

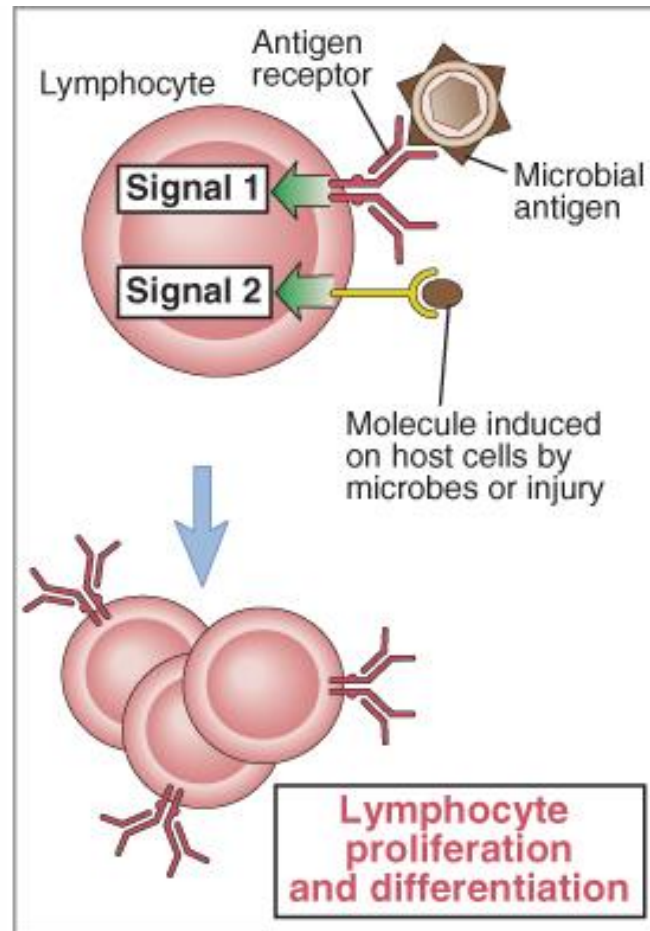
Adaptivní (získaná) imunitní reakce

Jiří Litzman

ADAPTIVNÍ SYSTÉM:

- Je založen na obrovském repertoáru klonů B- and T-lymfocytů, z nichž každý nese poněkud odlišné receptory (BCR resp. TCR)
- “Rozpustné receptory” adaptivního systému jsou protilátky (= rozpustné BCR)
- Systém je “anticipační”, klonální, “marnotratný”
- Klonální receptory vznikají hlavně přeskupováním genových fragmentů a somatickými mutacemi.

Pro stimulaci lymfocytů jsou vždy nutné nejméně 2 signály



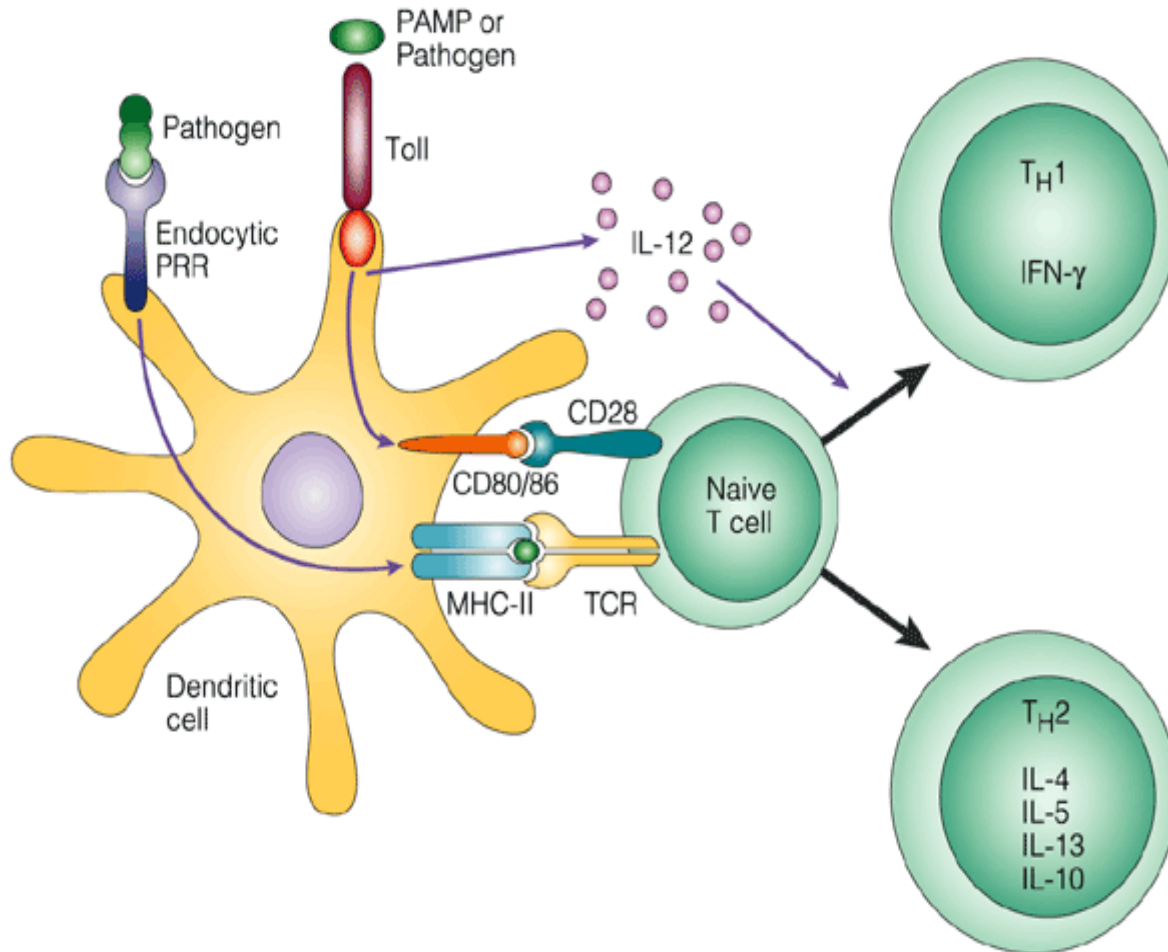
DENDRITICKÉ BUŇKY MUSÍ
BÝT PRE-STIMULOVÁNY

SIGNÁLY

NEBEZPEČÍ

ABY BYLY SCHOPNY
AKTIVOVAT T LYMFOCYTY

PAMP jsou důležité v aktivaci dendritických buněk

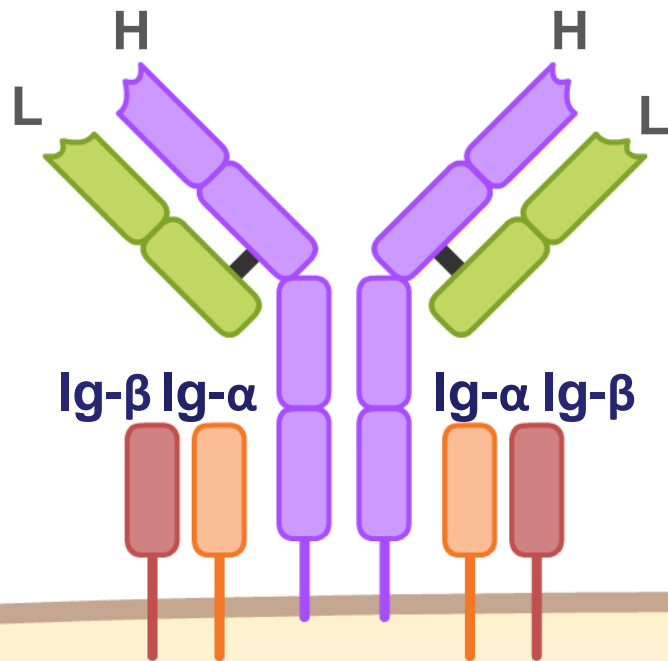


Aktivace buněk specifického imunitního systému

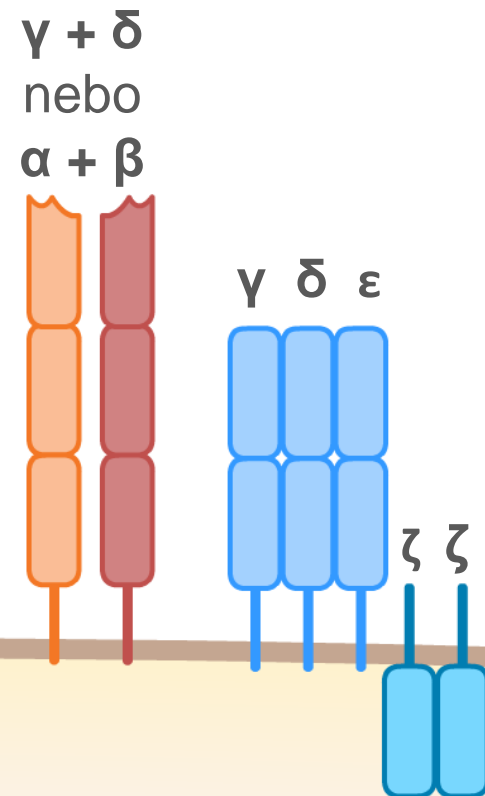
- B-lymfocyty – vazba nativního antigenu na B-buněčný receptor (BCR) + pro další vývoj jsou nutné další signály. Rozdíl je u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- T-lymfocyty- antigen musí být degradován a navázán na molekuly HLA. Až tento komplex simuluje T-buněčný receptor (TCR) + jsou nutné další kostimulační signály.

Antigen-specific receptors T- a B- lymfocytů

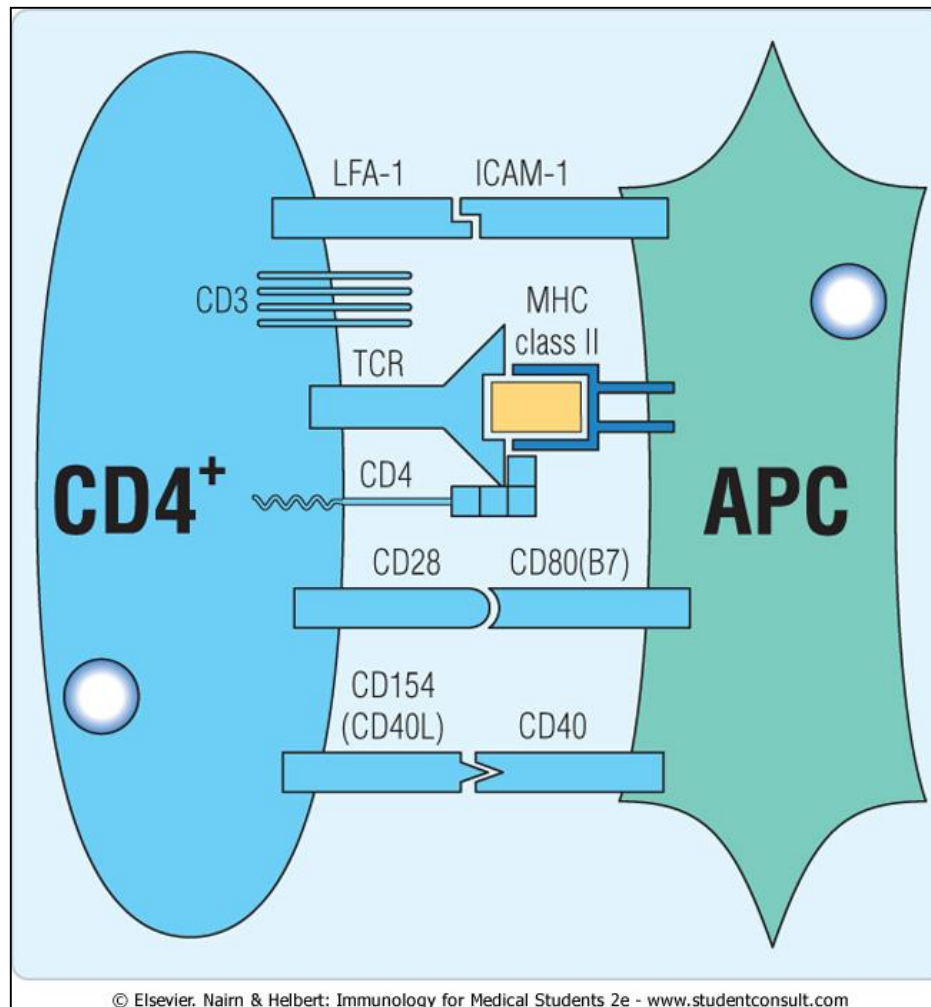
B cell receptor - BCR



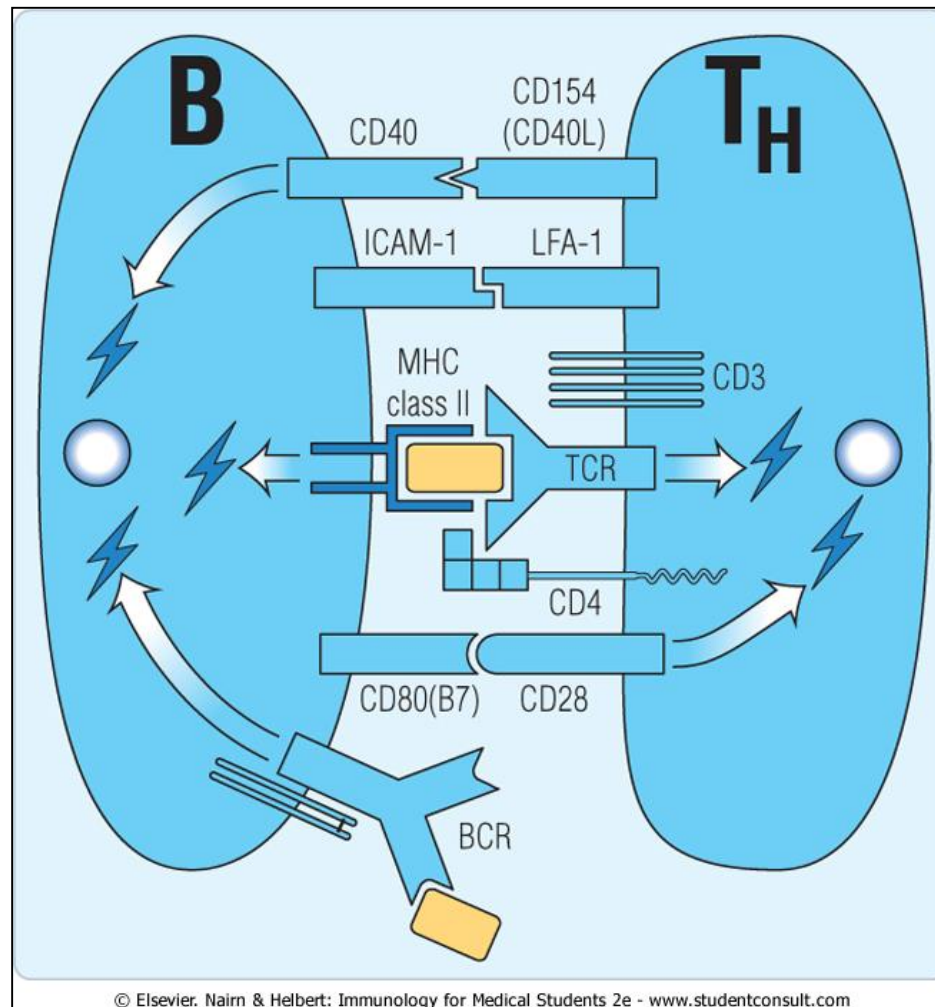
T-cell receptor - TCR



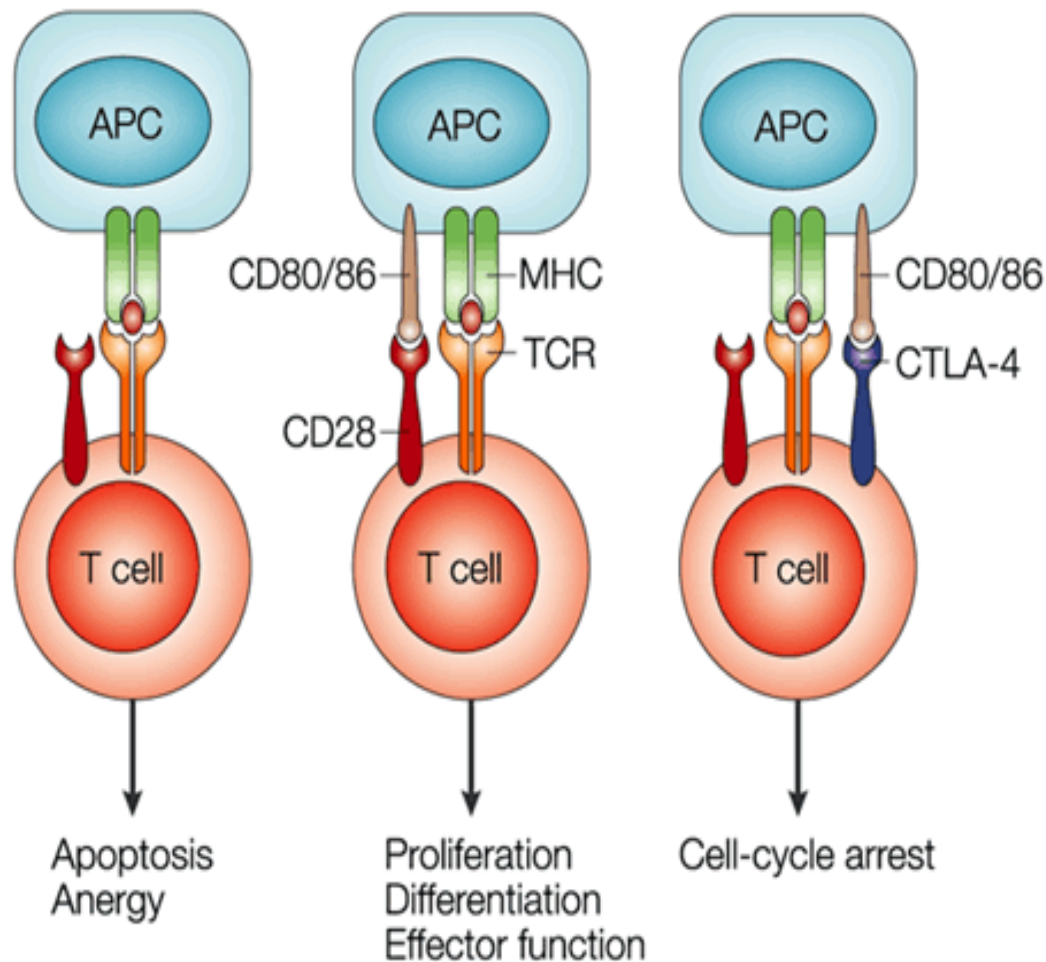
Kostimulační molekuly při aktivaci T-lymfocyту antigen prezentující buňkou



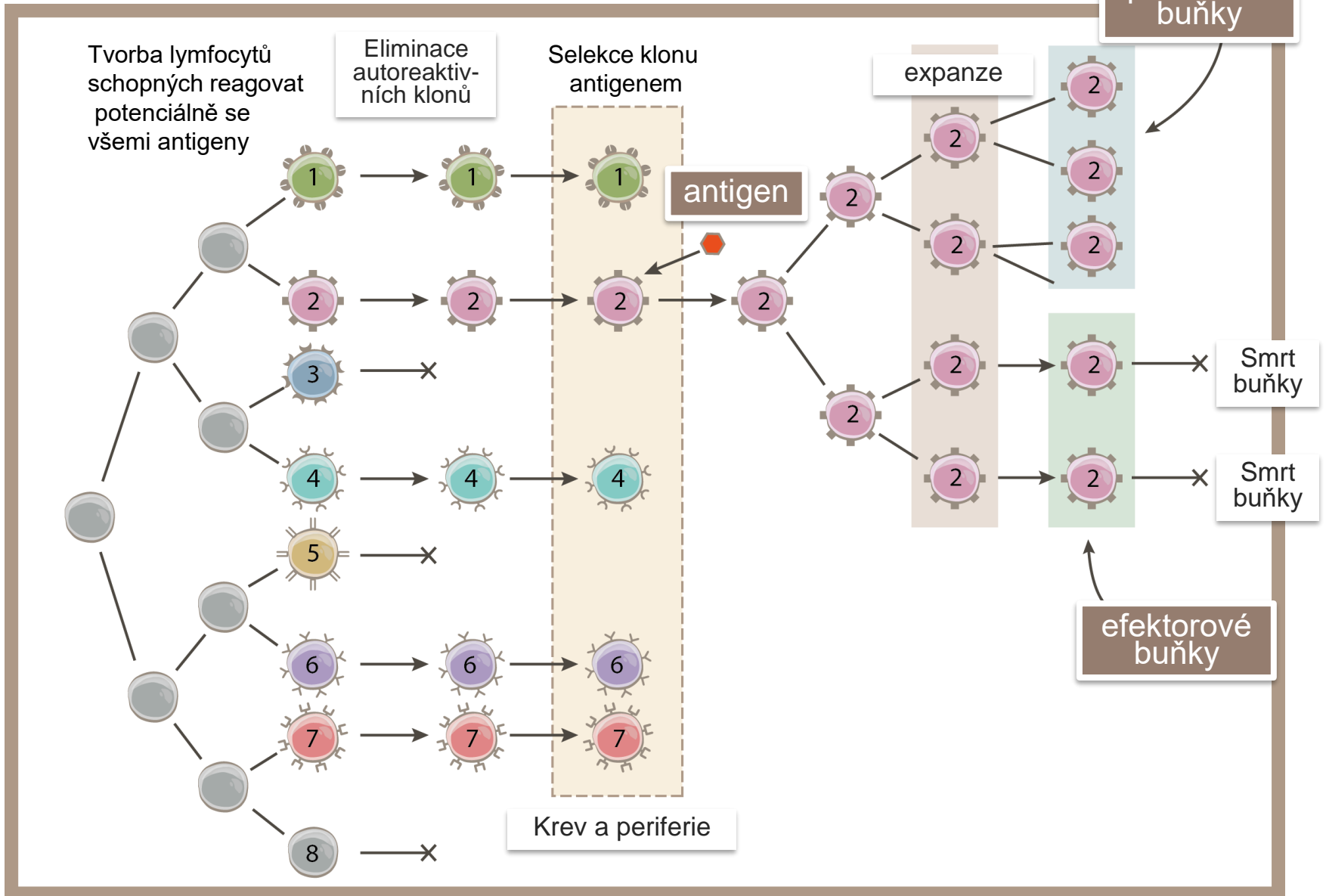
Kostimlační signály při interakci T-B- lymfocyt



Pouze některé signály vedou k stimulaci T-lymfocytů a následné aktivaci a proliferaci



Klonálně selekční teorie

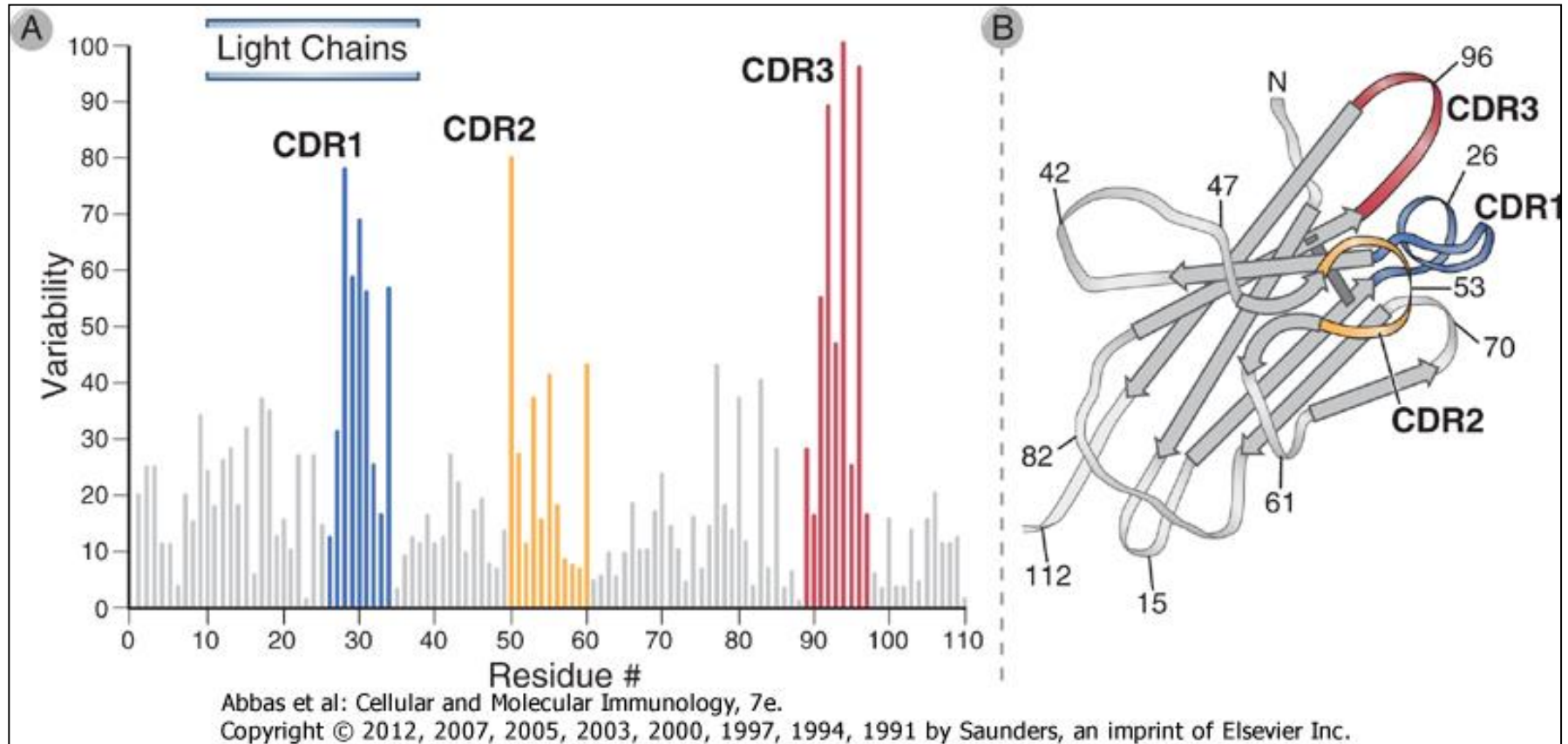


Klonálně selekční teorie

F.M. Burnet, 1957

- V průběhu vývoje každého jedince dochází k vývoji buněk se specifickými vazebnými místy pro různé epitopy, přičemž každá buňka reaguje pouze s jedním epitopem.
- Během vývoje (zejména intrauterinního) dochází k eliminaci autoreaktivních lymfocytů (zakázané klony, „forbidden clones“), čímž vzniká pool buněk schopných reagovat na cizorodé antigeny.
- Dojde-li k reakci epitopu s příslušným receptorem, dochází k proliferaci daného buněčného klonu. (tj k **selekcí klonu**)
- Po opakovaném dělení dosáhnou buňky stadia terminálně diferencovaných buněk (např. plazmatická buňka), ty se již dále nedělí.
- U části stimulovaných a proliferujících buněk k terminální diferenciaci nedojde, přetrvávají v těle jako buňky paměťové.

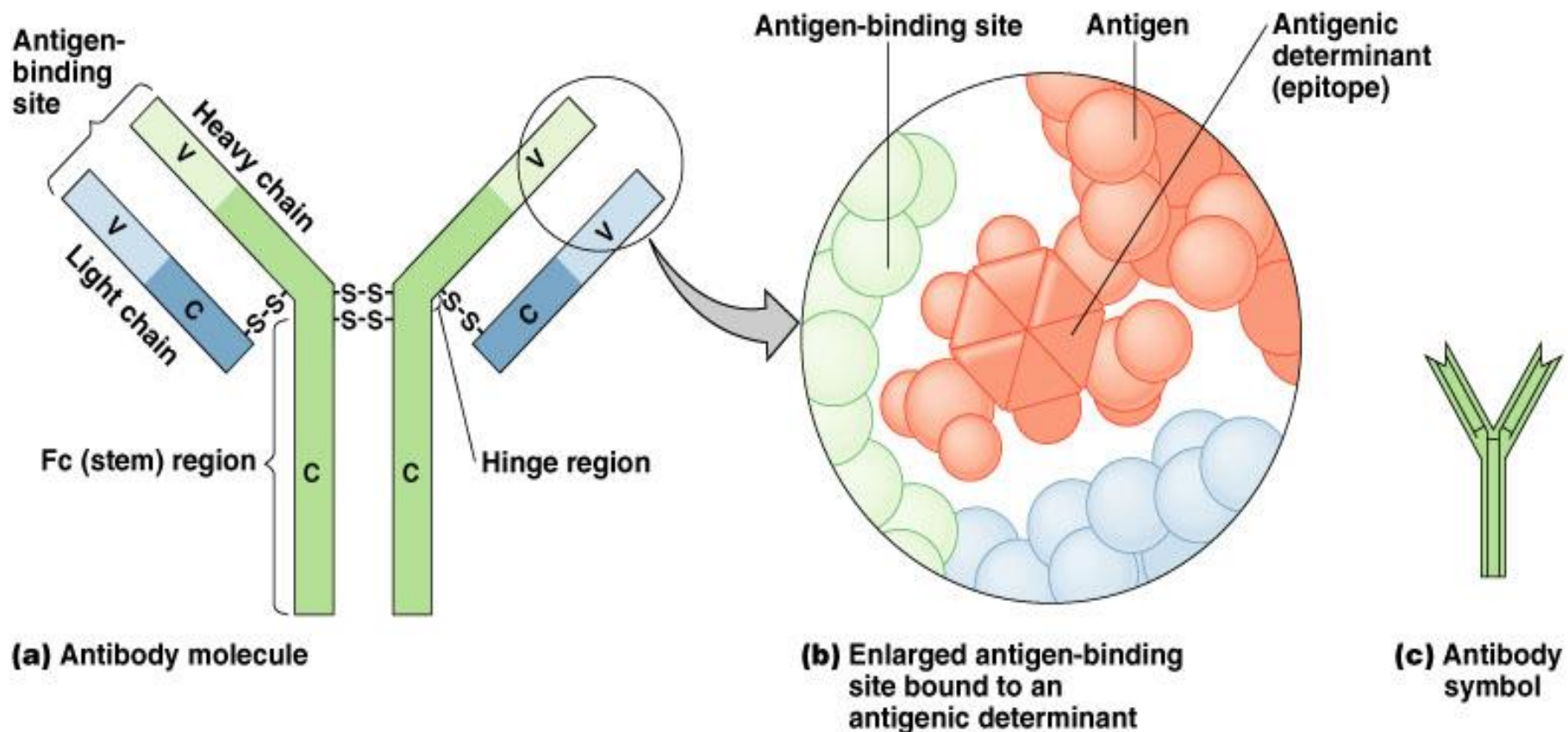
Variabilní oblast imunoglobulinové molekuly



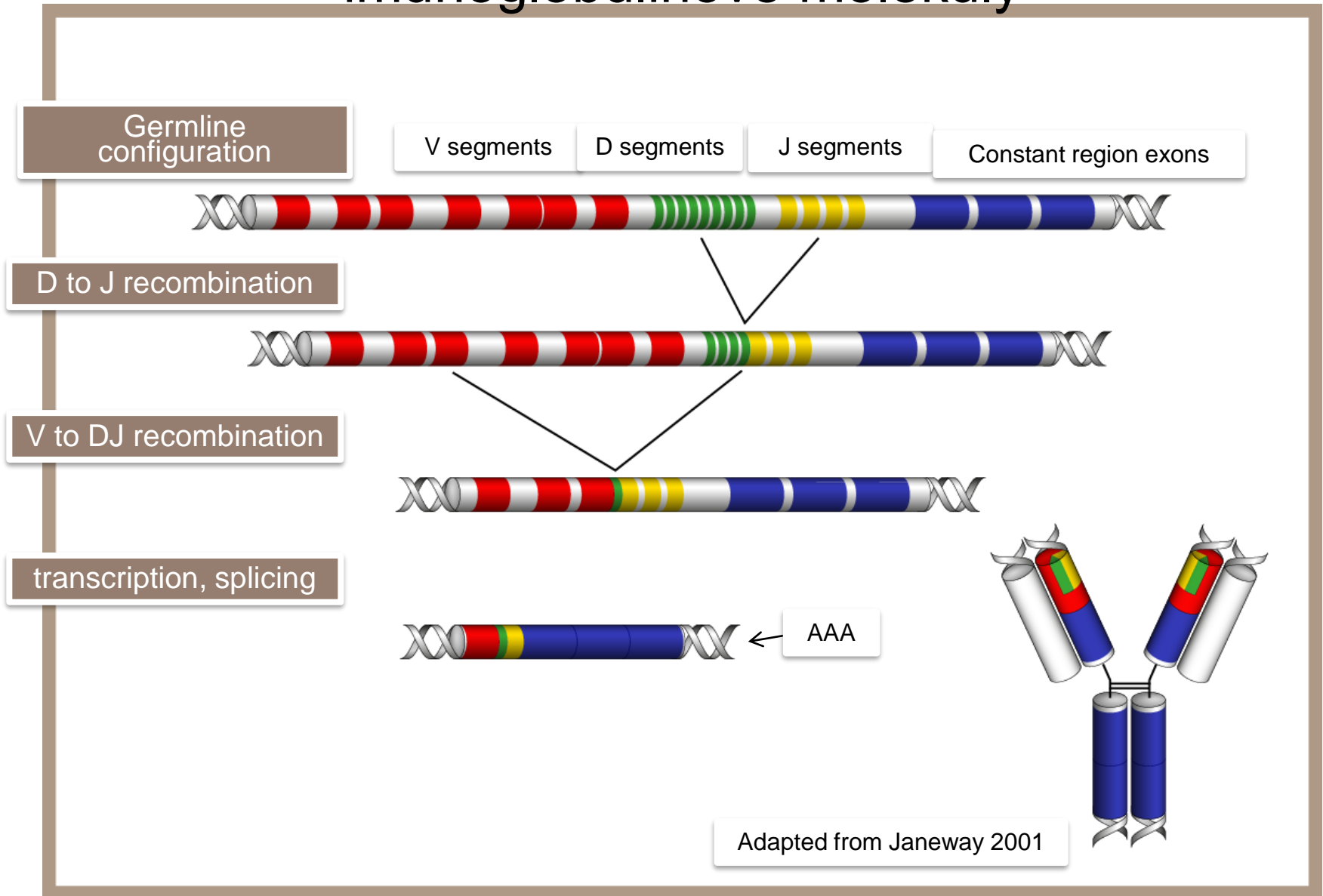
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Variabilní oblast Ig molekuly váže antigenní epitop



VDJ rekombinace při vzniku variabilního místa imunoglobulinové molekuly



Variabilní část imunoglobulinové molekuly

teoretický počet variant

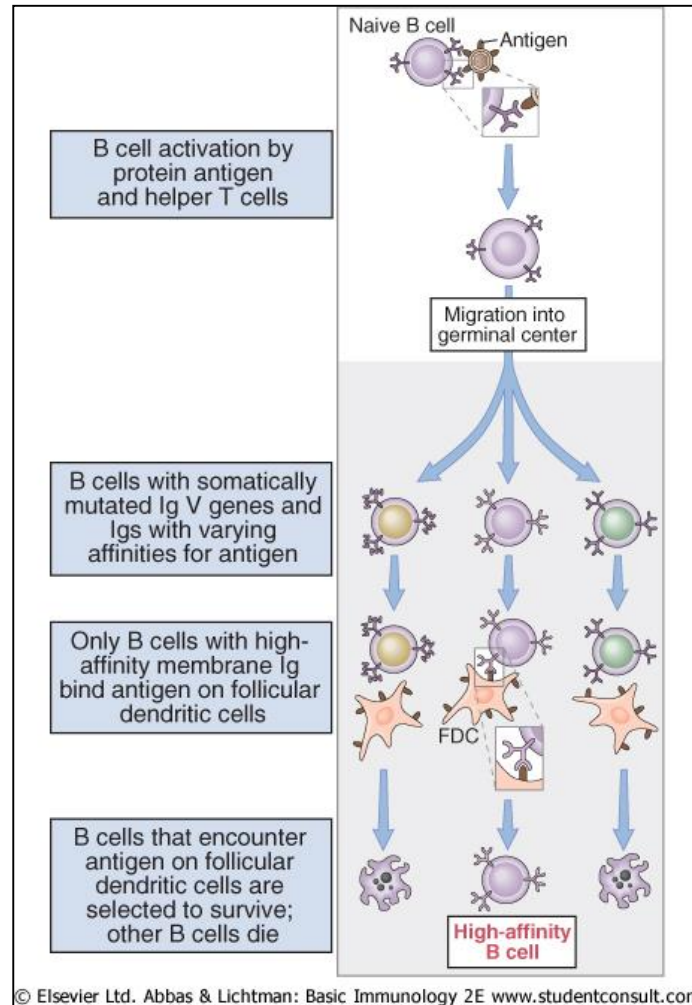
Segment (počet genů)	IgH	IgK	Igλ
V	~ 100	~ 70	~ 30
D	~ 50	—	—
J	9	5	9

Variabilita pro těžký řetězec: $100 \times 50 \times 9 = 45\,000$ variant,

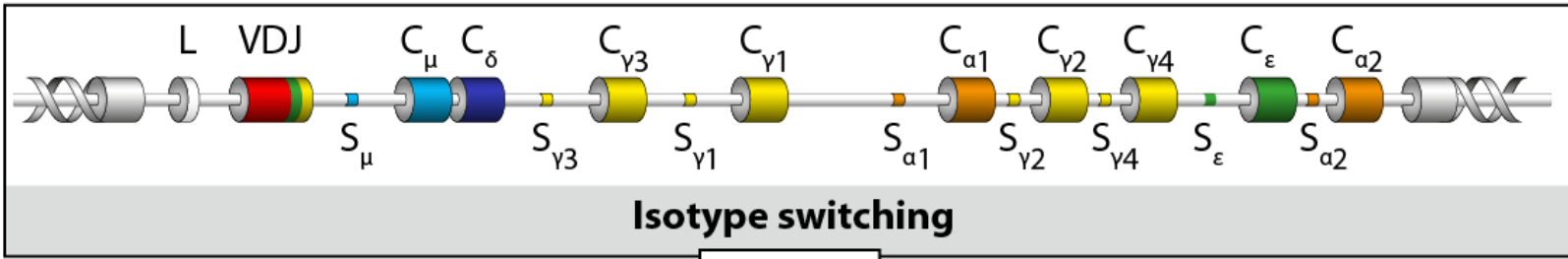
Lehký řetězec (IgK a Igλ): $70 \times 5 + 30 \times 9 = 620$ variant;

Protože tyto lze mezi sebou libovolně kombinovat, výsledný teoretický možných kvartérních struktur variabilní části molekuly imunoglobulinu je $45\,000 \times 620 = 27\,900\,000$.

Selekce B-lymocyů s nejvyšší afinitou k antigenu v germinálních centrech

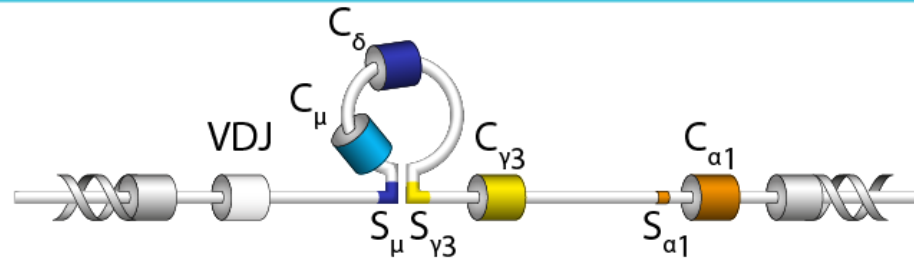


Izotypový přesmyk

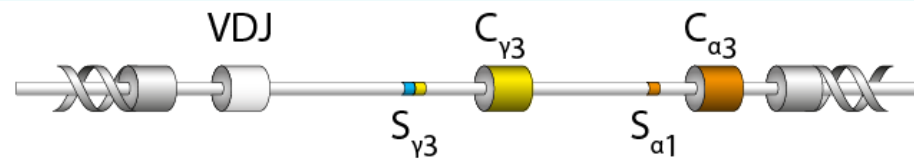


Isotype switching

Looping out



Switch region recombination



IgG3 produced

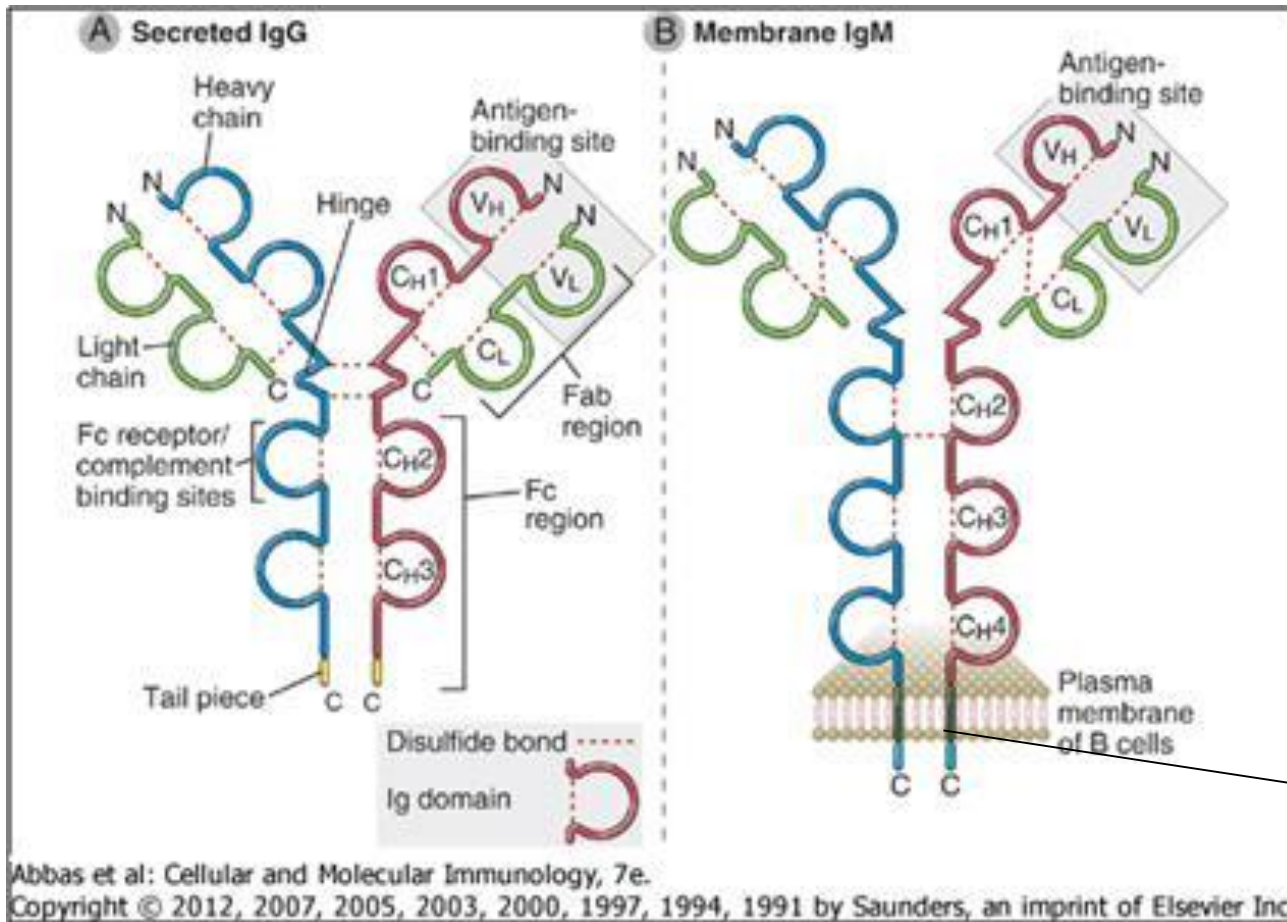
IMUNOGLOBULIN = PROTI LÁTKA

- strukturálně příbuzné glykoproteiny produkované B lymfocyty
- vázané na membránu B lymfocytu – receptory zprostředkující aktivaci B lymfocytu
- sekretované (rozpustné) – mediátory specifické humorální imunity

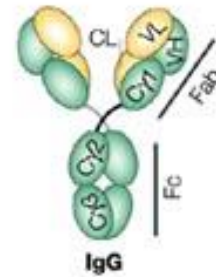
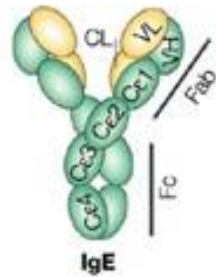
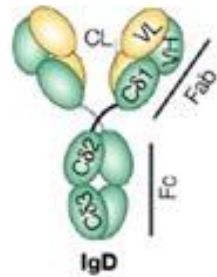
Struktura molekuly protilátky

- 2 identické těžké řetězce (H) a 2 identické lehké řetězce (L) spojené disulfidickými můstky
- strukturně podobné domény (110-120 AK): 2 u lehkých řetězců, 4-5 domén u těžkých řetězců
- lehký i těžký řetězec
 - **variabilní oblast** (VH a VL); N-konec
 - každá oblast obsahuje 3 hypervariabilní úseky (6-10 AK)
 - **vazba antigenu**
 - **konstantní oblast** (CL, CH1-CH3/CH4); C-konec
 - CL - izotyp kappa, lambda
 - CH - izotyp (třída) protilátky (IgG, M, A, E, D), podtřídy
 - membránově vázaná nebo sekretovaná forma
 - **biologické (efektorové) funkce** protilátky
- flexibilita vazebné části – pantová oblast mezi CH1 a CH2

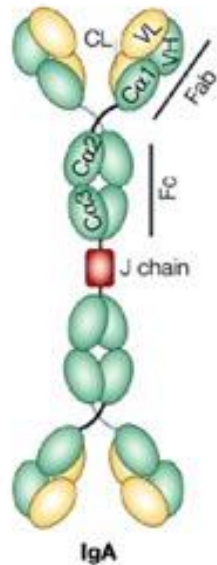
Schematické zobrazení sekretované a povrchově vázané molekuly protilátky



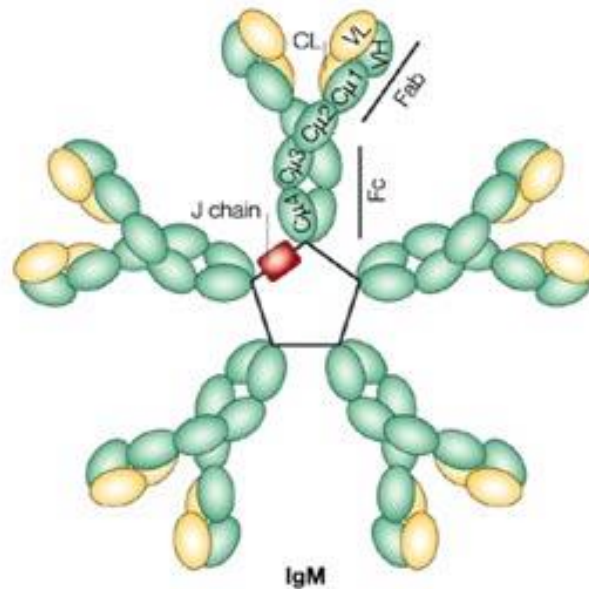
Třídy imunoglobulinů, formy výskytu



IgG, IgE, IgD
monomery



IgA dimer
(monomer,
trimer)



IgM pentamer
(hexamer)

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Oligomery jsou spojeny J řetězcem.
Membránové formy vždy jako monomer.

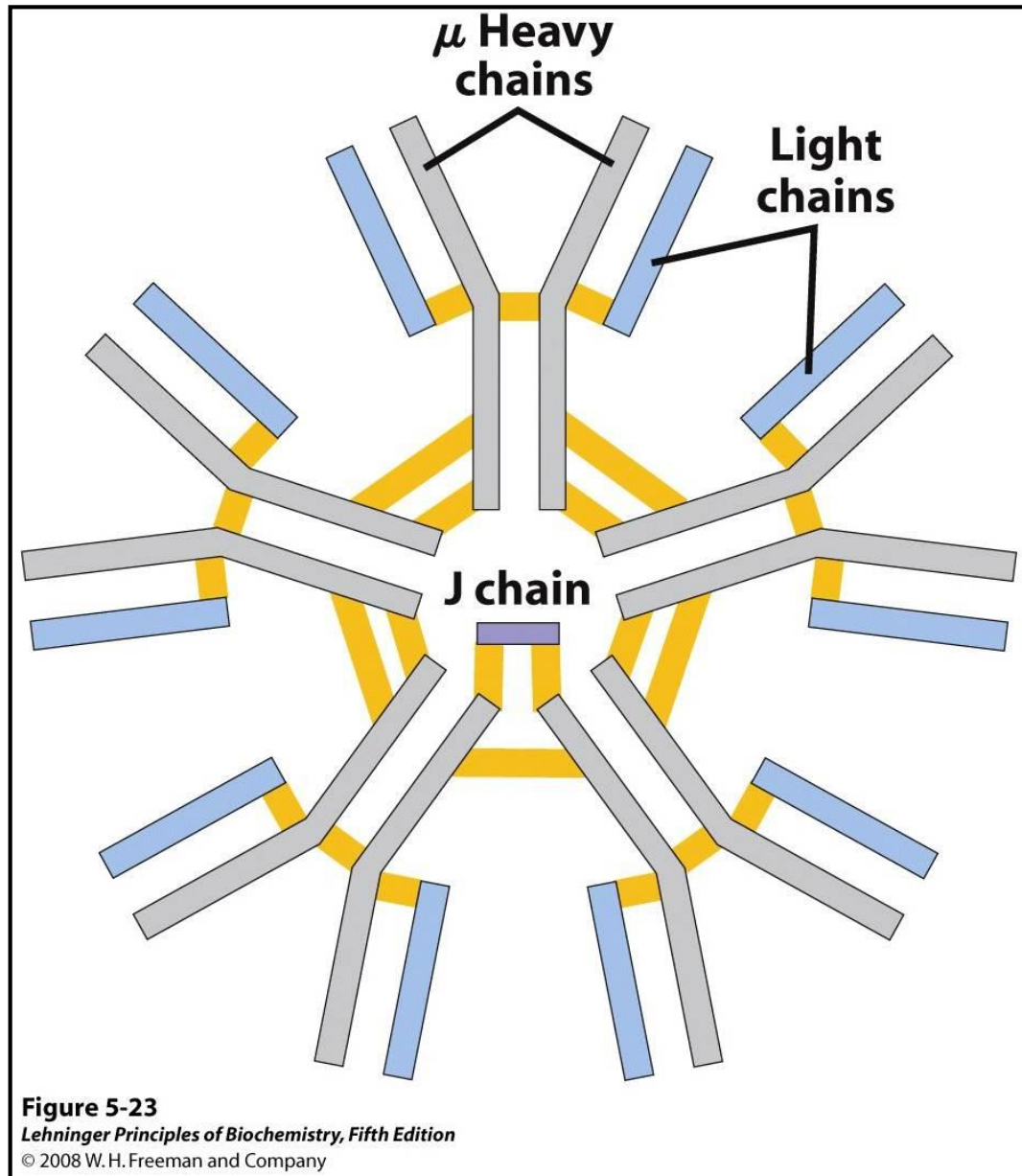
Třídy a podtřídy imunoglobulinů

Izotyp	Podtřídy	Koncentrace v séru	Biol. poločas	Funkce
IgM	-	0,9-2,5 g/l	6 d	Receptor pro antigen (naivní B lymfocyty); primární odpověď; aktivace komplementu
IgD	-	Stopa	3 d	Receptor pro antigen (naivní B lymfocyty)
IgG	IgG1-4	8-18 g/l (převaha IgG1)	21 d	Sekundární odpověď; neonatální imunita; aktivace komplementu; opsonizace; neutralizace
IgA	IgA1,2	0,9-3,5 g/l	6 d	Slizniční imunita; opsonizace
IgE	-	0,0003 g/l	2 d	Obrana proti parazitům; reakce časně přecitlivělosti

IgM

- vázaný na membránu ve formě monomeru – receptor na B lymfocytech – po navázání antigenu zprostředkuje aktivaci B lymfocytů, důležitý pro **vývoj B lymfocytů**
- rozpustný ve formě pentameru (hexameru) – 10 (12) vazebných míst
- zajišťuje **primární imunitní odpověď**
- **účinná aktivace komplementu**

IgM sekretovaná forma



IgG1-4

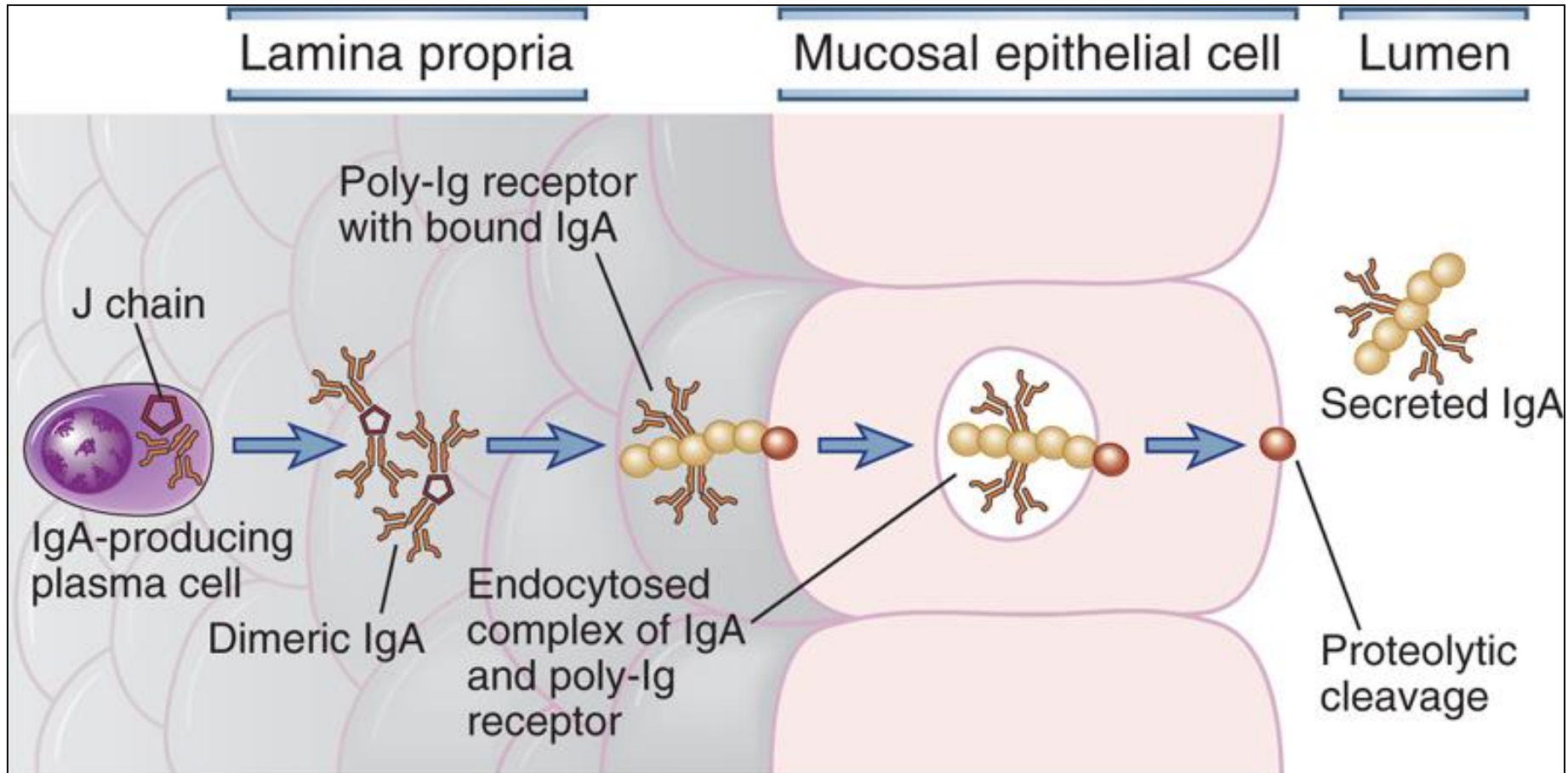
- nejhojnější protilátka v séru, intersticiální tekutině
- největší zastoupení má podtřída IgG1
- výskyt ve formě monomeru
- nejdelší poločas (21 d)
- přestup přes placentu

- klíčová úloha v sekundární imunitní odpovědi
- aktivace komplementu, opsonizace, neutralizace

IgA1,2

- slizniční forma (dimer) – významná úloha ve **slizniční imunitě** (neutralizace, opsonizace; neaktivuje C)
 - produkován plazmatickými buňkami a B lymfocyty v submukóze
 - transportován na slizniční povrch pomocí transportního Fc receptoru (poly-Ig-receptor)
 - transport přes epitel transcytózou: endocytóza – přeprava v transportním váčku – fúze s luminální membránou – odštěpení z receptoru proteolýzou
 - část poly-Ig-receptoru zůstává po uvolnění na slizniční povrch součástí dimeru IgA = sekreční komponenta – zajišťuje rezistenci vůči proteázám
- sérová forma (monomer, dimer, trimer) – opsonizace

Transcytózsa IgA



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

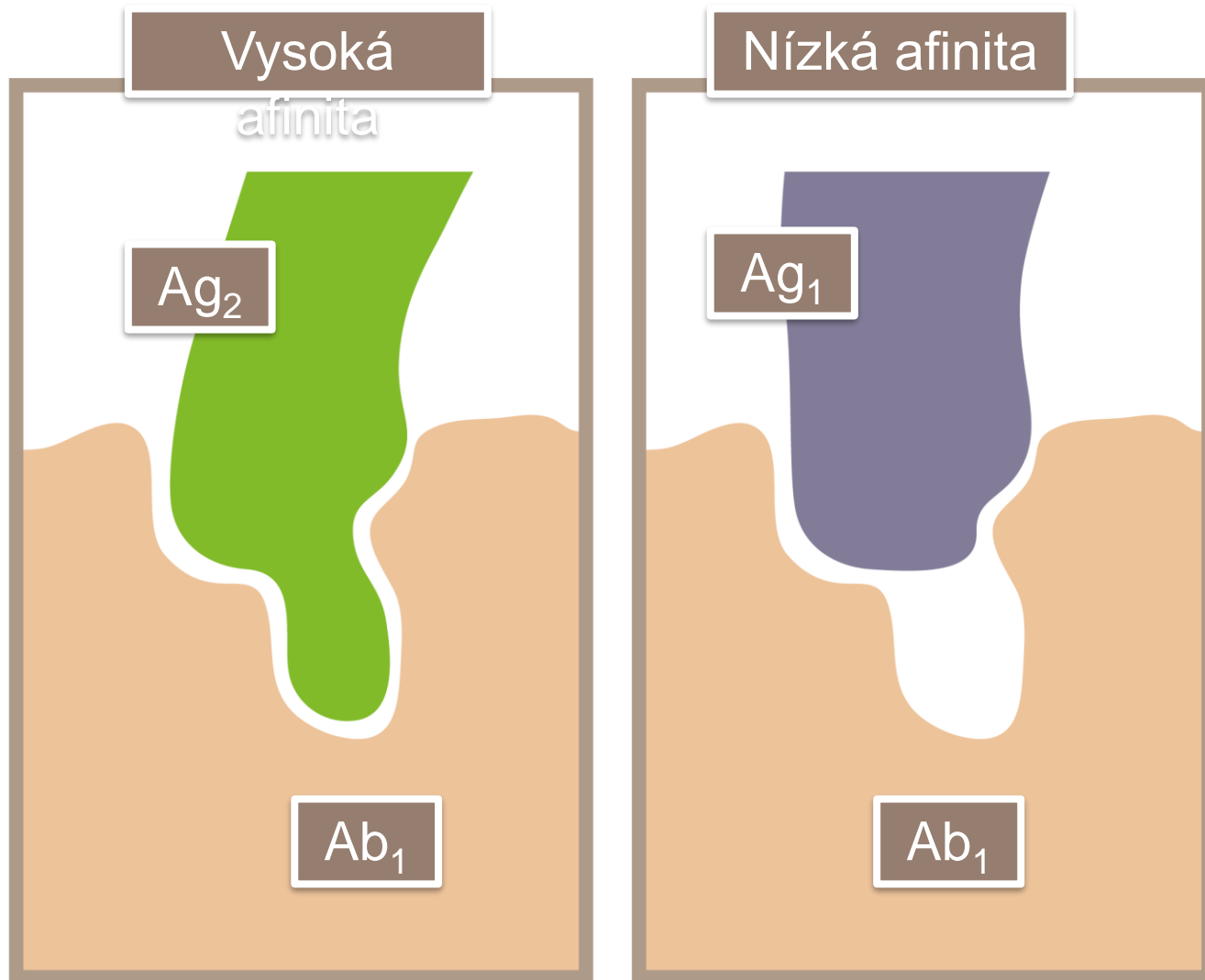
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Vazba antigenu a protilátky

- nekovalentní komplexy (iontové, hydrofobní, van der Waalsovy síly, vodíkové můstky)
- vazba je reverzibilní
- vysoká diversita protilátek: $> 10^{11}$ různých vazebných míst
- komplementarita vazebného místa protilátky s epitopem antigenu
 - hypervariabilní oblasti VL a VH (CDR1-3 – complementarity determining regions)
 - jedinečnost vazebného místa dána procesem VDJ (VJ) rekombinace a somatickými hypermutacemi
- přístupnost epitopů v závislosti na konformaci antigenu

Afinita protilátek

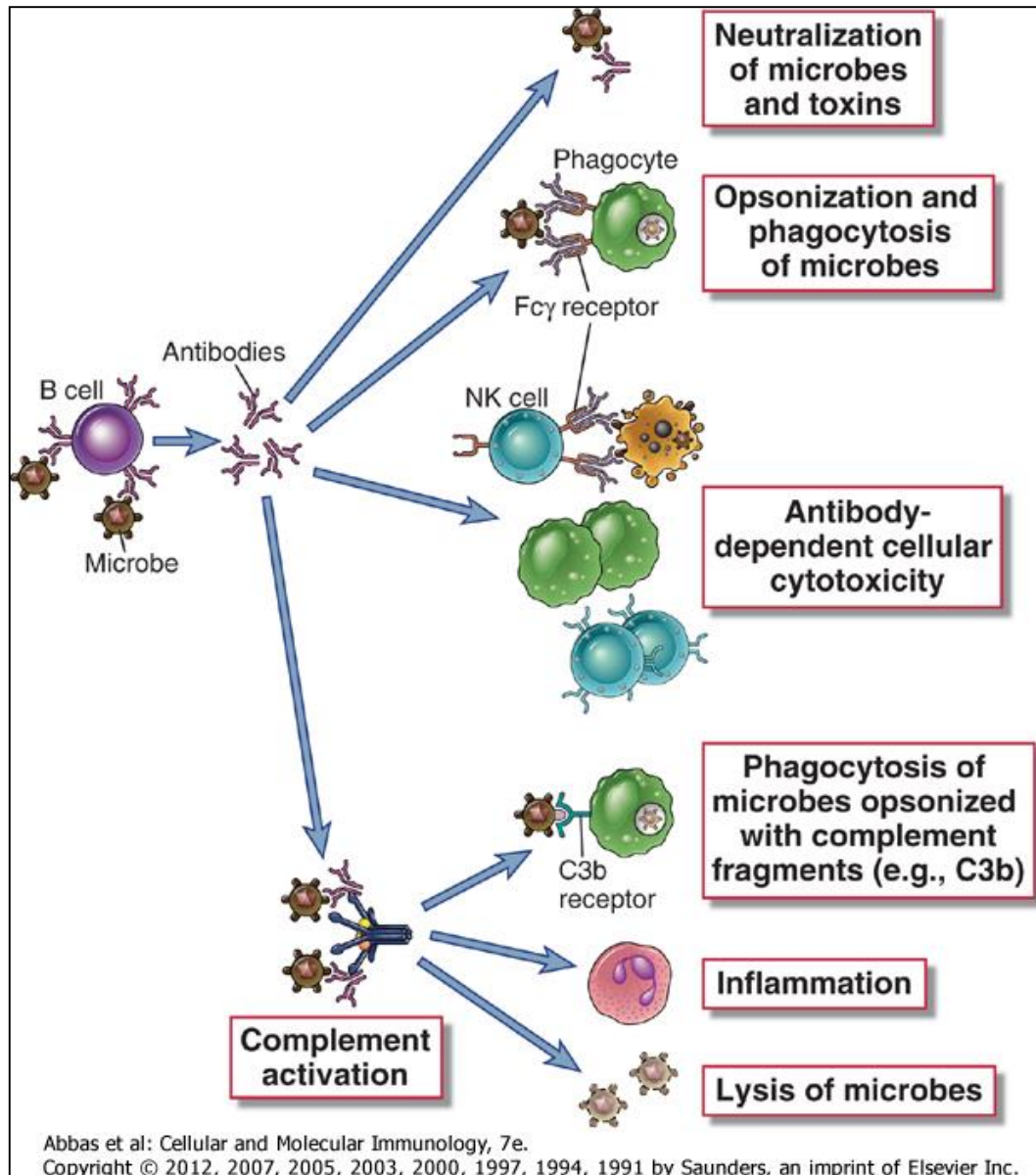
- vyjadřuje sílu interakce mezi 1 epitopem daného antigenu a vazebným místem protilátky



Biologické funkce imunoglobulinových molekul

- Aktivace komplementového systému (IgG, IgM)
- Opsonizace (zejména IgG, též IgA)
- Neutralizace antigenů (IgG, IgA, IgM)
- Zábřana adherence (IgA, IgG)
- Aglutinace, precipitace (IgG, IgM)
- Degranulace žírných buněk (IgE)
- Přechod placentou (IgG)
- Imunoregulace (zejména IgG)
- Fenomén ADCC (IgG)

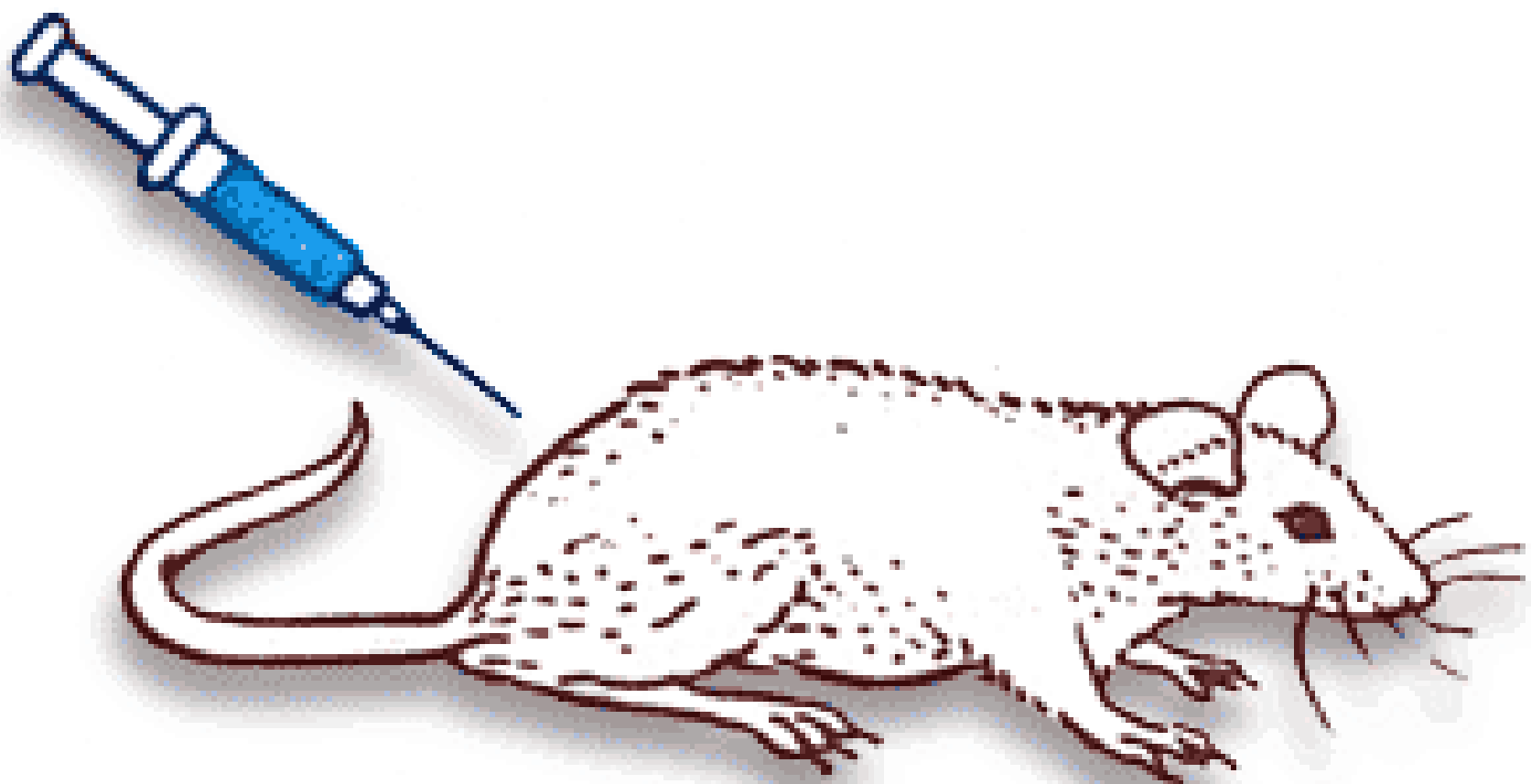
Biologické funkce imunoglobulinových molekul



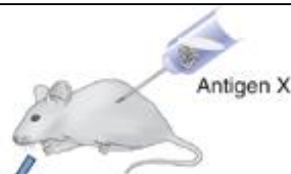
Polyklonální a monoklonální protilátky

- polyklonální (séra)
 - směs imunoglobulinových molekul s různou specificitou (zpravidla proti různým epitopům 1 antigenu)
 - příprava imunizací zvířat
- monoklonální
 - produkt 1 klonu B lymfocytů s jedinečnou specificitou
 - produkce nádorem z plazmatickým buněk (myelom)
 - příprava hybridomovou technologií

Příprava monoklonálních protilátek



Isolate spleen cells from mouse immunized with antigen X



Mixture of spleen cells, including some producing anti-X antibody

Mutant myeloma line; unable to grow in HAT selection medium; does not produce antibody

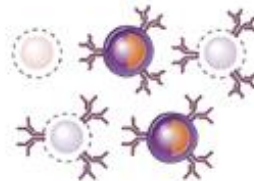
Fusion

Mixture of fused and unfused cells



In vitro selection in HAT medium

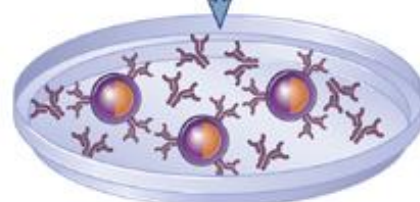
Only fused cells (hybridomas) grow



Isolate clones derived from single cells



Screen supernatants for each clone of anti-X antibody and expand positive clones

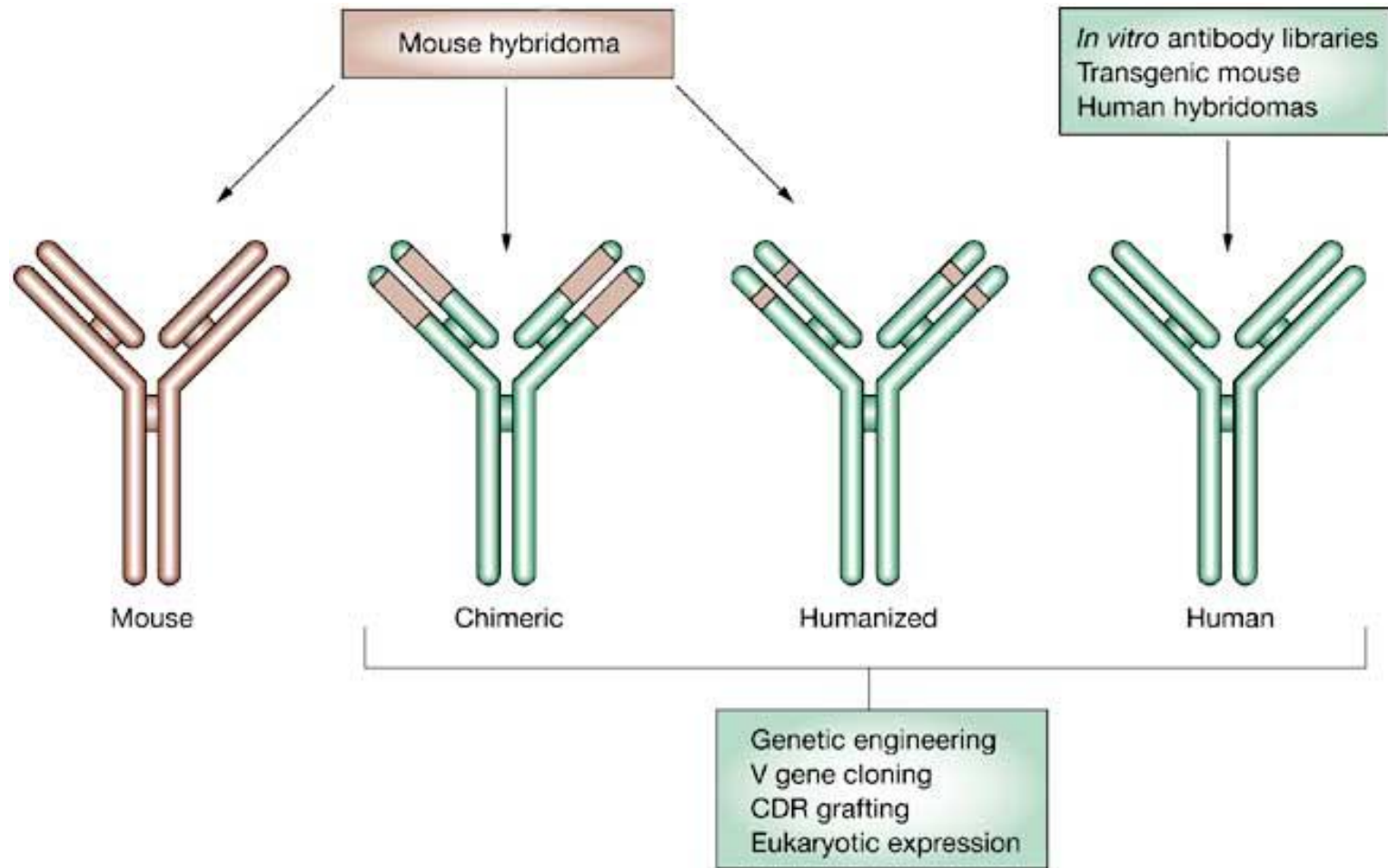


Hybridomas producing monoclonal anti-X antibody

Využití monoklonálních protilátek

- v diagnostice ke klasifikaci lymfocytů a jiných leukocytů (CD markery, průtoková cytometrie)
- v diagnostice infekčních či systémových onemocnění nebo nádorů, pokud jsou známy specifické antigeny (protilátky) vyskytující se u těchto onemocnění (bez ohledu na příčinnou souvislost; imunoanalýzy, průtoková cytometrie)
- **v terapii**, k zacílení buněk a molekul důležitých v patogenezi nemocí
- ve výzkumu

Typy monoklonálních protilátek používaných k terapii



Hohlfeld R *et al.* (2005) Drug Insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis; *Nat Clin Pract Neurol* 1 34-44 [doi: 10.1038/ncpneuro0016]

nature
CLINICAL
PRACTICE

NEUROLOGY

Příklady klinického využití monoklonálních protilátek v léčbě imunopatologických chorob

- **Imunosuprese:** anti-CD3 (OKT3),
 - anti CD25 (basiliximab, daclizumab),
 - anti CD20 (rituximab)
- **Blokáda prozánětlivých cytokinů:**
 - anti –TNF- α (infliximab, adalimumab) – revmatoidní aritida, Crohnova choroba,
- **Blokáda adhezivních molekul:**
 - anti integrin α 4 β 1 (natalizumab) – roztroušená mozkomíšňní skleróza
 - Anti-CD11a (efalizumab) - psoriáza
- **Protialergická léčba:**
 - anti-IgE (omalizumab): těžké formy astmatu

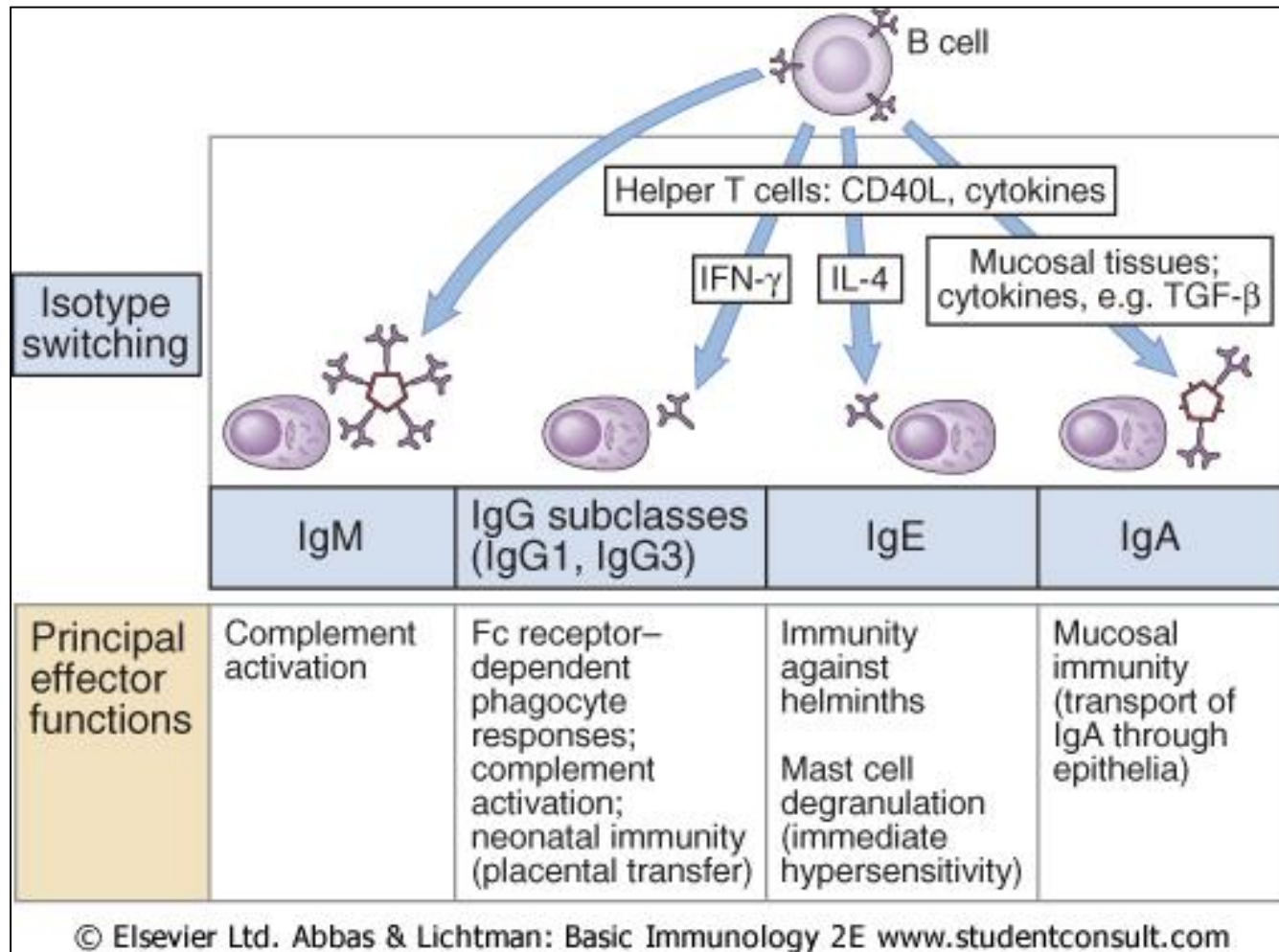
Příklady využití monoklonálních protilátek v léčbě zhoubných nádorů

- Protilátky proti anigenům bílých krvinek:
 - anti CD-20 (rituximab) léčba lymfomů,
 - anti-CD52 (Alemtuzumab) – léčba lymfomů
- Anti-receptorové protilátky:
 - anti-epidermal growth factor (receptor HER-2) (trastuzumab) – mamární karcinom
 - anti-epidermal growth factor (receptor EGFR) (cetuximab) – kolorektální karcinom

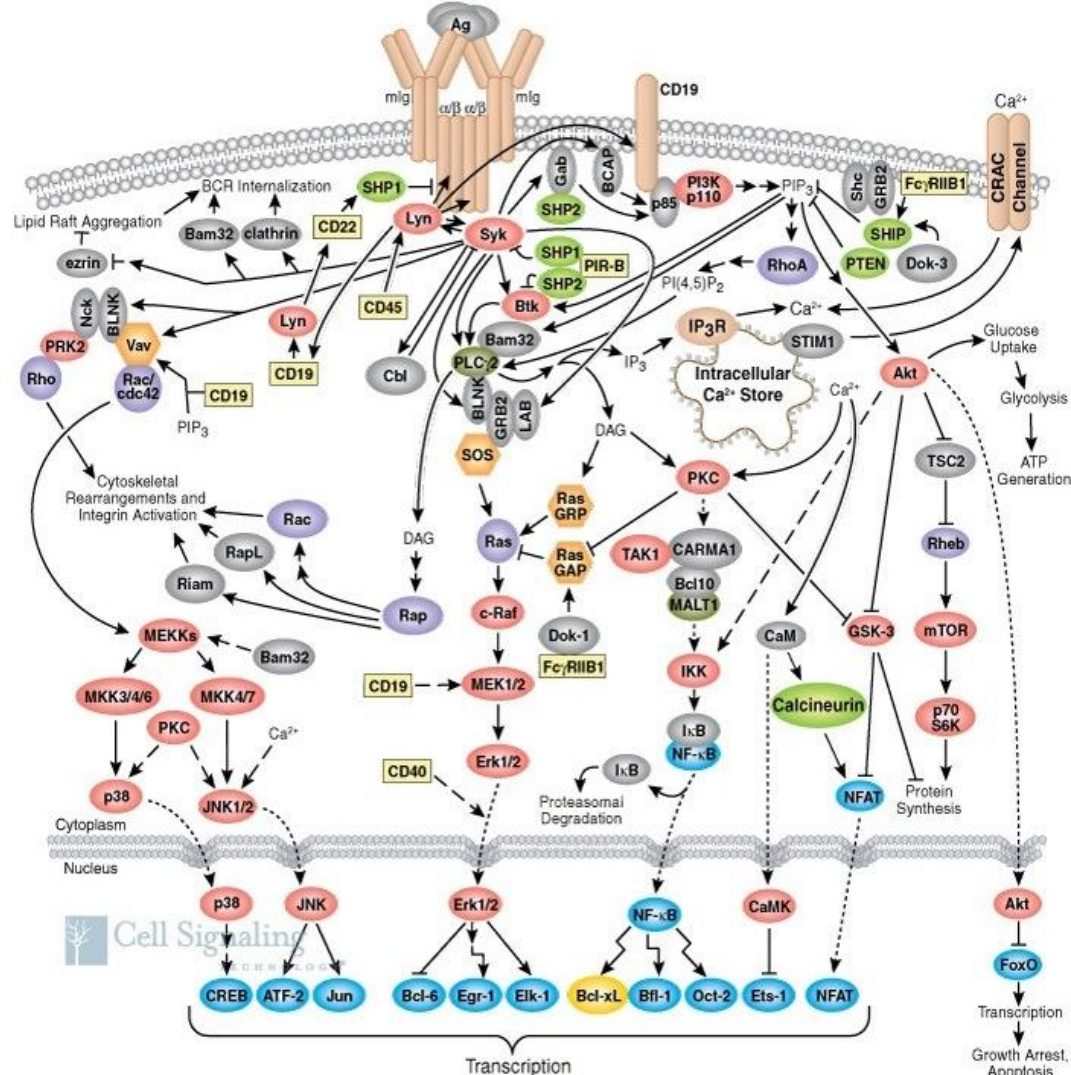
Další příklady využití monoklonálních protilátek v medicíně

- Antiagregační léčba:
 - trombocytární receptor gpIIb/IIIa (abciximab)
- Antivirová léčba:
 - RS virus (palivizumab)

Izotypový přesmyk závisí na cytokinovém prostředí a stimulaci Th lymfocyty



Přenos aktivačního signálu v B-lymfocytech



Primární fáze protilátkové reakce

- Nativní nebo opsonizovaný antigen zachycen folikulárními dendritickými buňkami.
- Stimulace B-lymfocytů v lymfoidních foliklech.
- Současně prezentace antigenů T-lymfocytům v T-zóně – ty postupně migrují na okraj lymfoidních foliklů.
- Vzniklé plazmatické buňky produkují IgM (především v kostní dřeni).

Sekundární fáze protilátkové reakce

- Probíhá v germinálních centrech sekundárních lymfoidních folikulů.
- Tfh lymfocyty stimulují B-lymfocyty k somatickým hypermutacím a isotypovému přesmyku.
- Dochází k afinitní maturaci B-lymfocytů.
- Značná část B-lymfocytů s nízkou afinitou BCR hyne.

Dva typy B-lymfocytární odpovědi na antigen

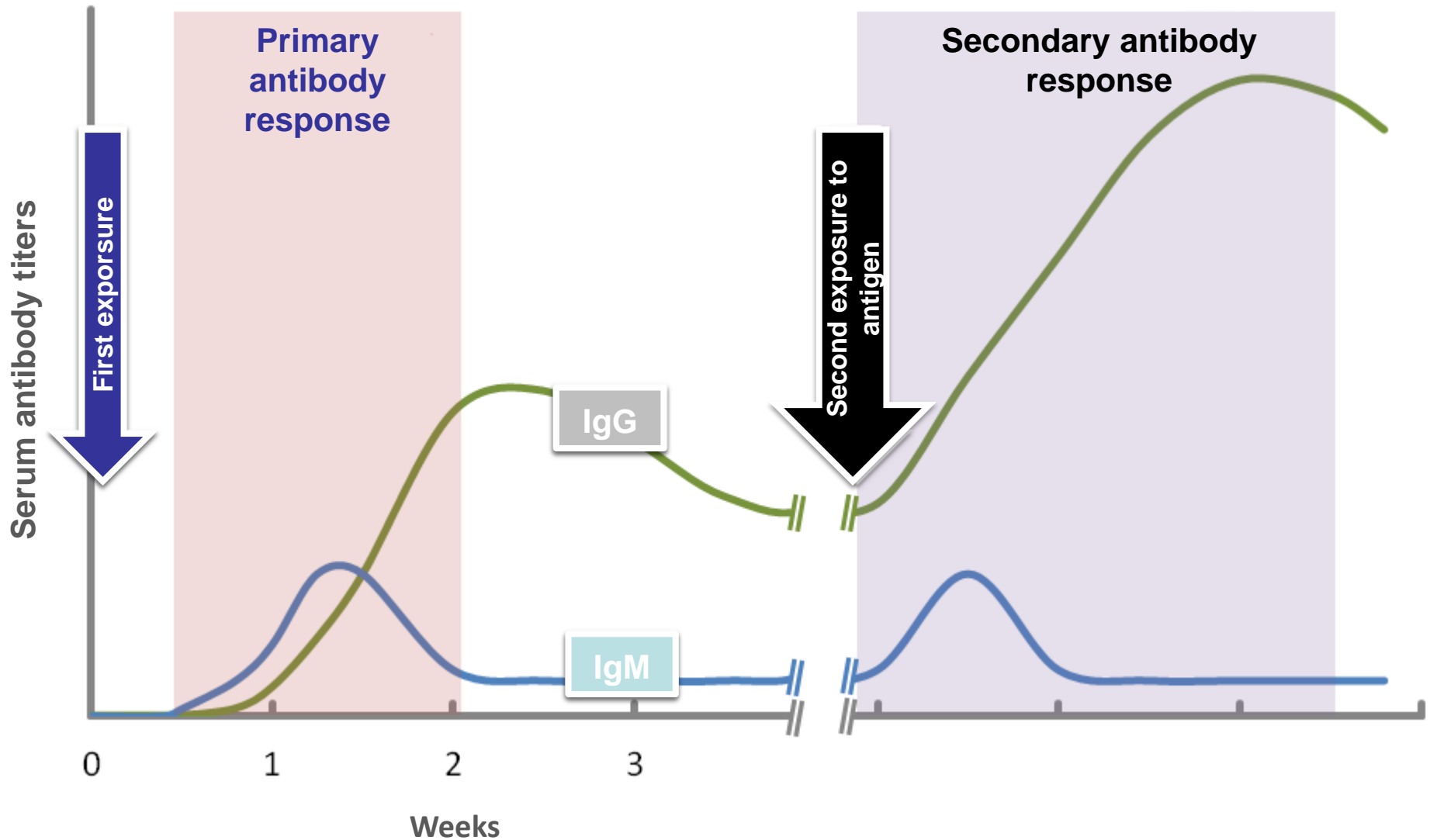
- **T-independentní odpověď**

- Odpověď na antigeny s řadou stejných epitopů – typicky polysacharidové antigeny.
- Nahromadění B-buněčných receptorů (BCR) do jednoho místa vede k vzájemné aktivaci tyrozinkináz a následné aktivaci buňky.
- Tento proces nevyžaduje pomoc T-lymfocytů.
- Vytváří se pouze protilátky třídy IgM (nedochází k izotypovému přesmyku), nedojde k afinitní maturaci, nevytváří se imunitní paměť.
- Tj. proběhne pouze primární fáze protilátkové odpovědi.

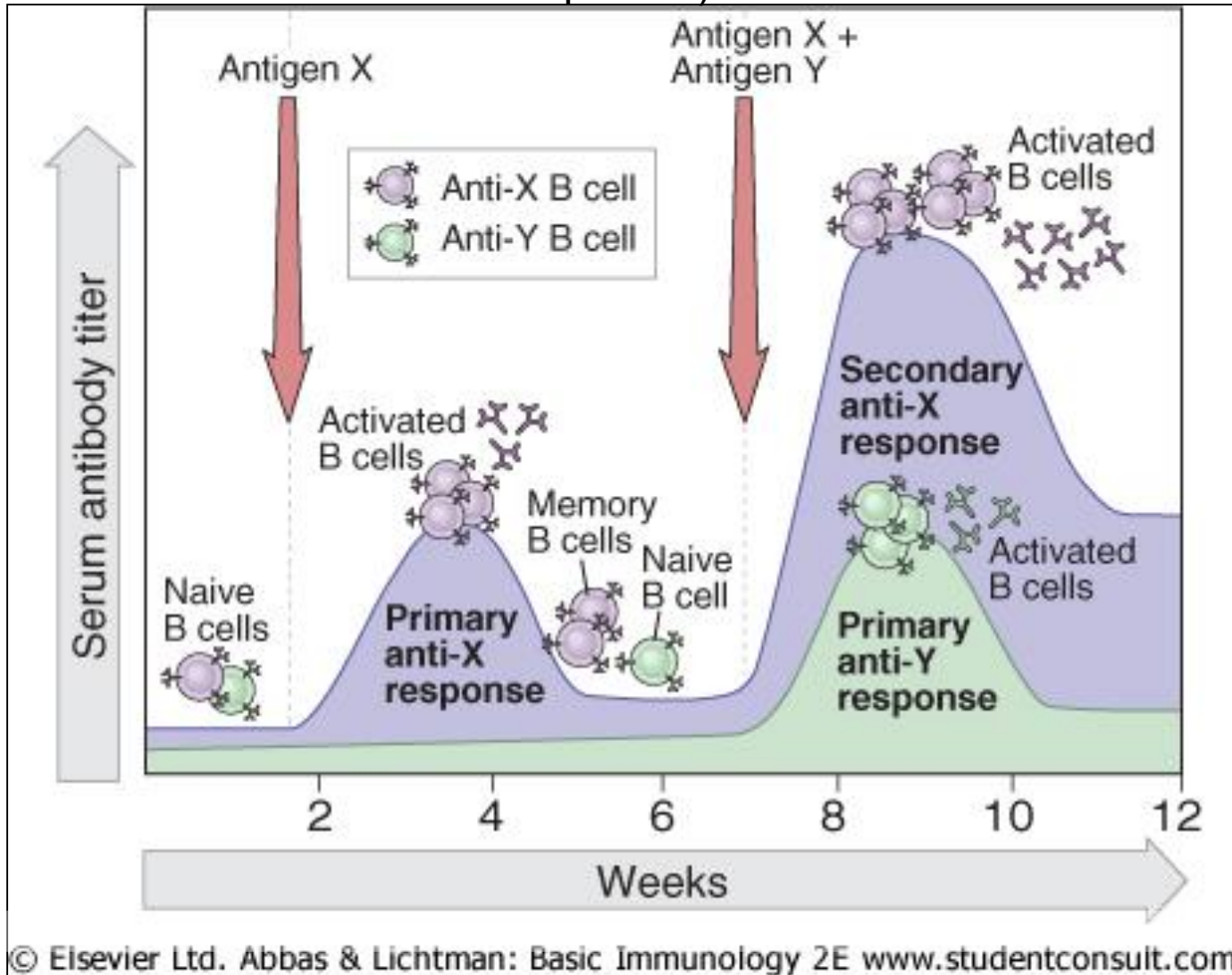
- **T dependentní odpověď**

- Vyžaduje souhru B-lymfocytů, antigen prezentujících buněk (mohou jimi být i B-lymfocyty) a T-lymfocytů.
- Dochází k isotypovému přesmyku, afinitní maturaci, vzniku paměťových buněk.
- Tj. proběhne primární i sekundární fáze protilátkové odpovědi.

Imunitní odpověď po prvním a opakovaném setkání se s antigenem ("primární a sekundární protilátková odpověď")



Imunitní odpověď po prvním a opakovaném setkání se s antigenem (“primární a sekundární imunitní odpověď”)



Imunologická paměť

- Je jedním z charakteristických rysů adaptivní imunity.
- Je založena na existenci dlouho žijících, antigen-specifických paměťových T- a B-lymfocytů.
- Tyto buňky jsou v případě opakované antigenní stimulace schopny rychlé proliferace a terminální diferenciaci v efektorové buněčné formy.
- Výsledkem je rychlejší, rozsáhlejší a efektivnější odpověď po opakovaném setkání se s antigenem.








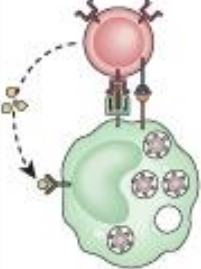

Biologické funkce imunoglobulinových molekul

- Aktivace komplementového systému (IgG, IgM)
- Opsonizace (zejména IgG)
- Neutralizace antigenů (IgG, IgA, IgM)
- Zábřana adherence (IgA, IgG)
- Aglutinace, precipitace (IgG, IgM)
- Degranulace žírných buněk (IgE)
- Imunoregulace (zejména IgG)

Mechanismy specifické buněčné imunity

Jiří Litzman

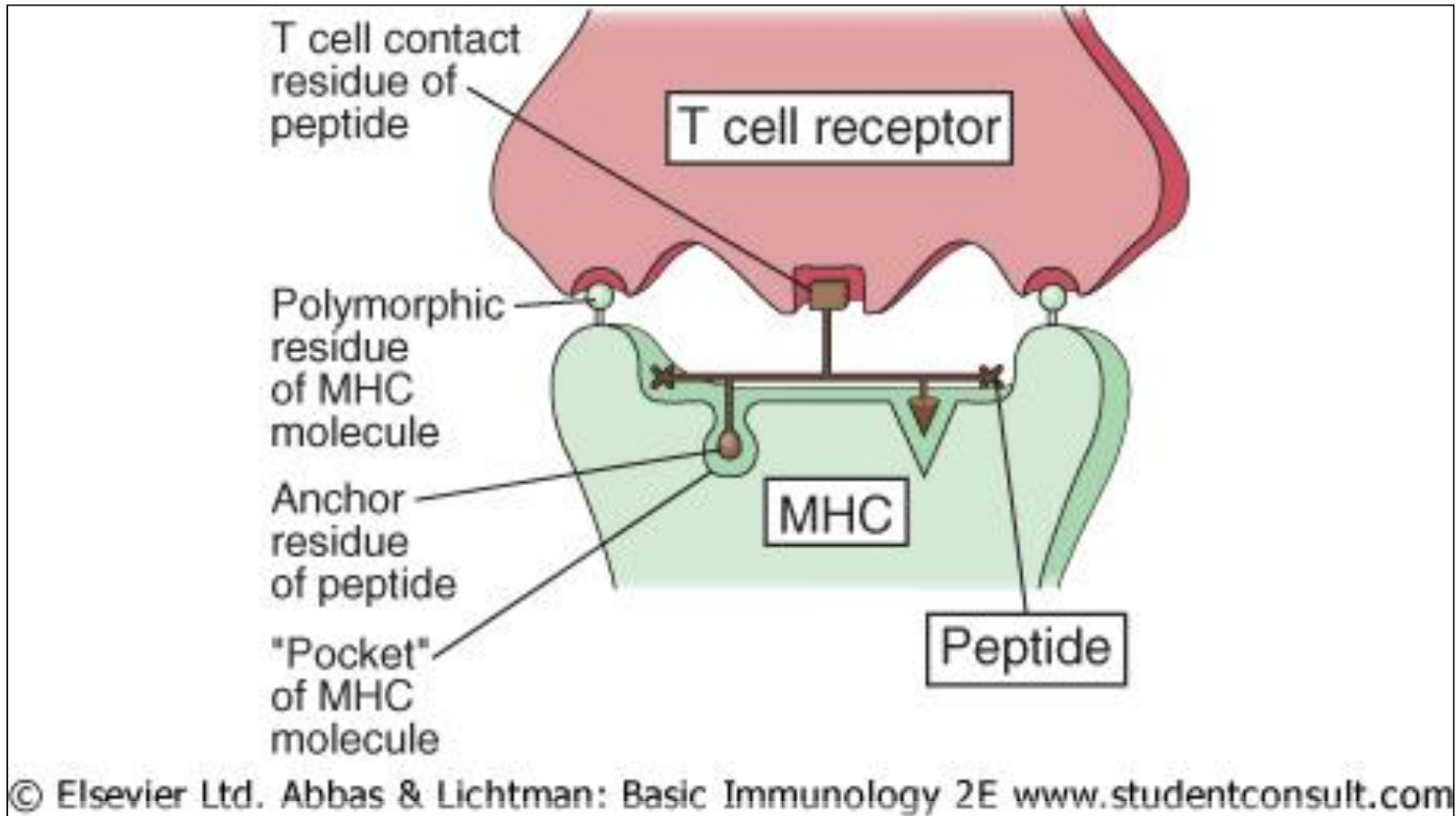
Dvě větve adaptivní imunity

	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 <p>Extracellular microbes</p>	 <p>Phagocytosed microbes in macrophage</p>	 <p>Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell</p>
Responding lymphocytes	 <p>B lymphocyte</p>	 <p>Helper T lymphocyte</p>	 <p>Cytolytic T lymphocyte</p>
Effector mechanism	 <p>Secreted antibody</p>		
Functions	<p>Block infections and eliminate extracellular microbes</p>	<p>Activate macrophages to kill phagocytosed microbes</p>	<p>Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection</p>

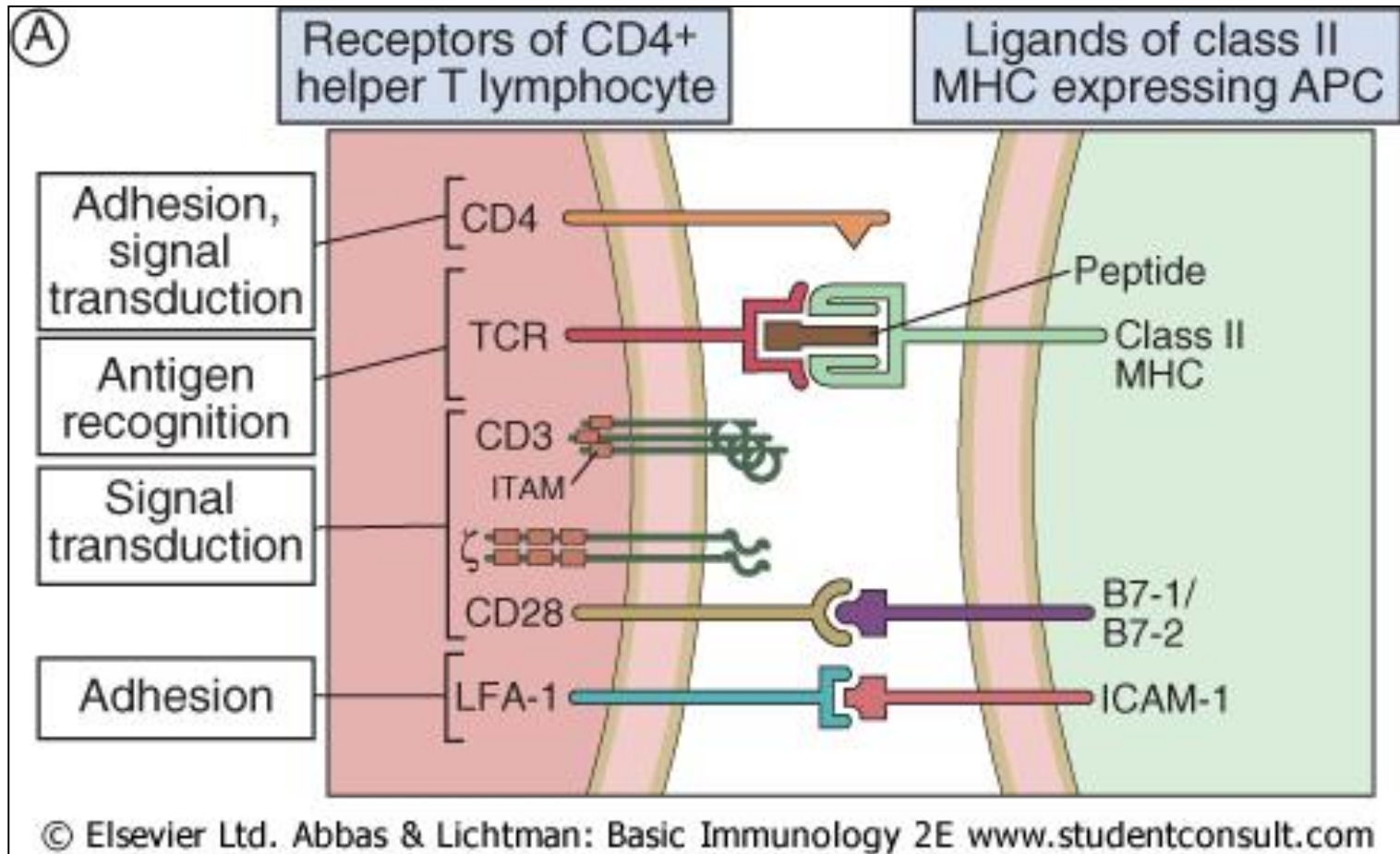
Aktivace T-lymfocytů

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

Interakce mezi TCR a komplexem HLA-polypeptid



Povrchové struktury T-lymfocytů a jejich ligandy



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 komplexy HLA-autoantigeny. Probíhá zejména v subkortikální oblasti thymu. Zajišťuje odstranění autorektivních klonů.
- V průběhu obou procesů hyne více než 85% thymocytů.

Vývoj lymfocytů v thymu

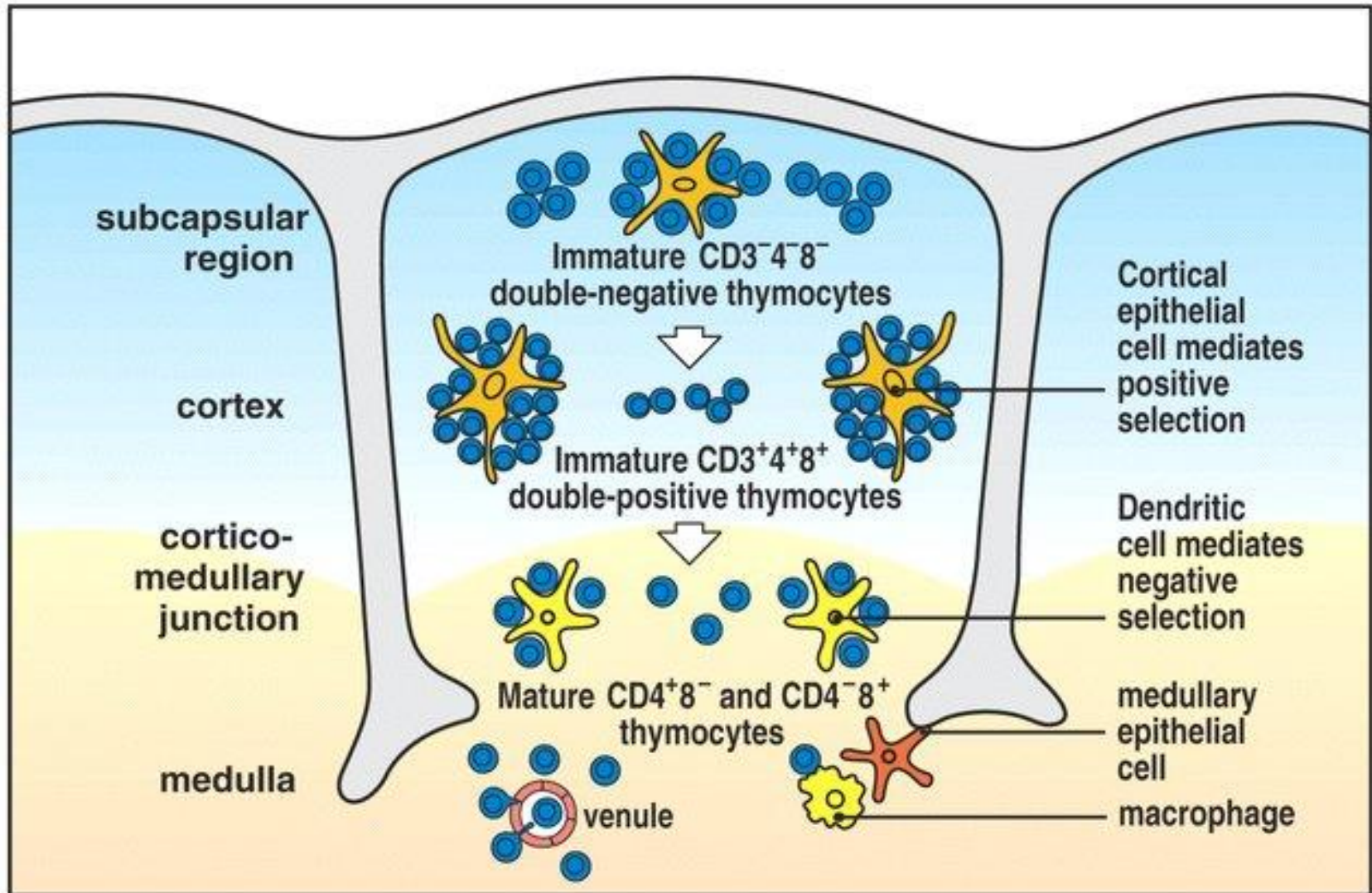
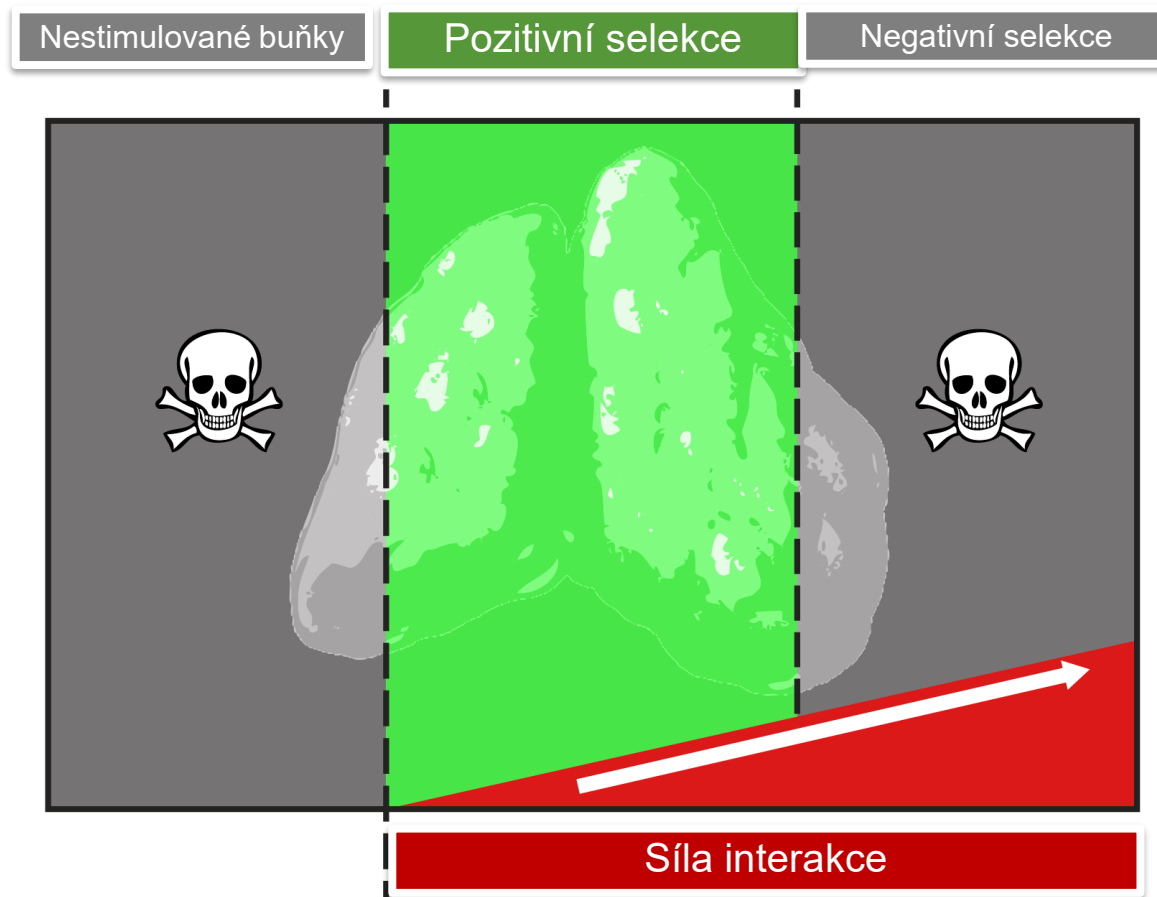


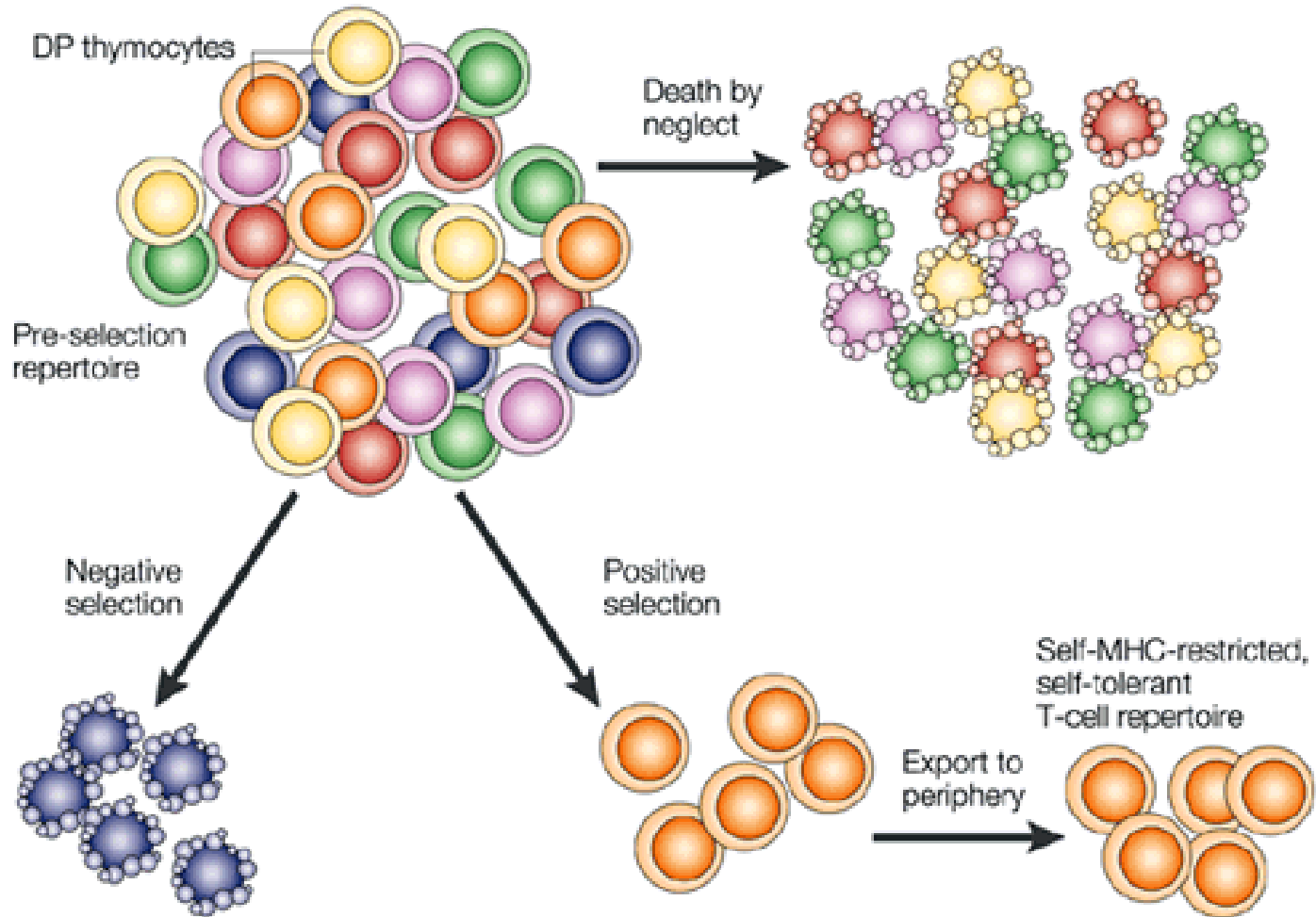
Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Význam síly interakce TCR a APC v thymu na další osud lymfocytu

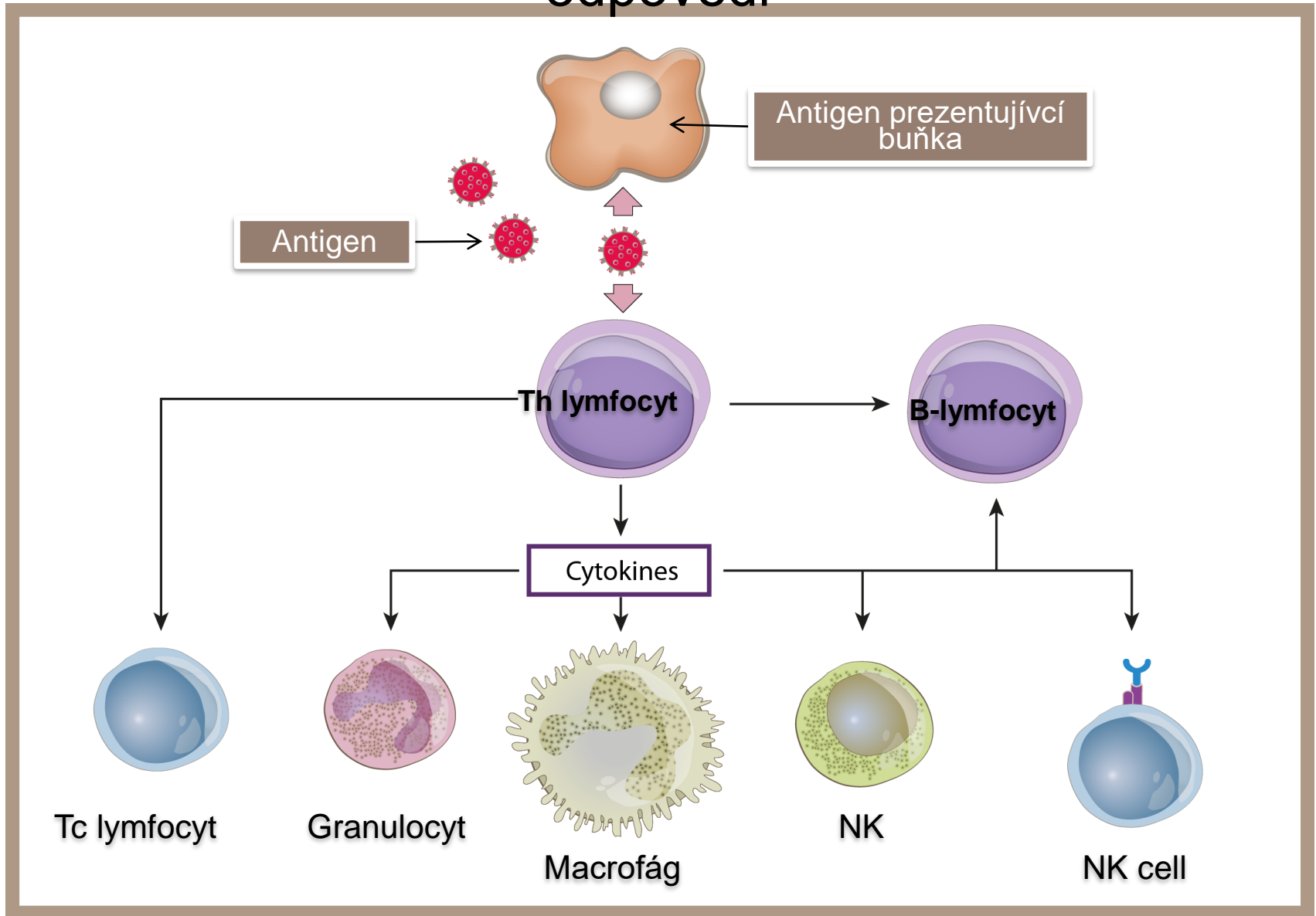


buňky zahynou

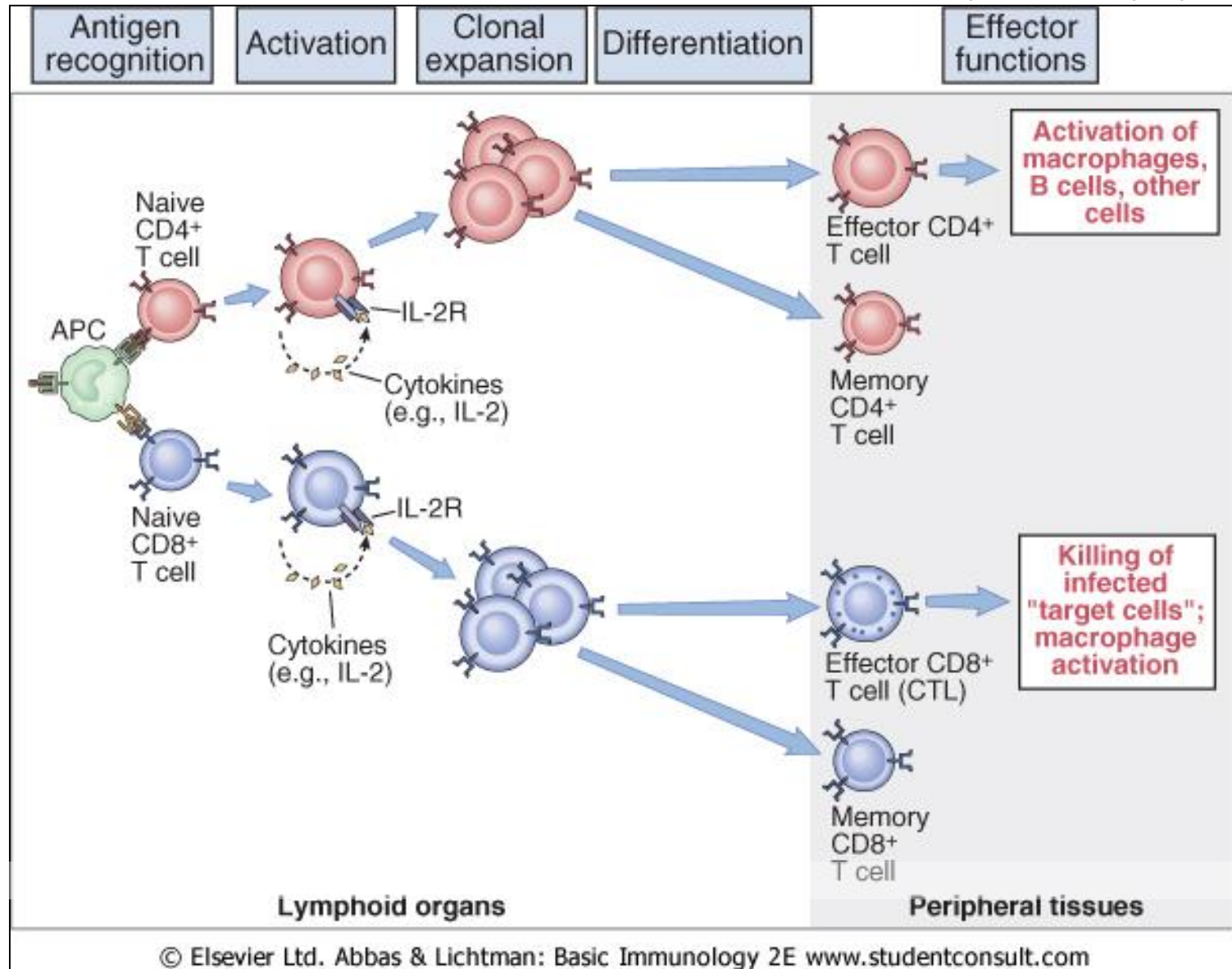
Možný osud T-lymfocytů v thymu



T lymfocyty – centrální role v řízení imunitní odpovědi



Klonálně-selekční teorie platí i pro 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

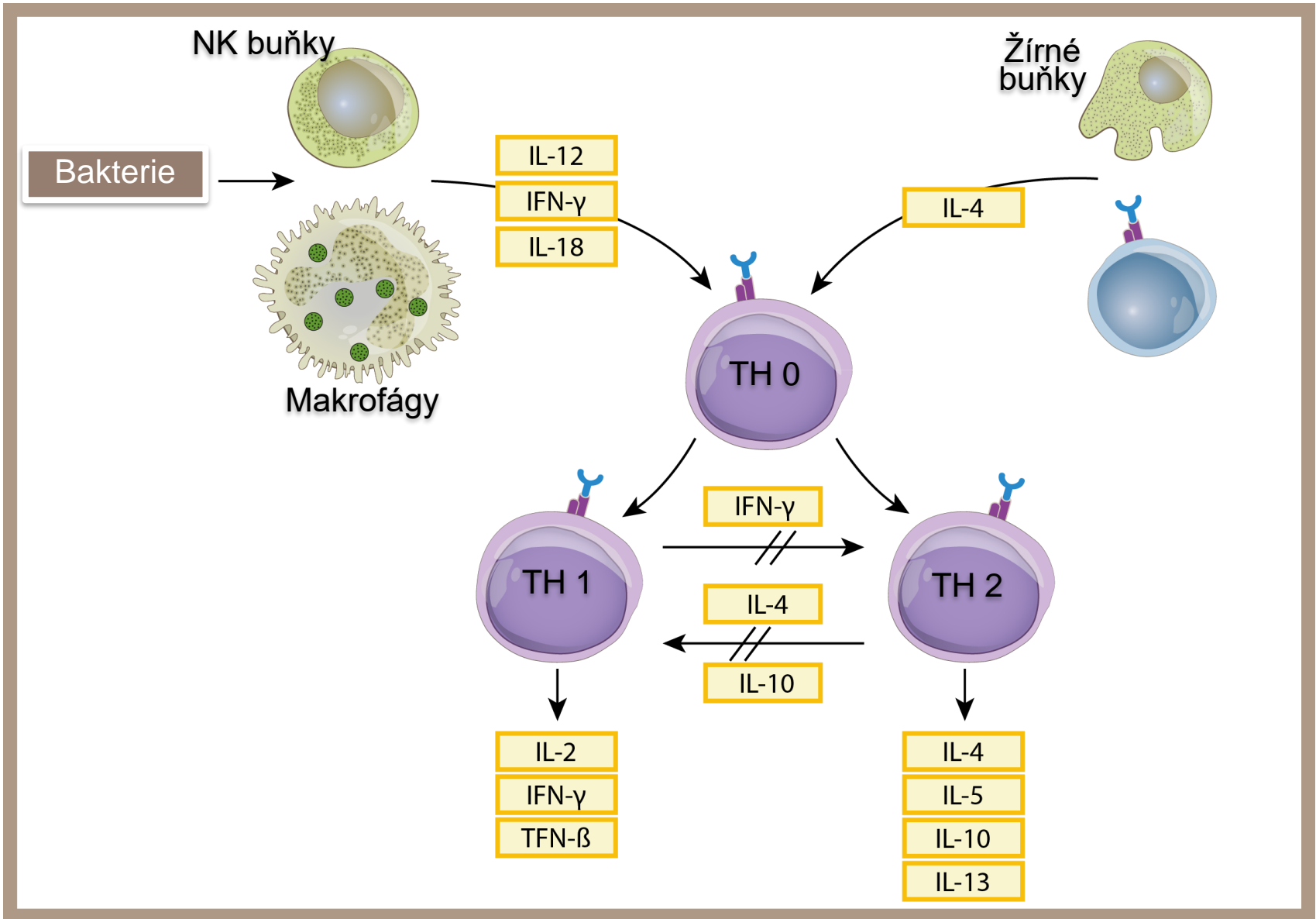
Subpopulace T_h lymfocytů

- **T_h1 lymfocyty**
 - Produkce IFN- γ , IL-2, IL-3,
 - Stimulují funkci makrofágů, působí prozánětlivě
 - Účast v patogenezi např. roztroušené mozkomíšní sklerózy
- **T_h2 lymfocyty**
 - Produkce IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
 - Stimulují produkci protilátek, včetně IgE
 - Účast v patogenezi např. atopických chorob
- **T_h17 lymfocyty**
 - Produkce IL-17
 - Důležité v obraně proti infekcím.
 - Hrají důležitou roli při chronických zánětlivých procesech.

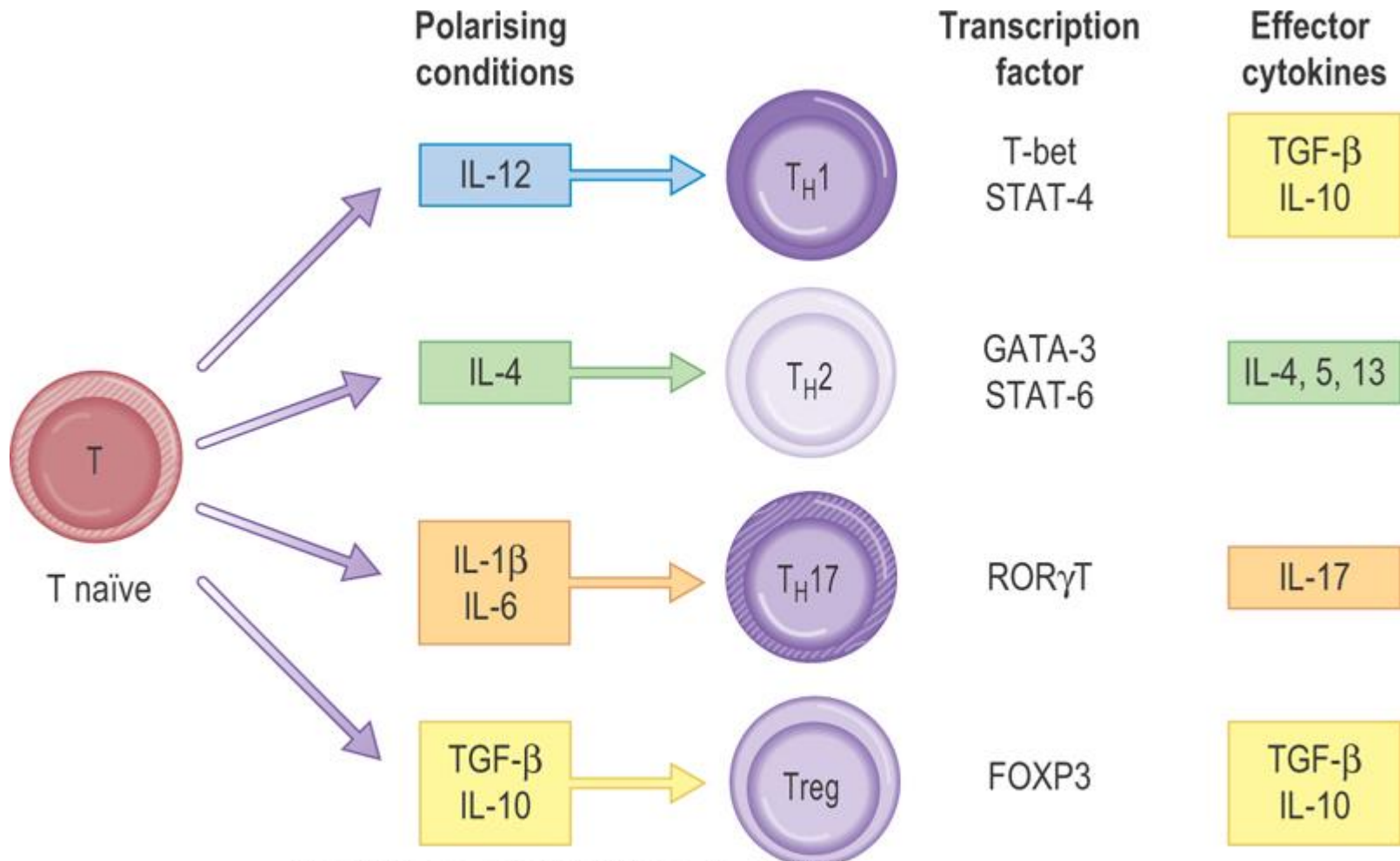
Další subpopulace

- **T_h9 lymfocyty**
 - Produkují hlavně IL-9
 - Hrají roli při alergických a autoimunitních chorobách, v protinádorové imunitě
- **T_h22 lymfocyty**
 - Produkce IL-22 a TNF-alfa, ale ne IFN-gamma, IL-4, nebo IL-17.
 - Účast hlavně v kožních zánětlivých procesech (psoriáza) s dalšími subepitelálními tkáněmi (alergické fenomény). Význam při hojení ran.
- **T_h25 lymfocyty**
- **T_{fh} lymfocyty**
 - Nacházejí se především v lymfoidních foliklech
 - Vysoká exprese CXCR5, CD40L
 - Pomoc B-lymfocytům
 - Tvorba IL-21, IL-4

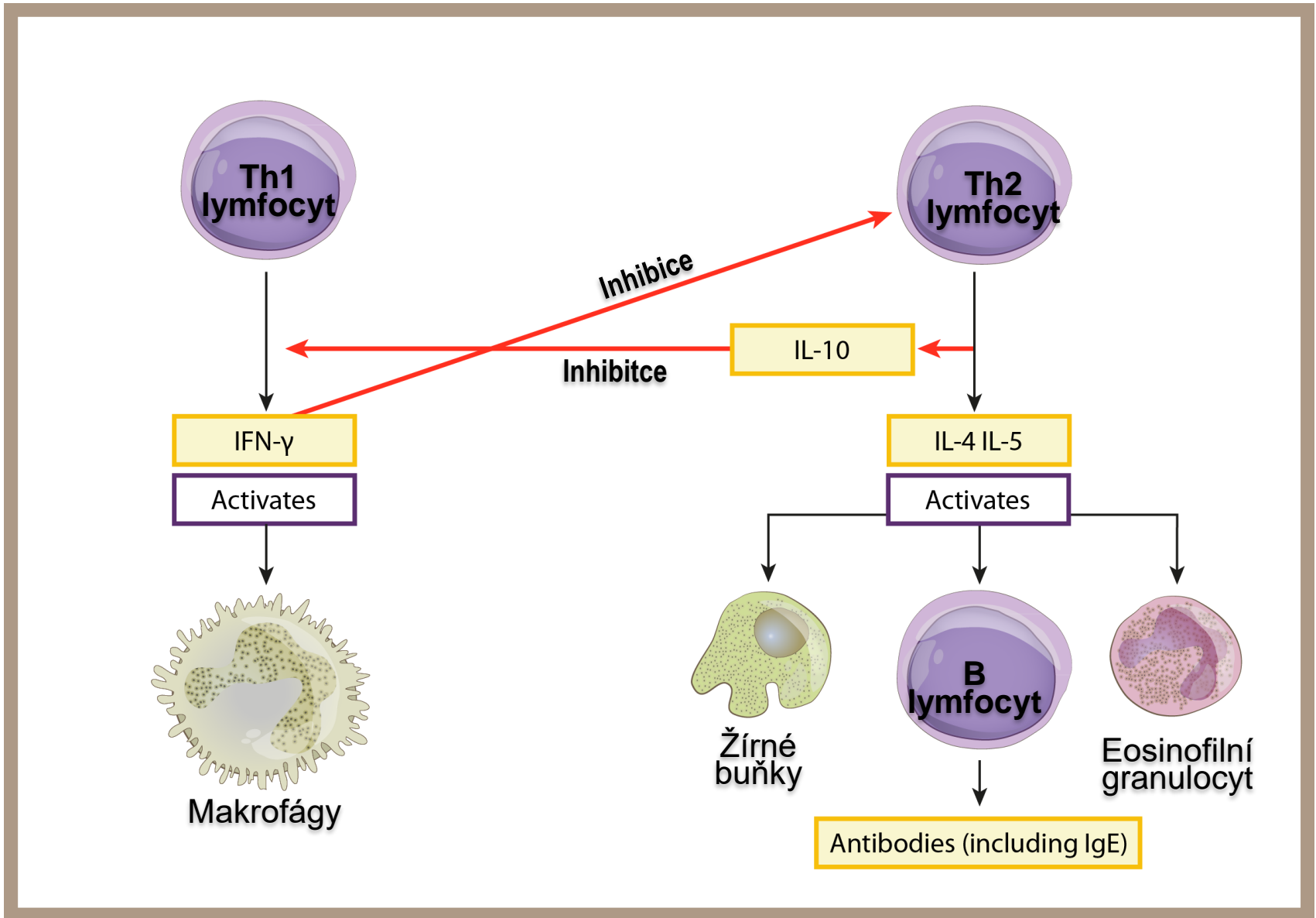
Vývoj TH1 a TH2 lymfocytů



O tom, kam se bude vyvíjet Th0 lymfocyt rozhoduje cytokinové prostředí



Funkce Th1 and Th2 lymfocytů

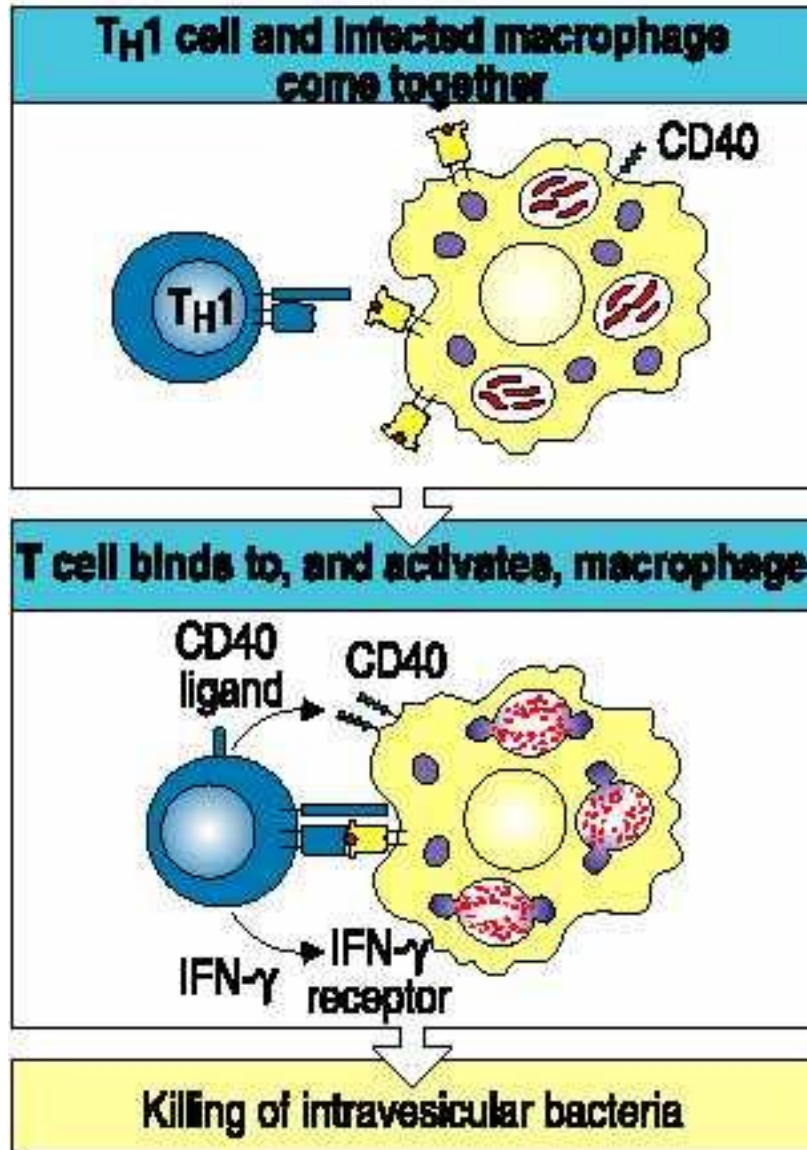


T_h1 lymfocyty

- 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 rejekci štěpu.

Funkce Th1 buněk

Figure 6.27

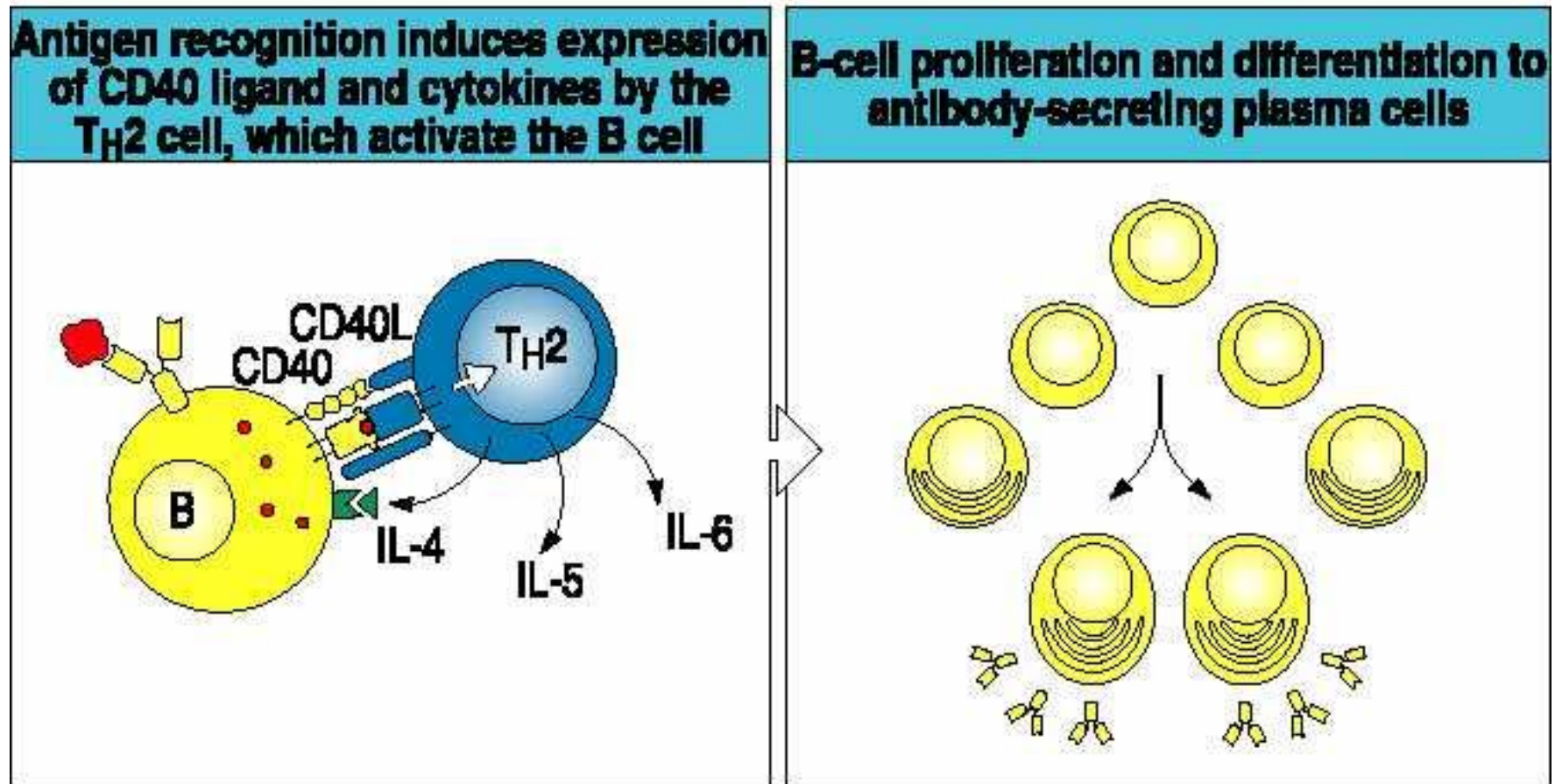


T_h2 lymfocyty

- 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.
- Produkcí IL-10 a IL-4 tlumí funkci T_h1 lymfocytů.

Pro tvorbu protilátek B-lymfocyty je nutná pomoc Th2 buněk

Figure 6.30

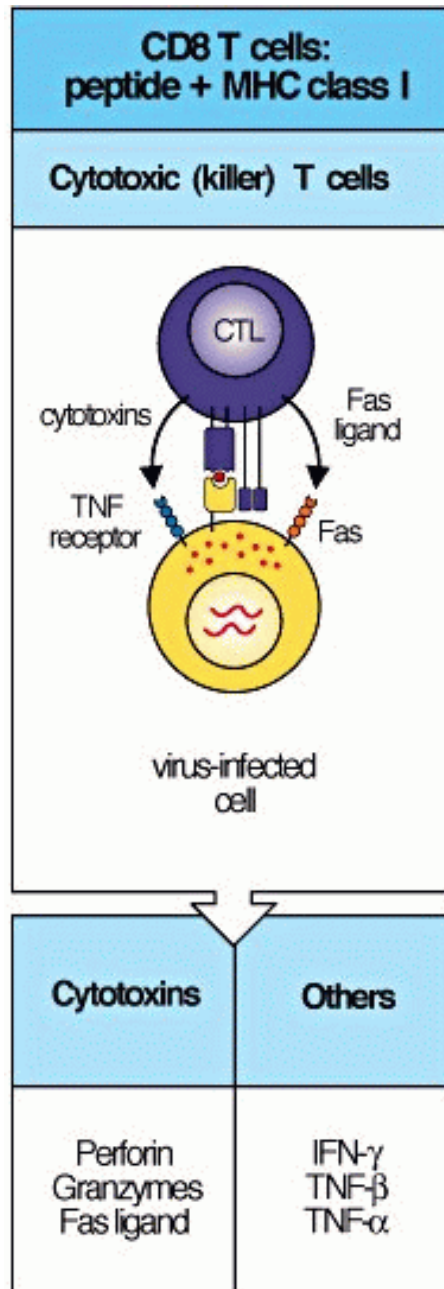


T_h17 lymfocyty

- 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 (?Crohnova choroba, ?Rvmatoidní aritida).

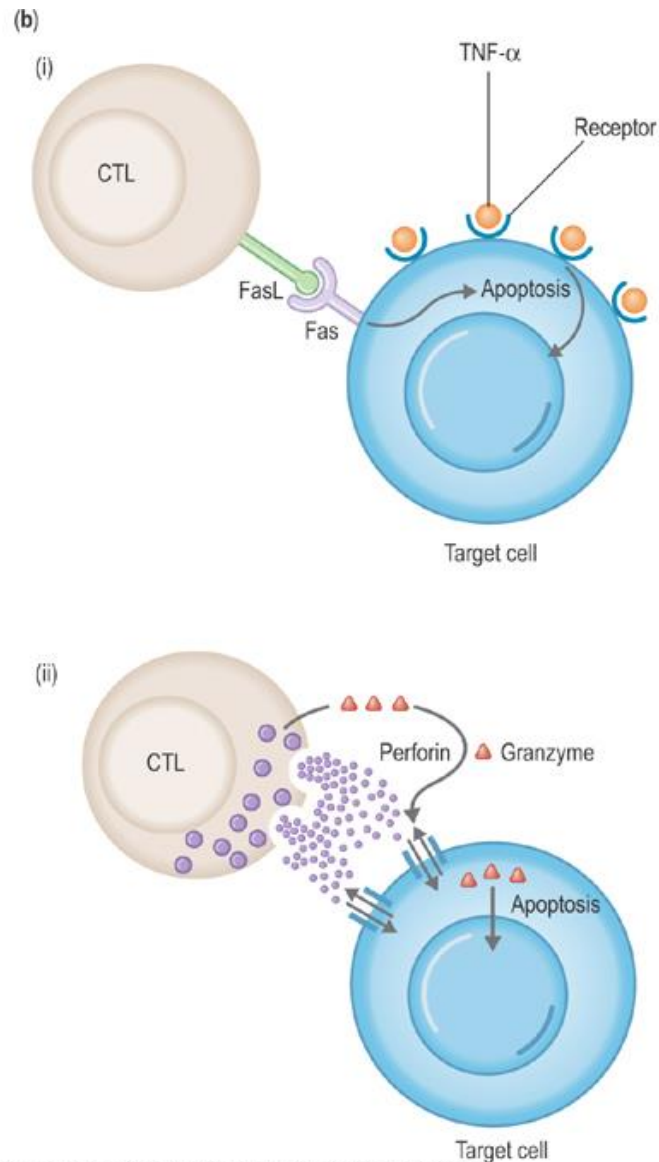
Cytotoxické T-lymfocyty

- 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)



Cytotoxická funkce
CD8+ T lymfocytů

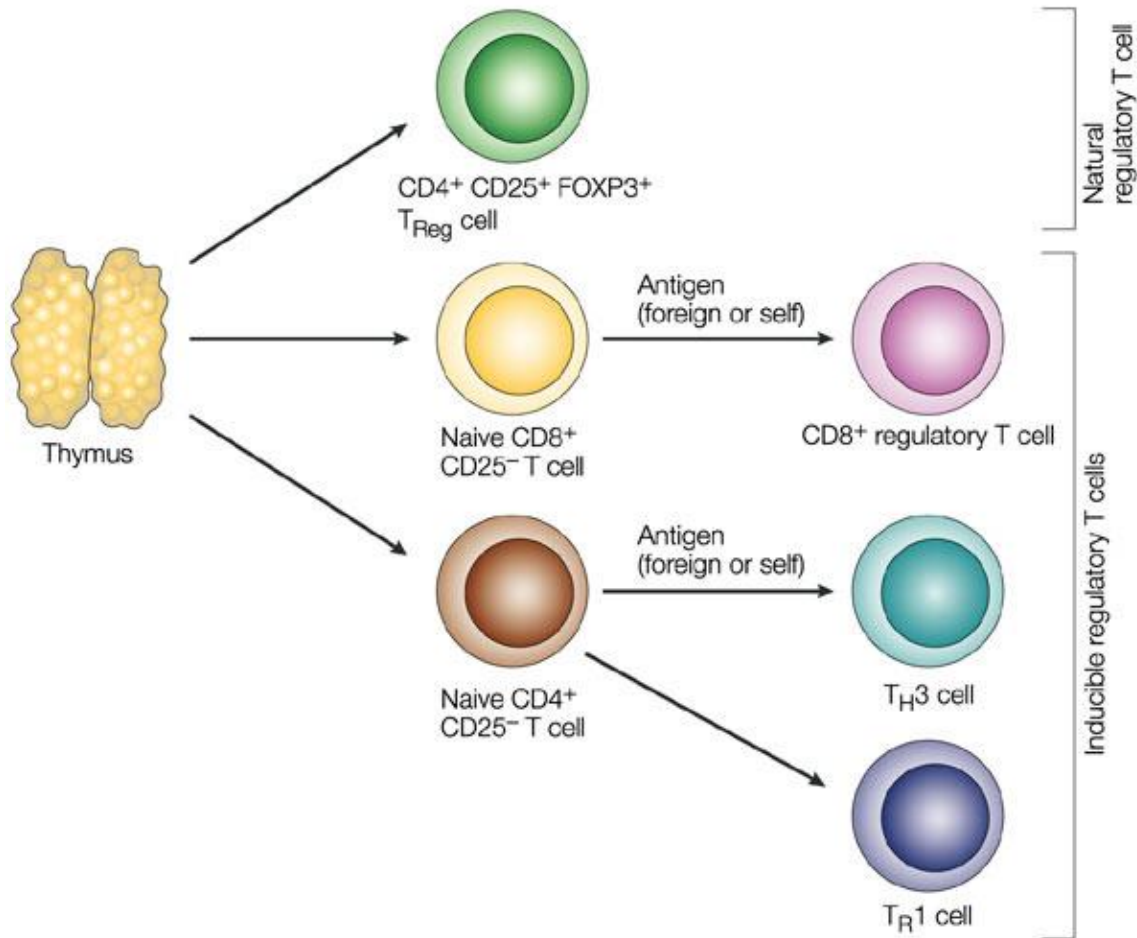
Cytotoxický efekt CD8+ lymfocytů



Cytotoxická granula

Protein in lytic granules of cytotoxic T cells	Actions on target cells
Perforin	Polymerizes to form a pore in target membrane
Granzymes	Serine proteases, which activate apoptosis once in the cytoplasm of the target cell

Základní typy regulačních T-lymfocytů



T_{reg} lymfocyty

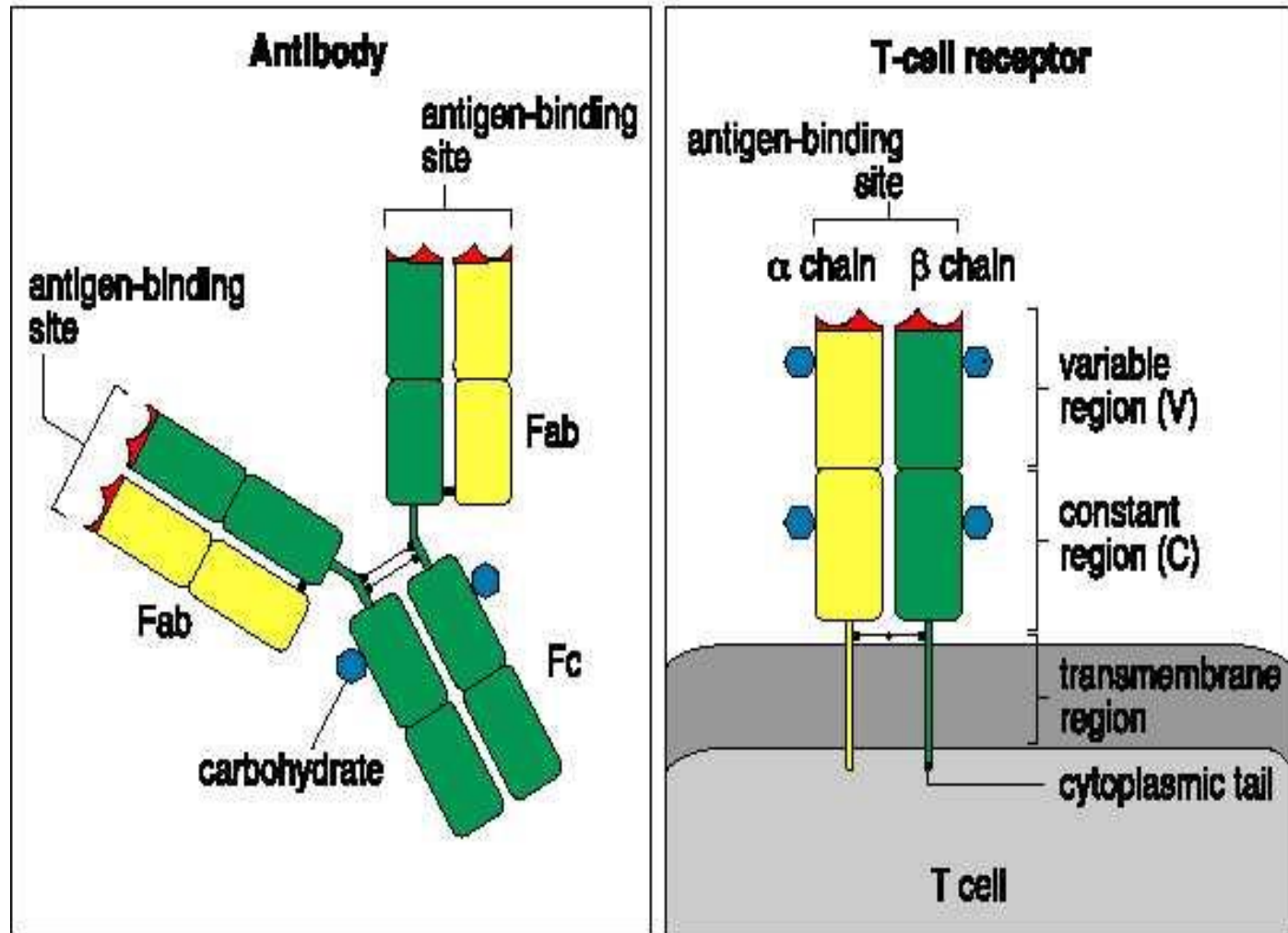
- Samostatná subpopulace přirozeně regulačních buněk.
- Vývoj v thymu, za určitých okolností je možný vývoj i v periférii (indukované T-reg lymfocyty – i T_{reg}).
- Transkripčním faktorem je FOXP3 (možné terapeutické využití, využití při diagnostice)
- Jsou CD4⁺CD25⁺.
- Přímě působí na jiné T-lymfocyty prostřednictvím molekuly CTLA-4 a snad i membránovou formou TGF- β .
- Tvoří asi 5-10% CD4⁺ lymfocytů.
- Zajišťují autoleranci, brání rozvoji autoimunitních chorob.
- Zajišťují ale také „autotoleranci“ nádorových buněk.

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, i-T_{reg}.

T-buněčný receptor

Figure 3.1



$\gamma\delta$ -T-lymfocyty

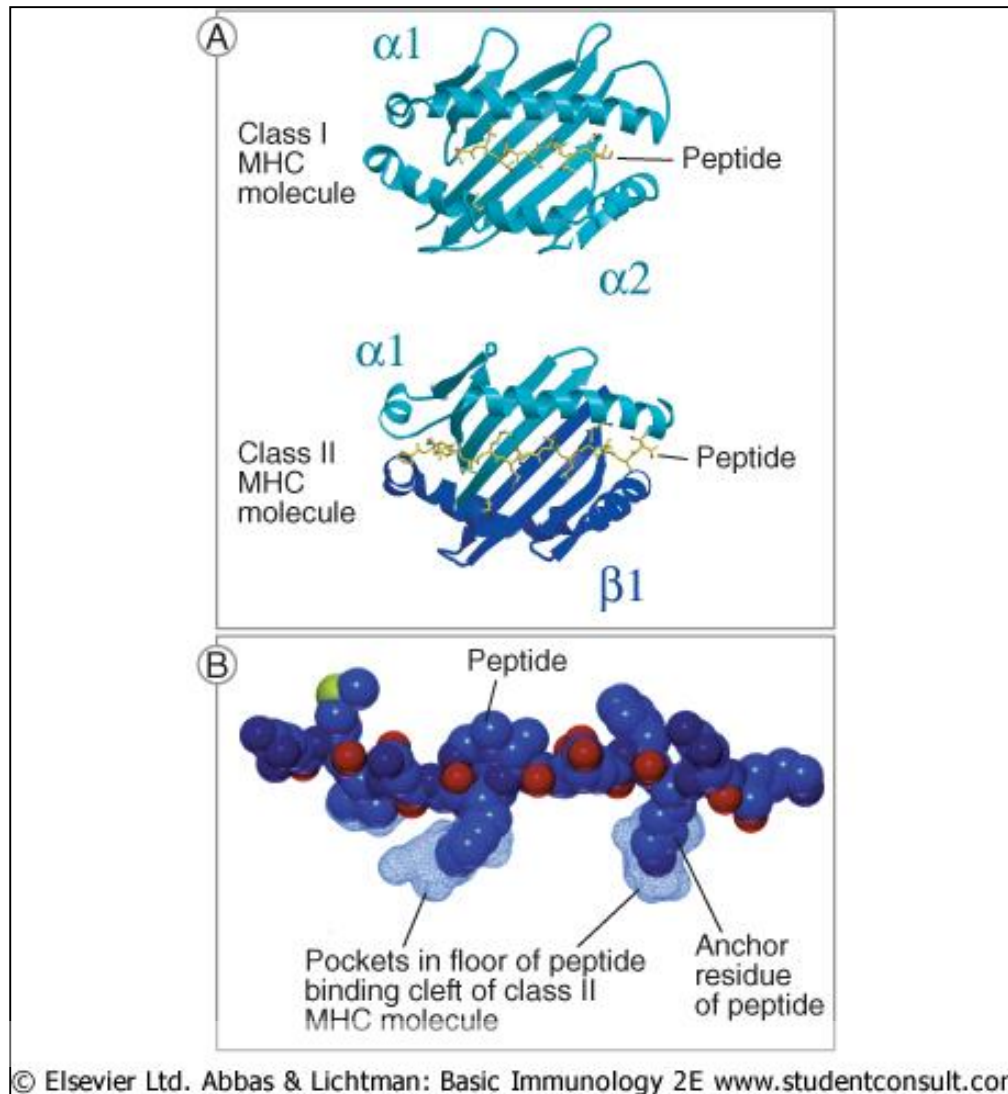
- Tvoří asi 5% lymfocytů periferní krve, výrazně častěji se objevují např. mezi epiteliiemi.
- Jsou CD3+, CD4-CD8-.
- Mají nízkou antigenní specificitu.
- Thymus není nutný pro jejich vývoj.
- Mohou reagovat s nativními antigeny nebo antigeny předloženými jinými molekulami než HLA (např. HSP).
- Zvýšené počty jsou nacházeny u mykobakteriálních onemocnění, Erlichiozy, listeriózy, některých nádorů a autoimunitních chorob.

Aktivace T-lymfocytů

Dva typy antigenů podle typů stimulace B-lymfocytů

- T- dependentní: Iniciace odpovědi vyžaduje spolupráci Th lymfocytů, B-lymfocytů a antigen prezentujících buněk (APC). Jedná se o nejčastější typ imunitní odpovědi.
- T-independentní: Pro stimulaci B-lymfocytů nejsou T-lymfocyty (a APC) nutné. Příkladem jsou některé polysacharidy. Dochází k tvorbě pouze IgM (nedochází k izotypovému přesmyku). Nevzniká žádná imunitní paměť.

Vazba peptidů na HLA molekuly



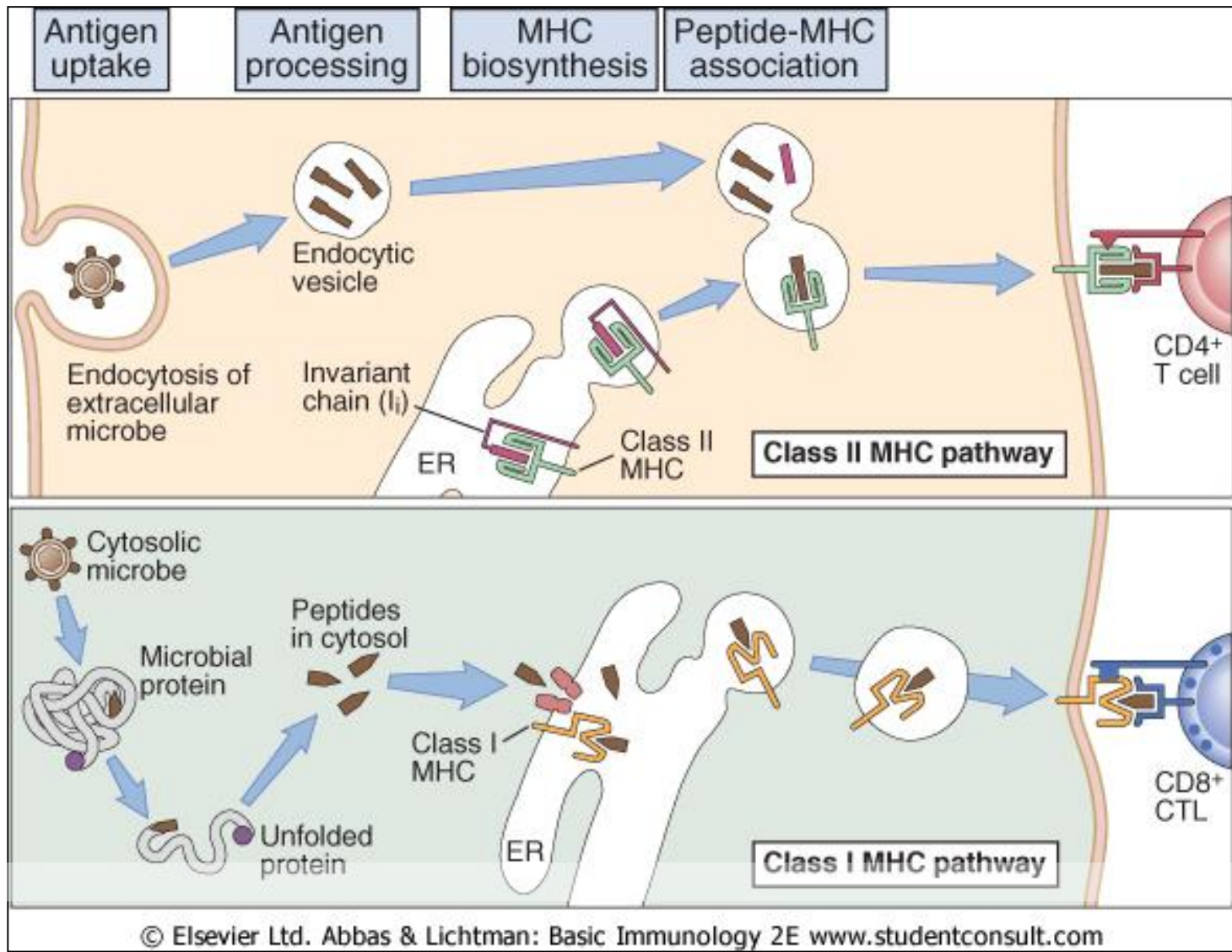
HLA-I antigeny

- Exprimovány na všech jaderných buňkách.
- Prezentují antigeny CD8+ lymfocytům.
- Prezentované antigeny jsou produkty buněčné proteosyntézy.
- Polypeptidové řetězce mají asi 10 aminokyselin.

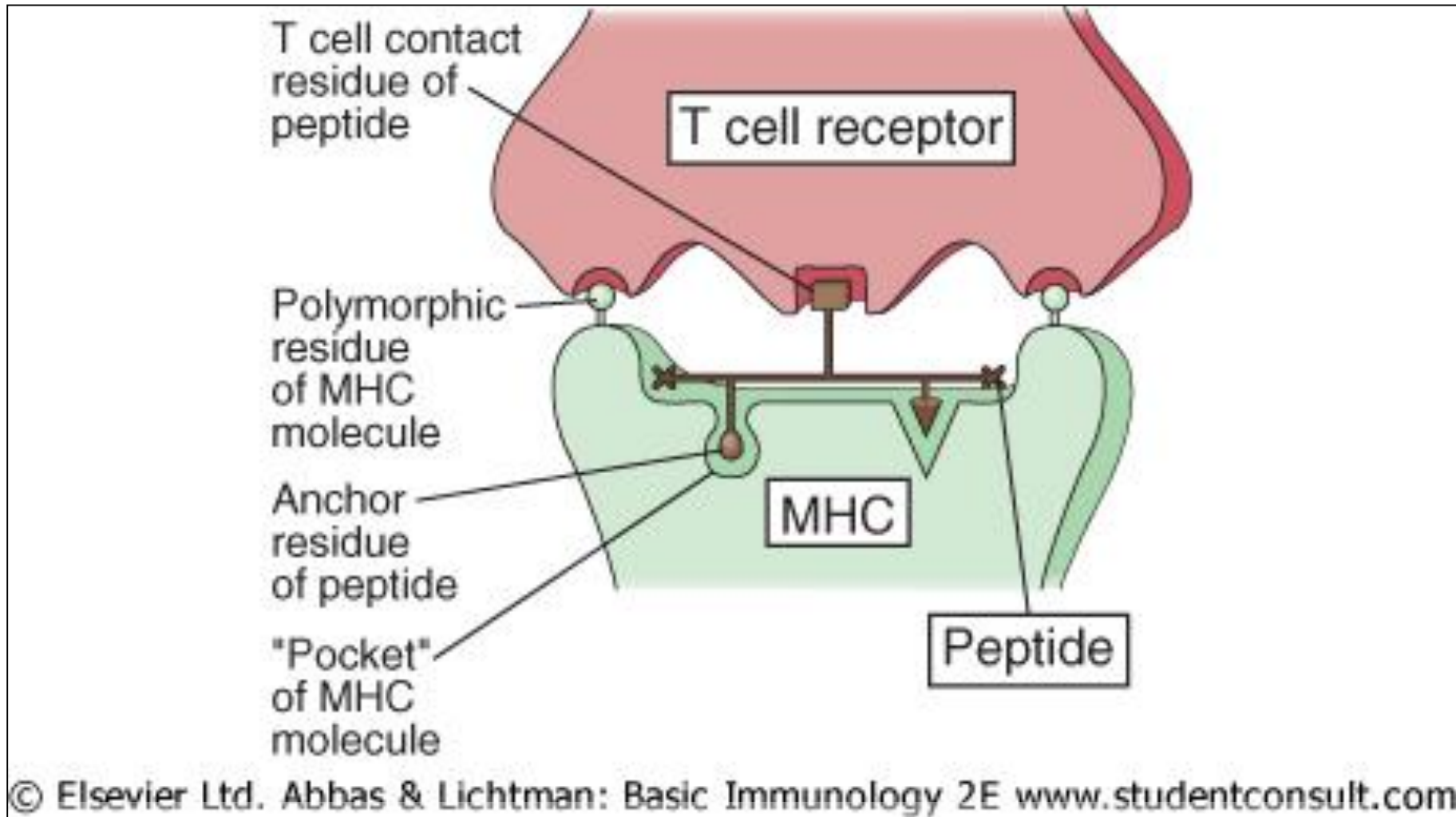
HLA-II antigeny

- Exprimovány na profesionálních antigen-prezentujících buňkách (monocyty a makrofágy, aktivované dendritické buňky, B-lymfocyty)
- Antigeny jsou předkládány CD4+ buňkám
- Antigeny jsou exogenního původu
- Polypeptidové řetězce mají asi 20 aminokyselin

Vazba antigenu na HLA-I a HLA-II antigeny

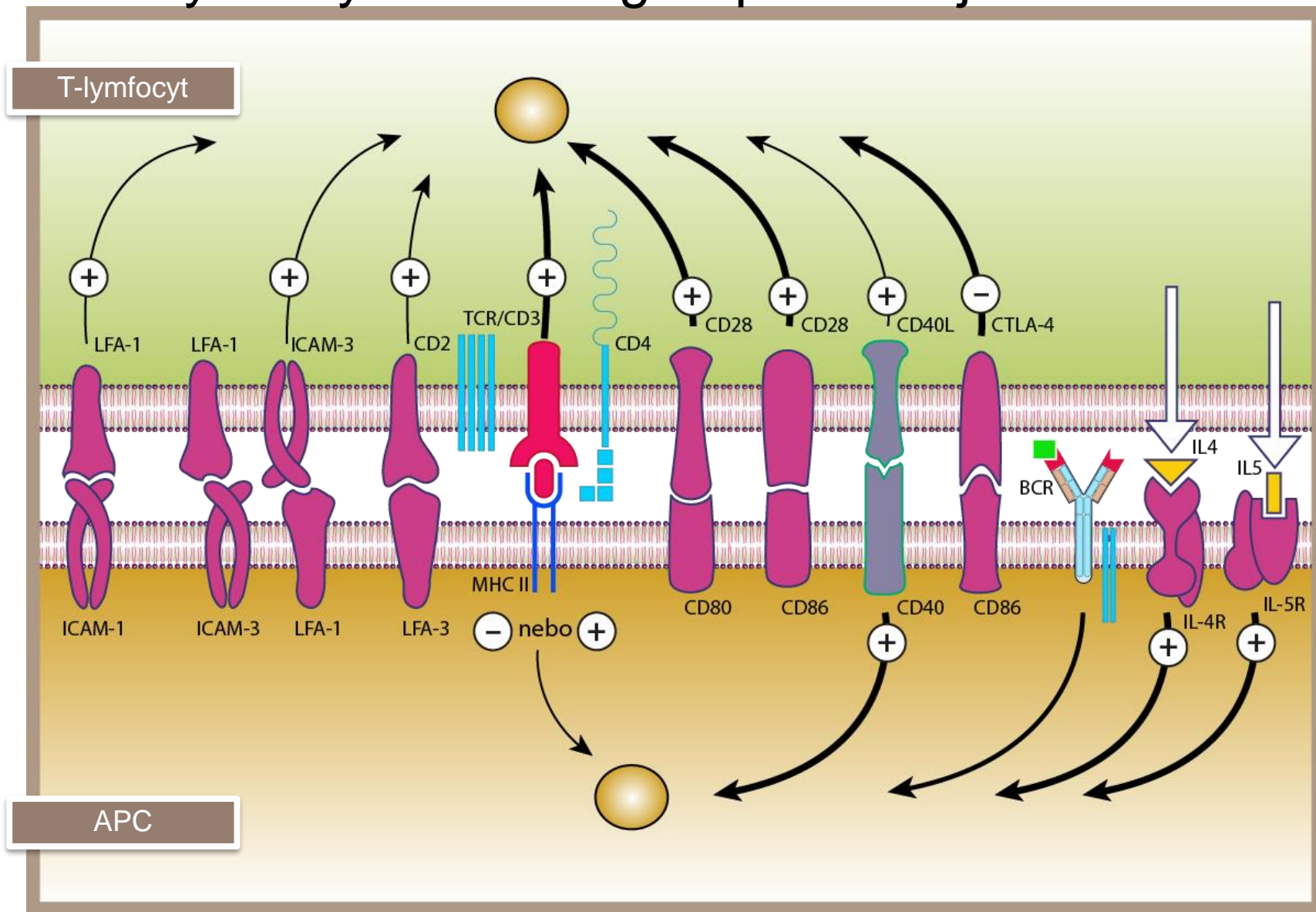


Interakce TCR-polypeptid-HLA molekula



© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

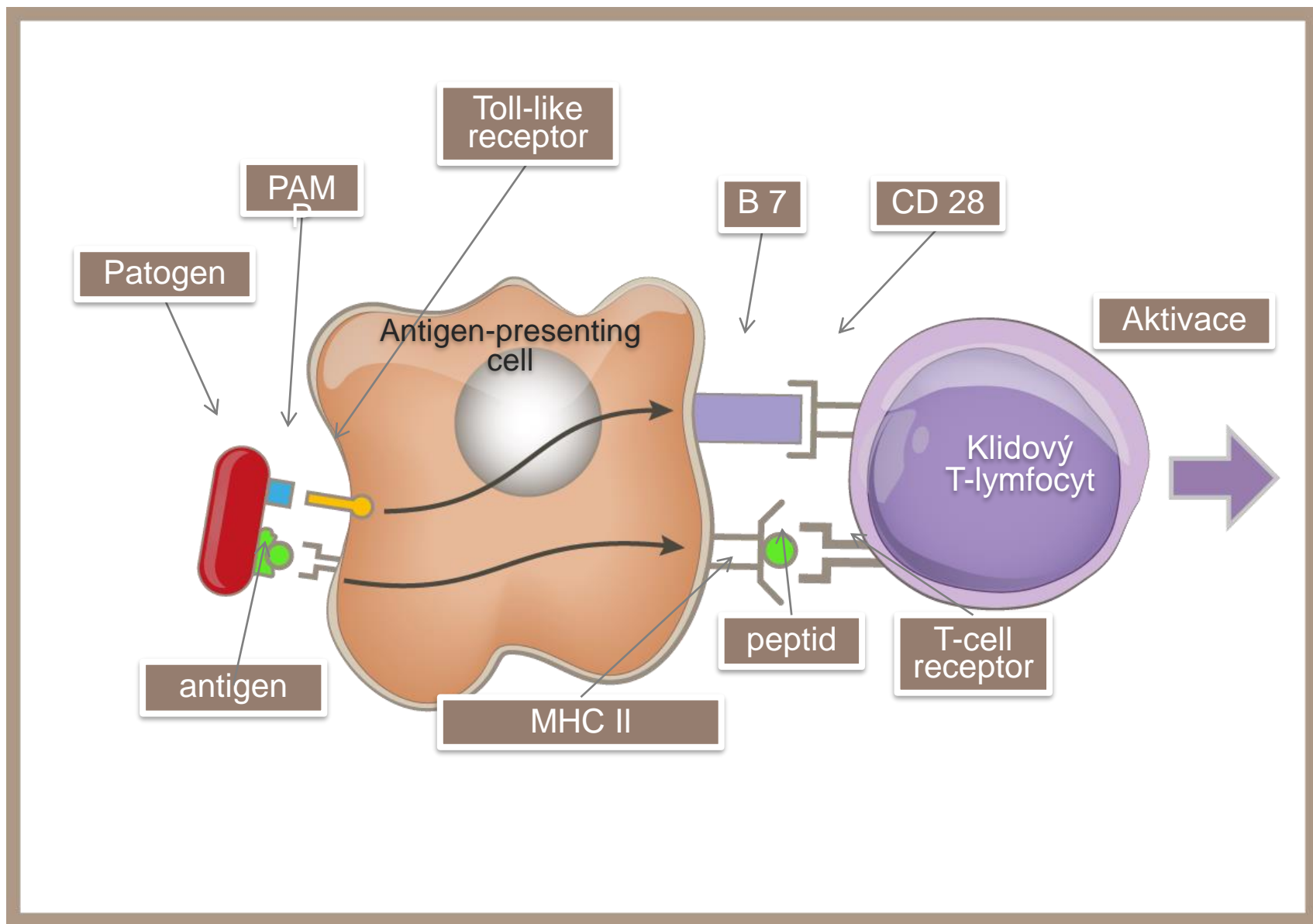
Kostimulační molekuly účastníci se interakce mezi T-lymfocylem a antigen-prezentující buňkou



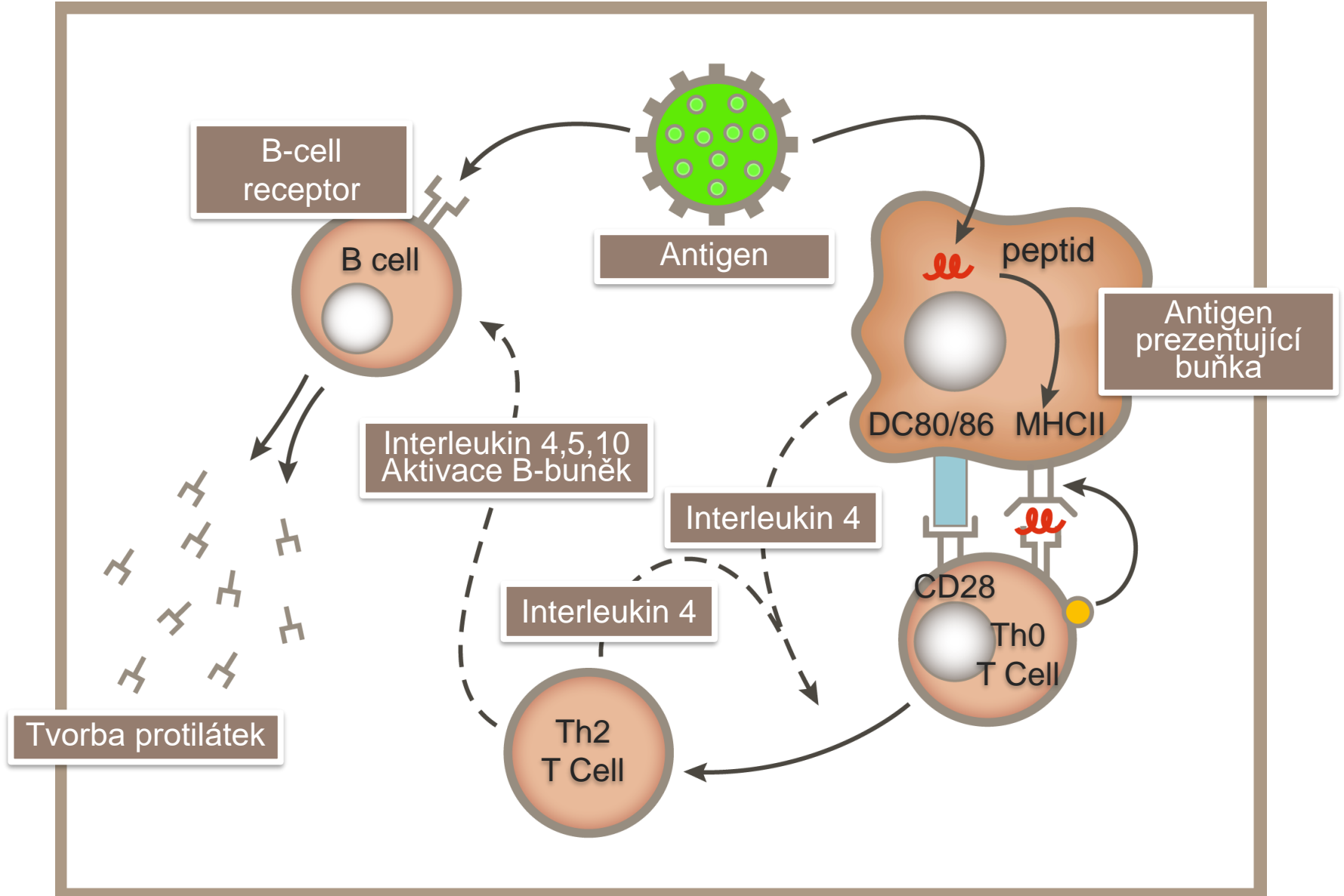
Profesionální antigen-prezentující buňky

- Aktivované dendritické buňky
- Monocyty a makrofágy
- B-lymfocyty

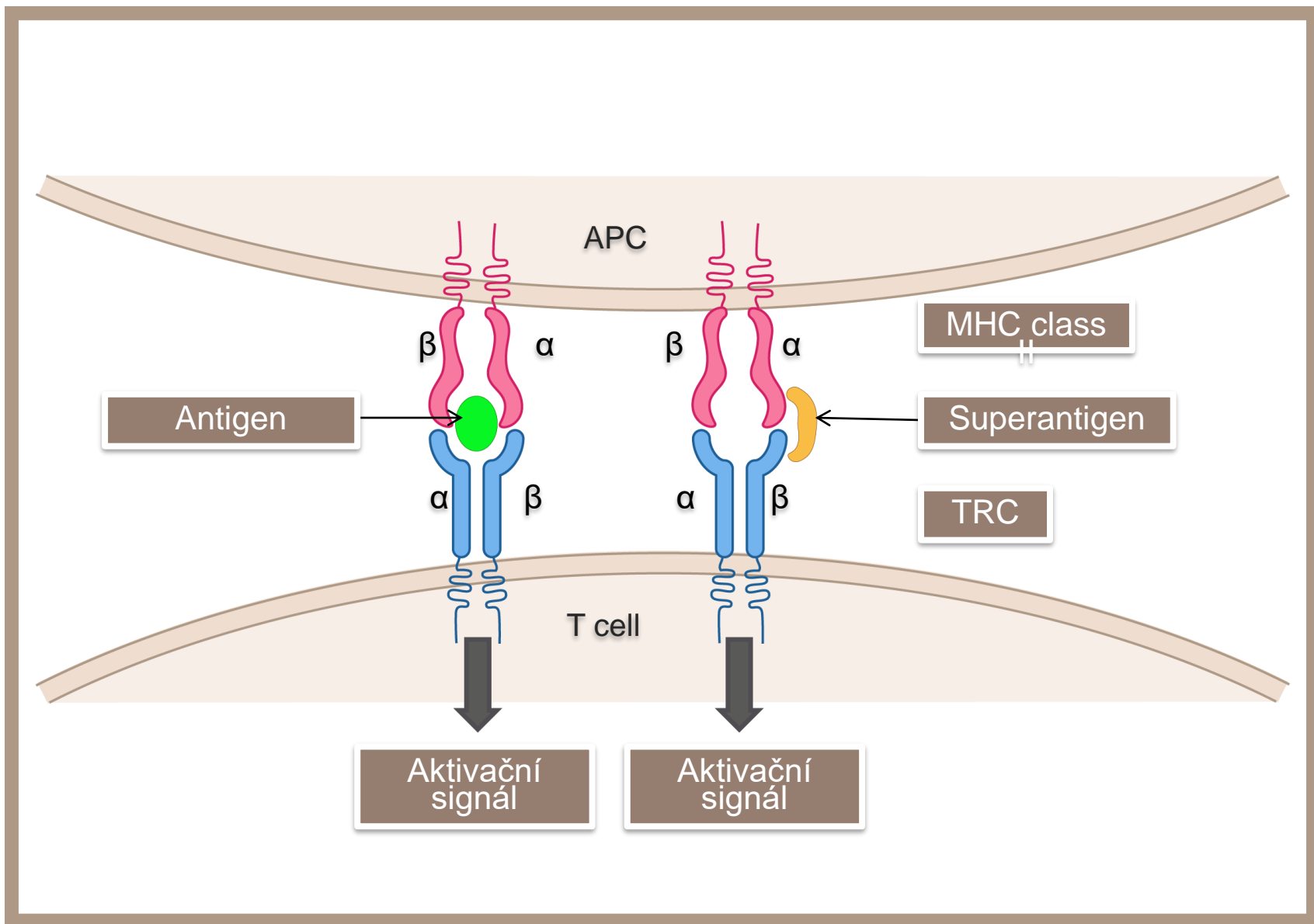
Stimulace T-lymfocytu antigenem je komplexní reakcí vyžadující vždy 2 signály



Aktivace imunitního systému antigenem



Aktivace TCR antigenem a superantigenem



Superantigeny

- Váží se na invariantní oblasti HLA-II antigenů a TCR.
- Následkem vazby je polyklonální stimulace T-lymfocytů bez přítomnosti specifického antigenu.
- Stimulace může vést k indukci autoimunity.
- Velké množství uvolněných cytokinů může způsobit těžké postižení organismu.
- Příklady: stafylokový enterotoxin, erytrogenní toxin streptokoků.