

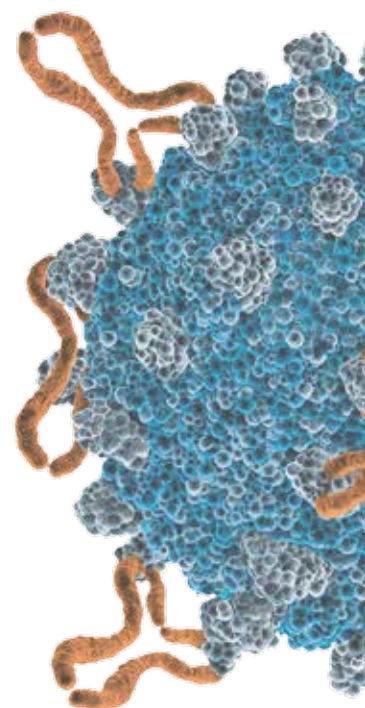
Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce

KAPITOLA

1

Podkapitoly

■ 1.1 Úvod	2
■ 1.2 Základní molekuly	2
■ 1.2.1 Molekuly rozpoznávané imunitním systémem	3
■ 1.2.2 Rozpoznávání molekul	4
■ 1.2.3 Akcesorní molekuly	9
■ 1.2.4 Efektorové molekuly imunity	10
■ 1.2.5 Receptory zprostředkující efektorové funkce	13
■ 1.2.6 Adhezivní molekuly	14
■ 1.3 Funkční základy přirozené imunity	15
■ 1.3.1 Endotelové buňky	15
■ 1.3.2 Neutrofilní polymorfonukleární leukocyty	16
■ 1.3.3 Makrofágy	16
■ 1.3.4 Dendritické buňky	16
■ 1.3.5 Komplement	19
■ 1.3.6 Buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách	21
■ 1.3.7 NK buňky	21
■ 1.4 Funkční základy získané imunity	22
■ 1.4.1 Zpracování antigenu	22
■ 1.4.2 Imunitní reakce zprostředkovaná T-lymfocyty	23
■ 1.4.3 Tvorba protilátek	25
■ 1.5 Fyziologické důsledky aktivace imunitního systému	26
■ 1.5.1 Zničení cílových buněk (virem infikovaných/nádorových)	26
■ 1.5.2 Přímé účinky protilátek	26
■ 1.5.3 Nepřímé účinky protilátek	27
■ 1.5.4 Regulace	27
■ 1.6 Poškození tkání způsobené imunitním systémem	27
■ 1.6.1 Zánět: stručný přehled	27
■ 1.7 Přehled uspořádání imunitního systému	30
■ 1.8 Závěr	31



1.1 Úvod

Imunitní systém se vyvinul jako obrana proti infekčním onemocněním. Jedinci s výraznými poruchami imunity, pokud nejsou léčeni, podlehnou infekcím již v časných fázích života. Mechanismy vrozené imunity, které reagují na antigenní podněty rychle, jsou podporovány rozvojem adaptivní imunity, jež zvyšuje efektivitu obranných reakcí. Selektivní **evoluční tlak** zajišťuje účinnost imunitního systému. Souběžný vývoj patogenních mikroorganismů v průběhu milionů let podmínil rozvoj efektivitu obranných mechanismů u všech biologických druhů jak rostlin, tak i živočichů, u hmyzu, ryb, ptáků až po savce. To vedlo i ke vzniku některých redundancí, avšak obranyschopnost se stala komplexním systémem. Cílem kapitoly je základní seznámení se s molekulárními ději a vztahy spíše než tradiční představení imunitního systému dle anatomických struktur a histologického uspořádání, a až následně molekulárních komponent. Tento přístup by měl umožnit snadněji porozumět vztahům mezi molekulami z pohledu jejich bezprostřední funkční provázanosti a souběžného vývoje vrozené a adaptivní imunity. Imunitní reakce zahrnuje **pět** dějů:

1. poznání cizího a nebezpečného podnětu
2. rychlou vrozenou (nespecifickou) odpověď na tento podnět
3. pomalejší adaptivní (specifickou) reakci na konkrétní antigen
4. nespecifické posílení adaptivní reakce
5. vytvoření paměťové specifické imunitní odpovědi, která umožňuje rychlejší a výraznější imunitní reakci při opakovaném setkání s antigenem.

Vrozená (přirozená) imunita, navzdory svému fylogeneticky staršímu původu a rychlosti odpovědi, je v konečném důsledku méně účinná. Zahrnuje humorální složky (rozpuštěné molekuly krevní plazmy) i buněčné složky přítomné v krvi i tkáních. Vrozené obranné reakce jsou obvykle doprovázeny zánětem a uplatňují se během prvních hodin po antigenní stimulaci (tab. 1.1).

Adaptivní imunitní reakce může být rovněž dělena na humorální a buněčnou odpověď. Humorální reakce vedou k produkci specifických protilátek namířených proti danému antigenu. Protilátky jsou proteiny s podobnou strukturou, jedná se o imunoglobuliny (Ig). Mohou být pasivně přeneseny sérem jinému jedinci. Buněčnou imunitu mohou přenést pouze buňky. Příkladem buňkami zprostředkovaných reakcí je odhojení štěpu způsobené lymfocyty; také reakce štěpu proti hostiteli, kdy přenesené živé buňky napadají imunokompromitovaného příjemce, neschopného se bránit.

B-lymfocyty se vyvíjejí v kostní dřeni. Po antigenní stimulaci vyzrávají a tvoří protilátky. Diferencují se v plazmatické buňky, jež protilátky uvolňují. Intaktní thymus je nezbytný pro rozvoj funkční buněčné imunity, proto se lymfocyty odpovědné za buněčnou imunitní reakci označují thymus dependentní T-lymfocyty. Vývojové linie obou základních typů lymfocytů jsou charakterizovány na obrázku 1.1.

Poznávací fáze je společná pro vrozenou a získanou imunitu. Uplatňují se při ní dendritické buňky. Rozpoznají obecné znaky patogenů nebo specifické antigenní molekuly. Zpracují antigen a vystaví jeho fragmenty na buněčném povrchu, aby mohly být rozeznány dalšími buňkami. Zahajují také nespecifickou zánětlivou odpověď. V efektorové fázi imunitní odpovědi dochází k eliminaci antigenu za účasti neutrofilních leukocytů a makrofágů (jako složek vrozené imunity), jakož i protilátek a efektorových T-lymfocytů (složek získané imunity).

Imunitní systém může být při patologických dějích narušen, podobně jako je tomu v případě jiných orgánů. Ať už ve smyslu selhání funkce (imunodeficiency), maligního zvratu (nádory z lymfatických buněk) anebo abnormální reaktivity (autoimunitní onemocnění a alergie). Tato kapitola popisuje fyziologii imunitního systému a tvoří základ pro pochopení později rozebraných poruch imunitní odpovědi vedoucích k rozvoji chorob.

1.2 Základní molekuly

Různé molekuly mají zásadní význam jak pro vrozenou imunitu, tak i pro imunitu získanou a mohou se uplatňovat u obou společně. Antigeny jsou látky rozpoznávané jednotlivými složkami imunitního systému. Receptory na buňkách vrozené imunity rozeznávají obecné znaky „cizorodosti“. Receptory buněk adaptivní imunity jsou specifické pro některou z mnoha jednotlivých molekul nebo jejich fragmenty. Protilátky nejsou přítomny pouze jako povrchové receptory B buněk (BCR), které rozeznávají specifické antigeny; jakmile jsou B buňky aktivovány a dife-

rencují se do plazmatických buněk, uvolňují protilátky ve velkém množství také do krve a tělních tekutin, aby antigeny inaktivovaly a zabránily poškození tkání. T buňky mají strukturálně podobné receptory, označované jako T buněčné receptory (TCR), jimiž rozpoznávají antigeny. Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) molekul zajišťuje rozeznání buněk vlastních a je nezbytný pro zajištění aktivačních a efektorových funkcí T-lymfocytů. Efektorové funkce jsou často závislé na interakci buněk zahajujících anebo regulujících obranné reakce. Solubilní mediátory, které zprostředkují signály mezi buňkami, se nazývají interleukiny, cytokiny a chemokiny.

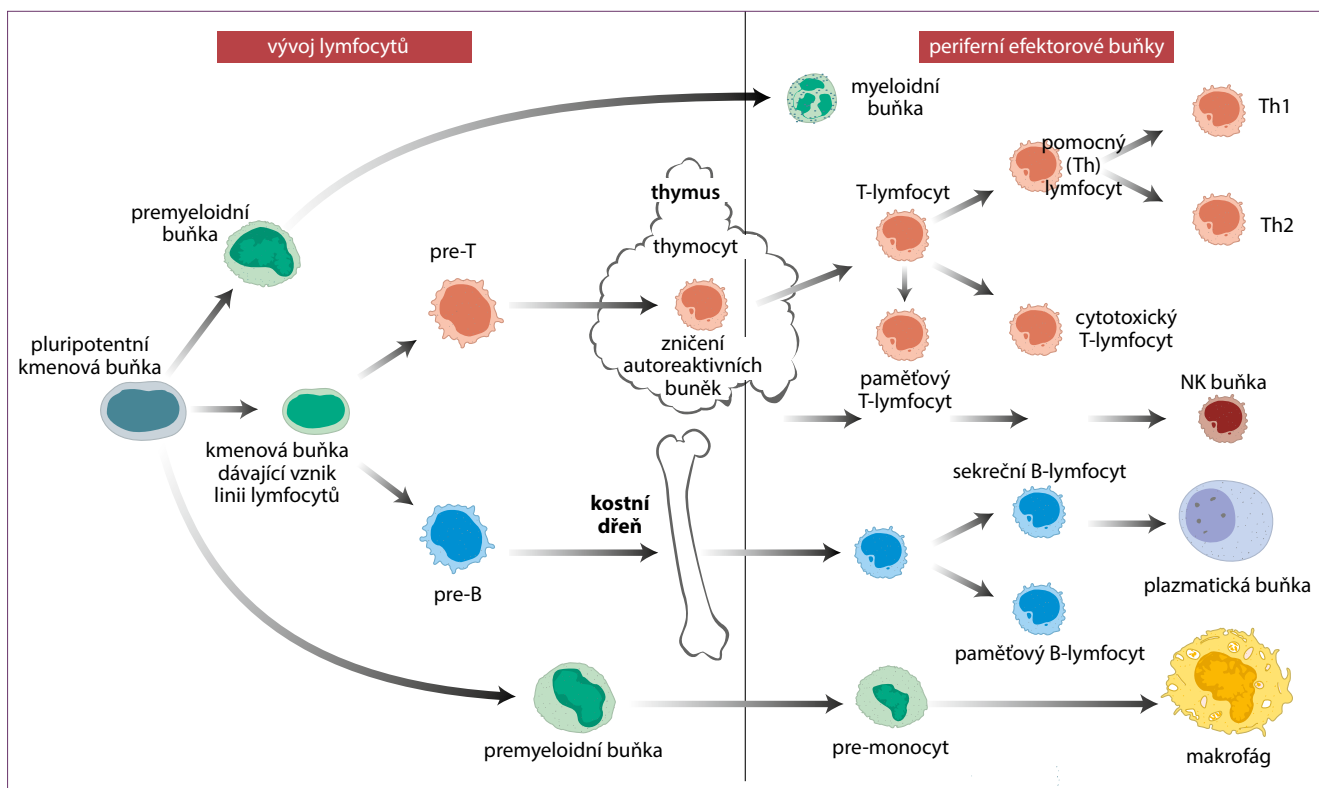
Tab. 1.1 Složky vrozené a adaptivní imunity

Vlastnosti	Vrozená imunita	Adaptivní imunita
Rozpoznání cizorodých molekul	rozpoznávají jako antigenní znaky jsou struktury společné pro mnoho mikrobů (například opakování glykoproteinů v molekule) – PAMP	antigenním podnětem je široké spektrum velmi specifických molekul nebo jejich fragmentů na všech typech vnějších anebo pozměněných vlastních struktur
Charakter receptorů pro rozpoznání signálů	kódovány v zárodečných buňkách – limitované množství PRR	somatické mutace vedou ke vzniku širokého spektra specifických receptorů s různou afinitou
Rychlost odpovědi	okamžitá	čas pro pohyb buněk a interakce mezi buňkami
Paměť	není	účinná
Humorální komponenty	komplement	protilátky
Buněčné komponenty	dendritické buňky, neutrofil, makrofágy, NK buňky, NKT buňky, B1 buňky, epitelie, žírné buňky	lymfocyty – T (Th1, Th2, Th17, regulační) a B
	iNKT buňky, $\gamma\delta$ T buňky	

1.2.1 Molekuly rozpoznávané imunitním systémem

Cizorodé látky jsou rozeznávány složkami vrozené i získané imunity, avšak odlišným způsobem, tzn. s využitím rozdílných receptorů (viz 1.2.2). Přirozená imunita je aktivována „signály nebezpečí“ („*danger*“) prostřednictvím receptorů na povrchu dendritických buněk PRRs (*pattern recognition receptors*). Přímou rozeznávají konzervované mikrobiální

struktury (často jde o opakující se molekuly polysacharidů) jako **molekulární vzory spojené s patogeny (PAMP)**. Toll-like receptory, jež jsou funkční obdobou toll receptorů u drozofily, tvoří velký rod **antigen nespecifických** receptorů pro různé jednotlivé struktury bakterií, virů a hub, jimiž jsou DNA, lipoproteiny a lipopolysacharidy. Aktivace dendritických buněk navázáním ligandu na některý z těchto receptorů vede k rozvoji zánětlivé reakce a následné aktivaci adaptivní imunity.



Obr. 1.1 Vývoj jednotlivých krevních elementů z pluripotentní kmenové buňky v kostní dřeni. Vývojová linie přirozených zabíječů (NK buněk) je zobrazena samostatně, protože je předpokládán jejich vývoj v thymu i kostní dřeni.

Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce

Fagocyty rozpoznávají také specifické vzory spojené s potenciálně poškozujícími látkami, jako jsou lipoproteiny a další polární molekuly nebo peptidy.

Zpravidla jsou **antigeny** definovány jako molekuly, které interagují se složkami adaptivní imunity, jako jsou receptory T- a B-lymfocytů a protilátky. Molekula antigenu může mít několik antigenních determinant (epitopů). Každý **epitop** se může vázat s odlišnou protilátkou, a jedna molekula antigenu může tudíž vést k produkci mnoha protilátek s rozdílnými vazebnými místy. Některé nízkomolekulární látky, nazývané **hapteny**, nemohou vyvolávat antigenní odpověď samostatně, i když mohou reagovat s již existujícími protilátkami. Tyto látky se musí spojit s molekulárním nosičem, aby se staly dostatečně antigenními. Pro některé chemické látky, jako jsou například léky, může být nosičem tělu vlastní (auto)protein. Míru antigenicity významně určuje terciární struktura i sekvence aminokyselin. Čisté lipidy a nukleové kyseliny jsou slabými antigeny, přestože aktivují vrozenou imunitu a mohou působit protizánětlivě.

Antigeny mohou být na thymu závislé nebo na thymu nezávislé. **Antigeny na thymu závislé** vyžadují pomoc T-lymfocytů pro tvorbu protilátek. Příkladem je většina proteinů. **Na thymu nezávislé antigeny** tuto pomoc při tvorbě protilátek nepotřebují. Stimulují totiž specifické B-lymfocyty přímo tak, že jsou schopny přemostit antigenní receptory na povrchu B buněk. Jsou vytvářeny především protilátky třídy IgM a IgG₂ a imunitní paměť je v tomto případě slabá. Těmito antigeny jsou bakteriální polysacharidy, jež jsou součástí buněčné stěny bakterií. Endotoxin, další na thymu nezávislý antigen, působí nejen specifickou aktivaci B-lymfocytů a produkci protilátek, ale stimuluje všechny B buňky polyklonálně.

Kvalita imunitní reakce je ovlivněna i dalšími faktory než jen vlastní povahou antigenu (tab. 1.2). **Adjuvancia** jsou lát-

ky, které zvyšují imunitní odpověď na samotný antigen, který je často poměrně slabým podnětem. Využití adjuvancií v humánní medicíně je významné pro přípravu očkovacích látek proti infekčním nemocem i nádorům a je probráno v podkapitole 7.3.2.

Superantigeny jsou cizorodé proteiny, které nejsou rozpoznávané specificky v rámci adaptivní imunitní reakce. Aktivují velké množství T buněk nespecificky přímou vazbou na invariantní část TCR (viz 2.4.2).

Tělu vlastní antigeny nejsou rozpoznávány dendritickými buňkami, a tak následně nestimulují T-lymfocyty (viz podkapitola 1.4.1). Organismus disponuje regulačními mechanismy kontroly aberantních odpovědí adaptivní imunity vůči autoantigenům, například zabráněním vzniku specifických receptorů i regulací odpovědi v případě autoimunitace (viz kapitola 5, autoimunita).

1.2.2 Rozpoznávání molekul

Dendritické buňky exprimují několik typů receptorů (tab. 1.3): receptory rozpoznávající molekulární vzory charakteristické pro patogeny (PRR), jako jsou Toll-like receptory, a také chemotaktické receptory a fagocytární receptory. **PRR** mohou být solubilní nebo navázané na buněčné membrány. Manózu vázající lektin (MBL) je protein, který váže cukry na povrchu mikrobů. Při adhezi na makrofág podnítl fagocytózu. Rozpuštěný v plazmě aktivuje komplement a vede k opsonizaci. Další proteiny z tohoto rodu jsou méně dobře definovány.

Toll-like receptory (TLR) náleží k témuž rodu molekul. Jedná se o evolučně zakonzervované proteiny, které se nacházejí na povrchu makrofágů, dendritických buněk a neutrofilů. V lidském těle rozlišujeme nejméně deset odlišných TLR. Každý receptor rozpoznává řadu určitých motivů na

Tab. 1.2 Faktory ovlivňující imunitní odpověď na antigenní stimulaci, např. jeho imunogenicitu

1. Vlastnost molekuly:

Proteinová složka
Velikost
Rozpuštěnost

2. Dávka:

Nízké dávky vyvolávají tvorbu malých množství protilátek s vysokou afinitou a omezenou specifitou.
Střední dávky působí vznik velkých množství protilátek různé afinity a široké specifiky.
Vysoké dávky vyvolávají toleranci.

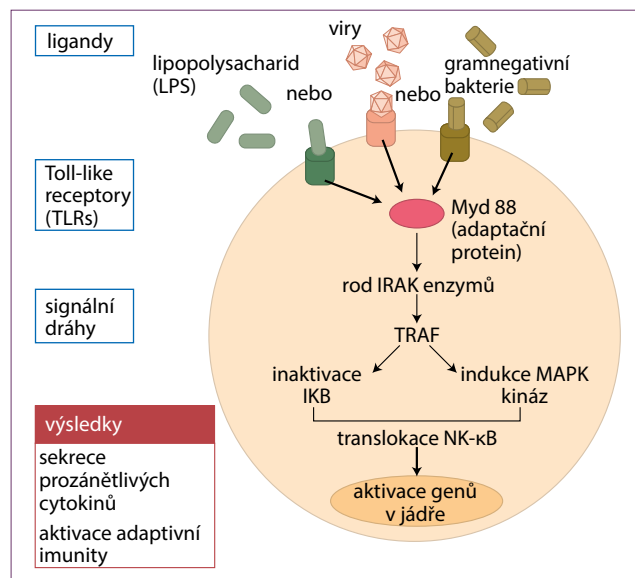
3. Cesta vstupu:

i.d., i.m., s.c. → regionální lymfatické uzliny
i.v. → slezina
orální → Peyerovy plaky
inhalací → lymfoidní tkáň asociovaná s bronchy

4. Další látky se synergickými účinky – například adjuvancia

5. Genetické faktory imunizovaného organismu: mezidruhové rozdíly interindividuální rozdíly

i.d. – intradermální podání; i.m. – intramuskulární; i.v. – nitrožilní;
s.c. – subkutánní



Obr. 1.2 Postupné děje navozené v buňce aktivováním Toll-like receptorové signalizace, po navázání mikrobiálních ligandů na dendritické buňky, neutrofilů anebo makrofágů

TRAF – s TNF receptorem asociovaný faktor; **IKF** – inhibitor kappa B; **MAPK** – mitogeny-aktivovaná proteinkináza; **IRAK** – s receptorem pro interleukin-1 asociovaná kináza

Tab. 1.3 Znaký dendritických buněk

	Nezralé dendritické buňky	Zralé myeloidní dendritické buňky
Funkce	zachycení antigenu	prezentace antigenu nezralým T-lymfocytům pro jejich specifickou diferenciaci
Expresce kostimulačních molekul, např. CD80, CD86	nepřítomné nebo nízké	++
Adhezivní molekuly, např. ICAM-1	nepřítomné nebo nízké	++
Cytokinové receptory, např. IL-12R	nepřítomné nebo nízké	++
Receptory rozpoznávající molekulární vzory charakteristické pro patogeny (PRR), např. receptor pro manózu	++	-
MHC II. třídy:		
Obrat	velmi rychlý	přetrvává >100 h
Hustota	redukována (přibližně 1×10^6)	velmi vysoká (přibližně 7×10^6)

ICAM-1 – intracelulární adhezivní molekula-1

Rámeček 1.1 Klinické důsledky defektní dráhy TLR (Toll-like receptoru)

U lidí jsou deficiencie IRAK-4 (interleukin-1 receptor associated kinase) nebo MyD88, klíčových intracelulárních molekul odpovědných za TLR signální transdukcii (obr. 1.2), asociovány s opakovanými pyogenními bakteriálními infekcemi a nedostatečnou odpovědí akutní fáze (kazuistika 3.6).

Muži postrádající TLR4 jsou mimořádně náchylní k infekcím způsobeným gramnegativními bakteriemi.

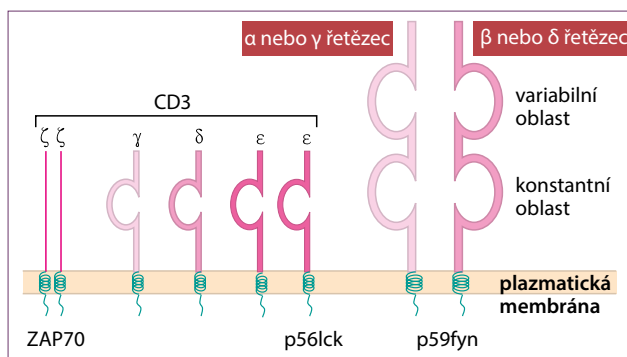
patogenech, jako jsou dvouřetězcová RNA virů (TLR3), lipopolysacharidy stěn gramnegativních bakterií (TLR4), flagelin (TLR5) a bakteriální DNA (TLR 9). Všechny motivy jsou jedinečné pro mikroorganismy a jsou vysoce konzervované. Po navázání svých ligandů indukují TLR signální transdukcii a cestou komplexní kaskády intracelulárních adaptorových molekul a kináz vyvrcholí děj aktivace na úrovni jaderného transkripčního faktoru NF κ B a na něm závislé genové exprese, s indukcí tvorby prozánětlivých cytokinů (obr. 1.2). Klinické důsledky porušené TLR signalizační dráhy jsou rozebrány v podkapitole 3.4.1 (viz také rámeček 1.1 této kapitoly).

CD1 molekuly jsou invariantní proteiny (MHC-like a asociované s β_2 -mikroglobulinem – viz dále) přítomné na dendritických buňkách a buňkách epitelu. CD1 se váže s lipidy, které jsou slabými antigeny a obvykle nejsou adaptivní imunitě dobře prezentovány. Uplatňují se ve střevě a na dalších površích bohatých na mikroby. CD1 molekuly prezentují lipidy imunitním buňkám střeva, zejména non-MHC restriktivním přirozeným zabijedům (NKT) a $\gamma\delta$ T-lymfocytům v epitelové vrstvě.

Antigenní epitopy zpracované dendritickými buňkami jsou rozpoznávány buňkami specifické imunity. Dochází k buněčné interakci vazbou na specifické receptory. Každá T buňka, podobně jako každá B buňka, reaguje právě s určitým epi-

topem. Ten je rozpoznán jedním ze dvou typů TCR, v závislosti na buněčné linii a tudíž i její výsledné funkci. T-lymfocyty nesou buď $\alpha\beta$ TCR [heterodimer složený z alfa (α) a beta (β) řetězců], nebo $\gamma\delta$ TCR [heterodimer z gama (γ) a delta (δ) řetězců]. U dospělé populace převládá exprese $\alpha\beta$ TCR, avšak 10 % T buněk v epitelálních strukturách nese receptory typu $\gamma\delta$ TCR. V obou případech jsou T buněčné receptory asociovány s několika transmembránovými proteiny, které vytváří molekulu CD3 (obr. 1.3). Komplex TCR-CD3 zajišťuje přenos specifického signálu do nitra buňky. Signální transdukcce se účastní nitrobuňčné tyrosinkinázy (p56 lck, p59 fyn, ZAP 70), přičemž dochází k fosforylaci cytosolové části CD3-TCR komplexu. Kostimulační molekuly CD2, LFA-1, CD4 a CD8 odpovídají za zvýšení adhezivity (viz část 1.2.6). Nespecificky zesilují přenesený specifický signál.

Geny pro TCR řetězce jsou umístěny na rozdílných chromozomech: β a γ na chromozomu 7 a α a δ na chromozomu 14. Každý z těchto čtyř řetězců obsahuje variabilní a konstantní doménu. Variabilní oblasti jsou četné, ačkoli ne v takové míře jako oblasti genů pro variabilní oblasti imunoglobulinů. Geny variabilních oblastí jsou seskupeny s geny D a J oblastí a jsou připojeny k invariantním (konstantním) genům



Obr. 1.3 Schéma struktury receptoru buněk T (TCR). Variabilní oblasti alfa (α) a beta (β) řetězců vytvářejí T idiotyp, tj. antigen/peptid vázající oblast. TCR je na buněčném povrchu asociován s CD3 proteinem, který je nepostradatelný pro aktivaci.

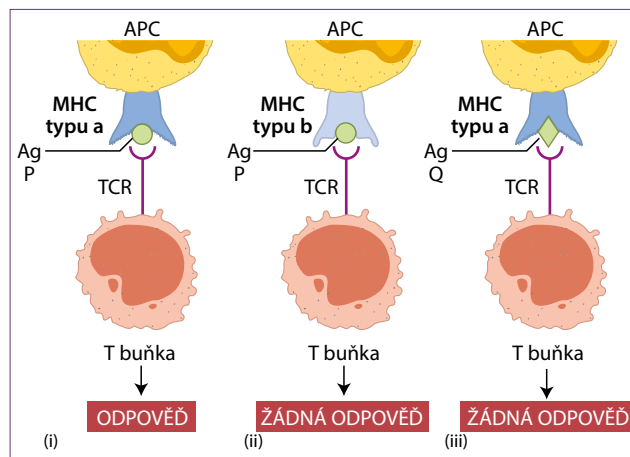
Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce

pomocí rekombináz (RAG1 a RAG2). Tyto enzymy se rovněž podílejí na tvorbě antigenních receptorů B buněk (BCR) a protilátek (viz 1.4.1). **Různorodosti T buněčných antigenních receptorů** je dosaženo podobným způsobem jako u imunoglobulinů. T receptory však disponují o něco menší pestrostí, protože neprobíhají somatické mutace, čímž je sníženo riziko autoreaktivity. Diverzita rozeznání a vazby antigenů závisí na počtu V genů a na způsobu jejich možných kombinací s rozdílnými D a J geny, což umožňuje zajištění rozdílných genových kombinací V domén. Podobnosti mezi TCR a BCR vedly k domněnce, že se zúčastněné geny vyvinuly z jednoho mateřského genu a jsou členy téhož „genového nadrodu“. Na rozdíl od imunoglobulinů nejsou receptory T-lymfocytů uvolňovány a nejsou nezávislými efektorovými molekulami.

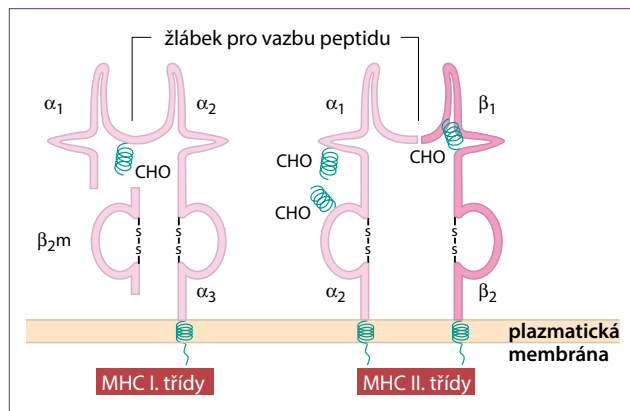
Specifický TCR komplex rozpoznává zpracovaný antigenní peptid vystavený na molekulách MHC I. nebo II. třídy (podkapitola 1.4.1), v závislosti na typu T-lymfocyty. Pomocné T-lymfocyty rozeznávají antigeny navázané na MHC II. třídy. Tento děj je zesílen spoluúčastí CD4 povrchových receptorů (viz dále) a přenosem nitrobuňkových signálů. Cytotoxické T-lymfocyty (CTL/Tc) rozeznávají antigeny prezentované na molekulách MHC I. třídy (viz podkapitola 1.3.1), přičemž akcesorními molekulami jsou receptory CD8, které umožňují zesílení vazby a následné signalizace. Tím, že je počet variabilních genů T receptorů do jisté míry omezen, **kostimulační receptory a signály** jsou pozitivním prvkem umožňujícím zesílení a účinnost specifické antigenní stimulace. Samotné rozpoznání zpracovaného antigenu k aktivaci T buněk nestačí. Jsou zapotřebí **další doplňující signály** prostředkované rozpustnými cytokiny (interleukiny). Některé z nich vznikají právě při zpracování antigenu (viz zpracování antigenu v části 1.4.1).

Molekuly hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) byly původně označeny jako „histokompatibilní antigeny“ kvůli silné reakci, kterou vyvolají při inkompatibilní orgánové transplantaci. Mají však zásadní fyziologickou funkci, prezentují antigenní peptidy T-lymfocytům. Antigeny hlavního histokompatibilního komplexu člověka – lidské leukocytární antigeny (HLA), jsou synonymem MHC. MHC molekuly jsou povrchové glykoproteiny dvou základních typů: třídy I a třídy II (obr. 1.5). Je pro ně typický široký genový polymorfismus s více alelami na každém lokusu. Výsledkem je velká individuální genetická variabilita a většina nepříbuzných jedinců je nosičem odlišné MHC (HLA) molekuly. To znamená, že je velmi složité najít úplnou shodu HLA antigenů mezi dvěma nepříbuznými jedinci pro transplantaci (viz kapitola 8). **Velká šíře polymorfismu MHC molekul** je nejlépe vysvětlitelná potřebou imunitního systému vyrovnat se se stále narůstající řadou patogenů schopných uniknout imunitní odpovědi (viz kapitola 2).

Receptor T-lymfocyty (TCR) rozpozná antigen pouze jako komplex 1) antigenního peptidu s 2) MHC molekulou (obr. 1.4). Tento proces **současného rozpoznání peptidu a MHC molekuly** je označován jako MHC restrikce, neboť MHC molekula určuje schopnost T buněk rozpoznat antigen (obr. 1.4). Význam MHC restrikce v imunitní odpovědi popsali nositelé Nobelovy ceny za medicínu Peter Doherty a Rolf Zinkernagel ve studiích s virově specifickými cytotoxickými T-lymfocyty, schopnými zabít cílové buňky nesoucí tytéž alelické formy MHC molekuly.



Obr. 1.4 MHC restrikce antigenní odpovědi T buněk. T-lymfocyty specifické pro daný antigen a určité MHC alely neodpovídají na tytéž peptidy, jsou-li prezentovány na jiných MHC molekulách (viz ii) anebo setkají-li se na vhodných MHC s jiným antigenem (viz iii).
APC – antigen prezentující buňka; TCR – receptor buněk T

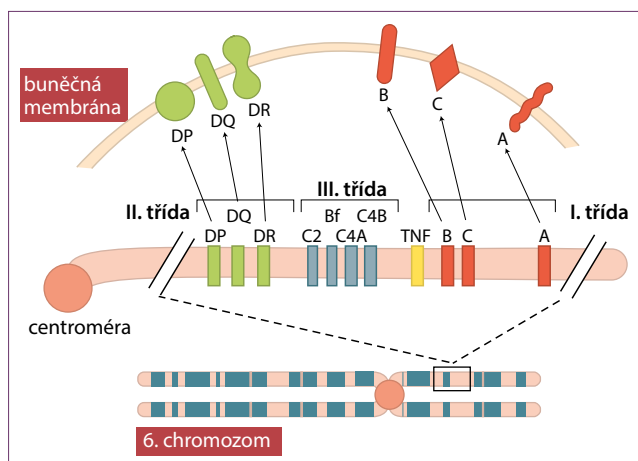


Obr. 1.5 Schematické zobrazení MHC antigenů I. a II. třídy
β₂m – β₂-mikroglobulin; CHO – sacharidový postranní řetězec

MHC antigeny I. třídy jsou děleny do tří skupin: A, B a C. Každá skupina je kontrolována z různých genových lokusů MHC oblasti, kódované u lidí na 6. chromozomu (obr. 1.6) (u myši je lokalizován jinde). Produkty genů všech tří lokusů jsou chemicky podobné. Všechny antigeny MHC I. třídy (viz obr. 1.5) se skládají z těžkého řetězce α, kódovaného genem na odpovídajícím MHC lokusu, a z asociovaného menšího řetězce β₂-mikroglobulinu, který je kódován genem na chromozomu 12. Odlišnosti mezi jednotlivými MHC antigeny I. třídy jsou dány variantami α řetězců, struktura β₂-mikroglobulinové komponenty je konstantní. Detailní struktura antigenů I. třídy byla stanovena krystalograficky. Ve žlábků vzniklém spárováním dvou extracelulárních domén (α₁ a α₂) řetězce α mohou být pevně vázány malé antigenní peptidy, přibližně o velikosti devíti aminokyselin. *Afinita (pevnost) peptidové vazby závisí na vlastnostech a tvaru žlábků a podílí se na MHC restrikci zmíněné výše.*

MHC antigeny II. třídy jsou tvořeny dvěma těžkými řetězci α a β, kódovanými geny MHC oblasti na 6. chromozomu. Struktura MHC antigenů II. třídy byla také určena

Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce



Obr. 1.6 Hlavní histokompatibilní komplex na 6. chromozomu; antigeny III. třídy jsou složkami komplementu TNF – tumor nekrotizující faktor

krystalograficky a je obdobná antigenům I. třídy. Žlábek pro vazbu peptidu je mezi řetězci α a β (viz obr. 1.5). Zatímco většina jaderných buněk exprimuje molekuly I. třídy, je *exprese molekul II. třídy omezena na několik buněčných typů*: na dendritické buňky, B-lymfocyty, *aktivované* T buňky, makrofágy, *zánětlivě aktivované* endotelové buňky cév a některé epi-

teliální buňky. Nicméně také další buňky (například buňky štítné žlázy, pankreatu, epitelu střeva) mohou po stimulaci interferonem (IFN)- γ exprimovat MHC molekuly II. třídy. U člověka rozeznáváme tři skupiny HLA antigenů II. třídy: jejich lokusy jsou HLA-DP, HLA-DQ a HLA-DR.

Prezentace antigenu $CD4^+$ a $CD8^+$ T buňkám probíhá odlišnými mechanismy v různých buněčných kompartmentech (obr. 1.7).

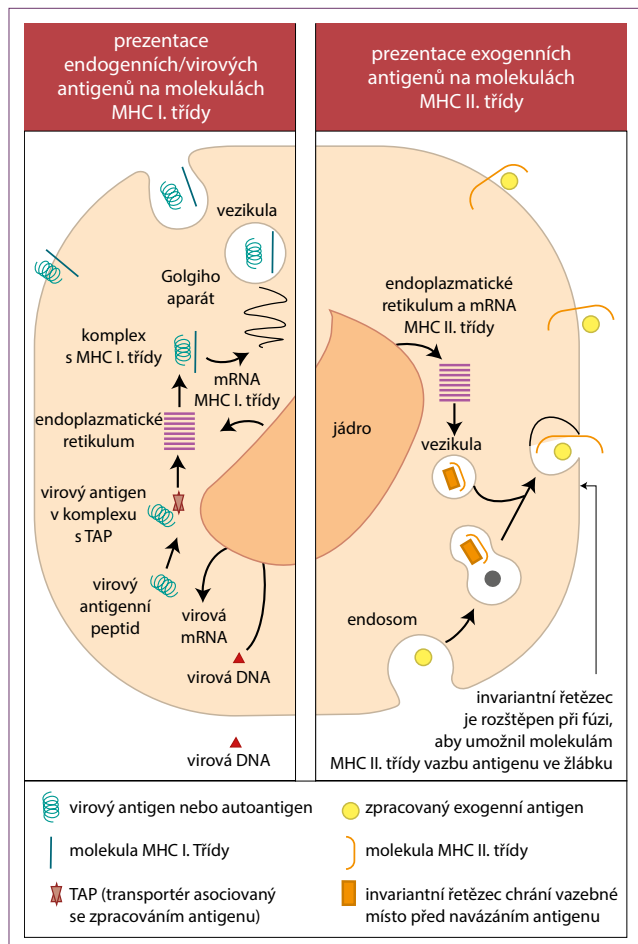
Endogenní antigeny (včetně virových antigenů infikovaných buněk) jsou zpracovány v endoplazmatickém retikulu a prezentovány na buňkách nesoucích antigeny MHC I. třídy výhradně $CD8^+$ T-lymfocytům. Předtím než jsou endogenní antigeny vystaveny na buněčném povrchu, jsou rozštěpeny na krátké peptidy, které jsou aktivně transportovány z cytoplazmy do endoplazmatického retikula pomocí transportních molekul TAP-1 a TAP-2, jež jsou také kódovány v oblasti MHC I. třídy. TAP proteiny přenášejí peptidy k molekulám MHC I. třídy v endoplazmatickém retikulu, odkud je komplex MHC a peptidu transportován na buněčný povrch. Mutace postihující funkci kteréhokoliv genu TAP proteinu brání expresi molekul MHC I. třídy.

Exogenní antigeny jsou zpracovány lysozomy a prezentovány na molekulách MHC II. třídy $CD4^+$ T buňkám (obr. 1.7). Stejně jako je tomu u molekul MHC I. třídy, jsou nově syntetizované molekuly MHC II. třídy uloženy v endoplazmatickém retikulu do doby, než jsou připraveny k transportu na buněčný povrch. Dokud se MHC antigeny II. třídy nacházejí v endoplazmatickém retikulu, brání jejich vazbě s peptidy předčasnou interakci protein nazvaný invariantní řetězec. Invariantní řetězec řídí také doputování molekul MHC II. třídy do endosomů, kde jsou zpracovány exogenní antigeny, a tak mohou být navázány.

Oblasti genů **MHC III. třídy** (viz obr. 1.6) kódují proteiny komplementového systému (viz 1.4.1): jedná se o časné složky C4 a C2 klasické cesty a faktor B alternativní cesty komplementu. V přilehlých oblastech jsou pak kódovány některé zánětlivé proteiny, například tumor nekrotizující faktor (TNF). Invariantní MHC podobné bílkoviny, např. CD1 molekuly (viz výše), nejsou kódovány na 6. chromozomu, i když se spojují s β_2 -mikroglobulinem.

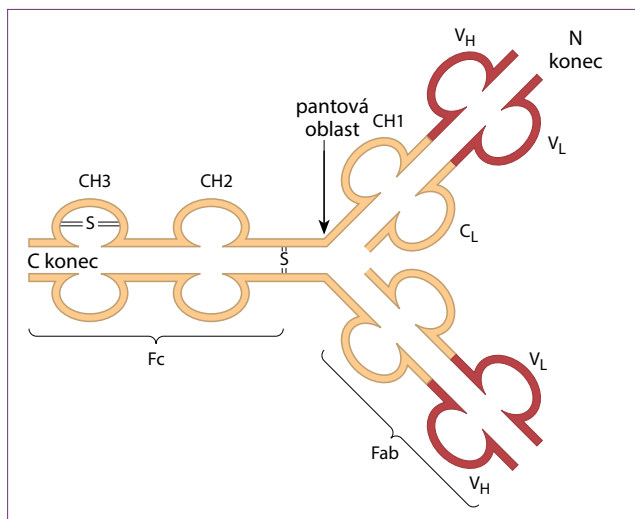
Antigenní receptory B buněk (**BCR**) jsou **membránově vázané molekuly imunoglobulinů**. Na rozdíl od TCR však mohou být uvolňovány i jako solubilní molekuly. Podobně jako TCR jsou specifické pro epitopy, a tudíž jsou extrémně rozmanité. *Imunitní systém je zodpovědný za poznání všech patogenů, i těch, se kterými se ještě nesetkal.* Tato diverzita je zajištěna procesy, kterými vznikají všechny tři typy molekul – TCR, BCR a protilátky.

Základní struktura imunoglobulinové molekuly je znázorněna na obrázku 1.8. Skládá se ze čtyř řetězců: dvou identických těžkých (H) řetězců (o molekulové hmotnosti 50 kDa) a dvou identických lehkých (L) řetězců (o molekulové hmotnosti 25 kDa). Globulární oblasti tvoří domény (smyčky) o velikosti asi 110 aminokyselin, které jsou spojeny disulfidickými můstky mezi dvěma zbytky cysteinu. Domény mají stejnou základní strukturu, mnoho úseků je v rámci sekvencí aminokyselin velmi podobných. Těžké řetězce určují izotyp imunoglobulinu, který může být pentamerem IgM (obr. 1.9), dimerem IgA (obr. 1.10) nebo monomerním IgG.

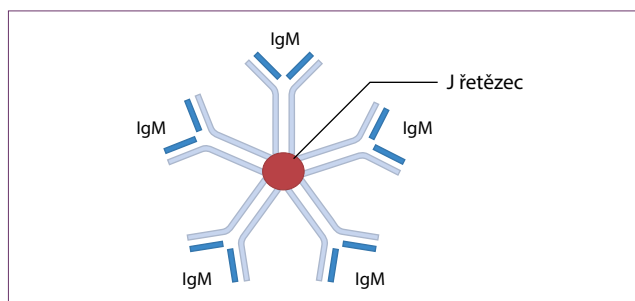


Obr. 1.7 Odlišné způsoby prezentace antigenu dle původu antigenu

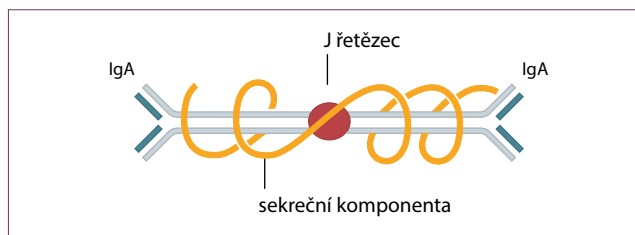
Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce



Obr. 1.8 Základní struktura imunoglobulinové molekuly. Tvar domén je udržován disulfidickými vazbami, ačkoliv zobrazena je jen jedna. CH₁₋₃ – konstantní domény těžkého řetězce; C_L – konstantní doména lehkého řetězce; V_H – variabilní doména těžkého řetězce; V_L – variabilní doména lehkého řetězce; =S= – disulfidická vazba



Obr. 1.9 Schematické zobrazení pentameru IgM (molekulární hmotnost 800 kDa)



Obr. 1.10 Schematické zobrazení dimeru sekrečního IgA (molekulární hmotnost 385 kDa)

Na N-koncové části domén těžkých a lehkých řetězců se nachází **vazebné místo**, které váže antigen. N-koncová doména každého řetězce vykazuje mnohem větší variabilitu v sekvenci aminokyselin než ostatní domény. Jedná se o variabilní oblast (V), která je u jednotlivých protilátek různá. Většina odlišností je koncentrována do tří hypervariabilních oblastí molekuly, z nichž každá se skládá z pouhých 6–10 aminokyselinových zbytků. Ve složené molekule se tyto hypervariabilní oblasti jednotlivého těžkého a lehkého řetězce párují a vytváří se svým protějškem, na druhém z páru těžkého a lehkého řetězce, vazebné místo (obr. 1.8). Struktura této části protilátky je jedinečná a nazývá se **idiotyp neboli**

antigenní determinanta. V těle každého jedince může být vytvořeno přibližně 10^6 – 10^7 odlišných molekul protilátek, utvářených z 10^3 variabilních oblastí těžkých řetězců ve spojení s 10^3 odlišnými variabilními oblastmi lehkých řetězců. Avšak vzniká ještě více epitopů díky dalším variacím v průběhu následného zpracování (viz podkapitola 1.4.1).

Část imunoglobulinového řetězce vedle variabilní oblasti ať na těžkém či lehkém řetězci je konstantní (C) oblast. Je tvořena jednou doménou v případě **lehkých řetězců** (C_L) a třemi nebo čtyřmi doménami u **těžkých řetězců** (C_H) (obr. 1.8). Existují dva typy C_L řetězců: kappa (κ) a lambda (λ). Molekula protilátky může obsahovat buď dva κ, nebo dva λ lehké řetězce, *nikdy ne jeden od každého*. Přibližně 60 % protilátek u člověka obsahuje κ a 40 % λ lehké řetězce. Nejsou známy funkční rozdíly mezi κ a λ lehkými řetězci. Na druhé straně existuje několik možných typů C_H domén, každá podmiňující významný rozdíl pro funkci (tab. 1.4). Těžké řetězce určují **třidu (izotyp)** protilátky a hlavní fyziologickou funkci konkrétní protilátky. Jakmile dojde k navázání antigenu na molekulu protilátky, změní se konformace těžkých řetězců, čímž se protilátka může začít účastnit efektorových funkcí, které závisí na izotypu protilátky.

Děj, na jehož podkladě jsou vytvářeny komponenty tohoto genového nadrodu a který je shodný pro vznik TCR a BCR, se nazývá se **rekombinace**. Tvorba imunoglobulinů, ať už pro BCR nebo sekreční protilátky, je v počátcích stejná. Podobně jako u TCR jsou i geny pro různé řetězce BCR umístěny na odlišných chromozomech (obr. 1.11). Obdobně jako geny kódující jiné makromolekuly jsou i zde geny tvořeny kódujícími segmenty – exony, a „tichými“ úseky – introny. Geny pro těžké řetězce na chromozomu 14 se skládají z malých skupin exonů kódujících konstantní oblasti těžkých řetězců [například mí (μ) řetězec] a velmi velkého množství genů pro variabilní oblasti, přibližně 10^3 . Mezi V a C geny jsou dvě malé skupiny exonů, D a J (obr. 1.11). U jednotlivé B buňky je vybrán jeden gen V oblasti a spojen s jedním genem z D a J sad na stejném chromozomu. Vzniklý VDJ produkt je spojen dohromady na úrovni zpracování RNA s C_μ, když buňka vytváří IgM. Buňka ale může vytvořit i IgG vynecháním C_μ a spojením VDJ s C_γ. Tak může buňka tvořit IgM, IgD a IgG/A/E v tomto pořadí za využití téže variabilní oblasti. **VDJ rekombinace je řízena stejnými enzymy jako u TCR: RAG1 a RAG2**. Funkční porucha RAG1 a RAG2 u dětí, u nichž se vyskytnou mutace v těchto genech, má za následek těžkou imunodeficienci, pro kterou je typická nepřítomnost zralých T- a B-lymfocytů, protože se netvoří ani TCR, ani BCR. Na jiném chromozomu (chromozomu 22 pro λ řetězce anebo chromozomu 2 pro κ řetězce) je v téže buňce spojen jeden V a J gen (lehké řetězce neobsahují D geny) a vzniklý VJ produkt je na úrovni RNA připojen k C_κ nebo C_λ (obr. 1.11).

Schopnost rozeznání velkého množství různých antigenů závisí na množství V genů a způsobu jejich kombinování s rozdílnými D a J geny, čímž je umožněno vytvoření odlišné přeskupených VDJ genových segmentů. Jakmile došlo k VDJ přeskupení a k tvorbě funkčního imunoglobulinu, *k dalším změnám ve V oblasti dochází až později*, kdy se vytváří protilátka při somatických (hyper)mutacích v zárodečných centrech.

NK buňky (přirození zabijáci) mají také rozpoznávací molekuly a jsou důležité pro zabíjení virem infikovaných

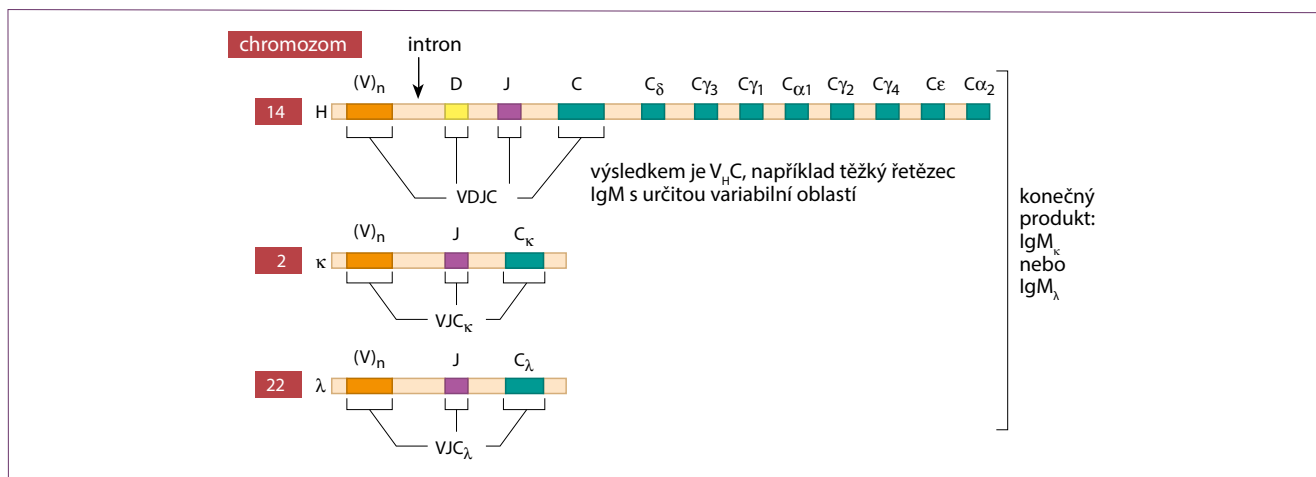
Tab. 1.4 Třídy imunoglobulinů a jejich funkce

Izotyp	Těžký řetězec	Koncentrace v séru*	Hlavní funkce	Fixace komplementu†	Přenos přes placentu	Reakce s Fc receptory‡
IgM	μ	0,5–2,0	neutralizace a opsonizace	+++	–	L
IgG1	γ_1	5,0–12,0	opsonizace	+++	++	M, N, P, L, E
IgG2	γ_2	2,0–6,0		+	\pm	P, L
IgG3	γ_3	0,5–1,0	opsonizace	+++	++	M, N, P, L, E
IgG4	γ_4	0,1–1,0		–	+	N, L, P
IgA1	α_1	0,5–3,0	neutralizace na slizničních površích	–	–	M, N
IgA2	α_2	0,0–0,2		–	–	–
IgD	δ	stopy	membránový receptor lymfocytů	–	–	–
IgE	ϵ	stopy	vazba na žírné buňky	–	–	B, E, L

* normální rozmezí u dospělých v g/l

† klasická cesta

‡ Fc receptory na bazoflech/žírných buňkách – B; na eozinoflech – E; na lymfocytech – L; na membránách makrofágů – M; na neutrofilech – N; na destičkách – P



Obr. 1.11 Imunoglobulinové geny (viz text pro vysvětlení)

buňek a buněk nádorových. Musí být schopné rozpoznat tyto buňky a odlišit je od normálních buněk. Rozeznávají a zabíjí buňky se sníženou expresí MHC molekul I. třídy nebo s jejich úplnou nepřítomností. Používají dva typy receptorů [inhibiční (KIR) a aktivační (KAR)] k určení míry exprese MHC. Nesou také nízkofinitní Fc γ receptor, čímž jsou schopny usmrtit buňky, které na svém povrchu nesou velké množství protilátek. Další podskupiny buněk, které jsou podobné NK buňkám a přispívají k vrozené imunitě, zahrnují NKT buňky a invariantní NKT buňky (podkapitola 1.3.6). Přebývá názor, že jsou významné zejména pro nádorovou imunologii (viz podkapitola 1.5.1).

Hlavním účelem komplementu je odstranění nebo zničení antigenů bez ohledu na to, zda reagují s protilátkami či ni-

koliv. To vyžaduje schopnost složek komplementu poznat poškozující substance, jako jsou imunokomplexy (antigeny s navázanými protilátkami) nebo cizorodé antigeny. Jednotlivé dráhy komplementu jsou podrobněji rozebrány v podkapitole 1.3.5.

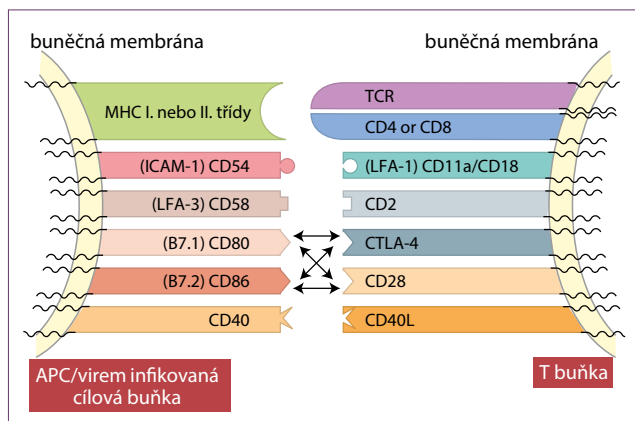
1.2.3 Akcesorní molekuly

Vazba prezentovaného antigenu v komplexu s MHC II. třídy, vystaveného na antigen prezentujících buňkách, s TCR T-lymfocytů není pro aktivaci T buněk dostačující. Zesílení signálu zajišťují akcesorní molekuly. Jedná se o povrchové proteiny odlišné od komplexu MHC-antigen-TCR, které jsou nezbytné pro účinnou vazbu, signalizaci a cílené osídlování

Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce

(„homing“). Akcesorní molekuly jsou invariantní, nepolymorf- ní proteiny. Každé z těchto molekul přísluší určitý ligand, tj. odpovídající vazebný protein. Ligandy se nacházejí na všech buňkách, které se účastní buněčných synapsí. Jsou například na T-lymfocytech a odpovídají každému z mnoha druhů buněk, jež mohou T-lymfocyty aktivovat nebo naopak být jimi ovlivněny (buňky prezentující antigen, endoteliální buňky atd.). Podobné ligandy exprimují B-lymfocyty pro účinnou pomoc od T-lymfocytů a také pro stimulaci zprostředkovanou folikulárními dendritickými buňkami.

Existuje několik rodů akcesorních molekul, ale jako nejvýznamnější se jeví imunoglobulinový genový nadrod adhezivních molekul. Její jméno je odvozeno od faktu, že členové této skupiny mají strukturu obdobnou imunoglobulinům. Jejich zástupci zesilují interakce mezi buňkami prezentujícími antigen a T-lymfocyty (obr. 1.12). Na T buňkách zahrnují molekuly CD4, CD8, CD28, CTLA-4, CD45R, CD2 a lymfocytární funkční antigen (LFA-1). V rámci interakcí s B buňkami jsou pro izotypový přesmyk důležité CD40 ligand (CD40L) a ICOS (viz podkapitola 1.4.3). O adhezivních molekulách účastnících se vazby leukocytů (lymfocytů i polymorfonukleárních leukocytů) k endoteliím a k buňkám tkáňové matrix je pojednáno v podkapitole 1.2.6. Na B-lymfocytech tyto molekuly zahrnují CD40 (receptor pro molekulu CD40L, nyní označovanou CD154) (kazuistika 3.2) a B7-1 a B7-2 (ligandy pro CD28).



Obr. 1.12 Schematické zobrazení adhezivních molekul na T buňkách a jejich ligandy na antigen prezentujících buňkách/virem infikovaných cílových buňkách

1.2.4 Efektorové molekuly imunity

Humorálními a buněčnými efektorovými molekulami disponuje vrozená i adaptivní imunita (tab. 1.5). Některé efektorové mechanismy jsou shodně využívány v obou typech imunitní odpovědi, například zabíjení cílových buněk. To naznačuje, že byl vývoj imunitních odpovědí konzervován, co se týká genů, avšak současně rozvíjen s řadou redundancí zajišťujících ochranu proti evolučně se rychle vyvíjejícím patogenním mikroorganismům.

Protilátky

Protilátky jsou nejlépe popsány efektorovými mechanismy adaptivní imunity. Jsou výkonným mechanismem B-lym-

Tab. 1.5 Efektorové molekuly imunitního systému

	Přirozená imunita	Adaptivní imunita
Humorální	složky komplementu pro opsonizaci a lýzu	specifické protilátky pro opsonizaci a fagocytózu nebo lýzu za účasti komplementu
Buněčná	perforin NK buněk vytvářející póry v membráně cílových buněk	perforin cytotoxických (CD8) T buněk vytváří póry v membráně specifických cílových buněk, čímž je umožněn vstup granzymů působících apoptózu
		NKT buňkami indukovaná apoptóza způsobená perforiny
	granzymy NK buněk indukují apoptózu v cílových buňkách	
	lysozomy fagocytárních vakuol usmrtí požitý mikroby	
	preformovaný histamin a příbuzné vazoaktivní substance, leukotrieny v žírných buňkách	

Rámeček 1.2 Izotypy imunoglobulinů a jejich význam

IgM je fylogeneticky nejstarší třídou imunoglobulinů. Jedná se o velkou molekulou (obr. 1.9), která špatně proniká do tkání. Nese celkem pět vazebných míst pro komplement, tím se významně uplatňuje v aktivaci klasické dráhy komplementu.

IgG jsou menší a snadno pronikají do tkání. Jako jediné imunoglobuliny poskytují imunitní ochranu novorozenci (tab. 1.4), jsou aktivně transportovány přes placentu. Existují čtyři podtřídy IgG, každá s částečně odlišnou funkcí.

IgA je hlavním slizničním imunoglobulinem, někdy bývá označován jako „slizniční antiseptický nátěr“. Sekreční IgA je dimer spojený J řetězcem (obr. 1.10). Sekreční komponenta chrání IgA před proteázami ve střevě a bronších.

IgD je tvořen vyvíjejícími se B-lymfocyty schopnými reagovat s antigenem a tento imunoglobulin není sekretován. Slouží výhradně jako povrchový receptor pro aktivaci těchto buněk specifickým antigenem. Je nezbytný k aktivaci B-lymfocytů.

IgE je vytvářen plazmatickými buňkami a váže se na specifické receptory pro IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů. IgE se uplatňuje v obraně proti parazitům, dochází ke zvýšení cévní permeability a indukcii chemoatraktantů po degranulaci žírných buněk (viz podkapitola 1.7).

Základní složky imunitního systému: jejich struktura a funkce

focytů. Jsou sekretovány ve velkých množstvích plazmatickými buňkami a přenášeny krví a lymfou do vzdálených míst. Jak je ukázáno v tabulce 1.4, rozlišujeme pět hlavních izotypů protilátek, každý s odlišnou funkcí (viz také rámeček 1.2).

IgM je velká molekula, jejíž hlavní fyziologickou úlohou je intravaskulární neutralizace organismů (hlavně virů). IgM má pět vazebných míst pro komplement. To umožňuje jeho výbornou aktivaci a následné odstranění komplexů antigen-protilátka-komplement díky receptorům pro složky komplementu, které se nacházejí na fagocytujících buňkách, nebo komplementem zprostředkovanou lýzou patogenních organismů (viz část 1.4).

IgG je menší imunoglobulin, snadno pronikající do tkání. Prochází placentou aktivním dějem díky specifickým placen-

tárním receptorům pro Fc části IgG, nazývané FcRn (Fc receptor novorozenců). FcRn receptor se také nachází na epitelových a endotelových buňkách a je důležitým regulátorem metabolismu IgG (viz podkapitola 7.4 a obrázek 7.8). IgG se vyskytuje ve čtyřech podtřídách, IgG₁ a IgG₃ účinně aktivují

Rámeček 1.3 Společné znaky cytokinů

- Jejich biologický poločas je krátký. Tím je kontrolováno možné poškození kvůli přetrvávání účinku.
- Jsou rychle degradovány, což je další způsob regulace. Proto jsou obtížně měřitelné v krevním oběhu.
- Většina působí lokálně v buněčném mikroprostředí buňky.
- Některé cytokiny ovlivňují buňky, které je tvoří, tím posilují vlastní aktivaci a diferenciaci, vazbou na vysoce afinitní povrchové receptory.
- Biologické účinky mnoha cytokinů jsou pleiotropní, to znamená, že působí na více orgánů v lidském těle.
- Mnoho biologických funkcí cytokinů se překrývá, což dokládá redundantnost v rámci této skupiny. Proto vedlo terapeutické cílení na jednotlivé cytokiny k pouze omezeným výsledkům (následky delece genů jednotlivých cytokinů ukazuje tabulka 1.7).

Tab. 1.6 Účinky interleukinu-1

Cílové buňky	Účinek
T-lymfocyty	proliferační diferenciace tvorba lymfokinů indukce receptorů pro IL-2
B-lymfocyty	proliferační diferenciace
Neutrofilů	vyplavení z kostní dřeně chemoatrakce
Makrofágy	} proliferační/aktivace
Fibroblasty	
Osteoblasty	
Epitelie	
Osteoklasty	resorpce kosti
Hepatocyty	syntéza proteinů akutní fáze
Buňky hypotalamu	teplota indukovaná prostaglandiny
Svalové buňky	proteolýza indukovaná prostaglandiny

Tab. 1.7 Klinicky významné cytokiny řazené do skupin dle jejich účinku na imunitní a zánětlivé odpovědi a zobrazení jejich původu a účinku

Cytokiny	Účinek
(a) Posílení přirozené imunity a zánětu	
Interleukin-17 (IL-17)	zvýšení tvorby chemokinů pro zánětlivé buňky
Interleukin-1 (IL-1)	(viz tab. 1.6)
Interleukin-6 (IL-6)	růst a diferenciaci T- a B-lymfocytů a hematopoetických buněk tvorba proteinů akutní fáze jaterními buňkami
Interleukin-8 (nyní CXCL-8)	chemotaxe a aktivace neutrofilů a dalších leukocytů
Interferon- α (IFN- α)	protivirový účinek: aktivace NK buněk, zvýšení exprese MHC antigenů I. třídy na virem infikovaných buňkách, inhibice virové replikace
Interleukin-5 (IL-5)	aktivace B-lymfocytů, především pro tvorbu IgE aktivace eozinofilů
Tumor nekrotizující faktor (TNF)	posílení zánětu: aktivace neutrofilů, endotelií, lymfocytů, jaterních buněk (k produkci proteinů akutní fáze) interference s katabolismem ve svalu a tukové tkáni (vede ke kachexii)
Interferon- γ (IFN- γ)	aktivace makrofágů, endotelií a NK buněk. Zvýšení exprese molekul MHC I. a II. třídy v mnoha tkáních; inhibuje alergické reakce (\downarrow tvorby IgE)

Pokračování tabulky na následující straně

Tab. 1.7 Klinicky významné cytokiny řazené do skupin dle jejich účinku na imunitní a zánětlivé odpovědi a zobrazení jejich původu a účinku

Cytokiny	Účinek
(b) Aktivace lymfocytů, jejich růst a diferenciaci, tedy posílení specifické imunity	
Interleukin-2 (IL-2)	proliferační a zrání T buněk, indukce receptorů pro IL-2 a aktivace NK buněk
Interleukin-4 (IL-4) a interleukin-5 (IL-5)	indukce MHC molekul II. třídy, Fc receptorů a receptorů pro IL-2 na B a T buňkách navození izotypového přesmyku B buněk zvýšení tvorby IgE (hlavně IL-4) aktivace makrofágů proliferační prekurzorů v kostní dřeni
Interleukin-12 (IL-12)†	synergismus s IL-2; regulace tvorby IFN- γ aktivace NK buněk
Interleukin-13 (IL-13)	účinky se překrývají s IL-4, zahrnují podporu tvorby IgE receptor pro IL-13 slouží také jako funkční receptor pro IL-4
Interleukin-15 (IL-15)	podobné IL-12
interleukin-16 (IL-16)	chemotaxe a aktivace CD4 T buněk
(c) Stimulace kolonií prekurzorů kostní dřeni	
GM-CSF	stimulace růstu polymorfonukleárních a mononukleárních progenitorových buněk
G-CSF	stimulace růstu progenitorových buněk neutrofilů
M-CSF	stimulace růstu progenitorových buněk mononukleárů
(d) Regulační cytokiny	
Interleukin-10 (IL-10); také nazývaný inhibiční faktor syntézy cytokinů‡	inhibice tvorby cytokinů růst žírných buněk
Transformující růstový faktor- β (TGF- β)	protizánětlivý inhibuje růst buněk
(e) Chemokiny	
Interleukin-8 (IL-8)	viz sekce (a)
RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)	chemoatrakce eozinofilů a monocytů
Monocytový chemotaktický protein (MCP 1, 2, 3)	chemoatrakce monocytů
Eotaxin	chemoatrakce eozinofilů, synergie s IL-5

* Prokázáno na myších modelech. Viz appendix na www stránkách o nových informacích o knockoutovaných myších.

† Rod cytokinů IL-12 zahrnuje IL-23 a IL-27.

‡ Rod cytokinů IL-10 zahrnuje IL-19, IL-20 a IL-22.

komplement a jsou odpovědné za odstranění většiny bílkovinných antigenů včetně odstranění mikroorganismů fagocytujícími buňkami (viz podkapitola 1.5). IgG₂ a IgG₄ reagují přednostně se sacharidovými antigeny (u dospělých) a jsou relativně slabými opsoniny.

IgA je hlavním slizničním imunoglobulinem. Připojení tzv. sekreční komponenty brání natrávení IgA ve střevních a bronchiálních sekretech. IgA₂ je převažující podtřídou v sekretech a neutralizuje antigeny vstupující do organismu přes sliznice. IgA₁, monomerní IgA v séru, neutralizuje antigeny, které vstoupily do krevního řečiště, ale je citlivý na bakteriální proteázy, a proto méně efektivní na sliznicích. IgA má dal-

ší funkce zajišťované přes svůj receptor (Fc α R nebo CD89), přítomný na mononukleárních buňkách a neutrofilech, pro zahájení fagocytózy, uvolnění zánětlivých mediátorů a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicitě (ADCC) (viz podkapitola 1.5).

V séru nebo tělních tekutinách nalézáme malé množství volného **IgD** nebo **IgE**, protože oba slouží jako povrchové receptory jednak zralých B-lymfocytů (IgD) a jednak žírných buněk (IgE).

Jak bylo zmíněno dříve, rekombinace při počáteční tvorbě imunoglobulinů, ať už BCR nebo protilátek, jsou stejné (obr. 1.11). Jakmile proběhne přeskupení V, D a J oblastí, je

další změna zahájena až při tvorbě protilátek navozením bodových mutací v oblastech V genů. K procesu **somatické hypermutace** dochází v zárodečných centrech lymfatických orgánů. Závisí na enzymu AID (aktivací indukovaná cytidin deamináza), odpovědnému za deaminaci DNA. Somatické hypermutace umožňují zvýšit počet možných kombinací a přispívají k enormní rozmanitosti specifčnosti protilátek (10^{14}), která široce převyšuje počet různých B buněk v těle (10^{10}).

Cytokiny a chemokiny

Cytokiny jsou rozpustné mediátory, produkované makrofágy nebo monocyty (monokiny) nebo lymfocyty (lymfokiny). Působí jako **stimulační** nebo **inhibiční signály** mezi buňkami. Obecným pojmem interleukiny byly nazvány cytokiny působící mezi buňkami imunitního systému, avšak jejich působičtí označení bylo postupně nahrazeno individuálními jmény, jakmile byl charakterizován jejich vyšší počet, aby se předešlo konfuzím. Jako skupina sdílí cytokiny řadu společných rysů (viz rámeček 1.3). Mezi množstvím cytokinů produkovaných makrofágy a T-lymfocyty jsou zvláště významné interleukin 1 (IL-1) a interleukin 2 (IL-2). Mají stěžejní význam v posílení imunitní odpovědi. IL-1 působí na širokou škálu cílů (tab. 1.6), včetně T a B buněk. Oproti tomu účinky IL-2 jsou vyhrazeny především pro lymfocyty. Ačkoliv byl IL-2 původně identifikován pro svou schopnost podpořit růst T-lymfocytů, má podobný trofický účinek i na B a NK buňky nesoucí IL-2 receptor. Značný překryv účinků jednotlivých cytokinů a interleukinů je shrnut v tabulce 1.7.

Cytokiny, které indukují chemotaxi leukocytů, se označují jako chemokiny. Název je odvozen od *chemo* + *kine*, tzn. chemická substance napomáhající pohybu. Některé cytokiny a interleukiny byly přehodnoceny jako chemokiny, např. IL-8 = CXCL8. Chemokiny jsou strukturálně podobné proteiny o malé molekulární hmotnosti (8–10 kDa), které jsou schopny difundovat z místa vzniku a vytvořit tak koncentrační gradient, podél něž mohou migrovat granulocyty a lymfocyty. Rozeznáváme dva druhy pohybu: migraci leukocytů do místa zánětu a pohyb diferencujících se buněk k místu specifické aktivace (viz podkapitola 1.2.5). Chemokiny se účastní obou pohybů. Proto máme dva hlavní typy chemokinů: **zánětlivé chemokiny** (CXC), kódované na 17. chromozomu a přitahující granulocyty, a **homeostatické chemokiny**, lákající lymfocyty (CC), které jsou kódované geny na 4. chromozomu. Odpovídající receptory na zánětlivých buňkách se označují CXCR na neutrofilech a CCR na lymfocytech. Ovšem existují výjimky z tohoto pravidla!

Molekuly zprostředkující lýzu a usmrcení

Další z hlavních skupin efektorových molekul jsou cytolytické molekuly, ačkoliv je méně známo o jejich různorodosti a mechanismu účinku. Zahrnují **perforin**, C9 podobnou molekulu přítomnou v sekrečních lysozomech CD8 T-lymfocytů a NK buněk, která polymerizuje a tvoří póry umožňující vstup větších molekul do buňky. Tyto buňky uvolňují také **granzymy**, enzymy působící apoptózu cílových buněk

(tab. 1.5). Makrofágy a polymorfonukleární leukocyty obsahují také mnoho látek pro zničení pohlcených mikrobů, z nichž některé mají více účinků, jako například TNF. Duplikace mnoha funkcí těchto esenciálních fylogeneticky „starých“ proteinů během evoluce podtrhuje pokračování vývoje imunity savců, aby byl udržen krok s mikrobiálními patogeny.

1.2.5 Receptory zprostředkující efektorové funkce

Bez **specifických cytokinových receptorů** na povrchu cílových buněk by byly cytokiny neúčinné, jak se ukázalo u těch primárních imunodeficiencí, kde genové mutace působí chybění nebo nefunkčnost receptorů, jako je nejčastější X-vázaná forma těžké kombinované imunodeficiency (viz kazuistika 3.5), deficiencie receptoru pro IL-12 nebo receptoru pro IFN- γ (viz kapitola 3). Některé cytokiny mají jedinečné receptory, ale mnoho dalších sdílí společný strukturální řetězec, jako například γ -řetězec u receptorů pro IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-23, čímž se nabízí jejich možný vznik ze společného genu. Existují další strukturálně podobné cytokinové receptory, což vedlo k jejich klasifikaci do pěti skupin. Mnoho z nich má podobné nebo identické funkce, čímž poskytují bezpečnou redundantně zajištěnou funkční síť, která je zásadní jak pro přirozenou, tak pro získanou imunitu.

Chemokinové receptory ze skupiny receptorů asociovaných s G-proteiny, které jsou transmembranovní a schopny aktivovat intracelulární signalizační dráhy. Tyto receptory slouží také jako diferenciační „znaky“, protože jsou exprimovány v důsledku vývoje imunitních reakcí při zánětlivé odpovědi.

Receptory pro Fc části imunoglobulinů (FcR) jsou důležité pro efektorové funkce fagocytujících a NK buněk. Existují nejméně **tři typy Fc γ receptorů**. Fc γ I jsou vysoce afinní receptory na makrofázích a neutrofilech, které vážou monomerní IgG a umožňují fagocytózu. Fc γ II jsou nízko afinní receptory pro fagocytózu na makrofázích a neutrofilech a pro zpětnovazebnou inhibici na B buňkách. Fc γ III se nachází na NK buňkách, jak už bylo zmíněno dříve. Přes placentu přenášejí IgG neonatální receptory FcRn, které se také účastní recirkulace IgG a jeho katabolismu. IgE receptory se nacházejí na žírných buňkách, bazofilech a eozinofilech a zajišťují spuštění degranulace těchto buněk.

IgA receptory zajišťují transport polymerního IgA přes buňky slizniční bariéry; jejich další funkce jsou postupně pomalu odhalovány.

Receptory pro C3 fragmenty komplementu produkované během aktivace komplementové kaskády taktéž zajišťují mechanismus fagocytózy a nacházejí se na makrofázích a neutrofilech. Existuje více typů **receptorů pro komplement**: CR1 na povrchu červených krvinek pro transport imunitních komplexů pro jejich odstranění. CR2 na B buňkách a folikulárních dendritických buňkách v lymfatických uzlinách pro zachycení antigenu a stimulaci sekundární imunitní odpovědi (viz podkapitola 1.4.3). CR3 na makrofázích, neutrofilech a NK buňkách zprostředkovávají adhezi buněk k endotelu před následnou migrací do tkání.