

10.

Imunitní systém

Každý živý organismus musí neustále čelit invazi patogenů, resp. cizorodých látek a organismů z okolního prostředí. Schopnost jedince bránit se těmto patogenům nazýváme obecně slovem imunita, z latinského slova immunitas = odolnost.

Základním principem imunitního systému je jednak schopnost rozlišit látky těla vlastní od cizorodých, ale také rozlišení a zásah proti patologicky změněným buňkám vlastního těla. S určitým typem odolnosti se setkáváme již na úrovni nejprimitivnějších bezobratlých. U savců se vyvinul velmi komplikovaný a v mnoha směrech doposud neprobádaný obranný systém. Ten na jedné straně významně zvyšuje šance na přežití a jeho selhání může být pro organismus zničující, na druhé straně však omezuje léčebné možnosti moderní medicíny .

V následující kapitole nejprve definujeme všechny základní složky a funkce nejvyvinutějšího imunitního systému tak, jak ho nacházíme u savců. Teprve poté uvedeme imunitní systémy nižších fylogenetických skupin, u kterých nalezneme zpravidla jednodušší obranné systémy.

10.1. Složky imunitního systému savců

Nejprve definujeme imunitní systém savců po stránce stavební, na kterou navážeme popisem funkcí. Savčí imunitní systém se skládá z **lymfatických orgánů** a cirkulující buněk – **leukocytů**, produkujících řadu **mediátorů (cytokinů)**, jež koordinují složité imunitní reakce.

10.1.1. Lymfatické orgány

Jsou to vysoce specializované tkáně obsahující velké množství lymfocytů resp. jejich prekurzorů a řadu dalších buněk, tvořících vhodné prostředí pro lymfocyty. Lymfatické orgány můžeme rozdělit do dvou skupin:

1) Primární neboli centrální lymfatické orgány. Patří k nim **kostní dřeň** a **brzlík** (thymus) a jsou **místem vzniku a dozrání lymfocytů**. Jak B-lymfocyty tak T-lymfocyty vznikají v hemopoeticky aktivní (červené) kostní dřeni. Zatímco B-lymfocyty zde i dozrávají, T-lymfocyty opouštějí kostní dřeň jako nehotové prekurzory a svůj vývoj dokončují v thymu (odtud pochází označení „T“ v jejich názvu). U ptáků, přes jinak velkou podobnost se savčím imunitním systémem, nacházíme navíc další primární lymfatický orgán Fabriciova burza, kde dozrávají ptačí B-lymfocyty.

2) Sekundární neboli periferní lymfatické orgány. Patří k nim **lymfatické uzliny, slezina** a **mukózní lymfatická tkáň**. Jsou místem vzniku **adaptivní (specifické) imunitní odpovědi**. Protože se v nich vychytávají cizorodé antigeny a současně i koncentrují lymfocyty, zvyšuje se zde pravděpodobnost **setkání antigenu s příslušným lymfocytem** a tedy k jeho stimulaci. Aktivované lymfocyty pak spouští kaskády imunitních reakcí směřujících k inaktivaci a eliminaci antigenu. (K termínům specifická imunita a antigen se podrobněji dostaneme vzápětí.)

Lymfatické uzliny jsou specializované orgány v místech sbíhání se lymfatických cév. Obsahují velké množství lymfocytů i makrofágů a vychytávají antigeny z protékající mízy. **Slezina** je ledvinovitý orgán umístěný vlevo pod žebry mezi žaludkem a bránicí. Podobně jako v lymfatických uzlinách i zde je vysoká koncentrace lymfocytů. Kromě již zmíněného významu sleziny při odbourávání erytrocytů vychytává antigeny přímo z protékající krve.

Mukózní (slizniční) lymfatickou tkání rozumíme především sliznice vystylající ústní dutinu, dýchací trubici, tenké střevo a pochvu. Prostřednictvím specializovaných buněk v těchto sliznicích jsou vychytávány antigeny z povrchových epitelů tělních dutin.

10.1.2. Cirkulující buňky imunitního systému

Leukocyty (již zmíněné na str. 60) jsou buňky zodpovědné za imunitní reakce organismu. Přesto, že podstatná část leukocytů cirkuluje v krvi, mnohé z nich procházejí stěnami kapilár přímo do tkání (**diapedéza**), kde vykonávají svoje funkce.

Terminologie bílých krvinek a jejich třídění se může zdát komplikované. Některé leukocyty se vyskytují ve

více variantách, u jiných zase existuje několik označení pro tentýž druh buňky. Bílé krvinky můžeme dělit jednak morfologicky a jednak funkčně, přičemž kategorie tohoto dělení se však různě překrývají. Základní přehled typů a funkcí podává tabulka 10.1.

Z hlediska **morfologického** dělíme leukocyty podle charakteru cytoplazmy na dvě skupiny: **Granulocyty** obsahují v cytoplazmě granula a mají segmentované jádro. Podle barvitelnosti granul různými typy barviv dělíme granulocyty na **neutrofil**, **eozinofil** a **bazofil**. Všechny granulocyty jsou schopny po stimulaci uvolnit obsah svých granul do extracelulárního prostoru (tzv. degranulace) a různým způsobem (vasodilací, cytotoxicity, antikoagulačně atd.) tak zpětně působit na vyvolávající podnět. Představují první, rychlou linii obrany organismu proti cizorodým částicím. Jejich obranyschopnost a doba života je však omezená.

Agranulocyty neobsahují v cytoplazmě barvitelná granula a mají velké oválné nečleněné jádro. Patří sem **lymfocyty** a **monocyty**.

Z hlediska **funkčního** můžeme leukocyty rozdělit do tří základních skupin:

1) Fagocytující buňky jsou specializované k pohlcování částic, které pak mohou podle jejich charakteru dále štěpit popř. zcela rozpustit (lyzovat). Schopnost fagocytovat mají **neutrofil**, **eozinofil**, **makrofágy** a jejich prekurzory **monocyty**. Monocyty/makrofágy mohou, kromě cirkulujících, také vstupovat do tkání. Nacházíme je v plicích (alveolární makrofágy), játrech (Kupferovy buňky), mozku (mikroglie), kůži, lymfatických uzlinách, slezině a pod.

2) Cytotoxické buňky jsou schopny cíleně zabíjet další buňky. Tuto schopnost mají **eozinofil** a některé

typy **lymfocytů** (**cytotoxické T-lymfocyty** a tzv. **buňky zabíječi**).

3) Buňky produkující protilátky jsou **B-lymfocyty**, které jsou proto základem látkové imunity. Charakteristickou vlastností lymfocytů je jejich přemísťování. Ve srovnání s fagocyty, které se po vycestování z kapilár do krve již nevracejí, lymfocyty kontinuálně recyklují mezi krví a lymfou.

4) Antigen prezentující buňky (APC) dokáží fagocytovanou částici rozštěpit na proteinové fragmenty, které potom vynesou na svůj povrch a tím dávají signály dalším buňkám imunitního systému. Tuto funkci mohou zastávat **makrofágy**, **monocyty**, **dendritické buňky** a **B-lymfocyty**.

10.1.3. Mediátory imunitního systému

Mediátory imunitního systému, nazývané **cytokiny**, jsou polypeptidy produkované imunitními buňkami jako odpověď na přítomnost antigenu v organismu. Cytokiny aktivují různé efektorové buňky, jejichž úkolem je inaktivovat a eliminovat antigen.

Podle funkce můžeme cytokiny klasifikovat do tří základních kategorií:

1) Mediátory regulující vrozenou imunitu jsou většinou produkovány makrofágy a **buňkami zabíječi** (natural killer – **NK buňky**) jako reakce na bakteriální a virové produkty. Skupina těchto cytokinů stimuluje počáteční zánětlivé reakce. Patří sem např. TNF (tumor necrosis factor), IFN (interferony) a celá řada tzv. **interleukinů**.

2) Mediátory získané (adaptivní) imunity jsou produkovány převážně T-lymfocyty a regulují dělení a diferenciaci různých skupin lymfocytů. Jejich produkce je

	objem který tvoří v buněčné složce krve (%)	podskupiny a synonyma	funkce	klasifikace	
				morfologicky	funkčně
basofily	V krvi vzácně, více v epitelech kůže plic a trávicího traktu		Uvolňují histamin, podílejí se na zánětlivých a alergických reakcích	granulocyty	fagocyty
neutrofil	50-70 %	polynukleární leukocyty	Fagocytují a ničí bakterie. Odumřelé neutrofilny vytvářejí hnis.		
eozinofil	1-3 %		Fagocytují a ničí cizí částice. Účastní se při likvidaci parazitů a spoluúčastní se alergických reakcí		
monocyty	1-6%	Monocyty jsou prekurzory makrofágů	Fagocytují mikroorganismy ale také odumřelé buňky vlastních tkání. Prezentují antigen	agranulocyty	antigen prezentující buňky
lymfocyty	20-35%, většina však v lymfatických tkáních	T-lymfocyty (cytotoxické b. a pomahači), B-lymfocyty (plazmatické buňky)	Specificky rozpoznávají antigen prezentovaný na povrchu APC. Vytvářejí protilátky		
dendritické buňky	Nevyskytují se volně v krvi, pouze v tkáních	Nazývány také Langerhansovy buňky	Prezentují antigen a tím aktivují lymfocyty		
					cytotoxické b.
					cytotoxické b.

Tab. 10.1. Typy a funkce leukocytů v imunitním systému člověka.

výsledkem rozpoznání konkrétního typu antigenu (viz dále). Patří sem opět převážně **interleukiny** a interferon.

3) Mediátory stimulující hemopoézu jsou produkovány kmenovými buňkami kostní dřeně a leukocyty. Stimulují růst a diferenciaci leukocytů. Patří sem skupina CSF (colony-stimulating factors) a opět řada interleukinů. (viz str. 61).

* * *

Podle stupně dokonalosti, specializace a rychlosti záslahu rozlišujeme dva základní typy imunity: **vrozenou (nespecifickou)** a **získanou (specifickou)**. Mezi oběma liniemi ovšem existuje spolupráce a četné vazby.

10.2. Nespecifická imunita

Tento typ imunity je evolučně starší a vyskytuje se v různých formách v celé živočišné říši od bezobratlých až po savce včetně člověka. Základní rysy této imunity jsou:

1) Je vrozená. Mechanismus této imunity má organizmus od narození, bez ohledu na to, zda se setkal s příslušným antigenem nebo ne.

2) Není specifická. Buňky podílející se na nespecifické imunitě zasahují stejným způsobem proti jakékoli částici, která byla rozpoznána jako cizorodá.

3) Nemá imunologickou paměť. Buňky nespecifické imunity zasahují vždy stejnou silou a to i po opakovaném kontaktu s konkrétním antigenem.

Výkonné složky (součásti) vrozené imunity jsou:

1) Fyzikální a chemické bariéry organismu. Kůže, sliznice chráněné mukózním sekretem a řasinkové epitelium vytvářejí mechanickou zábranu proti pronikání cizorodých látek do organismu. Největší riziko vniknutí cizorodých částic je přes sliznice trávicího, dýchacího a močopohlavního ústrojí, kde je organismus oddělen od vnějšího prostředí pouze tenkou vrstvou epitelálních buněk. Ty však produkují antibakteriální látky a vytvářejí tak chemickou bariéru. Např. **sliny a slzy** obsahují **lysozomy**, narušující bakteriální stěnu; také **žaludeční šťávy** svým nízkým pH představují antibakteriální prostředí.

2) Basofily, uvolňující ze svých granul **histamin**. Účinkem histaminu dochází k dilataci cév, a zvyšuje se permeabilita vlásečnic. Usnadní se tak průchod proteinů a leukocytů z krve do tkání, kde mohou čelit patogenu. Vzniká zánětlivá reakce, doprovázená teplotou, otoky, lokálním zarudnutím.

3) Fagocytóza makrofágy a neutrofilů. Pokud dojde k překonání fyzikálních bariér a cizorodá částice pronikne do tkání, vzniká **zánět**. Cizorodá látka se dostává do styku s fagocytujícími buňkami, které diapedezou vystupují přes stěny kapilár přímo do tkání. Fagocytující buňky nadané schopností améboidního pohybu rozpoznávají cizorodé organické i anorganické částice, bakterie, buněčné fragmenty apod., přiblíží se k nim a fagocytózou je pohltní. Uvnitř může být infekční částice rozložena např. pomocí enzymu lysozymu nebo pero-

xidu vodíku. V místě infekce vzniká **hnis**, tvořený odumřelými makrofágy a neutrofilů. Aktivované tkáňové fagocyty produkují cytokiny (interleukiny), ovlivňující činnost řady dalších buněk.

4) Komplementové proteiny. Je to skupina tkáňových a membránových proteinů, které jsou lokálně aktivovány v místě zánětu. Působí jednak jako **chemický atraktant** pro leukocyty, dále (podobně jako imunoglobuliny) obklopují buňku bakterie (**opsonizace**) a tím usnadňují její rozpoznání fagocyty. V neposlední řadě pak některé proteiny komplementu ničí bakterie tím, že se zabudovávají do jejich membrán a vytvoří v ní póry (perforují ji). Póry nekontrolovaně pronikají dovnitř sodné ionty a díky osmotickému proudy vody dochází k lýze bakteriální buňky.

Mezi další nespecifické baktericidní látky patří např. peroxid vodíku, kyslíkové radikály, oxid dusnatý nebo lysozym.

5) Buňky zabíječi (NK) jsou typem leukocytů specializovaným na nespecifickou obranu proti virům a nádorovým buňkám. Rozpoznávají změny na povrchu buněk infikovaných viry a usmrcují je. Tím znemožní další množení virů a také zpřístupní viry dalším složkám obranného systému.

* * *

Fagocytóza a ostatní nespecifické složky obrany jsou velmi účinné proti řadě bakterií, ale mnohé mikroorganismy získaly schopnosti se fagocytóze bránit. Proti takovým bakteriím a proti většině virů je účinný pouze specifický imunitní systém, v němž spolu úzce spolupracují lymfocyty, protilátky i makrofágy.

10.3. Specifická imunita

Je evolučně vyspělejším typem imunity. K jejím základním znakům patří:

1) Není vrozená. Organismus ji získává teprve během života, a to zpravidla až po setkání s příslušným antigenem.

2) Specificky rozpoznává cizorodé látky (antigeny). Každá specifická imunitní buňka určitého typu (klonu) je geneticky předurčena k rozpoznání pouze jediného druhu antigenu.

3) Vyznačuje se imunologickou pamětí. Opakované setkání s konkrétním antigenem vyvolává stále silnější a rychlejší imunitní odpověď.

Na povrchu všech buněk těla se nacházejí individuálně specifické membránové proteiny (MHC – viz dále), jakési značky umožňující imunitnímu systému rozpoznat, která buňka je vlastní a která cizorodá. K formování těchto informačních proteinů na membránách buněk dochází již během **embryonálního vývoje** jedince. Ve stejnou dobu se s nimi také seznamuje dozrávající imunitní systém a dochází k vytvoření „seznamu“ značek, které musí být imunologicky tolerovány. Zjednodušeně řečeno, veškeré tkáňové vlastního těla, se kterými přijde

formující se imunitní systém embrya do styku, jsou v budoucnu považovány za vlastní a není proti nim iniciována žádná imunitní odpověď. Po narození jsou už všechny odlišné molekuly považovány za cizorodé a je proti nim spuštěna imunitní reakce. Takové cizí molekuly nazýváme **antigeny**.

Antigen je původně označení pro látku, která vyvolává tvorbu protilátky (z angl. **antibody generating**). V širším slova smyslu se však jedná o **jakoukoli cizorodou látku, která vyvolává imunitní odpověď**. Teoreticky může být antigenem jakákoli biologická molekula včetně jednoduchých metabolitů (sacharidů, lipidů, proteinů, nukleových kyselin atd.). V praxi však pojmem antigen zpravidla označujeme patogeny – **viry, bakterie, plísňe** (resp. části a produkty jejich těl), stejně jako **tkáně jiných jedinců**.

Antigeny jsou v těle rozpoznávány prostřednictvím B a T-lymfocytů. Ty mají na svém povrchu tzv. **buněčné receptory**, které jsou schopny se specificky vázat na konkrétní antigen. Buněčné receptory jsou membránové proteiny, jejichž stavba je analogická jak u B tak u T-lymfocytů (viz obr. 10.1.). Obsahují vazebné místo pro antigen, jež je tvořeno specifickou kombinací několika málo aminokyselin. Protože antigenní molekula je zpravidla příliš velká, váže se membránový receptor svým vazebným místem jen na určitou malou část původního antigenu, na tzv. **epitop** neboli **antigenní determinant**. Specifita imunitní odpovědi proti určitému konkrétnímu antigenu je založena na unikátní komplementaritě jednoho epitopu s odpovídajícím receptorem. Receptor s epitopem do sebe tedy zapadají jako „klíč do zámku“.

Každý receptorově specifický typ leukocytu spolu s jeho shodnými kopiemi, nazýváme **klon**. Vzhledem k tomu, že organizmus musí být připraven čelit invazi milionů typů antigenů, je formování buněčných recep-

torů jedním z nejsložitějších procesů v imunologii. Na jedné straně je potřeba zajistit obrovskou diverzitu pokud se týká rozlišovací schopnosti. Na druhé straně je však nutné důsledně eliminovat všechny receptory potenciálně schopné reagovat s molekulami vlastního těla. K tomuto formování membránových receptorů (tzv. dozrávání lymfocytů) dochází v kostní dřeni a thymu, kde náhodnými rekombinacemi ve variabilní části lymfocytárního receptoru vznikají milióny jeho variant.

Po narození je každý lymfocytární klon reprezentován pouze několika málo leukocyty, které nazýváme **naivní lymfocyty**. Teprve po prvním setkání s příslušným antigenem (primární infekce) se příslušný klon lymfocytů začne dělit, aby vytvořil dostatečné množství svých kopií (tzv. efektorové lymfocyty), schopných infekci zlikvidovat. Tento proces nazýváme **klonální expanze**. Po odeznění akutního stadia infekce, většina efektorových buněk umírá. Menší část je však zachována a mění se v tzv. **paměťové buňky**, které jsou při opětovném setkání s příslušným, již známým antigenem, schopny reagovat mnohem rychleji a intenzivněji (sekundární reakce).

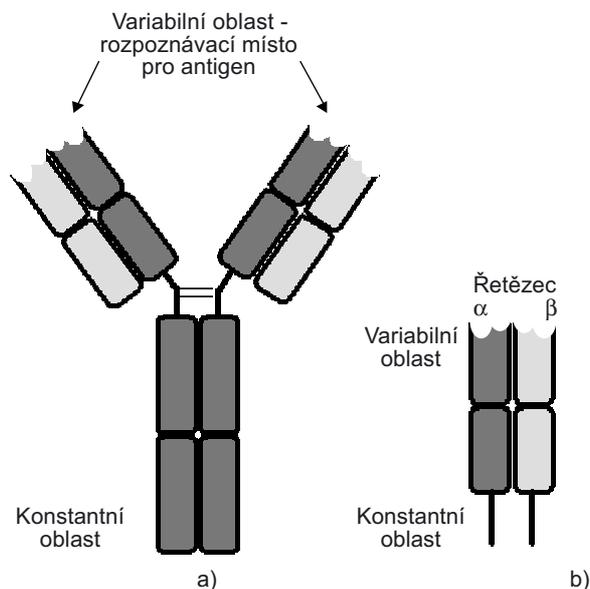
* * *

Na specifické reakci se lymfocyty podílejí různě: **B-lymfocyty produkují protilátky** a proto zprostředkovávají tzv. **látkovou imunitu**. **T-lymfocyty** napadenou buňku buď zabijí, nebo vydávají signály dalším buňkám k posílení imunitních reakcí proti danému patogenu. Tento druhý komplex specifických reakcí nese označení **buněčná imunita**.

10.3.1. B-lymfocyty a látková imunita

B-lymfocyty jsou namířeny proti **extracelulárním antigenům**, kterými může být téměř jakýkoli typ biologické molekuly. Po stimulaci receptoru antigenem se příslušný klon B-lymfocytů dělí, diferencuje a dává vznik dvěma základním typům efektorových buněk:

1) Plasmatické buňky mají životnost pouze několik dní a uplatňují se při akutní fázi infekce. Produkují velké množství **protilátek, tzv. imunoglobulinů (Ig)**, jež jsou téměř identické s membránovým receptorem původního aktivovaného B-lymfocytu a tedy specifické vůči antigenu, který jejich produkci stimuloval. Protilátky jsou globulární bílkoviny, nacházející se převážně v plazmě, ale také slinách, slzách, mateřském mléce atp. Molekula protilátky má tvar písmene „Y“ a je tvořena čtyřmi polypeptidickými řetězci (viz obr.10.1.) U člověka rozlišujeme podle stavby pět základních tříd imunoglobulinů: IgG, IgA, IgE, IgM, IgD. Imunoglobuliny nemohou patogenní organizmus zničit samy, ale označí jej jako cíl ostatních obranných systémů. Protilátky se váží přímo na antigen, „obalí“ ho (**opsonizace**), a tím se **antigen stává „viditelnější“ pro makrofágy**. Komplex antigen-protilátka aktivuje další buňky a proteiny komplementu, účastníci se na zánětlivých procesech vrozené nespecifické imunity.



Obr. 10.1. Schéma struktury protilátky resp. membránového receptoru B-lymfocytu (a) a membránového receptoru T-lymfocytu (b).

2) **Paměťové buňky** vznikají v menším počtu a na rozdíl od plazmatických buněk se vyznačují dlouhodobou životností. Jsou připraveny při opakované infekci zasáhnout mnohem rychleji a masivněji než při prvním kontaktu s příslušným antigenem. Organismus je tzv. **imunizován** proti určitému antigenu.

10.3.2. T-lymfocyty a buněčná imunita

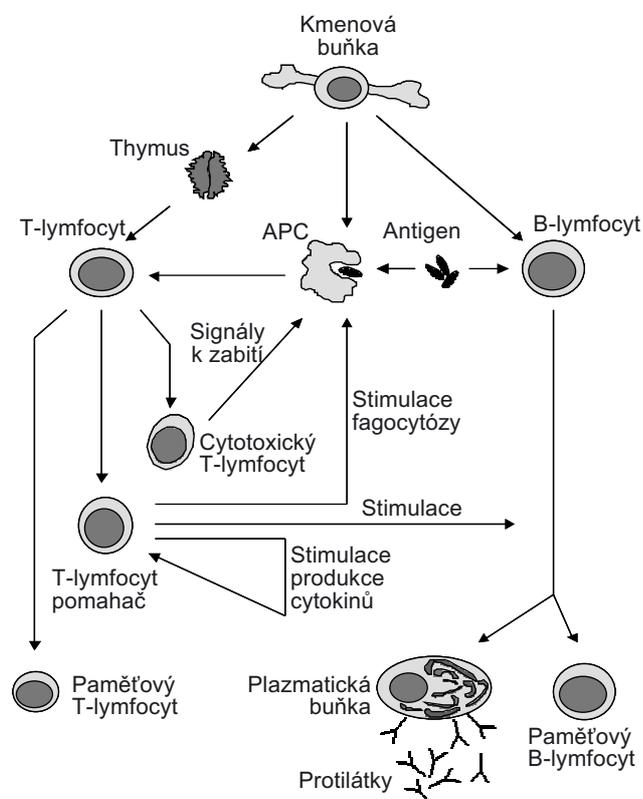
T-lymfocyty po vzniku v kostní dřeni migrují do brzlíku, kde dozrávají (rekombinace jejich povrchového receptoru) a získávají tzv. imunokompetenci. T-lymfocyty jsou specializovány k **rozpoznávání intracelulárních antigenů** (téměř výhradně peptidů). To má velký význam u infekcí, kdy patogen většinu času žije a rozmnožuje se uvnitř hostitelských buněk a je tak nerozpoznatelný B-lymfocyty.

Podle funkce rozlišujeme dva typy T-lymfocytů, z nichž každý reaguje na stimulaci antigenem jiným způsobem:

1) **T_C lymfocyty (cytotoxické buňky)** ničí buňku vlastního těla, která jim prezentovala cizorodý antigen a tím brání rozšiřování infekce (viz dále).

2) **T_H lymfocyty (pomahači)** produkují řadu cytokinů, jež stimulují další buňky k zásahu proti patogenu.

Reakce organismu na přítomnost antigenu je vždy komplexem řady dílčích reakcí a výsledkem vzájem-



Obr. 10.2. Specifická imunita. Naivní B-lymfocyty jsou přímo stimulovány antigenem, dělí se, vznikají plazmatické buňky produkující protilátky a paměťové buňky. Naivní T-lymfocyty jsou stimulovány antigenem na povrchu APC, dělí se a produkují řadu cytokinů ovlivňujících další buňky (stimulace fagocytózy, autostimulace atd.).

ných interakcí mezi jednotlivými buňkami imunitního systému. Také T a B-lymfocyty se vzájemně ovlivňují prostřednictvím cytokinů, jak je schématicky znázorněno na obr. 10.2.

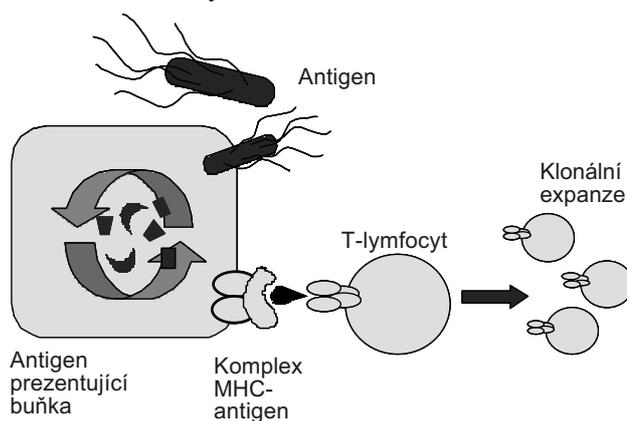
* * *

Na rozdíl od B-lymfocytů, **T-lymfocyty nejsou schopny s antigenem reagovat přímo**. Ke své stimulaci potřebují tzv. **antigen prezentující buňky**.

10.3.3. Antigen prezentující buňky a MHC systém

Antigen prezentující buňky (APC = antigen presenting cell) jsou buňky vlastního těla (typově se jedná hlavně o makrofágy, dendritické buňky, ale také B-lymfocyty), které jsou schopny **fagocytovat**. Stále pohlcují ze svého okolí částice, které pak rozkládají na krátké peptidické sekvence (epitopy), jejichž „vzorky“ jsou neustále vynášeny na povrch buňky k „posouzení“, zda se jedná o látku cizorodou, škodlivou nebo o součásti vlastního těla. Mimo to mají na svých membránách tzv. **MHC molekuly**. (Označení MHC pochází z anglického spojení „major histocompatibility complex“ = hlavní histokompatibilní systém.)

MHC molekuly jsou vysoce polymorfní a **pro každého jedince zcela unikátní** bílkovinné struktury přítomné na povrchu všech jaderných buněk organismu. Teprve **komplex MHC molekuly s antigenem**, vystavený na povrchu APC buňky je schopen aktivovat příslušný T-lymfocyt (viz obr. 10.3.). To má svůj význam: rozeznání a zničení celé napadené buňky vlastního těla fungující jako „továrna na virové částice“ je účinnější než likvidovat viry samostatně.



Obr. 10.3. Stimulace T-lymfocytu: Antigen je fagocytován antigen prezentující buňkou, rozložen a jeho část se naváže na MHC membránový protein. Komplex MHC-antigen specificky stimuluje T-lymfocyt, který se dělí a produkuje cytokiny.

Protože MHC molekuly určují individuální identitu všech tkání, jsou zodpovědné i za komplikace, které specifický imunitní systém působí při lékařských zákrocích, např. za posttransplantační reakci (odvržení štěpu). Pokud je jedinci transplantována cizí tkáň s jiným typem MHC molekul než má sám, jsou příjemcem rozeznány

jako antigen, který spouští silnou imunitní reakci vedoucí až k odvržení štěpu.

Proto při transplantacích musí být proto **1)** dodržena co největší podobnost dárce a příjemce v MHC proteinech (podobnost se zvyšuje u příbuzných) a dále **2)** uměle potlačována imunitní reakce příjemce transplantátu. Tím se zvyšuje pravděpodobnost úspěšného přijetí transplantátu, na druhé straně je však pacient vzhledem k uměle potlačené imunitě vystaven řadě komplikací (mnohem větší riziko infekce s tragickými následky i v případě jinak banálních onemocnění).

Poznámka terminologická: MHC proteiny je obecně označení histokompatibilního systému u obratlovců včetně člověka. U různých skupin obratlovců se vyskytují v různém množství a kvalitě. Vzhledem k tomu, že největší koncentrace MHC proteinů se nachází v leukocytech, začal se u člověka používat termín **HLA** (z anglického **human leukocyte antigens** – lidský leukocytární antigenní systém), který je u člověka v podstatě synonymem pro MHC proteiny.

10.3.4. Aktivní a pasivní imunizace

Existují dvě základní cesty, jakými může být organizmus imunizován proti cizorodým látkám.

1) Aktivní imunizace je forma imunity, vyvolaná **přímým kontaktem organismu s příslušným antigenem**. Imunitní systém jedince zde hraje aktivní roli, sám si vytváří vlastní protilátky a formuje paměťové lymfocyty z naivních lymfocytů. K aktivní imunizaci dochází po **prodělání onemocnění, při inkompatibilním těhotenství** (matka Rh⁻, plod Rh⁺) nebo **transfúzi**. V lékařství je aktivní imunizace využívána při některých typech **očkování** – do těla se vpraví oslabený nebo mrtvý patogen popř. bakteriální toxin v koncentraci, která organizmus nepoškodí ani nevyvolá onemocnění, ale iniciuje tvorbu protilátek (např. neštovice, obrna, tuberkulóza).

2) Pasivní imunizace je forma imunity, kdy jsou do organismu transportovány již **hotové protilátky** nebo lymfocyty specifické vůči danému patogenu. Jedinec se pak stává dočasně imunní vůči konkrétnímu patogenu, aniž by s ním jeho imunitní systém přišel do styku. Výhodou je rychlá účinnost bez časové prodlevy potřebné k aktivní imunitní odpovědi. Příkladem přirozené pasivní imunizace je **přenos protilátek přes placentu z krve matky do plodu** nebo prostřednictvím mateřského mléka **při kojení**. Pasivní imunizace je užívána také v lékařství při **očkování** na ochranu proti extrémně virulentním infekcím nebo jedům (např. tetanus, hadí jedy).

10.4. Antigenní systém erytrocytů – krevní skupiny

Podobně jako nacházíme na jaderných buňkách tkáňové antigeny MHC, také na membránách bezjaderných erytrocytů existují antigenní systémy. Antigeny erytrocytů nedosahují zdaleka takové diverzity jako systém tkáňových antigenů a podle kombinací hlavních antigenů je

lze kategorizovat jako krevní skupiny. Jejich existence má však zásadní význam v klinické praxi, (transfúze krve, inkompatibilní těhotenství).

10.4.1. Krevní skupiny u člověka

U člověka rozlišujeme několik paralelně se vyskytujících a na sobě nezávislých antigenních systémů červených krvinek:

10.4.1.1. Skupinový systém ABO

Nejdéle známý a z praktického hlediska nejvýznamnější **systém ABO** byl popsán počátkem 20. století vídeňským lékařem K. Lansteinerem a upřesněn českým lékařem dr. J. Jánským.

V rámci tohoto systému existují fenotypově **4 základní krevní skupiny** vzniklé kombinací dvou typů membránových glykoproteinů – **antigenů A a B** (viz tab. 10. 2). Přítomnost těchto antigenů je dědičná a během života se nemění. Také protilátky proti chybějícím antigenům se v plazmě **vyskytují přirozeně**. Jsou detekovatelné již během prvních měsíců po narození. Jejich tvorba je stimulována některými bakteriemi střevní flory a složkami potravy a jde tedy o běžně se v přírodě vyskytující antigenní typy.

Antigeny A a B se u člověka vyskytují v různé antigenní kvalitě a rozlišujeme je číselnými indexy. Např. v rámci skupiny A je nejsilnější formou antigen A₁ (přibližně u 85 % nositelů), méně časté jsou formy A₂, A₃ a A_x.

Skupina A se vyskytuje hlavně v oblastech u Atlantského oceánu, nejvíce u severských národů, hlavně Eskymáků a Laponců (až 60 %).

Skupina B je nejčastější v jihovýchodní Asii u Korejců, Indů a Indonésanů (až 40 %). Na východním Slovensku je např. asi o 3–4 % skupiny B více než v západních Čechách. Také romské a zpravidla i židovské populace ve střední Evropě vykazují o něco vyšší procento skupiny B.

Skupina 0 je nejhojnější u amerických Indiánů, kde u některých kmenů dosahuje až 100 %. Na druhé straně tito Indiáni nemají vůbec skupinu B, která snad vznikla mutací ve starém světě.

Inkompatibilní transfúze. Dostane-li jedinec krevní skupiny A (antigen A, protilátka anti-B) krev skupiny B, protilátky příjemce se naváží na erytrocyty dárce (opsonizace). U opsonizovaných erytrocytů dochází ke změně povrchového náboje (který normálně udržuje krev v suspenzním stavu), což vede ke **shlukování (aglutinaci)** erytrocytů dárce. Aglutinované krvinky jsou navíc vzájemně svázané molekulami protilátek příjemce. Při takové inkompatibilní transfúzi dochází nejprve k ucpávání kapilár příjemce a později pak k hemolýze dárcových erytrocytů s možností až smrtelných následků vlivem hemolytické žloutenky, selhání činnosti srdce, ledvin a dýchání. Protilátky krevní plazmy, které vyvolávají shlukování erytrocytů obecně nazýváme **aglutininy**. Antigeny, které se na aglutinaci podílejí pak označujeme jako **aglutinogeny**. Této skutečnosti se využívá v praxi k **určování krevních skupin**: Erytrocyty

	fenotyp	genotyp	Antigeny erytrocytů	Aglutiny plazmy	% zastoupení v české populaci
Systém ABO	A	AA AO	 Antigen A	 anti - B	41,5
	B	BB BO	 Antigen B	 anti - A	14,1
	AB	AB	 Antigen A Antigen B	- žádné protilátky	6,6
	0	00	 Žádný antigen	 anti - A anti - B	37,8
Systém Rh	Rh ⁺	DD Dd	 Antigen D	-	85
	Rh ⁻	dd	 Žádný antigen	Jen po imunizaci (anti - D)	15

Tab. 10.2. Hlavní antigenní systémy lidských erytrocytů.

testované krve se smíchají se sérem, obsahujícím známý aglutinin. Vyhodnocením stupně aglutinace pak určíme fenotyp testované krevní skupiny.

Dědičnost krevních skupin. Ve skupinovém systému ABO se vyskytují celkem **tři alely: A, B a 0**. Alely A a B jsou dominantní, 0 je recesivní a mezi alelami A a B existuje kodominance (projeví se obě). Alela 0 se projevuje pouze tehdy, když se nachází v genotypu v homozygotní formě (00). Při dědičném přenosu je však gen 0 úplně rovnocenný s genem A nebo B. V rámci tohoto antigenního systému tak existuje celkem **6 genotypů**: AA, AO, BB, BO, 00 a AB, přičemž jednu alelu dostává jedinec od otce a jednu od matky. Této zákonitosti lze využít při určování příbuzenských vztahů včetně řešení tzv. paternitních sporů (při sporném otcovství).

10.4.1.2. Skupinový systém Rh

Byl objeven náhodně teprve v r. 1940 Landsteinerem a Wienerem. Králci byli imunizováni krvinkami opice makaka rhexus (současný platný vědecký název je *Macaca mulatta*) za účelem přípravy imunních protilátek anti-M a anti-N. Získaná séra navíc asi v 85 % případů shlukovala krvinky lidí nezávisle na systému ABO a MN a asi v 15 % aglutinace nevznikala. Byl tak objeven nový antigen společný pro krvinky člověka i makaka (a některé další opice). Podle druhového názvu pokusné opice byl označen jako **faktor „rhesus“** (Rh). Lidé, jejichž erytrocyty nová protilátka shlukovala, byli označeni jako **Rh pozitivní** (Rh⁺), lidé, u nichž k aglutinaci nedocházelo, jako **Rh negativní** (Rh⁻). V naší populaci je asi 85 % lidí Rh⁺ a asi 15 % lidí Rh⁻. Španělští Baskové jsou např. Rh pozitivní asi ze 70 %, černoši však až z 95 %.

V rámci systému Rh rozlišujeme tedy dvě základní krevní skupiny vzniklé kombinací **3 antigenů C, D a E**.

Každý z těchto antigenů se vyskytuje ve dvou alelách (jednu dostáváme od otce, jednu od matky). Vzájemnou kombinací alel pak dostáváme různé genotypy (např. CDe/cde, CDe/CDe, CDe/cDE atd.). Daleko nejsilnějším a tedy rozhodujícím je antigen D. Jedince, jehož erytrocyty obsahují antigen D, označujeme jako Rh⁺, není-li antigen D přítomen jde o jedince Rh⁻.

V kontrastu s aglutinogeny anti-A a anti-B nejsou imunoglobuliny anti-D v plazmě Rh⁻ jedinců přítomny – až do případného setkání s antigenem D.

K imunizaci a tvorbě imunních protilátek proti antigenu D může dojít např. při takových transfúzích, kdy krev Rh⁺ by byla převedena příjemci Rh⁻. Při další transfúzi Rh pozitivní krve by mohl být následkem silné aglutinace ohrožen i život příjemce.

S imunizací se však setkáváme při těhotenstvích, kdy Rh⁻ těhotná žena má plod Rh⁺ po otci. Matka v takovém případě může vytvářet protilátky proti krvinkám plodu. Za normálních okolností nesouvisí krevní oběh plodu bezprostředně s krevním oběhem matky. Nepřímo se stýkají v placentě, ale krvinky plodu se nedostávají do krevního oběhu matky a naopak. Ovšem v období porodu (zejména při odlučování placenty), nebo za určitých chorobných stavů, může nastat proniknutí krvinek plodu do krevního oběhu matky a vytvoření protilátek. Tyto protilátky by při dalším těhotenství mohly po průchodu placentou ohrozit život Rh pozitivního plodu. Protilátky shlukují erytrocyty plodu a následně je rozrušují (hemolýza). V časných fázích těhotenství může dojít i k ucpaní některých cév plodu shluky krvinek.

Následkem rozpadu poškozených erytrocytů vzniká hemolytická žloutenka doprovázená anemií. Do krevního oběhu je vyplavováno větší množství nezralých červených krvinek (**erytroblastů**). Proto se choroba nazývá

také **fetální erytroblastóza** neboli **hemolytická nemoc novorozenců**. Anti-D protilátky jsou přítomny v krvi novorozence několik dní, neustále dochází k rozrušování jeho krvinek a vzniká nebezpečí vážnějších neurologických poruch (vysoký obsah bilirubinu (viz str. 59, 100) totiž působí v nervové tkáni jako nervový jed, který blokuje tvorbu makroergních vazeb v gangliových buňkách). Při prvním těhotenství se fetální erytroblastóza vyskytuje poměrně vzácně, protože titr anti-D protilátek je obvykle nízký. Při opakovaných **inkompatibilních těhotenstvích** však může dojít i k odumření plodu intrauterinně. Proto se zabezpečí výměnná nitroděložní transfúze krve novorozence, aby se odstranily poškozené krvinky a velké množství bilirubinu.

K fetální erytroblastóze však u poměrně velkého počtu těhotenství, při nichž je plod Rh⁺ v těle matky Rh⁻, nedochází. Je to tím, že tvorba protilátek anti-D je individuálně velmi různá. K prevenci výskytu hemolytické choroby patří také injikování **imunoglobulinu** s anti-D protilátkami Rh⁻ ženám hned po porodu Rh⁺ dítěte. Podaná protilátka anti-D se váže s Rh⁺ krvinkami, které pronikly do oběhu matky z krevního oběhu plodu. Poškozené (opsonizované) krvinky jsou pohlceny makrofágy a předejde se tak imunizaci matky.

Fetální erytroblastóza se však může vyskytnout v mnohem slabší formě i při těhotenské inkompatibilitě v systému AB0.

10.4.1.3. Další antigenní systémy erytrocytů u člověka

U erytrocytů dále nacházíme řadu dalších povrchových antigenů, které však nemají z klinického hlediska větší význam. Antigeny těchto systémů nejsou zdaleka tak silné (vyvolávají jen mírnou imunitní reakci) a protilátky proti nim se zpravidla v plazmě přirozeně nevyskytují. K jejich tvorbě v signifikantním množství dochází až po opakované imunizaci příslušným antigenem. Jedná se např. o antigenní systémy MN, Ss, Lewis, P, Duffy, Kell-Cellano, Diego a další.

10.4.2. Krevní skupiny zvířat

První pokusy s krví zvířat byly prováděny již počátkem 20. století. Systematičtější výzkum skupinových krevních systému u živočichů, se však začal extenzivně rozvíjet teprve v uplynulých 50ti letech, zejména u hospodářsky významných druhů savců a ptáků. Podobně jako u člověka, nacházíme také u opic a ostatních zvířat na erytrocytech řadu povrchových antigenů. Protilátky proti nim se většinou přirozeně v plazmě živočichů nevyskytují, ale vytvářejí se teprve po opakované imunizaci. Proto také reakce na případnou inkompatibilní transfúzi není zdaleka tak silná a nemusí život zvířete ohrozit. Poznatky o krevních skupinách živočichů jsou častěji než při transfúzích využívány šlechtiteli při sporných otázkách identity a paternity, při fylogenetických studiích atd.

Testování krevních skupin u živočichů provádíme (podobně jako u člověka) reakcemi testované krve se specifickým sérem obsahujícím protilátky, jež způsobují hemoaglutinaci nebo imunohemolýzu. Jako zdroj protilátek je často používáno **sérum** imuni-

zovaného zvířete. Také výtažky z některých rostlin mají aglutinační účinky – tzv. **fytoaglutininy** a jsou tedy používány k diagnostice antigenních systémů.

Obecně lze říci, že **krevní systémy živočichů jsou velmi mnohotvárné** a méně probádané než u člověka.

U **poikilotermů** nebyly dlouho známé žádné erytrocytární antigeny, takže se předpokládalo, že krevní skupiny jsou výsadou homoiotermních živočichů. Použitím aglutininů jiných zvířat popř. fytoaglutininů byly však postupně prokázány rozdíly v erytrocytárních antigenech u ryb, obojživelníků i plazů. Červené krvinky řady druhů **kostnatých ryb** jsou aglutinovány sérem člověka. Přirozené aglutininy však u těchto ryb, podobně jako u **krokodýlů** a většiny **hadů** nalezeny nebyly. V séru **zmije** byly však nalezeny přirozené aglutininy proti lidským antigenům A a B. Také u řady **želv** byl v plazmě prokázán výskyt přirozených aglutininů. Antigeny podobné lidským antigenům B byly nalezeny u některých **žab**.

U **homoiotermních** živočichů jsou poznatky o krevních skupinách ucelenější, i když ani tady nejsou zdaleka kompletní, navíc údaje různých autorů se někdy liší. Lidoopi mají antigenní systémy erytrocytů podobné antigenům u člověka.

* * *

Na dokreslení významu imunitního systému uvádíme ještě několik stručných příkladů poruch obranyschopnosti a jejich následků.

10.5. Poruchy (anomálie) imunitního systému

Alergie. Alergická reakce je vyvolaná **přecitlivělostí na jinak všeobecně neškodné látky**, tzv. **alergeny** např. pyl, léky, hadí a hmyzí jedy, ořechy (hl. burské), mléko, vajíčka, ryby, ovoce, prach.

K typickým lokálním alergickým projevům patří zarudnutí, otok a svědění kůže, kýchání, zvracení, průjem a kopřivka. V extrémním případě může lokální alergická reakce přejít v tzv. **anafylaktický šok**, tj. celkový kolaps oběhového systému (rapidní pokles krevního tlaku v důsledku vasodilatačních účinků histaminu) a dušením v důsledku otoku průdušek (bronchokonstrikce).

Autoimunita. Jde o onemocnění imunitního systému, při kterém dochází k **selhání schopnosti rozlišit látky cizorodé od látek vlastního těla**. Dochází k tvorbě protilátek proti vlastním tkáním.

Roztroušená skleróza je vyvolaná narušováním myelinových pochev vlastních neuronů v CNS. Při autoimunitní **hemolytické anémii** dochází k vytváření protilátek proti antigenům vlastních červených krvinek. U onemocnění zvaného **lupus** dochází k tvorbě protilátek proti nukleovým kyselinám. Akutní **revmatickou horečku** způsobují protilátky proti buňkám vlastního srdečního svalu. Autoimunitní **revmatická artritida** je doprovázena tvorbou protilátek proti kloubním tkáním.

AIDS. Onemocnění imunitního systému AIDS (**Acquired Immune Deficiency Syndrome**) je vyvoláno **retro-**

virem HIV (Human Immunodeficiency Virus), který **napadá lidské T-lymfocyty** a způsobuje tak sníženou obranyschopnost vůči jinak běžným infekcím. Virus se v těle nachází také volně, v tělních tekutinách (krev, mateřské mléko, sperma, vaginální sekrety) a je přenášen krví a pohlavním stykem.

Nádory. Úkolem imunitního systému je nejen zasahovat proti vnějším patogenům, ale také **rozpoznávat abnormality u vlastních buněk** a ty potom eliminovat. V případě nádorů však tento mechanismus selhává. Nekontrolovaným dělením jediné abnormální buňky, která nebyla včas eliminována imunitním systémem vzniká nádor, seskupení nediferencovaných a tedy nefunkčních buněk, které svým rychlým růstem postupně omezují funkci zdravých tkání a orgánů. Nezhoubné, tzv. **benigní nádory** se dělí pomalu a jsou lokalizovány na určité místo. Zhoubné, tzv. **maligní nádory** se dělí velmi rychle a navíc často uvolňují buňky, které cirkulují v těle a mohou být zdrojem dceřiného nádoru na jiném místě v těle – **metastázy**.

10.6. Fylogeneze imunitních systémů

Vypěstlost obranného systému je odrazem fylogenetického vývoje daného živočišného druhu.

Zatímco u **bezobratlých** fungují pouze principy vrozené, **nespecifické imunity**, u **obratlovců** se mimo to současně uplatňuje mnohem dokonalejší forma obrany – **specifická imunita**.

Kvalitu (efektivnost) imunitního systému můžeme prakticky posuzovat z několika hledisek:

- 1) schopnost rozlišit vlastní od cizorodého
- 2) schopnost fagocytózy
- 3) reakce na transplantát (rychlost odvržení, paměť)
- 4) látková imunita – tvorba protilátek
- 5) specifická buněčná imunita, výskyt MHC molekul.

10.6.1. Bezobratlí

Vzhledem k tomu, že bezobratlí úspěšně existují milióny let, je zřejmé, že i jednoduchá **forma nespecifické imunity** uplatňující se u těchto skupin, dokáže poskytnout vysoce efektivní strategii přežití. Principy obrany fungující u bezobratlých představují původní model ve vývoji nespecifické a později specifické imunity u obratlovců.

Přes velkou diverzitu u bezobratlých je jejich obranný mechanismus víceméně uniformní: Velmi dobře je vyvinuta **schopnost fagocytovat** prostřednictvím **améboidních buněk**. Sama schopnost fagocytózy je patrně odvozena od způsobu příjmu potravy jednobuněčných organismů. Také schopnost **rozlišení vlastních tkání od cizích** nacházíme u všech bezobratlých. Transplantát vlastní i cizí tkáň je u většiny bezobratlých primárně přijat, dříve či později však dochází u cizí tkáň k odvržení.

V tělní tekutině bezobratlých kolují tzv. **imunocyty**, které jsou považovány za prekurzory leukocytů u obratlovců. **Bezobratlí neprodukují imunoglobuliny**, srovnatelné s Ig obratlovců. Molekuly podobné aglutininům obratlovců mohou být součástí imunocytů, s větší pravděpodobností však kolují volně v tělní tekutině. Tyto **primitivní „protilátky“** se liší od struktury Ig savců, nejsou specifické, mají však některé podobné funkce (aglutinace, opsonizace). Tkáňový antigenní systém srovnatelný s **MHC** molekulami obratlovců **u bezobratlých neexistuje**.

Schopnost rozlišení cizího od těla vlastního nachází se už u **protozoí**, kteří mají např. schopnost odvrhnout cizí transplantované jádro.

Houbovci tvoří kolonie agregovaných jedinců se schopností odvrhnout jedince z cizí kolonie, ale přimnout jedince z kolonie vlastní.

U **žahavců** je situace podobná, navíc odmítnutí cizího štěpu (transplantátu) proběhne rychleji při opakovaném setkání (náznaky imunologické paměti).

U **kroužkvců** se poprvé setkáváme s primitivním typem látkové imunity. V krvi mají substance (glykoproteidy) které nespecificky hemolyzují erythrocyty obratlovců. Mají také buňky fagocytující bakterie a parazity.

U **měkkýšů** nebyla prokázána výrazná reakce na transplantaci. Může to být fylogenetickou volbou jiné strategie – obrany pomocí slizového obalu, nepropouštějícího bakterie. Jeho produkce se navíc v odpověď na podráždění zvyšuje. Více informací máme z oblasti **látkové imunity**. U plžů nacházíme v hemolymfě proteiny, schopné se specificky vázat na bakterie, larvy parazitů nebo lidské erythrocyty a způsobit jejich **aglutinaci**. Jsou také schopny **opsonizace**. Tyto proteiny se molekulární stavbou liší od imunoglobulinů, mají však obdobné funkce. V hemolymfě nacházíme také různé fagocytující buňky – amebocyty, hyalinocyty a granulocyty. Všechny tyto buňky oběhového systému vznikají nebo jsou úzce spjaty s tzv. bílými tělísky a větvemi sleziny, které můžeme považovat vůbec za první **předchůdce lymfatické tkáně**.

Kutikula **členovců** představuje účinnou bariéru proti invazi mikroorganismů. Hmyz je vybaven buněčným i humorálním obranným mechanismem. Řada látek vylučovaných krevními buňkami – **hemocyty** – napadá stěnu do těla proniklých bakterií. Jiné typy hemocytů fagocytují. Při vniknutí velkých patogenů (parazitů) nebo masivní nevládnutelné infekci nastupuje proces **enkapsulace**. Při něm jsou infekční částice uzavřeny do obalů dějem podobným vytvrzování kutikuly – **sklerotizací a melanizací**. Parazitě zbaveni látkové komunikace s okolím hynou.

U **ostnokožců** se odvržení transplantátu děje prostřednictvím různých **coelomocytů**, buněk podobných makrofágům, eosinofilních granulocytů a malých lymfocytů.

10.6.2. Obratlovci

U všech obratlovců se uplatňuje **společně nespecifická i specifická forma imunity**. U ryb, obojživelníků a plazů má ještě význam nespecifická imunita, protože tento typ imunity není zdaleka tak ovlivňován teplotou nebo nedostatkem vody, jako reakce specifická.

Obecným trendem u vyšších obratlovců je zdokonalování jak látkové tak buněčné imunity (vývoj T a B-lymfocytů), zvyšuje se specifičnost odpovědi (vývojem membránových receptorů a protilátek), objevuje se stále silnější reakce vedoucí k odvržení transplantátu (vývoj MHC antigenů) a zdokonaluje se imunologická paměť.

U obratlovců nacházíme až na výjimky v podstatě všechny hlavní složky imunitního systému, jak byly výše popsány v obecné části této kapitoly. Stupeň dokonalosti jednotlivých složek odpovídá stupni fylogenetického vývoje konkrétní skupiny.

Lymfatické orgány: Počínaje rybami nacházíme thymus a slezinu, podílející se na imunitních reakcích. S kostní dřeví se setkáváme až u vyspělejších obojživelníků. U ptáků navíc nacházíme unikátní orgán Fabriciovu burzu.

T a B-lymfocyty se vyskytují u většiny obratlovců. U primitivnějších skupin se však může vyskytovat jen jeden, zatím nediferencovaný typ lymfocytů nesoucí společné znaky jak B, tak T-lymfocytů.

Protilátky ať už přirozené nebo imunní, nacházíme u všech skupin obratlovců. Nižší obratlovci mají jen jeden typ imunoglobulinů, zatímco u vyspělejších obratlovců jejich počet stoupá až na 8 (savci). U poikilotermů je aktivita protilátek silně závislá na teplotě – s rostoucí teplotou roste i jejich aktivita.

Tkáňové antigeny (MHC) se vyskytují v různém počtu a formách u všech obratlovců. Analogicky k označení leukocytárního systému u člověka (HLA), jsou označovány tkáňové antigeny u různých živočišných skupin: např. u koně ELA (Equine Lymphocyte Antigen), u koz GLA (Goat Lymphocyte Antigen) atd.

Bezčelistnatí: V krvi nacházíme indukovatelné hemaglutininy a antibakteriální látky. Tyto **protilátky** (polypeptidické řetězce) se blíží svojí stavbou imunoglobulinům vyšších obratlovců. Mihule jsou proto považovány za fylogenetický přechod mezi Ig typickými pro obratlovce a bezobratlé. Nacházíme zde také **hemopoetické orgány**, kde dochází k typické proliferaci buněk.

Paryby: Mají již **typické Ig**, tvořené dvěma lehkými a dvěma těžkými řetězci. Vyskytuje se zde však pouze jeden typ protilátek, IgM. U žraloků nacházíme **brzlík a slezinu**.

Kostnaté ryby: Byla zde poprvé jednoznačně prokázána **existence MHC** tkáňových antigenů. Aktivita protilátek (**IgM**), podobně jako u všech ostatních studenokrevných závisí na teplotě. Plazmatické **proteiny komplementu** jsou v porovnání s vyššími obratlovci více uniformní. Nacházíme zde dobře **diferencovaný brzlík a slezinu**.

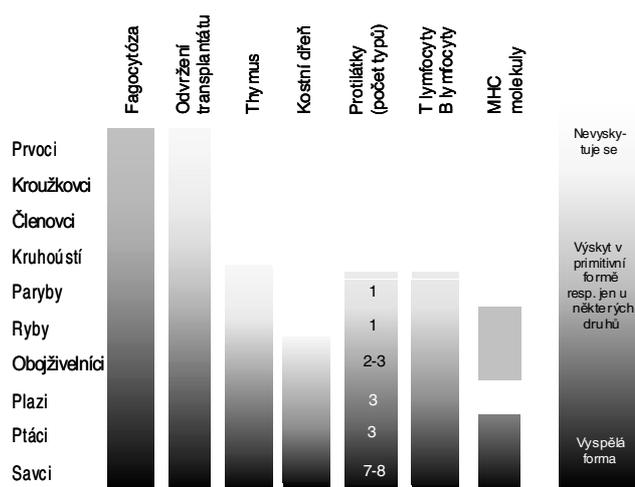
Ocasatí obojživelníci: Nebyly u nich nalezeny **MHC** tkáňové antigeny. V kostní dřeví nebyla prokázána hemopoéza, která probíhá u těchto druhů v ledvinách a játrech.

Bezocasí obojživelníci: Pozorujeme u nich velmi **silný MHC**. Prokázány byly dva druhy protilátek: **IgM a IgG**, jejichž aktivita opět záleží, jako u všech poikilotermů, na teplotě. U těchto obojživelníků byla poprvé prokázána **alergická reakce**. Mají vyvinutou **kostní dřeví**, fungující jako **hemopoetický orgán**. Sekundární lymfatické orgány (slezina, ledviny, lymfatické uzliny) plní stejné funkce jako u savců (vychytávání antigenů, klonální expanze, produkce protilátek).

U **plazů** nacházíme vyvinutou hemopoeticky aktivní **kostní dřeví, slezinu i thymus**. Slezina má rozhodující význam pro tvorbu protilátek. Plazi mají **3 typy imunoglobulinů**, jejichž tvorba a aktivita opět výrazně závisí na teplotě. U plazů **nebyl** doposud **prokázán výskyt MHC** antigenů.

Ptáci: Imunitní systém těchto teplokrevných živočichů je svou stavbou i funkcemi velmi podobný obrannému systému savců. Hlavní rozdíl spočívá v existenci zvláštního lymfatického orgánu, Fabriciovy burzy, nacházející se poblíž kloaky. Dochází zde k dozrávání B-lymfocytů a tedy i tvorbě protilátek.

Srovnávací přehled vývoje imunitních systémů u živočichů podává obr. 10.4.



Obr. 10.4. Fylogenetický vývoj imunitních reakcí.