

Jak funguje (a někdy nefunguje) imunitní systém

***Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.
Ústav molekulární genetiky AV ČR***

Hlavním úkolem imunitního systému je chránit nás před škodlivými mikroorganismy, ale také odstraňovat poškozené a abnormální vlastní buňky. Aby byla imunitní odpověď účinná, musí dojít ke správnému "výběru zbraní" – na některé mikroorganismy platí nejlépe protilátky, na jiné tzv. zánětlivá reakce, která dokáže likvidovat mikroorganismy ukryté uvnitř buněk. Chybný výběr imunitních "zbraní" může vést k selhání obrany a sebepoškození organismu. Zdravý imunitní systém má řadu pojistek proti sebepoškození – jejich poruchy vedou k autoimunitním chorobám.

Imunologie patří mezi nejvýznamnější odvětví moderní biologie – a to jak z hlediska vědeckého, tak především praktického.





IMUNOLOGIE:

**VELKÝ OBOR – OD MOLEKUL K
PACIENTŮM**

CCA 20 NOBELOVÝCH CEN

ZÁKLADNÍ ÚKOLY **IMUNITNÍHO SYSTÉMU:**

- OBRANA PROTI PATOGENŮM**
- ODSTRAŇOVÁNÍ ABNOMÁLNÍCH BUNĚK
(NÁDOROVÝCH, POŠKOZENÝCH...)**

BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTEMU:

RŮZNÉ TYPY **BÍLÝCH KRVINEK (LEUKOCYTŮ):**

**MONOCYTY, MAKROFÁGY,
GRANULOCYTY, LYMFOCYTY...**

ZBRANĚ IMUNITNÍHO SYSTÉMU (často dvojsečné!!):

Fagocyty (požírají mikroby)

Komplement

Protilátky

NK-buňky (zabíjejí infikované a nádorové buňky)

T-lymfocyty (několik typů)

Tisíce různých molekul....



1.

ROZPOZNÁVÁNÍ

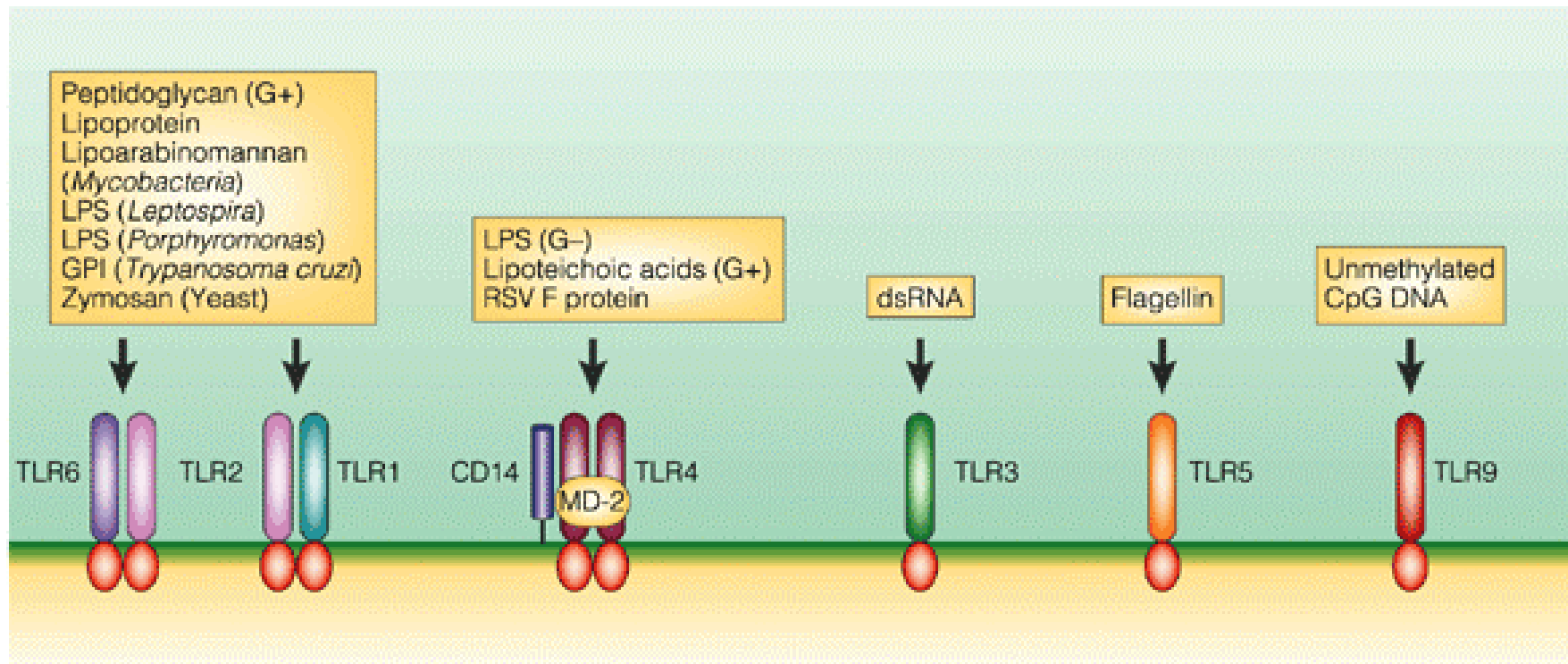
ROZPOZNÁVÁNÍ PATOGENŮ A ABNORMÁLNÍCH BUNĚK POMOCÍ:

- **POVRCHOVÝCH RECEPTORŮ**
- **“ROZPUSTNÝCH RECEPTORŮ”**

TZV. PŘIROZENÝ (NEADAPTIVNÍ) SYSTÉM:

**rozeznává různé chemické struktury
charakteristické pro mikroorganismy**

TOLL-LIKE RECEPTOR



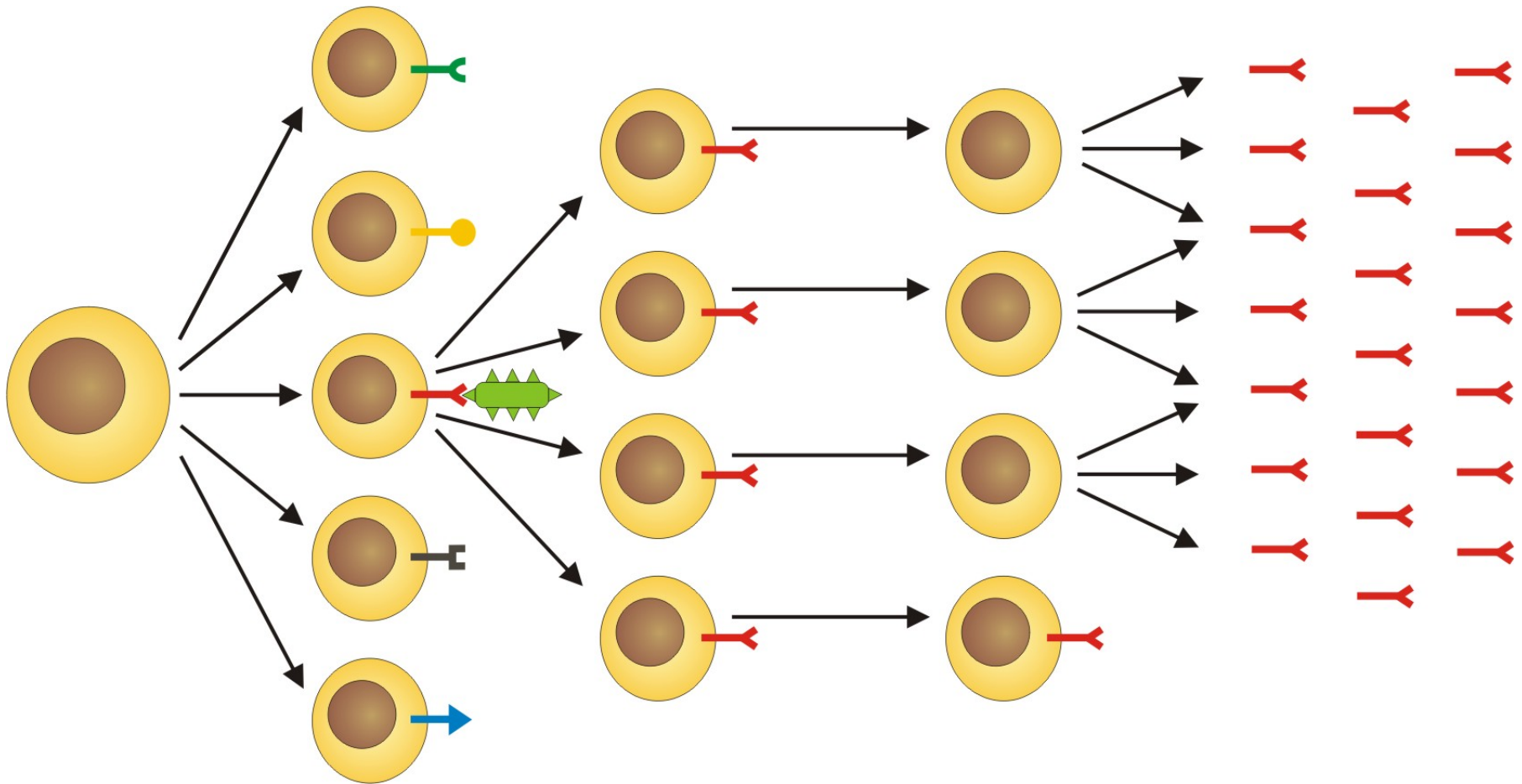
ADAPTIVNÍ
(ANTIGENNĚ-SPECIFICKÝ)

SYSTEM

ADAPTIVNÍ SYSTÉM (POUZE U OBRATLOVCŮ):

- Je založen na obrovském repertoáru klonů B- and T-lymfocytů, z nichž každý nese poněkud odlišné receptory
- “Rozpustné receptory” adaptivního systému jsou protilátky (= rozpustné BCR)
- Systém je “anticipační”, klonální, “marnotratný”

VZNIK REPERTOÁRU B LYMFOCYTŮ



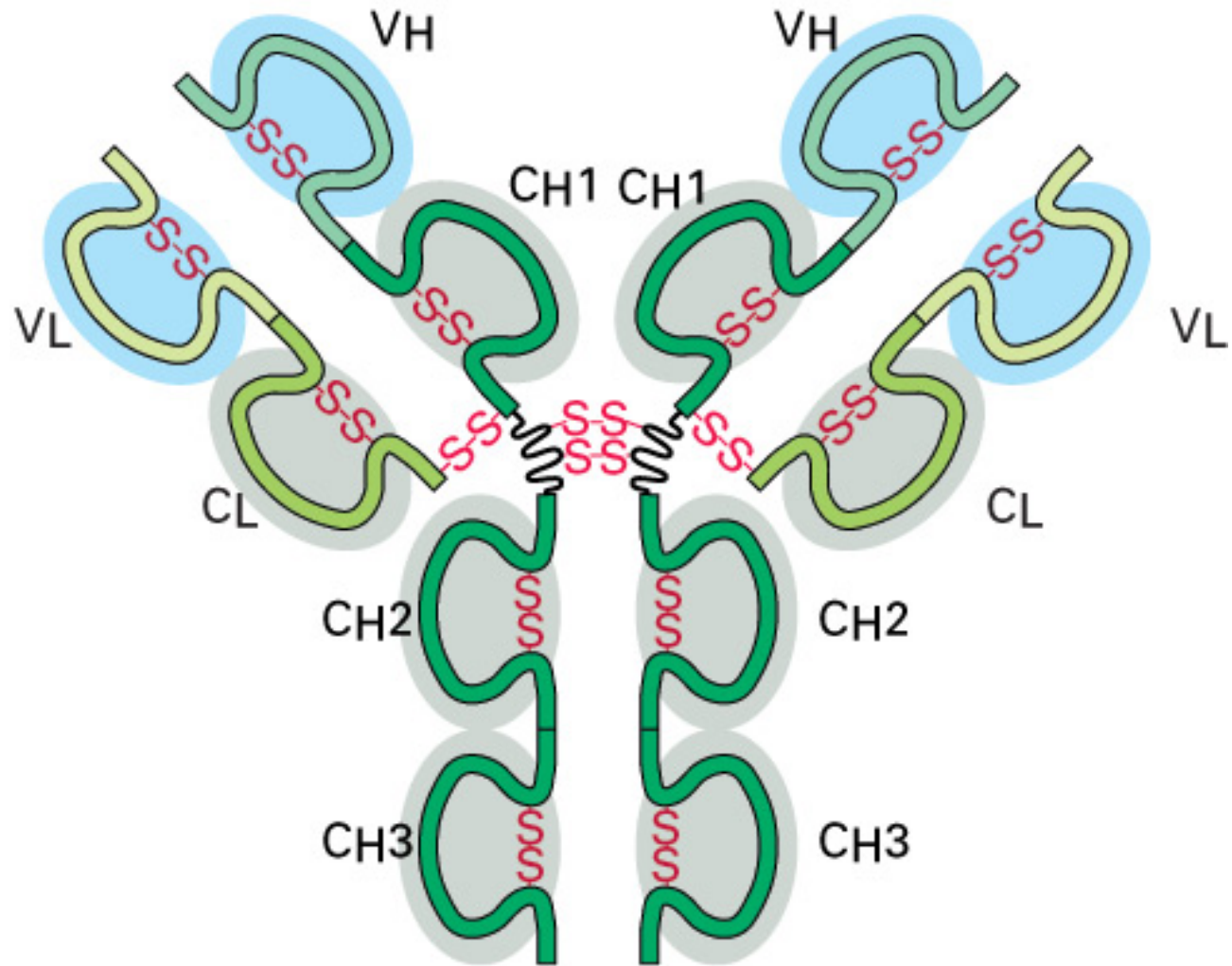


Figure 24–32. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

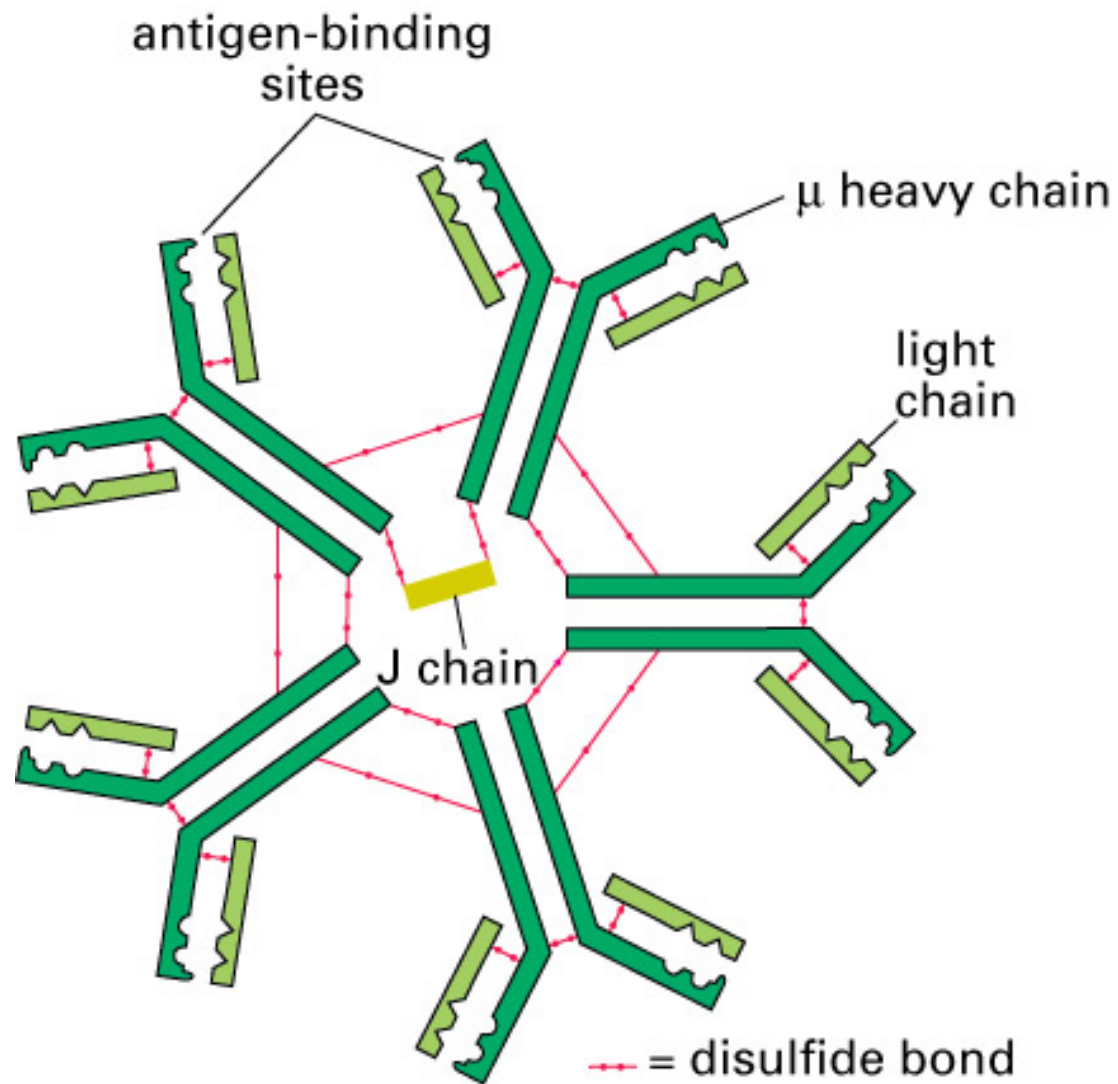


Figure 24-23. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

PROTILÁTKY:

**OBALÍ MIKROORGANISMY A ZNEMOŽNÍ JIM
NASEDNOUT NA BUŇKY**

**OBALENÉ MIKROORGANISMY JSOU
„CHUTNĚJŠÍ“ PRO FAGOCYTY (POŽÍRAČE
MIKROBŮ)**

T- LYMFOCYTY:

VZNIKAJÍ V BRZLÍKU (THYMU)

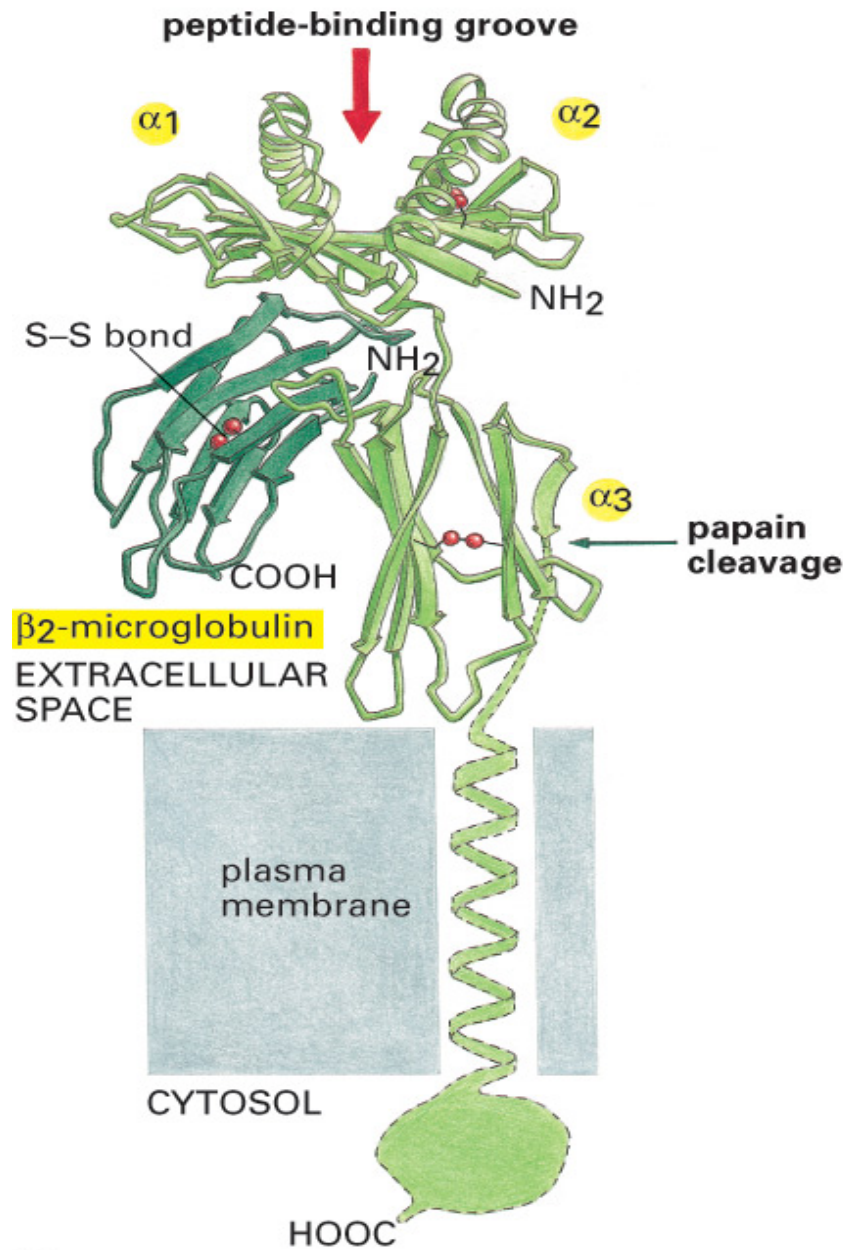
ROZEZNAVAJÍ HLAVNĚ FRAGMENTY
(VNITROBUNĚČNÝCH) PROTEINŮ NA
POVRCHU JINÝCH BUNĚK

ÚČEL: DETEKCE BUNĚK INFIKOVANÝCH
“SKRYTÝMI” INTRACELULÁRNÍMI PARAZITY
(např. VIRY)

ZÁŠADNÍ VÝZNAM TZV. MHC PROTEINŮ

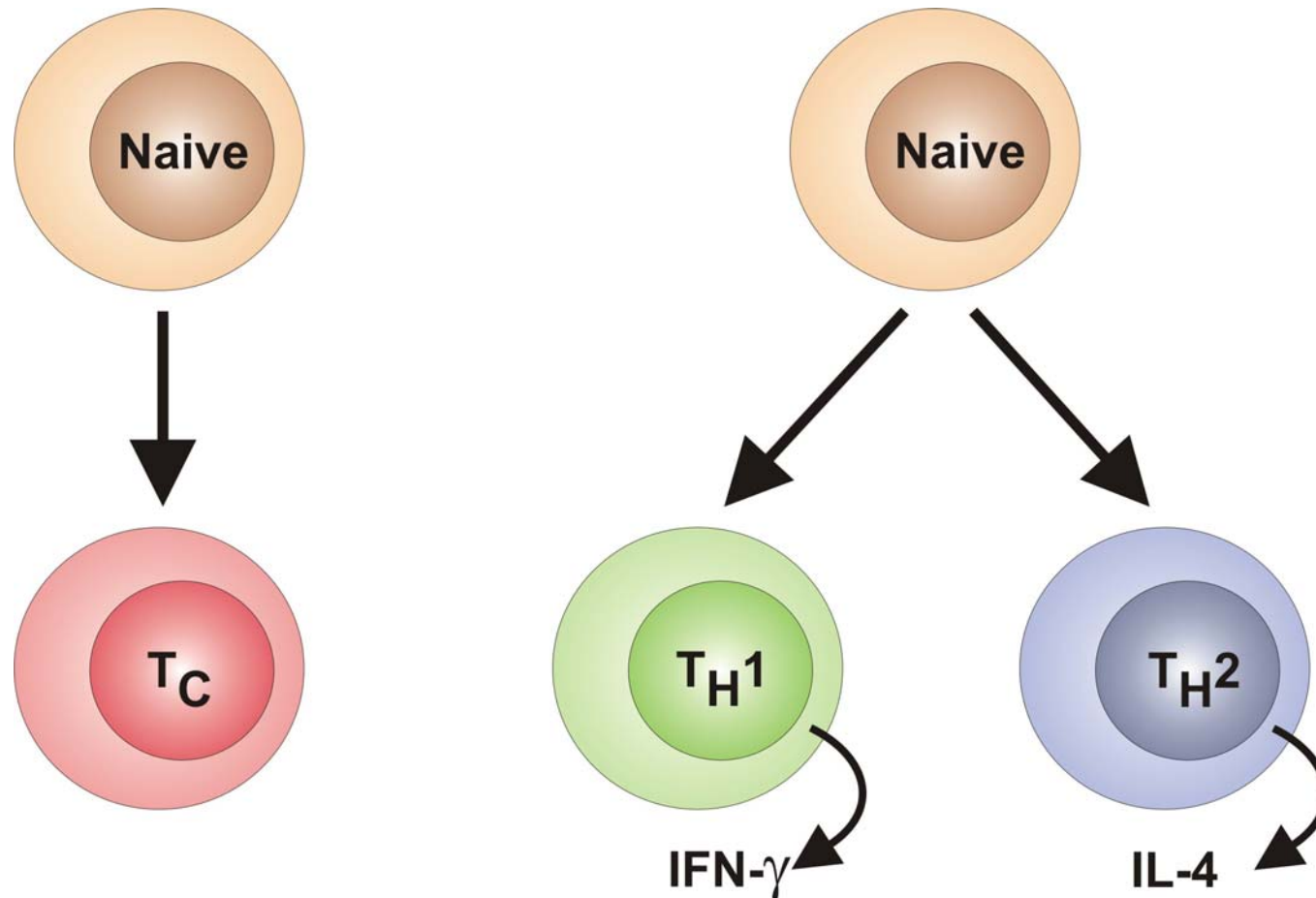
(HLA MOLEKULY, TRANSPLANTAČNÍ
ANTIGENY...):

**ZAŘÍZENÍ PRO VYSTAVOVÁNÍ FRAGMENTŮ
NA POVRCHU (ZPRÁVA PRO T-LYMFOCYTY
O ZDRAVOTNÍM STAVU BUŇKY)**



(A) SIDE VIEW

T LYMFOCYTY: DŮLEŽITÉ FUNKČNÍ SUBPOPULACE



T LYMFOCYTY:

POMOCNÉ TYPU 1 (POMÁHAJÍ VYVOLÁVAT ZÁNĚT)

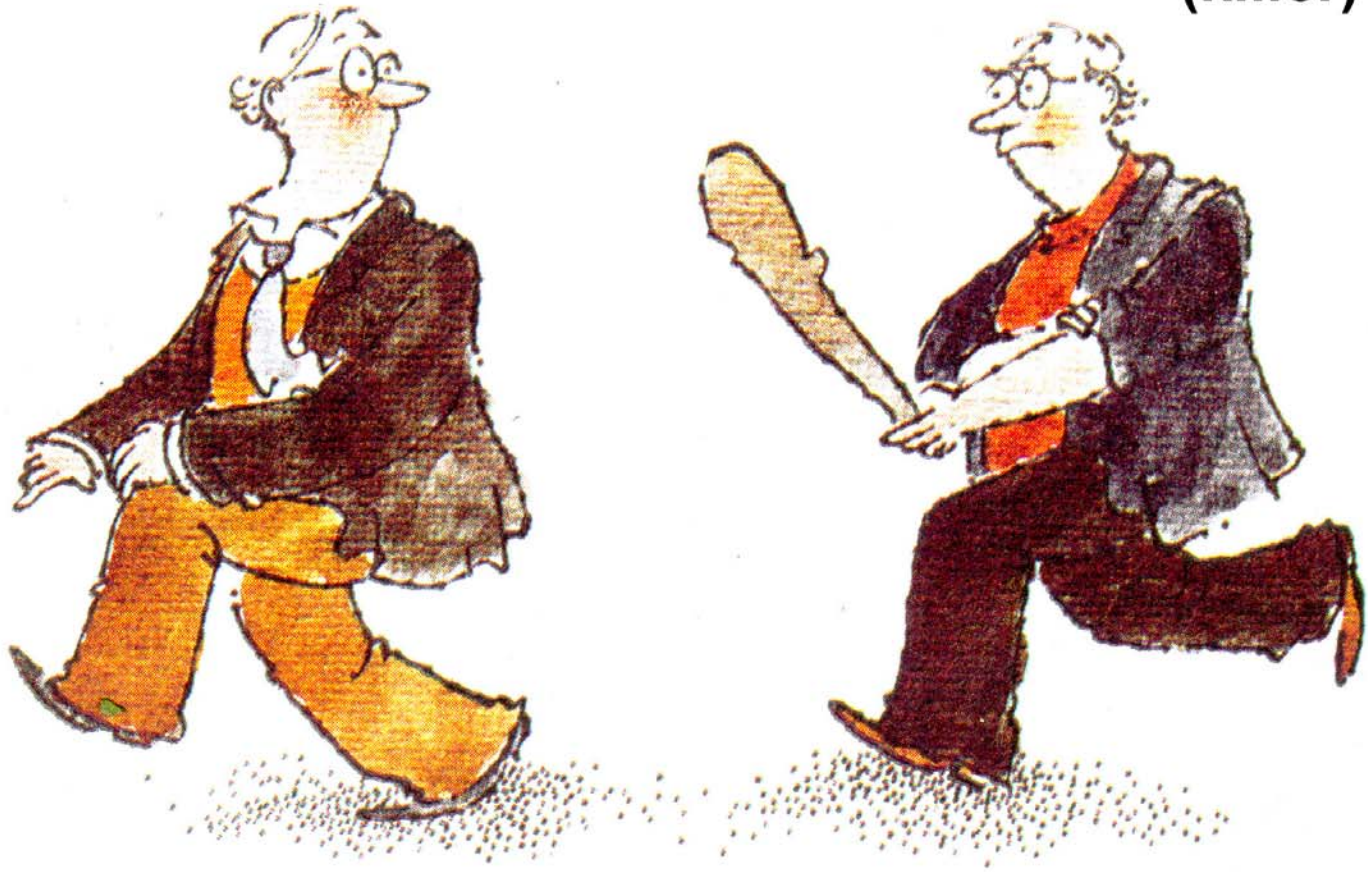
POMOCNÉ TYPU 2 (POMÁHAJÍ JINÝM BUŇKÁM (B LYMFOCYTŮM) DĚLAT PROTILÁTKY)

CYTOTOXICKÉ (ZABÍJEJÍ INFIKOVANÉ BUŇKY, ABY SE NESTALY ZDROJEM INFEKCE)

PŘEKVAPIVÁ (A ČASTO NEBEZPEČNÁ) STRATEGIE:

**INFIKOVANÉ BUŇKY NELÉČIT, ALE RADĚJI
ROVNOU ZABÍT, ABY SE NESTALY
ZDROJEM INFEKCE**

T_c
(killer)



ZÁKLADNÍ DOGMA PRO ADAPTIVNÍ ODPOVĚDI:

**PROTILÁTKOVÉ ODPOVĚDI (B, Th2) – EFEKTIVNÍ PROTI
EXTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM**

**ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI (Th1, Tc) – EFEKTIVNÍ PROTI
INTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM**

**VZÁJEMNÁ KONKURENCE Th1 vs. Th2 (REGULACE POMOCÍ
POZITIVNÍ ZPĚTNÉ VAZBY)**

**ŠPATNÝ VÝBĚR ODPOVĚDI Th1 vs. Th2
MŮŽE BÝT FATÁLNÍ (LEPRA...)**

Th1 x Th2

(„nemají se rády...“)

IFN γ vs. IL-4

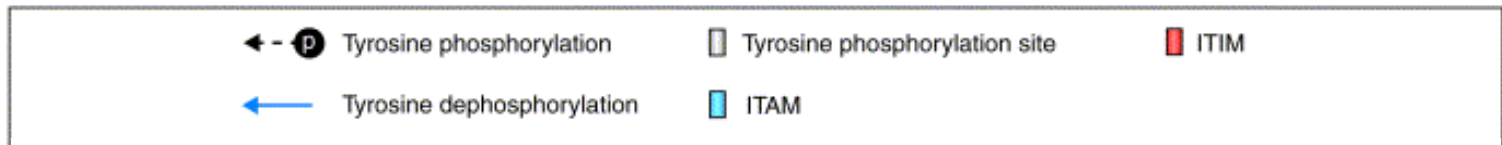
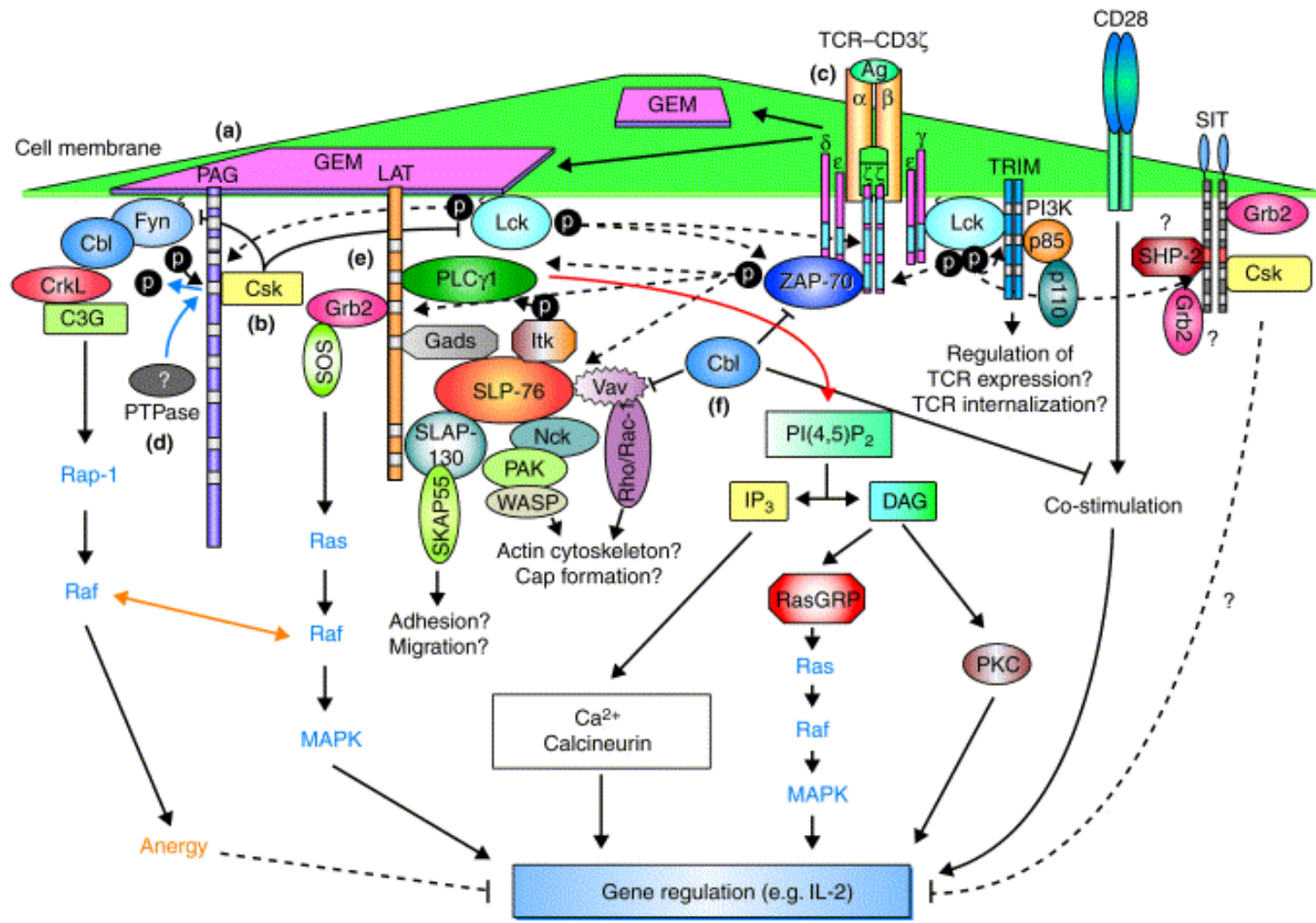
DŮLEŽITÝ PRINCIP:

- IMUNITNÍ SYSTÉM REAGUJE NA CIZORODÉ NEBEZPEČNÉ VĚCI

SIGNÁLY NEBEZPEČÍ:

- **VNĚJŠÍ** (MOLEKULY Z MIKROBŮ)
- **VNITŘNÍ** (např. STRESOVÉ PROTEINY UVOLNĚNÉ Z ODUMÍRAJÍCÍCH BUNĚK)

**TISÍCE MOLEKUL, RECEPTORŮ,
CYTOKINŮ, SIGNALIZAČNÍCH
DRAH...**



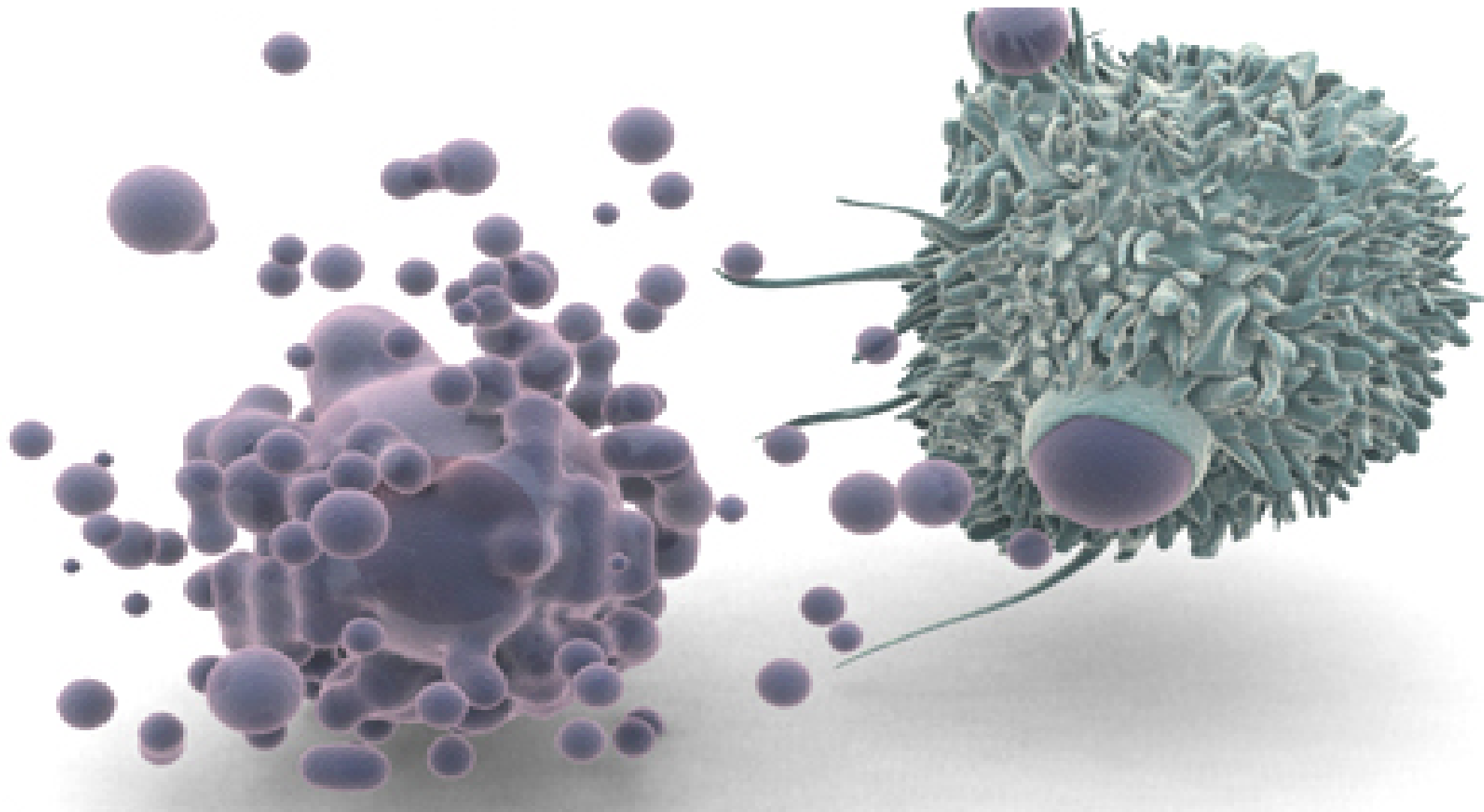
Leo A., Schraven B. *Curr Opin Immunol* 2001 Jun;13(3):307-16

2.

LIKVIDACE

- ZABÍJENÍ POMOCÍ **MIROBICIDNÍCH PEPTIDŮ, PEROXIDU VODÍKU, NEBO JINÝCH “CHEMICKÝCH ZBRANÍ”**
- **FAGOCYTOSA (POHLCOVÁNÍ A POŽÍRÁNÍ)**
- **ZÁNĚT**
- **ZABÍJENÍ (NIKOLI LÉČENÍ!!) INFIKOVANÝCH BUNĚK (DRASTICKÁ KARANTÉNA...)**

LIKVIDACE MRTVÉ BUŇKY



3.

TOLERANCE

VELKÝ PROBLÉM:

**JAK UDRŽOVAT SELF-TOLERANCI K
VLASTNÍM TKÁNÍM A ZABRÁNIT
SEBEPOŠKOZOVÁNÍ?**

(TÝKÁ SE HLAVNĚ T-LYMFOCYTŮ)

JEDNODUCHÉ ŘEŠENÍ:

ELIMINOVAT AUTOREAKTIVNÍ T LYMFOCYTY
BĚHEM VÝVOJE V BRZLÍKU (NEGATIVNÍ
SELEKCE)

ALE – VE ZRALÉM IMUNITNÍM SYSTÉMU JE
SPOUSTA POTENCIÁLNĚ AUTOREAKTIVNÍCH T
LYMFOCYTŮ!
TY MUSÍ BÝT NĚJAK **AKTIVNĚ POTLAČOVÁNY!**

IMUNOLOGICKÝ HIT

(S KOMPLIKOVANOU A „NESLAVNOU“ DŘÍVĚJŠÍ HISTORIÍ...)

**REGULAČNÍ (= SUPRESOROVÉ,
TLUMIVÉ) T LYMFOCYTY**

(Treg, Ts, Th3, Tr1...)

**DEFEKTY FUNKCE Treg:
AUTOIMUNITNÍ NEMOCI A
ALERGIE?**

**ALE:
Treg CHRÁNÍ NÁDORY...**

4.

PORUCHY IMUNITY

JAK VZNIKAJÍ
AUTOIMUNITNÍ NEMOCI A
ALERGIE?

IMUNODEFICIENCE:

VROZENÉ (GENETICKÉ)

ZÍSKANÉ; AIDS

5.

APLIKACE

OBROVSKÝ VÝZNAM –
VAKCINACE PROTI INFEKČNÍM
NEMOCEM

(STAMILIONY ŽIVOTŮ)

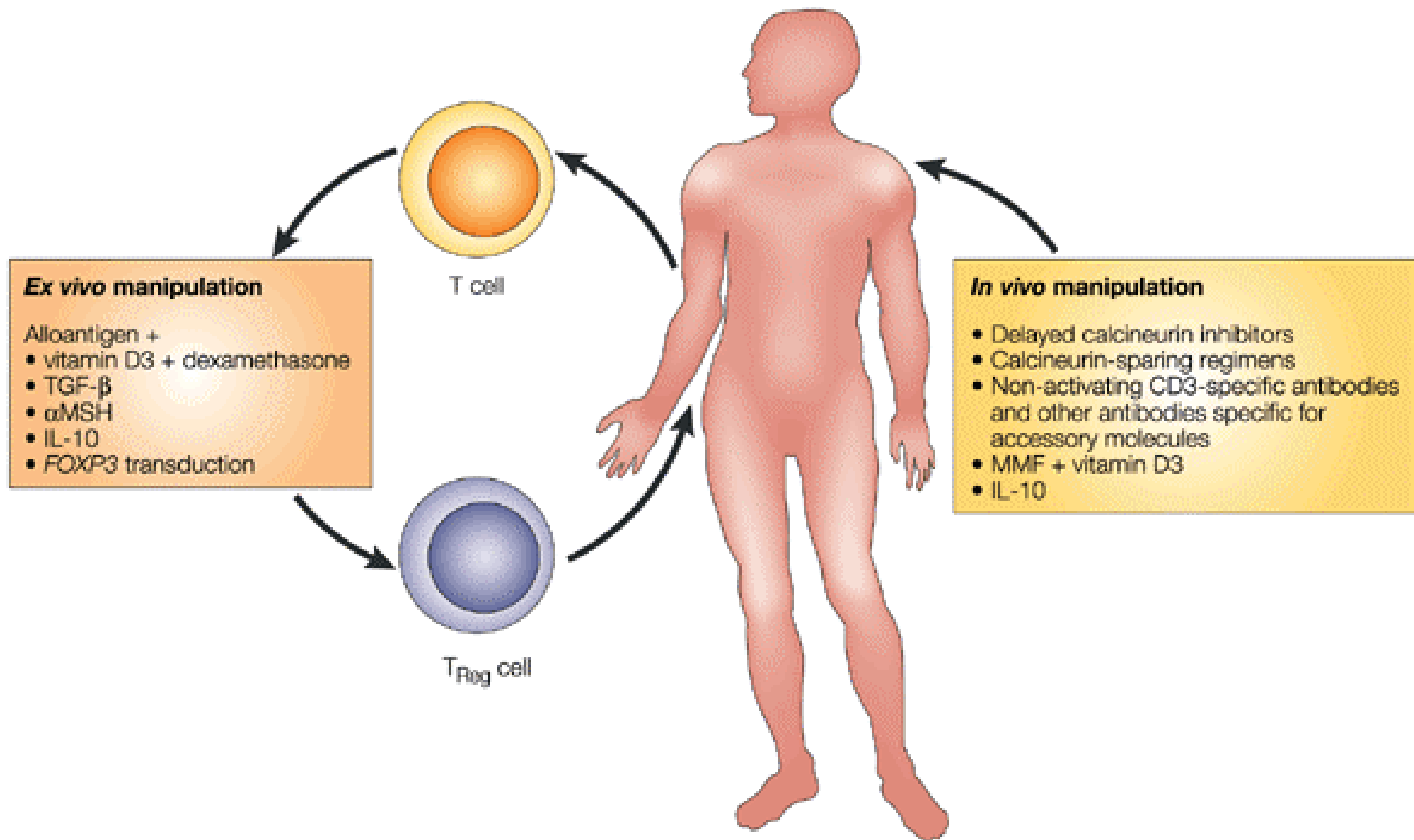
Eradikace neštovic, brzy i dětské obrny

VÝRAZNÝ RECENTNÍ ÚSPĚCH: TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

- **AUTOIMUNITNÍ CHOROBY** (BLOKOVÁNÍ TNF - REVMATOIDNÍ ARTRITIDA, CROHNOVA NEMOC...) **REMICADE (INFLIXIMAB), HUMIRA,**
- **NĚKTERÉ LEUKEMIE A LYMFOMY** **RITUXAN, MYLOTARG, CAMPATH-1, ZEVALIN**
- **SOLIDNÍ NÁDORY** **HERCEPTIN**
- **IMUNOSUPRESE** (TRANSPLANTACE, AUTOIMUNITNÍ CHOROBY) **ORTHOCLONE, ZENAPAX, SIMULECT**
- **INFEKČNÍ CHOROBY** (PASIVNÍ IMUNIZACE - RSV) **SYNAGIS**
- **EMBOLIE** **ReoPro**

DOUFEJME, ŽE V BUDOUCNU:

- **LEPŠÍ VAKCÍNY** (HIV, SLABÉ A NÁDOROVÉ ANTIGENY?)
- **ÚČINNĚJŠÍ IMUNOSUPRESE** (AUTOIMUNITNÍ CHOROBY, ALERGIE, TRANSPLANTACE)
- **ÚČINNÉ IMUNOTERAPIE NÁDORŮ** (SLABÉ MÍSTO IMUNITY...)



DALŠÍ PROZATÍM KONTROVERZNÍ TEMATA :

- **PŘÍČINY RAPIDNÍHO VZRŮSTU ALERGIÍ, METODY LÉČBY**
- **PROTINÁDOROVÁ IMUNITA JAK DALECE LZE PRAKTICKY VYUŽÍT (VIZ „DEVITALIZACE“ ATD)**
- **NEUROENDOKRINNÍ OVLIVŇOVÁNÍ IMUNITNÍCH REAKCÍ (VYUŽITÍ PLACEBO EFEKTU...)**
- **POSILOVÁNÍ IMUNITY PROBIOTIKY, POTRAVNÍMI DOPLŇKY ATD.**

BUDE 21. STOLETÍ VĚKEM
IMUNOTERAPEUTIK?

UVIDÍME ZA 20, 50, 100 LET...

6.

HISTORIE,
LITERATURA

SVĚTOVĚ VÝZNAMNÍ ČEŠTÍ **IMUNOLOGOVÉ:**

Milan Hašek
Jaroslav Šterzl
Jan Klein
Jiří Městecký
Pavol Iványi

Pro vážnější zájemce:

ZÁKLADY IMUNOLOGIE

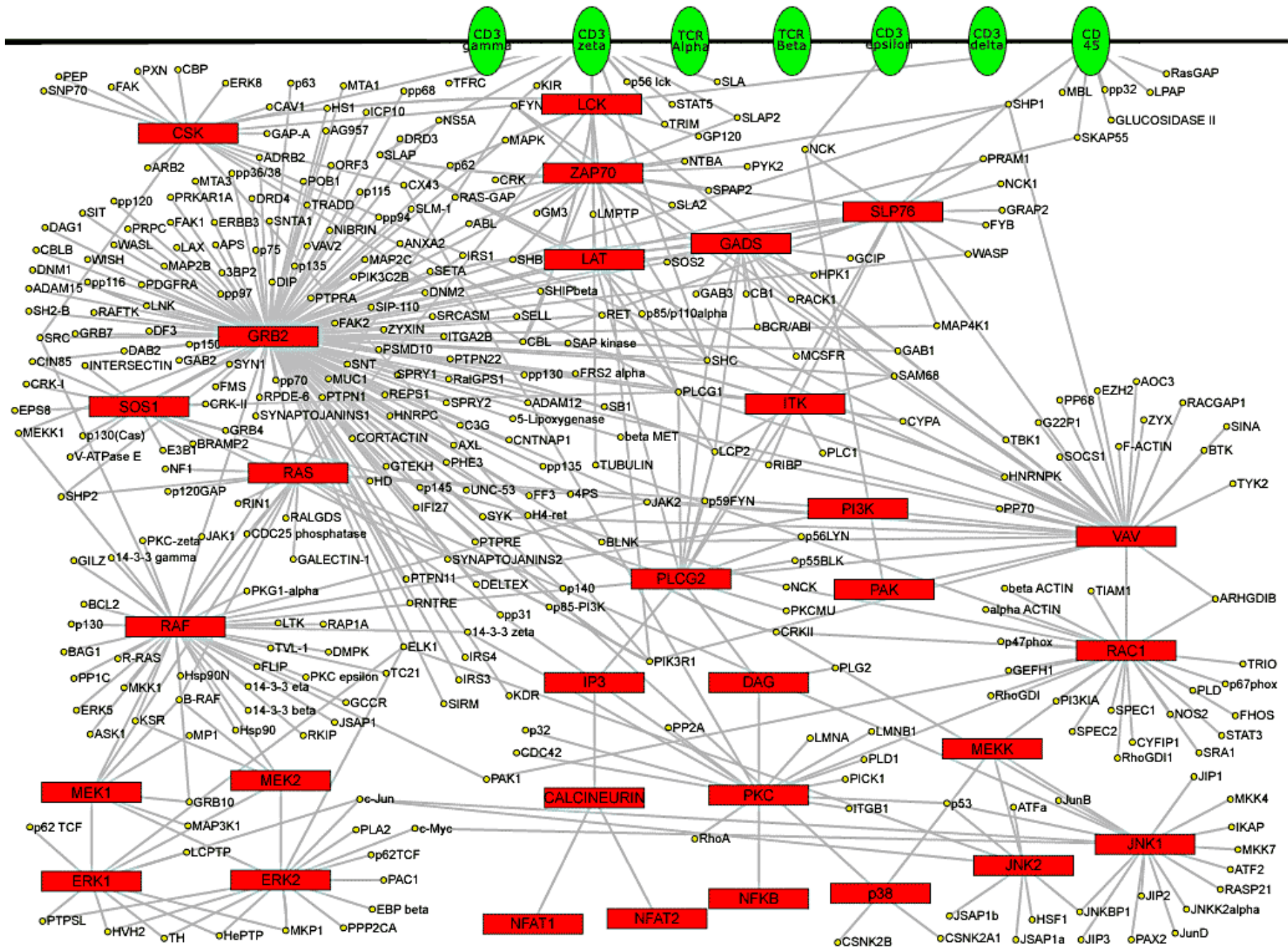
V.Hořejší, J.Bartůňková

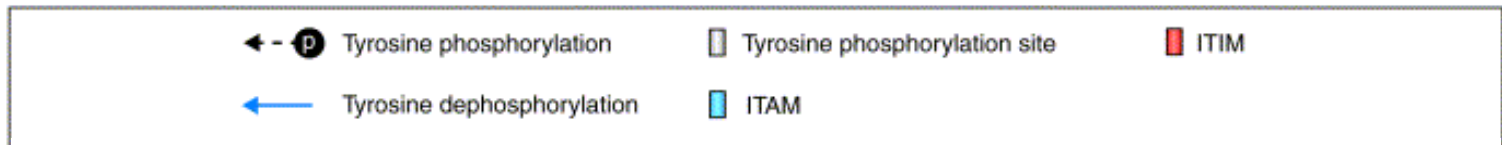
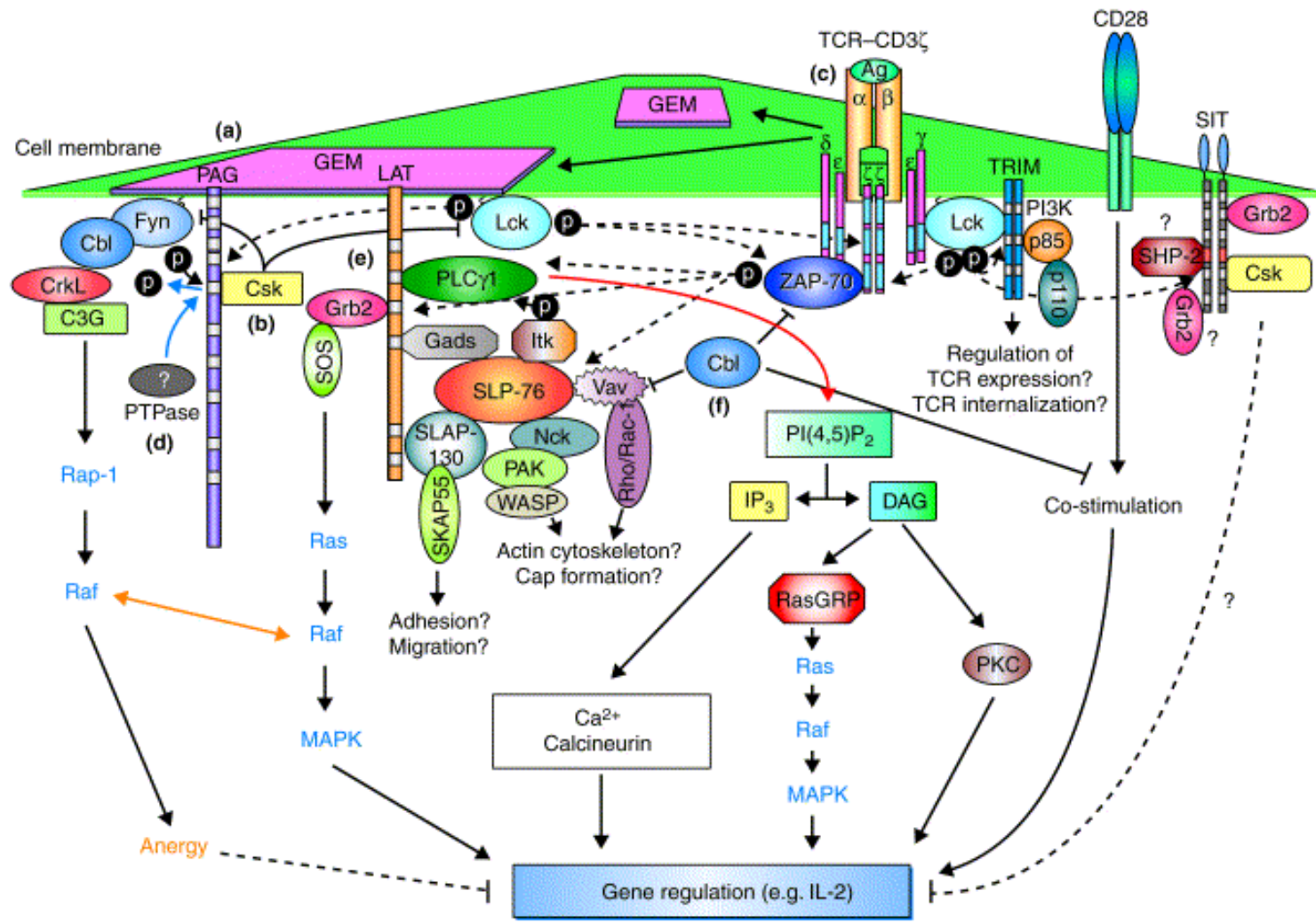
3. vydání Triton, Praha 2005

(k dostání v Lípové ulici)

VÝZKUM V MÉ LABORATOŘI

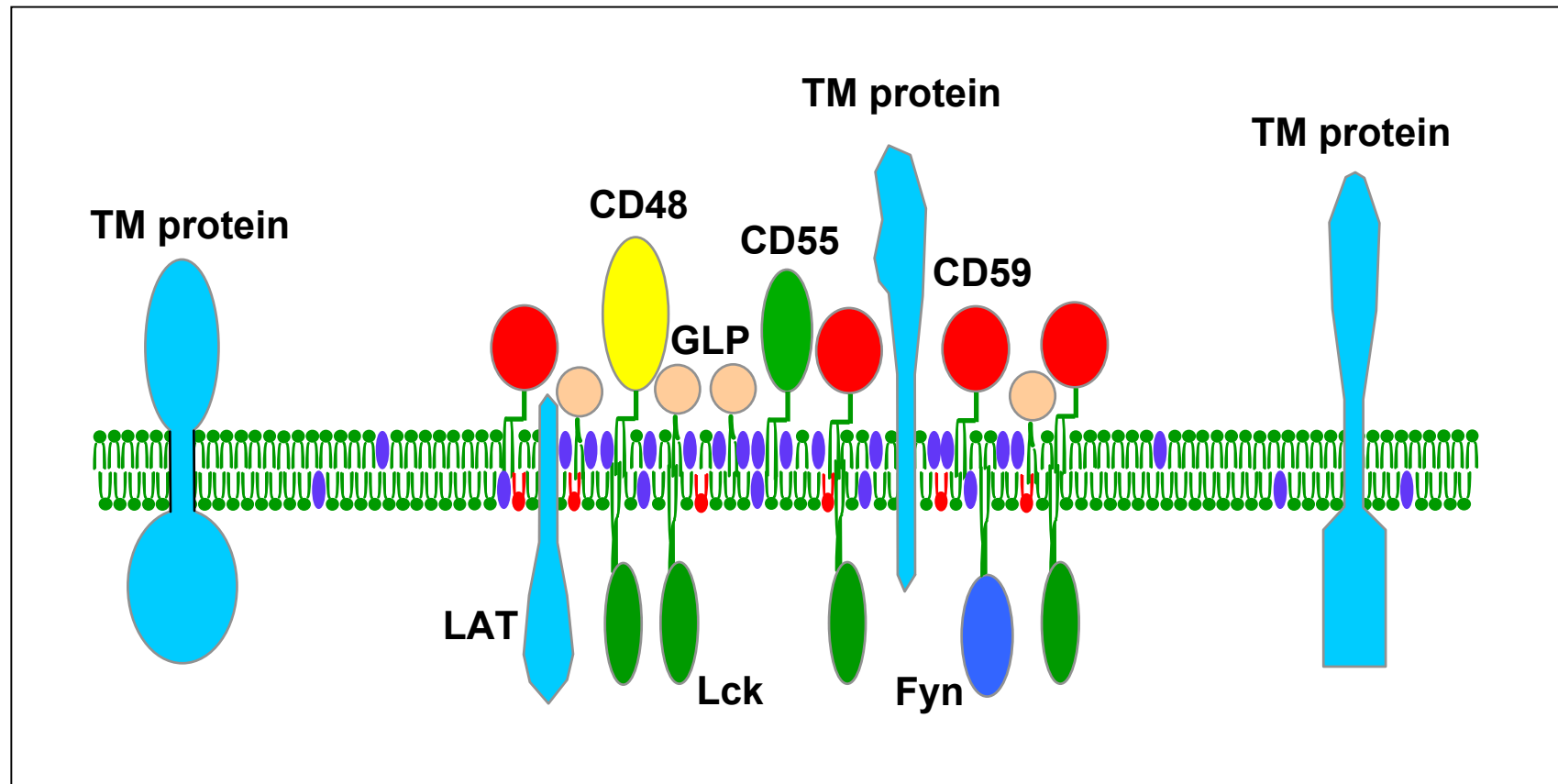
**MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY SIGNALIZACE
IMUNORECEPTORY**





Leo A., Schraven B. Curr Opin Immunol 2001 Jun;13(3):307-16

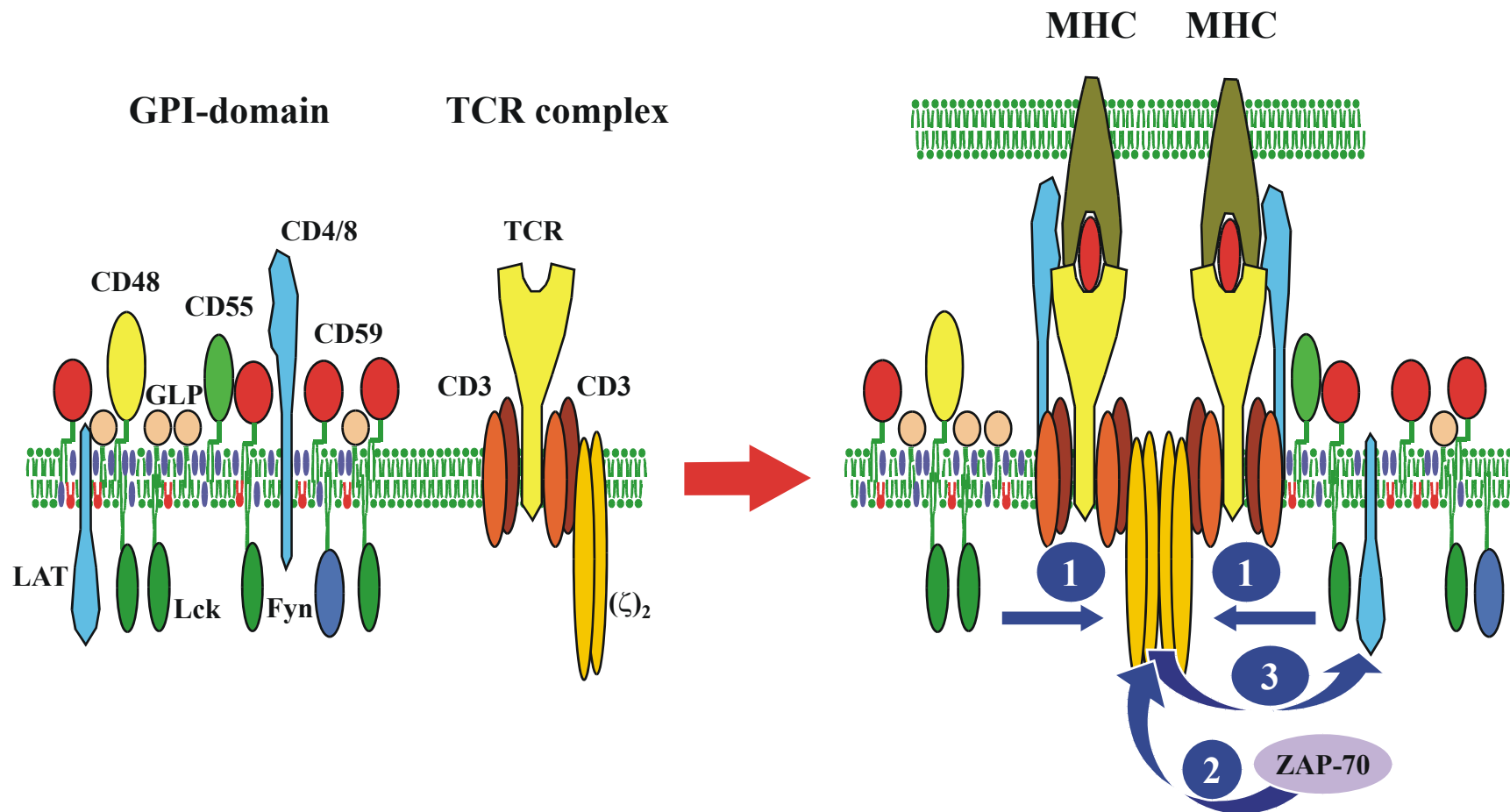
LIPID RAFTS (GEMs)



RAFTs - DISTRIBUTION AND HETEROGENEITY



RAFTs IN IMMUNORECEPTOR SIGNALLING



TRANSMEMBRANE ADAPTOR PROTEINS (TRAPs) IN GENERAL

Closely associated with
immunoreceptors

Not associated
with rafts

Associated with rafts
(palmitoylated)

Zeta
family
DAP-12
DAP-10

TRIM

SIT

LAX

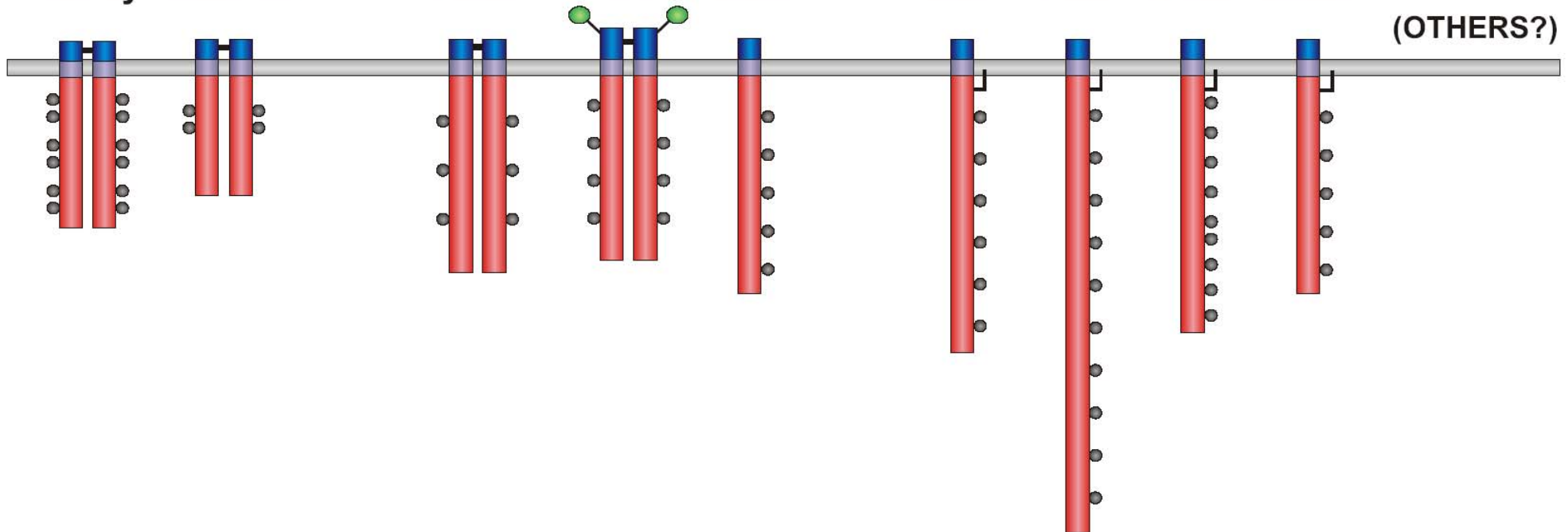
LAT

PAG

NTAL

LIME

(OTHERS?)



Signaling components of leukocyte rafts:

Src kinases:

Štefanová et al, *Science* 254(1991)1016

Cinek et al, *J. Immunol.* 149(1992)2269

Transmembrane adaptor LAT (critical for TCR signaling):

Brdička et al, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 248(1998)356

Transmembrane adaptor PAG (activates Csk – regulation of Src-kinases):

Brdička et al, *J. Exp. Med.* 191(2000)1591

Transmembrane adaptor NTAL (LAT-like function in BCR and FcR signaling):

Brdička et al, *J. Exp. Med.* 196(2002)1617

Transmembrane adaptor p33 (a role in CD4, CD8 signaling?):

Brdíčková et al, *submitted*

Collaboration with Burkhard Schraven (Heidelberg, Magdeburg)

