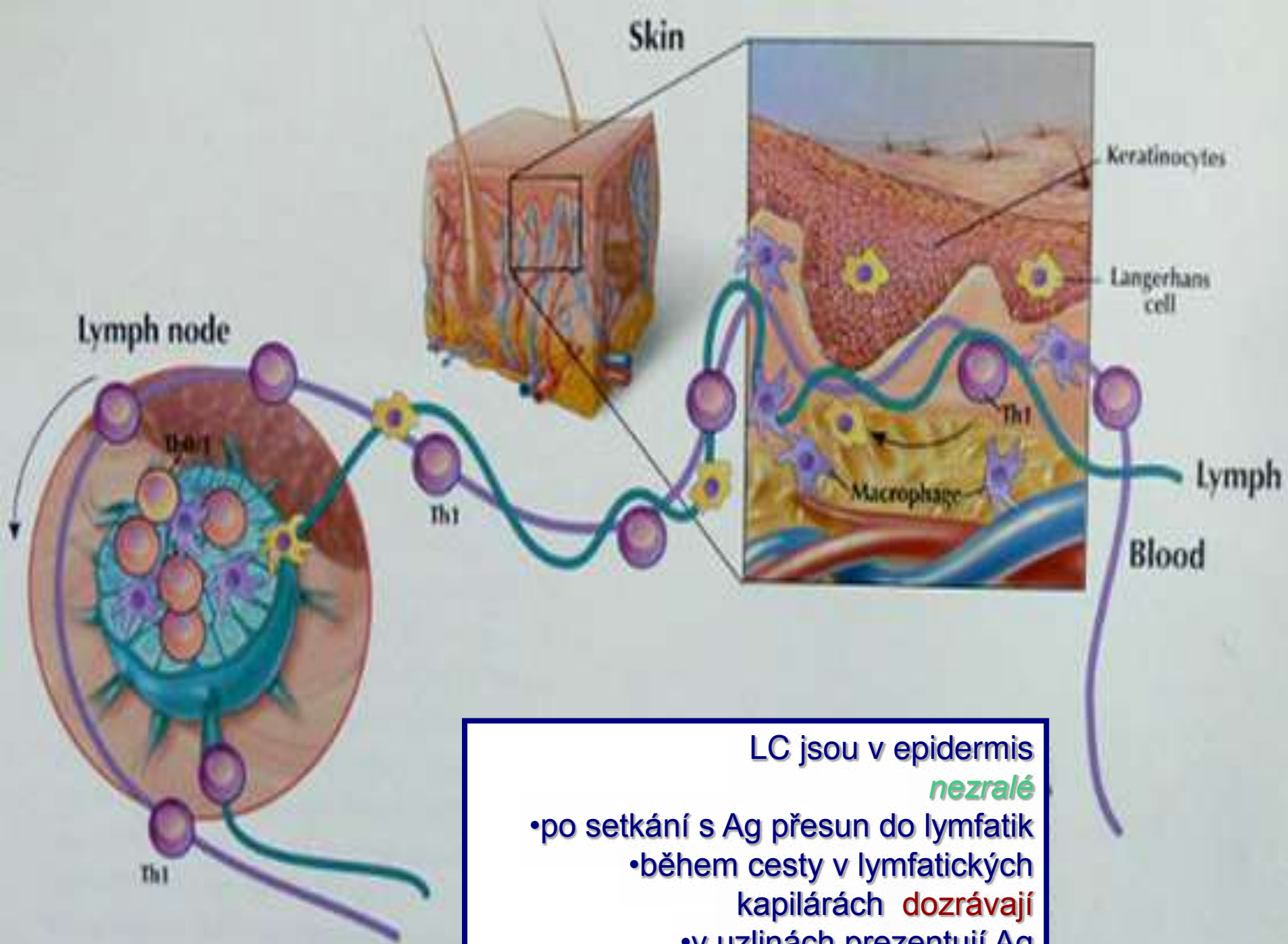


Prezentace antigenu naiivním T buňkám

P. Barták

Praha





LC jsou v epidermis

nezralé

- po setkání s Ag přesun do lymfatických
- během cesty v lymfatických kapilárách *dozrávají*
- v uzlinách prezentují Ag

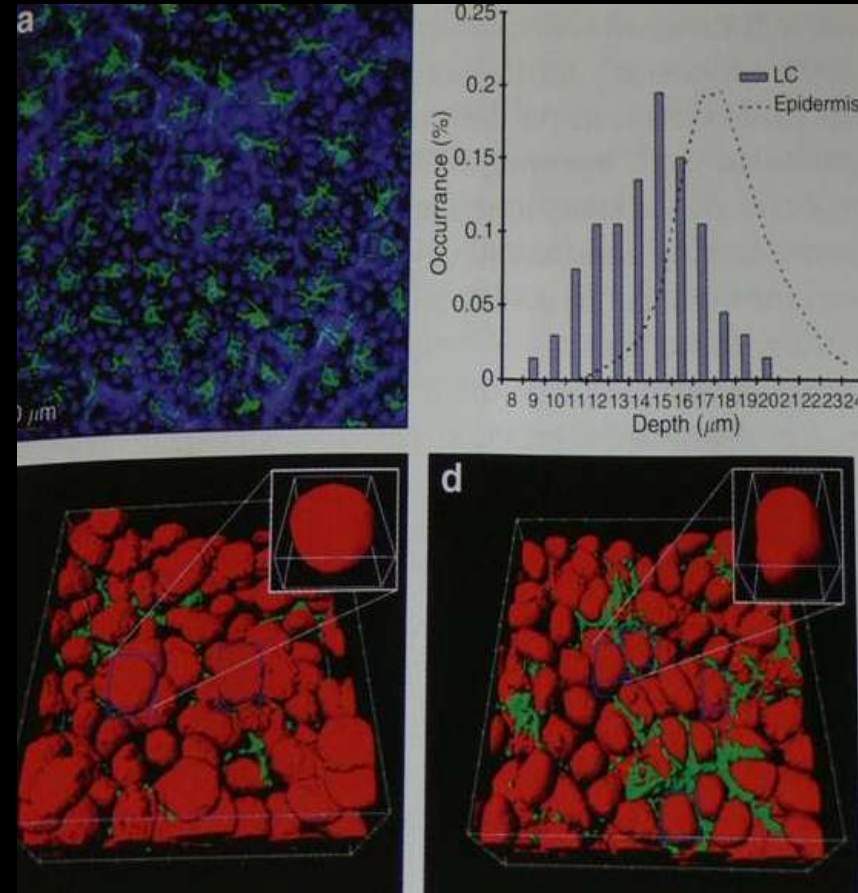
Dendritické buňky v kožním zánětu

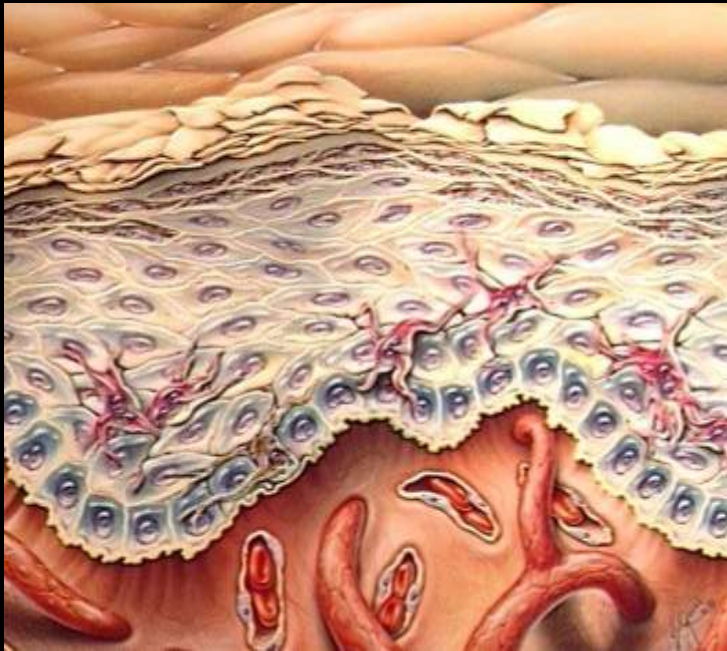
- DCs jsou nepříliš četné, ale široce distribuované
- buňky hematopoetického původu.
- jsou specializované na vychytávání, zpracování a prezentaci antigenu T-lymfocytům.

Ken Shortman, Shalin H.Naik: Nature Rev.Immunology 7,19-30,2006

- DCs jsou nejpotentnější APC v celém imunitním systému.

Hiroshi Matsui et al.: J invest Dermatol 126,1804,2006





*Birbeckova granula LC
oproti ostatním DC mají
vyšší hladinu
langerinových molekul*



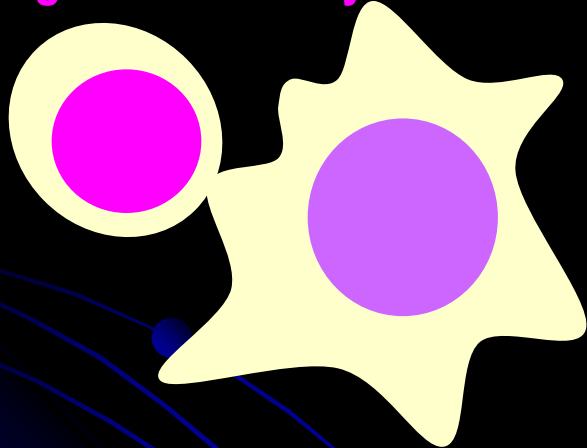
V umbilikální krvi mají LC charakter zralých buněk i s BG a s CD1 a MHCclassII na povrchu

T buněčná funkčnost je programována dendritickými buňkami

Aktivované "paralyzované" DC

Malá kapacita zpracování Ag
Jen krátkodobý projev MHC class II-peptide
Málo adhezních / kostimulačních molekul
Malá kapacita migrace

Regulační T buňky

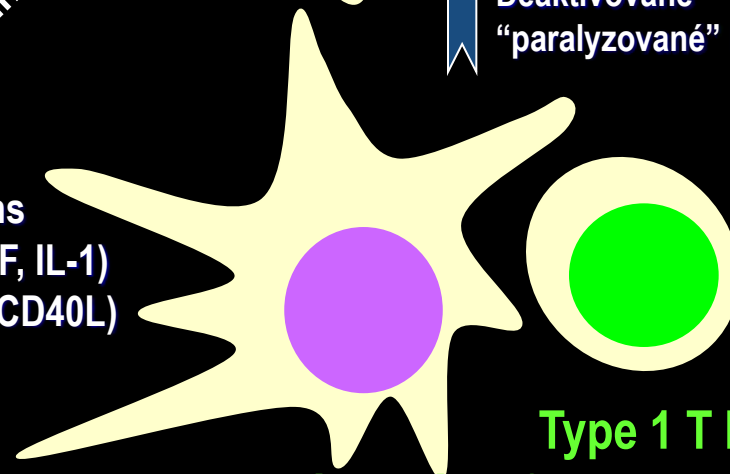


Odpočívající „nezralé“ DC

Vysoká kapacita zpracování Ag
Nízký display MHC class II-peptide
Málo adhezních/ kostimulačních molekul
Velká migrační kapacita

Plus
Interleukin-10

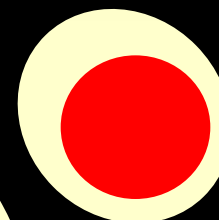
Pathogens
Cytokines (TNF, IL-1)
T cell signals (CD40L)



Aktivované "zralé" DC

Malá kapacita zpracování Ag
Vysoký display MHC class II-peptide
Mnoho adhezních/ kostimulačních molekul
Velká migrační kapacita

Anergické T buňky

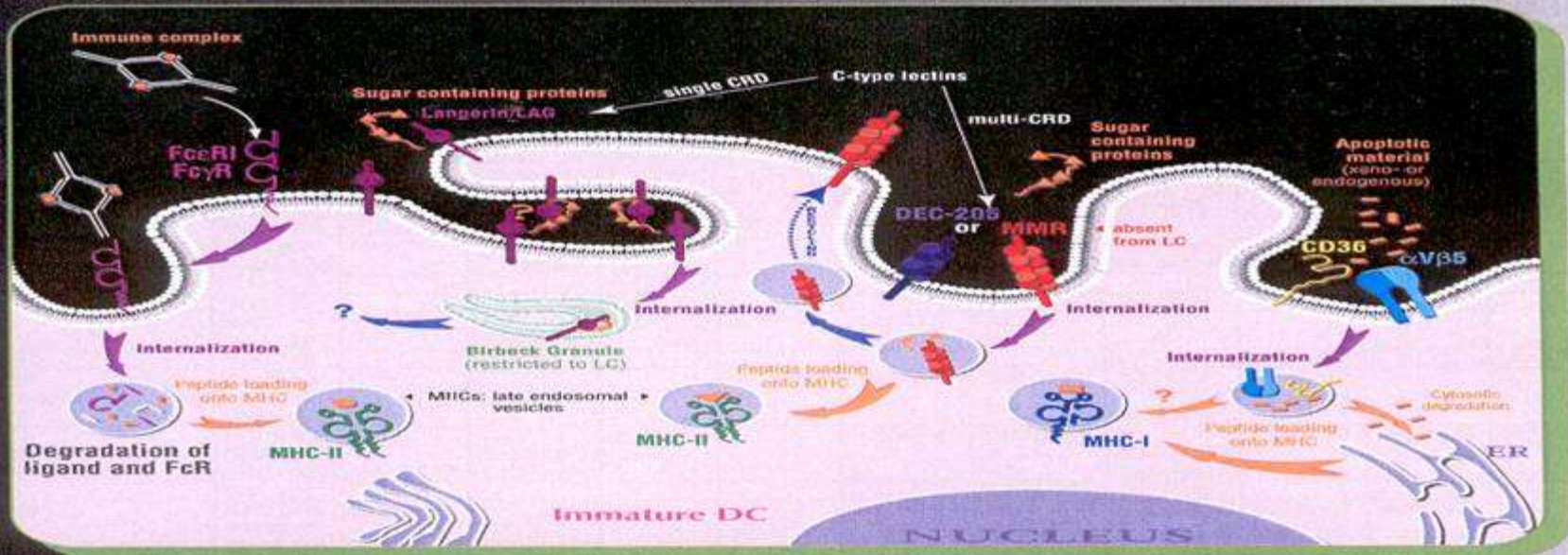


Type 2 T buňky

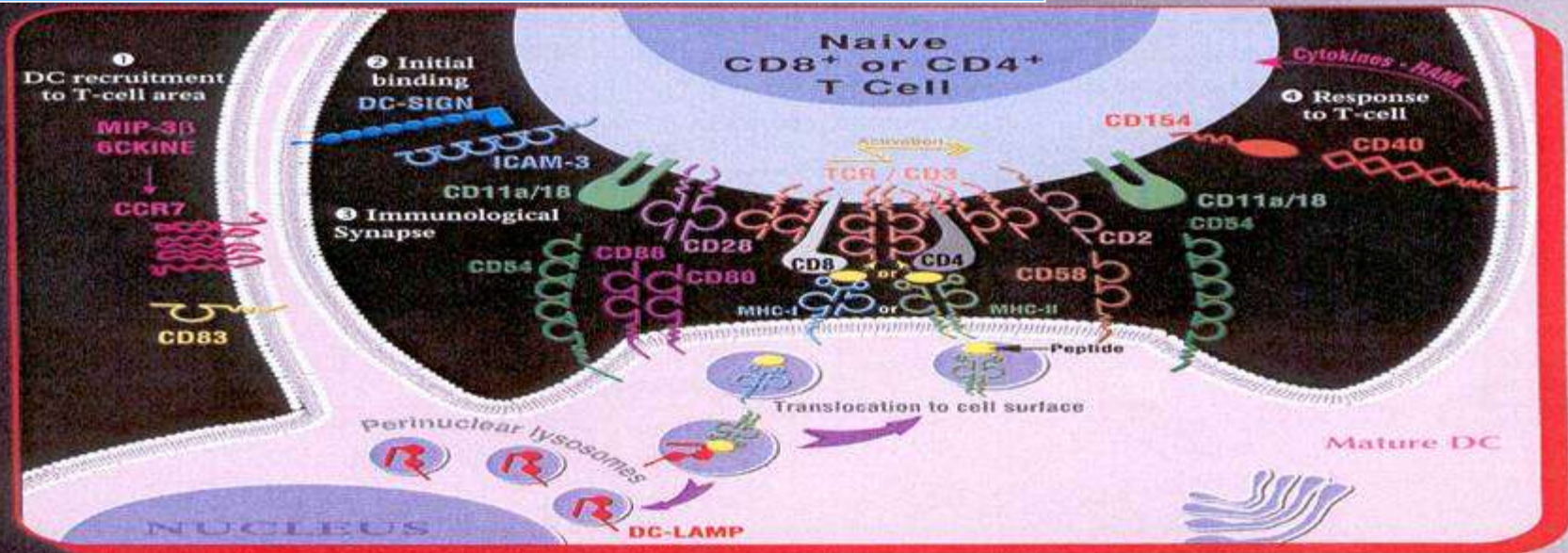


Deaktivované
"paralyzované" DC ?

Nezralé DC: Prezentace a zpracování Ag v periférii



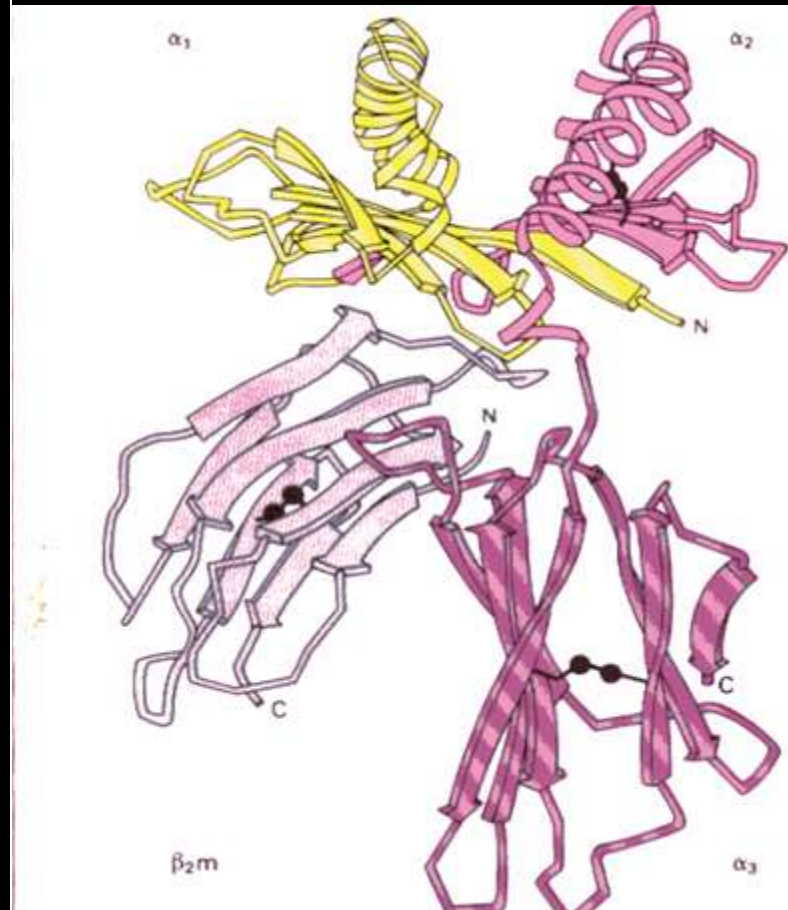
Zralé DC: Prezentace Ag T buňkám v lymfatické tkáni



MHCclass I

MHCclass II – exprimovány na povrchu ACP jako 2 nekovalentně spojené polypeptidy

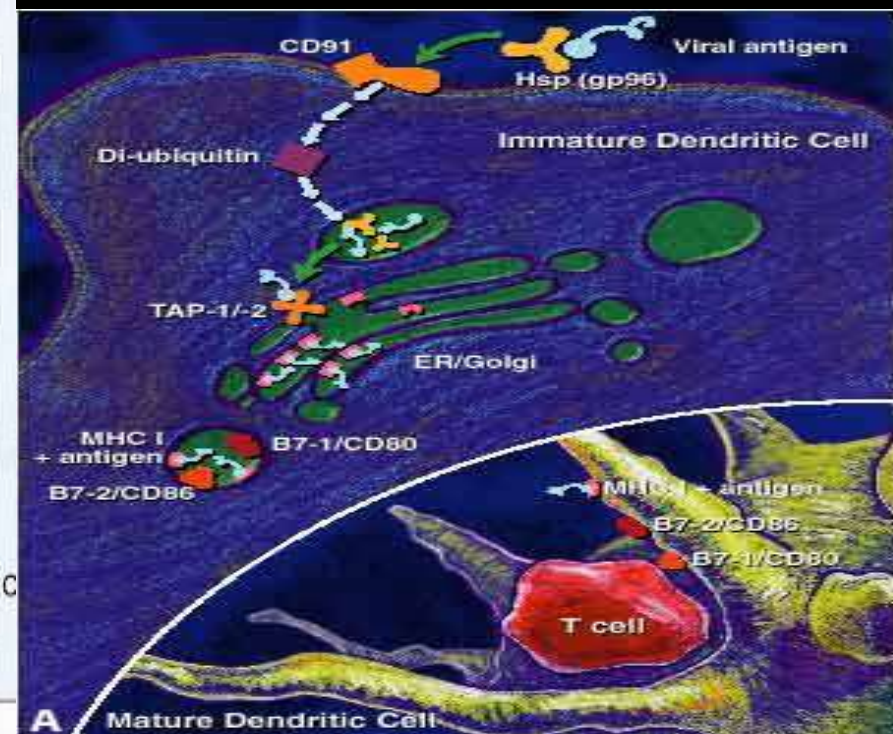
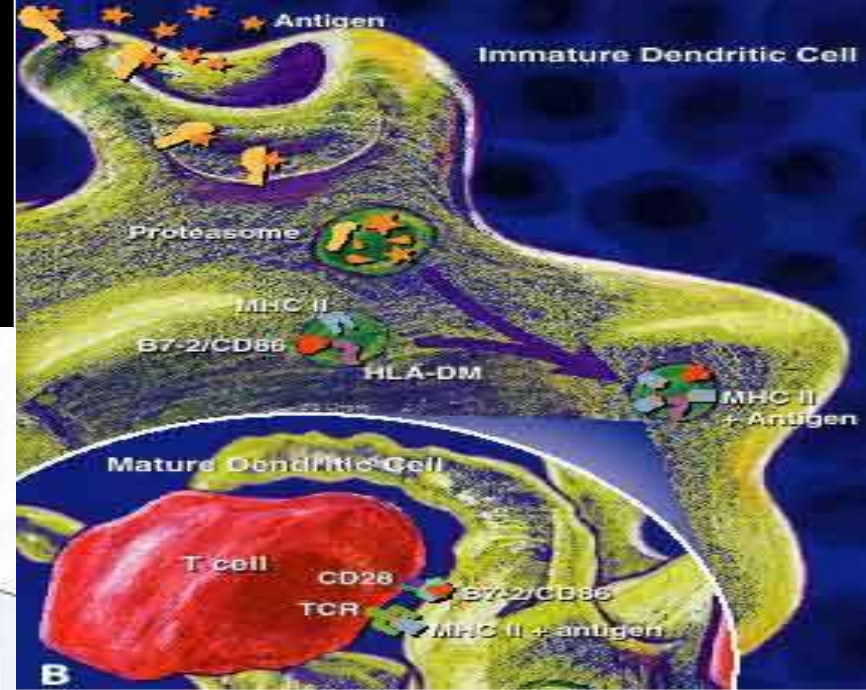
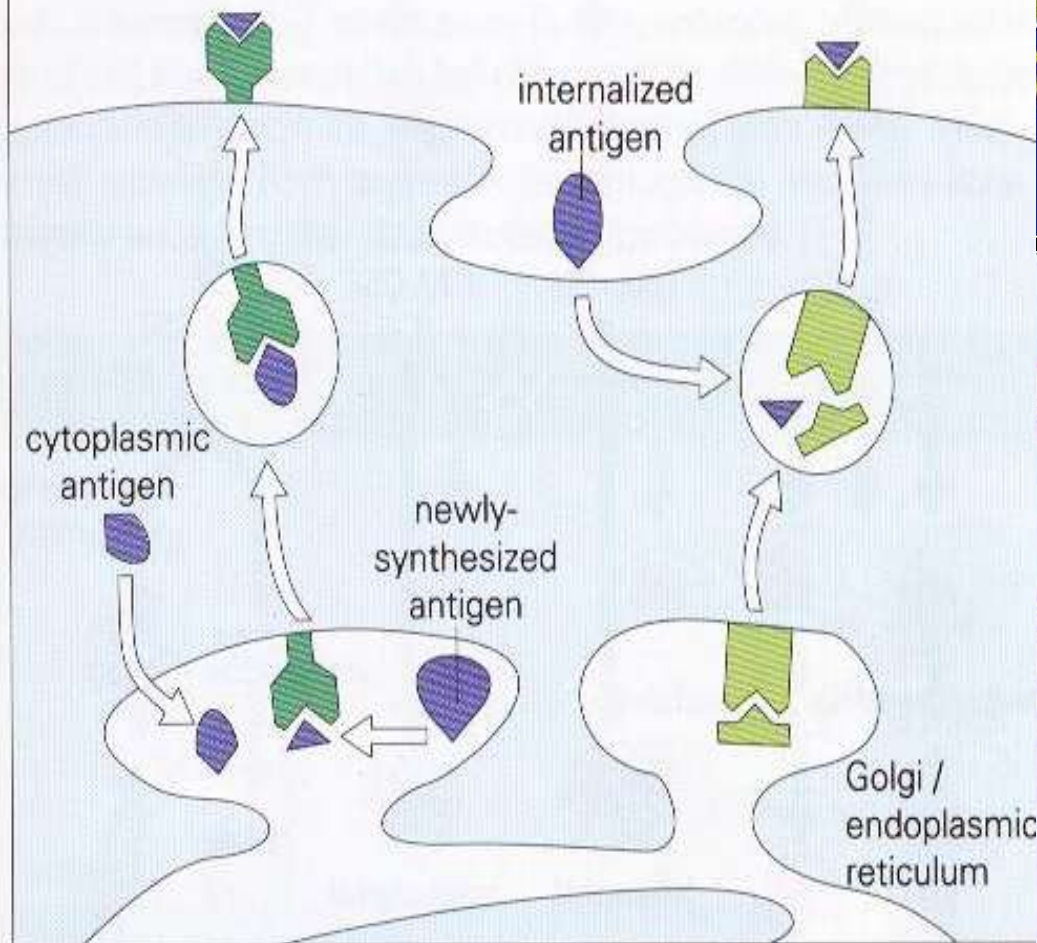
- Integrální membránový protein buněk a destiček (*Ag- transplantační*)
- 3 extracelulární domény : α -1,2,3
- α -3 spojena s mikroglobulinem β_2 a
- má vazebné místo pro CD8
- Obě N terminálové domény připravené přijmout Ag



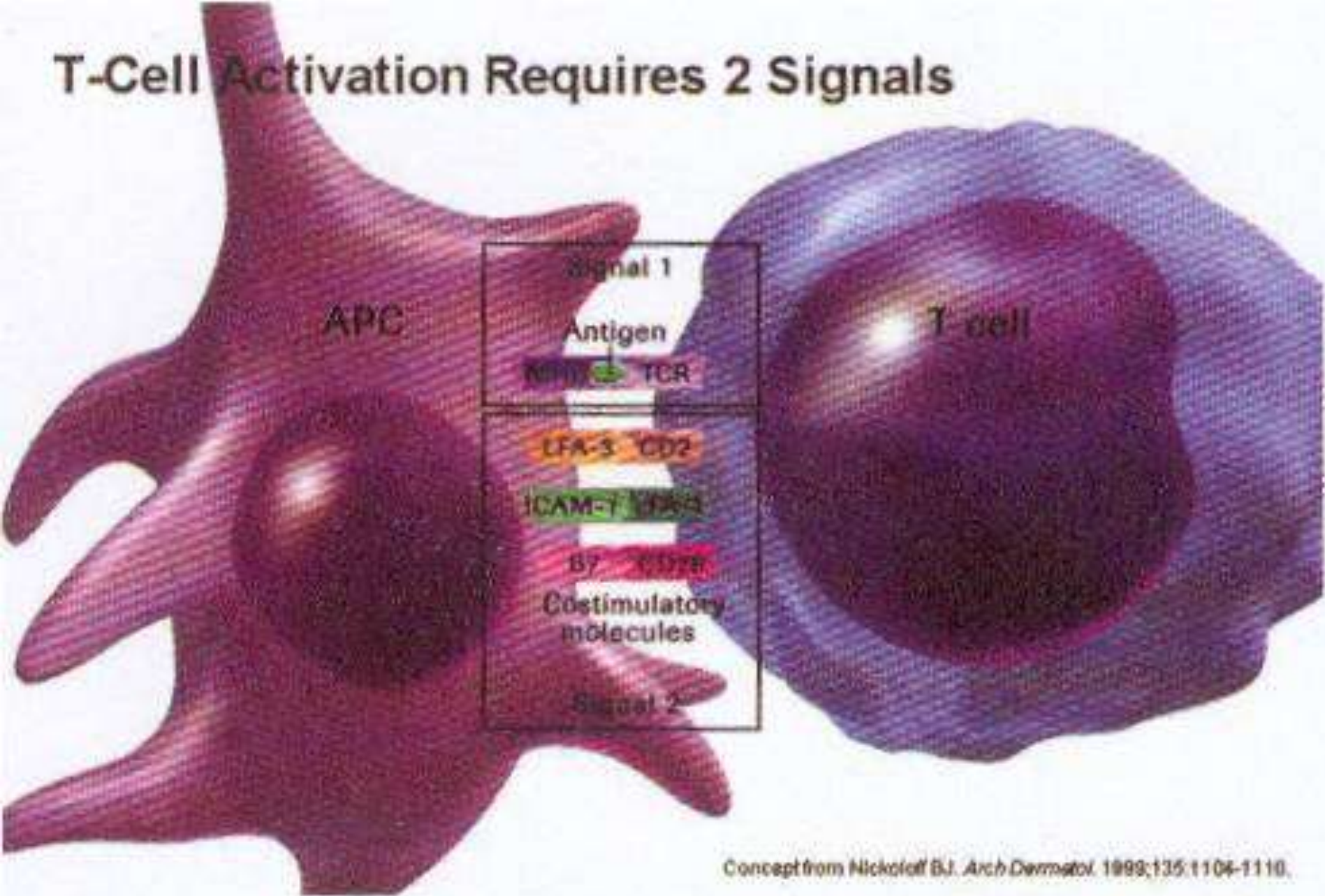
MHC class I and class II – peptide presentation Ag

class I pathway

class II pathway



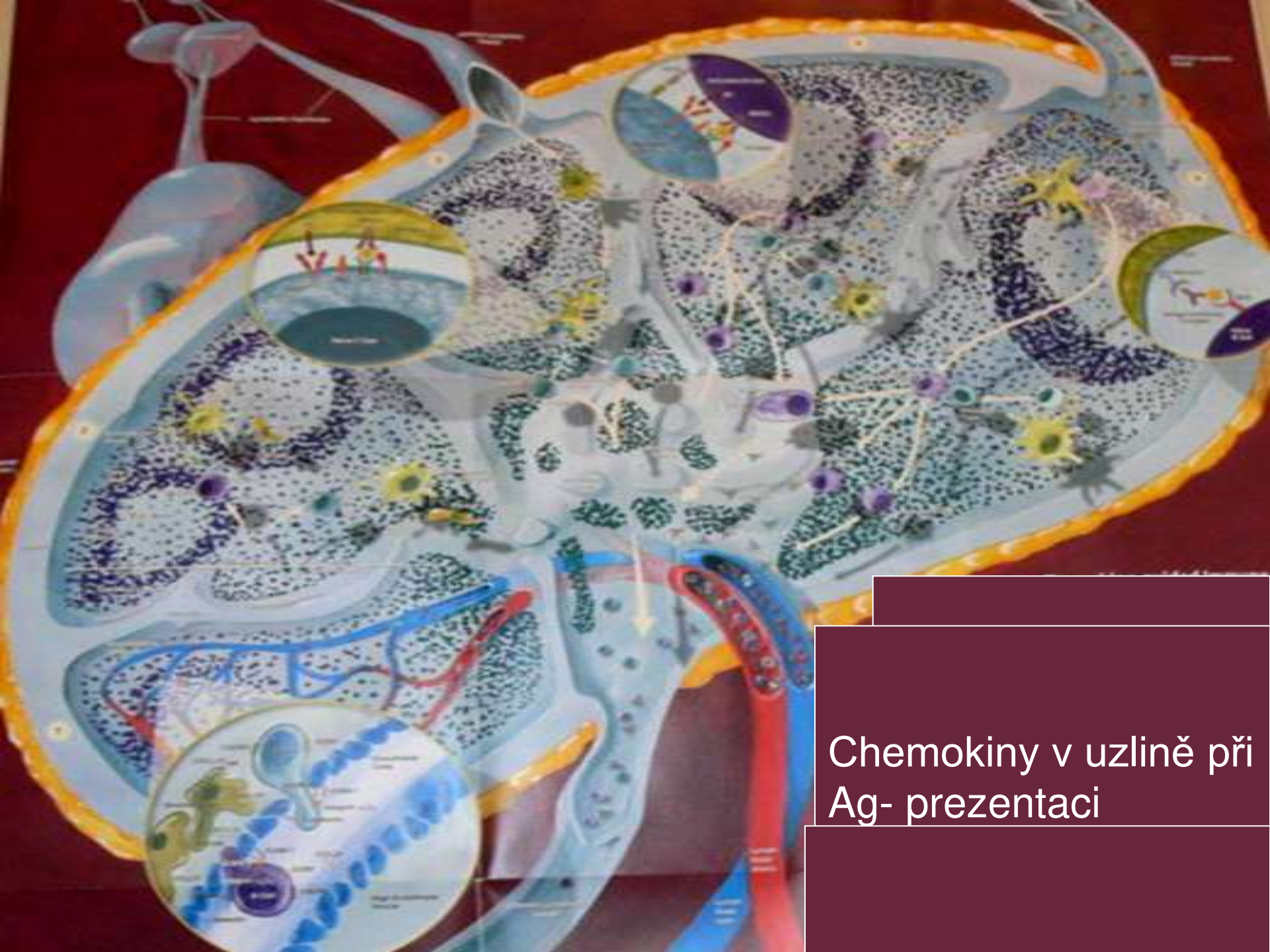
T-Cell Activation Requires 2 Signals



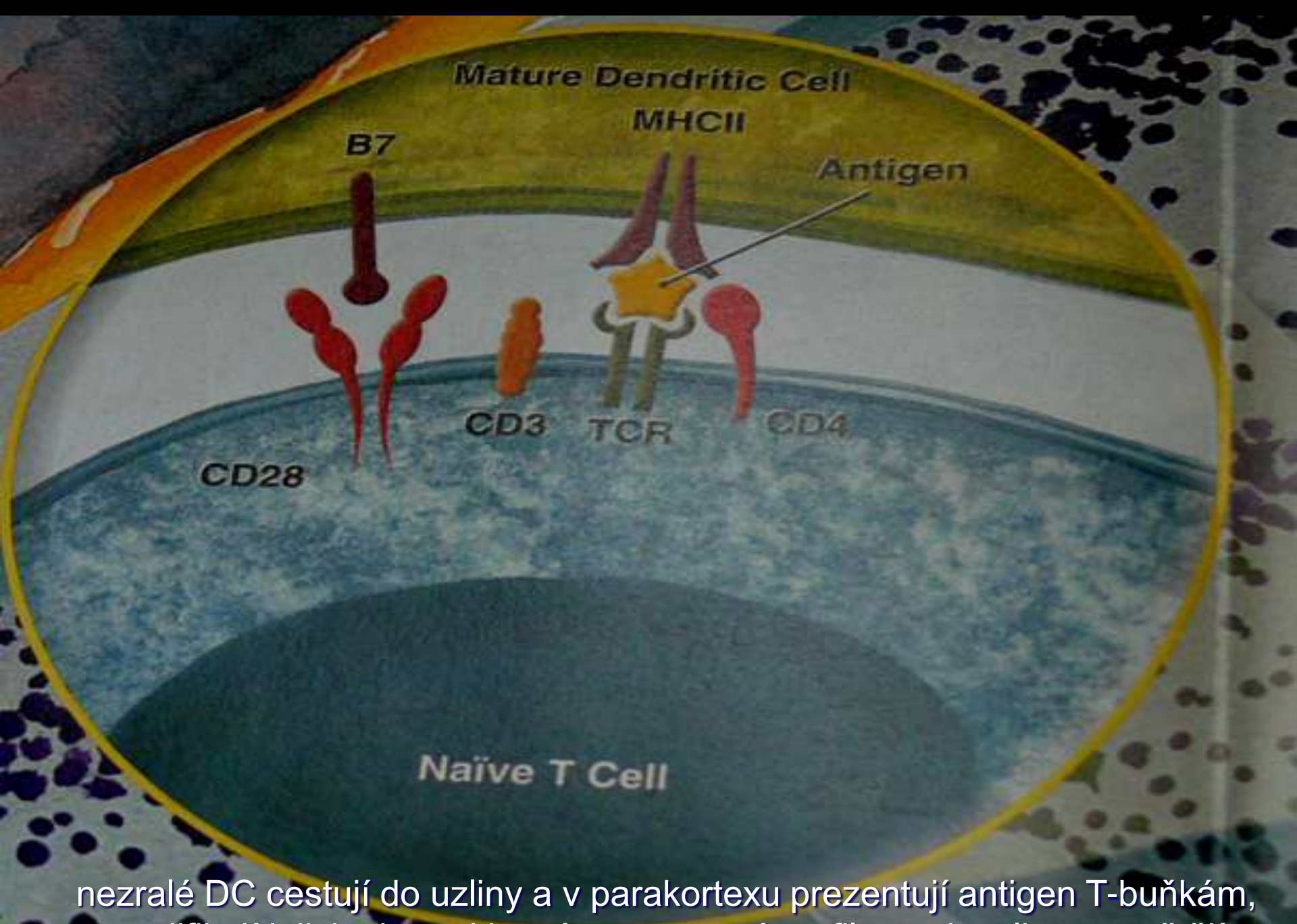
Concept from Nickoloff BJ. *Arch Dermatol.* 1993;135:1104-1110.



LFA-1 (*lymphocyte-function associated antigen*) je integrální protein, patří k adhezním molekulám, prostředkuje mezibuněčnou interakci a nachází se na všech leukocytech. U T-buněk je exprese LFA-1 nezbytná pro interakci s APC a pro indukci proliferace T-buněk

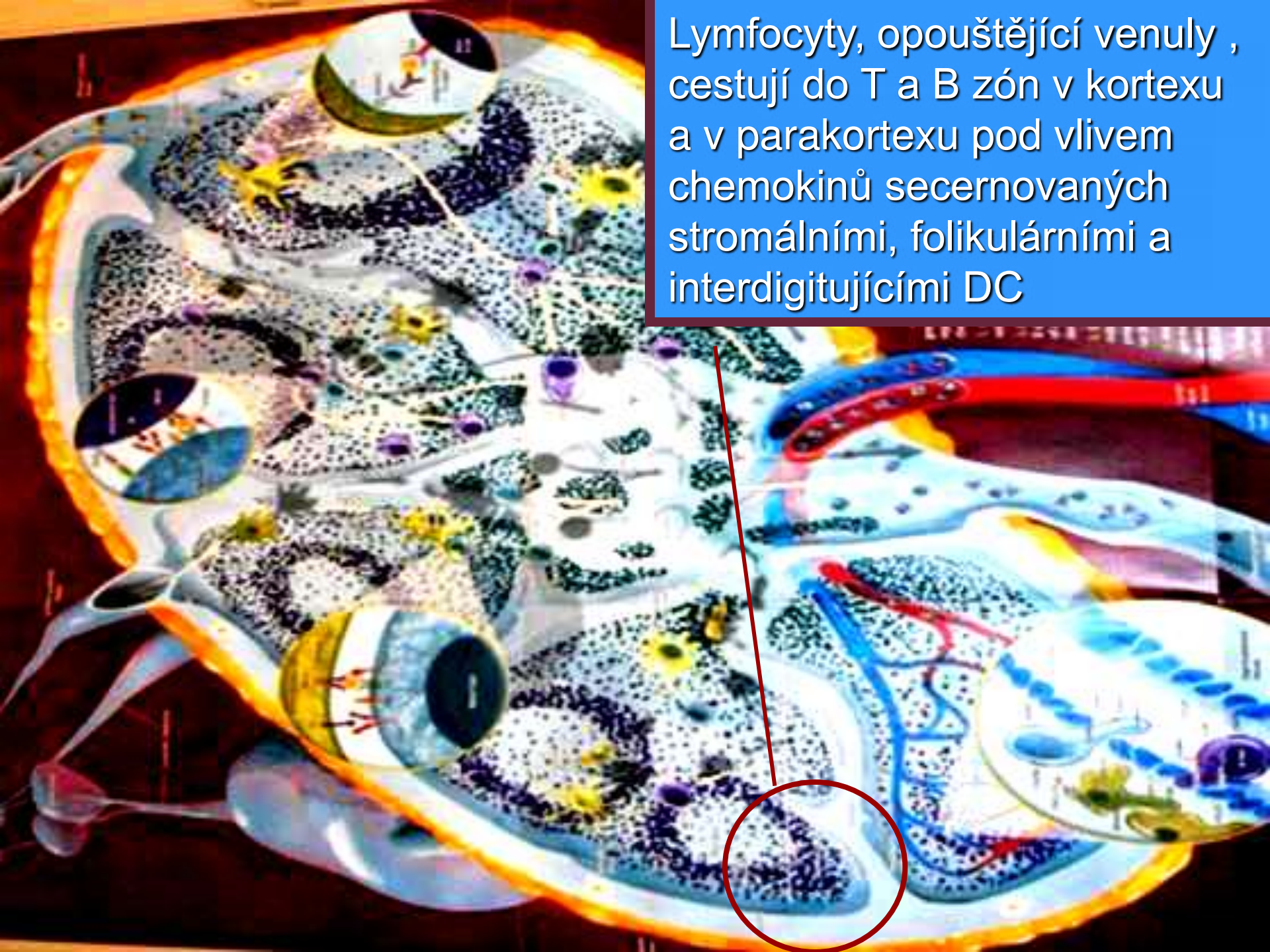


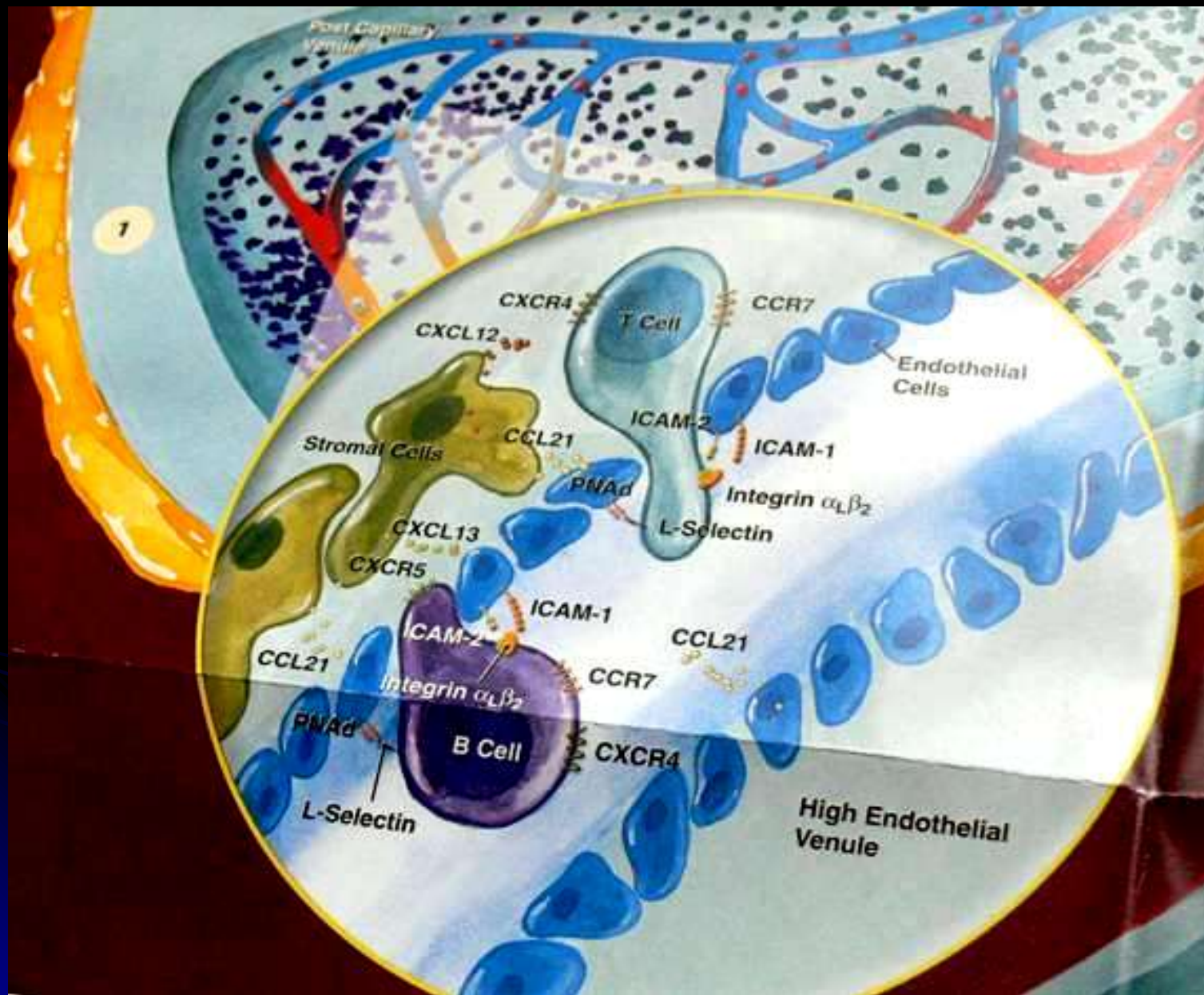
Chemokiny v uzlině při
Ag- prezentaci



nezralé DC cestují do uzliny a v parakortexu prezentují antigen T-buňkám, modifikují jejich chemokinový receptorový profil a pak uzlinu opouštějí

Lymfocyty, opouštějící venuly ,
cestují do T a B zón v kortexu
a v parakortexu pod vlivem
chemokinů secernovaných
stromálními, folikulárními a
interdigitujícími DC





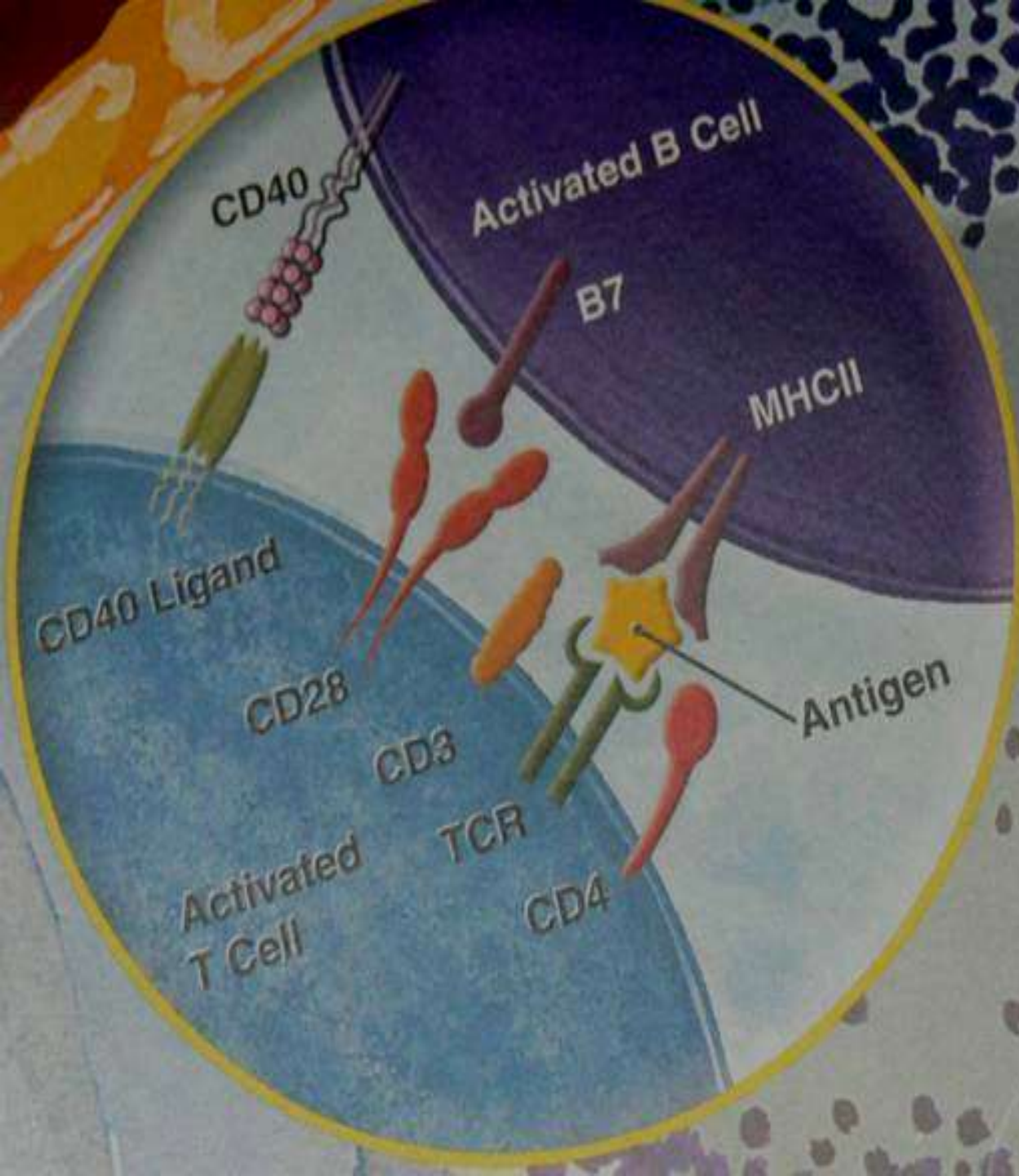
chemokiny s adhezními molekulami pomáhají extravazaci lymfocytů do uzlin skrze endotelie venul



Antigen může do uzliny vstoupit s protilátkou jako komplex Ag+Ab

a váže se na Fc-receptory na povrchu folikulárních DC - přitom jsou aktivovány okolní B-buňky.

Samotný Ag je zavzat do interdigitujících DC a prezentován naivním T buňkám

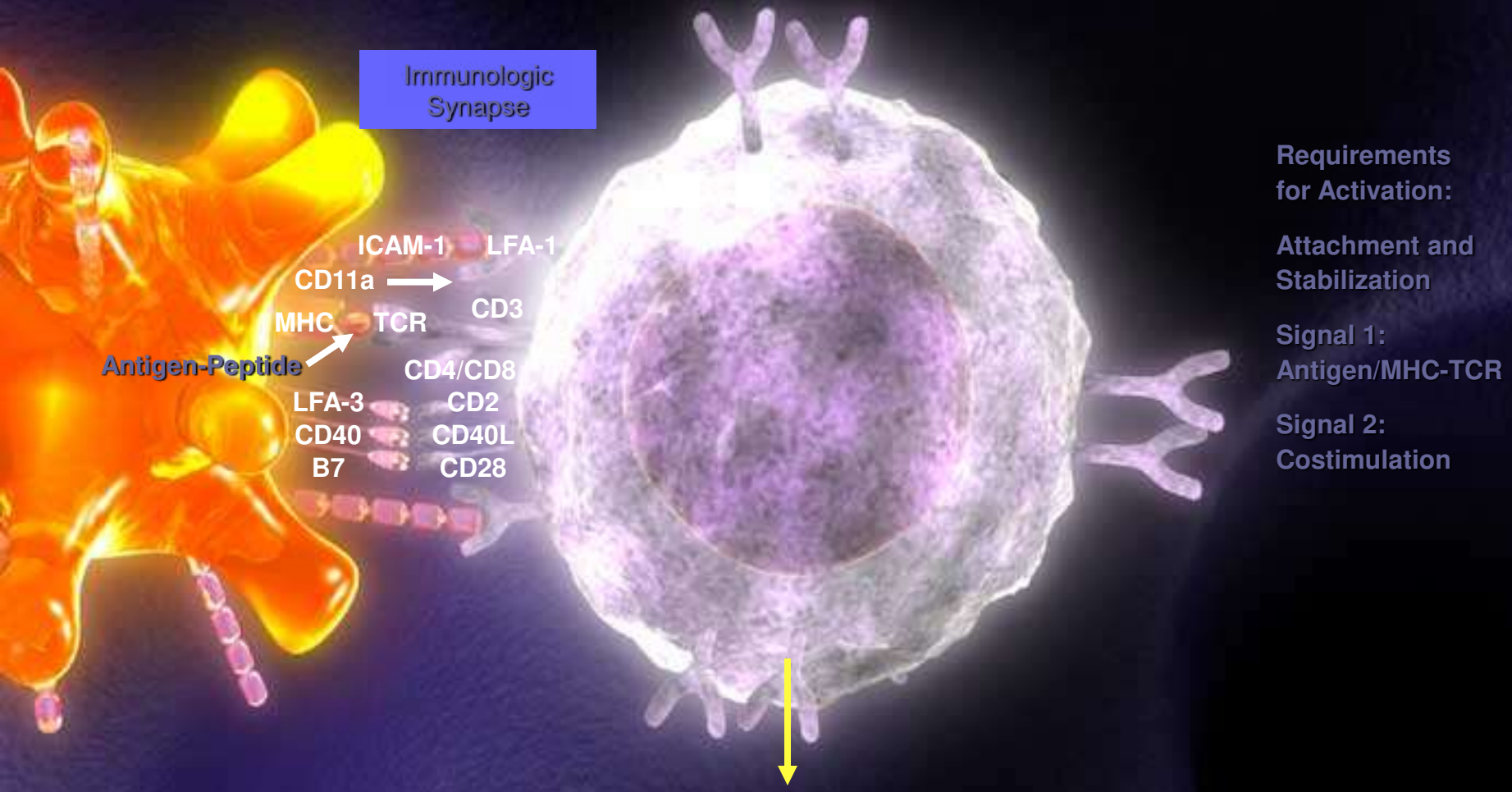


Aktivované T-buňky reagují s B-buňkami a produkují generace paměťových a plasmatických B-buněk

Step 1 - T-Cell Activation in the Lymph Nodes

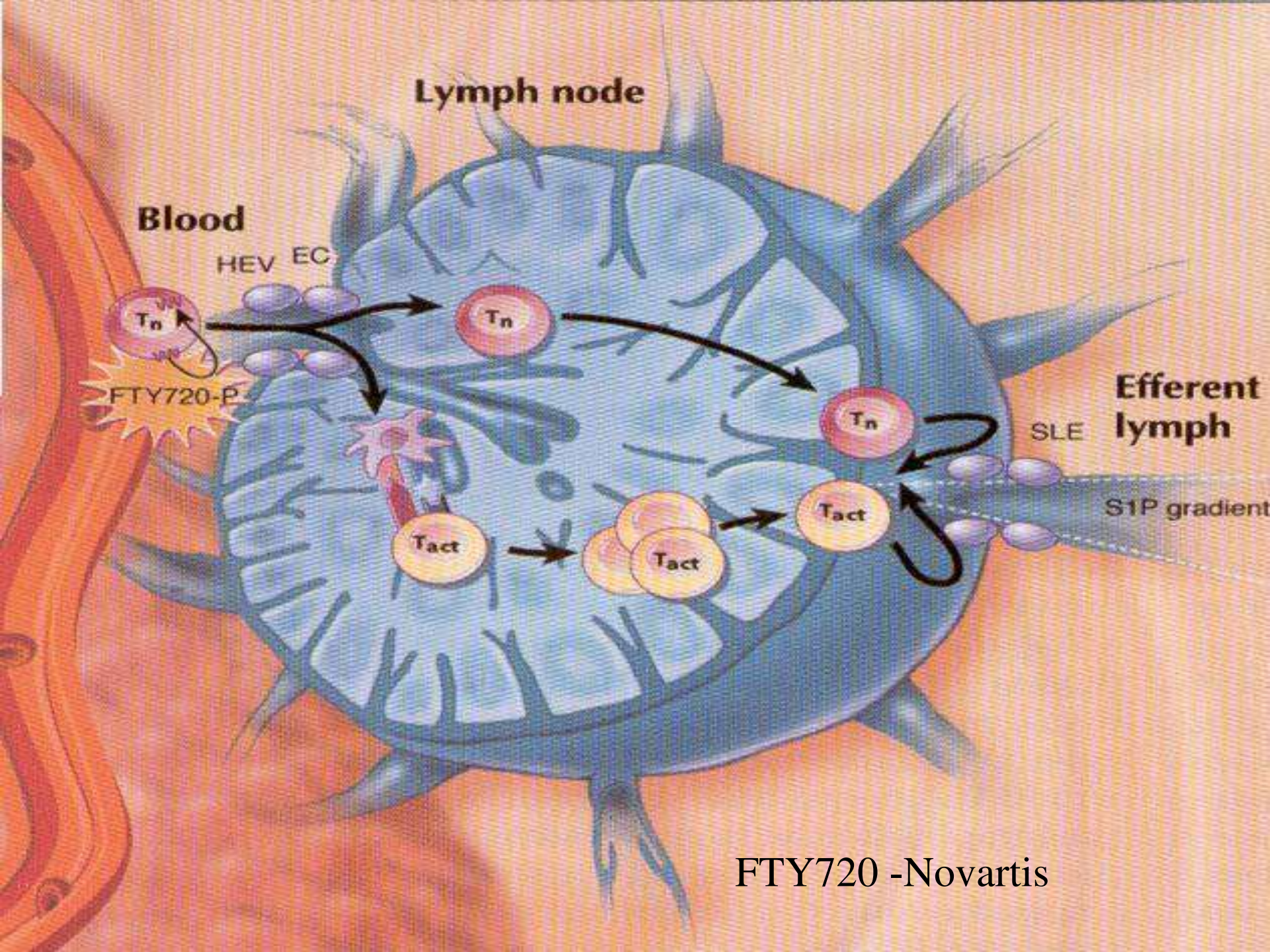
APC

T-Cell



- Requirements for Activation:
- Attachment and Stabilization
 - Signal 1: Antigen/MHC-TCR
 - Signal 2: Costimulation

T-Cell Activation, Proliferation, and Cytokine Production

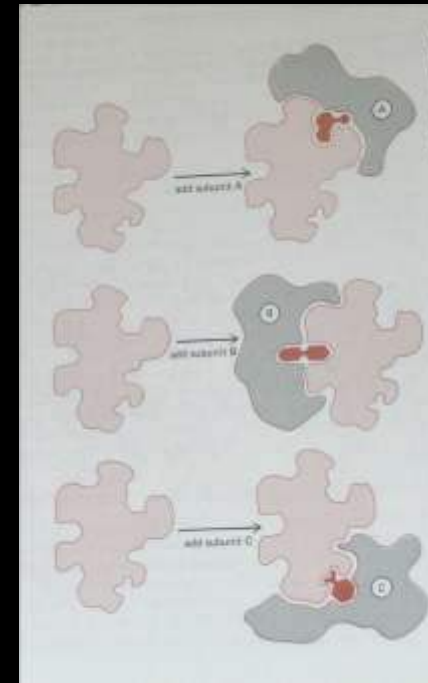


FTY720 -Novartis

Mikrodomény imunitních buněk

současný výzkum se soustředil na způsob signalizace mezi leukocyty

- vedle cholesterolu a glykosfingolipidů jsou v určitých mikrodoménách malé, regulační tetraspaninové proteiny, které podle své kapacity organizují klastry klíčových molekul a pomáhají adhezi, proliferaci a antigen prezentaci.
- Podrobnosti nejsou dosud dostatečně vysvětleny.
- Mikrodomény hrají roli v maligních chorobách.



Wright M.D. et al. Tissue Antigens 2004,64,533-42
Berdichevski F. et al.: Traffic 2006,Dec 20
Allen JA et al.: Nature Rev.Neuroscience 2006, Dec29

Vakcinace Langerhansovými buňkami

LC jsou potentním aktivátorem imunitní odpovědi.

Navození tolerance vakcinací :

- *u kontaktní alergické reakce*
- *v onkologické terapii (melanom)*
- *virové choroby*
(Steinman- Stresa 2001)

THE AUSTRIAN ACADEMY OF SCIENCES & HANSA INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION
INTERNATIONAL CANCER VACCINE SYMPOSIUM
APRIL 12-14, 2007
AUSTRIAN ACADEMY OF SCIENCES, FESTIVE HALL,
VIENNA, AUSTRIA

OAW

CANCER VACCINES: **CAN WE CURE ONLY MICE?**

PRELIMINARY PROGRAM

CHAIRMAN: Günter Stross
Dean L. J. Allen

THURSDAY 12 APRIL 2007

16:00 REGISTRATION

17:30 WELCOME

18:00 KEYNOTE LECTURE:
THOMAS WALDMANN (National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD, USA):
"TARGET THERAPY OF HUMAN CANCER - A CRITICAL APPRAISAL"

19:00 RECEPTION AT THE AAS FLOER

FRIDAY 13 APRIL 2007

Vakcinace dendritickými buňkami

Toleranční funkce DC není náhodná - je to každodenní kritická role při jejich cestě lymfoidním orgánem - neustále rozeznávají „self“ a „infekční nonself“

(Steinman- Stresa 2001)

Imunointervenční budoucnost

- **antagonisté CCR 3 a RANTES** (*regulated on activated normal T cell expressed and secreted*)
- **novým cílem se stane chemokine z bazálních buněk a endotelu TARC** (*thymus and activation regulated chemokine*)

Tokura a spol : Experimental Dermatol 2001

- **genomová terapie** (*nyní 500 cílů, bude jich 10000*)
- **embryonální kmenové buňky** (*stem cells*) -zatím u člověka nepoužitelné pro časnou degeneraci buněk, nicméně veliká naděje pro demyelinizační choroby

SALT-

**Skin associated lymphoid
tissues**

-

*integrovaný systém
imunitního dohledu určený
pouze pro kůži*

Součásti SALTu

- specializovaný soubor dendritických antigen-přezentačních buněk v epidermis (buňky Langerhansovy)
- periferní lymfatické cévy a uzliny, které tento systém drénují
- specifická populace recirkulujících T-ly se zkrácenými telomerami a homingem v epidermis

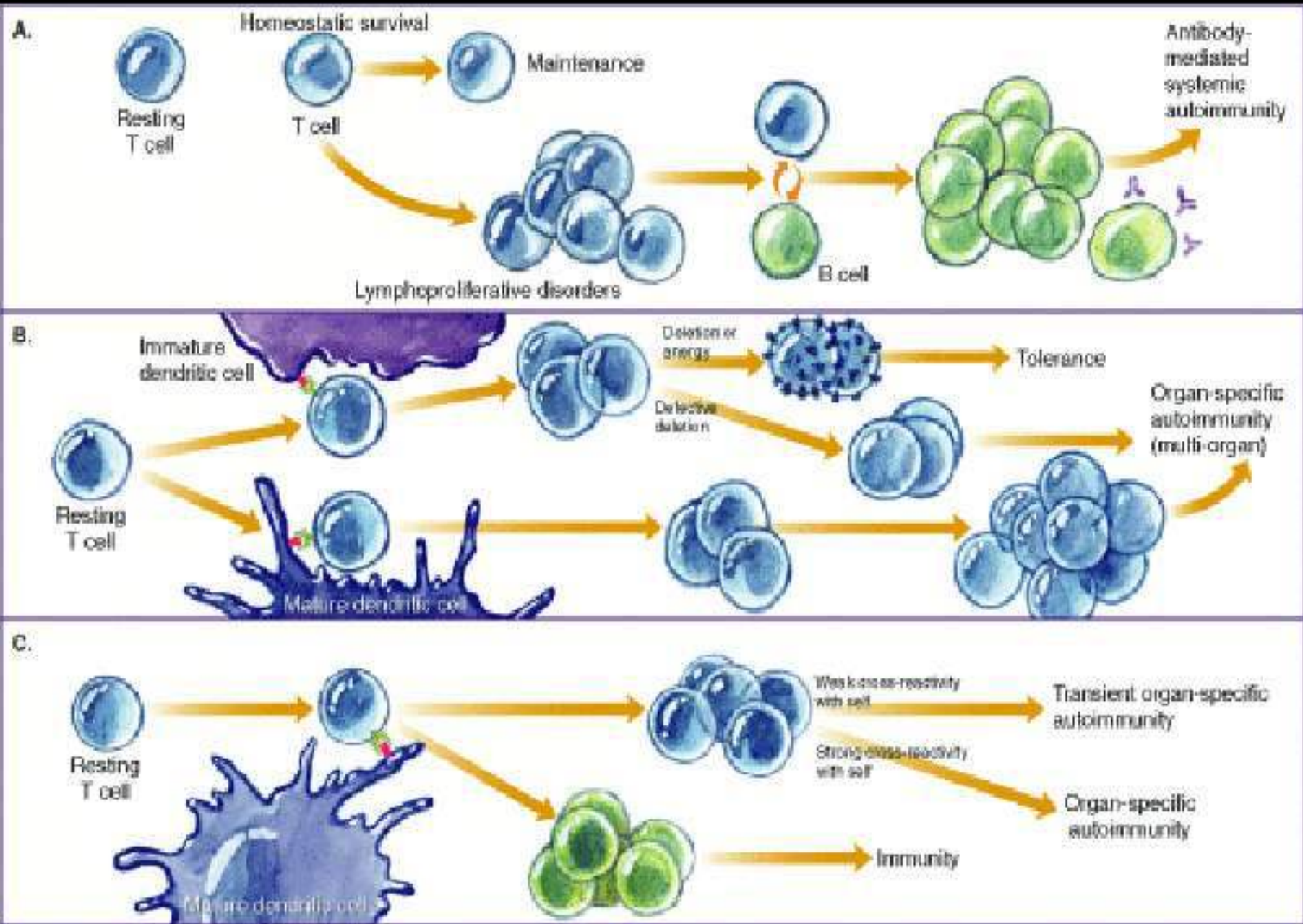
Wu K et al.: Abstr Ann Mee ESDR 1999, JiD 2002,113,479

- keratinocyty s produkcí imunoregulačních molekul a schopností diferenciačního rozeznání (např. KC exprimují ligand Jagged-1 pro membránový R NOTCH-1 regulující aktivaci, maturaci a migraci DC)

Miele et al.: Abstr. Ann Mee SID v LA 2002, poster 563

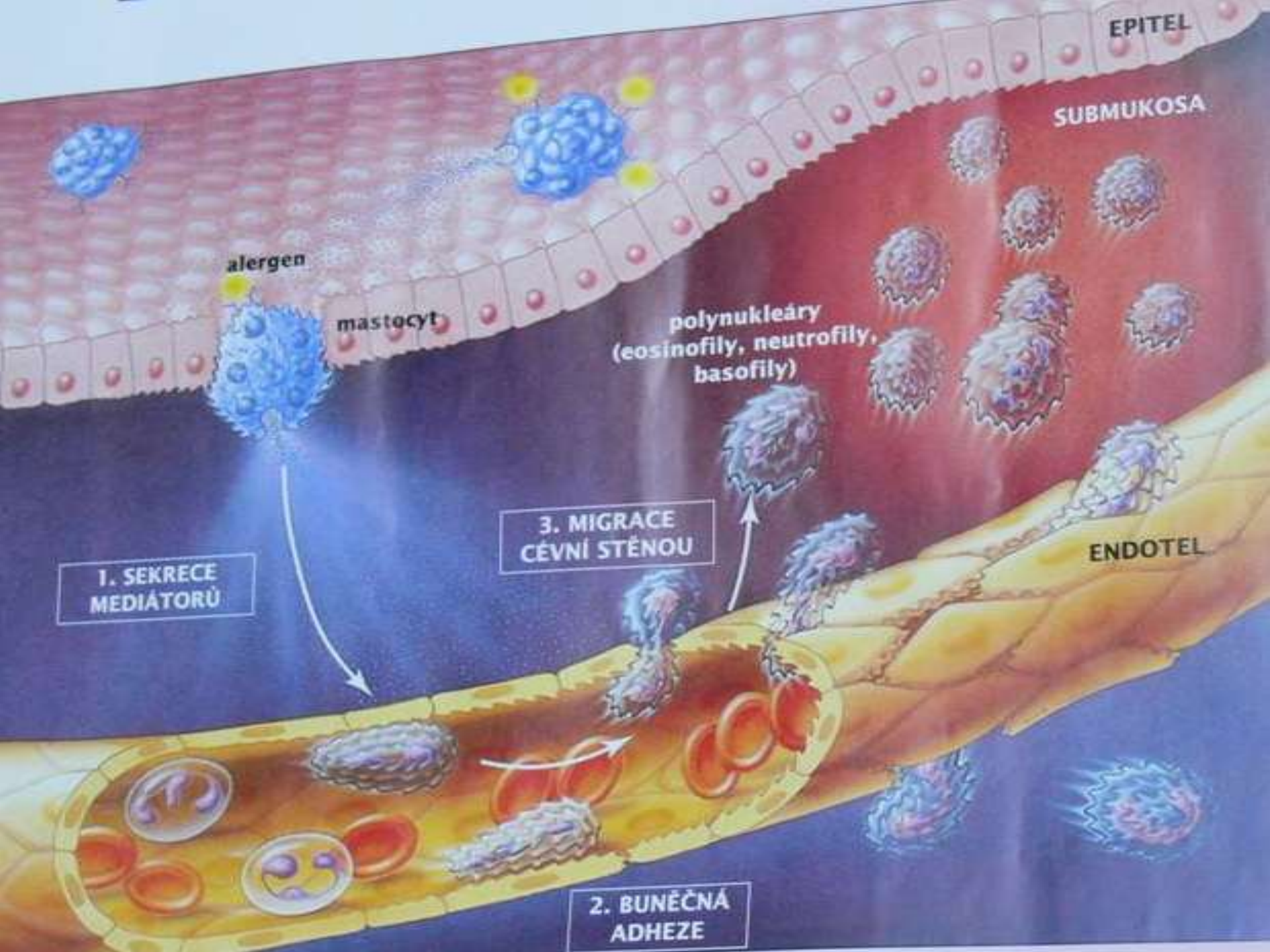


DEKLI ZA VASI POZORNOST!



Cytokinové modulátory

- *Cytokiny trvají 24 hodin !*
- *v AD blokáda IL-4 a IL-5, např. pomocí antimykotik (anti-CD-3 Th2)*
- *protizánětlivý IL-10 potlačuje imunitní odpověď*



EPITEL

SUBMUKOSA

alergen

mastocyt

polynukleáry
(eosinofily, neutrofilly,
basofily)

ENDOTEL

1. SEKRECE
MEDIÁTORŮ

3. MIGRACE
CÉVNÍ STĚNOU

2. BUNĚČNÁ
ADHEZE