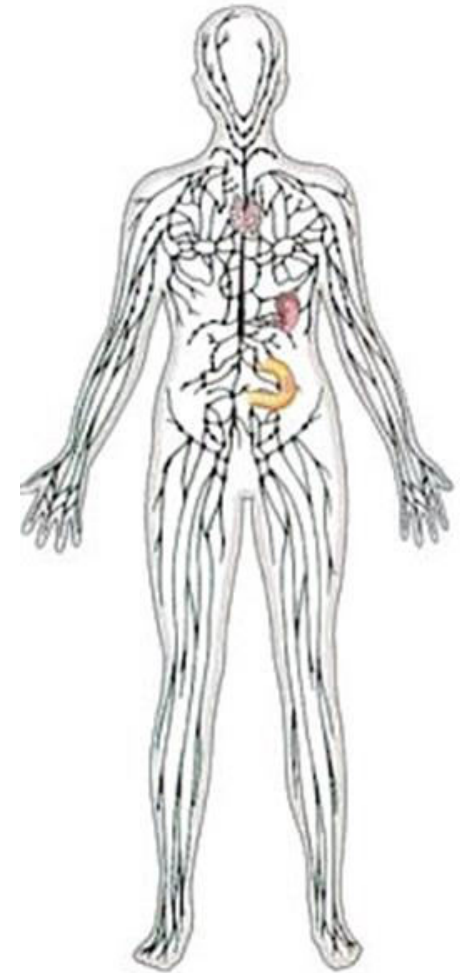
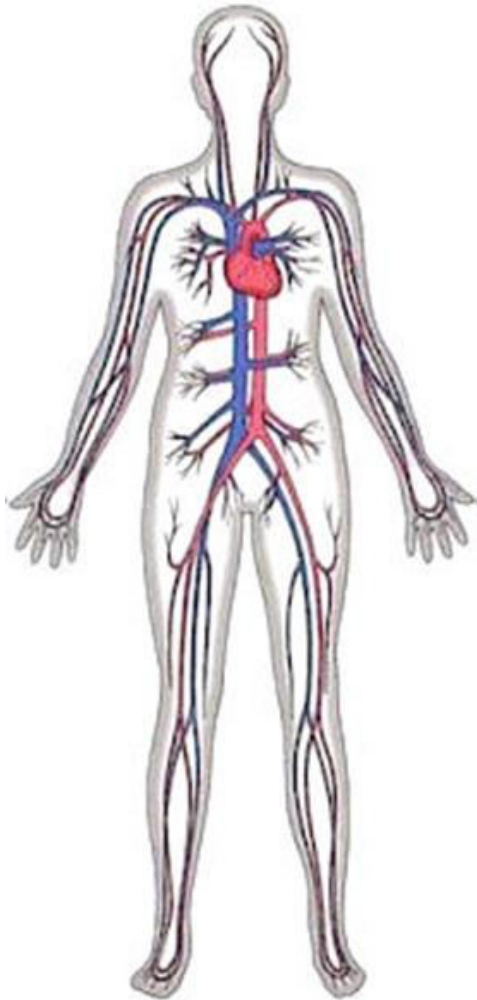


Kardiovaskulární a lymfatický systém



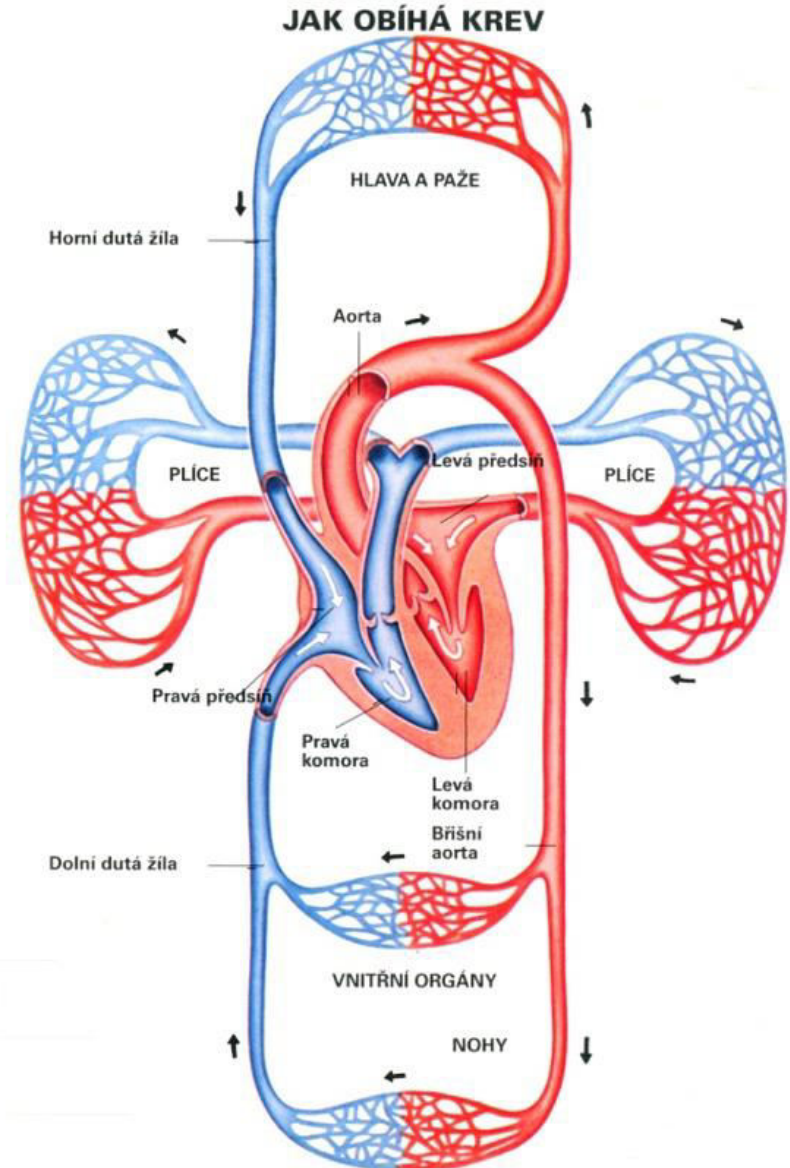
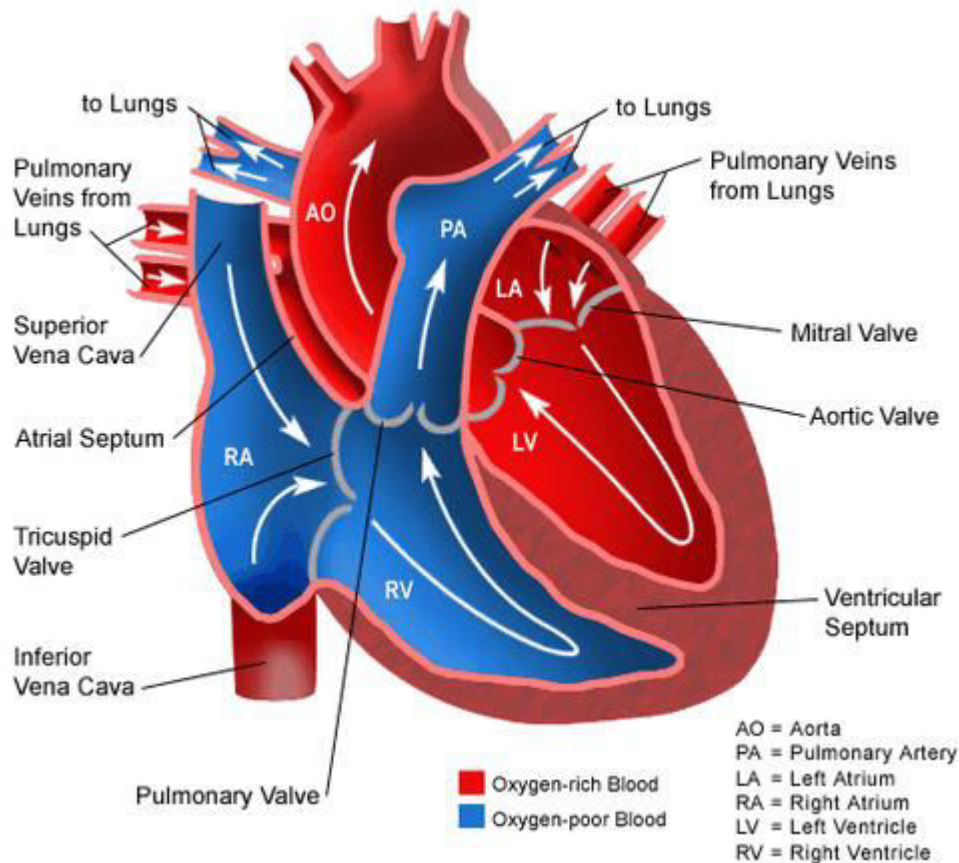
Funkce

- distribuce dýchacích plynů
- distribuce živin a odvod odpadních látek
- udržování koncentrace proteinů a iontů (homeostáze)
- komunikace mezi orgány a tkáněmi – hormony, cytokiny
- Imunita – bílé krvinky (leukocyty)

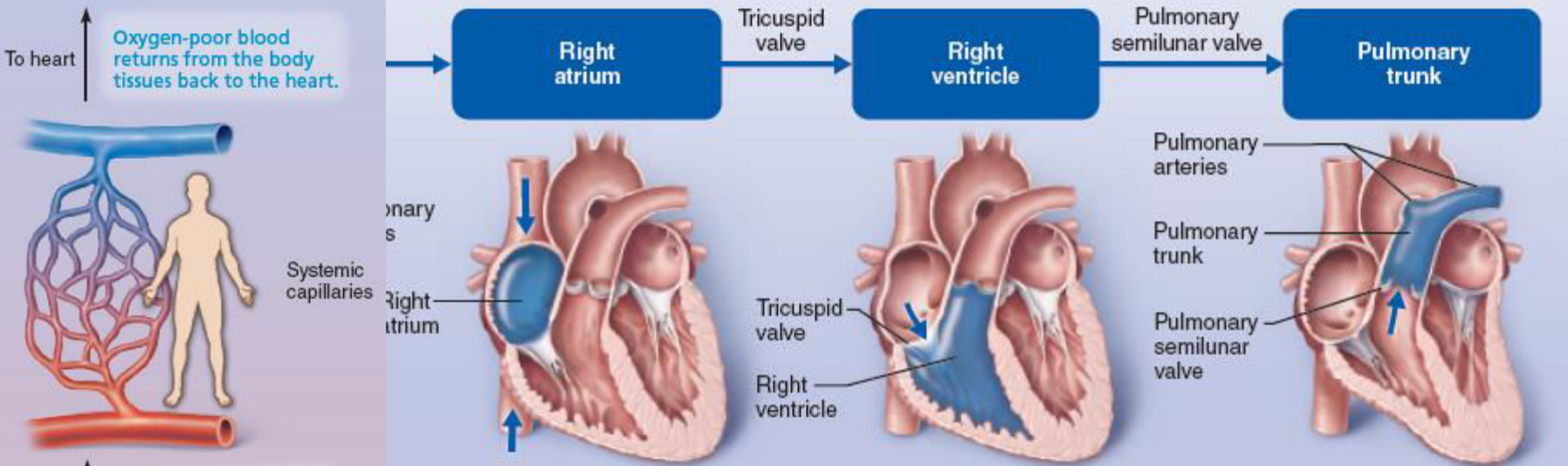
Složky KV systému

- Srdce
- Cévy – tepny (artérie), žíly (veny), kapiláry – zasahují do všech částí těla, 150 000km délka!
- Propojení s lymfatickým systémem
- Krev – tekutý „orgán“

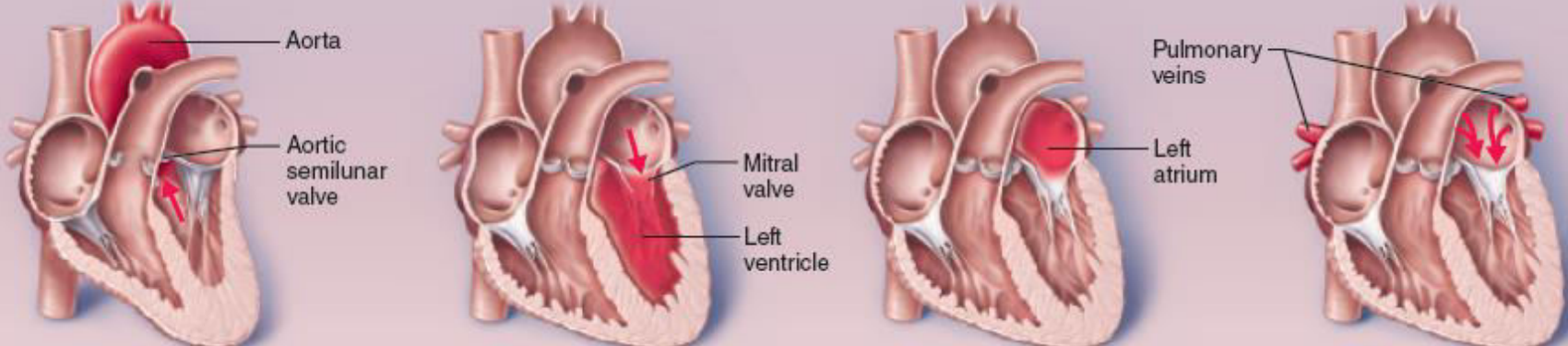
Oběhový systém – srdce a cévy



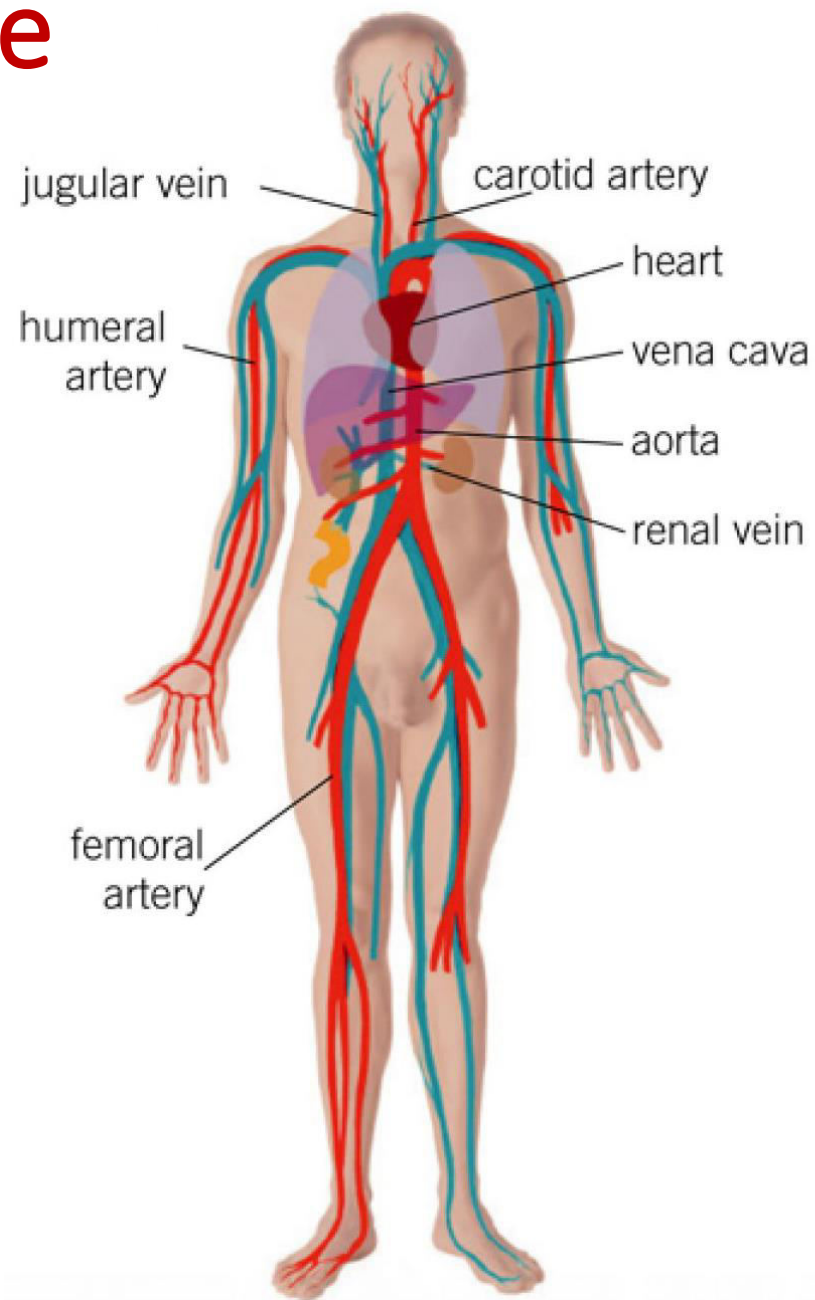
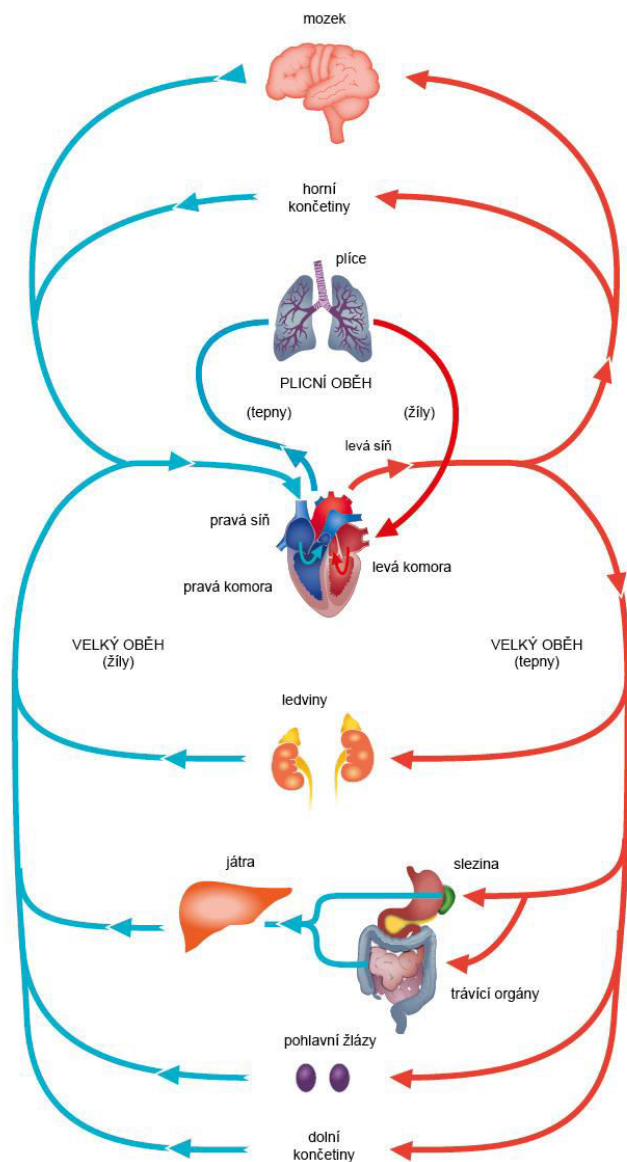
Srdce a krevní oběh



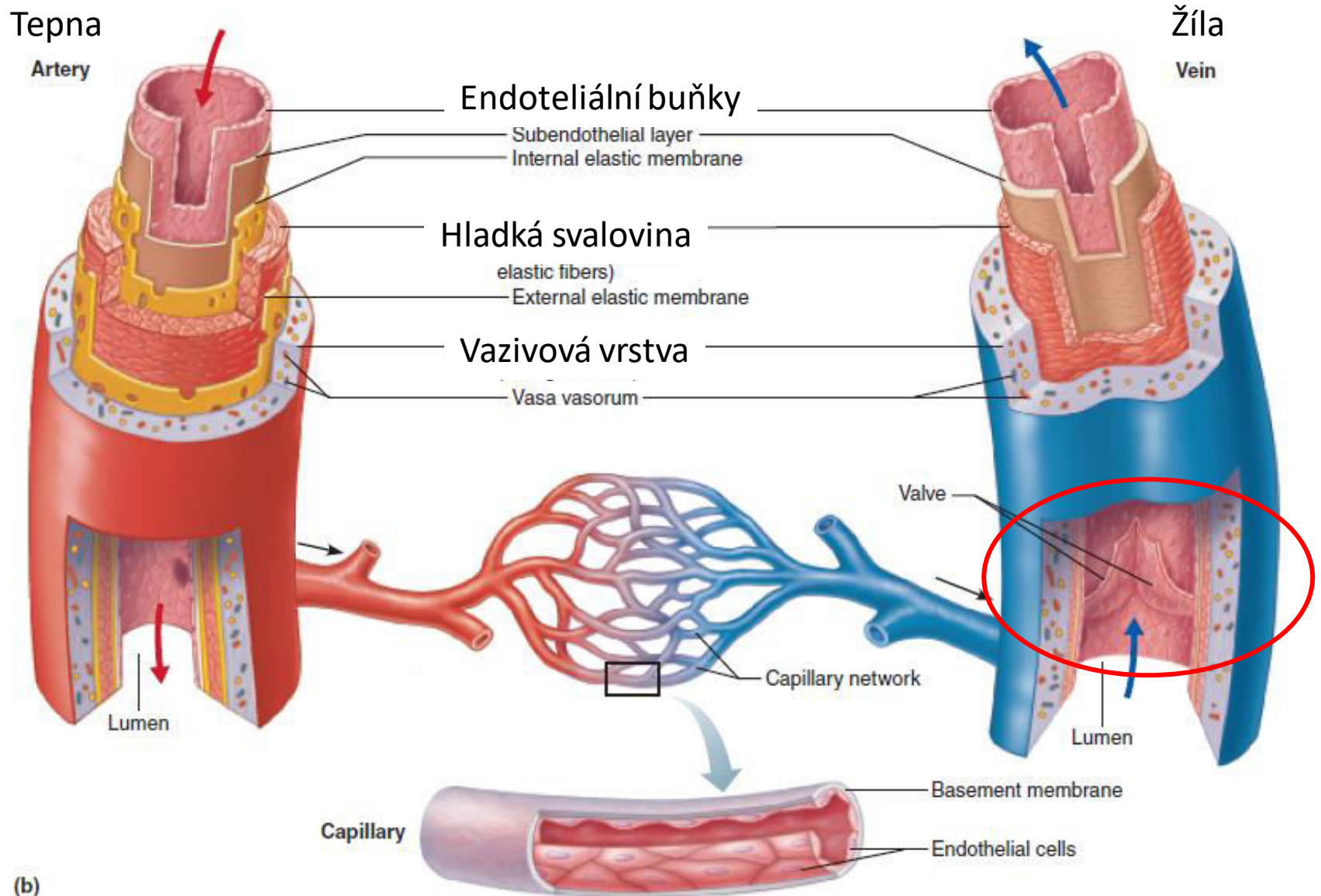
Oxygen-rich blood is delivered to the body tissues (systemic circuit). Oxygen-poor blood is carried in two pulmonary arteries to the lungs (pulmonary circuit) To lungs



Hlavní části cirkulace

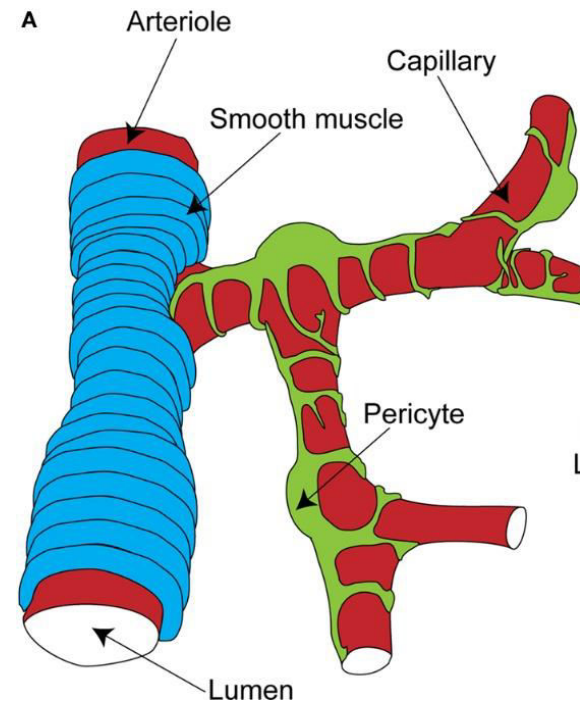
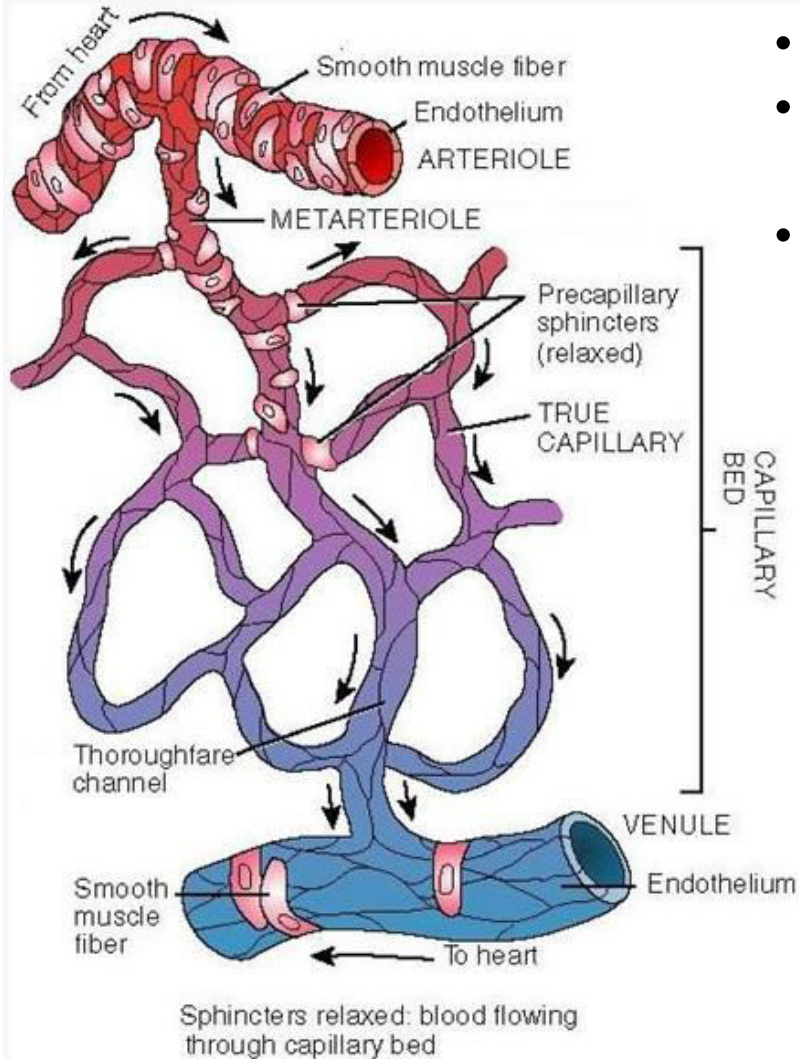


Zobecněný popis cévní soustavy



Mikrocirkulace

- arterioly
- kapiláry
- venuly
- pericyty – kontraktilní buňky, regulují průtok, hematoencefalická bariéra
- vyšší tlak → stah pericytu



Tělní tekutiny

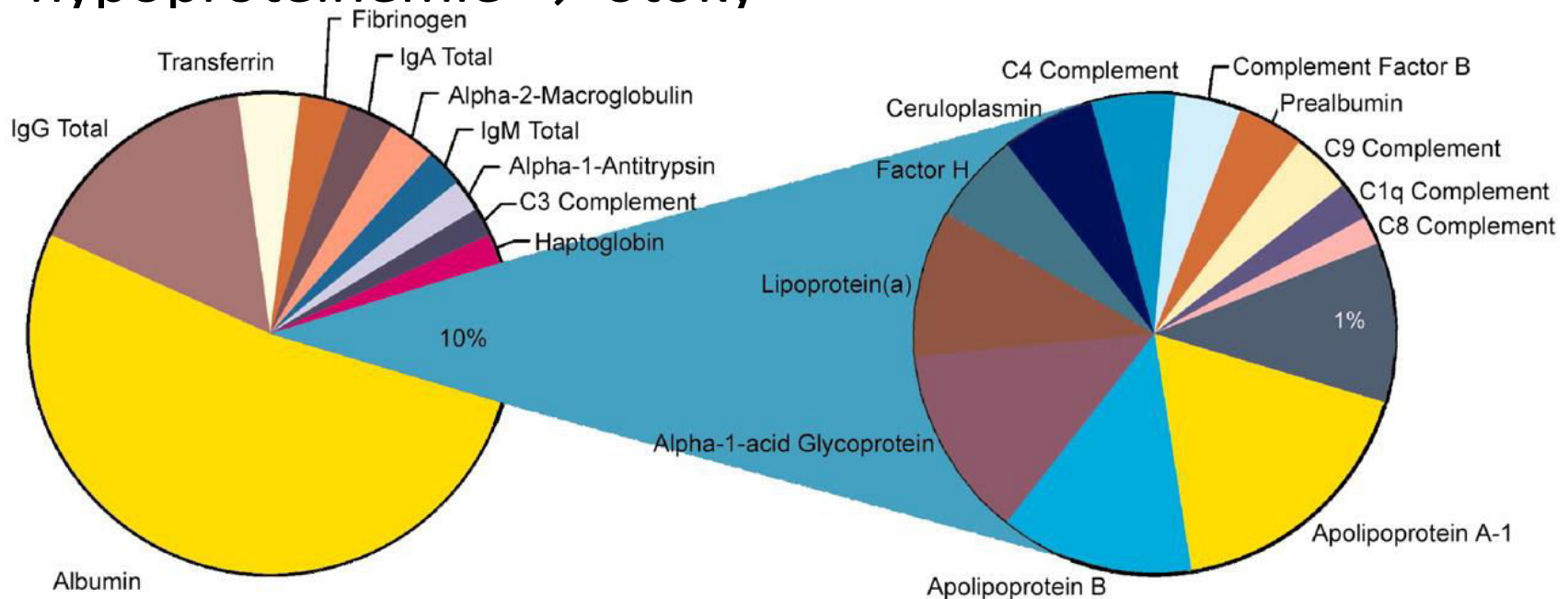
- intracelulární – 2/3 celkové
- extracelulární – 1/3
 - krevní plazma – 1/3
 - tkáňový mok, lymfa – 2/3
 - tekutina pojivové tkáně, transcelulární tekutina (sekretovaná)
- různé tekutiny odděleny mnohobuněčnými polopropustnými membránami - **endotelium**
- Obsah
 - nízkomolekulární látky – glukóza, aminokyseliny, močovina a další metabolity (rychlý transport přes membrány)
 - Vysokomolekulární látky – proteiny – regulace pohybu vody mezi IVC a EVC, transport látek
 - anorg. minerální látky – regulace pohybu vody mezi IVC a EVC, difuze, pasivní či aktivní přenašečový transport
 - iontové kanály specifické pro Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^-
 - aktivní transport – třeba energie z ATP
 - endocytóza, pinocytóza, exocytóza, fagocytóza

Krev

- **tekutý orgán**
 - krevní plazma – 50-55% krve
 - buňky – erytrocyty (40-46%krve), leukocyty (1-2%), trombocyty
- **hematokrit** = poměr plazma/erytrocyty
- **funkce**
 - transport – plyny, nízkomolekulární látky, minerály, proteiny, živiny, hormony, cytokiny, mediátory
 - udržování a rozvod tepla po těle
 - zajištění homeostáze
 - obrana (leukocyty, protilátky)
 - nárazníková (pufrovací) kapacita – kontrola pH

Složení krevní plazmy

- voda – 90%
- proteiny – 6,5-8% - onkotický tlak (albumin), hypoproteinémie → otoky



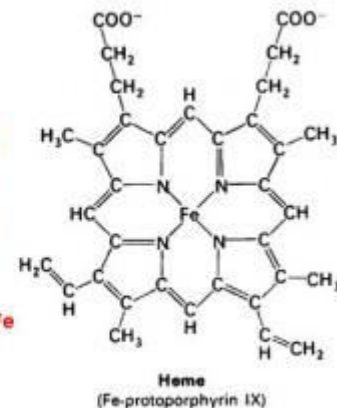
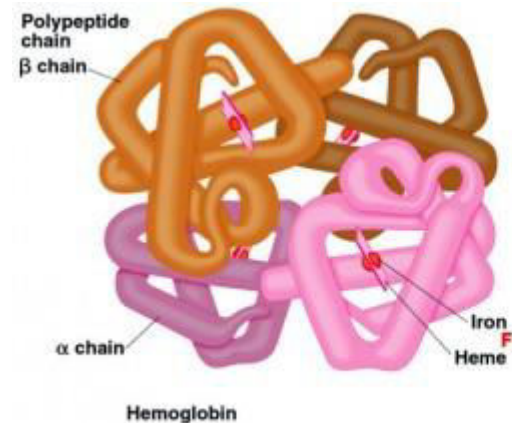
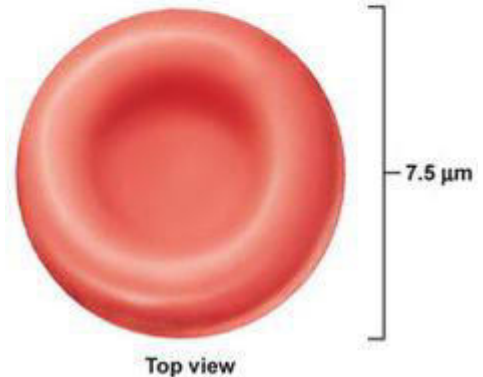
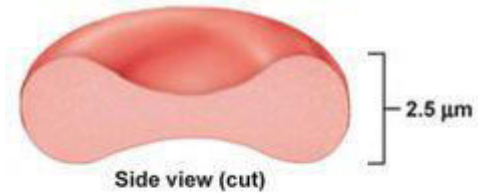
- nízkomolekulární látky – 2%
- srážení – plazma → sérum (minus fibrinogen a koagulační faktory)

Radhakrishna et al., 2003, *Mol. and cell. proteomics*

Erythrocyty

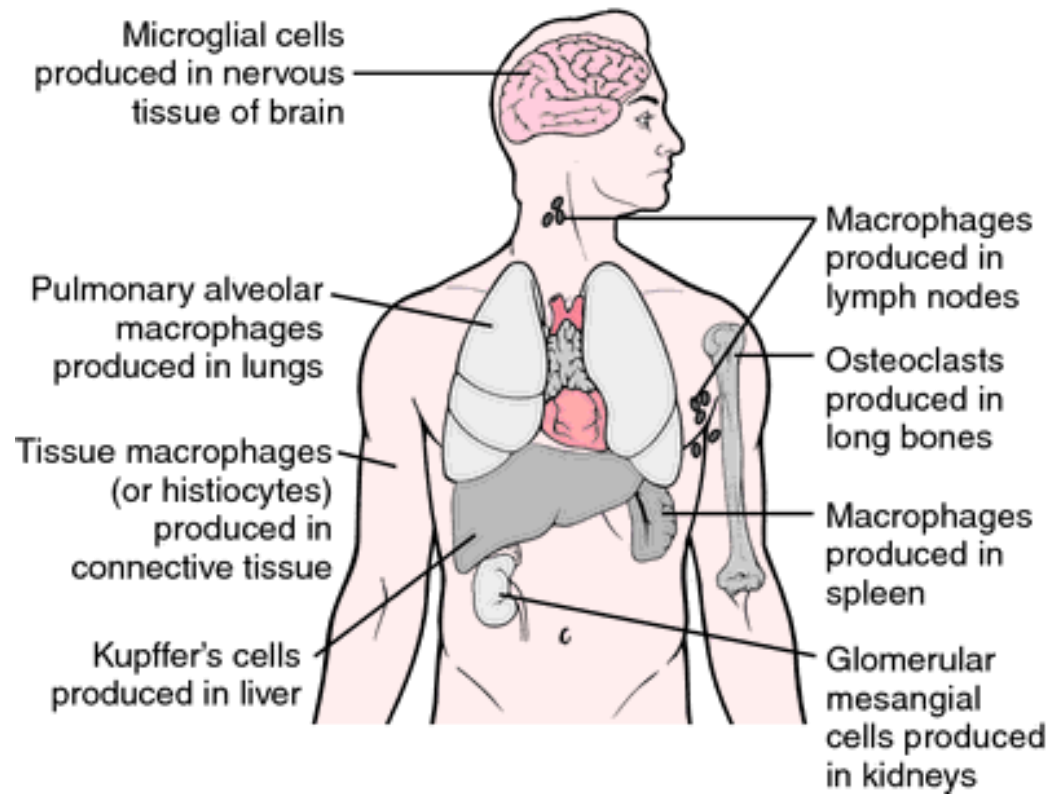
- bez jádra, 40-46% objemu krve
- přenos dýchacích plynů – O₂, CO₂
- hemoglobin – 95% sušiny ery, hem, Fe²⁺
- bikonkávní tvar – zvětšení povrchu
- tvorba v kostní dřeni – hematopoieza, myeloidní linie
- zánik v RES – retikuloendoteliální systém
- bílé – leukocyty (imunitní systém)

An Erythrocyte = RBC



Retikuloendoteliální systém

- Soubor fagocytů (monocyty, tkáňové makrofágy)
- recyklace mrtvých buněk
- Recyklace hemoglobinu → bilirubin, globin → recyklace aminokyselin

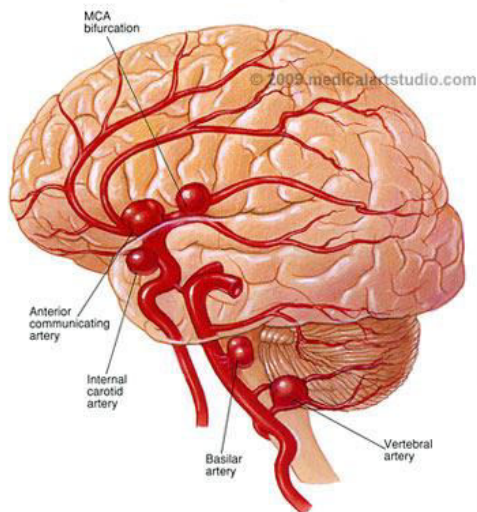


Kardiovaskulární choroby

- desítky různých
- Aneurysmus
- Atheroskleróza
- Hlubokožilní trombóza (DVT)
- Lymfedém
- Vysoký tlak
- Vaskulitidy
- Ischemie
- ...

Aneurysmus

- „nafouknutí“ cévy, tepny tlakem krve
- nebezpečí ruptury – mozek, aorta
- příčiny – ateroskleróza, infekce, nedostatek mědi
- léčba – operace – odstranění, stenty

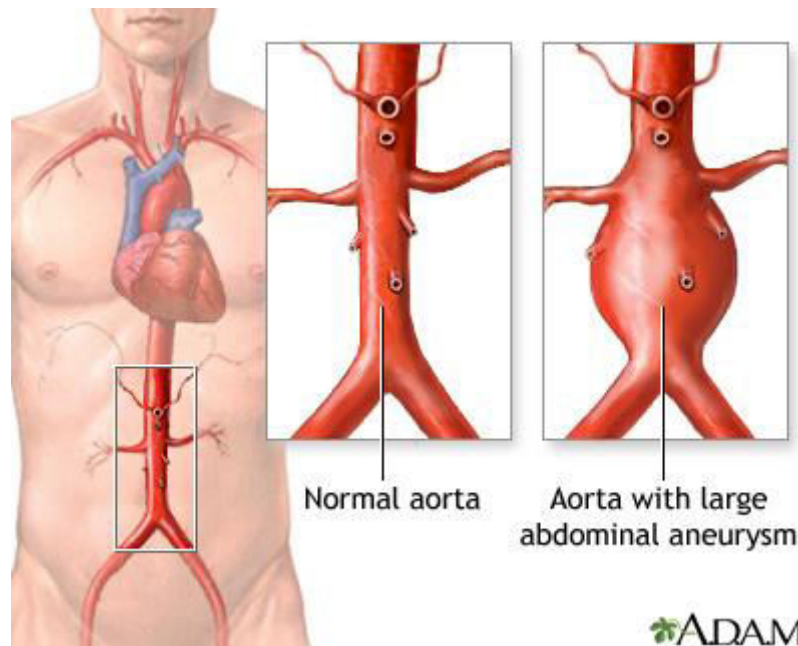
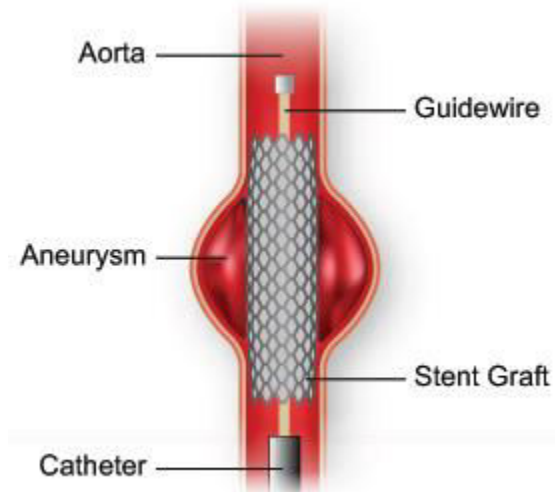


Clip



© University of Illinois at Chicago
Department of Neurosurgery

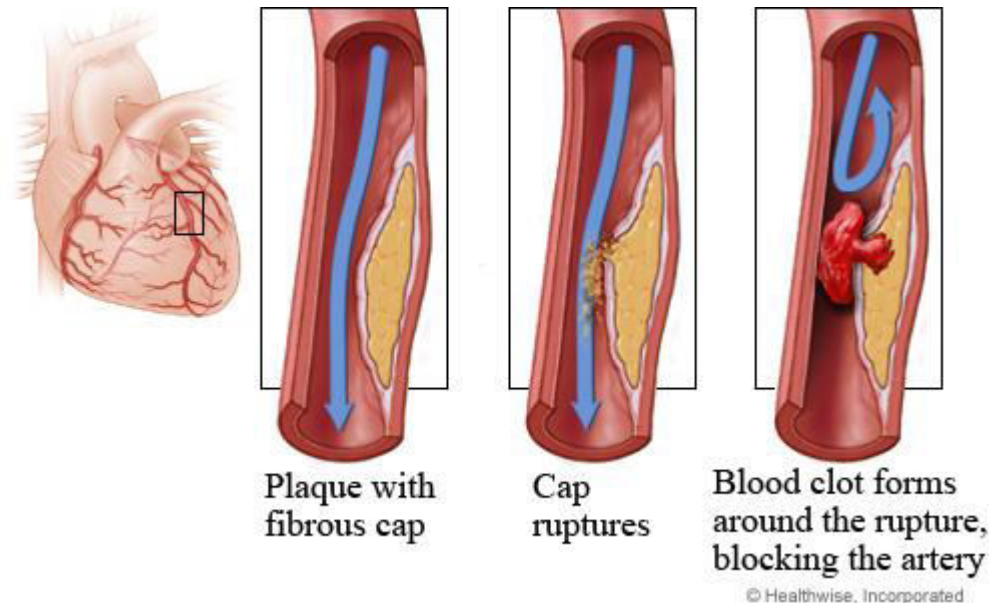
Stent



ADAM.

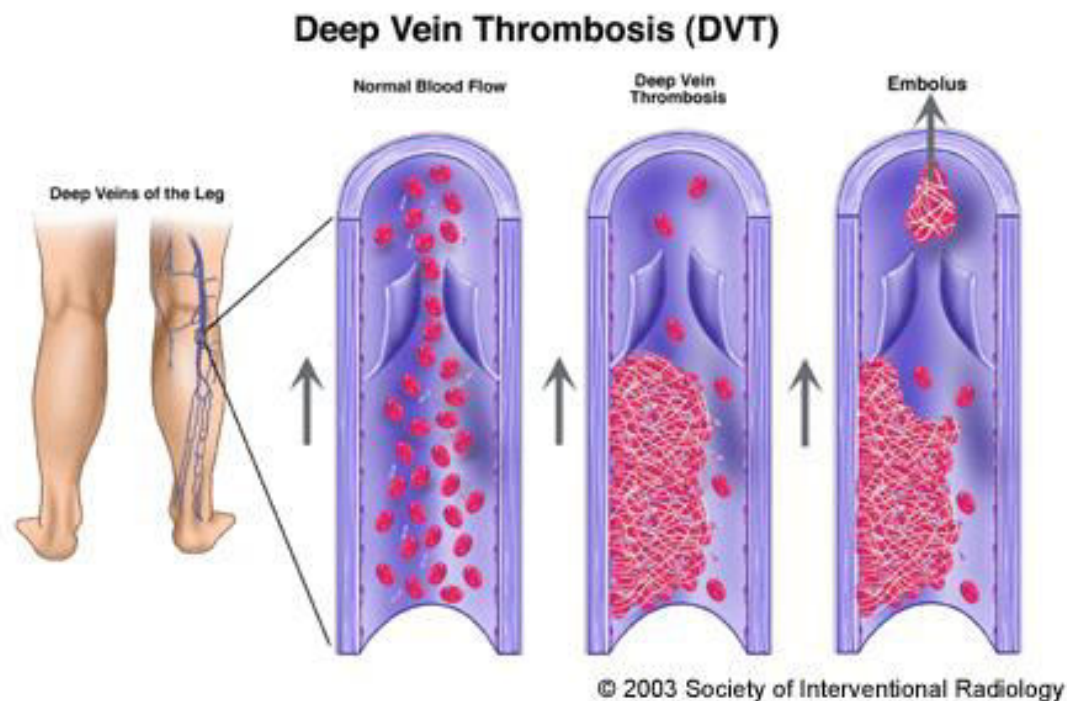
Ateroskleróza – kornatění tepen

- Ukládání tuků v cévách
- vznik ateromu - plaku
- ruptura plaku – trombóza
- často spojeno s aneurysmem – vnitřní krvácení
- rizikové faktory – obezita, kouření, vysoký tlak, nedostatek pohybu



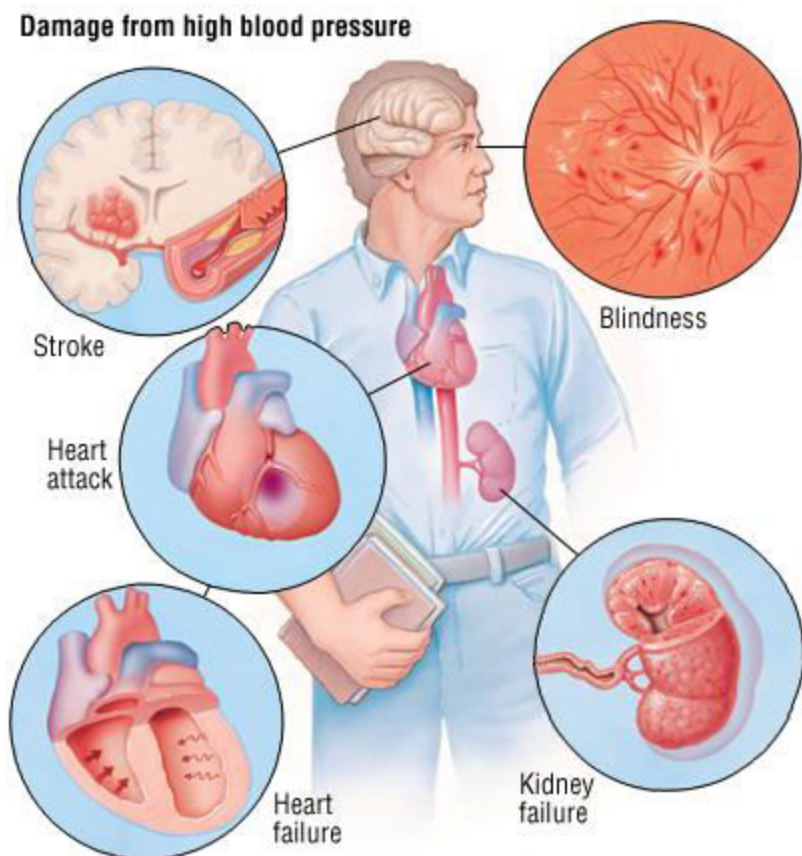
Hluboká žilní trombóza

- Příčiny – Virchowova triáda
 - změny hemodynamiky
 - porušení integrity intimy
 - **trombofilní stavy** - např. nejčastější a nejznámější Leidenská mutace faktoru V
- příčina plicní embólie
- Otoky



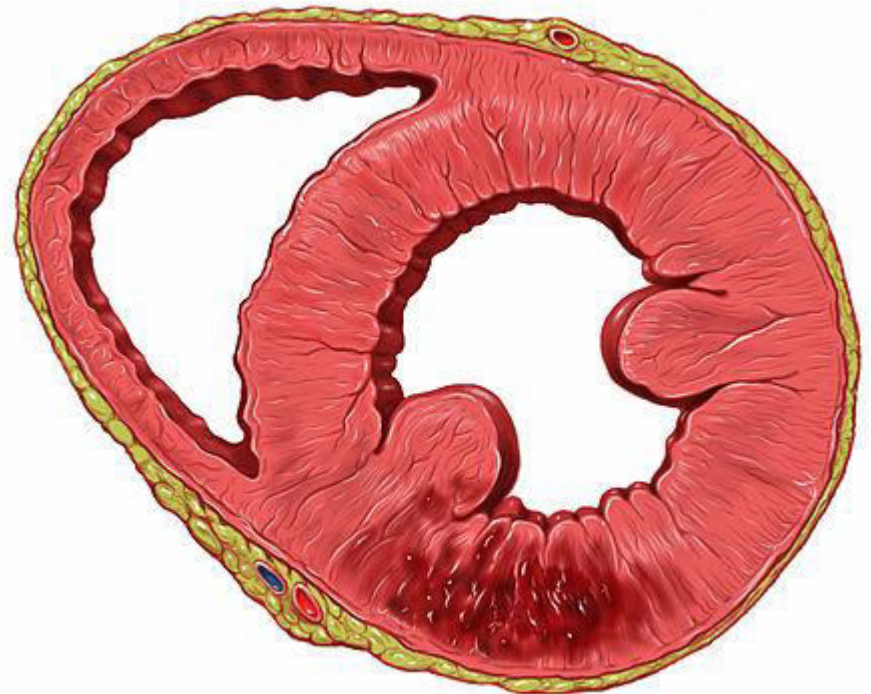
Hypertenze

- Mnoho příčin
- Mnoho následků a komplikací



Ischémie

- Nedokrevnost
- zastavení přítoku krve, může vést až k nekróze tkáně - infarkt



Imunologie

Původ imunologie

- *Immunitas, immunis* – Z římského práva, propustit ze služby (diplomatická imunita)
- Začalo se používat ve druhé polovině 19. stol.
- Popis získané imunity v Řecku a Římě
 - *Thucydides* (cca 430 BC) – přeživší moru se mohli starat o nemocné, aniž by se nakazili
 - *Procopius* (541 AD) – popisuje, že tam, kde přešla epidemie moru, zanechala po sobě rezistentní přeživší
 - Více podobných pozorování ve středověku

Základní funkce imunitního systému

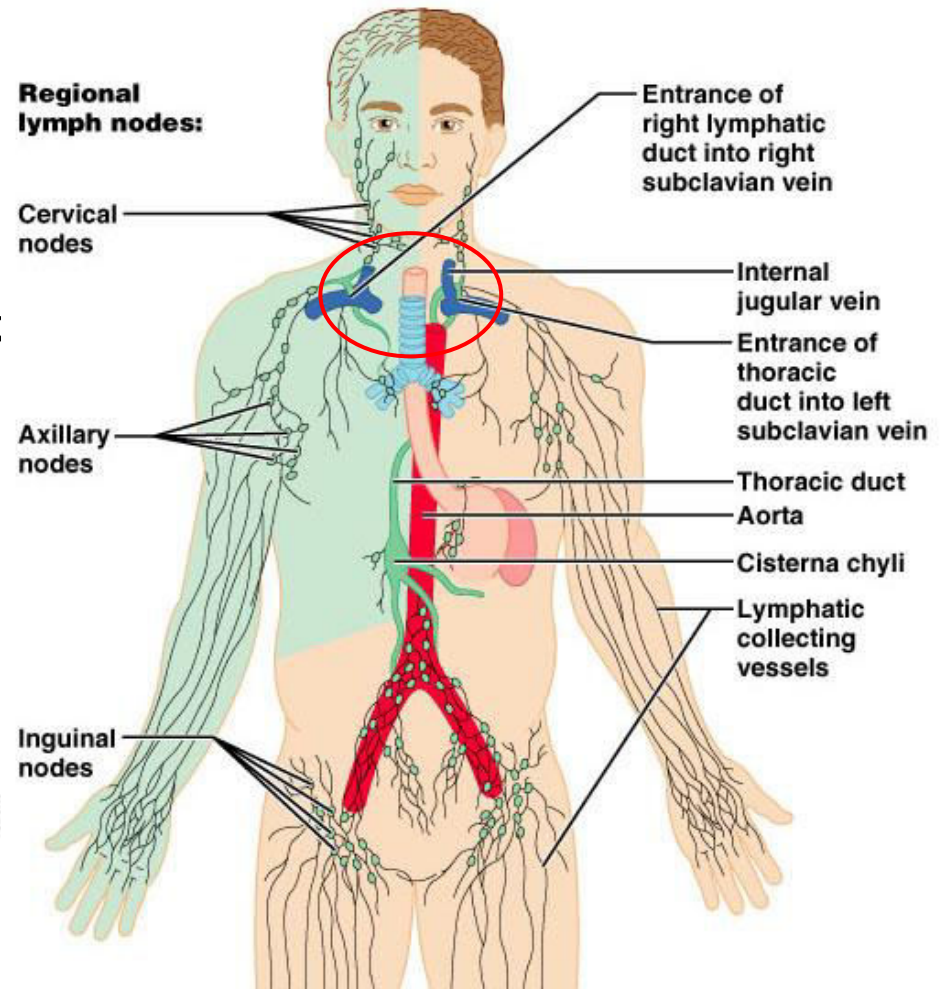
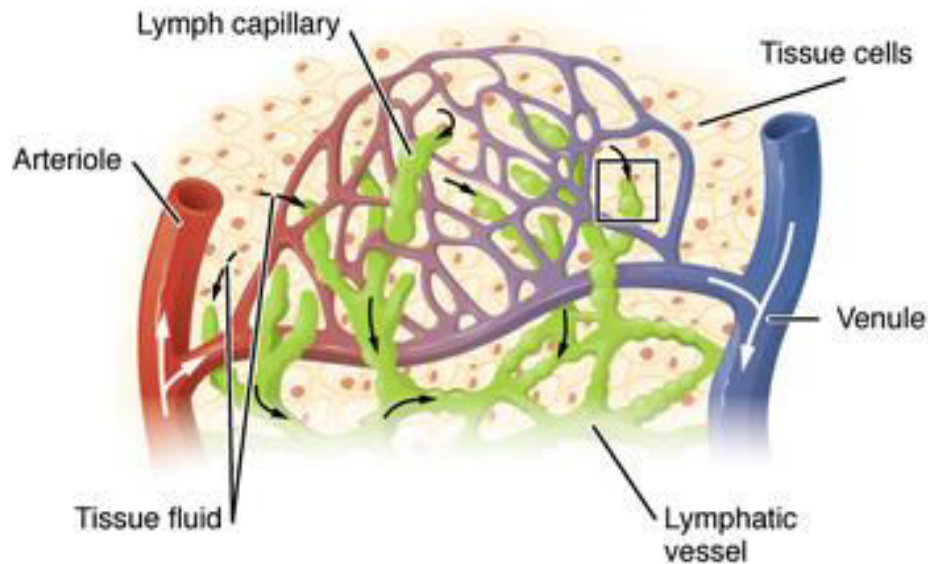
- **Imunitní dohled** - Udržování homeostáze při externí nebo interní hrozbě
- **Autotolerance** - Rozlišování mezi „svým“ a „cizím“
- Rozlišování mezi škodlivým a neškodným
- **Obranyschopnost** - Eliminace škodlivého a cizího

Základní termíny

- **Lymfatický systém, lymfa**
- **Vrozená x získaná imunitní odpověď**
- **Antigen – Antibody generation**
 - proteiny
 - glykoproteiny
 - polysacharidy
 - jiné alergeny
- **Protilátka (Antibody)**
 - váže specificky antigeny
 - imunoglobulin

Lymfatický oběh

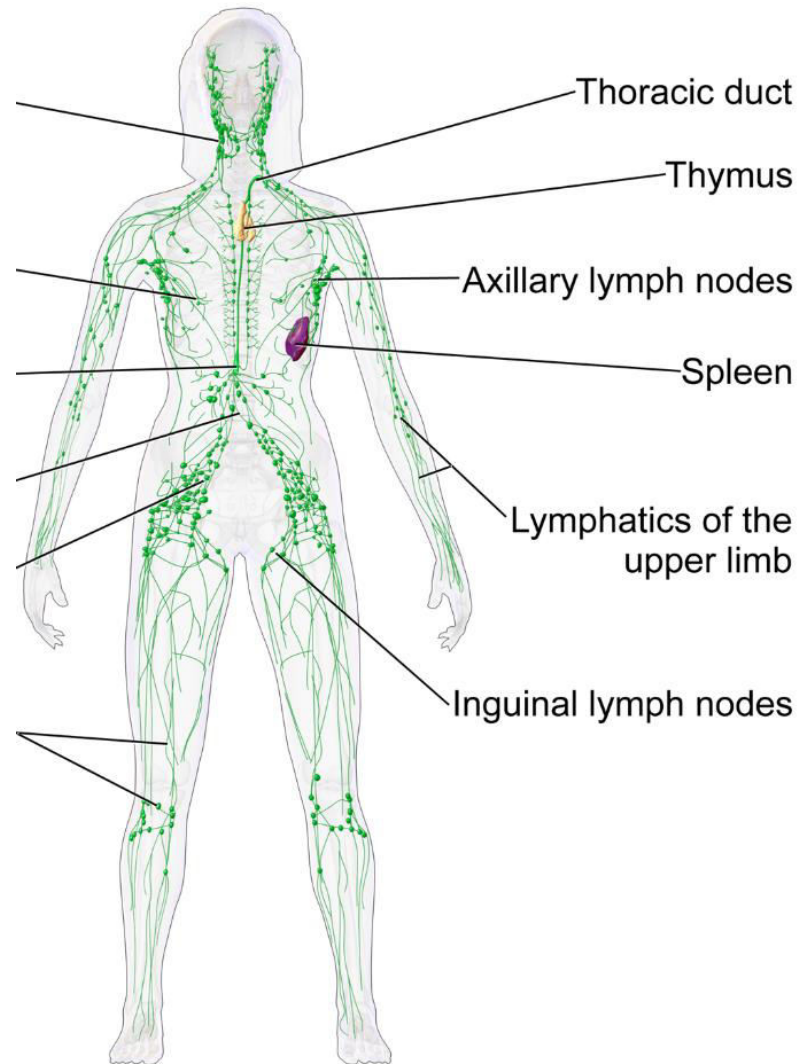
- Obsahuje lymfocyty, odpadní látky
- vstřebávání intersticiální tekutiny
- absorpce a transport tuků
- prezentace antigenů v uzlinách
- komunikace s cirkulací
 - v tkáních - mikrocirkulace
 - pravý lymfatický a thorakální duk



(a)

Imunitní orgány

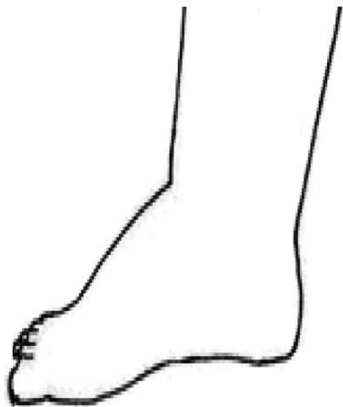
- **primární lymfatické orgány**
 - Vznik a diferenciacie leukocytů
 - **Kostní dřeň**
 - **Thymus** (brzlík) - tolerance
- **Sekundární lymf. orgány**
 - Slezina
 - Lymfatické uzliny a MALT (mucosa associated lymphoid tissue)
 - antigen-specifická reakce
 - maturace lymfocytů
- **Lymfatické cévy**
 - propojení s krevním oběhem v uzlinách



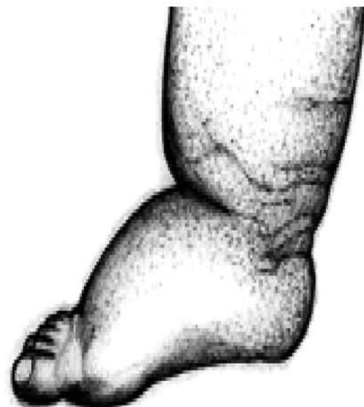
Lymfedém

- Porucha návratu lymfatické tekutiny do krevního oběhu
- dědičné, parazitární (elefantiáza), při léčbě rakoviny

Stage 1



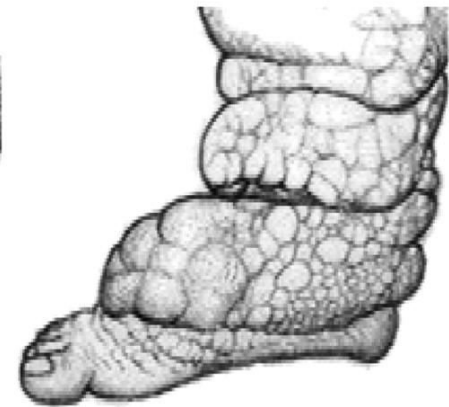
Stage 2



Stage 3



Stage 4



Rozdělení imunitního systému

Vrozená složka

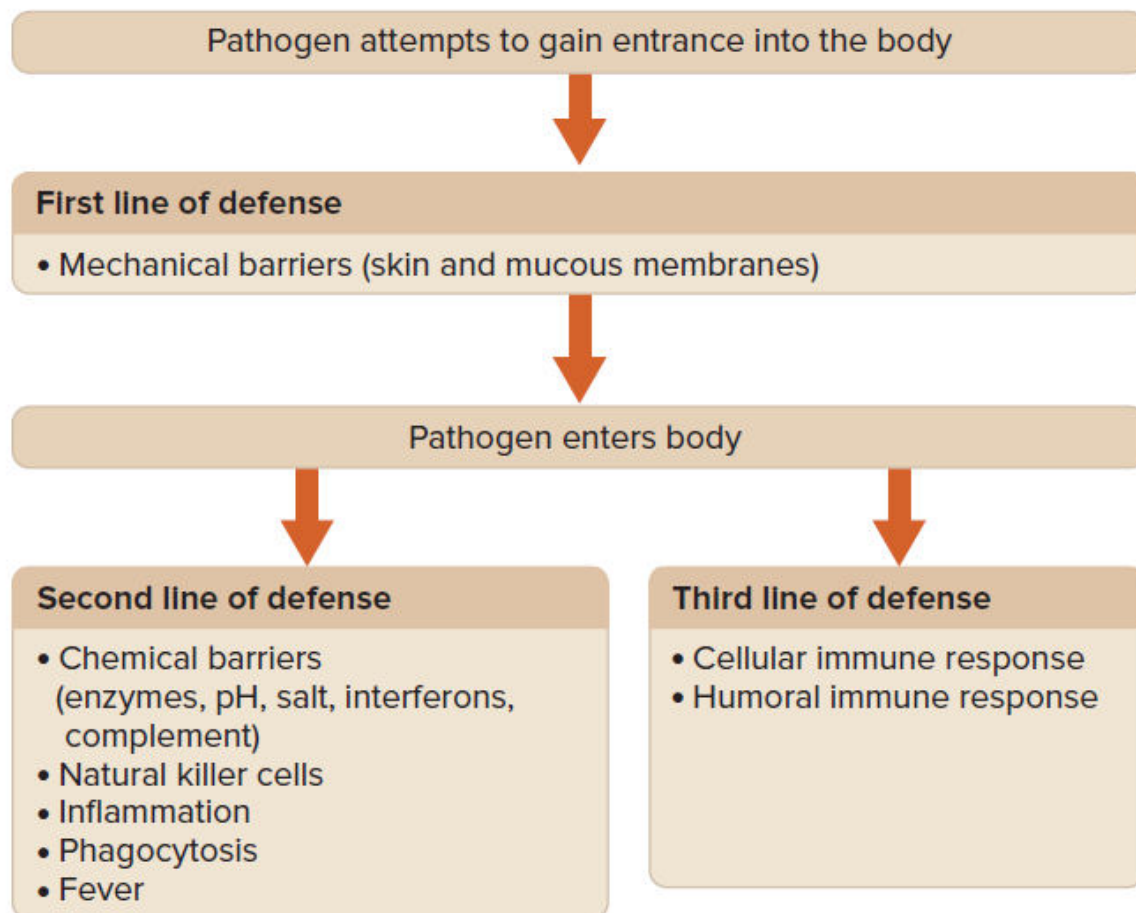
- nespecifická reakce
- okamžitá reakce
- evolučně starší

Získaná složka

- vyvíjí se v závislosti na prostředí
- specifická reakce
- pomalejší
- evolučně mladší
- protektivní imunita – imunitní paměť

Humorální x Buněčná

Schéma obrany organismu



Nespecifická odpověď

- **Humorální** – sérové složky (komplement, enzymy, přirozené protilátky)
- **Buněčné** – Fagocytóza, oxidativní stres, cytotoxicita
- **Záněť** – kombinace humorální a buněčné
- **Hemostáze** – koagulace, agregace, vazokonstrikce
- **Neimunitní obrana** – mechanická, chemická, mikrobiota

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose/oral cavity
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH	Pulmonary surfactant	Enzymes in tears and saliva (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	β -defensins Lamellar bodies Cathelicidin	α -defensins (cryptidins) RegIII (ectididins) Cathelicidin	α -defensins Cathelicidin	Histatins β -defensins
Microbiological	Normal microbiota			

Komplement

- Zabití bakterií
- Opsonizace
- Chemotaxe

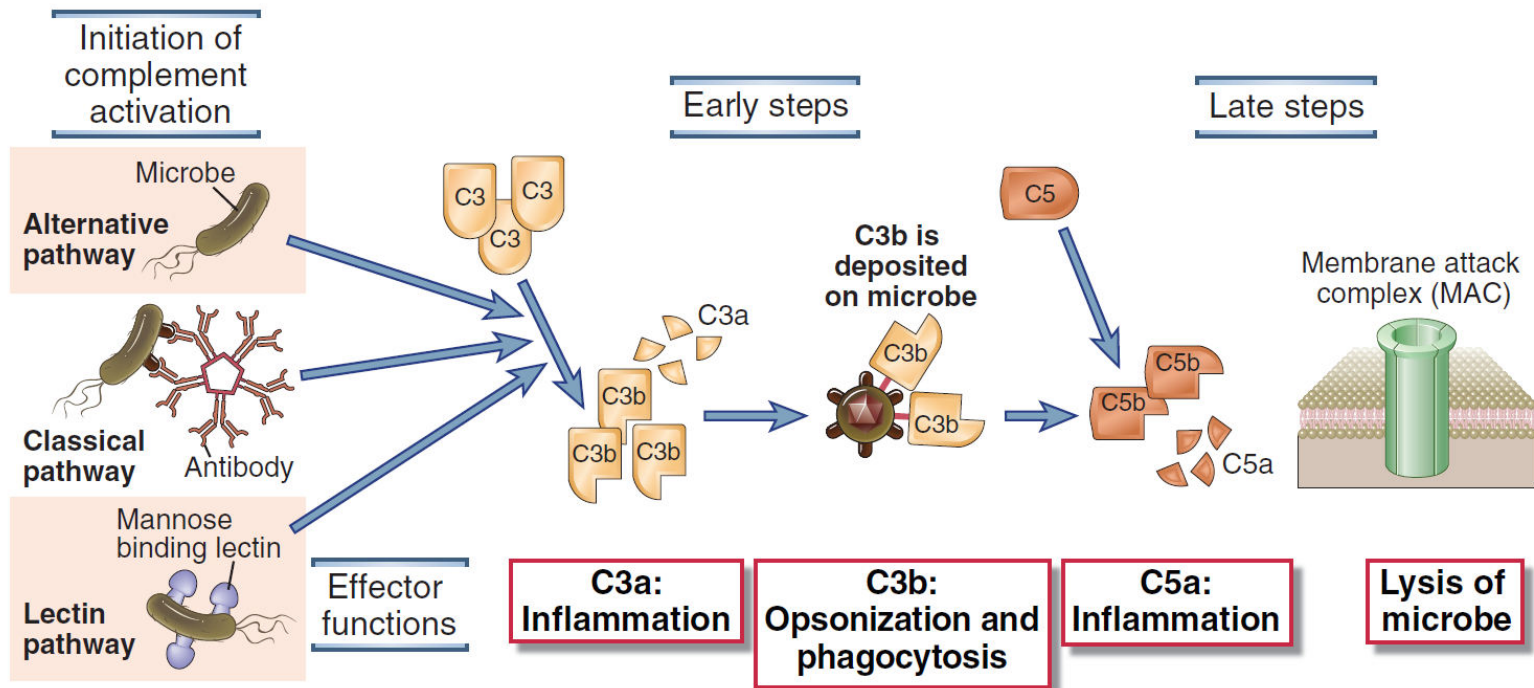
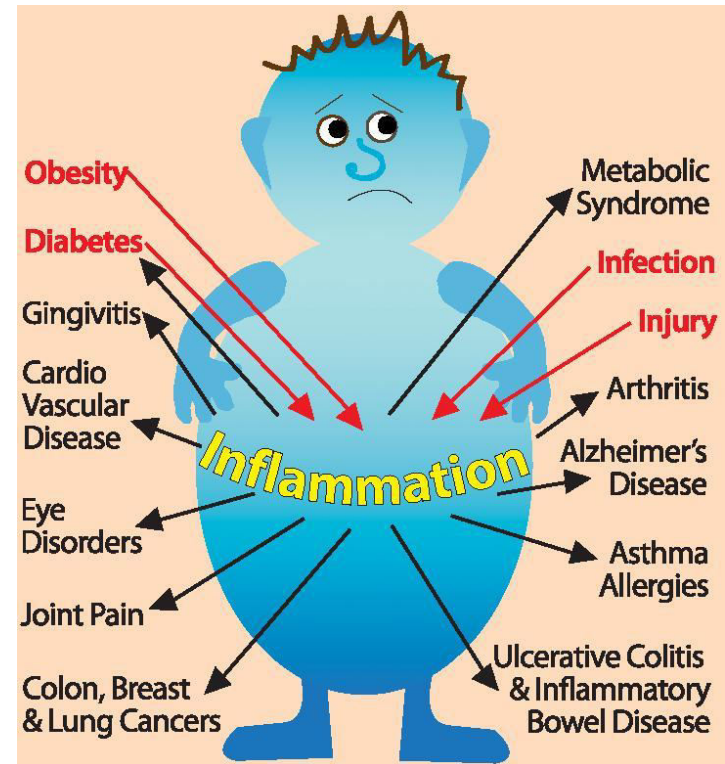
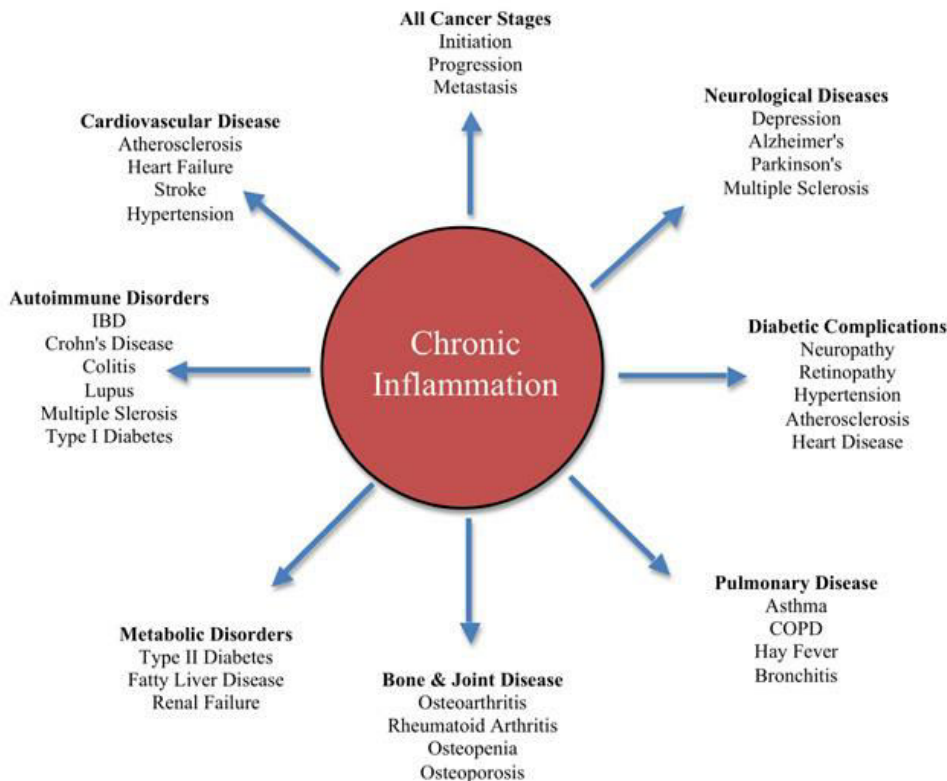


FIGURE 4-9 Pathways of complement activation. The activation of the complement system may be initiated by three distinct pathways, all of which lead to the production of C3b (the early steps). C3b initiates the late steps of complement activation, culminating in the production of peptides that stimulate inflammation (C5a) and polymerized C9, which forms the membrane attack complex, so called because it creates holes in plasma membranes. The principal functions of major proteins produced at different steps are shown. The activation, functions, and regulation of the complement system are discussed in much more detail in Chapter 12.

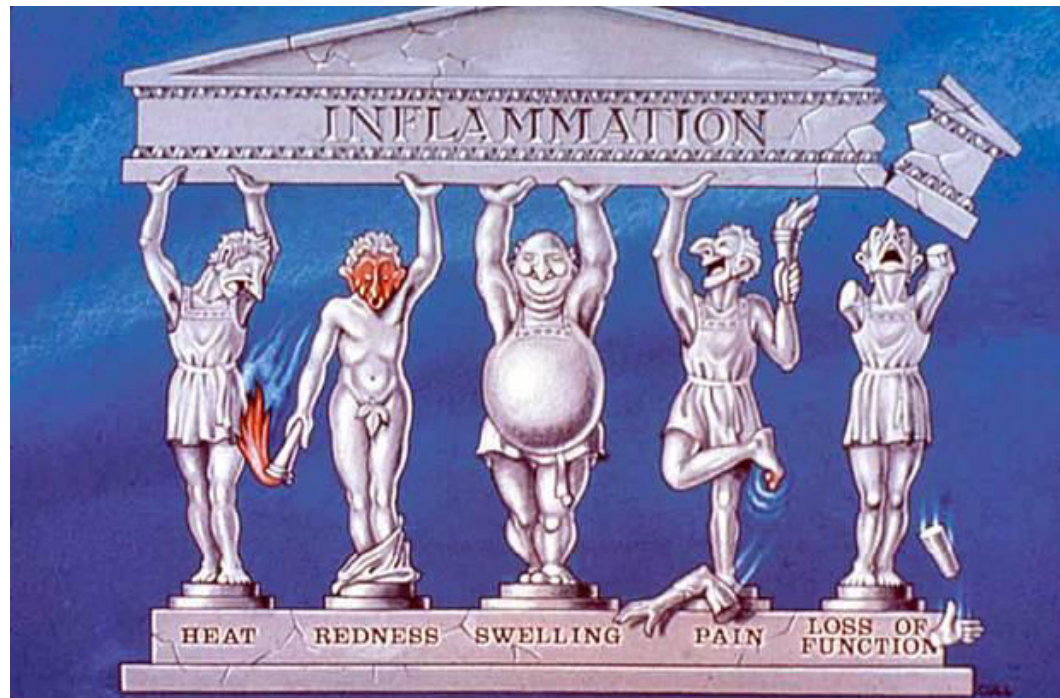
Záněť

- Nejvýznamnější nespecifická obranná reakce organismu
- Jedna z definic: Akumulace leukocytů, plazmových proteinů a tekutiny z krve v tkáních za účelem likvidace mikrobů a zahojení poranění.
- Nelze jednoduše oddělit nespecifickou a specifickou imunitu



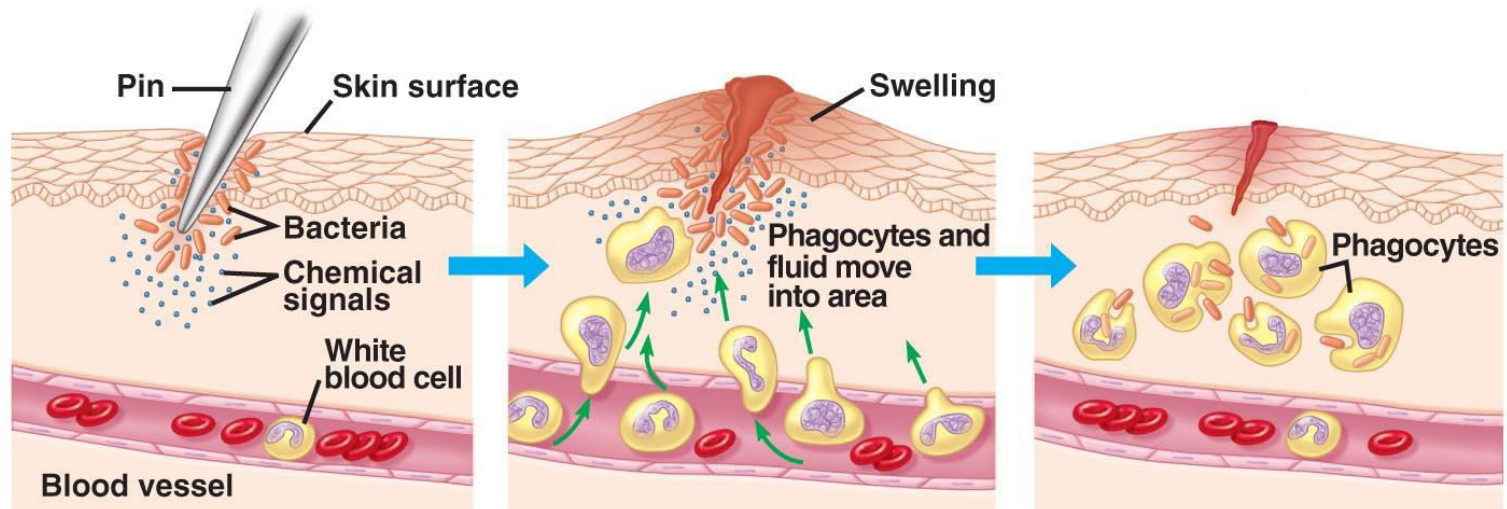
4 kardinální znaky zánětu

- Dolor (bolest)
 - Calor (zvýšená teplota)
 - Tumor (otok)
 - Rubor (zarudnutí)
- } Definované Aulem Cornelielem Celsem
- Functio laesa (porucha funkce) – přidáno Virchowem v 19. století



4 fáze zánětu

- **Signalizace** - Poškozená tkáň produkuje a aktivuje signální molekuly (PG, histamin, cytokiny, kininy)
- **Vaskulární změny** (propustnost a rozšíření cév, exprese adhezivních molekul)
- **Rekrutace leukocytů** z cirkulace, infiltrace plazmovými proteiny a tekutinou
- **Eliminace patogenů** - fagocytóza mikrobů, zhojení zánětu, reparace tkáně



1 Tissue injury; release of chemical signals such as histamine

2 Dilation and increased leakiness of local blood vessels; migration of phagocytes to the area

3 Phagocytes (macrophages and neutrophils) consume bacteria and cell debris; tissue heals

Cytokiny a chemokiny

- Základní komunikační molekuly
- Pleiotropické – ovlivňují víc typů buněk
- Redundantní – více cytokinů má podobný účinek
- Cytokinová síť – mnoho kombinací – rozdílné reakce dle situace
- chemokiny – atrakce buněk

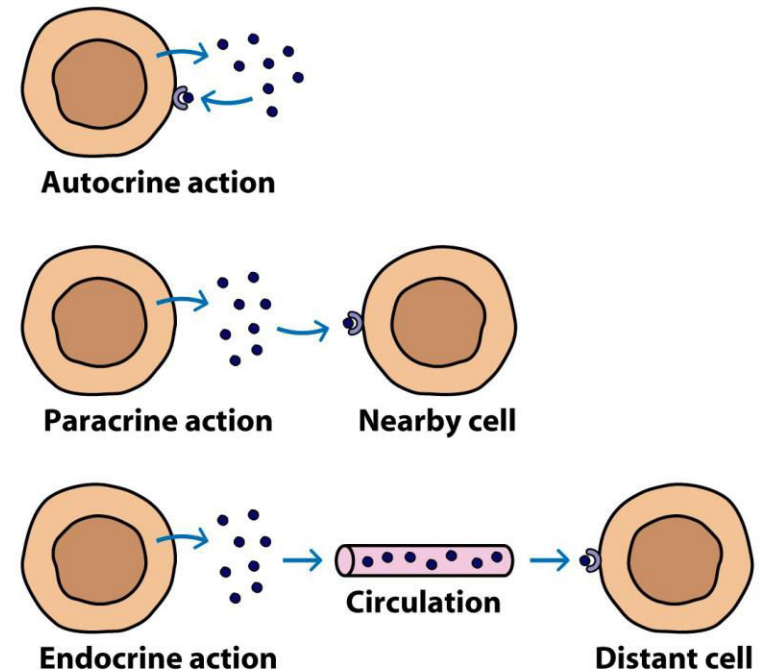
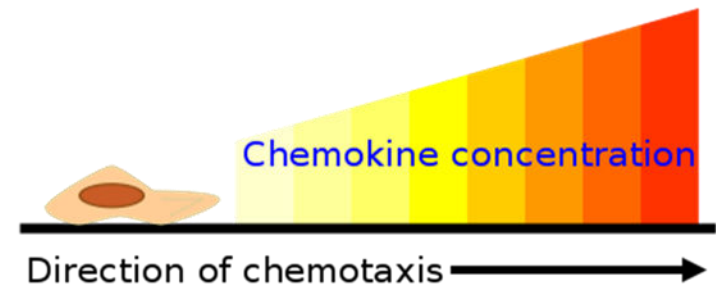


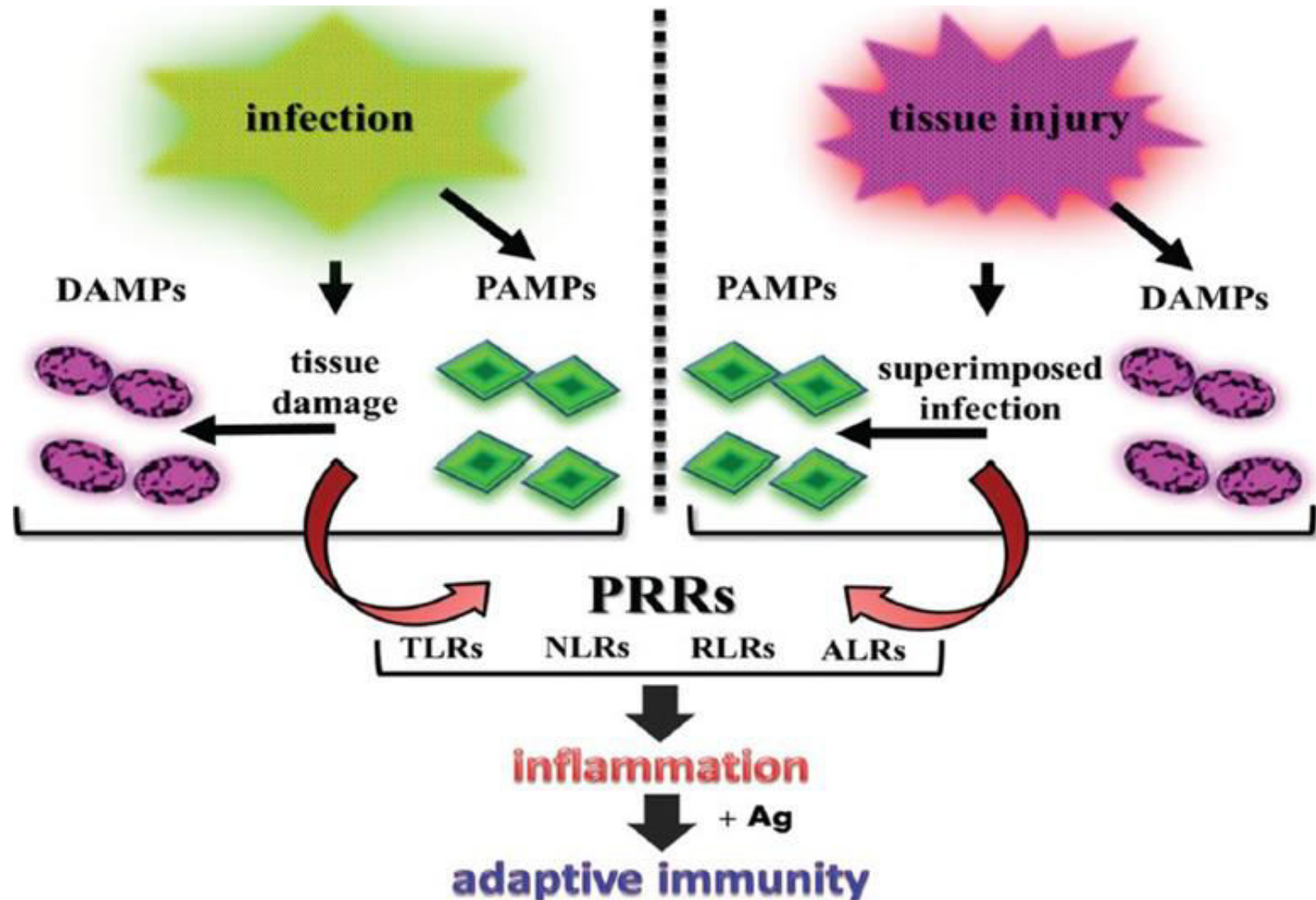
Figure 12-1b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



První signalizace nebezpečí

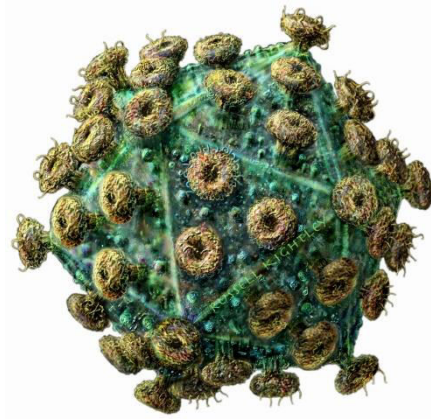
- Vrozená, nespecifická (antigen)
- **PAMP** – pathogen associated molecular patterns
- **DAMP** – Danger associated molecular patterns
- **PRR** – Pattern recognition receptors
 - **TLR** – Toll like receptor
 - NLR – NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) like receptor - intracelulární
 - RLR (RIG-I-like receptors) – intracelulární, viry

PAMP x DAMP x PRR



Patogeny

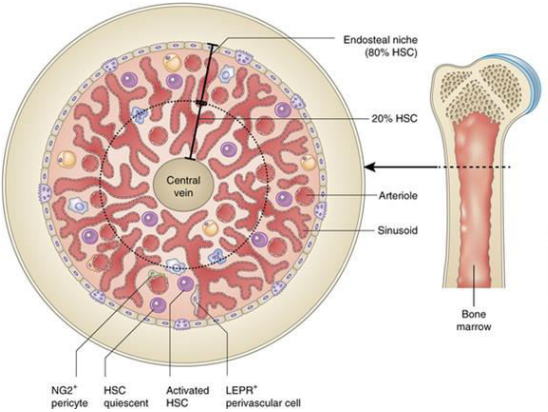
- Viry
- Baktérie
- Houby
- Parazité
- Různé reakce na různé patogeny



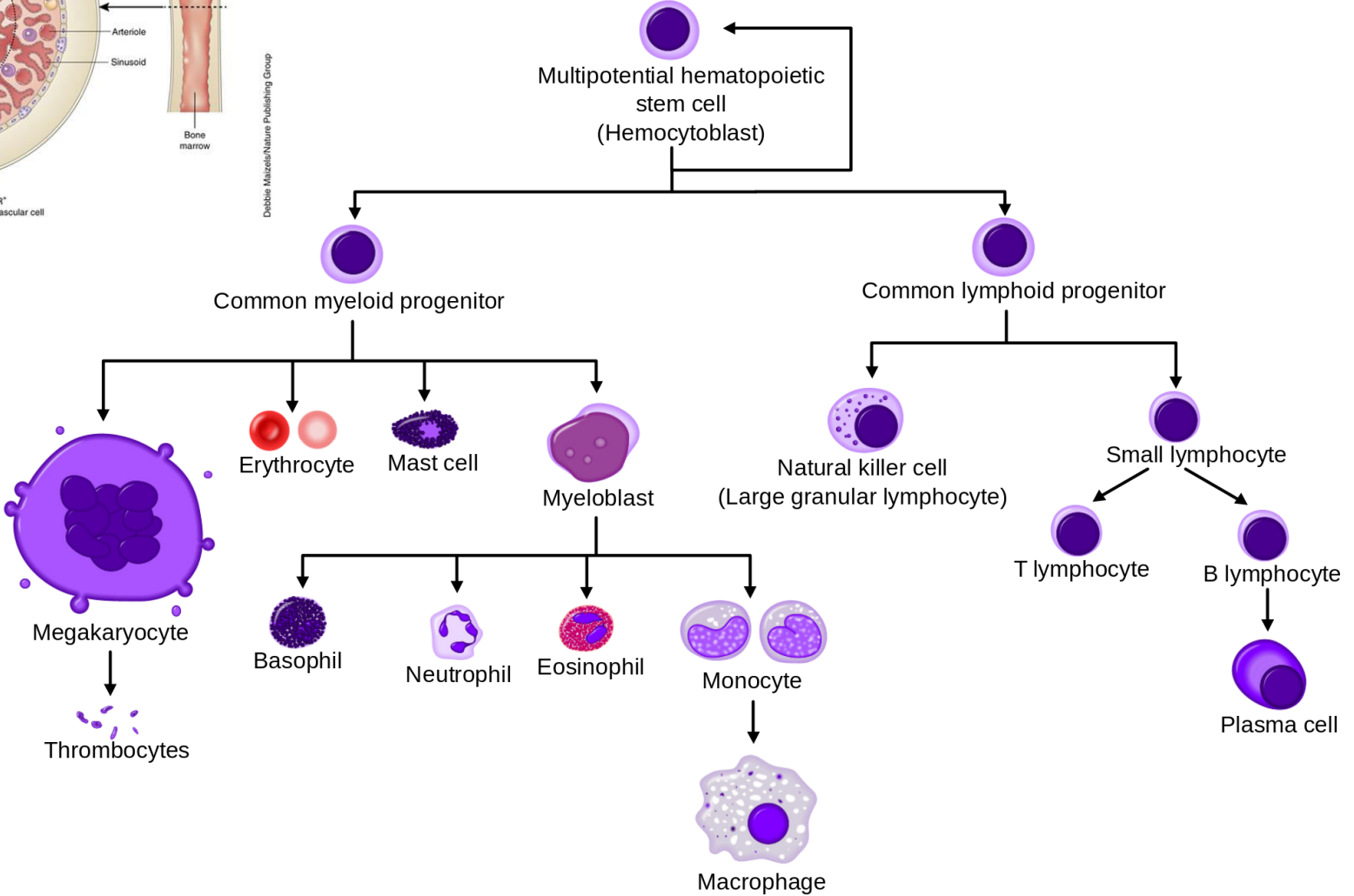
Imunitní buňky

- **Leukocyty** = bílé krvinky
 - **Lymfoidní linie**
 - T-buňky - CD4+, CD8+, Tc, Th, Treg, NK T – buněčná odpověď
 - B-buňky → maturace → plasmacyty (produkce protilátek)
 - **Myeloidní linie** – základ vrozené imunity - granulocyty, žírné buňky, dendritické buňky, monocyty/makrofágy, trombocyty, erytrocyty
- **Ne-leukocytární buňky IS** – endoteliální buňky, keratinocyty,...

Hematopoéza



Debbie Mazer/Nature Publishing Group

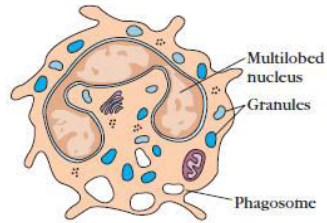
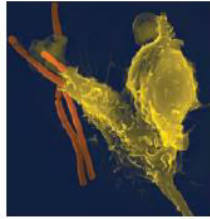


Myeloidní buňky

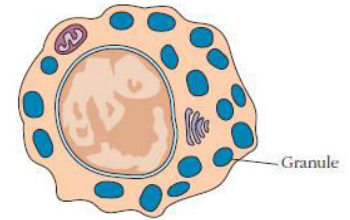
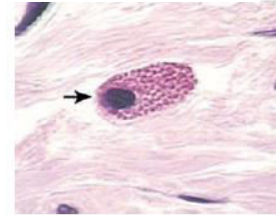
- **Antigen prezentující buňky (APC)** – Dendritické buňky (DC) a makrofágy (MF), vliv na maturaci T-buňek
- **Fagocyty** – MF, DC, neutrofily, eosinofily
 - „úklid“
 - Intracelulární eliminace patogenů
 - evolučně starý mechanismus – améby
- **Granulocyty** – Neutrofily, eozinofily, bazofily, žírné buňky
 - degranulace – vypuštění zabíjecích molekul
- **Destičky (megakaryocyty)** – tvorba trombu, sekrece mediátorů
- *Erytrocyty*

Myeloidní buňky

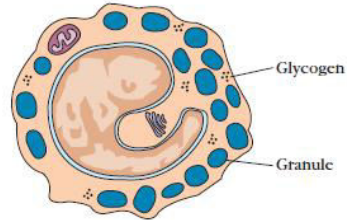
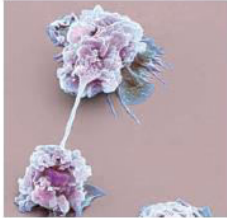
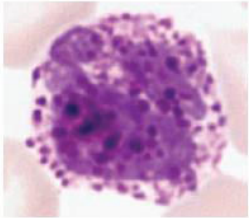
Neutrofil



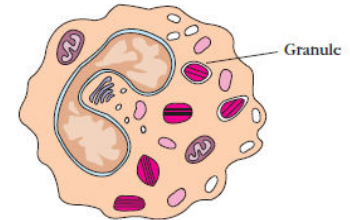
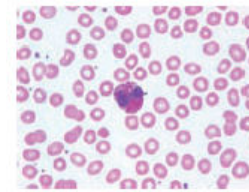
Žírná buňka



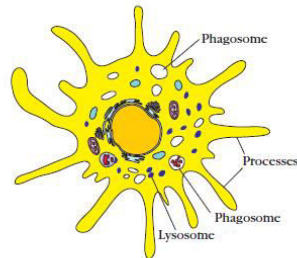
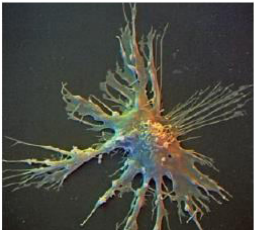
Basofil



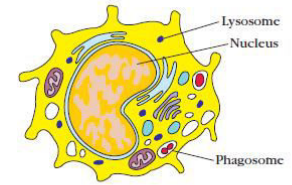
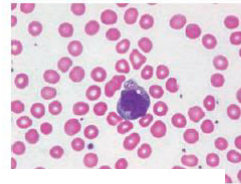
Eosinofil



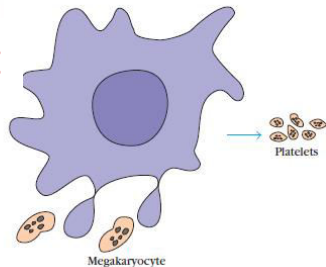
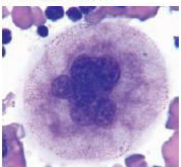
Dendritická buňka



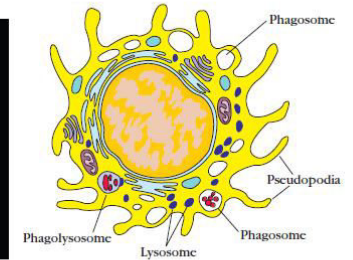
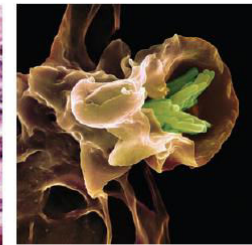
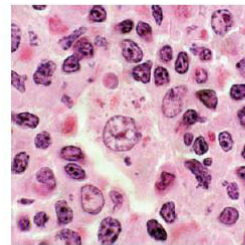
Monocyt



Megakaryocyt



Makrofág



Specifická odpověď

- **Humorální** – specifické protilátky, produkují **B-lymfocyty**
- **Buněčná – T-lymfocyty**
 - CD4+ - T helper, pomocné T lymfocyty
 - CD8+ - Cytotoxické T lymfocyty
- Antigen specifická odpověď
- Je třeba stimulace více signály

Maturace lymfocytů

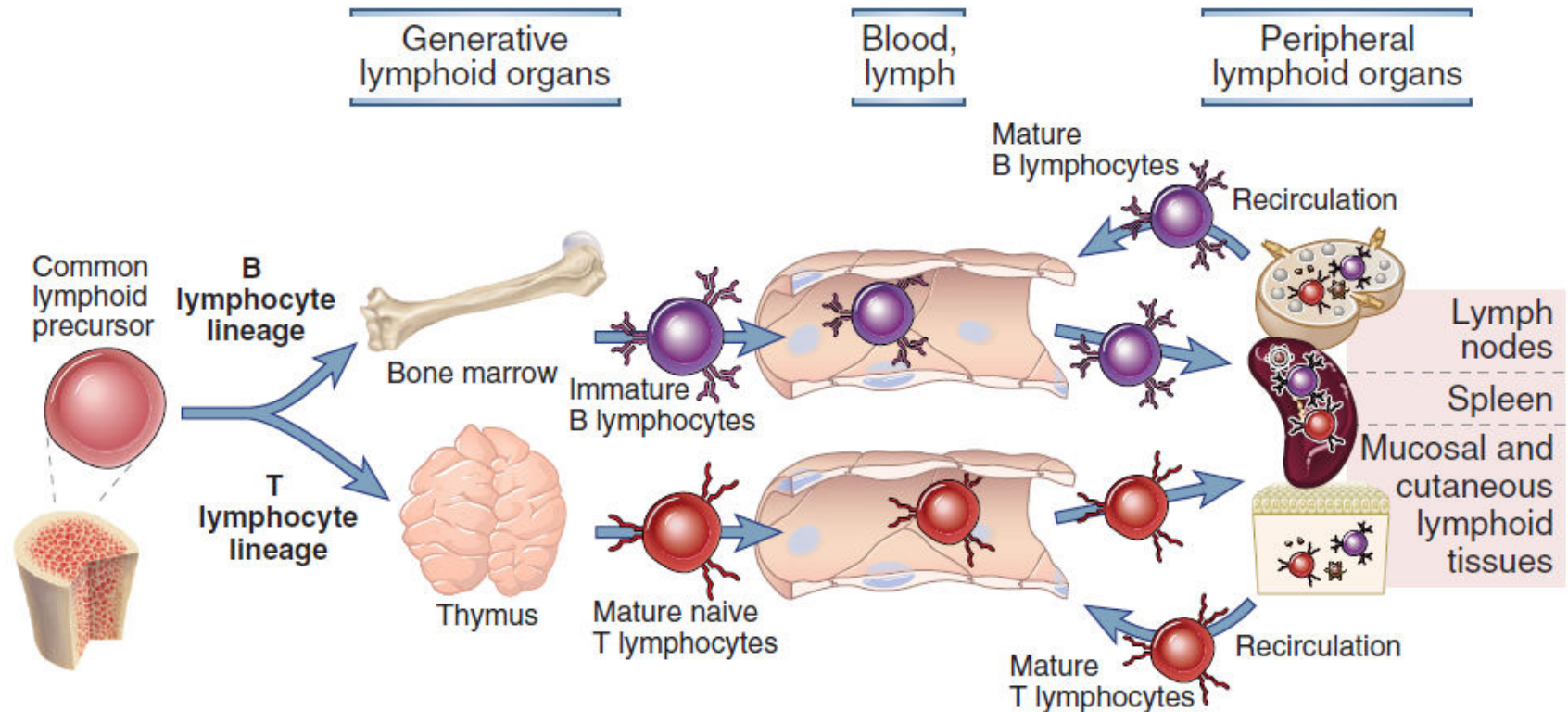
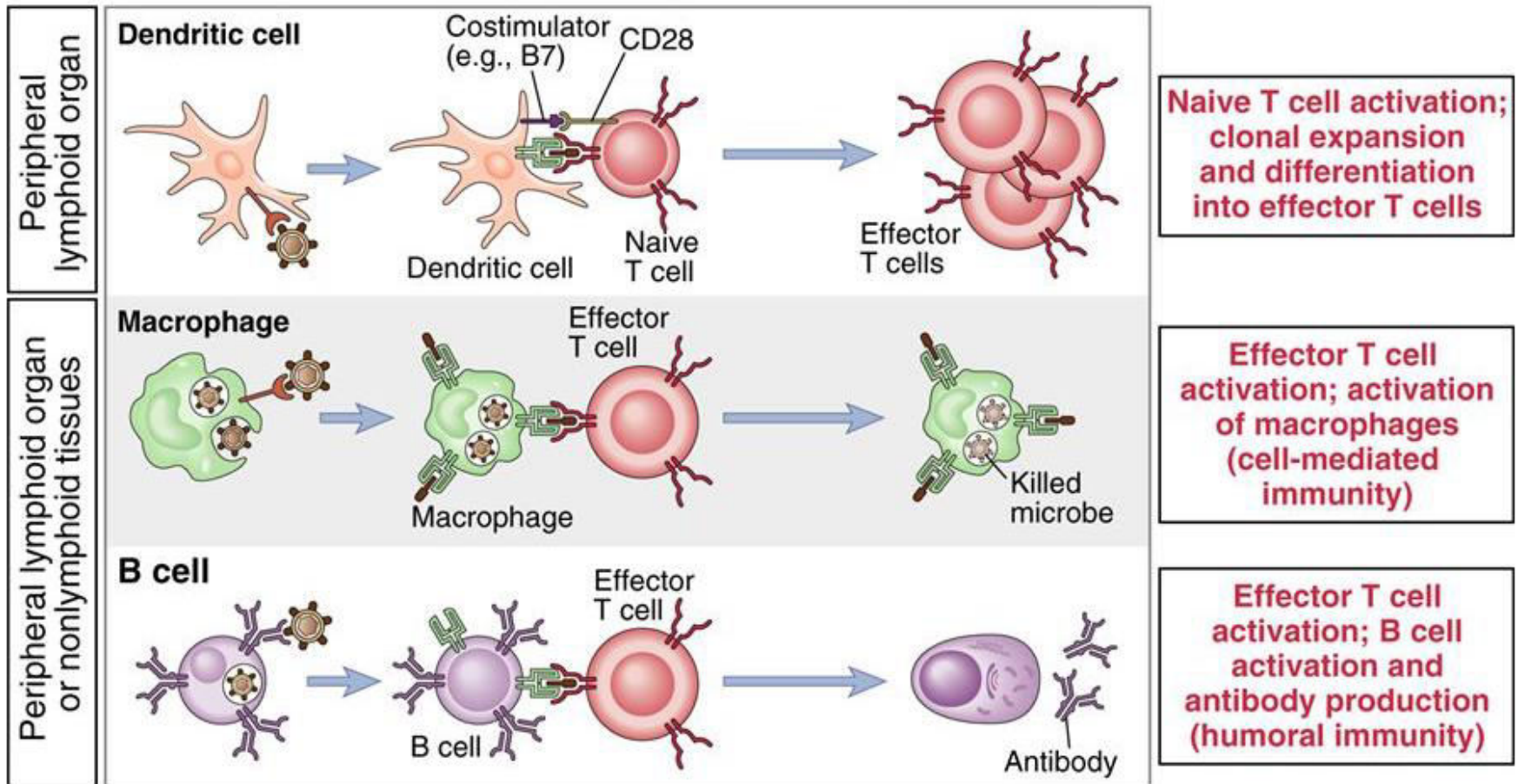
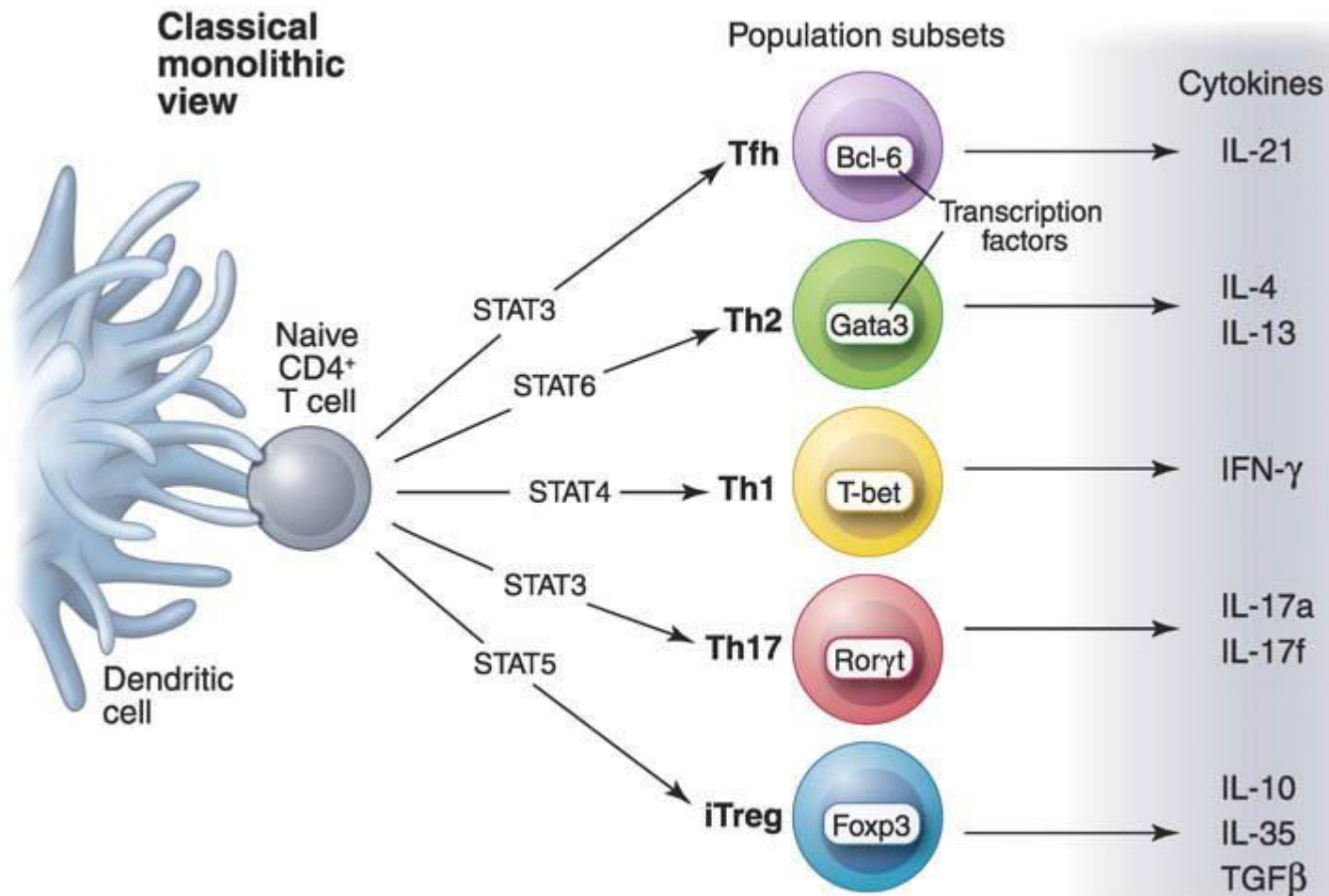


FIGURE 2-5 Maturation of lymphocytes. Lymphocytes develop from bone marrow stem cells and mature in the generative lymphoid organs (bone marrow and thymus for B and T cells, respectively) and then circulate through the blood to secondary lymphoid organs (lymph nodes, spleen, regional lymphoid tissues such as mucosa-associated lymphoid tissues). Fully mature T cells leave the thymus, but immature B cells leave the bone marrow and complete their maturation in secondary lymphoid organs. Naive lymphocytes may respond to foreign antigens in these secondary lymphoid tissues or return by lymphatic drainage to the blood and recirculate through other secondary lymphoid organs.

Prezentace antigenu

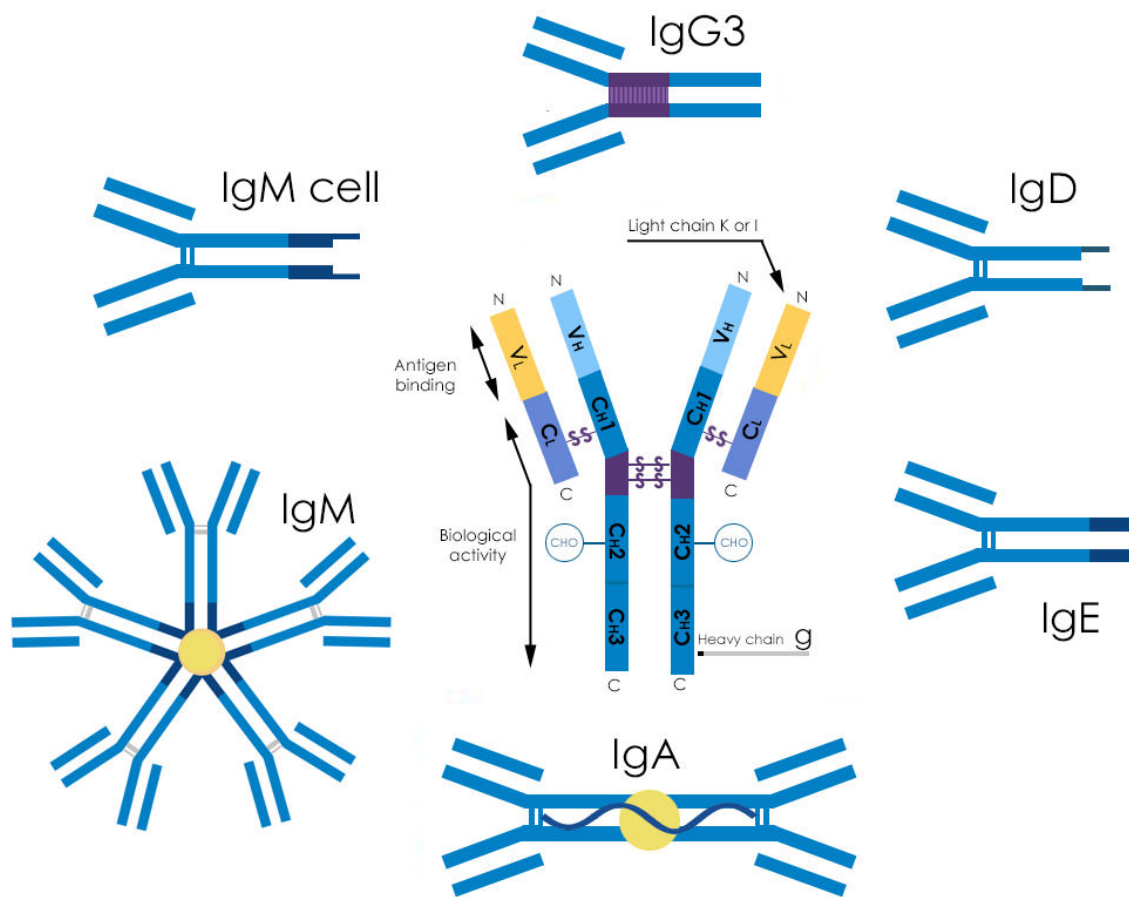


Subpopulace pomocných T lymfocytů



Typy protilátek

Imunoglobuliny (Ig)



Průběh imunitní reakce

Nespecifická



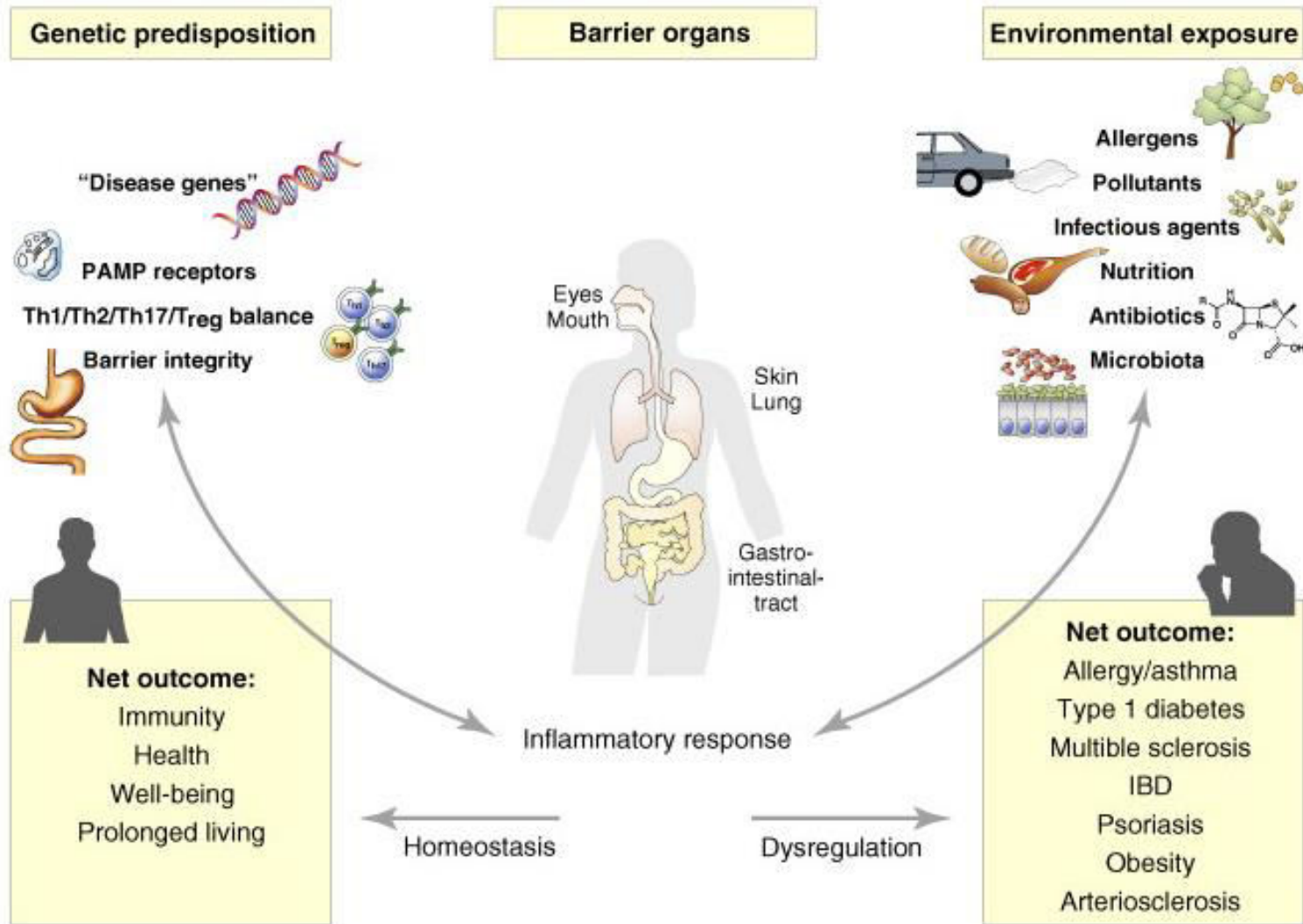
Specifická



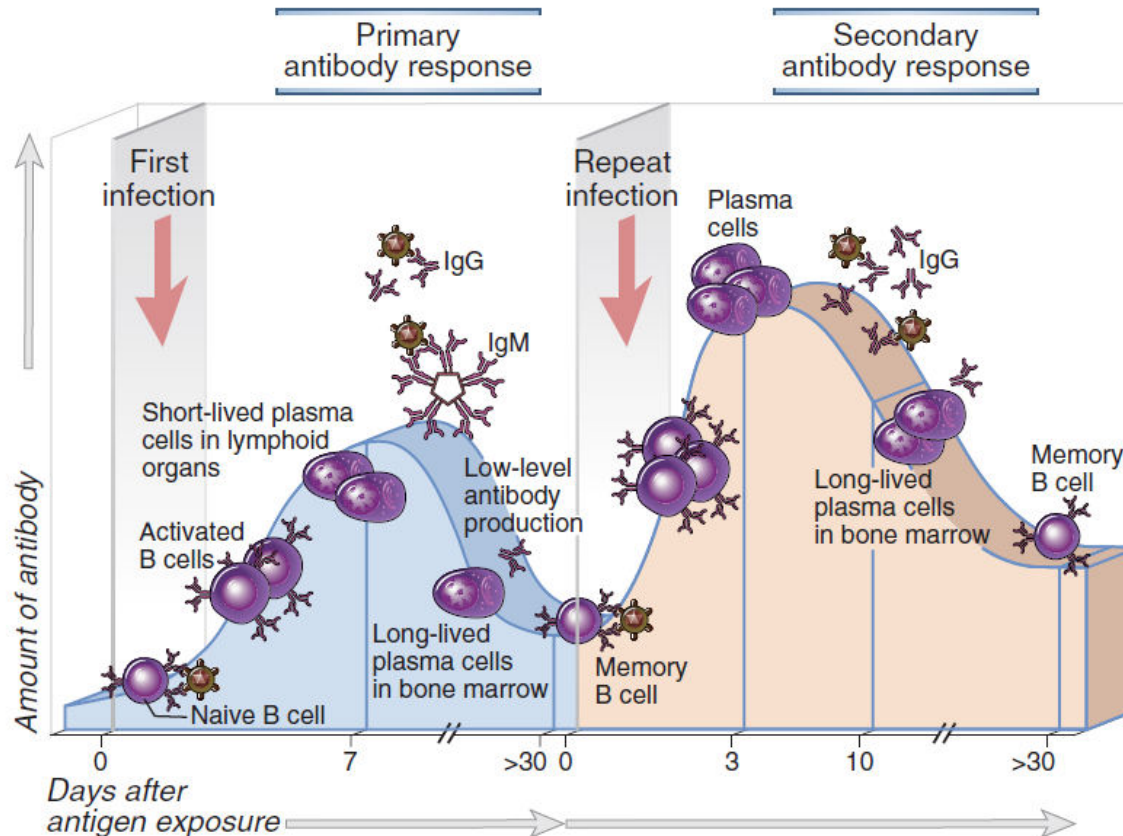
Regulace
odpovědi



Ovlivnění imunitní reakce

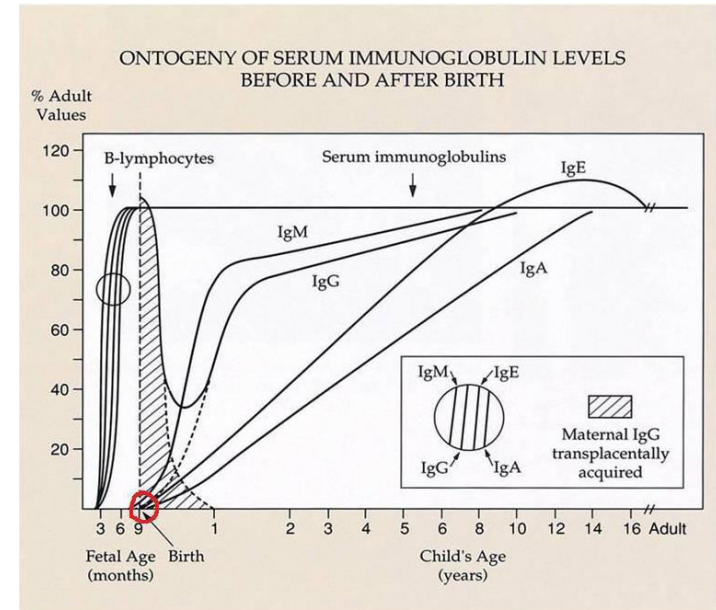
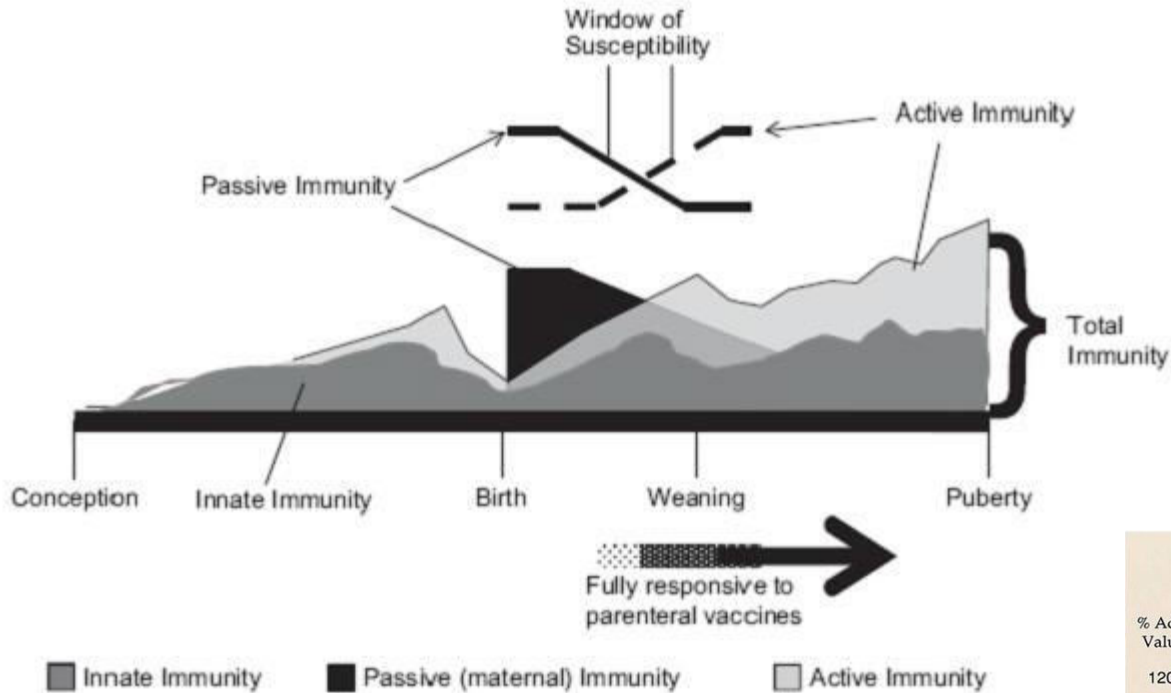


Imunitní paměť



Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Only protein antigens

Vývoj imunity



faktory ovlivňující vývoj imunity

Vaginal Delivery



vs.

Cesarean Delivery



Introduced to Vaginal Microbes: Lactobacillus

Introduced to Skin Flora: Staphylococcus

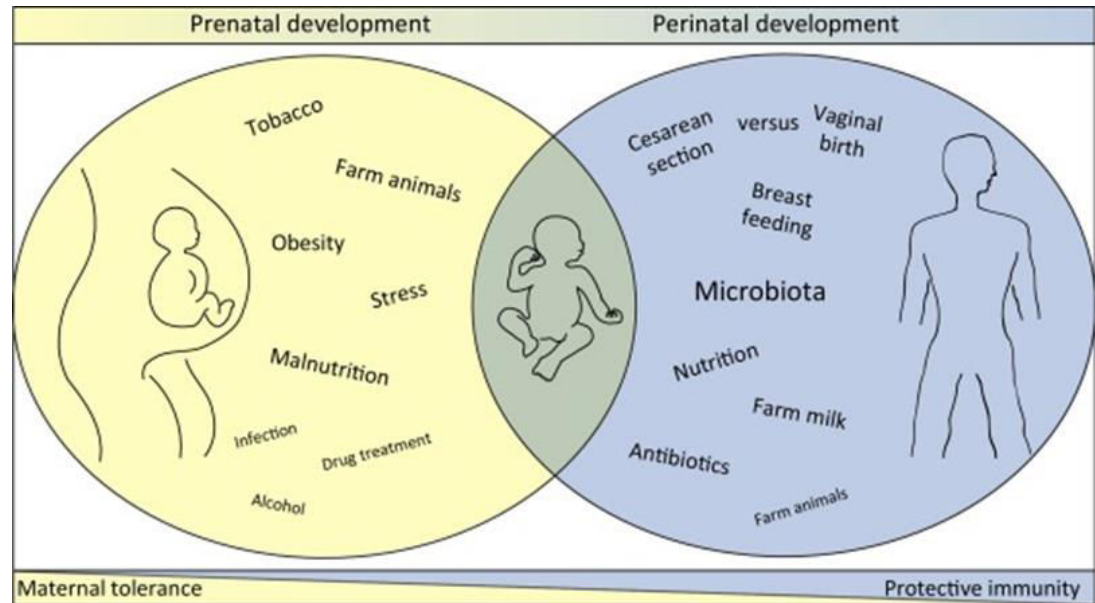
Normal Introduction of Gut Microbes

Abnormal Microbial Introduction

Normal Development of the Immune System
 •Production of specific cytokines for proper immune system development

Disrupted Intestinal Microbial Colonization
 •Increase risk for Atopic Diseases, Asthma, Allergic Rhinitis, and Celiac Disease
 •Association: Delayed Onset of Lactation
 •Lack Breast Milk Support for Gut Flora

Richardson, 2013



Trends in Immunology