

1. POTREBA ODLÍŠIŤ VLASTNÉ OD CUDZIEHO

I. Prehľad

Veľké množstvo organizmov a s nimi súvisiacich molekúl predstavuje neustálu hrozbu ľudskému organizmu. Imunitný systém človeka – obranyschopnosť, ktorá identifikuje a neutralizuje tieto hrozby – je schopný odlíšiť „**cudzie**“ molekuly od „**vlastných**“. (Obr. 1.1), Hrozby môžu vstupovať do tela z vonkajšieho prostredia (napr. infekčné mikroorganizmy alebo toxické agensy) alebo môžu vzniknúť z potenciálne škodlivých zmien vyskytujúcich sa vo vnútri tela (napr. zhubné transformácie pôvodne normálnych buniek na rakovinové bunky). Našťastie, imunitný systém pozostáva z troch úrovní obrany (Obr. 1.2). Prvá línia obrany je zabezpečovaná súborom mechanických, chemických a biologických bariér, ktoré chránia organizmus. Ak sú tieto bariéry porušené, aktivujú sa obranné systémy druhej a tretej línie: sú to najskôr vrodené imunitné mechanizmy, a potom získané imunitné mechanizmy.

Vrodená a získaná imunita používa receptory na povrchu buniek a rozpustné receptory na odhalenie možných hrozieb. Tieto receptory vrodených a získaných imunitných systémov sa aktivujú. Vznikajú odlišnými spôsobmi a sú jednoznačne rozdielne (Obr. 1.3).

Niektoré receptory rozpoznávajú a viažu sa na vlastné molekuly. Iné receptory rozpoznávajú a viažu sa na cudzie molekuly. Počet niektorých typov receptorov pre cudzie molekuly je obmedzený a receptory sú „hrubozrnné“ a spoločné u všetkých zdravých jedincov. Špecificky rozpoznávajú molekuly produkované mnohými veľmi odlišnými mikroorganizmami (napr. rozpoznávajú molekuly, ktoré sa bežne nachádzajú na bakteriálnych bunkách, ale nenachádzajú sa na ľudských bunkách). Tieto receptory sa nazývajú PRR – **pattern recognition receptors** – vzor rozpoznávajúce receptory, je ich asi 100 a sú súčasťou systému vrodenej imunity, ktorá je druhou líniou obrany (Obr. 1.4A). Bunky a molekuly systému vrodenej imunity odpovedajú rýchlo na inváziu mikroorganizmov a často úplne stačia na zabezpečenie obrany.

Mechanizmy špecifickej imunity (Obr. 1.4B) s ich jedinečnými bunkami a molekulami tvoria tretiu líniu obrany proti potenciálnym hrozbám ľudského organizmu. Uplatňujú sa po prekonaní mechanických bariér a mechanizmov nešpecifickej imunity. Lymfocyty diferencované v kostnej dreni alebo v týmuse (B bunky a T bunky) vytvárajú v priebehu svojho vývoja jedinečné receptory. Každý lymfocyt si náhodne vytvorí jedinečný receptor, a to vďaka preskupeniu a prepojeniu relatívne malého počtu génov do kombinácie kódujúcej daný receptor. Tieto receptory, nazývané **somaticky generované receptory SGR** – **somatically generated receptors**, sú vytvorené náhodne pred akýmkoľvek kontaktom s vlastnými alebo cudzími antigénmi. Tento proces je detailne popísaný v kapitole 8. Kombináciou mnohých génov sa u každého človeka môže vytvoriť obrovský počet B a T špecifických buniek, každá s jedinečným receptorom. Následný proces, pri ktorom sú receptory osvojované, vyústi do retencie setu receptorov, ktorý je individualizovaný pre jediného jedinca buď ako jemu vlastný alebo cudzí. Prvotné odpovede buniek špecifickej imunity na určitú hrozbu alebo stimul môžu viesť k zvýšenej alebo zníženej reakcii počas následného kontaktu s rovnakou hrozbou alebo stimulom. Táto schopnosť – schopnosť modifikovať imunitnú odpoveď na substancie vyskytujúce sa pri ďalších kontaktoch – je základom **imunologickej pamäte**, čo je jeden zo základných odlišujúcich znakov nešpecifickej a špecifickej imunity.

Mechanizmy vrodenej a získanej imunity zahŕňajú množstvo molekúl a buniek. Niektoré z nich sú jedinečné pre mechanizmy vrodenej imunity, iné pre mechanizmy získanej imunity. Niektoré sa vyskytujú pri oboch, pri imunitných mechanizmoch vrodenej aj získanej imunity. Napríklad, bunky vrodenej imunity môžu pôsobiť samostatne v boji proti infekčnému organizmu, ale niektoré z nich sú tiež dôležité pre aktiváciu buniek špecifickej imunity. Naopak aj bunky vrodenej imunity môžu byť aktivované a usmernené aktivovanými bunkami špecifickej imunity.

Imunitný systém zamestnáva viaceré obranné mechanizmy v boji proti cudzím agensom: zabíjanie, spotrebovanie, izolovanie agensu. Mnohé z týchto mechanizmov tiež zahŕňajú proliferáciu zodpovedajúcich hostiteľských buniek po rozpoznaní agensov tak, aby bol k dispozícii ich dostatočný počet k obrane. Podobne ako mnohé biologické systémy, aj imunitný systém využíva nadmerné zabezpečenie – mnohopočetné mechanizmy s prekrývajúcimi sa funkciami. To zabezpečuje, že ak nie je účinný jeden mechanizmus, môže byť účinný iný mechanizmus.

V priebehu času menia hostitelia aj mikroorganizmy opakovane svoje taktiky. Niektoré mikroorganizmy si vytvorili spôsoby ako uniknúť niektorým imunitným reakciám. Ale hostitelia si tiež vytvárajú dodatočné obranné stratégie. Tieto stratégie môžu byť opäť prekonané ďalšími mikroorganizmami. Takéto mikrobiálne inovácie opäť naštartujú ďalšie obranné mechanizmy, a tak ďalej. Vzťah medzi hostiteľom a mikroorganizmom je tak základom nekonečnej špirály vývoja.

II. Imunologická koncepcia vlastného

Ak by ste mali popísať, čo vás odlišuje od iných ako jedinečnú osobnosť, mohli by ste vymenovať rôzne charakteristiky (napr. vlasy, oči, farbu kože, krvnú skupinu). Tiež môžete vymenovať charakteristiky, ktoré určite nebudete mať (polysacharidy, hemaglutiníny, perie, krídla). Imunitný systém robí rovnaké rozlišovanie. Napríklad „hrubozrnné“ = (málo špecifické) receptory systému nešpecifickej imunity boli vývojovo vyselektované len na to, aby rozpoznali cudzie molekuly, ktorých prítomnosť poukazuje na votrelca, akými sú lipopolysacharidy na povrchu mnohých typov baktérií. Na druhej strane, vysoko variabilné receptory špecifických imunitných mechanizmov, vytvorené originálne na niektorých somatických bunkách každého jedinca, rozpoznávajú vlastné aj cudzie. Následne tieto bunky, ktoré majú vysoko variabilné receptory, musia podstúpiť proces selekcie alebo výchovy. Vtedy sa naučia, čo je vlastné pre určitého jedinca, a všetky ostatné prvky považujú za cudzie.

A. Rozpoznanie vlastného

Rozpoznanie vlastného je využívané bunkami tela na určenie, či predkladaná molekula alebo bunka má vhodné štruktúry, ktorými sa preukáže, že je telu vlastná. Toto je dôležité z viacerých dôvodov. Schopnosť rozpoznať vlastné umožňuje bunkám mnohobunkových organizmov vedieť, či ostatné bunky, s ktorými môžu prísť do kontaktu, patria tomu istému organizmu, a či kontakt s nimi je bezpečný. Pri mnohých imunitných funkciách je rozpoznanie vlastnej štruktúry v bunkách absolútne nevyhnutné pre ich ďalšiu schopnosť úspešne spolupracovať pri zabezpečení nejakej funkcie. Tieto vlastné štruktúry nie sú normálne prítomné pri invázii mikrobiálnych buniek a môžu tiež chýbať u niektorých abnormálnych buniek tela (napr. niektoré rakovinové bunky) a u niektorých buniek iných jedincov toho istého druhu (transplantované štepy).

B. Rozpoznanie neprítomnosti vlastného

Neprítomnosť vlastných indikátorov môže spustiť útok na každú bunku, ktorá takýto indikátor nemá. Napríklad, niektoré bunky (prirodzené zabíjače, NK bunky) nešpecifických imunitných mechanizmov majú receptory, ktoré rozpoznávajú stresové signály produkované infikovanými alebo nádorovými bunkami. Použitím inej skupiny receptorov, prirodzené zabíjače potom otestujú stresované bunky, aby určili, či vlastnia dostatočnú hladinu určitých povrchových molekúl – nazývaných MHC I, ktoré by mali byť prítomné na každej normálnej bunke s jadrom v ľudskom tele. Bunky, ktoré sa zmenili kvôli rakovine alebo vírusovej infekcii môžu redukovať (alebo úplne eliminovať) prejav týchto molekúl. NK bunky vedia rozpoznať takúto zníženú expresiu MHC I a zničiť abnormálne bunky.

C. Rozpoznanie cudzieho

Schopnosť rozpoznať niečo, čo nie je vlastné a nebolo ako vlastné zaregistrované, predstavuje významnú biologickú výzvu. Imunitný systém sa stretáva s takouto výzvou prostredníctvom dvoch prístupov využívajúcich **PRR** a **SGR**, o ktorých sa hovorilo už skôr (Obr. 1.3) Prvý prístup je geneticky stály súbor receptorov, ktoré boli vývojovo určené na rozpoznanie a väzbu štruktúr, ktoré sú produkované príbuznými organizmami (napr. mikroorganizmami), alebo sú produkované hostiteľskými bunkami ako odpoveď na stres (napr. infekcia alebo poranenie). Druhý prístup sú extrémne variabilné SGR na lymfocytoch, ktoré sú založené na relatívne malom počte génov, ktoré sú rutinne prenášané z jednej generácie lymfocytov daného jedinca na druhú generáciu. Potom sú somaticky preorganizované v každom lymfocyte každého jedinca na vybudovanie širokého a náhodne vytvoreného súboru receptorov, pričom niektoré z nich budú schopné rozpoznať a viazať cudzie molekuly. Rozpoznanie cudzieho sa uskutočňuje:

1. **Prostredníctvom PRR** – PRR sú určené na rozpoznanie a viazanie len cudzích štruktúr, ktoré nie sú normálne prítomné v tele človeka (hostiteľa), ale sú veľmi časté vo svete mikroorganizmov. Štruktúry týchto receptorov sú priamo kódované (hard-wired) v genóme. Sú prenášané z generácie na generáciu a u každého jedinca v rámci druhu sú vyjadrené v základnej identickej forme. Tento typ rozpoznania je charakteristický pre nešpecifickú imunitu. PRR identifikujú štruktúry, ktoré sú typické pre mikroorganizmy, ale nie pre hostiteľskú bunku. Niektoré PRR (napr. TLR – Toll-like receptors) sa nachádzajú na membránach rôznych typov buniek, zatiaľ čo iné (napr. molekuly komplementu) existujú v rozpustnej forme. Úloha PRR je detailne popísaná v kapitolách 2 a 5 týkajúcich sa nešpecifických imunitných reakcií.
2. **Prostredníctvom SGR** – Skupina bielych krviniek, T a B lymfocytov. Sú jedinými bunkami schopnými vytvárať SGR špecifickej imunity. Každá T a B bunka používa preskupenie DNA (a v niektorých prípadoch aj somatické mutácie) na vytvorenie obrovského počtu rôznych receptorov. Hoci každá bunka produkuje len jediný typ

receptora schopného rozpoznať len jedinú štruktúru, celkový počet buniek podstupujúcich tento proces dovoľuje vytvoriť zásoby receptorov schopných rozpoznať viac ako 10^{10} rôznych štruktúr. Každá bunka vytvorí svoj receptor úplne náhodným spôsobom, niektoré bunky si vytvoria receptory schopné rozpoznať cudzie. Následne T a B lymfocyty podstúpia procesy (výchovu) ako odstrániť tie receptory, ktoré nie sú schopné úplne spolupracovať s inými bunkami v tele a tie sú eliminované. Raz aktivované, zostávajúce T a B lymfocyty môžu spustiť silnú až letálnu imunitnú reakciu určenú na elimináciu cudzích buniek a molekúl.

III. Imunologická pamäť

Bunky a molekuly nešpecifickej imunity reagujú na každý podnet konkrétneho mikrobiálneho vtrielca ako keby sa stretli po prvýkrát. Na druhej strane, špecifická imunita má schopnosť použiť prvotný kontakt s jedinečným stimulom (napr. so špecifickým mikroorganizmom) na modifikovanie alebo úpravu vlastnej odpovede alebo odpovedí pri každom ďalšom kontakte tým istým stimulom (Obr. 1.5). Táto **imunologická pamäť** umožňuje špecifickej imunite prispôbiť odpovede na bunky alebo molekuly, ktoré ju stimulujú viackrát. V niektorých prípadoch ako je to pri bežných mikroorganizmoch, následné odpovede môžu byť rýchlejšie a efektívnejšie, aby rýchlo eliminovali mikroorganizmy (často ešte predtým, ako je možné detegovať ich prítomnosť inými metódami). V iných prípadoch môžu byť imunitné odpovede môžu byť potlačené, a to proti iným bežne prítomným cudzím jednotkám, akými sú neškodné bunky a molekuly prítomné na našej koži, vo vdychovanom vzduchu, ktorý dýchame alebo v potravinách či vode, ktoré konzumujeme. Imunitná pamäť tak poskytuje telu schopnosť vysporiadať sa odlišne s nebezpečnými ako bezpečnými cudzími – nie vlastnými – látkami.

IV. Obranné mechanizmy

Imunitný systém je spolu s nervovým a endokrinným systémom jedným z veľkých komunikačných systémov tela. Väčšina imunitných odpovedí vyžaduje účinnú spoluprácu medzi viacerými bunkami a molekulami.

Keď sa imunitný systém rozhodne eliminovať nejakú hrozbu, využíva tri všeobecné prístupy. Hrozba môže byť izolovaná, môže byť zničená, alebo rozpustená a spracovaná, alebo to môže byť kombinácia týchto spôsobov. V rámci týchto všeobecných kategórií je k dispozícii mnoho mechanizmov (Obr. 1.6) určených na zabránenie šírenia alebo rastu mikrobiálneho vtrielca alebo na jeho zabitie. Mechanické bariéry (napr. koža, sliznice), chemické bariéry (mikrobicídne molekuly) a biologické bariéry (prítomnosť komenzálnych mikroorganizmov) bránia počiatočnému vstupu mikroorganizmu do tela. Invázne mikroorganizmy môžu byť oddelené v rámci rôznych štruktúr (napr. granulómy), aby sa zabránilo ich schopnosti šíriť sa do iných častí tela. Zničenie nie vlastných buniek sa môže vyskytnúť ako ich fyzikálne poškodenie na slizniciach alebo indukovaním procesu naprogramovanej smrti (**apoptóza**), kedy zničia svoje vlastné nukleové kyseliny. **Fagocytyjúce** bunky vychytávajú a pohltia mikroorganizmy a zvyšky buniek. Ingescia a následná degradácia mikroorganizmu alebo zvyškov buniek naštartuje niektoré fagocytyjúce bunky, aby secernovali molekuly, ktoré selektívne aktivujú iné prvky imunitného systému. Natural killers môžu rozpoznať a zničiť hostiteľské bunky, ktoré majú abnormálne charakteristiky (napr. zmenené po vírusovej infekcii). Protilátky (produkované B lymfocytmi) a molekuly komplementu sa môžu pripojiť na mikroorganizmy a iniciovať ich deštrukciu, zatiaľ čo T lymfocyty môžu priamo alebo nepriamo napadnúť mikroorganizmy a infikované bunky. Mnoho buniek imunitného systému pri zaznamenaní hrozby rýchlo

proliferuje, aby sa tak zabezpečilo ich dostatočné množstvo, ktoré sa s hrozbou bude môcť vysporiadať.

Súhrn

- Imunitný systém odlišuje bunky a molekuly, ktoré patria do tela (**vlastné**), od tých, ktoré do tela nepatria (**nie vlastné**), za použitia **vrodenej** alebo **získanej** imunity.
- Vrodená aj získaná imunita využíva receptory na povrchu buniek a rozpustné receptory na rozpoznanie možných hrozieb.
- Bunky a molekuly vrodenej imunity odpovedajú rýchlo na mikrobiálny útok a sú často dostatočne účinné na obranu.
- Rozpoznanie vlastného je použité bunkami na určenie či molekula alebo bunka má vhodné štruktúry na to, aby tieto štruktúry potvrdili, či molekula alebo bunka patrí k telu alebo nie.
- Rozpoznanie niečoho, čo nie je vlastné a nebolo ešte organizmu predstavené, sa dosiahne prostredníctvom PRR a SGR.
- **Imunologická pamäť** dovoľuje získanej imunite pripraviť odpovede na podnety, ktoré boli opakovane predkladané organizmu.
- Vrodená imunita môže eliminovať hrozby **izoláciou, zničením a ingesciou** (spracovaním) alebo kombináciou týchto možností.

Obrázky

- 1.1 Hrozby pre človeka. Telo je neustále exponované mnohým infekčným agensom, nádorovým bunkám, toxickým molekulám a dokonca liekom.
- 1.2 Ochrana a odpoveď na mikrobiálny útok. Primárna ochrana je poskytnutá súborom bariér. Ak sú tieto prekonané, mikroorganizmy aktivujú vrodenú imunitu. Ak je potrebné, tak aj získanú imunitu.
- 1.3 Vrodené PRR rozpoznávacie receptory a získané SGR - somaticky generované receptory. Každý človek má receptory (PRR) vrodenej imunity a receptory (SGR) získanej imunity. (Povrchové bunkové receptory – Vrodená imunita – obmedzené množstvo „hard-wired“ PRR; Získaná imunita – obrovský počet SGR vďaka preskupeniu génov).
- 1.4 Diverzita receptorov vrodenej a získanej imunity. A/ Počet a variabilita receptorov vrodenej imunity (PRR) sú obmedzené a sú rovnaké u každého jedinca. B/ SGR na lymfocytoch účinné v rámci získanej imunity používajú náhodné kombinácie génov, čím vzniká veľmi rozsiahly počet rôznych receptorov.
- 1.5 Imunologická pamäť. Vrodená imunita reaguje na stimuly rovnakou intenzitou, bez ohľadu na to, ako dlho trvala expozícia. Získaná imunita môže prispôbiť a upraviť svoju odpoveď po každej jednotlivjej expozícii antigénu. (Sila a rýchlosť odpovede vrodenej imunitných mechanizmov; Sila a rýchlosť odpovede získaných imunitných mechanizmov).
- 1.6 Imunitné obranné mechanizmy. Imunitný systém používa arzenál protektívnych mechanizmov na inhibíciu alebo zničenie útočiaceho mikroorganizmu. Ilustrácia ukazuje niektoré z nich, ich postupnosť sa môže meniť.

Študijné otázky

- 1.1 Rozpoznávanie molekúl patriacich medzi vlastné prostredníctvom imunitného systému je dôležité na
 - A. aktiváciu prirodzených zabíjačov (NK bunky) vrodenej imunitných mechanizmov
 - B. stanovenie bezpečnosti spolupráce s danými molekulami
 - C. indukciu somatickej generácie receptorov na T a B bunkách na dané molekuly
 - D. stimuláciu väzby prostredníctvom PRR

- E. spustenie útoku na bunky exprimujúce vlastnú molekulu
- 1.2 NK – prirodzené zabijáče určujú, či sú ostatné bunky abnormálne, a to detekciou typu a úrovne na povrchu vyskytujúcich sa
- A. MHC I molekúl
 - B. cudzích molekúl
 - C. PAMP – pathogen-associated molecular patterns
 - D. PRR – pattern recognition receptors
 - E. SGR – somatically generated cell surface receptors
- 1.3 PRR – pattern recognition receptors – vzor rozpoznávajúce receptory viažu
- A. B a T lymfocyty
 - B. hostiteľské bunky a molekuly
 - C. MHC I molekuly
 - D. NK bunky
 - E. PAMP
- 1.4 SGR na B a T lymfocytoch sú
- A. viazané len na MHC I molekuly
 - B. kódované na rozpoznanie PAMP
 - C. prvé, ktoré sa produkujú po stretnutí s cudzou molekulou
 - D. identické u všetkých jedincov
 - E. náhodne vytvorené v priebehu vývoja
- 1.5 Imunologická pamäť sa týka
- A. aktivácie fagocytujúcich buniek k ingescii mikrobiálnych útočníkov
 - B. zmien získanej imunitnej odpovede na opakovanú expozíciu určitému mikroorganizmu
 - C. stálosti odpovede vrodenej imunity na určitý mikroorganizmus
 - D. rozpoznania PAMP prostredníctvom PRR
 - E. stimulácie defektnej hostiteľskej bunky s redukovanými MHC molekulami k uskutočneniu samodeštrukcie
- 1.6 Vírusy chrípky infikujú ľudí a vyvolávajú imunitnú odpoveď, ktorá je často nedostatočná na obranu človeka pred ochorením alebo chorobou. Ktoré z nasledujúcich štruktúr sú na chrípkových vírusoch a dovoľujú im byť rozpoznané ľudským imunitným systémom?
- A. MHC I molekuly
 - B. MHC II molekuly
 - C. PAMP
 - D. PRR
 - E. SGR

Odpovede a komentáre

- 1.1 B - Identifikácia vlastných buniek hovorí imunitnému systému, že rozpoznané bunky alebo molekuly nie sú votrelcami. NK bunky používajú tento mechanizmus vlastného rozpoznania na zastavenie ich útoku na naše bunky, ktoré rozpoznali ako nie normálne. Tvorba receptoru B a T bunkami sa vyskytuje nezávisle na prvotnom styku s vlastnou molekulou. PRR naproti tomu sú geneticky naprogramované na rozpoznanie cudzieho. Spustením útoku po predstavení ako vlastnej molekuly, imunitné rozpoznanie molekuly zruší pakt o neútočení na vlastné bunky a molekuly hostiteľa a vytvorí sa interný problém, nazývaný autoimunita.
- 1.2 A – MHC I molekuly sú molekuly vlastnej identifikácie a nachádzajú sa na všetkých hostiteľských bunkách. NK bunky po styku s bunkami produkujúcimi stresové signály

urobia rozhodnutie, či ich zabiť alebo nie, podľa toho, či majú vhodný typ a hladinu MHC I molekúl. Aj keď sú členmi vrodenej imunity, NK bunky nerozpoznávajú cudzie, PAMP alebo PRR. NK bunky nie sú schopné rozpoznať ani SGR na povrchu buniek.

1.3 E – PRR sú priamo kódované v genóme a sú určené na to, aby sa naviazali na molekuly súvisiace s mikroorganizmami, ale nie s hostiteľskými bunkami. PRR teda nemôžu rozpoznať molekuly súvisiace s hostiteľom, akými sú MHC I molekuly alebo bunky hostiteľa akými sú T, B alebo NK bunky.

1.4 E – B lymfocyty odvodené z kostnej drene a T lymfocyty odvodené z týmusu si vytvárajú SGR počas svojho vývoja. Na rozdiel od NK buniek, B bunky a T bunky nie sú schopné stanoviť množstvo MHC I molekúl na jadro obsahujúcich bunkách. Na rozdiel od receptorov vrodenej imunity sú somatické receptory. B a T lymfocytov vytvorené skôr ako dôjde k stimulácii antigénom.

1.5 B – Základom získanej imunity je, že postupne mení svoju odpoveď na reexpozíciu antigénneho stimulu, musí si pritom spomenúť na predchádzajúcu expozíciu, a to procesom známym ako imunologická pamäť. Hoci sú fagocyty súčasťou vrodenej imunity a neobsahujú imunologickú pamäť, môžu byť ovplyvnené získanou imunitou. Jednotnosť imunitnej odpovede od prvého po následné kontakty sú základom reakcie vrodenných imunitných mechanizmov. Imunologická pamäť získanej imunity neprechádza z jednej generácie na ďalšiu. Detekcia slabšej expresie MHC I je funkciou NK buniek, členov vrodenej imunity.

1.6 C – Molekuly na víruse, ktoré nie sú na hostiteľských bunkách sú PAMP. PRR sa nachádzajú na hostiteľských bunkách a molekulách. MHC I a II molekuly sú prítomné na všetkých jadrových hostiteľských bunkách, ale nie na vírusoch. SGR sú na hostiteľských T a B lymfocytoch.

2. ANTIGÉNY A RECEPTORY

I.

Prehľad

Imunitné odpovede sú spustené spoluprácou medzi **receptorom** a **ligandom** (molekula, ktorá spolupracuje s receptorom). Tieto interakcie sú tým, čo spustí aktiváciu leukocytov (**bielych krviniek**). Tvary ligandov a ich receptorov sú dôležité. Účinnosť interakcie často vzrastá s **afinitou** alebo silou interakcie medzi ligandom a receptorom (Obr. 2.1). Receptory môžu byť prítomné na povrchu bunky (napr. povrchové bunkové receptory) alebo to môžu byť rozpustné molekuly (napr. secerňované produkty leukocytov). Ligandy môžu byť vyjadrené bunkami ako povrchové molekuly (napr. na mikroorganizmoch) alebo ako rozpustné molekuly (napr. secerňované produkty buniek).

Viaceré faktory ovplyvňujú väzbu ligandu na receptor bunkového povrchu. Tvar a náboj ovplyvňujú väzbovú **afinitu**, kolektívne sa prejavujúce afinity, ktoré zahŕňajú mnohopočetné receptory (**avidita**), intracelulárne signály, ktoré sú aktivované a prítomnosť ostatných receptorov to všetko môže ovplyvniť aktivitu konkrétnej bunky. Kontext, v ktorom bunky dostanú signál, môže ovplyvniť, či budú bunky odpovedať na tieto signály (Obr. 2.2). Bunky musia často spracovať informácie z viacerých aktivovaných receptorov, pričom niektoré poskytujú pozitívne signály a iné negatívne signály, kým dôjde k rozhodnutiu, ktorá aktivita prebehne. Spojené ligandy, ktoré môžu byť rozpoznané bunkami vrodenej aj získanej imunity sa nazývajú spoločným názvom **antigény**. Najmenšie individuálne identifikovateľné časti antigénu, ktoré sa viažu s receptorom sa nazývajú **epitopy**.

Systém vrodenej imunity zamestnáva obmedzenú sústavu receptorov rozpoznávajúcich epitopy vyjadrené veľkým množstvom mikroorganizmov. Systém získanej imunity na druhej strane generuje veľké množstvo epitop-špecifických lymfocytových receptorov, ktoré sú vyjadrené len u **B lymfocytov (B buniek, lymfocytov odvodených od kostnej drene)** a **T lymfocytov (T buniek, lymfocytov odvodených od týmusu)**. Rôzne receptory na B bunkách a T bunkách presne rozpoznávajú molekulárne znaky alebo epitopy ako dôležitý počiatočný stupeň pri vytváraní imunitnej odpovede. Ako u receptorov všeobecne, obidvoje, molekulárny pôvod antigénu a to, ako spolupracuje s receptormi na leukocytoch významne ovplyvňuje imunitnú odpoveď, ktorá bude generovaná väzbou týchto vysoko špecializovaných receptorov.

II.

Antigény

Klasicky je antigén definovaný ako organizmus, molekula alebo časť molekuly, ktoré sú rozpoznané imunitným systémom. Antigény môžu byť jednoduché alebo komplexné, proteíny, uhľovodíky alebo syntetické látky. Často tento názov súvisí primárne s molekulami rozpoznávanými niektorým s obrovského množstva odlišných receptorov nachádzajúcich sa na T a B lymfocytoch. Prispôbime sa tomuto používaniu a termín „antigén“ a „epitop“ vyhradíme pre substancie, ktoré sú rozpoznávané a viazané týmito SGR na B a T lymfocytoch. Je ale potrebné si uvedomiť, že molekuly označené ako antigény v tomto kontexte môžu byť viazané aj inými typmi receptorov na bunkách.

A. Epitopy: základná jednotka rozpoznávania

Receptory pre antigény rozpoznávajú nenápadné oblasti molekúl nazývané „**antigénne determinanty**“ alebo epitopy, najmenšie časti antigénu, ktoré sú rozpoznávané SGR na T a B lymfocytoch (Obr. 2.3). Rôzne lymfocyty, každý s jedinečným súborom receptorov, môžu rozpoznať rôzne epitopy na tom istom antigéne. Niektoré receptory (napr. receptory na B lymfocytoch) môžu rozpoznať pre ne špecifické epitopy či už sú časťou voľných rozpustných molekúl, povrchových molekúl alebo sú to degradované (proteolytické) fragmenty antigénov. Ostatné receptory (napr. receptory na T bunkách) sa môžu naviazať len na epitopy, ktoré sú na malých fragmentoch pripojených na špecializované hostiteľské bunkové povrchové molekuly, ktoré ich takto predstavujú (prezentujú) T bunkám. V závislosti na type imunitnej reakcie, ktorú stimulujú, antigény/epitopy sa delia na 3 typy s rozsiahlymi funkciami: imunogény, haptény alebo tolerogény.

B. Imunogény

Imunogény obsahujú epitopy, ktoré indukujú imunitnú odpoveď (Tabuľka 2.1). Sila imunitnej odpovede mechanizmami vrodenej imunity je rovnaká bez ohľadu nato, koľkokrát boli jedinci exponovaní tomu istému imunogénu. Naproti tomu, opakovaná expozícia toho istého imunogénu mechanizmom získanej imunity, má obvykle za následok zvýšenie intenzity špecifickej imunitnej odpovede. Hoci epitopy na antigénoch môžu viazať rozpustné alebo bunkové povrchové receptory, nie všetky antigény sú imunogénne. Žiaľ termíny „antigén“ a „imunogén“ sa často používajú nejednoznačne. V tomto texte sa používa termín „imunogén“ na označenie molekuly alebo bunky, ktorá vyvoláva špecifickú pozitívnu imunitnú odpoveď a termín „antigén“ na označenie molekuly alebo bunky rozpoznateľnej imunitným systémom. Na imunogén sa môžu naviazať niektoré neimunogénne molekuly (napr. haptény). V takomto kontexte sa imunogén nazýva nosič.

C. Haptény

Haptény sú malé, normálne neimunogénne molekuly, obvykle nebiologického pôvodu, ktoré sa správajú ako syntetické epitopy. Haptény sú antigény, môžu sa viazať na imunitné receptory, ale nemôžu samy od seba indukovať špecifickú imunitnú odpoveď a teda nie sú

imunogénne. Avšak, keď sa haptén chemicky naviaže na imunogén (tiež nazývaný **nosič**), imunitné odpovede môžu byť nasmerované proti obidvom, proti hapténu aj epitopom na imunogéne (Tabuľka 2.1).

D. Tolerogeny

Počas vývoja imunitného **repertoáru** (čo je suma všetkých epitopov, pre ktoré má daný jedinec vytvorené imunologické receptory), sa tolerancia vlastných molekúl a buniek vyvíja ako prvá. Preto neprítomnosť imunitnej odpovede proti vlastným antigénom je normálne prítomná v stave zdravia. Antigény, ktoré nie vlastné, sú následne rozpoznávané ako cudzie. Tolerancia sa môže vyvinúť aj neskôr v priebehu života, napríklad na antigény podané perorálne. Tolerogeny stimulujú získanú imunitnú neodpovedavosť. Na rozdiel od imunogénov, expozícia tolerogénu má za následok skôr zníženie imunitnej odpovede ako jej zvýšenie (Tabuľka 2.1).

E. Imunogenicita

Hoci neexistujú presné pravidlá, ktoré by určili ešte pred expozíciou imunitnému systému, či bude substancia imunogénna alebo nie, existujú viaceré usmernenia:

- **veľkosť**: proteíny väčšie ako 10kDa sú obvykle viac imunogénne;
- **komplexnosť**: komplexné proteíny s viacerými, odlišnými epitopmi indukujú s väčšou pravdepodobnosťou imunitnú odpoveď ako jednoduché peptidy, ktoré obsahujú len jeden alebo málo epitopov (Obr. 2.4);
- **konformácia a dostupnosť**: epitopy musia byť rozpoznateľné a dostupné imunitnému systému;
- **chemické vlastnosti**: proteínový imunogén musí byť enzymaticky rozložiteľný fagocytózou. Napr. polypeptidy obsahujúce L-aminokyseliny sú obvykle dobrými imunogénmi, zatiaľ čo D-aminokyseliny obsahujúce polypeptidy sú slabými imunogénmi, pretože proteolytické enzýmy sú schopné rozložiť len L formy aminokyselín. Mnohé uhľovodíky, steroidy a lipidy majú tendenciu byť slabými imunogénmi. Aminokyseliny a haptény sú samotné neimunogénne.

III. Receptory

Imunitný systém je závislý na receptoroch a na ligandoch, ktoré sa na ne nadväzujú. Zapojenie receptorov poskytuje prvotný impulz, ktorý môže viesť k veľkému počtu aktivít, a to podľa typu receptora a ligandu, a podľa typu bunky alebo molekuly, s ktorými sa receptor viaže. Niektoré receptory sú určené na naviazanie molekuly. Ak je väzba dostatočná, receptor je schopný poskytnúť signál bunke. Tá potom vytvára signály medzi bunkami. Iné receptory sledujú okolie, aby mohli zaznamenať prítomnosť votrelcov. Ďalšie receptory sledujú svojich susedov, aby sa uistili, že patria k vlastným a nepredstavujú hrozbu.

A. Preformované (hotové) receptory

Prvotná obrana pred infekčným agensom pochádza z prvkov vrodenej imunity, ktorej súčasťou sú preformované (hotové) receptory, ktoré umožňujú rýchlu odpoveď. Táto odpoveď poskytuje určitú ochranu, kým sa mechanizmy špecifickej imunity pripravujú na odpoveď.

1. **PRR – vzor rozpoznávajúce receptory**: receptory vrodenej imunity rozpoznávajú široké spektrum štrukturálnych **motívov** (podobne ako v dizajne), ktoré obvykle nie sú prítomné u hostiteľa, ale nachádzajú sa u mikroorganizmov. Tieto receptory, **vzor rozpoznávajúce receptory – pattern recognition receptors – PRR**, sú prítomné v rozpustnej forme (napr. proteíny komplementu, ktorý je zvláštnou

štruktúrou imunitného systému, o čom sa bude hovoriť neskôr v tejto kapitole) alebo na povrchoch hostiteľskej bunky. Rozpoznávajú **s patogénom súvisiace molekulové vzory – pathogen-associated molecular patterns – PAMPs**, ktoré zahŕňajú kombinácie cukrov, niektorých proteínov, lipidov a nukleových kyselín široko súvisiacich s mikroorganizmami (Obr. 2.5). PRR viažúce sa na PAMP spúšťajú rôzne formy zápalu s cieľom zničiť patogéna.

2. **Toll-like receptors – TLRs:** u ľudí, PRR tiež zahŕňajú TLR, ktoré sú prítomné na rôznych hostiteľských bunkách (Tabuľka 2.2). Keď sú stimulované väzbou s PAMP na infekčnom agense, TLR sprostredkujú spustenie obranných odpovedí, ktoré zahŕňajú transkripčnú aktiváciu, syntézu a sekréciu **cytokínov** (imunitných chemických látok secerňovaných imunitnými bunkami), ktoré majú podporiť zápal a pritiahnuť makrofágy, neutrofile, **prirodzené zabíjače – NK bunky** a dendritické bunky do miesta infekcie.
3. **Receptory aktivujúce zabíjače:** NK bunky sú súčasťou lymfocytovej línie, ktoré nemajú také rôznorodé typy antigén-spezifických receptorov, ako je tomu u B a T buniek. Aj tak ale majú receptory, ktoré sú schopné zaznamenať zmeny na hostiteľských bunkách, ktoré boli infikované patogénmi, predovšetkým vírusmi. Na NK bunkách sa nachádzajú receptory aktivujúce zabíjače – KARs. **KARs – killer activation receptors – receptory aktivujúce zabíjače** na NK bunkách im dovoľujú rozpoznať prítomnosť zo stresom súvisiacich molekúl (nazývaných MICA a MICB molekuly u ľudí), ktoré sa vyskytujú na hostiteľských bunkách, ktoré nie sú zdravé, alebo sú abnormálne z rôznych dôvodov (vrátane infekcie). Väzbou MICA alebo MICB molekúl na receptory KAR prítomné na NK bunkách spôsobí prichytenie NK buniek a zničenie cieľovej (napr. infikovanej) hostiteľskej bunky (Obr. 2.6). Tento proces a jeho dôležitá úloha v systéme vrodenej imunity je diskutovaná detailnejšie v kapitole 4.
4. **Receptory inhibujúce zabíjače – killer inhibition receptors:** Ďalší súbor receptorov, ktoré sa nachádzajú na NK bunkách sú receptory inhibujúce zabíjače – KIRs. Sú používané NK bunkami na monitorovanie molekúl hlavného histokompatibilného komplexu triedy I (MHC I – major histocompatibility complex I), ktorý sa nachádza fyziologicky na bunkových povrchoch všetkých jadrových buniek v tele (Obr. 2.6). Sledovaním molekúl MHC I triedy, majú NK bunky druhý spôsob na určenie, či sú hostiteľské bunky normálne alebo nie. Mnohé procesy, vrátane niektorých rakovín a typov vírusových infekcií, znižujú počet molekúl nachádzajúcich sa na povrchu postihnutých buniek. Po naviazaní cieľovej bunky prostredníctvom KAR, NK bunky použijú svoje KIR na ohodnotenie expresie molekúl MHC I triedy na tejto cieľovej bunke. Ak NK bunky určia, že úroveň expresie je pod normou, pokračujú v procese ďalej, až zabijú cieľovú bunku. Ak určia, že je prítomná normálna úroveň expresie molekúl MHC I triedy, proces zabíjania je ukončený a cieľová bunka je uvoľnená bez poškodenia.
5. **Receptory pre komplement:** Komplementový systém je komplexom rozpustných molekúl, ktorý spúšťa množstvo reakcií, ktoré priťahujú imunitné bunky do miesta infekcie a vedú k deštrukcii mikroorganizmu. Niektoré z týchto aktivít sú uskutočnené väzbou niektorých súčastí komplementu alebo ich fragmentov na mikrobiálne povrchy a „určením“ mikróba k deštrukcii inými prvkami imunitného systému. Na bunkový povrch viazané **receptory pre komplement** na

fagocytytujúcich bunkách a B lymfocytoch rozpoznávajú tieto na mikroorganizmy naviazané fragmenty komplementu a uľahčujú naviazanie, ingesciu a internú degradáciu označeného mikróba (Obr. 2.7).

6. **Fc receptory: Imunoglobulíny** sú klasifikované ako IgA (imunoglobulín A), IgD, IgE, IgG a IgM na základe ich štruktúry. Hoci štrukturálne a funkčné detaily o imunoglobulínoch sú prediskutované do detailov v kapitolách 8 a 9, dôležitým bodom na tomto mieste je, že väzba epitopu protilátkami IgA, IgG alebo IgM spôsobí konformačnú zmenu v **Fc fragmente** protilátky. **Fc receptory** (FcR) sa nachádzajú na povrchoch fagocytytujúcich buniek (Obr. 2.8). Fagocytytujúce bunky rozpoznávajú a viažu tie protilátky, ktoré sú naviazané na epitop (to, či sú naviazané na epitop, rozpoznávajú podľa zmenenej konformácie Fc fragmentu). Výsledkom je fagocytóza komplexu epitop-protilátka-FcR. Protilátky, ktoré nenaviazali jeden alebo viac epitopov, sa nenaviažu na FcR fagocytytujúcich buniek a takéto protilátky zostávajú v cirkulácii. Fc receptor, ktorý sa viaže na IgE je výnimkou, lebo viaže IgE molekuly, ktoré sa nestretli so svojimi epitopmi. Intracelulárne signály sa nevytvoria, pokiaľ sa protilátka nenaviaže na zodpovedajúci antigén.

B. Somaticky generované receptory

Preformované receptory mechanizmov vrodenej imunity (napr. PRR, TLR, receptory komplementu) sú kódované v genóme... a prechádzajú z jednej generácie na druhú. Naproti tomu, špecializované B a T lymfocyty systému získanej imunity sú vytvárané *de novo* v lymfocytoch každého jednotlivca náhodnými somatickými chromozomálnymi preskupeniami a mutáciami. Následkom toho je vznik obrovského množstva receptorov a ich špecifických molekulárnych detailov nachádzaných na jednotlivých epitopoch, ktoré môžu byť v budúcnosti aktivované.

1. **Receptory na B bunkách: BCR – B cell receptors:** sú zložené z monomérneho imunoglobulínu (kapitola 8) spojeného s disulfidicky viazanými heterodimérmi nazývanými Ig α a Ig β (Obr. 2.9). Keď sa BCR viaže na epitop, špecializovaná cytoplazmatická časť Ig α a Ig β iniciuje intracelulárny kaskádovitý prenos signálu, ktorý môže viesť k aktivácii B bunky. Niektoré aktivované B bunky sa napokon diferencujú na **plazmatické bunky**, tie secernujú imunoglobulíny, ktoré majú rovnakú epitop viažucu špecificitu ako ich BCR. Štruktúra a funkcia imunoglobulínov je detailne popísaná v kapitole 8 a 9.
2. **Receptory na B bunkách: TCR – T cell receptor:** sú štrukturálne podobné molekulám imunoglobulínov. TCR sú heterodiméry skladajúce sa z α/β alebo γ/δ párov reťazcov (α/β receptor je na obr. 2.10, γ/δ má podobnú štruktúru). TCR sú vždy viazané na membránu a rozpoznávané antigénom v kombinácii s MHC molekulami. Súvisia vždy s **CD3 komplexom (cluster of differentiation 3)** – transmembránových povrchových molekúl. CD3 komplex funguje účinnejšie ako Ig α a Ig β na BCR v tom zmysle, že sa viaže na TCR s intracelulárne signalizujúcimi molekulami. Prítomné sú tiež ďalšie molekuly (CD4 alebo CD8), ktoré slúžia ako typové koreceptory pre TCR. Štruktúra a funkcia TCR sú podrobne popísané v kapitole 8 a 9.

Súhrn

- Antigény obsahujú jeden alebo viac **epitopov** alebo antigénnych determinant, čo sú základné jednotky rozpoznávané imunitnými receptormi.
- Antigény môžu byť klasifikované ako **imunogény**, ak stimulujú imunitnú odpoveď; ako **haptény**, ak indukujú imunitnú odpoveď len ak sú spojené s imunogénnym nosičom alebo ako **tolerogény**, ak spôsobia to, že bunky imunitného systému začnú byť selektívne neodpovedajúce na opakovanú expozíciu týmto istým molekulám.
- Preformované receptory na bunkách **systému vrodenej imunity** umožňujú rýchlu odpoveď hostiteľa na prítomnosť patogéna. **Získaná imunita** používa somaticky generované receptory
- **PRR – pattern recognition receptors** – vzor rozpoznávajúce receptory sa viažu na **PAMP – pathogen-associated molecular patterns** – s patogénom súvisiace molekulárne vzory, čo sú kombinácie cukrov, proteínov, lipidov a nukleových kyselín na patogénoch, a to má za následok zápal s cieľom zničiť patogéna.
- **TLR – toll like receptors** – sprostredkujú produkciu cytokínov potrebných na stimuláciu zápalu a pritiahnutie imunitných buniek do miesta infekcie.
- **Prirodzené zabíjače (NK)** – bunky používajú **receptory aktivujúce zabíjače (KAR)** na identifikáciu abnormálnych hostiteľských buniek a **receptory inhibujúce zabíjače (KIR)** na zastavenie deštrukcie, ak táto nie je potrebná.
- **Receptory komplementu (CR)** sú prítomné na fagocytytujúcich bunkách a B bunkách, a umožnia rozpoznať mikroorganizmy a imunokomplexy.
- **Fc receptory (FcR)** viažu komplexy epitop-protilátka a stimulujú fagocytózu.
- Monoméry imunoglobulínov slúžia ako epitop-špecifické receptory **B buniek (BCR)**. B bunky sa pri dozrievaní diferencujú na **plazmatické bunky**, ktoré secerajú imunoglobulín so špecifitou, rovnakou ako špecifita membránového BCR.
- **T cell receptors (TCR)** existujú jedine ako na membránu viazané formy a rozpoznávajú epitopy viazané na molekuly MHC – **hlavného histokompatibilného komplexu**.

Obrázky:

- 2.1 Interakcie medzi receptorom a ligandom. Na receptory sa naviažu molekuly alebo ligandy, ktoré môžu byť buď rozpustné alebo viazané na membrány. Ak je väzba dostatočná, receptor je schopný poskytnúť signál bunke.
- 2.2 Väzba receptoru s ligandom ovplyvňuje výsledok. Bunka spracuje informácie prichádzajúce z mnohých receptorov, čím sa určí, aká bude výsledná aktivita.
- 2.3 Epitopy a antigény: stupne komplexnosti. Komplexné antigény môžu obsahovať veľké množstvo rôznych epitopov.
- 2.4 Faktory ovplyvňujúce imunogenicitu. Vo všeobecnosti, čím je väčšia veľkosť a komplexnosť antigénov, tým je odlišnosť možných epitopov väčšia, rovnako je väčšia aj imunogenicitu.
- 2.5 PRRs – Pattern-recognition receptors - vzor rozpoznávajúce receptory rozpoznávajú a viažu PAMPs – pathogen-associated molecular patterns – s patogénom súvisiace molekulárne vzory.

- 2.6 KARs – killer-cell activation receptors – receptory, ktoré aktivujú zabíjače a KIRs – killer cell inhibition receptors – receptory, ktoré inhibujú zabíjače (NK bunky – prirodzené zabíjače – majú na sebe KAR, ktoré rozpoznávajú molekuly súvisiace so stresom bunky /MICA a MICB/ a KIR, ktoré rozpoznávajú molekuly MHC I triedy na ľudských bunkách obsahujúcich jadro).
- 2.7 Receptory komplementu. Vázba na receptory komplementu na fagocytytujúcich bunkách uľahčuje naviazanie, ingesciu a deštrukciu mikroorganizmov.
- 2.8 Fc receptory. Podobne ako receptory komplementu, Fc receptory umožňujú fagocytom identifikovať a pohltnúť mikroorganizmy a molekuly, ktoré protilátky predtým označili a určili na deštrukciu. Receptor na IgE je výnimkou. Viazá voľný IgE a nedochádza k vzniku bunkových signálov skôr, ako sa antigén nenaviaže na IgE.
- 2.9 Imunoglobulíny slúžia ako receptory na B bunkách (BCR). B bunky nesú receptory, ktoré sú zložené z dvoch identických veľkých (ťažkých) reťazcov a dvoch identických malých (ľahkých) reťazcov. Molekuly ako Ig α a Ig β sú spojené s BCR a pomáhajú posunúť signál do bunky, keď sa na BCR naviaže epitop.
- 2.10 α/β T cell receptory (TCR). T bunky obsahujú receptory, ktoré sú zložené z dvoch reťazcov, buď s kombináciou α/β (na obrázku), alebo γ/δ . CD3 komplex súvisí s TCR a uľahčuje prenos bunkových signálov (kapitola 10).

Študijné otázky

2.1 Dansyl (5 dimetylamino-naftalén -1-sulfonyl) je syntetická molekula, ktorá sa viaže na receptory na B bunkách, ale nestimuluje ich k produkcii špecifických protilátok proti nemu (dansylu), pokiaľ nie je konjugovaný s väčšou imunogénnou molekulou, akou je napr. hovädzí sérový albumín. Tieto konštatovania ukazujú, že dansyl je:

- A. adjuvans
- B. nosič
- C. haptén
- D. imunogén
- E. tolerogén

2.2 Ktorá látka z doleuvedených najpravdepodobnejšie vyvolá najsilnejšiu špecifickú imunitnú odpoveď u 35-ročného muža?

- A. 250 000 Da vlastný plazmatický proteín
- B. 150 000 Da toxín produkovaný baktériou
- C. 500 Da plazmatický proteín od šimpanza
- D. 400 Da molekula cholesterolu od nepríbuznej ženy
- E. 200 Da molekula uhľovodíku, ktorá je rovnaká u všetkých druhov

2.3 Počas skorých štádií vývoja lymfocyty sa väzba jeho receptora na špecifický epitop môže prejavovať inaktívaciou alebo smrťou danej bunky. Epitop, o ktorom sa hovorí, bude nazývaný ako:

- A. adjuvans
- B. nosič
- C. haptén
- D. imunogén
- E. tolerogén

2.4 Prirodzené zabíjače (natural killers) spôsobujú lýzu B lymfocytov infikovaných Epstein Barrovej vírusom, ktoré majú zníženú expresiu MHC I molekúl. NK receptory, ktoré spúšťajú lytickú aktivitu sú:

- A. komplementové receptory
- B. Fc receptory
- C. KAR – killer activation receptors – receptory aktivujúce zabíjače
- D. KIR – killer inhibition receptors – receptory inhibujúce zabíjače
- E. TCR

2.5 Protilátkami sprostredkované nahromadenie makrofágov sa vyskytuje vďaka aktivite

- A. komplementových receptorov
- B. Fc receptorov
- C. KIR – killer activation receptors
- D. PRR – pattern recognition receptors
- E. TLR – toll-like receptors

2.6 7-ročné dievčatko malo anamnézu alergickej reakcie po arašidoch (búrskych orieškoch) so symptómami, ktoré zahŕňali svrbenie a vyrážku po zjedení orieškov. Jej symptómy sa stávajú stále horšie po každej ďalšej náhodnej expozícii orieškom. Pre toto dieťa sú arašidy najpravdepodobnejšie:

- A. adjuvans
- B. haptén
- C. imunogén
- D. antigén vrodenej imunity
- E. tolerogén

2.7 Naviazanie epitopu predtým, ako sa ukotví Fc fragmen, nie je potrebné pri

- A. molekule nosiča
- B. konjugátoch haptén-nosič
- C. hapténoch
- D. IgE
- E. IgG

2.8 Bunky imunitného systému sú stimulované väzbou povrchových receptorov. Vo všeobecnosti je táto aktivita ovplyvnená:

- A. jediným receptorom jedinečným na každej bunke
- B. jediným typom receptoru, ktorý sa nachádza na všetkých bunkách
- C. integráciou signálov vytvorených viacerými receptormi na jedinej bunke
- D. viacerými receptormi, ktoré viažu len rozpustné ligandy
- E. nešpecifickými receptormi schopnými viazať širokú škálu ligandov

Odpovede a komentáre

2.1 C Dansyl je haptén preto, lebo spĺňa 3 kritéria: Je to syntetická molekula, a tá sama o sebe nestimuluje imunitný systém k odpovedi; keď sa spojí s imunogénnou molekulou, vytvorí sa imunitná odpoveď nasmerovaná proti dansylu aj imunogénu. Adjuvans zvyšuje intenzitu imunitnej odpovede. Nosič je tiež imunogénom. Imunogén je substancia, ktorá stimuluje vývoj imunitnej odpovede. Tolerogén spôsobuje neodpovedavosť.

2.2 B Bakteriálne toxíny sú často veľmi imunogénne. Človek by normálne nemal vytvárať špecifickú imunitnú odpoveď na vlastné plazmatické proteíny. 500 Da plazmatické proteíny od šimpanza sú príliš malé a nie sú zaznamenané systémom získanej imunity (pravdepodobne preto, že im chýba dostatočné množstvo epitopov). Molekula cholesterolu je s veľkou pravdepodobnosťou neimunogénna bez ohľadu na jej veľkosť. Imunitná odpoveď u normálnych jedincov nie je nasmerovaná proti uhlíkovodíkom, ktoré secernuje aj ich telo.

2.3 E Tolerogén je molekula, ktorá selektívne spôsobuje neodpovedavosť mechanizmov získanej imunity. Naproti tomu adjuvans slúži na zvýšenie imunogenicity. Nosič a imunogén indukujú reakciu mechanizmov získanej imunity. Haptén nemôže indukovať imunitnú reakciu, ak nie je chemicky naviazaný na imunogén.

2.4 C Prirodzené zabíjače (NK bunky) sledujú bunky s jadrom s pomocou KAR – killer activation receptors – receptorov aktivujúcich zabíjače, ktoré detegujú stresové molekuly (MICA a MICB) produkované bunkami ako odpoveď na intracelulárnu infekciu. Infekcia Epstein Barrovej vírusom spôsobuje, že bunky produkujú stresové molekuly a v tom istom čase znižujú expresiu molekúl MHC I triedy. Zainteresovanie KAR stimuluje lytickú aktivitu NK buniek. Zabitie cieľových buniek bude pokračovať, až kým KIR (rozpoznávajúce molekuly MHC I triedy na cieľových bunkách) nie sú dostatočne stimulované. Ak KIR nie sú stimulované na dostatočnej úrovni, prostredníctvom KAR spustená lýza pokračuje. Komplementové receptory viažu aktivované fragmenty komplementu, ktoré sa vyskytujú nablízku. Fc receptory viažu protilátky, ktoré stimulujú extracelulárne okolité antigény.

2.5 B Väzba na epitop spôsobí konformačnú zmenu na Fc časti molekuly protilátky. Fc receptory (FcRs) rozpoznávajú a viažu konformačne zmenené molekuly protilátky a tento kontakt stimuluje fagocytózu buniek a molekúl označených protilátkami na deštrukciu. Komplementové receptory sa viažu a zvyšujú fagocytózu buniek a molekúl označených súčastami komplementu alebo jeho fragmentov. KAR, PRR a TLR nerozpoznávajú komplexy antigénu s protilátkou.

2.6 C Opakovaná expozícia arašidom zvyšuje intenzitu imunitnej reakcie, čo ukazuje, že u dieťaťa sa veľmi pravdepodobne vyvinula získaná imunitná reakcia na proteín arašidov. Tolerogén by slúžil na zníženie imunitnej odpovede po opakovanej expozícii. Je málo pravdepodobné, že by tam bol prítomný adjuvans, ktorý by zvyšoval intenzitu alergickej reakcie na arašidy. Arašidy samotné indukujú odpoveď. Fakt, že sa intenzita imunitnej odpovede zvyšuje pri opakovanej expozícii účinne vylučuje možnosť pôsobenia mechanizmov vrodenej imunity.

2.7 D Fc receptory komunikujú len s Fc fragmentom imunoglobulínovej Ig molekuly. Len IgE sa viaže na vhodný Fc receptor skôr ako dôjde k väzbe epitopu. Väzba na Fc receptor nie je nutná pri hapténoch, nosičoch alebo ich konjugátoch.

2.8 C Bunky majú mnoho typov receptorov, každý schopný špecifickej väzby rôznych ligandov. Signály vytvorené väzbou rôznych kombinácií receptorov na povrchu danej bunky sú integrované v rámci danej bunky a použité sú na ovplyvnenie aktivity, ktorá sa má uskutočniť.

3. BARIÉRY PRED INFEKCIOU

I. Prehľad

Žijeme vo svete mikróbov. Naše telá sú neustále obklopené astronomickým počtom mikróbov (Tabuľka 3). Mikróby samotné, nimi produkované molekuly a niektoré molekuly z iných environmentálnych zdrojov (napr. jedy) môžu spôsobiť poškodenie ľudských buniek a tkanív. Telo má viacero mechanických, chemických a biologických bariér, ktoré poskytujú prvú líniu obrany proti vstupu mikróbov do sterilného a na nutričné látky bohatého prostredia našich tkanív. Tieto bariéry môžu byť vnímané ako hrubé a silné hradby, ktoré poskytujú ochranu obyvateľom hradov pred útokom nepriateľa.

II. Fyzikálne bariéry

Prvé mechanické bariéry, ktoré chránia telo pred inváziou mikróbov, zahŕňajú epidermis a keratinocyty kože, epitel slizničných membrán gastrointestinálneho, respiračného a urogenitálneho traktu a riasinky dýchacích ciest (Obr. 3.1). Tieto mechanické bariéry spolu s veľkým množstvom chemických a biologických bariér. Minimalizujú možnosti vstupu alebo zabraňujú vstupu potenciálne patogénnych organizmov do tela.

A. Koža

Epidermis alebo vonkajšia vrstva kože môže byť rôzne hrubá (od 0,05 po 1,5 mm) podľa lokalizácie (Obr. 3.2). Najvrchnejšia časť z piatich vrstiev epidermis (stratum corneum) je zložená z mŕtvych pevne navrstvených a zrohovatených odlupujúcich sa buniek. Sú vyprodukované keratinocytmi nižších štyroch vrstiev, bunky stratum corneum poskytujú vode odolnú bariéru, ktorá je prevenciou našej dehydratácie a poskytuje mikróboch nehostinné suché prostredie na povrchu našej kože. Neustále sa deliace keratinocyty a neustále sa odlupujúca povrchová vrstva epidermis odstraňujú mikroorganizmy prichytené na povrchu kože.

B. Sliznice

Epitel slizníc pokrýva všetky dutiny tela, ktoré prichádzajú do kontaktu s časticami s vonkajšieho prostredia. Takýto epitel pokrýva dýchací, gastrointestinálny a urogenitálny trakt (Obr. 3.3). Epitel obsahuje pohárikovité bunky, ktoré secernujú hlien. Odhaduje sa, že denne vyprodukuje sliznica gastrointestinálneho traktu 4 litre hlienu (hoci väčšina z neho je resorbovaná v hrubom čreve). V respiračnom trakte hlien zachytáva inhalované baktérie, huby a iné častice. V gastrointestinálnom trakte hlien a sliznice pomáhajú chrániť epiteliálne bunky a pod nimi ležiace tkanivá od poškodenia tráviacimi enzýmami a posúvať natrávenú potravu zažívacím traktom. Slizničné povrchy vlhkého epitelu uľahčujú výmenu molekúl z okolia, ale aj bránia mikróboch vniknúť dnu. Odlupujúce sa epiteliálne bunky poskytujú podobný účinok v sliznici ako odlupujúce sa keratinocyty v koži.

C. Dýchací systém

Turbulencie vzduchu v nose spôsobujú ukladanie častíc väčších ako 10 μm na sliznicu nosa. Vlasovité riasinky epiteliálnej výstelky dýchacích ciest uľahčujú vyčistenie dýchacieho traktu posunom sekrétov obsahujúcich mikróby a častice smerom von a ich následné vylúčenie kašľaním a kýchaním. Rytmicky sa pohybujúce riasinky respiračného epitelu sú často poškodené chronickým fajčením a chronickou konzumáciou alkoholu, čo vedie k zvýšenému riziku respiračných infekcií.

O dôležitosti sekrécie hlienu v respiračnom systéme svedčia zmeny, ktoré vznikajú pri genetickej poruche – cystickej fibróze. Cystická fibróza je spôsobená defektným génom, ktorý bráni normálnej permeabilite chloridových iónov, čo vedie k tvorbe patologicky hustého a viskózneho sekrétu, ktorý môže upchávať respiračný trakt. Následkom toho trpia osoby s cystickou fibrózou na opakované bakteriálne respiračné infekcie, napríklad baktériou *Pseudomonas aeruginosa*.

D. Močové cesty

Podobne, ako je to s pohybom sekrétov smerom von z respiračného traktu, močenie bráni mikróboch pohybovať sa z vonkajšieho prostredia smerom hore do močového mechúra a obličiek. Pravidelné močenie sterilného moču poskytuje smerom von nasmerovaný prúd tekutiny, ktorý inhibuje pohyb mikróbov smerom dnu pozdĺž močového traktu. Tento jednoduchý obranný mechanizmus môže byť porušený terapeutickým zavedením katétra, ktorý zvyšuje riziko infekcií močových ciest, a to uľahčením vstupu mikróba do močového traktu. Infekcie močových ciest podmienené katetrizáciou tvoria takmer polovicu všetkých nemocničných – nozokomiálnych infekcií. Ženský urogenitálny trakt je tiež chránený kyslým sekrétom vagíny a prítomnosťou mikrobicídnych molekúl secernovaných sliznicou.

III. Chemické a environmentálne bariéry

Kyslé pH kože, žalúdka a vagíny slúži ako chemická bariéra proti mikroorganizmom. Mikrobicídne molekuly, akými sú α -defenzíny, β -defenzíny, katelicidín, RNáza, DNáza, lyzozým, ktoré sú secernované množstvom rôznych typov buniek, tiež vytvárajú protektívne prostredie.

A. Ph

Väčšina patogénov je veľmi citlivá na kyslé prostredie, v ktorom kyslé pH (nižšie ako 6) inhibuje rast potenciálnych patogénov.

1. Koža

Koža obsahuje tukové (mazové) a potné žľazy. Niektoré z ich produktov sú mierne kyslé. Vo všeobecnosti, koža má pH asi 5,5. **Maz** je zmes tukov produkovaných mazovými žľazami. Nadmerná sekrécia mazu často súvisí s mastnou kožou a tvorbou akné, predovšetkým u dospievajúcich, pretože maz môže upchať póry (uväzniť a zadržať mikróby v nich) a vytvoriť menej vhodné hladiny pH.

2. Žalúdok

V porovnaní s hrubým črevom obsahuje žalúdok len veľmi málo baktérií kvôli vysoko kyslému prostrediu (normálne pH 1,0 – 3,0). Kyslé prostredie žalúdka má zabrániť kolonizácii tenkého čreva požitými baktériami.

3. Vagína

Kyslé prostredie vagíny a krčka u zdravých žien má normálne pH 4,4 – 4,6. Toto kyslé prostredie je následkom tvorby kyseliny mliečnej fyziologickou baktériou *Lactobacillus spp.* (časť IV).

B. Mikrobicídna aktivita secerňovaných molekúl

Viaceré tkanivá, ktoré sú v kontakte s, syntetizujú a secerňujú rôzne **mikrobicídne molekuly**, ktoré účinkujú ako inhibítory alebo priamo zabíjajúce mikroorganizmov, ktoré sa pokúšajú o kolonizáciu tkaniva. Niektoré primárne mikrobicídne molekuly sú:

1. Koža

Koža je čiastočne chránená viacerými antimikrobiálnymi peptidmi secerňovanými rôznymi typmi buniek, ktoré sa nachádzajú na koži. Medzi ne patria alfa-defenzíny, beta-defenzíny, katelicidín. Všetky sú schopné inhibovať mikrobiálny rast priamym pôsobením na mikróby, možno poškodzovaním obalov mikróbov (ich membrán) a spôsobovaním lýzy. Môžu tiež účinkovať ako chemoatraktanty na bunky vrodených imunitných mechanizmov a uľahčovať ingesciu a deštrukciu mikróbov fagocytózou. Mastné kyseliny uvoľnené niektorými komenzálnymi mikróbmami, ktoré sú prítomné na koži, tiež pôsobia na inhibíciu rastu iných baktérií.

Iné molekuly s enzymatickou aktivitou sú tiež prítomné na koži. Pot obsahuje **lyzozým** – enzým, ktorý rozkladá peptidoglykán (súčasť bakteriálnej steny väčšiny baktérií). Na koži sú prítomné aj molekuly pôsobiace na DNA a RNA širokého spektra mikróbov. **(RNÁza a DNÁza sú dosť silné nato, aby bolo potrebné nosiť ochranné rukavice, pri uskutočňovaní molekulárnych biologických procesov – nie, že by mali chrániť naše ruky, ale aby sme chránili materiál, s ktorým pracujeme pred deštrukciou enzýmami prítomnými na našej koži).** Napokon, odparovanie potu vytvára mierne slané prostredie, ktoré inhibuje rast mnohých baktérií.

2. Respiračný trakt

Na ochranu slizničných povrchov pľúc produkujú niektoré bunky respiračného epitelu mikrobicídne molekuly ako napríklad beta-defenzín. Tieto a ďalšie molekuly v dýchacích cestách sa môžu naviazať na mikroorganizmy, a tak uľahčiť ich ingesciu a deštrukciu fagocytujúcimi bunkami.

3. Gastrointestinálny trakt

Gastrointestinálny trakt sa chráni proti patogénom rôznymi cestami. K nízkemu pH žalúdka, niektoré epiteliálne bunky produkujú mikrobicídne molekuly, akými sú α -defenzín a kryptidín, ktoré pomáhajú zničiť mnohé potenciálne patogény. Približne 22 rôznych tráviacich enzýmov je uvoľňovaných zo slinných žliaz, žalúdka a tenkého čreva. Medzi nimi

je lyzozým v slinách. Tieto enzýmy pomáhajú pri tráviacich procesoch, ale sú účinné aj pri zabíjaní a degradácii mnohých potenciálnych patogénov, ktoré môžu byť prehltnuté.

4. Slzy

Slzné žľazy sú malé mandľovité štruktúry lokalizované pri vonkajšom očnom kútiku, ktoré produkujú slzy. Ako súčasť ochrany oka, sekréty slzných žliaz obsahujú lyzozým.

IV. Biologické membrány: Fyziologická flóra

Fyziologická flóra – **komenzálna mikróby** sú tie, ktoré existujú v symbióze s ľudským telom. Koža, časť gastrointestinálneho, dýchacieho a urogenitálneho traktu sú kolonizované viac ako 500 druhmi komenzálnych baktérií a iných mikrobiálnych druhov, ktoré odhadom vytvárajú viac ako 95 % buniek prítomných v zdravom ľudskom tele (Tabuľka 3.2). Komenzálna mikróby kolonizujúce kožu a gastrointestinálny trakt chránia svoje teritórium a inhibujú vytvorenie kolónie iných potenciálne patogénnych mikróbov. V gastrointestinálnom trakte sa podieľajú tieto mikróby na tráviacich procesoch.

Komenzálna mikroorganizmy nie sú patogénne s výnimkou špeciálnych situácií (sú podmienene patogénne). Napr. komenzálna mikroorganizmy môžu spôsobovať infekciu u ľudí imunokompromitovaných (ich imunitný systém nefunguje účinne). Zavedenie liečebných alebo diagnostických nástrojov (napr. katétrov), do tela môže spôsobiť, že sa baktérie z kože dostanú do oblastí v tele, ktoré majú byť normálne sterilné. Akákoľvek zmena normálnej fyziologickej flóry tela môže viesť k chorobe. Pseudomembranózna kolitída je stavom spôsobeným *Clostridium difficile*, patogénnou baktériou produkujúcou toxín, ktorý poškodzuje GIT a spôsobuje vodnaté hnačky, brušné kŕče a horúčku. Tento stav môže vzniknúť po užívaní antibiotík, ktoré zredukujú normálnu fyziologickú flóru v čreve a umožnia tak prerastenie (premnoženie) prítomného mikróba *Clostridium difficile*.

Súhrn

- Telo má viaceré mechanické, chemické a biologické **bariéry**, ktoré poskytujú prvú líniu obrany proti vstupu mikroorganizmov a toxických molekúl.
- Prvotné mechanické bariéry, ktoré chránia telo pred inváziou mikróbov zahŕňa epidermis a keratinocyty kože, epitel slizníc GIT, respiračného a urogenitálneho traktu ako aj riasinky respiračného epitelu HDC
- Mierne kyslé **pH** kože a vagíny pôsobí inhibične na mikrobiálny rast. Silne kyslé prostredie žalúdka pôsobí výrazne inhibične.
- **Mikrobicídne molekuly** inhibujú mikrobiálny rast. Na koži sú prítomné molekuly ako napr. RNáza, DNáza, defenzíny, katelicidín. Niektoré bunky respiračného epitelu secerujú β -defenzíny, niektoré epiteliálne bunky secerujú α -defenzíny a kryptidíny.
- **Komenzálna mikroorganizmy** sú tie, ktoré existujú v priaznivom vzťahu s telom. Kolonizujú kožu, GIT a ďalšie oblasti tela, inhibujú iné potenciálne patogénne mikroorganizmy v tele.

Obrázky

3.1 Protektívne bariéry človeka. Bariéry tela reprezentujú prvú líniu obrany, ktorá chráni a zabráňuje vstupu buniek a molekúl do tela.

3.2 Koža obsahuje rôzne obranné mechanizmy. Epidermis poskytuje suchú, vode odolnú bariéru s neustále sa odlupujúcimi mŕtvymi bunkami (keratinocytmi). Kožné žľazy produkujú a secerujú na epidermis mikrobicídne molekuly ako maz a pot, ktoré zabezpečujú slabé kyslé pH a ukladanie soli na povrchu kože. Dermis obsahuje ďalšie obranné molekuly a fagocytujúce bunky (napr. neutrofily, makrofágy), ktoré napádajú votrelcov. Komenzálna

mikroorganizmy secerajú masťné kyseliny, ktoré inhibujú kolonizáciu inými mikroorganizmami.

3.3 Obranné mechanizmy slizničných membrán. Hlien vycytáva mikroorganizmy a čiastočky (ktoré sú v respiračnom trakte posúvané riasinkami). Protektívne komenzálne mikroorganizmy prítomné na slizniciach, početné mikrobicídne molekuly, enzýmy a kyseliny produkované a secerované na sliznice sú súčasťou bariérového obranného mechanizmu.

Študiijné otázky

3.1 30-ročná žena má vaginálnu kandidózu (infekcia hubou), po užívaní antibiotík pre infekciu dutín. Jedným z možných vysvetlení hubovej infekcie je antibiotikami vo vagíne navodená redukcia :

- A. sekrécie lyzozýmu
- B. sekrécie hlienu
- C. normálnej fyziologickej flóry
- D. pH
- E. RNázy a Dnázy

3.2 Ľudia s cystickou fibrózou majú rekurentné infekcie vyvolané baktériou *Pseudomonas aeruginosa*, pretože v dýchacích cestách sú zmeny, ktoré:

- A. znižujú sekréciu lyzozýmu
- B. znižujú sekréciu hlienu
- C. znižujú pH
- D. zvyšujú hustotu a viskozitu sekrétov
- E. zvyšujú produkciu vodnatého sekrétu

3.3 Počas pobytu v nemocnici bol 70-ročnému mužovi zavedený uretrálny katéter. Následne sa u neho vyvinuli príznaky cystitídy (zápal močového mechúra). Jedným z faktorov, ktoré pravdepodobne prispeli k vytvoreniu infekcie bolo

- A. uľahčenie výmeny molekúl medzi epiteliálnymi bunkami a prostredím
- B. zavedenie mikroorganizmov do uretry počas zavedenia katétra
- C. sekrécia hlienu z epiteliálnych buniek vystielajúcich močový trakt
- D. pH v sterilnom moči katetrizovaného pacienta
- E. sekrécia mazových a potných žliaz

3.4 Ktorý z menovaných je príkladom fyziologickej pH bariéry pred kolonizáciou mikroorganizmami

- A. respiračný trakt pH medzi 9,0 – 11,0
- B. koža pH okolo 8,0
- C. žalúdok pH 1,0 – 3,0
- D. horná časť GIT pH medzi 6,5 – 7,5
- E. vagína pH približne 7,0

3.5 Ktorý z nasledujúcich párov rozpustnej molekuly a jej mikrobicídnej aktivity v respiračnom trakte je správny

- A. β -defenzín zvyšuje mikrobiálnu citlivosť na fagocytózu
- B. DNáza enzymaticky ničí mikrobiálne membrány
- C. Masťné kyseliny komenzálnych mikróbov degradujú peptidoglykán mikroorganizmov
- D. Slzy uľahčujú ingesciu mikróbov fagocytmi
- E. Lyzozým degraduje DNA a RNA produkované patogénnymi mikróbmami.

Odpovede a komentáre

3.1 C Použitie ATB môže redukovať normálnu komenzálnu mikrobiálnu flóru, čím sa zvyšuje možnosť kolonizácie patogénnymi mikroorganizmami. ATB nemení sekréciu hlienu ani

mikrobiocídnych molekúl zo slizničných membrán vagíny. pH tiež nie je redukované používaním ATB.

3.2 D Genetická porucha spôsobujúca cystickú fibrózu má za následok tvorbu viskózneho a hustého hlienu. Hlienu nie je menej ani viac, nemá iné pH ani enzymatický obsah.

3.3 B Umiestnenie katétra do uretry môže uľahčovať vstup mikroorganizmov z vonkajších povrchov do močových ciest. Samotný katéter nemení pH, ani produkciu hlienu, neovplyvňuje dýchacie cesty, ani žľazy v koži.

3.4 C Normálne pH v žalúdku je medzi 1,0 – 3,0. Hodnoty uvádzané pre respiračný trakt, kožu, hornú časť GITu a vagíny nie sú fyziologické.

3.5 A Peptidoglykán nie je degradovaný masnými kyselinami, ani DNázou, ale lyzozýmom. Lyzozým neúčinkuje na RNA a DNA. Slzy obsahujú lyzozým, ktorý účinkuje na peptidoglykán baktérií, nie na fagocytózu hostiteľa.

4. BUNKY VRODENÉHO IMUNITNÉHO SYSTÉMU

I. Prehľad

Biele krvinky – **leukocyty** slúžia ako vyhľadávače a obrana pred infekciou tým, že kontrolujú orgány a tkanivá v tele. Pohybujú sa po tele lymfatickým a krvným systémom a môžu opustiť cirkuláciu a znova do nej vstúpiť, aby sa dostali do všetkých tkanív tela. Ako vojaci imunitného systému majú leukocyty viaceré špecializované úlohy v obrane organizmu. Leukocyty je možné klasifikovať podľa morfológie, vrátane počtu lalokov ich jadier a podľa prítomnosti alebo neprítomnosti mikroskopicky viditeľných granúl v ich cytoplazme (Obr. 4.1). Histologická štruktúra je často užitočným kľúčom k určeniu funkcie bunky. Niektoré leukocyty môžu bojovať proti inváziám iných organizmov priamo, iné produkujú molekuly, ktoré slúžia ako signály, že nastala invázia mikroorganizmov. Niektoré leukocyty sú autonómne, používajú letálne nástroje proti votrelcom bez intervencie iných buniek. Iné sú pripravené na boj a čakajú na príkaz od svojich nadriadených. A ešte ďalšie slúžia ako poľní maršáli, ktorí riadia útok. Leukocyty sa môžu nachádzať ako individuálne bunky po celom tele, alebo sa akumulujú v mieste infekcie alebo zápalu. Znalosť úloh každého typu leukocytov je dôležitá na pochopenie funkcie a mechanizmov imunity.

Všetky krvné bunky vznikajú z **pluripotentnej hematopoetickej kmeňovej bunky**. Nazýva sa tak preto, lebo každá kmeňová bunka má schopnosť vyprodukovať všetky leukocyty ako aj erytrocyty (erytroidná línia) a doštičky (trombocytová línia). Pluripotentné kmeňové bunky sa nachádzajú v kostnej dreni ako zdroj lymfocytov a plazmatických buniek; makrofágov, monocytov a dendritických buniek; neutrofilov, eozinofilov a bazofilov (tri typy granulocytov – pozri nižšie); erytrocytov a doštičiek. Bunky **myeloidnej línie**, predovšetkým tie, ktoré obsahujú cytoplazmatické granuly (eozinofily, bazofily a neutrofilové) spolu s agranulárnymi fagocytujúcimi bunkami (monocytmi, makrofágmi a dendritickými bunkami) sú zapojené do vrodenej obranyschopnosti. Ostatné bunky odvodené z myeloidnej línie sú zapojené do prenosu plynov (erytrocyty – červené krvinky) a zrážania krvi (doštičky). Väčšina buniek odvodená z lymfoidnej línie (lymfocyty a plazmatické bunky) je zodpovedná za získané imunitné reakcie (Časť III). Ostatné bunky (prirodzené zabíjače alebo NK bunky a fagocyty) sú súčasťou oboch systémov, teda vrodenej aj získanej imunitných reakcií.

II. Agranulárne leukocyty

Biele krvinky, ktoré majú mnoholaločné jadro a obsahujú cytoplazmatické granuly sa nazývajú **granulocyty**. Iné s jediným nelaločnatým jadrom a cytoplazmou, ktorá obsahuje len

málo alebo neobsahuje žiadne granuly sa nazývajú **agranulárne leukocyty**. Agranulárne leukocyty sú odvodené z prekursorov lymfoidnej alebo myeloidnej línie a tvoria 35 % - 38 % leukocytov v cirkulácii.

A. Bunky lymfoidnej línie

Bunky, ktoré sa diferencujú lymfocytovou cestou sa nazývajú **lymfocyty**. Lymfocyty sa môžu diferencovať ďalej viacerými odlišnými cestami (Obr. 4.2). **B lymfocyty alebo B bunky** sídlia v kostnej dreni a sú schopné syntetizovať molekuly imunoglobulínov. V skutočnosti B bunky a z nich následne diferenciáciou vzniknuté **plazmatické bunky** sú jediné bunky, ktoré sú schopné syntetizovať imunoglobulíny. Iné bunky lymfoidnej línie s pôvodom v kostnej dreni migrujú do týmusu, diferencujú sa a uchovávať sa v prostredí týmusu. Tieto bunky (**tymocyty**), ktoré opúšťajú týmus sú známe ako lymfocyty odvodené od týmusu alebo **T lymfocyty alebo T bunky**. Diferenciácia a funkcia B buniek, plazmatických buniek a T buniek a ich úloha v reakciách systému získanej imunity budú diskutované v kapitolách 7 až 21.

Tretia bunka lymfoidnej línie, ktorá je odlišná od buniek B a T lymfocytov a ich predchodcov, je **NK bunka (natural killer) – prirodzený zabíjač**.

B. Bunky monocytovej línie

Mononukleárne bunky, ktoré sa diferencujú z myeloidných prekursorov sú známe ako **monocyty** v cirkulácii alebo **makrofágy** vtedy, keď opustili cirkuláciu a vstúpili do tkanív. Tieto bunky sú smetiarmi tela. Fagocytujú alebo vychytávajú bunkové zvyšky, cudzie bunky a častice a degradujú ich enzymaticky. Ďalšou skupinou fagocytujúcich buniek myeloidného alebo lymfoidného pôvodu je skupina buniek pod spoločným názvom **dendritické bunky**. Svoj názov získali podľa cytoplazmatických výbežkov.

1. Monocyty a makrofágy

Monocyty sú veľké mononukleárne bunky a tvoria 5 % - 7 % leukocytov v periférnej krvi (Obr. 4.4). Monocyty strávia 1 – 2 dni v cirkulácii (ich polčas je približne 8,4 hodín), potom prechádzajú endotelom a vstupujú do tkanív v celom tele, kde zotrvávajú niekoľko mesiacov ako makrofágy. Monocyty aj makrofágy sa aktívne starajú o svoje okolie fagocytózou a slúžia ako smetiari pri odstraňovaní bunkových zvyškov. Pohltý materiál je enzymaticky degradovaný.

2. Dendritické bunky

Nachádzajú sa všade v tele, ale predovšetkým v miestach pravdepodobného vstupu mikroorganizmov do tela (napr. koža, pľúca, GIT). Tieto bunky dostali meno podľa výbežkov cytoplazmy (Obr. 4.5). Rovnako ako ostatné fagocyty, aj dendritické bunky aktívne pohlcujú bunky a častice fagocytózou (kapitola 20). Dendritické bunky ďalej zbierajú veľké množstvá extracelulárnej tekutiny makropinocytózou, pri ktorej ich cytoplazmatické výbežky obkolesia a pohltia tkanivovú tekutinu, molekuly a častice v nej obsiahnuté. Dendritické bunky môžu vzniknúť z buniek myeloidnej alebo lymfoidnej (tiež nazývanej plazmocytoidnej) línie. Ako aktívne fagocytujúce bunky, dendritické bunky sú dôležité v systéme vrodenej imunity.

III. Granulárne leukocyty

Leukocyty, ktoré obsahujú veľké množstvo cytoplazmatických granúl, sú známe ako granulocyty. Tieto bunky majú viaclaločné jadro a cytoplazmatické granuly, ktoré obsahujú amíny (farbitel'né bazickými farbivami), bazické proteíny (farbitel'né acidofilnými alebo eozinofilnými farbivami) alebo oboma (neutrálne farbenie).

A. Neutrofily

Tvoria asi 60 % periférnych krvných leukocytov. Neutrofily sú najpočetnejšou leukocytovou populáciou. Tiež sa nazývajú polymorfonukleárne bunky (PMN), pretože majú rôzny počet

jadrových segmentov (2 – 5). S polčasom prežívania asi 7 hodín, viac ako 100 miliárd neutrofilov vstupuje denne do cirkulácie u normálnych dospelých. Trvá asi 2 týždne, kým sa metamyelocyt (prechodné štádium neutrofilov s ľadvinovitým jadrom) diferencuje z juvenilnej alebo band formy (paličky s predĺženým jadrom) na staff alebo stab (nemecky) (ľadvinovitú) formu, a potom na segmentovanú alebo zrelú formu (Obr. 4.6). Neutrofily sú veľmi účinné pri zabíjaní baktérií. Zvýšený počet neutrofilov v periférnej krvi je často ukazovateľom akútnej infekcie. Keď zásoby PMN v kostnej dreni sa vyčerpávajú počas infekčných ochorení, počet metamyelocytov a juvenilných foriem v cirkulácii vzrastá.

B. Bazofily a mastocyty

Kyslé cytoplazmatické granuly bazofilov obsahujú vazoaktívne amíny (napr. histamín), ktoré spôsobujú kontrakciu hladkých svalov a sú farbitel'né bazofilnými farbivami (Obr. 4.7). Tieto dvojlaločné bunky sa nachádzajú v nízkom počte v periférnej krvi (menej ako 1 %) alebo vo vo forme, v ktorej sú usídlené v tkanivách, známe ako **mastocyty**. Bazofily aj mastocyty sú dôležité pri alergických reakciách získaných imunitných reakcií (diskutované v Kapitole 14).

C. Eozinofily

Nazývajú sa takto pre svoje eozinofilné granuly (eozín je farbivo používané v histológii). **Eozinofily** sú dvojlaločné granulocyty s cytoplazmatickými granulami, ktoré obsahujú bazické proteíny. Hoci ich je v periférnej krvi menej ako 5 % všetkých leukocytov, eozinofily sú aktívnymi účastníkmi vrodených aj získaných imunitných reakcií na parazitárne infekcie spôsobené helmintami (Obr. 4.8).

Súhrn

- Všetky krvné bunky sú odvodené z **pluripotentných hematopoetických kmeňových buniek**, ktoré majú kapacitu diferencovať sa na všetky typy leukocytov, červené krvinky alebo doštičky.
- Bunky **myeloidnej línie (eozinofily, bazofily, neutrofily, monocyty, makrofágy a niektoré dendritické bunky)** sú súčasťou vrodených imunitných reakcií.
- Mnohé z buniek odvodené z **lymfoidnej línie (lymfocyty a plazmatické bunky)** sú zodpovedné za reakcie získanej imunity.
- Agranulárne leukocyty sú odvodené z prekursorov lymfoidnej alebo myeloidnej línie a tvoria približne 35 % až 39 % leukocytov v cirkulácii.
- **B bunky a plazmatické bunky** sú jediné bunky schopné **syntézy imunoglobulínov**.
- Mononukleárne bunky (**monocyty a makrofágy**) sú smetiarmi tela. Fagocytujú, to znamená, že zbierajú bunkové zvyšky, cudzie bunky, častice a degradujú ich enzýmami.
- **Prirodzené zabíjače (natural killers, NK)**, veľké, nefagocytujúce, granulárne lymfocyty zabíjajú abnormálne (napr. infikované alebo maligne) hostiteľské bunky a je ich 5 % - 10 % všetkých lymfocytov v cirkulácii.
- 60 % periférnych krvných leukocytov sú **neutrofily**. Tieto bunky sú veľmi účinné v zabíjaní baktérií.

Obrázky:

4.1 Typy leukocytov. Biele krvinky alebo leukocyty môžu byť klasifikované podľa neprítomnosti (agranulárne) alebo prítomnosti (granulárne) cytoplazmatických inklúzií alebo granúl. **A.** Lymfocyty zahŕňajú T, B a NK bunky. **B.** B bunky, ktoré sa zväčšujú a diferencujú na produkciu imunoglobulínov sa nazývajú plazmatické bunky. **C.** Monocyty sú fagocytujúce bunky v cirkulácii, nazývajú sa makrofágy, ak sú v tkanivách. **D.** Dendritické bunky sú fagocytujúce bunky, ktoré majú stromovité cytoplazmatické výbežky. **E.** Neutrofily majú mnoholaločné jadro a cytoplazmatické granuly, ktoré sa farbja pH neutrálnymi farbivami.

G. Eozinofily majú dvojlaločné jadro a cytoplazmatické granuly, ktoré sa farbia pH kyslými farbivami.

4.2 Hematopoetické línie. Pluripotentné kmeňové bunky v kostnej dreni dávajú vzniknúť všetkým bunkám nachádzajúcim sa v krvi. Bunky myeloidnej línie sa ďalej diferencujú na doštičky, erytrocyty, eozinofily, bazofily (a mastocyty), neutrofile, monocyty/makrofágy a niektoré dendritické bunky. Bunky lymfoidnej línie sa diferencujú na T a B lymfocyty, NK bunky a niektoré dendritické bunky.

4.3 Lymfocyty. S výnimkou veľkosti (4 – 25 μm) sa lymfocyty vo všeobecnosti podobajú, hoci sú funkčne odlišné.

4.4 Monocyty. Cirkulujúce mononukleárne fagocyty sa nazývajú monocyty. Keď opustia cirkuláciu a vstúpia do tkanív, nazývajú sa makrofágy.

4.5 Dendritické bunky. Ako profesionálne fagocyty, dendritické bunky používajú svoje cytoplazmatické výbežky na zachytenie častíc z ich okolia.

4.6 Vývoj neutrofilov. Neutrofile sú najpočetnejšie leukocyty a zohrávajú dôležitú úlohu v dohľade tela nad inváziou mikroorganizmov. Sú potrebné 2 týždne na to, aby metamyelocyty dozreli cez prechodné štádium do zrelých segmentovaných neutrofilov.

4.7 Bazofily. Vazoaktívne amíny a iné molekuly súvisiace s alergickými reakciami uvoľňujú zo svojich cytoplazmatických granúl (degranulácia) a diseminujú ich.

4.8 Eozinofily: Uvoľňované z cytoplazmatických granúl eozinofily poskytujú molekuly, ktoré sú silnými zbraňami proti parazitárnym červom.

Študijné otázky

4.1 Ktoré z nasledujúcich buniek sú známe pre ich prítomnosť na mieste infekcie spôsobenej červami?

- A. bazofily
- B. eozinofily
- C. lymfocyty
- D. monocyty
- E. neutrofile

4.2 NK bunky – prirodzené zabíjače sú členmi ktorej z menovaných skupín leukocytov?

- A. bazofily
- B. eozinofily
- C. lymfocyty
- D. monocyty
- E. neutrofile

4.3 16-ročný chlapec má akútnu hnisavú apendicitídu (infekciu apendixu). Počet, ktorých z menovaných krvných buniek najpravdepodobnejšie vzrastie pri tejto infekcii?

- A. bazofily
- B. eozinofily
- C. lymfocyty
- D. monocyty
- E. neutrofile

4.4 Ktoré z menovaných buniek sú dôležité pri alergických reakciách?

- A. bazofily
- B. dendritické bunky
- C. lymfocyty
- D. monocyty
- E. neutrofile

4.5 Ktoré z menovaných buniek vychytávajú extracelulárne okolité prostredie makropinocytózou?

- A. bazofily
- B. dendritické bunky
- C. eozinofily
- D. makrofágy
- E. neutrofilny

4.6 Červené krvinky vznikajú z

- A. granulocytovej línie
- B. lymfocytovej línie
- C. monocytovej línie
- D. myeloidnej línie
- E. trombocytovej línie

4.7 Ktoré z nasledujúcich buniek podstupujú ďalšiu diferenciáciu v týmuse?

- A. bazofily
- B. eozinofily
- C. lymfocyty
- D. monocyty
- E. neutrofilny

4.8 Pred tromi dňami zdravý 17-ročný chlapec utrpel tržnú ranu na zápase lacrossu. Včera si sťažoval na nevoľnosť. Dnes ráno zrazu dostal vysokú teplotu a triašku, potom stratil vedomie. Pri prijatí do nemocnice mal teplotu 38,8 °C a tepovú frekvenciu 136/ min. V μ l krvi mal 22 000 leukocytov (normálne hodnoty 4 500 až 12 500). Prevažujúcou formou leukocytov v krvi tohto pacienta boli:

- A. B lymfocyty
- B. Juvenilné a zrelé neutrofilny
- C. Monocyty a makrofágy
- D. Prirodzené zabíjače NK bunky
- E. T lymfocyty

4.9 Bunky lymfoidnej línie

- A. sú najpočetnejšou leukocytovou populáciou
- B. tvoria T, B a NK bunky
- C. obsahujú cytoplazmatické granuly
- D. diferencujú sa z prekursorov myeloidných buniek
- E. fagocytujú zvyšky a cudzie bunky.

Odpovede a komentáre

4.1 B Eozinofily obsahujú cytoplazmatické granuly, ktoré slúžia ako účinný agens proti infekcii parazitárnymi červami. Bazofily nemigrujú na miesto infekcie. Zatiaľ čo lymfocyty, monocyty a neutrofilny budú migrovať do miesta infekcie, eozinofily jediné migrujú do miesta infekcie parazitárnymi červami.

4.2 C Prirodzené zabíjače sú lymfocyty a sú často popisované ako veľké, granulárne, non-T, non-B lymfocyty. Hoci obsahujú cytoplazmatické granuly, sú považované za menej prominentné ako tie, ktoré sa našli v granulocytoch (bazofiloch, eozinofiloch a neutrofiloch). Tiež nie sú NK bunky členmi monocytovej línie.

4.3 E Zvýšenie krvných neutrofilov je známkou infekcie. Bazofily a eozinofily sú zriedkavo prítomné v cirkulácii v počtoch vyšších ako 5 % všetkých leukocytov. Monocyty a lymfocyty sú prítomné obvykle pri chronických a nebakteriálnych infekciách.

4.4 A Krvné bazofily a tkanivové mastocyty sú zodpovedné za alergické prejavy odpovede spôsobené uvoľnením vazoaktívnych amínov z ich cytoplazmatických granúl. Dendritické bunky, lymfocyty a monocyty zohrávajú úlohu v získaných imunitných reakciách, ale nie sú efektorovými bunkami pri alergických reakciách. Neutrofily aktívne ničia invadujúce baktérie.

4.5 B Dendritické bunky používajú dva mechanizmy na vychytávanie extracelulárneho prostredia. Jednak fagocytózu, internalizáciu endocytózou molekúl a buniek, ktoré sú naviazané na bunkové povrchové receptory. Jednak makropinocytózou, zahŕňa pohltenie extracelulárnej tekutiny cytoplazmatickými výbežkami. Bazofily, eozinofily, makrofágy a neutrofily nepoužívajú makrofagocytózu.

4.6 D Erytrocyty alebo červené krvinky odvodené z buniek myeloidnej línie. Erytrocyty zohrávajú jedinečnú úlohu v krvi v transporte plynov do pľúc a z pľúc do tkanív. Žiadna z iných buniek odvodených z granulocytovej (bazofily, eozinofily, neutrofily), lymfocytovej (B a T lymfocyty, NK bunky, plazmatické bunky), monocytovej (monocyty, makrofágy) a trombocytovej (doštičky) línie neprodukuje bunky zodpovedné za výmenu plynov.

4.7 C Od týmusu odvodené T bunky sú podskupinou lymfocytov. Žiadne z ďalších typov buniek sa nediferencujú v týmuse.

4.8 B Počet cirkulujúcich neutrofilov (väčšinou segmentovaná forma) rýchlo vzrastá pri akútnej infekcii. Takéto počty môžu vzniknúť, ak sa do cirkulácie dostávajú niektoré juvenilné formy pred dozretím. B a T lymfocyty, NK bunky, monocyty a makrofágy nezaznamenávajú taký rýchly nástup.

4.9 B Lymfocyty, vrátane tých, ktoré sú diferencované v kostnej dreni (B bunky), v týmuse (T bunky) a prirodzené zabíjače (NK bunky), sú odvodené z lymfoidnej línie. Je ich menej ako 40 % krvných leukocytov, neutrofily sú najpočetnejšie. Bunky lymfoidnej línie sú agranulárne lymfocyty a sú tiež len slabo fagocytujúce.