

# Úvod do imunologie

Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU  
Brno

# Imunitní systém

- Jeden ze základních homeostatických mechanismů organismů.
- Jeho funkcí je udržení integrity organismu rozpoznáním cizorodého /škodlivého pro vlastní organismus.
- Imunitní systém má schopnost rozpoznat cizorodé/nebezpečné látky eliminovat.

# Imunitní systém

- Reaguje s cizorodými/nebezpečnými substancemi z vnějšího prostředí (zejména antimikrobiální ochrana).
- Účastní se odstraňování starých a poškozených buněk vlastního těla.
- Napadá nádorové a viry infikované buňky vlastního těla.

# Základní projevy imunitního systému

- Obranyschopnost
- Autotolerance
- Imunitní dohled

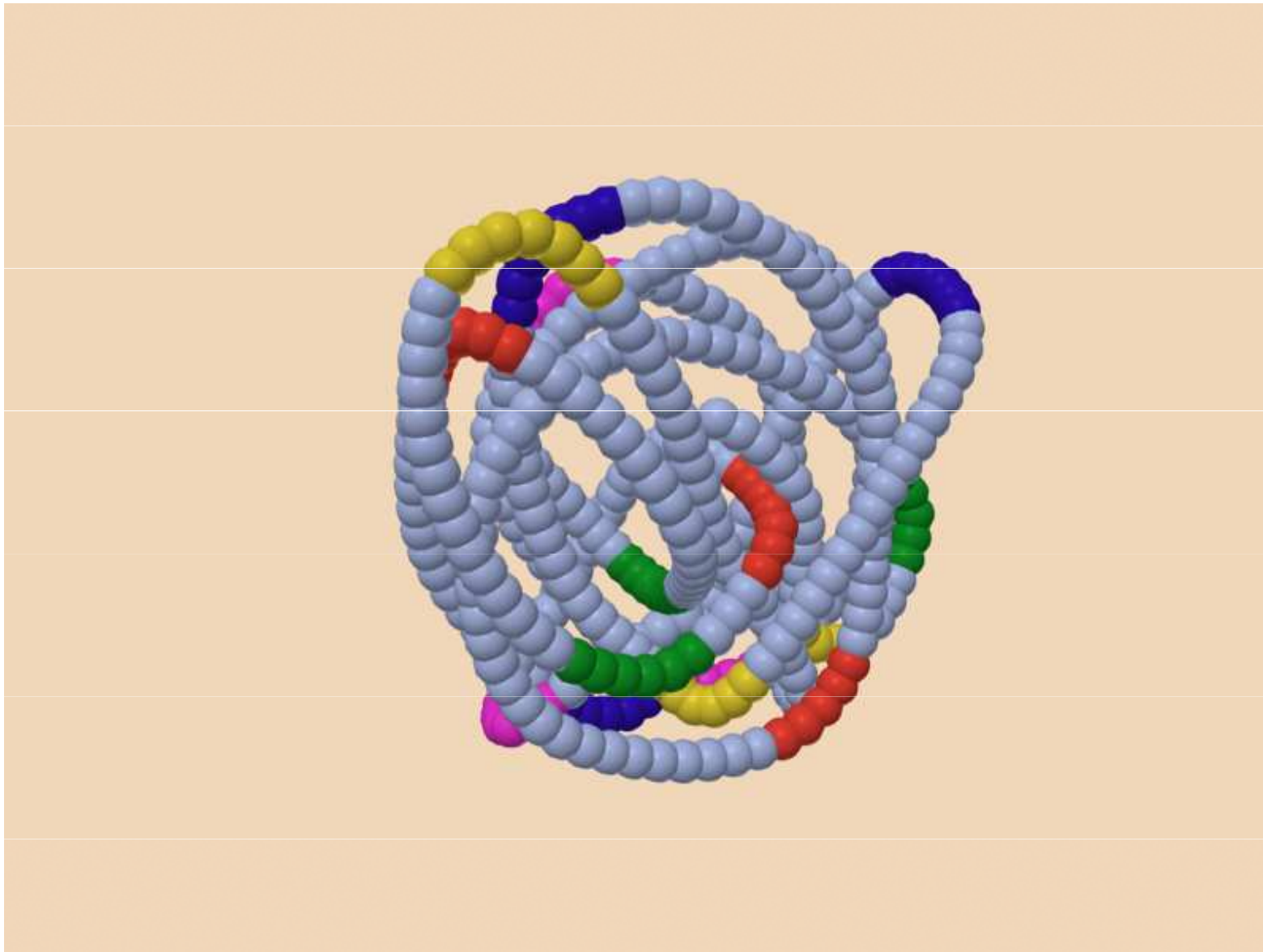
# Antigen

- Látka rozpoznaná imunitním systémem vyvolávající imunitní reakci – imunogennost (imunogen)
- Produkty imunitní reakce (protilátky, T-lymfocyty) mají schopnost s antigenem specificky reagovat.

# Antigen – základní složení

- Nosičská část molekuly
- Antigenní determinanty (epitopy)  
(cca 5-7 aminokyselin!)

# Vztah antigenu a epitopu, nosičská část

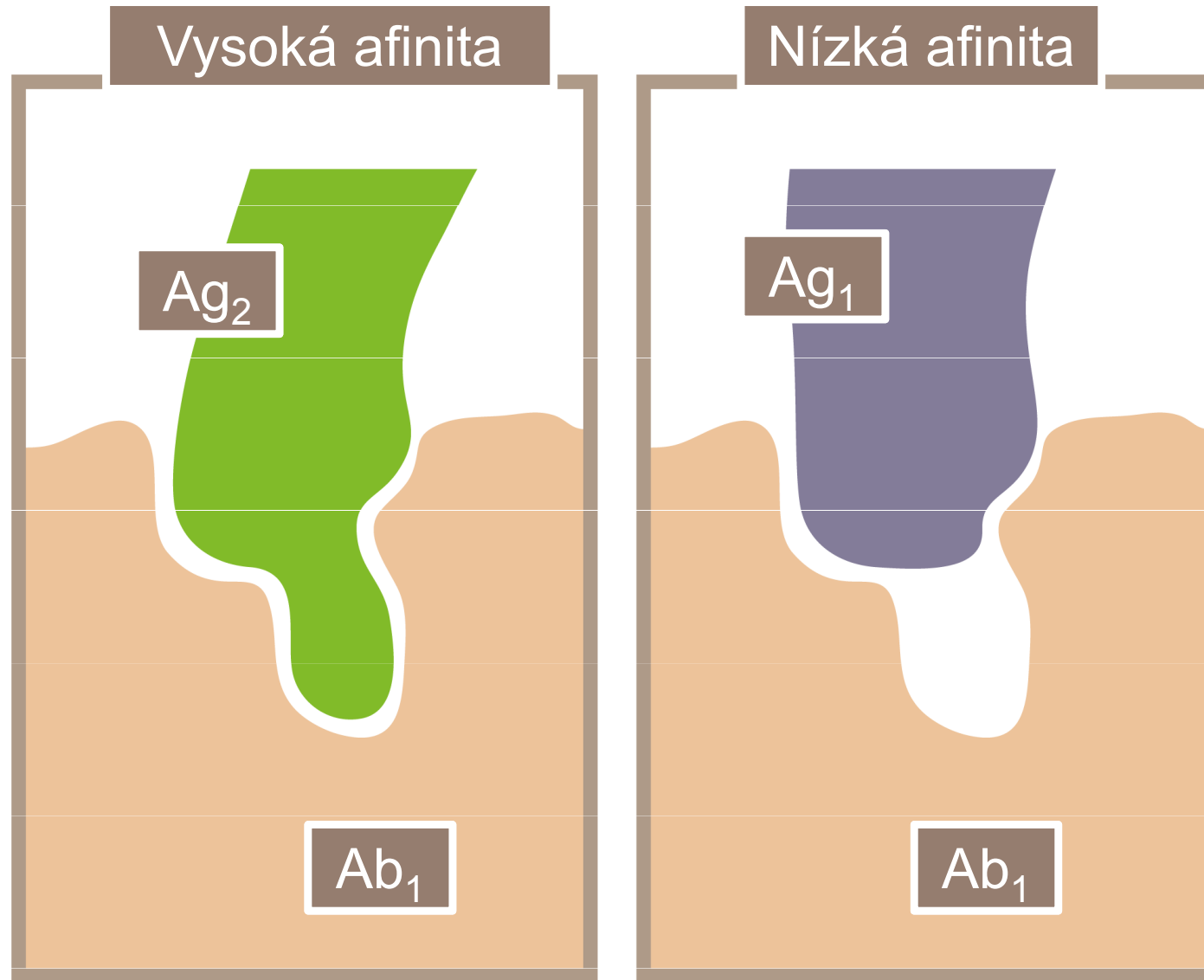


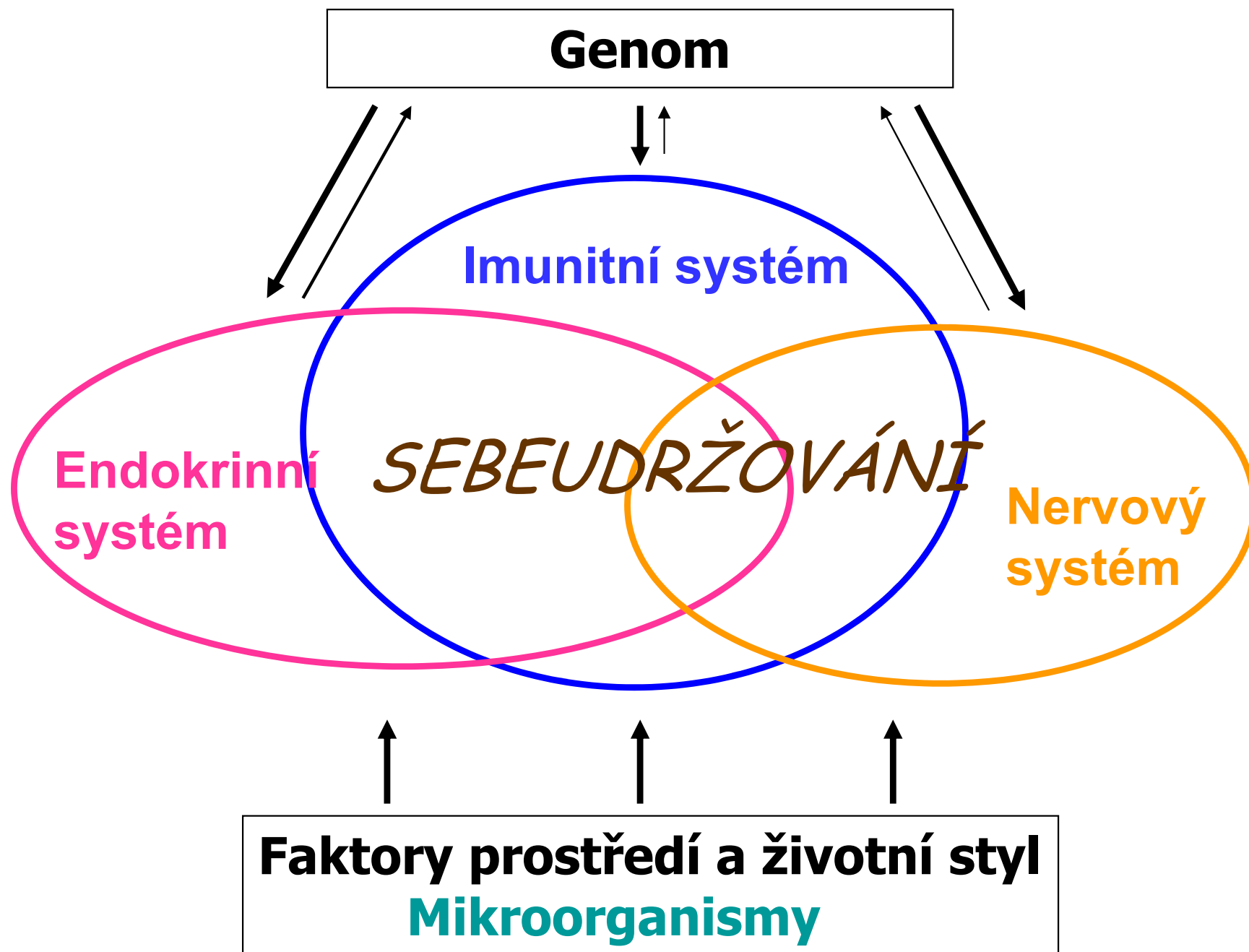
# Zkřížená reaktivita antigenů

- Produkty imunitní reakce mohou někdy reagovat se substancemi odlišnými než byly spouštěče vlastní reakce.
- Immunologická „podobnost“ nemusí vyjadřovat „podobnost“ chemickou.
- Stupeň zkřížené reaktivity může být různý.
- Zkřížená reaktivita se uplatňuje při patogenezi některých autoimunitních chorob (např. revmatická horečka).



# Zkřížená reaktivita antigenů





# Vztahy imunitního systému k nervové soustavě

- Ovlivnění nervového systému – například vliv IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  na hypotalamická termoregulační centra.
- Ovlivnění funkcí imunitního systému nervovou soustavou: inervace lymfatických tkání, receptory neurohormonů na buňkách imunitního systému. Je možné vypěstovat podmíněné reflexní reakce.

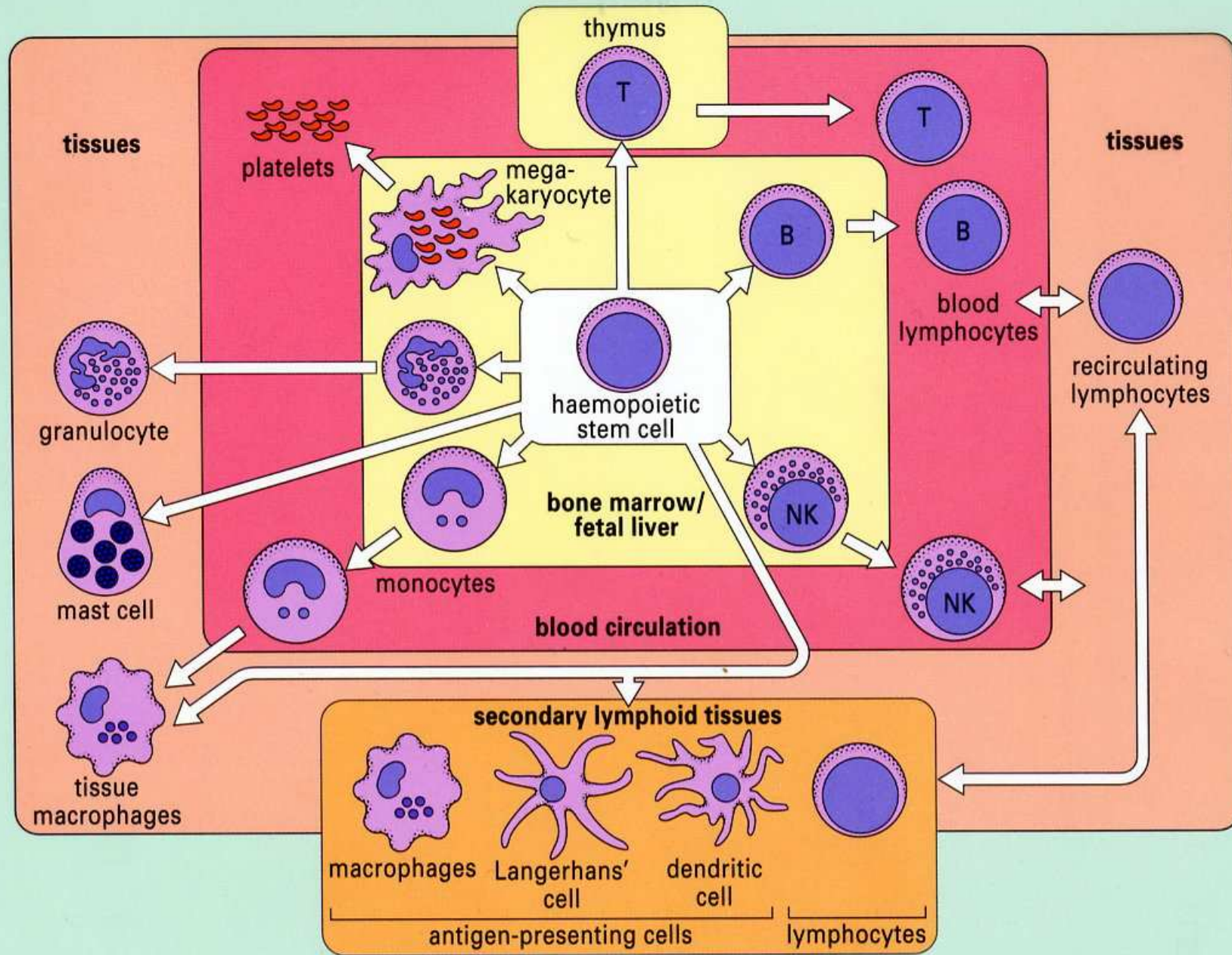
# Vztahy imunitního systému k endokrinní soustavě

- Na buňkách imunitního systému jsou receptory pro řadu hormonů. Nejvýrazněji imunitní systém ovlivňují glukokortikoidy.
- Buňky imunitního systému produkují řadu endokrinně aktivních působků (endorfiny, TSH...). Některé cytokiny přímo nebo nepřímo působí na endokrinní systém.

# Buňky imunitního systému

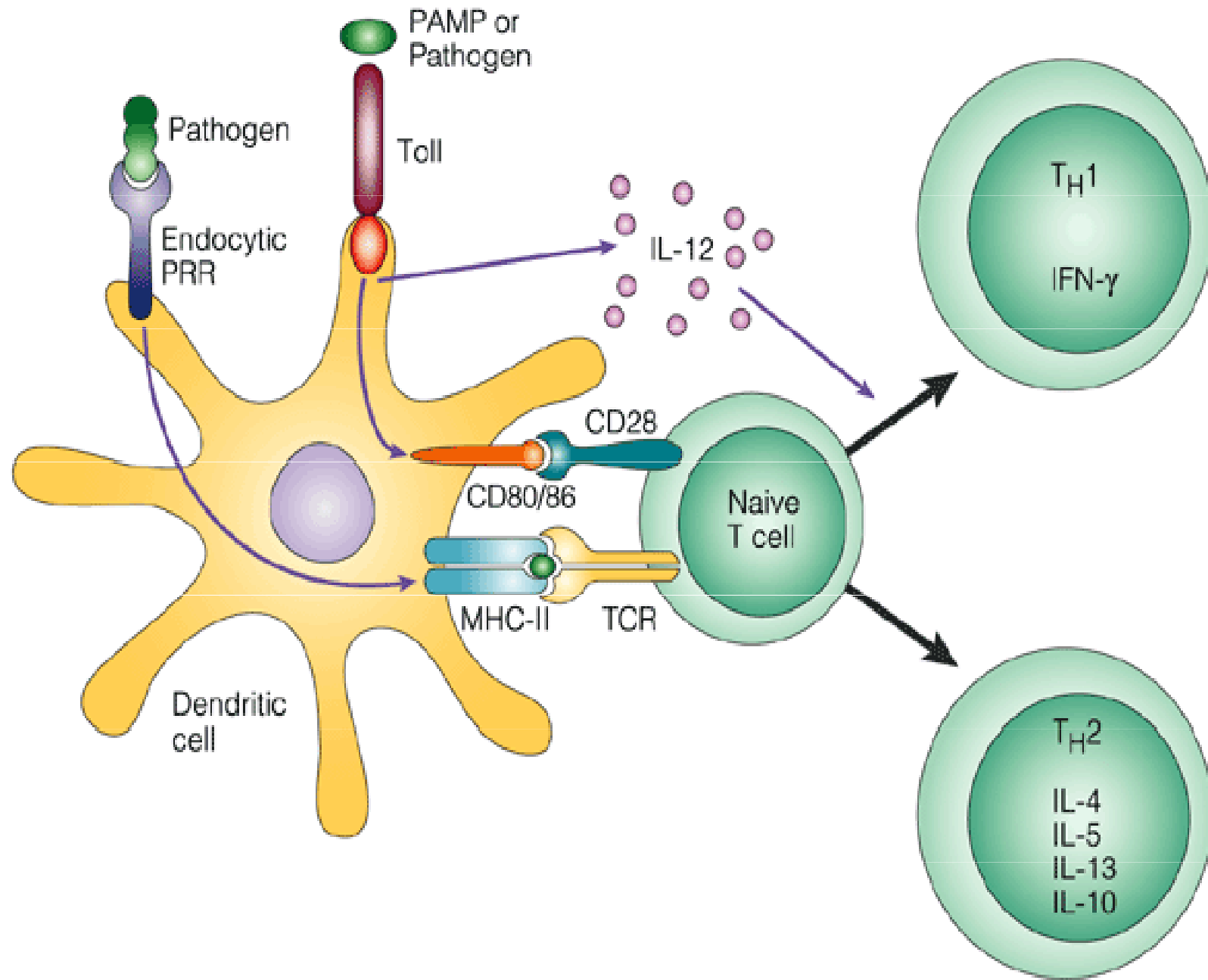
- Hlavní buňky imunitního systému
  - Lymfocyty (T a B)
- Vedlejší buňky imunitního systému
  - Granulocyty
  - Monocyty
  - Tkáňové makrofágy
  - Mastocyty
  - Dendritické buňky
  - NK buňky
  - Endotelie
  - Trombocyty, erytrocyty, fibroblasty, epiteliální buňky

# Kostní dřeň jako místo vzniku buněk imunitního systému



# Dendritické buňky

- Hlavní funkcí je zpracování antigenu a jeho prezentace T-lymfocytům.
- Jsou i důležitým zdrojem kostimulačních signálů.
- Langerhansovy dendritické buňky se významně uplatňují v přenosu antigenů z epidermis kůže.
- Neaktivované dendritické buňky mají i výraznou fagocytární schopnost.

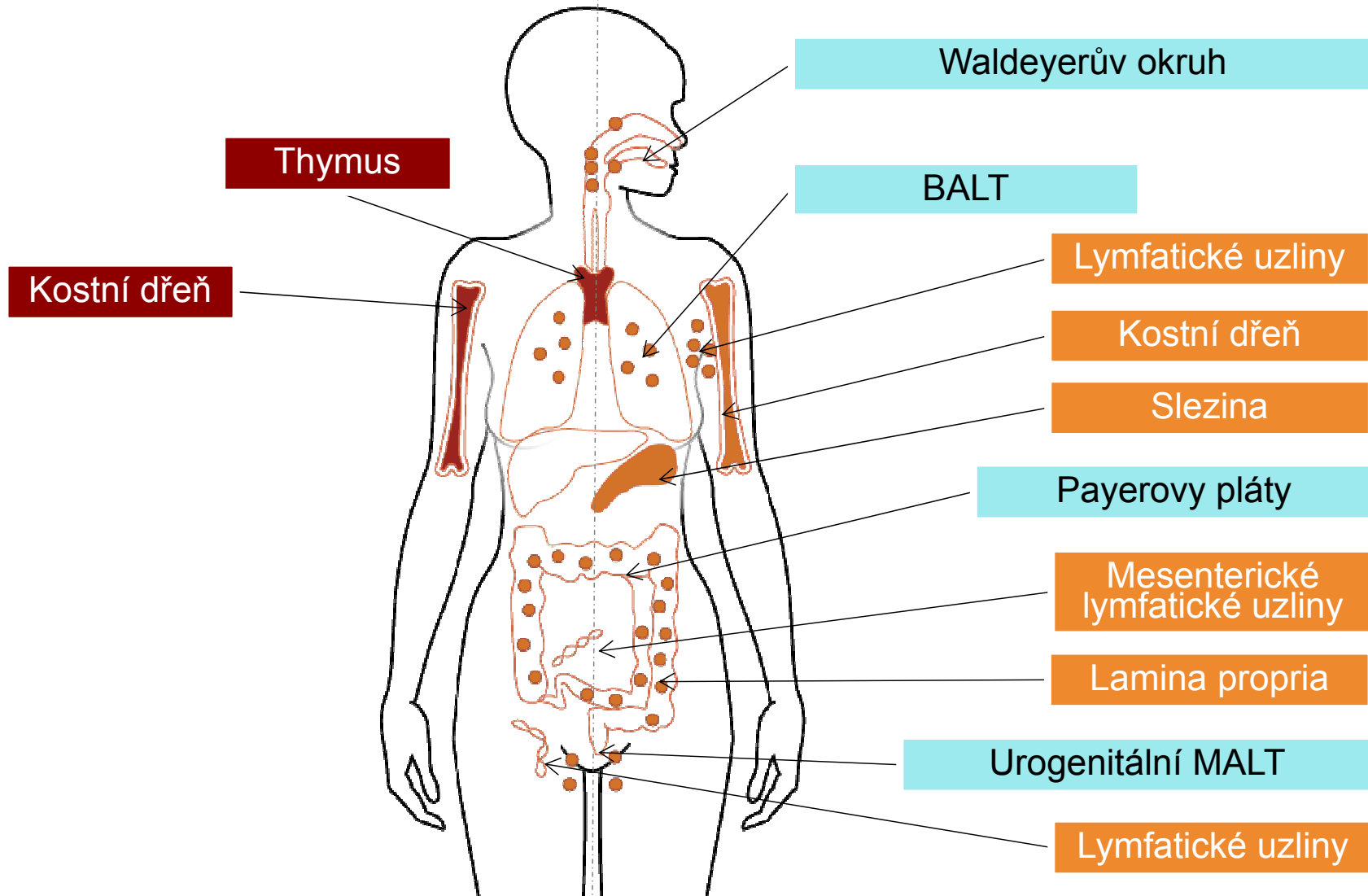




# Orgány imunitního systému

## Primární lymfatické orgány

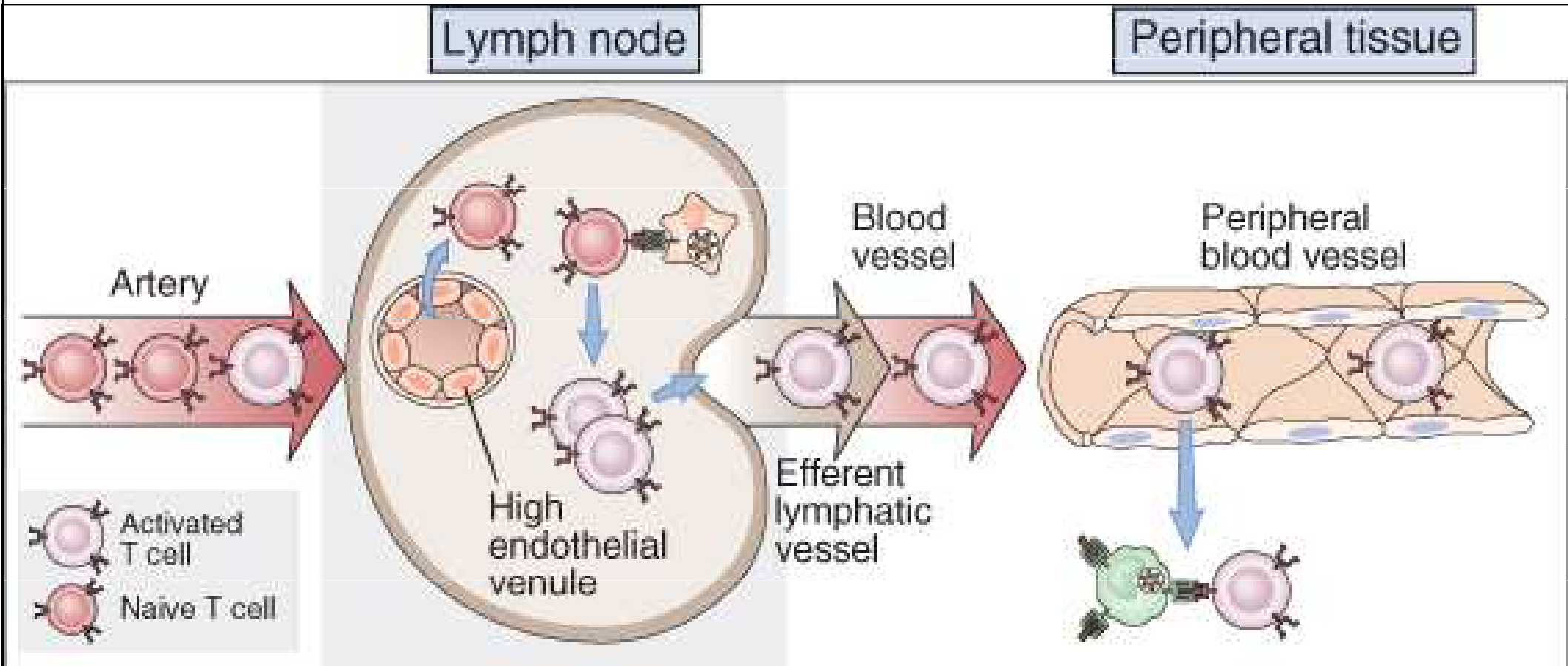
## Sekundární lymfatické orgány



# High endothelial venules

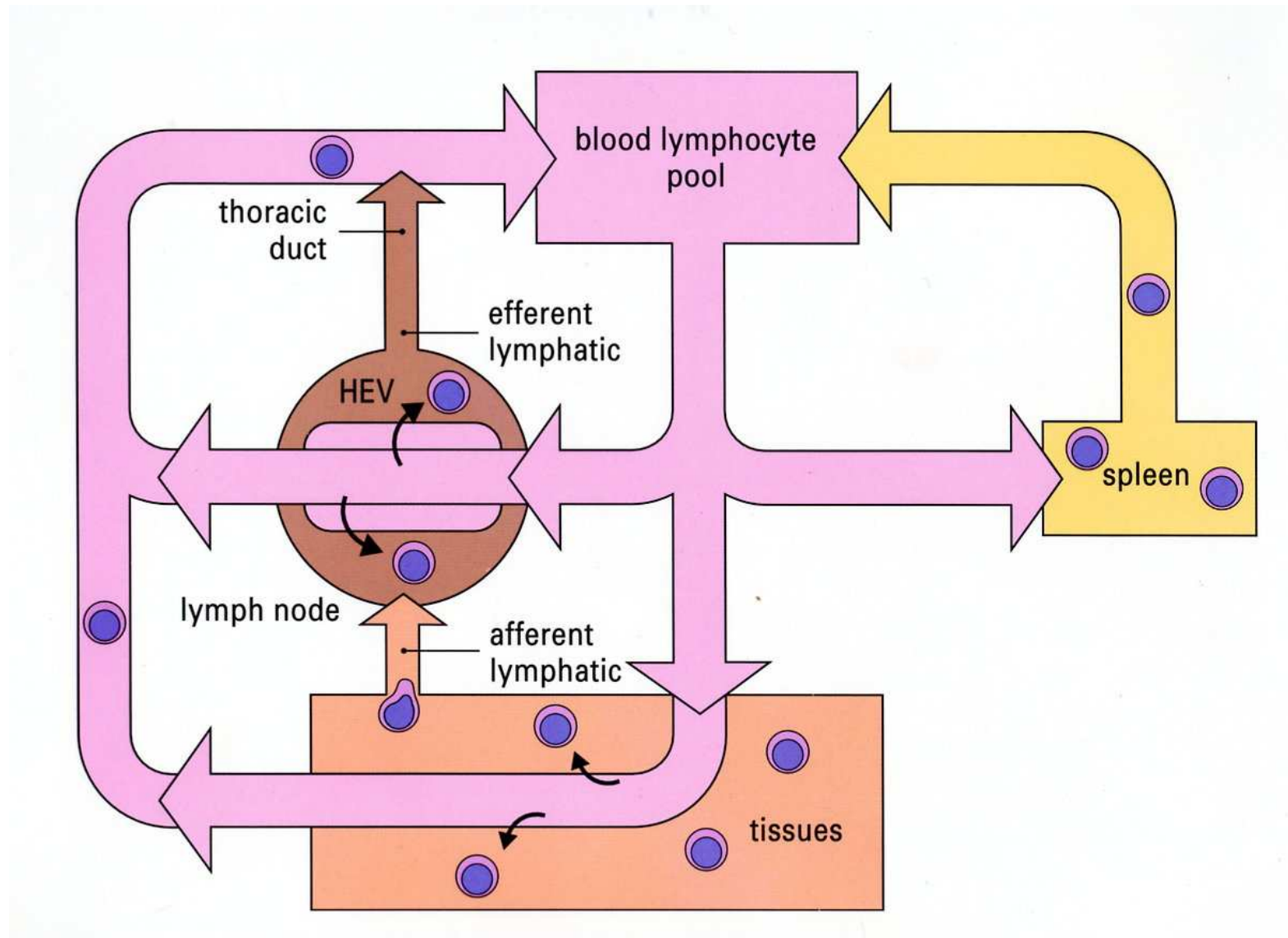
- Specializované venuly, jsou místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T- lymfocytů.

# Řízená migrace lymfocytů do lymfatické uzliny a do tkání



© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

# Cirkulace lymfocytů v těle, role High Endotelial Venules



# Imunitní systém člověka

**SYSTEM VROZENÉ IMUNITY**



**SYSTEM ADAPTIVNÍ IMUNITY**

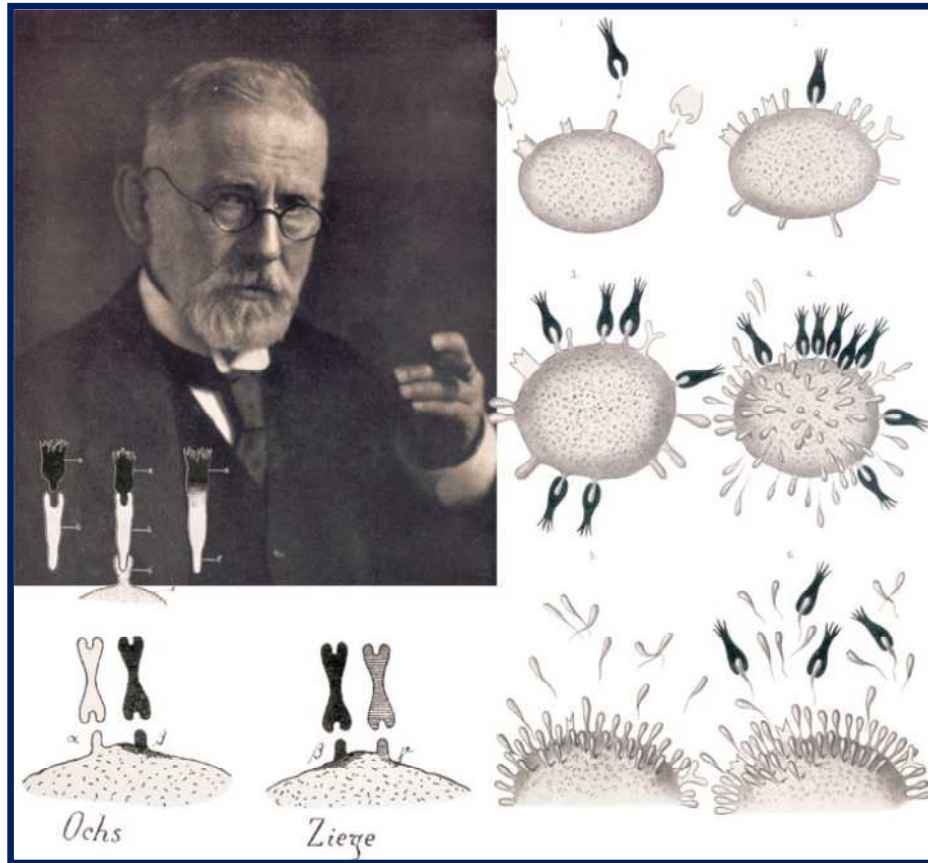
# **Imunitní mechanismy zajišťující vrozenou a adaptivní imunitu**

**tvorí funkční celek**

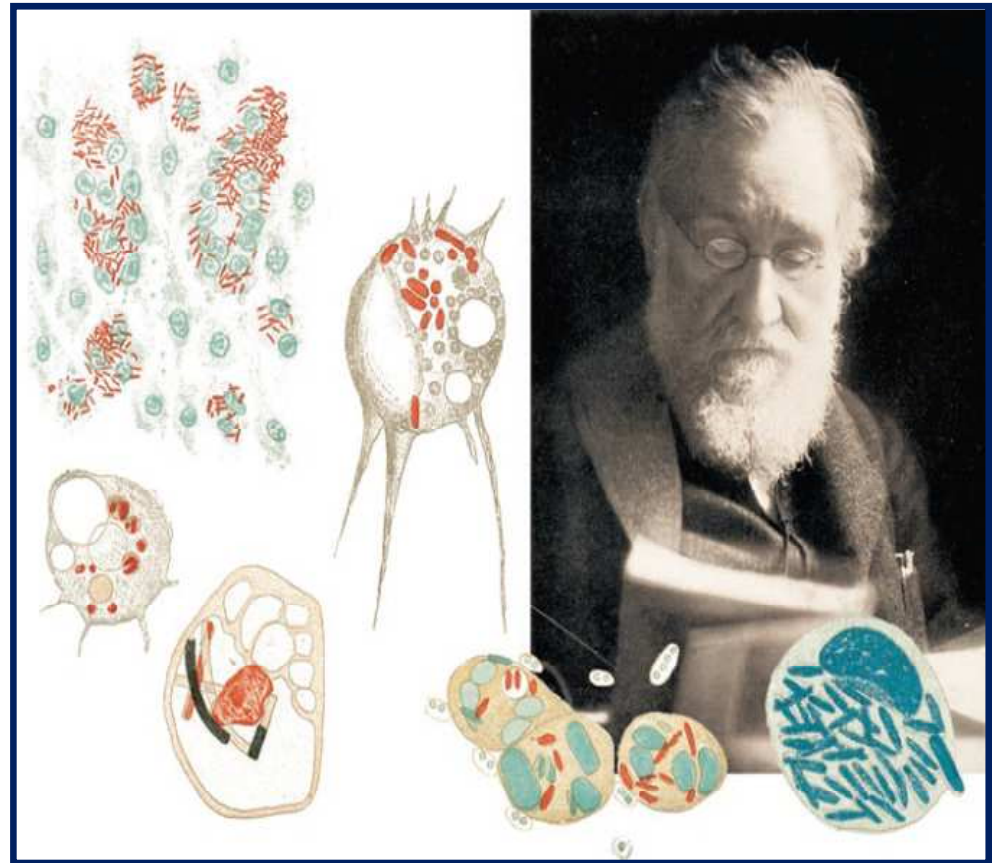
**jsou integrovány,**

**doplňují se a jsou na sobě závislé**

# Nobelova cena 1908



**Paul Ehrlich**  
*Adaptivní imunita*



**Eli Metchnikoff**  
*Vrozená imunita*

Základní hnací silou imunitního systému není odlišování vlastního od cizího, ale vnímání nebezpečí a obrana proti němu.

Polly Matzinger:

Tolerance, Danger, and the Extended Family  
(Annu Rev Immunol 1994; 12: 991-1045)



**PAMPs** - Pathogen-associated molecular patterns  
tj. molekulární motivy (vzory) asociované  
s patogenitou

**PRRs** - Pattern recognition receptors  
tj. Receptory na buňkách hostitele,  
rozeznávající PAMPs

# Vrozená (nespecifická) imunita

- Stále připravena rozpoznat eliminovat mikroby. Nerozpoznává nemikrobiální antigeny.
- Většinou eliminuje mikroby dříve než se rozvinou mechanismy specifické imunity.
- Receptory jsou přímo geneticky determinovány, nejsou produkty rekombinace genů.

# Význam vrozené imunity

„... za přežití obratlovců při infekcích jsou převážně - tj. více než z 90% - odpovědny vrozené, elementární, mechanismy rezistence, mezi něž patří interferonem aktivované makrofágy, polymorfonukleární fagocyty a četné jiné faktory hostitele...“

*(Rolf M. Zinkernagel: On differences between immunity and immunological memory, 2002)*

## IMUNITA VROZENÁ A ZÍSKANÁ

Vlastnost	Imunita vrozená	Imunita získaná
Specifičnost	struktury společné pro různá agens (molekulární znaky patogenů – „PAMP“ – dsRNA, CpG, LPS, manany, glykany, fosforylcholin...)	strukturální detaily antigenů (antigenní determinanty, epitopy)
Receptory	zakódované v genomu buněk zárodečné linie, není nutné přeskupování genů	vytvářejí se během vývoje somatickými rekombinacemi, přeskupování genů nutné
Distribuce receptorů	neklonální: všechny buňky dané skupiny jsou identické	klonální: klony buněk odlišné specifičnosti mají odlišné receptory
Odlišení vlastního od cizorodého	perfektní vyselektováno v evoluci	ano, ale není perfektní (autoimunizace)
Nástup reakce	bezprostřední (0-4-96 hod)	s latencí (> 96 hod)
Paměť	nevzniká	vzniká

# SIGNÁLY NEBEZPEČÍ:

- EXOGENNÍ (PAMPs)
- ENDOGENNÍ (např. STRESOVÉ PROTEINY UVOLNĚNÉ Z NEKROTICKÝCH BUNĚK)

# Receptory vrozené imunity („PRR“)

## V cirkulaci, rozpustné, sekretované:

lektin vázající manózu ( MBL)

## Na buňkách, membránové:

zprostředkovávající endocytózu ( např. pro manan na makrofázích)

signalizační „Toll-like receptory“, **TLR**

## Intracytoplazmatické:

„Nucleotide-binding oligomerization domain proteins“, **NOD**

„Retinoic acid inducible gene I“, **RIG**

## **PAMPs:**

lipopolysacharid (LPS)

peptidoglykany

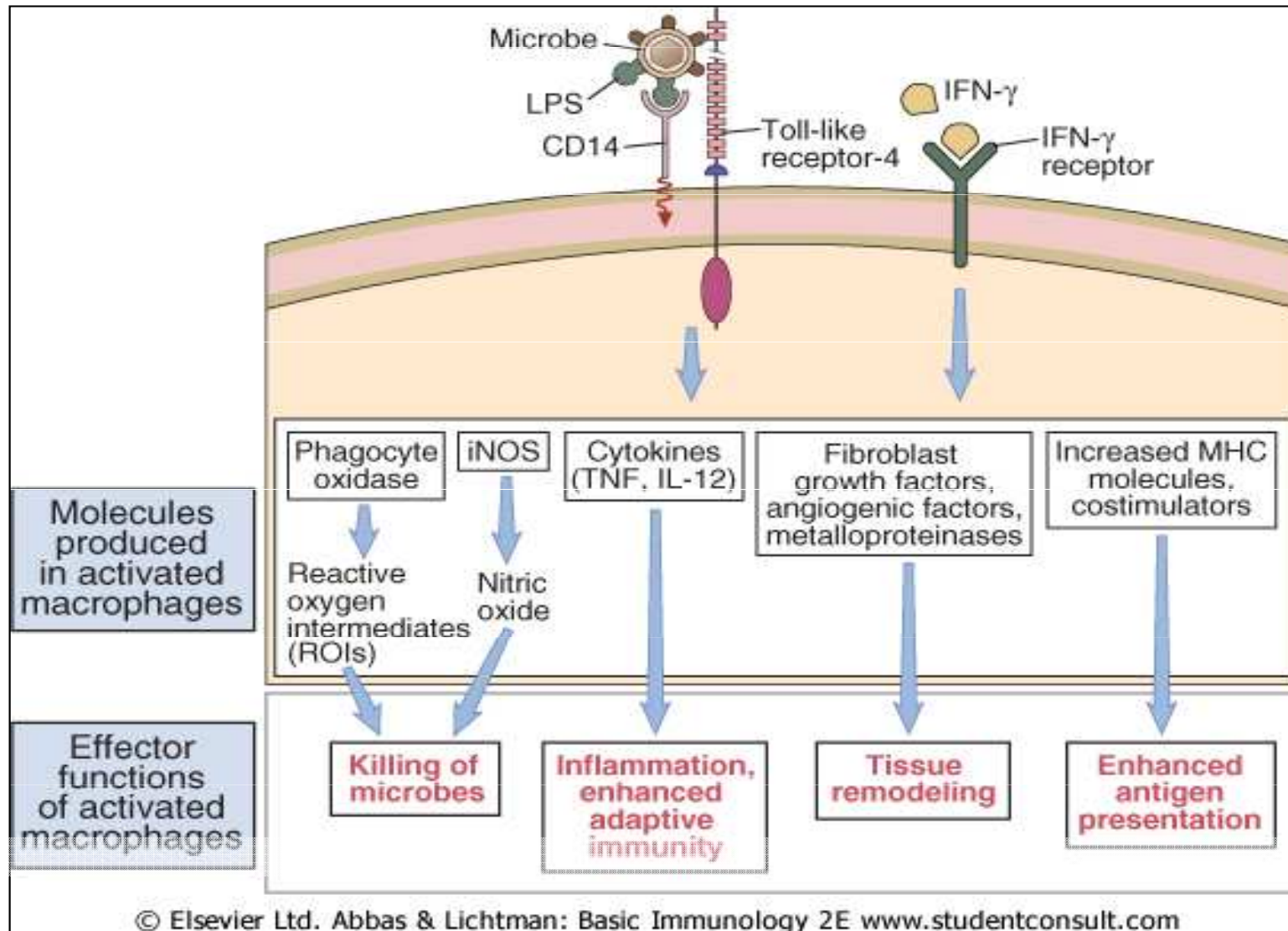
lipoproteiny

manany

glukany

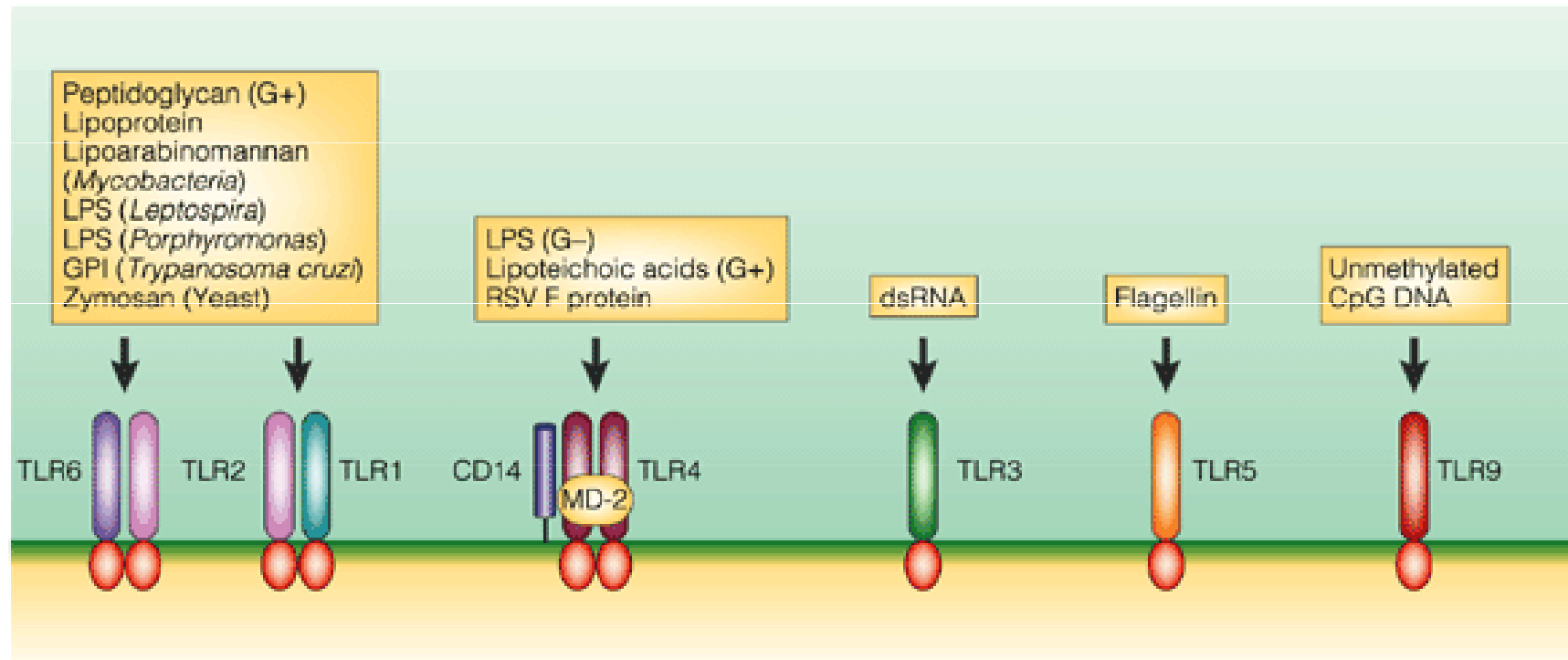
bakteriální DNA

# Aktivace buněk cestou TLR a cytokinových receptorů





# TOLL-LIKE RECEPTORY



# System vrozené imunity

## Celulární složky

Epitelové buňky (antimikrobiální peptidy, cytokiny)

Mastocyty (farmakologicky aktivní)

Profesionální fagocyty (neutrofilní leukocyty, mononukleární fagocyty)

NK buňky (natural killer)

Dendritické buňky (prezentace antigenů)

Innate lymphoid cells

# System vrozené imunity

## Humorální složky

Mikrobicidní faktory (lysozym, defensiny, kathericidiny a další)

Histamin, eikosanoidy

Komplementový systém

Pentraxiny (CRP, SAP, PTX3)

Kolektiny (MBL, SP-A, SP-B), Fikoliny

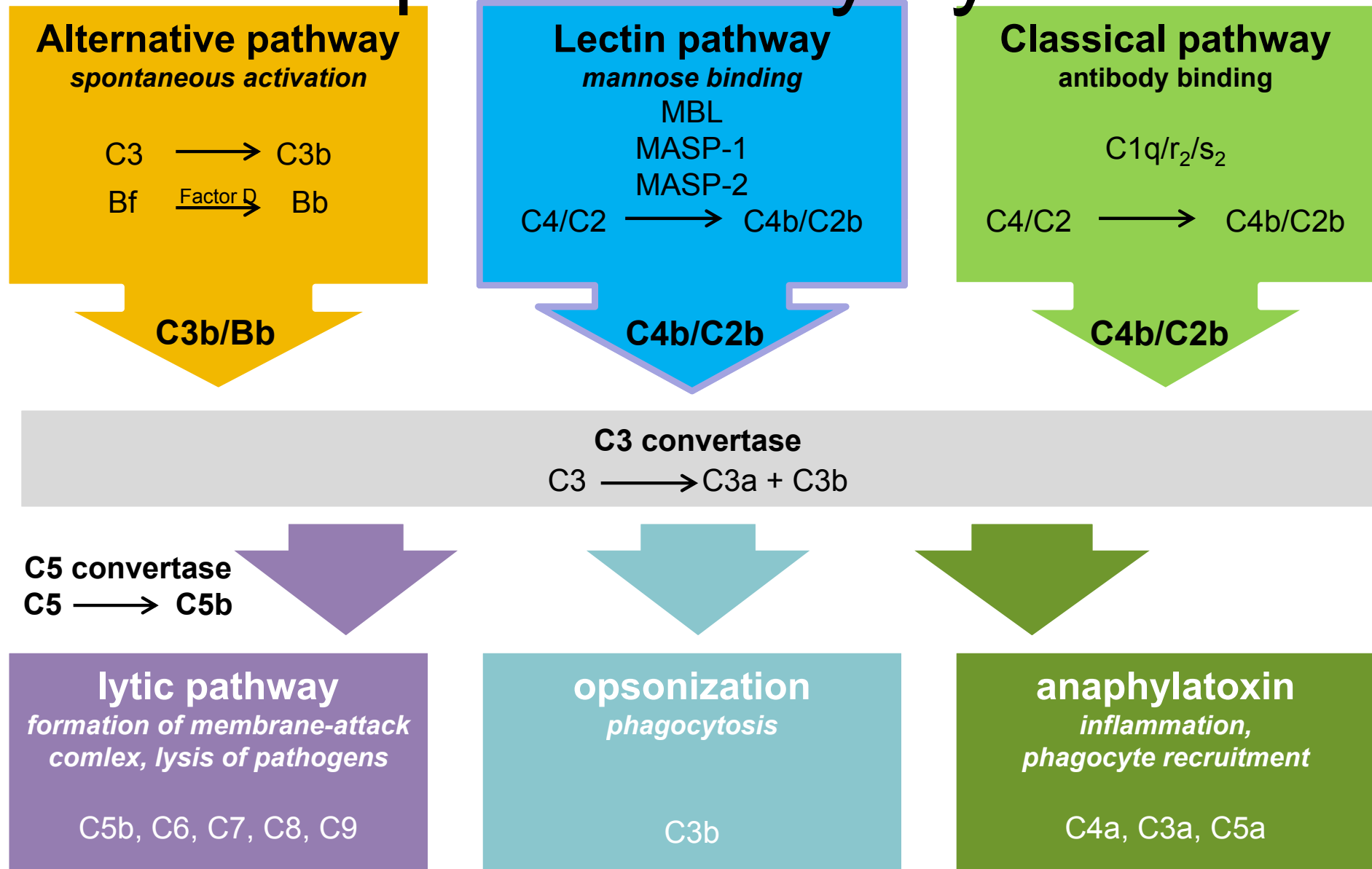
Cytokiny (Interferony  $\alpha, \beta, \gamma$ ,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-6,

# Komplementový systém

# Všeobecná charakteristika aktivace komplementového systému

- Jednotlivé složky jsou v plazmě přítomny v inaktivní formě, jsou aktivovány svým proteolytickým štěpením.
- Štěpí se na menší část (označovaná jako a) a větší část (označovaná jako b).
- Obvykle část b má také proteolytickou aktivitu, část a zajišťuje další funkce C-systém (chemotaxi, prozánětlivý efekt).
- Složky C6-C9 nejsou štěpeny, pouze se vzájemně váží na sebe.

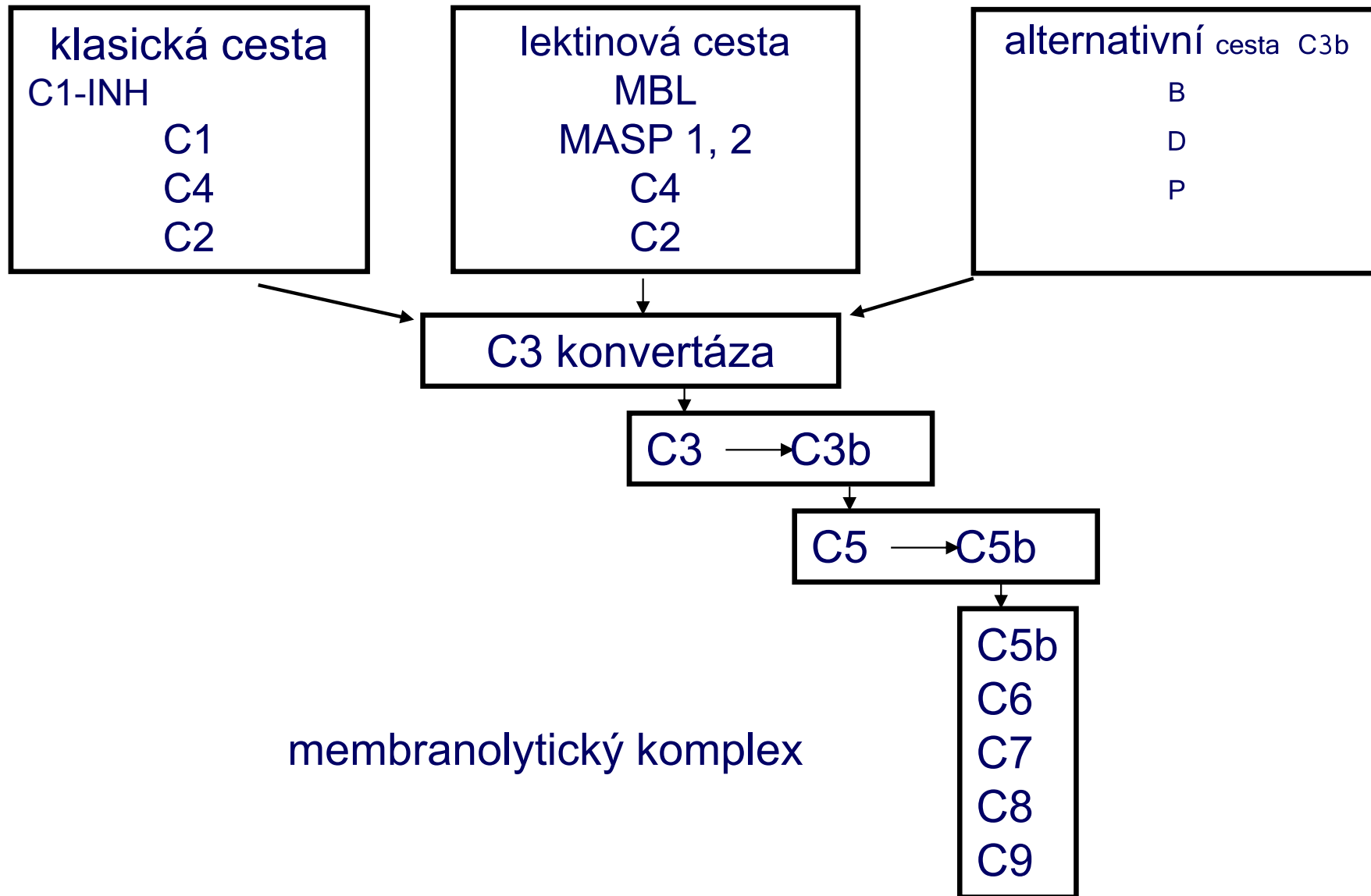
# Komplementový systém



# Aktivace komplementového systému

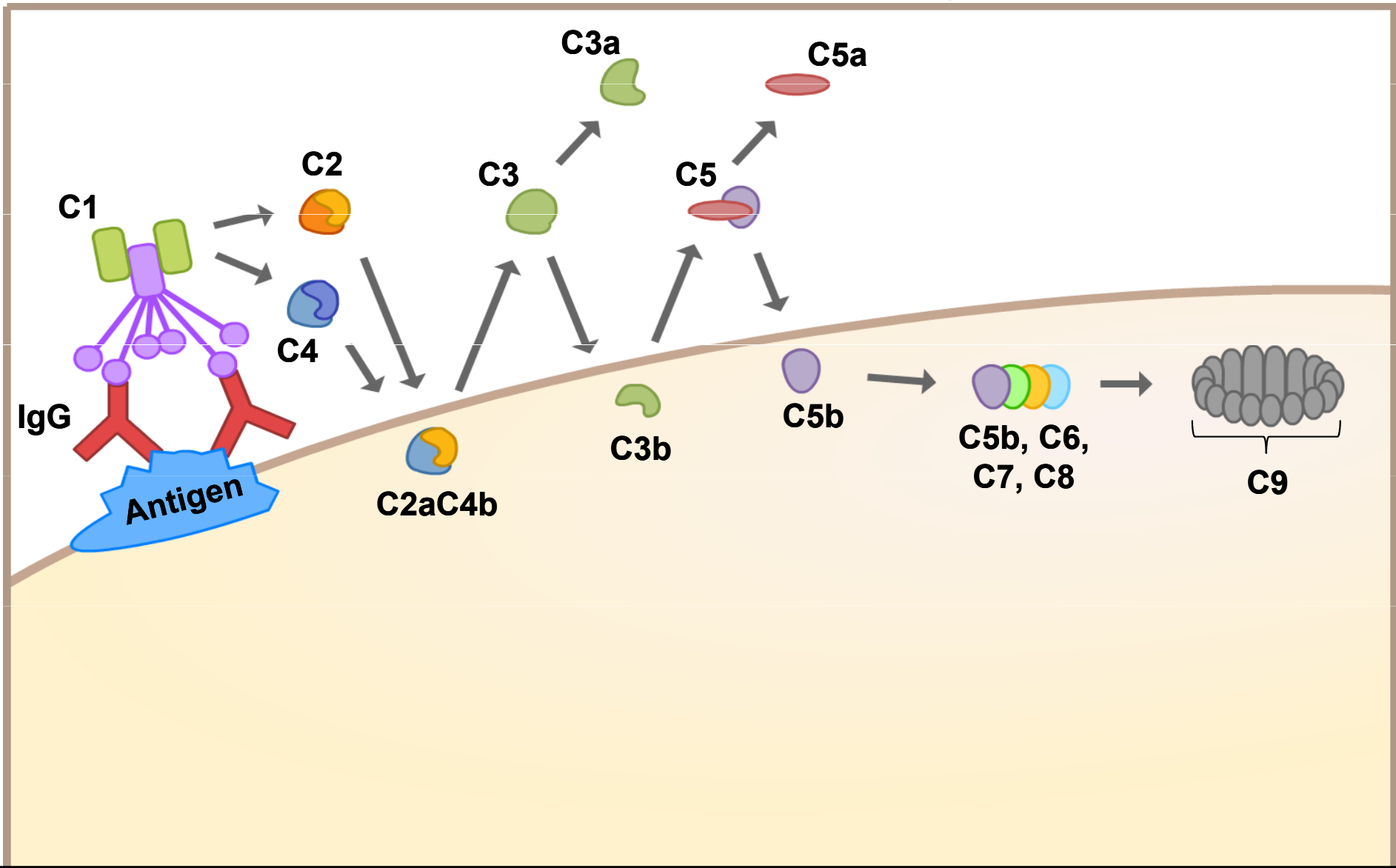
- Klasická cesta:
  - Komplexy IgG-antigen, IgM-antigen,
  - C-reaktivní protein
- Alternativní cesta
  - Lipopolysacharid G- bakterií
  - Buněčná stěna některých bakterií
  - Buněčná stěna kvasinek (zymozan)
  - Agregovaný IgA
- Lektinová cesta
  - Manóza a další sacharidy

# Aktivace komplementu

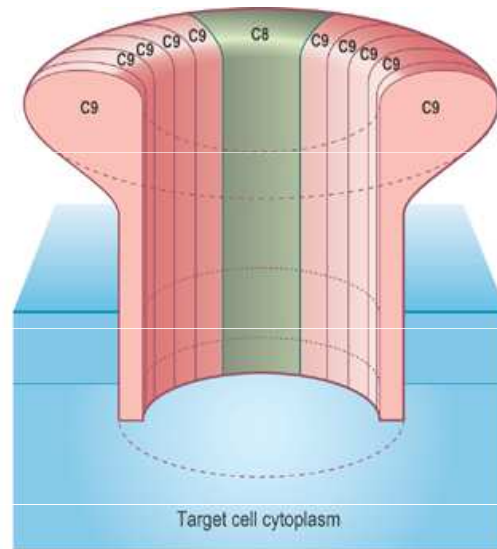




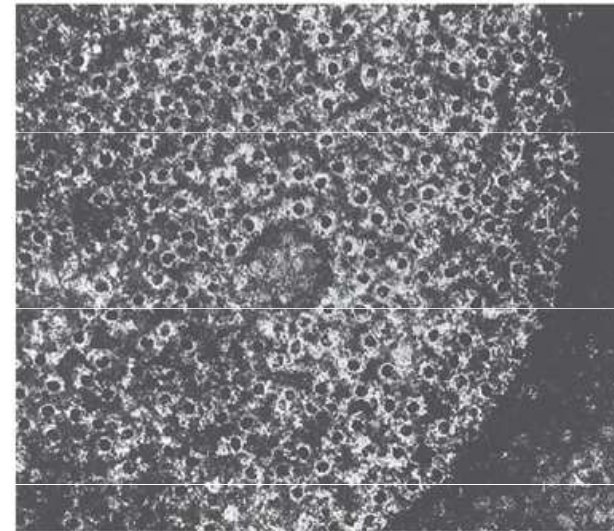
# Aktivace klasické cesty komplementového systému



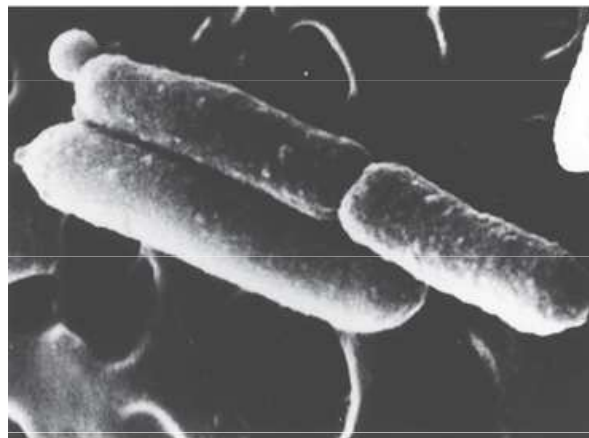
# Účinek C9 na buněčnou membránu



(a)



(b)



(c)

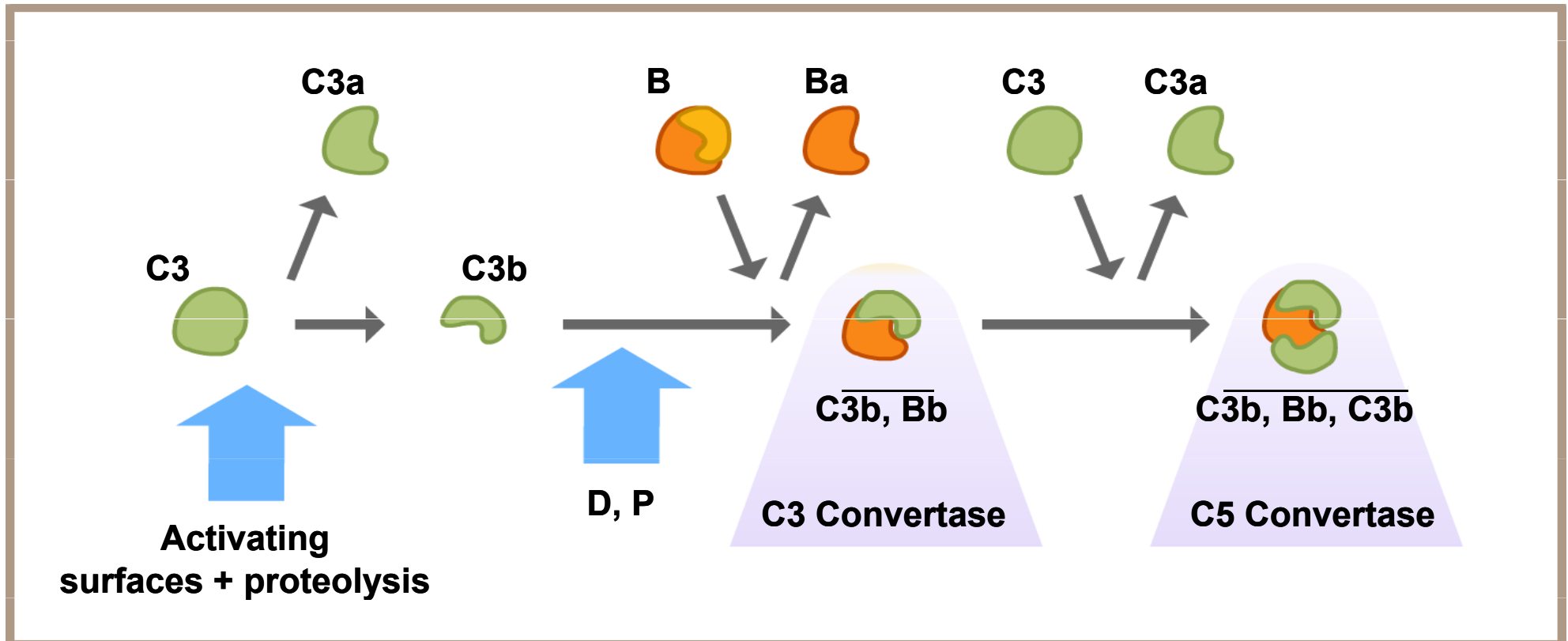


(d)

# Alternativní cesta aktivace komplementového systému

- Iniciována spontánní aktivací C3 na povrchu některých bakterií (např vlivem LPS) nebo kvasinek (např vlivem zymozanu)
- Aktivována složka B
- Stabilizace komplexu se účastní složky D a P (properdin)
- Vzniká alternativní C3 konvertáza (C3bBb)

# Aktivace alternativní dráhy komplementového systému



# Biologické funkce aktivovaných složek komplementového systému

- lýza buněk (mikroorganismů) (MAC)
- opsonizace (C3b)
- chemotaxe (C5a, C3a)
- prozánětlivá aktivita (C3a, C5a)
- přenos imunokomplexů (C3b, C4b)
- regulace paměťové odpovědi (C3b, C3d)

# Biologické efekty aktivovaného komplementového systému

- C9 - cytolytický effect
- C3b - opsonizace
- C3a, C5a – anafylotoxiny, histaminoliberace
- C5a - chemotaxin

# Patogenetický význam komplementového systému

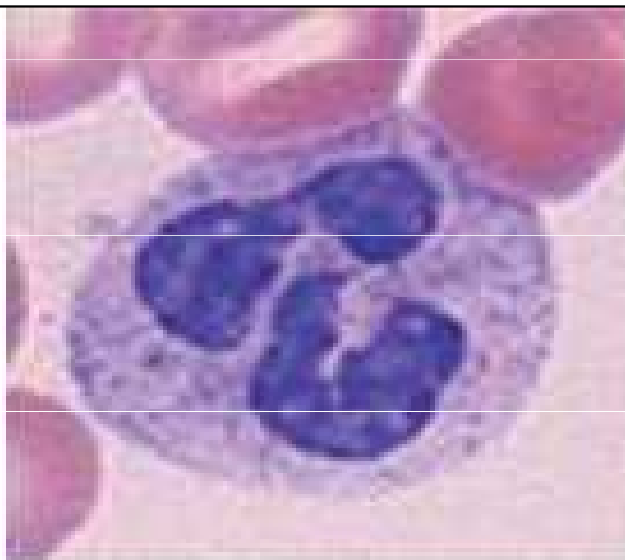
- **Deficity složek klasické a alternativní cesty** – náchylnost k bakteriálním infekcím, sklon k systémovým autoimunitním chorobám.
- **Deficit C1-INH:** hereditární angioedém.
- **Mutace regulačního faktoru H** – některé formy atypického hemolyticko-uremického syndromu.
- **Některé polymorfismy faktoru H jsou** vázány s makulární degenerací retiny.
- Paroxysmální noční hemoglobinurie – je způsobena **mutací genu PIG-A** (tento gen kóduje protein potřebný k vytvoření membránové struktury vážící CD 55 a CD 59 - ty chrání chránící membránu před lytickým účinkem komplementu.

# Fagocytóza





# Polymorfonukleární granulocyt

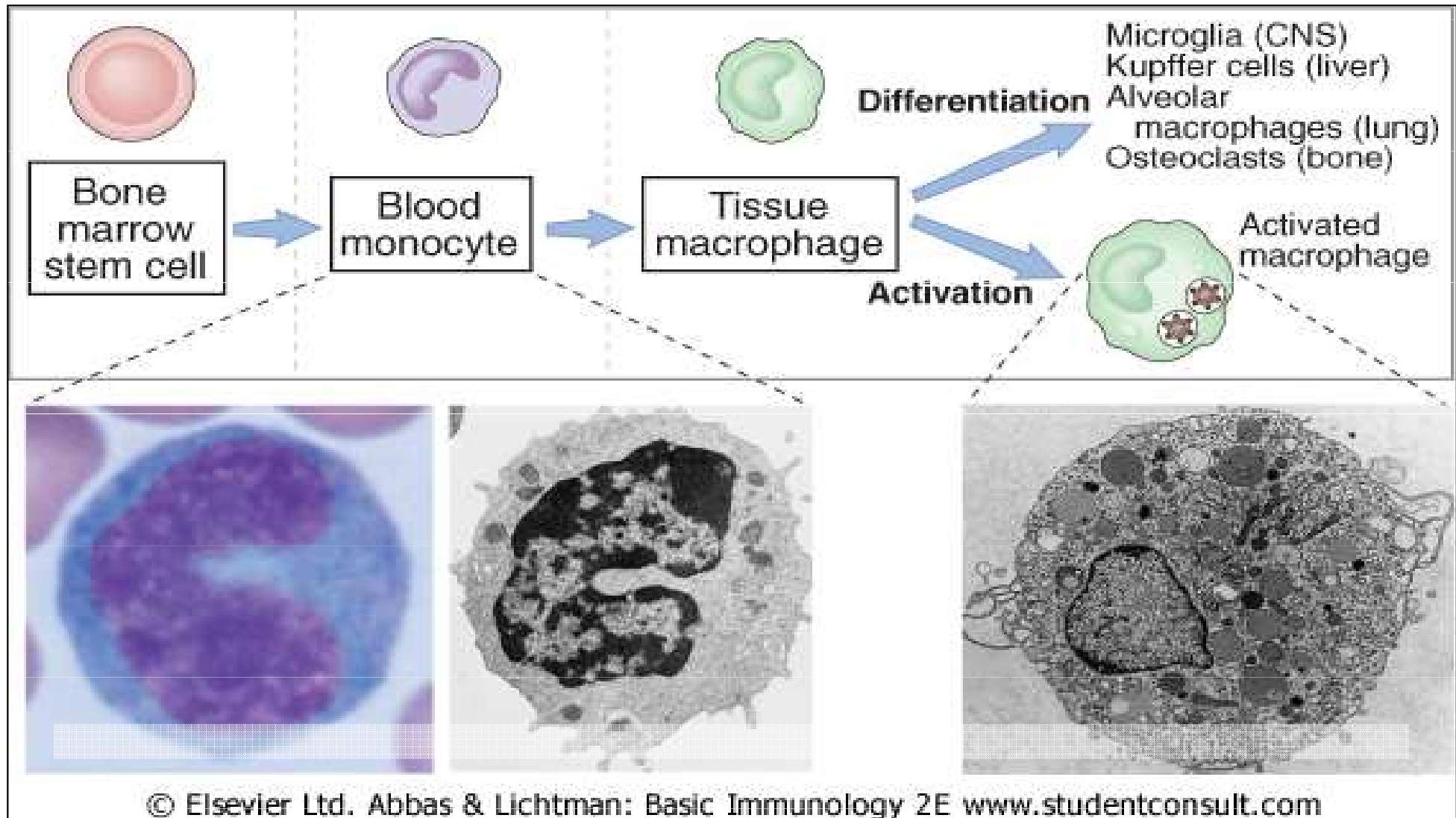


© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

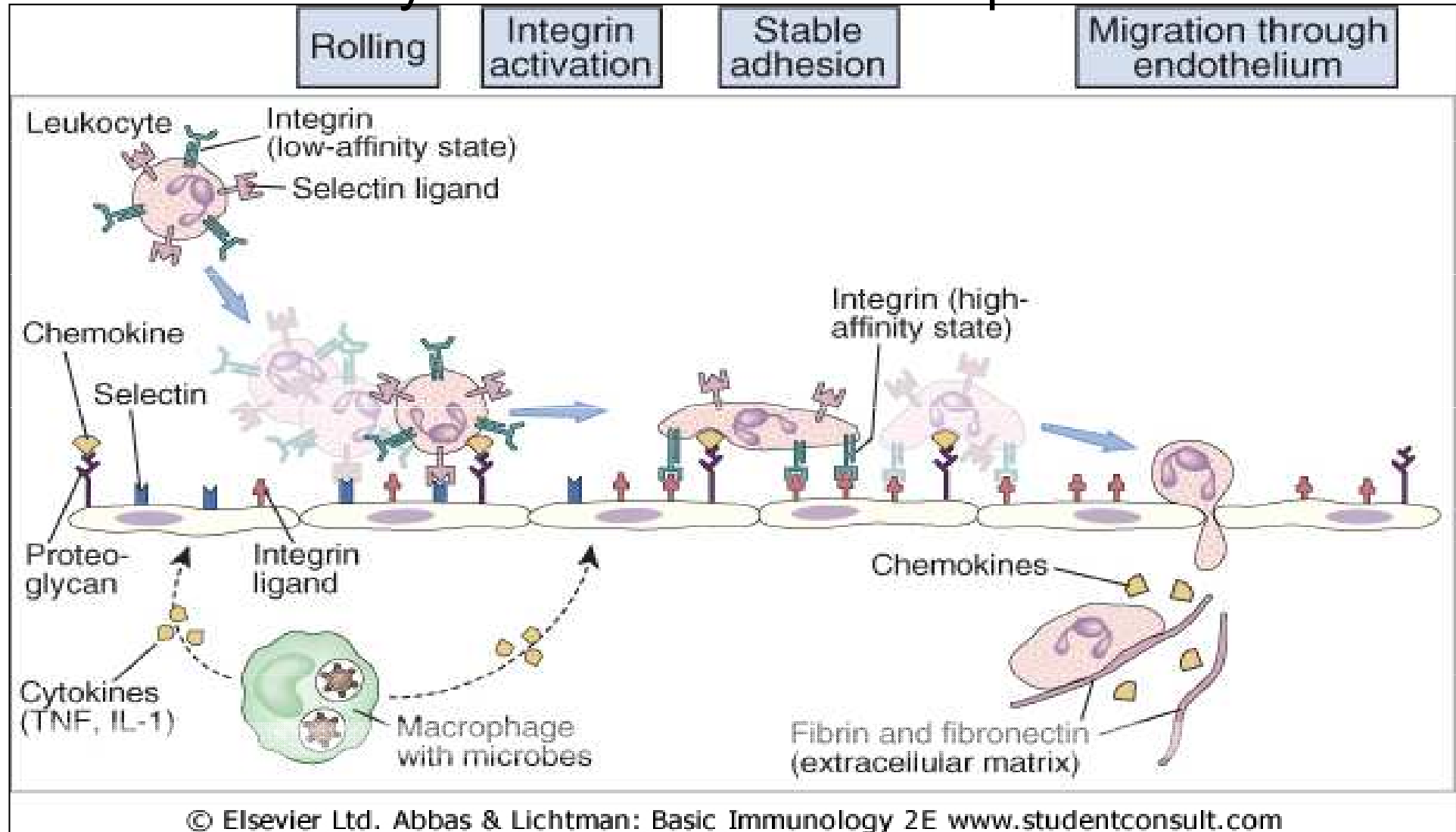
# Profesionální fagocyty imunitního systému

- Granulocyty – neutrofilní, částečně i eozinofilní
- Monocyty makrofágy:
  - Kupfferovy buňky,
  - Mikroglie
  - Osteoklasty
  - Makrofágy sleziny, alveolů, vazivové tkáně, sinusů..
- Dendritické buňky (neaktivované)

# Vývoj makrofágů z monocytů



# Interakce leukocytů s endoteliemi při přechodu leukocytu z cévy do extravaskulárního prostoru

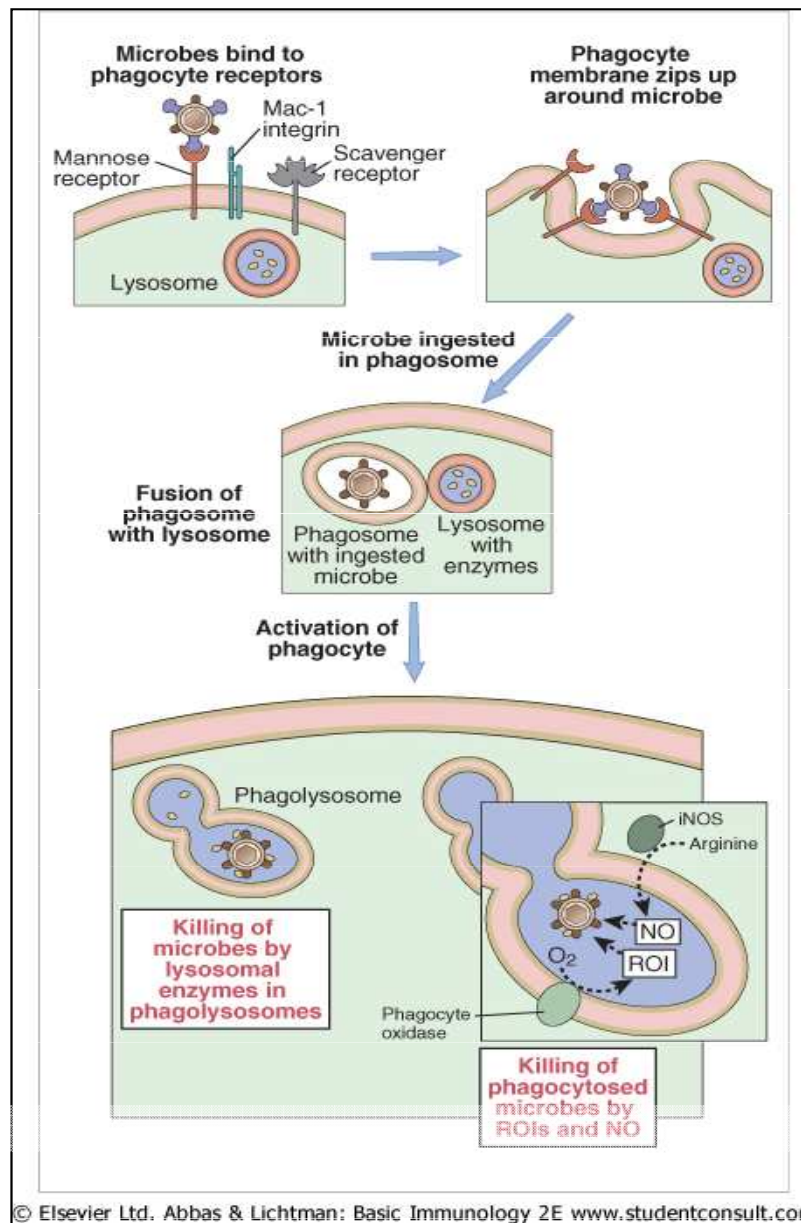


# Chemotaxiny

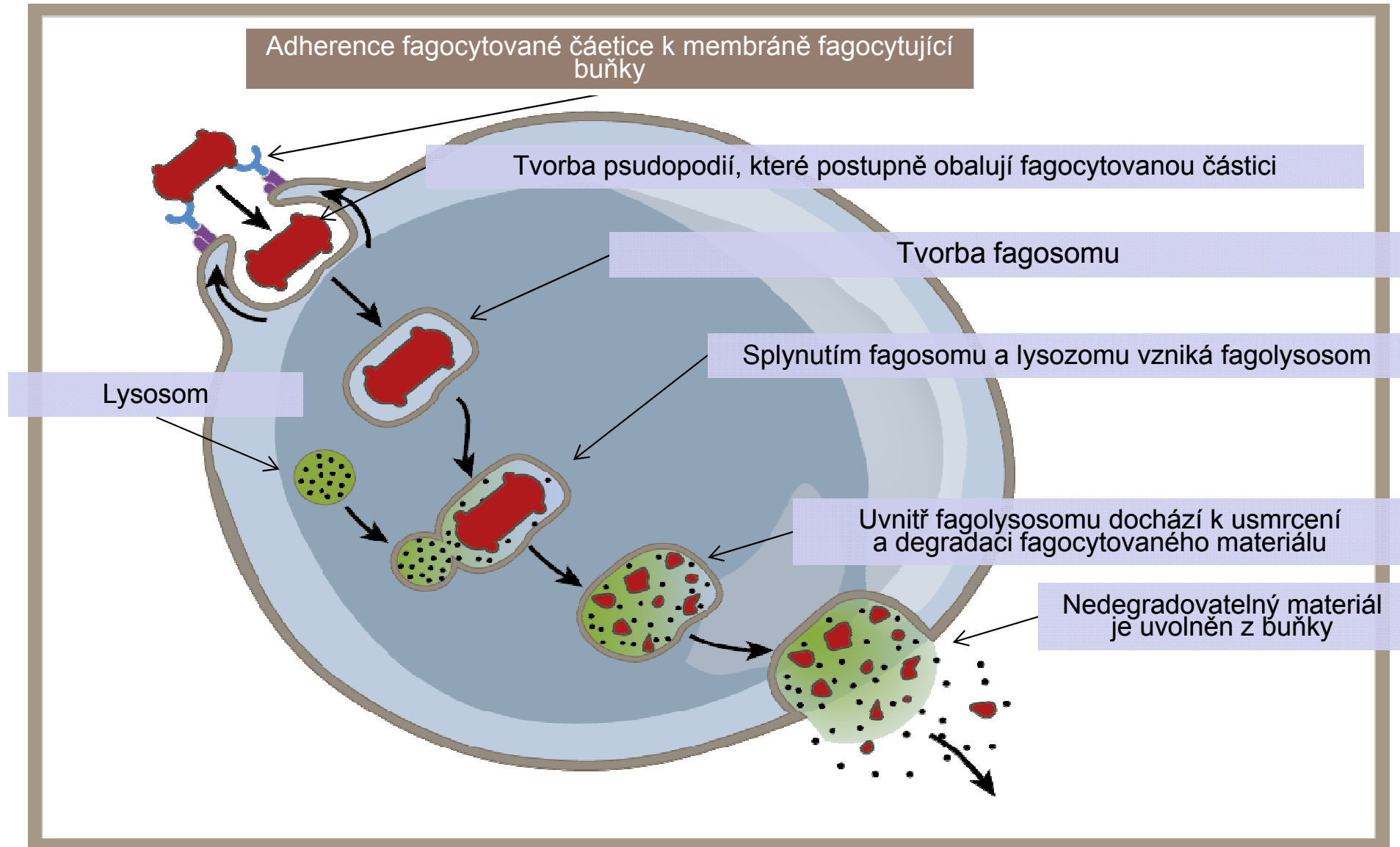
- Produkty rozpadu buněk
- C5a
- IL-8, IL-1
- Leukotrieny
- Destičky aktivující faktor (PAF)

# Opsoniny

- Látky zlepšují adhezi fagocytující buňky k fagocytované částici.
- Specifické: IgG, (IgM pouze nepřímo aktivací komplementového systému)
- Nespecifické: C3b, fibronektin, CRP, MBL.....



# Jednotlivá stadia fagocytózy





# Zabíjecí mechanismy fagocytujících buněk

- Reaktivní metabolity kyslíku ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , hydroxylový radikál ( $\cdot\text{OH}$ ), superoxidový aniont ( $\text{O}_2^-$ ), singletovaný kyslík ( $\cdot\text{O}_2$ )
- Reaktivní dusíkové metabolity ( $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ )
- Hydrolázy: proteázy, lipázy, DNAsy
- Nízké pH
- Lysozym
- Lactoferin
- Defenziny – antimikrobiální polypeptidy

# Přirození zabíječi (NK buňky)

- Morfologicky se jedná o velké granulované lymfocyty (LGL).
- Vznikají v odlišné linii než T a B- lymfocyty.
- Nově jsou řazeny mezi innate lymphoid cells ( ILC).
- Rozpoznání cílové buňky je antigen nespecifické. Záleží na vzájemném poměru aktivačních a inhibičních signálů na povrchu cílové buňky.
- Nejdůležitějším negativním signálem stimulace **KIR – killer inhibitory receptors**.
- Nejdůležitějším ligandem KIR je exprese (nepozměněných) HLA-I antigenů na povrchu cílové buňky.
- Aktivační stimuly: například adhezivní (např. lektiny), receptor FcγIII receptor (CD16).

# Přirození zabíječi (NK buňky)

aktivační receptory poznávají proteinové a sacharidové struktury patogenů na povrchu terčových buněk a neklasické molekuly MHC

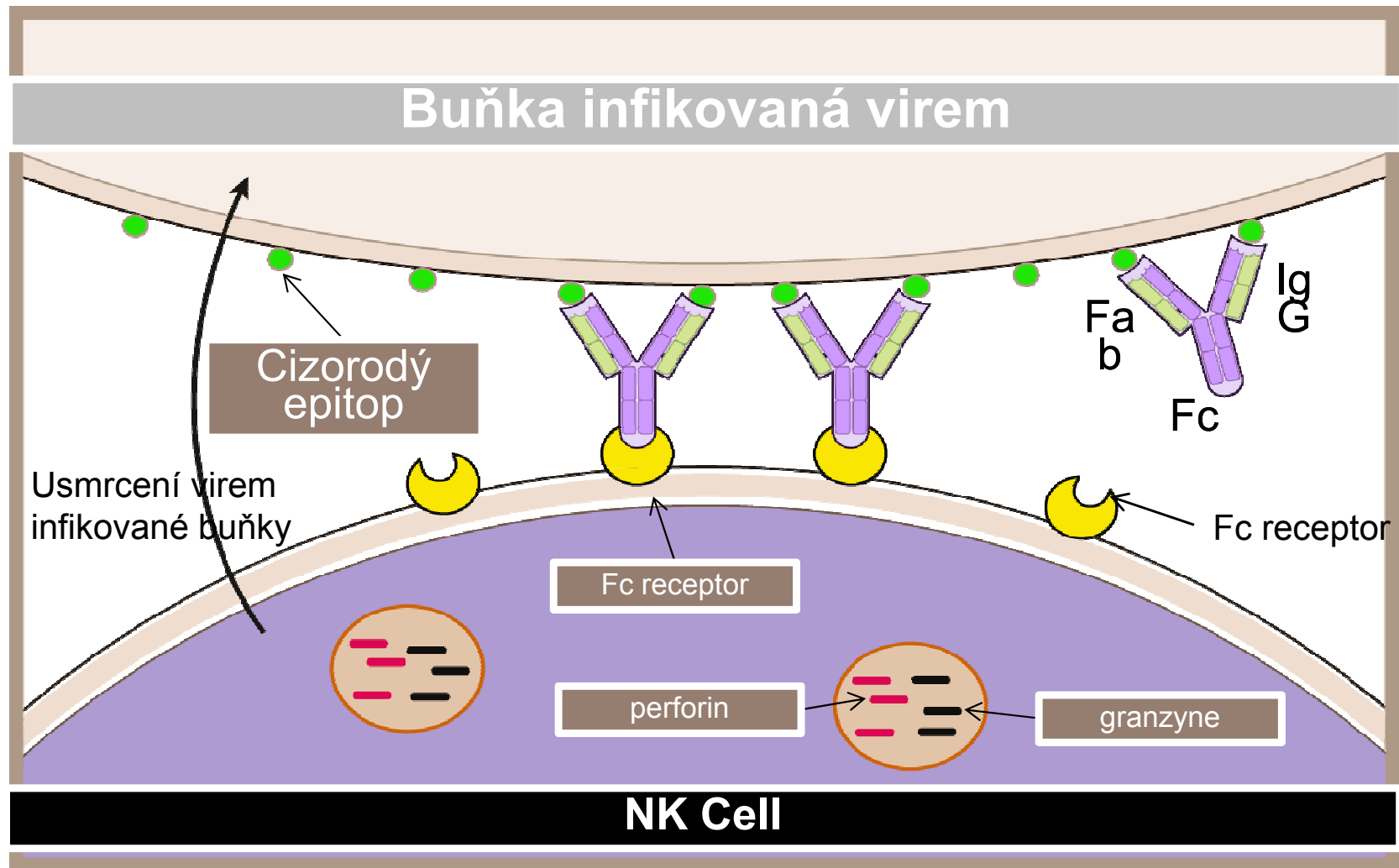
inhibiční receptory poznávají klasické molekuly MHC I bez ohledu na identitu peptidů, které jsou na ně vázány

geny, které ovlivňují funkci NK, jsou shluknuty na chromosomu 12 („natural killer gene complex – NKC“)

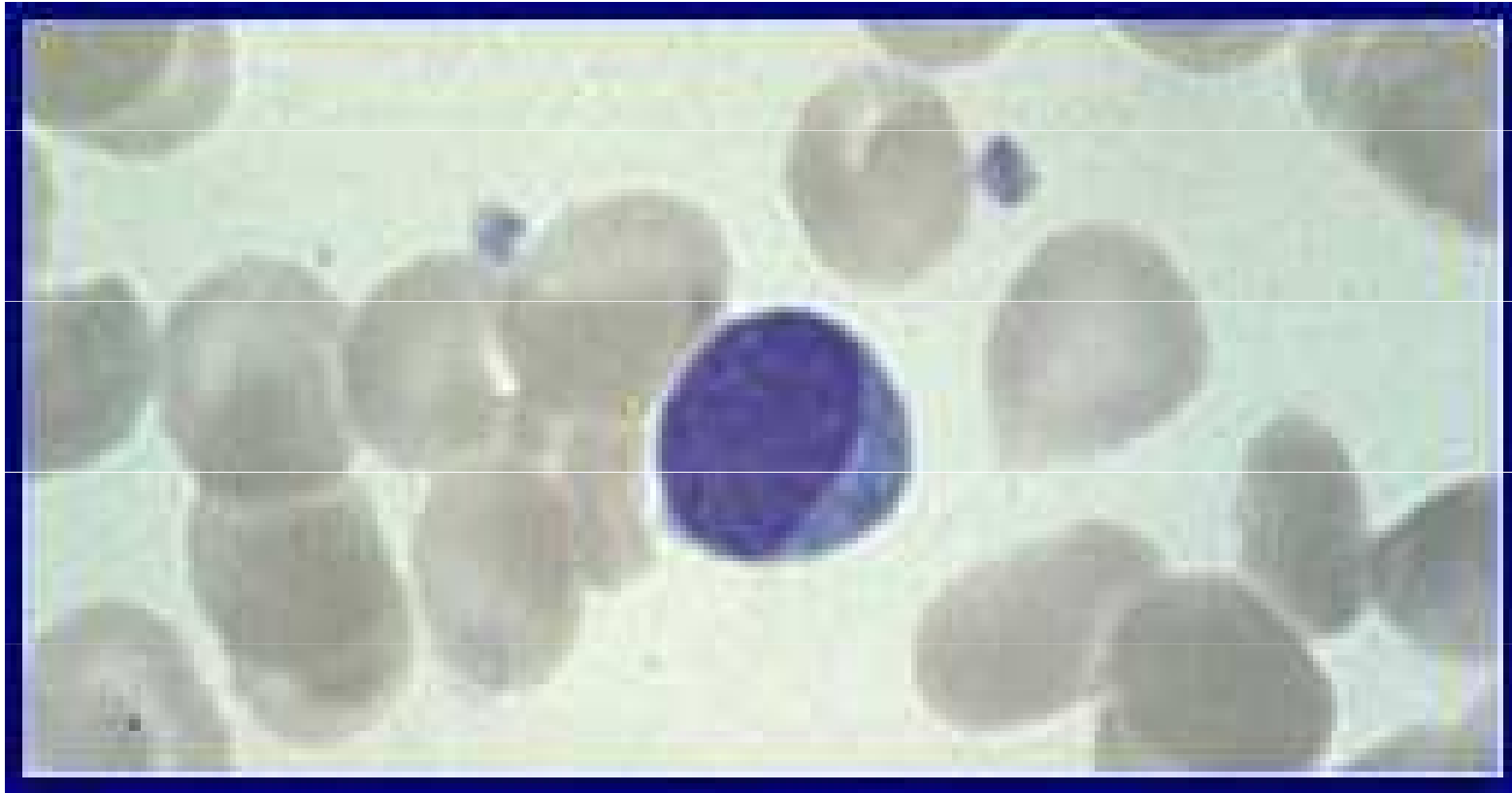
# Přirození zabíječi (NK buňky)

- NK buňky jsou namířeny zejména proti nádorovým a viry infikovaným buňkám.
- Vrchol odpovědi NK-buněk je již během několika hodin po primární infekci jako součást indukované vrozené imunitní reakce
- Mechanismy cytotoxicity jsou stejné jako u Tc lymfocytů.
- Důležitým stimulačním cytokinem je IL-12 (jako produkt aktivovaných makrofágů) IFN- $\alpha$ , $\beta$ , IL-2, IL-18
- Jsou důležitým zdrojem prozánětlivých cytokinů – IFN $\gamma$ , IL-3, TNF- $\alpha$

# Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)



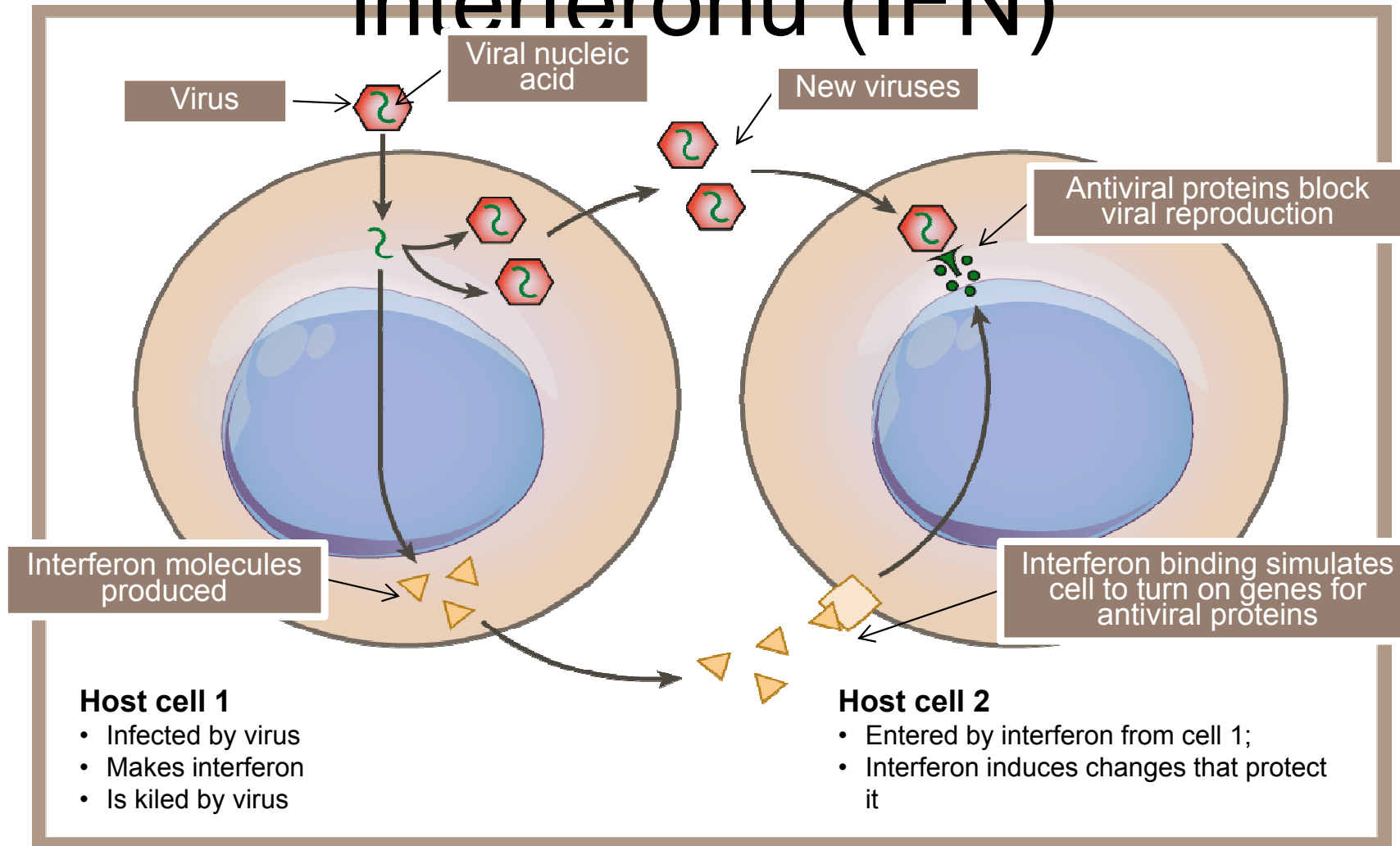
## Large granulated lymphocyte



# Interferony (IFN)

- Typ 1: IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  – jsou produkována některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, granulocyty). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ 2 - „Imunní“: IFN  $\gamma$ : produkován aktivovanými  $T_H1$  buňkami, NK buňkami, způsobuje především aktivaci makrofágů.
- Interferony 3. typu - IFN  $\lambda$  – IL28A,B, IL-29 – podobné IFN-I

# Mechanismus účinku interferonu (IFN)





# Antivirový efekt interferonů 1

- Vazba na specifický receptor (heterodimer) infikovaných i dosud zdravých buněk.
- Aktivace řady protivirvých mechanismů:
  - IF-2 proteinkináza – fosforyluje (tím deaktivuje) iniciační faktor IF-2 – nutný pro proteosyntézu.
  - 2'5' oligoadenylát syntetáza – aktivace ribonukleáz štěpících virovou RNA.

# Defensiny

- Malé (18-45 aminokyselin) kationické proteiny, bohaté na cystein.
- Polypeptidy účinné proti řadě bakterií, plísní ale i některým virům.
- Jsou produkovány především neutrofilními granulocyty a epiteliálními buňkami. Producenty mohou být ale i in buněky, T-lymfocyty.
- Nacházejí se v řadě extracelulárních tekutin, včetně např. mateřského mléka.
- Hlavním mechanisme je porušení integrity buněčné membrány, včetně tvorby pórů v membráně.
- Dělí se na skupiny defensinů  $\alpha$  a  $\beta$ .

# Lysozym

- Enzym katalyzující rozklad polysacharidových řetězců v buněčných stěnách G+ bakterií.
- Přítomen v granulích granulocytů, plazmě, sekretech

Zánět

# ZÁNĚT

- **Základní obranná reakce organismu na infekční i neinfekční podněty, vedoucí k poškození buněk, tkání, orgánů.**
- **Součást efektorových mechanismů adaptivní imunity.**
- **Zánětlivá reakce je primárně prospěšná. Pokud je dysregulována, způsobuje poškození lokálně i celkově.**
- ***Zánětlivá dráha:***  
***induktory – sensory – mediátory***

# ZÁNĚT

Fyziologický účel:

Obrana hostitele proti infekci

Reparace poškozené tkáně

Adaptace na stres, obnovení homeostázy

# Zánět

- Jedná se o rychlou odpověď organismu na poškození tkání nebo infekci
- Hlavní roli hrají složky nespecifické imunity
- Hlavní události v místě zánětu
  - Vznik vasoaktivních a chemotaktických látek, často produktů aktivace komplementového systému.
  - Zvýšený přítok krve do místa zánětu.
  - Příliv zánětotvorných buněk, zejména granulocytů a makrofágů.
  - Zvýšená cévní permeabilita vede k přechodu bílkovin do extravaskulárních prostorů.

# ZÁNĚT

Induktory:

exogenní:

mikrobiální (PAMP, faktory virulence)

nemikrobiální (alergeny, iritancia, cizí materiály, toxické sloučeniny)

endogenní:

signály ze stresovaných, malfunkčních, poškozených tkání, produkty rozkladu extracelulární matrix (DAMP)

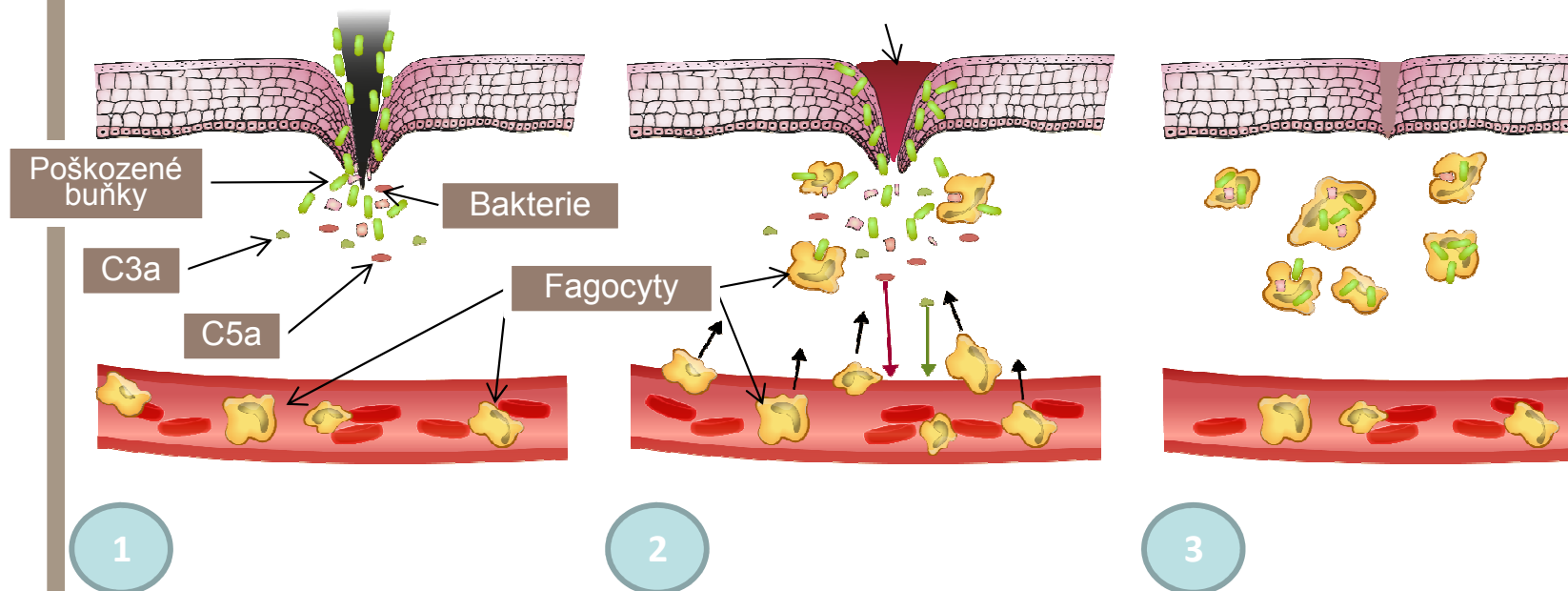


# Iniciace zánětlivé odpovědi

Poškození buněk a aktivace komplementu vede k uvolnění chemotaktických a vasoaktivních substancí a přílivu krve do místa poškození

Histamin způsobuje zvýšenou permeabilitu kapilár a následný průnik fagocytujících buněk

Fagocytující buňky ničí bakterie, mrtvé buňky a buněčnou drť, což postupně vede k tkáňové reparaci



# Lokální mediátory zánětu

- Vasoaktivní aminy – histamin, serotonin - uvolněné z poškozených buněk, stimulovaných mastocytů.
- Produkty kininového systému, komplementového systému, koagulačního systému.
- Metabolity kyseliny arachidonové leukotrieny, prostaglandiny 5-HETE
- Platelet activating factor
- Produkty monocyty, neutrofilů: IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18, chemokiny, NO,
- Produkty aktivovaných lymfocytů - TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , chemokiny

## Celkové příznaky zánětu

- Vznikají zejména pod působením IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$
- Teplota
- Únava, ospalost, ztráta chuti k jídlu
- Laboratorní známky: leukocytóza, zvýšená FW, zvýšené hladiny reaktantů akutní fáze, snížené hladiny železa a zinku v plazmě.

# Proteiny akutní fáze

- Jejich hladina se zvyšuje v dob akutního zánětu
- Jsou produkovány hlavně játry pod vlivem IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$
- Nejznámější a diagnosticky nejčastěji využívaný: C-reaktivní protein (CRP)
- Další: součásti komplementového systému, alfa-1-antitrypsin, sérový amyloid A, fibrinogen...