

Imunitní systém ve zdraví a nemoci

Hrazeno z projektu MUNI 3.2.1, realizovaném v rámci Národního programu obnovy pro oblast vysokých škol pro roky 2022-2024, reg. číslo NPO_MUNI_MSMT-16606/2022.



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy

MSMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Úvod (principy, buňky, tkáně)

Mgr. Pavel Dobeš, Ph.D.



Imunologie

Imunologie (někdy též imunobiologie) je vědní disciplína zabývající se zkoumáním imunitního systému.

- není pouze součástí medicíny, ale zasahuje do mnoha dalších oblastí (molekulární biologie, imunologie nádorů, protiinfekční biologie a další)
- od teorie, přes její experimentální průkaz až po praktické využití

Imunitní systém a jeho funkce

- patří mezi základní regulační systémy v organismu spolu s nervovým a endokrinním systémem
- zajišťuje udržování celistvosti a homeostázy v organismu
- chrání organismus před vnějšími i vnitřními škodlivými faktory
- je jím zajištěna:

Obranyschopnost

- rozpoznání a ochrana proti vnějším škodlivinám (parazitě, bakterie, produkty patogenů a další)

Autotolerance

- rozpoznávání vlastních tkání a udržování tolerance vůči nim

Imunitní dohled

- rozpoznání poškození vlastních tkání (vnitřní škodlivé faktory) a jejich odstranění (např. staré nebo infikované buňky)

Rozdělení imunitního systému

Nespecifická imunita (inátní, vrozená)

- rychlá
- funguje od narození
- není závislá na předchozím styku s antigenem
- bariéry anatomické (kutikula, kůže), fyziologické (teplota, pH), fagocytární a zánětlivé

Specifická imunita (adaptivní, získaná)

- k její aktivaci dochází později
- objevuje se až po prvním styku s antigenem
- specifické rozpoznání a reakce na antigen (protilátky, receptory), imunitní paměť (lymfocyty)

Rozdělení imunitního systému

Humorální imunita (látková)

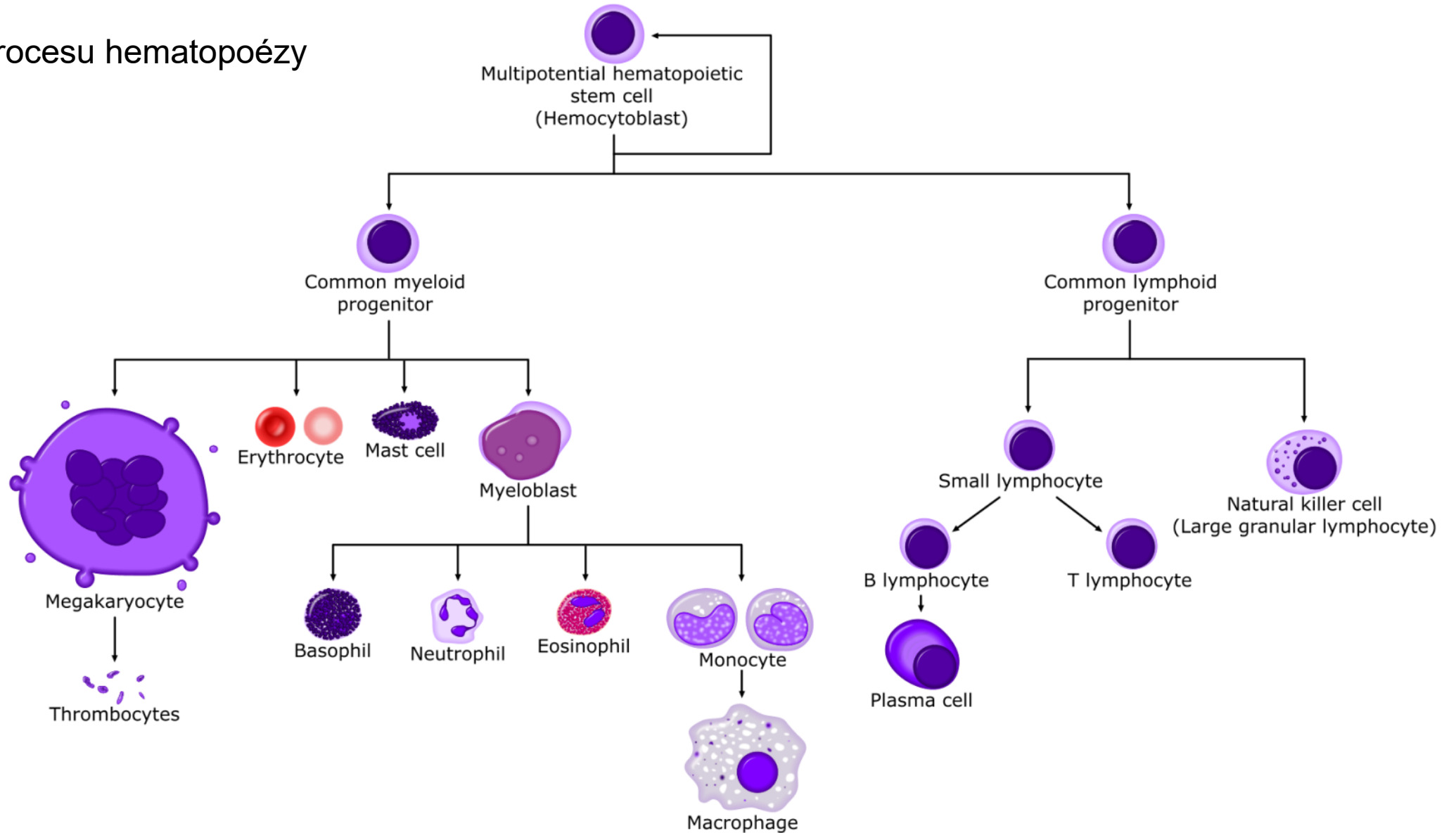
- zprostředkovávána rozpustnými molekulami
- nespecifické složky (antimikrobiální peptidy, komplement)
- specifické složky (protilátky)

Buněčná imunita

- zprostředkovávána imunitními buňkami (hemocyty, leukocyty)
- nespecifické složky (makrofágy)
- specifické složky (lymfocyty)

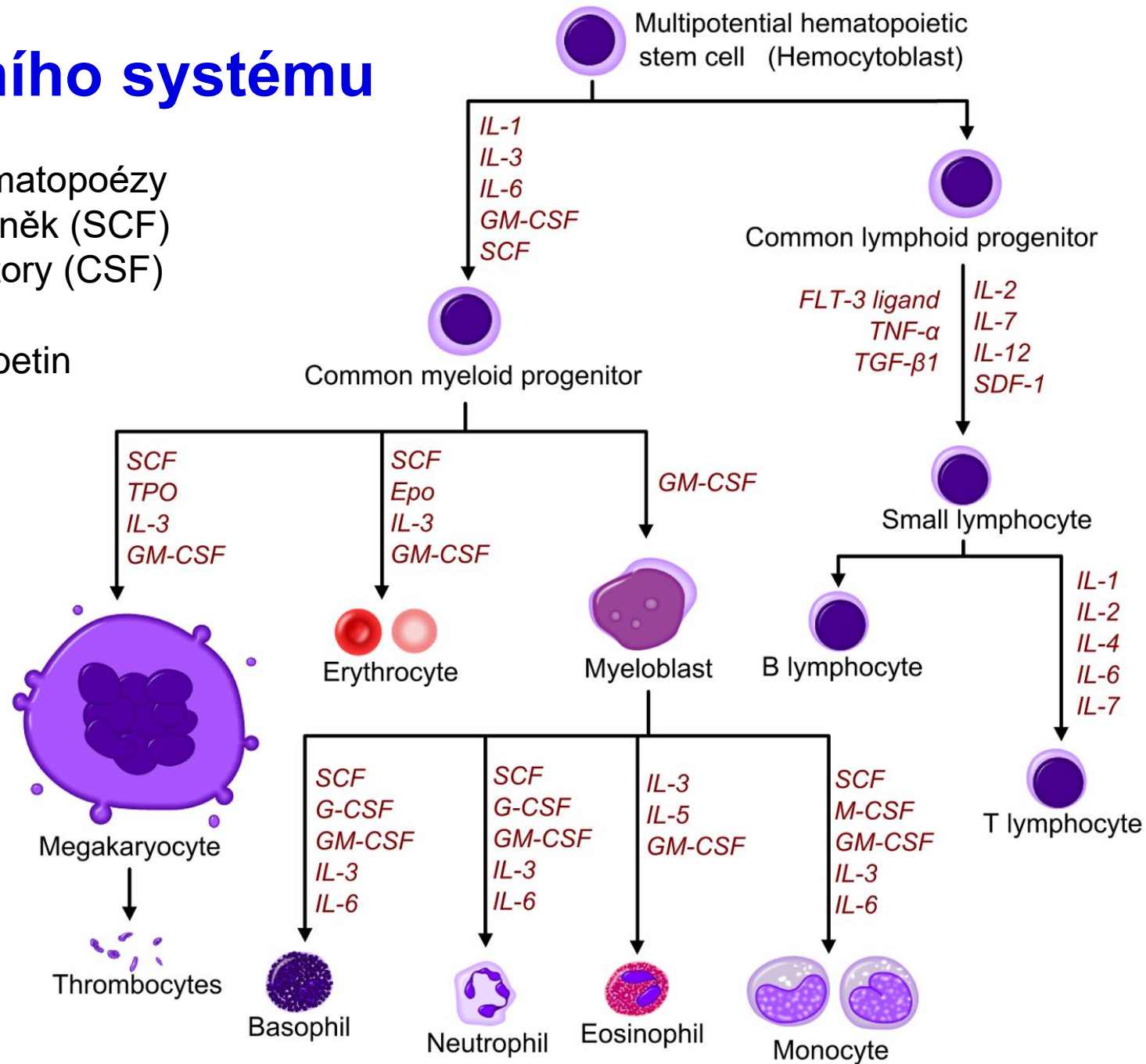
Buňky imunitního systému

- vznikají v procesu hematopoézy



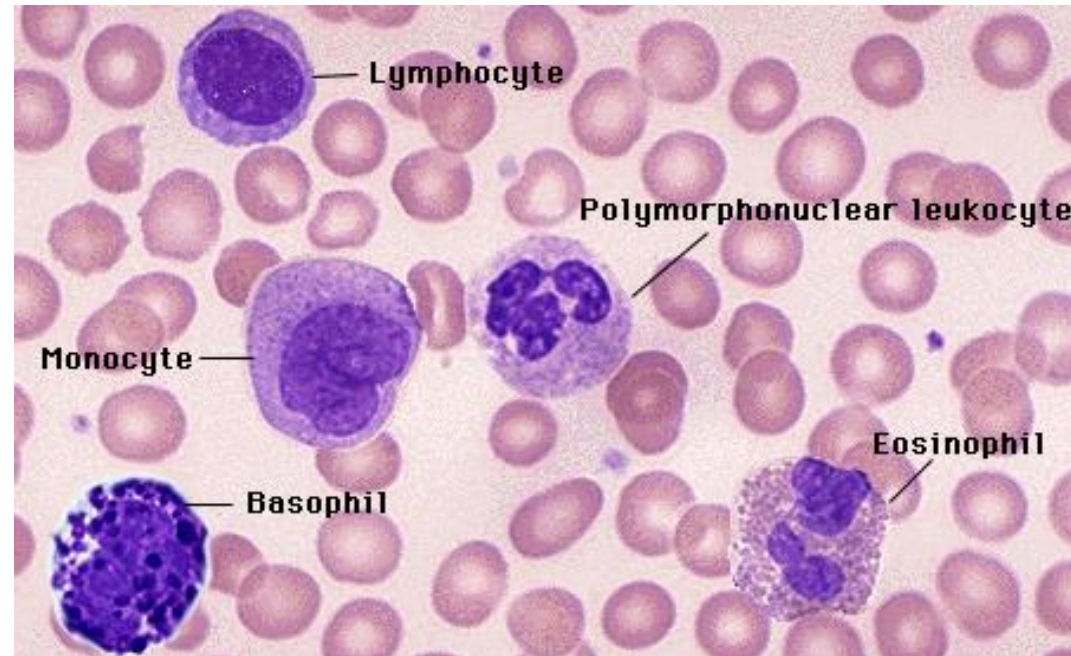
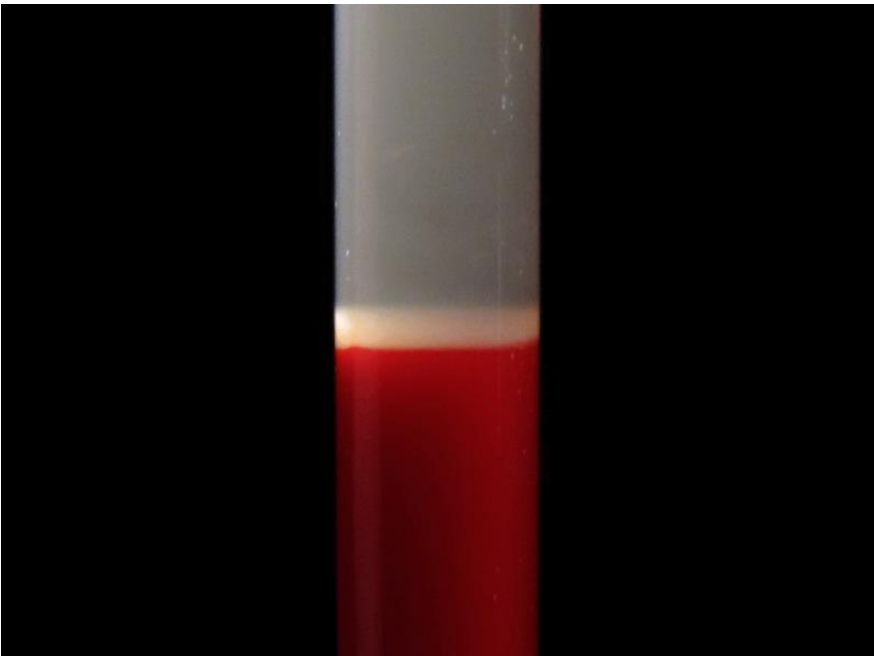
Buňky imunitního systému

- vznikají v procesu hematopoézy
- faktory kmenových buněk (SCF)
- kolonie stimulující faktory (CSF)
- interleukiny (IL)
- erythropoetin, trombopoetin



Buňky imunitního systému

- v krvi nazývány jako bílé krvinky neboli leukocyty (WBC = *white blood cells*)
- u průměrného dospělého člověka najdeme $4 - 9 \times 10^3$ leukocytů na μl krve (nezávislé na pohlaví)
- podle ne/přítomnosti specificky barvitelných granul je dělíme na **granulocyty** a **agranulocyty**
- **krevní obraz** hodnotí jejich množství
- **krevní diferenciál** určuje procentuální zastoupení jednotlivých typů leukocytů
- rozlišení jednotlivých buněk podle velikosti, tvaru a segmentace jádra, granularity cytoplazmy na krevním roztěru
- rozlišení pomocí využití povrchových markerů (antigenní znaky, **CD systém** = Cluster of Differentiation) > identifikace pomocí protilátek (imunofenotypizace)



Buňky imunitního systému

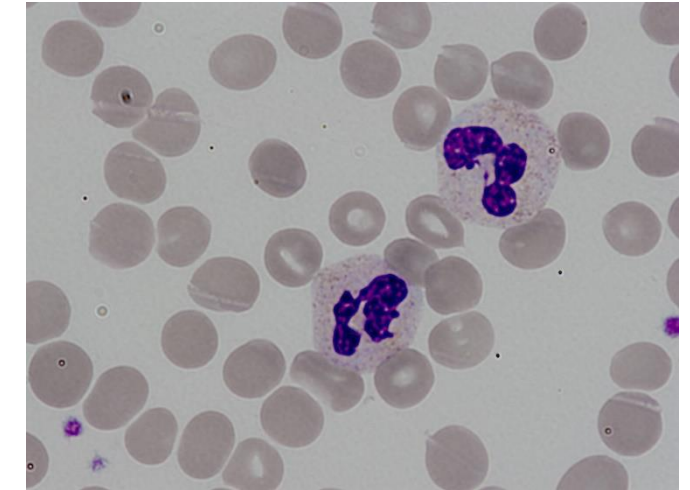
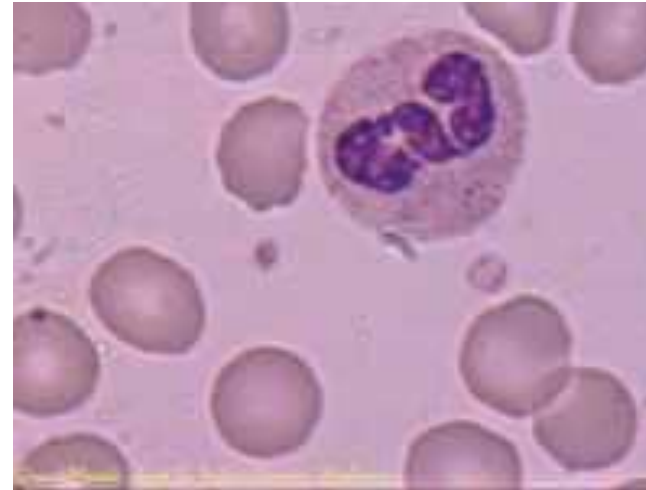
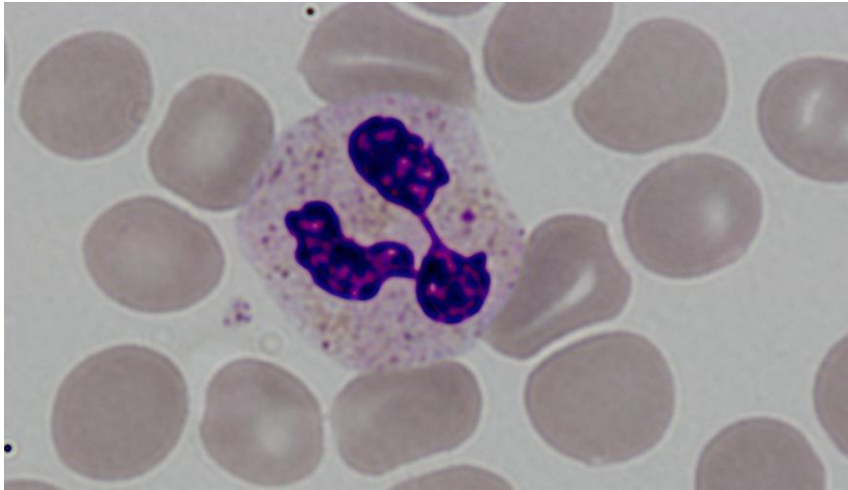
- CD systém (Cluster of Differentiation)

Vybrané povrchové molekuly charakteristické pro různé typy leukocytů (“markery” jednotlivých typů)

| Buněčný typ | Charakteristické povrchové molekuly |
|---------------------------|--|
| Leukocyty (všechny) | CD53, CD45, CD43 |
| Hematopoetické prekurzory | CD34, CD117, CD137 |
| T lymfocyty | CD2, CD3, CD5, CD6, CD7, CD27, CD28, CD96, TCR |
| T pomocné lymfocyty | CD4 |
| T cytotoxické lymfocyty | CD8 |
| B lymfocyty | CD19, CD20, CD22, CD37, CD39, CD40, CD79, BCR |
| Pre-B lymfocyty | CD9, CD10, CD138 |
| Plasmatické buňky | CD28, CD138 |
| NK buňky | CD2, CD11b, CD16b, CD56, CD57, CD94, CD158 |
| Neutrofilní granulocyty | CD11b, CD15, CD87 |
| Monocyty | CD14, CD33, CD64, CD87, CD89 |
| Dendritické buňky | CD83, CD86, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209 |

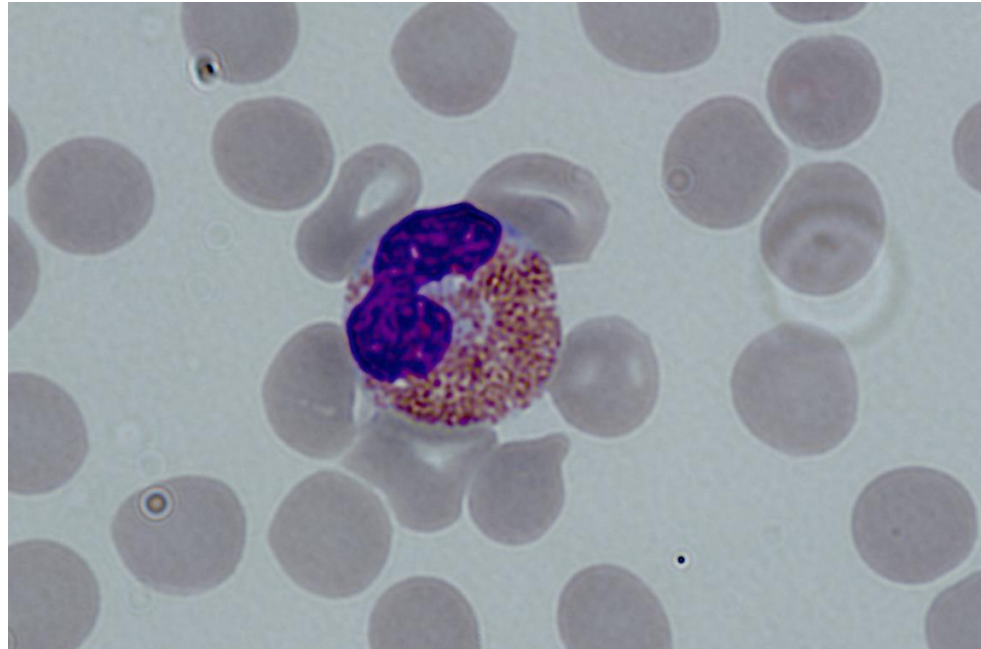
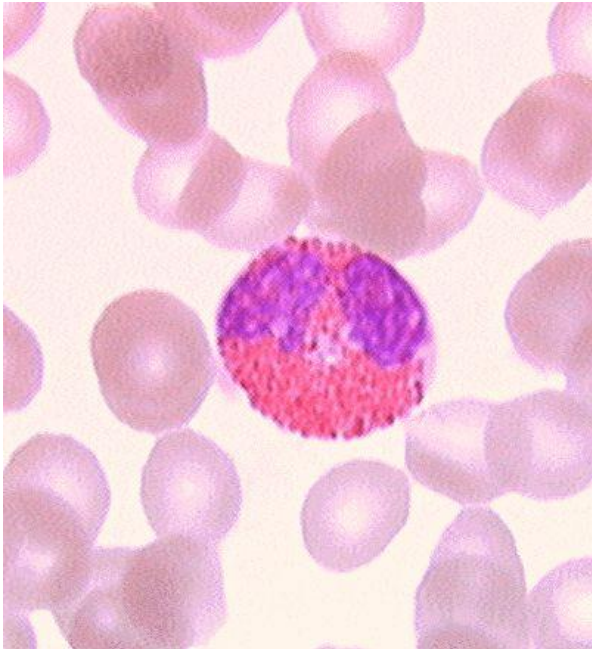
Neutrofily

- jinak označované jako polymorfonukleární leukocyty nebo mikrofágy
- 10 - 12 μm , lidský krevní diferenciál 60 - 70 % (myš 5 - 34 %)
- charakteristické segmentované jádro (tyčka > segmentace během stárnutí; Hynkovo číslo)
- třetina granul azurofilních (primární lyzozomy) a dvě třetiny granula specifická
- obrana proti extracelulárním bakteriím prostřednictvím fagocytózy (oxidativní vzplanutí) a NETózy
- nízká úroveň proteosyntézy, glykogen v cytoplasmě > přežívají i v anaerobním prostředí
- 6 - 7 hodin v oběhu, v tkáních je poločas života 1 - 4 dny
- receptory pro Fc fragment IgG (Fc γ R), složky komplementu C3b, C5a a C3a, Toll-like receptor (TLR), receptory pro hematopoetické stimulační faktory (např. GM-CSF nebo G-CSF)
- nepatří mezi antigen prezentující buňky (APC)



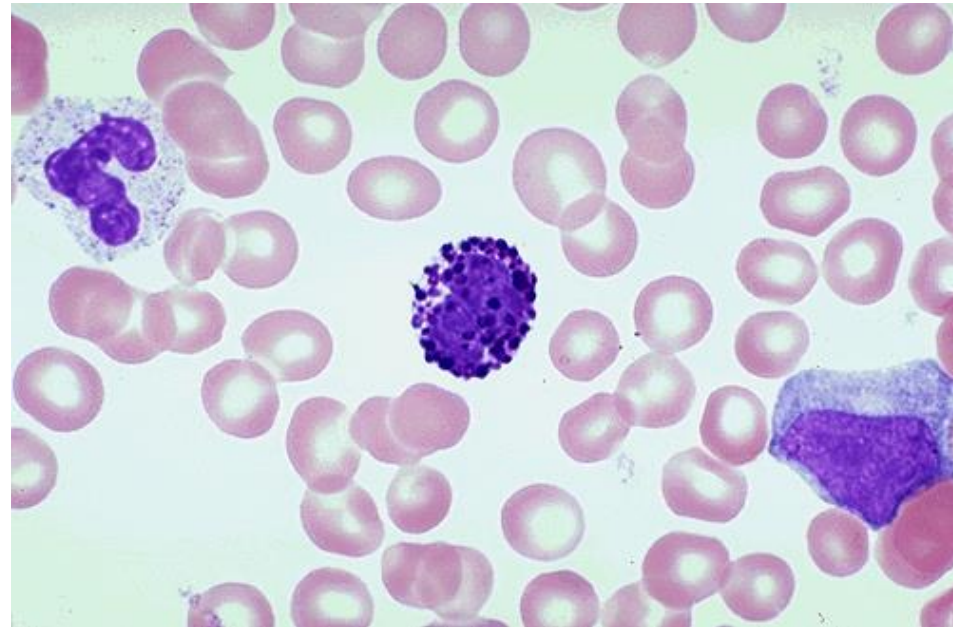
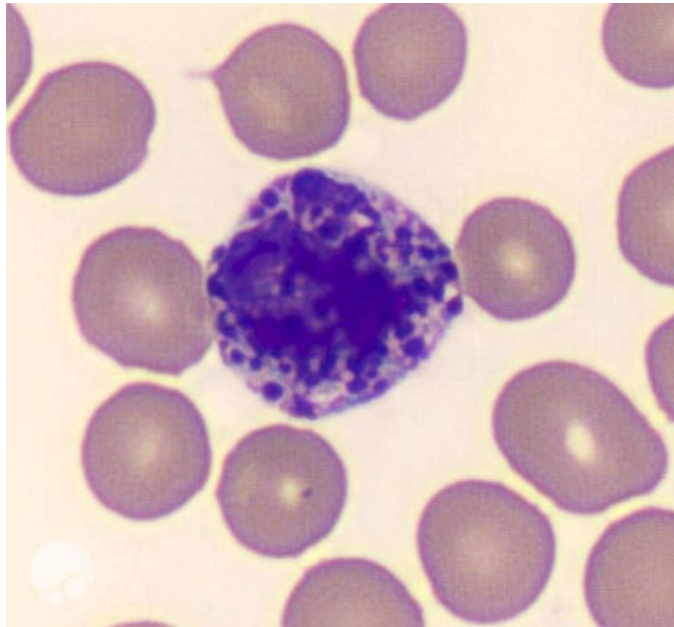
Eosinofily

- 12 - 14 μm , lidský krevní diferenciál 2 - 4 %
- jádro ze dvou segmentů (brýlovité)
- cihlově červená až tmavě růžová granula v cytoplazmě, větší než u neutrofilů
- účast při alergických reakcích (fagocytují komplex alergen-protilátka) a při ochraně proti parazitům (aktivní látky uložené v granulech)
- granula obsahují hlavní bazický protein (bílkovina s výrazným zastoupením argininu)
- málo vyvinutý proteosyntetický aparát
- 6 - 12 hodin v krvi, v tkáních několik dní
- receptory pro imunoglobuliny IgE a IgG ($\text{Fc}\epsilon\text{R}$ pro různě afinní IgE a $\text{Fc}\gamma\text{R}$), hematopoetické stimulační faktory



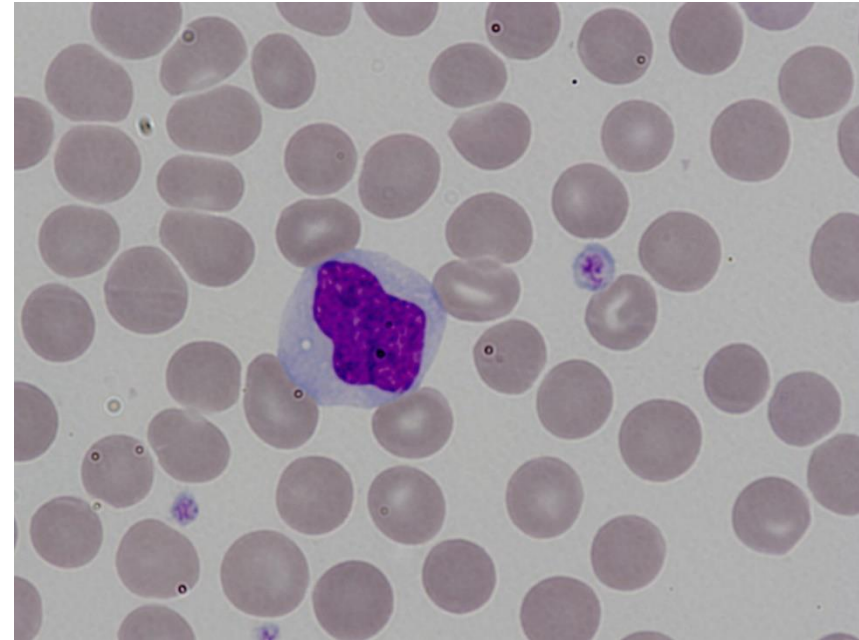
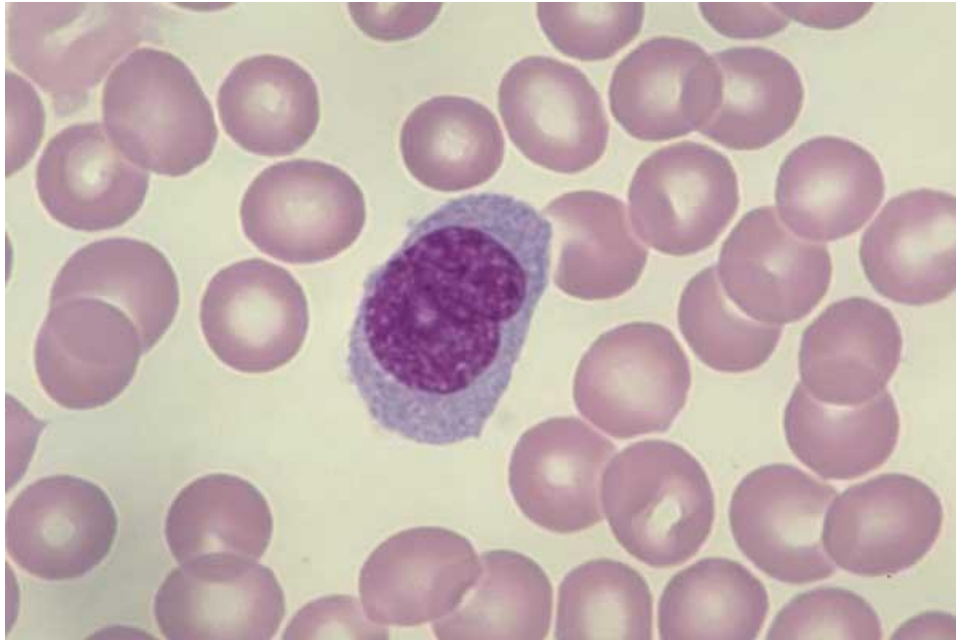
Bazofily

- 9 - 10 μm , lidský krevní diferenciál 0 - 1 %
- esovité, někdy laločnaté jádro obvykle překryté granulami
- podobností s žírnými buňkami (jiný prekurzor v kostní dřeni)
- účastní se alergických reakcí
- hlavními komponentami specifických granul jsou histamin (vazodilatace) a heparin (koagulace)
- v oběhu žijí asi jeden den, maximálně týden
- vysokoafinní $\text{Fc}\epsilon\text{R}$



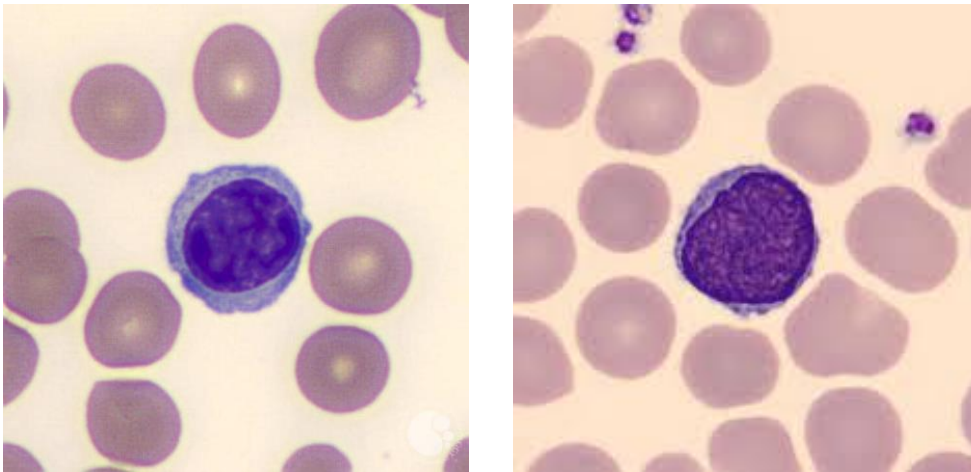
Monocyty / Makrofágy

- 12 - 20 μm , lidský krevní diferenciál 3 - 8 %
- jádro oválného až ledvinovitého tvaru (oproti lymfocytům méně kondenzovaný chromatin)
- cytoplazma obsahuje jemná azurofilní granula (lyzozomy), specifická granula zde nejsou ([agranulocyty](#))
- zodpovědné za fagocytózu a prezentaci antigenu ([antigen prezentující buňky, APC](#))
- poločas setrvání monocytů v krvi je 12 - 100 hodin > přechod do tkání > [makrofágy](#) (Kupfferovy buňky, alveolární makrofágy, osteoklasty, mikroglie a další) doba života i několik měsíců
- Fc γ R, složky komplementu C3b, na povrchu také komplexy MHCII třídy



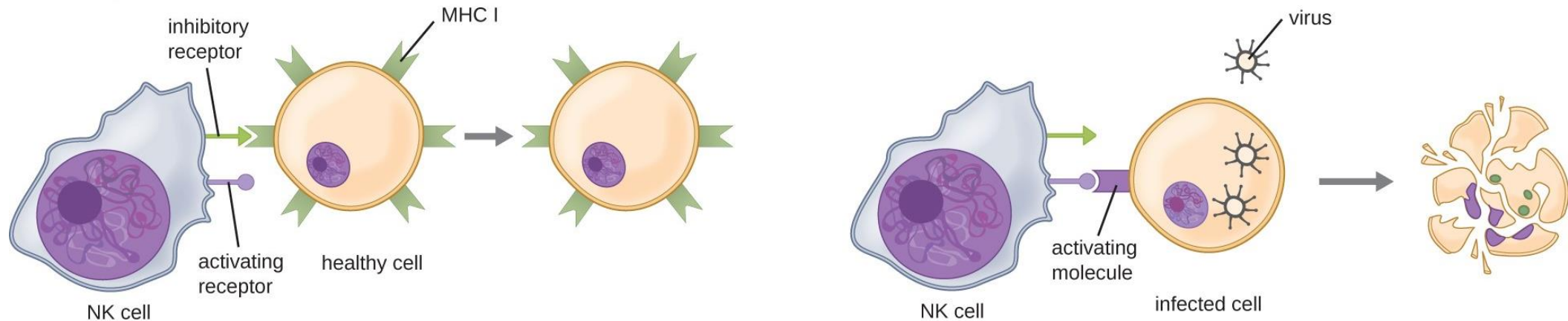
Lymfocyty

- 6 - 8 μm , lidský krevní diferenciál 24 - 40 % (myš 60 - 95 %)
- jádro kulaté prakticky vyplňující celou buňku, cytoplazma se v krevních nátěrech jen jako světle modrý úzký lem okolo jádra
- žijí několik měsíců, paměťové buňky diferencované z T- nebo B-ly roky
- T- a B-ly nejsou ve světelném mikroskopu rozlišitelné, je potřeba specifické značení
- vznik v kostní dřeni > diferenciace v primární lymfatických orgánech (optimální afinita k vlastním MHC a jimi prezentovaným peptidům) > sekundární lymfatické orgány
- T-ly buněčná imunita – pomocné (CD4+, podporují aktivitu makrofágů a B-ly), cytotoxické (CD8+)
- B-ly látková imunita – konečným stádiem jsou plazmatické buňky produkující protilátky a paměťové B-ly



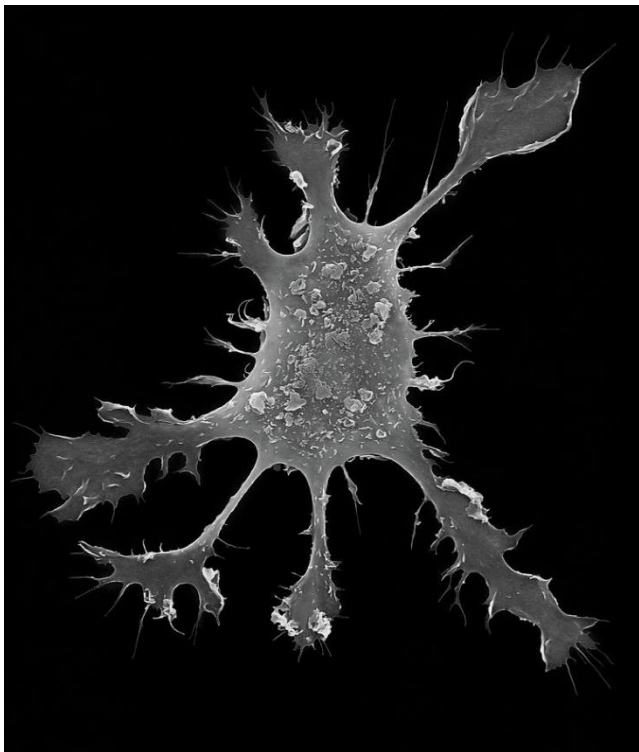
NK buňky (Natural killers, přirození zabíječi)

- 12 - 14 μm (subpopulace lymfocytů, 15 - 20 % lymfocytů), převážně v periferní krvi
- velké granulární lymfocyty
- jsou součástí přirozené imunity
- zajišťují hlavní část cytotoxické buněčné imunity
- schopny rychle zabít některé nádorové buňky a buňky infikované virem
- granula obsahující perforin a jiné granzymy, produkují cytokiny IFN- γ , IL-3 a další
- nemají antigenně specifické receptory a rozpoznávají buňky mající na povrchu málo MHC I
- důležité také v regulaci adaptivní imunity (ovlivnění aktivity cytotoxických T-ly a dendritických buněk)



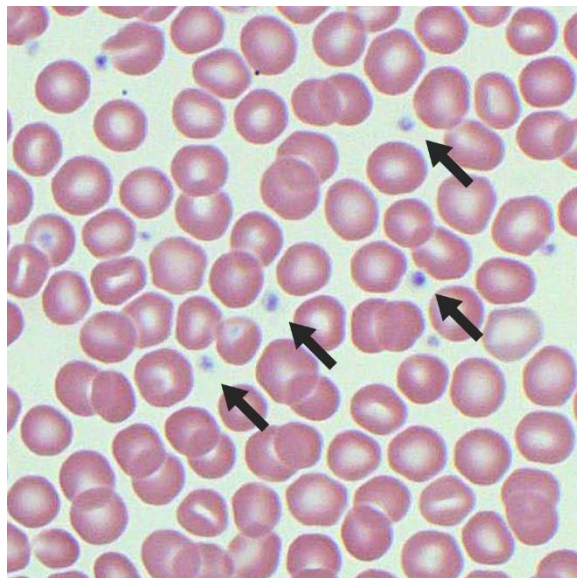
Dendritické buňky

- v cirkulaci tvoří cca 1 % všech mononukleárních buněk (lymfocyty, monocyty, progenitorové buňky)
- nepravidelné jádro, charakteristické membránové výběžky
- přítomné ve všech tkáních organismu, nejvíce v kůži
- fagocytující buňky patřící mezi **antigen prezentující buňky** (APC) > po pohlcení antigenu přechází do sekundárních lymfatických orgánů > stimulují naivní T- a B-ly (propojují nespecifickou a specifickou imunitu)
- Toll-like receptory (TLR), manózoové receptory, FcγR, FcεR a receptory pro C3b

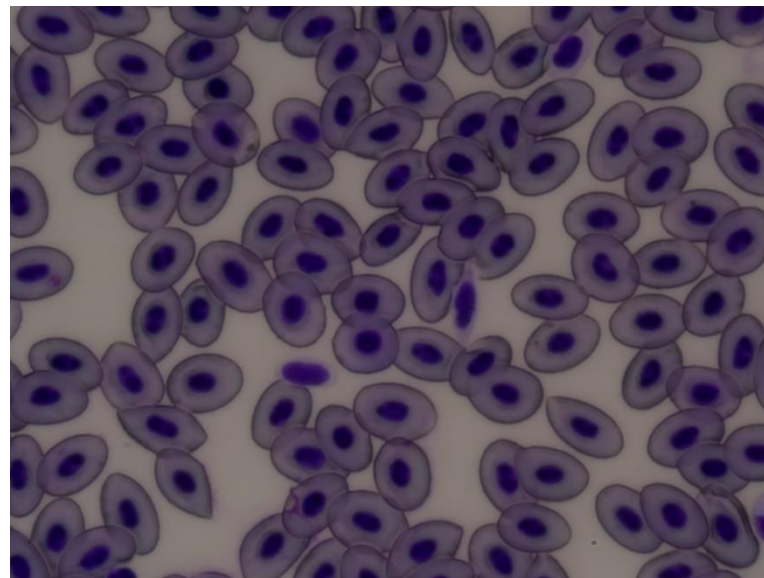


Trombocyty (krevní destičky)

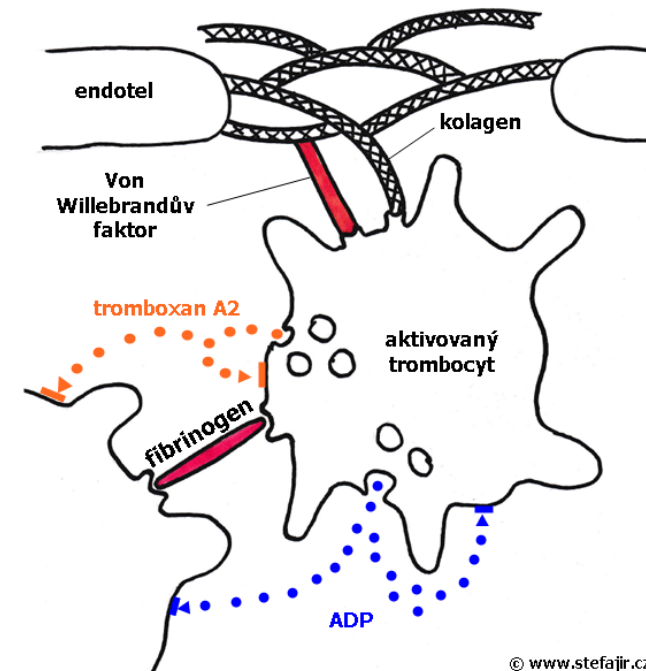
- 2 - 4 μm , 250 000 - 400 000 na μl krve
- lidské trombocyty jsou bezjaderné okrsky cytoplazmy vznikající odškrcením z megakaryocytu v kostní dřeni
- nemají funkční proteosyntetický aparát, žijí krátce cca 10 dní > pohlceny endotelem cév
- obsahují velké množství granul s glykogenem a fibrinogenem
- produkty trombocytů se uplatňují při vazokonstrikci v místě poranění, hemokoagulaci a následné reparaci poraněné cévy



lidské erythrocyty a trombocyty

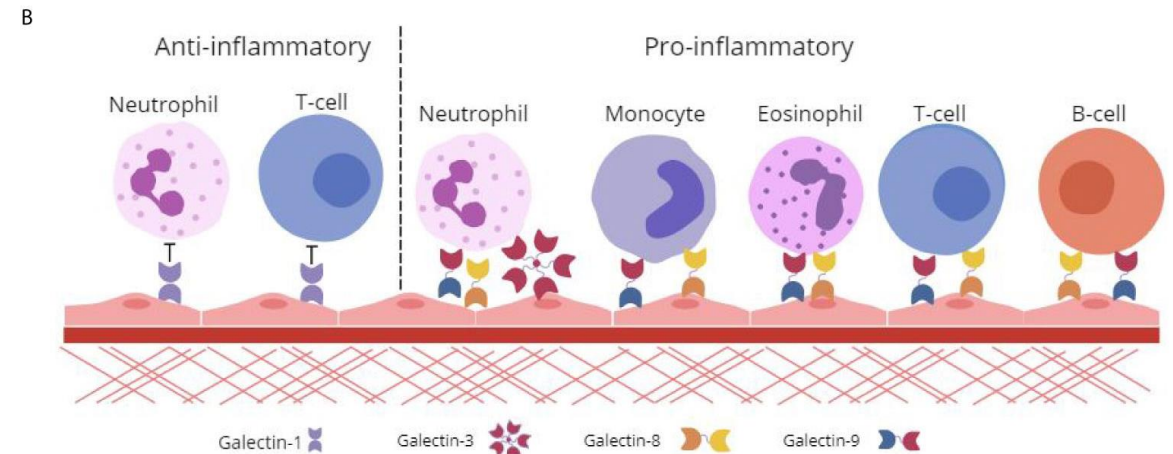
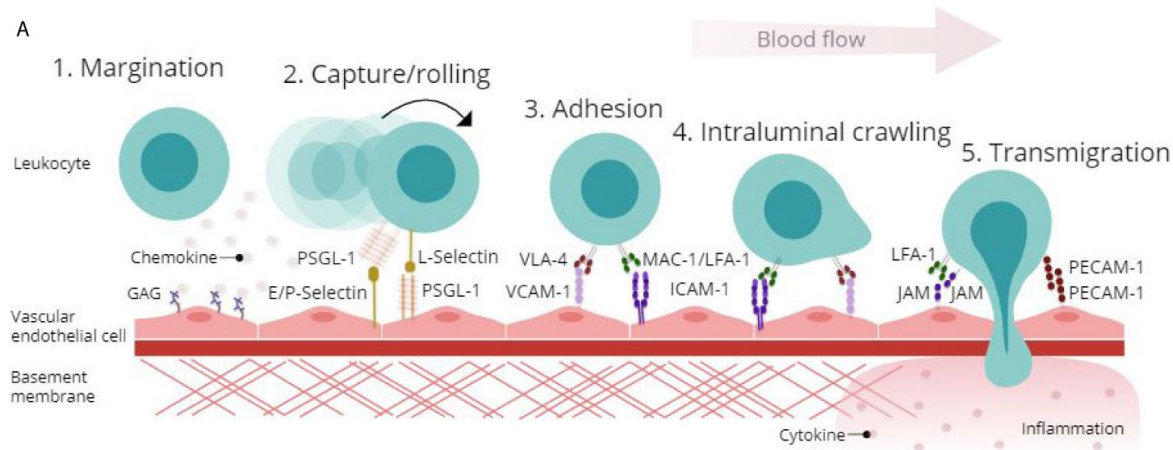


kapří erythrocyty a trombocyty

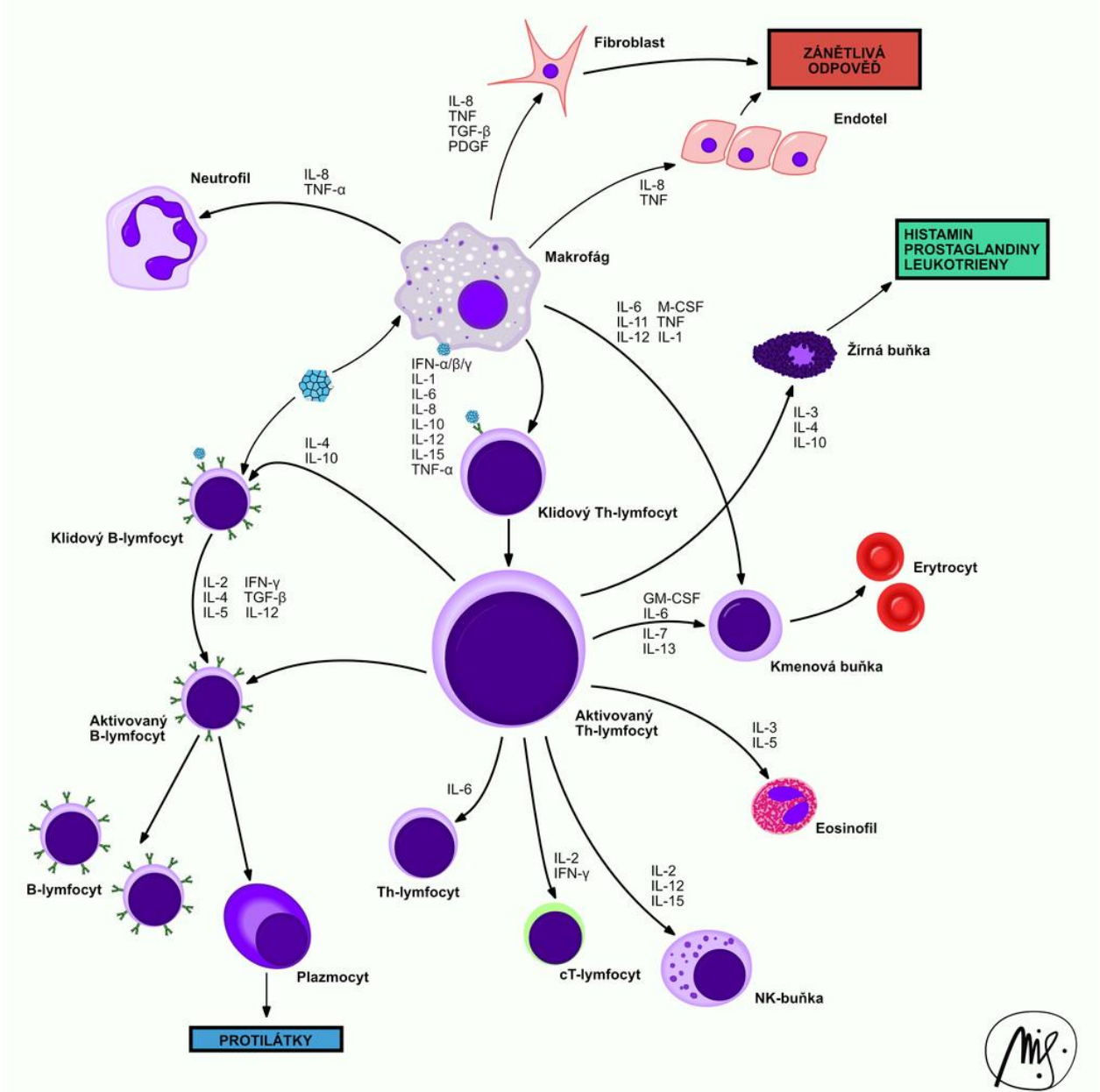


Endotelové buňky

- vrstva buněk vystýlající vnitřek cév
- bariérová funkce
- interakce s krevními destičkami a role ve srážení krve
- významně se podílejí na regulaci imunitní odpovědi
- aktivace prozánětlivými cytokiny a regulátory zánětu (tromboxany, leukotrieny) > zvýšení exprese adhezivních molekul > nasměrování a zlepšení přístupu imunitních buněk do tkání
- kromě adhezivních molekul produkují množství cytokinů ovlivňujících hematopoézu a aktivitu buněk



Spolupráce buněk imunitního systému



Imunitní orgány

- dochází v nich ke zrání a vzniku konečné fáze imunokompetentních buněk nebo k imunitní odpovědi
- propojeny krevním a lymfatickým systémem

Primární (centrální):

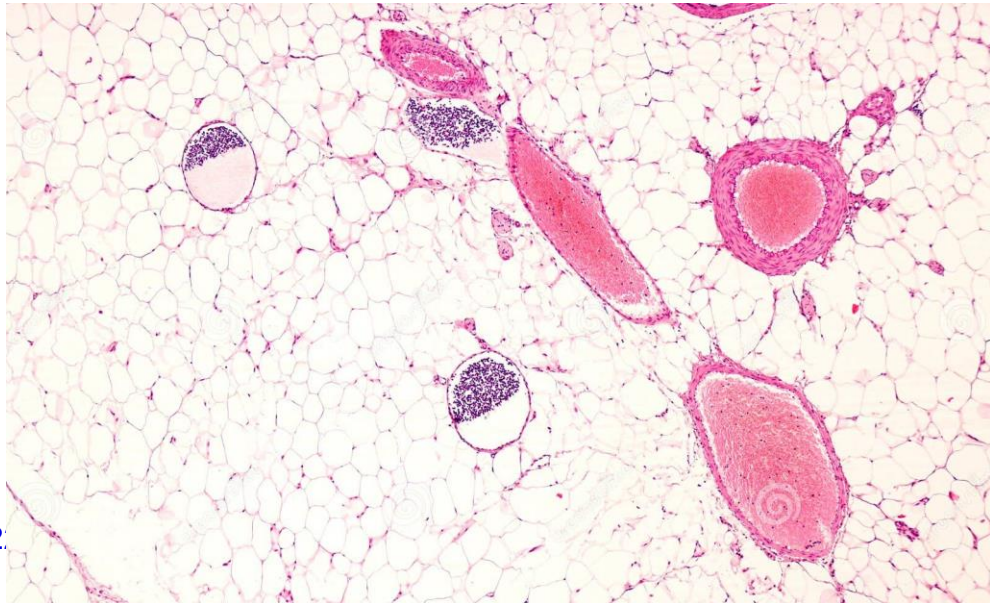
- kostní dřeň (produkce B lymfocytů), brzlík (produkce T lymfocytů), Fabriciova burza (ptáci)
- vznik, diferenciaci a zrání buněk

Sekundární (periferní):

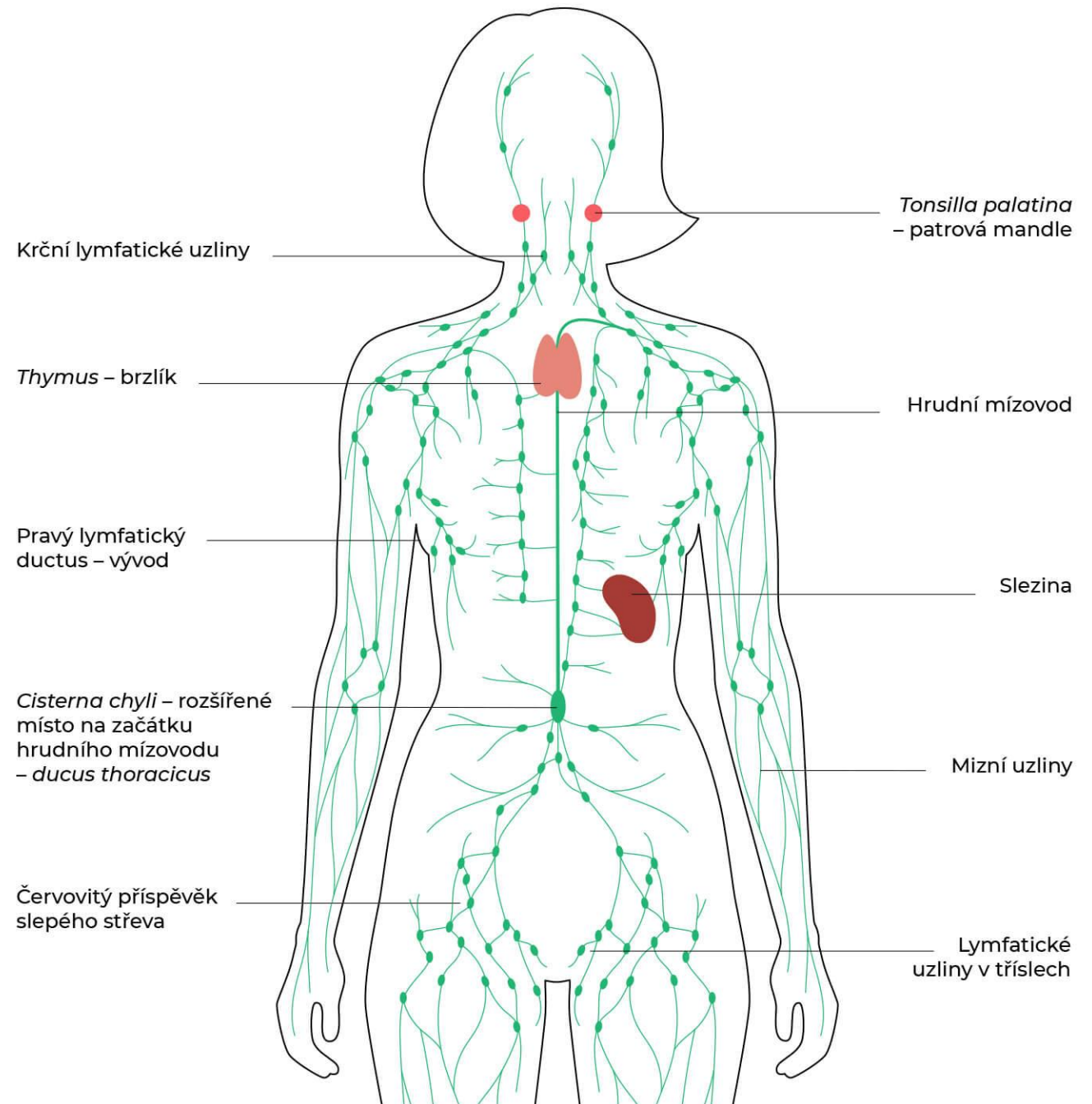
- lymfatické uzliny, slezina, mandle, Peyerovy pláty a další části slizničního lymfatického systému
- průběh imunitní reakce

Lymfatický systém

- udržování optimálních podmínek v mezibuněčném prostoru
- tkáňové prostory > krevní systém
- dospělý člověk cca 2,5 l / 24 h
- složení lymfy podobné krevní plazmě
- chlopně v cévách a kontrakce svaloviny cév
- **lymfatické kapiláry:** endoteliální buňky, fenestrace, mikrofibrily
- **lymfatické cévy:** *intima, media a adventicia*
- **lymfatické kmeny:** vlastní cévní zásobenění (*vasa vasorum*) a nervová inervace

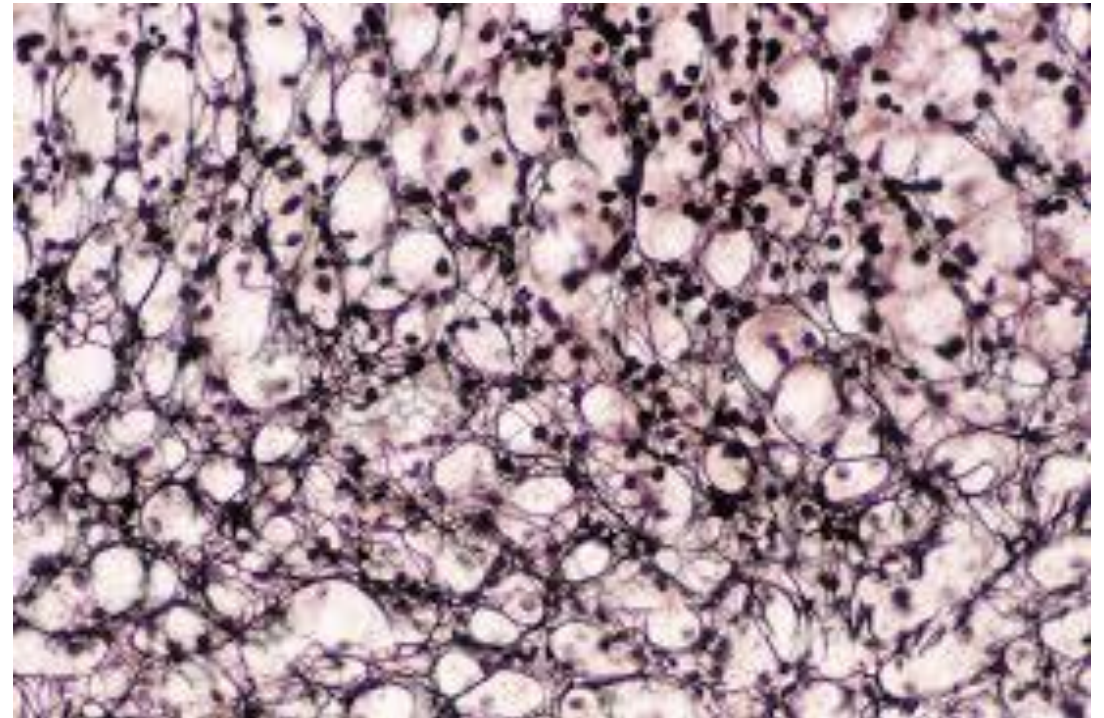
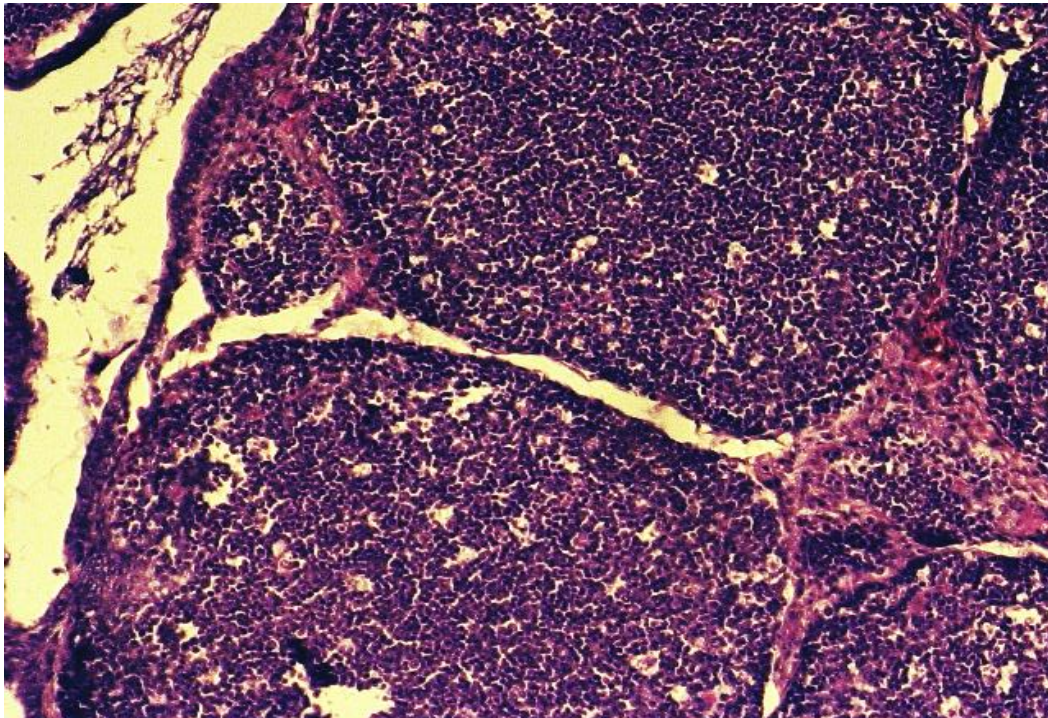


2.



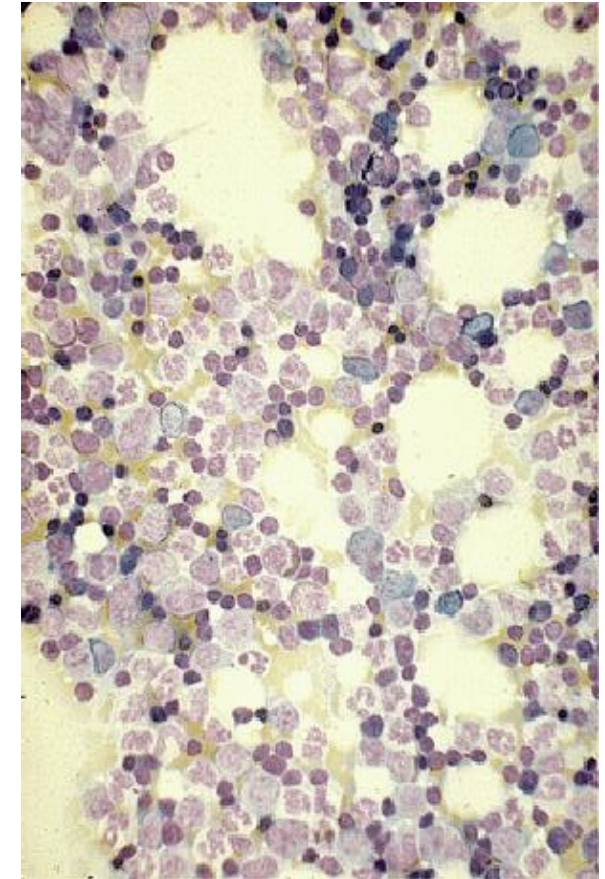
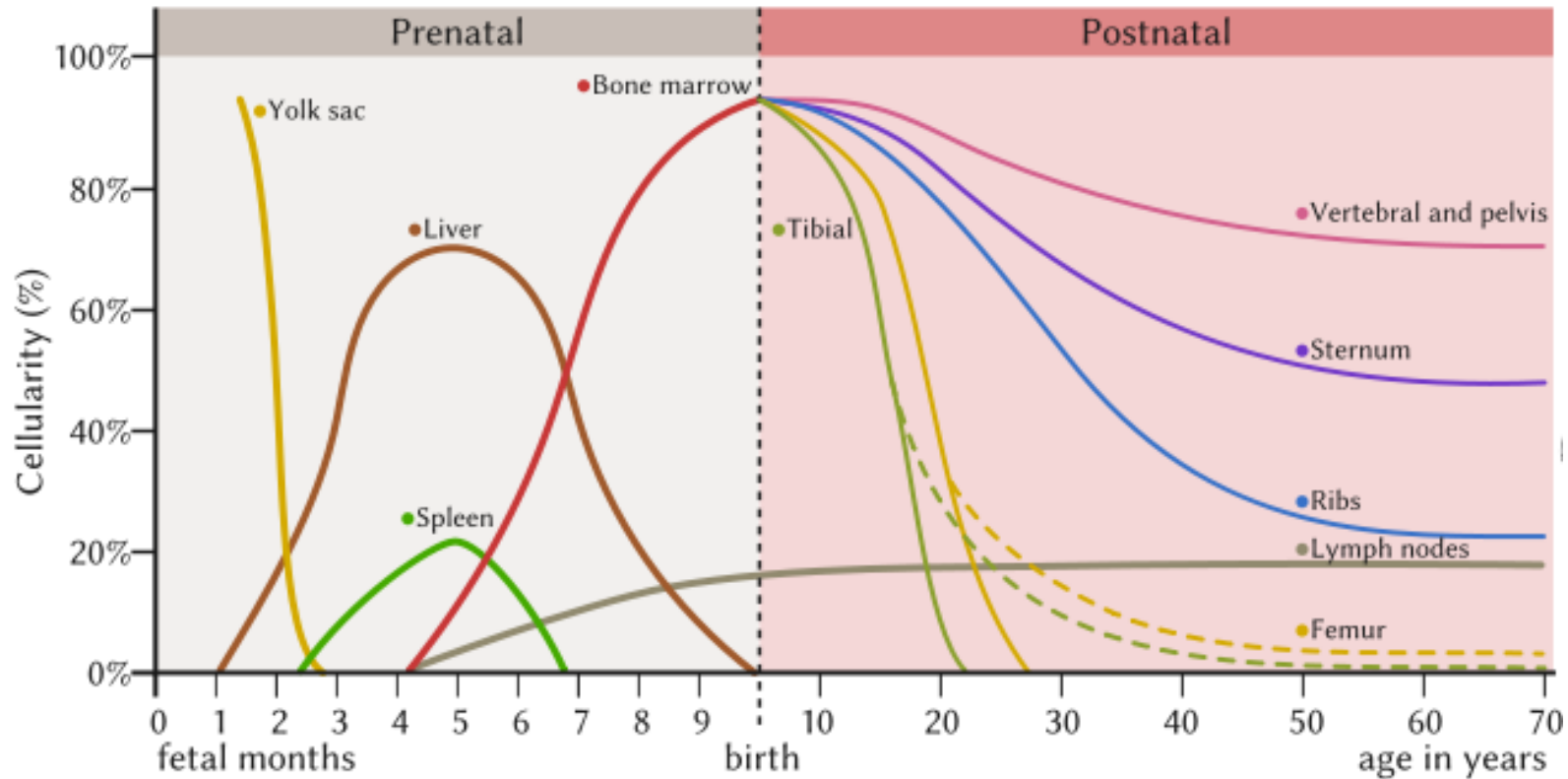
Struktura imunitních orgánů

- orgány solidní (obalené vazivovým pouzdem) nebo ostrůvky imunitních buněk v okolní tkáni
- lymforetikulární pojivo mezenchymového původu (vyjma brzlíku a mandlí)
- síť retikulárních fixních buněk s četnými plazmatickými výběžky a makrofágy
- volné imunokompetentní buňky (vývojová stádia lymfocytů, dendritické buňky, volné makrofágy, plazmatické buňky a granulocyty)
- amorfní hmota s retikulárními vlákny (kolagen III)



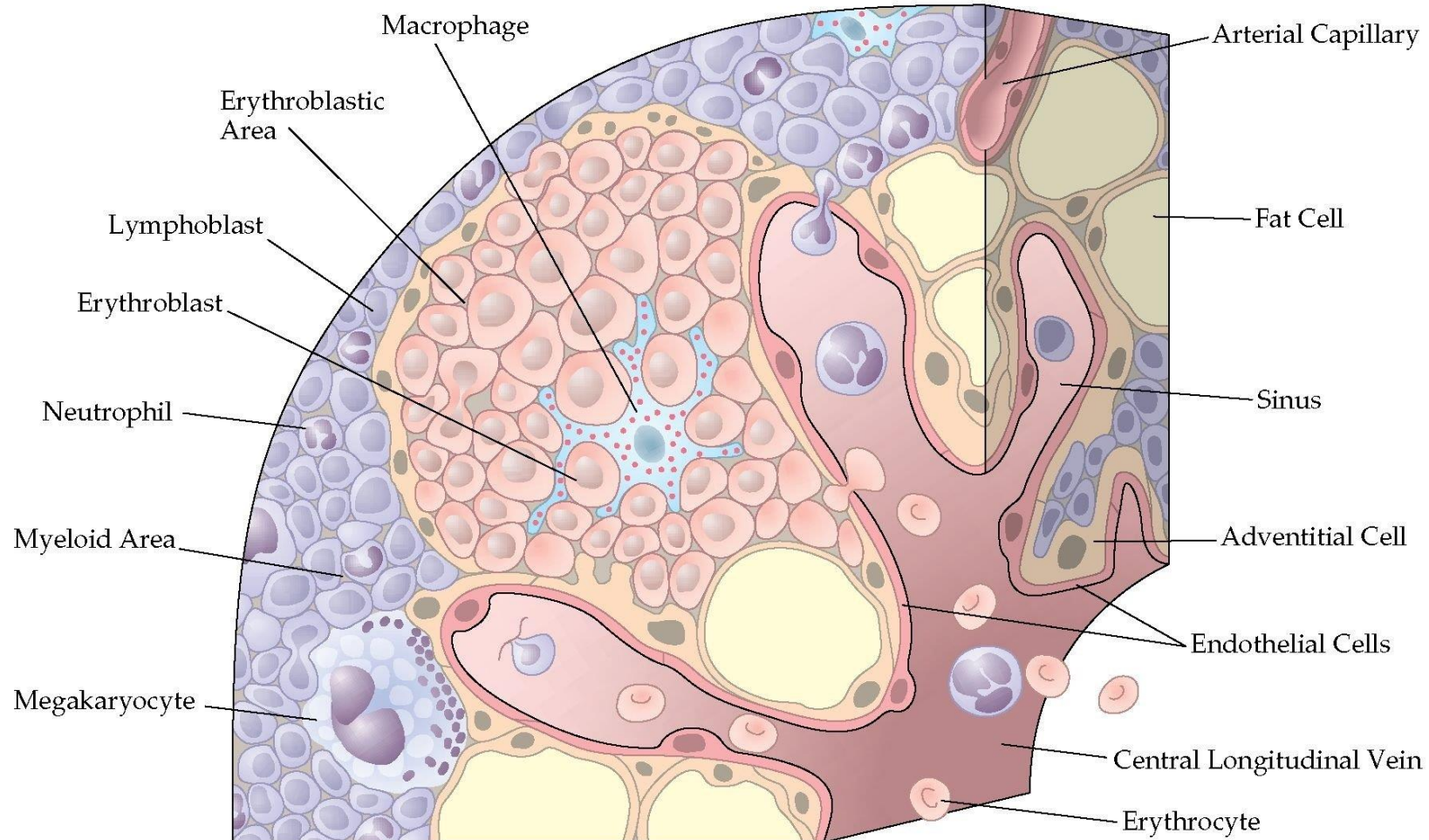
Kostní dřeň (*medulla ossium*)

- primární lymfatický orgán; hlavní krvetvorná tkáň
- její uplatnění se mění během ontogeneze
- embryonální vývoj - žloutkový vak, fetální játra, fetální slezina, **kostní dřeň**
- dospělost - **červená kostní dřeň** (obratle a ploché kosti jako např. pánevní a hrudní kost, klíční kost a další)
- postup retikulárního pojiva tukovými buňkami > žlutá kostní dřeň > ztráta tuku v pozdním věku (šedá kostní dřeň)



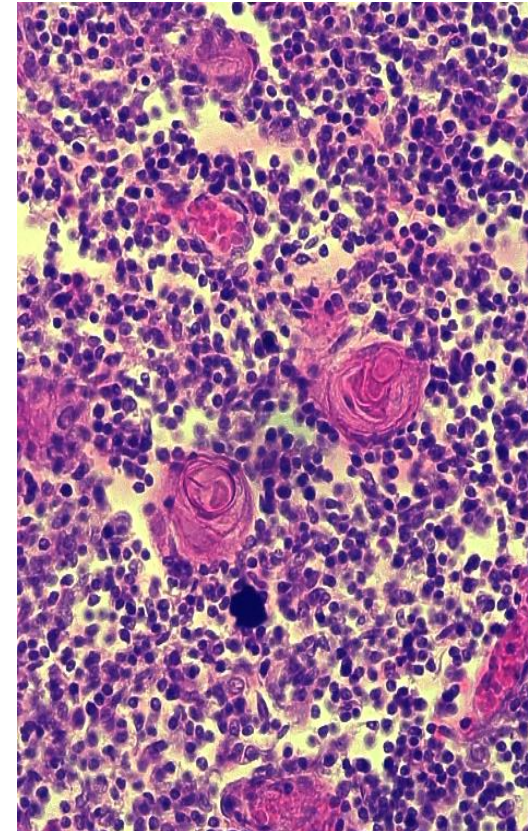
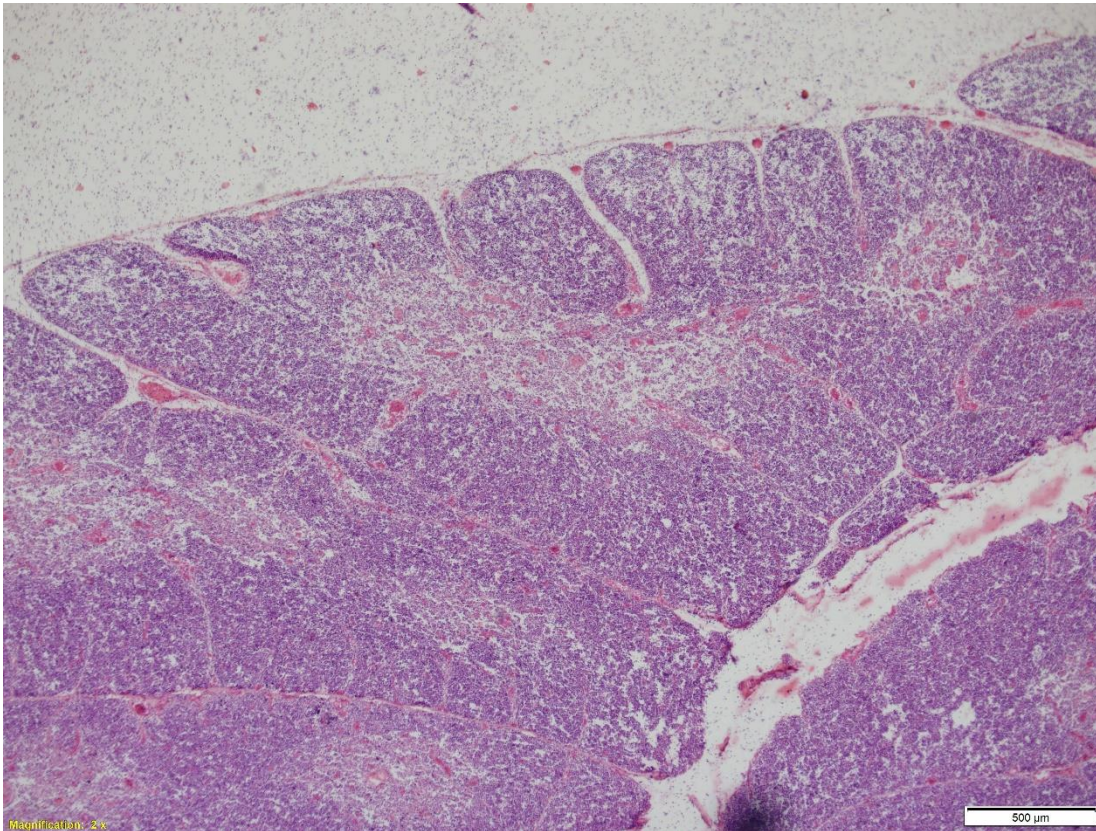
Kostní dřeň (*medulla ossium*)

- primární lymfatický orgán; hlavní krvetvorná tkáň
- erytroidní, myeloidní a lymfoidní linie buněk
- diferenciaci a zrání B lymfocytů



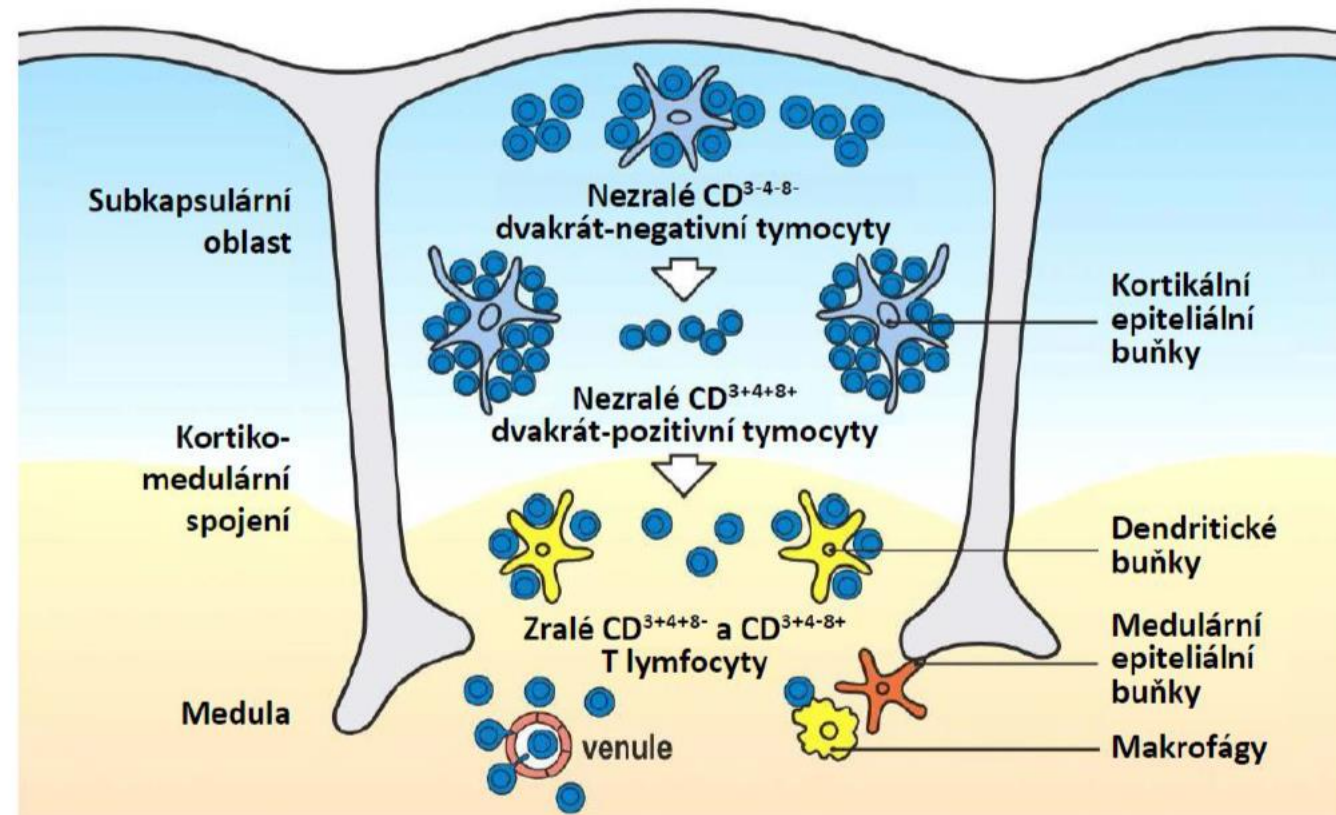
Brzlík (*thymus*)

- primární lymfatický orgán entodermálního (retikulární epitel) a mezenchymálního (lymfocyty a dendritické buňky) původu
- lokalizace za sternem
- s věkem proměnlivá velikost (zhruba od puberty involuce a nahrazení tukovou tkání)
- tkáň rozdělena do lalůček obklopených vazivovými septy a s rozlišitelnou kůrou a dření
- v dření se nacházejí Hassalova tělíska (produkce thymových hormonů)



Brzlík (*thymus*)

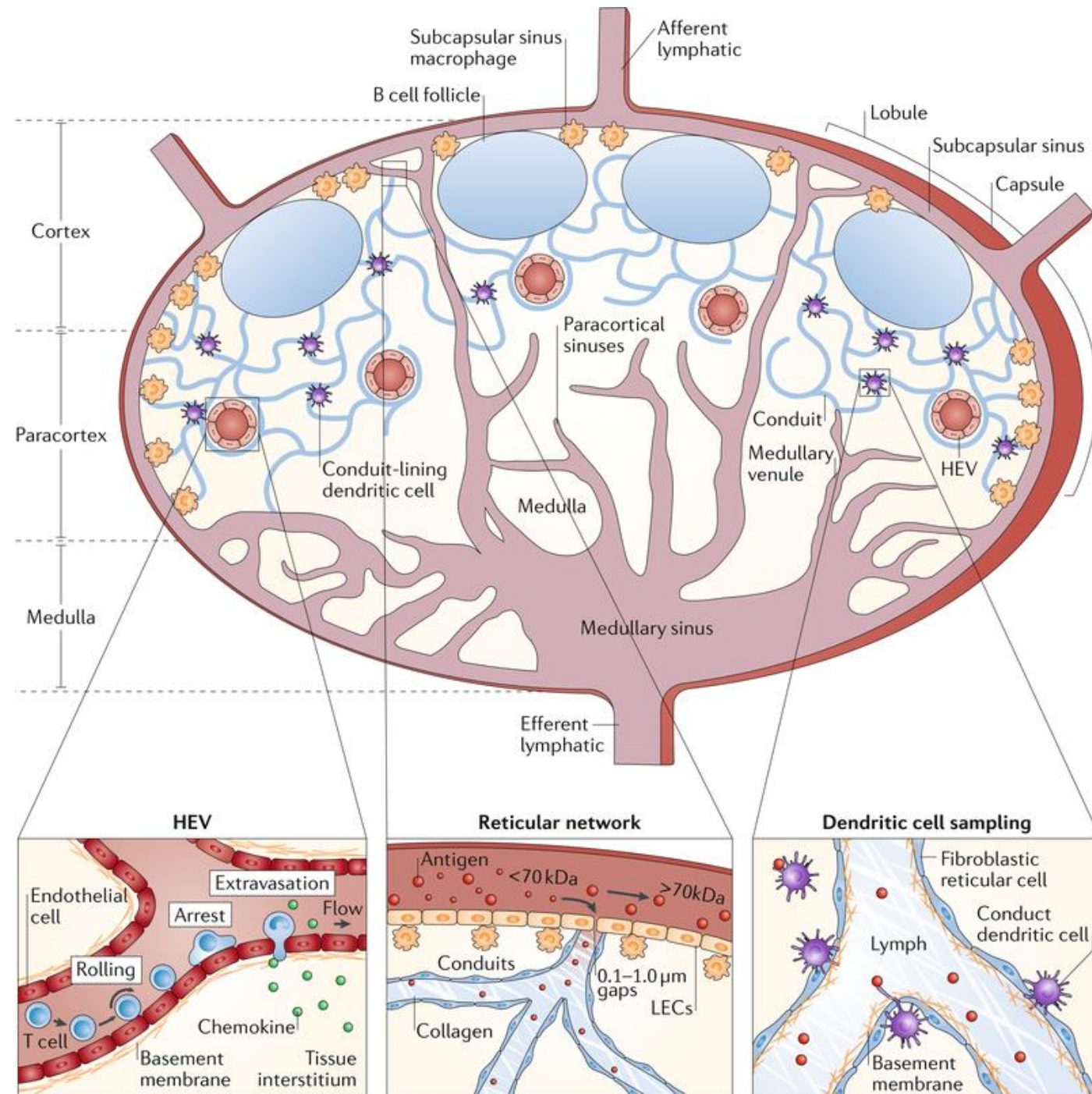
- diferenciacie lymfocytů v imunokompetentní T lymfocyty
- během ontogeneze látková stimulace vývoje sekundárních lymfatických orgánů
- kontrola proliferace, zrání, diferenciacie a získávání imunokompetence lymfocytů v thymu i v dalších lymfatických orgánech



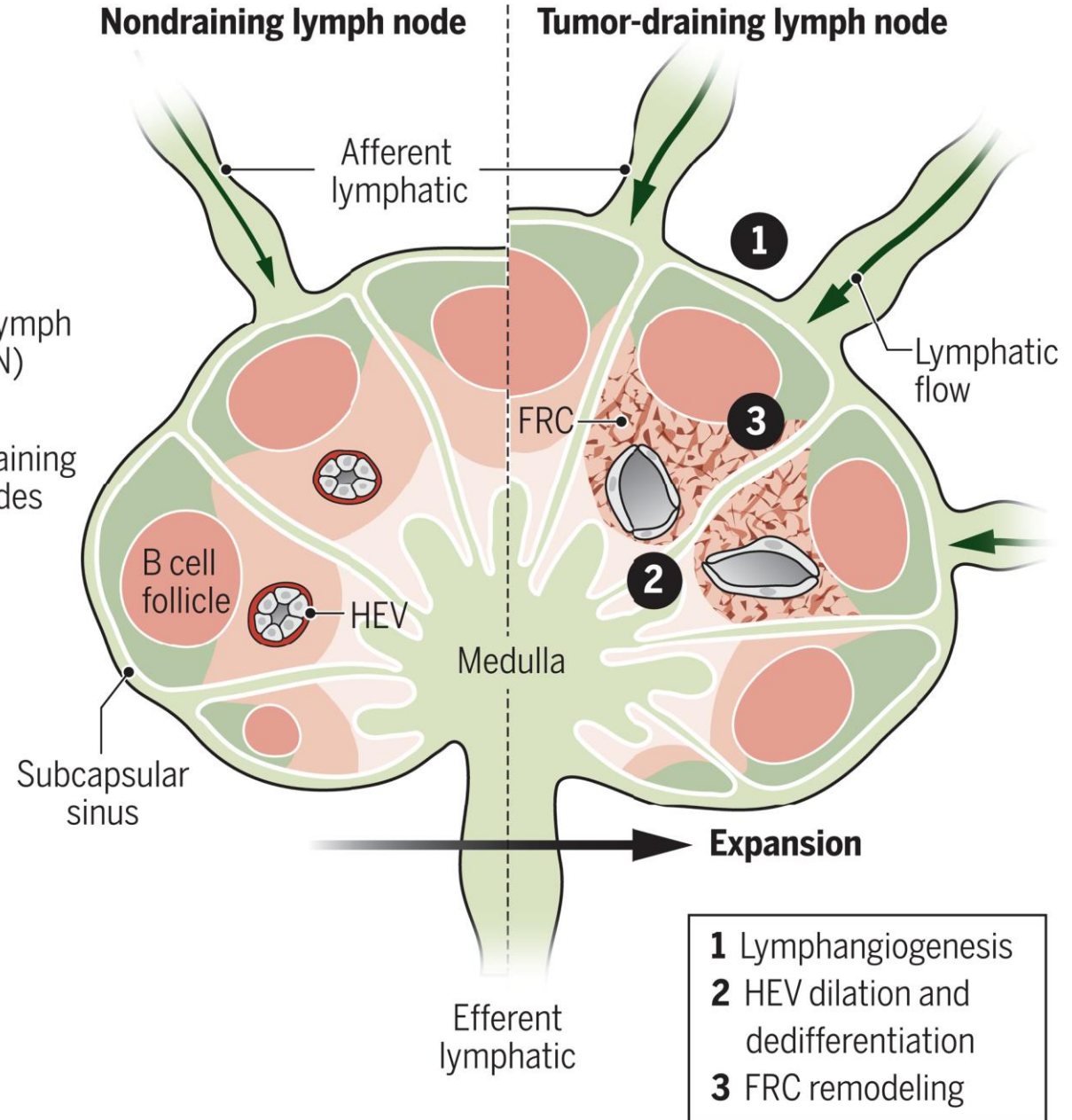
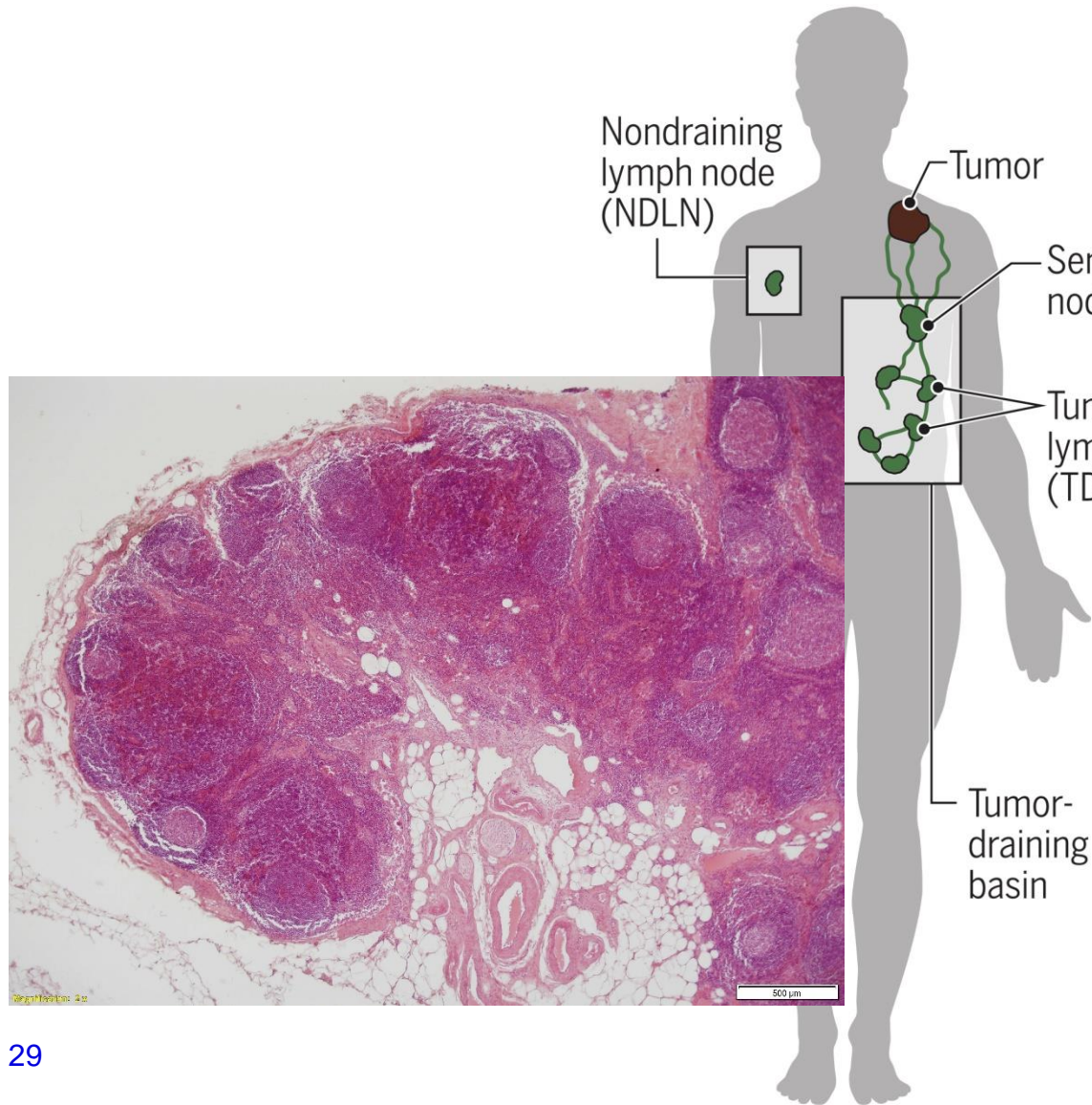
- hematohymická bariéra v kůře > vytvoření prostředí bez vnějších antigenů
- cévy s vysokým endotelem (high endothelial venules) ve dřeni

Lymfatická uzlina

- sekundární lymfatický orgán
- vazivovým pouzdrům obalené kulovité až oválné orgány (1 – 25 mm) na lymfatických cévách
- filtr lymfy
- přívodní lymfatické cévy přicházejí přes pouzdro a odcházejí z místa hilu
- rozlišitelná kůra a dřeň
- ve dřeni lymfatické uzlíky (primární a sekundární folikuly) s B lymfocyty a folikulárními dendritickými buňkami
- T lymfocyty přicestovalé z thymu přes HEV
- v dřeni siny a hojně makrofágy

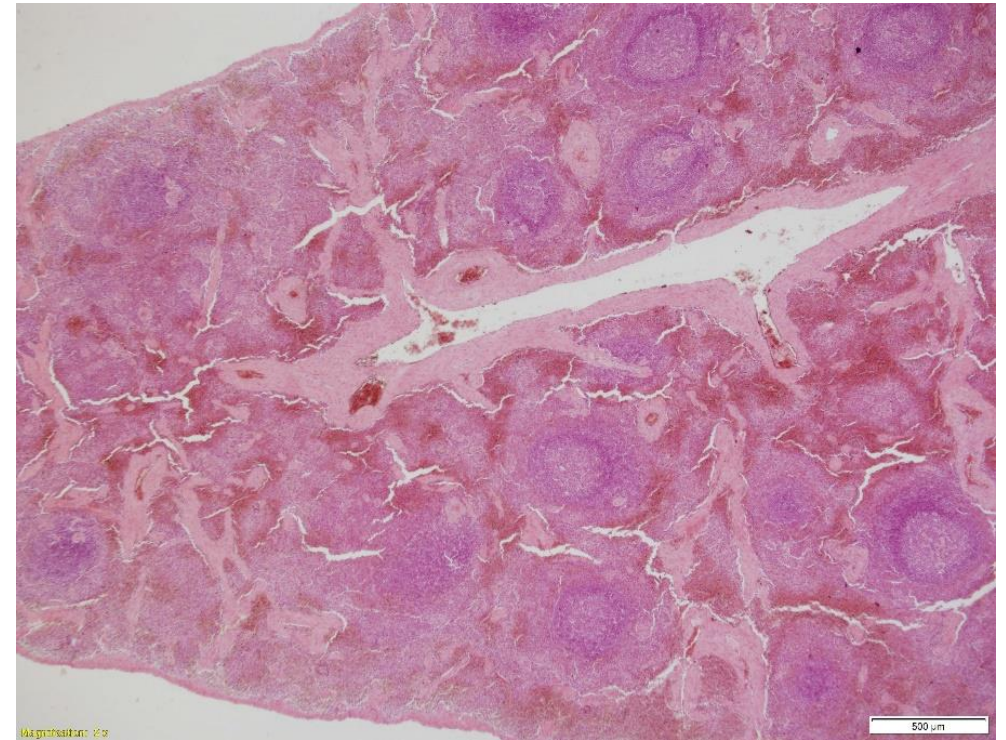
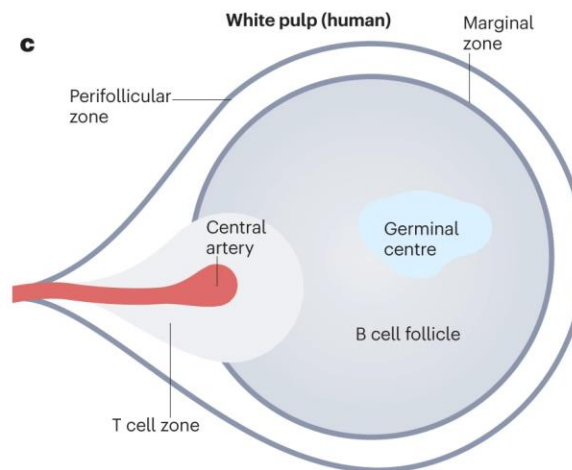
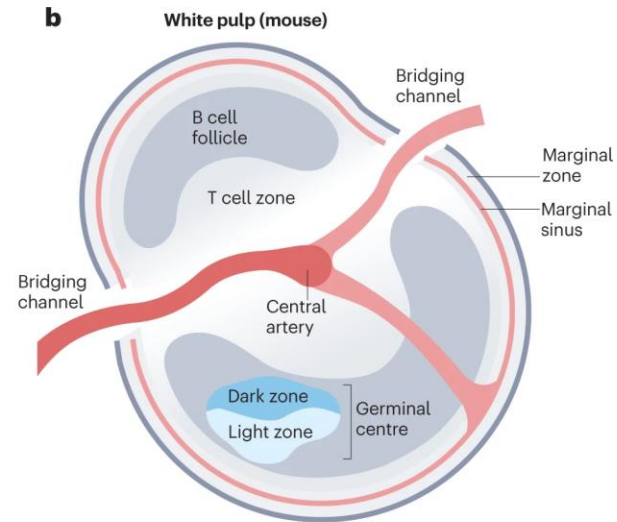
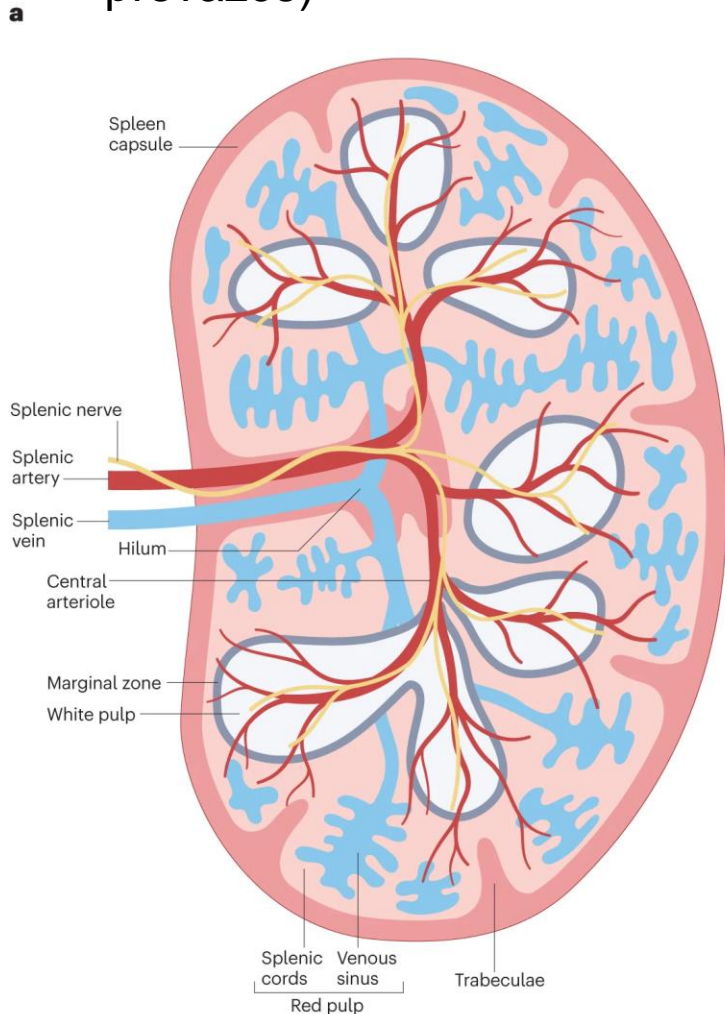


Lymfatická uzlina



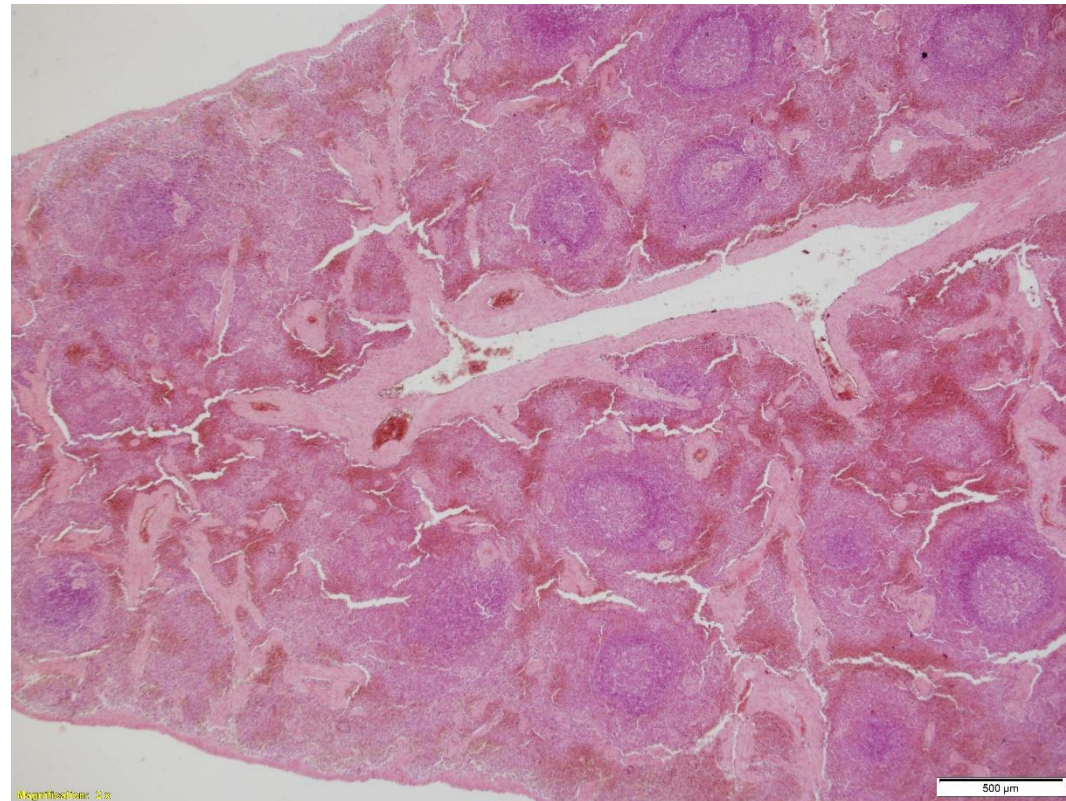
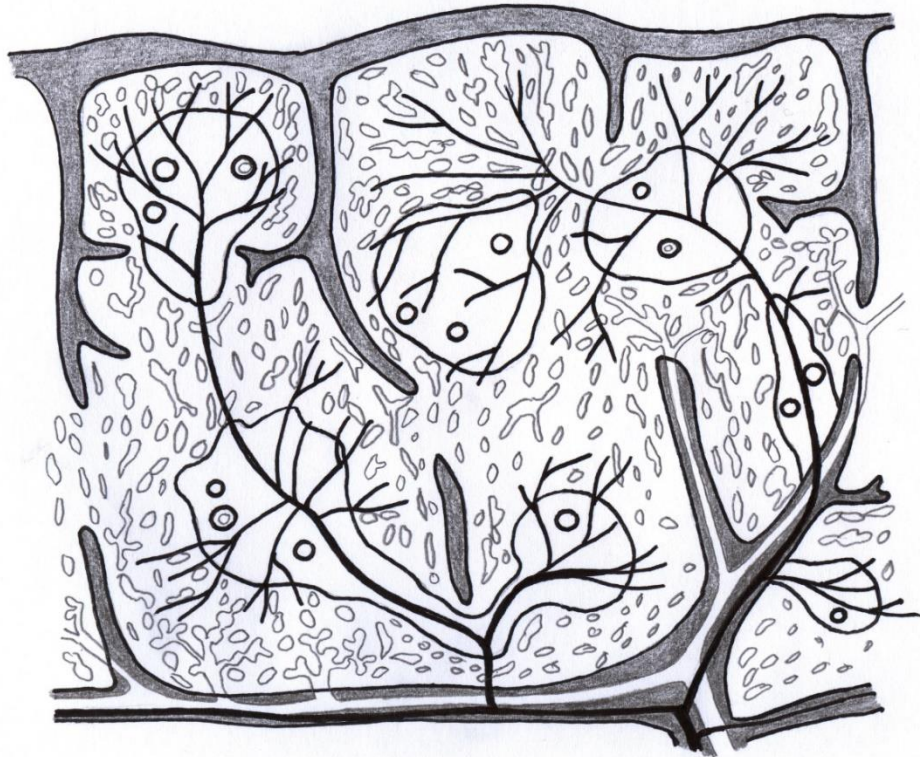
Slezina (*lien*)

- sekundární lymfatický orgán (u člověka největší z lymfatických orgánů ~150 g)
- na povrchu vazivové pouzdro vysílající dovnitř trámce
- vnitřní parenchym označován jako bílá (lymfatické uzlíky) a červená pulpa (krevní siny, Billrothovy provazce)



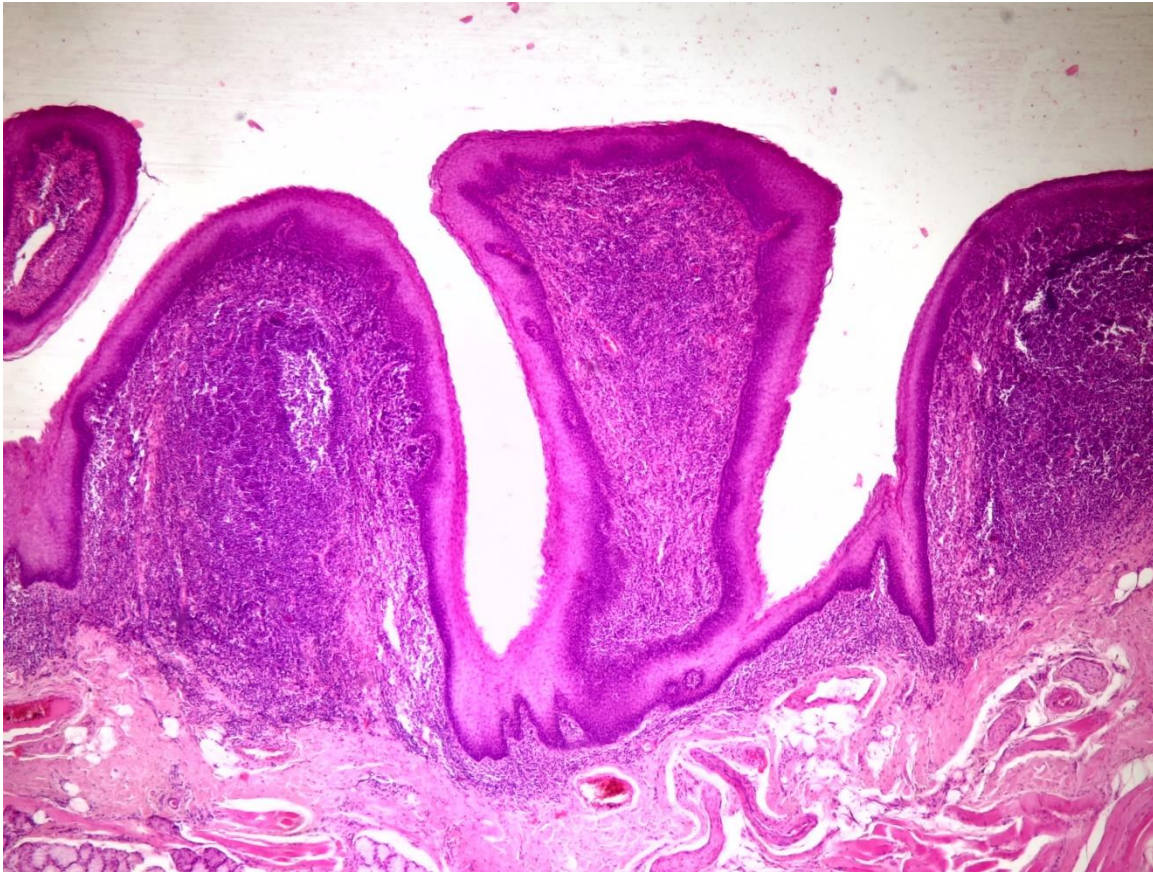
Slezina (*lien*)

- filtr krve
- a. lienalis přichází v místě hilu > průchod trámci > větvení > vstup do bílé pulpy - periarteriální lymfatické pochvy (PALS; T lymfocyty) a lymfatické uzlíky (B lymfocyty) > průchod přes marginální zónu (makrofágy a dendritické buňky) > krevní siny > postkapilární a dřeňové žíly > v. lienalis
- produkce protilátek a imunokompetentních buněk
- vychytávání a destrukci opotřebovaných erytrocytů
- zásobárna krve



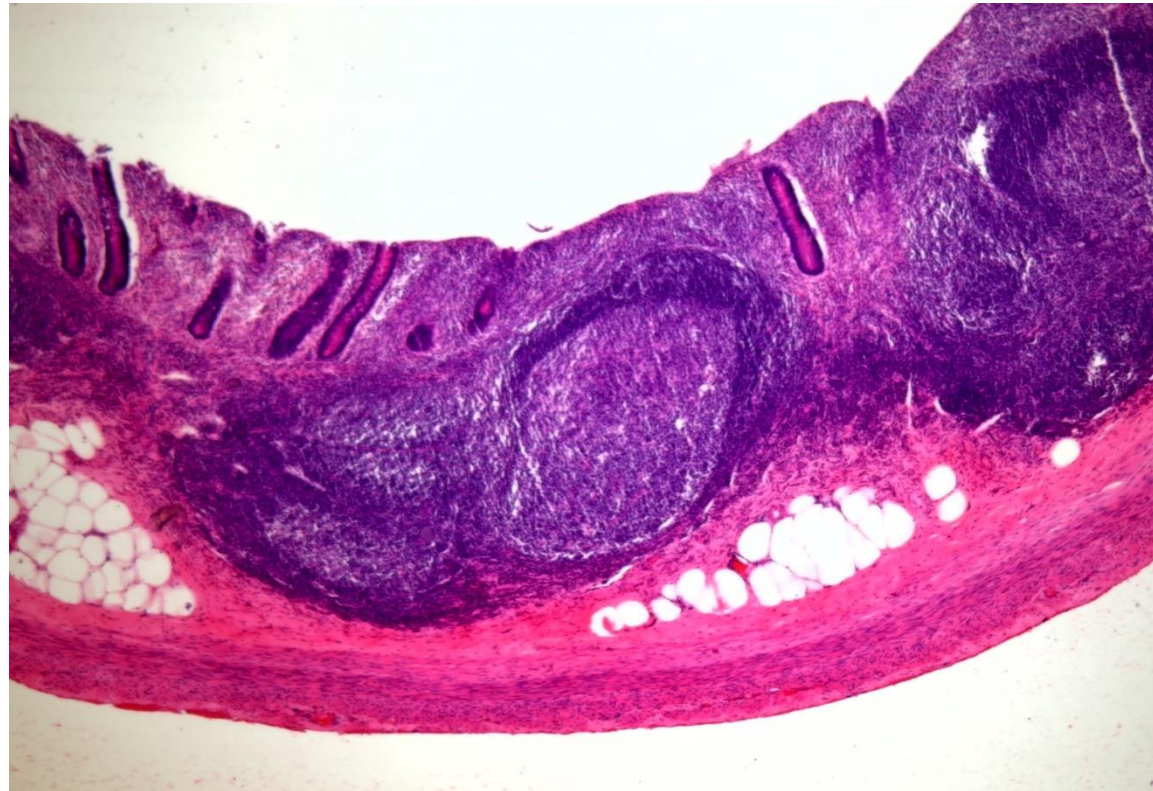
Mandle (*tonsillae*)

- sekundární lymfatické orgány
- imunitní dozor (kontrola přijímané potravy a vdechovaného vzduchu)
- Waldeyerův okruh: nosohltanové (nosní – klenba nosohltanu), patrové mandle (krční), jazykové (pod sliznicí kořene jazyka) a tubulární mandle (pod sliznicí hltanu okolo ústí Eustachovy trubice)
- vrstevnatým dlaždicovým epitelem
- mohou mít vytvořeny krypty (*tonsilla palatina*)



Slizniční imunitní systém

- MALT – *mucosa-associated lymphoid tissue*
- GALT – *gut-associated lymphoid tissue* (Peyerovy pláty, apendix)
- BALT – *bronchi-associated lymphoid tissue* (mandle)
- VALT – *vulvovaginal-associated lymphoid tissue*
- neopouzdrěná difúzní lymfatická tkáň ve slizničním nebo podslizničním vazivu (*lamina propria mucosae*)
- lymfatické uzlíky s T a B lymfocyty, dendritickými buňkami
- fyziologické bariéry, řasinkové epitely, specializované epitelové buňky (pinocytóza), intraepitelové lymfocyty



MUNI SCI



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY