

Diverzita antigenně specifických receptorů

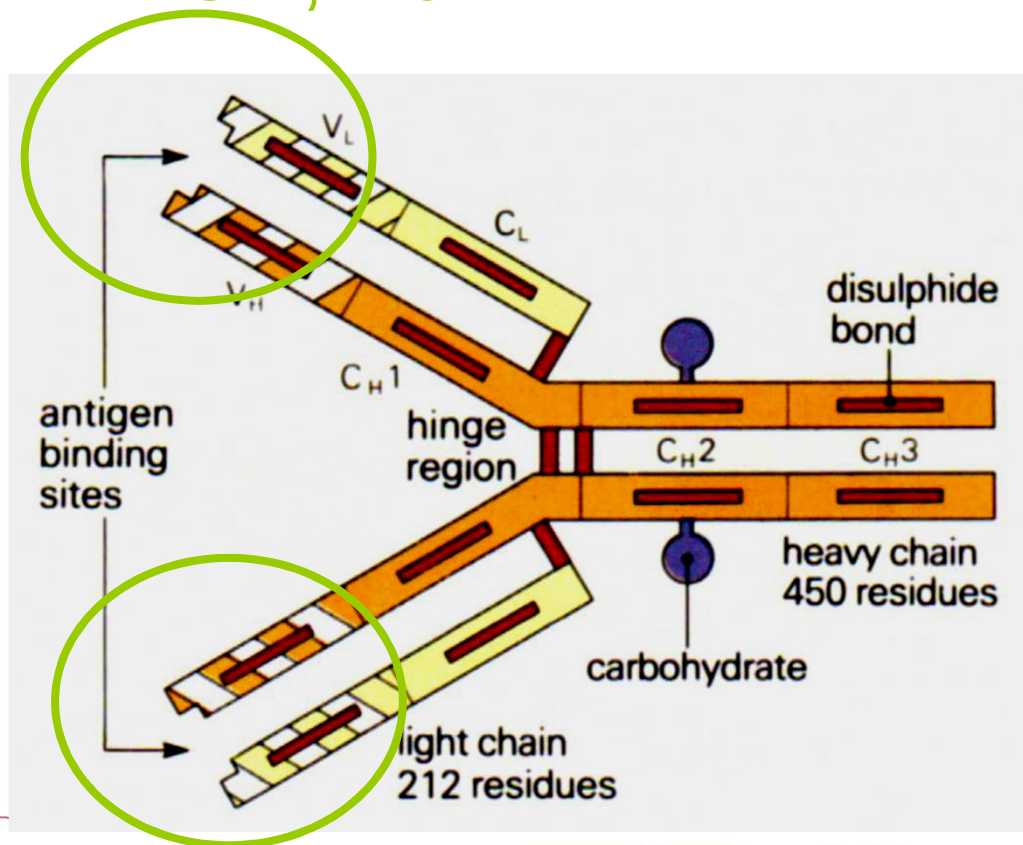
Vznik repertoáru antigenně
specifických receptorů

Ustavení tolerance

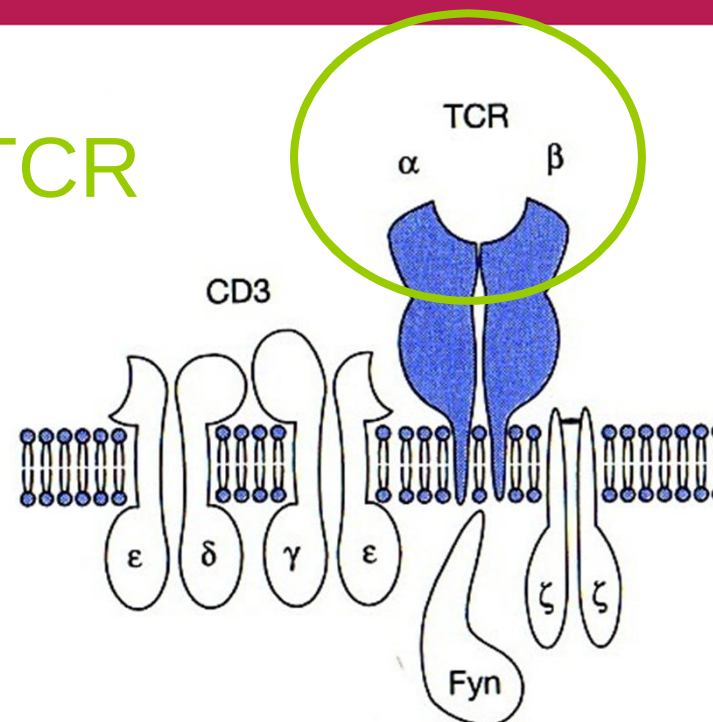


Receptory pro antigen

BCR, Ab



TCR



Procesy vedoucí k diverzitě TCR a BCR (Ab)

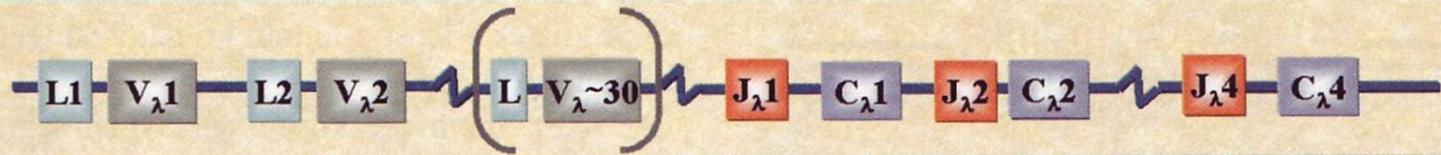
- V organismu existuje asi 10^{11} různých specifit protilátek (=solubilní forma BCR)
- procesy diverzifikace BCR a TCR:
 1. přeskupování genů variabilní části, rearrangement
 2. párování H a L, α a β řetězců
 3. spojovací nepřesnosti H a L, α a β řetězců
- procesy diverzifikace pouze pro BCR:
 4. somatické hypermutace, tzv. afinitní maturace
 5. izotypový přesmyk, class switch

Imunogenetika

Genové segmenty kódující L a H

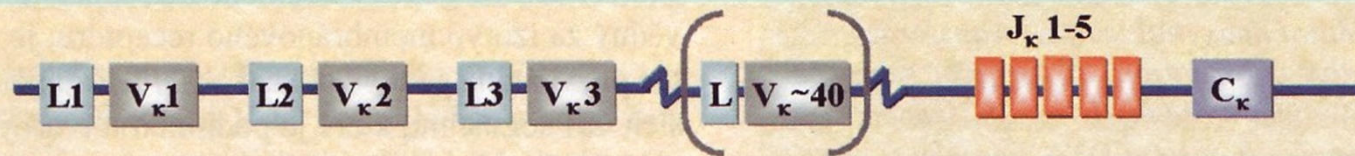
❖ lehký
řetězec λ

2. chromosom – genové segmenty kódující lehký řetězec λ



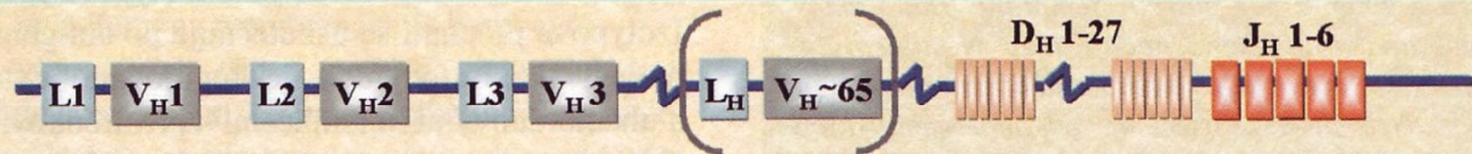
❖ lehký
řetězec κ

22. chromosom – genové segmenty kódující lehký řetězec κ



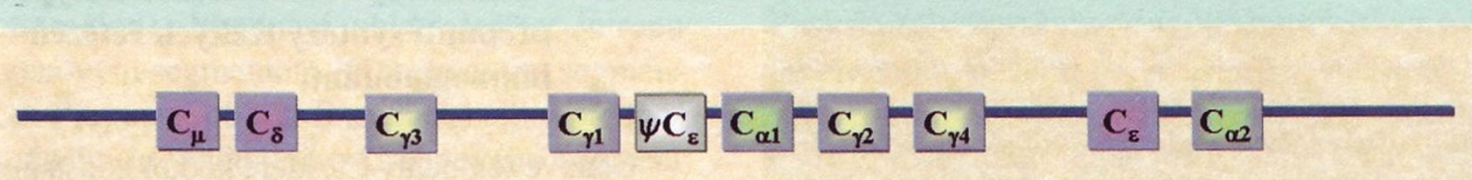
❖ těžký
řetězec
variabilní

14. chromosom – genové segmenty kódující variabilní část těžkých řetězců

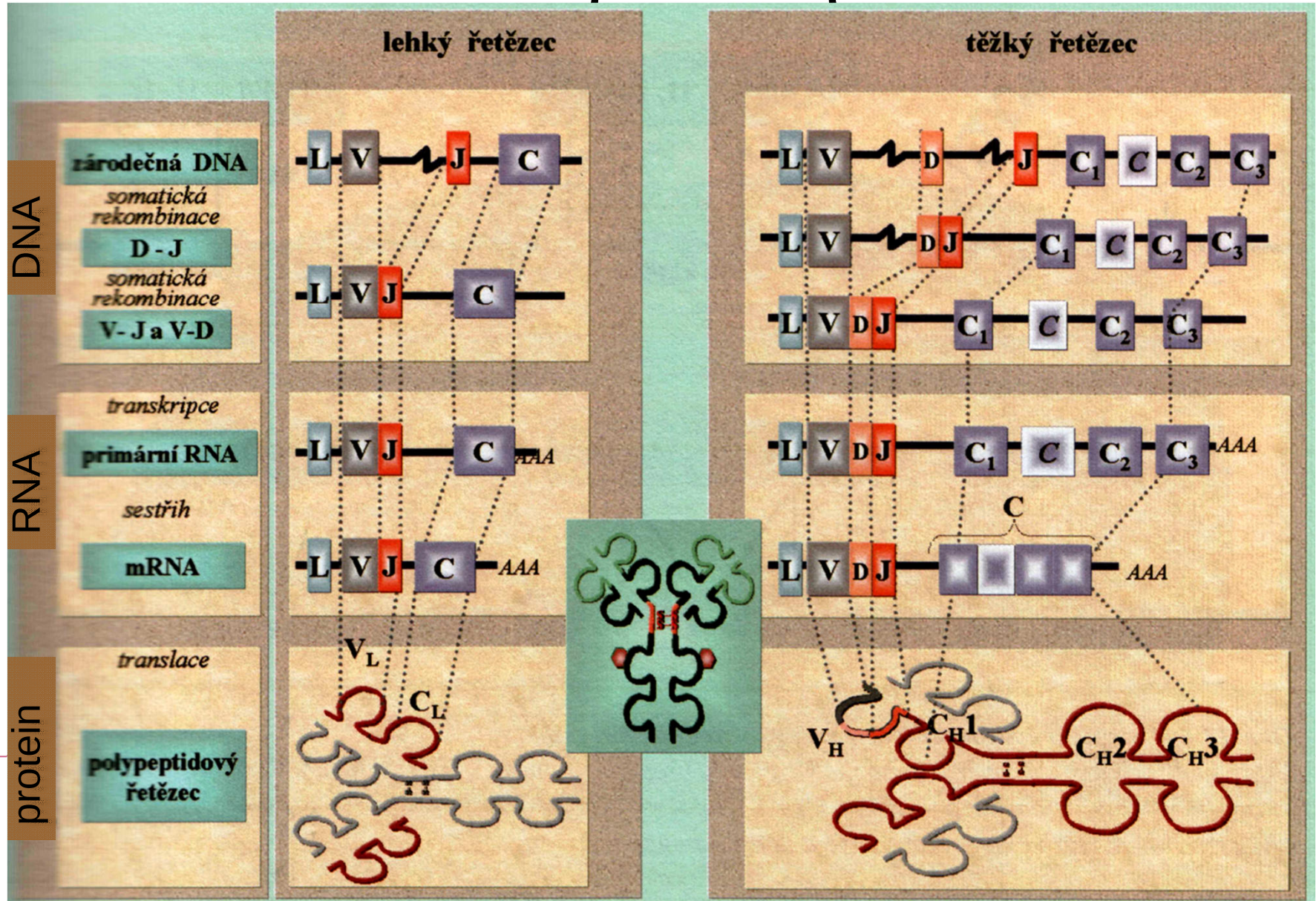


❖ těžký
řetězec
konstantní

14. chromosom – genové segmenty kódující konstantní část těžkých řetězců



1. Schéma přeskupování



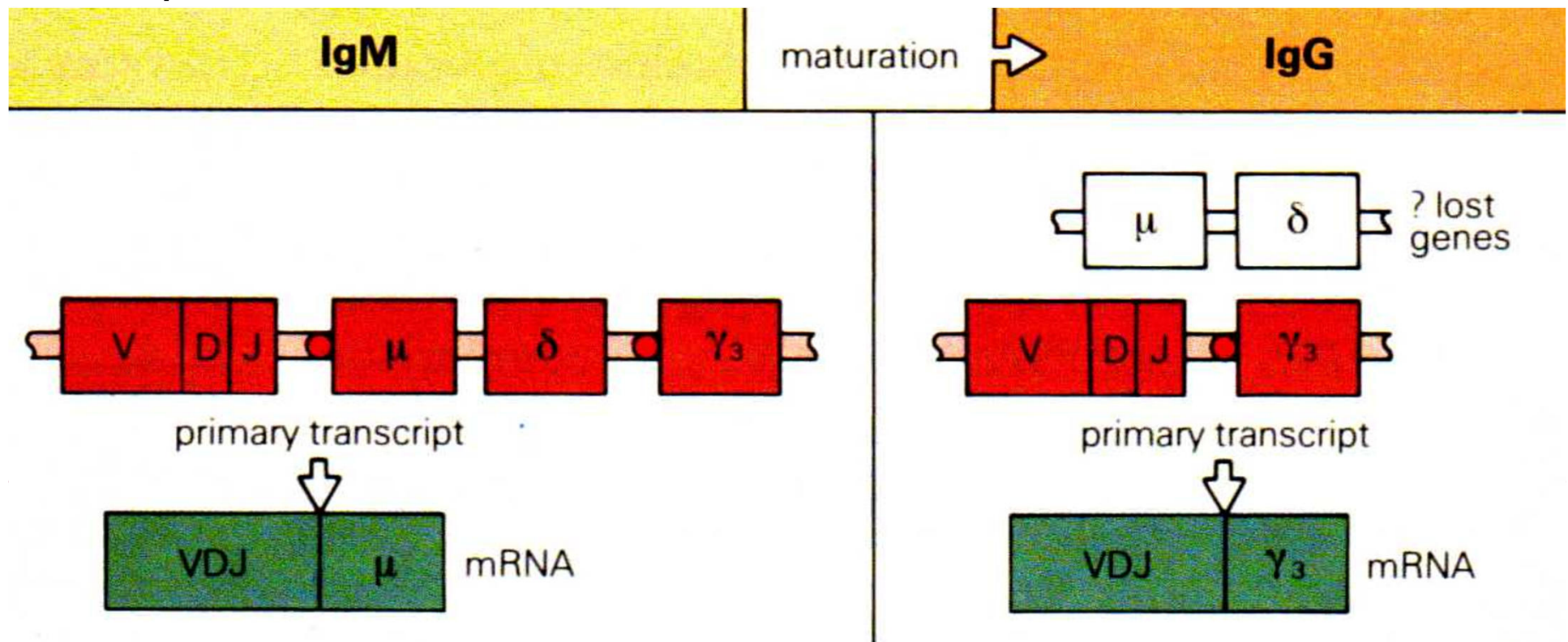
Další procesy vedoucí k diverzitě BCR (a TCR)

2. párování H a L řetězců

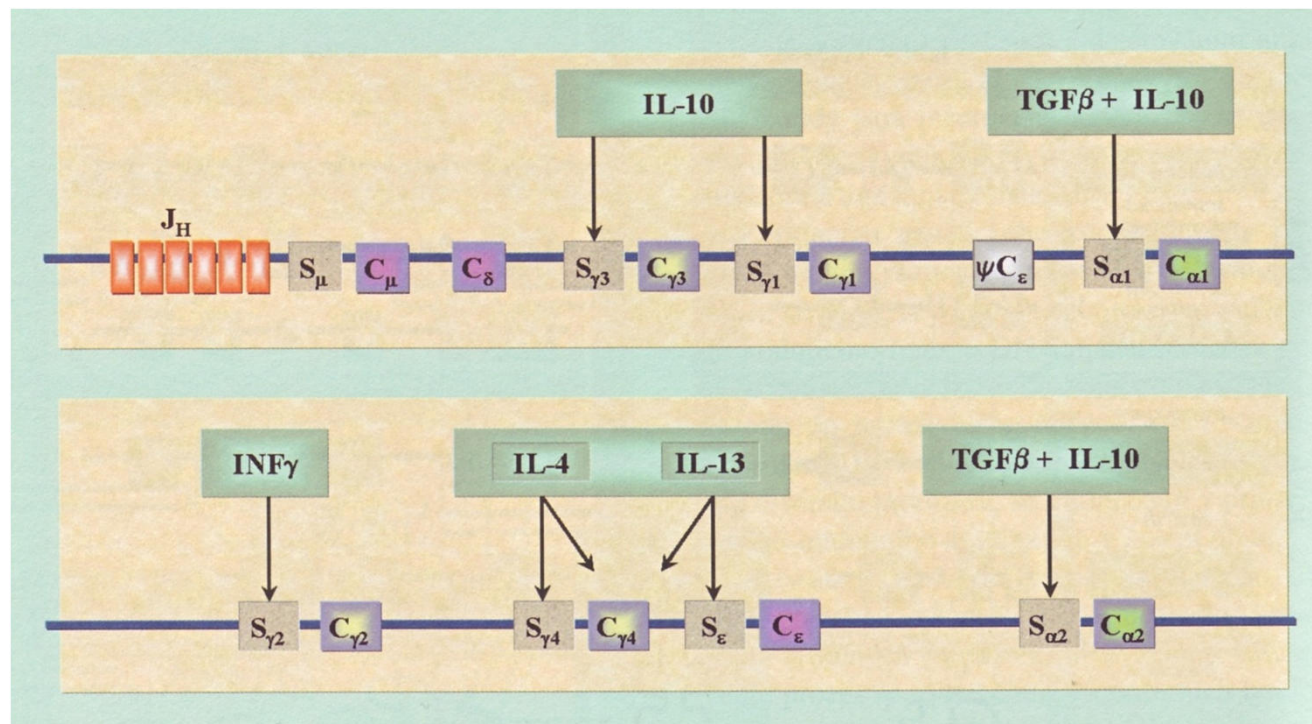
- spojovací nepřesnosti H a L řetězců
- vystavení IgM na povrchu (nezralý B lymfocyt)
- Toleranční selekční procesy (naivní zralý B lymfocyt), IgM a IgD na povrchu
- hypervariabilní úseky CDR1, CDR2, CDR3:
 - vkládání nukleotidů terminální transferázou (náhodné N-sekvence)
 - odštěpení nukleotidů: exonukleázy

5. izotypový přesmyk

- panenská buňka - geny pro IgM a IgD
- po kontaktu s Ag se mění úseky C těžkých ř.
- odehrává se v sekundárních orgánech
- po stimulaci CD40 a CD40L a IL-4



Ovlivnění izotypového přepnutí cytokiny



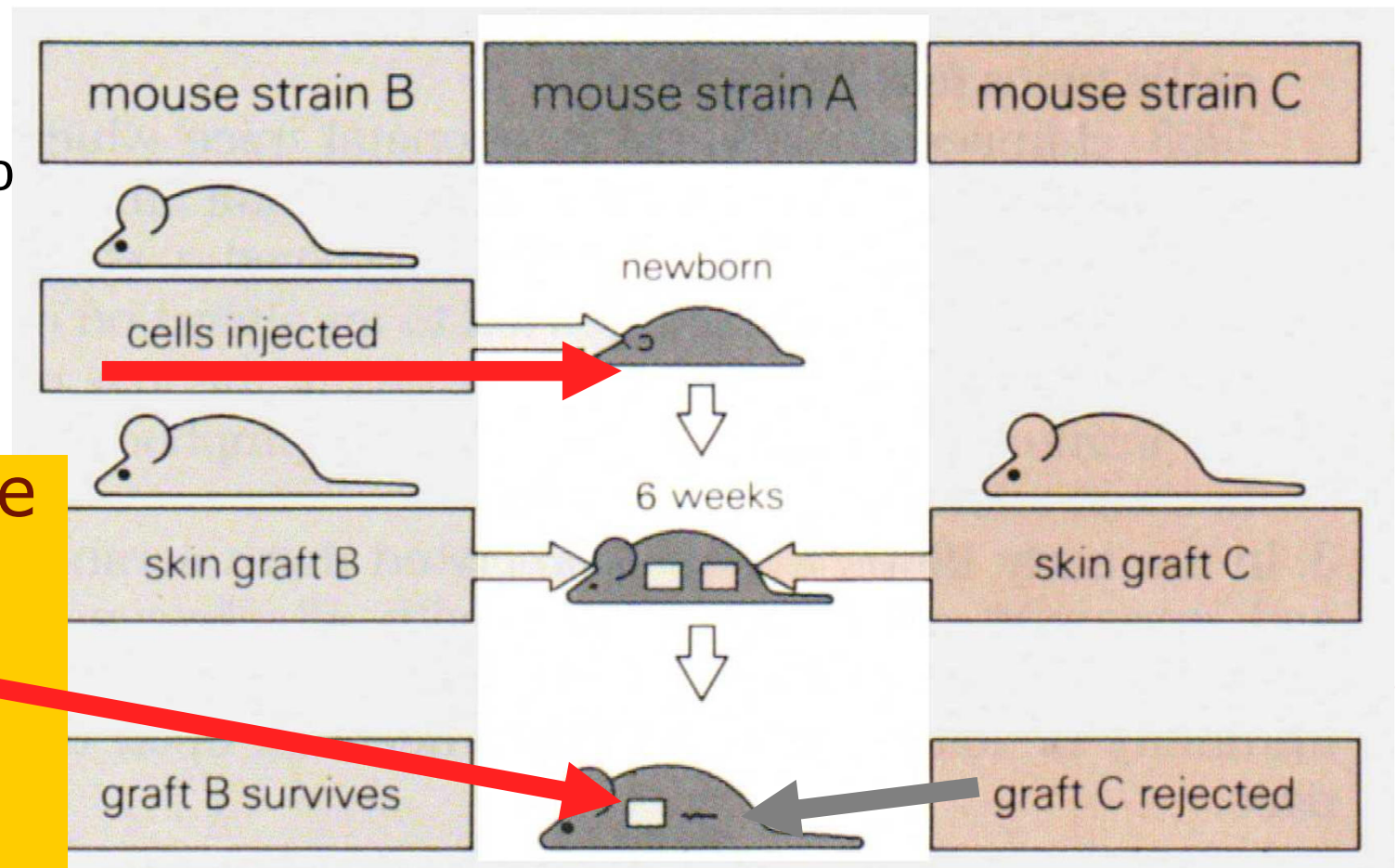
Ovlivnění izotypového přepnutí cytokiny

cytokin	IgM	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgA	IgE
INF γ	<i>inhibice</i>	<i>inhibice</i>	<i>indukce</i>	<i>indukce</i>	<i>netest.</i>	<i>inhibice</i>
IL-4	<i>inhibice</i>	<i>indukce</i>	<i>inhibice</i>	<i>indukce</i>	<i>netest.</i>	<i>indukce</i>
TGF β	<i>inhibice</i>	<i>netest.</i>	<i>netest.</i>	<i>netest.</i>	<i>indukce</i>	<i>netest.</i>

Vznik tolerance v časném postnatálním období

- imunitní systém toleruje to, co rozeznal v prenatálním období (a těsně po narození)

Medawar -
přenos
splenocytů do
novorozené
myši

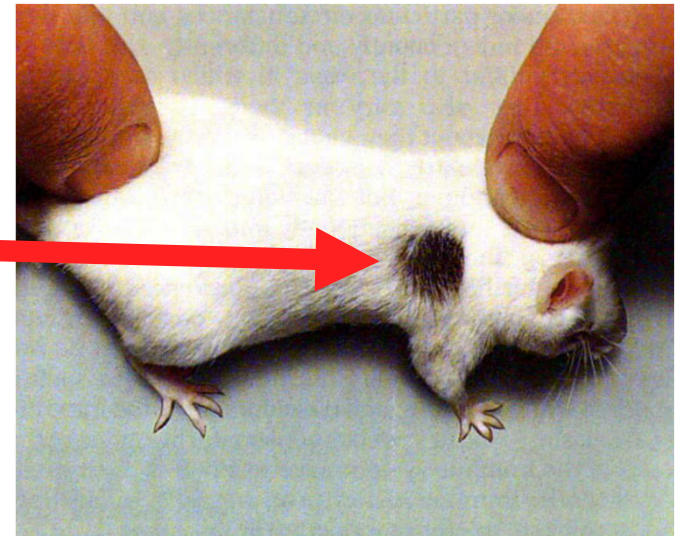


myš kmene
A toleruje
buňky
kmene B,
ostatní
likviduje

Vznik tolerance v časném postnatálním období

- přežívání kožních štěpů u tolerizovaných myší

myš kmene A
toleruje buňky
kmene B



- rozlišení mezi vlastním a cizím (**self and non-self**)
- Při porušení vzniká **autoimunita**

Toleranční selekční procesy u B buněk

- Děje vývoje B lymfo jsou náhodné:
 - může vést ke vzniku klonů nesoucích autoreaktivní receptory a produkující autoreaktivní protilátky
- Vznik tolerance ve fázi setkání s antigenem: negativní selekce B bb
 - Většina je eliminována ve fázi nezralých B lymfocytů



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



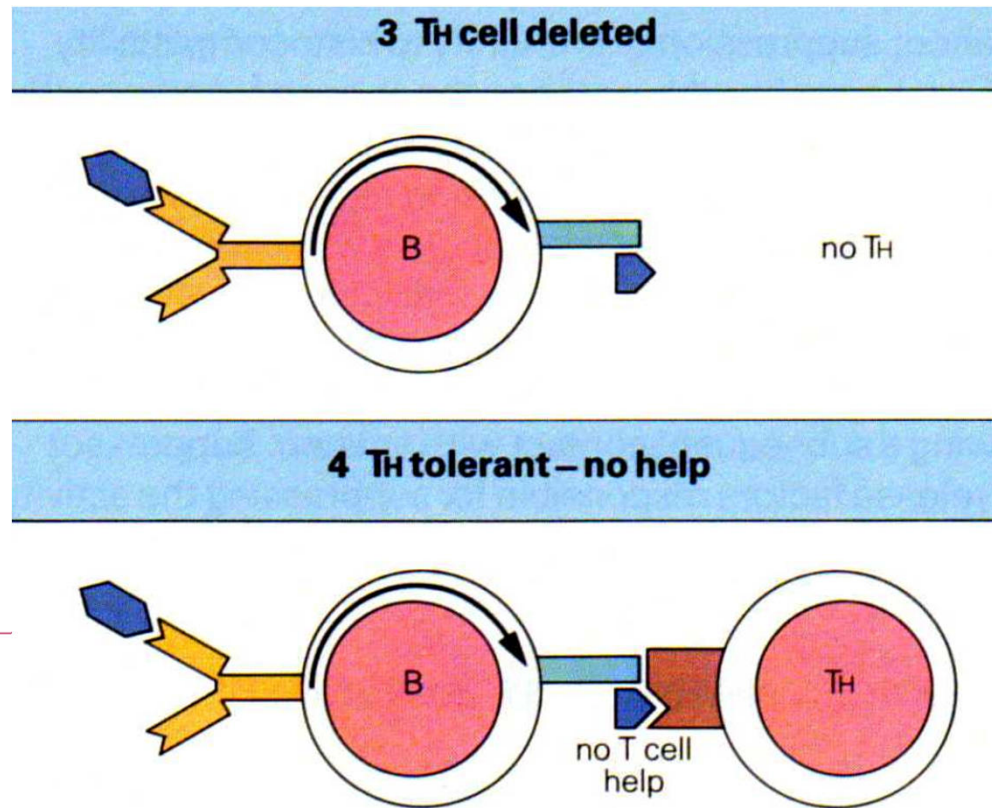
Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

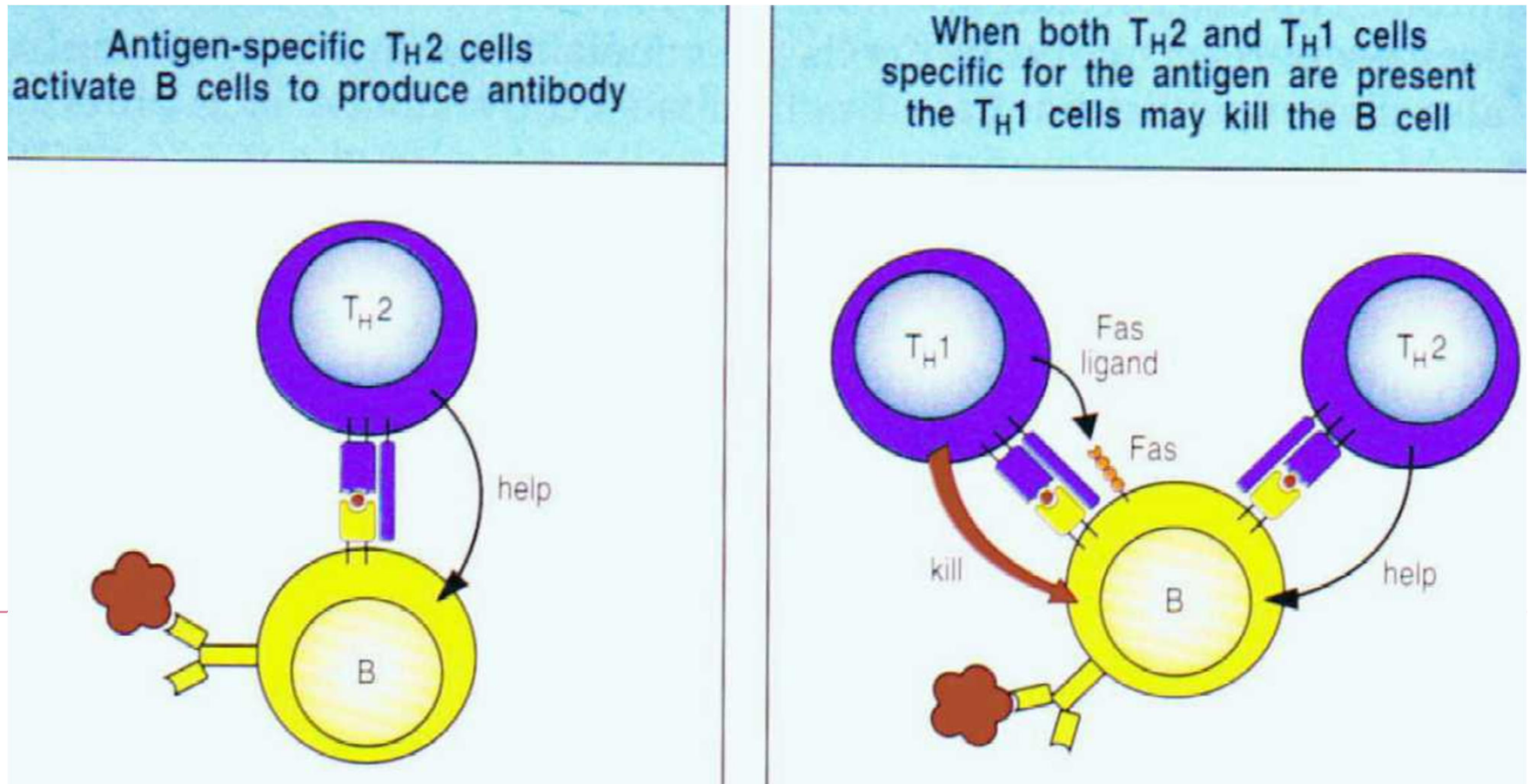
Periferní tolerance B bb

- autoreaktivita je eliminována chybějícím druhým signálem z T_H - utlumení nebo apoptóza B bb
- nedostatečná afinita BCR k antigenu vede také k apoptóze



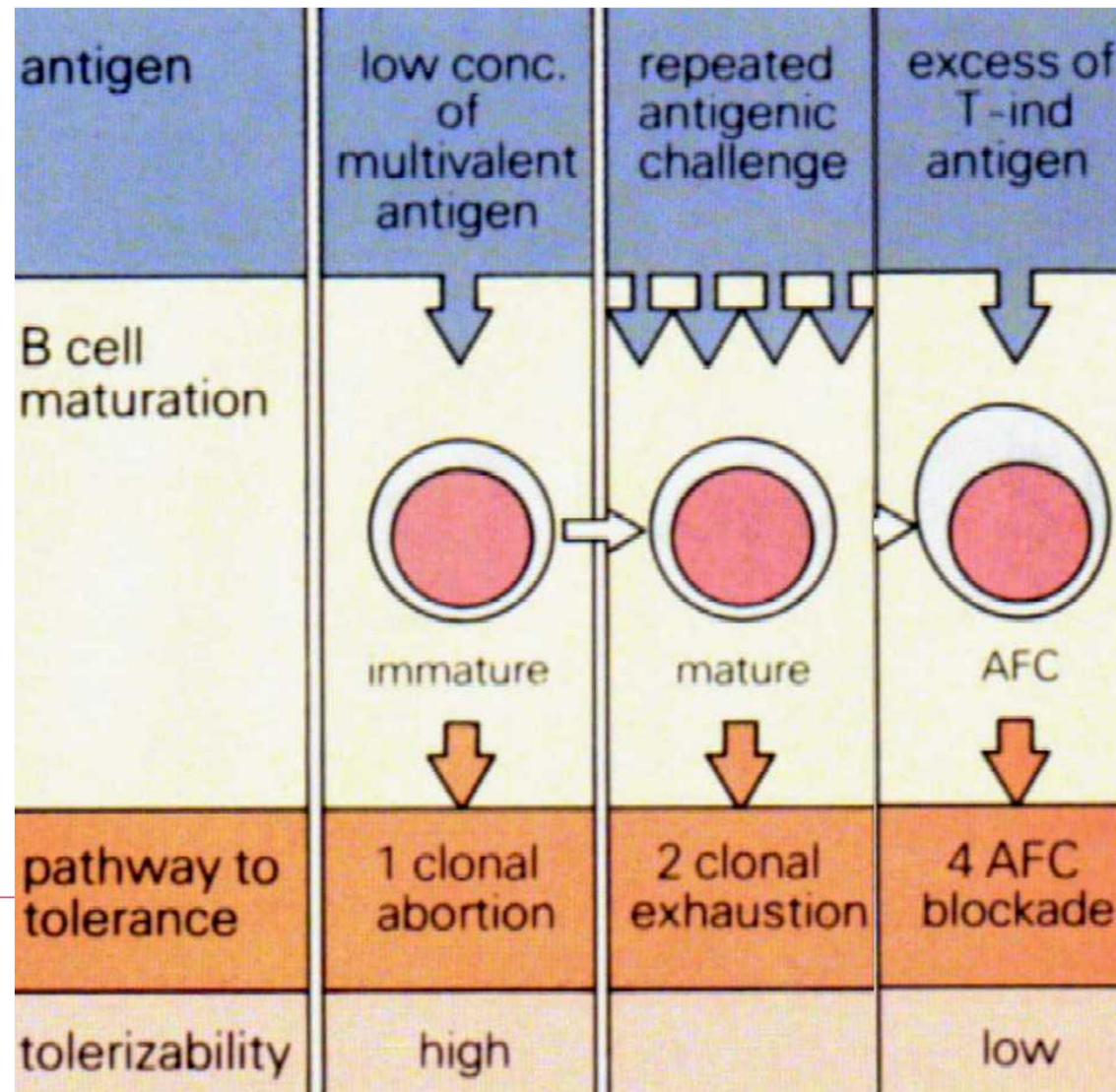
Periferní tolerance B bb

- antagonismus (negativní interakce) T_H1 - T_H2
„aktivní tolerance“



Navození tolerance lymfocytů B

a) velmi
nízká
dávka

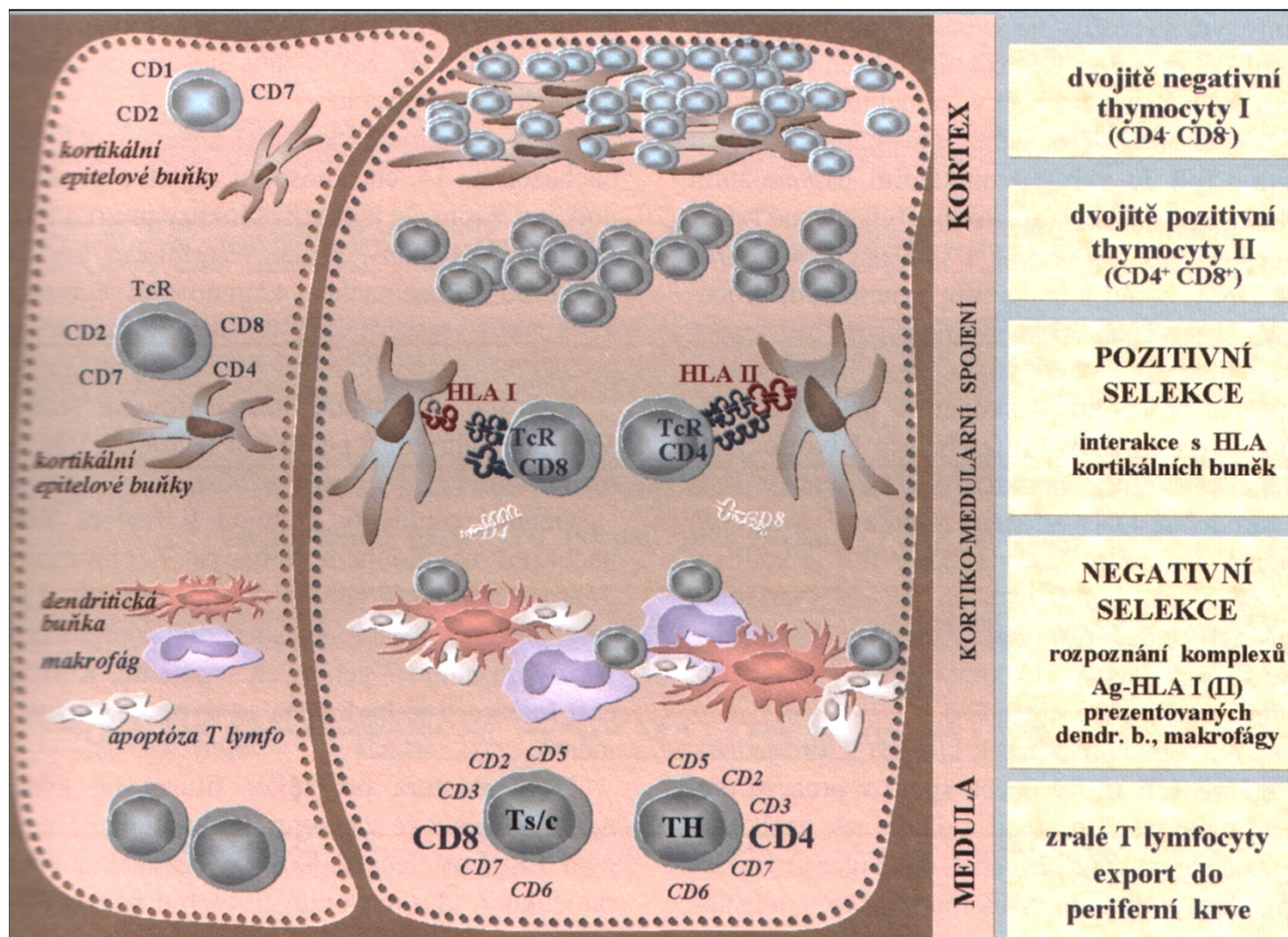


b) velmi
vysoká
dávka

Rozdíly ve vývoji T lymfocytů

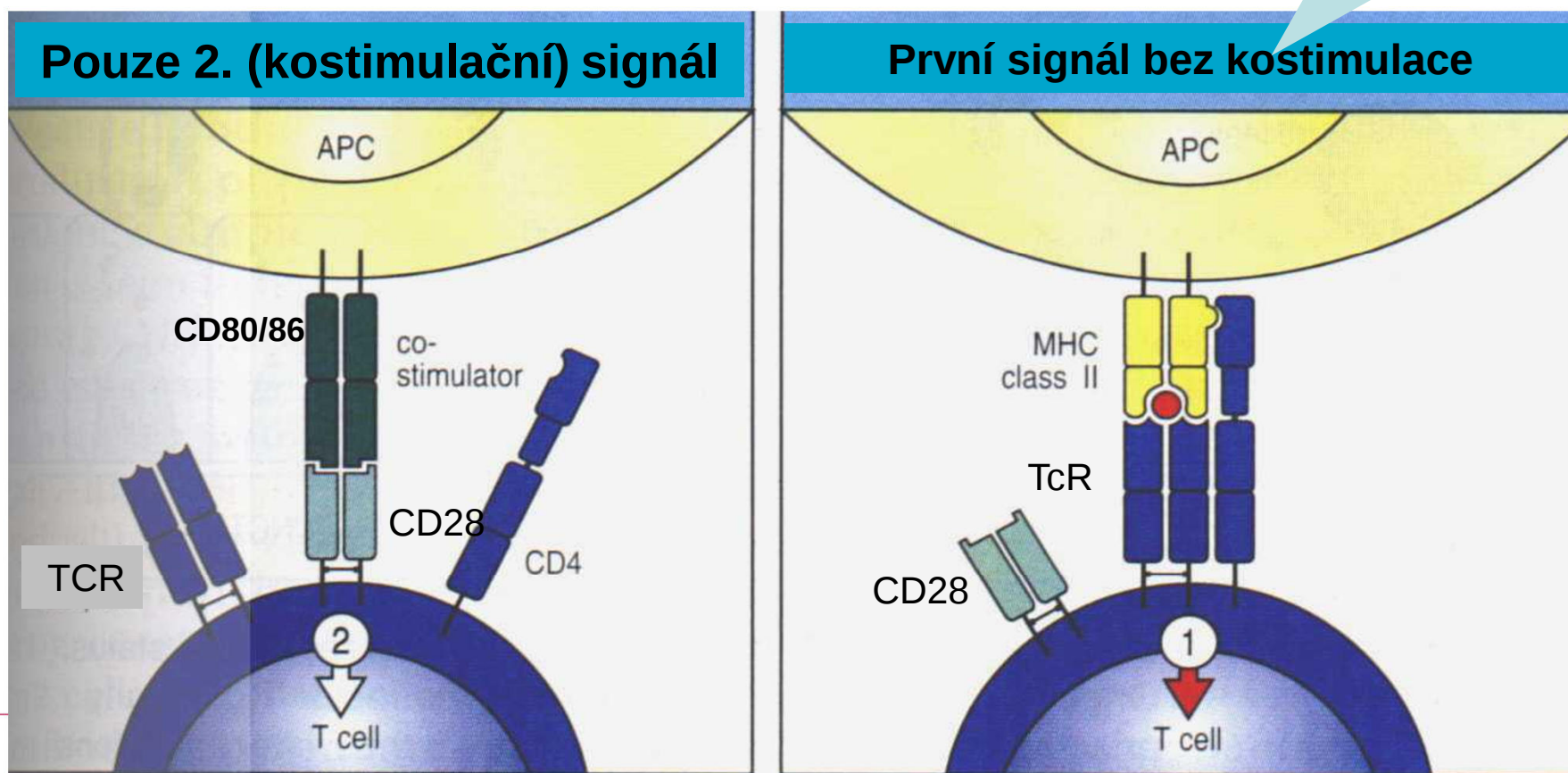
- Přeskupení genů analogicky jako u B b
- Stejné enzymy
- Ustavení tolerance:
 - Centrální – pozitivní a negativní selekce
 - periferní

Indukce tolerance vlastního - v thymu



Indukce tolerance vlastního - periferní

tzv. kognitivní
signál



Poruchy tolerance

- ztráta tolerance = nebezpečí autoagres. choroby
 - pomoc = obnova tolerance:
 - delece autoreaktivních klonů
 - změny T1/T2 rovnováhy
 - perorální tolerance
 - rozpuštěný antigen
 - malá dávka - aktivní suprese
 - velká dávka - klonální anergie
 - velmi velká dávka - klonální delece
- tolerovaný nádor = progresse malignity
 - zrušení tolerance nádoru
 - imunostimulace
 - protinádorové vakcíny
 - genová terapie