

Regulácia mechanizmov získanej imunity

Imunológia 8

Ak to funguje 😊

- ak to nefunguje

Rozpoznanie vlastného a cudzieho

- autoimunity

Regulácia

- hypersenzitivita

- anergia

Imunitný systém

- **Ochrana** pred cudzími štruktúrami (antigénmi)
 - infekcie,
- **Rozpoznanie** a odlíšenie cudzích a vlastných štruktúr a **tolerancia**
 - nádory, autotimunita,
- **Regulácia** a usmerňovanie obranných reakcií (samoregulácia)
 - anergia, alergia, hypersenzitivita

Ako to funguje

Rozpoznanie vlastného a cudzieho:

- vrodená imunita – nešpecifické receptory – rozoznávajú cudzie molekuly patogénov
- získaná imunita – špecifické receptory – náhodne generované aj proti vlastným molekulám:
eliminácia autoreagujúcich bb – selekcia (týmus, KD).

Únik pred elimináciou

- molekuly, ktoré neboli prítomné počas selekcie receptorov v týmuse
- objavujú sa až neskôr v období života – po puberte
- reštrikcia do im. nedostupných anatomických miest
= autoimunita

Možnosti odhalenia poruchy mechanizmami získanej imunity

- Odhalenie potenciálne autoreaktívnych lymfocytov
- Neregulovaná špecifická im.odpoveď je škodlivá

Regulácia – bez by to nefungovalo:

- odmietanie cudzích molekúl, ktorým sme stále exponovaní (jedlo, nápoje, kozmetika, lieky....)
- epitopy, s ktorými sa stretáme zriedkavo (interakcie intrauterínne)

Tolerancia

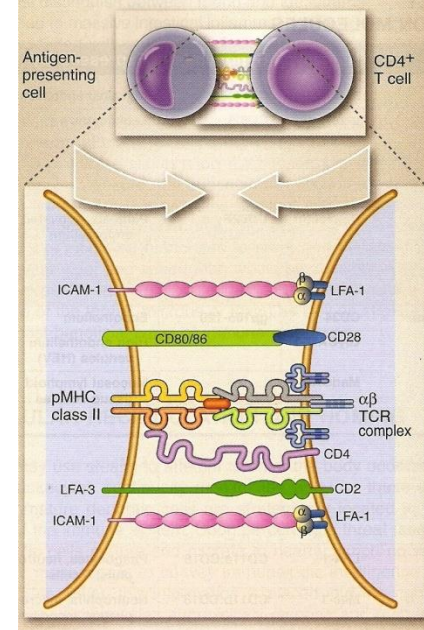
- Imunitný systém – systém na odstránenie vonkajších hrozieb
- **Pozitívna** (molekuly MHC I a II) a **negatívna selekcia v týmuse** (nie proti vlastným)
- Thymocyty, ktoré neprejdú selekciou – apoptóza
- Niektoré autoreaktívne T lymfocyty uniknú selekcii = > získané mechanizmy ako sa vyhnúť autoreaktivite
- **Tolerancia – selektívne neodpovedanie** – po rozpoznaní *vlastného*, imunitný systém prijme nedeštruktívnu stratégiu

Mechanizmy (tolerancie) na minimalizovanie škôd z autoreaktívnych bb.

1. ANERGIA
2. CD152
3. REGULAČNÉ T BUNKY
 - CD4 Treg
 - CD8 Tsupresorické

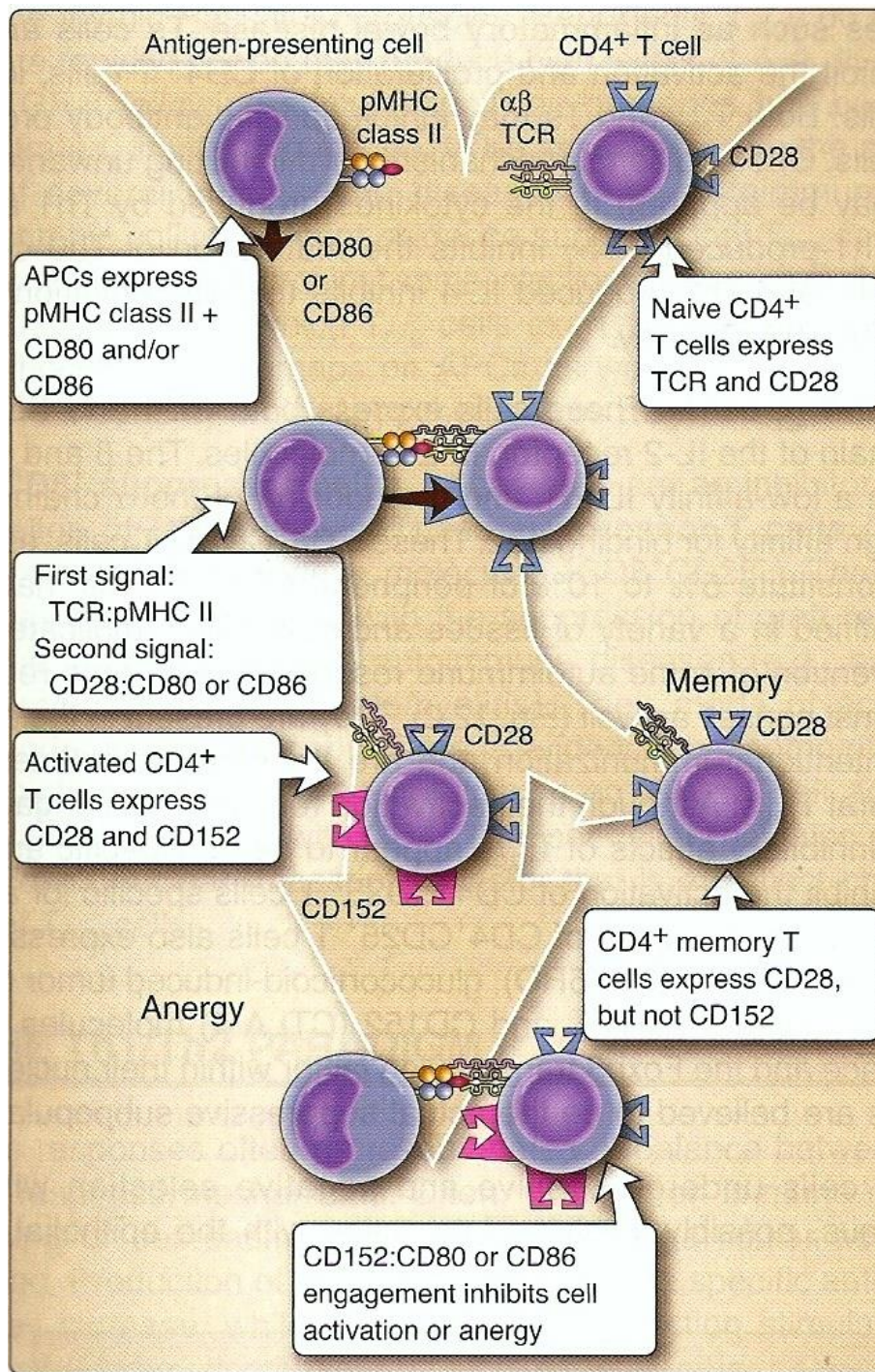
1. ANERGIA

- neodpovedavosť lymfocytov po stretnutí s
 - pMHC (T bb) alebo voľným antigénom (B bb)
= prvý signál
 - neprítomnosť druhého signálu z APC resp. CD4
- Anergia je formou regulácie aktivácie naivných T a B bb.
- Význam pri úniku T buniek negatívnej selekcii v týmuse:



Význam anergie T buniek

- všetky bunky s jadrom majú MHC I a prezentujú vlastné peptidy
- naivné CD8 T bunky špecifické pre vlastné antigény viazané cez pMHC I by ich mohli rozoznať a aktivovať sa (1.signál) komplexom na hociktorej vlastnej bunke a zabiť ju
- Potreba 2.signálu z APC minimalizuje riziko.
(Například aktivácia CD8 pri vírusovej infekcii vs. aktivácia vlastným antigénom)



2. ÚLOHA CD152 V ANERGII

CD28 na T bb sa spája s CD80 alebo CD86, čo sú kostimulačné molekuly APC

- pMHC + **CD28+CD80/86** = IL2 + IL2receptor
- 1.signál + 2.signál = aktivácia:

CD152 (normálne sekvestrovaný v Golgiho aparáte) migruje k b.membráne, viaže sa na **CD80/86** so 100 násobnou aviditou ako CD28 => inhibícia produkcie IL2, zastavenie b.cyklu => zastavuje sa nekontrolovaná aktivácia - aktivované T bunky sú inhibované,

3. REGULAČNÉ T BUNKY

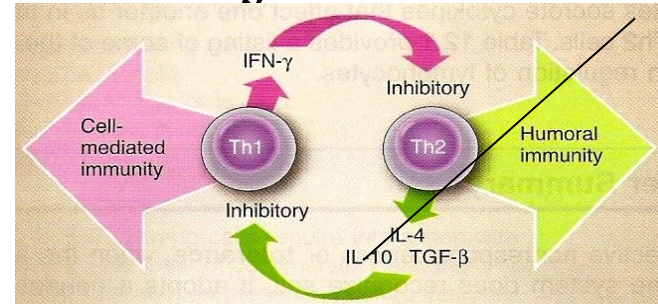
Treg., Tsup

- udržujú toleranciu
- inhibujú aktivitu autoreaktívnych lymfocytov:
 - T reg. CD4+CD25+ (inhibícia im. zápalu, *IBD*, prevencia autoimunitných ochorení)
 - T sup. CD8 (inhibícia CD4 + Tbb., inhibícia Th1), CD8+CD28- : supresia rejekcie štepu, inhibícia niektorých autoimunitných chorôb (MS, LE)

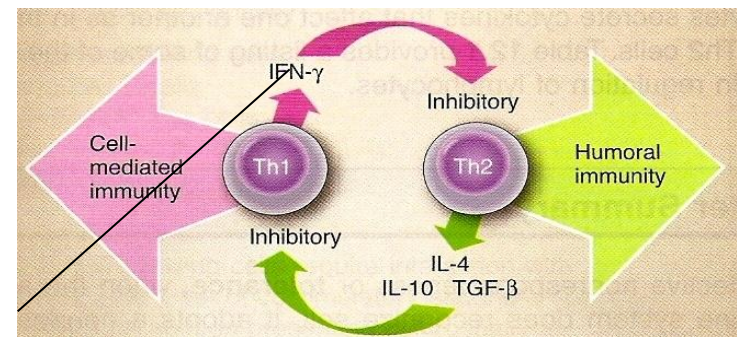
Obidve – inhibícia tvorby protilátok B bb

Th1/Th2

- Produkciou cytokínov minimalizujú nežiadúce reakcie
- **Th1**- produkuje **IF γ** – inhibuje dozrievanie TH0 na TH2 – **CMI**



- **Th2** – produkuje **IL4** – inhibuje dozrievanie TH0 na TH1- Humorálna imunita



Cytokiny:

cyto=bunka, kinesis = pohyb

- Medzibunková komunikácia
- - lymfokíny – produkované aj inými ako lymfocytmi
- -monokíny – produkované aj inými bb. Ako monocytmi.

= Cytokíny

Ich sekrécia začína stimuláciou cytokín
seceernujúcej bunky(napr. T helper)

antigénom

Miesto pôsobenia

- Autokrínne
- Parakrínne
- Endokrínne

Funkcia cytokínov

Pleiotropná – mnoho účinkov na mnohé typy buniek

Účinok

Synergický (aditívny), Antagonistický (protichodný), Redundančný (viaceré ten istý, bez vzájomného ovplyvnenia)

Klasifikácia

- Interleukíny – medzibunková interakcia
- Interferóny –
 - Ly, dendritické, makrofágy
 - fibroblasty – beta
 - NK, T - gama
- TNF – makrofágy po G-infekcii stimulujú teplotu, sy proteinov akútnej fázy, apoptózu - šok
- Chemokíny- molekuly s nízkou m.h. - chemoatrakcia
- CSF – kmeňové bunky – konsolidácia po chemo

Cytokíny a choroby

- Terapeutické použitie komerčných cytokínov

Generický názov	cytokín	ochorenie
Anakinra	IL-1	Reumatoidná artritída
Roferon	IF alfa	Chronická HC
Humira	Anti TNF	Crohnova choroba
Filgrastin	G CSF	Stimulácia tvorby neutrofilov, U Ca pacientov po chemo
Epotein alfa	Erythropoietin	Anemia pri renálnom zlyhávaní

- Nešpecifická - receptory
- Špecifická
- T TCR – negatívna selekcia, pozitívna selekcia
- B BCR
- MHC I, II
- Imunologická synapsa
- APC, stimulácia T ly, B ly. TD, TI antigény
- Ig, Preladenie tried,