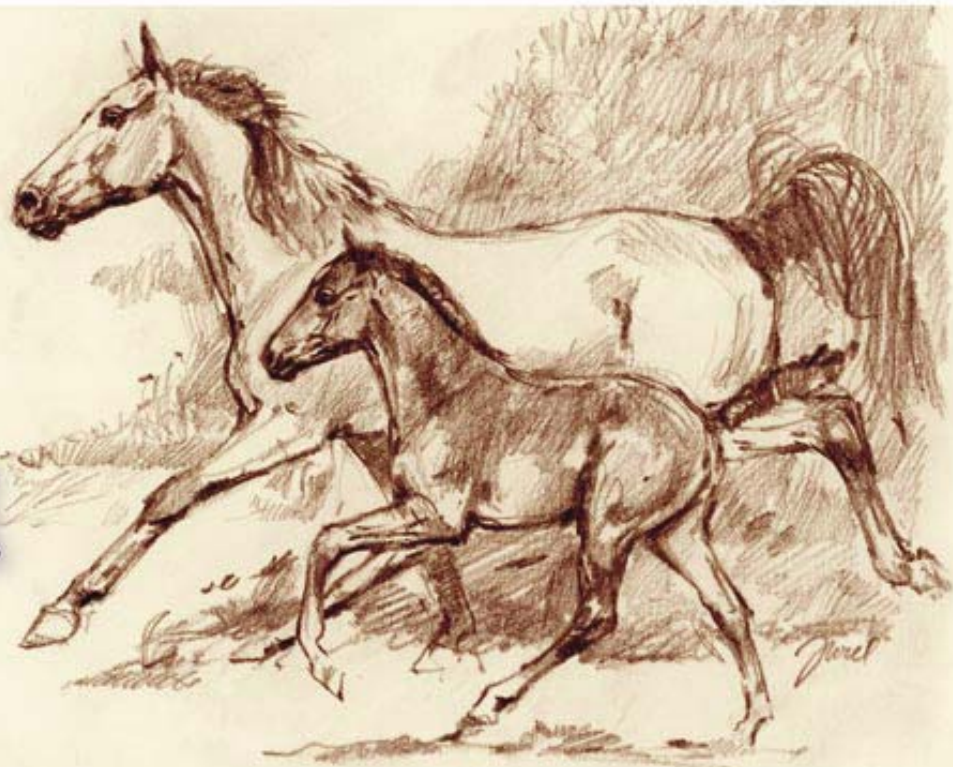


Miroslav Toman a kolektiv

Veterinární imunologie

2., doplněné a aktualizované vydání



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Prof. MVDr. Miroslav Toman, CSc. a kolektiv

VETERINÁRNÍ IMUNOLOGIE 2., doplněné a aktualizované vydání

Vedoucí autorského kolektivu:

Prof. MVDr. Miroslav Toman, CSc.

Autorský kolektiv:

Prof. MVDr. Ota Bárta, CSc.

Ing. Jaromír Dostál, DrSc.

MVDr. Martin Faldyna, PhD.

Doc. RNDr. Vladimír Holáň, DrSc.

Prof. RNDr. MVDr. Petr Hořín, CSc.

Prof. Ing. Vojtěch Hruban, DrSc.

MVDr. Edita Jeklová, PhD.

Prof. MVDr. Zdeněk Knotek, CSc.

Doc. RNDr. Jan Kopecký, CSc.

Prof. MVDr. Břetislav Koudela, CSc.

MVDr. Josef Krejčí

MVDr. Kateřina Nechvátalová, PhD.

MVDr. Petra Ondráčková, PhD.

Ing. Jiří Plachý, CSc.

MVDr. Richard Pospíšil, CSc.

Prof. MVDr. Zdeněk Pospíšil, DrSc.

RNDr. Alois Rybníkář

MVDr. Dušan Ryšánek, CSc.

Prof. MVDr. Jiří Smola, CSc.

RNDr. Petr Šíma, CSc.

Prof. MUDr. Helena Tlaskalová, DrSc.

Prof. MVDr. Miroslav Toman, CSc.

RNDr. Ilja Trebichavský, CSc.

Ing. Leopold Veselský, DrSc.

Recenze:

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2009

Kresba na obálce MVDr. Vladimír Jurek

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3620. publikaci

Odpovědní redaktoři Mgr. Michal Schwarzer, Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Václav Juda

Počítačové zpracování obrázků: ing. Vladimír Grof, Andrea Tománková, Petr Maňásek

Výzkumný ústav veterinárního lékařství v.v.i. Brno, oddělení informatiky

Počet stran 392

2. vydání, Praha 2009

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2464-5 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6762-8 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam zkratk	11
Přehled symbolů použitých ve schématech	14
Předmluva ke druhému vydání	15
1 Imunitní systém a jeho funkce (I. Trebichavský)	17
1.1 Základní charakteristika imunitního systému (M. Toman, I. Trebichavský, J. Krejčí)	17
1.2 Vznik a diferenciace buněk imunitního systému, primární lymfatické orgány (I. Trebichavský, P. Ondráčková, M. Faldyna) ..	20
1.2.1 Fetální krvetvorba, kmenové buňky	21
1.2.2 Krevní destičky, endotel a fibroblasty	23
1.2.3 Makrofágy a dendritické buňky	24
1.2.4 Granulocyty a žírné buňky	26
1.2.5 Lymfocyty	30
1.2.6 Tymus a diferenciace T-lymfocytů	32
1.2.7 Kostní dřeň a diferenciace B-lymfocytů	37
1.3 Sekundární lymfatické orgány a imunitní bariéry (I. Trebichavský)	41
1.3.1 Slezina, lymfatický folikul	41
1.3.2 Lymfatické uzliny a tonzily	43
1.3.3 Epitelové bariéry a jejich lymfatické tkáně	44
1.3.3.1 Kůže (I. Trebichavský, J. Krejčí)	44
1.3.3.2 Lymfatické tkáně sliznic	45
1.3.3.3 Gastrointestinální systém (H. Tlaskalová)	45
1.3.3.4 Respirační systém (J. Krejčí)	49
1.3.3.5 Reprodukční systém	50
1.3.3.6 Mléčná žláza (D. Ryšánek)	51
1.4 Mechanizmy imunity (I. Trebichavský, J. Krejčí, M. Toman, M. Faldyna) ..	53
1.4.1 Antigen a jeho osud v organismu	53
1.4.2 Receptory a molekuly přirozené imunity	54
1.4.2.1 Receptory přirozené imunity	56
1.4.2.2 Molekuly přirozené imunity	57
1.4.3 Fagocytóza	59
1.4.4 Programovaná buněčná smrt	63
1.4.5 Cytotoxické reakce	65
1.4.6 Adheziny a buněčné migrace	67
1.4.7 Cytokiny	68
1.4.8 Komplement	72

1.4.9	Záněť	77
1.4.10	Imunologická funkce hlavního histokompatibilitního komplexu a prezentace antigenu (P. Hořín)	84
1.4.11	Aktivace lymfocytů a regulační funkce T-buněk	89
1.4.12	Struktura a funkce imunoglobulinů	95
1.4.12.1	Stavba imunoglobulinů	95
1.4.12.2	Biologická funkce imunoglobulinů	98
1.4.12.3	Vlastnosti jednotlivých tříd imunoglobulinů	98
1.4.13	Protilátková odpověď	99
1.4.13.1	Přirozené protilátky	99
1.4.13.2	Antigenem indukované protilátky	100
1.4.13.3	Izotypový přesmyk	101
1.4.14	Efaktorové funkce imunitního systému	102
1.5	Imunita na sliznicích a v kůži (J. Krejčí)	105
1.5.1	Bariérové funkce kůže a slizničních povrchů	105
1.5.2	Funkční charakteristika společného imunitního systému sliznic	106
1.5.3	Imunita gastrointestinálního traktu (H. Tlaskalová, J. Krejčí)	110
1.5.4	Imunita respiračního traktu (J. Krejčí, K. Nechvátalová)	112
1.5.5	Imunita reprodukčního traktu	114
1.5.6	Imunita mléčné žlázy (D. Ryšánek)	117
1.5.7	Imunita kůže	122
	Doporučená literatura	125
2	Imunitní systém obratlovců (M. Toman)	127
2.1	Fylogenetický vývoj imunity obratlovců (P. Šíma, I. Trebichavský)	127
2.2	Imunitní systém veterinárně významných obratlovců	128
2.2.1	Imunitní systém ryb (P. Šíma)	128
2.2.2	Imunitní systém plazů (Z. Knotek)	131
2.2.3	Imunitní systém ptáků (J. Plachý)	133
2.2.4	Imunitní systém králíka (R. Pospíšil, E. Jeklová)	137
2.2.5	Imunitní systém psa (M. Toman, M. Faldyna)	139
2.2.6	Imunitní systém kočky (M. Faldyna, Z. Knotek, M. Toman)	143
2.2.7	Imunitní systém skotu (M. Toman, P. Hořín, M. Faldyna)	144
2.2.8	Imunitní systém prasete (I. Trebichavský, M. Faldyna)	149
2.2.9	Imunitní systém koně (P. Hořín)	152
	Citovaná literatura	155
	Doporučená literatura	156
3	Imunologie reprodukce, imunita plodu a novorozence (P. Hořín)	157
3.1	Imunologické aspekty oplození (L. Veselský, J. Dostál)	157
3.1.1	Imunologické pochody v samičím pohlavním ústrojí	157
3.1.2	Imunologické pochody v samčím pohlavním ústrojí	158
3.2	Imunologie vztahu matka – plod (P. Hořín, I. Trebichavský)	160
3.2.1	Plod jako aloštěp	160
3.2.2	Imunologie placenty	161
3.2.3	Úloha MHC v reprodukci	163
3.2.4	Maternofetální vztahy u koní a skotu	163
3.3	Imunologie plodu a novorozence (M. Toman, I. Trebichavský)	165
3.3.1	Ontogeneze imunokompetence	165
3.3.2	Ontogeneze imunity u vybraných druhů	167

3.3.3	Transplacentární přestup protilátek, význam kolostra a mléka (M. Toman, J. Krejčí)	170
	Citovaná literatura	172
	Doporučená literatura	172
4	Imunita proti infekci (M. Toman, J. Krejčí).	173
4.1	Interakce hostitele a patogenního organismu (P. Hořín, M. Toman)	173
4.1.1	Vztah hostitele a patogenu	173
4.1.2	Účast imunitního systému v infekčním procesu	176
4.1.3	Genetická rezistence k infekčním onemocněním	177
4.2	Imunita proti skupinám patogenních organismů (M. Toman).	179
4.2.1	Imunita proti virům (M. Toman, Z. Pospíšil)	179
4.2.2	Imunita proti intracelulárním bakteriím (M. Toman, J. Smola, I. Trebichavský)	186
4.2.3	Imunita proti extracelulárním bakteriím (M. Toman, J. Smola, K. Nechvátalová)	190
4.2.4	Imunita proti prvokům (J. Kopecký, B. Koudela)	195
4.2.4.1	Intracelulární prvoci	196
4.2.4.2	Extracelulární prvoci	198
4.2.5	Imunita proti helmintům (J. Kopecký, B. Koudela)	199
4.2.5.1	Gastrointestinální helminté	199
4.2.5.2	Tkáňoví helminté	200
4.2.6	Imunita proti ektoparazitům (J. Kopecký, B. Koudela)	202
4.2.6.1	Klíšťata	203
4.2.7	Imunita proti mykózám (A. Rybníkář)	205
4.3	Imunoprofylaxe (M. Toman, J. Krejčí).	207
4.3.1	Aktivní imunizace	208
4.3.2	Typy vakcín	210
4.3.3	Vakcinace	214
4.3.4	Pasivní imunoprofylaxe	218
4.3.5	Nežádoucí postvakcinační reakce	220
	Citovaná literatura	224
	Doporučená literatura	224
5	Transplantační a protinádorová imunita (P. Hořín)	225
5.1	Transplantační imunita (V. Holáň)	225
5.1.1	Aferentní fáze transplantační reakce	226
5.1.2	Centrální fáze transplantační reakce	227
5.1.3	Efektorová složka transplantační reakce	228
5.1.4	Prevence transplantačních imunitních reakcí	229
5.1.5	Alotransplantace u zvířat (P. Hořín)	229
5.1.6	Xenotransplantace (P. Hořín)	230
5.2	Systémy krevních skupin zvířat a transfuze krve u zvířat (V. Hruban).	232
5.2.1	Systém krevních skupin zvířat	232
5.2.1.1	Vlastnosti systémů krevních skupin	233
5.2.1.2	Praktické aplikace krevně-skupinového polymorfizmu	234
5.2.2	Krevní skupiny u jednotlivých druhů	235
5.2.3	Transfuze krve u zvířat	236
5.3	Protinádorová imunita (P. Hořín)	237

5.3.1	Genetická podstata nádorových onemocnění	237
5.3.2	Nádorové antigeny	238
5.3.3	Protinádorová imunitní odpověď	239
5.3.4	Mechanismy úniku nádorů imunitní odpovědi	240
5.3.5	Imunoterapeutické přístupy k nádorovým onemocněním ...	241
5.3.6	Modelová nádorová onemocnění zvířat	242
	Doporučená literatura	244
6	Choroby imunitního systému (O. Bárta, M. Toman)	245
6.1	Primární imunodeficience (M. Toman, O. Bárta)	247
6.1.1	Kombinované imunodeficience a deficience T-lymfocytů ...	248
6.1.2	Imunodeficience B-buněk a imunoglobulinů	251
6.1.3	Poruchy fagocytózy	254
6.1.4	Abnormality komplementu	256
6.1.5	Léčba primárních imunodeficiencí	256
6.2	Sekundární imunodeficience (M. Toman, O. Bárta)	258
6.2.1	Imunodeficience způsobené infekčními chorobami	259
6.2.2	Imunodeficience způsobené lymfoproliferativními chorobami	263
6.2.3	Terapie sekundárních imunodeficiencí	266
6.3	Mechanismy vzniku hypersenzitivních reakcí a autoimunity (O. Bárta, M. Toman)	267
6.3.1	Hypersenzitivita I. typu (časná)	272
6.3.2	Hypersenzitivita II. typu (cytotoxická)	275
6.3.3	Hypersenzitivita III. typu (imunitních komplexů)	276
6.3.4	Hypersenzitivita IV. typu (pozdní, zprostředkovaná buňkami)	278
6.4	Systémové a orgánové choroby způsobené imunitními reakcemi (O. Bárta, M. Toman)	279
6.4.1	Autoimunitní choroby pojivových tkání (revmatické choroby)	279
6.4.2	Imunitní choroby nervů	284
6.4.3	Imunitní choroby krevních buněk a destiček	286
6.4.3.1	Imunitní hemolytické anemie	287
6.4.3.2	Imunitní choroby krevních destiček (trombocytů) ..	289
6.4.3.3	Imunitní neutropenie	290
6.4.4	Imunitní choroby srdce a cév	291
6.4.4.1	Imunitní choroby srdce	291
6.4.4.2	Imunitní choroby cév (vaskulitidy)	291
6.4.5	Imunitní respirační choroby	292
6.4.6	Imunitní choroby gastrointestinálního traktu, hepatobiliární a ledvinové	294
6.4.6.1	Imunitní choroby zažívacího traktu	294
6.4.6.2	Imunitní choroby jaterní a žlučové	297
6.4.6.3	Imunitní choroby ledvin	297
6.4.7	Imunitní choroby kůže	299
6.4.7.1	Alergické kožní choroby I. typu (nebo smíšené reakce)	299
6.4.7.2	Autoimunitní kožní choroby	303
6.4.7.3	Kožní choroby způsobené imunitními komplexy ...	303

6.4.7.4	Kožní choroby způsobené buněčnými reakcemi IV. typu	304
6.4.8	Imunitní endokrinní choroby	305
6.4.8.1	Imunitní choroby štítné žlázy (tyreoidní žlázy)	306
6.4.8.2	Imunitní choroby slinivky břišní (pankreatu)	307
6.4.8.3	Imunitní choroby kůry nadledvin	308
6.4.9	Imunitní choroby oka	308
6.4.9.1	Imunitní choroby víček a spojivky	308
6.4.9.2	Imunitní choroby rohovky a bělimy	309
6.4.9.3	Imunitní choroby duhovky (uveitidy).....	309
	Citovaná literatura	310
	Doporučená literatura.....	311
7	Imunomodulace, imunoterapie (J. Krejčí, O. Bárta)	313
7.1	Imunostimulační látky	313
7.1.1	Přehled imunostimulačních látek	314
7.1.1.1	Nutriční faktory.....	314
7.1.1.2	Produkty mikrobiálního původu	314
7.1.1.3	Chemické látky	316
7.1.1.4	Buněčné regulátory	317
7.1.2	Obecné zásady imunostimulační léčby	319
7.1.2.1	Probiotika, prebiotika a synbiotika (I. Trebichavský)	319
7.2	Imunosupresivní a protizánětlivé látky	320
7.2.1	Imunosupresivní látky	320
7.2.1.1	Alkylující látky	320
7.2.1.2	Antimetabolity	321
7.2.1.3	Antibiotika	322
7.2.1.4	Kortikoidy	322
7.2.2	Protizánětlivé látky	324
7.2.2.1	Kortikosteroidy	324
7.2.2.2	Nesteroidní antiflogistika	324
7.2.2.3	Antihistaminika	325
7.2.2.4	Látky snižující koncentraci volných kyslíkových radikálů	325
7.3	Léčebné postupy u alergií	326
	Doporučená literatura	327
8	Imunitní systém a prostředí (J. Krejčí, I. Trebichavský)	329
8.1	Vliv vnitřních faktorů na imunitní funkce	329
8.1.1	Vztah mezi neuroendokrinním a imunitním systémem	329
8.1.2	Vliv metabolických pochodů na funkci imunitního systému	330
8.2	Vliv výživy na imunitní funkce	330
8.3	Vliv vnějšího prostředí na imunitní funkce	335
8.3.1	Vliv cizorodých látek na imunitní systém	335
8.3.1.1	Cizorodé látky kontaminující krmivo nebo vyskytující se v prostředí	336
8.3.1.2	Záměrně podávané látky	338
8.4	Imunita a stres	339
8.5	Vliv ionizujícího záření na imunitní buňky a jejich funkce	340

9	Imunologické metody (O. Bárta, M. Toman)	343
9.1	Zásady správné laboratorní diagnostiky (O. Bárta)	343
9.1.1	Principy práce v imunologické laboratoři	343
9.1.2	Odběr a zaslání vzorků pro imunologická laboratorní vyšetření	344
9.2	Průtoková cytometrie (M. Faldyna, M. Toman)	345
9.3	Metody imunohistochemie (I. Trebichavský)	347
9.4	Funkční testy aktivity buněk (O. Bárta, M. Toman)	349
9.4.1	Funkční testy fagocytů	349
9.4.2	Funkční testy lymfocytů	352
9.5	Detekce a kvantifikace cytokinů (I. Trebichavský)	354
9.6	Detekce a kvantifikace imunoglobulinů a komplementu v séru a tělních tekutinách (O. Bárta)	355
9.6.1	Stanovení hladiny imunoglobulinů	355
9.6.2	Stanovení hladiny a aktivity komplementu	358
9.7	Průkaz specifických protilátek a antigenů (sérologické testy) (O. Bárta, J. Krejčí)	359
9.7.1	Precipitace	360
9.7.2	Aglutinace	361
9.7.3	Vazba komplementu	362
9.7.4	Virová hemaglutinace a její inhibice	363
9.7.5	Neutralizace virů a toxinů	363
9.7.6	ELISA	364
9.7.7	Radioimmunologické testy a další detekční systémy v sérologických reakcích	365
9.8	Testy pro zjišťování stavů přecitlivělosti a autoimunity (O. Bárta)	366
9.8.1	Intradermové testy pro průkaz senzibilizace a zjištění alergenů	366
9.8.2	Průkaz autoprotilátek (O. Bárta, M. Toman)	367
9.9	Principy produkce monoklonálních protilátek (I. Trebichavský)	370
9.10	Principy metod molekulární biologie (P. Hořín)	371
9.10.1	Průkaz existence genu a jeho specifická amplifikace – polymerázová řetězová reakce (PCR)	371
9.10.2	Studium genetického polymorfizmu	372
9.10.3	Expres genů v buňkách a tkáních	372
9.10.4	Transgenozie a knock-out technologie	373
9.11	Experimentální imunologické modely (P. Hořín, I. Trebichavský)	374
9.11.1	Typy kmenů laboratorních zvířat	374
9.11.2	Význam využití inbredních kmenů	375
	Doporučená literatura	376
10	Apendix	377
	Citovaná literatura	383

Seznam zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADCC	cytotoxicita závislá na protilátce (<i>antibody dependent cell cytotoxicity</i>)
Ag	antigen
AIDS	syndrom získané imunitní nedostatečnosti (<i>acquired immune deficiency syndrome</i>)
AIHA	autoimunitní hemolytická anemie (<i>autoimmune hemolytic anemia</i>)
ANA	protilátky proti jaderným antigenům (<i>antinuclear antibody</i>)
APC	buňka prezentující antigen (<i>antigen presenting cell</i>)
BALT	lymfatická tkáň bronchů (<i>bronchus-associate lymphoid tissue</i>)
BCG	avirulentní kmen <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>bacille Calmette-Guérin</i>)
BCR	specifický receptor B-lymfocytů pro antigen (<i>B cell receptor</i>)
BFU-E	vývojové stadium erytrocytů (<i>burst forming unit – erythroid</i>)
BIV	virus imunodeficiency skotu (<i>bovine immunodeficiency virus</i>)
BLAD	porucha adherence leukocytů skoru (<i>bovine leukocyte adherence deficiency</i>)
BLV	virus leukemie skotu (<i>bovine leukemia virus</i>)
BoLA	hlavní kompatibilní komplex skotu (<i>bovine leukocyte antigen</i>)
BVD	bovinní virová diarea
CCC, CXC	skupiny chemokinů
CD	povrchový diferenační znak buněk (<i>cluster of differentiation</i>)
CFT	reakce vazby komplementu – RVK (<i>complement fixation test</i>)
CFU-GEMM	prekurzor myeloidní linie buněk (<i>colony forming unit</i>)
CFU-G	prekurzor granulocytů
CFU-GM	společný prekurzor granulocytů a makrofágů
CFU-M	prekurzor makrofágů
CNS	centrální nervový systém
ConA	Concanavalin A – nespecifický mitogen
COPD	chronická obstruktivní pulmonární choroba
COX	cyklooxygenáza
CPM	počet záblesků za minutu (<i>count per minute</i>)
CRP	C-reaktivní protein
C1–C9	složky komplementu
DC	dendritická buňka (<i>dendritic cell</i>)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DTH	oddálený typ přecitlivělosti (<i>delayed type of hypersensitivity</i>)
EBV	virus Epstein-Barrův (<i>herpesvirus</i>)
EGF	epidermální růstový faktor (<i>epidermal growth factor</i>)
ELISA	imunoenzymatická metoda (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
Fab fragment	část imunoglobulinu, která váže antigen (<i>antigen-binding fragment</i>)
Fc fragment	konstantní část imunoglobulinu (<i>z angl. crystallisable fragment</i>)
FCA	Freundovo kompletní adjuvans
FGF	růstový faktor fibroblastů (<i>fibroblast growth factor</i>)
FIA	Freundovo inkompletní adjuvans
FITC	fluorescein-izotiokyanát
GALT	lymfatická tkáň střeva (<i>gut-associated lymphoid tissue</i>)
GIT	gastrointestinální trakt
GM-CSF	růstový faktor granulocytů a monocytů (<i>granulocyte/monocyte – colony stimulating factor</i>)
GVHR	reakce štěpu proti příjemci (<i>graft versus host reaction</i>)

HAR	hyperakutní reakce
HEV	postkapilární venuly s vysokým endotelem (<i>high endothelial venules</i>)
HLA	hlavní histokompatibilní komplex člověka (<i>human leukocyte antigen</i>)
HSP	proteiny tepelného šoku (<i>heat shock proteins</i>)
IBR	infekční bovinní rinotracheitida
ICAM 1–3	typ adhezivních molekul (<i>intercellular adhesion molecule</i>)
IEL	intraepiteliální lymfocyty
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IgA, IgM, IgG	izotypy protilátek
IGF I a II	inzulinu podobné růstové faktory (<i>insulin-like growth factors</i>)
IL-1 – IL-18	interleukiny
ISCOM	imunostimulační komplex (<i>immunostimulating complex</i>)
LAD	porucha adherence leukocytů (<i>leukocyte adherence deficiency</i>)
LAK	zabíječi aktivovaní lymfokiny (<i>lymphokine activated killers</i>)
LE buňky	buňky při systémovém lupusu (<i>lupus erythematosus</i>)
LFA 1–3	typ adhezivních molekul (<i>lymphocyte function-associated antigen</i>)
LPS	lipopolysacharid
mAb	monoklonální protilátka (<i>monoclonal antibody</i>)
MAC	terminální cytotoxický komplex (<i>membrane attack complex</i>)
MALT	lymfatická tkáň sliznic (<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MASP	serinová proteáza (<i>MBP – associated serine protease</i>)
MBP	protein vázající manózu (<i>mannan binding protein</i>)
MDP	muramyl dipeptid (<i>součást bakteriální stěny</i>)
MHC	hlavní histokompatibilní komplex (<i>major histocompatibility complex</i>)
MIF	faktor inhibující migraci monocytů/makrofágů (<i>macrophage/monocyte migration inhibitory factor</i>)
MLR	směsná lymfocytární reakce (<i>mixed lymphocyte reaction</i>)
NALT	lymfatická tkáň nosní sliznice (<i>nose-associated lymphatic tissue</i>)
NK- buňka	buňka – přirozený zabíječ (<i>natural killer</i>)
NO	oxid dusnatý
Nramp 1	protein spojený s přirozenou rezistencí (<i>natural resistance-associated macrophage protein</i>)
PAF	faktor aktivující destičky (<i>platelet activating factor</i>)
PALS	periarteriální oblast lymfatických orgánů (<i>periarteriolar lymphoid sheat</i>)
PCR	molekulárně biologická metoda – polymerázová řetězová reakce (<i>polymerase chain reaction</i>)
PDGF	růstový faktor pro pojivové tkáňě uvolňovaný z destiček (<i>platelet-derived growing factor</i>)
PECAM	adhezivní molekula destiček a endotelií (<i>platelet-endothelial cellular adhesion molecule</i>)
PHA	fytohemaglutinin – nespecifický mitogen
PMN	polymorfonukleární buňka (<i>granulocyte</i>)
PWM	Pokeweed mitogen – nespecifický mitogen
RAST	test pro detekci protilátek proti specifickému antigenu (<i>radioallergosorbent test</i>)
RF	revmatoidní faktor
RFLP	metoda detekce polymorfizmu délky restričních fragmentů (<i>restriction fragment length polymorphism</i>)
RIA	radioimunologický test (<i>radioimmunoassay</i>)
RID	test radiální imunodifuze

RIST	radiologický test pro zjištění antigenu (<i>radioimmunosorbent test</i>)
RNA	ribonukleová kyselina
RT-PCR	molekulárně-biologická metoda využívající enzym reverzní transkriptázu s následnou PCR (<i>reverse transcription – PCR</i>)
SC	sekreční komponenta
SCF	faktor diferenciací kmenových buněk (<i>stem cell factor</i>)
SCID	těžká kombinovaná imunodeficiencie (<i>severe combined immunodeficiency</i>)
SLE	systémový lupus erythematosus
TBC	tuberkulóza
Tc	cytotoxický T-lymfocyt (<i>T cytotoxic lymphocyte</i>)
TCR	specifický receptor T-lymfocytů (<i>T cell receptor</i>)
TdT	enzym terminální deoxynukleotidyl transferáza
TGF	růstový faktor (<i>transforming growth factor</i>)
Th	pomocný T-lymfocyt (<i>T helper lymphocyte</i>)
TNF	faktor nekrotizující tumory (<i>tumor necrosis factor</i>)
VCAM	adhezin endoteliálních buněk (<i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VLA 1–6	integrin, velmi pozdní aktivační molekula (<i>very late activation antigen</i>)

PŘEHLED SYMBOLŮ POUŽITÝCH VE SCHÉMATECH



T-lymfocyt



plazmatická buňka



B-lymfocyt



kmenová buňka



monocyt



lymfoblast



makrofág



NK-buňka



neutrofil



imunoglobulinová molekula



eozinofil



apoptotická tělíška



bazofil



krevní destičky



žírná buňka



dendritická buňka

Předmluva ke druhému vydání

V roce 2000 kolektiv dvaceti autorů zpracoval první česky psanou monografii zaměřenou na imunitní systém veterinárně významných druhů. Cílem této monografie bylo stručnou, koncentrovanou formou zpracovat současnou představu o úloze imunitního systému a uplatnit ji při popisu struktury a funkcí imunitního systému hospodářských a domácích zvířat. Na rozdíl od celé řady jiných imunologií, které v současné době at už jako původní díla, nebo překlady česky vycházejí, byla tato monografie zaměřena na srovnávací imunologii. U druhů savců, případně nižších obratlovců, u nichž byly známy, jsme se snažili upozornit na rozdíly ve struktuře nebo funkci imunitního systému. Většina dosavadních poznatků je totiž prostudována u myši a u člověka a tradována jako obecně platná, ačkoliv má u různých živočichů řadu podob.

Nejvíce informací tohoto typu je shromážděno ve druhé kapitole, která je zaměřena na popis imunitního systému jednotlivých veterinárně významných druhů, ale i popis imunity proti infekci, poruch imunitního systému. Následující text je věnován informacím, které byly získány studiem hospodářských a domácích zvířat.

Monografie, která vyšla poprvé v roce 2000, je původním dílem českých autorů. Samozřejmě čerpala z řady literárních údajů, v určité míře i z výsledků vlastního výzkumu a diskuzí s dalšími odborníky. Přestože takto koncipovaná kniha byla přednostně určena veterinárním lékařům a studentům veterinární medicíny, našla ohlas i u přírodovědců, lékařů, ale i u dalších biologicky orientovaných odborníků i laiků.

První vydání knihy zaznamenalo v příslušných kruzích dobrý ohlas, a proto se nakladatelství Grada rozhodlo nevydávat již knihu formou dotisku a začátkem roku 2007 požádalo autory o přípravu druhého, upraveného vydání. Ve druhém vydání byly doplněny nejvýznamnější nové údaje nebo upraven popis mechanismů, u nichž došlo v posledních letech k posunu v poznání. Týká se to především základních mechanismů kapitoly 1, ale i dílčích poznatků v kapitolách 2, 3, 4, 5, 6 a modernizací kapitoly imunologických metod. V knize se také objevuje 15 nových schémat. Původní autorský kolektiv se rozšířil o dvě nové autorky.

Přesto, že monografie není výlučně určena studentům, slouží i jako studijní vysokoškolský text. Z toho důvodu byla volena taková forma, aby text byl co nejpřehlednější, s úvodními souhrny a řadou schémat a tabulek. Rozsah knihy dává dostatek prostoru pro vysvětlení všech významných kapitol veterinární imunologie a pro studenty tedy i dostatečnou šíři údajů jak pro základní, tak klinickou imunologii. Praktické veterinární lékaře pravděpodobně zaujmou kapitoly ze druhé části knihy popisující mechanismy antiinfekční, transplantační a nádorové imunity a choroby imunitního systému zvířat. Na druhou stranu nutnost stručného úsporného vyjadřování znamená, že pro odborníky, kteří se imunologii věnují nebo chtějí věnovat hlouběji, je monografie jen přehledným úvodem do problematiky veterinární imunologie, v některých aspektech nutně zjednodušujícím.

S nadějí, která byla již v předchozích letech potvrzena, že o knihu bude i nadále zájem, pustili jsme se do rozsáhlejšího přepracování díla, které však není možné očekávat dříve než za další tři roky.

Miroslav Toman
vedoucí autorského kolektivu

Brno, prosinec 2008

1 Imunitní systém a jeho funkce

Evoluce je pro biologii základnou pro velkou sjednocovací teorii.

*(Lovelock, Margulisová
– Gaia, živá planeta)*

1.1 Základní charakteristika imunitního systému

Imunitní systém je adaptační a regulační soustava, která se spolu s nervovým a endokrinním systémem podílí na zajištění integrity mnohobuněčného živočišného organismu a udržení jeho funkcí ve vitálních mezích – homeostázi. Proto není překvapivé, že jsou tyto tři systémy propojeny. Buňky imunitního systému reagují na neurohumorální působky – **hormony a neurotransmitery**, a dokonce je v některých případech i samy vylučují. Pro imunitní systém jsou typické signální molekuly zvané **cytokiny**, které vazbou na **receptory** jiných buněk aktivují, nebo naopak tlumí jejich reakce, a vytvářejí tak velmi citlivě reagující regulační síť uvnitř imunitního systému (**cytokinová síť**). Cytokiny ovlivňují i neurohumorální systém a diferenciaci organismu.

Imunitní systém zajišťuje odstraňování nefunkčních složek organismu, což v širším smyslu jsou buňky staré, mrtvé (poškozené buňky hynoucí **nekrózou** nebo nadbytečné buňky odstraněné fyziologickým procesem – **apoptózou**), nádorové, nemocné nebo tělu cizí. Významnou část imunitních procesů tvoří reakce na molekuly parazitujících mikroorganismů. V počátcích imunologie se dokonce předpokládalo, že obrana proti patogenním mikrobům (**antiinfekční imunita**) je jedinou funkcí imunitního systému.

Živočišné druhy na jednotlivých stupních fylogenetického vývoje mají různé imunitní strategie, které se pod selekčním tlakem dále vyvíjejí. Zatímco mikroorganismy využívají především vysoké proměnlivosti, vyšší živočichové se opírají o velikost svého genomu a budují komplexní obranné soustavy, vzájemně mezi sebou propojené. Celý obranný systém obratlovců funguje na několika úrovních, které se vyvinuly během fylogenetického vývoje organismů.

Imunitní systém je vystavěn z molekul a buněk, které jsou jednak rozptýleny po celém organismu, jednak tvoří specializované **lymfatické orgány**. Na povrchu imunitních buněk se nacházejí stovky různých molekul. Většina z nich jsou **receptory** schopné vázat se a reagovat s ligandy jiných buněk nebo volných molekul. V současné době je zřejmé, že větší význam než dříve zdůrazňovaná reakce antigen – protilátka mají v imunitní odpovědi právě tyto interakce buněk a jejich aktivace cytokiny a dalšími působky. Vyjádření – **exprese** – těchto povrchových molekul tvoří **fenotyp** buněk. Ten se mění v průběhu buněčného života i imunitní reakce a je odrazem diferenciaci nebo aktivace buněk.

Molekuly, na které je organismus schopen reagovat specifickou imunitní reakcí, se nazývají **antigeny**. Imunitní systém rozezná **antigeny cizí a tělu vlastní**. Již v průběhu intrauterinního vývoje dochází k navození neodpovídatosti – **imunotoleranci** – na vlastní antigeny. Za určitých okolností, a to i fyziologicky, imunitní systém reaguje

i na vlastní makromolekuly (**autoantigeny**). Pokud však dochází při těchto reakcích k poškození vlastních tkání, vznikají **autoimunitní choroby**. Imunitní systém monitoruje i antigeny potravy, střevních bakterií, proteinů přítomných v prachových částicích a antigeny v kůži a sliznicích. Pokud však nehrozí porušení integrity organismu, imunitní mechanismy nejsou amplifikovány a rychle vyznívají.

První ochrannou **bariérou** organismu proti vstupu cizorodých molekul a mikroorganismů jsou kůže a sliznice kryjící vnější a vnitřní povrchy, jež komunikují s vnějším prostředím (epitely trávicí, vylučovací a pohlavní soustavy a vývodu žláz). Po překonání těchto bariér začnou pracovat rychlé mechanismy přirozené – **nespecifické imunity** (přítomné již u bezobratlých) s geneticky zakódovanými receptory rozpoznávajícími antigeny. Cizorodé substance jsou pohlcovány čili **fagocytovány**. Uvnitř buněk jsou antigeny buď degradovány, nebo popřípadě (u obratlovců) zpracovány na peptidy určité velikosti pro prezentaci T-lymfocytům. K buňkám nespecifické imunity řadíme i lymfocyty zvané **NK-buňky** (přirozené zabíječe) a $\gamma\delta$ T-lymfocyty (jejich název vychází z typu receptoru pro antigen TCR tvořeného řetězci gama a delta), které představují mezistupeň ke specifické imunitě.

Obratlovců mají nový typ imunity – **specifickou (adaptivní) imunitu**. V ní je antigen rozpoznán receptory, jež jsou jedinými bílkovinami organismu, které nejsou zakódovány v genomu, ale vytvářejí se teprve při diferenciaci klonů lymfocytů. Každý klon má receptory s jiným **vazebným místem** pro antigenní strukturu – **epitop** neboli **antigenní determinantu**. Mikroorganismy obsahují přes svou nepatrnou velikost celou řadu antigenů s více epitopy, z nichž každý je rozpoznáván jiným specifickým receptorem, a tedy i jiným klonem lymfocytů. Proti každému epitopu jsou tvořeny protilátky s jinou specificitou. Bylo by tedy zcela nesprávné představit si, že imunitní systém produkuje jediný typ protilátky proti tak složité struktuře, jakou je bakterie nebo virus.

Lymfocyty specifické imunity tvoří dvě velké skupiny lišící se právě svými specifickými receptory pro antigen. Vyžívají v **primárních lymfatických orgánech**, kterým je pro T-lymfocyty tymus, pro B-lymfocyty savců většinou kostní dřeň, pro B-lymfocyty ptáků Fabriciova burza. **T-lymfocyty** odpovědné za buňkami zprostředkovanou specifickou imunitu rozpoznávají antigeny pomocí receptoru **TCR**, zatímco **B-lymfocyty** produkující protilátky rozpoznávají antigeny pomocí receptoru **BCR**. Lymfocyt, který se setká se „svým“ antigenem (s epitopem vázaným vazebným místem svého specifického receptoru) a obdrží ještě potřebné potvrzující signály, aktivuje, proliferuje **klonální expanzí** a popř. diferencuje (B-lymfocyty až na plazmatické buňky). Z toho je zřejmé, že k zahájení imunitní odpovědi je zapotřebí kooperace více buněčných populací. **Pomocné T-lymfocyty (Th)** zajišťují regulační funkce, **cytotoxické T-lymfocyty (Tc)** zprostředkují cytotoxické aktivity.

Zralé imunokompetentní buňky jsou přítomny v celém organismu (výjimkou je např. rohovka) a kolují po těle krví, odkud vycestovávají do tkání a z nich opět do krve lymfatickými cestami. Tato stálá migrace umožňuje lymfocytům vykonávat **imunitní dozor** a zvyšuje pravděpodobnost setkání příslušného klonu s daným antigenem. Imunitní buňky vytvářejí v některých orgánech specifické struktury (např. Peyerovy plaky ve střevě). **Místem realizace specifické imunitní odpovědi jsou sekundární lymfatické orgány** (slezina, mízní uzliny, tonzily), kde ve specializovaných strukturách dojde k **prezentaci antigenu**. Ten není při fagocytóze vždy zcela zničen, ale nejdříve je naštěpen na imunogenní peptidy. V případě, že je takový pep-

tid rozpoznán vazebným místem molekuly **hlavního histokompatibilitního systému (MHC)** nebo molekuly CD1, očitne se s ní v komplexu na buněčné membráně. Buňka s tímto komplexem MHC – antigenní peptid – se nazývá **buňka prezentující antigen**. T-lymfocyty jsou schopny rozpoznat antigen pouze v takovémto komplexu, neboť TCR na rozdíl od protilátek nedokáže rozpoznat volný antigen.

Ústřední regulační složkou specifické imunitní odpovědi je pomocný Th-lymfocyt. Po prezentaci antigenu a dalších nutných signálů je tato buňka aktivována k produkci **cytokinů dvojího typu**. **První typ** řídí její diferenciaci směrem k imunitě zprostředkované buňkami, **druhý typ** pomáhá B-lymfocytům při tvorbě protilátek (většinou se bez této pomoci neobejdou). V sekundárních lymfatických orgánech je síť dendritických buněk, které transportují antigenní peptidy z periferie a prezentují je T-lymfocytům, jež ve folikulech pomohou B-lymfocytům v aktivaci a diferenciaci pro tvorbu specifických protilátek. V těchto důmyslných strukturách se vytvářejí buňky, které zajistí **primární imunitní odpověď**, ale současně se vytvářejí i **buňky paměťové**. Tyto lymfocyty jsou schopny při dalším setkání s antigenem reagovat rychlejší **sekundární imunitní odpovědí**. Některé klony zajistí i celoživotní imunitu (např. proti epitopům některých virů). Imunologická paměť je dalším z kardinálních rysů imunitního systému.

Imunitní reakce neprobíhají v organismu vždy žádoucím způsobem. Pod vlivem celé řady vnějších i vnitřních vlivů dochází k odchýlkám od fyziologického průběhu. Pokud dojde i ke klinickým projevům, objeví se **imunopatologické stavy**. Nežádoucí hyperaktivita na určitý antigen (**alergen**) se označuje jako **hypersenzitivita** – alergie, specifická imunitní reaktivita na vlastní antigeny jako **autoimunita**. Imunologická nedostatečnost jednoho nebo více parametrů je **imunodeficience**.

Znalosti obecných principů (tab. 1.1) i konkrétních mechanismů imunitních reakcí otevírají možnosti prevence a účinné léčby chorob imunitního systému, ale i **specifické imunoprofylaxe infekčních chorob**.

Tab. 1.1 *Hlavní rysy adaptivního imunitního systému obratlovců*

Charakteristický rys	Popis
specifita rozpoznávání	vazebné místo rozpoznávací molekuly lymfocytu (protilátky) detekuje i nepatrné rozdíly (záměnu jedné aminokyseliny) v antigenní determinantě
diverzita	generování nesmírného množství genů pro vazebná místa a následné vytvoření množství klonů lymfocytů umožňuje organismu rozpoznat většinu cizích molekul existujících v přírodě i mimo ni
imunologická paměť	dlouhodobé přežívání klonu lymfocytů umožňuje rychlou a intenzivní odpověď při dalším kontaktu

1.2 Vznik a diferenciacie buněk imunitního systému, primární lymfatické orgány

*Život je souhrn funkcí, které zabraňují smrti.
(F. X. Bichat, Fyziologie života a smrti)*

Vývoj imunitního systému je řízen geneticky zakódovanými algoritmy, které působí v přesném sledu a vymezují jednotlivé morfogenetické a diferenciací kroky.

Diferenciační pochody v organismu obecně jsou řízeny **homeoboxy (HOX)**. Tyto geny umožňují v rozvíjejícím se organismu řízení diferenciací procesů v času a prostoru. Geny HOX hrají proto podstatnou úlohu i v diferenciaci imunitního systému, ověřují totožnost tkání, řídí strukturu embryí a také vyzrání imunitních buněk a orgánů.

Vývoj imunitních buněk je řízen **transkripčními faktory**. Jsou to proteiny, které vazbou na regulační sekvence DNA ovlivňují u eukaryotní buňky přepis genetické informace z DNA do RNA. Kromě transkripčních faktorů řídících provozní geny (pro základní buněčné funkce je třeba asi 10 000 genů), existují speciální transkripční faktory, které jsou indukovatelné při diferenciaci různých buněčných typů (tab. 1.2). V organismu je asi 200 typů buněk vznikajících diferenciací v genomu vyjádření a řada z nich je v imunitním systému. Lymfocyt je například typem buňky přepisující nejvyšší počet genů.

Tab. 1.2 Příklady transkripčních faktorů uplatňujících se v diferenciaci imunitního systému

Diferenciační aktivita	Transkripční faktor
erytropoéza	GATA-1, GATA-2, H1
lymfopoéza	GATA-3, PU.1, Ikaros
diferenciacie B-lymfocytů	Oct-2, NF-κB
diferenciacie plazmatických buněk	BSAP

V morfogenezi imunitního systému hrají významnou roli také diferenciací signály, které jsou zprostředkovány **cytokiny**.

1.2.1 Fetální krvetvorba, kmenové buňky

Krvetvorba u savců probíhá ve dvou vlnách – nejprve extraembryonálně ve žlutkovém vaku, pak v embryu. V něm se postupně přesouvá do různých míst, definitivním místem krvetvorby je kostní dřeň. Všechny krevní a imunitní buňky vznikají z kmenových buněk.

Kmenové buňky krvetvorby vznikají z epiblastů zadní části primitivního proužku. Vznik imunitního systému probíhá v souhře se vznikem oběhového systému. Epiblasty na obvodu *area opaca vasculosa* – **angioblasty** – diferencují pod vlivem vaskulárního endotelového růstového faktoru VEGF na endotel v procesu zvaném **vaskulogeneze**. Další faktory usměrňují vývoj pericytů (vznik kapilár), hladkých svalových buněk (vznik větších cév) a myokardiocytů (vznik srdce).

Centrální kmenové buňky v *area opaca vasculosa* zvané **hemoblasty** putují do mezivrstvy choria a žlutkového vaku, kde v krevních ostrůvcích vyzrávají v **jaderné erytrocyty**. Tato diferenciace je nezávislá na embryu a erytropoetinu.

Kmenové buňky krvetvorby se v embryu objevují nejdříve v oblasti mezi aortou, mezonefros a genitální rýhou. Později se stěhují do jater. Jsou to pomalu se dělicí **pluripotentní buňky, z nichž se diferencují všechny krevní a imunitní buňky**.

V **embryonálních játrech** vyzrávají (na rozdíl od žlutkového vaku extravaskulárně) nejdříve erytroblasty, makrofágy, dendritické buňky, megakaryocyty a krevní destičky. Po nich se objevují prekurzory lymfocytů, NK-buňky (přirození zabíječi) a granulocyty. Buňky specifické imunity se objevují nejpozději, pro-B-buňky v **játrech** a pro-T-buňky v **tymu**. Hlavním místem kooperací zralých T- a B-lymfocytů se stanou **slezina** a později v ontogenezi **mízní uzliny** a lymfatické struktury v systému slizniční imunity.

Definitivním místem krvetvorby je **kostní dřeň**, kde extravaskulární hemopoéza přetrvává i po narození. Adhezivní molekuly VLA-4 (viz kap. 1.4.5) umožňují kmenovým buňkám vazbu na molekuly VCAM stromatu kostní dřene. Kmenové buňky tu vyzrávají pod vlivem cytokinů **SCF** (*stem cell factor*), **interleukinů IL-6 a IL-11**, **LIF** (*leukemia inhibitory factor*) a mnoha transkripčních faktorů. Tvoří přitom pouhou desetitisícinu buněk kostní dřene. Pod vlivem dalších cytokinů diferencují v jednotlivé linie krevních a imunitních buněk (obr. 1.1).

Všechny **nelymfatické buňky mají prekurzor CFU-GEMM** (*colony-forming unit*, prekurzor granulocytů, erytrocytů, monocytů a megakaryocytů), prekurzorem lymfocytů je **lymfatická kmenová buňka**, jejíž diferenciaci řídí specifické transkripční faktory (viz tab. 1.2).

Povrchové molekuly imunitních buněk

Buňky imunitního systému mají na svém povrchu množství molekul, z nichž většina má charakter receptorů umožňujících vazbu jiných molekul (antigenu, imunoglobulinu, složek komplementu, cytokinů, adhezínů a dalších). Tyto receptory jsou transmembránové proteiny spřažené s aktivačním systémem (např.