

Imunitní systém ve schématu

Imunitní systém zpracovává exogenní i endogenní látky nízkomolekulárního nebo vysokomolekulárního charakteru včetně mikrobů za účelem zachování homeostázy organismu. Spolupracuje na tom s endokrinním a nervovým systémem. Ač definici můžeme považovat za zdánlivě jednoduchou, na imunitě participuje celá řada pochodů, o kterých je zapotřebí uvažovat nejen v souvislostech či komplexně, ale zároveň všechny optimálně zjednodušit.

Pro výuku diplomovaných zdravotních laborantů jsem ilustraci znázorňující imunitu tímto způsobem hledal marně. Z didaktických důvodů jsem schéma studentům vytvořil a nyní se chci s vámi o něj podělit. Doprovodný text číselně koreponduje s jednotlivými kroky ve schématu. Navíc kurzívou doplňuji informace, jež nejsou z obrázku přímo patrné, a pro úplnost problematiky je zmiňuji.

Popis schématu

Ústřední roli sehrávají antigeny, což jsou peptidy eventuelně polysacharidy či jejich deriváty schopné asociace s MHC glykoproteiny (major histocompatibility complex, taktéž HLA molekuly) nebo receptorovými komplexy na povrchu lymfocytů. Imunita antigenní struktury neustále zpracovává za účelem získání imunokompetence, tedy schopnosti na nositele těchto antigenů specificky reagovat. Nejčastěji za účelem eliminovat infekci. V našem případě budou antigeny součástí obaleného viru, aby na jednoho infekčního činitele působilo co nejvíce imunitních reakcí.

1. První protektivní úloha náleží nespecifickým bariérám organismu. Rohovější krycí epitel vytváří vrstvu s obsahem keratinu, což znesnadňuje průnik mikrobů k vitálním buňkám. Povrchová sekrece lysozymu působí ly-

ticky především na Gram pozitivní bakterie. Ochranu dále zajišťují specifické imunoglobuliny izotypu IgA. Sekreční komponenta zabezpečuje jejich transport prostřednictvím transcytózy na povrch epitelů, kde působí neutralizačně.

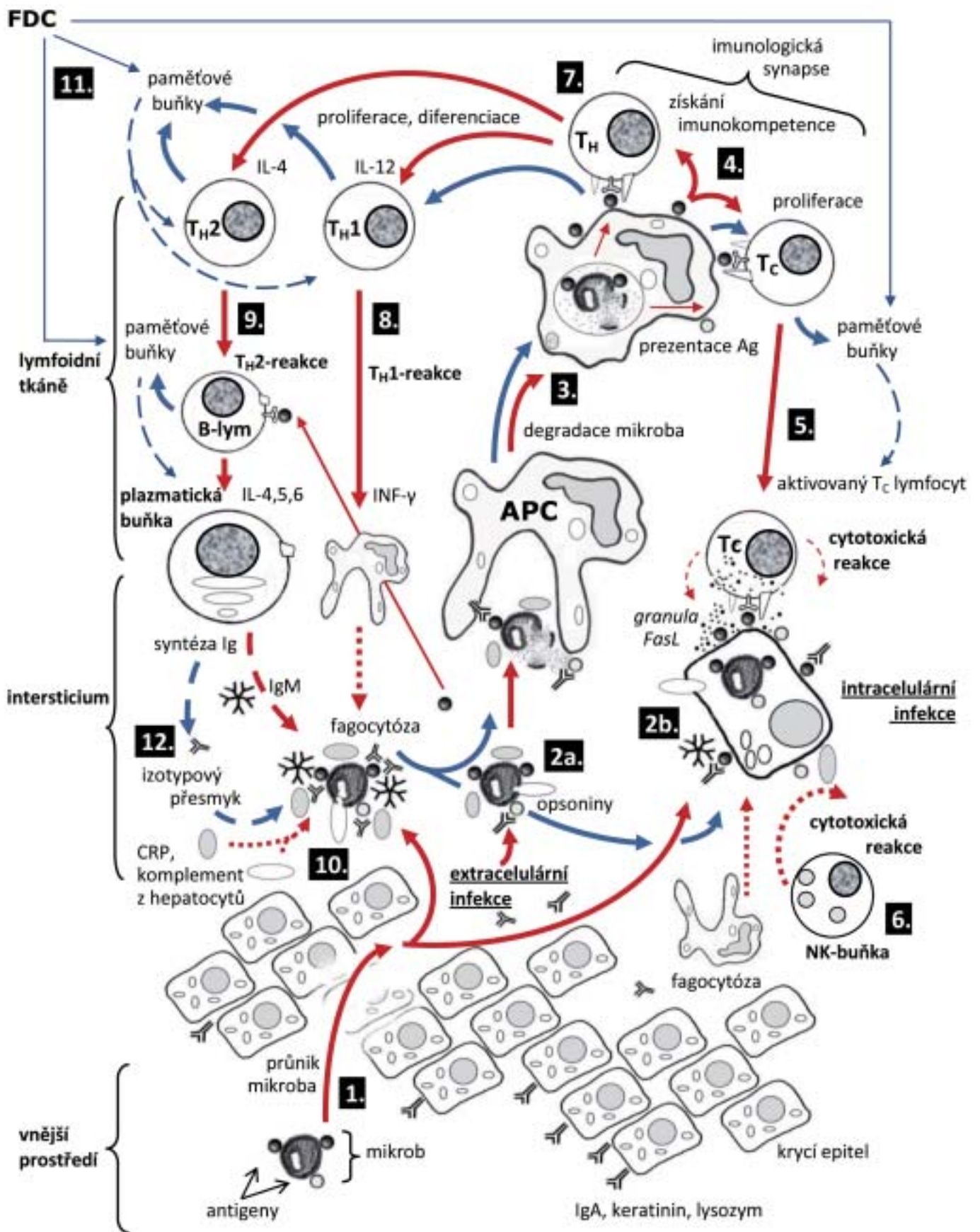
2. Náš patogen nespecifické bariéry prolomil, v infekční dávce pronikl do organismu a ocitl se v oblasti intersticia. Ač u viru bude termín zavádějící, můžeme to označit jako extracelulární infekci (červené šipky). Zde prozatím zasahují složky nespecifické humorální imunity ve smyslu molekul komplexu nebo C-reaktivního proteinu (CRP). Nicméně vyšší účinnosti dosahují u bakteriálních původců onemocnění (ve schématu 2a).

Komplement se skládá celkem z devíti efektorových složek (značených C1 - C9) produkovaných hepatocyty a dalších zhruba dvaceti regulačních proteinů. Při hierarchické aktivaci narušuje biomembrány. Protože obal virové kapsidy pochází nejčastěji z cytoplazmatické membrány napadené buňky, viriony podléhají lytickému efektu komplementu. Celkem známe tři způsoby aktivace komplementu, např. vazbou imunoglobulinů k povrchovým antigenům. Ovšem všechny vedou k vytvoření tzv. membránu atakujícího komplexu (MAC), který perforuje membrány mikroorganismů i transformovaných buněk.

C-reaktivní protein reaguje s fosfocholinovými zbytky z povrchu bakterií či nekrotizovaných buněk. CRP syntetizují hepatocyty jako odpověď na zvýšenou hladinu interleukinu 6 (IL-6) při rozvoji zánětlivé reakce.

Náš mikrob nese několik antigenních struktur. Dle obrázku se na jeden typ antigenu navázaly specifické protilátky. Předpokládejme tedy, že v minulosti došlo k infekci stejným virem, ale prodělal antigenní drift (posun, menší změna ve struktuře) eventuelně antigenní shift (zlom, zásadní změna ve struktuře). Proto z připravených protilátek dokázal reagovat jen jeden typ, který byl zaměřen k doposud nezměněnému antigenu. Mimo jejich neutralizačního efektu je výsledkem i aktivace komplementu.

Všechny výše uvedené mechanismy nevedou jen k neutralizaci povrchových struktur infekčního agens, ale i vzájemnému posílení a opsonizaci. Na opsonizaci participují imunoglobuliny, složky komplementu (především C3), CRP a některé další proteiny, jež řadíme mezi reaktanty akutní fáze. Proces chápeme jako označení patologických struktur, což má za úkol navodit pozitivní chemotaxi čili migraci imunocytů (buněk imunitního systému) směrem k zánětu, a tím usnadnit fagocytózu. V případě, že zmiňované mechanismy nedokáží včas viry eliminovat, nastává intracelulární infekce (ve schématu 2b).



imunitní reakce

- primární imunitní reakce
- sekundární imunitní reakce
- ⋯ zásah nespecifické imunity
- - - zásah specifické imunity



U imunoglobulinů rozeznáváme antigeně specifickou oblast Fab, přičemž druhý pól molekuly Fc je pro každý izotyp konstantní. Po navázání k antigenu oblast Fc umožňuje iniciaci jak komplementu, tak fagocytózy. Konstantní část protilátky totiž představuje přirozený ligand pro receptory FcR z povrchu makrofágů i neutrofilních granulocytů. Po aktivaci receptoru imunoglobulinem s navázaným antigenem je celý komplex pohlcen. Obdobná situace nastává u komplementu, kdy aktivovaná složka C3 na membráně agens afínuje k receptoru C3R fagocytů. Na nich ještě nacházíme receptorovou rodinu TLR (toll-like receptor). Jde o heterogenní a z evolučního hlediska konzervativní skupinu receptorů. Specificky afínují k určitým molekulám typickým pro určité mikroby.

3. Pomineme-li neutrofilní granulocyty, které po ingesci a degradaci materiálu zanikají, fagocytózu zprostředkovávají makrofágy, dendritické buňky (DC) infiltrované v tkáních. Fungují jako antigen prezentující buňky (APC, antigen-presenting cell), jež představují první linii buněk potřebných k získání specifické imunity. Měli bychom si uvědomit rozdíl mezi makrofágy a dendritickými buňkami. Řekněme, že dendritické buňky jsou více zaměřeny k antigenní prezentaci, tudíž zpracování pohlčeného materiálu bude o něco šetrnější než u makrofágů. Obecně to označujeme jako degradaci.

Při ingesci nejprve vznikne fagozóm teprve poté fagolysozóm, kde se samotný proces při pH 4 - 5 odehrává. Proteolyticky působí enzymy např. katepsiny, elastáza nebo lysozym. Na mikroby toxicky působí tzv. oxidační vzplanutí, kdy NADPH-oxidáza produkuje superoxidový radikál O_2^- a peroxid vodíku. Naproti tomu výsledkem pro neoxidační vzplanutí je tvorba oxidu dusnatého.

Zbytky rozložených mikroorganismů představují peptidové štěpy. V mnoha případech mají charakter antigenu, protože v buňce asociují s MHC glykoproteiny. Nyní se dostáváme na část imunitní reakce, kde buněčná nespecifická imunita bezprostředně navazuje na specifickou, k čemuž jsou zapotřebí právě antigen prezentující buňky (APC). Tím že intracelulárně navazují antigenní štěpy s MHC gp první i druhé třídy a vzniklé komplexy exprimují na svůj povrch, umožňují prekurzorovým T-lymfocytům získat vůči těmto antigenům imunokompetenci. Následně lymfocyty proliferují v klon efektorových buněk. Termín imunokompetence chápeme jako schopnost aktivního vyhledávání antigenů a zahajovat vůči nim imunitní reakce.

4. Ale situace je složitější, protože T-lymfocyty na povrchu nesou receptorové komplexy TCR (T-cell receptor), u kterých je zapotřebí, aby se k prezentovanému antigenu navázaly. Navíc povrchové molekuly CD28 z lymfocytů musejí vytvořit vazbu s CD80, eventu-

elně CD86 vystavených na APC. Buněčný kontakt označujeme jako imunologickou synapsi. Na synapsi participují buď T_C-lymfocyty (cytotoxické s typickou expresí znaku CD8) nebo TH-lymfocyty (pomocné s typickou expresí znaku CD4).

5. Začneme T_C-lymfocyty, u nichž je situace jednodušší. Ve schématu v oblasti 2b probíhá intracelulární infekce. Každá jaderná buňka našeho organismu vytváří MHC gp I. třídy. Při replikaci viru nutně vznikají jeho stavební proteiny, které samy o sobě představují antigeny. Buňky molekuly podrobí asociaci s MHC glykoproteiny, posléze exprimují na cytoplazmatickou membránu, a proto umožní efektorovým T_C-lymfocytům rozpoznat její transformaci (červené šipky). Uvědomme si, že schopnost reagovat s těmito antigenními fragmenty lymfocyty získaly během styku s APC v minulosti.

Transformovanou buňku T_C-lymfocyt identifikoval a zahajuje cytotoxickou imunitní reakci. Zároveň na přítomnost antigenů reagují specifické imunoglobuliny, složky komplementu, což stimuluje fagocytózu a následně augmentuje aktivitu nových antigen prezentujících buněk.

Lymfocyty disponují několika možnostmi, jak usmrtit patologické buňky. Mohou navodit apoptózu prostřednictvím receptoru Fas (CD95). Receptory disponuje většina somatických buněk, přičemž ligandem je FasL z povrchu T_C-lymfocytů, který po navázání indukuje apoptózu. Odlišný způsob spočívá v uvolnění granul s perforiny vytvářejícími v cytoplazmatické membráně infikované buňky póry. Pro oba způsoby je nutný těsný kontakt mezi lymfocytem a cílovou buňkou. Naproti tomu produkce lymfotoxinu nevyžaduje bezprostřední kontakt, ale jeho sekrece poškozuje všechny buňky v blízkém okolí.

6. Existuje ještě jeden typ imunocytů s označením NK-buňky (natural killer). Vyznačují se obdobnými mechanismy účinku jako T_C-lymfocyty, ale jiným způsobem rozpoznání transformovaných buněk. Infekce např. herpetickými viry snižuje přirozenou expresi

MHC gp, tudíž klasická cytotoxická reakce selhává. Právě na nedostatek glykoproteinů a také opsonizaci imunoglobuliny reagují NK-buňky (červená šipka). Poněvadž ani nemají antigenně specifické receptory, považujeme je za složku nespecifické imunity.

7. Oblast schématu popisuje aktivaci pomocných T_H -lymfocytů (červené šipky). Výchozím bodem je kontakt s makrofágem či jinou antigen prezentující buňkou, která prostřednictvím MHC glykoproteinů vystavuje antigenní štěpy, aby pomocné lymfocyty vytvořily imunologickou synapsi. Ovšem musejí disponovat TCR schopným vazby s antigenem a znakem CD28 adherentovat k CD80 nebo CD86

z povrchu APC. Nastane proliferace a diferenciaci v klon efektorových buněk.

Následně mohou T_H -lymfocyty participovat na dvou buněčných reakcích, při nichž podněcují aktivitu monocytů nebo B-lymfocytů. Reakce probíhají současně, ale vždy jedna převažuje nad druhou s ohledem na potřeby organismu.

8. Vyšší koncentrace interleukinu 12 (IL-12) koresponduje s rozvojem reakce typu T_H1 , kdy lymfocyty stimulují přeměnu monocytů v makrofágy, tedy plnohodnotné antigen prezentující buňky s rozvinutou degrační schopností. Umožňuje to interferon- γ (IFN- γ) sekretovaný T_H1 -lymfocyty. Celý

proces startuje v případě, že monocyty předtím zphagoocytoval a odprezentoval antigenní struktury, které v minulosti zapříčinily vznik klonu efektorových T_H1 -lymfocytů (červená šipka).

9. Při zvýšené hladině interleukinu 4 (IL-4) se diferenciaci pomocných lymfocytů ubírá jiným směrem. Vznikají T_H2 -lymfocyty, které zprostředkovávají buněčnou reakci T_H2 . Výsledkem je transformace B-lymfocytů v plazmatické buňky (taktéž plazmocyty) specializované k produkci specifických protilátek. S tím koresponduje fakt, že mají vysoce vyvinutý proteosyntetický aparát.

Zatímco T-lymfocytům musejí být antigeny prezentovány v asociaci s MHC gp, B-lymfocyty respektive jejich BCR (B-cell receptor) mohou navázat nativní antigen. Avšak jsou-li schopné vzájemné vazby. B-lymfocyt následně antigen podrobí ingesci a za pomoci glykoproteinů prezentuje na povrchu. T_H2 -lymfocyt může svým TCR struktury na B-lymfocytu rozpoznat a zahájit procesy k jeho diferenciaci v plazmatickou buňku uvolňováním interleukinu 4, 5, 6 (červená šipka). Reakce vede k produkci specifických imunoglobulinů izotypu IgM.

V ideálním případě TCR i BCR na lymfocytech byly senzibilizovány stejným antigenem. Hovoříme o tzv. přímé pomoci B-lymfocytům. Nepřímá pomoc nastává, když TCR i BCR stimulovaly odlišné antigeny. V obou případech říkáme, že protilátkovou reakci vyvolaly antigeny závislé na T-lymfocytech (T-dependentní antigeny), což umožňuje rozvoj primární a sekundární imunitní reakce. Antigeny nezávislé na lymfocytech (non-dependentní) svou polysacharidovou strukturou dokáží stimulovat B-buňky, aniž by do reakce vstupovaly pomocné lymfocyty. Sice je produkce imunoglobulinů časově pružnější, ale jen po určitou dobu a jen izotypu IgM.

BCR můžeme chápat jako určitý molekulární předstupeň protilátky, kterou je lymfocyt připraven produkovat. Pokud dojde k aktivaci, bude antigenně specifická oblast syntetizovaných imunoglobulinů kopírovat strukturu BCR.





10. Vidíme, jak na stejného mikroba působí více eliminačních procesů, než tomu bylo na začátku. U extracelulární i intracelulární infekce nalézá uplatnění T_H1 , T_H2 reakce ve spolupráci s fagocytózou a humorální imunitou (červené šipky).

Primární a sekundární imunitní reakce

Zatím jsme věnovali pozornost situaci, kdy imunitní systém zpracovával doposud neznámé antigeny (červené šipky). Označujeme to termínem primární imunitní reakce. Pokud antigenní stimul přetrvává delší dobu nebo nastane reinfekce mikro-
bem, rozvíjí se sekundární imunitní reakce. Je důležitá pro fixaci imunologické paměti, která závisí na paměťových buňkách. Nevznikají diferenciace jen z aktivovaných B-lymfocytů, ale i T-lymfocytů (modré šipky). Při opětovném setkání s antigenem rychle proliferují a mají opět efektorový charakter.

11. Většinu času své existence tráví v oblasti lymfatických tkání, kde na ně pozitivně působí folikulární dendritické buňky (FDC). V době primární i sekundární reakce vytvářejí depozita antigenu, dlouhodobě jej paměťovým buňkám prezentují, a tak je udržují ve viabilním stavu. Poznání úlohy FDC nám vysvětlilo, proč je pro udržení imunoprotekce důležitá revakcinace.

12. Konečně sekundární imunitní reakce souvisí s tzv. izotypovým přesmykem (modrá šipka). Některé plazmatické buňky vzniklé během primární reakce prodělají změny, jež vyústí v tvorbu imunoglobulinů dalšího izotypu. Sled produkce specifických protilátek v or-

ganismu je následující: nejprve IgM, IgG a následují IgA s IgE. Je to umožněno přeskupováním Ig-genů kódujících konstantní část molekuly imunoglobulinů, přičemž geny pro antigenně specifickou oblast přeskupovány nejsou.

Problematika MHCgp, TCR, BCR

MHC glykoproteiny i receptorové komplexy T a B lymfocytů determinují a zároveň limitují specifickou imunitu, protože přímo vstupují do vazby s antigenem. Přirozenou funkcí glykoproteinů je intracelulární asociace s antigeny, a to jak exogenních, tak endogenních. MHC gp si tedy můžeme představit jako nitrobuňčné peptidy navazující antigenní štěpy. Celý komplex pak putuje na povrch cytoplazmatické membrány, kde vykazuje klasický antigenní charakter. Protože lidská populace se vyznačuje polymorfismem MHC glykoproteinů, nemusí mít každý jedinec molekuly schopné vazby se všemi antigeny. Z toho vyplývá, že nemusí být pro každého jedince daný antigen antigenem. Je to dáno genově determinovanou absencí vhodných HLA molekul. Nebude tak možné jeho zpracování antigenprezentujícími buňkami a imunokompetentní lymfocyty nevzniknou. Naopak nevhodná skladba MHC gp participuje na nepřiměřeně zvýšené prezentaci autoantigenů či alergenů, což nám pomáhá vysvětlit patogenetiku autoimunitních onemocnění nebo alergií.

Měli bychom si uvědomit, že ne každý imunocyt spolupracuje se všemi třídami MHC glykoproteinů. T_C -lymfocyty nesou typický znak CD8, který u TCR určuje afinitu. Od APC nebo ostatních somatických buněk rozeznávají jen antigeny v asociaci s MHC gp I. třídy. Poněvadž tyto glykoproteiny exprimují všechny jaderné buňky, budou mít nad nimi cytotoxické lymfocyty imunologický dohled. Naopak T_H -lymfocyty díky molekule CD4 dokáží svůj TCR navázat jen k antigenům v komplexu s MHC gp II. třídy. Z toho vyplývá, že APC i B-lymfocyty tyto glykoproteiny musejí přirozeně exprimovat.

Situace analogická ke schopnosti MHC glykoproteinů asociovat s antigen-

ními strukturami nastává u TCR potažmo BCR u lymfocytů. Receptory jsou determinovány geny. Při proliferaci nezralých lymfocytů genové segmenty podléhají náhodnému přeskupování, což pozměňuje strukturu receptorů a následně schopnost vazby s antigeny.

Nicméně opět nastává situace, kdy ne každý jedinec si pro daný antigen dokáže vytvořit komplementární receptory a nemohou tak vzniknout imunokompetentní lymfocyty. BCR můžeme chápat jako určitý molekulární předstupeň protilátky, kterou je lymfocyt připraven produkovat. Zmiňované přeskupování genových segmentů představuje i jiné riziko. V rámci velkého počtu kombinací, respektive vazebných schopností TCR nebo BCR zákonitě vznikají i autoreaktivní lymfocyty. Proto se naivní lymfocyty podrobují selekčním mechanismům, které u autoreaktivních forem navozují apoptózu.

Princip specifických mechanismů

Shrneme-li naše znalosti o fylogeneticky mladší specifické imunitě, můžeme říci, že pracuje na klonálně anticipačním principu. Již víme, že produkci imunocytů s antigenně specifickými receptory a zároveň vzájemně odlišnými limitují geny jedince. Odtud pochází termín anticipace čili předurčení. Variací je ovšem nepočítatelně, takže zpravidla se najde receptor schopný vazby s antigenem. Pokud se tak stane, lymfocyty proliferují v klon buněk stejného specifického zaměření schopné imunitní reakce.

Literatura:

- 1) HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Základy imunologie*. 3. vyd. Praha: Triton, 2005, 279 s. ISBN 80-725-4686-4.
- 2) ŠTERZL, Jaroslav. *Imunitní systém: a jeho fyziologické funkce*. 1. vyd. Praha: Česká imunologická společnost, 1993, 480 s.