



Imunitní systém jak ho znáte a možná neznáte

Blanka Říhová



VY JSTE BOHATÝ, NEZÁVISLÝ INTELEKTUÁL? PROMIŇTE, ALE TOHLE VĚTNÉ SPOJENÍ SLYŠÍM PRVNĚ V ŽIVOTĚ.

Renčín



**.... a trocha historie
nikoho nezabije...**

Držitelé Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu – imunologové

1901

Emil Adolf von Behring
sérum proti záškrtu

1902

Ronald Ross
výzkum malarie

1903

Niels Ryberg Finsen
léčba pomocí koncentrovaných světelných
paprsků (lupus vulgaris)

1905

Robert Koch

objev původce tuberkulózy

1908

Ilja Ilič Mečnikov

Paul Ehrlich

výzkumy imunitního systému

1913

Charles Robert Richet

práce o anafylaxi

1919

Jules Bordet

objevy související s imunitním systémem

1927

Julius Wagner-Jauregg

objev významu naočkování malarie při léčení
progresivní paralýzy

1960

Sir Frank Macfarlane Burnet

Peter Brian Medawar

získaná imunologická tolerance

1972

Gerald M. Edelman,

Rodney R. Porter

struktura protilátek

**Historie první neudělené
imunologické Nobelovy
ceny u nás**

Imunoterapie a syfilis

Pražský lékař

profesor Oskar Fischer

Phlogetan

**Degradované bakteriální
proteiny**

1921 patentováno

Julius Wagner-Jauregg

profesor psychiatrie na
Vídeňské univerzitě
pacienty ohrožené progresivní
paralýzou infikoval malárií

Nobelova cena 1927

**Historie druhé
neudělené imunologické
Nobelovy ceny u nás**

**Profesor MUDr. Milan
Hašek**

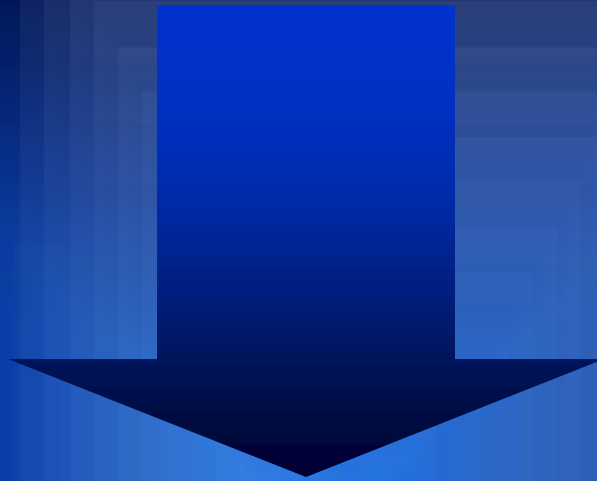


Imunologická tolerance

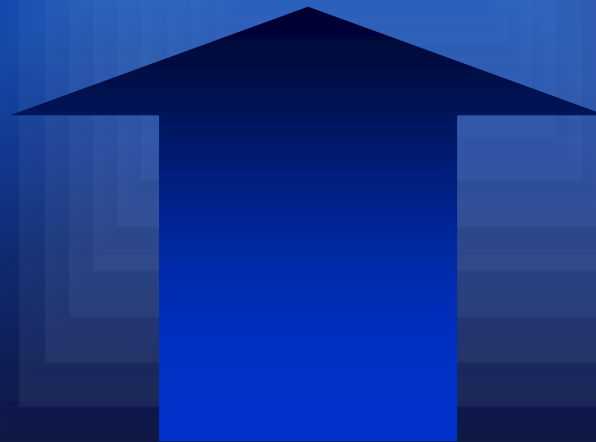


**Československá
biologie, březen
1953**

Peter Brian Medawar



Nature, září 1953



1927

Julius Wagner-Jauregg

objev významu naočkování malarie při léčení
progresivní paralýzy

1960

Sir Frank Macfarlane Burnet

Peter Brian Medawar

získaná imunologická tolerance

1972

Gerald M. Edelman,

Rodney R. Porter

struktura protilátek

1980

Baruj Benacerraf

Jean Dausset

George D. Snell

histokompatibilní antigeny

1984

Niels K. Jerne

Georges J.F. Köhler

César Milstein

**pokrok v teorii imunitního systému a objev
principu monoklonálních protilátek**

1987

Susumu Tonegawa

**objev genetického základu vytváření variability
protilátek (V(D)J rekombinace)**

1990

Joseph E. Murray

E. Donnall Thomas

celoživotní zásluhy v oboru transplantace orgánů

1996

Peter C. Doherty

Rolf M. Zinkernagel

**objevy v oboru ochrany lidské imunity
(úloha MHC proteinů)**

2011

Bruce A. Beutler

Jules A. Hoffman

objevy týkající se vrozené imunity

Ralph M. Steinman

**objev dendritických buněk a jejich role v rámci
získané imunity**



**Od první vteřiny našeho života nás
před okolním biosvětém potenciálně
nebezpečných mikroorganismů**

**chrání
imunitní systém**

Imunitní systém

&

jeho individualnost

**Z pohledu přírody není
důležitý jedinec, ale druh**

**Rozdílnost imunitních systémů zaručuje,
že agresivní pandemii část lidské
populace vždy přežije**

Daktyloskopie

Neměnnost – Obrazce papilárních linií jsou relativně neměnné v průběhu života

Neodstranitelnost – Papilární linie nelze odstranit, pokud není odstraněna celá kůže

Individuálnost – Na světě nenajdeme dvě osoby se stejnými papilárními liniemi, a to ani u jednovaječných dvojčat

Antigenní podněty

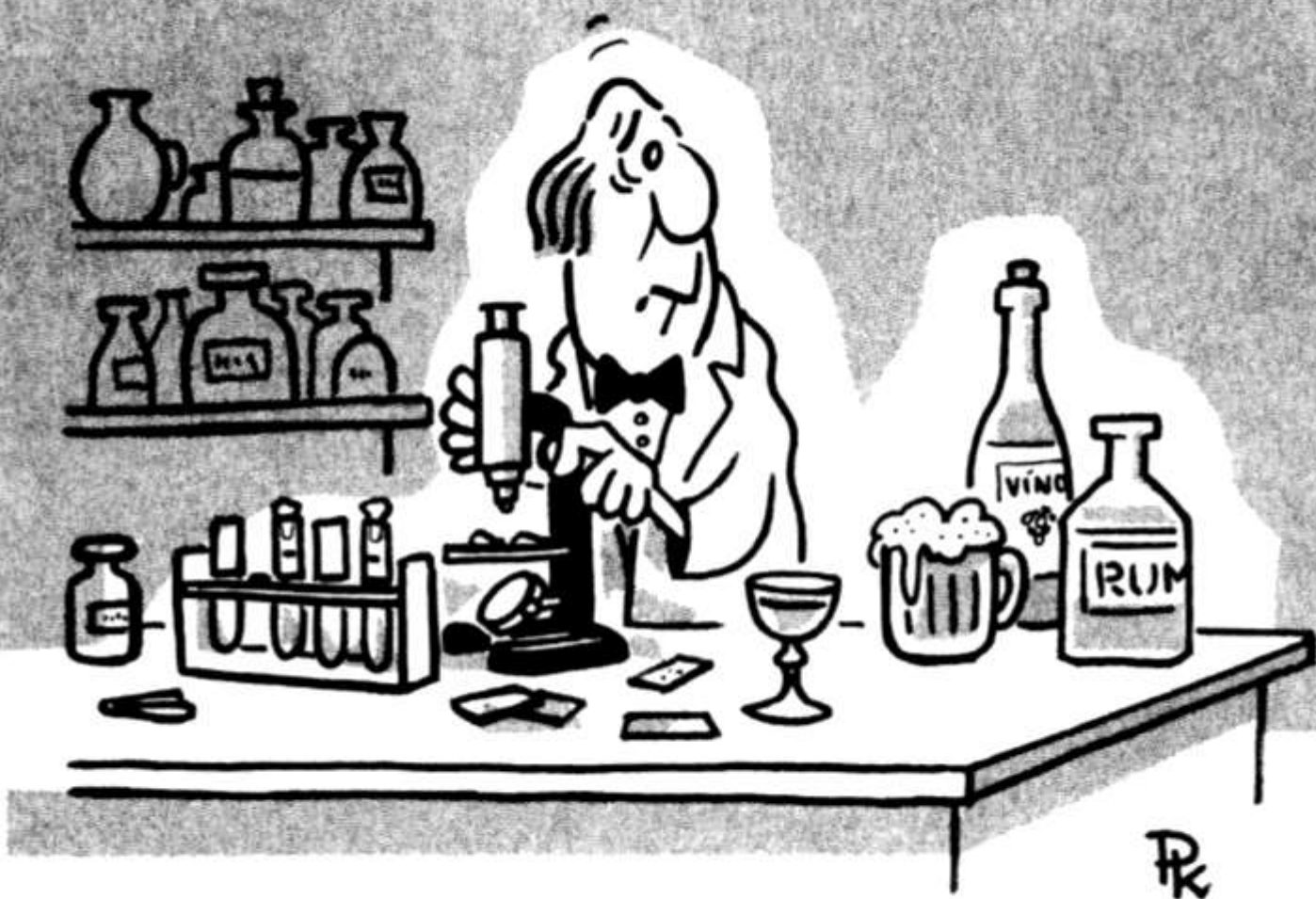
```
graph TD; A[Antigenní podněty] --> B[vnější]; A --> C[vnitřní]; B --> D["bakterie, viry, plísně, kvasinky, potrava, rozmanité rozpadem molekuly anorganického i organického původu"]; C --> E["antigeny uvolňované tělních buněk"];
```

vnější

**bakterie, viry, plísně,
kvasinky, potrava,
rozmanité rozpadem
molekuly anorganického
i organického původu**

vnitřní

**antigeny uvolňované
tělních buněk**



1838: Český biolog Jan Evangelista Purkyně s překvapením zjišťuje, že alkoholické nápoje jsou v podstatě výkaly kvasinek.

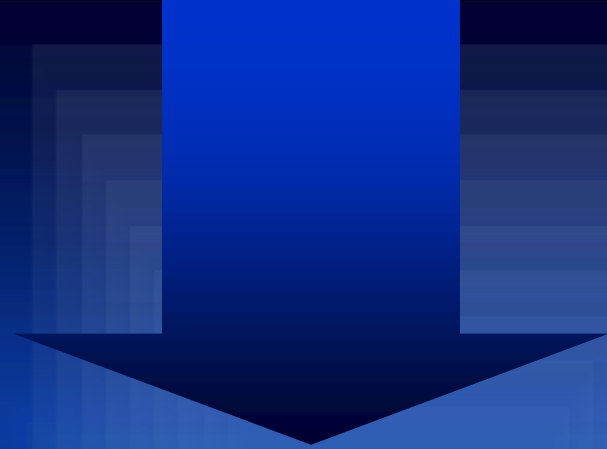


bakterie, plísně, viry
mikrobi

mikrobi

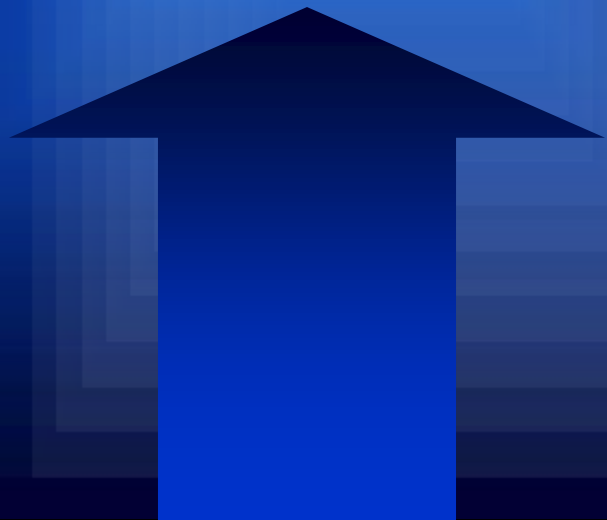
patogenní

symbiotičtí

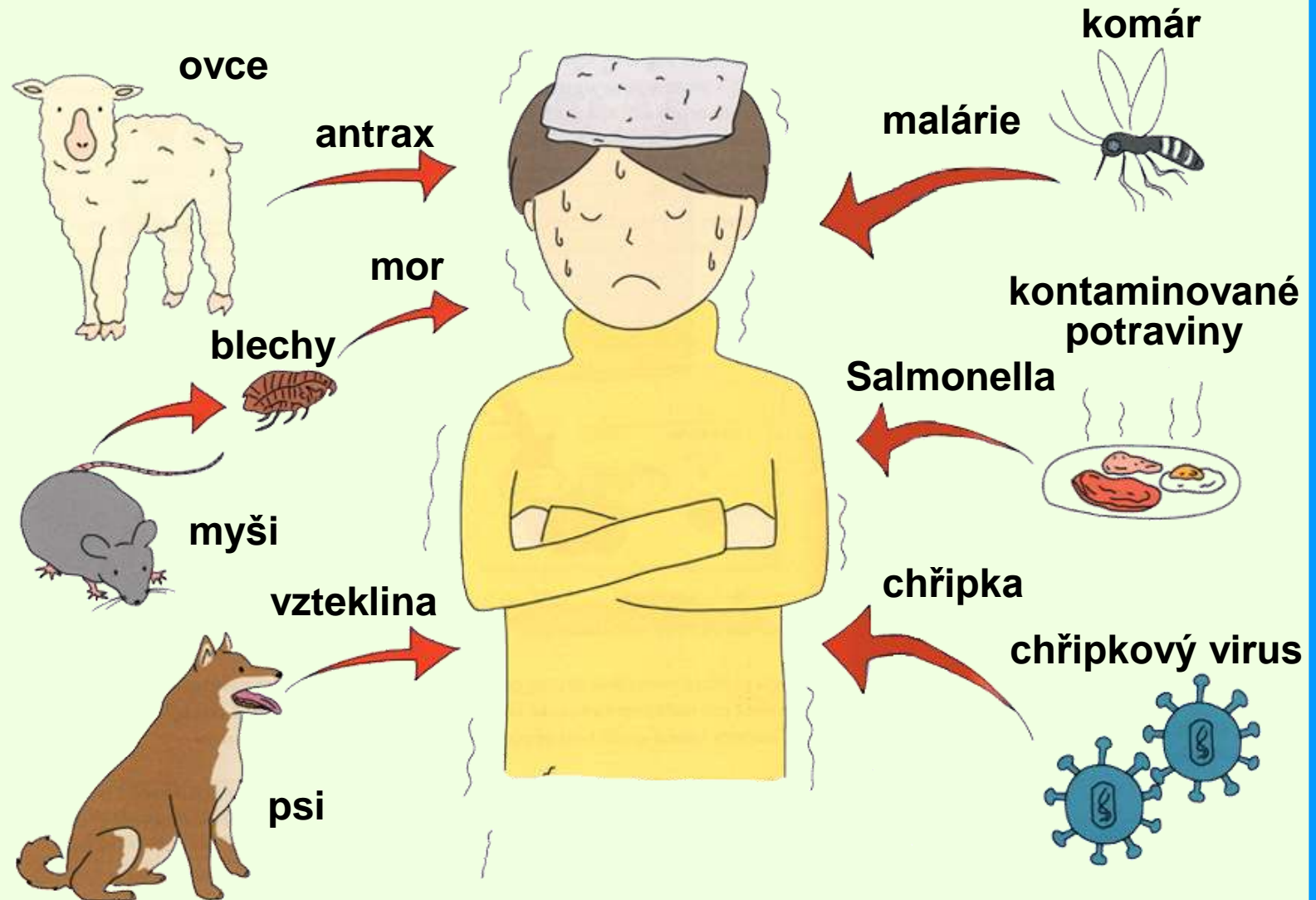


mikrobi

patogenní - infekce



Jaké druhy infekčních chorob existují?







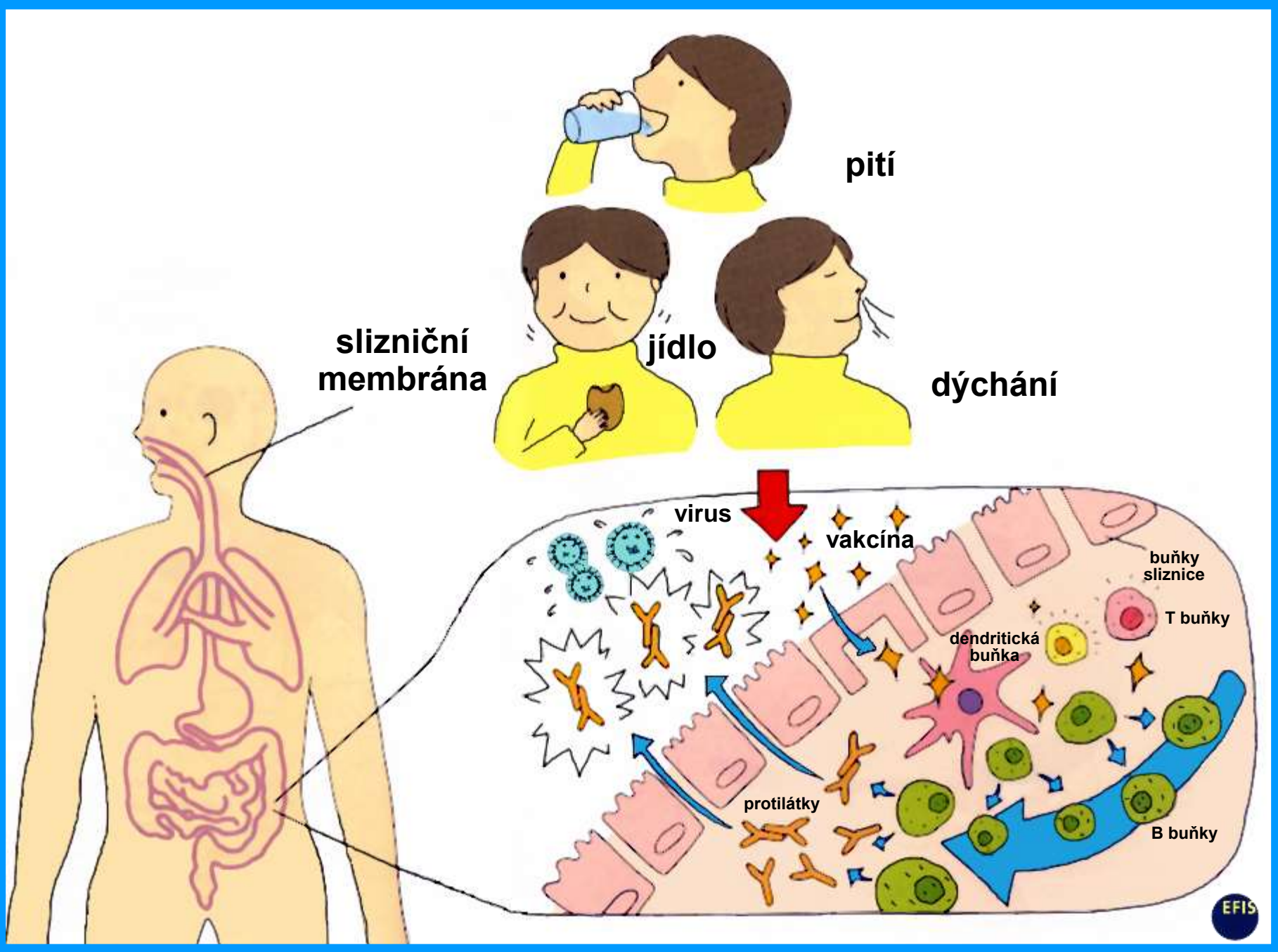
mikrobi

nepatogenní - symbioza



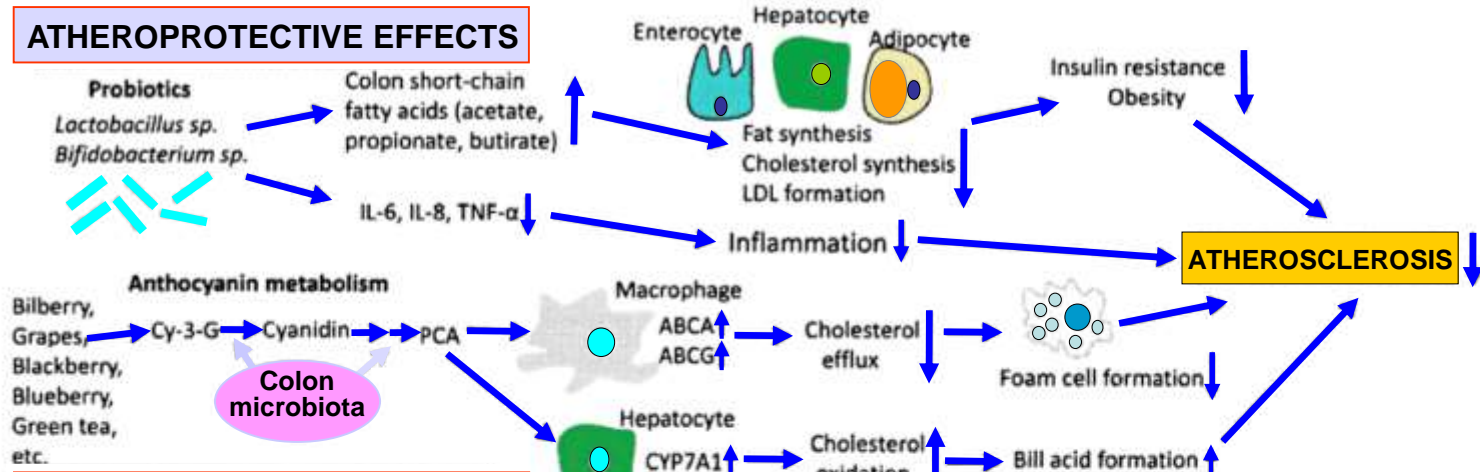


střevní mikrobiom

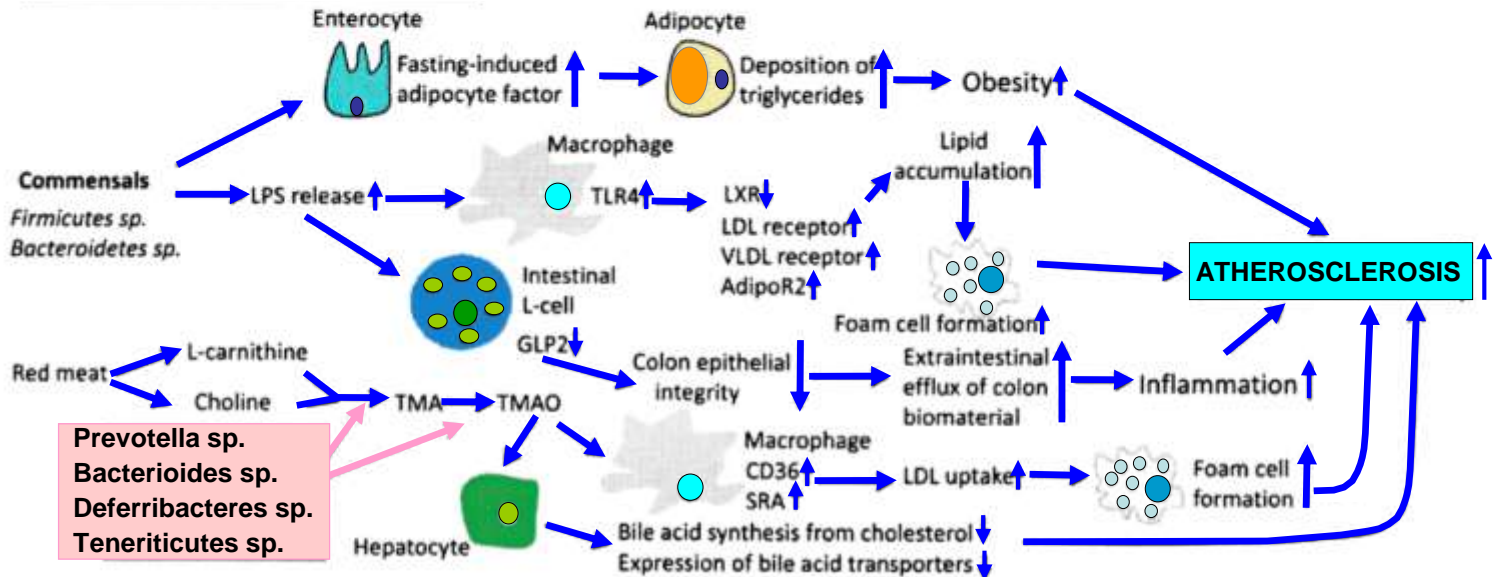


Mechanisms by which gut microbiota could influence the development of atherosclerosis

ATHEROPROTECTIVE EFFECTS



PROATHEROGENIC EFFECTS



Imunitní reakce

závisí na

- A** Genetických předpokladech každého jedince ovlivňujících jak buněčnou tak humorální imunitu
- B** Historii styku s antigeny, která začíná již během embryonálního vývoje

Geny

táta



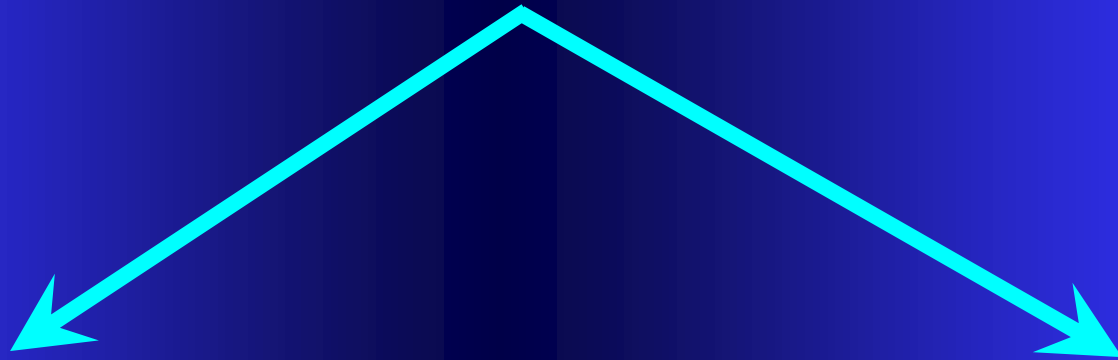
máma



já

**Svůj
genom
máte v
celém těle**

Hlavní efektorové mechanismy imunity

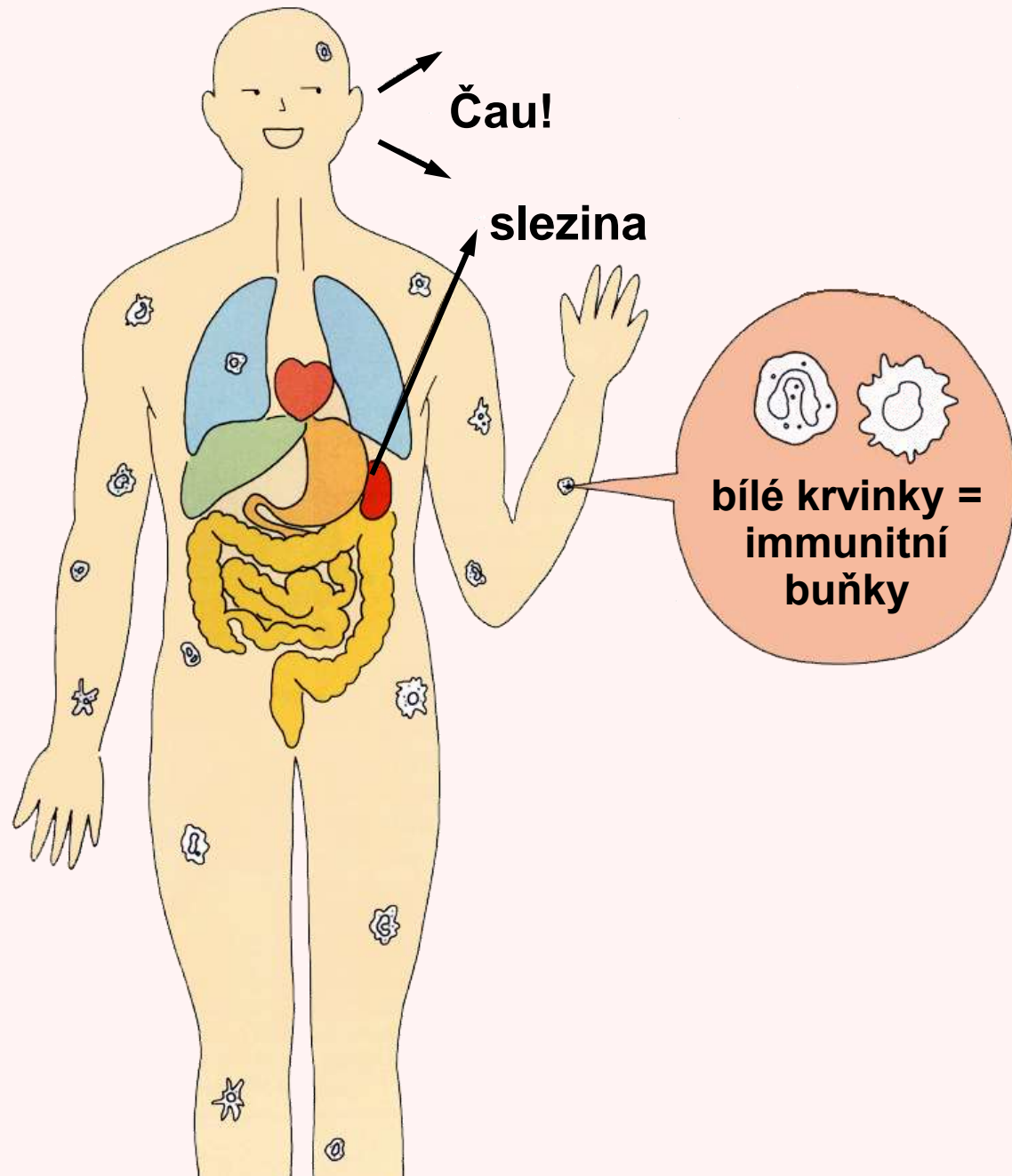


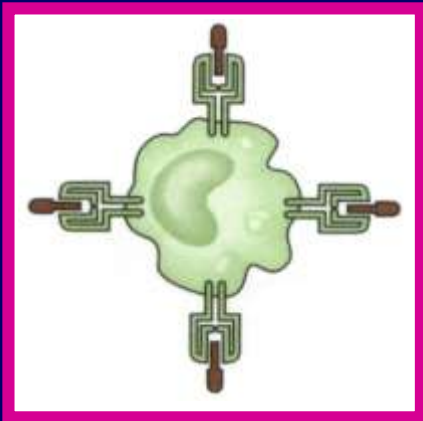
**aktivované specializované
buňky**
(buněčná imunita)

protilátky
(krev/sérum)

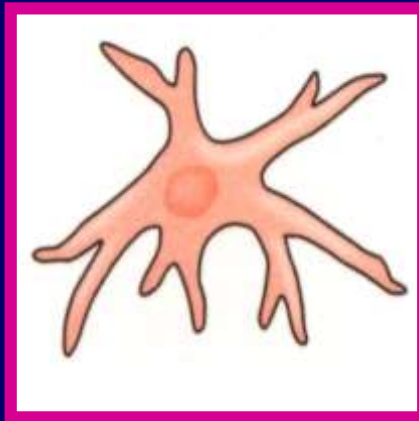


Imunitní buňky

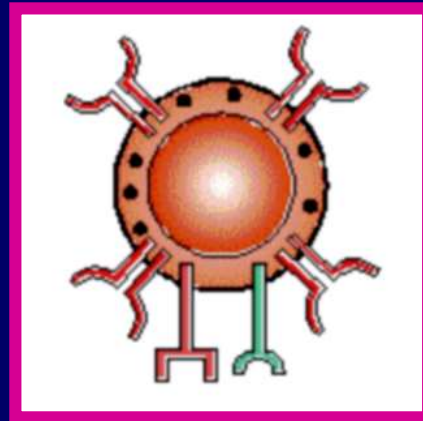




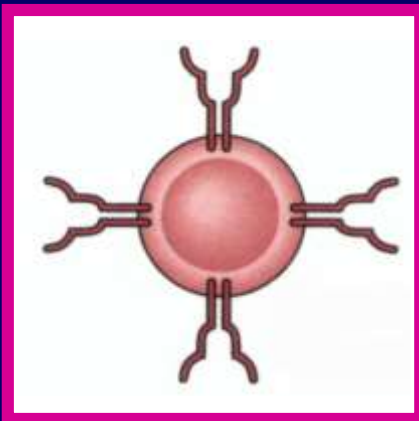
**makrofág
(APC)**



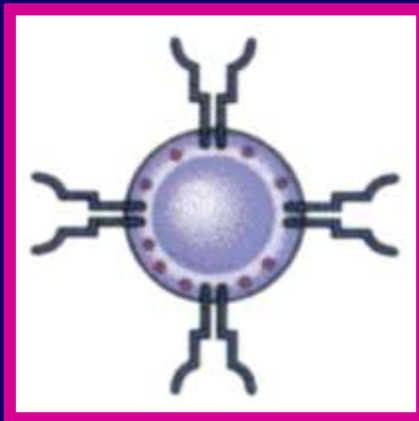
**dendritická
buňka**



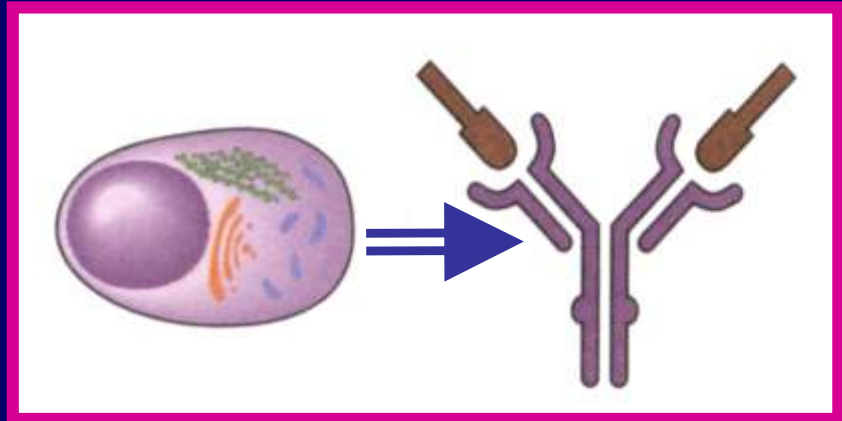
**NK buňka
(LAK buňka)**



**CD4 Th
lymfocyt**



**CD8 CTL
lymfocyt**



**Ab-sekretující
plazmatická
buňka**

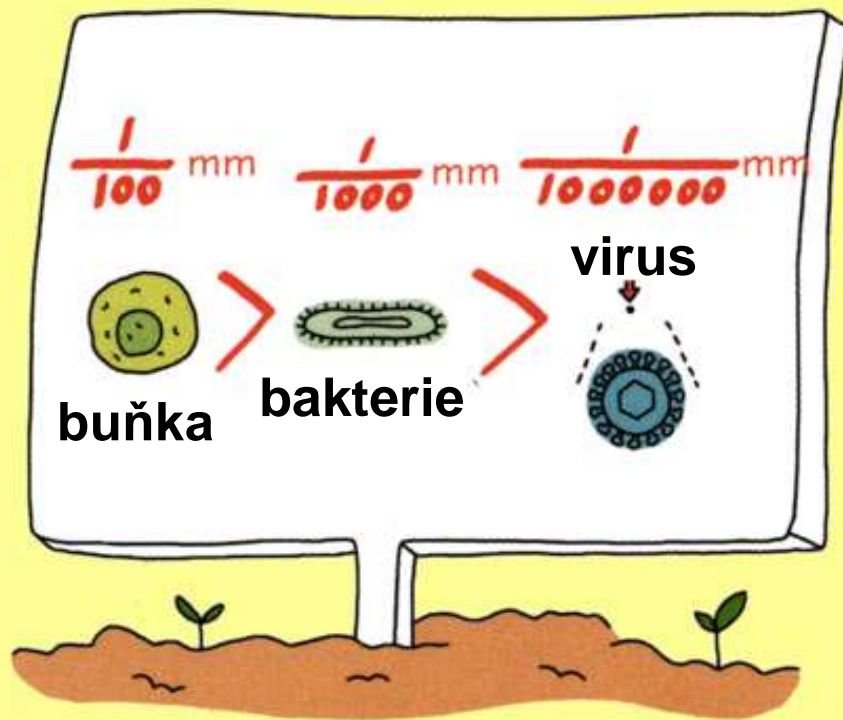
protilátka

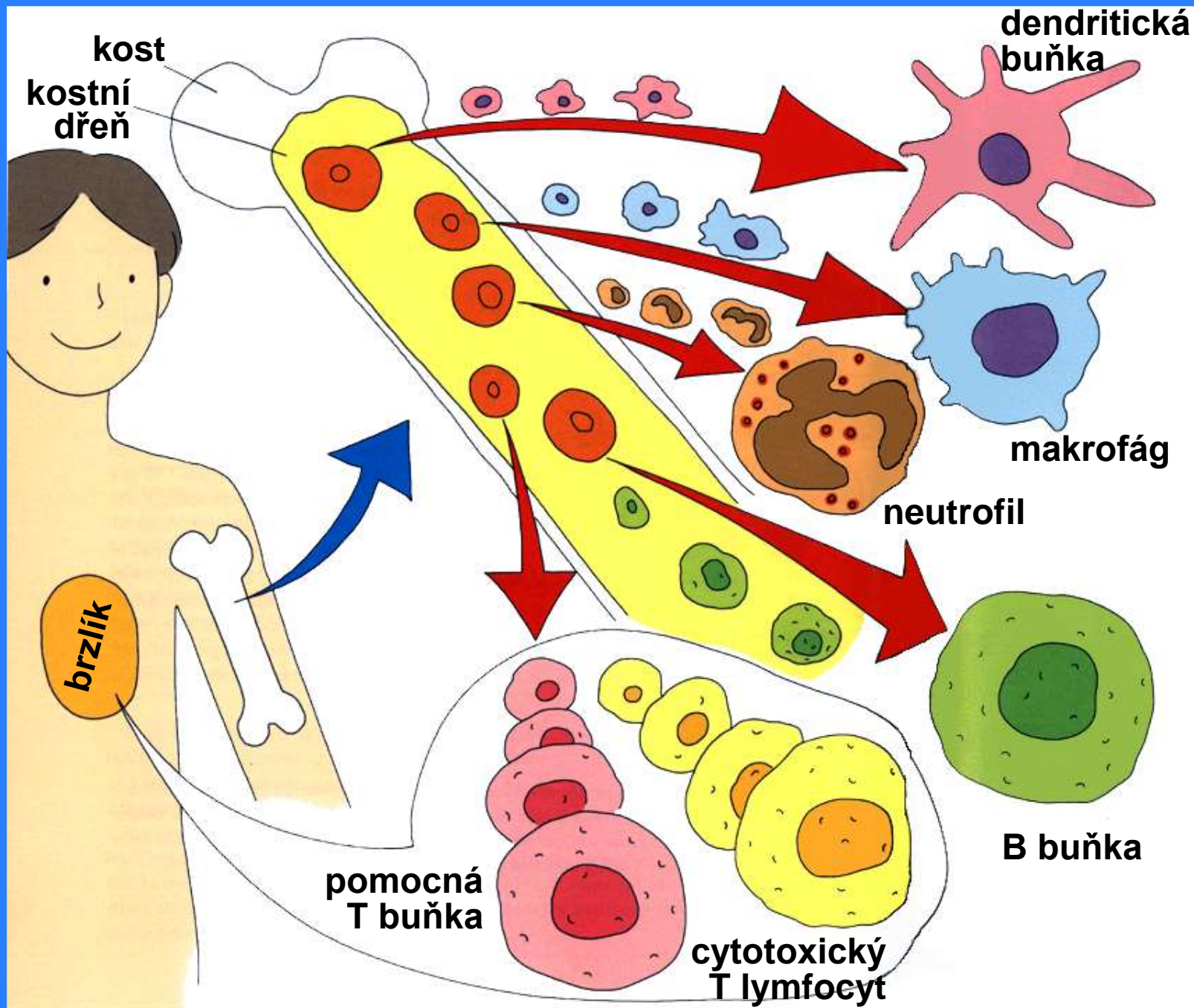


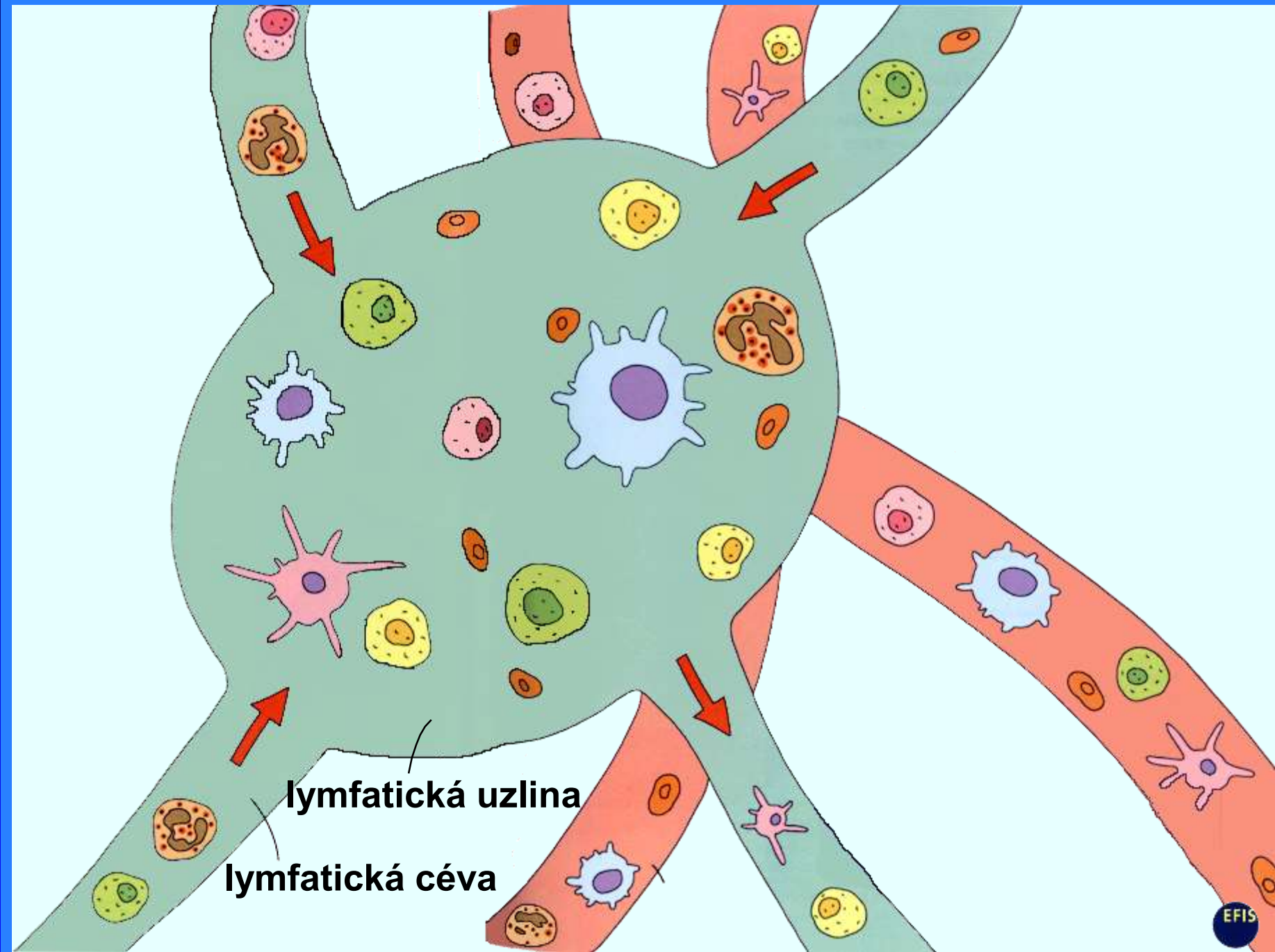
Imunitní buňky jsou velmi malé. Abyste je spatřili, potřebujete mikroskop.

Takže virus je
1/1000 velikosti
bakterie

Takhle
nepatrná



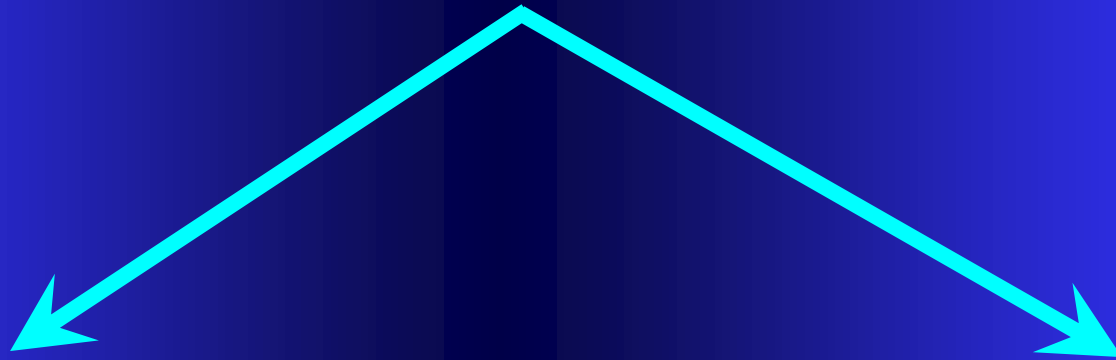




lymfatická uzlina

lymfatická céva

Hlavní efektorové mechanismy imunity



**aktivované specializované
buňky**
(buněčná imunita)

protilátky
(krev/sérum)

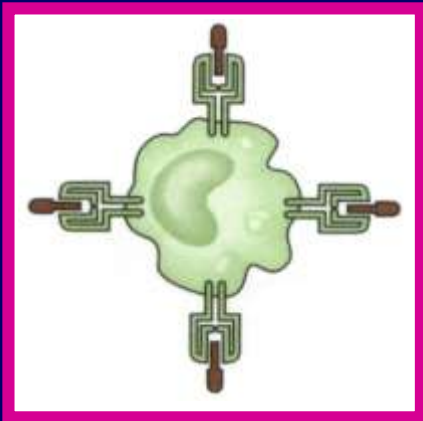


Buněčná imunita

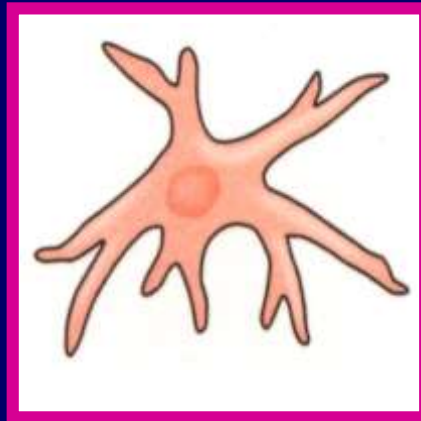


**Makrofágy,
dendritické a NK
buňky a T buňky**

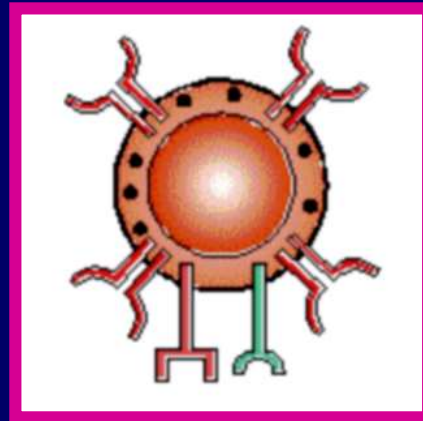




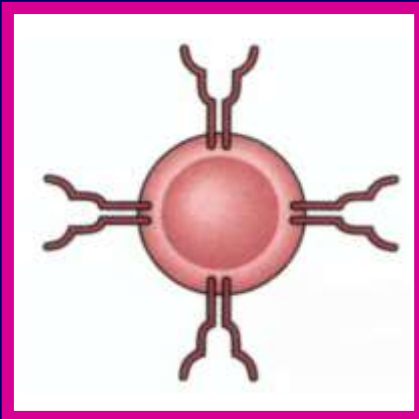
**makrofág
(APC)**



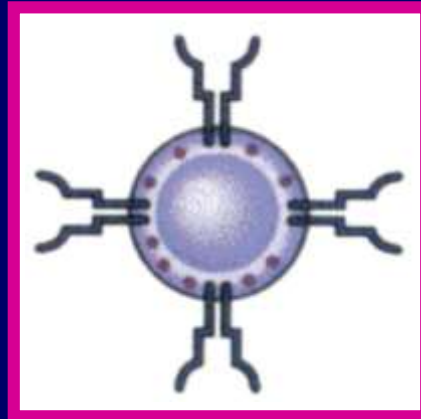
**dendritická
buňka**



**NK buňka
(LAK buňka)**



**CD4 Th
lymfocyt**



**CD8 CTL
lymfocyt**

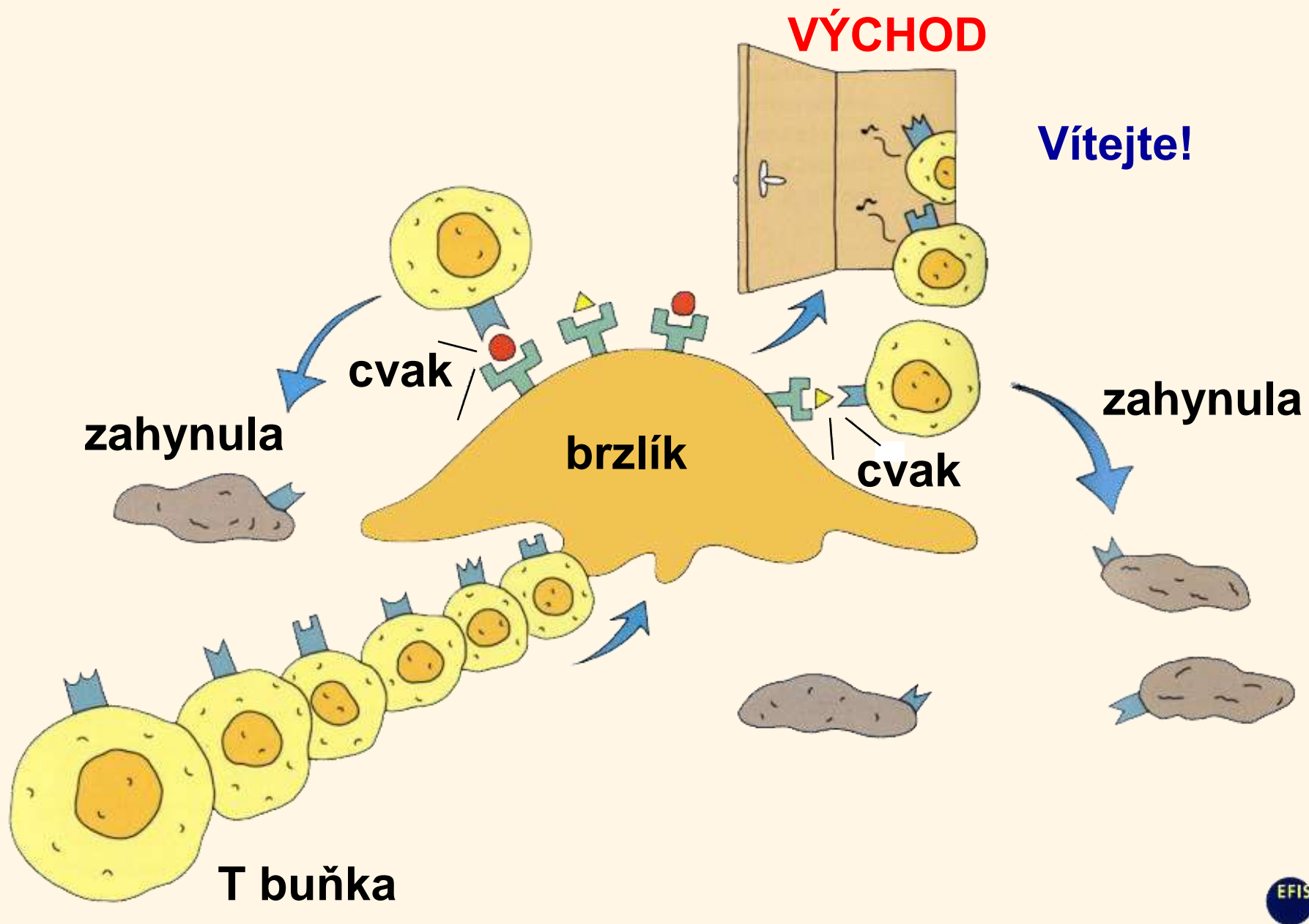
**Jak přišel brzlík (*thymus*) ke svému jménu?
Někteří lidé se domnívají, že je důvodem
kravský brzlík, který se někdy používá při
vaření a voní po tymiánu. /***



**/* Český výraz „brzlík“ pochází ze staročeštiny,
kam se dostal z německého *Briesel* (=brzlík)**



**brzlík – univerzita
imunitního systému**



VÝCHOD

Vítejte!

cvak

zahynula

brzlík

cvak

zahynula

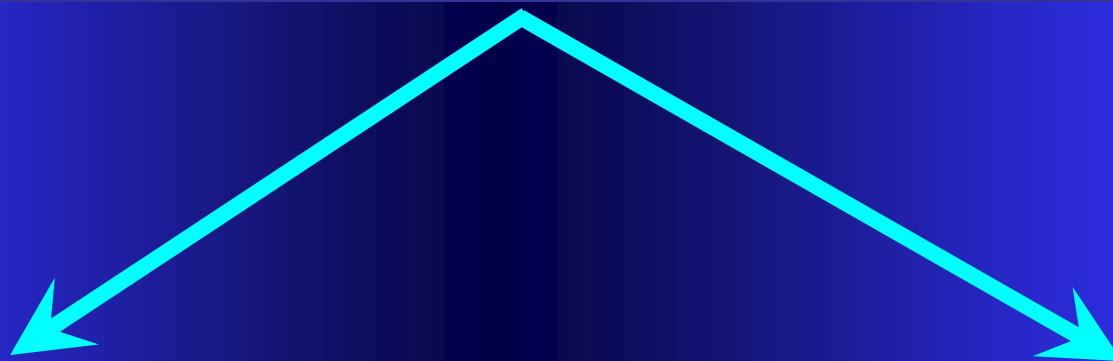
T buňka



**98% „studujících“ T
lymfocytů výuku
nepřežije**

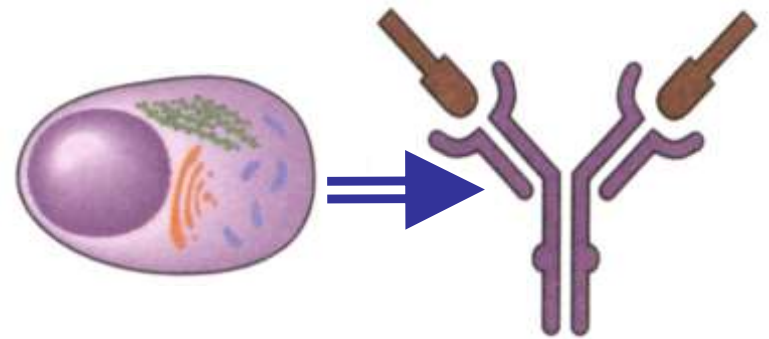


Hlavní efektorové mechanismy imunity



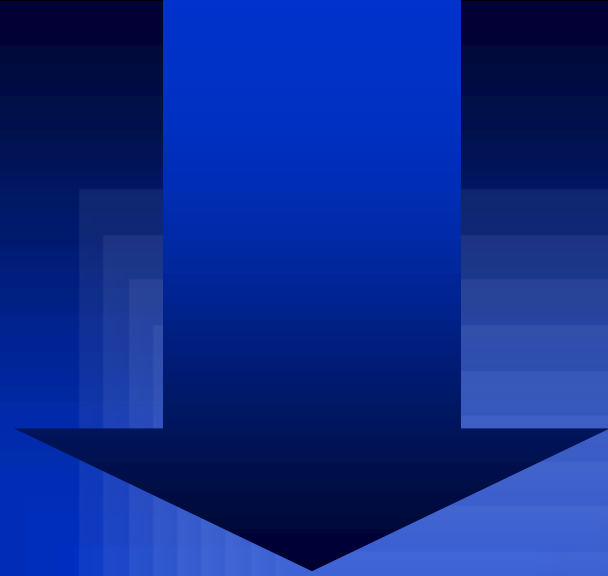
**aktivované specializované
buňky**
(buněčná imunita)

protilátky
(krev/sérum)

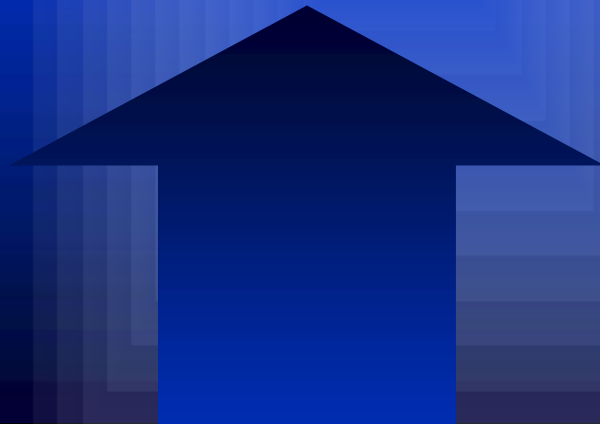


**Ab-sekretující
plazmatická
buňka**

protilátka

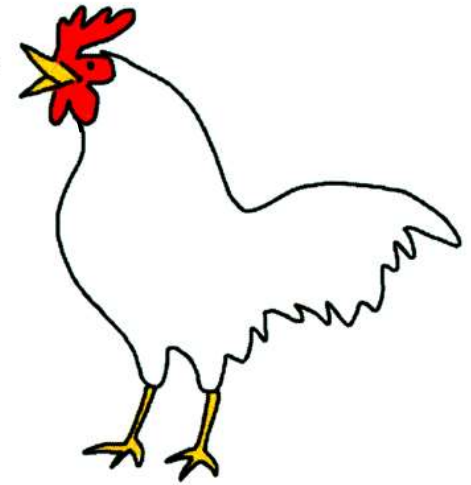


**B buňky,
plazmatické buňky**

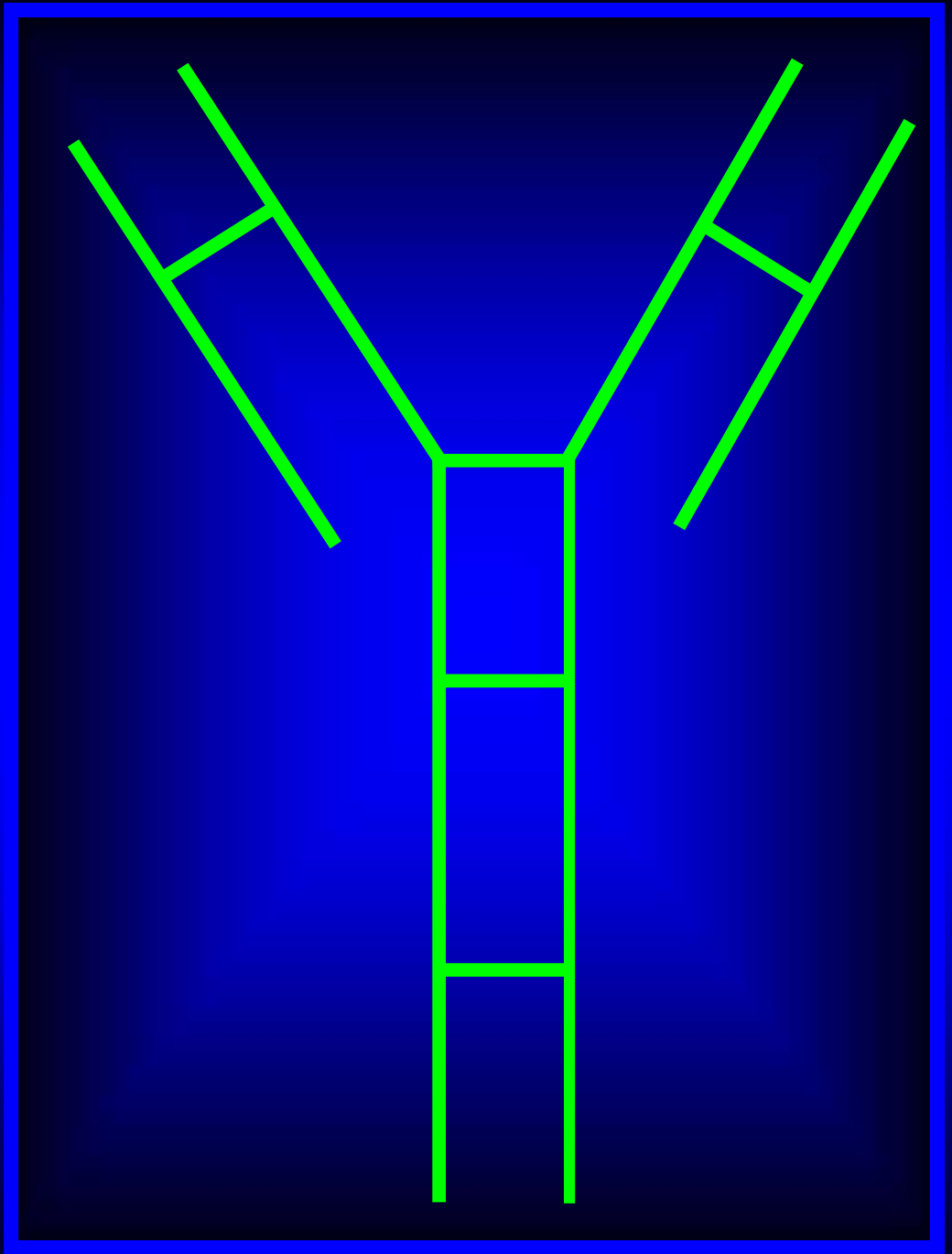


U lidí znamená písmeno „B“ u B buňky kostní dřeň (angl. *Bone marrow*), kde tyto buňky vznikají.
U ptáků vznikají v tzv. Fabriciově burze (též kloakální burza). „T“ v T buňkách je zkratka pro brzlík (angl. *Thymus*), orgán, kde se tyto buňky vyvíjejí.

B



Imunoglobulin IgG





**Imunoglobulin =
protilátka**



**Imunoglobulin je
obecný pojem**





**Protilátka je
imunoglobulin se
známou specifitou**



Koncentrace v séru mg/ml



IgA, IgD, IgE, IgG, IgM

1.4 – 4.0	0.003-0.04	17-450 ng/ml	8.0 – 16.0	0.5-2.0
-----------	------------	--------------	------------	---------

IgG1

IgG2

IgG3

IgG4

**koncentrace
v séru mg/ml**

9

3

1

0.5

**poločas rozpadu
dny**

23

23

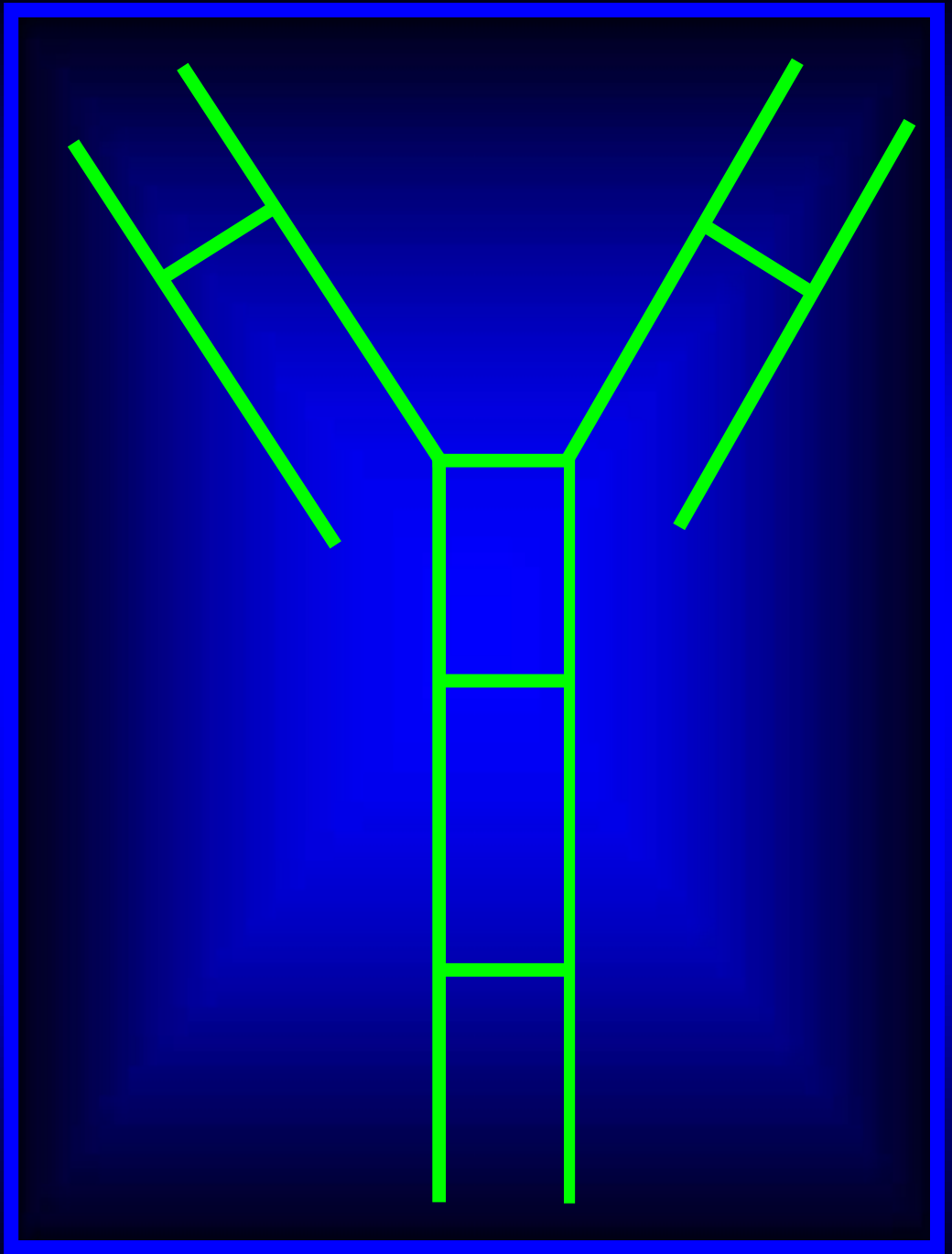
8

23

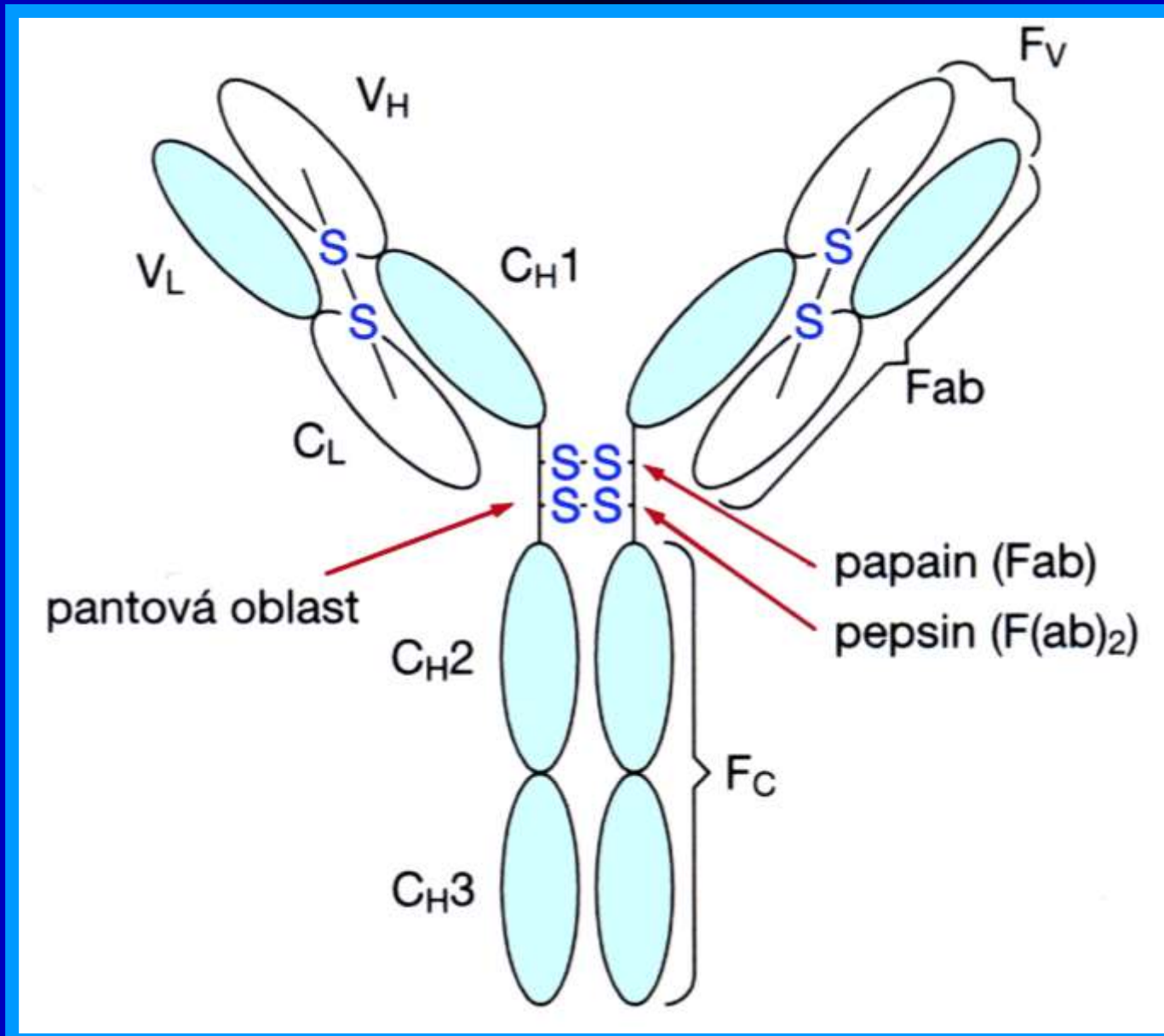


**Jak se odstraňuje Ig
z oběhu ?**

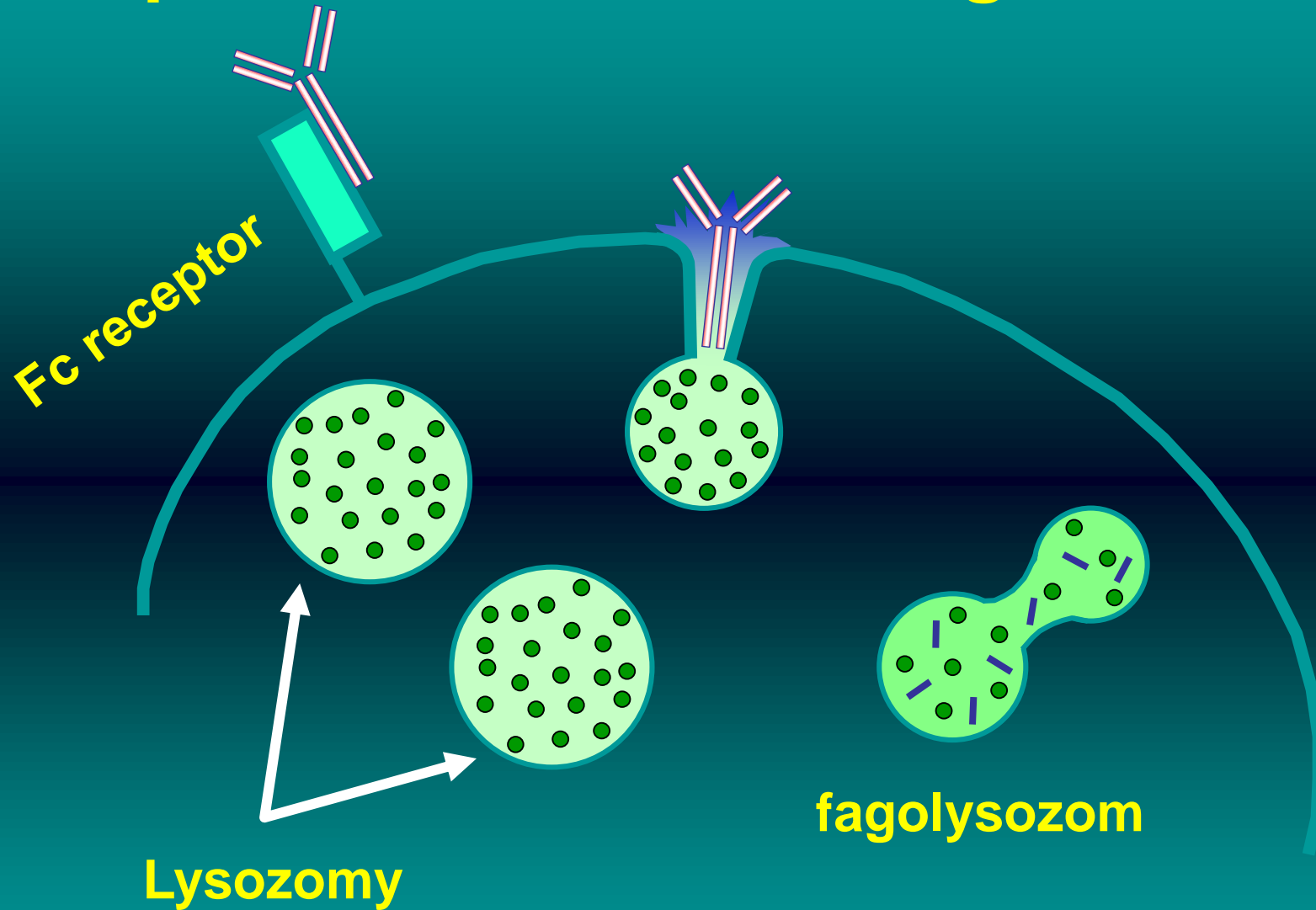
Imunoglobulin IgG



Strukturní prvky molekuly IgG



Způsob odstraňování IgG z oběhu





**Protilátky jsou běžně
polyklonální nebo
experimentálně
monoklonální**



Monoklonální protilátky

objevitelé

Georges J.F.Köhler

César Milstein

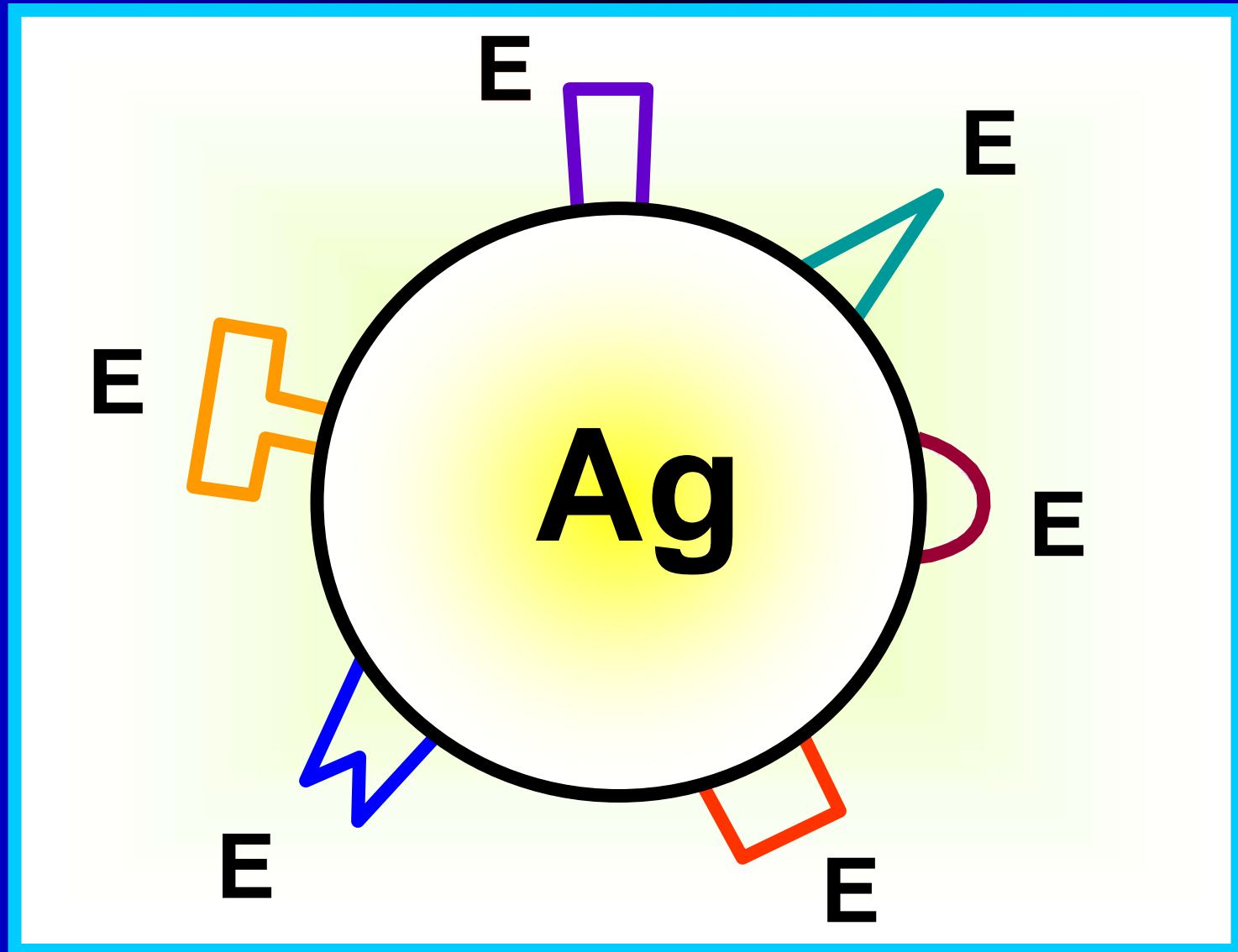
Nobelova cena 1984

**Protilátková odpověď i proti
nejjednodušším antigenům**

je většinou

polyklonální

E = epitop

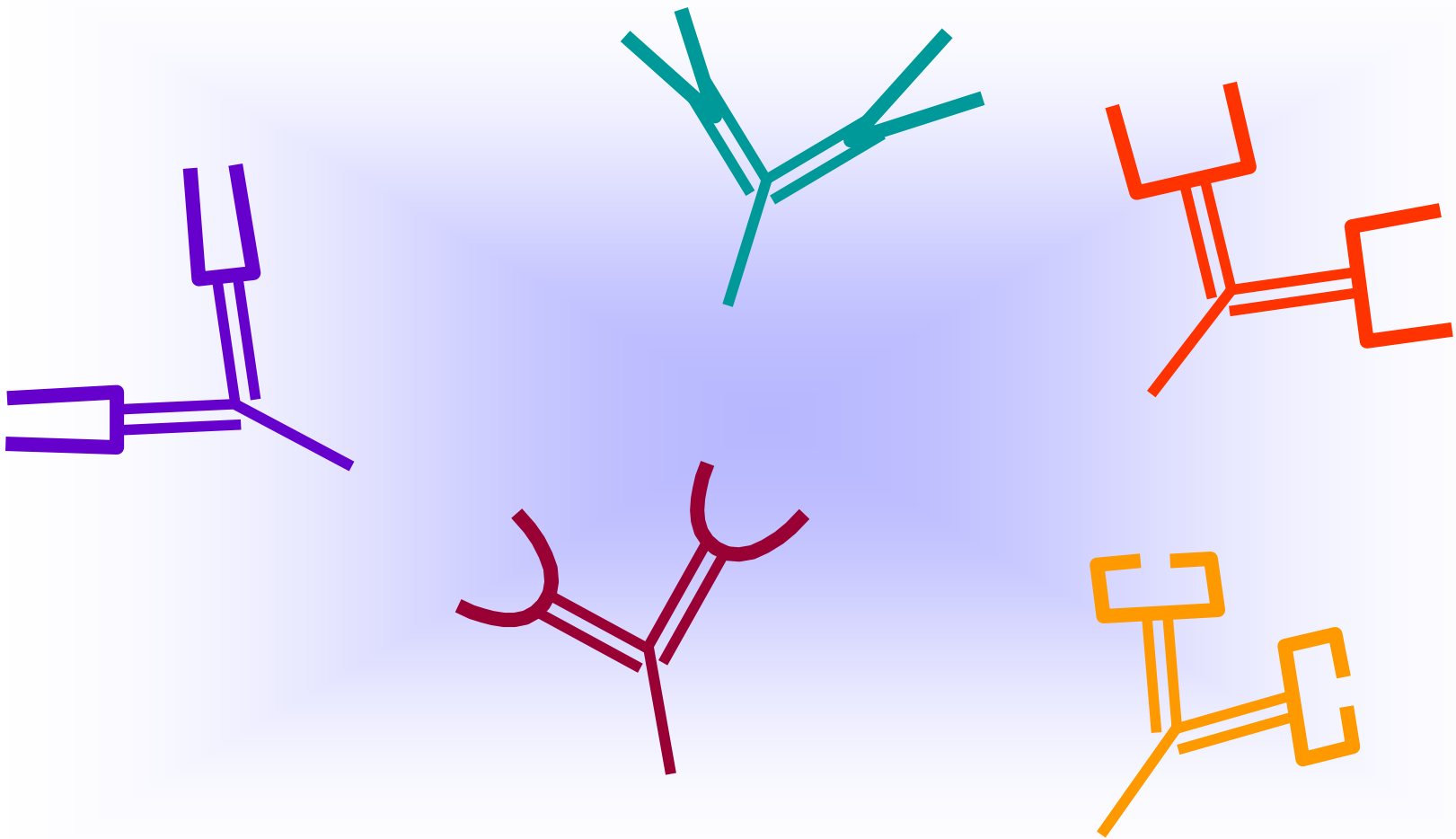


**Malá oblast molekuly antigenu,
která je rozeznávána imunitními
receptory se nazývá**



Epitop

Polyklonální protilátky



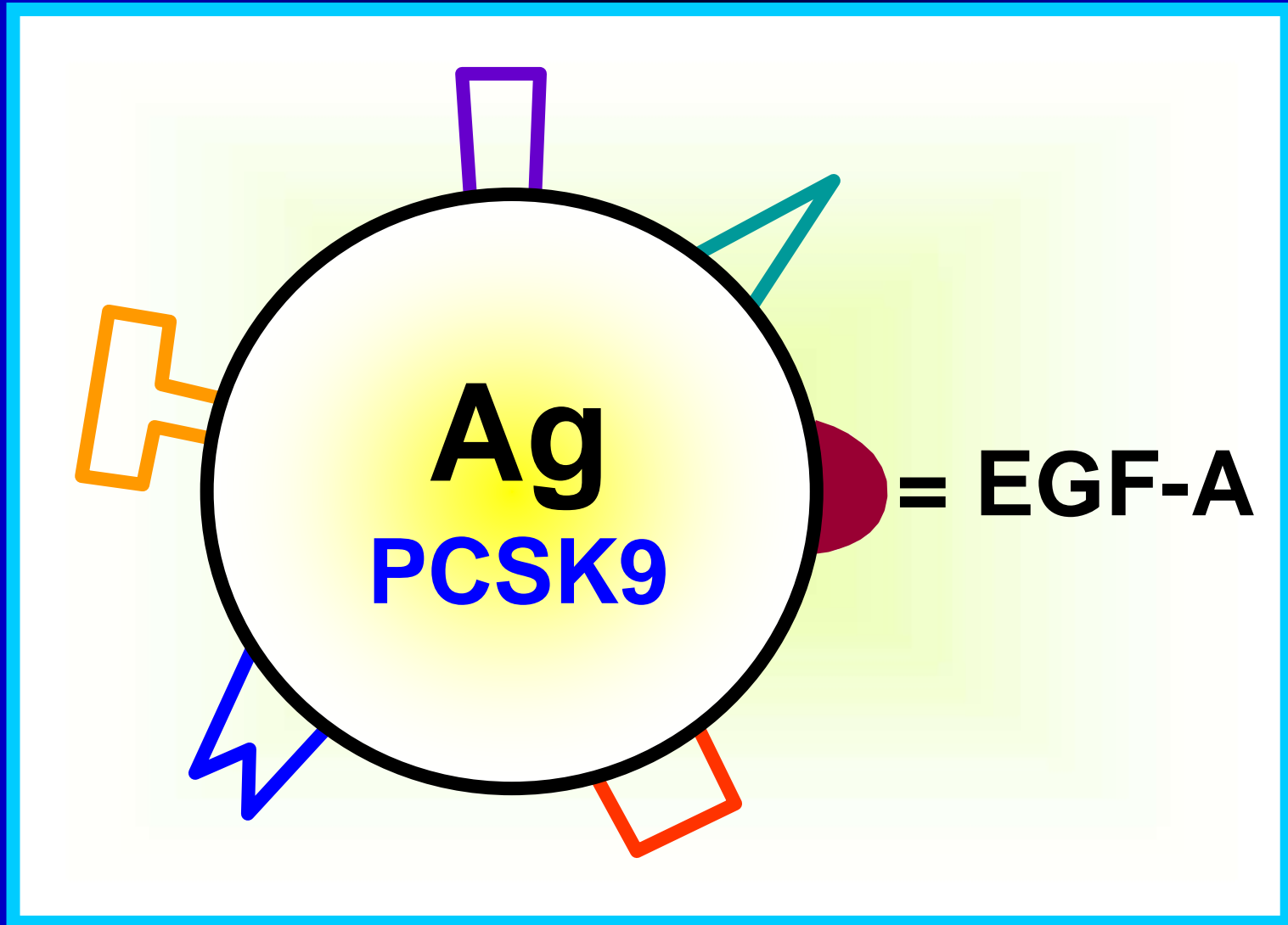
Monoklonální protilátka

je specifická

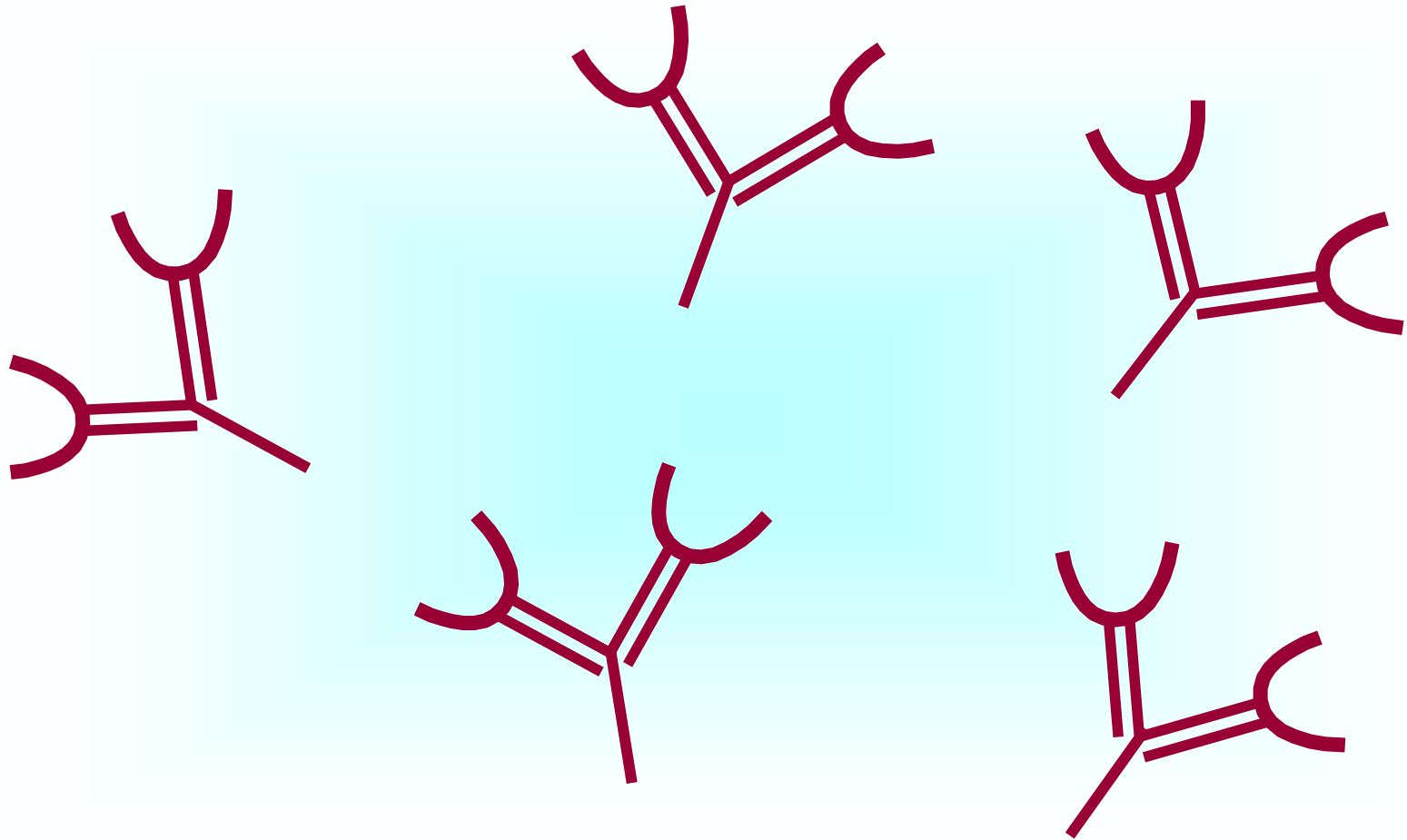
pro jeden epitop na
antigenu

EGF-A

epidermal growth factor-like repeat A



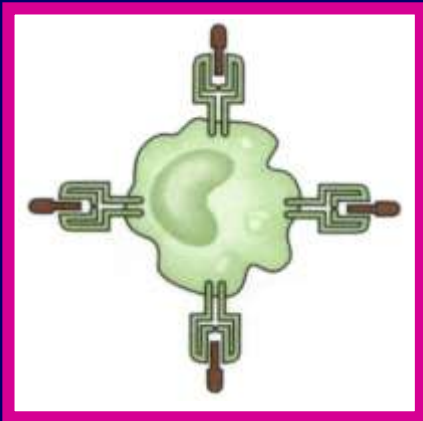
Monoklonální protilátky anti-EGF-A Repatha - evolocumab



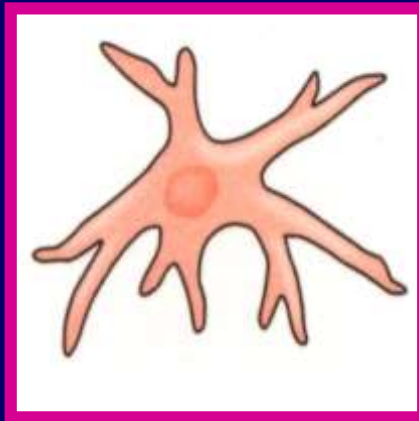
Imunitní reakce

přirozená
(nespecifická)

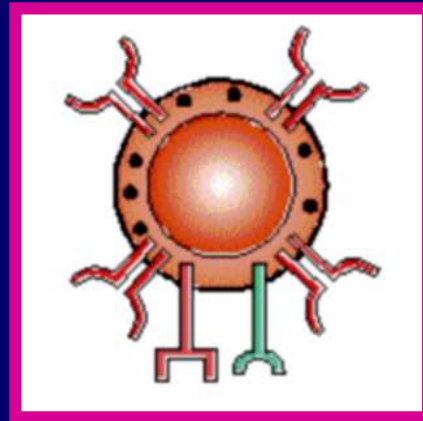
získaná/adaptivní
(specifická)



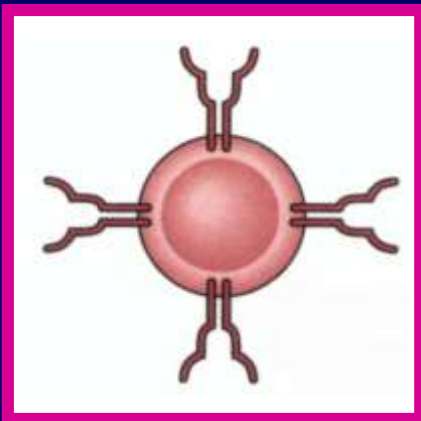
**makrofág
(APC)**



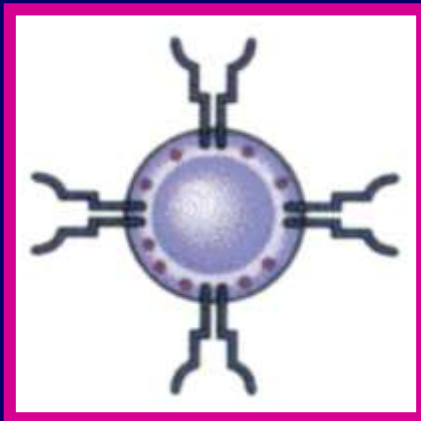
**dendritická
buňka**



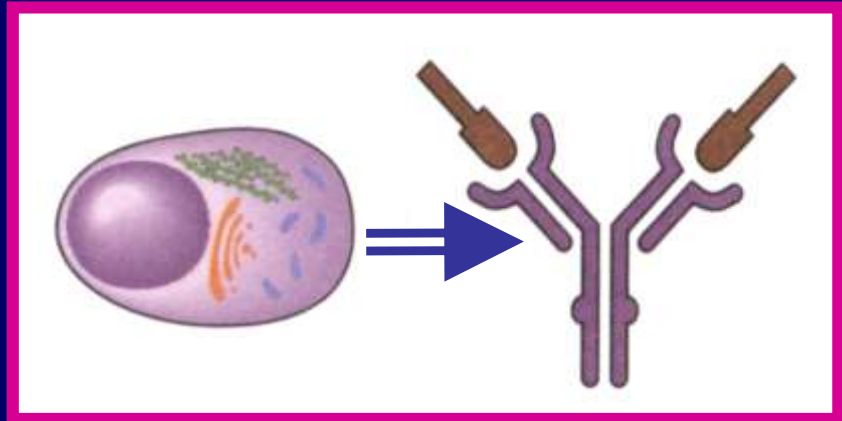
**NK buňka
(LAK buňka)**



**CD4 Th
lymfocyt**



**CD8 CTL
lymfocyt**



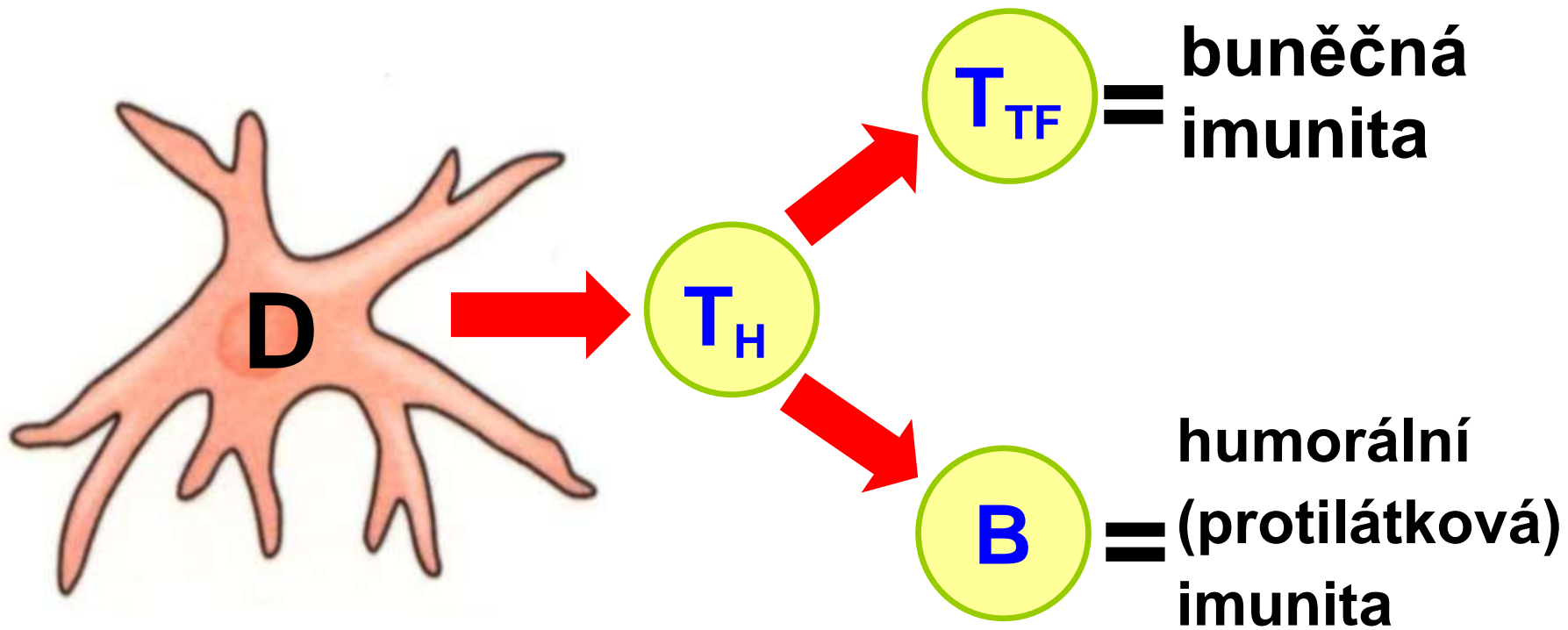
**Ab-sekretující
plazmatická
buňka**

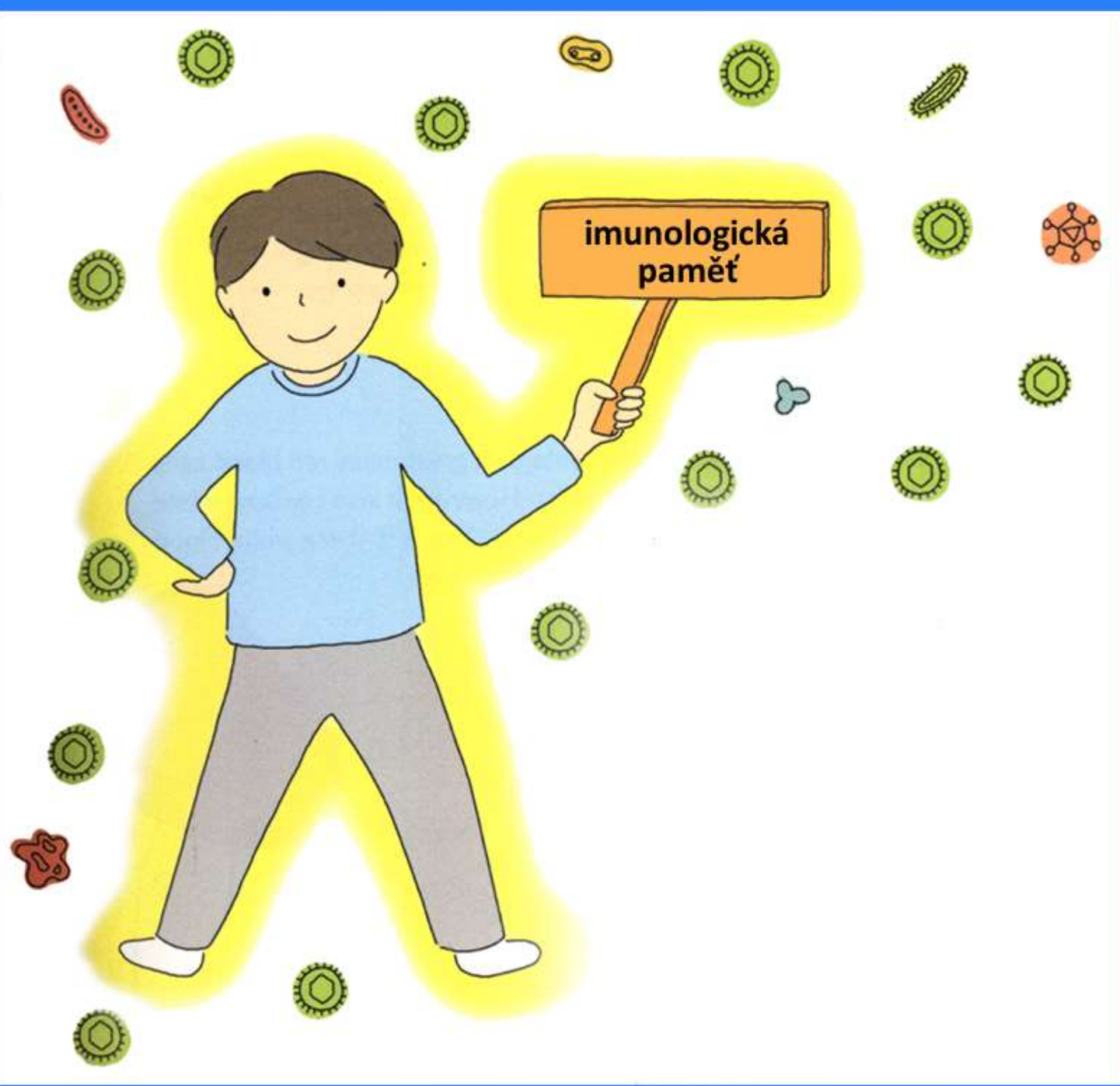
protilátka

Imunitní reakce

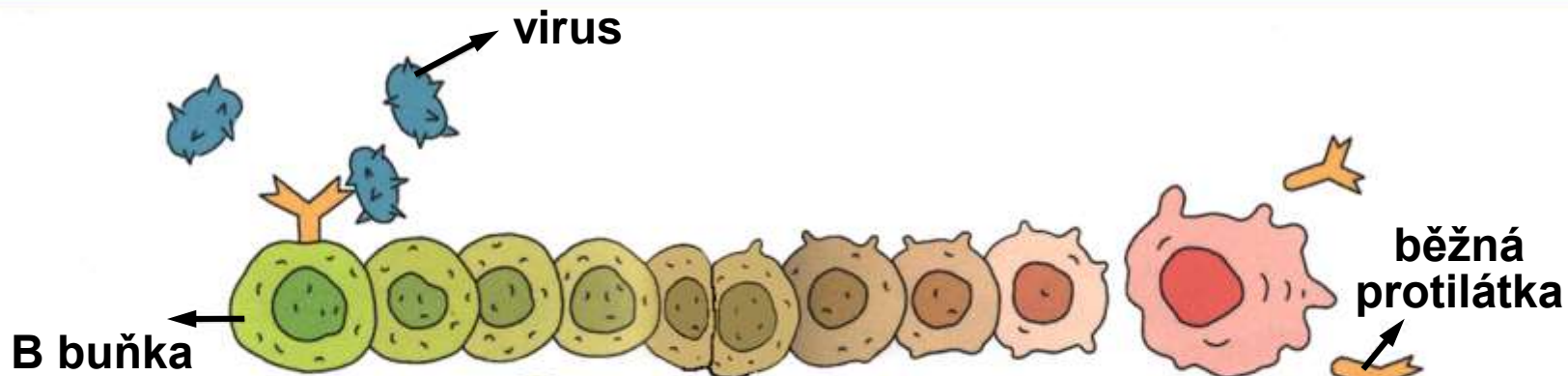
přirozená
(nespecifická)

získaná/adaptivní
(specifická)





imunologická
paměť

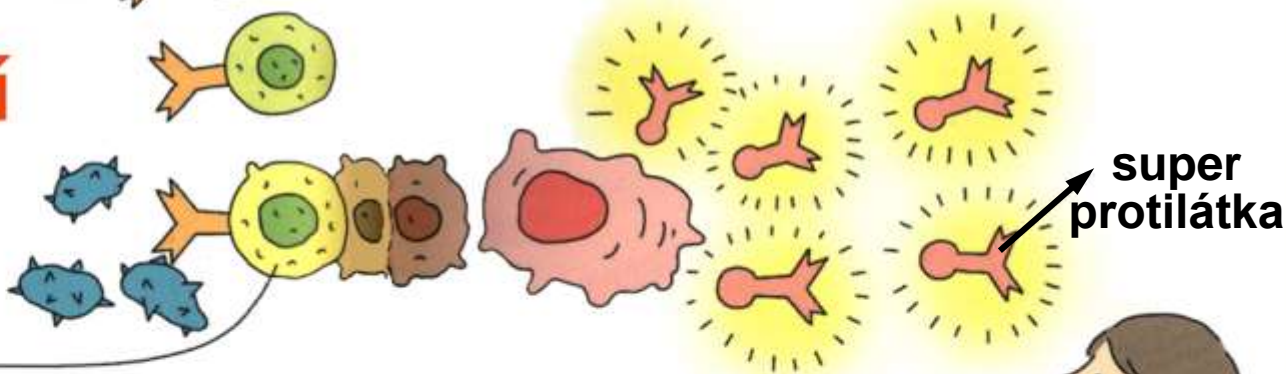


1. období



Myslím, že to bude trvat ještě týden ...

2. období



paměťová B buňka



Teď jen pár dní!

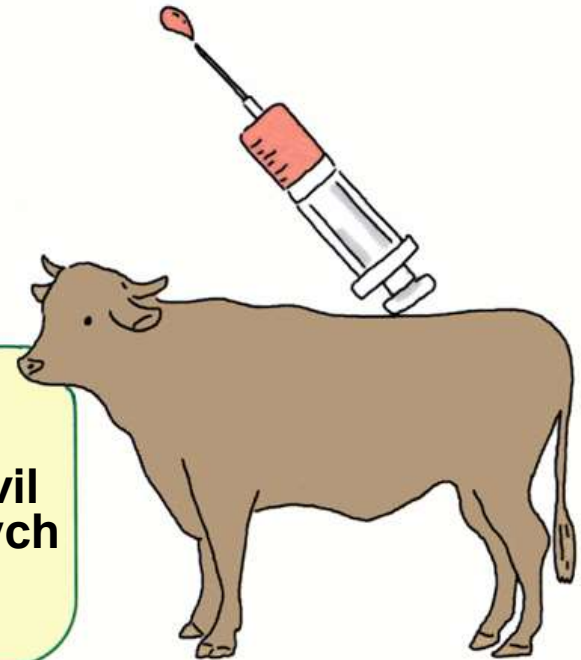
To je rychlost





vakcinace-očkování

Slovo vakcína pochází z latinského výrazu pro krávu (*vacca*). Ptáte se ale co mají vakcíny společného s kravami? To Edward Jenner objevil očkování, když ukázal, že injekce virem kravských neštovic chrání lidi před smrtelnou chorobou zvanou neštovice.





K čemu slouží očkování

**Reakce na vakcinaci má své
zákonitosti, které platí pro
většinu populace**

**ale může a má výjimky a individuální
rozmanitost danou
Individuálností/rozdílností imunitních
systémů lidí**

**Individuální svobodu
nelze oddělit od osobní
zodpovědnosti**

V. Hořejší: Alergie, Astma, Bronchitida 19/1,6,2016

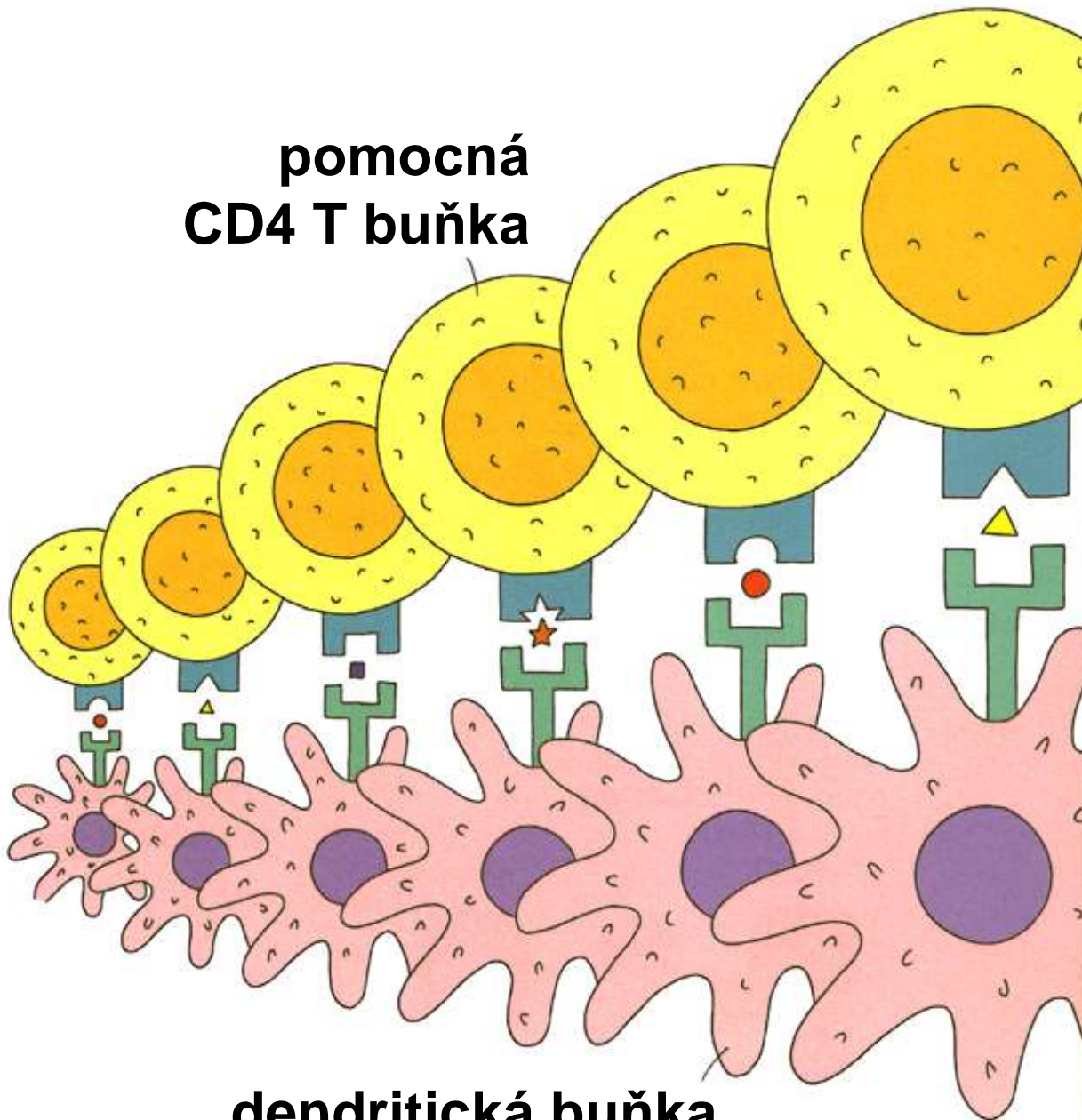
Totalitní očkování versus svoboda umřít

V. Hořejší: Alergie, Astma, Bronchitida 19/1,6,2016

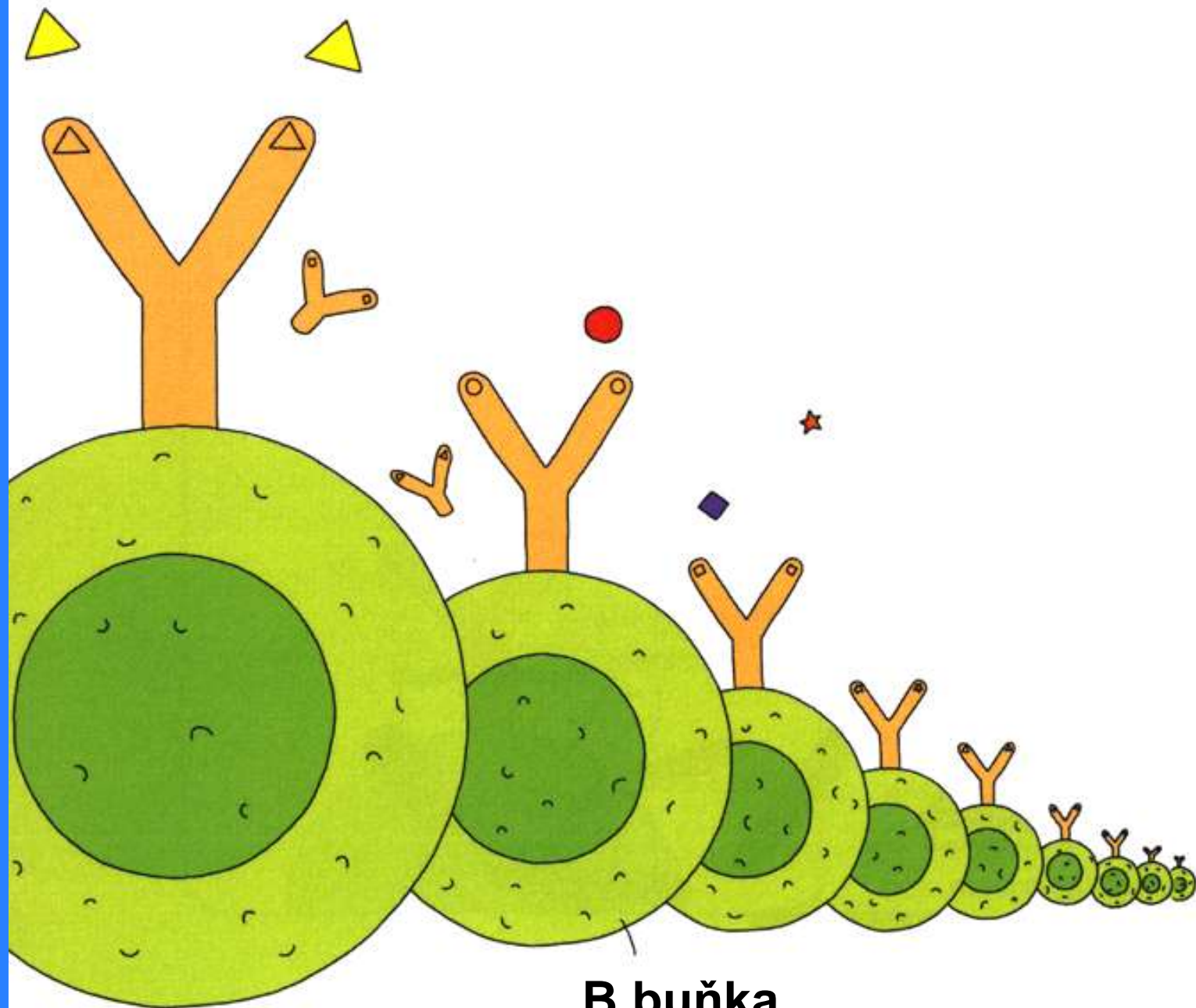


**Jak imunitní systém rozlišuje
patogeny?**

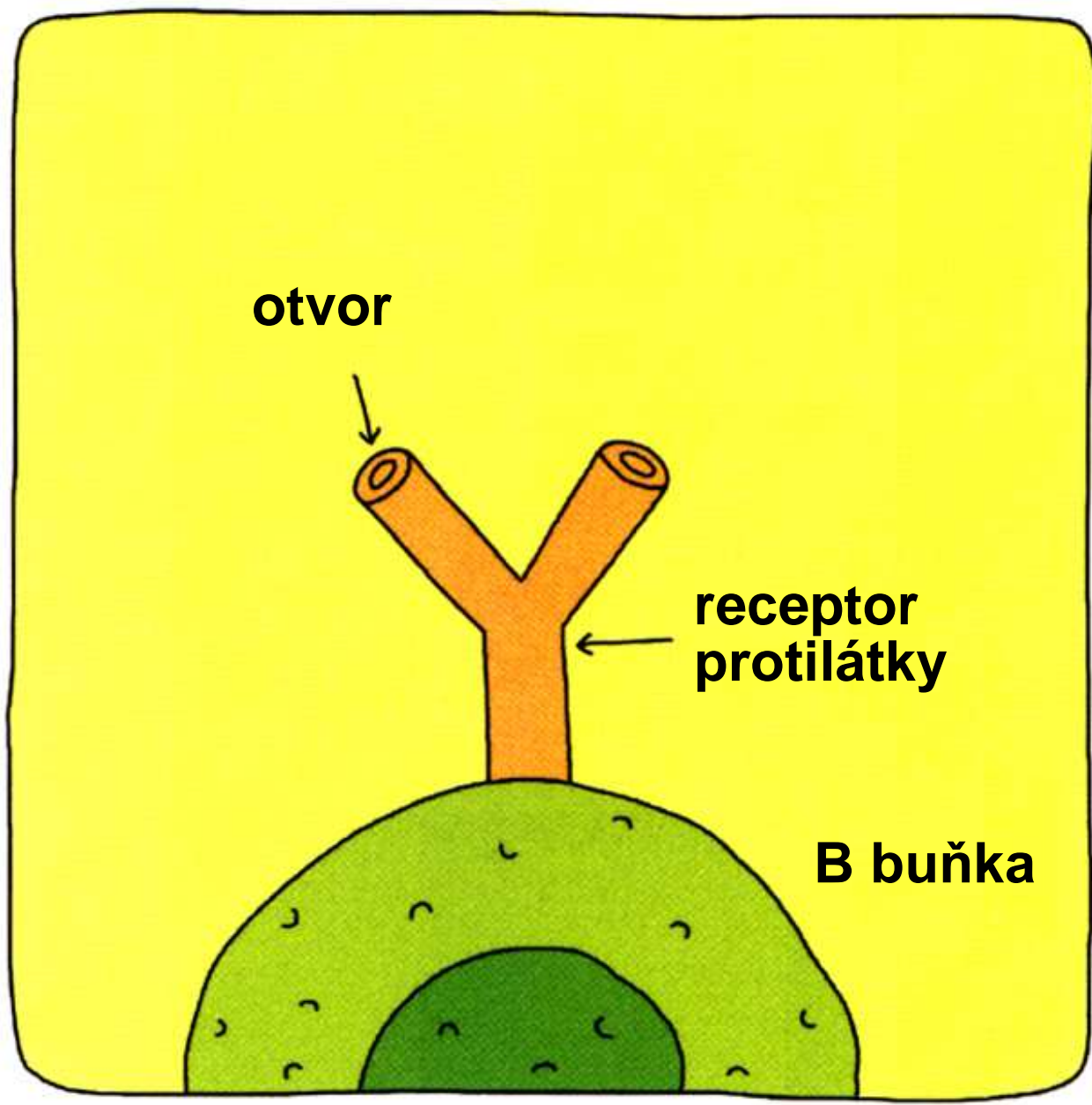
**pomocná
CD4 T buňka**

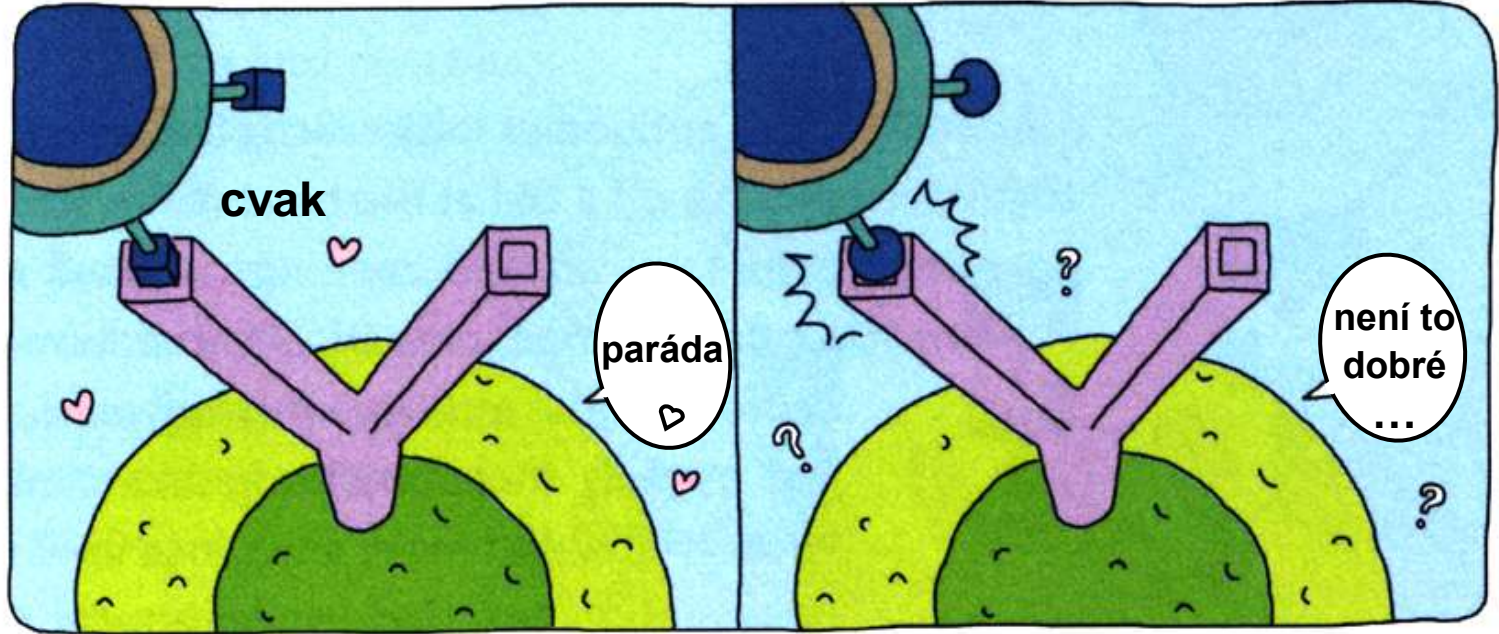
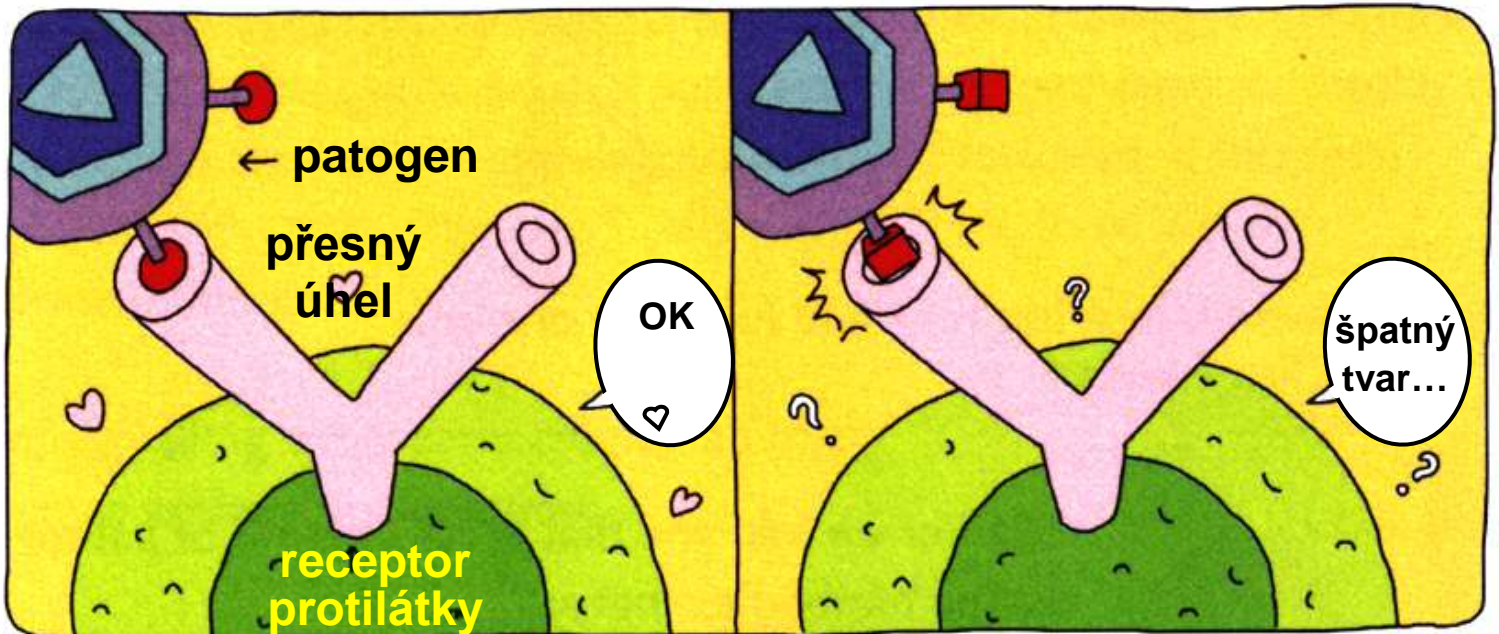


dendritická buňka



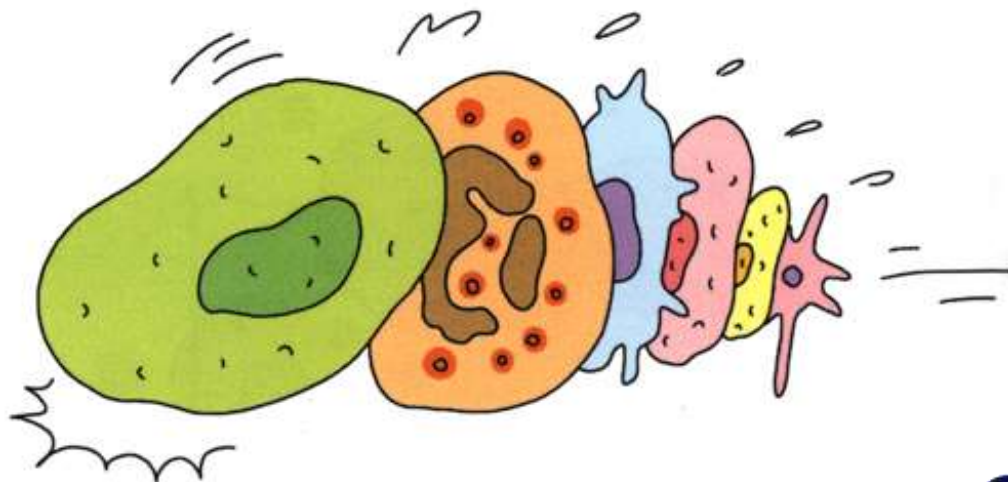
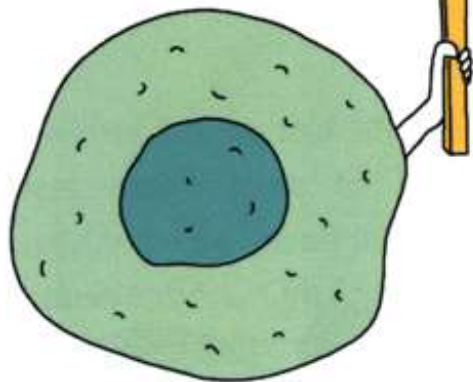
B buňka





STOP!

regulační T buňka





**Důsledkem selhání fyziologických
funkcí imunitního systému jsou
více nebo méně**

závažná onemocnění





**imunodeficiencie, alergije,
autoimunity, nádory**



**imunodeficiencie, alergije,
autoimunita, nádory**

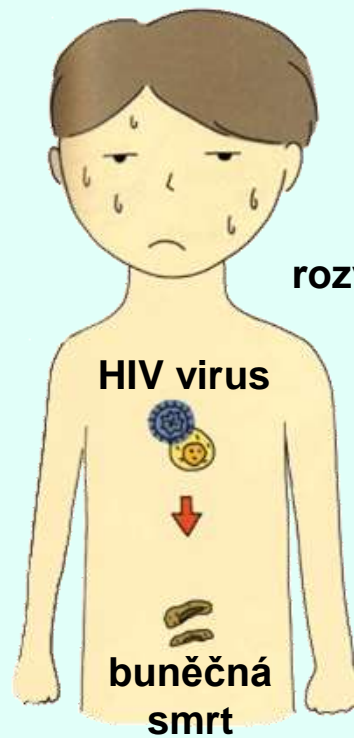
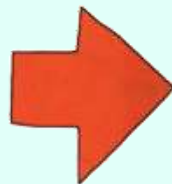
AIDS

HIV

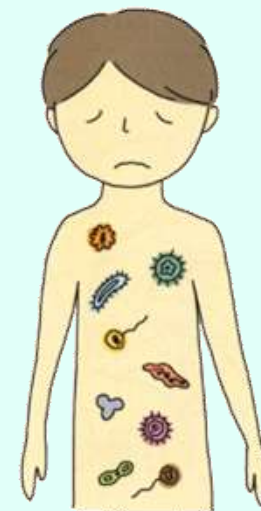
AIDS?



Pokud jste
nakaženi HIV...



rozvinutí AIDS

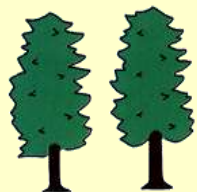


Můžete se nakazit
všemi druhy patogenů



**imunodeficiencie, alergije,
autoimunita, nádory**

pyl



korýš



ryba



zvířecí srst



kovy

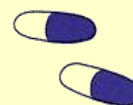
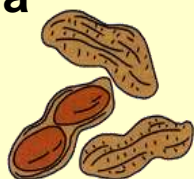


včely



Také toto mohou být příčiny alergie

zrna



arašidy

vejce

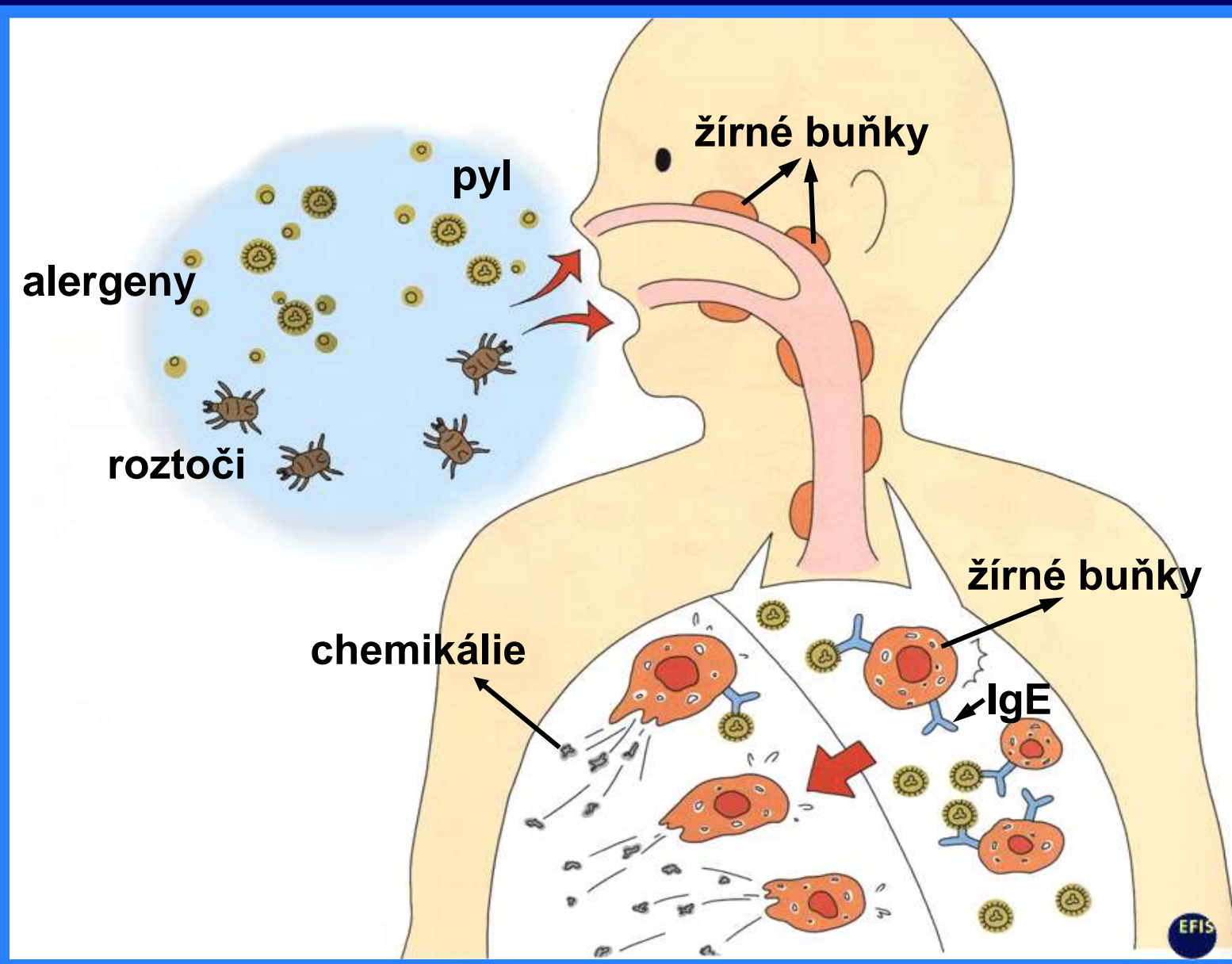
roztoci

penicilin

kontaktní
čochky

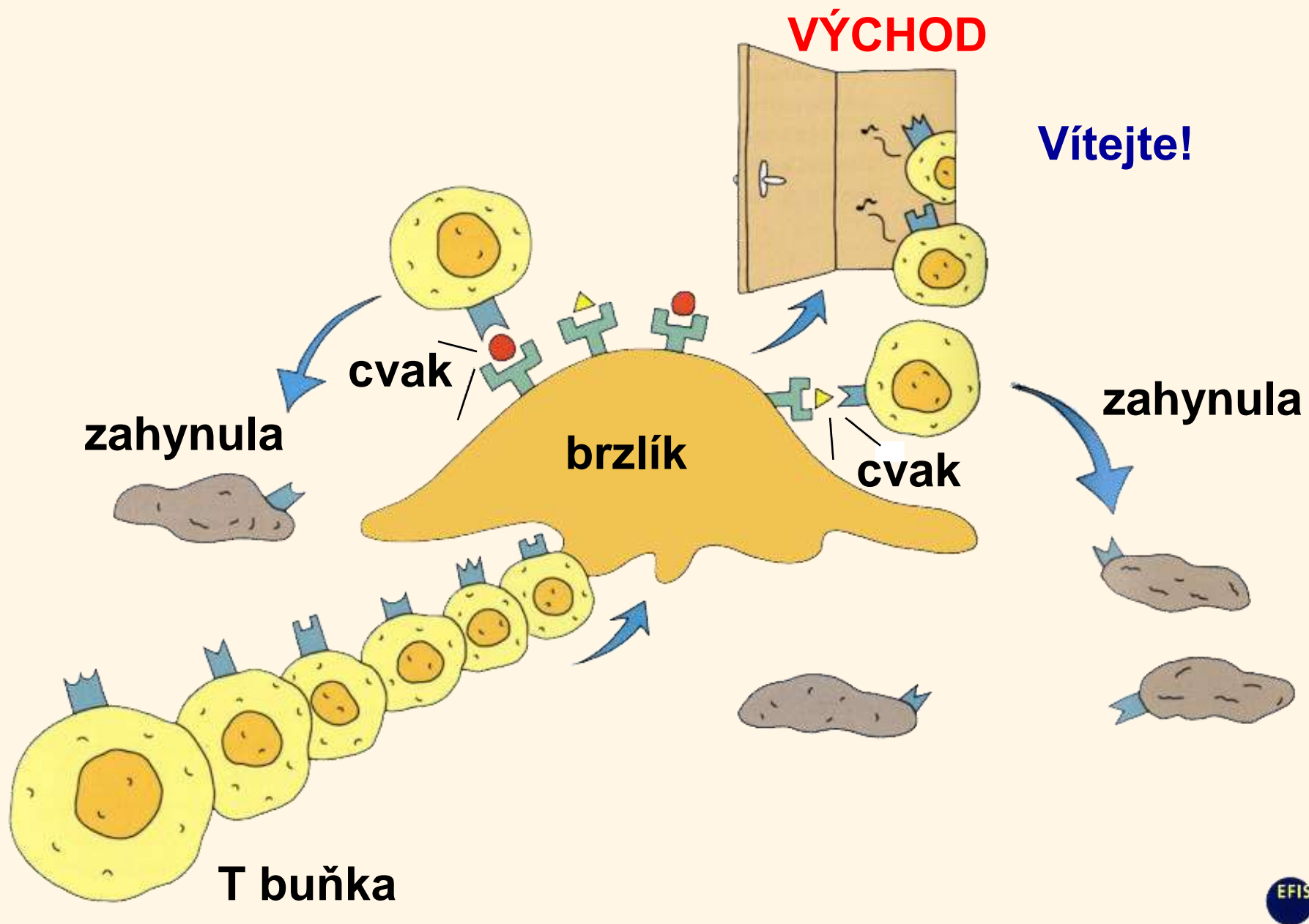
bříza

Alergie jsou také imunitních reakcí. Co je alergie?





**imunodeficiencie, alergije,
autoimmunity, nádory**



VÝCHOD

Vítejte!

zahynula

cvak

brzlík

cvak

zahynula

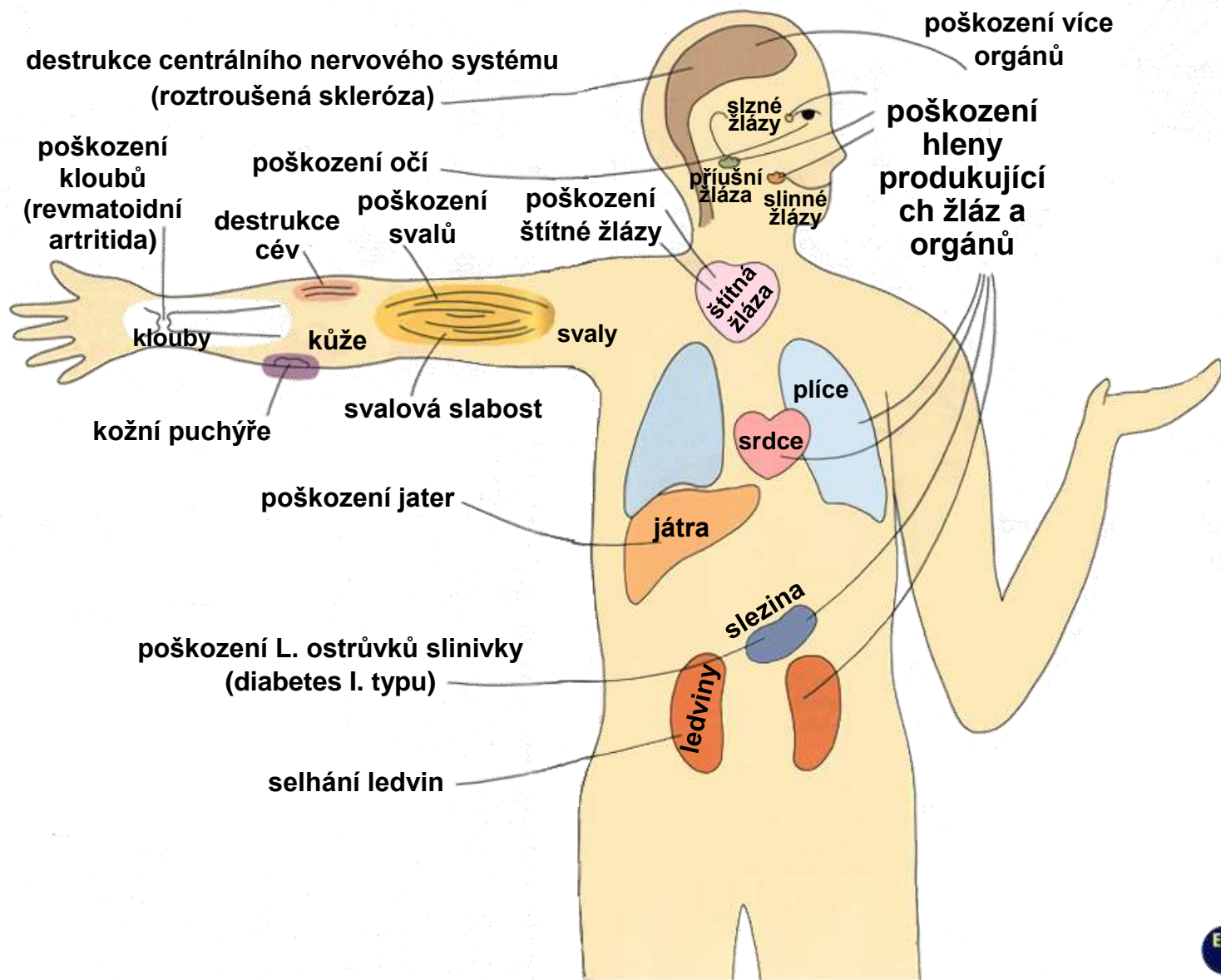
T buňka



**98% „studujících“ T
lymfocytů výuku
nepřežije**



Jaké druhy autoimunitních onemocnění existují?





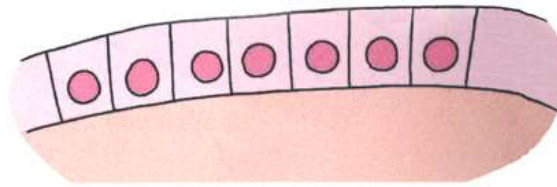
**imunodeficiencie, alergie,
autoimunity, nádory**

Jediným úkolem imunitního systému ale není jen ochrana před vnější infekcí

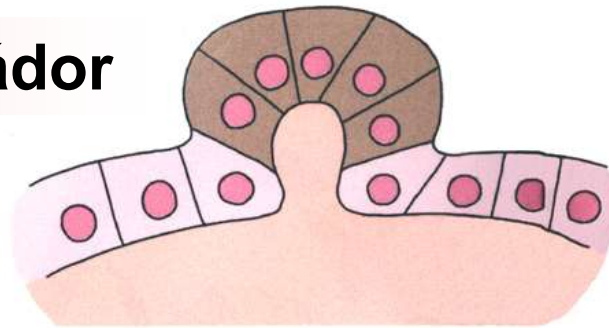
Neméně důležitá je i schopnost rozpoznat a včas odstranit z vnitřního prostředí buňky, které se vymkly kontrolním mechanismům a svého hostitele tím

ohrožují

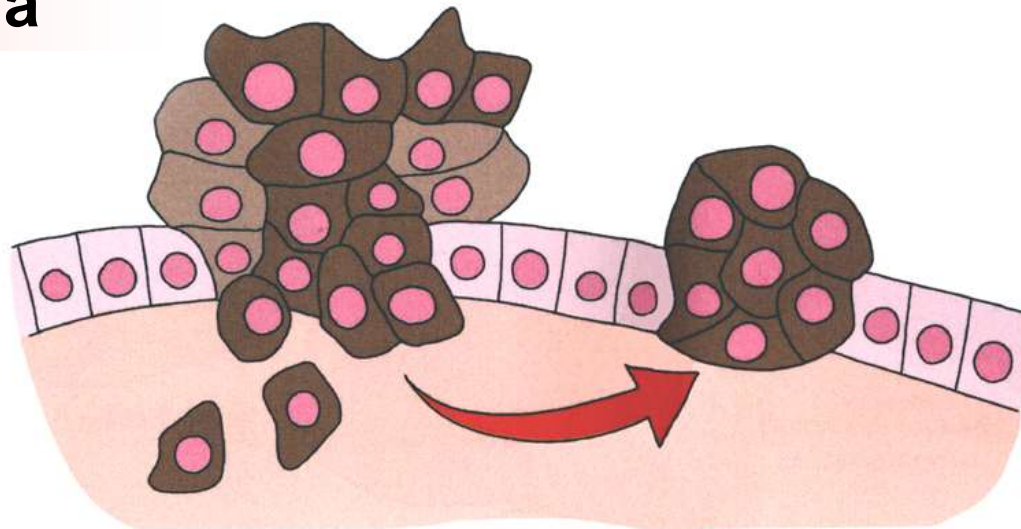
zdravá tkáň



nezhoubný nádor



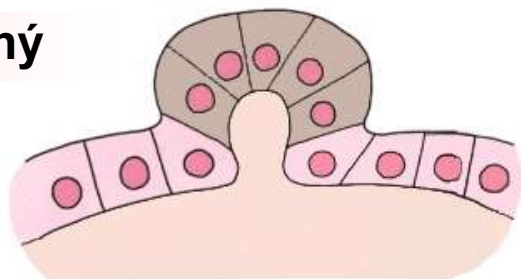
rakovina



normální tkáň

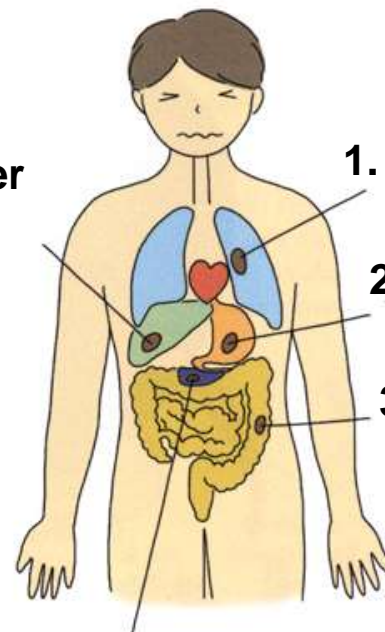
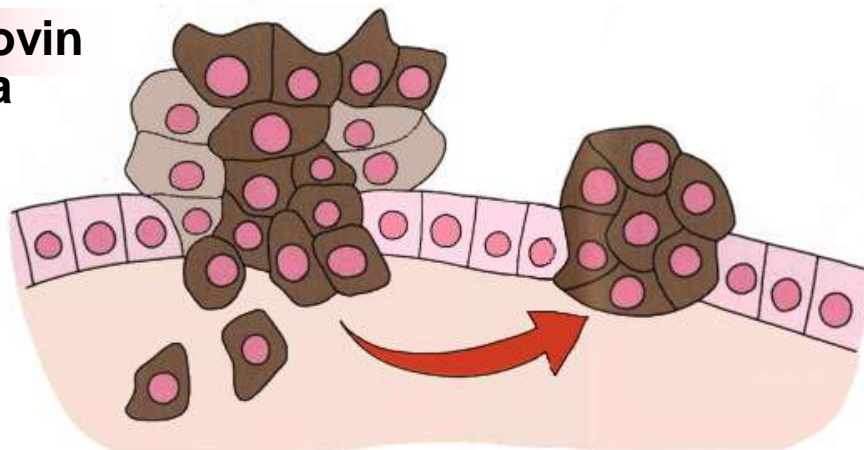


4. rakovina jater



nezhoubný nádor

rakovin
a



1. rakovina plic

2. rakovina žaludku

3. rakovina tlustého střeva

5. rakovina slinivky

povrch

nitro



**Může imunitní systém
ovlivnit léčbu nádorů**

Imunitní systém

```
graph TD; A[Imunitní systém] -- jako --> B[jedna z příčin nádorového onemocnění]; A --> C[spoluvůrce úspěšné terapie];
```

jako

jedna z příčin nádorového
onemocnění

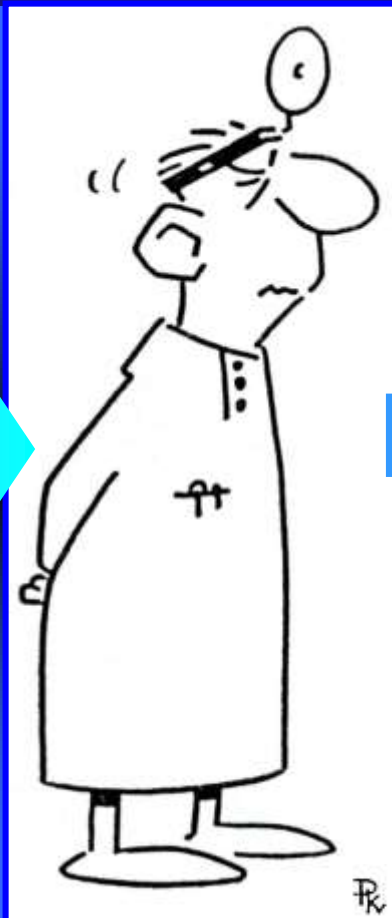
spoluvůrce úspěšné terapie

Imunitní systém jako spolutvůrce úspěšné protinádorové terapie?

1984



2010



2014



?????

??!!

!!!!

Imunoterapie a její historie

**William Coley
Robert Koch
Louis Pasteur
Emil von Behring**

**pozorovali, že streptokoková infekce
způsobená bakterií**

Streptococcus erysipelatis

**může pozitivně ovlivnit vývoj
nádoru**

Po staletí lékaři pozorovali, že akutní bakteriální infekce může způsobit regresu u spoluprobíhajícího nádoru. Ale teprve v roce

1868

to bylo poprvé, kdy německý lékař W. Bush infikoval pacienta se sarkomem měkkých tkání streptokokem (erysipel-růže)

Busch W. Verhandlungen arztlicher gesellschaften. *Berl Klin Wochenschr* 5, 137-8, 1868

**Bylo to v době, kdy nebyl znám
původce onemocnění, ten byl
popsán až**

v roce 1881

**Bylo pozorováno poměrně rychlé
zmenšení nádoru, ale k vyléčení
nedošlo**

V roce 1891 podal William B. Coley pacientovi s nevléčitelným nádorem dávku streptokoků (*Streptococcus erysipelatis*) s představou, že imunitní reakce proti této infekci by mohla vedlejším efektem (by-stander) zasáhnout i nádor



**Byl to první příklad užité
imunoterapie a byl úspěšný**

Coleyovy toxiny - směs

Streptococcus erysipelatis

Serratia marcescens (Bacillus prodigiosus)

Staphylococcus pyogenes aureus

Escherichia coli

**Vývoj nádorové imunoterapie –
od Coleyových toxinů až
k moderní regulaci imunitní
reakce (checkpoints)**

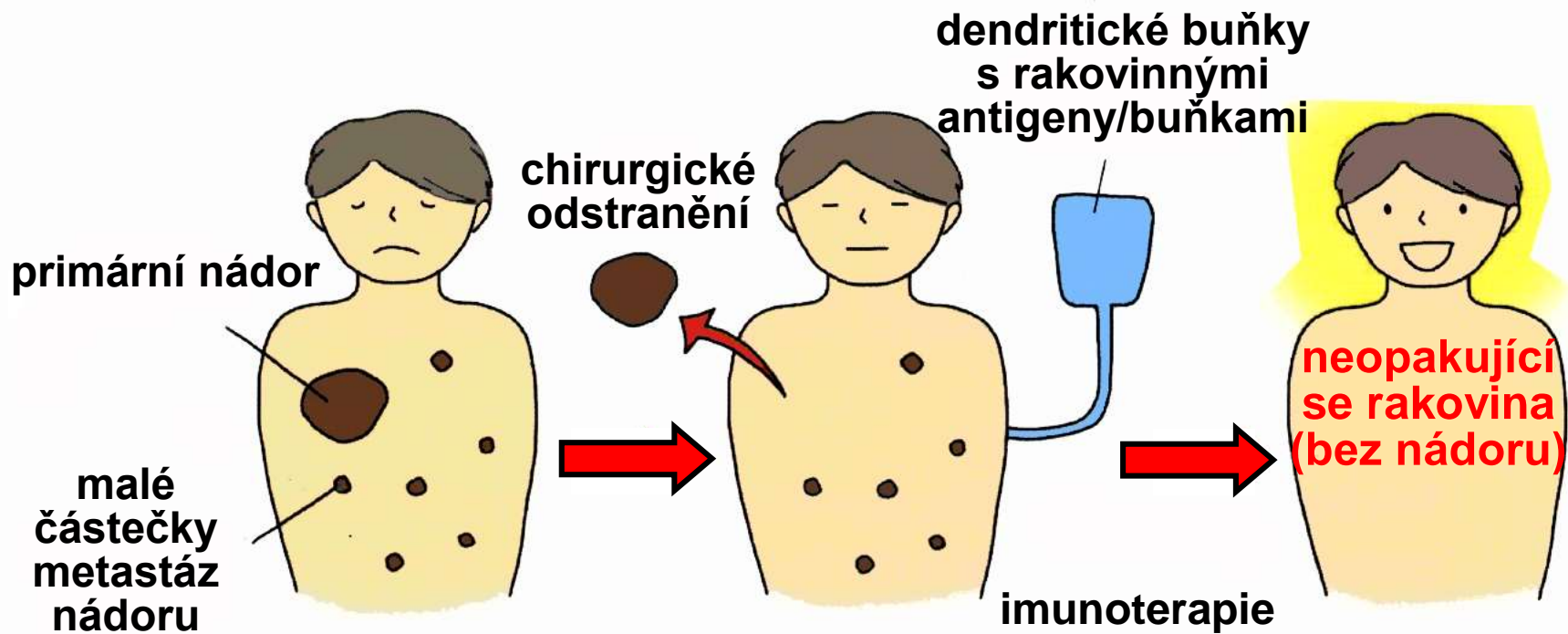
Budoucnost onkologie

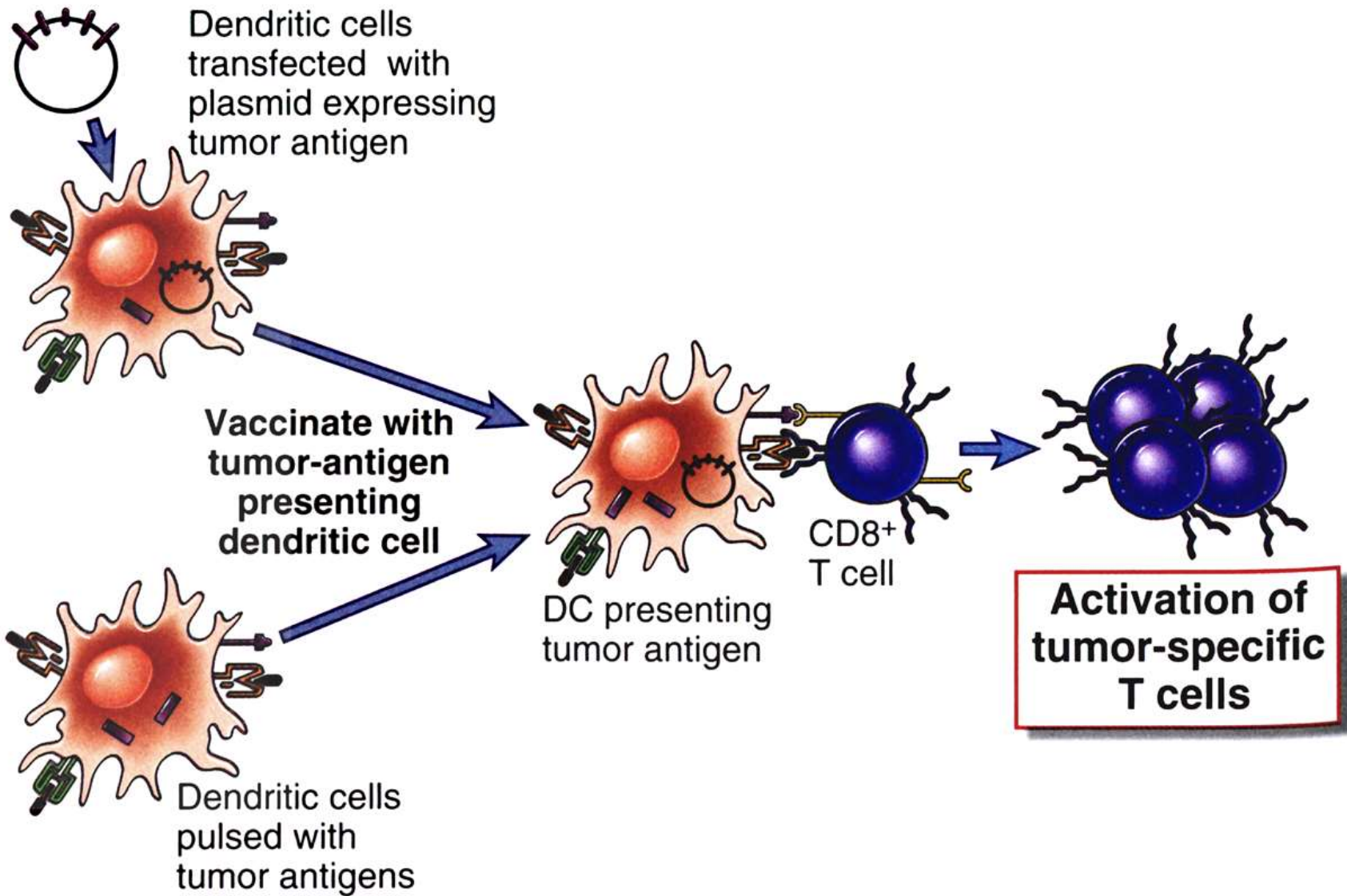


by měla patřit imunoterapii



DC- vakcíny





Checkpoints



**Kontrolní body imunitní
reakce (KBIR)**

Kontrolní body

```
graph TD; A[Kontrolní body] --> B[imunitní reakce]; B --> C[ ]; C --> D[Aktivační (CD28)]; C --> E[Inhibiční (CTLA-4 a PD-1)];
```

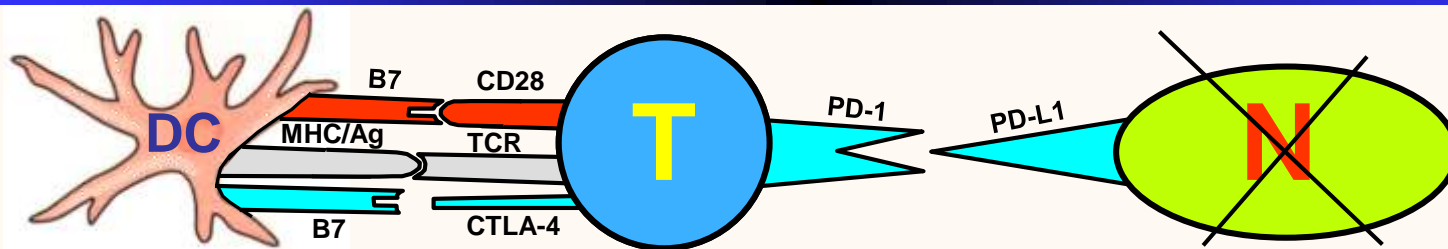
imunitní reakce

Aktivační
(CD28)

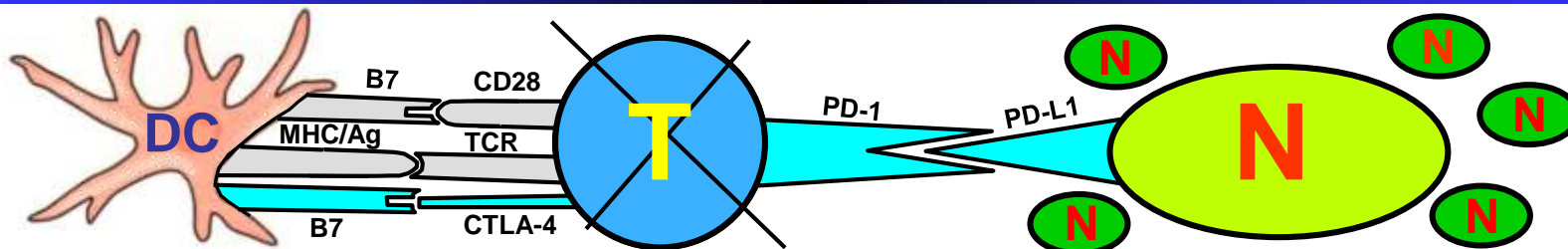
Inhibiční
(CTLA-4 a PD-1)

A

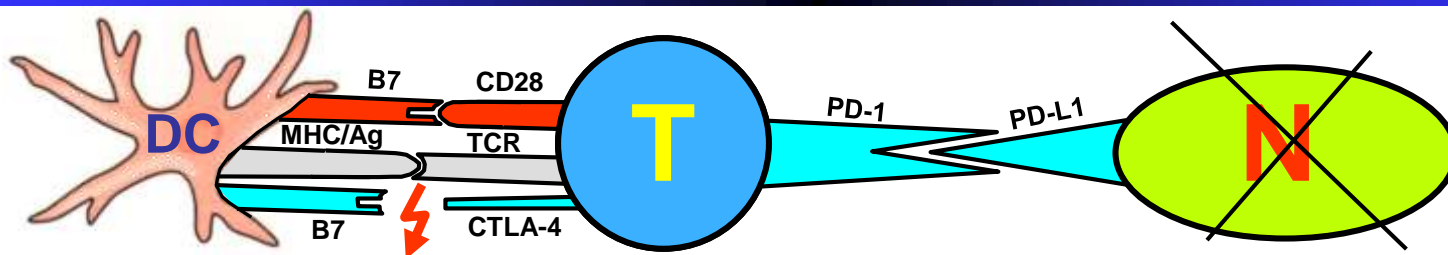
Časná fáze imunitní reakce

**B**

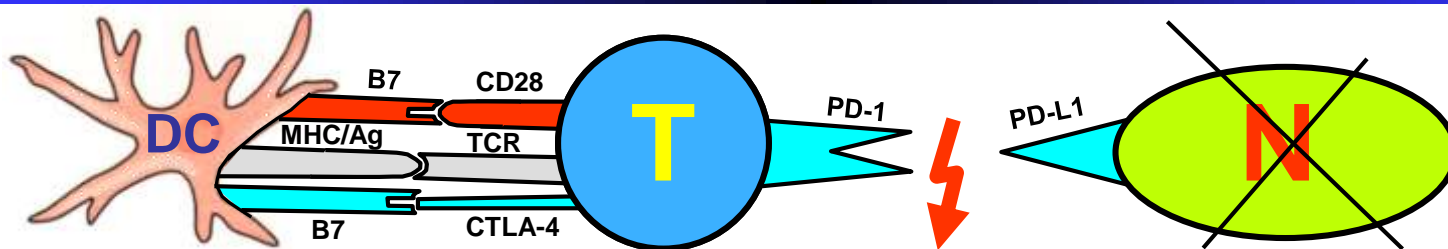
Pozdní fáze imunitní reakce

**C**

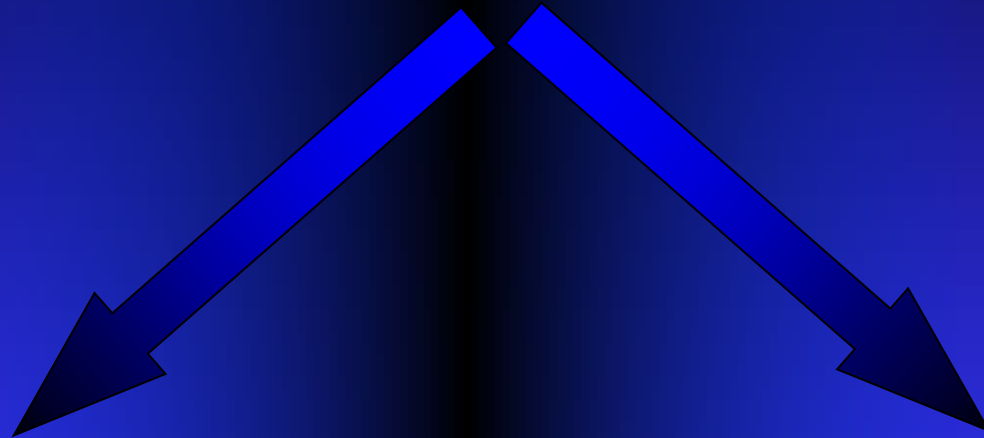
Anti - CTLA - 4

**D**

Anti - PD - 1



Monoklonální protilátky



anti - CTLA 4

**anti – PD1
(anti – PD1L)**





Ipilimumab
anti-CTLA-4



Nivolumab
anti-PD-1

Moderní blokáda check-pointů monoklonálními anti-CTLA-4 a anti-PD-1 odstraňuje „brzdy“ na T lymfocytech a obnovuje (spíše vzácně navozuje) imunitní reakci pacienta. Kromě toho anti-CTLA-4 odstraňují také Treg.



ateroskleróza

**V patogenezi aterosklerózy
má důležitou úlohu**

imunita

```
graph TD; A[imunita] --> B["přirozená  
(nespecifická)"]; A --> C["získaná/adaptivní  
(specifická)"];
```

**přirozená
(nespecifická)**

**získaná/adaptivní
(specifická)**

Imunitní odpověď u aterosklerózy

**prozánětlivá
proaterogenní**

**protizánětlivá
antiaterogenní**

imunitní buňky

proaterogenní

antiaterogenní

T lymfocyty

CD4+

Th1 (IFN- γ , TNF)
Th17 (IF-17)

Th2 (IL-10, IL-4)
Treg (IL-10, TGF- β)

CD8+

úloha není zcela jasná, nejsou příliš časté

imunitní buňky

proaterogenní

antiaterogenní

B lymfocyty

CD20 (B2) → IgG

typické T dependentní

folikulární buňky

CD19 (B1) → přirozené IgM

T nezávislé

Breg (TGF- β , IL-10)



střevní mikrobiom

Lidská střevní mikroflóra

Proaterogenní

ateroprotektivní

podpora

**akumulace cholesterolu
v makrofázích**

**vyučování cholesterolu
z makrofágů**

Porphyromonas gingivalis

Lactobacillus plantarum

Treponema denticola

Bacteroides

Helicobacter pylori

Firmicute

Fusobacterium nucleatum



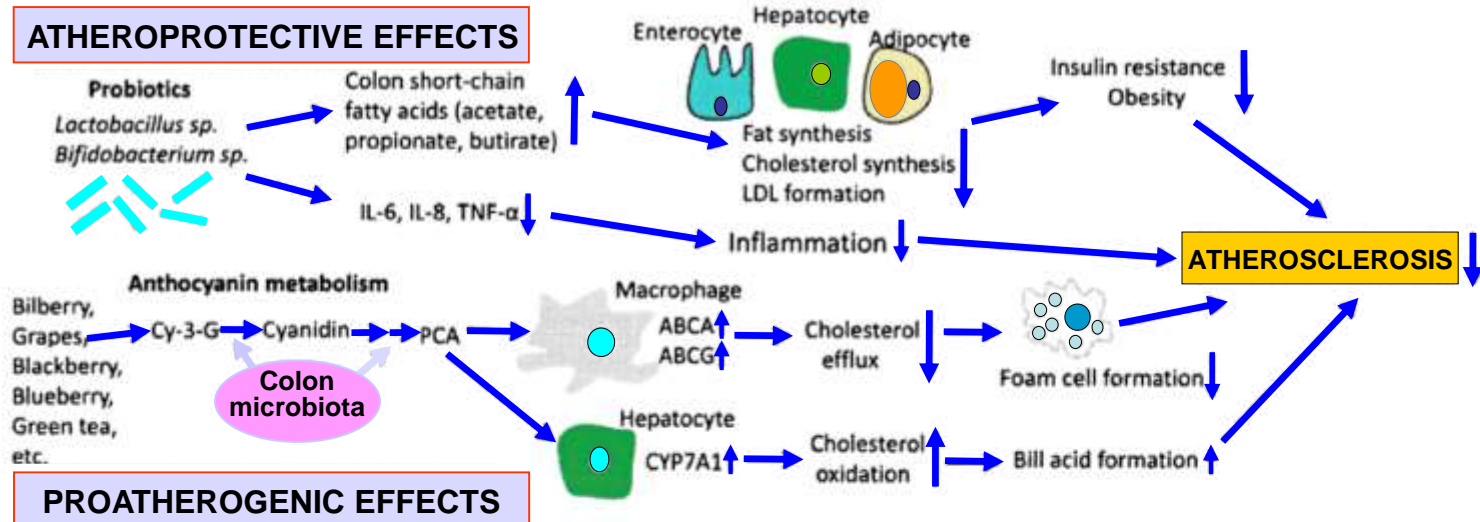
H. pylori - ochrana
před alergiemi?



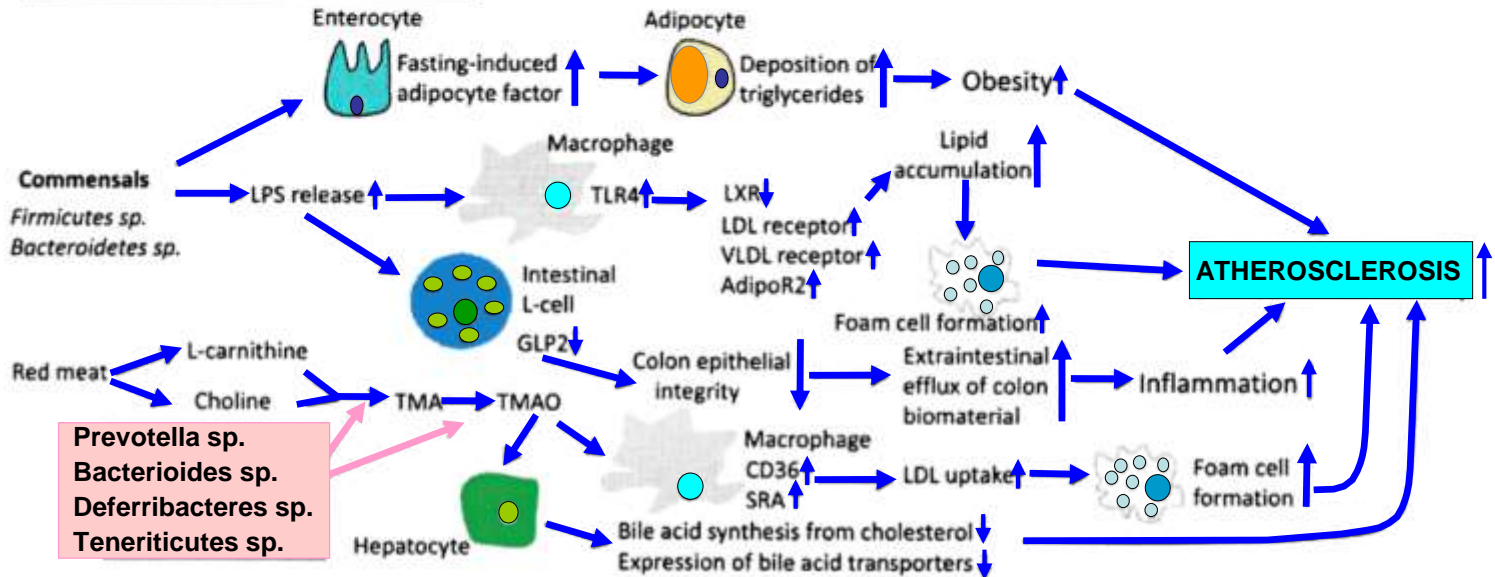
přítel nebo nepřítel?!

Mechanisms by which gut microbiota could influence the development of atherosclerosis

ATHEROPROTECTIVE EFFECTS



PROATHEROGENIC EFFECTS



vitamin D

**má anti-aterosklerotický
účinek**

Děkuji

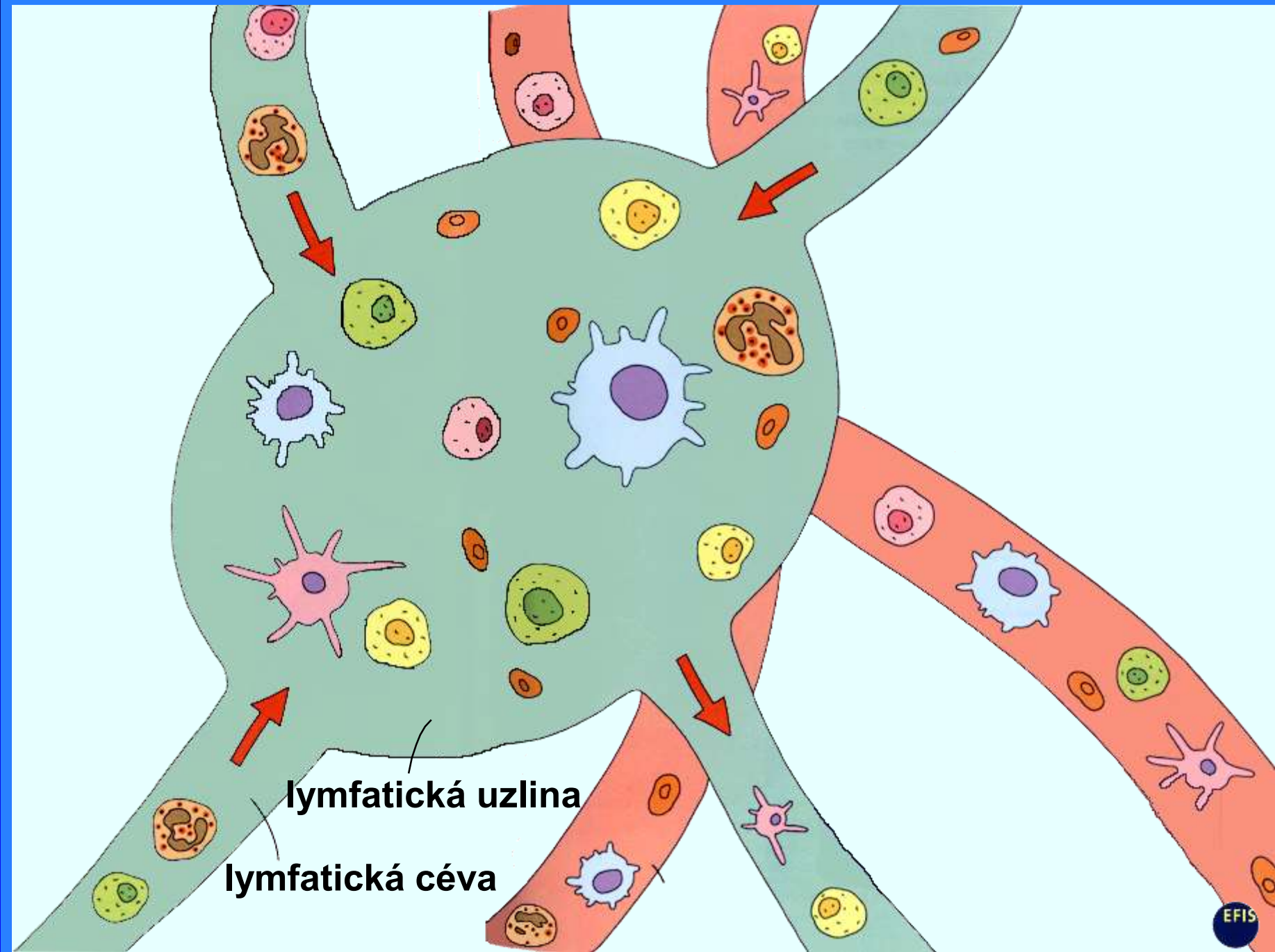


vám!

**Th2 buňky mohou být jak
aterogenní tak antiaterogenní
tím,**

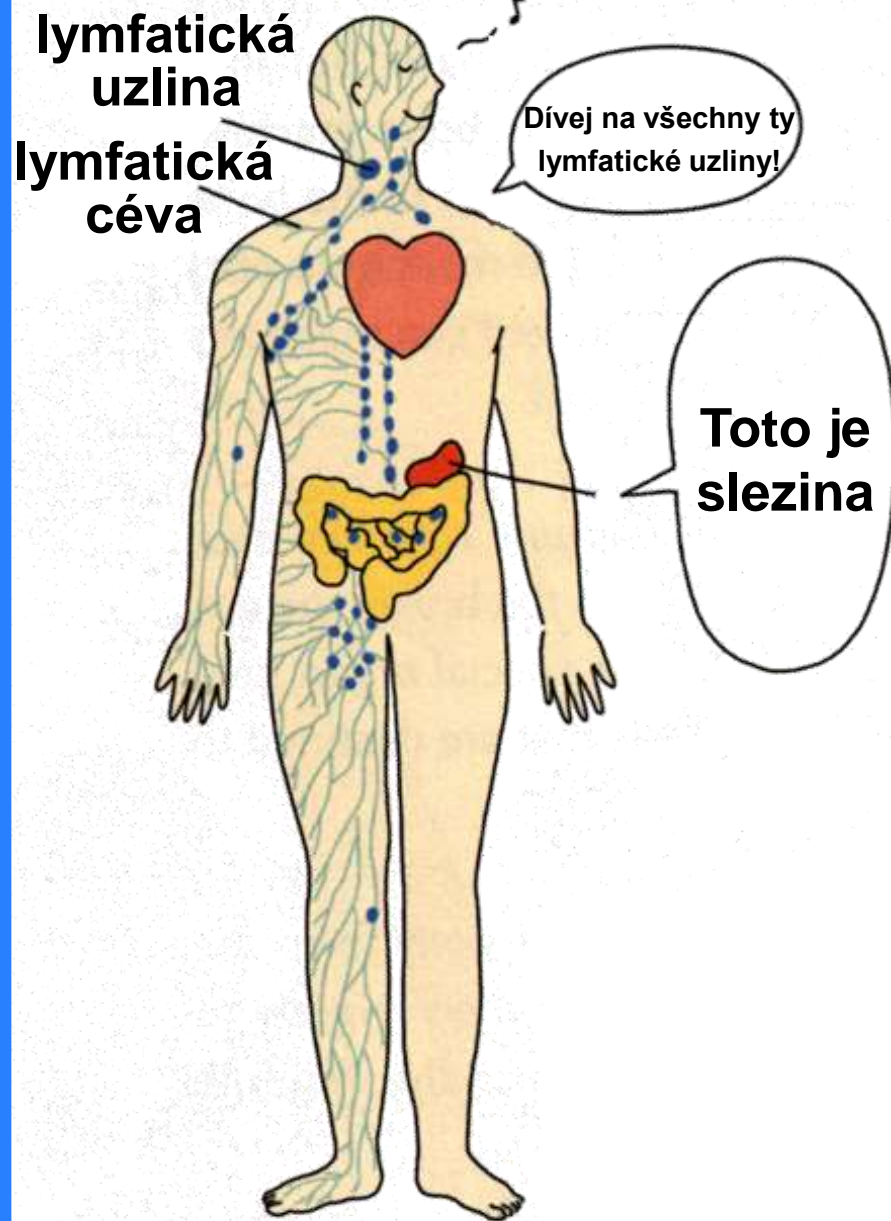
**že produkují řadu
cytokinů jako je například**

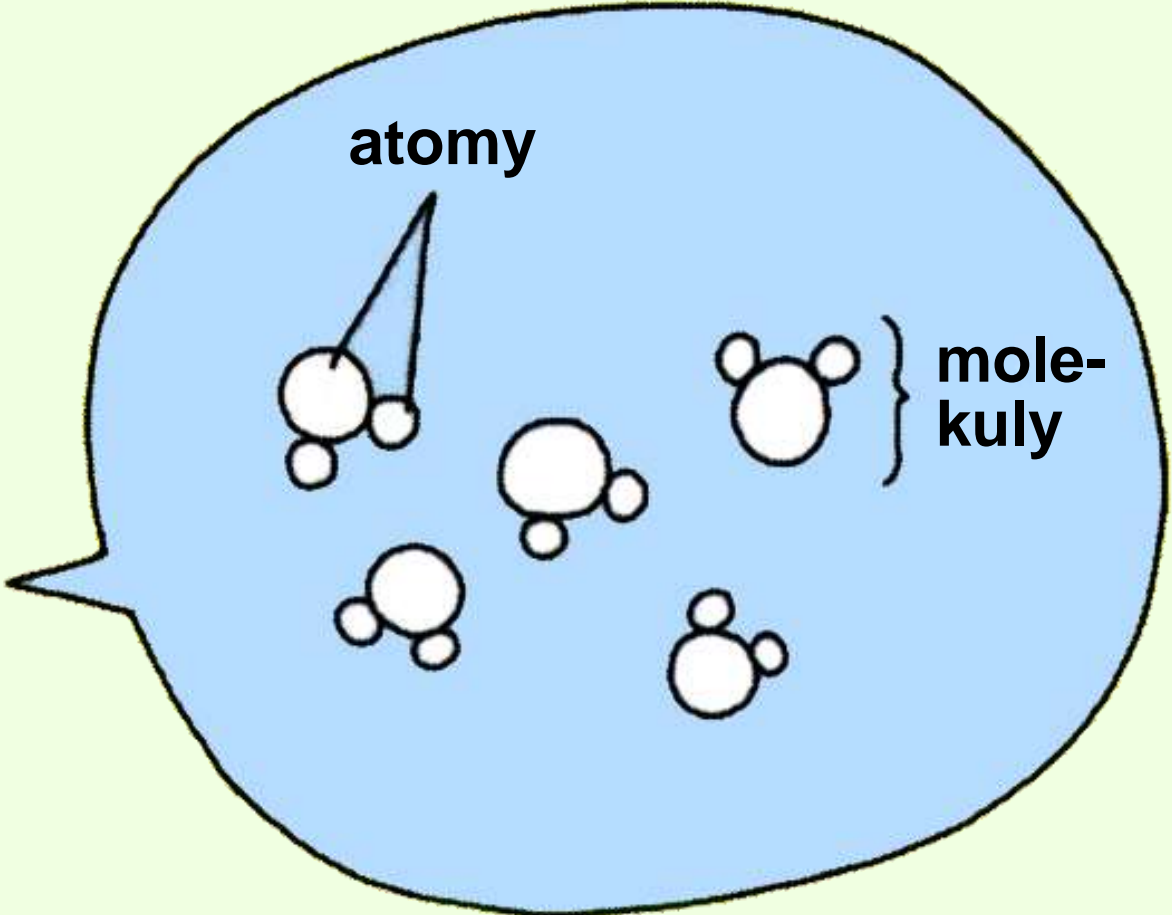
IL-10, IL-4, IL-13, IL-37



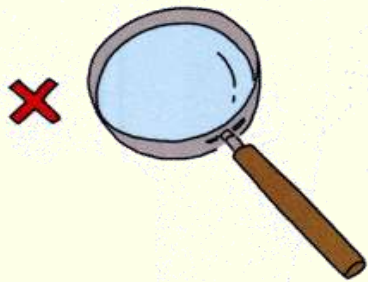
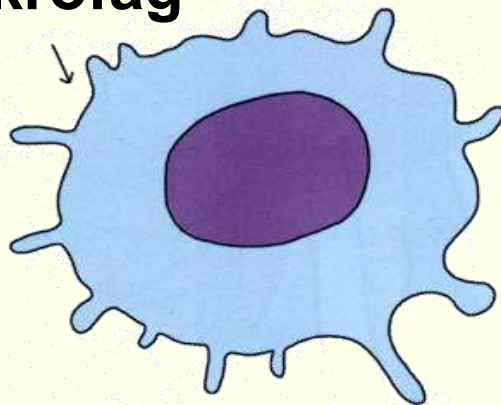
lymfatická uzlina

lymfatická céva

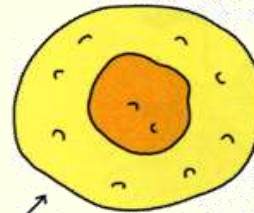
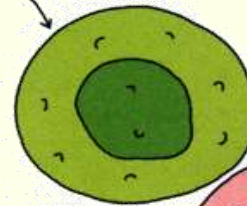




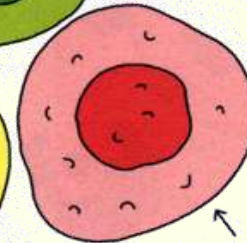
makrofág



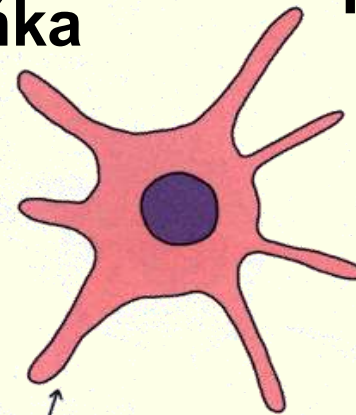
B buňka



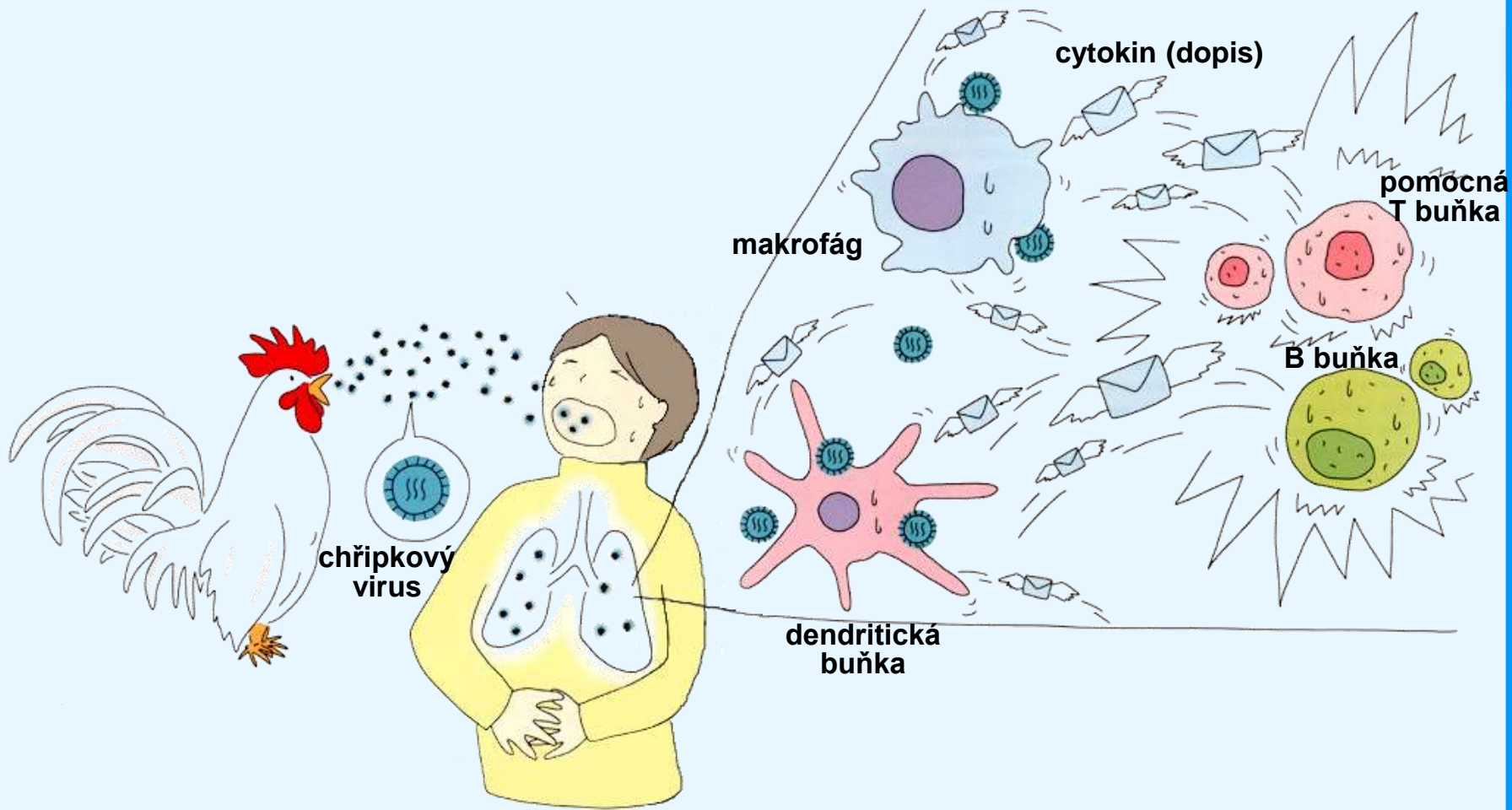
cytotoxická
T buňka

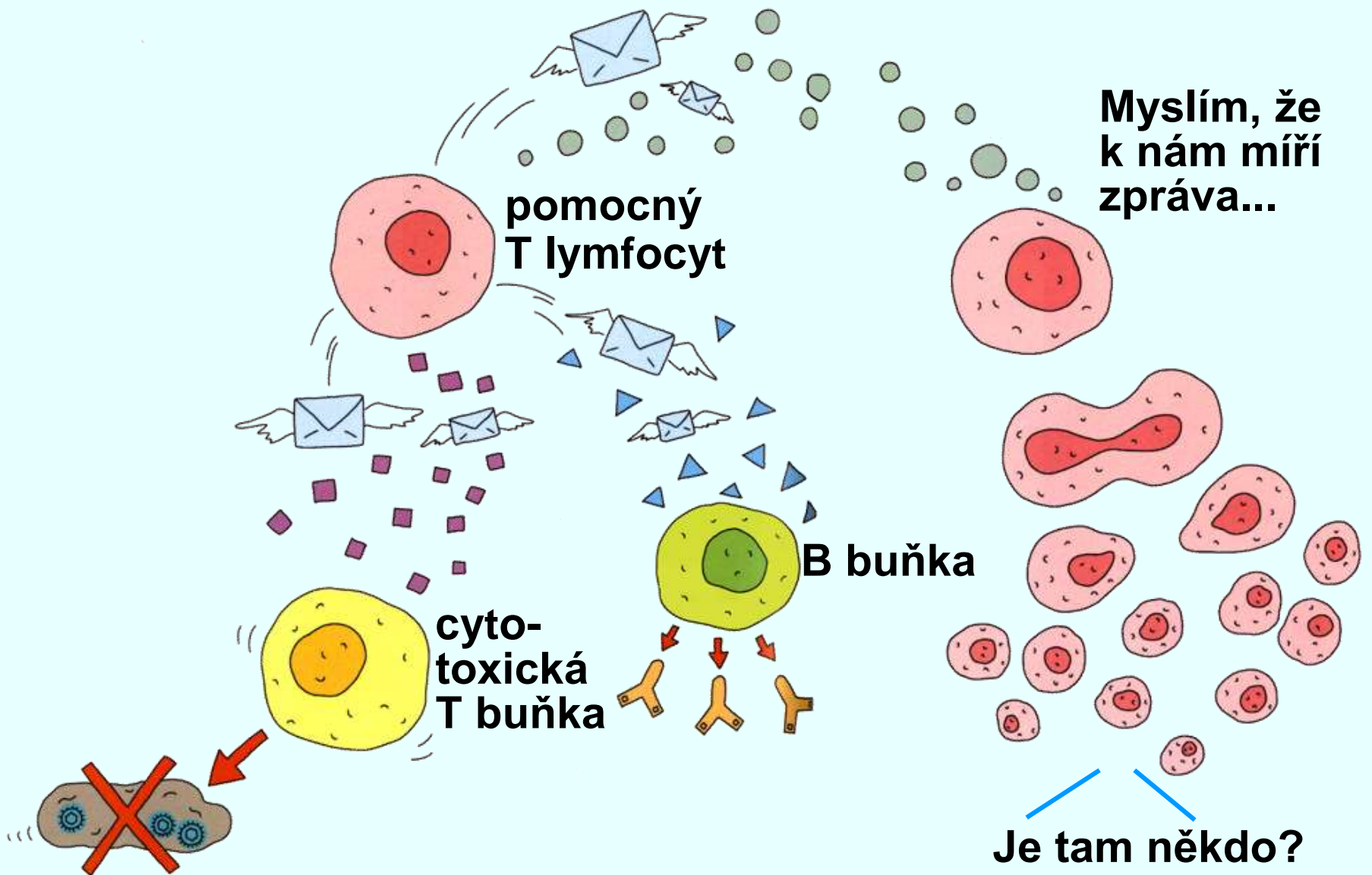


pomocná
T buňka



dendritická
buňka





**pomocný
T lymfocyt**

**Myslím, že
k nám míří
zpráva...**

B buňka

**cyto-
toxická
T buňka**

Je tam někdo?