



Imunitní systém - IV

- realizace imunitních odpovědí

- protiinfekční (protibakteriální a protivirová)
- protinádorová
- protitransplantační

DETAILY? viz také:

http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/cz_medici3_4.ppt

http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/cz_medici3_6.ppt



ORGANISMUS vs. PATOGEN

Poškození organismu determinuje ...

- parametry PATOGENA (mikroorganismus, nádor ...)
 - mechanismy patogenity (toxiny ...)
 - únikové a ochranné mechanismy
 - množství
- parametry ORGANISMU vč. Imunitního systému
 - celkový stav organismu (nepoškozené sliznice...)
 - geny kodující imunitní systém (rozdíly mezi jedinci)
 - připravenost imunitního systému



MIKROORGANISMY Externí patogeny

Neškodné mikroorganismy

= Komensální + saprofytické

Vzájemná výhoda

= Symbiotické vztahy

Potenciální patogeny

- mohou být patogenní jen za určitých podmínek (např. u imunosuprimovaných jedinců ... AIDS)

Obligátní patogeny

- mohou být vždy škodlivé = infekční
(... o škodlivosti rozhoduje stav organismu a patogena - viz předchozí snímek)



Druhy patogenů

1) Biologické dělení

Viry, Bakterie, Plísňe, Paraziti-prvoci, Paraziti-vícebuněční

2) Z hlediska realizace imunitních odpovědí

- Extracelulární bakterie
- Toxiny (rozpuštěné v krvi)
- Intracelulární bakterie a plísňe
- Viry
- Prvoci
- Mnohobuněční paraziti



1) OCHRANA před vstupem proti všem externím patogenům, infekcím

- Mechanická

- neporušený povrch epitelů
- proud vzduchu a tekutin na sliznicích (D.C., GIT)

- Chemická ochrana

- mastné kyseliny na kůži, nízké pH v žaludku
- enzymy: lysozym sliny, pot, slzy; pepsin ve střevě
- antibakteriální peptidy ve střevě

- Normální mikrobiální flóra

- kompetice o živiny, zábrana přilnutí patogenů, produkce antibakteriálních substancí ...

- IgA na sliznicích

- př. *Neisseria gonorrhoeae* (kapavka); „neutralizace“
viz VIDEO: 13-AntiBACTERIAL.MOV, time 00:00 - 02:10



EXTRACELULÁRNÍ BAKTERIE

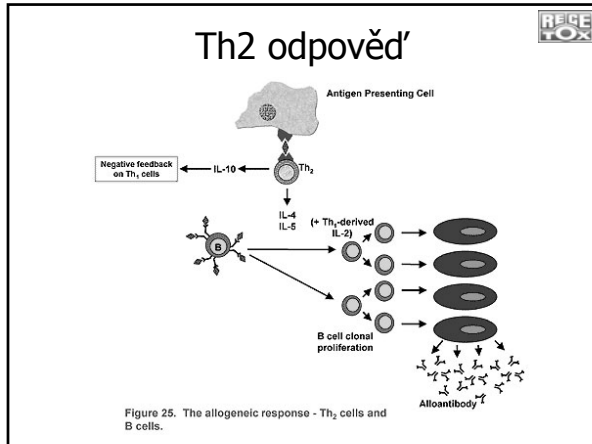
Příklady: G+ Streptococcus (anginy), Staphylococcus (*S.aureus*)
G- Neisseria (kapavka), Haemophilus, Pseudomonas
toxické kmeny *E. coli*

První fáze ochrany - komplement, neutrofil
- později IgM -> IgG
! Imunizace

Zásadní ochrana

PROTILÁTKY IgG
B-buňky a Th2 odpověď

Příklad: bakterie vstoupí do poškozené kůže a **produkuje toxiny**
př. *Clostridium tetani* - velmi častá bakterie v půdě
„neutralizace toxinu před jeho aktivitou“
viz VIDEO: 13-AntiBACTERIAL.MOV, time 02:10 - 02:55



INTRACELULÁRNÍ BAKTERIE a PLÍSNĚ

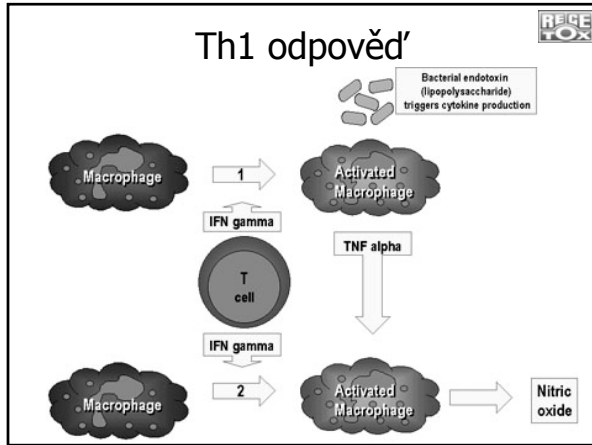
Příklady: bakterie - Listeria, Yersinia, Brucella, Salmonella
kvasinky, plísně: Aspergillus, Candida

Žijí uvnitř buněk vč. makrofágů
- řada mechanismů úniku účinně lyze uvnitř fagocytů

Zásadní ochrana

- **stimulace fagocytů - Th1 odpověď**
- **Tc** - při přežívání uvnitř makrofágů (Listerie)

Příklad: Salmonella typhi
viz VIDEO: 13-AntiBACTERIAL.MOV



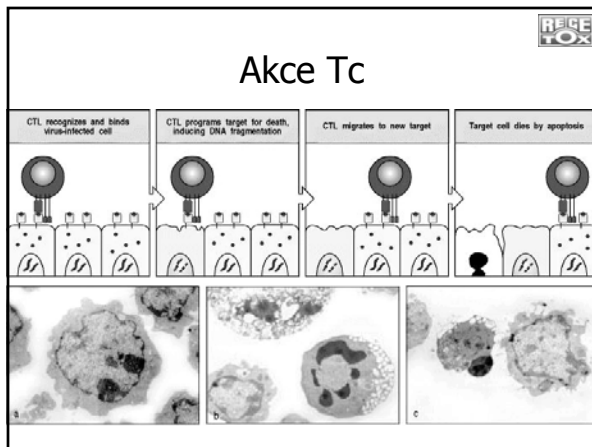
VIRY

Příklady: vir chřipky, HIV ...

Zásadní ochrana

- **Interferony IFN- α , - β**
- **neutralizační protilátky (IgG)**
- **Tc** - likvidace infikovaných buněk

viz VIDEO: 14-AntiVIRAL.MOV



Pro připomenutí:
(viz dříve a viz později u testování imunotoxicity)

1 reakce závislé na T-buňkách (Th1/2, Tc)

2 reakce T- NEZÁVISLÉ
(Lipopolysacharidy ...)

Zásadní ochrana

- **primární odpověď - makrofágy, IgM**

PARAZITI

PRVOCI (jednobuněční)
IMUNITNÍ AKCE dle místa patogeneze

Protilátky: extracelulární
- Entamoeba histolytica, Giardia lamblia (úplavice)

MF/Th1: intracelulární
- Toxoplasma (nerv. systém), Trypanosoma (spavá nemoc), Plasmodium (malárie), Leishmania

MNOHOBUNĚČNÍ paraziti

Protilátky IgE / Th2 - velký patogen: silná reakce
IgE aktivace mastocytů, bazofilů, eosinofilů

Mechanismy obrany patogenů před I.S.

- ukrytí v buňkách / integrace do genomu (herpes-, retroviry)
- variabilita povrchových molekul (chřipka, trypanosoma, HIV)
- potlačení exprese MHC („neviditelné“ pro T-bb.)
- potlačení prezentace Ag (Mycobakteria - tuberkulóza)
- inhibice zánětu (produkce analogů/antagonistů cytokinů)
- inhibice funkce komplementu
- štěpení blokujících IgA (Neisseria, Hamophilus)
- využití tělních cytokinů pro vlastní stimulaci (TNF stimuluje HIV)
- integrace tělních Ag do povrchu patogena (Treponema - syfilis, Borrelia)
- přítomnost silného pouzdra - inhibice fagocytózy (Streptococcus)
- inhibice fuze fagosomu s lysozomy ve fagocytech (Mycobacterie, Listeria)
- únik z fagozomu do cytoplazmy (Listeria)

Lokalizace infekce a typ imunitní reakce

Site of infection	Intracellular		Extracellular	
	Cytoplasmic	Vesicular	Interstitial spaces blood, lymph	Epithelial surface
Organisms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa	Mycobacteria <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms <i>Mycoplasma Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>
Protective immunity	Cytotoxic T cells ADCC NK cells	T-cell dependent macrophage activation	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Inflammatory cells

PROTINÁDOROVÁ IMUNITA

Odlíšnost nádorových buněk

Antigeny specifické pro nádor (Tumor specific antigens)

- produkty fúzních genů, např. BCR/ABL
- produkty onkovirů, např. papilomaviru
- významné změny v glykosylaci, např. sialylace
- idiotypy lymfómů či myelómů

Ag asociované s nádorem (Tumor associated antigens)

- onkofetální antigeny, např. AFP, CEA
- nadměrná exprese fyziologických molekul - Melan A, Her2Neu

Protinádorové mechanismy

Porušení imunitního dozoru (T-bb., NK)
Likvidace nádorů - Tc, Th1, MF, NK

PROTINÁDOROVÁ IMUNITA

Mechanismy úniku nádoru z „imunitního dozoru“

Low immunogenicity	Antigenic modulation	Tumor-induced immune suppression	Tumor treated as self antigen	Tumor-induced privileged site
No peptide-MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules	Antibody to tumor cell-surface antigens may induce endocytosis and degradation of the antigen, immune selection of antigenless variants	Factors (eg TGF-β) secreted by tumor cells inhibit T cells directly		

TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA

- Štěp = Graft (od dárce) -> Příjemce („host“)

- Reakce I.S.

- I.S. příjemce - odvržení štěpu (Host vs. Graft reaction, HvG)
- buňky I.S. v štěpu reagují proti hostiteli (GvH reakce)
- nebezpečný průběh

Používání imunosupresivních látek (viz také dále)
Cyclosporin, Tacrolimus (FK-506), Rapamycin, Kortikosteroidy

