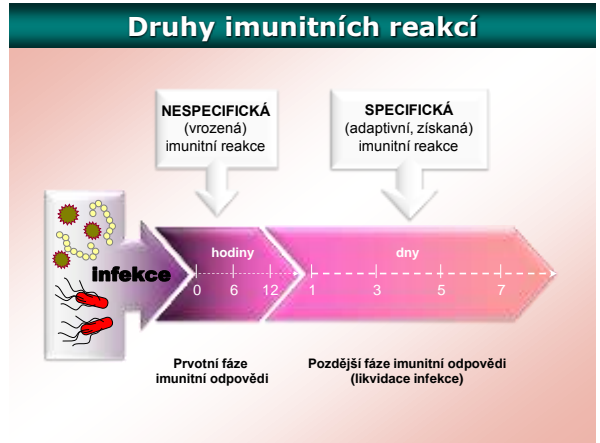


**Ivana FELLNEROVÁ**  
Katedra zoologie PŘF UP v Olomouci

# 6. Specifická imunita: T lymfocyty

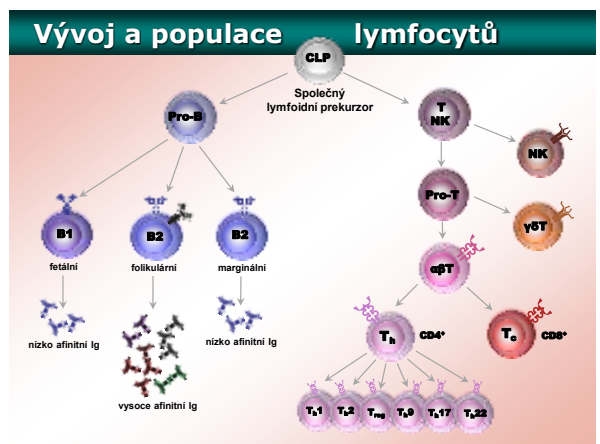
2015/11



### Lymfocyty: obecná charakteristika

- Buňky specifické (adaptivní) imunity
- Postnatálně vznik v kostní dřeni z lymfoidního progenitoru
- 25-45% z celkového počtu všech leukocytů v periferní krvi ( $7-10 \times 10^9/\mu\text{l}$ )
- Dále výskyt v lymfatických uzlinách, slezině, sliznicích, epidermis
- Velikost:  $6\mu\text{m} - 16\mu\text{m}$ ; Velké oválné jádro
- T a B morfologicky nerozlišitelné (jen imunohistochemicky)

Lymfocyty v krevním nátěru



## Nezastupitelná role T lymfocytů

Jak se T lymfocyty funkčně liší od B lymfocytů?

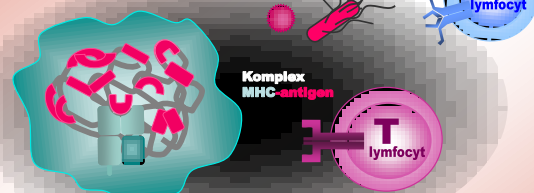


B lymfocyty jsou v určitých případech pro obnovu homeostázy organismu „bezmocné“.

- Při jakém typu infekce?
- Při jakých dalších nestandardních situacích (dějích) v organismu?

## STIMULACE T a B lymfocytů

APC: antigen prezentující buňka



- Receptor T lymfocytů (TCR) je specializovaný k rozpoznávání **Intracelulárních antigenů** (hl. peptidů)
- TCR nereaguje s antigenem přímo ale prostřednictvím tzv. antigen prezentující buňky (APC). Rozpoznávají antigen ve vazbě na MHC molekulu (komplex MHC-antigen)

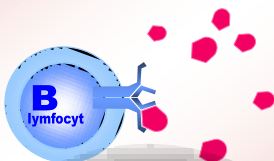


## T a B lymfocyty: funkční rozdíl

### B lymfocyty

(látková imunita)

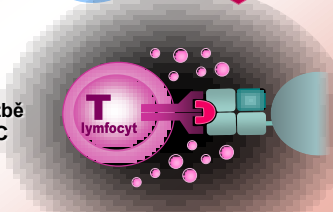
- Přímé rozpoznání Ag
- Produkce protilátek



### T lymfocyty

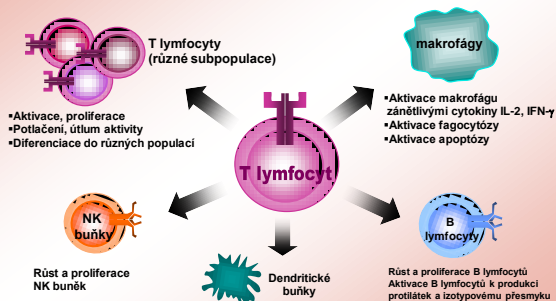
(buněčná imunita)

- Rozpoznání Ag ve vazbě na MHC molekulu APC
- Produkce cytokinů



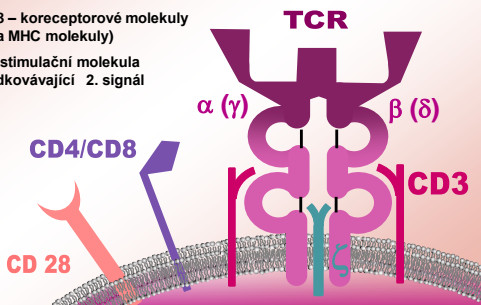
## Centrální role T lymfocytů

Představitelé tzv. **buněčné imunity**; jednotlivé subpopulace T lymfocytů produkují cytokiny, které ovlivňují široké spektrum dalších buněk specifické i nespecifické imunity

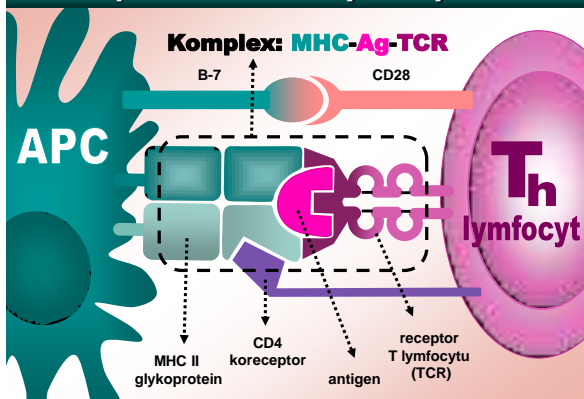


## Povrchové molekuly T lymfocytů

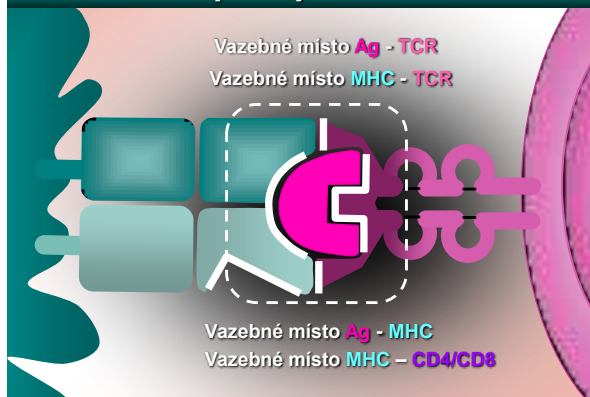
- TCR (T cell receptor): zprostředkuje tzv. 1. signál
- CD3 – protein nekovalentně vázán s TCR (přenáší signál aktivující T cell)
- ζ [zeta] - nekovalentně vázaný protein zesilující signál z TCR
- CD4, CD8 – koreceptorové molekuly (vazba na MHC molekuly)
- CD 28 kostimulační molekula zprostředkovávající 2. signál



## Komplexní vazba T lymfocyt - APC



## Vazebné plochy na MHC a TCR



## Polymorfismus TCR a MHC

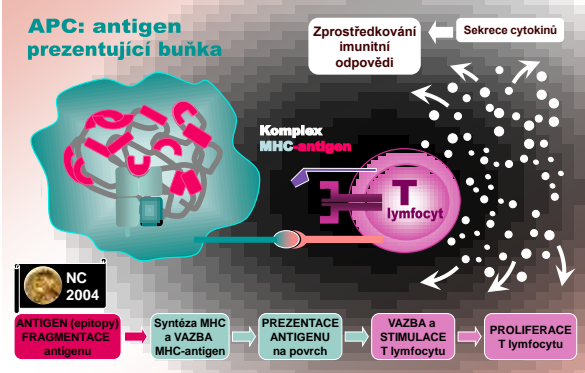
### TCR a MHC

Nejvíce variabilní molekuly v těle

- TCR: unikátní způsob somatické modifikace DNA
- MHC: extrémní počet alel

Více přednáška: Imunogenetika

## Komplexní aktivace T lymfocytů

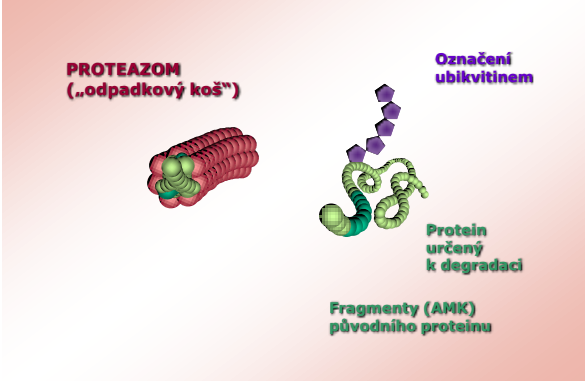


## Proces UBIKVITINACE: Nobelova cena za Chemii v r. 2004

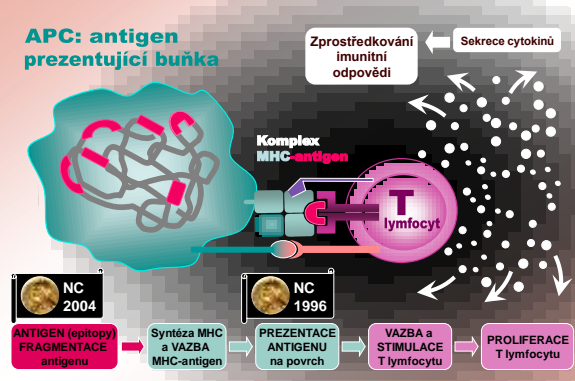


- K objasnění mechanismu, kterým buňka reguluje kvalitu a kvantitu svých proteinů, přispěli Izraelci **Aaron CIECHANOVER** (\*1947), **Avram HERSHKO** (\*1937) a Američan **Erwin ROSE** (\*1926).
- V roce 2004 získali Nobelovu cenu za Chemii za objev řízené degradace nežádoucích buněčných proteinů v proteozomu, zprostředkované ubikvitinem.
- Ubikvitinem řízená degradace proteinů umožňuje správný průběh buněčného cyklu, opravu DNA, zabraňuje nádorovému bujení i alergickým reakcím.

## Fragmentace proteinů a UBIKVITINACE



## NC spjaté s aktivací T lymfocytů



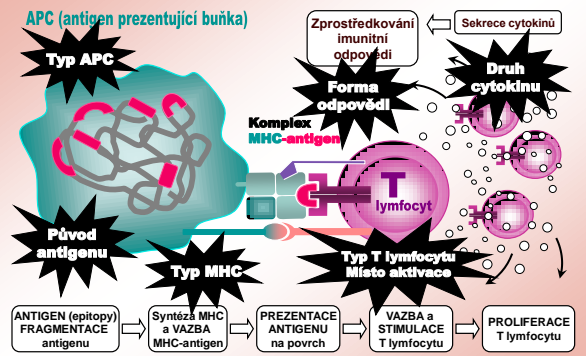


## Úloha MHC molekul : Nobelova cena za Fyziologii a medicínu v r. 1996

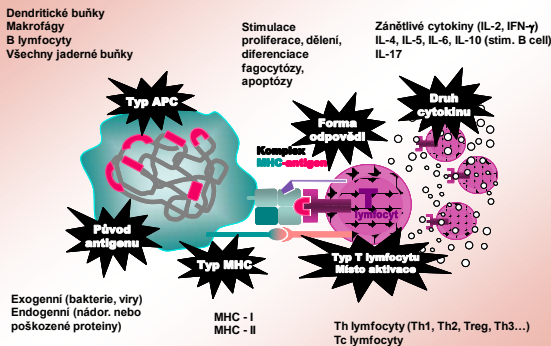


- V roce 1996 byla za objevy v souvislosti s MHC proteiny udělena Nobelova cena za Fyziologii a medicínu. Získali ji Australan **Peter C. DOHERTY** (\*1940), Švýcar **Rolf M. ZINKERNAGEL** (\*1944) za objev, který učinili počátkem sedmdesátých let ve Výzkumném lékařském ústavu Johna Curtina v Canbeře.
- Poprvé ukázali, že proteiny přítomné ve všech buňkách organismu (označ. MHC), mají něco společného s rozeznáváním infikovaných popř. jinak poškozených buněk imunitním systémem.
- Formulovali hypotézu, která se později potvrdila: cytotoxické T lymfocyty rozeznávají (detekují) na povrchu infikované buňky vlastní infekci pozměněné tzv. MHC molekuly.

## Obecné schéma – řada modifikací



## Obecné schéma – řada modifikací



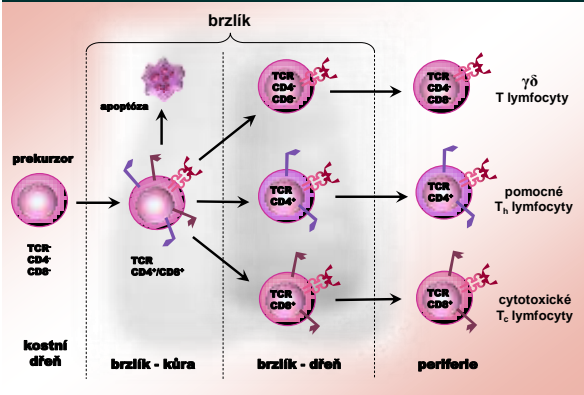
## Populace T lymfocytů

Několik funkčních podtypů (subpopulací) T lymfocytů exprimujících typické povrchové molekuly a produkující různé cytokiny.

### Hlavní klasifikační kritéria:

- Typ řetězce membránového TCR receptoru ( $\alpha\beta$ ,  $\gamma\delta$ )
- Typ molekuly prezentující danému T lymfocytu antigen (MHC I, MHC II, CD-1, Qa-1)
- Typ rozpoznávaného antigenu:
  - Podle původu: endogenní, exogenní
  - Chemická struktura: protein, lipid, polysacharid
- Přítomnost koreceptorových CD molekul/vazeb
- Místo a podmínky aktivace lymfocytů
- Spektrum produkovaných cytokinů

## Centrální diferenciace T lymfocytů



## Populace T lymfocytů

### T<sub>c</sub> lymfocyty (cytotoxické)

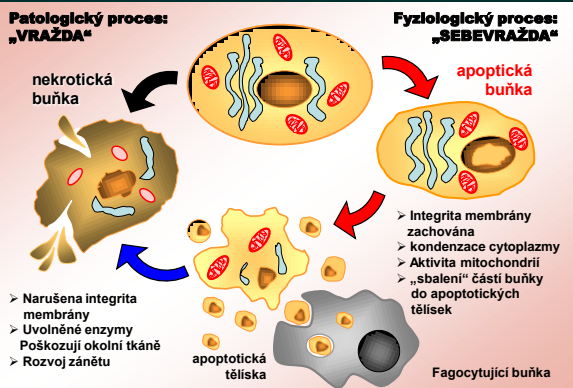
- spolu s  $\alpha\beta$ TCR exprimují koreceptor CD8
- rozpoznávají především **Intracelulární peptidové antigeny** (viry, onkogenní aj. proteiny stresované buňky)
- iniciují **smrt buněk** infikovaných antigenem třemi cestami:

**DEGRANULACE** (kontaktní): lysozomy s cytotoxickými granulemi (perforiny, proteázy). Fúze do místa kontaktu T<sub>c</sub> lymfocytu a infikované buňky → vytvoření lýtického póru.

**AKTIVACE Fas-ligandu** (kontaktní): vazba na apoptický receptor infikované buňky → apoptóza

**SEKRECE LYFOTOXINU TNF- $\beta$**  (distanční): indukce apoptózy  
Mechanismus je méně specifický - riziko poškození okolní tkáně.

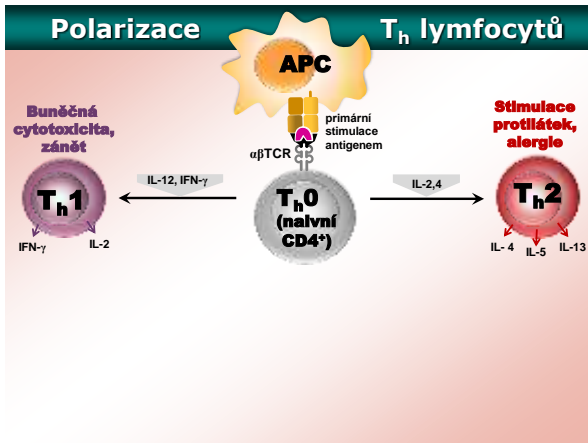
## NEKRÓZA x APOPTÓZA



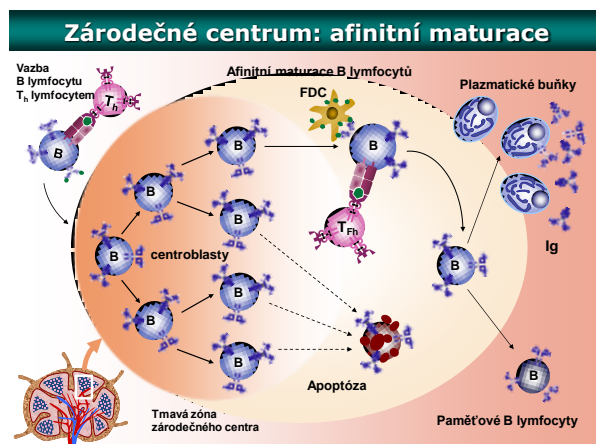
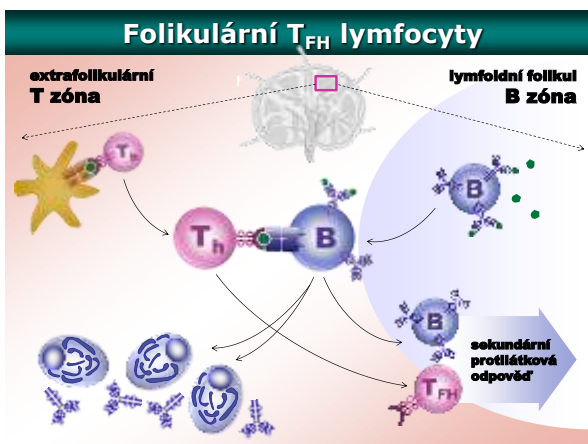
## Polarizace pomocných T<sub>h</sub> lymfocytů

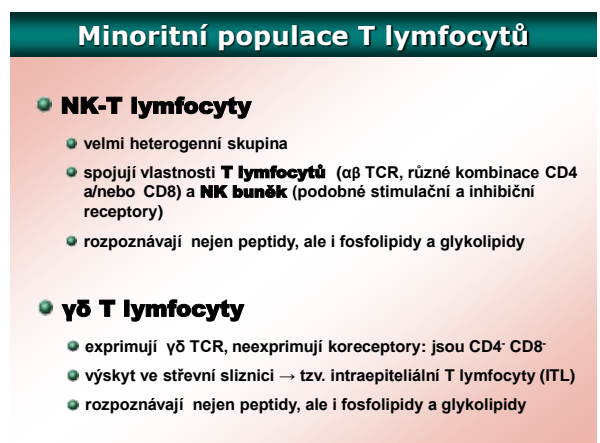
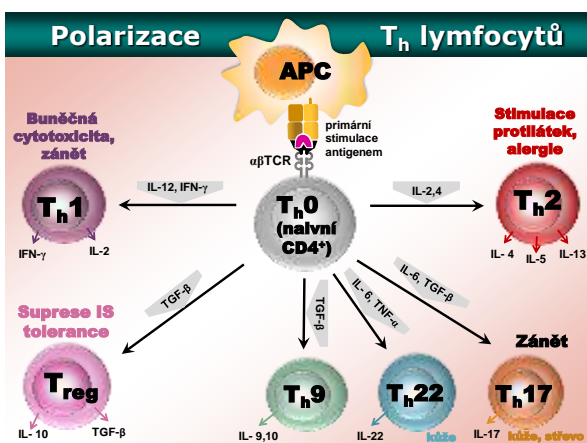
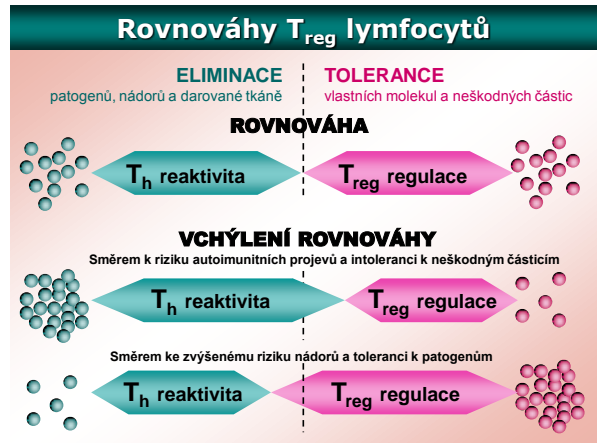
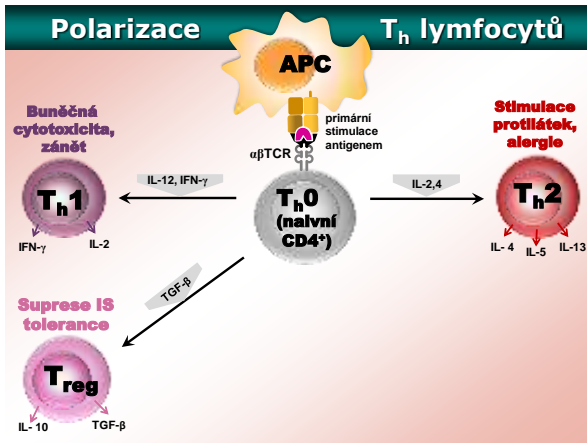
### T<sub>h</sub> lymfocyty (pomocné)

- existuje řada efektorových forem T<sub>h</sub> lymfocytů
- vyvíjejí se na periférii z naivního T<sub>h0</sub> lymfocytu po prvním setkání s antigenem
- typ efektorových populací závisí na spektru působících cytokinů, na typu Ag, na typu antigen prezentující buňky, na místě aktivace atd.



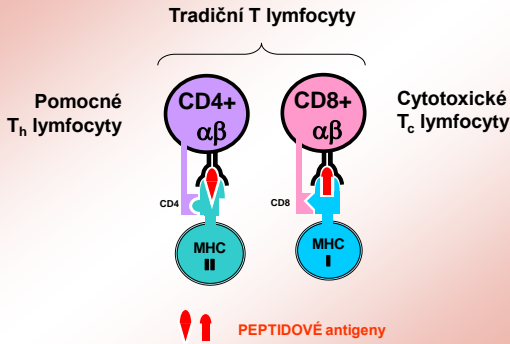
- ### Populace T lymfocytů
- **Folikulární T<sub>FH</sub> lymfocyty**
    - Pomocné T<sub>h</sub> lymfocyty stimulované v T-zóně lymfatických uzlin B lymfocylem prezentujícím antigen
    - Z extrafolikulární T-zóny putují do B-zóny (zárodečný folikul)
    - Podílejí se na procesu **afinitní maturace** (výběr B lymfocytů s největší afinitou k antigenu) a vzniku vysoce afinitních, na T závislých protilátek



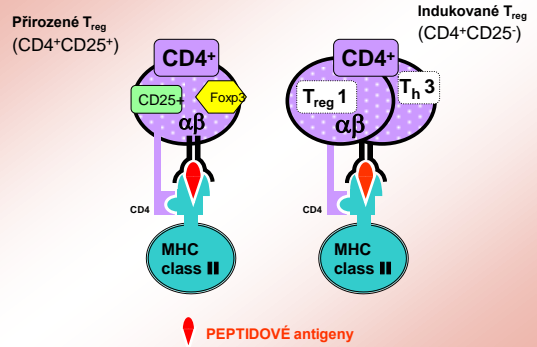




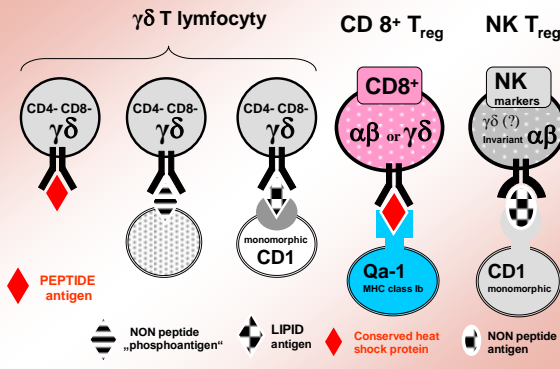
## Populace T lymfocytů: tradiční T cell



## Regulační T lymfocyty - přehled



## Populace T lymfocytů : $\gamma\delta$ T cell



## Co říci o T lymfocytech na závěr?

- Klíčové buňky **specifické** imunity, významné ale zasahující i do **nespecifické** imunity („*musí být u všeho*“)
- Ovlivňují **široké spektrum imunocytů** („*všem kecají do práce*“)
- **Nezastupitelnost** T lymfocytů; při selhání → fatální následky (infekce HIV, autoimunita aj.) – „*mají na to potenciál, kecat do práce ostatním*“
- Funkce/disfunkce T lymfocytů stojí v **pozadí řady fyziologicko-patologických stavů**: autoimunita, alergie, neoplazie, tkáňová inkompatibilita aj. (*jsou „tajným hráčem, sedou eminencí“ řady procesů v těle*)
- Existuje **řada subpopulací** a atypických forem; současné znalosti o T lymfocytech nejsou zdaleka úplné (*jsou „tajomné a stále něčím překvapují“*)

**...možná čekají i na váš příspěvek k jejich poznání...**