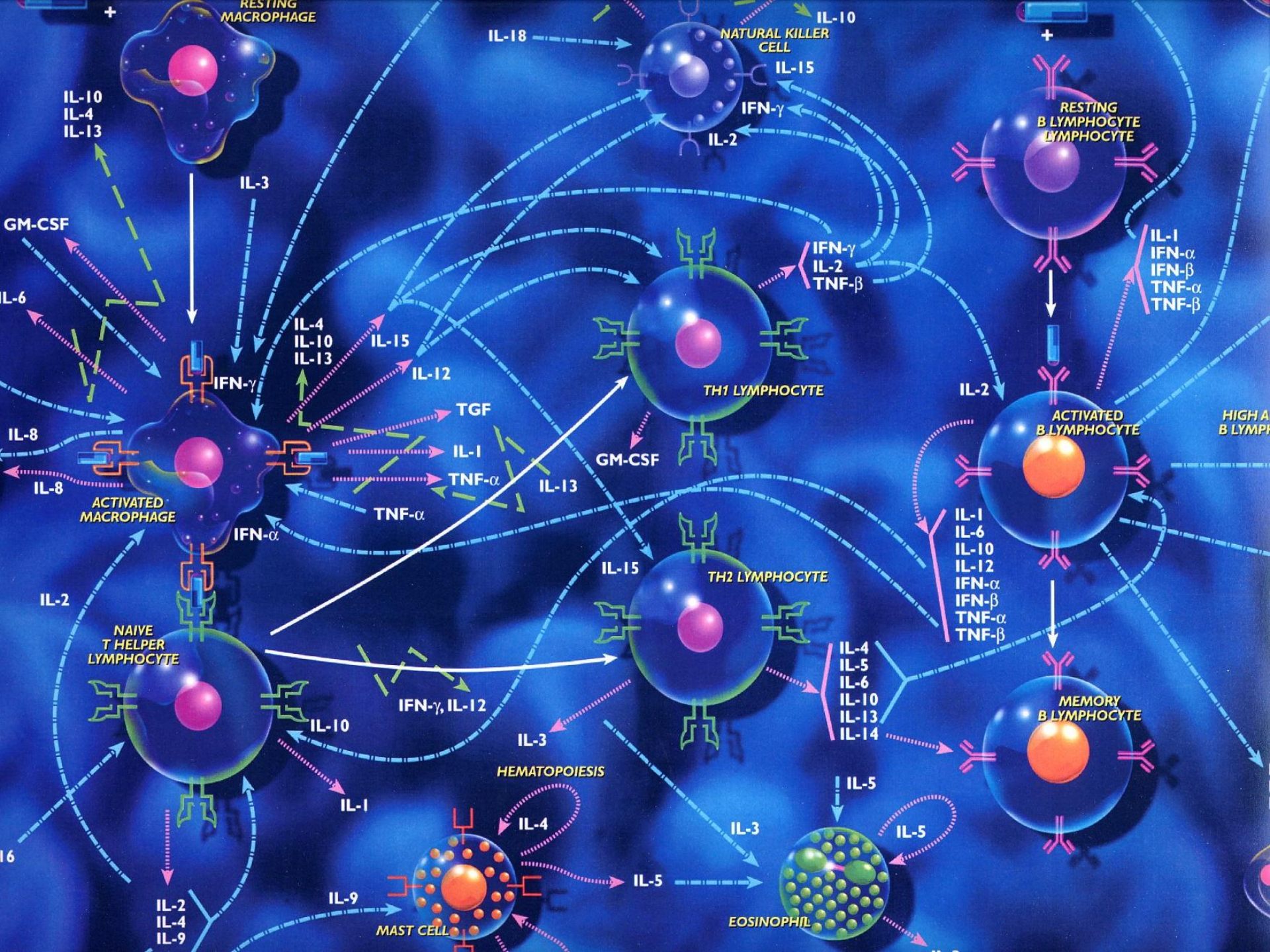


# Regulace v imunitním systému



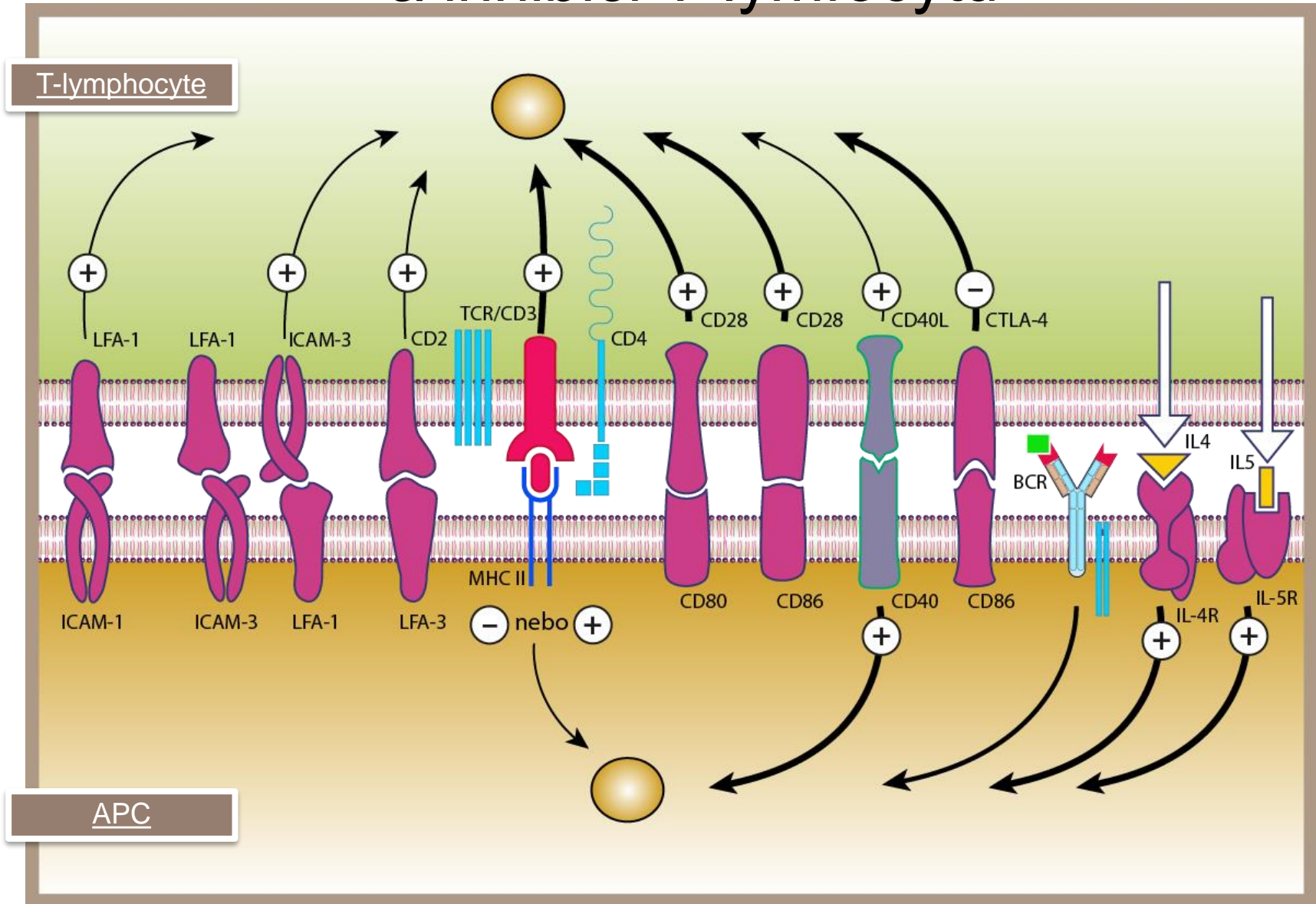
# Regulace imunitní odpovědi

- 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.

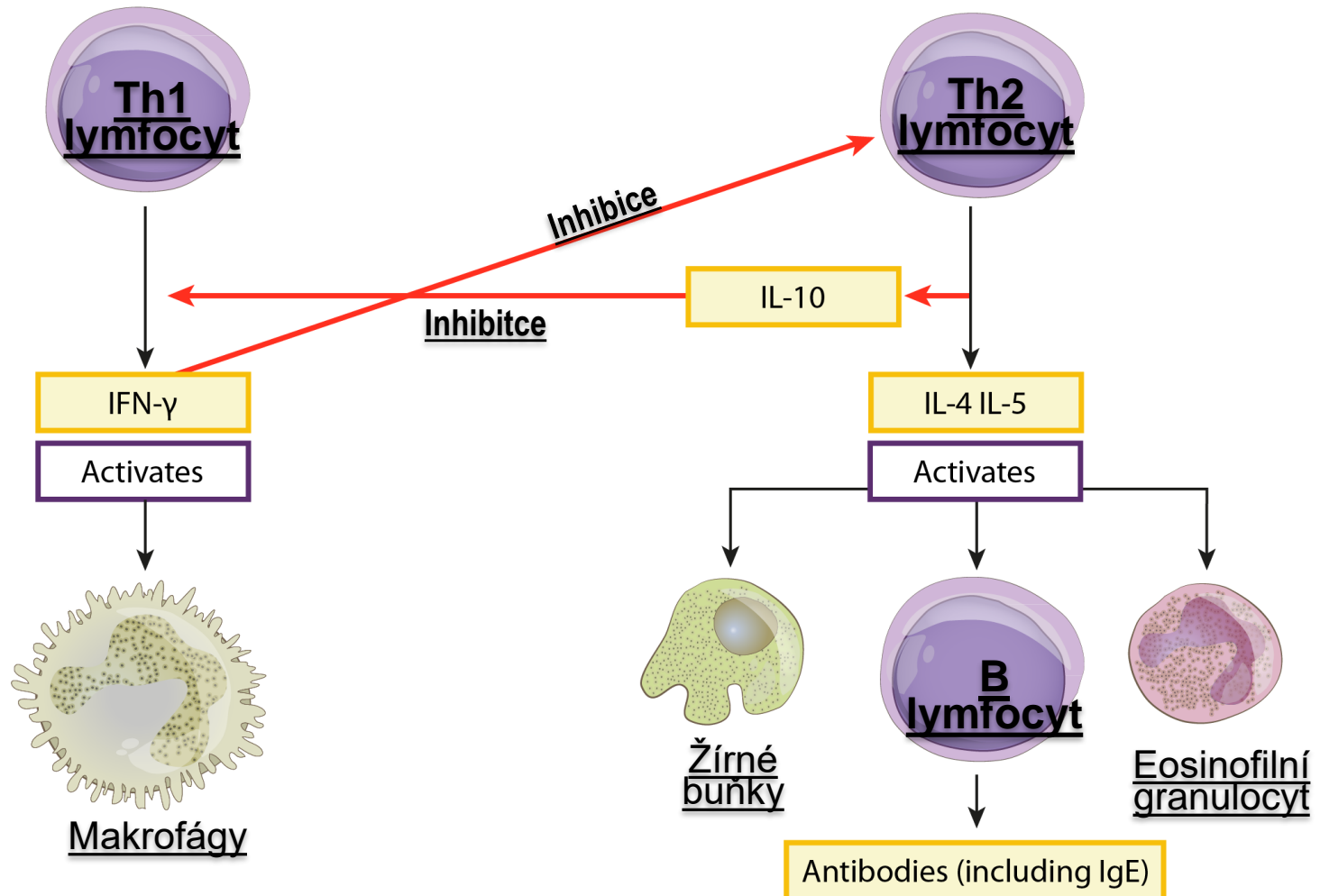
# Kostimulační molekuly při aktivaci a inhibici T-lymfocytů



# 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**

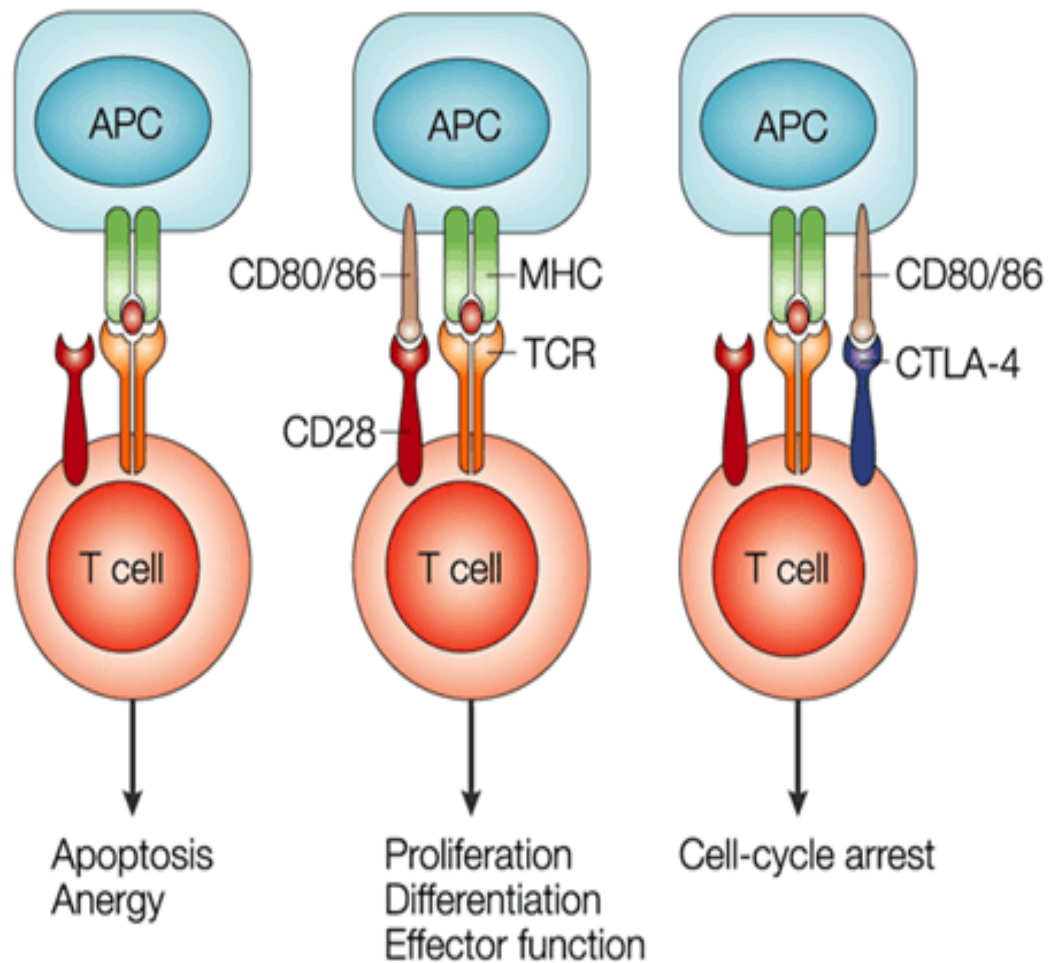
- CTLA-4 exprese na aktivovaných T-ly (ligand CD80,86) ,
- PD-1 exprese na aktivovaných T-ly (ligand PDL1, PDL2, aktivované makrofágy, granulocyty )



# 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 blokuje 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”

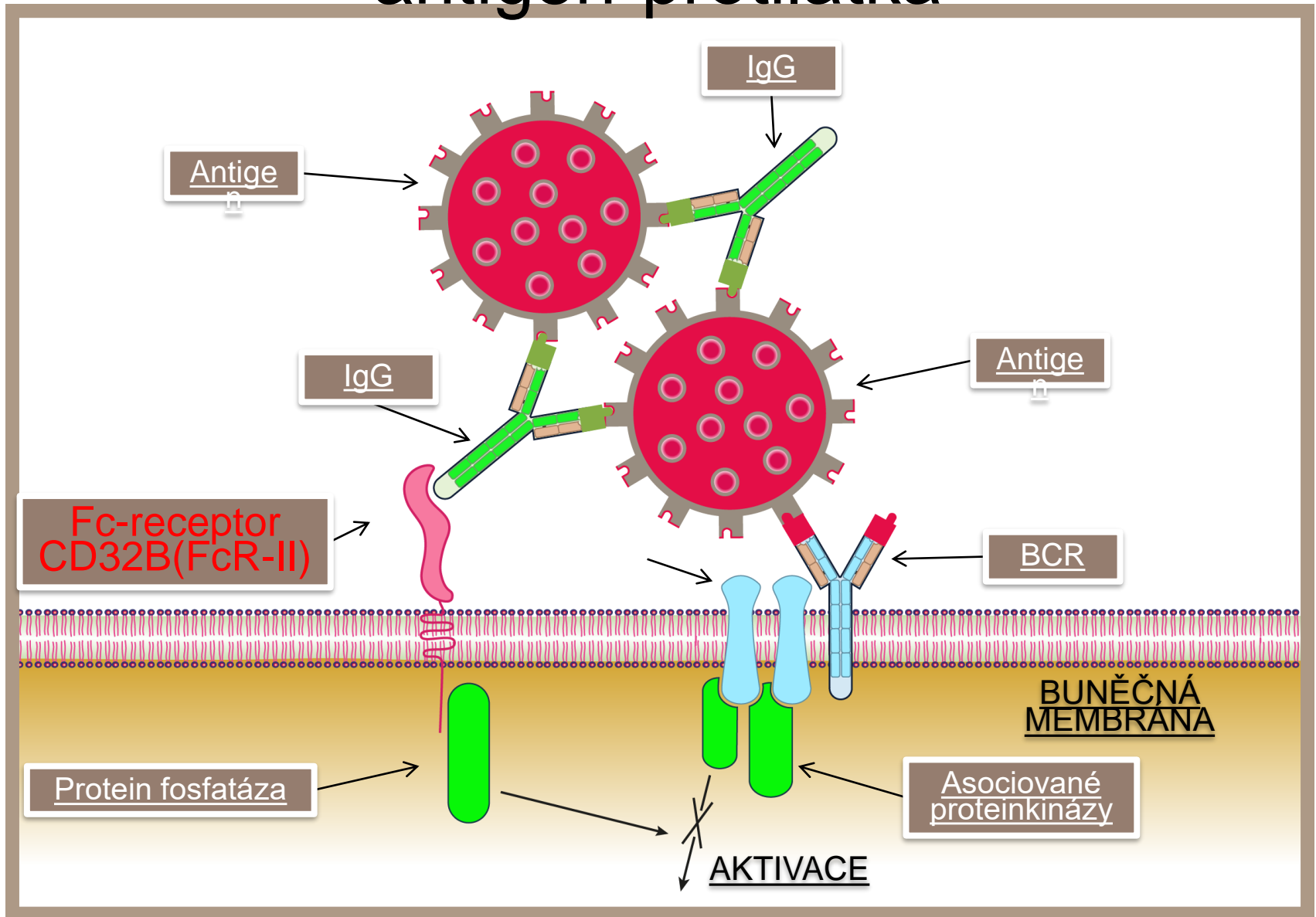
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

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



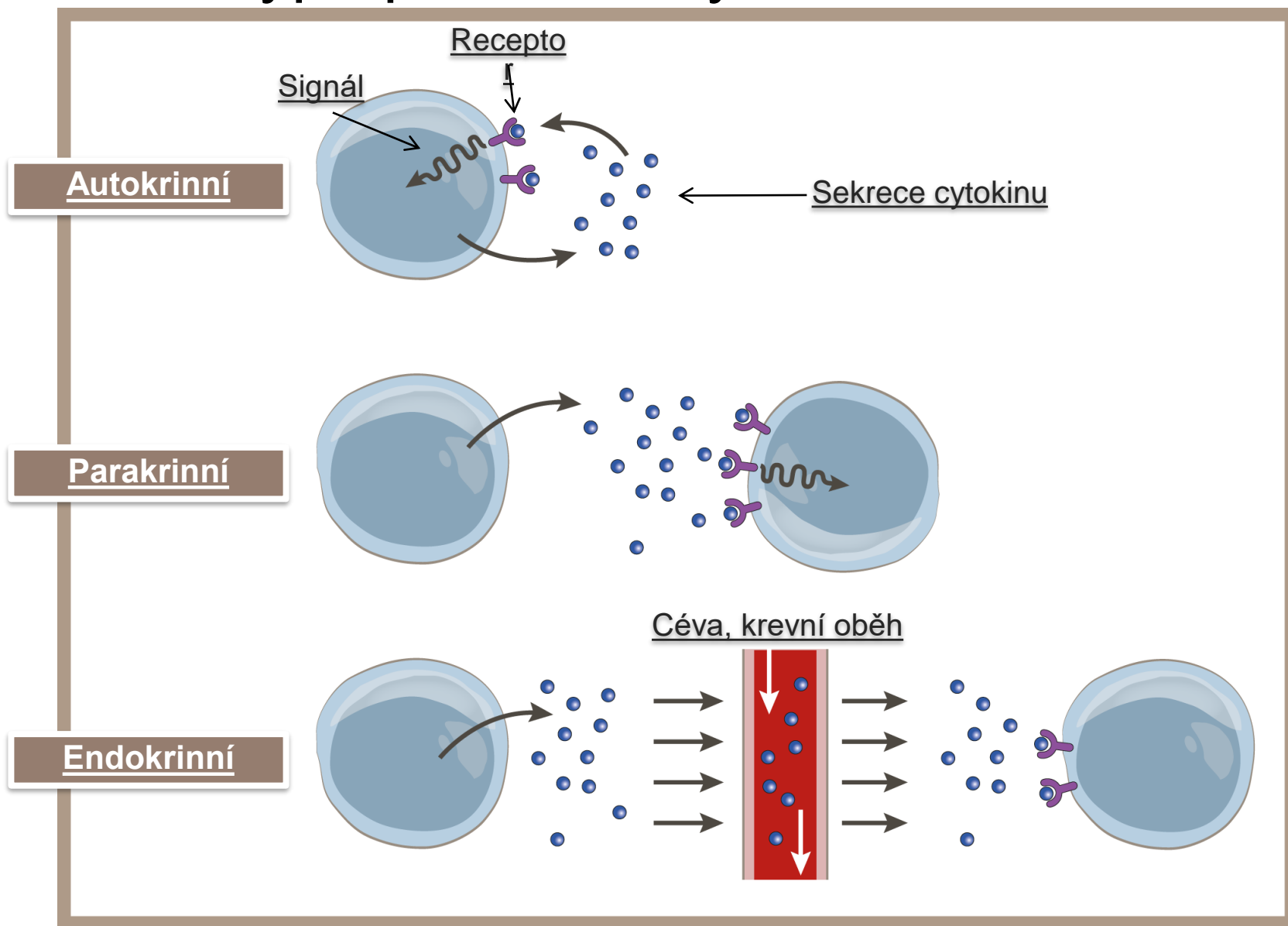
# Cytokiny

# 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



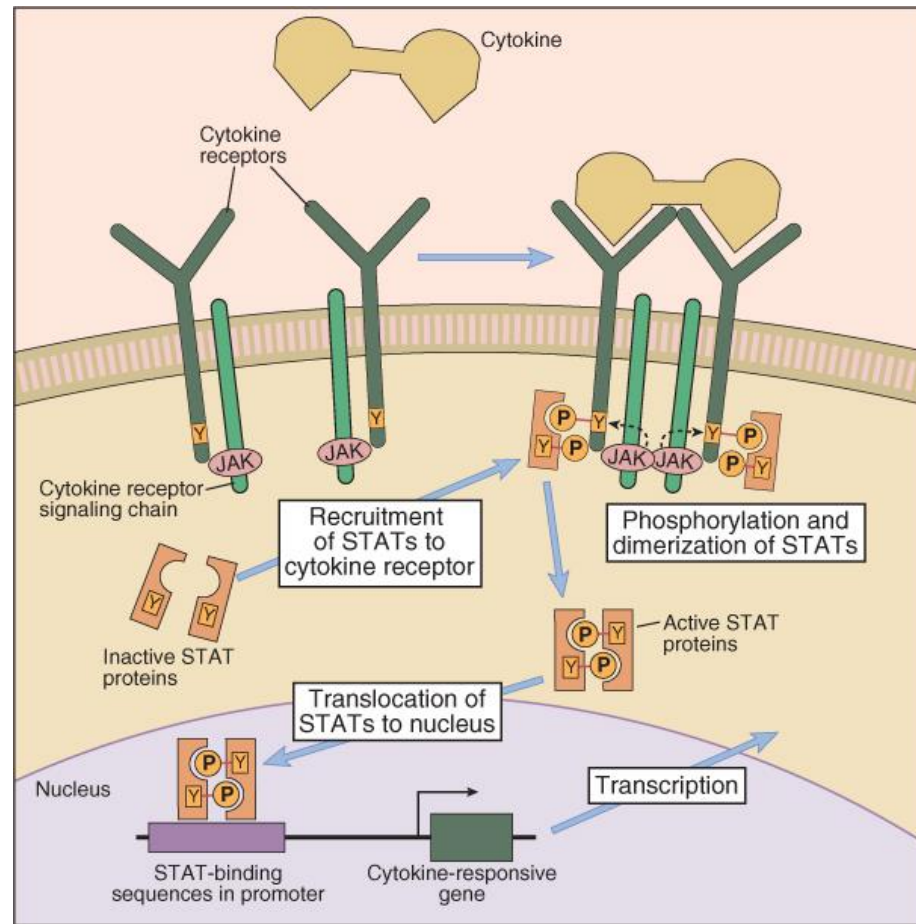
# Cytokiny

- 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



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

# Funkce cytokinů

- Prozánětlivé cytokiny: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18
- Stimulace makrofágů: IFN- $\gamma$
- 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 $\beta$

# Interferony (IFN)

- Typ I: IFN  $\alpha$ , IFN  $\beta$  : jsou produkovány některými buňkami infikovanými viry (hlavně fibroblasty, makrofágy). V cílové buňce inhibují virovou replikaci.
- Typ II „Imunní“: IFN  $\gamma$ : produkován aktivovanými T<sub>H</sub>1 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- $\alpha$ .
- Jsou známy primární imunodeficity v jejichž patogenezi hraje důležitou roli defekt produkce některých cytokinů (IFN $\gamma$ , IL-12).

# Terapeutické využití cytokinů

- IFN- $\alpha$ : protinádorová léčba (malignity lymfatického systému, ca ledvin), léčba hepatitidy B a C
- IL-2- protinádorová léčba
- GM-CSF- léčba granulocytopenií
- IFN- $\beta$ : léčba sclerosis multiplex
- IFN- $\gamma$ : 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- $\alpha$ , 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

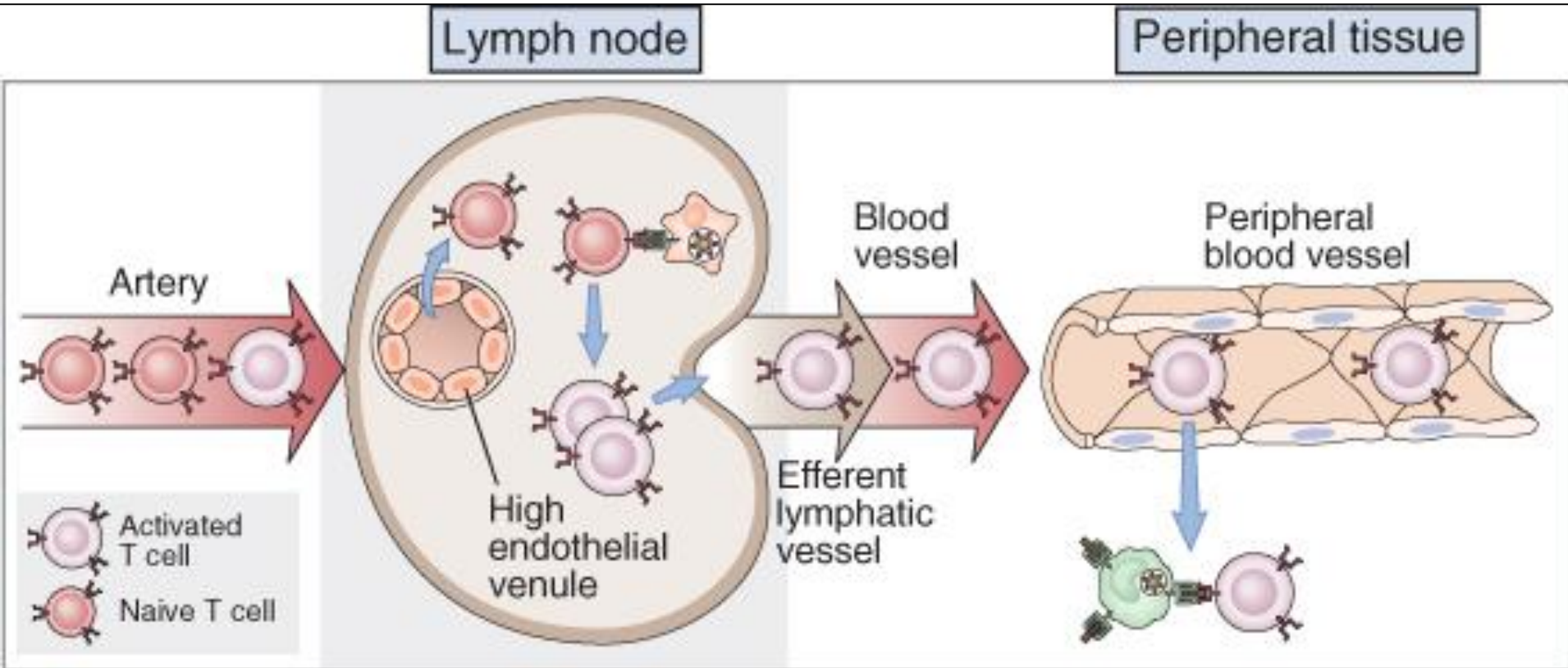
# Homing lymfocytů

- 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.

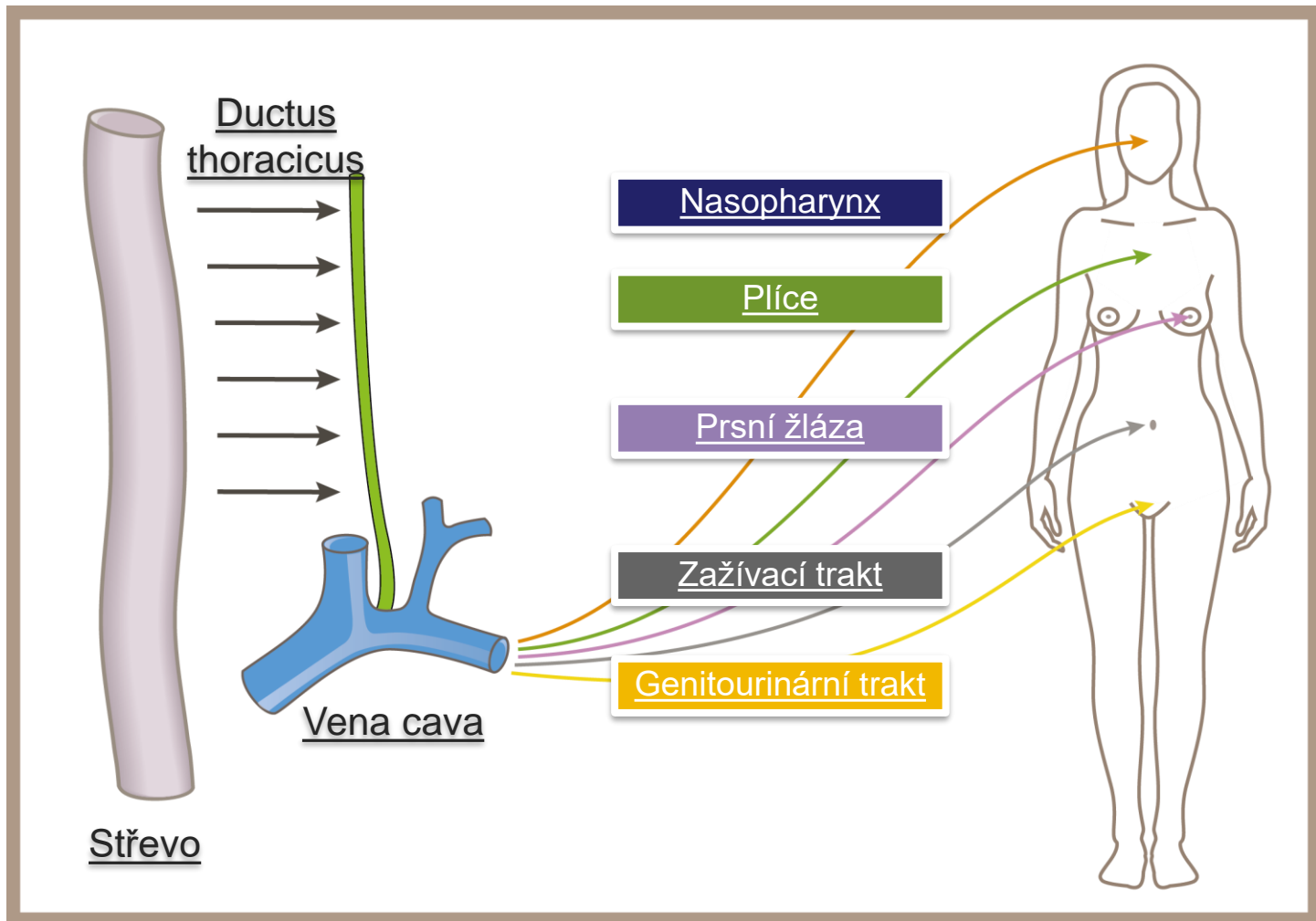
# Cirkulace lymfocytů



# MALT (Mucous Associated Lymphoid Tissue)

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

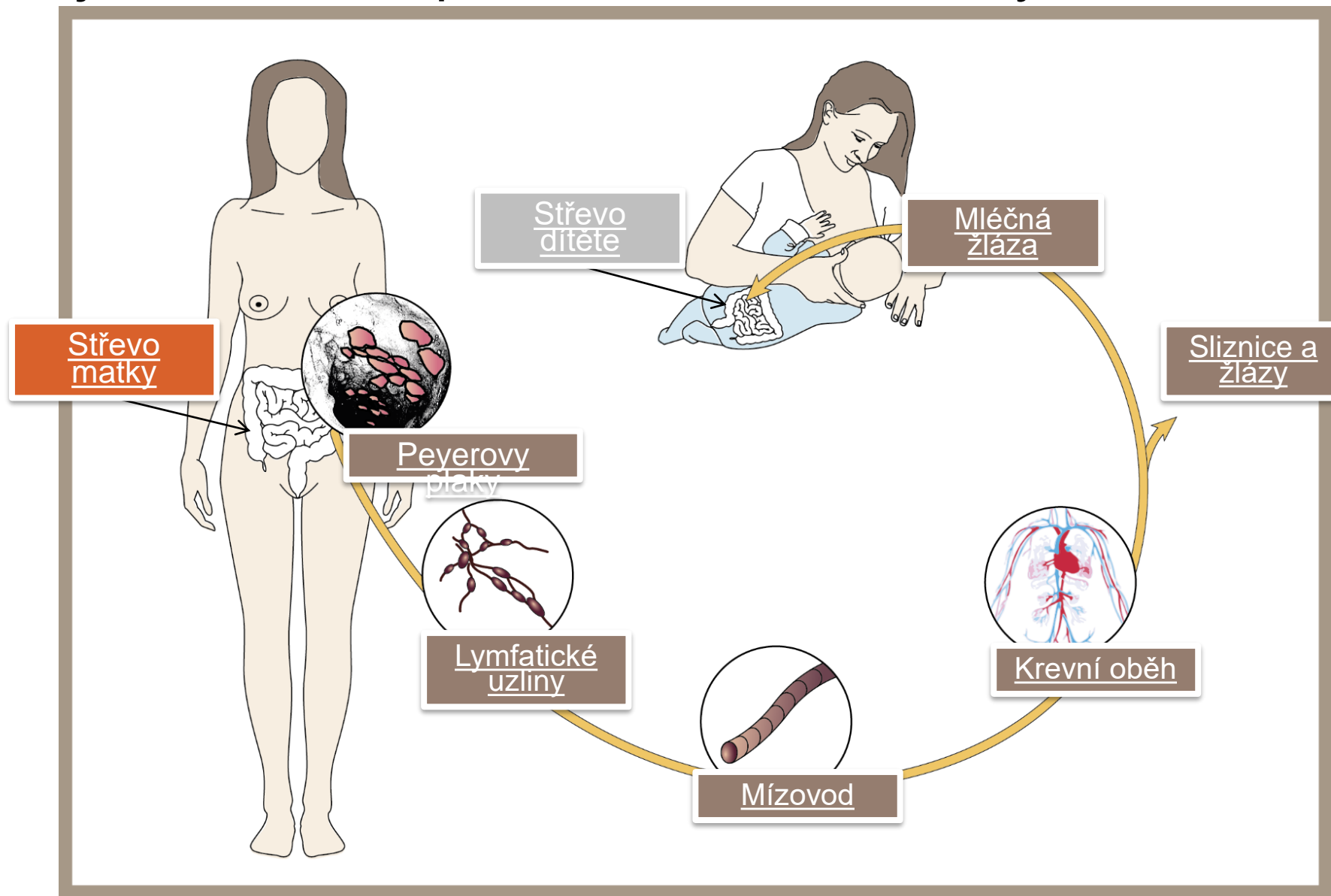
# SPOLEČNÝ IMUNITNÍ SYSTÉM SLIZNIC



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

# Mléčná žláza

jako součást společného imunitního systému sliznic





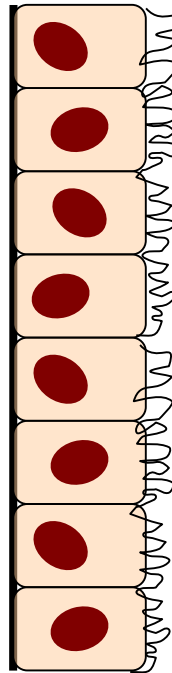
# Imunologické aspekty kojení

- 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

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

# **STŘEVNÍ LYMFATICKÁ TKÁŇ**

## **(GALT - Gut Associated Lymphatic Tissue)**

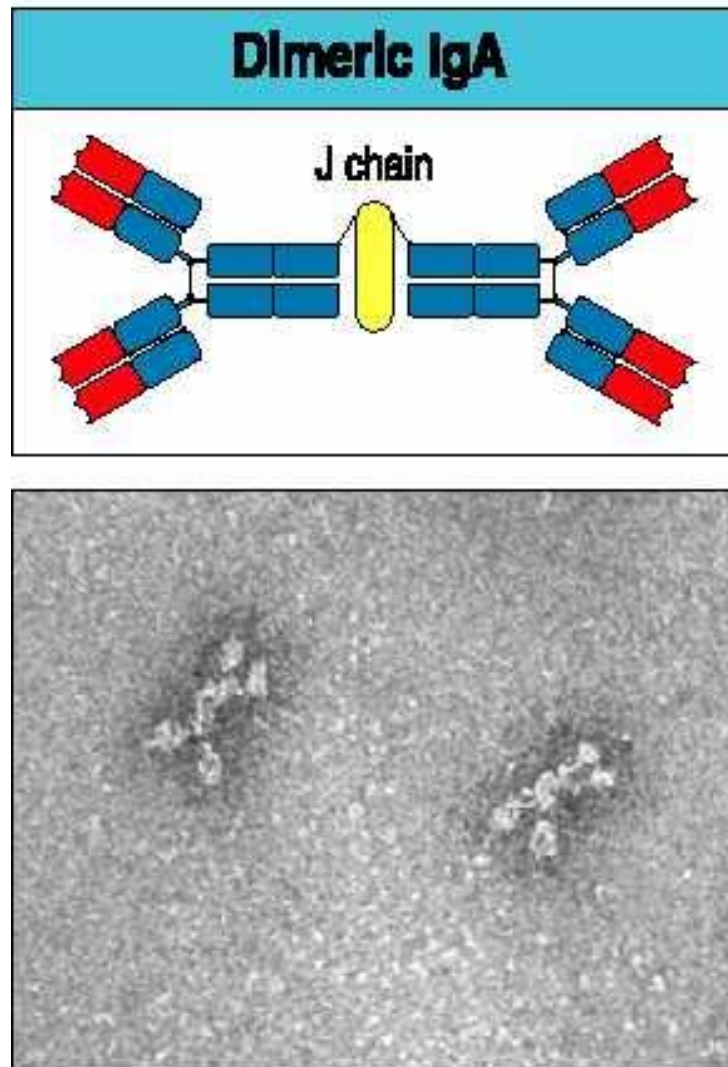
**Organizovaná - Peyerské pláty**  
**izolované lymfatické folikuly**

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

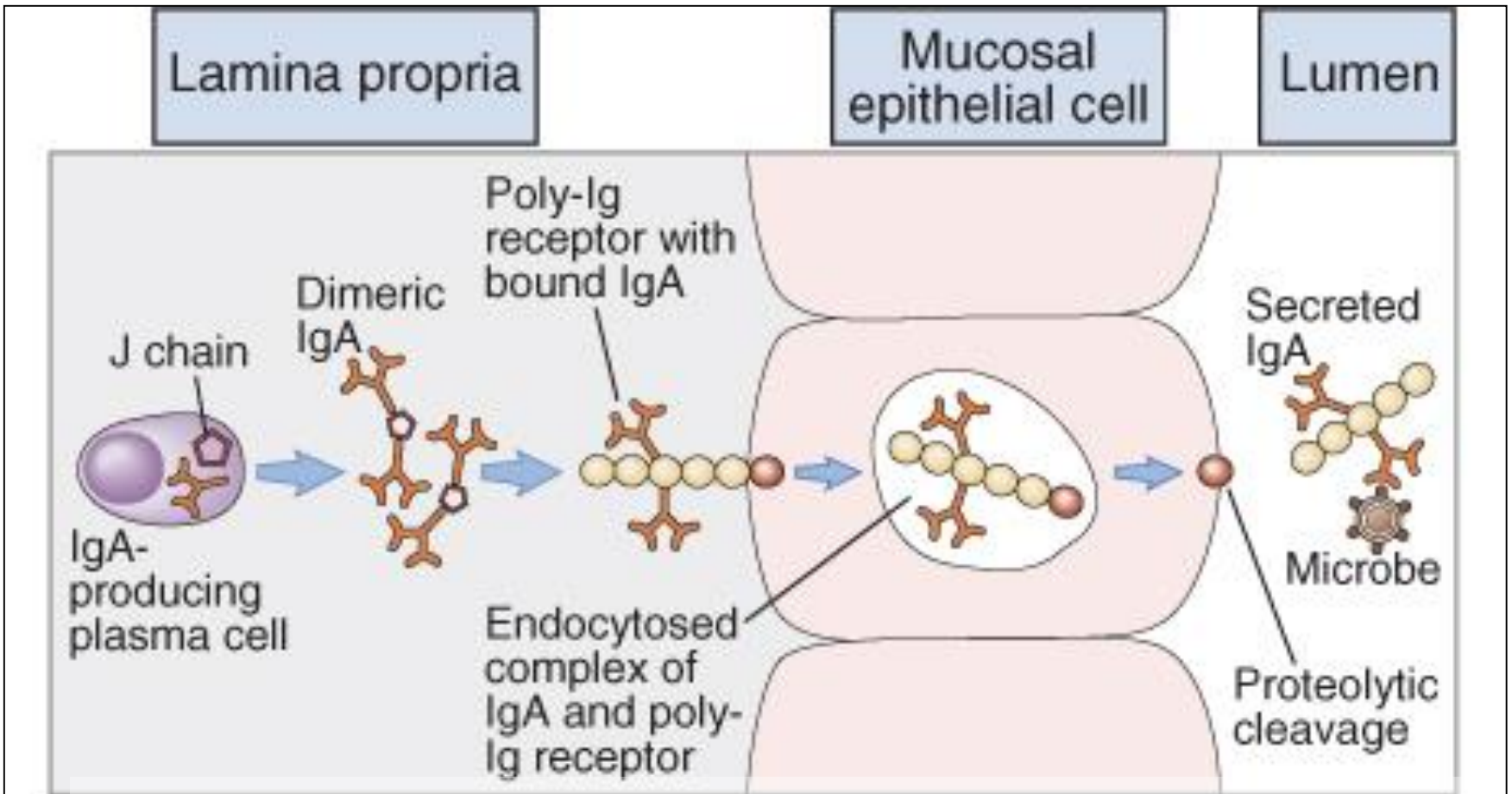
# Charakteristické rysy GALT

- 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

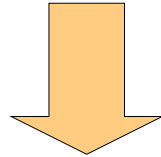
- **1. Odolnost vůči proteolytickým enzymům**
- **2. Neutralizace toxinů, virů a enzymů**
- **3. Inhibice adherence mikroorganismů k epiteliím**
- **4. Zábрана průniku antigenu a mikrobů**
- **5. Protizánětlivá aktivita kompetitivní vazbou na antigen (blokace IgG a IgE mediovaných reakcí)**
- **6. Intracelulární 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**

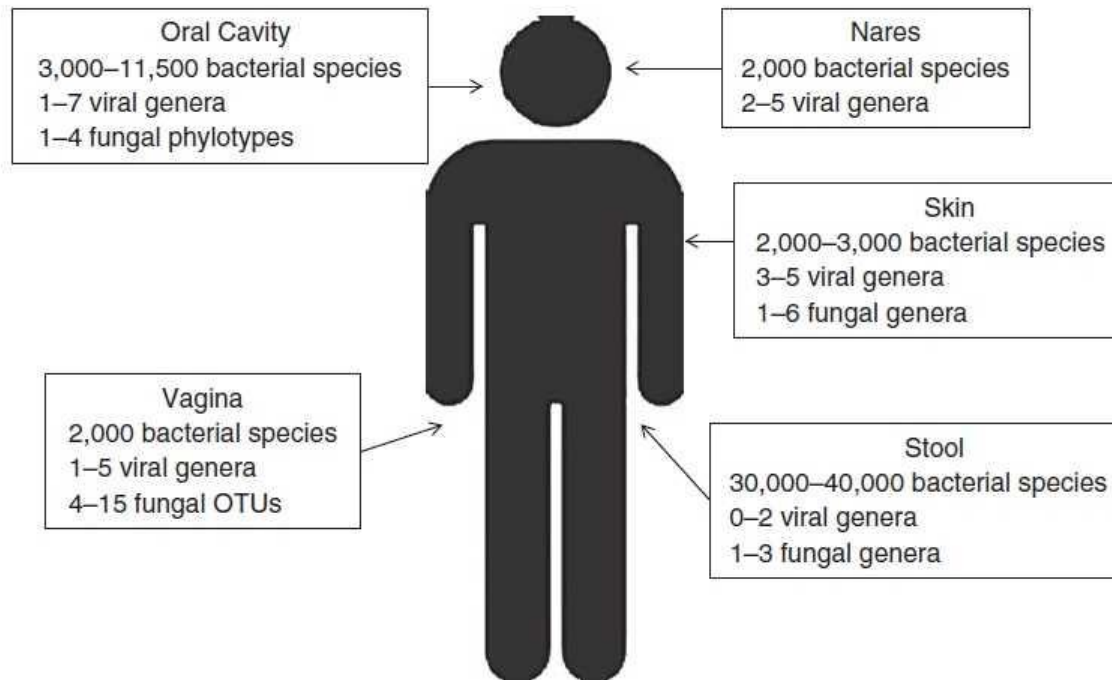
**Trvání: několik měsíců**

**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 B<sub>12</sub>, 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

štěrbinová 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.

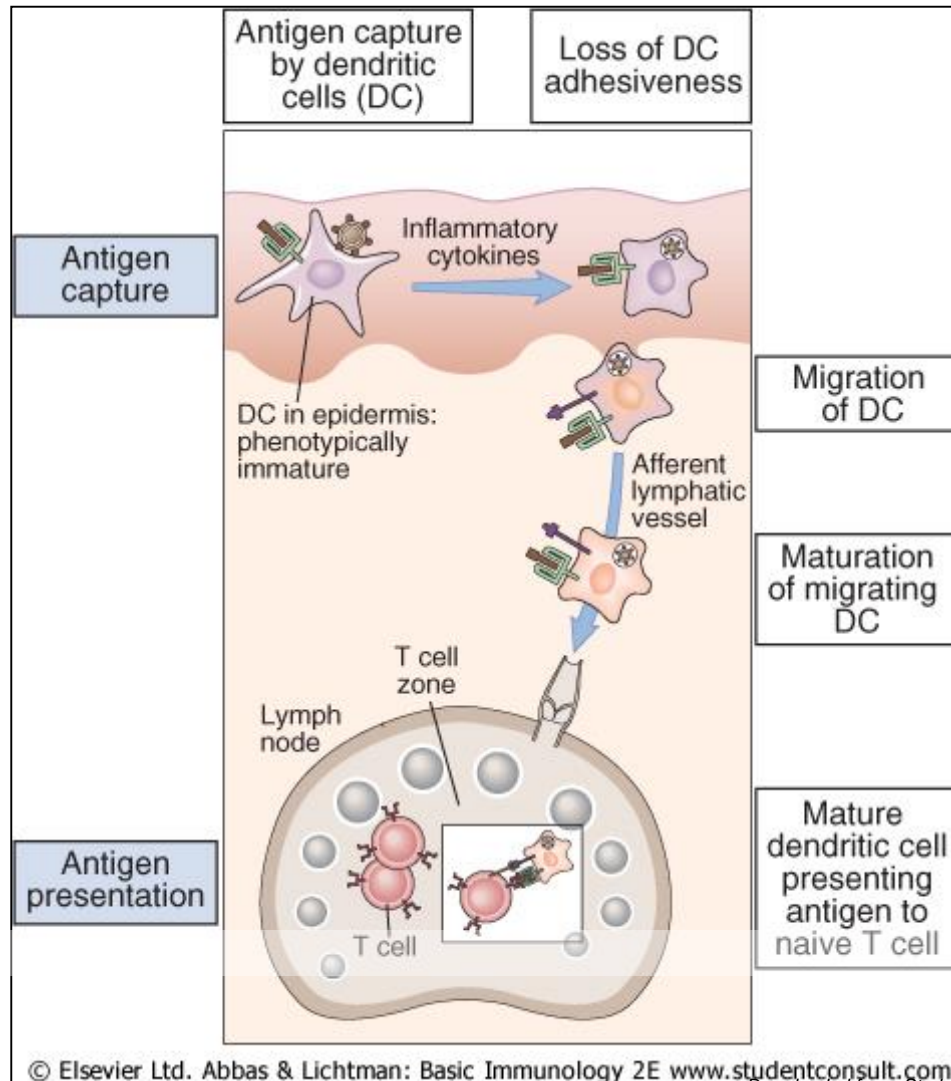
- Přítomnost specifických protilátek ve slinách je možno použít k diagnostickým účelům – nejznámější je detekce protilátek proti viru HIV.



# 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

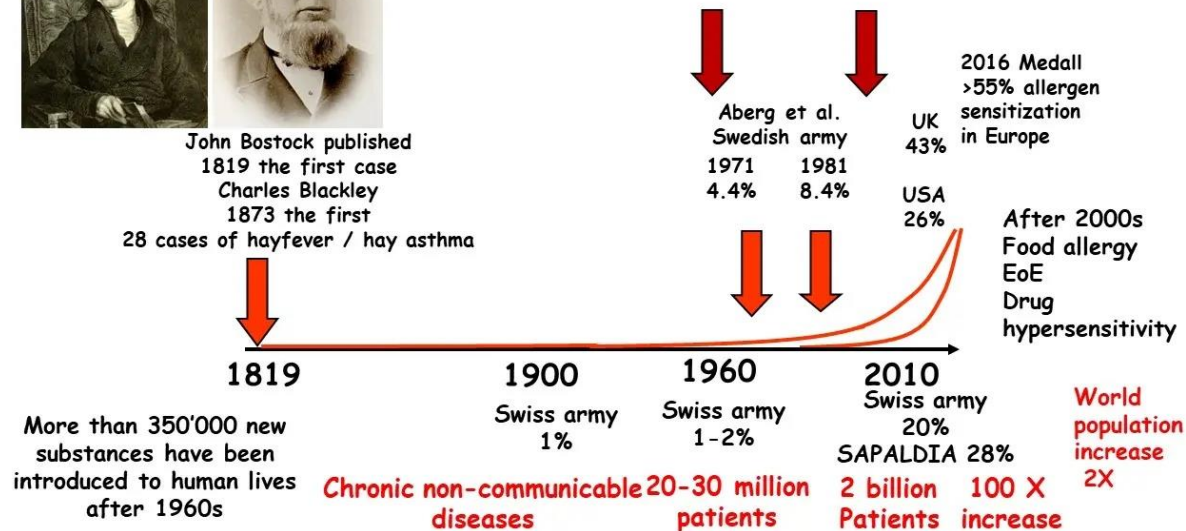
# Nárůst počtu alergií se datuje od 60. let XX století

## The Allergy and Asthma Pandemic

(Similar in many autoimmune diseases)

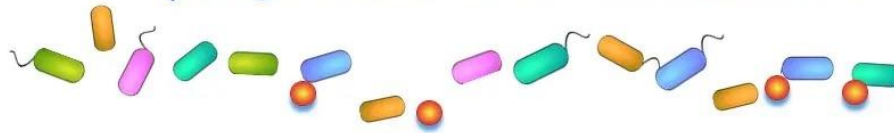


John Bostock published  
1819 the first case  
Charles Blackley  
1873 the first  
28 cases of hayfever / hay asthma

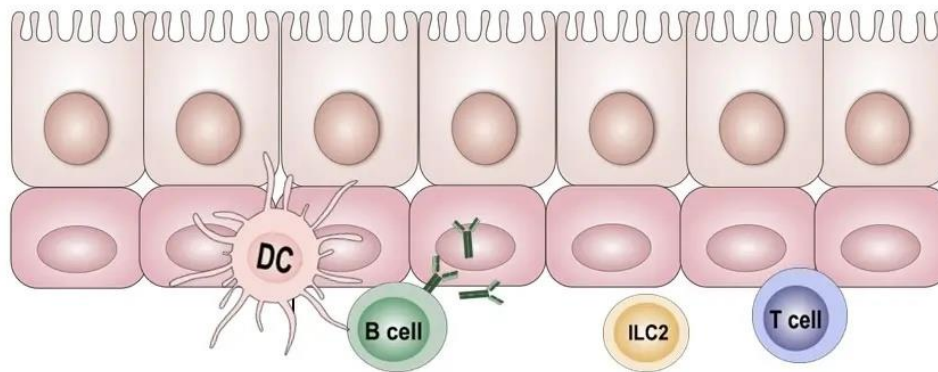


Za fyziologických okolností tvoří epitelální buňky efektivní bariéru proti průniků bakterií i cizorodých substancí

Homeostatic interaction of epithelial cells  
and immune system with commensals is broken  
(an agreement of several hundred million years)

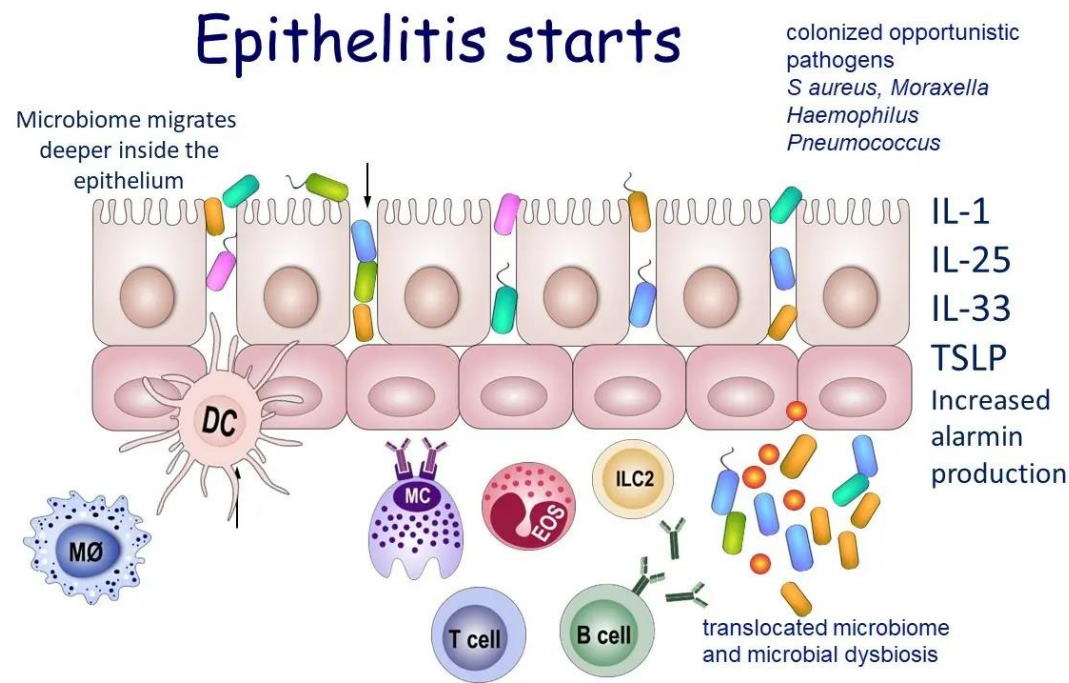


digestion, nutrients, vitamins, metabolites, immune education, cell differentiation, tissue maturation





# Velké množství látek má schopnost poškodovat těsné spoje epiteliálních buněk



# Následkem epitelitidy je masivní průnik cizorodých substancí a stimulace zánětlivé aktivity

