






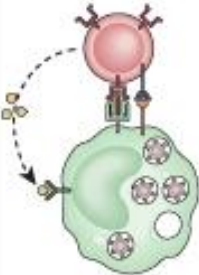



# Mechanismy specifické buněčné imunity

Jiří Litzman

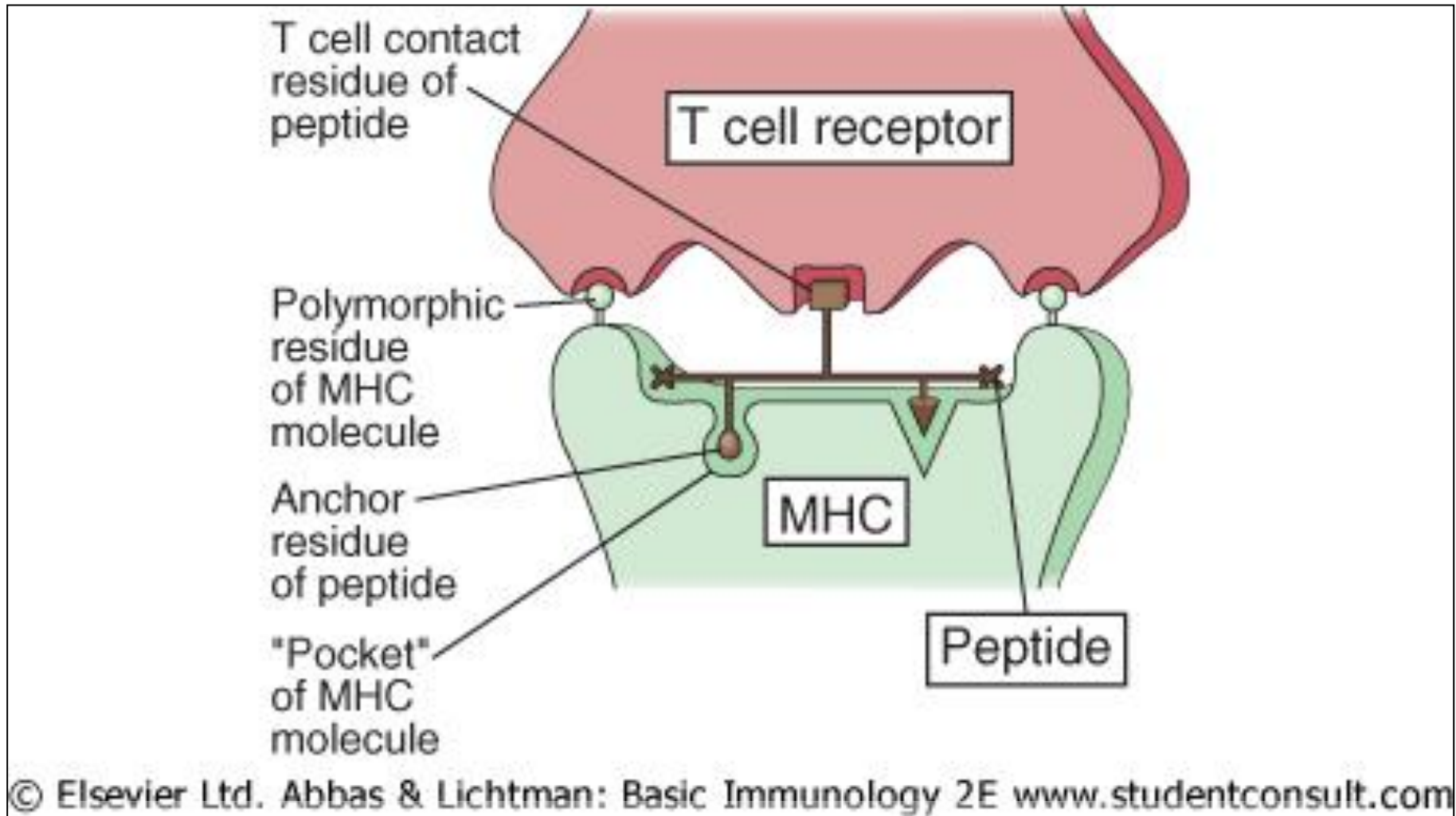
# Dvě větve adaptivní imunity

	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>

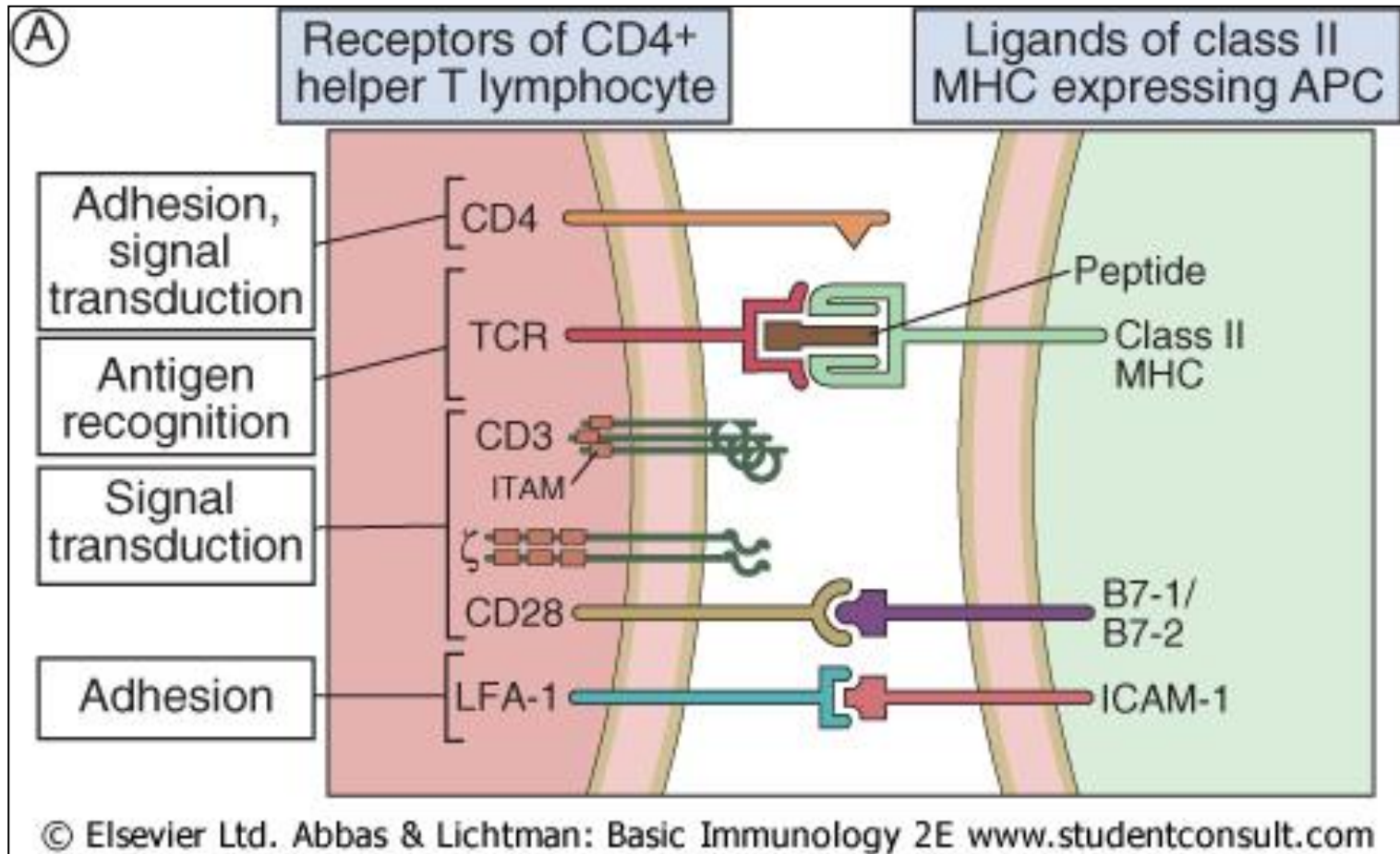
# Aktivace T-lymfocytů

- 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

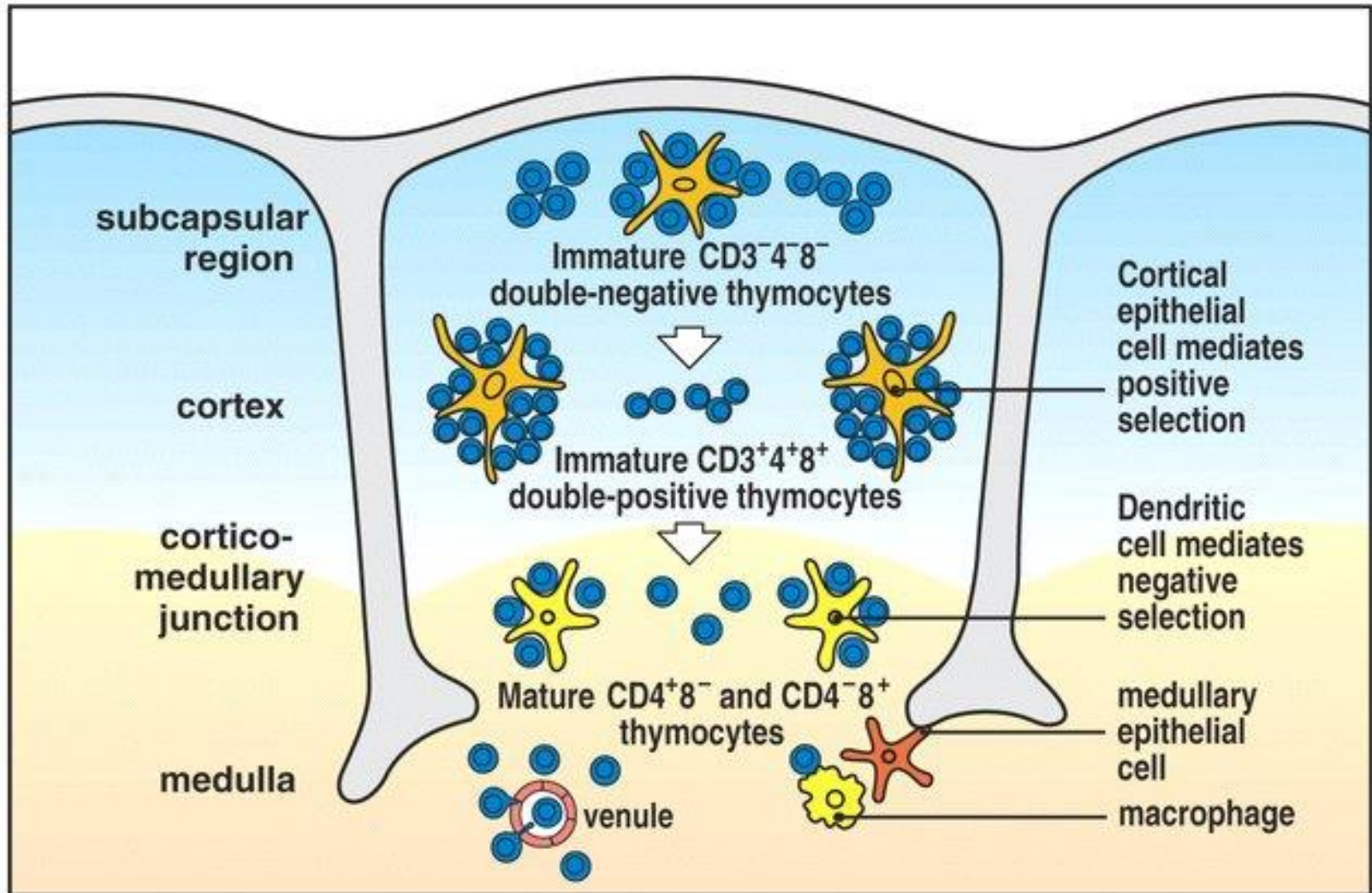
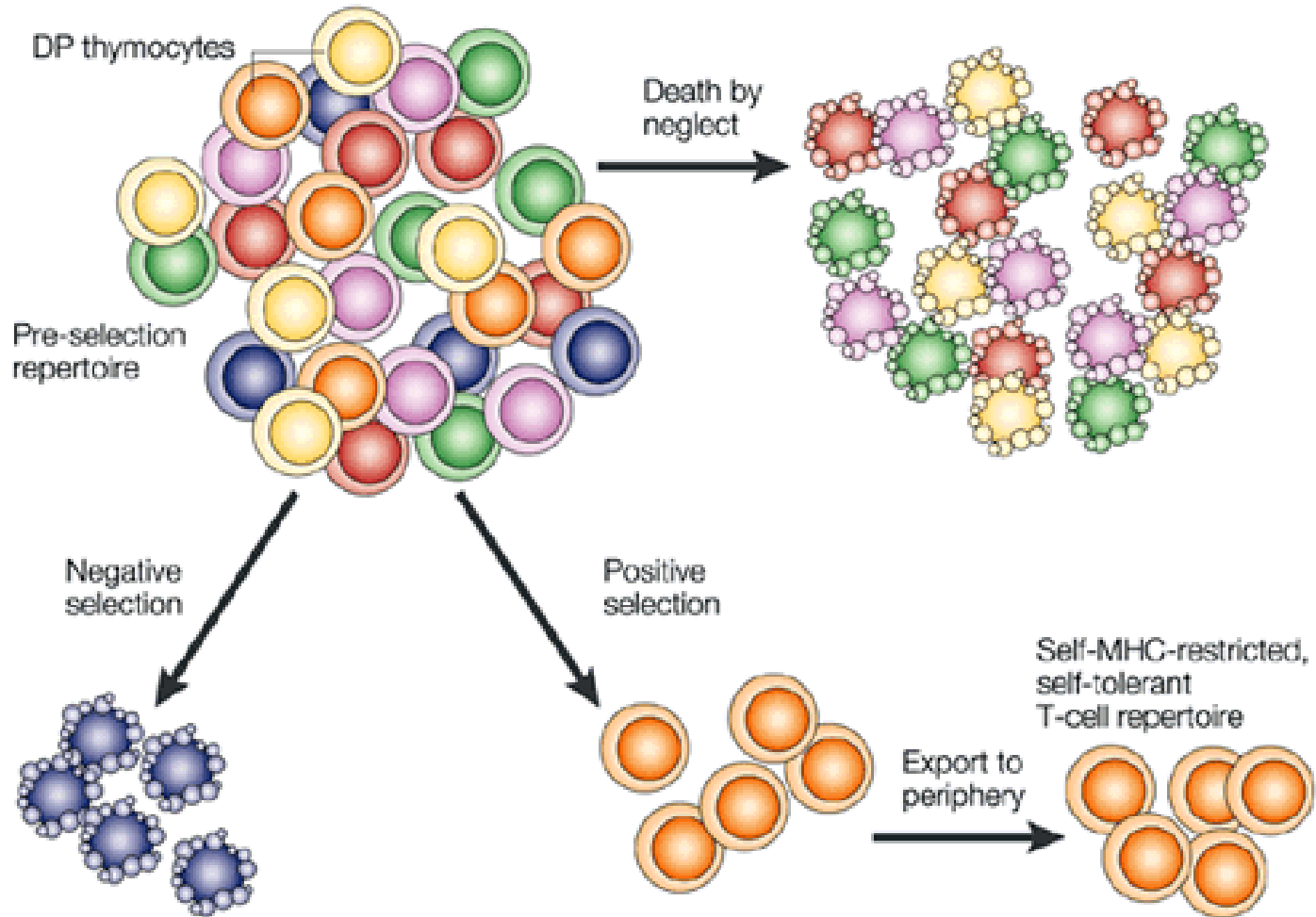


Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Možný osud T-lymfocytů v thymu





# 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

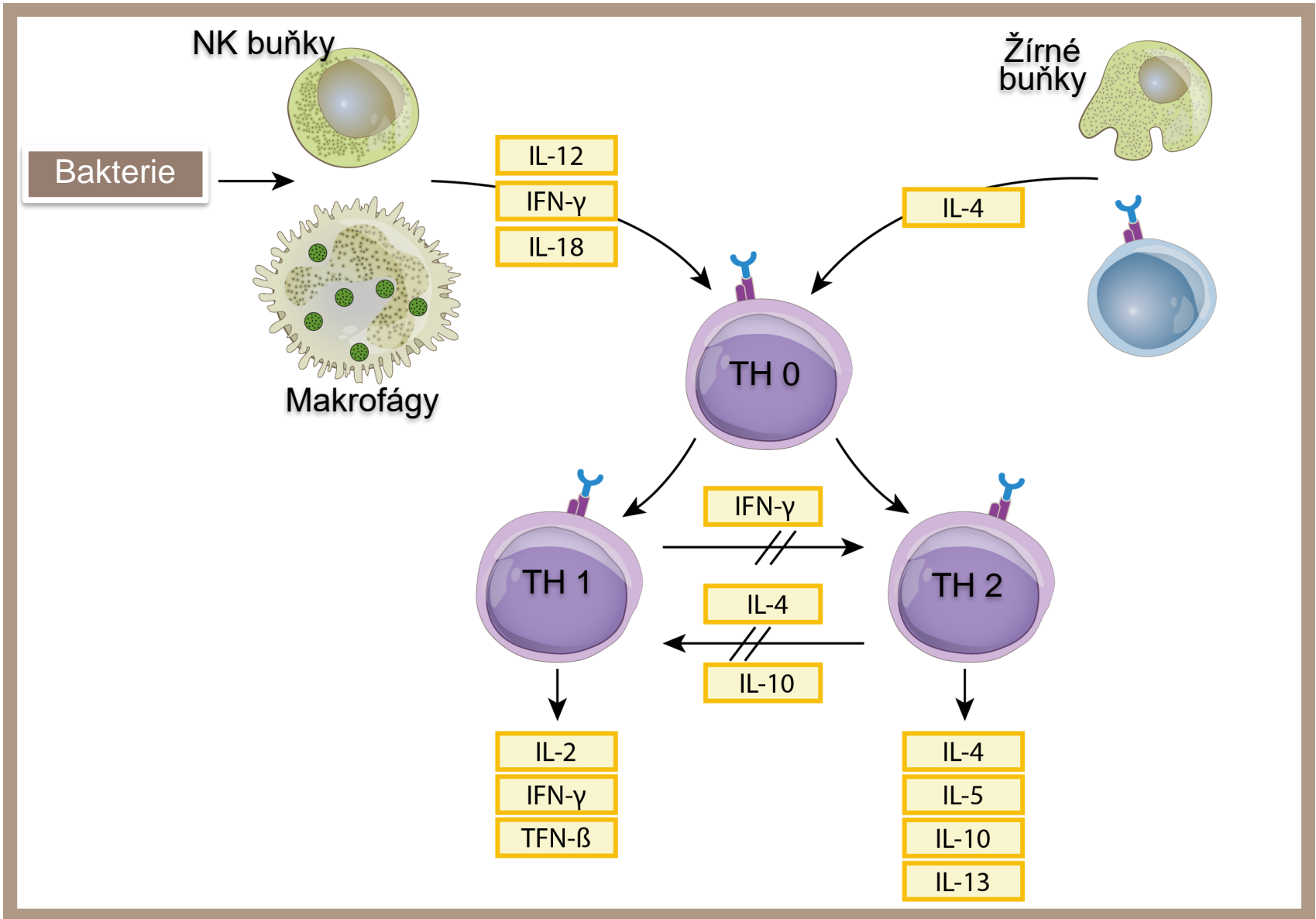
# Subpopulace T<sub>h</sub> lymfocytů

- **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.

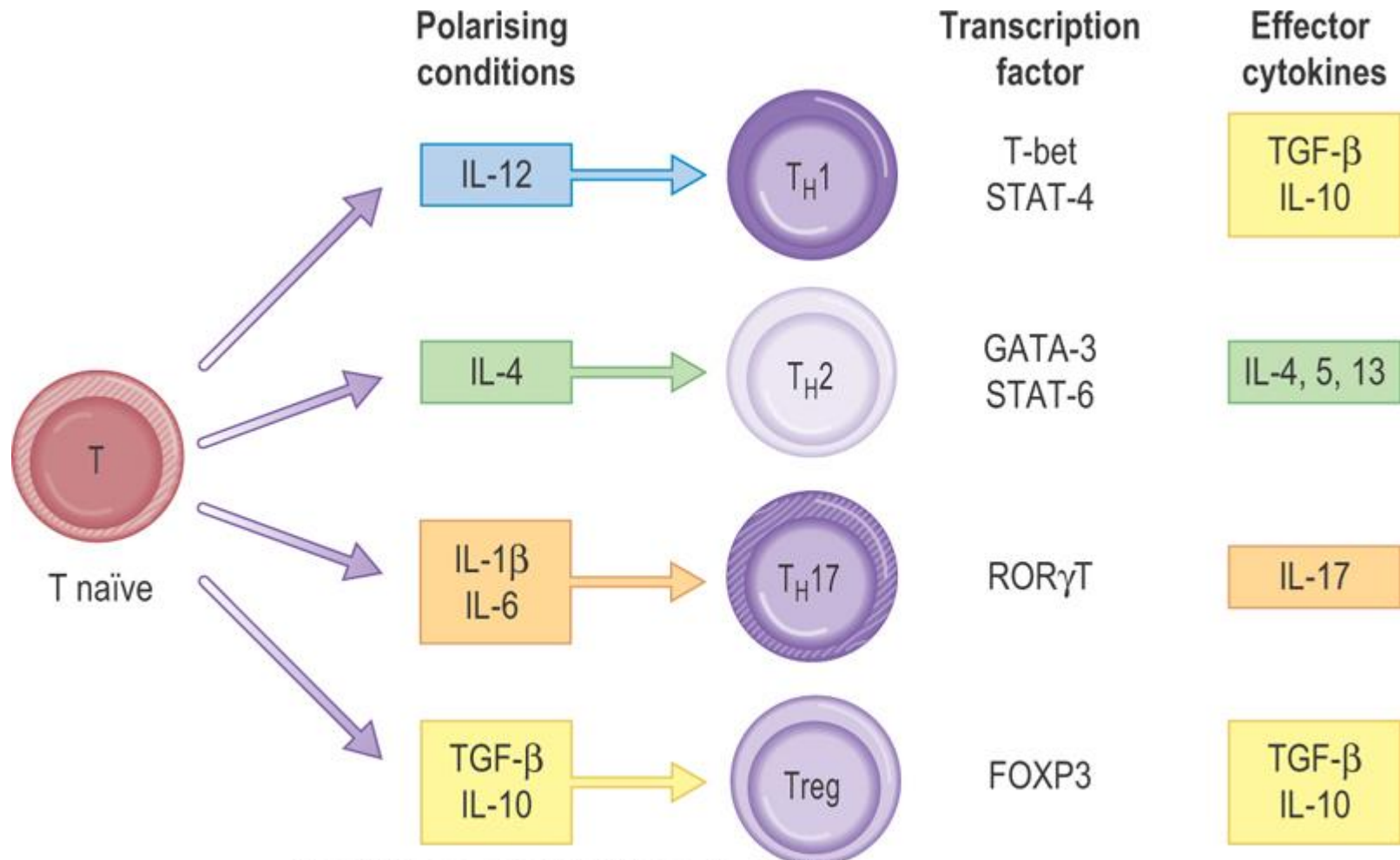
Další subpopulace

- **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

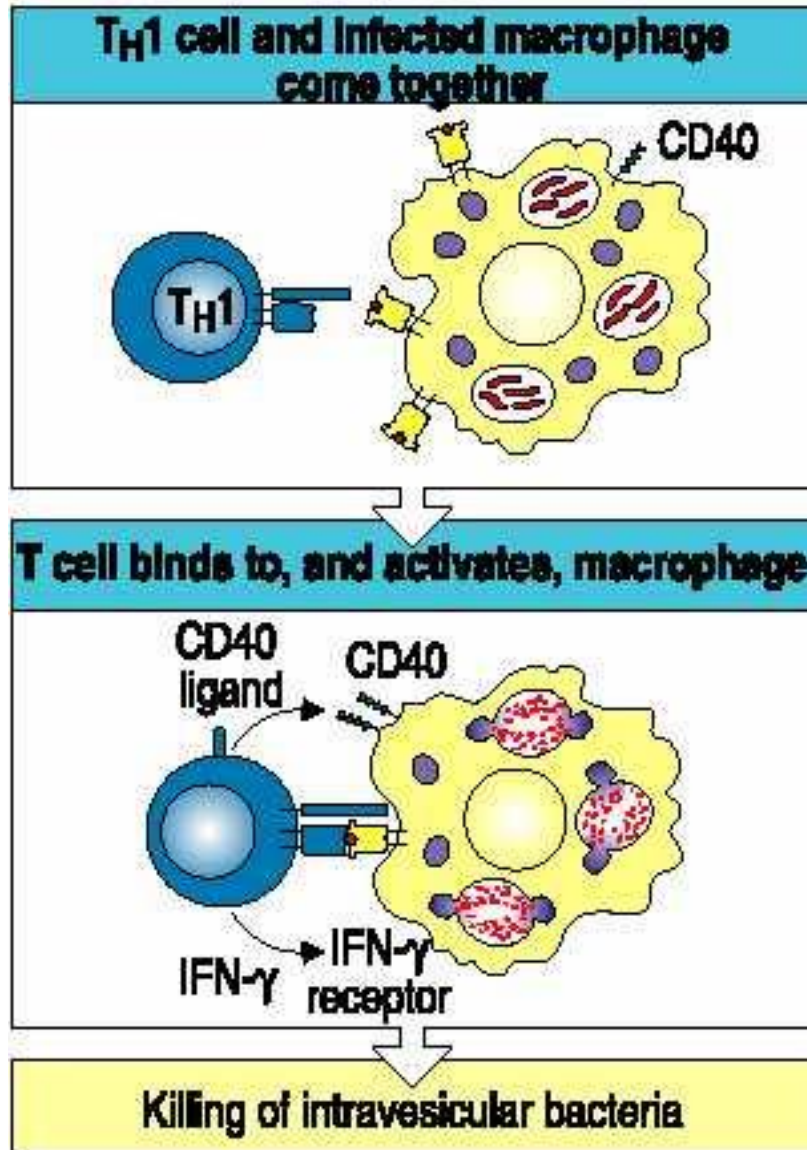


# T<sub>h</sub>1 lymfocyty

- 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

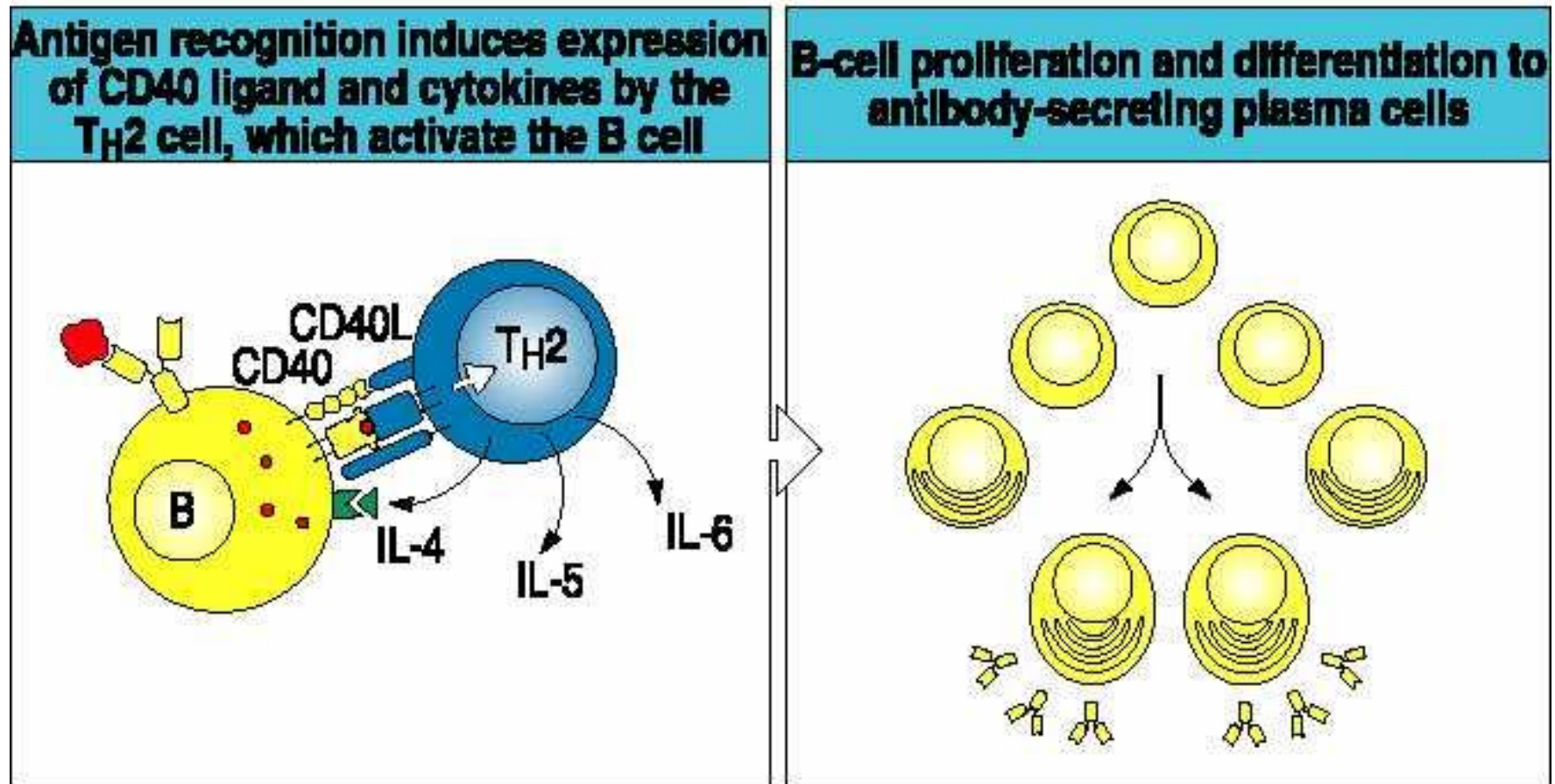


# T<sub>h</sub>2 lymfocyty

- 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



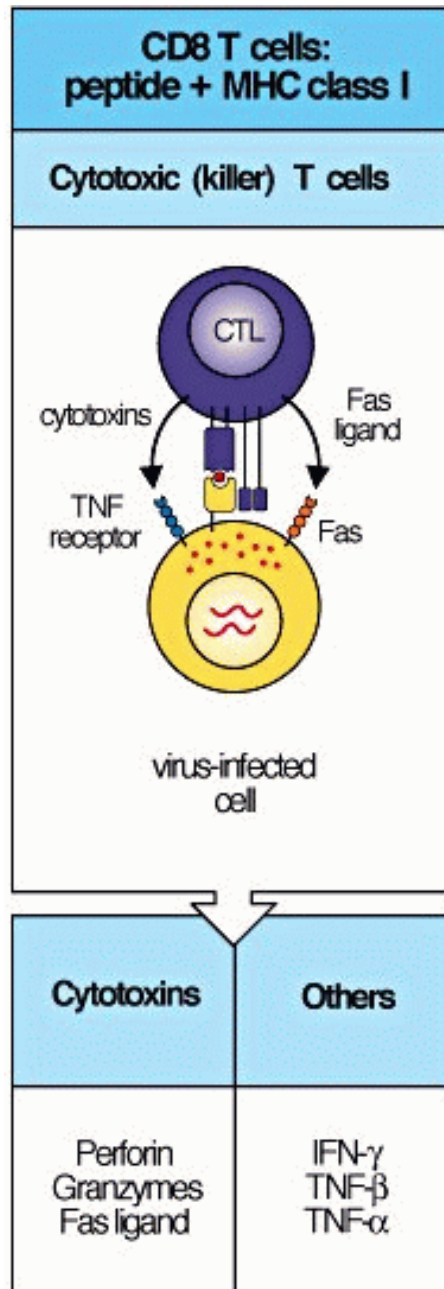


# T<sub>h</sub>17 lymfocyty

- Vznikají z antigenem-stimulovaných T-lymfocytů v prostředí IL-1 $\beta$  a IL-6.
- Produkuji IL-17A , IL-17F a IL-21, IL22
- Mají význam v obraně proti extracelulárním patogenům.
- Patogeneticky se uplatňují při chronických zánětlivých procesech a vzniku některých autoimunitních chorob ( ?Crohnova choroba, ?Rvmatoidní aritida).
- Porucha vývoje TH17 lymfocytů vede k primárnímu imunodeficitu – hyper-IgE syndromu.

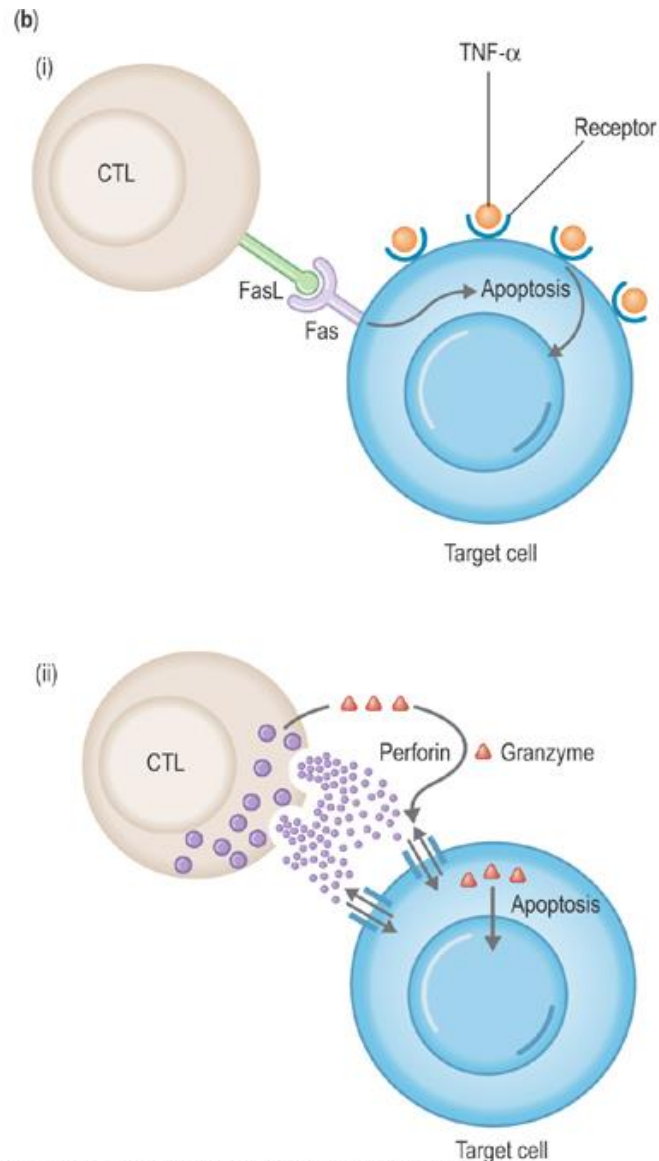
# Cytotoxické T-lymfocyty

- 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

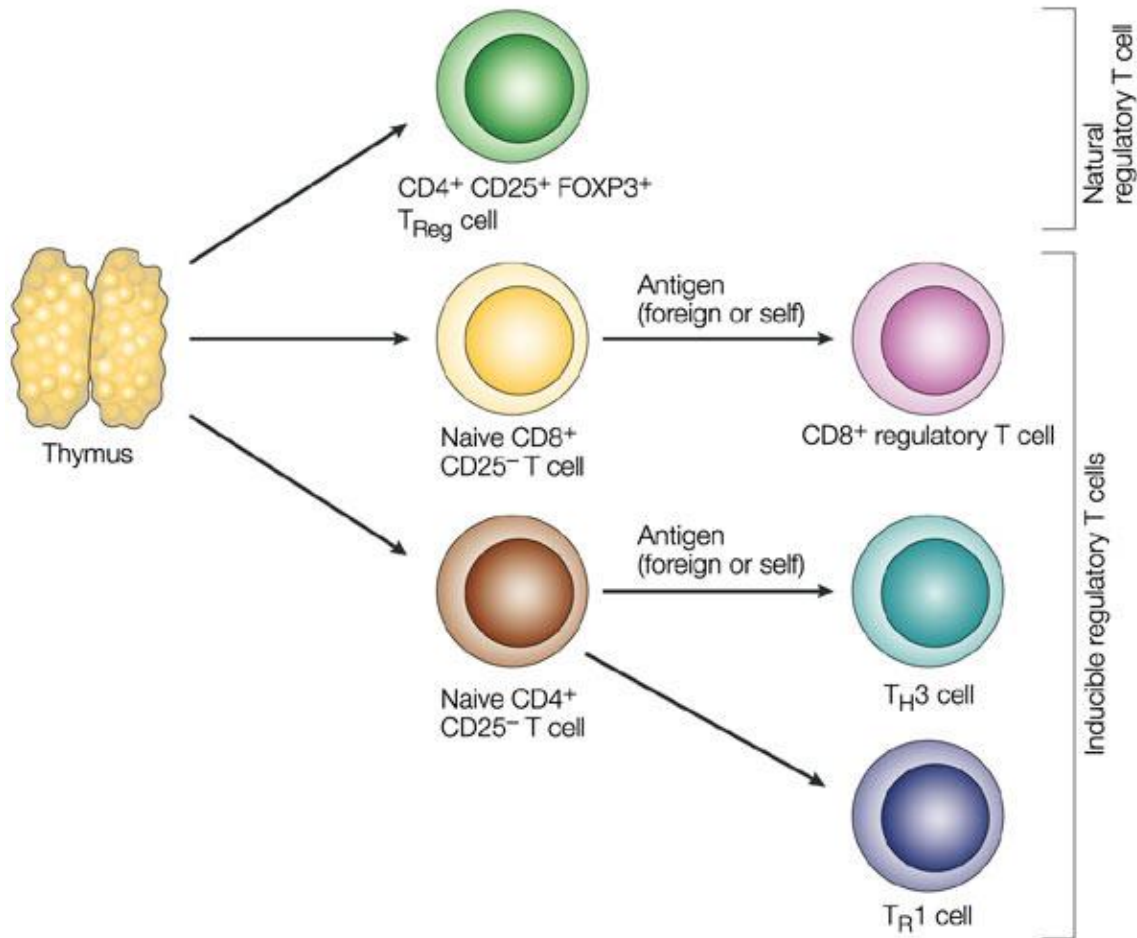
# Cytotoxický efekt CD8+ lymfocytů



# 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- $\beta$ .
- Tvoří asi 5-10% CD4+ lymfocytů.
- Zajišťují autoleranci, brání rozvoji autoimunitních chorob.
- Zajišťují ale také „autotoleranci“ nádorových buněk.

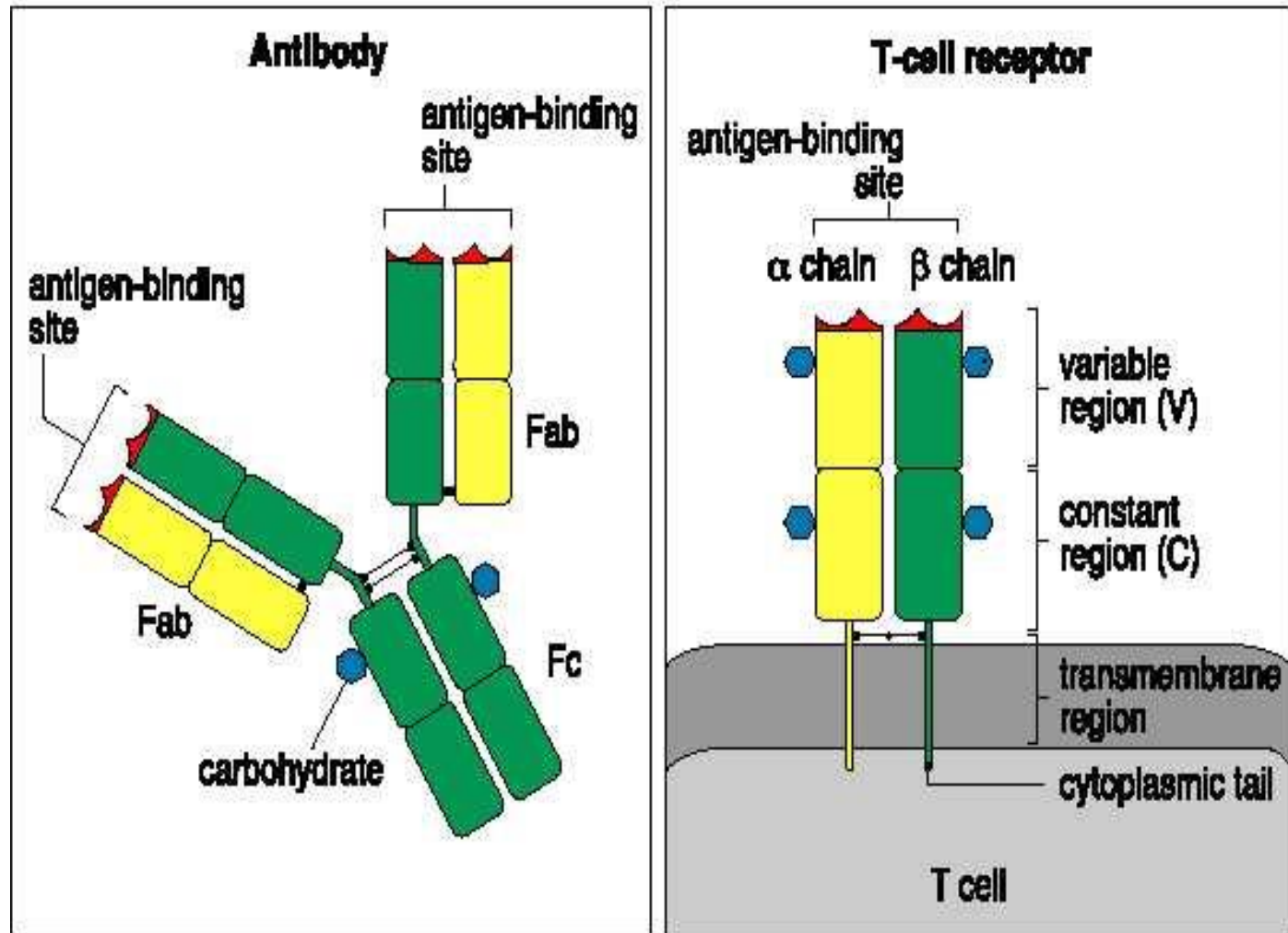
# TR-1 lymfocyty

- 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 epiteliemi.
- 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).

# Aktivace T-lymfocytů

# Major histocompatibility complex (MHC)

- MHC je soubor molekul (glykoproteinů) odpovědných za odvržení transplantované tkáně nebo orgánu (odtud název)
- Hlavní úloha MHC spočívá v prezentaci antigenů T-lymfocytům
- Je tvořen souborem 40-50 genů seřazených na chromosomu 6
- **MHC u člověka je nazýván HLA (Human Leukocyte Antigen)**

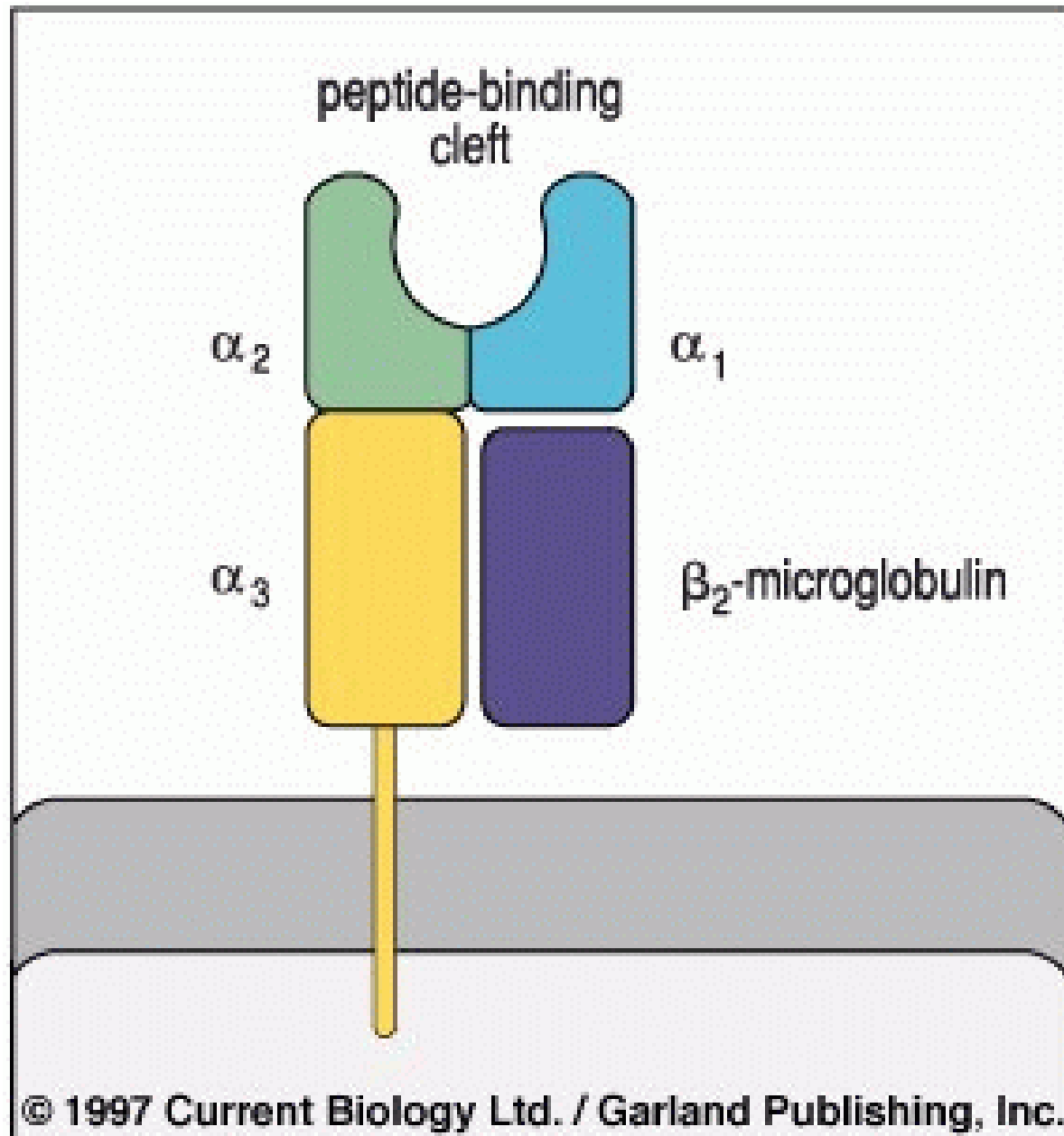
# Struktura molekul MHC

- MHC I. třídy
  - těžký **řetězec  $\alpha$**  nekovalentně spojen s  **$\beta$ 2-mikroglobulinem** (kódovaným mimo MHC oblast)
  - řetězec  $\alpha$  tvořen doménami pro vazbu peptidu ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2), doménou podobnou imunoglobulinové doméně ( $\alpha$ 3), transmembránovou a cytoplazmatickou částí
- MHC II. třídy
  - heterodimery 2 těžkých **řetězců  $\alpha$  a  $\beta$**  spojených nekovalentní vazbou
  - řetězce tvořeny doménami pro vazbu peptidu ( $\alpha$ 1,  $\beta$ 1), doménami podobnými imunoglobulinové doméně ( $\alpha$ 2,  $\beta$ 2), transmembránovými a cytoplazmatickými částmi

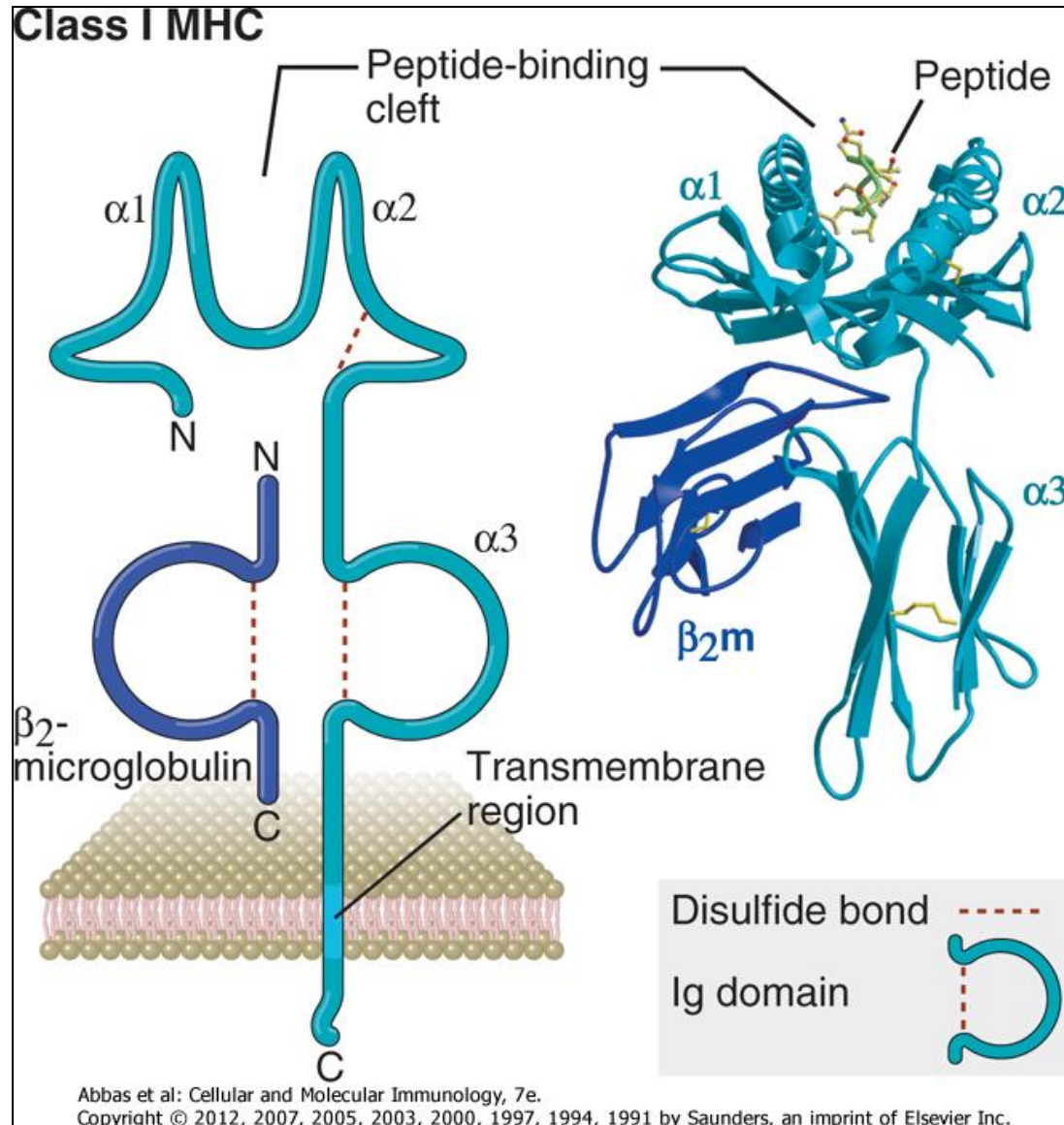
# HLA-I antigeny

- Exprimovány na všech jaderných buňkách.
- Prezentují antigeny CD8+ lymfocytům.
- Prezentované antigeny jsou produkty buněčné proteosyntézy.
- Polypeptidové řetězce mají asi 10 aminokyselin.
- Rozlišujeme 3 isotypy lidských klasických MHC glykoproteinů I.třídy (HLA-A, HLA-B, HLA-C)
- Existují rovněž tzv. neklasické MHC glykoproteiny I.třídy (HLA-E, HLA-F, HLA-G), dále CD1 (nejedná se o produkty MHC genů, ale mají strukturální a funkční podobnost)

**Molekula MHC I. třídy**  
(HLA-A, HLA-B, HLA-C)



# Schéma MHC I. třídy



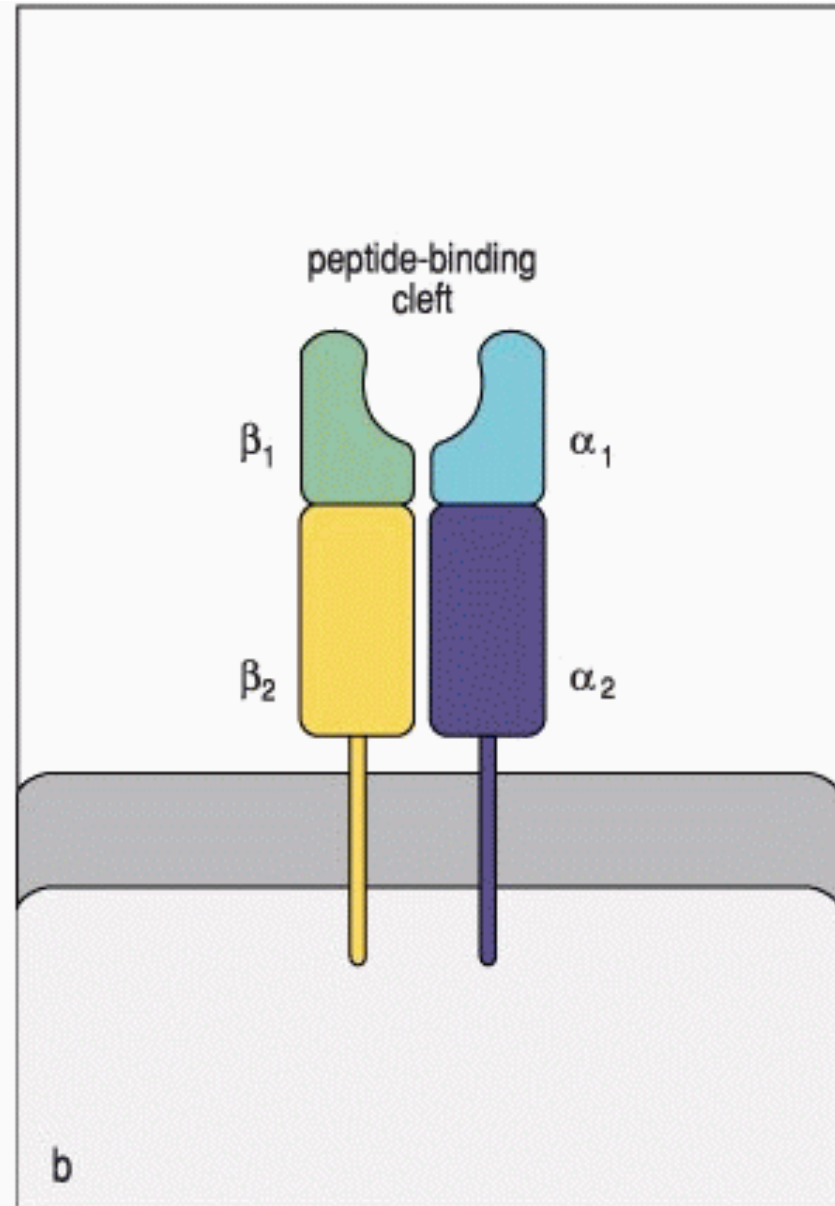
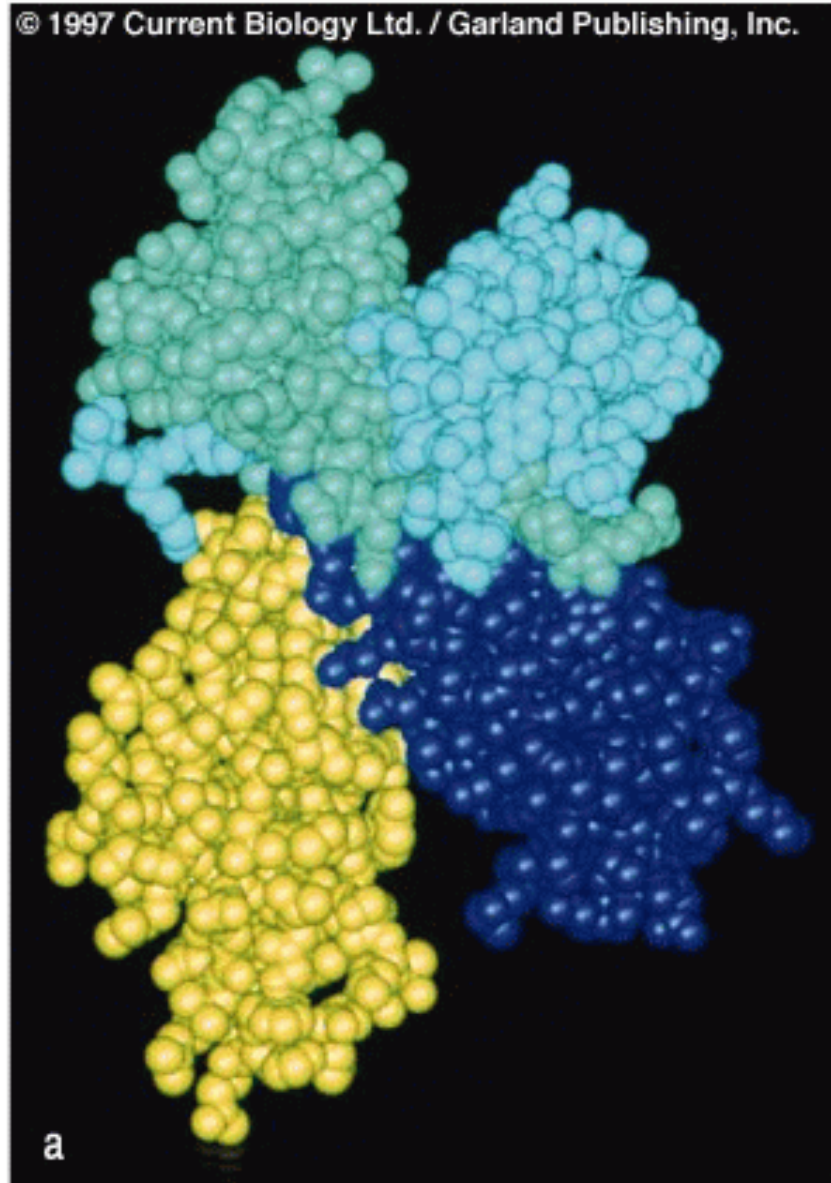


# HLA-II antigeny

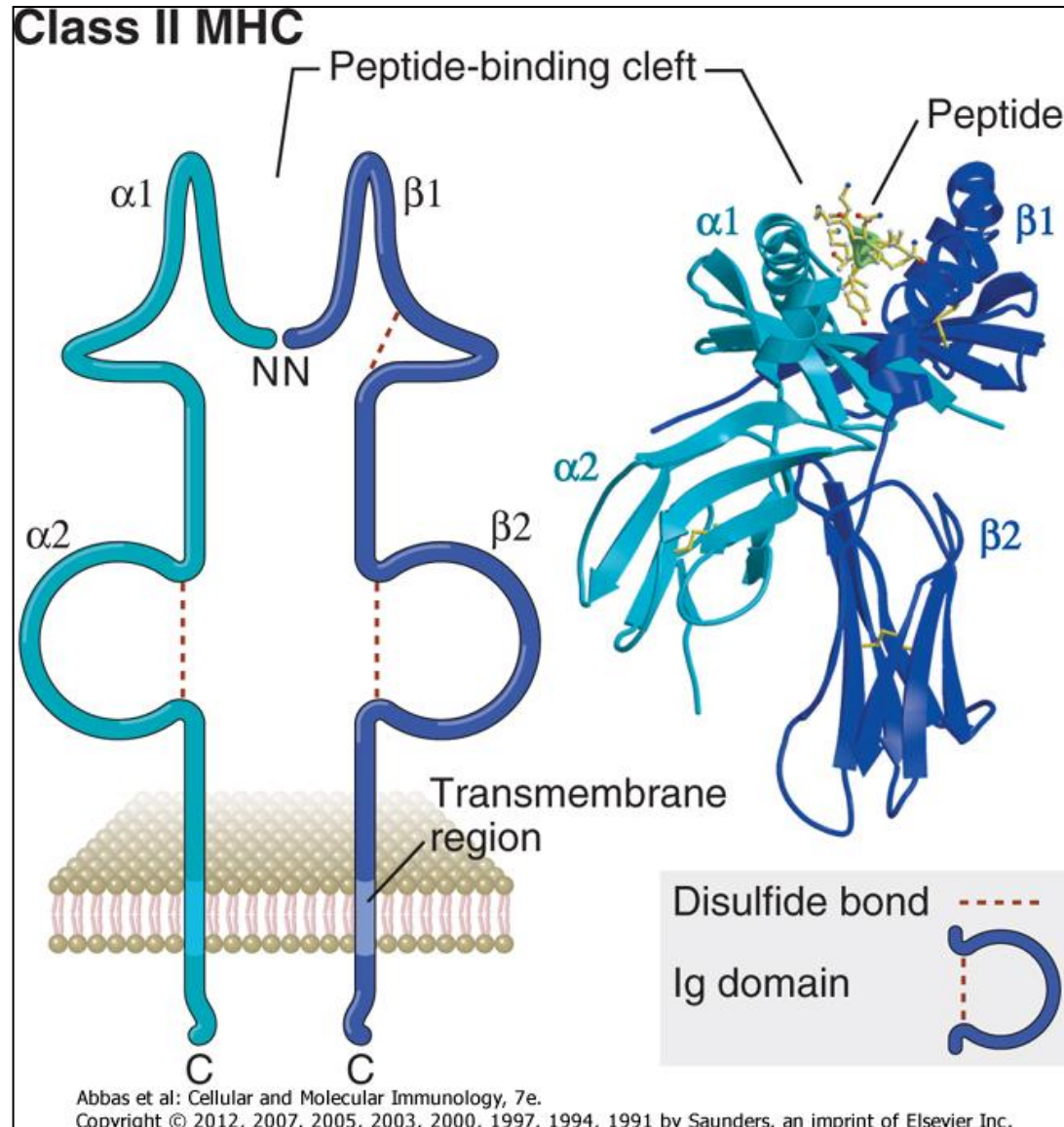
- Exprimovány na profesionálních antigen-prezentujících buňkách (monocyty a makrofágy, aktivované dendritické buňky, B-lymfocyty)
- Antigeny jsou předkládány CD4+ buňkám
- Antigeny jsou exogenního původu
- Polypeptidové řetězce mají asi 20 aminokyselin
- Rozlišujeme 3 izotypy MHC glykoproteinů II.třídy (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)

# Molekula MHC II. třídy

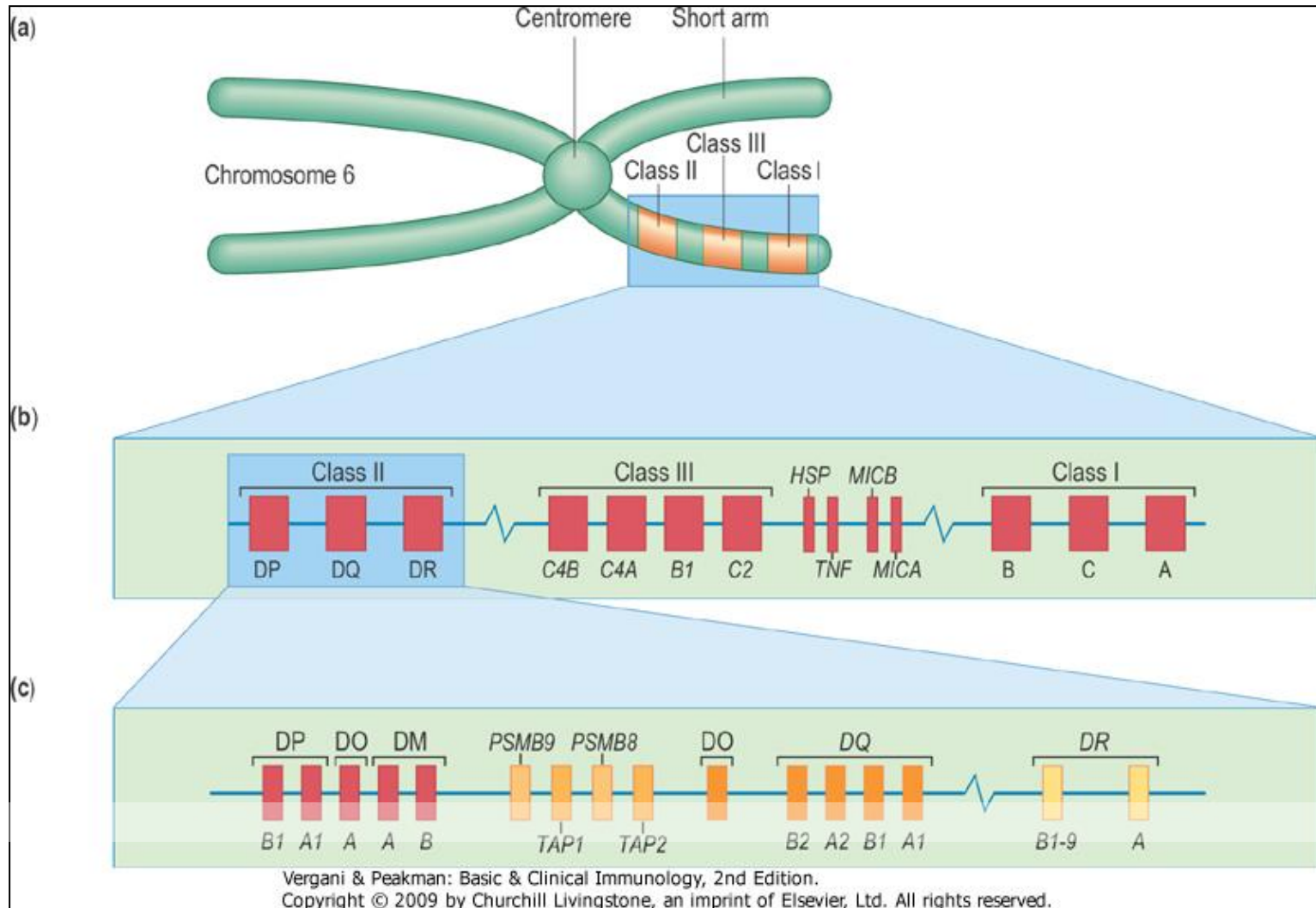
(HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ)



# Schéma MHC II.třídy



# Geny pro HLA jsou lokalizována na 6. chromozomu

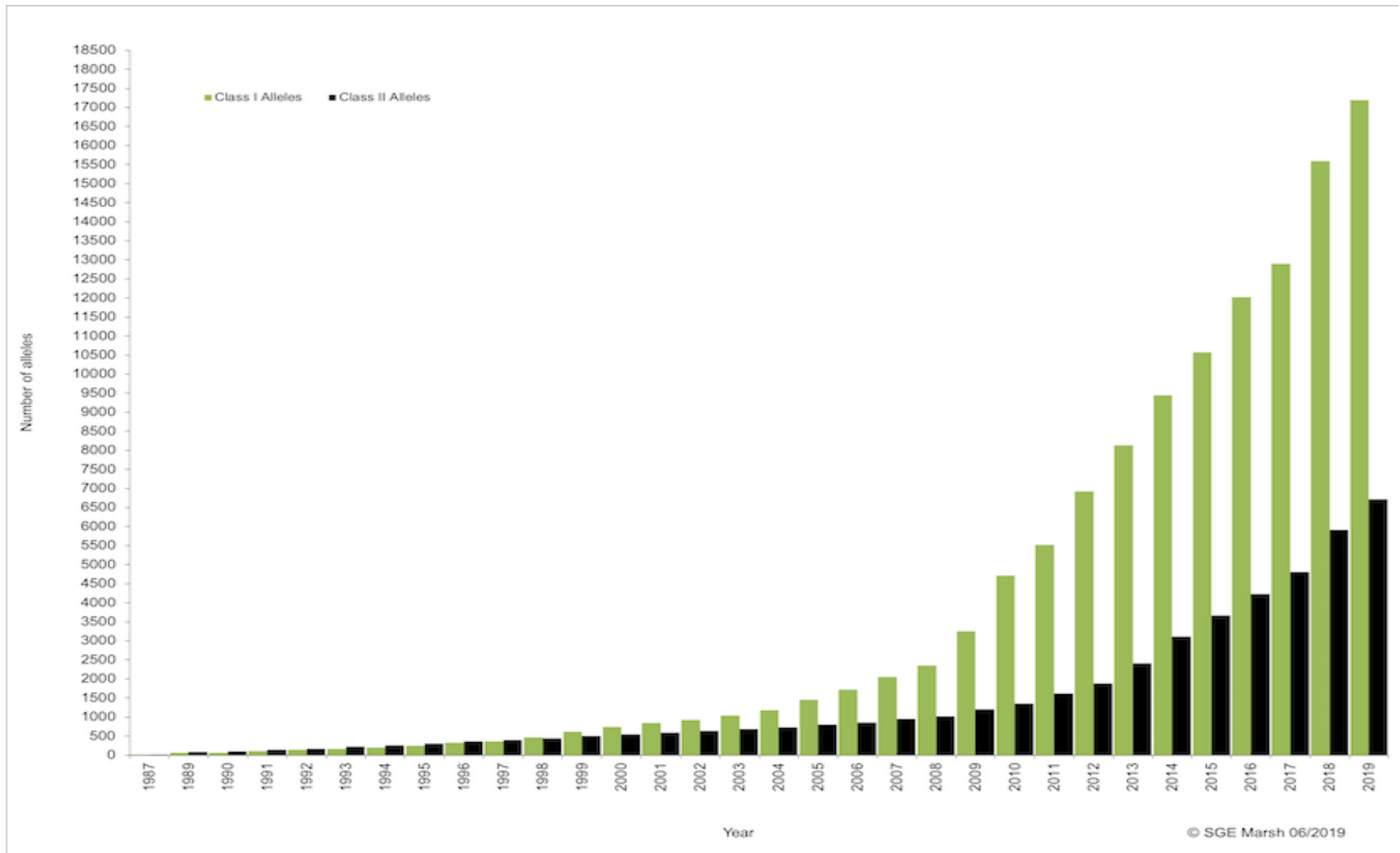


# Počet známých HLA alel ( 2007)

HLA locus	No. of alleles	No. of expressed proteins
HLA-A	506	405
HLA-B	851	729
HLA-C	276	219
HLA-DRA	3	2
HLA-DRB1	476	404
HLA-DRB3 (DR52)	44	36
HLA-DRB4 (DR53)	13	7
HLA-DRB5 (DR51)	18	15
HLA-DQA1	34	25
HLA-DQB1	81	59
HLA-DPA1	23	14
HLA-DPB1	126	113

See ref. [23](#).

# Počet známých alel HLA systému od 1987 do 6/2019



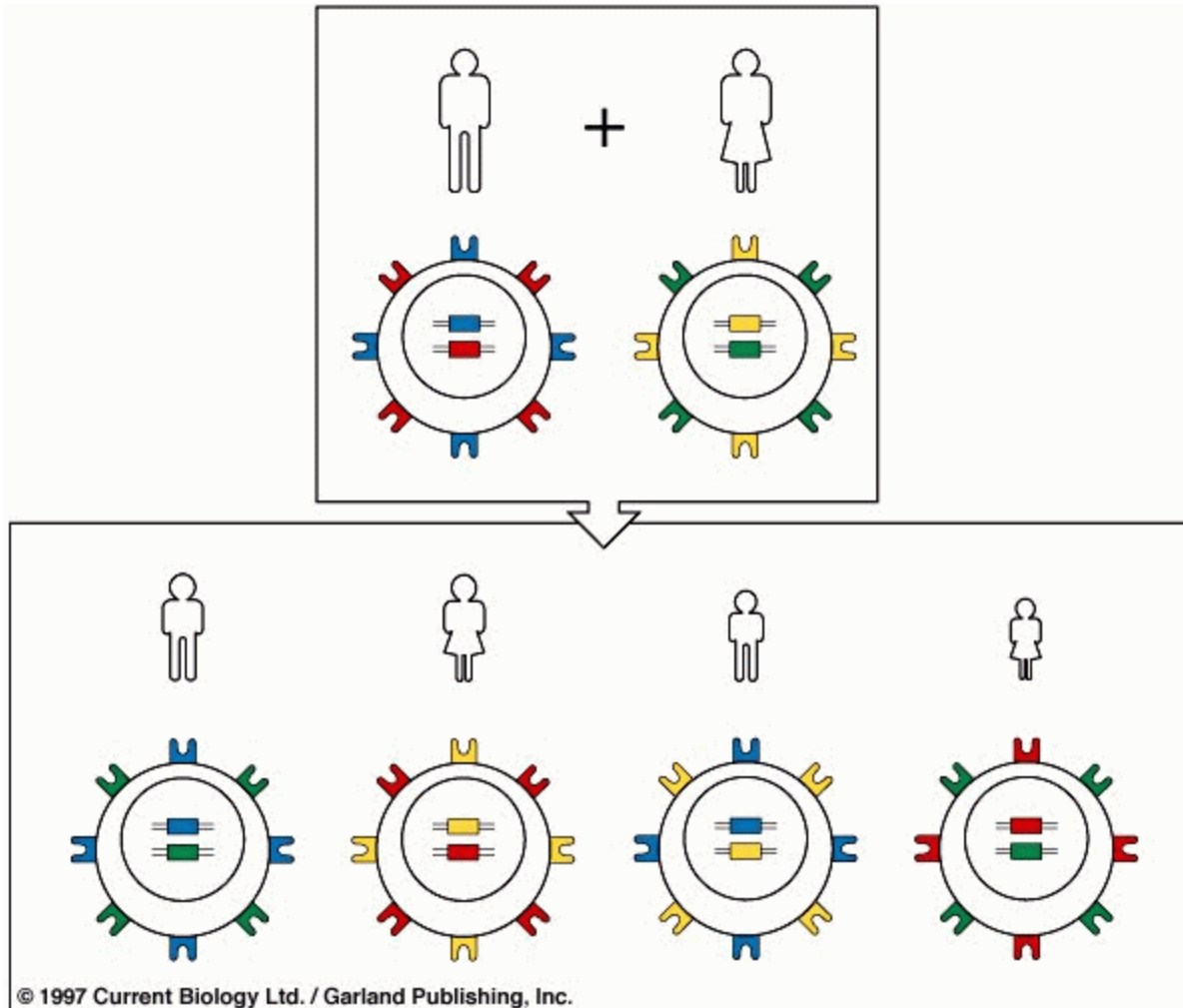
1987

2019

# Dědičnost HLA

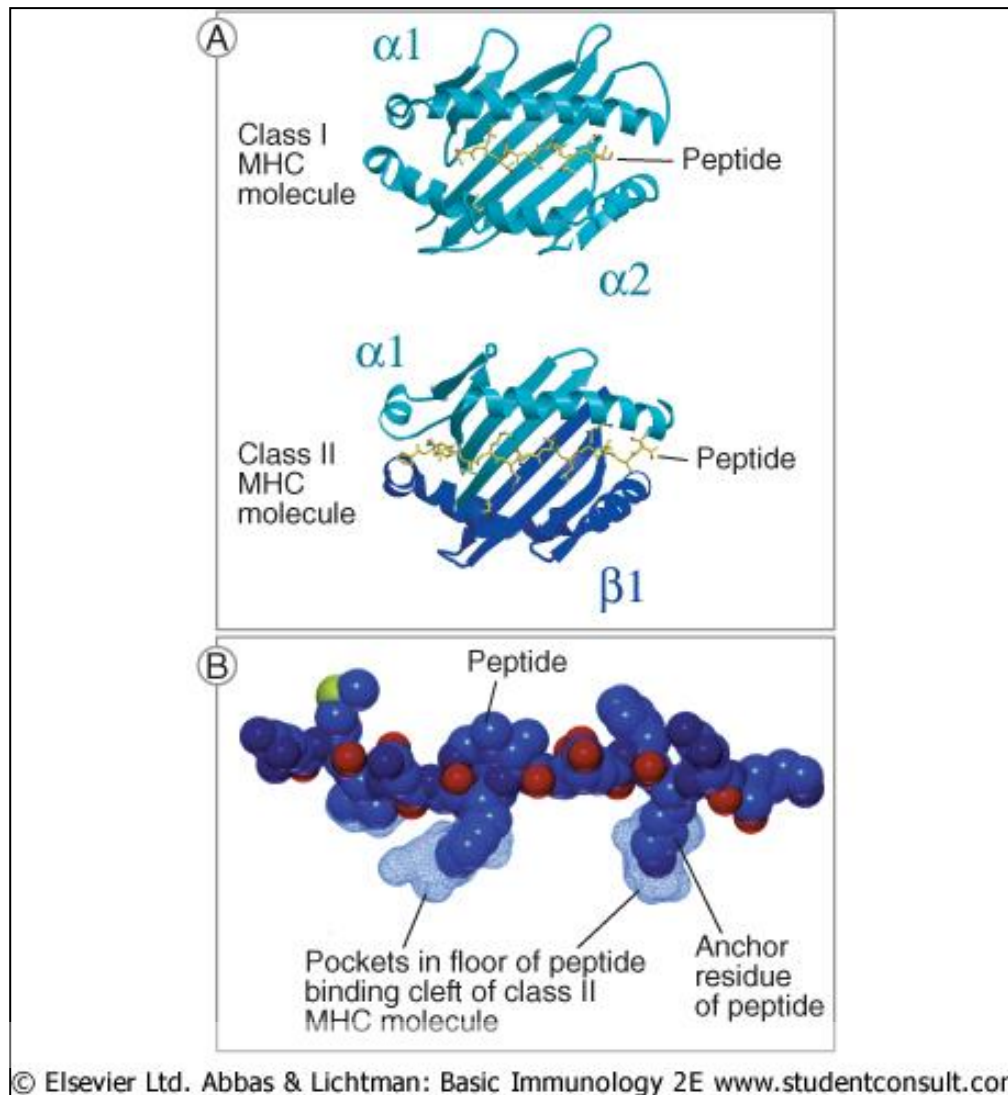
- Každý člověk nese 1 mateřský a 1 otcovský haplotyp (konkrétní kombinace HLA antigenů na jednom chromozomu)
- Sourozenci mohou navzájem:
  - HLA identičtí (25% sourozenců zdědí stejný haplotyp od matky i otce)
  - Haploidentičtí (50% sourozenců)
  - Zcela rozdílní (25% sourozenců)
- Důležité pro transplantologii

## Dědičnost - kodominantní exprese

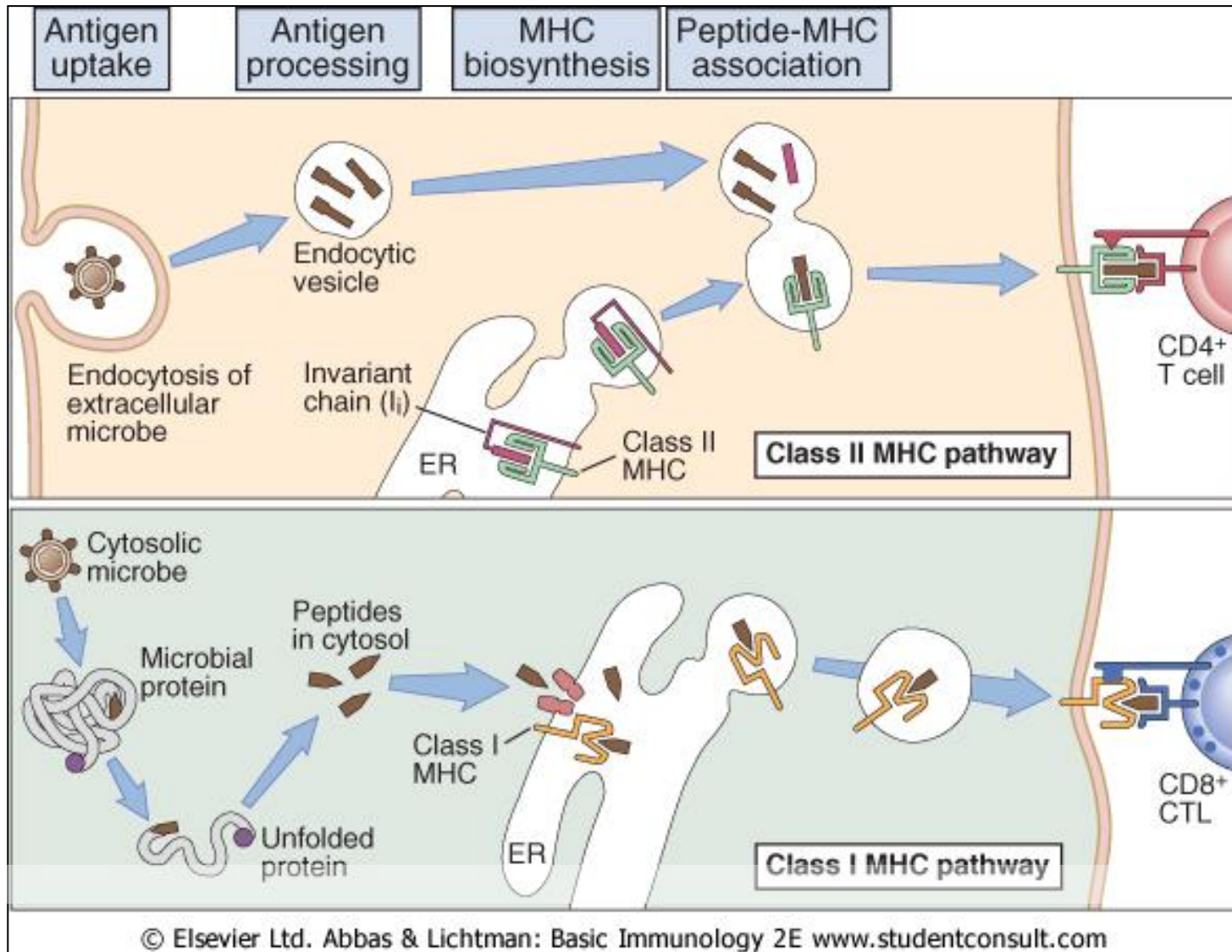




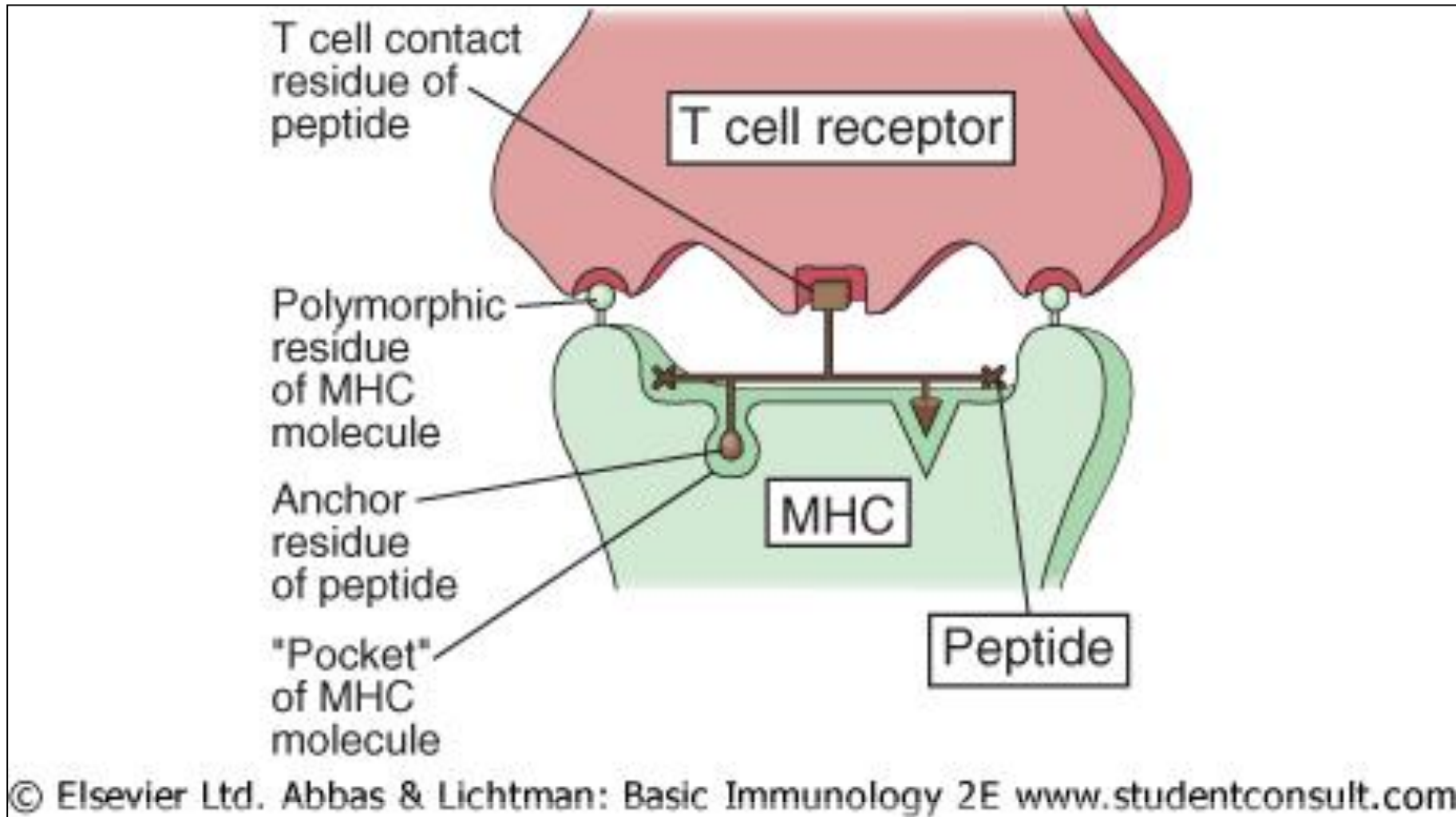
# Vazba peptidů na HLA molekuly



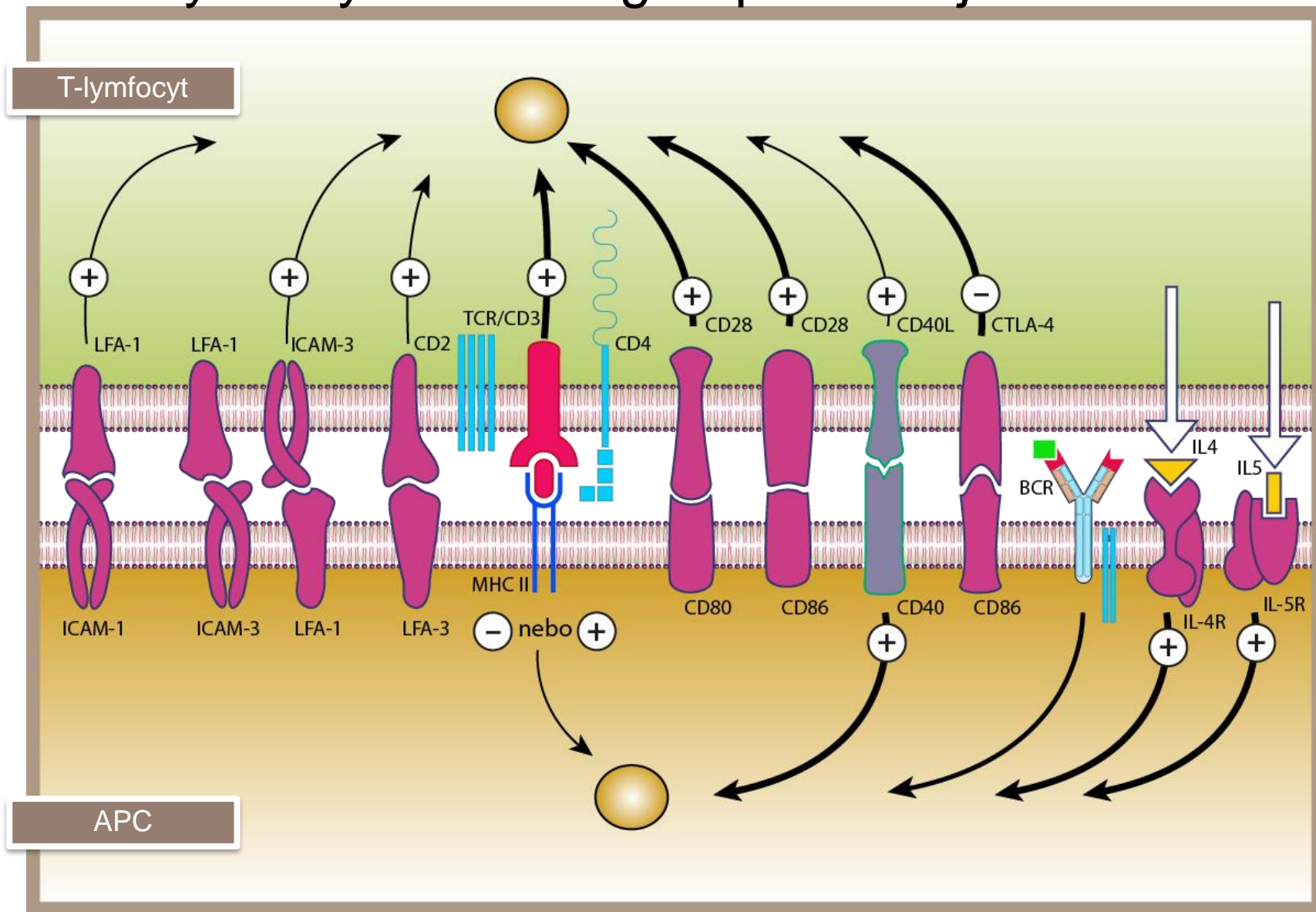
# Vazba antigenu na HLA-I a HLA-II antigeny



# Interakce TCR-polypeptid-HLA molekula



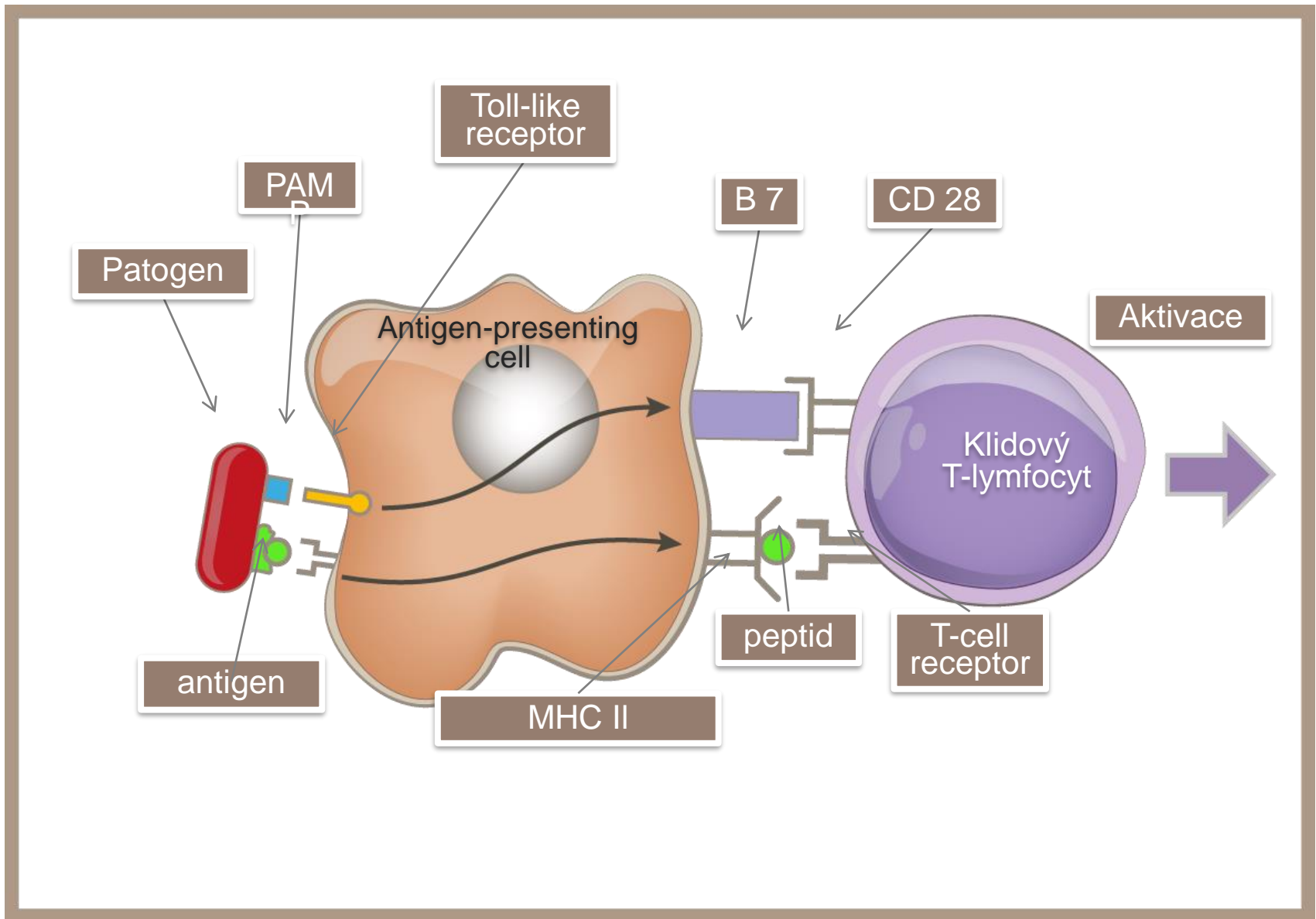
# Kostimulační molekuly účastníci se interakce mezi T-lymfocytem a antigen-prezentující buňkou



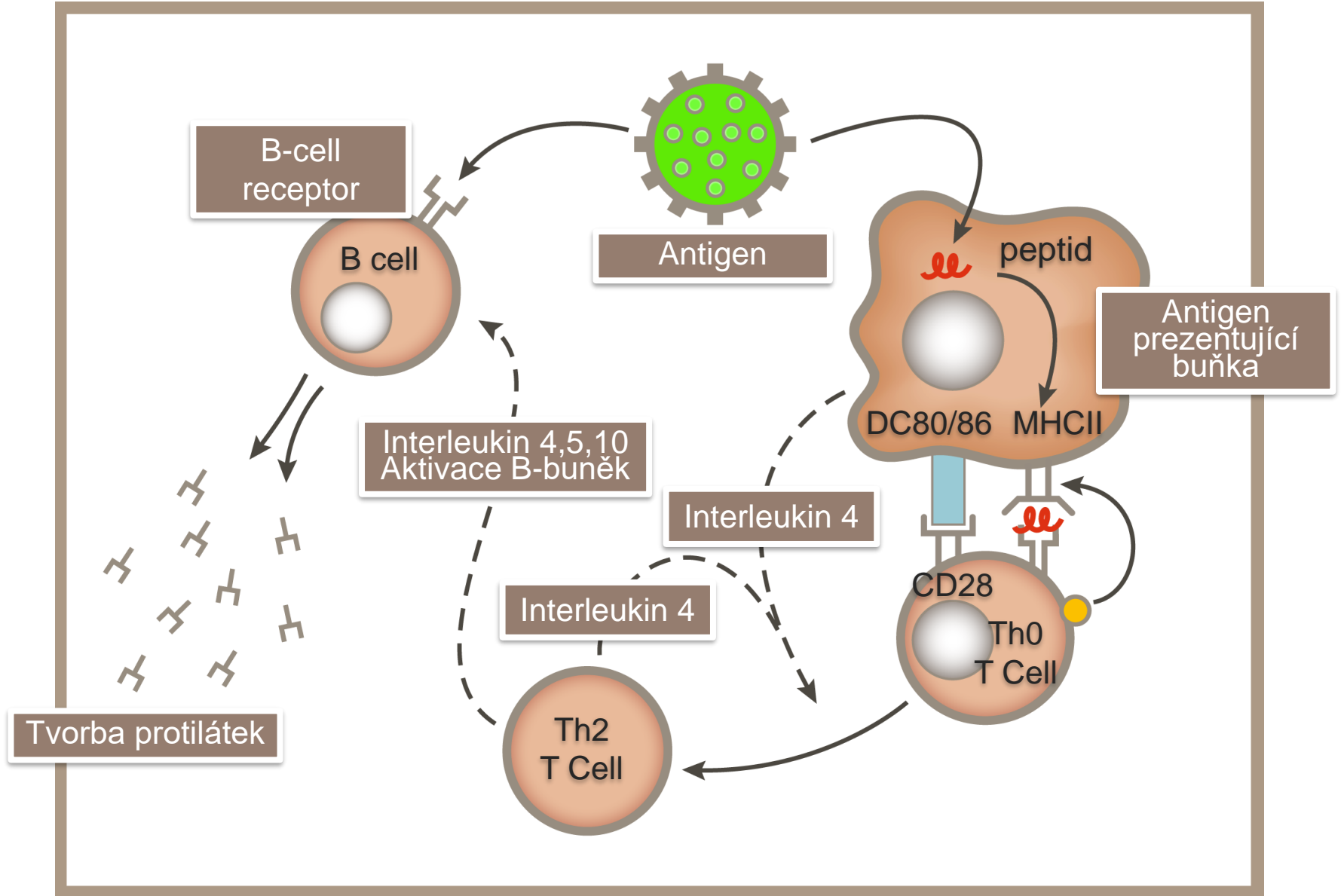
# Profesionální antigen-prezentující buňky

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

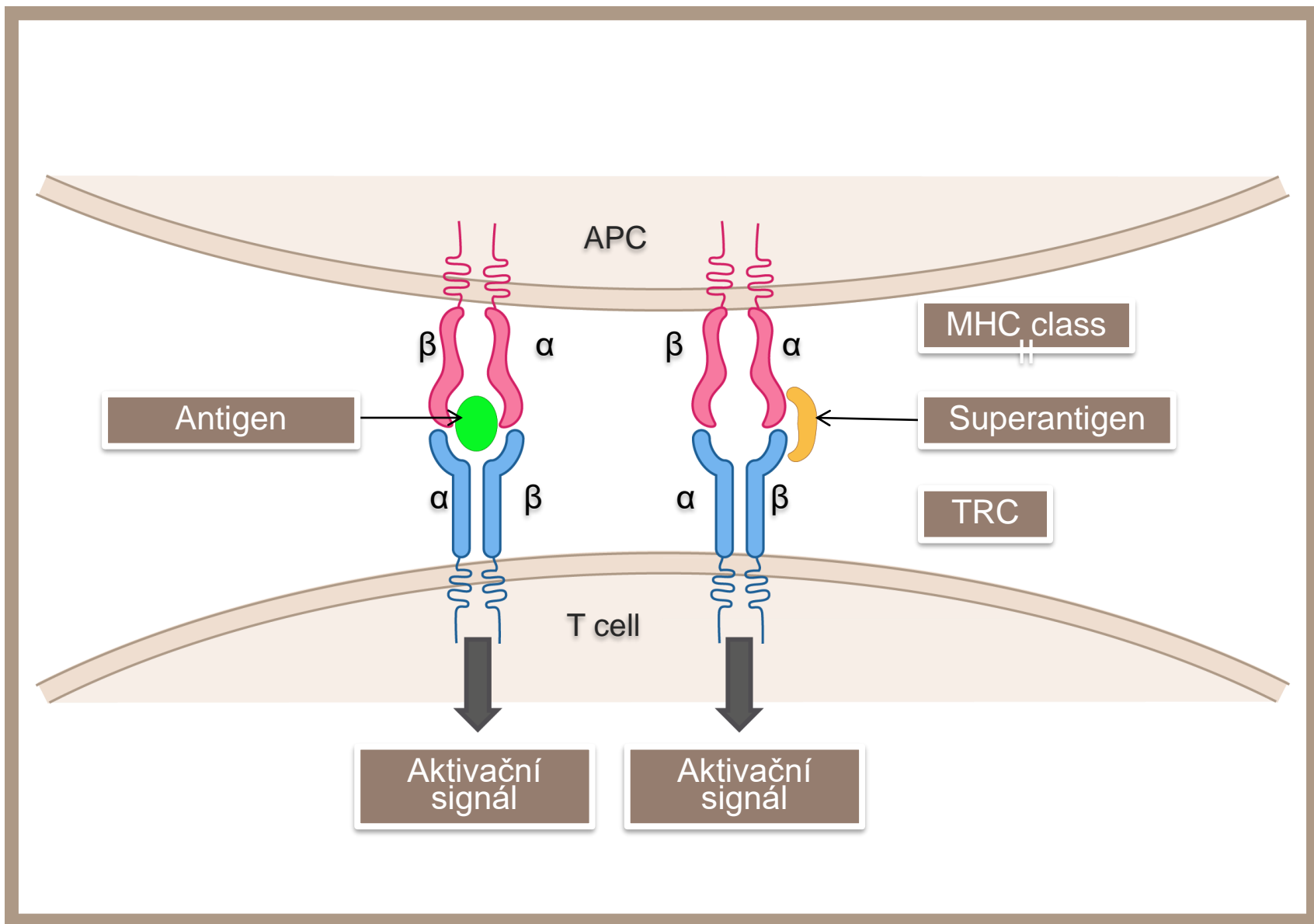
# Stimulace T-lymfocytu antigenem je komplexní reakcí vyžadující vždy 2 signály



# 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.