



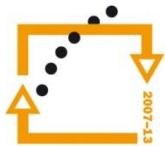
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace předmětu

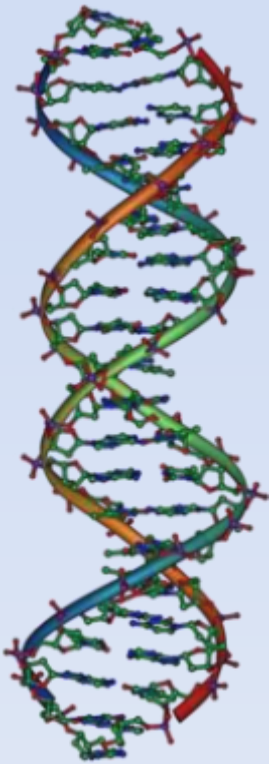
Genetika člověka GCPSB

„Propojení výuky oborů
Molekulární a buněčné biologie
a Ochrany a tvorby životního
prostředí“

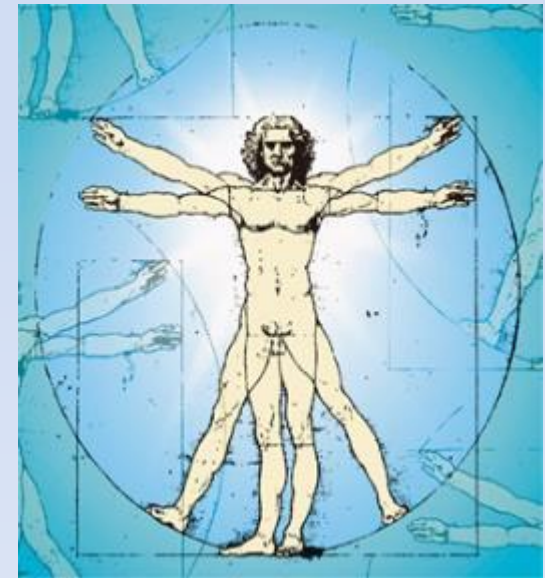
Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032

Genetika člověka / GCPSB

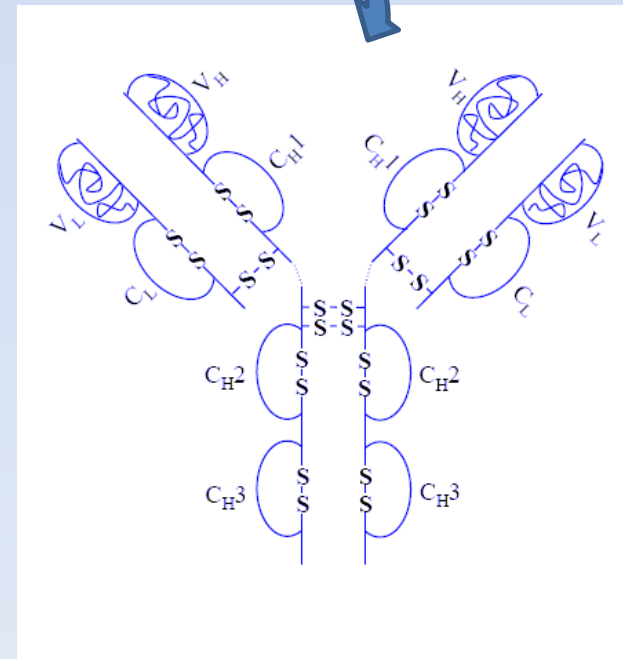
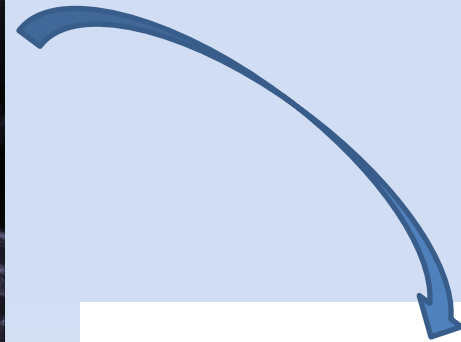
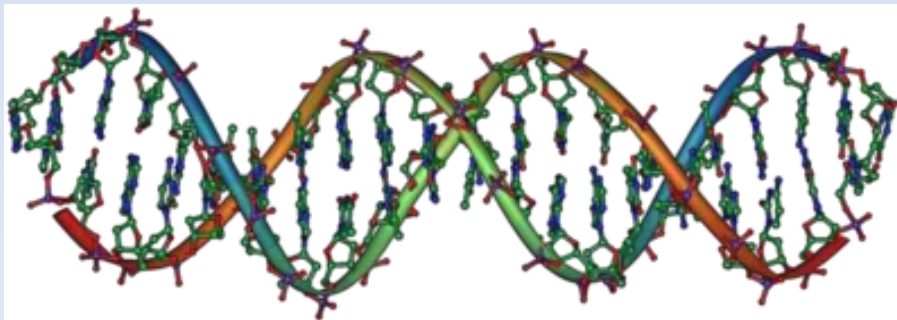
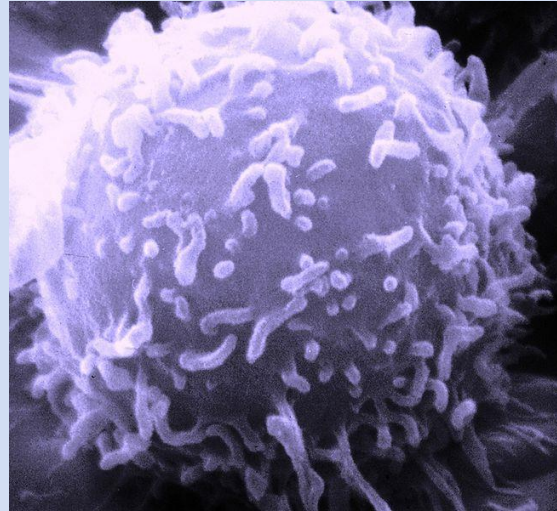
10. Genetika imunity



Radim Vrzal
2015

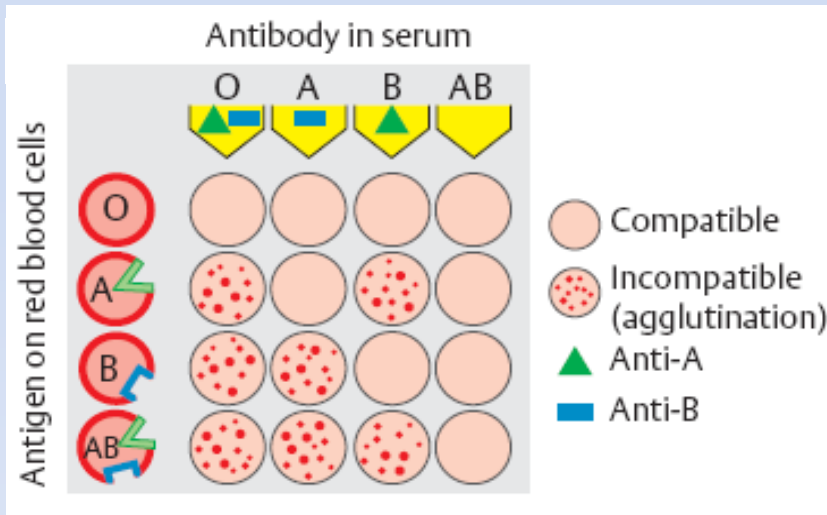
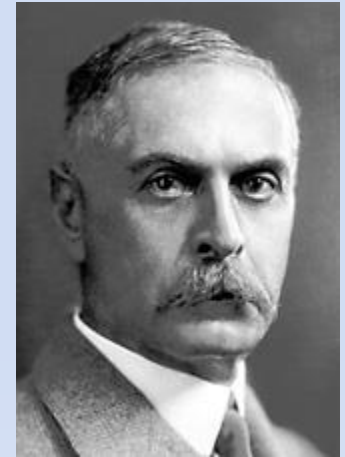


Genetika Imunity



Důležitost buněčného povrchu – krevní skupiny

- 1600 - první transfúze – krev jehňat
- 1800 - použití lidské krve → nepředvídatelné výsledky → zákaz transfúzí
- 1900 - K. Landsteiner – krev několika typů a jen některé kompatibilní
- 1910 - identifikace **ABO lokusů**



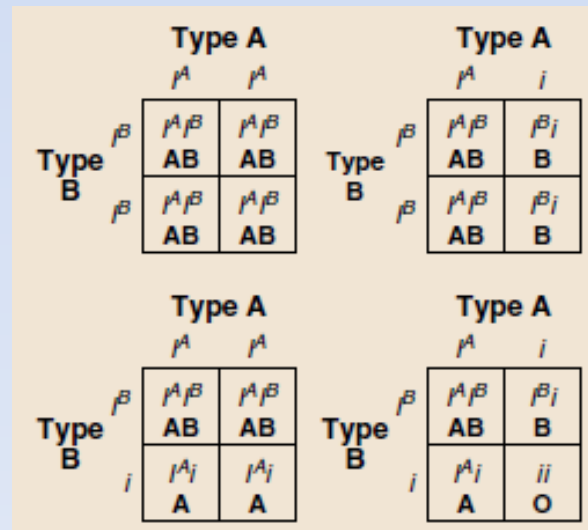
- Přítomnost anti-A a anti-B protilátek (aglutininů) a A,B antigenů (aglutinogenů)
- Typ 0 – nemá antigeny = „universální donor“
- Typ AB – nemá protilátky = „universální příjemce“

Teoretický koncept !!

Krevní skupiny

- **Kodominance** = rozdílné alely genu exprimované u heterozygota
- **ABO skupiny** = povrchové skupiny na erythrocytech (antigeny, aglutinogeny)
= proteiny zapařtěné do membrány se sacharidy
- Lidé s krevní skupinou **A** – alela kóduje enzym přidávající určitý sacharid
- Lidé s krevní skupinou **B** – alela kóduje nepatrně odlišný enzym přidávající jiný sacharid
- Lidé s krevní skupinou **O** – nepřidává se žádný další sacharid

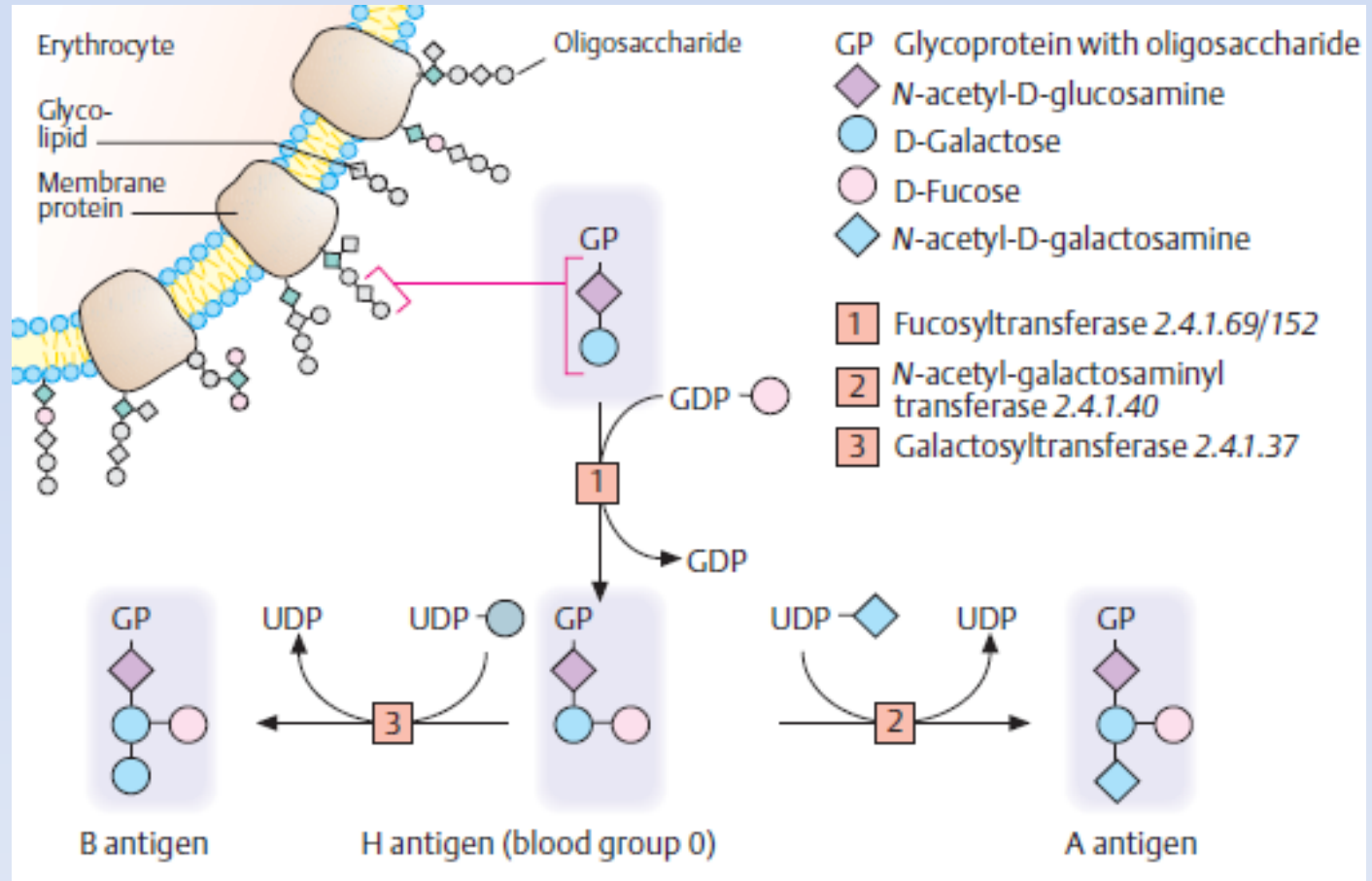
| The ABO Blood Group | | |
|---------------------|---------------------|----------------|
| Genotypes | Phenotypes | |
| | Antigens on Surface | ABO Blood Type |
| $I^A I^A$ | A | Type A |
| $I^A i$ | A | Type A |
| $I^B I^B$ | B | Type B |
| $I^B i$ | B | Type B |
| $I^A I^B$ | AB | Type AB |
| ii | None | Type O |



Krevní skupiny

AB0 gen - 9q34.1-9q34.2

- transferase A, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase
- transferase B, alpha 1-3-galactosyltransferase
- transferasy A, B (2, 3) – rozdíl 4 AK v kat. doméně
- fenotyp 0 – mutace v alelách → ztráta aktivity

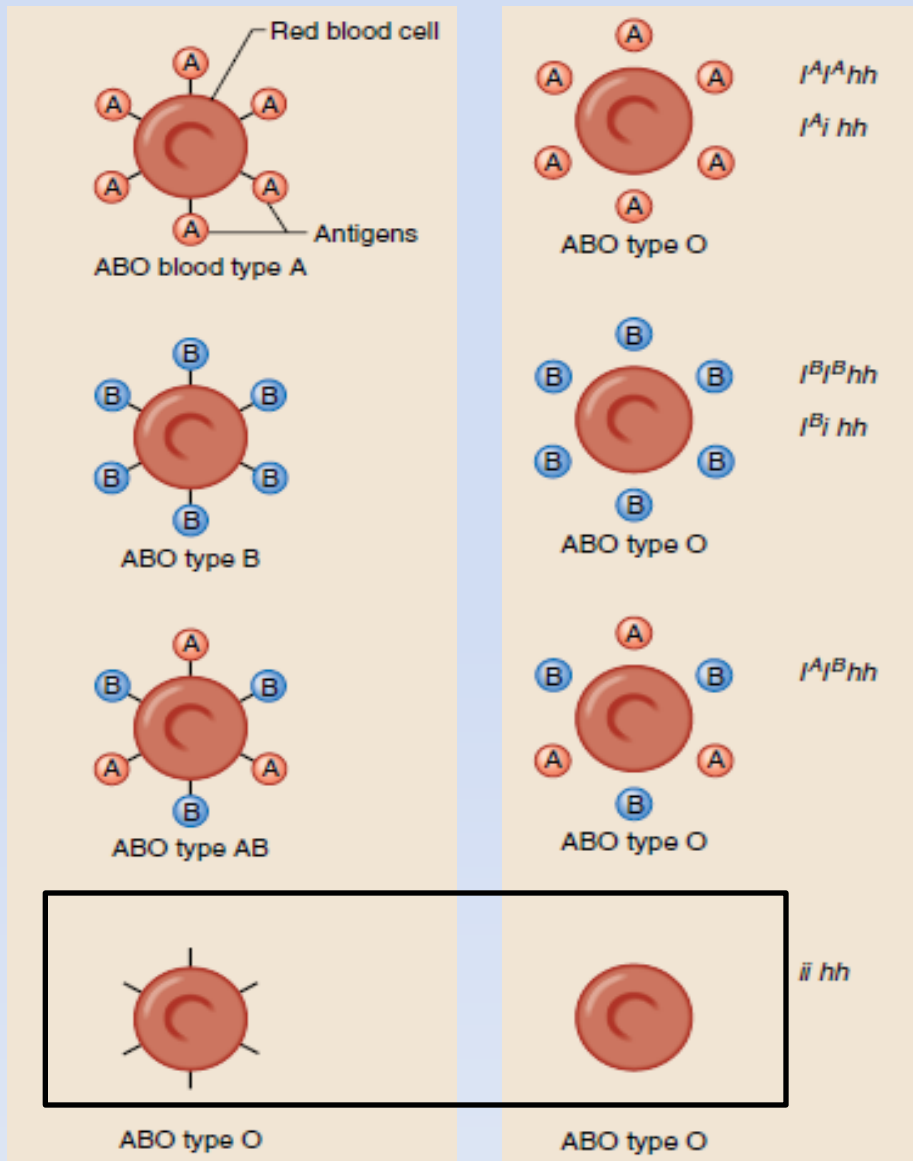


Krevní skupiny

Epistase = jeden gen maskuje či jinak ovlivňuje expresi jiného genu

Jedinec s genotypem *hh* může být jakéhokoliv genotypu ABO.

hh – vzácný, výjimka Reunion Island



Důležitost buněčného povrchu – Rh faktor

- Krevní skupiny AB0 – rozlišovány dále pomocí +/-
- **System Rh krevních skupin** - 2. nejdůležitější
 - antigen-positivní Ery imunizují antigen-negativní jedince

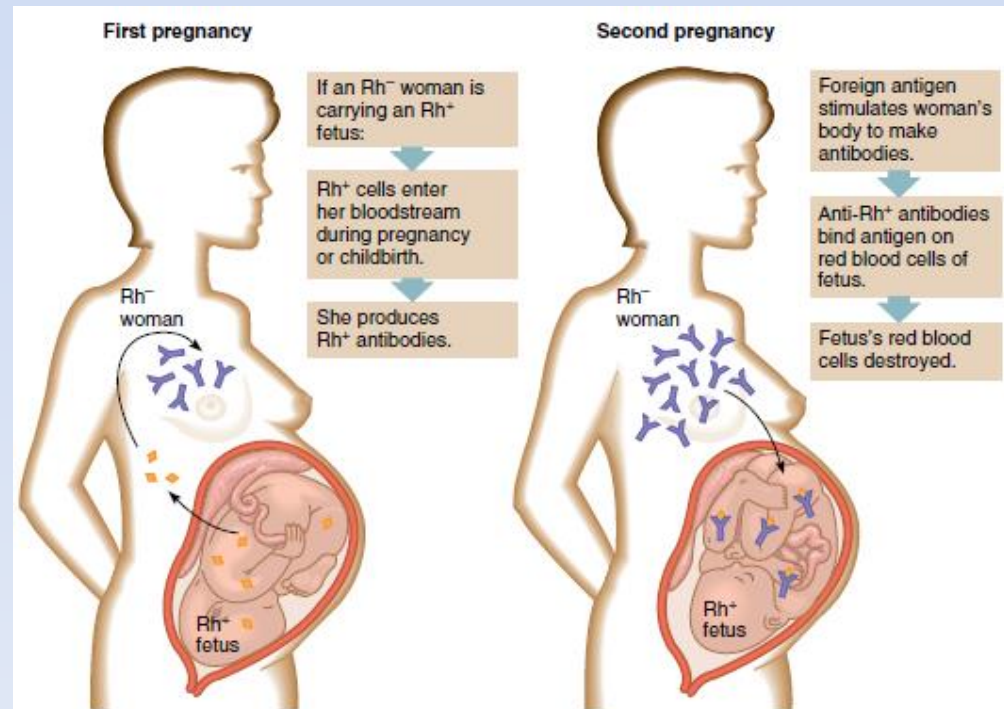
Dědičnost dána 2 geny - 1. kóduje protein nesoucí D antigen (RhD)
- 2. kóduje protein nesoucí C/c nebo E/e antigeny (RhCE)

Imunogenní a nejdůležitější je **antigen D** (Wiener, 1937) – funkce jako iontová pumpa

Rh+ jedinci = RhD a RhCE = D+

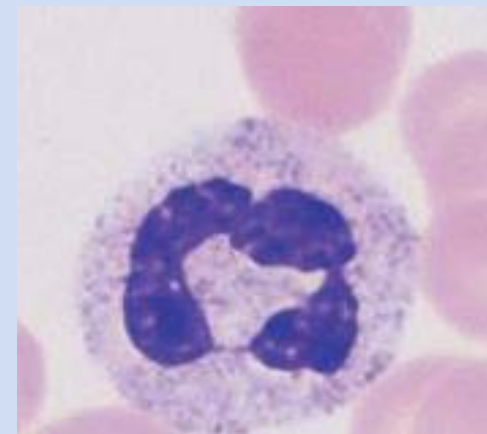
Rh- jedinci = pouze RhCE = D-

Anti-D Ab – vznik buď při prvním těhotenství (otec Rh-, IgG; přestup přes membránu), nebo imunizací na základě transfúze

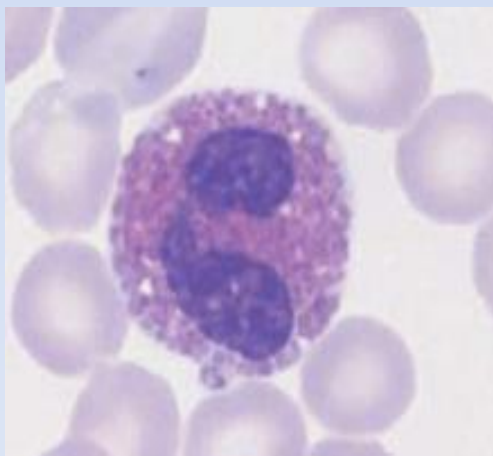


Buňky imunitního systému

- **Leukocyty** = bílé krvinky – součást imunitního systému
- Segmentované jádro → polymorfonukleární leukocyty
- Fagocytosa, extravazace
- 50-70% cirkulujících bílýchrvinek
- Vrozená imunita
- Oxidační vzplanutí (myeloperoxidasa)



Neutrofil

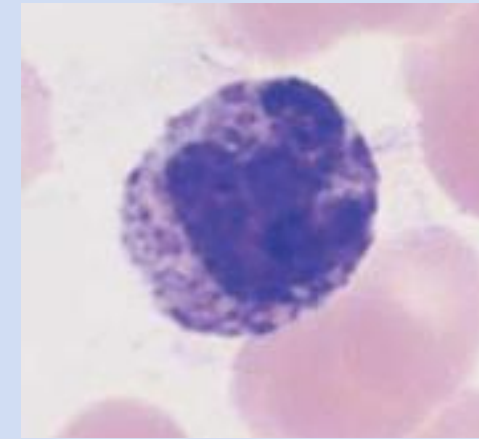


Eosinofil

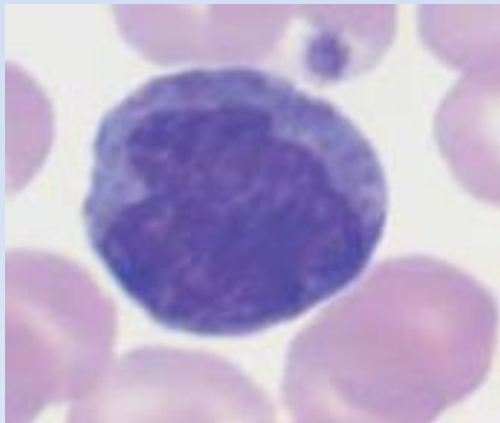
- jádro segmentované na 2 části
- plasma naplněna eosinofilními zrny
- slabá fagocytosa, extravazace
- uplatnění při parazitárních a alergických reakcích
- fagocytace komplexů alergen-protilátka

Buňky imunitního systému

- Málo pohyblivé, nefagocytují
- **Granula s obsahem heparinu a histaminu**, směs leukotrienů → vasodilatace, zvýšená permeabilita cév
- V membráně receptory pro IgE
- Uplatnění při alergických reakcích



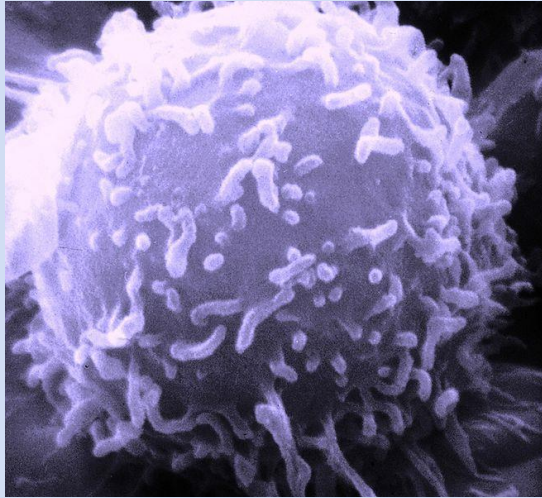
Basofil



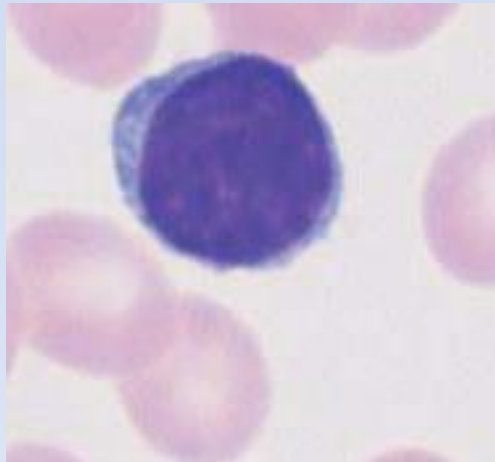
Monocyt

- Tkáňová forma = makrofágy – (mikroglie, Kupferovy buňky, osteoklasty)
- Profesionální fagocyty (oxidativní vzplanutí/ O_2 -nezávislé mechanismy)
- **Antigen-presenting cells (APC)**

Buňky imunitního systému



- Přítomné v krvi, lymfě, lymfatických orgánech
- Dělí se na více linií - nerozlišitelné na základě morfologie
- T...thymus; B....bone, Fabriciova burza
- NK-cells – neexprimují povrchové markery jako B- a T-lymfocyty
- B- a T- jsou v G_0 , cca 6 μm v průměru
- Konečné stadium B-buněk = plasmocyt



Lymfocyt

B-lymfocyty: - **membránově vázané protilátky**

- Interakce protilátky s antigenem
- funkce jako **APC**

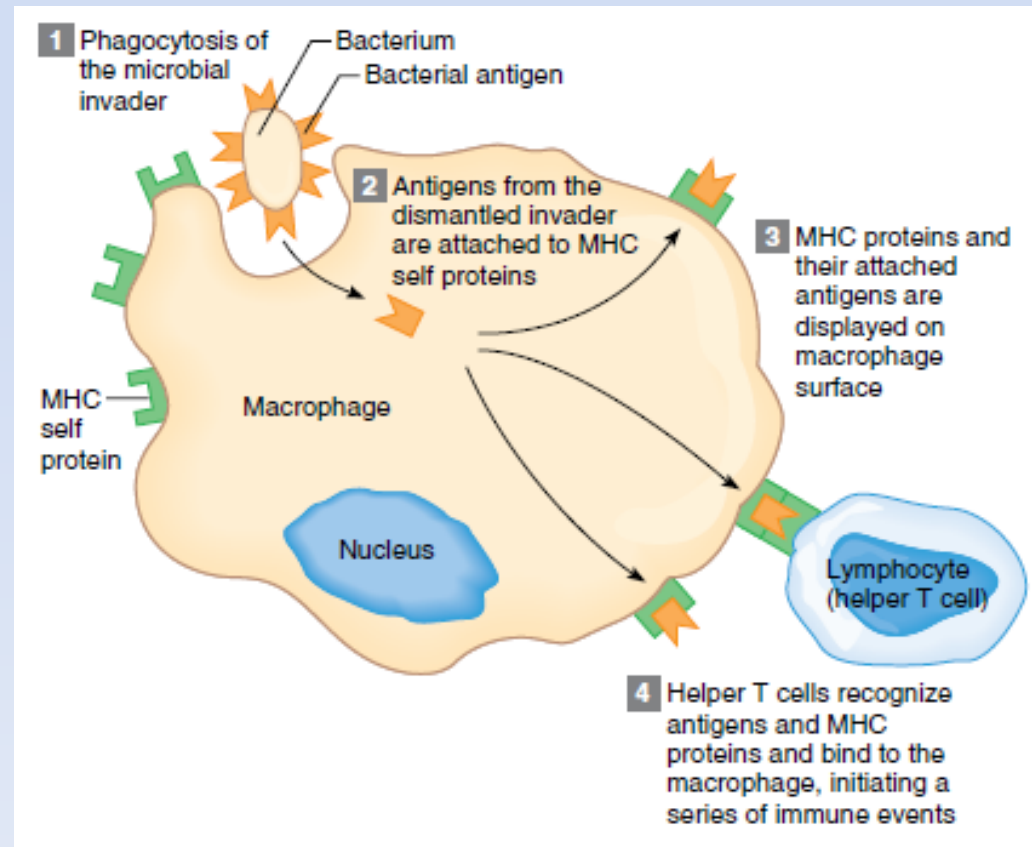
T-lymfocyty: - **membránově vázané receptory**

strukturně podobných imunoglobulinům – rozpozná antigen vázaný na APC

NK-buňky: - cytotoxické bez předchozí imunizace, především vůči nádorovým buňkám

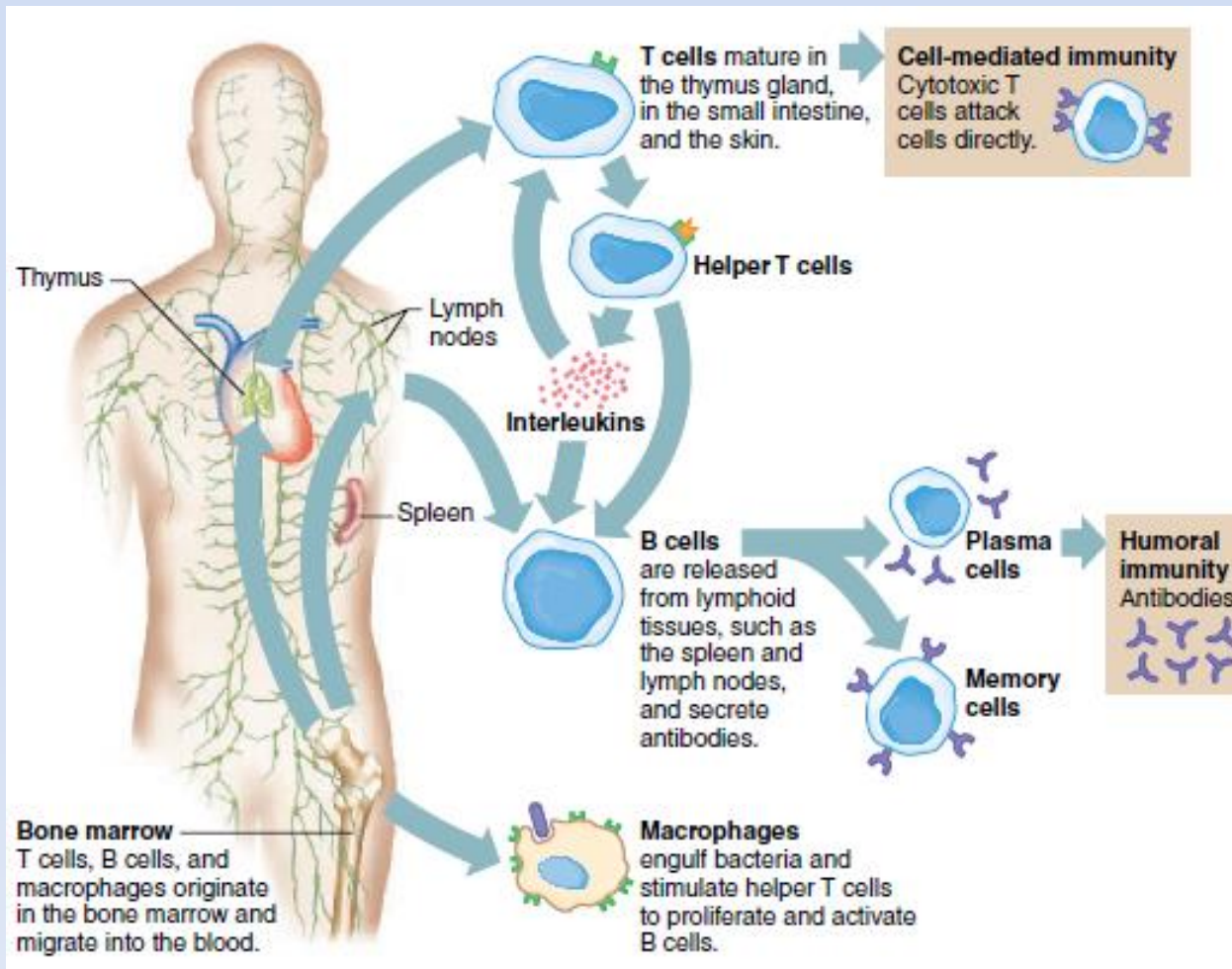
HLA - human leukocyte antigens

- Třída I a II **major histocompatibility complex (MHC)** genů kóduje HLA
- HLA I.třídy – **na všech buňkách tělu vlastních** majících jádro
 - 3 geny – A, B, C – polymorfní
 - 3 geny – E,F,G – méně časté
- HLA II.třídy – **na buňkách prezentujících antigen (APC)**
- 2 z 20 000 nepříbuzných jedinců má všech 6 HLA genů identických



Lidský imunitní systém

- Lymfatické cévy – vedou lymfu do lymfatických uzlin
- Lymfocyty + makrofágy – zachycení a degradace bakterií, buněčných zbytků



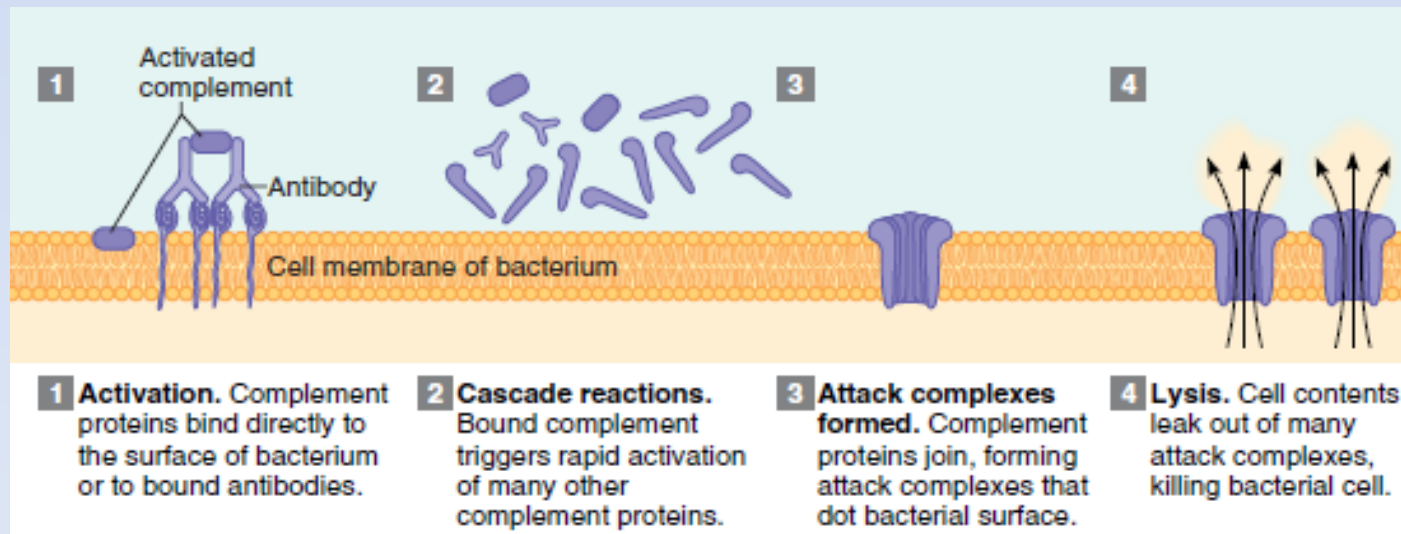
- **Vrozená imunita**
(druhé stádium obrany – fagocytující buňky, systém komplementu, cytokiny, záněť)

- **Získaná/adaptivní imunita** (třetí stadium obrany – B/T-lymfocyty)

Lidský imunitní systém

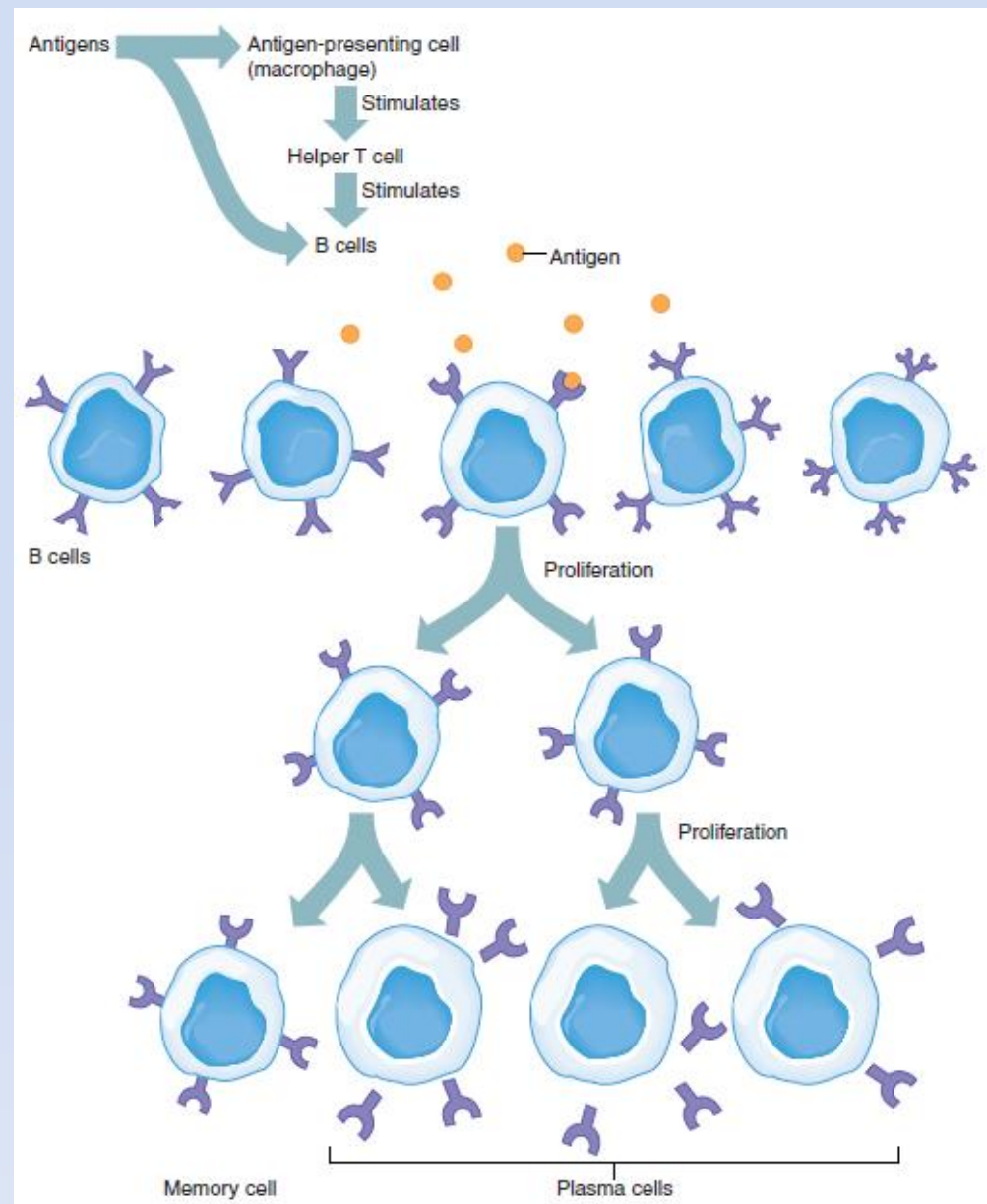
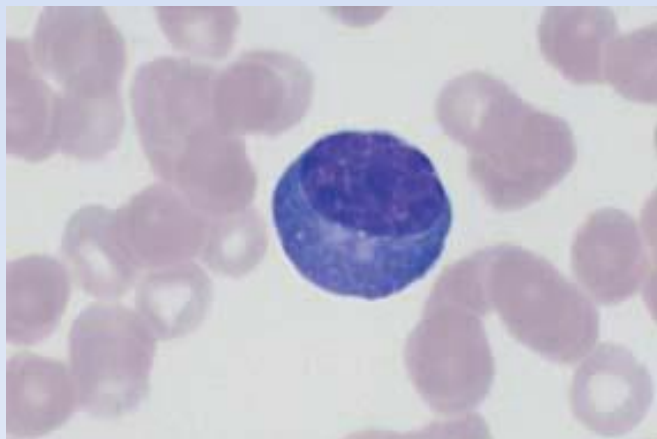
Vrozená imunita – připravená fungovat jakmile vypukne infekce

- zánět – vytvoří nepříznivé prostředí pro patogeny
- 3 typy proteinů – systém komplementu, kolektiny, cytokiny
 - **systém komplementu** – některé proteiny spouští lýzu bakterií
 - **kolektiny** – poskytují ochranu proti bakteriím, plísním – vazba na ně a snažší rozpoznání makrofágy
 - **cytokiny** - interferony – signalizace přítomnosti virů
 - interleukiny – způsobují horečku

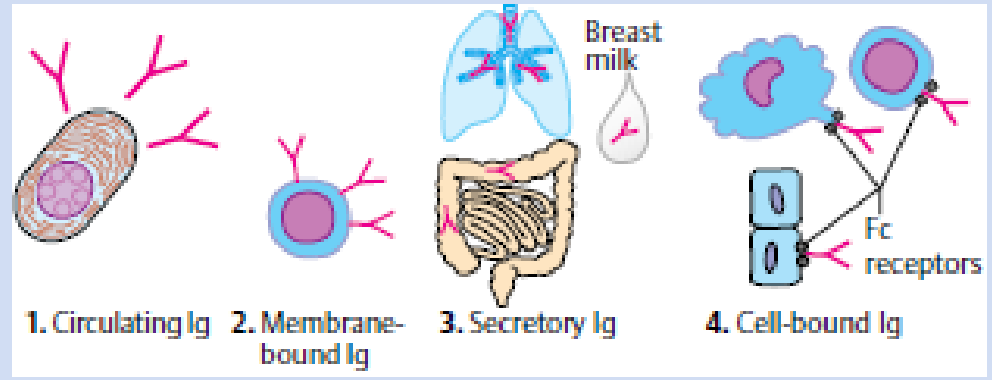
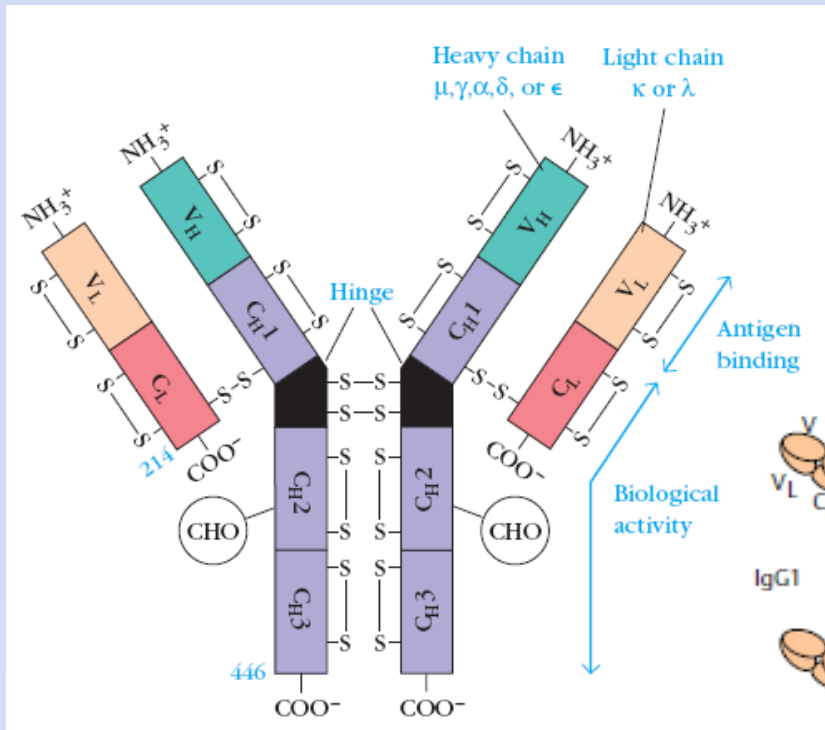


Adaptivní imunita

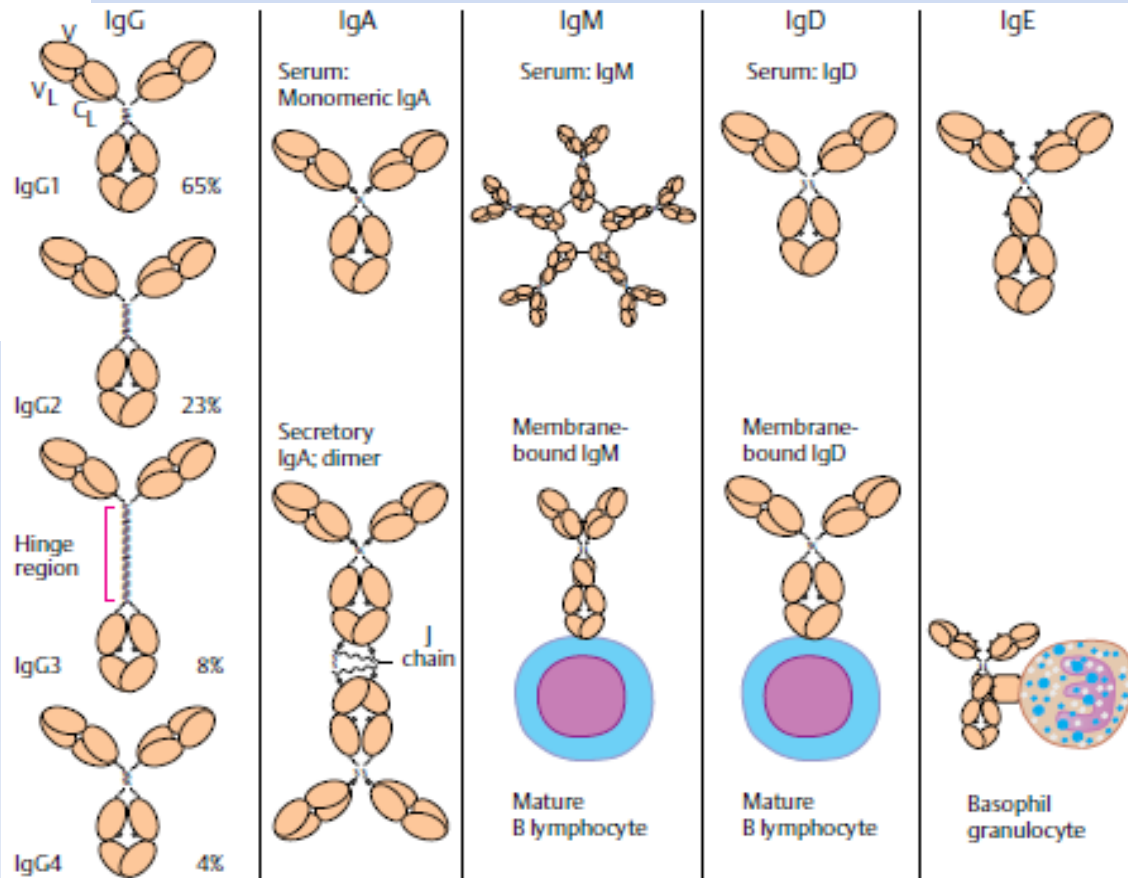
- Rozmanitá, specifická, má paměť
- **T-lymfocyty** – produkce cytokinů a stimulace ostatních buněk imunitního systému (buněčná imunita)
- **B-lymfocyty** – produkce protilátek v odpovědi na aktivaci T-lymfocyty (humorální imunita)



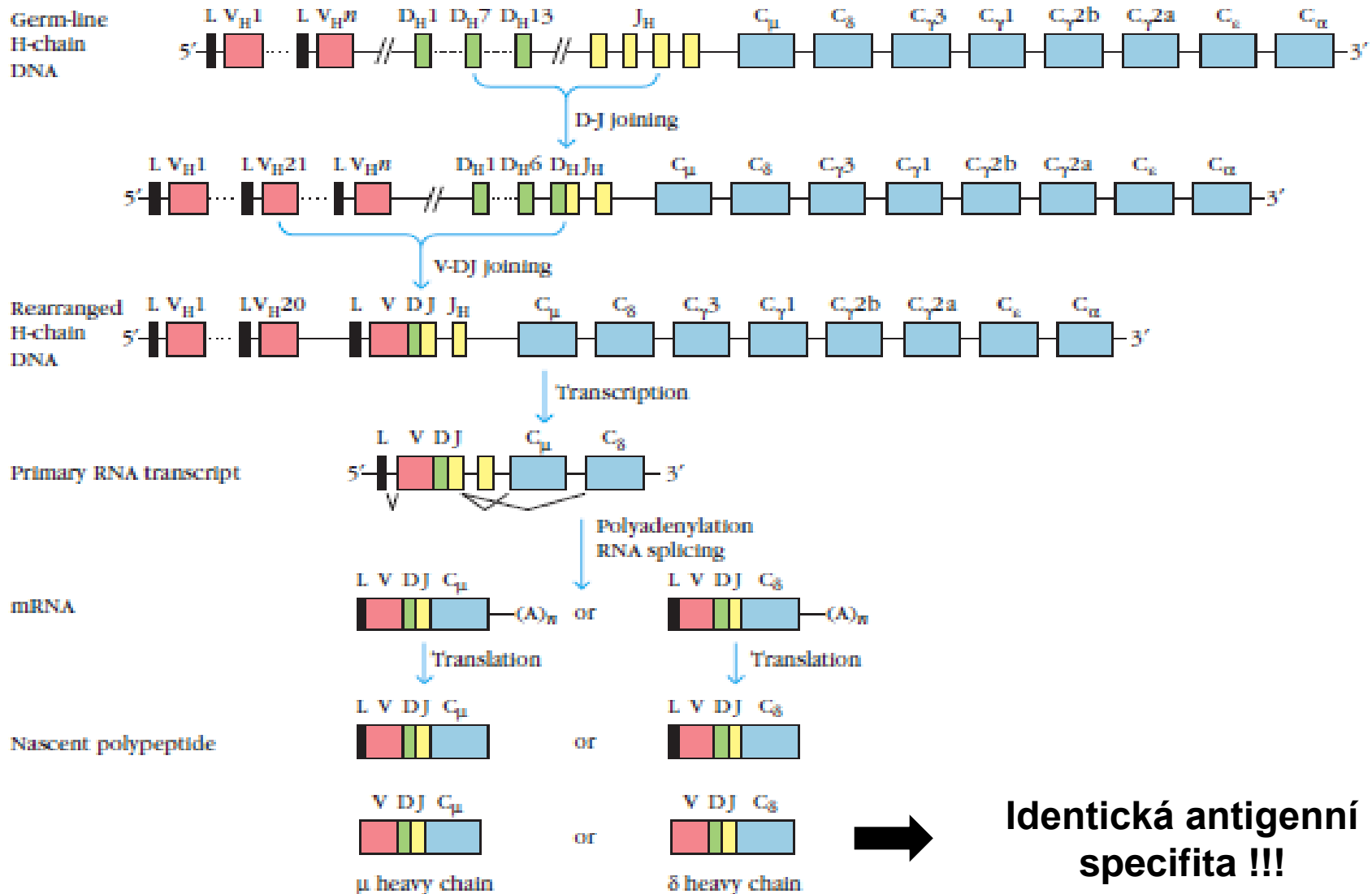
Humorální imunita - protilátky



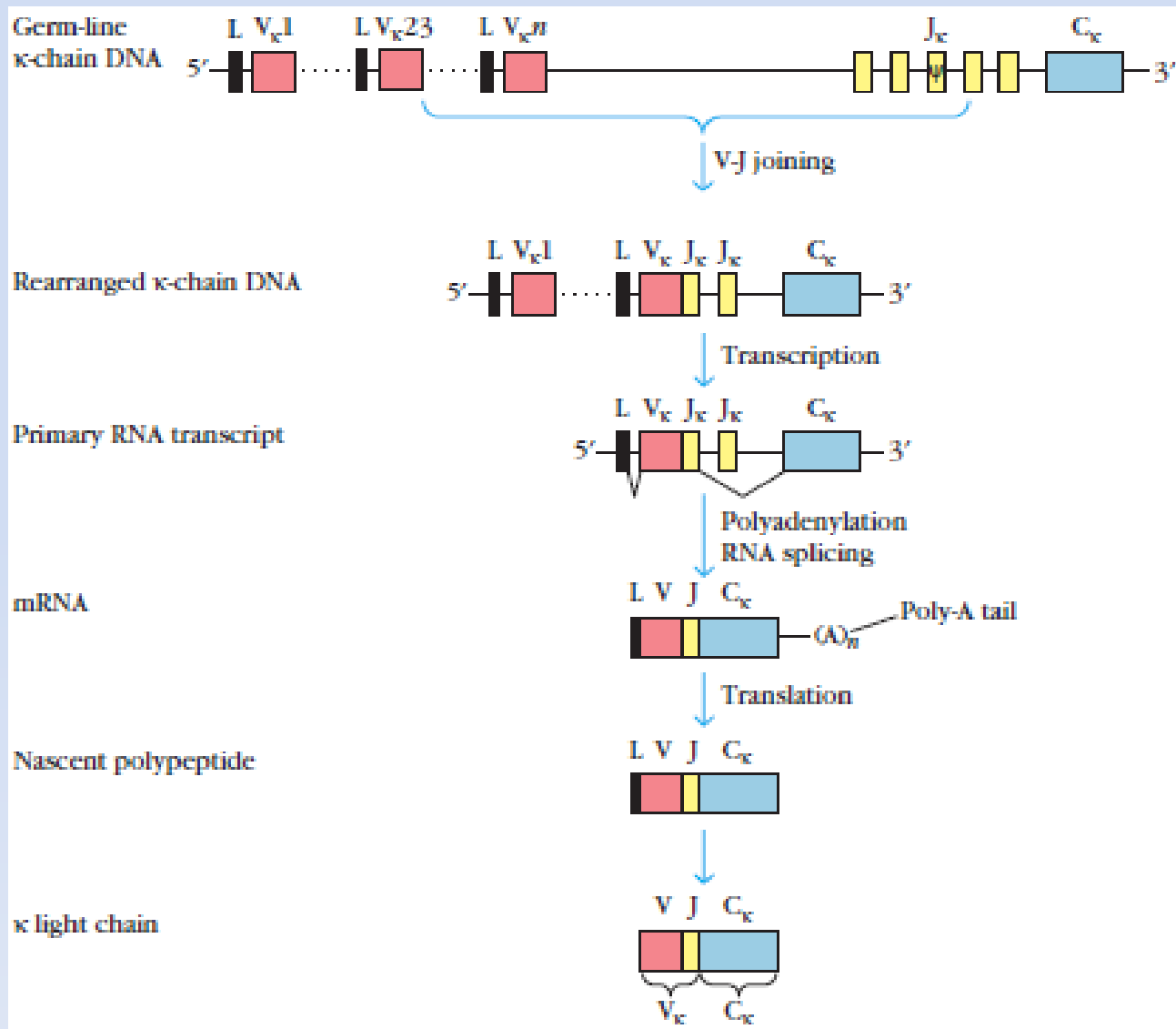
Těžký řetězec – 4 domény (výjimka IgE, IgM)



Pestrost produkovaných protilátek

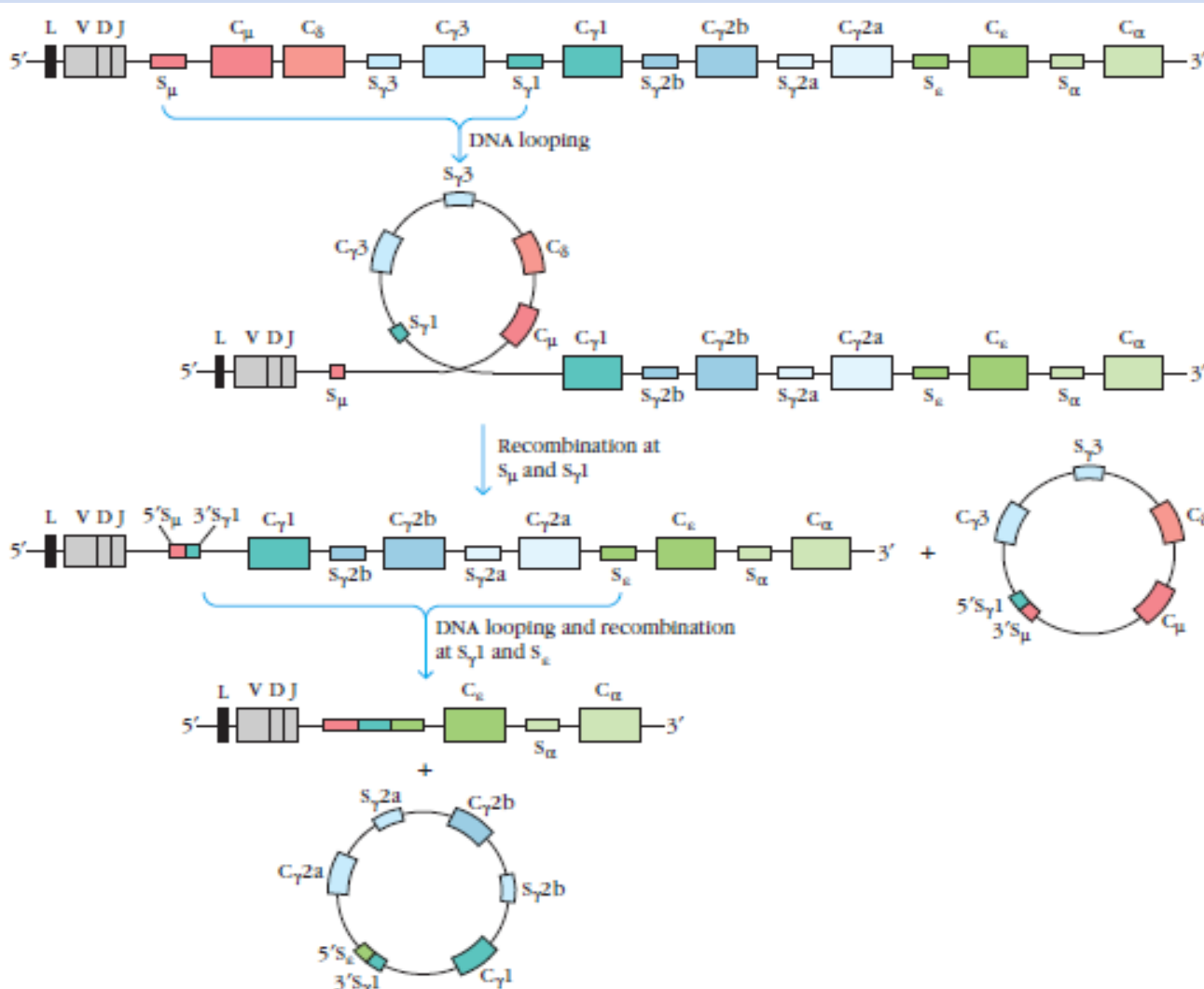


Pestrost produkovaných protilátek



Izotypový přesmyk (**class switching**)

- V průběhu imunitní odpovědi v lymfatických uzlinách

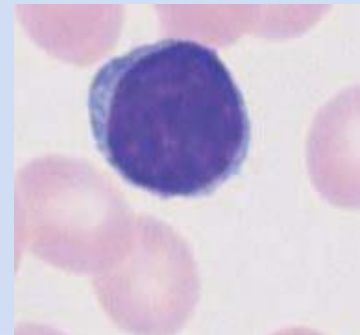


Každému C genu (kromě C δ) předchází „přesmyková“ sekvence (S) – **switch region**

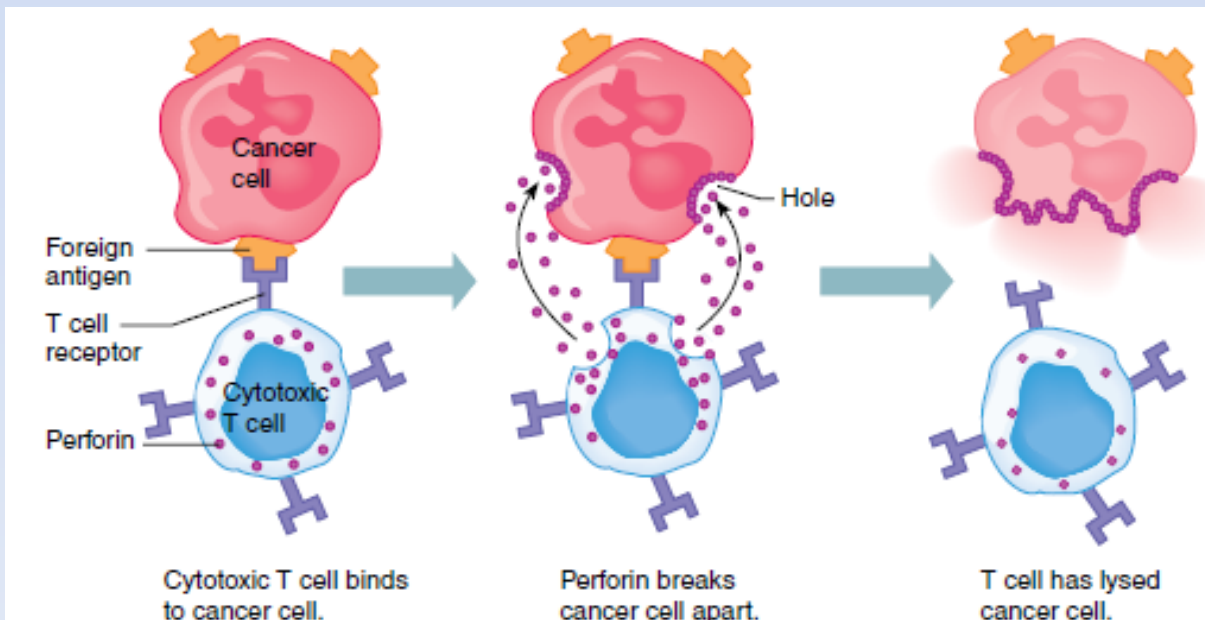
- **Switch recombinase**
- **Cytokinový signál**

Buněčná imunita založená na T-lymfocytech

- Vývoj v brzlíku (thymu) – získání povrchových receptorů – interakce s antigeny těla vlastními - **selektce nereaktivních klonů**
- Typy – **pomocné (helper) lymfocyty** – T_H – aktivace makrofágů, B-lymfocytů, sekrece cytokinů
 - **cytotoxické lymfocyty** - T_C – lýze „cizích“ buněk
- Na povrchu určité antigeny – CD (cluster of differentiation)
 - CD4 – typické pro T_H
 - CD8 – typické pro T_C



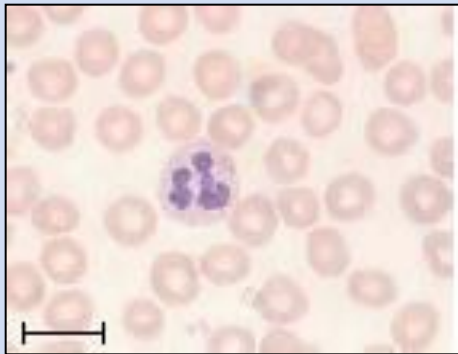
Lymfocyt



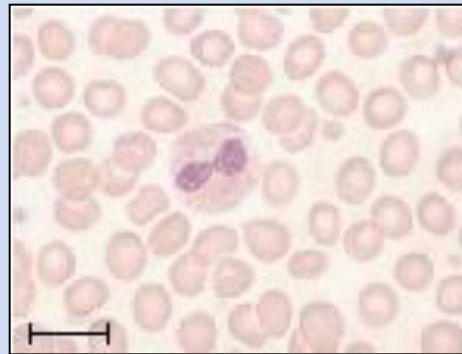
Děděné imunodeficience

Pelgerova-Huëtova anomálie – AD

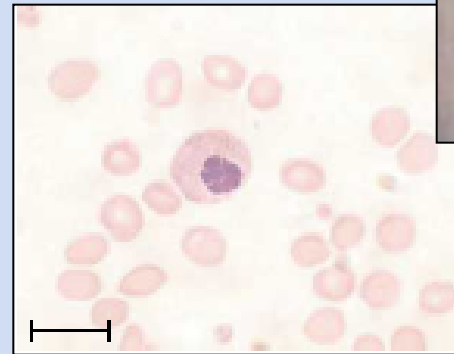
- homozygoti mají zvýšenou pre- a postnatální mortalitu – skeletální abnormality
- snížená segmentace neutrofilů
- funkce je normální



normální



heterozygot

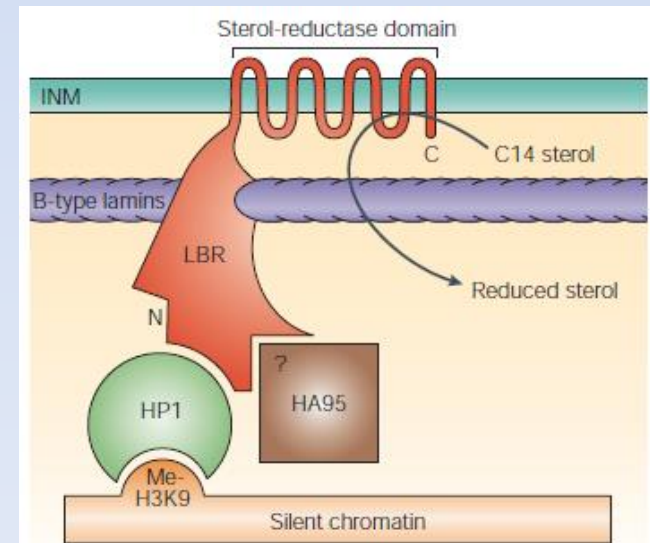


homozygot



- Vazba choroby na chromosom 1 – **gen pro lamin B receptor (LBR)**

- LBR protein integrální součástí vnitřní jaderné membrány – vazba na DNA, histony H3-H4 – sterol-reduktasová aktivita

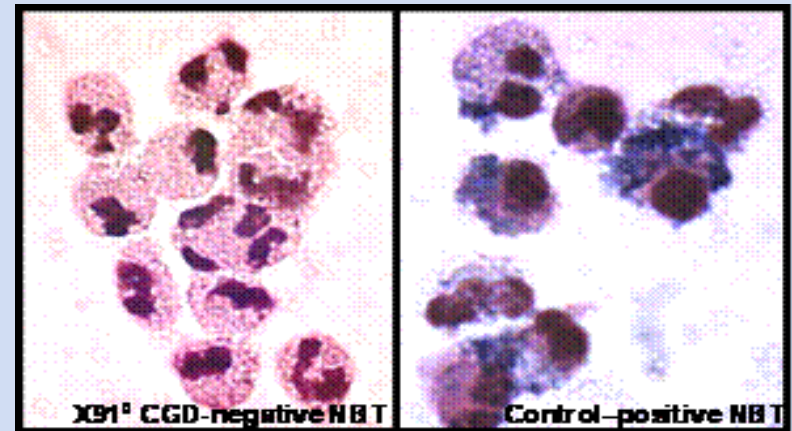


Děděné imunodeficiency

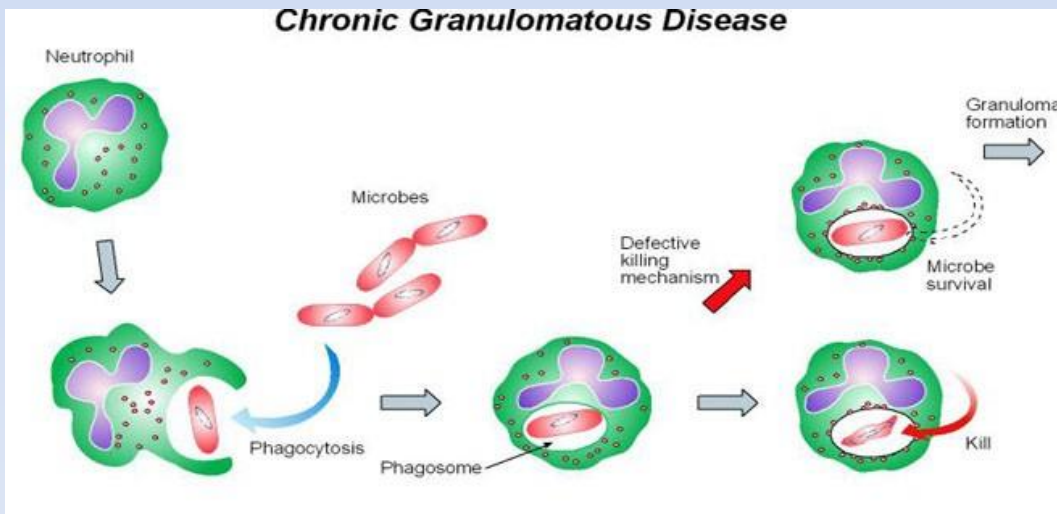
Chronická vrozená granulomatóza –

projevuje se u dětí, častými a nastupujícími infekcemi kůže, sliznic, vnitřních orgánů

- je snížena baktericidnost neutrofilů
- kožní infekce se hojí jizevnatou, granulomatozní tkání



NBT reduction test

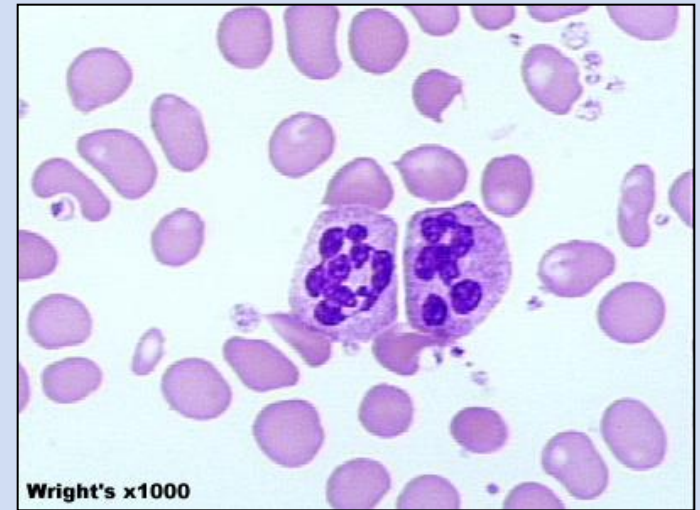


- geneticky heterogenní
- mutace genů kódující podjednotky **NADPH oxidasy**
- víc než polovina vázaná na X, zbytek AR

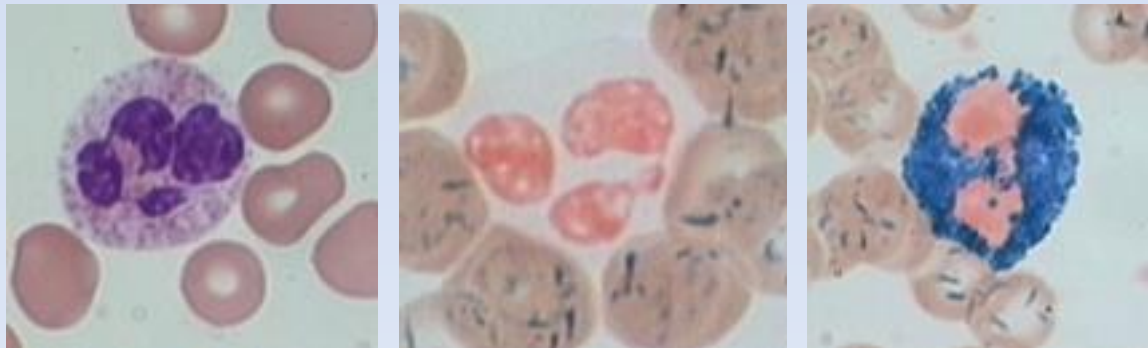
Děděné imunodeficience

Dědičná hypersegmentace neutrofilů

- zvýšený počet jaderných úseků neutrofilů
- AD
- normální funkce



Porucha myeloperoxidasy – AR (1 : 2 000), absence myeloperoxidasy
v neutrofilech a monocytech



Zleva doprava:

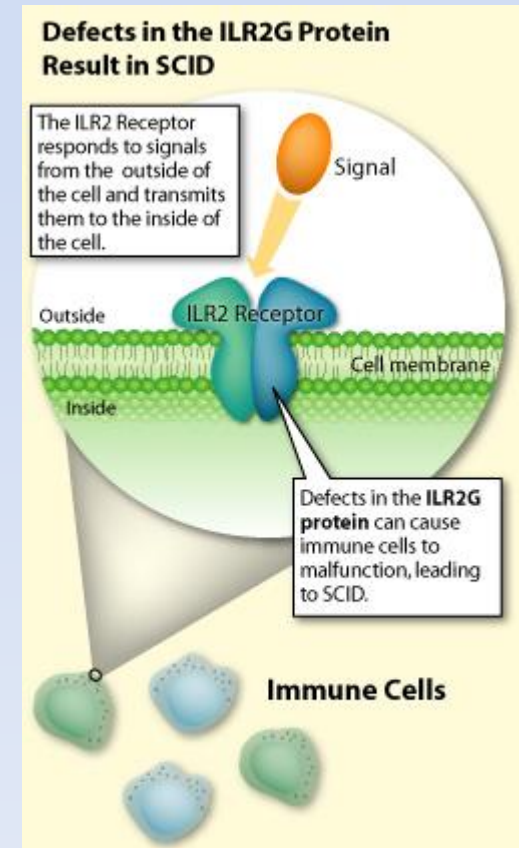
**Panoptické barvení
neutrofilu,
barvení neutrofilu na
MPO,
barvení eosinofilu na
MPO**

SCID

- Severe combined immune deficiency (Boy in the Bubble syndrome)
 - ovlivňují humorální i buněčnou imunitu



- mutace v genu pro „IL2 receptor gamma“ (common receptor gamma) (γ c) (CD132) – SCIDX1
 - podjednotka pro cytokinové receptory pro IL-2, 4, 7, 9, 15
 - X-vázaných, receptor IL2RG
 - **oběti značně citlivé k infekcím**



SCID

- Adenosine deaminase deficiency –
nedostatek enzymu ADA – nutný pro degradaci purinů

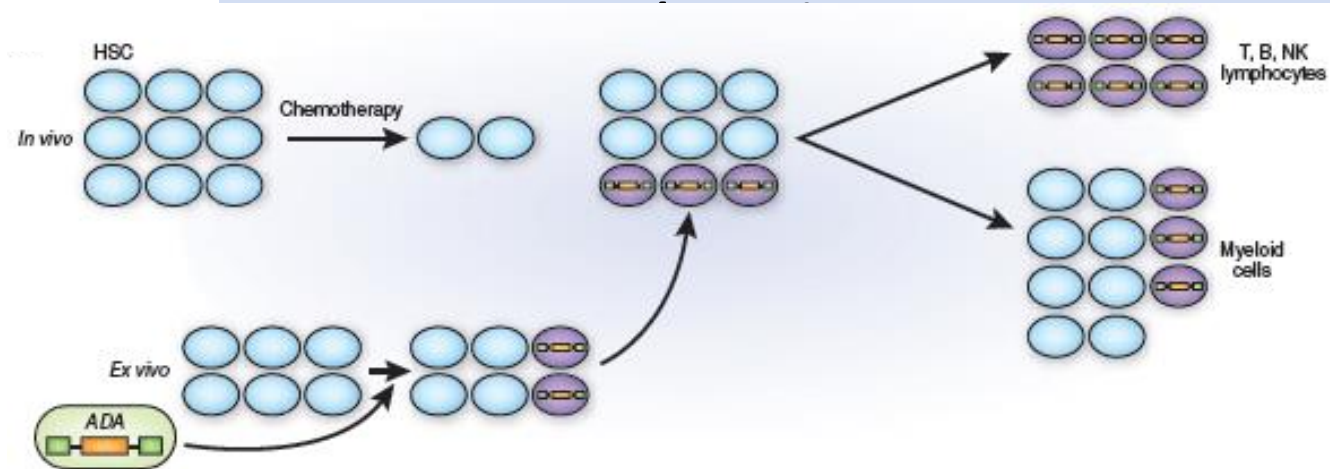
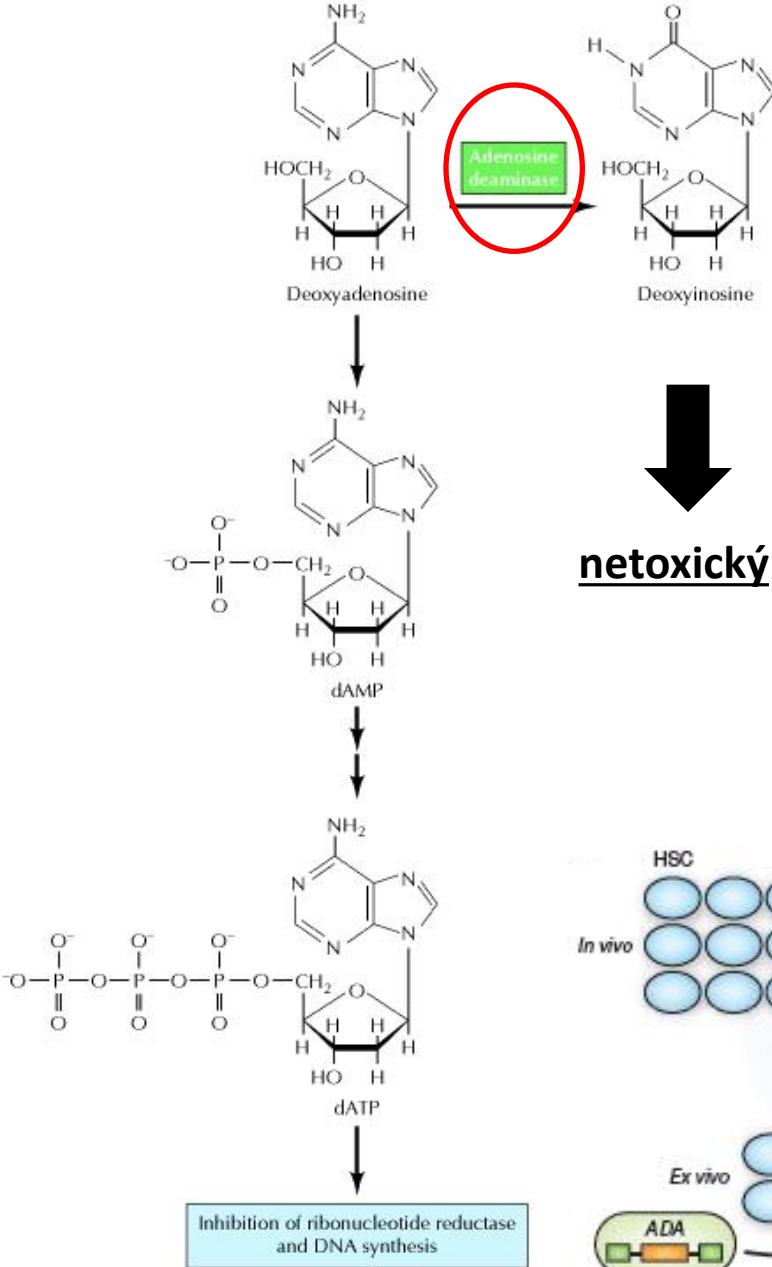
- akumulace dATP → inhibice ribonukleotidové reductasy (redukce NTP na dNTP)

- AR, chromosom 20

- **Terapie** - transplantace kostní dřeně

- transfúze

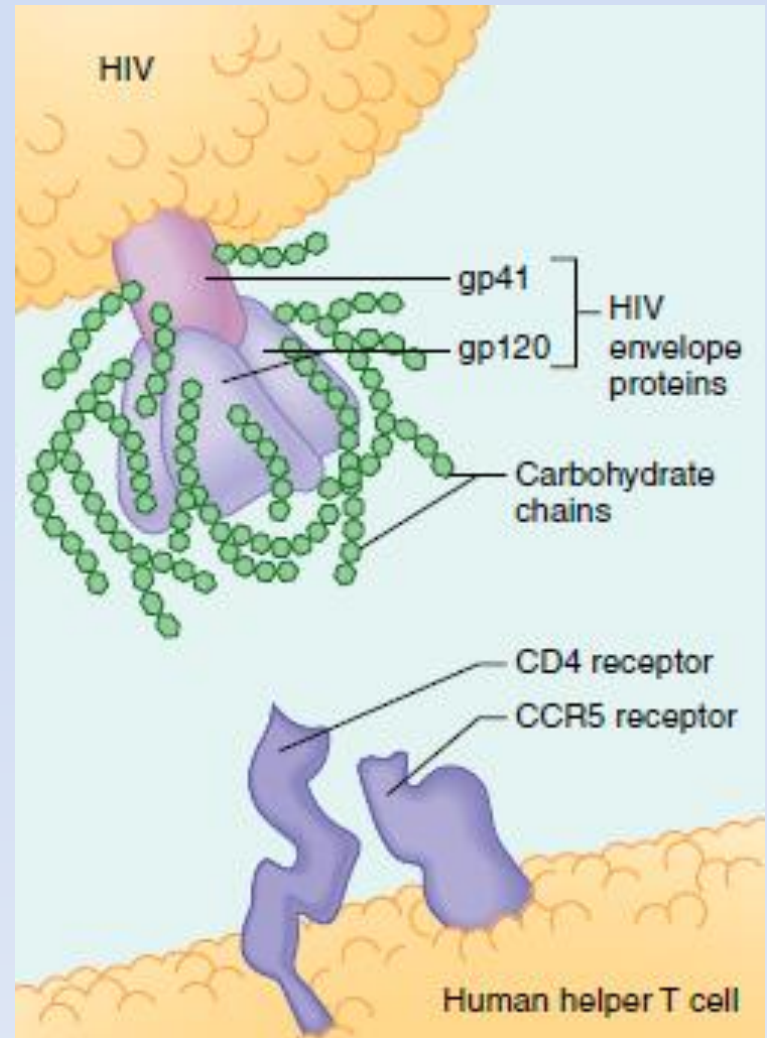
- podávání enzymu



Získané imunodeficiencie - AIDS

Acquired Immunodeficiency Syndrome – způsoben virem HIV
(Human immunodeficiency virus)

- HIV přilne s povrchovými proteiny **gp120** na CD4 a CCR5
- v pozdější fázi infekce vznikne varianta HIV schopna vázat CXCR4 na T_C lymfocytech
- někteří lidé odolávají infekci **JAK ????**
- **32bp delece v CCR5 receptoru** → krátký CCR5 ko-receptor díky předčasnému stop kodonu → HIV se nemá kam vázat
- recesivní homozygoti resistantní
- heterozygoti – zůstávají déle zdraví než lidé bez delece
- USA 1 – 2 % homozygotní pro CCR5 mutaci

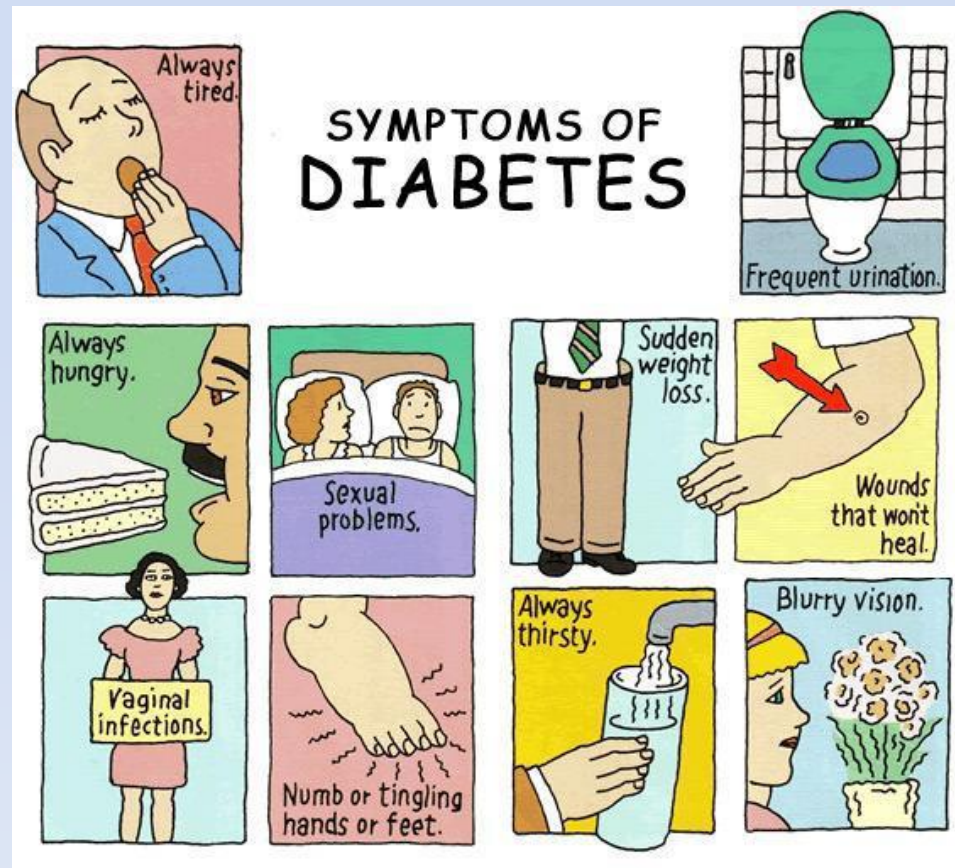
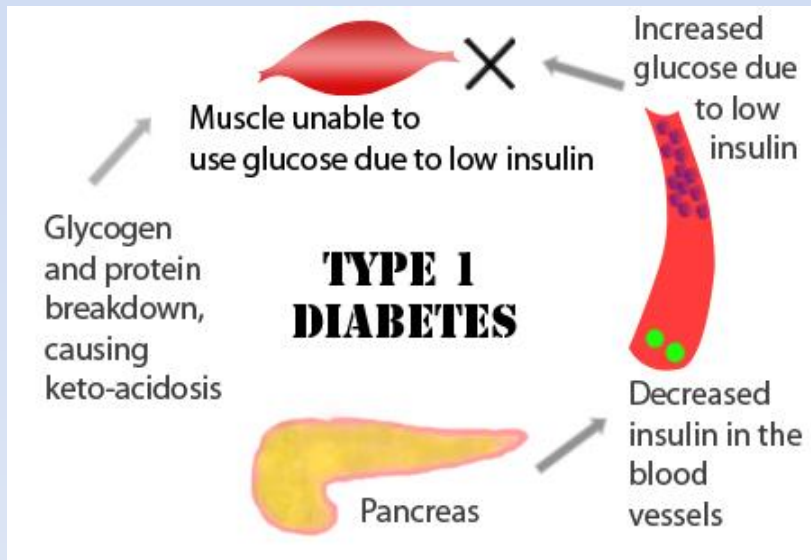


Autoimunita a alergie

- **Autoimunita** = produkce protilátek proti vlastním tkáním
 - např. mutace na 21q - **Autoimmune polyendocrinopathy syndrome Type I**
 - selhávání endokrinních orgánů, kandidóza, selhání parathyroidy, nadledvinek
 - **gen AIRE** – „autoimmune regulator“ – transkripční faktor – podílí se na negativní selekci
- **Alergie (Hypersensitivita)** = nevhodná imunitní odpověď na antigen
 - několik typů – Typ I -IV – závislý na IgE, IgG, imunitním komplexu, T_H1
 - Typ I – IgE se váží na Fc receptory žírných buněk – kontakt s alergenem vede k navázání na větší množství IgE → masivní degranulace a uvolnění vasodilatačních látek
 - indukce IgE je kontrolována oblastmi na 12q a 17q
 - lidé dědí náchylnost k alergii – 75 % konkordance na dvojčatech

Cukrovka typ 1 (Type 1 Diabetes mellitus)

- destrukce β -buněk pankreatu imunitním systémem
- neschopnost utilizace glukosy



Genetika T1D

1) Monogenní formy – vzácné

- a) **IPEX syndrom** – mutace v transkripčním faktoru Foxp3 – u cca 80 % postižených dětí vznikne T1D
- b) **Autoimmune polyendocrinopathy syndrome Type I** – u cca 20 % postižených dětí vznikne T1D

2) HLA geny – asociace zejména s II. třídou genů – **DR3/4-DQ8** heterozygotní haplotyp = cca 30 – 50 % pacientů s T1D

3) Inzulinový gen – citlivost tkví ve **variable number of tandem repeats (VNTR) polymorfismu** v promotorové oblasti - **HYPOTÉZA**: VNTR regulují expresi insulinu v brzlíku skrz vazbu AIRE do promotorové oblasti

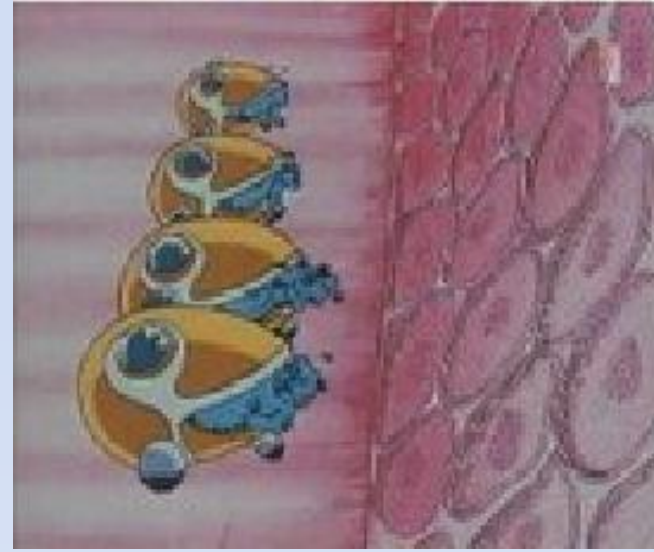
4) Gen PTPN22 – kóduje **lymphoid protein tyrosine phosphatase (LYP)** = negativní regulátor signalizace v T-buňkách

Genetika T1D

- 5) Gen **IL2RA** - **interleukin (IL)-2 receptor α** – podjednotka α výrazně zvyšuje afinitu receptoru IL-2 – polymorfismus může přispívat k funkčním defektům
- 6) Gen **CTLA-4** – **cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4** – nezbytný pro vhodnou negativní regulaci imunitní odpovědi – **HYPOTÉZA** – alelické varianty snižují mRNA rozpustného CTLA-4
- 7) Polymorfismy v **IFIH1** genu – IFN-induced helicase – přispívá k rozpoznání dsRNA z picorna virů = senzor pro virální infekci → genetický defekt by mohl interferovat se schopností detekovat a zbavit se viru
- 8) Mnoho dalších lokusů, např. **IL-10**, atd.

- Environmentální faktory
- viry
 - bakterie
 - kravské mléko
 - pšeničné proteiny
 - nedostatek vitamínu D

Závěr



Neomylný a plně funkční imunitní systém.