

Václav Hořejší
Ústav molekulární genetiky AV ČR

JAK (NE)FUNGUJE IMUNITNÍ SYSTEM



IMUNOLOGIE:

**VELKÝ OBOR – OD MOLEKUL K
PACIENTŮM**

CCA 20 NOBELOVÝCH CEN

ZÁKLADNÍ ÚKOLY IMUNITNÍHO SYSTÉMU:

- OBRANA PROTI PATOGENŮM
- ODSTRAŇOVÁNÍ ABNOMÁLNÍCH BUNĚK
(NÁDOROVÝCH, POŠKOZENÝCH...)

BUŇKY IMUNITNÍHO SYSTEMU:

RŮZNÉ TYPY **BÍLÝCH KRVINEK (LEUKOCYTŮ):**

**MONOCYTY, MAKROFÁGY,
GRANULOCYTY, LYMFOCYTY...**

ZBRANĚ IMUNITNÍHO SYSTÉMU (často dvojsečné!!):

Fagocyty (požírají mikroby)

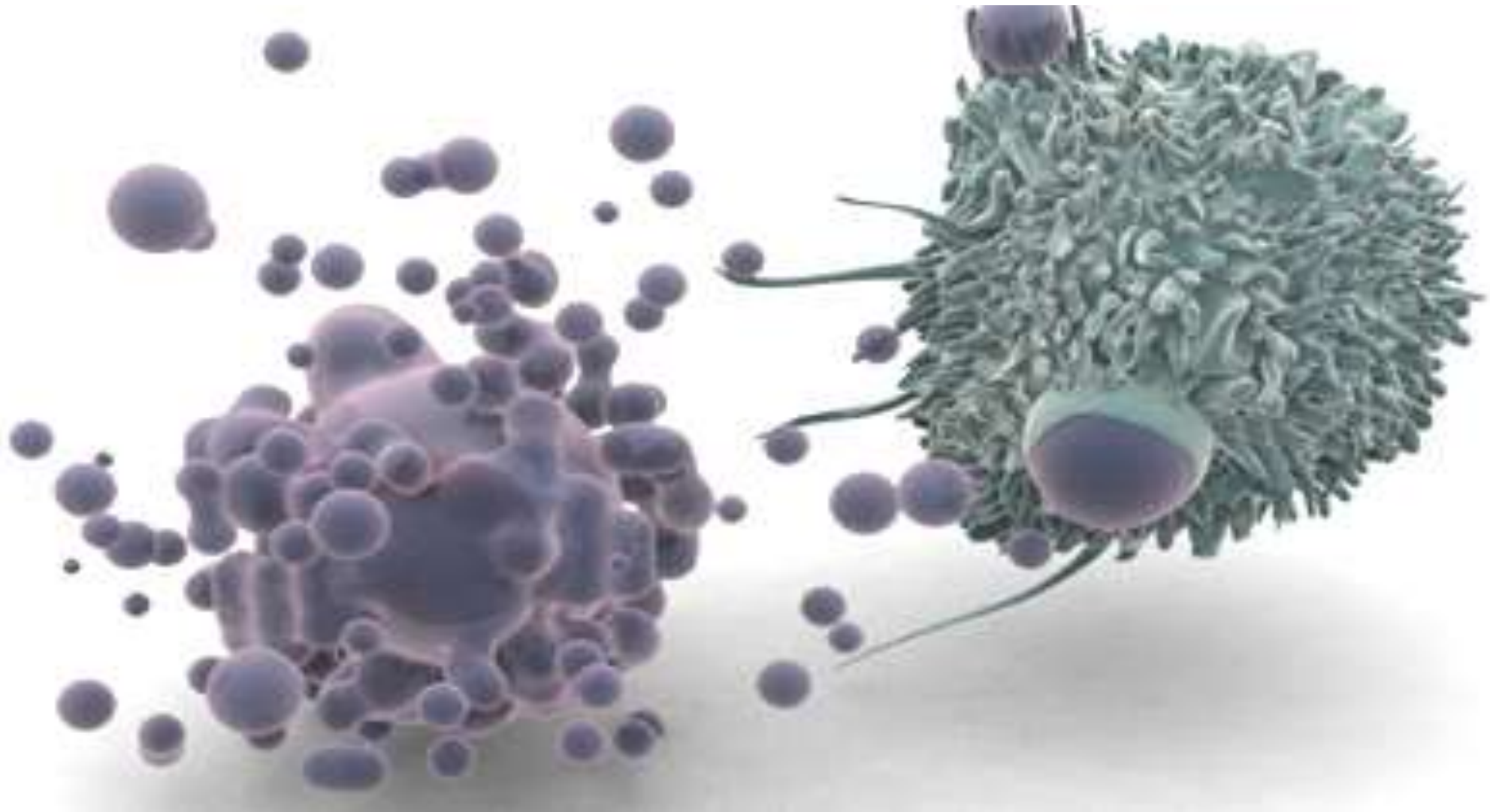
Protilátky

T-lymfocyty (několik typů)

Tisíce různých molekul....

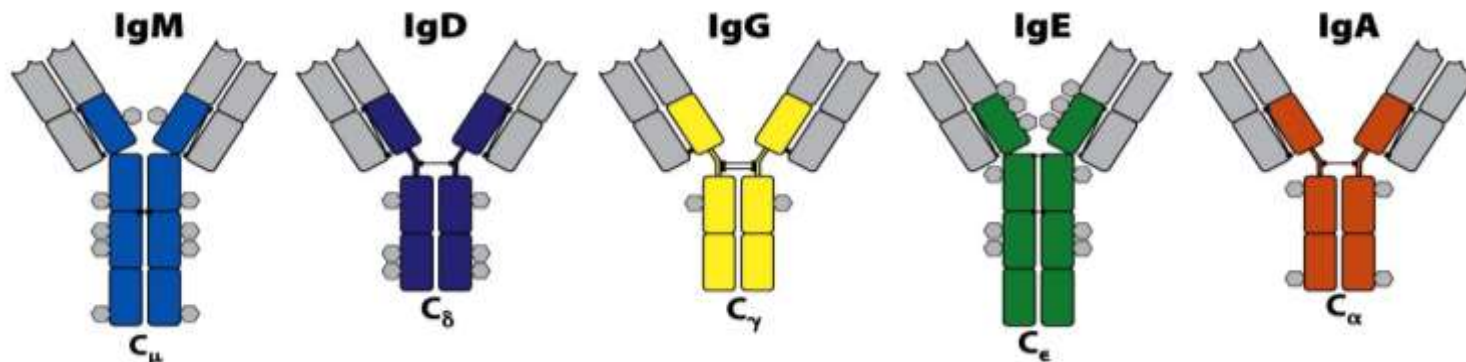
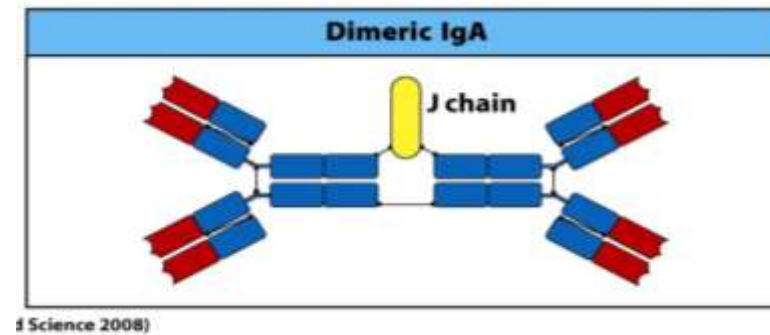
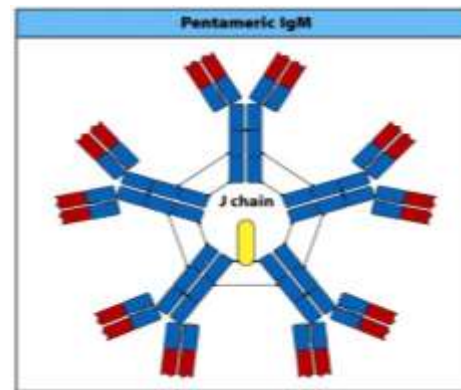
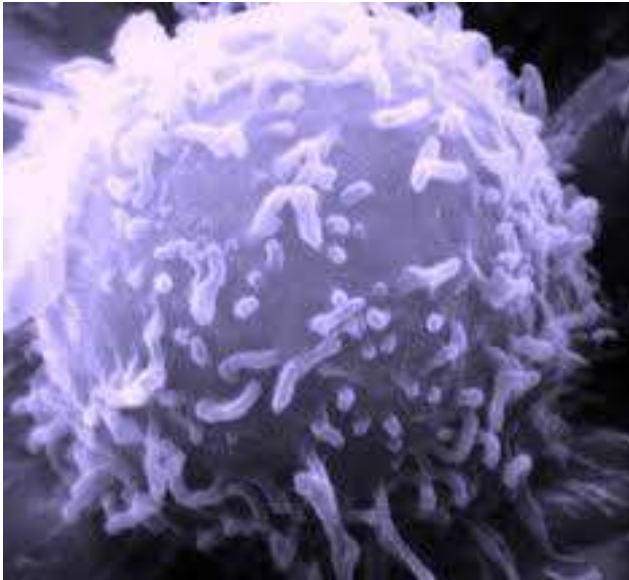


LIKVIDACE MRTVÉ BUŇKY



PROTILÁTKY

produkty B lymfocytů



PROTILÁTKY:

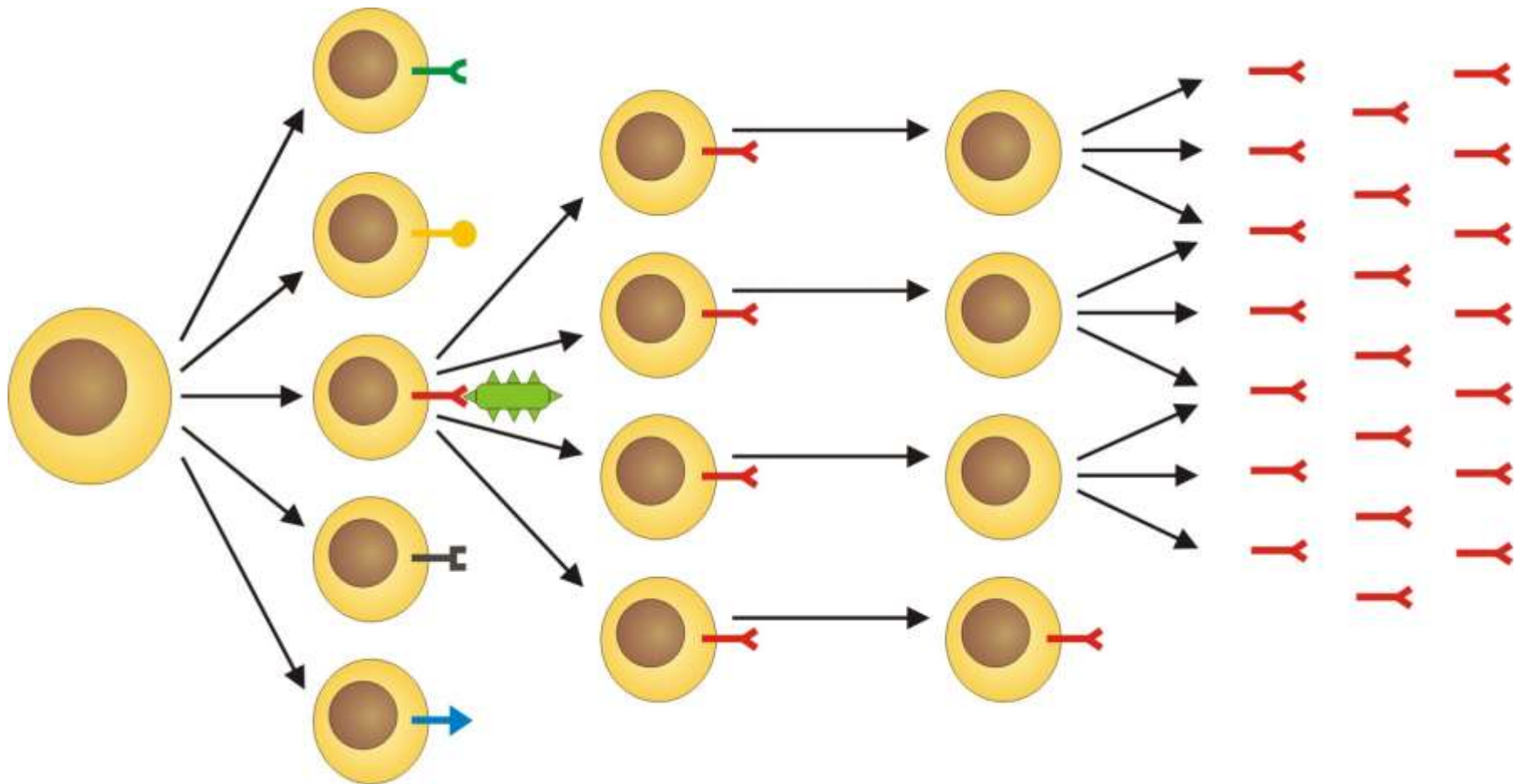
**O BALÍ MIKROORGANISMY A ZNEMOŽNÍ JIM
NASEDNOUT NA BUŇKY**

**OBALENÉ MIKROORGANISMY JSOU
„CHUTNĚJŠÍ“ PRO FAGOCYTY (POŽÍRAČE
MIKROBŮ)**

**GIGANTICKÝ, „MARNOTRATNÝ“
REPERTOÁR VAZEBNÝCH SPECIFIT
PROTILÁTEK**

„MODEL KONFEKČNÍHO OBCHODU“

VZNIK REPERTOÁRU B LYMFOCYTŮ



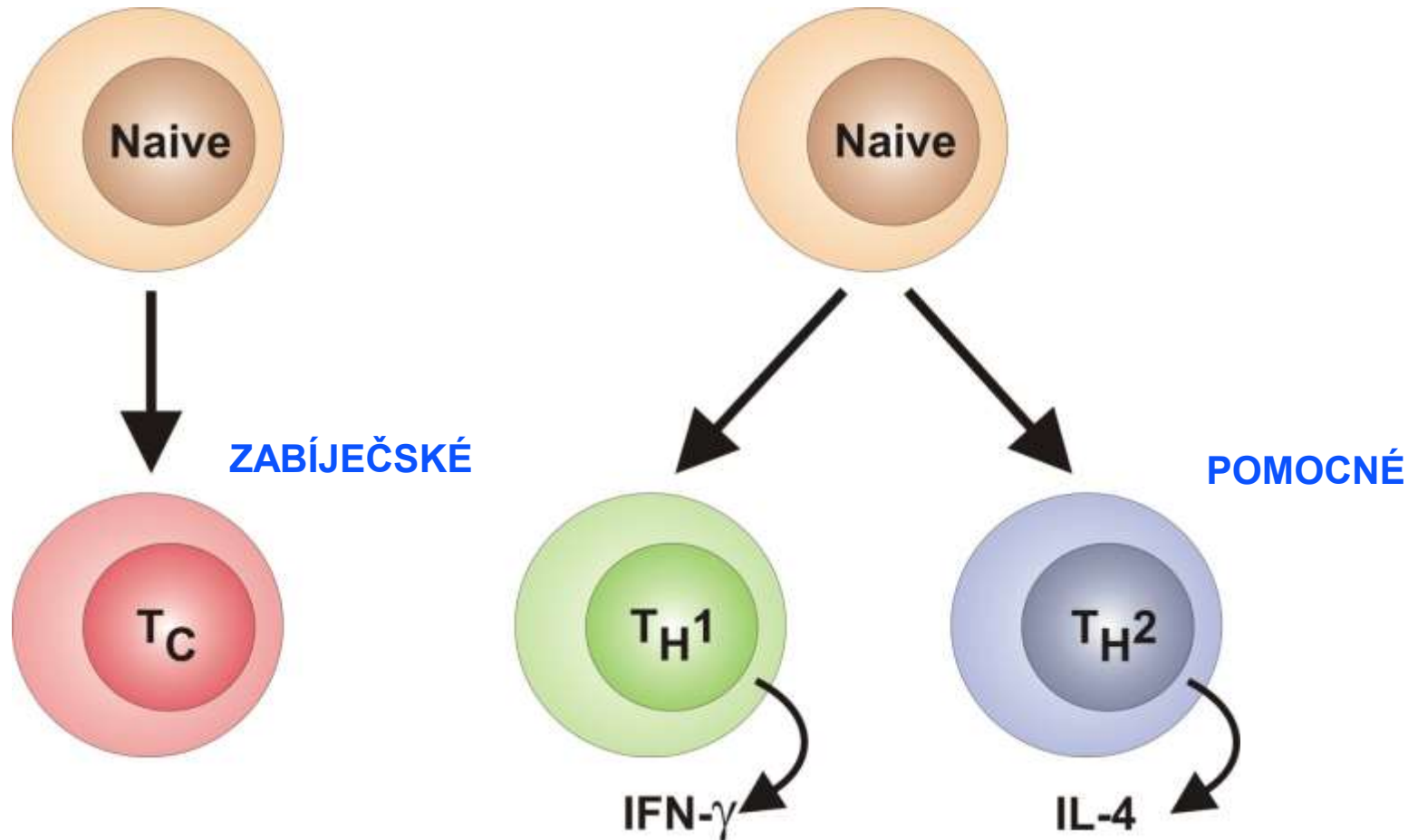
T- LYMFOCYTY:

VZNIKAJÍ V BRZLÍKU (THYMU)

ROZEZNÁVAJÍ HLAVNĚ FRAGMENTY
(VNITROBUNĚČNÝCH) PROTEINŮ NA
POVRCHU JINÝCH BUNĚK

ÚČEL: DETEKCE BUNĚK INFIKOVANÝCH
“SKRYTÝMI” INTRACELULÁRNÍMI PARAZITY
(např. VIRY)

T LYMFOCYTY: DŮLEŽITÉ FUNKČNÍ SUBPOPULACE

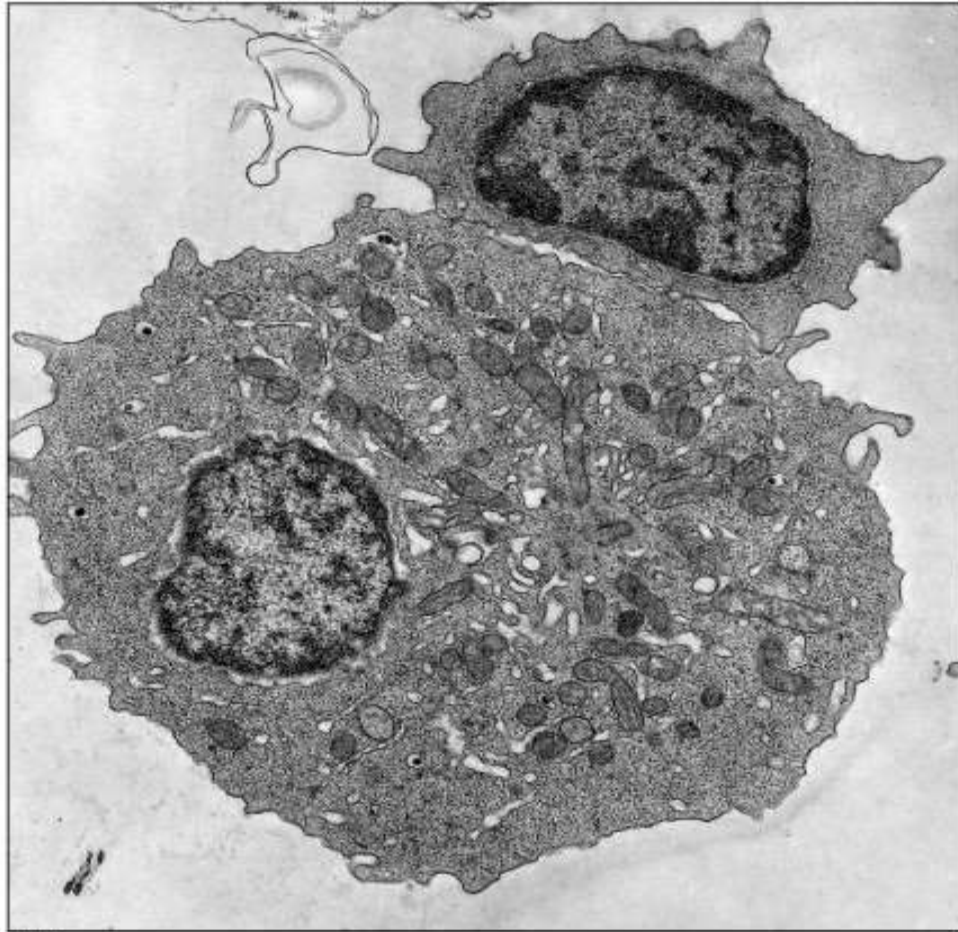


Tc:

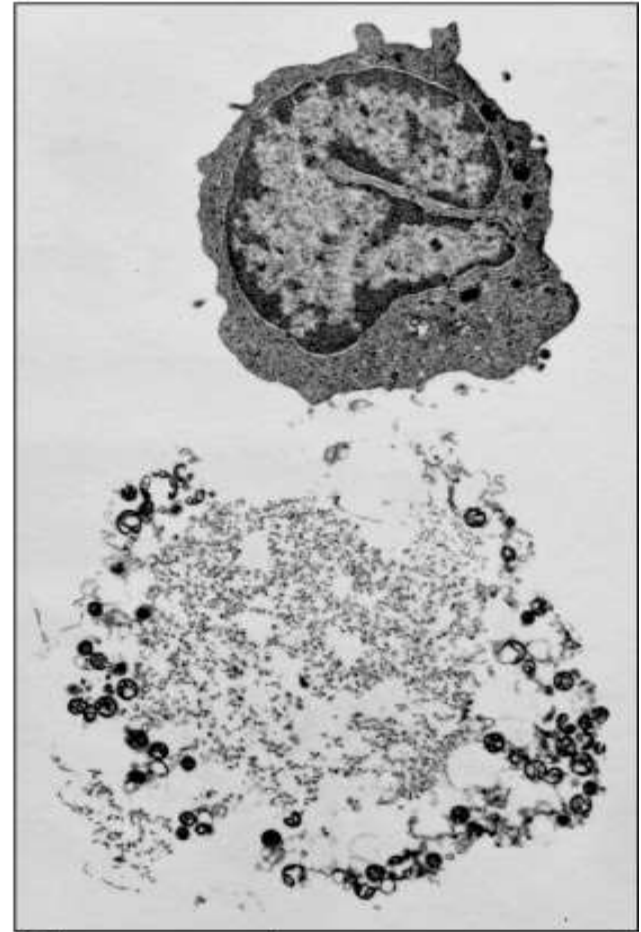
PŘEKVAPIVÁ (A ČASTO NEBEZPEČNÁ)

STRATEGIE:

**INFIKOVANÉ BUŇKY NELÉČIT, ALE RADĚJI
ROVNOU ZABÍT, ABY SE NESTALY
ZDROJEM INFEKCE**



(A)



(B)

5 μ m

Figure 24-45 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

T_c
(killer)



ZÁKLADNÍ IMUNOLOGICKÉ „DOGMA“:

**PROTILÁTKOVÉ ODPOVĚDI – EFEKTIVNÍ PROTI
EXTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM**

**ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI – EFEKTIVNÍ PROTI
INTRACELULÁRNÍM PARAZITŮM**

**ŠPATNÝ VÝBĚR ODPOVĚDI MŮŽE BÝT FATÁLNÍ
(LEPRA...)**

VELKÝ PROBLÉM:

**JAK UDRŽOVAT TOLERANCI K VLASTNÍM
TKÁNÍM A ZABRÁNIT SEBEPOŠKOZOVÁNÍ?**

JEDNODUCHÉ ŘEŠENÍ:

ELIMINOVAT AUTOREAKTIVNÍ LYMFOCYTY
BĚHEM VÝVOJE V KOSTNÍ DŘENI A BRZLÍKU
(NEGATIVNÍ SELEKCE)

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

DALŠÍ NÁSTROJ PROTI AUTOREAKTIVITĚ:

**REGULAČNÍ (= TLUMIVÉ)
T LYMFOCYTY**

(Treg, Ts, Th3, Tr1...)

**DEFEKTY FUNKCE Treg:
AUTOIMUNITNÍ NEMOCI A
ALERGIE?**

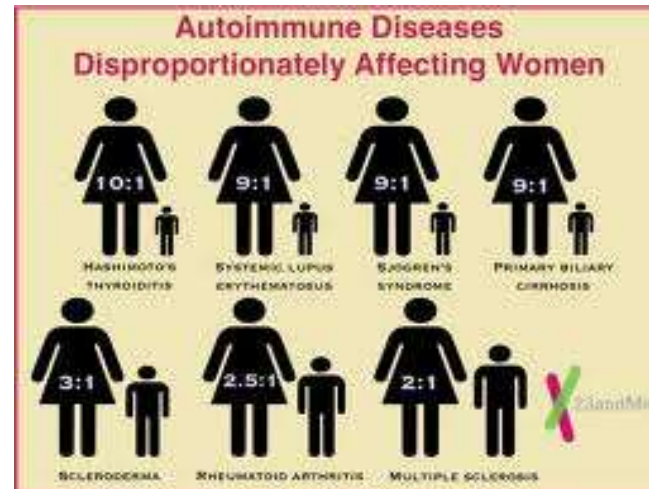
**ALE:
Treg CHRÁNÍ TAKÉ NÁDORY...**

PORUCHY IMUNITY

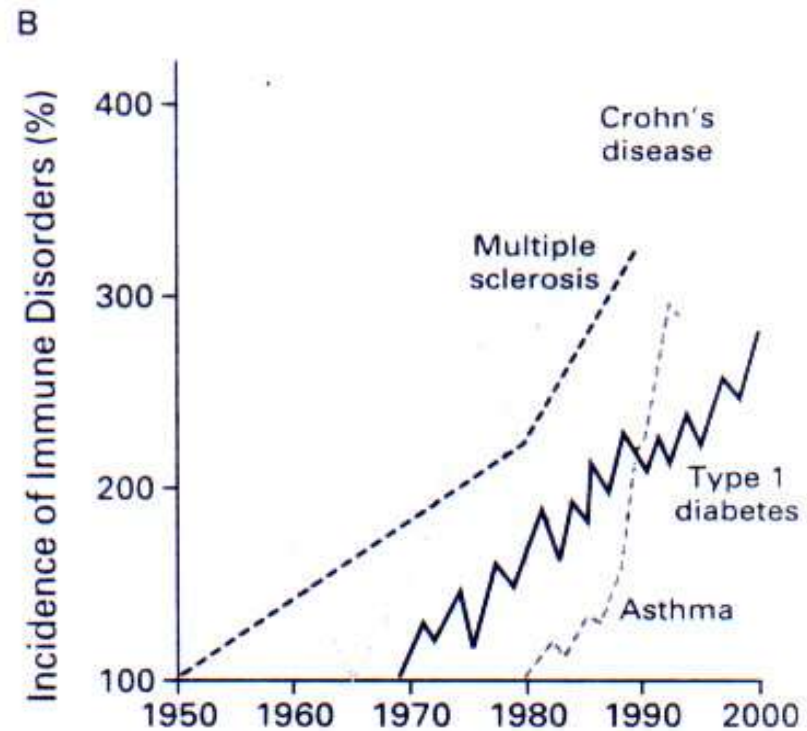
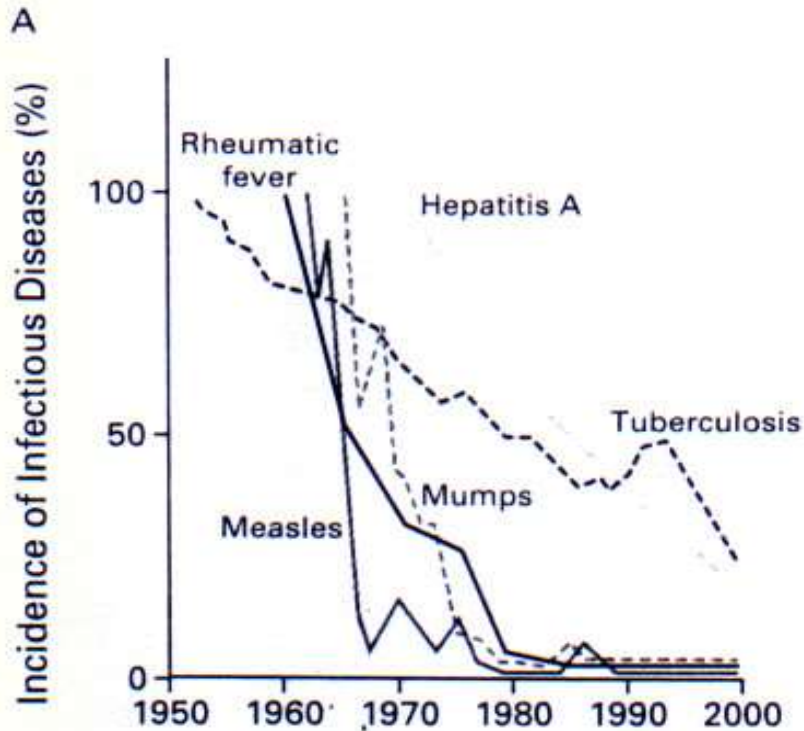
ALERGIE



AUTOIMUNITNÍ NEMOCI



Incidence prototypických infekčních nemocí a autoimmunit - 1950 až 2000



IMUNODEFICIENCE:

VROZENÉ (GENETICKÉ)

ZÍSKANÉ; AIDS



APLIKACE

OBROVSKÝ VÝZNAM – VAKCINACE PROTI INFEKČNÍM NEMOCEM

(STAMILIONY ŽIVOTŮ)

**Eradikace neštovic, dobytčího moru,
brzy snad i dětské obrny**

VÝRAZNÝ RECENTNÍ ÚSPĚCH: TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

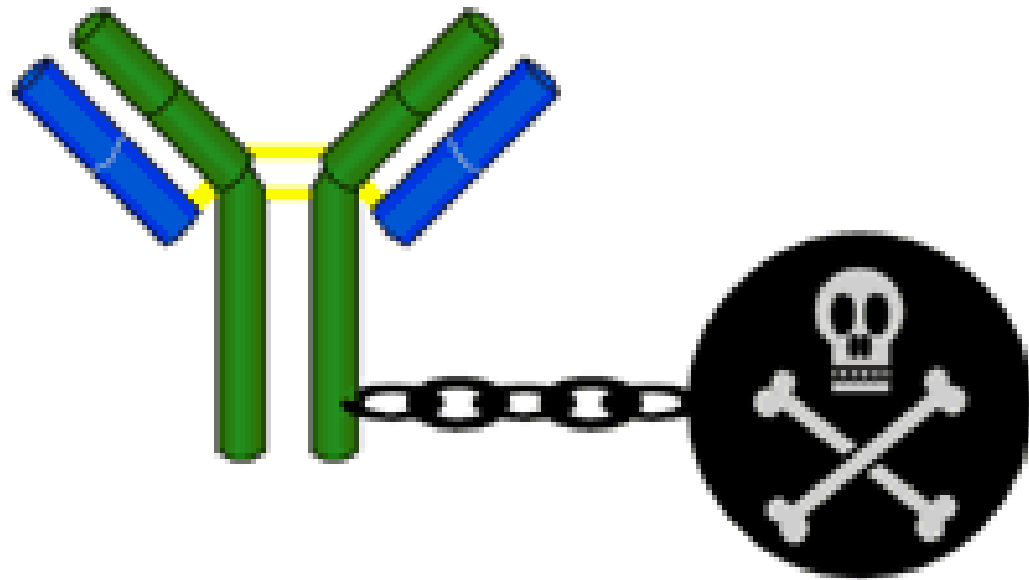
- AUTOIMUNITNÍ CHOROBY
- NĚKTERÉ LEUKEMIE A LYMFOMY
- SOLIDNÍ NÁDORY

NEJNOVĚJŠÍ HIT V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH CHOROB:

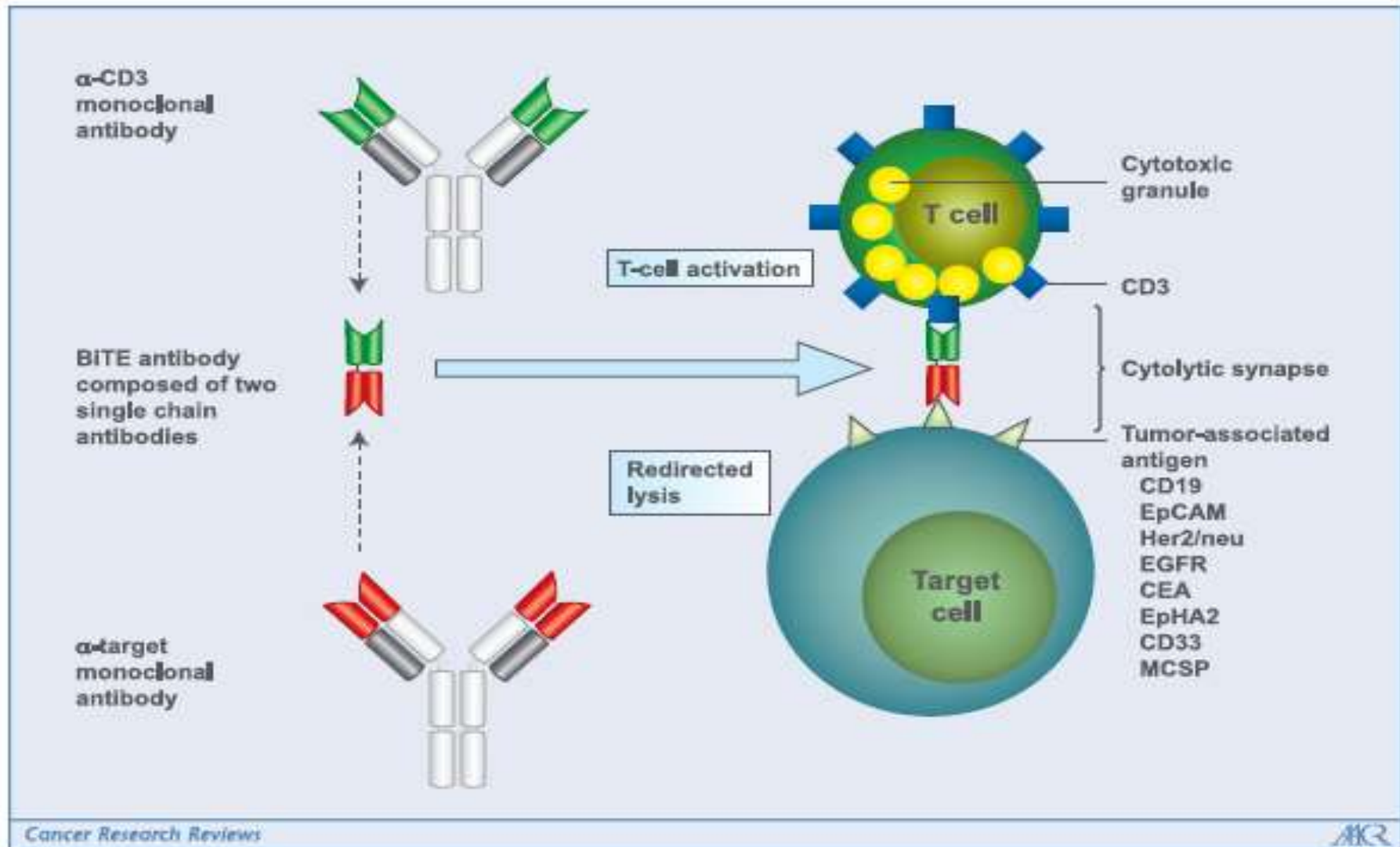
MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY BLOKUJÍCÍ „BRZDY“ T LYMFORCTŮ (PD-1, CTLA-4)

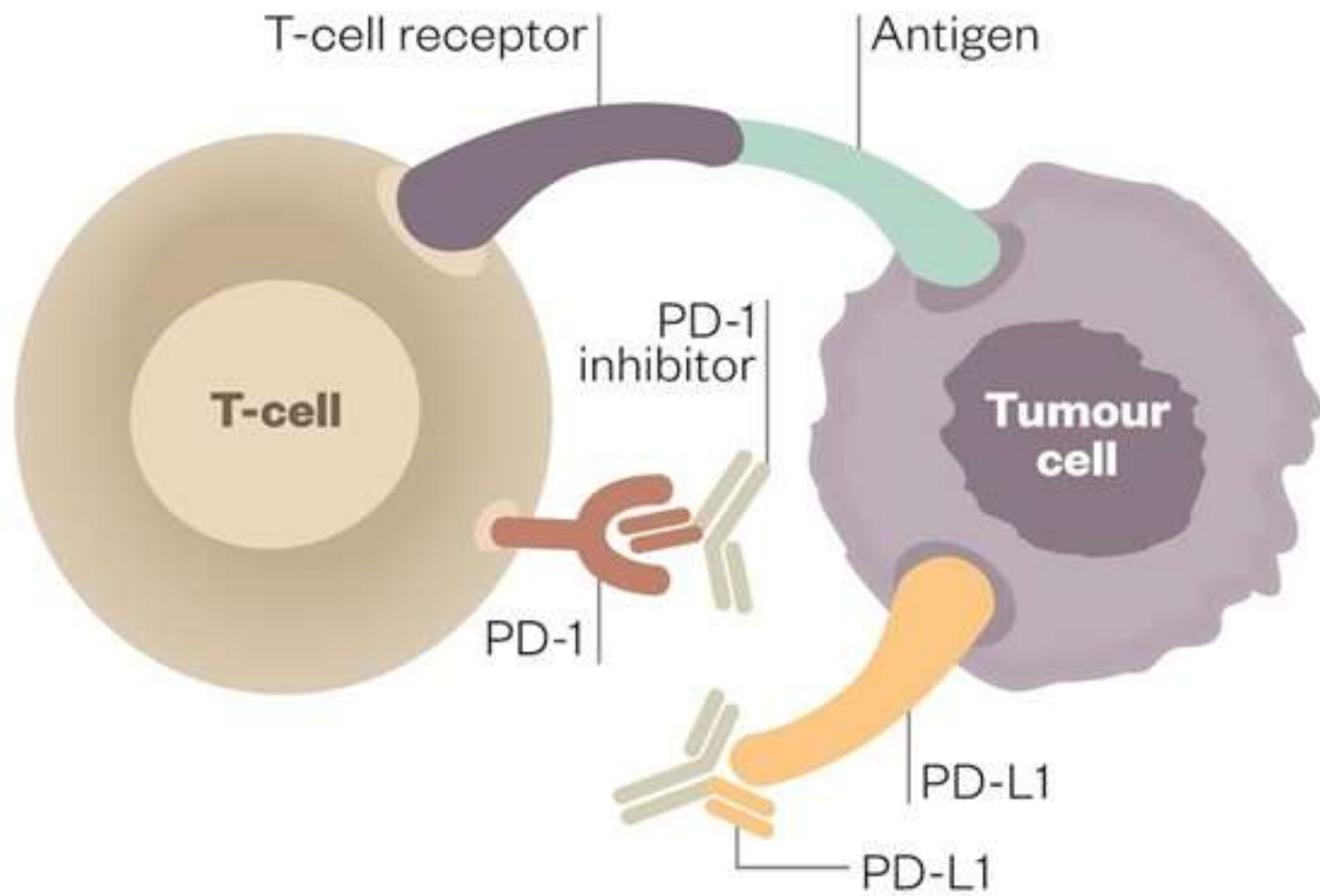
„NAMÍSTO CHEMOTERAPIE IMUNOTERAPIE?“

IMUNOTOXINY



BISPECIFIC PROTIŁÁTKY





DOUFEJME, ŽE V BUDOUCNU:

- **LEPŠÍ VAKCÍNY** (HIV, SLABÉ A NÁDOROVÉ ANTIGENY?)
- **ÚČINNĚJŠÍ IMUNOSUPRESE** (AUTOIMUNITNÍ CHOROBY, ALERGIE, TRANSPLANTACE)
- **ÚČINNÉ IMUNOTERAPIE NÁDORŮ** (SLABÉ MÍSTO IMUNITY...)

**BUDE 21. STOLETÍ VĚKEM
IMUNOTERAPEUTIK?**

SVĚTOVĚ VÝZNAMNÍ ČEŠTÍ
IMUNOLOGOVÉ:

Milan Hašek
Jaroslav Šterzl
Jan Klein
Jiří Městecký
Pavol Iványi

CHIMERICKÉ ANTIGENNÍ RECEPTORY (CAR)

