

Imunitní systém - III

- antigenně specifická imunitní odpověď

DETAILY? viz také:

http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/cz_medici3_2.ppt

http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/cz_medici3_3.ppt

Zpracování a prezentace antigenu

1) Tělní **buňky zpracují Ag** a vystaví na svém povrchu:

- APC: makrofágy, dendritické buňky Ag-MHCII
- B-lymfocyty (B-bb. receptory **BCR**) Ag-MHCII
*podobné jako u MF, ale výsledkem je stimulace
 produkce protilátek (Ig, Ab)*
- tělní buňky (infekce viry, nádory) Ag-MHCI

viz VIDEO: 07-Antigen-processing.MOV

time 0:00 - 03:45 (Mfagy)

od 06:39 (tkáňové bb)

03:45 - 06:39 (B-bb.) - nejdříve nastudovat BCR

2) T-buňky (T-bb. receptory **TCR**) zhodnotí představené Ag a rozhodnou co dál:

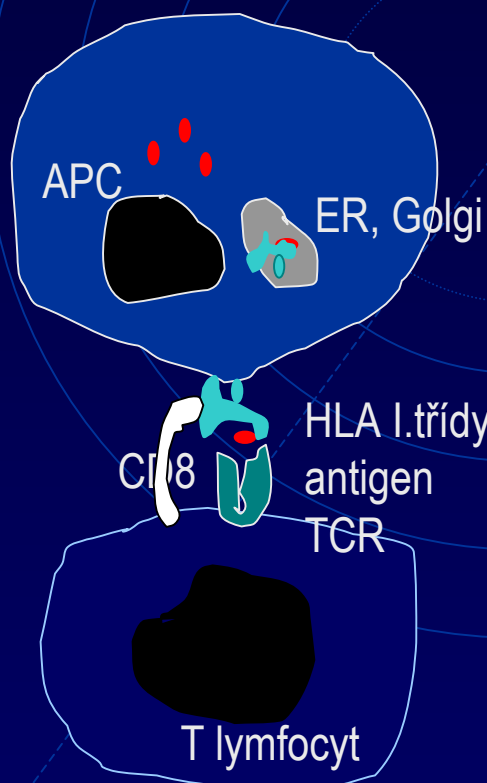
MHCII - CD4+ T-bb.

MHCI - CD8+ T-bb.

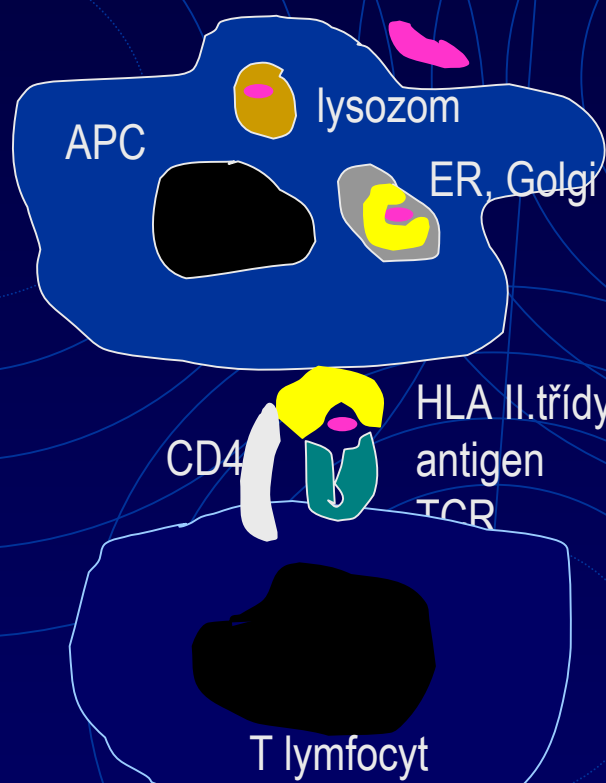
(detaily viz dále)

Souhrn- cesty prezentace antigenu

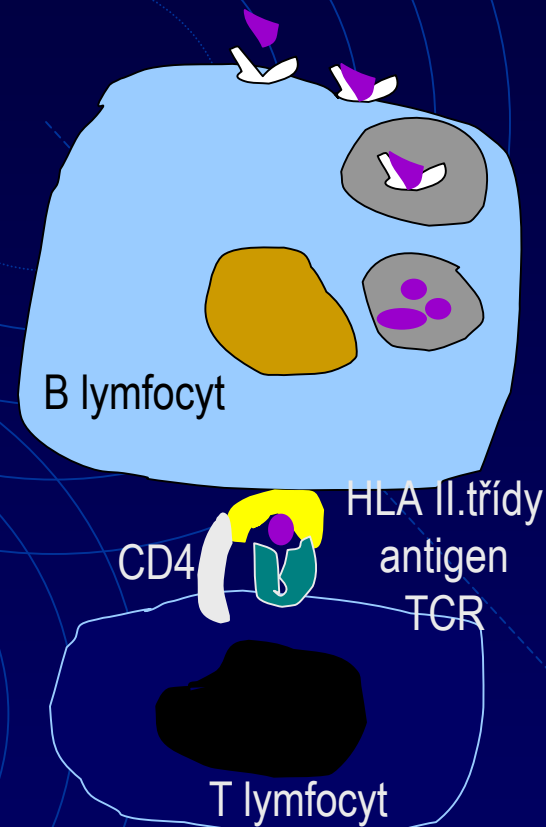
http://imunologie.lf2.cuni.cz/soubory_vyuka/cz_medici3_2.ppt



endogenní
destrukce buňky



exogenní
rozvoj imunitní odpovědi



B lymfocyty
sekrece protilátek

B-lymfocyty a B-buněčné receptory (BcR)

B-bb nesou na povrchu specifické proteiny - **BcR**

- stavba imunoglobulinu (Ig) a podobné protilátkám (Ab)
- BcR se (při aktivaci B-bb.) přesmykne na produkci Ab

Struktura BcR

Lehké L a těžké H řetězce - disulfidické vazby

Konstantní část (Fc) a variabilní část

rekombinace genů: H (FDJ+C) / L (VJ+C)

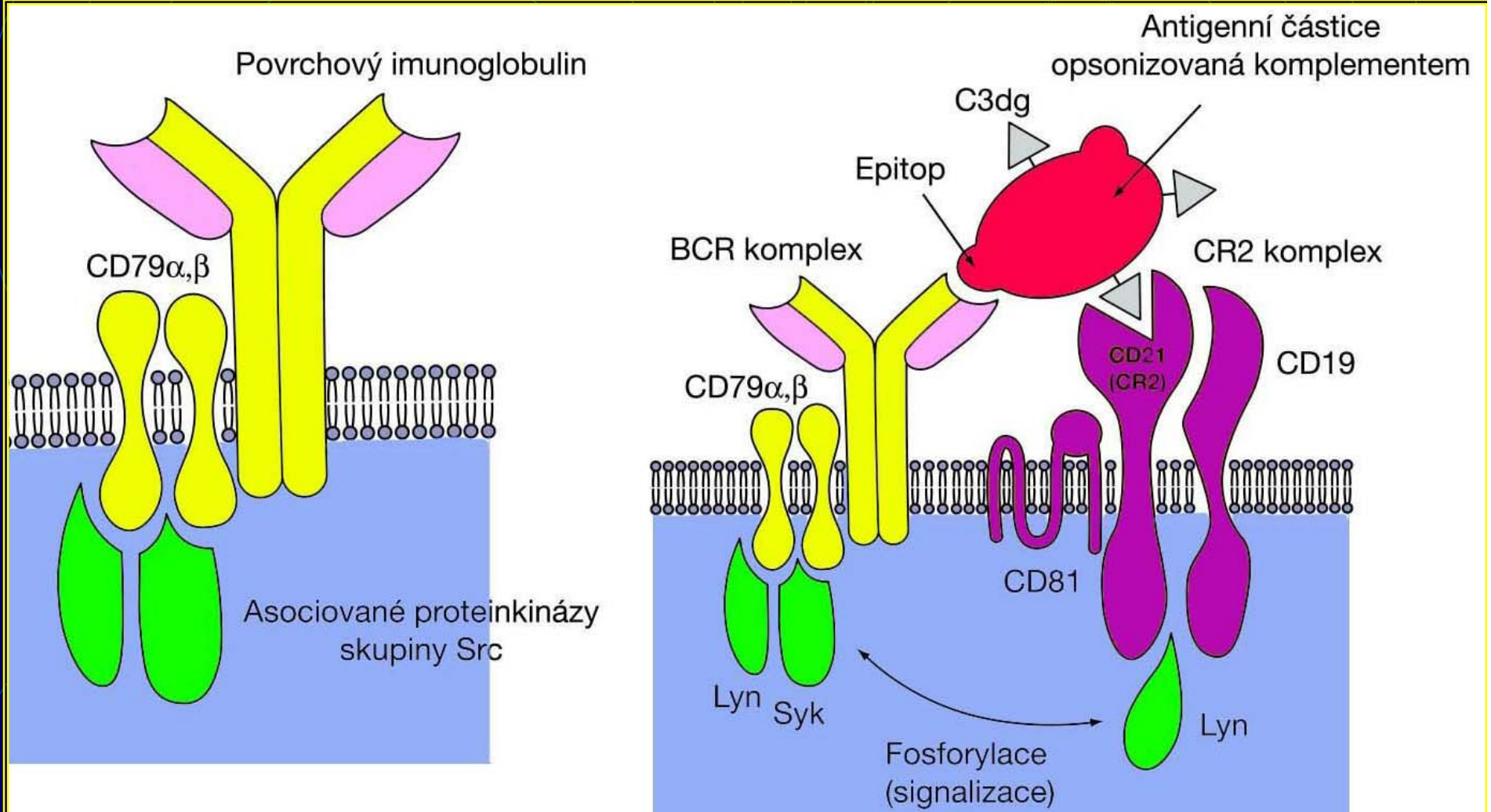
-> *aktivace protein kináz -> fosforylace v B-bb.*

viz VIDEO:

08-T,B-receptors-diversity.MOV

time 0:00 - 05:30 (BcR)

B-lymfocyty a B-buněčné receptory (BcR)



Protilátky: třídy

BcR = membránový IgM

Gen pro BcR - VDJ (variabilní) + C část (M-D-G-E-A)

Po prvním setkání s Ag (a po aktivaci T-buňkou)

- diferenciaci & **přesmyk tříd Ig**
(závisí na pro

IgM - produkce při prvním setkání, pentamer

+rozeznává T-nezávislé antigeny (konz. struktury bakterií, LPS)

IgG - v plazmě - opsonizace (fagocytoza MΦ, aktivace C)

IgE - vazba na Fc-receptory na žírných bb.

silná reakce - histaminy, protiparazitární

IgA - na sliznicích (GIT), v mateřském mléce, dimer

viz VIDEO: 09-IG-classes.MOV

Fab-fragment



Fc-fragment

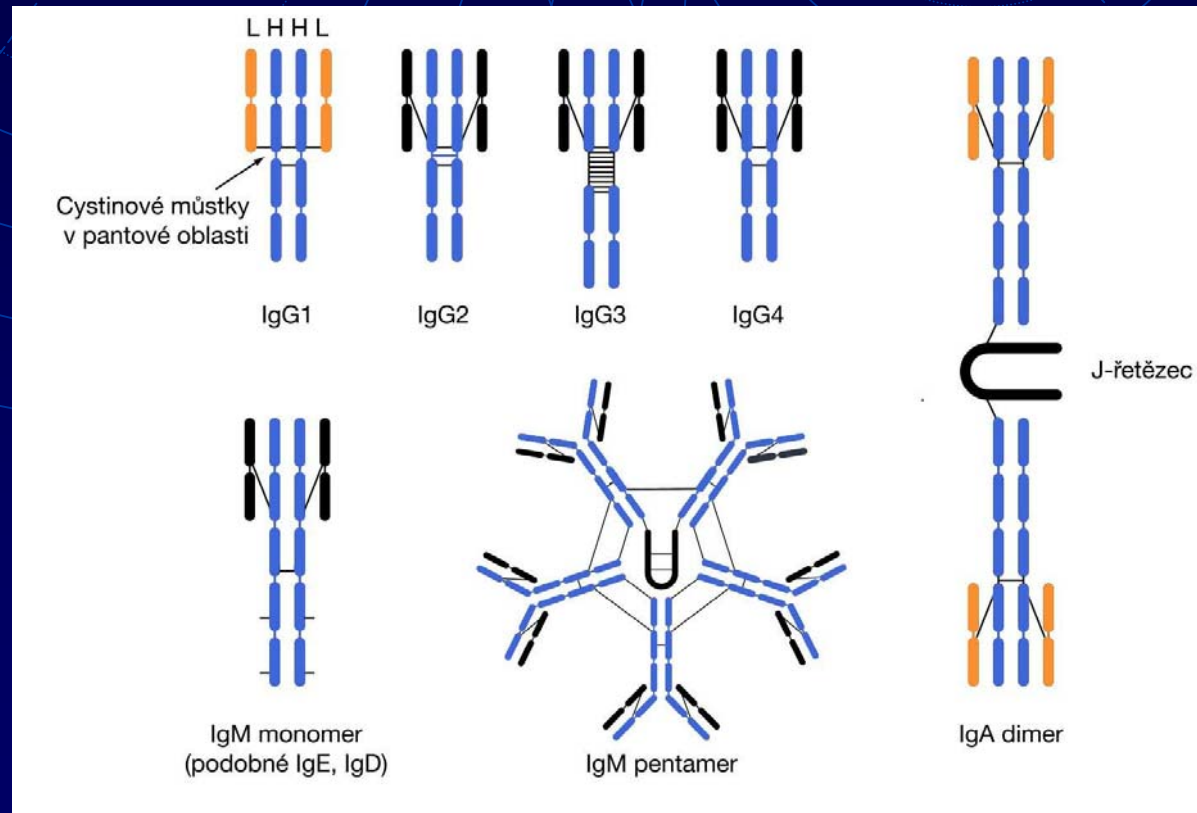
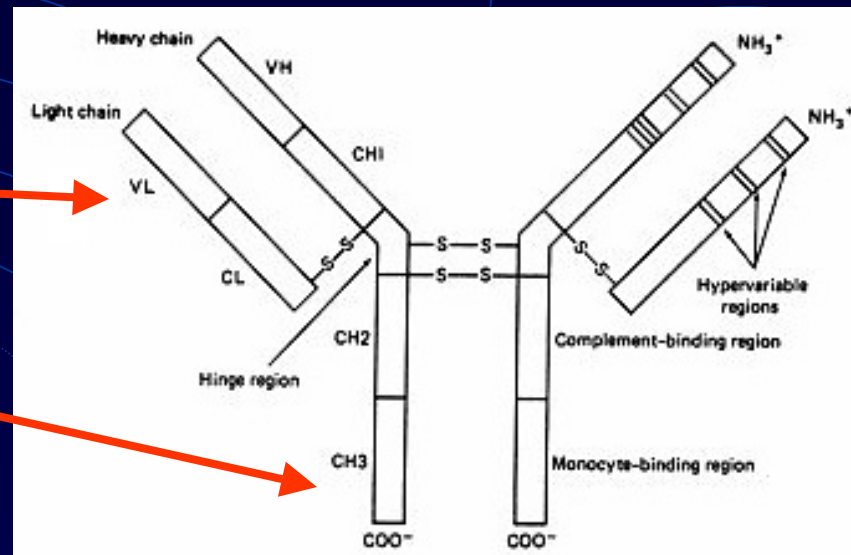


Table 12-4
Properties of Immunoglobulin Classes and Subclasses

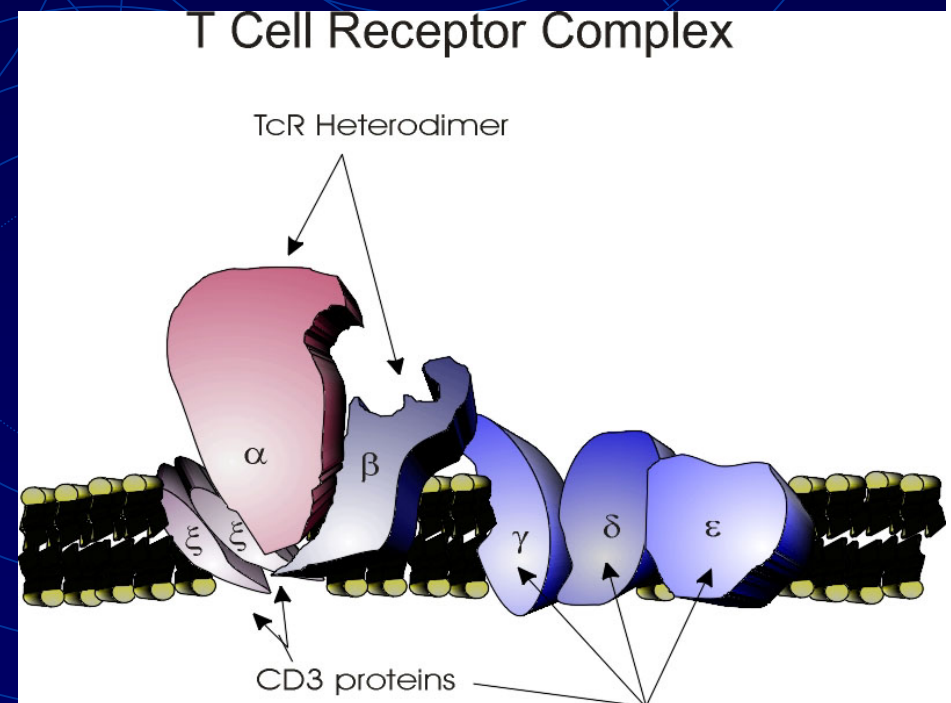
CLASS	MEAN SERUM CONCENTRATION, HUMAN (mg/ml)	HALF-LIFE (DAYS)	BIOLOGICAL PROPERTIES
IgG			Complement fixation (selected subclasses)
Subclasses			Cross-placenta
IgG ₁	9	21	heterocytotropic
IgG ₂	3	20	antibody
IgG ₃	1	7	
IgG ₄	1	21	
IgA	3	6	Secretory antibody
IgM	1.5	10	Fix complement
			Efficient agglutination
IgD	0.03	3	Possible role in antigen-triggered lymphocyte differentiation
IgE	0.0001	2	Allergic responses (mast cell degranulation)

T-lymfocyty a T-buněčné receptory (TcR)

- TcR**
- proteinový modul rozeznávající Ag vázaný na MHC I/II (*VDJ-C*) rekombinace jako u B-bb.
 - asociovaný komplex CD3 proteinů
vazba s proitein-tyrosin-kinázami Src aktivace -> fosforylace v T-bb.

+ Koreceptory CD4/CD8 a další

*viz VIDEO:
08-T,B-receptors-diversity.MOV
time od 05:30*



Diferenciace B-bb. a T-bb. - první setkání s Ag

Klonální selekce

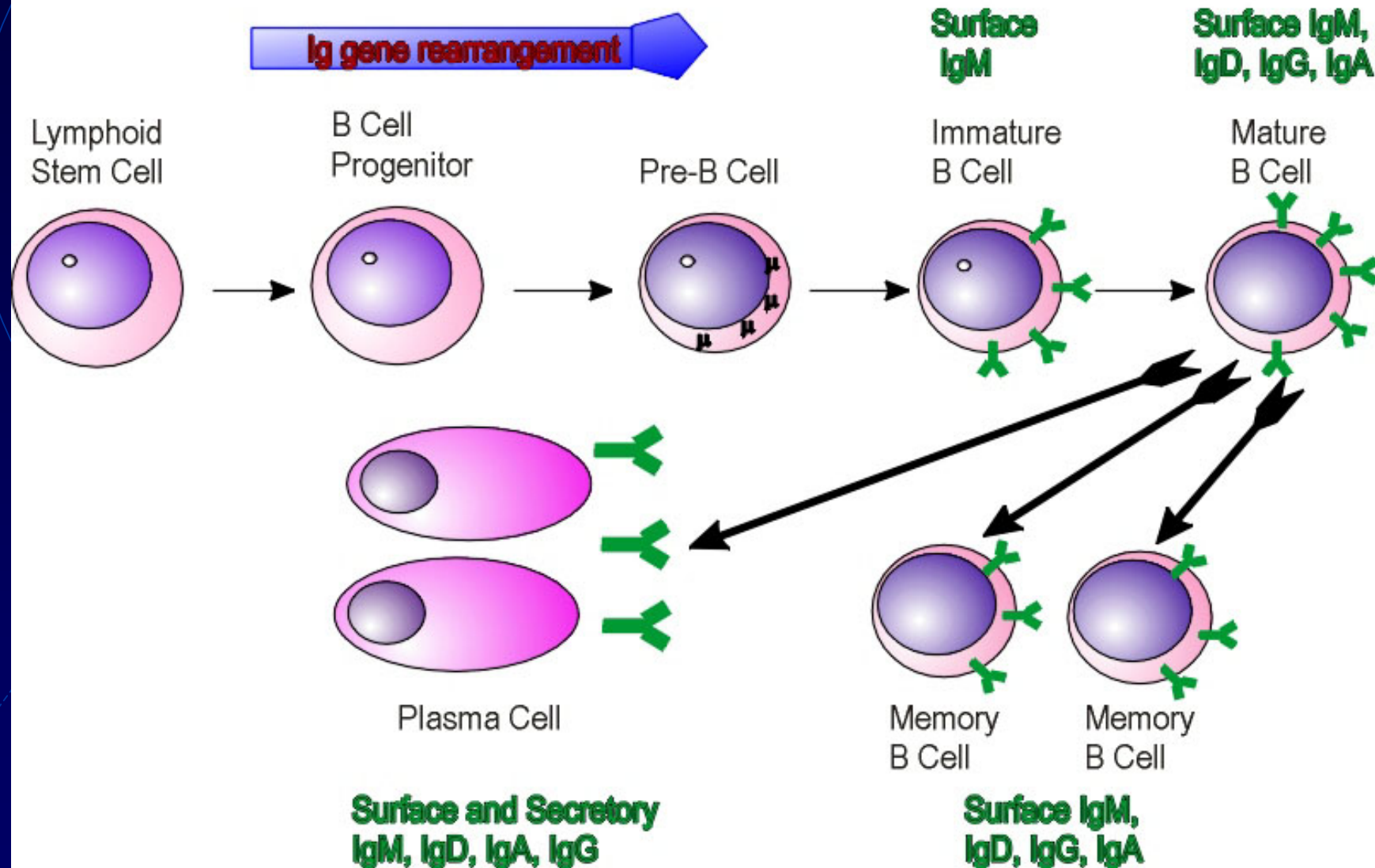
- B-bb. - první setkání B-bb. s příslušným Ag
- vazba Ag \rightarrow BcR \rightarrow internalizace a vystavení s MHCII
 - T-bb. rozpozná Ag a aktivuje B-bb. (IL-4)
 - : rychlé dělení B-bb., **diferenciace**
 - Ab-produkující buňky & paměťové bb.
- T-bb. - první setkání s Ag na APC (MΦ)
- aktivace T-bb. (IL-2)
 - : dělení a diferenciace - Efektorové & paměťové bb.

Výsledek: při druhém setkání s Ag je v I.S. více
(a lépe připravených) T- a B-buněk

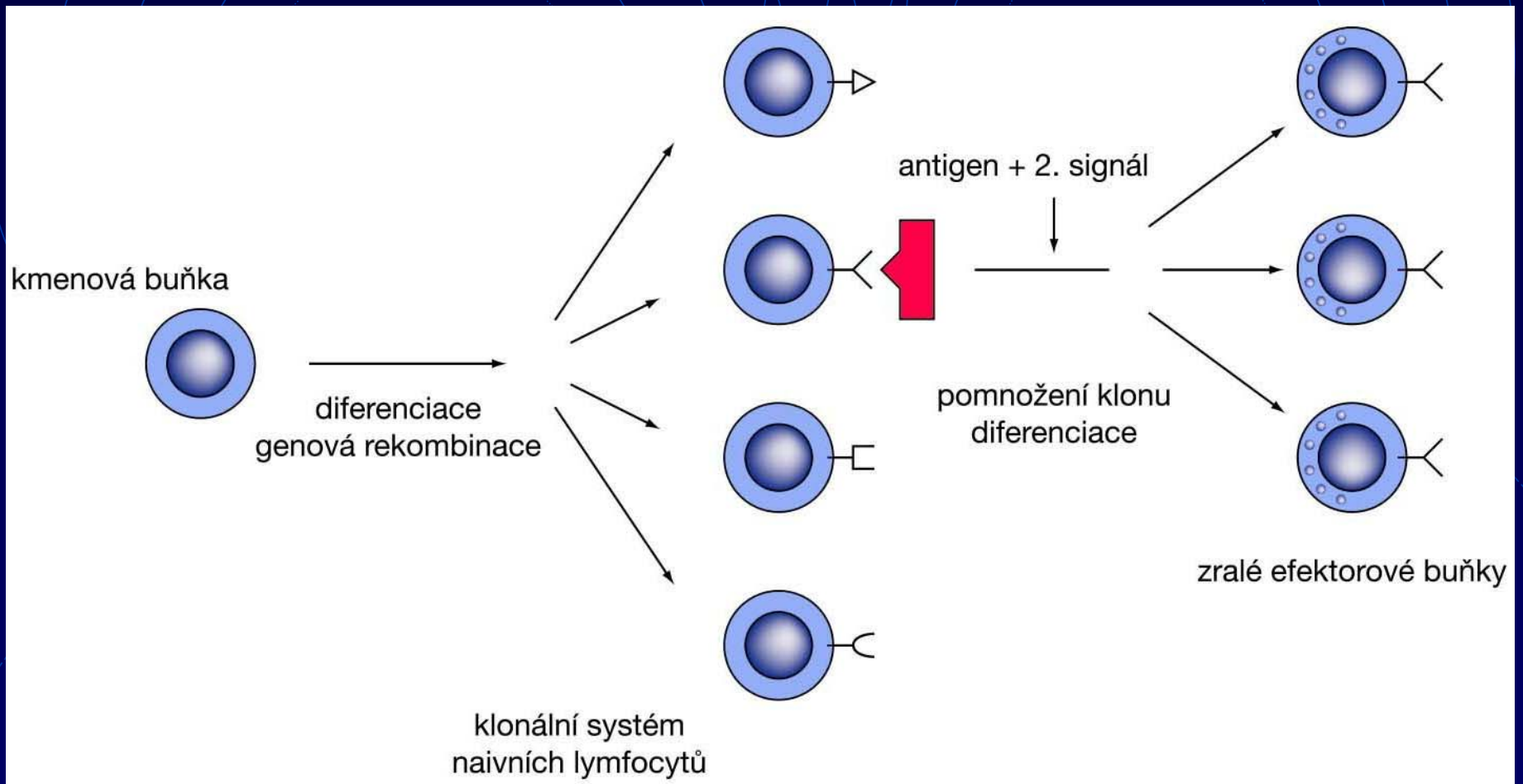
viz VIDEO: 10-T,B-clonal-proliferation.MOV

time 0:00 - 03:33 - B-bb. od 03:33 ekvivalent - T-bb.

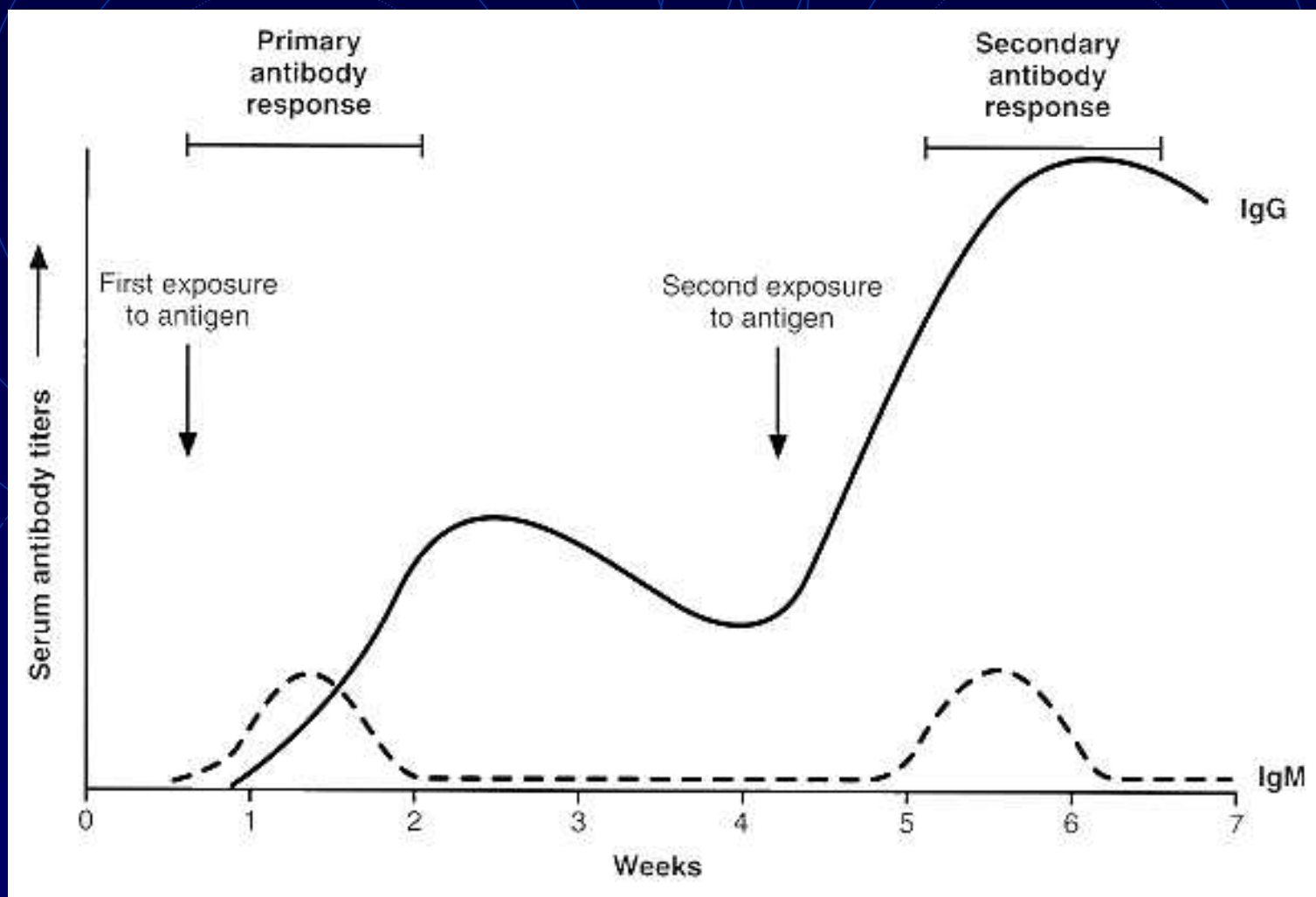
B Lymphocyte Differentiation



Antigenní specifita - klonální teorie



Protilátková odpověď



Jak I.S. reaguje na různé typy Ag?

Ag nezávislé na Thymu (TI)

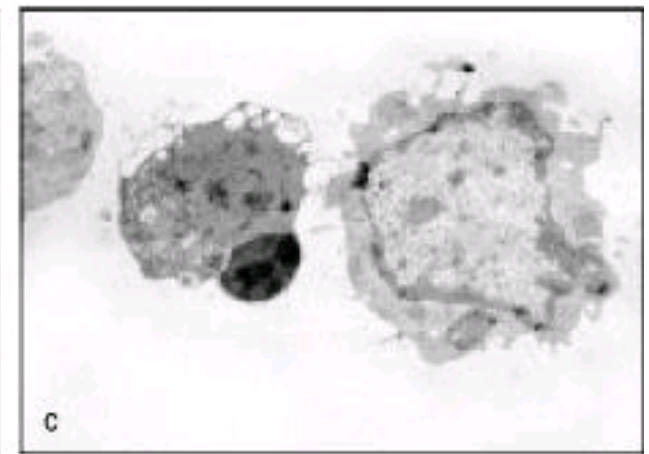
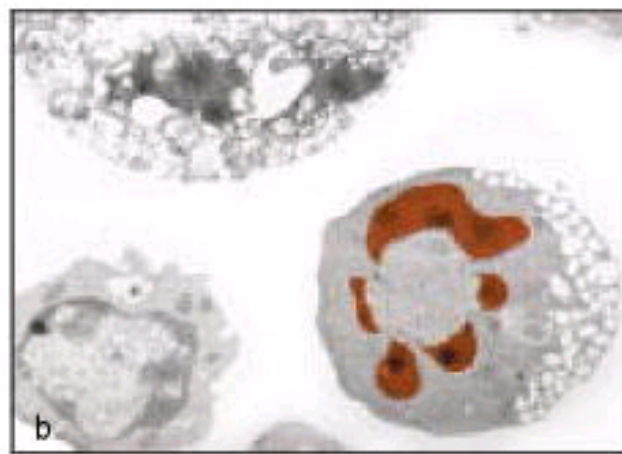
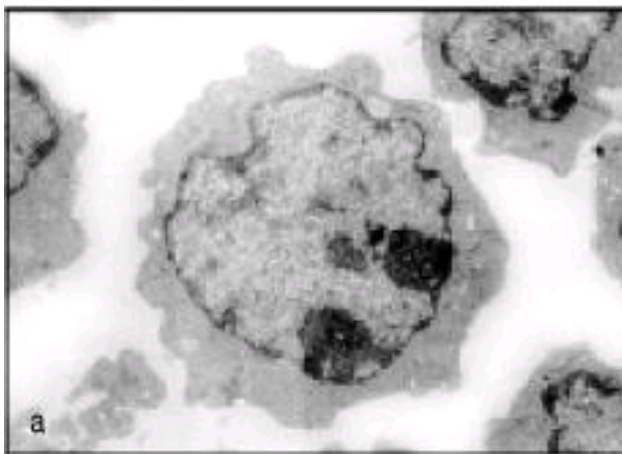
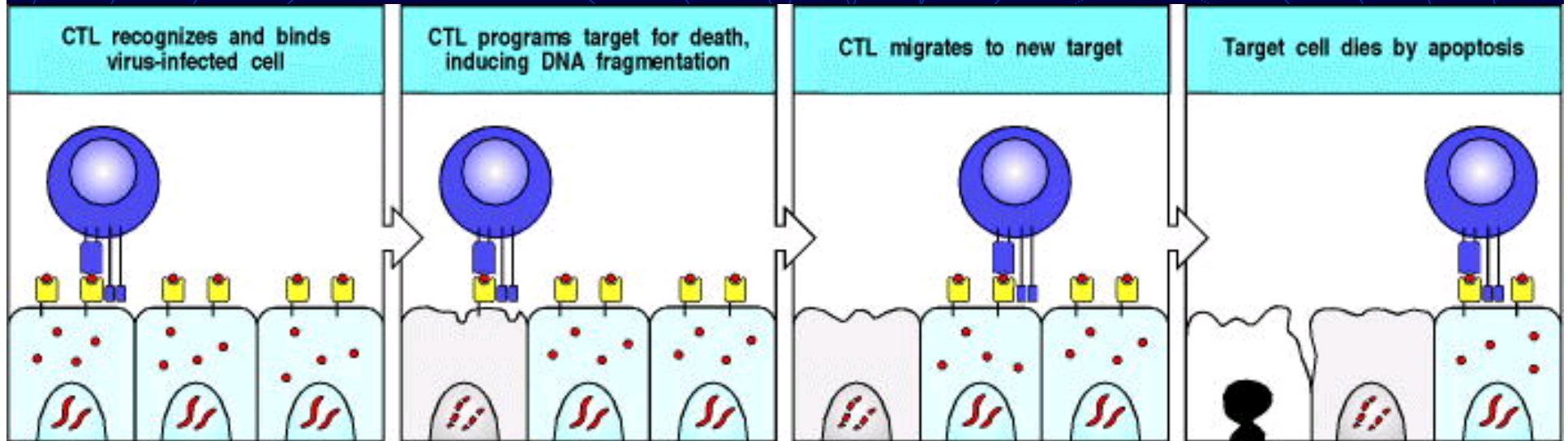
Polysacharidy, LPS: vyvolají jen produkci IgM, žádná paměť

T-závislé odpovědi

- Reakce založená na Tc (CD3+/CD8+)
Ag virů, nádorů + MHC-I -> apoptoza inf. buněk
- Th1 reakce
Ag-MHC-II makrofagů (IL2) -> aktivace MΦ
- Th2 reakce
Ag-MHC-II B-bb. (IL4) -> aktivace protilátkové odpovědi
- reakce NK buněk
málo MHC -> jako Tc buňky - apoptoza inf./nádor. Buněk
mají receptory pro Fc

viz VIDEO: 11-Th1,2-responses.MOV

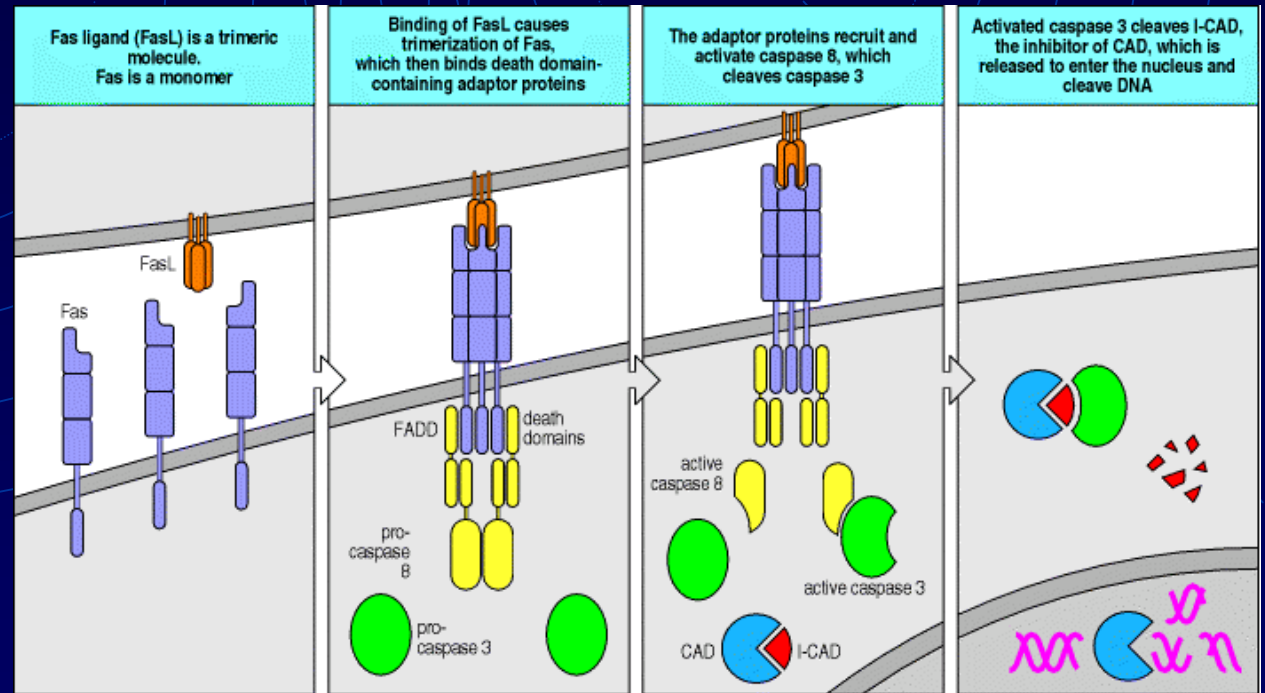
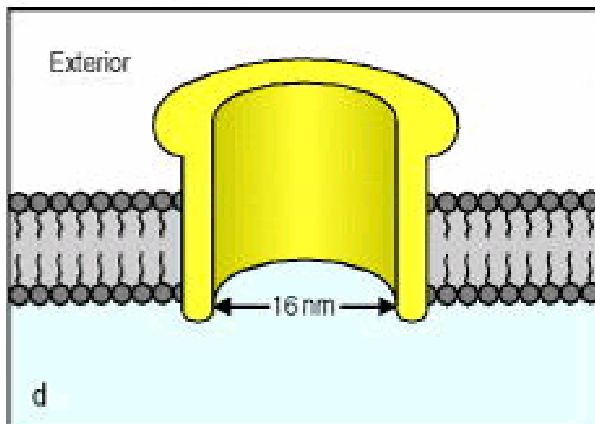
Cytotoxický T lymfocyt



Mechanism Tc

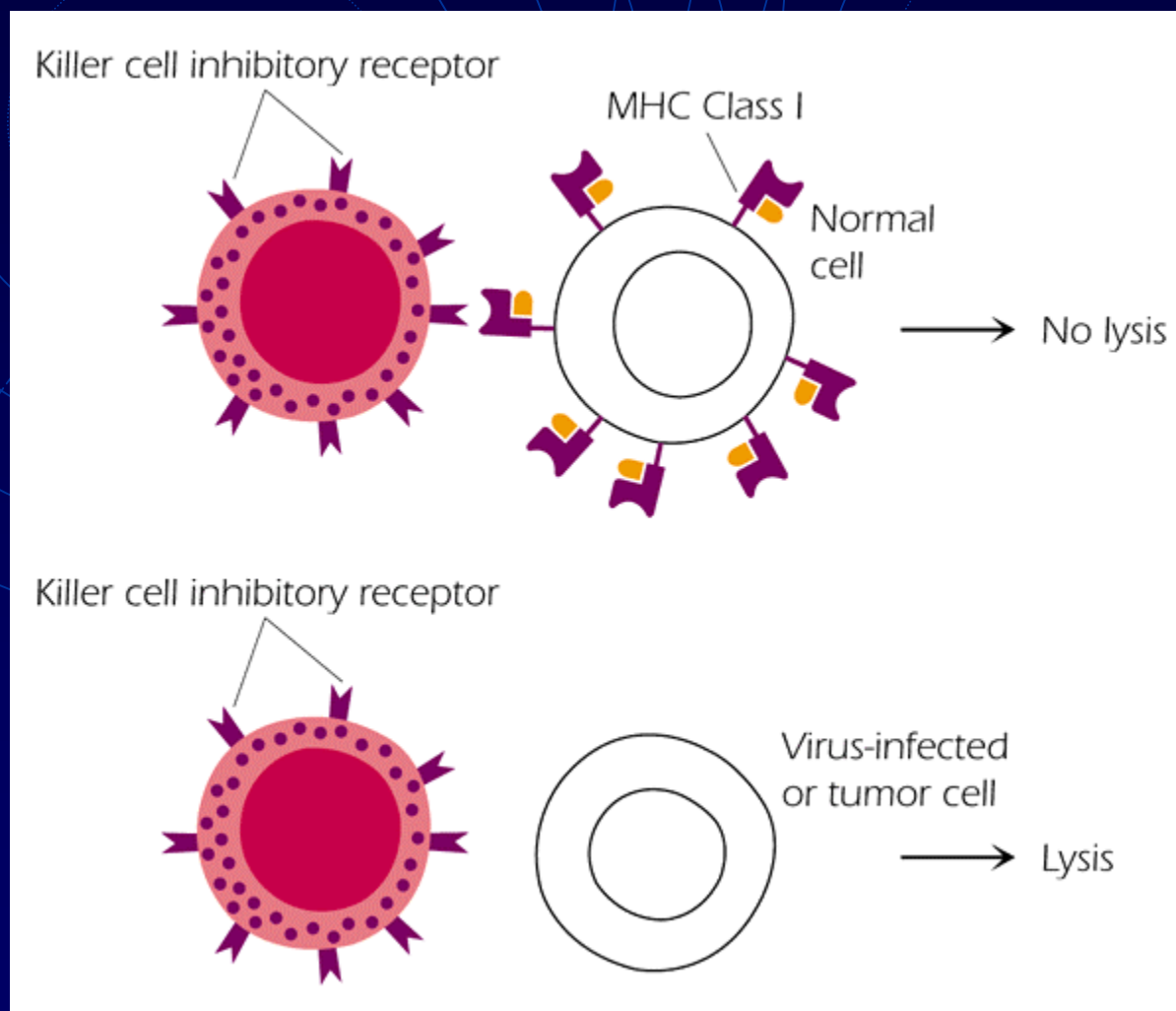
Perforiny,
granzymy

Fas ligand

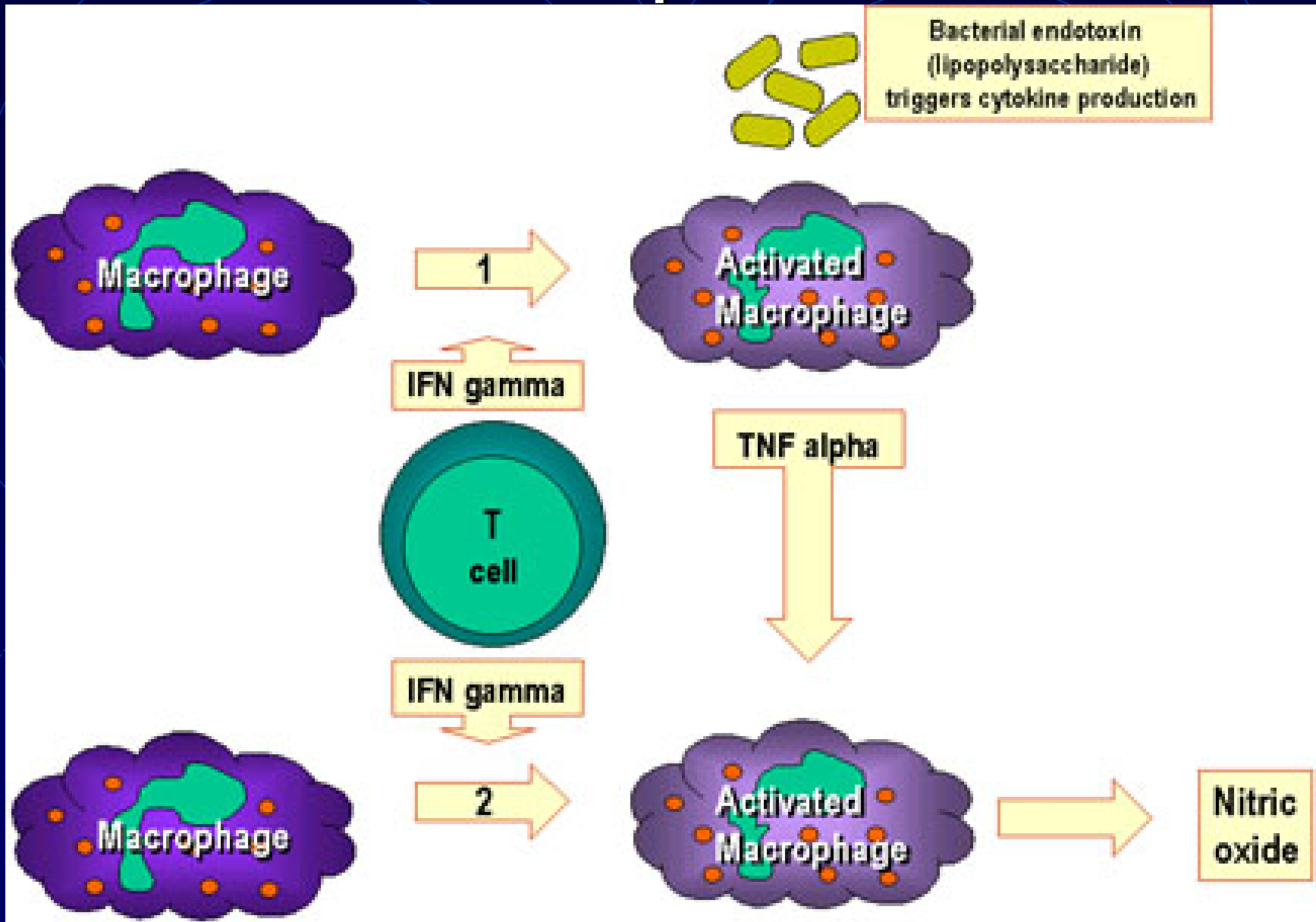


NK / buňky - rozeznají málo MHC

- > efektory jako Tc buňky - apoptoza inf./nádor. buněk
- > mají i receptory pro Fc -> vazba: aktivace apoptozy buněk



Th1 odpověď



Th2 odpověď

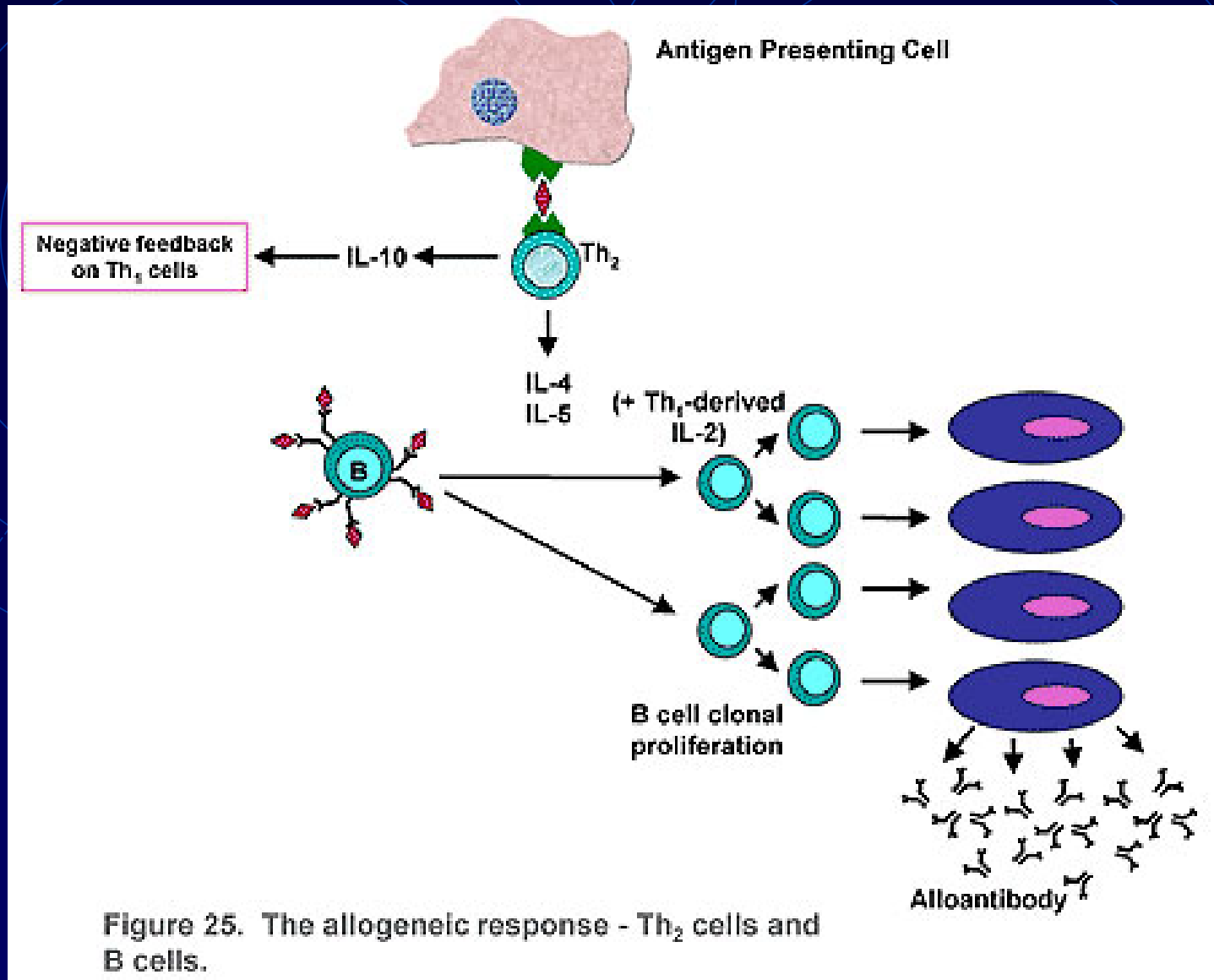
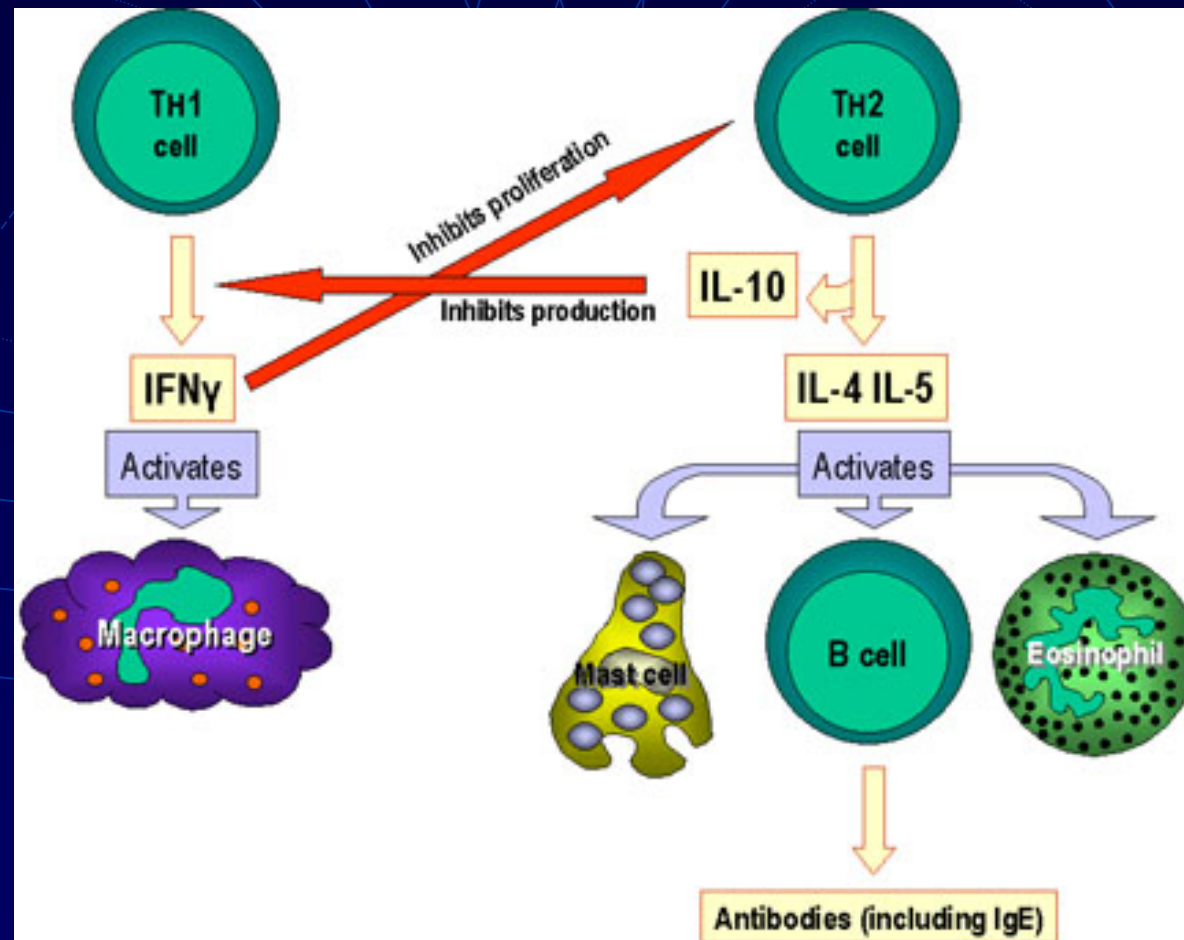


Figure 25. The allogeneic response - Th₂ cells and B cells.

Co rozhoduje jaká reakce nastane?

- genetická výbava (CD4/CD8 ~ 2:1)
- prostředí (*uzlina vs. Peyer. plaky vs. slezina ...*)
- přísné řízení v rámci I.S.



Regulace imunitního systému (1/2)

Regulace antigenem

- množství Ag: více - vyšší intenzita odpovědi
- vymizení Ag: příliš mnoho Plasmocytů, Th, Tc
mají jak Fas receptor (CD95) tak Fas ligand v membráně
-> spojení -> apoptoza

Regulace protilátkami

- vymizení Ag: příliš mnoho protilátek
: vazba na Fc receptory na bb. I.S. -> inhibice

Regulace cytokiny a kontaktem - **nejdůležitější** (viz Th1/Th2 regulace)

Suprese T-buňkami (zvláštní populace CD8+

Regulace imunitního systému (2/2)

NEUROENDOKRINNÍ REGULACE

- úzké vazby mezi IS / hormony / CNS
- lymfocyty nesou receptory pro noradrenalin, kortikosteroidy, růst. Hormon, tyroxin, endorfiny (stres -> kortizol)
- degranulace mastocytů <-> bolest
- leukocyty produkují hormony : ACTH, TSH, endorfiny
- cytokiny ovlivňují CNS (IL1, IL6, TNF...)

