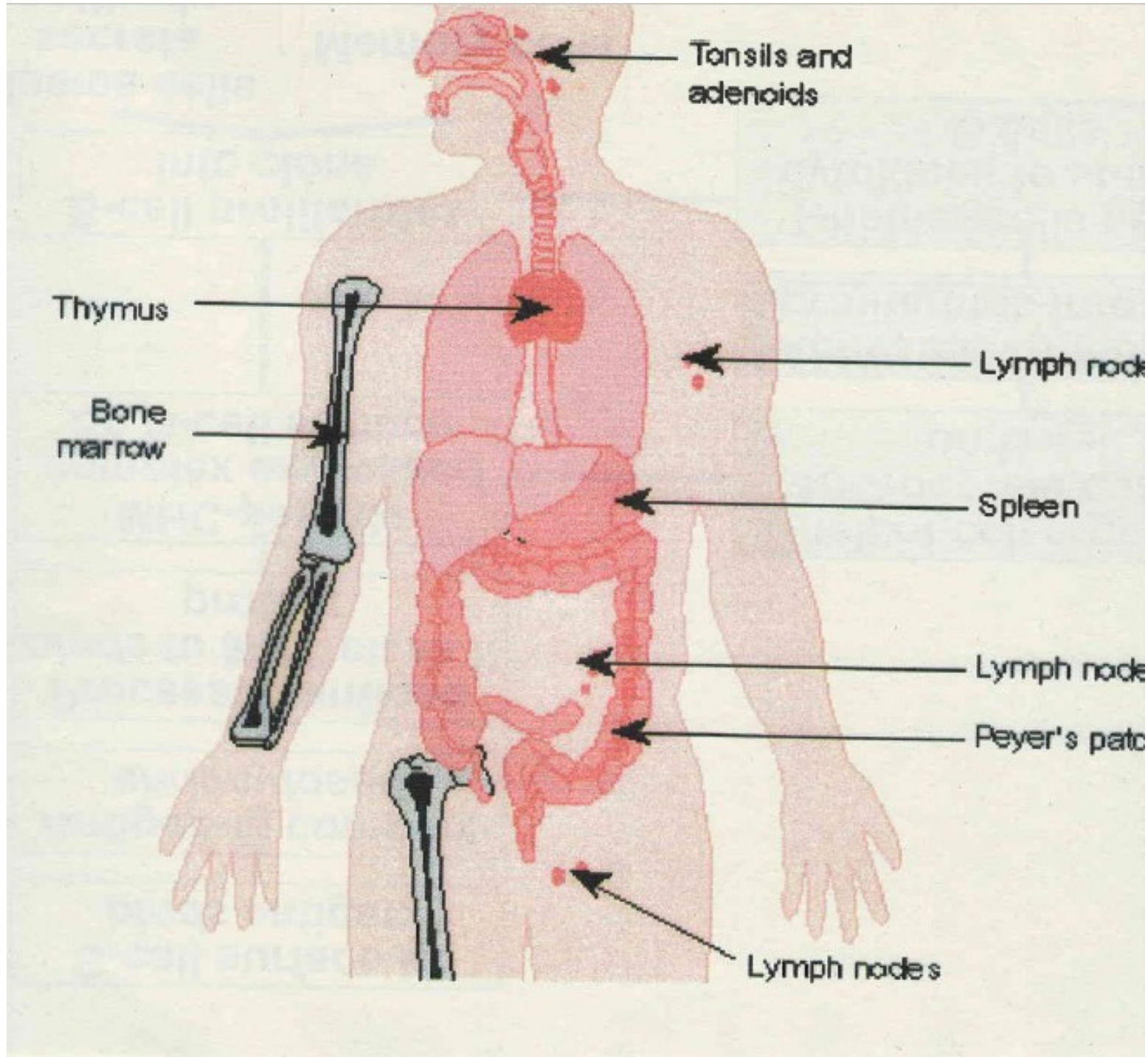
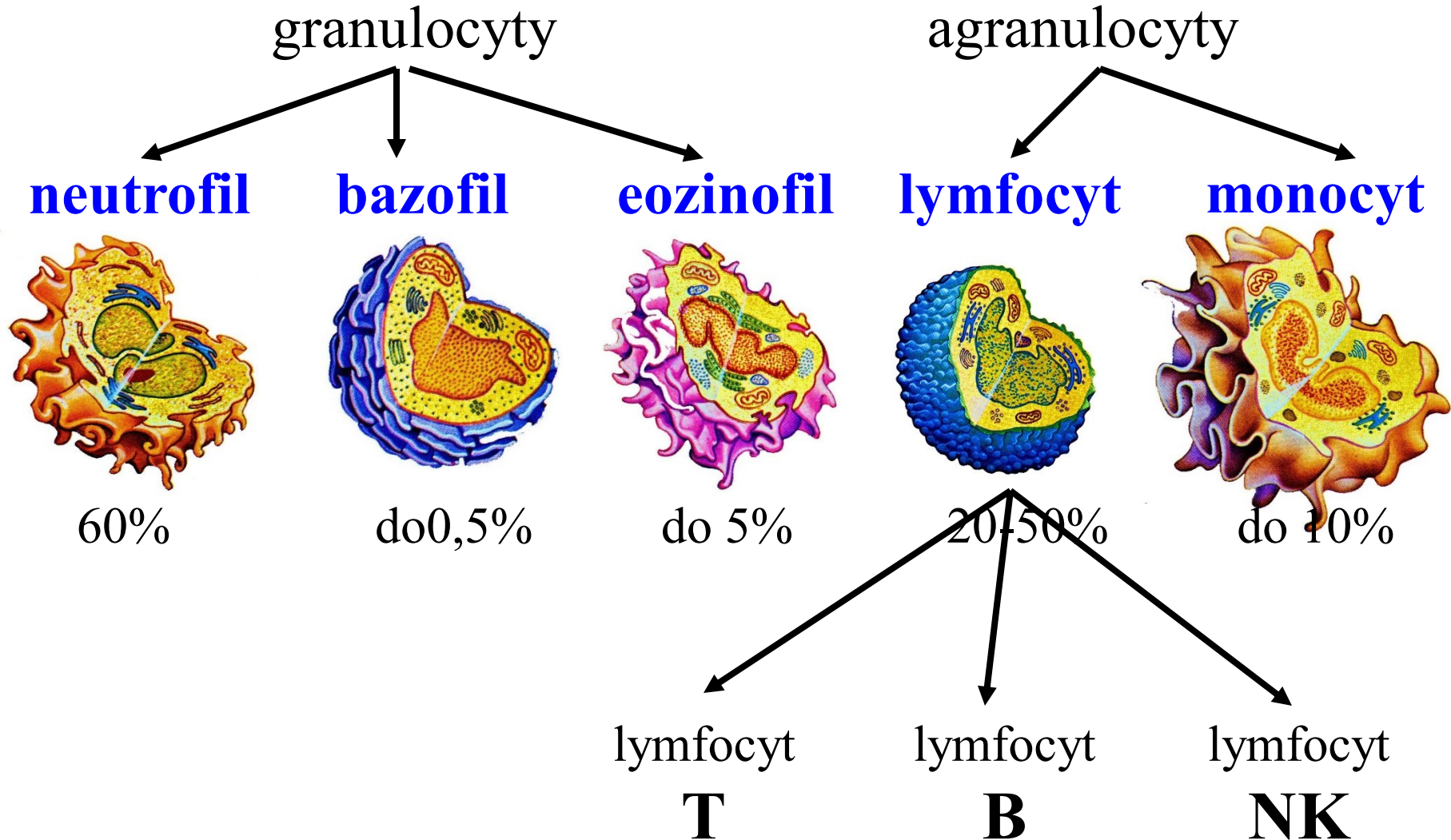


IMUNITNÍ SYSTEM



BÍLÉ KRVINKY - LEUKOCYTY



IMUNITA

- **schopnost rozeznat látky tělu vlastní a tolerovat je**
- **poznat látku tělu cizí - obrana organismu proti napadení (eliminovat látky tělu cizí)**
- **odstraňování nefunkčních nebo poškozených buněk organismu**
- **dozor nad odstraňováním látek tělu vlastních, ale které se tělu odcizily = heterologních (např. nádorových) buněk**

IMUNITA

VROZENÁ
(nespecifická)

Už se s ní rodíme – obranné reakce jsou stále stejné, zasahují stejnou rychlostí, stejným způsobem

BUNĚČNÁ
HUMORÁLNÍ



ZÍSKANÁ
(specifická)

Vybudováváme si ji při setkávání se s různými antigeny; poprvé reaguje systém pomalu, ale při dalším setkání již rychleji a efektivněji

BUNĚČNÁ
HUMORÁLNÍ

LYMFOIDNÍ ORGÁNY

Centrální:

Brzlík (thymus) - neúčastní se imunitních reakcí
- poskytuje prostředí pro zrání T buněk

Kostní dřeň

(Fabriciova burza u ptáků a její ekvivalenty u savců - střevní lymfoidní tkáň, apendix) - vznik a zrání B buněk

Periferní:

Lymfatické uzliny - filtr pro cizorodé částice a tkáňové zbytky

Slezina

Lymfoidní tkáň asociována se sliznicemi - difúzní lymfoidní tkáň slizničních povrchů (trávicí trakt, dýchací systém, ledvinový systém)

Mandle (tonsily) - umístěny v místě s největším kontaktem antigenů, hluboké krypty usnadňují zachycení cizích částic, odtud jsou transportovány do lymfoidních folikulů

POJMY

ANTIGEN - schopnost molekuly reagovat

s produkty získané imunity - s *protilátkami*

- sloučeniny mohou reagovat s protilátkami, ale nemusí vyvolat imunitní odpověď

IMUNOGEN - molekulární nebo nadmolekulární struktura, která může u příjemce vyvolat imunitní odpověď

- *všechny imunogeny jsou antigeny, ale ne všechny antigeny jsou imunogeny*

Antigen-jakákoli látka z vnějšího či vnitřního prostředí schopná aktivovat imunitní systém

- Antigeny – složité 3D struktury – na buňkách či volně v plazmě – sacharidy, bílkoviny, nukleové kyseliny a jejich kombinace – př. Ag na povrchu erytrocytů – ale tyto náš imunitní systém nezajímají
- **PAMPs** – s patogenem asociované molekulové vzorce (Pathogen Associated Molecular Patterns) – běžně se v těle nenacházejí (liposacharid G bakterií, dvouvláknová RNA virů, sacharid manan tvořící stěnu kvasinek)
- **PRR** – jsou v našem těle, slouží k rozpoznání patogenu (Pathogen Recognition Receptor) - poznají PAMPs – naše tělo má jejich strukturu zabudovanou ve svém genetickém kódu, protože soužití s patogeny již trvá dlouho a informace o PAMPs se stihla dostat do naší DNA

Typy PRR

- **PRR v cirkulaci (rozpustné PRR)** — např. manose binding lectin (MBL) spouštějící komplementovou kaskádu
- **PRR na membránách buněk mohou:**
 - Zprostředkovávat endocytózu (např. na makrofázích se nachází tzv. scavengerové receptory, které po kontaktu s antigenem spouští proces fagocytózy)
 - Způsobit aktivaci intracelulární kaskády, která vede k požadované odpovědi na ohrožení (těmto receptory označujeme jako TLR – toll like receptory, které po vazbě na PAMP mohou indukovat dělení buněk, zánik buněk, produkci volných kyslíkových radikálů apod.)
- **PRR uvnitř buněk (intracelulární)**

IMUNOGENITA – závisí na:

- biochemické struktury

proteiny

složitější sacharidy (nejlépe s vazbou na proteiny)

lipidy – opět v komplexu s proteiny či polysacharidy

*nukleové kyseliny – opět s vazbou na imunogenní nosič =
nukleoproteiny*

- molekulové hmotnosti

Ideál - 10 000

- dávce

Ideál – optimální dávka

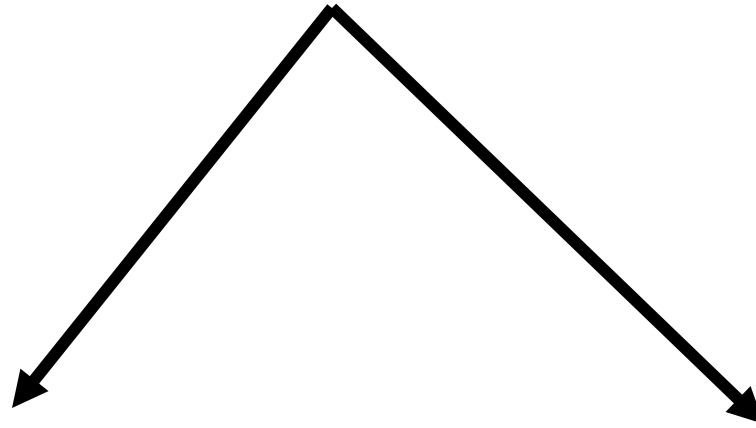
- biologických faktorech

Věk, hormony, genetika

VROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA

- schopnost normálního živočicha přebývat v prostředí bez poškození vyplývajícího z infekce určitými mikroorganismy
- není vázaná na předchozí individuální zkušenost s patogenními mikroorganismy

VROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA



BUNĚČNÁ

MONOCYTY / MAKROFÁGY

GRANULOCYTY

-fagocytóza

NK BUŇKY (naturale killers)

- přirozená toxicita

HUMORÁLNÍ

KOMPLEMENT

-alternativní cesta

LEKTINY

-C reaktivní protein

INTERLEUKINY

INTERFERONY

MONOCYTY A MAKROFÁGY

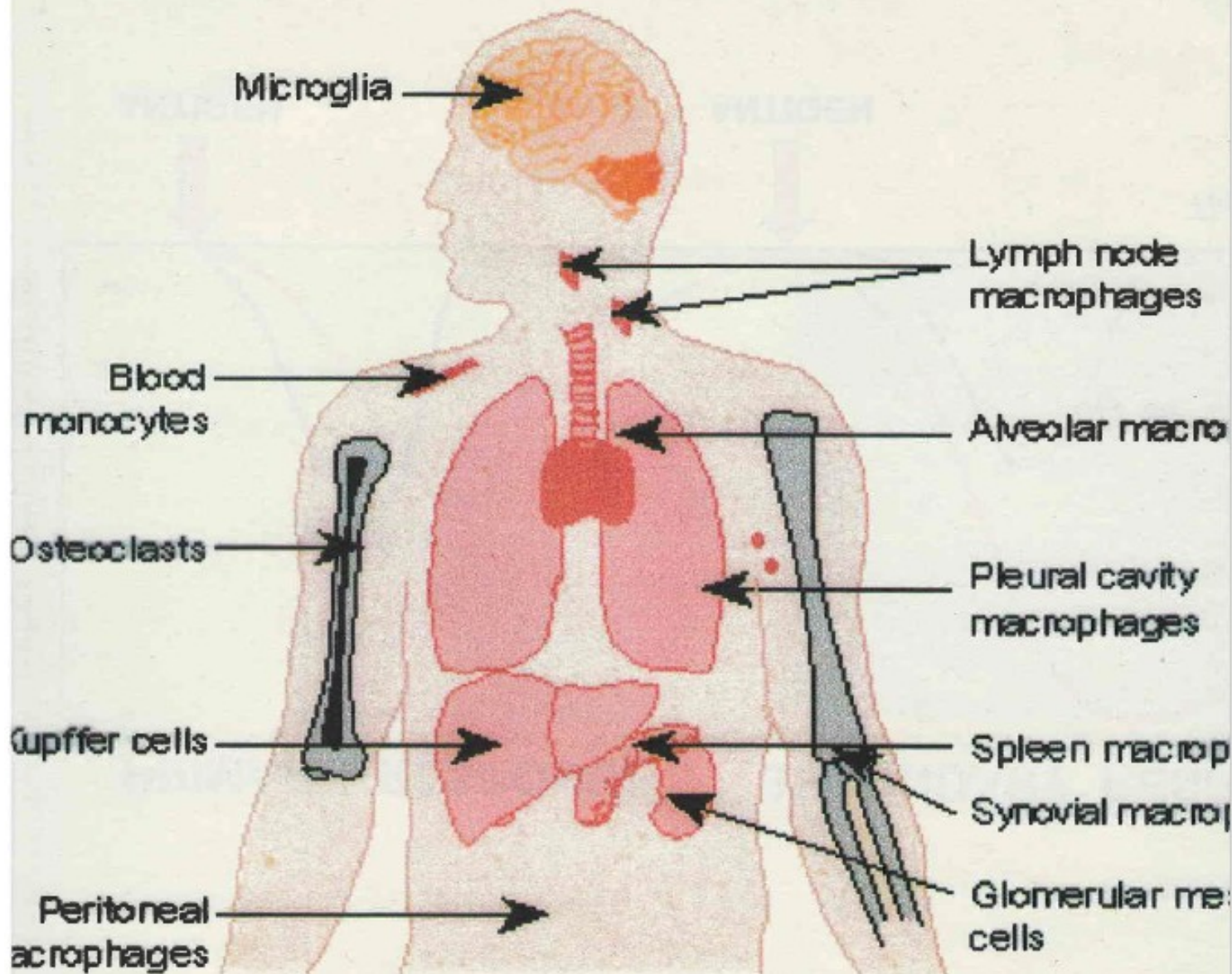
Soubor buněk rozprostřených v celém organismu nadaných schopností fagocytózy=fagocyty

MONOCYTY- několik hodin cirkulují v krvi a pak vycestovávají do perivaskulárního prostoru, kde se z nich stávají **MAKROFÁGY** (zvětšení objemu, zmnožení počtu lysozomů...aby byly účinnými odklízeči)

Dle místa opuštění cévního řečiště jsou makrofágy různých jmen: játra – Kupferovy buňky; mozek- mikroglie; kosti – osteoklasty; makrofágy sleziny – alveolární –vazivové tkáně

(Poznámka: monocyty produkují endogenní pyrogeny=interleukin 1 – indukce tvorby prostaglandinu E₂ v hematoencefalické bariéře - mechanismus vzniku horečky)

zvýšení teploty –fyziologický jev – zpomalení množení bakterií a urychlení imunitních dějů pro rychlejší vypořádání s nebezpečím



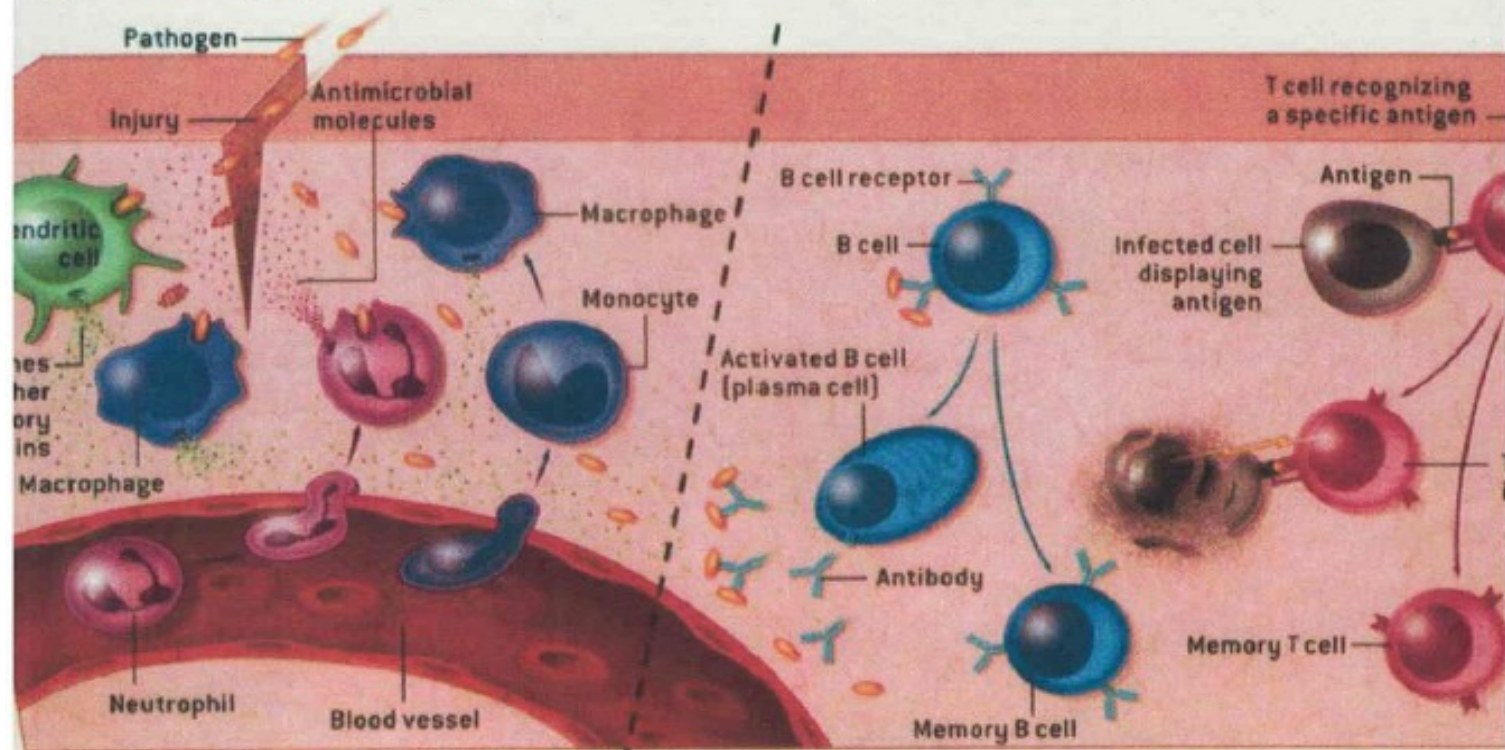
Neaktivované dendritické buňky

- Pod názvem Langerhansovy buňky epidermis – vznik z monocytů – najdeme je v kůži a sliznicích
- Svými výběžky pronikají do vrstev pokožky/sliznic
- Řadí se k tzv. antigen prezentujícím buňkám

THE DIVISIONS OF THE IMMUNE SYSTEM

malian immune system has two overarching divisions. The innate part (*left side*) acts near entry points of the body and is always at the ready. If it fails to

contain a pathogen, the adaptive division (*right side*) mounts a later but highly targeted attack against the specific invader.



INNATE IMMUNE SYSTEM

This system includes, among other components, antimicrobial molecules and various phagocytes (cells that ingest and destroy pathogens). These cells, such as dendritic cells and macrophages, initiate an inflammatory response, secreting proteins called cytokines that trigger an influx of defensive cells from the blood. These recruits are more phagocytes—notably monocytes (which mature into macrophages) and neutrophils.

ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM

This system "stars" B cells and T cells. Activated B cells secrete antibody molecules that bind to antigens—specific components of a given invader—and destroy the invader directly or mark it for attack by others. T cells recognize antigens displayed on major histocompatibility complex (MHC) molecules. T cells help to activate B cells and other T cells (not shown). T cells directly attack infected cells. T and B cells spawn "memory" cells that promptly eliminate invaders encountered before.

FAGOCYTOSA

Migrace - fagocyty cestují směrem k částicím, které mají být pohlceny. Při cestě z cév přilnou k endotelu (*adherují*) a protáhnou se mezi jednotlivými endotelovými buňkami (*diapedéza*).

Fagocytóza - fagy sérií postupných kroků rozpoznají cizorodou částici, přilnou (*adherují*) a pohltí ji (*ingesce*). Následně uvolní obsah granul do fagocytárních vakuol (*degranulace*) a zintenzivní svůj oxidativní metabolismus (respirační vzplanutí).

- fagocytóza může být usnadněna navázáním „ochucovadel“ - *OPSONINŮ* (protilátky nebo komplement)

migrace



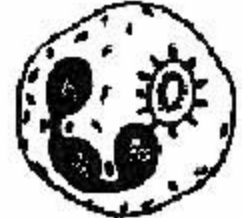
adheze



ingesce



degradace



NK buňky - přirození zabíječi

- obrana proti virovým infekcím a nádorovým buňkám bez potřeby rozeznat HLA na cílové buňce
- nemají antigenní specifitu, nemají imunologickou paměť
- zabíječská aktivita je aktivována interleukiny
- snadno zabíjí buňky „ochuceny“ protilátkou

NEUTROFILY- mikrofágy

- obrana těla proti pronikajícím mikroorganismům – proti bakteriím
- v cytoplazmatických granulách jsou obsaženy trávicí enzymy (nitrobuněčné nebo mimobuněčné usmrcování a trávení mikroorganismů)

BAZOFILY (induktory zánětu - v granulech je obsažen *histamin=krevní forma žírných buněk; histamin v okolí způsobuje vasodilataci a zvyšuje permeabilitu cév – zpřístupní místo zánětu ostatním buňkám*)

EOZINOFILY - zabíjení parazitů
- sekundárně: úloha při vzniku alergie (např. astmatu)

Zánět

- Je nespecifická reakce organismu na poškození, která je makroskopicky popisována pěti tzv. Celsovými znaky:
 - Rubor - zarudnutí
 - Calor – zvýšení teploty
 - Tumor – otok
 - Dolor – bolest
 - Functio laesa – poškození funkce

Nespecifická humorální

- **Bazické polypeptidy** – spermin, defenziny – které se vážou na kyselý mukopolysacharid ve stěně bakterií – narušují jejich strukturu, tím nespecificky zabíjejí mikroba
- **Kyselé látky** – laktát, HCl v žaludku apod. – mohou navodit takové prostředí v našem organismu pro patogenní bakterie, které způsobí zpomalení jejich růstu až zánik
- **Lysozym** – enzym ve slinách, na sliznicích, v slzách – nám neublíží – štěpí peptidoglykan, který najdeme ve stěně bakterií tzv. gram pozitivních (G+)
- **Cytokiny** – látky zajišťující komunikaci mezi buňkami

KOMPLEMENT

- skupina bílkovin v krevním séru (C1-C9) aktivovaných na určitý podnět kaskádovitým způsobem, za normálních okolností neaktivní
- komplement po vazbě na antigen v povrchu buněk vede k nezvratnému poškození buňky - cytolýze

klasická cesta (popsána jako první) - komplement je aktivován komplexem antigen-protilátka typu IgG či IgM (vazba antigenu odhalí na protilátce vazebné místo, do kterého se zapojí složka C1, aktivuje kaskádu C2-C4, jejich štěpné produkty C2a + C4b se spojí do komplexu=klasická C3-konvertáza, ta štěpí C3 na C3a+C3b – vznik C5 konvertázy – aktivace složky C5 – C5a+C5b – aktivace složek C6-C7-C8-C9=membránu atakující komplex)

Základní 3 funkce komplementu:

Opsonizace (označení „toto je cizí“ + zchutnění)

Chemotaxe (nalákání ostatních buněk)

Osmotická lýza mikroba (narušení buněčné membrány a zničení nepřítele – C9 má tvar klínu, zabodne se, naruší membránu, vnik vody či sodíku do buňky, iontová dysbalance)

KOMPLEMENT

alternativní cesta (byla popsán později, ale v organismu je častější) – spuštěna změnou v mikroprostředí našeho organismu = v přítomnosti bakterií je komplement aktivován povrchovými bakteriálními polysacharidy (G⁺-peptidoglykan, G⁻-lipopolysacharid) – složka C3 se samovolně štěpí na C3a+C3b-C3b se napojuje na povrch mikroba+faktor B z krve (štěpen na Ba+Bb) - C3b+Bb=alternativní C3 konvertáza...)

lektinová cesta – pomáhá v boji s kvasinkovými infekcemi (na povrchu kvasinek se nachází manan, na který se napojuje manan-vázající lektin, ten se stane součástí imunokomplexu, který aktivuje složku C3 komplementu)

VROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA

KOŽNÍ A SLIZNIČNÍ BARIÉRY

KŮŽE - suchá, obsahuje baktericidní látky z potu a mazu
- osídlení „cizími“ baktériemi je znesnadněno přítomností „vlastních“ tzv. symbiotických baktérií (mikroflóra)

TRÁVICÍ TRAKT

dutina ústní - odlučování povrchových epiteliálních buněk
- přítomnost *baktericidních* (baktérie zabíjející) látek ve slinách

žaludek - přítomnost kyseliny chlorovodíkové (HCl)

střevo - působí žlučové kyseliny
- hlen na střevní sliznici
- normální střevní mikroflóra
- rychle se obnovující střevní sliznice
- podslizniční fagocyty

reflexy - zvracení

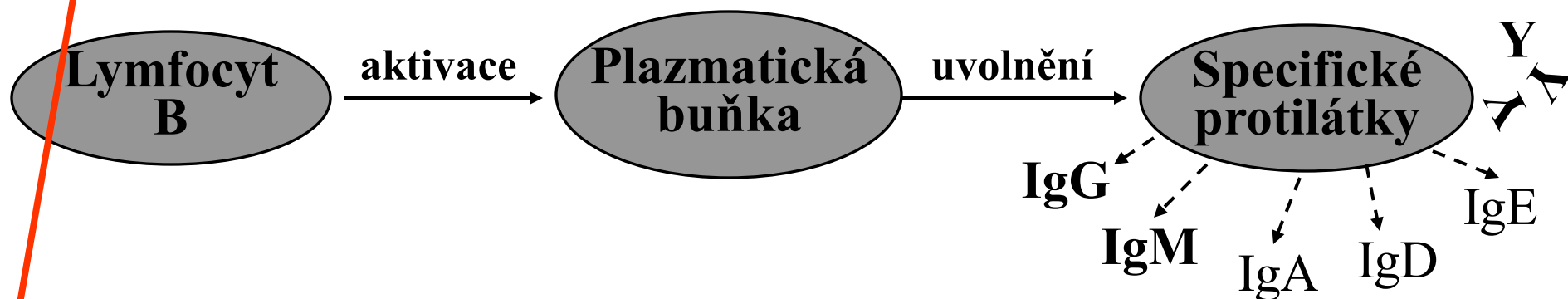
VROZENÁ (NESPECIFICKÁ) IMUNITA

KOŽNÍ A SLIZNIČNÍ BARIÉRY

- DÝCHACÍ SYSTÉM** - řasinkový epitel odnáší hlen se zachycenými baktériemi a nečistotami do hltanu, následuje spolknutí a zničení HCl v žaludku
- v hlenu jsou přítomny protilátky a inhibitory virů
- reflexy - kýchání, kašel, bronchokonstrikce (zúžení bronchů)
- MOČOVÉ CESTY** - rychlý proud moči
- hleny a lehce kyselé sekrety
- pochva ženy - „Döderleinův“ *laktobacil* - vytváří kyselinu mléčnou, která brání množení jiných baktérií
- OKO** - mrkání a omývání slzami (baktericidní látky)

ZÍSKANÁ (SPECIFICKÁ) IMUNITA

← HUMORÁLNÍ – zprostředkována *B lymfocyty*



← BUNĚČNÁ – zprostředkována *T lymfocyty*

T lymfocyty vyžívají v *brzlíku (thymu)*, kde se školí k rozeznávání vlastních antigenů a k ničení antigenů *cizích*

B-lymfocyty – vznik v kostní dřeni, ale nedostanou se do thymu, paměťové a plazmatické buňky-tvorba protilátek

- Specifická imunita je vždy namířena proti jedinému konkrétnímu antigenu-antigenní determinantě – epitopu
- Rozpoznání zajišťuje u Tlymfocytů Tcell receptor (TCR) , u Blymfocytů Bcell receptor (BCR)
- Pro aktivaci musí být antigen prezentován

HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILNÍ KOMPLEX (MHC)

K úspěšné činnosti imunitního systému musí být tento systém schopný odlišit „*cizí*“ od „*vlastního*“. Toto rozlišení je dosaženo prostřednictvím molekul MHC (main histokompatibility complex) v membráně buněk. U člověka se tento systém nachází na leukocytech a označuje se jako HLA (human leukocyte antigen)

I. třída - přítomný na všech jaderných buňkách (NE na erytrocytech)
- předkládá „*cizí*“ molekulu (virovou, nádorovou)
cytotoxickým T lymfocytům – buňky specifické imunity se na HLA I. tř napojí a zkontrolují, zda protein(antigen) vystavený patří našemu organismu

II. třída – na povrchu antigen prezentujících buněk (APC)
(lymfocyty B, makrofágy; po aktivaci buňky T, buňky štítné žlázy, endotelové buňky)
- předkládá cizí molekuly **pomocným buňkám T**

IMUNOGLOBULINY

- bílkoviny s protilátkovou aktivitou
- vážou se s antigenem, který vyvolal jejich tvorbu

IgG (75% z celkového množství) - prochází placentou a zajišťuje obranu novorozence v prvních měsících života

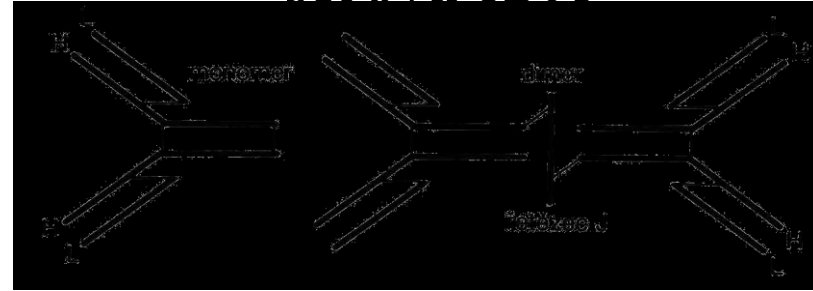
- fixují komplement (aktivace klasické cesty)
- Jsou schopny OPSONIZACE - usnadňují pohlcení bakterie fágem; anamnestické pt-již jsme nemoc prodělali

IgA (15%) – řetězec alfa, dimery pt na sliznicích - dominantní třída slizničního imunitního systému, neutralizují viry a bakterie přijaté potravou-součást hlenu slin, slz, mateřského mléka

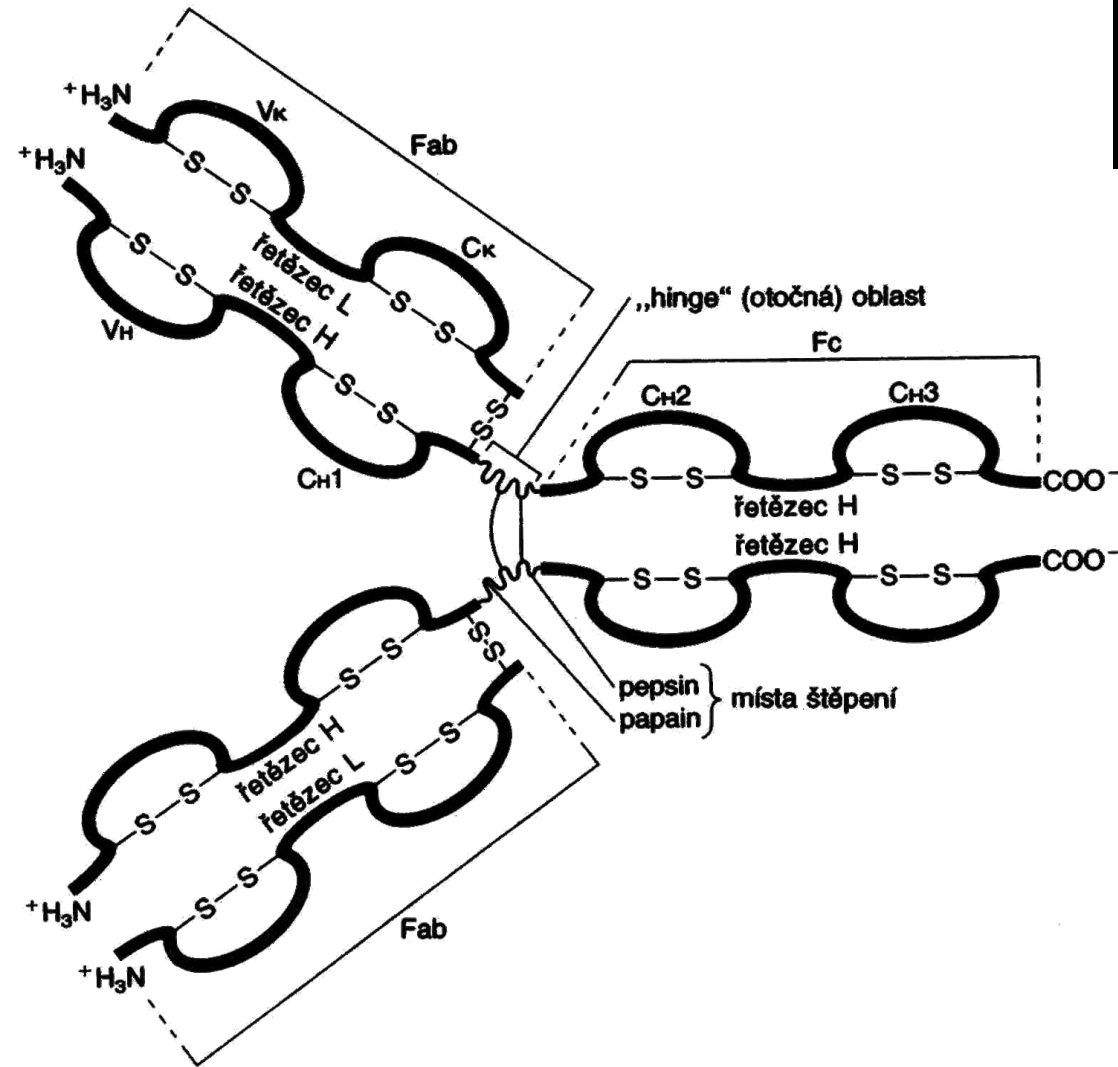
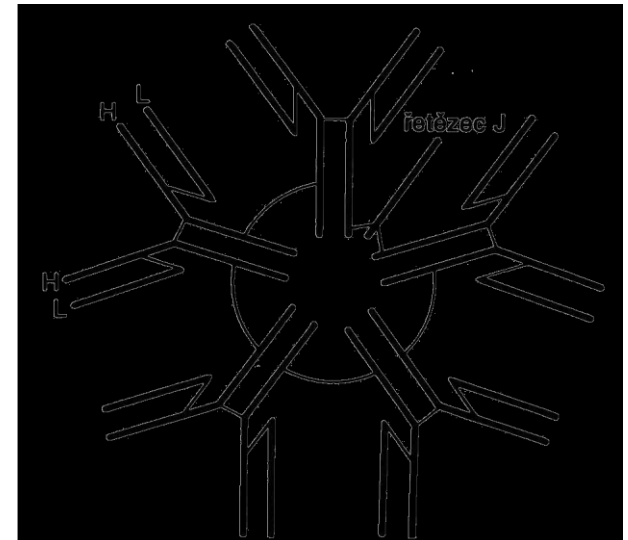
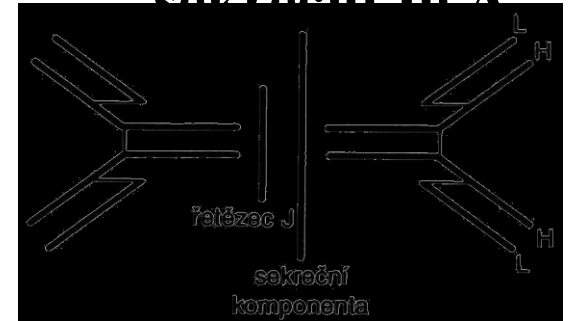
- **IgM** (10%) - prvá protilátka časné imunitní odpovědi (makromolekulární-velké molekuly, shlukují bakterie/viry do větších skupin-dobře viditelné a fagocytovatelné)
- **IgD** (0,2%) – řetězec typu delta, monomery, struktura identická s receptory Bbuněk-BCR – na povrchu Blymfocytů
- **IgE** (0,004%) – řetězec typu eta; obrana proti parazitárním baktériím
- - vazba na žírné buňky způsobuje uvolnění histaminu (alergie)

MODEL MOLEKULY IMUNOGLOBULINU

sérová Ig A



složení Ig A



LYMFOCYTY T

- vznik v kostní dřeni, dozrávání v thymu (získají svůj TCR)
- zahajují imunitní odpověď
- regulují činnost dalších leukocytů pomocí vylučovaných faktorů

klasifikace dle CD:

CD4+ - vážou se s HLA II.třídy

CD8+ - vážou se s HLA I.třídy

Obojí jsou tzv. koreceptory

Pomocné T buňky (CD 4+)- zvyšují odpověď B buněk a cytotoxických T buněk, produkují interleukiny

Cytotoxické T buňky (CD 8+) - zabíjejí buňky, které jsou vnímané jako cizí (buňky napadené virem nebo buňky transplantovaného orgánu)

Supresorové (tlumivé) T buňky (CD 8+) - brání činností jiných buněk

Jak spolu buňky imunitního systému komunikují

- Do těla antigen – prezentován přes APC specifickému imunitnímu systému (pokud to bylo možné, již se při tom aktivoval i nespecifický)
- Pokud Ag prezentován přes HLA I (na všech jaderných bb.)-aktivace CD8 lymfocytů-přes cytotoxické mechanismy zničeny buňky s antigenem – boj s viry+nádorovými buňkami, pomocníci - NKbuňky

Jak spolu buňky imunitního systému komunikují

- Pokud Ag vystaven přes HLA II (najdeme na APC) - aktivace pomocných Tlymfocytů (CD4)
 - Aktivace TH1-produkce interferonu gama – zvýšení cytotoxicity makrofágů a ty zničí ten antigen – boj proti intracelulárním Ag
 - Aktivace TH2-produkce interleukinů 4,5,6-podpořena přeměna B lymfoctytů na plazmatické buňky-tvorba různých tříd protilátek – ty se navazují na Ag a ničí jej + opsonizují jej-pomoc pro nespecifickou imunitu (komplement, granulocyty, NK) – bakteriální (parazitární) infekce

CYTOKINY

- Velká skupiny chemických látek pro regulaci buněk imunitního systému
 - **Interleukiny IL** – hlavní regulátor vývoje a působení leukocytů (IL1 - prozánětlivý, hlavní mediátor horečky; IL2 produkovan TH1, stimuluje další Tlymfocyty; IL4,5,6 –produkovány TH2 – stimuluji Blymfocyty k tvorbě protilátek různých tříd
 - **Interferony** – IFN alfa-beta – interferují s množením virů v hostitelské buňce, po napadení buňky virem-produkce interferonu-ten difunduje k buňkám v okolí-tyto buňky zpomalí množení – zábrana virové replikace a šíření, dá se čas pro působení imunitního systému; IFN gama – produkovan TH1lymfocyty, zvýšení cytotoxicity makrofágů
 - **Chemokiny** – stimuluji pohyb buněk imunitního systému směrem k místu zánětu – hlavně působí na granulocyty

IMUNIZACE

Pasivní imunizace - podání specifických protilátek (*IgG*)

- okamžitá reakce s antigenem, omezená délka ochrany
- neaktivuje se vlastní imunitní systém
- nevznikají paměťové buňky

Aktivní imunizace - podání antigenního materiálu
(*mrtvé/oslabené viry, bakterie nebo toxiny*)

- nutnost podání dlouho před stykem s antigenem
- aktivace vlastního imunitního systému
- vznikají paměťové buňky – dlouhodobá imunita

PORUCHY IMUNITY

ALERGIE – přehnaná, neúměrná reakce imunitního systému na běžný zevní podnět

AIDS (*syndrom získané imunodeficiency*)
– infekční onemocnění, virus HIV napadá buňky imunitního systému (T pomocné lymfocyty a makrofágy), narušena schopnost obrany

AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ – narušená schopnost rozeznávat vlastní buňky od cizích, dochází k poškození vlastních tkání