

# Rozvoj adaptivní imunitní reakce

Jiří Litzman

# ROZPOZNÁVÁNÍ PATOGENŮ A ABNORMÁLNÍCH BUNĚK POMOCÍ:

- POVRCHOVÝCH RECEPTORŮ
- “ROZPUSTNÝCH RECEPTORŮ”

# Rozpoznávání cizorodých struktur imunitním systémem

Vrozená imunita:

receptory rozeznávající molekulární  
signaturu (PAMPs) – „*pattern  
recognition receptors*“ (PRR)

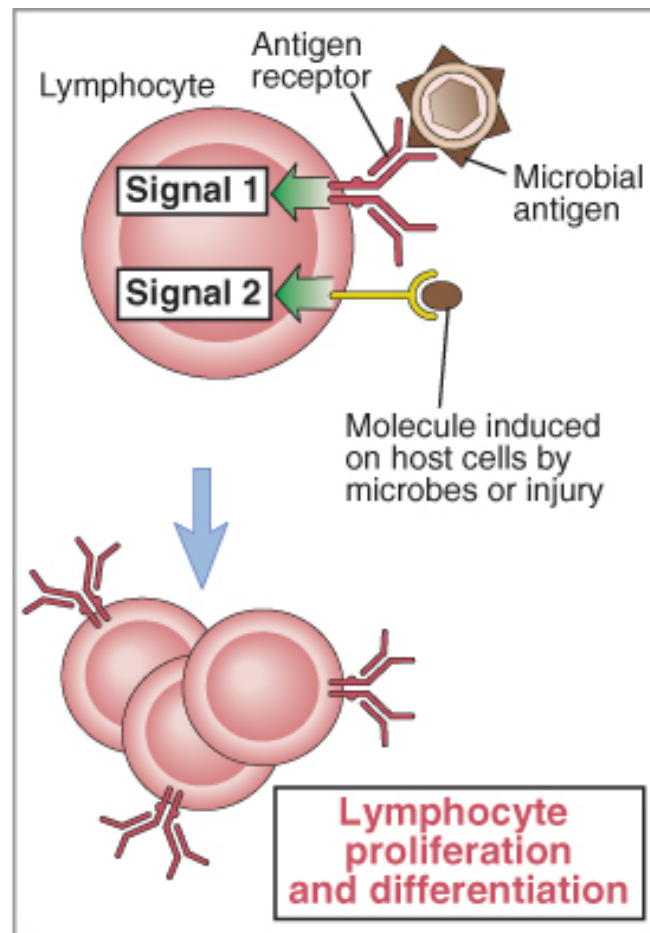
Adaptivní imunita:

molekuly MHC I. a II. třídy (HLA)  
receptory lymfocytů T (TCR)  
receptory lymfocytů B (BCR)

# 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



ZÁKLADNÍ SPOJENÍ MEZI  
PŘIROZENÝM A ADAPTIVNÍM  
SYSTÉMEM PŘEDSTAVUJÍ :

DENDRITICKÉ  
BUŇKY

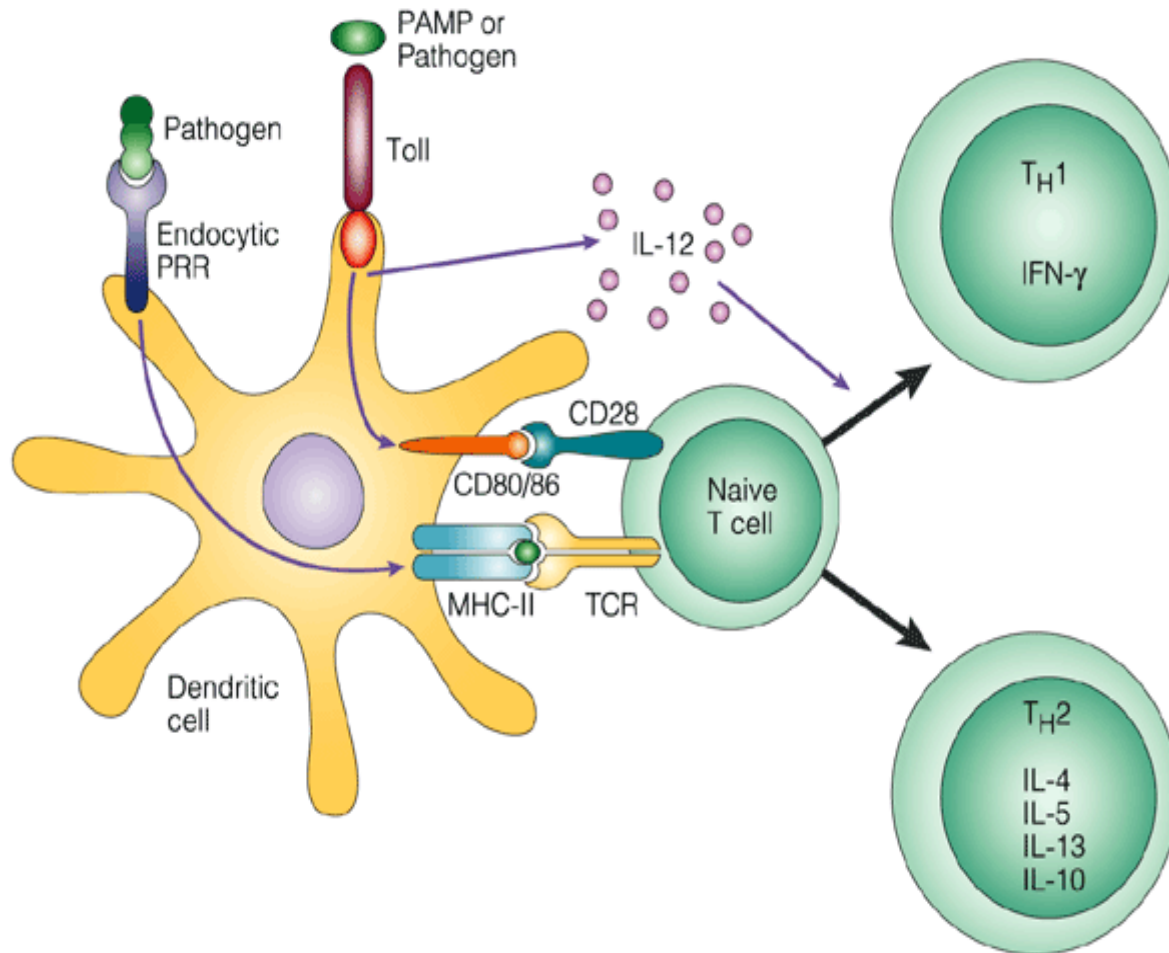
DENDRITICKÉ BUŇKY MUSÍ  
BÝT PRE-STIMULOVÁNY

SIGNÁLY

NEBEZPEČÍ

ABY BYLY SCHOPNY  
AKTIVOVAT T LYMFOCYTY

# PAMP jsou důležité v aktivaci dendritických buněk



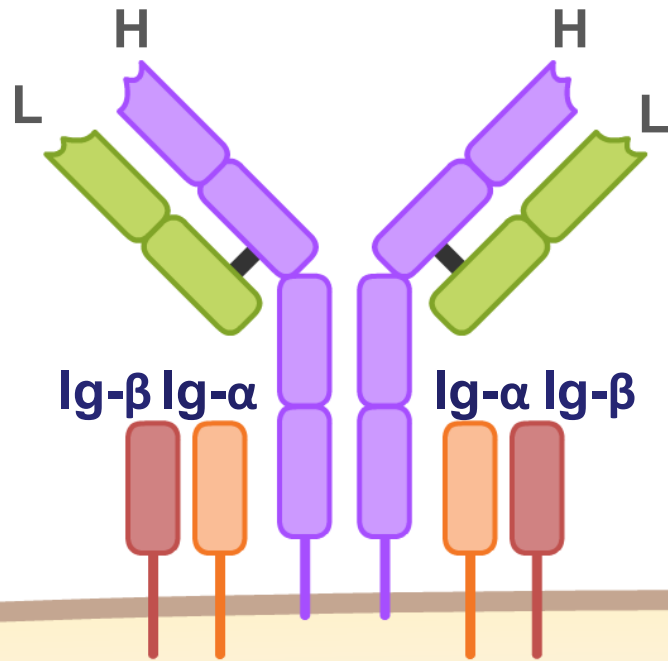


# Aktivace buněk specifického imunitního systému

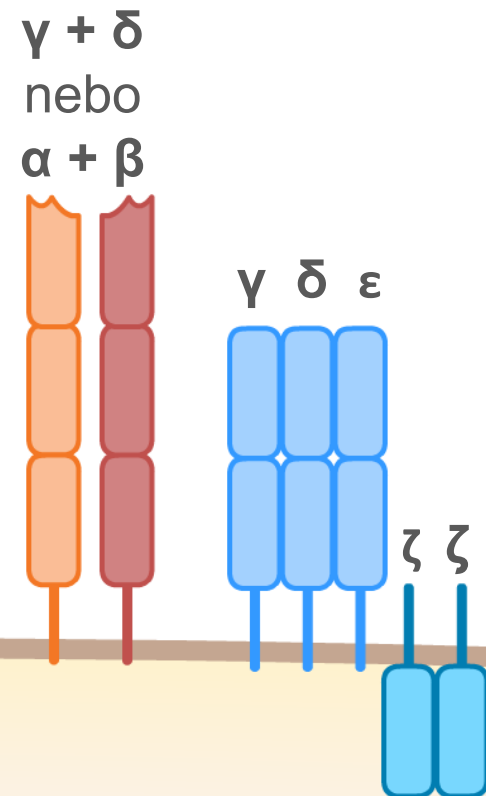
- B-lymfocyty – vazba nativního antigenu na B-buněčný receptor (BCR) + pro další vývoj jsou nutné další signály. Rozdíl je u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- T-lymfocyty- antigen musí být degradován a navázán na molekuly HLA. Až tento komplex simuluje T-buněčný receptor (TCR) + jsou nutné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

# Antigen-specific receptors T- a B- lymfocytů

B cell receptor - BCR



T-cell receptor - TCR

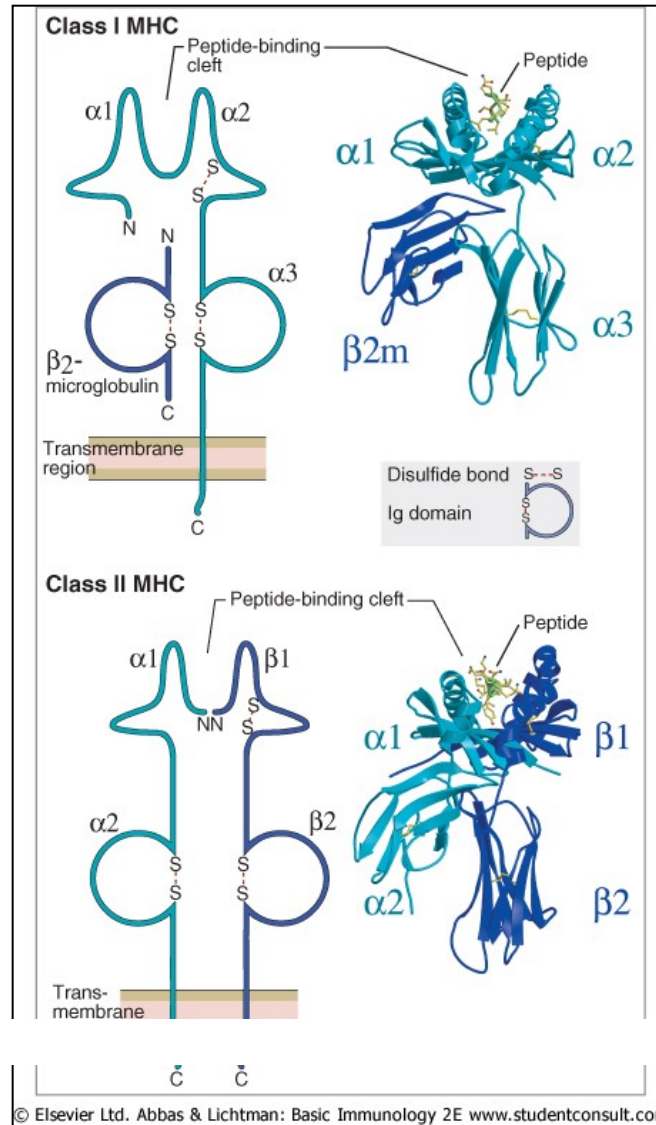


# T-RECEPTORY (TCR)

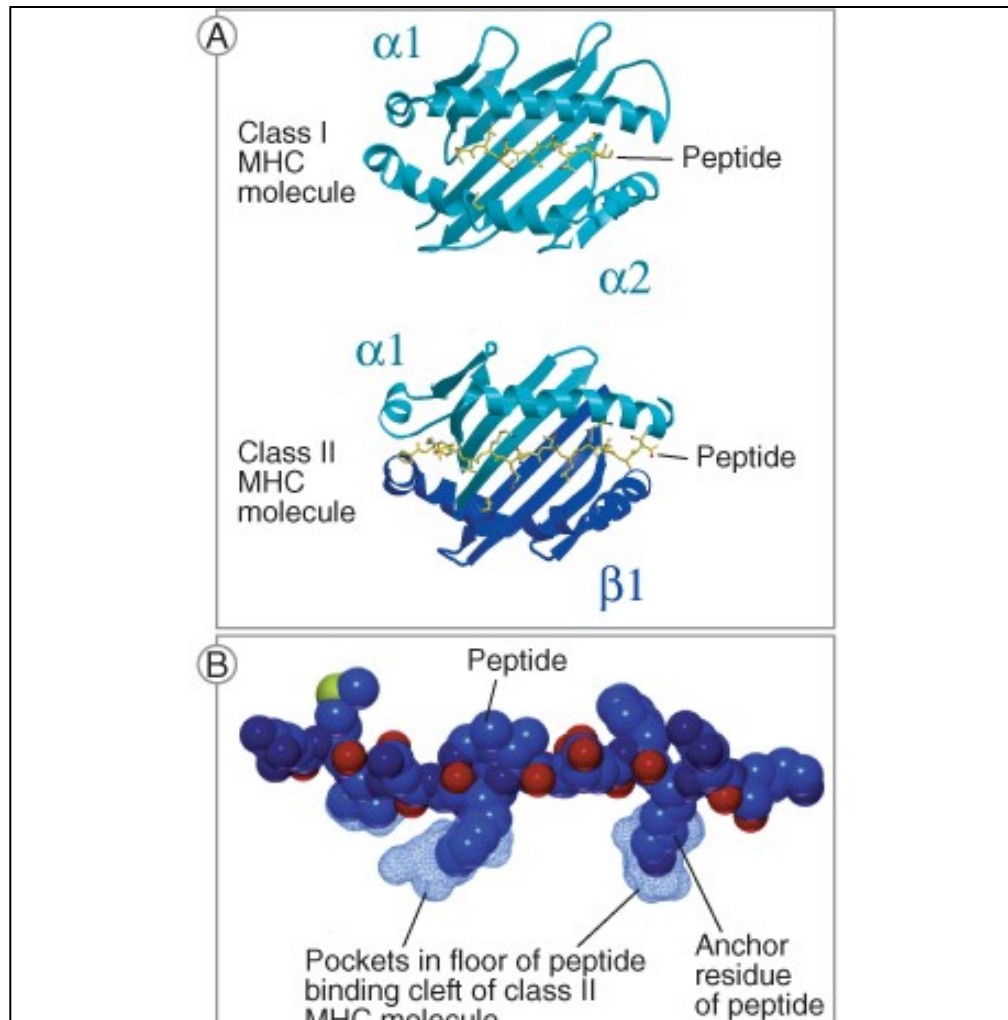
ROZEZNÁVAJÍ HLAVNĚ KOMPLEXY  
MHC-PROTEINŮ S PEPTIDY NA  
POVRCHU JINÝCH BUNĚK

ÚČEL: DETEKCE BUNĚK  
INFIKOVANÝCH “SKRYTÝMI”  
INTRACELULÁRNÍMI PARAZITY (např.  
VIRY)

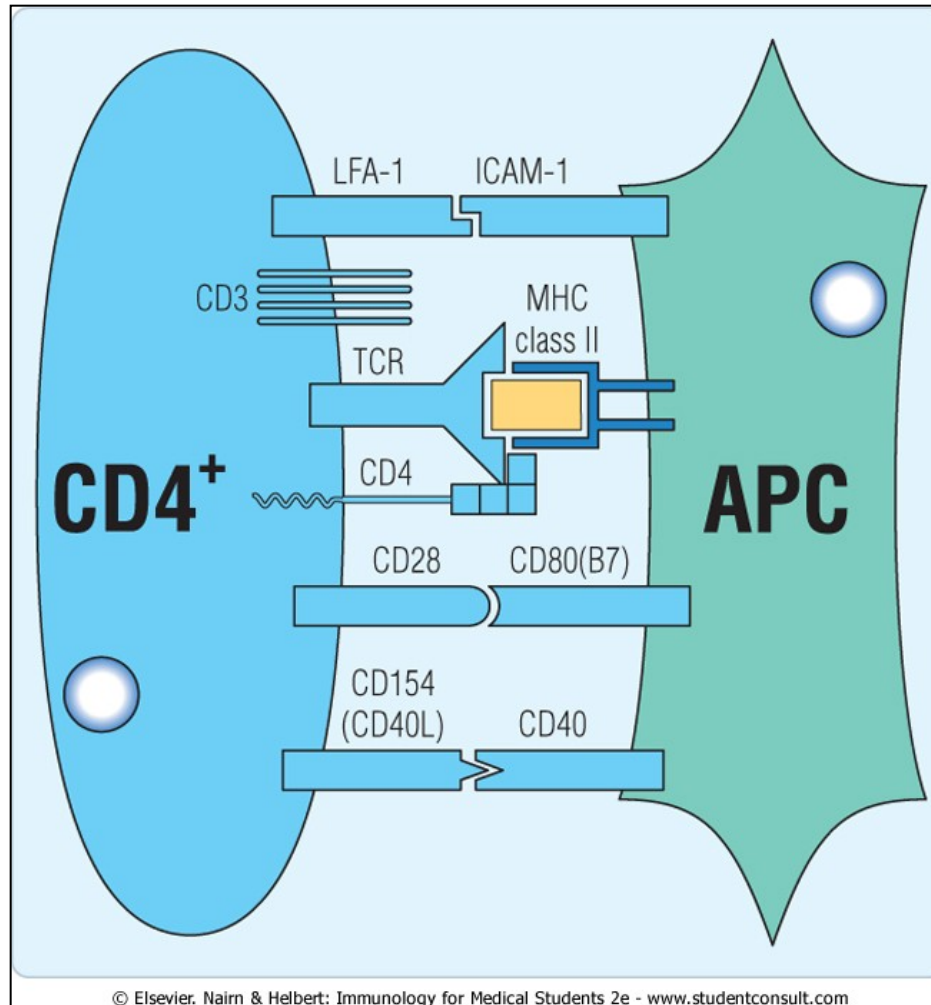
# Molekuly HLA první a druhé třídy



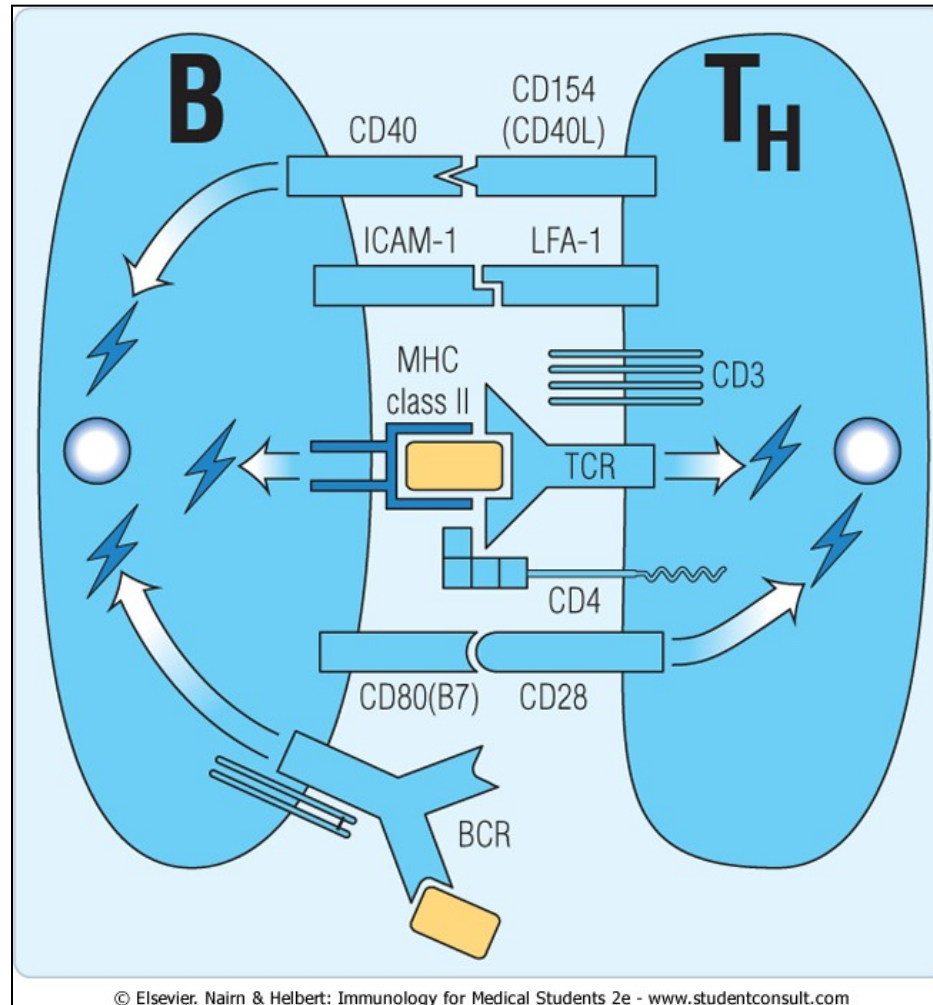
# Vazba peptidů na HLA molekuly



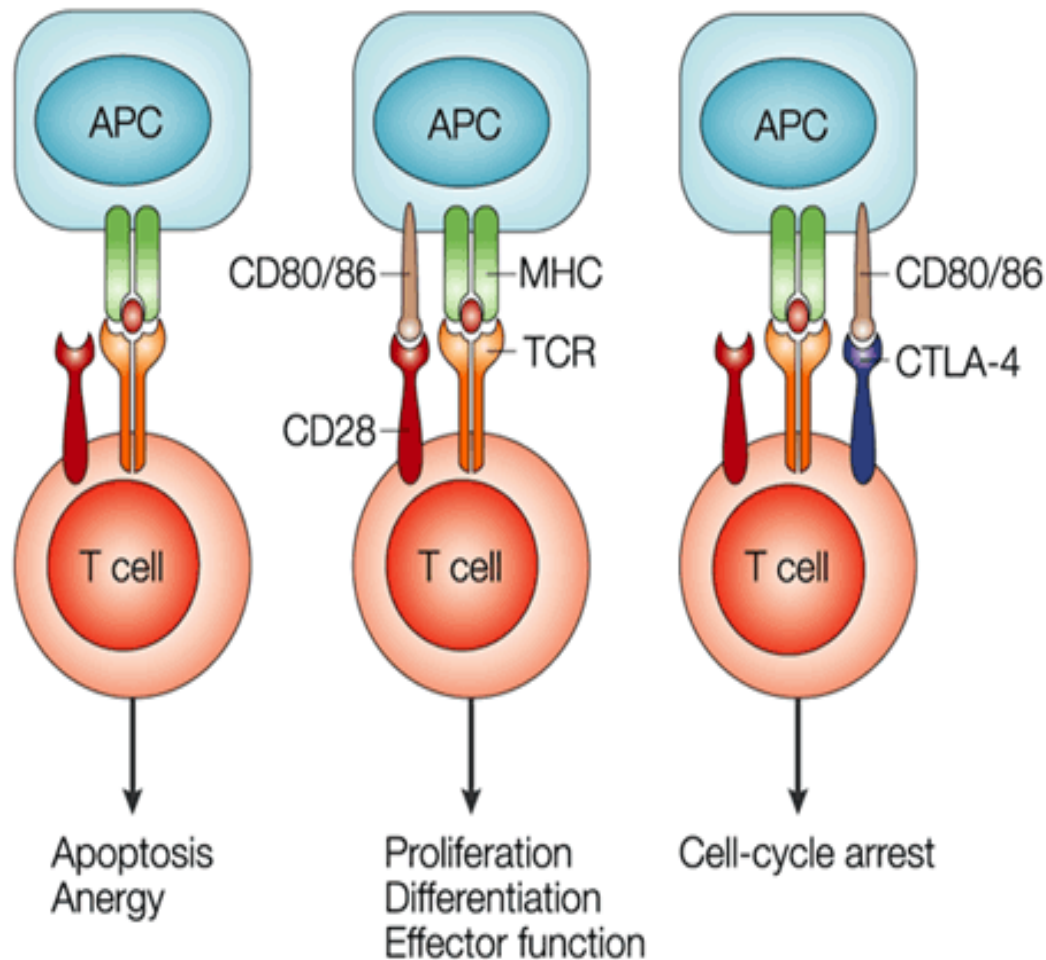
# Kostimulační molekuly při aktivaci T-lymfocyty antigen prezentující buňkou



# Kostimlační signály při interakci T-B- lymfocyt



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



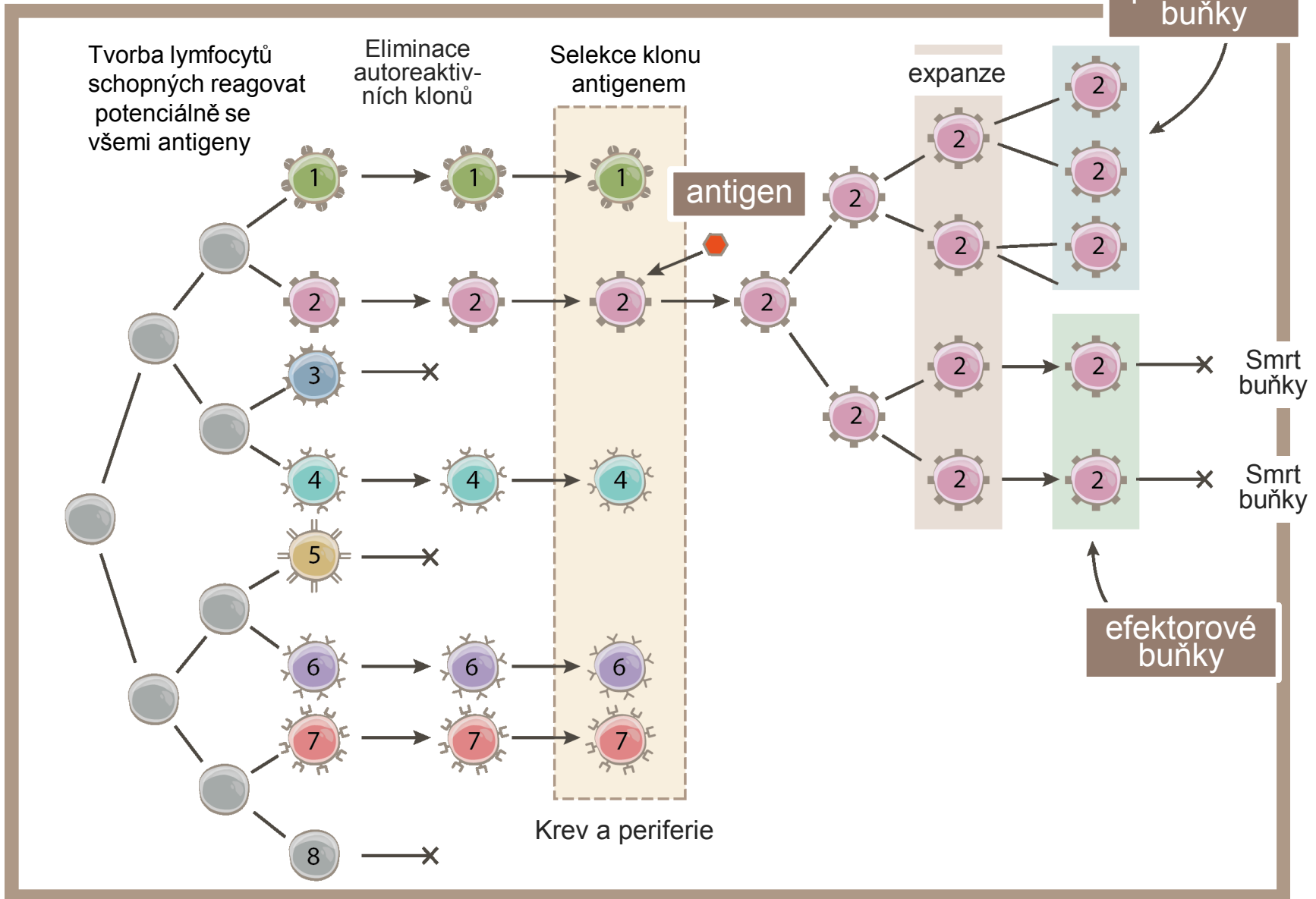


# Klonálně selekční teorie

F.M. Burnet, 1957

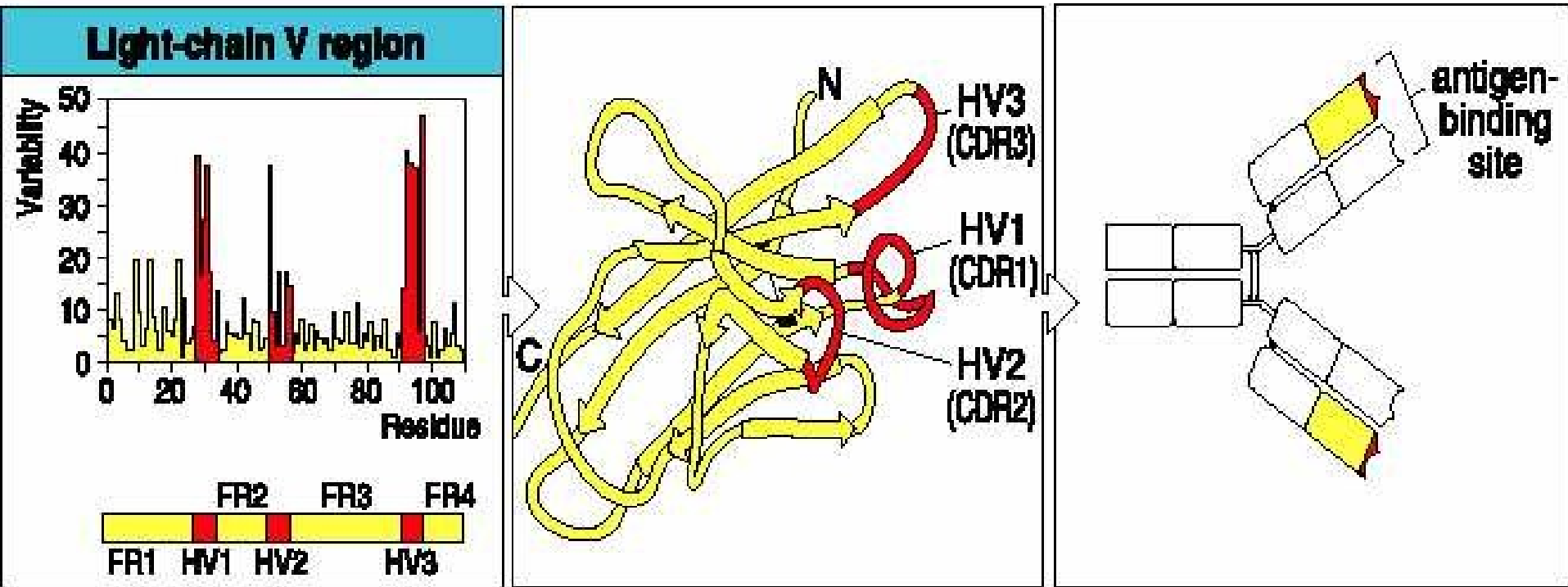
- V průběhu vývoje každého jedince dochází k vývoji buněk se specifickými vazebnými místy pro různé epitopy, přičemž každá buňka reaguje pouze s jedním epitopem.
- Během vývoje (zejména intrauterinního) dochází k eliminaci autoreaktivních lymfocytů (zakázané klony, „forbidden clones“), čímž vzniká velká skupina 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.

# Klonálně selekční teorie

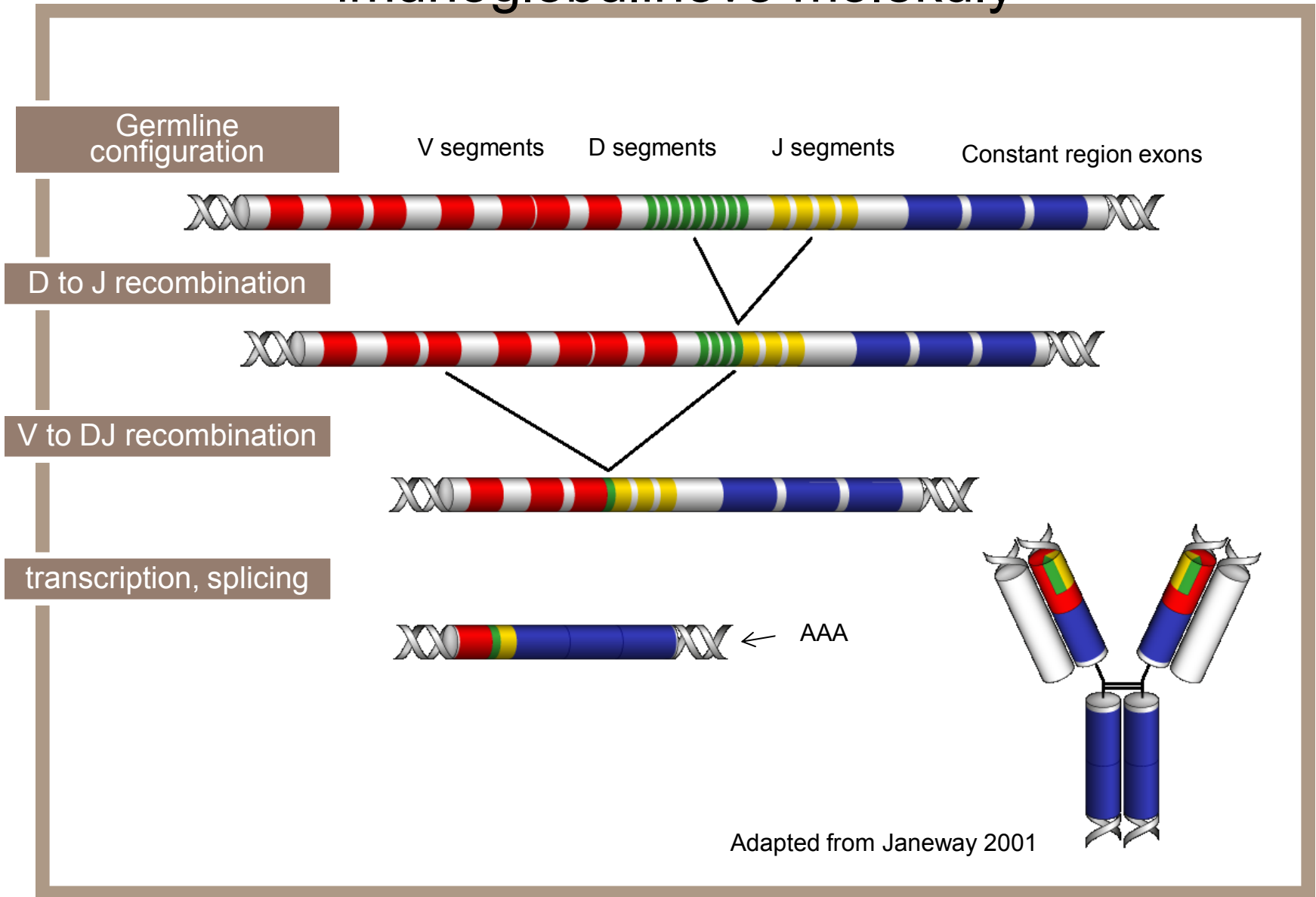


# Variabilní oblast imunoglobulinové molekuly

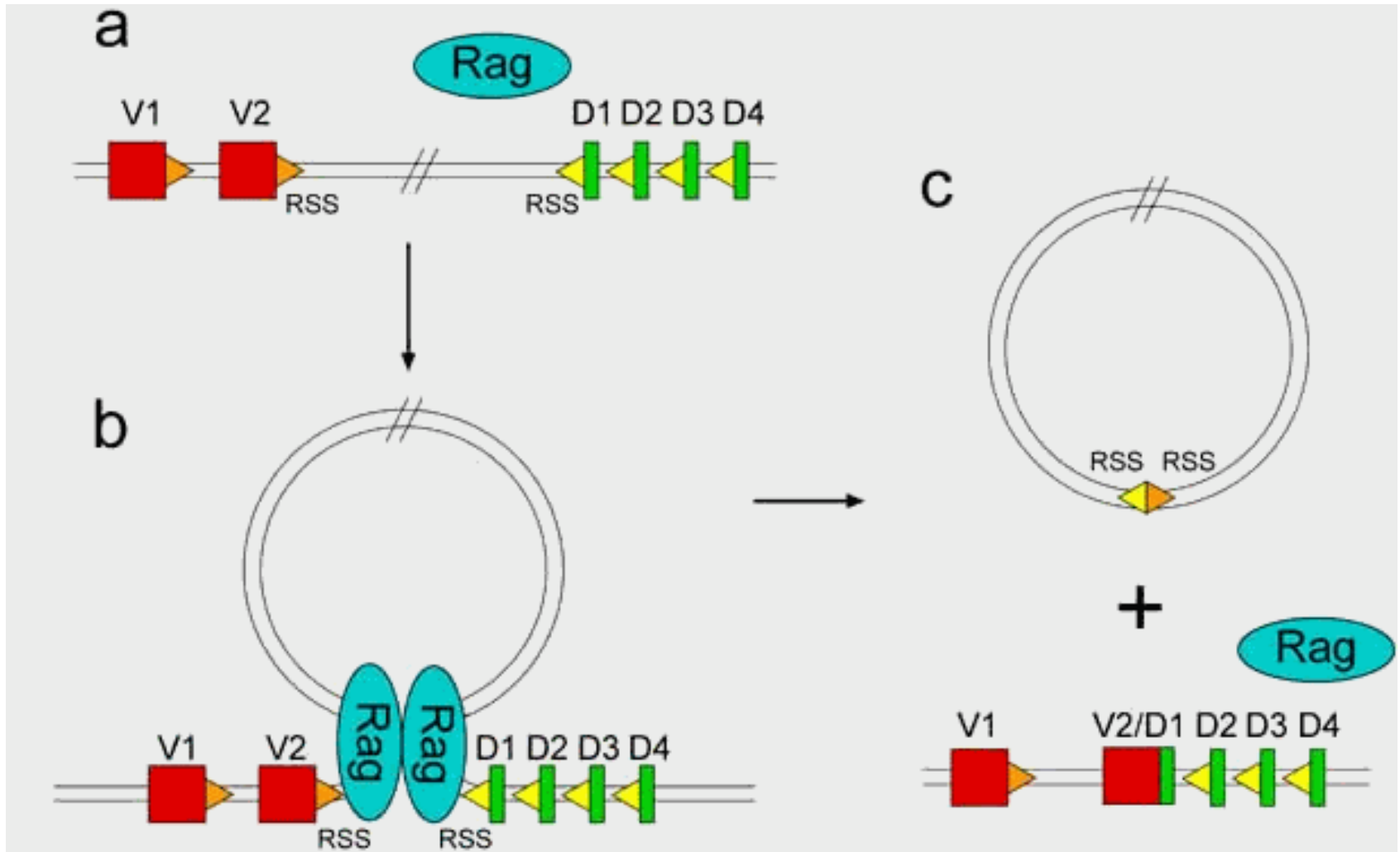
Figure 2.7



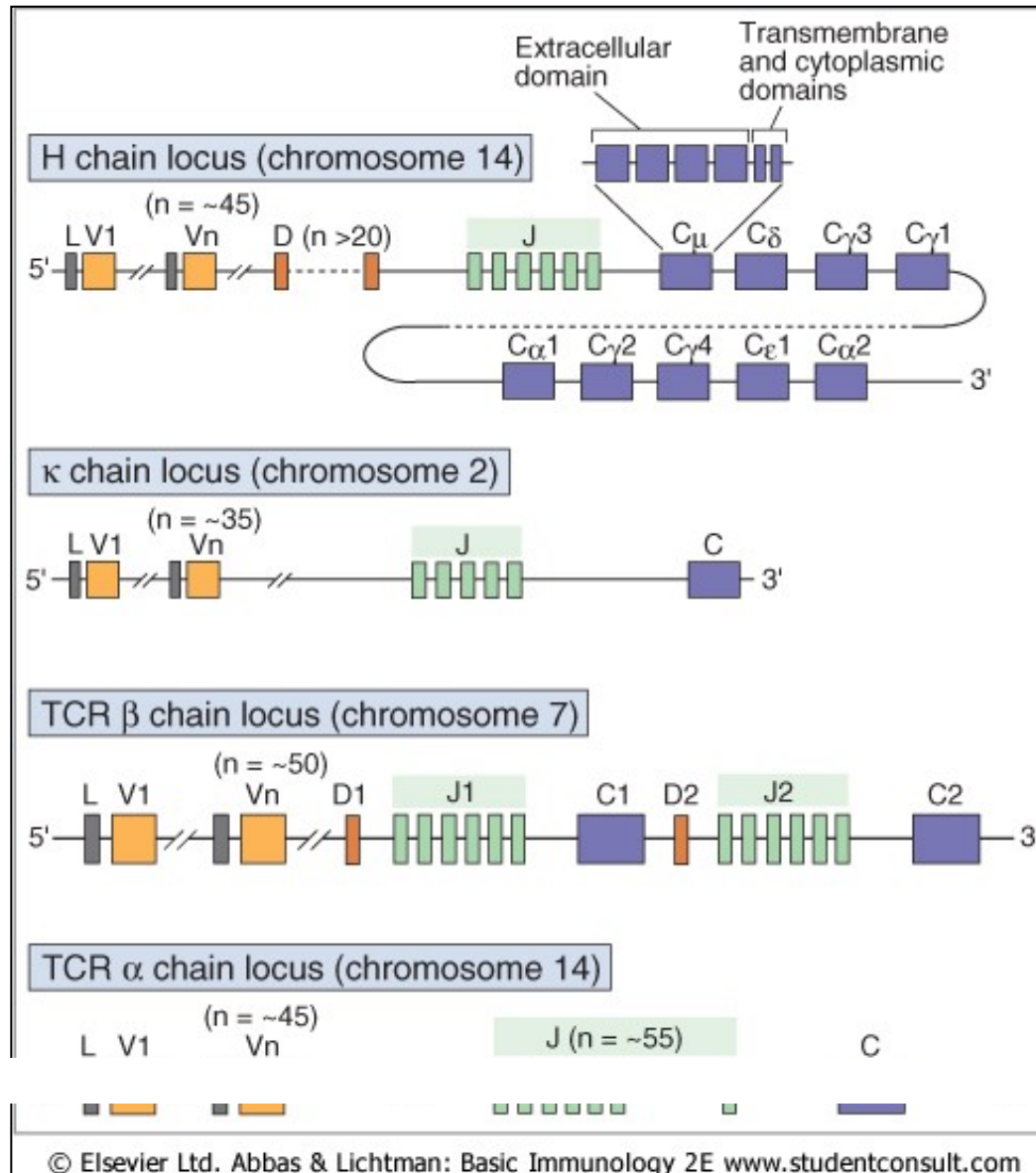
# VDJ rekombinace při vzniku variabilního místa imunoglobulinové molekuly



# Mechanismus VDJ rekombinace



## Vznik variabilních oblastí T- a B- buněčných receptorů



# Počty V, D a J genů účastnících se tvorby T- a B-buněčných receptorů

	Immunoglobulin		T cell receptor	
	Heavy chain	κ	α	β
Number of V gene segments	45	35	45	50
Number of diversity (D) gene segments	23	0	0	2
Number of joining (J) gene segments	6	5	~50	12

## Mechanism

**Combinatorial diversity:**

Number of possible V-(D)-J combinations: Ig:  $\sim 10^6$       TCR:  $\sim 3 \times 10^6$

**Junctional diversity:**

Removal of nucleotides

Addition of nucleotides (N-region or P-nucleotides)

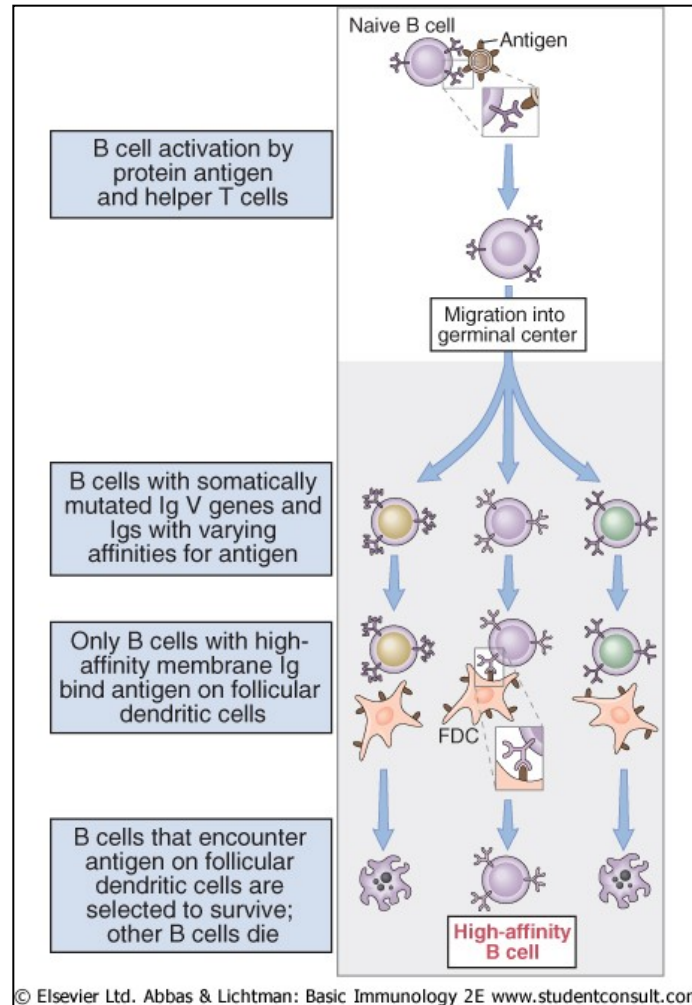
junctional diversity

# Somatické hypermutace

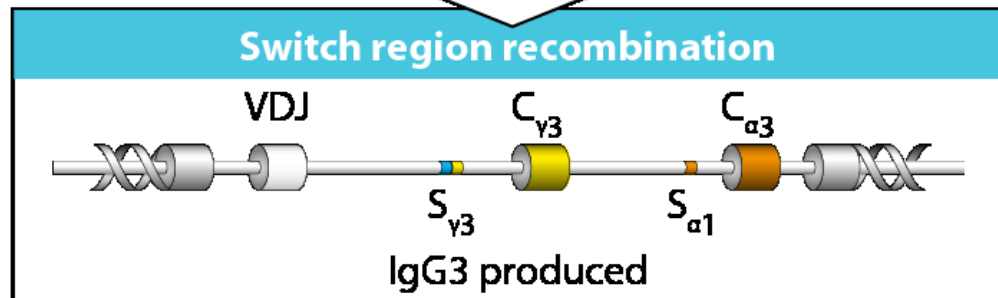
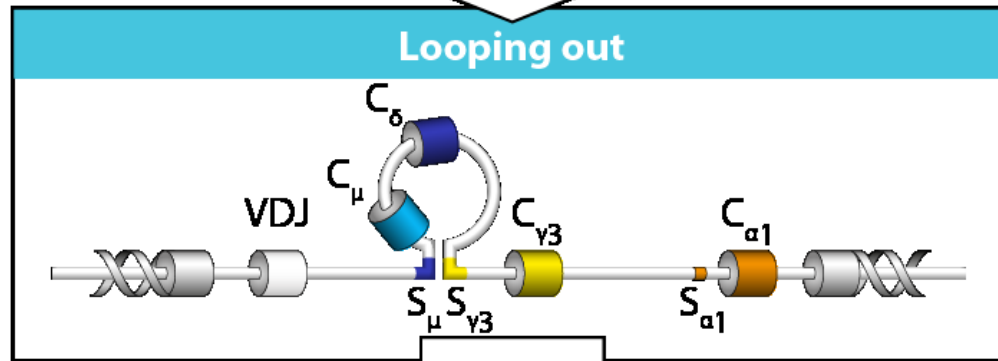
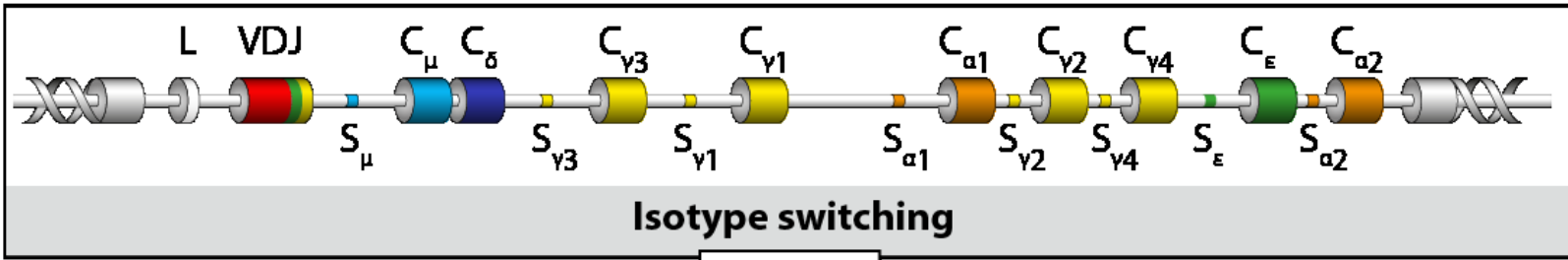
- Probíhají u aktivovaných B-lymfocytech v germinálních centrech sekundárních lymfatických orgánů (tj po proběhlé antigenní stimulaci).
- Proces je indukován enzymem AID (activation-induced deaminase).
- Frekvence mutací je až  $10^6$  x větší než v jiných oblastech genomu.
- Prezentace antigenů na folikulárních dendritických buňkách B-lymfocytům vede k následné selekci klonů s nejvyšší afinitou k antigenu – celkově proces označujeme jako afinitní maturace.



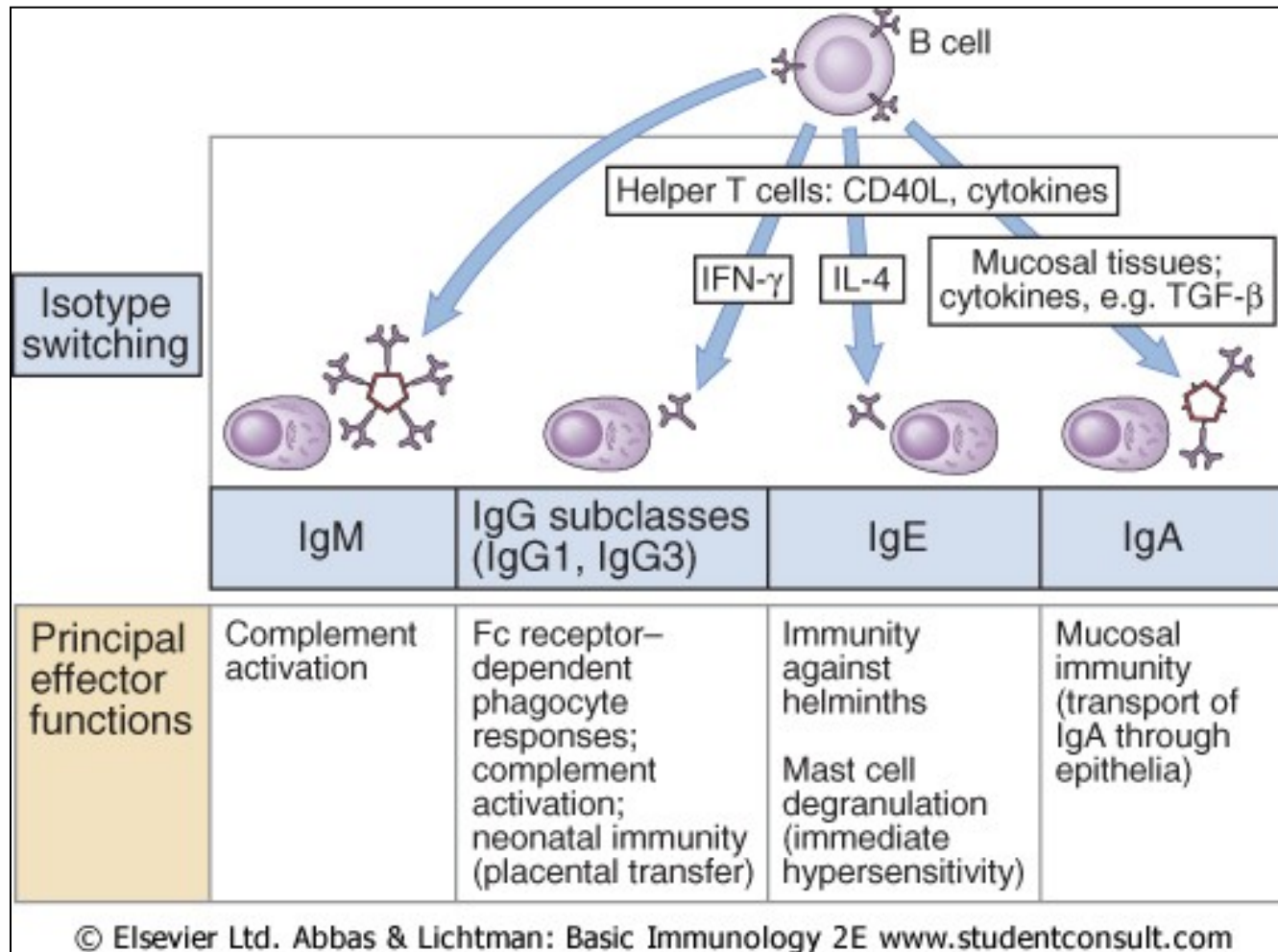
# Selekce B-lymocyťů s nejvyšší afinitou k antigenu v germinálních centrech



# Izotypový přesmyk



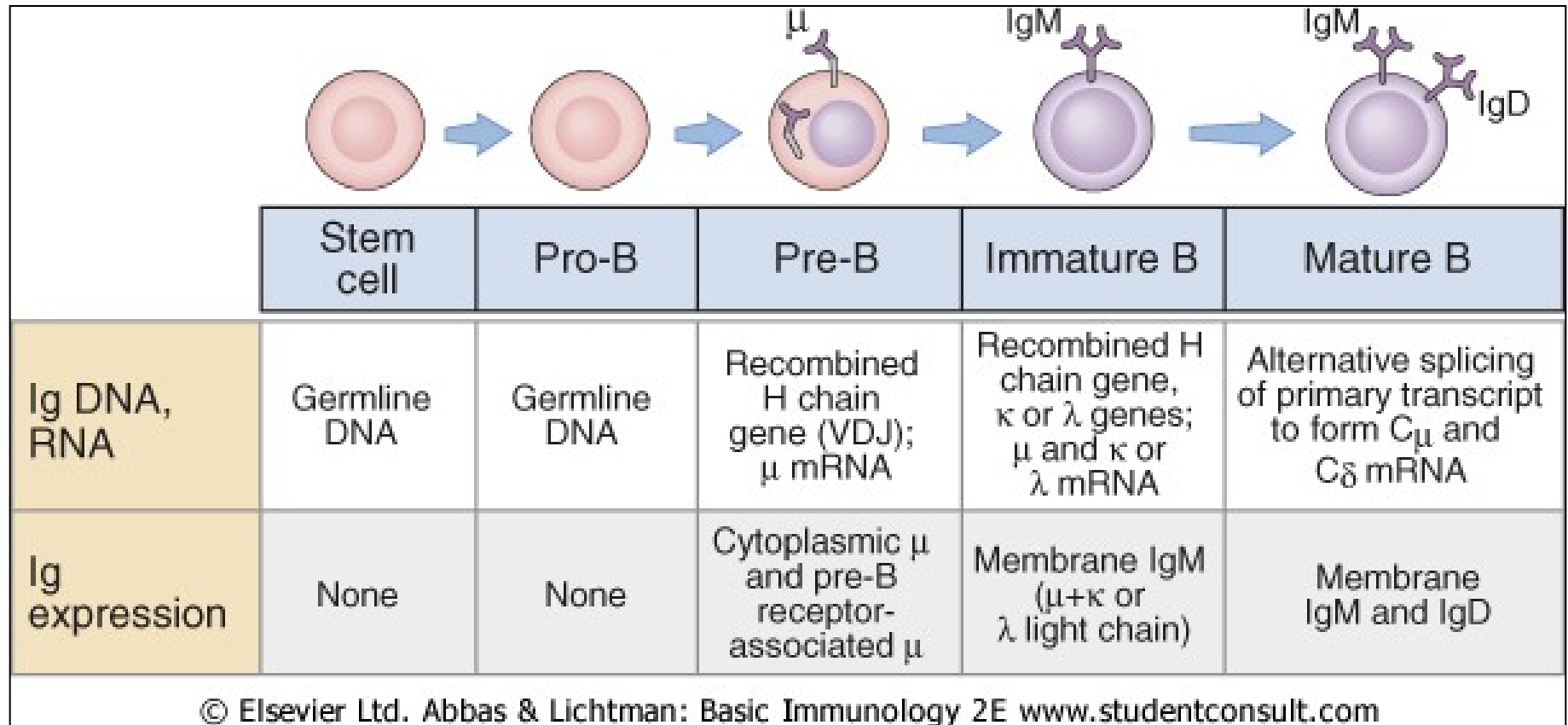
# Izotypový přesmyk závisí na cytokinovém prostředí a stimulaci Th lymfocyty



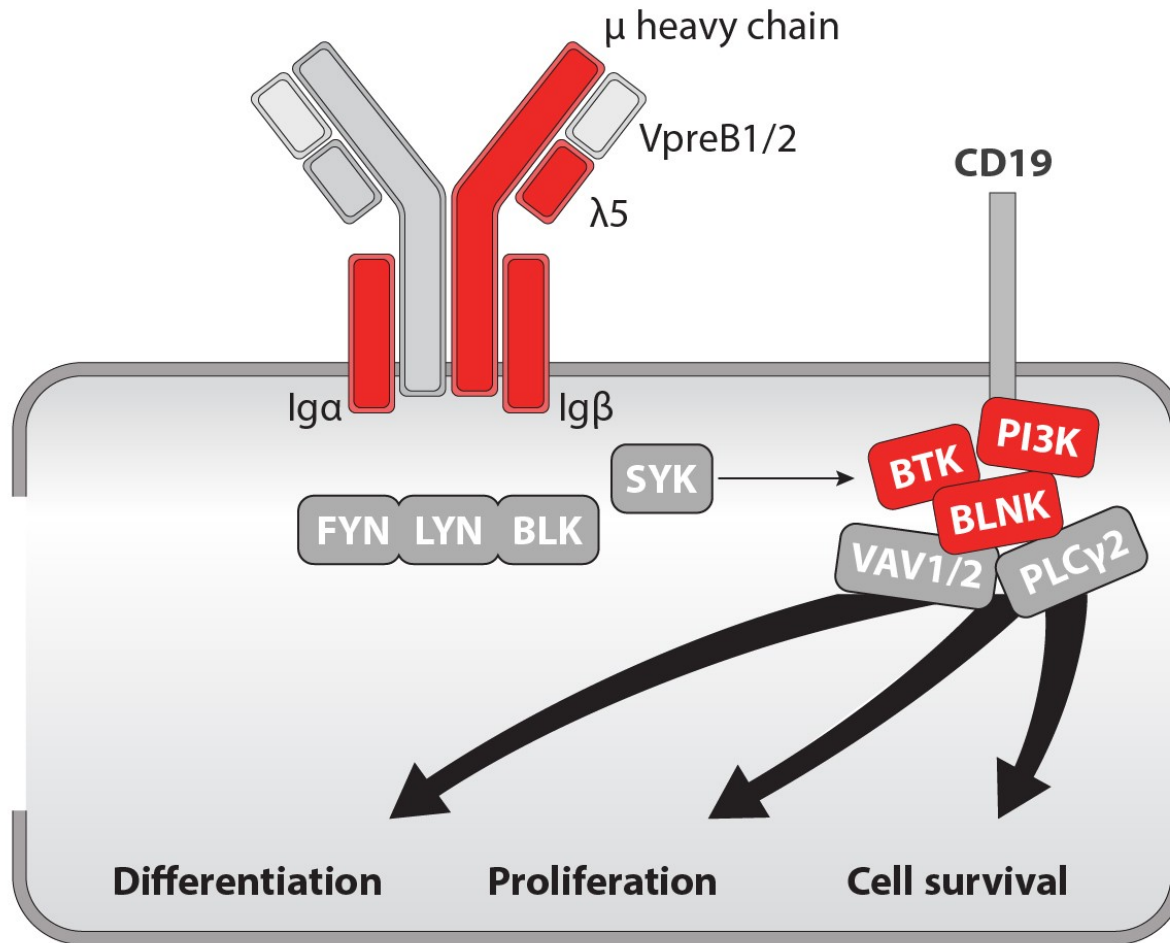
# Vývoj B-lymfocytů v kostní dřeni

- **Kmenová buňka:** bez povrchových znaků B-linie, bez přeskupování imunoglobulinových řetězců
- **Pro-B lymfocyt** – dochází k procesu vyštěpování v oblasti těžkých řetězců, exprese některých povrchových znaků B-lymfocytů (např. CD19), imunoglobulinové řetězce nejsou prokazatelné ani cytoplasmaticky.
- **Pre-B-lymfocyty** – došlo k ukončení VDJ rekombinace těžkých řetězců,  $\mu$  řetězec je prokazatelný intracytoplasmaticky. Na povrchu se objevuje pre-B receptor – složený z  $\mu$  řetězce a náhraních (surrogát) řetězců V-preB a  $\lambda 5$ . Přenos signálu tímto receptorem je podmínkou dalšího vývoje B-lymfocytů.
- **Nezralý B-lymfocyt** – došlo k přeskupení lehkých řetězců (V-J), na povrchu je B-cell receptor – monomerní IgM
- **Zralý B-lymfocyt** – má na povrchu receptory IgM a IgD

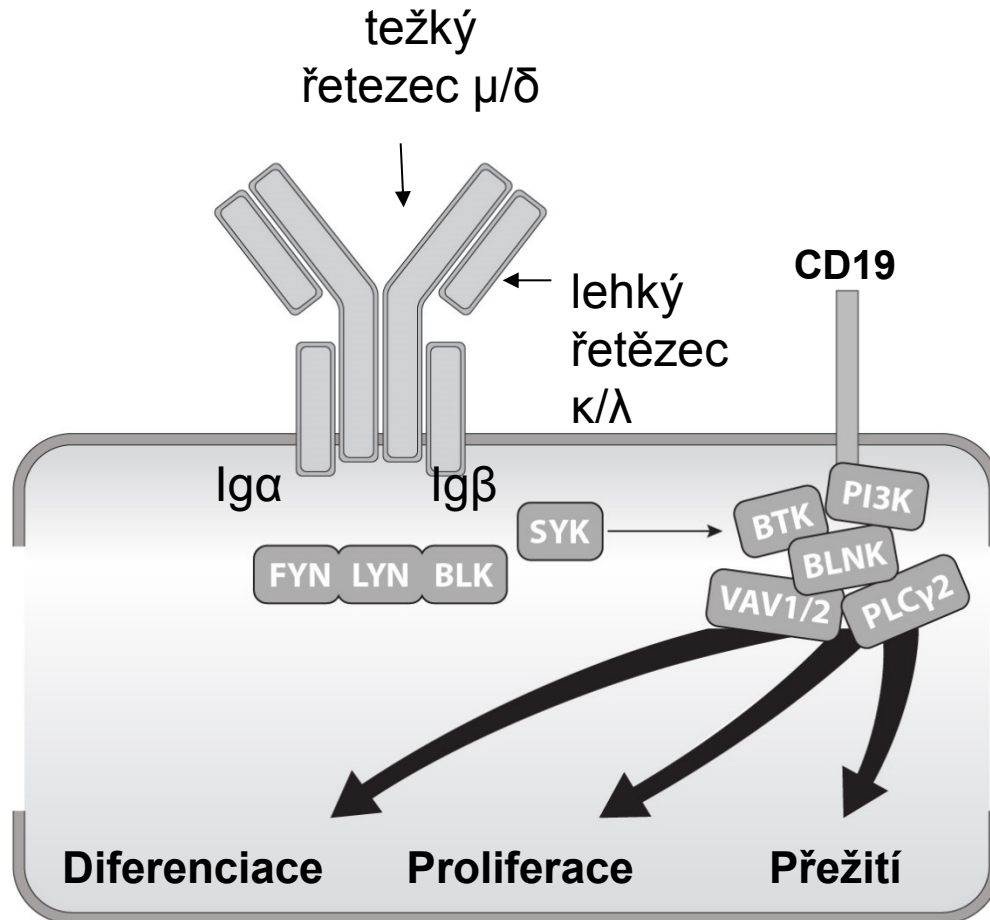
# Vývoj B-lymfocytů v kostní dřeni



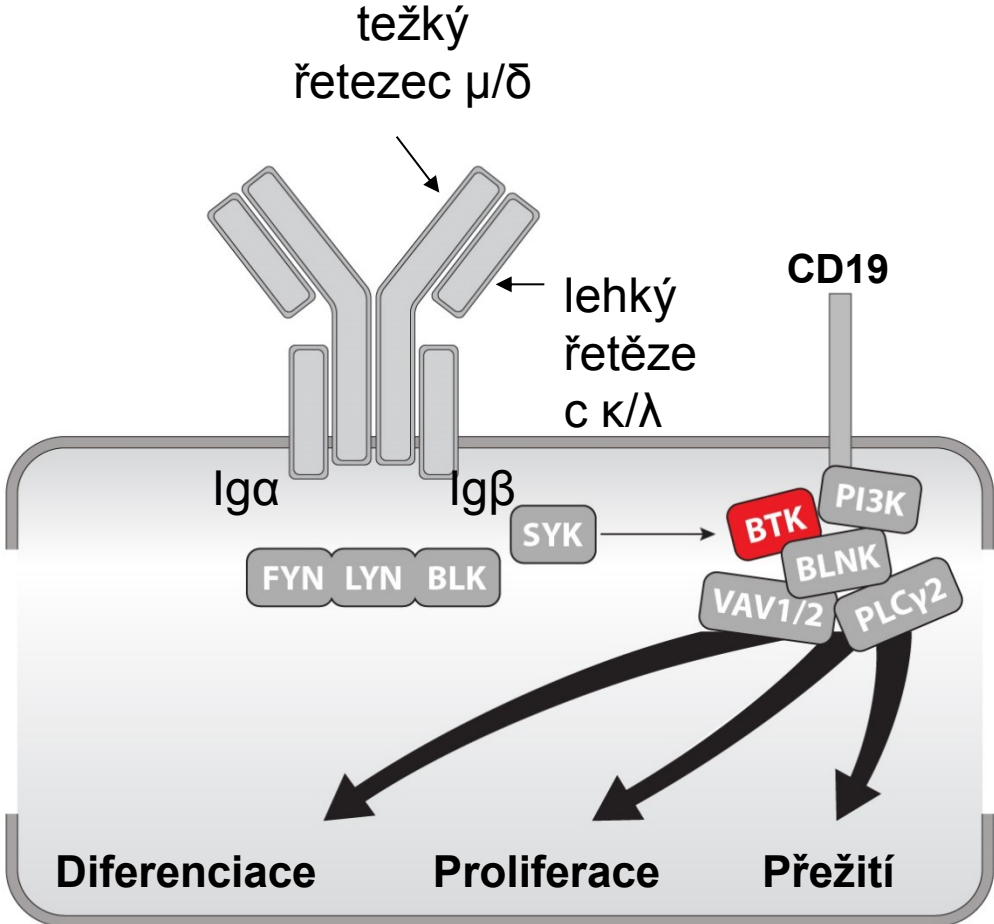
# Pre B-cell receptor



# B-cell receptor



# B-cell receptor

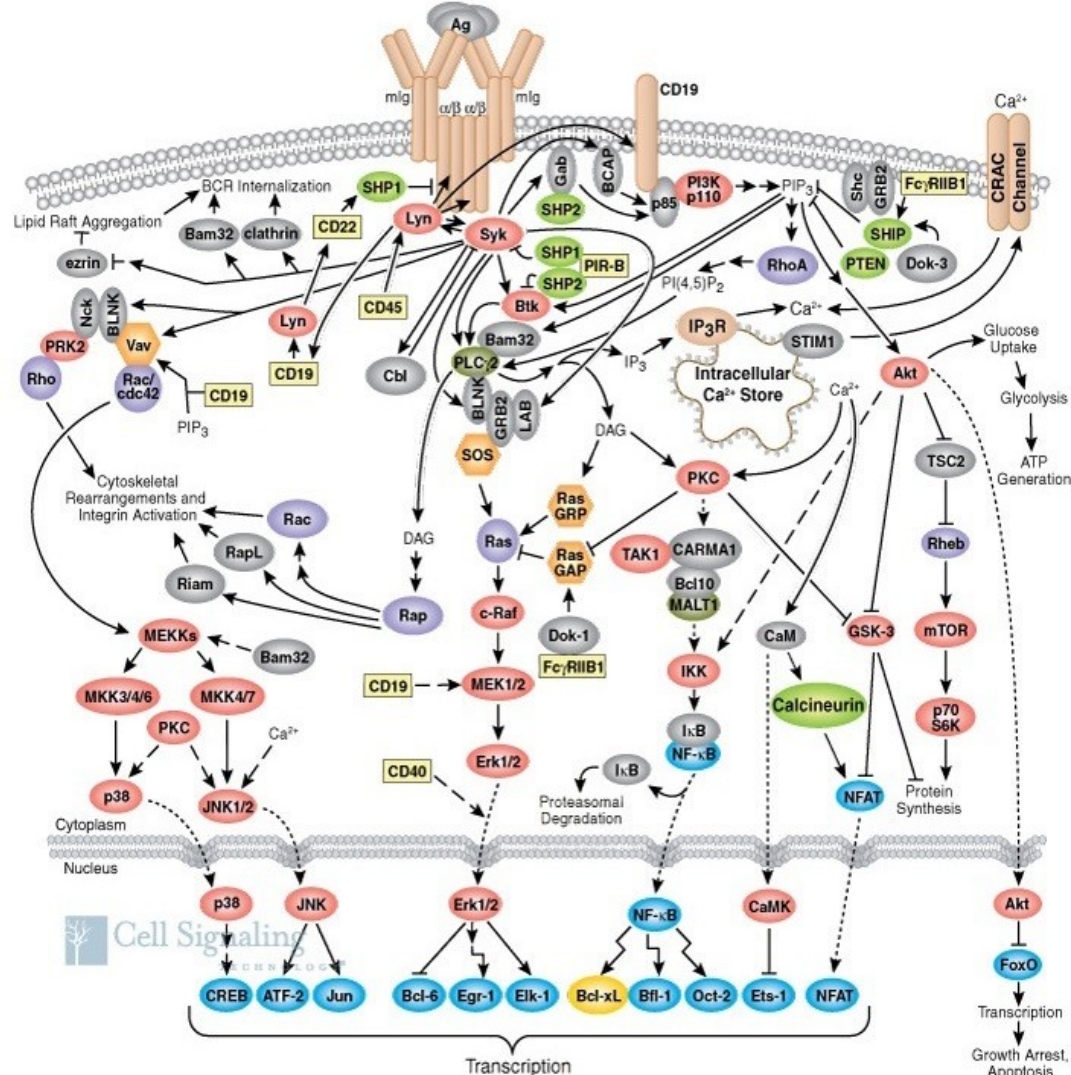




# Brutonova tyrozinkináza (BTK)

- Jedná se o klíčový proces v aktivaci, diferenciaci a vývoji B-lymfocytů
- Mutace: X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie
- Blokátory BTK (např. ibrutinib) se používají k léčbě B-lymfocytárních malignit.

# Přenos aktivačního signálu v B-lymfocytech

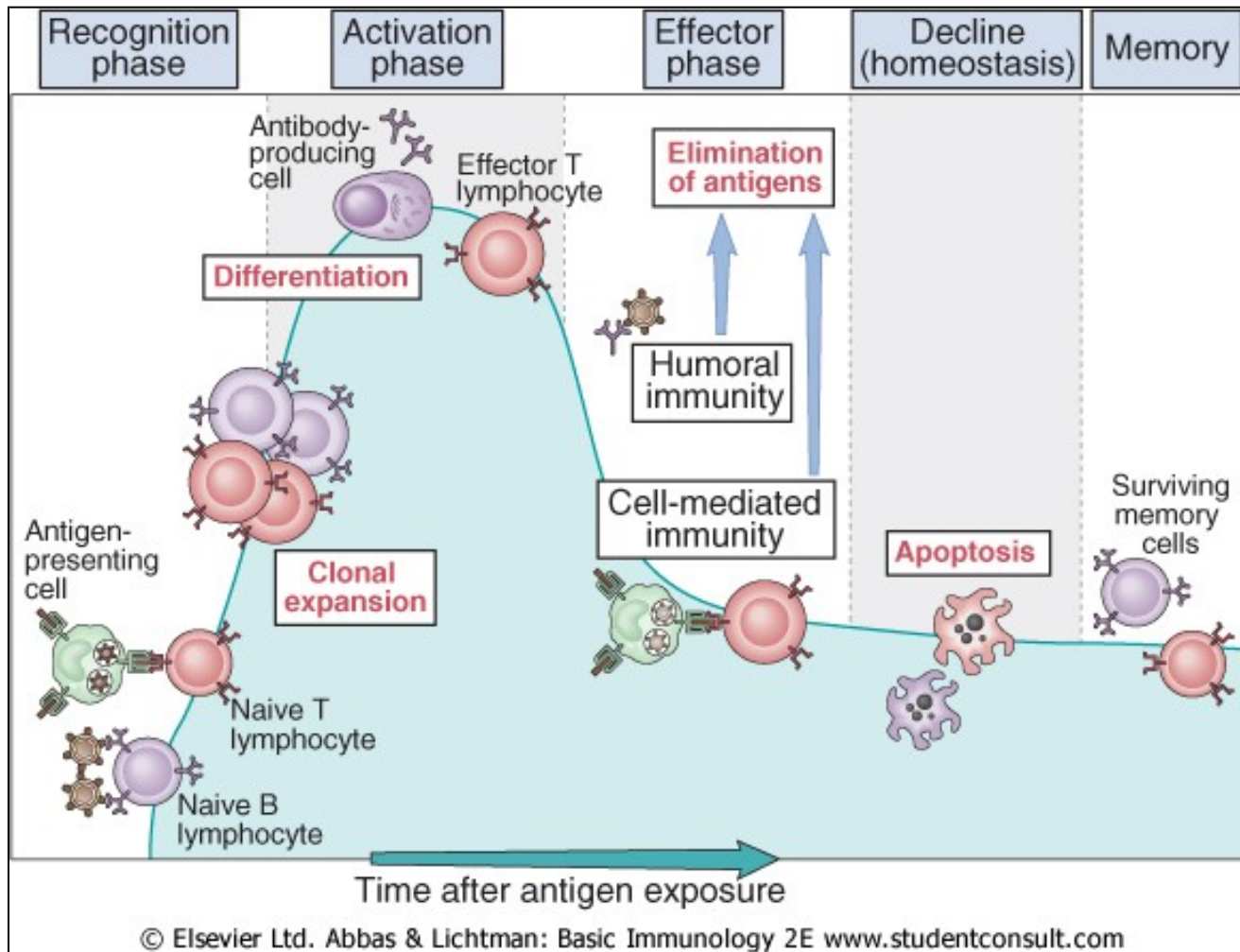


# Primární fáze protilátkové reakce

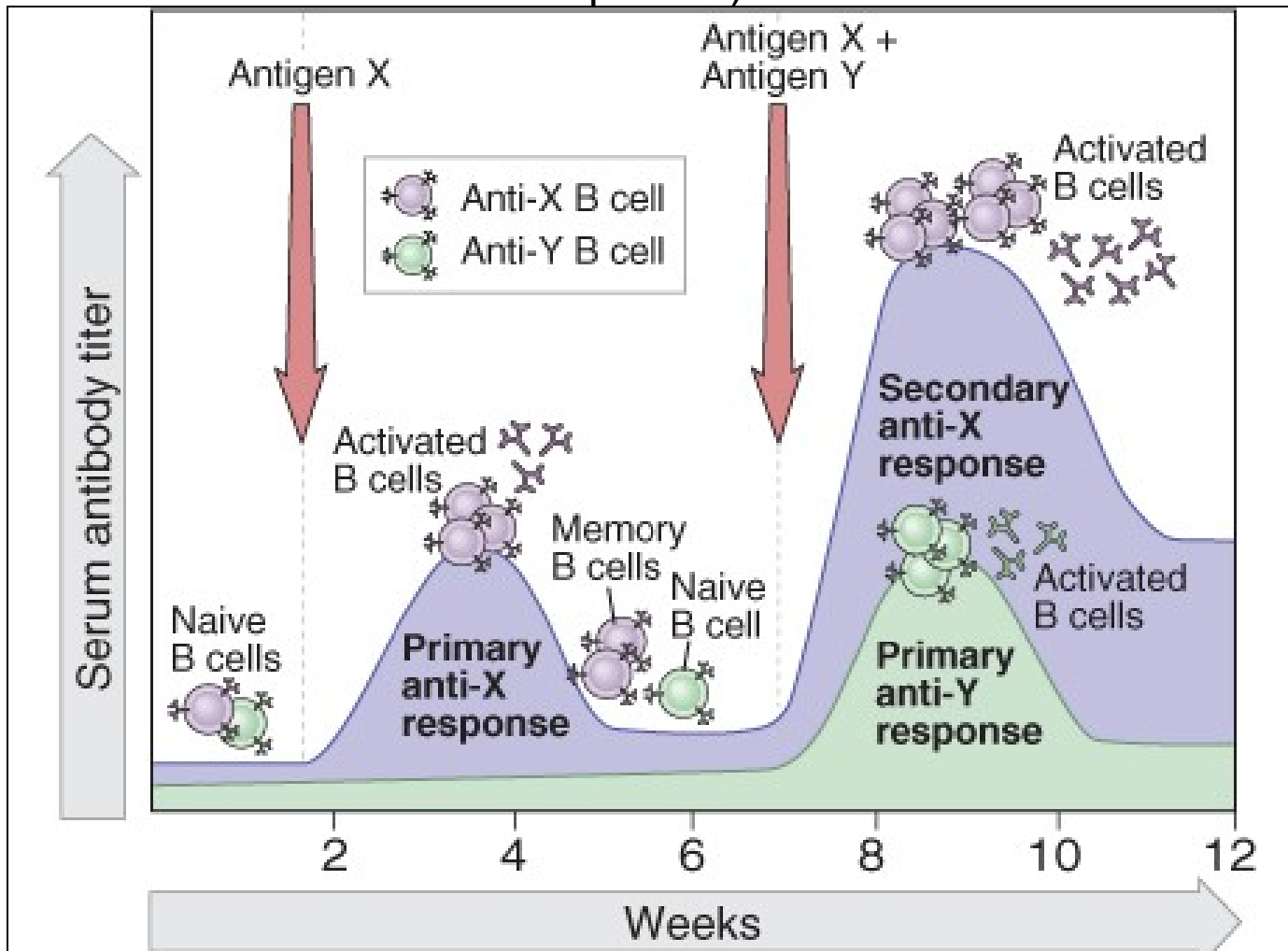
- Nativní nebo opsonizovaný antigen zachycen folikulárními dendritickými buňkami.
- Stimulace B-lymfocytů v lymfoidních foliklech.
- Současně prezentace antigenů T-lymfocytům v T-zóně – ty postupně migrují na okraj lymfoidních foliklů.
- Vzniklé plazmatické buňky produkují IgM (především v kostní dřeni).

# Sekundární fáze protilátkové reakce

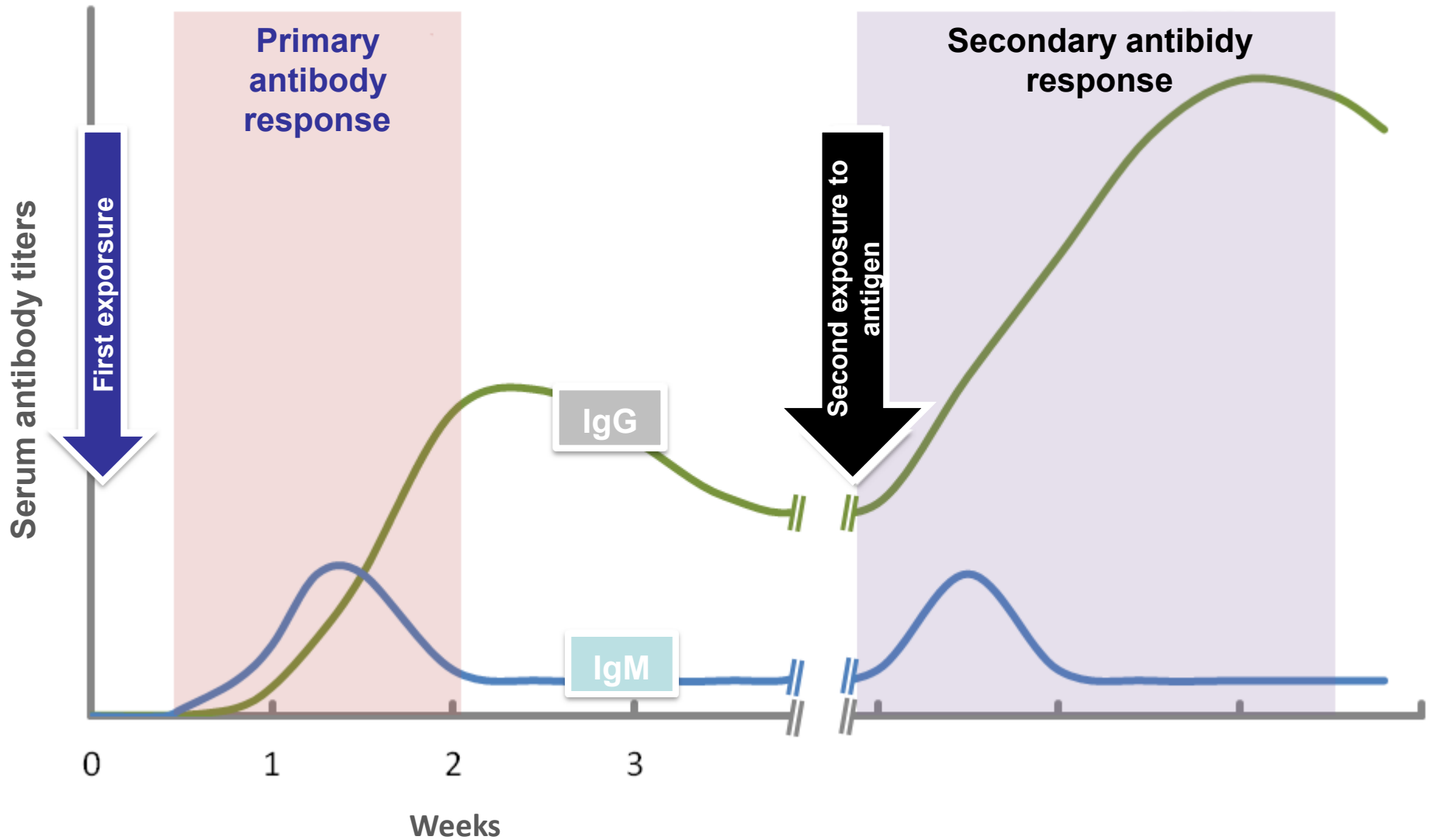
- Probíhá v germinálních centrech sekundárních lymfoidních folikulů.
- Tfh lymfocyty stimulují B-lymfocyty k somatickým hypermutacím a isotypovému přesmyku.
- Dochází k afinitní maturaci B-lymfocytů.
- Značná část B-lymfocytů s nízkou afinitou BCR hyne.



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



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



# Imunologická paměť

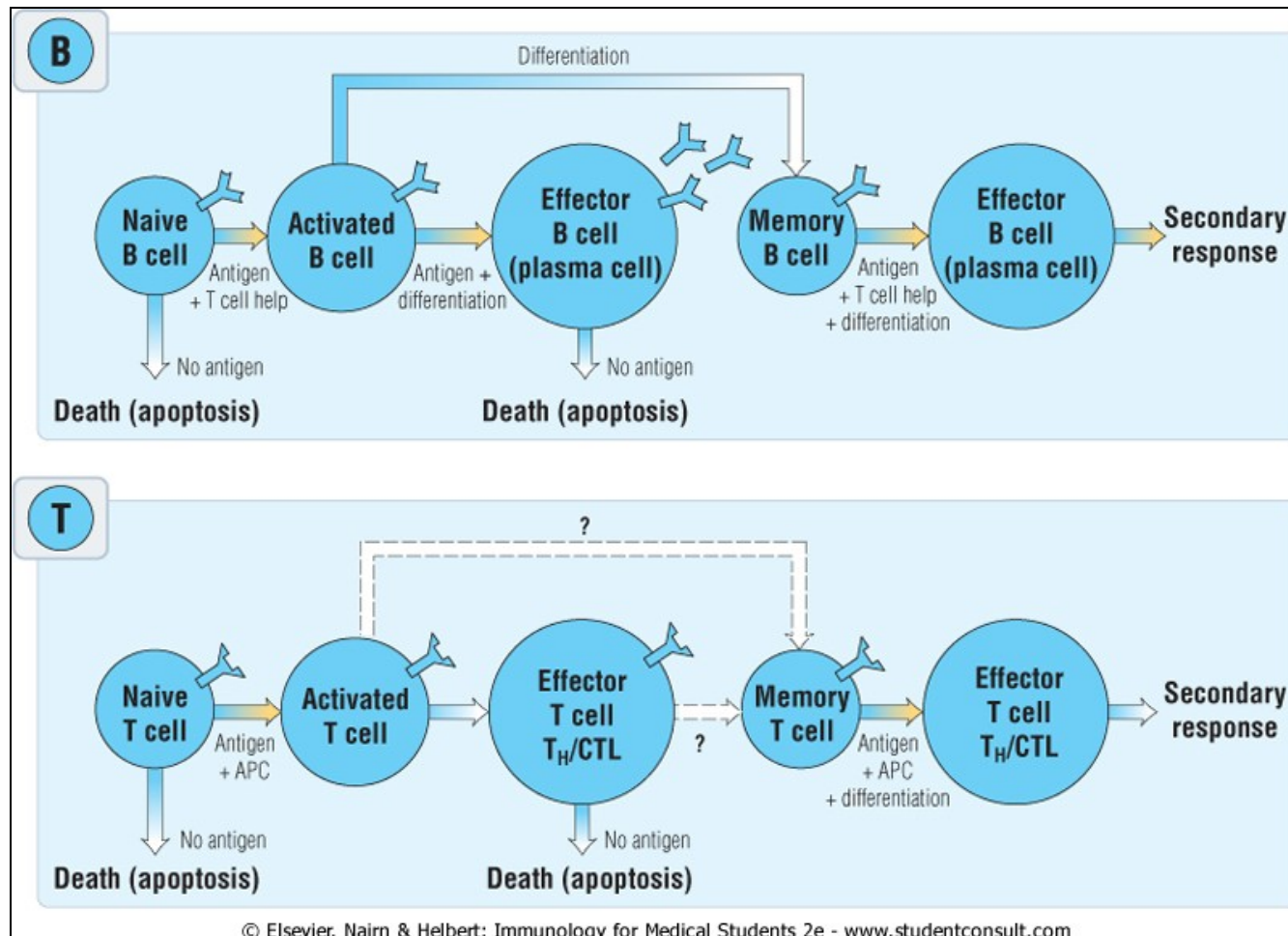
- Je jedním z charakteristických rysů adaptivní imunity.
- Je založena na existenci dlouho žijících, antigen-specifických paměťových T- a B-lymfocytů.
- Tyto buňky jsou v případě opakované antigenní stimulace schopny rychlé proliferace a terminální diferenciaci v efektorové buněčné formy.
- Výsledkem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



# Terminálně diferencované buňky adaptivní imunity

- B-lymfocyty → plazmatické buňky
- T-lymfocyty → efektorové formy pomocných a cytotoxických T-lymfocytů

# Vznik efektorových a paměťových buněk v T- a B-lymfocytární linii



# 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)

# Osud antigenu v organismu a iniciace imunitní odpovědi

# Způsob rozvinutí imunitní reakce závisí řadě faktorů

- Typ antigenu – chemické složení, rozdílná indukce imunitní odpovědi u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- Místě vstupu antigenu – vstup cestou MALT, kůží, vznik antigenu přímo v těle (např. virové partikule).
- Faktu, jedná-li se o reakci primární či sekundární.