



Langerhansovy buňky a atopická dermatitida

P.Barták

DC jsou tkáňovým přechodem mezi přirozenou a adaptativní imunitou

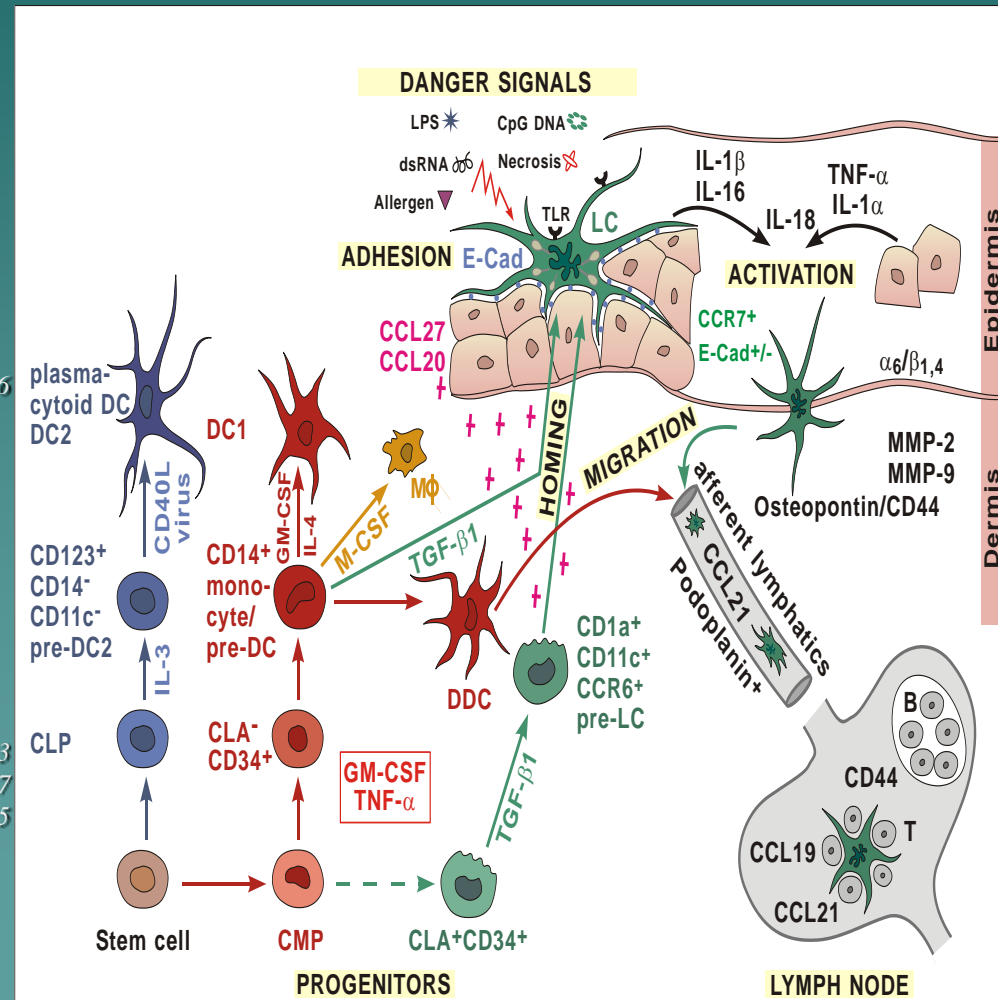
LC a dermální DC jsou hlavními aktéry v AD

Biedermann T.: *Acta Derm Venereol* 86;99,2006

Některé subpopulace :

- ◆ plasmacytoidní PDC (rozeznání virů aktivací TLR)
- ◆ myeloidní (jako makrofágy-CD14)
- ◆ inflamatorní epidermální IPDC

Kim J-S, J Hanifin et al.: 8. Workshop on Langerhans Cell-Tokyo 2003
 Tilo Biedermann et al.: *JiD Symp Proc* 2004,9,15-17
 Růžková D et al.: *Čas Lék čes* 144;825,2005



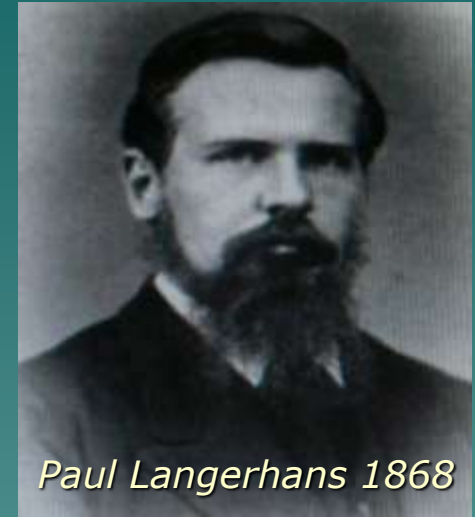
The fascinating story that began in 1868

Wolff K in Schuler G: *Epidermal LC*, CRC Press, 1991

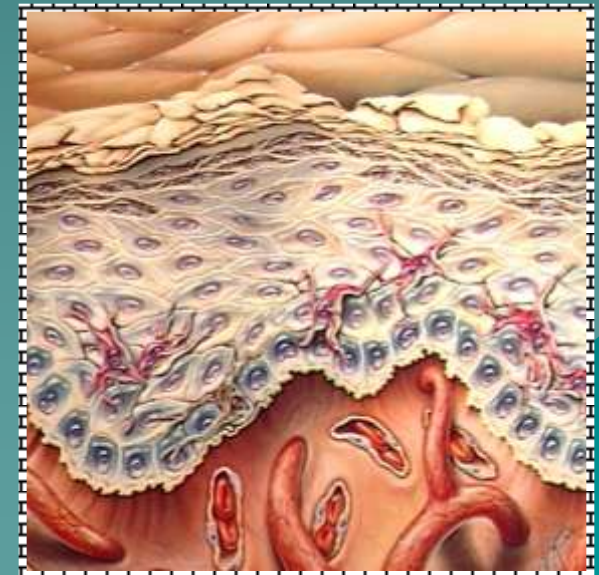
- ◆ Původně považované za „obnošené“ melanocyty

Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD: J invest Dermatol 37;51,1961

- ◆ domnělé náleziště v okolí vlasového foliklu
- ◆ funkce nejasná



Paul Langerhans 1868



Silberbergová - Kopf 1968

v New Yorku

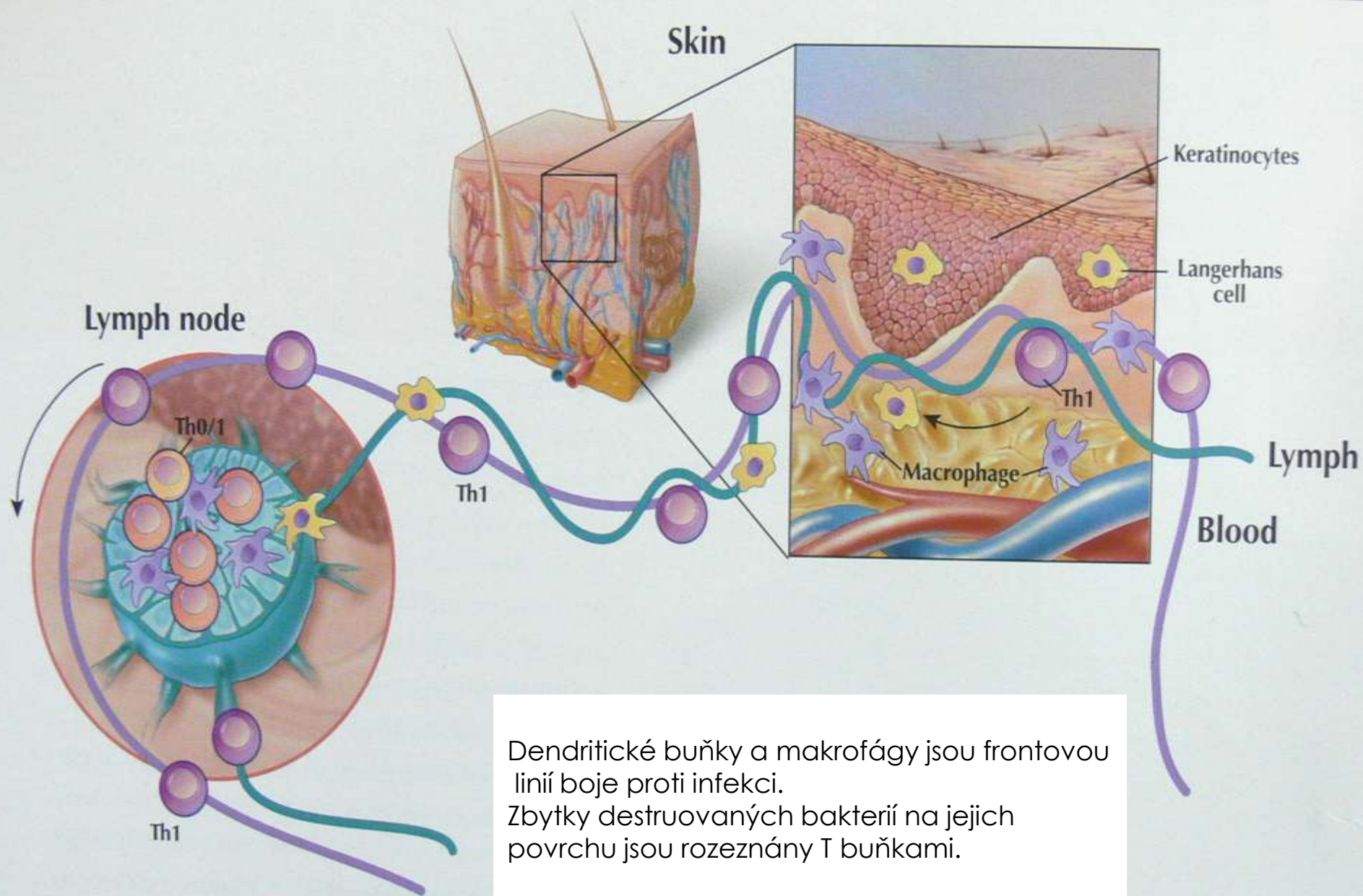
**LC – monocytárního původu - regulátory
buněčné imunitní reakce se schopností
prezentovat i tolerovat**

- ◆ *Langerhansovy buňky mají Ag-prezentační funkci a*
- ◆ *současně produkcí indoldioxygenázy inhibují T-buněčnou odpověď*

von Bubnoff et al.: J invest Dermatol 123;2004,298

- ◆ *auto- i parakrinně secernují lipidové mediátory (modulace zrání ,polarity Tb, produkci cytokinů etc)*
- ◆ *akcí cyklooxygenázových enzymů produkují imunosupresivní prostanoidy z arachidonové kyseliny*

Gualde N a spol: Immunology and Cell Biology 2004 DOI



Dendritické buňky a makrofágy jsou frontovou linií boje proti infekci. Zbytky destruovaných bakterií na jejich povrchu jsou rozeznány T buňkami.

Po signálech nebezpečí, včetně TLR, DC cestují do lymfatické uzliny, aby aktivovaly naivní T_b a jejich cytokiny



Funkce sekundárních lymfatických orgánů:

setkání ve fyzickém kontaktu prezentujících Ag specifických DC s B a T-b. Někdy cestují daleko a vedou je na cestě hlavně **chemokiny**

- 1) Chemokiny a adhezní molekul vystupují přes endotelie do tkáně uzlin (ICAM, CCL7, CXCL12 etc)
- 2) ve tkáni buňky cestují do B- a T-zón a jsou vedeny chemokiny do parakortexu, které produkují folikulární a interdigitální DC
- 3) nezralé DC cestují z periferie, cestou dozrávají a prezentují Ag v parakortexu T-buňkám. Ty se diferencují a chemokiny modifikují jejich receptorový profil a pak uzlinu opouštějí
- 4) mohou do uzliny přijít spojeny s Ab; těch se ujímají interdigitující DC a prezentují je T- a B-buňkám. Vznikají paměťové a plasmatické bb
- 5) Ag-Ab komplexy se vážou na Fc komplexy na povrchu folikulárních DC. Antigeny stimulují okolní naivní B-buňky – v marginálních zónách vznikají **paměťové a plasmatické buňky**

Funkce epidermální LC jednotky



jedna LC vykonává dozor nad
53 keratinocyty (KC)
to potvrzuje oprávněnost starší
hypotézy o existenci
epidermální LC jednotky

Bauer, Fartaschová et al. SCUR 2000

LC-jako všechny DC-jsou ve tkáních v
nezralém stavu (nemají na povrchu
aktivační molekuly)

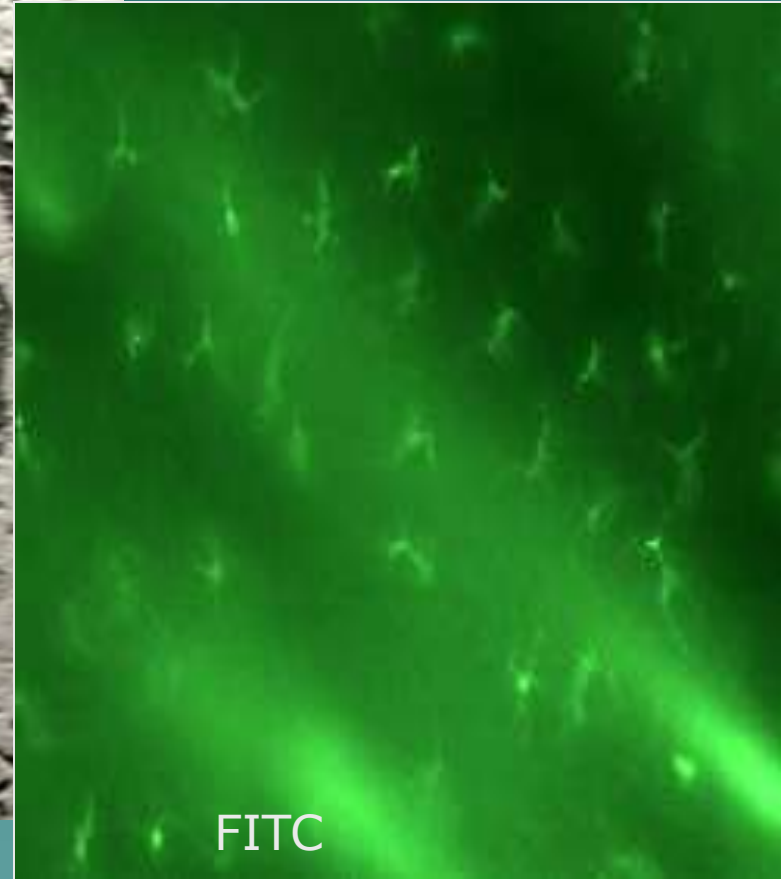
Jejich úkol: varovat a uklid

Aktivují-li jen T_{reg} - tolerance

Teprve zralé DC (spec. markry na povrchu)
mohou aktivovat naivní T_h

Rožková D et al.: Čas Lék čes 144;828,2005

LC a Birbeckova granula



FITC

Birbeckovo granulum – záhada několika desetiletí

- ◆ BG vznikají vs. v tubulárním endosomálním recyklujícím kompartmentu, kde se hromadí **langerin** CD207 (lektin typu C vázající mannozu)
- ◆ distribuce langerinu a
- ◆ biogeneza Birbeckových granul závisí na aktivitě molekul **Rab 11** (marker recyklujících endosomálních membrán)

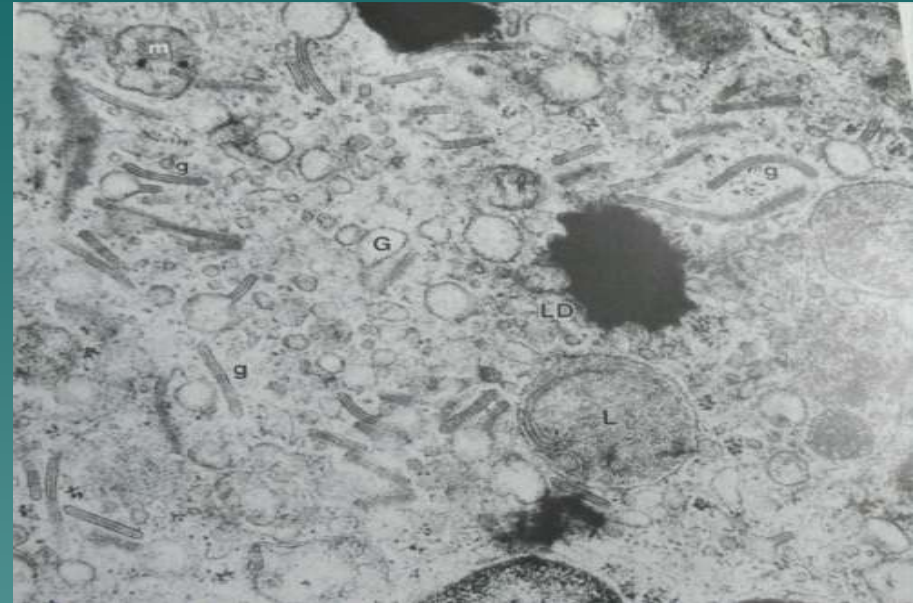
McDermott R et al.: *AnnMee ESDR Wien*,2004, abstr148

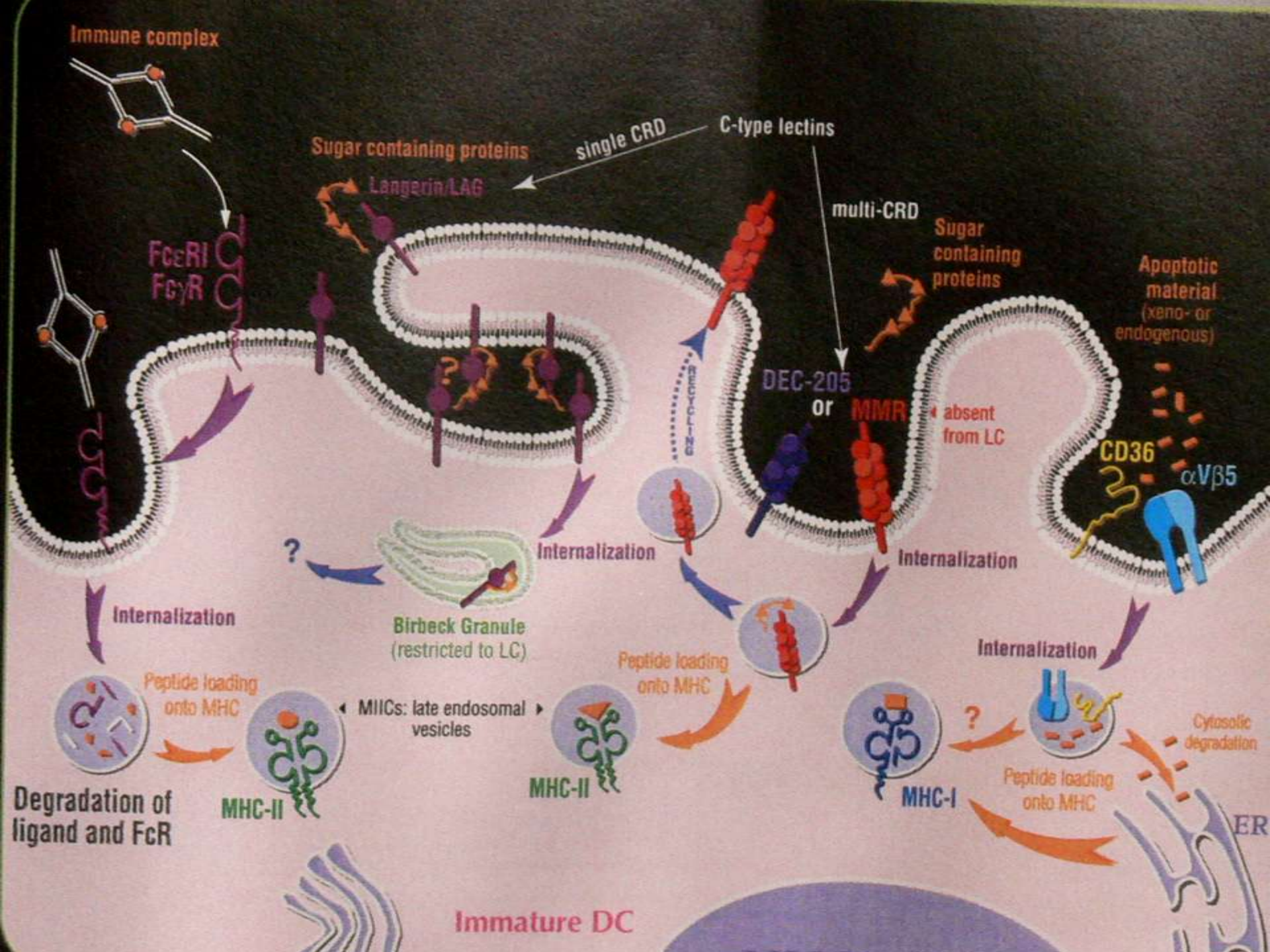
McDermott R et al.: *J invest Dermatol* 123;72,2004

- ◆ **Langerin** je endocyticky vázaný marker a, exprimovaný na LC a na epitelích
- ◆ pro formaci BG jsou základem karbohydrátové rozlišovací domény (CRD)
- ◆ při jediné změně CRD vznikají jen přeházené membrány

Saeland S *J invest Dermatol* 117;1003,2004

Barták P et al.: *Dermatology* 2000,Wien 1993, abstr 374





① DC recruitment to T-cell area

MIP-3β
6CKINE

CCR7

CD83

② Initial binding
DC-SIGN

ICAM-3
CD11a/18

③ Immunological Synapse

CD54

CD86

CD28

CD80

MHC-I

CD8

or

CD4

MHC-II

CD58

Naive
CD8⁺ or CD4⁺
T Cell

Activation
TCR / CD3

CD154

CD11a/18

CD54

Cytokines - RANK
④ Response to T-cell

CD40

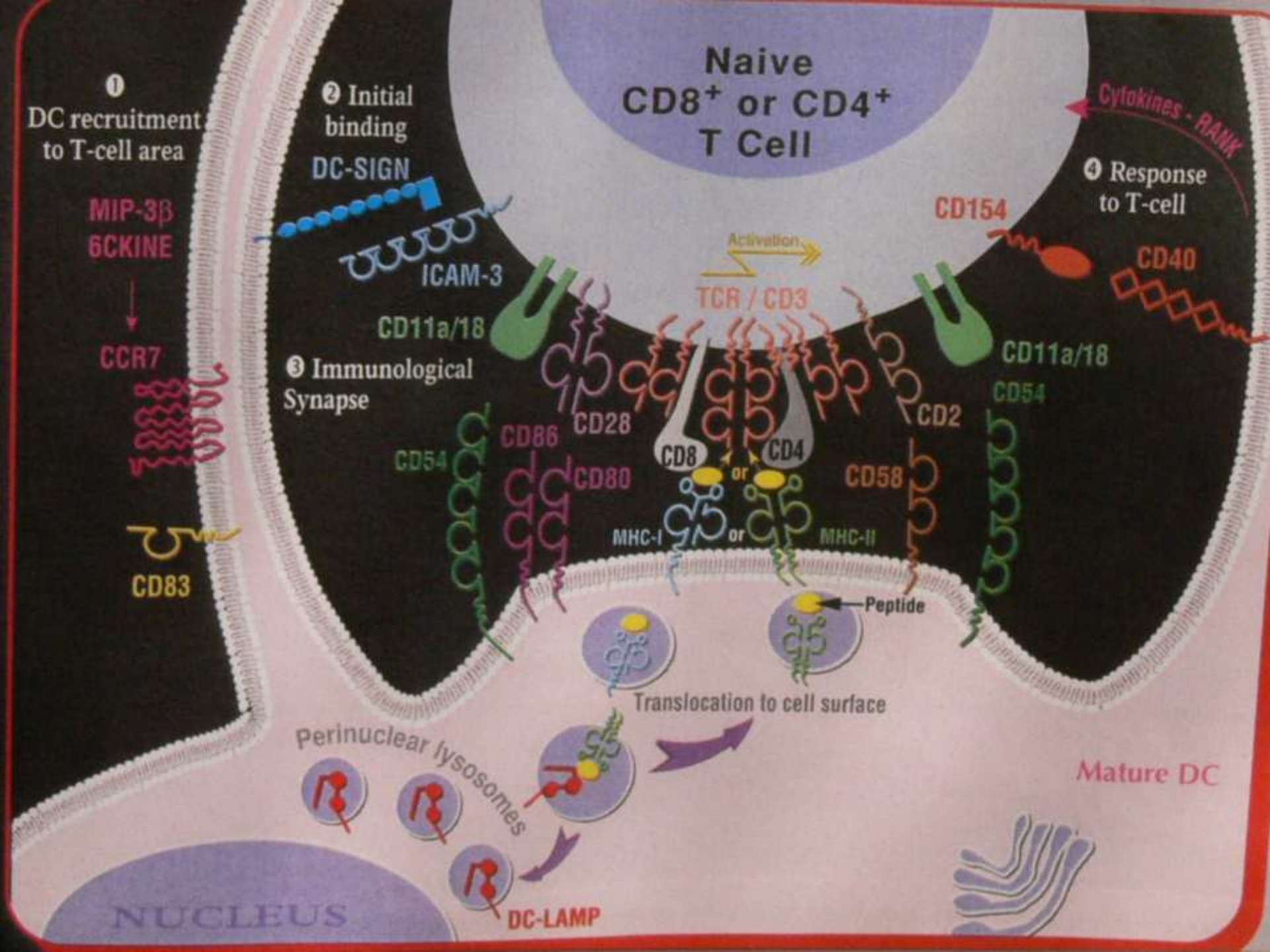
Peptide

Translocation to cell surface

perinuclear lysosomes
DC-LAMP

Mature DC

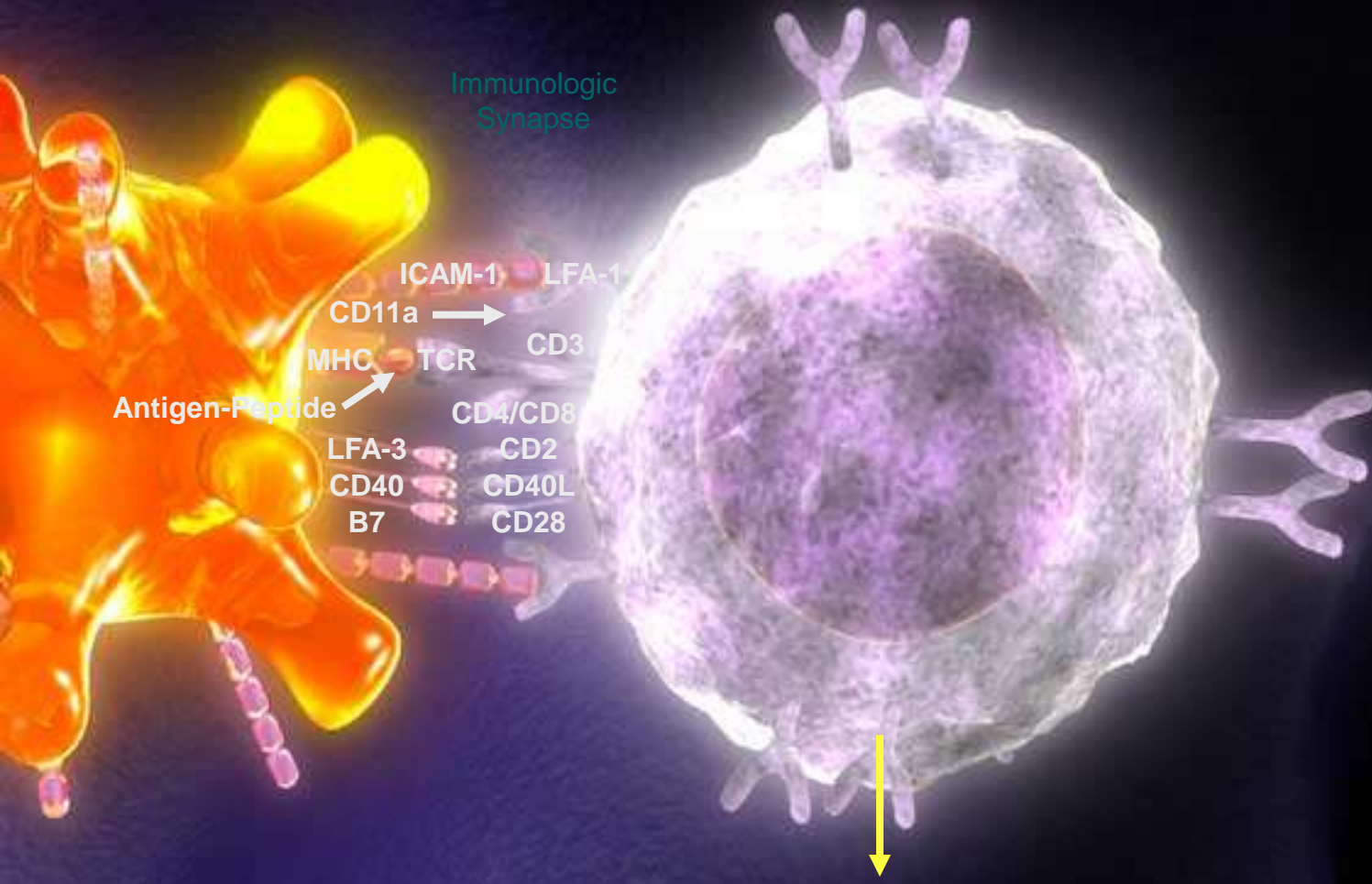
NUCLEUS



Step 1 - T-Cell Activation in the Lymph Nodes

APC

T-Cell



Requirements for Activation:

Attachment and Stabilization

Signal 1:
Antigen/MHC-TCR

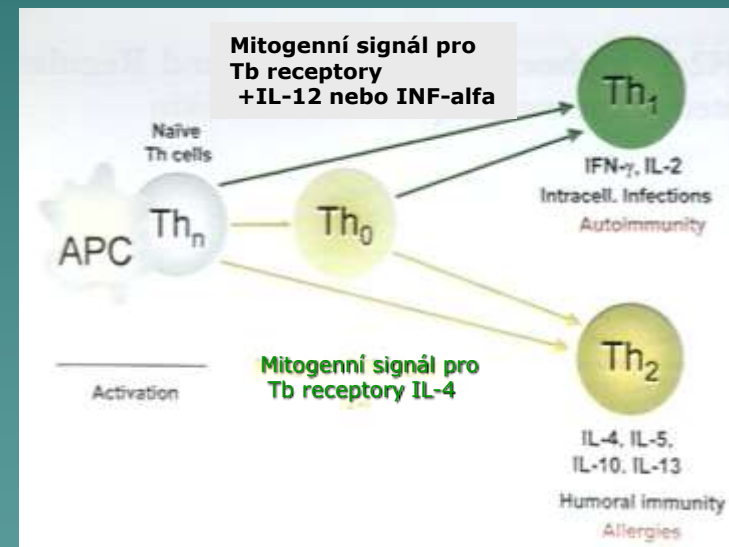
Signal 2:
Costimulation

T-Cell Activation, Proliferation, and Cytokine Production

-atopická dermatitida je T-lymfocytární systémovou chorobou– SAIS

(**s**ystemic **a**llergic **i**nflammatory **s**yndrom)

- ◆ *extrinzická AD* většinou spojena se senzibilizací na alergeny prostředí a s vyšším IgE -, nemusí být zřejmá souvislost s atopií
- ◆ *intrinzická AD* - cca 30% , porucha rovnováhy Th1/Th2 odpovědi, porucha PG metabolismu a defektní funkce bariery a keratinocytů, apoptóza eosinofilů, APC+ IgE v epidermis, zřejmý vztah k atopii



Paradigma Th1 a Th2

◆ *Porušená homeostáza obou Tb populací :*

Th1 - $\text{INF}\gamma$, IL-2, $\text{TNF}\alpha$ - potlačuje **IgE**
(obrana proti bakteriím a virům)

Th2 - IL-4, IL-5, CCR4 - favorizuje
produkci IgE (původně proti parazitům)

chemokin CCL 17-TARC indukuje dominanci
Th₂ - pivot AD

Vestergaard et al.: Exper. Dermatol doi: duben 2004



DICHOTOMICKÁ ÚLOHA IL-13

- ★ nadměrný IL-13 v AD lézích stimuluje Tb k preferenci Th2
- ★ v synergii s $\text{INF}\gamma$ navodí v místě zánětu smíšený fenotyp s Th1 -chronicita a CCL22
- ★ IL-13- zdroj CCL2 a CCL5 (RANTES)

Purwar R et al.: J invest Dermatol 126;1043,2006

atopická dermatitida chronická





AD bývala spojována s buněčnou imunitní reakcí (v rozporu s atopickým zvýšením IgE a s IgE alergickou reakcí)

- ◆ až byly nalezeny IgE molekuly na LC
- ◆ APC nesoucí IgE spouštějí opožděnou buněčnou reakci
- ◆ stejně fungují IDEC (*in vitro* až 1000x intenzivněji)
- ◆ na APC nalezeny velmi zmnožené nízko afinitní FcεRI i vysoce afinitní FcεRII

Svědění- hlavní projev atopické dermatitidy



**dosud velmi mnoho bílých míst v mozaice poznání AD,
spousta porušených homeostáz - většinu neznáme**

Epidermální permeabilní bariera je defenzivní vrstva kůže udržující homeostázu ve stratum corneum

lipidové dvojvrstvy vznikají již ve stratum suprabasale jako membrane coating granules MGC a

stoupají do stratum corneum s proteázami, antiproteázami, defenziny a s UV-filtry (poskytují urokánovou kyselinu)

Porušená bariera v AD a zvýšení TEWL jsou spíše intrinsický defekt keratinocytové biologie nežli hlavní patogenní příčina AD





Léčení epilepsie odstraněním kamene z mozku - *Renaissance*

Současný stav našeho poznání
chronické atopické dermatitidy je na
úrovni právě započaté křížovky



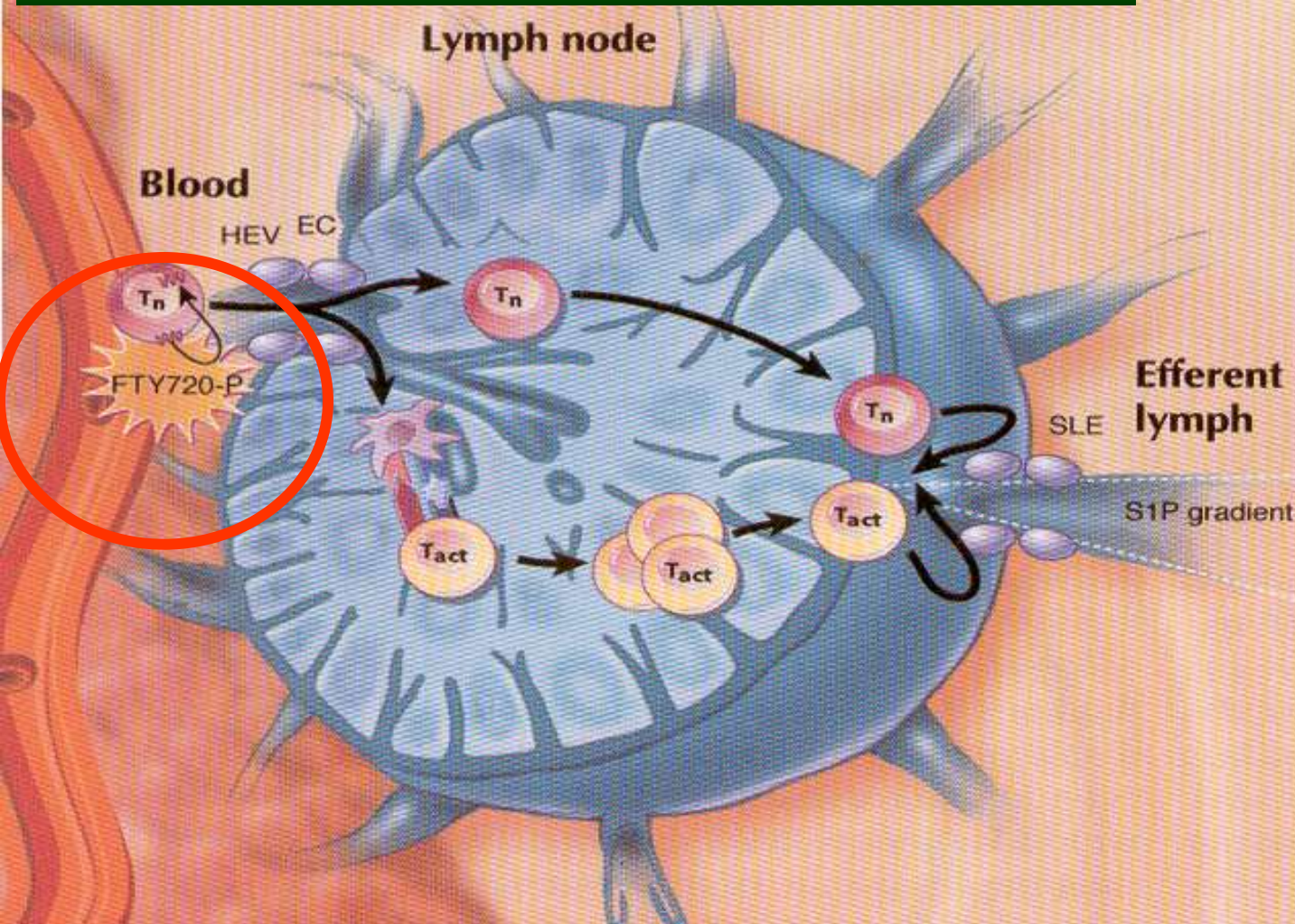


Eosinofily se objevují v extrinzickém i intrinzickém typu AD a jsou zmnoženy jak v ložiscích, tak v cirkulaci

spolu s ostatními prozánětlivými buňkami exprimují FcεRI

Gouni AS et al.: Nature 367;183,1994

FTY720 – syntetický analogon myriocynu (příbuzný sfingosinu)



S FTY720:

Jsou-li LY vystaveny FTY720, pak své S1P-1 receptory internalizují.

LY nedostanou signál k odchodu z uzliny,

zůstávají v lymfatickém systému, aniž jsou inaktivováni,

ALE

neprojeví se akutní exacerbace, ani nefrotoxicita, ani neurotoxicita

Bez FTY720:

Během imunitní reakce jsou aktivované LY drženy v uzlině po dobu proliferace fosforylovaným receptorem *sfingosinu S1P*. Je-li LY proliferace skončena, jsou S1P receptory likvidovány a LY mohou uzlinu opustit.

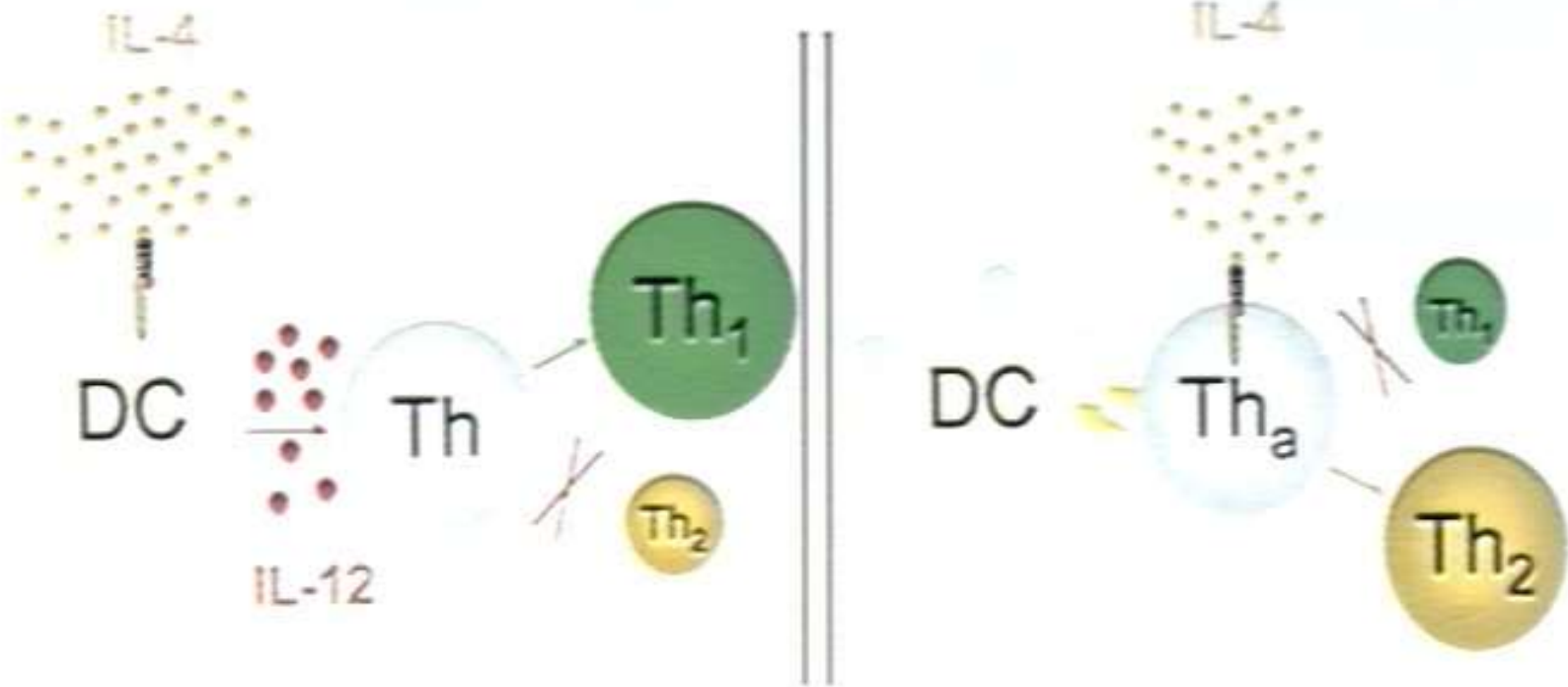


Phtirus sinclairi

Ag-presentance

Early, high dose

Late, continuous dose



Genetický komplex

- ◆ významná je RA, atopický status

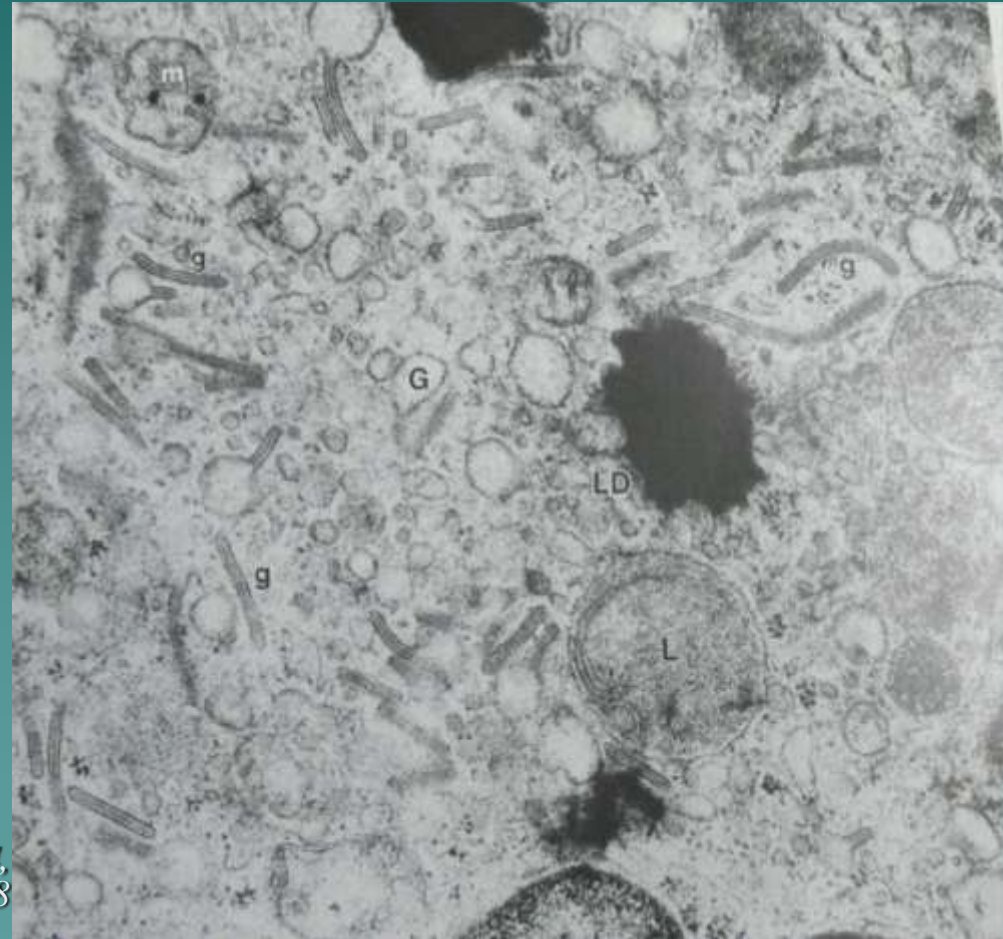
Coleman R et al.: Br J Dermatol 136;1-5,1997

- ◆ MHCclassII (HLA-DR), gen na 11q13 -koduje β -řetězec IgE receptoru $Fc\epsilon R1\beta$,
- ◆ řetězec IL-4 - a na 16p11.2-12 regulující IgE syntézu, chemokin CCL5-RANTES

Wollenberg A et al.: Clin Exper Dermatol 25;530,2000

Birbeckovo granulum

- ◆ BG vznikají vs. v tubulárním endosomálním recyklujícím kompartmentu, kde se hromadí **langerin** (lektin typu C)
- ◆ distribuce langerinu a
- ◆ biogeneza Birbeckových granul závisí na aktivitě molekul **Rab 11**



McDermott R et al.: AnnMee ESDR Wien, 2004, abstr 148

Langerin –mannozu vázající lektin II exprimovaný na LC a na epitelích

pro formaci BG jsou základem
karbohydrátové rozlišovací
domény (CRD)

při jediné změně CRD vznikají jen
přeházené membrány

Saeland S J invest Dermatol 117;1003,2004

*Barták P et al.: Dermatology 2000,Wien 1993, abstr
374*

