

## 1. Úvod do imunitního systému

### 1.1 Antigen

### 1.2 Imunitní reakce

## 2. Složky imunitního systému

### 2.1. Lymfatické (imunitní) tkáně a orgány

#### 2.1.1 *Primární lymfatické orgány*

#### 2.1.2 *Sekundární lymfatické orgány*

### 2.2. Buňky imunitního systému (imunocyty)

### 2.3. Molekuly imunitního systému

#### 2.3.1. *Mezinárodní klasifikační systém buněk (CD molekuly)*

#### 2.3.2. *Receptory leukocytů*

#### 2.3.3. *Imunoglobuliny Ig (protilátky)*

#### 2.3.4. *MHC molekuly (glykoproteiny)*

#### 2.3.5 *Proteiny komplementu*

#### 2.3.6 *Cytokiny*

#### 2.3.7 *Adhezní molekuly*

#### 2.3.8 *Ig domény*

## 1. Úvod do imunitního systému

Stálost vnitřního prostředí, tzv. **homeostáza**, je nezbytným předpokladem pro fungování každého živého organismu. Jedná se o dynamickou rovnováhu, která je „hlídána“ třemi **základními homeostatickými systémy: nervovou, endokrinní a imunitní soustavou**. Tyto systémy spolu velmi úzce spolupracují a vzájemně se ovlivňují. Je to dáno několika faktory:

- Přímé anatomicko-fyziologické propojení nervové a endokrinní soustavy. V rámci hypotalamo-hypofyzárního systému jsou neurosekrečními buňkami hypotalamu produkovány neurohormony, jež jsou krví transportovány k cílovým orgánům. Část neurohormonů bezprostředně stimuluje v předním laloku hypofýzy (adenohypofýza) aktivitu pravých endokrinních buněk a sekreci již klasických hormonů. Druhá skupina hypotalamických neurohormonů je, po dočasném setrvání v neurohypofýze, rozváděna krví přímo k cílovým orgánům.
- Sensitivita buněk jednotlivých homeostatických soustav nejen k vlastním signálním molekulám, ale i k látkám produkovaným ostatními homeostatickými soustavami. Buňky totiž obsahují receptory, schopné vázat látky produkované „partnerskými“ homeostatickými soustavami; např. neurony obsahují mimo jiné receptory pro cytokiny<sup>1</sup>, imunitní buňky mají receptory pro některé neurotransmitery a hormony atd.

Každý živý organismus musí neustále čelit invazi patogenů a dalších cizorodých látek z okolního prostředí. Schopnost jedince bránit se před škodlivými vlivy těchto patogenů nazýváme obecně slovem imunita<sup>2</sup>. Ještě v 80. letech 20. století se předpokládalo, že imunitní systém rozpoznává látky těla „vlastní“ od „cizích“, proti kterým potom zasahuje. Tato schopnost se ustanovila během ontogenetického vývoje, kdy se buňky daného jedince „učily“ tolerovat látky, se kterými se během ontogeneze setkaly. Vše ostatní bylo považováno za „cizí“ a předurčeno tedy k likvidaci. Tento „self non-self“ model však nedokázal vysvětlit řadu imunologických procesů, např. toleranci matky vůči plodu, toleranci k potravinovým složkám nebo naopak likvidaci vlastních, poškozených tkání. Na limity tohoto modelu poukázal koncem 80. let americký imunolog Charles A. Janeway. Zásadní přelom v této oblasti pak znamenala práce americké imunoložky Polly C. E. Matzinger, která přišla s novým, tzv. „**danger**“ modelem, podle kterého IS reaguje na základě toho, zda se jedná o látku pro tělo nebezpečnou nebo naopak neškodnou a to bez ohledu na její původ (vlastní, cizí)<sup>3</sup>. Kritérium zásahu IS tedy není to, že se jedná o látku pro organismus cizorodou, ale zásadní je její nebezpečnost. Správně fungující IS tedy toleruje řadu pro tělo cizorodých částic a molekul (např. složky potravin, rostlinné produkty, komensální bakterie ve střevě, různé druhy synantropních<sup>4</sup> bezobratlých, např. roztoči aj.). Na druhé straně je připraven eliminovat vlastní buňky, které jsou nějakým způsobem poškozené, ať patologicky nebo opotřebením (obr. 1.1). Optimální nastavení **principu tolerance** je nesmírně důležitý a přitom vysoce komplikovaný a v mnoha směrech dosud nejasný proces. Je však zcela zřejmé, že poruchy v této oblasti mají za následek nejrůznější formy dnes velmi častých hypersensitivit (∞ kap. **Imunopatologické reakce**).

Na jedné straně dává obranný systém každému jedinci velké šance na přežití a jeho selhání může být pro organismus zničující. Paradoxně, na straně druhé, může imunitní systém zasáhnout i v neprospěch vlastního organismu: alergie, autoimunitní onemocnění, anafylaktický či septický šok jsou výsledkem nežádoucí resp. příliš silné reakce imunitního

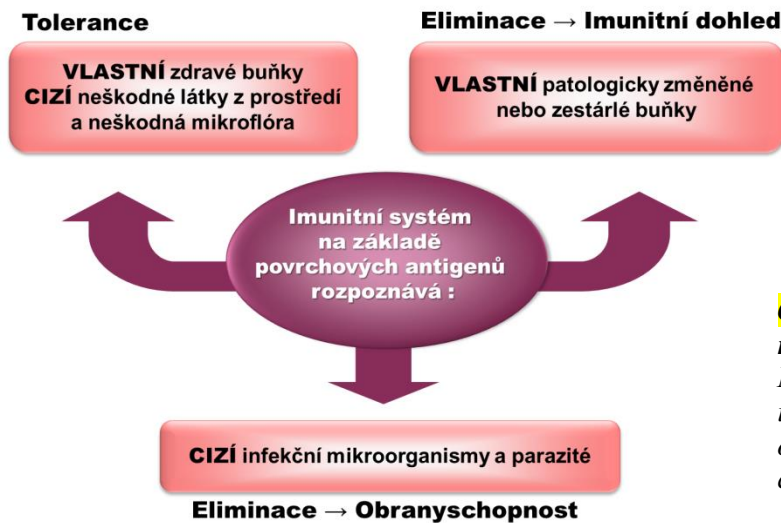
<sup>1</sup> Látky produkované imunitními buňkami (viz dále)

<sup>2</sup> z latinského slova immunitas = odolnost

<sup>3</sup> Přehledné shrnutí evoluce těchto modelů: The Danger Model: A Renewed Sense of Self, Polly Matzinger

<sup>4</sup> žijících v těsné blízkosti člověka a jeho obydlí

systému proti neškodným molekulám či vlastním buňkám. Svoji dokonalostí se imunitní systém stává také vážnou překážkou v transplantační medicíně při boji o záchranu lidských životů.



**Obr. 1.1** Základní kategorie částic rozpoznávaných imunitním systémem. Neškodné látky resp. buňky jsou imunitním systémem tolerovány bez ohledu na to, zda jsou tělu vlastní nebo cizí.

Imunitní systém má některé unikátní vlastnosti, se kterými se u jiných soustav nesetkáváme:

- **Vysoký polymorfismus<sup>5</sup>.** Znamená to, že buňky resp. molekuly IS se často vyskytují v obrovském množství fenotypových variant (vychází z genetického polymorfismu).
- **Specifická.** Extrémní polymorfismus především receptorů a protilátek umožňuje imunitnímu systému od sebe rozpoznat buňky resp. molekuly na základě velmi malých rozdílů v jejich molekulární struktuře (může se např. jednat o rozdíl jediné AMK nebo rozdílné vazby koncového sacharidu).
- **Imunologická paměť.** V průběhu zásahu proti konkrétní škodlivé částici generuje IS, mimo jiné, tzv. paměťové buňky, které jsou v organismu dlouhodobě uchovávány. Ty jsou pak schopny při opakovaném kontaktu se stejnou infekční částicí mobilizovat obranné mechanismy mnohem rychleji a efektivněji, v porovnání s předchozím prvním kontaktem.

## 1.1 Antigen

Makromolekulární strukturu (patogen, buňka, molekula), která je imunitním systémem rozpoznána a která stimuluje komplexní specifickou (ale i nespecifickou) imunitní odpověď, označujeme jako **antigen<sup>6</sup>** (Ag), nebo také **imunogenní látka** resp. imunogen. Aby mohla být částice považována za antigen, musí splňovat určité chemické, fyzikální a biologické vlastnosti:

- **Je rozpoznávána** povrchovými receptory buněk imunitního systému a vyhodnocen jako škodlivá nežádoucí částice
- **Stimuluje IS ke spuštění obranných reakcí** vedoucích k eliminaci daného antigenu (je tzv. imunogenní)

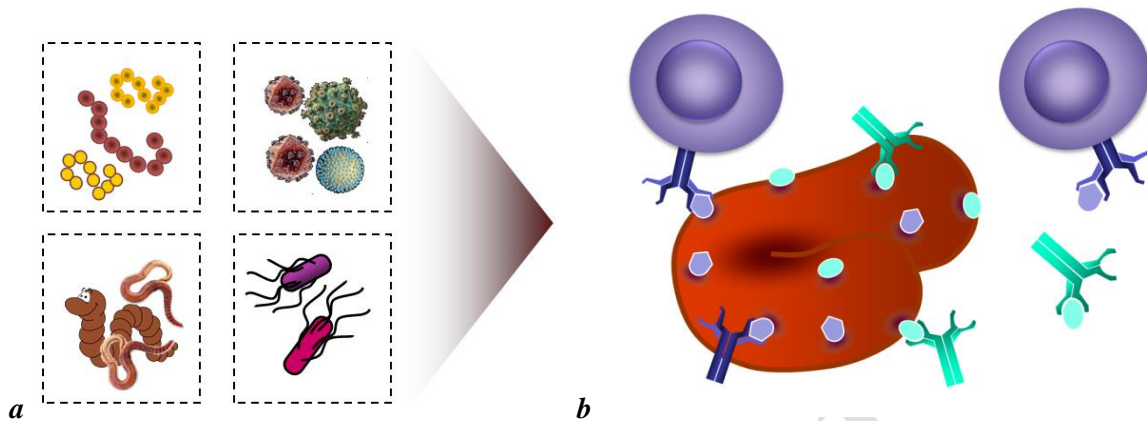
Z *chemického hlediska* jsou antigeny nejčastěji **protein, lipoproteiny, lipopolysacharidy** nebo **nukleoproteiny**. Mělo by se jednat o komplexní makromolekuly s **dostatečnou**

<sup>5</sup> z řeckého: poly = mnoho, morphe = tvar, struktura

<sup>6</sup> Z angl.. **antibody generating**, tj. látka vyvolávající tvorbu protilátek

**velikostí** (v případě proteinů zpravidla molekulová hmotnost > 5000 Da). Nízkomolekulární látky zpravidla neposkytují imunitnímu systému dostatečnou stimulaci (viz dále).

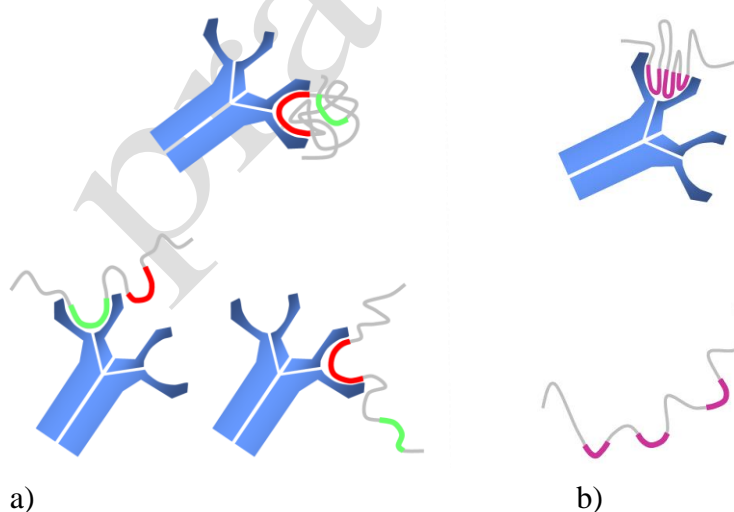
Z hlediska původu rozeznáváme častější **exoantigeny** (pocházejí z vnějšího prostředí, např. viry, bakterie) a **endoantigeny**, které mají původ ve vlastním těle (nádorové proteiny, části vlastních rozpadlých buněk).



**Obr. 1.2 Vztah Antigen - epitop.**

a) Různé antigenní částice (virus, bakterie, bílkovina aj.). b) Jedna antigenní částice může mít více epitopů (na obr. např. zelený a fialový), z nichž každý je rozpoznáván specifickým receptorem jiného buněčného klonu (fialový) resp. specifickou protilátkou (zeleně).

Část molekuly antigenu, na kterou se bezprostředně váže receptor resp. protilátka IS nazýváme **antigenní determinant (epitop)**. Jedna antigenní částice má zpravidla více epitopů (obr. 1.2). Epitop může mít formu lineární a konformační. Např. v případě, že antigenem je protein, je epitop tvořen konkrétní sekvencí několika aminokyselin (zpravidla 12-30). U lineárního epitopu je tato sekvence souvislá, nepřerušovaná. U konformačního epitopu je jeho sekvence tvořena z více samostatných úseků, které se vzhledem k prostorovému uspořádání dostanou do těsného kontaktu a současně tak mohou stimulovat jeden receptor (obr. 1.3).



**Obr. 1.3 Lineární a konformační epitop proteinu:**

a) Sekvence vyznačené červenou a zelenou barvou představují lineární epitopy. „Červený epitop“ je rozpoznatelný jak v nativním, tak v denaturovaném stavu. b) Fialově označená nesouvislá sekvence představuje konformační epitop, který po denuraci ztrácí schopnost stimulovat imunitní systém.

K tomu, aby byla iniciována komplexní imunitní reakce, však nestačí jen jednoduchá vazba antigenu s receptorem, ale je nutné, aby byly současně aktivovány další **kostimulační vazby**.

Tuto podmínku právě nesplňují nízkomolekulární látky. Takové molekuly, které sice obsahují epitop, ale nejsou schopny poskytnout další kostimulační vazby, nazýváme **hapteny**. Označujeme je jako nefunkční (nekompletní) antigeny.

Jako tzv. **superantigen** označujeme exoantigen, který se nespecificky váže na oblast jinak specifického receptoru T lymfocytu (kap. **Specifická buněčná imunita**). Tím může stimulovat současně, nespecificky velké množství T lymfocytárních klonů, bez ohledu na jejich specifitu<sup>7</sup>. Důsledkem je masivní imunitní reakce.

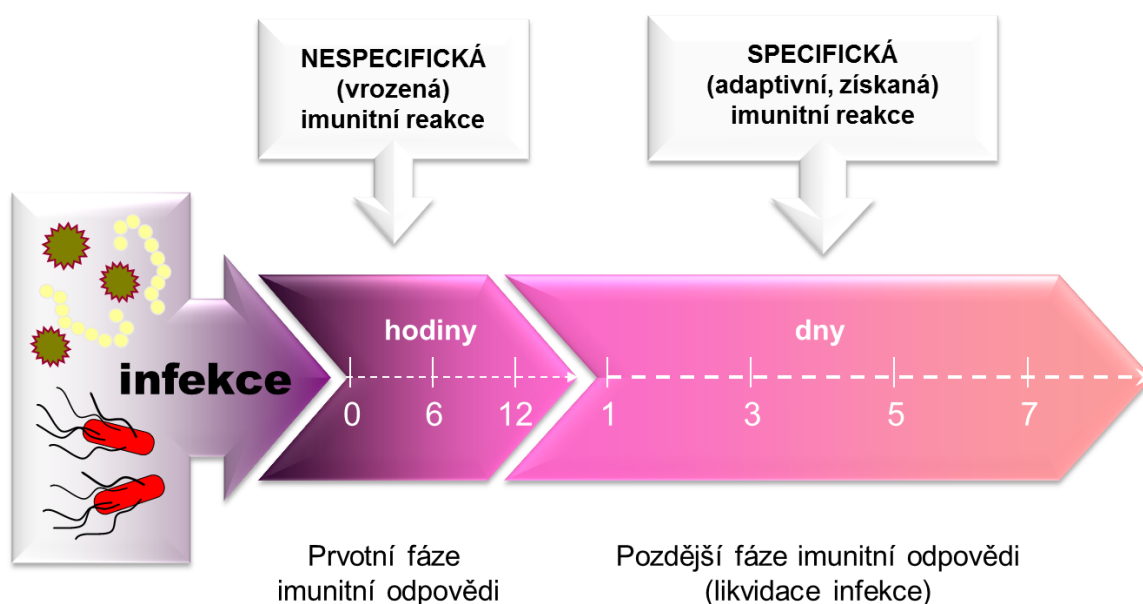
## 1.2 Imunitní reakce

Imunogenní antigen iniciuje v organismu imunitní reakci. Jedná se o složitou síť vzájemně provázaných dílčích reakcí zprostředkovaných imunitními buňkami (imunocyty). Ty mezi sebou komunikují buď přímým kontaktem, nebo prostřednictvím sekrece různých signálních molekul (cytokinů, viz dále).

Podle způsobu rozpoznávání antigenů (dáno typem receptoru), rychlostí aktivace a efektivitou zásahu definujeme dvě základní skupiny imunitních reakcí. (Obr. 1.4)

- **Nespecifická, vrozená (přirozená) imunita** představuje první pohotovou (minuty-hodiny), ale méně účinnou reakci, založenou na rozpoznávání struktur společných pro velké množství patogenů. Složky nespecifické imunity dále aktivují mechanismy specifické imunity, která plynule navazuje.
- **Specifická, získaná (adaptivní) imunita** je aktivována pomaleji (dny-týdny), ale na základě vysoce specifického rozlišení antigenních struktur zasahuje proti patogenu mnohem efektivněji a účinněji. Při opakovaném setkání se stejným patogenem se účinnost reakce ještě zvyšuje (tzv. imunologická paměť)

Mezi oběma systémy není ostrá hranice, reakce na sebe navazují, popř. se vzájemně prolínají; jejich spolupráce je pro organismus životně nepostradatelná!



**Obr. 1.4.** Časová posloupnost vrozených (nespecifických) a adaptivních (specifických) obranných reakcí organismu.

<sup>7</sup> Při klasické specifické stimulaci T lymfocytů antigenem, bývá v těle stimulováno méně jak 1/1000 všech lymfocytů. Superantigeny mohou nespecificky stimulovat až 1/4 všech lymfocytů

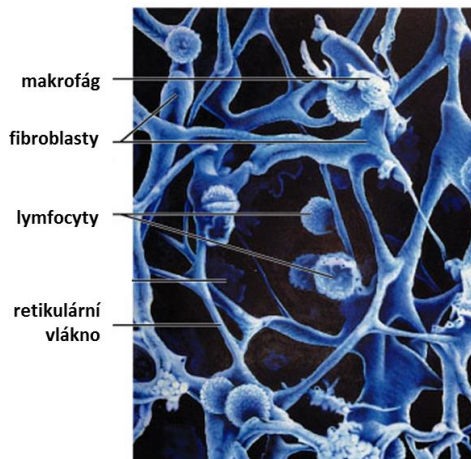


## 2. Složky imunitního systému

K základním složkám imunitního systému savců patří **lymfatické tkáně a orgány**, dále buňky imunitního systému, tzv. **imunocyty** (leukocyty, dendritické b. aj.). V neposlední řadě má smysl samostatně mluvit také o **molekulách imunitního systému**. Jedná se zpravidla o velké, strukturně složité molekuly, které se mohou nacházet jak suspendované volně v tělních tekutinách (např. protilátky, cytokiny aj.), tak vázané na membrány imunocytů, popř. dalších buněk (receptory, adhezní molekuly aj.).

### 2.1. Lymfatické (imunitní) tkáně a orgány

Lymfatické orgány jsou tvořeny vysoce specializovanými tkáněmi, jejichž **základem je síť retikulárních vláken**, produkovaných specializovanými buňkami – retikulocyty (fibroblasty). Prostory mezi retikulárními vlákny jsou vyplněny velkým množstvím lymfocytů resp. jejich prekurzorů, a řadou dalších buněk, tvořících vhodné prostředí pro lymfocyty. (obr. 2.1)



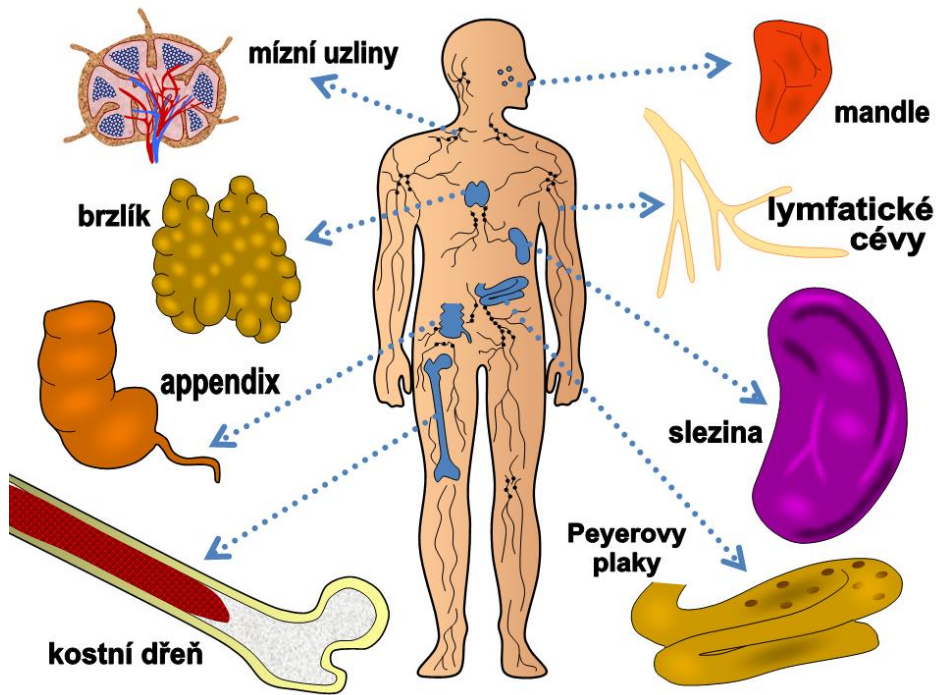
**Obr. 2.1. Retikulární síť.**

*Fibroblasty (retikulocyty) produkující podpůrnou síť retikulárních vláken, která vytvářejí vhodné prostředí pro řadu imunitních buněk a jejich činnost.*

Ve vztahu ke vzniku a vývoji imunocytů rozdělujeme lymfatické orgány do dvou skupin:

- **Primární (centrální) lymfatické orgány** jsou místem vzniku a dozrávání lymfocytů. Patří k nim kostní dřeň a brzlík (thymus).
- **Sekundární (periferní) lymfatické orgány**, jsou především místem, kde dochází k iniciaci a dalším fázím specifické imunitní odpovědi. Patří sem slezina, lymfatické uzliny, mandle, Peyerovy plaky, appendix a mukózní lymfatická tkáň.

Z hlediska anatomického jsou někdy lymfatické orgány děleny na **opouzřené**: brzlík, slezina, lymfatické uzliny a **neopouzřené** (difúzní): kostní dřeň, mukózní lymfatická tkáň (Obr.2.2).



**Obr. 2.2.** Přehled primárních a sekundárních lymfatických orgánů

### 2.1.1 Primární lymfatické orgány

Jako primární lymfatické orgány označujeme takové, ve kterých se imunitní buňky tvoří, popř. dozrávají. Patří sem hemopoetická kostní dřeň a brzlík (thymus).

**Kostní dřeň** je tvořena retikulární tkání uloženou v trámčině spongiózní kosti. Podle převažujícího typu buněk nacházejících se v síti retikulárních vláken rozlišujeme **žlutou (tukovou)** kostní dřeň, tvořenou převážně tukovými buňkami a **červenou (hemopoetickou)** kostní dřeň, která obsahuje celé spektrum krevních buněk ve všech vývojových stádiích vč. hemopoetických kmenových buněk. V dětství vyplňuje červená kostní dřeň všechny kosti; v dospělosti se nachází jen v plochých a drobných kostech (kosti lebky, pánve, obratle, články prstů) a v hlavicích dlouhých kostí (epifýzách)- **obr. 2.3.** Žlutá kostní dřeň se může za určitých okolností měnit znovu na hemopoeticky aktivní. V prenatálním období při vývoji embrya začíná krvetvorba nejprve v krevních ostrůvcích ve žloutkovém vaku, pak v játrech a nakonec v kostní dřeni.

V červené kostní dřeni se tvoří všechny typy krevních a imunitních buněk. To se týká i B a T lymfocytů. Zatímco B-lymfocyty zde také dozrávají, T-lymfocyty opouští kostní dřeň jako nehotové prekurzory a svůj vývoj dokončují v thymu (odkud pochází označení „T“ v jejich názvu). U ptáků, přes jinak velkou podobnost se savčím imunitním systémem, nacházíme navíc další primární lymfatický orgán Bursa of Fabricius, kde dozrávají ptačí B-lymfocyty.

**Obr. 2.3** Rozložení hemopoeticky aktivní a tukové dřeně v kostech dospělého člověka. (pozn. na obr. není znázorněna červená kostní dřeň v plochých kostech lebky, kde se však také vyskytuje)



**Thymus (brzlík)** je primární lymfatický orgán uložený za sternem (kost hrudní) v dolní části krku. Z hlediska morfologického je tvořen dvěma laloky. Obalen je vazivovým pouzdem, ze kterého vybíhají do středu přepážky, vymežující jednotlivé lalůčky. Thymus je vzhledem k tělu relativně největší po narození. Od puberty postupně atrofuje a je nahrazován vazivovou a tukovou tkání. Je místem tvorby lymfopoetických hormonů (tymozinu a tymopoetinu), nezbytných k dozrávání T lymfocytů. T lymfocyty vzniklé v červené kostní dřeni putují krví nejprve do kůry a následně do dřeni thymu. Tam dochází k jejich dozrávání („doladění“ vlastností jejich specifických receptorů). V thymu se T lymfocyty za pomoci medulárních thymových epiteliálních buněk<sup>8</sup> seznamují s antigenu tělu vlastní (self-antigeny). T lymfocyty, jejichž receptory tyto self-antigeny rozpoznají, jsou eliminovány procesem tzv. negativní selekce – jedná se o 99% všech T lymfocytů. Zbylé 1% je vhodné pro naši ochranu a přežívá. Přeživší T lymfocyty putují do sekundárních lymfatických orgánů – lymfatických uzlin, Peyerových plaků a bílé pulpy sleziny (tzv. na thymus závislé oblasti orgánů – viz dále).

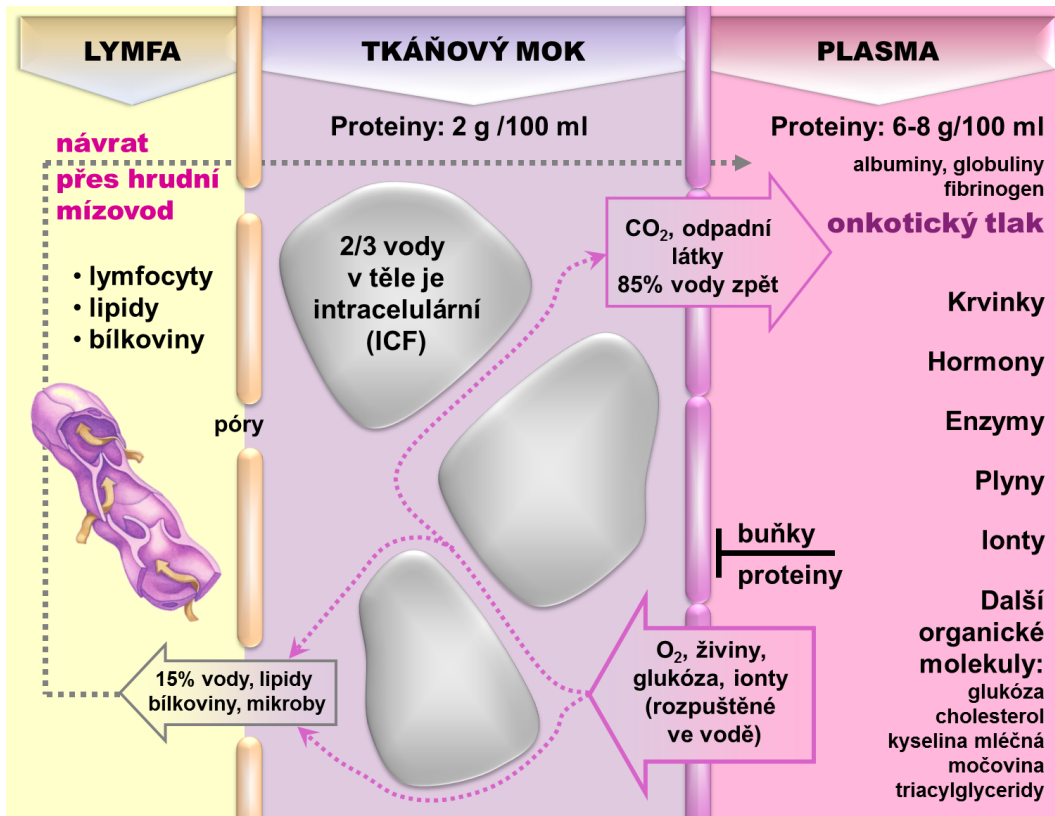
### 2.1.2 Sekundární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické tkáně a orgány představují místa vysoké koncentrace imunitních buněk. Poskytují tak vhodné prostředí pro iniciaci imunitní odpovědi, napomáhají setkání antigenu s imunocyty a zajišťují transport imunocytů po těle. Do sekundárních lymfatických tkání zahrnujeme lymfatické uzliny propojené lymfatickými cévami, Peyerovy plaky tenkého střeva, mandle horních cest dýchacích, slepé střevo, slezinu a slizniční tkáň dýchací, trávicí a urogenitální soustavy.

Lymfatické orgány jsou vzájemně propojeny **lymfatickým cévním systémem**, který slouží k odčerpání zbytkové vody z tkáňového moku (dostává se do mezibuněčných prostor filtrací krve) a jejímu navrácení zpět do krve (do dolní duté žíly v místě hrudního mízovodu) **Obr. 2.5.**

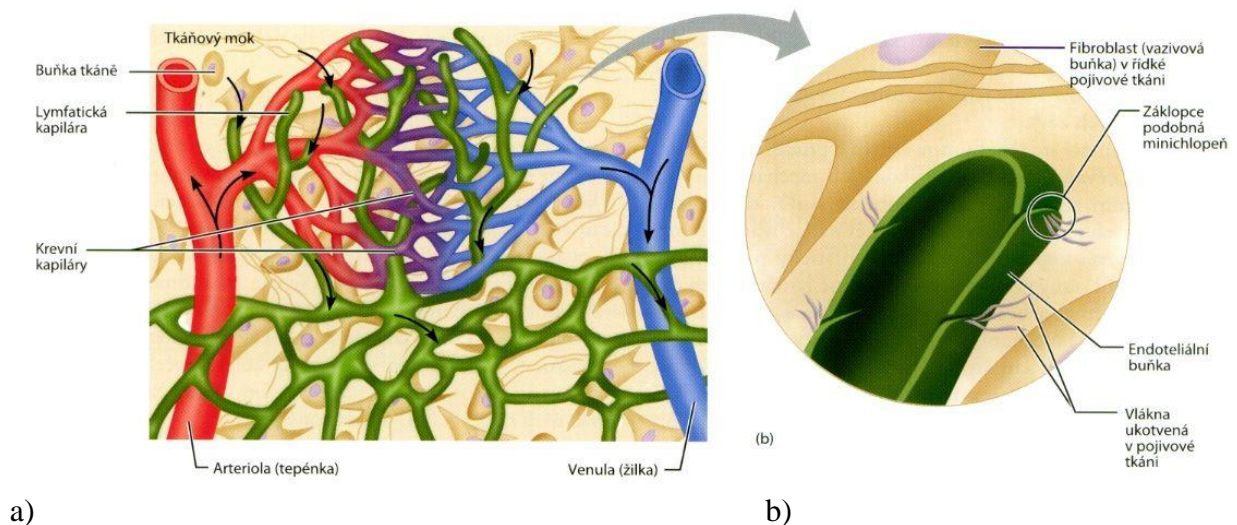
<sup>8</sup> mTEC = medular thymus epithelial cells

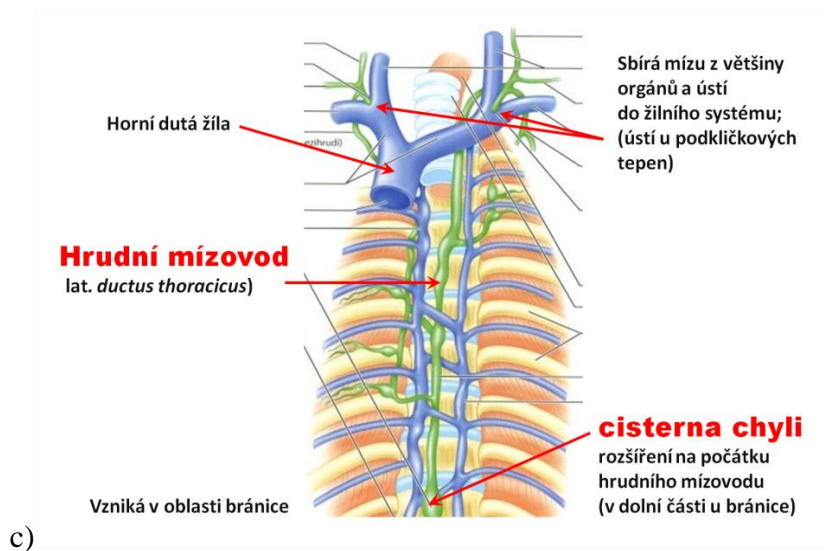




**Obr. 2.5** Vztah krevní plasmy, tkáňového moku a lymfy: koloběh vody a výměna živin resp. odpadních látek.

V lymfatickém řečišti rozlišujeme z hlediska velikosti a struktury **lymfatické kapiláry**, **lymfatické cévy** a **lymfatické kmeny**. Na rozdíl od krevního oběhu tvoří lymfatické cévy uzavřený okruh; tok lymfy je jednosměrný – z periferních tkání je lymfa vstřebávána slepě končícími kapilárami, odkud pokračuje směrem k srdci. Pohyb lymfy je zajišťován kontrakcí svaloviny stěny cév a pohybem okolní svalové tkáně. Zpětnému toku lymfy brání v cévách četné chlopně umístěné na vnitřní stěně lymfatických cév. Úsek před chlopněmi bývá často rozšířený, takže cévy mnohdy připomínají „šňuru s navlečenými korálky“. Lymfatickými cévami jsou protkány všechny orgány, kromě nervové tkáně a kostní dřeně.



**Obr. 2.5 Lymfatický oběh.**

a) Síť lymfatických kapilár proplétající lůžko krevních kapilár.

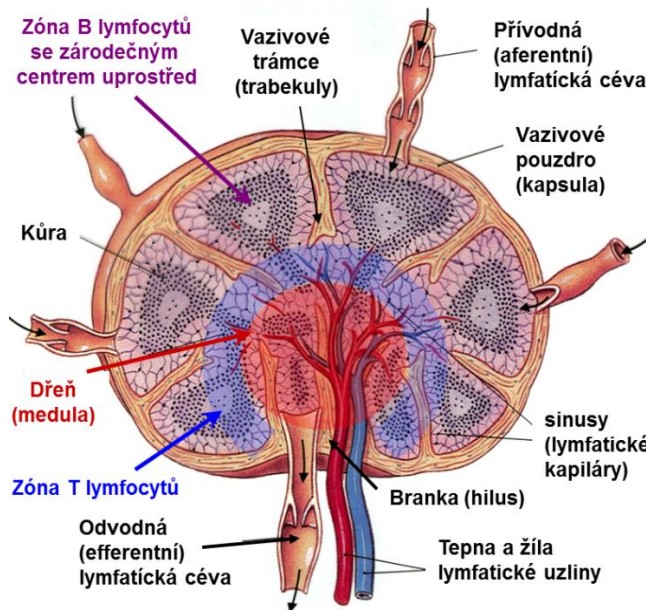
b) Slepě zakončení lymfatické kapiláry s vláknou ukotvující endotelové buňky k okolní tkáni.

c) Hlavní mízní kmen drénující dolní polovinu a levou horní polovinu těla.

c)

- **Lymfatické kapiláry**, slepě zakončené drobné cévky, jsou v porovnání s krevními kapilárami mnohem propustnější pro větší molekuly popř. buňky (obr.2.6 a,b). Jejich stěna je tvořena pouze jednovrstevným endotel; extracelulární bazální membrána (lamina) nepokrývá lymfatické kapiláry souvisle, což má velký význam při vstupu větších částic a buněk (proteiny, lipoproteiny ale i patogeny) do lymfatického systému. Soudržnost buněk kapilárních stěn je zajištěna mikrofibrilami, které ukotvují buňky k okolní tkáni.
- **Lymfatické cévy** mají podobnou stavbu stěn jako krevné cévy. Lymfu protékající lymfatickými cévami filtrují lymfatické uzliny, které se v různém počtu nacházejí podél cév. Největší koncentrace uzlin je v podpaží, tříselech, břišní dutině a podkoží na krku.
- **Lymfatické kmeny** jsou největší lymfatické cévy tvořené silnější stěnou obsahující mimo jiné také hladkou svalovinu. Podobně jako u velkých krevních cév, jsou stěny lymfatických kmenů vyživovány krví a inervovány. Hlavní mízní kmen (hrudní mízovod, *ductus thoracicus*) sbírá lymfu nejen z dolní poloviny těla, ale i z levé horní poloviny těla (obr. 2.6c). Začíná v břišní dutině u bránice malým rozšířením (tzv. cisterna chyli) a pokračuje vzhůru před páteří. Do krevního řečiště ústí v místě soutoku levé hrdelní a podklíčkové žíly. Mízu z pravé horní poloviny těla sbírá pravostranný mízovod (*ductus lymphaticus dexter*).

**Lymfatické uzliny** jsou orgány fazolovitého tvaru a velikosti přibližně 1-25mm (obr. 2.6). Člověk má cca 500 uzlin umístěných podél lymfatických cév. Lymfatické cévy, které přivádí mízu do uzlin se nazývají **aferentní cévy**; lymfatické cévy, které lymfu z uzliny odvádějí, označujeme jako **eferentní cévy**. Lymfatické uzliny filtrují protékající lymfu a brání šíření patogenů a potenciálně škodlivých látek po těle. Obsahují velké množství lymfocytů i makrofágů, zachycují antigeny, zprostředkovávají jejich kontakt s lymfocyty a iniciují tak specifickou imunitní odpověď. Lymfatické uzliny mohou také vytvářet organizované shluky (tonzily, apendix, Peyerovy plaky tenkého střeva).



**Obr. 2.6. Schéma lymfatické uzliny.**

Každá uzlina je prokrvena vstupující aferentní arterií, která přivádí do uzliny tzv. „naivní“ lymfocyty vzniklé v kostní dřeni resp. thymu. T a B lymfocyty jsou v uzlinách lokalizovány v anatomicky separovaných oblastech. Toto uspořádání umožňuje optimální spolupráci mezi lymfocyty a antigen prezentujícími buňkami (viz dále). Lymfocyty jsou v uzlinách postupně aktivovány, proliferyují a diferencují na efektorové buňky (více viz specifická imunita). Z lymfatické uzliny odchází lymfocyty eferentní lymfatickými cévami, prostřednictvím kterých se dostávají zpět do krevního oběhu.

**Slezina** je ledvinovitý bohatě prokrvený orgán umístěný vlevo za žaludkem. Je největším opouzdrěným lymfatickým orgánem. Z anatomického i funkčního hlediska dělíme tkáň sleziny na **červenou** (bohatě zásobenou krví) a **bílou dřeň**, kde je vysoká koncentrace lymfocytů. Kromě odbourávání starých nebo poškozených krvinek, má slezina funkci zásobárny krevních destiček. Z hlediska imunitní ochrany vychytává antigeny přímo z protékající krve a iniciuje specifickou imunitní odpověď<sup>9</sup>. Slezina může fungovat také jako alternativní centrum hemopoézy.

Vnější prostředí organismu je od vnitřního chráněno vysoce specializovaným typem krycí (kůže vč. derivátů) a epitelové tkáň (sliznice, endotel cév).

**Kůže** představuje svojí rozlohou druhou největší<sup>9</sup> možnou bránu vstupu infekce. (1) **Vnější vrstvu kůže** označujeme jako **epidermis**. Bazální část epidermis tvoří vrstva specializovaných epitelálních buněk, tzv. bazálních **keratinocytů**. Ty se neustále obnovují a starší keratinocyty se proto posunují směrem k povrchu a tvoří několikvrstevný dlaždicovitý epitel zrohovatělých a postupně odumírajících odlupujících se buněk. Vzniká tak účinná mechanická bariéra proti pronikání většiny cizorodých látek do organismu. Kromě mechanické ochrany přispívají keratinocyty k obraně organismu také aktivně, produkcí antimikrobiálních proteinů (např. defensinů) a cytokinů aktivujících zánět. Součástí epidermis jsou dále Langerhansovy buňky<sup>10</sup> a intraepiteliální T lymfocyty, které ve většině případů vykazují charakter paměťových buněk (∞ kap. 6. **Specifická buněčná imunita**). (2) **Vnitřní vrstva kůže – škára** (dermis) již obsahuje jak **krevní, tak lymfatické kapiláry**. Kromě toho je bohatá na různé *formy tkáňových imunocytů* (makrofágy, mastocyty, dendritické buňky i specifické T lymfocyty a plazmatické buňky profukující protilátky). Všechny tyto buňky se podílí na iniciaci první rychlé nespecifické imunitní odpovědi ale také na zprostředkování adaptivních specifických imunitních reakcí.

**Mukózní (slizniční) lymfatická tkáň** představuje rozsáhlý neopouzdrěný (difúzní) lymfatický orgán. Slizniční tkáň vystýlá ústní dutinu, dýchací trubici, tenké střevo a urogenitální trakt. Obecně je slizniční tkáň označována zkratkou **MALT** (z angl. **Mucosal-**

<sup>9</sup> U dospělého člověka dosahuje povrch kůže až 2m<sup>2</sup>. Nejrozsáhlejším orgánem jsou sliznice. Např. jen povrch sliznice trávicího traktu člověka dosahuje díky systému výběžků, řasinek a klků 200 m<sup>2</sup>.

<sup>10</sup> Epidermální forma dendritických buněk, které patří k profesionálním fagocytům a antigen prezentujícím buňkám



**Associated Lymfoid Tissues**). V jednotlivých částech (regionech) vykazují sliznice, v porovnání s ostatními imunitními tkáněmi, zcela specifické vlastnosti, proto bývají také označovány jako regionální IS. V MALT je vůbec největší koncentrace imunocytů!

#### ROZŠIŘUJÍCÍ INFO → Slizniční tkáň

V souvislosti s lokálním vymezením slizniční tkáně se můžeme setkat s následujícími termíny a zkratkami:  
**GALT** (z angl. Gut-Associated Lymfoid Tissues) - slizniční tkáň trávicí soustavy vč. tonzil, apendixu a Peyerových plaků  
**NALT** (z angl. Nasopharynx-Associated Lymfoid Tissues) – sliznice horních dýchacích cest  
**BALT** (z angl. Bronchial-Associated Lymfoid Tissues) – slizniční tkáň dolních dýchacích cest  
**DALT** (z angl. Duct-Associated Lymfoid Tissues) – sliznice ústní dutiny a kolem malých slinných žláz

**Sliznice** jsou vzhledem ke svým fyziologickým funkcím a absenci zrohovatělé vrstvy (kterou je chráněna kůže) neustále vystaveny přímému kontaktu s patogeny a představují relativně snadnou **vstupní bránu pro infekční a cizorodé částice**. Na sliznicích je vnitřní prostředí organismu odděleno od vnějšího prostředí pouze tenkou vrstvou epiteliálních buněk. Určitou ochranu sliznic představuje **mukózní sekret**<sup>11</sup> a také např. **řasinkové epitel** respiračního traktu, které se neustálým pohybem řasinek snaží eliminovat zachycené nežádoucí částice z dýchacích cest.

Histologicky se slizniční tkáň skládá z uzlíků, na jejichž obvodu se koncentrují T lymfocyty<sup>12</sup> a v centru B lymfocyty, které se diferencují na plazmatické buňky. Prostřednictvím specializovaných slizničních buněk jsou odebírány („ochutnávány“) antigeny z povrchových epitelů tělních dutin a předávány k „vyhodnocení“ dalším buňkám.

Kromě toho buňky sliznic produkují řadu **hydrolytických a antibakteriálních látek**, které mikroorganismy bezprostředně poškozují, popř. vytvářejí nepříznivé prostředí pro jejich přežívání. Např. **sliny, slzy i hleny obsahují lysozomy**, narušující bakteriální stěnu<sup>13</sup>. Také **žaludeční šťávy** produkované sliznicí žaludku představují svým nízkým pH antibakteriální prostředí. (podrobněji bude slizniční imunitě věnována samostatná **kap. 8 ?-bude aktualizováno**)

**Peyerovy plaky (pláty, PP)**, představují hlavní složku slizniční imunity zažívacího traktu. Tvoří organizované shluky lymfatických uzlin v tenkém střevě (hl. lačník). PP jsou na povrchu kryty plochými fagocytujícími buňkami<sup>14</sup>. Ty zprostředkují transport patogenních mikroorganismů, ale i jiných velkých molekul, transcytózou do mízy a krve, kde se mohou dostat do styku s makrofágy a lymfocyty (**obr. 3.5 v kap. 3.2.1-Dendritické buňky**). Peyerovy plaky obsahují mimo jiné B-lymfocyty a jsou proto považovány za spouštěcí místa slizniční imunity. Vznikají a vylučují se zde primární imunoglobuliny, např. IgA.

#### ROZŠIŘUJÍCÍ INFO → Peyerovy plaky

Funkčnost Peyerových plátů je ovlivňována celkovým prostředím střeva. Pokud ve střevě opakovaně probíhá zánět, je narušená mikroflóra (např. vlivem antibiotik), nachází se překyselené prostředí atd., pak mohou být Peyerovy plaky zakrnělé se sníženou funkcí. Makrofágy na povrchu PP mají sníženou aktivitu, je narušen jejich baktericidní účinek a celkově může více či méně selhávat slizniční imunitní odpověď. To se odráží na nevyvážené produkci cytokinů i nepoměru mezi Th1 a Th2 lymfocyty, kdy zvýšení aktivity Th2 má za následek vznik alergických reakcí. Narušená koordinace mezi imunocyty sliznice (vč. NK buněk) může být příčinou vzniku rakovinných buněk, které „uniknou“ pozornosti imunocytů. Více informací na: <http://www.celostnimediceina.cz/peyerovy-platy-dulezite-misto-pro-imunitu.htm#ixzz28Qm362kb>

<sup>11</sup> Mukózní vrstva je produkována tzv. pohárkovitými buňkami (angl. goblet cells)

<sup>12</sup> intraepiteliální lymfocyty (IEL)

<sup>13</sup> Lysozym je bazický polypeptid, který rozkládá peptidoglykan murein, základní stavební složka bakteriální stěny

<sup>14</sup> tzv. M buňky („membránové makrofágy“)

**Tonsily (mandle)** zduřeniny sliznice hltanu, obsahující velké množství fagocytujících buněk i epiteliálních lymfocytů: *patrové mandle* („krční“, největší), *jazyková mandle* a *hltanová mandle* (nosní). Jsou seskupeny v kruhu kolem vstupu do hltanu, což usnadňuje zachycení vdechovaných a polykaných patogenů.

**Appendix** je shluk lymfatické tkáně v červovitém přívěsku u ústí tlustého střeva.

K tkáňovým složkám imunitního systému lze nepochybně řadit také **cévní endotel**. Endotelové buňky reagují na poškození tkání expresí řady chemotaktických a adhezních molekul, kterými jsou k místu poškození přiváděny imunocyty. Stejně tak narušením integrity endotelu dochází k adhezi leukocytů a mimo jiné k zánětlivým procesům vedoucím např. k ateroskleróze (∞ kap. 3. Nespecifická imunita)

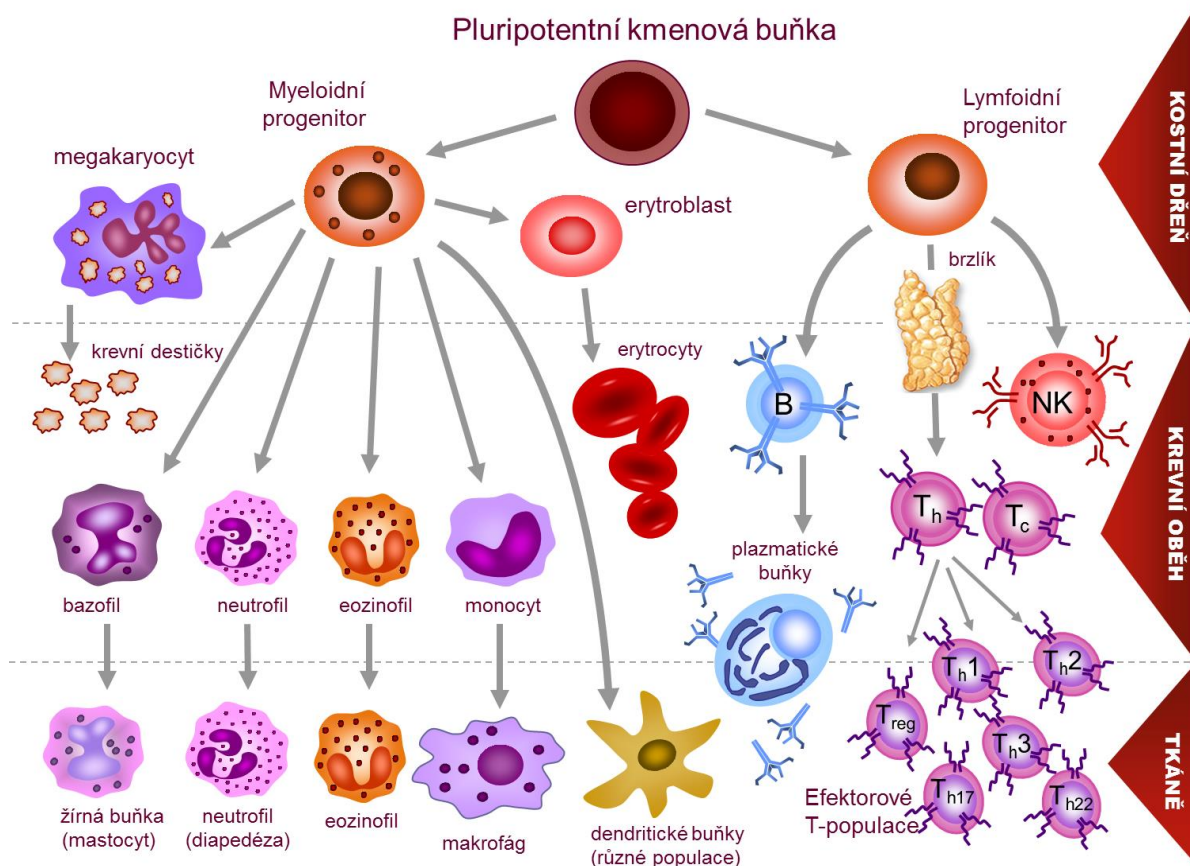
Součástí projevů nespecifické imunity je i **zvýšení tělesné teploty**, které na mnohé mikroorganismy působí nepříznivě. Vyšší teplota navíc aktivuje tzv. HSP (**Heat Shock Proteins**), které napomáhají obnově bílkovin poškozených v důsledku infekce. Látky, které vyvolávají zvýšení teploty označujeme jako **pyrogeny**. Mohou být exogenního původu (např. bakteriální lipopolysacharidy) nebo endogenního původu (hl. cytokiny IL-1, IL-6 a TNF uvolňované fagocy). Pyrogeny zprostředkovávají syntézu prostaglandinu E2, který zvyšuje standardní hodnotu teploty těla, nastavenou v hypotalamu (tělesný „termostat“).

## 2.2. Buňky imunitního systému (imunocyty)

Všechny buňky podílející se na obranných reakcích organismu (imunocyty, imunokompetentní b.) vznikají v hemopoeticky aktivní (červené) kostní dřeni z tzv. pluripotentních kmenových buněk (obr. 2.8). Na jejich vzniku a postupné diferenciaci se podílí řada mediátorů (regulačních látek), tzv. cytokinů a růstových faktorů (více viz molekuly IS). Různá vývojová stádia resp. různé typy imunocytů pak nacházíme kromě **kostní dřene v krvi a lymfě** (různé cirkulující druhy **leukocytů**.), v **lymfatických orgánech** ale hojně také přímo v **tkáních** (např. dendritické buňky, makrofágy). Proces, kdy buňky prostupují stěnami kapilár přímo do tkání nazýváme **diapedéza**. Jde o vysoce koordinovaný proces, do kterého jsou zapojeny specifické povrchové molekuly<sup>15</sup> vyskytující se jak v membráně imunocytů, tak v membráně endotelu cév (∞ kap. 3. Nespecifická imunita).

<sup>15</sup> Adhezní molekuly a chemokiny





**Obr. 2.8. Základní schéma hemopoézy**

Leukocyty, resp. imunocyty můžeme klasifikovat z různých hledisek, přičemž jednotlivé skupiny se mohou různě prolínat.

Z tradičního **morfologického** hlediska dělíme leukocyty podle charakteru cytoplazmy a tvaru jádra na dvě skupiny:

- **Granulocyty** obsahují segmentované (laločnaté) jádro a jejich cytoplazma je typická výskytem granúl, obsahujících různé aktivní látky. Podle barvitelnosti granúl různými typy barviv dělíme granulocyty dále na *neutrofilní*, *eozinofilní* a *bazofilní*. Všechny granulocyty jsou schopny po stimulaci uvolnit obsah svých granúl do extracelulárního prostoru (tzv. degranulace), a různým způsobem tak zpětně reagovat na původní vyvolávající podnět. (vasodilatací, cytotoxicky, antikoagulačně atd.)
- **Agranulocyty** neobsahují v cytoplazmě barvitelná granula a mají velké oválné nečleněné jádro. Patří sem *lymfocyty* a *monocyty*.

Z hlediska **funkčního** můžeme jako základní klasifikační kritérium zvolit příslušnost ke specifické nebo nespecifické imunitě:

- **Nespecifické imunocyty** jsou první obrannou linií. Z evolučního hlediska využívají původní jednodušší mechanismy obrany: proces fagocytózy a rozpoznávání antigenů prostřednictvím nespecifických, kvalitativně neměnných receptorů (tzv. PRR=Pathern Recognition Receptors). DNA kódující tyto receptory je součástí zárodečné DNA a, na rozdíl od receptorů specifické imunity (TCR, BCR) nepodléhá žádným dodatečným úpravám vedoucím ke zvýšení specifity (somatická hypermutace, rekombinace). Typickými zástupci nespecifickým imunocytů jsou *neutrofilní*, *eozinofilní* a *bazofilní*

*granulocyty, monocyty, makrofágy, dendritické a NK buňky* (∞ kap. 3. Nespecifická imunita).

- **Specifické imunocyty** představují vysoce specializované lymfocyty, které využívají k rozpoznávání antigenů specifické, vysoce polymorfní typy receptorů. V průběhu života jsou exprimovány stále nové varianty těchto receptorů s novou, neustále se obměňující specifitou<sup>16</sup>. Představiteli specifických imunocytů jsou různé populace *B lymfocytů* produkující protilátky a *T lymfocytů* s buněčnou, regulační popř. cytotoxickou aktivitou. (∞ kap. 5. a 6.).

Další **funkční** dělení je založeno na individuálních výkonných funkcích konkrétních imunocytů. Hlavní funkční skupiny imunocytů jsou:

- **Fagocytující buňky** jsou specializované k pohlcování částic, které pak mohou podle charakteru dále štěpit, lyzovat popř. prezentovat dalším imunocytům. Schopnost fagocytovat mají především tzv. profesionální fagocyty, tj. *neutrofilů, makrofágy a dendritické buňky*, ale také např. *eozinofily*.
- **Cytotoxické buňky** jsou schopny cíleně zabít další buňky. Tuto schopnost mají *eozinofily* a některé typy lymfocytů: *cytotoxické T lymfocyty* a *NK buňky*<sup>17</sup>.
- **Buňky sekretující protilátky** – jediným zástupcem jsou *B lymfocyty* resp. jejich efektorová populace tzv. *plazmatické buňky*.
- **Antigen prezentující buňky** (APC) dokáží fagocytovanou částici rozštěpit na malé fragmenty, které potom vynesou na svůj povrch, kde jsou „předloženy k posouzení“ dalším buňkám imunitního systému. Ty pak na základě prezentovaného antigenu iniciují příslušnou imunitní reakci. Funkci APC mohou zastávat především *makrofágy, dendritické buňky* ale také *B lymfocyty*.
- **Buňky regulující činnost jiných buněk**. Především sem patří různé subpopulace T lymfocytů (pomocné T<sub>h</sub> lymfocyty, regulační T<sub>reg</sub> lymfocyty).

Klasifikace imunocytů je z mnoha důvodů poměrně komplikovaná. Řada buněk je od sebe morfologicky nerozlišitelná, přesto, že funkčně se od sebe zásadně liší (např. T a B lymfocyty). Více typů buněk může mít stejnou nebo podobnou funkci; na druhé straně jeden typ buněk může zastávat více různých funkcí. Každý imunocyt prochází řadou vývojových stádií. Mnohé skupiny obsahují několik funkčně specifických subpopulací, jejichž počet s vývojem znalostí navíc narůstá (typické např. u T lymfocytů). Jednotlivé typy buněk imunitního systému lze dnes detekovat imunohistochemicky na základě přítomnosti nebo absence povrchových diferenačních molekul - tzv. CD molekul<sup>18</sup> (antigenů), které jsou součástí membrány imunocytů (∞ kap. 2.3.). Fluorescenčně značené protilátky proti specifickým CD molekulám označí buňky na kterých jsou tyto molekuly přítomny a průtokový cytometr detekuje daný fluorescenční signál jednotlivých buněk a buňky tak charakterizuje, nebo dokonce i roztrídí.

Řady imunitních reakcí se, kromě imunocytů, účastní také buňky, které nejsou typicky imunitního původu. Patří sem např. endotelové buňky cév, epitelální buňky sliznic, nervové buňky nebo fibroblasty.


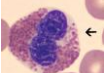
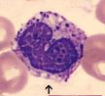
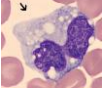
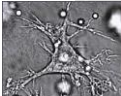
<sup>16</sup> Nové varianty specifických receptorů mohou být exprimovány díky somatickým modifikacím zárodečné DNA, ke kterým dochází při každém dělení T a B lymfocytů

<sup>17</sup> Natural killers = přirození zabijáci

<sup>18</sup> Označení CD pochází z anglického Cluster of Differentiation, Původně označovalo skupiny monoklonálních protilátek specificky rozeznávajících příslušné povrchové molekuly na povrchu buněk. Monoklonální protilátky a CD molekuly se dnes využívají k charakterizaci a diferenciaci buněk

Přehled základních imunocytů, jejich výskytu a funkce poskytuje **tab. 2.1**. Fotografie nejběžnější bílých krvinek jsou na **obr. 2.9**.

**Tab. 2.1.** Přehled hlavních skupin imunocytů a jejich funkce. (\* Zdroj číselných údajů: Wágner P. (2003) laboratorní referenční hodnoty. Triton Praha. ISBN 80-7254-265-6)

	% objemu buněčné složky krve	Synonyma a subpopulace	Základní funkce	morfologie		funkční klasifikace				
				granulocyty	agranulocyty	Nespecifická imunita	Specifická imunita	fagocyty	APC	cytotoxicita
 <b>neutrofil</b>	40 – 70 %	Polymorfonukleární leukocyty (PMN), tyčky, segmenty	Fagocytují bakterie; krátká životnost; odumřelé tvoří hnis	X		X		X		
 <b>eosinofil</b>	1 – 5 %		Úloha při ochraně proti parazitům; Spoluúčast (iniciace) alergických reakcí	X		X		X		
 <b>bazofil</b>	Výskyt hl. v epitelech a tkáních; v krvi ≤ 0,5%	Tkáňové formy bazofilů = mastocyty (žírné buňky)	Podíl na zánětlivých a alergických onemocněních; z granul při aktivaci uvolňují hl. histamin	X		X				
 <b>monocyty</b>	1 – 10 %	Jsou prekurzory tkáňových forem, tzv. makrofágů	Fagocytují mikroorganismy; Likvidují poškozené nebo odumřelé vlastní tkáň; Prezентují antigen		X	X		X	X	
<b>B lymfocyty</b>	200 b./ml* Společně s T lymfocyty: 25-45%	B1 B2 (folikulární a marginální); Efektorové populace nazývány plazmatické buňky	Produkce protilátek nezávislých na T lymfocytech a závislých na T lymfocytech (IgG, IgM, IgA, IgD, IgD)		X		X		X*	
<b>Th lymfocyty</b>	1500 b./ml* Společně s B a Tc lymfocyty: 25-45%	CD4+ (Th1, Th2, Th3, Treg, Th17, Th22 atd.)	Buněčná imunita; regulace aktivity dalších imunocytů		X		X			
<b>Tc lymfocyty</b>	500 b./ml* Společně s B lymfocyty: 25-45%	CD8+ Tc	Schopnost zabít další buňky (kontaktně popř. prostřednictvím cytokinů)		X		X			X
<b>NK buňky</b>	Tkáň (v krvi vzácně)	Přirození zabíječi	Schopnost zabít další buňky (kontaktně popř. prostřednictvím cytokinů)		X	X				X
 <b>dendritické buňky (DC)</b>	Tkáň (v krvi vzácně)	Epidermální (=Langerhansovy) folikulární a marginální DC; Profesionální antigen prezentující buňky	Fagocytují antigeny a prezentují jejich fragmenty na svém povrchu T lymfocytům, ve vazbě na MHC glykoproteiny		X	X		X	X	

\* B lymfocyty nepatří k profesionálním antigen prezentujícím buňkám, ale jsou schopny prezentovat antigen T lymfocytům, které pak zpětně u daných B lymfocytů aktivují produkcy vysoce afinitních tzv. na T lymfocytech závislých protilátek (∞ kap. 5).

### 2.3. Molekuly imunitního systému

Součástí imunitních tkání a buněk je řada molekul, které mají tak specifické vlastnosti a vývoj, že má smysl popsat jejich strukturu a vlastnosti samostatně. Tyto molekuly představují heterogenní skupinu **často vysoce variabilních proteinů resp. glykoproteinů**, které se

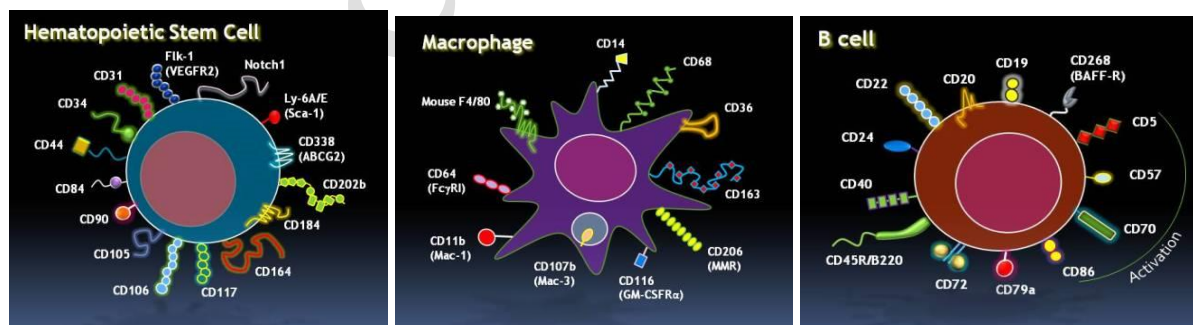
uplatňují při nespecifických i specifických imunitních reakcích. Vyskytují se jak vázané na membrány buněk (např. receptory, MHC molekuly, adhezní molekuly) tak rozptýlené volně v tělních tekutinách (protilátky, cytokiny, proteiny komplementu). Zprostředkovávají komunikaci mezi imunocyty, signalizují přítomnost nežádoucích buněk nebo molekul a iniciují systém reakcí, vedoucích k eliminaci antigenu.

Mnohé z těchto molekul (především receptory) jsou kódovány vysoce polymorfními geny a vznikají složitými procesy, které tyto geny ještě dále modifikují. Studium těchto procesů je, mimo jiné náplní vědního oboru tzv. imunogenetika (viz kap. 7). Obrovská receptorová variabilita je nezbytná pro správnou funkci imunitního systému. Čím je v rámci imunitního systému dosažena vyšší variabilita rozpoznávacích receptorů, tím je organismus schopen lépe čelit invazi nejrůznějších patogenů, kteří také mnohdy podléhají genetickým modifikacím (typické např. pro viry).

Dlouhodobě existuje snaha sjednotit a zpřehlednit systém klasifikace imunitních molekul. Tato snaha vyústila v zavedení mezinárodního klasifikačního systému „Cluster of Differentiation (CD)<sup>19</sup>“.

### 2.3.1. Mezinárodní klasifikační systém buněk<sup>20</sup> (CD molekuly)

CD systém je klasifikační nástroj, který uděluje jednotlivým povrchovým molekulám (proteinům) imunocytů, na základě vazby s protilátkami, číslo<sup>21</sup>. Jednotlivé molekuly jsou v tomto systému označovány zkratkou CD a příslušným číselným indexem – např. CD1, CD2 atd. Dosud bylo definováno již přes 350 CD molekul a jejich počet s rozvojem molekulární imunologie stále roste. CD klasifikace je často jedinou možností, jak od sebe, na základě odlišných povrchových molekul, odlišit některé morfologicky stejné imunocyty. **CD molekuly tak představují buněčné diferenační markery** (human cell differentiation markers). Buňka obsahující příslušnou CD molekulu se označuje jako CD+, zatímco buňka, která v membráně danou molekulu nemá, je označována jako CD-. Některé CD molekuly se vyskytují u mnoha typů buněk, jiné mohou být specifického pro konkrétní buněčný typ a tím mohou sloužit, jako významný determinační znak. Povrchové molekuly imunocytů, které mají v systému CD číselné označení, plní různé funkce: mohou fungovat např. jako receptory, adhezní molekuly, růstové faktory, chemokiny, mohou prezentovat antigen, aj.



**Obř. 2.9. Příklady CD povrchových molekul u vybraných zástupců imunitních buněk**

#### Příklady CD molekul:

- **CD1** - výskyt u dendritických buněk; molekula prezentující nebílkovinné antigeny (lipidy, glykolipidy) T-lymfocytům

<sup>19</sup> klasifikace byla zavedena v r. 1982 v Paříži

<sup>20</sup> URL < <http://www.hcdm.org/> [cit. 2012-10-08] >

<sup>21</sup> Jako nová CD molekula je považována každá povrchová molekula, která je detekována alespoň dvěma protilátkami



- **CD4** – koreceptor pro MHC-II na pomocných Th lymfocytech; zároveň poskytuje receptor pro uchycení HIV retroviru
- **CD8** - koreceptor pro MHC-I na cytotoxických Tc lymfocytech
- **CD25** – typicky výskyt u skupiny přirozených regulačních T-lymfocytů (Treg)
- **CD28** – koreceptorová molekula u T lymfocytů; realizuje tzv. 2. signál nezbytný k aktivaci T lymfocytů
- **CD31** – adhezní molekula PECAM krevních destiček
- **CD34** – marker typický pro hemopoetické kmenové buňky

V následujícím textu je podán jen stručný přehled nejvýznamnějších funkčních skupin molekul uplatňujících se v imunitních reakcích. Podrobněji pak budou popsány v příslušných kapitolách.

### 2.3.2. Receptory leukocytů

**Klíč:** *Specificita:* molekuly nespecifické (vrozené) i specifické (adaptivní) imunity

*Lokalizace:* vázané na membrány i rozpustné v cytoplazmě

Jedná se o membránové glykoproteiny<sup>22</sup>, které vazbou na konkrétní molekulu (ligand) spouští buněčnou odpověď. Typ odpovědi pak závisí na mnoha faktorech, jako je typ receptoru a jeho buněčného nositele, typ ligandu (infekční částice, cizorodý nebo nádorový protein aj.), prostředí, ve kterém k vazbě dochází aj.

Z hlediska *lokalizace* jsou receptory imunocytů:

- **vázané na membránu**, a to jak vnější (např. receptory T a B lymfocytů, Fc receptor, TLR1, TLR2 aj.) tak vnitřní membrány organel, např. endosomu (TLR7, 8, a 9)
- **volné rozptýlené** v cytoplazmě

Z hlediska *specificity* rozlišujeme dvě základní skupiny receptorů:

- **Nespecifické receptory vrozené imunity.** Patří sem receptory rozeznávající určité typické „vzory“ opakující se u skupin patogenů nebo i vlastních buněk. Tyto nespecifické receptory označujeme jako **PRRs (Pattern Recognition Receptors)**. PRR pak rozpoznávají:
  - „vzorové molekuly“ nacházející se u **patogenů** = tzv. **PAMPs**, Pathogen Associated Molecular Pattern. Příkladem takových receptorů je např. manózoový receptor detekující cukerné zbytky ve stěně bakterií nebo různé typy TLR, které detekují bakteriální flagelin, endotoxiny bakterií (LPS) nebo virovou RNA.
  - „vzory“ opakující se na vlastních, ale **poškozených buňkách** = tzv. **DAMPs**, Danger-Damage Associated Molecular Pattern. Příkladem těchto receptorů jsou tzv. scavengerové („uklízecí“) receptory, které rozpoznávají látky uvolněné z vlastních poškozených buněk.
- **Specifické receptory adaptivní imunity**, které se vyznačují extrémní variabilitou a jsou proto schopny rozlišovat molekuly i na základě jen nepatrných rozdílů. Příkladem jsou vysoce polymorfní membránové receptory **B lymfocytů (BCR<sup>23</sup>)** a **T lymfocytů (TCR<sup>24</sup>)**. I když se oba typy receptorů od sebe morfologicky a funkčně liší, obsahují obdobné funkční struktury: obsahují konstantní oblast (proximální část receptoru blíže

<sup>22</sup> jejich součástí jsou často také oligosacharidové řetězce

<sup>23</sup> B-cell receptor

<sup>24</sup> T-cell receptor



k membráně) a variabilní oblast (distální část receptoru - místo pro vazbu ligandu). – ∞  
**kap. 5 a 6**-Specifická imunita.

Z hlediska vztahu *stimulace receptoru* ↔ *aktivace buněčné odpovědi* rozlišujeme následující typy receptorů:

- **Stimulační receptory**, které po stimulaci ligandem iniciují buněčnou odpověď. Příkladem je většina specifických i nespecifických receptorů.
- **Inhibiční receptory**, které po stimulaci ligandem naopak konkrétní buněčnou odpověď inhibují. Příkladem jsou receptory NK buněk rozpoznávající MHC-I. (např. KIR, **K**iller **I**nhibitor **R**eceptor). Pokud jsou inhibiční receptory NK buněk dostatečně stimulovány z MHC-I, tak je cytotoxická funkce NK buněk potlačena. Pokud je ale signalizace z MHC-I snížena (snížená exprese MHC-I je typická u buněk napadených virem nebo u nádorových buněk), pak je u NK buňky aktivována cytotoxická reakce proti napadené buňce, která vykazuje sníženou expresi MHC-I.

Podrobněji bude o jednotlivých receptorech pojednáno v příslušných následujících kapitolách.

### 2.3.3. *Imunoglobuliny Ig (protilátky)*

**Klíč:** *Specificita:* typické molekuly specifické (adaptivní) imunity

*Lokalizace:* sekretované do tělních tekutin nebo vázané na membráně B lymfocytů

Jedná se o vysoce polymorfní glykoproteiny produkované B lymfocyty resp. jejich aktivovanými formami, tzv. **plazmatickými buňkami**. Existuje pět základních izotypů protilátek: **IgG, IgM, IgA, IgE a IgD**. Jednotlivé formy se od sebe liší molekulární strukturou (počtem monomerních jednotek, počtem Ig domén), mechanismem sekrece (protilátky na T lymfocytech nezávislé, protilátky na T lymfocytech závislé), cílovým ligandem i místem sekrece. (**více kap. 5 Specifická látková imunita-B lymfocyty**)

### 2.3.4. *MHC molekuly (glykoproteiny)*<sup>25</sup>

**Klíč:** *Specificita:* typické molekuly specifické (adaptivní) imunity

*Lokalizace:* vázané na cytoplazmatické membrány všech jaderných buněk

Glykoproteiny MHC jsou vysoce polymorfní membránové molekuly vyskytující se na všech jaderných buňkách těla. Svoje označení získaly z angl. **M**ajor **H**istocompatibility **C**omplex = hlavní histokompatibilní systém. Bylo totiž objeveno, že MHC jsou zodpovědné za odvržení inkompatibilního transplantátu imunitním systémem příjemce. MHC glykoproteiny se v různé kvalitě vyskytují u všech obratlovců. U člověka byly poprvé objeveny jako cizorodé leukocytární antigeny aktivující imunitní reakci příjemce proti transplantované tkáni. Proto lidské MHC glykoproteiny dostaly název HLA (Human Leukocyte Antigens). Toto označení je tedy u člověka synonymem pro MHC a je stále používáno, i když bylo dodatečně zjištěno, že MHC proteiny se kromě leukocytů nacházejí na všech jaderných buňkách. U člověka rozlišujeme dva základní typy MHC glykoproteinů:

- **MHC glykoproteiny 1. třídy (MHC-I)** jsou exprimované všemi jadernými buňkami těla. Váží na sebe fragmenty proteinů endogenně syntetizovaných danou buňkou (běžné stavební a funkční proteiny, ale také např. virové nebo nádorové proteiny), zkrátka všechny proteiny, které se vyskytly volně v cytoplasmě (exogenní proteiny se volně do cytoplazmy nedostanou, jsou ve vezikulách – fagosomech, endosomech) . Fragmenty nově syntetizovaných proteinů jsou pak ve vazbě na MHC-I prezentovány („vystaveny“) na povrchu buňky, kde jsou analyzovány cytotoxickými T lymfocyty. Komplex MHC s navázaným proteinovým fragmentem označujeme jako MHC-Ag. Vzhledem k tomu, že

<sup>25</sup> MHC = Major histocompatibility complex; u člověka také nazýván HLA (Human Leukocyte Antigen)

syntetizované proteinové fragmenty mohou být potencionálními antigeny, můžeme MHC-I považovat za „výstupní kontrolu“ všech proteinů, které buňka syntetizuje.

- **MHC glykoproteiny 2. třídy (MHC-II)** jsou exprimovány jen profesionálními fagocyty<sup>26</sup>, které se specializují k vychytávání potencionálních patogenních částic. Podobně jako v předcházejícím případě, vážou MHC-II fragmenty fagocytovaných (exogenních) proteinů a prezentují je na povrch profesionálního fagocytu, který je v tomto případě současně antigen prezentující buňkou. Komplex MHC-II-Ag pak stimuluje pomocné Th lymfocyty, které jsou schopny aktivovat imunitní odpověď proti konkrétnímu fagocytovanému patogenu.

MHC molekuly byly poprvé objeveny na lymfocytech v souvislosti se silnou imunitní reakcí příjemce proti štěpu dárce. Díky obrovské variabilitě těchto molekul totiž prakticky neexistují dva jedinci se shodným typem MHC molekul. V případě přenosu tkáně pak příjemce reaguje na odlišné (cizorodé) MHC molekuly v tkáních dárce, a jako potenciální antigen se je snaží eliminovat tvorbou protilátek. Více v **kap. 6 Specifická buněčná imunita - T lymfocyty**

### 2.3.5 Proteiny komplementu

**Klíč:** *Specificita:* typické molekuly nespecifické (vrozené) imunity

*Lokalizace:* rozpuštěné v krvi, uvolňované i do tkáňového moku

Jedná se o skupinu přibližně **30 sérových proteinů** krevní plazmy. Představují tzv. komplementový<sup>27</sup> systém, který spolu s fagocyty a protilátkami napomáhá likvidaci patogenů. Jsou hlavní látkovou složkou nespecifické imunitní odpovědi.

Proteiny komplementu (označ. C1, C2 atd.) vznikají v játrech a do krve jsou uvolňovány jako neaktivní prekurzory. Komplement může být aktivován různými podněty, např. přítomností patogena v krvi nebo vazbou patogen-protilátka. Po stimulaci proteinů komplementu dochází k postupné kaskádové aktivaci jednotlivých složek komplementu až na terminální produkt označovaný jako MAC (**m**embrane **a**ttack **c**omplex). Jeho zabudováním do bakteriální membrány se vytváří póry, jimiž proniká dovnitř nekontrolovatelně voda a tím dochází k lýzi bakteriální buňky. (**více viz kap. 3.3. Humorální složka nespecifické imunity**)

### 2.3.6 Cytokiny

**Klíč:** *Specificita:* molekuly nespecifické (vrozené) i specifické (adaptivní) imunity

*Lokalizace:* typicky rozpuštěné v tělních tekutinách, mohou být ale také vázané na membrány buněk

Cytokiny, označ. také jako **mediátory** nebo **tkáňové hormony**, představují velkou, heterogenní skupinu malých signálních peptidů produkovaných zpravidla imunitními buňkami, ale také např. fibroblasty, buňkami endotelu nebo buňkami kostní dřeně. Cytokiny prostřednictvím vazby na příslušné receptory regulují imunitní procesy v širokém slova smyslu – ovlivňují rovnováhu mezi látkovou a buněčnou imunitou, rovnováhu mezi aktivací imunitní odpovědi a tolerancí na druhé straně; dále ovlivňují směřování buněk do místa infekce růst, diferenciaci i zánik buněk – cytokiny jsou **prostředkem vzájemné komunikace imunocytů**, popř. imunocytů s dalšími buňkami.

Tyto signální molekuly mohou působit jak na buňku, která je produkuje (autokrinní regulace), tak na buňky v blízkém okolí (parakrinní regulace). Mohou být ale také přenášeny krví na větší vzdálenosti (endokrinní regulace). Od pravých hormonů, které patří také k signálním molekulám, se ale liší v několika směrech: Cytokiny se ve srovnání s hormony vyskytují v krvi v mnohem nižších koncentracích<sup>28</sup>. Fyziologické změny koncentrací cytokinů mohou

<sup>26</sup> Tzv. antigen prezentující buňky (APC) - makrofágy, dendritické buňky

<sup>27</sup> Z angl. „komplement“ = doplnit, zvýraznit

<sup>28</sup> Koncentrace klasických hormonů v krvi se pohybují řádově v nanomolech ( $10^{-9}$ M); koncentrace cytokinů se pohybuje řádově v pikomolech ( $10^{-12}$ M)

řádově dosáhnout až tisícinásobek klidové hodnoty (např. při zánětu), na rozdíl od mnohem stabilnější koncentrací hormonů. Konkrétní hormony jsou produkovány konkrétním typem buněk (např. inzulin je produkován  $\beta$  buňkami pankreatu), zatímco jeden typ cytokinu může být produkován více typy buněk<sup>29</sup>. Většina cytokinů působí na více typů buněk, u kterých může stimulovat různé odpovědi – tzv. pleiotropní efekt.

Klasifikace cytokinů není zdaleka jednotná. Pohled na nomenklaturu cytokinů se v historii několikrát změnil s ohledem na nové poznatky a v závislosti na zvoleném klasifikačním kritériu. Ve snaze nomenklaturu sjednotit byly mediátory imunitního systému označeny jako **interleukiny** a postupně číslovány podle pořadí v jakém byly objeveny (IL-1, IL-2 atd.) Systém značení však nebyl používán důsledně, takže dnes kromě interleukinů rozlišujeme řadu dalších skupin mediátorů, které mohou být klasifikovány podle různých kritérií. Aktuálně je nejčastěji používáno členění do několika funkčních skupin:

### **Interleukiny (IL)**

Heterogenní skupina cytokinů označovány zkratkou IL a číselným indexem, který zpravidla odráží pořadí, ve kterém byly objeveny. Interleukiny jsou produkovány buňkami specifické i nespecifické imunity. Působí často společně a ovlivňují především různé fáze vývoj lymfocytů a makrofágů (tab. 2.2).

**Tab. 2.2.** Příklady vybraných interleukinů

	<b>produkující buňky</b>	<b>cílové buňky/hl. funkce, účinek</b>
IL-1	makrofágy, neutrofilů, keratinocyty, buňky endotelu	Buňky endotelu, epitelů, hypotalamu/ Akutní zánětlivá reakce, horečka
IL-2	Aktivované T lymfocyty	Především T ale i B lymfocyty/ proliferace T lymfocytů, vztah k toleranci a diferenciaci Treg
IL-4	CD <sup>4+</sup> T lymfocyty (T <sub>h</sub> 2), mastocyty	B lymfocyty/ stimulace produkce IgE protilátek, reakce proti parazitům a alergenům T lymfocyty/ diferenciaci do T <sub>h</sub> 2 populace
IL-5	CD <sup>4+</sup> T lymfocyty (T <sub>h</sub> 2)	Eozinofily/růst a proliferace B lymfocyty/ stimulace produkce IgA
IL-6	Makrofágy, neutrofilů, keratinocyty, buňky endotelu	Buňky endotelu, jater, hypotalamu/ Akutní zánětlivá reakce, horečka (endogenní pyrogen prostupující hemoencefalitickou bariérou), sekrece fibrinogenu B lymfocyty
IL-7	stroma kostní dřeně	Časné prekurzory lymfocytů/ vliv na zrání B lymfocytů i T lymfocytů
IL-10	CD <sup>4+</sup> T lymfocyty (T <sub>h</sub> 2), DC, makrofágy, B lymfocyty	Makrofágy, DC, Th/ inhibice imunitní odpovědi, protizánětlivý, Indukce Treg (tolerance)
IL-12	Makrofágy, DC, B lymfocyty	aktivace T <sub>h</sub> 1, makrofágů a NK buněk/ stimulace růstu a diferenciaci T lymfocytů, produkce IFN- $\gamma$ , aktivace cytotoxicity,
IL-13	T lymfocyty, NKT, mastocyty	B lymfocyty epitely, fibroblasty / sekrece IgE,
IL-17	T <sub>h</sub> 17	Neutrofilů, endotelové b. / stimulace lokální zánětlivé reakce – produkce chemokinů, aktivace adheze a diapedézy neutrofilů; angiogeneze Vztah k zánětům kloubů
IL-22	T <sub>h</sub> 17, T <sub>h</sub> 22, NK, makrofágy, epitely	Epitelové b., hepatocyty / růst a regenerace epitelů, Zároveň zánětlivý cytokin

<sup>29</sup> Podskupina cytokinů produkováných lymfocyty je označována jako **lymfokiny**

**Interferony (IFN)**

Podskupina cytokinů, produkována prakticky všemi jadernými buňkami. Název původně získaly podle schopnosti zasahovat (interferovat) proti virům. Později byly objeveny další imunomodulační funkce interferonů. Rozlišujeme dvě základní skupiny interferonů:

- **Interferony I typu** mají typické protivirové účinky. **IFN $\alpha$**  je produkován především leukocyty, monocyty, makrofágy. Zdrojem **IFN $\beta$**  jsou především fibroblasty, DC, epitelové buňky aj. Oba typy těchto interferonů mají na všechny buňky těla antivirové účinky: inhibují replikaci, zvyšují expresi MHC-I a aktivují NK buňky. U virem napadených buněk mimo jiné aktivují protein p53 a tím, prostřednictvím stimulace apoptózy, brání rozšíření viru.
- **Interferon II typu** - **IFN $\gamma$** , je produkován především  $T_H1$ ,  $CD8^+$  T lymfocyty a NK buňkami. IFN $\gamma$  stimuluje antimikrobiální činnost makrofágů, aktivaci prezentace antigenu ( $\uparrow$  exprese MHC-I i MHC-II) ale především aktivuje specifickou imunitní odpověď aktivací B i T lymfocytů.
- **Interferon III typu** – IL-28A/B, IL-29, IFN $\lambda$ 1-3

**Růstové faktory (GF)**

Podskupina cytokinů, působících obvykle komplexně na proliferaci, růst a diferenciaci různých typů buněk (GF, z ang. **G**rowth **F**actor) – GF jsou tedy látky s mitogenní aktivitou.

**EGF (Epidermal Growth Factor)**<sup>30</sup> aktivuje proliferaci a diferenciaci buněk především epitelů sliznic (ústa, jícn, žaludek, střevo) a rohovky

**NGF (Nerve Growth Factor)** je nezbytný pro růst nervových buněk

**FGFs (Fibroblast Growth Factors)** je pluripotentní<sup>31</sup> skupina více jak 20 růstových faktorů působících na řadu buněk. Stimulují růst fibroblastů, velký význam mají při fyziologické obnově cév – angiogenezi, a při hojení poškozených tkání.

**VEGF (Vascular Endothelial Growth Factors)** - vaskulární endotelový růstový faktor; uplatňuje se při obnově cév (angiogeneze) i při patologické tvorbě zcela nových cév (vaskulogeneze) a proto hraje významnou roli v růstu nádorů a jeho prokrvení.

**PDGF (Platelet-Derived Growth Factors)** – „destičkový“ růstový faktor stimulující angiogenezi, dále růst mezenchymálních buněk vč. gliových buněk<sup>32</sup> a buněk hladkého svalstva.

**ROZŠÍŘUJÍCÍ INFO → VEGF**

Inhibice angiogeneze je jedna z metod tzv. biologické léčby, která modifikuje přirozené imunitní mechanismy. Blokáda signální dráhy VEGF brzdí tvorbu cév v nádoru a je proto využívána v protinádorové terapii. Existují dvě skupiny antiangiogenních léků: (1) Inhibitory tyrozinokinázy receptoru VEGF a (2) látky, které se přímo vážají na VEGF a tím znemožní aktivaci jeho receptoru. Účinkem antiangiogenních léků však může dojít také ke zpomalení růstu (obnovy) regulérních kapilár, což je podstatou nežádoucích účinků těchto léků.

**Kolonie stimulující faktory (CSF)**

Podskupina cytokinů stimulující především v kostní dřeni růst různých progenitorů a jejich diferenciaci do příslušných buněčných linií (CSF, z angl. **C**olony **S**timulation **F**actor):

**GM-CSF (Granulocyte-Monocyte Colony Stimulation Factor)** - růstový faktor produkováný T lymfocyty, buňkami endotelu, makrofágy a fibroblasty. Stimuluje růst a zrání společného prekurzoru granulocytů a monocytů; aktivuje makrofágy.

**G-CSF (Granulocyte Colony Stimulation Factor)** – faktor produkováný makrofágy, fibroblasty a endotelovými buňkami; stimuluje růst granulocytů

<sup>30</sup> Za objev EGF a NGF byla v r. 1986 udělena Nobelova cena za fyziologii a medicínu (americký biochemik Stanley Cohen, a italská neuroložka Rita Levi-Montalcini)

<sup>31</sup> Působí na mnoho buněk

<sup>32</sup> Podpůrné a vyživující buňky nervové tkáně



**M-CSF (Monocyte Colony Stimulation Factor)** – faktor produkovaný makrofágy, fibroblasty buňkami kostní dřeně a endotelovými buňkami; stimuluje růstu monocytů

### **Nekrotizující faktory**

Podskupina cytokinů schopná aktivovat u cílových buněk širokou škálu procesů jako je aktivace prozánětlivých funkcí, programované buněčné smrti (apoptóza) ale také růstu a diferenciaci. (TNFs, z angl. **Tumor Necrosis Factors**).

**TNF $\alpha$**  je produkován makrofágy, NK buňkami a T lymfocyty. Působí systémově prozánětlivě na celou řadu buněk: u endotelu aktivuje zánět a koagulaci, aktivuje neutrofile, prostřednictvím hypotalamu aktivuje horečku, v hepatocytech aktivuje syntézu regulačních proteinů, ve svalových a tukových buňkách aktivuje katabolické děje.

**Lymfotoxin- $\alpha$**  (dříve označ. jako TNF $\beta$ ) - je produkován T a B lymfocyty a má velmi podobné účinky jako TNF $\alpha$ .

**Lymfotoxin- $\alpha\beta$**  - je produkován T a B lymfocyty, NK buňkami a buňkami stimujícími růst lymfoidních orgánů. Působí na sekreci chemokinů (viz dále) a růst lymfoidní tkáně.

### **Chemokiny**

Velká skupina nízkomolekulárních peptidů s chemotaktickými účinky (**chemotactic cytokine**) stimulují pohyb leukocytů jako odpověď na chemický podnět. Chemokiny jsou sekretovány bílými krvinkami, ale také buňkami různých tkání. V těle se uplatňují zpravidla při dvou procesech: (1) v rámci **udržování homeostázy** jsou chemokiny produkovány různými tkáněmi (brzlík, kostní dřeň, endotel cév), uplatňují se při angiogenezi, myelopoeze ale také při nádorovém růstu. (2) při **zánětlivých reakcích** jsou chemokiny sekretovány jako reakce na přítomnost patogena nebo poranění (resp. na přítomnosti prozánětlivých cytokinů IL-1, TNF- $\alpha$ , LPS<sup>33</sup>) a regulují migraci leukocytů z krevního řečiště do tkání.

Původní nesystematická terminologie chemokinů byla nahrazena novým jednotným názvoslovím založeným na počtu a struktuře cysteinových zbytků. Podle nového systému klasifikujeme chemokiny do čtyř základních skupin: C, CC, CXC a CX<sub>3</sub>C (**obr. 2.10**)

#### ROZŠÍŘUJÍCÍ INFO → Klasifikace chemokinů

**CC chemokiny**, také nazývané  $\beta$  chemokiny a nově označ. CCL1 – CCL28 obsahují dva po sobě jdoucí N-terminální cysteinstyčné zbytky. Příkladem těchto chemokinů jsou:

-CCL2 (dříve MCP-1) – působí chemotakticky na různé skupiny leukocytů, podobně jako CCL3,5,7,8,13,15 atd.

-CCL19 (dříve MIP-3 $\beta$ /ELC) a CCL21 (SLC) – chemokiny směřující T lymfocyty a dendritické buňky do lymfatických uzlin

-CCL24 (Eotaxin-2) a CCL26 (Eotaxin-3) – chemotaktické působení na eozinofily, basofily a Th2

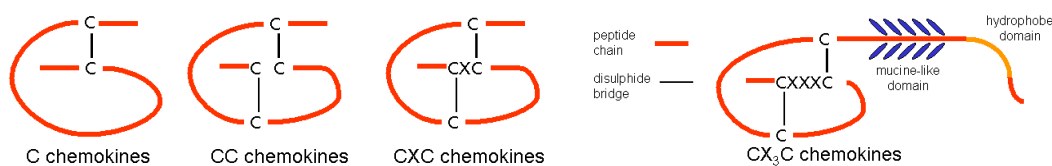
**CXC chemokiny** také nazývané  $\alpha$  chemokiny a nově označ. CXCL1 – CXCL28; u těchto chemokinů jsou N-terminální cysteinstyčné zbytky odděleny jednou AMK. Příkladem těchto chemokinů jsou:

-CXCL1-CXCL3 (GRO  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) působí chemotakticky na neutrofile, podobně jako CXCL5-CXCL8 (dřívější označ. chemokin CXCL8 bylo IL-8)

-CXCL4 (PF4) působí chemotakticky na krevní destičky a aktivuje jejich agregaci

-CXCL9-11 chemokiny směřující efektorové populace T lymfocytů k cílovým tkáním

**C chemokiny**, (označ. XCL1-2) a **CX<sub>3</sub>C chemokiny**, (označ. CX3CL1) jsou malé skupiny chemokinů působících především na cytotoxické lymfocyty a NK buňky



#### **Obr. 2.10. Struktura čtyř základních skupin chemokinů**

<sup>33</sup> LPS = Lipopolysaccharides, vyskytující se u patogenních bakterií



### 2.3.7 Adhezní molekuly

**Klíč:** *Specificita:* molekuly nespecifické (vrozené) i specifické (adaptivní) imunity  
*Lokalizace:* vázané na membrány různých leukocytů, endotelových buněk aj. tkání

Adhezní molekuly **zprostředkovávají přímý kontakt mezi dvěma buňkami** - vzájemné přilnutí, tzv. adheze. Té často předchází chemotaktické přiblížení buněk působením chemokinů (viz výše), tj. nasměrování<sup>34</sup> příslušných buněk k cílové tkáni. Při samotné adhezi dochází ke kontaktu dvou molekul - jeden typ adhezní molekuly je exprimován na povrchu jedné buňky, druhá komplementární adhezní molekula je exprimována na povrchu druhé, cílové buňky. Adhezní molekuly působí jednak jako „lepidlo“ mezi dvěma buňkami, současně ale adheze iniciuje příslušnou buněčnou reakci. Adhezní molekuly hrají např. klíčovou roli při diapedéze neutrofilů.

Z funkčního hlediska rozlišujeme několik skupin adhezních molekul:

**Selektiny** jsou transmembránové proteiny, které zprostředkovávají vazbu leukocytů k endotelu cév. Nacházejí se na vnitřním povrchu aktivovaných endoteliálních buněk uvnitř cév, ale i na krevních destičkách a bílých krvinkách. Selektiny váží sacharidová rezidua na povrchu leukocytů<sup>35</sup> a umožňují tak zejména první fázi navázání bílé krvinky na povrch cévy před tzv. diapedézou.

- **P-selektin**<sup>36</sup> (CD62P)- výskyt na povrchu destiček a v granulích endotelových buněk odkud je (při aktivaci mikroby, histaminem, cytokiny) rychle transportován do membrány. Umožňuje první rychlou adhezi bílých krvinek na krevní destičky a endotel.
- **E-selektin** (CD62E) je exprimován buňkami endotelu několik hodin po aktivaci produkty patogenu (LPS) a uvolněnými cytokiny (IL-1, TNF); umožňuje první zachycení bílých krvinek a jejich „válivý“ pohyb<sup>37</sup> po endotelu až k ohnisku infekce. *Ligandem P i E-selektinu* je glykoprotein s koncovou kyselinou sialovou, tzv. **Sialyl Lewis X glykoprotein** (sLeX), který se vyskytuje na neutrofilech, monocytech ale také efektorových a paměťových T lymfocytech.
- **L-selektin** (CD62L) je exprimován především na povrchu T a B lymfocytů a uplatňuje se při migraci naivních lymfocytů do periferních lymfatických uzlin. *Ligandem L-selektinu* je glykoprotein endotelu cév **PNAd** (Periferal Node Addressin).

**Integriny** jsou transmembránové proteiny (receptory), vyskytující se téměř na všech buňkách těla. Pojmenovány byly podle toho, že se významně podílejí na zajištění **integrity tkání** (přilnutím buněk k extracelulární matrix). Extracelulární doména integrinu se váže na extracelulární matrix (např. kolagen, laminin, fibronectin). Vnitrobuněčná doména je vázána na cytoskelet (aktin). V imunitním systému hrají integriny významnou roli při migraci leukocytů z cévního řečiště do tkání. Dva nejvýznamnější integriny exprimované leukocyty jsou:

- **LFA-1** (Leukocyte Function-associated Antigen 1) exprimovaný na neutrofilech, monocytech a T lymfocytech. *Ligandem LFA-1* je **ICAM-1** (Intercelular Adhesion Molekule, CD54) exprimovaný endotelem<sup>38</sup> jako odpověď na aktivaci cytokiny. Vazba LFA-1 a ligandem ICAM-1 umožňuje pevné přichycení leukocytů k endotelu, aktivuje změny cytoskeletu a umožní tak diapedézu leukocytu z cévního řečiště do tkání.

<sup>34</sup> Tzv. homing

<sup>35</sup> Afinitou k sacharidovým zbytkům jsou selektiny podobné C-typu lektinových receptorům (∞ kap. 3)

<sup>36</sup> Označ. „P“ podle prvního objevu na krevních destičkách (Platelets)

<sup>37</sup> Tzv. „rolling effect“

<sup>38</sup> ICAM-1 je hojně aktivován také fibroblasty, keratinocyty, makrofágy, DC aj.

- **VLA-4** (Very Late Antigen 4) je exprimovaný na monocytech a T lymfocytech. *Ligandem* VLA-4 je **VCAM-1** (Vascular Cell Adhesion Molecule, CD106). Aktivace vazby VLA-4 a VCAM-1 opět napomáhá v procesu diapedézy leukocytů.
- **Mac-1** je dalším integrinem exprimovaným na cirkulujících monocytech. *Ligandem* pro Mac-1 je **ICAM-1** (Intercellular Adhesion Molecule, CD54) exprimovaný endotelem. Tento integrin se opět účastní adheze monocyty k endotelu. **Mac-1 je zároveň receptor proteinu komplementu (C3b)**, které jsou navázány na patogena. Tím je u monocyty aktivovaná fagocytóza „komplementem označeného mikroba“.

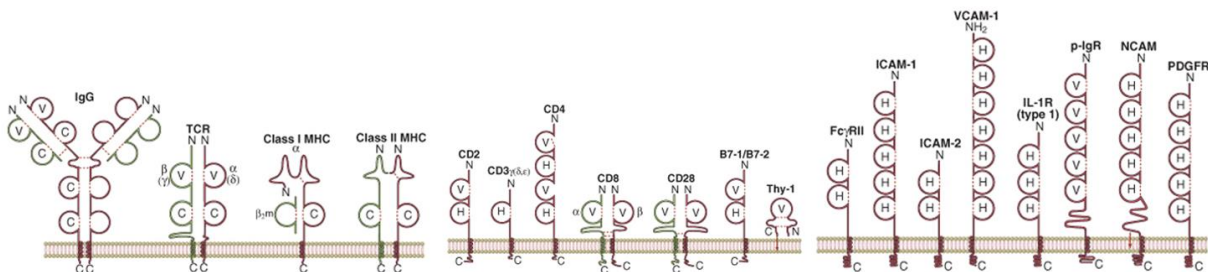
**PECAM-1** (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule, CD31) – další adhezní molekula, exprimovaná krevními destičkami, monocyty, neutrofilů, T lymfocyty a endotelem cév. PECAM-1 hraje opět roli při migraci leukocytů, ale také např. při angiogenezi aj.

### 2.3.8 Ig domény

Řada imunitních molekul obsahuje vysoce variabilní oblasti (např. vazebné místo TCR, BCR, Ig aj.). Na druhé straně se u mnoha imunitních molekul opakuje konzervovaný motiv, který označujeme jako **Ig doménu** (byla poprvé popsána u imunoglobulinů odkud získala svůj název). Jedná se o trojrozměrný globulární strukturní motiv, tvořen peptidem ze 110 aminokyselinami. Jeho základním strukturním prvkem jsou dva proti sobě orientované  $\beta$  skládané listy stabilizované disulfidickými můstky (tzv.  $\beta$  barel – obr. 2.11b).

Ig doména se opakuje u mnoha proteinů v imunitním systému. Molekuly imunitního systému obsahující Ig doménu mají společný evoluční původ (evolučně konzervované) a tvoří tzv. imunoglobulinovou superrodinu (obr. 2.11a).

a)



b)



#### Obr. 2.11. Ig doména a imunoglobulinová rodina

a) Je známo více než 40 druhů imunitních molekul, obsahujících Ig doménu; např. rozpoznávací a regulační molekuly (Ig, BCR, TCR, MHC proteiny, CD2, CD3, CD4, CD8 molekuly, Fc receptory), Adhezní molekuly (např. ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1) nebo receptory pro PDGFR (= platelet growth factor).

b) Detail  $\beta$ barelu (Ig domény).