IMUNOLOGIE

OBECNÁ ČÁST

HOMEOSTÁZA

schopnost udržet stabilní vnitřní prostředí při měnících se vnějších podmínkách

příklady

pH

teplota

glykémie

CO UDRŽUJE HOMEOSTÁZU?

endokrinní systém

CNS

imunitní systém

LEVEL 1

IMUNOLOGIE PRO MATEŘSKÉ ŠKOLY

JAKÉ JSOU ÚKOLY IMUNITY?

+ ochrana před vnějšímu nebezpečí (mikrobi – viry, baktérie)

+ ochrana proti vnitřnímu nebezpečí (nádory)

- odmítání transplantovaných orgánů

- automimunitní onemocnění

zajištění homeostázy, integrity (celistvosti), identity (jedinečnosti)

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ IMUNOLOGICKÝ POJEM

antigen – makromolekula, kterou je imunitní systém rozpoznat a reagovat na něj

exoantigeny – mikroorganismy a jejich produkty
endoantigeny – nádorově změněné bb, odumřelé bb…

alergen – exogenní antigen, schopen vyvolat patologickou (alergickou) reakci

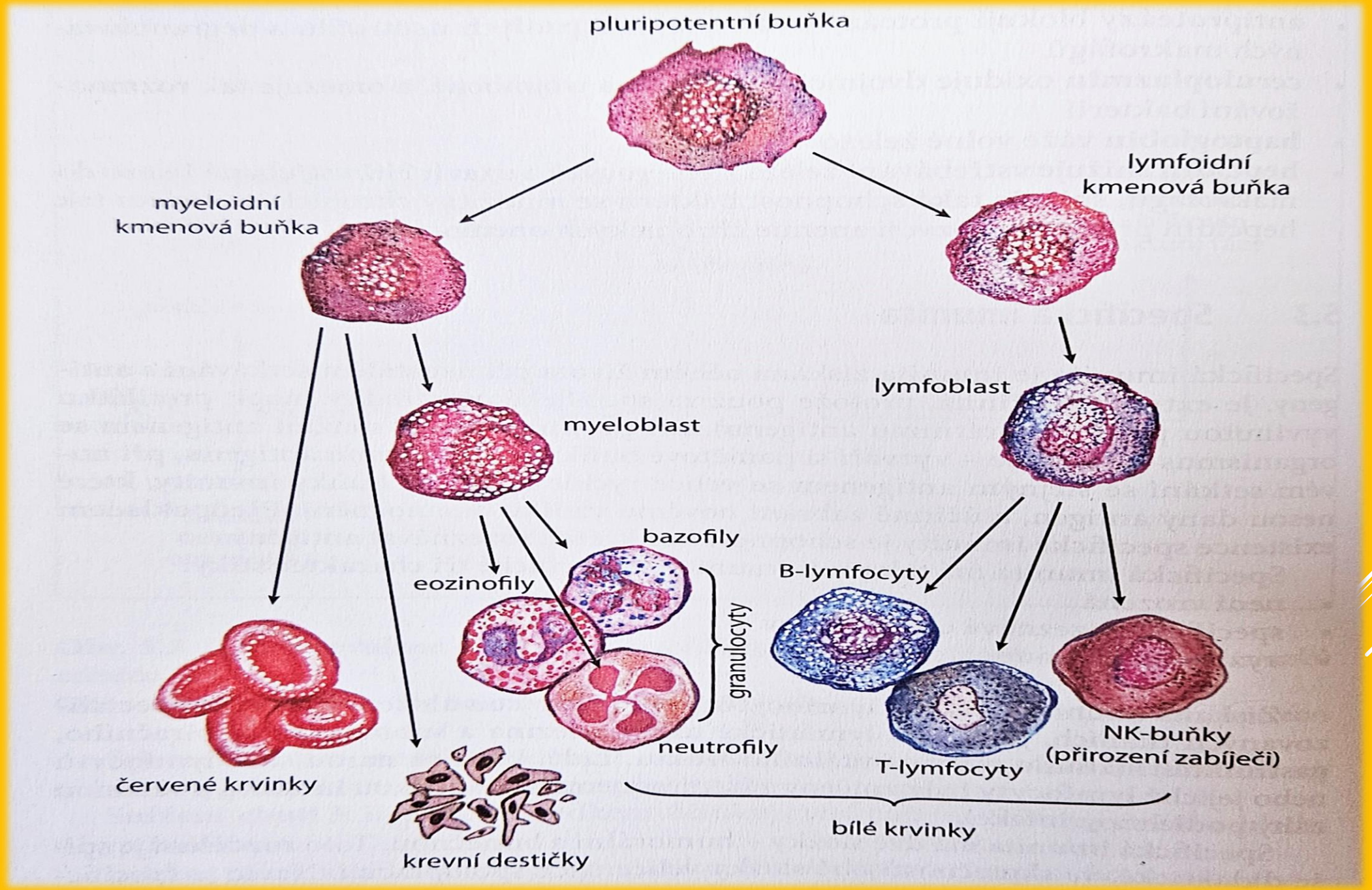
JAKÉ JSOU ZÁKLADNÍ SOUČÁSTI IMUNITY?

specializované buňky (imunocyty) a jejich **produkty** (protilátky, cytokiny)

plazmatické bílkoviny – komplement

bariérové orgány (kůže a sliznice)

fyziologické funkce (peristaltika, řasinkový epitel, kašel)

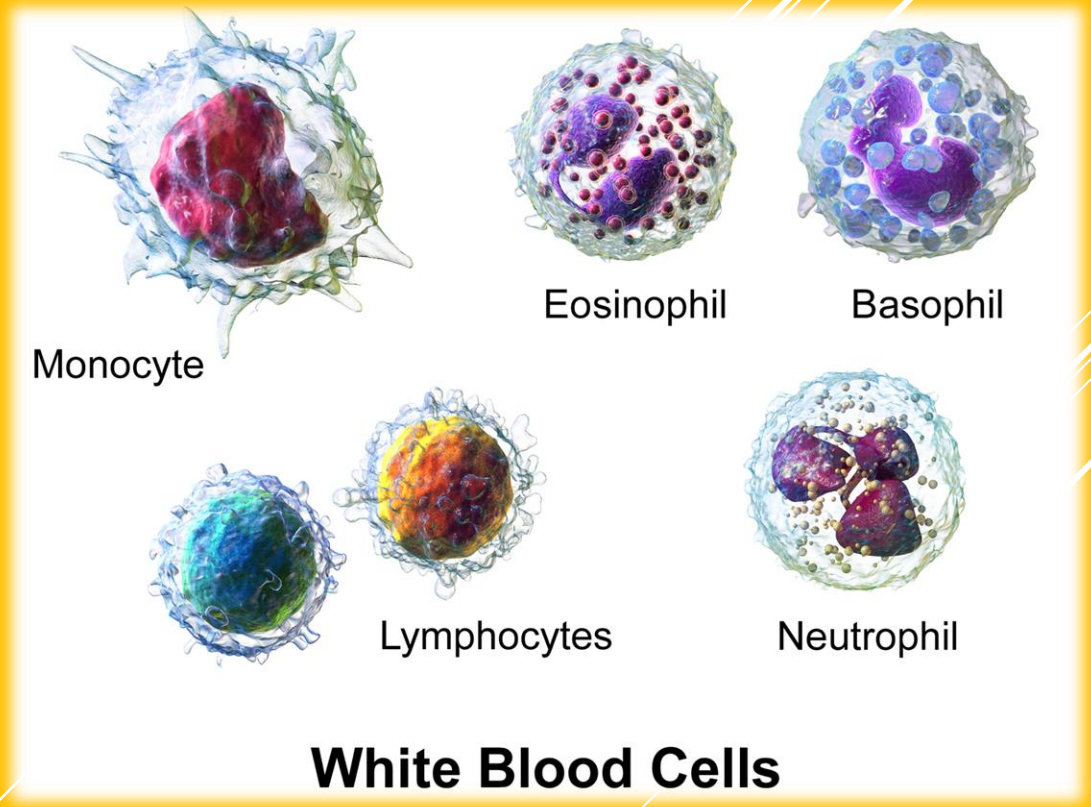

pluripotentní buňka
myeloidní kmenová buňka
lymfoidní kmenová buňka
myeloblast
lymfoblast
bazofily
eozinofily
granulocyty
neutrofily
B-lymfocyty
T-lymfocyty
NK-buňky (přirození zabíječi)
červené krvinky
krevní destičky
bílé krvinky

IMUNOCYTY JSOU RŮZNORODÁ SKUPINA BUNĚK

morfologické dělení

leukocyty – bílé krvinky

- **granulocyty –** neutrofily, eozinofily, basofily
- **agranulocyty –** lymfocyty (T a B lymfocyty, NK buňky), monocyty



IMUNOCYTY JSOU RŮZNORODÁ SKUPINA BUNĚK

funkční dělení

fagocyty (neutrofily, monocyty, makrofágy, dendritické bb, eozinofily)

cytotoxické bb – schopny zabíjet jiné bb (**T_c bb, NK bb**, eozinofily, basofily, žírné bb)

APC – antigen prezentující bb - makrofágy, monocyty, dentritické bb, B lymfocyty

regulační bb – T_H, T_{reg}

LEVEL 2

IMUNOLOGIE PRO ZÁKLADNÍ ŠKOLY

SCHEMATICKÉ DĚLENÍ IMUNITY

vrozená (nespecifická)

získaná (specifická)

látková (humorální)

buněčná (celulární)

S NESPECIFICKOU IMUNITOU SE RODÍME

buňky schopné fagocytózy (buněčná složka)

monocytomakrofágový systém
(monocyty v krvi a makrofágy v tkáních)

neutrofily (polymorfonukleáry)

NK buňky (řadí se mezi lymfocyty) - rychle zabíjí viry a nádorové bb – produkují perforiny

FAGOCYTÓZA JE ZÁKLADNÍ SOUČÁST NESPECIFICKÉ IMUNITY

chemotaxe lákání fagocytů k místu průniku baktérií chemotaxiny (produkují bakterie, tkáně, samotné makrofágy)

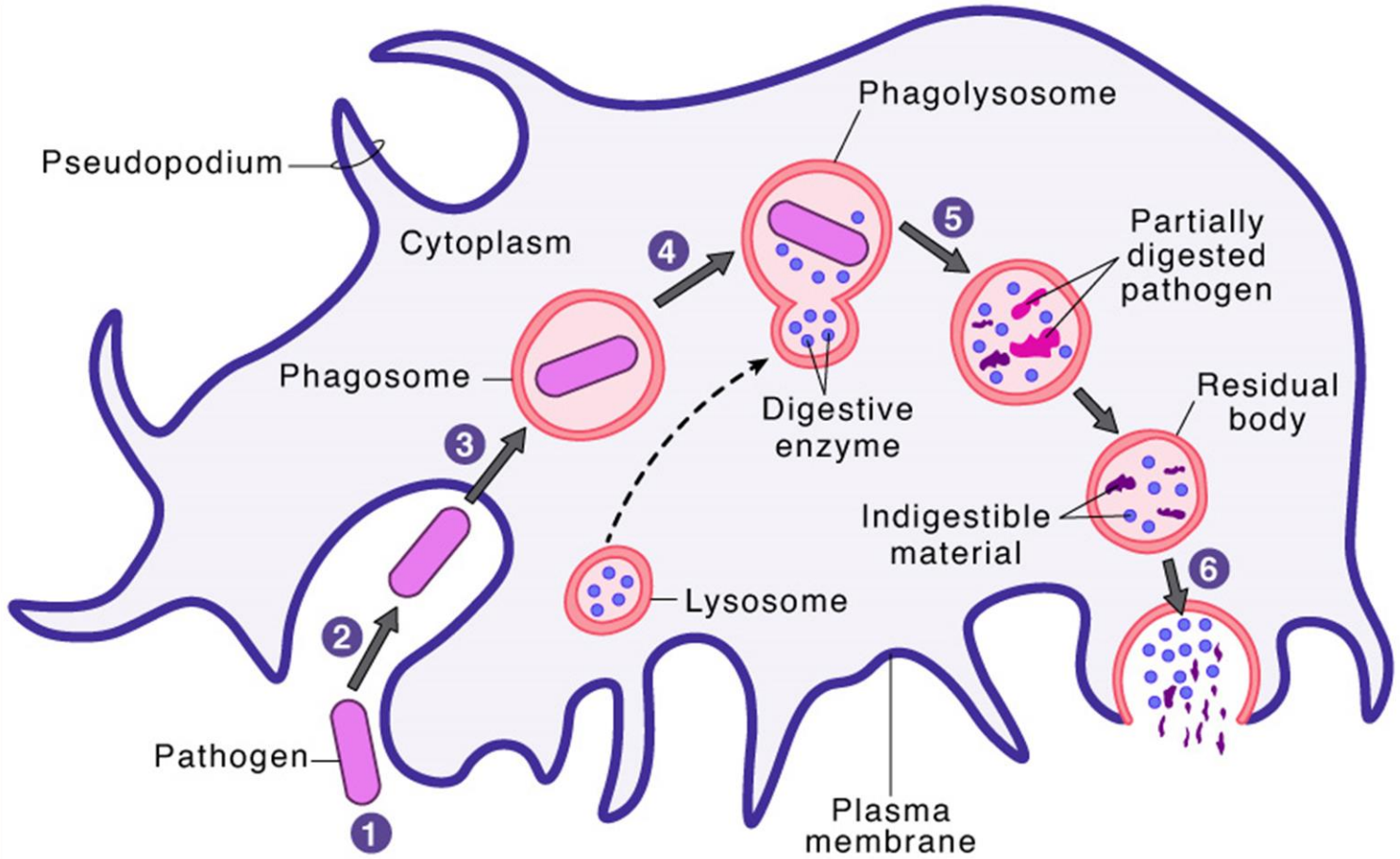
prostup přes stěnu cévy

přilnutí k antigenu, zpevnění tzv. opsoniny – „ochucovavadla“ (protilátky, komplement)

pohlcení částice, vzniká fagosom

usmrcení – splynutí fagosomu a lysozomu obsah granul + respirační vzplanutí - H_2O_2, kyslíkové radikály, NO

Phagocytosis



1. Attachment of the phagocyte to the pathogen
2. Ingestion of the pathogen
3. Formation of phagosome
4. Formation of phagolysosome
5. Destruction of pathogen and formation of residual body
6. Elimination of waste materials

KOMPLEMENT JE DŮLEŽITÁ SOUČÁST NESPECIFICKÉ IMUNITY

komplementový systém

soubor 30 bílkovin C1-C9

aktivace kaskádovitou formou

výsledkem je **proděravění** cytoplazmatické membrány a **lýza** buňky

další funkce komplementu: chemotaxin, opsonin

DALŠÍ SLOŽKY NESPECIFICKÉ LÁTKOVÉ IMUNITY

lyzozym – rozpouští buněčnou stěnu baktérií

defenziny – malé bílkoviny v granulech makrofágů, schopné tvorby pórů v cytoplazmě baktérií („vnitřní antibiotika“)

laktoferin – látka pevně vázající železo bakterií ve fagolysozomech

ZÁNĚT JE DŮSLEDKEM PŮSOBENÍ NESPECIFICKÉ IMUNITY

lokální příznaky

calor – zvýšené prokrvení oblasti zánětu

dolor – dráždění nervových zakončení mediátory zánětu

tumor – přestup tekutiny a bílkovin z propustných cév

rubor – dilatace cév

functio laesa – porucha funkce

ZÁNĚT JE DŮSLEDKEM PŮSOBENÍ NESPECIFICKÉ IMUNITY

celkové příznaky

horečka - svalový třes x pocení

spavost

nechutenství

leukocytóza – vyplavení neaktivních leukocytů

sedimentace erytrocytů – zvýšené množství bílkovin

bílkoviny akutní fáze – CRP (opsonizační efekt)

OBRANA PROBÍHÁ VE VLNÁCH

1.fáze aktivace neutrofilů (hodiny, životnost několik hodin)

2.fáze aktivace monocyto-makrofágového systému, životnost dny)

3.fáze aktivace specifické imunity

SPECIFICKÁ (ZÍSKANÁ) IMUNITA V KOSTIČCE

T lymfocyty – aktivují B lymfocyty, zesilují nespecifickou imunitu

B lymfocyty – tvoří protilátky

LEVEL 3

IMUNOLOGIE PRO STŘEDNÍ ŠKOLY

SPECIFICKÁ IMUNITA JE VÝRAZNĚ ÚČINNĚJŠÍ

- není vrozená
- specificky rozeznává cizí antigeny
- má imunologickou paměť
- je funkcí lymfocytů (životnost týdny až roky)
- humorální a buněčná složka – navzájem se podporují

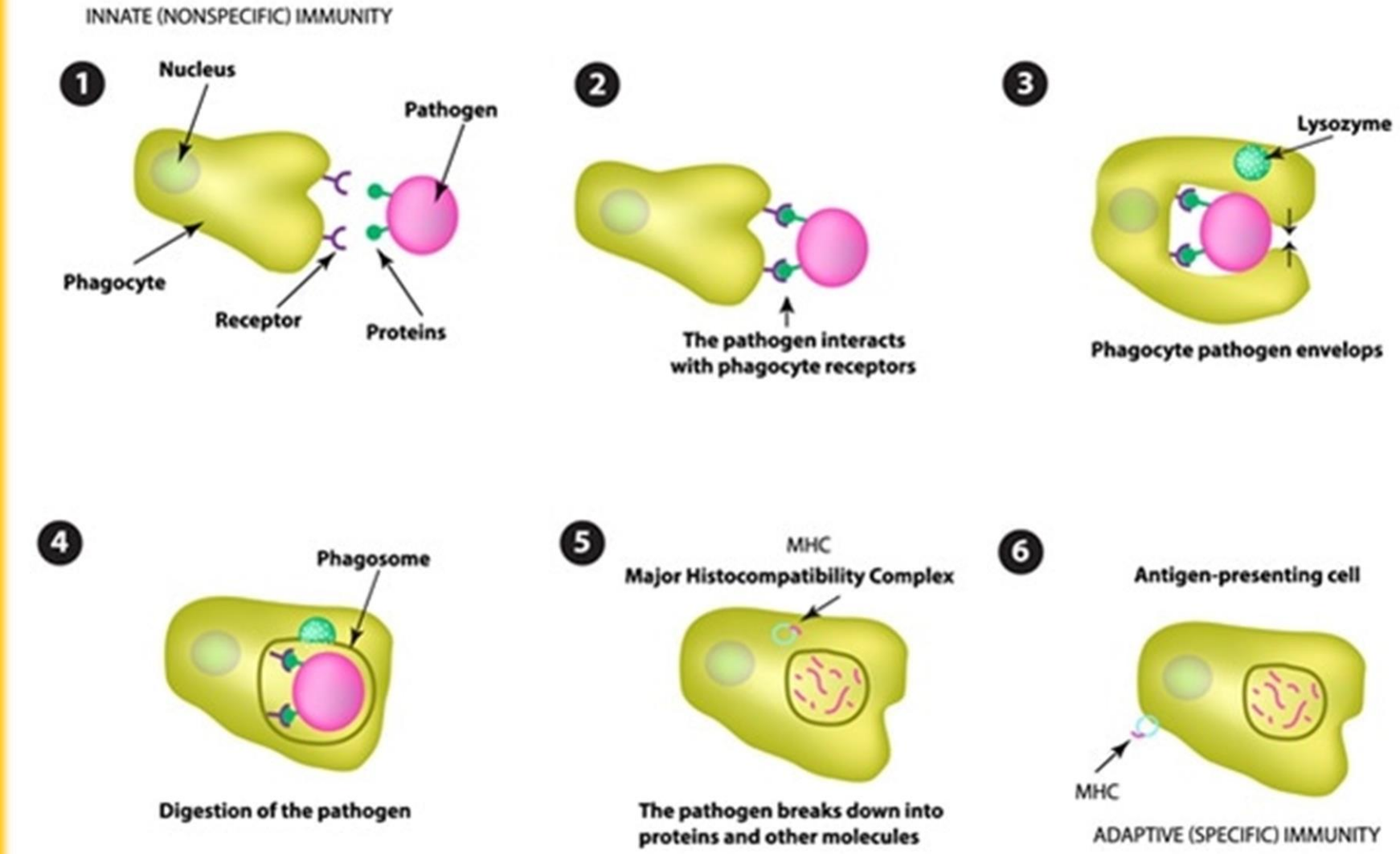
SPECIFICKÁ IMUNITA JE ZÁVISLÁ NA IMUNITĚ NESPECIFICKÉ

T-lymfocyty se aktivují až po setkání s **APC**

APC – antigen prezentující buňky – makrofágy, monocyty, dendritické buňky, B-lymfocyty

antigen se po fagocytóze vystaví na povrchu spolu s glykoproteinem **MHC I.či II. třídy**

PHAGOCYTOSIS



BUNĚČNOU SPECIFICKOU IMUNITU TVOŘÍ T-LYMFOCYTY

dozrávají v **thymu**

prochází školením, jak rozpoznat vlastní, bezpečné antigeny(peptidy) –
95% neprojde a jsou **zničeny (apoptóza)**

T-LYMFOCYTY SE DĚLÍ DO 3 HLAVNÍCH SKUPIN

T_C – cytotoxické bb ($CD8^+$) – přilnutí k poškozené buňce (bakterie, vlastní buňka napadená virem, nebo nádorem, transplantát), poškození membrány a zničení, aktivace vazbou na antigen na MHC I.třídy

T_H – pomocné bb ($CD4^+$) – regulují a řídí celou imunitu prostřednictvím cytokinů, aktivují se pouze antigenem na MHC II.třídy, aktivují **T_C bb**, **makrofágy**, **granulocyty**, **samy sebe**, řídí vyzrávání **B-lymfocytů**

T_S (T_{reg}) – supresorické (regulační) bb – ukončují imunitní odpověď po eliminaci patogenu

T_H BUŇKY JSOU ŘEDITELI IMUNITY

subpopulace

T_{H1} – podporují činnost monocytů, makrofágů, NK bb, T_C bb

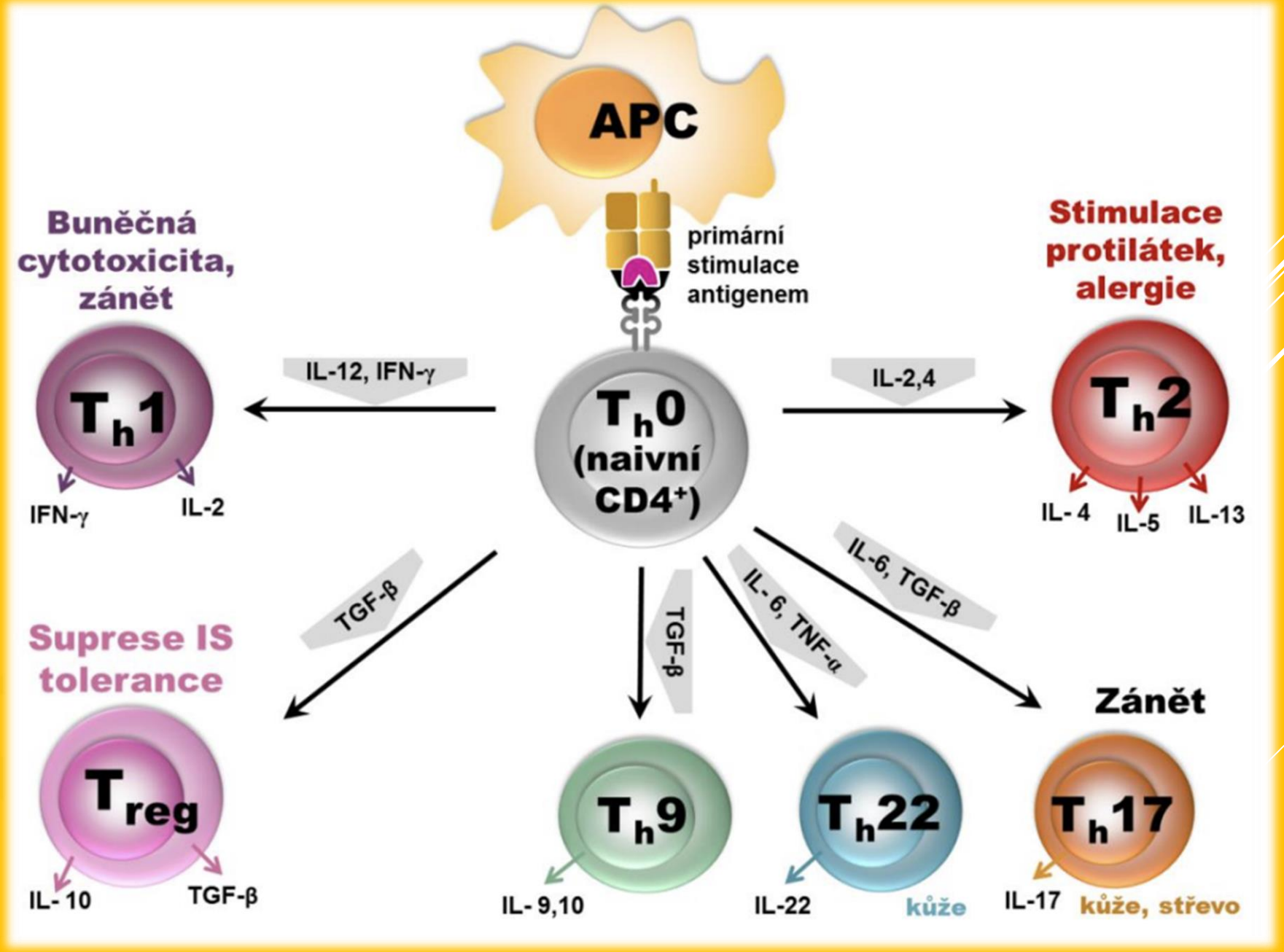
proti **nitrobuněčným parazitům (viry, mykobaktérie) a nádorům**

T_{H2} – podporují činnost B-lymfocytů a protilátkovou odpověď

proti **extracelulárním parazitům (bakterie, prvoci, červi)**

jsou v rovnováze a navzájem se tlumí

alergie - přehnaná reakce T_{H2} lymfocytů


APC
primární stimulace antigenem
Buněčná cytotoxicita, zánět
Stimulace protilátek, alergie
IL-12, IFN-γ
IL-2,4
Th1
Th0 (naivní CD4+)
Th2
IFN-γ
IL-2
IL-4
IL-5
IL-13
TGF-β
TGF-β
IL-6, TNF-α
IL-6, TGF-β
Suprese IS tolerance
Zánět
Treg
Th9
Th22
Th17
IL-10
TGF-β
IL-9,10
IL-22
kůže
IL-17
kůže, střevo

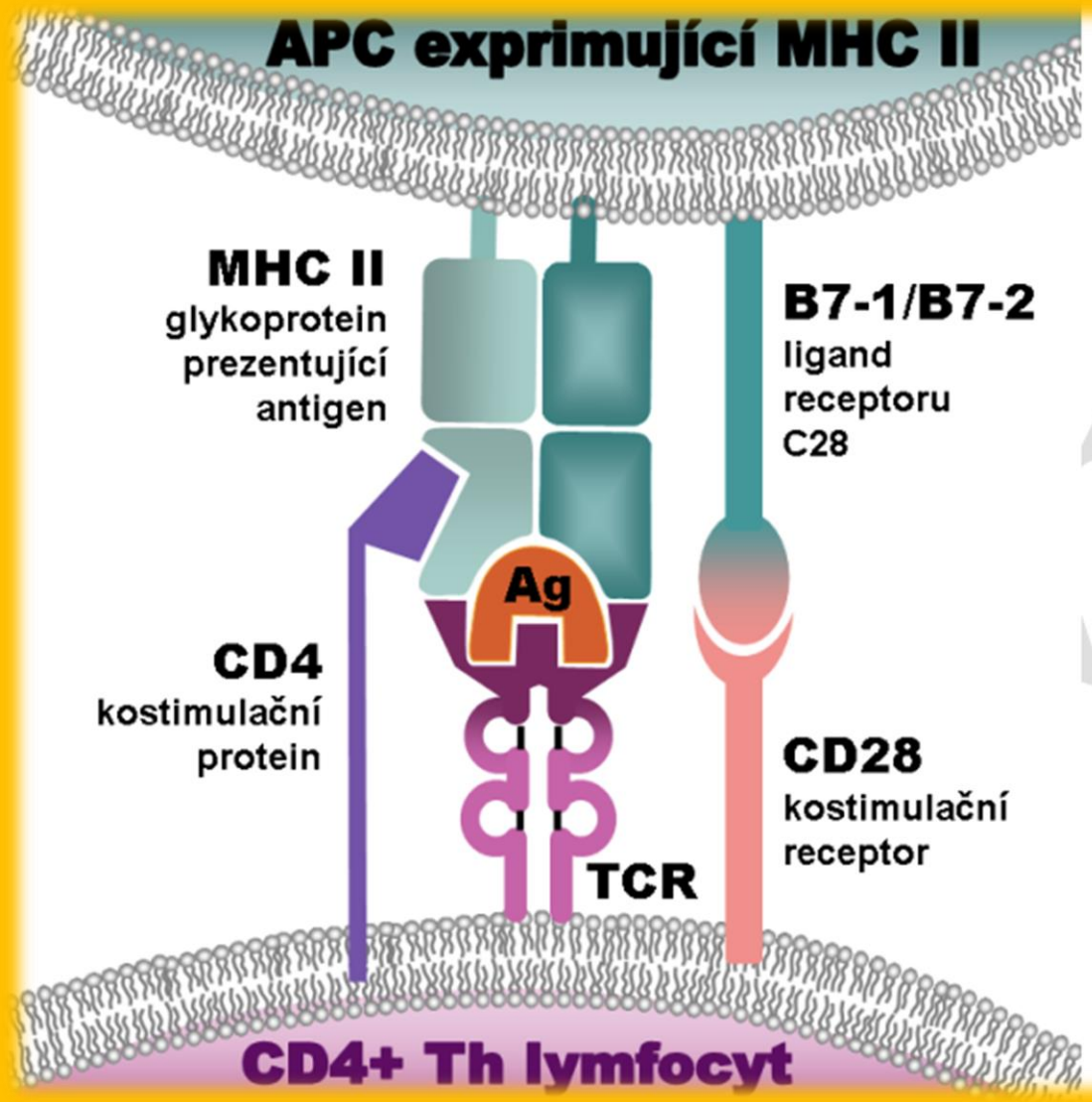
IMUNOCYTY SE NACHÁZEJÍ VŠUDE

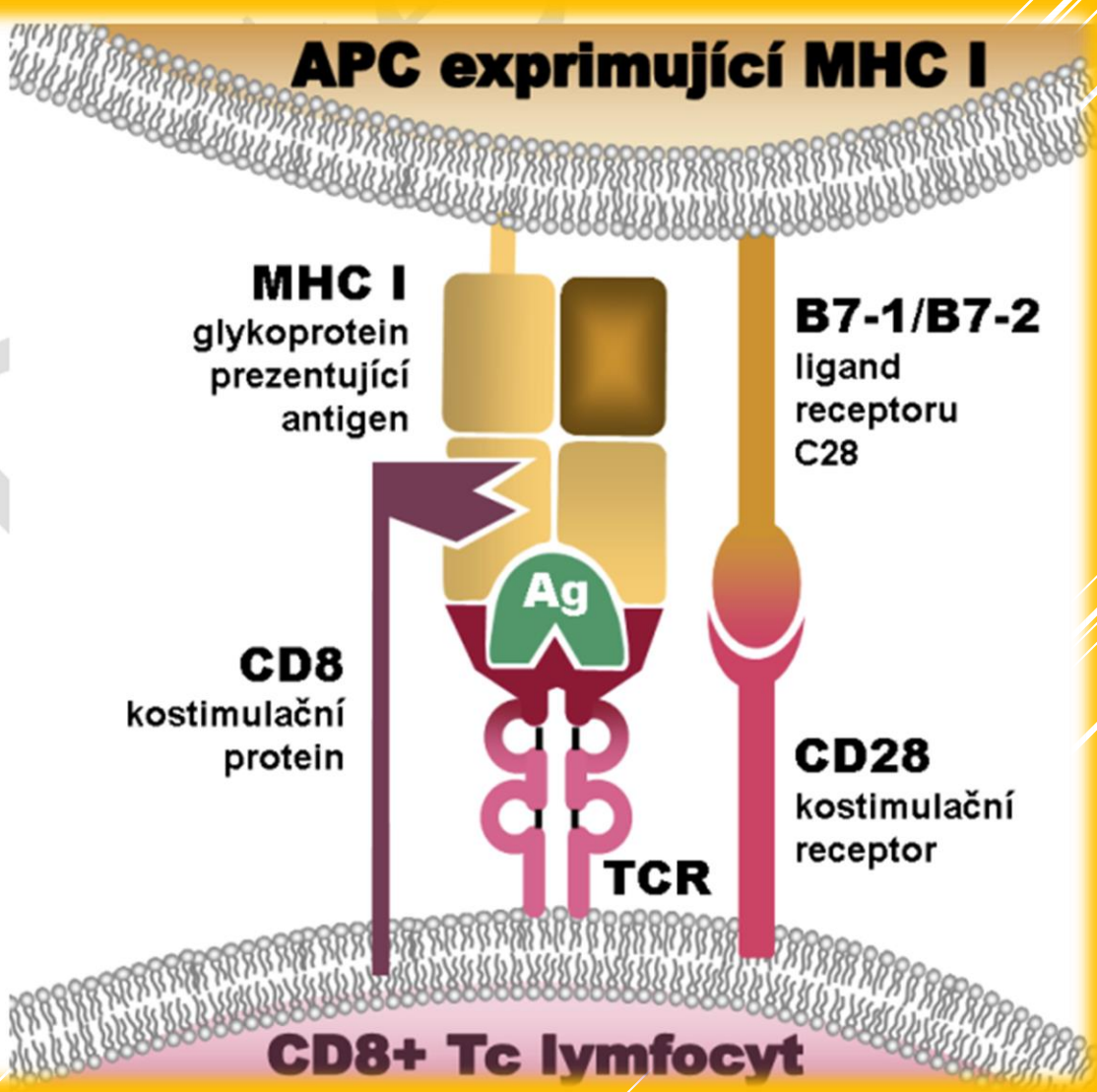
- v **primárních lymfatických orgánech** (kostní dřeň, thymus)
- **sekundárních lymfatických orgánech** (LU, slezina, tonsily, MALT)
- **krvi**
- v **tkáních**

PŘÍKLAD ŽIVOTNÍ DRÁHY T-LYMFOCYTU

vznik v kostní dřeni z kmenové buňky - lymfoblast
krevní oběh
thymus
dozraje do formy T-lymfocytu
krevní oběh
tkáně – pátrá po antigenech
lymfa
LU, v případě aktivace antigenem – reakce
jinak přes velké mízovody do horní duté žíly a krevního oběhu

proces se opakuje


APC exprimující MHC II
MHC II
glykoprotein
prezentující
antigen
B7-1/B7-2
ligand
receptoru
C28
Ag
CD4
kostimulační
protein
CD28
kostimulační
receptor
TCR
CD4+ Th lymfocyt


APC exprimující MHC I
MHC I
glykoprotein
prezentující
antigen
B7-1/B7-2
ligand
receptoru
C28
Ag
CD8
kostimulační
protein
CD28
kostimulační
receptor
TCR
CD8+ Tc lymfocyt

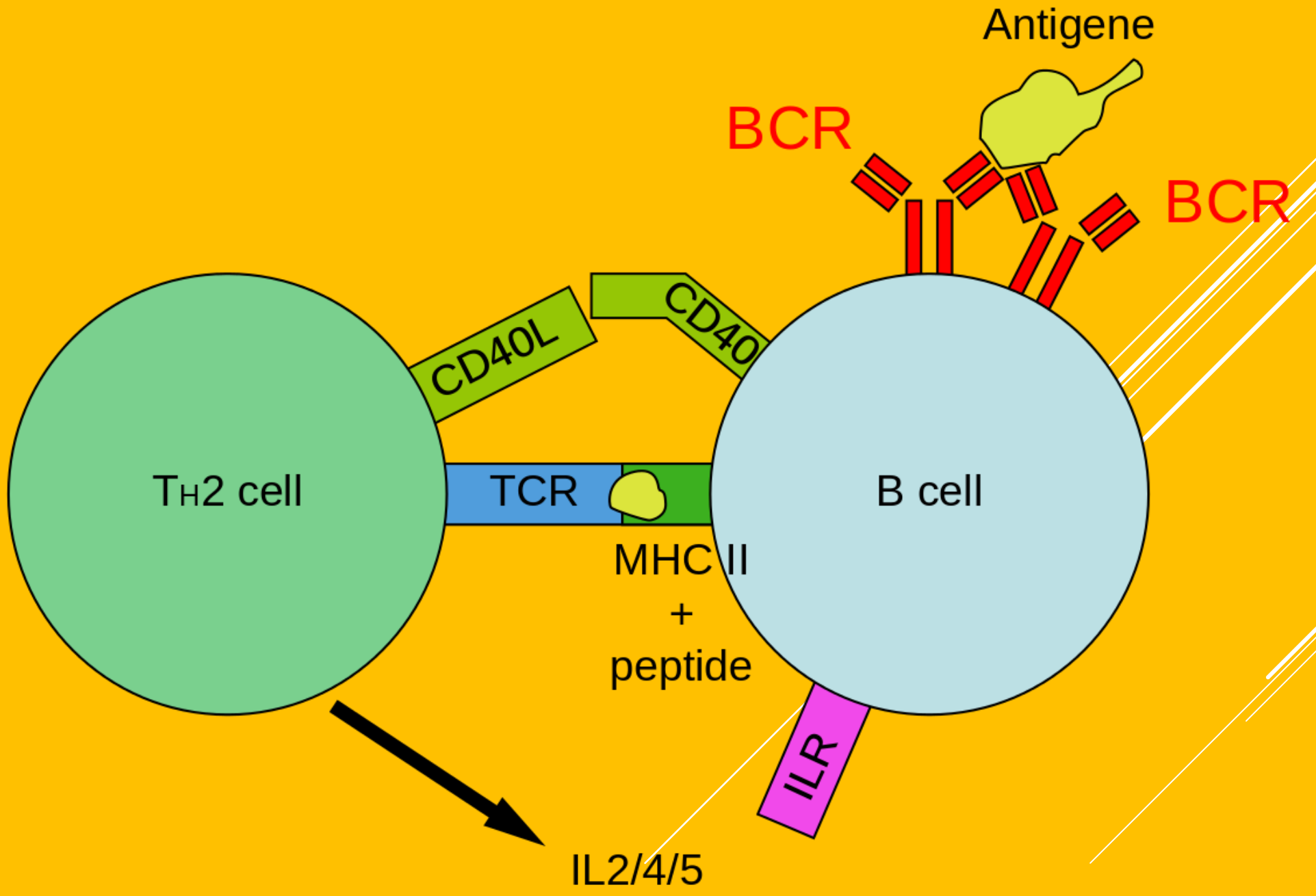
HUMORÁLNÍ SPECIFICKOU IMUNITU ZPROSTŘEDKOVÁVAJÍ B-LYMFOCYTY

B-lymfocyty vznikají a dozrávají v **kostní dřeni** (u ptáků bursa Fabricii)

po stimulaci antigenem a zároveň $\mathbf{T_{H2}}$ lymfocytem se mění v:

plazmatické bb – tvoří specifické protilátky (životnost několik dní)

B-paměťové bb – rychlá aktivace při opětovném setkání s antigenem


Antigene
BCR
BCR
CD40L
CD40
TH2 cell
TCR
B cell
MHC II
+
peptide
ILR
IL2/4/5

PROTILÁTKY PŮSOBÍ PROTI EXTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM

účinek přímý – 1.neutralizace, zablokování antigenu (toxin se nemůže navázat na cílovou tkáň

účinek nepřímý – 2.opsonizace, 3.aktivace komplementu

PROTILÁTKY SE DĚLÍ DO 5 TŘÍD

IgG – 80% všech protilátek – aktivace komplementu, inaktivace toxinů, osponizace

IgM – první protilátky po narození cca v 6 měsících, aglutinují mikroorganismy

IgA – sekreční protilátky – slzy, sliny, sliznice, mléčná žláza

IgD – fce málo známa

IgE – u alergických reakcí

PÁR SLOV O CYTOKINECH

CYTOKIN – SIGNÁLNÍ PROTEIN

CYTOKINY PŘEDÁVAJÍ INFORMACE MEZI IMUNOCYTY

ale nejen mezi nimi:

zajišťují souhru mezi imunitou, endokrinním systémem a CNS

tvoří je **všechny imunocyty** (+ endotel, epitelie, kostní dřeň, bb infikované virem)

v první fázi zánětu je tvoří hlavně makrofágy a epiteliální bb

několik minut až hodin po začátku zánětu

CYTOKINY PŘEDÁVAJÍ INFORMACE MEZI IMUNOCYTY

cytokiny mají mnoho společného s hormony

ale:

produkce po **aktivaci** na **krátkou** dobu

působí hlavně **autokrinně** a **parakrinně**

ve velmi **nízké koncentraci**

jeden cytokin **produkuje** více bb

jeden cytokin **ovlivňuje** více bb

NEPOŘÁDEK V KLASIFIKACI

dle cílového působení

interleukiny – působí na leukocyty

chemokiny – s chemotaktickou aktivitou

interferony – IFN, podporují virovou a protinádorovou aktivitu

faktory nekrotizující nádory – TNF – řídí apoptózu

faktory stimulující kolonie – CSF - diferenciace bb v kostní dřeni

transformující růstové faktory – TGF – stimulace a inhibice mitózy

NEPOŘÁDEK V KLASIFIKACI

dle funkce

podporující zánět – IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α

inhibující zánět – IL-10, TGF-β

podporující humorální imunitu (T_{H2}) – IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, TGF-β

podporující buněčnou imunitu (T_{H1}) – IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IFN-γ, TNF

s antivirovým účinkem – IL-28, IFN-α, IFN-β, IFN-γ

PROČ SE TĚŽKO HLEDÁ DÁRCE ORGÁNŮ?

na povrchu buněk jsou v membránách zakotveny **molekuly MHC**,

do níž se umisťuje antigen

MHC I. třídy antigen vlastní buňky (všechny jaderné bb)

rozpoznávají receptory **T_C bb** (CD 8+)

MHC II. třídy antigen cizorodý (APC)

rozpoznávají **T_H bb** (CD4+)

MHC molekuly mají velmi vysokou **variabilitu**

výhodné pro **přežití** druhu x nevýhodné u **transplantací**

DÍKY POCHOPENÍ IMUNITNÍCH DĚJŮ MÁME OČKOVÁNÍ

organismus je po prodělaném onemocnění vůči patogenu odolnější – proběhla imunizace (**přirozená**)

umělá imunizace – očkování

pasivní imunizace – podání protilátky

rychlá podpora imunity, krátkodobý účinek (nevznikají paměťové bb)

v inkubační době, po uštknutí hadem

aktivní imunizace – podání antigenního materiálu, mrtvého či oslabeného

pomalý nástup, dlouhodobý účinek

LEVEL 4

IMUNOLOGIE PRO ZUBNÍ HUGIENU (IMUNOLOGIE PARODONTU)

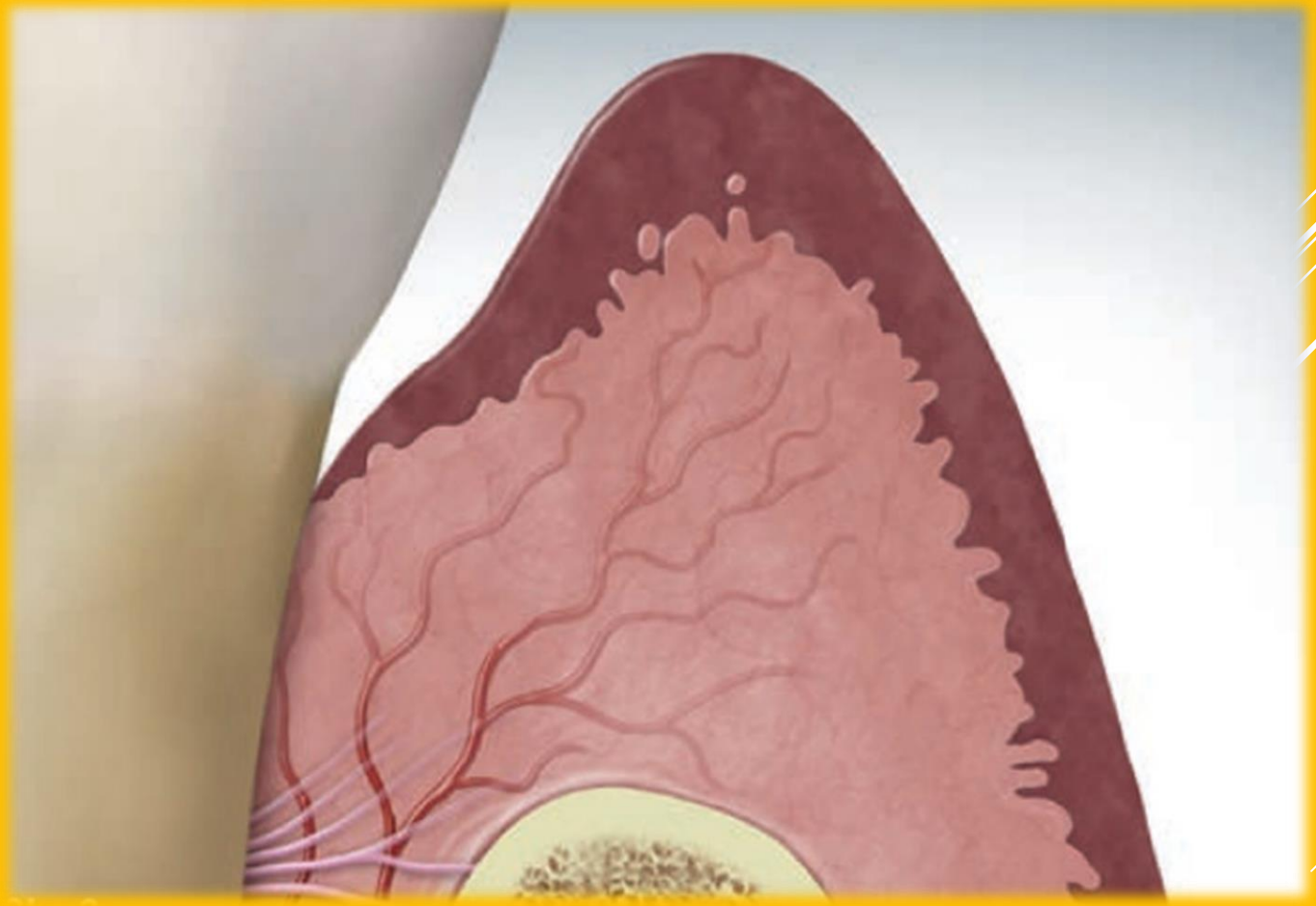
PARODONTITIDA JE INFEKČNÍ ONEMOCNĚNÍ

- interakce mezi anaerobními **mikroby** a **imunitou** organismu
- problémem je dlouhodobá přítomnost baktérií v parodontu
- obranné procesy organismu se promění na **autodestrukční**
- **autodestrukce** – oxidační a proteolytické aktivity fagocytů

PARODONTOGENNÍ BAKTERIE MAJÍ TĚŽKO ZAPAMATOVATELNÉ NÁZVY

- Porphyromonas gingivalis
- Aggregatibacter actinomycetemcomitans
- Treponema denticola
- Tannerella forsythensis

BITEVNÍM POLEM JE SULKULÁRNÍ TEKUTINA



BITEVNÍM POLEM JE SULKULÁRNÍ TEKUTINA

gingiválním sulkus a **slina** je hlavní **bariérou** před proniknutím mikroorganismů do **parodontu**

sulkulární tekutina – exsudát, vysoký obsah neutrofilů – fagocytóza

slina – hlavně IgA, množství závisí na stupni paradentózy, lyzozym, defensiny, proteolytické enzymy

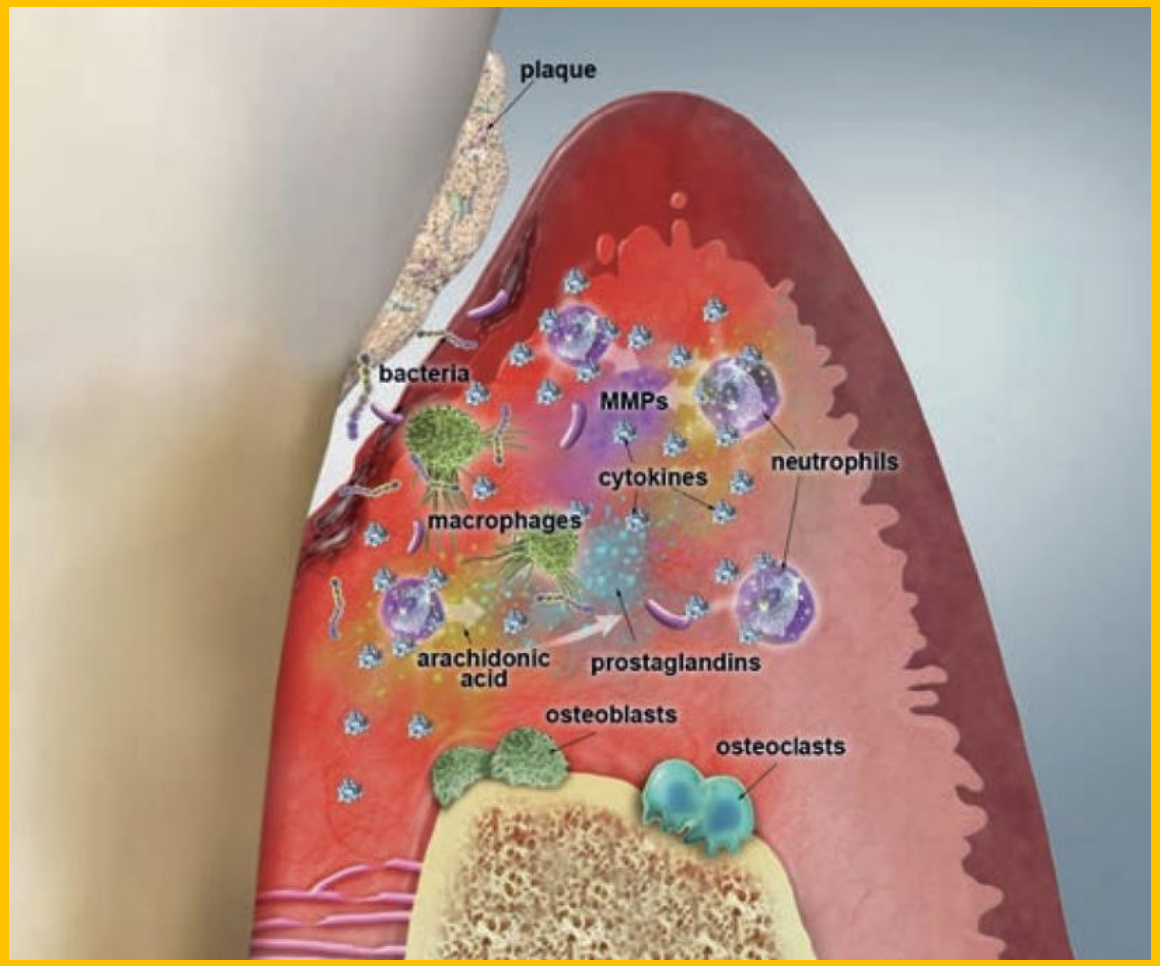
OBRANNÁ BARIÉRA MÁ SVOU KAPACITU

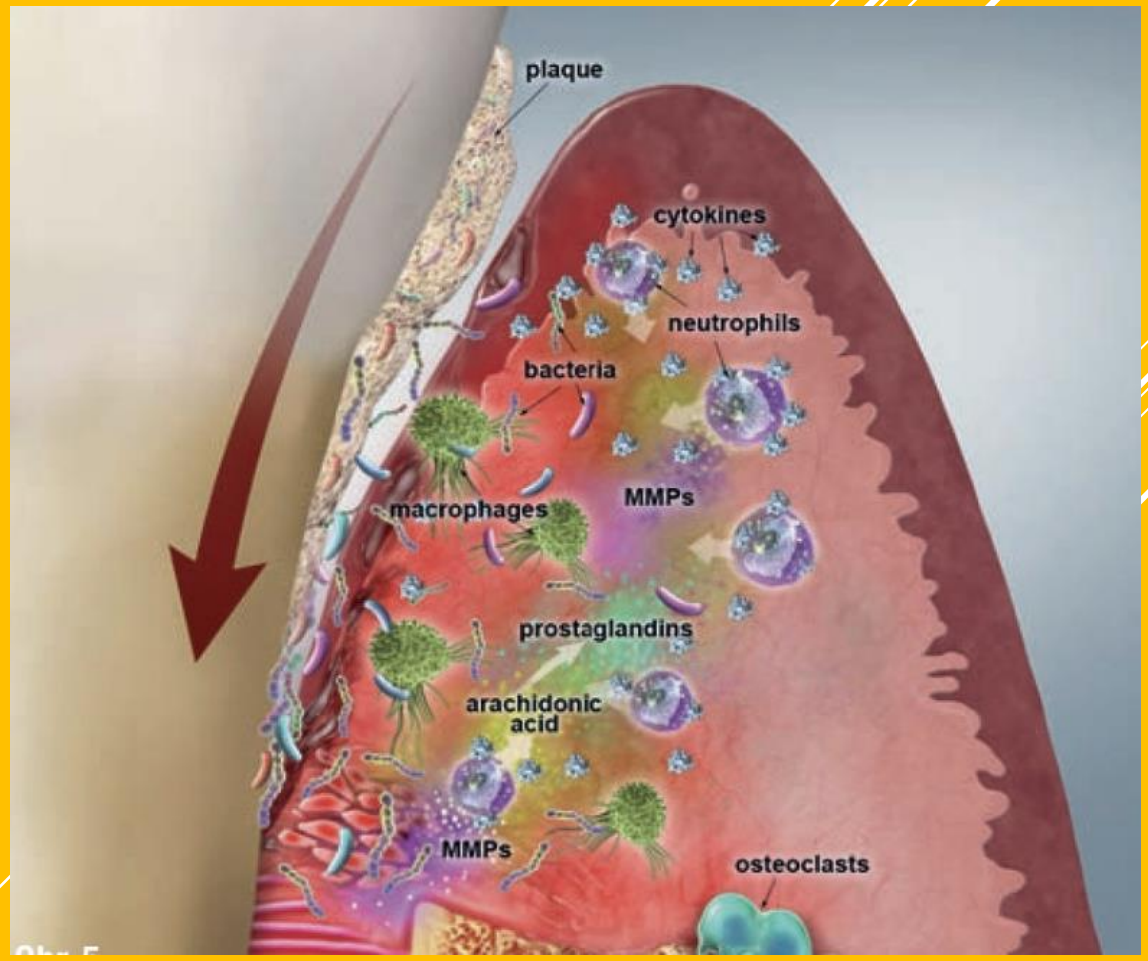
pokud virulence baktérií překročí obranou schopnost sulku a sliny,

dochází k invazi baktérií do parodontu a vzniká **parodontitida**

zapojení všech složek imunity, v první řadě **akutní zánět**

OBRANNÁ BARIÉRA MÁ SVOU KAPACITU





ZÁNĚT JE DOMÉNOU ZEJMÉNA NESPECIFICKÉ IMUNITY

dilatace cév – dostatek krve a krevních elementů do místa zánětu

zvýšená propustnost cév – usnadnění průniku humorálních a celulárních bb do tkání x edém tkání

ZÁNĚT JE ŘÍZEN BUNĚČNOU I HUMORÁLNÍ SLOŽKOU IMUNITY

buněčná složka – neutrofilní leukocyty (polymorfonukleáry, granulocyty), monocyty a tkáňové makrofágy – první obranná linie

humorální složka – komplement, bílkoviny akutní fáze, protilátky (získaná imunita)

ŽIVOTNÍ CYKLUS NEUTROFILU JE PESTRÝ, ALE KRÁTKÝ

- **zrání** v kostní dřeni 14 dní
- **cirkulace** v periferní krvi, příprava k adhezi na epitel – životnost 4-10 hodin
- **dipadéza** přes stěny cév do parodontu

  rolling po endotelu, zastavení rollingu, silná vazba neutrofil-endotel, oploštění neutrofilu, přelití mezi 2 bb endotelu, rozpuštění bazální membrány a průnik do parodontu

CHEMOTAXINY JSOU „VOŇAVKY“ PRO NEUTROFILY

- **chemotaxe** – pohyb neutrofilu ve směru koncentrace chemoatrakční látky v tkáních (parodontu)

příklady – komplementový fragment C5, N-formyl methionin peptid z baktérií, IL-8, MCP-1 (monocytární chemoatrakční protein)

vysoká citlivost – registrace změny koncentrace 1% v okolní tkáni, v bezprostředním okolí nanoprocenta

OPSONINY JSOU KOŘENÍM PRO FAGOCYTY

- **opsonizace** – proces označkování parodontálních baktérií

  makrofágy nemají velkou schopnost rychlého a bezpečného rozpoznávání cizorodých bakterií

  protilátky

  C3b složka komplementu

  opsoniny z krevního séra, které se váží na **LPS toxin** ze stěny baktérií

INGESCE ZNAMENÁ POHLCENÍ

- **ingesce** – bezprostředně po navázání fagocytu na bakterii

  obalení bakterie membránou **(fagozom)**

  splynutí s lysozomem **(fagolysozom)**

  lysozom = granula

KDYŽ SE KÁCÍ LES, LÉTAJÍ TŘÍSKY

- **oxidativní likvidace baktérií** – tvorba volných kyslíkových radikálů ve fagocytech (**hydroxylový radikál**, **singletový kyslík**, **peroxid vodíku**) a zprostředkovaně tvorba **oxidu dusnatého**, **kyseliny chlorné**, **NF-κB**

nutnost neutralizace oxidantů → rychle dochází i k **ničení parodontálních tkání!**

KDYŽ SE KÁCÍ LES, LÉTAJÍ TŘÍSKY

- **neoxidativní likvidace – proteolytické enzymy (metaloproteinázy) v granulech**

  azurofilní zrna - elastáza

  specifická zrna – kolagenáza, laktotransferin

  sekreční zrna – aktivátory plazminogenu

  C zrna – katepsiny

i působení proteolytických enzymů způsobuje **poškození parodontu**

ZA DOBROU PRÁCI JE NEUTROFIL ODMĚNĚN SMRTÍ

- **buněčná smrt**

po likvidaci mikroba se krvinka rozpadá a spolu s usmrceným mikrobem a vzniká hnis

2.FÁZE OBRANY

- **monocyto-makrofágový systém**

  krevní monocyty, tkáňové makrofágy – v parodontu **menší význam** než neutrofily

  jejich dlouhodobá přítomnost ale **prohlubuje chronicitu** zánětu parodontu

  výrazná tvorba **cytokinů**

VROZENÁ HUMORÁLNÍ SLOŽKA ZÁNĚTU JE PŘÍTOMNA I V PARODONTU

komplement

- komplex proteinů **C1-C9** v krevním séru
- 3 cesty aktivace, všechny se setkají u aktivace C3 složky komplementu
- výsledkem je tvorba **membrány atakujícího komplexu** a proděravění membrány bakterie
- určité bakterie dokáží **degradovat** složky komplementu, či **inhibovat** opsonizaci

CRP JE UŽITEČNÉ NEJEN PRO INDIKACI ATB U ZÁNĚTU

C-reaktivní protein

- vzniká v játrech působením prozánětlivých cytokinů IL-1,-6,-8, TNF-alfa
- opsonizace
- aktivace komplementu
- stimulace fagocytů

PŘICHÁZÍ NA ŘADU SPECIFICKÁ IMUNITA

pokud mikrobiální dráždění parodontu trvá dlouho, aktivuje se **specifická imunita**

hlavním subtypem T lymfocytů v parodontu je **T_H lymfocyt**

- T_{H1} – potenciace monocyto-makrofágového systému a obrana proti intracelulárním parazitům
- T_{H2} - aktivace B-lymfocytů a boj proti extracelulárním patogenům

AKUMULACE T-BB V PARODONTU PŘISPÍVÁ K CHRONICITĚ PARODONTÓZY

- **T_{H1} bb** produkují IFN-γ a TNF-α – aktivace makrofágů
- **T_{H2} bb** produkují IL-1,-4, -5, -6, -13 – aktivace B-lymfocytů

INTERLEUKIN 1 JE VÝZNAMNÝ PROZÁNĚTLIVÝ CYTOKIN

- **tvoří** jej neutrofily, makrofágy, fibroblasty, osteoblasty, endotely
- podporuje adhezi a **chemotaxi**
- **stimulace** osteoklastů a tím **resorbci** kostí
- **aktivace proteolytických enzymů** a tím destrukci měkkých tkání
- zvyšují **apoptózu**
- podporují tvorbu dalších **prozánětlivých cytokinů**

INTERLEUKIN 1 A GENETIKA

- **přes 1% populace** má vrozenou odlišnost genu kódujícího tvorbu IL-1
- **2,7x** vyšší riziko ztráty zubu
- nutnost **agresivnější** léčby u parodontitidy

SPECIFICKÁ HUMORÁLNÍ SLOŽKA IMUNITY SE PŘIPOJUJE K ZÁNĚTU NEJPOZDĚJI

- zodpovědnost **B-lymfocytů**
- zrání v kostní dřeni a skladování v sekundárních lymfatických orgánech
- gingiva je **„terciárním“** lymfatickým orgánem - depo plazmocytů
- hlavně IgG a IgA

zvýšené koncentrace protilátek proti parodontogenním bakteriím jsou příznakem **pokročilých** forem parodontitid a svědčí o jejich **dlouhodobém** osídlení

A ZÁVĚREM:

- **akutní** krátkodobý zánět působí **protektivně** – likvidace baktérií a návrat do **původního stavu**
- parodontitida je **chronické** onemocnění
- při **dlouhodobém** trvání působí lokálně **destruktivně**
- fagocyty tvoří stále **cytokiny**, které podporují **vleklost** zánětu
- cytokiny podporují tvorbu **MMPs** (matrixmetaloproteináz), které destruují kost – **ireverzibilní** poškození

A OPRAVDU POSLEDNÍ SLAJD:

produkcí **cytokinů, CRP** a dalšími zánětlivými působky ovlivňuje i vzdálené orgány → má silné **lokálně-systémové spojení**

zvýšené riziko:

ICHS	2x
DM	2-5x
CMP	2x
osteoporóza	2x
předčasný porod	4x-7x