

RNDr. Ivana Fellnerová, Ph.D.
Katedra zoologie, PřF UP Olomouc

1. IMUNOLOGIE

Úvod, složky IS

2014/9

Výukové materiály: <http://www.zoologie.upol.cz/osoby/fellnerova.htm>

Obsah přednášky

Definice základních imunologických pojmů

- imunologie, imunogenetika
- imunita, imunitní systém
- imunitní reakce, antigen

Složky imunitního systému

- lymfatická tkáň
- primární lymfatické orgány (kostní dřeň, thymus)
- sekundární lymfatické orgány (lymfatické cévy a uzliny, slezina, slizniční tkáň)
- buňky imunitního systému
- molekuly imunitního systému

Druhy imunitních mechanismů:

- vrozená (nespecifická) reakce
- získaná (specifická) reakce

Vymezení základních pojmů

> **IMUNOLOGIE**

Vědní obor zabývající se studiem procesů, spojených s obranou organismu

KLINICKÁ IMUNOLOGIE spolu s **ALERGOLOGIÍ** se navíc zabývají diagnostikou a léčbou

> **IMUNOGENETIKA**

Vědní obor zabývající se studiem GENŮ a procesů spojených s formováním vysoce polymorfní molekuly imunitního systému

> **IMUNITA** (lat. *immunitas* = odolnost)

Schopnost jedince rozeznat „vlastní“ od „cizího“, resp. schopnost rozpoznávat „neškodné“ od „nebezpečných“ látek; Bránit se invazi, resp. eliminovat látky „nebezpečné“

Vlastnosti imunitního systému

> **IMUNITNÍ SYSTÉM**

Soustava orgánů, tkání, buněk a molekul, které zabezpečují obranu organismu

- patří k základním homeostatickým mechanismům v těle
- chrání organismus před infekčními a škodlivými částicemi
- odstraňuje vlastní, zestárlé, poškozené nebo odumřelé buňky vč. buněk nádorových

> **POLYMORFISMUS**

Molekuly IS existují v mnoha variantách (Ig, receptory, MHC)

> **SPECIFICITA**

schopnost rozlišit „vlastní“ neškodné molekuly od „cizích“ resp. nežádoucích molekul na základě minimálních rozdílů

> **IMUNOLOGICKÁ PAMĚŤ**

Rychlejší a efektivnější reakce pokud se organismus setká s patogenem opakovaně

Polly Matzinger



* 1947

National Institutes of Health, Maryland
(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

„DANGER“
model

- Servírka
- Jazzový muzikant
- Cvičitelka psů
- Playboy Bunny (Denver Playboy Club, 1969)

<https://www.youtube.com/watch?v=d9Wu9VCLtqw>

Funkce imunitního systému

Tolerance

VLASTNÍ zdravé buňky
CIZÍ neškodné látky z prostředí
a neškodná mikroflóra

Eliminace → Imunitní dohled

VLASTNÍ patologicky změněné
nebo zestárlé buňky

**Imunitní systém
na základě
povrchových antigenů
roznává :**

CIZÍ infekční mikroorganismy a parazité

Eliminace → Obranyschopnost

Jak IS pracuje?

- **ROZPOZNÁNÍ**
pomocí široké škály RECEPTORŮ imunitní systém rozpoznává specifická místa- EPITOPY na potenciálně škodlivých částicích, tzv. ANTIGENECH
- **INICIACE IMUNITNÍ REAKCE**
podle typu antigenu jsou aktivovány příslušné buňky a imunitní odpověď
- **ELIMINACE ANTIGENU**
Správně nastavená imunitní odpověď vede k eliminaci škodlivého patogena popř. potencionálně nebezpečné látky

ANTIGEN

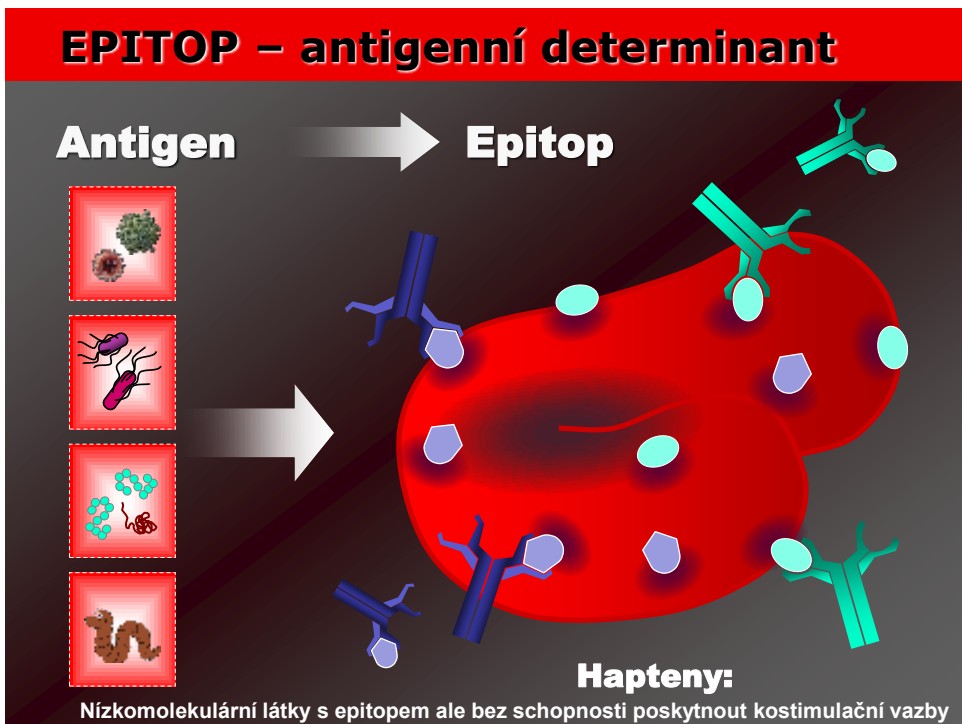
(Antibody generator)

ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI ANTIGENU:

- je rozpoznán imunitním systémem jako škodlivá, nežádoucí látka
- vyvolává imunitní odpověď organismu (je imunogenní, má tzv. antigenní charakter)

DALŠÍ CHARAKTERISTIKA:

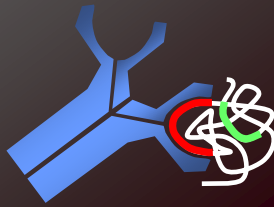
- Typicky: **proteiny a polysacharidy** (potenciálně ale jakákoli molekula)
- Obvykle **větší molekuly** (>10 000 daltonů)
- Pocházejí: z vnějšího prostředí - **exoantigeny**
z organismu samotného – **autoantigeny (endoantigeny)**



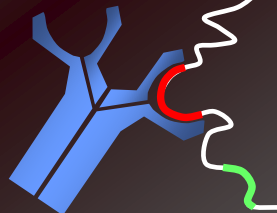
Lineární a konformační epitopy

LINEÁRNÍ epitop

„ZELENÝ“ epitop
Je přístupný až
po denaturaci



„ČERVENÝ“ epitop
Je přístupný před
i po denaturaci



KONFORMAČNÍ epitop

Konformační epitop
ztrácí denurací
schopnost vazby
s receptorem

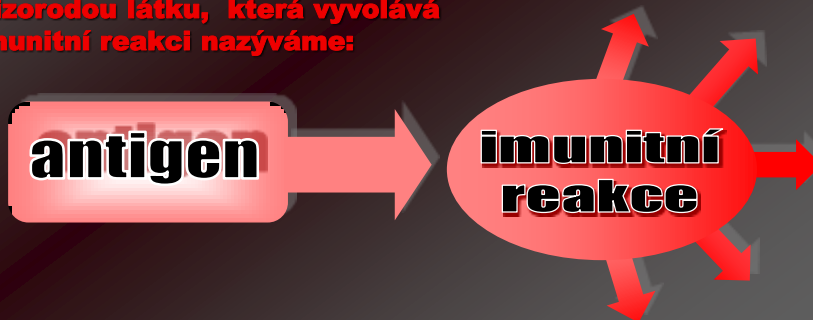


Imunitní reakce

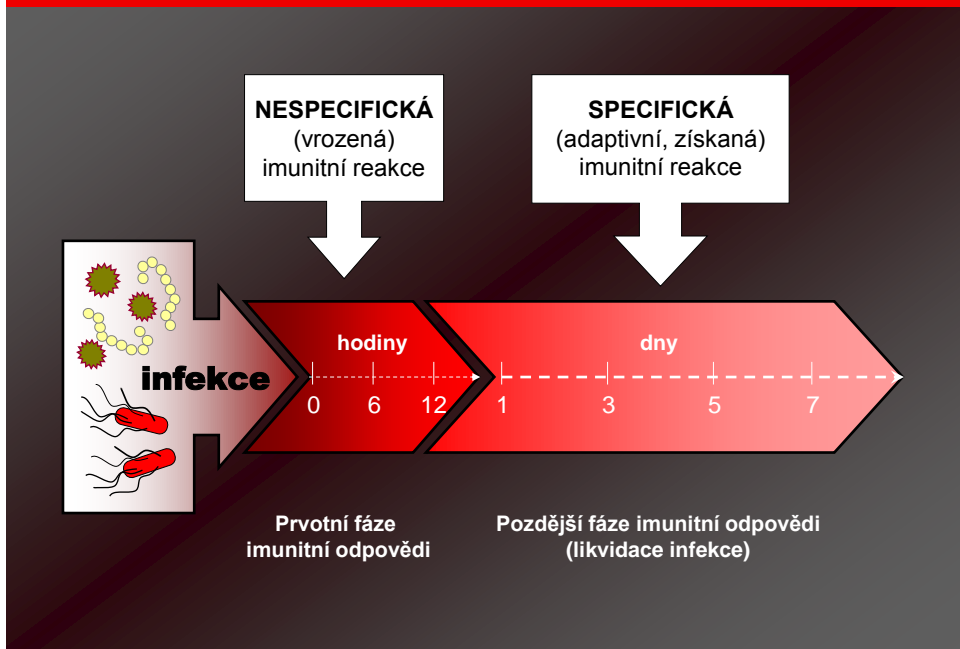
Imunitní odpověď je **koordinovaný systém reakcí** organismu vyvolaných přítomností nežádoucích, škodlivých částic (molekuly, buňky)

Imunitní reakce je **realizována buňkami imunitního systému**, které „pracují“ buď **na základě přímého kontaktu** nebo **prostřednictvím různých látek**, které aktivují nebo produkují (proteiny komplementu, cytokiny, protilátky aj.)

Cizorodou látku, která vyvolává imunitní reakci nazýváme:



Druhy imunitních mechanismů



Imunitní reakce

Imunitní odpověď je **koordinovaný systém reakcí** organismu vyvolaných přítomností nežádoucích, škodlivých částic (molekuly, buňky)

Imunitní reakce je **realizována buňkami imunitního systému**, které „pracují“ buď **na základě přímého kontaktu** nebo **prostřednictvím různých látek**, které aktivují nebo produkují (proteiny komplementu, cytokiny, protilátky aj.)

Cizorodou látku, která vyvolává imunitní reakci nazýváme:



Složky imunitního systému

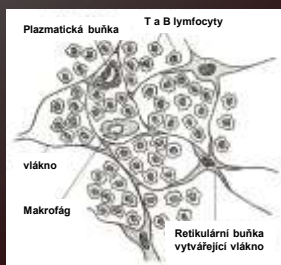


Lymfatické TKÁNĚ a ORGÁNY

Lymfatická tkáň

Lymfatická tkáň je typem RETIKULÁRNÍ POJIVOVÉ TKÁNĚ

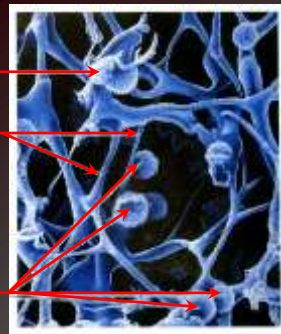
- Trojrozměrná síť retikulárních kolagenních vláken
- Vlákna jsou produkována buňkami FIBROBLASTY (retikulární b.)
- V „síti“ retikulárních vláken je široké spektrum imunocytů (lymfocyty, makrofágy, dendritické buňky aj.)



Makrofág

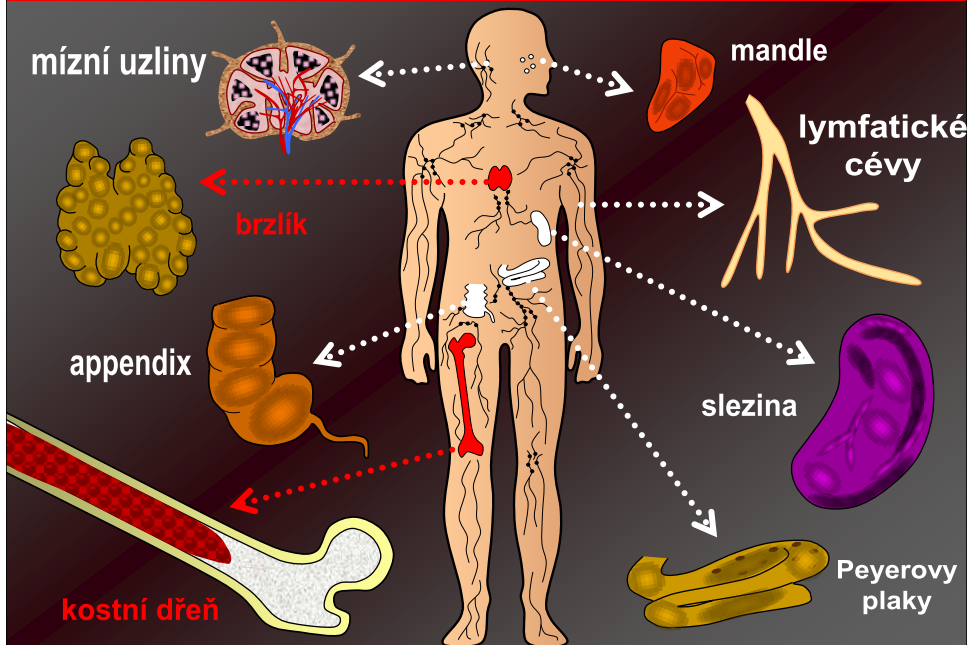
Retikulární vlákna

Lymfocyty



Lymfatická tkáň je součástí všech lymfatických orgánů (kromě thymu)

Lymfatické orgány



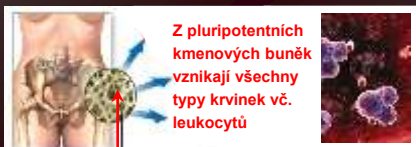
A. Primární lymfatické orgány-krvetvorba

Primární lymfatické orgány jsou místem tvorby (hematopoézy) a dozrávání imunitních b.
 U savců: červená kostní dřeň – tvorba všech imunocytů, dozrávání B-lymfocytů
 játra popř. slezina – místo křvetvorby v prenatálním vývoji savců
 thymus – místo dozrávání T lymfocytů
 U ptáků: navíc burza Fabriciova – místo dozrávání B-lymfocyty (u savců není analogie)

Křvetvorba

= proces tvorby, množení vyzrávání a uvolňování krevních buněk do periferie. Při vývoji embrya začíná křvetvorba v krevních ostrůvcích ve žloutkovém vřčku, pak v játrech a nakonec v kostní dřeni.

Hematopoéza vyžaduje přítomnost kmenových buněk, růstových faktorů a cytokinu.



Trámčina spongiózní kosti

Místa tvorby krevních buněk u slovečků

Místa, kde se rozvíjí červená krev. buňky u ovčů



A. Primární lymfatické orgány-kostní dřeň

Kostní dřeň

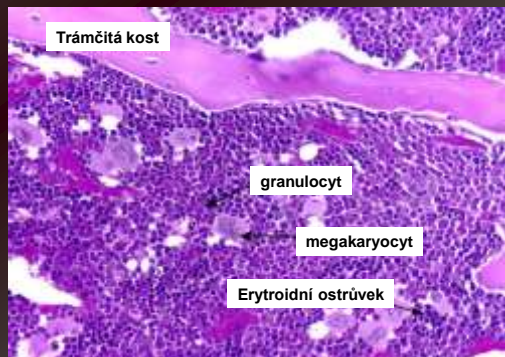
V dřeňové dutině kostí. Mezi trámčinou spongiózní kosti je retikulární tkáň obsahující krevní buňky ve všech vývojových stádiích vč. kmenových buněk; dále obsahuje tukové buňky

ČERVENÁ KOSTNÍ DŘEŇ

- je hemopoeticky aktivní
- v dětství ve všech kostech
- v dospělosti v plochých a drobných kostech (obratle, články prstů) a v hlavicích dlouhých kostí

ŽLUTÁ KOSTNÍ DŘEŇ

je hemopoeticky neaktivní (převaha tukových buněk). Za určitých okolností se může opět aktivovat v dřeň hemopoetickou



A. Krvetvorba - video



A. Primární lymfatické orgány - thymus

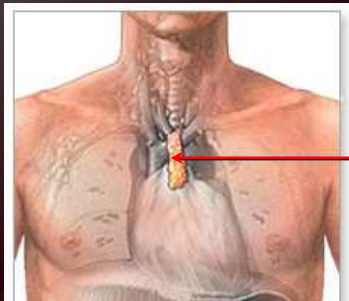
Thymus (brzlík)

Tvořený dvěma laloky

Od narození do puberty se zvětšuje.

V dospělosti se postupně zmenšuje – nahrazován vazivovou a tukovou tkání

Místo produkce hormonů (lymfopoetických faktorů): tymozin, tymopoetin které se uplatňují při dozrávání T lymfocytů



Thymus
– orgán uložený za sternem
v dolní části krku

B. Sekundární lymfatické orgány

Zajišťují transport a prostředí pro imunitní buňky.
Zprostředkovávají setkání imunocytů s antigenem

- **Lymfatické cévy** - propojují všechny tkáně a orgány v těle
- **Lymfatické uzliny** – filtrují lymfu, zachycují antigeny a brání jejich rozptýlení po těle
- **Mandle (tonzily)**, - zduřeniny sliznice hltanu: PATROVÉ mandle („krční“, největší), JAZYKOVÁ mandle a HLTANOVÁ (nosní) mandle. Jsou seskupeny v kruhu kolem vstupu do hltanu-zachycují vdechované a polykané patogeny
- **Slezina** – vycytává zestárlé krvinky a antigeny z krve, zprostředkovává kontakt Ag a imunitních buněk
- **Slizniční lymfatická tkáň** (MALT resp. GALT – **m**ucosus resp. **g**astrointestinal **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue)
- **Peyerovy plaky** ve střevě organizované shluky lymfatických uzlin
- **Appendix** – shluk lymfatické tkáně v červovitém přívěsku u ústí tlustého střeva

Lymfatické uzliny

- Orgány fazolovitého tvaru, nacházející se podél sběrných lymfatických cév.
- V lidském těle cca 500 lymfatických uzlin, velikosti 1-25 mm

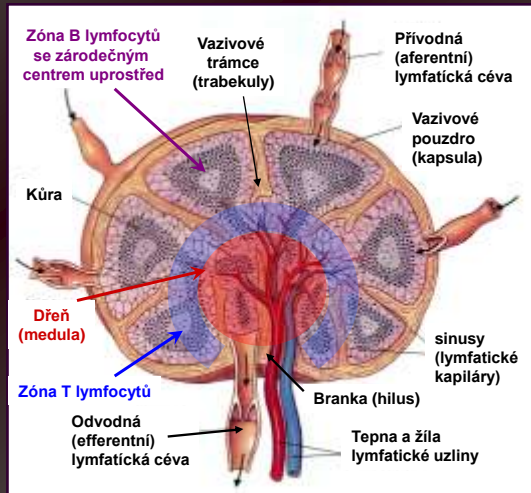
Slouží jako filtr protékajících lymf – zbavují ji patogenů

Zprostředkují kontakt antigenu s lymfocyty – Iniciují specifickou imunitu, Aktivuje paměťové buňky

Obohacují lymfu o lymfocyty



- Lymfatické cévy
- Lymfatická uzlina
- Krevní céva
- Sval



Lymfatické (mízní) cévy

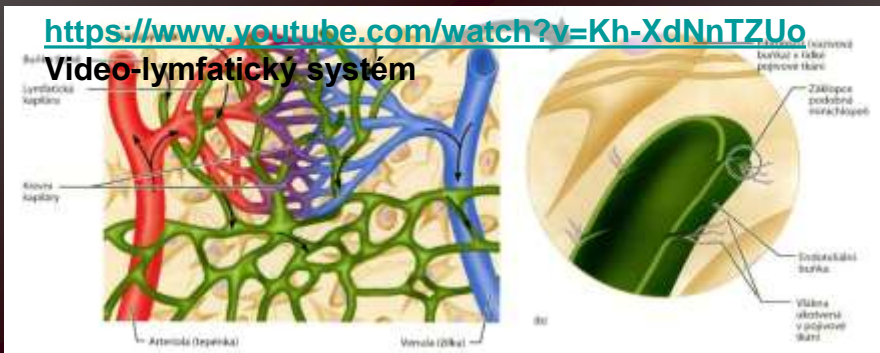
Lymfatické cévy odvádí tkáňový mok (vzniklý filtrací z vlásečnic) zpět do krve. Při omezení odtoku lymfatickými cévami vzniká nahromadění tkáňového moku a tzv. edém

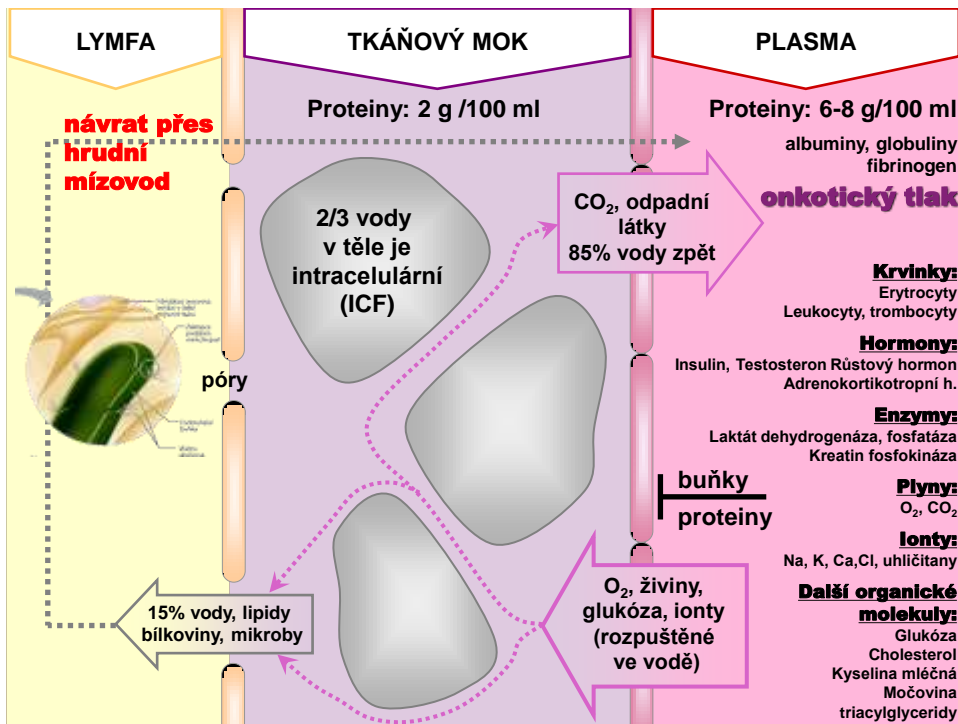
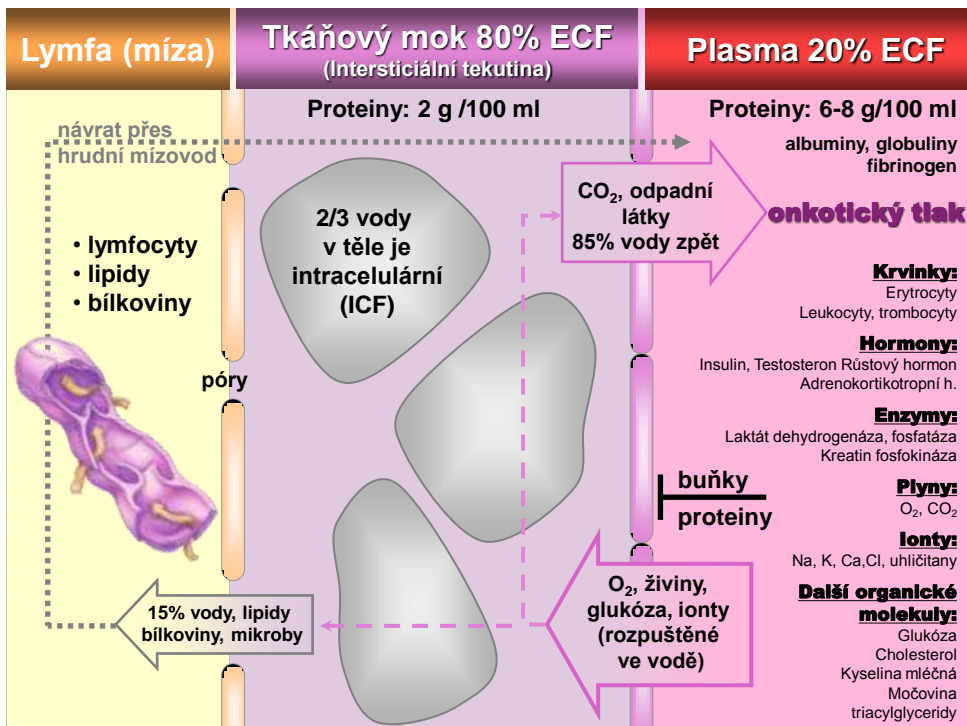
LYMFATICKÉ KAPILÁRY:

- Začínají jako slepé trubice mezi krevními vlásečnicemi
- jsou vysoce propustné – vstřebávají jak bílkoviny, tak umožňují vstup virům, bakteriím i nádorovým buňkám

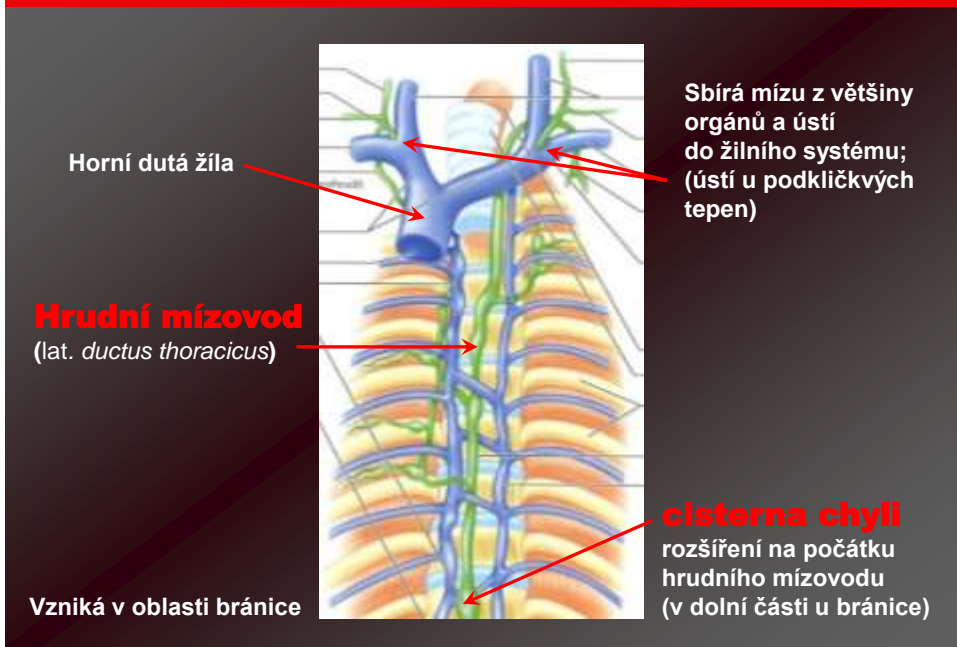
<https://www.youtube.com/watch?v=Kh-XdNnTZUo>

Video-lymfatický systém





A. Hrudní mízovod (*lat. ductus thoracicus*)



A. Slezina

Největší lymfatický orgán v těle (velikost variabilní; u člověka cca jako pěst)

FUNKCE SLEZINY: Čištění krve – odstraňování antigenů přítomných v krvi
Likvidace starých nebo poškozených krvinek
Zásobárna krevních destiček
Alternativní centrum hematopoézy

BÍLÁ DŘEŇ: tvořena lymfatickou tkání; likviduje antigeny a spouští imunitní odpověď

ČERVENÁ DŘEŇ:
tvořena rozšířenými krevními kapilárami a retikulární tkání bohatou na makrofágy



Slizniční lymfatická tkáň

Mukózní lymfatická tkáň pokrývá sliznici **DÝCHACÍ** a **TRÁVICÍ** soustavy, které jsou vystaveny neustále přísunu infekčních patogenů

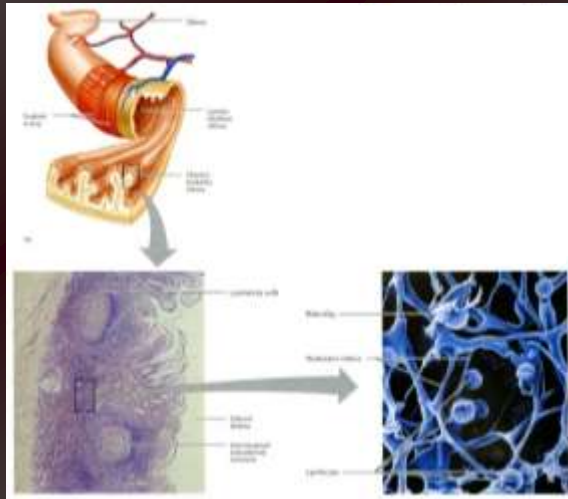
MALT
(**M**ucose **A**ssociated
Lymphoid **T**issue)

GALT
(gastrointestinal
associated
lymphoid tissue)

- v trávicím traktu
Dvě oblasti s větší koncentrací
lymfocytů:

1. Payerovy plaky – lymfatické uzlíky v kyčelníku
2. Appendix – nahlučení lymfatické tkáně na hranici tenkého a tlustého střeva

NALT
(nasopharynx-associated lymphoid tissue)



Složky imunitního systému



A:

Lymfatické
TKÁŇĚ a **ORGÁNY**



B:

BUŇKY
imunitního systému

Buňky imunitního systému

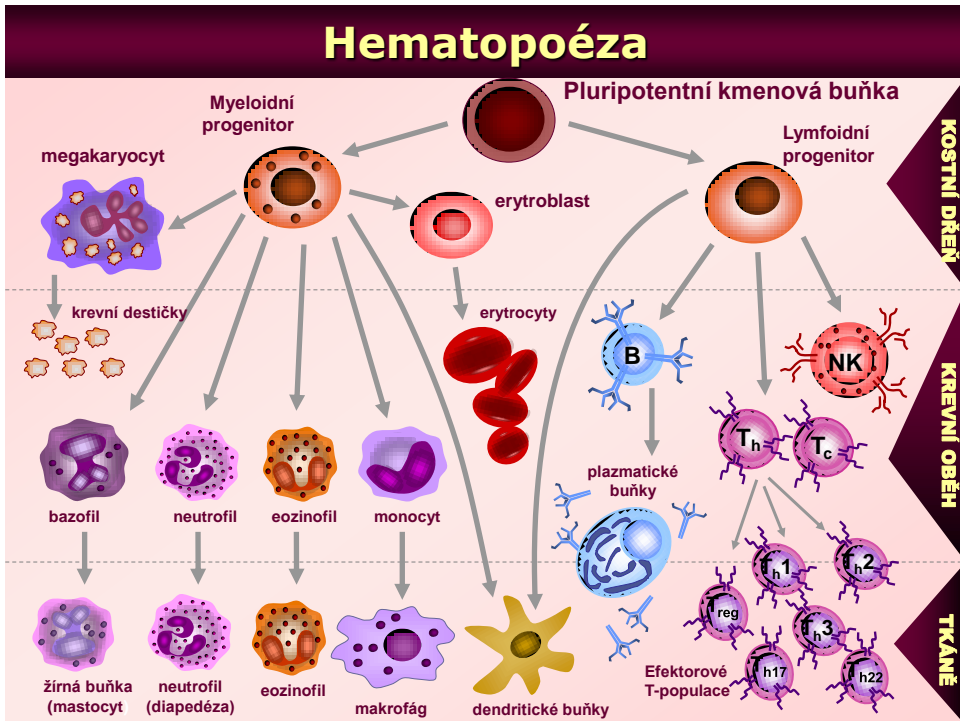
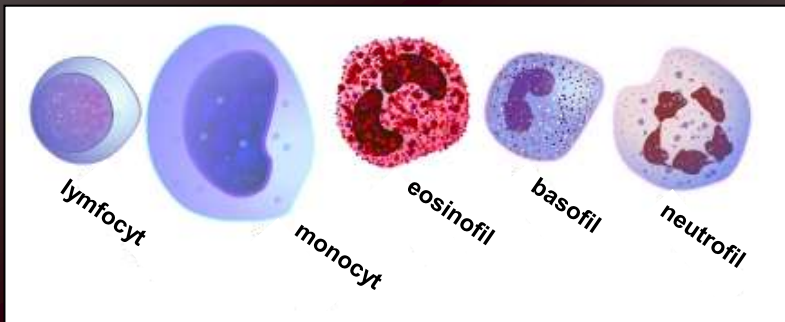
Cirkulující (v krevním a lymfatické oběhu)

TKÁŇOVÉ (dočasně nebo trvale v tkáních)



Cirkulující leukocyty

- bílé krvinky
- vždy obsahují jádro
- jejich množství v krvi kolísá
obvykle 6-8 mil / litr krve
- funkce: obranné reakce
- améboidní pohyb
- průchod stěnou kapilár
(diapedéza)



Klasifikace imunitních buněk

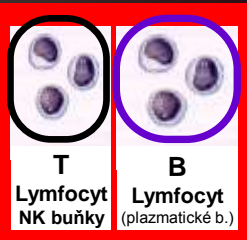
GRANULOCYTY



PHAGOCYTY



AGRANULOCYTY

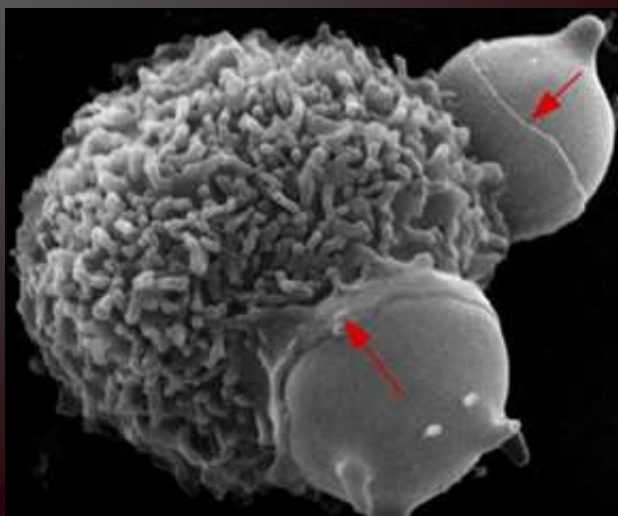


CYTOTOXICKÉ b. **APC**

Makrofágy



Makrofágy



Makrofág fagocytující dva erythrocyty.
(Šipky ukazují na límečkovitý tvar pseudopodií obklopujících erythrocyty.)

B: Klasifikace imunitních buněk

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

Složky imunitního systému



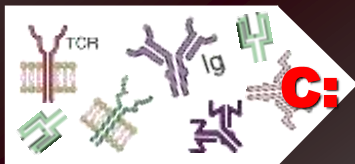
A:

**Lymfatické
TKÁNĚ a ORGÁNY**



B:

**BUŇKY
imunitního systému**

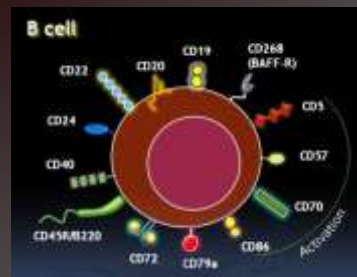
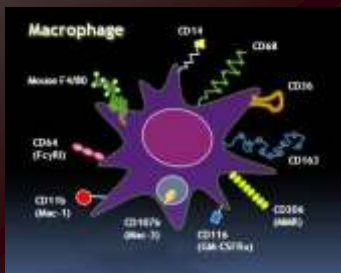


C:

**MOLEKULY
imunitního systému**

CD molekuly: Cluster of Differentiation

- ❑ Všechny známé molekuly IS mají číslo v tzv. CD nomenklatuře („Cluster of Differentiation“)
- ❑ Každá CD molekula může být detekována monoklonální protilátkou
- ❑ Přítomnost konkrétního typu CD molekuly označujeme CD+, absenci konkrétní molekuly CD-
- ❑ Jednotlivé imunocyty mohou být detekovány na základě spektra určitých CD molekul



NOMENKLATURA CD molekul

CD molekuly

Nazývány také jako:

HCDM - Human Cell Differentiation Markers

(dříve Human Leukocyte Differentiation Antigen)

Úplný přehled CD molekul, informace o synonymech, detekčních protilátkách aj.

<http://hcdm.org/>

Další info na: <http://www.ebioscience.com/>

Funkce CD molekul

CD molekuly plní důležité funkce buňky

(funkce mnohých CD molekul nejsou dosud známé)

- > **KOSTIMULAČNÍ molekuly** při vzájemné interakci buněk: CD4 (MHC-II), CD8 (MHC-I)
- > **RECEPTORY**
 - pro růstové faktory: CD25 (pro IL-2) CD115 (M-CSF), CD116 (GM-CSF), CD118 (interferon α , β)
 - pro složky komplementu
 - insulinový receptor: CD220
- > **ADHÉZNÍ molekuly** (integriny)
- > **PREZENTACE antigenu**: CD1-prezentace lipidů

Příklady CD molekul

EXPRIMUJÍCÍ BUŇKY	FUNKCE
CD4	Th lymfocyty, monocyty, makrofágy.....koreceptor pro MHC-II receptor pro HIV
CD8	Tc lymfocyty.....koreceptor pro MHC-I
CD1	dendritické b., střevní epitel,.....prezentace lipidových Ag endotel cév, (MHC-I like molekuly)
CD25	Treg, B lymfocyty, monocyty.....receptor pro IL-2
CD3	T lymfocyty.....asociace s TCR signalizací
CD14	monocyty, makrofágy.....receptor pro bakteriální lipopolysacharidy (LPS)
CD41	megakaryocyty, trombocyty.....integrin (Willebrand faktor) vliv na adhezi destiček vážící se na fibrinogen
CD34	hemopoetické kmenové buňky.....adheze, L-selektin endotel kapilár
CD235	erythrocyty.....receptor pro EPO (glykoforin A) antigen systému MN a Ss

Molekuly imunitního systému

- Receptory imunitních buněk (membránové proteiny) specifické receptory T a B lymfocytů, TLR, scavengerové receptory atd.
- MHC glykoproteiny; HLA molekuly
- Adhezní molekuly

Sekretované, cirkulující molekuly:

- Cytokiny (mediátory): TNF, INF, CSF, interleukiny
- Proteiny komplementu
- Imunoglobuliny (protilátky)

CYTOKINY - mediátory buněčné komunikace

- Látky bílkovinné povahy (peptidy, glykoproteiny) – dosud známá primární struktura více než 120 cytokinů
- Produkovány různými buňkami v těle
- Malé signální molekuly; slouží k vzájemné komunikaci buněk: autokrinní (působí na buňku, která cytokin produkuje)
parakrinní (působí na buňku v těsné blízkosti)
endokrinní (transportovány krví ke vzdáleným buňkám)
- Působí na buňky, které mají pro příslušný cytokin receptor
- Uplatňují se hojně v imunitním systému, ale i při regulaci buněčného růstu, množení

CYTOKINY – vlastnosti působení

PLEIOTROPISMUS:

Jeden druh cytokinu stimuluje různé buňky k různým reakcím

REDUNDANCE:

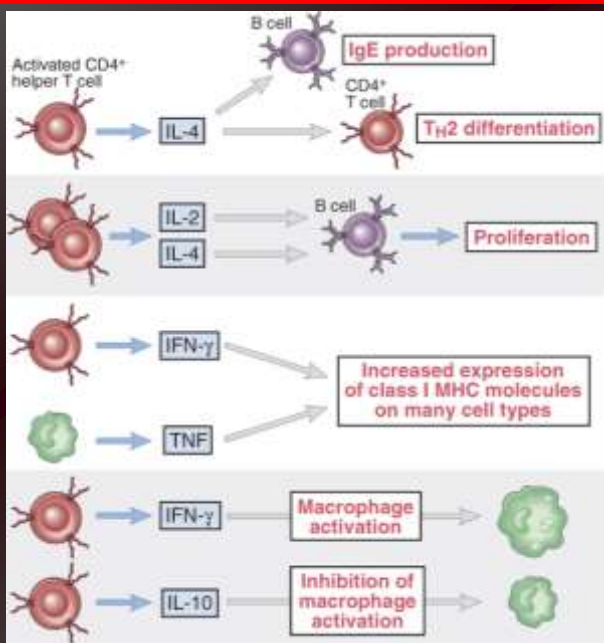
Jeden druh cytokinu může být nahrazen jiným (různé cyt. působí shodně na cílovou b.

SYNERGIE:

Různé cytokiny stimulují různé cílové buňky ke stejné reakci

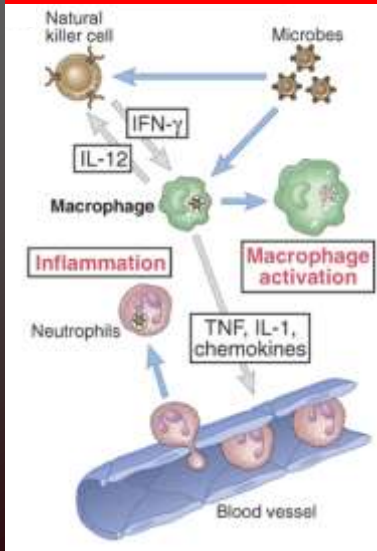
ANTAGONISMUS:

Různé cytokiny mohou mít na stejnou cílovou buňku opačné účinky

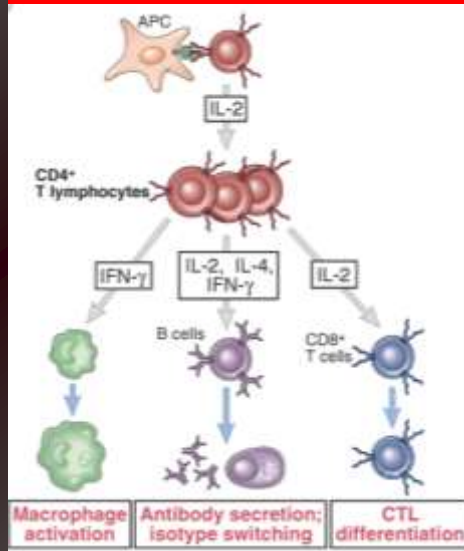


Příklady cytokinů vrozené a získané imunity

Vrozená (nespecifická) imunita



Získaná (specifická) imunita



CYTOKINY: KLASIFIKACE

- Dříve používané starší, dnes nevyhovující členění na LYMFOKINY, produkované lymfocyty a MONOKINY, produkované monocyty
- Ve snaze o jednotnou nomenklaturu navrženo označení INTERLEUKINY (IL), doplněné číselným kódem, podle pořadí objevu; nebylo však důsledně používáno, proto zaveden obecnější termín CYTOKINY (z řec. kineo = pohybovat)
- Vlastnosti některých hormonů (prolaktin, růstový h.), popř. charakter jejich receptorů navíc připomíná cytokiny, resp. jejich receptory. (hranice mezi klasickými hormony a cytokiny není ostrá)
- Cytokiny lze klasifikovat z různých hledisek (historické, funkční, strukturní)
- Nejčastěji je používáno členění na: INTERLEUKINY, INTERFERONY, faktory RŮSTOVÉ, STIMULUJÍCÍ, NEKROTIZUJÍCÍ, CHEMOKINY

INTERLEUKINY (IL)

- popsáno více než 30 druhů
- heterogenní skupina látek glykopeptidové povahy
- jsou produkovány různými buňkami **SPECIFICKÉ** i **NESPECIFICKÉ** imunity vč. buněk podpůrných (fibroblasty)
- často působí společně, vzájemně se ovlivňují (tvoří „sítě“)
- ovlivňují především různé vývojové fáze lymfocytů a makrofágů

PŘÍKLADY interleukinů **NESPECIFICKÉ** a **SPECIFICKÉ** imunity

	hl. zdroj - produkující buňky	hl. účinky
IL-1	makrofágy, neutrofil, endotel	protizánětlivé (horečka, anorexie aj.)
IL-2	aktivované T lymfocyty	proliferace T a B lymfocytů a NK
IL-4	CD4+ T lymfocyty (Th ₂), mastocyty	T a B lymfocyty (IgE), rozvoj atopické r.
IL-5	CD4+ T lymfocyty (Th ₂),	eozinofily, stimulace B lymfocytů (IgA)
IL-6	makrofágy, endotel, T lymfocyty	protizánětlivé, játra, B lymfocyty
IL-7	stroma kostní dřeně	vliv na zrání B lymfocytů i T lymfocytů
IL-10	makrofágy, Th ₂ , T _{reg}	makrofágy, dendritické b.
IL-12	makrofágy, B lymfocyty	aktivace Th1, makrofágů a NK buněk
IL-13	T lymfocyty, NKT, mastocyty	B lymfocyty (IgE), epitel, fibroblasty

INTERFERONY (IFN, INF)

- látky peptidové povahy
- jsou produkovány všemi jadernými buňkami (např. po virové infekci)

	hl. zdroj - produkující buňky	hl. účinky
IFN α	leukocyty, monocyty, makrofágy	protivirové účinky (inhibice replikace)
IFN β	fibroblasty, epitel aj.	protivirové účinky (inhibice replikace)
IFN γ	aktivované T lymfocyty a NK	regulace v místě infekce (aktivace hl. specifické imunitní odpovědi)

CHEMOKINY

- nízkomolekulární peptidy
- látky s chemotaktickými účinky (pohyb buněk jako odpověď na chemický podnět)
- působí také na nádorový růst, angiogenezi, myelopoezu

	zdroj	hl. účinky
IL-8 (NAP-1)	různé buňky	chemotaxe a aktivace granulocytů
MCP-1	různé buňky	chemotaxe a aktivace granulocytů a bazofilů
RANTES	T, destičky	chemotaxe a aktivace monocytů a T

Nekrotizující faktory

- TNF (tumour necrosis factor)
- působí cytotoxicky (indukce apoptózy), protizánětlivě (↑ konc. u septického š.)
- působí regulačně (aktivace makrofágů, granulocytů, cytotoxických b.
- mají systémové účinky (horečka, produkce proteinů, angiogeneze, lypolýza)

	hl. zdroj - produkující buňky	synonymum
TNF α	hl. makrofágy	kachektin
TNF β	hl. T lymfocyty	lymfotoxin, LT

Kolonie stimulující faktory

- Stimulují v kostní dřeni růst a diferenciaci různých buněk:

G-CSF

(granulocyte colony stimulation factor) ; stimulace růstu granulocytů

GM-CSF

sekretován granulocyty, T lymfocyty, žírnými buňkami, endotelovými b. a fibroblasty
Stimulují kmenové buňky k produkci granulocytů a makrofágů

RŮSTOVÉ FAKTORY

- látky peptidové povahy (GF – z ang. growth factor)
- produkovány různými buňkami, působí obvykle komplexně na růst a vývoj buněk
- ovlivňují proliferaci a diferenciaci (podílí se na regeneraci tkání ale i nádorovém bujení)

FGF (fibroblast growth factor);
stimuluje růst fibroblastů a angiogenezi (růst cév)

EGF (epidermal growth factor);
působí na buněčnou proliferaci, diferenciaci a přežívání

IGF (insulin-like growth f.),
hypoglykemizující účinky, růst chondrocytů, skeletu, angiogenezi,

VEGF (vascular endothelial growth f.)
vaskulární endotelový růstový faktor; uplatňuje se také v růstu nádorů