

# 10. Imunita

- imunologie vznikla z mikrobiologie
- planeta mikroorganismů, téměř 3 mld let bez jiných organismů, uhlíku vázaného v mikroorganismech je 2x více než ve všech ostatních organismech
- mikroorganismy jsou všudypřítomné jako patogeny, symbionti, komenzálové... neoddělitelní od vyšších organismů (včetně genomu)
- 10 bakteriálních buněk na 1 lidskou, 1-1,5 kg hmotnosti člověka, cca 1000 druhů, 1g půdy obsahuje  $10^9$  bakterií v 7000 druzích, v mořské vodě jen 160 druhů
- během nemocí se snižuje počet druhů střevních bakterií, změna složení druhů může výrazně usnadnit uzdravení – probiotika (bakterie mléčného kvašení, hl. laktobacily, bifidobakterie) + prebiotika (podporují růst prospěšných bakterií, např. sacharidové složky - inulin), synbiotika – obsahují pro- i prebiotika
- transplantace fekální mikrobioty pacientům se střevní infekcí
- život bez bakterií je složitý – nevyzrálá imunita
- rezistence na antibiotika je 30 000 let stará – vzorky z ledu – geny rezistence se v životním prostředí běžně vyskytují, proto nyní tak častá – nová antibiotika selektují preexistující rezistenční determinanty (existují bakterie rezistentní až na 100 antibiotik)

- I na povrchu kůže velmi čistotného člověka žijí až desítky gramů různých druhů bakterií a jiných mikroorganismů, po umytí sice jejich počet klesá, ale záhy dosáhne původních hodnot.

*Tab. 2 Nejdůležitější zástupci mikroflóry žijící na kůži zdravého člověka*

*Acinetobacter, Aerococcus*  
bacily, klostridie, korynebakterie  
*Micrococcus, Peptostreptococcus*  
*Propionibacterium*  
stafylokoky, streptokoky  
houby: *Candida, Malassezia*

Šíma 2006

- **Mikrobiom osídlující kůži, dýchací cesty, urogenitální a gastrointestinální trakt představuje primární regulátor zdraví a nemoci.**
- Schopnost obrany integrity se označuje jako imunita (u rostlin a mikrobů často jako rezistence).

# Primární lymfoidní orgány

- Kostní dřeň
  - Kmenové buňky
    - Myeloidní prekursory
    - Lymfoidní prekursory
- Thymus (brzlík)
  - Dva typy tkání
    - Kortex
    - Dřeňová oblast

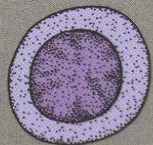
# Sekundární lymfoidní orgány - systémové

- Slezina
  - Vychytává mikrobiální podněty z krve
    - Červená pulpa (větší) - makrofágy
    - Bílá pulpa – T a B-lymfocyty
- Lymfatické uzliny
  - Zde se buňky IS setkávají s antigenem
  - Vznik specifické imunitní odpovědi

# Slizniční imunitní systém

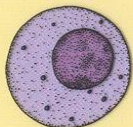
- MALT (**M**ucosa **A**ssociated **L**ymfoid **T**issue)
- GALT
- BALT
- to znamená že, imunitní buňky jsou v krvi, ale i na kůži, sliznicích, močopohlavních cestách apod. (chrání obrovské plochy)
- tvoří rozhraní mezi organismem a vnějším prostředím

pluripotentní ("všeumozhující")  
kmenová buňka kostní dřene



leukopoéza

myeloblast



promyelocyt

granulocyty



eozinofilní

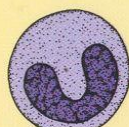


bazofilní  
(žírné  
buňky)



neutrofilní

monoblast



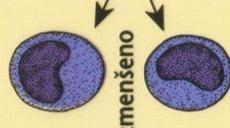
monocyt



makrofágy



lymfocyt



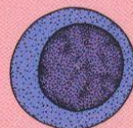
B-buňky T-buňky

podpora  
odolnosti

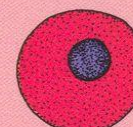
nespecifická  
odolnost

specifická  
odolnost

erytropoéza



proerytroblast



erytroblast

retikulocyt



erytrocyt

transport O<sub>2</sub>

trombopoéza



megakaryoblast



megakaryocyt



trombocyty

srážení krve

# Buňky imunitního systému - charakteristiky

## Morfologické (mikroskopické odlišení)

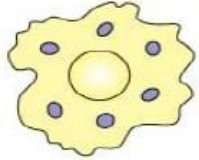
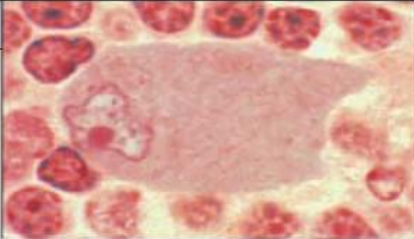
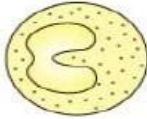
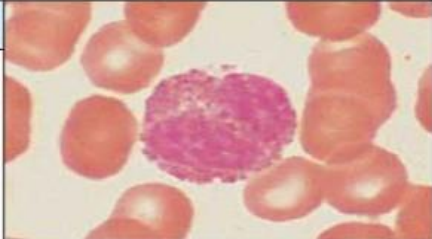
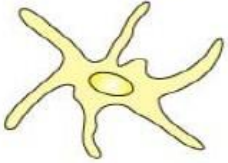


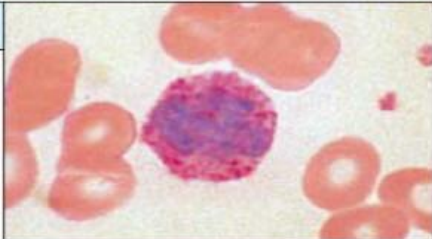

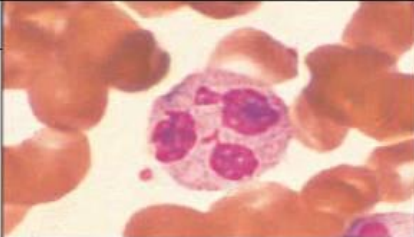
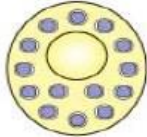
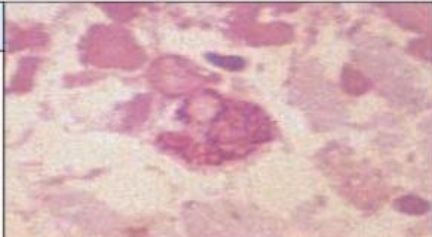
Cell	Activated function	Cell	Activated function
<b>Macrophage</b> 	 <p>Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms</p> <p>Antigen presentation</p>	<b>Eosinophil</b> 	 <p>Killing of antibody-coated parasites</p>
<b>Dendritic cell</b> 	 <p>Antigen uptake in peripheral sites</p> <p>Antigen presentation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



# Buňky imunitního systému

- **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 !**)
- **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.)

# Buňky imunitního systému

- **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
- **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)*

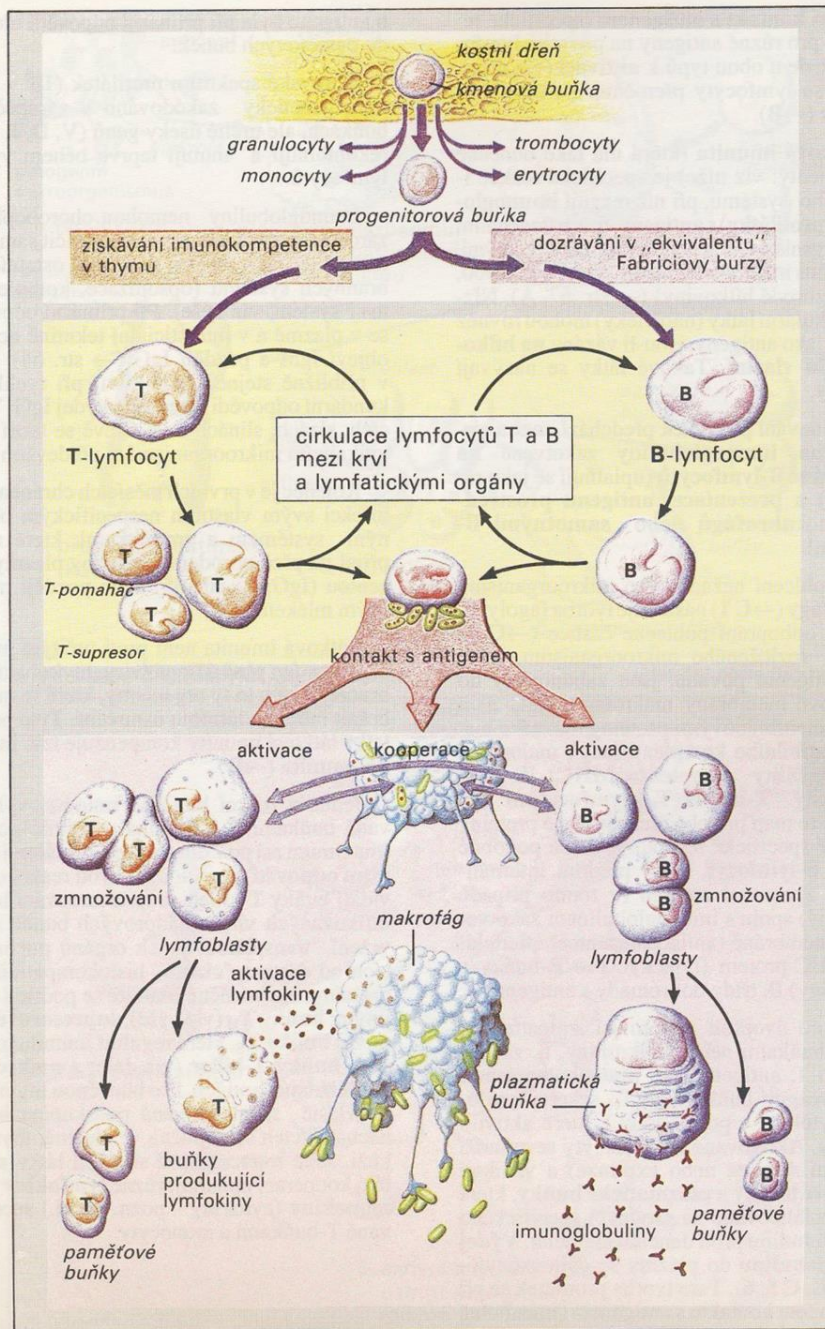
# Buňky imunitního systému

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

1.1. Typy a funkce leukocytů v imunitním systému člověka.

# Imunitní mechanismy

- **Nespecifické**-evolučně starší
  - Součásti: fagocyty, NK, komplementový systém
  - Nevzniká imunologická paměť
- **Specifické**-evolučně mladší
  - Součásti: T, B-lymfocyty, protilátky
  - Vzniká imunologická paměť



# Imunitně významné molekuly

## Obratlovci:

- vztah patogen-hostitel: větší variabilita znamená vyšší odolnost (extrémní zvýšení variability ale naopak škodí)
- hledání sexuálních partnerů: lepší zbarvení znamená víc potomků
- čichem jsou schopni rozpoznat vhodnou kombinaci genů, příbuzní jedinci jsou méně atraktivní

**MHC geny (od chrupavčitých ryb)**

**Toll-like receptory (od kostnatých ryb)**

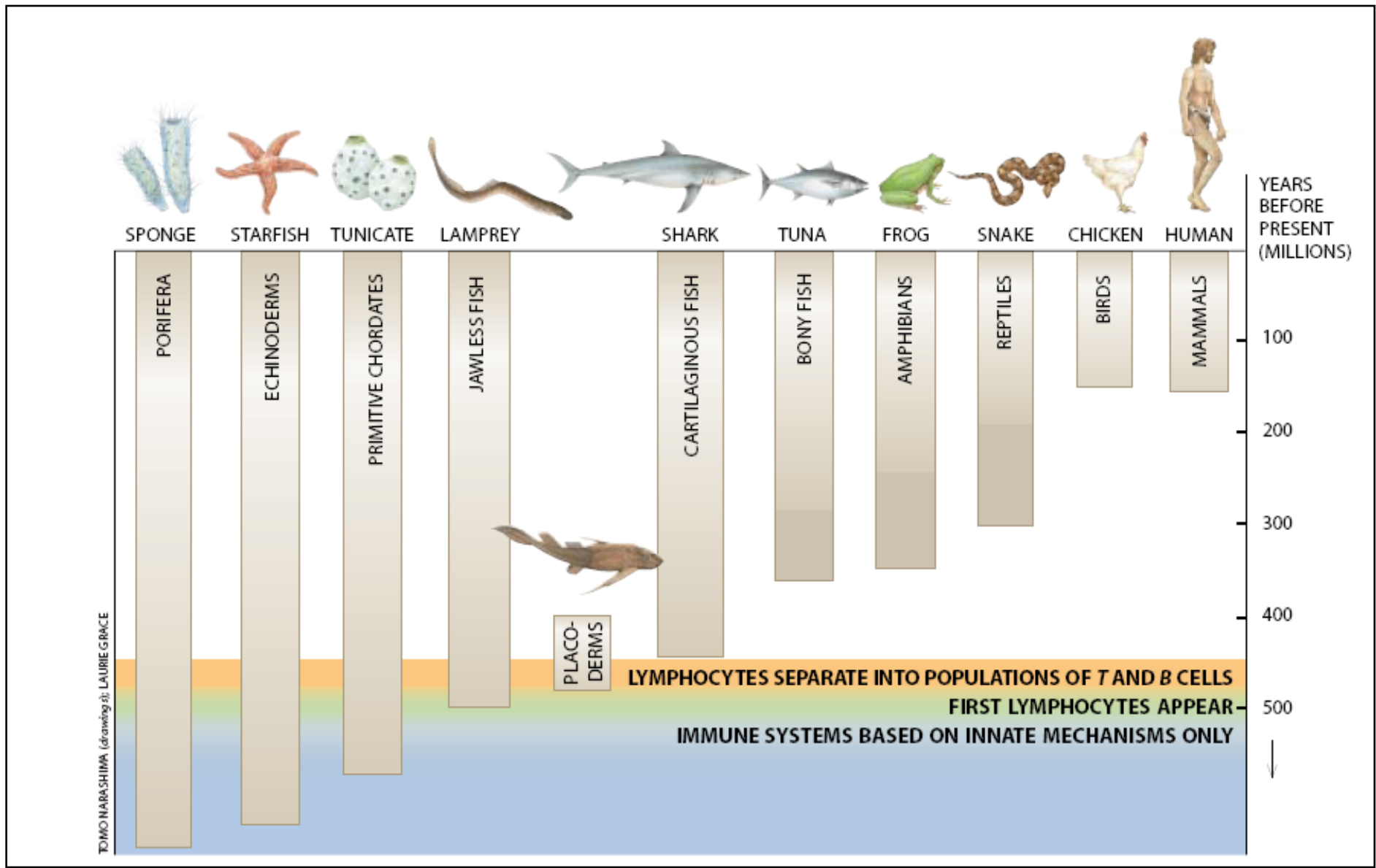
# Molekuly v IS – odlišení „vlastního“ od „cizího“ = MHC

- **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 ...)



# Přehled - hlavní molekuly imunitního systému

- *Glykoproteiny MHC I a II tříd (= HLA u lidí) – viz dříve*
- *Toll-like receptory*
- **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
- **Cytokiny** - různé bb, vč. bb IS
- **Receptory pro cytokiny** - různé bb, vč. IS
- **Komplement** (C) & receptory pro C (různé bb.)
- **Adhezivní** molekuly
- **Kostimulační** molekuly
- **Interleukiny**



# Přirozená / Nespecifická imunita

## nespecifická imunita:

- evolučně starší, vyskytuje se v různých formách v celé živočišné říši od bezobratlých po savce

## základní charakteristiky:

- je vrozená
  - organismus ji má od narození
  - nezáleží na tom zda se s onemocněním či patogenem potkal
- není specifická
  - buňky zasahují stejným způsobem proti všem cizorodým částicím
- nemá imunologickou paměť
  - zásah proti antigenu vždy se stejnou silou, i když je opakovaný

# Nespecifická imunita

## způsoby realizace:

### – kůže:

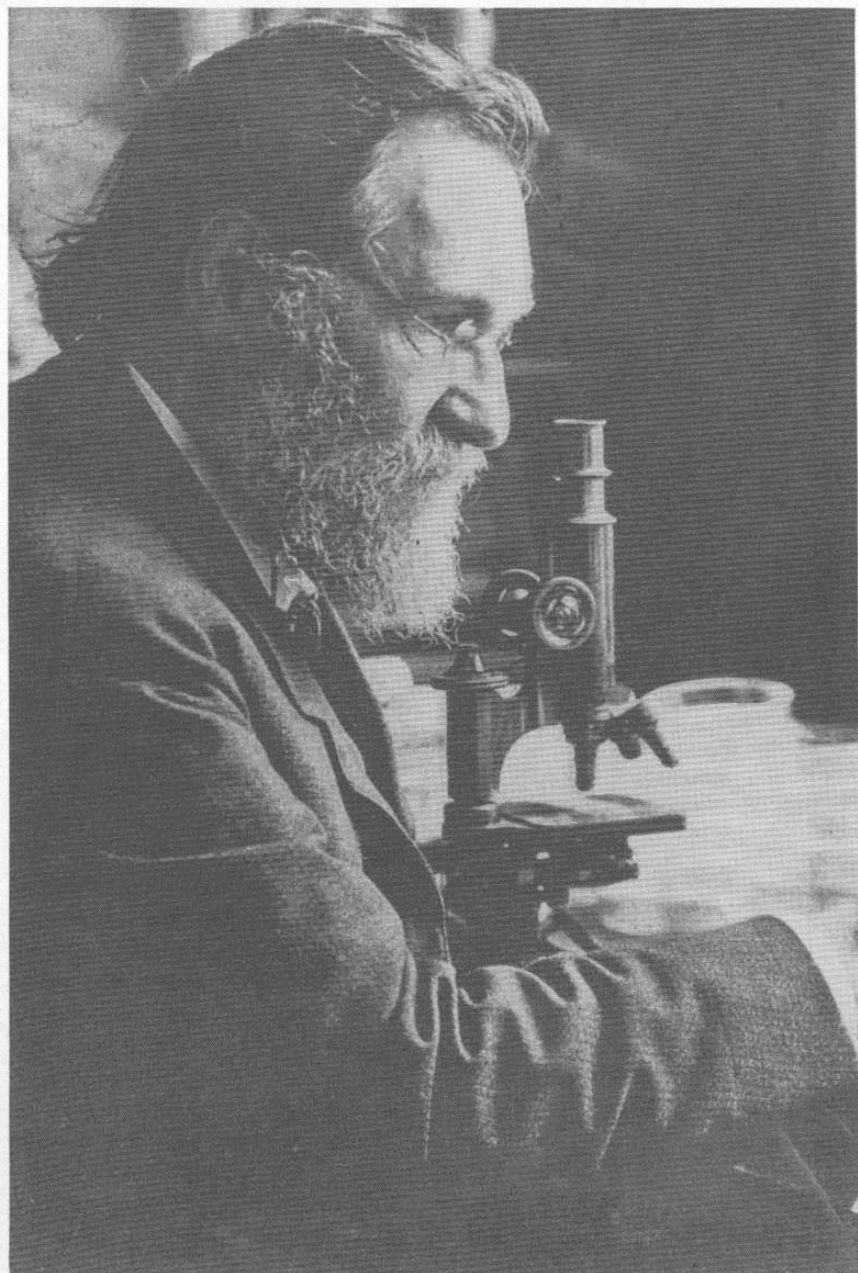
- hraniční vrstva oddělující organismus od zevního prostředí, vytváří pro mnoho mikroorganismů nepříznivé prostředí
- mechanická ochrana
- pot – baktericidní (organické kyseliny, močovina, soli)

### – sliznice:

- enzym lysozym ve slinách a slzách
- HCl v žaludku
- kyselý sekret pochvy
- hlen na povrchu sliznin dýchacího a trávicího traktu

### – fagocytóza:

- pohlcování cizorodého materiálu specializovanými buňkami
  - monocyty, makrofágy, eosinofilními a neutrofilními granulocyty



Elie Metchnikoff (Courtesy National Library of Medicine)

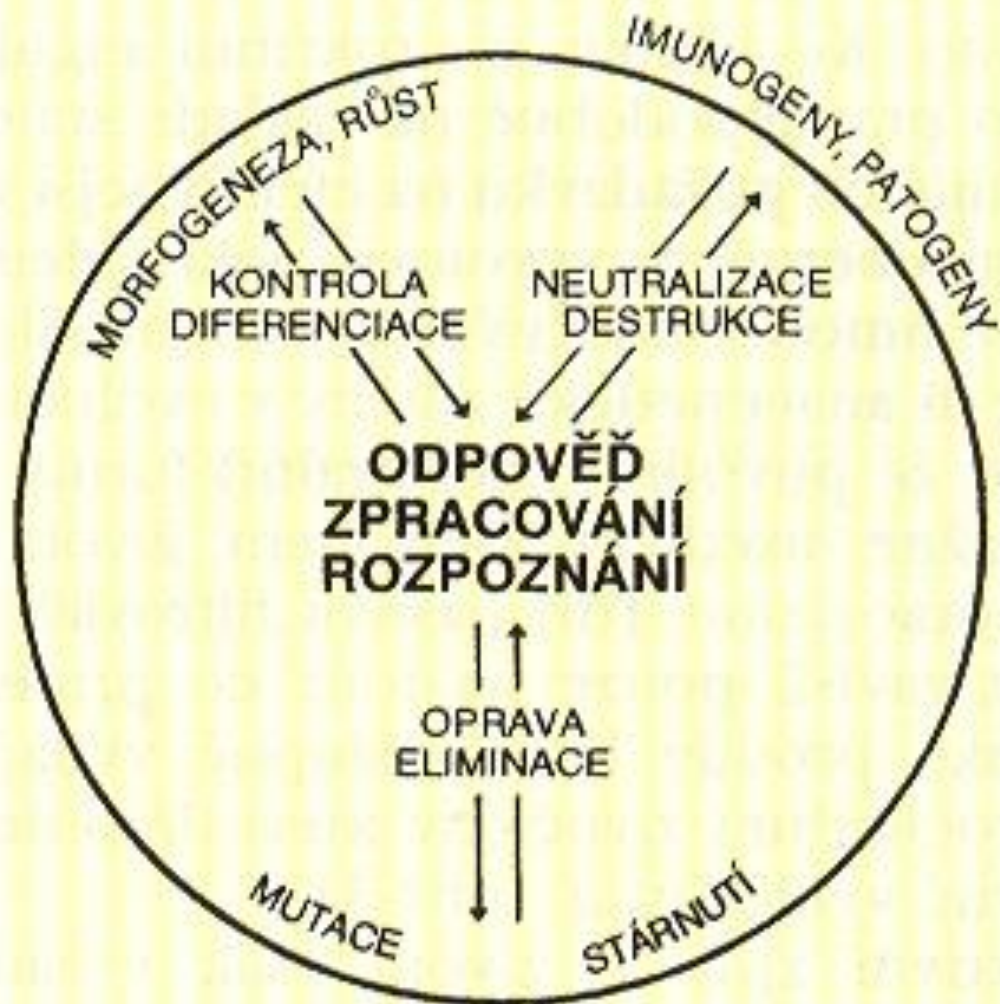
## Ilja Mečnikov

poprvé použit pojem  
**fagocyt**

Původ z řeckých slov  
phagein – jíst  
cytos – buňka

Buněčná podstata imunity

# ÚLOHA IMUNITNÍHO SYSTÉMU

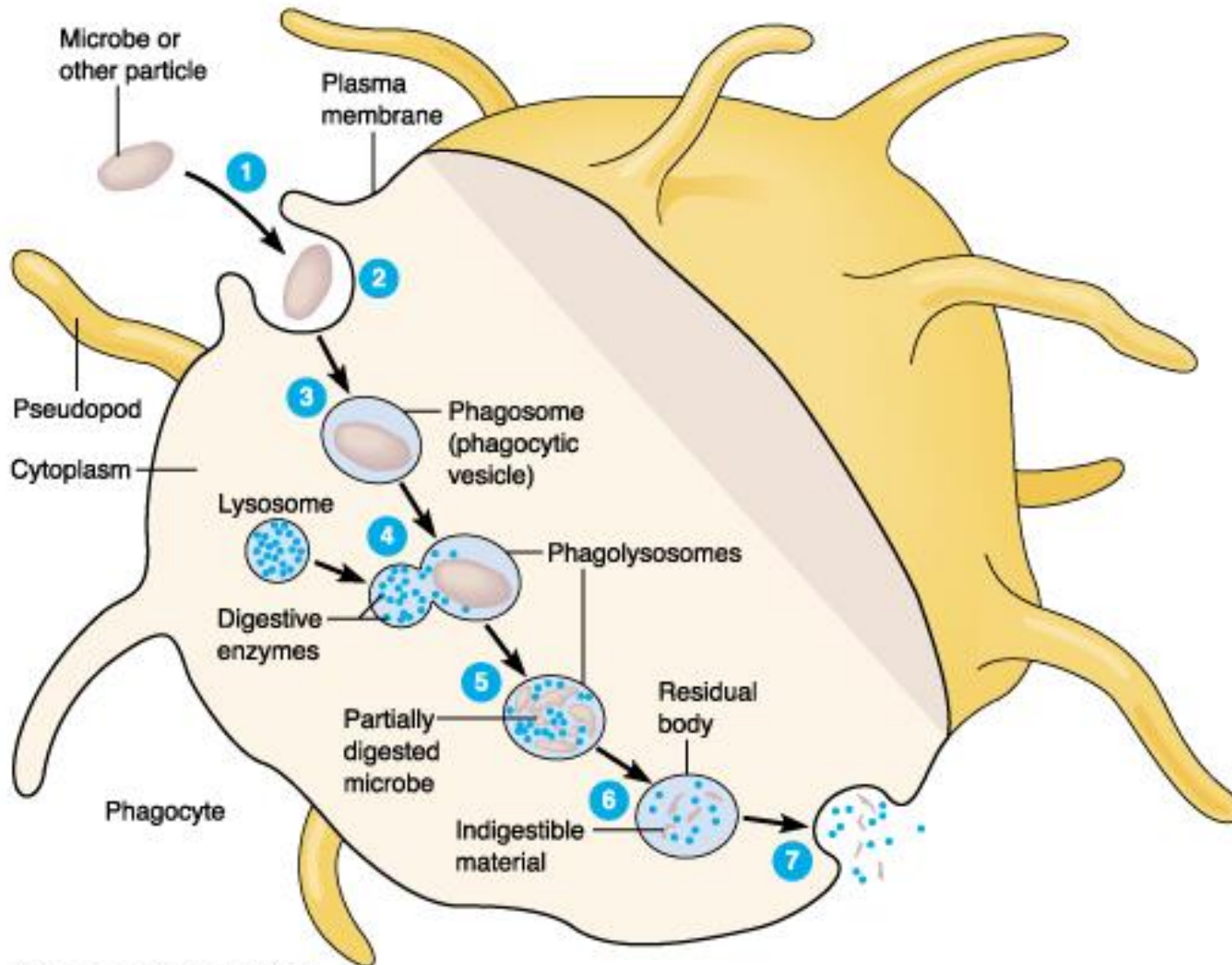


- proces, při kterém specializované buňky organismu, tzv. **fagocyty**, rozpoznávají, pohlcují a zpracovávají cizorodý materiál ( $>1 \mu\text{m}$ ) po jeho vniknutí do organismu
- nejstarší a nejúčinnější mechanismus nespecifické imunity od jednobuněčných po obratlovce
- integrální součást fyziologických reakcí organismu
  - podléhá řídicím signálům ostatních složek imunitního systému i jiných fyziologických soustav
  - fagocyty tvoří mediátory působící na ostatní složky imunitního systému, případně jiných fyziologických soustav

Důvody: výživa, vývoj a tvorba tkání, imunitní reakce, oprava poškozených tkání

Endosymbiotická teorie....

# Fagocytóza



- 1** Chemotaxis and adherence of microbe to phagocyte.
- 2** Ingestion of microbe by phagocyte.
- 3** Formation of a phagosome.
- 4** Fusion of the phagosome with a lysosome to form a phagolysosome.
- 5** Digestion of ingested microbe by enzymes.
- 6** Formation of residual body containing indigestible material.
- 7** Discharge of waste materials.

**(a) Phases of phagocytosis**

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.



# Mikrobicidní mechanismy

## Nezávislé na kyslíku

- kyselé pH va fagolyzosomu
- kyselé hydrolázy, neutrální proteinázy
- granulární kationické proteiny (např. fagocytin): poškozují buněčné membrány bakterií, inhibují jejich respiraci
- lysozym: štěpí  $\beta$ -1-4-glykozidickou vazbu polysacharidů buněčné stěny bakterií
- laktoferin: zastavuje růst bakterií, podporuje účinek lysozymu
- histony

## Závislé na kyslíku

- reaktivní kyslíkové metabolity na myeloperoxidáze závislé a nezávislé

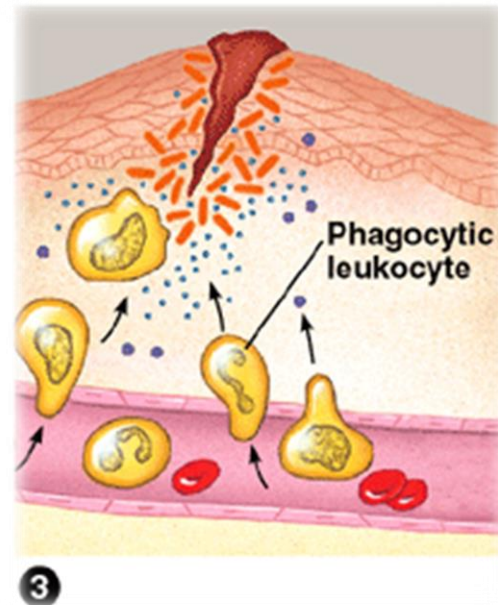
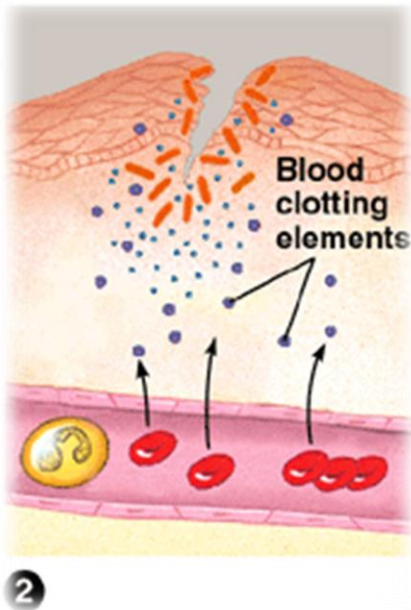
# Nespecifická imunita

## způsoby realizace:

- **přírozená cytotoxicita:**
  - uvolňování perforinů - látky způsobující perforaci membrány cílových buněk
  - přírození zabíječi = **NK buňky = natural killers**
    - nespecifická obrana proti virům a nádorovým buňkám
    - rozeznávají patologické změny na povrchu buněk
- nespecifická reakce tkáně na dráždění nebo infekci = **ZÁNĚT**
  - do postiženého místa pronikají fagocytující buňky
  - zvýšení krevní sedimentace
  - hnisavý zánět – hnis – bílé krvinky
  - koncovka –ITIS, ITIDA (bronchitis,encefalitida)
  - **pyrogeny** (z leukocytů) – horečka
    - leukocyty působící na termoregulační centrum v hypotalamu + celková nevolnost → zvýšení účinnosti imunitního systému

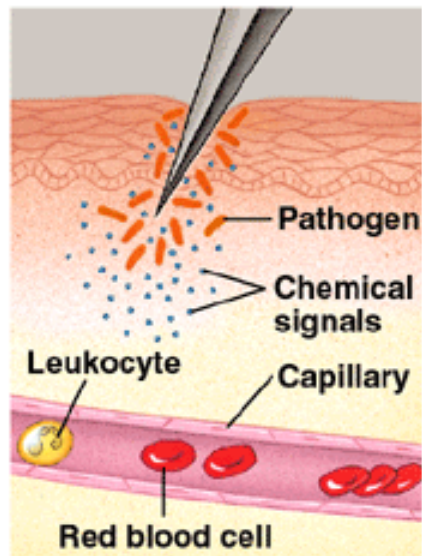
# Zánět (inflammatio)

- z kapilárek ve kterých je nyní vyšší krevní tlak prosakuje tekutina do místa poranění, čímž dochází k charakteristickému otoku

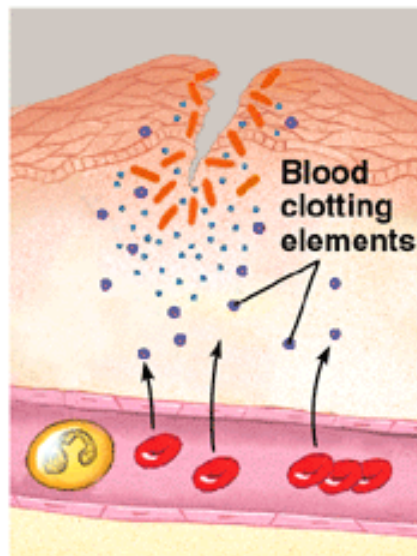


# Záněť (inflammatio)

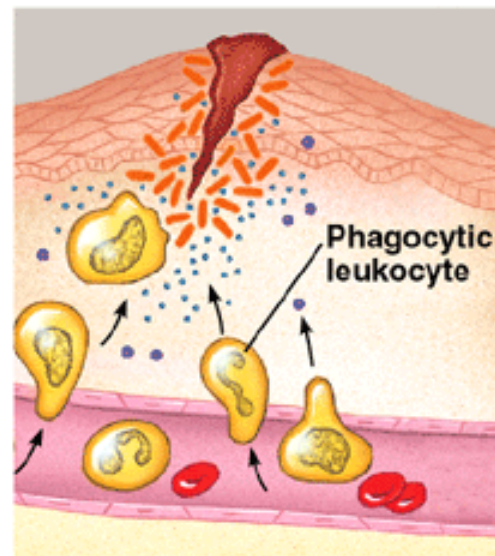
- Zvýšený krevní průtok a rozšíření kapilár umožní fagocytům proniknout do poraněného místa
- makrofágy fagocytují patogeny a čistí poškozené buňky tkáně. Hnis jsou mrtvé fagocyty, proteiny a tekutina z krevních kapilár



1



2



3



4

# Specifická/adaptivní/získaná imunita

- **lymfocyt** = funkční jednotka imunitního systému
- antigen x protilátka
- imunoglobuliny
- specifická imunitní reakce
  - B-lymfocyty (Fabriciova burza): látková imunita
  - T-lymfocyty (thymus): buněčná imunita

Tab. 10.2 Srovnání specifické a nespecifické imunity

	Nespecifická imunita	Specifická imunita
<b>Složky</b>	fagocyty (makrofágy, neutrofilny), NK buňky	T-lymfocyty, B-lymfocyty
	proteiny komplementu	protilátky
	kůže, mukózní sekrety epitelu, pH, teplota	lymfocyty v krvi, lymfatických uzlinách a epitelech
<b>Charakteristika</b>	reaguje na <b>struktury společné</b> mnoha různým patogenům	rozpoznávají <b>specifické</b> mikrobiální a patologické molekuly (hl. proteiny)
	<b>nemá imunologickou paměť</b> : při opakované infekci reaguje stále stejně	<b>imunologická paměť</b> : při opakované infekci reaguje rychleji a silněji
	receptory jsou kódovány již v zárodečném vývoji	receptory vznikají náhodnou kombinací během života
	reaguje okamžitě	aktivace trvá několik dní (spojená s klonální expanzí lymfocytů)

# Specifická imunita

## specifická imunita:

- realizovaná pomocí lymfocytů
- tvorba protilátek - tvoří se proti antigenům
  - protilátky = bílkoviny – imunoglobuliny

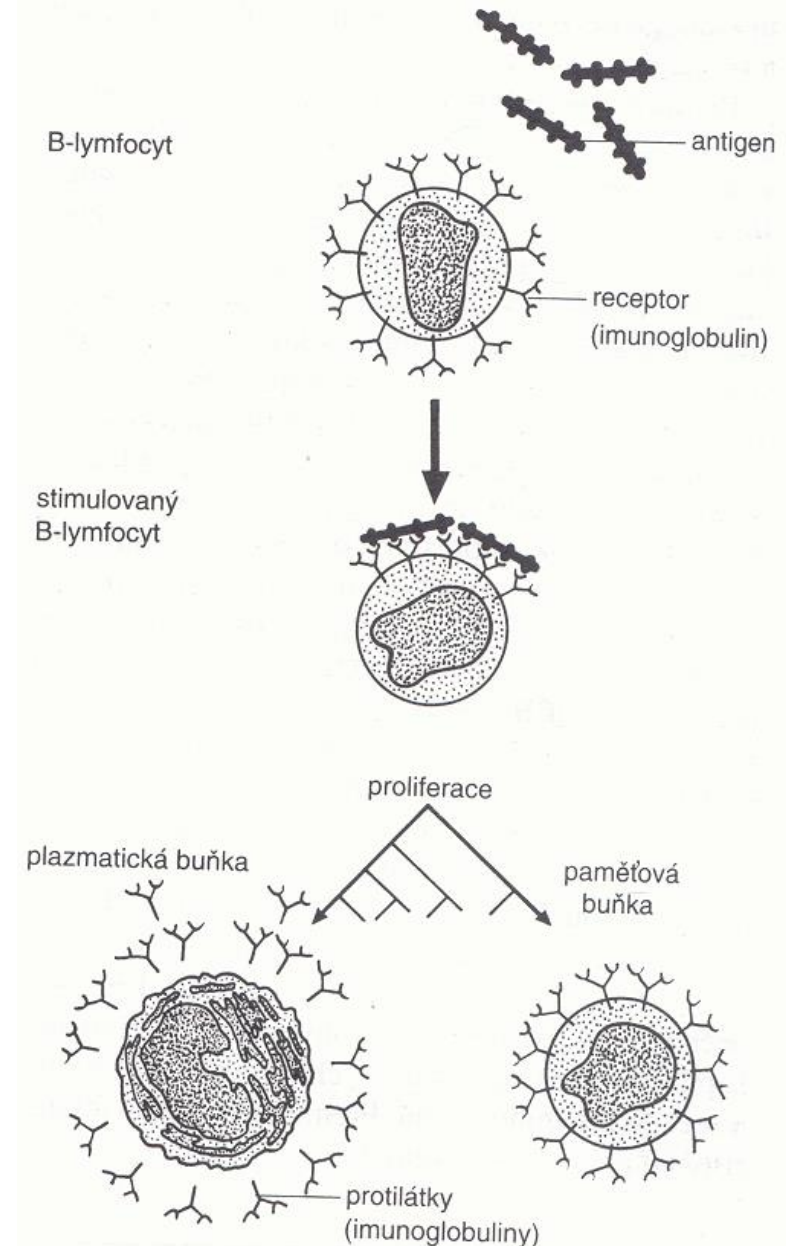
## rozdělení:

- humorální imunita:
  - B - lymfocyty (studovány u ptáků v orgánu Fabriciova **b**urza)
- buněčná imunita:
  - T - lymfocyty ( studovány v brzlíku = **t**hymus)

# Látková – humorální imunita

## humorální imunita:

1. B lymfocyty rozpoznají antigen
2. antigeny reagují s vazebnými místy proteinů (receptory - imunoglobuliny) na membránách B lymfocytů
3. dochází k namnožení buněk – **proliferace**
  1. **plazmatické buňky** – aktivní stadium B lymfocytů, producenti protilátek proti danému antigenu (patogenu) → **primární imunitní odpověď**
  2. **paměťové buňky** – žijí velmi dlouho, při novém setkání s tímž antigenem podmiňují rychlou imunologickou reakci (protilátky) → **sekundární imunitní odpověď**



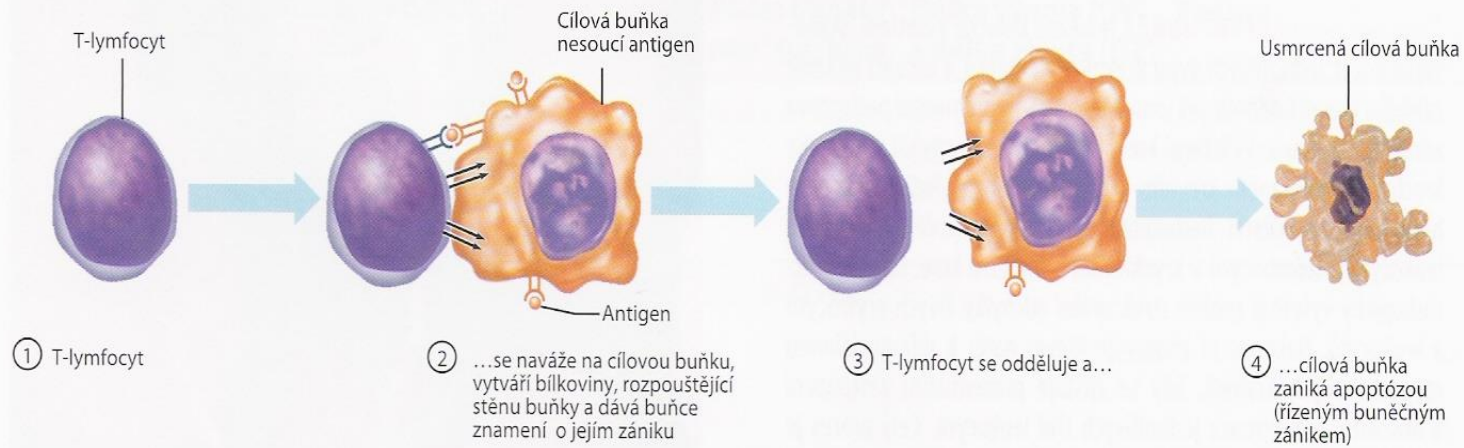
# Buněčná imunita

## buněčná imunita:

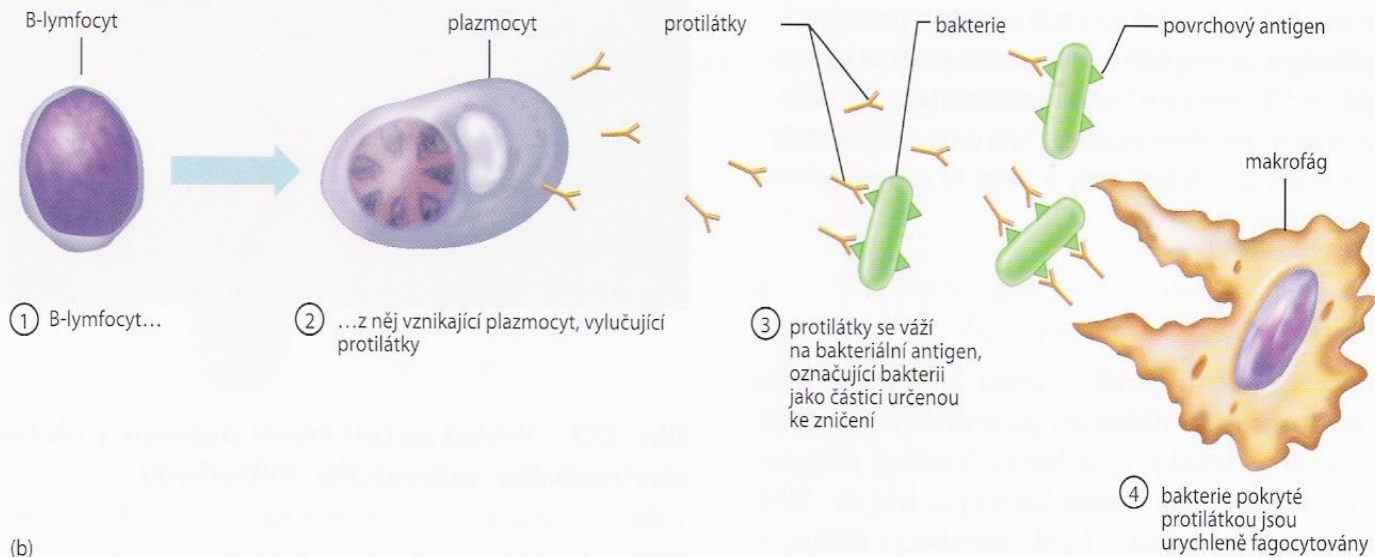
- T-lymfocyty
- netvoří se protilátky
- antigeny se naváží na receptory T-lymfocytů – přímý kontakt obou buněk -  
zničení cizí  
buňky
- mohou omezovat nádorové bujení - způsobí nepřijetí transplantovaných  
orgánů (imunopresivní látky)
- regulují činnost B-lymfocytů



- Původ adaptivní imunity doprovázejí geny RAG-1 a RAG-2 (recombination activation genes).
- Kódují enzymy rekombinázy – přeskupování genových segmentů pro vazebné místo antigenu na molekule imunoglobulinu, tím generují diverzitu.
- Pravděpodobně přeneseny horizontálně z bakterií.
- Jsou pouze v lymfocytech, v žádných jiných buňkách...



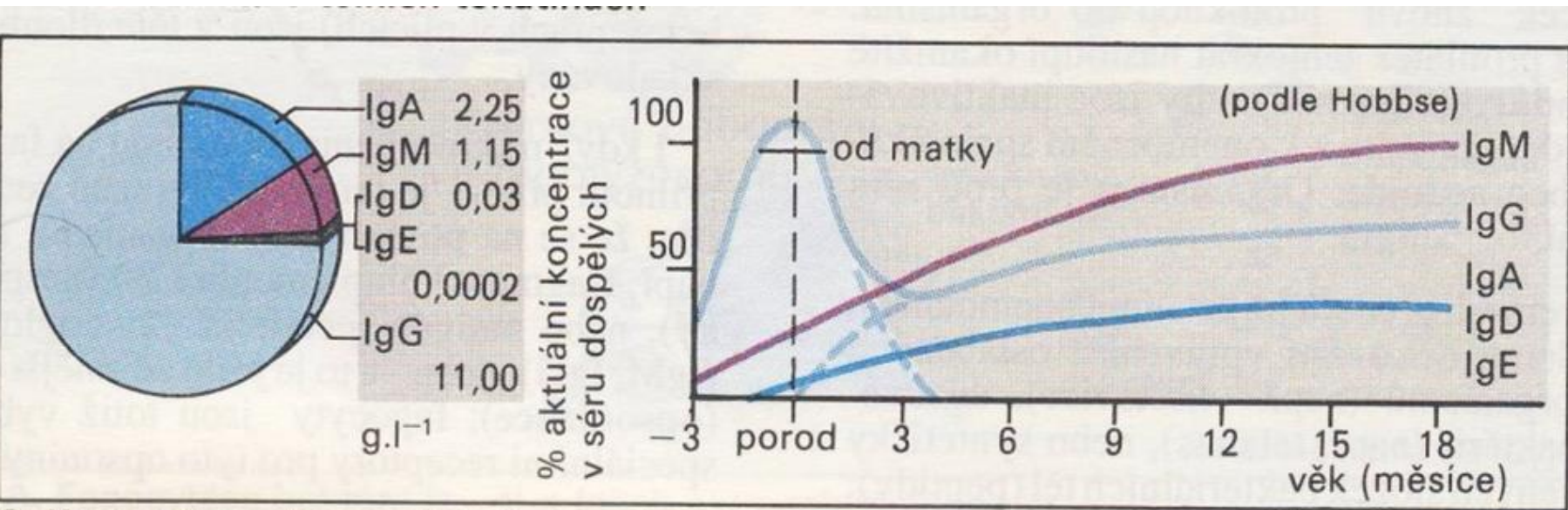
(a)



(b)

**Obr. 17.6 – Funkce cytotoxického T-lymfocytu (a) a B-lymfocytu (b).** T-lymfocyty ničí cílové buňky přímo, B-lymfocyty nepřímo – tvorbou protilátek.

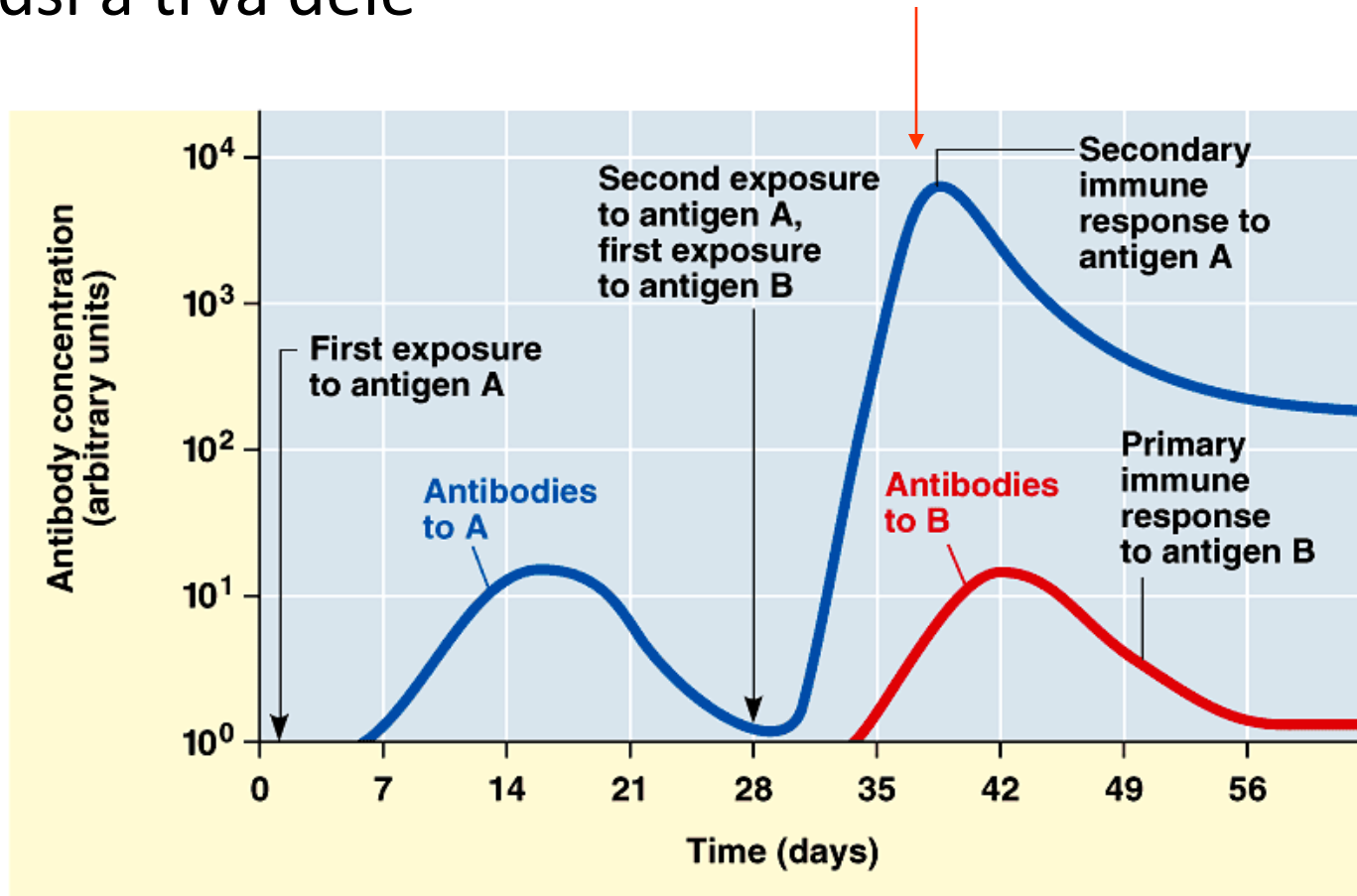
# protilátky



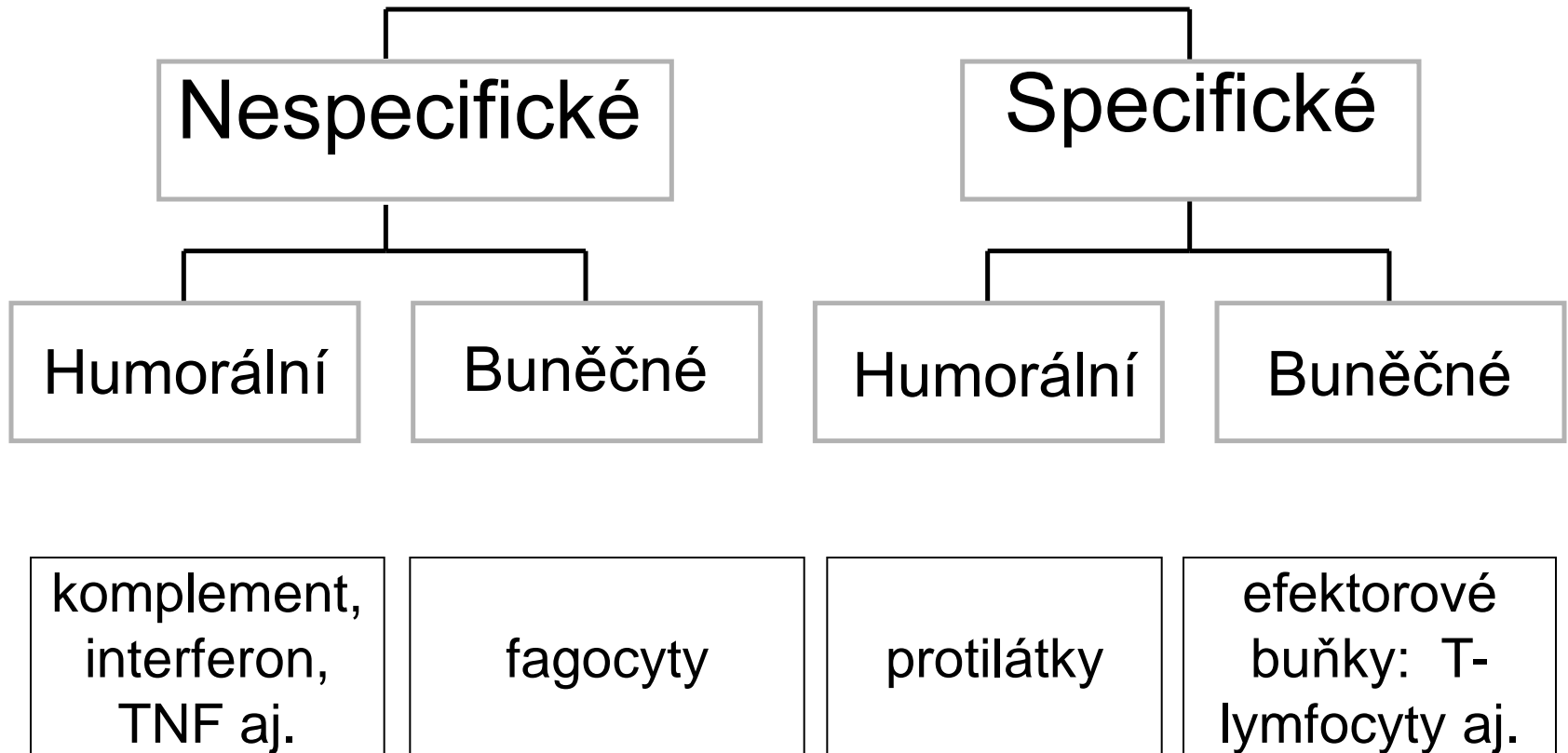
C. Koncentrace imunoglobulinů v séru

# Sekundární imunitní odpověď

- Pokud se člověk setká se stejným antigenem později v životě, odpověď organismu je rychlejší (2 - 7 dnů) a prudší a trvá déle

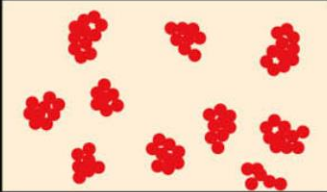
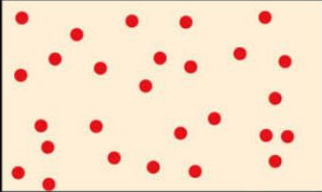
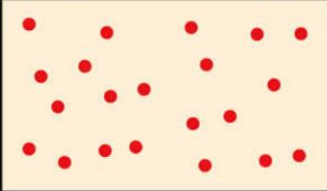
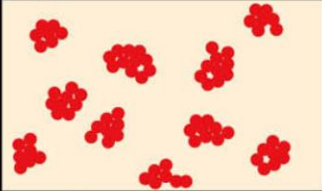
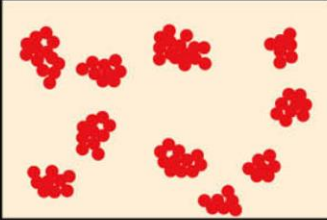
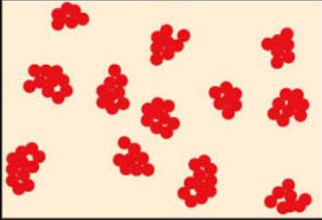
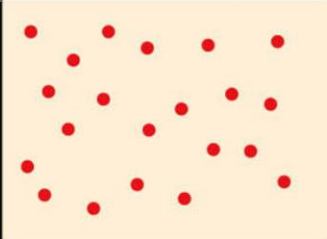
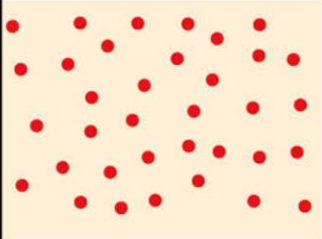


# Složky imunitního systému



# krevní skupiny

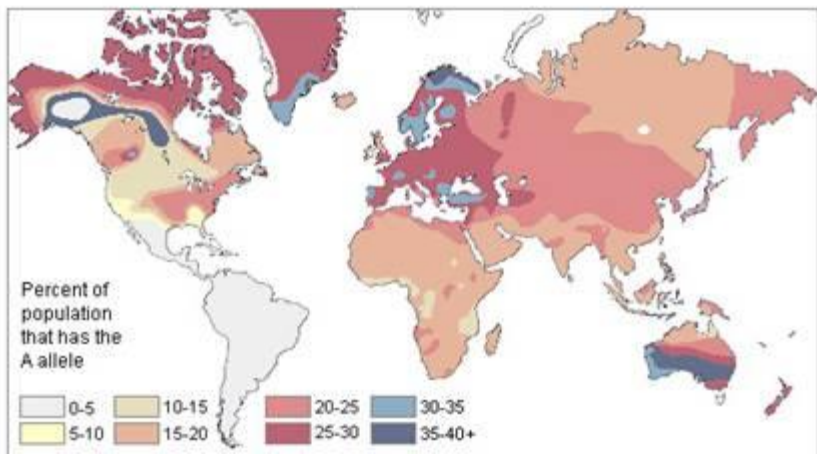
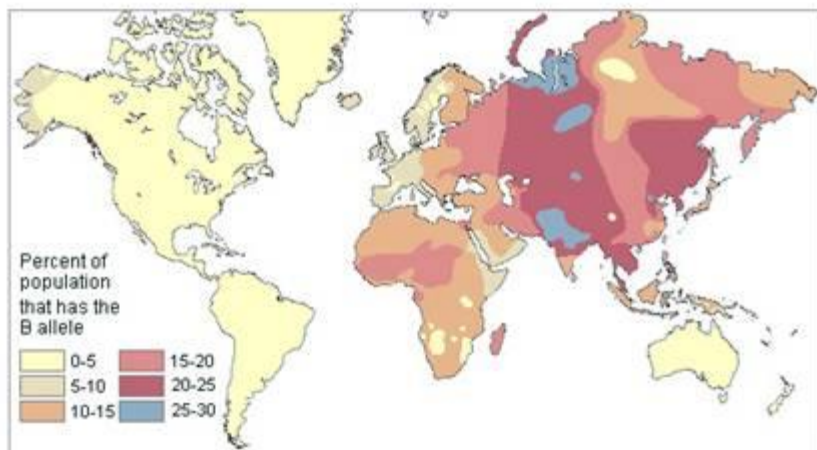
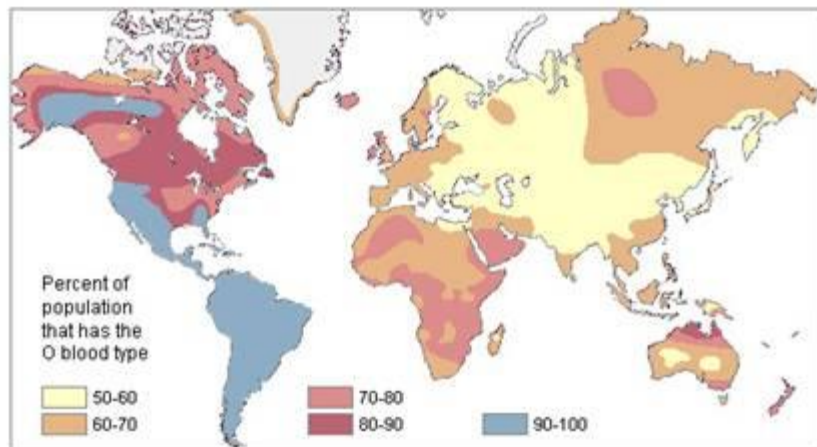
- více systémů – nejznámější: AB0, Rh–faktor
- AB0
  - struktury na povrchu č. krvinek = aglutinogeny
    - A a B, chovají se jako antigeny
  - protilátky v krevní plazmě = aglutininy
    - anti–A a anti–B, způsobují shlukování č. krvinek
  - 4 krevní skupiny podle aglutinogenu
    - A, B, AB, 0

Blood type of cells	Genotype	Antibodies made by body	Reaction to added antibodies	
			Anti-A	Anti-B
A	$I^A I^A$ or $I^A i^O$	Anti-B		
B	$I^B I^B$ or $I^B i^O$	Anti-A		
AB	$I^A I^B$	Neither anti-A nor anti-B		
O	$i^O i^O$	Both anti-A and anti-B		

## system AB0

Krevní skupina:	Výskyt:
A	42%
B	12%
AB	8%
O	38%

- zastoupení krevních skupin
  - nerovnoměrné
  - různé v různých částech světa
  - od Z k V ubývá A a přibývá B
  - nejvíce A mají Eskymáci a Laponci
  - nejvíce B mají Korejci
  - nejvíce O mají Indiáni (až 100%)

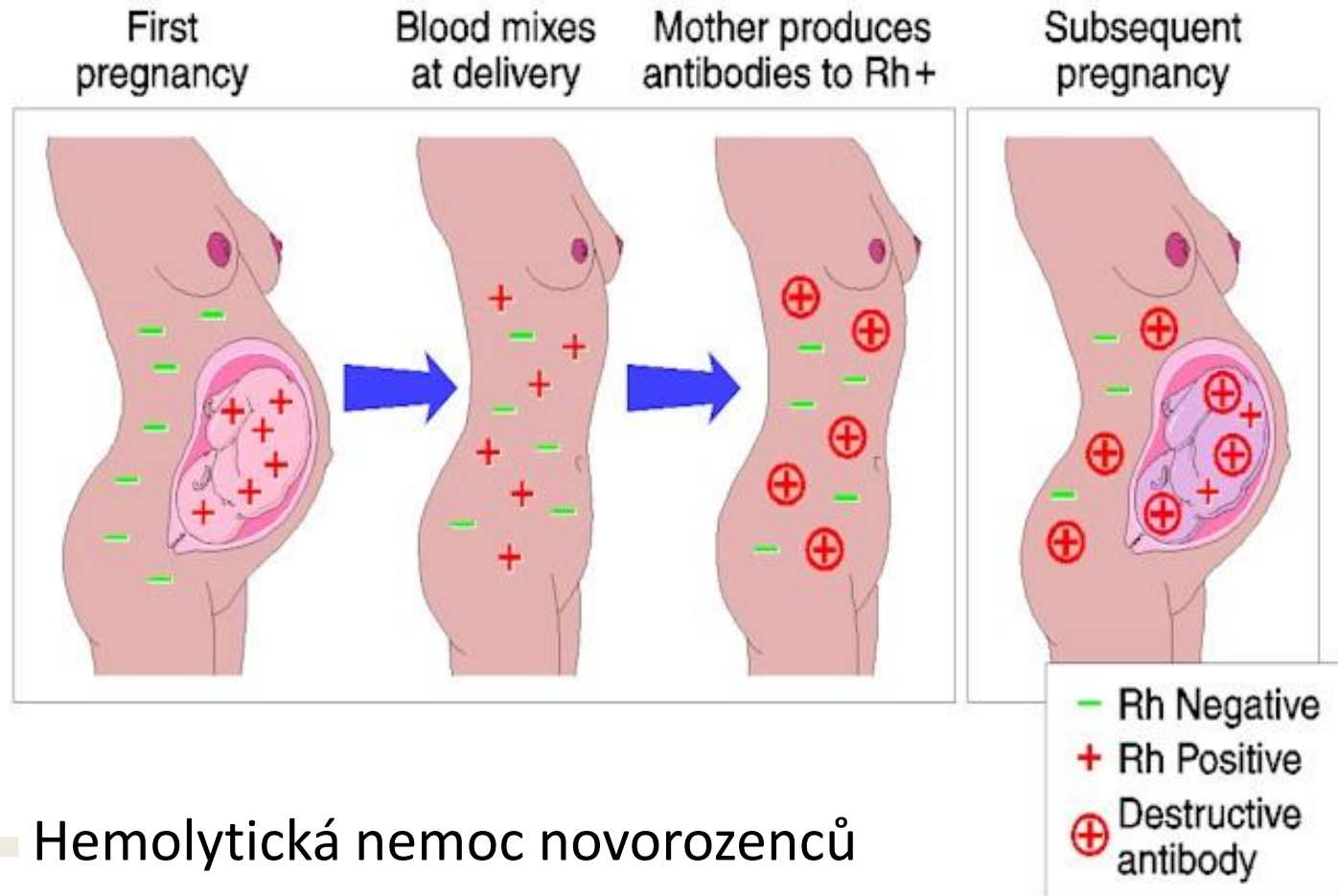




# Rh–faktor

- další aglutinogen Rh (makak rhesus)
- protilátky anti–D
- Rh+ a Rh– (asi 15 % populace)
- problémy při těhotenství
  - Rh– matka a Rh+ dítě
  - první těhotenství – smíchání krve → vytvoření protilátek v těle matky → druhé těhotenství → protilátky poškodí plod, předčasné porody
  - vyšetření matky i otce
  - injekce Rhega po porodu (potratu)

# Rh faktor a těhotenství

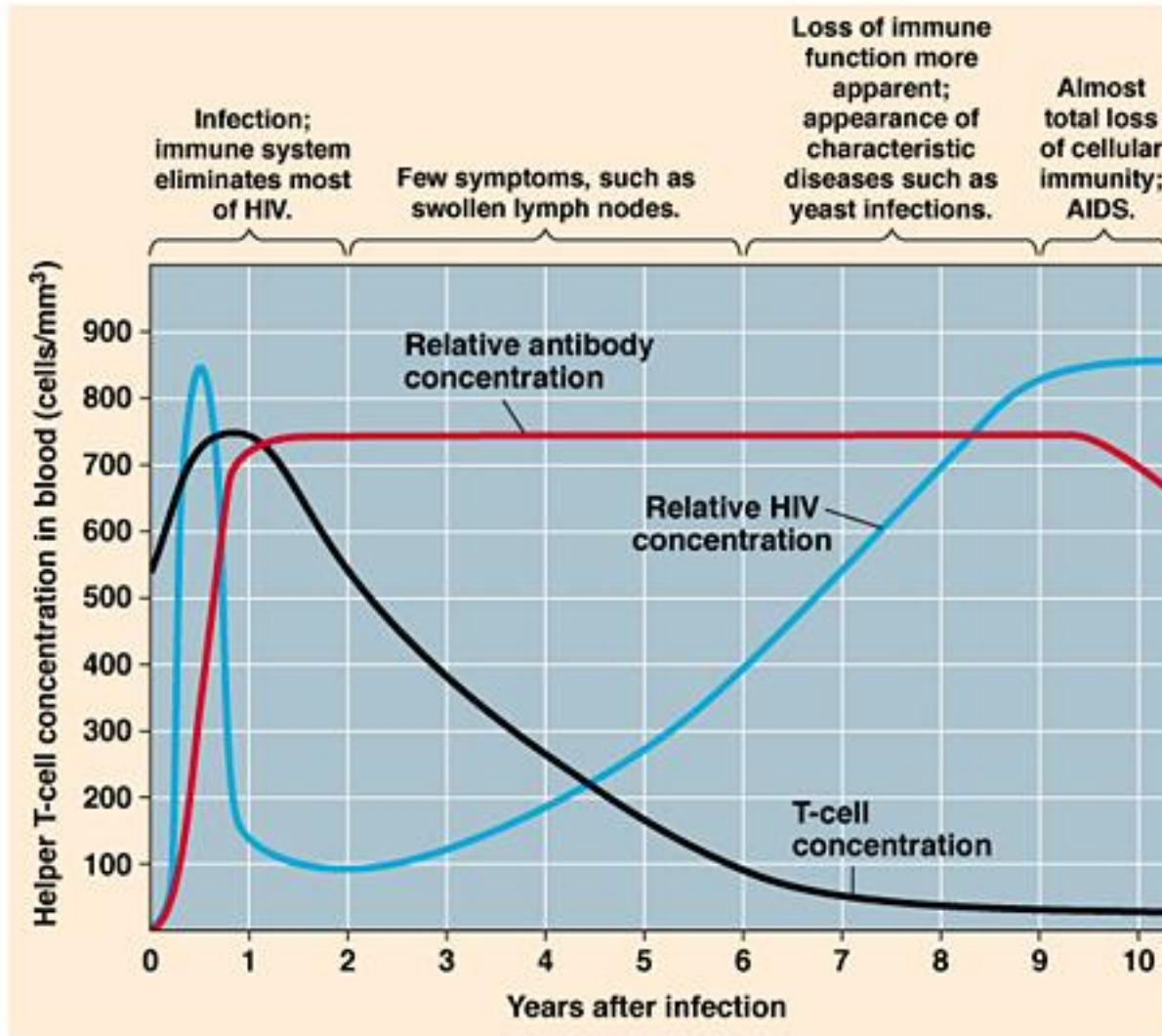


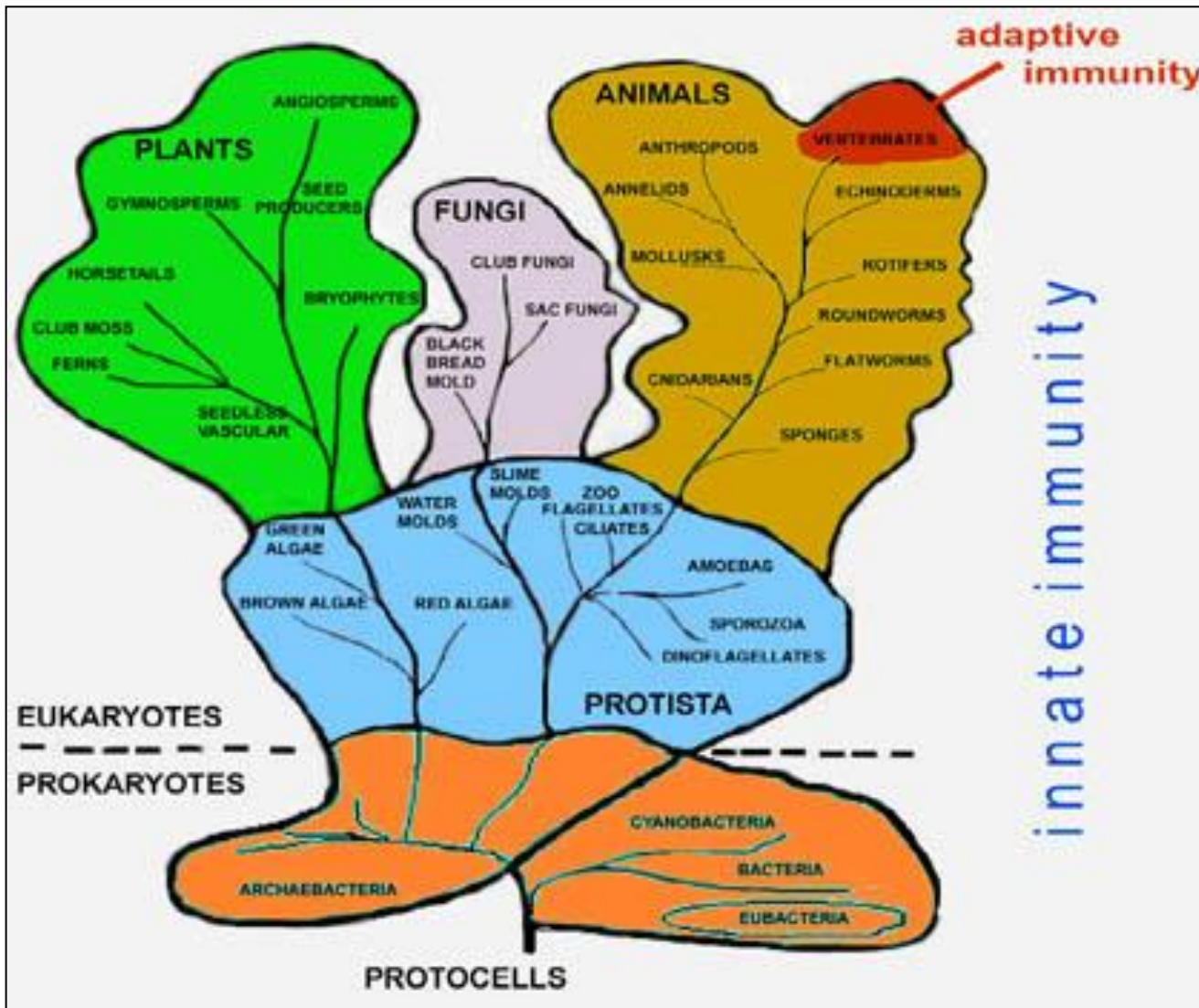
- Hemolytická nemoc novorozenců

# Choroby, onemocnění a poruchy

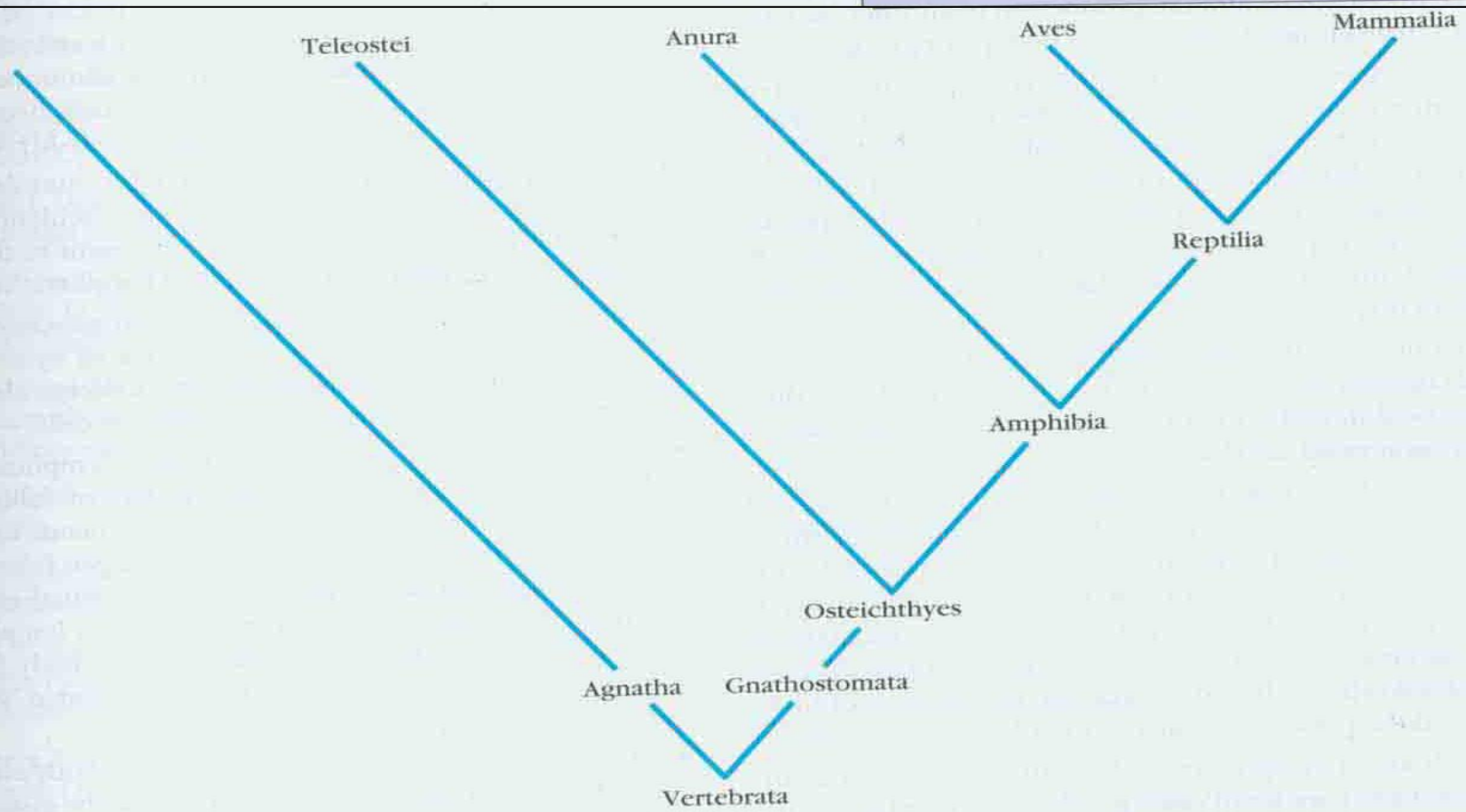
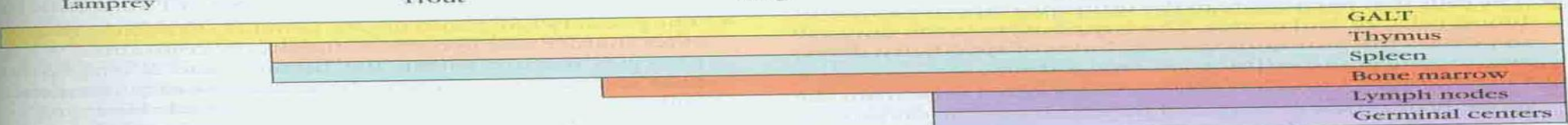
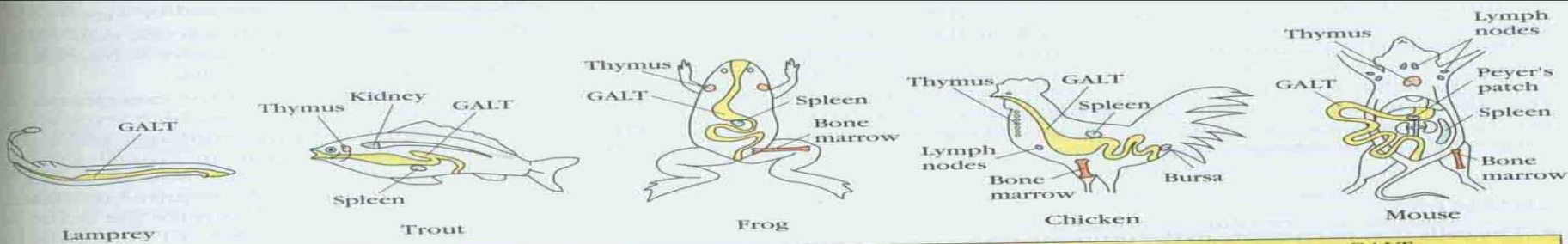
- **alergie, alergické reakce:**
  - vyvolané přecitlivělostí na jinak všeobecně neškodné látky, tzv. alergenů
  - typické lokální projevy: zarudnutí, otok, svědění kůže, kýchání, zvracení, průjmy, kopřivka
- **autoimunita:**
  - selhání schopnosti rozlišit látky cizorodé od látek tělu vlastních – tvorba protilátek proti vlastním tkáním
    - roztroušená skleróza (narušování myelinových pochv v CNS), hemolytická anémie (protilátky proti antigenům erytrocytů)
- **AIDS:**
  - agens retrovirus HIV – napadá T-lymfocyty
- **nádory**
  - imunitní systém kromě cizích patogenů musí rozpoznávat i abnormální buňky vlastní a potom je eliminovat
  - v případě nádorů tento mechanismus selhává

# HIV





<http://www.ocw.cn/OcwWeb/Biology/7-345Spring-2005/CourseHome/index.htm>



# Suggested Phylogeny of the Immune System

