

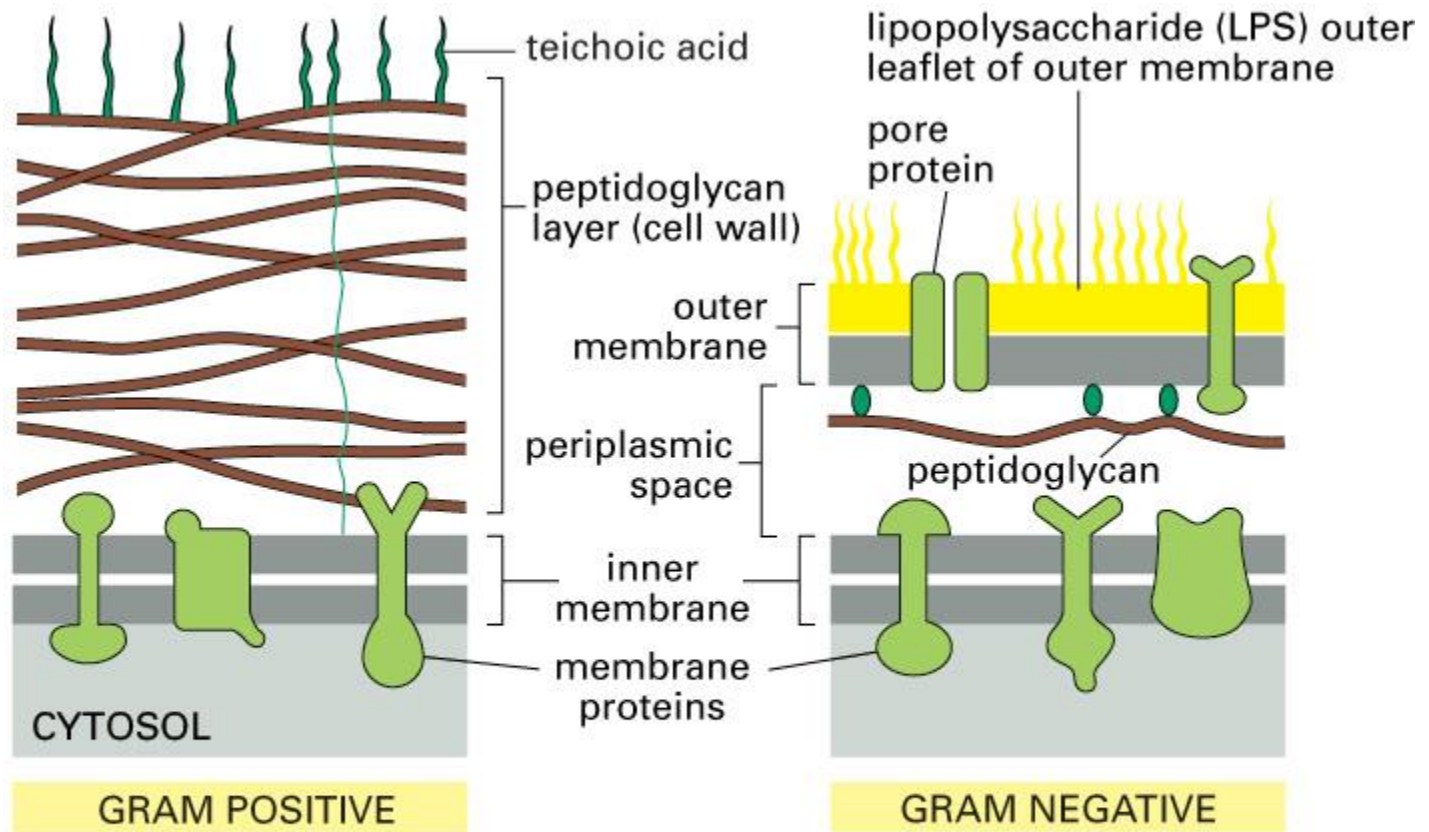
IMUNITNÍ MECHANISMY “V AKCI”

- **IMUNITA PROTI INFEKCÍM A PARAZITŮM**
- **SLIZNIČNÍ IMUNITA**
- **TRANSPLANTACE**
- **PROTINÁDOROVÁ IMUNITA**
- **REGULACE IMUNITNÍCH MECHANISMŮ (VČETNÉ TOLERANCE)**
- **ALERGIE**
- **AUTOIMUNITA**
- **IMUNODEFICIENCE (VROZENÉ, ZÍSKANÉ)**
- **IMUNOPROFYLAZE A IMUNOTERAPIE**

11. ANTIINFEKČNÍ IMUNITA

IMUNITA PROTI BAKTERIÍM

- Bakterie kolonizující povrchy sliznic nebo mezibuněčné prostory (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, střevní bakterie, hemofily atd. atd.)
- Bakterie žijící uvnitř buněk (makrofágy, epiteliální buňky) (mykobakterie, *Yersinia*, *Brucella*, *Listeria*)



(D)

Figure 25–4 part 2 of 3. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

NEADAPTIVNÍ, “NESPECIFICKÉ“ MECHANISMY (FAGOCYTOSA, ALTERNATIVNÍ CESTA KOMPLEMENTU, LEKTINY, ”PROTEINY AKUTNÍ FÁZE”

- Některé opouzdřené bakterie nejsou fagocytovány bez opsonizace (např. *Hemofilus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Treponema*)
- Většina bakterií není citlivá na lýzu komplementem (citlivé např. gonokoky)

- **Mnohé bakterie jsou po pohlcení fagocyty rezistentní k destruktivním mechanismům (např. vylučují toxiny, které ničí fagocyty, vydrží v agresivním prostředí fagolysosomů (odolné stěny) a množí se dál)**
- **Některé bakterie inhibují fúzi fagosomu s lysosomem a žijí ve vakuolách fagocytů (mykobakterie)**
- **Některé bakterie pronikají přes membránu fagosomu do cytoplasmy a žijí tam (např. *Listeria*)**

OCHRANA PROTI KVASINKÁM A PLÍSNÍM

- Neadaptivní (**fagocytosa**)
- Buněčně zprostředkovaná (T_H1 – **zánět**,
zabíjení patogenů **aktivovanými makrofágy**)
- Humorální – **protilátky** přispívají k opsonizaci
a fagocytose

OBRANA PROTI VIRŮM

- Neadaptivní (**interferony, NK**)
- Humorální (**blokující protilátky, opsonizace, komplement**)
-
- **T_C**; též T_H1 **zánět**, mobilizace neadaptivních mechanismů)

OBRANA PROTI PROTOZOÁLNÍM PARAZITŮM

- Intracelulární (*Leishmania*, *Plasmodium*, *Trypanosoma*)
- Zásadní důležitost T_H1 odpovědi (**zánět, aktivované makrofágy**), zčásti též T_C a humorální
- ADCC

Problémy:

Proměnlivost povrchového glykoproteinu
(*Trypanosoma*)

OBRANA PROTI MNOHOBUNĚČNÝM PARAZITŮM

(ČERVI)

Hlavní význam pravděpodobně humorální **IgE odpověď** ve spolupráci s **mastocyty, eosinofily a bazofily**

- Přímě toxické působení látek vyloučených stimulovanými mastocyty/bazofily/eosinofily
- **Zánět** – zapojení dalších složek (makrofágy)
- **Vypuzení** (stimulace stahů hladkých svalů, sekrece hlenu)

MEDIÁTORY UVOLŇOVANÉ MASTOCYTY, BAZOFILY A EOSINOFILY A JEJICH AKTIVITY

Histamin

Prostaglandin D₂

Heparin

Leukotrieny

Hydrolytické enzymy

- Stimulace nervových zakončení

- kašel, zvracení

- Kontrakce hladkých svalů

- vypuzování

- Vasodilatace

- otok, přívod tekutin, protilátek
buněk, exsudace, zánět

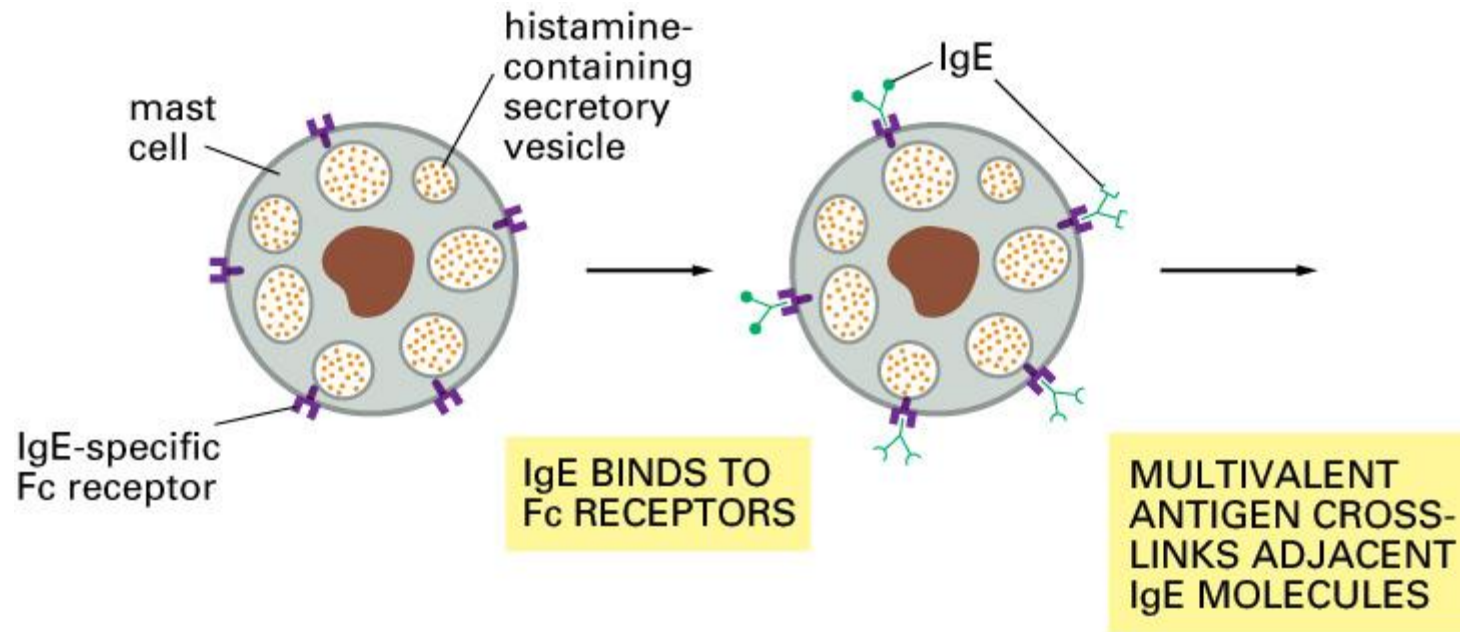


Figure 24-27 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

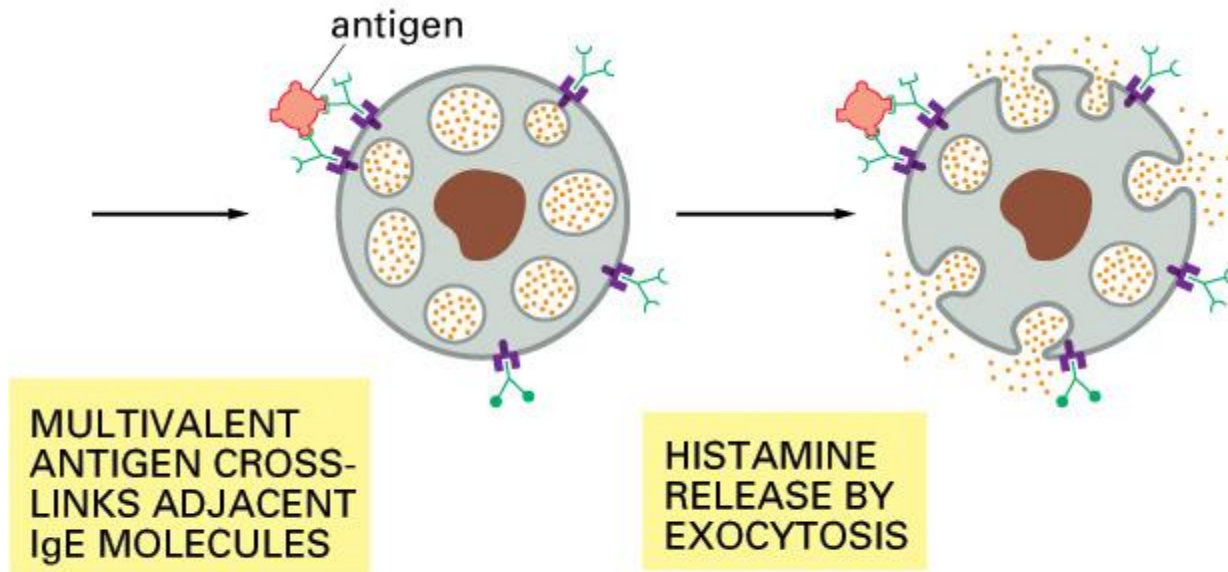


Figure 24-27 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

VZTAH PATOGEN - IMUNITNÍ SYSTEM

1. STRATEGIE “**HIT AND RUN**“ (Cholera,
neštovice, chřipka)

2. **CHRONICKÁ INFEKCE**; ČÁSTEČNÁ
KOEXISTENCE S IMUNITNÍM SYSTÉMEM

STRATEGIE PATOGENŮ

- **“Ukrytí“** – integrace do genomu, latence (HSV)
- **Proměnlivost** (chřipka, HIV, Trypanosoma)
- **Potlačení exprese MHC** (adenoviry)
- **Potlačení prezentace antigenů** na MHC II (mykobakterie)
- **Potlačení zánětu:**
 - EBV - analog IL10
 - Vaccinia - antagonist IL-1
 - Poxviry - inhibitor TNF□
 - Adenoviry - inhibitor IFN

STRATEGIE PATOGENŮ pokrač.

- **Inhibice komplementu** (HSV, *Vaccinia*)
- **Využití cytokinů** (TNFalfa – stimulace replikace HIV, stimulace kladení vajíček *Schistosom*)
- Nejasný význam – Protein A, G (vazba Ig; *Staphylococcus aureus*);
- superantigeny (enterotoxiny)

12. SLIZNIČNÍ IMUNITA

HUMORÁLNÍ ODPOVĚĎ SLIZNIČNÍ

- **Masivní produkce IgA** (pod vlivem TGF-beta, IL-10, IL-4 ve slizničních lymfoidních tkáních)
- Transport IgA přes epiteliální buňky na povrch sliznic: **Transcytosa**; **poly-Ig-receptor**; **sekreční komponenta**
- **Důležitost IgA v mateřském mléku** (novorozenec ještě nemá vlastní protilátky, v séru má malá množství získaná od matky transplacentálně)

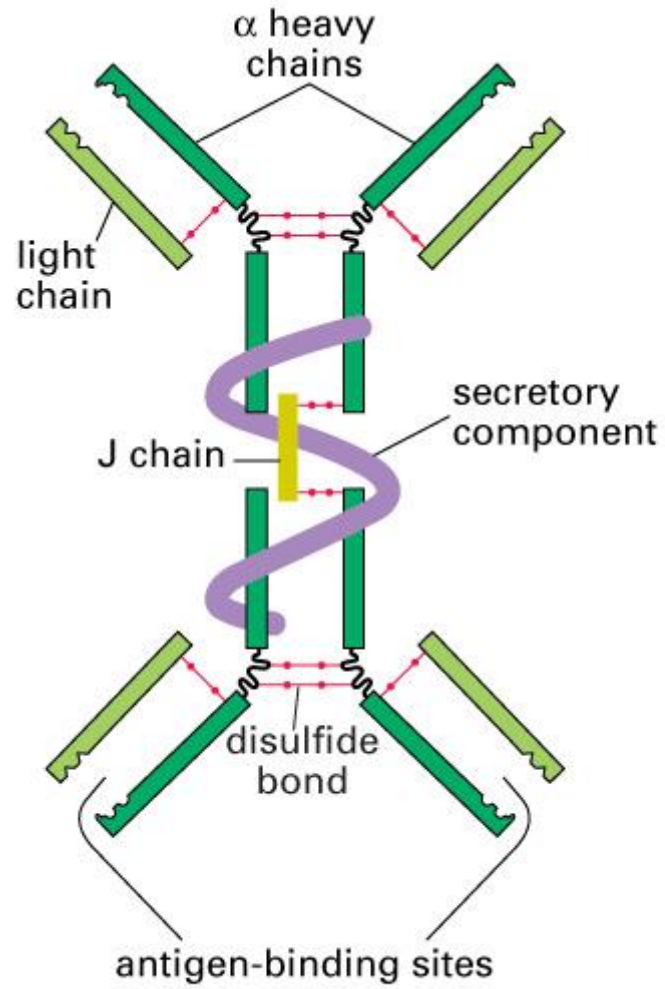
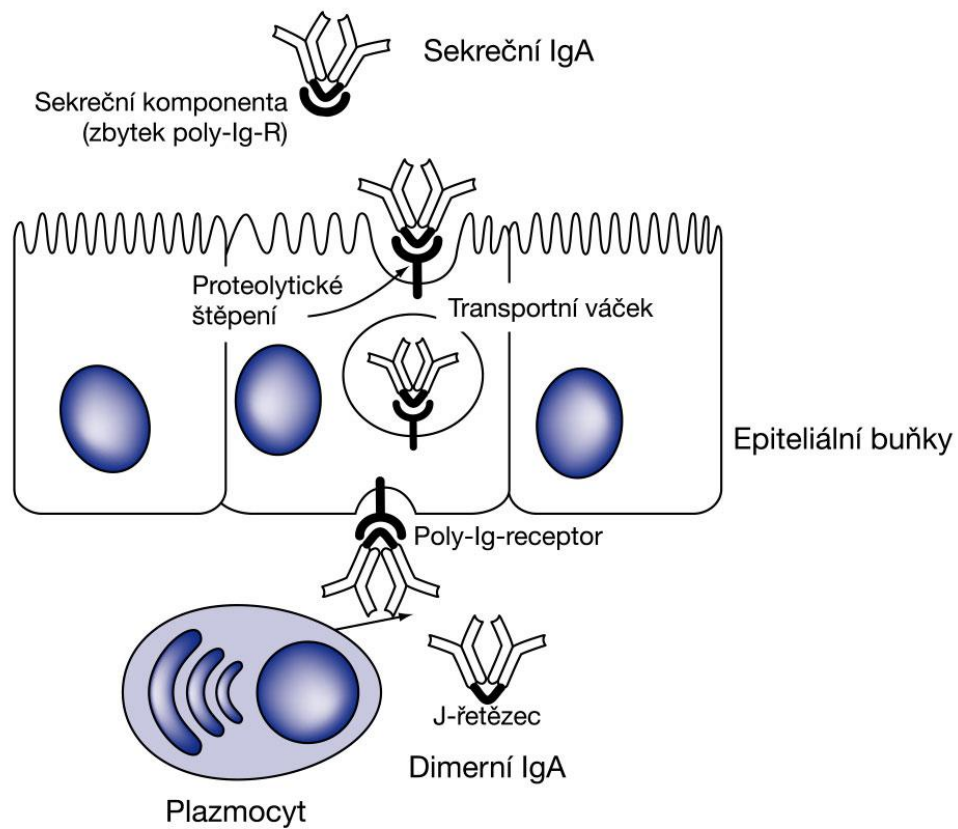


Figure 24-25. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



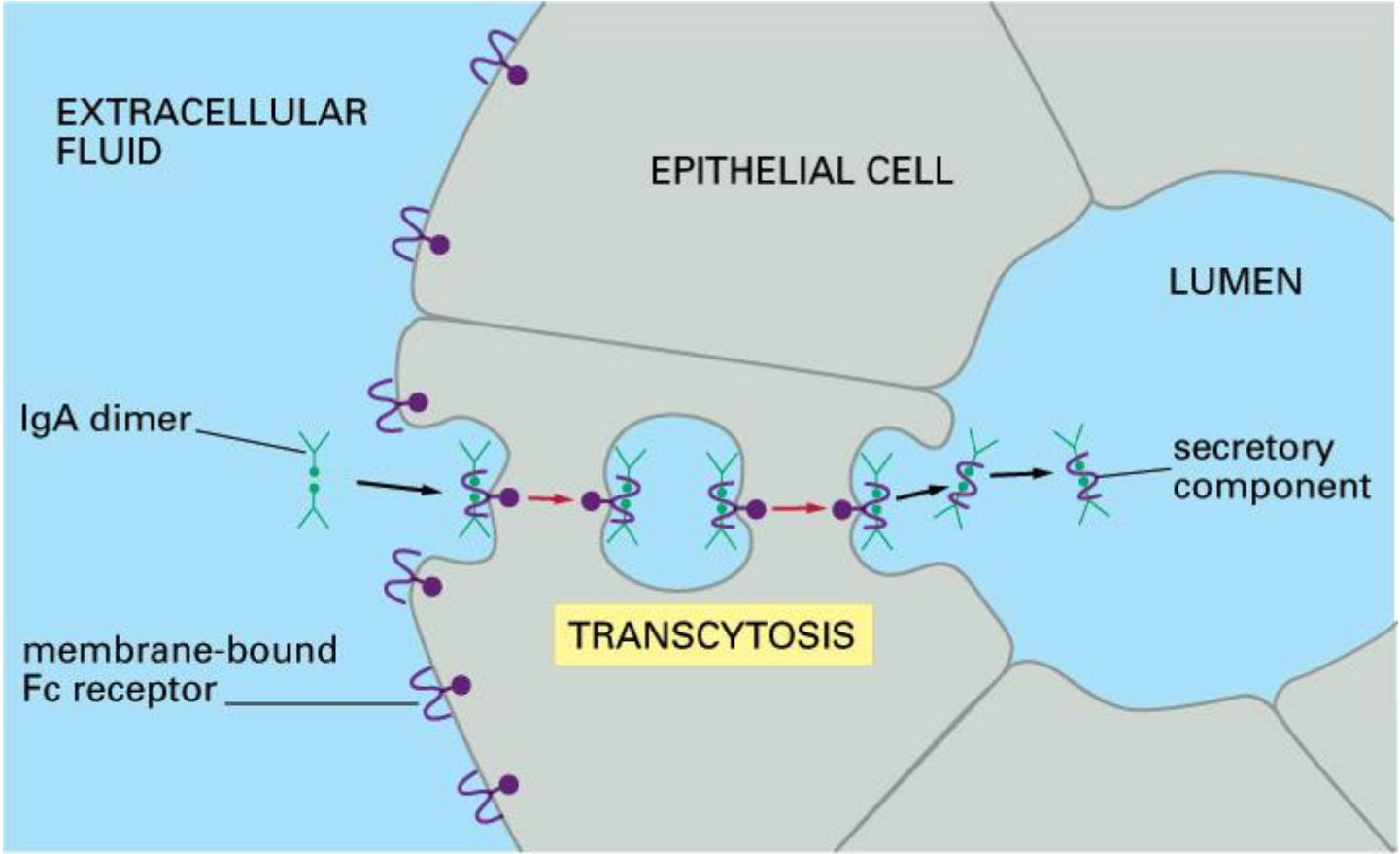
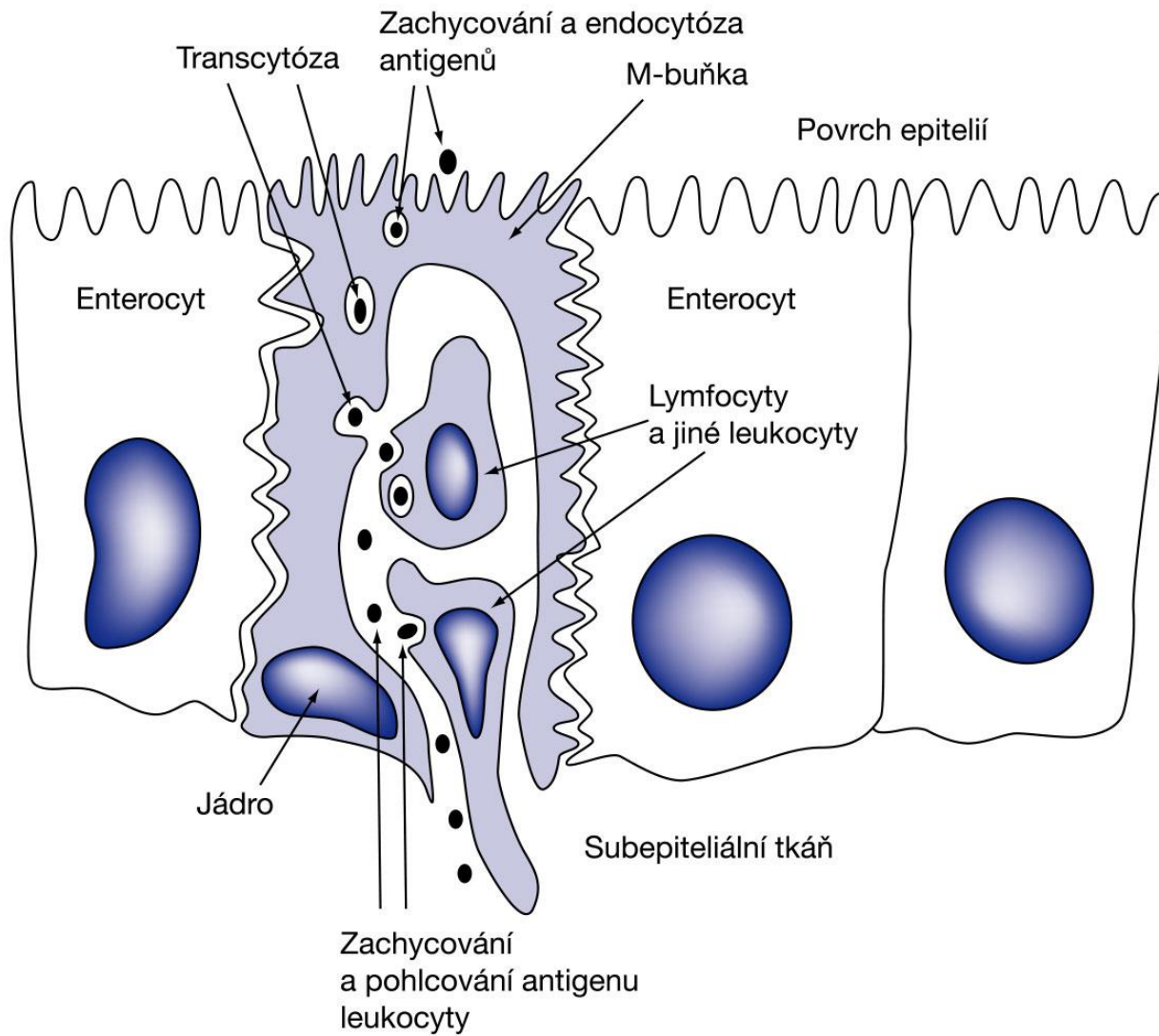


Figure 24-26. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



BUNĚČNĚ ZPROSTŘEDKOVANÉ SLIZNIČNÍ ODPOVĚDI

- Intraepiteliální T-lymfocyty
- T-lymfocyty v lamina propria,
- Peyeroovy plaky

CHARAKTERISTICKÝ RYS:

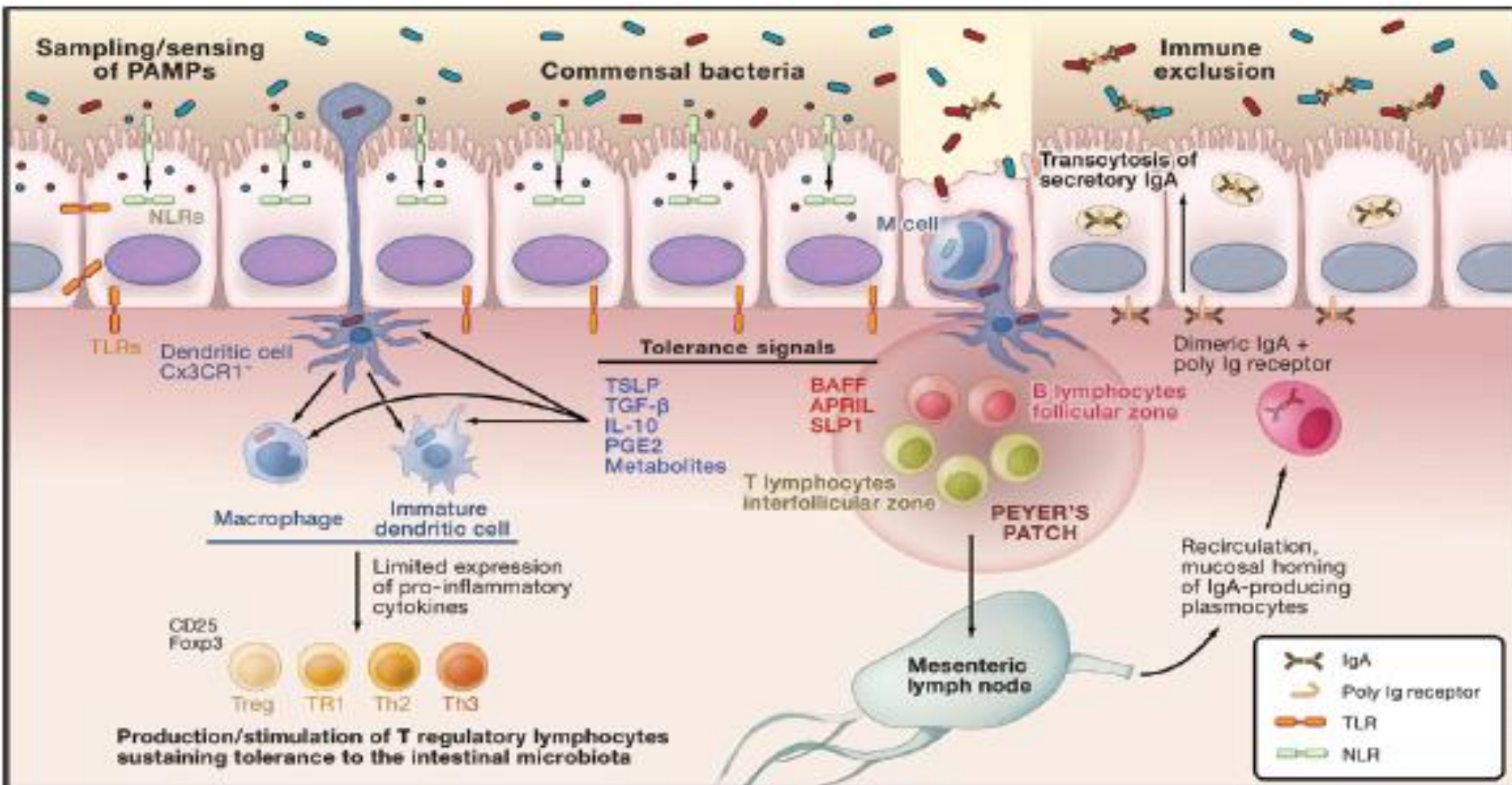
Slizniční imunizace obvykle vede k navození

„tolerance“ (potlačení T_H1 , T_C ; stimulace T_H2 resp. T_H3

- IgA)

Supresivní (protizánětlivé) cytokiny

PŘEHLED SLIZNIČNÍCH IMUNITNÍCH MECHANISMŮ



13.

TRANSPLANTACE

TRANSPLANTACE TKÁNÍ A ORGÁNŮ

POJMY

- Dárce, příjemce, “štěp“, odhojení
- Štěpy geneticky identické s příjemcem jsou syngenní
- Štěpy od geneticky neidentického dárce téhož druhu jsou alogenní
- Štěpy od dárce jiného živočišného druhu jsou xenogenní

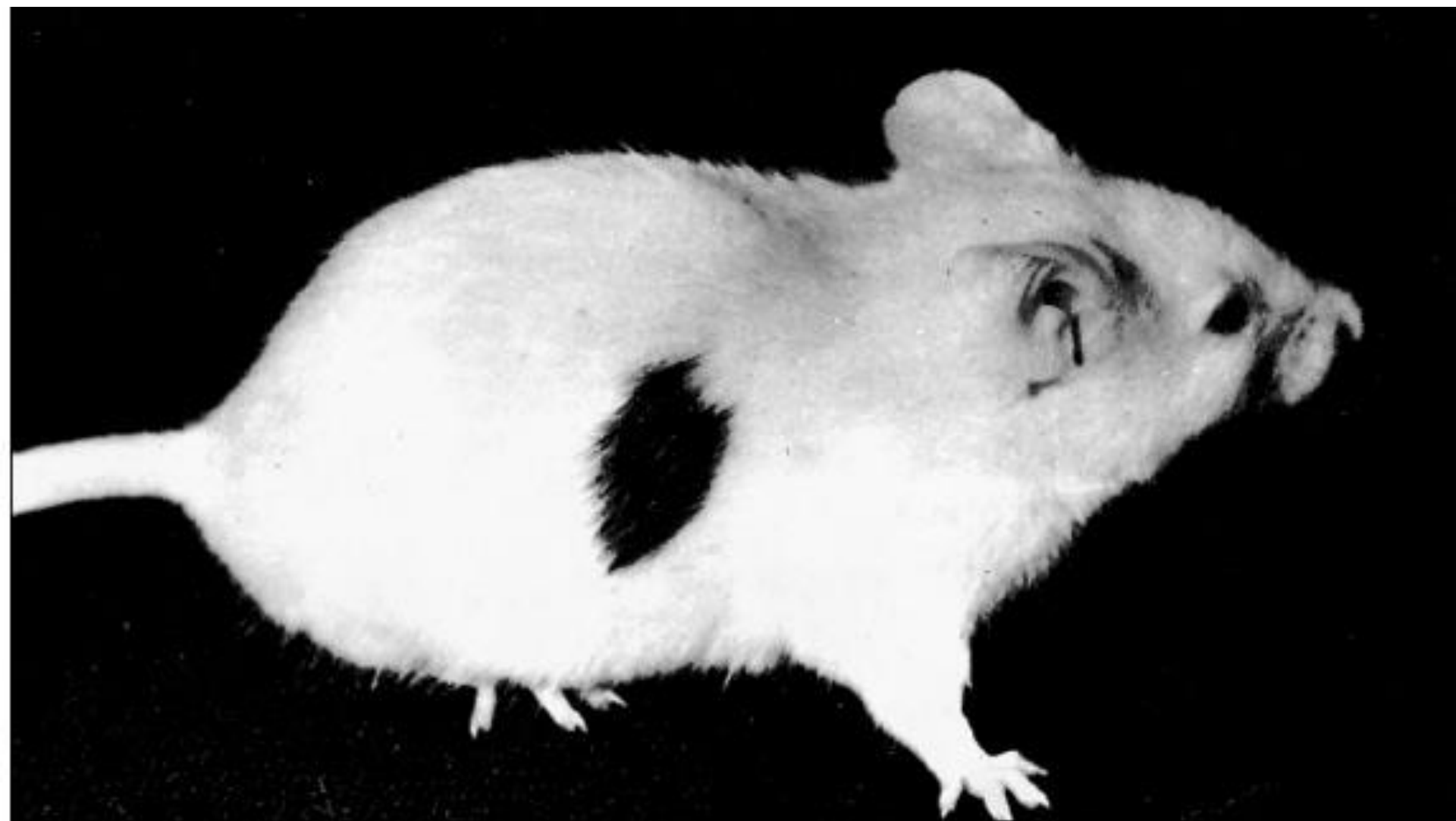


Figure 24–12. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

NEJČASTĚJŠÍ TRANSPLANTACE

- **Krevní transfúze**
- **Ledviny** (> 30 000 ročně)
- **Srdce** (3 000)
- **Játra** (5 000)
- **Rohovka** – většinou nejsou imunologické problémy;
“privilegované“ místo

ALOREAKTIVITA

Genetický rozdíl v MHC (jsou extrémně polymorfní): na buňkách štěpu jsou přítomny **úplně jiné komplexy MHC-peptid** než na buňkách příjemce. Velký počet T-lymfocytů tedy rozeznává buňky štěpu jako cizorodé (infikované).

Genetické rozdíly v non-MHC: obdobná situace; počet “cizích“ komplexů však obvykle mnohem menší

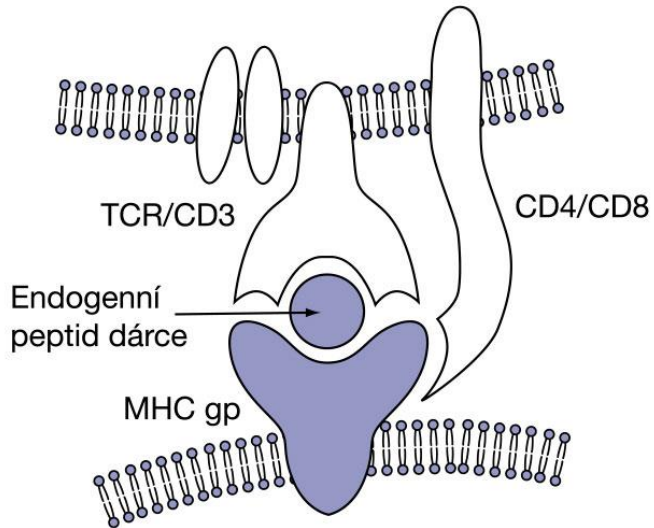
XENOREAKTIVITA

Obdobná aloreaktivitě; paradoxně dokonce menší (nedokonalá mezidruhová kompatibilita adhezivních a signalizačních molekul).

Závažný problém – “přirozené“ xenoprotilátky

(a)

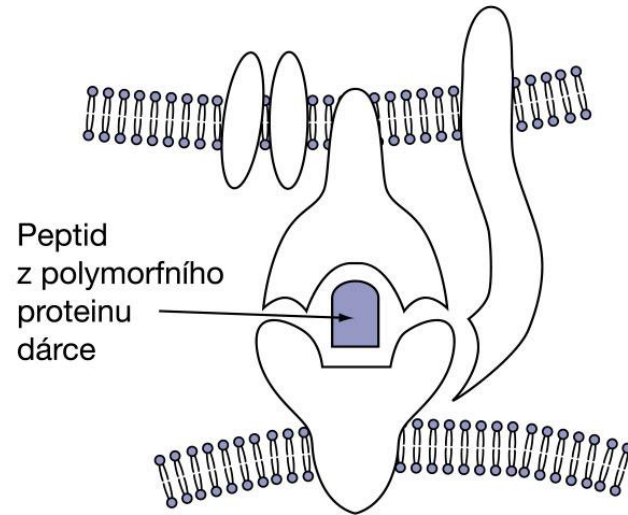
T lymfocyt
příjemce



APC dárce
(z transplantátu)

(b)

T lymfocyt
příjemce



APC příjemce

ALOREAKTIVITA *IN VITRO*

- Směsná lymfocytární reakce (**MLR**)

Vzájemná stimulace alogenních lymfocytů (hlavně proliferace T_H též T_C): měří se rychlost inkorporace radioaktivních nukleotidů

- **Použití** – při vyhledávání vhodných dárců

RYCHLOST ODHOJENÍ TRANSPLANTÁTU ZÁVISÍ NA:

- **Genetickém rozdílu** dárce a příjemce
- **Druhu tkáně**
- **Aktivně imunitního systému** příjemce

Hyperakutní odhojení - během minut až hodin

Příčina: **protilátka** (např. xeno-);
komplement

Akutní odhojení – během několika dní

Příčina: **aloreaktivní T-lymfocyty** (T_H1 , T_C)

IMUNITNĚ “PRIVILEGOVANÉ“ ORGÁNY

Izolované od buněk imunitního systému

- Přední komora oční
- Centrální nervový systém
- (Vyvíjející se plod)

Obranný systém mozku – mikrogliové buňky
(forma tkáňových makrofágů)

- Aktivní mechanismy – FasL
(ničení aktivovaných T-buněk
atakujících privilegovanou tkáň)
- Privilegovaná místa x tkáně
- Th2 x Th1. ZABRÁNIT ZÁNĚTU

TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ

- Vrozené poruchy krve tvorby, imunodeficity
- Radiační, chemické poškození
- Leukémie, lymfomy

PROBLÉM:

- Útok “štěpu proti hostiteli“ (**GvHD**)
- Nutnost co nejlepší **genetické shody a silné imunosuprese**
- Ideál – transplantovat čisté **kmenové buňky**

POTLAČENÍ TRANSPLANTAČNÍ ODHOJOVACÍ REAKCE

- Výběr **geneticky blízkých dárců** (nejlépe příbuzní)
- **Imunosuprese** (cyklosporin A; kortikosteroidy; protilátky proti T-lymfocytům; ozáření)
- Ideál: **navození tolerance**
- Xenotransplantace – možná reálné; geneticky upravená zvířata (paviáni, prasata)

14.

PROTINÁDOROVÁ IMUNITA

PROTINÁDOROVÁ IMUNITA

- Antigeny specifické pro nádory (**TSA**)
- Antigeny asociované s nádory (**TAA**)

TSA:

- **Komplexy MHC s abnormálními fragmenty proteinů** (mutanty; abnormální štěpení). (Chemicky indukované nádory)
- **Komplexy MHC s fragmenty proteinů onkogenních virů** (polyoma, SV40, EBV)
- Abnormální formy glykoproteinů
- Idiotypy myelomů

ANTIGENY ASOCIOVANÉ S NÁDORY (TAA)

ONKOFETÁLNÍ ANTIGENY:

- α -fetoprotein (**AFP**)
- karcinoembryonální antigen (**CEA**)

OSTATNÍ

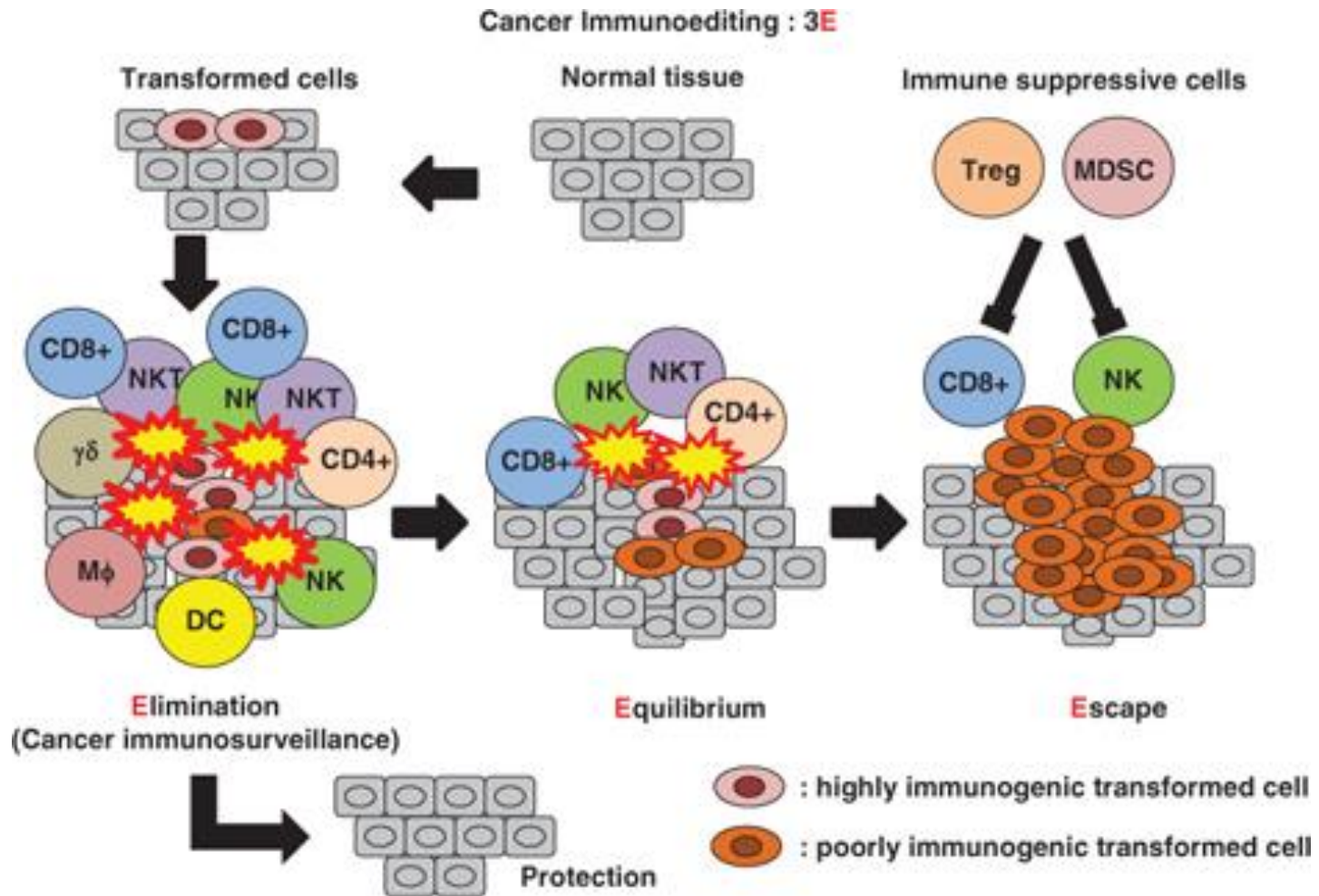
- melanomové antigeny (**MAGE-1, Melan-A**)
- **HER-2/neu** (receptor růstového faktoru, epiteální buňky). Aplikace v buňkách karcinomu mléčné žlázy
- **EPCAM** (epiteální buňky; metastázy karcinomů)
- “Diferenciační antigeny“ u leukémií (**CALLA - CD10**)

Diagnostický, částečně terapeutický význam

PROTINÁDOROVÉ IMUNITNÍ MECHANISMY

- HYPOTÉZA “**IMUNOLOGICKÉHO DOZORU**”
- **Zánět**; makrofágy (možnost stimulace injekcí BCG, *Corynebacterium*)
- **NK** (anomální exprese MHC I)
- **Protilátky, T_c**

„Imunoeditace“ nádorů (EEE)



MECHANISMY ODOLNOSTI NÁDORŮ

- **Nefungují jako profesionální APC** (absence kostimulačních povrchových molekul)
- **Variabilita** (ztráta nádorového antigenu, imunoselekce)
- Paradoxní stimulační účinek protilátek (“enhancement”)
- Produkce **faktorů inaktivujících celkově T-lymfocyty**
- **“Blokující faktory”** (rozpuštěné formy nádorových antigenů odvržené s povrchu)

(privilegovaná tkáň!)

MOŽNOSTI IMUNOTERAPIE NÁDORŮ ZALOŽENÉ NA PROTILÁTKÁCH

- **Monoklonální protilátky**, resp. **imunotoxiny** proti nádorovým antigenům

Problémy:

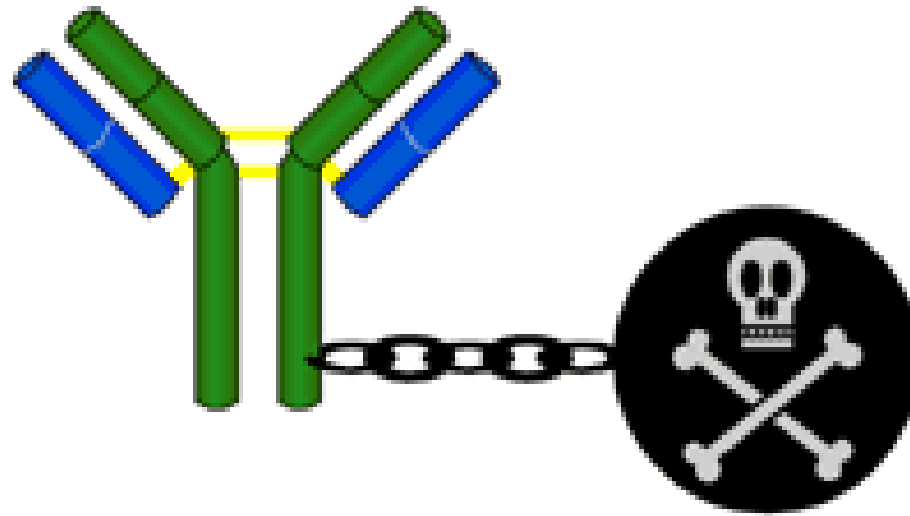
Poškození normálních tkání

Imunoselekce variant bez antigenu

Přístupnost (nejlépe po chirurgii; mikrometastázy);
EPCAM; HER-2/neu; myelomy

- **Bispecifické protilátky** (proti nádorovému antigenu x proti T, NK)
- **Autologní transplantace dřeně** (leukémie); “**čištění**“ od leukemických buněk pomocí monoklonálních protilátek

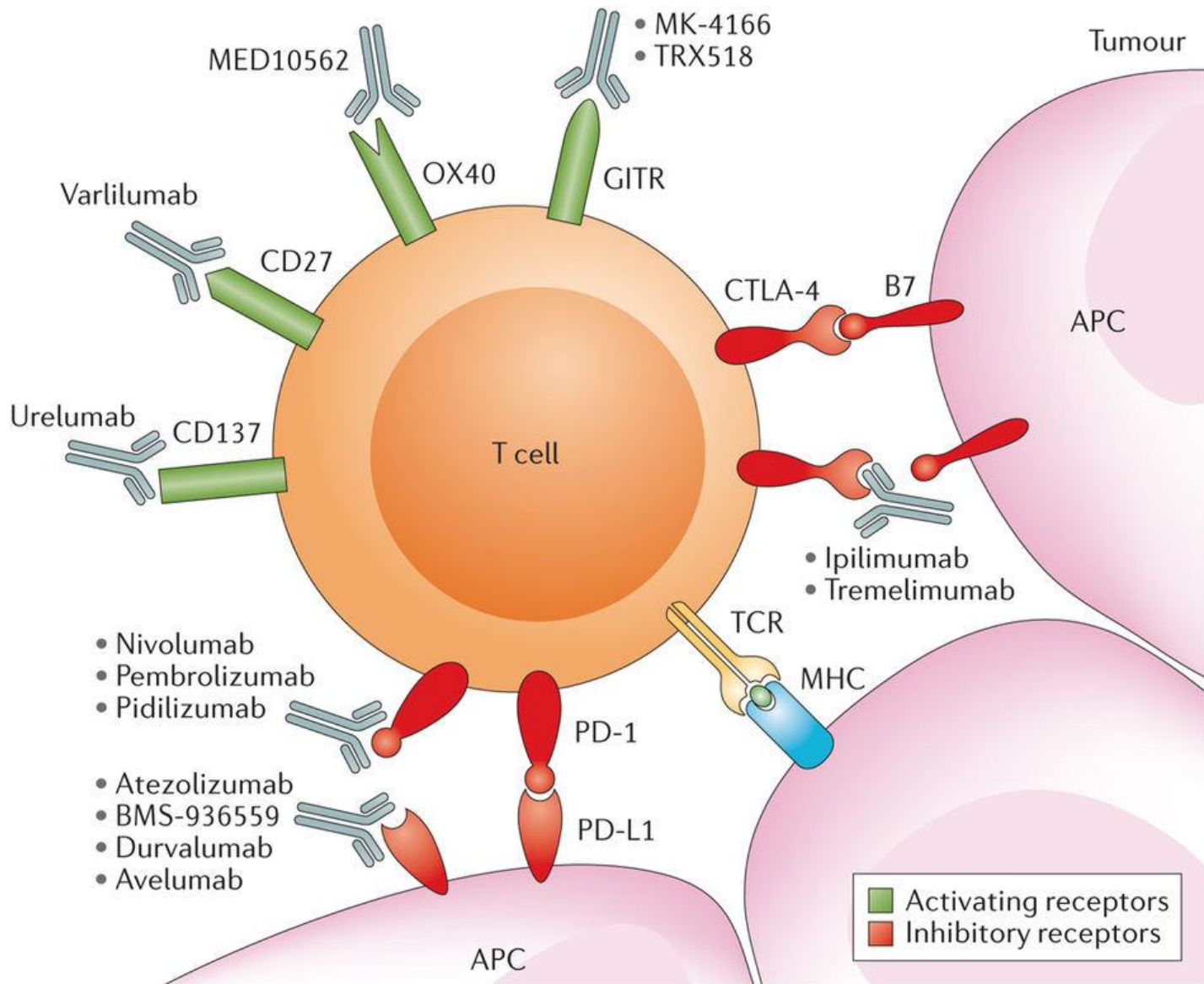
IMUNOTOXINY



HIT V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH CHOROB:

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY BLOKUJÍCÍ „BRZDY“ T
LYMFOCYTŮ (PD-1, CTLA-4)

„NAMÍSTO CHEMOTERAPIE IMUNOTERAPIE?“

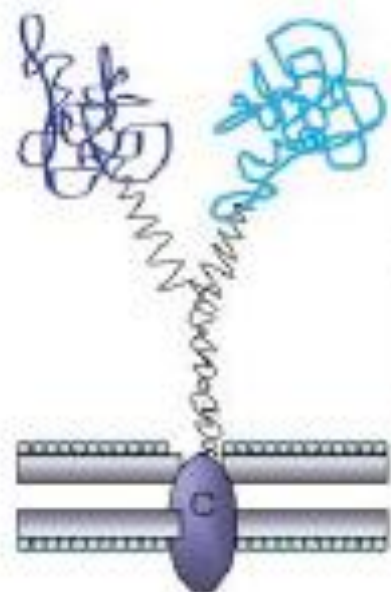


IMUNOTERAPIE NÁDORŮ – BUNĚČNĚ ZPROSTŘEDKOVANÉ MECHANISMY

- **“Nespecifická“ stimulace zánětu** (BCG; karcinomy močového měchýře)
- **Stimulace LAK, TIL**
- **Zlepšení APC-funkce** (transfekce B7, cytokinů; fúze s APC)
- **“Nádorové vakcíny“** (identifikace peptidů rozeznávaných TIL na melanomech a jiných nádorech, optimální stimulace T_C, T_H1)

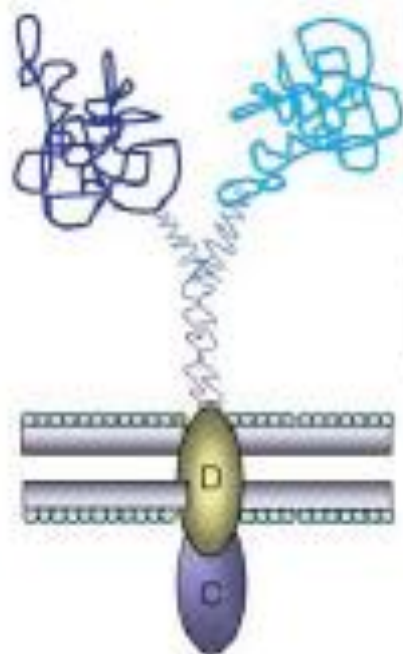
Využití jevu „imunogenní buněčné smrti“

**PŘESMĚROVÁNÍ SPECIFITY
T-LYMFOCYTŮ POMOCÍ
“CHIMERICKÝCH
ANTIGENNÍCH RECEPTORŮ
(CAR)**



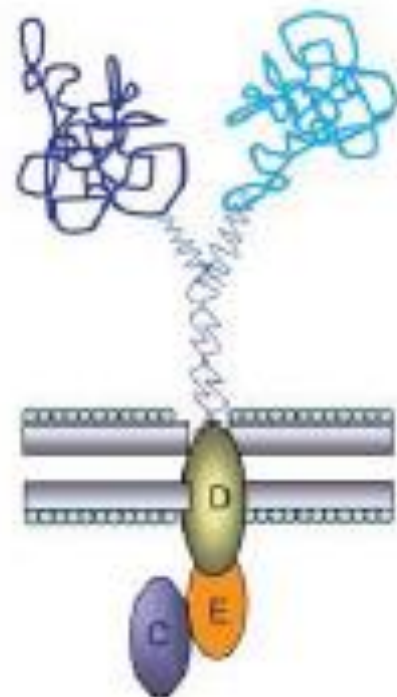
1st Generation CAR

One T-cell signaling endodomain



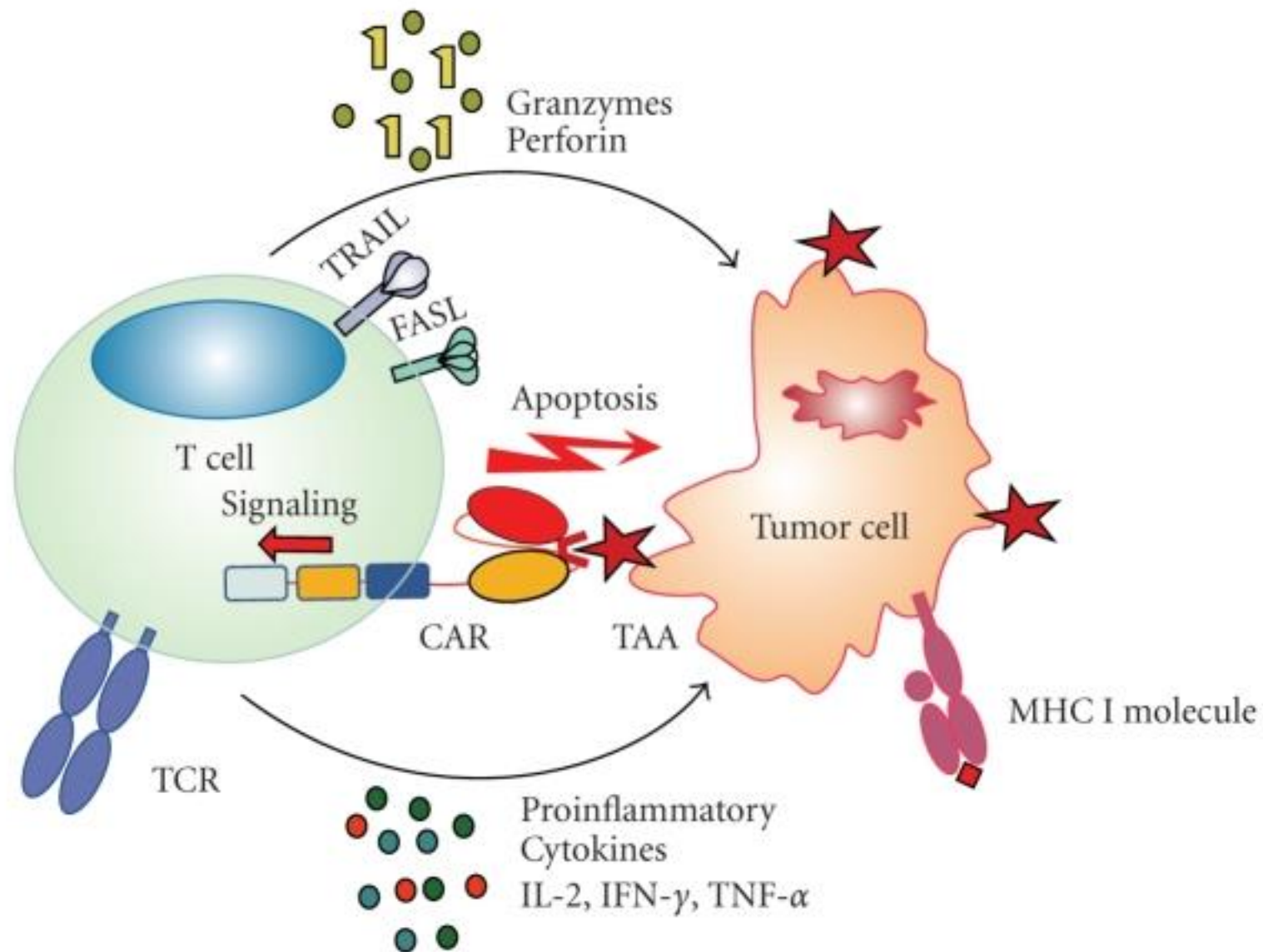
2nd Generation CAR

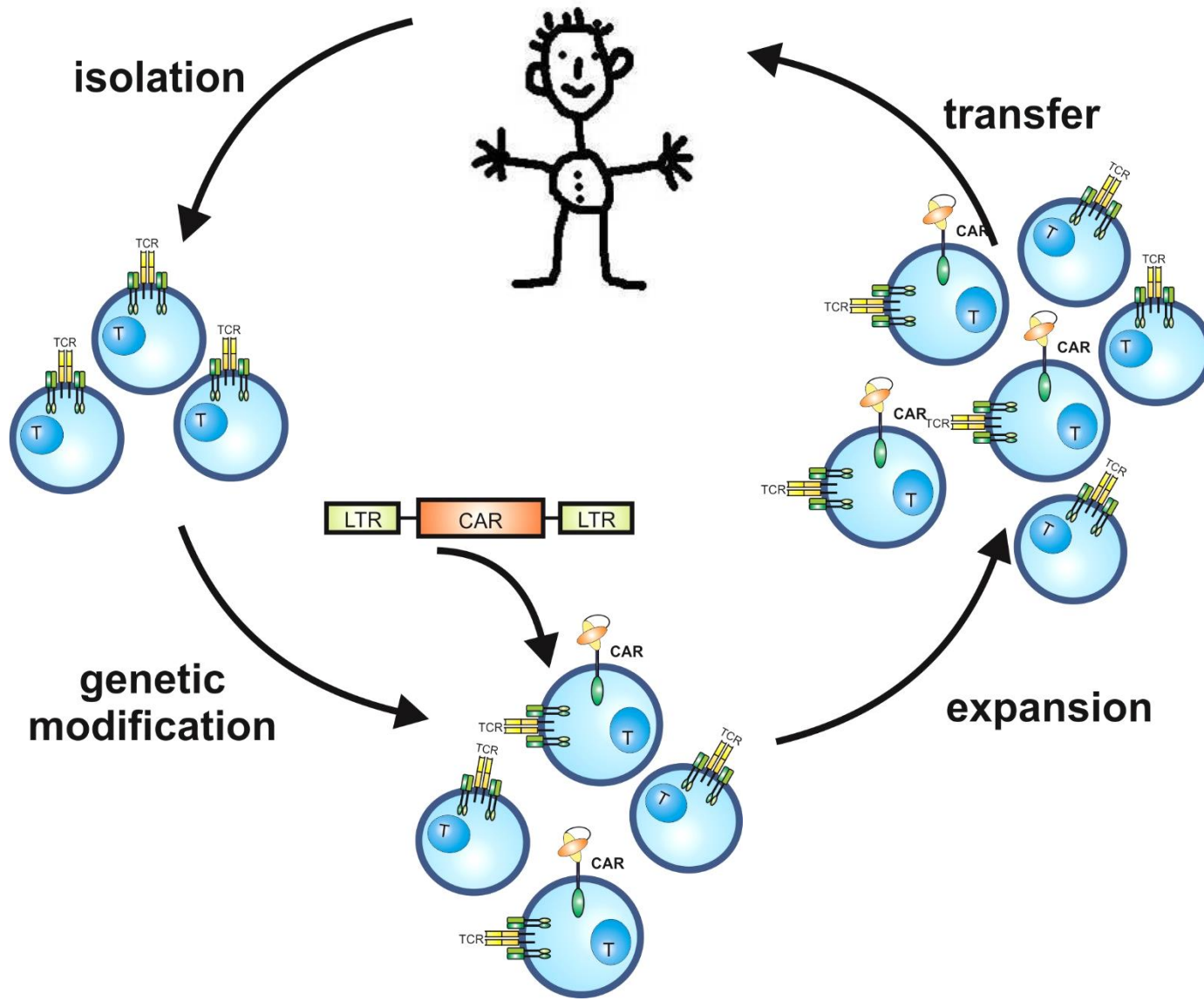
Two T-cell signaling endodomains



3rd Generation CAR

Three T-cell signaling endodomains





BISPECIFICKÉ PROTLÁTKY

