

3

Mykologie

Většina lékařsky významných fungi je běžně přítomná v přírodě. Z tisíce známých druhů pouze asi 100 druhů vyvolává lidská onemocnění. V zásadě je rozdělujeme na kvasinky a plísně.

Kvasinky jsou jednobuněčné organismy, které mají sférický nebo ovoidní tvar. Všechny kvasinky jsou si velmi podobné, když je prohlédneme pod mikroskopem, kde vidíme jednotlivé částečně pučící buňky. Při kultivaci na pevných médiích připomínají bakteriální kolonie. Právě kvasinky tvoří mycelia. Některé kvasinkovité organismy mohou vytvářet myceliové struktury, např. *Candida albicans*.

Plísně jsou mnohobuněčné mikroorganismy s mnoha specializovanými strukturami, které mají specifické funkce.

- a) Hyfy jsou základní jednotkou plísní. Jsou to velmi jemná tenká vlákna, která tvoří spleť nazývanou mycelium. Některá vlákna jsou předělena septy, která umožňují pohyb cytoplazmy mezi buňkami.
- b) Konidiofory jsou hyfy, které nesou na svém konci drobné jednobuněčné kulovité nepohlavní spory nazvané konidie.
- c) Sporangiofory jsou hyfy, na jejichž konci jsou vakovité útvary naplněné sporama, sporangia.
- d) Konidie jsou nepohlavní spory různého typu a velikosti.

Spory je označení pro pohlavní struktury, které vznikají spojením dvou buněk.

Houby se rozmnožují pohlavně nebo nepohlavně. Předpokládá se, že infekce jsou vyvolávány konidiemi, protože sexuální formy fungi nenalézáme v klinickém materiálu.

Klasifikace a taxonomie lékařsky významných fungi se uskutečňuje na základě biochemických reakcí, vzhledu kolonií a mikroskopické morfologie.

Kultivační podmínky a růstové požadavky pro pěstování fungi se liší od nároků bakterií. Většina lékařsky významných fungi roste za aerobních podmínek. Standardní kultivační půdou je Sabouraudův agar, který má vysoký obsah sacharidů. Půdy mají pH v rozptě 4,0–6,5.

Virulence patogenních fungi je velmi nízká. Přenos z člověka na člověka se vyskytuje velmi vzácně.

Lékařsky významné houby rozdělujeme podle typu onemocnění (mykózy), které vyvolávají.

1) Povrchové mykózy

Postihují obvykle povrchovou vrstvu kůže, vlasy a nehty. Obecně původce označujeme jako dermatofyty. Nejčastější příčinou je druh *Trichophyton*, *Microsporum*, ale i *Candida*.

2) Podkožní mykózy

Postihují obvykle podkožní tkáň, ale vzácně dochází k rozsevu do organismu. Patří sem např. původce sporotrichózy.

3) Systémové mykózy nebo hluboké mykózy

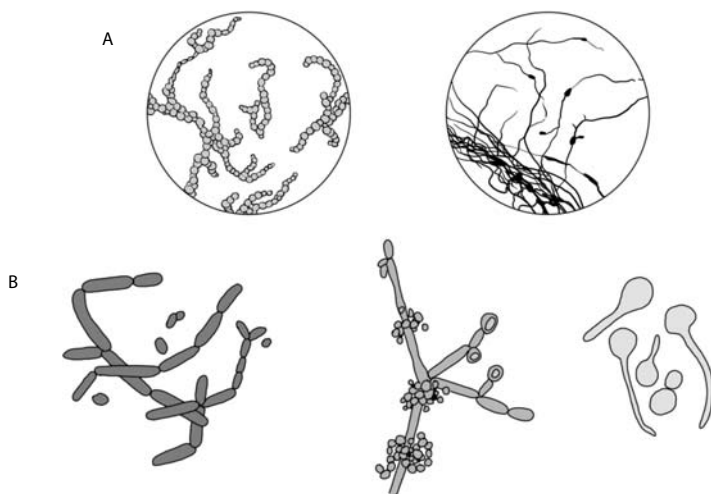
Postihují vnitřní orgány, zejména dýchací trakt.

Nejznámější původce je *Histoplasma*. Vyvolávají infekce u zdravých lidí.

4) Oportunní mykózy

Oportunní mykózy jsou vyvolány původci, které obvykle nejsou patogenní pro člověka. Zvýšený výskyt je pozorován zejména u osob se sníženou imunitou, jako jsou pacienti s AIDS.

Za velmi důležité jsou považovány *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, rod *Aspergillus*.



Obr. 11 (A) Schematické znázornění mycelia plísní (streptomyces); (B) Schematické znázornění rozmanitých forem kvasinek (*Candida albicans*)

4

Parazitologie

Ačkoliv všechny lékařsky významné mikroorganismy jsou parazité pro lidského hostitele, lékařská parazitologie se tradičně zabývá parazitickými prvoky, červy a členovci.

1. Protozoa (prvoci)

Protozoa jsou jednobuněčné organismy, které lze zařadit do čtyř tříd:

1. Bičíkovci – Flagellata

Jsou to pohybliví prvoci, kteří mají jeden nebo více bičíků. Množí se nepohlavně. Nejčastějšími zástupci jsou trichomonády, lamblie, trypanozómy.

2. Kořenonožci – Rhizopoda

Pohybují se přeléváním cytoplazmy, při kterém tvoří panožky, pseudopodie. Příkladem je měňavka (améba). Rozmnožují se nepohlavně dělením a vytvářejí velmi odolné cysty. Řadíme sem např. *Entamoeba histolytica* a *Naegleria fowleri*.

3. Výtrusovci – Sporozoa

Prodělávají složitý vývoj, rozmnožují se jak nepohlavním, tak i pohlavním způsobem. Do této třídy patří plazmodia a toxoplazma.

4. Nálevníci – Ciliophora

Nálevníci jsou pohybliví prvoci, rozmnožují se oběma způsoby. Jediným patogenním zástupcem je *Balantidium coli*.

Patogenní prvoci vyvolávají široké spektrum klinických projevů podle tkáně, kterou napadají a kde přetrvávají.

Příklady: malárii vyvolává řada druhů plazmodií, která mají schopnost napadat červené krvinky.

Toxoplazmózu, onemocnění postihující různé tkáně včetně centrálního nervového systému, způsobuje *Toxoplasma gondii*. Střevní onemocnění vyvolávají entaméby a *Balantidium coli*, lamblie. Mezi nemoci pohlavní patří trichomoniáza.

II. Helminti (červi)

Parazitické červy postihující člověka můžeme rozdělit do dvou velkých skupin:

Platyhelminthes – ploší červi, lékařský význam mají dvě třídy: Cestodes – tasemnice a Trematodes – motolice.

Nemathelminthes – oblí červi, zahrnují mnoho druhů lidských parazitů ve třídě Nematodes – hlísti.

1. Nematodes – hlísti

Většina hlístů parazituje v lidském střevním traktu. Tito parazité mají oblé a protáhlé tělo. Jsou odděleného pohlaví. Běžně je lidská populace infikována šesti druhy.

Společně parazitují téměř u 25 % lidí na světě.

Jsou to:

- roup dětský – *Enterobius vermicularis (oxyuris)*
- tenkohlavec bičíkový – *Trichuris trichiura*
- škrkavka dětská – *Ascaris lumbricoides* a další méně často se vyskytující hlísti.

Rozmnožují se vajíčky, z kterých se u některých líhnou larvičky nebo přímo malí červi.

Diagnostika je založena na průkazu vajíček, larev nebo červů ve stolici.

Tkáňoví hlísti pronikají lymfatickou nebo krevní cestou k různým orgánům. Patří sem např. svalovec. Člověk je většinou náhodným hostitelem.

2. Cestodes – tasemnice

Tasemnice mají dlouhé článkované tělo a mohou dosáhnout délky od 2 cm až do 10 m. Parazitují v lidském střevě. Infekce jsou rozšířeny po celém světě. Tělo dospělého parazita se skládá z hlavy, krku a těla. Každý článek je oboupohlavní, tedy jedna reprodukční jednotka. Tasemnice je hermafrodit.

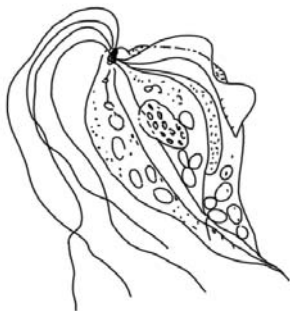
Většina tasemnic potřebuje jednoho nebo více mezihostitelů, aby mohla dokončit svůj vývojový cyklus. Vajíčka se stolicí opouštějí prvního hostitele, kontaminují půdu. Dozrálá vajíčka se s kontaminovanou potravou dostávají do mezihostitele, kde se z nich líhnou larvy, které pronikají do tkání a vytváří cysty. Cyklus je dokončen, když první hostitel opět pozře cystu v potravě.

Člověk je primárním hostitelem i mezihostitelem pro tasemnici dlouhočlenou (*Taenia solium*) a tasemnici dětskou (*Hymenolepis nana*). Pro tasemnici bezbrannou (*Taenia saginata*) je mezihostitelem hovězí dobytek. Pro člověka je nejnebezpečnější škulovec široký (*Diphyllobothrium latum*), který potřebuje tři hostitele: korýše buchanku, ryby a člověka.

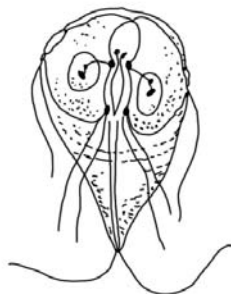
3. Trematodes – motolice

Motolice prodávají velmi složitý vývoj, k němuž potřebují tři hostitele. Přezívají v důležitých tkáních lidského těla, které závažně poškozují. Podle toho se rozděluje na motolice krevní, jaterní a plicní.

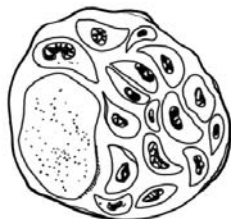
Diagnostika helmintóz je založena především na mikroskopickém průkazu vajíček, larev nebo dospělých helmintů, eventuálně jejich článků. U některých lze využít sérologických testů pro průkaz protilátek nebo kožních testů k zjištění přecitlivělosti.



Trichomonas vaginalis
poševní parazit



Giardia lamblia
střevní parazit



Toxoplasma gondii
vývojové stadium



Vývojová stadia plazmodií
(původce malárie)



Plasmodium
malárie

Obr. 12 Protozoa

IMUNOLOGIE

Imunologie je vědní obor zabývající se studiem struktury, organizace, funkce a významu imunitního systému. V současné době se rozvětvila na mnoho oblastí, jako je alergologie, klinická imunologie, buněčná imunologie, molekulární imunologie, imunogenetika, imunochemie, imunopatologie, imunofarmakologie, nádorová a transplantační imunologie.

1

Imunitní systém

Anatomický a fyziologický základ imunitní odezvy

Imunitní systém se význačně podílí nejen na obraně proti infekci, ale také na udržení stálosti vnitřního prostředí. V jeho činnosti jsou důležité tři základní funkce:

- a) rozpoznávání cizorodého od vlastního,
- b) reaktivita na cizorodé látky (imunologická odpověď) a jejich odstraňování,
- c) imunologická paměť.

Imunitní systém odlišuje cizí struktury, antigeny a reaguje na ně specifickou imunitní odpovědí. Výsledkem je zneškodnění a vyloučení cizorodé látky z organismu. Tímto způsobem jsou také odstraňovány nádorové buňky nebo vlastní buňky, které se odcizily během stárnutí.

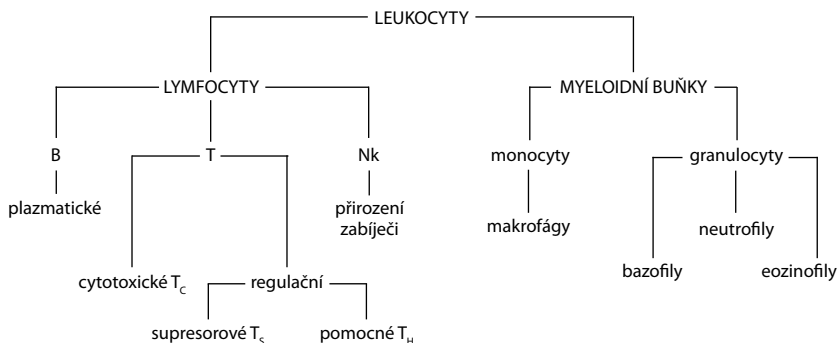
První kontakt s antigenem má za následek otisk určité informace a vznik paměti, takže organismus se účinně připraví na jeho další invazi. Vzniká tak imunologická paměť, to je schopnost imunitního systému odpovědět na opakované setkání s určitým antigenem rychleji a intenzivněji.

Imunologická tolerance naopak znamená, že organismus na daný antigen nereaguje ani při opakovaném setkání. Je protikladem imunologické paměti. Tato tolerance je nezbytně nutná k vlastním tkáňovým antigenům, ale škodlivá, vznikne-li k cizím antigenům.

Ztráta tolerance vůči složkám vlastního těla by měla za následek tvorbu protilátek proti nim (autoprotilátek), a ty by mohly vyvolat závažné reakce.

Jako imunitu (odolnost) označujeme všechny vlastnosti a funkce hostitele, které vytvářejí rezistenci proti invazi vnějších činitelů.

Tab. 3 Leukocyty



Buňky imunitního systému

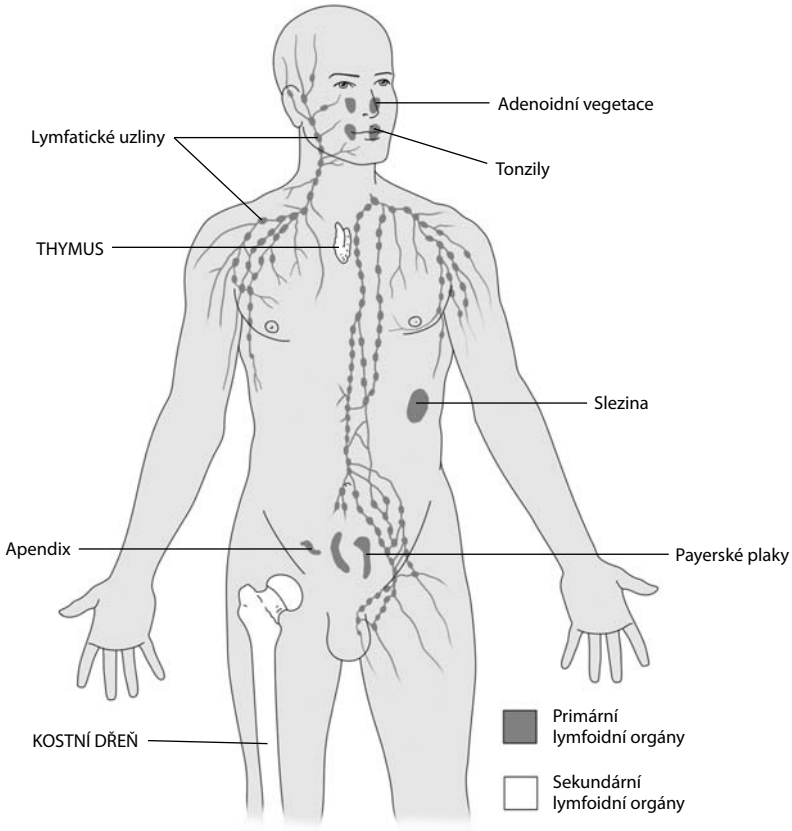
V imunitní odpovědi na vniknutí cizorodé látky (imunogenu) se účastní lymfoidní buňky, zejména lymfocyty, polymorfonukleární buňky a monocyty.

Lymfocyty

Lymfocyty sídlí na mnoha místech v organismu a často migrují z jedné lokality na druhou. Uspořádání lymfocytů v lymfoidních orgánech (lymfatické uzliny, slezina, thymus, gastrointestinální trakt) a jejich pohyb v krevních a lymfatických cévách je přísně řízený proces, který je dán funkcí jednotlivých druhů buněk.

Ačkoliv si jsou lymfocyty mikroskopicky podobné, liší se strukturou, funkcí a původem.

- Všechny lymfocyty pocházejí ze stejného kmene, ale vyvíjely se za různých podmínek a to vedlo k jejich diferenciaci. Odlišný vývoj měl za následek i vznik odlišných funkcí.



Obr. 13 Primární a sekundární lymfoidní orgány u člověka

b) Podle povrchových buněčných znaků rozlišujeme dvě odlišné populace lymfocytů. Tyto různé populace lymfocytů, označované jako T a B lymfocyty, hrají odlišné role v složitých procesech protilátkové a buněčné imunity.

T lymfocyty

Jejich vývoj je řízen substancí podobnou hormonu, která je uvolňována epiteliálními buňkami thymu – brzlíku (Thymus – T lymfocyty).

Na svém povrchu mají typické markery (znaky), které lze určit pomocí sérologických reakcí (cluster antigeny, zejména CD3).

T buňky mají schopnost podporovat a řídit tvorbu protilátek, ale samy ji neuskutečňují.

T lymfocyty normálně nacházíme v bílé dřeni sleziny a ve vnitřní korové vrstvě normální lymfatické uzliny.

B lymfocyty

Vyvíjejí se pod vlivem faktorů, které se uvolňují z buněk kostní dřene nebo gastrointestinálního traktu.

B lymfocyty se odlišují přítomností imunoglobulinových molekul na buněčném povrchu.

Všechny imunoglobulinové molekuly přítomné na jednom B lymfocytu jsou jednoho typu, a jsou tudíž monoklonální. Vazebné místo tohoto povrchového imunoglobulinu slouží jako buněčný receptor pro antigen. B lymfocyty jako jediné syntetizují protilátky. B lymfocyty jsou normálně přítomny v periferní části dřene sleziny a ve vnějších částech kory lymfatických uzlin.

Makrofágy

Makrofágy jsou fagocytyující mononukleární buňky, které pohlcují mikroorganismy. Pohlcené mikroorganismy jsou zabíjeny vnitřním lytickým mechanismem, který závisí na působení enzymů a toxických molekul přítomných v lysozomech.

Makrofágy cestují (migrují) z krve, kde se nazývají monocyty, do tkání; tam je pak označujeme jako histiocyty. Makrofágy nespecificky pohlcují určité antigeny a tráví je na malé fragmenty. Takto zpracovaný antigen pak na svém povrchu nabízejí lymfocytům (primární signál). Zpracování antigenu silně stimuluje imunitní odpověď. Kromě toho makrofágy uvolňují jiné mediátory, které ještě znásobují aktivitu lymfocytů (sekundární signály). Ty mají význam v udržování započaté imunitní odezvy.

Vznik a průběh imunitní odpovědi

Přítomnost cizího činitele – imunogenu – v organismu zahájí řadu na sebe vzájemně navazujících pochodů, jejichž výsledkem je odstranění původce, který tuto reakci vyvolal.

Imunogen je komplexní molekula, která je imunologicky rozpoznávána jako cizorodá a která je schopna v hostiteli vyvolat imunologickou odpověď. Starší termín antigen je dnes používán pro molekulu reagující s protilátkami, aniž by byla schopna vyvolávat jejich tvorbu.

Aby nějaká substance měla vlastnosti imunogenu, musí splňovat dva základní předpoklady:

- látka musí mít složení odlišné od chemického složení organismu,
- antigenní molekula musí mít dostatečnou velikost a složitost.

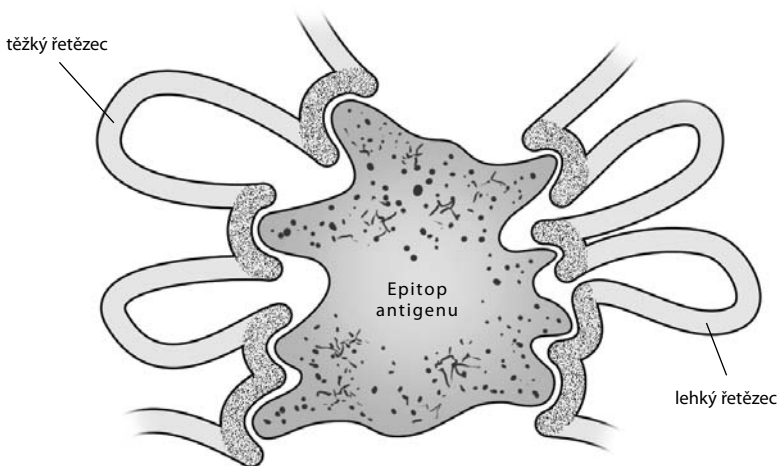
Imunogenicitá je schopnost určité látky (cizorodé molekuly) vyvolat specifickou buněčnou nebo protilátkovou imunitní odezvu.

Antigenicitá je schopnost určité látky reagovat se specifickými protilátkami nebo imunními lymfocyty.

Imunogenní látky jsou vždy antigenní, kdežto některé antigeny nemusí být imunogenní; pak je nazýváme haptény.

Haptény jsou obecně malé molekuly, které obsahují omezený počet antigenních míst (epitopů). Jsou tedy antigenní, ale nejsou schopny vyvolat imunitní odpověď. Haptény se mohou stát imunogenními, když se navážou na molekulu imunogenního nosiče.

Epitopy jsou specifická reaktivní neboli vazebná místa na povrchu nebo uvnitř antigenu. Určují specificitu imunitní odpovědi a jsou zodpovědná za její tvorbu. Počet epitopů na molekulách antigenů je různý a je stanoven podle počtu molekul protilátek, které se mohou na jednu molekulu antigenu navázat.



Obr. 14 Vazba imunoglobulinu (protilátky) na epitop antigenu

Imunogen, který pronikl přes přirozené bariéry, se v organismu šíří v zásadě třemi cestami. Krevní cestou je zanesen do sleziny; z kůže, kde může vyvolat místní zánětlivou reakci, se dostává lymfatickými cestami do mizních uzlin,

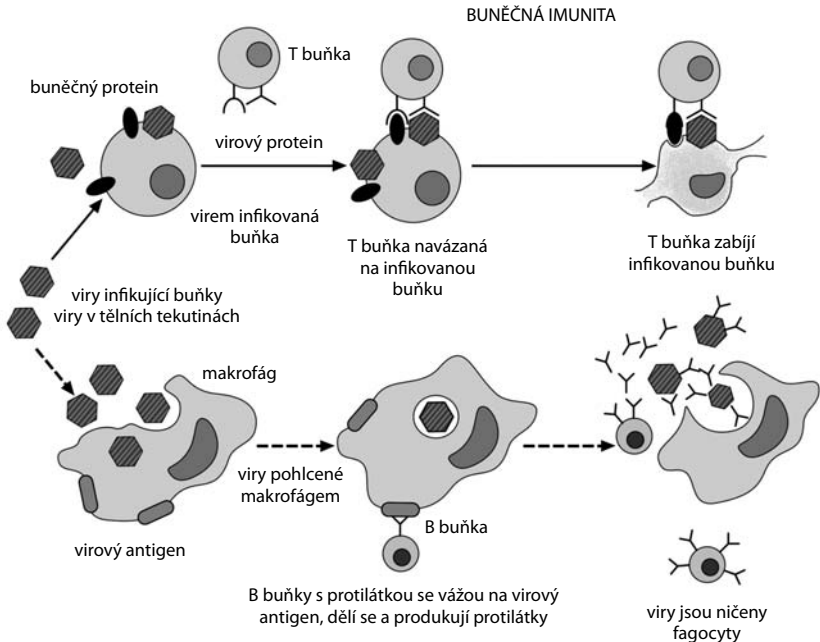
nebo pronikl do sliznic dýchacího a trávicího traktu, které mají svůj vlastní imunitní systém. Každá imunitní reakce je vlastně reakcí celého organismu hostitele, protože buňky imunitního systému stále cirkulují.

První reakcí na proniknutí imunogenu do organismu je jeho vychytávání a zpracovávání buňkami, které na svém povrchu nabízejí antigen (Antigen presenting cells – APC buňky) lymfocytům T.

Hlavní skupina buněk, která vychytává, zpracovává a nabízí zpracovaný imunogen, jsou makrofágy. Zpracovaný imunogen navázaný na povrchu buňky APC (buňky nabízející antigen) je signálem k aktivaci pomocných T buněk.

Pomocné T buňky (Th-helper) tvoří odlišnou subpopulaci T lymfocytů. Mají schopnost rozpoznávat povrchové znaky na molekule antigenu, které jsou odlišné od těch, proti nimž se tvoří protilátky. Výsledkem je uvolnění stimulujících faktorů (cytokinů) z T buněk, které podporují tvorbu protilátek B buňkami.

Oba tyto signály jsou důležité pro aktivaci T i B buněk a makrofágů.



Obr. 15 Schematické znázornění funkce humorální a buněčné imunity

Aktivovaná Th buňka je dalším krokem v imunitní odpovědi, protože aktivuje další populaci T buněk, tzv. cytotoxických (Tc). Tyto pak mají schopnost zabíjet buňky s cizími antigeny.

K tomu, aby se tvořily protilátky, je nezbytná nejen aktivace B lymfocytů, ale také jejich diferenciaci v plazmatické buňky, které tvoří protilátky.

B lymfocyty jsou aktivovány jednak Th buňkami, ale také samy vážou imunogen prostřednictvím receptorů pro antigen.

Těmito receptory jsou protilátky vázány na buněčnou membránu. Stejně protilátky pak budou B lymfocyty tvořit a vylučovat. Proces je podpořen dalšími signály ve formě lymfokinů (cytokinů) uvolňovaných Th buňkami.

V řízení imunitní odpovědi se uplatňuje ještě jeden typ lymfocytů, a to jsou tlumivé T buňky (Ts – supresorové). Je to další subpopulace T lymfocytů, která tvoří faktory potlačující aktivitu B lymfocytů. Mají tedy negativní účinek na imunitní odezvu.

Poměr pomocných Th buněk k tlumivým Ts buňkám je normálně vyšší než 1. Imunitní stav jedince lze stanovit tímto poměrem. U některých imunosupresivních stavů může být tento poměr obrácený, jako je tomu například u AIDS.

2

Imunitní mechanismy

Lidský imunitní systém poskytuje ochranu proti značnému množství infekčních agens vyskytujících se v prostředí. Obrana je zprostředkována imunitními mechanismy, které jsou vrozené nebo získané.

Vrozená imunita

Vrozená imunita je nespecifická. Patří sem přirozené obranné mechanismy, které jsou součástí normálních fyziologických funkcí. Nepředchází jí žádný kontakt s infekčním agens. Je tvořena řadou fyzikálních bariér. Je-li tato obrana prolomena, uplatňují se další složky vrozeného imunitního systému, zejména fagocytóza, komplementový systém a proteiny akutní fáze. Na rozdíl od obrany proti bakteriím jsou zbraní vrozené imunity proti virům přirozené zabíječské buňky NK a interferony.