



IMUNITNÝ SYSTÉM

výber z prednášky

Predmet: Imunológia

Študijný odbor: Všeobecné lekárstvo

akademický rok: 2014/2015

RNDr. Mira Horváthová, PhD.
ÚKIA, LF SZU v Bratislave

Imunitný systém

- zložitá sieť špecializovaných buniek, tkanív, molekúl a ich vzájomných interakcií, ktoré vznikli počas fylogenetického vývoja organizmov
- vznikol u takmer všetkých organizmov ako odpoveď či reakcia na vonkajšie prostredie v snahe prežiť
- evolúcia imunitného systému je vždy koevolúciou s patogénmi
- difúzny orgán, netvorí ho presne ohraničená anatomická štruktúra

IS – komplexný systém

- orgány, tkanivá, bunky, molekuly, regulačné a výkonné látky - vzájomne prepojené - u dospelého človeka váži asi 1 kg
- **orgány IS**
 - primárne lymfoidné orgány:** kostná dreň a týmus
 - sekundárne lymfoidné orgány:** slezina, lymfatické uzliny, tonzily, apendix, Peyerove plaky v črevách (GALT, gut-associated lymphoid tissue)
 - slizničné lymfoidné tkanivo (MALT, mucosal-associated lymphoid tissue)
 - lymfoidné tkanivo spojené s prieduškami (BALM, bronchial-associated lymphoid tissue)
- **bunky IS** – cca 10^{12} buniek

Bunky IS

- **LEUKOCYTY** vznikajú z pluripotentnej hematopoetickej kmeňovej bunky a vyvíjajú sa v dvoch líniách – myeloidnej a lymfoidnej
- **Lymfoidná línia:** NK-bunky, T- a B-lymfocyty, NKT bunky
Subpopulácie lymfocytov: pomocné, cytotoxické alebo pamäťové lymfocyty
- **Myeloidná línia:** monocyty - cirkulujú v krvi a v tkanivách sa diferencujú na makrofágy; granulocyty – neutrofil, eosinofil a bazofil; žírne bunky (mastocyty)
- dendritické bunky (lymfoidné, myeloidné), Langerhansove bunky kože
- pomocné bunky: Ery, Tr, endotelové, epitelové bunky

Bunky IS cirkulujú v krvi a lymfe, sú aj v tkanivách a orgánoch

recirkulačná pohotovosť- IMUNOLOGICKÝ DOZOR

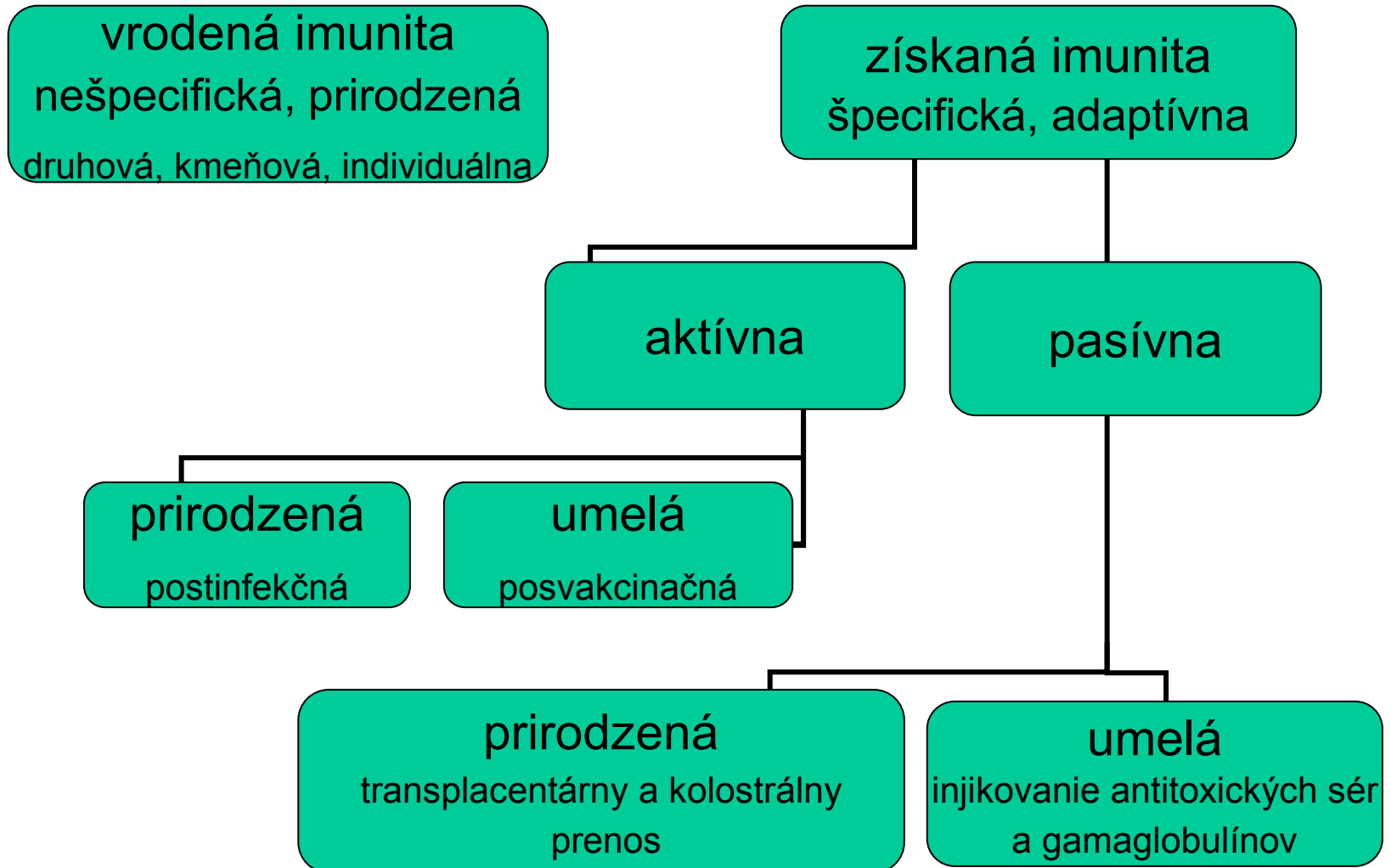
Úlohy IS

- reaguje na cudzorodé **nebezpečné látky**
- imunologický dohľad „**surveillance**“
- **obrana proti patogénom**
vírusy, baktérie, plesne, prvoky, parazity
- rozpoznanie a **odstraňovanie abnormálnych buniek**
napr. nádorové, poškodené
- boj proti **alergénom**
- rozlíšenie „**vlastného**“ od „**cudzieho**“
- **zachovanie homeostázy**
- **zachovanie integrity makroorganizmu**

Medzisystémová komunikácia

- imunitný systém
- endokrínny systém
- centrálny nervový systém
- skeletálny systém

Základné formy imunity z hľadiska mechanizmov



IMUNITNÉ MECHANIZMY - rozdiely

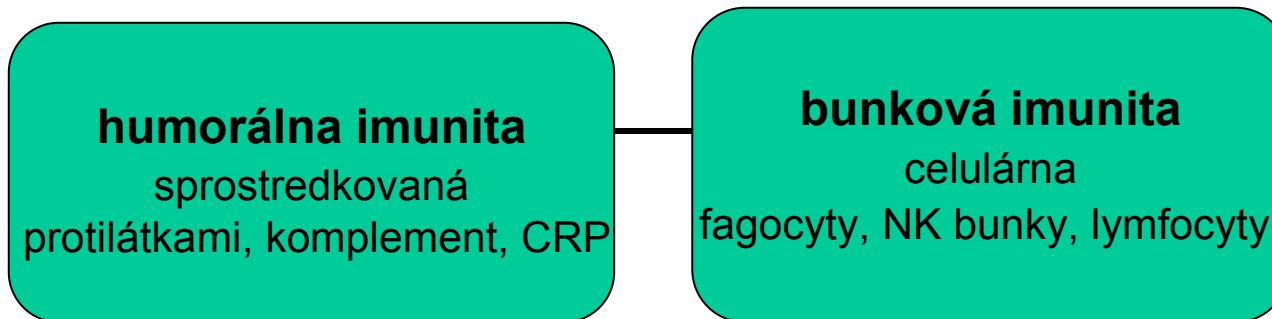
Nešpecifická imunita

- staršia
- nástup účinnosti okamžitý
- bez imunologickej pamäte
- výkonné zložky: fagocytóza, zápal, komplement, lyzozým
- nezávisí od predchádzajúceho stretnutia s antigénom

Špecifická imunita

- mladšia
- nástup účinnosti po určitom čase
- imunologická pamäť
- výkonné zložky: celulárna a humorálna imunita
- závisí od predchádzajúceho stretnutia s antigénom

Typy imunity z hľadiska efektorového



SKUPINY MOLEKÚL IS

Protilátky (imunoglobulíny)
Cytokíny (lymfokíny, interleukíny)
Imunohormóny (thyrozíny)
Komplementový systém
HLA molekuly (antigény)
Receptory

ZÁKLADNÉ FUNKCIE MOLEKÚL IS

výkonná - bezprostredná obrana proti patogénnym baktériám

regulačná - regulácia priebehu imunitnej odpovede a spolupráce IS s ostatnými fyziologickými systémami organizmu

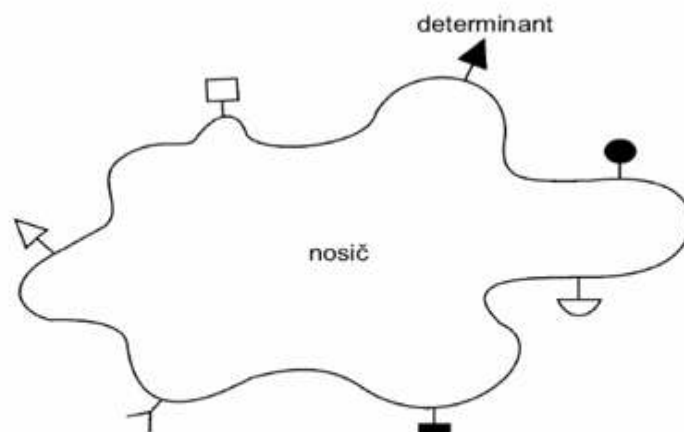
Antigén

látka navodzujúca špecifickú imunitnú odpoveď

- proteíny, polysacharidy, DNA, fosfolipidy, glykoproteíny
- navodzujú tvorbu protilátok, výkonných a regulačných buniek bunkovej imunity - **imunogénnosť**
- Ag špecificky reaguje s produktmi imunitnej odpovede - protilátkami a bunkami – **antigénnosť alebo špecifickosť**

Schéma molekuly kompletného antigenu - imunogénu

Kompletný (funkčný) antigén sa skladá z makromolekulového nosiča a determinantných skupín. Má schopnosť špecificky reagovať s produktmi imunitnej odpovede, indukuje tvorbu protilátok.



↑ □ ▲ ● ◐ ■ Y **antigénne determinanty (epitopy, haptény)**

Izolovaný antigénový determinat, haptén, má schopnosť špecificky reagovať s produktmi imunitnej odpovede, ale ich tvorbu nedokáže indukovať. Nazýva sa nekompletným antigénom

Rozdelenie antigénov podľa mechanizmu navodenia imunitnej odpovede

- **T-závislé** – vyžadujú opracovanie v APC a spoluprácu Th a Tc buniek (proteíny)
- **T-nezávislé** – nevyžadujú spoluprácu s T bunkami (polysacharidy, lipopolysacharidy)
- **superantigény** – závislé od týmusu ale nevyžadujú procesovanie v APC; spôsobujú systémovú toxickosť a supresiu špecifickej imunitnej odpovede
- **alergény** – u geneticky predisponovaných osôb stimulujú tvorbu IgE protilátok a tým vznik alergických reakcií (glykoproteíny, proteíny)
- **tolerogény** – nevyvolávajú u určitého jedinca imunitnú odpoveď, ale indukujú toleranciu, čiže imunologickú neodpovedavosť

Protilátky

- **imunoglobulíny** (Ig), glykoproteíny
- produkované plazmatickými bb - B bunková línia
- súčasť imunoglobulínovej veľkorodiny
- **rozpoznávacia funkcia**
rozpoznanie a väzba antigénnych determinant – protilátková špecifickosť
- **efektorová (výkon) funkcia**
schopnosť viazať sa na Fc receptorov na rôznych bb, aktivovať komplement, prechádzať cez placentu a pod.

Immunoglobulin Fragments: Structure/Function Relationships

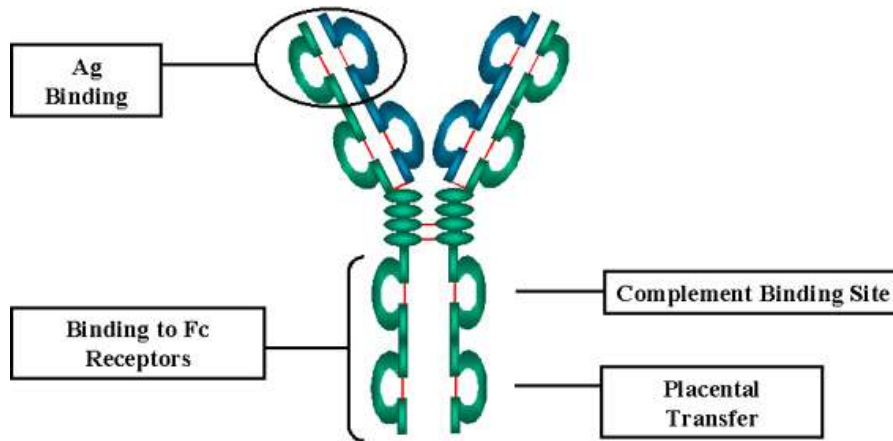
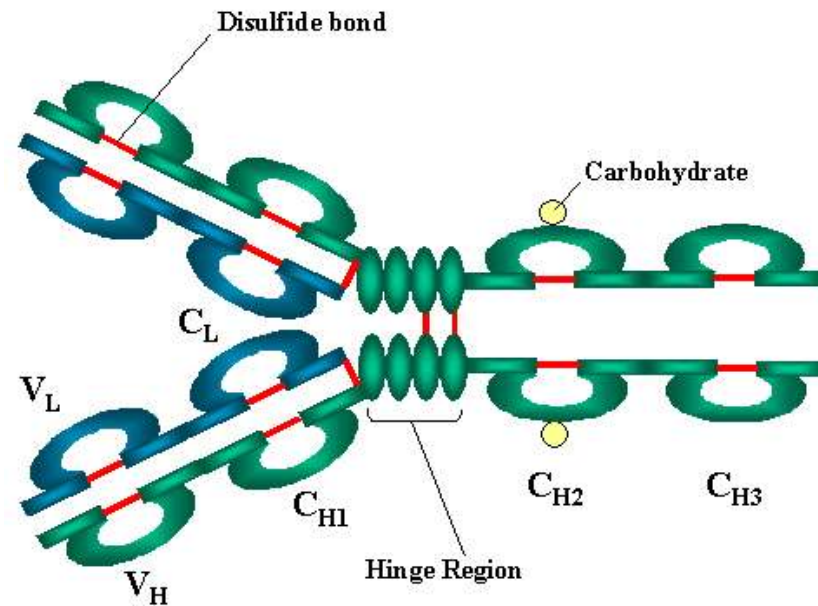
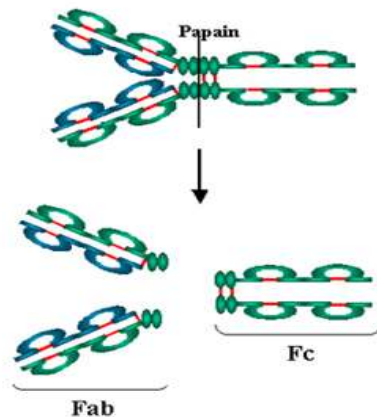


Schéma štruktúry imunoglobulínu IgG

V = variabilná doména
 C = konštantná doména
 L = ľahké reťazce
 H = ťažké reťazce

Immunoglobulin Fragments: Structure/Function Relationships

- Fab
 - Ag binding
 - Valence = 1
 - Specificity determined by V_H and V_L
- Fc
 - Effector functions



pántová oblasť

Charakteristika Ig

Izotyp	M.h. (kDa)	Obsah v sére (g/l)	Lokalizácia	T (1/2) biol (dni)	Funkcia
IgG	155	8-18	sérum, intersticiálna tekutina	21	opsonizácia; neutralizácia; prechádza placentou; sekundárna odpoveď
IgA	160- 350	0.9-3.5	sérum, slzy, sliny, povrch slizníc, mlieko	6	ochrana sliznic, opsonizacia
IgM	900	0.9-2.5	sérum, povrch B- buniek	6	aktivácia komplementu; primárna odpoveď; receptor pre antigén
IgD	180	0.1	sérum, povrch B- buniek	3	receptor pre antigén
IgE	190	3×10^{-4}	sérum, intesticiálna tekutina	2	ochrana proti parazitom

Imunitná pamäť

- **vrodené mechanizmy** – vždy reagujú ako by to bolo prvýkrát

- **získané adaptačné mechanizmy**

reagujú pri ďalšom stretnutí intenzívnejšie, rýchlejšie -
mikrobiálne hrozby

nereagujú na bežné mikroorganizmy, neškodné molekuly -
fyziologické baktérie, neškodné molekuly na koži, jedlo, voda

Receptory

- rôzne aktivity receptorov, v závislosti na type ligandu, molekuly alebo bunky, s ktorou sa receptor spojí
- viažu molekuly a **vytvoria signály**, ktorými bunky komunikujú
- zachytávajú súčasti z prostredia a **odhaľujú votrelcov**
- **sledujú okolie** (susedov), aby sa uistili, že patria k vlastným a nepredstavujú nebezpečenstvo

Preformované receptory

- prítomné ako prvky **vrodenej imunity**
- umožňujú rýchlu reakciu
- **PRR** – na rozpustných molekulách a hostiteľských bb.
- **TLR** – prítomné na hostiteľských bunkách
- **KAR** – na NK bunkách
- **KIR** – na NK bunkách
- **CR** – na rozpustných molekulách, fagocytoch, B bb.
- **FcR** – na fagocytujúcich bunkách

Generované receptory

- špecializované receptory B- a T- lymfocytov u **získaných adaptačných imunologických mechanizmov**
- generované náhodným chromozomálnym preskupením a mutáciami u každého jednotlivca = obrovské množstvo špecificít, s ktorými sa jedinec môže stretnúť – **individuálna variabilita**
- **BCR** – receptor B buniek
- **TCR** – receptor T buniek

Diferenciačné antigény

- základná štruktúra bunkovej membrány cicavcov sa skladá z **lipidovej dvojvrstvy**, do ktorej sú ponorené proteíny, glykoproteíny
- bunky IS majú vlastný súbor membránových Ag – **diferenciačné antigény**
- každý znak CD – Cluster of Differentiation – má svoje poradové číslo

Identifikácia imunitných buniek

CD45+
Leukocyty

CD14
monocyty/makrofágy

CD3+
CD3+CD4+ (Th)
CD3+CD8+ (Tc)
T-lymfocyty

CD3+HLADR+
aktivované T-Ly

CD19+
B-lymfocyty

CD3-CD(56+16)+
NK bunky

Povrchové adhezívne molekuly

Veľká imunoglobulínová rodina

ICAM-1/CD54
ICAM-2/CD102
ICAM-3/CD50
VCAM-1/CD106

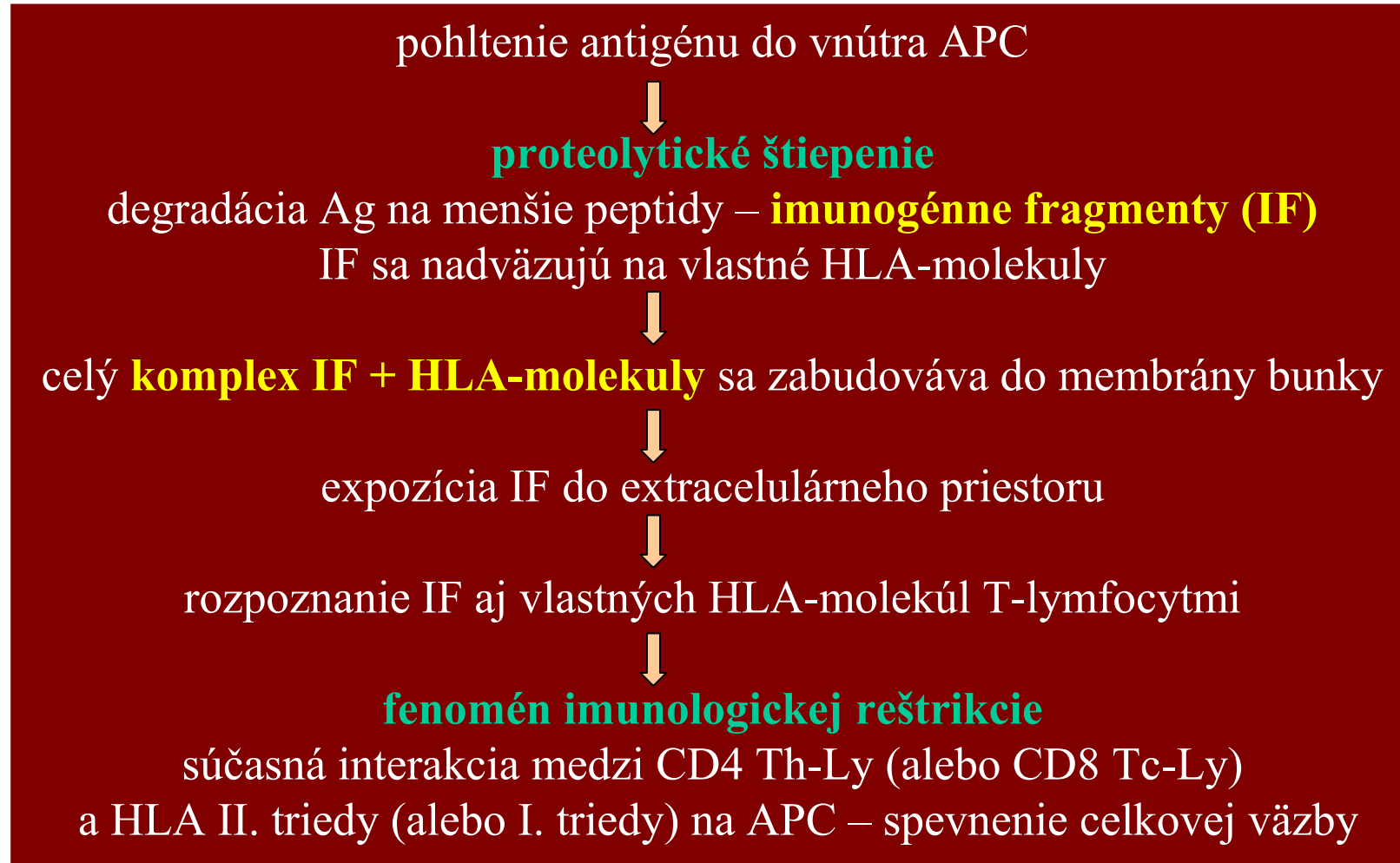
Selektíny

E-selektín/CD62E
P-selektín/CD62P
L-selektín/CD62L

Integríny

LFA-1...CD11a/CD18
VLA-4...CD49d/CD29

Prezentácia antigénu – viacstupňový proces



Signalizačné molekuly

bunky zachytávajú signály z okolia a odpovedajú na ne

- mnohobunkové organizmy majú rôzne **signalizačné molekuly**, ktoré sú vylučované alebo exprimované na povrchu jednej bunky a viažu sa na receptory iných buniek
- tieto molekuly integrujú a koordinujú funkcie buniek tvoriacich organizmus

Formy signalizácie

- **priama cesta** – molekuly na povrchu buniek

bunka-bunka alebo bunka-matrix - integríny a kadheríny

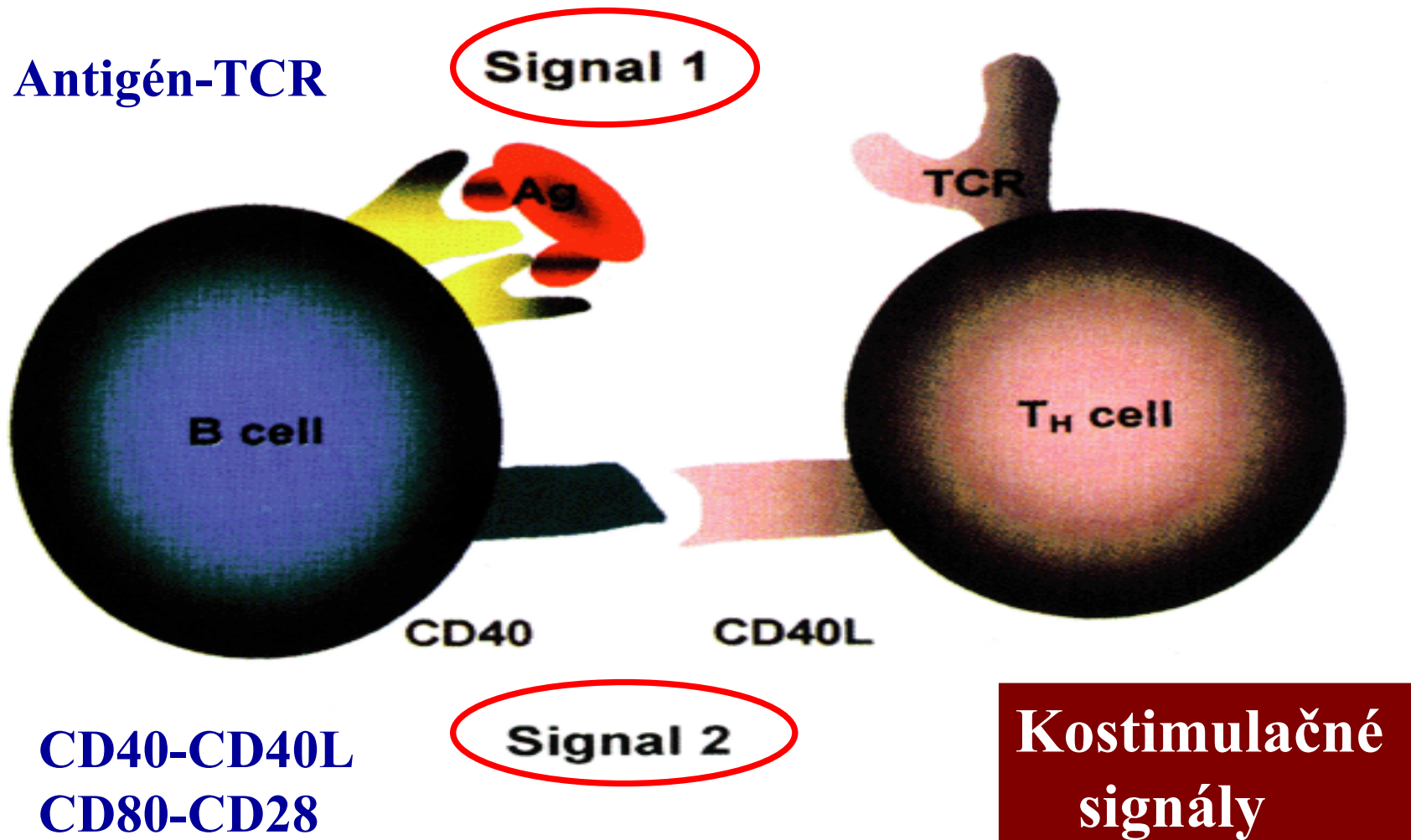
- **nepriama cesta** - cez sekrétované molekuly

endokrínna – hormóny endokrinných buniek ovplyvňujú vzdialené bunky

parakrínna – napr. neurotransmitery uvoľnené jednou bunkou pôsobia na susediace bunky

autokrínna – bunky produkujú signalizačné molekuly a samé na ne odpovedajú (odpoveď IS na cudzorodé Ag alebo nádorové bunky)

**Aktivácia T-lymfocytov -
vyžaduje pôsobenie minimálne dvoch signálov**

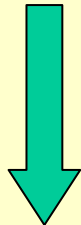


Imunologická tolerancia

stav špecifickej neodpovedavosti IS na určitý antigén,
ktorý pri iných podmienkach u toho istého jedinca môže vyvolať
imunitnú odpoveď

- **prirodzená IT** – spontánna neodpovedavosť na vlastné Ag vznikajúce počas ontogenetického vývinu jedinca - **autotolerancia**
- **sekundárna IT** – neodpovedavosť na cudzie Ag
- **IT voči plodu**

Poruchy mechanizmov imunologickej tolerancie



Autoimunita

Alergie

indukcia IT imunoterapiou



Nádory

únik pred imunologickým
dozorom

Transplantácie

po TX je nutná indukcia IT

Cytokíny

- základné regulátory IS
- **tkanivové hormóny** – proteíny sekrétované leukocytmi a inými bunkami
- pôsobia prostredníctvom špecifických receptorov
- **pleiotropný** účinok – pôsobia na niekoľko rôznych druhov buniek
- cytokínový systém je **redundantný** – jednotlivé cytokíny môžu byť nahradené inými
- pôsobia v **kaskáde**
- **cytokínová sieť**

Klasifikácia cytokínov

- **interleukíny** - regulujú rozličné aspekty vývoja a aktivácie leukocytov
- **chemokíny** - IL-8 a príbuzné molekuly s chemotaktickou aktivitou
- **interferony** – IFN- α , - β , - γ , zložka antivírusovej imunity
- **transformujúce rastové faktory** (transforming growth factors, TGF) – TGF- α stimuluje mitózu, TGF- β inhibuje mitózu (štruktúrne rozdielne molekuly)
- **faktory stimulujúce kolónie** (colony stimulating factors, CSF) – stimulujú diferenciáciu buniek v kostnej dreni, G-CSF, M-CSF, GM-CSF
- **faktory nekrotizujúce nádory** (tumour necrosis factors, TNF) – indukcia apoptózy alebo regulačná funkcia, TNF- α , - β
- **iné rastové faktory** – napr. kmeňových buniek, fibroblastov, nervový rastový faktor

Rozdelenie cytokínov podľa funkcie

- **prozápalové** - TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ...
- **protizápalové** – IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , ...
- cytokíny s aktivitou **rastových faktorov** hemopoetických buniek: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, ...
- cytokíny uplatňujúce sa v **humorálnej imunite** (Th2): IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, TGF- β , ...
- cytokíny uplatňujúce sa v **bunkami sprostredkovanej imunite** (Th1): IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IFN- γ , TNF, ...
- cytokíny **s antivírusovým účinkom**: IL-28, IFN- α , IFN- β , IFN- γ

Nešpecifický IS

- **mechanické bariéry a mechanické reakcie** – pokožka, sliznice, kašľanie, kýchanie, ...
- **chemické bariéry** - napr. enzýmy v slinách, NaCl v slzách, HCl v žalúdku
- **chemické látky** – **komplementové proteíny**, interferón, histamín, pyrogény
- **bunky** – granulocyty: Neu, Eo, Ba; agranulocyty: Mo/Ma, NK, žírne bunky
- **fagocytóza**
- **zápal**

Komplement

klúčový systém pre imunologický dohľad a homeostázu

- skratka „C“
- súbor asi **40 výkonných a regulačných glykoproteínov** – v krvnom sére alebo ako receptory na povrchu buniek
- aktivácia prebieha 3 cestami – **klasická, alternatívna a lektínová**
- zložky C1-C9, faktory B, D a properdín, kofaktory – jednotlivé zložky sa aktivujú postupne **kaskádovitým mechanizmom**
- **biologická aktivita** - obrana proti patogénom, vrátane nádorových, účasť pri zápale, regulácia imunitnej odpovede
- cytotoxické a cytolytické reakcie, tvorba anfytoxínov, opsonínov a chemotaktických faktorov

Biologické účinky komplementu

LÝZA BUNIEK	C5b-C9, MAC
ZÁPALOVÁ ODPOVEĎ	
degranulácia mastocytov a bazofilov	C3a, C4a, C5a
degranulácia neutrofilov	C5a
degranulácia eozinofilov	C3a, C5a
extravazácia a chemotaxia leukocytov v mieste zápalu	C3a, C5a, C5b67
agregácia trombocytov	C3a, C5a
inhibícia migrácie makrofágov a indukcia ich rozprestrenia	Bb
uvoľňovanie neutrofilov z kostnej drene	C3c
uvoľňovanie hydrolytických enzýmov z neutrofilov	C5a
zvýšenie expresie CR1 a CR3 na neutrofiloch	C5a
OPSONIZÁCIA A STIMULÁCIA FAGOCYTÓZY	C3b, C4b, iC3b
NEUTRALIZÁCIA VÍRUSOV	C3b, MAC
SOLUBILIZÁCIA A ODSTRAŇOVANIE IMUNOKOMPLEXOV	C3b

Receptory pre fragmenty komplementu

Receptor	Hl. ligand	Aktivita	Distribúcia
CR1 (CD35)	C3b, C4b, iC3b	stimuluje degradáciu a fagocytózu	Er, Ne, Ma/Mo, Eo, DC, B-ly, niektoré T-ly
CR2 (CD21)	C3d, C3dg, iC3b, EBV	súčasť koreceptora B-ly, viaže EBV	B-ly, DC
CR3 (CD11b/18)	iC3b	stimuluje fagocytózu	Ne, Ma/Mo, NK, niektoré T-ly
CR4 (CD11c/18)	iC3b	stimuluje fagocytózu	Ne, Ma/Mo, NK, niektoré T-ly
C3a/C4a receptor	C3a, C4a	indukuje degranuláciu mastocytov a bazofilov	mastocyty, Ba, Ne, endotelové b.
C5a receptor (CD88)	C5a	indukuje degranuláciu mastocytov a bazofilov	mastocyty, Ba, Ne, Ma/Mo, trombocyty, endotelové b.

Zápalový proces

- zápal je **fylogeneticky aj ontogeneticky najstarší** obranný mechanizmus
- komplexná adaptačná reakcia organizmu na záťaž a rozmanité podnety biologického a nebiologického charakteru
- je odpoveďou organizmu na porušenie jeho integrity a poškodenie buniek a tkanív - odreniny, porezanie, jedy, žieraviny, nedostatok kyslíka, proteínov alebo vitamínov, infekcie

Charakteristika procesu

- **štyri fázy: cievna odpoveď, akútna bunková odpoveď, chronická bunková odpoveď a zahojenie**
- zvýšenie permeability ciev a prestup plazmatickej tekutiny do extravaskulárneho priestoru
- zvýšenie expresie adhezívnych molekúl a adhezivity endotela, prienik fagocytov a lymfocytov do poškodeného tkaniva
- **neutrofil – základná bunka akútneho zápalu**
- makrofágy, T-bb – pri chronickom zápale
- aktivácia koagulačného, fibrinolytického, kinínového a komplementového systému
- ovplyvnenie miestnych nervových zakončení
- zmeny regulácie teploty

Zápalové mediátory

- priebeh zápalu regulujú osobitné chemické látky - **zápalové mediátory**
- rôzne cytokíny, chemokíny a iné chemotaktické faktory
- histamín, serotonín, prostaglandíny, leukotriény
- lyzozómové enzýmy najmä z profesionálnych fagocytov
- **proteíny akútnej fázy zápalu** – sérový amyloid A, CRP, komplementové proteíny, fibrinogén, alfa-1-antitrypsín, haptoglobín, ceruloplazmín, atď.

Fagocytóza

- evolučne veľmi starý dej podobný pohlcovaniu potravinových častíc amébami
- patrí medzi základné zariadenia **prirodzenej imunity**
- nezastupiteľná úloha pri odstraňovaní patogénnych mikroorganizmov, inertných častíc – napr. vdýchnuté prachové častice
- odstraňovanie poškodených vlastných buniek a opotrebovaných súčasti tkanív
- **profesionálne fagocyty** - zabezpečujú obranyschopnosť organizmu - Ne, Eo, Mo/Ma

Fagocytóza - most medzi prirodzenou a získanou imunitou

- zabezpečuje obranu proti patogénnym mikroorganizmom v rámci mechanizmov prirodzenej imunity a upravuje antigény do formy, ktorá aktivuje mechanizmy špecifickej imunity
- zložitý dej, ktorý sa skladá z viacerých na seba nadväzujúcich **medzistupňov** - aby bola úspešná, musia všetky medzistupne prebehnúť koordinovane a bez porúch

Špecifický IS

A blue oval shape with a thick border, containing the text 'T-lymfocyty'.

T-lymfocyty

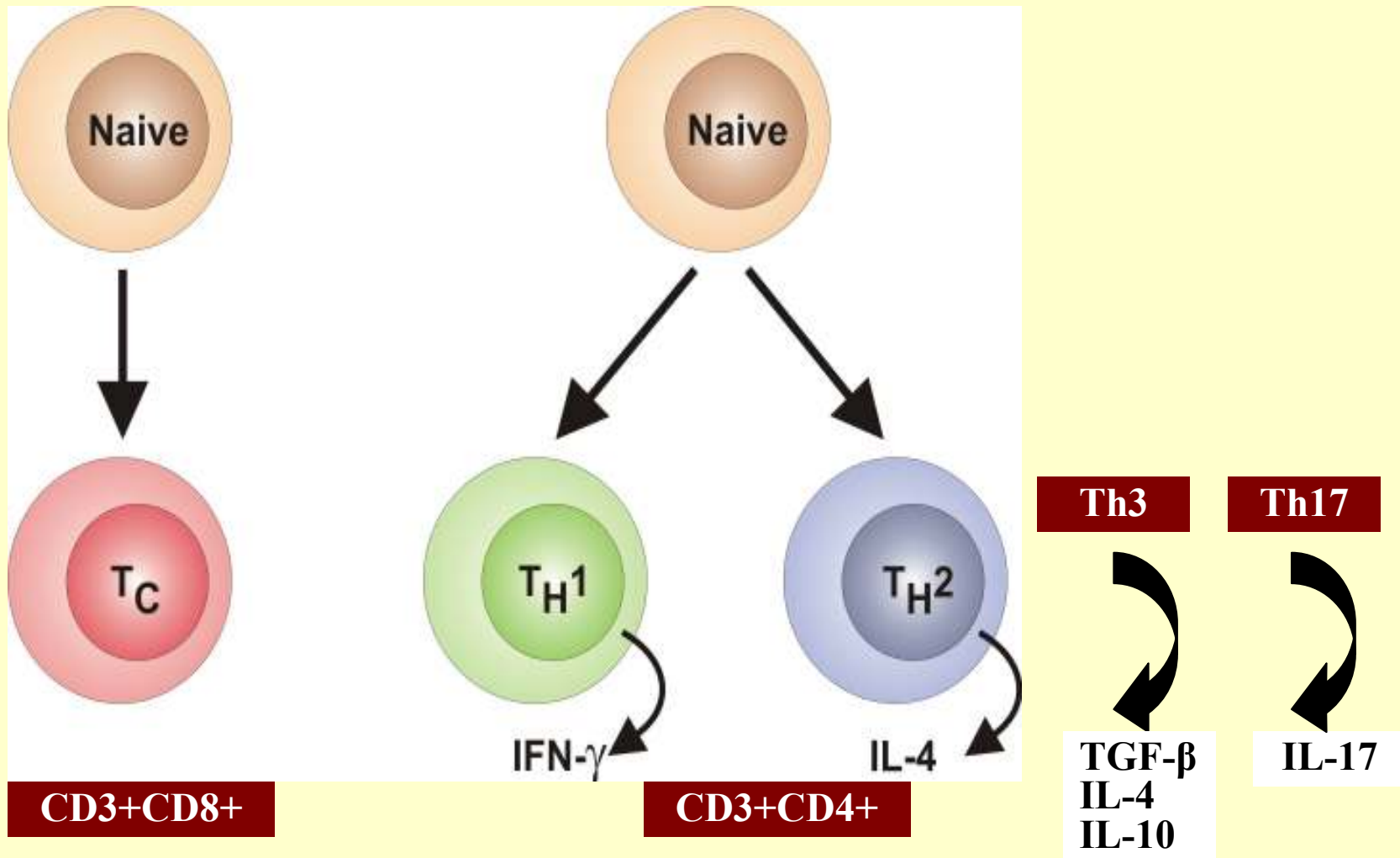
A dark red oval shape with a thick border, containing the text 'B-lymfocyty'.

B-lymfocyty

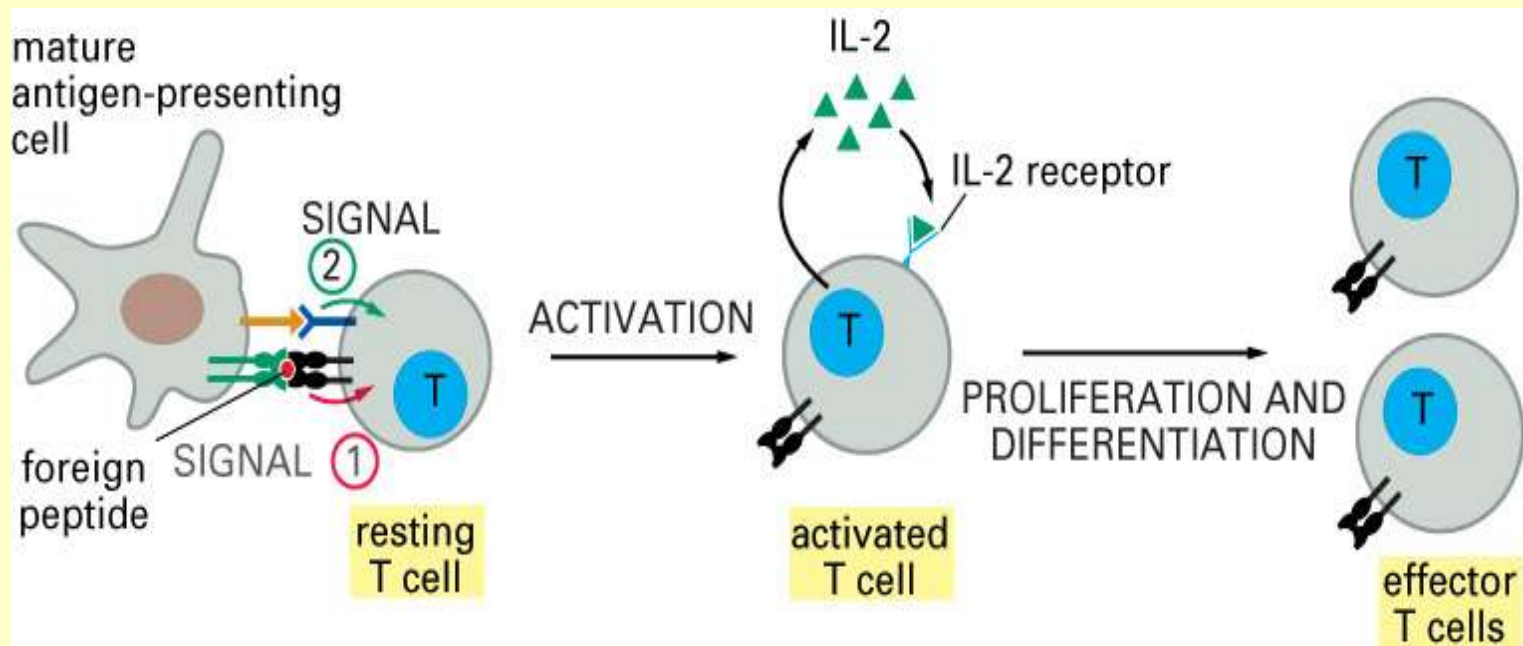
T-lymfocyty

- celulárna imunita
- dozrievajú v týmuse
- rozoznávajú najmä fragmenty proteínov na povrchu iných buniek
- **pomocné Th-lymfocyty** (Th1, Th2, Th3, Th17, Th9)
- **cytotoxické Tc-lymfocyty** (perforíny, toxické lymfokíny- TNF- β)
- **regulačné** (supresorové, tlmivé) **Treg-lymfocyty**
(CD4+CD25+Foxp3+)

Subpopulácie T-lymfocytov



Diferenciačný proces T-lymfocytov



aktivácia

proliferácia

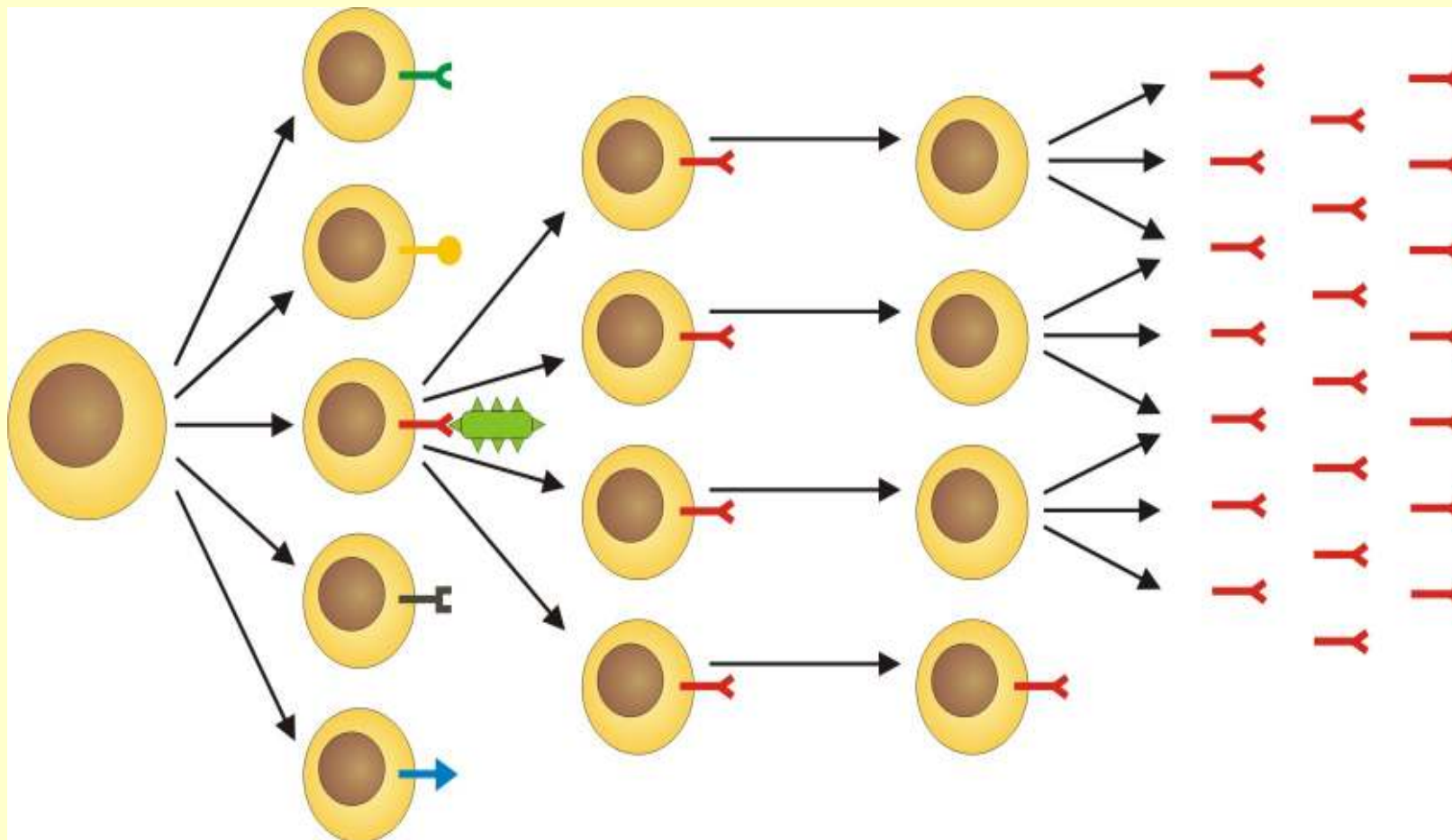
diferenciácia

vznik pamäťových a efektorových buniek

B-lymfocyty

- humorálna imunita
- vznikajú v kostnej dreni
- vyrábajú protilátky

Diferenciačný proces B-lymfocytov



aktivácia

proliferácia

diferenciácia

vznik pamäťových a efektorových buniek

Poruchy imunitného systému

- zlyhanie obranyschopnosti - znížená rezistencia k infekciám - **imunodeficiency, imunodeficiencie**
- zlyhanie rozlíšenia škodlivého podnetu od neškodného - patologická reaktivita na vonkajšie činitele - **alergie**
- zlyhanie autotolerancie - patologická reaktivita na vnútorné činitele - **autoimunitné ochorenia**
- zlyhanie imunitného dohľadu – **nádorové ochorenia**

Odporúčaná literatúra

Hořejší V. a Bartuňková J., Základy imunológie, 2009

Ferenčík M. a spol., Imunitní systém – informace pro každého, 2005

Ferenčík M. a spol., Imunitný systém – dobrý obranca, ale a možný diverzant, 2004

Ferenčík M. a spol., Imunológia. Základné termíny a definície, 2001

Buc M. a kolektív, Imunológia, 1999

Buc M., Klinická imunológia, 1997