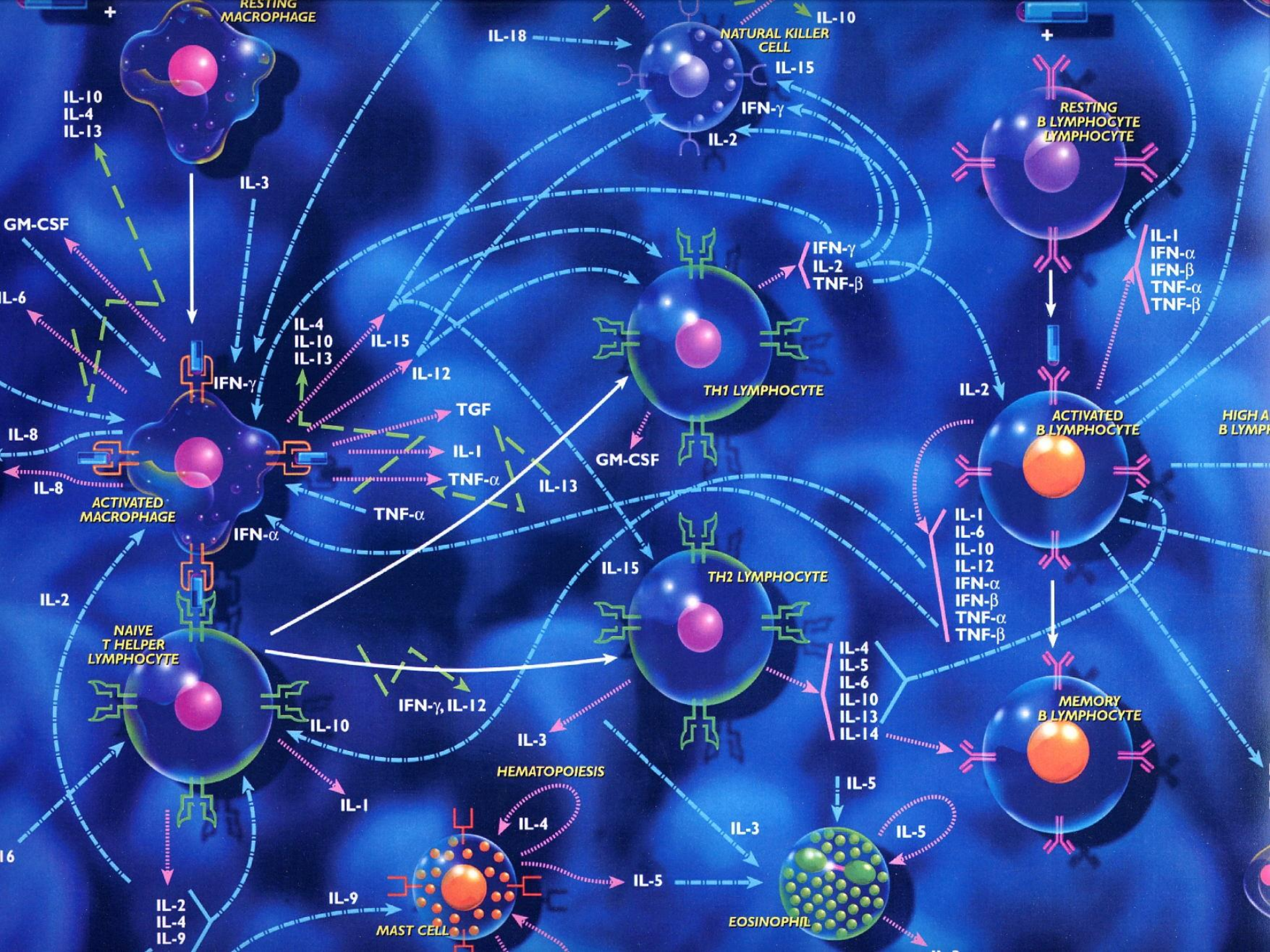


Regulace v imunitním systému



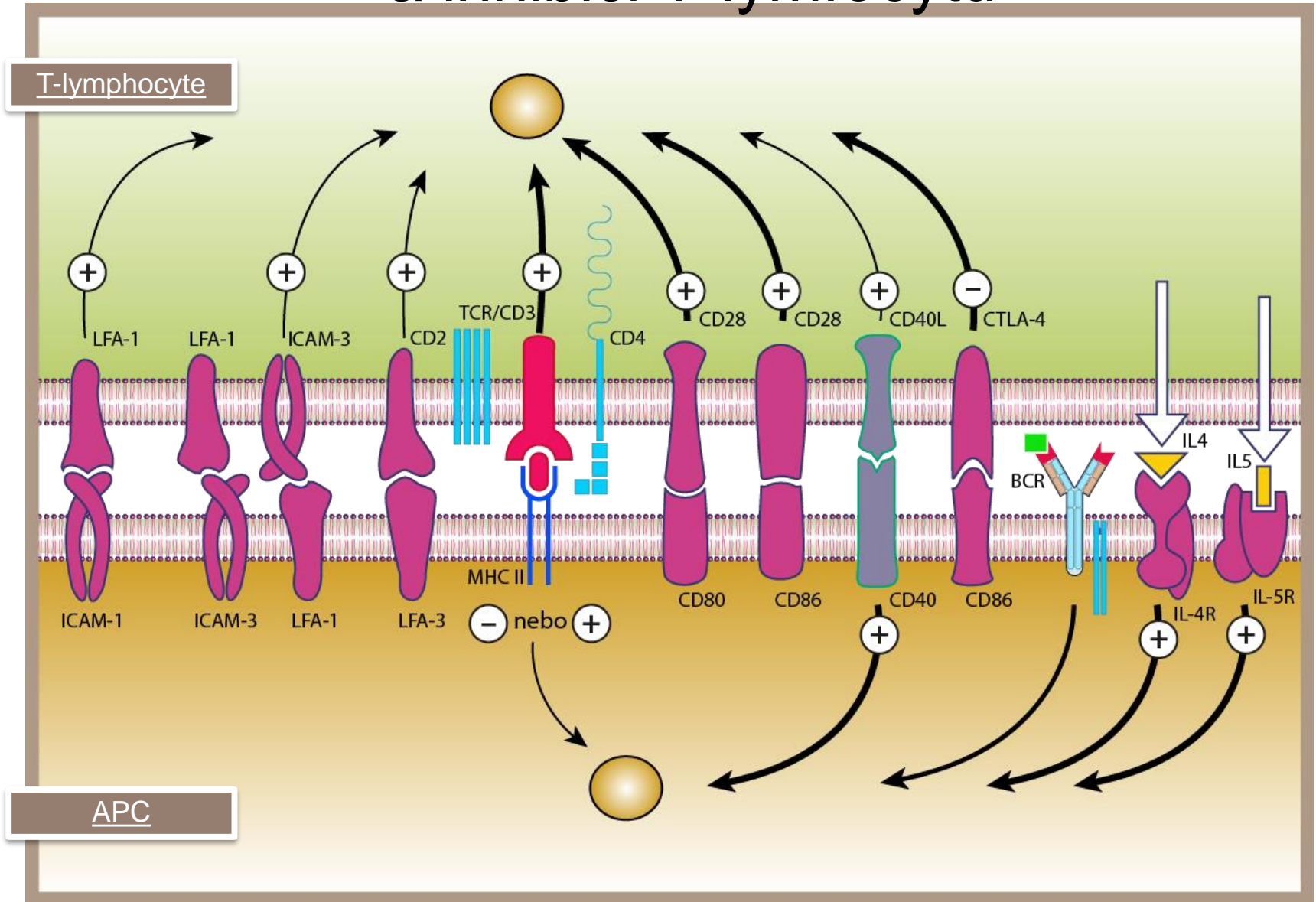
Regulace imunitní odpovědi

- 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.

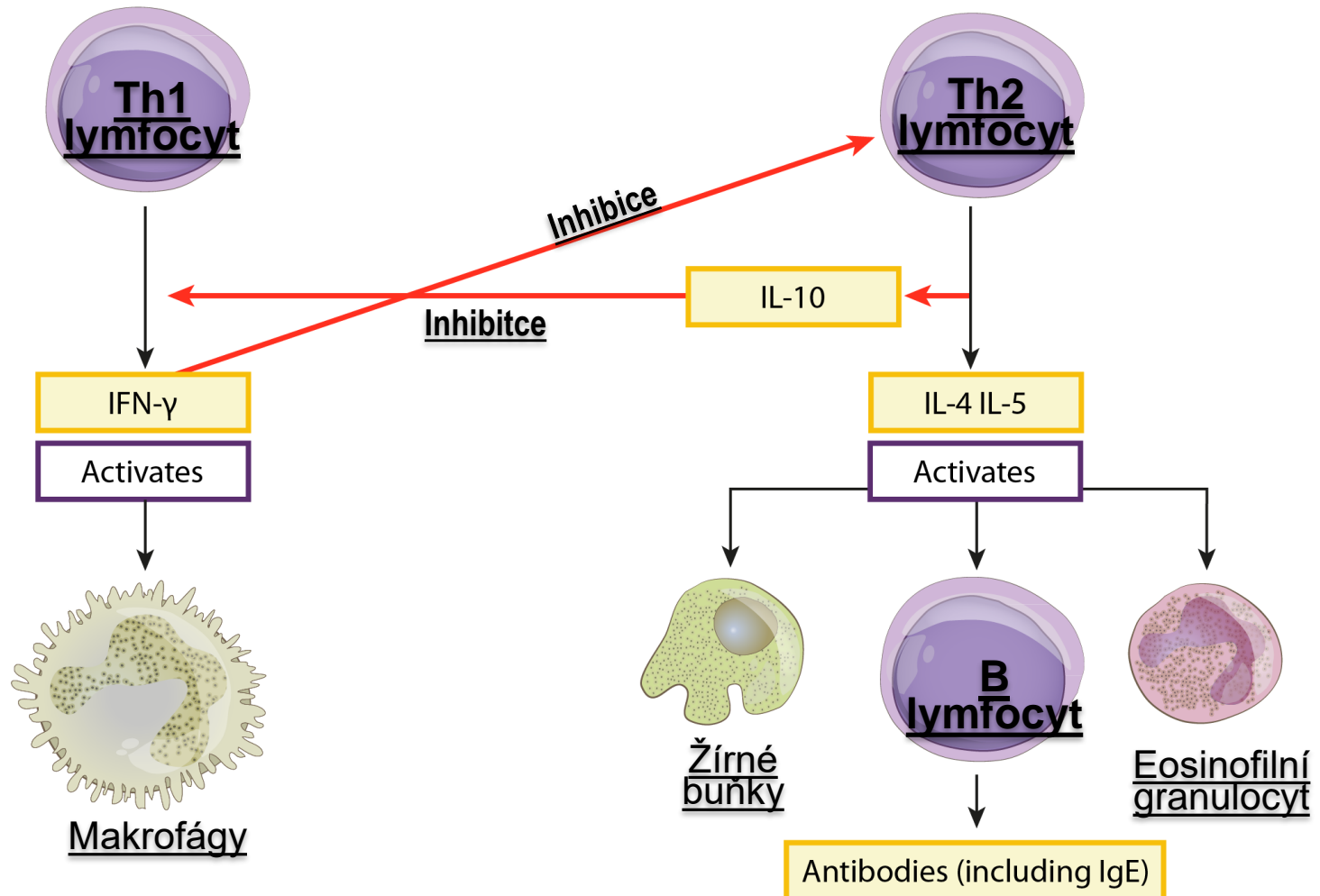
Kostimulační molekuly při aktivaci a inhibici T-lymfocytů



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



T-lymphocyte checkpoints

- **Stimulační**

- CD27 (ligand CD70 na APC),
- CD28 (Ligand CD80, 86 na APC),
- CD40 – exprese na APC, B-ly (ligand CD154 = CD40L na T-ly) ,
- OX40 – aktivované a paměťové T-ly (ligand OX49L),
- GITR - Treg (ligand GITRL – především na APC)

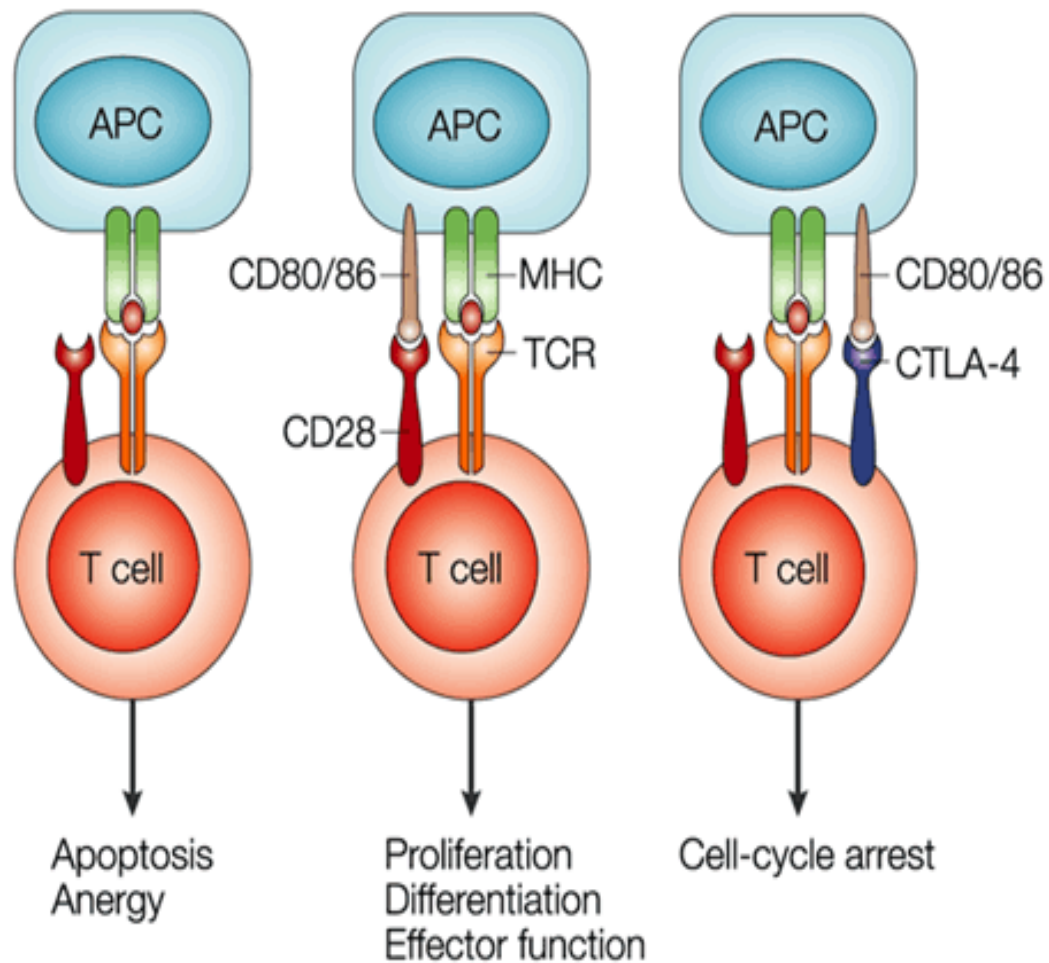
- **Inhibiční**

- CTLA-4 exprese na aktivovaných T-ly (ligand CD80,86) ,
- PD-1 exprese na aktivovaných T-ly (ligand PDL1, PDL2, aktivované makrofágy, granulocyty)

CTLA-4

- Exprimován hlavně na povrchu aktivovaných Th buněk.
- Přenáší inhibiční signál na Th buňky.
- Obdobně jako ko-stimulační molekula CD28 se váže na CD80 and CD86, (B7-1 and B7-2)
- CTLA-4 je možno nalézt i na Treg lymfocytech, může být důležitý pro jejich funkci.
- Monoklonální protilátka blokující funkci CTLA-4 – je používání ke „stimulaci“ imunitní odpovědi při imunoterapii některých nádorů.

Vazba CTLA-4 na CD80/86 vede k inhibici funkce T-lymfocytů



PD-1

(Programmed cell death protein-1)

- Exprimován na aktivovaných T-lymfocytech (též B-lymfocytech, makrofázích)
- Vazba na ligandy (PD-L1, PD-L2, exprimovány např. na aktivovaných makrofázích, granulocytech, dendritických buňkách) vede k apoptóze antigen-specifických T-lymfocytů.
- Jedná se důležitý check-point v regulaci funkce T-lymfocytů
- PD-L1 je exprimován na řadě nádorových buněk.
- Monoklonální protilátky proti PD-1 jsou využívány v imunoterapii nádorů.

THE NOBEL PRIZE
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2018

Illustrations: Niklas Elmehed



James P. Allison • Tasuku Honjo

“for their discovery of cancer therapy by inhibition
of negative immune regulation”

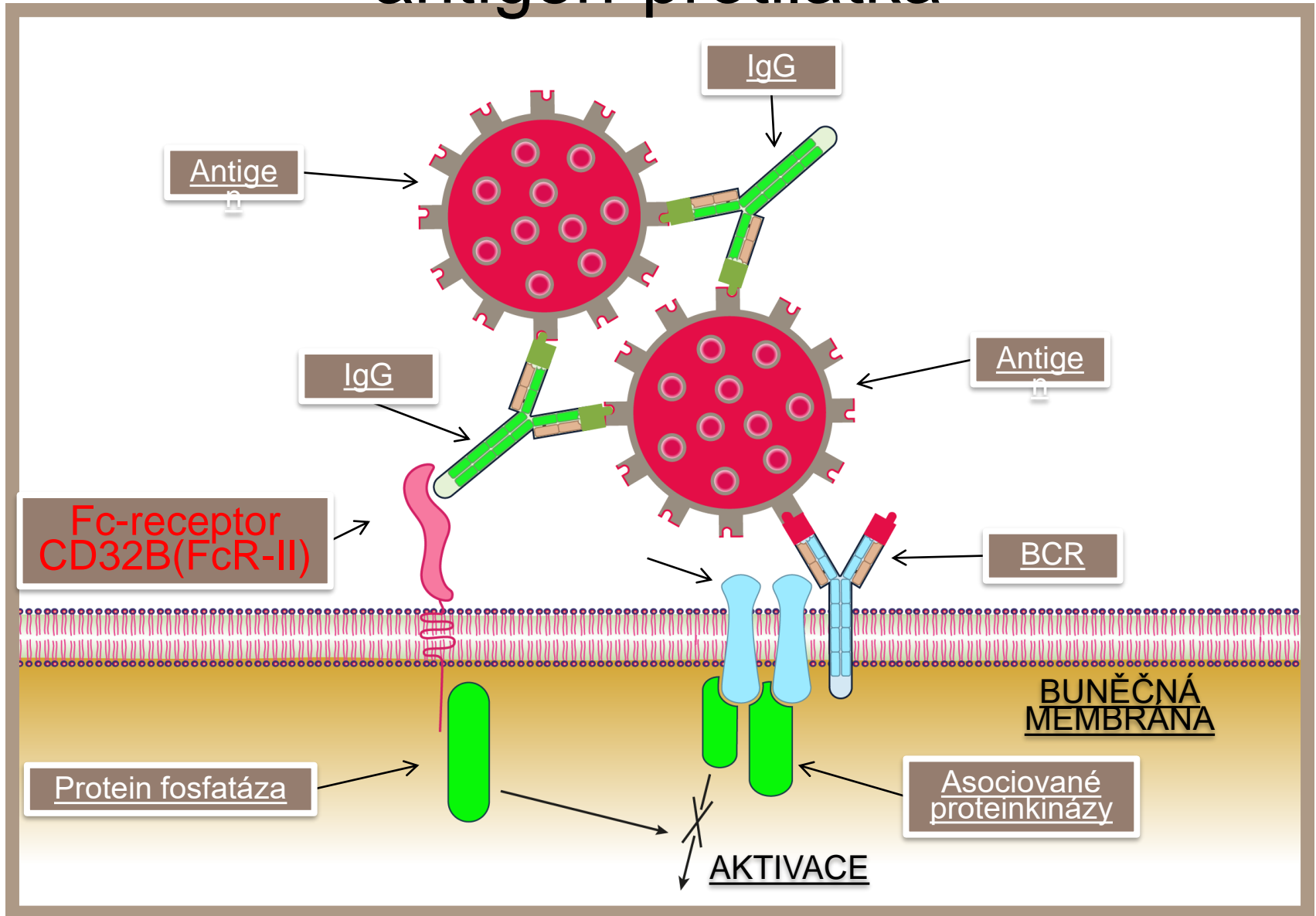
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

Za výzkum check-pointů imunitní odpovědi a jejich využití v protinádorové imunoterapii
James p Allison – výzkum CTLA4, příprava ipilimumabu, Tasaku Honjo – objev a výzkum PD-1

Regulace protilátkami

- Negativní regulace po vazbě protilátky na $Fc\gamma RII$.
- C3dg (štěpný produkt C3) vázaný na antigen vazbou na receptor CD21 má pozitivní stimulační efekt na B-lymfocyty.

Inhibice B-lymfocytů komplexy antigen-protilátka

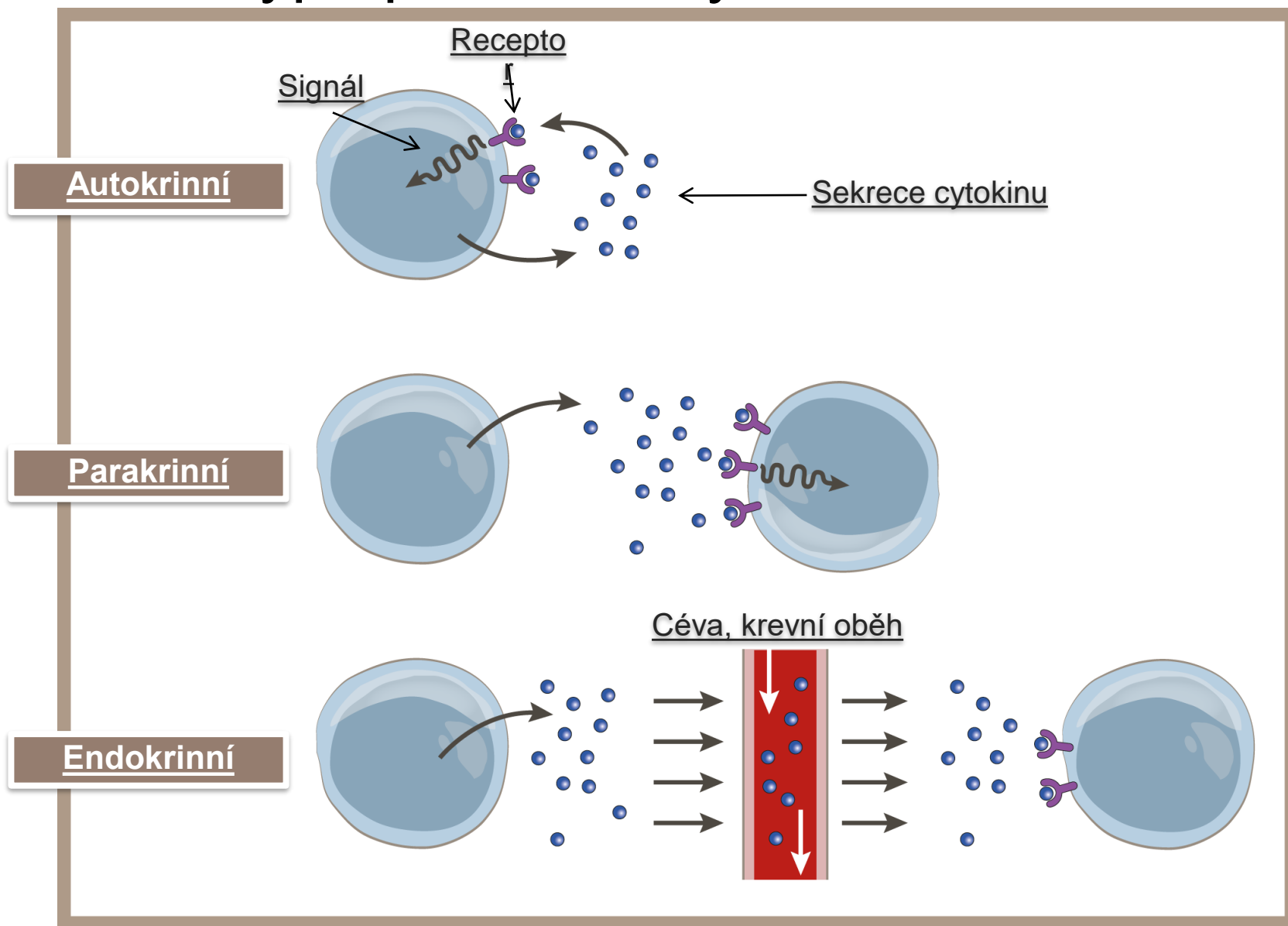


Cytokiny

Cytokiny

- Působky, „tkáňové hormony“, hlavní regulátory buněk imunitního systému.
- Produkty buněk imunitního systému působící hlavně opět v imunitním systému.
- Působí prostřednictvím specifických receptorů.
- Účinek autokrinní, parakrinní, endokrinní.
- Obvykle krátký biologický poločas
- Názvosloví:
 - IL-1 - IL-38 (?)
 - Historické názvy: interferony, TNF, CSF..

Schéma typů působení cytokinů na druhé buňky



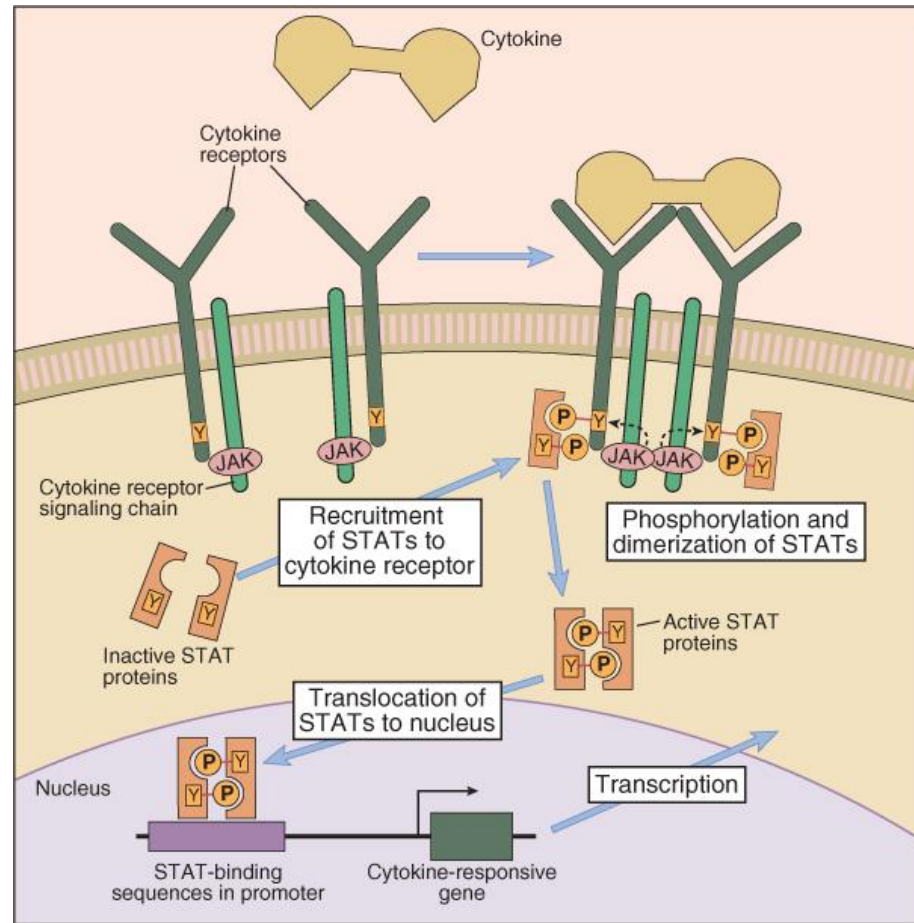
Cytokiny

- Obvykle produkovány různými skupinami buněk, ale často je určitá skupina „hlavním producentem“.
- Pleiotropní efekt.
- Vytvářejí funkční cytokinovou síť („cytokinová polévka“).
- Jeden cytokin má často jak stimulační, tak tlumivý efekt.

Při intracelulárním přenosu signálů cytokinů hraje důležitou roli dráha JAK-STAT



Římský bůh začátku a konce Janus měl 2 obličeje



Funkce cytokinů

- Prozánětlivé cytokiny: IL-1, IL-6, TNF- α , IL-18
- Stimulace makrofágů: IFN- γ
- Stimulace granulocytů: chemokiny (včetně IL-8)
- Stimulace T-lymfocytů: IL-2
- Stimulace B-lymfocytů, produkce protilátek: IL-4, IL-5, IL-10, BAFF
- Proliferace progenitorových buněk: IL-3, GM-CSF, M-CSF
- Negativní regulátory: IL-10, TGF β

Interferony (IFN)

- Typ I: IFN α , IFN β : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN γ : produkován aktivovanými T_H1 buňkami, způsobuje aktivaci makrofágů.

Cytokiny v patogenezi chorob

- Atopické choroby: tvorbu IgE stimuluje IL-4, IL-13; tvorbu eozinofilů IL-5.
- Zánětlivé choroby (revmatické, Crohnova choroba), systémová zánětlivá odpověď při sepsi – patogeneticky nejvýznamnějším prozánětlivým cytokinem je zřejmě TNF- α .
- Jsou známy primární imunodeficity v jejichž patogenezi hraje důležitou roli defekt produkce některých cytokinů (IFN γ , IL-12).

Terapeutické využití cytokinů

- IFN- α : protinádorová léčba (malignity lymfatického systému, ca ledvin), léčba hepatitidy B a C
- IL-2- protinádorová léčba
- GM-CSF- léčba granulocytopenií
- IFN- β : léčba sclerosis multiplex
- IFN- γ : léčba některých imunodeficitů

Anticytokinová léčba

- Blokáda funkce cytokinů různými mechanismy:
 - Přímá vazba a blokáda funkce cytokinů.
 - Látky blokující receptory pro cytokiny.
 - Solubilní arteficiální receptory vážící cytokiny.
- Nejčastěji se jedná o monoklonální protilátky, dále fúzní proteiny, ale může se jednat i o jiné metody přípravy.
- Využití: protizánětlivá léčba: namířená proti TNF- α , dále i IL-1, IL-6, IL-17, IL-23..
- Protinádorová léčba – například blokáda receptorů růstových faktorů (např. EGF)

Regionalizace imunitního systému

Slizniční imunita

Regionalizace imunitního systému

- Periferní oblasti imunitního systému je možno rozdělit do několika funkčních oblastí jejichž imunitní odpověď má určité odlišné charakteristiky.
- Nejtypičtějsími kompartmenty imunitního systému jsou:
 - Lymfatické uzliny a slezina
 - Imunitní systém sliznic (MALT)
 - Kožní imunitní systém

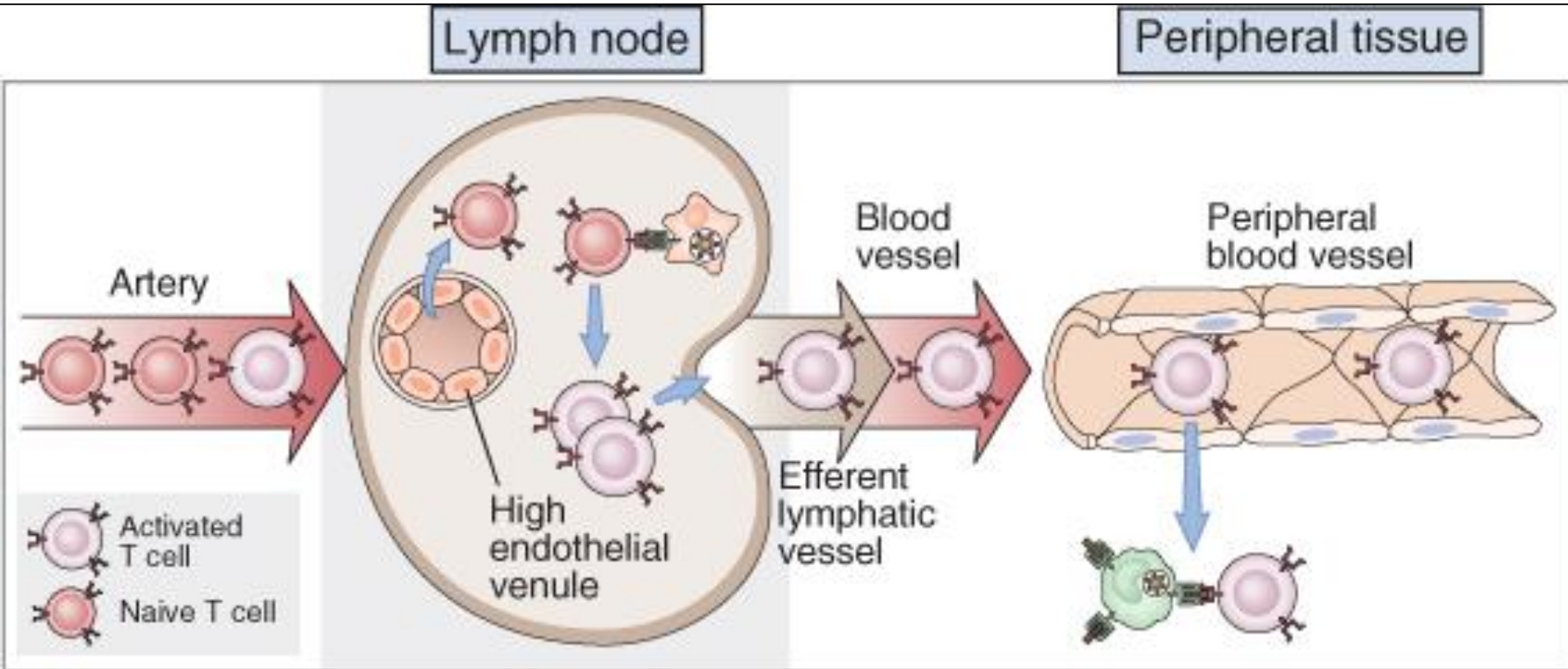
Homing lymfocytů

- Řízená migrace a usazování se lymfocytů u určitých tkáních imunitního systému.
- Je závislá na expresi adhezivních molekul označovaných jako **homingové receptory** na lymfocytech.
- Na endoteliích cílových tkání jsou exprimovány příslušné ligandy pro tyto receptory, označované jako **adresiny**.

High endothelial venules

- Specializované venuly, jsou místem kde lymfocyty pronikají z krevního oběhu do stromatu lymfatických uzlin nebo do slizničního imunitního systému.
- Jsou na nich adhezivní molekuly umožňující vazbu zejména „naivních“ (panenských) T- lymfocytů.

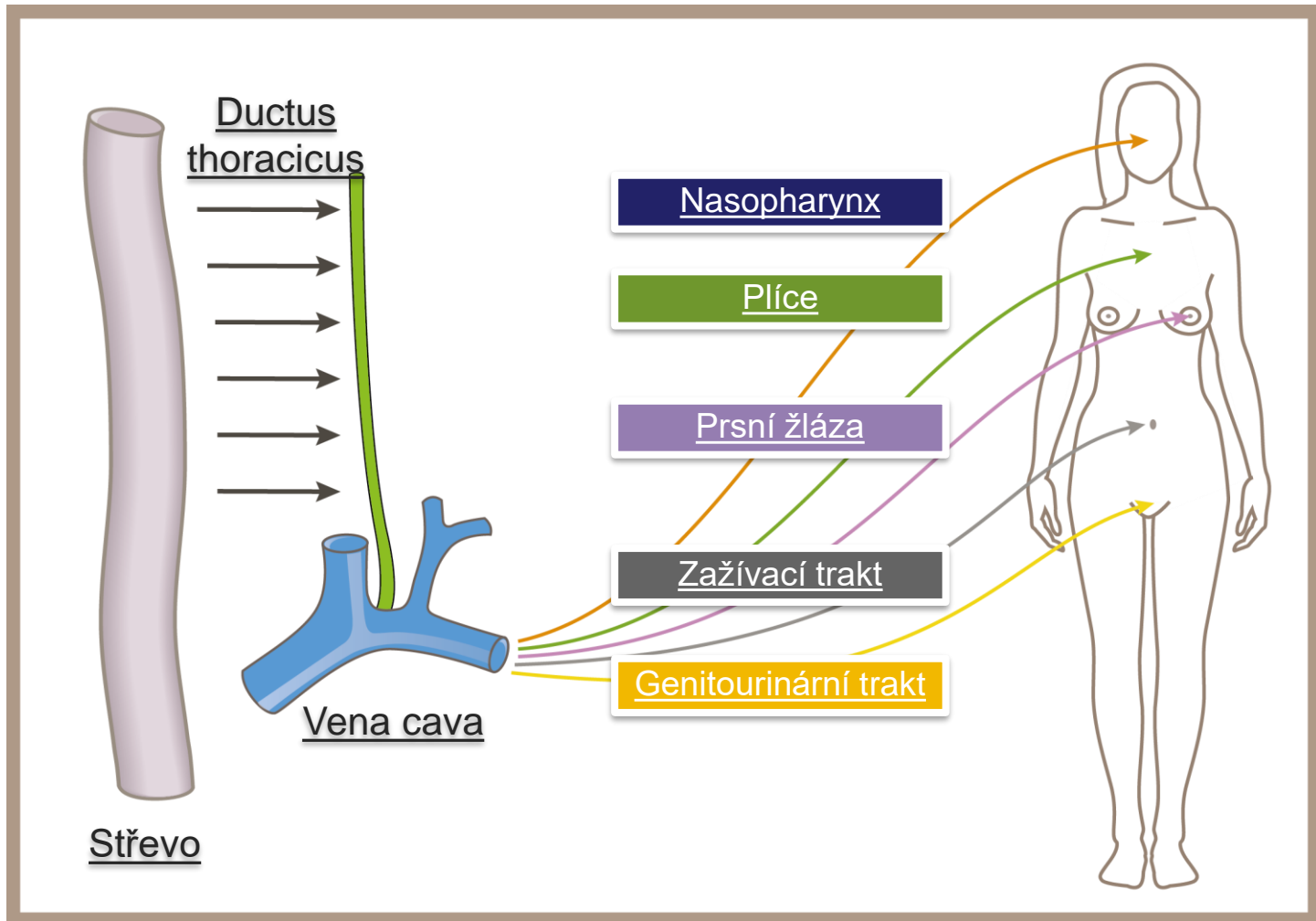
Cirkulace lymfocytů



MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

- GALT (Gut Associated Lymphoid tissue)
- BALT (Bronchi Associated Lymphoid Tissue)
- Imunitní tkáně systému močového, genitálního, spojivky, středního ucha....
- Prsní žláza

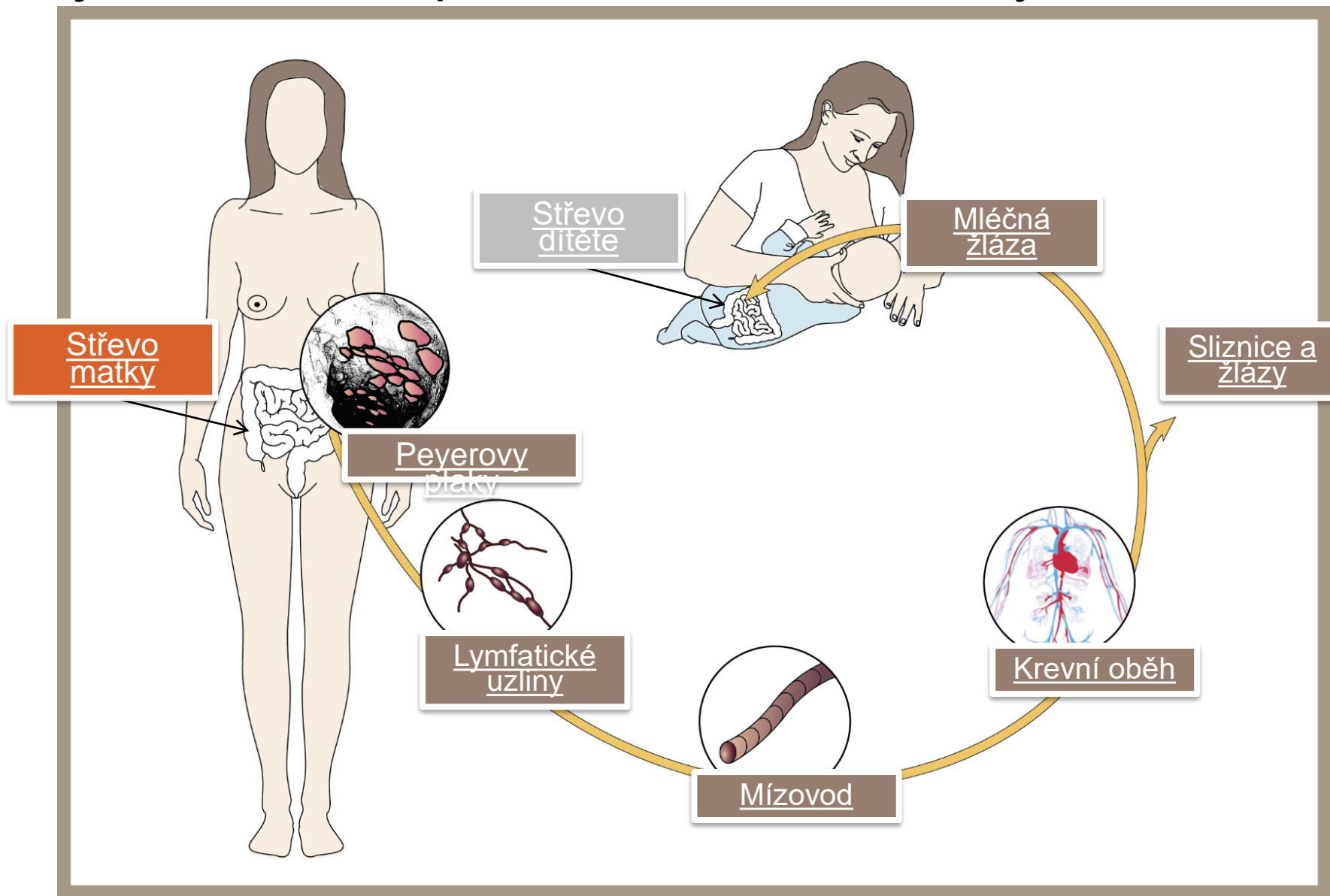
SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



Tj. stimulace v jedné oblasti MALT vede k odpovědi i v dalších oblastech MALT

Mléčná žláza

jako součást společného imunitního systému sliznic



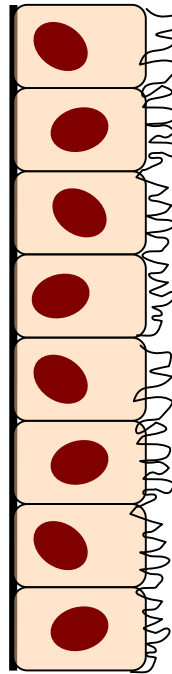
Imunologické aspekty kojení

- IgA – je přítomen zejména v kolostru, méně již v mateřském mléce. IgA se nevstřebává, působí protektivně téměř výhradně v GIT.
- Součástí je řada dalších imunoregulačních působků (cytokiny, růstové faktory..).
- Obsah baktericidně působících látek - lysozym, laktoferin.
- Výrazně snížená koncentrace exogenních potravinových alergenů, nejedná se ale o absolutní nepřítomnost!

Epitelové buňky jako integrální součást vrozené imunity na sliznicích

EXPRESE

- enzymy
- transplantační antigeny
- adhezivní molekuly
- receptory pro:
 - mikroby
 - cytokiny
 - polymerní Ig



PRODUKCE

- cytokiny
 - prozánětlivé
 - růstové faktory
 - chemotaktické
- antibiotické peptidy
- mediátory

INTERAKCE SE SLOŽKAMI ADAPTIVNÍ IMUNITY

Epitelové buňky regulují pohyb a funkční zapojení imunitních buněk

Antimikrobní mechanismy na sliznicích

Faktor	Mechanismus
komensální bakterie	kompetice s exogenními mikroby, produkce protizánětlivých látek
těsné spoje epitelu	brání průniku bakterií
řasinky	zachytávají mikroby
mucin	zachytává bakterie
lysozym	zabíjí G+ bakterie (stěny)
laktoferin	váže železo (inhibice růstu mikrobů)
antibiot. peptidy (hlavně β defensiny)	usmrcují bakterie
sekreční Ig	blokují adhezenci bakterií k epitelu

STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ

(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)

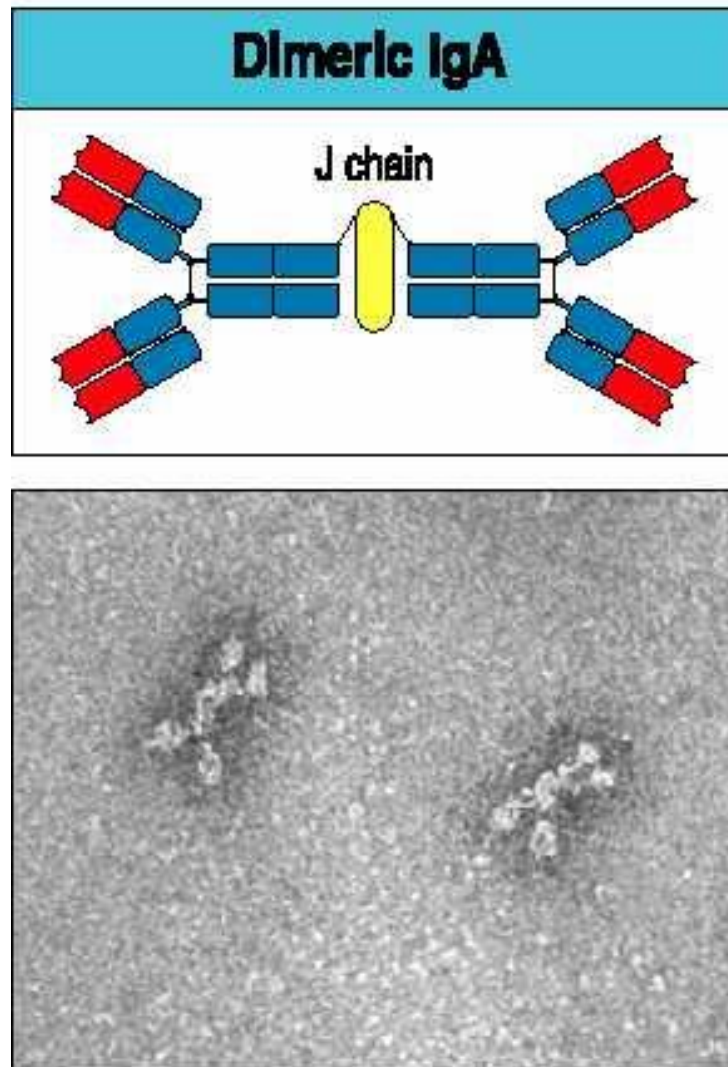
Organizovaná - Peyerské pláty
izolované lymfatické folikuly

Dispersní - **intraepitelové lymfocyty (IEL)**
lymfocyty v lamina propria
(LPL)

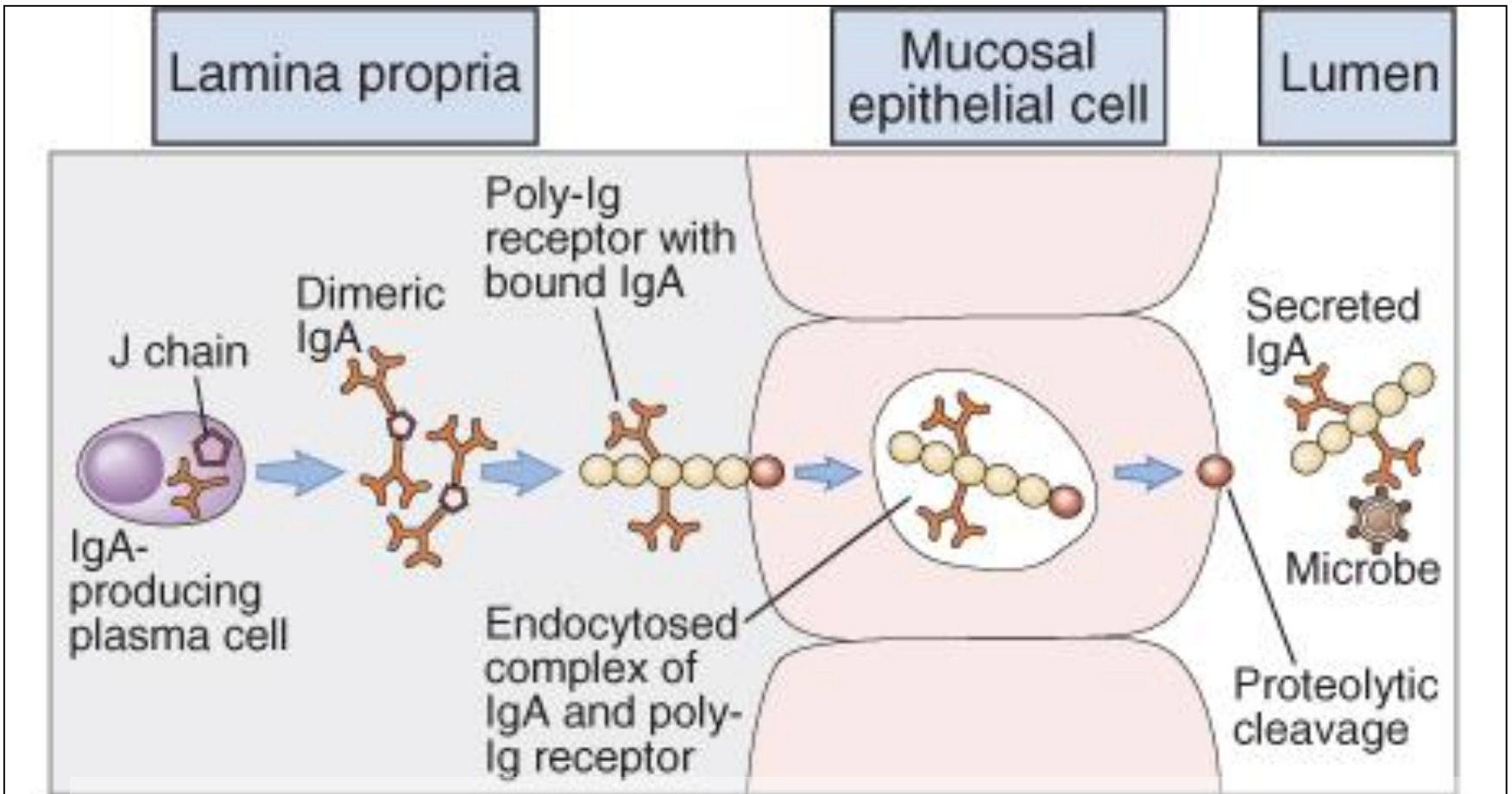
Charakteristické rysy GALT

- Hlavním imunoglobulinem imunitní odpovědi je IgA.
- Existence zvláštních forem lymfocytů, zejména tzv. intraepiteliálních lymfocytů.
- Podání antigenu orální cestou vede často k indukci imunitní tolerance.

Figure 2.29



Tvorba sekrečního IgA



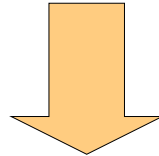
Vlastnosti a funkce sekrečního IgA

- **1. Odolnost vůči proteolytickým enzymům**
- **2. Neutralizace toxinů, virů a enzymů**
- **3. Inhibice adherence mikroorganismů k epitelům**
- **4. Zábřana průniku antigenu a mikrobů**
- **5. Protizánětlivá aktivita kompetitivní vazbou na antigen (blokace IgG a IgE mediovaných reakcí)**
- **6. Intracelulární neutralizace virů v epitelových buňkách při transportu slgA (fúze vesiklů obsahujících slgA s endosomy obsahujícími antigen)**

Buněčné složky specifické imunity v MALT

- T-a B- lymfocyty tonsil, Payerských plaků, appendixu.
- Plazmatické buňky, zejména v submukóze, jsou zodpovědné za tvorbu IgA.
- T-lymfocyty v lamina propria – obvykle CD4+. Jedná se zřejmě o lymfocyty původně aktivované v Payerských plátech které recirkulovaly do lamina propria sliznic.
- Intraepiteliální lymfocyty

ORÁLNÍ TOLERANCE



inhibice systémové imunity následující po perorálním podání antigenu (proteinu)

Ustavení tolerance: 5-7 dní po orální aplikaci

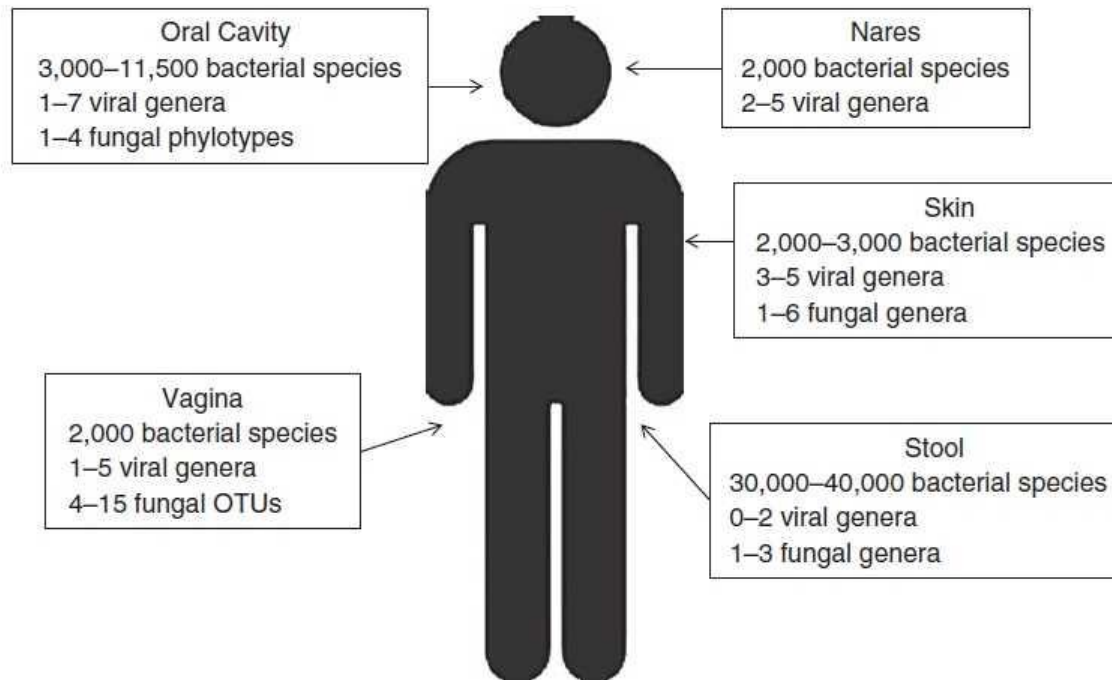
Trvání: několik měsíců

Fyziologicky: tolerance k antigenům potravy

Komensální (normální) mikroflora

- ~ 10^{14} bakterií, ~ 1000 druhů
 - ~ 50% nekultivovatelných
- složitý ekosystém
- součást přirozené imunity sliznic a kůže
- vzájemné interakce mikroorganismů
 - kompetice-kolonizační resistance, produkce bakteriocinů ...
- interakce s makroorganismem: symbiosa, komensalismus, patogenita, účast v metabolismu hostitele (fysiologické funkce)
- modulace imunity

Rozmanitost mikroorganismů v lidském těle



Význam střevní mikrobioty

- Zábřana usídlování patogenních mikrobů.
- Lokální produkce antimikrobiálních působků.
- Stimulace tvorby Treg (*Bacteroides fragilis*)
- Tvorba vitaminů B₁₂, K
- Degradace komplexních polysacharidů (*Bacteroides*
thetaiotaomicron)
- Tvorba a sekrece imunoglobulinů
- Regulace hematopoézy
- Rozvoj „MALT“
- Maturace imunitního systému
- Regulace hematopoézy
- Ovlivňování neurohormonálních procesů

IMUNITA V ÚSTNÍ DUTINĚ

Ústní dutina jako součást slizničního imunitního systému
Indukční (imunizace , tolerance) i efektorové schopnosti

Sliny: obsahují produkty lokální i systémové imunitní reakce

slinné žlázy

štěrbínová tekutina

Etiopatogenéze chorob ústní dutiny je vázána na lokální systémovou imunitu, na lokální i systémové choroby, na vrozenou i adaptivní imunitu, na buněčné i humorální faktory.

SLINY

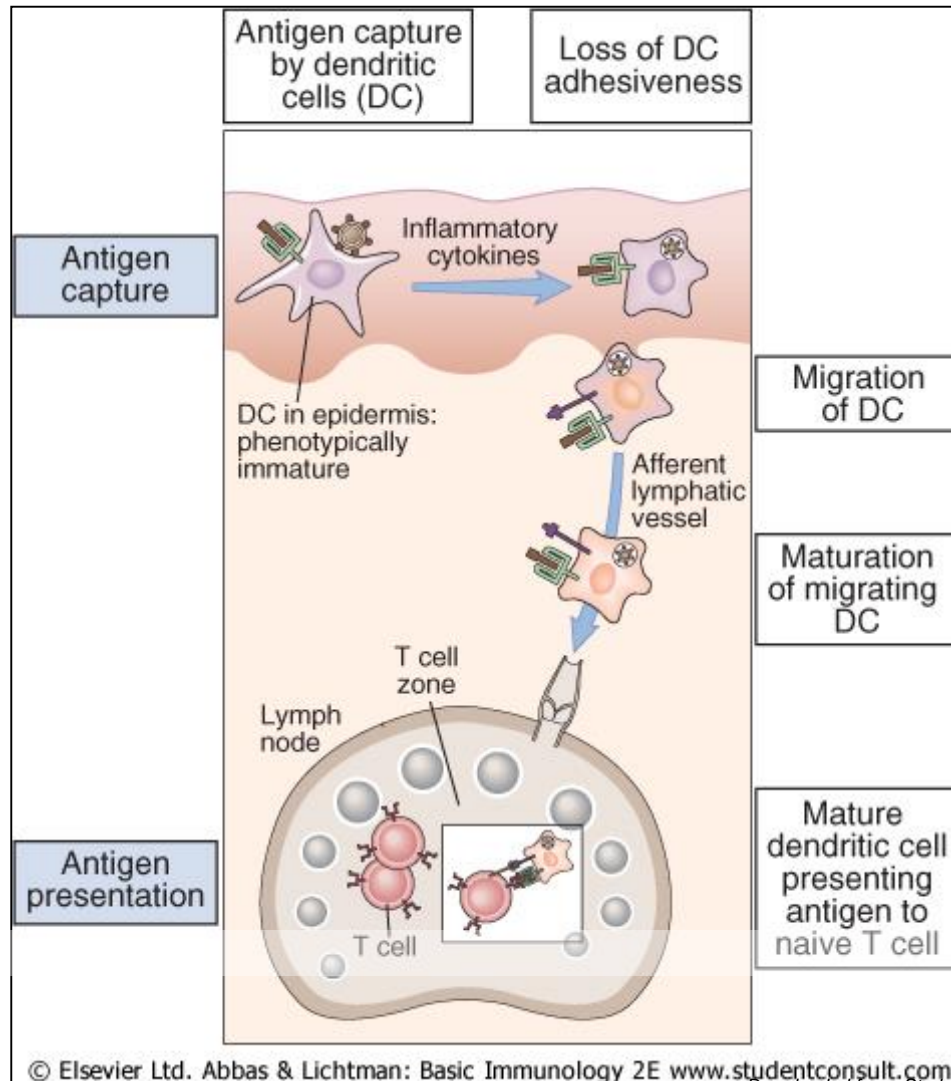
- 750 – 1000 ml/den: parotická žláza 40%, submandibulární 40%, sublinguální 10%, malé slinné žlázy 10%.
- Většina IgA dimer, 5-10% monomer. $IgA_1 : IgA_2 = 55: 45$
- sIgA : IgG : IgM: = 200 : 2 : 1
- Řada dalších antimikrobiálních složek: lysozym, laktoferin, defensiny a jiné antimikrobiální peptidy, inhibitory proteáz, muciny.
- Štěrbínová tekutina (*gingival crevicular fluid*) se dostává do slin v množství cca 1-2 ml/den, v nichž je naředěna 1:500 – 1:1000. Protilátky zde obsažené pocházejí především z krve.
- Proud slin má významný mechanický efekt v odstraňování mikrobů z povrchu sliznice dutiny ústní.
- Sliny mohou obsahovat některé viry – EBV, CMV.

- Přítomnost specifických protilátek ve slinách je možno použít k diagnostickým účelům – nejznámější je detekce protilátek proti viru HIV.

Imunologicky aktivní buňky v ústní dutině

- Epitelové buňky (exprese PRR, produkce cytokinů, produkce defensinů). Jsou významnou mechanickou bariérou. Odlučování epitel buněk brání uchycení mikrobů na sliznicích. Podílejí se na transdukcii IgA na sliznici.
- Lymfocyty T, B, diferencované plasmocyty,
- Dendritické buňky (důležité jsou Langerhansovy buňky), makrofágy, neutrofilní, eosinofilní, basofilní leukocyty, mastocyty, buňky NK

Funkce Langerhansových buněk



- Sublinguální imunizace indukuje tvorbu protilátek, které jsou prokazatelné ve slinách i v genitálním traktu (orgány MALT) stejně jako k systémové tvorbě protilátek.

Imunologie suclus gingivalis

- Štěrbínová tekutina (*gingival crevicular fluid*) se dostává do slin v množství cca 1-2 ml/den, v nichž je naředěna 1:500 – 1:1000. Protilátky zde obsažené pocházejí především z krve.
- Důležitou složkou jsou leukocyty přestupující z krve, tyto buňky mají zachovalou schopnost fagocytózy – deficity v počtu a funkci granulocytů vedou k poruše parodontu a těžkým parodontitidám.

Waldeyerův okruh

- Složen z tonsilla pharyngea, tonsilly tubariae (Gerlachi), tonsilly palatinae, tonsilla lingualis, lymfatická tkáň ve stěně faryngu.
- Jsou místem intenzivní imunitní reakce.
- Při infekcích se vyvíjí výrazná zánětlivá aktivita.
- V dětství často tendence k hypertrofii.

ZUBNÍ KAZ

- Je považován za nejrozšířenější (infekční) chorobu
- Lokalizovaná destrukce zubní tkáně bakteriemi
- Etiologie: především *Streptococcus mutans* (*glucosyl transferasa (GTF)*, *surface protein streptococcal antigen I/II (SAI/II)*)
- Možnosti aktivní i pasivní imunizace