



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

IMUNOTOXIKOLOGIE

Úvod do struktury a fungování imunitního systému 1

Luděk Bláha

blaha@recetox.muni.cz

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Hlavní funkce imunitního systému

- obrana před „cizím“ a škodlivým (**obranyschopnost**)
 - makromolekuly nebo mikroorganismy/patogeny
 - BAKTERIE, VIRY, PARAZITÉ, Houby, plísně
- nádory, transplantáty vs. vlastní tkáň (**imunitní dohled vs. autotolerance**)
- **Realizace funkcí:**
 - orgány I.S.
 - buňky I.S.
 - molekuly (rozpuštěné / vázané na membrány)

Základní charakteristiky imunitního systému

- Rozeznání „vlastní“ (tolerance) vs. cizí struktury
- Specifita a selektivita
- Zesilování imunitní odpovědi
- Přesná kontrola a řízená spolupráce složek I.S.
- Redundance - (částečná) vzájemná nahraditelnost složek I.S.
- Paměť



Základní typy imunity

- **VROZENÁ**

- přirozené bariery (kůže, sliznice)
- fyziologické bariery (T, pH v žaludku, lysozym ve slinách, soutěž s přirozenou mikroflorou GIT)

Realizace

- rozpoznání a odstranění „konzervovaných“ struktur bakterií
- buňky: fagocyty (granulocyty, makrofágy)
- cíl: rychlé odstranění nebezpečí (bez paměti)

- **SPECIFICKÁ (ZÍSKANÁ)**

- učení (vlastní / cizí) → paměť → rychlá a účinná reakce

Realizace

- antigeny / receptory (protilátky)
- buňky: řízení - T-lymfocyty, realizace - B-lymfocyty a další

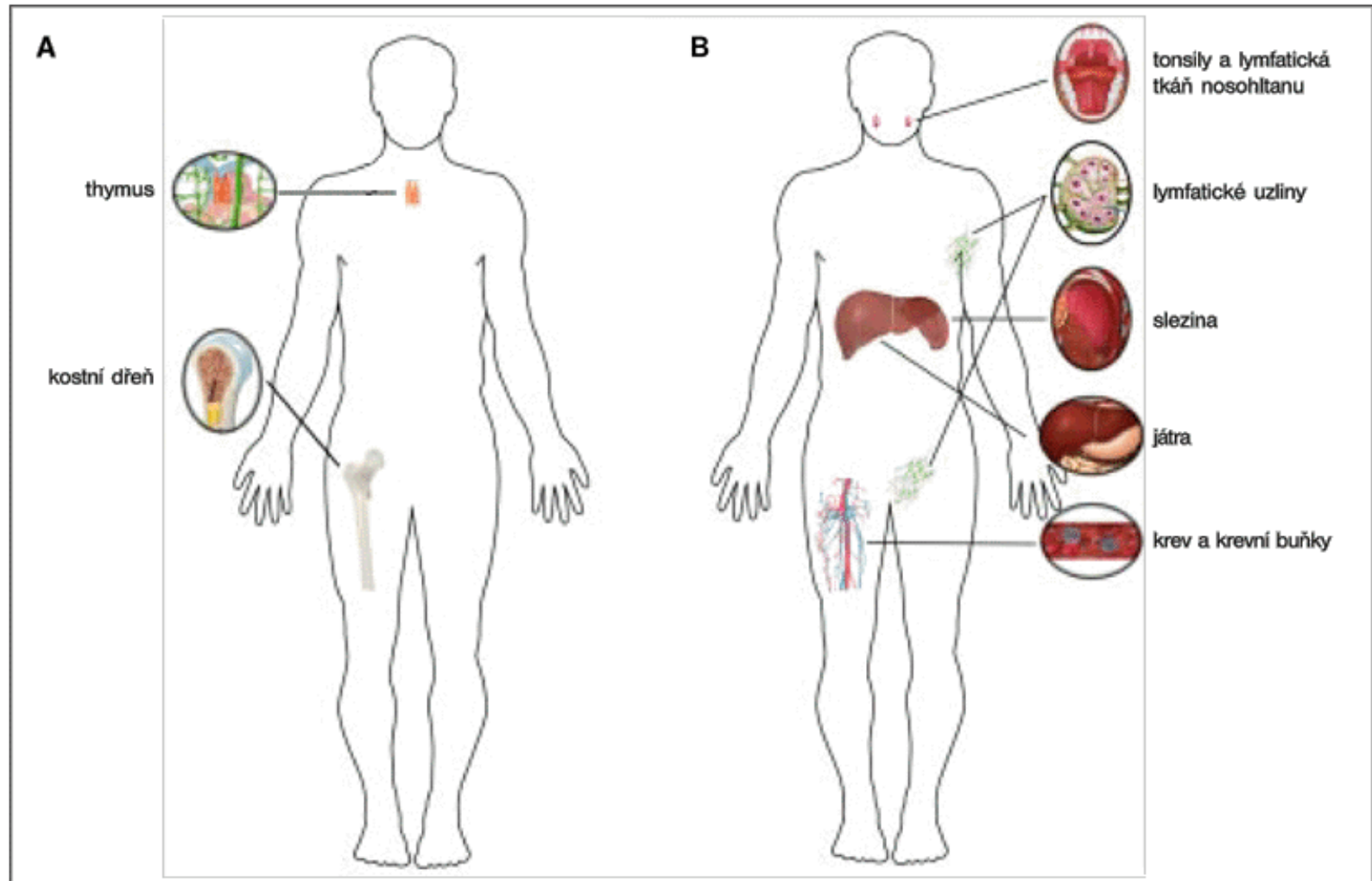


ORGÁNY imunitního systému

- Orgány – lokalizované v těle
 - umístění v blízkosti možného vstupu patogenů / sliznic (ústa, genitálie ...)
- Spojené cévami (krevními a lymfatickými)
- **Primární (centrální) orgány:**
vývoj lymfocytů
 - Brzlík (Thymus) - T-lymfocyty (T-b.)
 - Kostní dřeň (u ptáků Bursa fabricii) - B-lymfocyty
- **Sekundární orgány (lymfoidní orgány)**
zránění lymfocytů, vznik a realizace imunitní odpovědi
 - největší orgán – **sliznice vč. GIT** (1.7 m²; Peyerovy plaky)
 - lymfatické uzliny / mandle, slezina

**Další info - viz VIDEO: 01-Organs.MOV,
time 0:00 - 1:00 a od 04:15**

Orgány imunitního systému



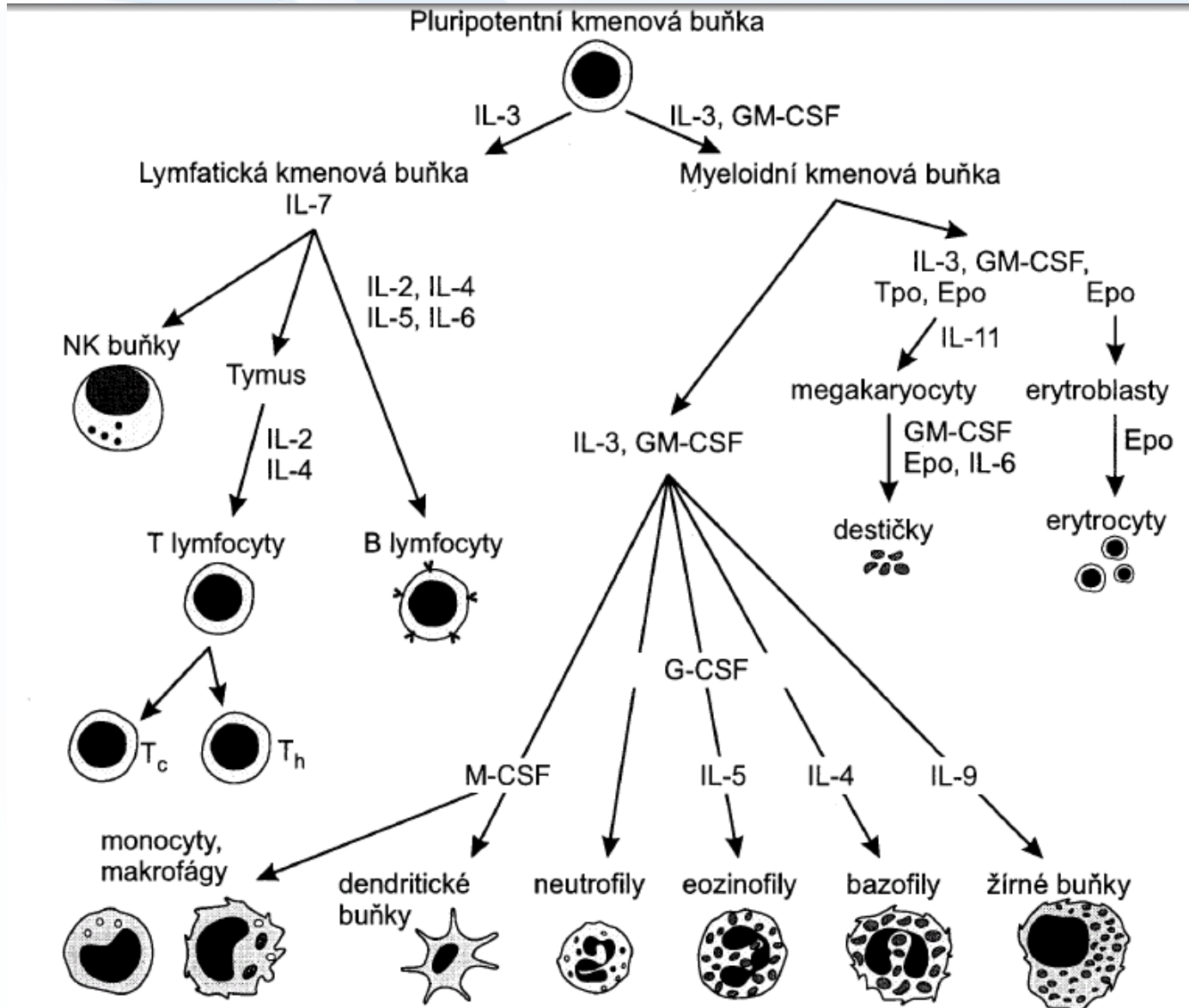
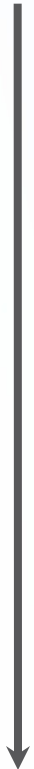
Obrázek 2: Normální imunitní systém. A - centrální imunitní orgány, B - periferní imunitní orgány



Buňky imunitního systému

Kostní dřeň

...
krevní oběh
+ další
orgány



Buňky imunitního systému

1ml krve

5×10^9 ERY

$5-8 \times 10^6$ LEU, z toho

Granulocyty

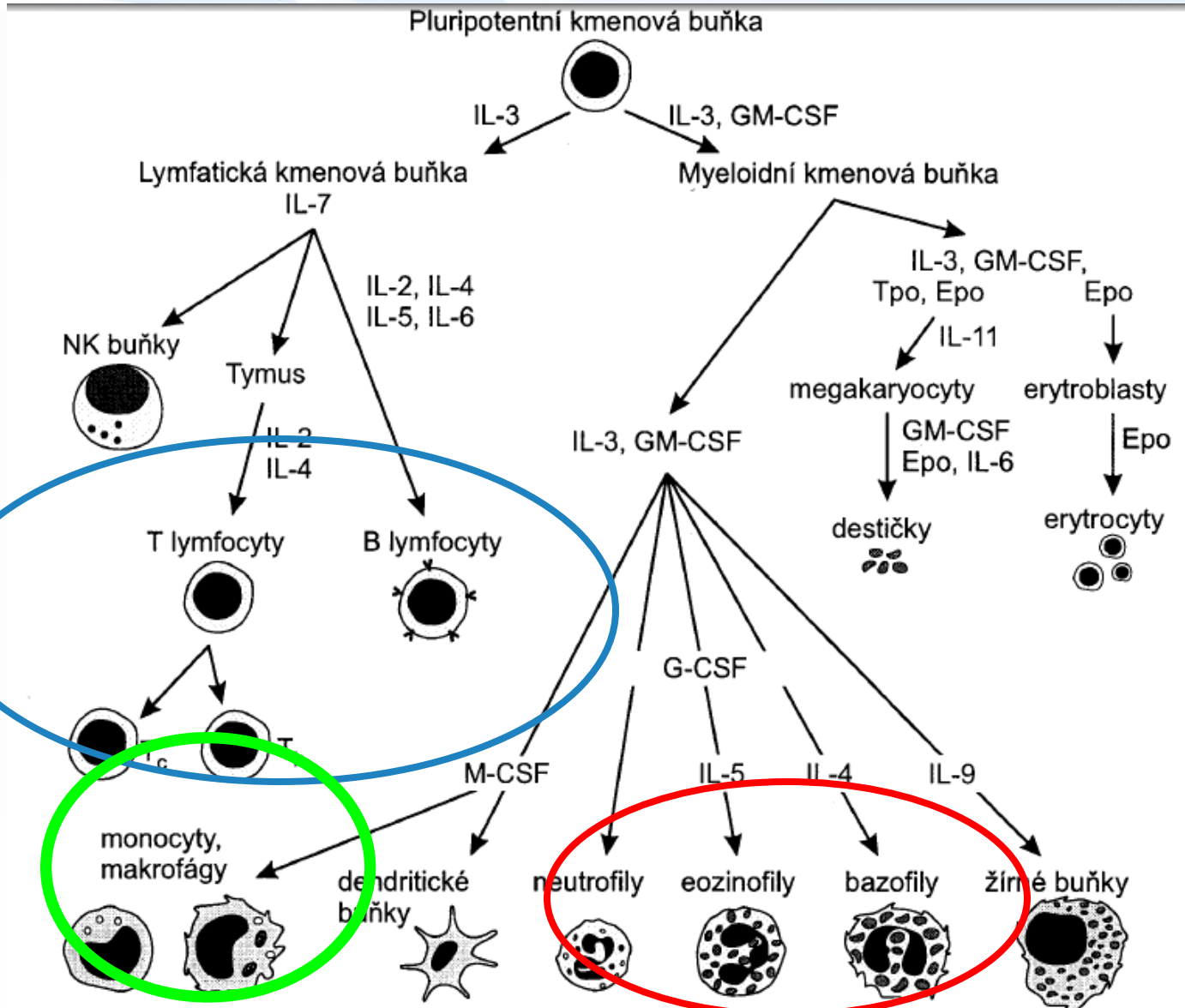
40% NEU

1-9% EOS

0.5% BAS

Lymfocyty 20-40%

Monocyty 5%



Buňky imunitního systému

**Studijní materiál - viz VIDEO:
01-Organs.MOV, time 01:00 - 04:15**



Buňky imunitního systému - charakteristiky

1) Morfologické (mikroskopické odlišení)

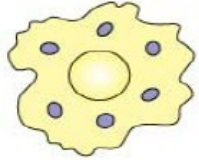
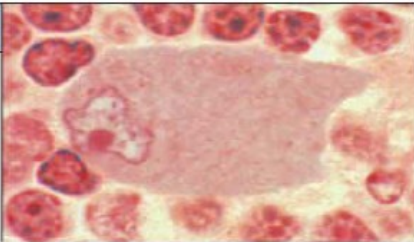

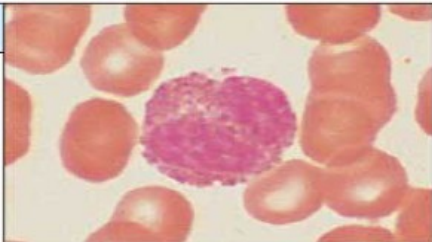
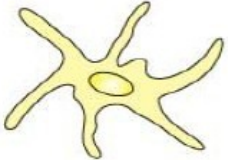


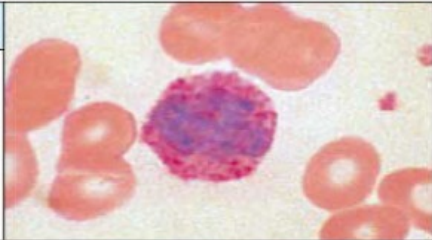

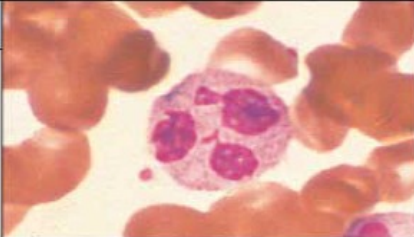
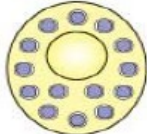
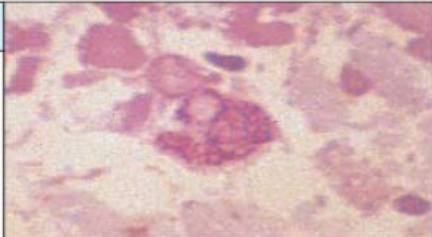
Cell	Activated function	Cell	Activated function
Macrophage 	 <p>Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms</p> <p>Antigen presentation</p>	Eosinophil 	 <p>Killing of antibody-coated parasites</p>
Dendritic cell 	 <p>Antigen uptake in peripheral sites</p> <p>Antigen presentation in lymph nodes</p>	Basophil 	 <p>Unknown</p>
Neutrophil 	 <p>Phagocytosis and of activation bactericidal mechanisms</p>	Mast cell 	 <p>Release of granules containing histamine and other active agents</p>

Fig 1.4 part 1 of 2 © 2001 Garland Science

Fig 1.4 part 2 of 2 © 2001 Garland Science

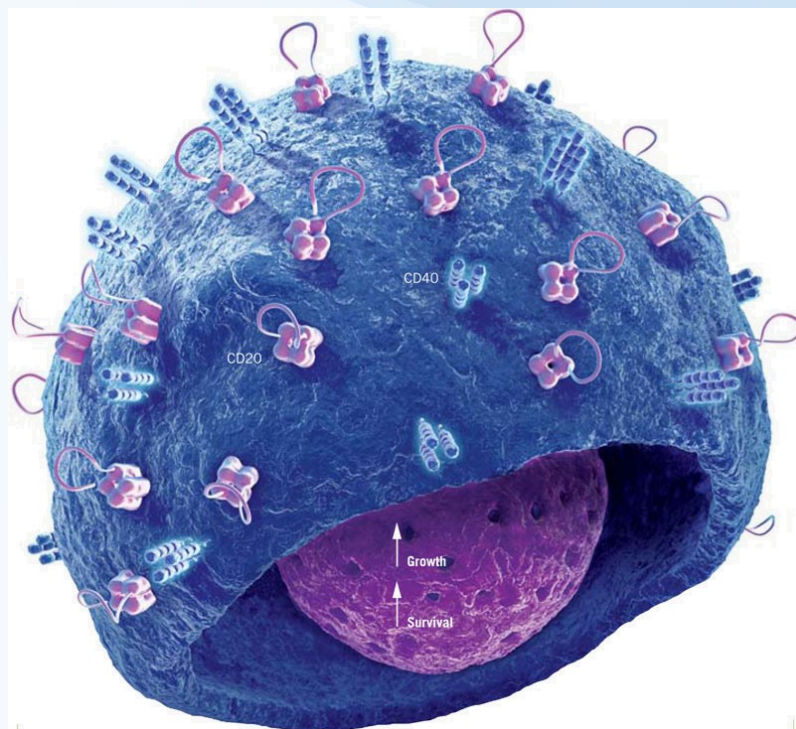


2) Biochemické charakteristiky

- Expresí různých proteinů na povrchu (**CD** - **cluster differentiation antigeny**)
- Popsáno ~ 250 různých CD-Ag
- Průkaz? Imunochemická detekce zpravidla průtokovou cytometrií

- Hlavní CD antigeny
- **CD3** všechny T-buňky (!ne B-b.)
 - podskupiny T-b.
 - CD4 (Th buňky, „helpery“)
 - CD8 (Tc buňky, „cytotoxické“)
- **CD19, CD20** B-buňky (!ne T-b.)

- **CD56** - NK buňky (!ne další lymfocyty)
- **CD14** - Makrofágy a monocyty
- **CD66** - Neutrofily



Charakteristiky vč. Funkcí a Proliferační odpovědi

PROPERTIES	MONOCYTE/ MACROPHAGE	T CELLS	B CELLS	NK CELLS
Phagocytosis	Yes	No	No	No
Adherence	Yes	No	No	No
Surface receptors:				
Antigen receptors	No	Yes	Yes	No
Complement	Yes	No	Yes	Yes
Fc Region of Ig	Yes	Some	Yes	Yes
Surface markers		CD4 CD8 CD3 Thy-1 (mouse)	Ig	
Proliferation in response to:				
Allogeneic cells (MLR)	No	Yes	No	No
Lipopolysaccharide (LPS)	No	No	Yes	No
Phytohemagglutinin (PHA)	No	Yes	No	No
Concanavalin A (Con A)	No	Yes	No	No
Anti-Ig + IL-4	No	No	Yes	No
Anti-CD3 + IL-2	No	Yes	No	No
Effector functions:				
Antibody production	No	No	Yes	No
Cytokine production	Yes	Yes	Yes	Yes
Bactericidal activity	Yes	No	No	No
Tumor cell cytotoxicity	Yes	Yes	No	Yes
Immunologic memory	No	Yes	Yes	No

Buňky imunitního systému - FAGOCYTY

- **Neutrofilní granulocyty**
 - žijí velmi krátce v krvi, rychlé vykonání funkcí a odbourání
 - primární ochrana **proti extracelulárním bakteriím**
 - fagocytóza (intracelulární zabíjení), funkce v primárním zánětu
 - CD66 pozitivní, neexprimují MHC-II proteiny (**neprezentují Ag !**)
- **Monocyty (mobilní) → makrofágy (tkáňové)**
 - fagocytóza patogenů / nádorů / apoptotických tělísek, obnova tkání
 - prezentace antigenu (specifická / získaná imunita - T-b.)
 - **APC (antigen-prezentující buňky)**
 - CD14 pozitivní, adherence na sklo a plast
 - produkce cytokinů / aktivace po působení vlastních i cizích cytokinů
 - obrana **proti extracelulárním i intracelulárním patogenům**
- **Dendritické buňky**
 - **APC v tkáních** - vychytávání Ag
 - migrace do uzlin, prezentace APC a vývoj imunitní odpovědi



Buňky imunitního systému – další GRANULOCYTY

- **Eosinofilní granulocyty**
 - obrana **proti velkým parazitům** (prvoci, tasemnice...)
 - uvolnění lytických enzymů z granulí / umí i fagocytovat
 - uplatňují se **při alergických reakcích**
- **Basofilní granulocyty**
 - v granulích heparin a histamin: funkce **při zánětu (rozšiř. cév)**
 - prezentace antigenu (specifická / získaná imunita - T-b.)
- **Žírné buňky (heparinocyty, mastocyty)**
 - tkáňová obdoba basofilů

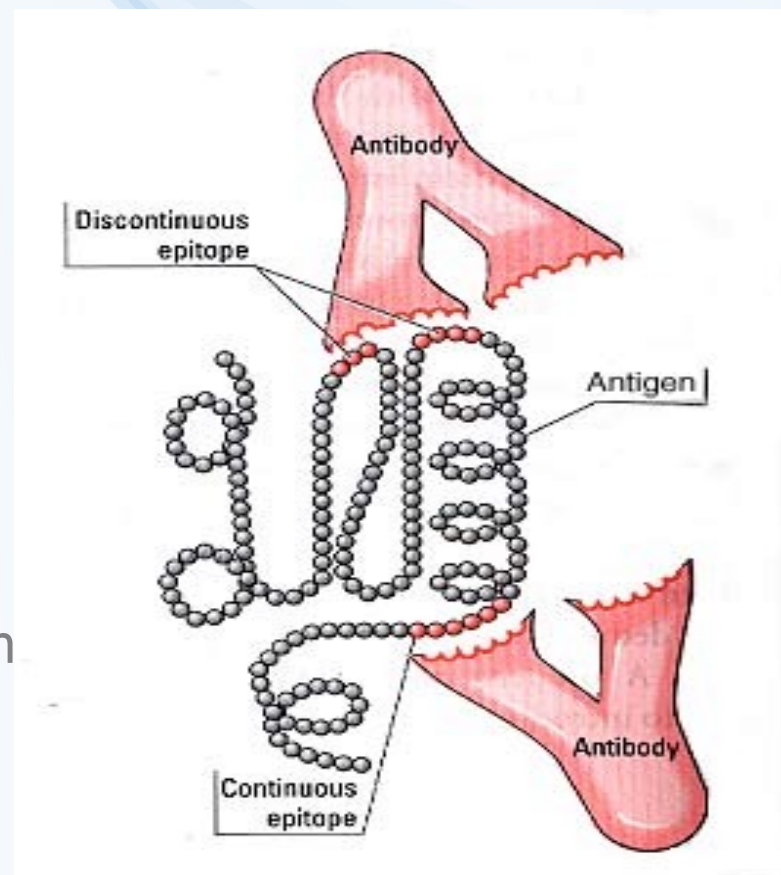
Buňky imunitního systému – LYMFOCYTY

- **T-lymfocyty (CD3+)**
 - řízení a rozhodování v I.S.
 - Subpopulace - Th (CD4+) Tc (CD8+)
- **B-lymfocyty (CD19+, CD20+)**
 - příjem, zpracování a prezentace antigenu (APC)
 - schopny zpracovat rozpustný/solubilní Ag (oproti dalším APC)
 - produkce protilátek
- **NK buňky (CD56+)**
 - vypadají jako T-buňky ale NEmají T-buněčný receptor (CD3-)
 - rozpoznání a likvidace (jako Tc) míst s malou expresí/bez MHC-I
(tj. místa s nádory, viry napadené buňky)



ANTIGENY

- **Antigen / Imunogen**
 - látka vyvolávající odpověď imunitního systému
 - zpravidla protein/peptid - cca 10 aminokyselin
- **Epitop**
 - Část Ag u velkých „antigenů“ (např. bakterie, velký protein)
 - více částí Ag (více epitopů) může vyvolat imunitní reakci
- **Hapten**
 - malá molekula (např. i léčivo)
 - vyvolá reakci až po vazbě na protein



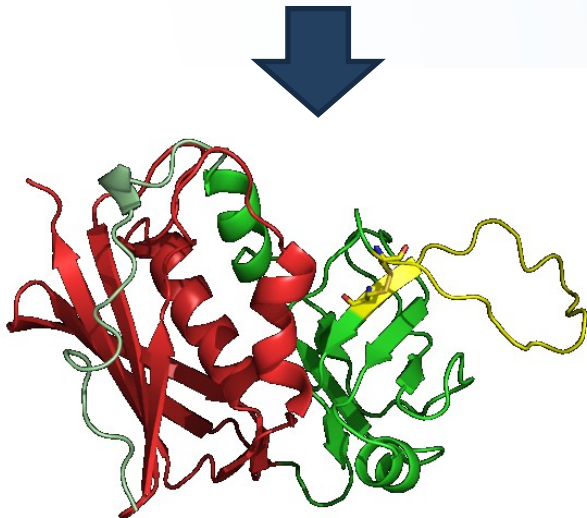
ANTIGENY

- **Alergen**

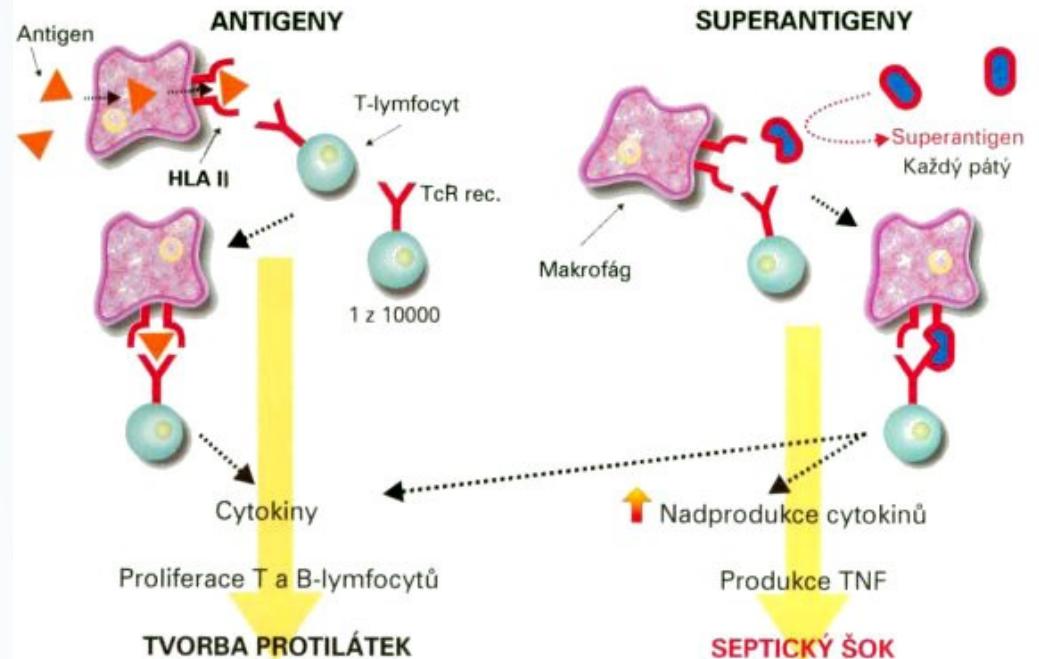
- Ag, který není škodlivý a přesto vyvolá silnou reakci

- **Superantigen**

- silná aktivace imunitního systému bez Ag navázaného na receptoru T-b
- Spojení T-receptor s MHCII (např. T-buňka vs. Mfág)
- Př. Stafylokokový enterotoxin B



Imunitní odpověď



Molekuly v IS – odlišení „vlastního“ od „cizího“ = MHC

- **Buňky těla nesou na povrchu proteiny MHC**
 - Major Histocompatibility Complex (také „HLA“ – Human Leukocyte Antigens)
 - VŠECHNY buňky těla nesou MHC-I
 - APC buňky nesou navíc MHC-II (tj. mají MHC-I + MHC-II)
- **Funkce MHC**
 - značka příslušnosti bb. k organismu
 - zpracování a vystavení Ag
 - MHC-I → prezentace CD8+ T-buňkám
 - MHC-II → prezentace CD4+ T-buňkám
- **Variabilita ve struktuře MHC**
 - genetická „příbuznost“ → možnost transplantací orgánů
- **Buňky I.S.**
 - naučí se rozpoznávat vlastní MHC (T-b., NK-b.)
 - dokáží rozpoznat MHC s navázaným Ag a reagovat (T-b)
 - „cizí“ MHC v těle: velmi silná reakce (transplantace ...)

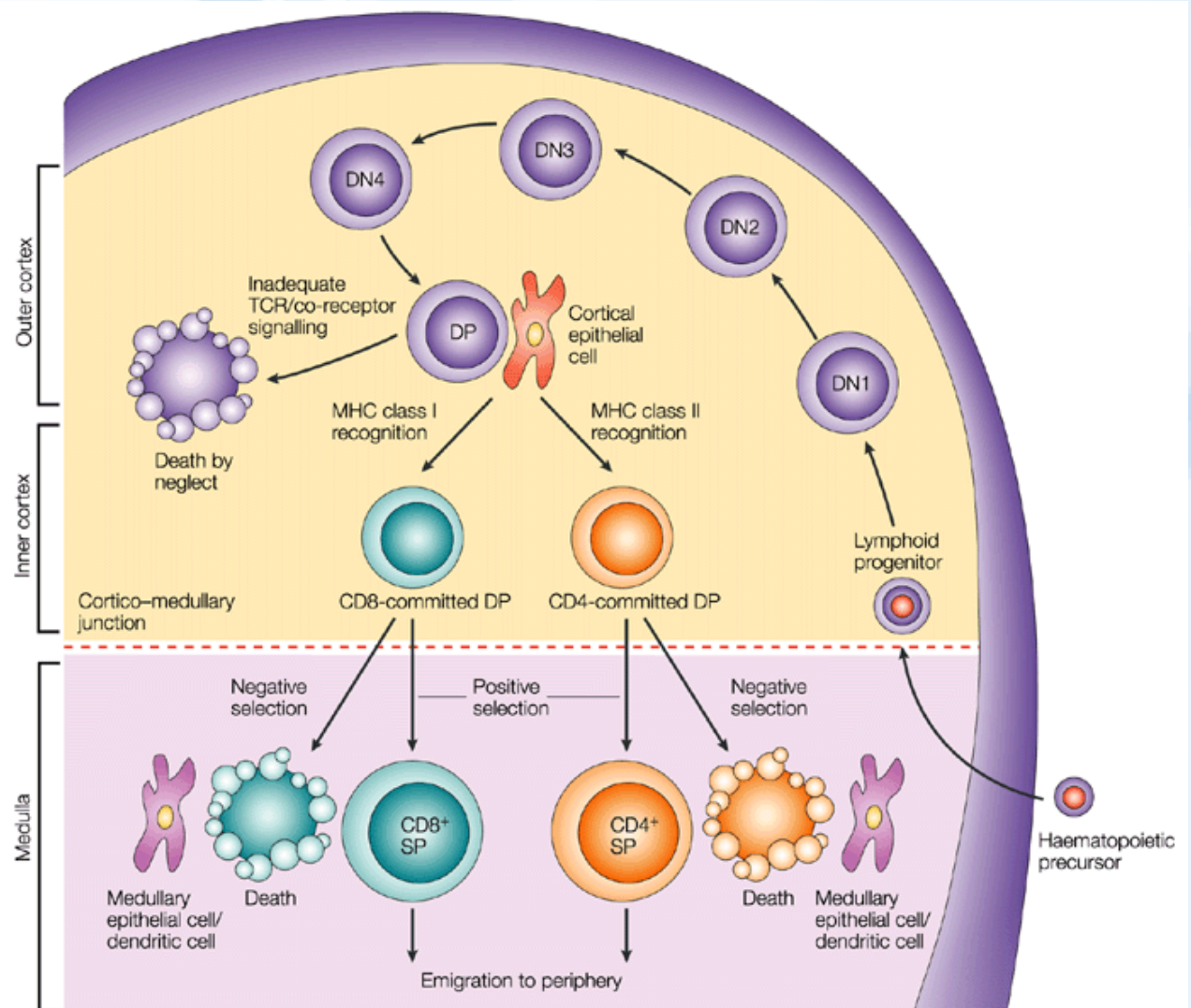
Více informací - MHC - viz VIDEO: 02-MHC.MOV

!!! viz VIDEO: 03-T-Cell-Education.MOV

- **Nezralé T buňky**
 - nesou jak CD3 tak oba CD4 a CD8 (CD3+/4+/8+)
- **Zrání T-bb.**
 - Thymus během embryonálního vývoje
 - Kůra thymu - Positivní selekce
 - T-buňky, které nerozpoznají MHC → apoptoza
 - V dalších částech brzlíku Negativní selekce:
 - příliš silná vazba (hrozí auto-reakce) → apoptoza
- **Zralé T-buňky**
 - CD3+/4+ nebo CD3+/8+ (*podle procesů během zrání*)



Odlišení „vlastního od cizího“ – role T-buněk



Přehled - hlavní molekuly imunitního systému (*detaily – viz dále – popis funkcí IS*)

- *Glykoproteiny MHC I a II tříd (= HLA u lidí) – viz dříve*
- **Ag-specifické receptory** na povrchu T- a B- buněk (TCR/BCR)
- **Protilátky** (Ab) / **Imunoglobuliny** (Ig) - produkce B-b.
- **Receptory pro Fc fragmenty Ig** - různé buňky (bb)
- **Cytokiny** - různé bb, vč. bb IS
- **Receptory pro cytokiny** - různé bb, vč. IS
- **Komplement** (C) & receptory pro C (různé bb.)
- **Adhezivní** molekuly
- **Kostimulační** molekuly

