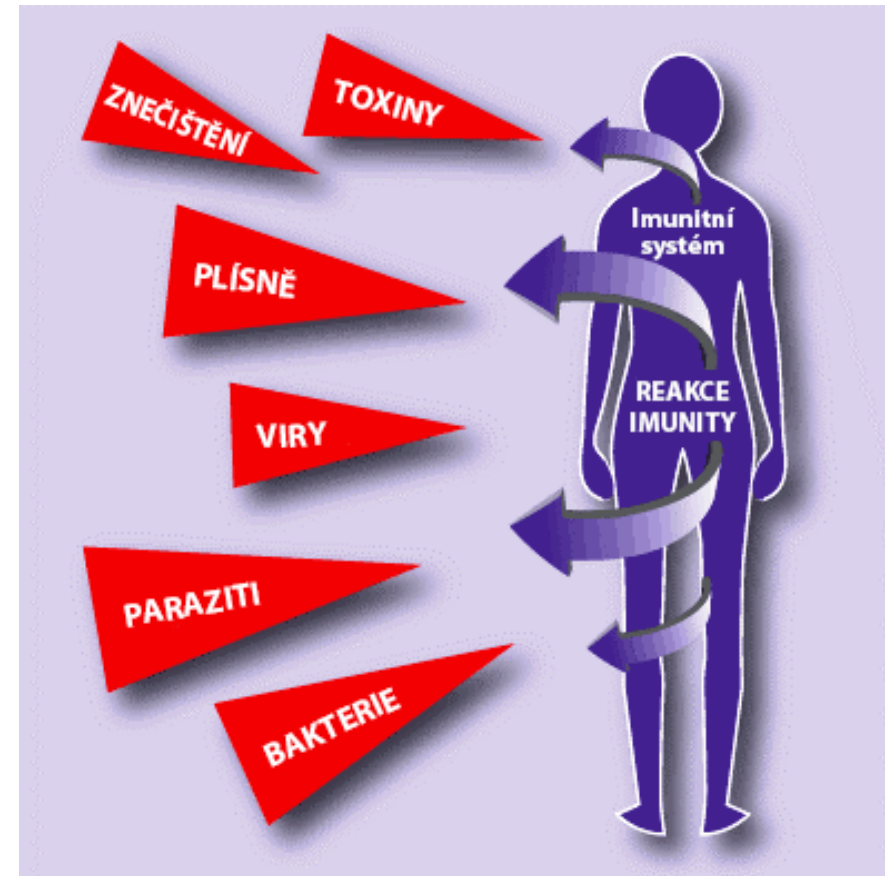


Imunitní systém

Imunita

- Je schopnost organismu bránit se proti antigenům – z vnějšího i vnitřního prostředí
- Imunita je řízena imunitním systémem
- Ten spouští imunitní odpověď



Imunita – 3 složky

- 1. linie – je tvořena vnější - ochrannou bariérou (kůže + sliznice + jejich výměšky)
- 2. linie – nespecifická odpověď organismu- probíhá fagocytóza; podílejí se zejména myeloidní buňky (dendritické buňky, makrofágy, granulocyty) + antimikrobiální proteiny – **vyvolání zánětu**; patří i NK buňky
- 3. linie – specifická odpověď – podílejí se **T-lymfocyty (buněčná imunita), B-lymfocyty (protilátky),**

Imunitní systém

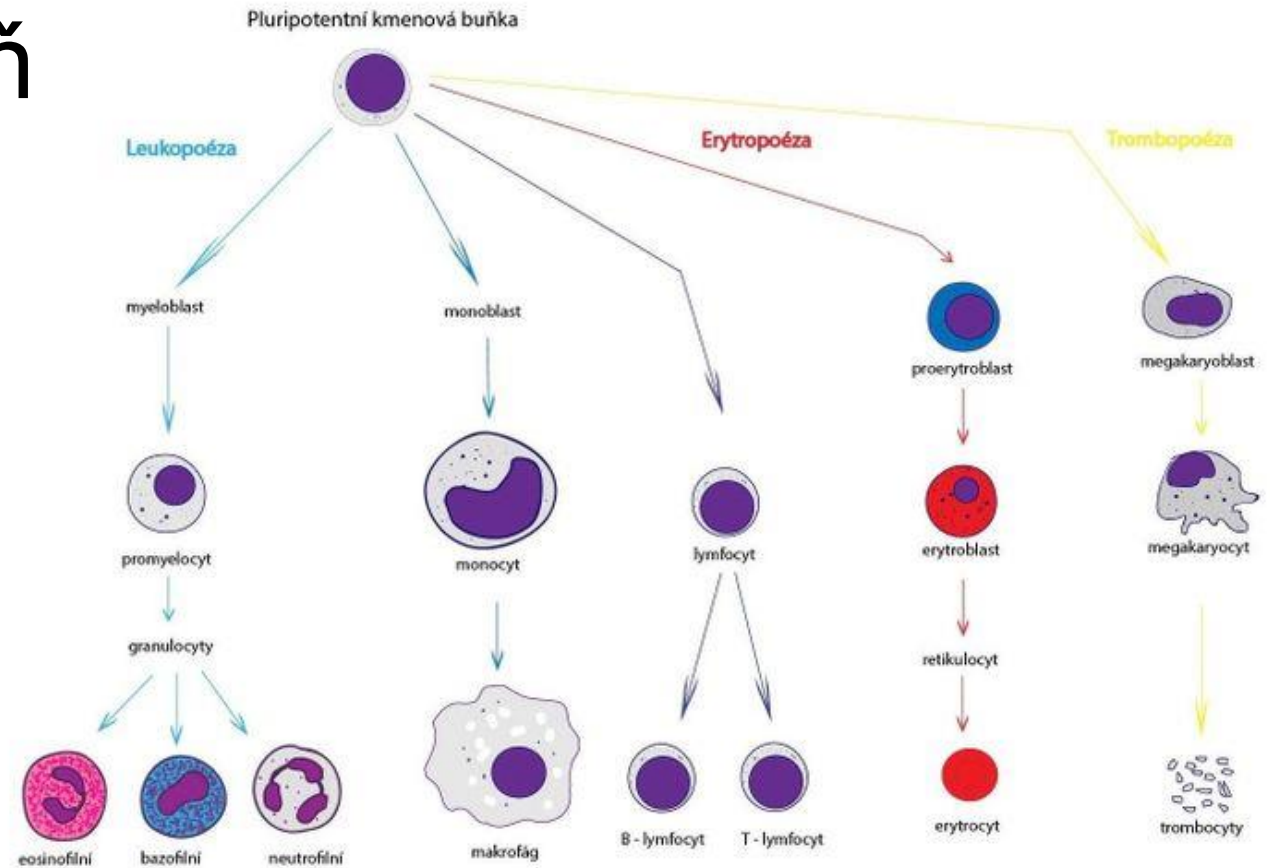
- **Obranyschopnost organismu** – ochrana proti vnějším patogenním mikroorganismům, toxinům
- **Autotolerance** – rozpoznání vlastních buněk a tkání
- **Imunitní dohled** – rozpoznává vnitřní škodliviny
 - Zajišťuje integritu organismu
 - Rozeznává a odstraňuje
 - nefunkční složky organismu – buňky staré, mrtvé, nádorové, nemocné nebo tělu cizí
 - parazitující mikroorganismy
 - cizorodé makromolekulární látky (proteiny, polysacharidy)

- Lymfatické orgány
- Cirkulující buňky
 - Komunikace mezi buňkami
 - Přímá interakce
 - Secernované molekuly – cytokiny, prostaglandiny, NO
- Látková – humorální imunita – proteiny na povrchu buněk i sérové proteiny
 - Cytokiny, interleukiny
 - Immunoglobuliny
 - Komplement
- Imunitní reakce – hlavně mezenchymové tkáně
- Immunologicky privilegované oblasti – CNS, oko, varlata, plod + placenta

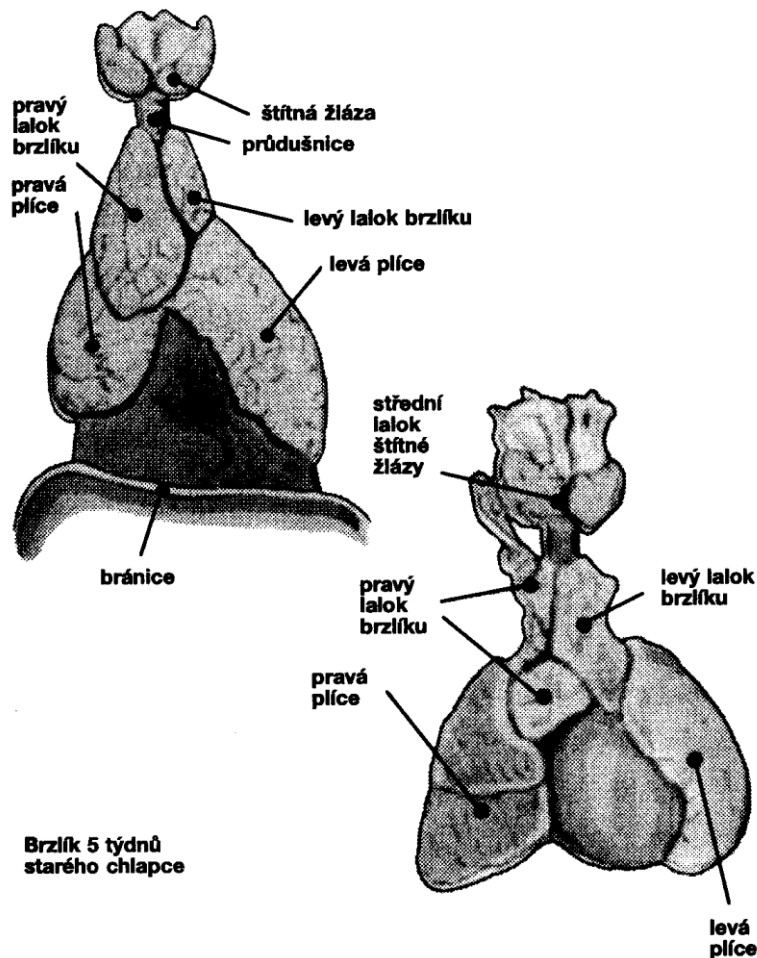
Lymfatické orgány

- Primární orgány jsou ty, kde vznikají a dozrávají lymfocyty
 - kostní dřeň, brzlík (thymus)
- Sekundární orgány - periferní; zde se odehrává imunitní reakce
 - Lymfatické uzliny – sbíhání lymfatických cév, lymfocyty + makrofágy, vychytávání antigenů z mízy
 - Krční a nosní mandle
 - Slezina – lymfocyty, vychytávání antigenů z krve
 - Slizniční lymfatická tkáň – ústní dutina, dýchací trubice, tenké střevo, pochva - vychytávání antigenů z povrchových epitelů

Kostní dřeň



- Je měkká hematopoetická tkáň, která vyplňuje vnitřek kostí (v dospělosti plochých)
- Vznikají zde bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky

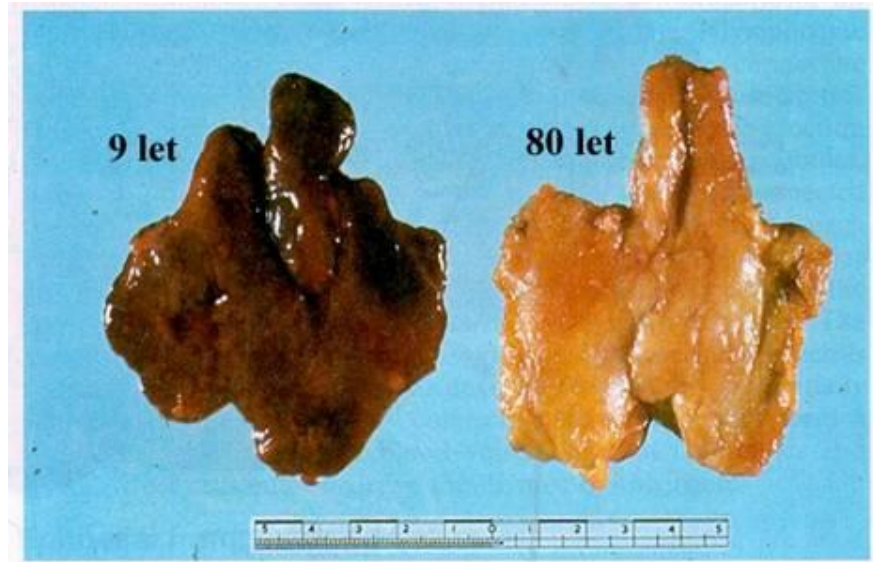


https://rahunta.cz/_files/200000898-b807bb9c81/Brzl%C3%ADk.gif

- proliferace, diferenciacce a funkční dozrávání T-lymfocytů

Brzlík

v mediastinu za hrudní kostí
hmotnost je 30-40 g
v dětství roste, od puberty
funkční tkáň postupně zaniká
po 50. roce je nahrazena
tukovou tkání; funkci přebírají
lymfatické uzliny

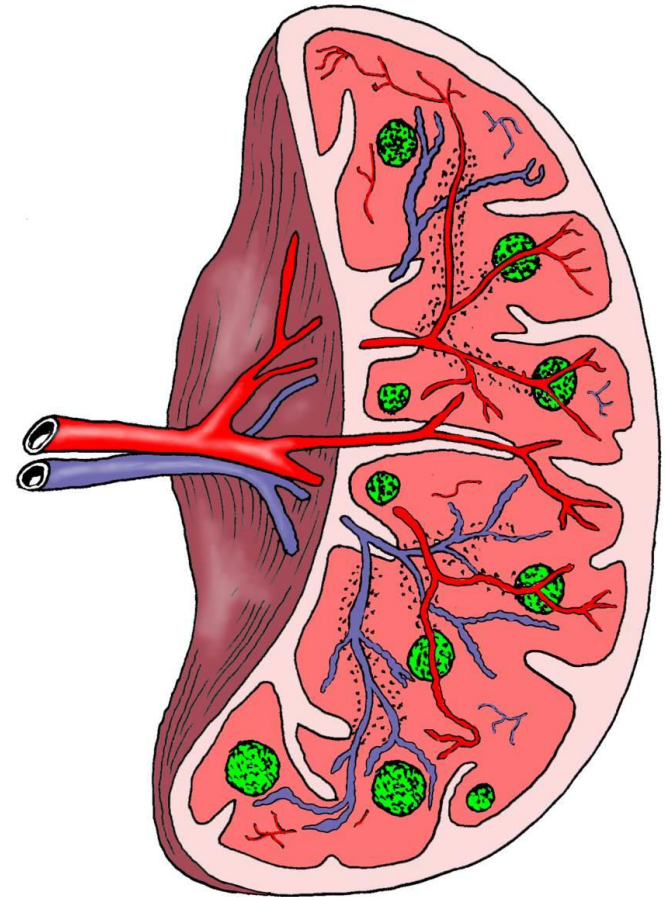


Lymfatická uzlina

- Orgán kulovitého či oválného tvaru, který se nachází v lymfatickém oběhu.
- Máme
 - regionální uzliny – malé uzliny v daném místě
 - sentinelová uzlina – hlavní uzlina pro danou oblast, důležité při metastazaci nádorů
- Funkce
 - a) množení lymfocytů,
 - b) filtrace lymfy,
 - c) díky působení T a B lymfocytů uzliny zabezpečují obrannou schopnost těla – humorální a buněčná imunita
- *záněty – bolestivá zduření*
- *nádory – nebolestivá zduření*

Slezina

- Leží v levé klenbě brániční
- Struktura podobná mízní uzlině
 - bílá pulpa – uzlíky lymfatické tkáně, B a T lymfocyty
 - červená pulpa – vazivo a krevní sinusoidy
- Funkce
 - rezervoár krve
 - filtrace krve
 - makrofágy – fagocytóza bakterií, virů, cizorodých látek, erytrocytů
 - obranná funkce – B a T lymfocyty



Cirkulující buňky - leukocyty

- Buňky zodpovědné za imunitní reakci organismu
- Mají schopnost procházet stěnami kapilár do tkání (nazývá se diapedéza)
- Morfologické dělení leukocytů – podle charakteru cytoplasmy:
 - Granulocyty – v cytoplasmě barvitelná granula
 - Schopnost degranulace – uvolnění obsahu granul mimo buňku
 - První, rychlá obranná linie organismu
 - Neutrofily, eozinofily, bazofily
 - Agranulocyty – cytoplasma bez granul
 - Lymfocyty a monocyty

Funkční dělení leukocytů

- Fagocytující buňky – specializované k pohlcování částic;
 - neutrofily, eozinofily, monocyty/makrofágy
 - Monocyty jsou prekurzory makrofágů
 - monocyty/makrofágy mohou vstupovat do tkání, do oběhu se pak nevrací
- Cytotoxické buňky – cílené zabíjení jiných buněk;
 - eozinofily, cytotoxické T-lymfocyty, NK buňky (natural killers)
- Buňky produkující protilátky – základ látkové imunity
 - B-lymfocyty
 - Po vycestování z krve se mohou vrátit zpět
 - recyklují mezi krví a lymfou
- Antigen prezentující buňky - fagocytovanou částici rozštěpí na proteinové fragmenty a ty vystavují na svém povrchu
 - makrofágy, monocyty, dendritické buňky, B-lymfocyty

Cirkulující buňky – souhrnná tabulka typů buněk a jejich znaků

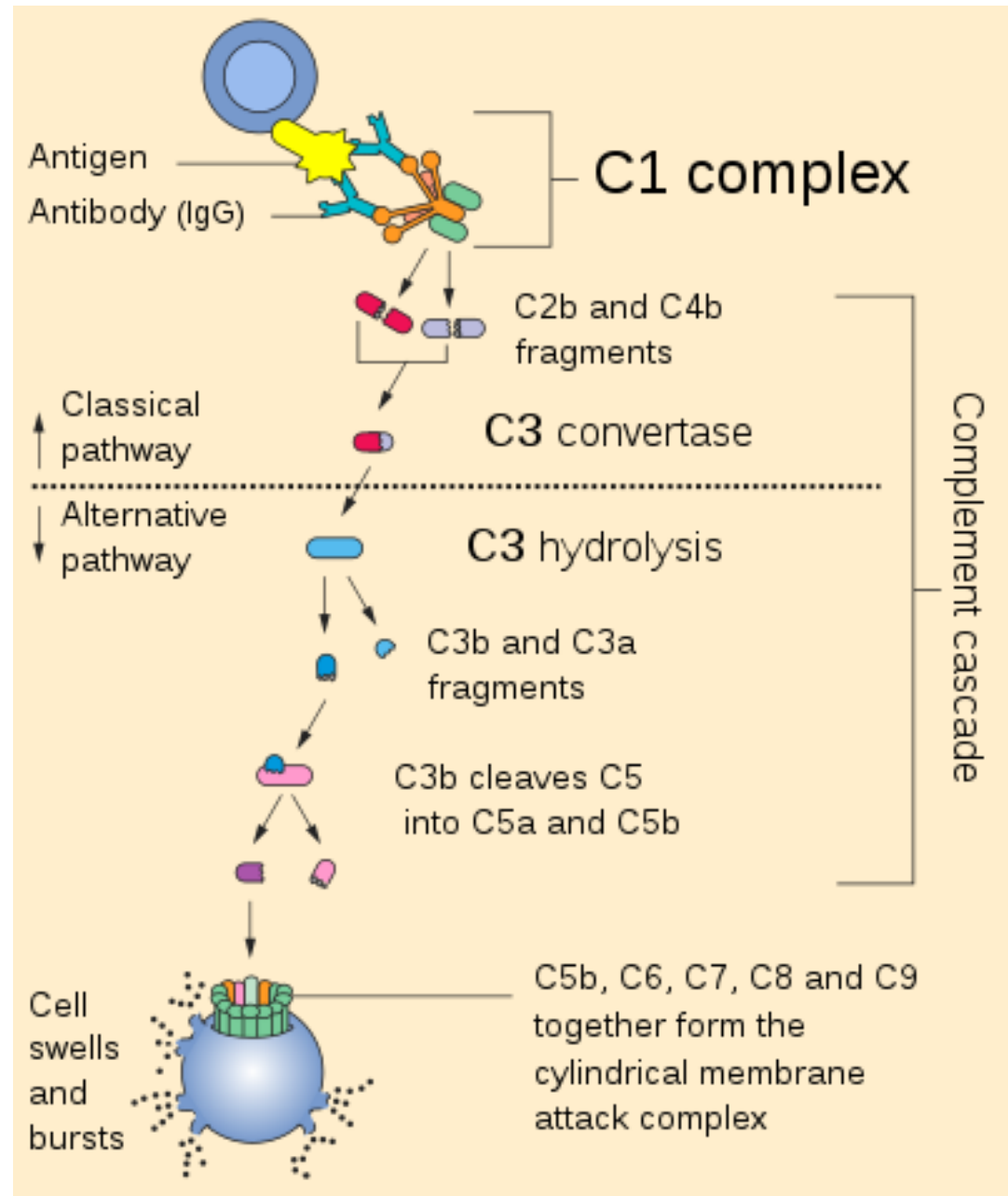
				klasifikace		
	objem který tvoří v buněčné složce krve (%)	podskupiny a synonyma	funkce	morfologicky	funkčně	
basofily	V krvi vzácně, více v epitelech kůže plic a trávicího traktu		Uvolňují histamin, podílejí se na zánětlivých a alergických reakcích	granulocyty	fagocyty	cytotoxické b.
neutrofily	50-70 %	polynukleární leukocyty	Fagocyty a ničí bakterie. Odumřelé neutrofily vytvářejí hnis.			
eosinofily	1-3 %		Fagocyty a ničí cizí částice. Účastní se při likvidaci parazitů a spoluúčastní se alergických reakcí			
monocyty	1-6%	Monocyty jsou prekurzory makrofágů	Fagocyty mikroorganismy ale také odumřelé buňky vlastních tkání. Prezentují antigen	agranulocyty	antigen prezentující 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	Neobjevují se volně v krvi, pouze v tkáních	Nazývány také Langerhansovy buňky	Prezentují antigen a tím aktivují lymfocyty			

Tab. 10.1. Typy a funkce leukocytů v imunitním systému člověka.

Látková – humorální imunita

- komplement – nejrozsáhlejší efektorový systém nespecifické imunity
 - 30 membránových a sérových proteinů
 - Kaskádovitá aktivace
 - Sérové proteiny C1 až C9, inhibitory, inaktivátory, faktory
 - Opsonizace
 - Chemotaxe
 - Osmotická lýza
- Syntéza – játra, makrofágy , fibroblasty

Komplement



Mediátory imunitního systému - cytokiny

- Jedná se o polypeptidy produkované imunitními buňkami jako odpověď na přítomnost antigenu
- Cytokiny aktivují různé efektorové buňky, jejichž úkolem je inaktivovat a eliminovat antigen
- Dělíme je dle funkce:
- Mediátory regulující vrozenou imunitu
 - Produkovány NK buňkami jako reakce na virové a bakteriální produkty
 - Stimulace počáteční zánětlivé reakce
 - **TNF (tumor necrosis factor), interferony, interleukiny**
- Mediátory získané imunity
 - Produkovány zejména T-lymfocyty
 - Regulují dělení a diferenciaci různých skupin lymfocytů
 - Jsou produkovány po rozpoznání konkrétního antigenu
 - **Interleukiny, interferon**
- Mediátory stimulující hematopoézu –
 - Produkovány kmenovými buňkami kostní dřeně a leukocyty
 - Stimulují růst a diferenciaci leukocytů
 - **CSF (colony - stimulating factors), interleukiny**

Antigen

- Na povrchu všech buněk jsou specifické membránové proteiny, které se během embryonálního vývoje učí imunitní systém rozpoznávat jako tělu vlastní
- Ostatní molekuly pak po narození rozeznává jako cizí – nazývají se antigeny.
- **Antigen** je molekula (z vnějšího prostředí nebo vzniklá v těle), na kterou je organismus schopen zareagovat specifickou imunitní reakcí – produkcí jedné nebo více protilátek
- Antigeny jsou v těle rozpoznávány pomocí B- a T-lymfocytů – mají na svém povrchu buněčné receptory (BCR, TCR), které mohou vázat takové antigeny
- Antigen je vystaven na MHC receptorech

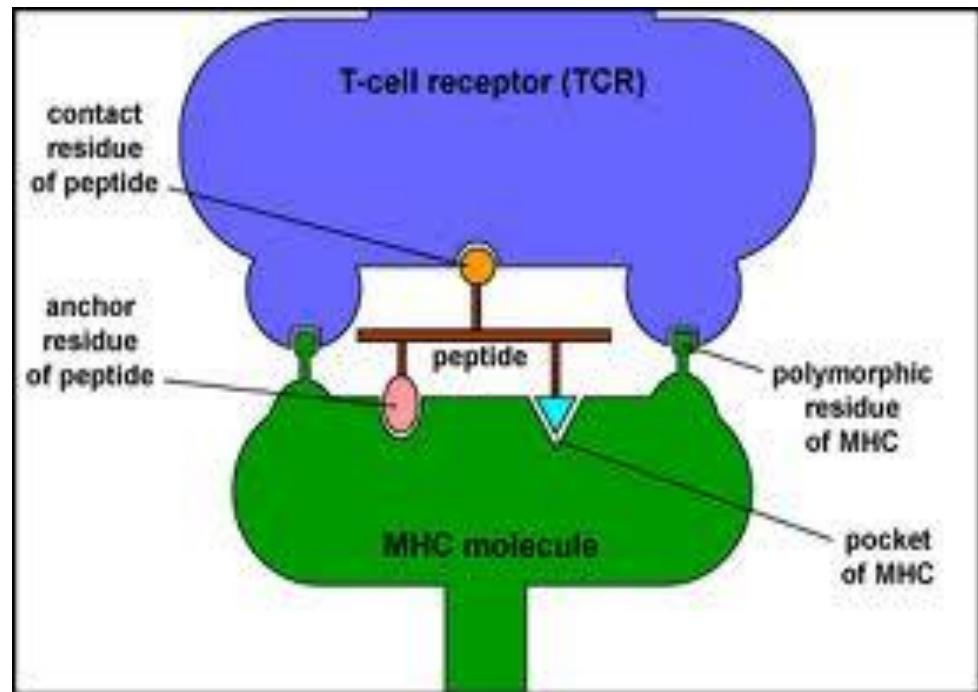
Antigen II

- Antigenní molekula je zpravidla příliš velká, receptor se váže jen na její malou část – tzv. epitop
- Receptor na lymfocyту s epitopem do sebe zapadají jako „klíč do zámku“
- Klon je skupina receptorově shodných lymfocytů
- Milióny typů antigenů – obrovská rozlišovací schopnost
- Eliminace buněk s receptory, které by mohly reagovat s vlastními buňkami

Prezentace antigenu - MHC receptory

- Hlavní histokompatibilníkomplex - MHC (major histocompatibility complex)
- Jsou to glykoproteinové komplexy umístěné na vnější straně buněčné membrány
- Podílejí se na rozeznávání cizorodých struktur a jejich odlišení od vlastních
- MHC - náhodně vybrané peptidy pocházející zevnitř buňky, vystavují je ke kontrole buňkám imunitního systému
- 5 druhů MHC komplexů, první dva jsou nejprobádanější

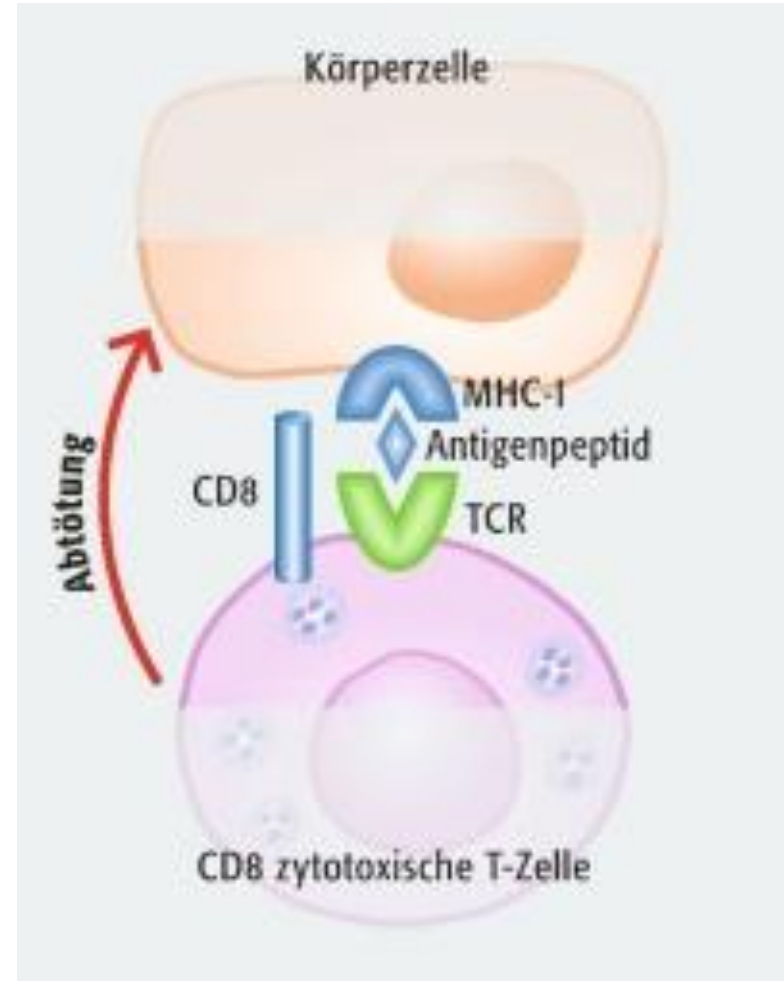
MHC receptory



- Pokud je buňka napadena virem, vznikají jeho vlivem určité chemické látky, které jsou vylučovány na povrch a připevněny na MHC komplexy.
- Když T-lymfocyt detekuje tyto látky, danou buňku zabije (pokud je prezentace na MHC I receptoru), nebo zprostředkuje imunologický poplach (pokud je prezentace na MHC II receptoru)

- Mají je všechny jaderné buňky
- Na nich probíhá prezentace endogenních peptidů
- Jedná se o sekvenci 8 až 10 aminokyselin
- rozpoznávány cytotoxickými T lymfocyty (T_c), které mají na povrchu k tomu určený receptor CD8
- Následuje aktivace příslušného klonu T_c lymfocytů

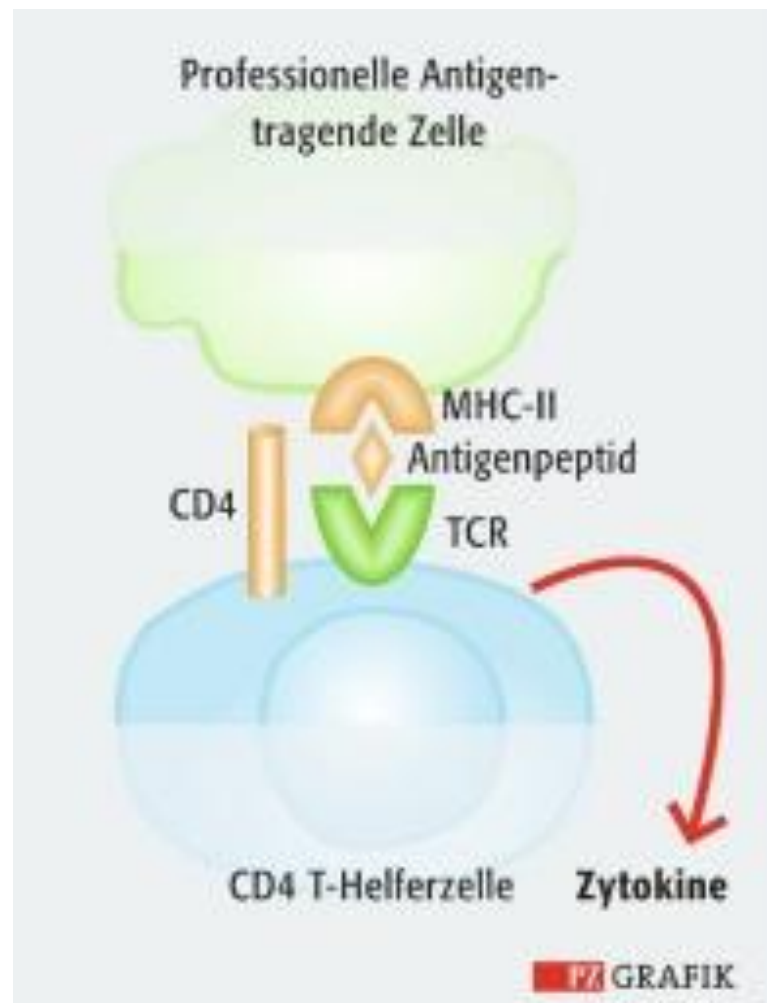
MHC I receptory



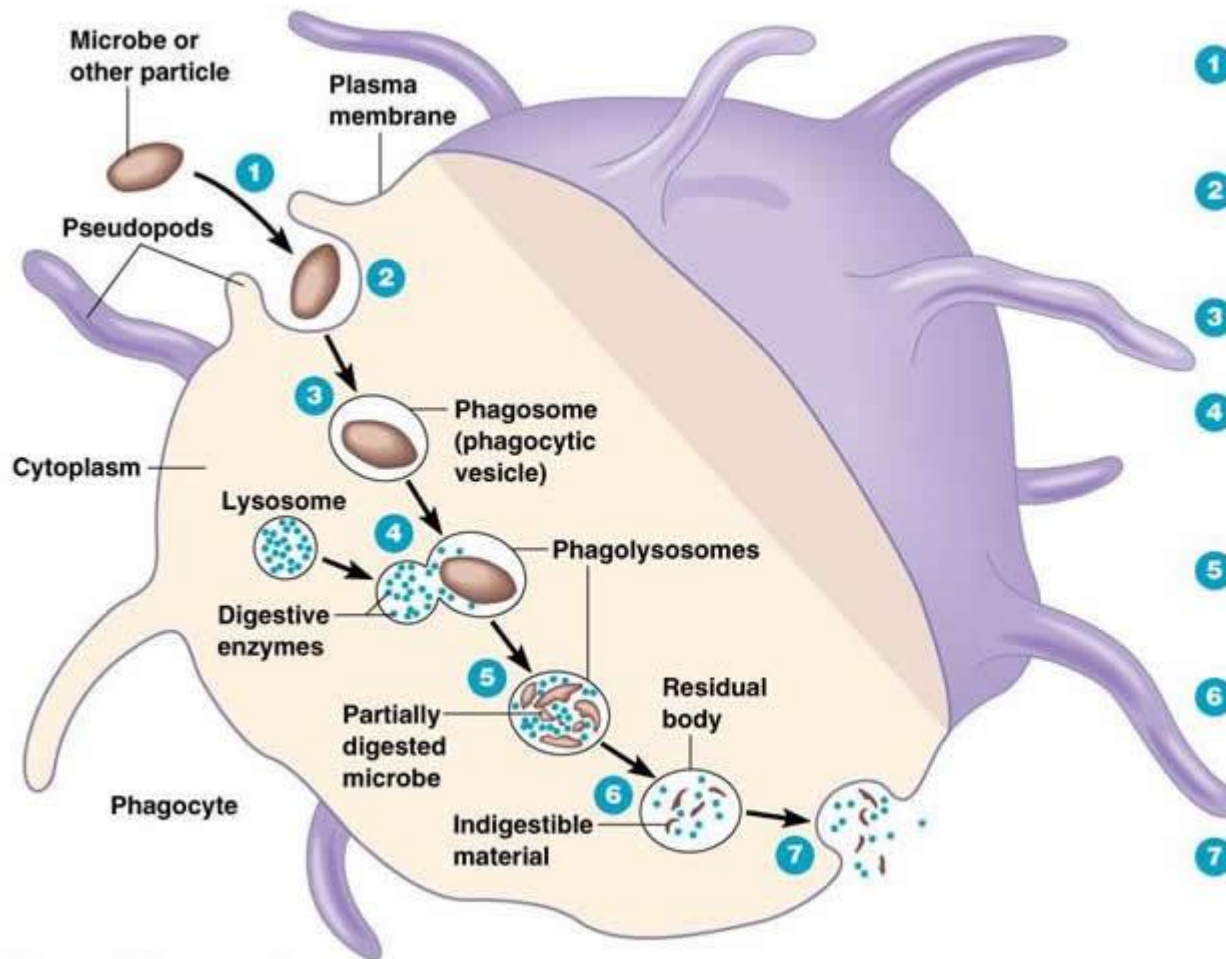
Buňka je zničena T_c lymfocytem pokud dojde k rozeznání peptidu (umístěným na MHC I) jeho receptorem TCR

- Mají je především antigen-prezentující buňky (B-lymfocyty, dendritické buňky, makrofágy)
- **Zde jsou prezentovány peptidy z prostředí mimo buňku**
- Je to 12-25 aminokyselin, aby byla vyšší citlivost
- Rozpoznávají je pomocné T lymfocyty (T_h), které mají na povrchu k tomu určený receptor CD4+
- T_h zprostředkují imunologický poplach produkcí lymfokinů - B-lymfocyty začnou vyrábět protilátky

MHC II receptory



Fagocytóza

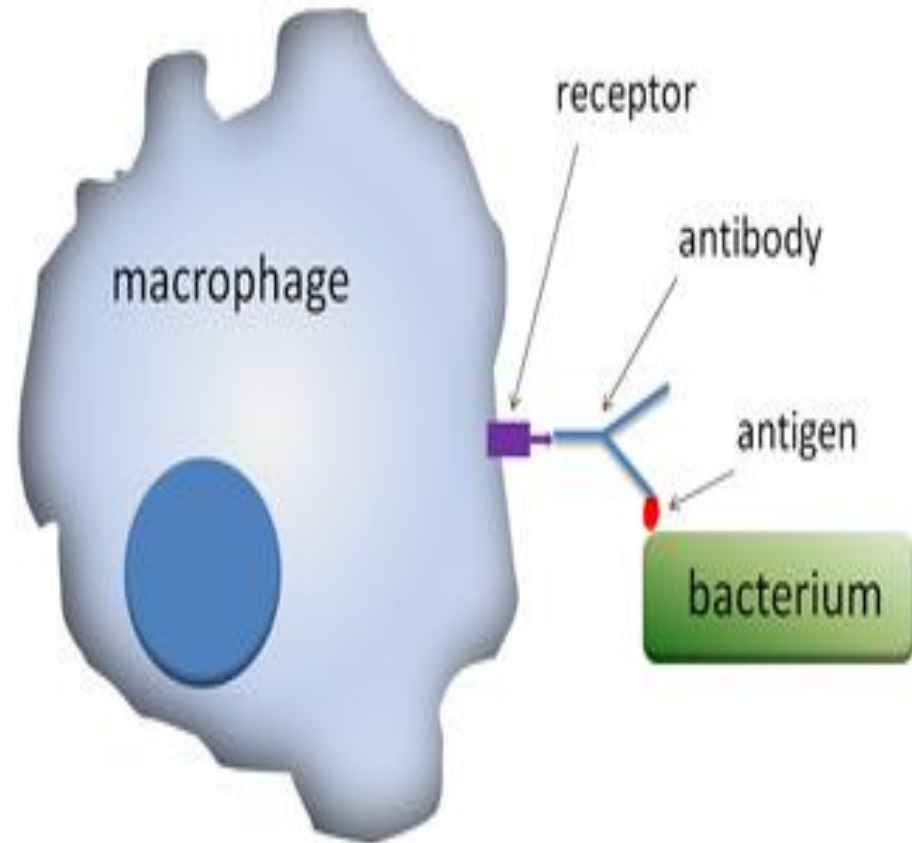


Phases of phagocytosis

- 1 Chemotaxe a adheze mikrobu k fagocytu
- 2 Pohlcení mikroorganismu fagocytem
- 3 Vytvoření fagozomu (speciální tělísko)
- 4 Fúze fagozomu s lysozomem
- 5 Mikroorganismus je rozložen enzymy z lysozomu
- 6 Vytvoří se vesikul, který obsahuje nerozložitelné zbytky
- 7 Odpadní materiál je exocytózou transportován z buňky ven

Opsonizace

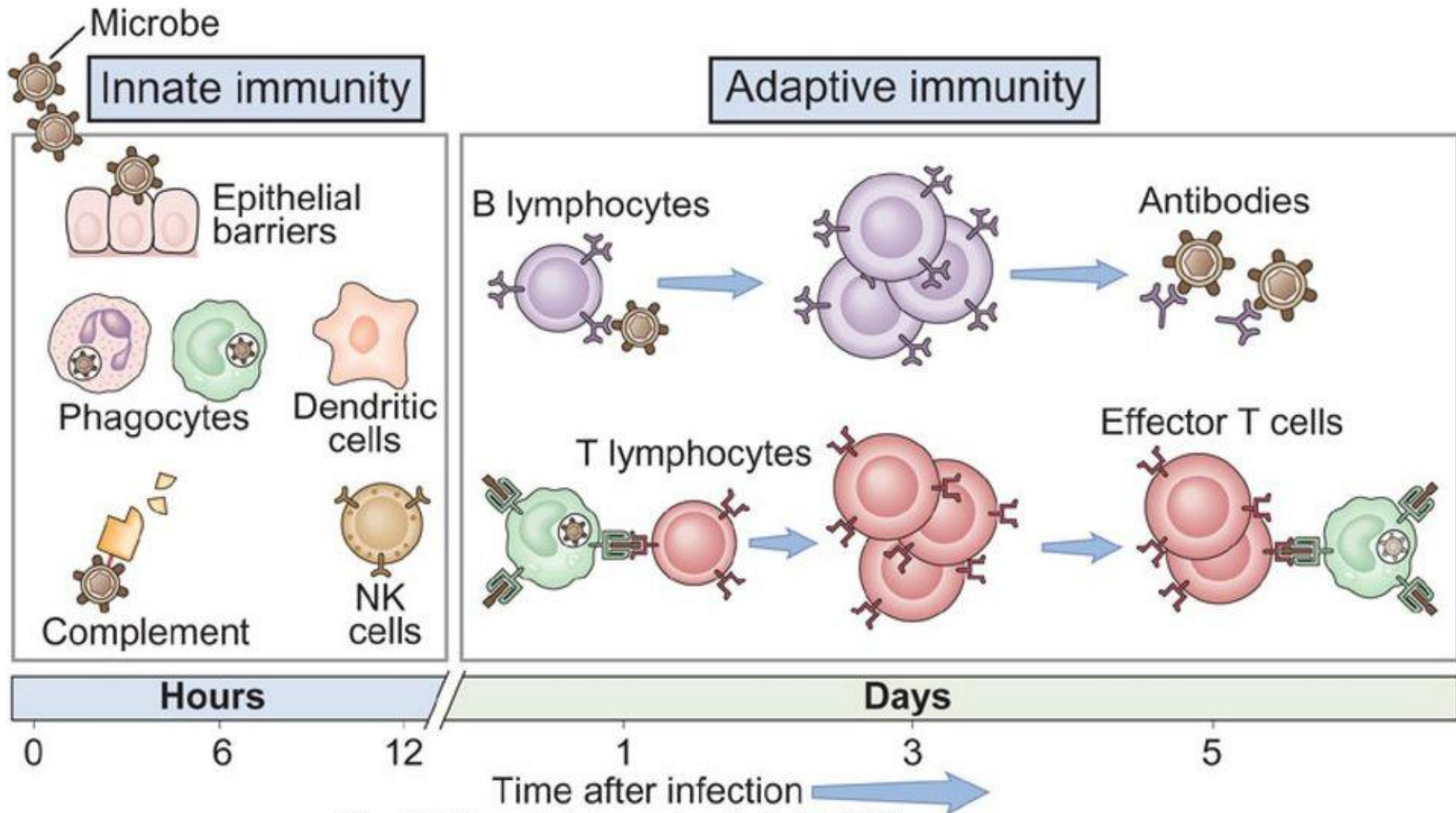
- navázání určitých proteinů na povrch antigenu - usnadňují jeho fagocytózu
- látky, jež se na povrch antigenů vážou, se nazývají opsoniny – patří sem zejména imunoglobuliny (specifická imunita) a C3b částice komplementu



Imunita

- *Reakce organismu na přítomnost antigenu je vždy komplexem řady dílčích reakcí a výsledkem vzájemných interakcí mezi jednotlivými buňkami imunitního systému, specifické i nespecifické imunity.*
- Doba nástupu a specifičnost
 - specifická
 - nespecifická
- Hlavní efektorový mechanismus
 - buněčná
 - látková

Vrozená a získaná imunita



Nespecifická imunita

- Evolučně starší
- Vrozená
- Není specifická
- Nemá imunologickou paměť – zásah proti antigenu je vždy stejně silný i při opakování

Nespecifická imunita

- Fyzikální a chemické bariéry organismu
 - Neporušená kůže
 - Sliznice chráněná mukósním sekretem
 - Řasinkové epitel
 - Sliny, slzy (lysozym), žaludeční šťávy
- Bazofilní granulocyty (v krvi) + žírné buňky (v tkáních) –
 - produkce histaminu – zvýší se permeabilita vlásečnic, usnadnění průchodu proteinů a leukocytů z krve do tkání
 - Vznikne zánětlivá reakce, teplota, otok, zarudnutí
- Fagocytující leukocyty
 - Diapedézou vystupují z kapilár do tkání, pohlcují cizorodý materiál v místě infekce
 - tkáňové fagocyty produkují cytokiny – vliv na další buňky

Nespecifická imunita

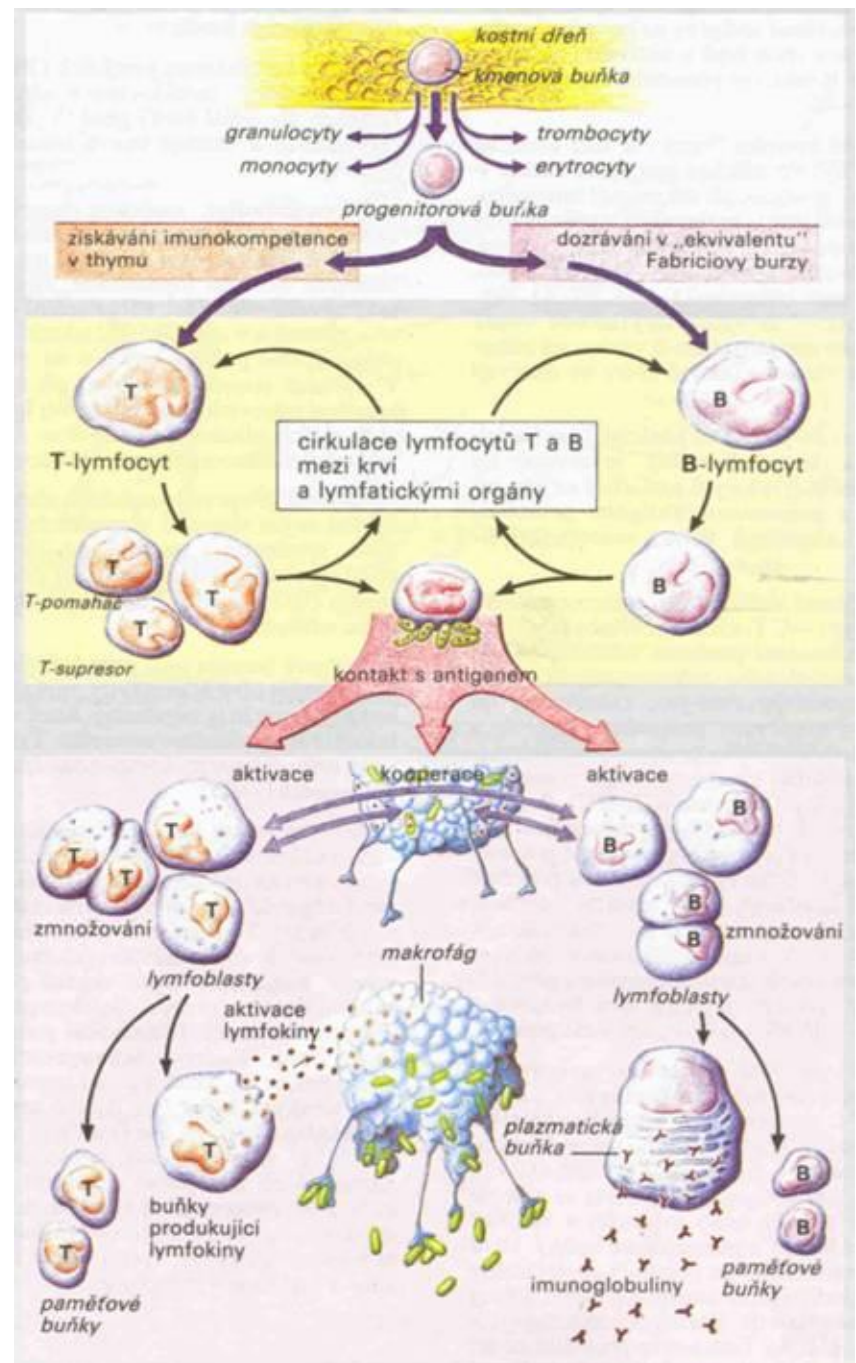
- Neutrofilní granulocyty
 - Fagocytóza, ale jen jednou
 - Vzniká hnis (mrtvé patogeny+neutrofily)
 - Přitahovány chemotaxí
- Monocyty a makrofágy
 - Profesionální fagocyty
 - Mohou fagocytovat opakovaně
 - Monocyty vyputované z krve se mění v tkáňové makrofágy
- Eosinofilní granulocyty
 - Boj proti parazitům
 - Alergické reakce
- NK buňky
 - Zvláštní druh lymfocytu
 - Zabíjejí nádorové nebo virem nakažené buňky

Nespecifická imunita

- Komplementové proteiny – skupina tkáňových a membránových proteinů lokálně aktivovaných v místě zánětu
 - chemický atraktant leukocytů,
 - opsonizace bakteriálních buněk
 - lytický účinek na cytoplazmatickou membránu bakterií, její perforace

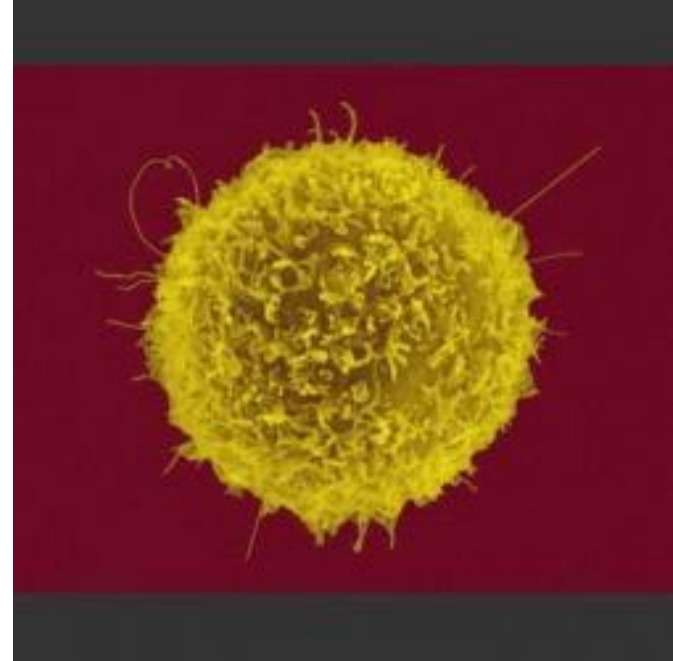
Specifická imunita

- Evolučně vyspělejší
- **Není vrozená** – organismus ji získává až při styku s patogeny
- **Specificky rozeznává cizorodé látky** - rozpoznávací molekuly lymfocytu detekují i nepatrné rozdíly v antigenu
- **Velká diverzita** – velké množství genů pro vazebná místa - množství klonů lymfocytů
- **Imunologická paměť** (paměťové klony) – při opakovaném setkání s antigenem vznikne rychlejší a efektivnější odpověď



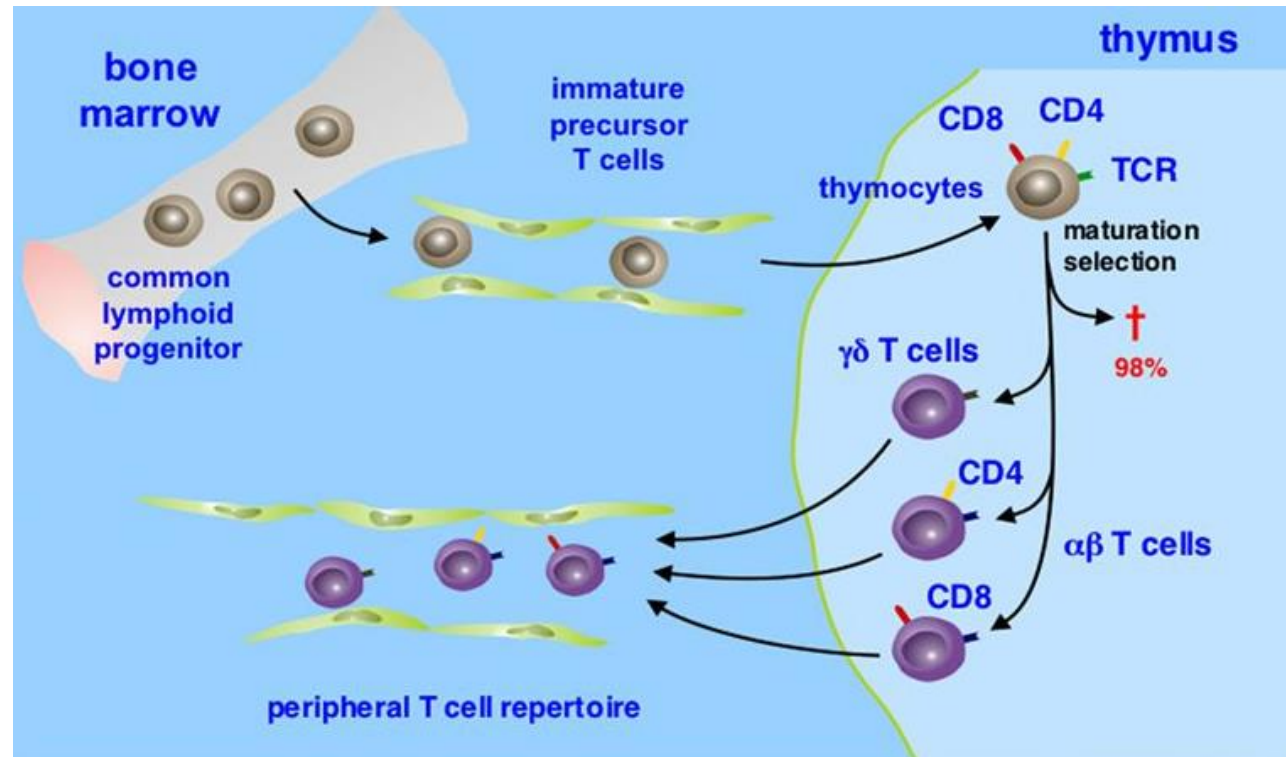
T lymfocyty a buněčná imunita

- Rozpoznávají intracelulární antigeny; důležité u infekcí, kdy je patogen uvnitř buňky a je tak nedostupný pro B-lymfocyty
- Na povrchu mají TC receptor
- Nejsou schopny reagovat s antigenem přímo



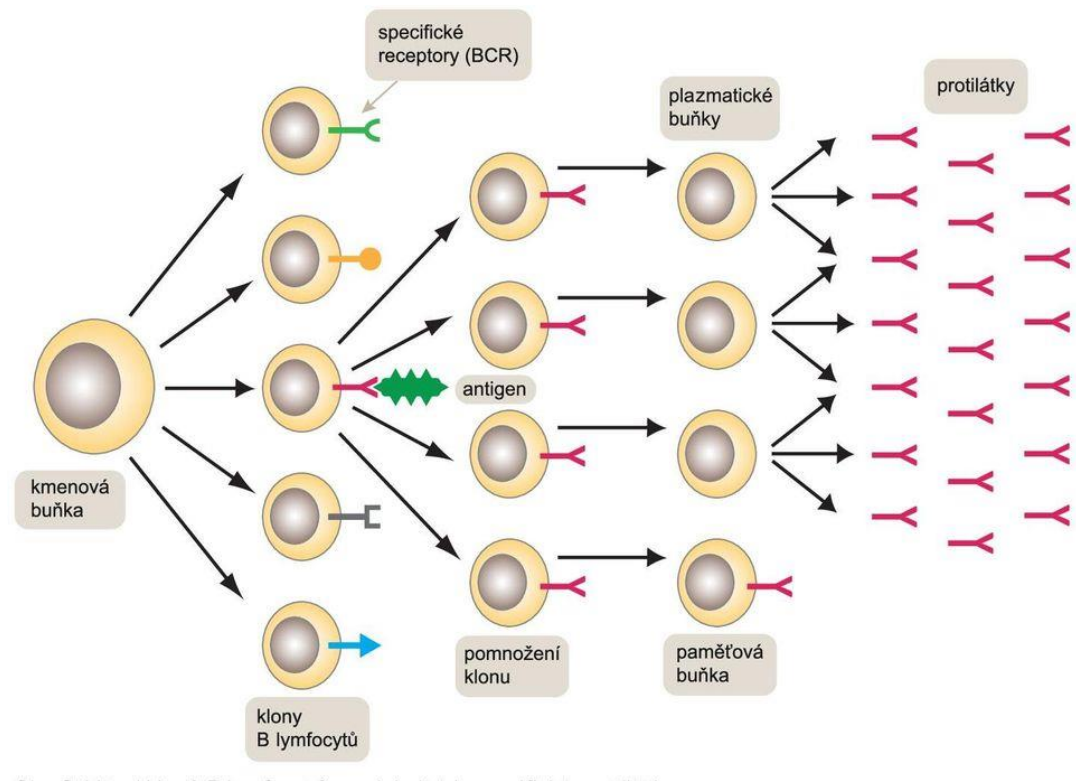
- Pomahačské Th lymfocyty CD4+ - produkují lymfokiny a tím stimulují další buňky k zásahu; regulační funkce
- Cytotoxické Tc lymfocyty CD8+ – ničí buňky vlastního těla, které prezentují cizorodý antigen, brání šíření infekce
- Represorové Tr lymfocyty – utlumení imunitní reakce
- Po setkání s infekcí je vždy vytvořen klon paměťových T-lymfocytů

Dozrávání T lymfocytů



- T lymfocyty vznikají v kostní dřeni a dozrávají v brzlíku
- T lymfocyty musí rozeznávat tělu vlastní buňky a neničit je – složitá kaskáda kontrol
- Dále probíhá diferenciaci na různé typy T lymfocytů

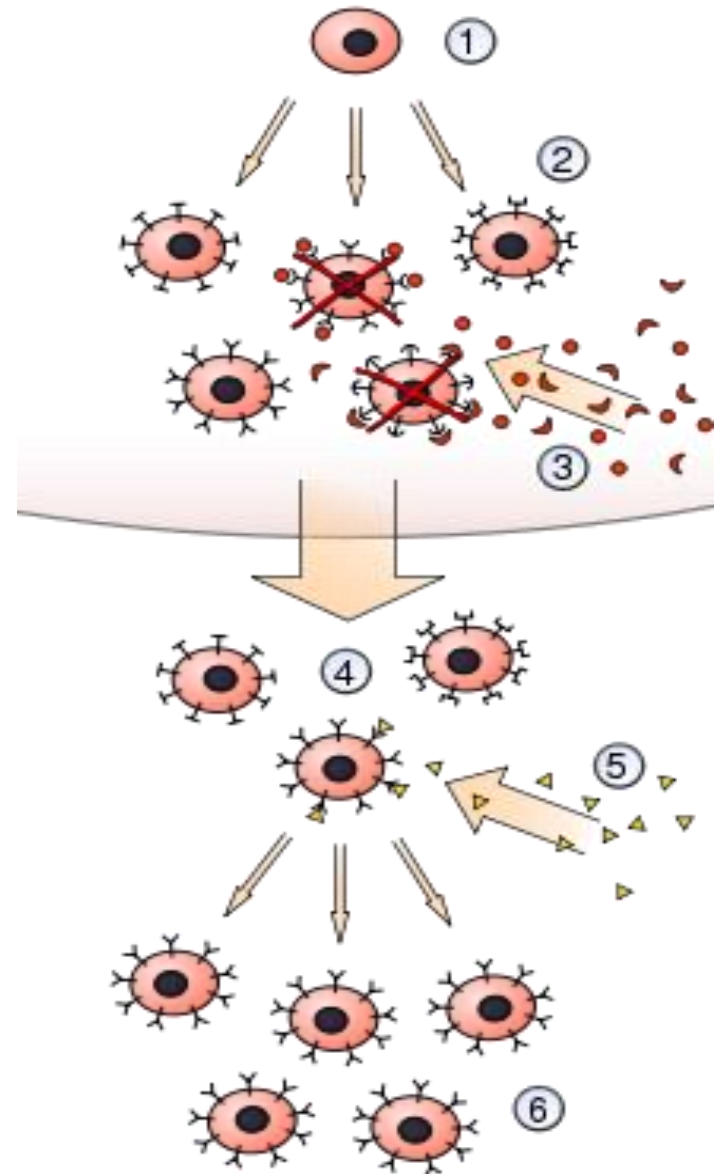
B lymfocyty a látková imunita



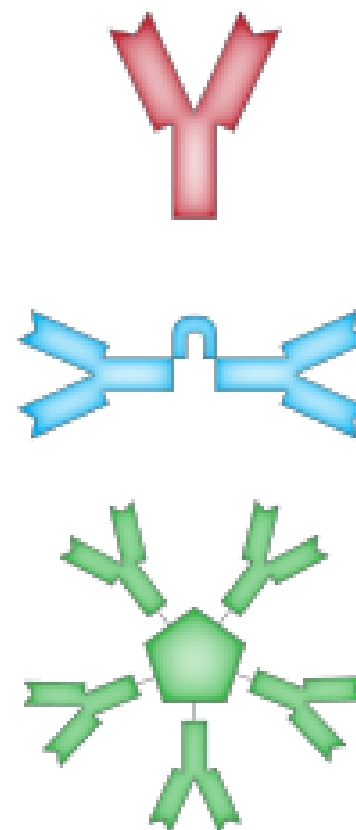
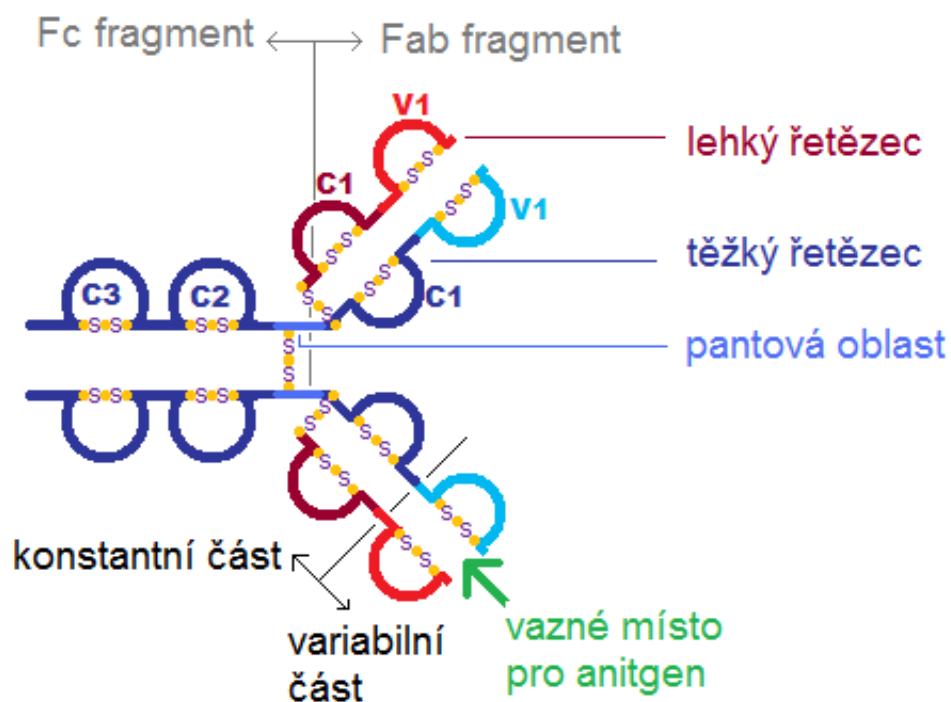
- Je namířena proti extracelulárním antigenům; je to specifická, protilátkami zprostředkovaná imunitní odpověď
- Na svém povrchu mají BC receptor
- Po stimulaci receptoru BC - plazmatické buňky – imunoglobuliny (stejná strukturu jako BCR, ale rozpustné) opsonizace
- Paměťové buňky – méně, ale delší životnost než T lymfocyty

Dozrívání B-lymfocytů

- B lymfocyty vznikají a dozrívají v kostní dřeni
- Opět je tam selekce, aby buňky nevytvářely protilátky proti antigenům tělu vlastním
- Další maturace v sekundárních lymfatických orgánech



Imunoglobuliny



Monomer
IgD, IgE, IgG

Dimer
IgA

Pentamer
IgM

Imunoglobuliny - protilátky

- 2 těžké a 2 lehké řetězce – tvar písmene Y, glykoproteiny
- IgA, IgG i IgM aktivují komplement
- IgG – nejsilnější, nejstabilnější a nejčastější protilátky; výskyt v krvi a mozkomíšním moku, přechází přes placentu; váže se na viry, bakterie i houby
- IgA – slizniční protilátky, jsou v trávicím traktu, mléku, slzách a slinách;
- IgM – primární imunitní odpověď (časná), výskyt v krvi, druhý nejčastější
- IgD – málo, funkce neznámá
- IgE – na membráně granulocytů a žírných buněk, ochrana proti parazitům, neaktivuje komplement, alergie

Očkování

- Immunoprophylaxe
 - Aktivní imunizace - podání antigenu ve formě vakcíny, tělo si samo protilátky vytvoří - nejúčinnější
 - Pasivní imunizace – podání již vytvořených protilátek nebo lymfocytů specifických proti patogenu; pouze dočasná imunita
 - hyperimunitní séra
 - přenos protilátek přes placentu, v mateřském mléce
 - speciální očkování (tetanus, hadí jedy)
- Očkovací látka musí být účinná a neškodná
- Po očkování nastane převaha buď buněčné nebo protilátkové odpovědi

- Živé vakcíny jsou oslabené kmeny, které mají antigenní podobnost s patogenem
- Mrtvé vakcíny – celá bakterie nebo toxin
- Rekombinantní vakcíny – přenos genu do jiného organismu, nyní hlavní vývoj nových vakcín
 - Adenovirus (virový vektor), upraven aby na povrchu vytvořil část viru
 - Astra-Zeneca, Sputnik
- RNA vakcína – přenos mRNA – výstavba proteinu patogenního org
- + lipidové nanočástice – vstup RNA do buněk – protein – MHC receptory – tvorba protilátek

Alergie

- Jsou vyvolané přecitlivělostí na jinak neškodné látky
- Alergen je exogenní antigen (glykoproteiny, proteiny), který vyvolá reakci imunitního systému zánět
- Aktivace protilátek IgE → rozvíjí se zánět
- Typické projevy: zarudnutí, otok, svědění kůže, kýchání, slzení očí, rýma, zvracení, průjmy, kopřivka
- Nepřiměřená reakce imunitního systému
 - Zduření sliznice
 - Zúžení průdušek → astmatický záchvat
 - Kožní reakce, ekzém
 - Anafylaktický šok

Autoimunitní onemocnění

- Selhání schopnosti rozlišit látky cizorodé od látek tělu vlastních
- Tvorba protilátek proti vlastním tkáním
- Imunitní odpověď na vlastní antigeny
- Může to být způsobeno mutací v genomu, špatnou f-cí hormonů
- Negativní vliv také mohou mít: infekce, UV záření, léky
- Příkladem autoimunitních onemocnění je roztroušená skleróza, revmatoidní artritida

AIDS

- Syndrom získaného selhání imunity, 1981
- Virus HIV, napadá Th buňky
 - Přenos krví
 - Sexuální přenos
 - V těhotenství z matky na dítě
- Inkubační doba 3 – 8 týdnů
- Nelze vyléčit, pouze oddálit a zpomalit průběh