

## Obsah:

### 5. B lymfocyty a specifická látková imunita

5.1 Protilátky (imunoglobuliny, Ig)

5.2 Receptor B lymfocytů (BCR) a další signalizační molekuly

5.3 Subpopulace a vývoj B lymfocytů

5.4 Aktivace B lymfocytů

5.4.1 Obecné kroky stimulace B lymfocytů

5.4.2 Aktivace B lymfocytu volným antigenem a produkce nízko afinitních Ig na T lymfocytech nezávislých

5.4.2 Aktivace B lymfocytu za účasti  $T_h$  lymfocytů a produkce vysoko afinitních Ig na T lymfocytech nezávislých

### 6. T lymfocyty a specifická buněčná imunita

6.1 Prezentace Ag T lymfocytům a jejich aktivace

6.1.1 Antigen prezentující buňky (APC)

6.1.2 MHC glykoproteiny

6.1.3 Komplexní stimulace T lymfocytu

6.2 Funkční subpopulace T lymfocytů

6.2.1 Cytotoxické  $T_c$  lymfocyty

6.2.2 Pomocné  $T_h$  lymfocyty

6.2.2.1  $T_{h1}$  lymfocyty

6.2.2.2  $T_{h2}$  lymfocyty

6.2.2.3 Regulační  $T_{reg}$  lymfocyty

6.2.2.4  $T_{h17}$  lymfocyty

6.2.3  $\delta\gamma$  T lymfocyty

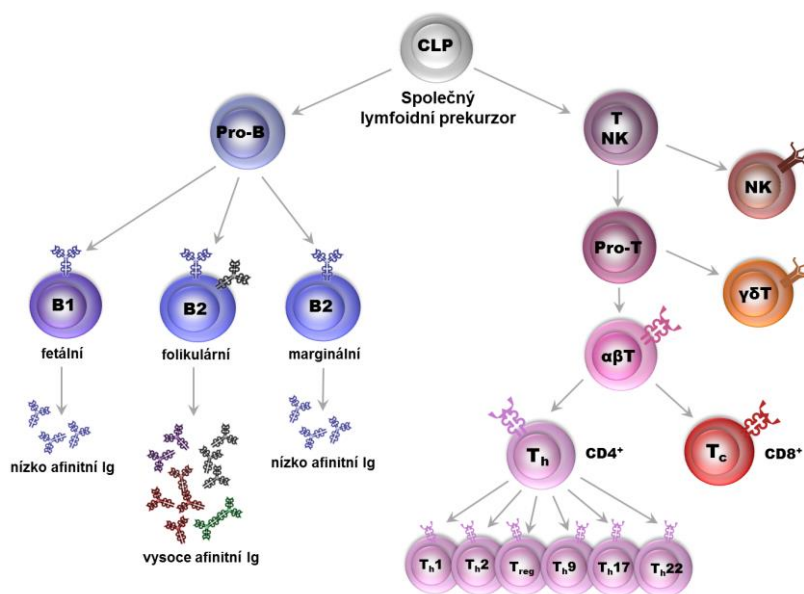
6.2.4 NKT lymfocyty

## 6. T lymfocyty a specifická buněčná imunita

T lymfocyty jsou malé agranulocyty<sup>1</sup> s oválným jádrem, vyplňujícím často celou buňku. Morfologicky se neliší od B lymfocytů - odlišit je lze pouze na základě odlišných membránových proteinů.

Vývoj T lymfocytů probíhá v kostní dřeni ze společného lymfoidního progenitoru (obr. 6.1). Nezralé T lymfocyty migrují do brzlíku, kde dozrávají (rekombinací jejich povrchového receptoru) a získávají tzv. imunokompetenci. T-lymfocyty jsou specializovány k rozpoznávání intracelulárních antigenů (zpravidla peptidů). To má pro organismus velký význam:

- u infekcí, kdy patogen většinu času žije a rozmnožuje se uvnitř hostitelských buněk a je tak nerozpoznatelný B-lymfocyty (především virové nákazy)
- při rozpoznávání vlastních patologicky změněných buněk (např. nádorových)



**Obr. 6.1** Vývoj T lymfocytů

Z pluripotentní kmenové buňky v kostní dřeni (HSC - Hematopoetic Stem Cell) vzniká multipotentní kmenová buňka - společný lymfoidní progenitor (CLP - Common Lymphoid Progenitor). Z něj další diferenciací vzniká unipotentní kmenová buňka pro T lymfocyty a NK buňky, které jsou vývojově T lymfocytům nejbližší. Nezralé T lymfocyty (Pro-T), které nemají vyvinutý receptor, putují do thymu, kde v průběhu složitých imunogenetických procesů dozrávají jednotlivě T lymfocytární klonů nesoucí vždy jeden funkční receptor (TCR).

T lymfocyty jsou představitelé tzv. buněčné složky specifické imunitní odpovědi. Na rozdíl od B-lymfocytů, nejsou T-lymfocyty schopny s antigenem reagovat přímo. Ke své stimulaci potřebují interagovat s další tzv. antigen prezentující buňkou. Receptor T lymfocytu totiž rozpoznává pouze antigen vázaný na tzv. MHC glykoprotein antigen prezentující buňky (viz dále).

Na povrchu každého T lymfocytu se nachází jednak klonálně unikátní receptor a dále několik koreceptorů, významných pro komplexní stimulaci lymfocytu (obr. 6.2):

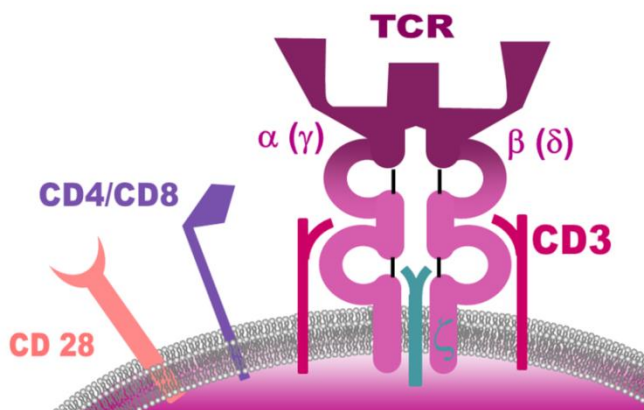
- **TCR (T Cell Receptor) receptor T lymfocytu.** Je tvořen dvěma polypeptidovými řetězci  $\alpha\beta$  nebo  $\gamma\delta$ . Zprostředkovává tzv. 1. signál. Podobně jako receptor B lymfocytu má TCR jednak oblast konstantní a jednak vysoce variabilní oblast pro vazbu s antigenem (jinak jsou ale stavbou a funkcí receptory B a T lymfocytů odlišné).
- **CD3** – membránový protein nekovalentně vázaný na TCR. Přenáší signál z receptoru do buňky.
- **CD4** resp. **CD8** – membránové koreceptorové proteiny, které se vážou s tzv. MHC glykoproteiny antigen prezentující buňky (viz dále). Standardní populace T lymfocytů

<sup>1</sup> Variabilní velikost mezi cca 6-16  $\mu\text{m}$

obsahují právě jeden typ tohoto koreceptoru a jsou podle toho řazeny do jedné z hlavních dvou subpopulací T lymfocytů:

- Cytotoxické T<sub>c</sub> lymfocyty obsahují CD8 koreceptor a jsou proto označovány také jako CD8<sup>+</sup> lymfocyty
- Pomocné T<sub>h</sub> lymfocyty obsahují CD4 koreceptor a jsou proto označovány také jako CD4<sup>+</sup> lymfocyty
- ζ [zeta] - nekovalentně vázaný protein zesilující signál z TCR
- **CD28** - kostimulační molekula, která se váže s ligandem B7 (membránový protein antigen prezentující buňky) a zprostředkovává tzv. 2. signál, bez kterého by k aktivaci T lymfocytu nedošlo.

Typ TCR a zastoupení koreceptorů předurčují funkci T lymfocytů a jsou podstatou jejich klasifikace.



**Obr. 6.2 Membránové proteiny T lymfocytů účastnící se stimulace:**

TCR představuje vazebné místo pro Ag a zprostředkovává tzv. 1. signál. Koreceptorový protein CD3 převádí signál dovnitř buňky, za pomoci nekovalentně vázaného zeta protein, který signál zesiluje. Koreceptorové molekuly CD4 resp. CD8 se váží na MHC-II resp. MHC-I molekulu antigen prezentující buňky. Pro aktivaci T lymfocytu je nutná účast také CD28 proteinu, který se váže s B7 proteinem antigen prezentující buňky a poskytuje tak tzv. 2. signál.

Kromě zobrazených aktivačních molekul obsahují membrány T lymfocytů také molekuly tlumící případnou stimulaci; patří k nim např. CTLA4, nebo PD-1 (na obr. neznázorněny).

## 6.1 Prezentace Ag T lymfocytům a jejich aktivace

T lymfocyty rozpoznávají **intracelulární antigeny** (většinou peptidy) prostřednictvím vysoce specifického receptoru TCR, který není schopen (na rozdíl od BCR) s antigenem reagovat přímo, ale potřebuje spolupráci tzv. antigen prezentující buňky (**APC = antigen presenting cell**). T lymfocyt následně rozpoznává antigen ve vazbě na tzv. MHC protein, který je součástí antigen prezentující buňky (komplex MHC-antigen) – obr. 6.3

### 6.1.1 Antigen prezentující buňky (APC)

Profesionální **antigen prezentující buňky** jsou buňky vlastního těla, které jsou schopny fagocytovat. Typově se jedná především o makrofágy, dendritické buňky ale také B-lymfocyty. APC pohlcují ze svého okolí částice, které pak „zpracovávají“ a prezentují na svém povrchu. Proces má tyto fáze:

1. **Fragmentace** potenciálního antigenu, tj. rozložení pohlcené částice na krátké peptidické sekvence – epitopy
2. **Vazba antigenního fragmentu** na příslušný MHC glykoprotein (viz dále)
3. **Prezentace antigenu**: antigenní fragmenty jsou ve vazbě na MHC molekuly neustále vynášeny na povrch APC, kde jsou detekovány T lymfocyty. Ty, prostřednictvím svého receptoru rozpoznají, zda se jedná o látku cizorodou, škodlivou nebo o součásti vlastního těla (obr. 6.3).

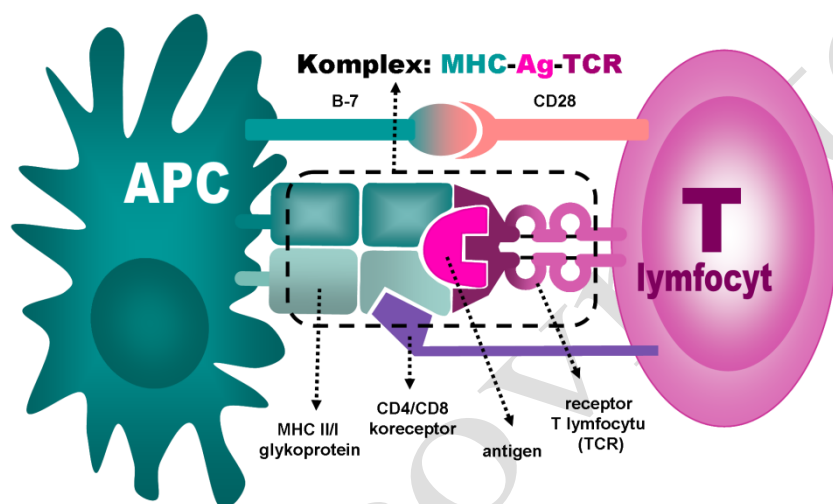
Kromě tzv. „profesionálních APC“ jsou schopny prezentovat antigen všechny jaderné buňky těla. Tento proces umožňuje „kontrolu“ především proteinů, syntetizovaných v buňkách<sup>2</sup>. Tím je v těle zajištěna imunitní ochrana např. před nádorovými nebo virem napadenými buňkami.

### 6.1.2 MHC glykoproteiny

**MHC glykoproteiny** (z angl. **M**ajor **H**istocompatibility **C**omplex) jsou membránové, vysoce polymorfní a pro každého jedince unikátní bílkovinné molekuly nacházející se ve všech jaderných buňkách organismu. Na MHC molekuly se specificky váží fragmenty intracelulárně rozštěpeného antigenu. Teprve komplex MHC-antigen, vystavený na povrchu APC buňky je schopen specificky aktivovat příslušný T-lymfocyt (obr. 6.3).

MHC proteiny jsou syntetizovány v endoplazmatickém retikulu všech jaderných buněk. V buňce plní MHC glykoproteiny dvě základní funkce:

- **Vazba fragmentů potenciálního antigenu**, nacházejících se v buňce
- **Prezentace (vynesení) peptidového fragmentu** na povrch buňky, kde může být komplex „MHC-Ag“ analyzován T lymfocyty



**Obr. 6.3.** Stimulace T lymfocytu komplexem Antigen-MHC.

Na TCR je jediné vazebné místo pro Ag a zároveň vazebné místo pro MHC glykoprotein

Existují dva základní typy MHC glykoproteidů:

- **MHC I. třídy** – vyskytují se ve všech jaderných buňkách těla. Specializují se na vazbu a prezentaci **intracelulárně syntetizovaného proteinu** (primárně virový nebo nádorový antigen). Stimulují T<sub>c</sub> lymfocyty (CD8<sup>+</sup> T lymfocyty)
- **MHC II. třídy** – nacházejí se u tzv. „profesionálních“ fagocytů (makrofágy, dendritické buňky, ale i B lymfocyty), vážou fagocytované antigeny a stimulují T<sub>h</sub> lymfocyty (CD4<sup>+</sup> T lymfocyty).

Název „**major histocompatibility complex**“ (= hlavní histokompatibilní systém), vyjadřuje skutečnost, že MHC glykoproteiny jsou zodpovědné za posttransplantační reakci příjemce vůči štěpu dárce. Jsou představiteli individuálních tkáňových znaků a určují tedy identitu každého jedince. MHC glykoproteiny jsou totiž kódovány skupinou **vysoce polymorfních MHC genů**, u kterých existuje obrovské množství alel<sup>3</sup>, jejichž kombinací se stává každý jedinec, pokud se týká MHC proteinů, unikátní (výjimkou jsou jednovaječná dvojčata) – **více v kap. XY Transplantační imunologie.**

<sup>2</sup> Bezjaderné buňky proto nefungují jako APC, protože v nich žádné proteiny nejsou syntetizovány

<sup>3</sup> 7 678 alel MHC I. třídy, 2268 alel MHC II. třídy – údaj k říjnu 2013,

<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

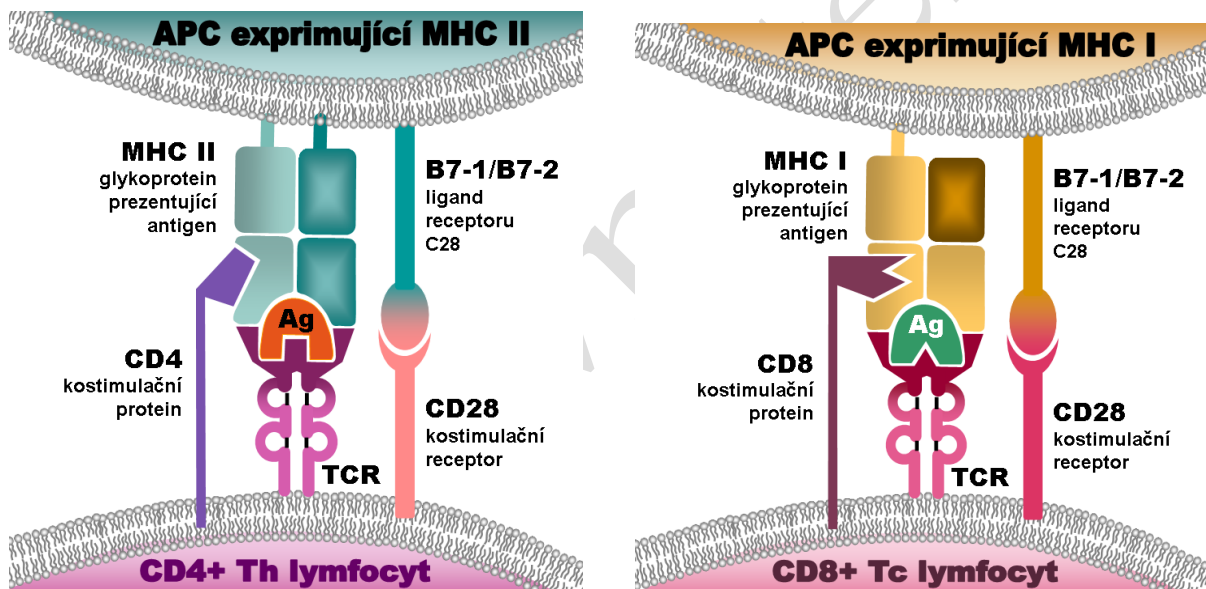
*Terminologická poznámka:* MHC glykoproteiny je obecné označení histokompatibilního systému nejen u člověka, ale u všech obratlovců (s ohledem na živočišný druh jsou MHC molekuly zastoupeny v různém množství a kvalitě).

U člověka je největší koncentrace MHC proteinů na leukocytech. Zde byly také poprvé objeveny, a proto dostaly název HLA - **human leukocyte antigens (lidský leukocytární antigenní systém)**. U člověka tedy můžeme označení HLA a MHC považovat za synonyma.

### 6.1.3 Komplexní stimulace T lymfocytu

T lymfocyty potřebují ke své komplexní aktivaci dva signály:

- Jako **1. signál** označujeme **stimulaci TCR komplexem Ag-MHC**. Přitom platí, že komplex Ag-MHC I. třídy stimuluje  $T_c$  lymfocyty ( $CD8^+$  T lymfocyty), zatímco komplex Ag-MHC II. třídy stimuluje  $T_h$  lymfocyty ( $CD4^+$  T lymfocyty)
- Jako **2. signál**, (musí proběhnout současně s 1. signálem), označujeme zpravidla aktivaci **kostimulačního receptoru  $CD28^4$**  proteinem B7, exprimovaným dendritickými buňkami, makrofágy a B lymfocyty (obr. 6.4).

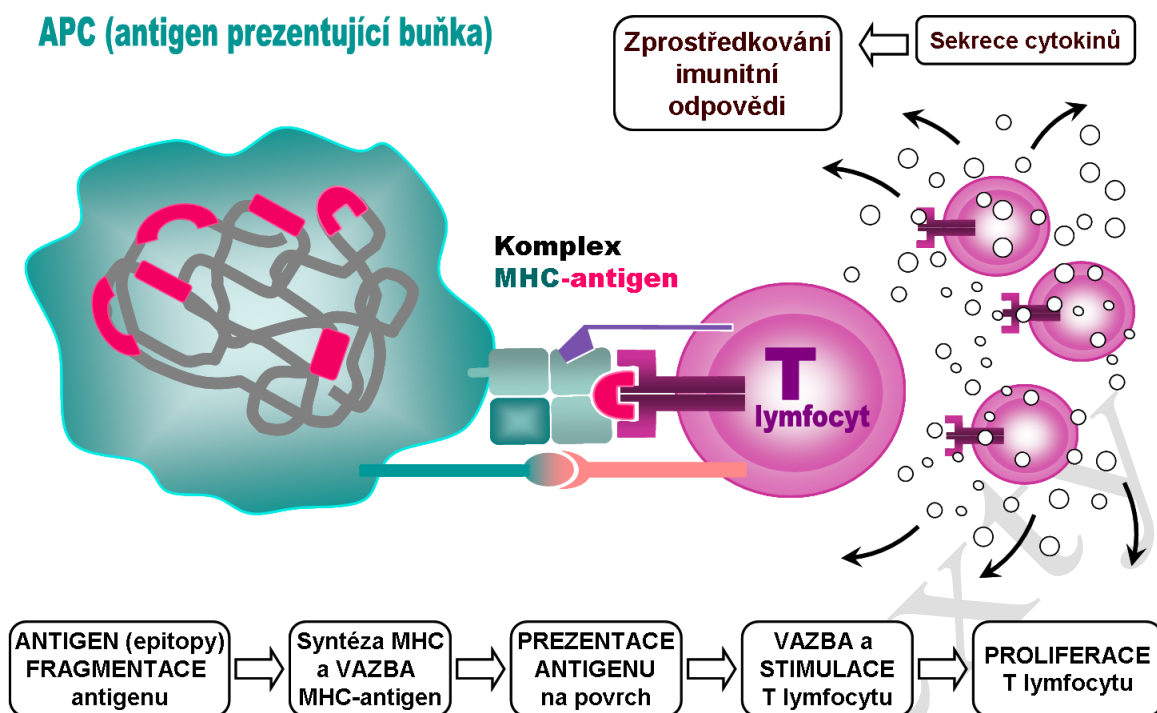


Obr. 6.4. Kostimulační vazby uplatňující se při aktivaci  $CD4$  pomocných lymfocytů (a) a  $CD8$  cytotoxických lymfocytů (b)

Jestliže úspěšně proběhnou oba signály, začne T lymfocyt proliferovat a efektorové T lymfocyty produkují (v závislosti na charakteru stimulace) široké spektrum cytokinů. Ty působí na celou řadu dalších buněk a řídí jejich chování směrem vedoucím k eliminaci antigenu, který stimulaci vyvolal. Část aktivovaných T lymfocytů dává vznik paměťovým buňkám s dlouhou životností, které jsou připraveny v případě setkání se stejným antigenem, reagovat mnohem rychleji a efektivněji, než při první stimulaci.

Základní obecné schéma tohoto procesu je znázorněno na obr. 6.5.

<sup>4</sup> membránový protein T lymfocytu, který je dominantním kostimulačním receptorem pro aktivaci T lymfocytů; v současnosti je známo několik dalších homologů, které společně tvoří  $CD28$  rodinu



**Obr. 6.5** Obecné schéma aktivace T lymfocytu komplexem MHC-Ag

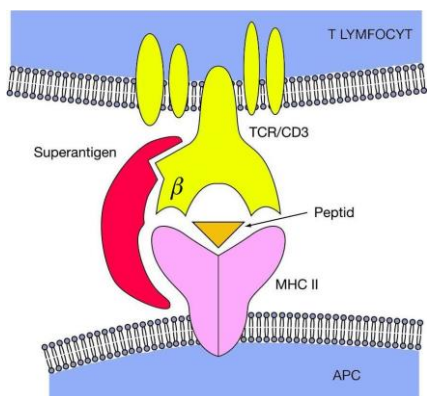
Toto obecné schéma aktivace T lymfocytů má řadu modifikací odrážející především:

- Chemické a biologické **vlastnosti antigenu** (proteiny, lipidy aj.; bakterie, virus, nádorový protein atd.)
- **Původ antigenu** (exogenní, endogenní)
- **Typ buňky prezentující antigen** (profesionální fagocyt, ostatní tělní buňky)
- **Typ MHC molekuly** (MHC I třídy, MHC II třídy)
- **Místo**, kde ke stimulaci dochází (lymfatické uzliny, periferní tkáň, sliznice)
- **Druh T lymfocytů**, zapojeného do stimulace ( $T_c$  lymfocyty resp.  $CD8^+$  T lymfocyty,  $T_h$  lymfocyty resp.  $CD4^+$  T lymfocyty)

Kromě klasického způsobu aktivace, popsaného na **obr. 6.5**, mohou být T lymfocyty stimulovány tzv. superantigeny. Jedná se o zvláštní skupinu antigenů, které nejsou intracelulárně fragmentovány na peptidy a prezentovány MHC molekulami (fragmentace naopak ničí jeho biologickou aktivitu superantigenu).

Jako tzv. **superantigeny** tedy označujeme **exoantigeny (typicky mikrobiální peptidy), které se nespecificky váže na oblast jinak specifického receptoru T lymfocytu**. Tím mohou stimulovat současně, nespecificky velké množství T lymfocytárních klonů, bez ohledu na jejich specifitu<sup>5</sup>. Důsledkem je masivní imunitní reakce. Superantigen se váže jedním koncem na variabilní  $\beta$  doménu T buněčného receptoru a druhým na  $\beta 2$  doménu přítomnou na všech MHC-II glykoproteinech (**obr. 6.6.**). Propojuje tak TCR a MHC a dochází tak k nespecifické polyklonální aktivaci velkého množství T lymfocytů aniž by variabilní část TCR specificky rozeznala konkrétní antigen. Mezi superantigeny patří např. bakteriální lipopolysacharidy (LPS), které svou masivní nespecifickou stimulací mohou aktivovat uvolnění velkého množství cytokinů a následně vyvolat **septický šok**. K superantigenům můžeme počítat také některé rostlinné lektiny, protilátky proti CD3 nebo TCR.

<sup>5</sup> Při klasické specifické stimulaci T lymfocytů antigenem, bývá v těle stimulováno méně jak 1/1000 všech lymfocytů. Superantigeny mohou nespecificky stimulovat až 1/4 všech lymfocytů

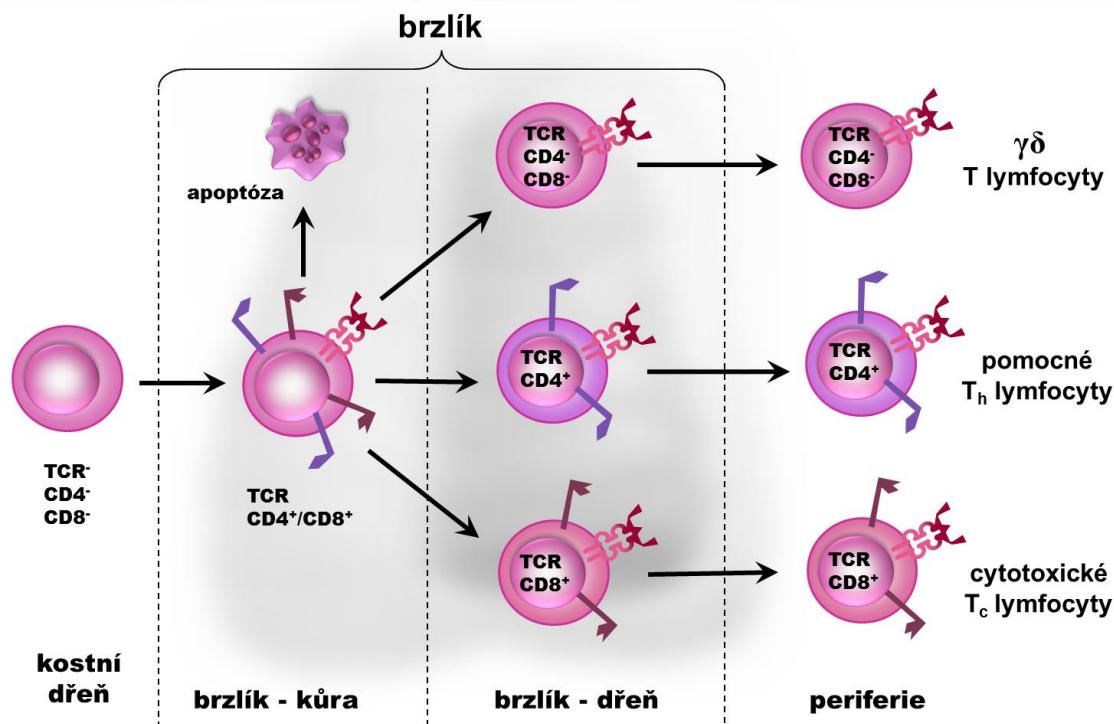
**Obr. 6.6 Superantigen**

*Superantigen (na obr. červeně) má dvě vazebná místa: Jedno na vnější straně MHC II molekuly a druhé na variabilní oblasti  $\beta$  řetězce TCR, (mimo vazebné místo pro antigen). Může tak nespecificky stimulovat obrovské množství T lymfocytů, aktivovat masivní uvolnění cytokinů a následkem septického šoku (masivní vazodilatace cév, pokles krevního tlaku, multifunkční selhání nedokrvených orgánů).*

## 6.2 Funkční subpopulace T lymfocytů

U člověka existuje několik efektorových subpopulací T lymfocytů, které se liší svojí funkcí. Rozdílné funkce jednotlivých subpopulací jsou dány především rozdílným spektrem produkovaných cytokinů, rozdílnou kombinací membránových proteinů (CD markerů), ale také tkáňovou lokalizací, četností popř. životností. Morfologicky se od sebe jednotlivé subpopulace neliší a lze je identifikovat právě na základě přítomnosti povrchových CD molekul.

Prekurzor všech populací T lymfocytů vzniká v kostní dřeni (v prenatálním období v játrech). Tento multipotentní progenitor (pre-T), který nemá zatím na svém povrchu ani TCR ani další koreceptorové molekuly, putuje krví do thymu, kde během složitých imunogenetických procesů, probíhá centrální diferenciacce na tři základní populace T lymfocytů: **CD4<sup>+</sup> T lymfocyty**, od kterých jsou odvozovány pomocné Th lymfocyty, **CD8<sup>+</sup> T lymfocyty**, od kterých jsou odvozovány cytotoxické Tc lymfocyty a **CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> T lymfocyty**, od kterých jsou odvozovány  $\gamma\delta$  T lymfocyty (obr. 6.7).



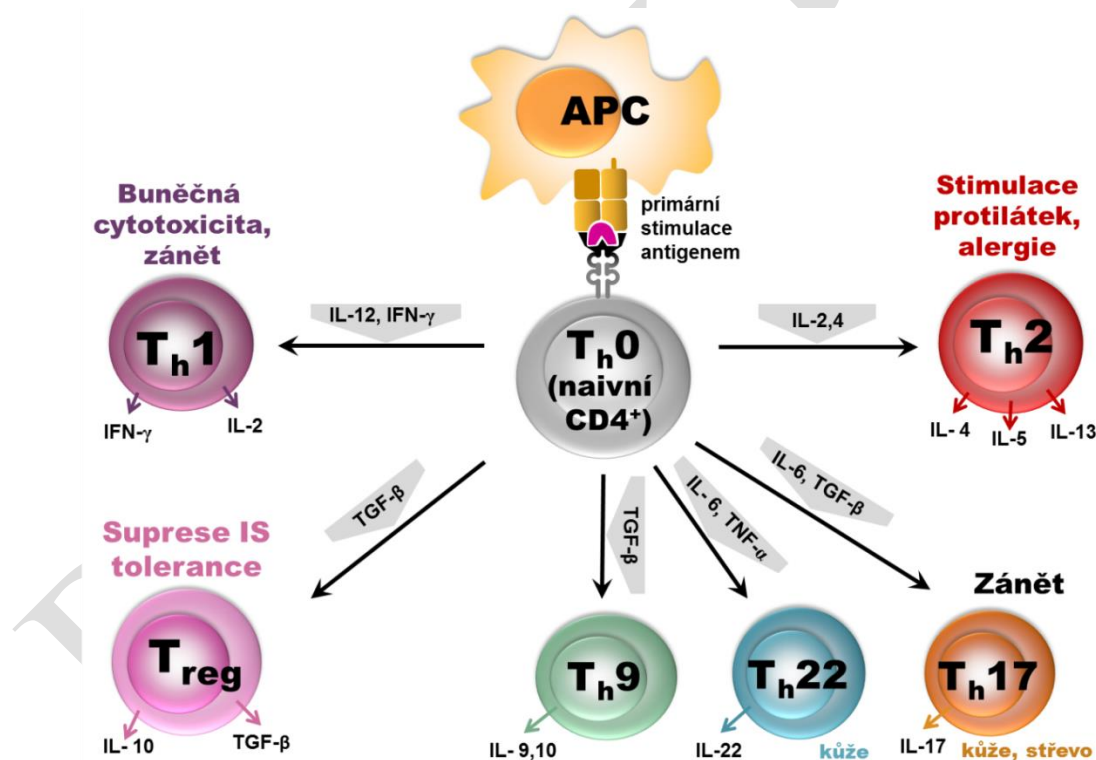
**Obr. 6.7 Vývoj T lymfocytů**

V kůře brzlíku začínají prekurzory nejprve exprimovat současně jak TCR, tak oba koreceptory CD4 a CD8 za vzniku populace tzv. „double positive“ prekurzorů. Ty pak přecházejí do dřeně, kde jsou, během složitých imunogenetických procesů selektovány tři typy populací: Vznikají tak (1) naivní  $CD4^+$  T lymfocyty, od kterých jsou na periférii odvozovány všechny subpopulace pomocných  $T_h$  lymfocytů a (2)  $CD8^+$  T lymfocyty, od kterých jsou odvozovány cytotoxické  $T_c$  lymfocyty. Obě tyto skupiny exprimují vedle TCR pouze jeden koreceptor, proto je označujeme jako tzv. „single positive“ T lymfocyty. (3) Další skupinou jsou  $CD4^+ CD8^-$  T lymfocyty, od kterých jsou odvozovány  $\gamma\delta$  T lymfocyty. Protože neexprimují ani jeden koreceptor, označujeme je jako tzv. „double negative“ T lymfocyty.

**6.2.1 Cytotoxické  $T_c$  lymfocyty<sup>6</sup>**

Společným znakem je přítomnost koreceptorové molekuly CD8 (jsou proto označovány také jako  $CD8^+$  T lymfocyty). Rozpoznávají především intracelulárně syntetizovaný Ag (např. virový nebo nádorový protein), který je prezentován buňkou infikovanou virem nebo jiným intracelulárním parazitem, popř. buňkou poškozenou nádorovou transformací nebo stresem.  $T_c$  lymfocyty rozpoznávají Ag ve vazbě na glykoprotein MHC-I. třídy. Cílem  $T_c$  je eliminace zdroje antigenu (tj. vlastní infikované nebo poškozené buňky). Produkují tzv. lymfotoxiny, a napadenou buňku likvidují jedním z následujících cytotoxických mechanismů:

- Perforace membrány napadené buňky (nutný těsný kontakt obou buněk)
- Aktivace apoptózy přes tzv. Fas receptor cílové buňky (nutný kontakt obou buněk)
- Sekrece lymfotoxinu (působí také přes Fas receptor, ale i na větší vzdálenosti)

**Obr. 6.8 Efektorové populace  $T_h$  lymfocytů**

Naivní  $T_h$  lymfocyt (po stimulaci antigenem prostřednictvím antigen prezentující buňky, APC), diferencuje do různých efektorových populací na základě typu stimulace a působících cytokinů. Polarizace  $T_h$  lymfocytů probíhá čtyřmi základními směry: (1) **buněčná cytotoxicita**, představená především  $T_h1$  lymfocyty, (2) **stimulace tvorby protilátek**, prezentována  $T_h2$  lymfocyty, (3) **suprese imunitních reakcí**, představená Treg lymfocyty a (4) **zánětlivá reakce**, prezentována  $T_h17$ ,  $T_h22$  a  $T_h9$  lymfocyty.

<sup>6</sup> Označení  $T_c$  pochází z angl. T cytotoxic a vyjadřuje schopnost zabíjet ostatní buňky



### 6.2.2 Pomocné $T_h$ lymfocyty<sup>7</sup>

Společným znakem této podskupiny T lymfocytů je přítomnost koreceptorové molekuly CD4, proto bývají označovány také jako  $CD4^+$  lymfocyty. Rozpoznávají především **antigeny fagocytované a prezentované ve vazbě na glykoprotein MHC II. třídy**. V rámci pomocných  $T_h$  lymfocytů existuje řada další efektorových populací, které jsou odvozovány z naivního  $T_h0$  lymfocytu uvolněného z thymu do periferie. To, do jaké efektorové populace se naivní  $T_h0$  lymfocyt diferencuje, záleží na tom, jaké signály obdrží při prvním setkání s antigenem; mluvíme o tzv. polarizaci  $T_h$  lymfocytů resp. imunitní odpovědi. Diferenciace do jedné z efektorových populací navíc zpravidla blokuje ostatní populace  $T_h$  lymfocytů (obr. 6.8).

Podle spektra produkovaných cytokinů a efektorových funkcí rozlišujeme následující efektorové populace pomocných  $T_h$  lymfocytů:

#### 6.2.2.1 $T_h1$ lymfocyty

produkují především IL-2 a IFN- $\gamma$ . Základní funkcí je aktivace makrofágů při zánětech, proto  $T_h1$  označujeme také jako **zánětlivé T lymfocyty, pomocné makrofágům**.

#### 6.2.2.2 $T_h2$ lymfocyty

produkují především IL-4, IL-5, IL-6 a IL-10 a uplatňují se při **stimulaci B lymfocytů k produkci protilátek na T lymfocytech závislých** (kap. 5.4.3): Při prvním setkání  $T_h2$  a B lymfocytu na hranici T a B zóny lymfoidních folikulů dochází k první stimulaci produkce protilátek na T lymfocytech závislých (obr. 5.11). Následně aktivované  $T_h2$  putují do zárodečného centra folikulu a dávají vznik vysoce specializované skupině tzv. **folikulárních  $T_{fh}$  lymfocytů**. Ty se podílejí na selekci vysoce afinitních B lymfocytů, produkujících jednak paměťové B lymfocyty a především vysoce afinitní, dlouhodobě přetrvávající protilátky na T lymfocytech závislé (obr. 5.12).

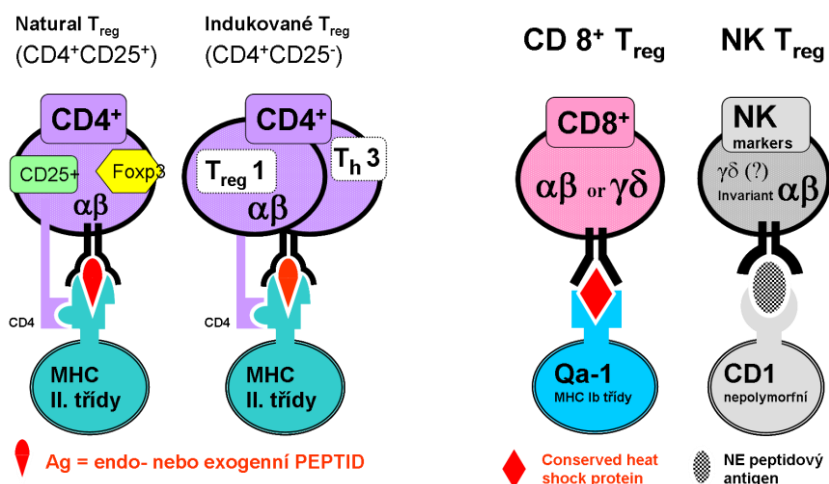
#### 6.2.2.3 Regulační $T_{reg}$ lymfocyty

Regulační T lymfocyty jsou vysoce heterogenní skupinou lymfocytů. Protože se vyznačují schopností potlačovat aktivitu jiných efektorových T lymfocytů, byly dříve označovány jako supresorové nebo tlumivé T lymfocyty. Vzhledem ke komplexní schopnosti modulovat imunitní aktivitu ostatních lymfocytů, je výstižnější používat označení regulační T lymfocyty. Existuje široká škála regulačních T lymfocytů vč. řady přechodných forem. Tradičně jsou vymezovány dvě základní funkční skupiny (obr. 6.9a):

- **Přirozené  $T_{reg}$**  : potlačují autoreaktivní a imunopatologické reakce. Membránový receptor je tvořen tradičními  $\alpha\beta$  řetězci; obsahují koreceptor CD4, takže jsou stimulovány komplexem Ag-MHC II třídy. Charakteristickým identifikačním znakem přirozených  $T_{reg}$  je přítomnost membránového markeru CD25 a transkripčního faktoru označovaného jako FoxP3.
- **Indukované  $T_{reg}$**  : zajišťují periferní toleranci. Podobně jako přirozené regulační T lymfocyty je jejich membránový receptor tvořen tradičními  $\alpha\beta$  řetězci; obsahují koreceptor CD4, a jsou tedy stimulovány komplexem Ag-MHC II třídy. Na rozdíl od přirozených  $T_{reg}$  však nevykazují přítomnost CD25 markeru ani transkripčního faktoru FoxP3

**$T_H3$  buňky:** populace produkující především TGF- $\beta$  (někdy řazeny k indukovaným  $T_{reg}$  lymfocytům – viz dále). Vyskytují se především **ve sliznicích** a reagují s **antigeny přijímanými v potravě; spolupracují s B lymfocyty**

<sup>7</sup> Označení  $T_h$  pochází z angl. T helper a odráží „pomocnou“ funkci tohoto typu lymfocytů ostatním buňkám prostřednictvím cytokinů



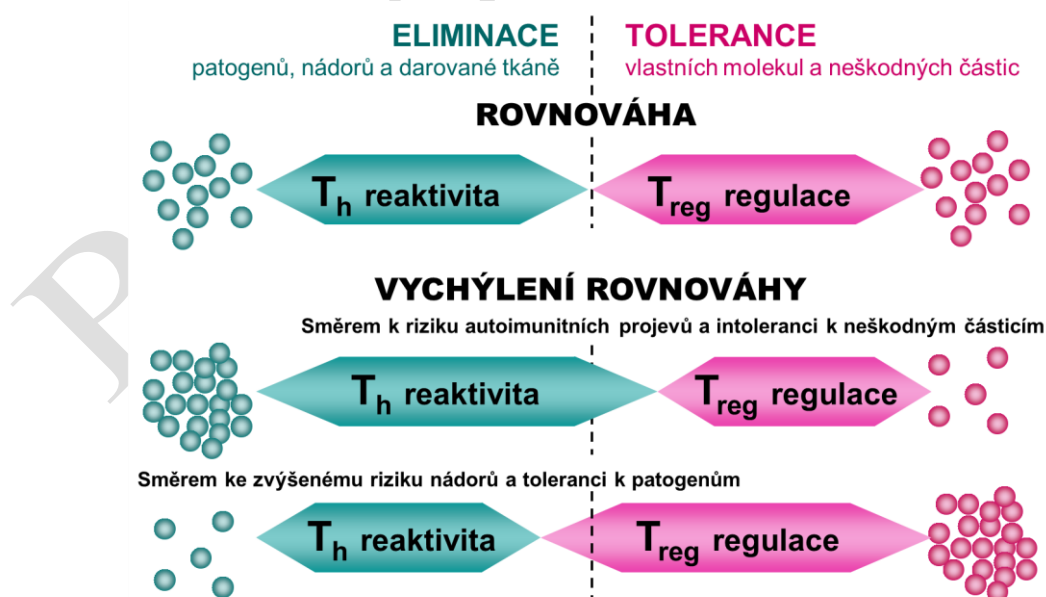
Obr. 6.9. Regulační T lymfocyty:

a)

b)

Kromě těchto základních dvou skupin regulačních T lymfocytů byly popsány další minoritní populace, které mají odlišný typ receptoru, zpravidla tvořen řetězcí  $\gamma\delta$ . Dalším znakem je absence koreceptoru CD4. Tyto lymfocyty obvykle rozpoznávají nebílkovinné antigeny, které jsou prezentovány ve vazbě na zcela odlišné molekuly (neklasické MHC molekuly), např. Qa-1 (prezentuje tzv. heat shock proteiny) nebo CD-1 (prezentuje nepeptidové antigeny). Naposledy jmenované lymfocyty vykazují toxicitu a řadu dalších společných znaků s NK buňkami, proto jsou označovány jako NK T<sub>reg</sub> - obr. 6.9b.

Celkově mají T<sub>reg</sub> pro organismus velký význam; Je však důležité zachování rovnováhy vzhledem k ostatním populacím T lymfocytů. Pokud totiž dojde k posílení funkce T<sub>reg</sub>, snižuje se schopnost organismu eliminovat patogeny, nádorové buňky popř. transplantovanou tkáň. Naopak při jejich potlačení se zvyšuje riziko autoimunitních reakcí (obr. 6.10)



Obr. 6.10 Vztah mezi Treg a ostatními Th lymfocyty:

Vlevo: Boj proti patogenům, nádorům popř. cizím tkáním (allograft= štěp cizí tkáně stejného druhu, allogeni přenos)

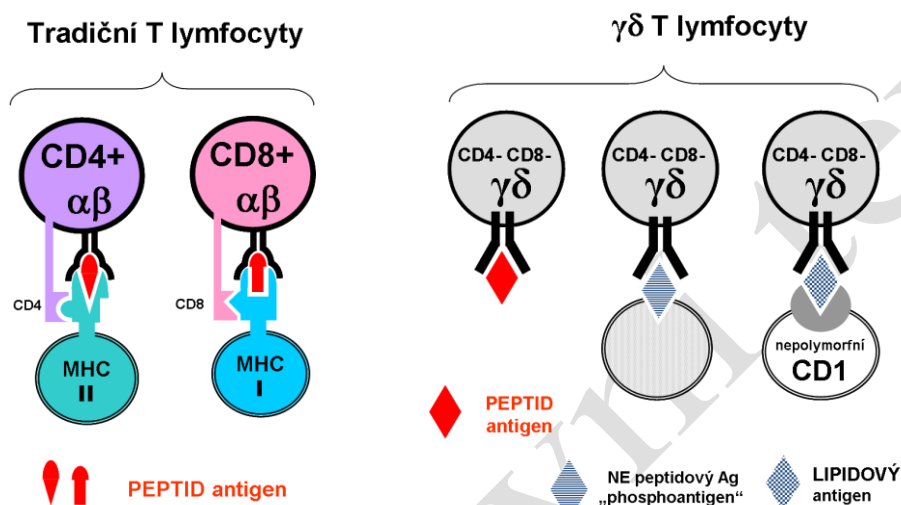
Vpravo: Tolerance antigenů vlastního těla a antigenů pro tělo neškodných

#### 6.2.2.4 $T_h17$ lymfocyty

produkují IL-17. Podílí se na zánětlivých procesech proti bakteriím, ale také při patologických autoimunitních onemocněních, např. revmatoidní artritidě (vyskytují se např. v synoviální tekutině kloubů).

### 6.2.3 $\delta\gamma$ T lymfocyty

Vedle popsaných tradičních i minoritních populací T lymfocytů byly identifikovány lymfocyty s atypickým receptorem, tvořeným  $\gamma\delta$  řetězcí. Tyto netypické skupiny lymfocytů neobsahují zpravidla koreceptorové molekuly CD4 ani CD8, jsou tedy  $CD8^-CD4^-$ . Antigeny různého chemického složení (peptidy, lipidy, amidy, heat shock proteiny aj.) rozpoznávají buď přímo nebo prezentovaný ve vazbě na nepolymorfnní molekuly, např. CD-1. (obr. 6.11.)



Obr. 6.11. Srovnání tradičních  $\alpha\beta$  lymfocytů a netradičních minoritních populací  $\gamma\delta$  lymfocytů

### 6.2.4 NKT lymfocyty

Jedná se o minoritní skupinu lymfocytů, vyskytujících se hl. na sliznicích.

Obsahují TCR receptor typu  $\alpha\beta$ , který má ale omezenou variabilitu<sup>8</sup>. NKT jsou  $CD4^- CD8^-$  a proto rozpoznávají zpravidla **antigeny bez prezentace na klasické MHC molekulu**. Zpravidla lipidové a glykolipidové Ag rozpoznávají ve vazbě na tzv. CD-1, tj. netradiční prezentační molekuly (MHC-like molekuly).

<sup>8</sup> Díky nízké variabilitě TCR jsou také nazývány jako „invariant“ iNKT