

ZÁKLADNÍ ÚKOLY IMUNITNÍHO SYSTÉMU:

- **OBRANA PROTI PATOGENŮM**
- **ODSTRAŇOVÁNÍ ABNORMÁLNÍCH BUNĚK (NAPŘ. NÁDOROVÝCH)**

DŮLEŽITÉ IMUNITNÍ ZBRANĚ:

- PROTILÁTKY (IMUNOGLOBULINY)
- T LYMFOCYTY

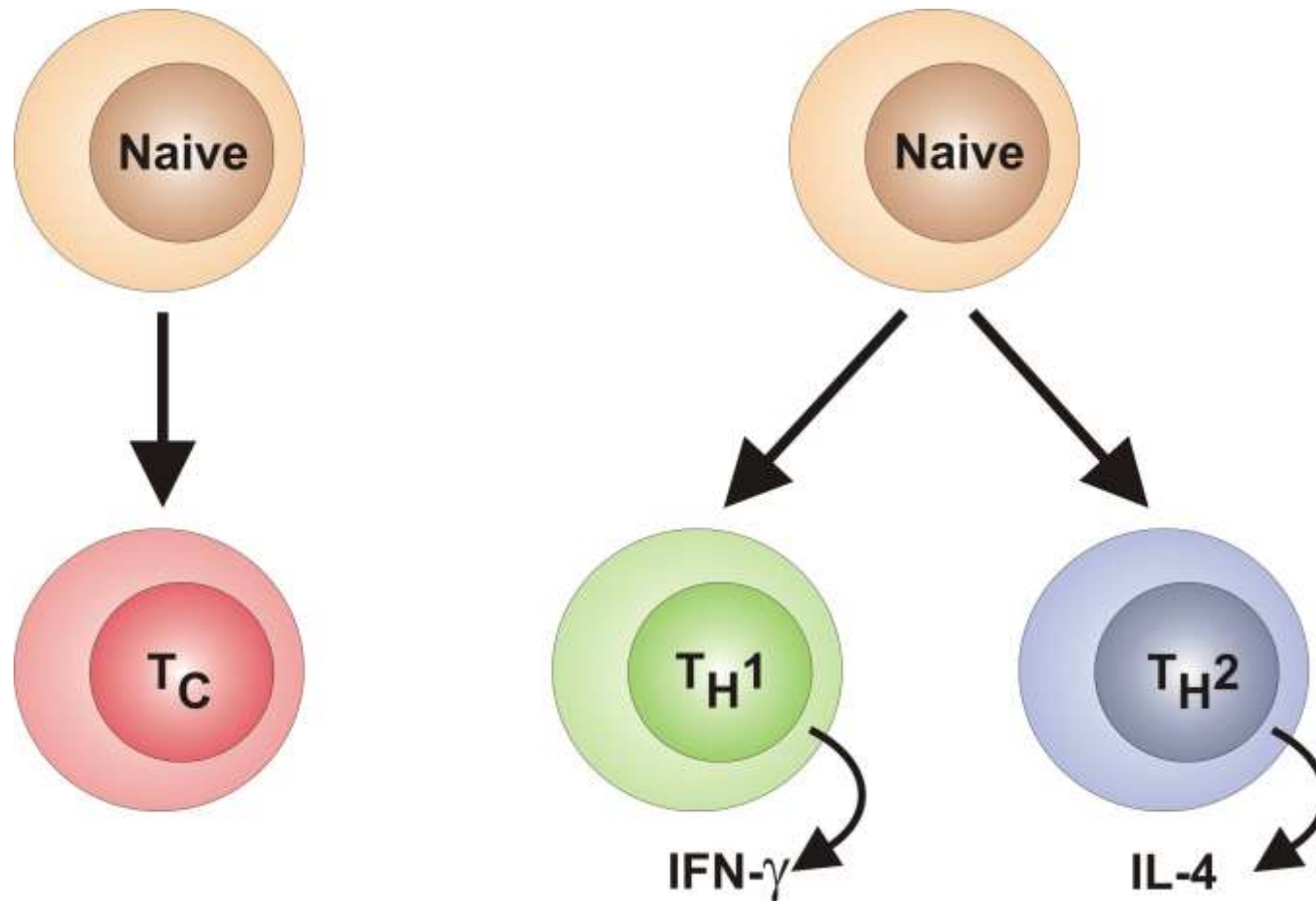
T LYMFOCYTY:

POMOCNÉ TYPU 1 (POMÁHAJÍ VYVOLÁVAT ZÁNĚT)

POMOCNÉ TYPU 2 (POMÁHAJÍ JINÝM BUŇKÁM DĚLAT PROTILÁTKY)

CYTOTOXICKÉ (ZABÍJEJÍ INFIKOVANÉ BUŇKY, ABY SE NESTALY ZDROJEM INFEKCE)

T LYMFOCYTY: DŮLEŽITÉ FUNKČNÍ SUBPOPULACE



T_H

B



T_c
(killer)



ZÁSADNÍ PROBLÉM:

**JAK ZAJISTIT TOLERANCI
„VLASTNÍHO“ (SELF-TOLERANCI) A
ZABRÁNIT SEBEPOŠKOZOVÁNÍ?**

JEDNODUCHÉ ŘEŠENÍ:

ELIMINOVAT AUTOREAKTIVNÍ T LYMFOCYTY
BĚHEM VÝVOJE V BRZLÍKU (NEGATIVNÍ
SELEKCE)

ALE – VE ZRALÉM IMUNITNÍM SYSTÉMU JE
SPOUSTA POTENCIÁLNĚ AUTOREAKTIVNÍCH T
LYMFOCYTŮ!
TY MUSÍ BÝT NĚJAK **AKTIVNĚ POTLAČOVÁNY!**

TROCHU HISTORIE

PARADIGMA:

1970-1985:

Th (CD4), Tc (CD8), Ts(CD8)

Ts - HLAVNÍ IMUNOLOGICKÉ TÉMA V LETECH 1970-1986, ZÁKLADNÍ UČEBNICOVÝ FAKT.

**STOVKY PUBLIKACÍ OD ŠPIČKOVÝCH IMUNOLOGŮ
(VČETNĚ NOBELISTŮ), VELKÉ PŘEHLEDNÉ ČLÁNKY,
TISÍCE CITACÍ...**

**DATA ZALOŽENÁ HLAVNĚ NA GENETICKÝCH
MODELECH A SEROLOGICKÝCH TESTECH
NIKOLI NA KLONOVÁNÍ A RIGOROSNÍ BIOCHEMII**

PÁD A DISKREDITACE Ts:

ČLÁNEK V ROCE 1983 - GEN KÓDUJÍCÍ MOLEKULU I-J NENÍ TAM, KDE BY MĚL BÝT (A ASI ANI NIKDE JINDE...)

TsF SE NEPODAŘILO VYKLONOVAT A OVĚŘIT JEJICH EXISTENCI MODERNÍMI MOLEKULÁRNĚ GENETICKÝMI METODAMI

KONSENSUS: PŘEDCHOZÍ VÝSLEDKY BYLY ZŘEJMĚ ZALOŽENY POUZE NA CHYBÁCH, NESPRÁVNÝCH INTERPRETACÍCH, EXPERIMENTÁLNÍCH ARTEFAKTECH NEDOKONALÝCH A SLOŽITÝCH BIOLOGICKÝCH MODELŮ

PRUDKÝ POKLES PUBLIKACÍ O Ts...

HANBA Ts...

ZAJÍMAVÁ SITUACE:

VÝRAZ “SUPRESOROVÝ T LYMFOCYT”
SE RYCHLE STAL **TABU**, NIKDO DBALÝ SVÉ
POVĚSTI SE HO NEODVÁŽIL POUŽÍT...

**JAKÉ JSOU TEDY MECHANISMY
UDRŽOVÁNÍ AUTOTOLERANCE A
IMUNOREGULACE, KDYŽ T_s
NEEXISTUJÍ?? CO MÁ BÝT V
UČEBNÍČÍCH?? (1986 - cca 1998)**

- RIGOROSNÍ **NEGATIVNÍ SELEKCE**
AUTOREAKTIVNÍCH T LYMFOCYTŮ V
BRZLÍKU SNAD PŘECE JEN STAČÍ??
- **VZÁJEMNÁ REGULACE $Th1$ X $Th2$**

AVŠAK - PŘEKVAPENÍ:
VZKŘÍŠENÍ (NEBO
REINKARNACE) Ts
PO ROCE 1995:

Sakaguchi et al, JI 1995;155:1151

Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25).

**V SOUČASNOSTI - ZÁPLAVA PUBLIKACÍ O “NOVÝCH
SUPRESOROVÝCH T LYMFOCYTECH”**

**(NAZÝVANÝCH VĚTŠINOU “REGULAČNÍ T BUŇKY” –
ASI JEŠTĚ PŮSOBÍ TO SILNÉ TABU?)**

VLASTNOSTI “NOVÝCH Ts” – Treg:

MALÁ FRAKCE KREVNÍCH TZV. **CD4⁺ T BUNĚK** (cca 5%),
NESOUCÍCH POVRCHOVOU MOLEKULU **CD25**.

V JÁDŘE MAJÍ SPECIFICKÝ TZV. TRANSKRIPČNÍ FAKTOR
FOXP3

BYLO OPĚT POPSÁNO NĚKOLIK DRUHŮ – **Treg, Th3, Tr1**

PŮSOBÍ POMOCÍ SEKRETOVANÝCH REGULAČNÍCH MOLEKUL
- CYTOKINŮ (**IL-10, TGF β**) NEBO PROSTŘEDNICTVÍM
MEZIBUNĚČNÉHO KONTAKTU

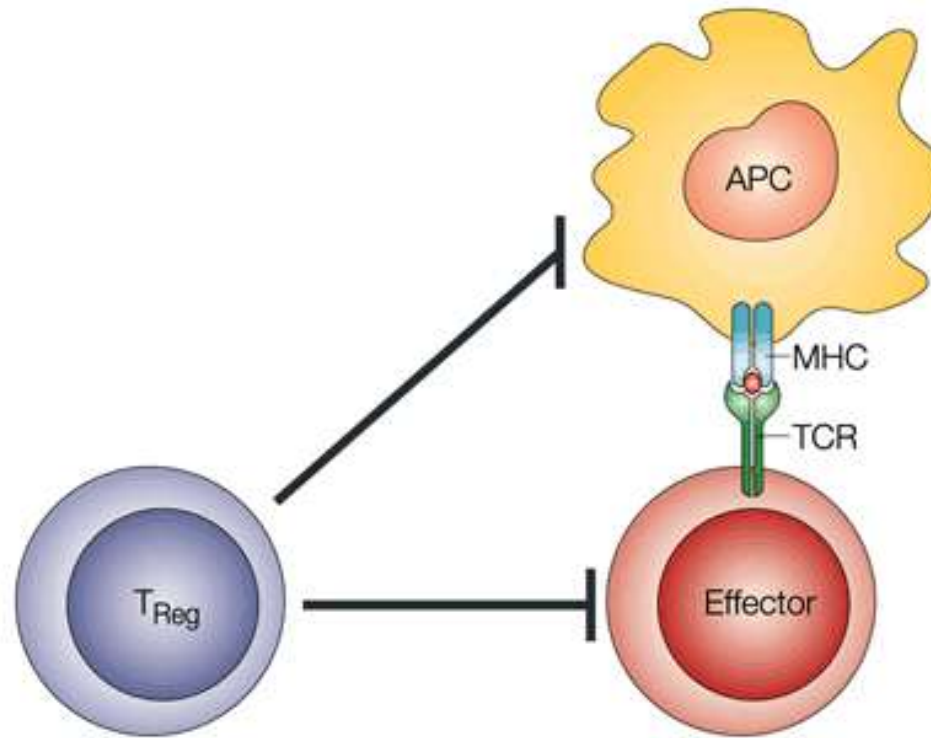
Treg **MEZIBUNĚČNÝ KONTAKT**

Th3 **TGFb**

Tr1 **IL-10**

PŘEKVAPIVÁ MOŽNOST:

**CYTOTOXICKÉ PŮSOBENÍ Treg
(PERFORIN, GRANZYMY)**



Benefits:

- T-cell homeostasis
- prevents autoimmune disease
- tolerance after transplantation
- prevents GVHD
- prevents allergy
- prevents hypersensitivity

Detrimental effects:

- down-regulation of tumour immunity
- down-regulation of immunity to infection

REGULAČNÍ (SUPPRESOROVÉ) T BUŇKY VZNIKAJÍ:

**1) V BRZLÍKU („PŘIROZENÉ Treg“, CD25+;
POTLAČUJÍ AUTOIMUNITU)**

**2) VE TKÁNÍCH (INDUKOVANÉ Tr1, Th3; ZMÍRŇUJÍ
PŘEHNANÉ IMUNITNÍ REAKCE PROTI PATOGENŮM)**

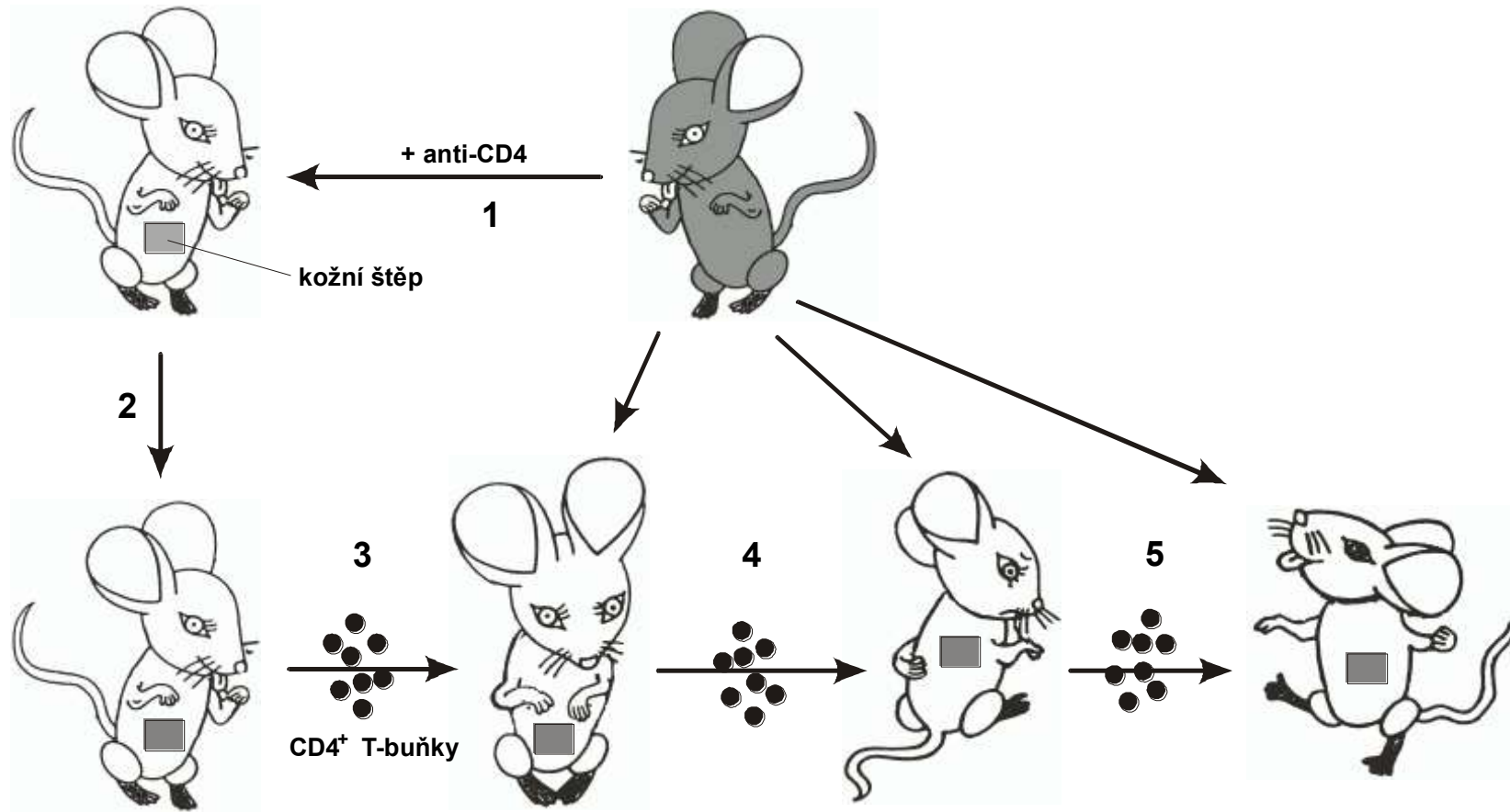
**- ZAJÍMAVÝ FENOMÉN TZV. „INFEKČNÍ
TOLERANCE“ – UMÍ PŘEMĚNIT JINÉ T LYMFOCYTY
NA Treg**

REGULAČNÍ T LYMFOCYTY VZNIKAJÍ V:

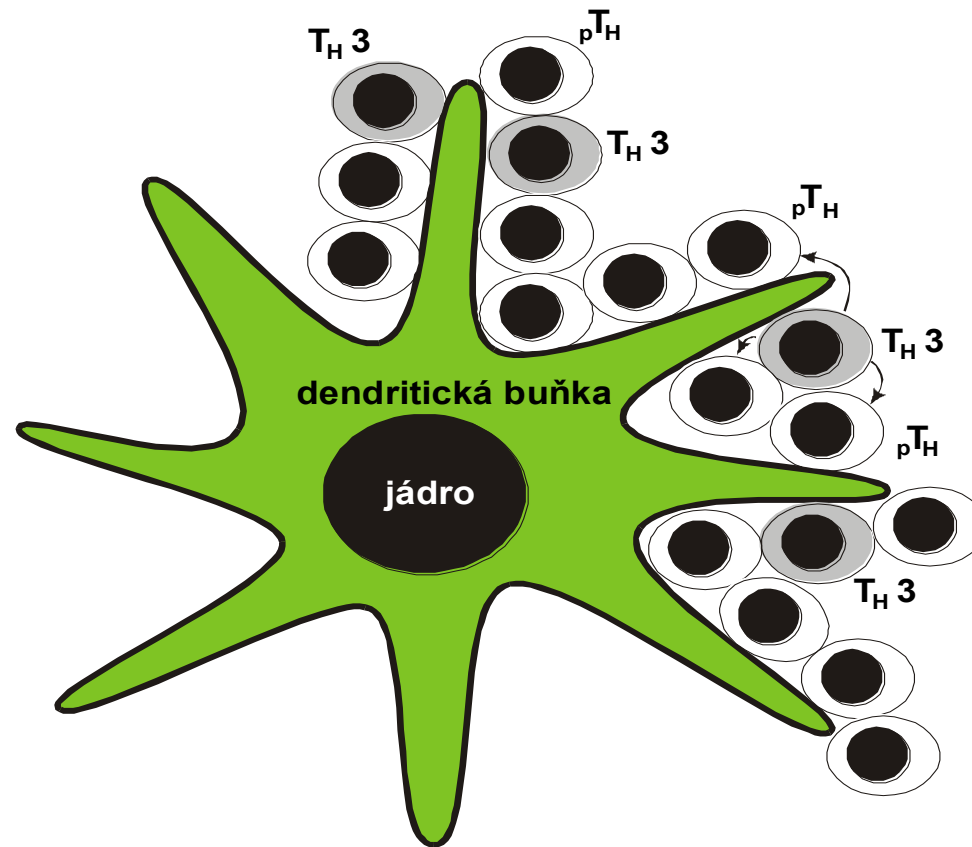
- THYMU (POTLAČUJÍ AUTOIMUNITU)
- PERIFERNÍCH TKÁNÍCH (TLUMÍ PŘÍLIŠ INTENZIVNÍ IMUNITNÍ REAKCE)

- JEV TZV. „INFEKČNÍ TOLERANCE“

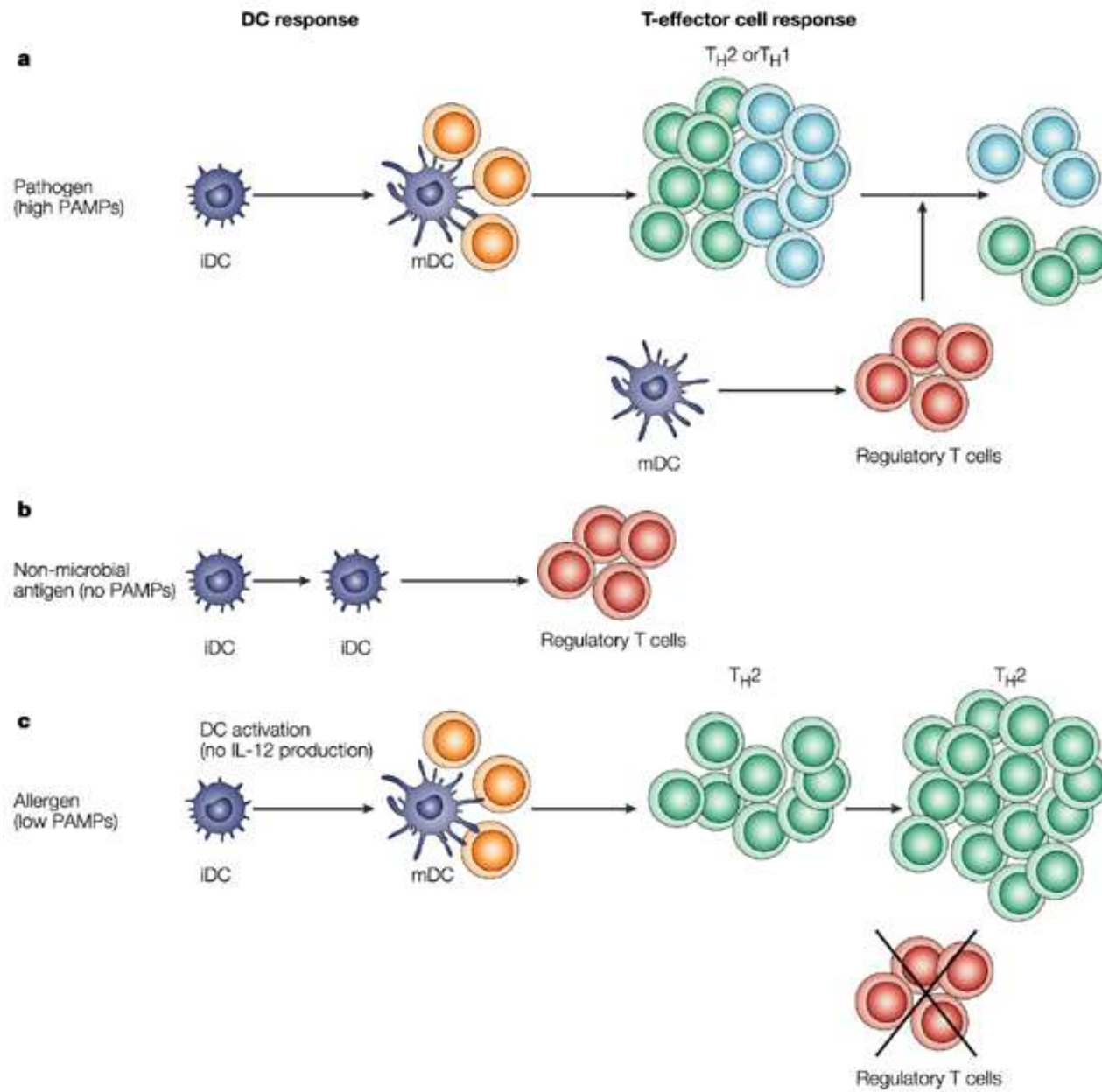
“INFEKČNÍ TOLERANCE”



Mechanismus infekční tolerance ?



P. Hošek - Vesmír



**SPOUSTA POZNATKŮ O VZNIKU A
VLASTNOSTECH Treg, NA OPRAVDU
VELMI SOLIDNÍ MOLEKULÁRNÍ
ÚROVNI**

**TAKŽE SE SNAD NEMUSÍME BÁT NOVÉ
BLAMÁŽE...**

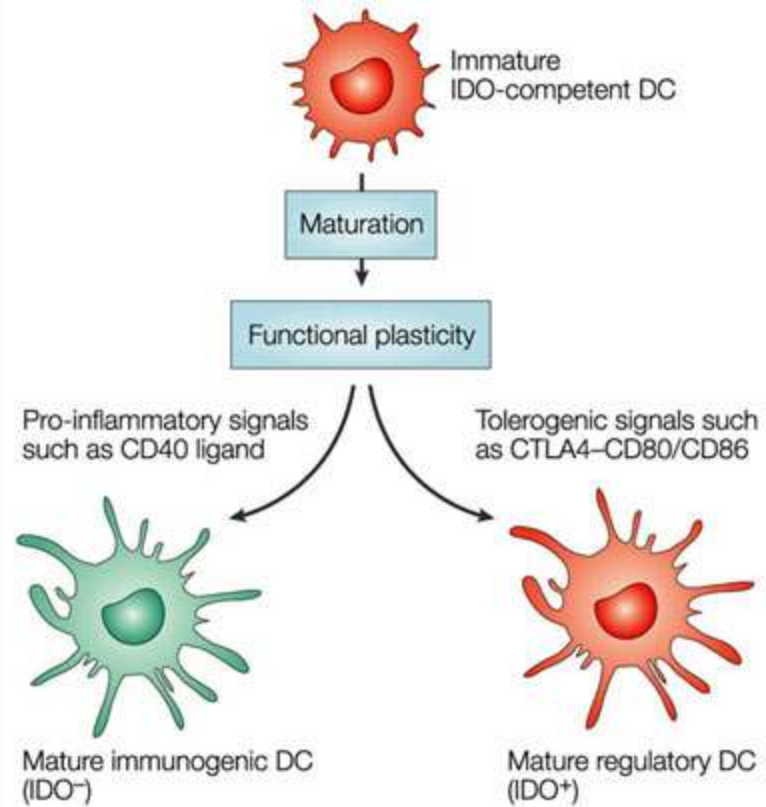
KRITICKÁ ROLE DENDRITICKÝCH
BUNĚK:

NEZRALÉ DENDRITICKÉ BUŇKY
PODPORUJÍ VÝVOJ
REGULAČNÍCH T BUNĚK (Tr)

DŮLEŽITÝ MECHANISMUS:

**SUPRESE DEPRIVACÍ
TRYPTOFANU (VYHLADOVĚNÍ)**

indolamin 2,3 dioxygenasa (IDO)

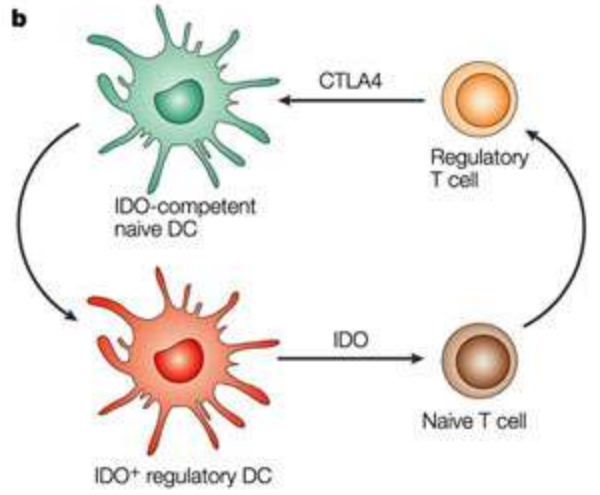
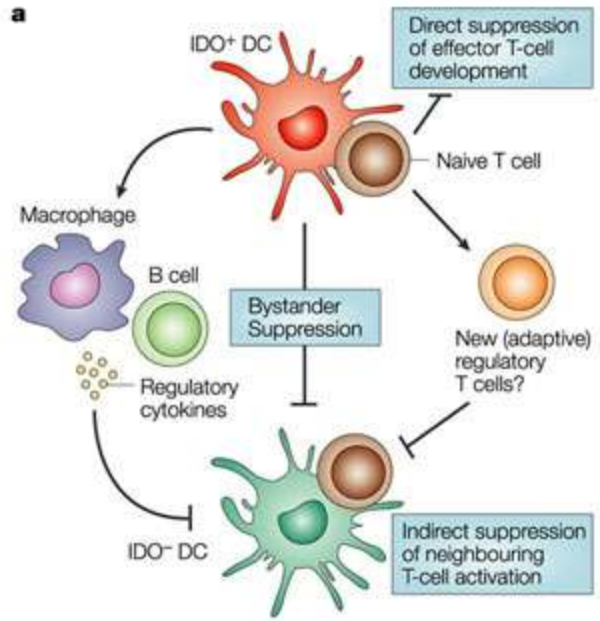


Regulační T buňky a DC produkující IDO

mohou kooperovat

(pozitivní zpětná vazba) a tvořit účinný

regulační systém



PRAKTICKÉ DŮSLEDKY A APLIKACE?

DOUFEJME, ŽE:

- **LEPŠÍ IMUNOSUPRESE**
(AUTOIMUNITNÍ NEMOCI, TRANSPLANTACE)

