

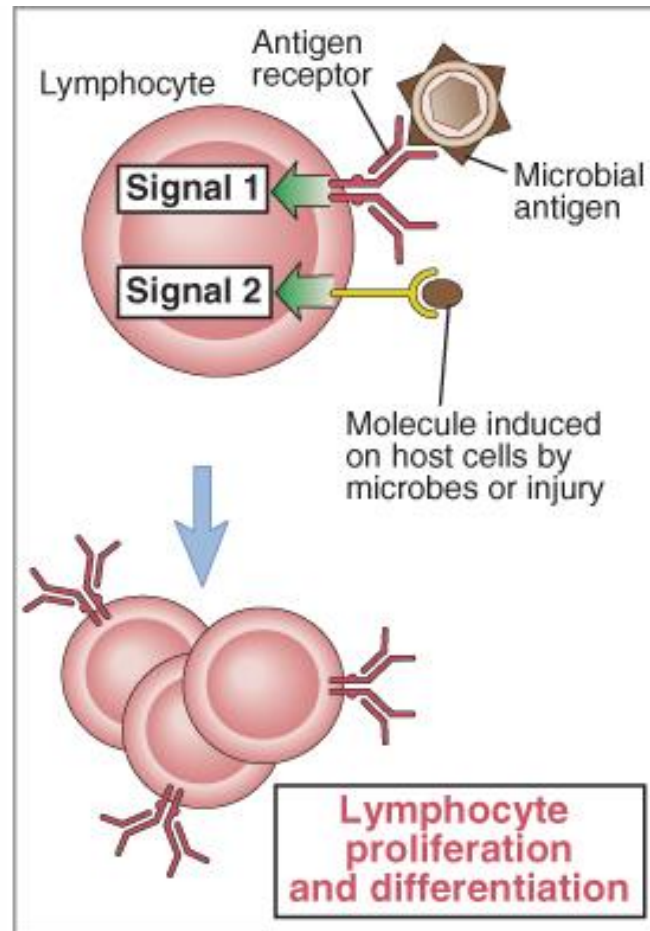
# Adaptivní (získaná) imunitní reakce

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



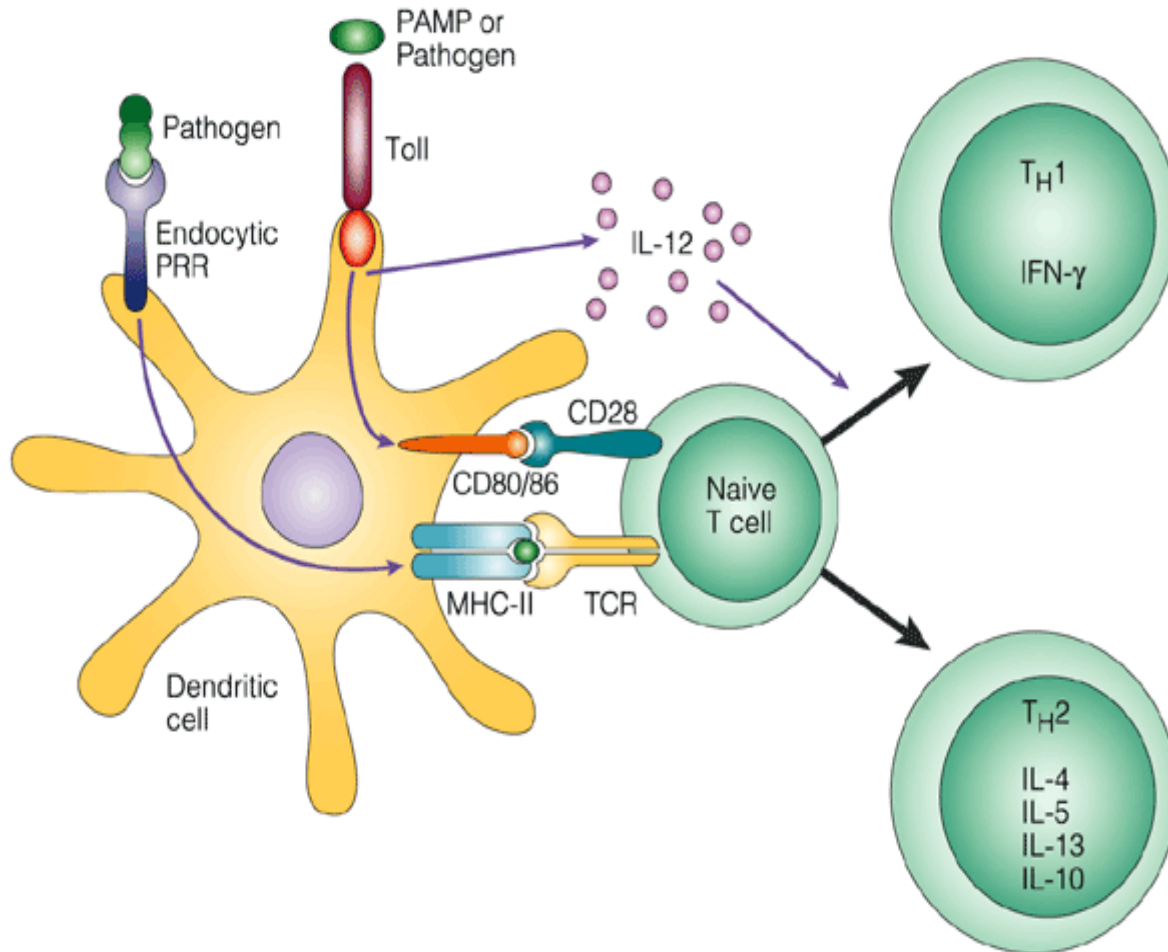
DENDRITICKÉ BUŇKY MUSÍ  
BÝT PRE-STIMULOVÁNY

SIGNÁLY

NEBEZPEČÍ

ABY BYLY SCHOPNY  
AKTIVOVAT T LYMFOCYTY

# PAMP jsou důležité v aktivaci dendritických buněk

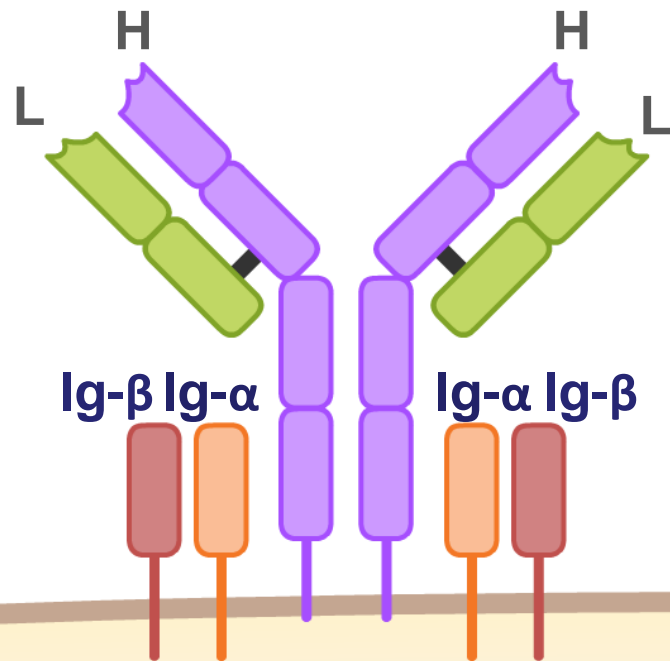


# Aktivace buněk specifického imunitního systému

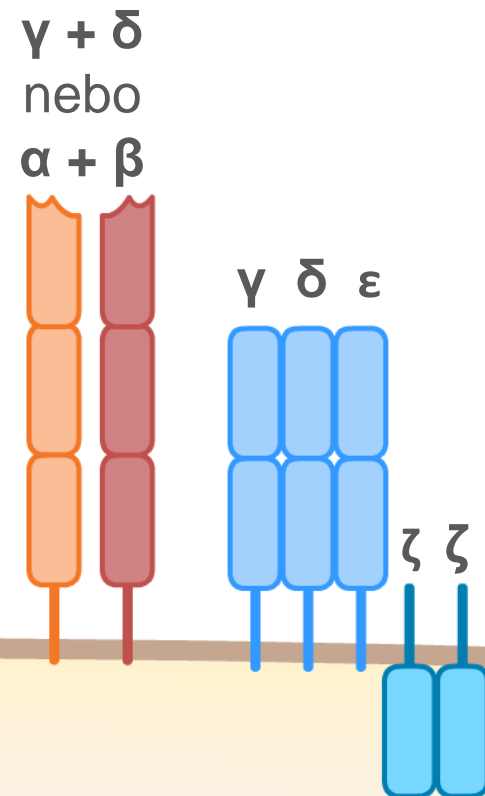
- B-lymfocyty – vazba nativního antigenu na B-buněčný receptor (BCR) + pro další vývoj jsou nutné další signály. Rozdíl je u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- T-lymfocyty- antigen musí být degradován a navázán na molekuly HLA. Až tento komplex simuluje T-buněčný receptor (TCR) + jsou nutné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

# Antigen-specific receptors T- a B- lymfocytů

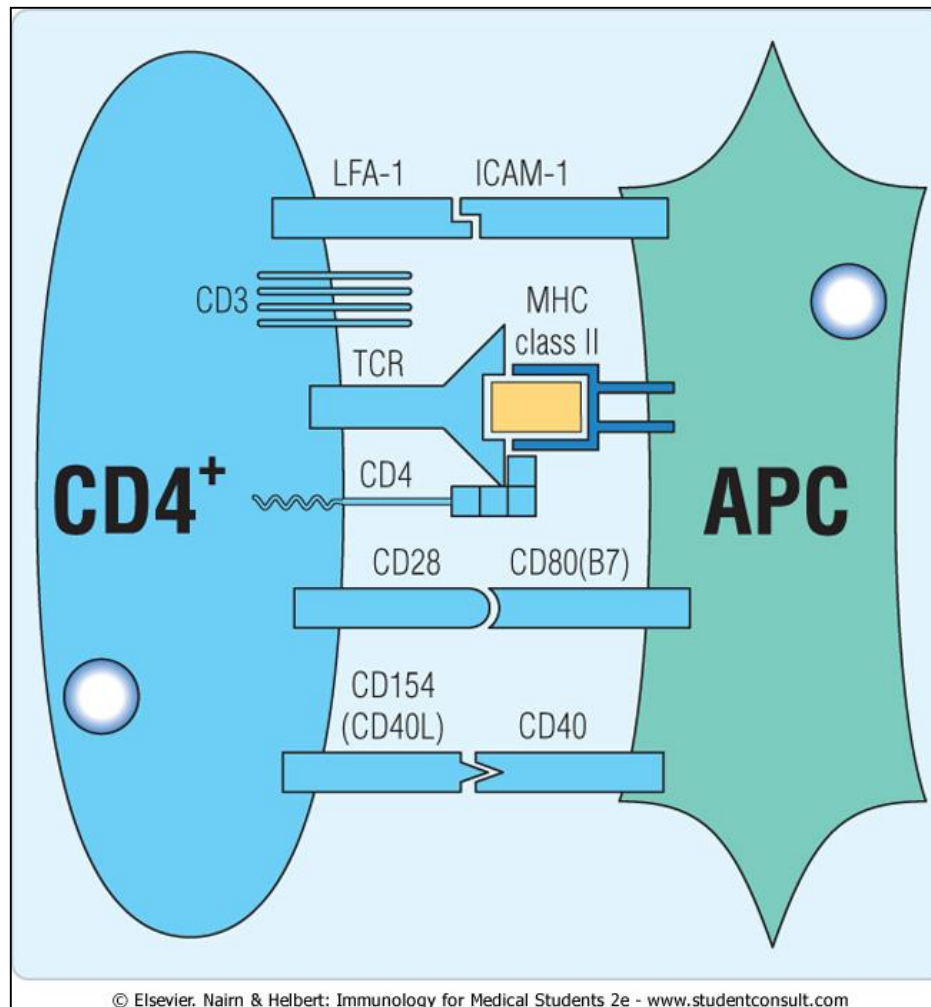
B cell receptor - BCR



T-cell receptor - TCR

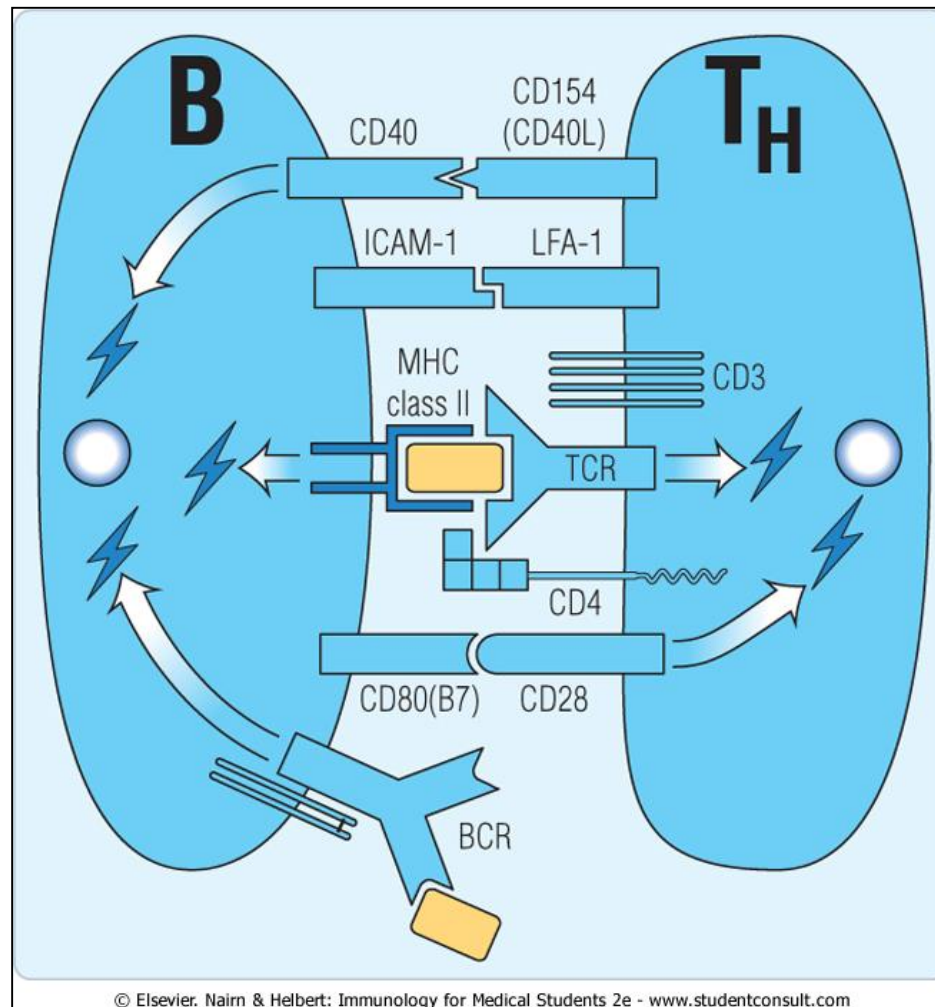


# Kostimulační molekuly při aktivaci T-lymfocyту antigen prezentující buňkou

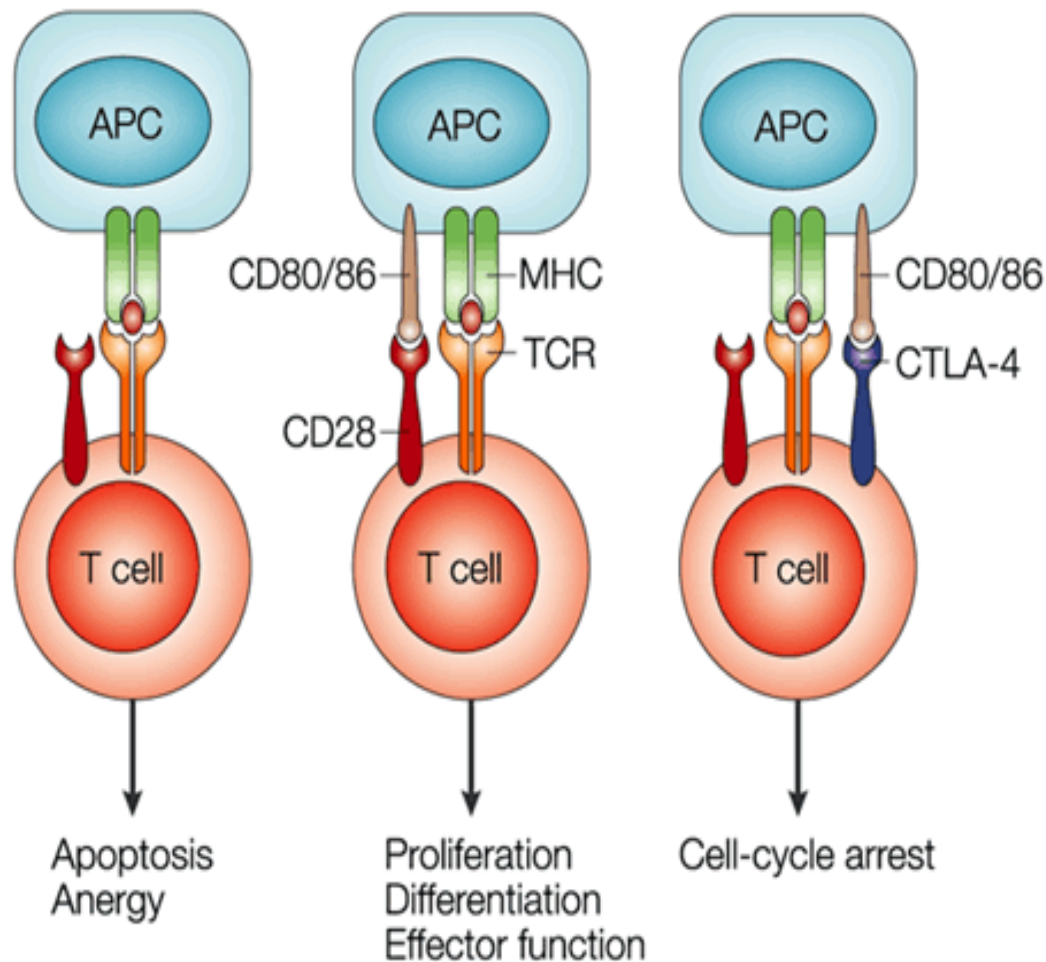




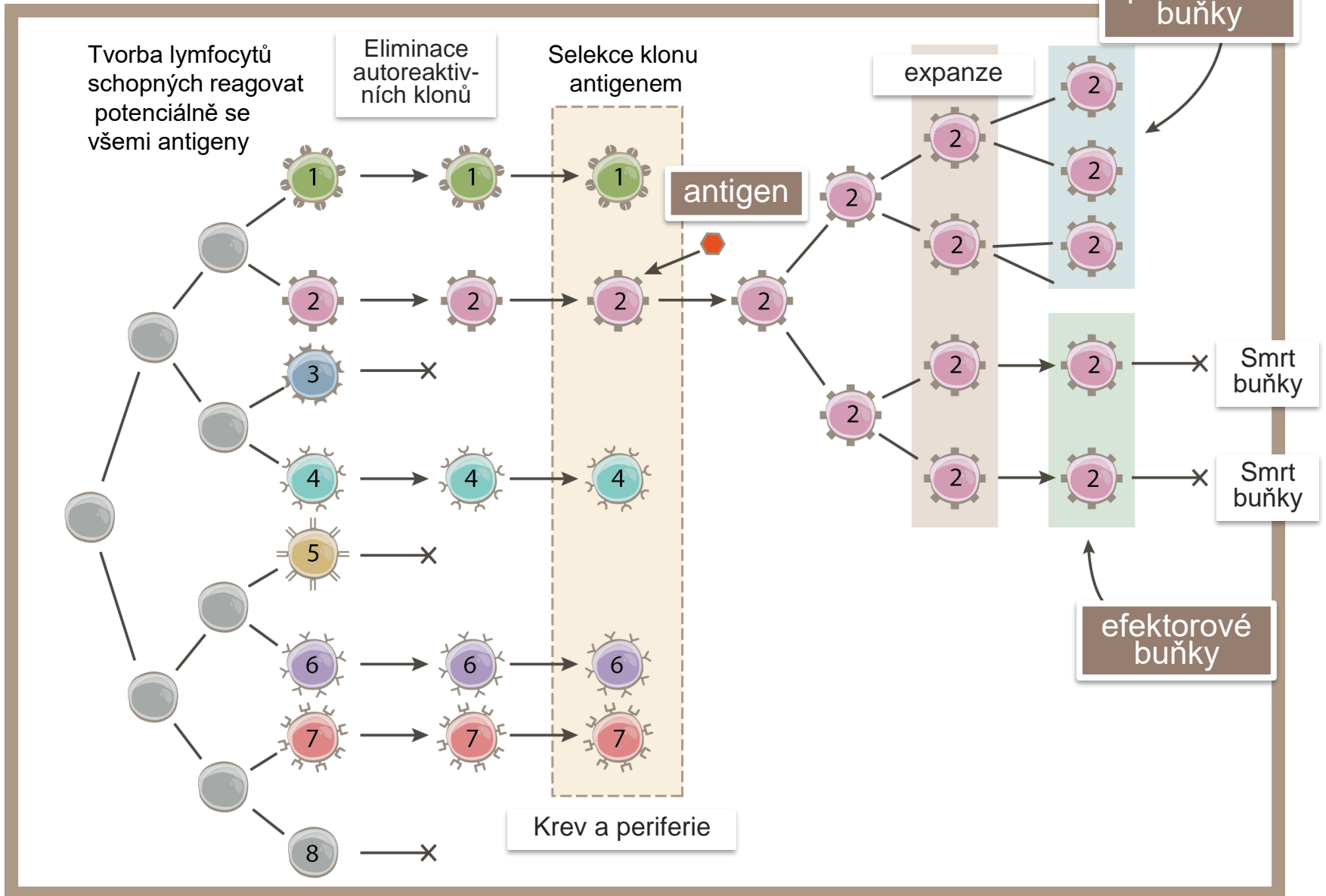
# Kostimlační signály při interakci T-B- lymfocyt



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



# Klonálně selekční teorie

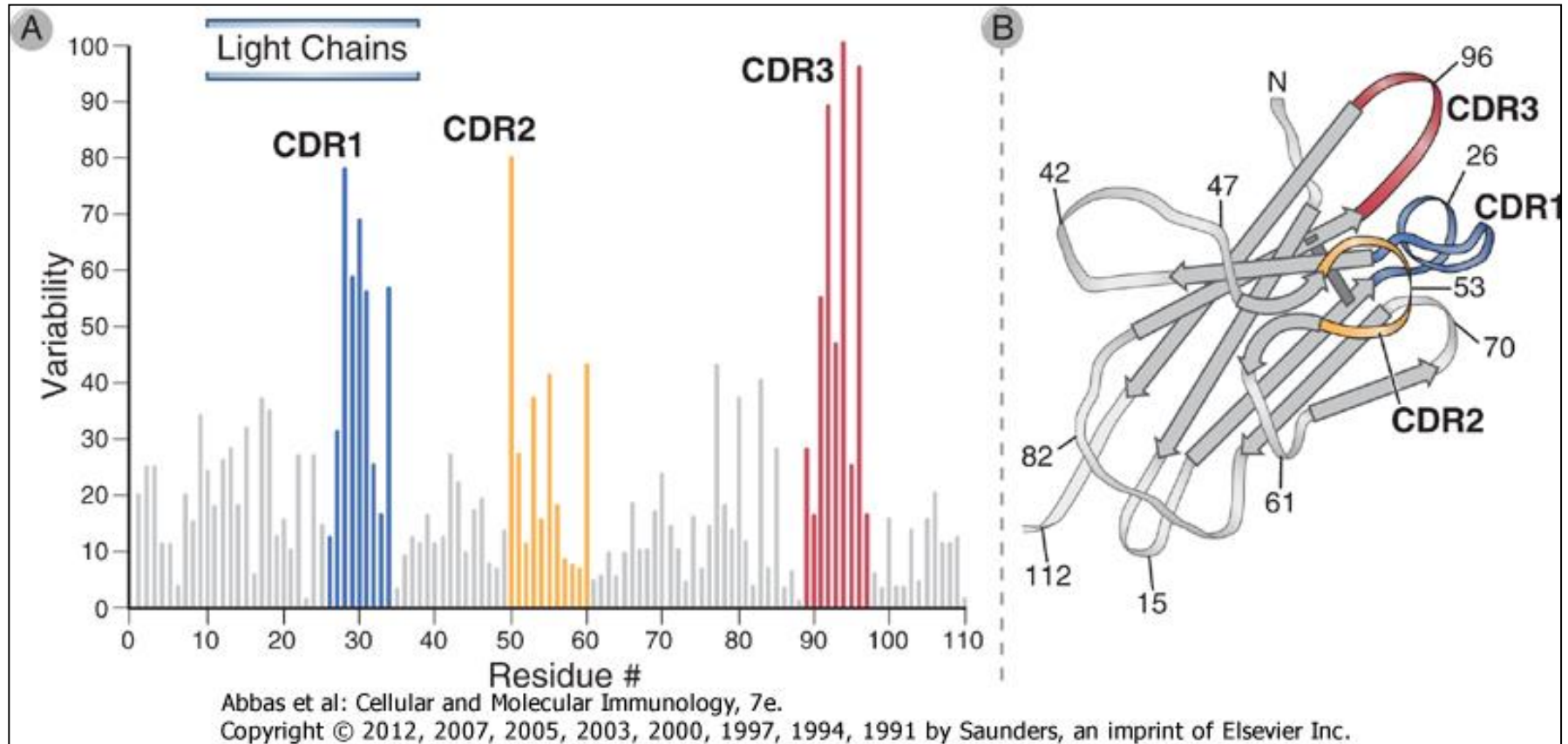


# Klonálně selekční teorie

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.

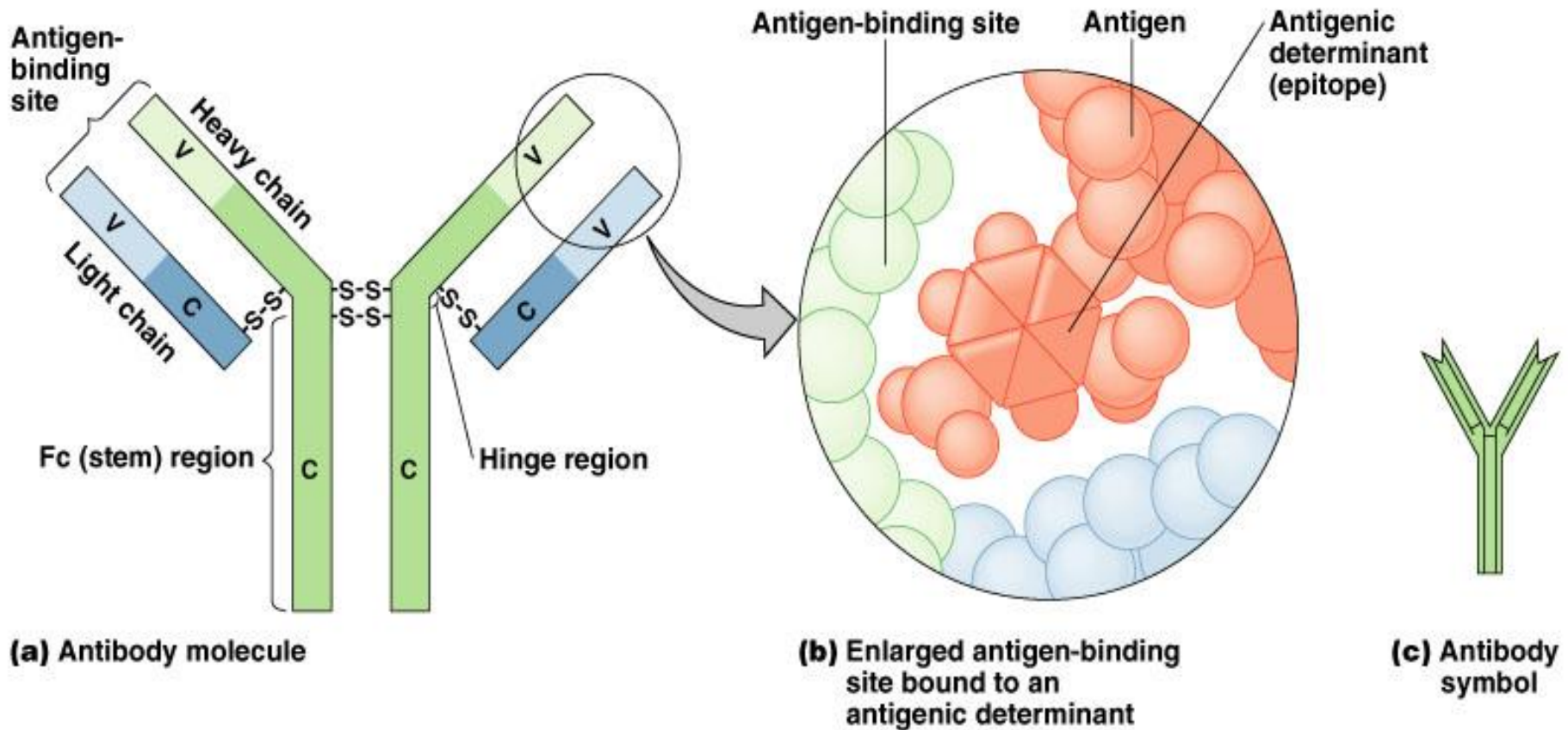
# Variabilní oblast imunoglobulinové molekuly



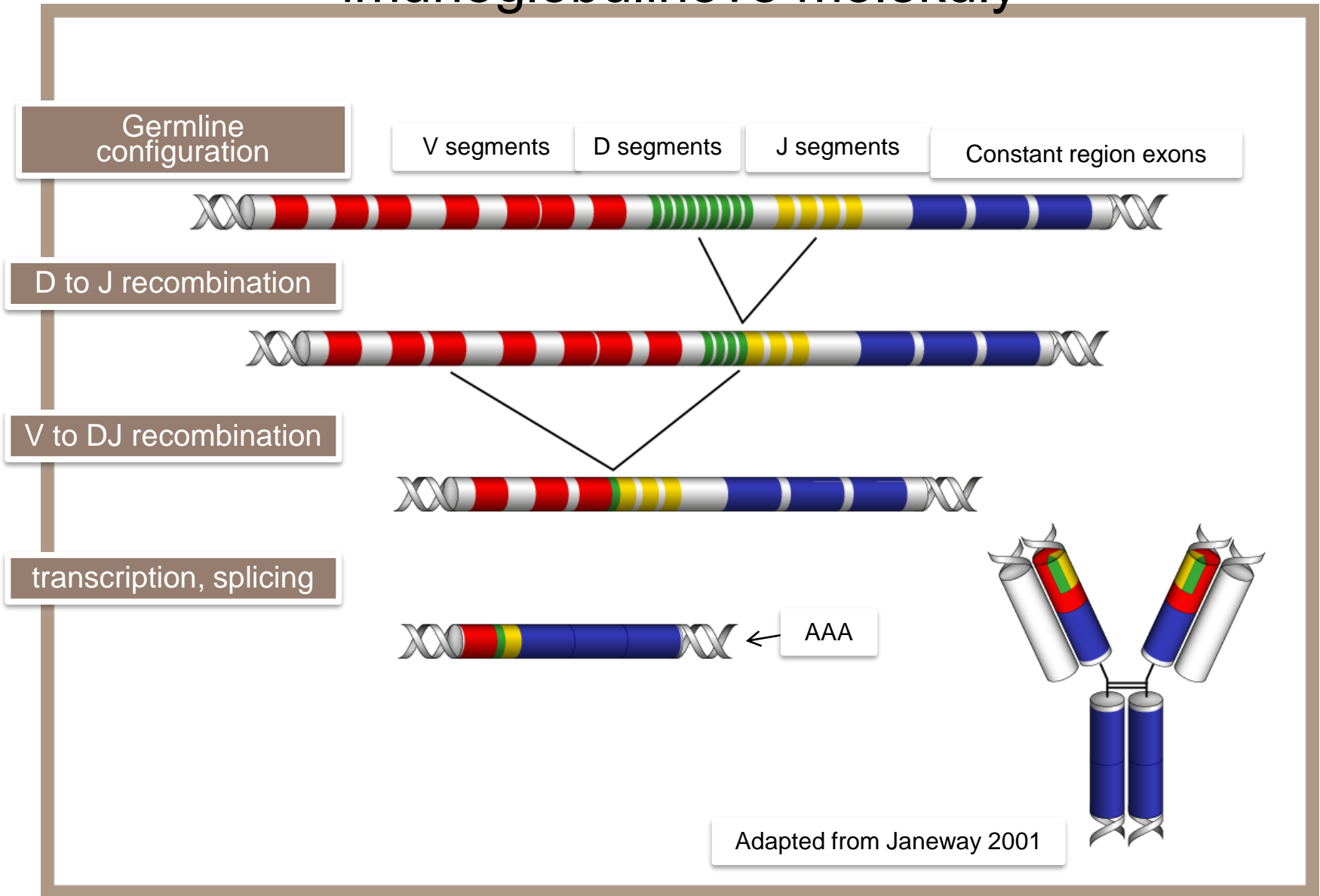
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

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

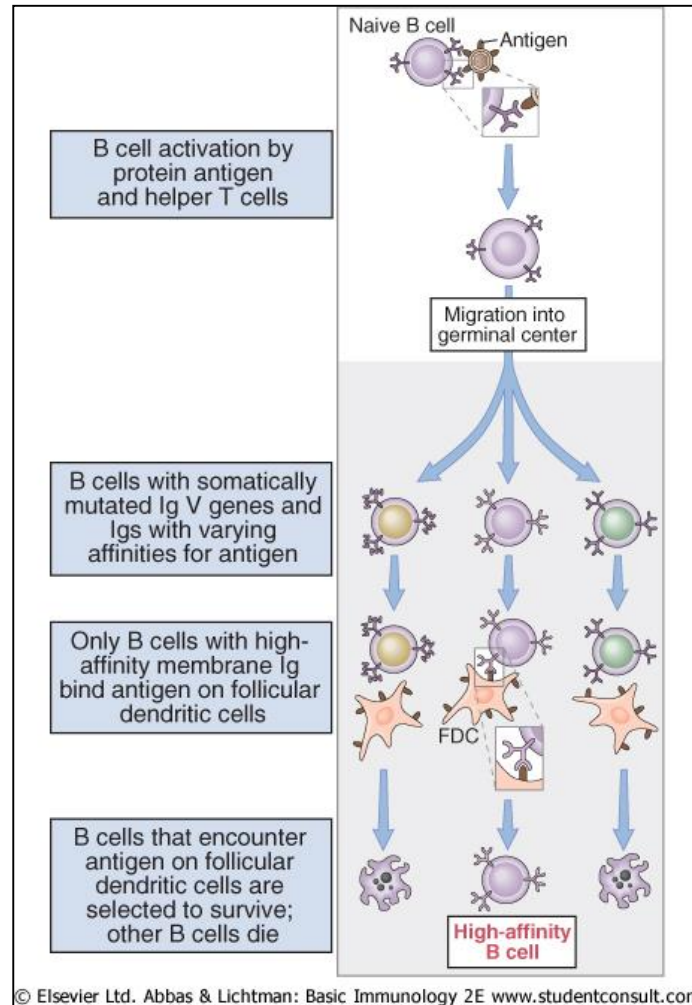
Variabilita pro těžký řetězec:  $100 \times 50 \times 9 = 45\,000$  variant,

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

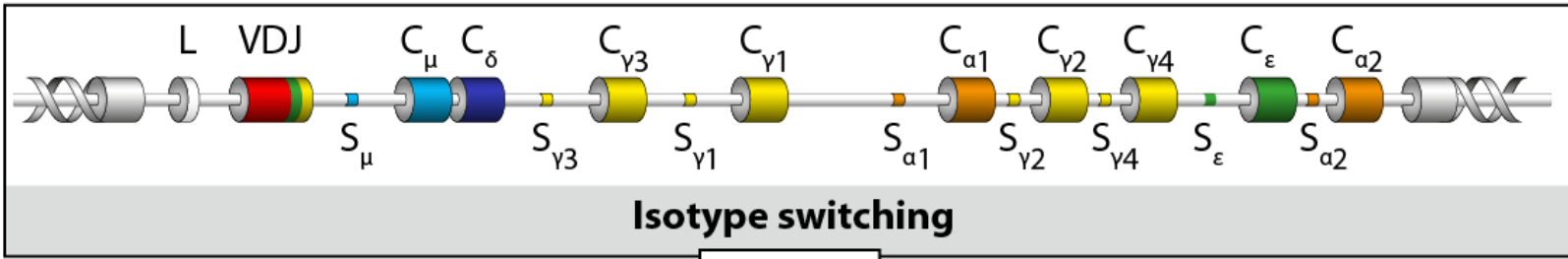
Protože tyto lze mezi sebou libovolně kombinovat, výsledný teoretický možných kvartérních struktur variabilní části molekuly imunoglobulinu je  $45\,000 \times 620 = 27\,900\,000$ .



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

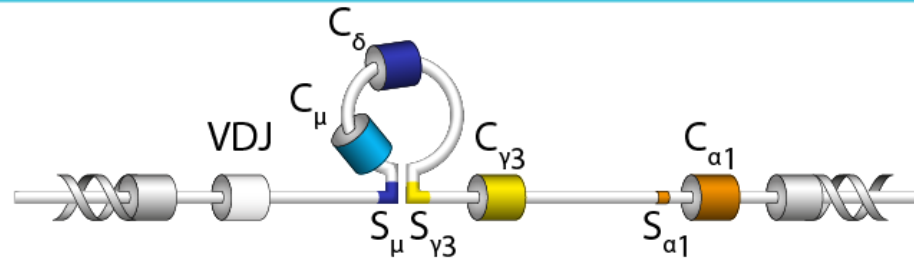


# Izotypový přesmyk

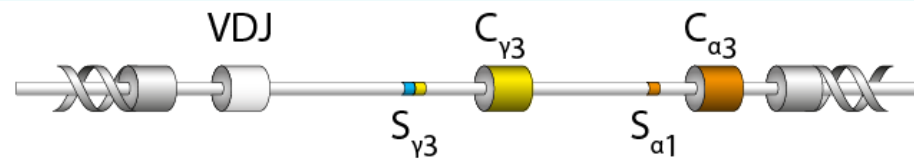


**Isotype switching**

**Looping out**



**Switch region recombination**



IgG3 produced

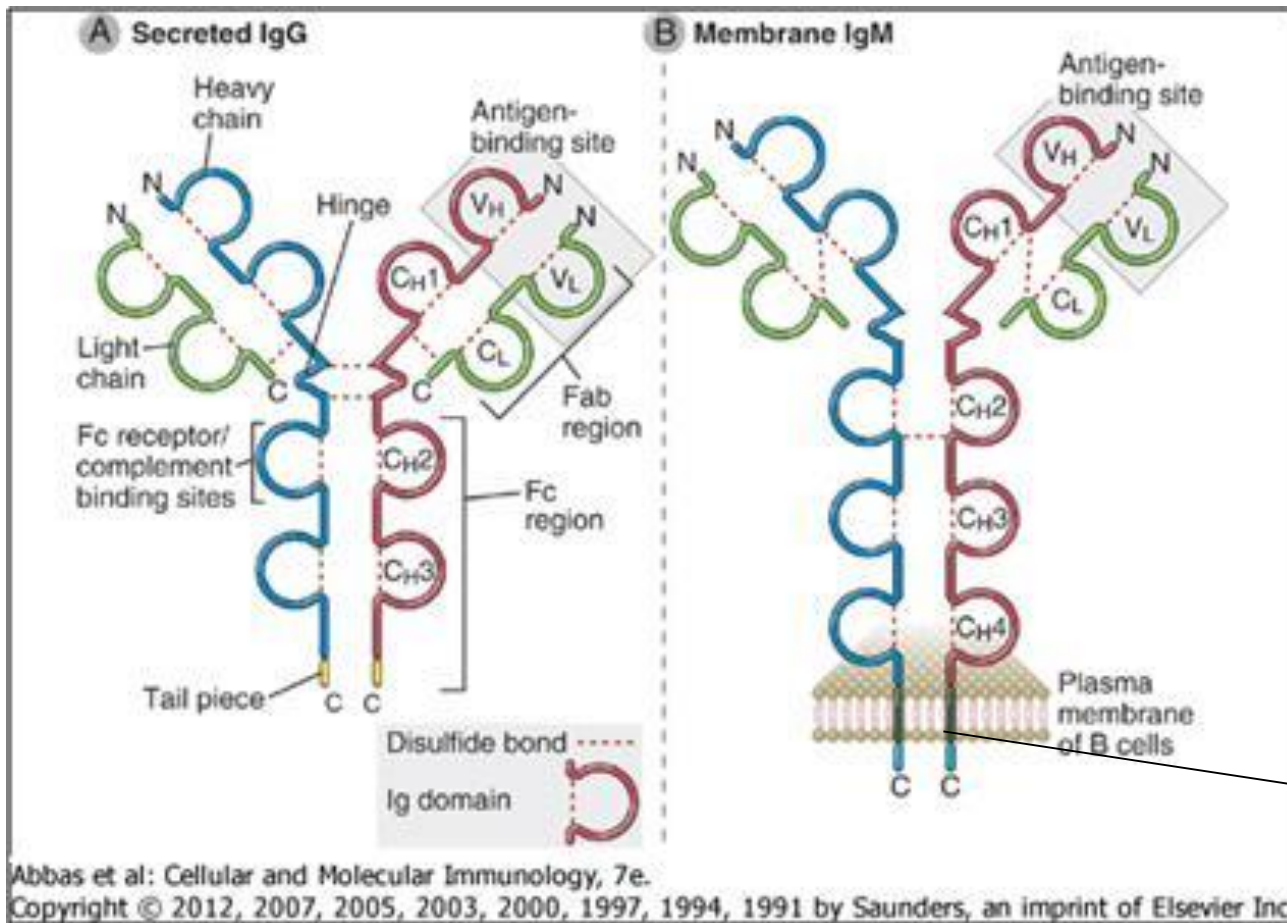
# IMUNOGLOBULIN = PROTI LÁTKA

- 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

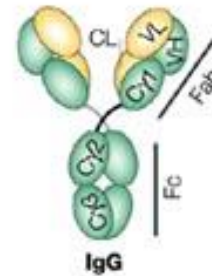
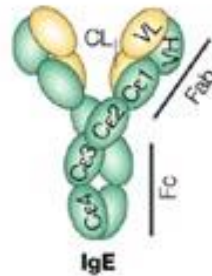
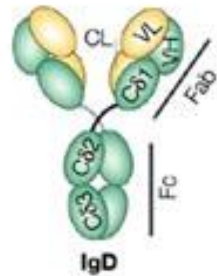
- 2 identické těžké řetězce (H) a 2 identické lehké řetězce (L) spojené disulfidickými můstky
- strukturně podobné domény (110-120 AK): 2 u lehkých řetězců, 4-5 domén u těžkých řetězců
- lehký i těžký řetězec
  - **variabilní oblast** (VH a VL); N-konec
    - každá oblast obsahuje 3 hypervariabilní úseky (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

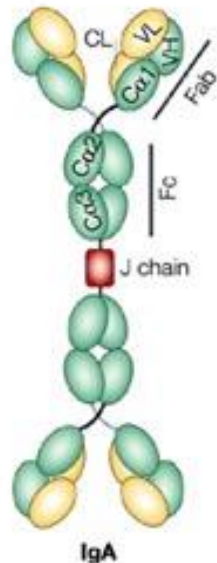


transmembránová část CH

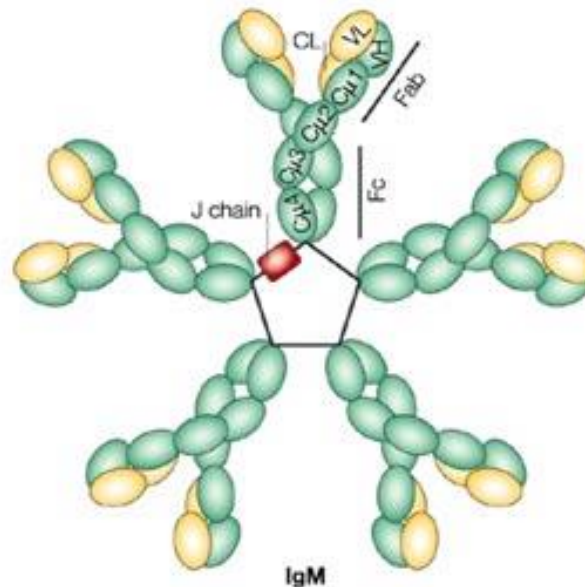
# Třídy imunoglobulinů, formy výskytu



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

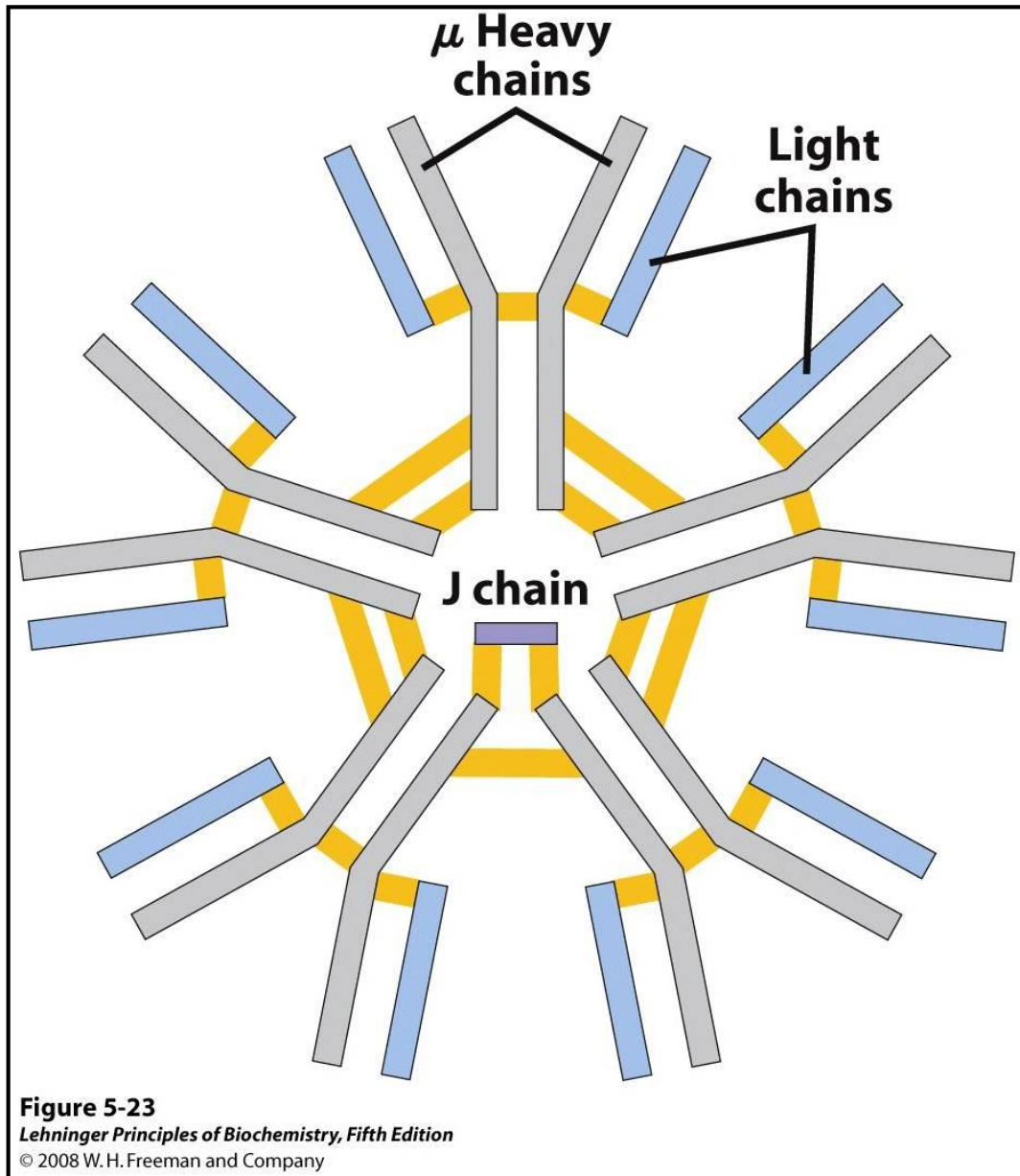
Izotyp	Podtřídy	Koncentrace v séru	Biol. poločas	Funkce
IgM	-	0,9-2,5 g/l	6 d	Receptor pro antigen (naivní B lymfocyty); primární odpověď; aktivace komplementu
IgD	-	Stopa	3 d	Receptor pro antigen (naivní B lymfocyty)
IgG	IgG1-4	8-18 g/l (převaha IgG1)	21 d	Sekundární odpověď; neonatální imunita; aktivace 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



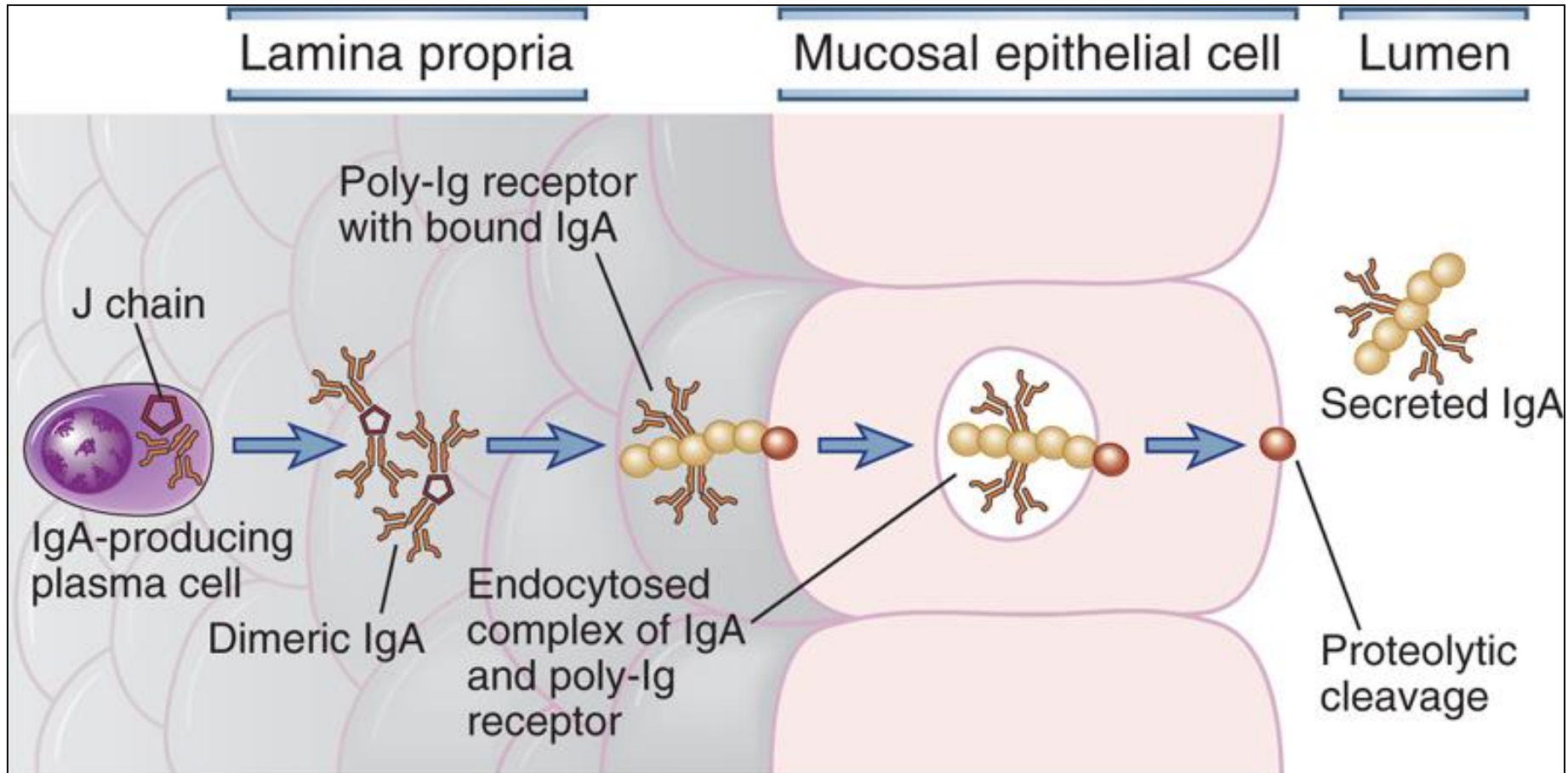
# IgG1-4

- 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.

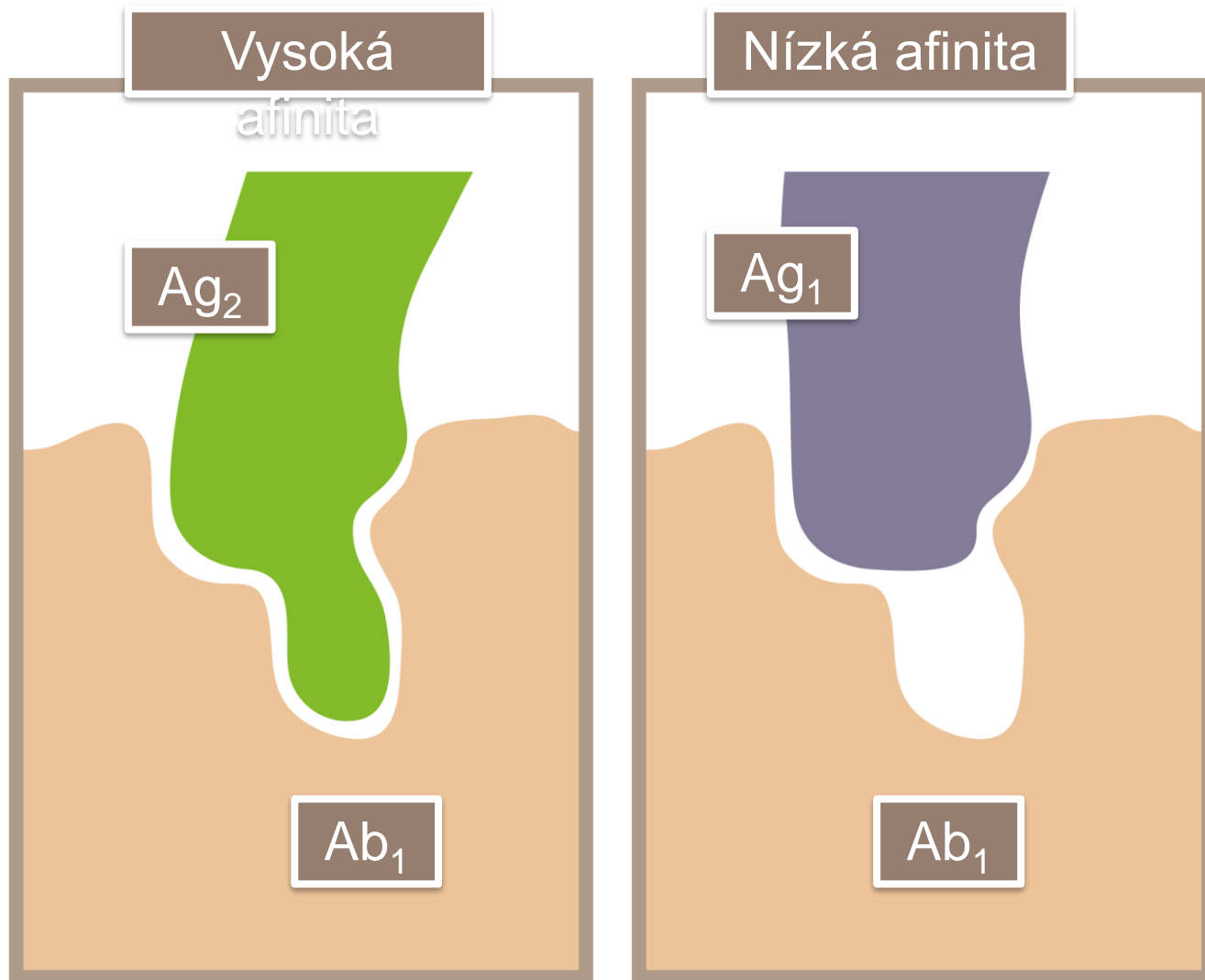
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

# 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

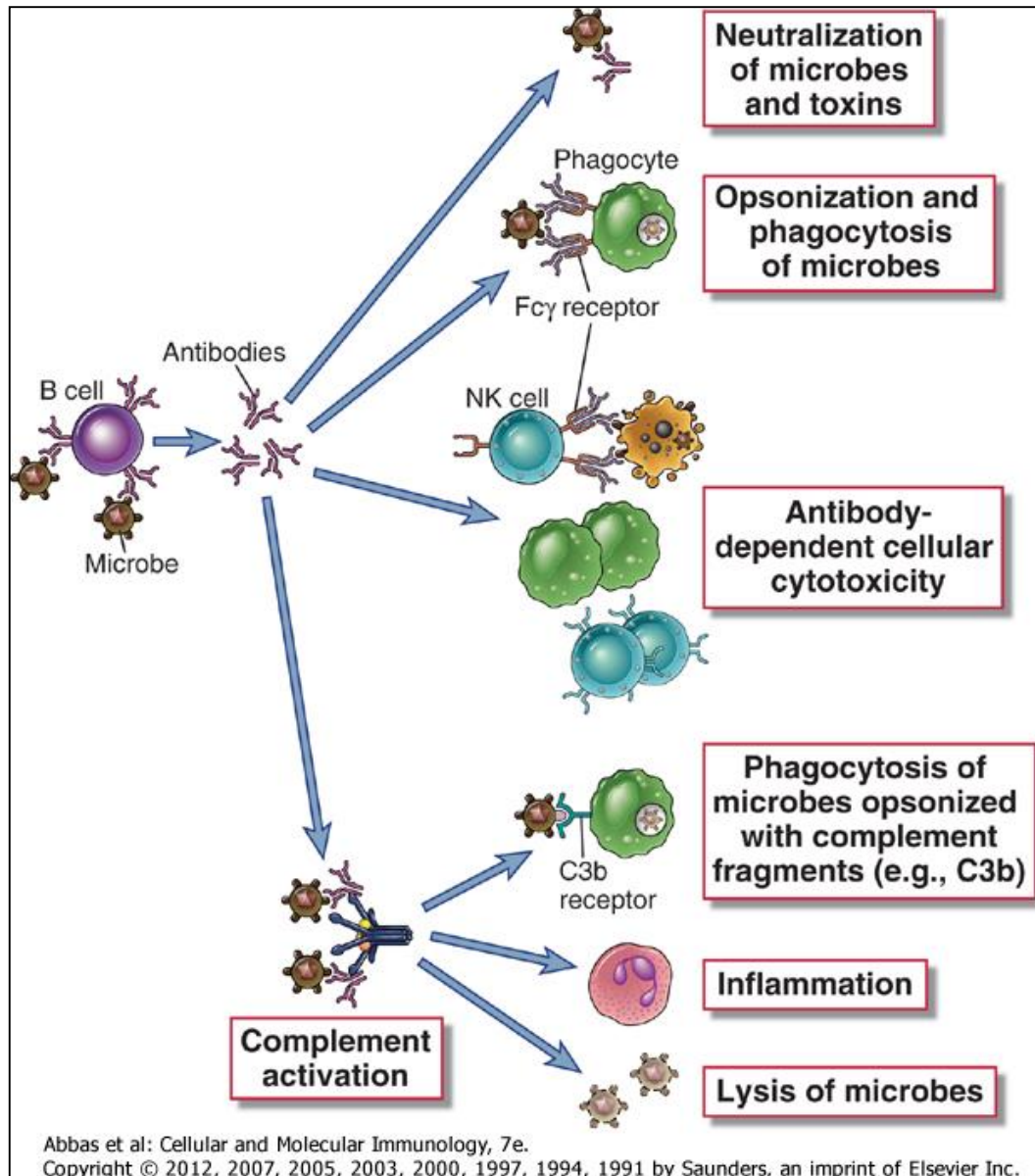
- vyjadřuje sílu interakce mezi 1 epitopem daného antigenu a vazebným místem protilátky



# 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

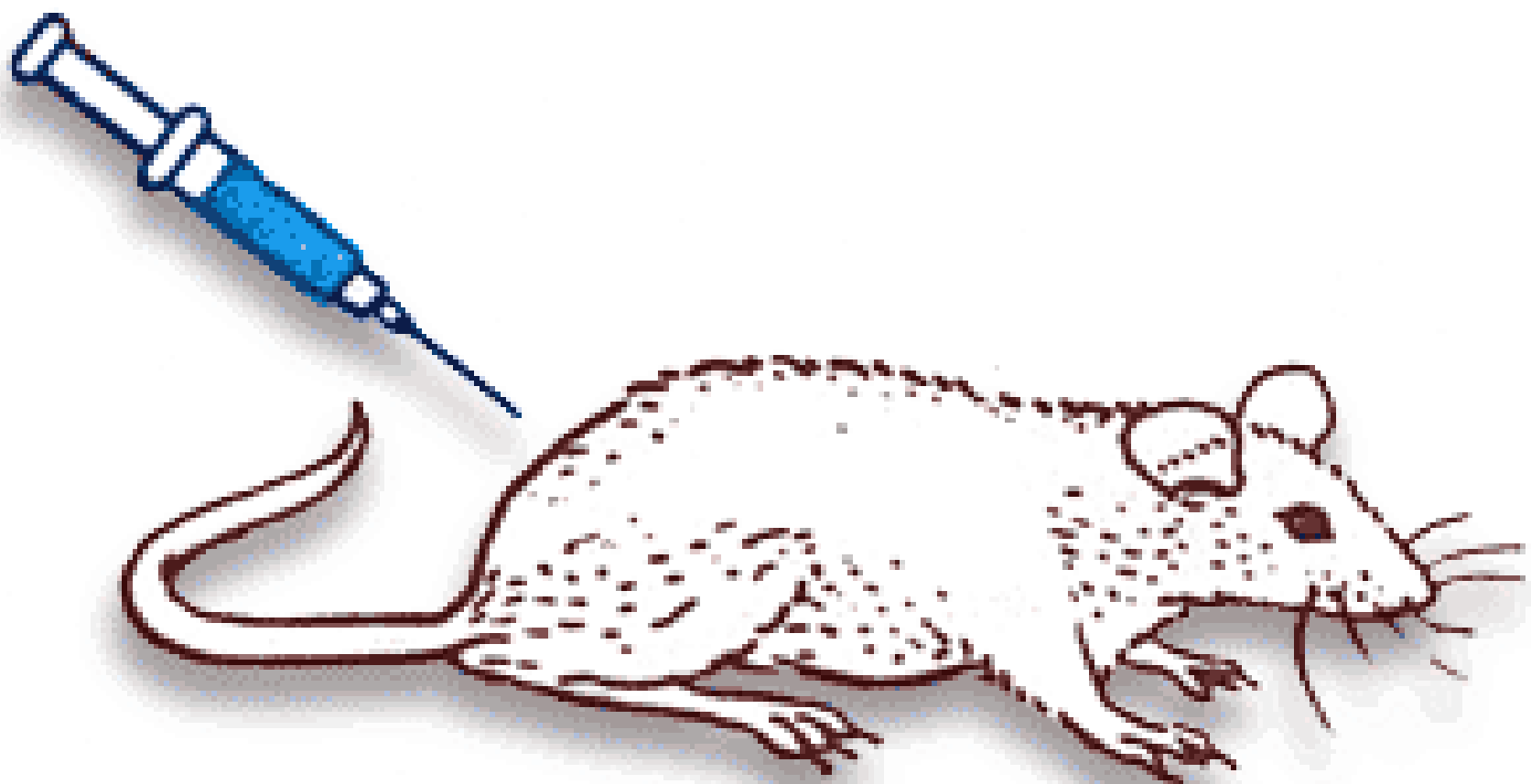




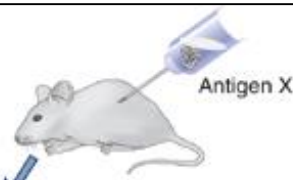
# Polyklonální a monoklonální protilátky

- 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

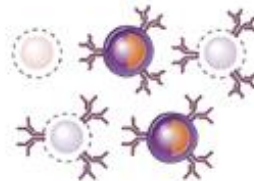
Fusion

Mixture of fused and unfused cells



*In vitro* selection in HAT medium

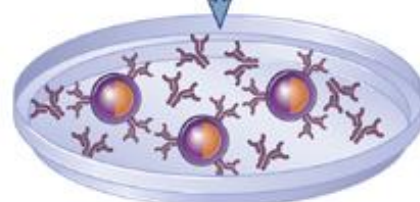
Only fused cells (hybridomas) grow



Isolate clones derived from single cells



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

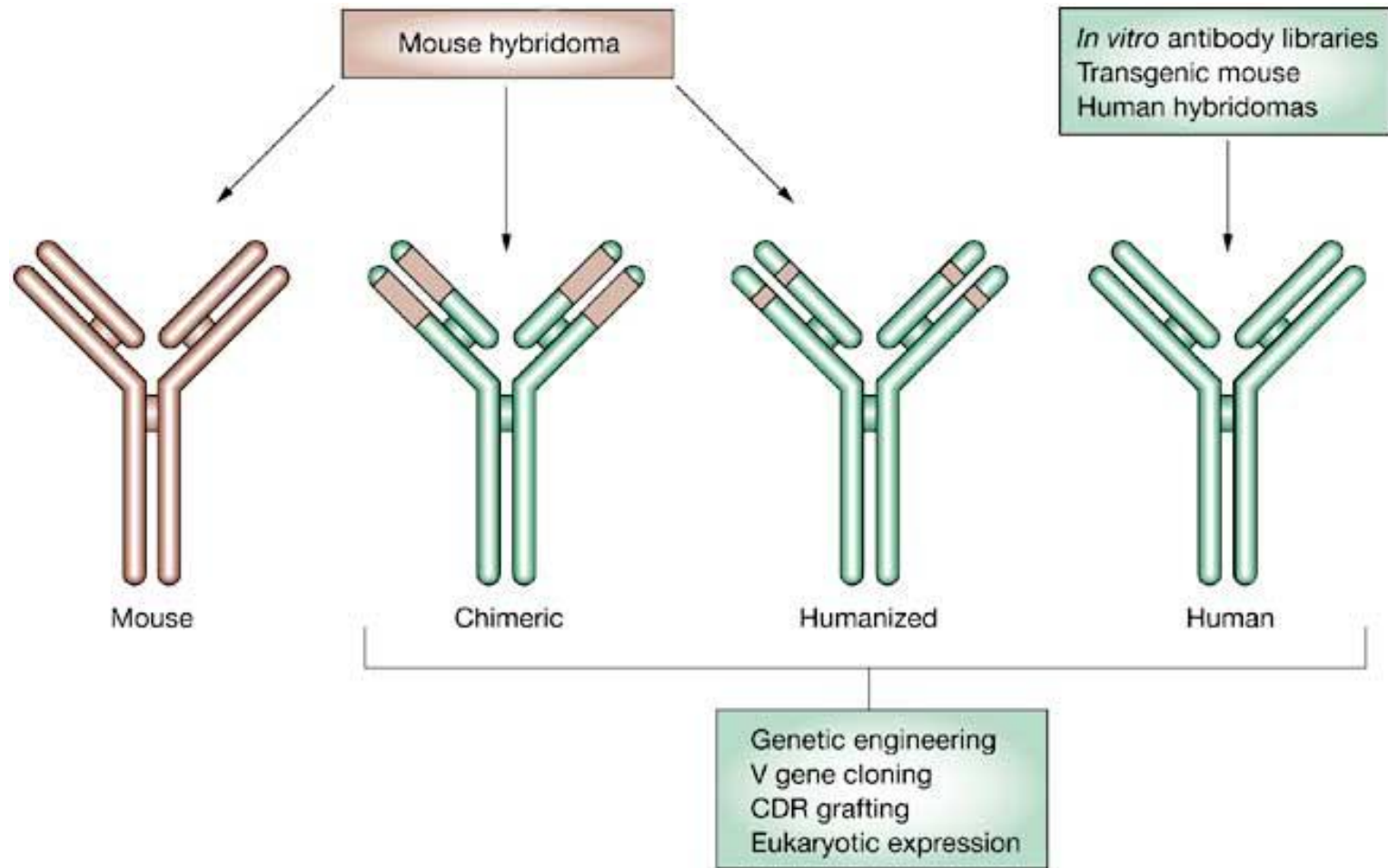


Hybridomas producing monoclonal anti-X antibody

# 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- $\alpha$  (infliximab, adalimumab) – revmatoidní aritida, Crohnova choroba,
- **Blokáda adhezivních molekul:**
  - anti integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 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

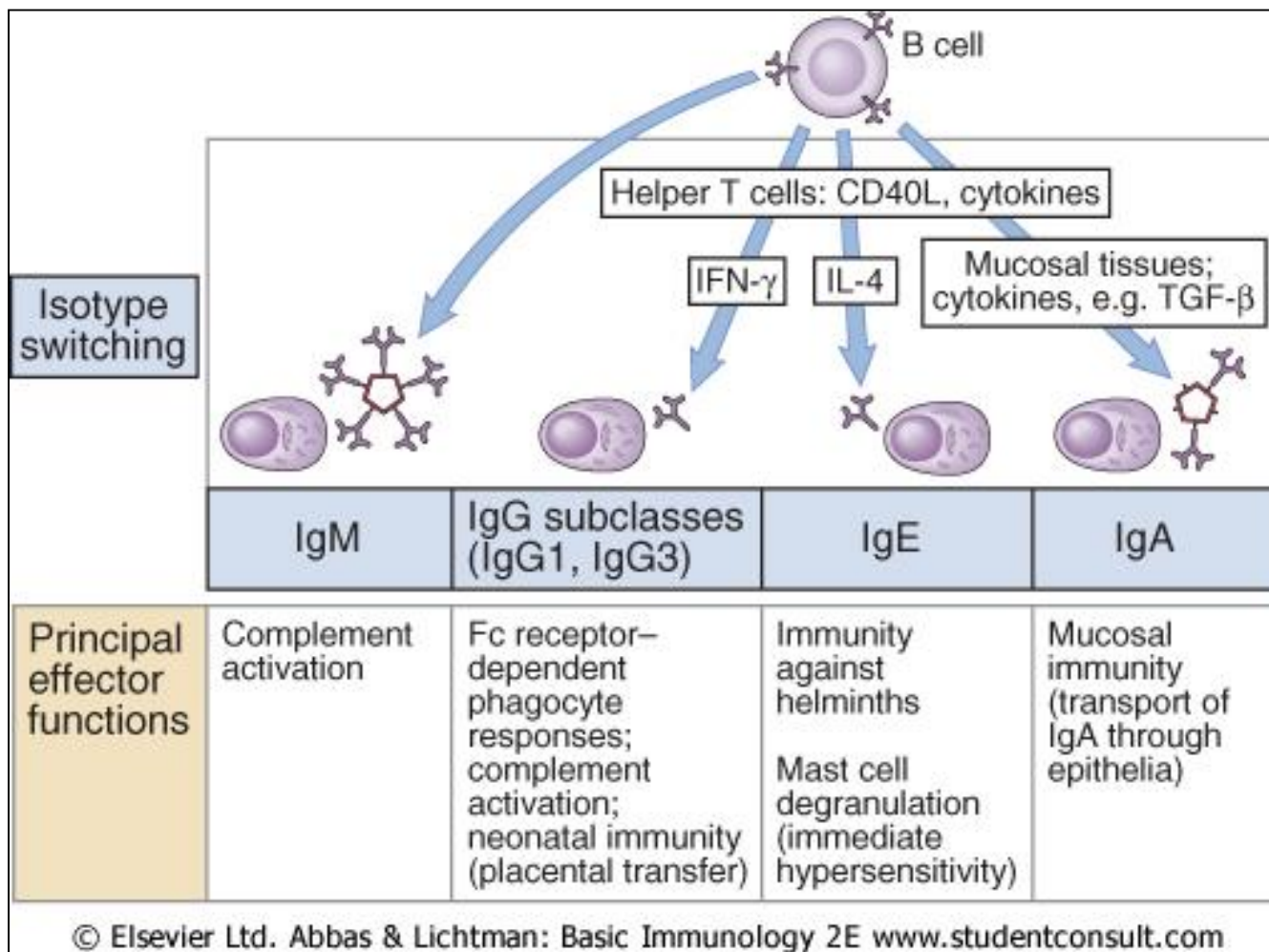
- Protilátky proti anigenům bílých krvinek:
  - anti CD-20 (rituximab) léčba lymfomů,
  - anti-CD52 (Alemtuzumab) – léčba lymfomů
- Anti-receptorové protilátky:
  - anti-epidermal growth factor (receptor HER-2) (trastuzumab) – mamární karcinom
  - anti-epidermal growth factor (receptor EGFR) (cetuximab)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

# Další příklady využití monoklonálních protilátek v medicíně

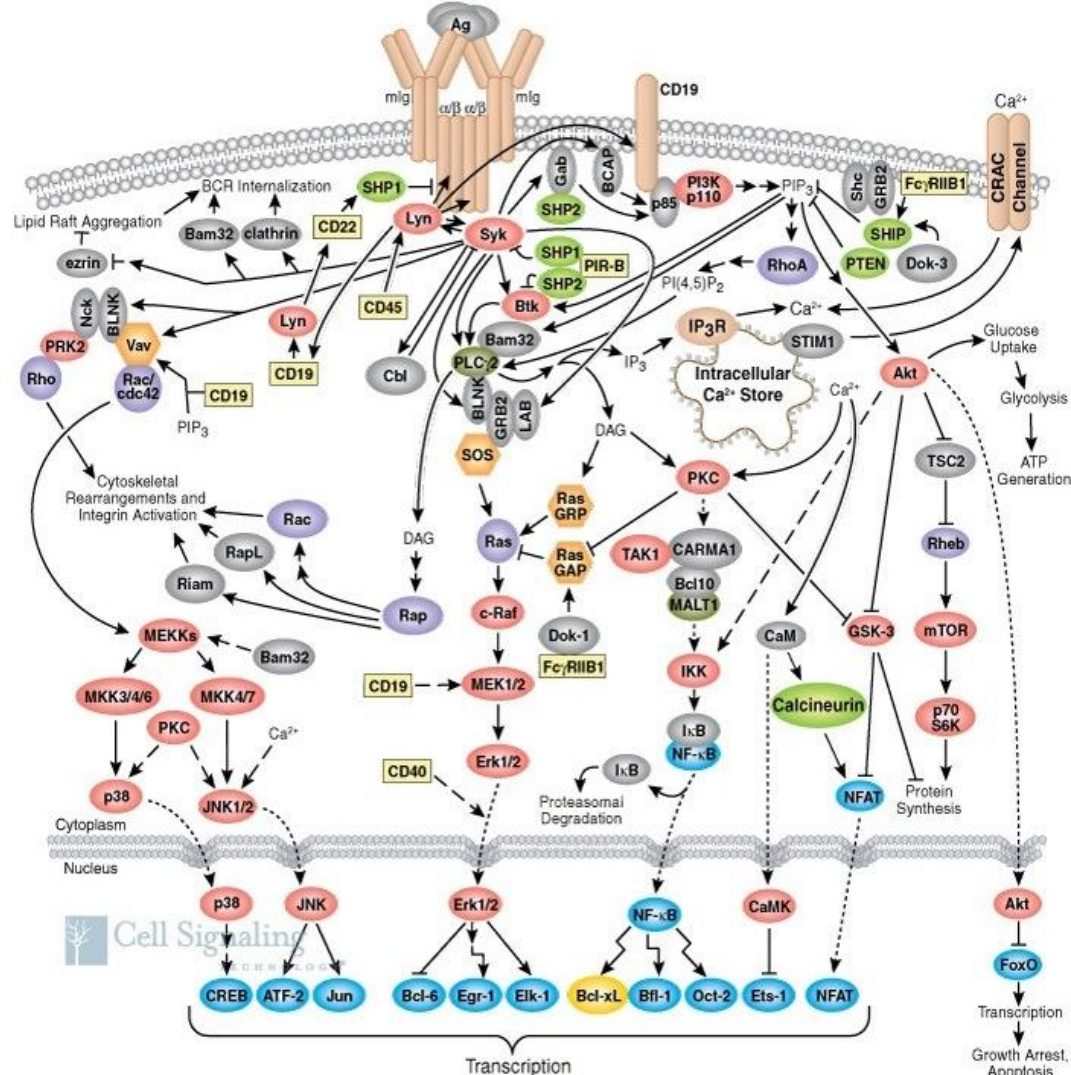
- Antiagregační léčba:
  - trombocytární receptor gpIIb/IIIa (abciximab)
- Antivirová léčba:
  - RS virus (palivizumab)



# 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

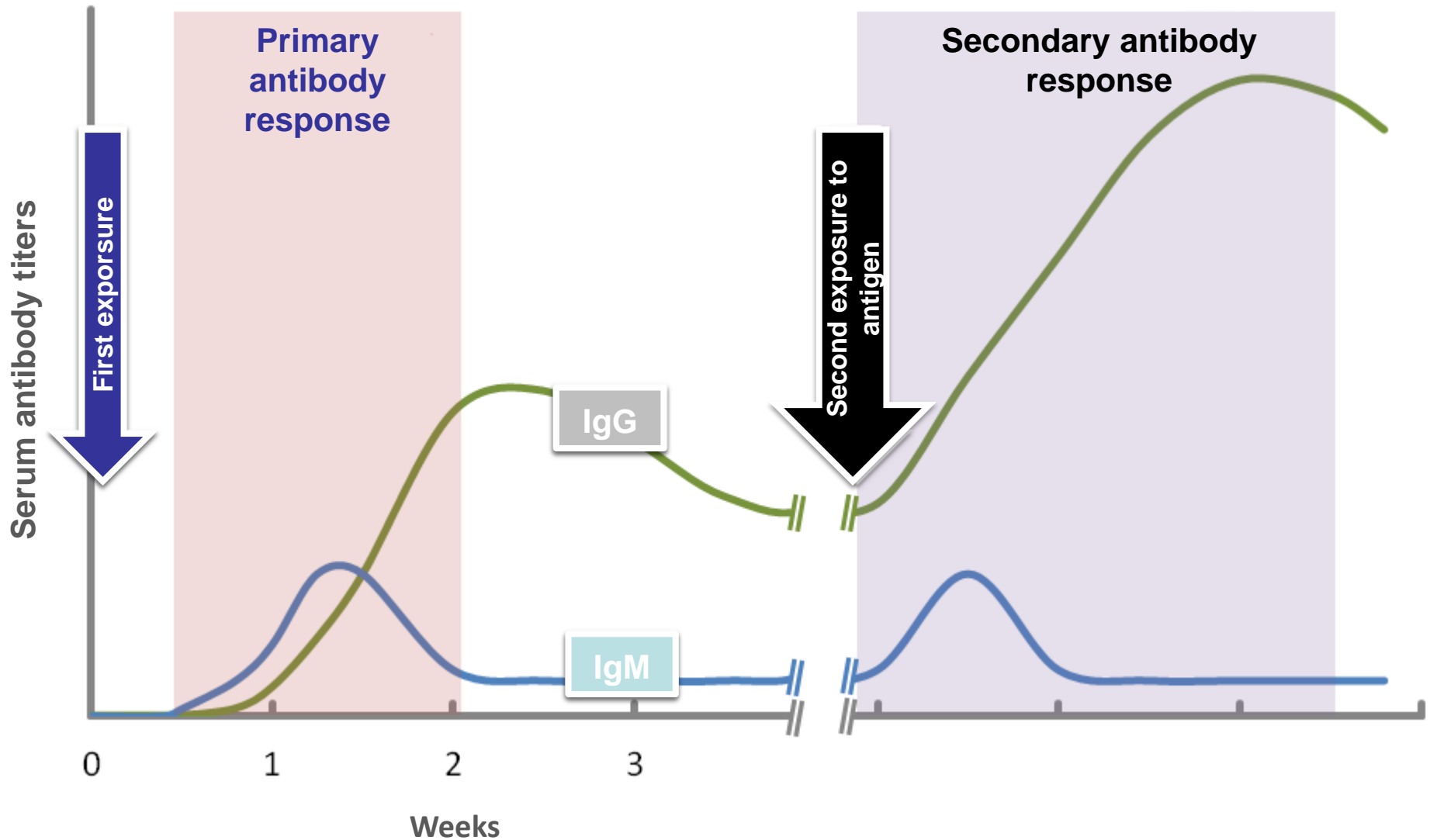
- **T-independentní odpověď**

- 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")





# 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.










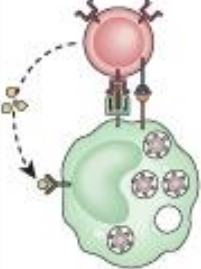

# Biologické funkce imunoglobulinových molekul

- 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

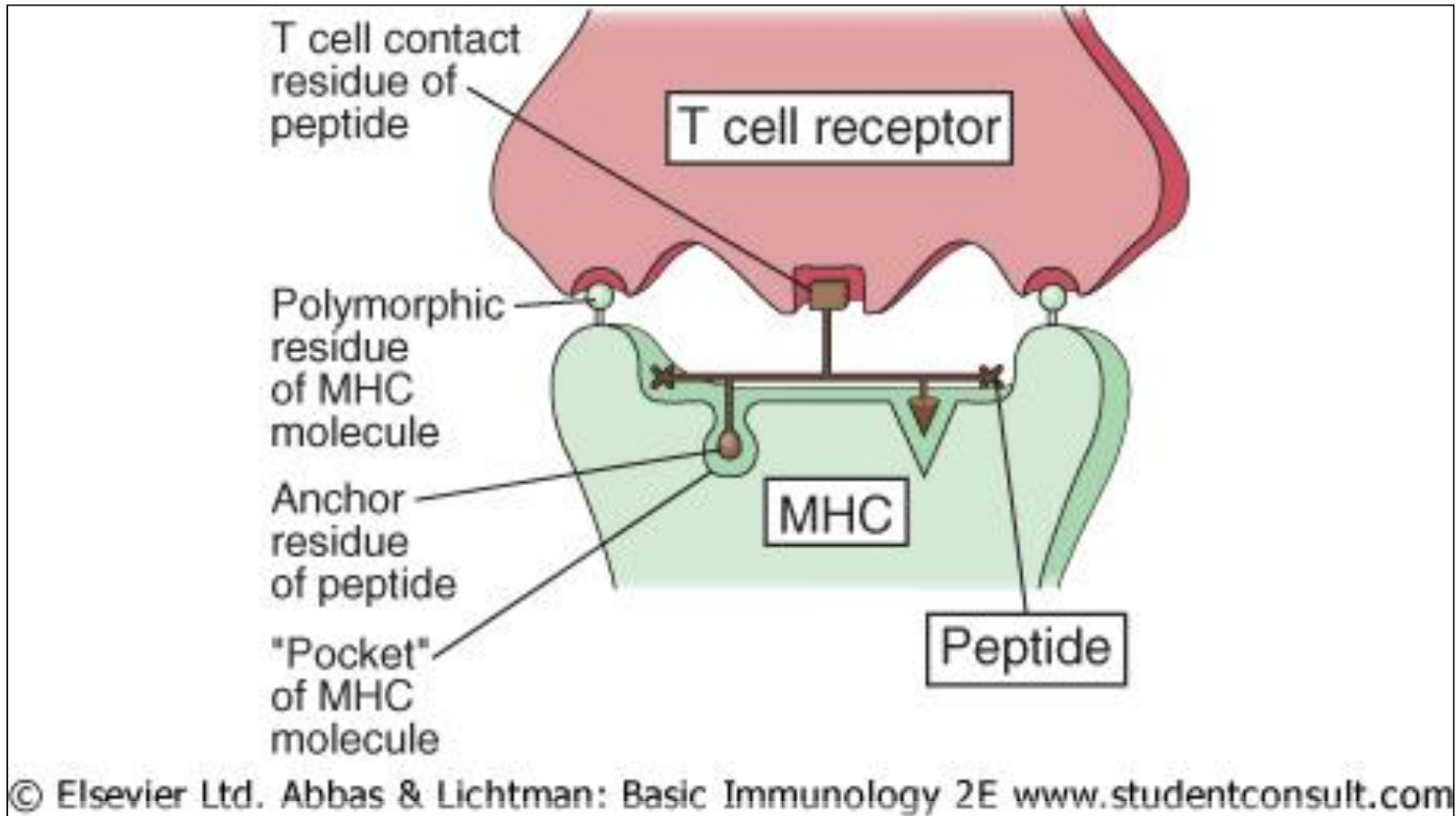
# Dvě větve adaptivní imunity

	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><b>Block infections and eliminate extracellular microbes</b></p>	<p><b>Activate macrophages to kill phagocytosed microbes</b></p>	<p><b>Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection</b></p>

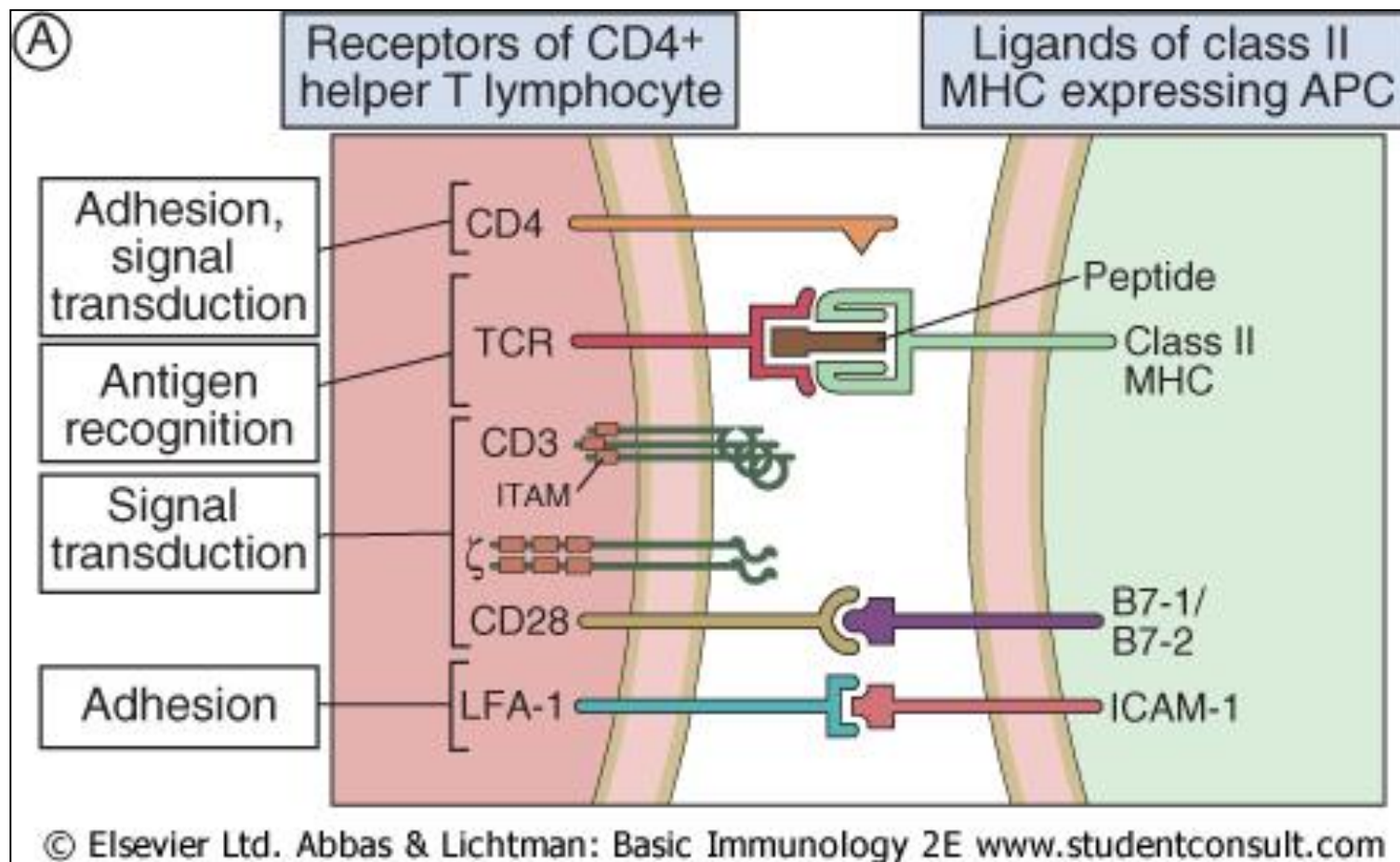
# Aktivace T-lymfocytů

- 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

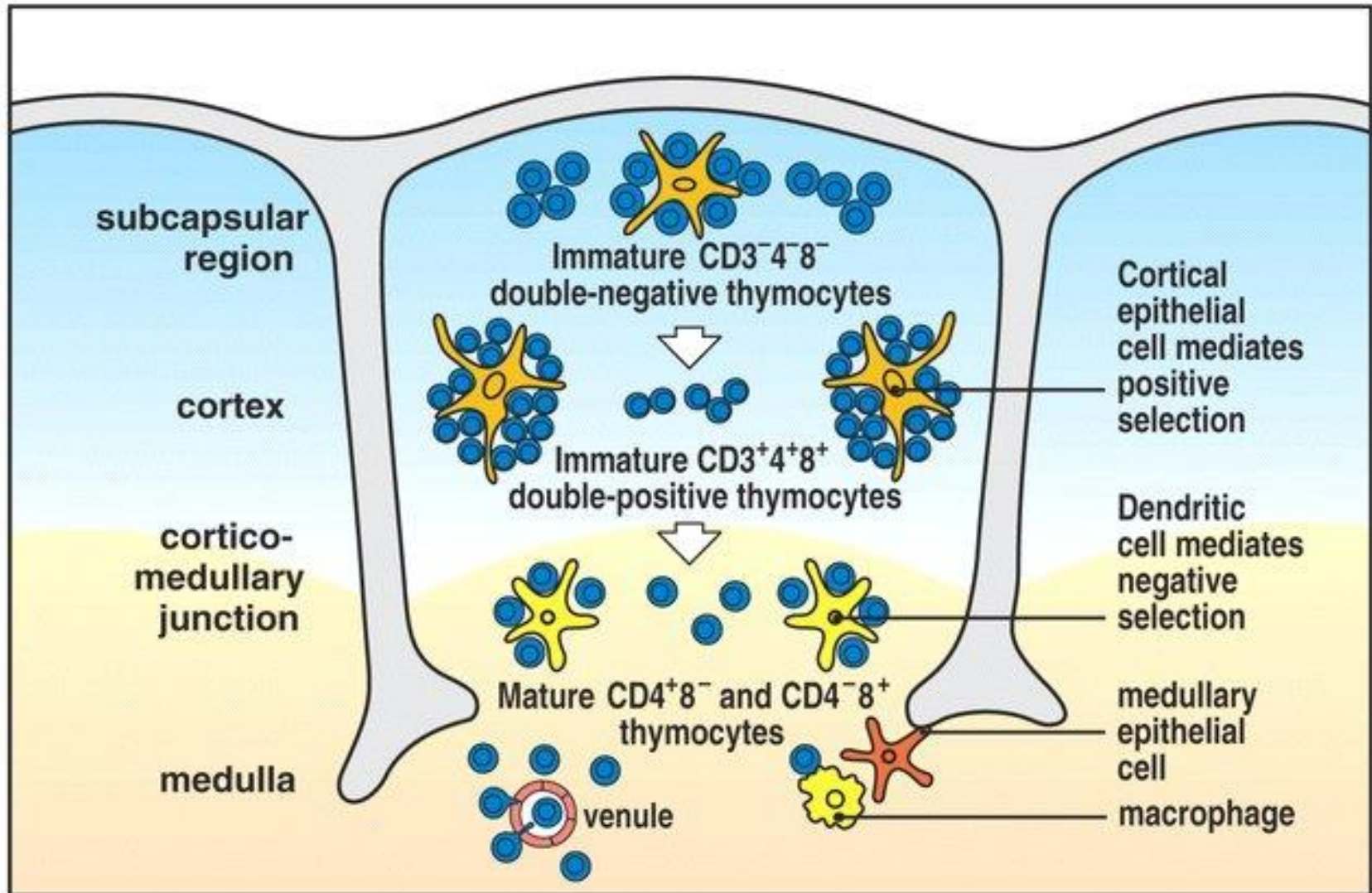
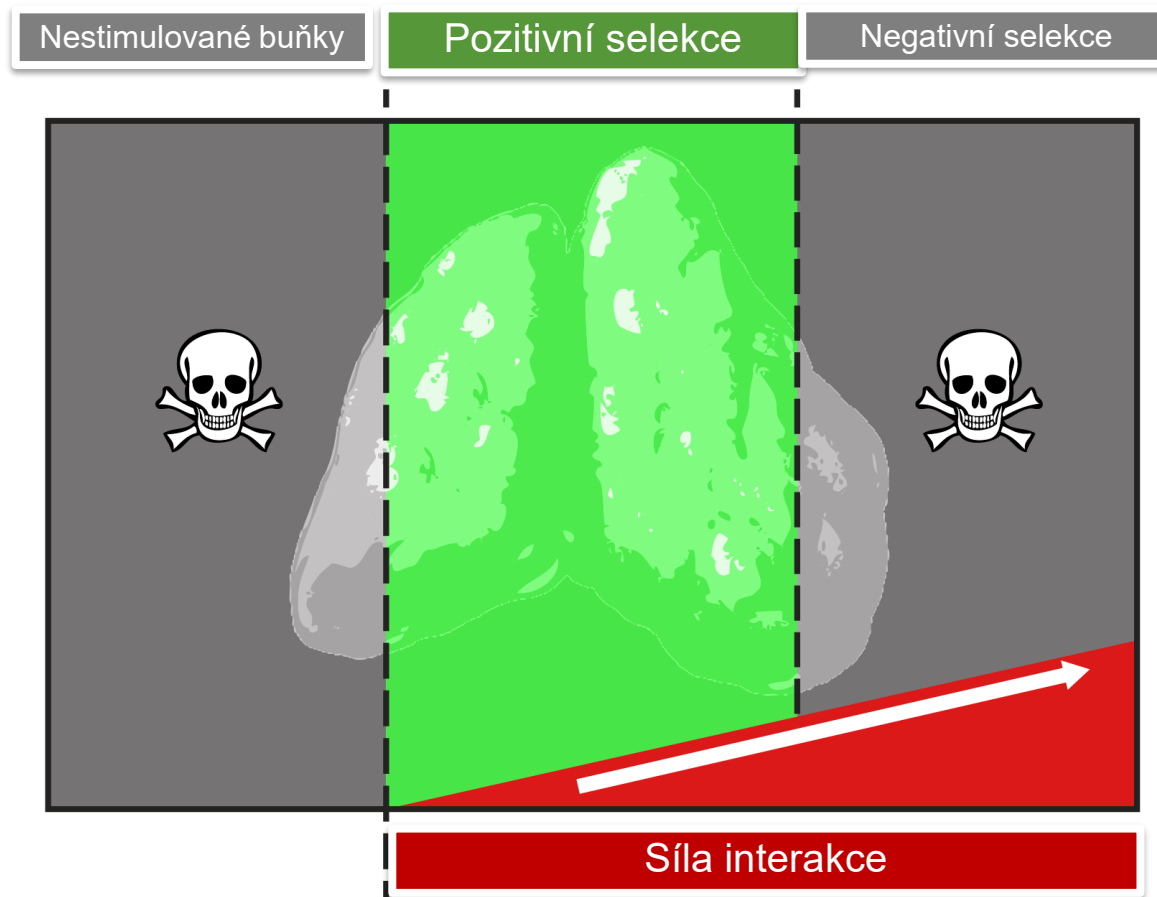


Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

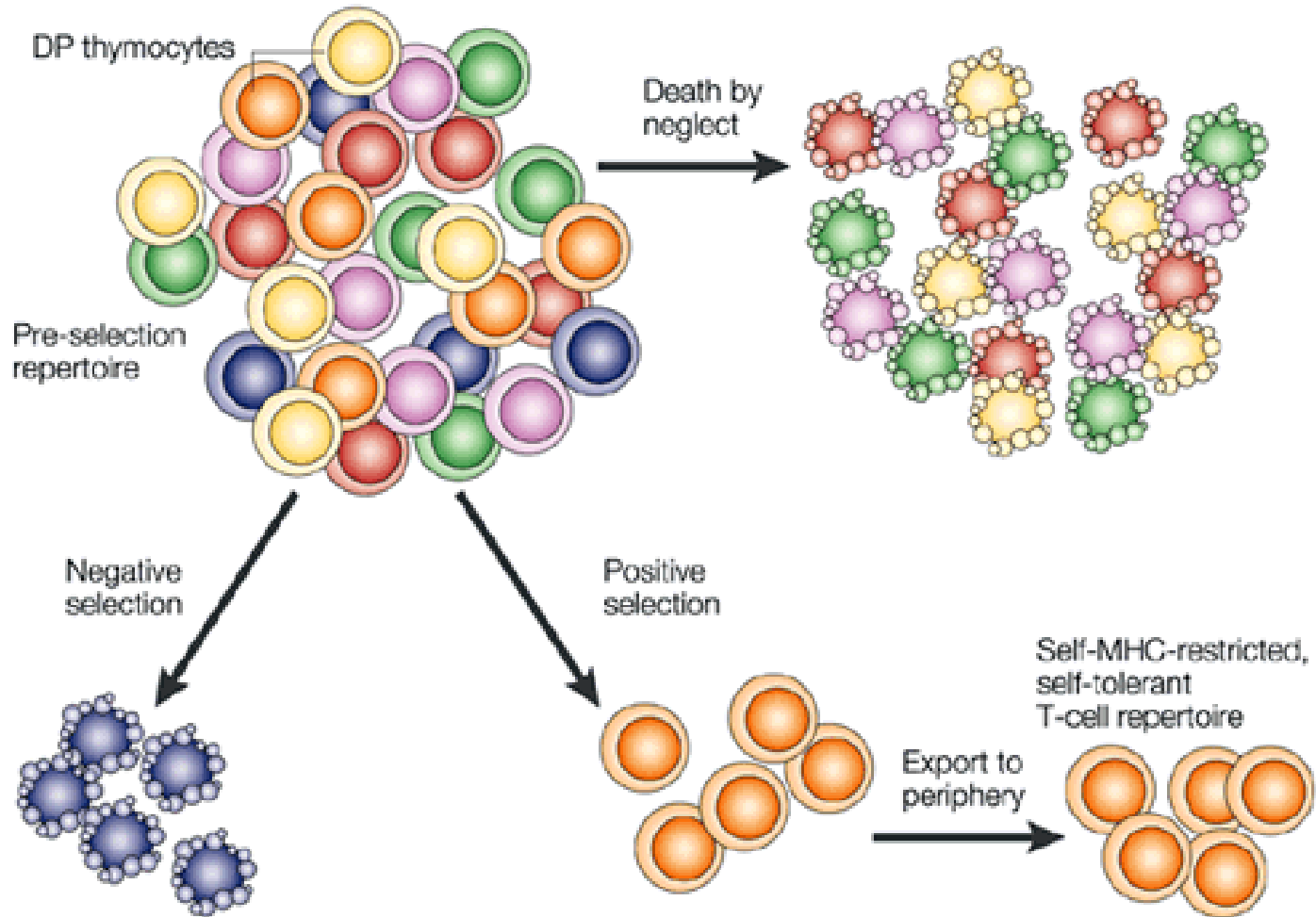


# Význam síly interakce TCR a APC v thymu na další osud lymfocytu

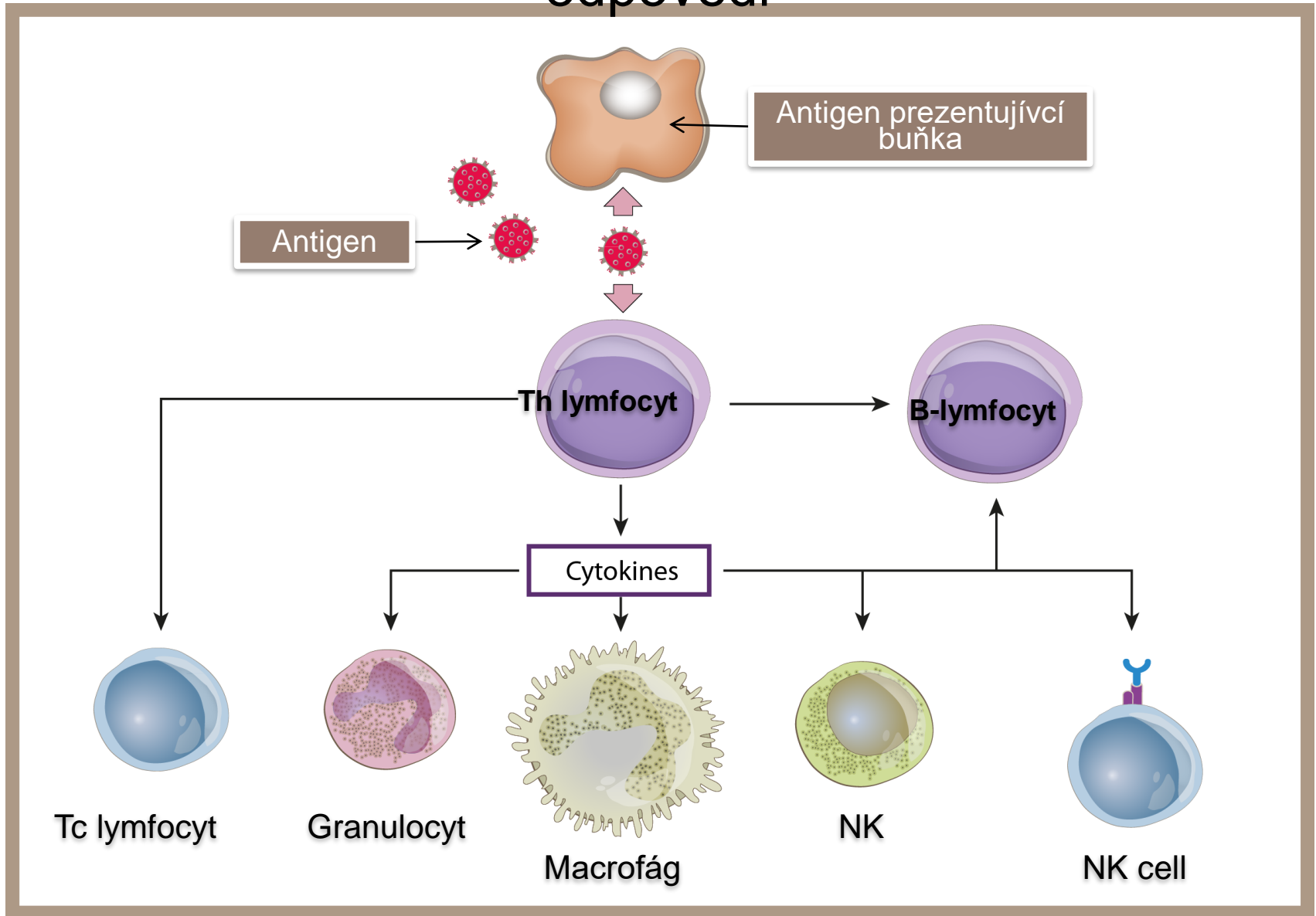


buňky zahynou

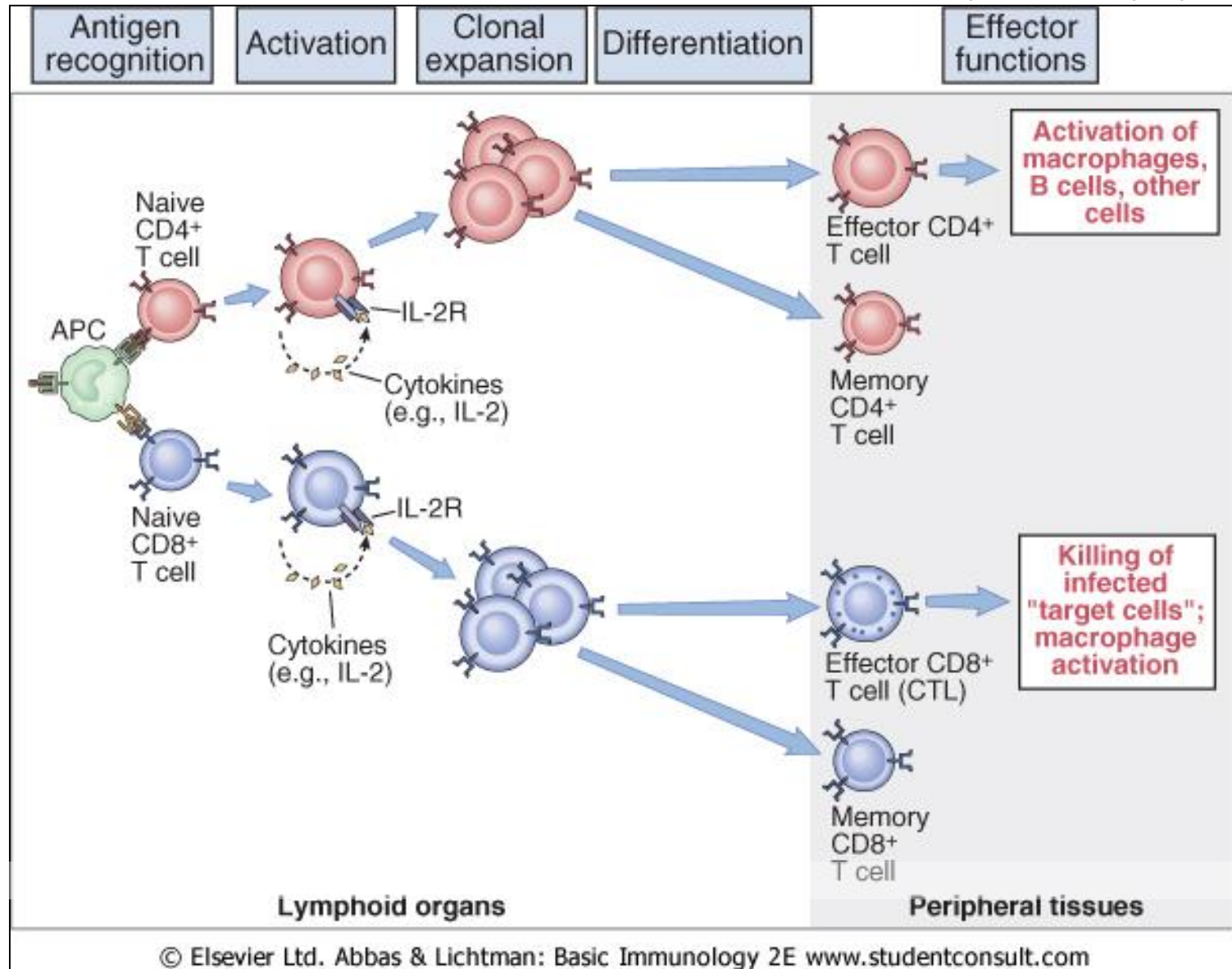
# Možný osud T-lymfocytů v thymu



# 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

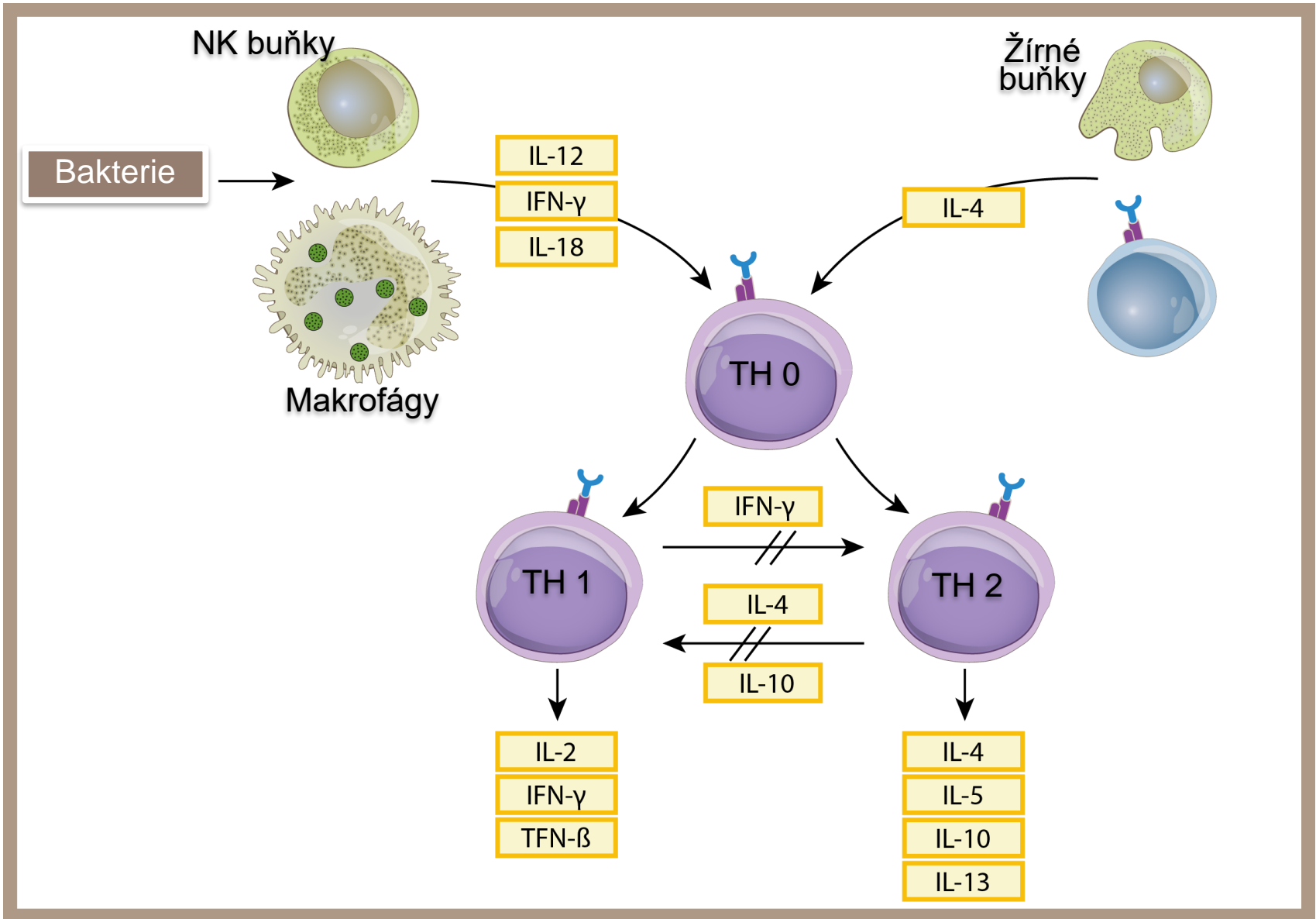
# Subpopulace T<sub>h</sub> lymfocytů

- **T<sub>h</sub>1 lymfocyty**
  - Produkce IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3,
  - Stimulují funkci makrofágů, působí prozánětlivě
  - Účast v patogenezi např. roztroušené mozkomíšní sklerózy
- **T<sub>h</sub>2 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<sub>h</sub>17 lymfocyty**
  - Produkce IL-17
  - Důležité v obraně proti infekcím.
  - Hrají důležitou roli při chronických zánětlivých procesech.

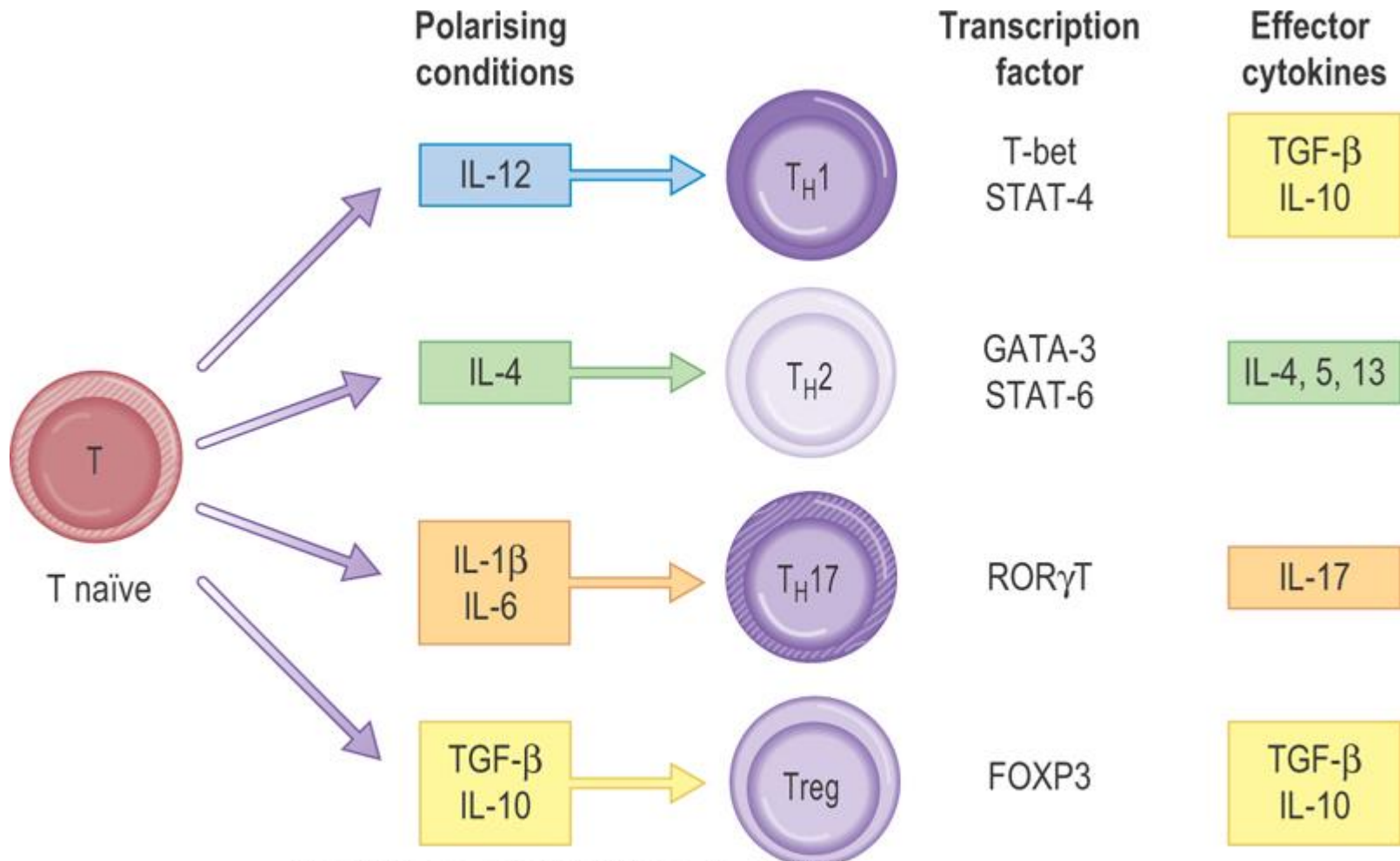
Další subpopulace

- **T<sub>h</sub>9 lymfocyty**
  - Produkují hlavně IL-9
  - Hrají roli při alergických a autoimunitních chorobách, v protinádorové imunitě
- **T<sub>h</sub>22 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<sub>h</sub>25 lymfocyty**
- **T<sub>fh</sub> lymfocyty**
  - Nacházejí se především v lymfoidních foliklech
  - Vysoká exprese CXCR5, CD40L
  - Pomoc B-lymfocytům
  - Tvorba IL-21, IL-4

# Vývoj TH1 a TH2 lymfocytů

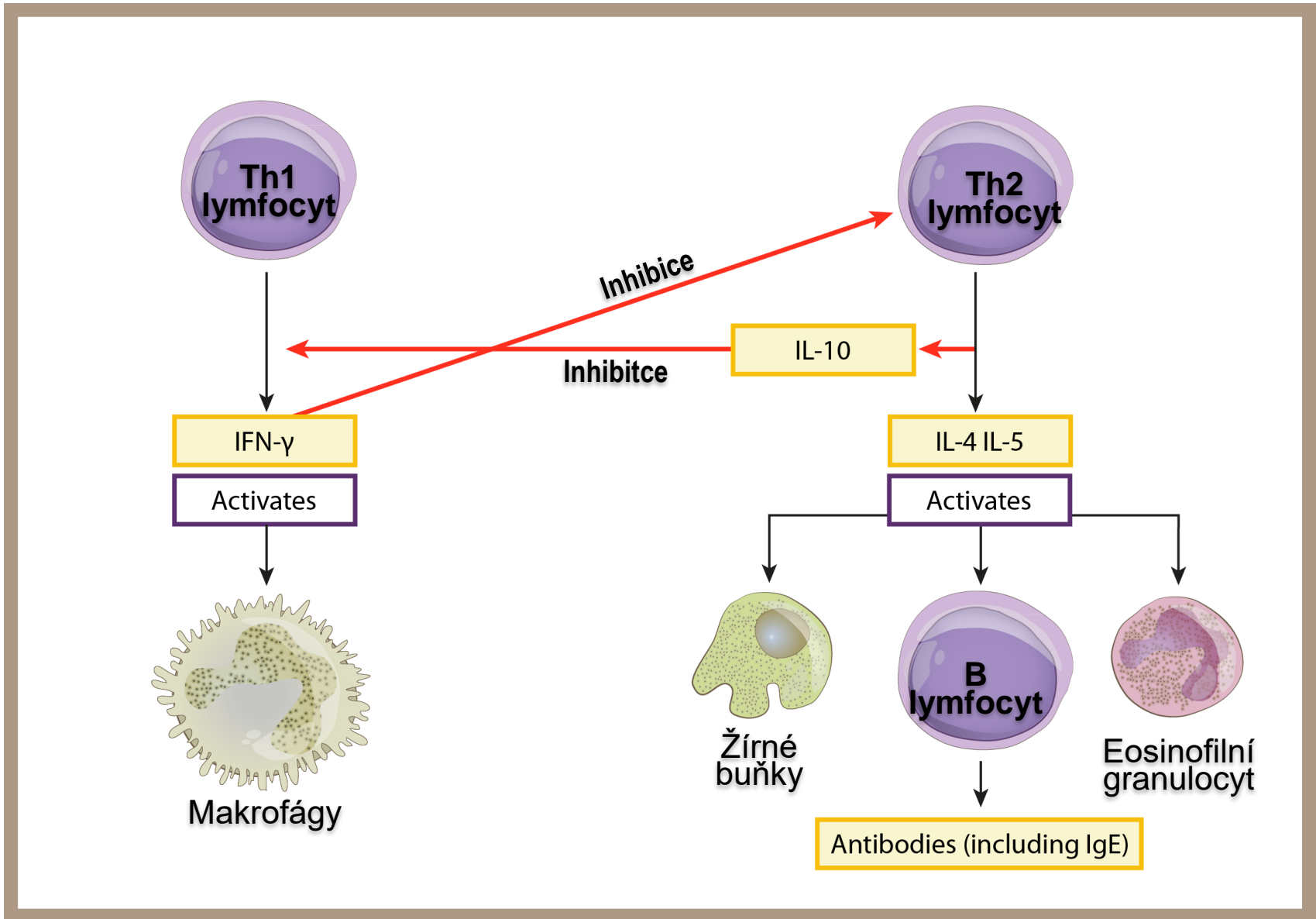


# O tom, kam se bude vyvíjet Th0 lymfocyt rozhoduje cytokinové prostředí





# Funkce Th1 and Th2 lymfocytů

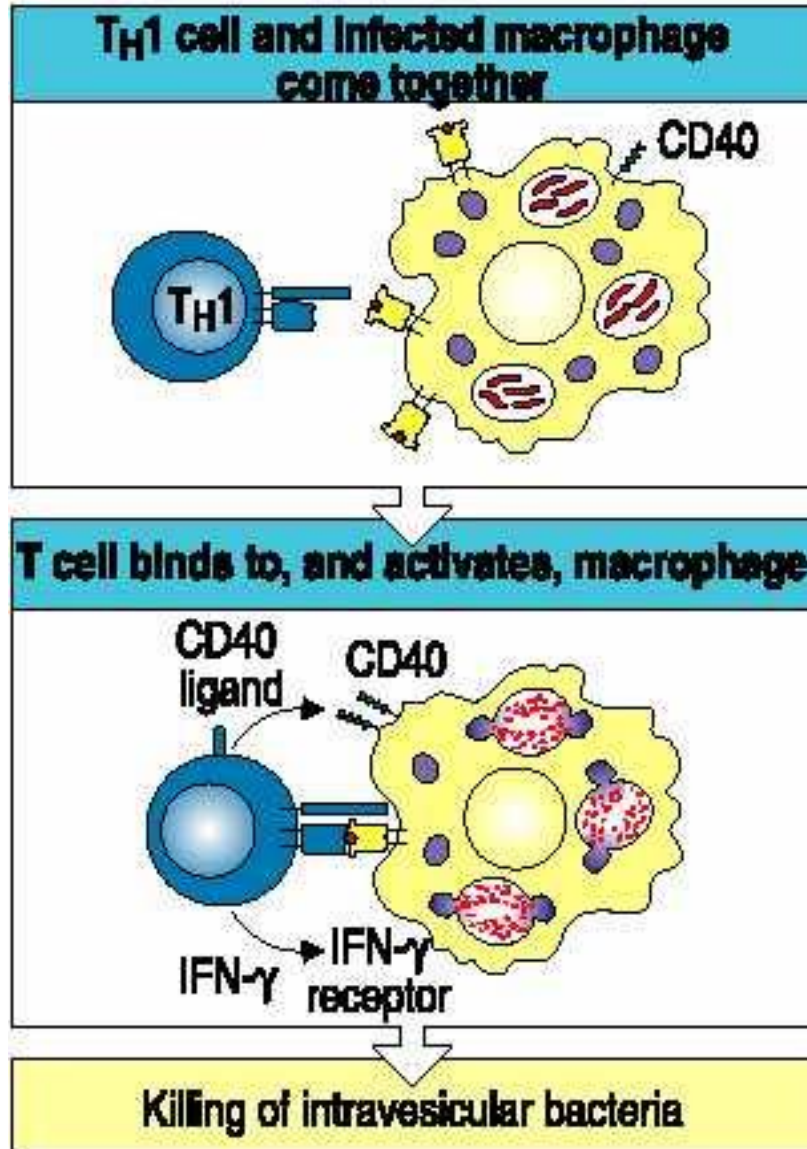


# T<sub>h</sub>1 lymfocyty

- Produkují zejména IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3.
- Diferencují se pod vlivem IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$
- Působí prozánětlivě, stimulují funkci makrofágů.
- Snad se spolupodílejí se na patogenezi autoimunitní thyreoiditidy, roztroušené mozkomíšní sklerózy.
- Produkci IFN- $\gamma$ , tlumí funkci T<sub>h</sub>2 lymfocytů.
- Hrají důležitou roli v akutní rejekci štěpu.

# Funkce Th1 buněk

Figure 6.27

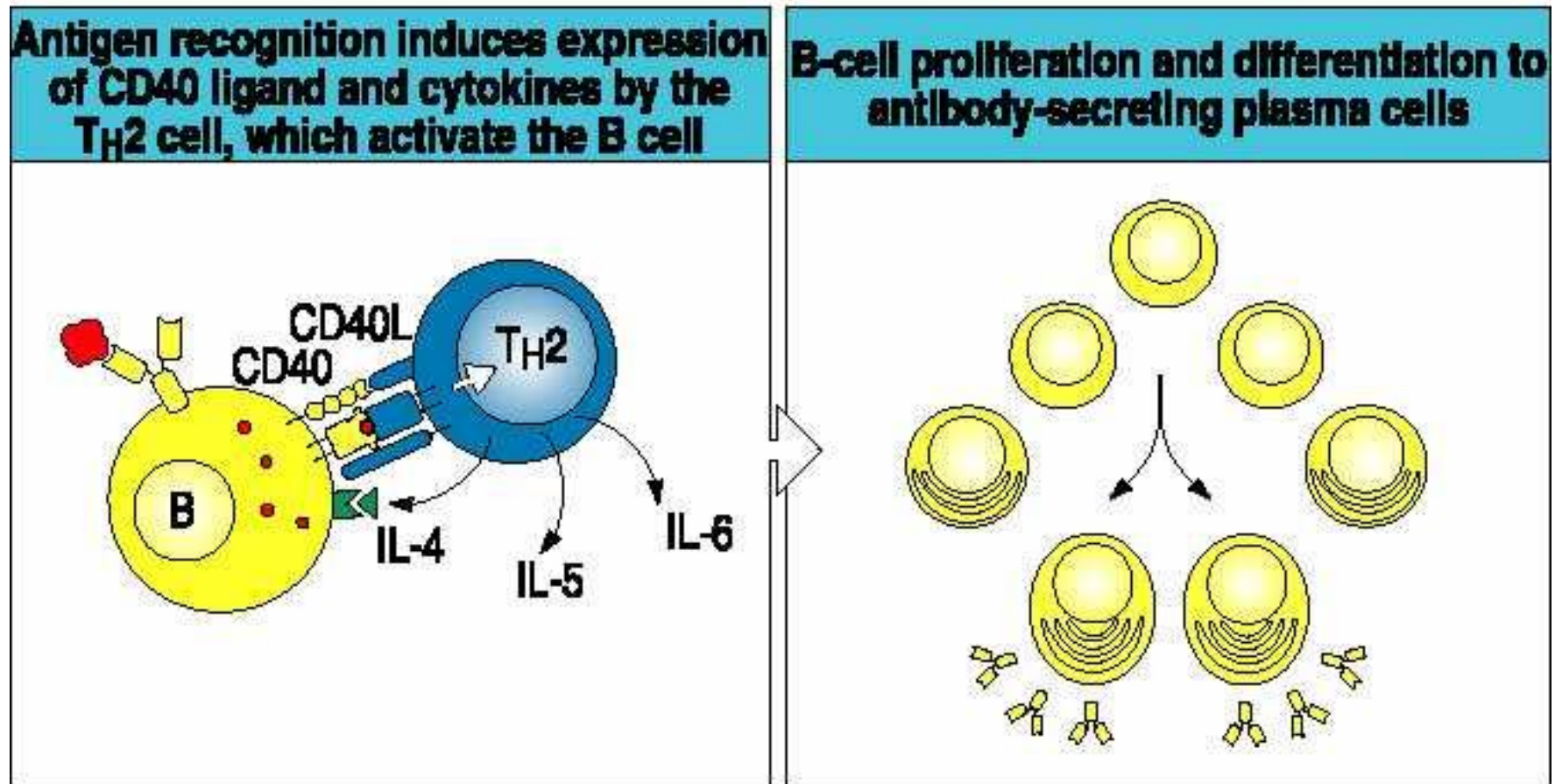


# T<sub>h</sub>2 lymfocyty

- 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<sub>h</sub>1 lymfocytů.

# Pro tvorbu protilátek B-lymfocyty je nutná pomoc Th2 buněk

Figure 6.30

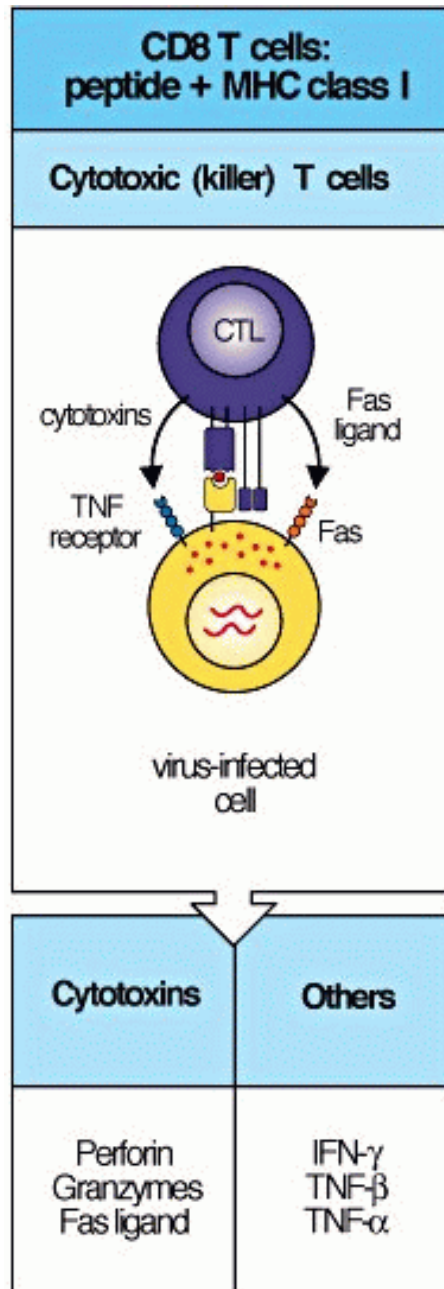


# T<sub>h</sub>17 lymfocyty

- Vznikají z antigenem-stimulovaných T-lymfocytů v prostředí TGF- $\beta$  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, ?Revmatoidní aritida).

# Cytotoxické T-lymfocyty

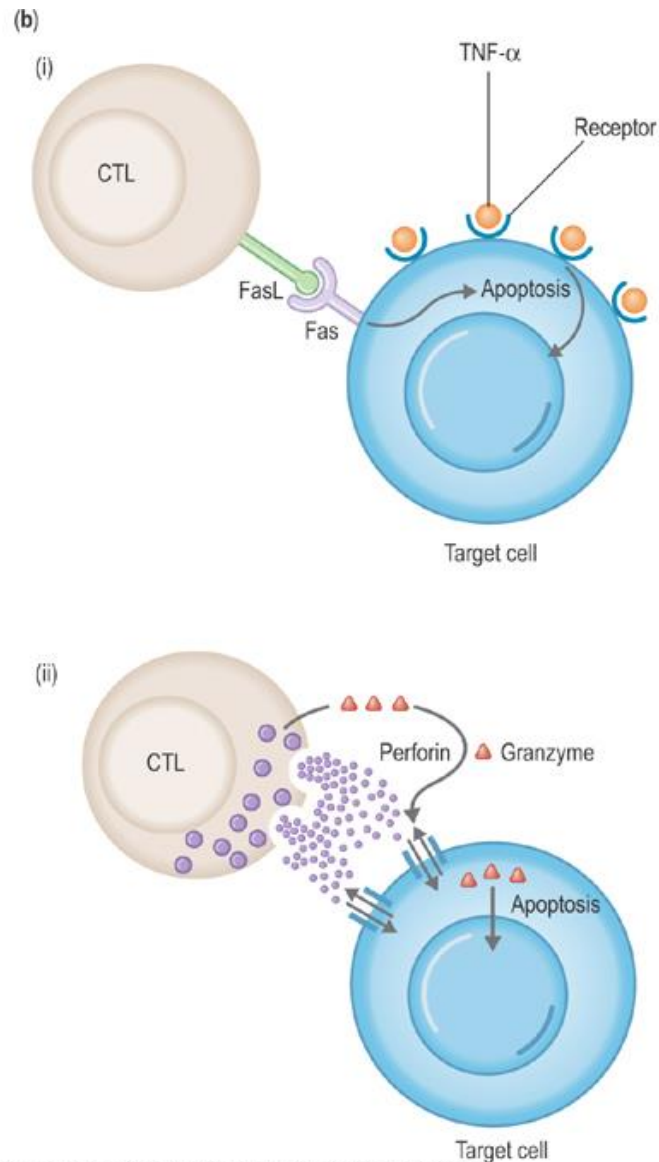
- Jsou CD8+
- Rozeznávají cizorodý antigen prezentovaný na HLA-I antigenech.
- Cytotoxicky působí perforin, dále různé mechanismy indukující apoptózu cílové buňky (granzymy, FasL, lymfotoxin).
- Jsou i důležitými producenty cytokinů (Tc1 a Tc2 buňky)



Cytotoxická funkce  
CD8+ T lymfocytů



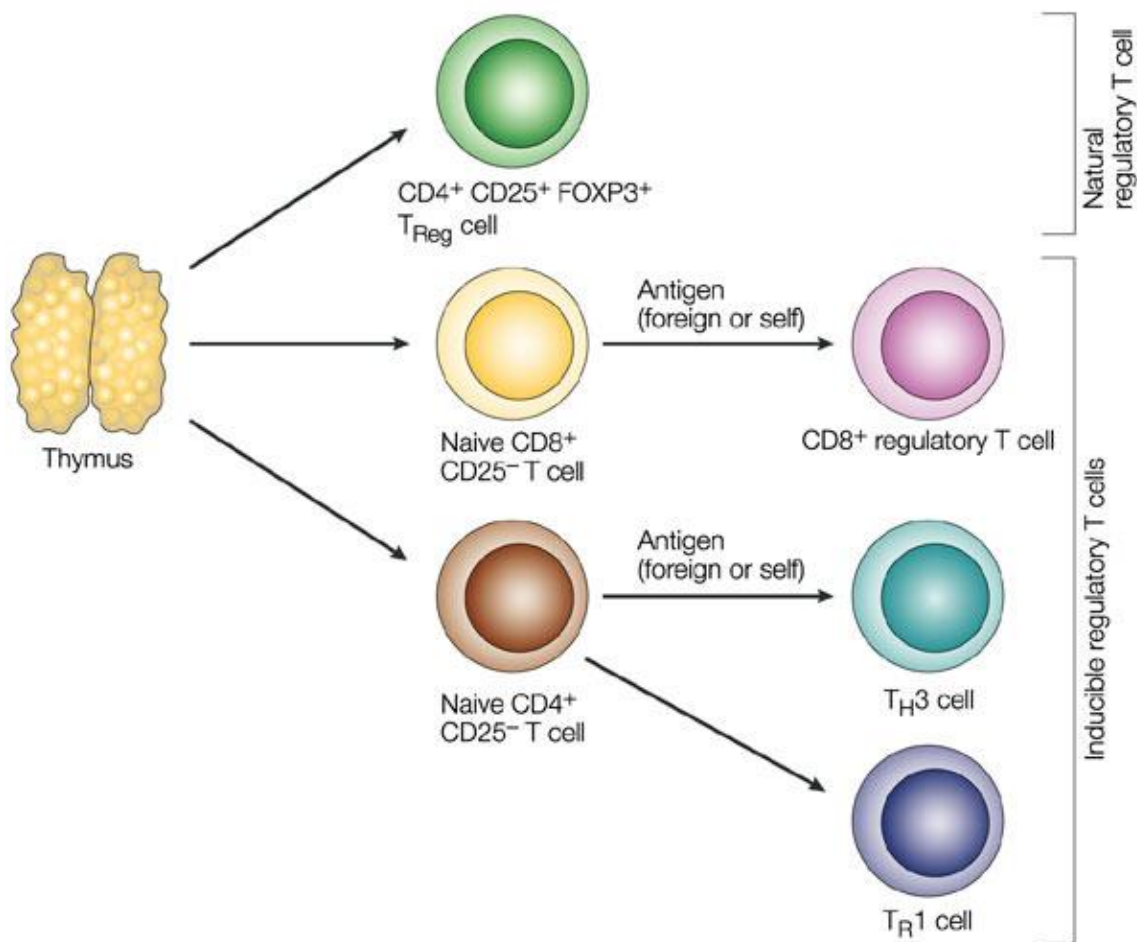
# Cytotoxický efekt CD8+ lymfocytů



# Cytotoxická granula

<b>Protein in lytic granules of cytotoxic T cells</b>	<b>Actions on target cells</b>
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<sub>reg</sub> lymfocyty

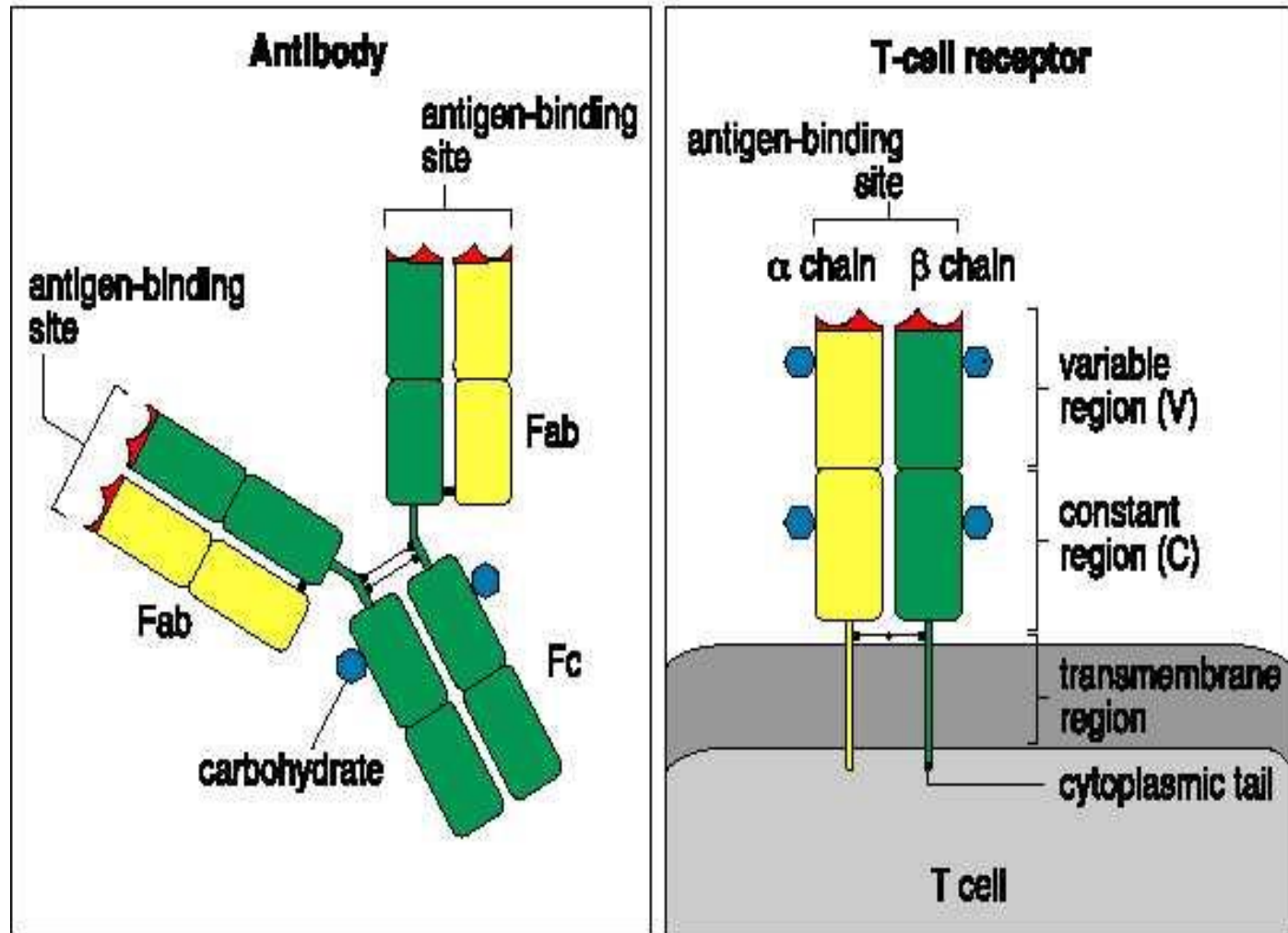
- Samostatná subpopulace přirozeně regulačních buněk.
- Vývoj v thymu, za určitých okolností je možný vývoj i v periférii (indukované T-reg lymfocyty – i T<sub>reg</sub>).
- Transkripčním faktorem je FOXP3 (možné terapeutické využití, využití při diagnostice)
- Jsou CD4+CD25+.
- Přímo působí na jiné 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- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , ne však IL-2.
- Není jasný vztah k obdobným tzv. Th3 buňkám, i-T<sub>reg</sub>.

# 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.

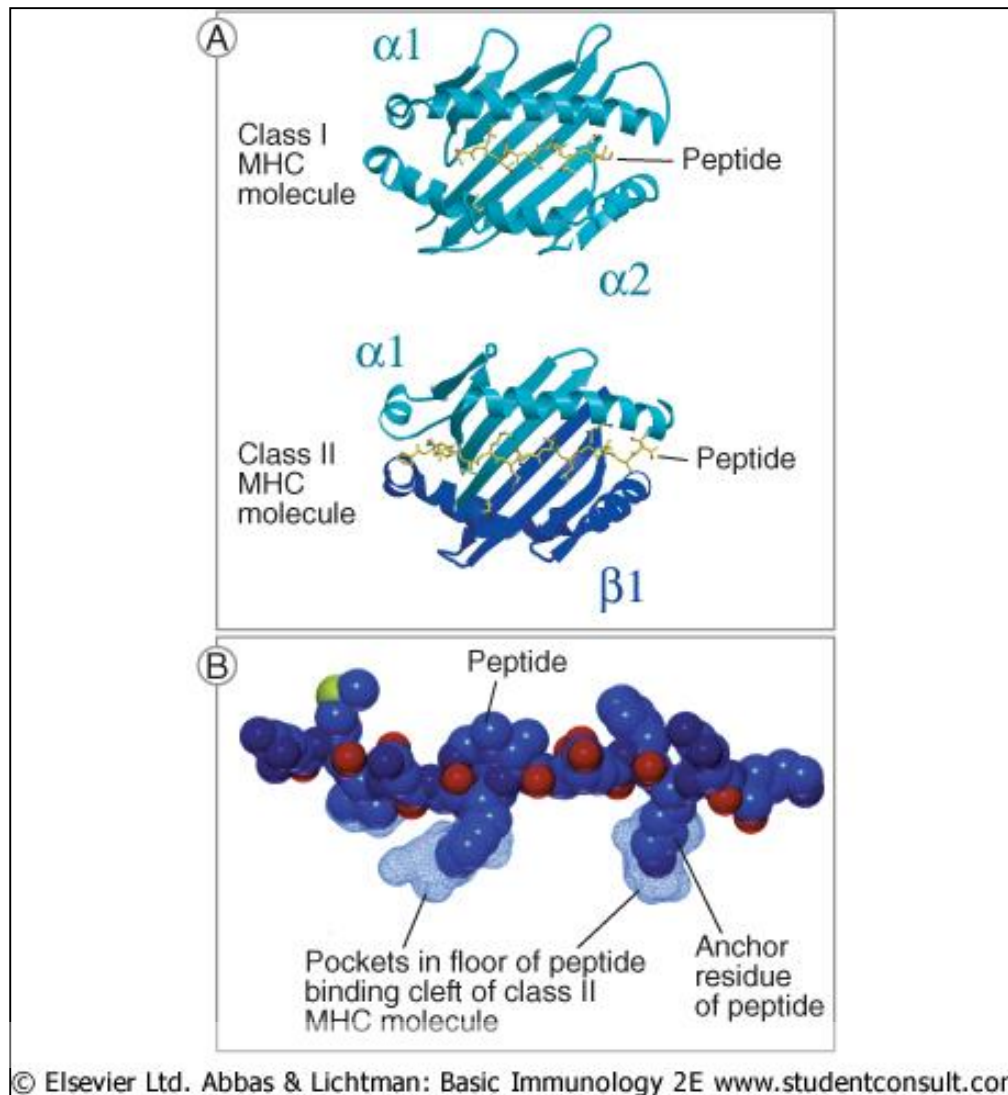
# Aktivace T-lymfocytů



# 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



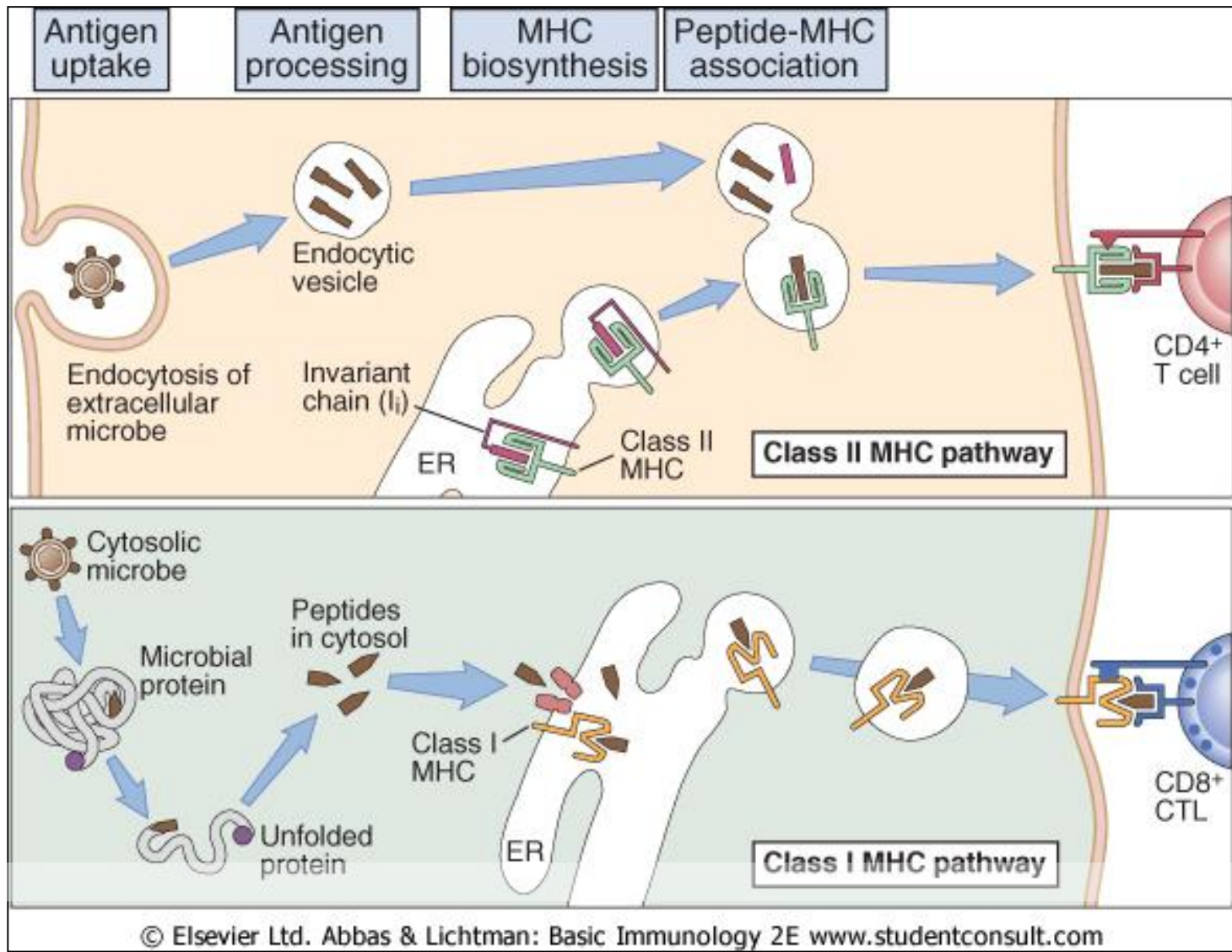
# HLA-I antigeny

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

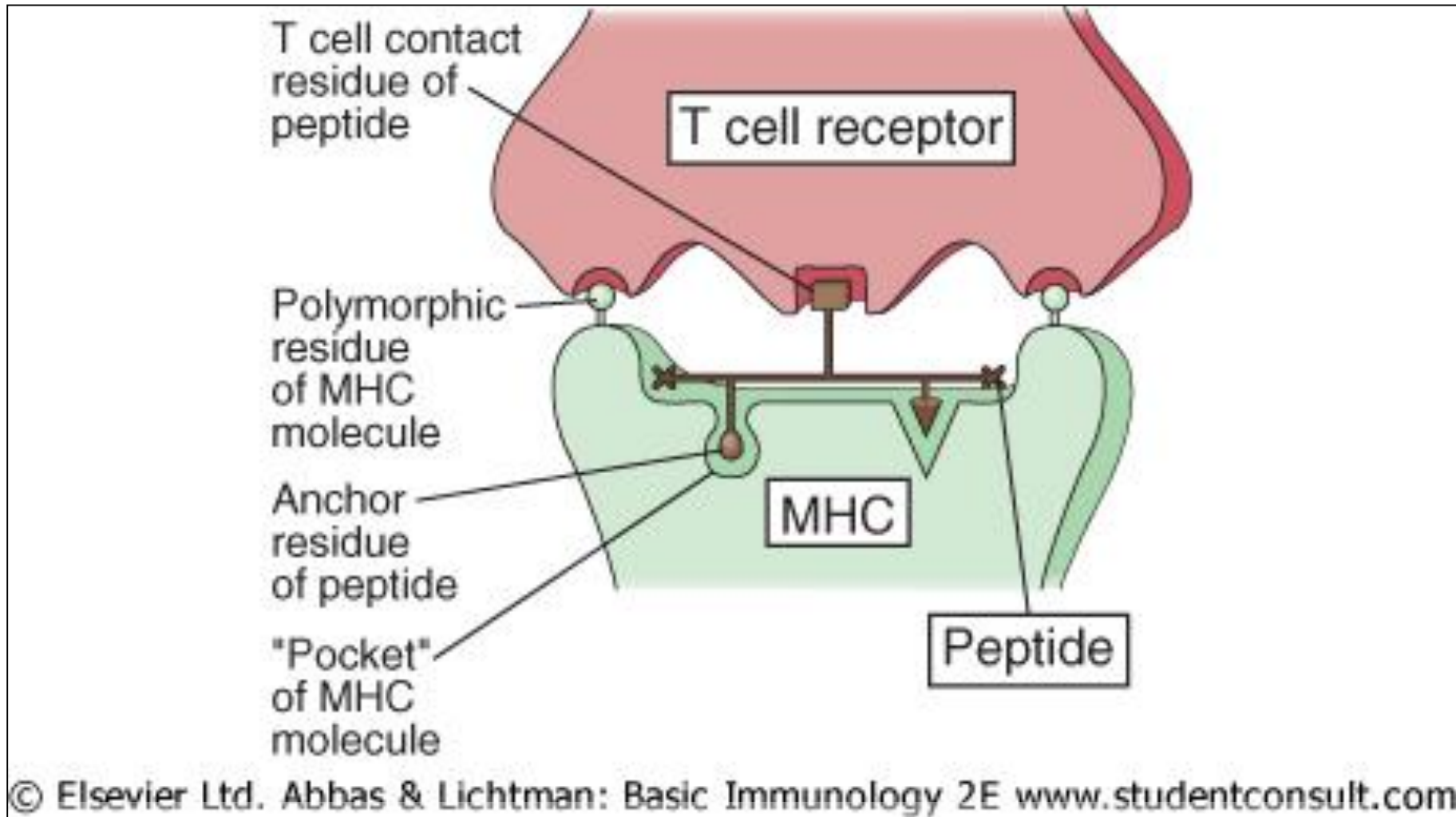
# HLA-II antigeny

- 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

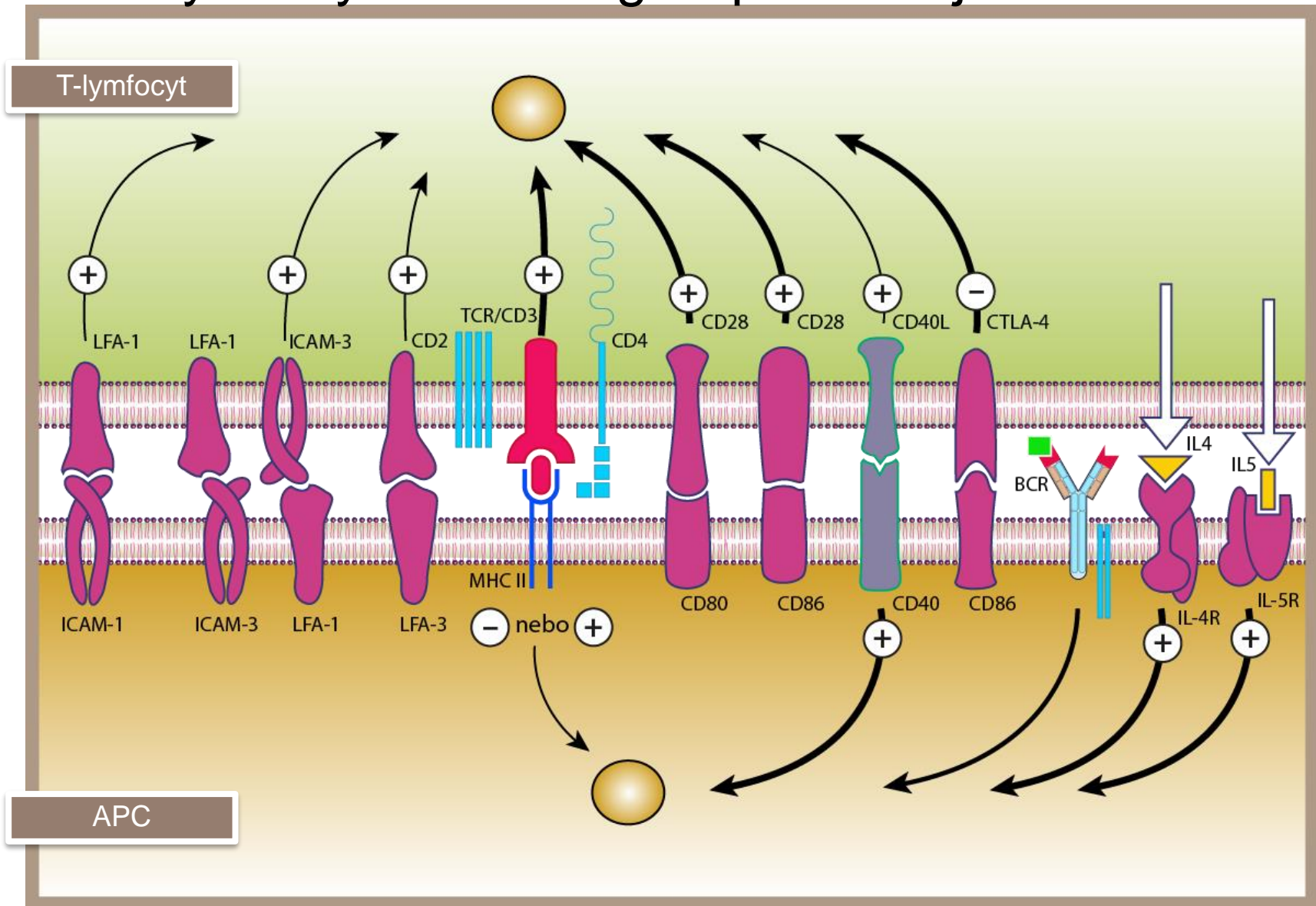
# Vazba antigenu na HLA-I a HLA-II antigeny



# Interakce TCR-polypeptid-HLA molekula



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

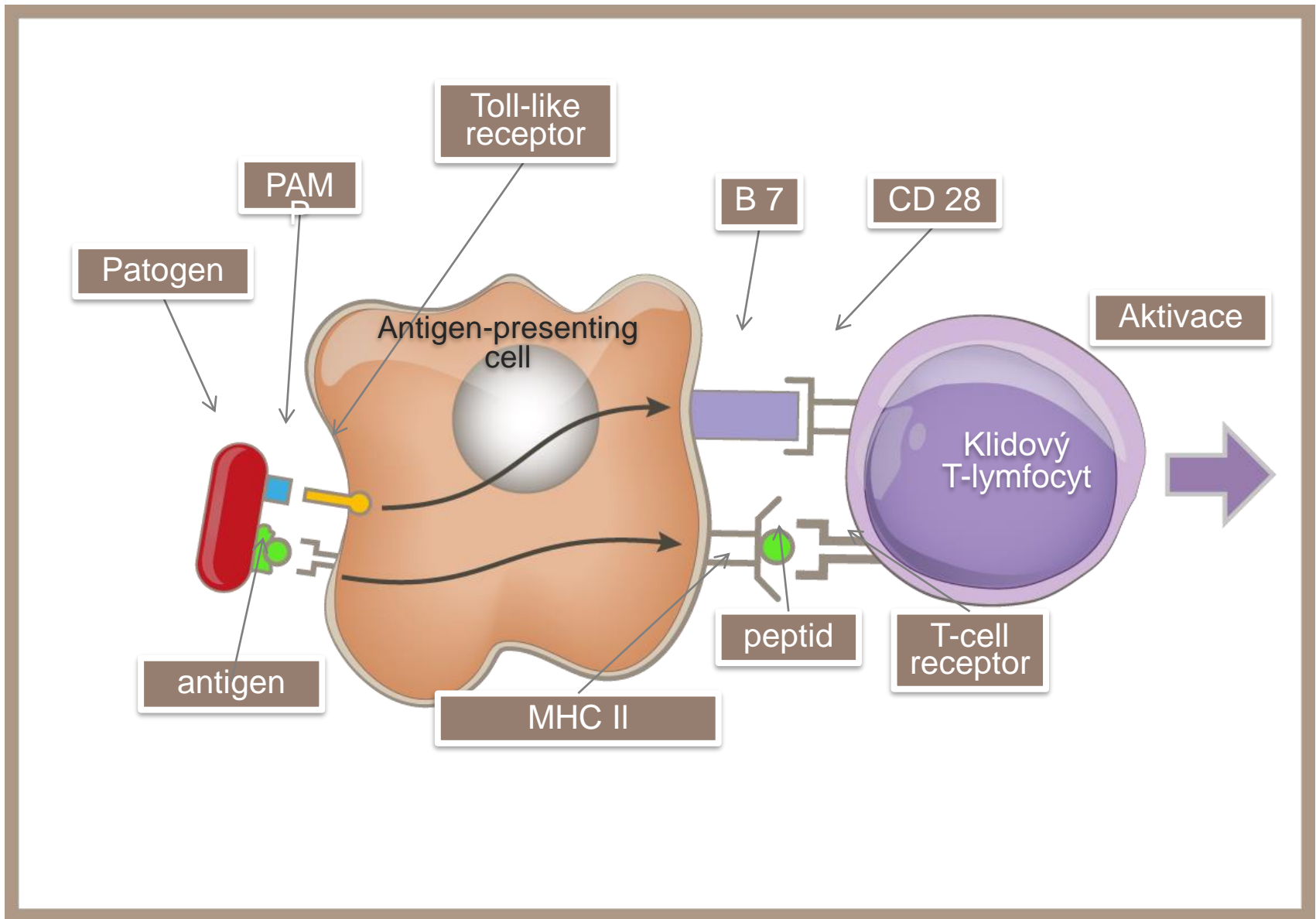


# Profesionální antigen-prezentující buňky

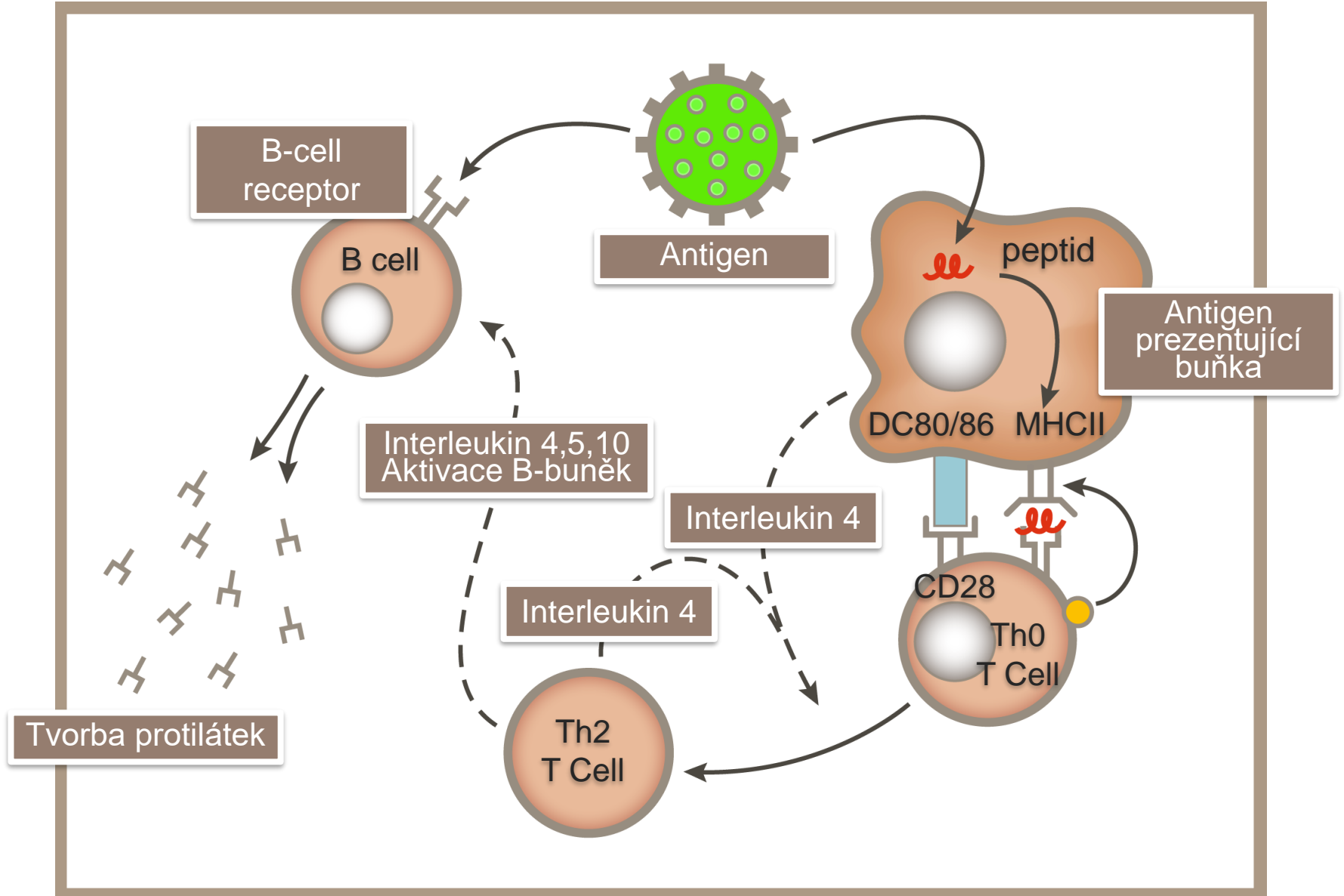
- Aktivované dendritické buňky
- Monocyty a makrofágy
- B-lymfocyty



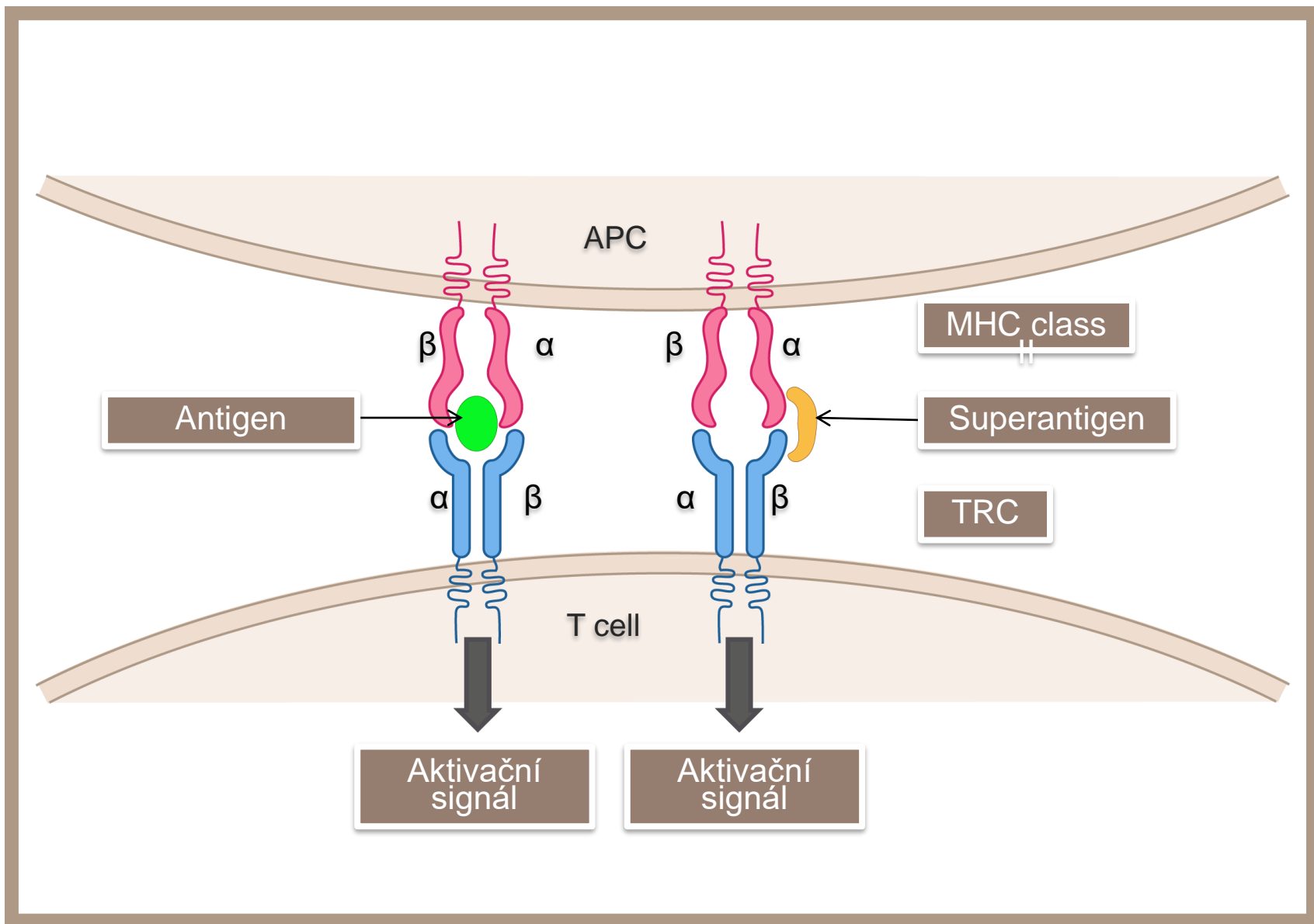
# Stimulace T-lymfocytu antigenem je komplexní reakcí vyžadující vždy 2 signály



# 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.