekrety

pochva ženy - „Döderleinův“ *laktobacil* - vytváří kyselinu mléčnou, která brání množení jiných bakterií

**OKO** - mrkání a omývání slzami (baktericidní látky)

### **ANATOMICKÉ STRUKTURY**

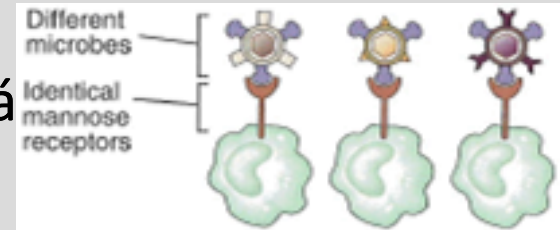
- druhotně vznikající opouzdření ložisek zánětu
- krevně-orgánové bariéry

# VROZENÁ buněčná IMUNITA

## Specificita

### PATHOGEN-ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS (PAMP)

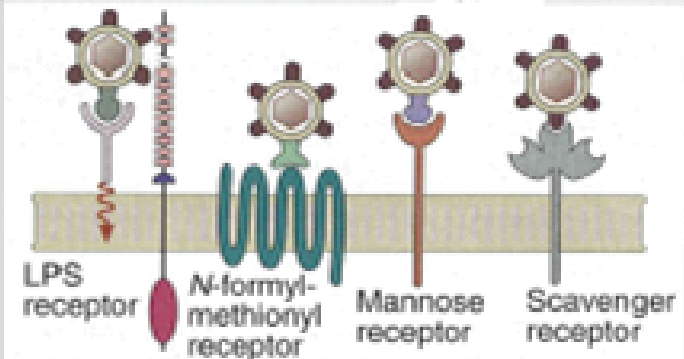
- sdílené mikrobiálními patogeny
- Nejsou přítomny na savčích buňkách
- Životně důležité pro mikroby



## Receptory

### PATTERN RECOGNITION RECEPTORS (PRR)

- determinované v zárodku
- omezená různorodost



## Distribuce receptorů

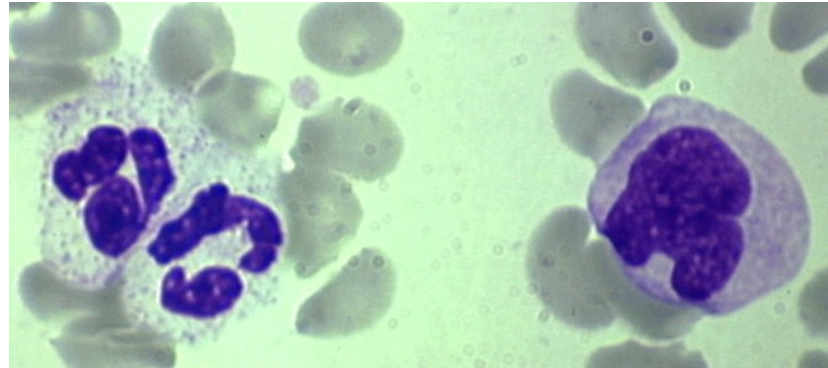
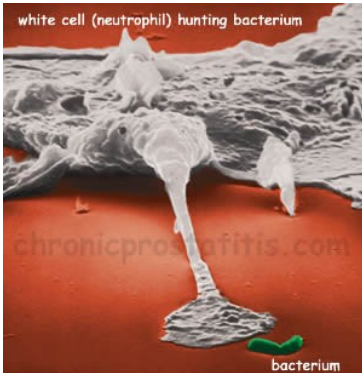
Identické receptory na všech buňkách té samé vývojové linie; neklonální

## Rozlišení vlastního od cizího

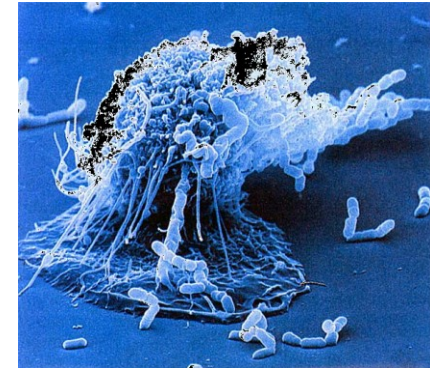
ANO; hostitelské buňky nejsou rozpoznávány nebo exprimují molekuly, které blokují reakce vrozené imunity

# FAGOCYTY

## Neutrofil



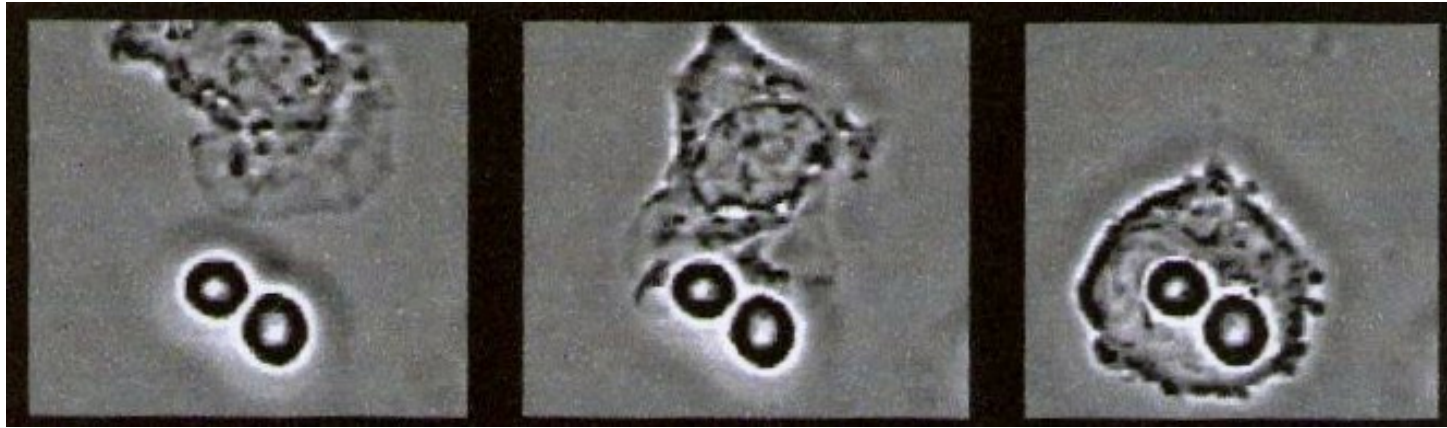
## Monocyty - makrofágy



### *Granule a lysozomy:*

- **cationické proteiny a defensiny** - usmrcení baktérií,
- **proteolytické enzymy** (elastáza a cathepsin G) – odbourávání bílkovin,
- **lysozym** - odbourávání stěny baktérií,
- **myeloperoxidáza** – tvorba bakteriocidních sloučenin.
- **lysozym a NADPH oxidáza** – tvorba toxických kyslíkových radikálů
- **lactoferin** – Fe- a B12 – vázající protein

# FAGOCYTÓZA

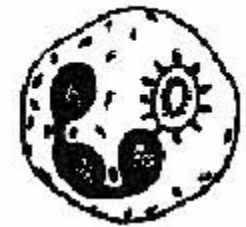


migrace

adheze

ingesce

degradace



# FAGOCYTÓZA

**Migrace** - fagocyty cestují směrem k částicím, které mají být pohlceny. Při cestě z cév přilnou k endotelu (***adherují***) a protáhnou se mezi jednotlivými endotelovými buňkami (***diapedéza***).

**Fagocytóza** - fagy sérií postupných kroků rozpoznají cizorodou částici, poznají ji, přilnou (***adherují***) a pohltní (***ingesce***). Následně uvolní obsah granul do fagocytárních vakuol (***degranulace***) a zintenzivní svůj oxidativní metabolismus (respirační vzplanutí).  
- fagocytóza může být usnadněna navázáním „ochucovadel“ - ***OPSONINŮ*** (protilátky nebo komplement)

migrace



adheze



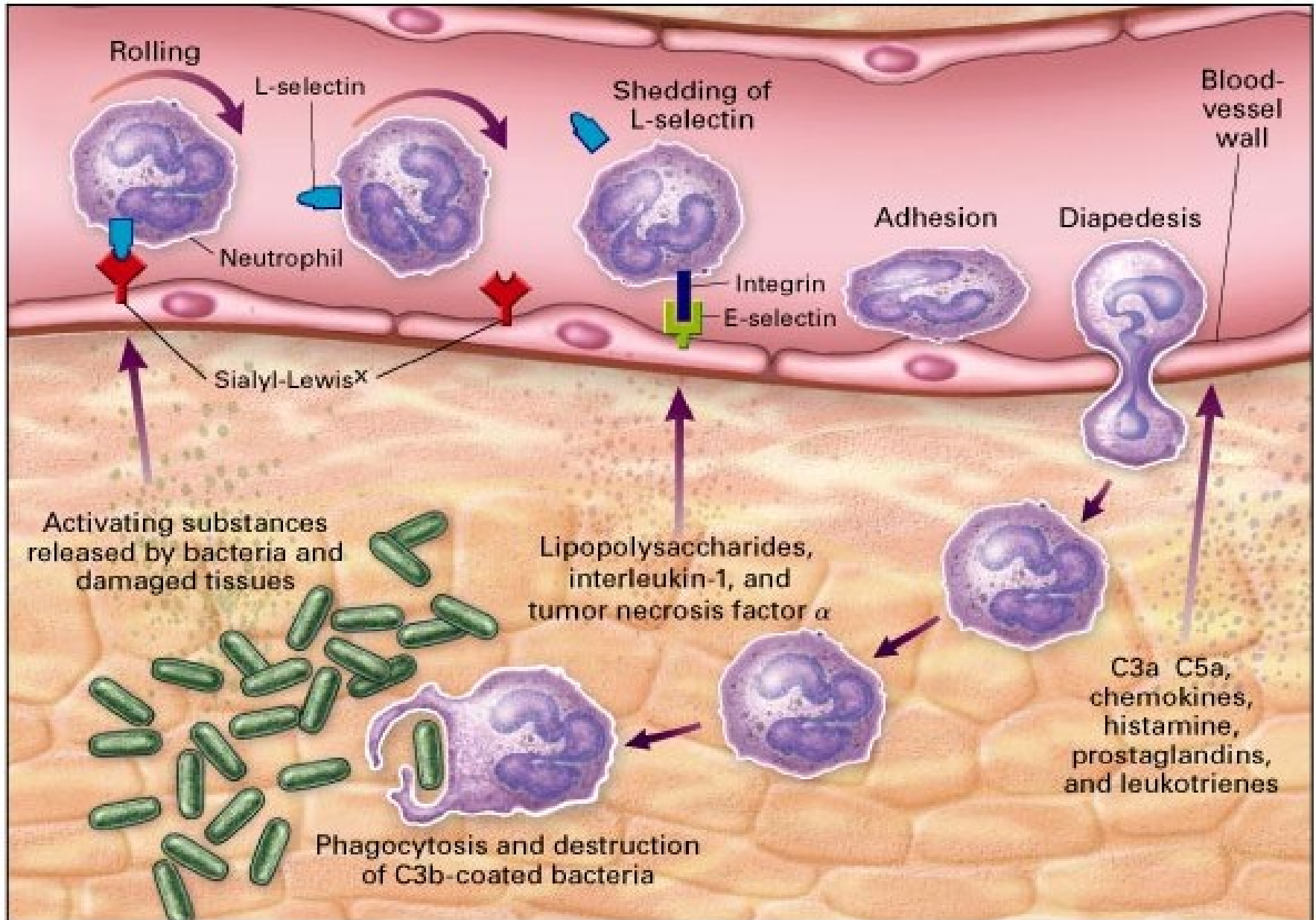
ingesce



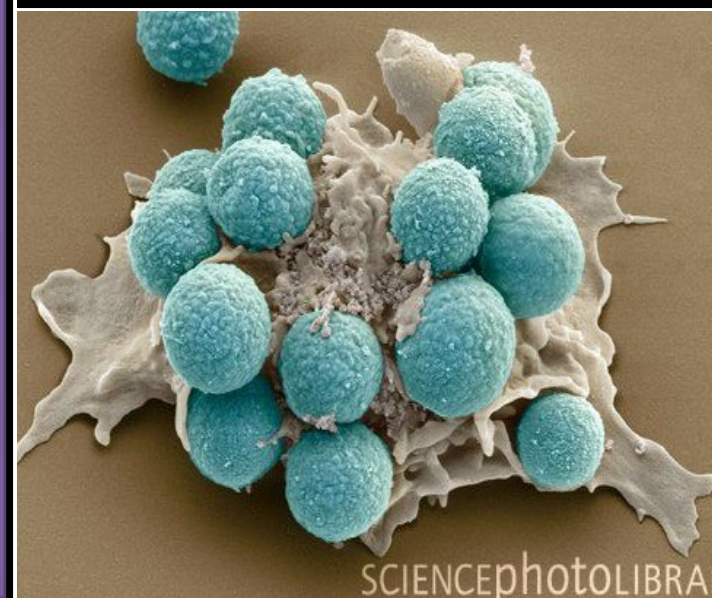
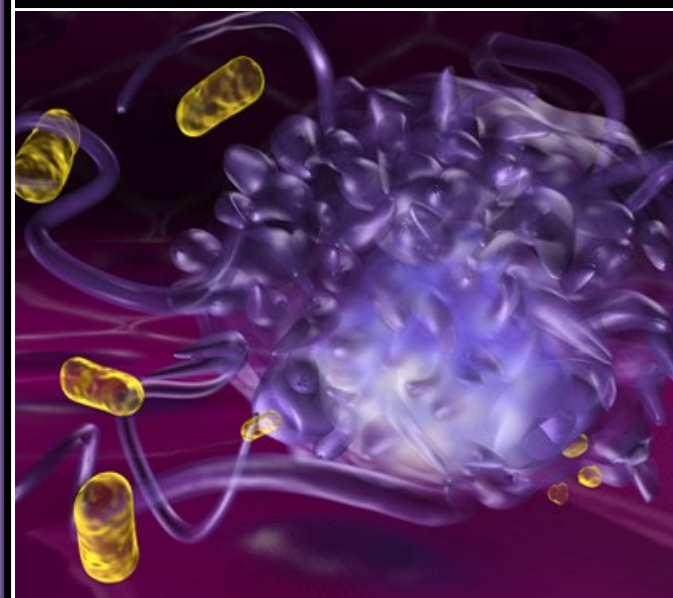
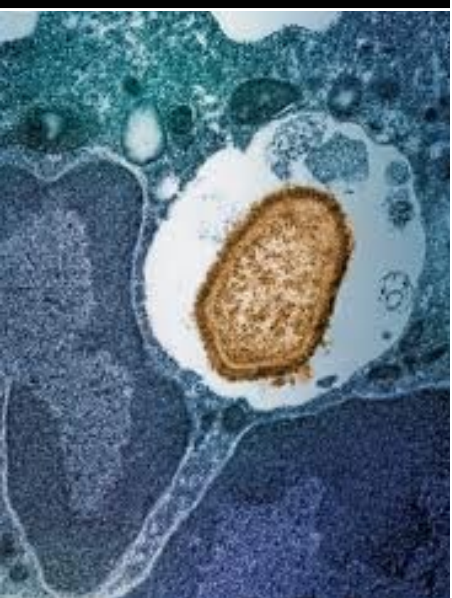
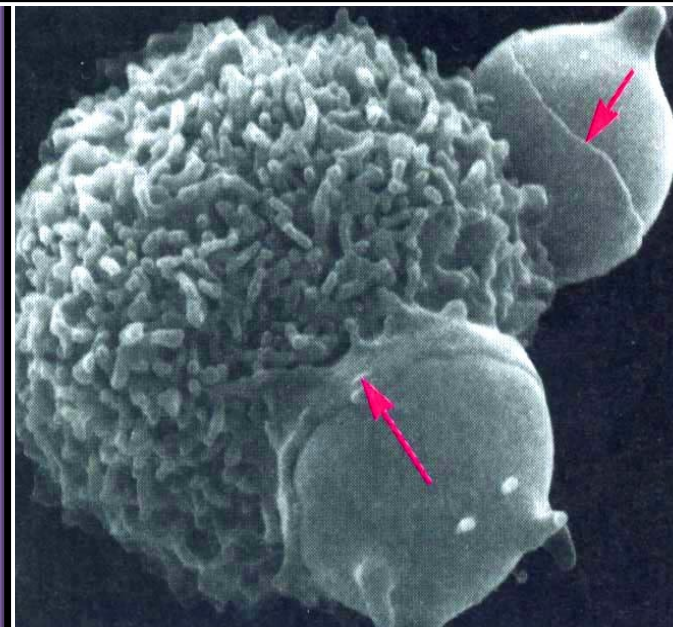
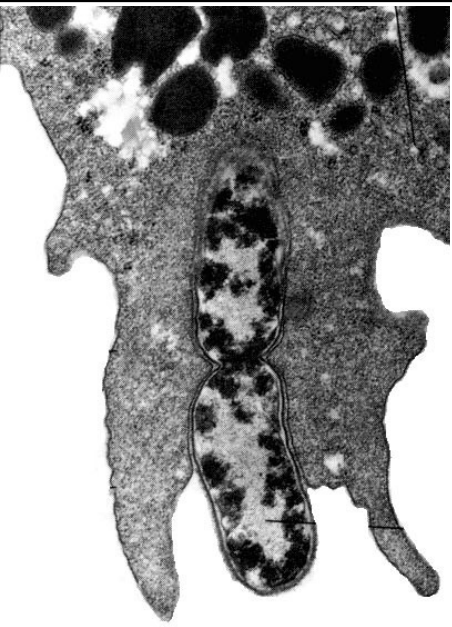
degradace



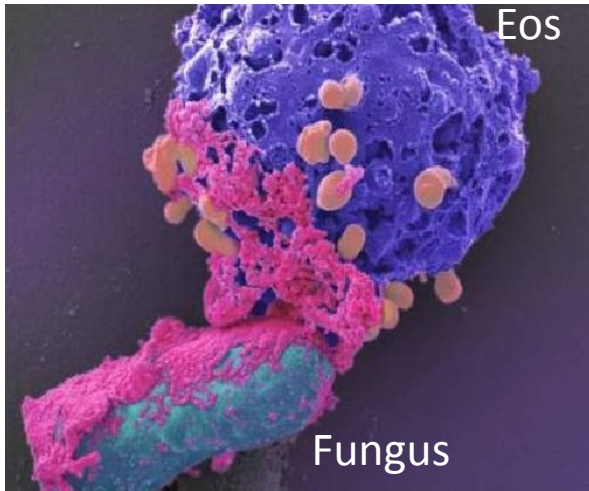
# FAGOCYTÓZA - migrace



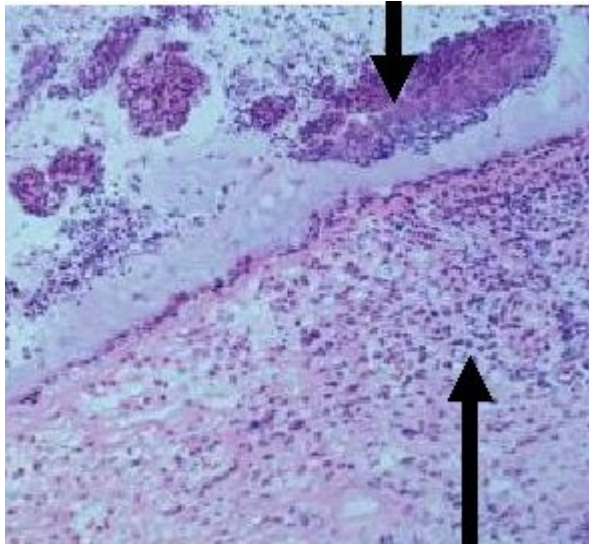
# FAGOCYTÓZA - ingesce



# EOZINOFILY



Eosinofil a houba v hlenu

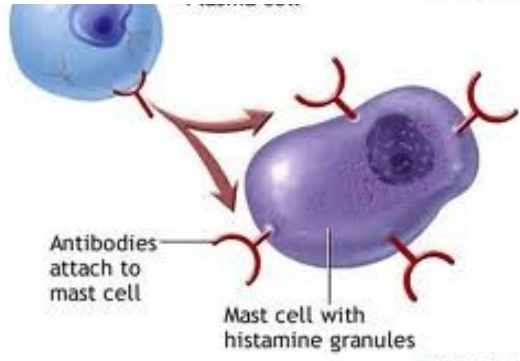
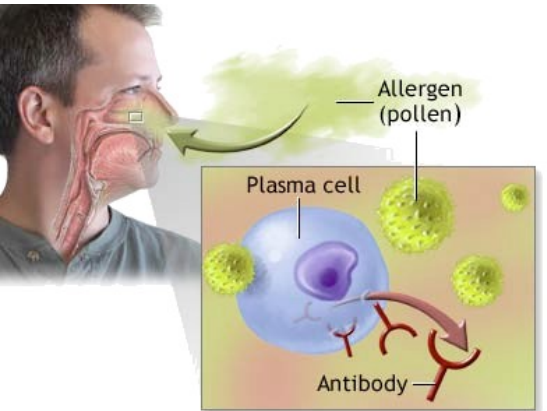
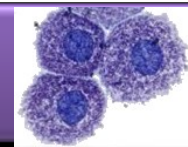
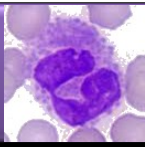


Eosinofil v tkáni migrují do hlenu, aby napadly houby

- Vývoj a zrání v kostní dřeni
- V krvi asi 8–12 hodin, ve tkáních 8-12 dní bez aktivace
- Aktivována parazity obalenými Ig E
- Cytoplasmatické granule:
  - **cationic protein** → póry v membráně
    - inhibice proliferace T buněk
    - utlumení produkce Ig
    - vyvolání degranulace mastocyty
  - **hlavní basický protein** → cytotoxin a helmintotoxin
  - **peroxidáza** → oxidační stres → apoptóza
  - **eosinophil-derived neurotoxin** → ribonukleáza

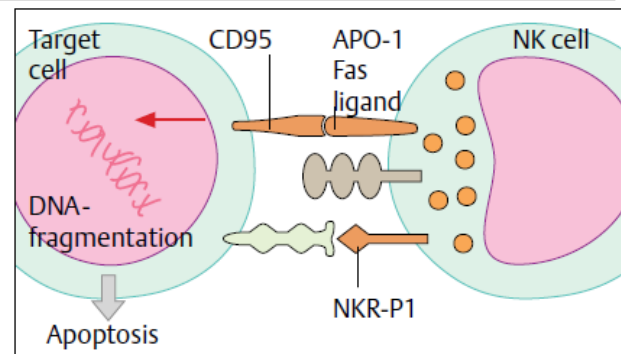
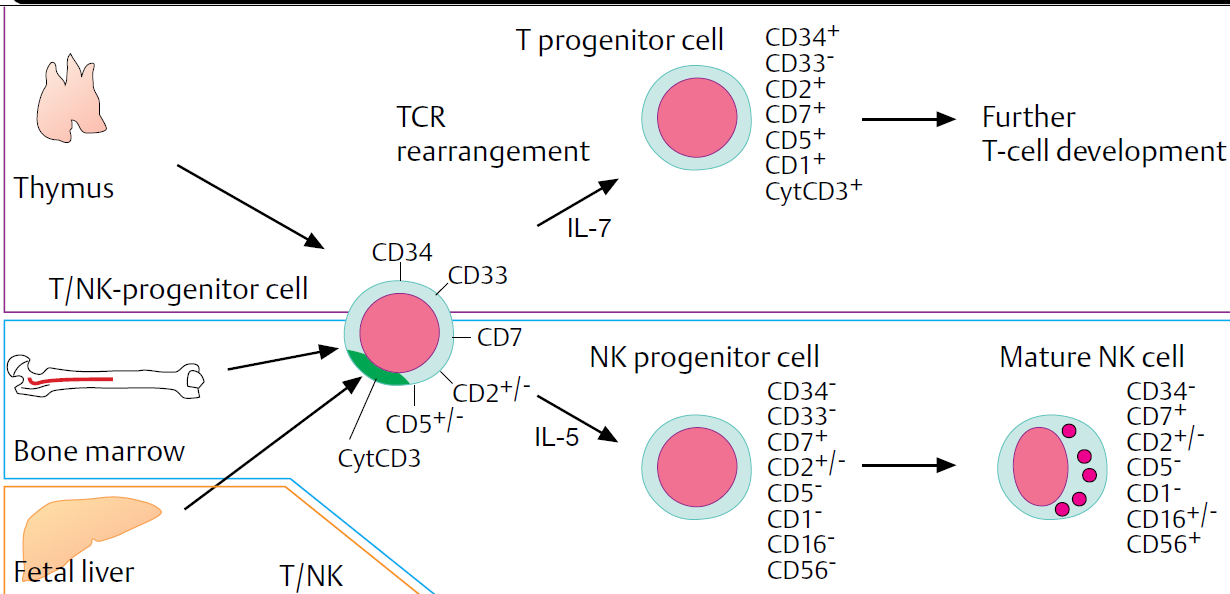
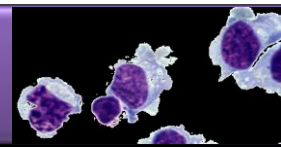


# BAZOFILY a MASTOCYTY

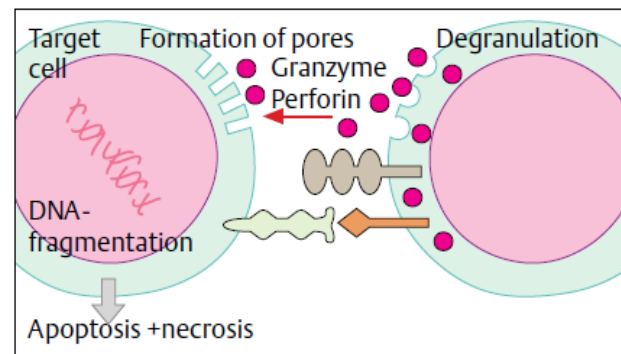


<b>Původ</b>	Hematopoetické progenitorové buňky	Hematopoetické progenitorové buňky
<b>Hlavní místo zrání</b>	Kostní dřeň	Pojivová tkáň
<b>Nábor zralých buněk do tkání z cirkulace</b>	Ano	Ne
<b>Zralé buňky sídlící v pojivové tkáni</b>	Ne	Ano
<b>Schopnost proliferace</b>	Ne	Ano
<b>Životnost</b>	dny	týdny-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

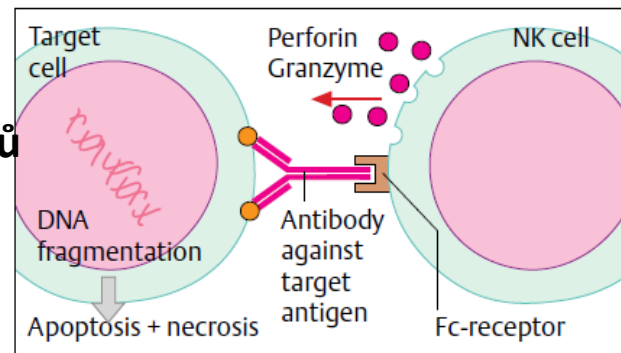
# NK-buňky



## 1. Nonsecretory lysis

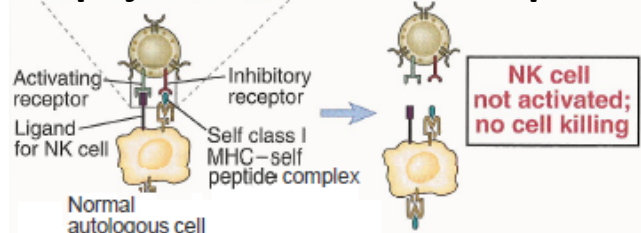


## 2. Secretory lysis

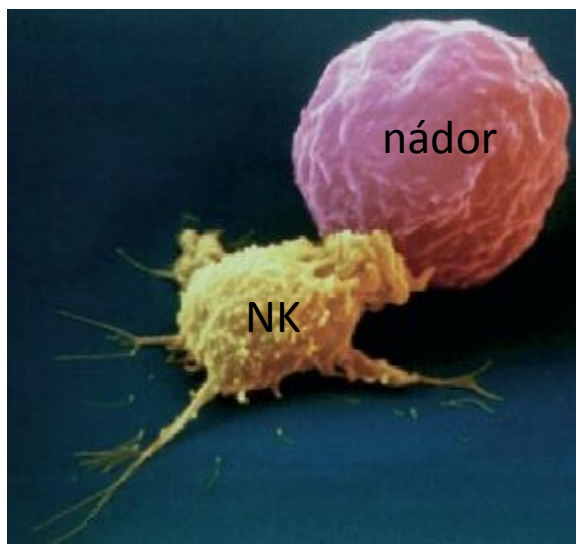
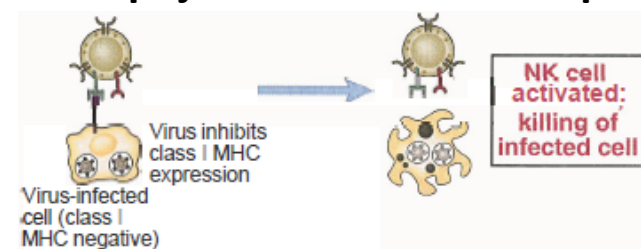


## 3. ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)

## Zapojení inhibičního receptorů

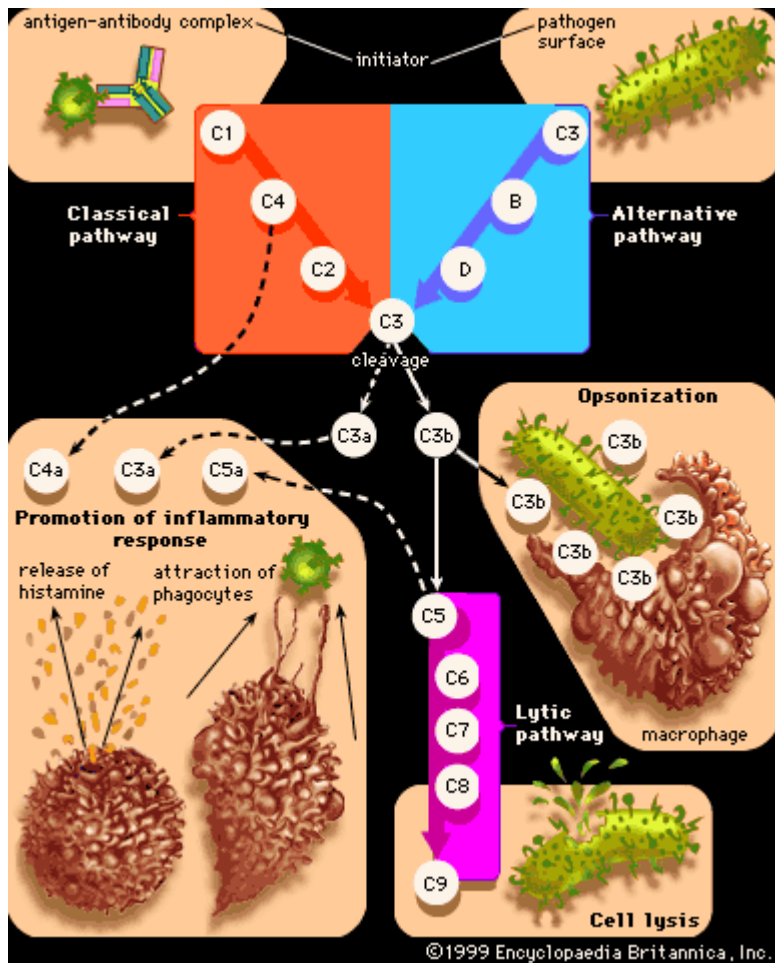


## Nezapojení inhibičního receptorů



# 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

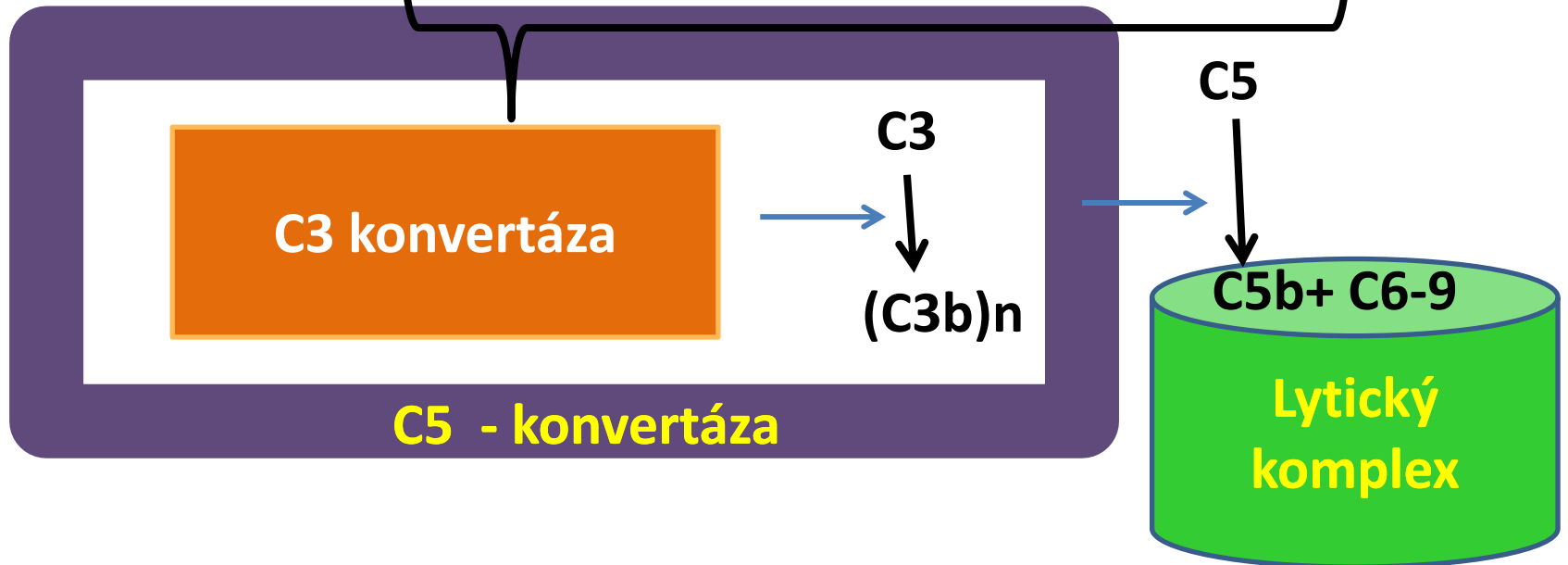
C3b + membrána  
+  
B ← D

C3bBb+properidin

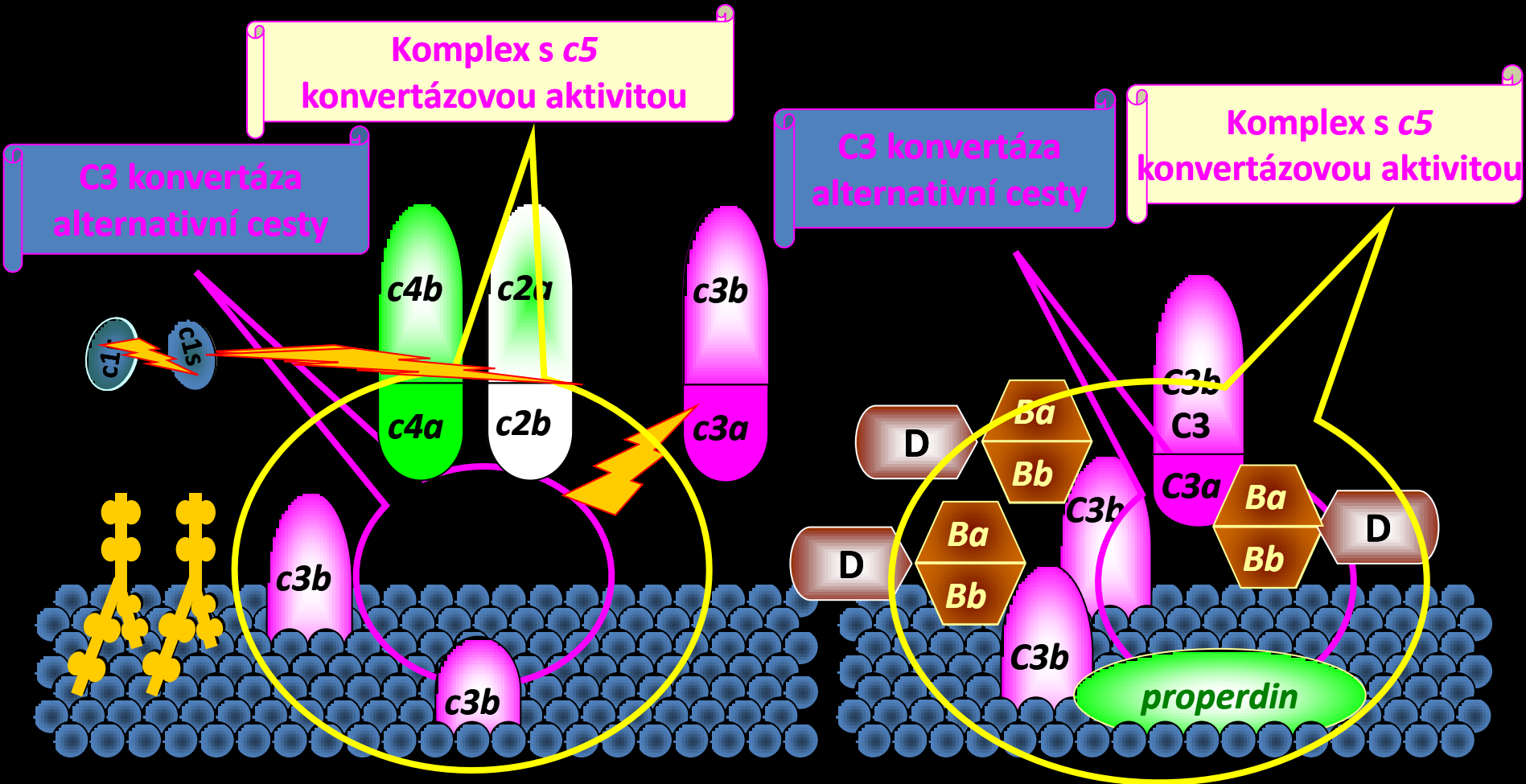
C5

C5b+ C6-9

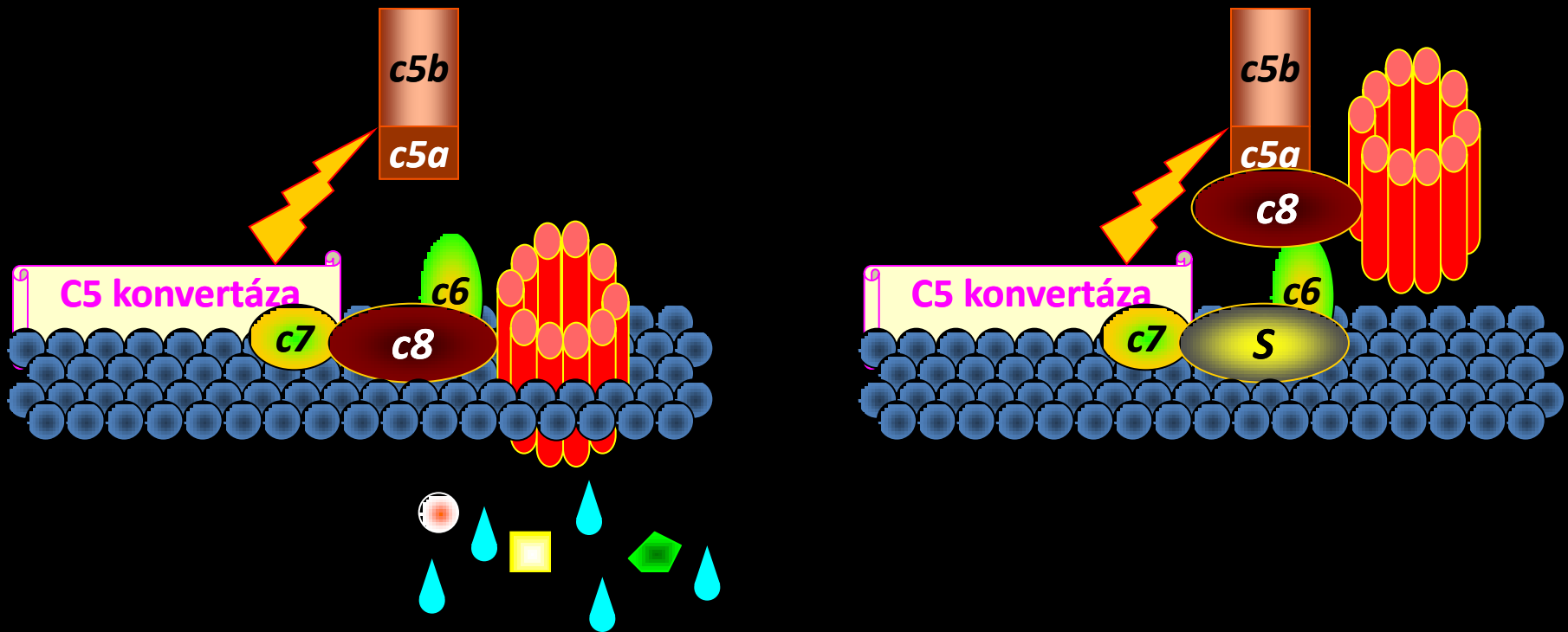
Lytický  
komplex



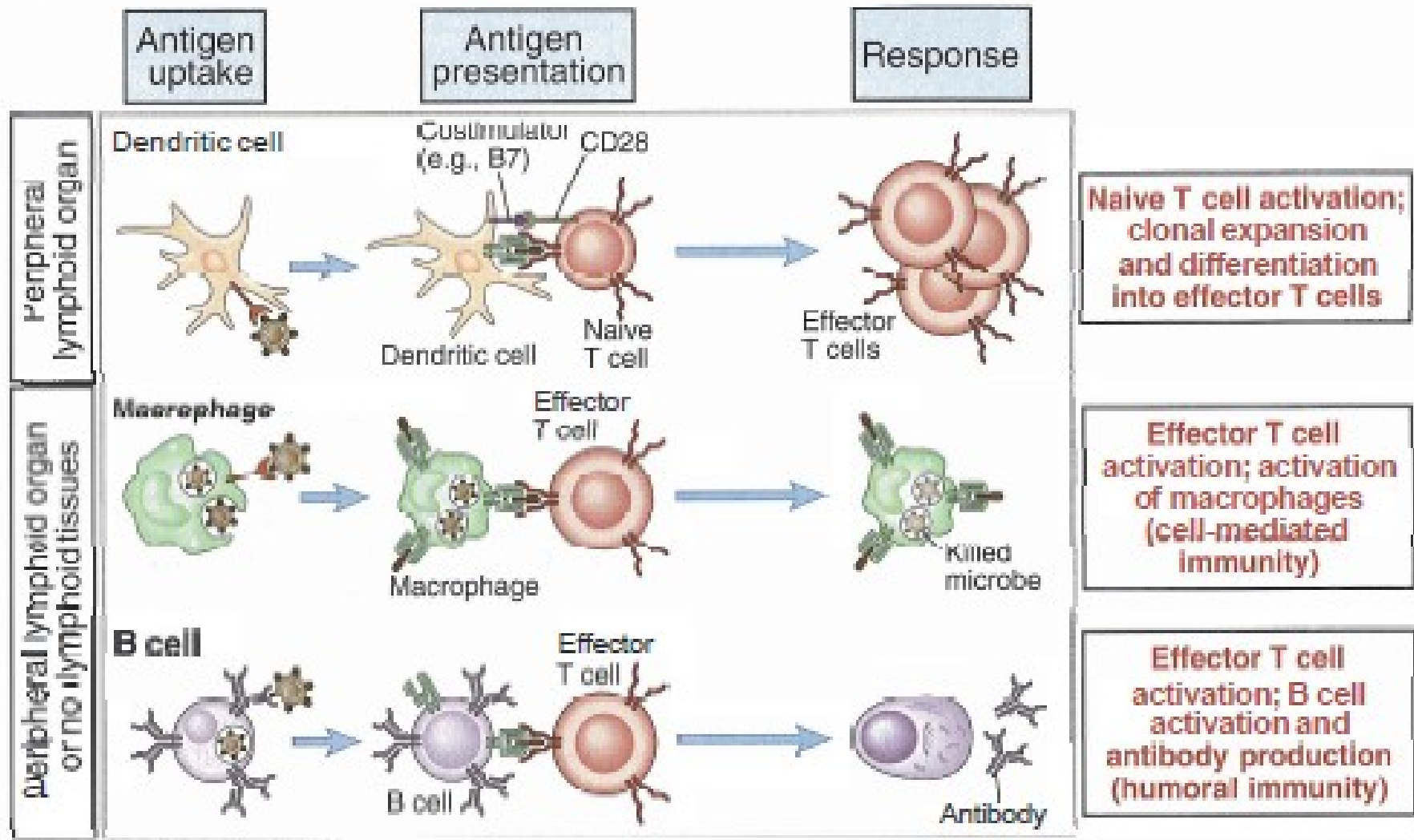
# KLASICKÁ a ALTERNATIVNÍ CESTA KOMPLEMENTU



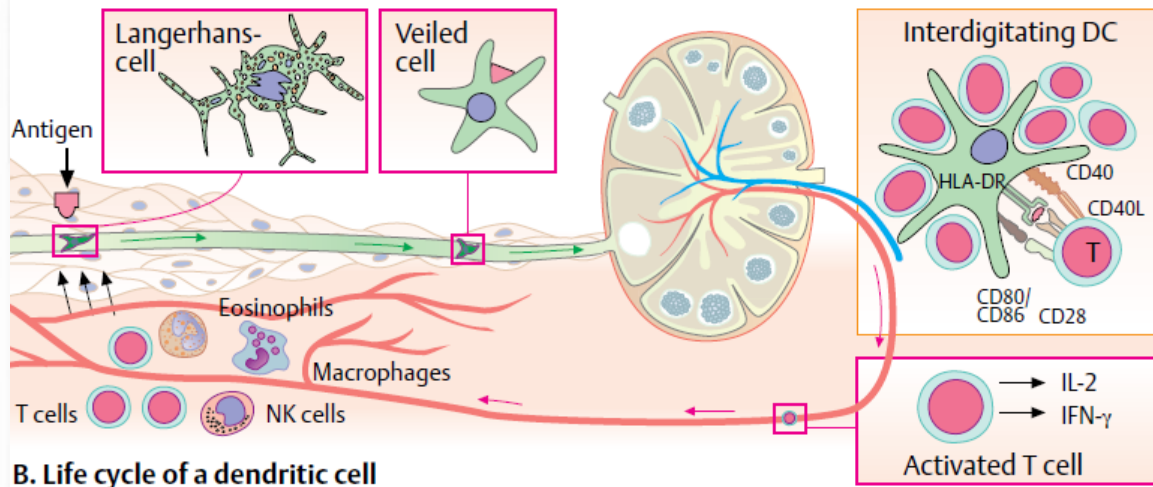
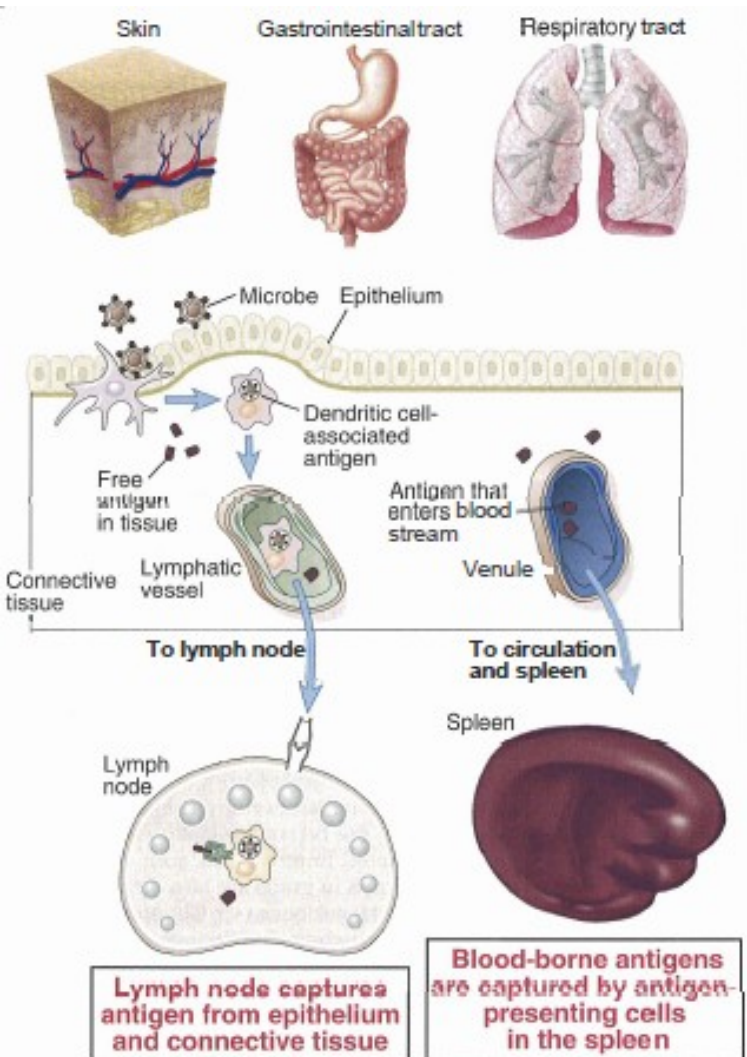
# LYTICKÝ KOMPLEX



# ANTIGEN PREZENTUJÍCÍ BUŇKY

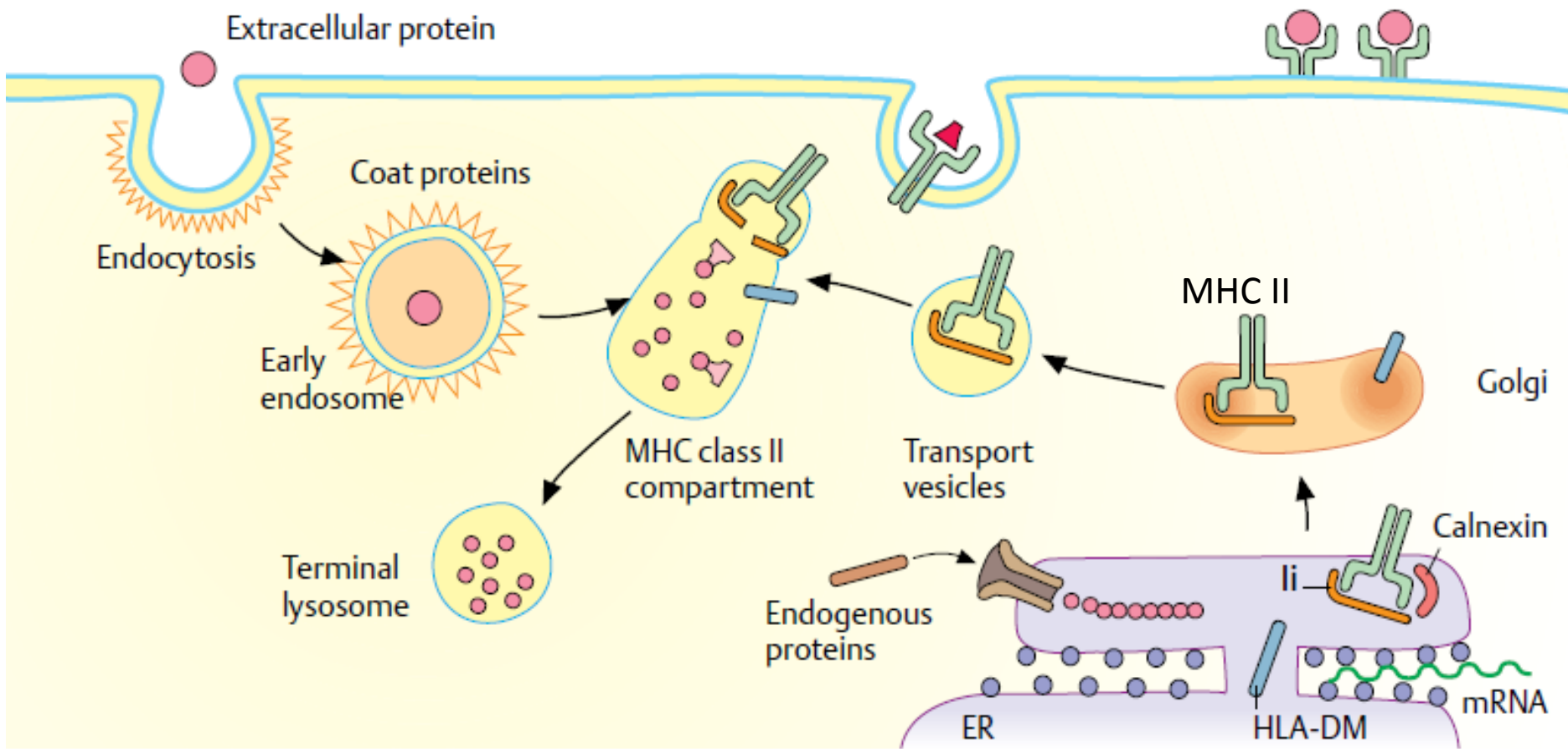


# DENDRITICKÉ BUŇKY - pohlcení



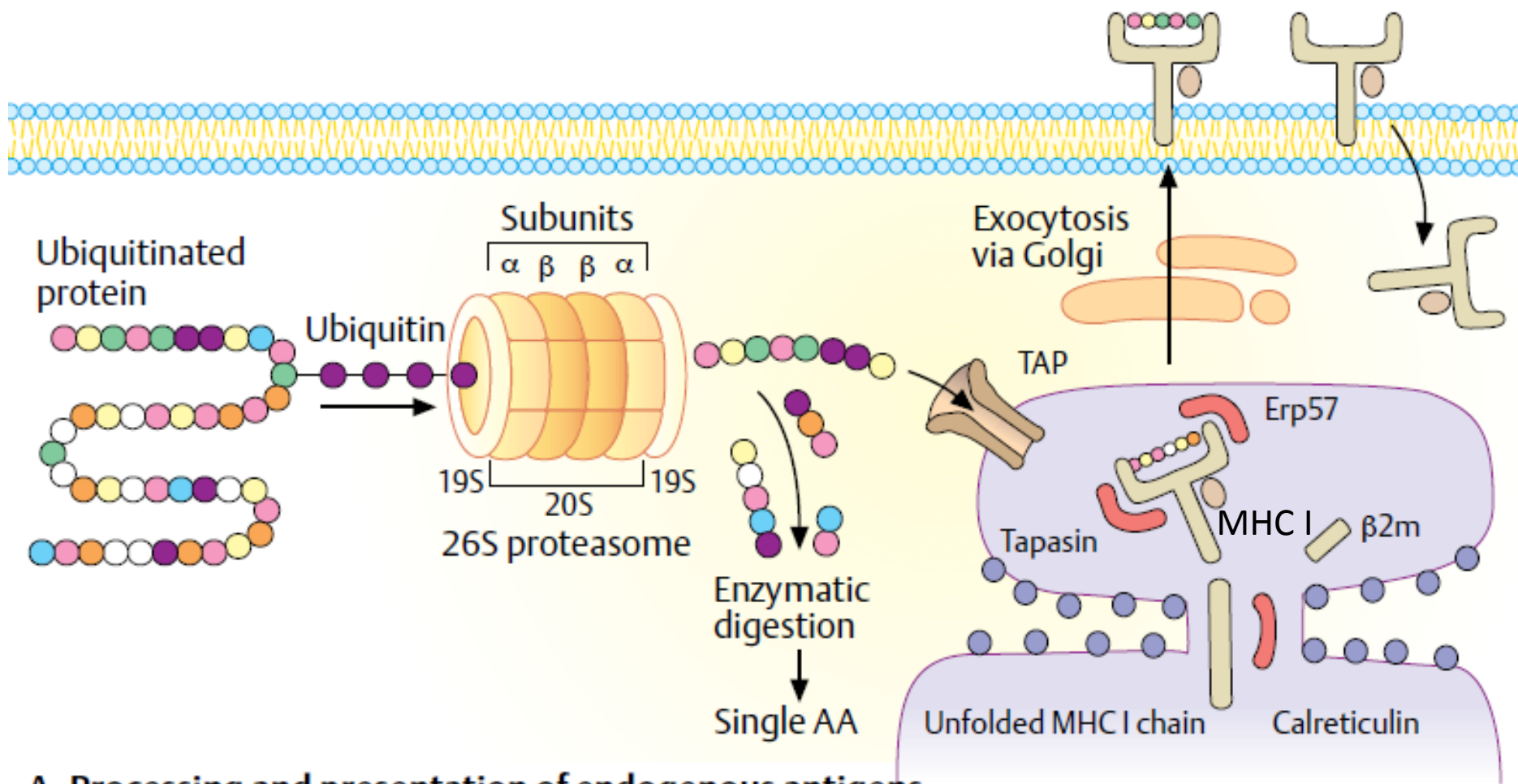


# DENDRITICKÉ BUŇKY - zpracování antigenu



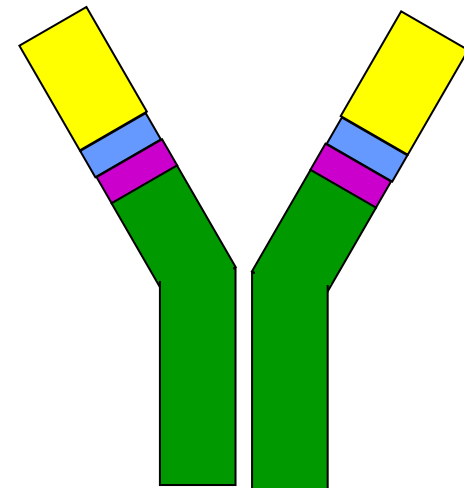
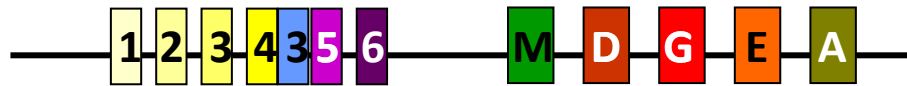
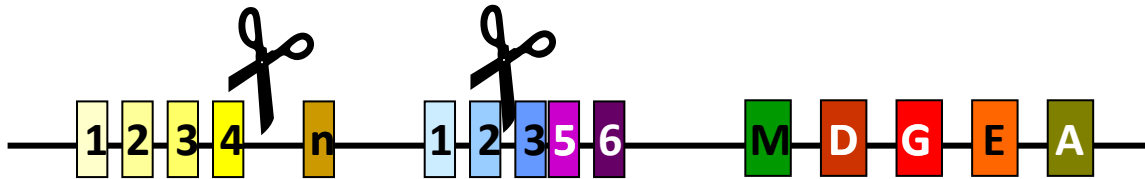
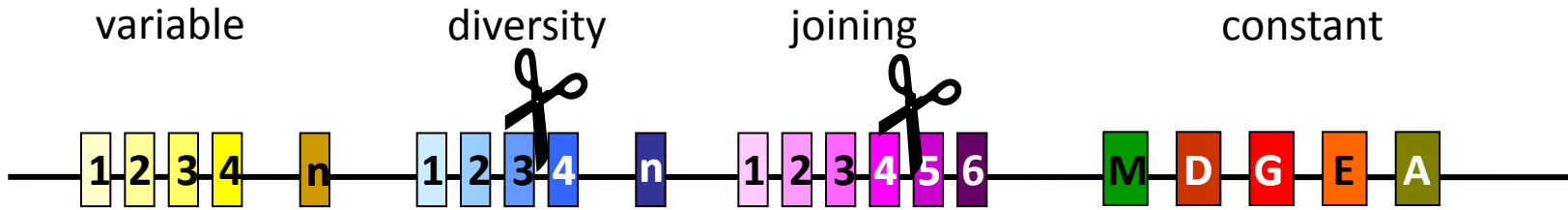
A. MHC class II-dependant antigen processing

# DENDRITICKÉ BUŇKY - zpracování antigenu



A. Processing and presentation of endogenous antigens

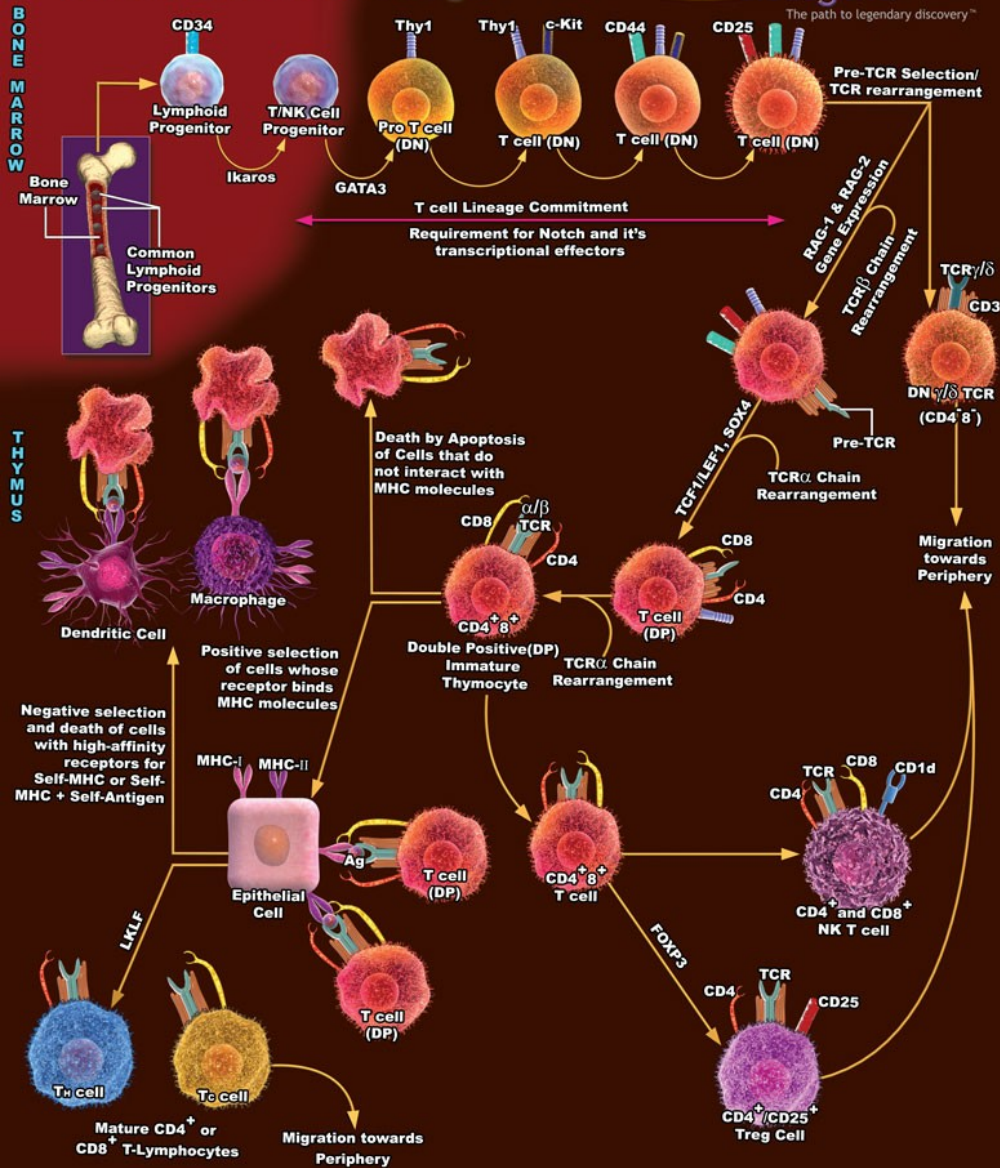
# ORGANIZACE GENOMU (*TCR & BCR*)



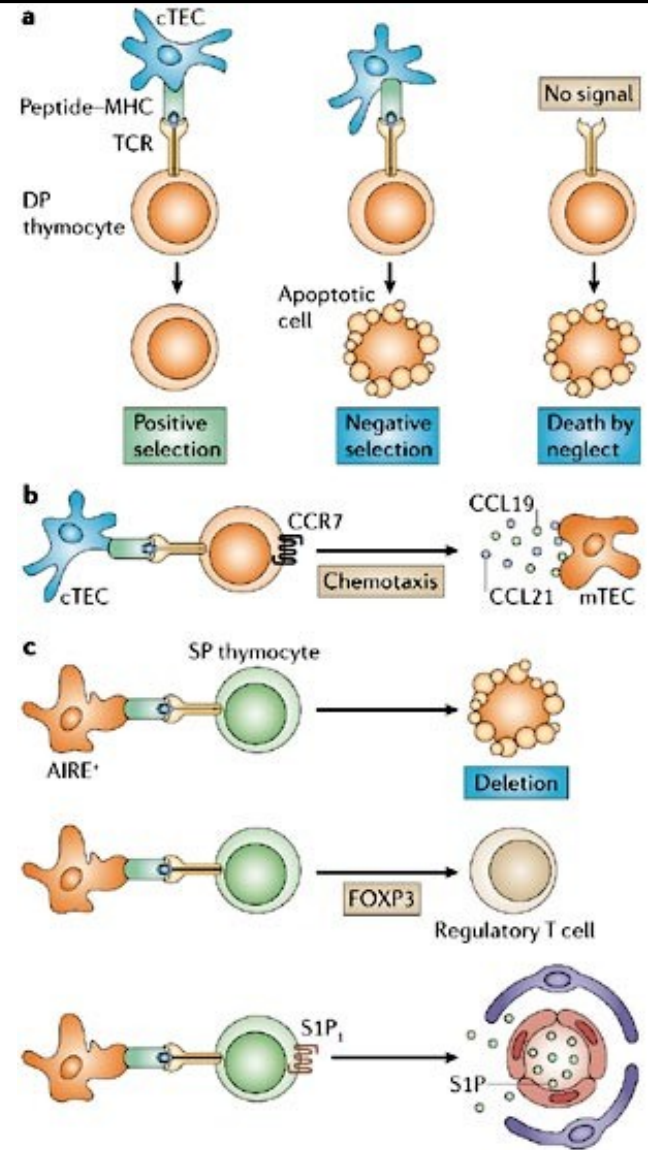
# T - LYMFOCYTY

## CD4 and CD8 T cell Lineage

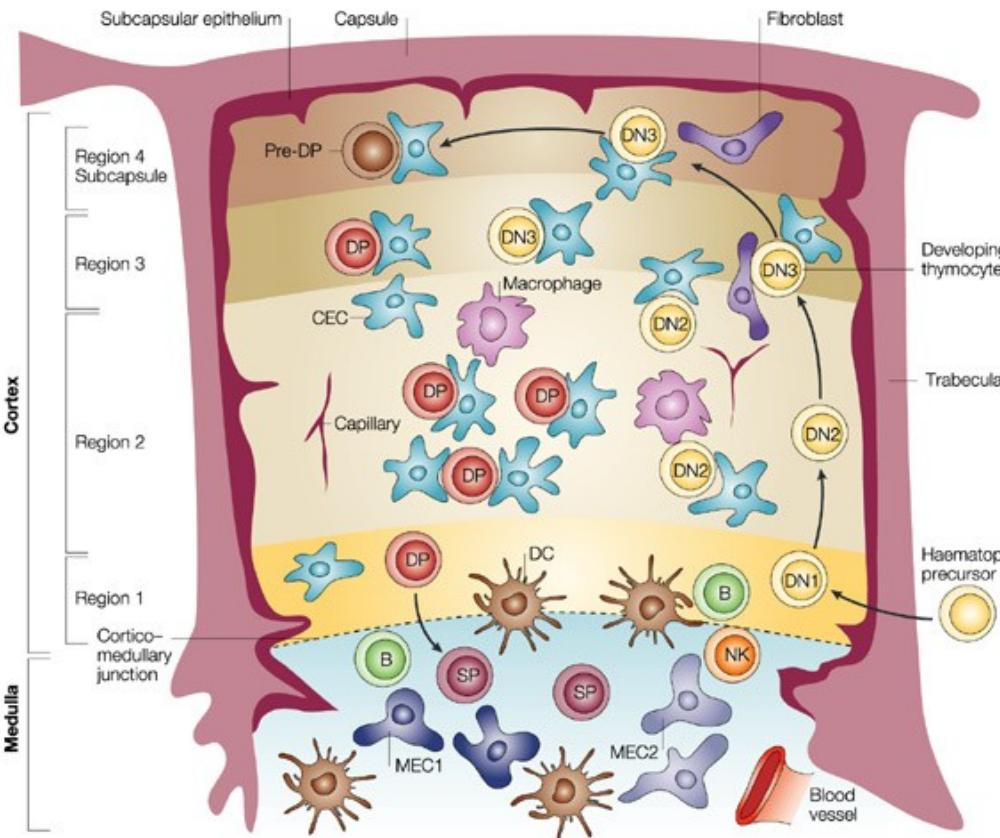
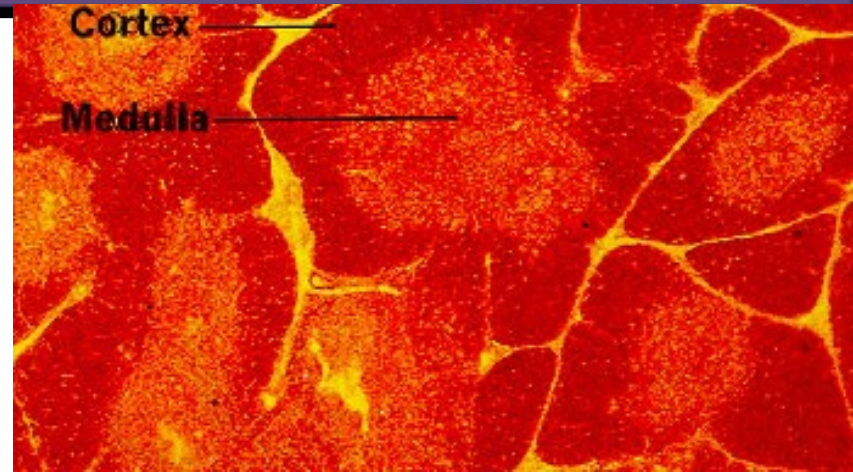
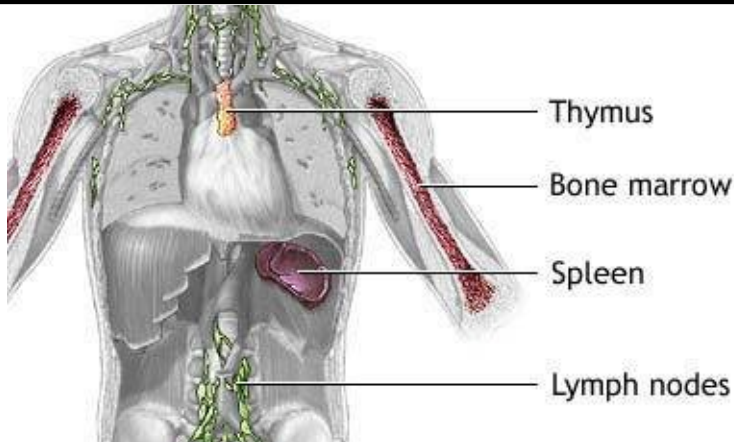
**BioLegend**  
The path to legendary discovery™



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



# BRZLÍK

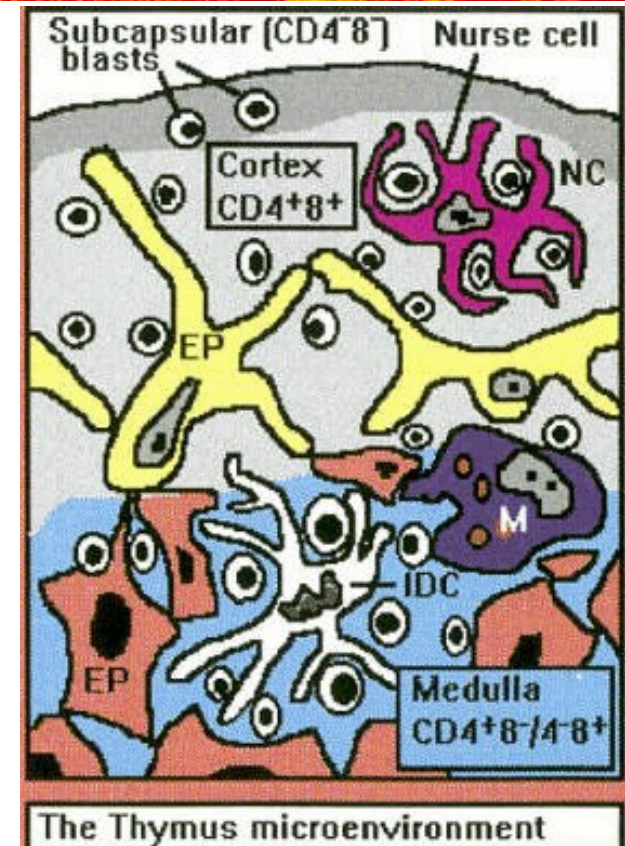


Korové  
epiteliální  
buňky

Makrofágy

Dendritické  
buňky

Dřeňové  
epiteliální  
buňky



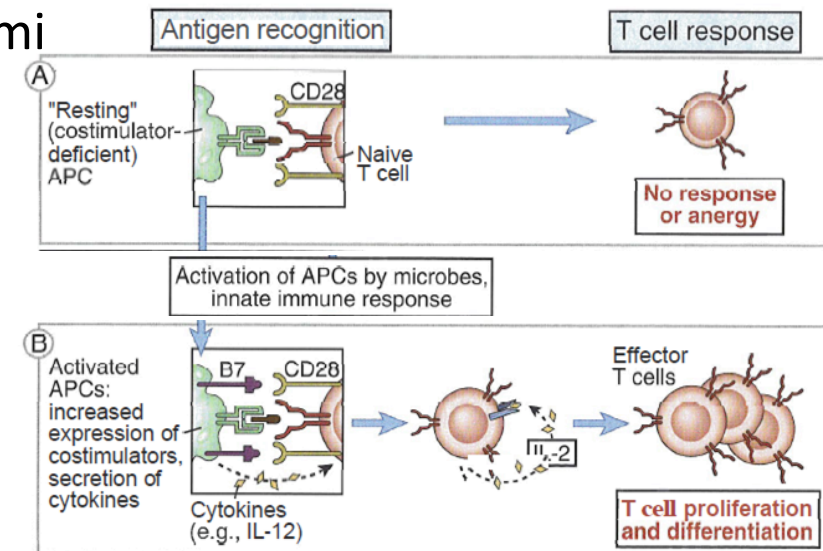
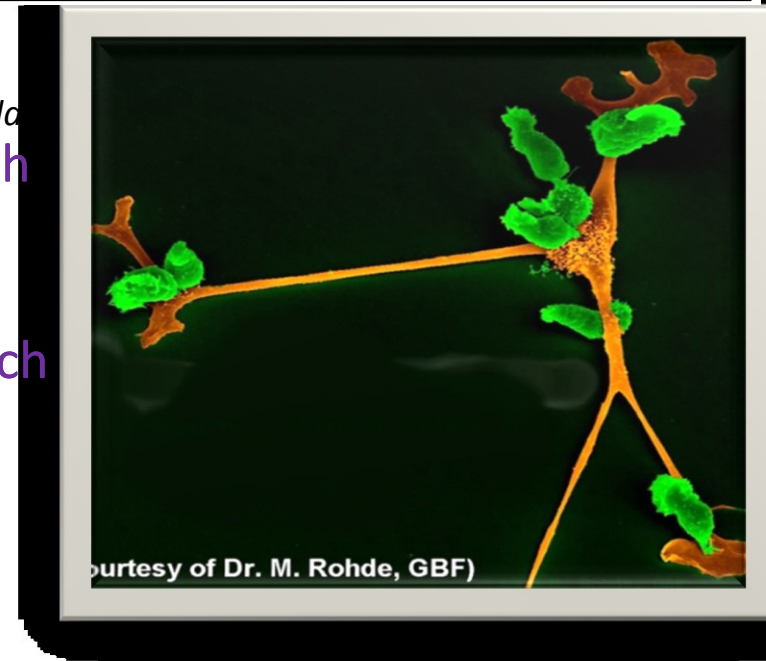
# T – LYMFOCYTY - aktivace

$\gamma\delta$  T-buňka Aktivace **lipidovými** antigeny presentovanými **CD1** (HLA-podobná molekula) - v epiteliálních a slizničních bariérách

$\alpha\beta$  T-buňka Aktivace **peptidovými** antigeny presentovanými HLA - v sekundárních lymfoidních orgánech

## Všeobecné vlastnosti aktivace:

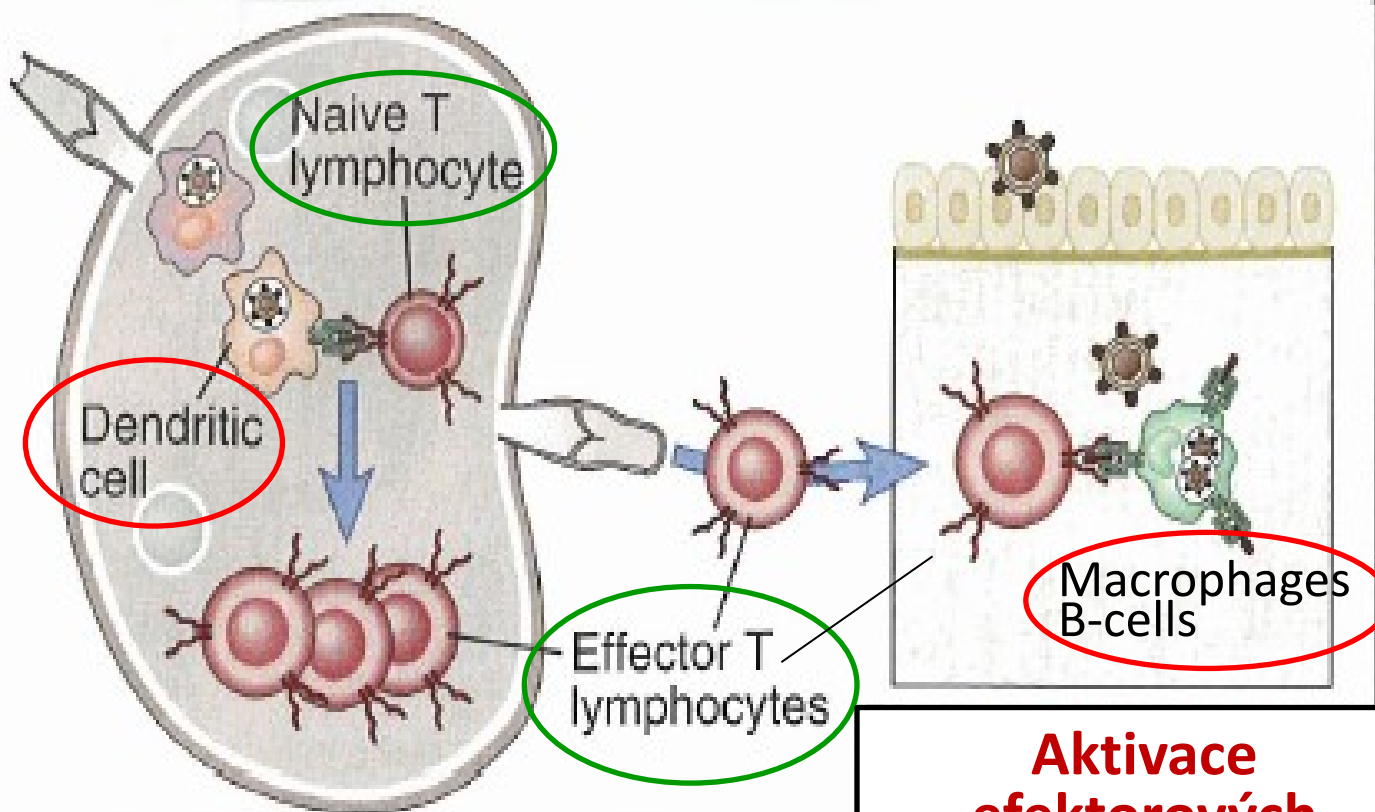
- Rozpoznání antigenu **naivními** T-buňkami → klonální expanze
- Rozpoznání antigenu **efektorovými** T- buňkami → aktivace **efektorových funkcí**
- Signály důležité pro aktivaci:
  - 1) Rozpoznání komplexu peptid-HLA specifickým receptorem TCR
  - 2) Kostimulátory → CD28 apod.
  - 3) Cytokiny



# T – LYMFOCYTY - aktivace

Lymfatická uzlina

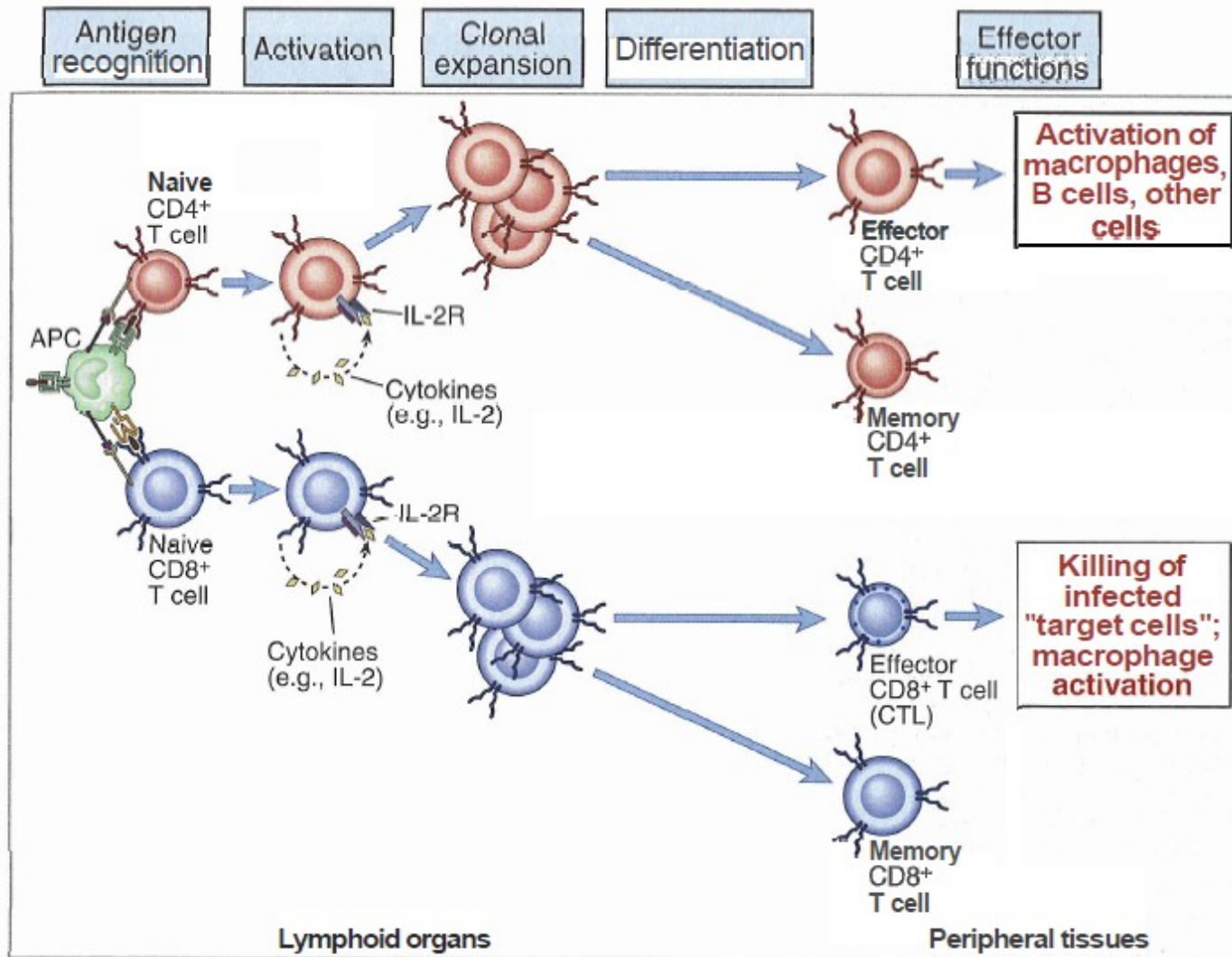
Místo infekce



**Aktivace naivních T-buněk  
v lymfatické uzlině;  
vývoj efektorových buněk**

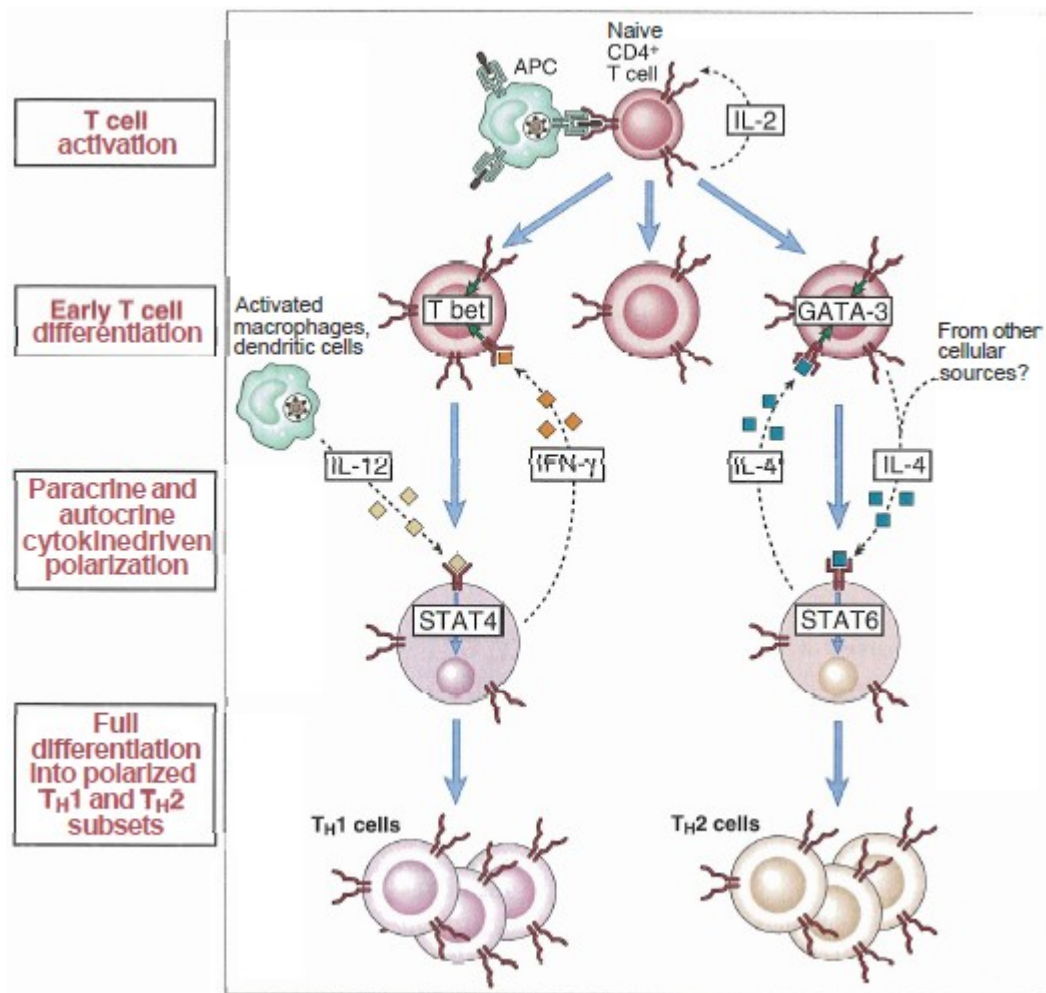
**Aktivace  
efektorových  
T-buněk  
v místě infekce;  
eradikace mikrobů**

# T – LYMFOCYTY - aktivace

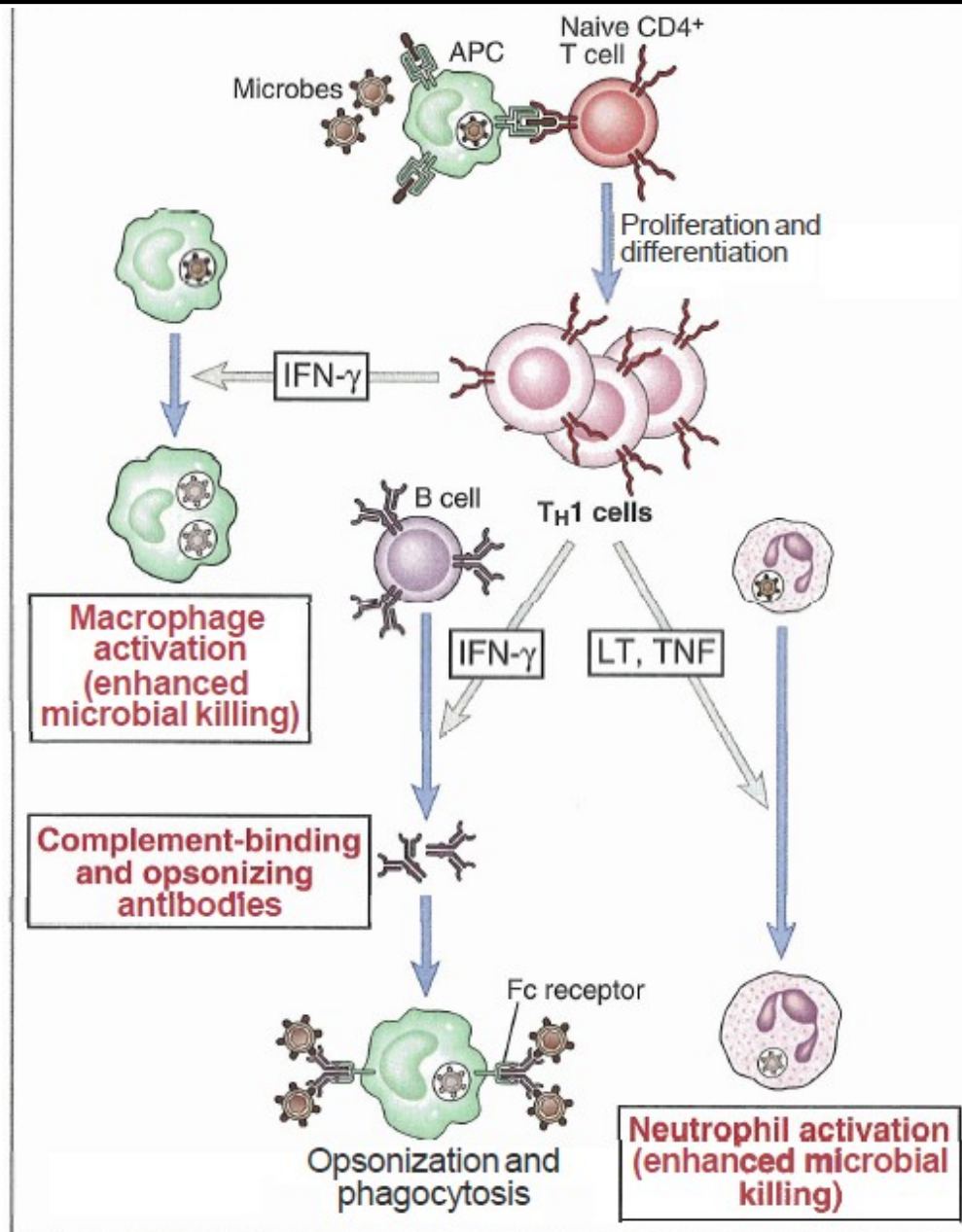




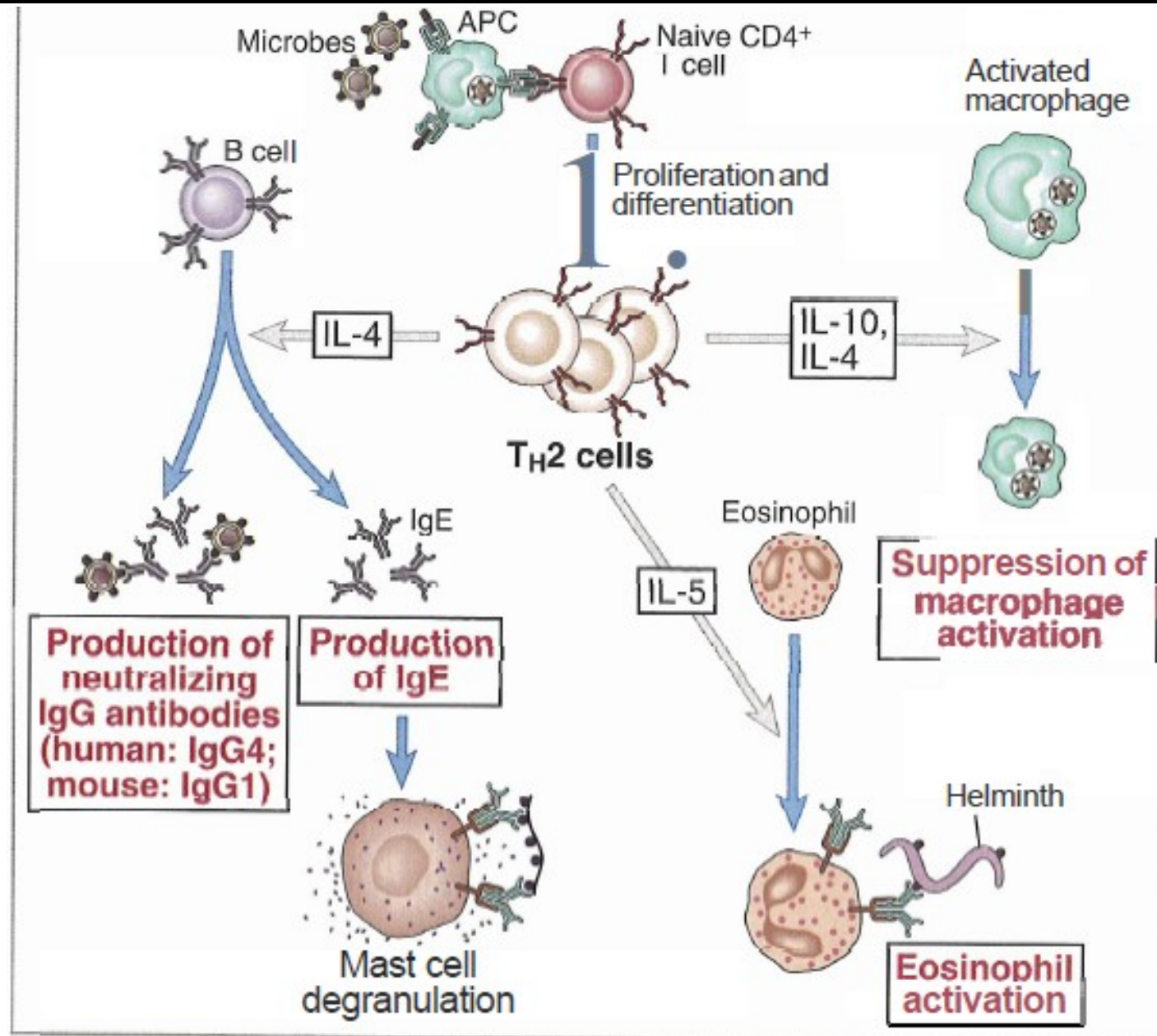
# EFEKTOROVÉ T – BUŇKY ( $T_H4^+$ )



# EFEKTOROVÉ T – BUŇKY : CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1



# EFEKTOROVÉ T – BUŇKY : $CD4^+ T_H2$

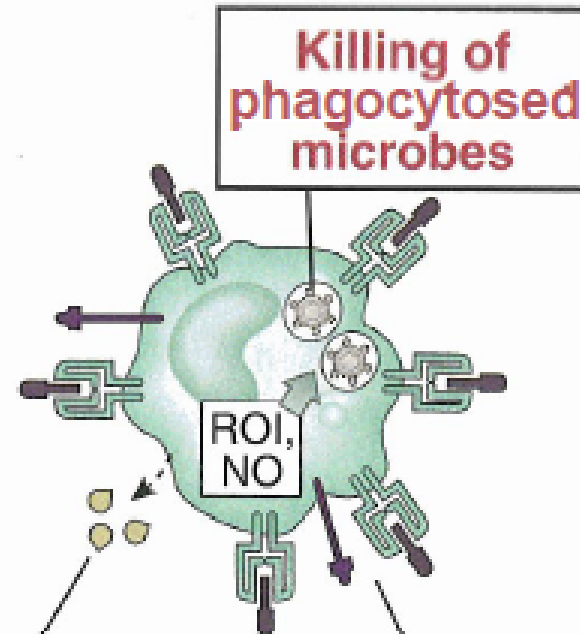
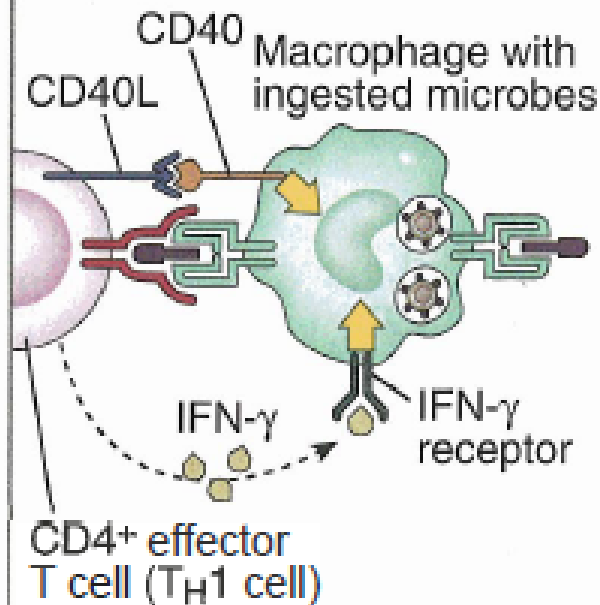


# BUNĚČNÁ IMUNITA (fagocytóza)

Activation of macrophages

Responses of activated macrophages

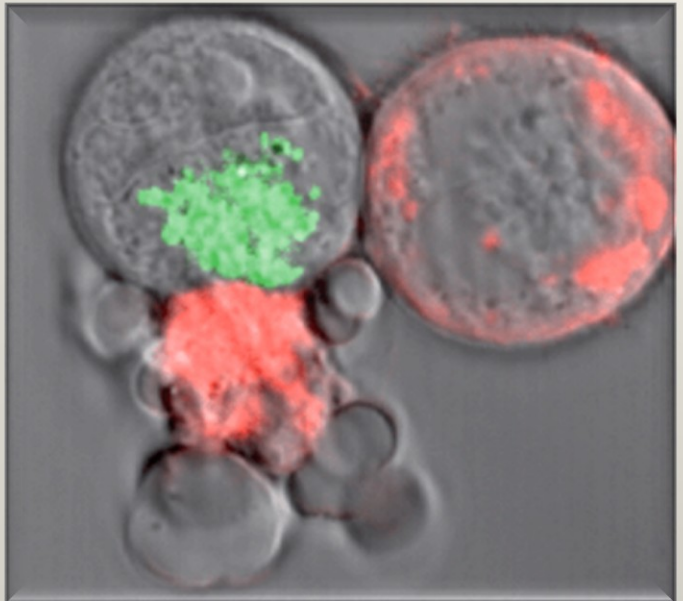
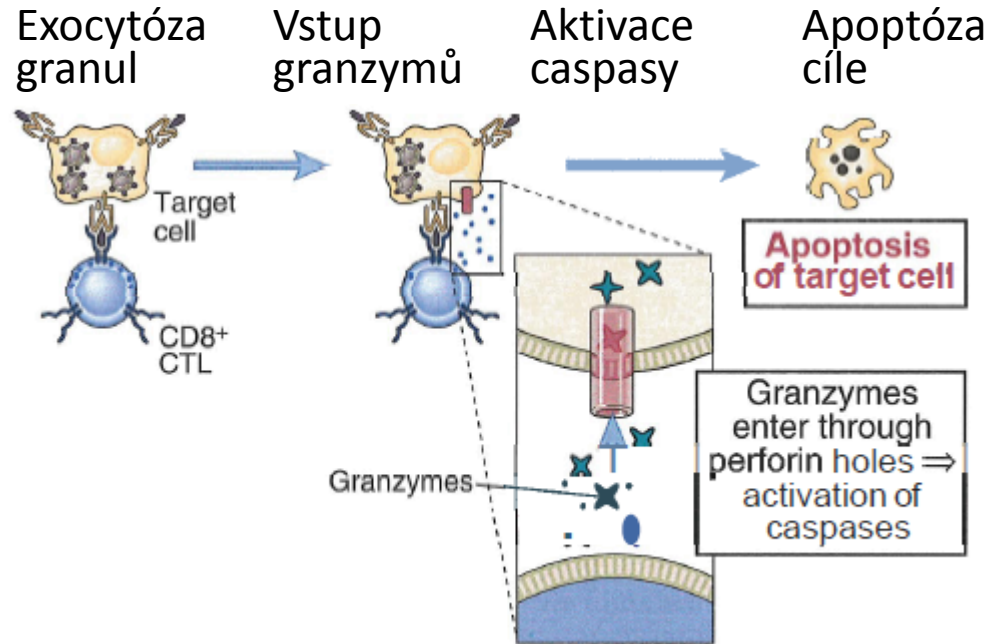
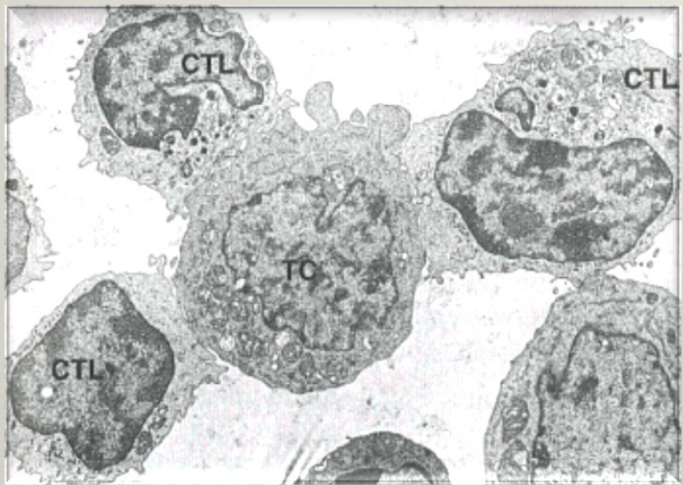
A



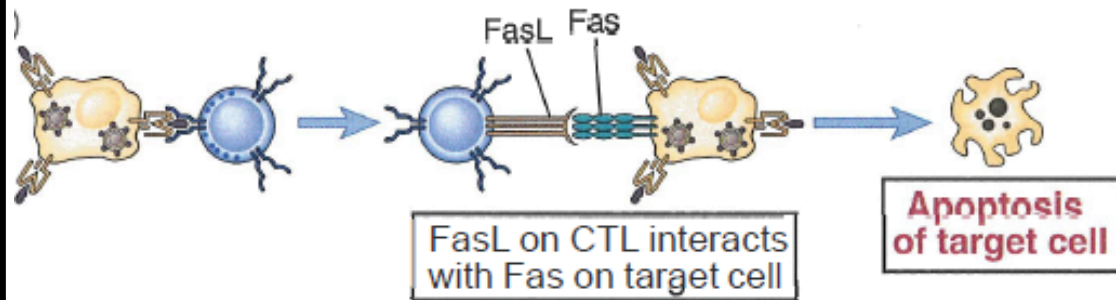
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12, chemokines)

Increased expression of MHC and costimulators (B7 molecules)

# BUNĚČNÁ IMUNITA (CD8+ CTL)



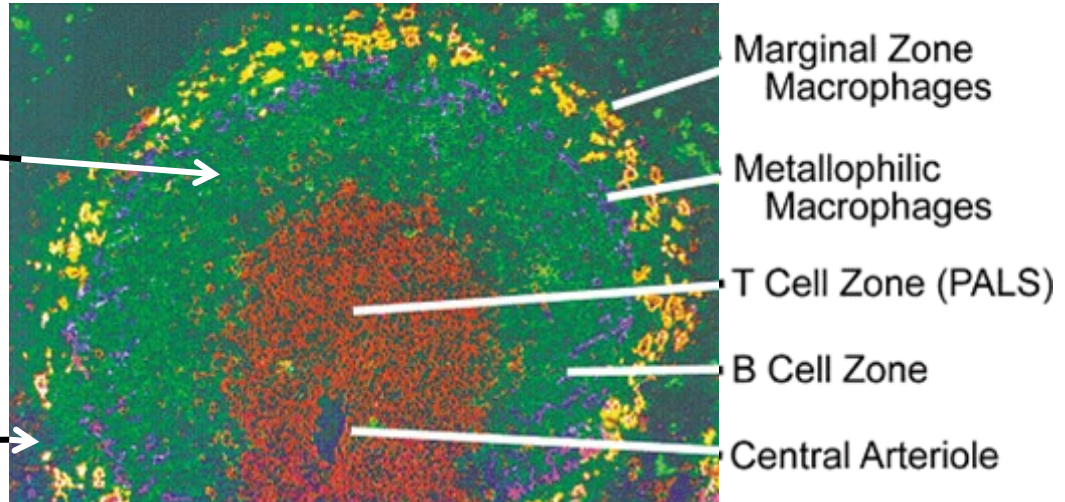
Apoptóza cílové buňky zprostředkována FasL-Fas





# B – LYMFOCYTY

Slezina – bílá pulpa



## Folikulární B-buňky

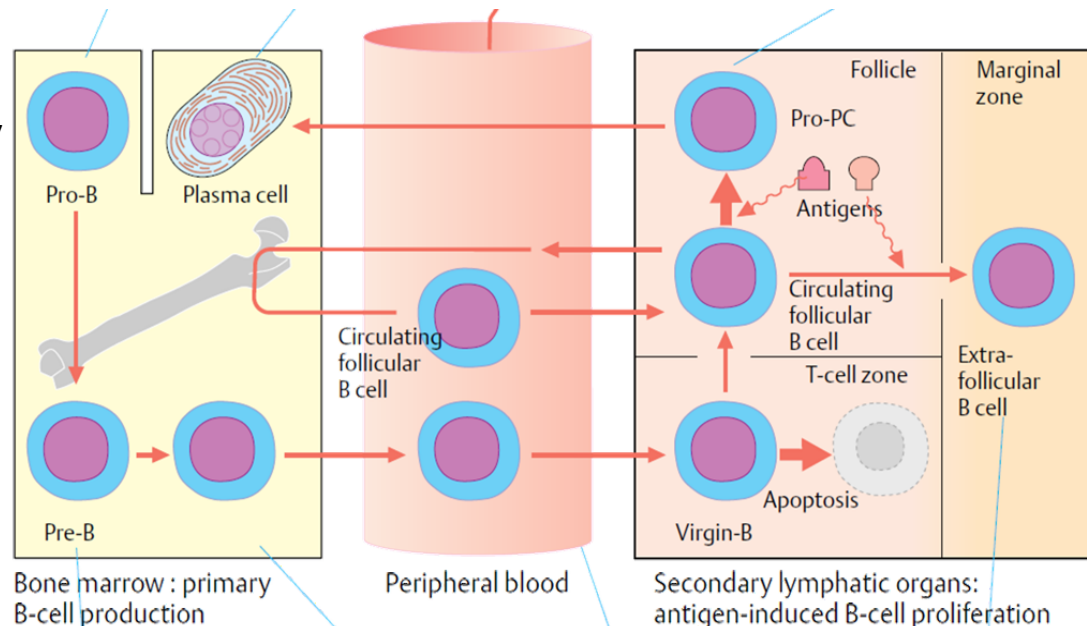
- 95% B-buněk v lymfatických uzlících;
- volná recirkulace;
- na T buňkách závislá imunitní odpověď

## Marginal zone B-cells

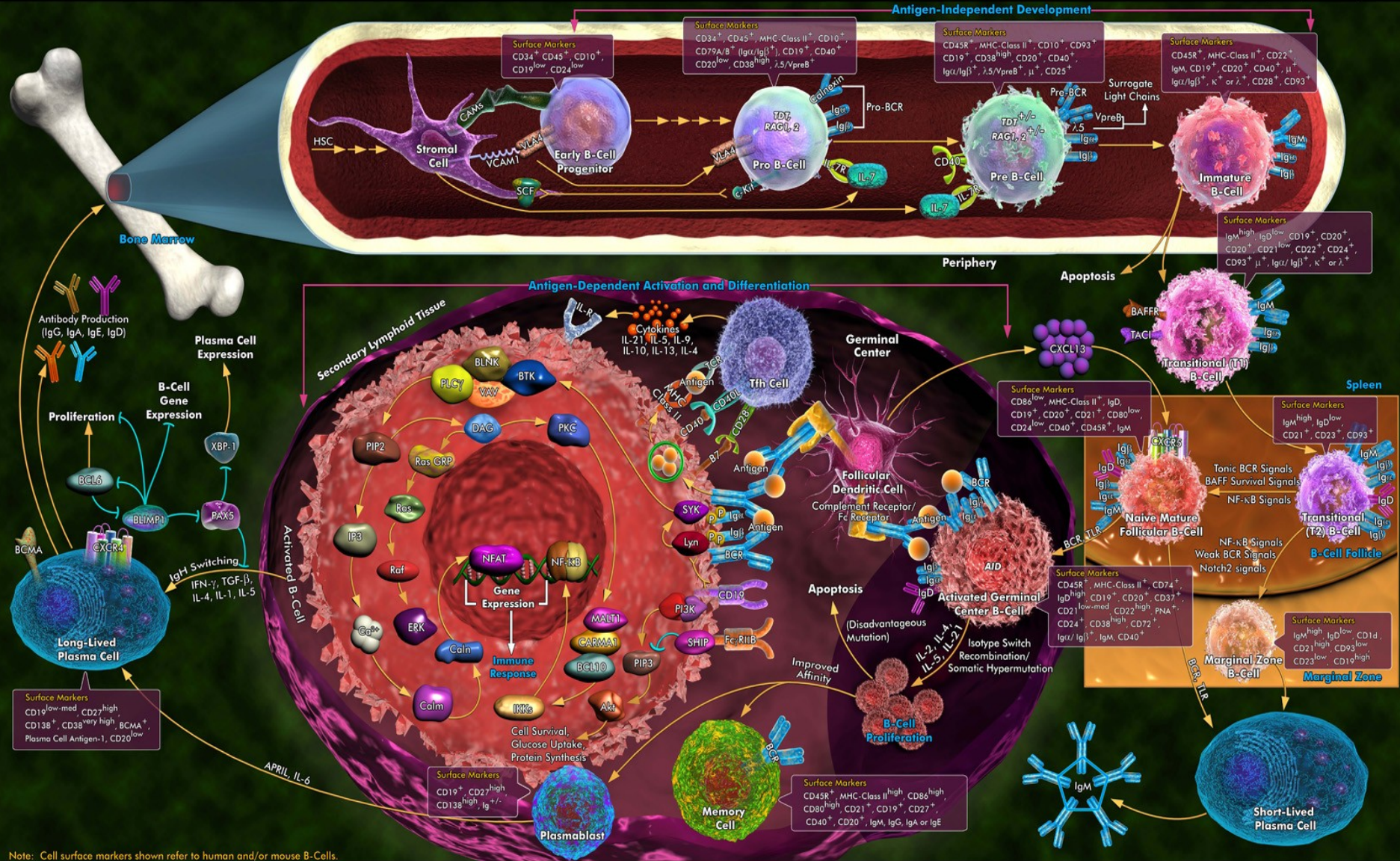
- necirkulující buňky
  - na T buňkách závislá imunitní odpověď
- +
- na T buňkách nezávislá imunitní odpověď

## B1-cells

- v pleurální a peritoneální dutině;
- „**přírozené protilátky**“ – polyreaktivní a reakce na vlastní tkáň
- na T buňkách nezávislá imunitní odpověď



# B-Cell Development and Activation



Note: Cell surface markers shown refer to human and/or mouse B-Cells.

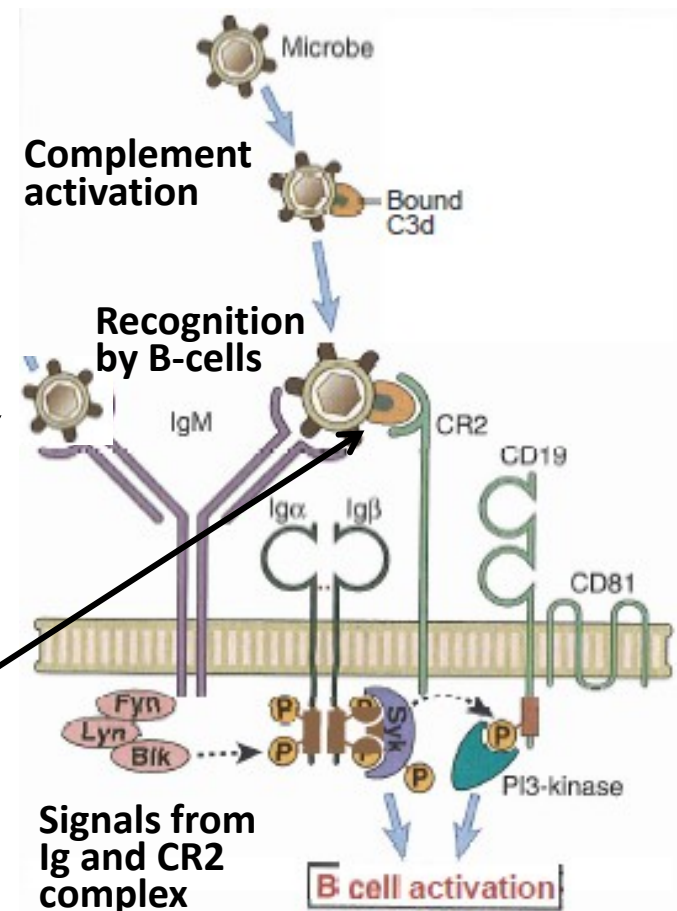
# B - LYMFOCYTY aktivace

## Úloha BCR:

- 1) Antigenem vyvolané shlukování BCR → zahájení aktivace
- 2) Internalizace, zpracování a prezentace antigenů prostřednictvím HLA II → antigen předkládající buňka

## Signály důležité pro aktivaci:

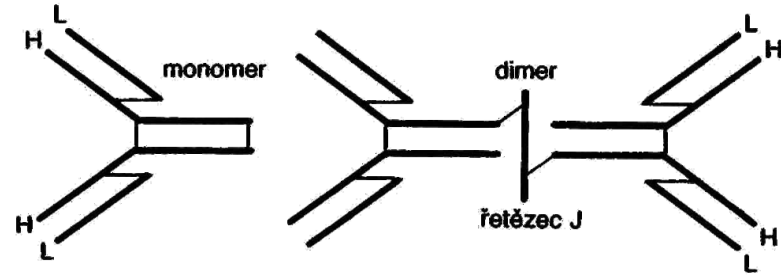
- 1) Vazba antigenu na BCR
- 2) Rozpoznání C3d složky komplementu navázané na antigenu



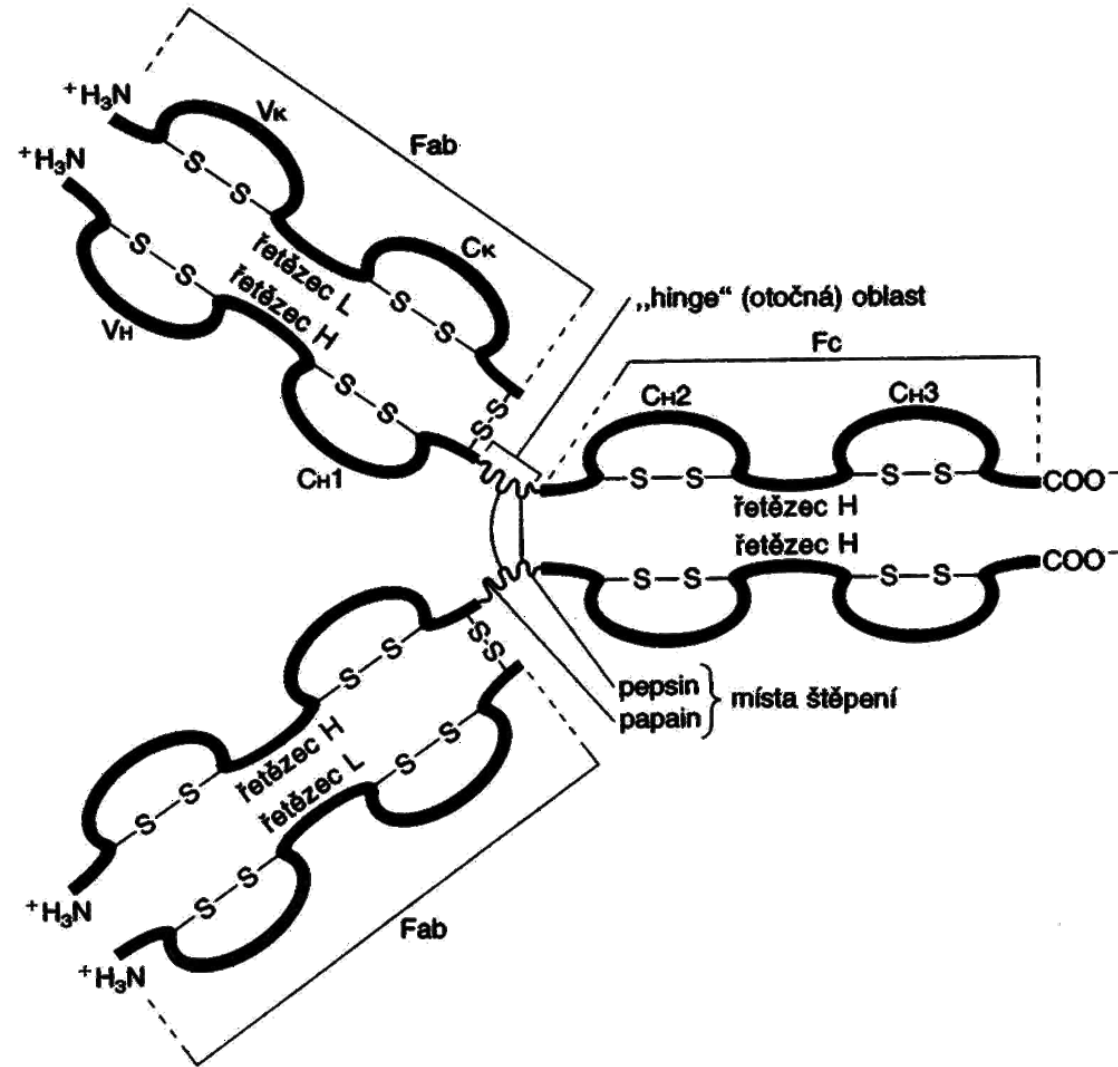
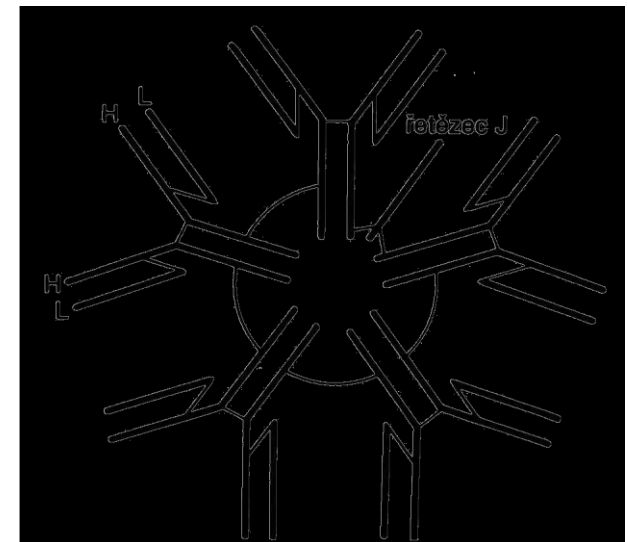
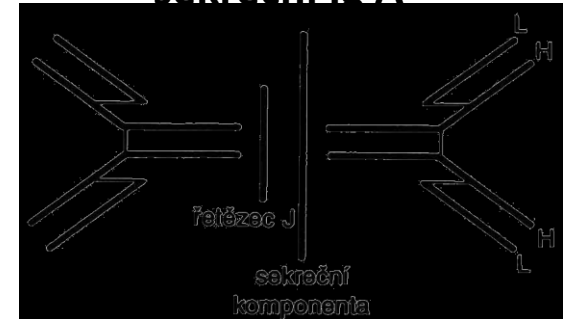


# STRUKTURA PROTILÁTEK

sérová Ig A



sekreční Ig A



# TŘÍDY PROTILÁTEK

**IgG** (75% z celkového množství) - prochází placentou a zajišťuje obranu novorozence v prvních měsících života  
- fixují komplement (aktivace klasické cesty)  
- OPSONIN - usnadňují pohlcení bakterie fágem

**IgA** (15%) - dominantní třída slizničního imunitního systému

**IgM** (10%) - první protilátka časně imunitní odpovědi

**IgD** (0,2%) - nejasný význam

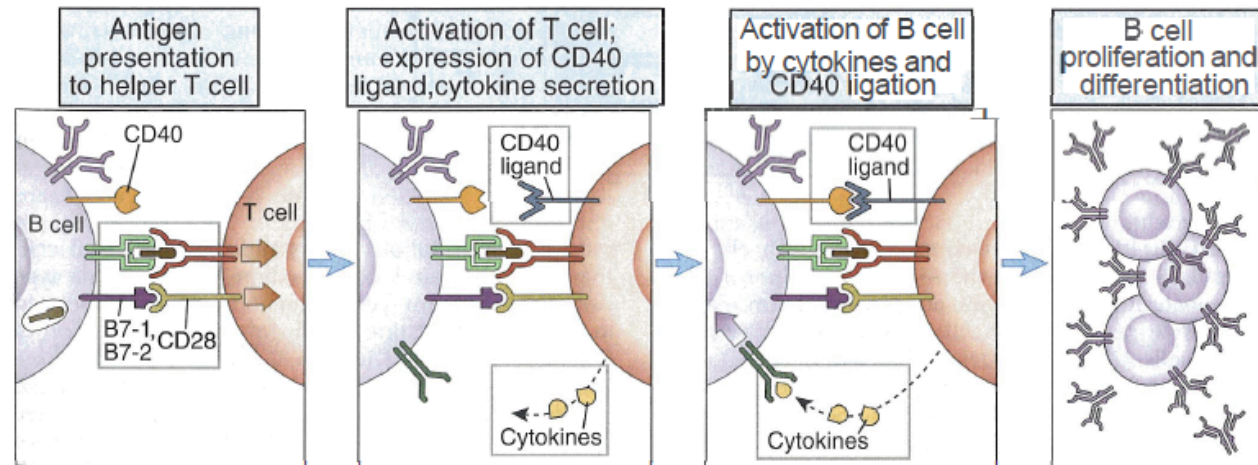
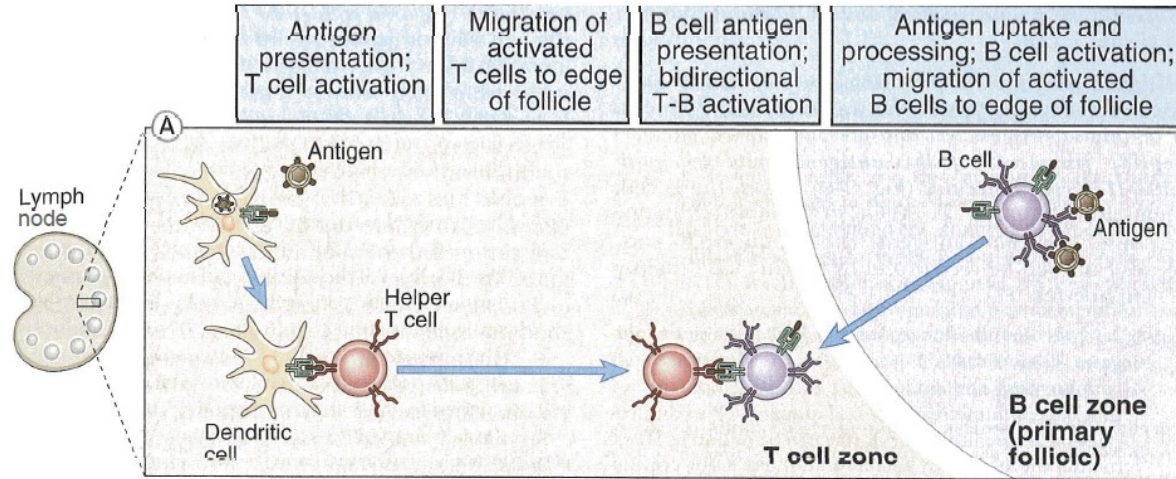
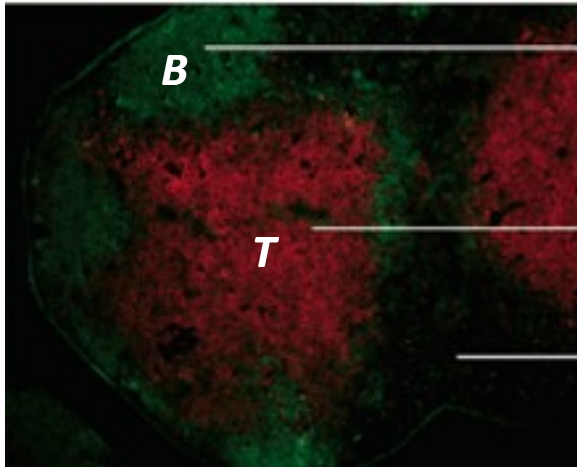
**IgE** (0,004%) - obrana proti parazitárním bakteriím  
- vazba na žírné buňky způsobuje uvolnění histaminu (alergie)

# B-LYMFOCYTY - odpověď

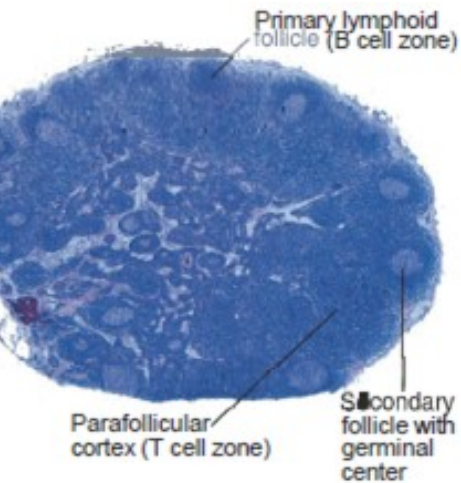
	T - <u>NE</u> závislá	T - závislá
<b>Vlastnosti antigenu</b>		
Chemické vlastnosti	polysacharidy, nukleové kyseliny, glykolipidy	proteiny
Struktura	Polymerická – ten samý antigenní determinant se mnohokrát opakuje	Několik málo kopií různých antigenních determinantů
Odolnost vůči degradaci	Ano	Ne
<b>Vlastnosti protilátkové odpovědi</b>		
Sekundární odpověď (paměťové B-buňky)	Částečně pozorována u polysacharidů (asi díky pomalé degradaci)	Ano
Isotypový přesmyk	Omzený: <b>IgM</b> ( $\rightarrow$ <i>IgG</i> )	Ano: <b>IgM</b> $\rightarrow$ <b>IgG, IgA, IgE</b>
Vyzrávání afinity	Malá nebo žádná	Ano
Buňky	<b>B1-buňky</b> , MZ B-buňky	MZ B-buňky, <b>FO B-buňky</b>

# B-LYMFOCYTY - odpověď

## Protilátková odpověď závislá na T pomocných lymfocytech



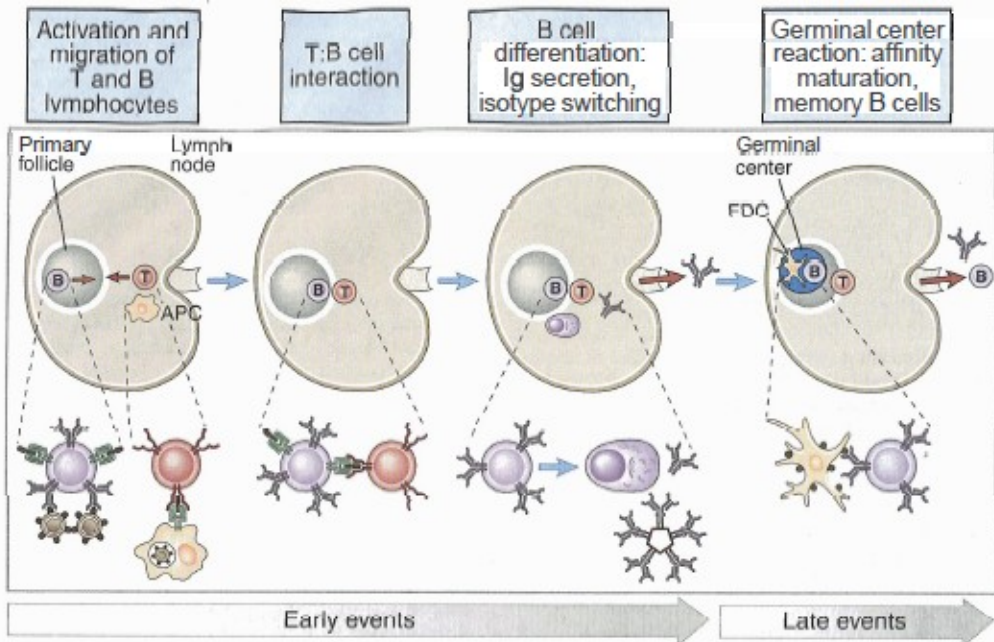
# REAKCE GERMINÁLNÍHO CENTRA



1) *Isotypový přesmyk*

2) *Vyžívání afinity*

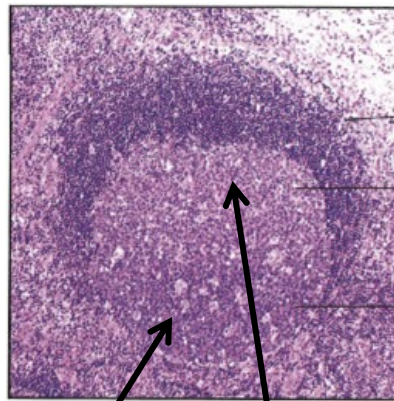
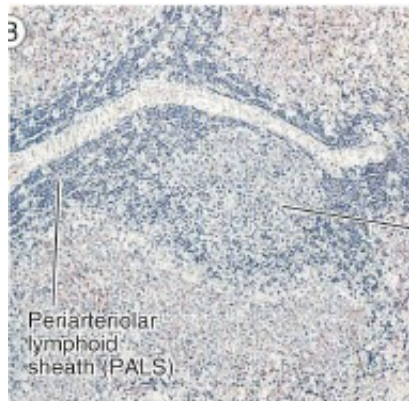
3) *Paměťové B-buňky*



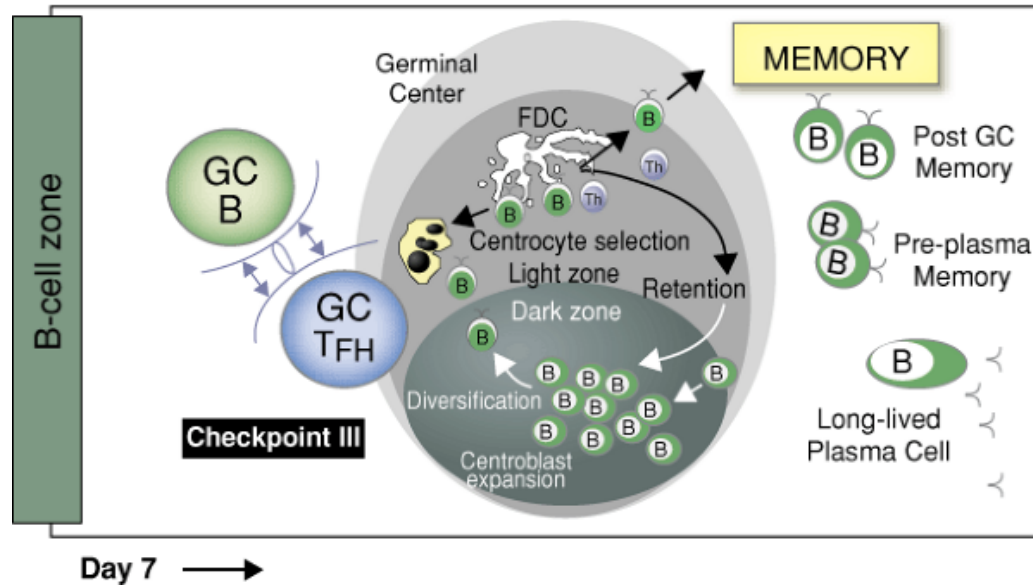
**Germinal Center Reaction**

Sekundární folikul ve **slezině**

Sekundární folikul v **lymfatické uzlině**

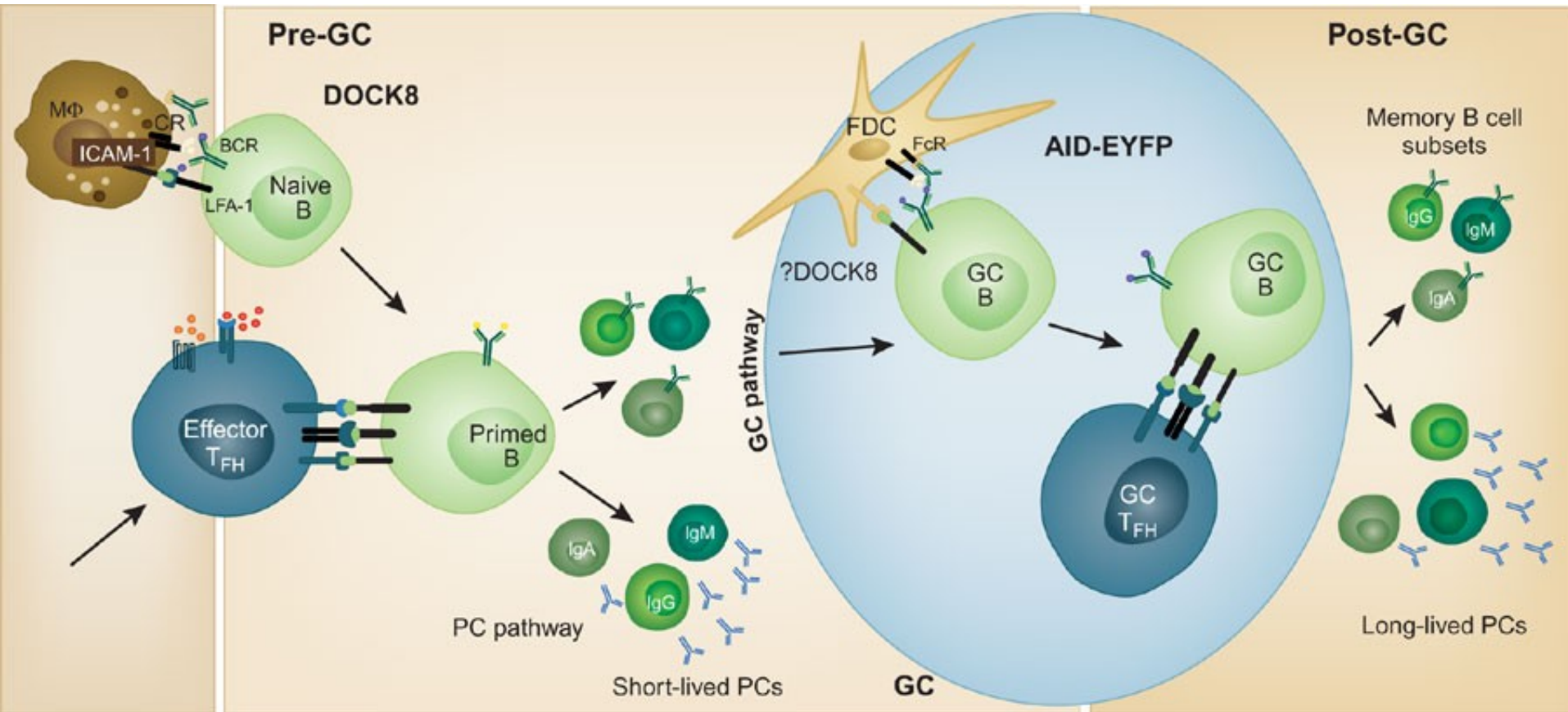


Tmavá zóna  
Světlá zóna

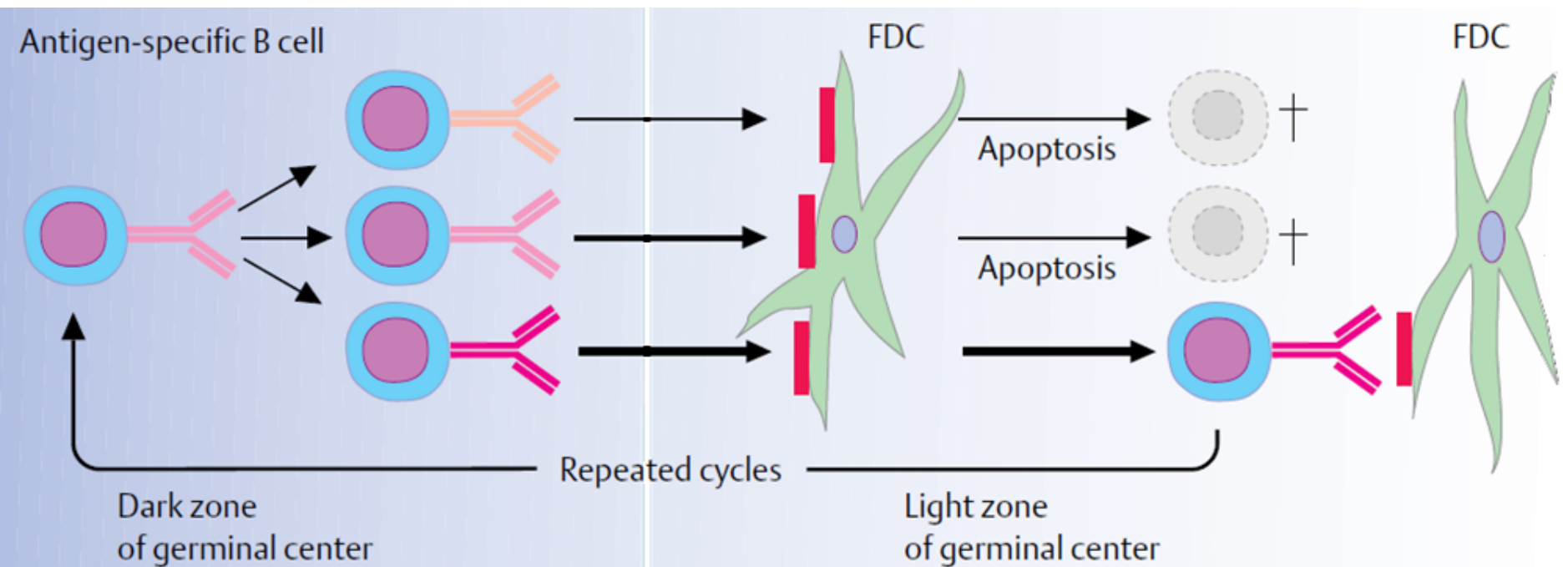


Day 7 →

# PAMĚŤOVÉ B-BUŇKY



# B-BUŇKY (vyzrávání afinity)



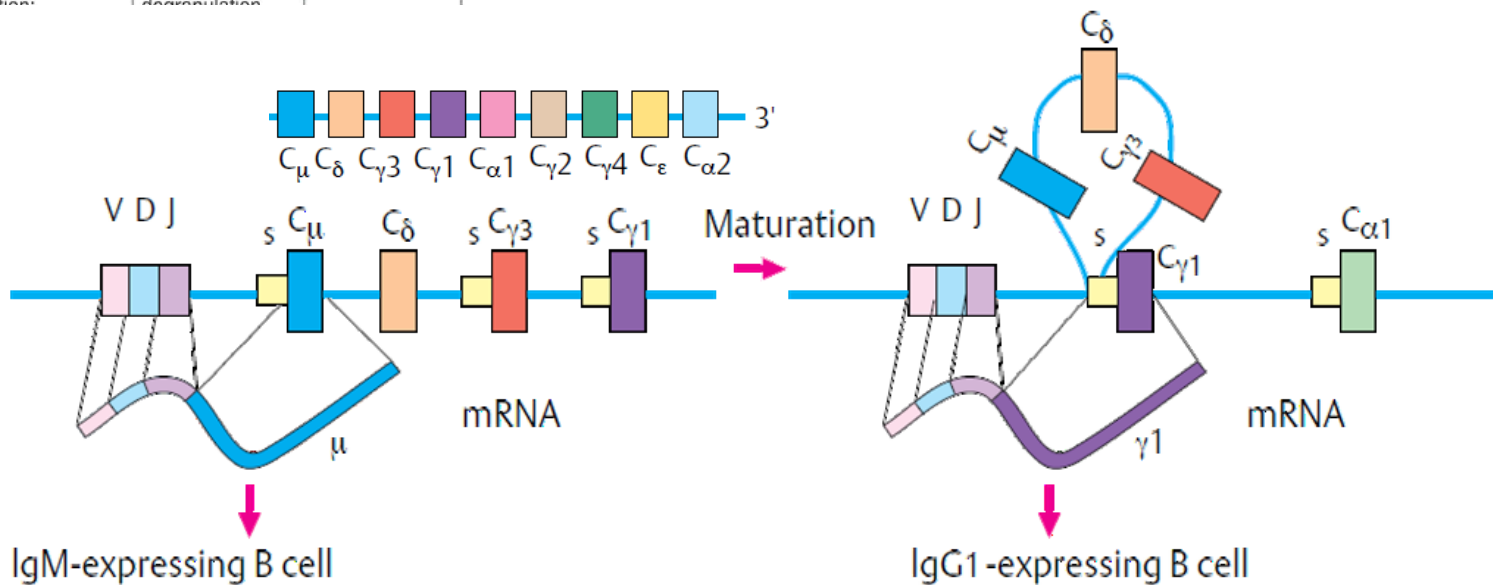
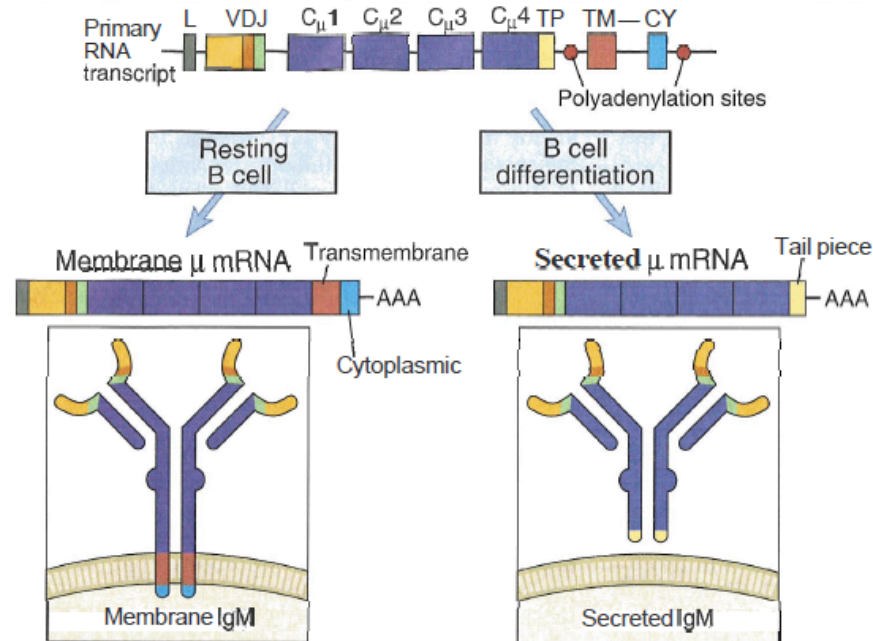
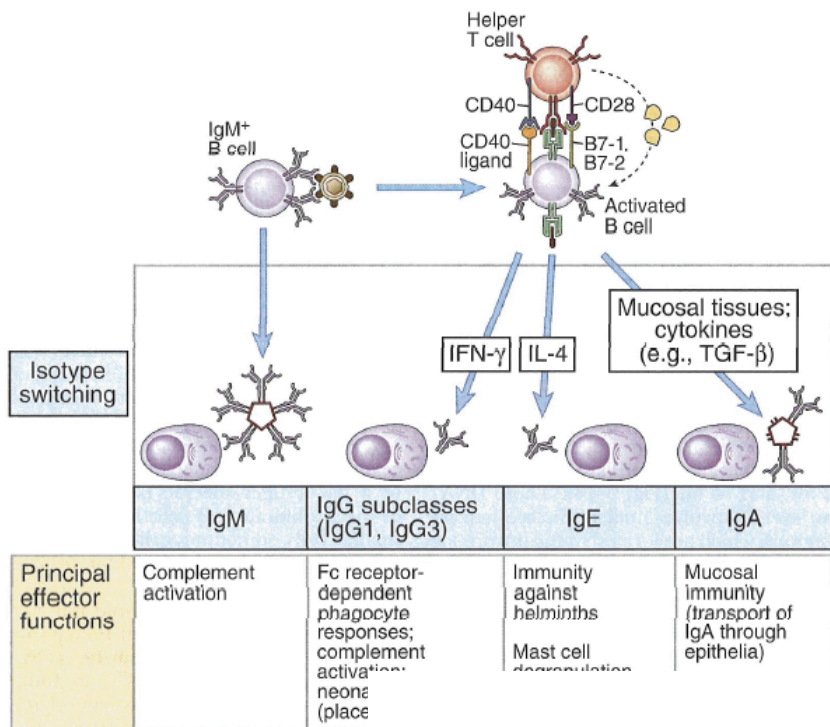
- Proliferation
- Point mutation in V-region of H/L-chains

Mutated immunoglobulin with higher affinity binds antigen-presenting FDC and survives



= Amino acid switch = 10-fold increase in affinity

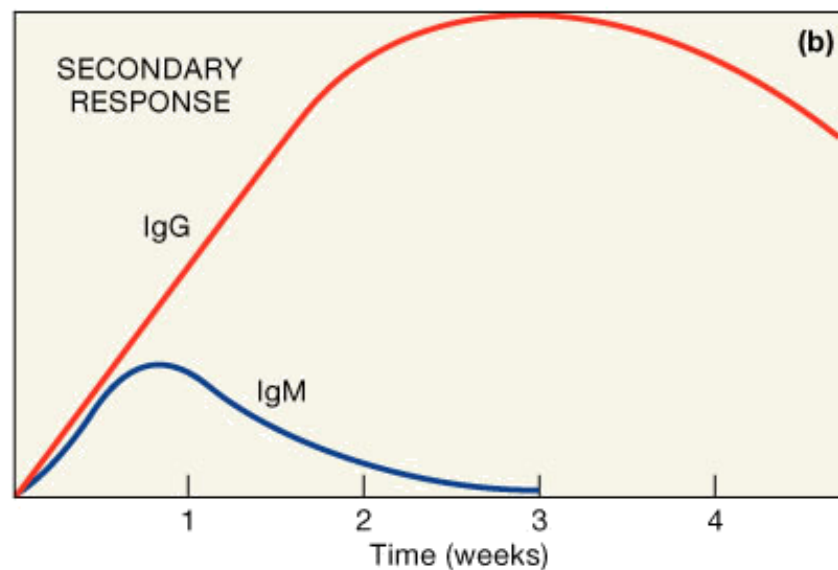
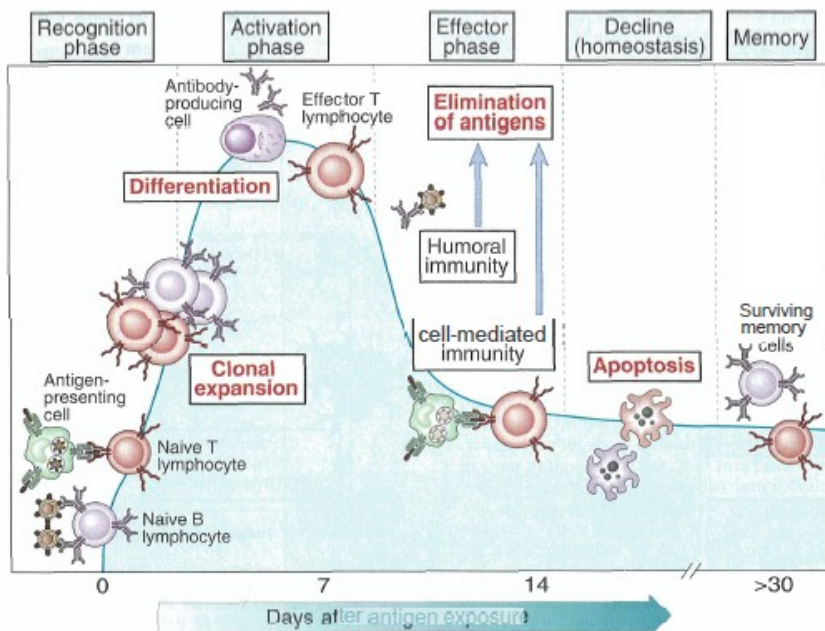
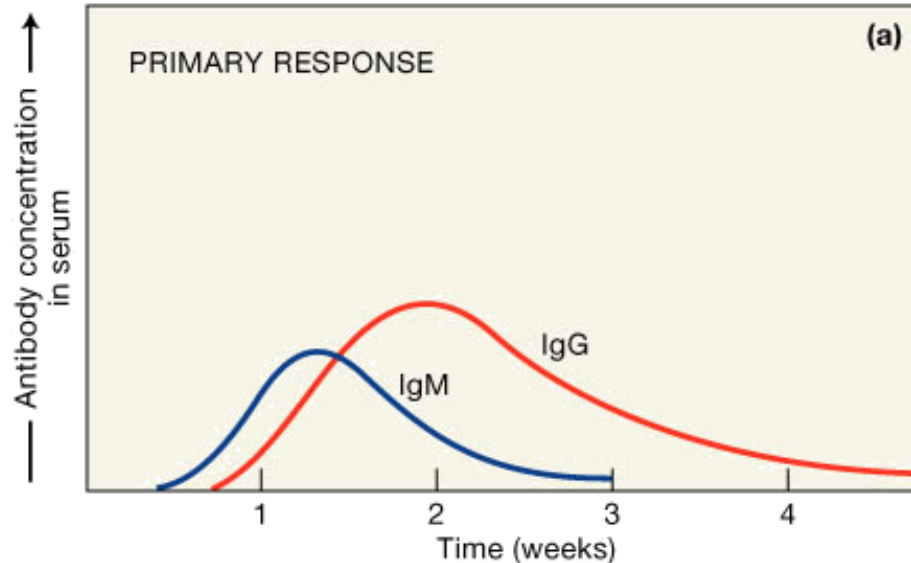
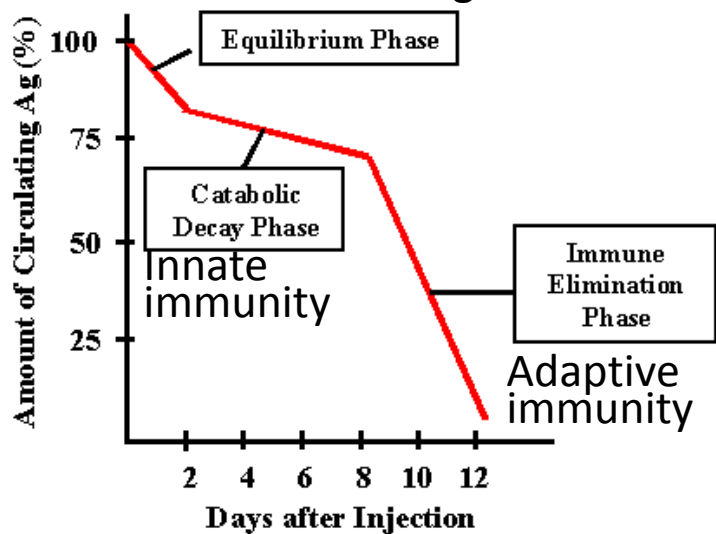
# B-BUŇKY (izotypový přesmyk)





# PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ ODPOVĚĚ

Fate of the immunogen



# RESPONSES

