

Mechanismy nespecifické imunity

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.

Vrozená (přirozená, nespecifická) imunita

- Přetrvává ve fylogenéze
- Poznávací receptory jsou fixovány v genomu
- Dokonale odlišuje vlastní od cizího
- Reakce na cizorodý materiál je bezprostřední
- Nevzniká paměť
- Propojení s adaptivní imunitou
- První linie obrany proti patogenům
- Účast v normálních fyziologických procesech

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)

PAMPs – pathogen-associated molecular patterns
(Endotoxin, manosa, dvouvláknová RNA,
nemetylované CpG nucleotidy)

PRR- Pattern recognition receptors - rozpoznávají
PAMPs.

TOLL-like receptory – povrchové nebo na
intracelulární intracelulární membrány vázané
receptory rozpoznávající různé PAMPs. Přenášejí
aktivační signály.

NOD receptory: intracytoplasmatické PRR

PAMPs:

lipopolysacharid (LPS)

peptidoglykany

lipoproteiny

manany

glukany

bakteriální DNA

Receptory vrozené imunity („PRR“)

V cirkulaci, rozpustné, sekretované:

lektin vázající manózu (MBL)

Membránové:

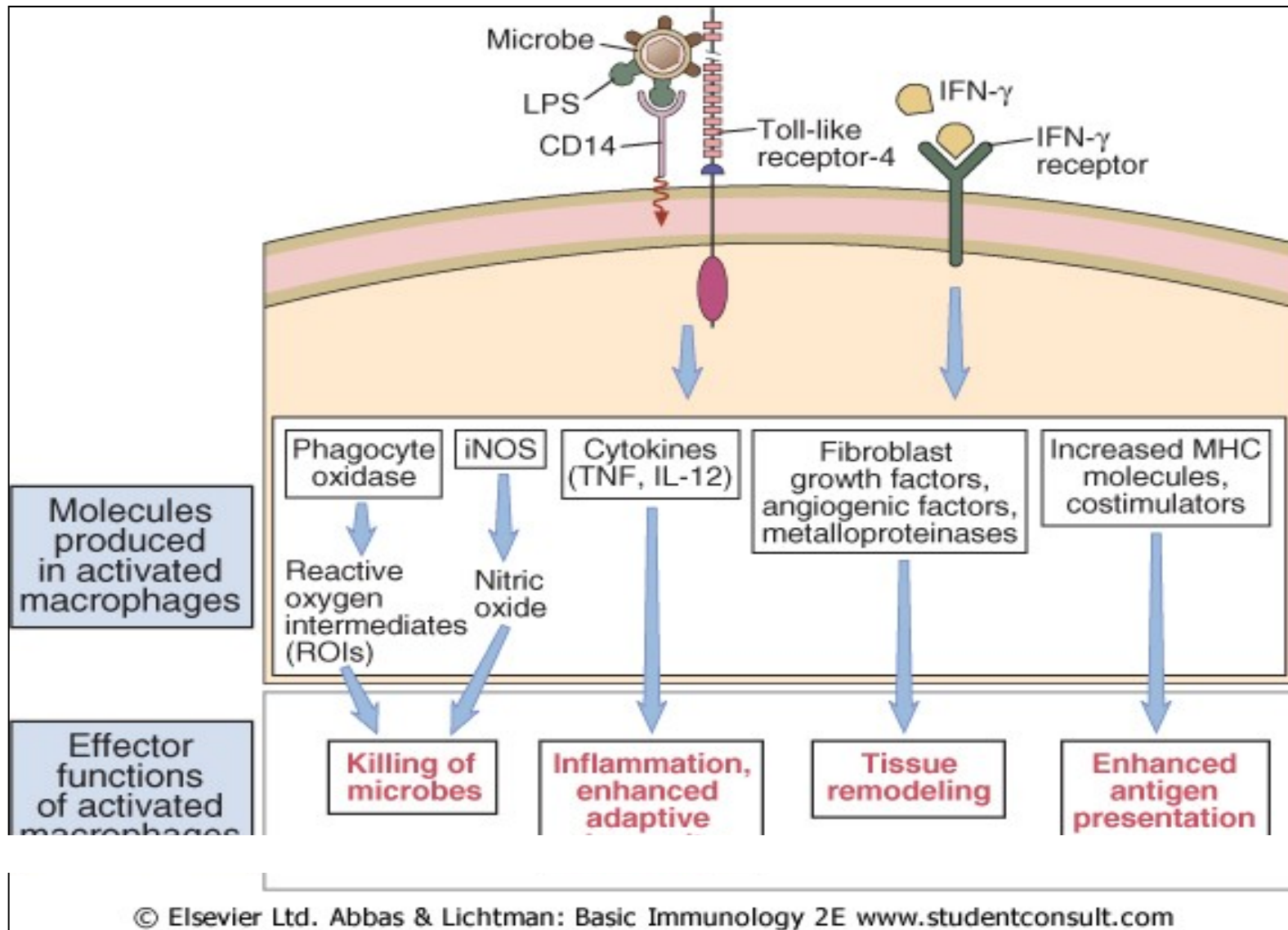
zprostředkovávající endocytózu (např. pro manan na makrofázích)

signalizační „Toll-like receptory“, TLR

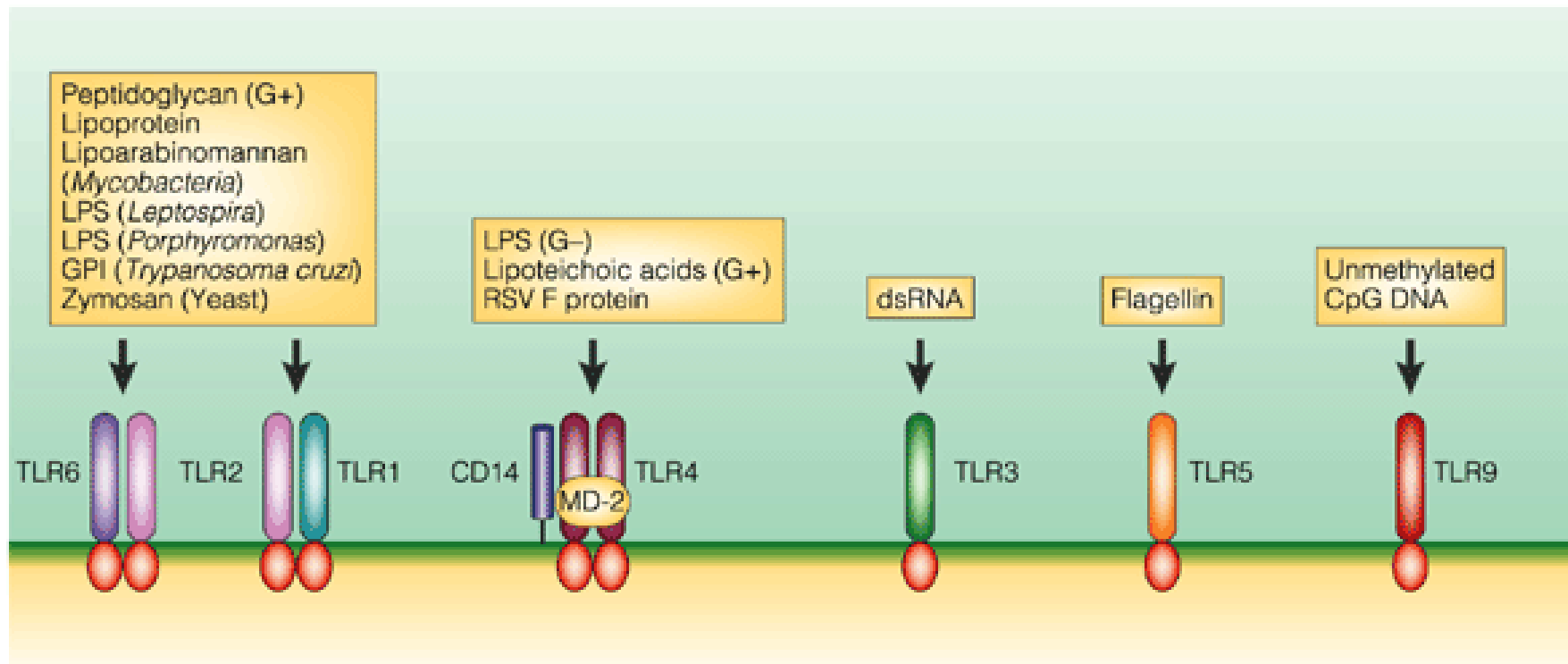
Intracytoplazmatické:

„Nucleotide-binding oligomerization domain proteins“,
NOD

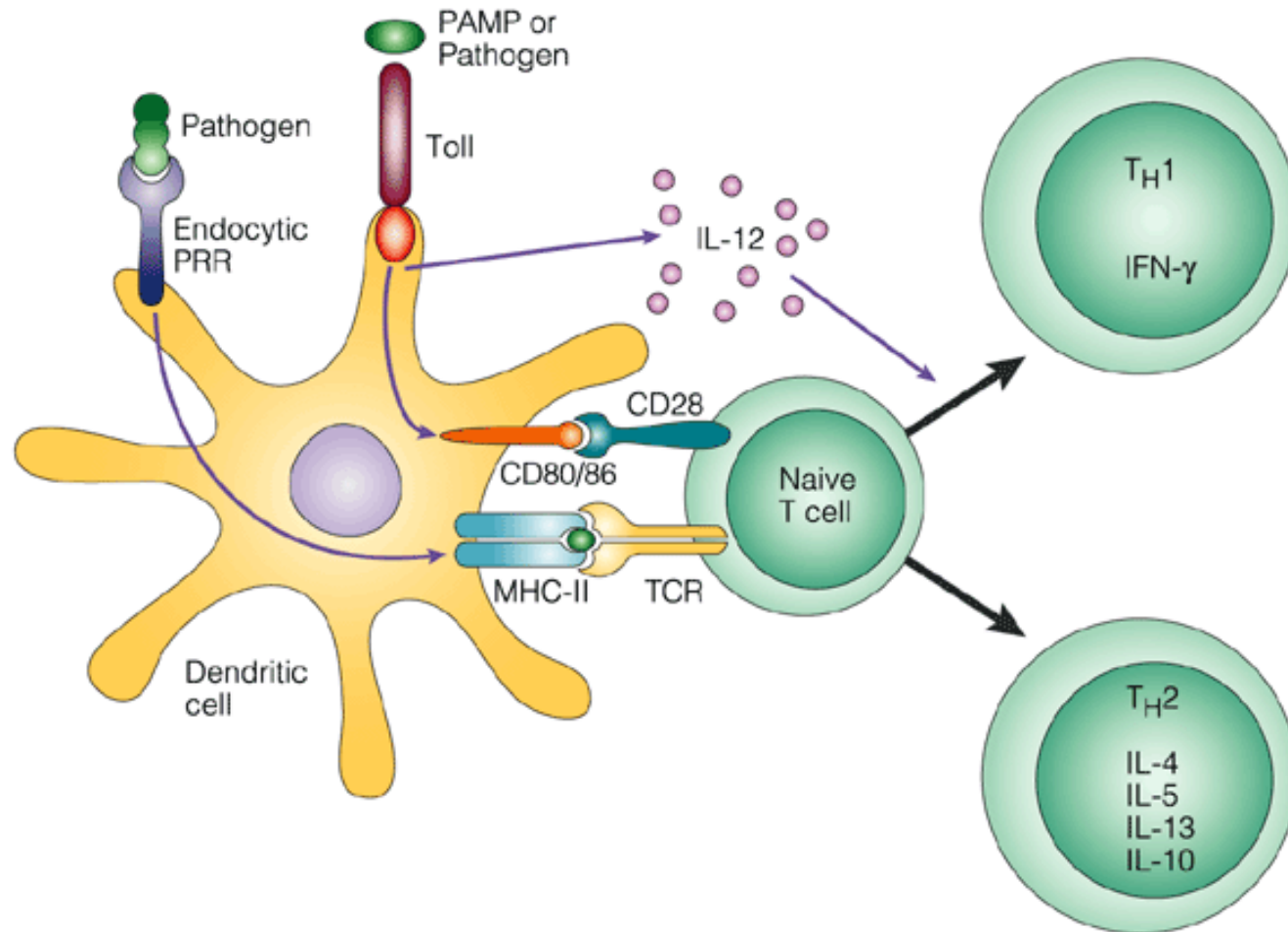
Aktivace buněk cestou TLR a cytokinových receptorů



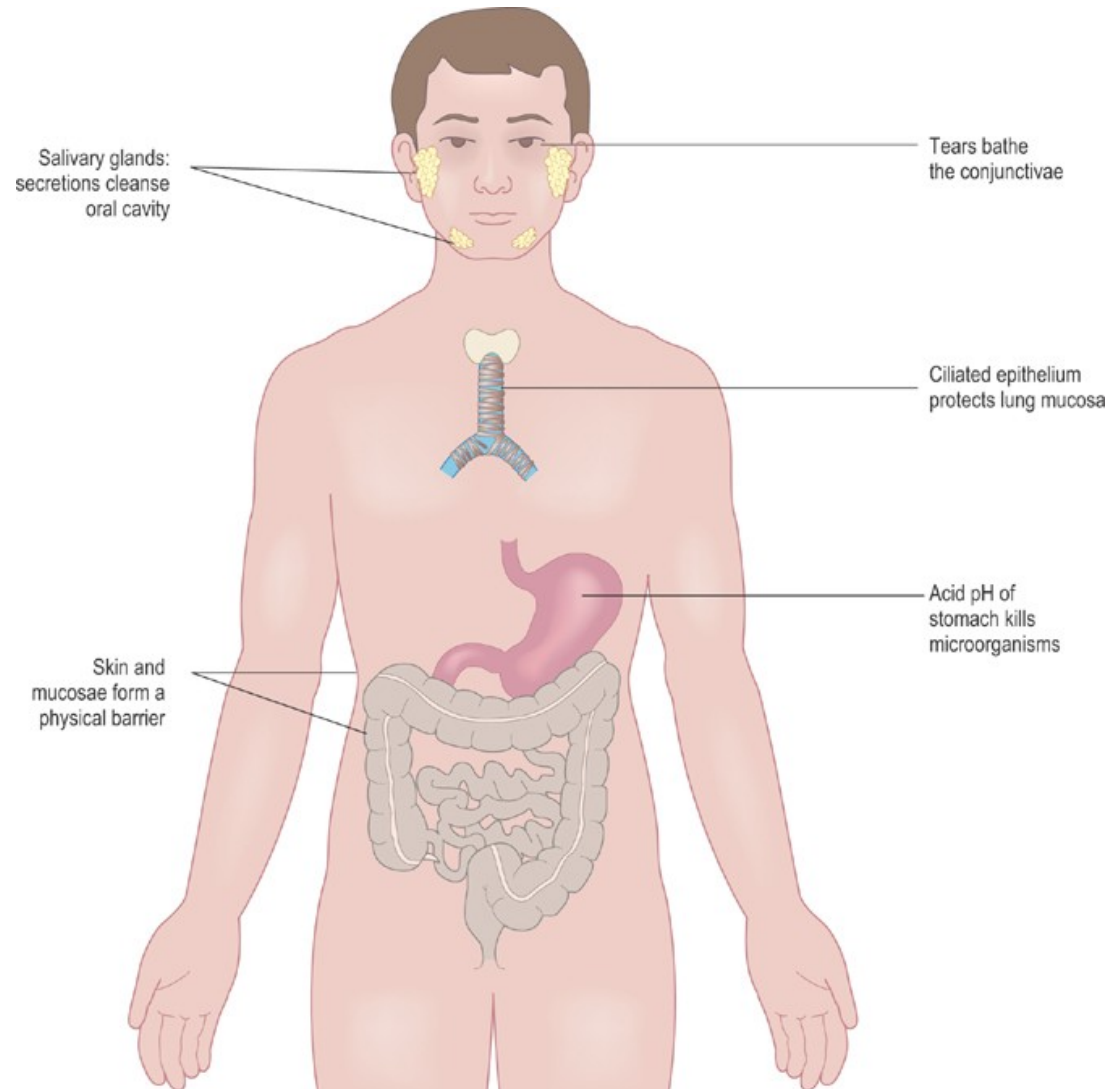
TOLL-LIKE RECEPTORY



PAMP jsou důležité v aktivaci dendritických buněk



Nespecifické ochranné bariéry lidského těla



Epitelové buňky – první linie imunity

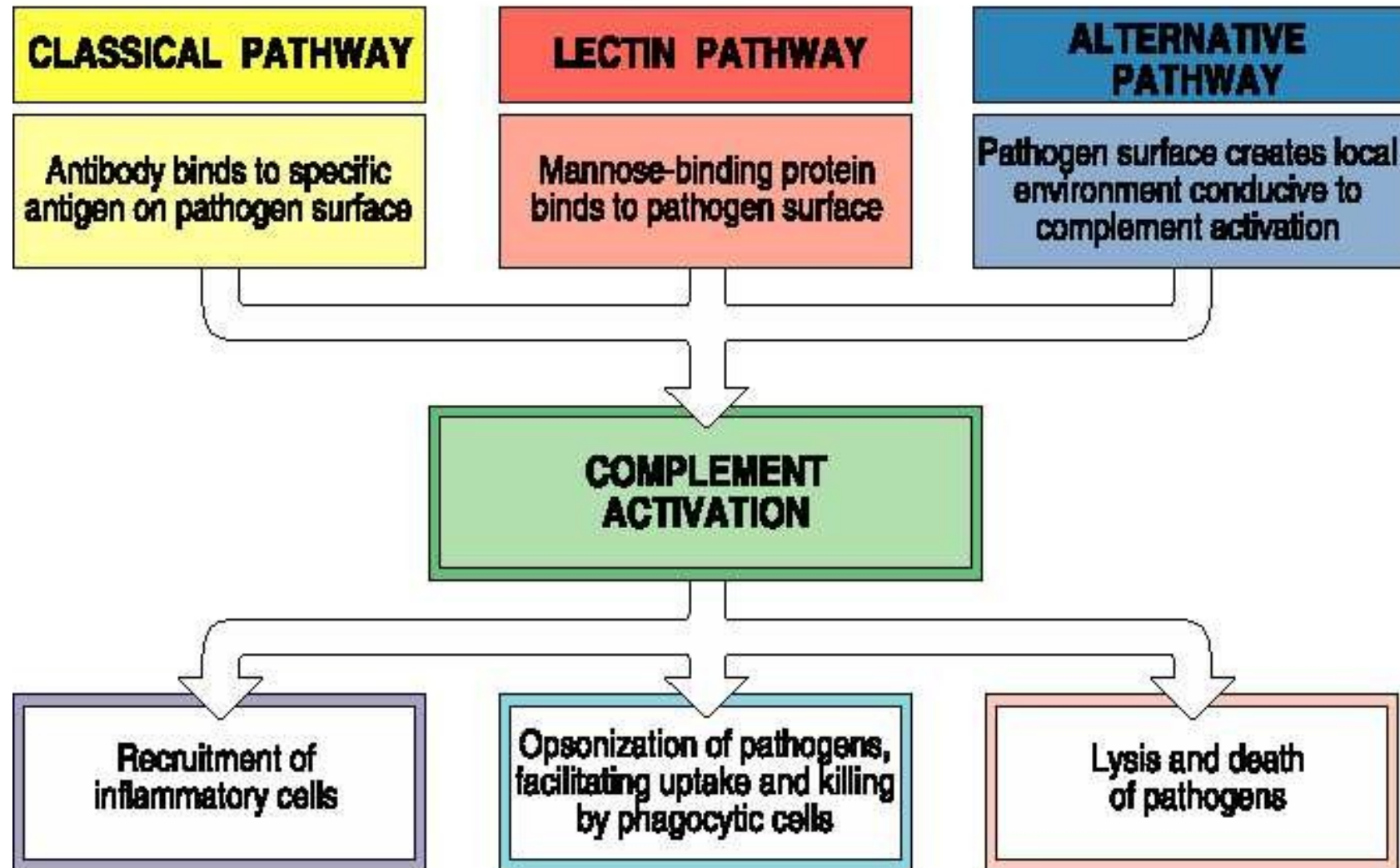
- Mechanická a chemická bariéra
- Pohyb řasinek
- Hlen –muciny
- Lysozym, fosfolipáza A, histatiny
- Defensiny (α, β)
- Surfaktantové proteiny (A,D)

Poznávání nebezpečí, poškození (PRR), uvolnění cytokinů, chemokinů, zánětlivých mediátorů-
ovlivnění imunitních reakcí

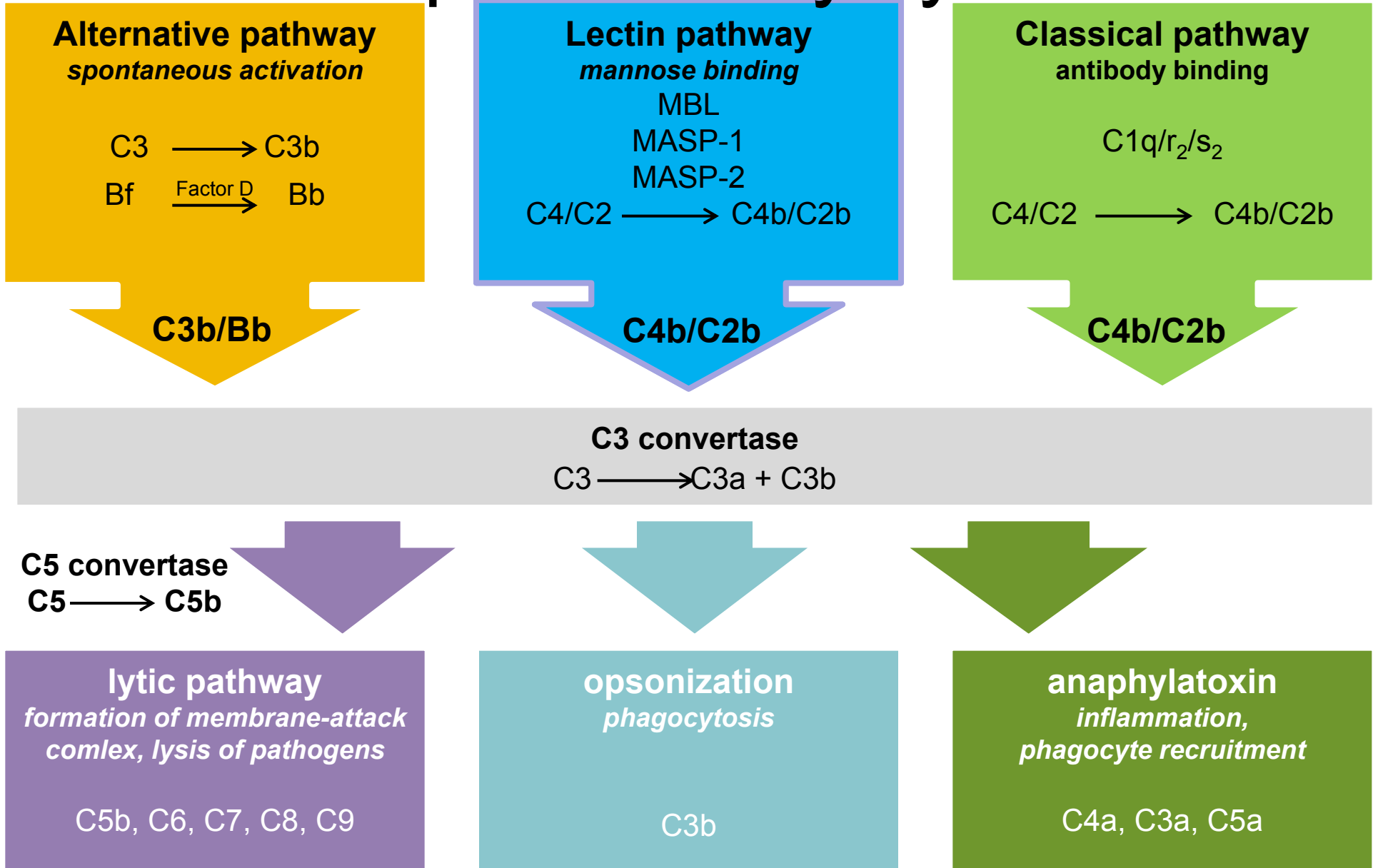
Komplementový systém

Activation of the complement system

Figure 7.27



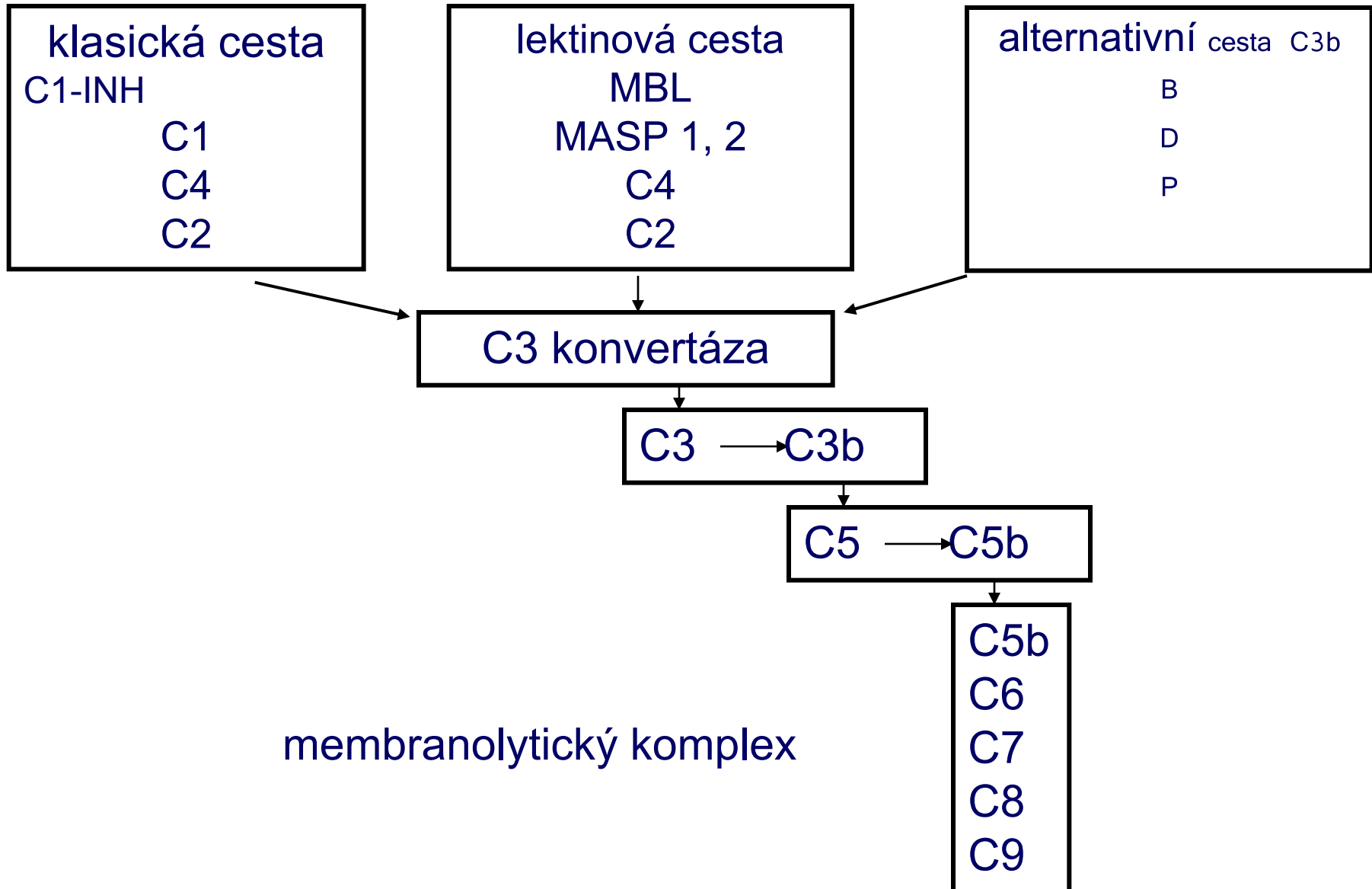
Komplementový systém



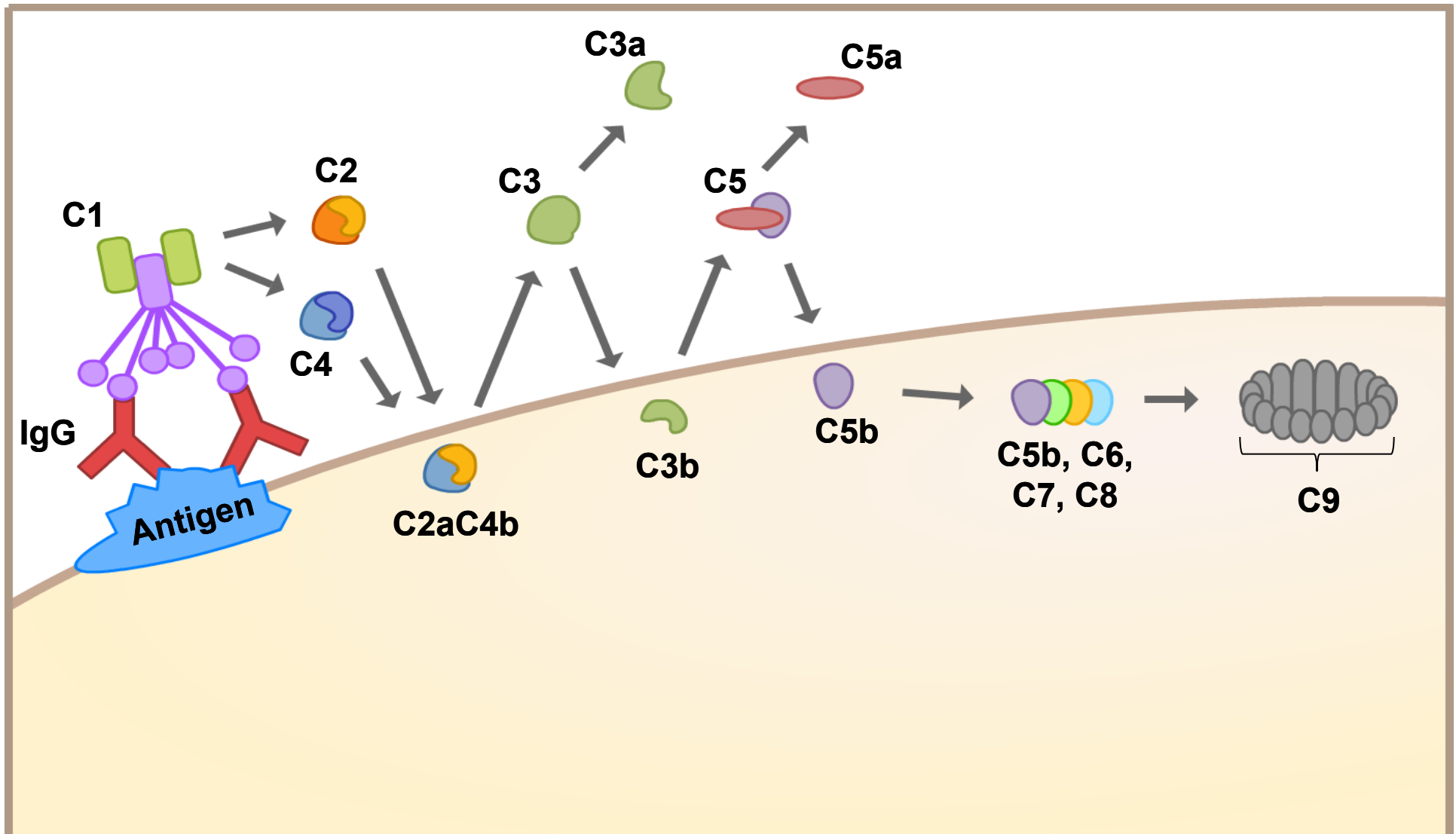
Aktivace komplementového systému

- 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

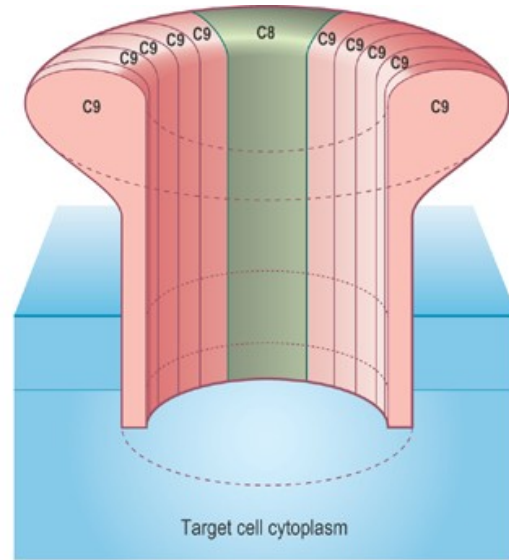
Aktivace komplementu



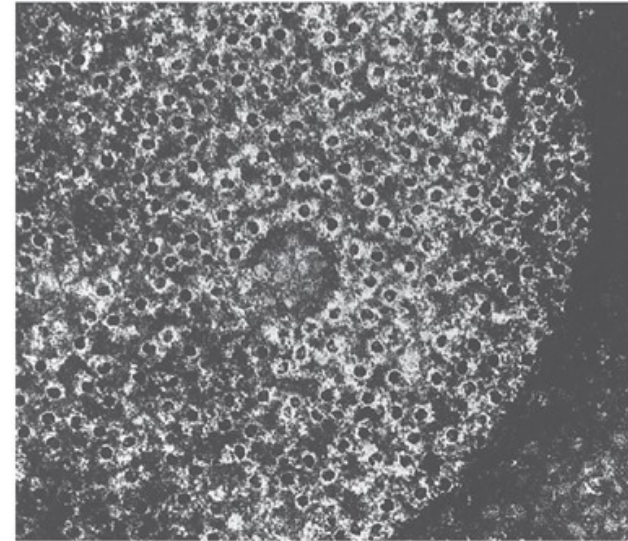
Aktivace klasické cesty komplementového systému



Účinek C9 na buněčnou membránu



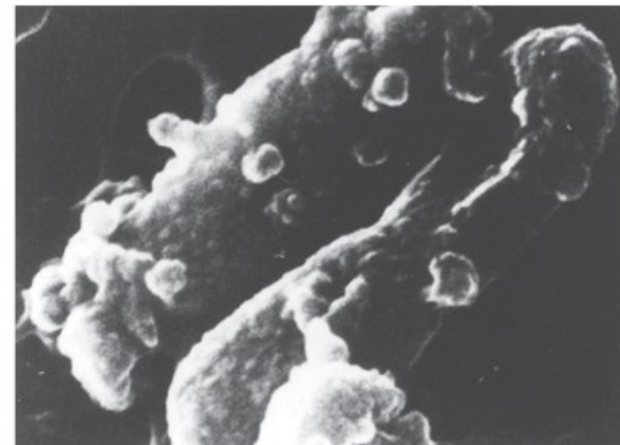
(a)



(b)



(c)

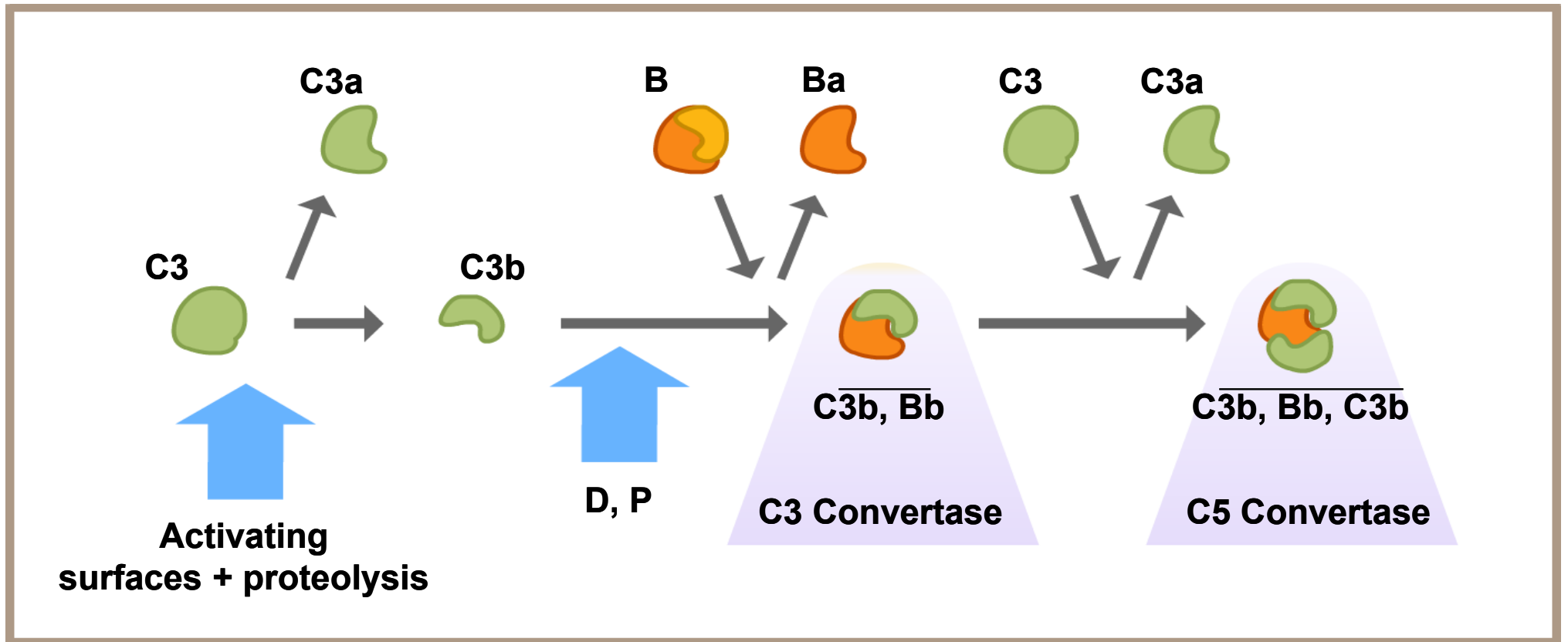


(d)

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



Regulace aktivity komplementového systému

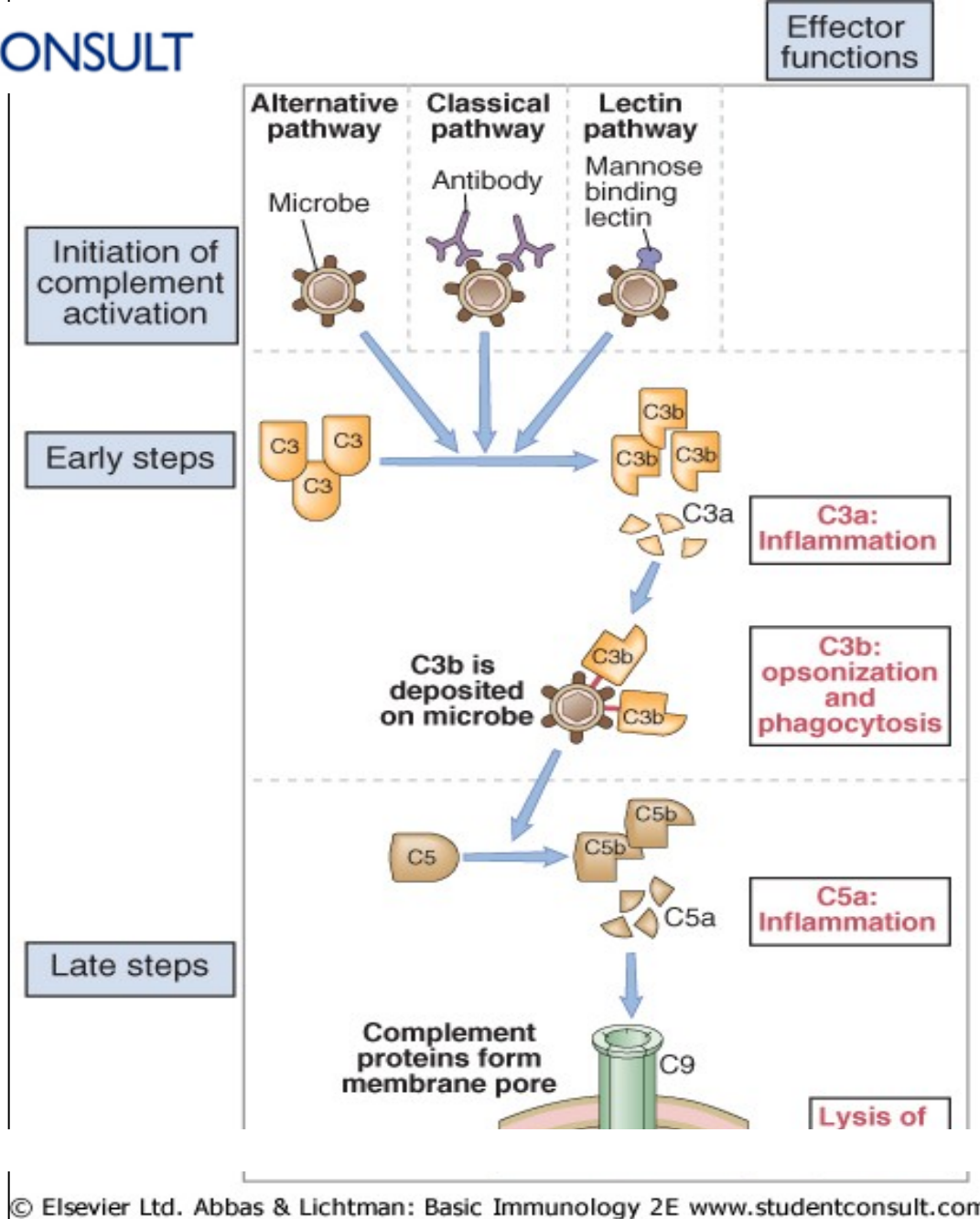
- Plasmatické faktory
 - Klasická cesta – zejména C1-INH (deficit vede k hereditárnímu angioedému).
 - Alternativní cesta – faktor H (polymorfismy vázány na vznik makulární degenerace sítnice, mutace u části pacientů s hemolyticko-uremickým syndromem), faktor I
- Faktory vázané na buňky:
 - CD59 (brání polymerizaci C9)

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



Fagocytóza

Polymorfonukleární granulocyt

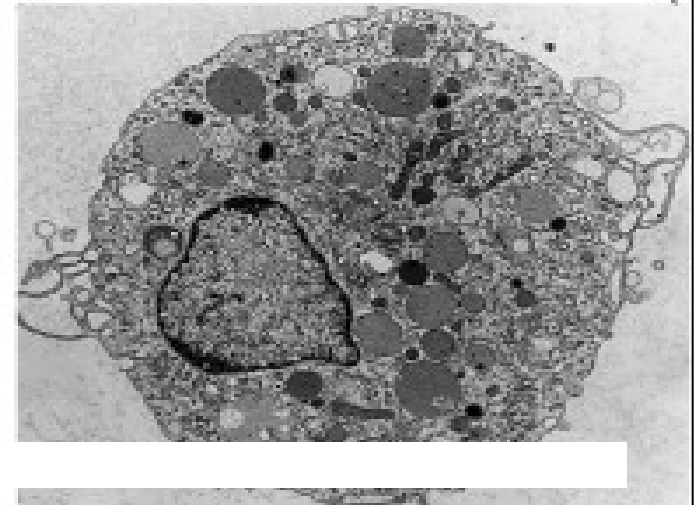
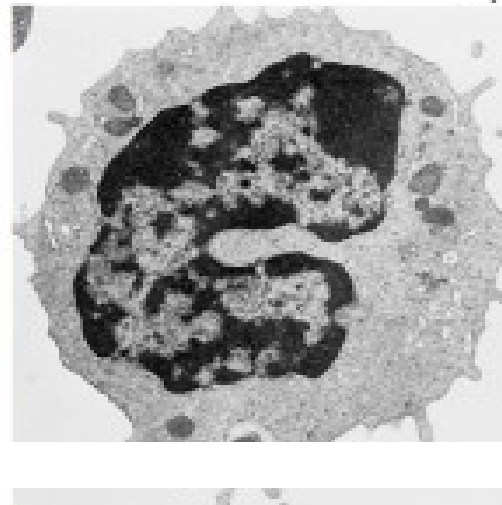
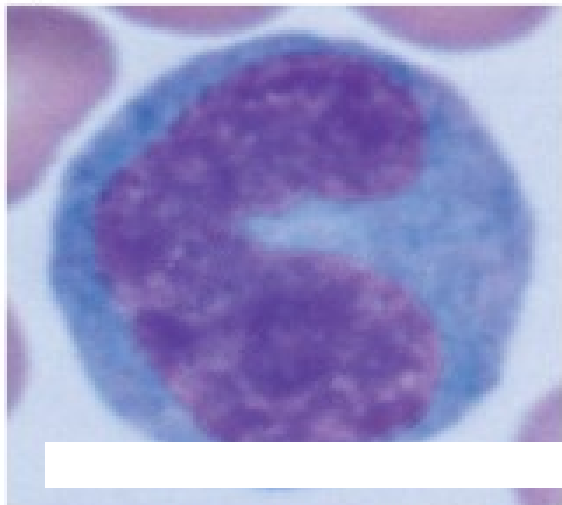
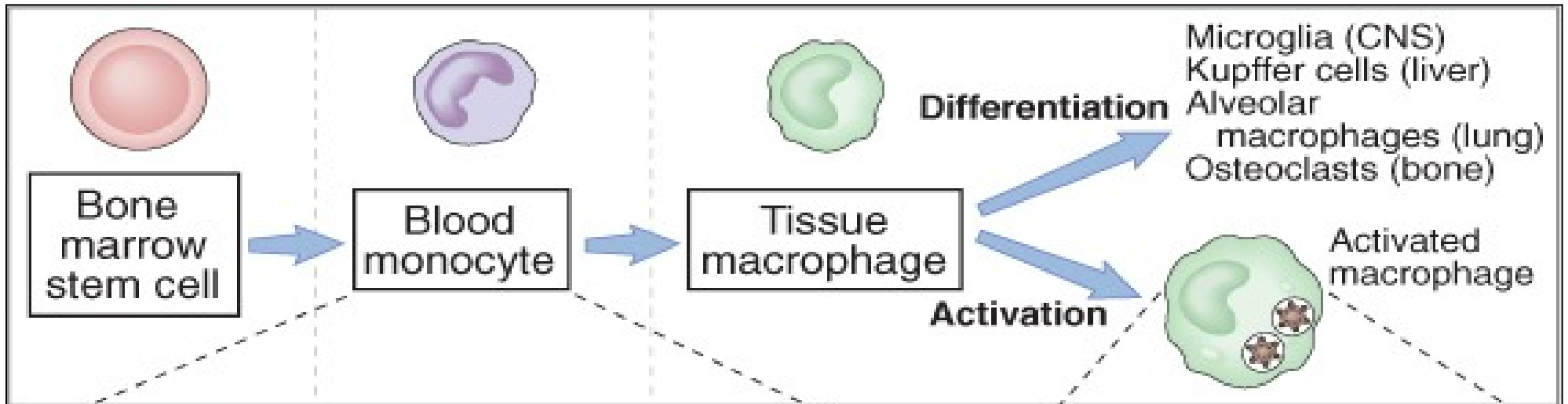


© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

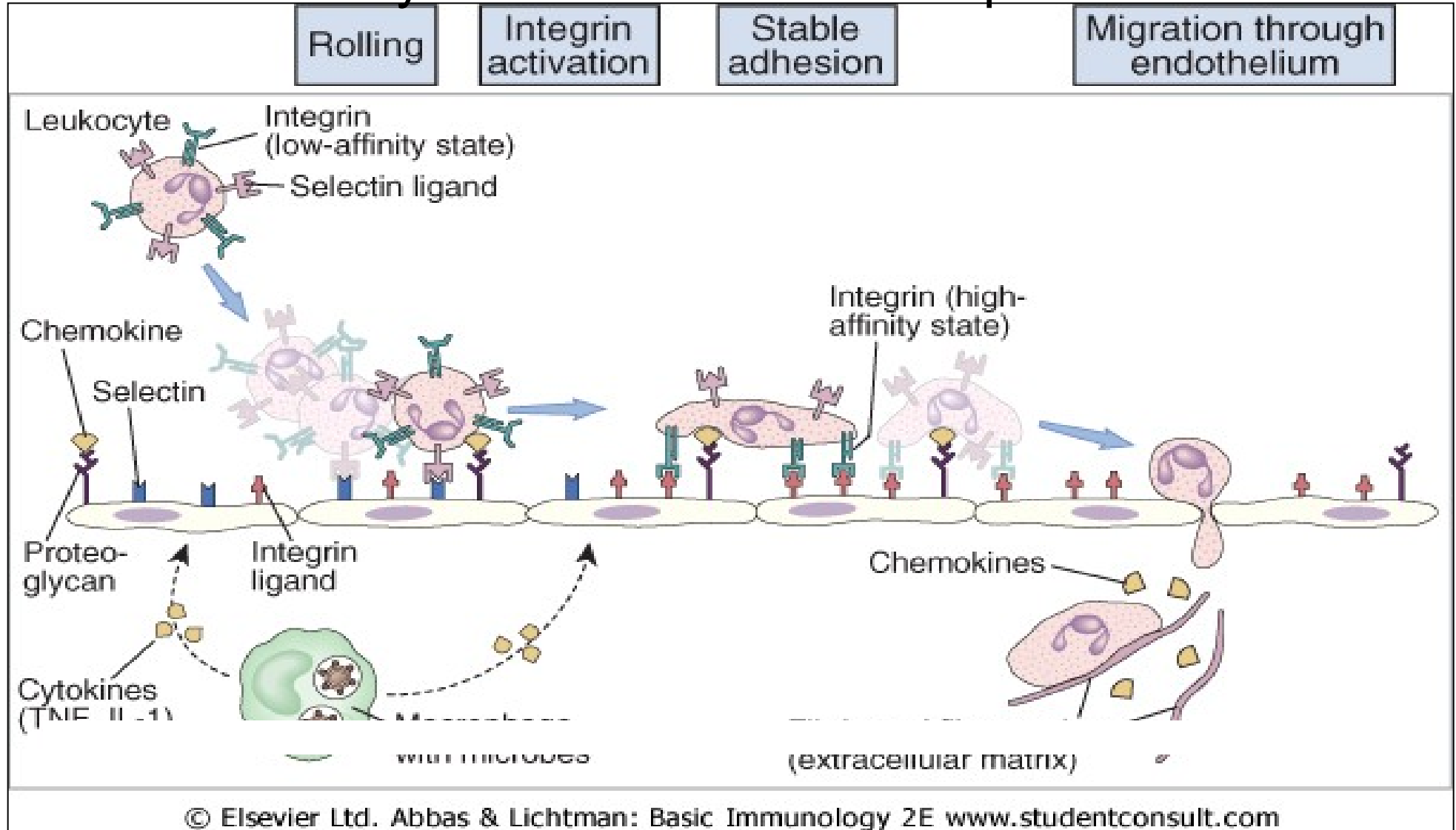
Profesionální fagocyty imunitního systému

- 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

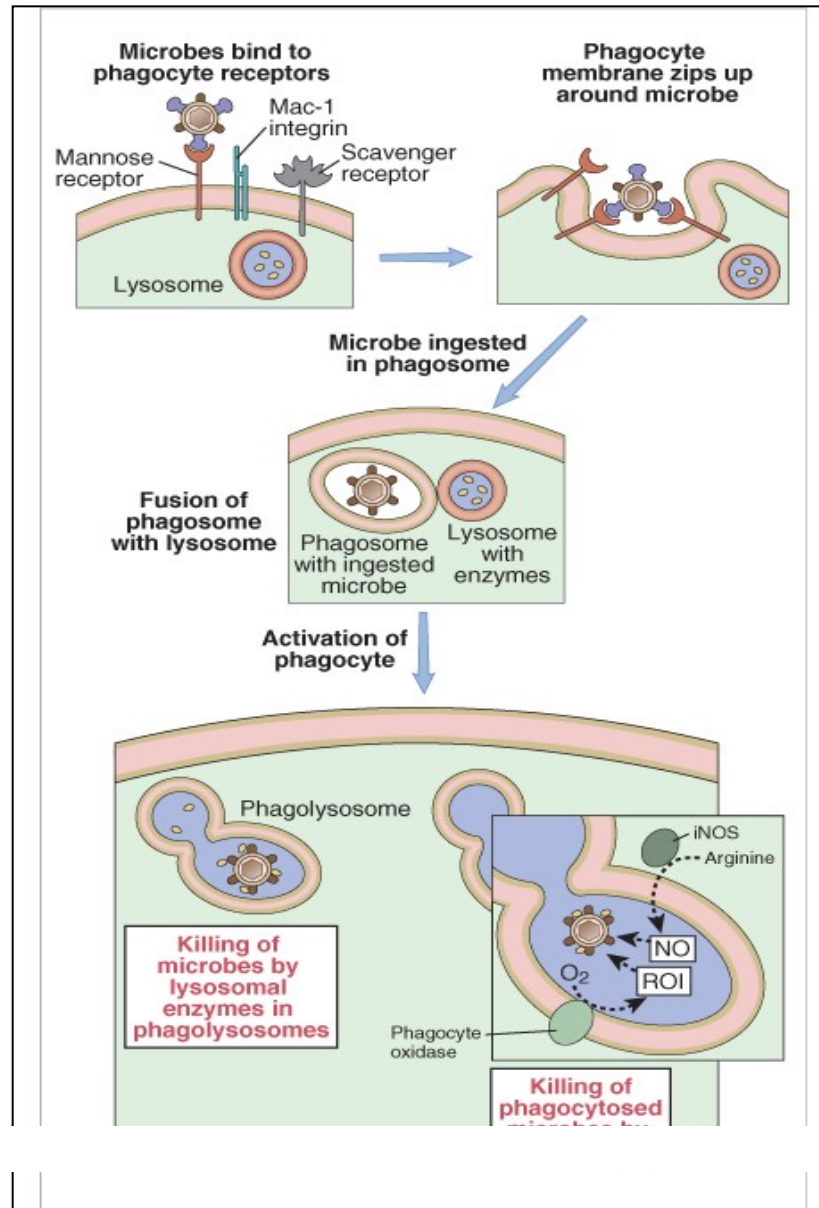


Chemotaxiny

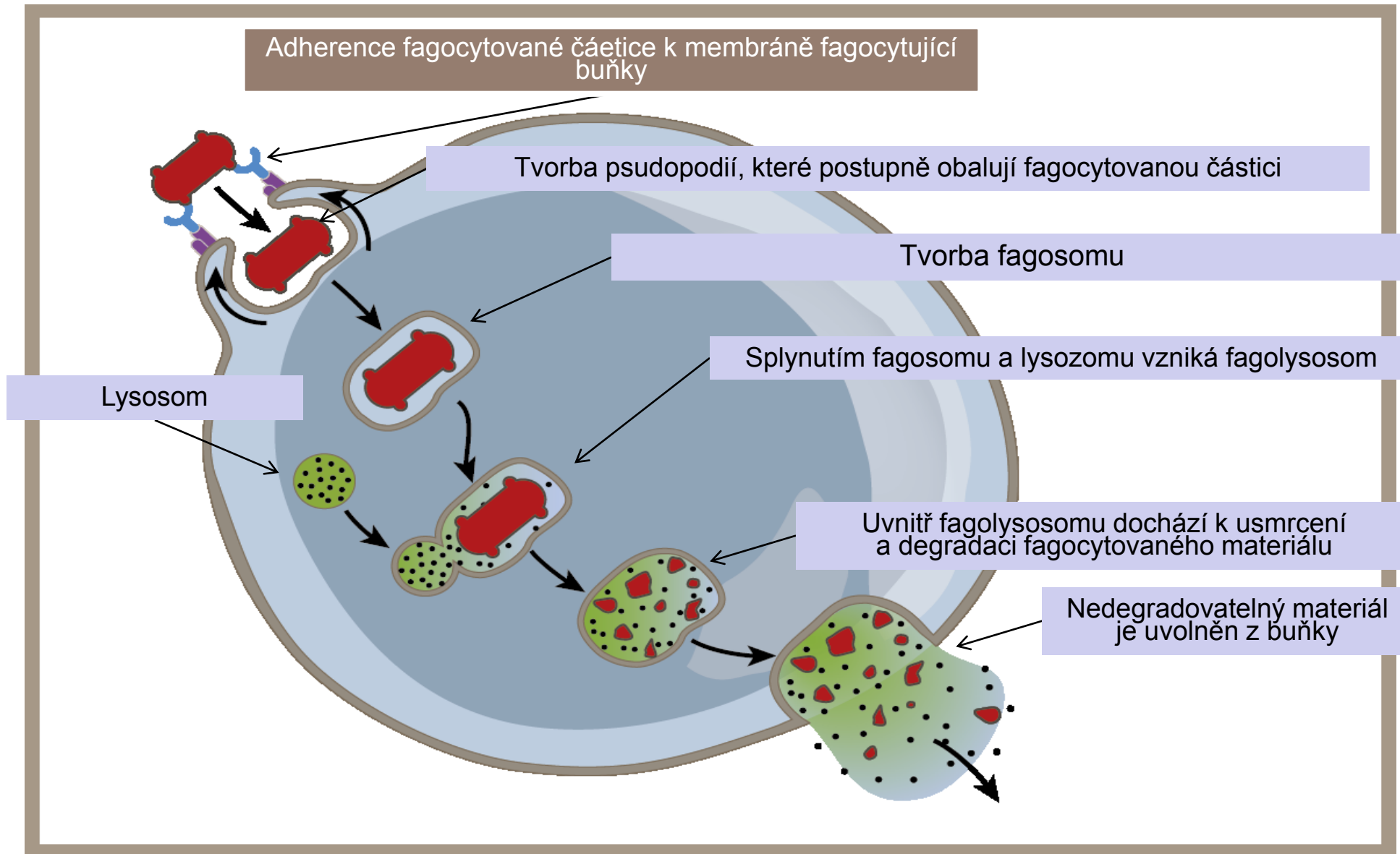
- Produkty rozpadu buněk
- C5a
- IL-8, IL-1
- Leukotrieny
- Destičky aktivující faktor (PAF)

Opsoniny

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



Jednotlivá stadia fagocytózy



Zabíjecí mechanismy fagocytujících buněk

- Reaktivní metabolity kyslíku (H_2O_2 , hydroxylový radikál ($\cdot\text{OH}$), superoxidový aniont (O_2^-), singletovaný kyslík ($\cdot\text{O}_2$)
- Reaktivní dusíkové metabolity (NO , NO_2)
- Hydrolázy: proteázy, lipázy, DNAsy
- Nízké pH
- Lysozym
- Lactoferin
- Defenziny – antimikrobiální polypeptidy

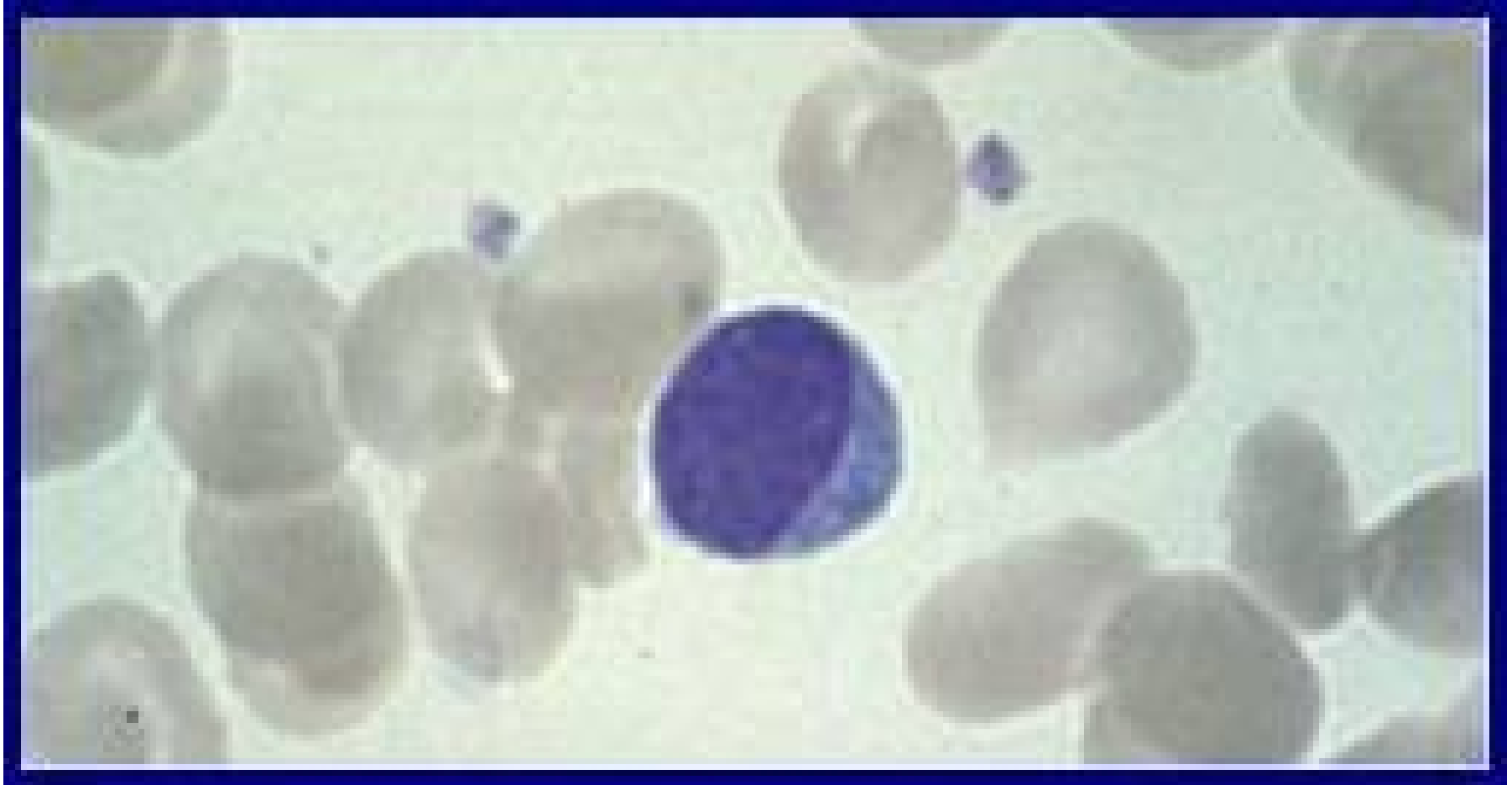
Lysozym

- Stěpí buněčnou stěnu G+ bakterií
- Přítomen v granulích granulocytů, plazmě, sekretech

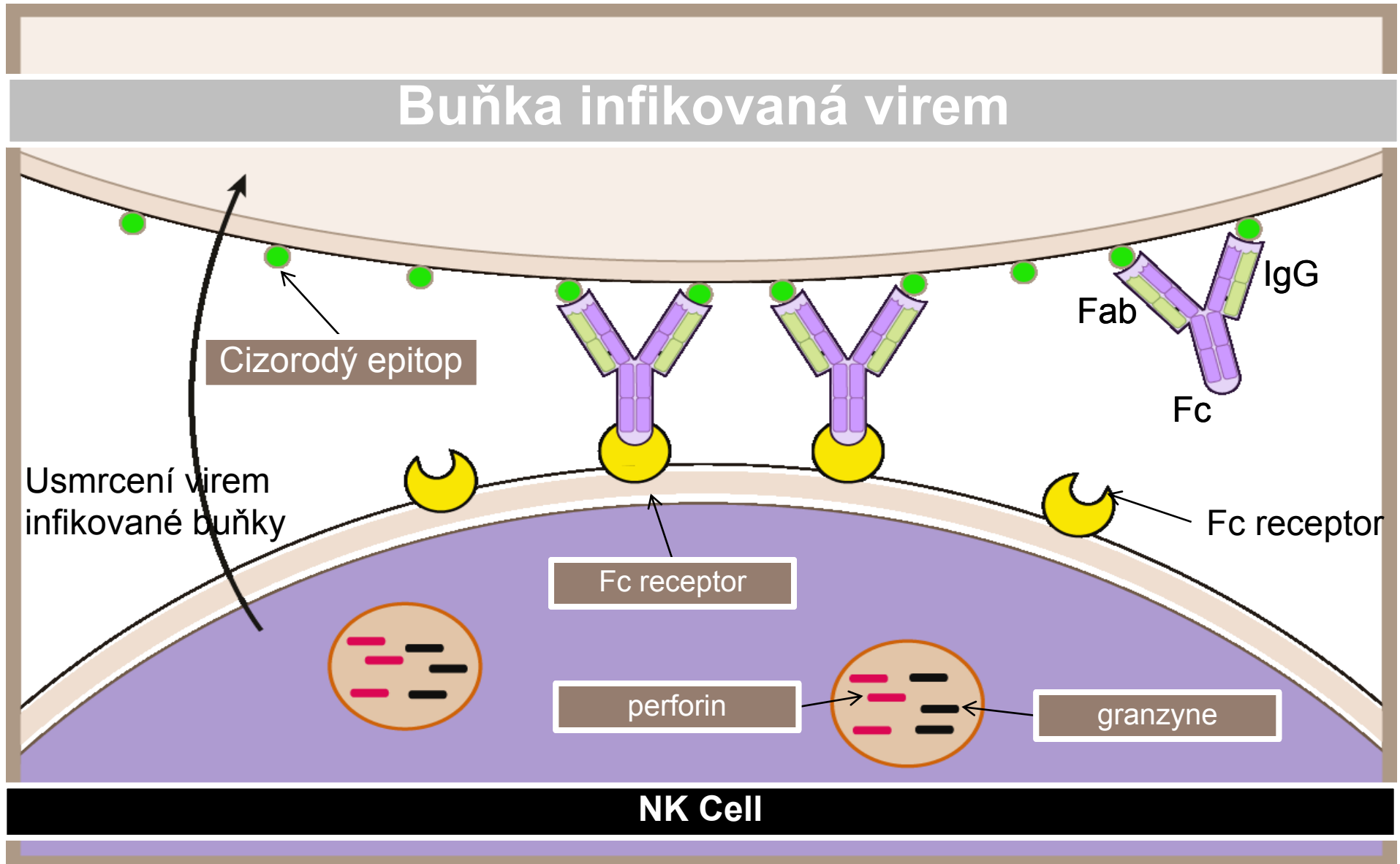
Přirození zabíječi (NK buňky)

- Morfologicky se jedná o velké granulované lymfocyty (LGL).
- Vznikají v odlišné linii než T a B- lymfocyty.
- Rozpoznání cílové buňky je antigen nespecifické. Záleží na vzájemném poměru aktivačních a inhibičních signálů na povrchu cílové buňky. Nejdůležitějším negativním signálem je exprese HLA antigenů na povrchu buňky.
- NK buňky jsou namířeny zejména proti nádorovým a viry infikovaným buňkám.
- Mechanismy cytotoxicity jsou stejné jako u Tc lymfocytů.
- Jsou důležitým zdrojem prozánětlivých cytokinů – $\text{IFN}\gamma$, IL-3

Large granulated lymphocyte



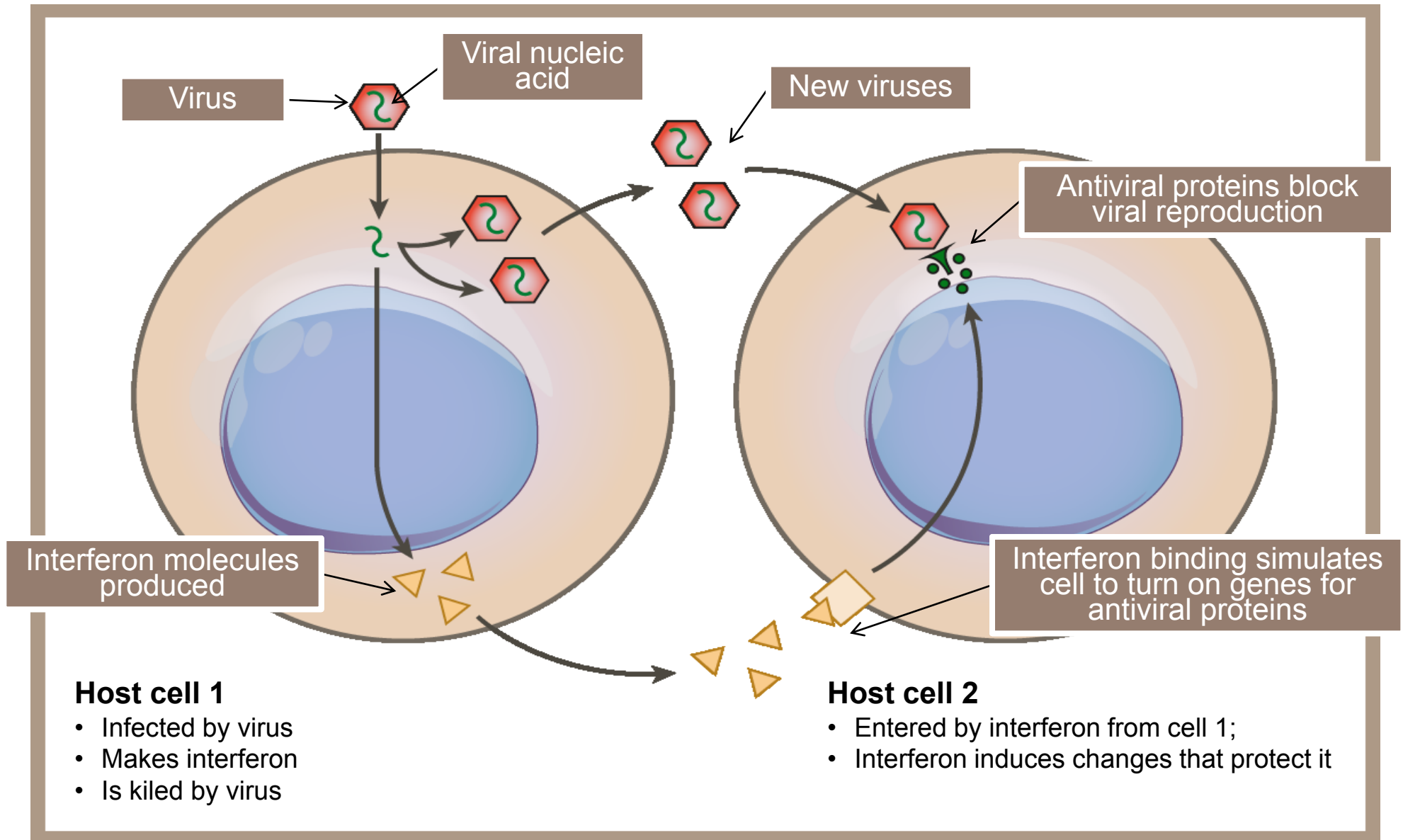
Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)



Interferony (IFN)

- Typ I: IFN α , IFN β – jsou produkována některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- „Imunní“: IFN γ : produkován aktivovanými T_H1 buňkami, NK buňkami, způsobuje především aktivaci makrofágů.

Mechanismus účinku interferonu (IFN)



Zánět

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.

Celkové příznaky zánětu

- Vznikají zejména pod působením IL-1, IL-6, TNF- α
- 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

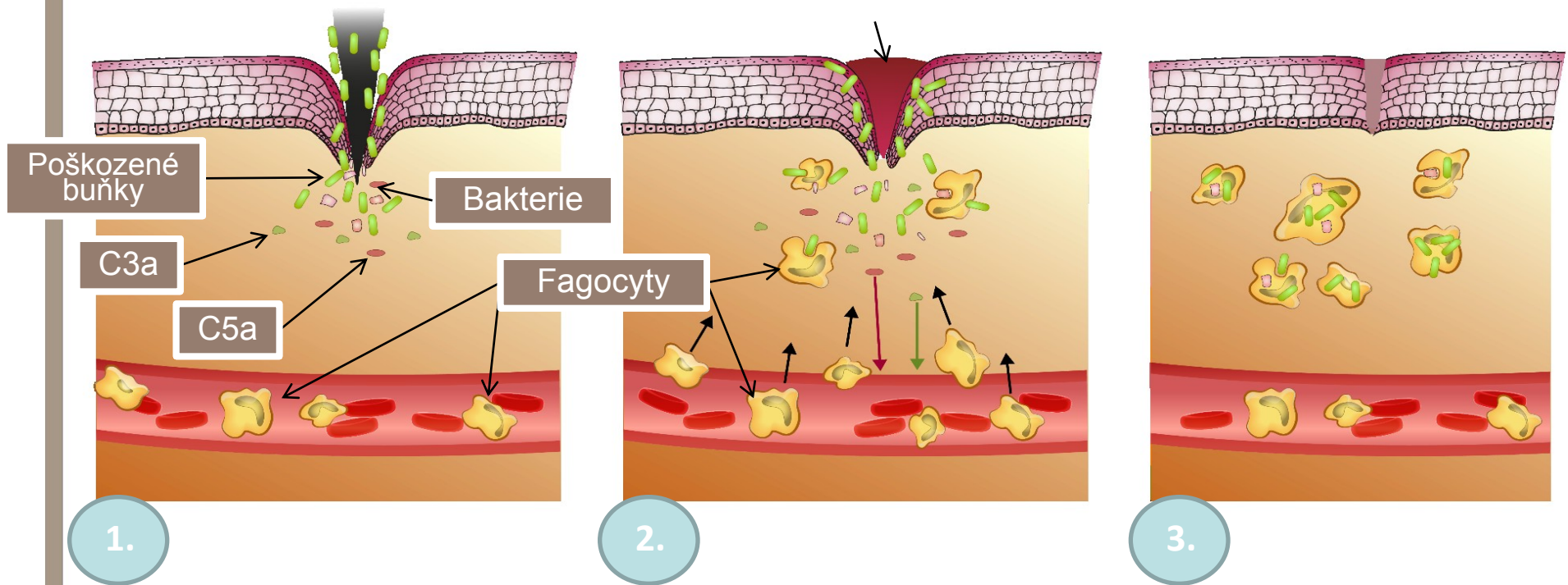
- Jejich hladina se zvyšuje v dob akutního zánětu
- Jsou produkovány hlavně játry pod vlivem IL-1, IL-6, TNF- α
- Nejznámější a diagnosticky nejčastěji využívaný: C-reaktivní protein (CRP)
- Další: součásti komplementového systému, alfa-1-antitrypsin, sérový amyloid A, fibrinogen...

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



Nejdůležitější léky využívané k tlumení zánětlivých procesů

- Nesteroidní antiflogistika (antirevmatika): kyselina acetylosalicylová, paracetamol...
- Glukokortikoidy
- Antimalarika
- Koloidní zlato
- Monoklonální protilátky proti prozánětlivým cytokinům a adhezivním molekulám.