

Adaptivní imunita

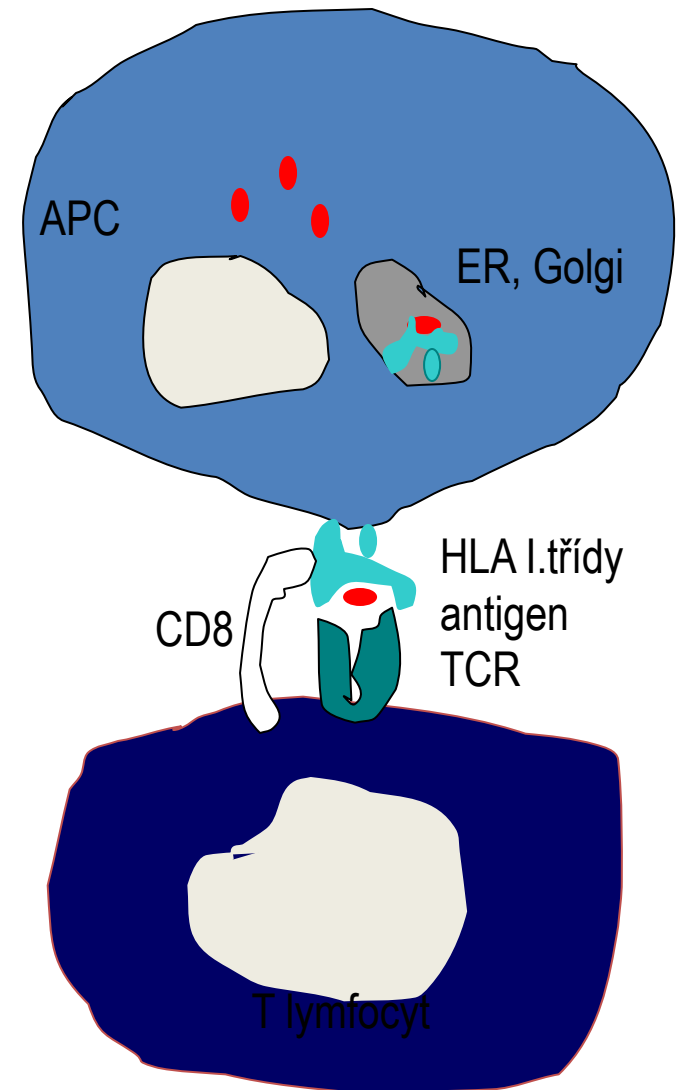
Marcela Vlková

Prezentace Ag

- Antigeny jsou molekuly, které vyvolají imunitní odpověď.
- Antigeny jsou většinou proteiny či glykoproteiny, nebo polysacharidy.
- Antigeny pocházející z vnějšího prostředí se do organismu dostanou přes gastrointestinální trakt, respirační trakt, kůži nebo arteficiálně např. injekčně.
- Antigeny vnitřní se nacházejí přímo v buňkách, může se jednat např. o proteiny kódované virovými geny nebo proteiny kódované mutovanými geny v nádorově změněných buňkách.

Antigen prezentující buňky a T lymfocyty

- K iniciaci imunitní odpovědi je nutné rozpoznání antigenu T lymfocyty pomocí antigen prezentujících buněk – APC
- APC prezentují Ag pomocí HLA systému
- Povaha imunitní odpovědi je určována druhem prezentovaného antigenu.
 - prezentace endogenního (tělu vlastního) antigenu



Major histocompatibility complex (MHC)

Human leukocyte antigens
(HLA)

MHC

HLA

- Jsou odpovědné za histokompatibilitu – tzn. slučitelnost tkání
- Jsou unikátní pro každého jedince, jediný případ shody jsou jednovaječná dvojčata
- Receptory tvořené glykoproteiny
- Jsou exprimovány na povrchu všech jaderných buněk
- Slouží k rozpoznání „vlastního a cizího“ pro T, B a NK lymfocyty
- Hlavní funkce – nabídka zpracovaných peptidových fragmentů pro T-lymfocyty
- Jsou odpovědné za odvržení transplantátu

Charakteristika molekul (antigenů) MHC

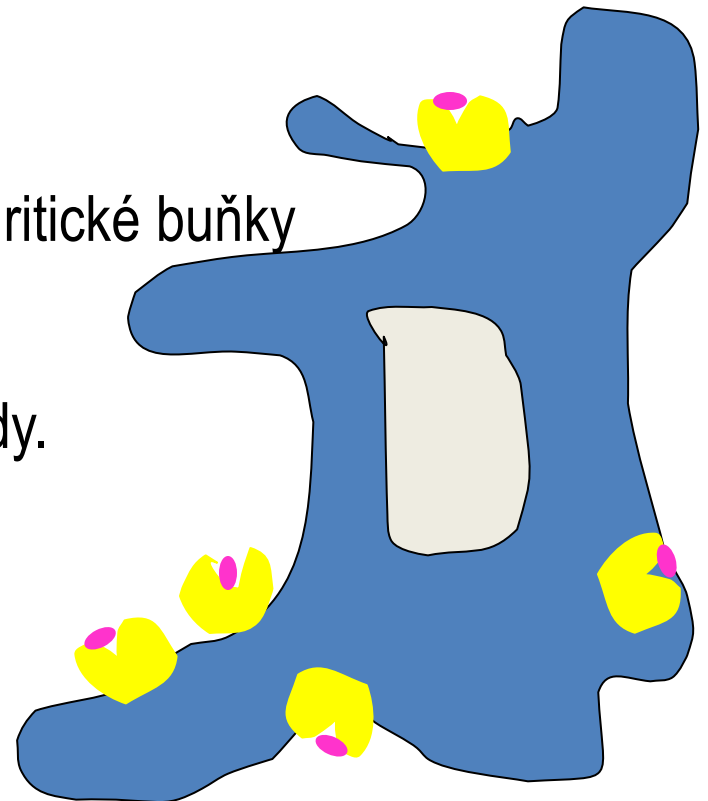
- Molekuly MHC I třídy jsou přítomny na všech jaderných buňkách (tedy ne na erytrocytech!)
- Molekuly MHC II třídy jsou přítomny na buňkách imunitního systému (buňky předkládající antigen – dendritické buňky, makrofágy, B-lymfocyty), dále na buňkách endotelových a na epitelu thymu.
- Expese molekul MHC I je na většině buněk zvýšena působením IFN, TNF, LT (tedy při vrozených imunitních reakcích)
- Expresi molekul MHC II na buňkách prezentujících antigen, vaskulárních endotelových buňkách, ale i na jiných buňkách (ne však na neuronech) zvyšuje IFN γ

Charakteristika interakcí mezi MHC a peptidy

- MHC molekuly neodlišují peptidy vlastní a cizí
- MHC molekuly vážou řadu strukturálně podobných peptidů (**x** TCR-epitop)
- Vazba je nekovalentní, ligand pro MHC I sestává z 8-11 aminokyselin, pro MHC II cca z 10-30

Exogenní antigeny

- Exogenní antigeny jsou zpracovány profesionálními antigen prezentujícími buňkami.
- Mezi tyto buňky patří
 - fagocytující buňky - makrofágy, dendritické buňky
 - B lymfocyty
- Všechny tyto buňky exprimují HLA II. třídy.
- Předkládají Ag CD4+ T-lymfocytům



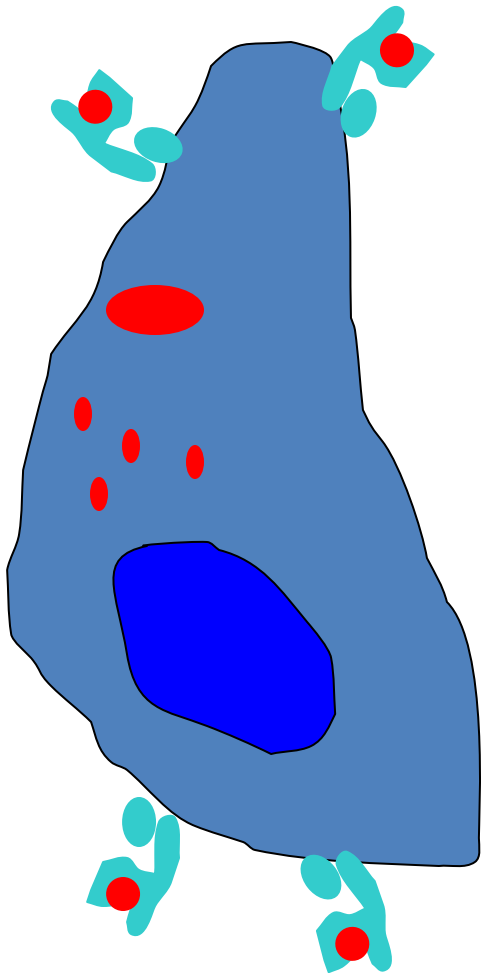
Zpracování exogenních antigenů

- antigen se do buňky dostává endocytózou
- je zpracován v endocytárním kompartmentu buňky
- zde je degradován na fragmenty
- ve stejném kompartmentu je navázán na HLA molekulu II. třídy
- jako komplex je vystaven na povrchu buňky
- komplex HLA II. třídy a antigenu je rozpoznán CD4+ lymfocyty

Endogenní Ag

- normální produkt buněčné proteosyntézy
- cizorodý produkt syntetizovaný podle virové genetické informace
- produkt nádorově změněné buňky

Endogenní cesta prezentace antigenu



- HLA antigeny I. třídy jsou exprimovány na všech jaderných buňkách
- komplex HLA I. třídy a antigenu se skládá z
 - α řetězce
 - β 2mikroglobulinuendogenního antigenu
- na povrchu buňky se setkává s CD8+lymfocytem

FAKTORY SPRÁVNÉ PREZENTACE Ag A SPUŠTNÍ IMUNITNÍ REAKCE

- 1) geneticky určený typ MHC gp může vázat určitý okruh peptidů (kotvící AK zbytky vazebné štěrbiny ovlivují, která sekvence vázaných peptidů bude vhodná pro vazbu, zachována určitá variabilita)
- 2) potenciál vázaných peptid se zvětšuje díky řadě lokusů (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP)
- 3) MHC polymorfismus zajišťuje velké množství alel v populaci (p. HLA-B1 studie zjistila 100 alel daného lokusu v populaci) většina jedinců v populaci: heterozygoti
- polymorfismus: efektivní obrana proti mikrobiálním patogenům x problémy při transplantacích

Vztah antigenů HLA k chorobám

- Choroby s imunologickou patogenezí (např. autoimunitní, jako revmatoidní artritida, juvenilní diabetes, celiakie..)
- Choroby s etiopatogenezí nejasnou (psoriasis vulgaris, m. Bechterev)
- Choroby, u nichž se imunopatogenetický mechanismus neuplatňuje (narkolepsie, idiopatická hemochromatóza, adrenogenitální syndrom)

Možné příčiny: HLA antigen je znakem přítomnosti patognostického genu, HLA antigeny jsou receptory pro mikroby, fenomen molekulárního mimikry a zkřížená reaktivita

Vztah antigenů HLA k chorobám

(pacienti v %, kontroly v %, relativní riziko)

M. Buc, 1997

- Narkolepsie: HLA-DQ6 (100 – 25 - 297,0)
- M. Bechterev: HLA-B27 (96 – 9 – 87,4)
- Celiakie: HLA-DR7/DR3 (34 – 1 - 60,0)
HLA-DQ2 (100 – 72 – 38,5)
- Juvenilní diabetes mellitus: HLA-DR3/4 (32 – 1 – 47,0)
- Revmatoidní artritida: HLA-DR4 (50 – 19 – 4)

Antigen prezentující buňky

- Dendritické buňky
- Monocyty, makrofágy
- B-lymfocyty

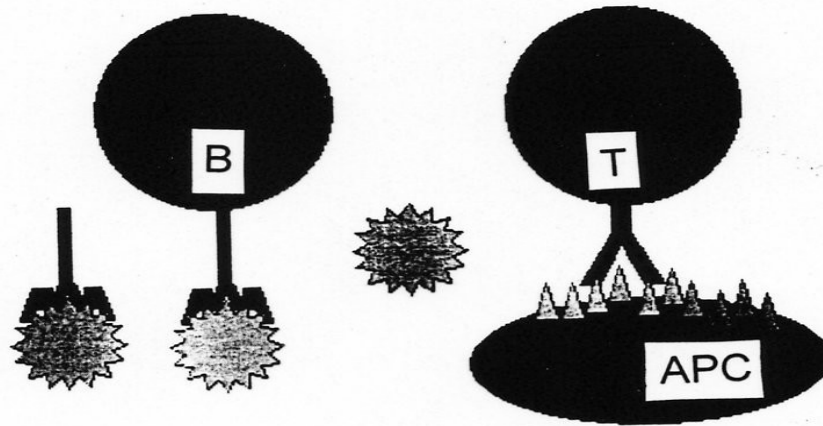
Dendritické buňky

- Jsou mostem mezi přirozenou a adaptivní imunitou
- Presentace antigenů T lymfocytům – adaptivní imunitní reakce
- Zdroj kostimulačních signálů
- Podpora vrozené imunity (interakce s NK, NKT, Tlymfocyty gd)

APC

Immunology: Antigen Processing

T cells do not recognise
native antigens



The modification of antigen for recognition
by T cells is called ANTIGEN PROCESSING

APC

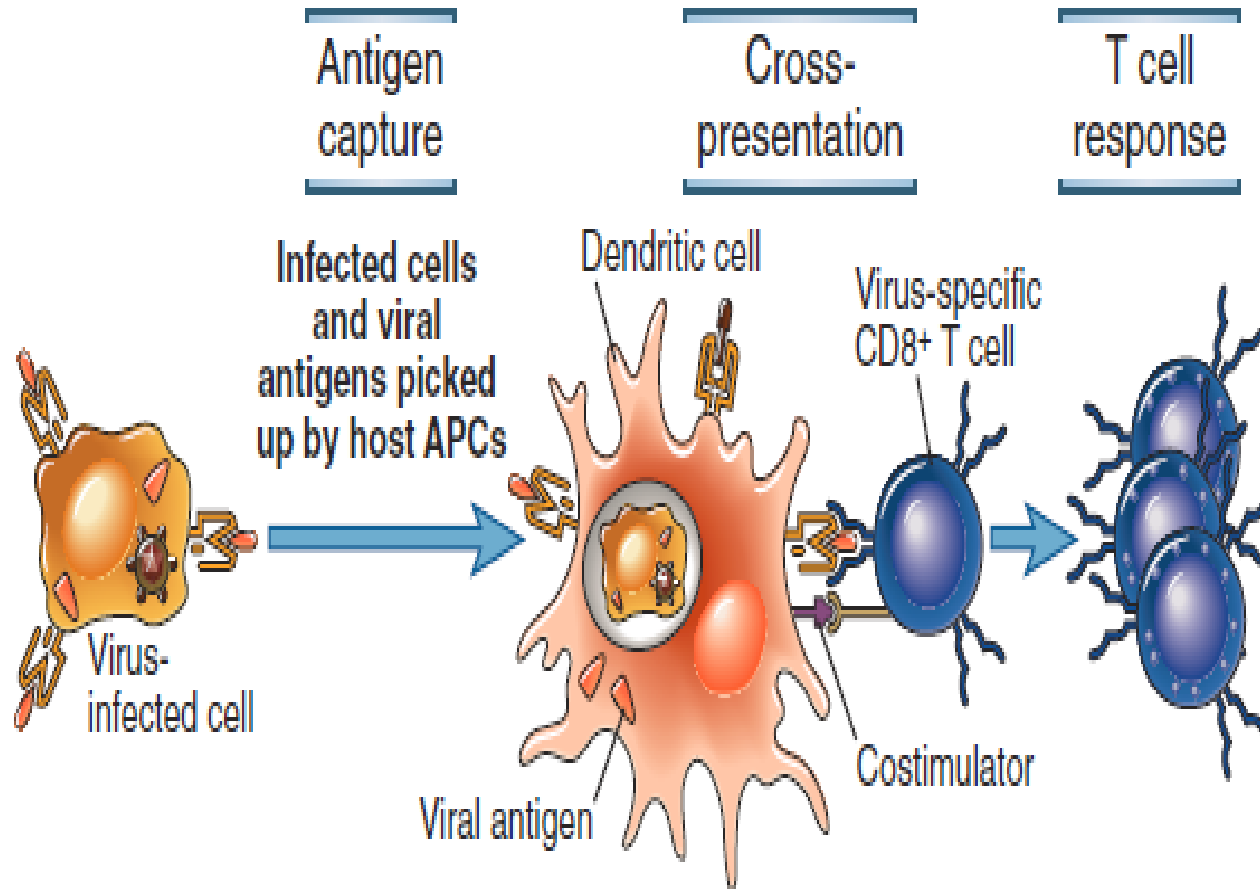


TABLE 6–2 Properties and Functions of Antigen-Presenting Cells

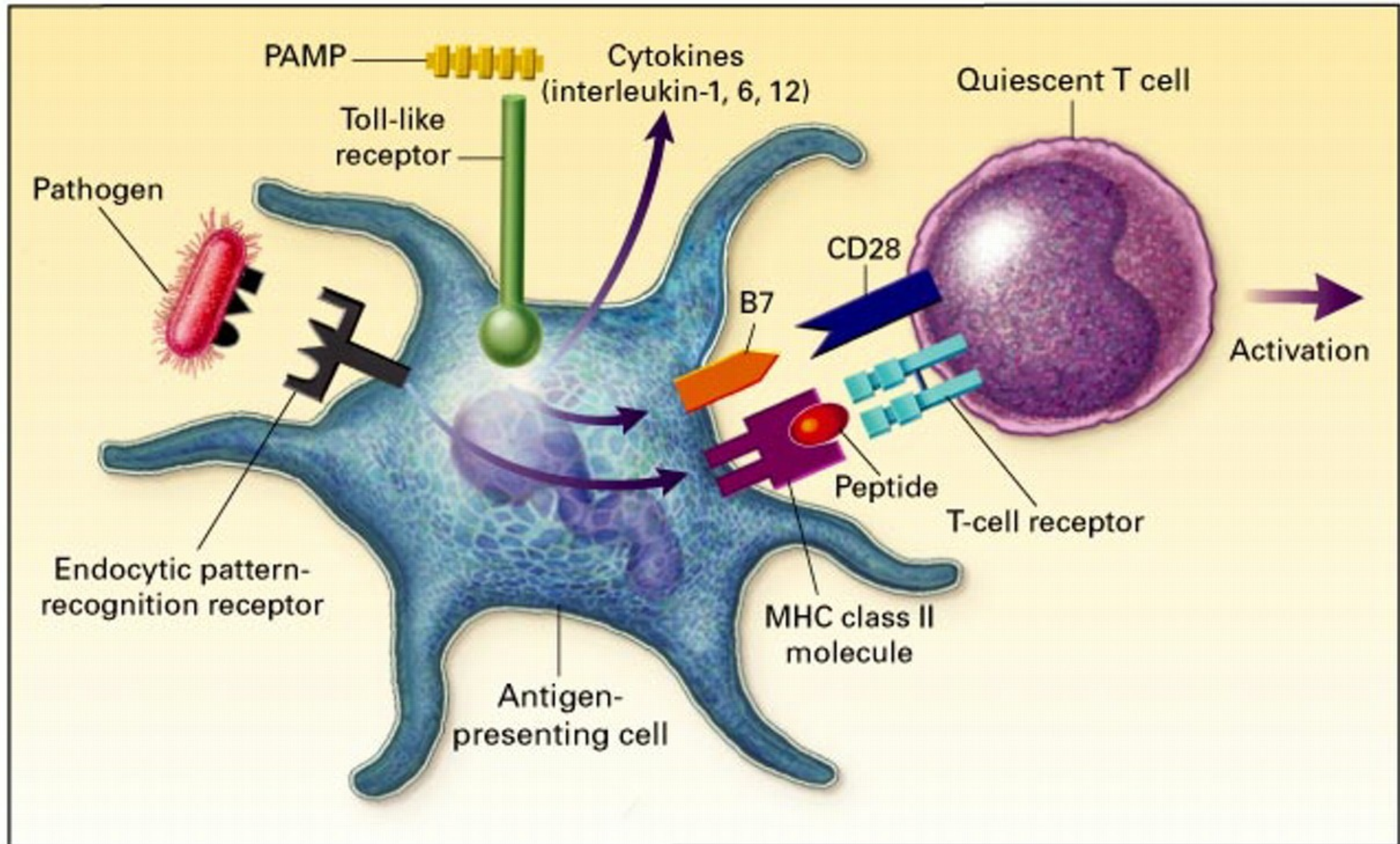
Cell Type	Expression of		Principal Function
	Class II MHC	Costimulators	
Dendritic cells	Constitutive; increases with maturation; increased by IFN- γ	Constitutive; increases with maturation; inducible by IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Initiation of T cell responses to protein antigens (priming)
Macrophages	Low or negative; inducible by IFN- γ	Inducible by LPS, IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Effector phase of cell-mediated immune responses (T cell-enhanced killing of phagocytosed microbes)
B lymphocytes	Constitutive; increased by IL-4	Induced by T cells (CD40-CD40L interactions), antigen receptor cross-linking	Antigen presentation to CD4 ⁺ helper T cells in humoral immune responses (cognate T cell–B cell interactions)
Vascular endothelial cells	Inducible by IFN- γ ; constitutive in humans	Constitutive (inducible in mice)	May promote activation of antigen-specific T cells at site of antigen exposure
Various epithelial and mesenchymal cells	Inducible by IFN- γ	Probably none	No known physiologic function

IFN- γ , interferon- γ ; IL-4, interleukin-4; LPS, lipopolysaccharide.

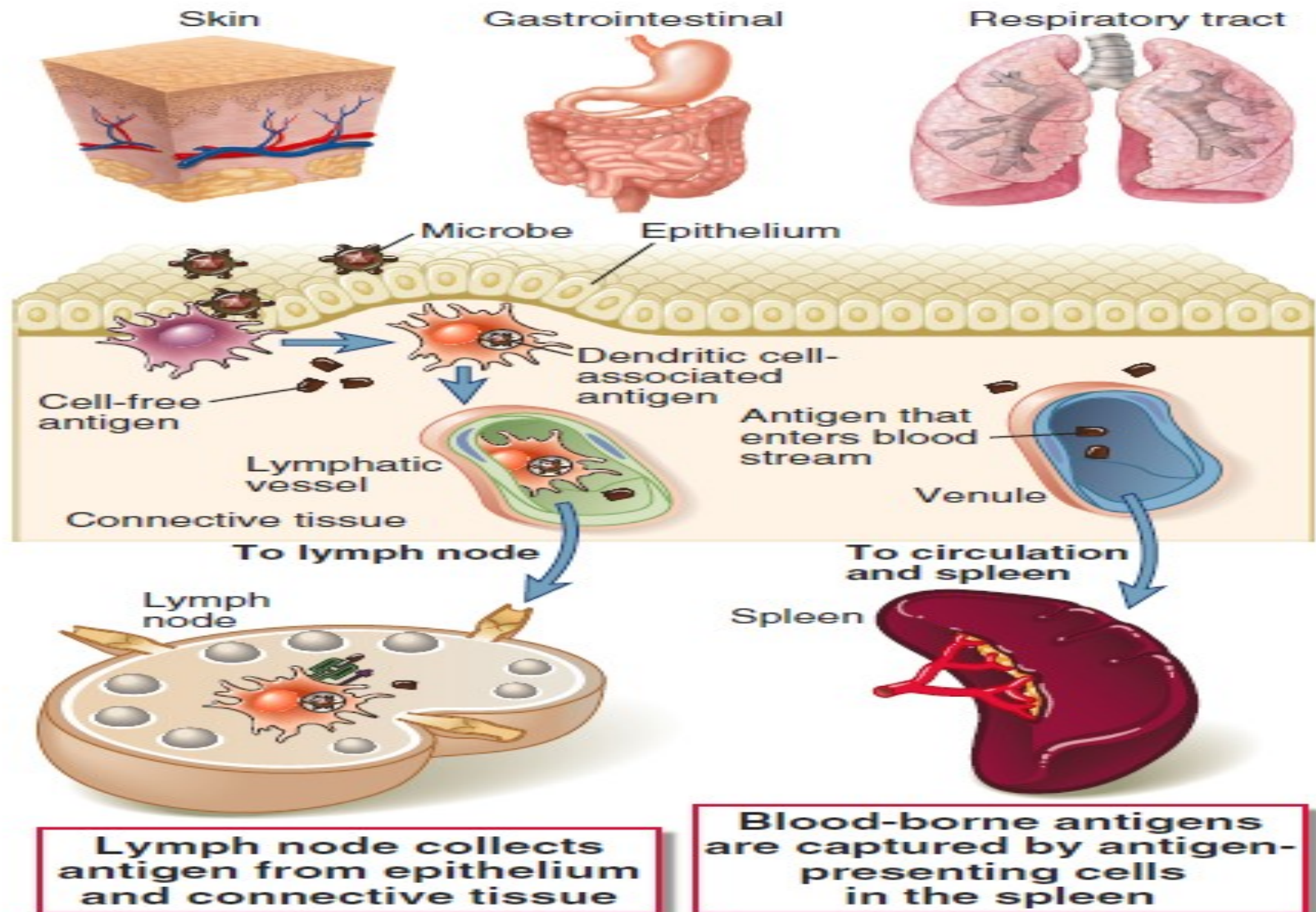
Populace lidských dendritických buněk

- Myeloidní (dermis, dýchací cesty, střevo, thymus, slezina, játra, lymfoidní tkáně)
- Plasmacytoidní (lymfoidní orgány, játra, plíce, kůže)
- Langerhansovy (epidermis, slizniční epitel)

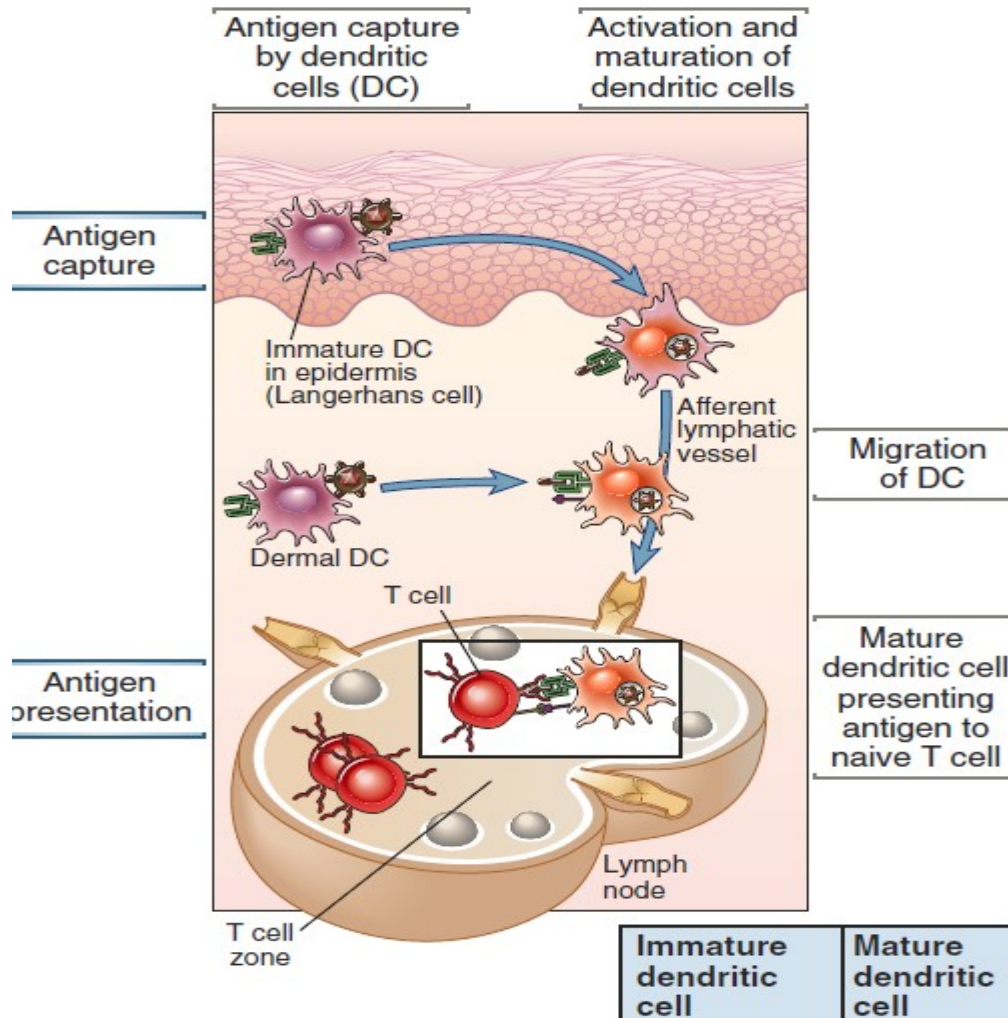
Dendritická buňka jako antigen prezentující buňka



Cesty antigenů



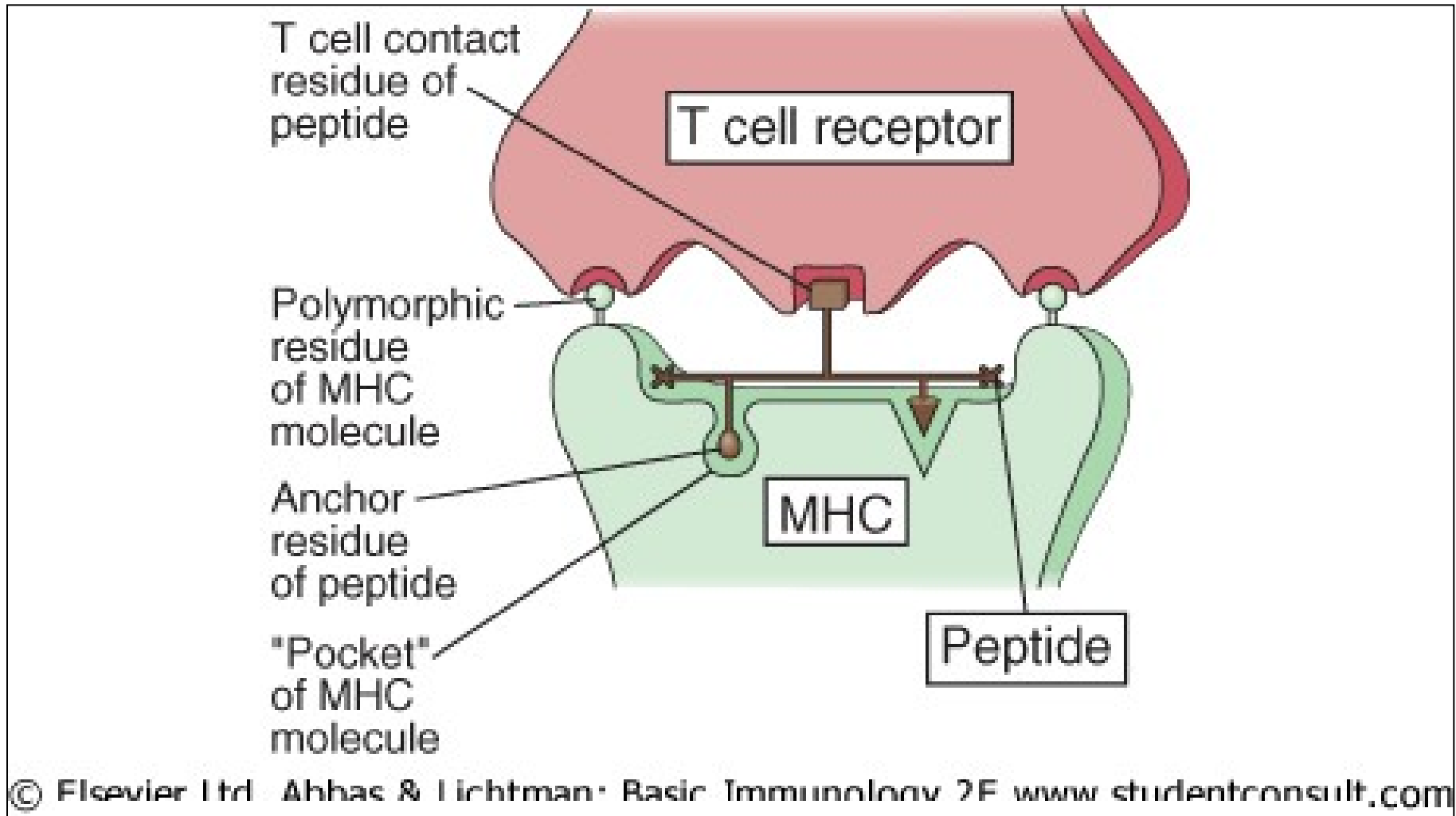
Cesty antigenů



Presentace antigenů lymfocytům T

- T-lymfocyty poznávají antigeny pouze ve formě peptidových fragmentů vázaných na MHC I nebo II.
- HLA antigeny musí být stejné, jako má příslušný konkrétní jedinec (*Fenomen MHC-restrikce*).
- Antigen musí být nejdříve v buňkách „zpracován“ (*processing*)-nativní protein je proteolyticky degradován na peptidy, které se (intracelulárně) váží na molekuly MHC. Tento komplex se dostává na buněčnou membránu, kde je schopen reagovat s TCR.
- T-lymfocyty jsou schopny poznávat i lipidové a glykolipidové struktury: je to populace NK-T, která poznává tyto antigeny „neklasickými molekulami MHC“ – CD1
- *Imunogennost proteinových antigenů je určena schopností buněk předkládajících antigen vytvořit peptidy, které se budou vázat na vlastní molekuly MHC.*

Interakce TCR-polypeptid-HLA molekula



Lymfocyty T a B jsou základními operačními jednotkami adaptivní imunity

- T-lymfocyty jsou zaměřeny na intracelulární antigeny
- B-lymfocyty na extracelulární antigeny
- T-lymfocyty neprodukují imunoglobuliny

Charakteristika adaptivní imunity

Specifičnost

Repertoár

Autotolerance

Paměť

Přiléhavé efektorové mechanismy

ANTIGEN – adaptivní imunita

(*Antibody generating substance*)

- Struktury, na něž reaguje adaptivní imunitní systém.
- Receptory lymfocytů B a T poznávají epitopy antigenů (epitopy B, epitopy T).
- Antigenní molekuly jsou proteiny, cukry, nukleové kyseliny a jejich komplexy, původu exogenního (mikroorganismy, alergeny, transplantované tkáně) i endogenního (krevně-skupinové substance, nádorové antigeny, „autoantigeny“).

Antigennost vs. imunogenost

Adaptivní imunita: charakteristické rysy

Specifičnost:

Přirozená imunita: Jsou rozeznávány struktury, které jsou stejné u řady cizorodých agens (PAMP)

Adaptivní imunitní systém naproti tomu poznává a odlišuje různé epitopy antigenů (T-, B-)

Adaptivní imunita: specifičnost

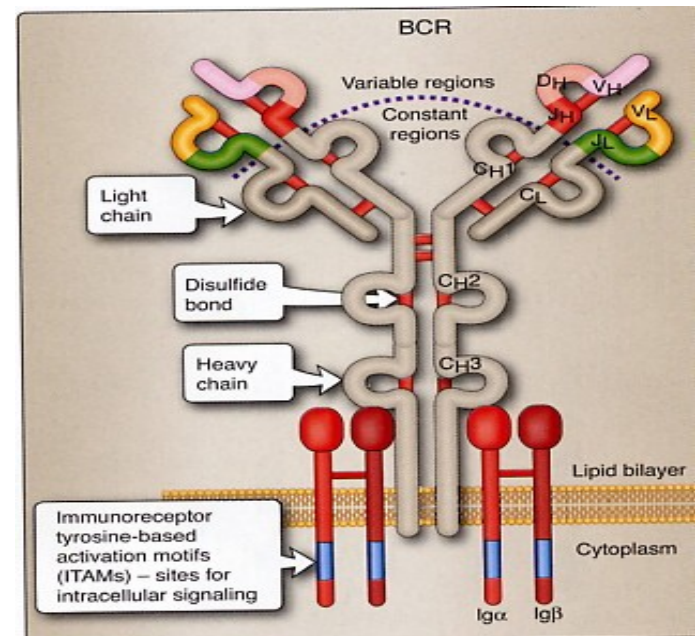
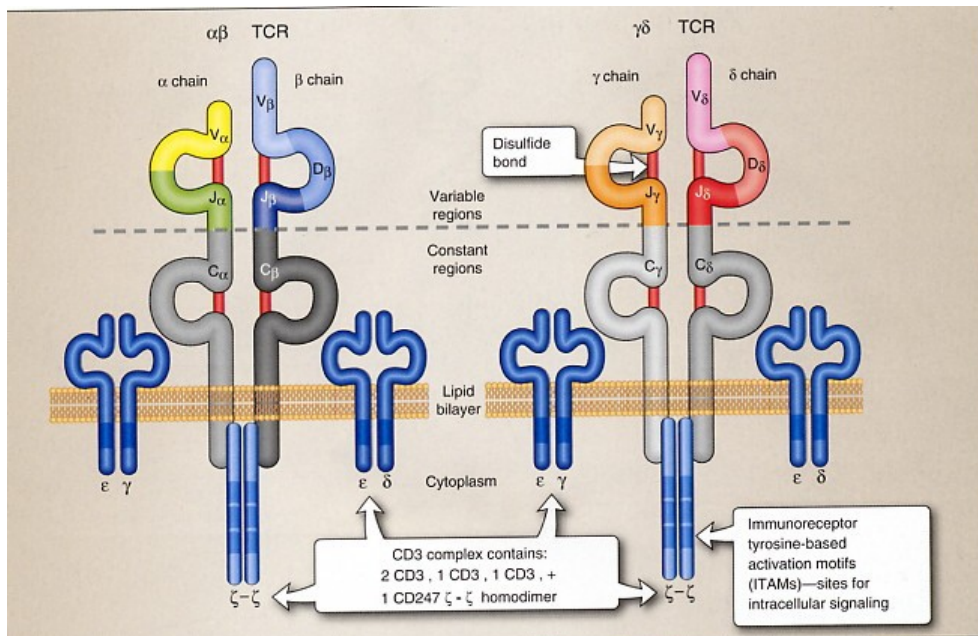
Všechny fáze adaptivní imunitní reakce (poznání antigenu, aktivace lymfocytu, efektorové mechanismy) jsou zaměřeny na konkrétní antigenní determinantu (epitop)

Lymfocyt má genetickou informaci pro jeden „antigenní receptor“ zajišťující tvorbu tisíce identických kopií tohoto receptoru.

Adaptivní imunita: charakteristické rysy

Receptory:

U adaptivní imunity receptory lymfocytů T a B vznikají somatickým přeskupováním genů.



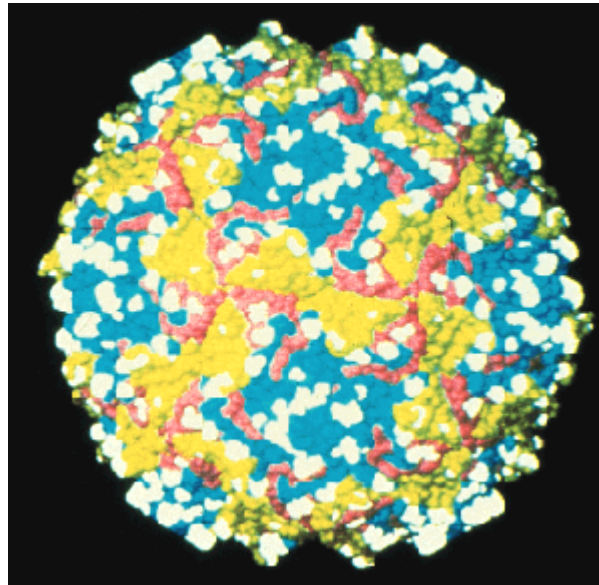
Adaptivní imunita: charakteristické rysy

Rozsah repertoáru:

Adaptivní imunitní systém je schopen odlišit (TCR, BCR lymfocytů) více než 10^{7-8} epitopů antigenů.

- Schopnost poznat různé antigeny je takřka
- neomezená. Odhaduje se, že adaptivní imunitní systém dokáže odlišit cca 10^{12-15} epitopů.
- Příčiny diverzity:
- Somatické rekombinace (somatické přeskupování genů).
- Mutační mechanismy.

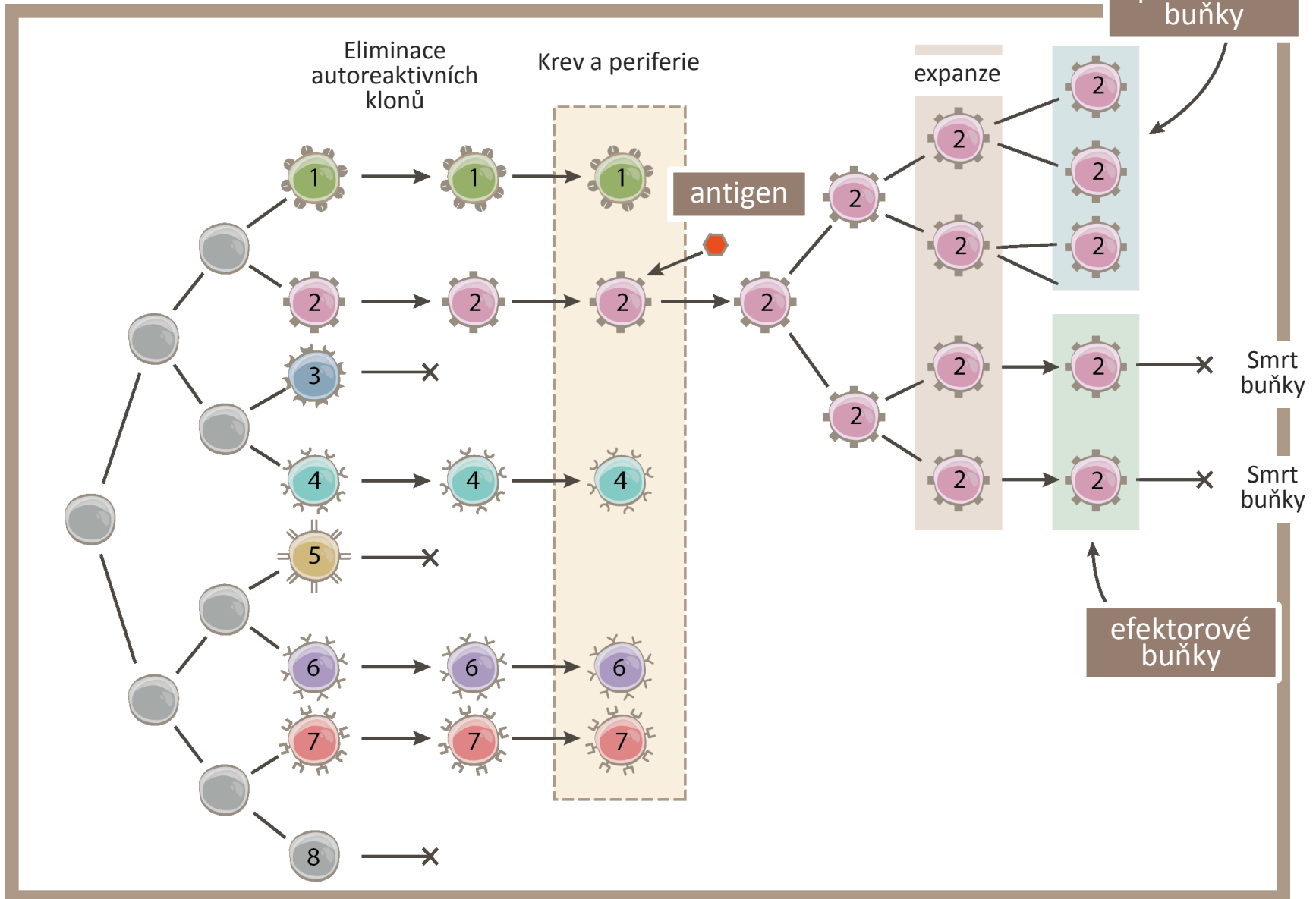
Lymfocyty B a T poznávají odlišné epitopy antigenních molekul (epitopy B lymfocytu: sekvenční i konformační na *nativní* molekule, epitopy T lymfocytu: většinou lineární peptidy tvořené intracelulárně při přípravě antigenu k prezentaci)
Imunodominantní epitopy



Postuláty klonální selekční teorie (*Macfarlane Burnet*)

- Každý lymfocyt má jeden typ receptoru s jedinečnou specificitou
- Interakce mezi epitopem antigenu a receptorem schopným ji vázat vede k aktivaci lymfocytu
- Buňky, které vznikly z aktivovaných lymfocytů proliferací a diferenciací mají receptory stejné specificity.
- Lymfocyty, které mají receptory pro tělu vlastní antigeny jsou v časném stadiu vývoje lymfoidních buněk odstraněny a tudíž v repertoáru zralých lymfocytů chybí („forbidden clones“)

Klonálně selekční teorie



Vrozená imunita: charakteristické rysy

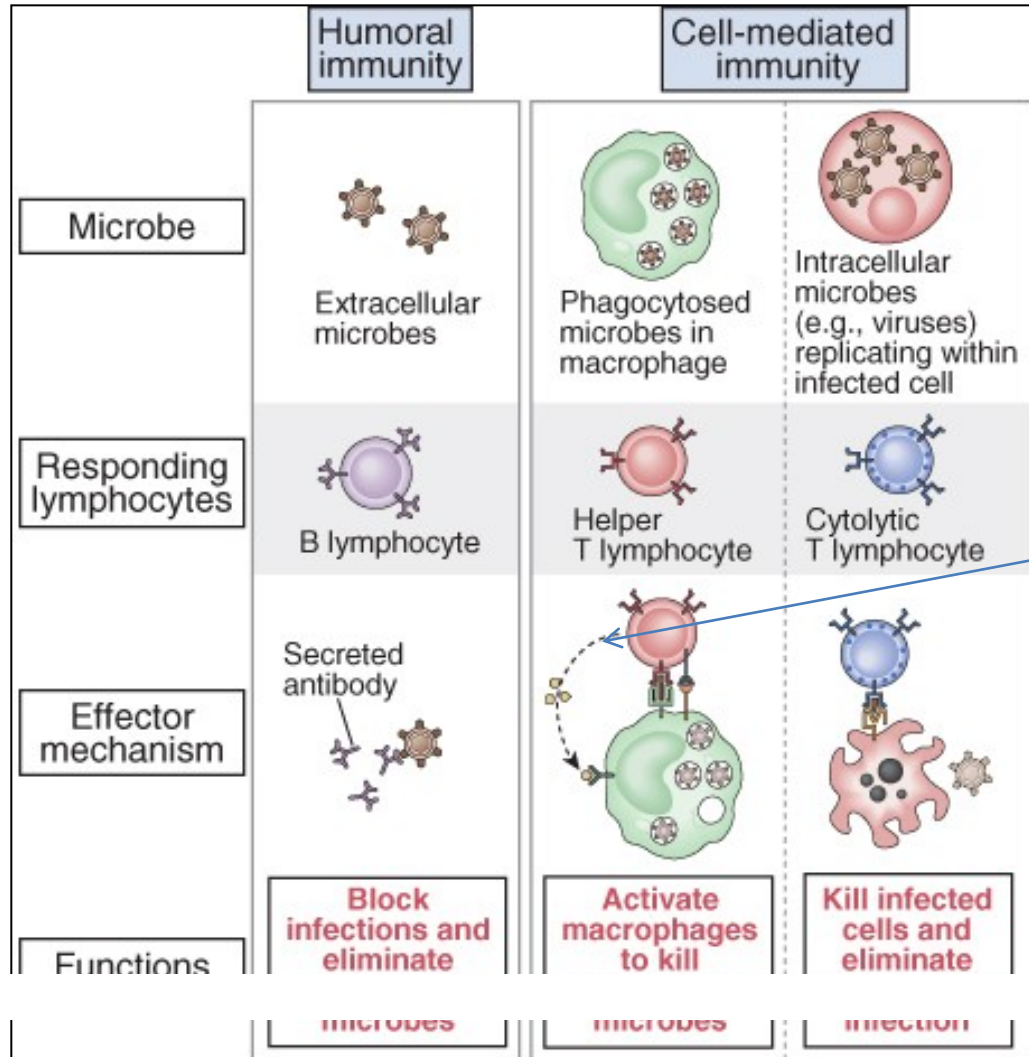
Autoreaktivita:

Adaptivní imunita se vytvořila k poznávání „cizích“, mikroorganismů, ale také vlastních molekul.

Paměť:

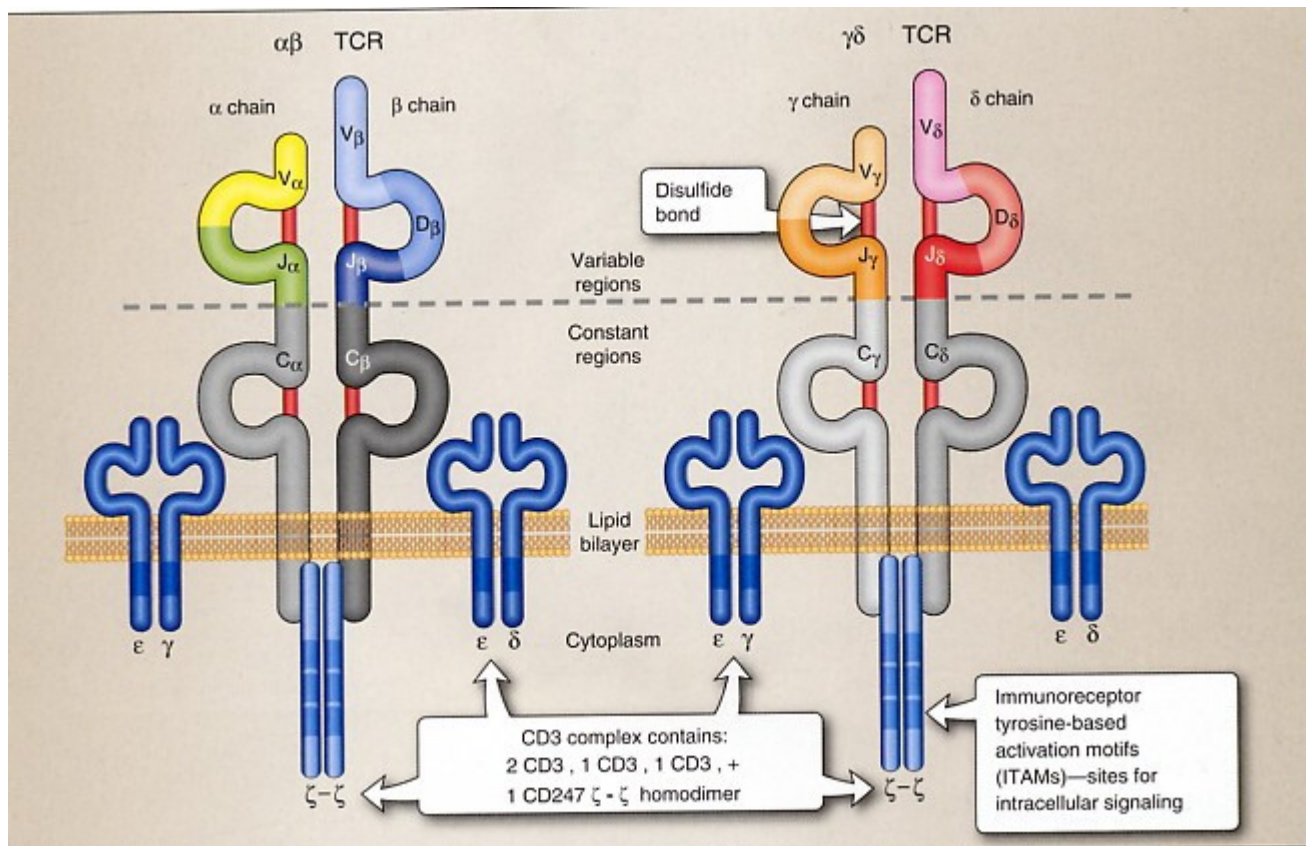
Vytvoření imunologické paměti je pro adaptivní imunitu příznačné – primární a sekundární reakce, „booster“.

Dvě větve adaptivní imunity



Produkce cytokinů

Receptor lymfocytů T (TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$)

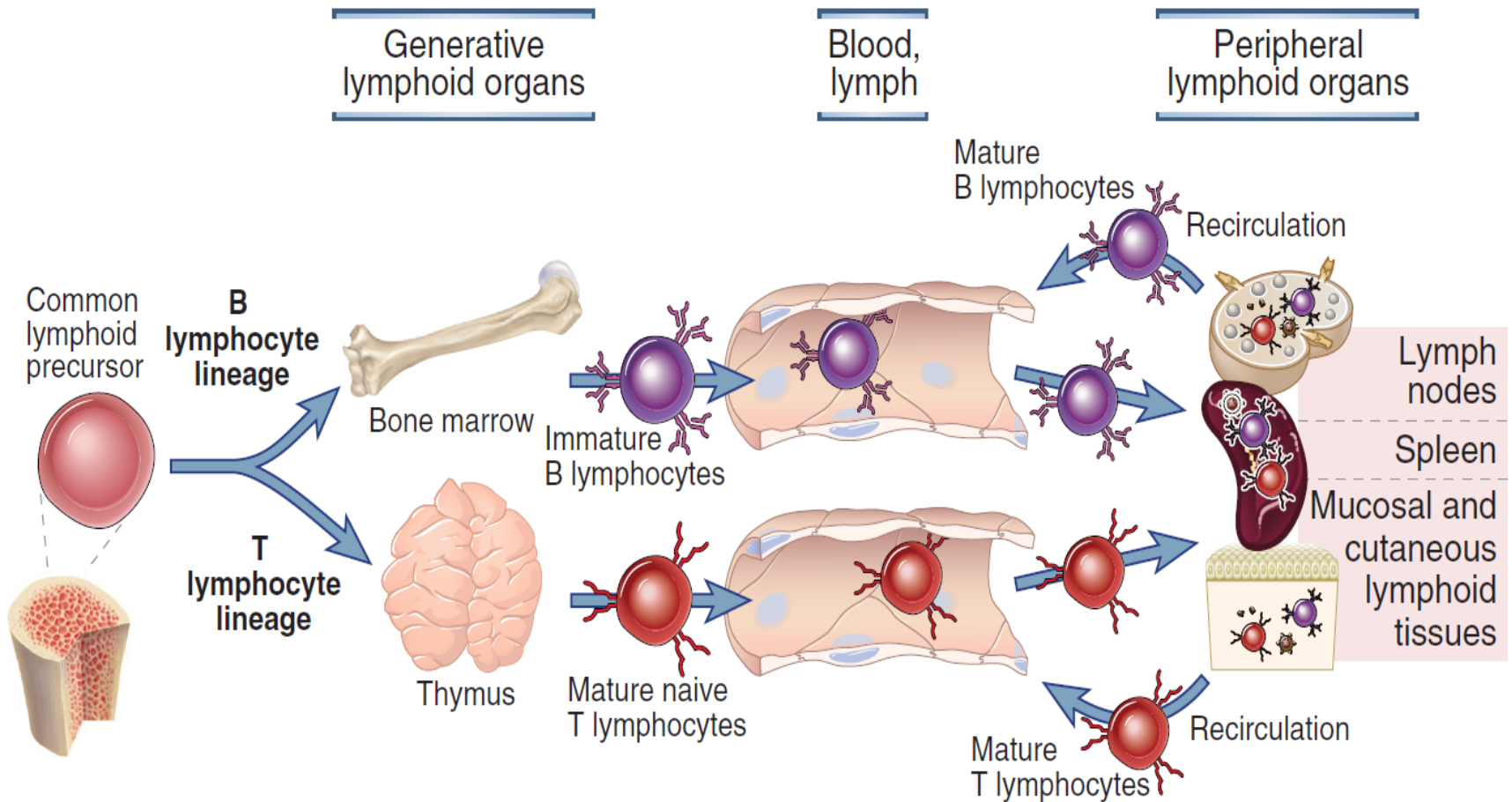


T-lymfocyty

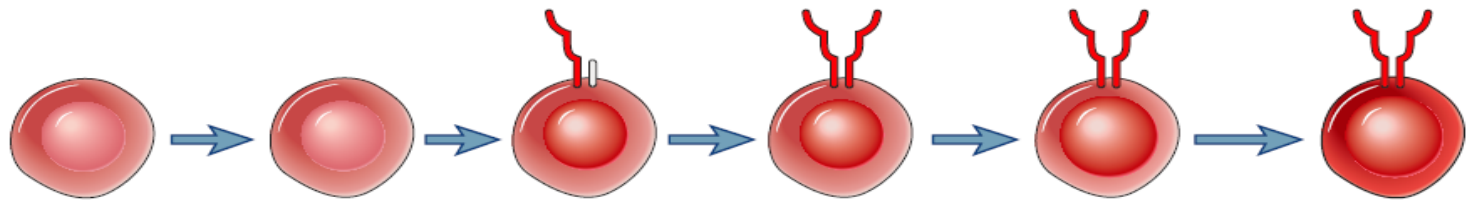
Základní subpopulace T-lymfocytů

- Cytotoxické T-lymfocyty (CD8+): zabíjejí cílové buňky. Rozeznávají komplex HLA-I-antigenní polypeptid.
- Pomocné T-lymfocyty (CD4+): produkcí pomocných signálů umožňují aktivaci a diferenciaci B-lymfocytů a aktivaci makrofágů. Rozeznávají komplex HLA-II-antigenní polypeptid.
- Regulační T-lymfocyty (CD4+): účastní se udržování imunitní tolerance

Vývoj T a B lymfocytů



Vývoj T-lymfocytů

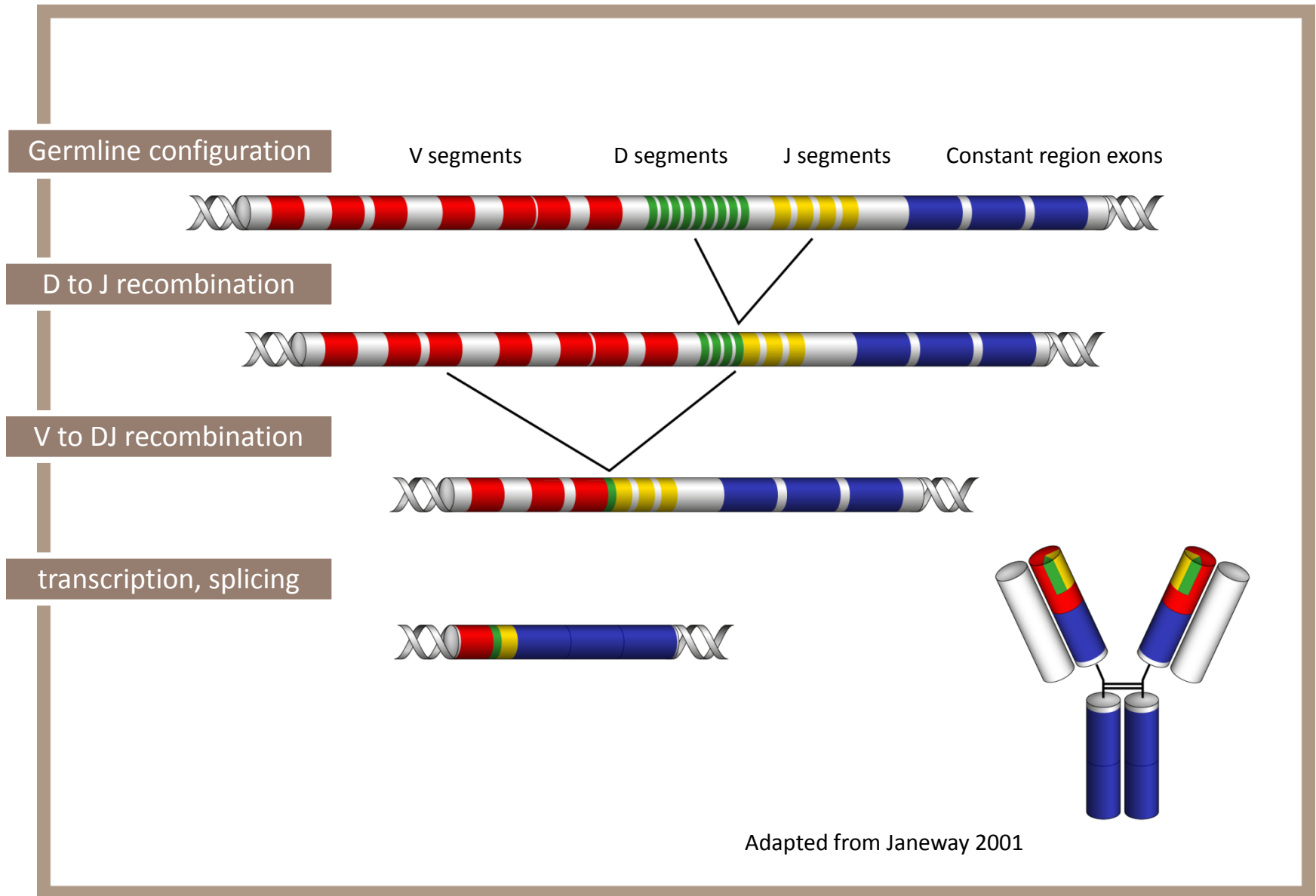


Stage of maturation	Stem cell	Pro-T	Pre-T	Double positive	Single positive (immature T cell)	Naive mature T cell
Proliferation	█		█			
RAG expression			█	█		
TdT expression		█				
TCR DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined β chain gene [V(D)J-C]; β chain mRNA	Recombined β , α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β , α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β , α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA
TCR expression	None	None	Pre-T receptor (β chain/pre-T α)	Membrane $\alpha\beta$ TCR	Membrane $\alpha\beta$ TCR	Membrane $\alpha\beta$ TCR
Surface markers	$c\text{-kit}^+$ CD44^+ CD25^-	$c\text{-kit}^+$ CD44^+ CD25^+	$c\text{-kit}^+$ CD44^- CD25^+	$\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ $\text{TCR}/\text{CD3}^{\text{lo}}$	$\text{CD4}^+\text{CD8}^-$ or $\text{CD4}^-\text{CD8}^+$ $\text{TCR}/\text{CD3}^{\text{hi}}$	$\text{CD4}^+\text{CD8}^-$ or $\text{CD4}^-\text{CD8}^+$ $\text{TCR}/\text{CD3}^{\text{hi}}$
Anatomic site	Bone marrow	Thymus				Periphery
Response to antigen	None	None	None	Positive and negative selection		Activation (proliferation and differentiation)

Molekulárně genetická podstata specifičnosti

- Geny pro TCR (BCR) větší počet genových segmentů, které se při vývoji T- nebo B-lymfocytů přeskupují
- Jsou složeny z Varibilních segmentů, Diversitních segmentů a Konstantních segmentů
- Na koncích V, D a J jsou krátké sekvence nukleotidů, které jsou rozeznávány Rekombinázami RAG1 a RAG2, probíhá vyštěpení segmentů mezi vybranými D a J segmenty a poté dochází ke spojení odstřižených konců D a J nově syntetizovaným úsekem N působením terminální transferázy a dalších enzymů
- Nejprve dochází k D-J přeskupení, poté následuje V-D přeskupení

VDJ rekombinace při vzniku variabilního místa



Co zvyšuje variabilitu specifických vazebných míst

- Pro jednotlivé řetězce TcR je různý počet kombinací VDJ genových segmentů
- Spojovací variabilita: po vyštěpení genových úseků během DJ a VD přeskupení – zbývající konce nejsou odstřiženy přesně a spojují se nově syntetizovaným úsekem N s náhodnou sekvencí nukleotidů
- Vznik TcR řetězců s odlišnou sekvencí aminokyselin ve vazebném místě pro antigenní fragment prezentovaný v kontextu HLA molekul

Vývoj lymfocytů v thymu

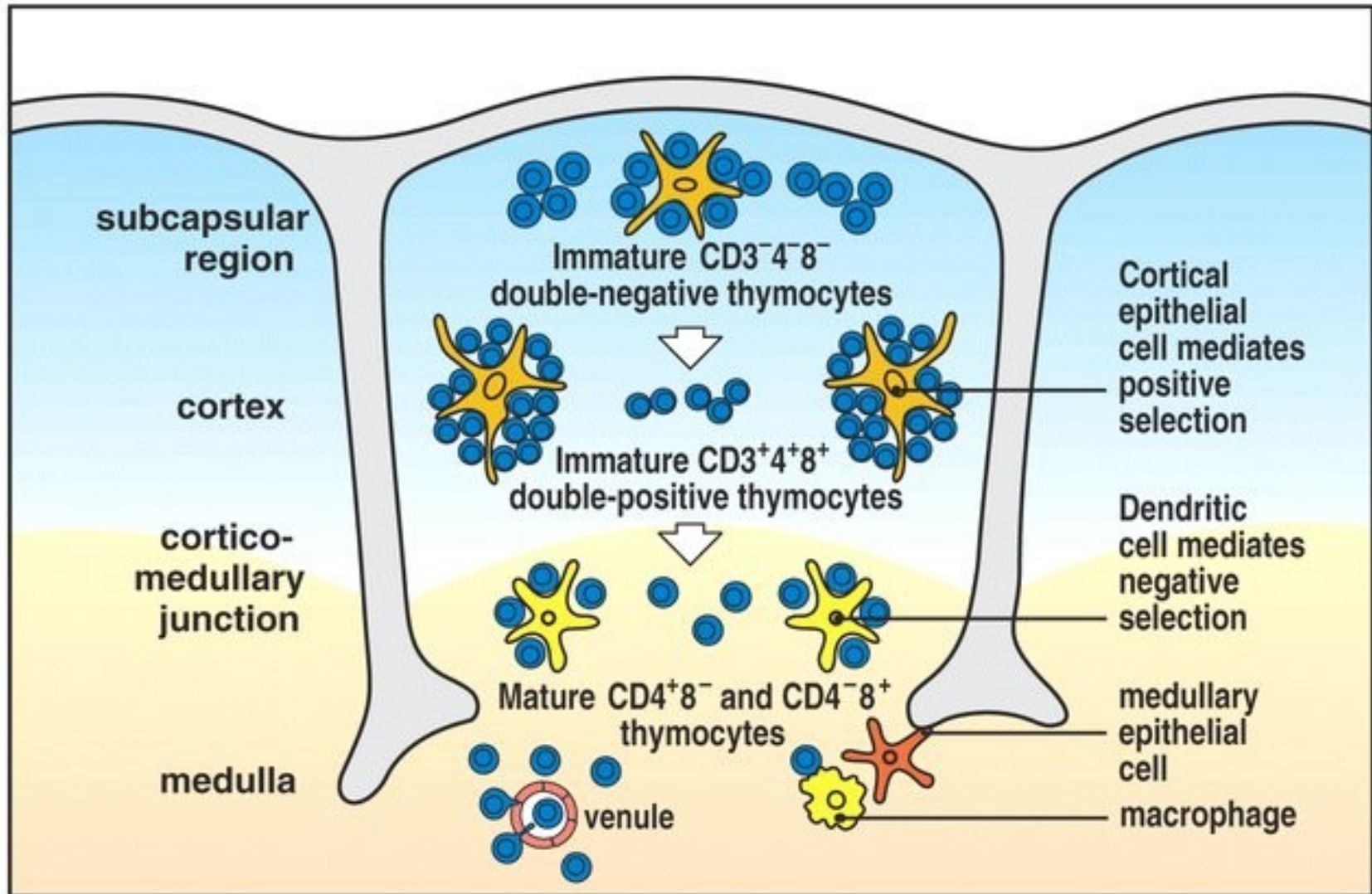


Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Vývoj T lymfocytů v thymu $\alpha\beta$

- Dvojitě negativní pro-T lymfocyty (CD4-CD8-) přeskupují genové segmenty pro řetězce $\gamma\delta$ a pro řetězec β a preT α
- Vznik 2 heterodimerů na povrchu $\gamma\delta$ a β preT α
- Reakce s β preT α vypnutí genu pro TCR $\gamma\delta$, přeskupení genů pro TCR α
- další maturace - vznik TcR $\alpha\beta$
- Počátek exprese CD3
- Dvojitě pozitivní pre-T lymfocyty (CD4+CD8+)

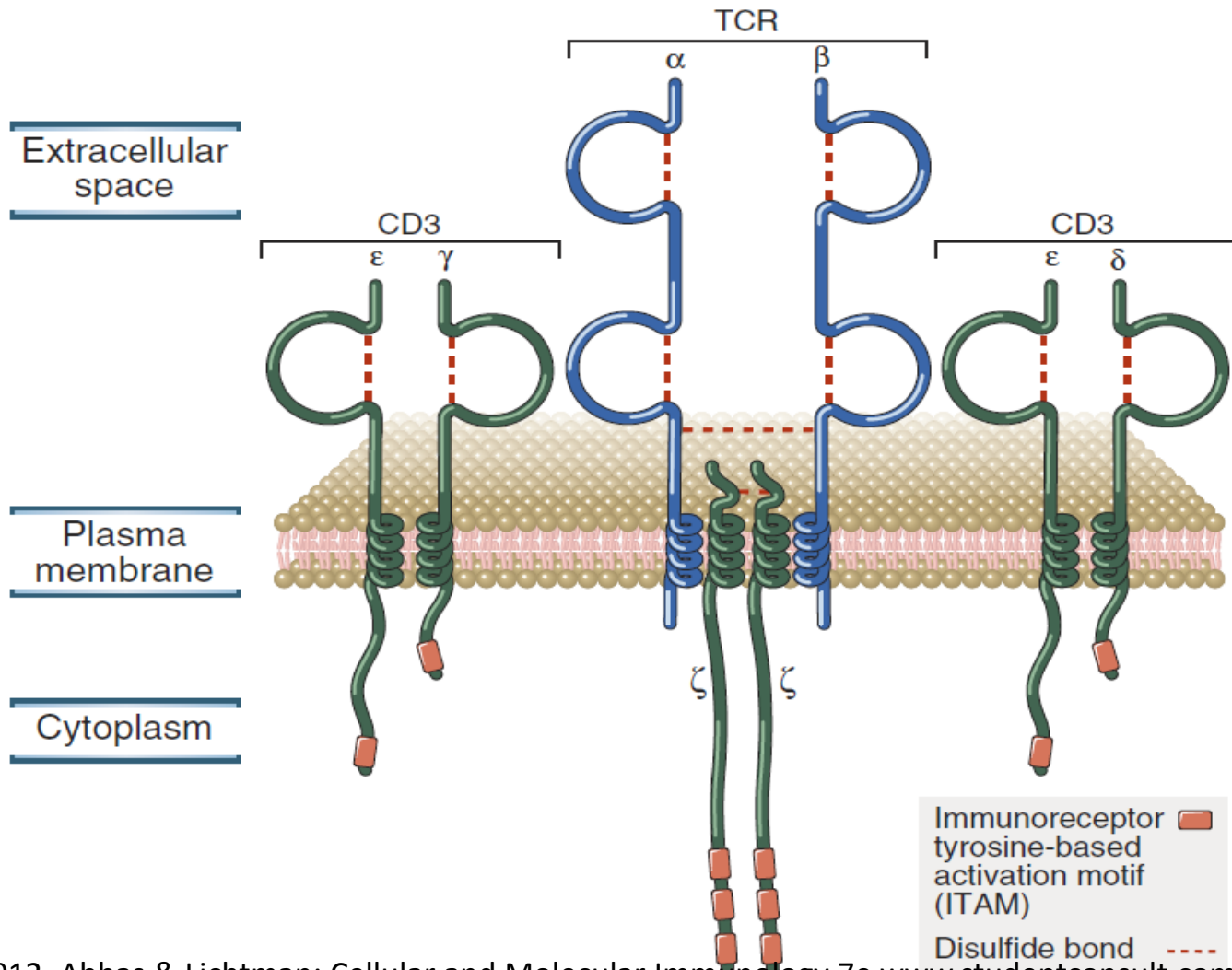
Thymová výchova T-lymfocytů

- Pozitivní selekce buněk reagujících s nízkou afinitou s HLA antigeny na povrchu antigen- prezentujících buněk. Probíhá v kortikální oblasti. Zajišťuje přežití jen těch thymocytů, které později rozpoznají komplex antigen-HLA.
- Negativní selekce – apoptózou hynou thymocyty reagující s vysokou afinitou s komplexem HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autoreaktivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 85% thymocytů.

Vývoj T lymfocytů v thymu $\alpha\beta$

- Dvojitě pozitivní pre-T lymfocyty (CD4+CD8+)
- Pozitivní selekce – interakce s HLA kortikálních buněk thymu
- Negativní selekce – rozpoznání komplexů Ag-HLA I.třídy (nebo II) prezentovaných dendr. b., makrofágy.
- Pre -T lymfocyty, které reagují s molekulami HLA I.třídy postupně snižují expresi CD4 a ponechávají si CD8+ se stávají CD8+ T lymfocyty
- Pre -T lymfocyty, které reagují s molekulami HLA II.třídy postupně snižují expresi CD8 a ponechávají si CD4+ se stávají CD4+ T lymfocyty

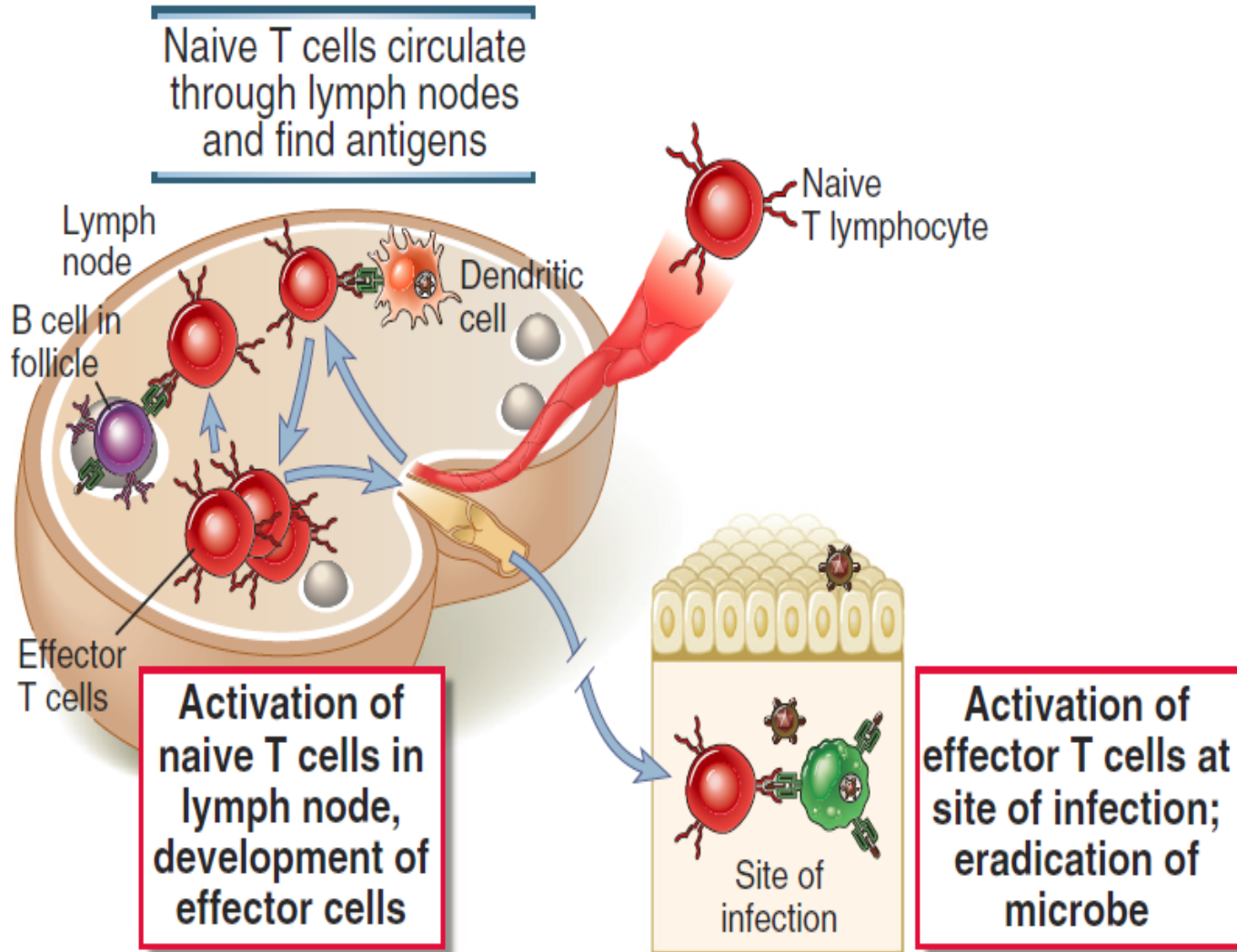
TCR receptor



Alelická exkluze

- T lymfocyt, který prodělal přeskupení - všechny TcR na jeho povrchu rozpoznává jediný Ag fragment
- U heterozygotních jedinců přeskupení genových segmentů pouze na 1 chromosomu, na druhém se přeskupovat nemůže

Aktivace T lymfocytů



Aktivace T-lymfocytů

- T-lymfocyty mohou být stimulován pouze komplexy antigen-HLA.
- HLA antigeny musí být stejné, jaké má příslušný konkrétní jedinec = fenomén HLA restrikce (syngenní preference).

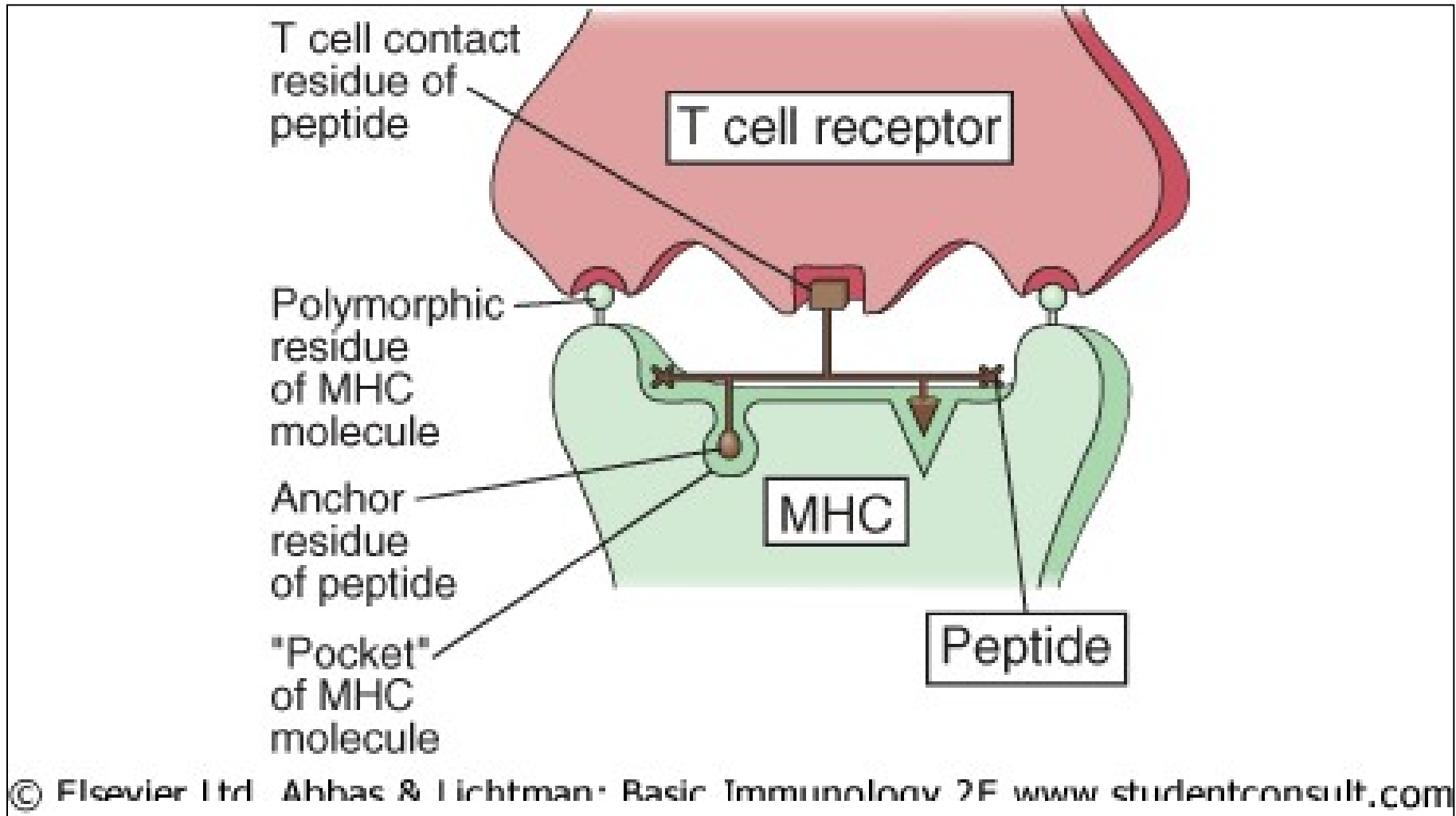
Presentace antigenů lymfocytům T

- T-lymfocyty poznávají antigeny pouze ve formě **peptidových fragmentů vázaných na MHC I nebo II**. (*Fenomen MHC-restrikce*).
- Antigen musí být nejdříve v buňkách „zpracován“ (*processing*)-nativní protein je proteolyticky degradován na peptidy, které se (intracelulárně) váží na molekuly MHC. Tento komplex se dostává na buněčnou membránu, kde je schopen reagovat s TCR.
- T-lymfocyty jsou schopny poznávat i lipidové a glykolipidové struktury: je to populace NK-T, která poznává tyto antigeny „neklasickými molekulami MHC“ – CD1
- *Imunogennost proteinových antigenů je určena schopností buněk předkládajících antigen vytvořit peptidy, které se budou vázat na vlastní molekuly MHC.*

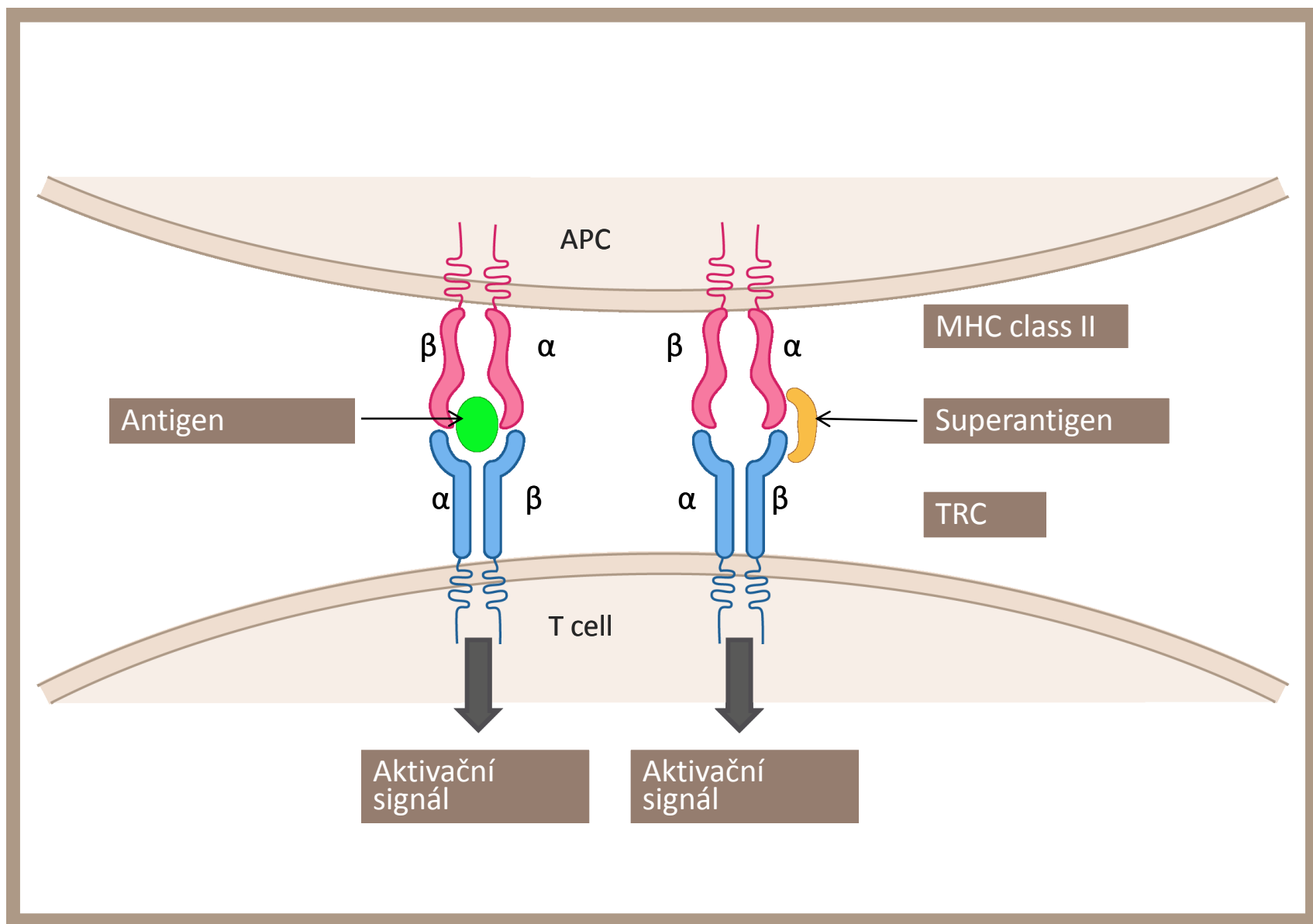
Aktivace T lymfocytů

- Naivní T lymfocyt putuje krevním řečištěm do sekundárních lymfatických orgánů
- Reakce TCR s HLA Antigen prezentující buňky
- + další kostimulační signály – vedou k aktivaci T lymfocytu, k jeho proliferaci a vzniku efektorových buněk
- Ef T lymfocyty putují do místa infekce kde pak reagují s dalšími APC prezentujícími Ag, kterým byly aktivovány

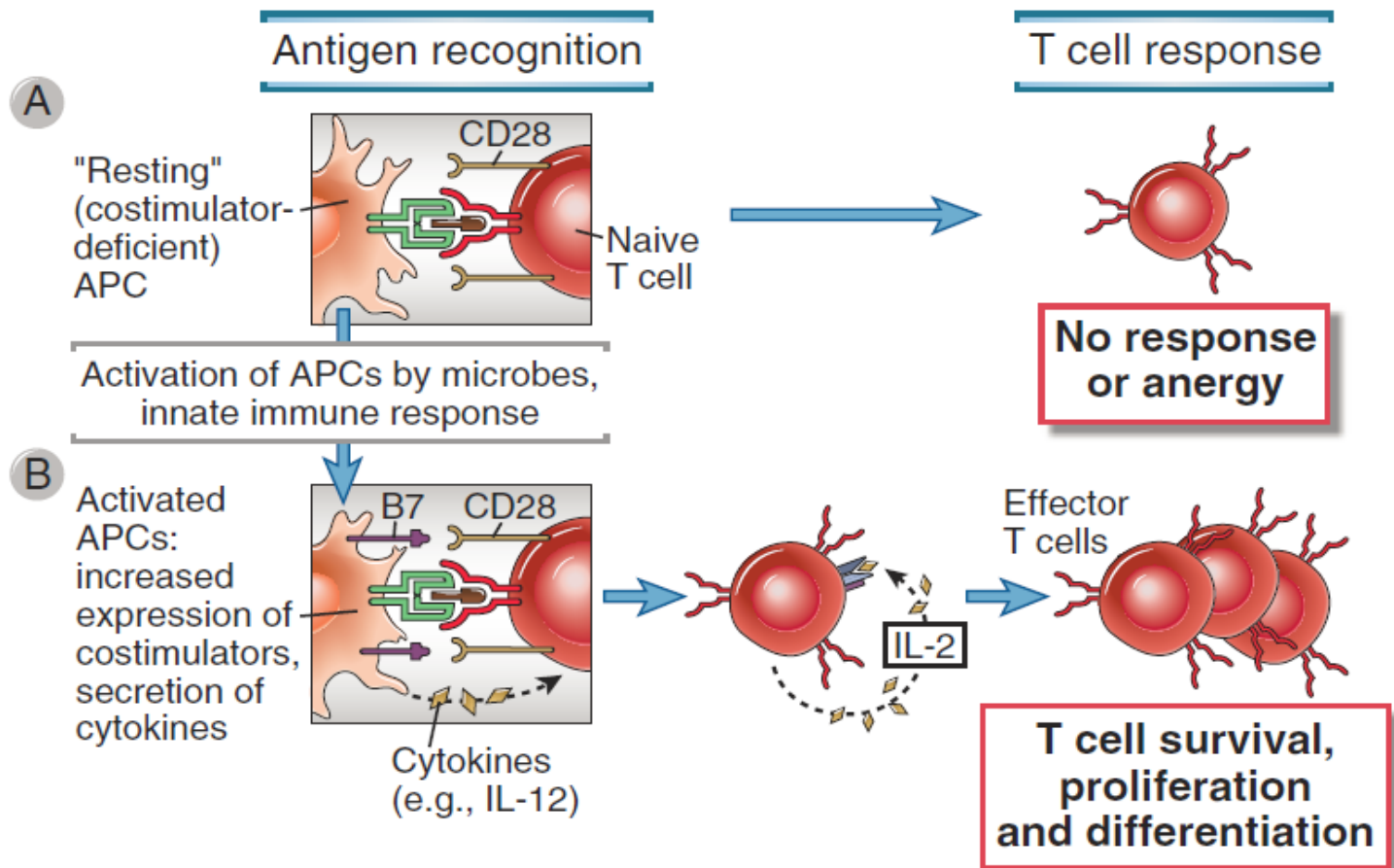
Interakce TCR-polypeptid-HLA molekula



Aktivace TCR antigenem a superantigenem



Kostimulační signály nutné pro aktivaci T lymfocytu

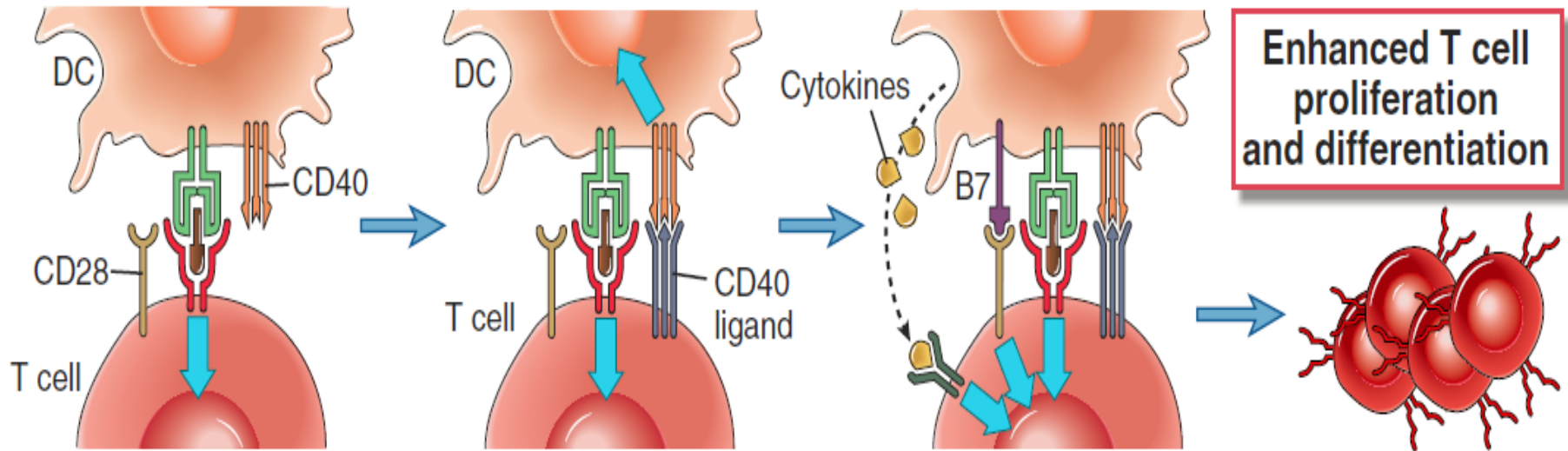


Vazba CD40 – CD40L

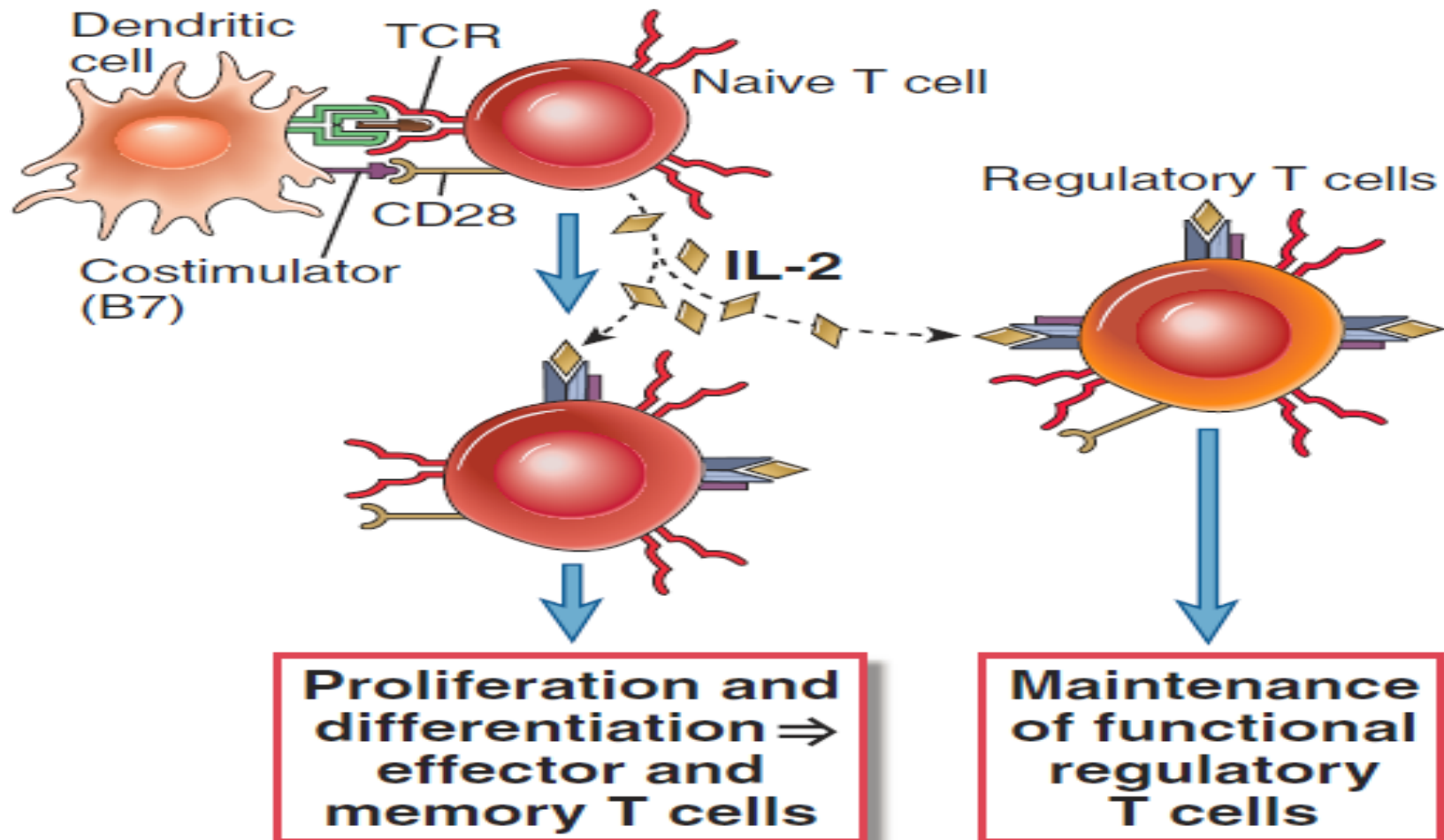
T cells recognize antigen (with or without B7 costimulators), causing expression of CD40L on T cells

CD40L binds to CD40 on DC; leads to DC expression of B7; secretion of cytokines

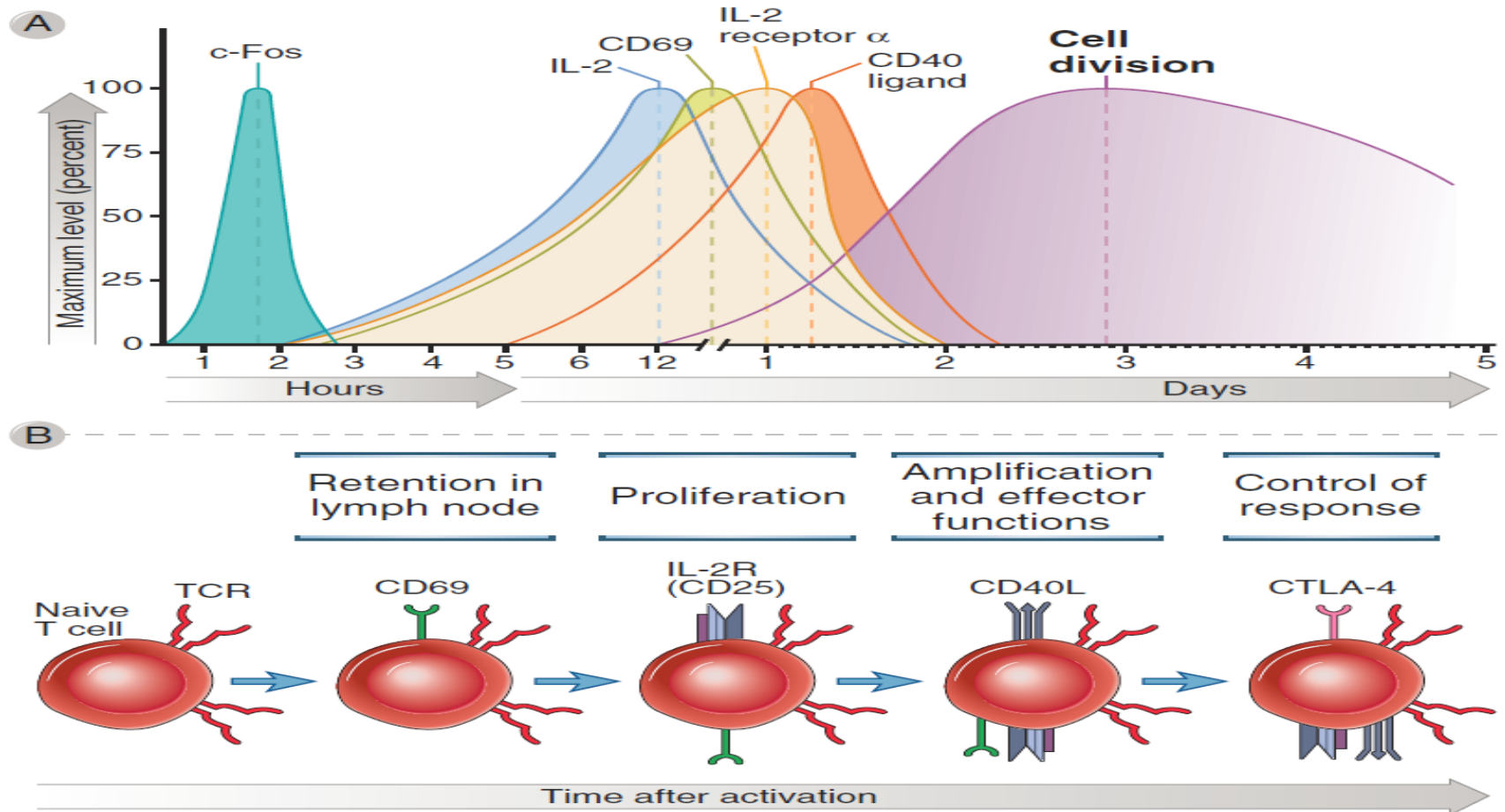
Activated DCs stimulate T cell proliferation and differentiation

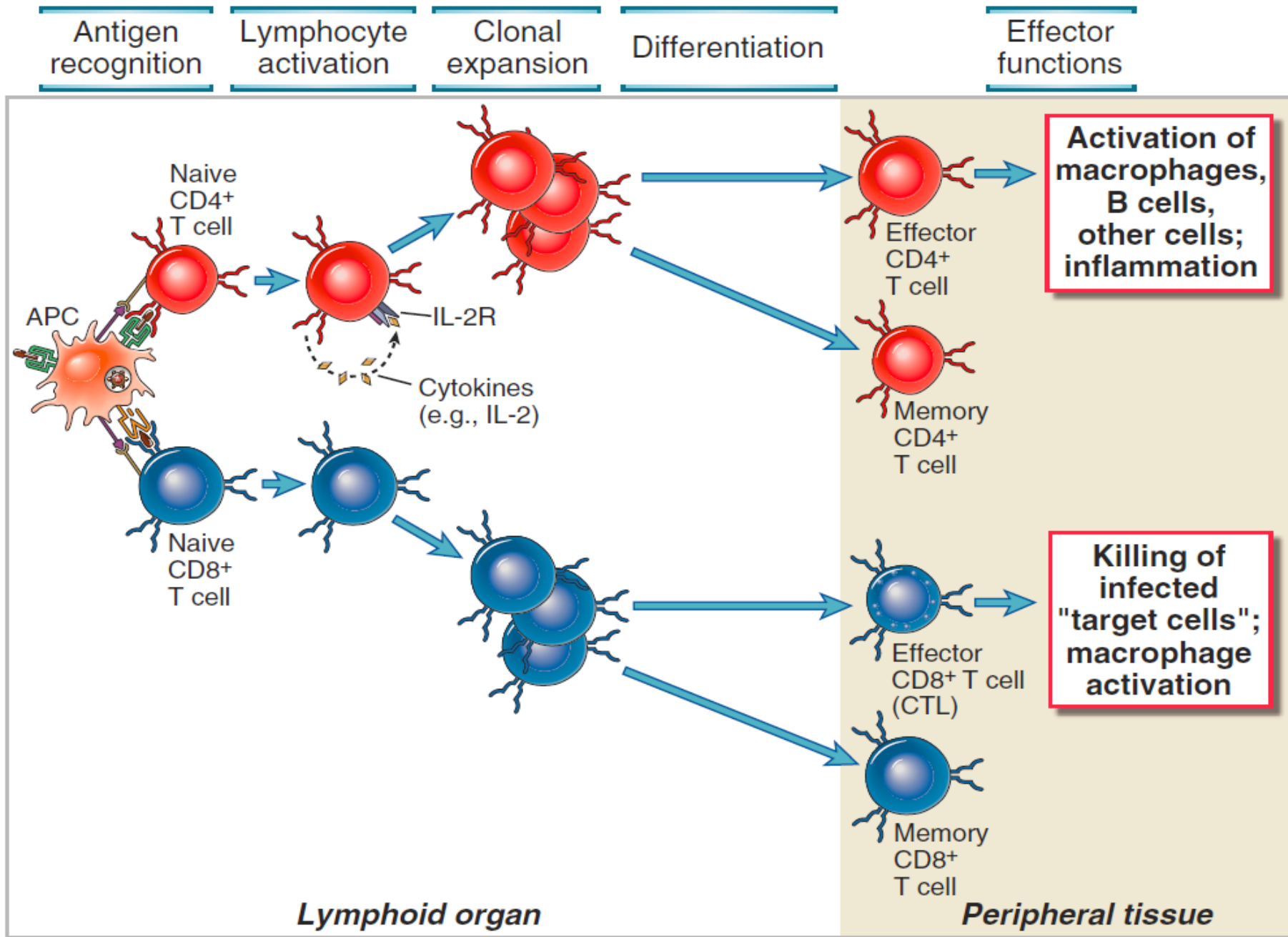


Role IL-2



Změny povrchových molekul během aktivace





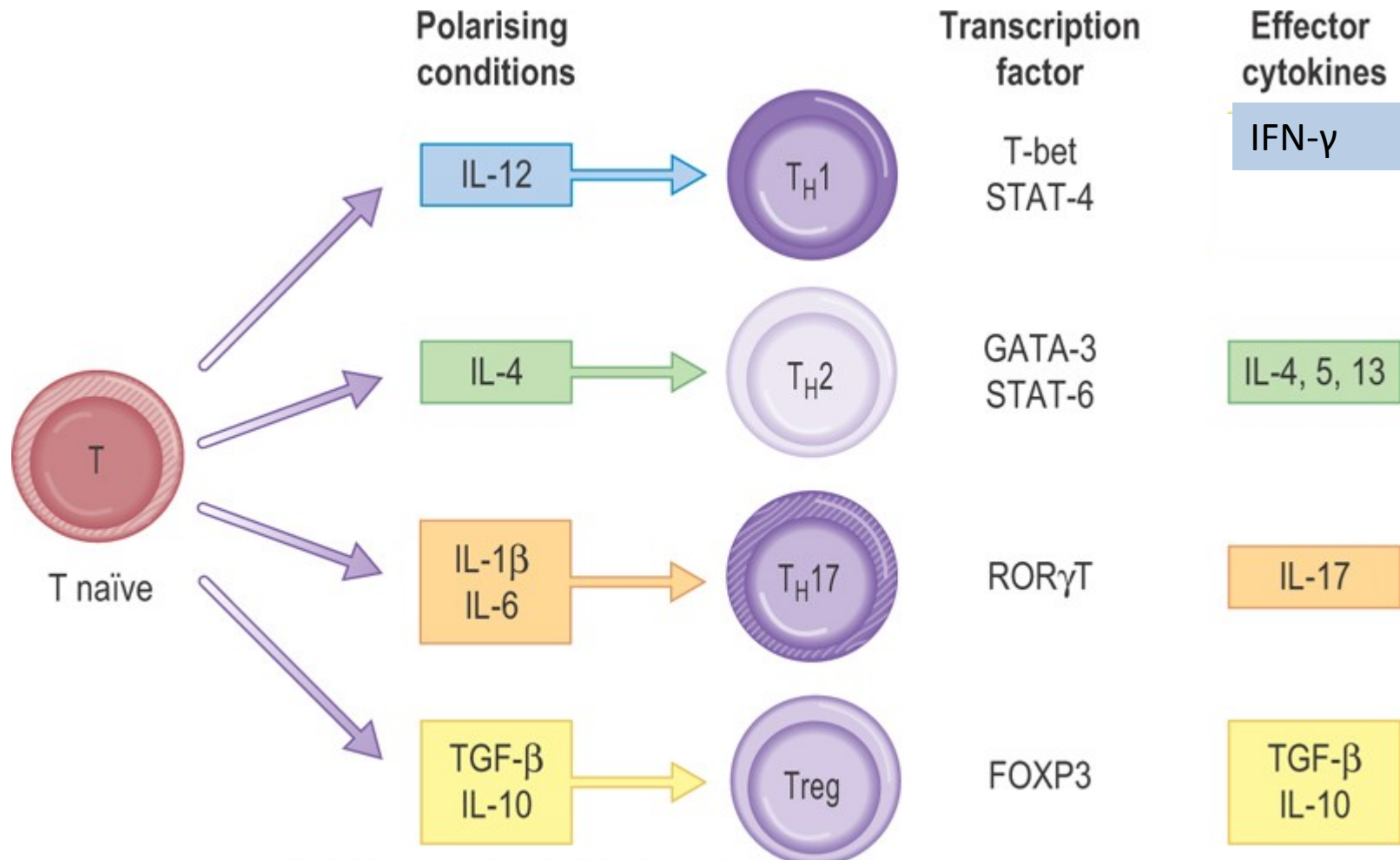
Vývoj CD4+ lymfocytárních populací

- Dendritické buňky předkládají Ag a zároveň produkují cytokiny
- Různé mikroorganismy mohou stimulovat DB k produkci různých cytokinů
- Další cytokiny produkují NK buňky a žírné buňky

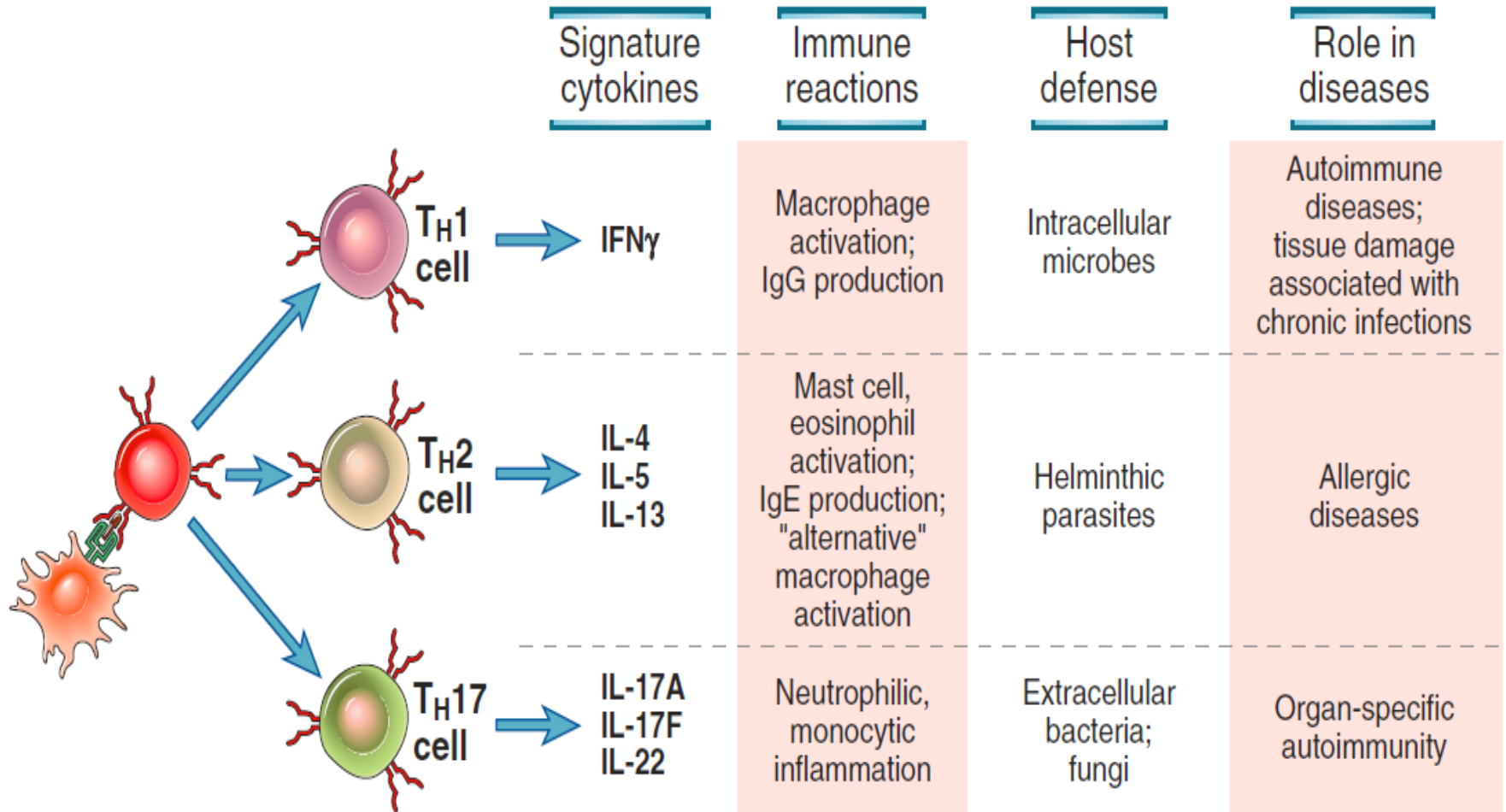
Efektorové CD4+ T lymfocyty

- Efektorové CD4+ Th lymfocyty jsou rozděleny do několika subpopulací na základě svého cytokinového profilu a funkcí

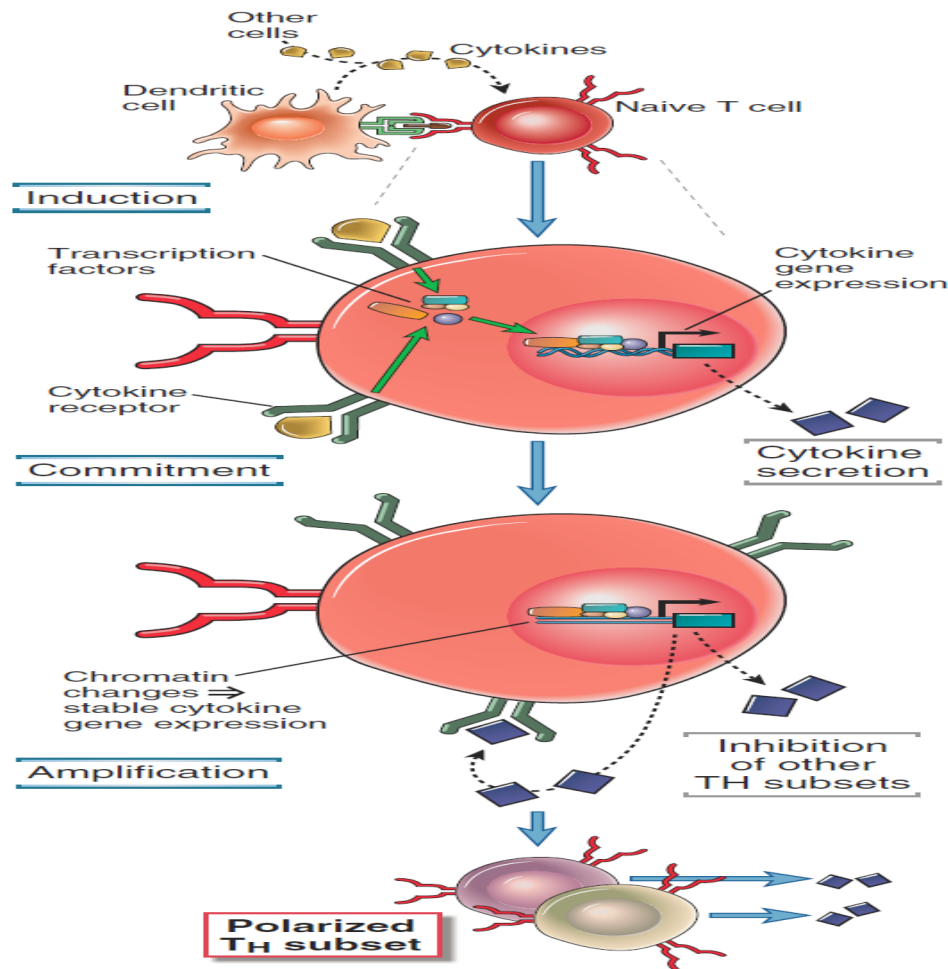
O vývoji efektorových Th.. lymfocytů rozhoduje cytokinové prostředí



Th1, Th2 a Th17 lymfocyty

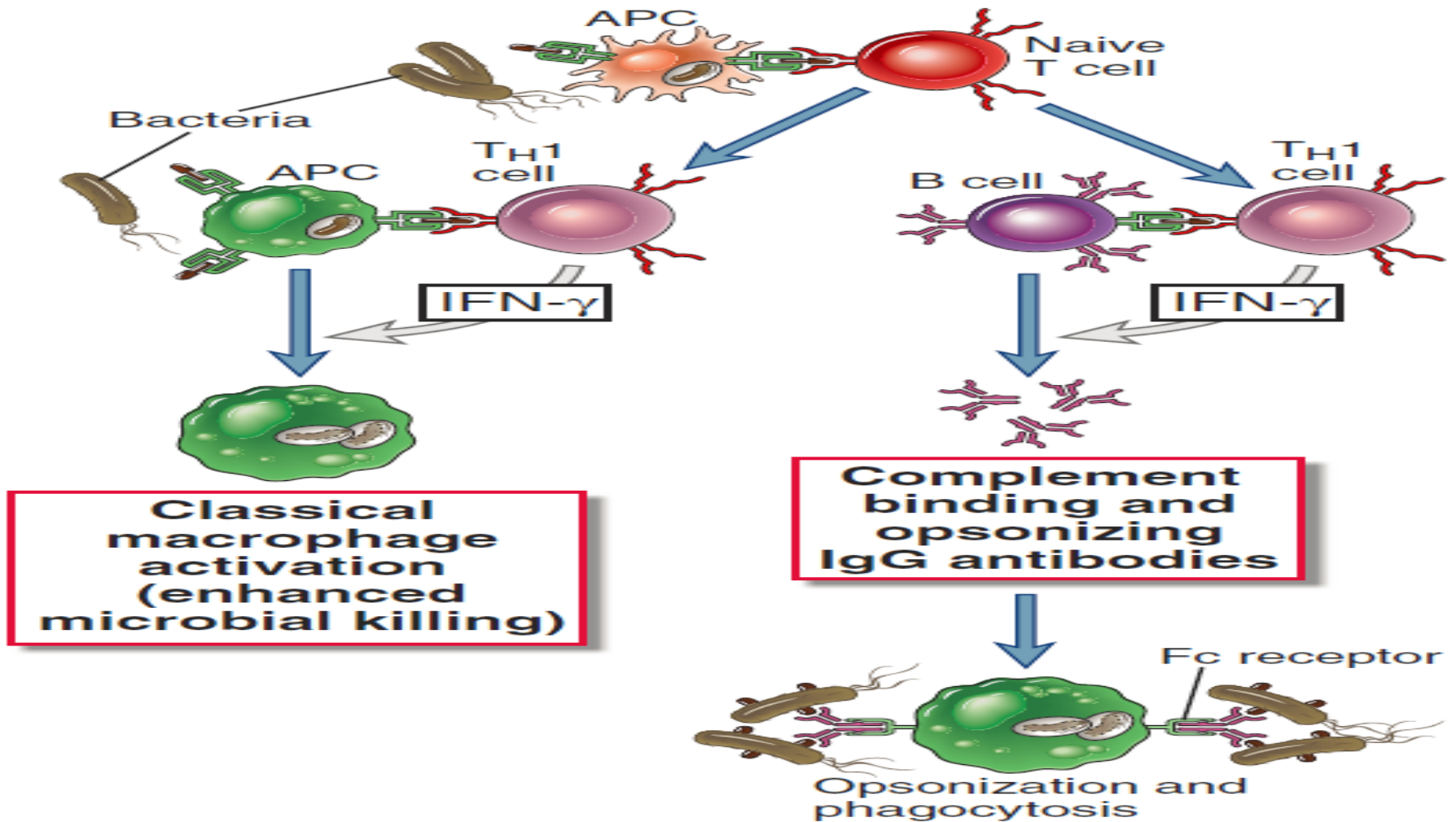


Vývoj Th1, Th2 a Th 17 lymfocytů



- Aktivace transkripčních faktorů stimulujících produkci cytokinů pro daný subset
- Tyto produkované cytokiny pak ovlivňují další produkci cytokinů stejného druhu a podporují vývoj pouze těchto buněk
- Ostatní Th subpopulace lymfocyty jsou suprimovány

Th1 odpověď



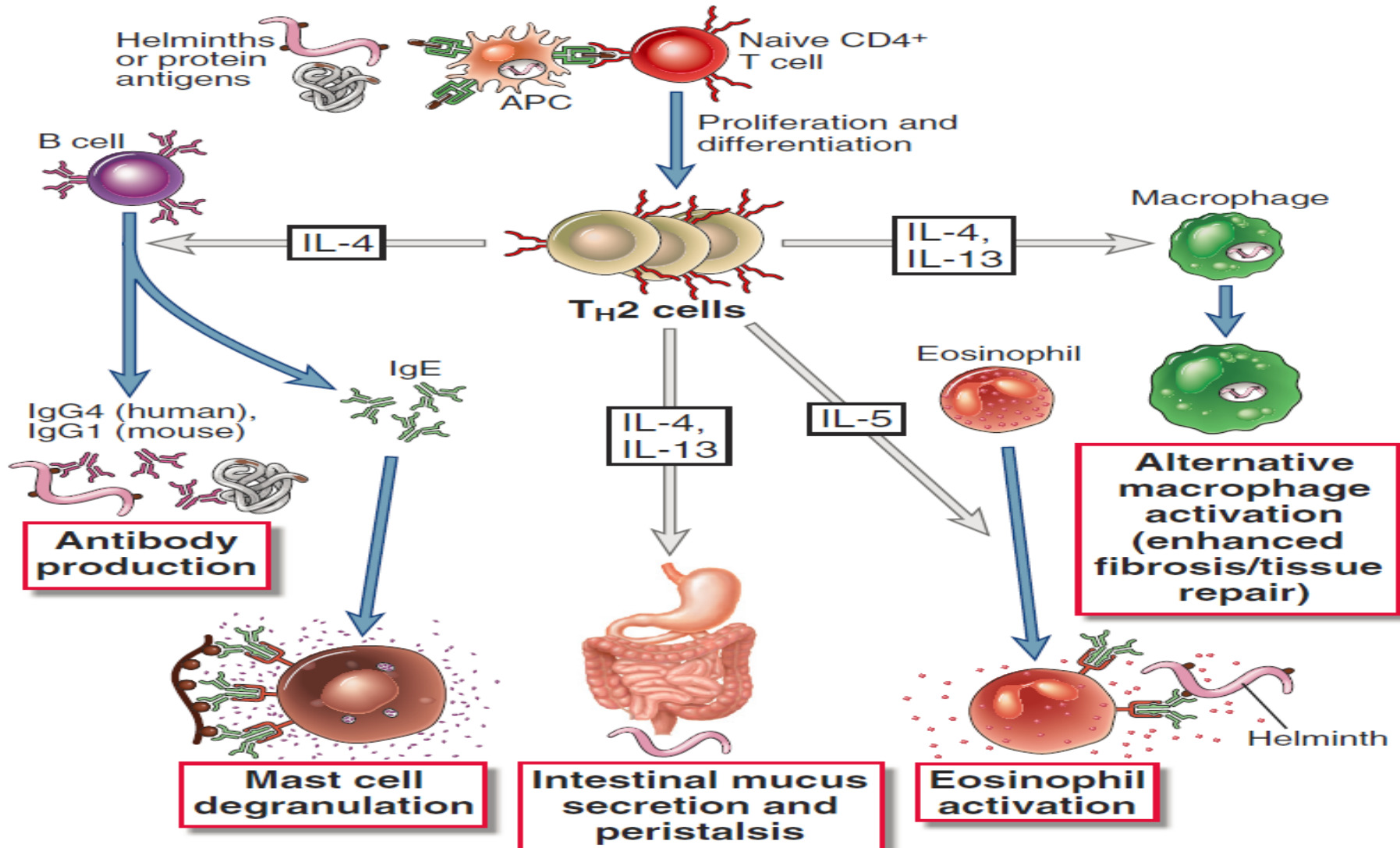
Th1 lymfocyty

- CD4+ Th1 lymfocyty rozeznávají Ag zpracované fagocytujícími buňkami
- Aktivují makrofágy k zabití mikrobů
- Aktivace makrofágů je zprostředkována IFNgama a CD40L – CD40 interakcí
- Aktivované makrofágy
 - zabíjejí fagocytované mikroby za pomoci reaktivního kyslíku, dusíku a enzymů
 - Stimulují zánět a mohou poškozovat tkáň

T_h1 lymfocyty

- Produkují zejména IFN- γ , IL-2, IL-3.
- Diferencují se pod vlivem IL-12, IL-18, IFN- γ
- Působí prozánětlivě, stimulují funkci makrofágů.
- Snad se spolupodílejí se na patogenezi autoimunitní thyreoiditidy, roztroušené mozkomíšní sklerózy.
- Produkci IFN- γ , tlumí funkci T_h2 lymfocytů.
- Hrají důležitou roli v akutní reakci štěpu

Th2 odpověď



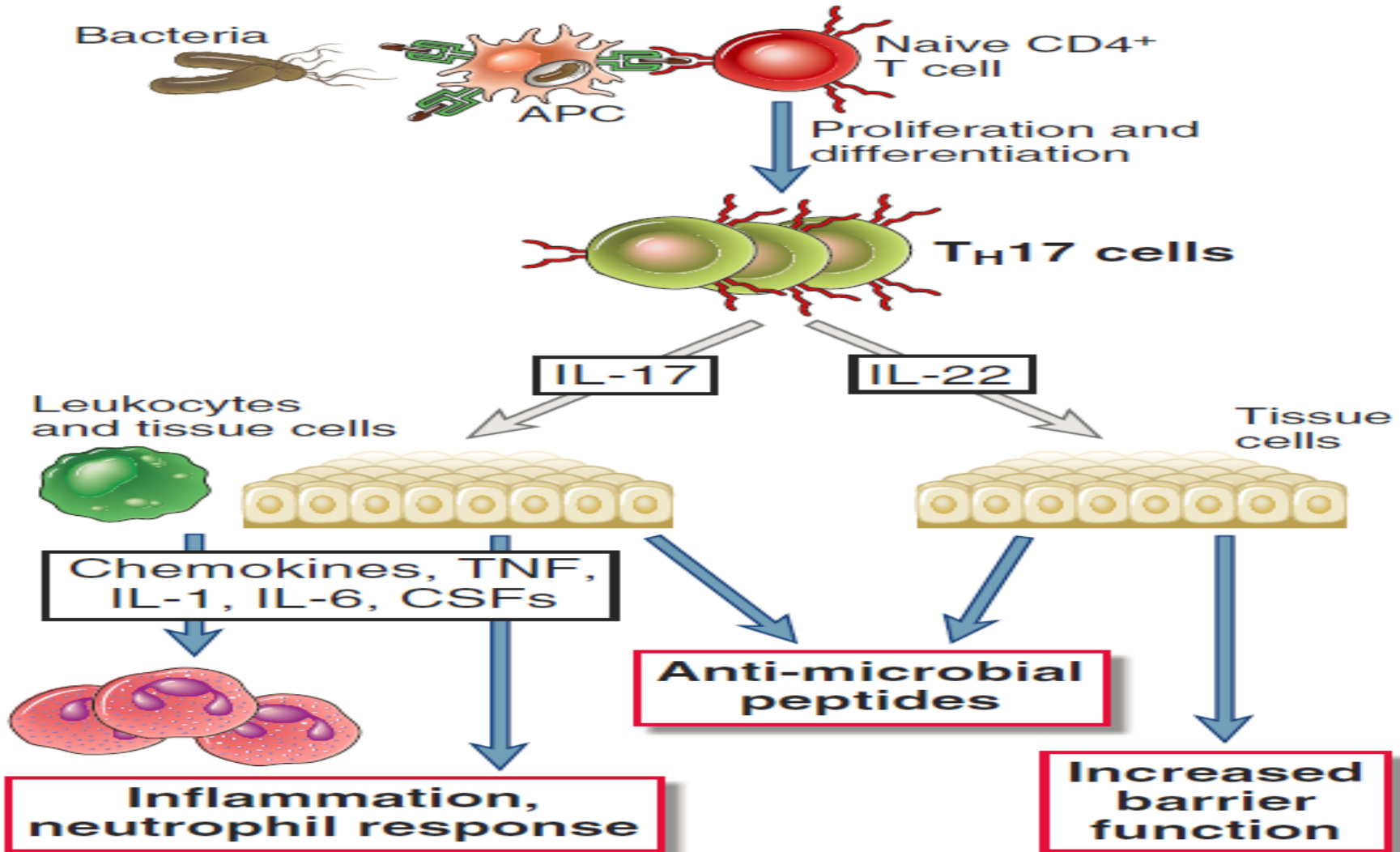
Th2 lymfocyty

- Rozeznávají antigeny produkované parazity a další mikroby a alergeny
- IL-4 sekretovaný aktivovanými Th2 lymfocyty
 - podporují Izotypové přepnutí B-lymfocytů a produkci IgE, které může pokrýt parazity
 - Ovlivňuje degranulaci žírných buněk a zánět
- IL-5 aktivuje eosinofily k uvolnění obsahu granulí ke zničení parazitů
- IL-4 a IL-13 stimulují ochranu epitelové bariery

T_h2 lymfocyty

- Produkují zejména IL-3, IL-4, IL-5, IL-10.
- Diferencují se pod vlivem IL-4
- Stimulují tvorbu protilátek.
- Spolupodílejí se na patogenezi atopických chorob.
- Jejich predominance se objevuje během těhotenství.
- Produkci IL-10 a IL-4 tlumí funkci T_h1 lymfocytů.

Th17 odpověď

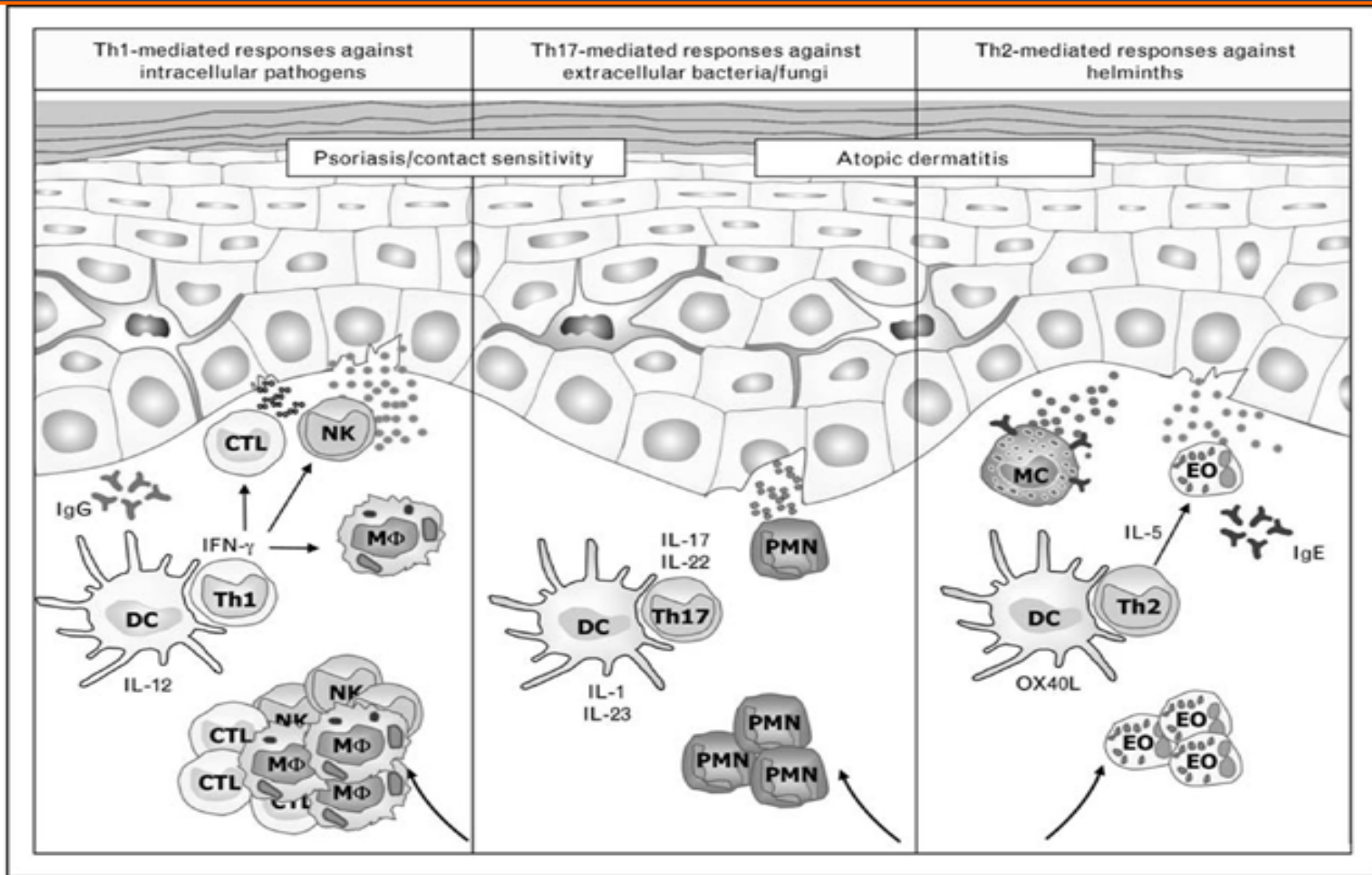


T_h17 lymfocyty

- Vznikají z antigenem-stimulovaných T-lymfocytů v prostředí TGF- β a IL-6.
- Produkuji IL-17A , IL-17F a IL-23.
- Mají význam v obraně proti extracelulárním patogenům.
- Patogeneticky se uplatňují při chronických zánětlivých procesech a vzniku některých autoimunitních chorob jako je Crohnova choroba nebo revmatoidní artritida.

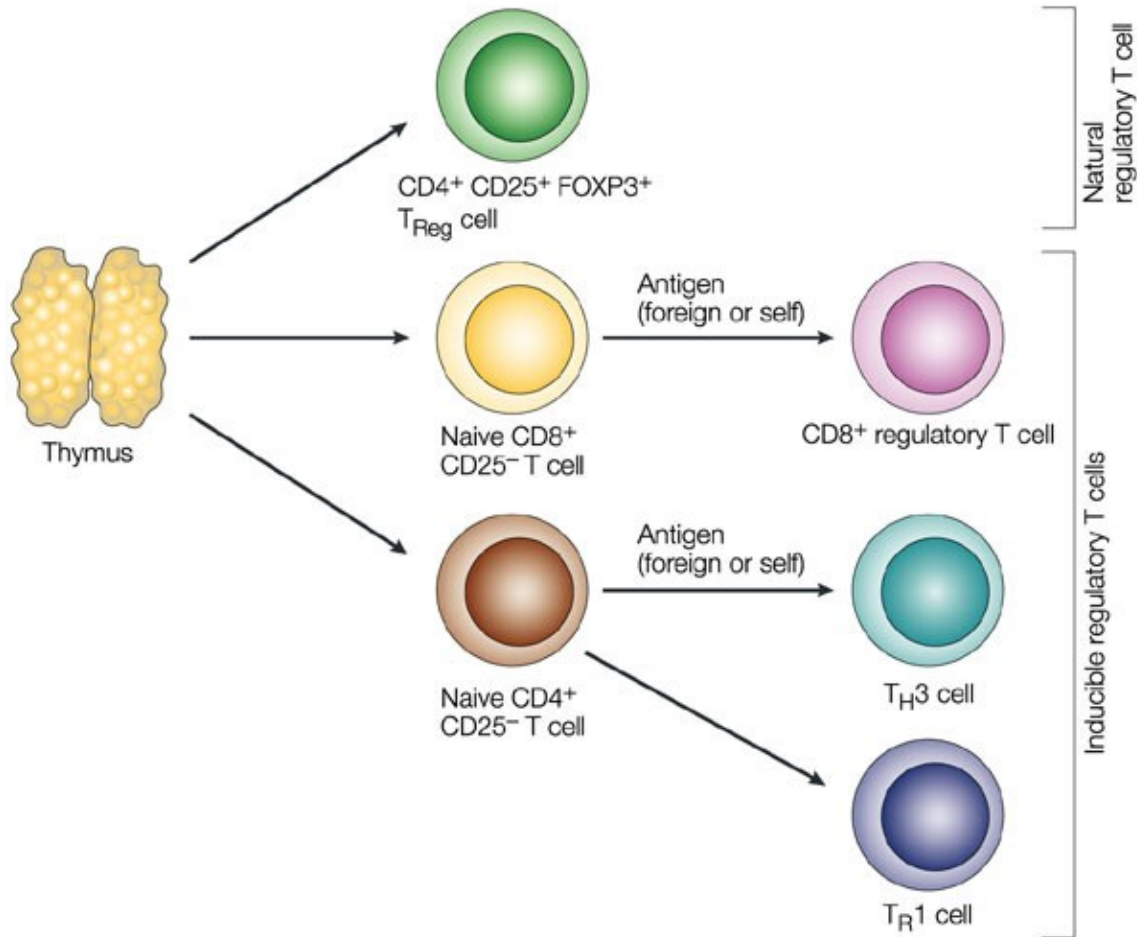
Th17 T lymfocyty

- Stimulují zánětlivou odpověď bohatou na neutrofily ničící extracelulární bakterie a houby
- Může být důležitá u poškození tkání u autoimunitních chorob



Different T-cell subsets develop from naive T cells in the lymphoid tissues. Subsequently, they can migrate to the skin, where they can be re-activated by local antigen-presenting cells (APCs), for example dendritic cells (DCs). These activated T cells can have pleiotropic effects on the skin. The effects of Th1 and interferon (IFN) γ include activation and recruitment of CD8⁺ T (CTL) cells, natural killer (NK) cells, and macrophages (M Φ). Th2 and cytokines IL-4, IL-5 and IL-13 can lead to enhanced serum levels of immunoglobulin E (IgE) antibodies and recruitment (and activation) of eosinophils (EOs) and mast cells (MCs) in the skin. Th17-derived cytokine IL-17 can mobilize and activate neutrophils, partly through the modulation of the expression of chemokines and cytokines like IL-6 and IL-8 by keratinocytes (KCs) and fibroblasts (FBs). IL-22 is an activator of keratinocytes and a mediating factor in the induction of acanthosis. PMN, polymorphonuclear leukocyte.

Základní typy regulačních T-lymfocytů



T_{reg} lymfocyty

- Samostatná subpopulace přirozeně regulačních buněk.
- Vývoj v thymu.
- Jsou CD4+CD25+.
- Přímě působí na jiné T-lymfocyty prostřednictvím molekuly CTLA-4 a snad i membránovou formou TGF- β .
- Tvoří asi 5-10% CD4+ lymfocytů.
- Je možná i indukce těchto buněk na periferii.

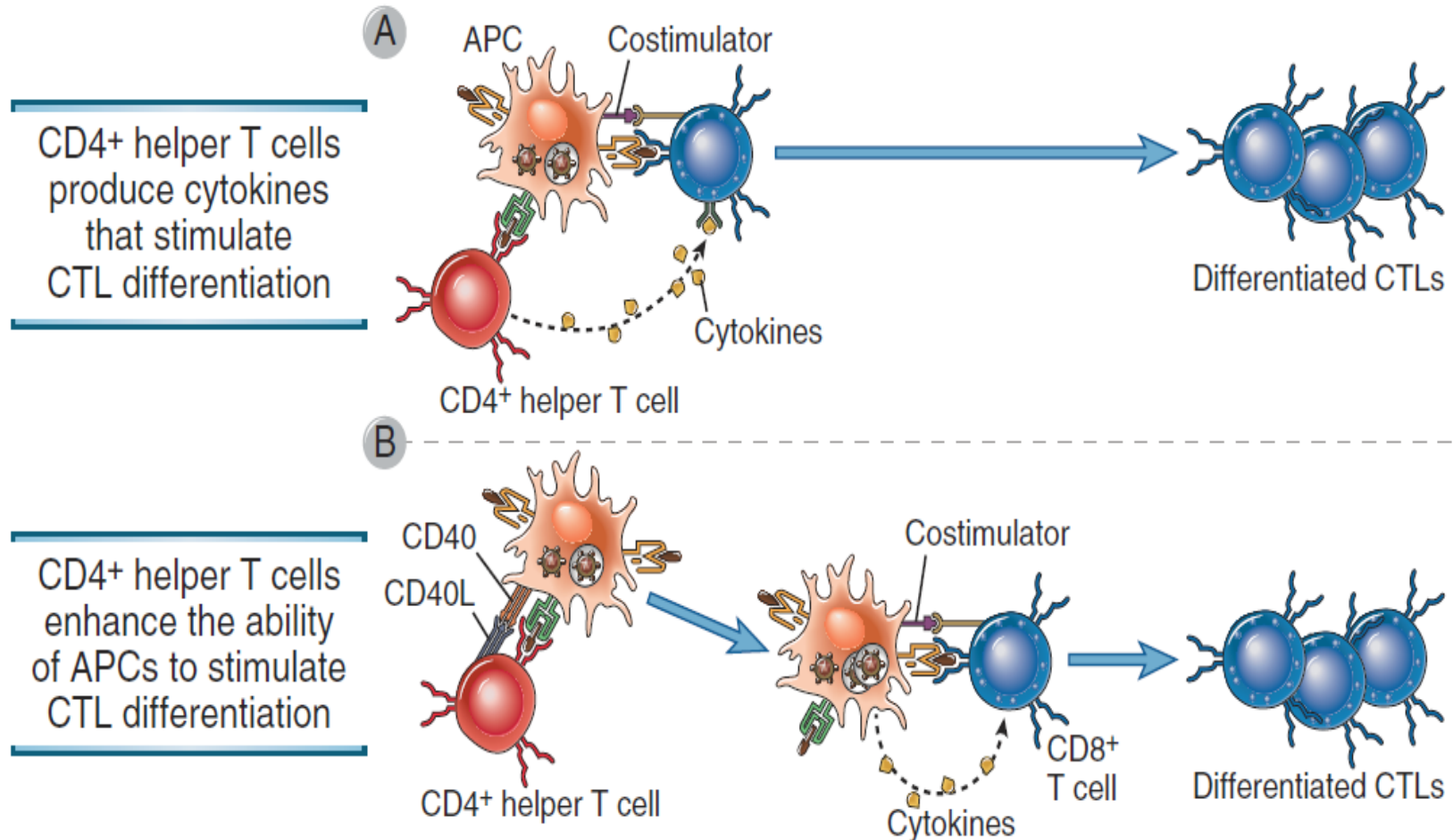
TR-1 lymfocyty

- Jedná se o indukované regulační CD4+ buňky.
- Vznikají z aktivovaných T-lymfocytů působením IL-10.
- Produkuje vysoké hladiny IL-10, IFN- γ , TGF- β , ne však IL-2.
- Není jasný vztah k obdobným tzv. Th3 buňkám.

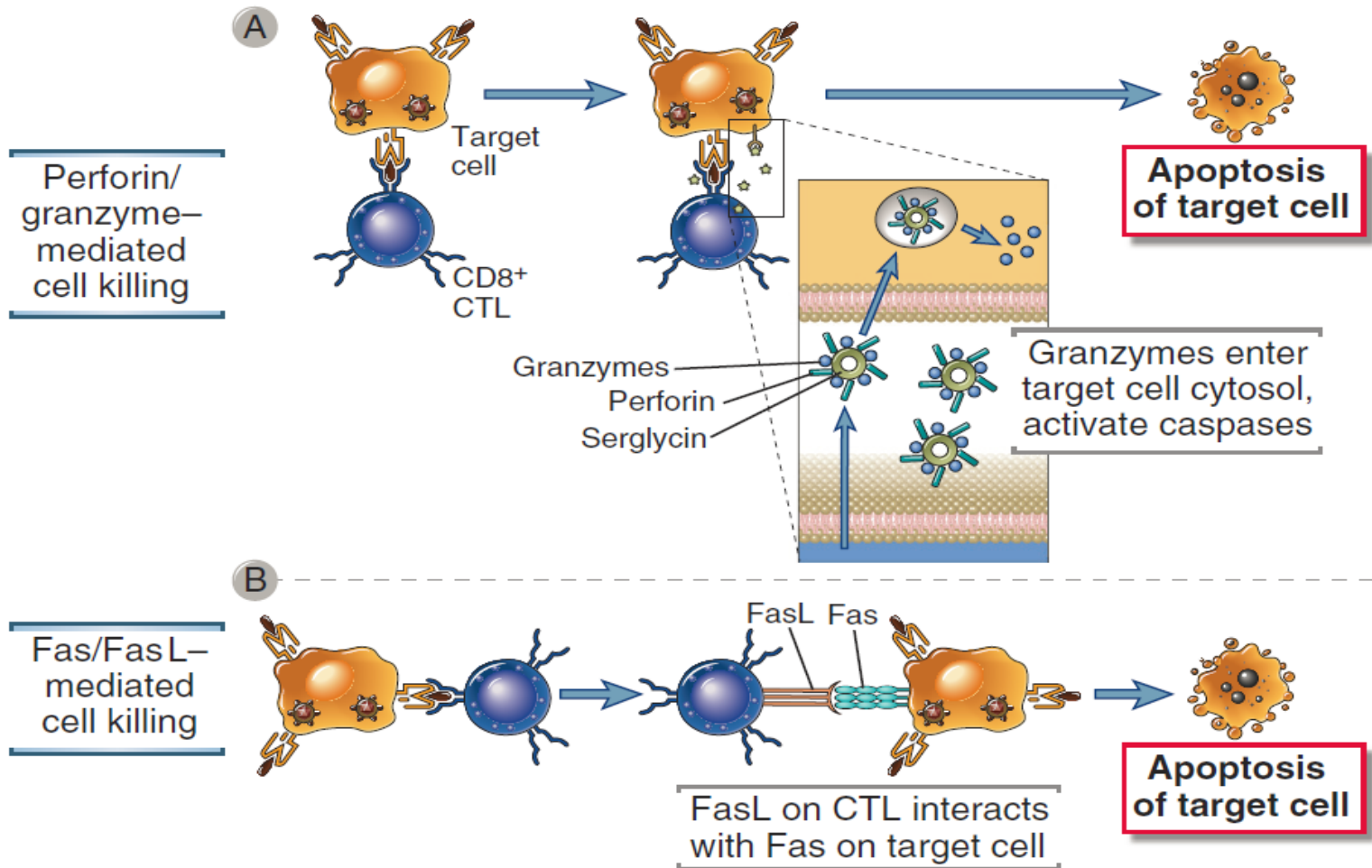
Cytotoxické T-lymfocyty

- Jsou CD8+
- Rozeznávají cizorodý antigen prezentovaný na HLA-I antigenech.
- Cytotoxicky působí perforin, dále různé mechanismy indukující apoptózu cílové buňky (granzymy, FasL, lymfotoxin).
- Jsou i důležitými producenty cytokinů (Tc1 a Tc2 buňky)

Diferenciace efektorových cytotoxických T lymfocytů



Mechanismy „zabíjení“ cytotoxických T lymfocytů



Cytotoxické CD8+ T lymfocyty

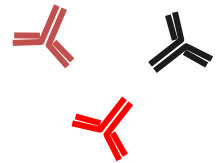
- Zabíjejí buňky exprimující peptidy virových antigenů, které jsou asociovány s molekulami MHC I. Třídy
- Zabíjeno je pomocí granulí, které obsahují granzym a perforin
- Perforin usnadňuje granzymu vstup do cytoplasmy cílové buňky a granzym iniciuje několik cest apoptózy
- CD8+ dále sekretuje IFN gama

Gama delta T lymfocyty a NKT buňky

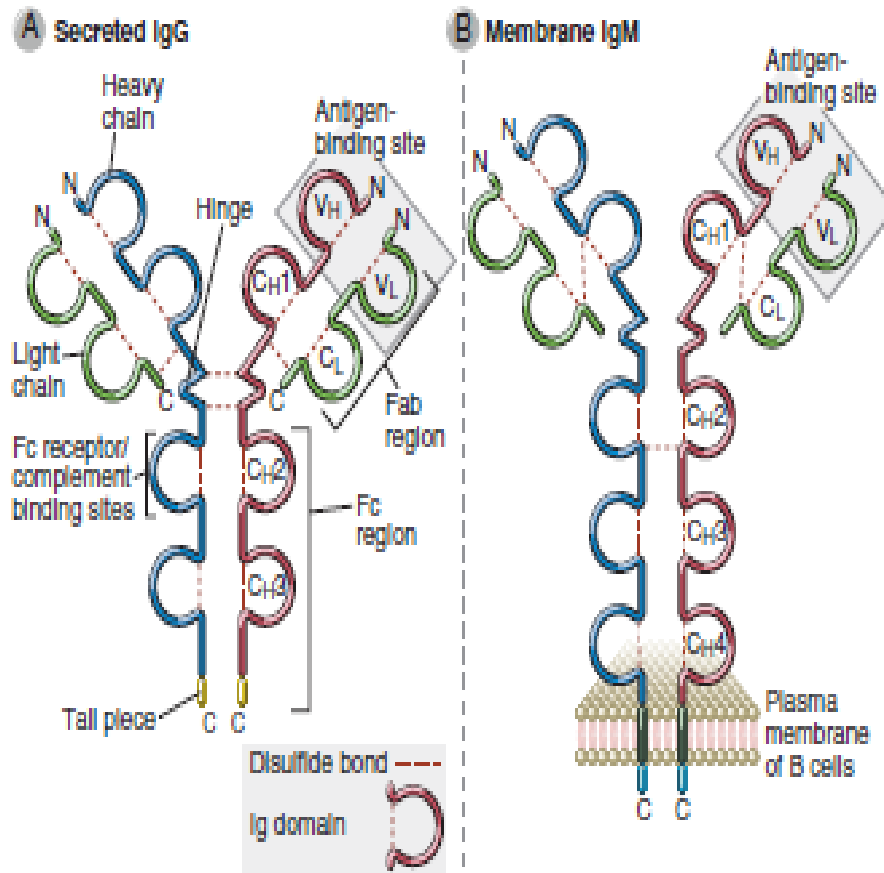
- Malé populace lymfocytů (5% periferní krev), častější výskyt mezi epteliemi
- Nerozeznávají MHC asociované peptidové Ag
- rozeznávající širokou škálu Ag zahrnující peptidy i nebílkovinné antigeny: malé fosforylované molekuly, alkyl aminy, stresové proteiny a lipidy
- Část těchto buněk je přítomno v kůži a ve sliznicích
- Určeny k obraně proti konzervovaným Ag strukturám (např. u mykobakterií)

B lymfocyty

- základními buňkami specifické humorální imunity
- primární funkce - produkce protilátek – imunoglobulinů (Ig)
- Ig- zaměřeny proti mikroorganismům nebo jejich toxinům působících v tělních tekutinách či dutinách tj. mimo buňky



BCR receptor

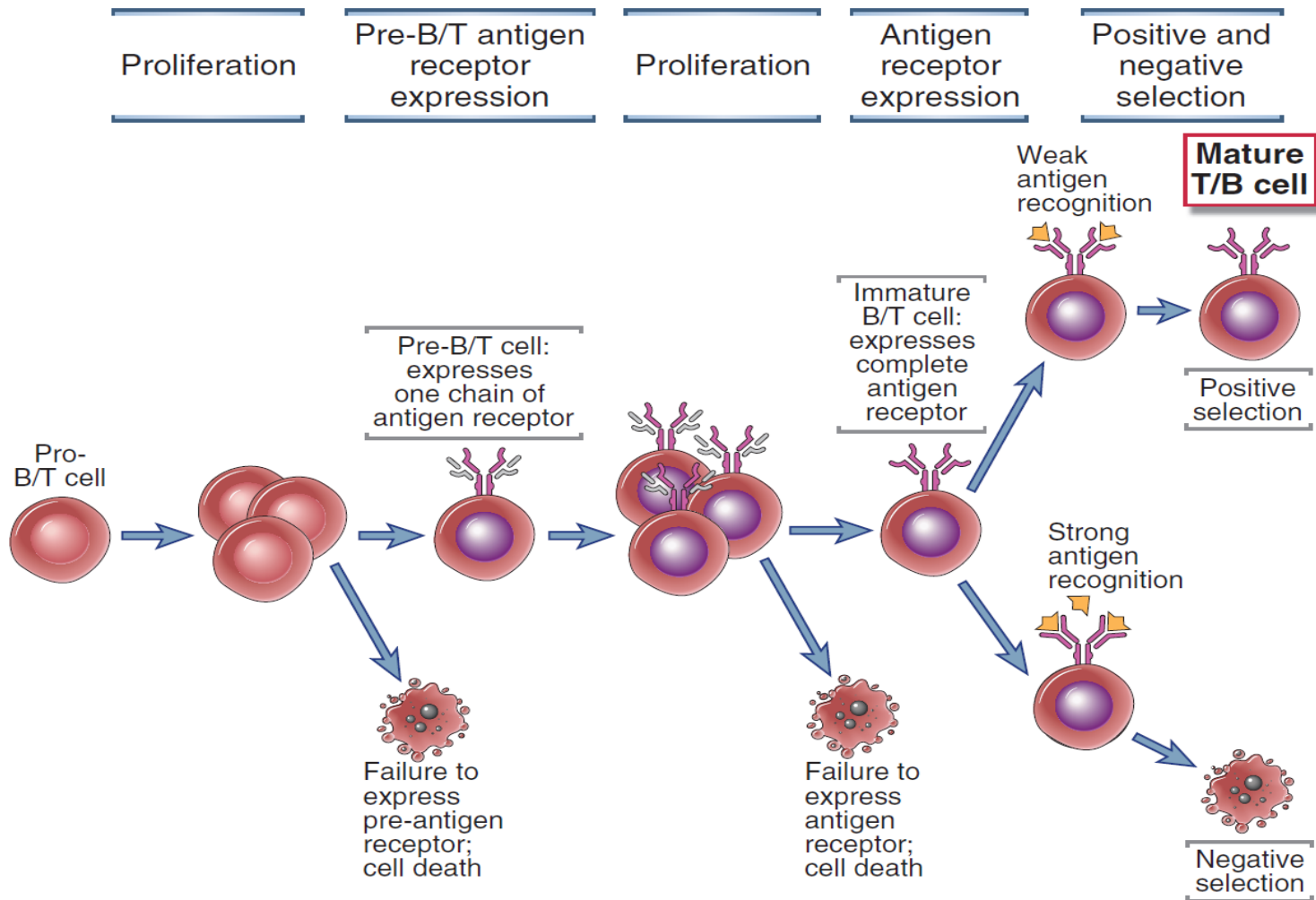


- Skládá se ze dvou identických těžkých řetězců a dvou identických lehkých řetězců
- Na každém řetězci jsou variabilní a konstantní oblasti

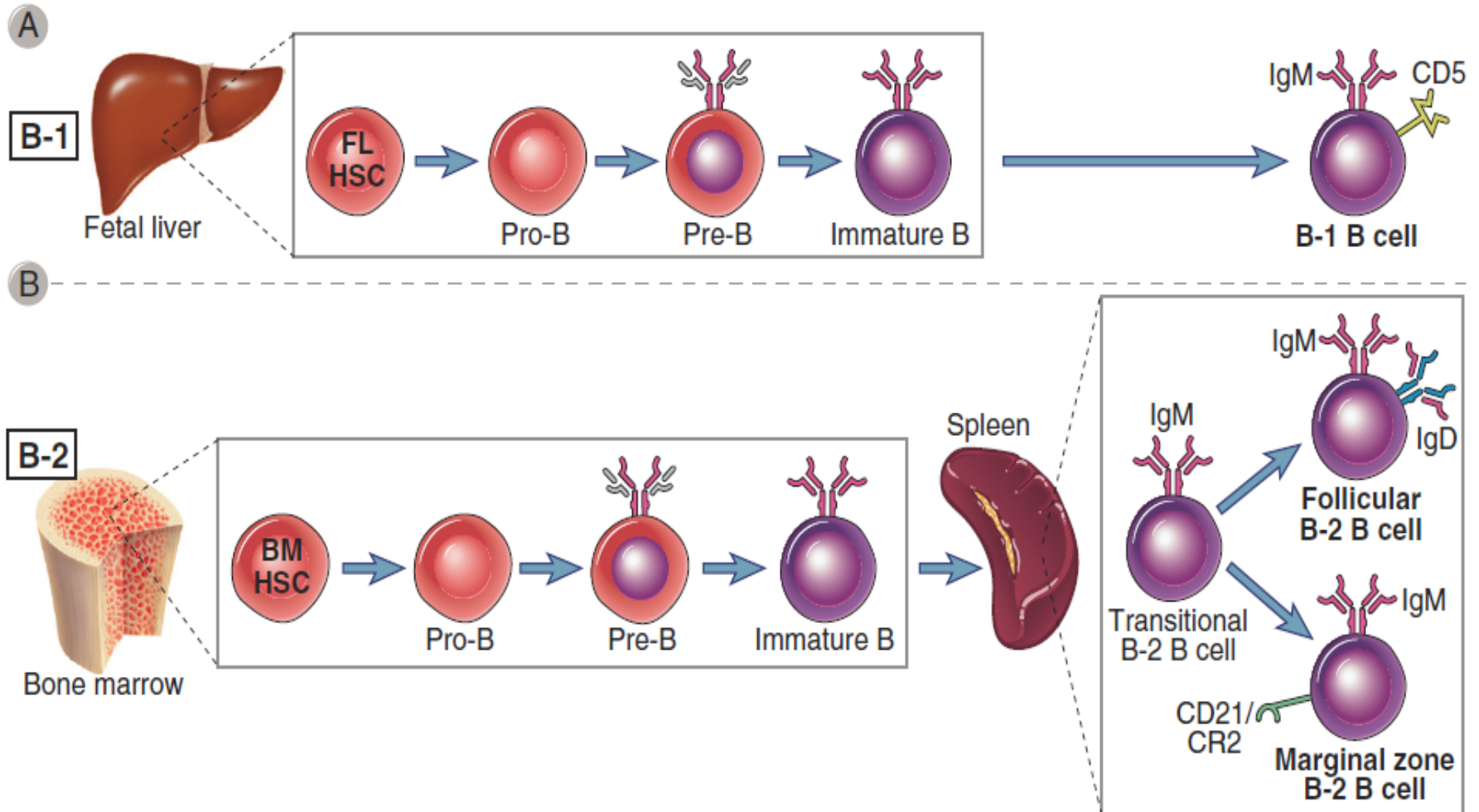
Protilátky

- Ig existují ve dvou formách:
 - membránově vázané na povrchu B-lymfocytu , kde fungují jako receptor pro antigen
 - sekretované , které jsou v cirkulaci, tkáních, mukóze
 - jsou sekretovány plazmatickými buňkami, které vznikají z B-lymfocytu po jeho aktivaci a další diferenciaci
 - Vážou se na Ag a aktivují efektorové mechanismy vedoucí k eliminaci Ag

Vývoj B lymfocytů



Diferenciace subpopulací B lymfocytů



Antigeny aktivující lymfocyty B

Thymus-independentní, typ 1 a 2

Typ 1: polyklonální aktivátory, mitogeny,
stimulují B-bb nespecificky

Typ 2: polysacharidy bakterií, aktivace je
specifická

(především IgM, nízká afinita, krátká paměť)

Thymus-dependentní

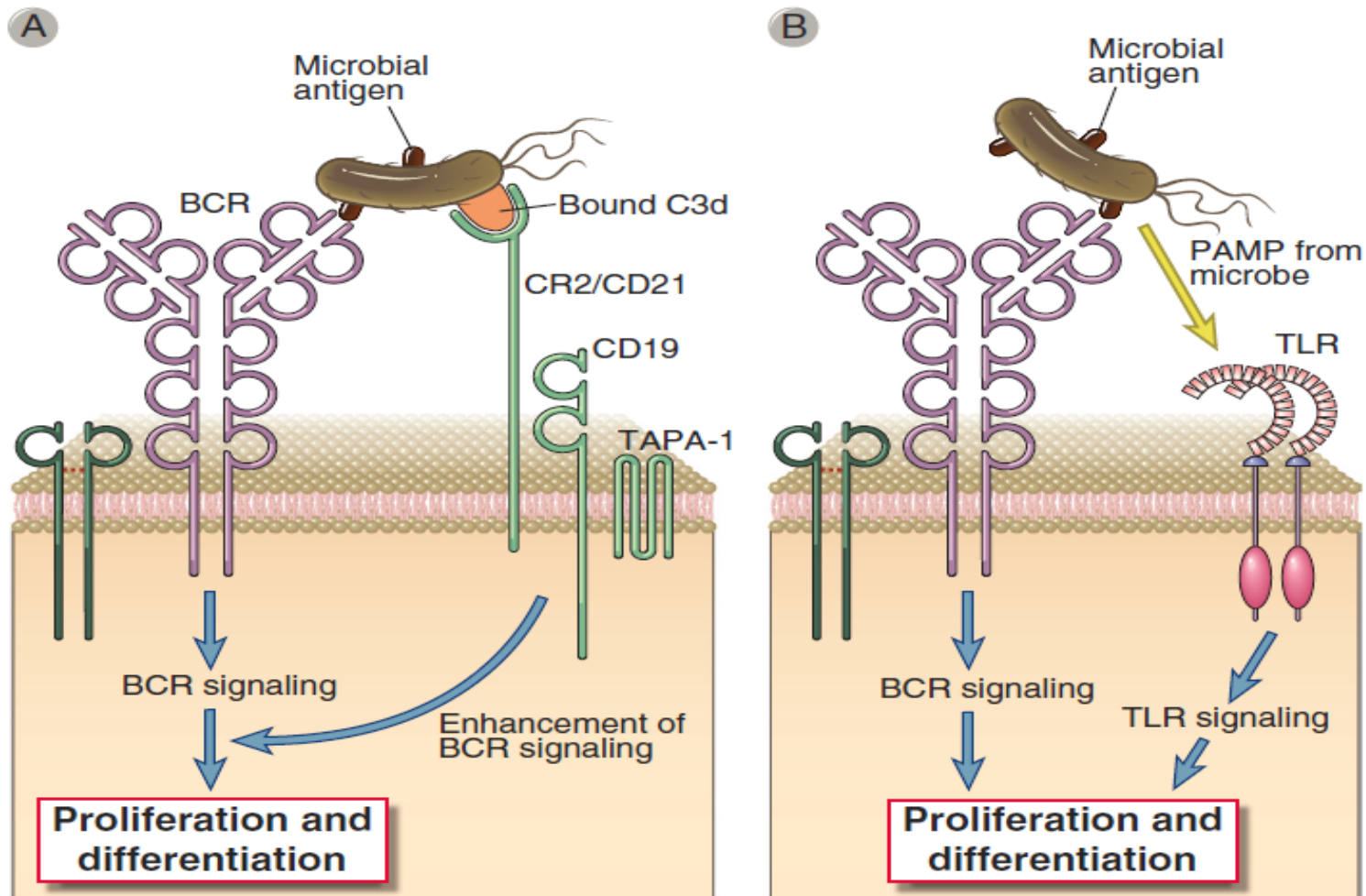
Proteiny, glykoproteiny. Vyžadují kooperaci T-B.

(IgM, IgG, IgA, vysoká afinita, dlouhodobá paměť)

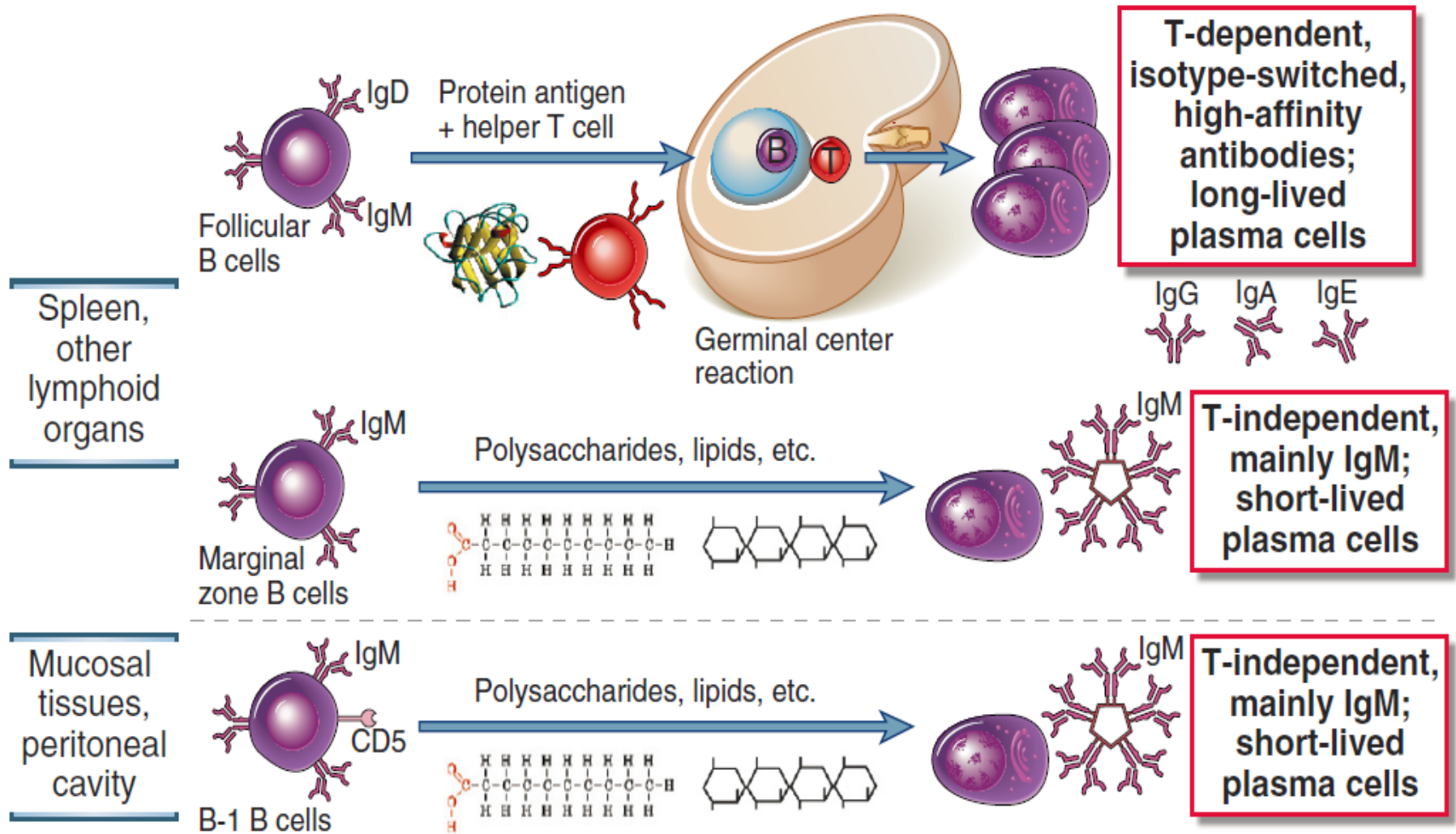
Aktivace B lymfocytů a produkce Ig

- Ag se váže na membránový IgM a IgD receptor zralého naivního B-lymfocytu – aktivaci buňky
- Aktivace vede k proliferaci Ag specifických B-lymfocytů, k jejich diferenciaci a vzniku paměťových a plazmatických buněk
- Jediná buňka během jednoho týdne může vyprodukovat více než 5000 plazmatických buněk, které sekretují více než 10^{12} molekul Ig za den

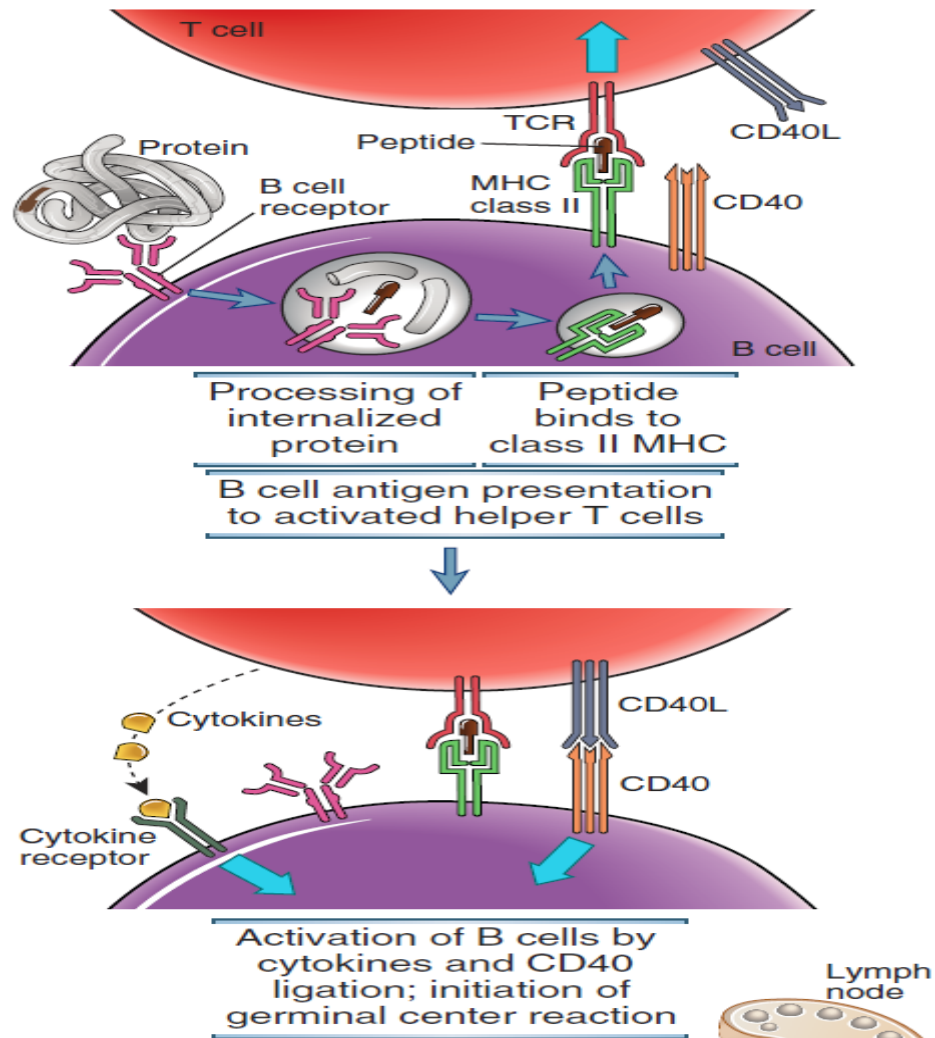
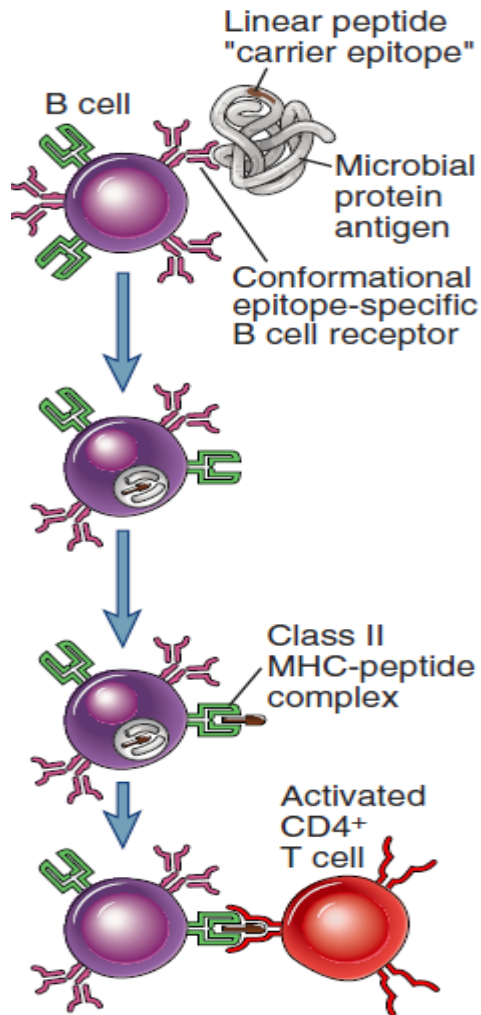
Aktivace B lymfocytu



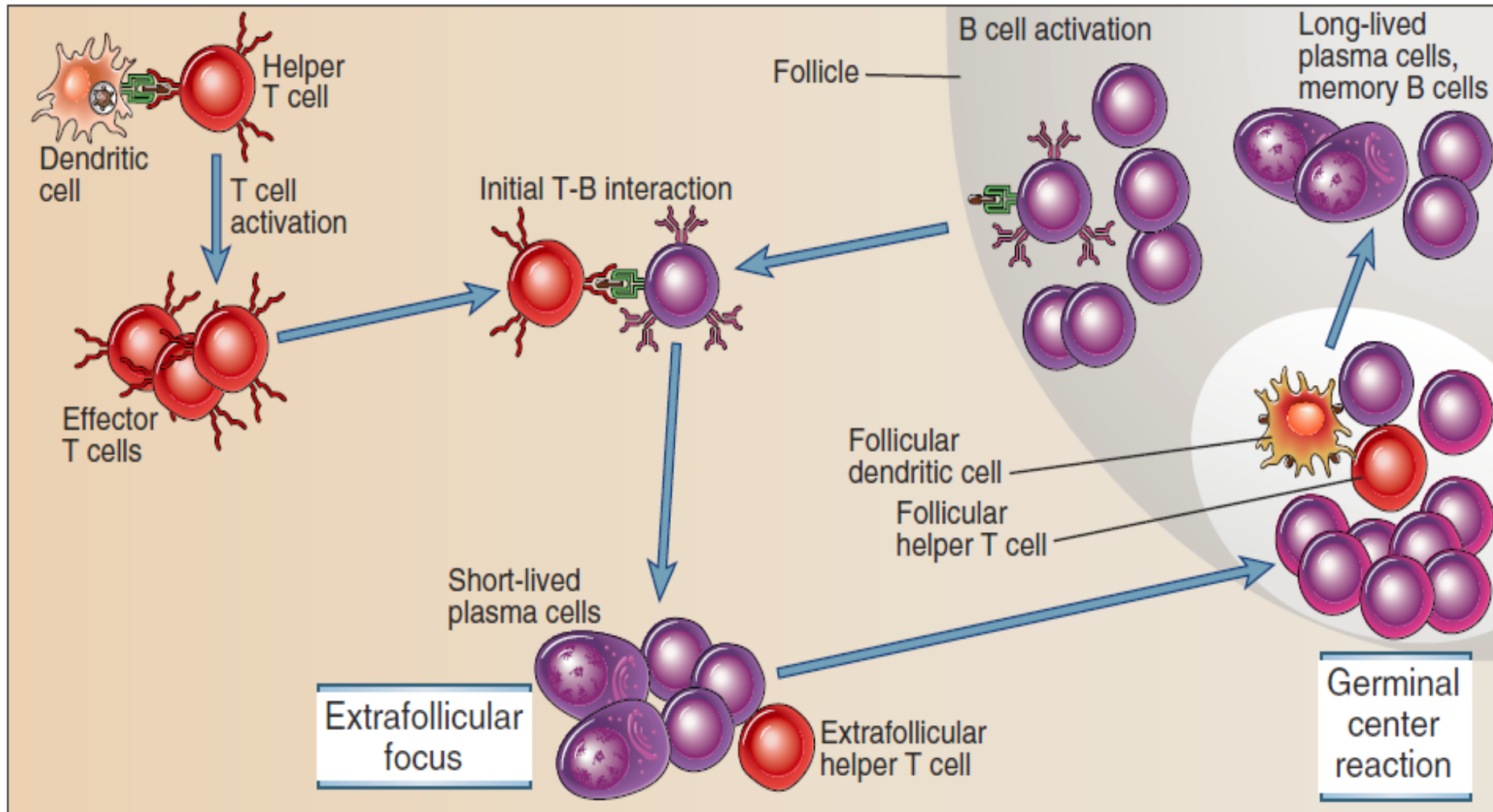
B-lymfocytární subpopulace

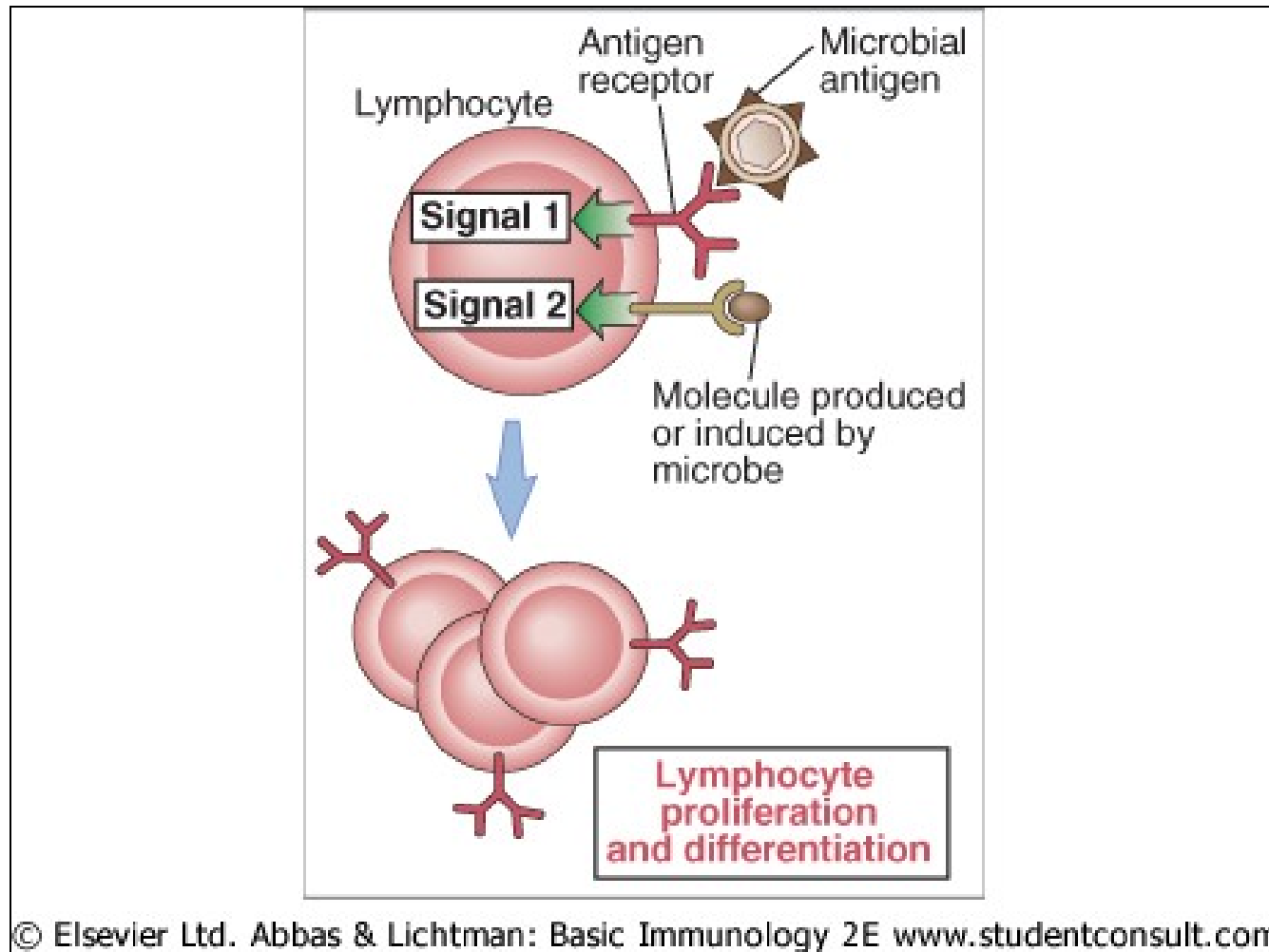


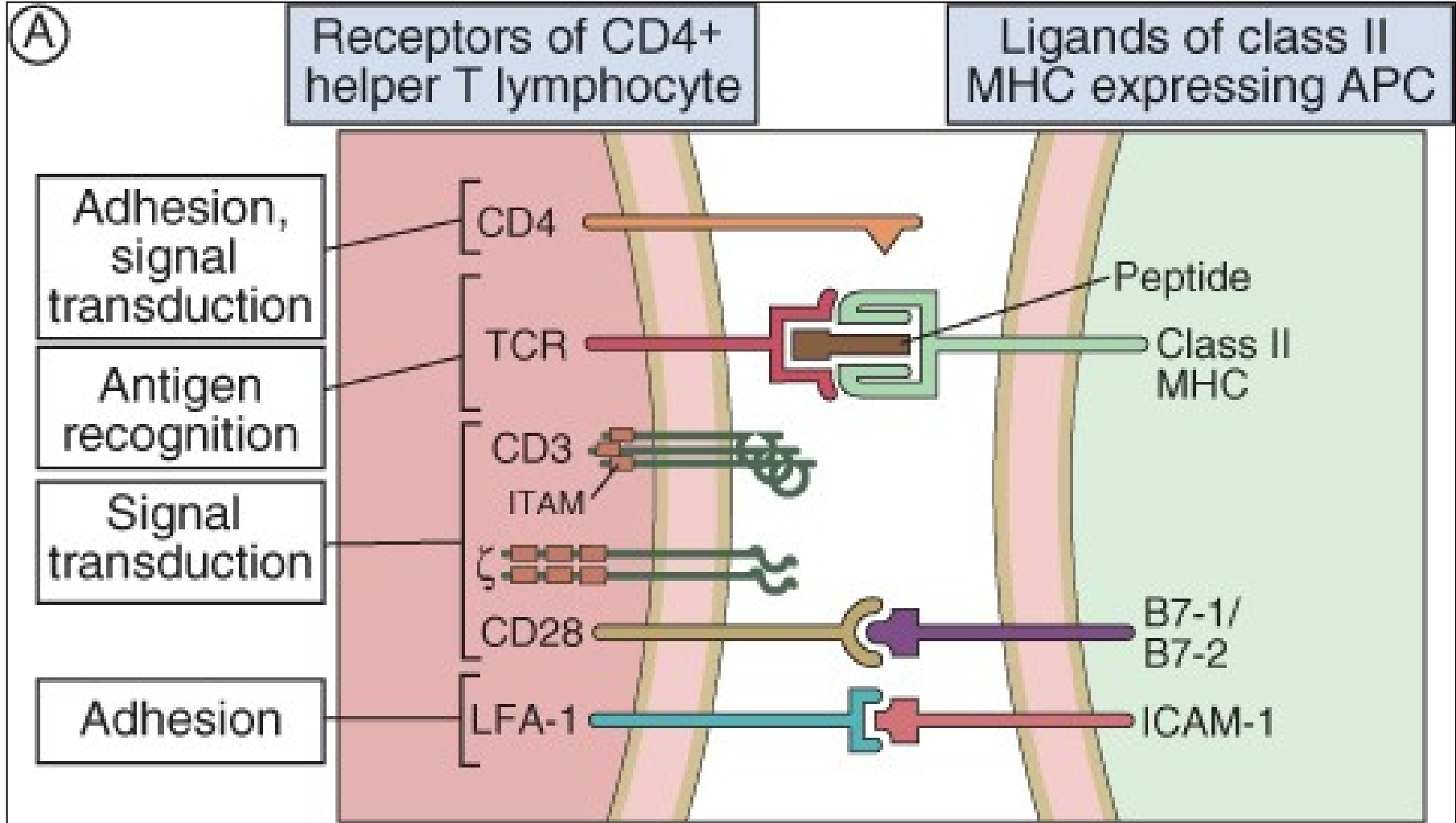
B lymphocyte as APC and its stimulation by T lymphocyte



Protilátková odpověď – T dependentní







© 2005 Elsevier

Somatic hypermutation

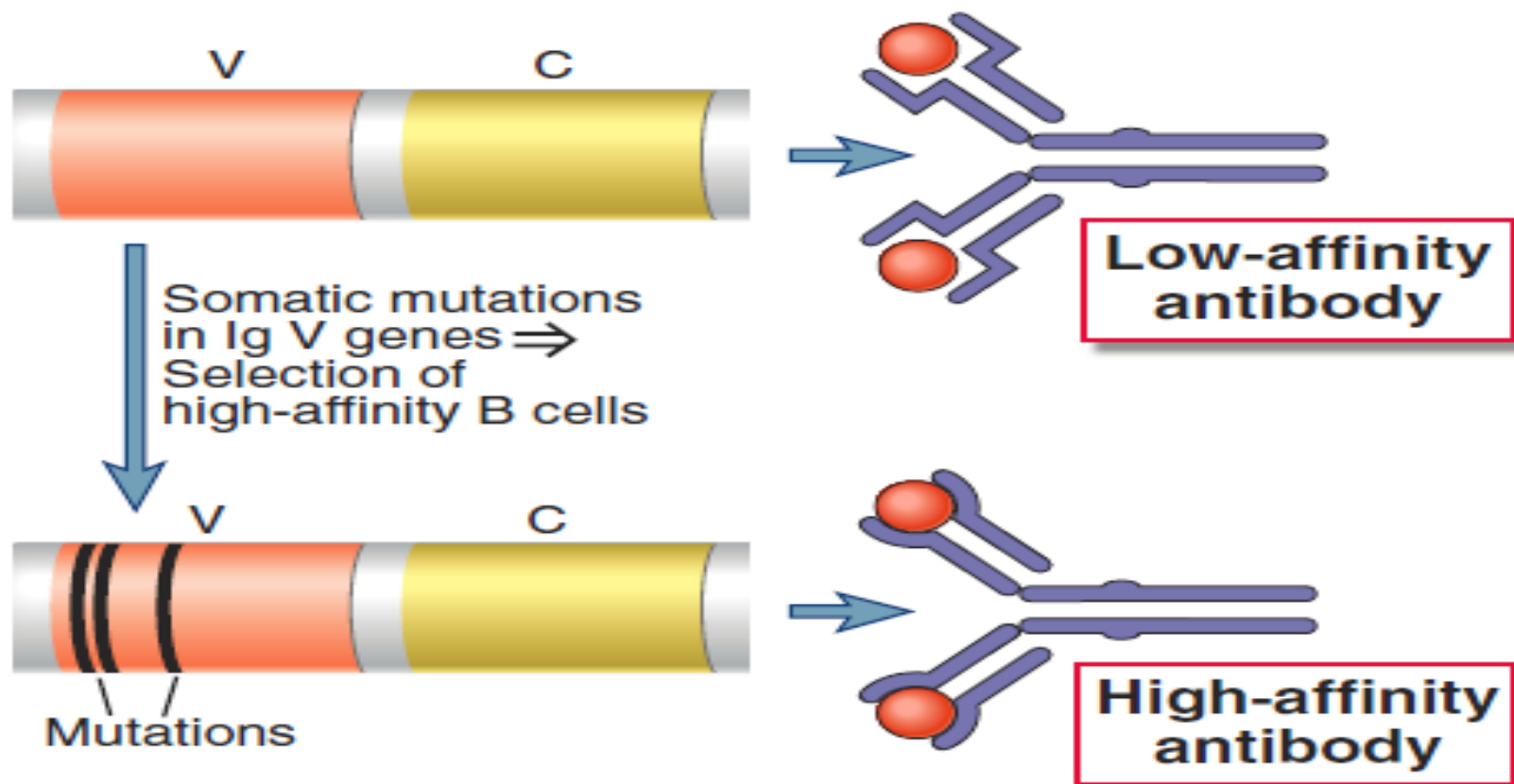
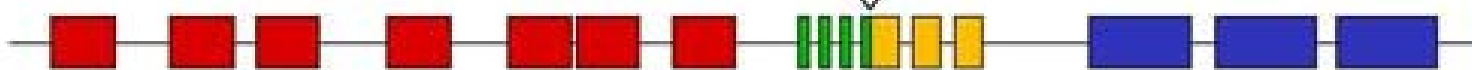


Figure 5: V(D)J Recombination

Germline configuration



D to J recombination



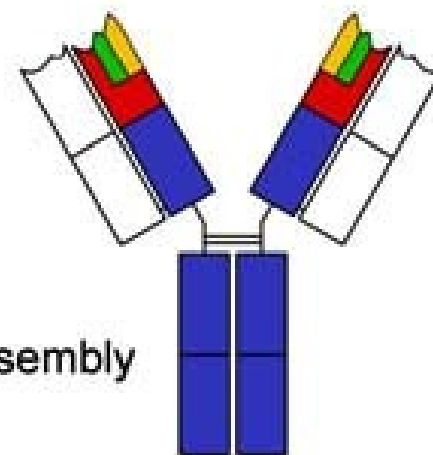
V to DJ recombination



transcription, splicing

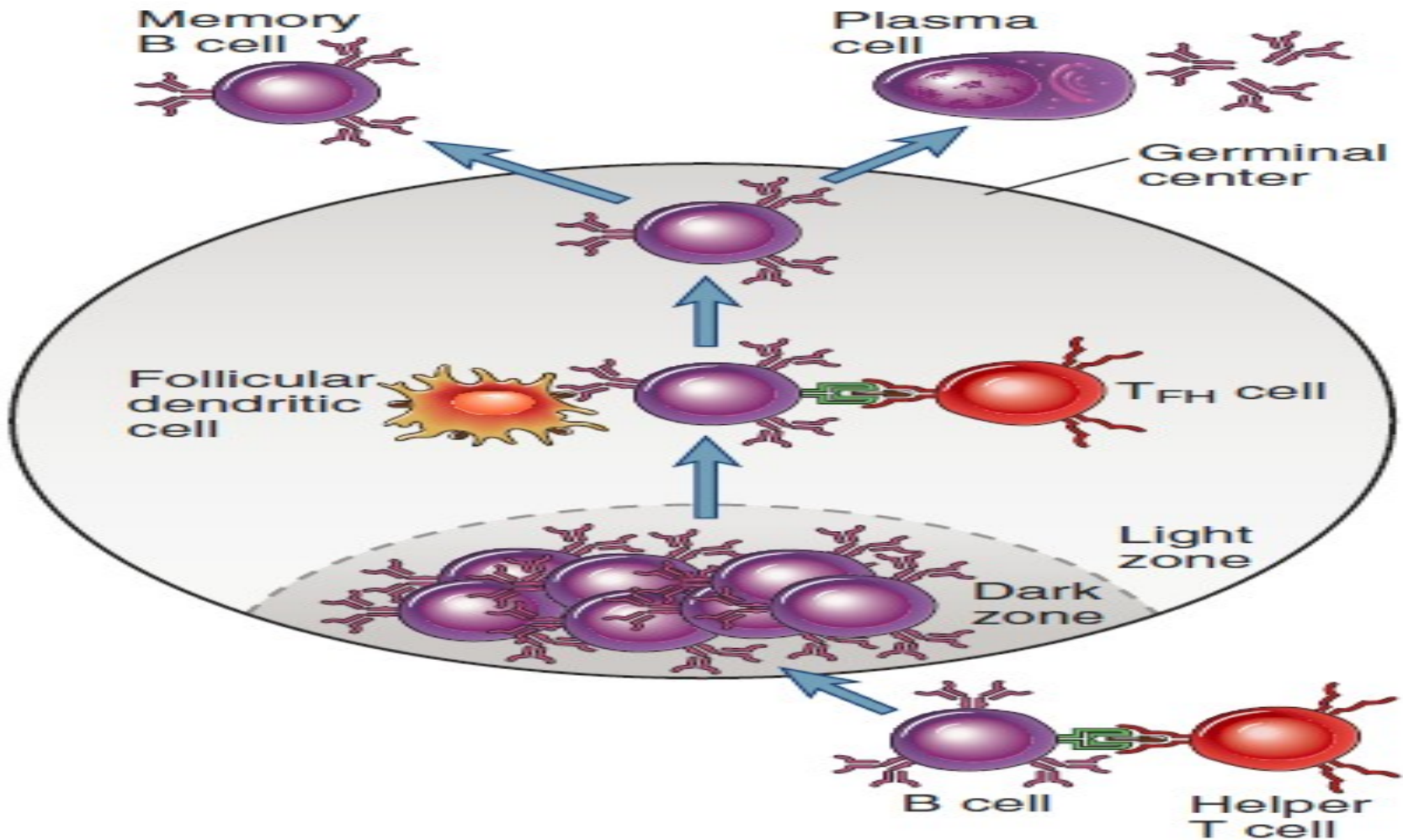


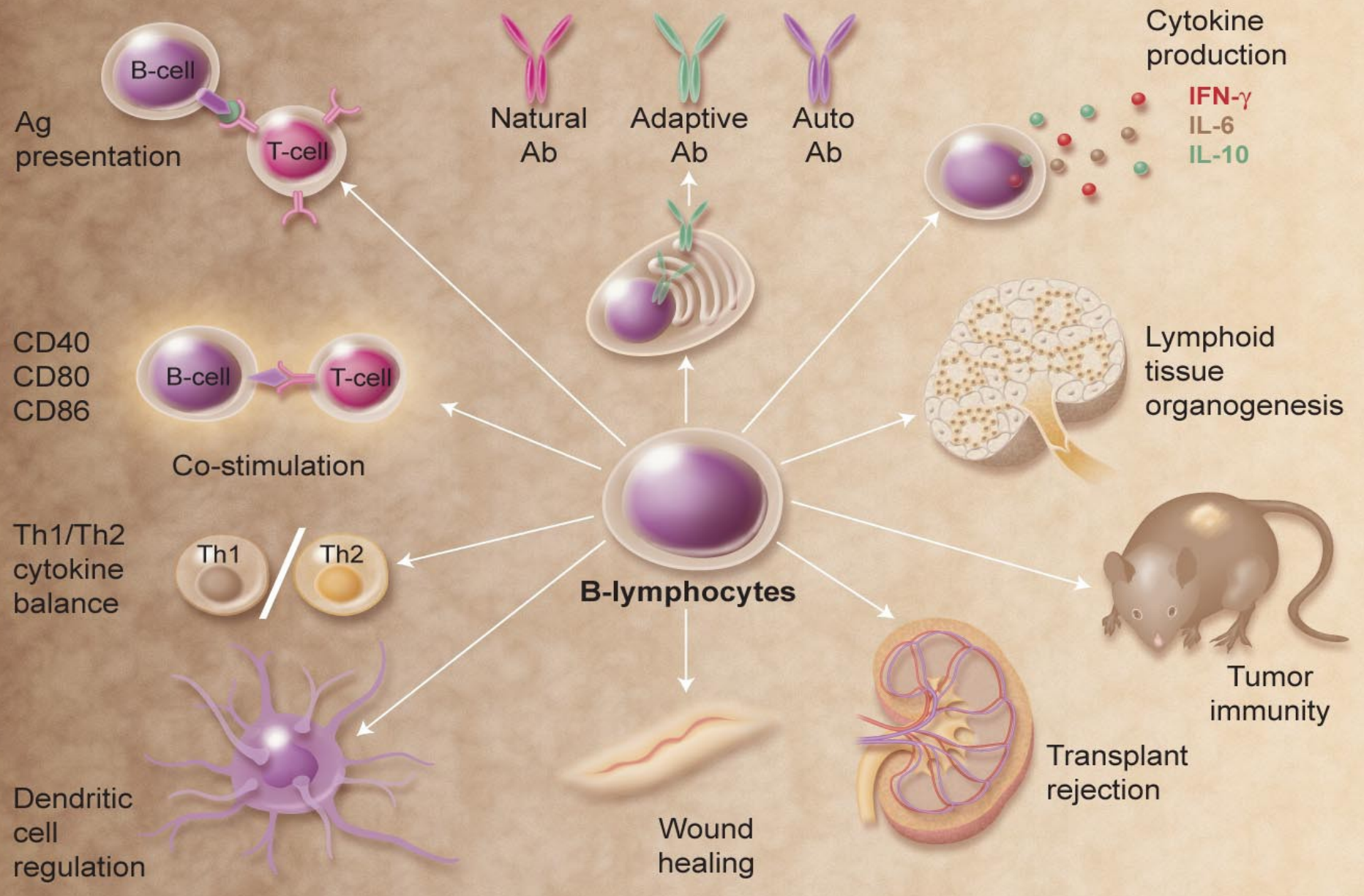
translation, assembly



(adapted from Janeway 2001)

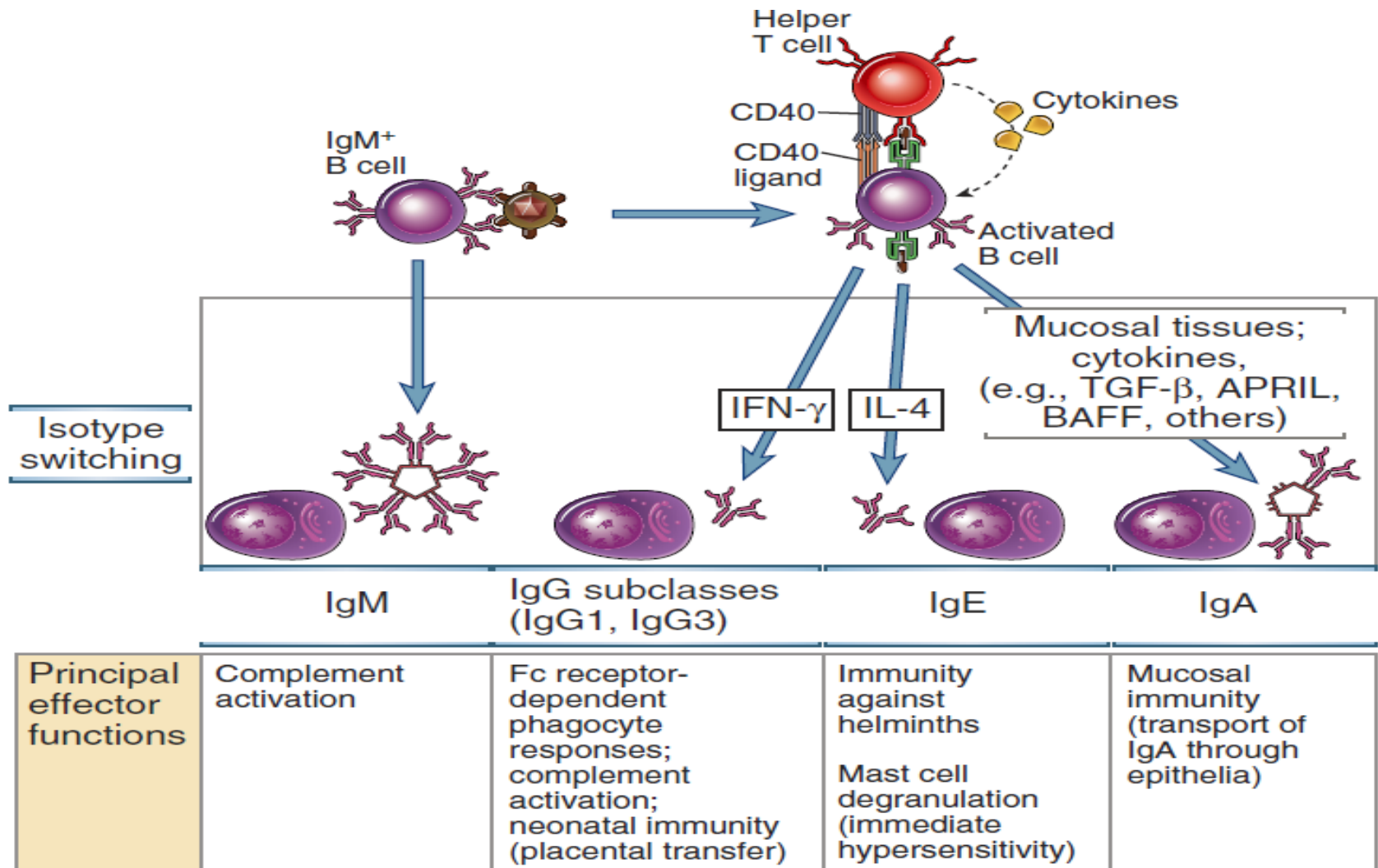
Germinální centrum



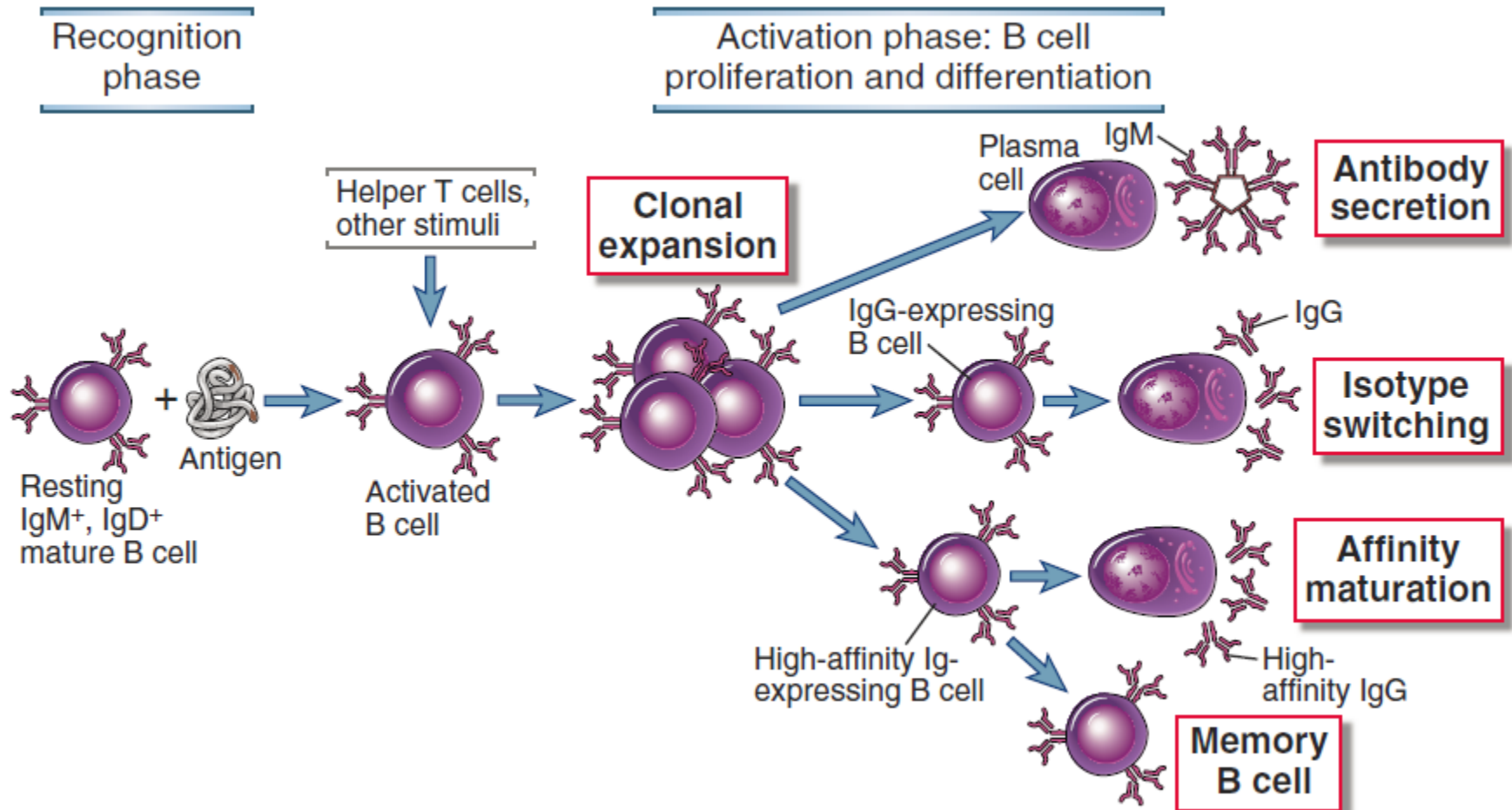


Tucker W. LeBien and Thomas F. Tedder. Blood 2008; 112: 1570-1580

Izotypový přesmyk a funkce jednotlivých Ig

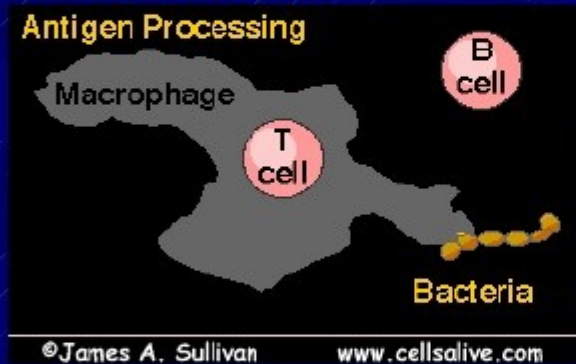


B-buněčná aktivace a produkce Ig u B2 lymfocytů

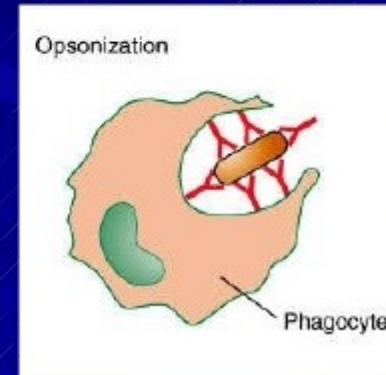
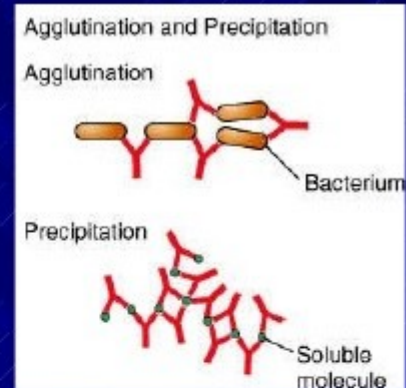


Antibodies

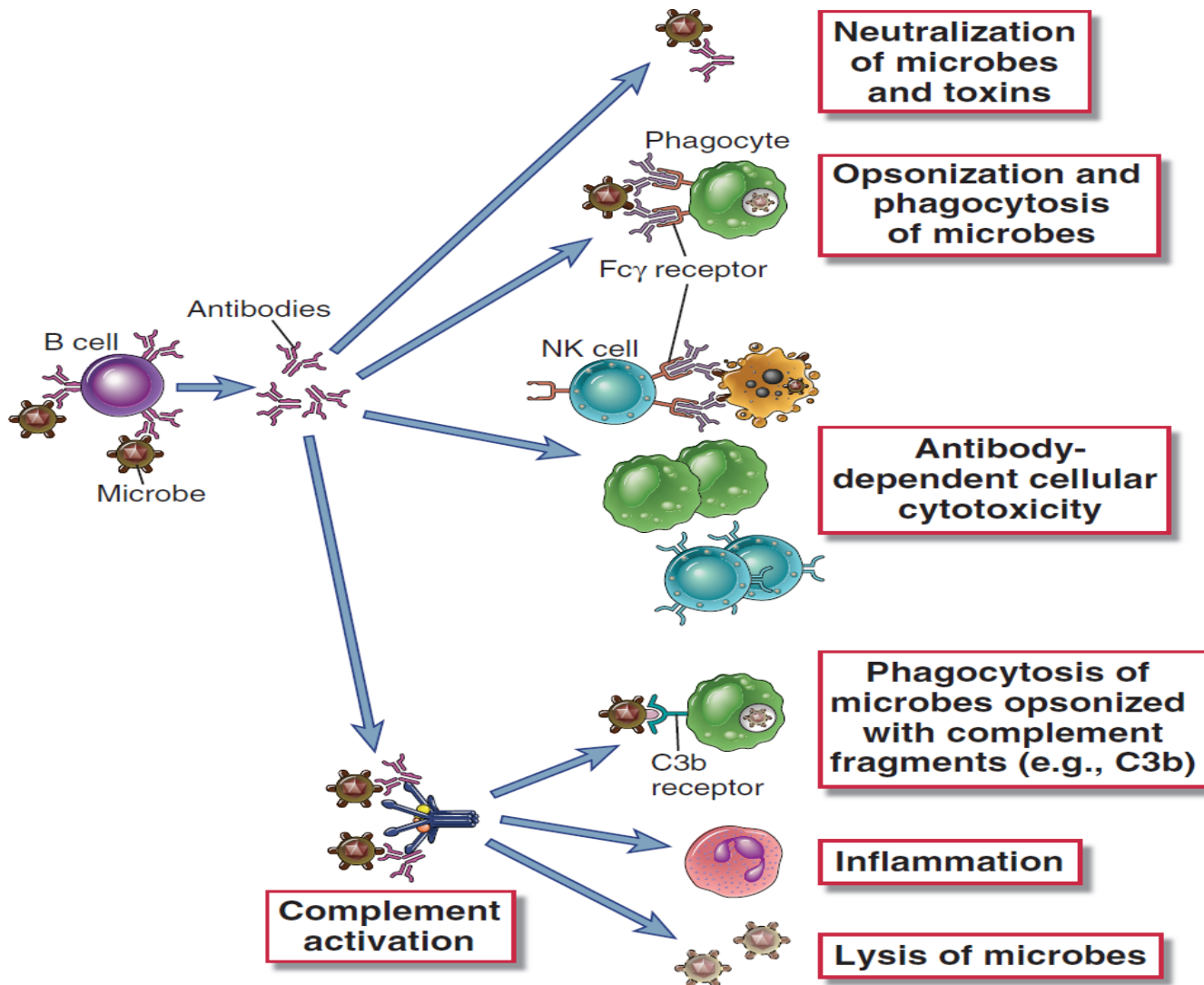
- agglutination and precipitation
 - enhances phagocytosis by gathering antigens into clumps

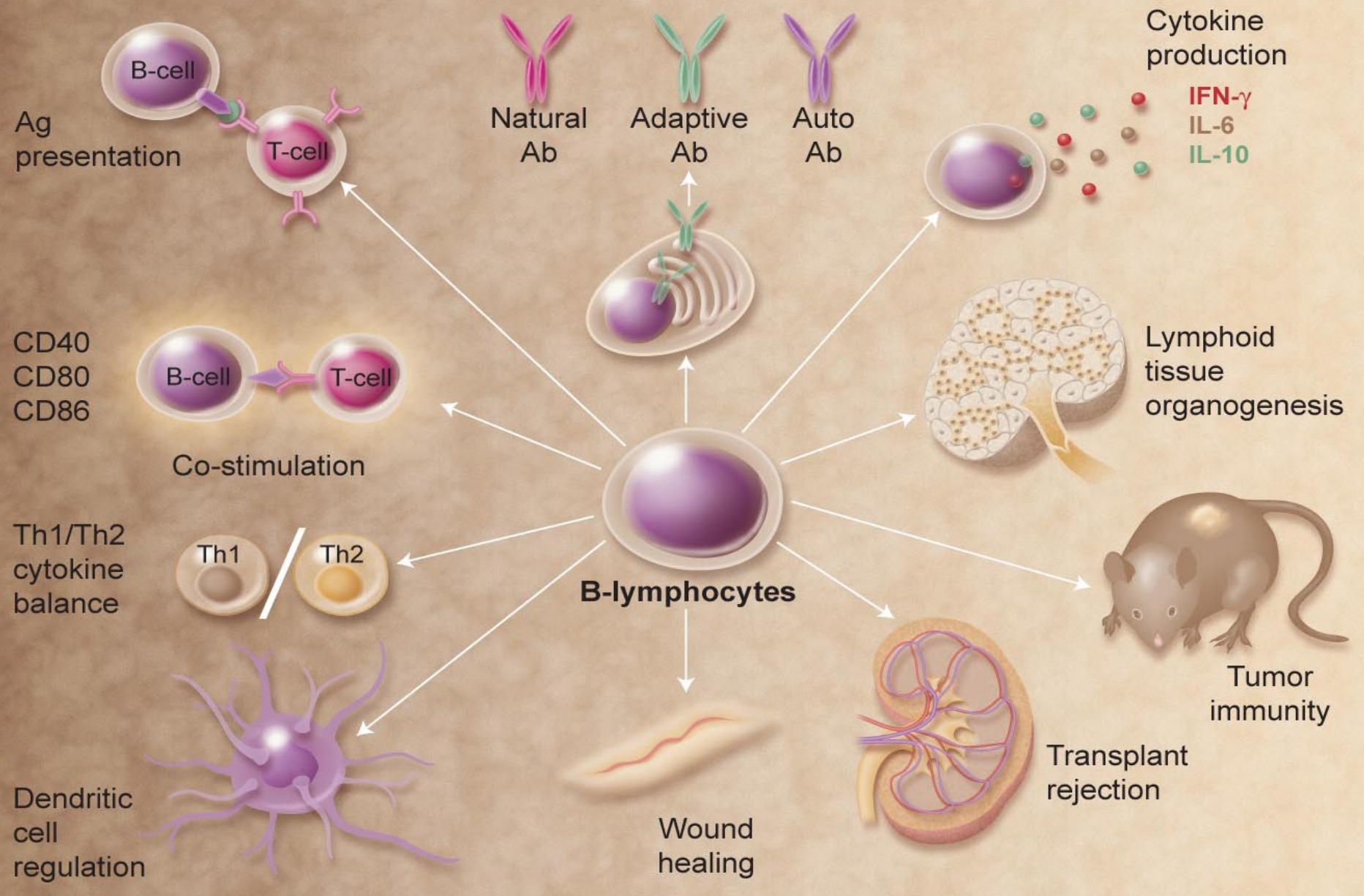


- opsonization
 - coating an antigen with antibody enhances phagocytosis



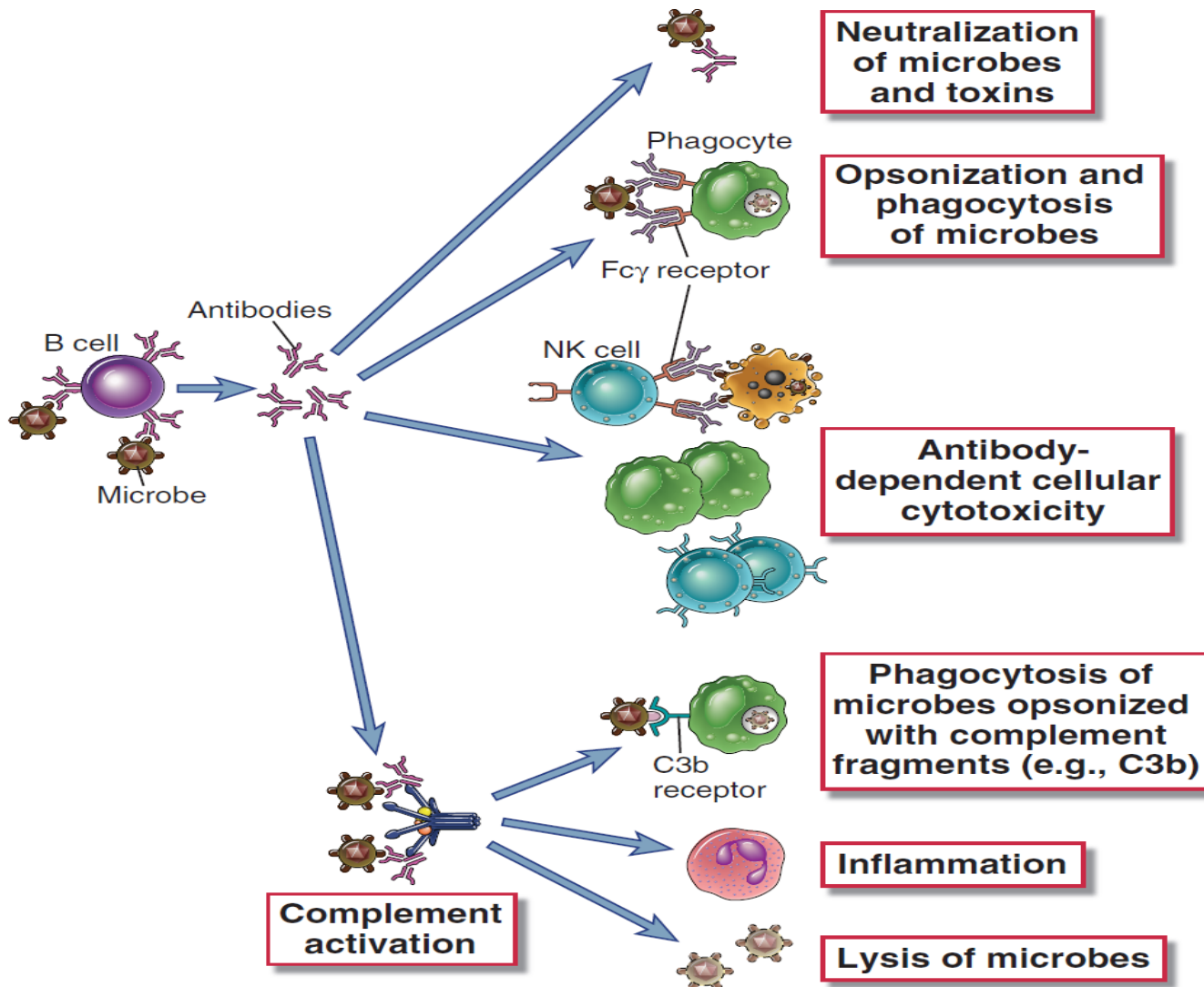
Efektorové funkce protilátek





Tucker W. LeBien and Thomas F. Tedder. Blood 2008; 112: 1570-1580

Efektorové funkce protilátek



Adaptivní imunita: paměť

Zvýšení imunitní reakce po opakovaném setkání s původním antigenem.

Klonální selekce – klonální expanze

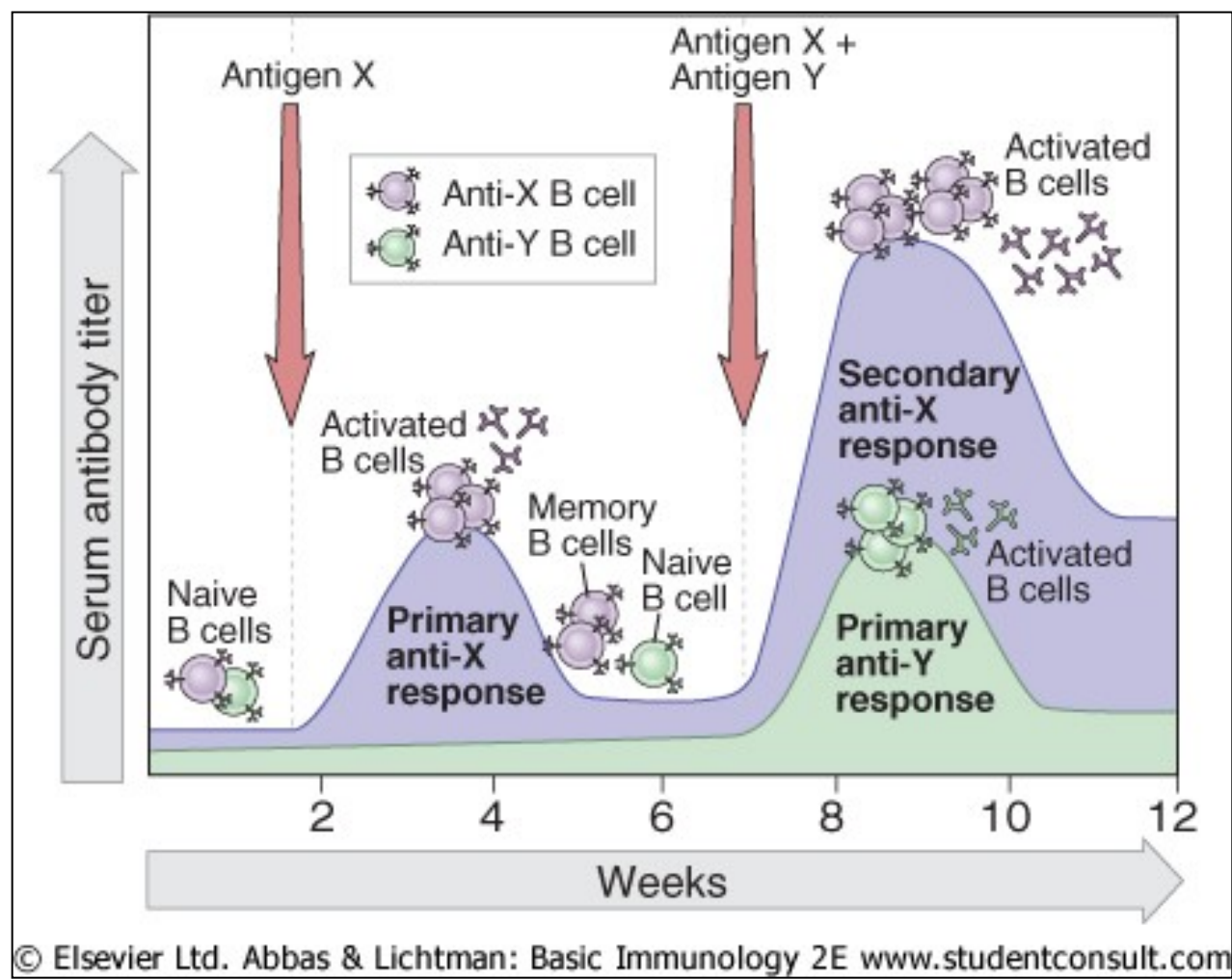
Diferenciace: terminální efektorové buňky

dlouze žijící paměťové buňky

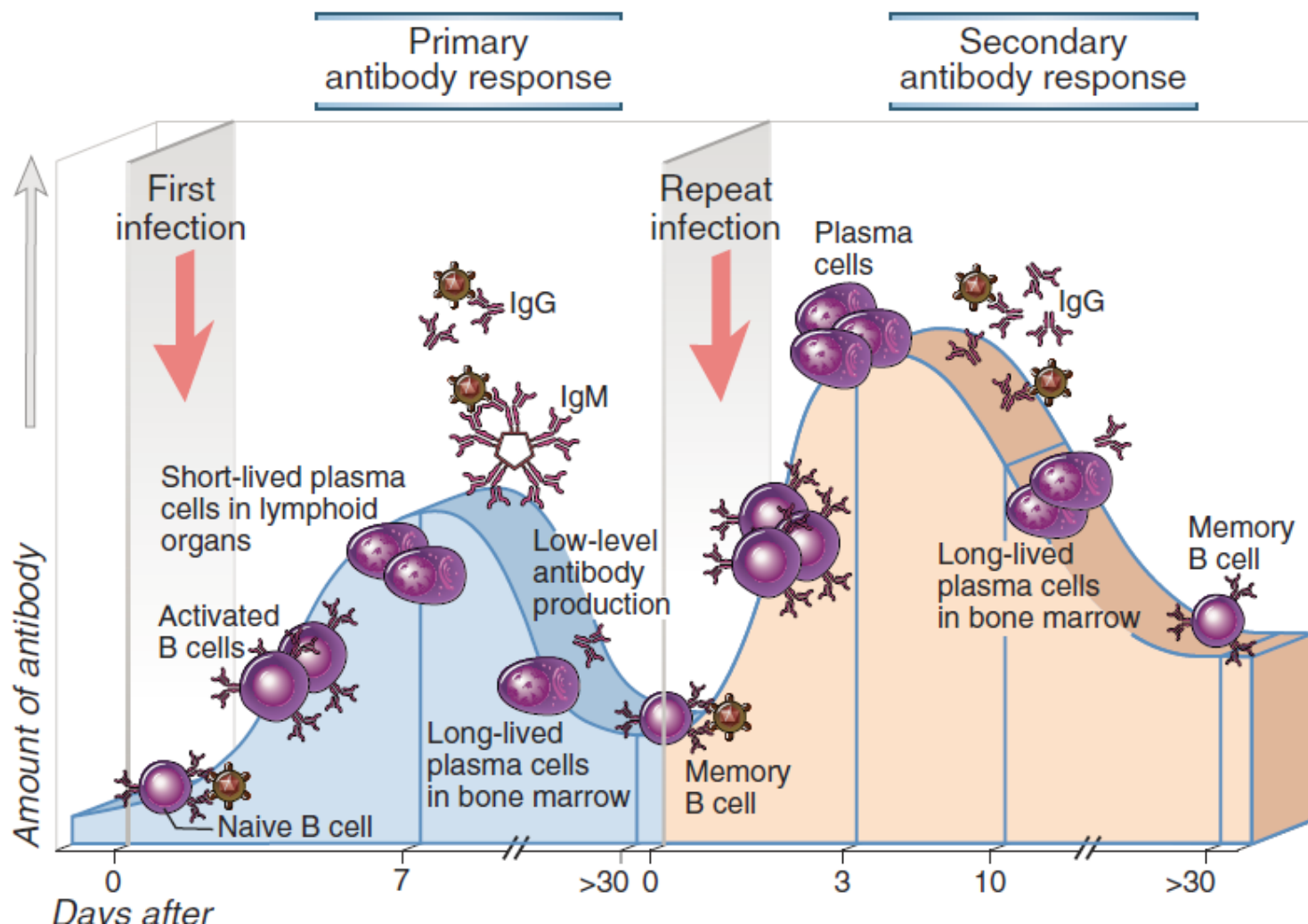
Imunitní reakce

primární

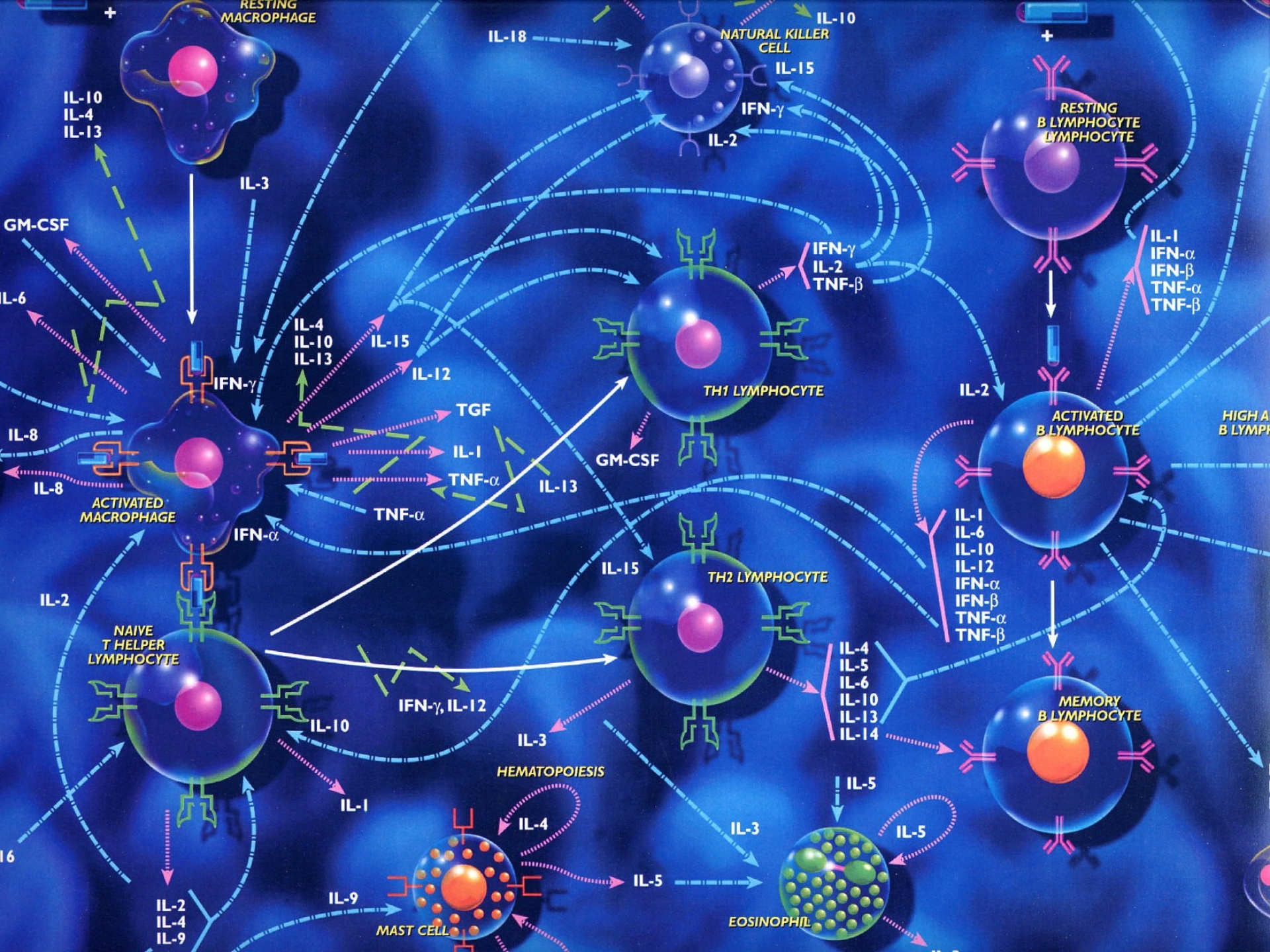
sekundární (anamnestická, “booster“)



Imunitní protilátková odpověď



Regulace v imunitním systému



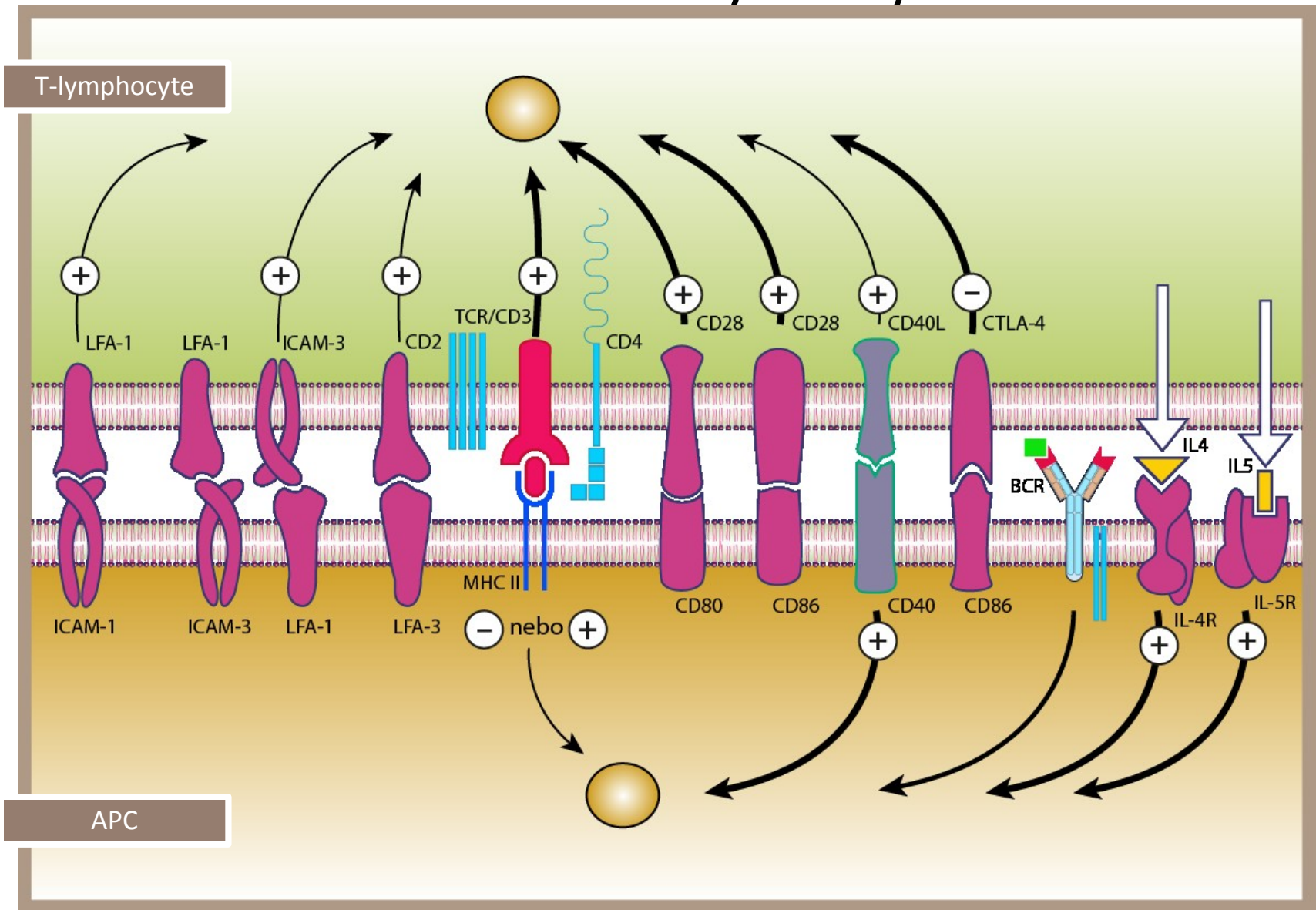
Regulace imunitní odpovědi

- Uskutečňuje se:
 - Interakcí složek imunitního systému.
 - Vlastnostmi a kvantitou antigenu a dalších vnějších aktivačních signálů (PAMP).
 - Prostřednictvím neuroendokrinních vlivů: inervace orgánů imunitního systému, vlivem hormonů na funkci imunitního systému.

Regulace uvnitř imunitního systému

- Uskutečňuje se především
 - Fyzikálními mezibuněčnými interakcemi – účastní se řada aktivačních povrchových molekul přenášejících pozitivní nebo negativní signál.
 - Prostřednictvím produkce řady cytokinů.

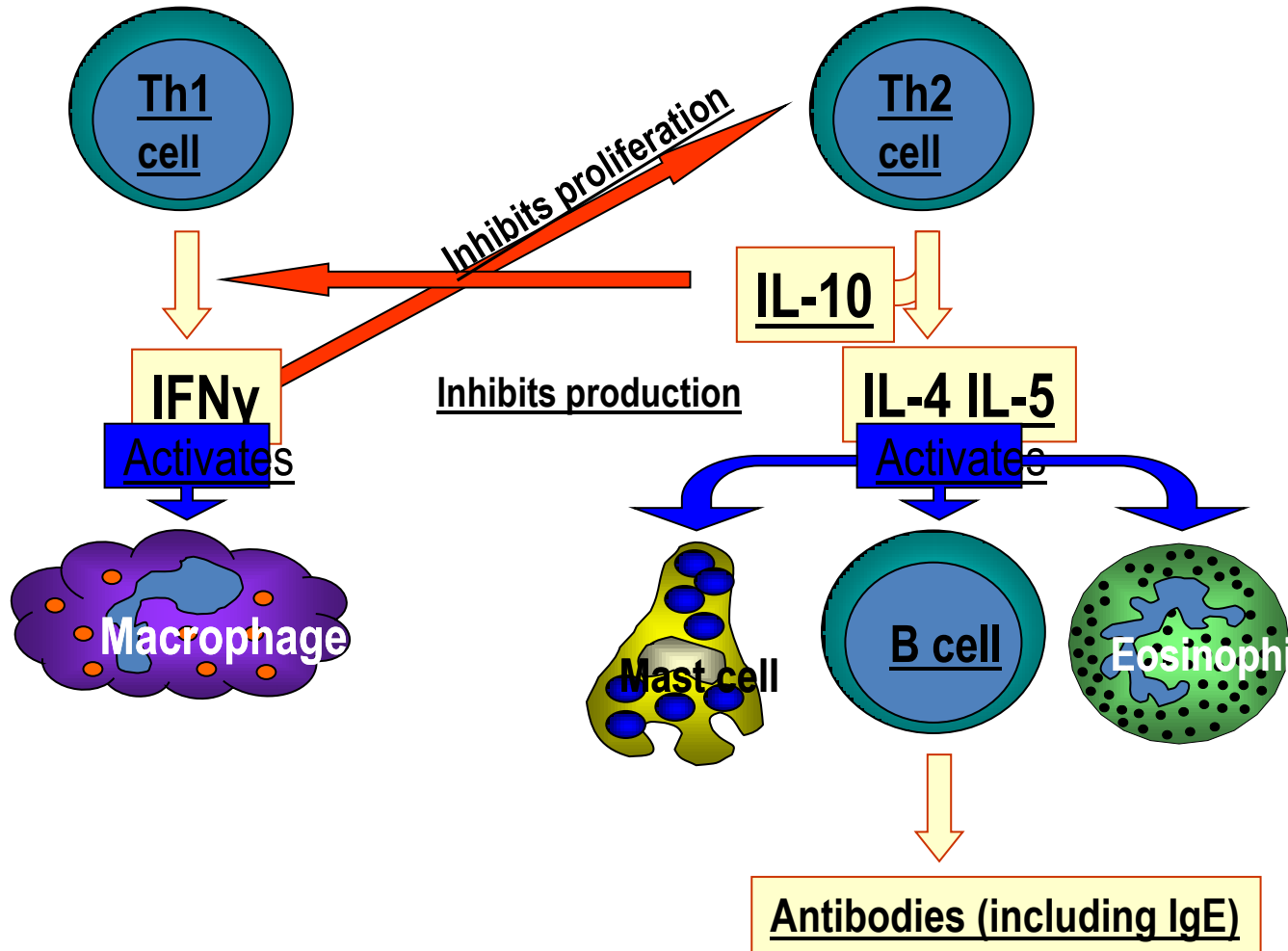
Kostimulační molekuly při aktivaci a inhibici T-lymfocytů



Regulace T-lymfocyty

- Antagonistický vztah Th1 a Th2 lymfocytů
- Různé typy regulačních T-lymfocytů inhibují imunitní reakci, jsou zodpovědné za vrozenou i získanou toleranci.

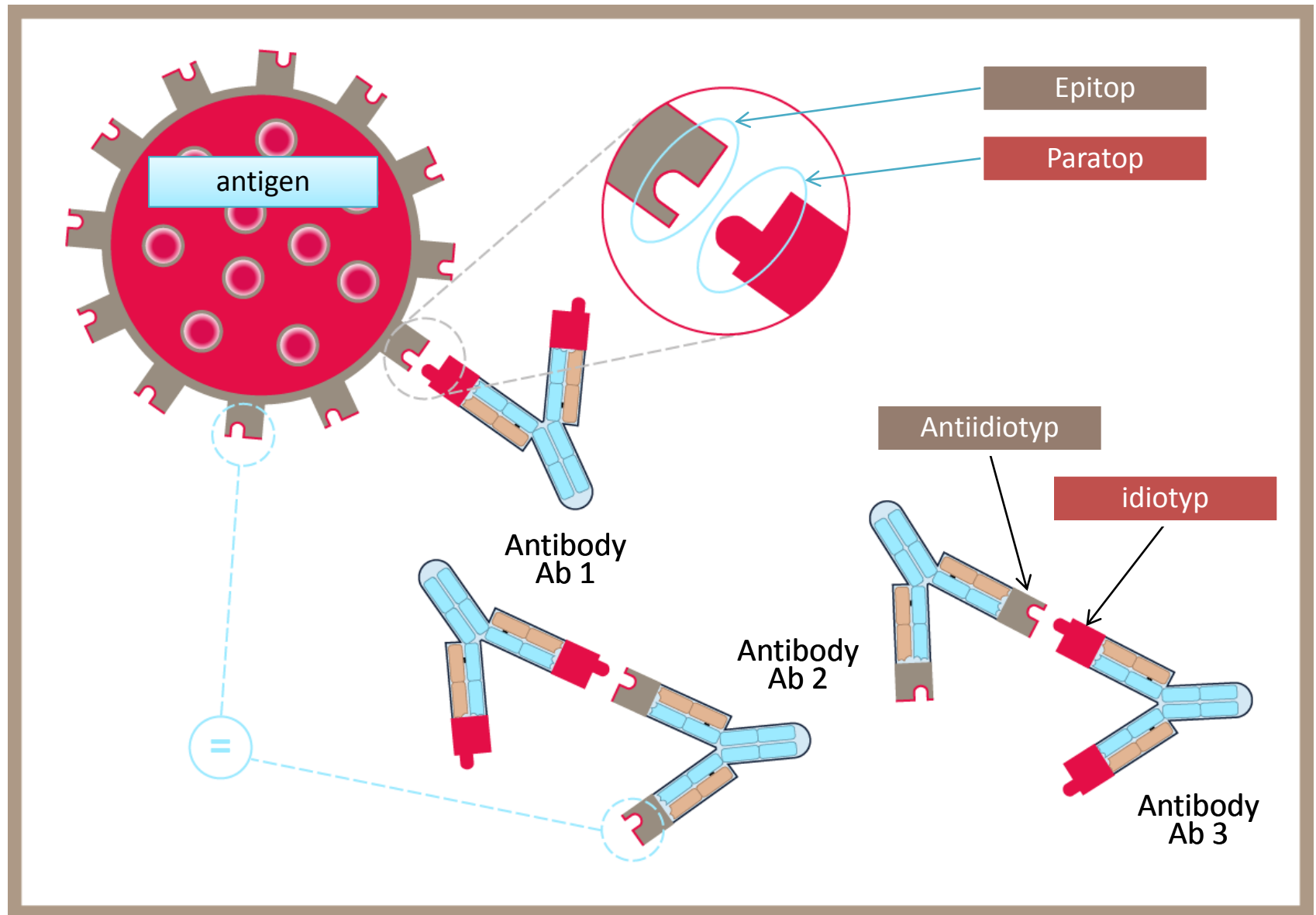
Funkce Th1 and Th2 lymfocytů



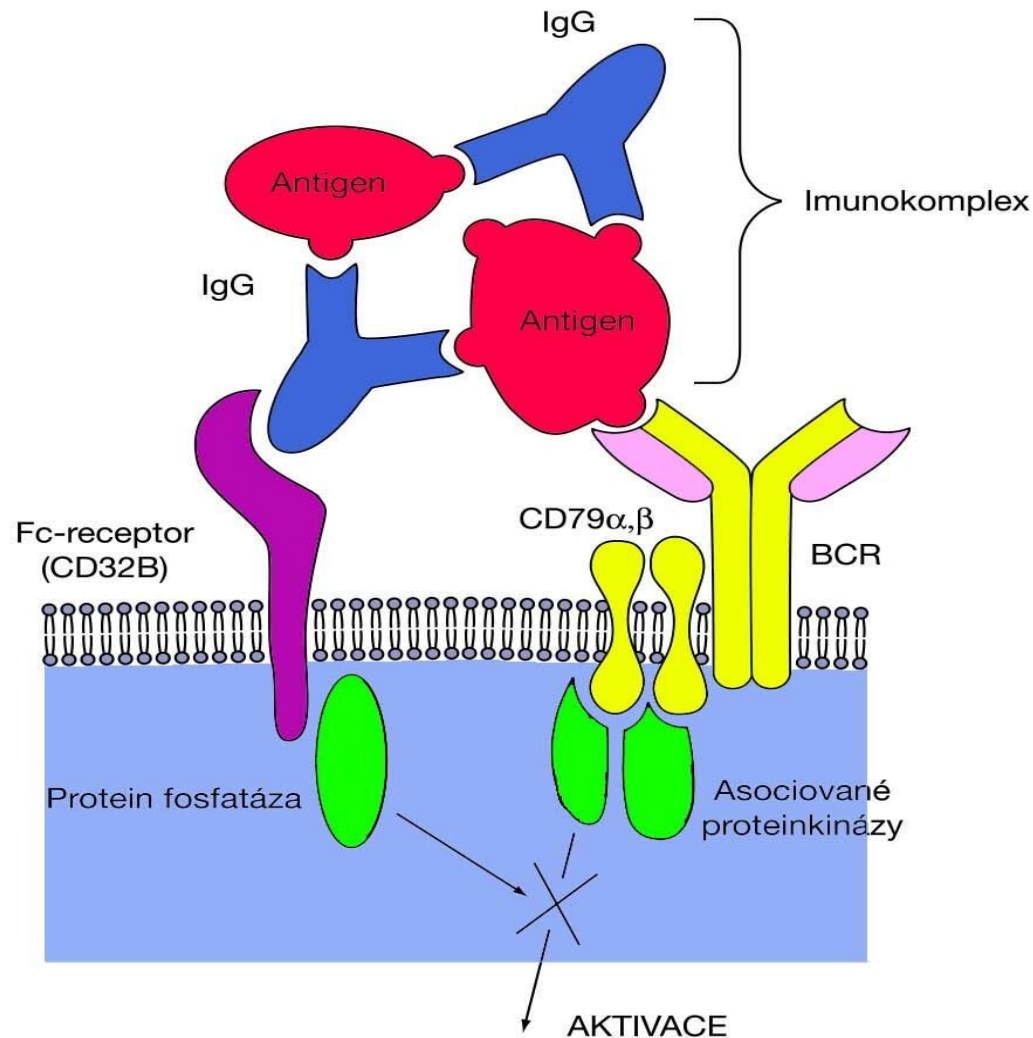
Regulace protilátkami

- Idiotyp-antiidiotypové interakce.
- Negativní regulace po vazbě protilátky na Fc γ RII.
- Vazba imunitního komplexu při prezentaci antigenů dendritickými folikulárními buňkami v zárodečných centrech výrazně zvyšuje imunogenicitu.
- C3dg (štěpný produkt C3) vázaný na antigen vazbou na receptor CD21 má pozitivní stimulační efekt na B-lymfocyty.

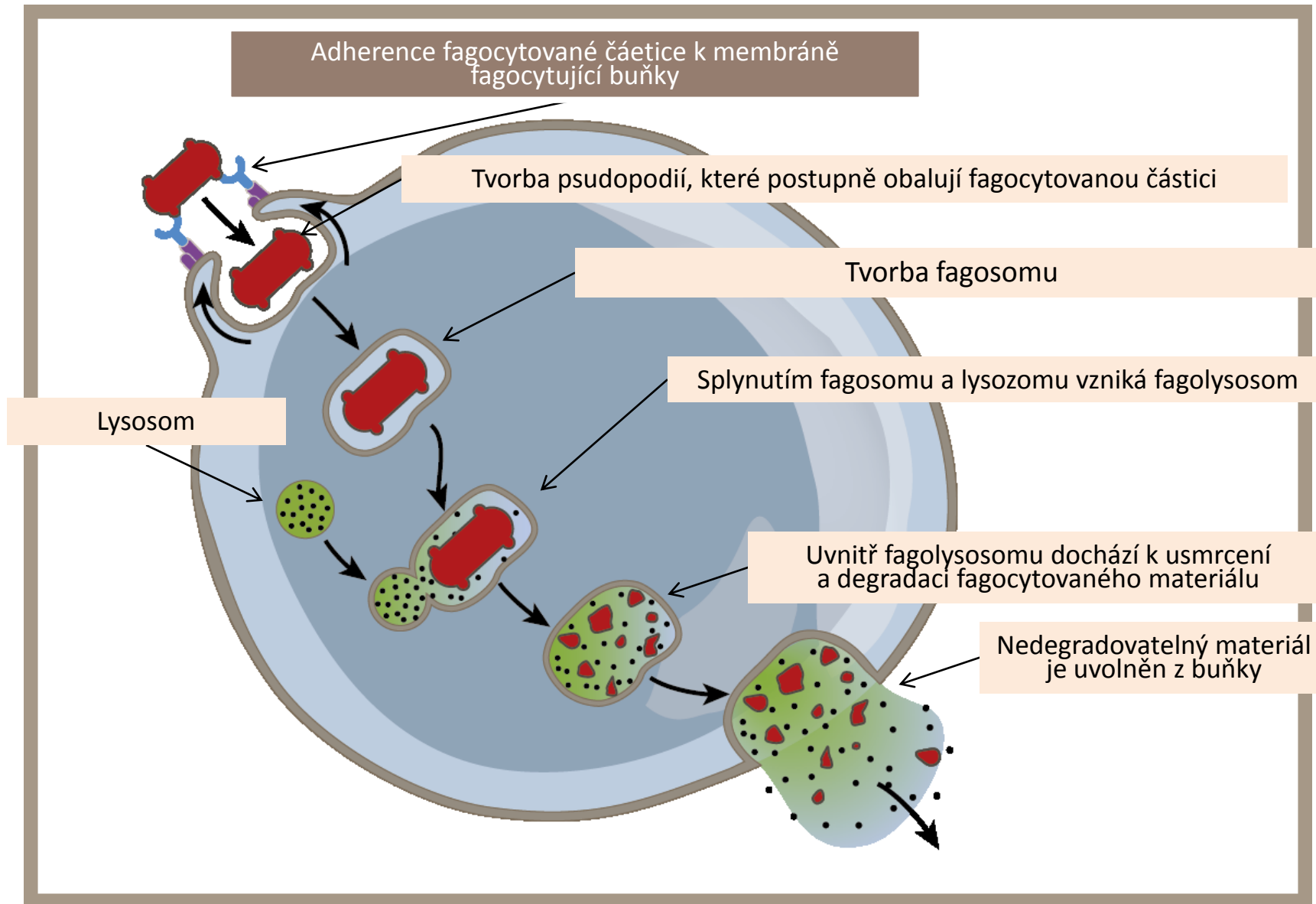
Interakce idiotyp-antiidiotyp



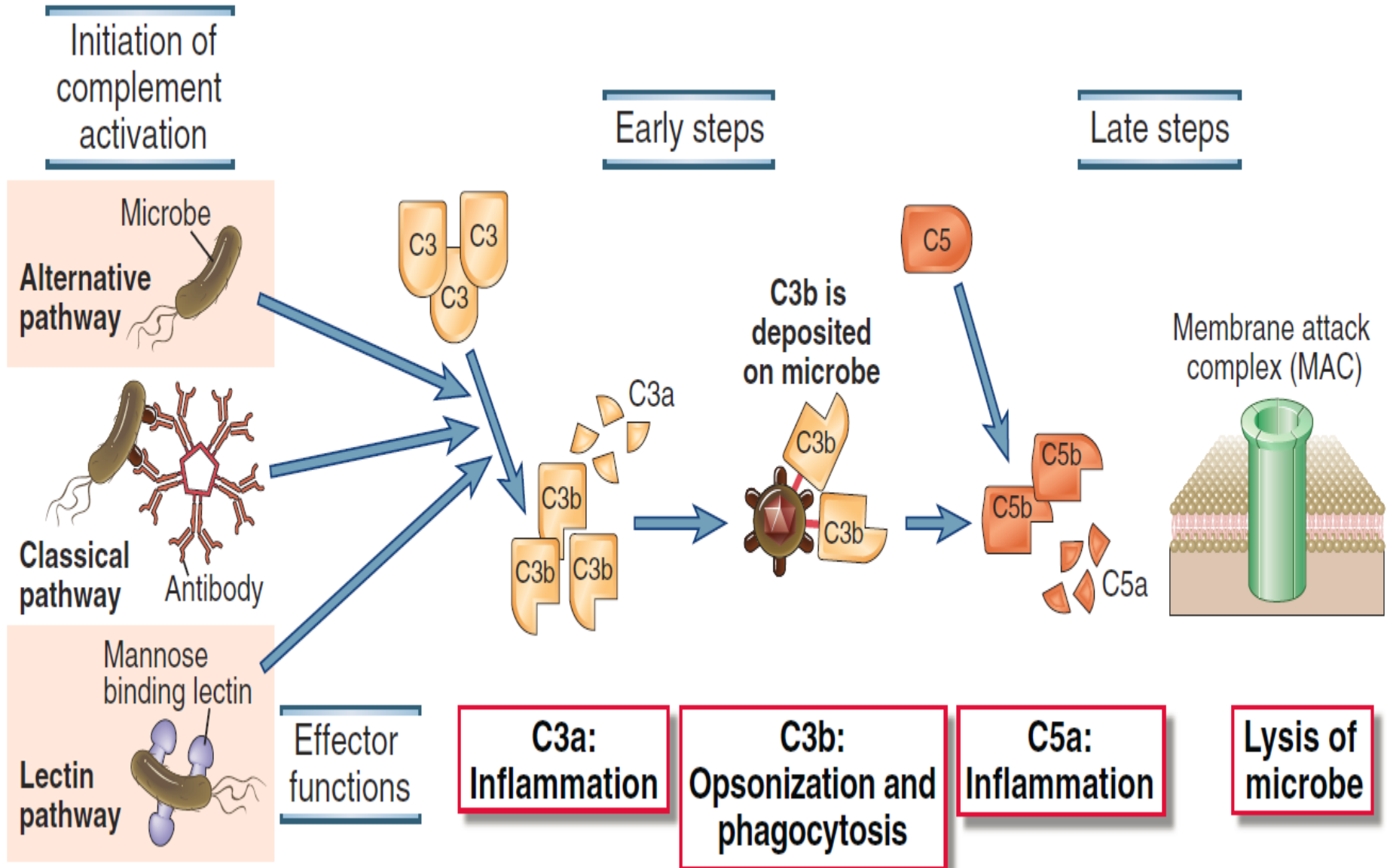
Inhibiční vliv IgG na aktivaci B-lymfocytů



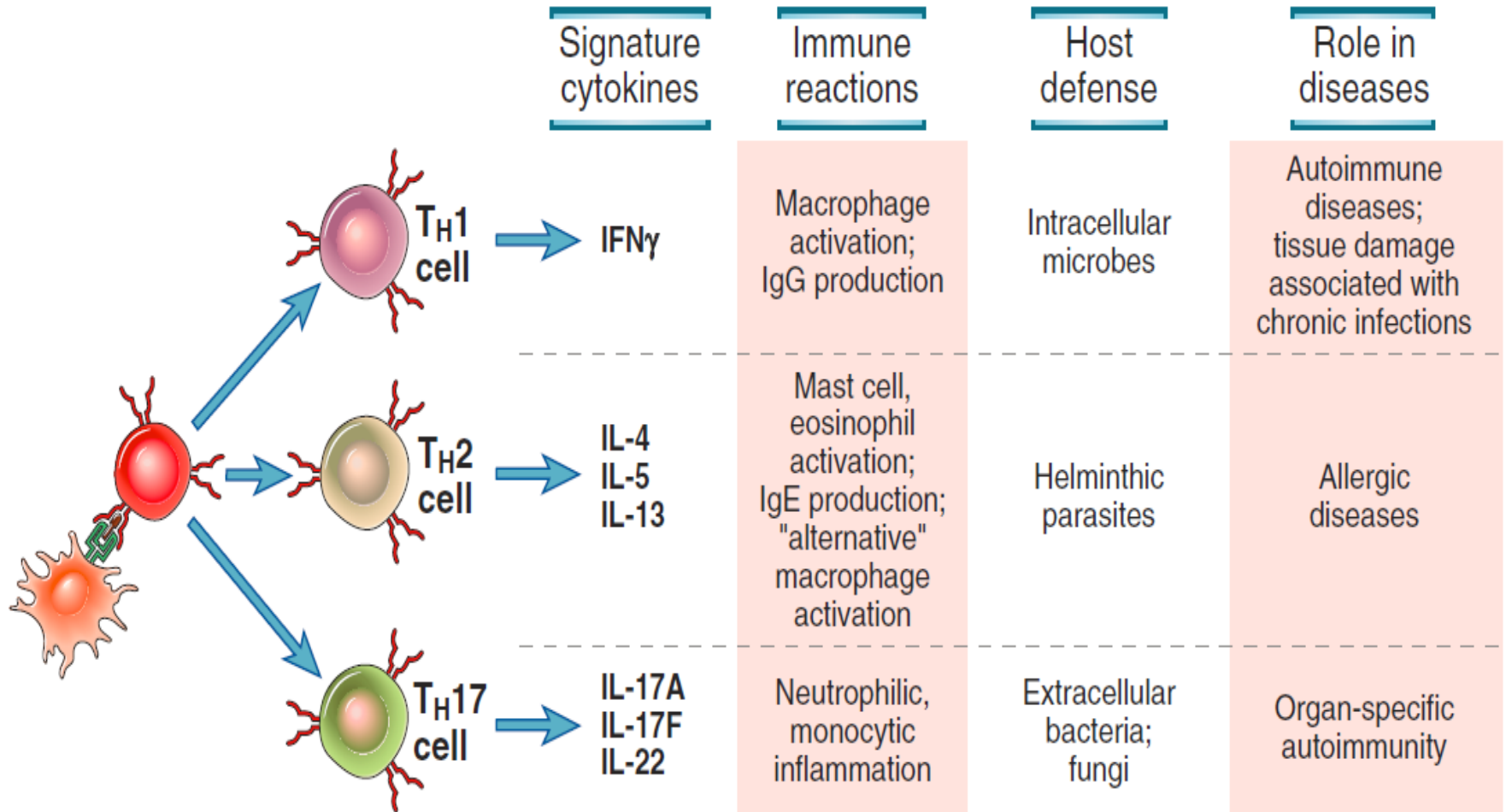
Fagocytóza



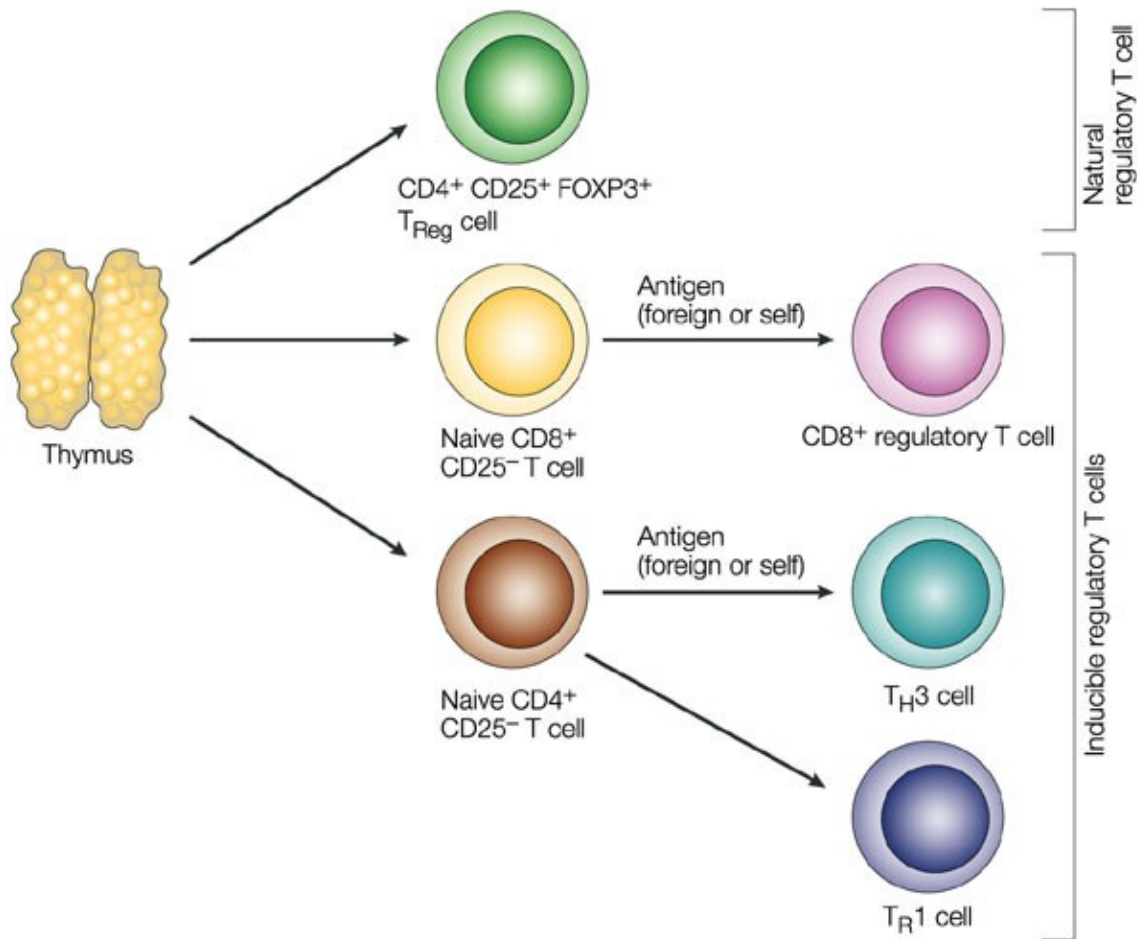
Aktivace komplementového systému



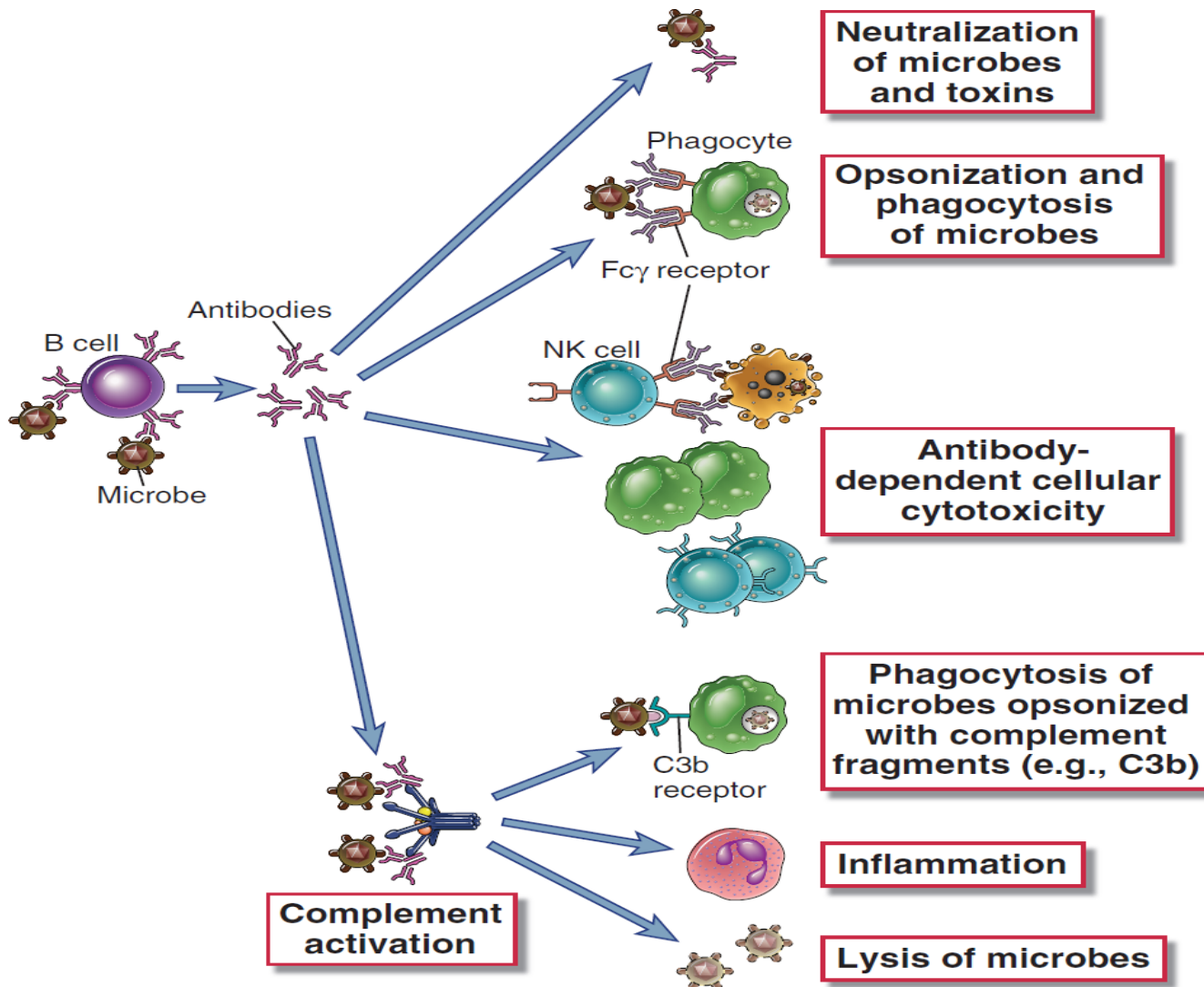
Th1, Th2 a Th17 lymfocyty



Základní typy regulačních T-lymfocytů



Efektorové funkce protilátek



Adaptivní imunita: autotolerance

Lymfocyty, které by poznávaly „vlastní“ antigeny jsou buď odstraněny nebo inaktivovány.

Imunologická tolerance centrální.

Imunologická tolerance periferní.

Prolomení tolerance – autoimunizace.

IMUNOLOGICKÁ TOLERANCE

Destrukce nebo inaktivace lymfocytů s BCR nebo TCR, které poznávají a váží epitopy vlastních antigenů

CENTRÁLNÍ

- T lymfocyty
 - thymus
 - negativní selekce
- B lymfocyty
 - kostní dřeň
 - negativní selekce

PERIFERNÍ (T- i B-)

Anergie

k úplné aktivaci lymfocytů chybí druhé, kostimulační signály

Suprese

reaktivita lymfocytů je tlumena tzv. Treg

Lymfocyty T i B primárně neodlišují vlastní a cizí



thymus



kostní dřeň

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům jsou odstraněny při „negativní selekci“ apoptózou



centrální tolerance

lymfocyty namířené proti vlastním antigenům proniknuvší do periferie jsou utlumeny (anergie, suprese)



periferní tolerance



prolomení tolerance



nevhodné geny

determinující specifickou
reaktivitu na autoantigeny
i obecnou vnímavost
k autoimunitním reakcím



nevhodné prostředí

zevní i vnitřní



AUTOIMUNITNÍ CHOROBA