

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

= Komensálové + 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, Plísně, Paraziti-prvoci, Paraziti-vícebuněční

2) Z hlediska realizace imunitních odpovědí

- Extracelulární bakterie
- Toxiny (rozpuštěné v krvi)
- Intracelulární bakterie a plísně
- 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 gonorrhoe* (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, neutrofily
 - 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

Th2 odpověď

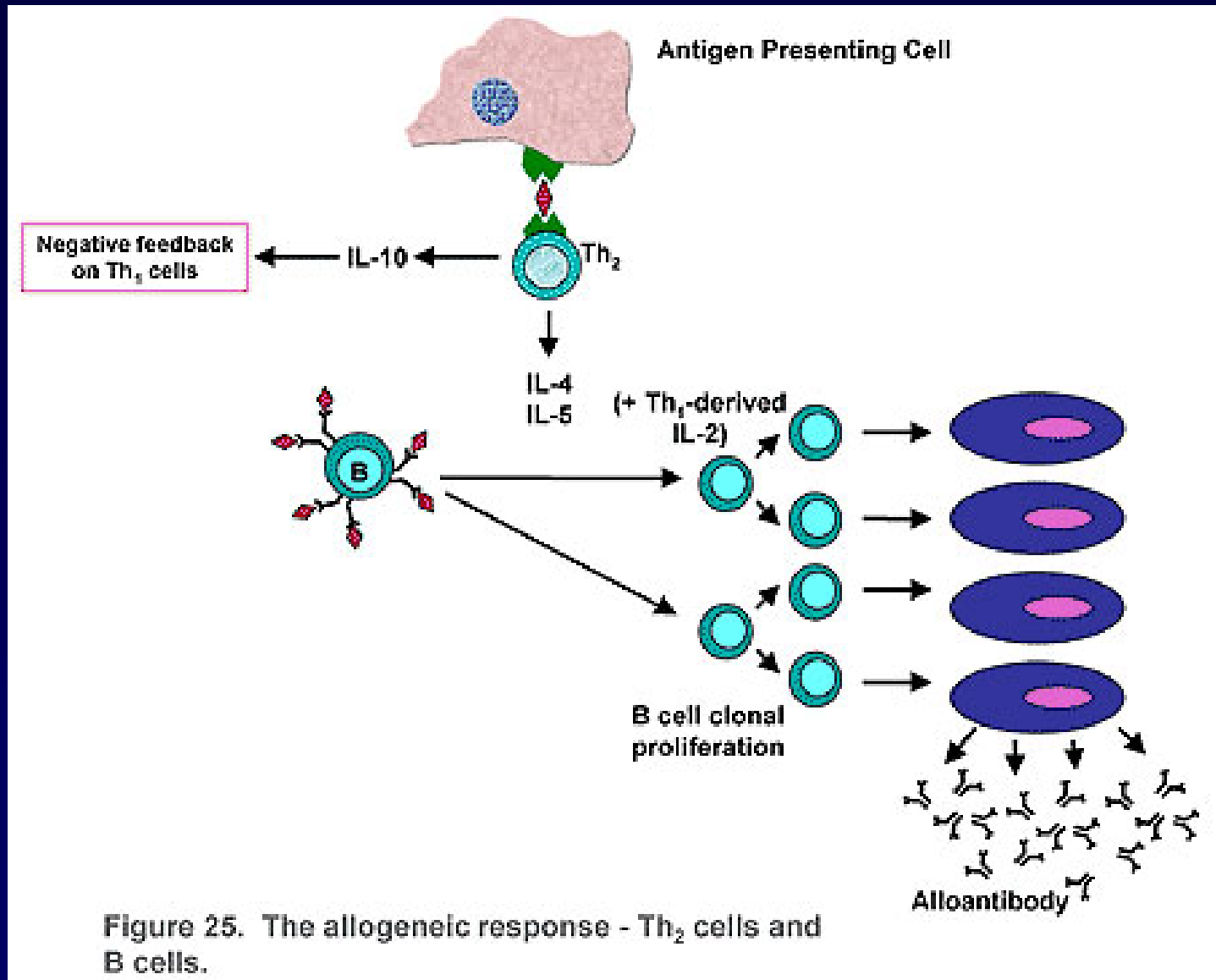


Figure 25. The allogeneic response - Th₂ cells and B cells.

INTRACELULÁRNÍ BAKTERIE a PLÍSNĚ

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

Žijí uvnitř buněk vč. makrofágů

- řada mechanismů úniku účinné lyze uvnitř fagocytů

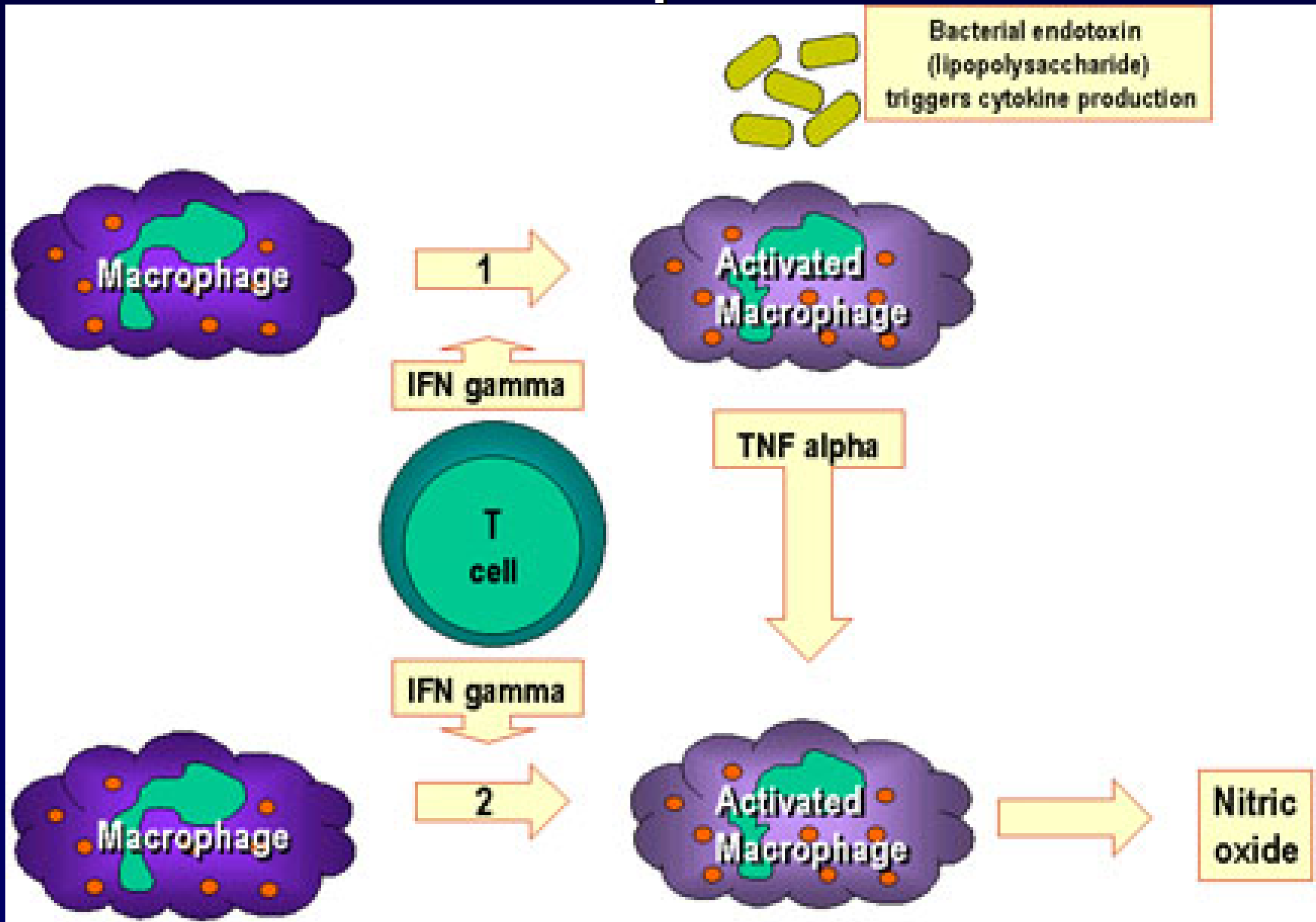
Zásadní ochrana

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

Příklad: Salmonella typhi

viz VIDEO: *13-AntiBACTERIAL.MOV*

Th1 odpověď



VIRY

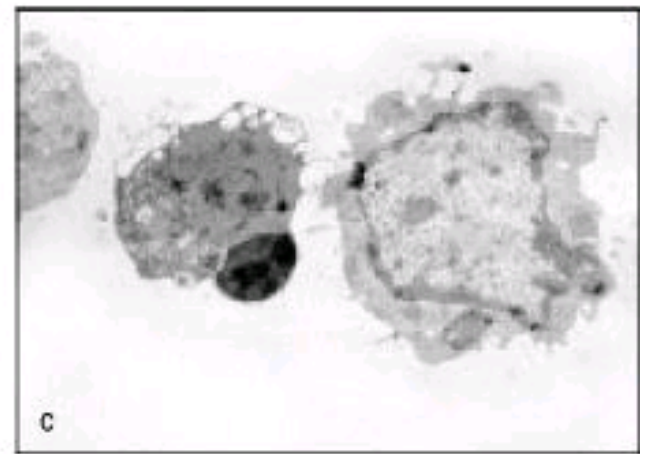
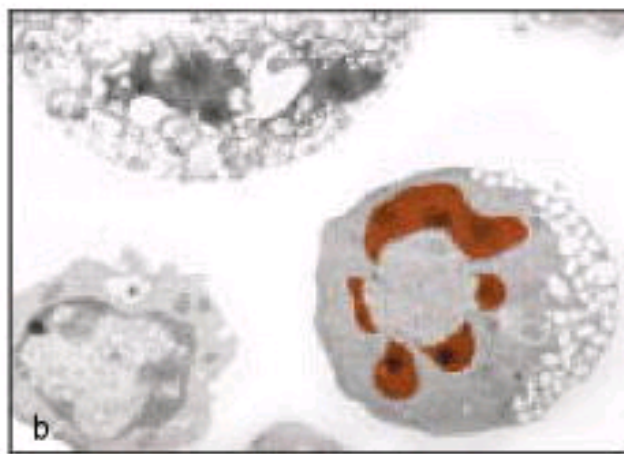
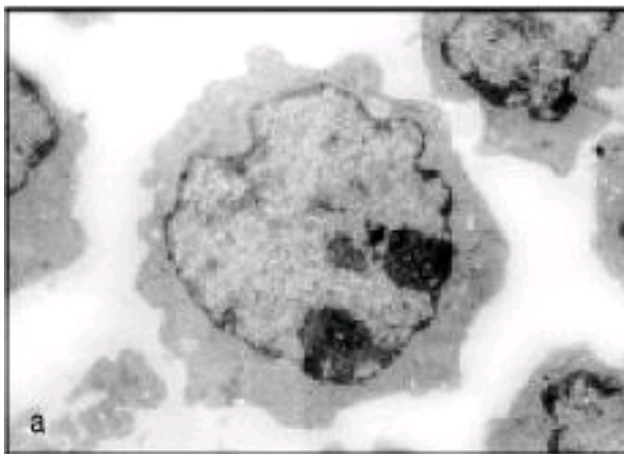
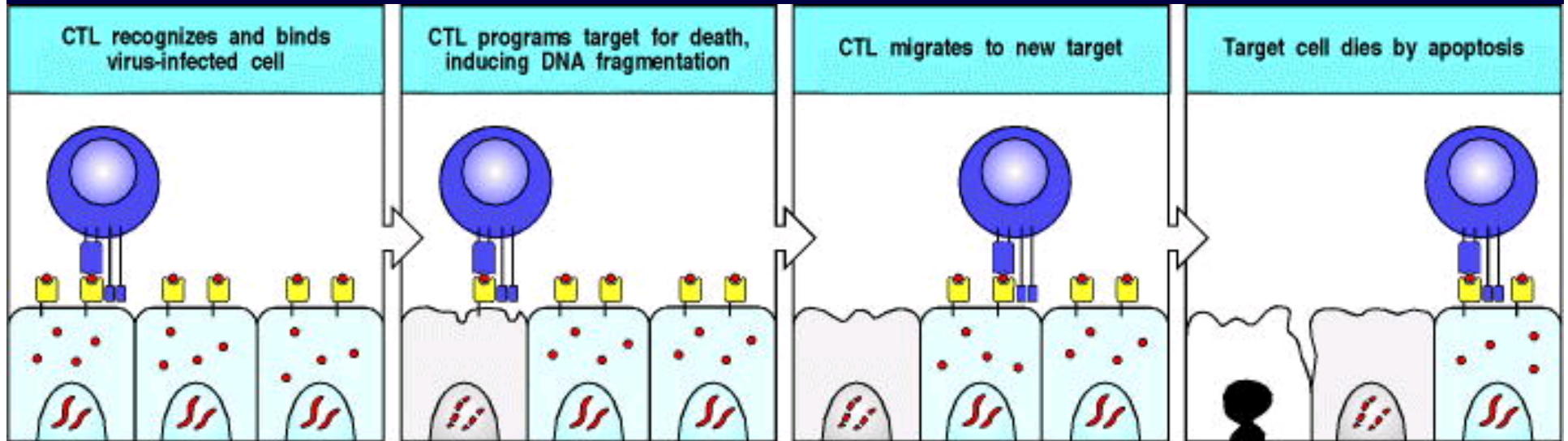
Příklady: vir chřipky, HIV ...

Zásadní ochrana

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

viz VIDEO: 14-AntiVIRAL.MOV

Akce Tc



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, Girardia lamblia (úplavice)

MF/Th1: intracelulární

- Toxoplasma (nerv. systém), Trypanosoma (spavá nemoc), Plasmodium (malárie), Leishmania

MNOHOBUNĚČNÍ paraziti

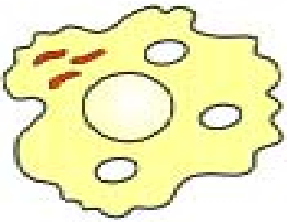
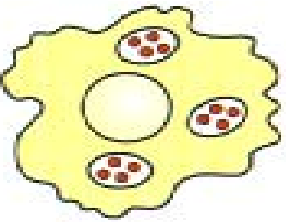
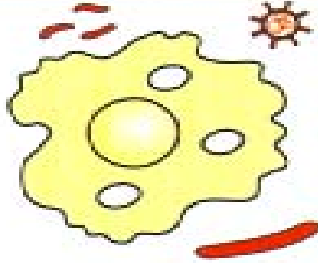
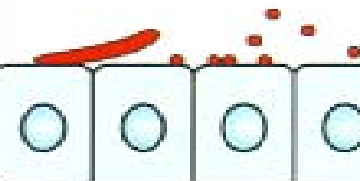
Protilátky IgE / Th2 - velký patogen: silná reakce

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 (Mykobakteria - 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 fagocytozy (Streptococcus)
- inhibice fuze fagosomu s lysozomy ve fagocytech (Mycobacterie, Listeria)
- únik z fagozomu do cytoplazmy (Listeria)

Lokalizace infekce a typ imunitní reakce

	Intracellular		Extracellular	
	Cytoplasmic	Vesicular	Interstitial spaces blood, lymph	Epithelial surfaces
Site of infection				
Organisms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> Protozoa	Mycobacteria <i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella</i> <i>pneumophila</i> <i>Cryptococcus</i> <i>neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria</i> <i>gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida</i> <i>albicans</i> <i>Helicobacter</i> <i>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

Odlišnost 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
<p>No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules</p>	<p>Antibody to tumor cell-surface antigens may induce endocytosis and degradation of the antigen. Immune selection of antigen-loss variants</p>	<p>Factors (eg TGF-β) secreted by tumor cells inhibit T cells directly</p>		

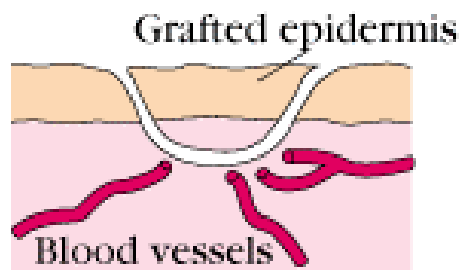
TRANSPLANTAČNÍ IMUNITA

- 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

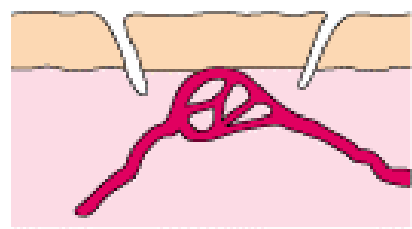
Používání imunosupresivních látek (*viz také dále*)

Cyclosporin, Tacrolimus (FK-506), Rapamycin, Kortikosteroidy

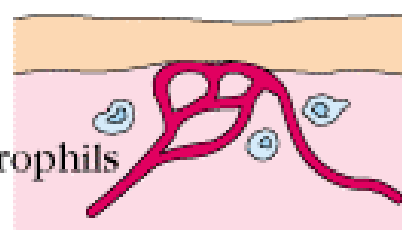
(a) Autograft acceptance



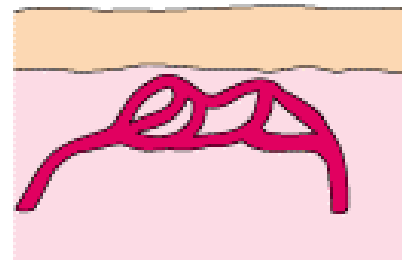
Days 3-7: Revascularization



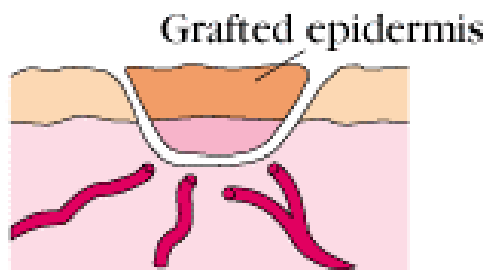
Days 7-10: Healing



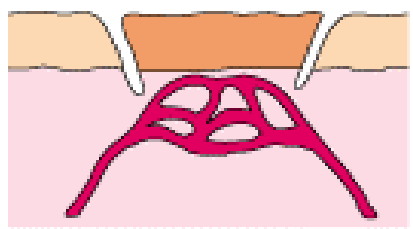
Days 12-14: Resolution



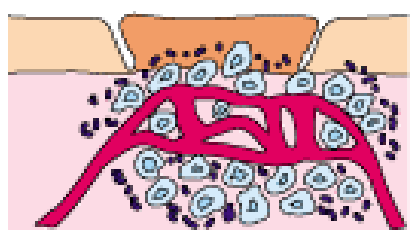
(b) First-set rejection



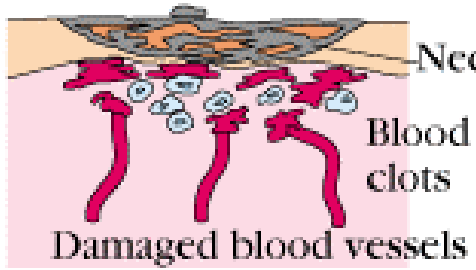
Days 3-7: Revascularization



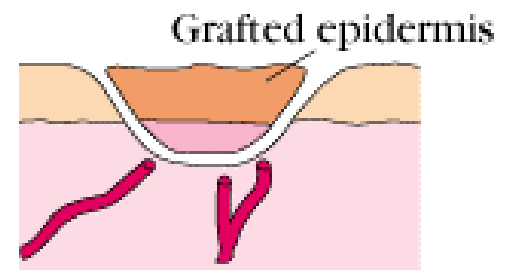
Days 7-10: Cellular infiltration



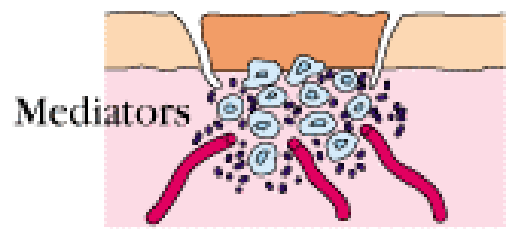
Days 10-14: Thrombosis and necrosis



(c) Second-set rejection



Days 3-4: Cellular infiltration



Days 5-6: Thrombosis and necrosis

