

Lymfocytární subpopulace a regulace specifické imunitní odpovědi

Jiří Litzman
ÚKIA Brno

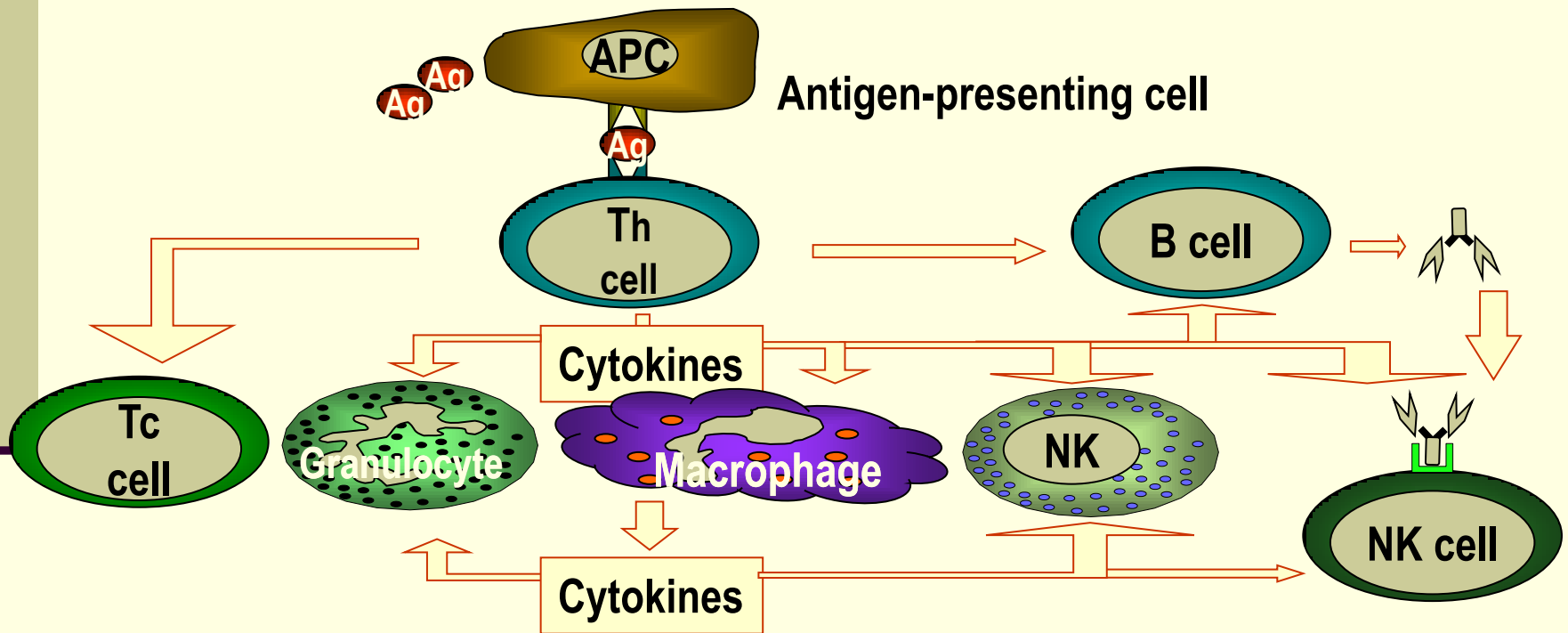


Základní lymfocytární subpopulace

- **B-lymfocyty** - jejich funkcí je zejména tvorba protilátek, mohou se též účastnit prezentace antigenů T-lymfocytům.
- **T- lymfocyty** - ovlivňují funkci B- lymfocytů, T-lymfocytů, makrofágů, NK buněk. Mají schopnost cytotoxicity.
- **NK- buňky** - účastní se obrany proti nádorům a v protivirové obranyschopnosti.



T lymfocyt - centrální regulátor imunitní odpovědi

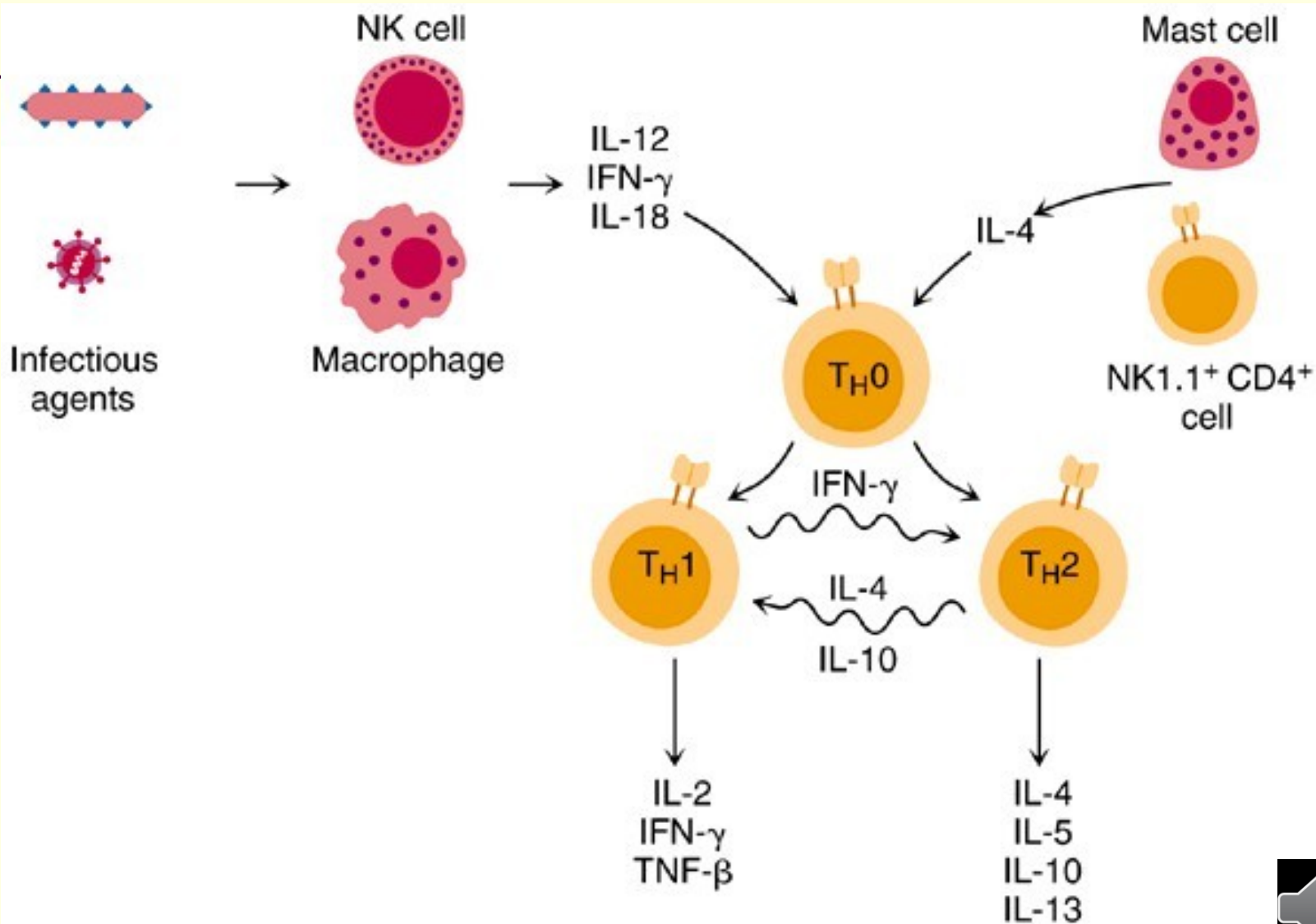


Subpopulace CD4+ lymfocytů

- **T_h1 lymfocyty**
 - Produkce IFN- γ , IL-2, IL-3,
 - Stimulují funkci makrofágů, působí prozánětlivě
 - Účast v patogenezi např. SM , Crohnovy choroby
- **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.
- **T_h9, T_h22 lymfocyty**
- **Regulační T-lymfocyty**



Vznik T_H1 a T_H2 buněk



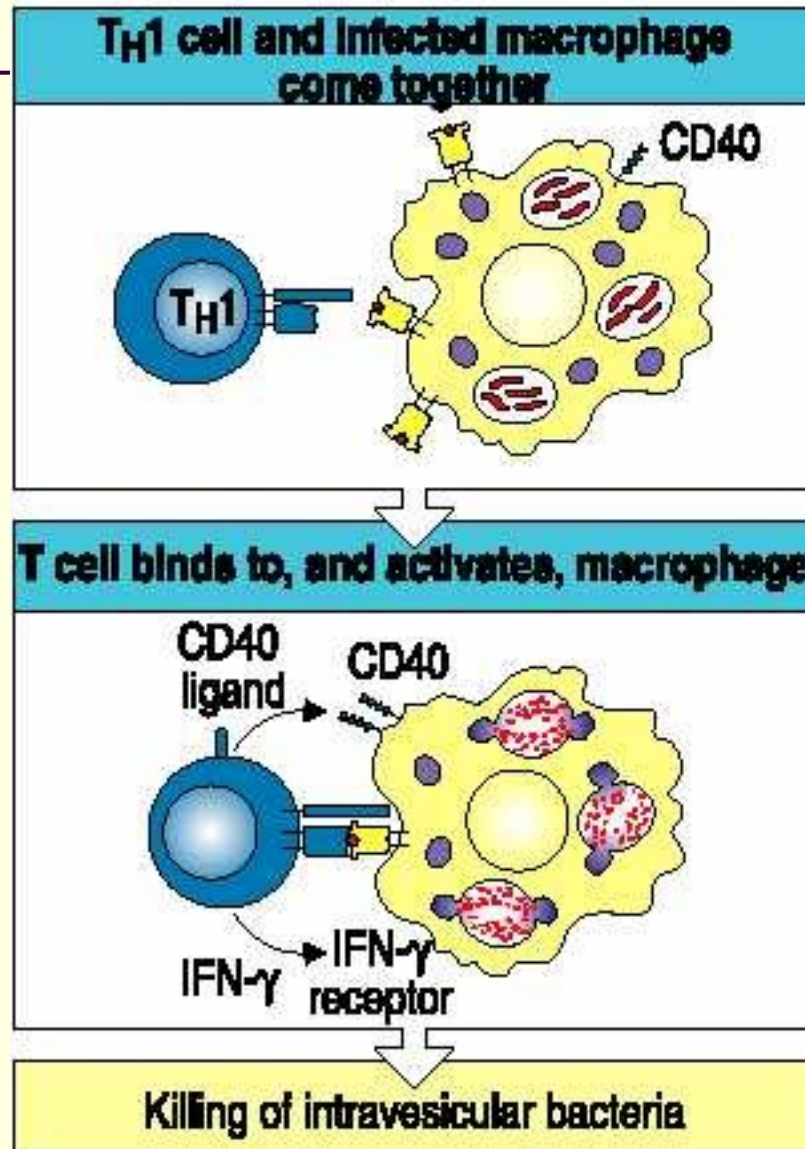
T_h1 lymfocyty

- Produkují zejména IFN- γ , IL-2, IL-3.
- Transkripční faktor T-bet
- Působí prozánětlivě, stimulují funkci makrofágů.
- Spolupodílejí se na patogenezi např roztroušené mozkomíšní sklerózy, stejně jako akutní rejekce štěpu.
- Produkci IFN- γ , tlumí funkci T_h2 lymfocytů .



Funkce Th1 buněk

Figure 6.27



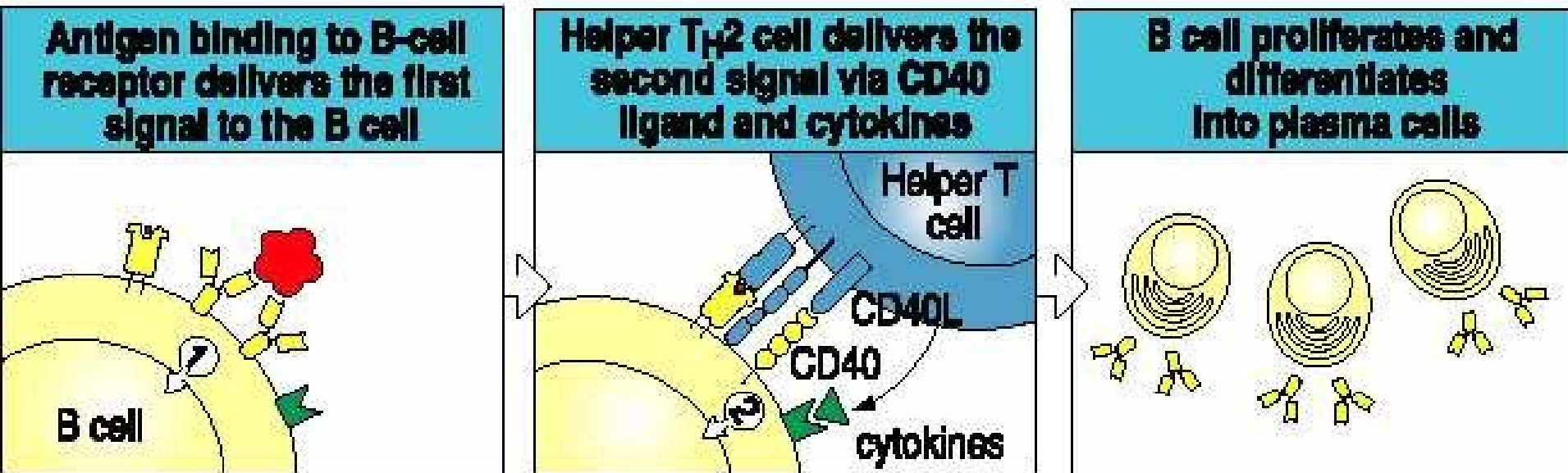
T_h2 lymfocyty

- Produkují zejména IL-3, IL-4, IL-5, IL-10.
- Transkripční faktor GATA-3
- 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.



T-lymfocyty jsou nutné pro indukci tvorby protilátek B-lymfocyty

Figure 7.8



T_h17 lymfocyty

- Vznikají z antigen-stimulovaných T-lymfocytů v prostředí TGF- β a IL-6.
- IL-23 je důležitý pro stabilizaci jejich funkce.
- V jejich diferenciaci hraje důležitou roli intracelulární signalizace cestou STAT3, nejdůležitějším transkripčním faktorem je ROR γ t.
- Deficit STAT3 vede ke hyper-IgE syndromu (Jobův syndrom).
- Produkuji IL-17 A , IL-17F a IL-21 a IL-22.
- Mají význam v obraně proti extracelulárním patogenům.
- Patogeneticky se uplatňují při chronických zánětlivých procesech a vzniku některých autoimunitních chorob (?Crohnova choroba, ?RA).

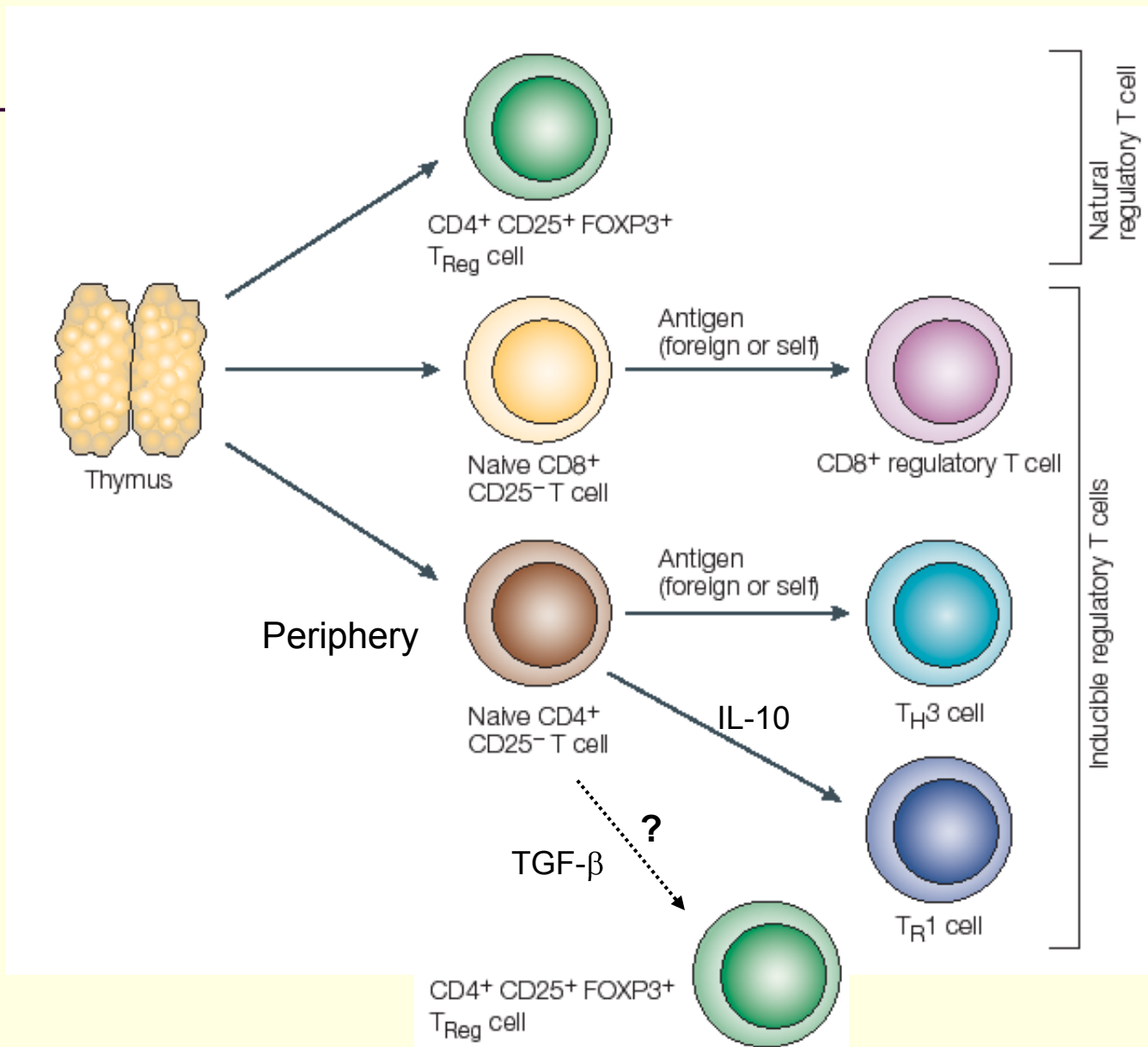


T_{FH} lymfocyty

- Přítomny především v lymfatických uzlinách, kde se účastní aktivace a diferenciaci B-lymfocytů – pregerminální a germinální T_{FH} buňky.
- Jsou CD4+, CXCR5+/CCR7-
- Produkují IL-21 ale též IFN γ , IL-4, IL-10, exprimují CD40L



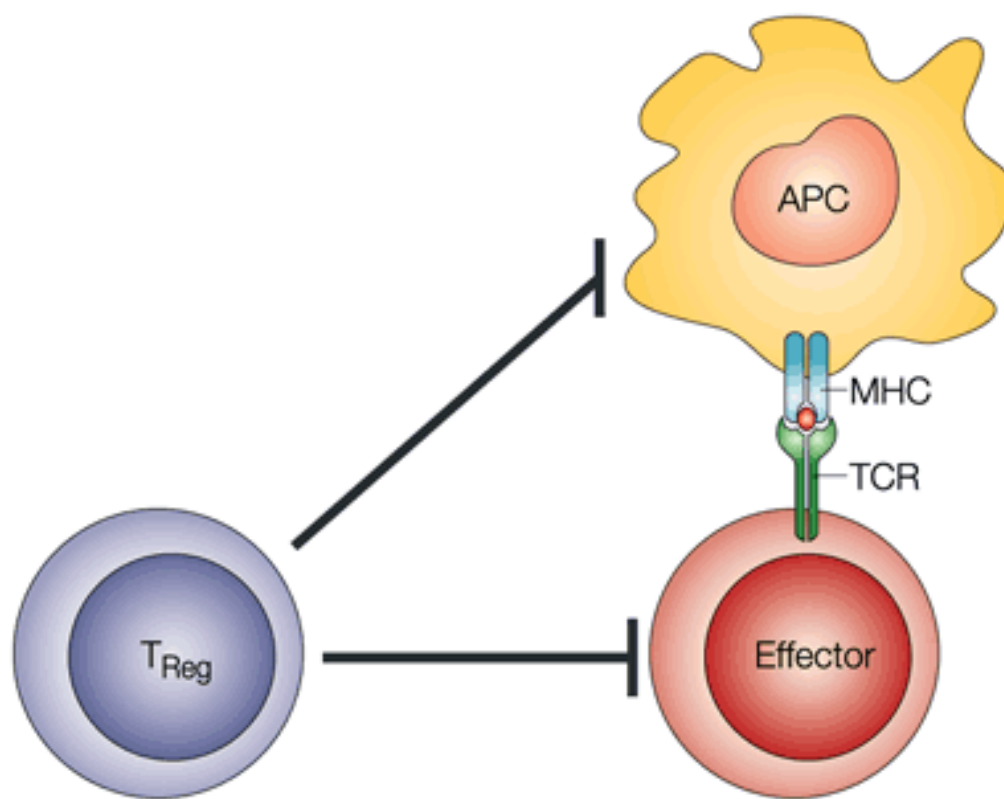
Základní typy regulačních T-lymfocytů



T_{reg} lymfocyty

- Samostatná subpopulace přirozeně regulačních buněk
- Vývoj v thymu, je ale možná diferenciace i na periférii.
- Jsou CD4+CD25+
- V jejich diferenciaci hraje důležitou roli transkripční faktor FOX-P3
- Přímo působí na jiné T-lymfocyty prostřednictvím molekuly CTLA-4 a snad i membránovou formou TGF- β
- Na povrchu receptor GITR - jeho stimulace tlumí regulační funkci T_{reg}
- Tvoří asi 5-10% CD4+ lymfocytů





Benefits:

- T-cell homeostasis
- prevents autoimmune disease
- tolerance after transplantation
- prevents GVHD
- prevents allergy
- prevents hypersensitivity

Detrimental effects:

- down-regulation of tumour immunity
- down-regulation of immunity to infection

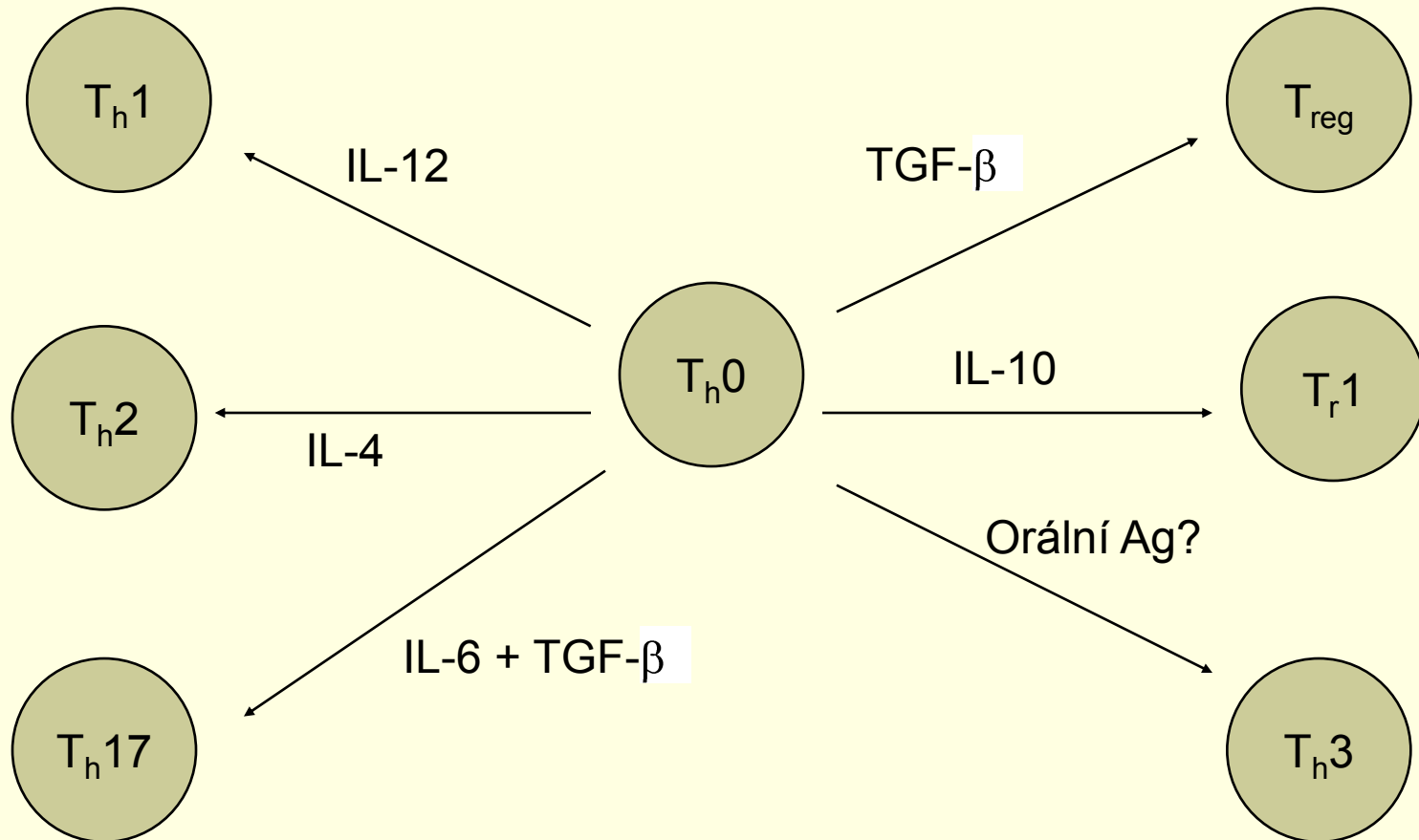


TR-1 lymfocyty

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



Vliv cytokinů na diferenciaci T_h0 buněk



T lymfocyty

Po ukončení diferenciacie v thymu = **naivní T lymfocyty**:
TCR $\alpha\beta$ ($\gamma\delta$), CD3, CD4, nebo CD8, CD45RA, CD27, CD28, CD62L, CCR7

CCR7 - receptor přenášející podněty zprostředkované chemokinem SLC

CD62L - umožňují vstup do vysokého endotelu sekundárních lymfatických uzlin, kde se setkává s antigenním podnětem

CD28 – kostimulační molekula, vazba na CD80/86 na APC, nutná k aktivaci T lymfocytů

CD27 – kostimulační molekula, vazba na CD70, vyjádřenou na B lymfocytech



T lymfocyty

Po vstupu do sekundárního lymfatického orgánu - uzliny - v parakortexu - předložení antigenu dendritickými buňkami

Pro aktivaci mimo vazby TCR a MHC nutná vazba kostimulačních molekul CD28 , CD154 (CD40L) na odpovídající molekuly APC (CD80,86; CD40L) - bez vazby kostimulačních molekul vzniká anergie nebo i apoptóza

Dochází ke klonální expanzi T lymfocytů: - vznik efektorových a paměťových buněk - změna exprese povrchových molekul



T lymfocyty

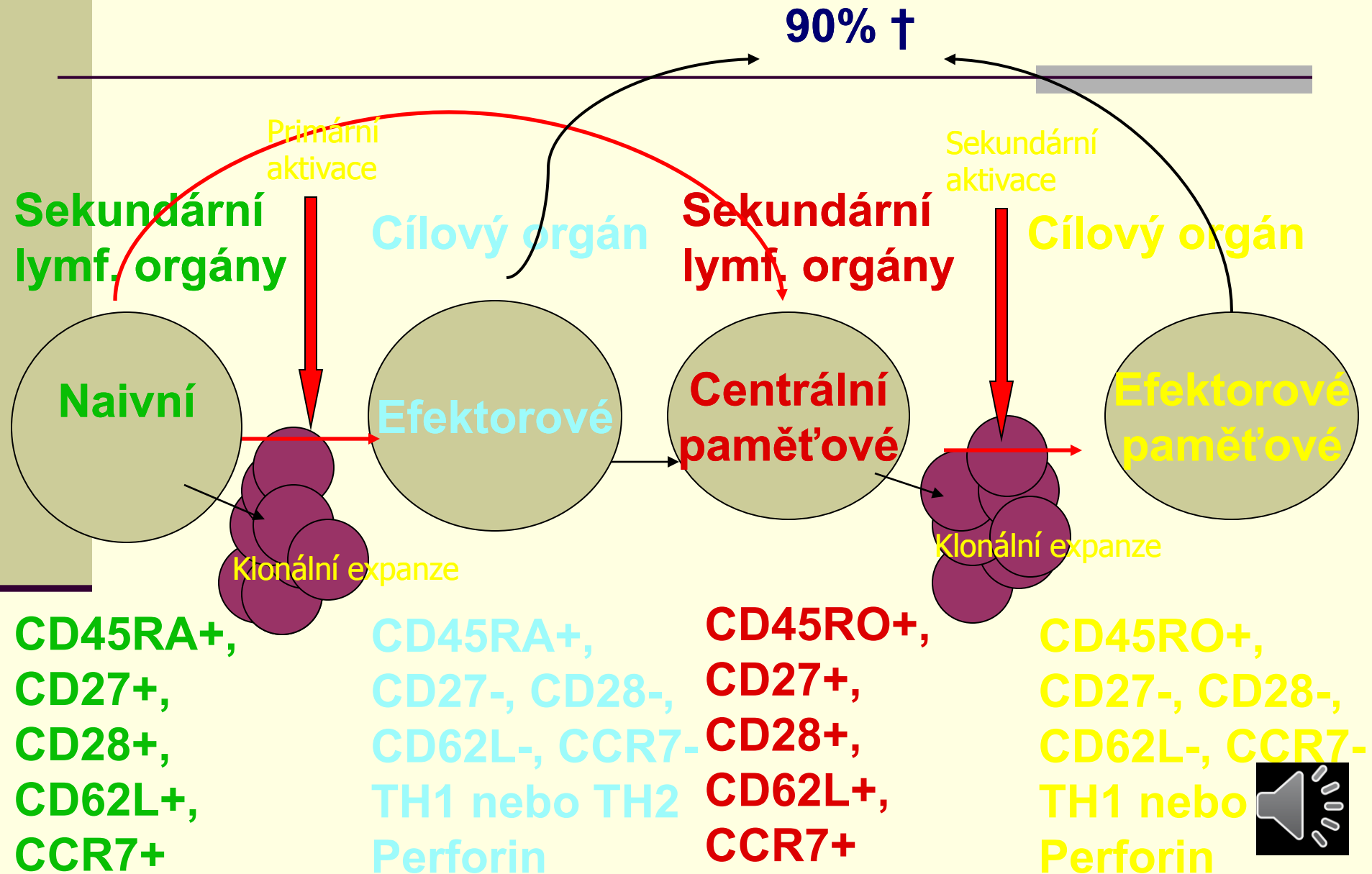
Efektorové T lymfocyty - ztráta exprese CD62L, CCR7, CD27 - zůstává CD45RA - odcházejí z lymfatické uzliny do cílového orgánu – produkce cytokinů, perforinů, apod.

Centrální paměťové - zůstávají v uzlině - exprese znaků CD62L, CD27, CCR7 a nahrazení znaku CD45RA molekulou CD45RO.

Paměťové efektorové - ztráta exprese CD62L, CCR7, CD27 - nahrazení znaku CD45RA molekulou CD45RO - při sekundární aktivaci odcházejí z lymfatické uzliny do cílového orgánu – produkce cytokinů, perforinů, apod.



T lymfocyty



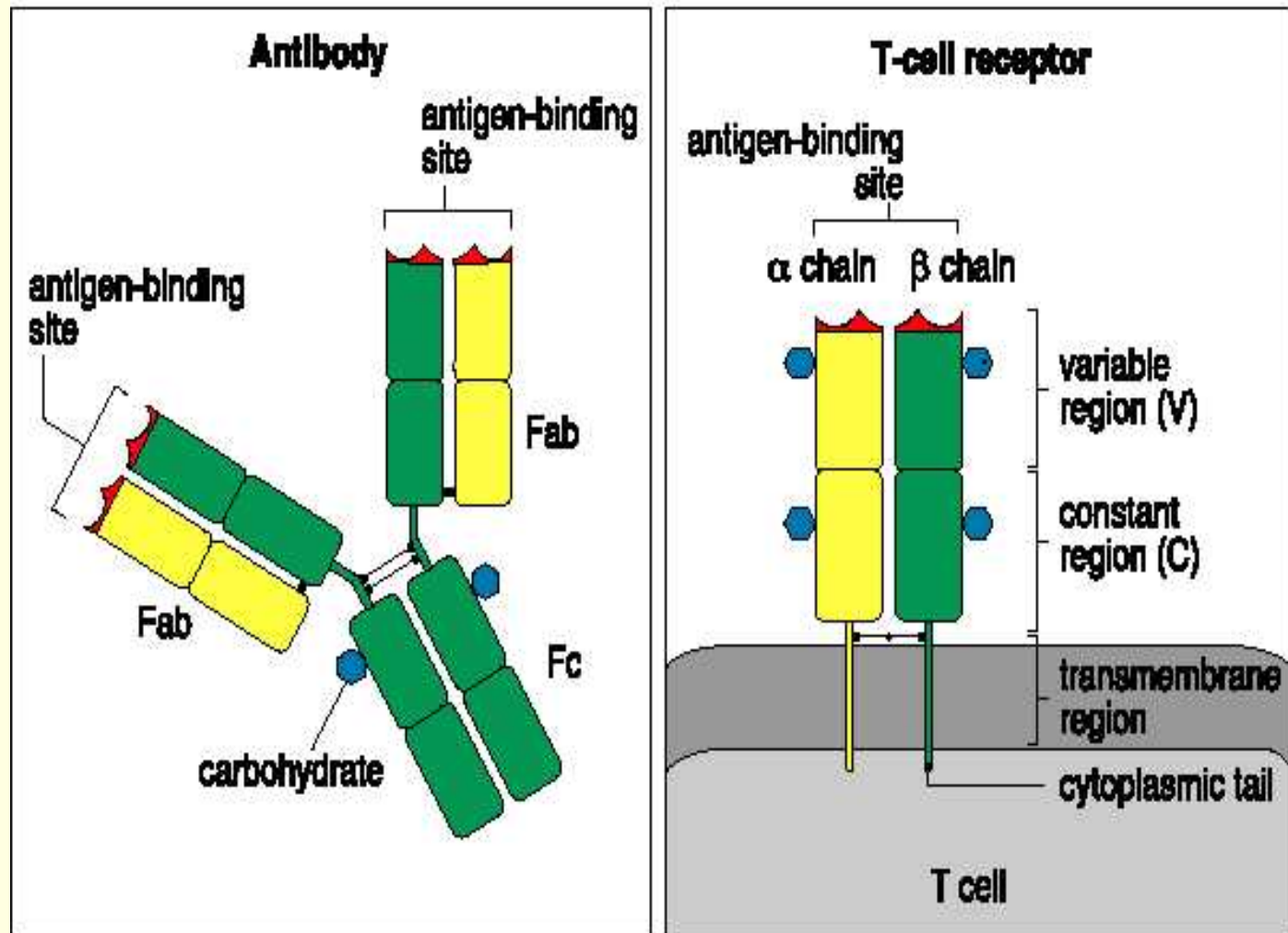
Cytotoxické T-lymfocyty

- 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)



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 specifitu.
- 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.



Intraepiteliální T-lymfocyty

- TCR typu $\alpha\beta$ i $\gamma\delta$
- Extratymická diferenciacie
- První linie specifické imunitní odpovědi
- Většina je CD8+
- Nízká antigenní specifita TCR



NK-T lymfocyty

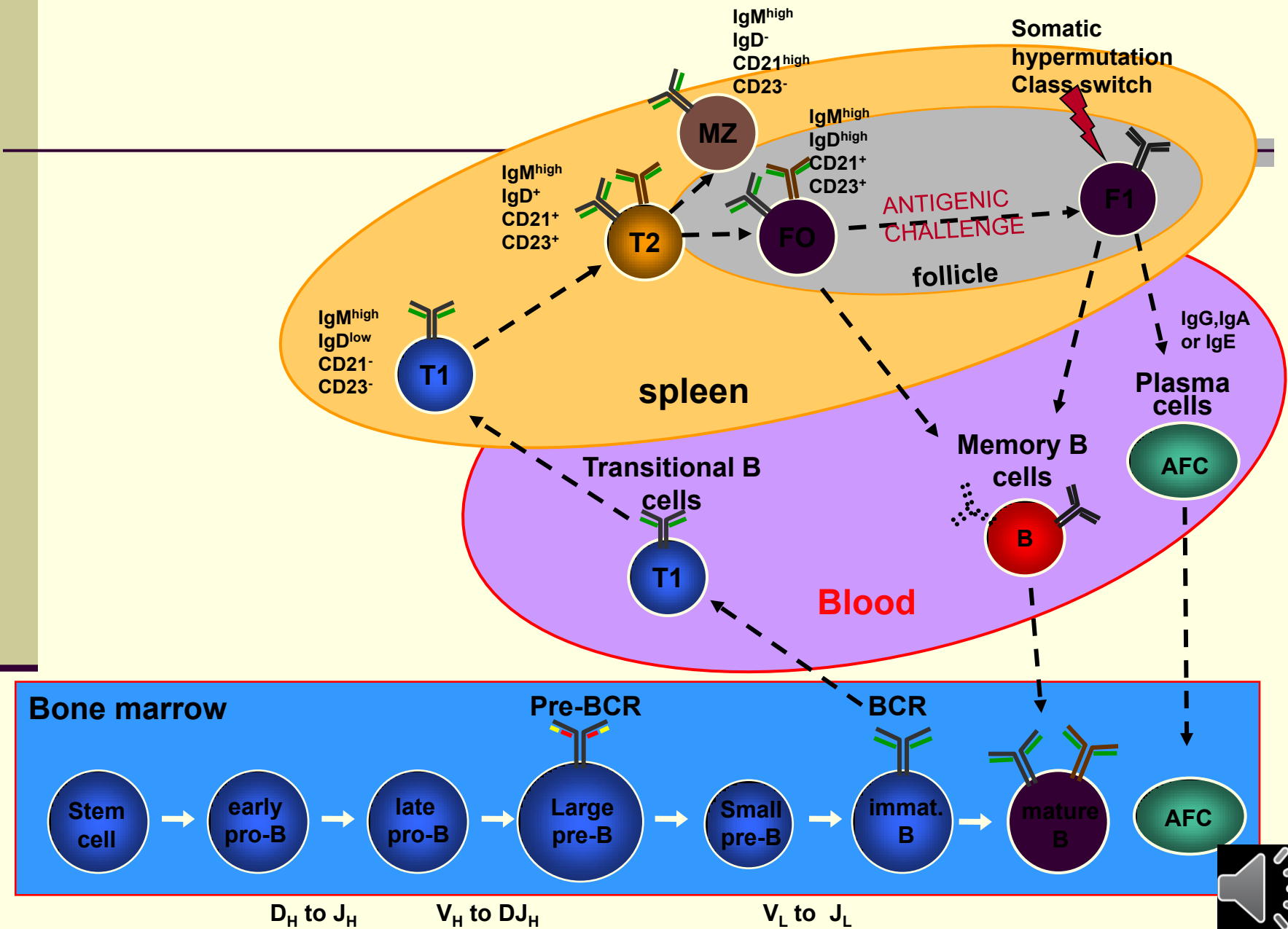
- Exprimují $\alpha\beta$ TCR současně ale některé znaky NK buněk.
- Mohou exprimovat antigeny CD4 i CD8, často jsou dvojitě negativní.
- Antigen je prezentován na CD1 molekule.
- Produkuje velká množství cytokinů (hlavně IFN γ a IL-4).
- Zřejmě důležitá role v regulaci imunitní odpovědi
- Snížení jejich počtů nacházíme u některých autoimunitních chorob.
- Zřejmě se uplatňují v protinádorové imunitní odpovědi.



B-lymfocyty

- Jsou zodpovědné zejména za tvorbu protilátek.
- Mohou působit i jako antigen-prezentující buňky.
- Vytvářejí se v kostní dřeni.
- Obvykle tvoří 7-20% periferních lymfocytů.





(Modified from C. Schiff)

B2 lymfocyty

- Jedná se o „typické“ B-lymfocyty.
- Zralé B-lymfocyty exprimují povrchový IgM, IgD, ne však CD5.
- Vysoká frekvence somatických hypermutací umožňuje afinitní maturaci.



B1 lymfocyty

- Exprimují povrchovou molekulu CD5, nízká je exprese povrchového IgD.
- Jejich počet je zvýšen v novorozeneckém a kojeneckém období.
- Tvorba především IgM protilátek proti polysacharidovým antigenům.
- Vytvořené protilátky reagují nízkou afinitou a jsou polyreaktivní.
- Omezený rearrangement genových segmentů.
- Produkce „přirozených protilátek“.



Innate lymphoid cells (ILC)

- Vznikají ze společného lymfoidního prekurzoru.
- Nemají antigen-specifické receptory.
- Nejsou aktivovány v lymfoidních orgánech ale přímo v tkáních (kůže, sliznice...).
- Po různých aktivačních stimulech produkují řadu cytokinů.
- Odpověď je rychlá, nedochází ke klonální expanzi.

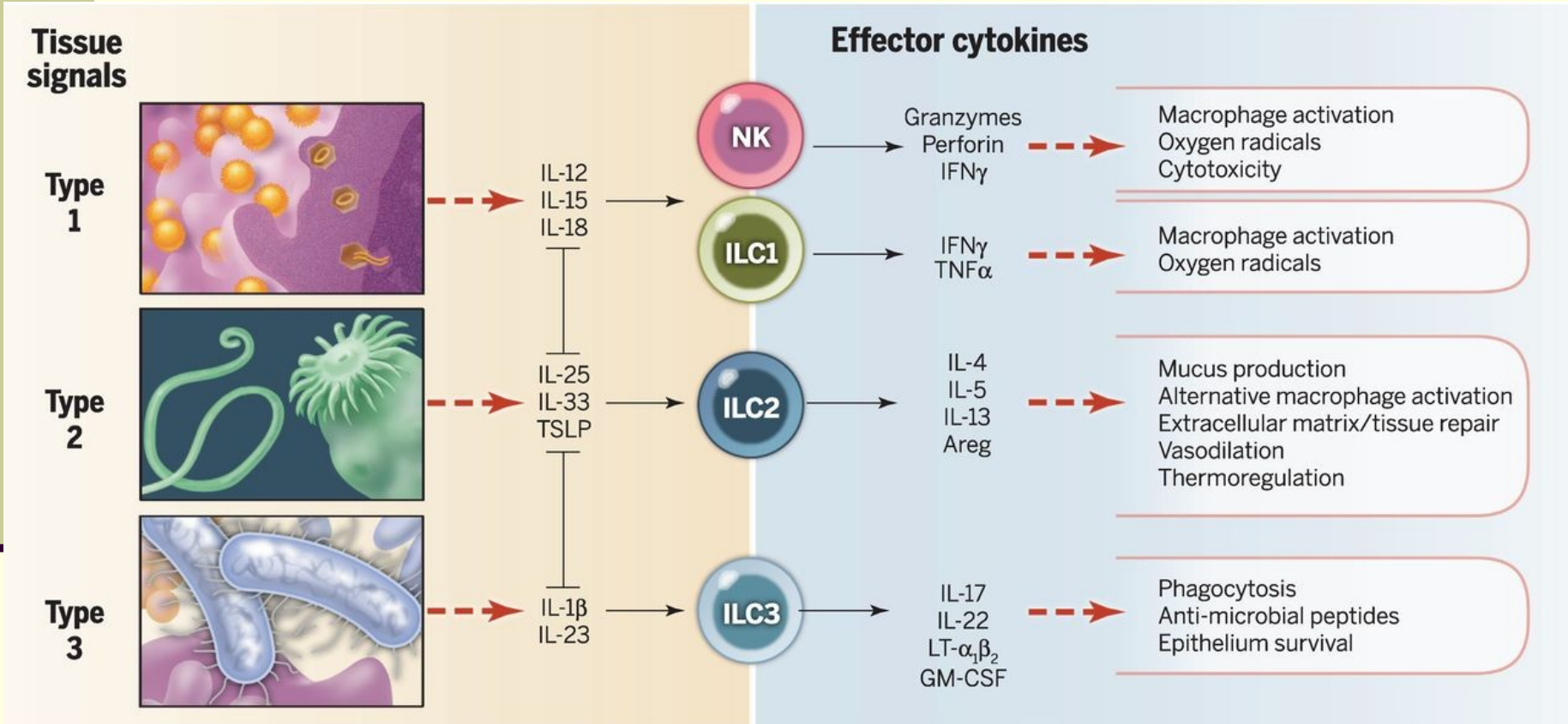


Innate lymphoid cells (ILC)

- NK buňky – tvorba IFN- γ , TNF- α
- ILC1 – transkripční faktor T-bet, produkce IFN- γ , TNF- α (analog TH1)
- ILC2 – transkripční faktor GATA3, produkce IL-5, IL-13, IL-6 (analog Th2)
- ILC3 – transkripční faktor ROR γ C, tvorba IL-17, IL-22 (analog Th17)



Innate Lymphoid Cells



Přirození zabíječi (NK buňky)

- Pocházejí z non-T, non-B lymfocytární linie.
- Morfologicky se jedná o velké granulované lymfocyty (LGL).
- Rozpoznání cílových buněk je antigen-nespecifické, cílovými jsou zejména nádorové a viry-infikované buňky.
- Napadeny jsou zejména buňky se sníženou expresí HLA-I molekul.
- Cytotoxickými mechanismy jsou perforin a indukce apoptózy.
- Jsou důležitým zdrojem řady cytokinů.

