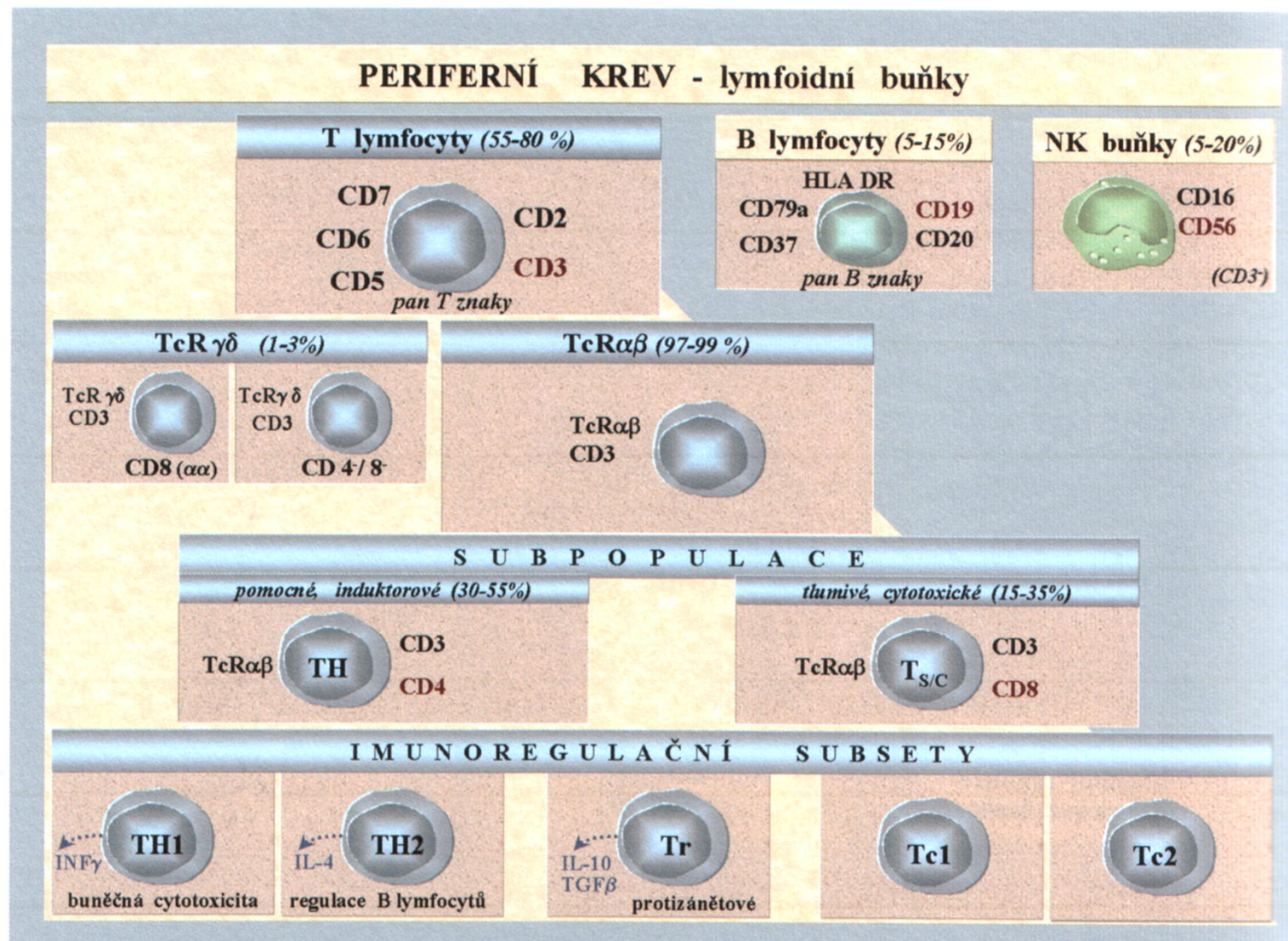


Specifická imunita buněčná

Lymfocyty T

Periferní krev – lymfoidní bb



CD4+ a CD8+ populace, odlišná funkce

1. pomahačská aktivita T_H

- převážně CD4+ T buňky
- pomoc ostatním lymfocytům odpovědět na antigen

2. přecitlivělost opožděného typu (*delayed type hypersensitivity*)

- převážně CD4+ T buňky
- aktivuje makrofágy, zabíjí IC patogeny

3. T lymfocyty zprostředkovaná cytotoxicita

- převážně CD8+ T buňky
- TC buňky zabijí terčovou buňku

4. supresorové TS buňky

- převážně CD8+ T buňky
- down-regulace odpovědi ostatních lymfocytů

Intraepiteliální T lymfocyty

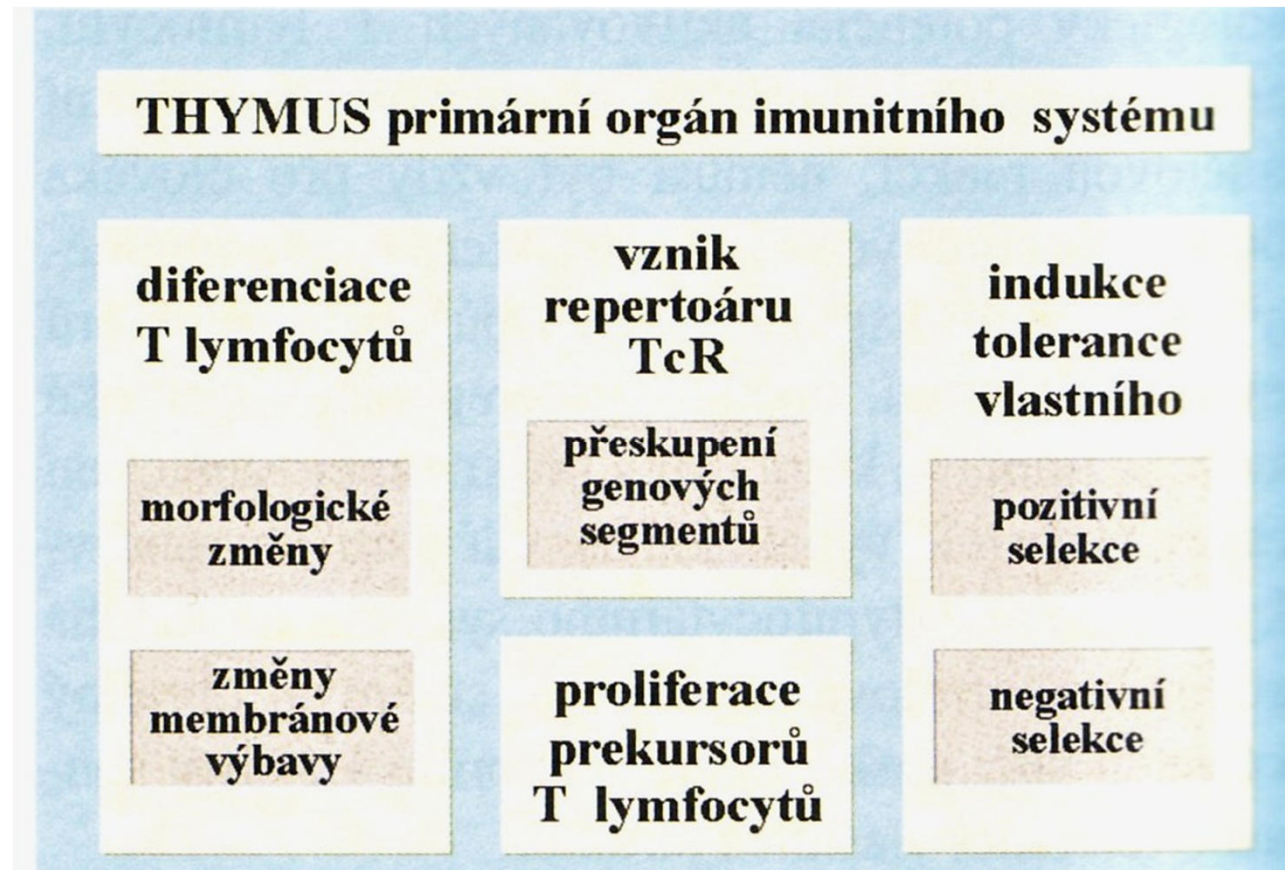
- zastoupení $\gamma\delta$ i $\alpha\beta$ TCR
- výskyt v epiteliích (kůže, sliznice)
- mimothymový vývoj
- nejasná úloha

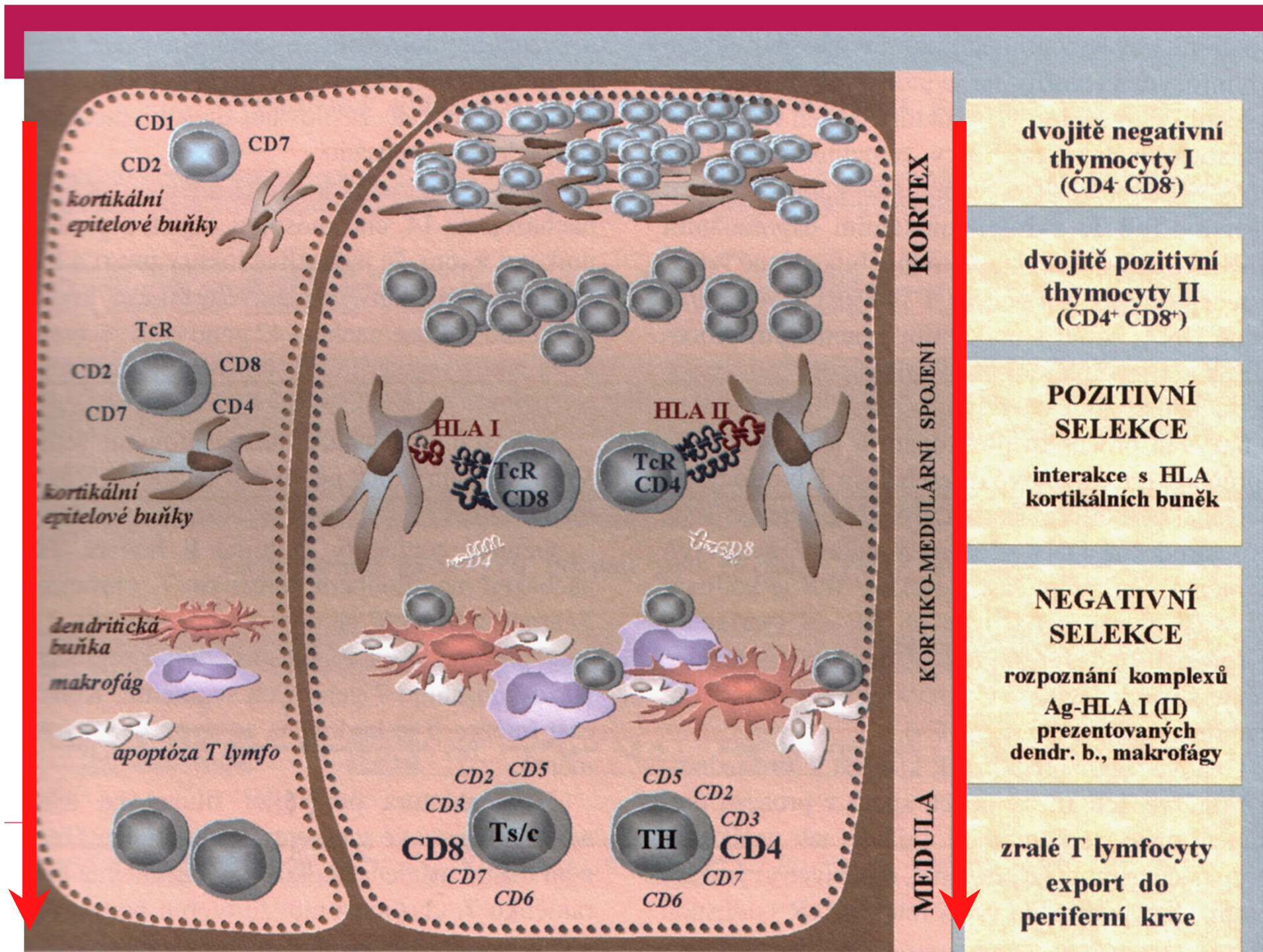


NK-T lymfocyty

- TCR typu α - β
- receptory charakteristické pro NK buňky
- rozeznávají komplexy CD1 s (glyko)lipidy mikrobů
- produkují cytokiny IFN- γ , IL-4
- pravděpodobně regulační funkce
- CD4 $\pm$, CD8 $\pm$

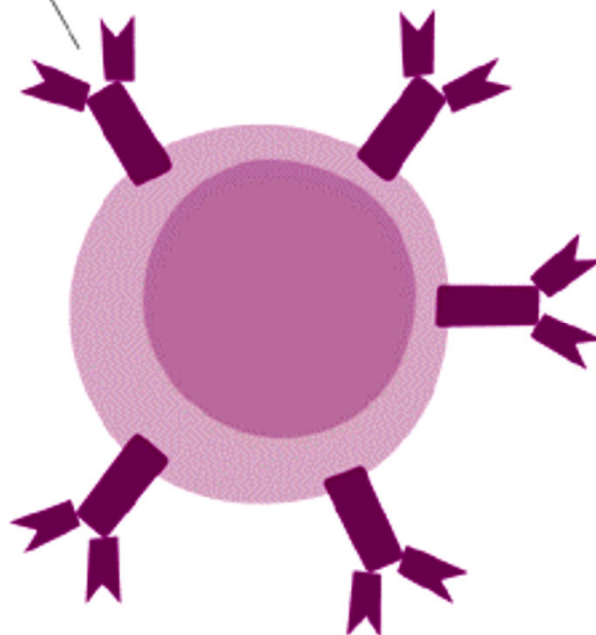
Thymus



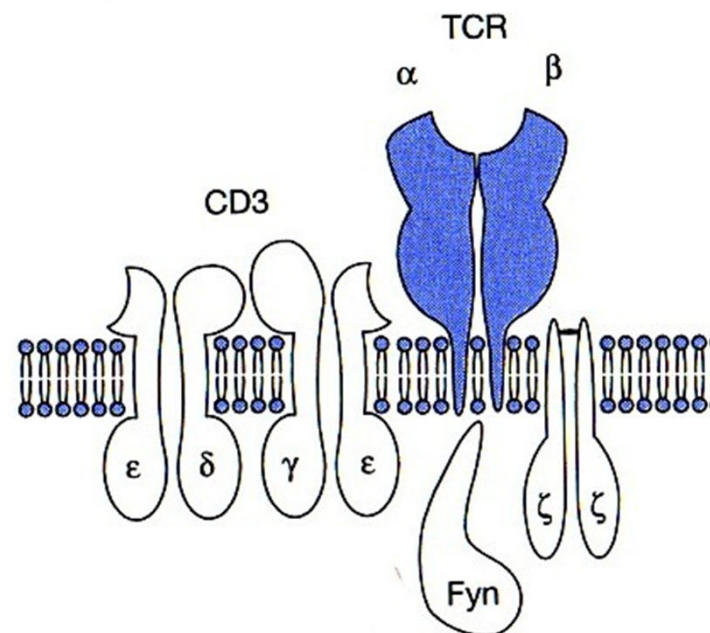


Molekuly rozpoznávající Ag: TCR, BCR

Immunoglobulin



B lymphocyte

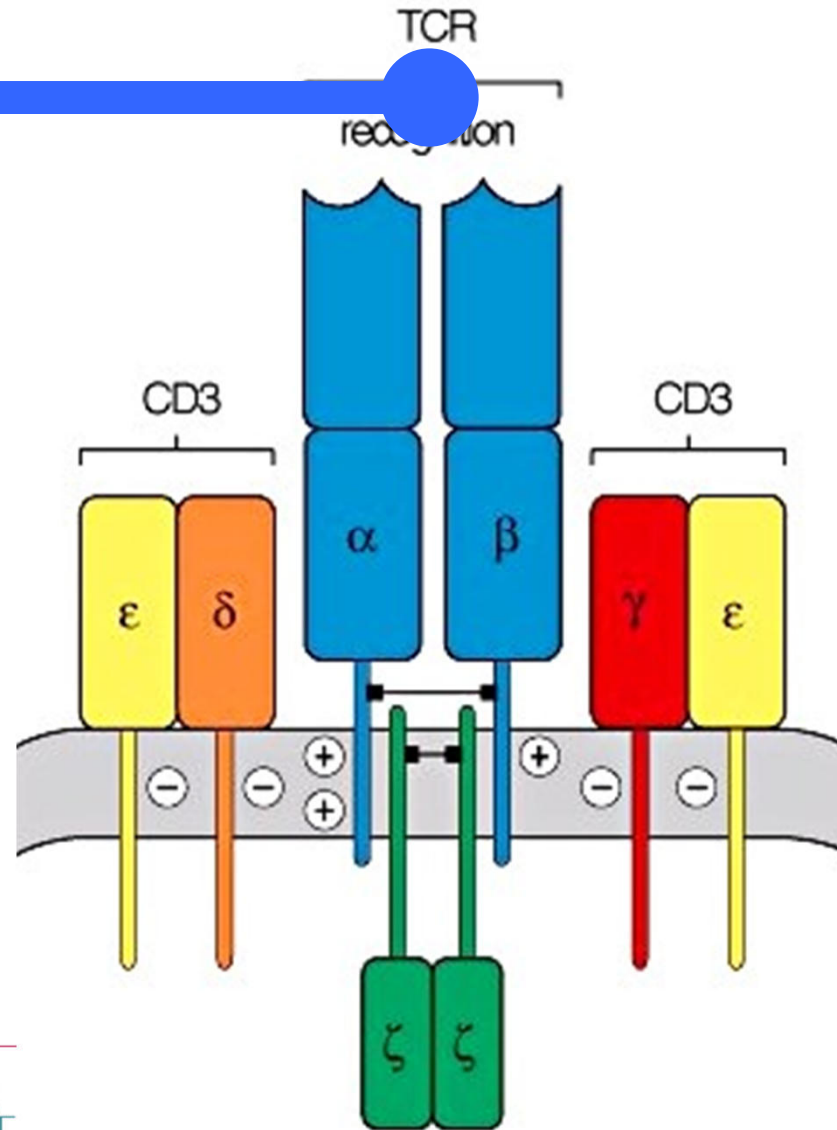


T lymphocyte

Úloha TCR v aktivaci lymfocytu T

• vazba

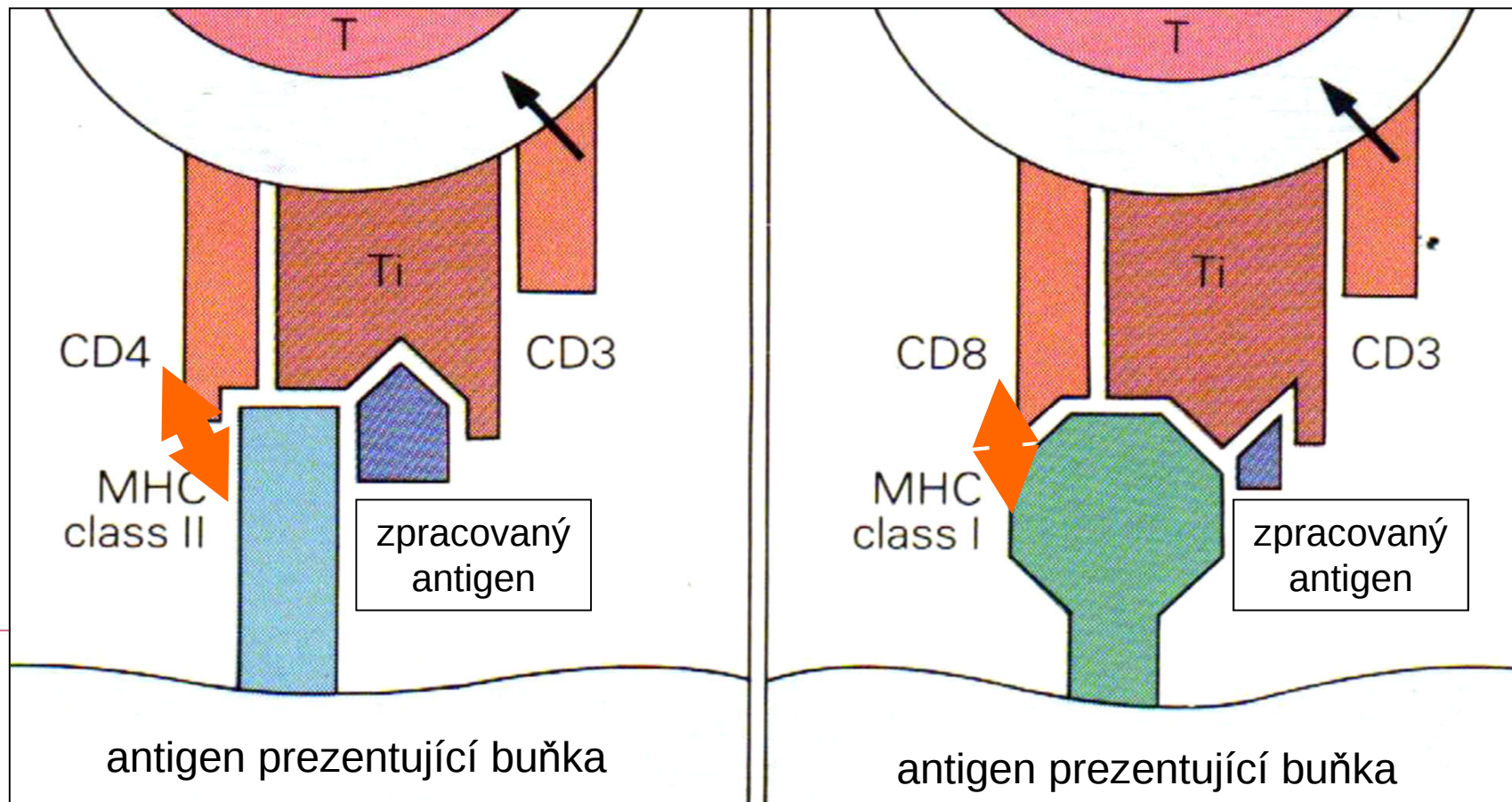
1. Signál z TCR
a CD4-MHC gp II.
nebo CD8-MHC gp I.
2. Nutnost druhých =
kostimulačních signálů
3. Nutnost adhezních
interakcí



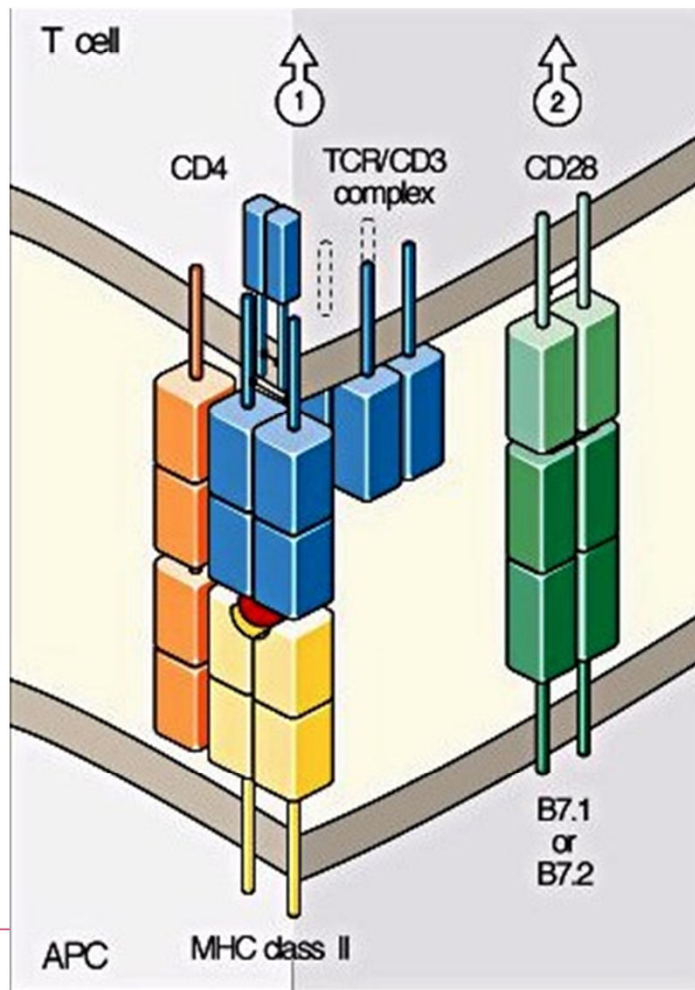
■ přenos signálu

Spolupráce s ko-receptory CD4 a CD8, tzv. MHC restrikce

- CD4⁺ buňky jsou MHC II restringované
- CD8⁺ buňky jsou MHC I restringované



Kostimulace při aktivaci T bb



1. signál TCR- Ag/MHC

2. signál CD28-B7 a
ligandu:

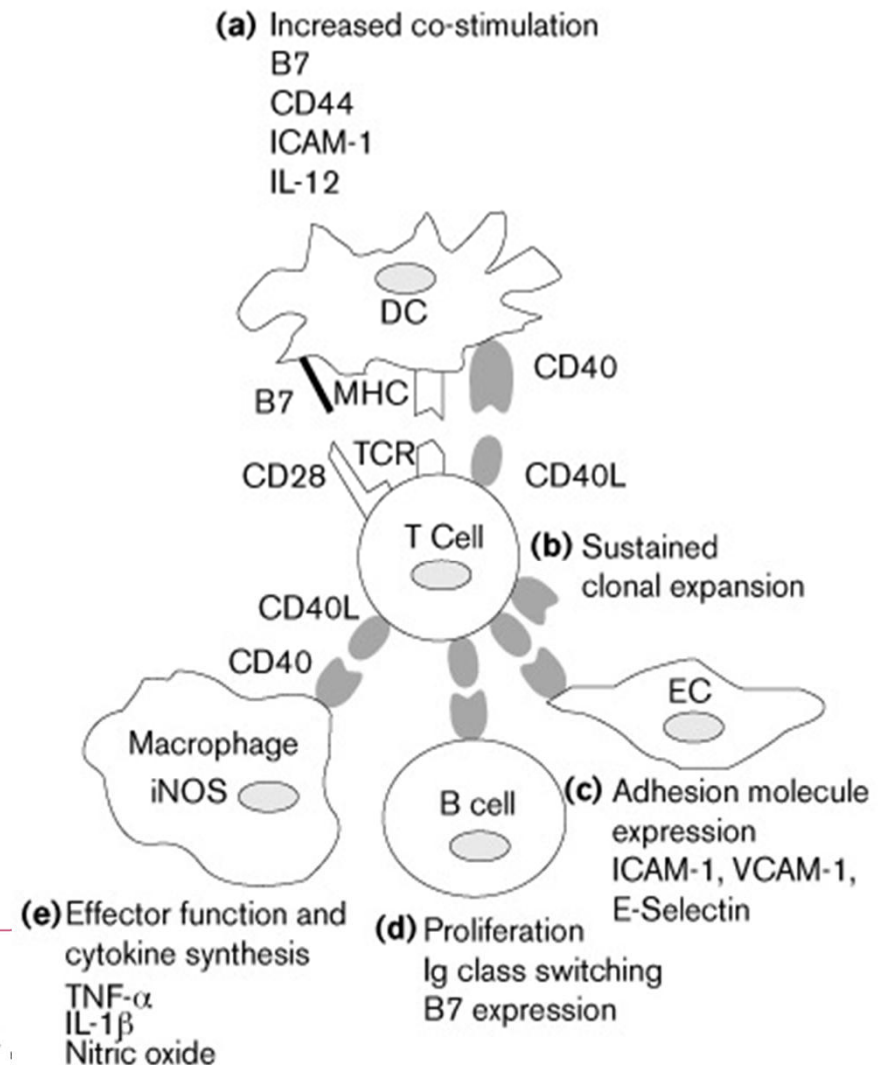
oB7.1 (CD80)

onebo B7.2 (CD86)

Kostimulační molekula B lymfocytů

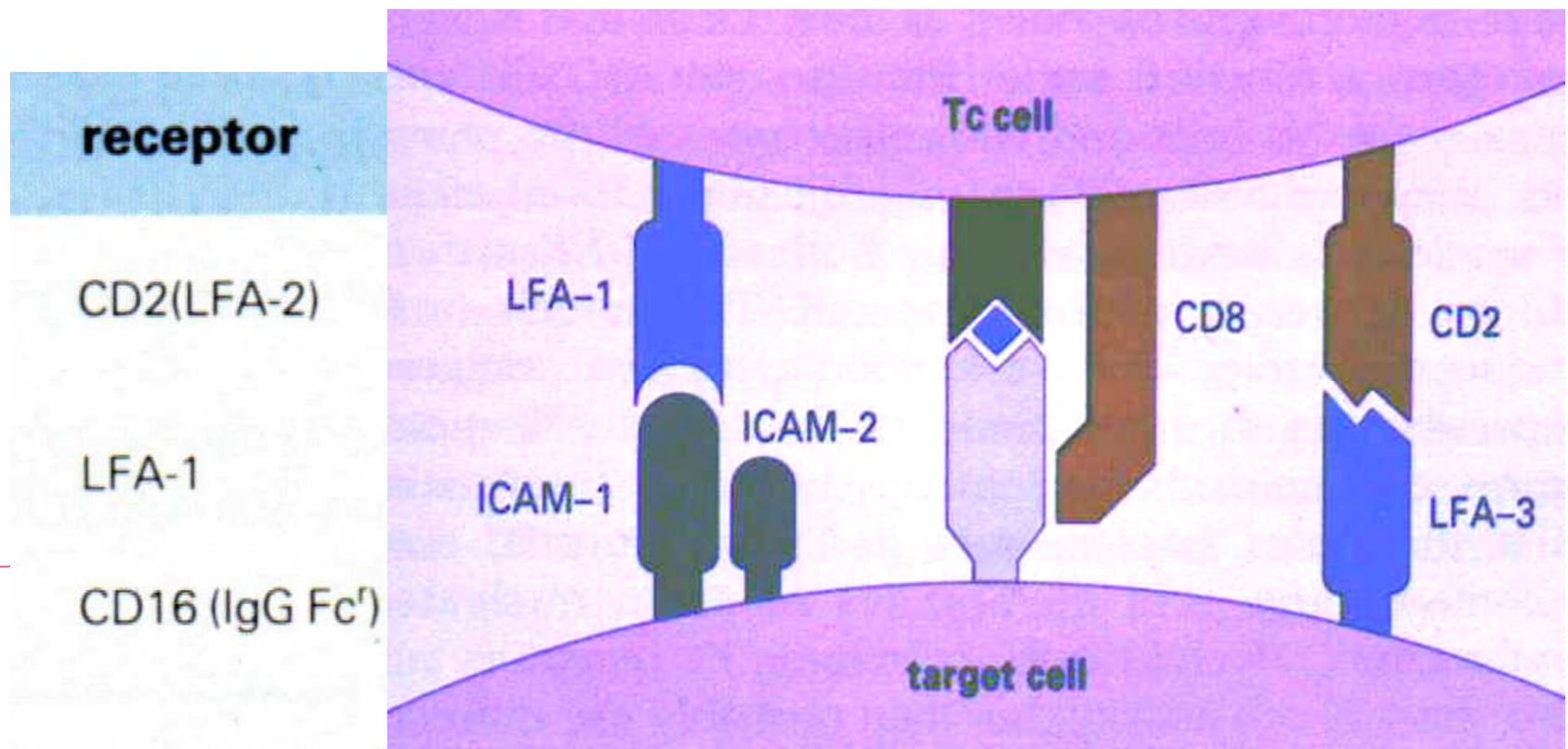
CD40 – receptor B lymfocytů

CD40L (CD154) na povrchu Th2



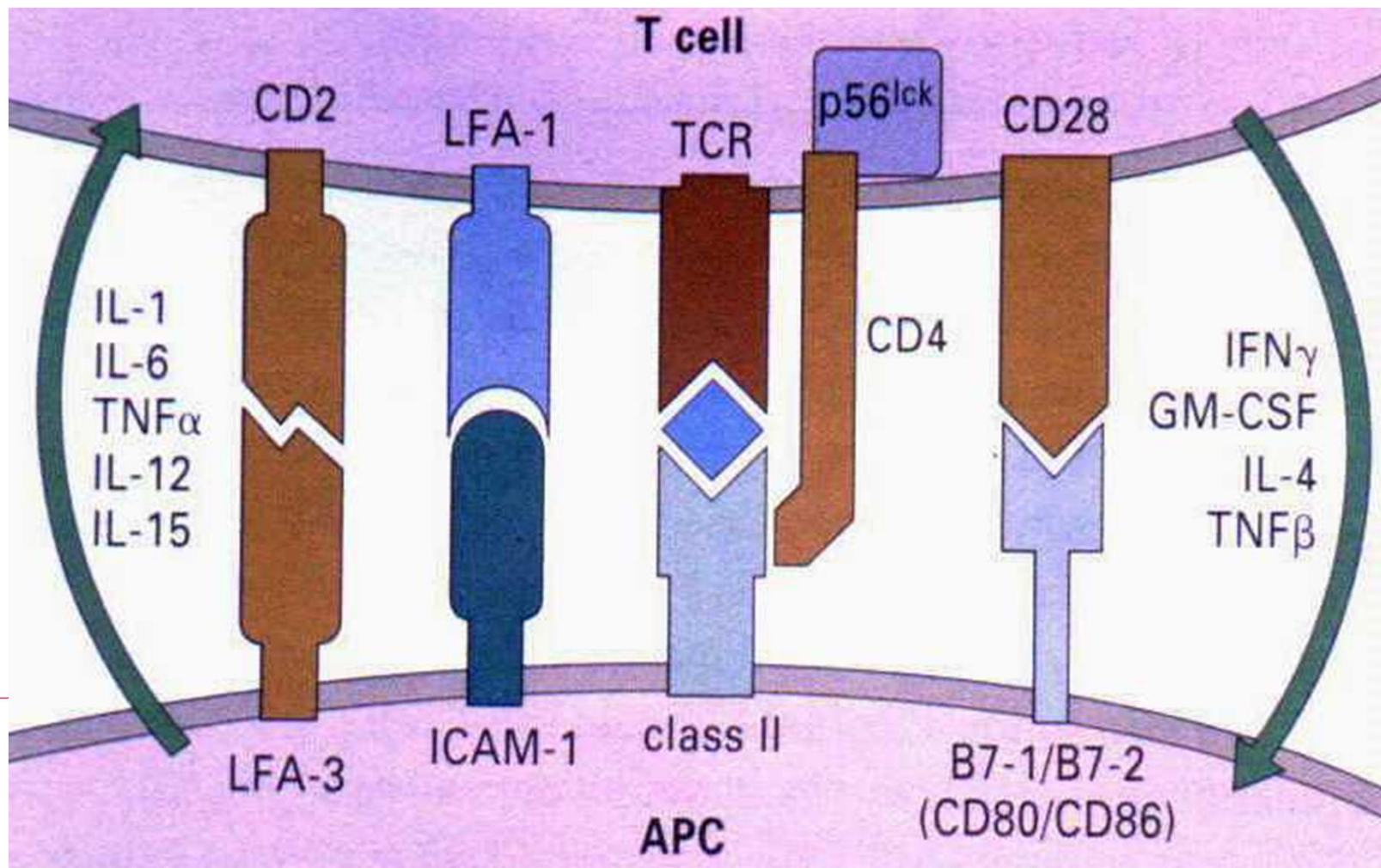
Adhezní interakce při aktivaci T lymfocytů

- role adhezních molekul při aktivaci lymfocytu
- zajištění dostatečně dlouhého kontaktu
- poskytnutí kostimulačního signálu



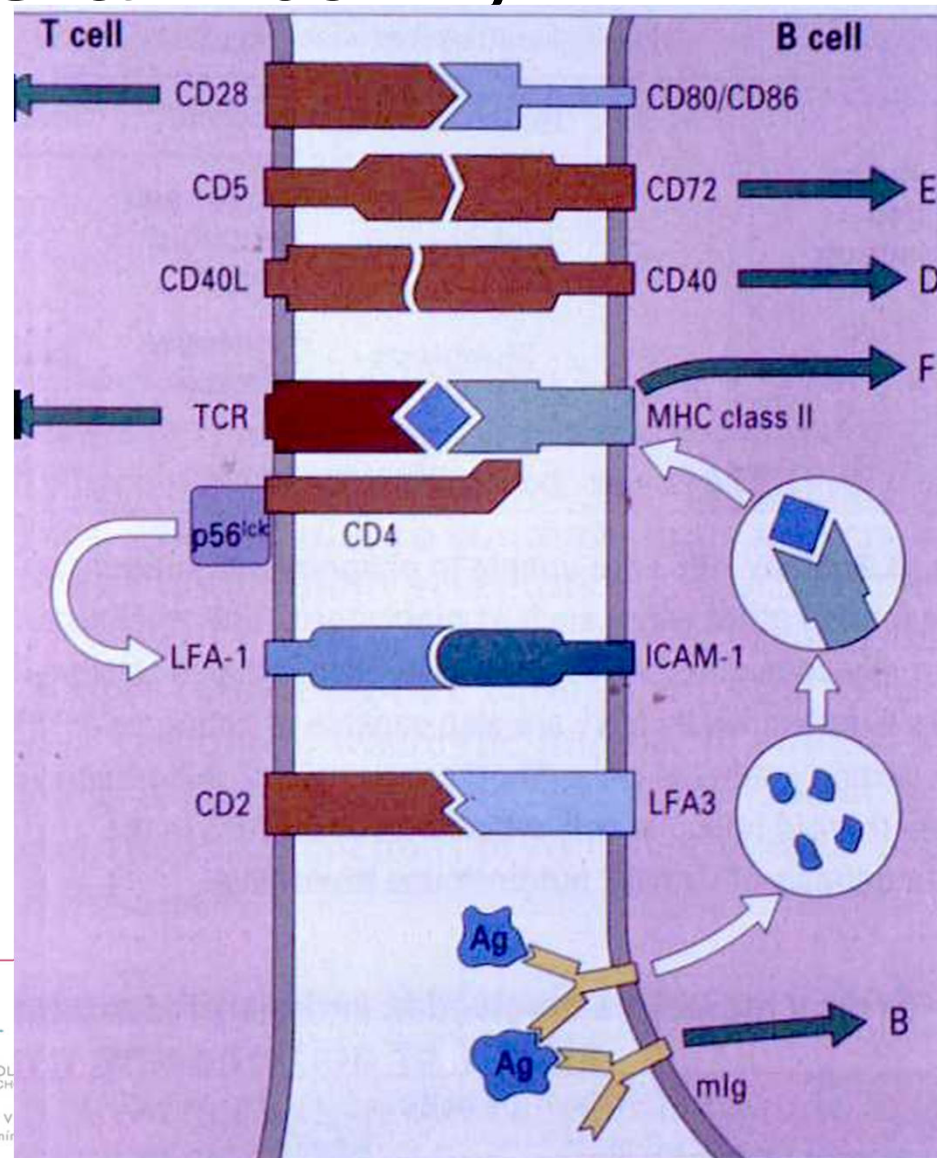
Role cytokinů při aktivaci T lymfocytů

- vzájemné ovlivnění cytokíny

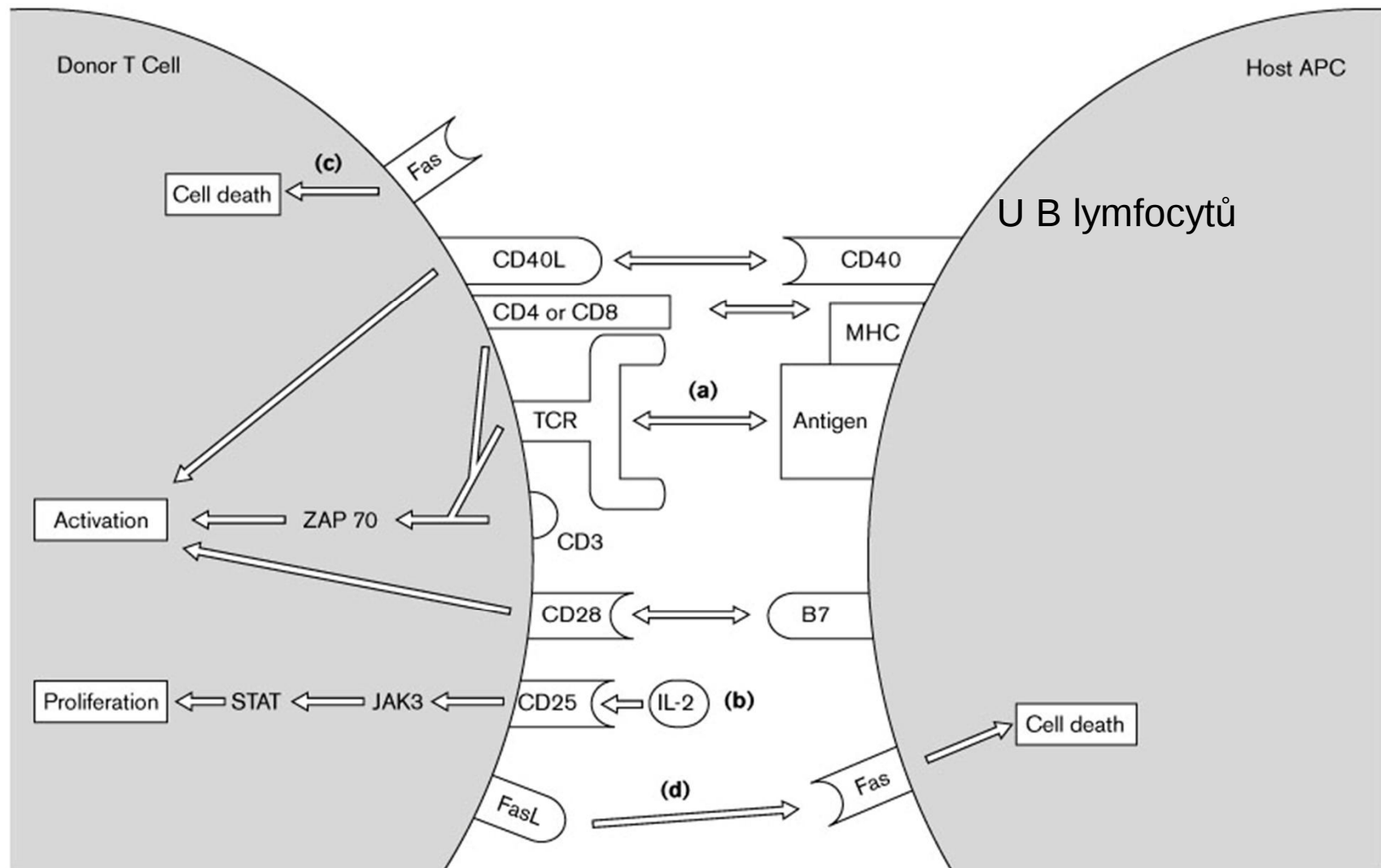


Přehled interakcí povrchových molekul APC a T buňky

1. zpracování Ag
2. specifická interakce
3. nespecifické kostimulační interakce: zajistí přirozená imunita

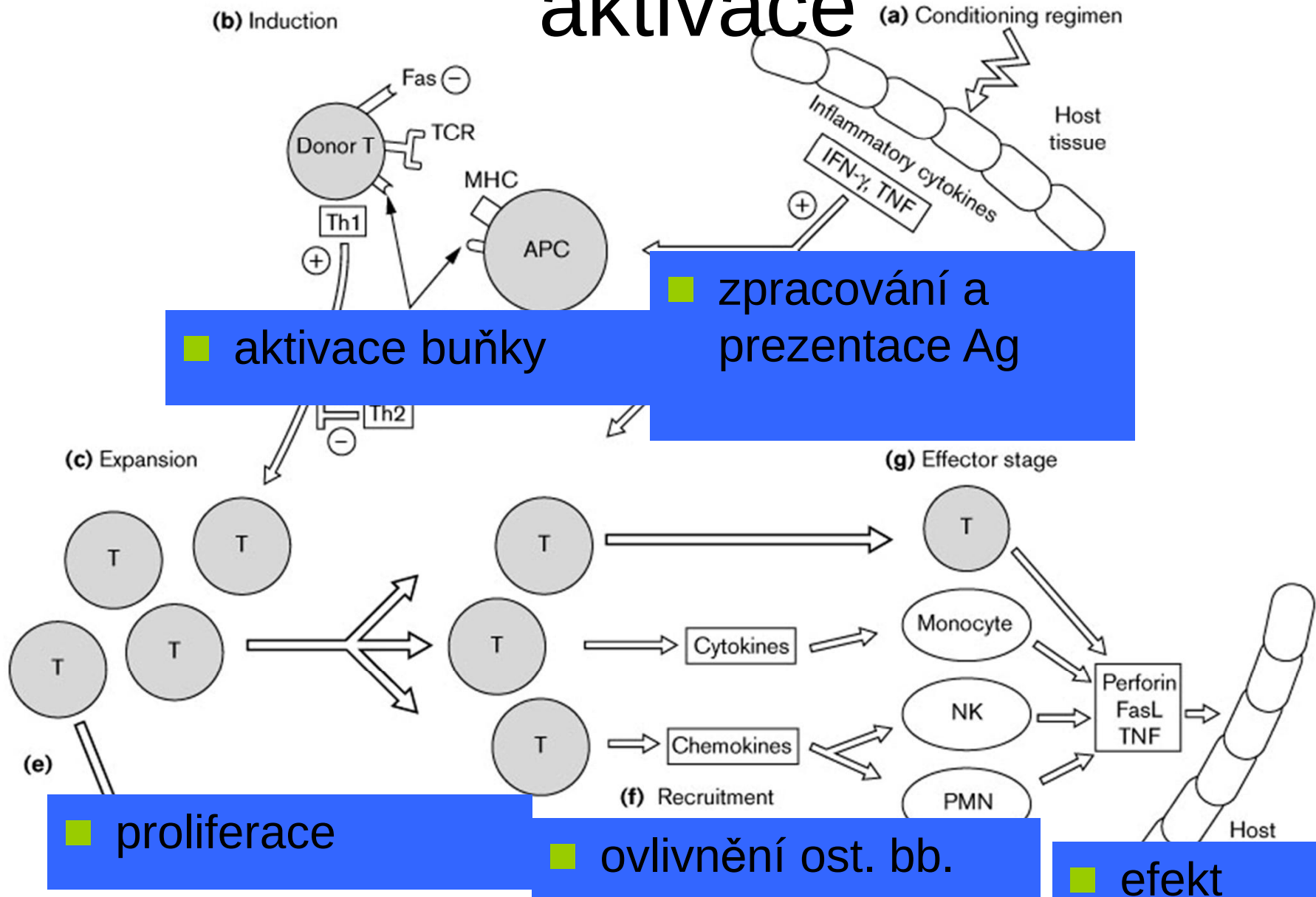


Role FasL

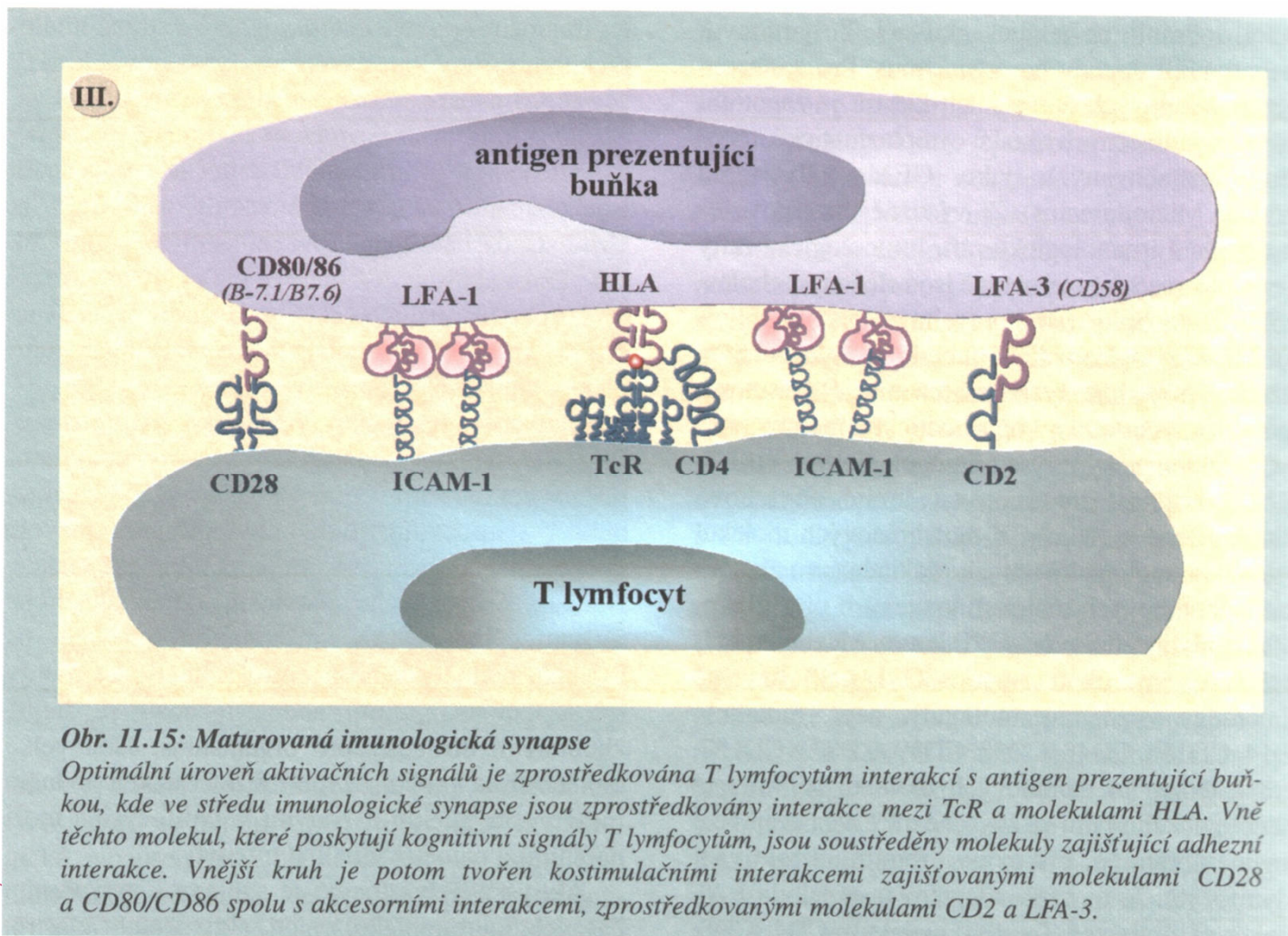


Přehled příčin a důsledků

aktivace

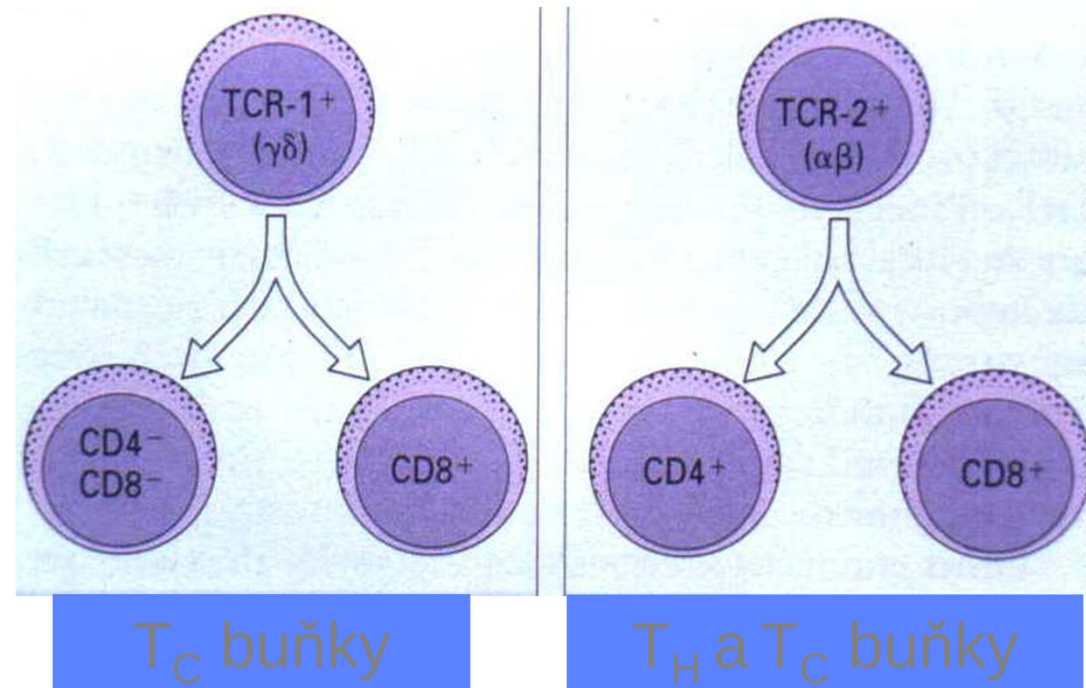


imunologická synapse



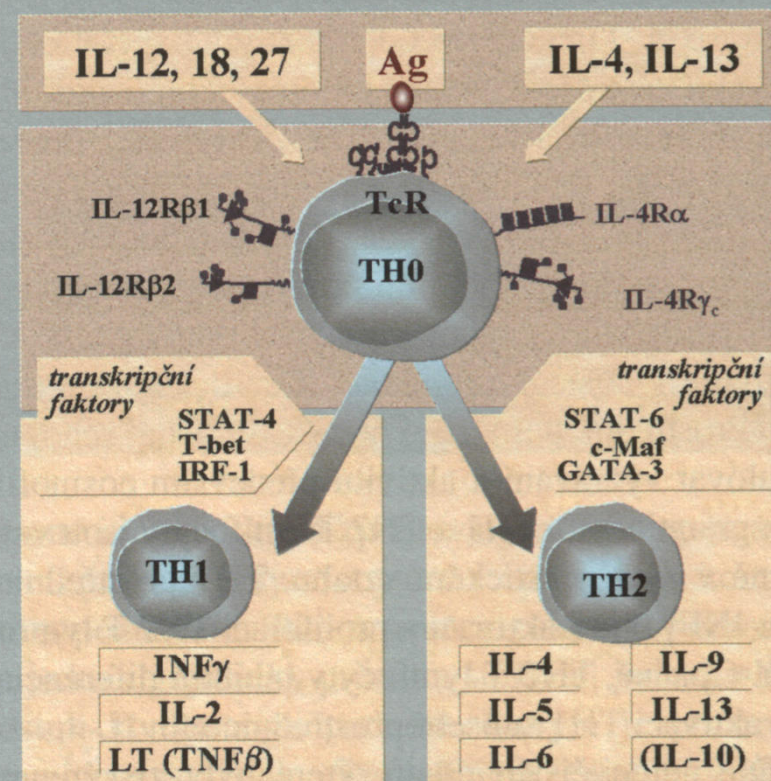
Rozdělení podle typu TCR

- TCR-2 - řetězce α a β
 - 91% T buněk
- TCR-1 - řetězce γ a δ
 - 9% T buněk (mimo thymový vývoj)



- CD4+ pomahačské = T_H
- CD8+ cytotoxické = T_C (CTL)

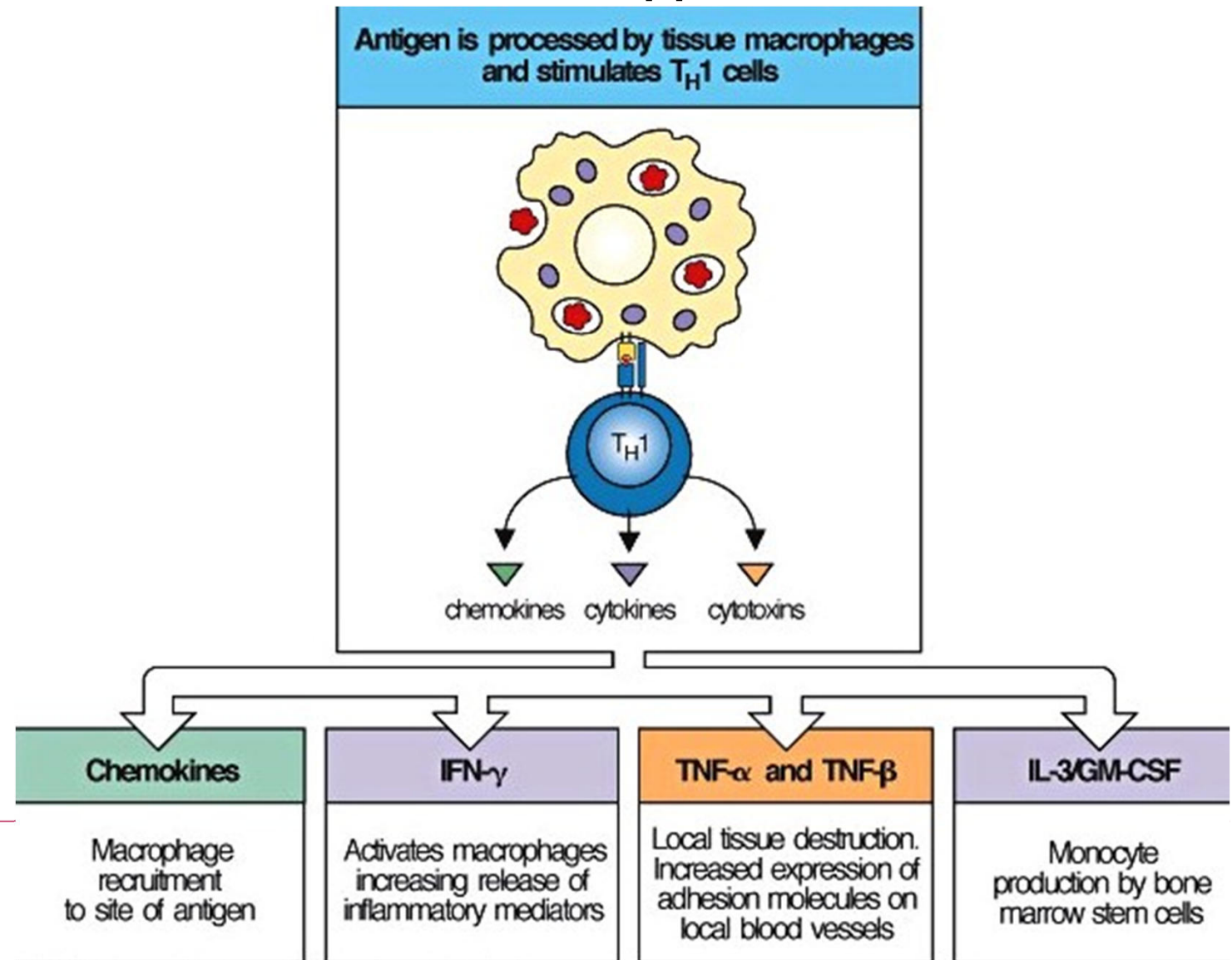
Cytokínové profily T_H buněk



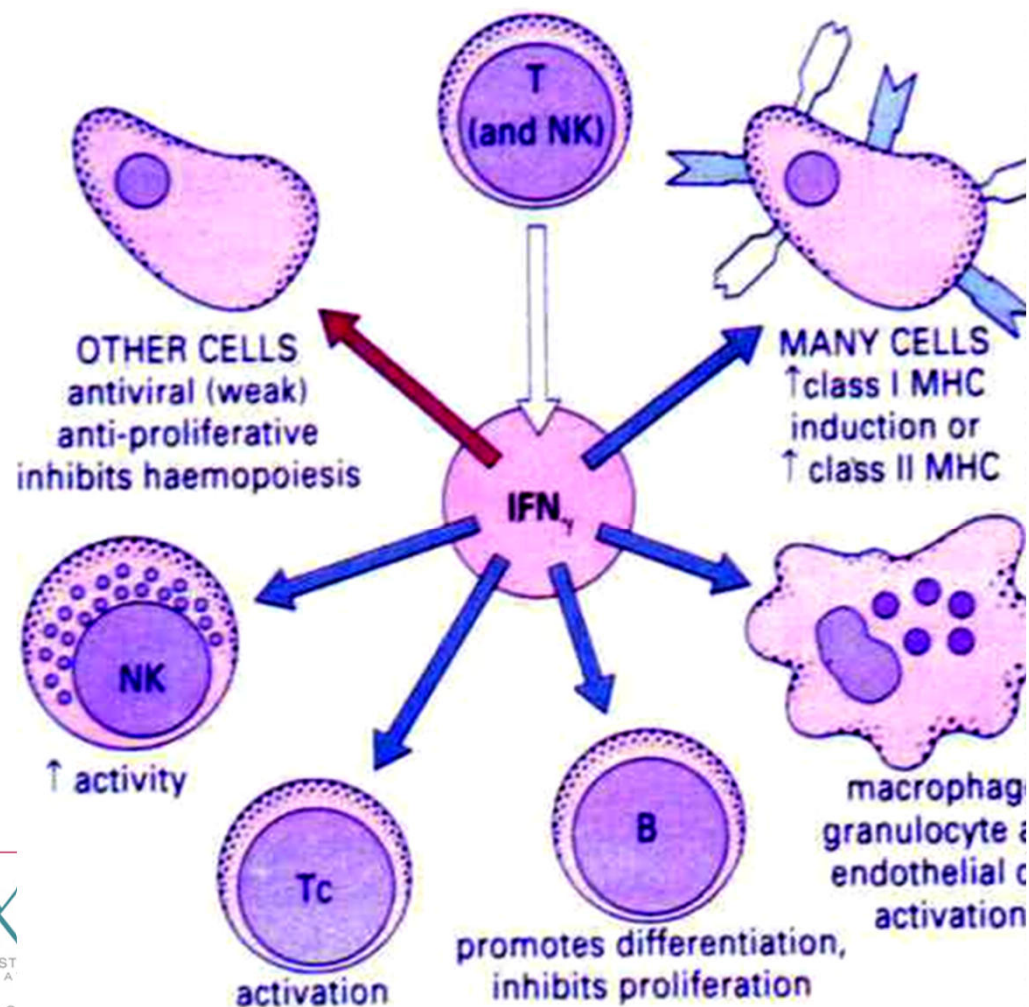
Obr. 11.24: Polarizace TH0 T lymfocytů do subsetů TH1 a TH2

Vyžívání buněk subsetu TH0 do funkčně odlišných subsetů TH1 a TH2 určuje charakter antigenu, spolu s cytokinovým mikroprostředím. Na úrovni nitrobuněčné podmiňují dichotomii vyžívání odlišné transkripční faktory. Jsou uvedeny základní cytokiny, jejichž produkcí se od sebe odlišují cytotoxické TH1 T lymfocyty od TH2 T lymfocytů, které podmiňují především syntézu protilátek B lymfocyty.

Přehled cytokínů T_H1 buněk

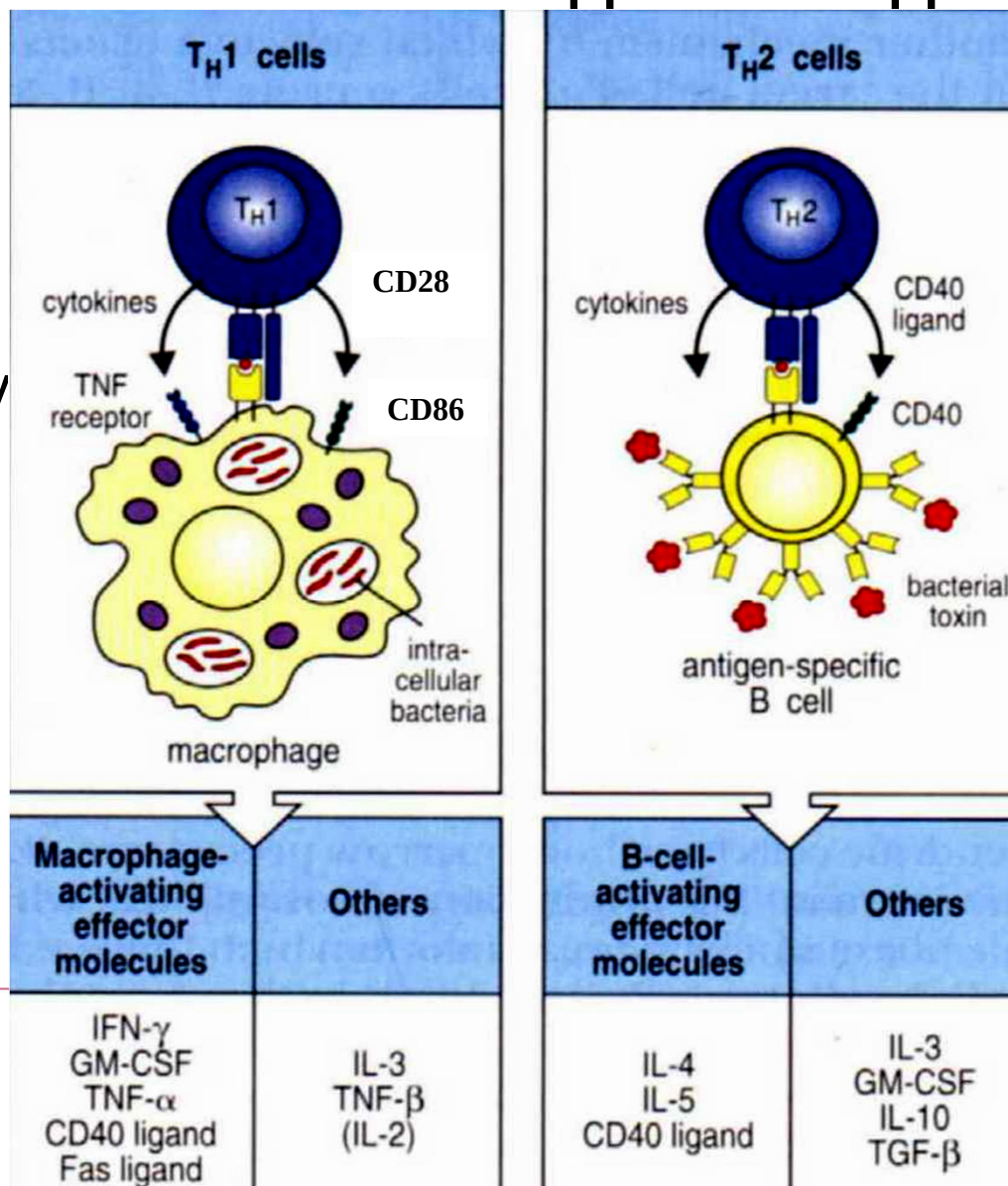


Mnohočetný účinek $\text{INF}\gamma$



Přehled funkcí T_H1 a T_H2 buněk

T_H1 buňky a jejich cytokíny podporují imunitu buněčnou

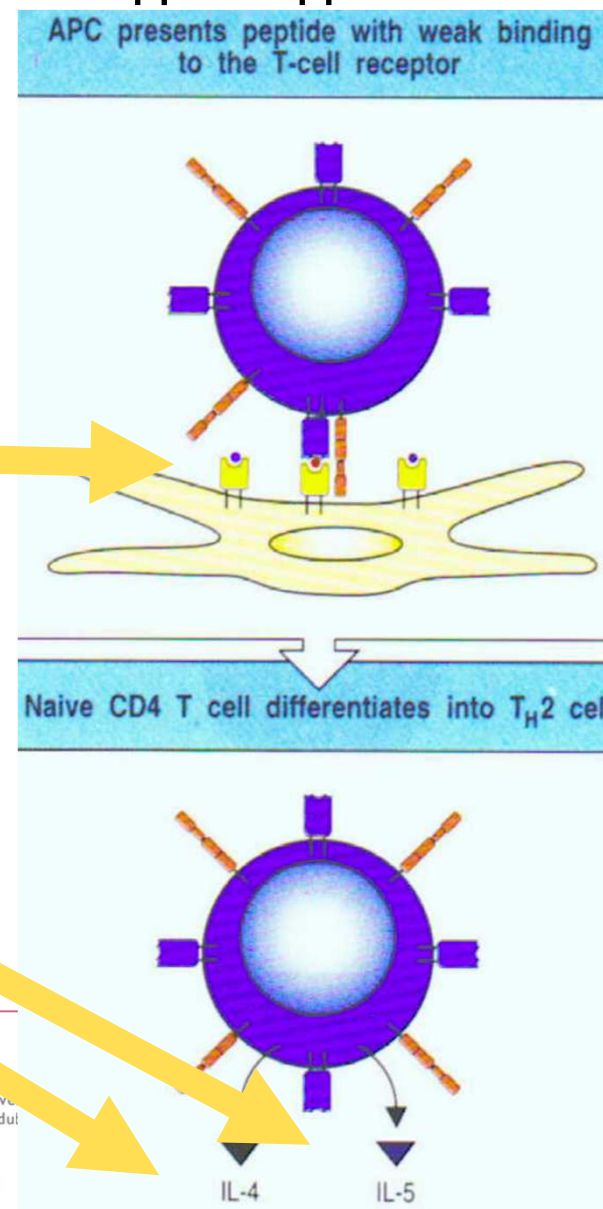


T_H2 buňky a jejich cytokíny podporují imunitu humorální

Význam afinity TCR pro vznik T_H1/T_H2

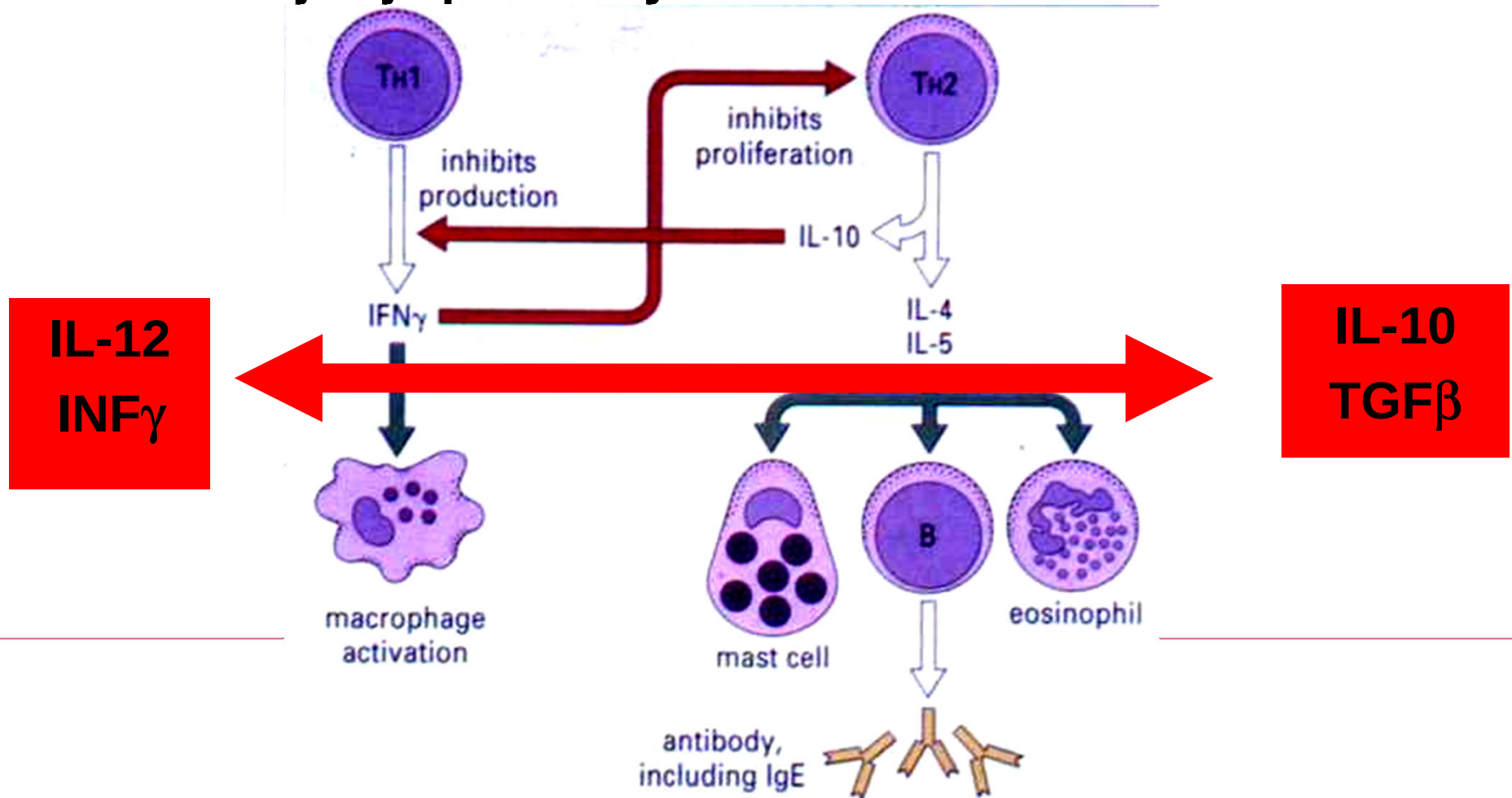
slabá vazba TCR - Ag

↓
 T_H2



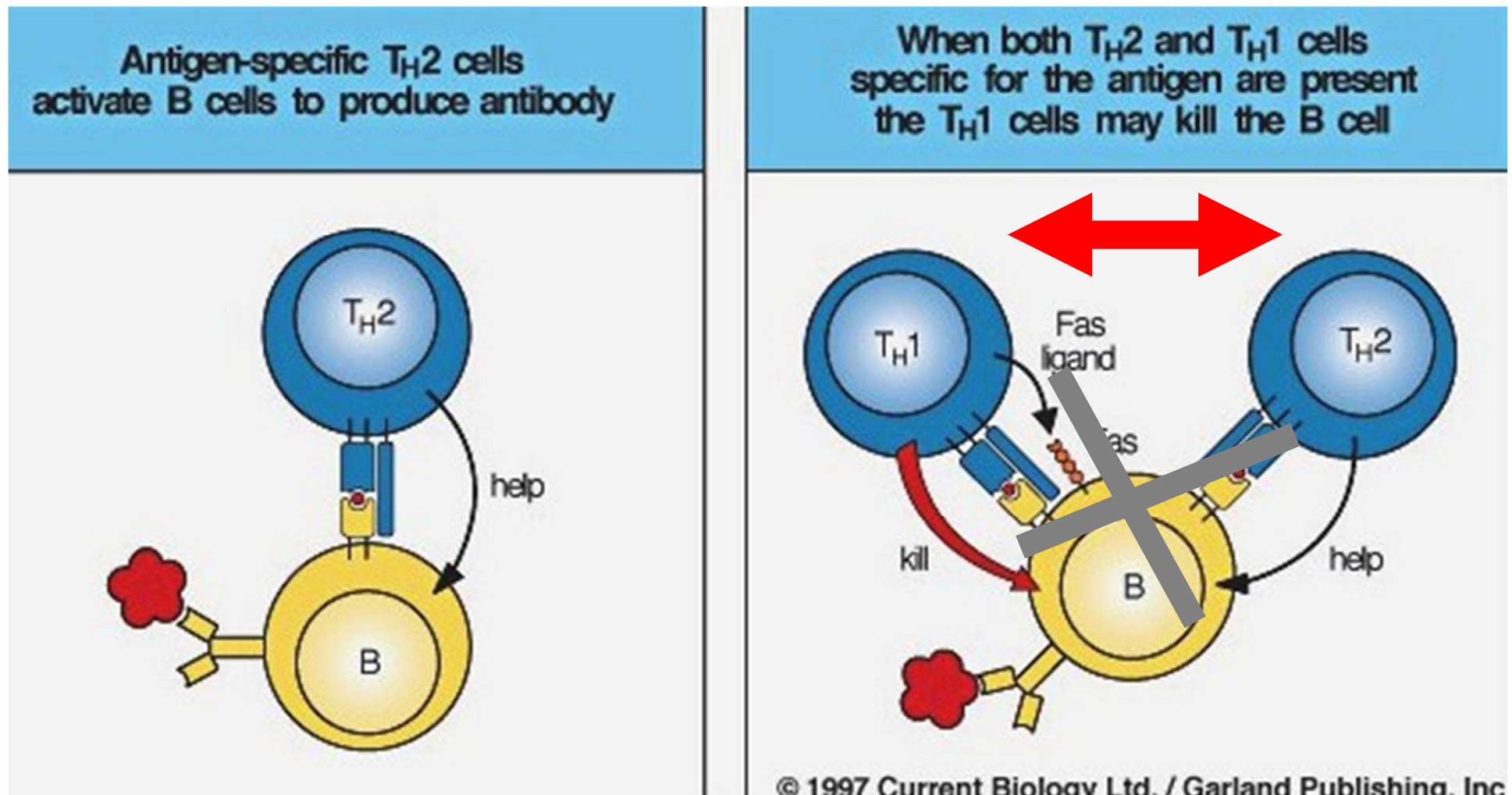
Vzájemné vztahy T_H1 T_H2 , imunoregulace

- antagonismus T_H1 versus T_H2
- rozhodující je poměr cytokinů IL-12 a IL-4



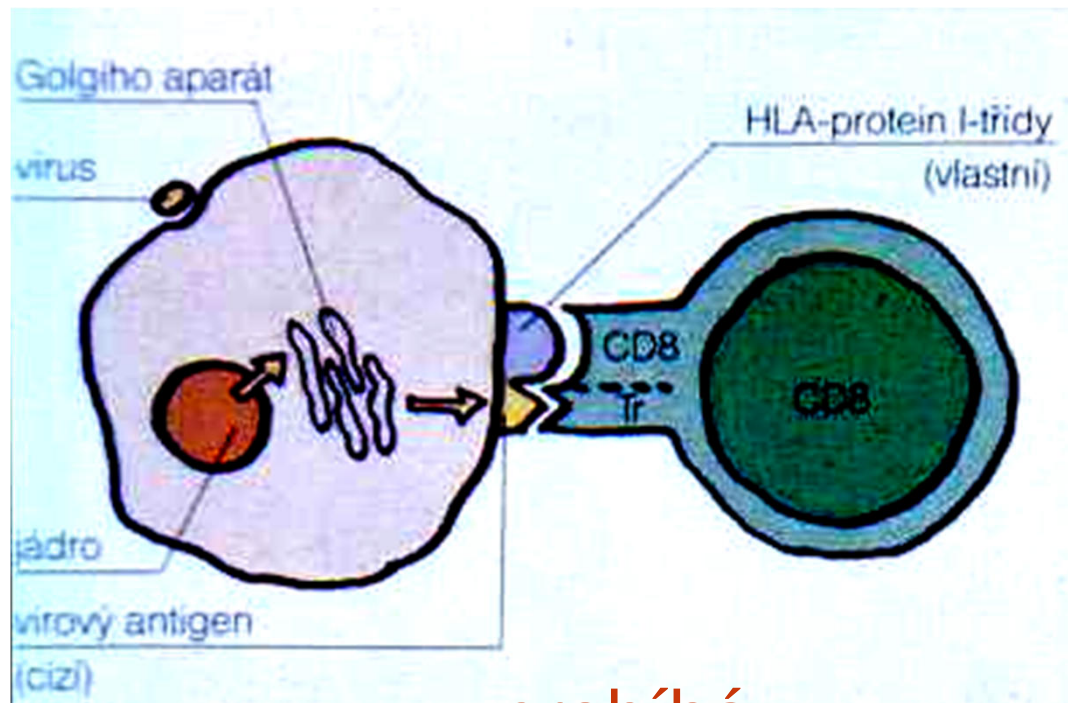
Vzájemné vztahy T_H1 T_H2 , imunoregulace

dopad na další buňky: T_H1 zabíjejí aktivované buňky B



T_C buňky, CD8

terčová buňka versus CD8+ T lymfocyt



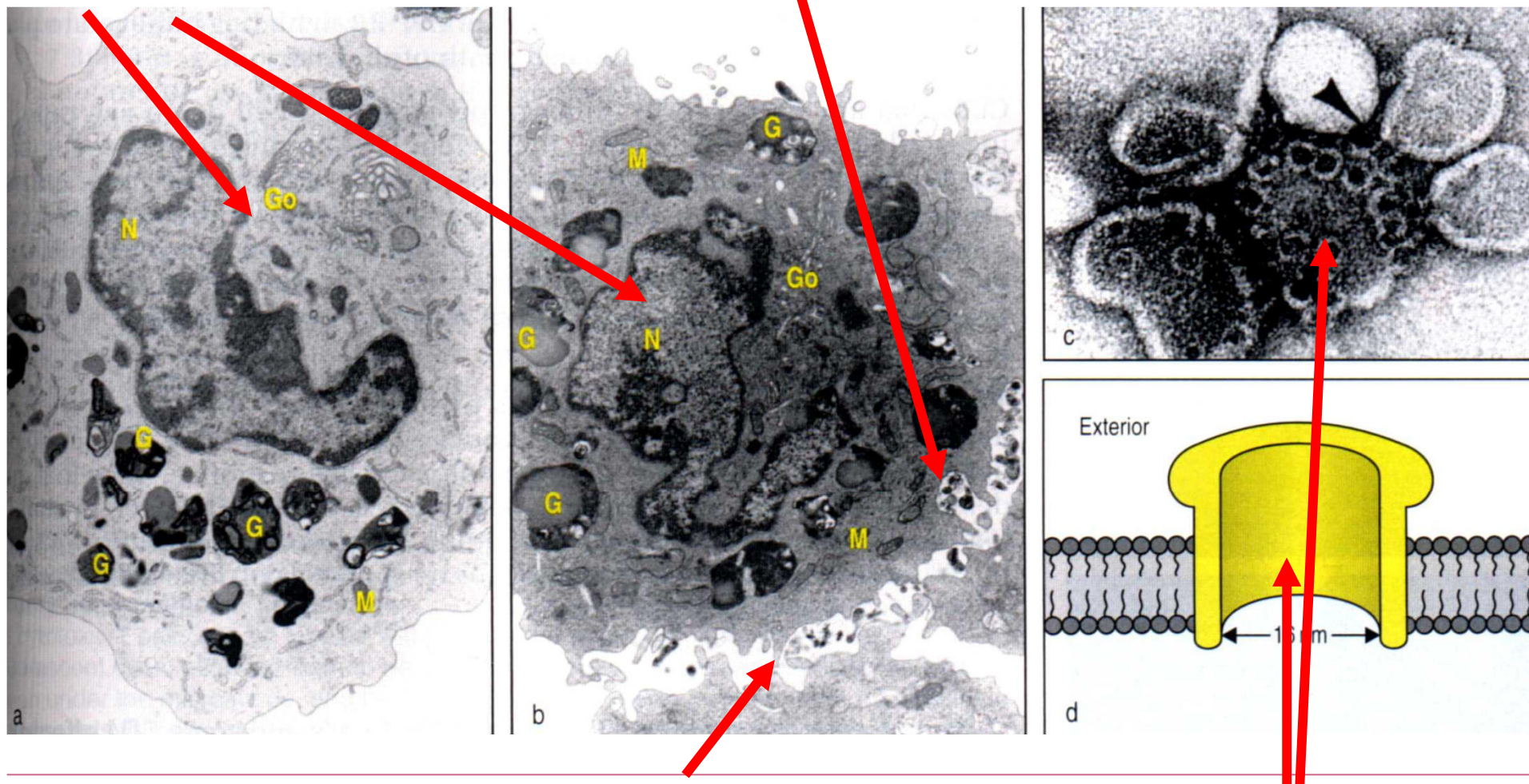
probíhá v
lymfatické
uzlině

- reakce T_C a terčové buňky se děje v těsném kontaktu
- rozeznání MHC gp I s antigenními peptidy na povrchu APC
- interakce adhezivních a kostimulačních molekul na povrchu buněk (2. signál): CD80, CD86, CD28L

Působení perforinu

CTL

uvolnění granul



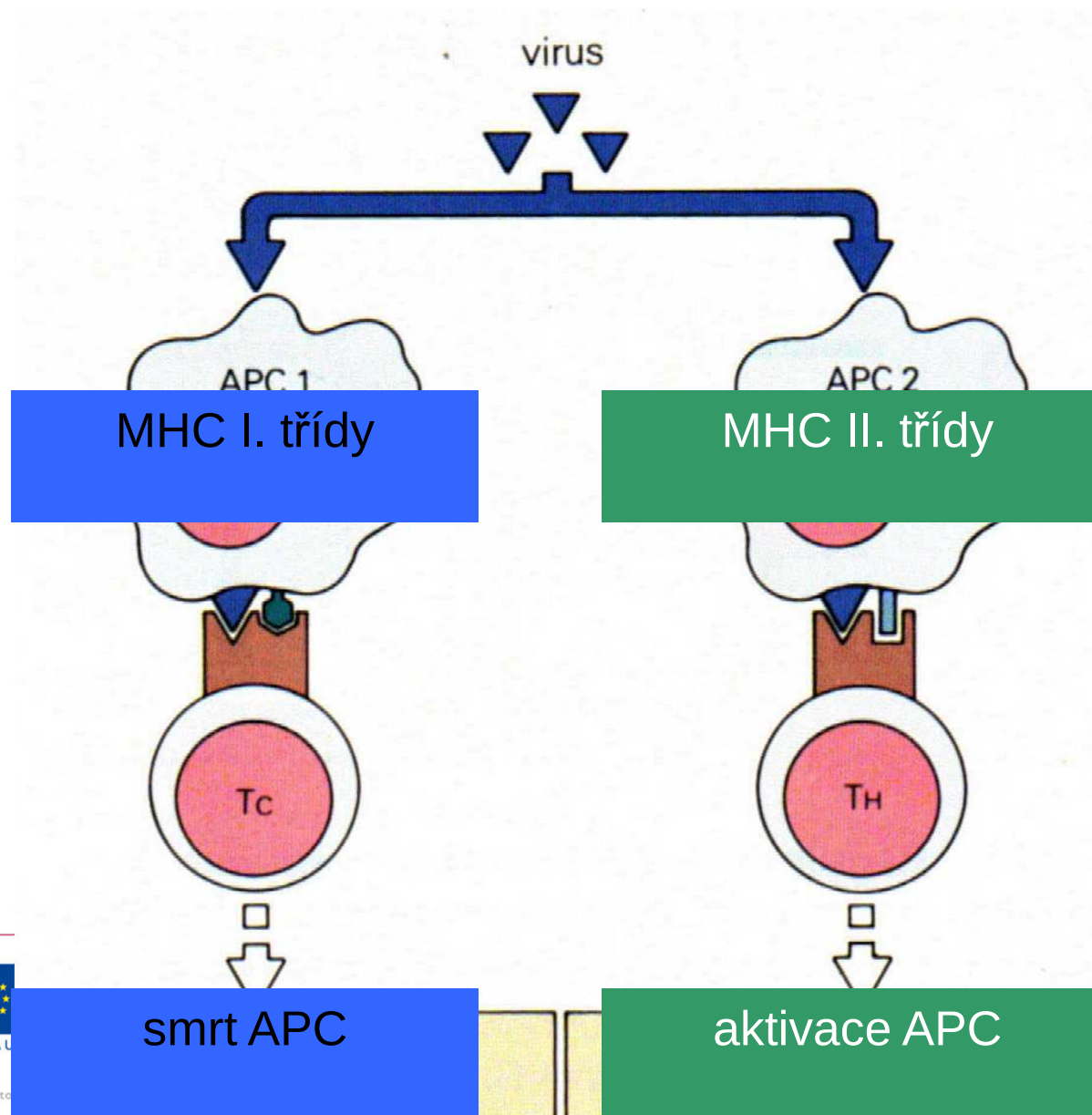
■ kontakt s terčovou
bunčkou



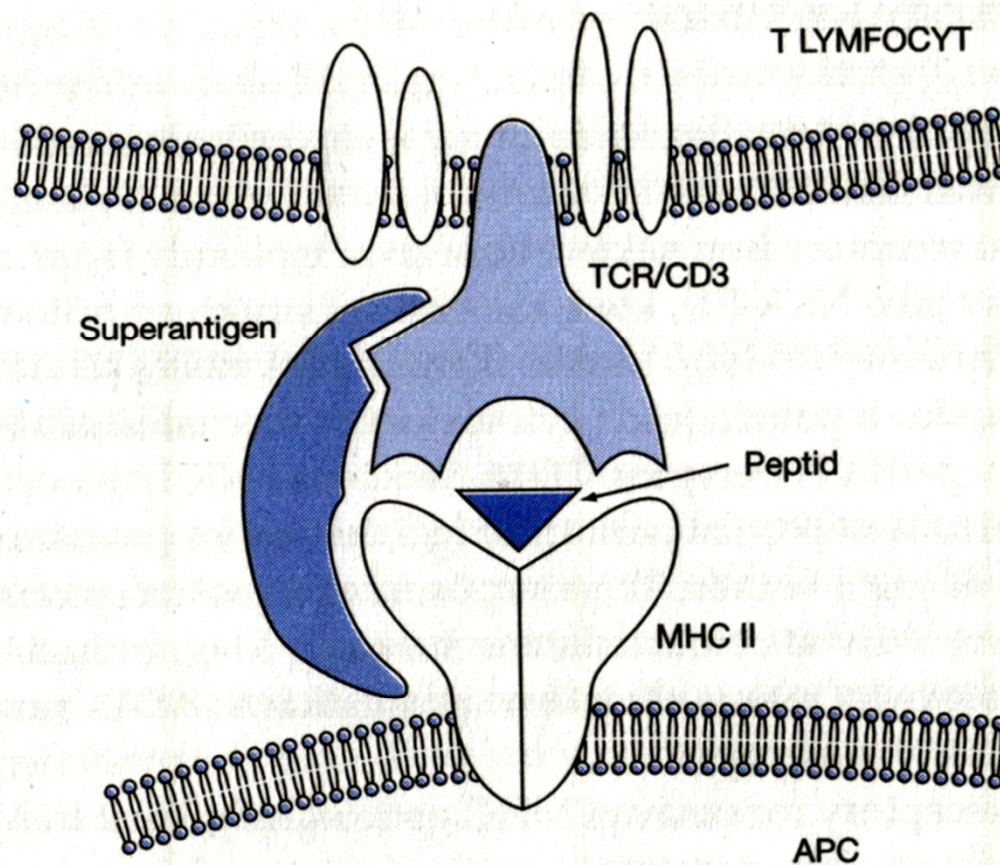
perforinový kanál

Porovnání účinků T_H a T_C buněk

význam MHC při prezentaci



Význam **superantigenu** v aktivaci T bb



Obr. 46: Princip působení superantigenů (propojení MHC gp II s „nepatřičnými“ TCR a tím masová aktivace T lymfocytů).

Speciální vyšetření buněčné imunologie

FUNKČNÍ TESTY LYMFOCYTŮ



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Blastická transformace T lymfocytů

- Testuje se proliferace T lymfocytů
- Hodnotí se pomocí stimulace T lymfo polyklonálním stimulem,
 - např. antigeny (tetanický toxoid, tuberkulin), mitogeny (PHA, PWM), anti-CD3

Indikace

- Sledování vrozených imunodeficitů
- Monitorování rozvoje funkce štěpu po transplantaci KD
- Experimentální protinádorová terapie

Blastická transformace T lymfocytů

Provedení

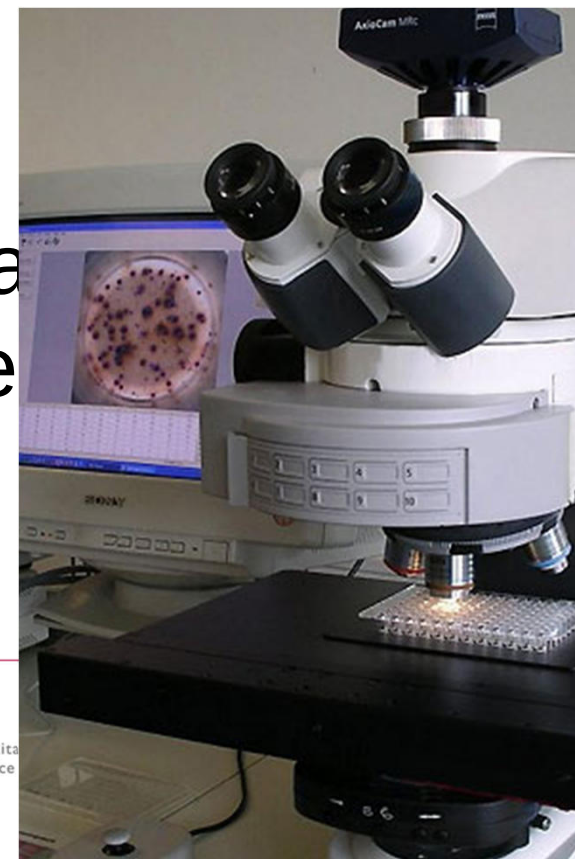
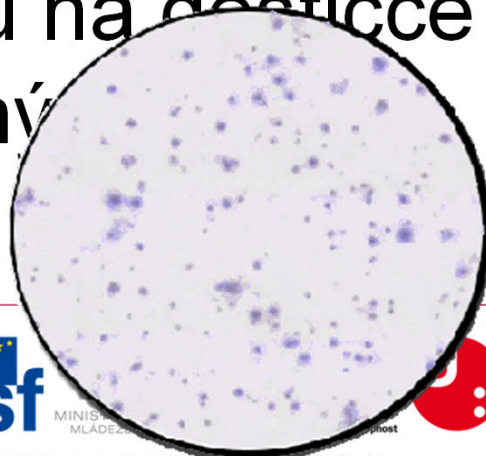
- Izolace T lymfocytů na Ficollovém gradientu z plné krve
- Stimulace a kultivace v CO₂
- Přídavek ³H-tymidinu
- Měření radioaktivity (beta záření) jako tzv. stimulační index (SI), srovnání s nestimulovanými buňkami

Cytometrická alternativa

- Hladina aktivačních molekul T lymfocytů **CD69**, **CD25**, **CD71** (rec. pro transferin), **HLA-DR**

ELISA: ELISPOT

- Původně pro B lymfocyty
- Adaptace pro T lymfocyty a tvorbu cytokinů
- **Princip:** vazba vyprodukovaného cytokinu na Ab navázanou na destičce se projeví barevně



Funkční testy lymfocytů B

- Stanovují se nepřímo, tj. sleduje se produkce specif. protilátek proti antigenu
- **Rutinně:** Ab proti tetanu, pneumokokům
- Reaktivita B lymfocytů na polyklonální stimuly po stimulaci mitogeny (PWM)
- Měření koncentrace Ab citlivými testy, např. ELISA

Cytotoxické testy CTL a NK

- Chromium release cytotoxicity assay:
 - uvolňování radioaktivního Na_2CrO_4 z lyzovaných buněk, měření gamma záření
 - fluorescenční varianta – europium (metoda DELFIA)
- ELISpot – detekce granzymu-B