

Regulacja odpowiedzi immunologicznej

- Geny
- Antygeny
- Przeciwciała
- Komórki uczestniczące w rozwoju odporności
- Cytokiny
- Układ nerwowy i endokrynowy

prof. dr hab. Nadzieja Drela
Wydział Biologii UW
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Zakład Immunologii
ndrela@biol.uw.edu.pl



W prezentacji tego wykładu znajdują się slajdy, które pojawiły się już w poprzednich wykładach. Tym razem jednak, zostaną omówione w innym kontekście.

Każda odpowiedź immunologiczna charakteryzuje się określonym przebiegiem: zapoczątkowuje ją antygen, niekoniecznie obcy i niekoniecznie pochodzący od patogenu. Nie może być zbyt silna i nie może być zbyt słaba. Powinna trwać tak długo jak należy. Jej skutkiem musi być zniszczenie patogenu, czy też starych oraz nieprawidłowych komórek własnego organizmu, a rozwijający się stan zapalny nie powinien zagrażać prawidłowym komórkom organizmu.

Jak to się dzieje, że nie wszystkie osobniki tego samego gatunku reagują tak samo na taki sam antygen?

Dlaczego działanie antygeny zależy od jego dawki i sposobu проникnięcia do organizmu?

Dlaczego przeciwciała, które są korzystnym „produktem” aktywności limfocytów B, nie zawsze są korzystne dla organizmu?

Od czego zależy powstawanie w układzie odpornościowym różnorodnych komórek efektorowych (nie tylko odporności nabytej)?

Dlaczego układ odpornościowy rozwija się tak długo jeszcze po urodzeniu?

Dlaczego organizm płodu, w większości „obcy antygenowo” nie jest niszczone przez układ odpornościowy?

Czy często wypowiedziane zdanie „układ odpornościowy walczy” ma sens? Czy „walka” jest jedynym przejawem aktywności układu odpornościowego?

Czy układ odpornościowy odbiera inne sygnały ze środowiska zewnętrznego poza sygnałem pochodzącym od antygeny?

Podobnych pytań możemy postawić o wiele więcej. Na większość z nich odpowiedź jest tylko częściowa, niektóre pozostają nadal bez odpowiedzi, a jedynie w sferze domysłów i hipotez.

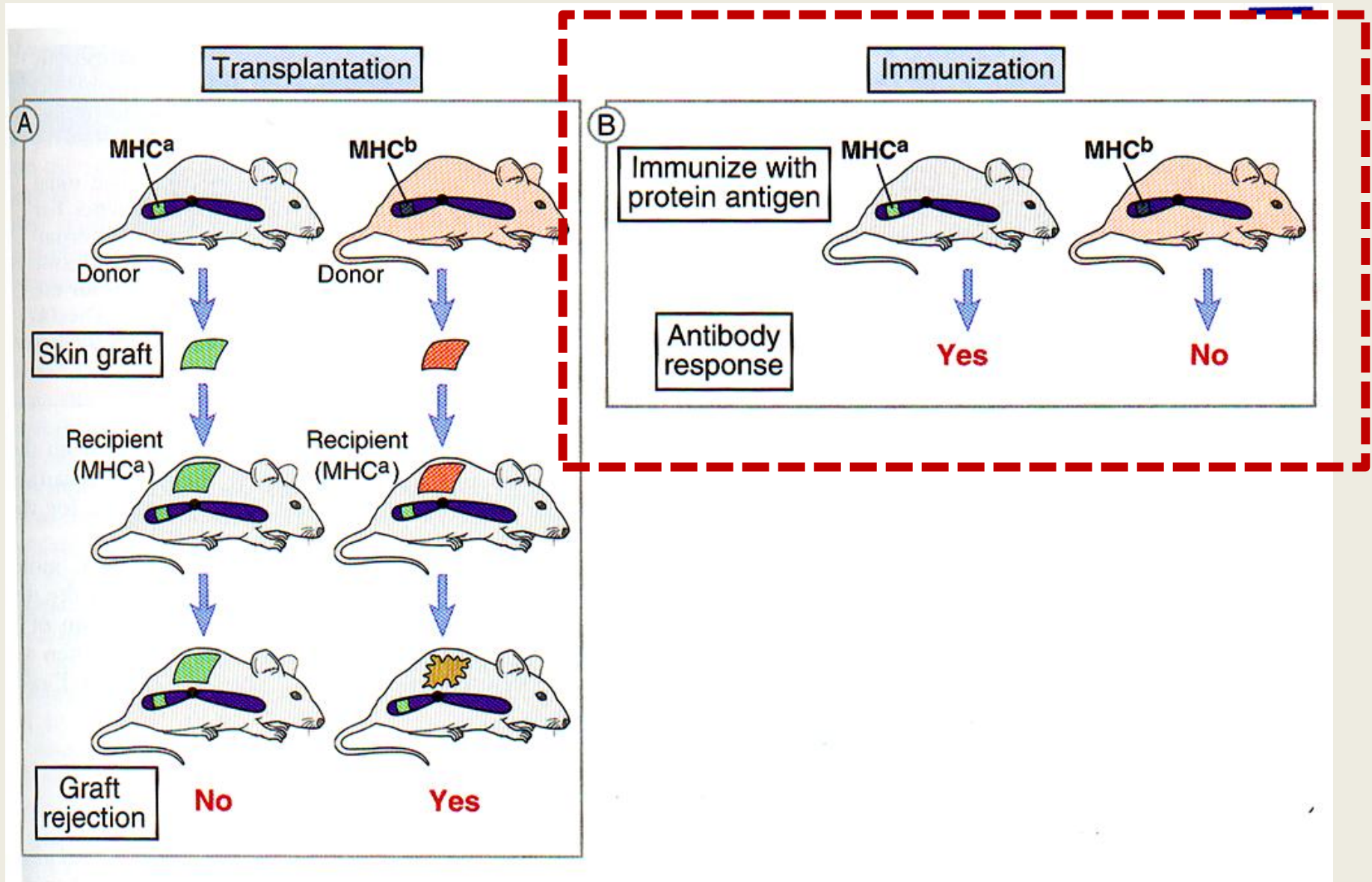
W tym wykładzie nie znajdziemy odpowiedzi na wszystkie pytania. Będzie w nim ogólny pogląd o mechanizmach regulacji układu odpornościowego oraz o tym jak dużo pozostaje do zbadania.

Geny: rola w odporności

MHC, główny układ zgodności tkankowej (HLA człowieka, H-2 myszy), geny MHC decydują o specyficzności reakcji limfocytów T (komórek odporności nabytej) na antygeny własne i obce. W roku 1980 Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny otrzymali Baruj Benacerraf, Jean Dausset i George Snell za odkrycie „genetycznie zdeterminowanych struktur występujących na powierzchni komórek i regulujących reakcje odpornościowe”. Badania, które rozpoczął George Snell w 1940 roku doprowadziły do odkrycia locus MHC zawierającego geny, których produkty odpowiadają za odrzucenie przeszczepu między osobnikami różnych wsobnych szczepów myszy. Ta pierwsza opisana rola MHC długo wywoływała zdziwienie: po co w przebiegu ewolucji zachowane zostały geny służące kontroli odrzucania obcego przeszczepu? Późniejsze wyniki badań grupy Baruja Benacerrafa wykazały, że myszy różnią się zdolnością do syntezy przeciwciał w odpowiedzi na immunizację syntetycznymi peptydami. Teraz wiemy, że geny MHC kontrolują odpowiedź limfocytów T na antygeny białkowe. Geny MHC charakteryzują się największym znanym zakresem polimorficzności. Produkty różnych alleli MHC wiążą i prezentują różne peptydy. Zatem, różni przedstawiciele tego samego gatunku prezentują różne peptydy pochodzące z proteolizy takiego samego antygeny. Dlatego właśnie jest to jedna z głównych przyczyn odpowiedzialnych za różnice w odpowiedzi na taki sam antygen (slajd nr 5B). Skutkiem jest różna wrażliwość na choroby wywoływane przez różne patogeny, różna wrażliwość na szczepionki, różna odpowiedź na antygeny własne (slajd nr 6).

Znane są też inne geny, poza MHC, których nieprawidłowa ekspresja lub jej brak skutkują upośledzeniem funkcji układu odpornościowego (przykłady na slajdzie nr 7).

Geny MHC kontrolują odpowiedź immunologiczną



Examples of significant HLA and disease associations				
Disease	Associated Alleles	Frequency in		Relative Risk
		Patients	Control	
Ankylosing spondylitis (zapalenie stawów kręgosłupa)	B27	90	9	87.4
Reiter's disease (zespół Reitera)	B27	79	9	37.0
Acute anterior uveitis (zapalenie błony naczyniowej)	B27	52	9	10.4
Psoriasis vulgaris (łuszczyca)	Cw6	87	33	13.3
Dermatitis herpetiformis (zapalenie opryszczkowe skóry)	DR3	85	26	15.4
Celiac Disease	DR3	79	26	10.8
Insulin-dependent diabetes mellitus (IDD 1)	DR3/4	91	57	7.9

Skutki nieprawidłowej /braku ekspresji genów

condition	defective gene	result
SCID	γc	failure of signal transduction by cytokines
	IL-2R α	failure of IL-2 signal in activation and development
	IL-7R α	failure of IL-7 signal in lymphocyte development
	Jak3	lack of signal transduction by cytokines
	CD3 γ	no signal transduced from T-cell receptor
	CD3 ϵ	no signal transduced from T-cell receptor
	ZAP70	no signal transduced from T-cell receptor
	ADA	T-cell toxicity
	RAG1/2	failure in TCR and BCR gene recombination
T-cell deficiency	PNP	T-cell development failure
class II deficiency	CIITA	failure to express MHC class II molecules
class I deficiency	TAP1/2	failure to load MHC class I molecules
X-linked hyper-IgM	CD40L	no maturation of antibody response
X-linked-agamma-globulinaemia	Btk	failure of B-cell development
X-linked lymphoproliferative syndrome	SH2D1A/SAP	impaired negative signals to B cells
Autoimmune lympho-proliferative syndrome	Fas (CD95) or FasL	extended lymphocyte lifespan due to reduced apoptosis
mycobacterial infection	IFN γ R1/2 IL-12R	impaired Th1 responses

Czy występuje polimorfizm TLR?

Polimorfizm TLR występuje i jest związany z polimorficznymi zmianami pojedynczego nukleotydu (SNP – Single Nucleotide Polymorphism).

SNP stanowią bardzo duży odsetek całej zmienności występującej w jądrowym genomie człowieka czy myszy i mogą kreować indywidualne różnice w odpowiedzi na leki, składniki pokarmowe itp.

Udział SNP w strukturze TLR i jego konsekwencje w odniesieniu do funkcji tych receptorów nie jest jasny. Jednakże opisano już wiele pojedynczych polimorfizmów TLR i ich konsekwencje na wrażliwość komórek odporności wrodzonej na PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) ligandy TLR (slajdy nr 9, 10, 11, 12 i 13).

Większość SNP wykazano w domenie LRR (Leucine-Rich Repeats) powierzchniowych TLR (poza TLR6).

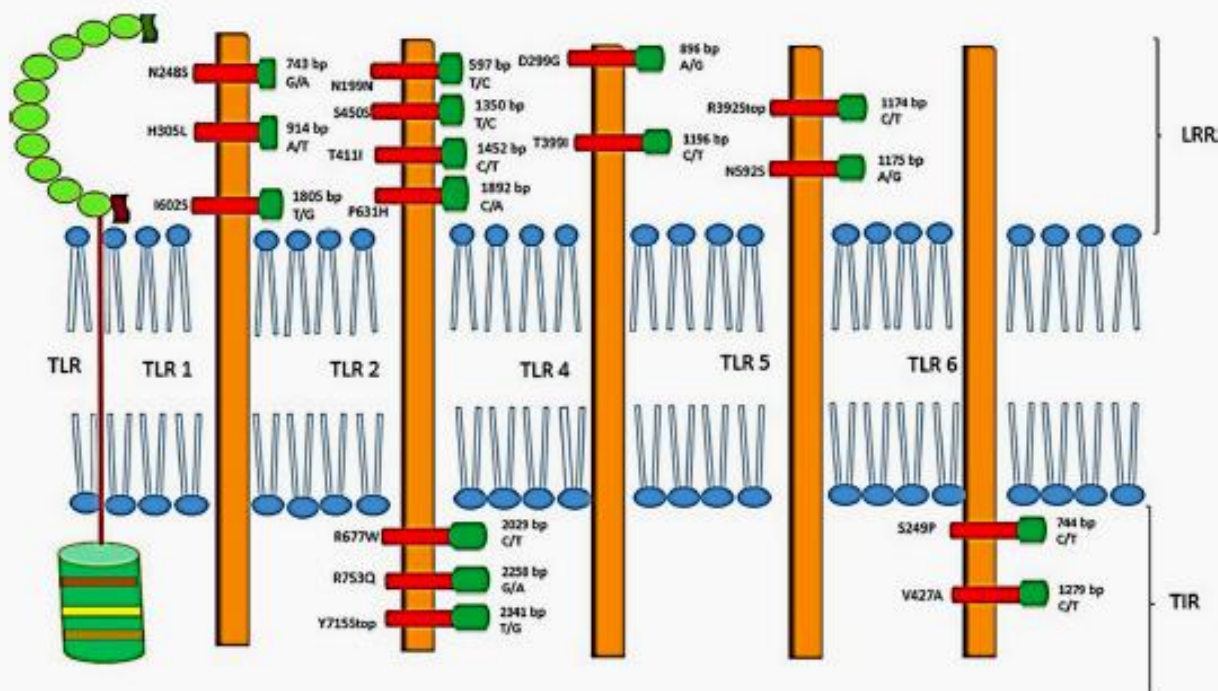


TABLE 1 TLR immunopotymorphism in different human diseases

TLR	Polymorphic site and SNP ID ^{a,b}	Associated disease
TLR1	I602S Rs5743618	Leads to inhibit trafficking of receptors to the cell surface region Promotes invasive aspergillosis in human Individuals harbouring this SNP are susceptible to Crohn's disease Having this polymorphism people get protected from leprosy Individual inherited with this SNP possess pelvic inflammatory disease (PID) and women suffering from PID with this SNP are susceptible to <i>Chlamydia trachomatis</i> infection Vulnerability to leprosy in African-American and European-American patients 602S variant of I602S SNP confers protection to leprosy
	R80T rs5743611	Increased susceptibility to complicated skin and skin structure infection (cSSSIs) Presence of this polymorphism promotes invasive aspergillosis Inherited people are susceptible to increased risk of developing pancolitis Increases susceptibility to atherosclerosis
	N248S rs4833095	Lowers immune response due to impairment in recognizing <i>M tb</i> ligands Results in vulnerability to leprosy in TB patients Reduces the risk of prostate cancer Increases susceptibility to cSSSIs Promotes susceptibility to malaria during pregnancy
	H305L rs3923647	Downregulates immune response due to impairment in recognizing <i>M tb</i> ligands and promotes pulmonary tuberculosis.
	P315L rs5743613	Dampens immune response in TB due to impairment in recognizing <i>M tb</i> ligands
	7202A/G rs5743551	Elevates malarial parasitemia due to inhibition of TLR1 signalling Increases susceptibility to gram-positive infection leading to sepsis and septic shock Increases susceptibility to atherosclerosis
	S26L rs5743596	People inherited with this SNP are conferring reduced risk of prostate cancer
	S150G	Impairs production of inflammatory cytokines from DCs in response to microbial components from <i>Mycobacterium sp</i>
	V220M	Inhibits production of inflammatory cytokines from DCs in response to mycobacterial antigen

TLR2	R677W rs121917864	Impairs recognition of both <i>Mycobacterium leprae</i> and <i>M tb</i> Promotes susceptibility to lepromatous leprosy Reduces the risk of cytomegalovirus infection
	597 T/C rs3804099	People with this polymorphic variant are mostly susceptible to <i>Wuchereria bancrofti</i>
	1350 T/C rs3804100	People are susceptible to <i>W bancrofti</i> infection
	R753Q rs5743708	Provide protection from the late stage of Lyme disease Increases the risk of infective endocarditis People with this SNP shows inherited risk of restenosis Reduces the risk of cytomegalovirus infection
	N199N rs3804099	Promotes susceptibility to TB meningitis Provides protection to leprosy
	C2029T	Alters functioning of TIR domain of TLR2 and promotes susceptibility to lepromatous leprosy
	P631H rs5743704	Increased susceptibility to cSSSIs

TLR3	L412F rs3775291	Predominantly found in the asthmatic population Herpes simplex virus encephalitis (HSV-1) infection is promoted by this SNP
	N284I rs5743316	Affect the packing of the LRR domain of TLR3 and alters pathogen sensing ability of the receptor
	F303S	Induces signalling defects by interfering with the receptor-ligand interaction.
	L412F	Confers protection to HIV-1 by restoring the immune homeostasis
	P554S	Promotes resistance to HIV-1 infection
	rs121434431	Increases susceptibility to Coxsackievirus B3 (a pathogenic enterovirus) to cause gastrointestinal distress, pericarditis, and myocarditis (Coxsackievirus-induced cardiomyopathy)
TLR4	D299G rs4986790	Decreases the risk of atherosclerosis
		Improves resistance to rheumatoid arthritis
		Reduces inflammatory responses to <i>Plasmodium falciparum</i>
		Results in linkage disequilibrium and reduced response to LPS in human
		Children inherited with this polymorphism are prone to invasive meningococcal disease
		Provide resistance to infection by <i>Legionella pneumophila</i>
		Results in susceptibility to inflammatory bowel disease.
		Increasing the level of Chronic periodontitis
	T399I rs4986791	Results in reduced response to LPS in human
		Reduced inflammatory responses to <i>P falciparum</i>
		Amplify susceptibility to respiratory syncytial virus infection
		Increases susceptibility to atherosclerosis

TLR5	R392STOP rs5744168	Abolishes flagellin signalling in ligand binding domain and susceptibility to <i>Legionella pneumophila</i>
		Confer protection against systemic lupus erythematosus
	N592S rs2072493	Enhances the outcome of ulcerative colitis in human
	F616L rs5744174	This polymorphism results in susceptibility with the Crohn's disease and stimulates response to bacterial flagellin
TLR6	S249P	Enhance the risk of TB in African American population
		Induces resistance from asthma in children
		Promotes protection from bronchial asthma
		Increases susceptibility to cSSSIs
TLR7	Q11L rs179008	Hepatitis C virus (HCV) infection is prompted by this SNP. Associated with the severity of HIV infection.
TLR8	129 C/G rs3764879	Increases susceptibility to Crimean-Congo hemorrhagic fever Occurrence of pulmonary TB in Indonesian and Russian males
	M1V rs3764880	Increases susceptibility to Crimean-Congo hemorrhagic fever

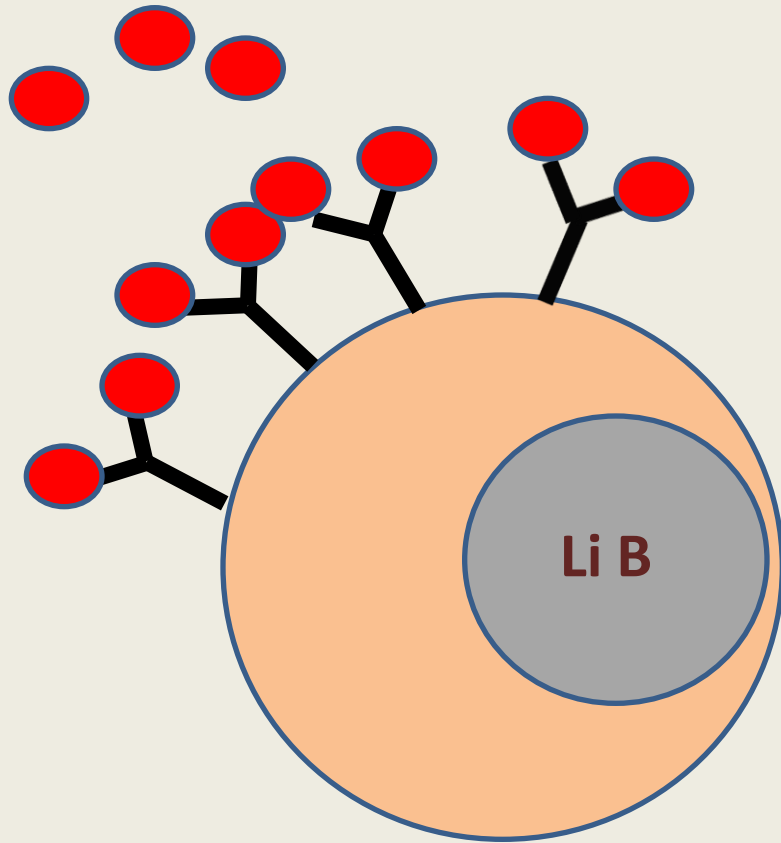
TLR9	G1174A rs352139	Influences the fate of <i>M tb</i> infection and disease pathology Promotes the progression of HIV infection Increases susceptibility to systemic lupus erythematosus
	1237C/T rs5743836	Enhances the outcome of pulmonary TB in south India Promotes development of malaria in children. Increases susceptibility and expression of malaria in women during first pregnancy in Ghana. Promotes myocardial infarction, deep vein thrombosis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Increases the risk of asthma amongst European-Americans populations Results in susceptibility to Crohn's disease and ulcerative colitis Promotes susceptibility to allergic broncho-pulmonary aspergillosis
	1486C/T rs187084	Regulates outcome of pulmonary TB in south India Increases susceptibility and expression of malaria in women during first pregnancy in Ghana Influences age-dependent bacterial infection (eg, <i>Acinetobacter baumannii</i>) in human
	G1635A rs352140	Promotes progression of HIV infection
	G2848A P99L	Enhances the risk of myocardial infarction, deep vein thrombosis and COPD Presence of this SNP interferes with the TLR9 activation and host immunity against chronic cavitary pulmonary aspergillosis
TLR 10	N241H rs11096957	Increases the risk of prostate cancer
	I369L rs11096955	Increases the risk of prostate cancer
	G1031T	Results in susceptibility to bronchial asthma
	A2322G	Makes an individual prone to bronchial asthma

Antygeny: jak wpływają na aktywację układu
odpornościowego lub jej brak

Odporność vs tolerancja

Antygen	Skutek: indukcja odporności	Skutek: indukcja tolerancji
Natura antygeny	nierozpuszczalny agregat	monomeryczny, rozpuszczalny
Dawka antygeny	pośrednia	bardzo duża, bardzo mała
Droga podania	podskórnice, domięśniowo	dożylnie
adiuwant	+	-

Nadmiar rozpuszczalnego antygeny



Brak sygnału 1



Tolerancja

Brak lub słaba prezentacja
Ag (MHC II/peptyd)

Przetwarzanie antygeny
nieefektywne, blokowanie
receptorów

Ważny mechanizm utrzymania tolerancji na białka osocza
(rozpuszczalne i o dużym stężeniu)

„Siła sygnału” w rozwoju odporności

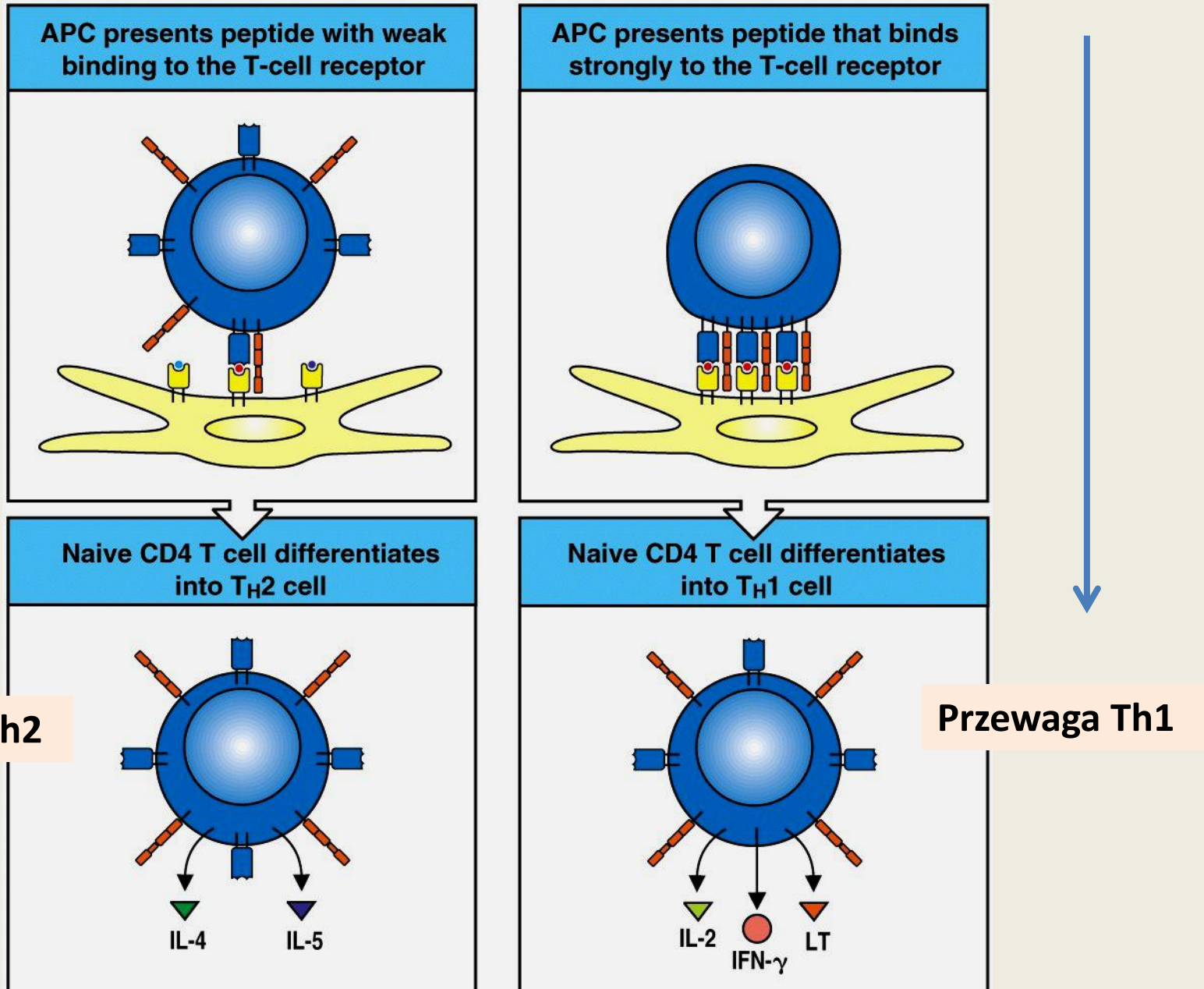


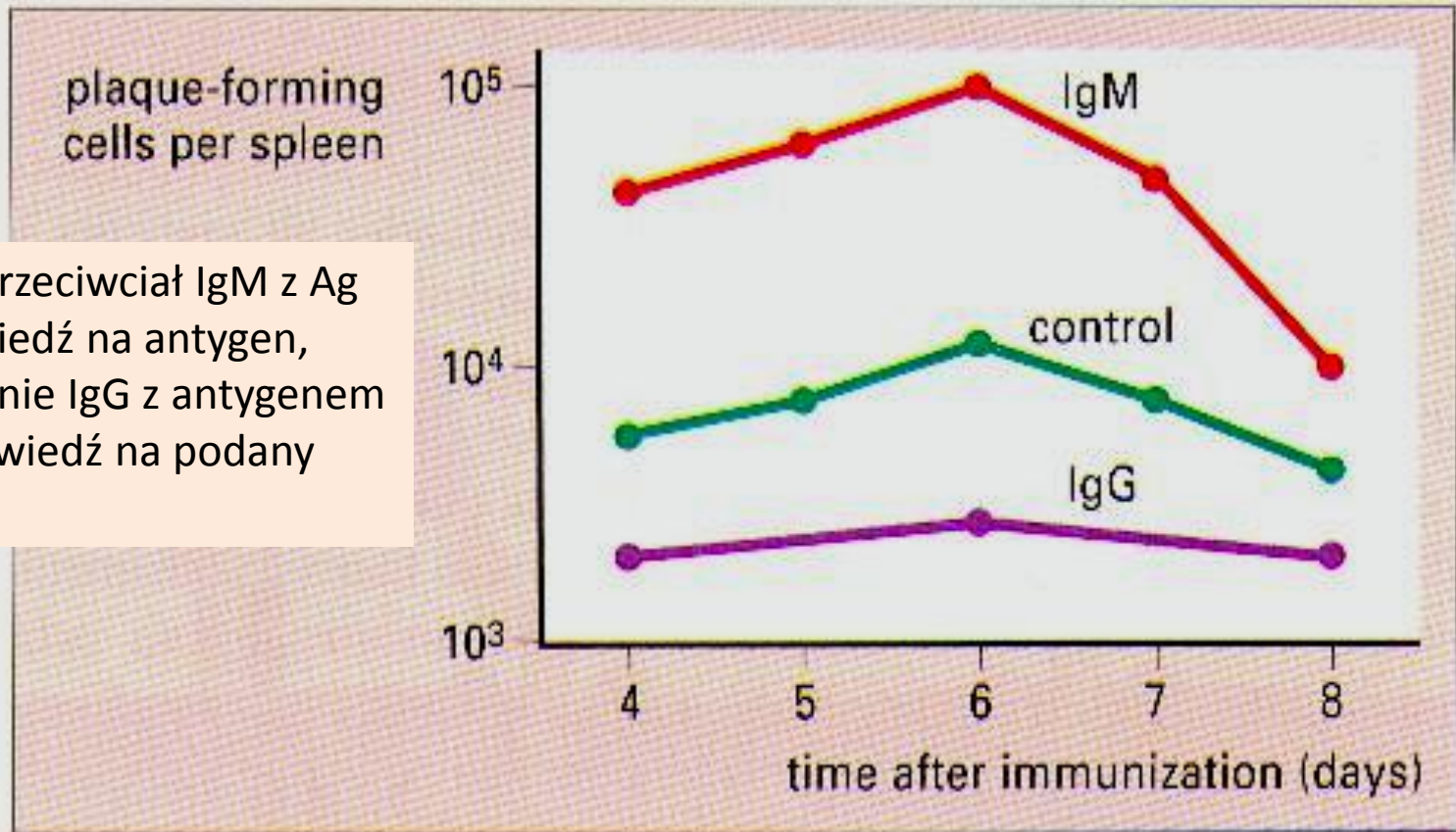
Figure 10-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Przeciwności: czy zawsze ich obecność jest korzystna?

Stymulacja/supresja odpowiedzi humoralnej przez przeciwciała

Eksperyment: wstrzyknięcie Ag z p-ciałami IgG lub IgM

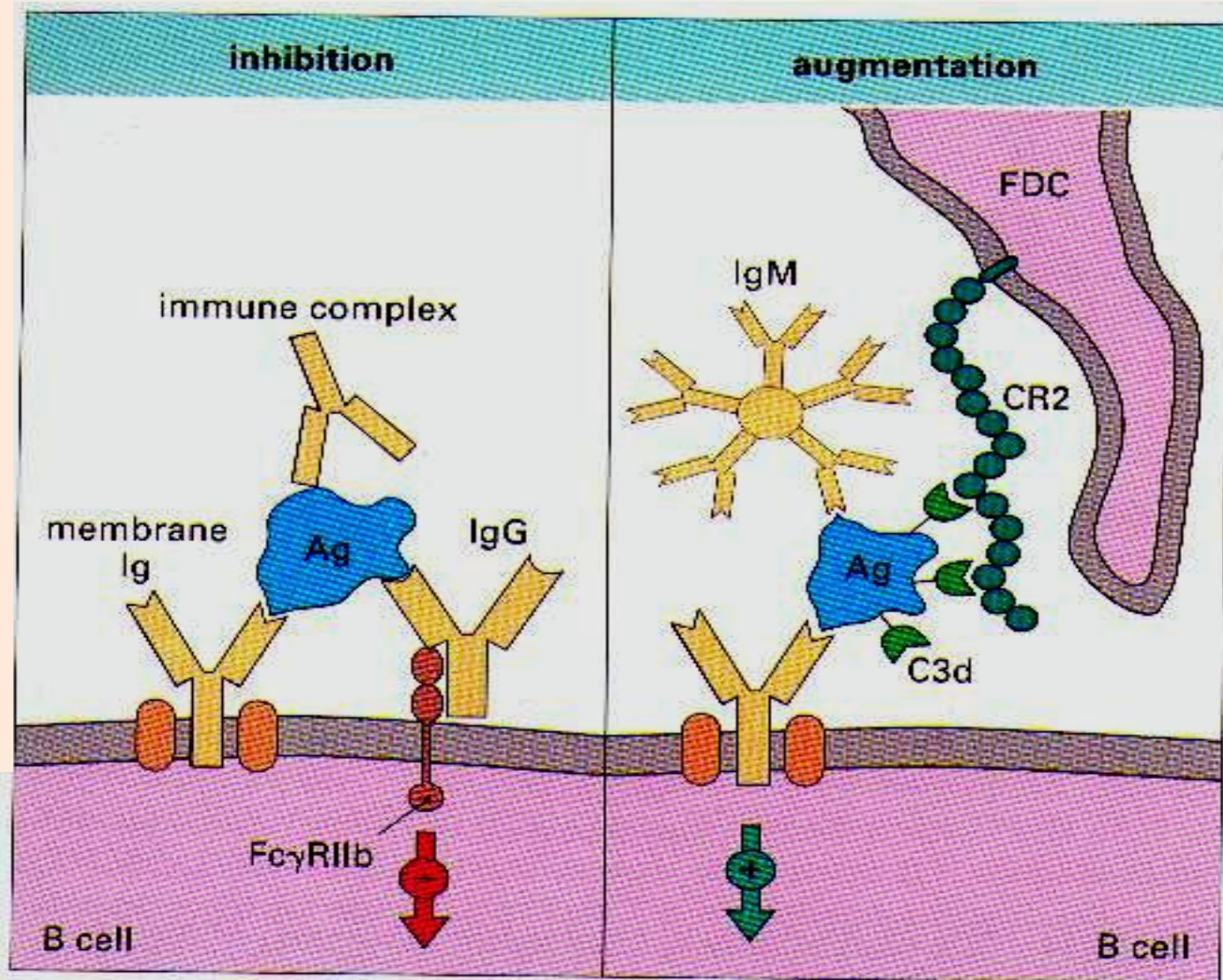
Wstrzyknięcie przeciwciał IgM z Ag wzmacnia odpowiedź na antygen, natomiast podanie IgG z antygenem zmniejsza odpowiedź na podany antygen.



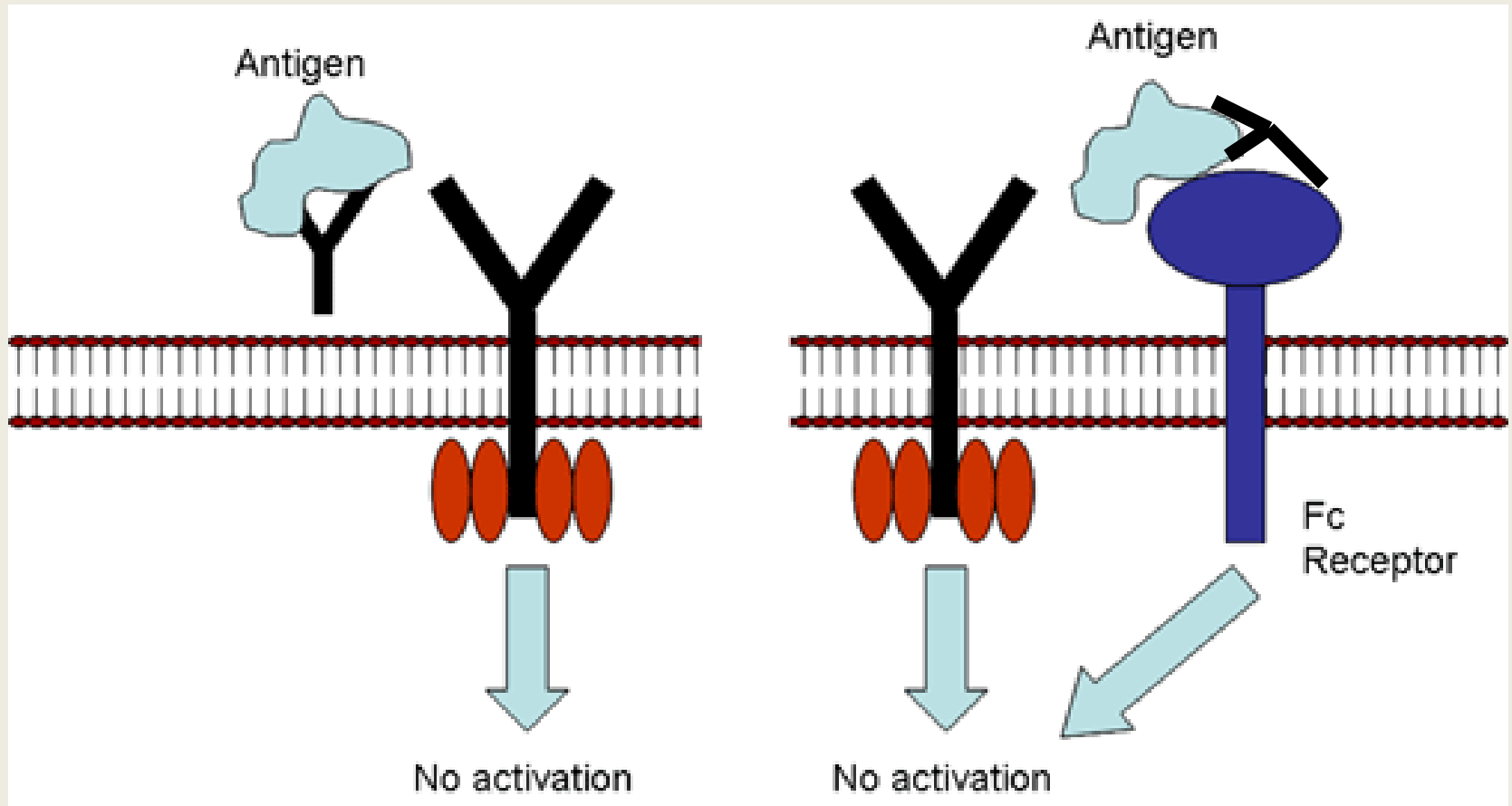
Regulacyjna rola kompleksów Ag/Ab

Skutek przekazania odporności biernej, za pomocą przeciwciał: hamowanie aktywacji limfocytów B – p-ciała IgG wiązane przez receptory dla Fc, co skutkuje sygnałem hamującym.

Działanie aktywujące – p-ciała IgM wiążą Ag w kompleksie z receptorem błonowym limfocytu B, co skutkuje nasileniem odpowiedzi na antygen.



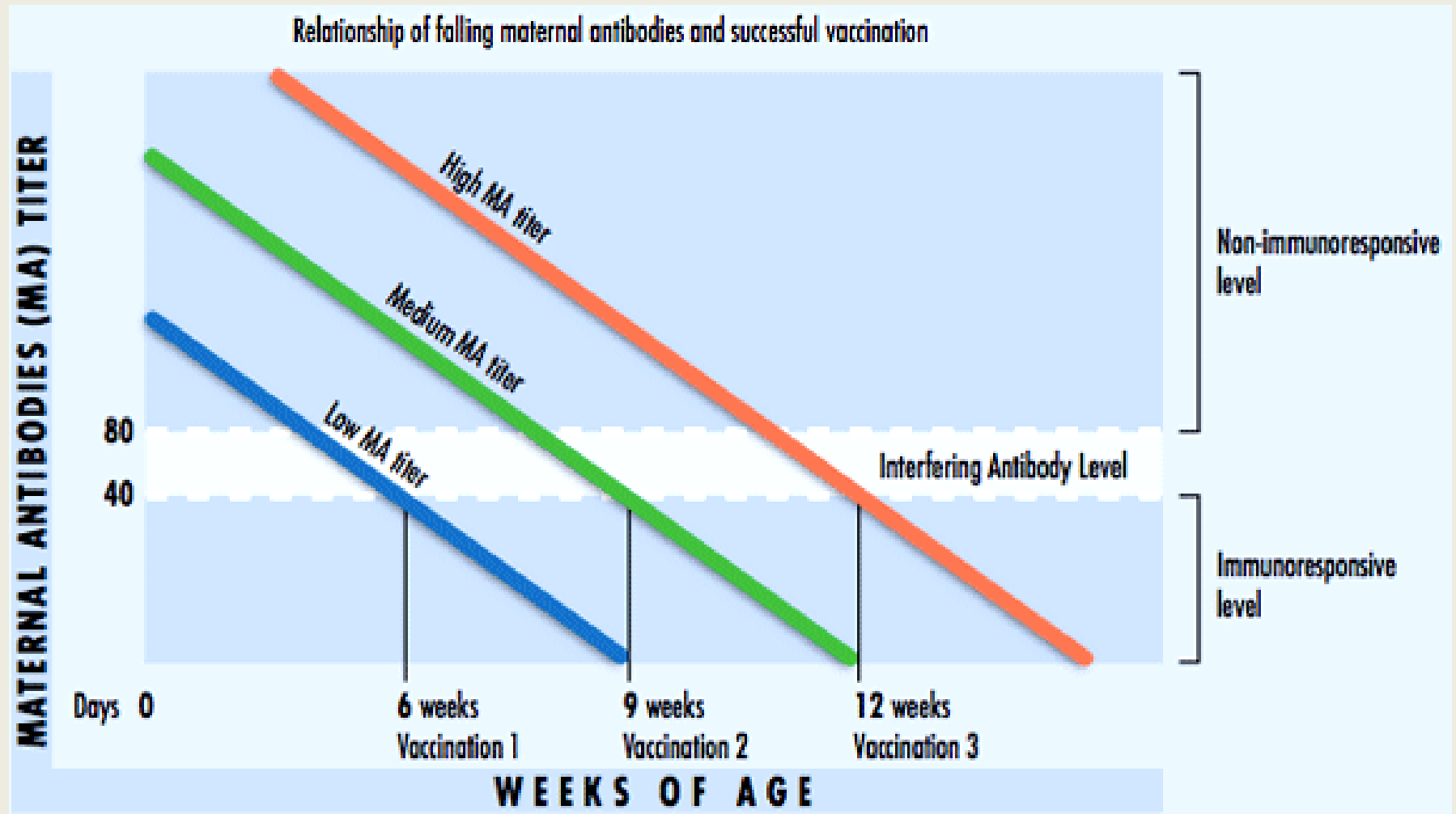
Supresja limfocytów B przez przeciwciała



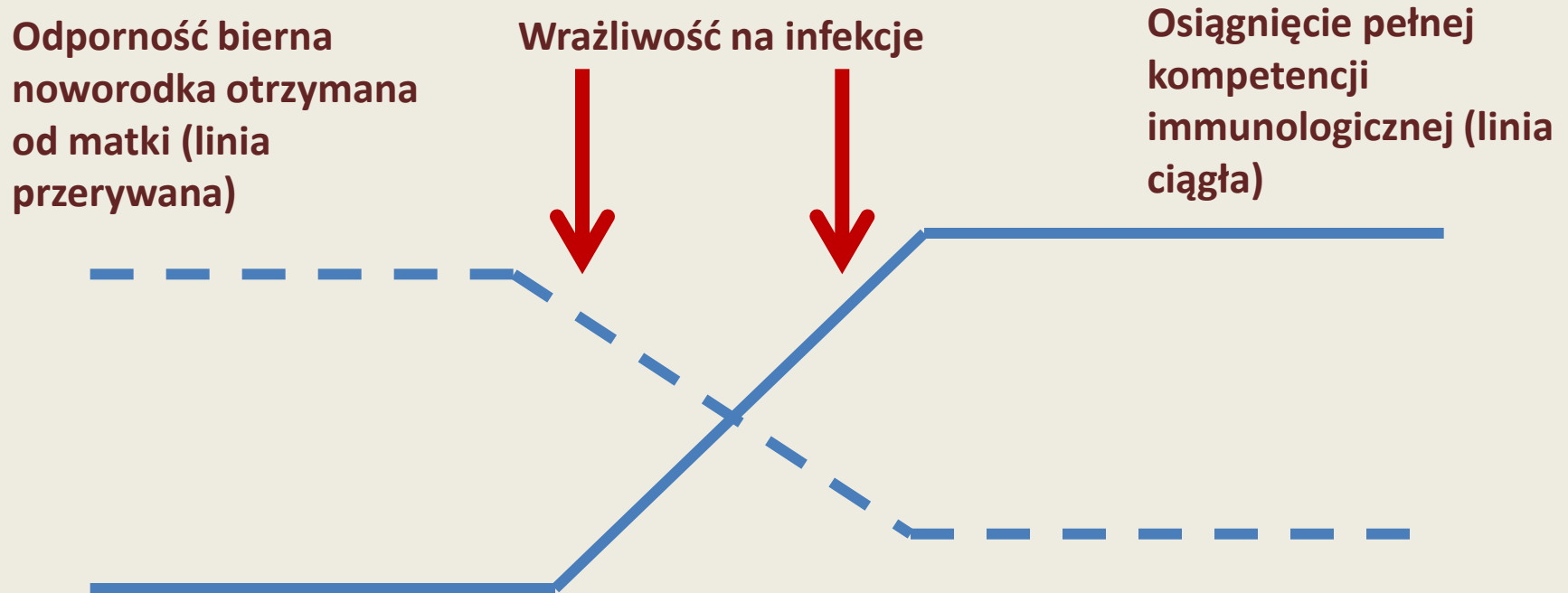
- Przeciwciała rozpuszczalne konkurują o antygen
- Wiązanie kompleksów Ag:Ab przez receptor Fc

Hamowanie syntezy przeciwciał u noworodków przez

Przez łożysko przedostają się przeciwciała IgG, które jak przedstawiono na poprzednich slajdach wykazują działanie hamujące aktywację limfocytów B i syntezę przez nie przeciwciał.



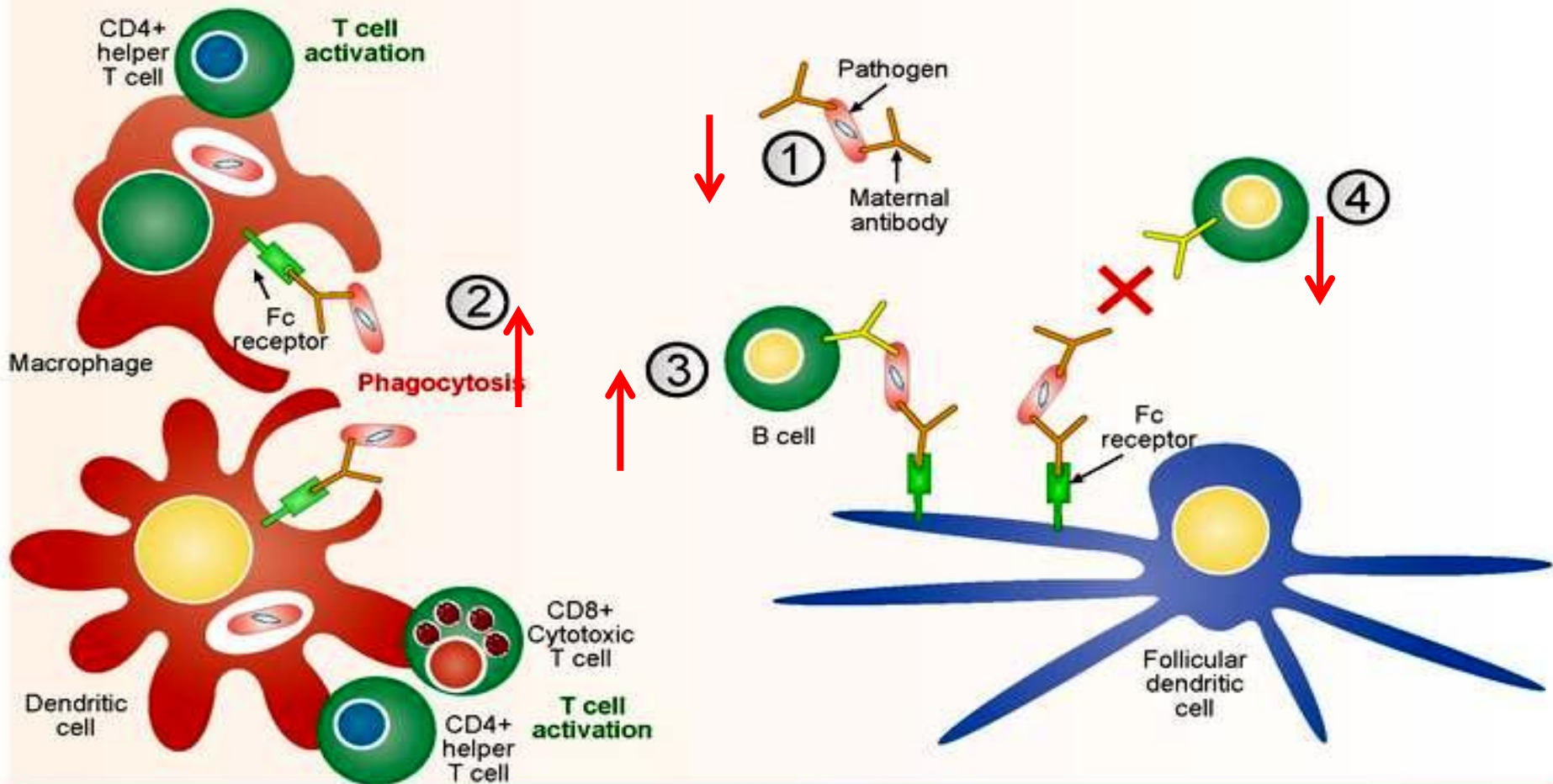
Charakterystyka poziomu odporności noworodka przeciw chorobie zakaźnej



Wrażliwość na infekcje największa w przedziale, gdy stężenie matczynych IgG maleje, a synteza IgG przez limfocyty B noworodka nie osiągnęła prawidłowego poziomu.

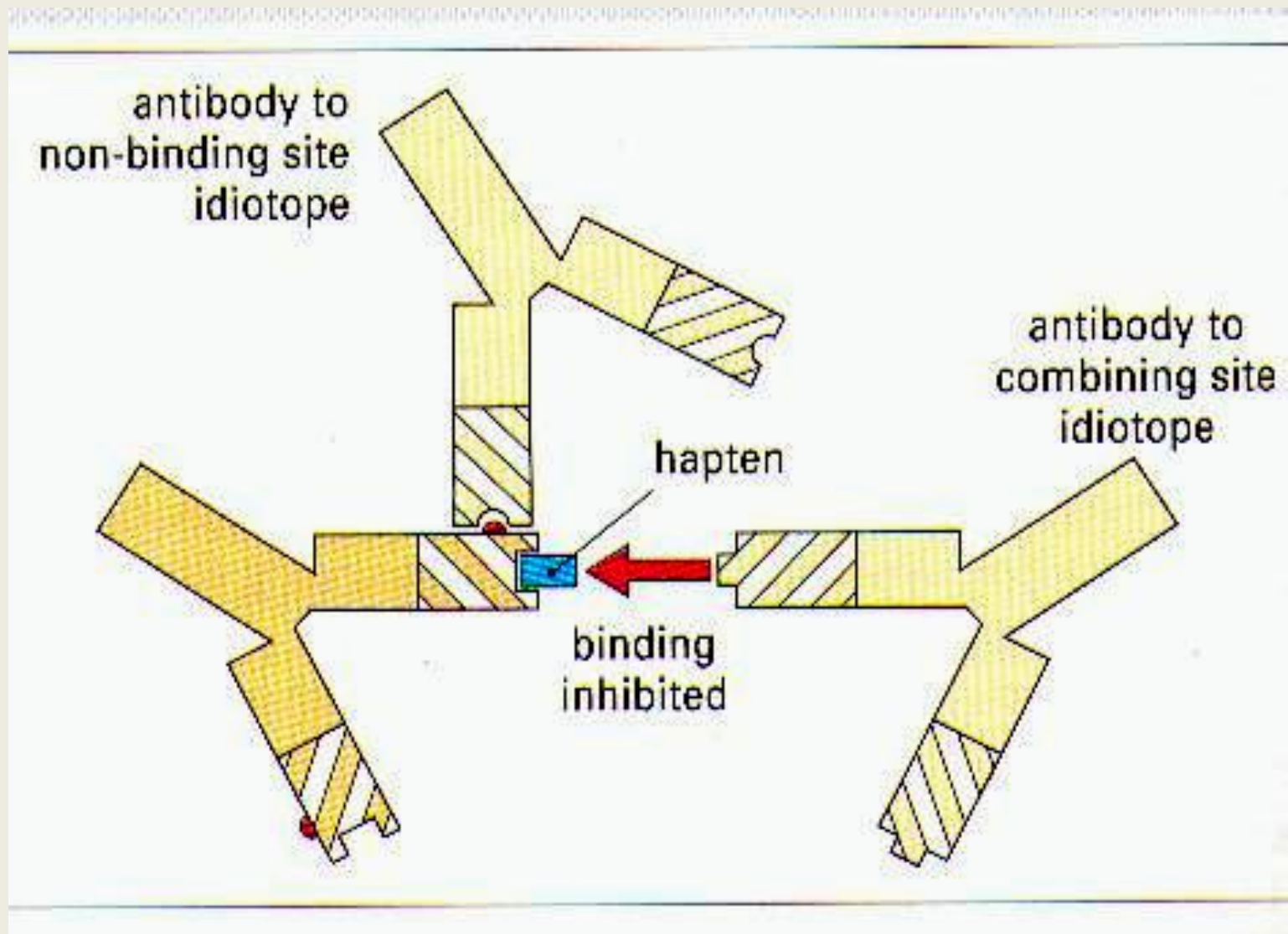
Rola biernych przeciwciał w rozwoju odporności

Maternal antibodies inhibit or enhance immunity.



- 1/ przeciwciała matki opłaszczają antygen i zmniejszają jego skuteczność w aktywacji limfocytów, lub też „znakują antygen” i jest on niszczone przez komórki odpornościowe
- 2/ przeciwciała matki opłaszczają antygen i jest on skuteczniej fagocytowany przez komórki o dużej ekspresji FcR. Prezentacja antygeny może być bardziej skuteczna w ten sposób.
- 3/ przeciwciała matki opłaszczają antygen, który jest wiązany przez DC, co ułatwia aktywację limfocytów B
- 4/ przeciwciała matki opłaszczają antygen i maskują epitopy, co z kolei utrudnia aktywację limfocytów B

Przeciwciała anty-idiotypowe: hamowanie wiązania antygeny przez p-ciała anty-idiotypowe



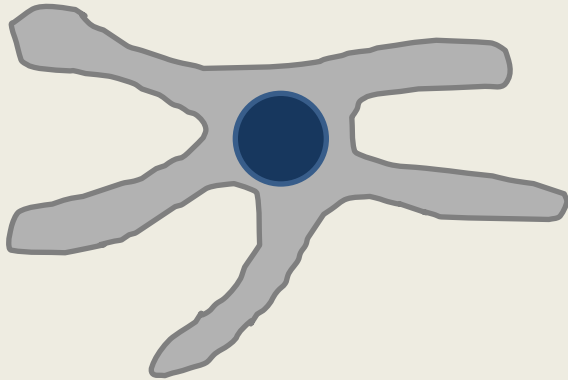
Komórki układu odpornościowego:

jakie i kiedy są ważne?

Regulacja odpowiedzi immunologicznej przez komórki prezentujące antygeny (APC, antigen-presenting cells)

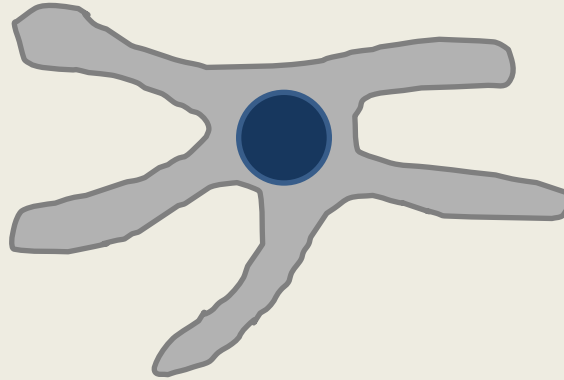
Rodzaje komórek dendrytycznych

mDC (mieloidalne)



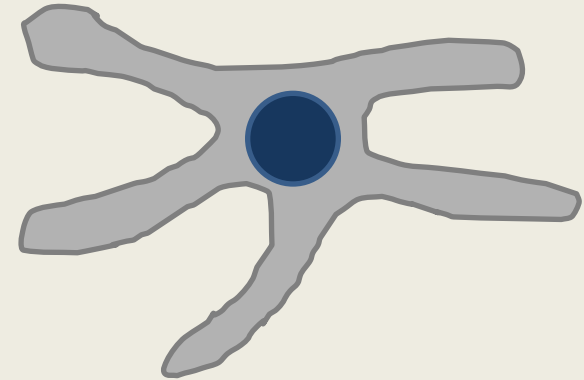
CD11c+,
CD123low,
MHC II
Narządy
limfoidalne, krew,
wszystkie tkanki
Przetwarzanie i
prezentacja
antygeny

pDC (plazmacytoidalne)



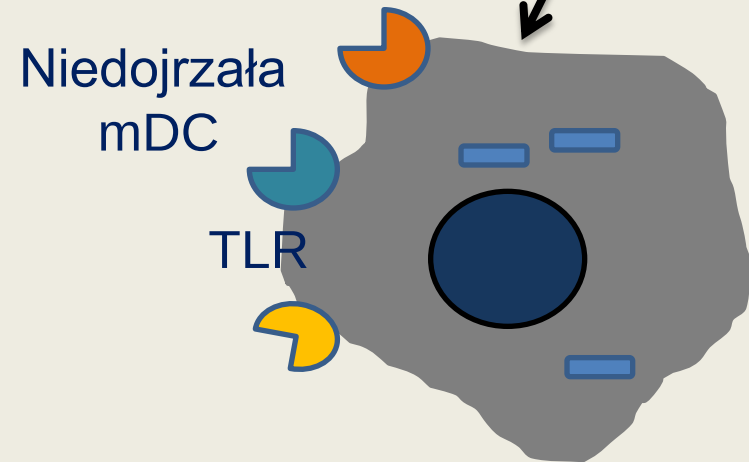
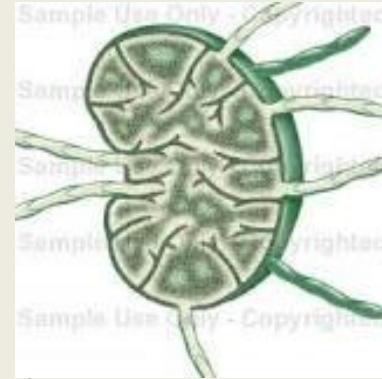
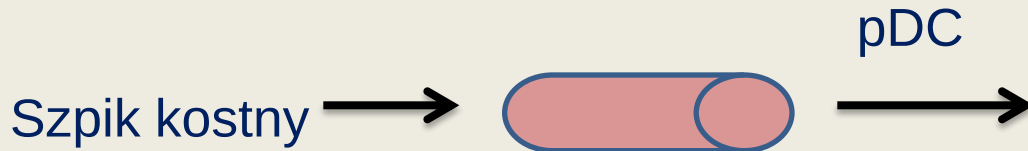
CD11c-,
CD123bright,
Narządy
limfoidalne, krew,
Słaba zdolność do
przetwarzania i
prezentacji Ag
Synteza IFN typu I

FDC (folikularne)

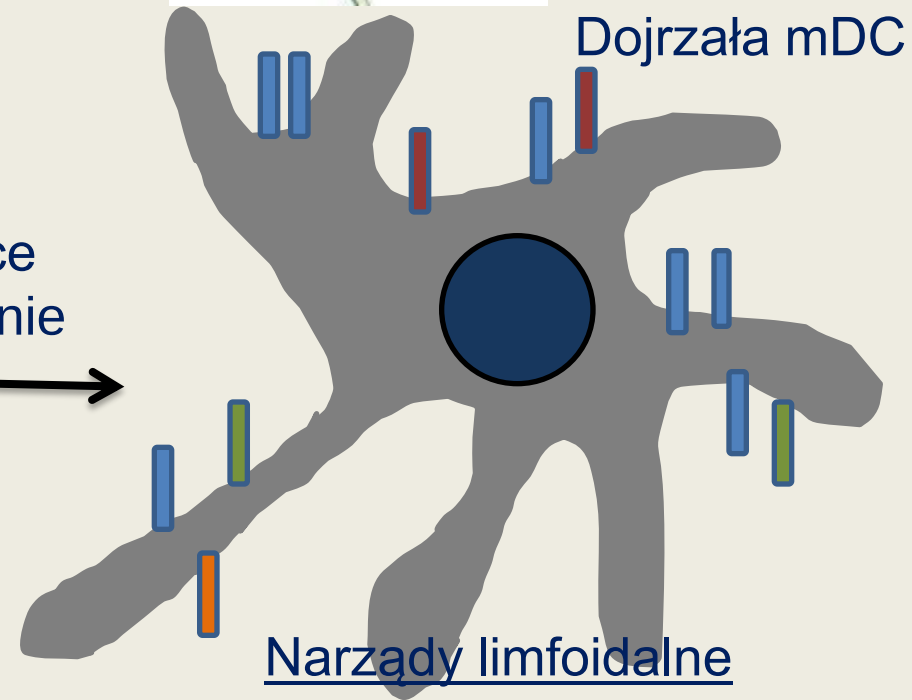


CD11b, CD21,
CD35, CD32
Węzły limfatyczne,
śledziona
Nie przetwarzają Ag
Udział w tworzeniu
pamięci
immunologicznej

Migracja i stadia rozwoju DC



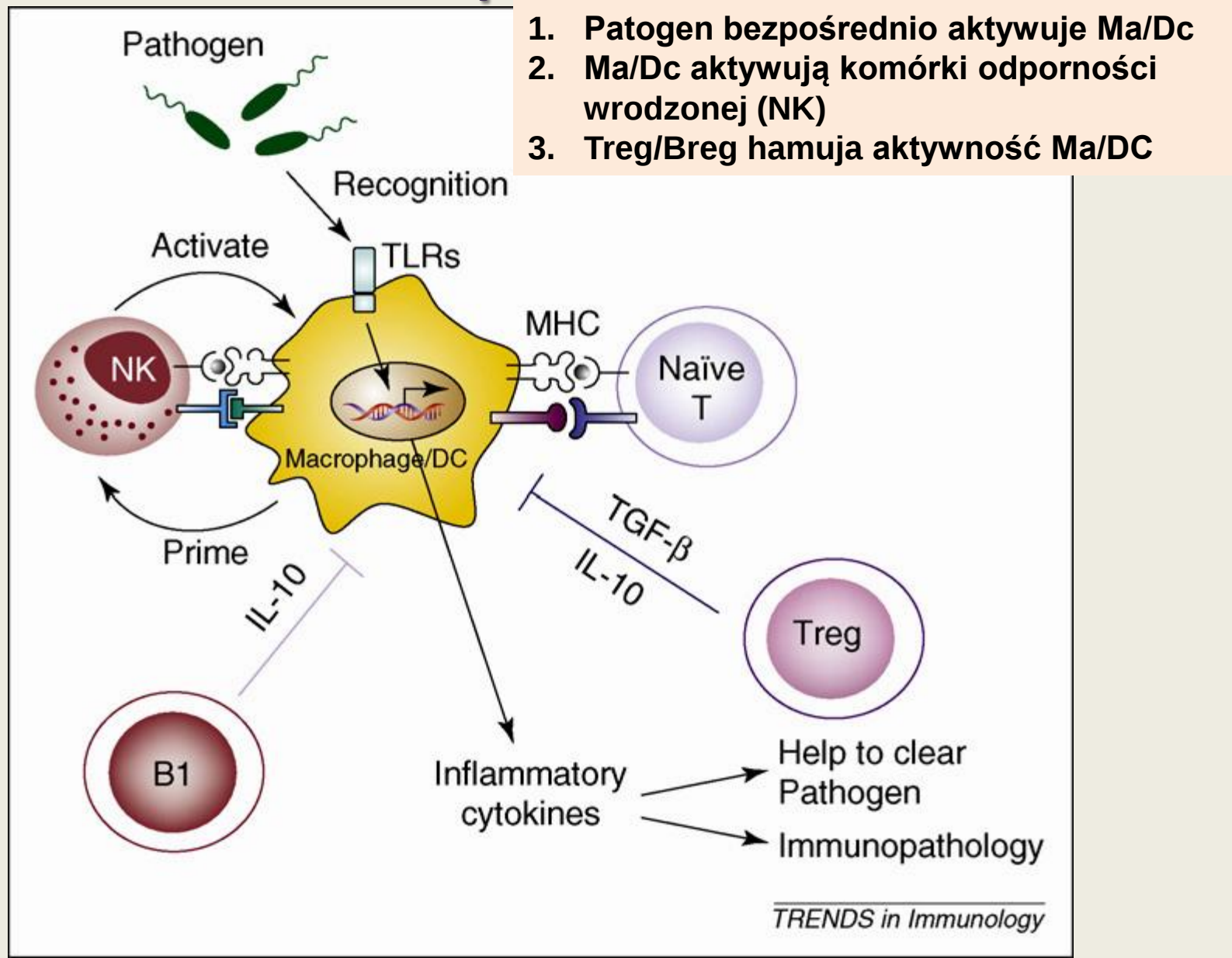
Czynniki indukujące dojrzewanie



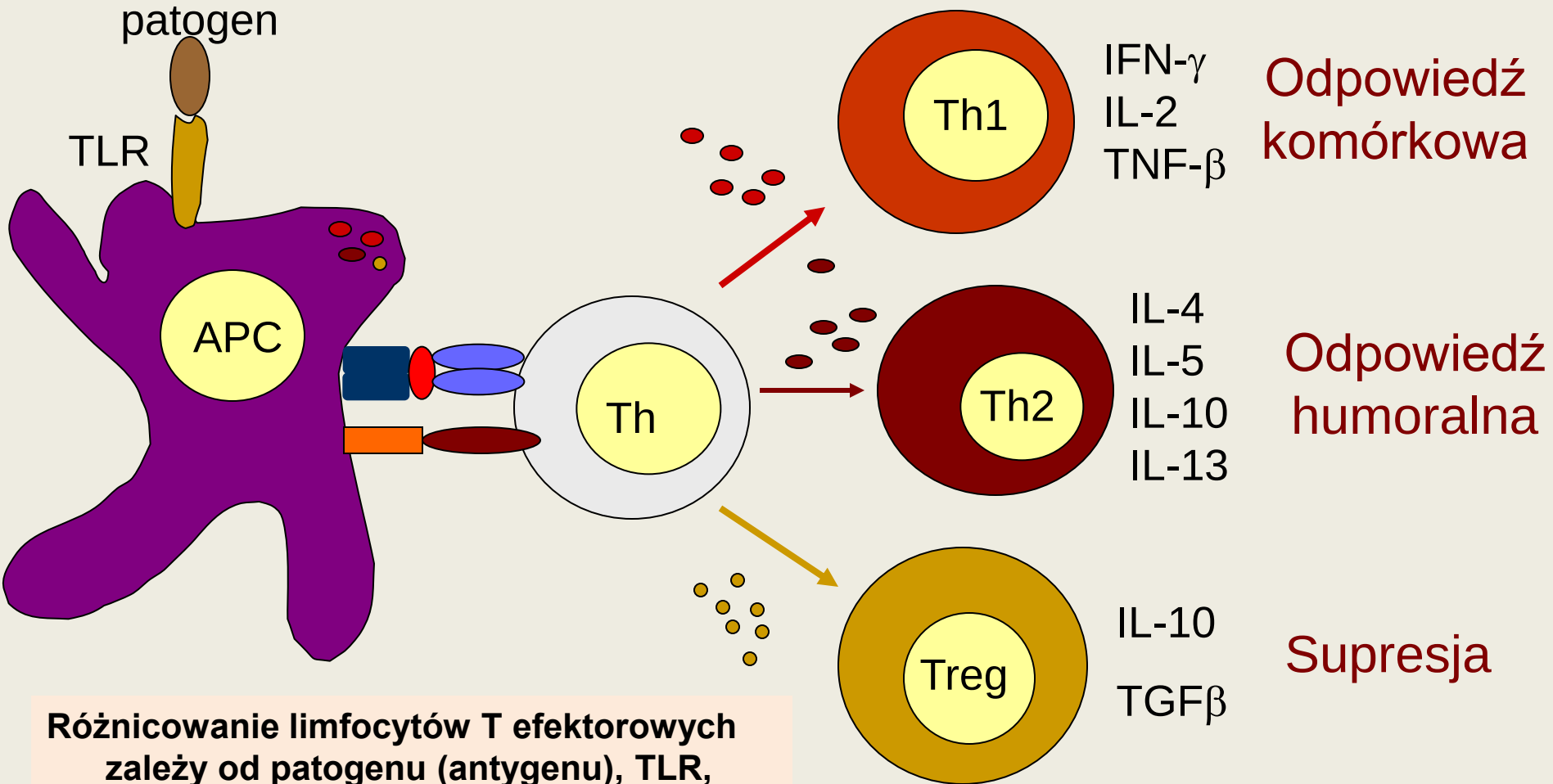
Tkanki i narządy nieлимfoidalne

Dojrzała mDC: MHCII, CD80, CD86, CD40

Regulacja komórek odporności wrodzonej przez komórki odporności nabytej



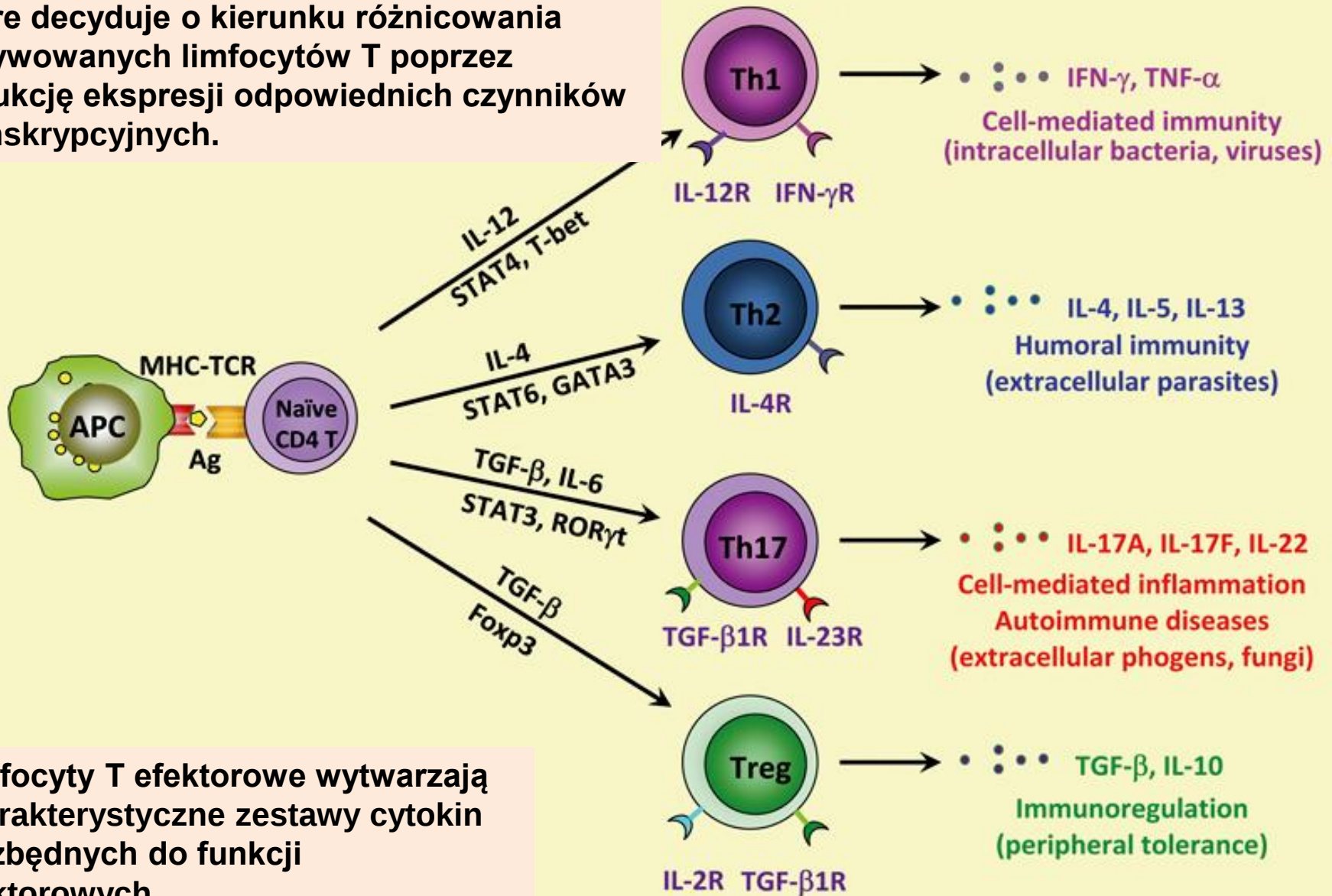
Rola TLR i APC w aktywacji limfocytów Th



Różnicowanie limfocytów T efektorowych zależy od patogenu (antygeny), TLR, komórek prezentujących antygen....i to jeszcze nie koniec

Rola TLR i APC w aktywacji limfocytów Th

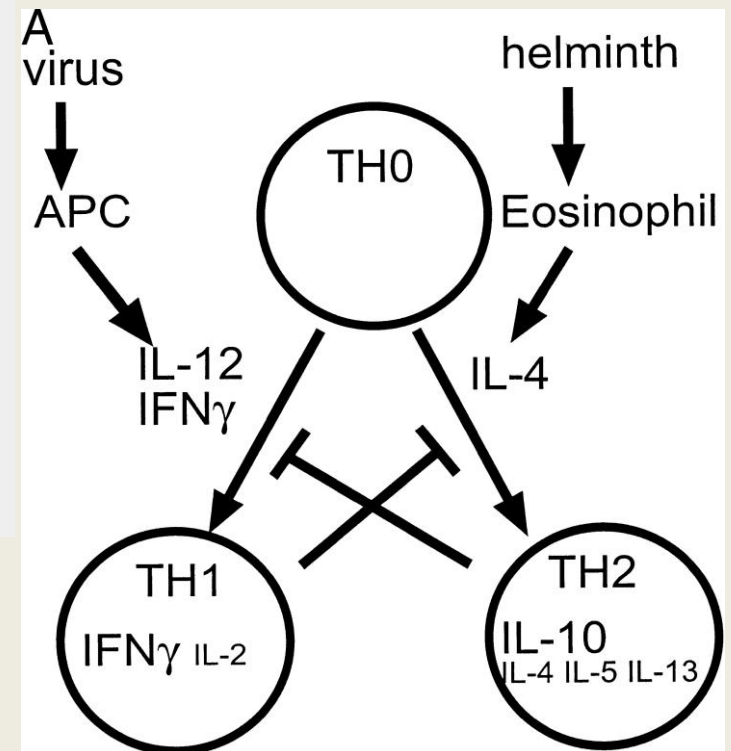
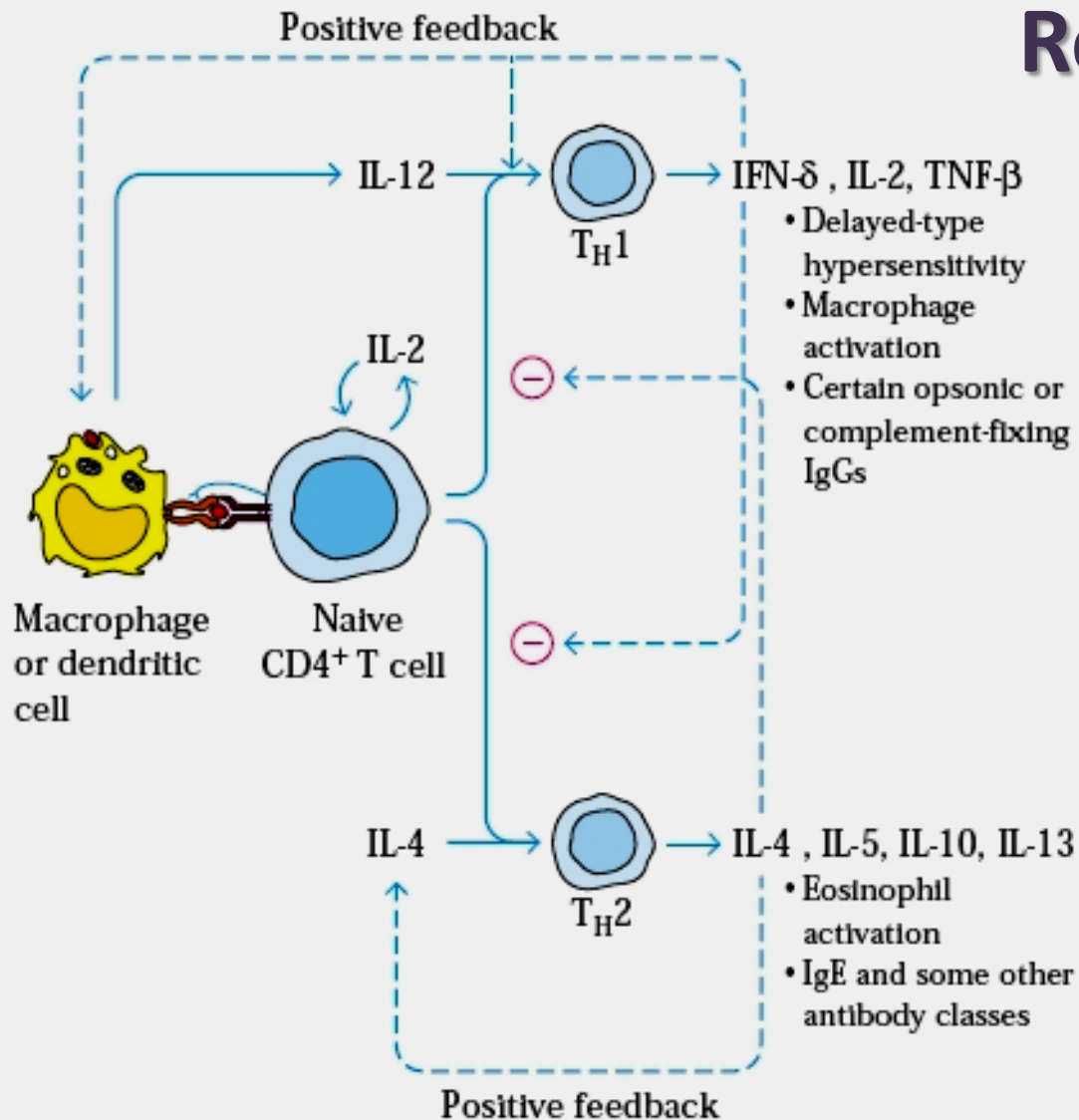
Niezbędne jest tzw. środowisko cytokinowe, które decyduje o kierunku różnicowania aktywowanych limfocytów T poprzez indukcję ekspresji odpowiednich czynników transkrypcyjnych.



Limfocyty T efektorowe wytwarzają charakterystyczne zestawy cytokin niezbędnych do funkcji efektorowych.

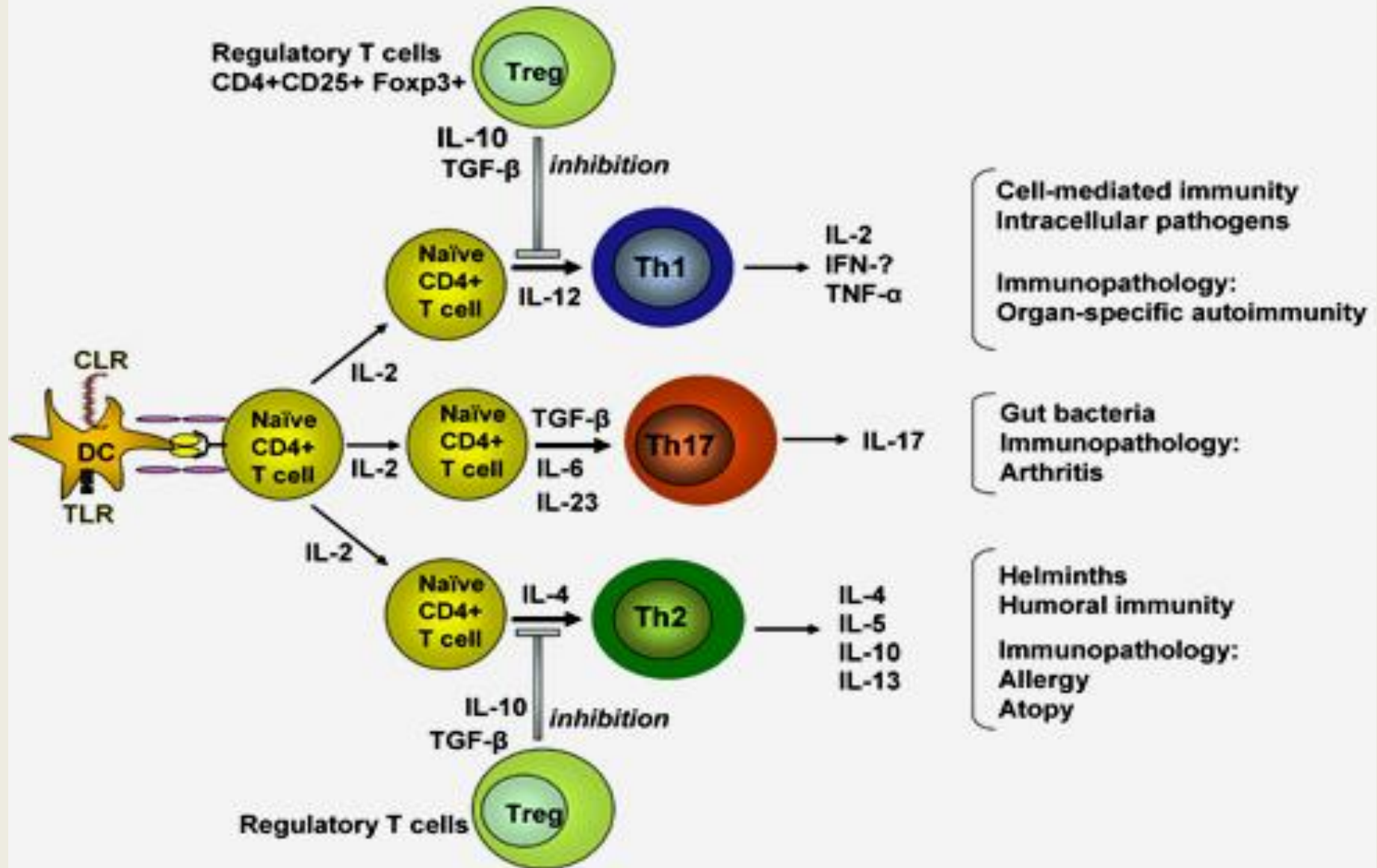
Regulacja odpowiedzi immunologicznej przez limfocyty T (Th1, Th2, Treg)

Regulacja Th1/Th2

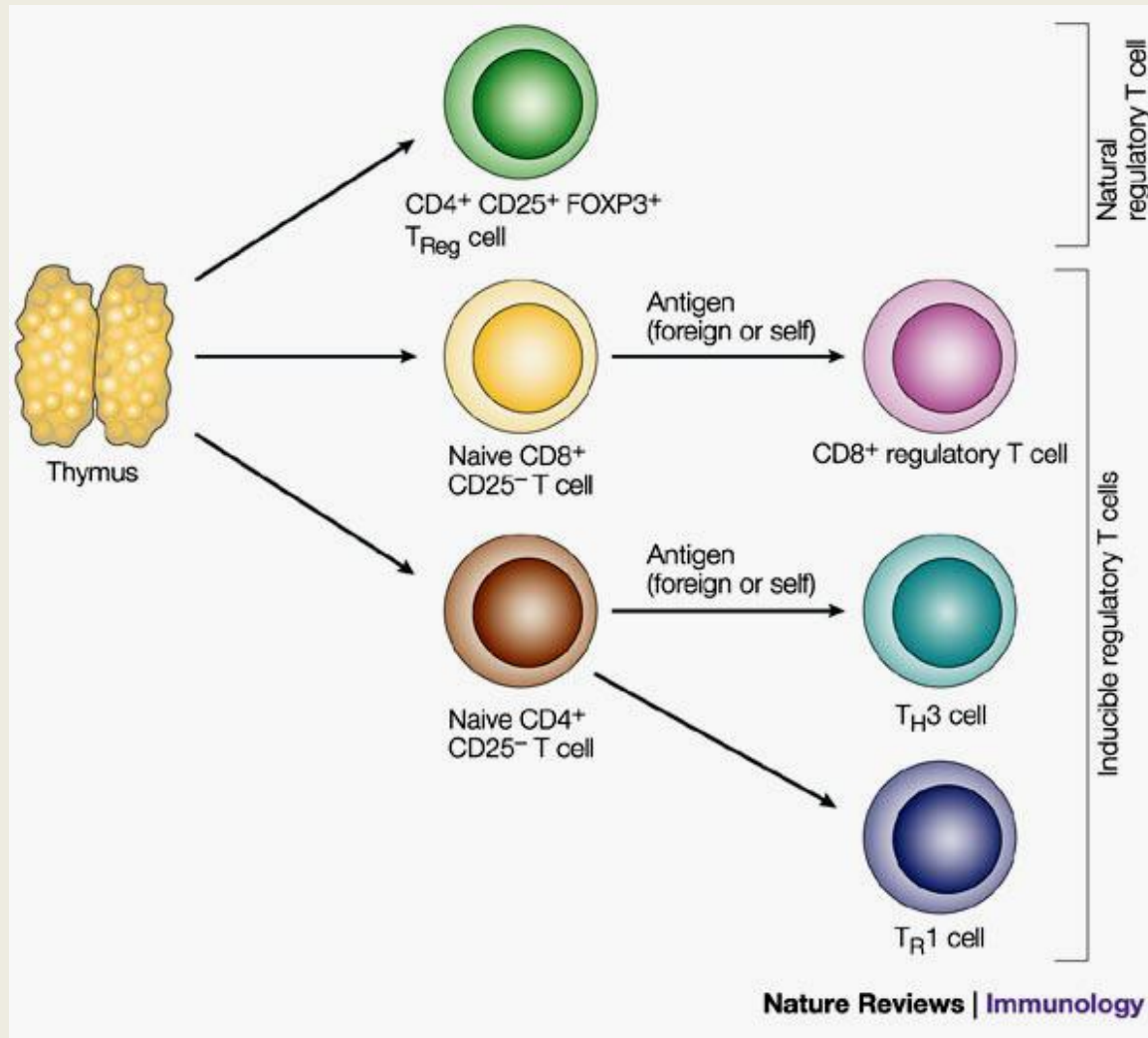


Regulacja funkcji efektorowych limfocytów Th1 i Th2 odbywa się przez udział syntezowanych przez nie cytokin.

Różnicowanie efektorowych limfocytów Th



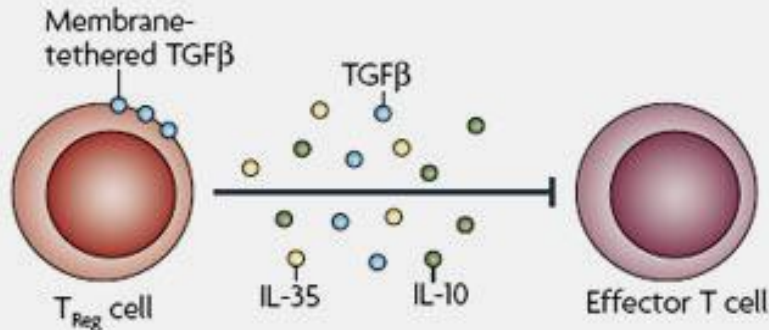
Limfocyty T regulatorowe



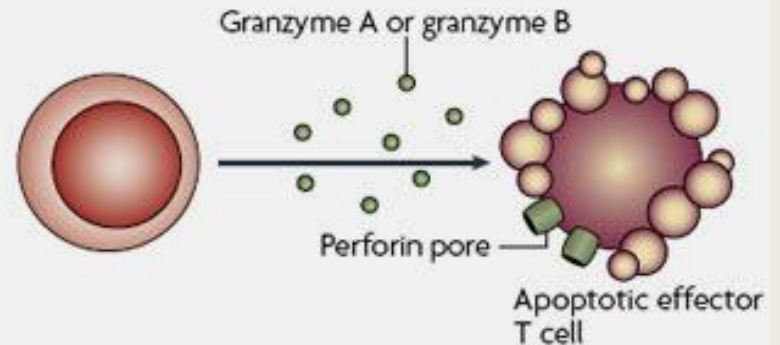
Limfocyty Treg powstają w grasicy (tTreg, thymus-derived regulatory T cells) w procesie rozwoju z komórek prekursorowych oraz powstają w obwodowych narządach limfoidalnych wskutek różnicowania aktywowanych limfocytów T CD4⁺ (pTreg, peripherally-derived regulatory T cells).

Mechanizmy supresji przez limfocyty Treg

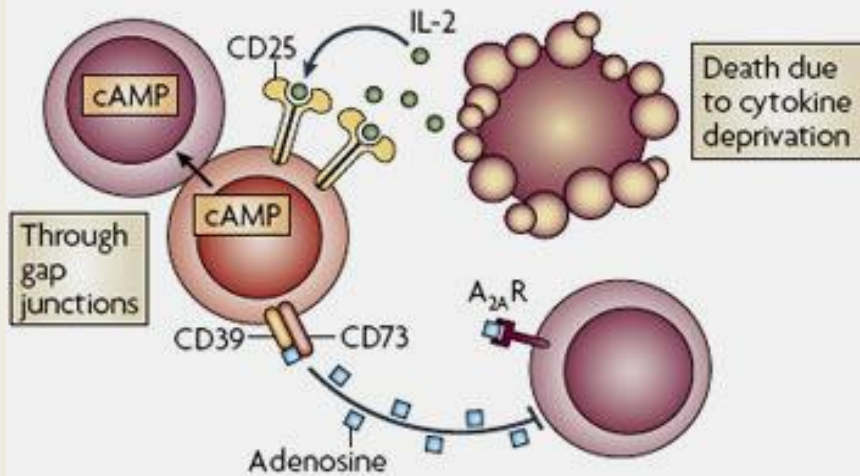
a Inhibitory cytokines



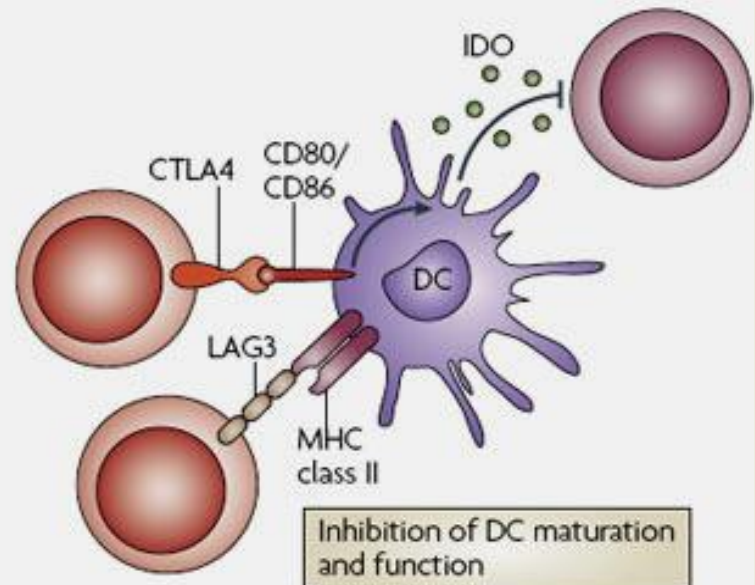
b Cytolysis



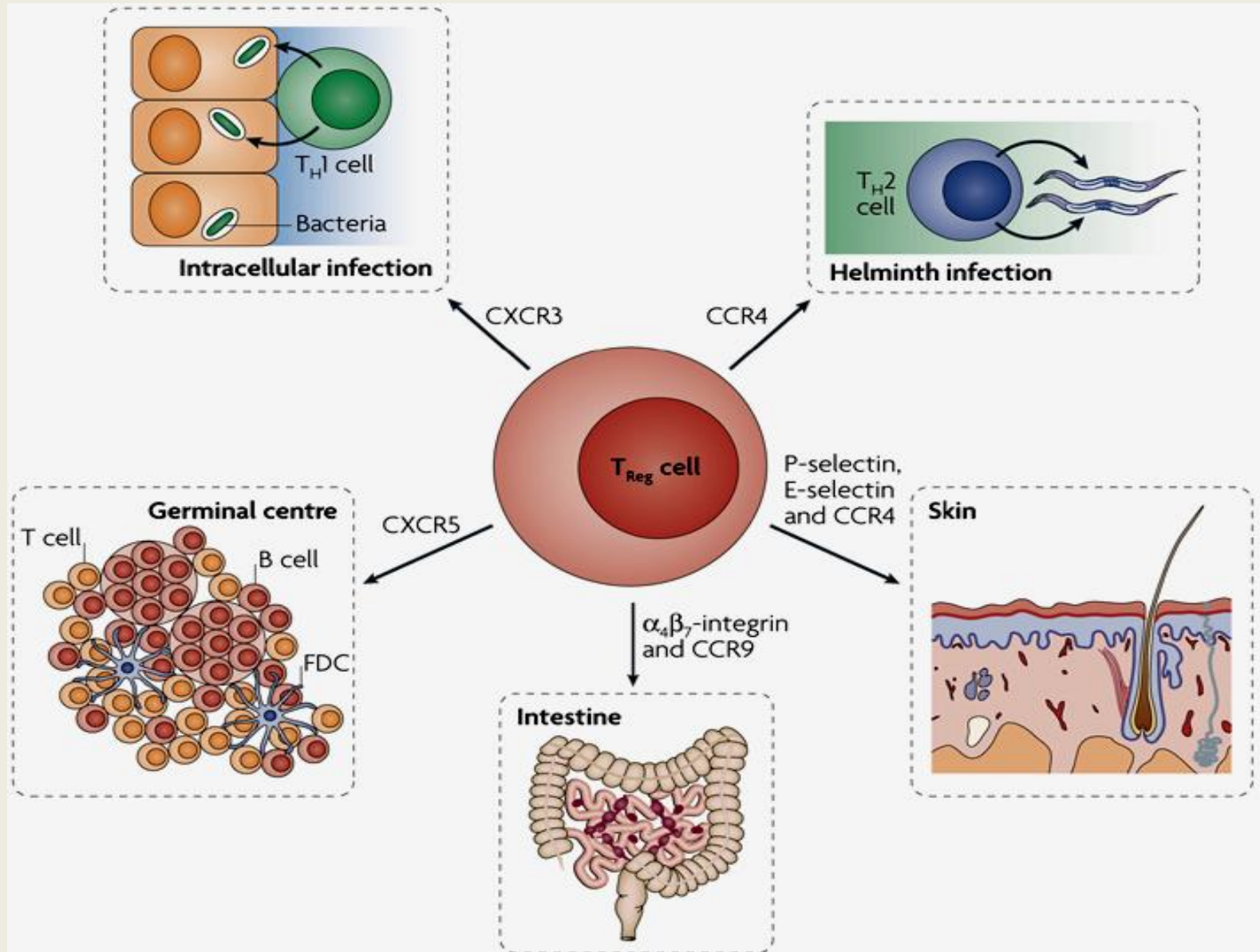
c Metabolic disruption



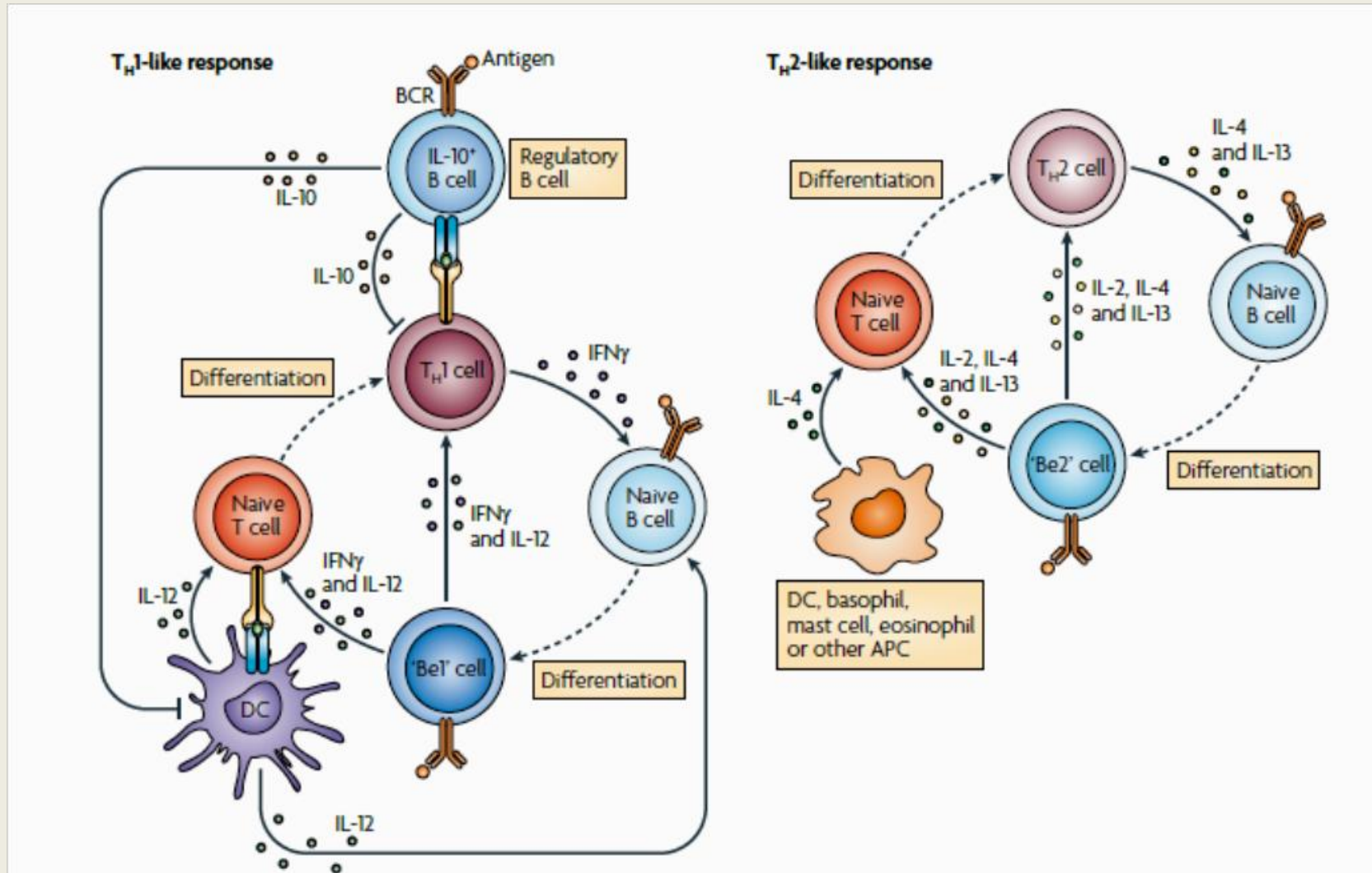
d Targeting dendritic cells



Tkankowo swoiste regulatorowe limfocyty T

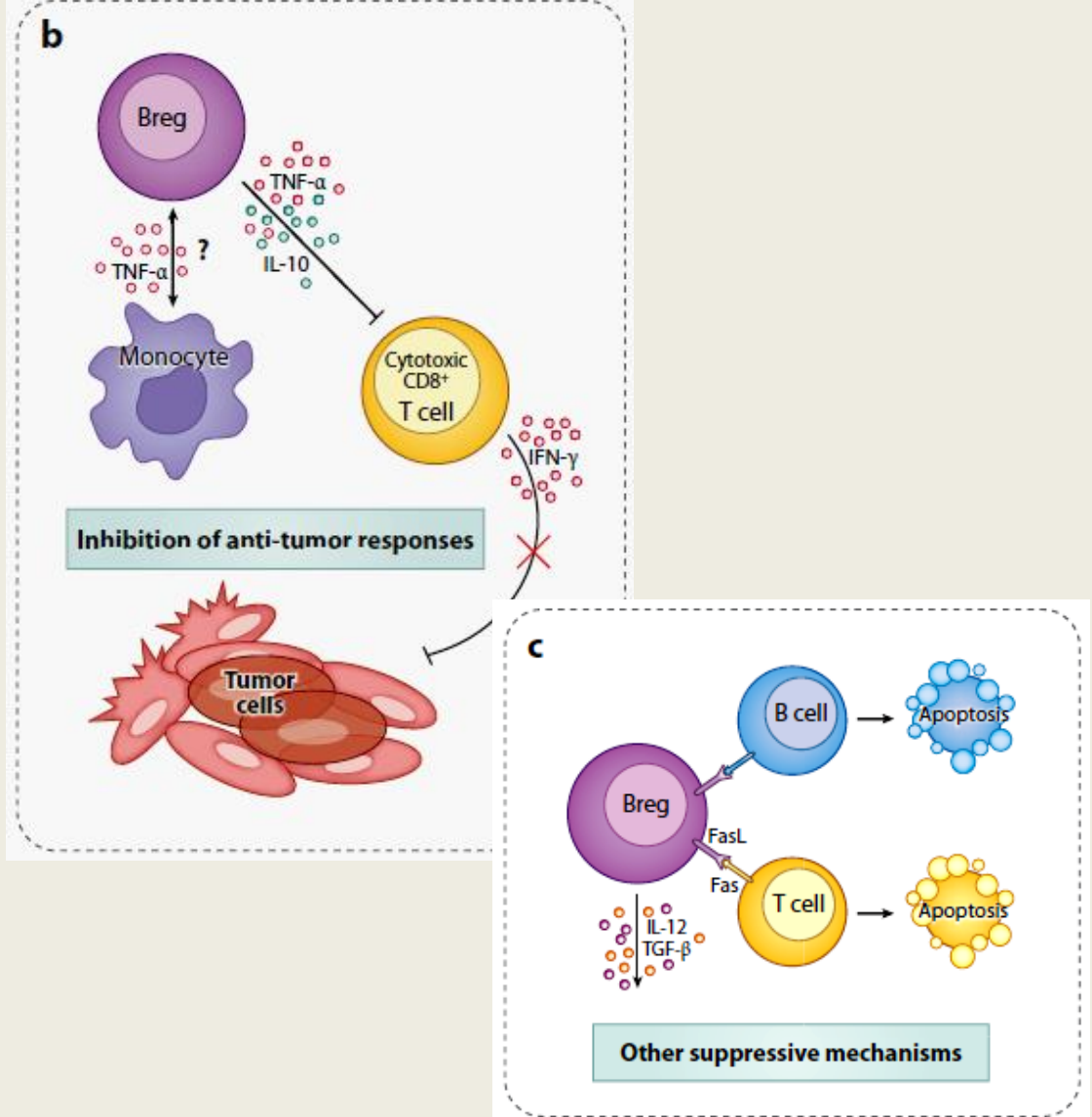
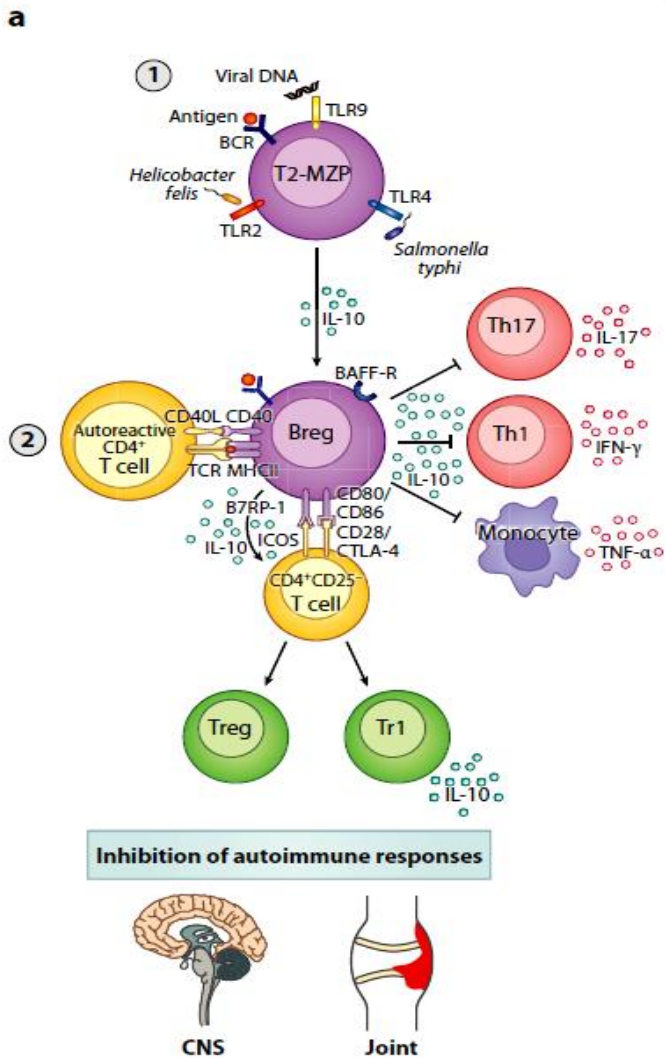


Limfocyty B efektorowe vs regulatorowe w odpowiedzi odpornościowej

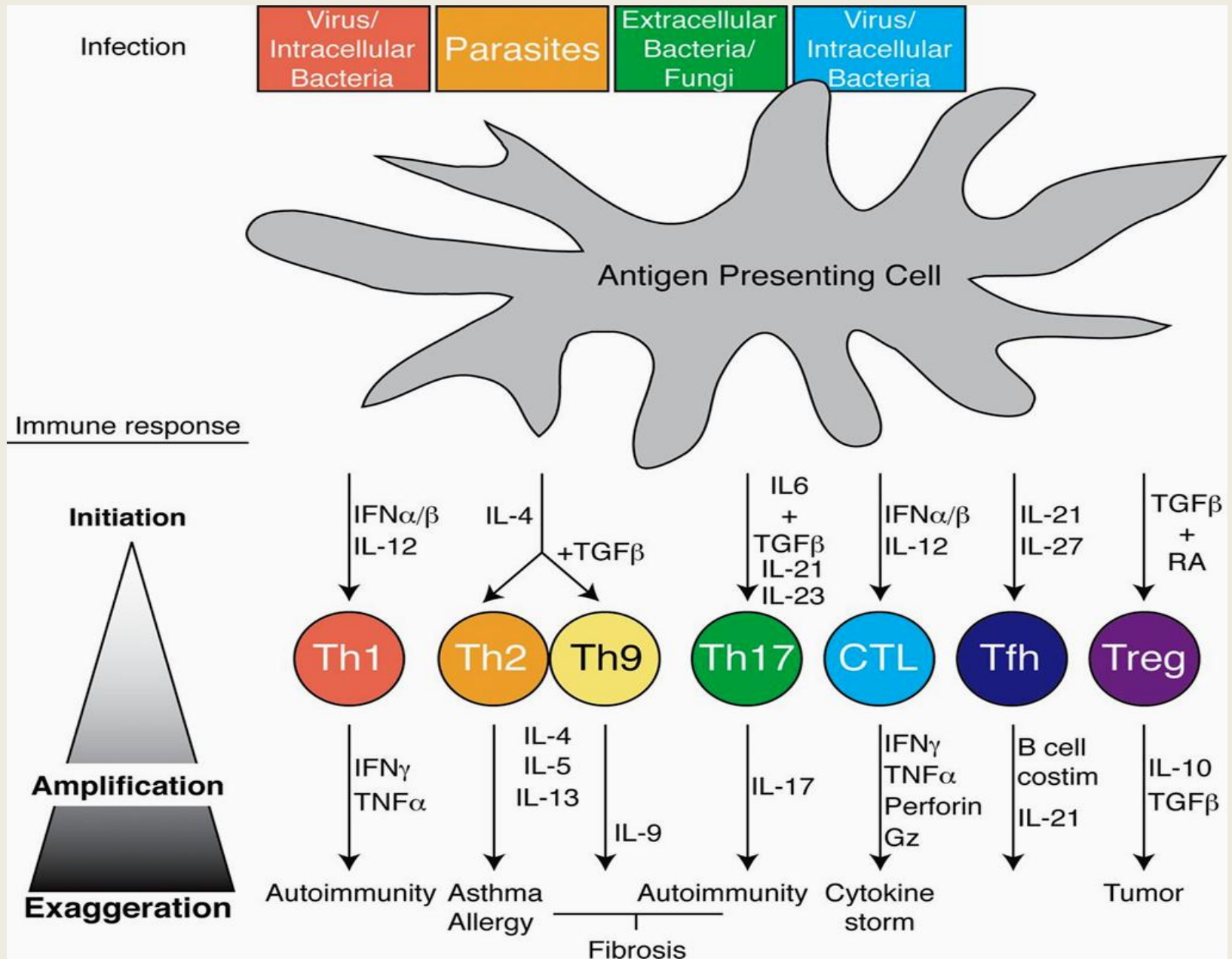


Lund F.E., Randall T.D. Effector and regulatory B cells:modulators of CD4⁺ T cell immunity. Nature Rev Immunol, 2010, 10: 236

Funkcjonalne różnicowanie limfocytów Breg i mechanizmy regulatorowe



Gdy regulacja zawodzi.....

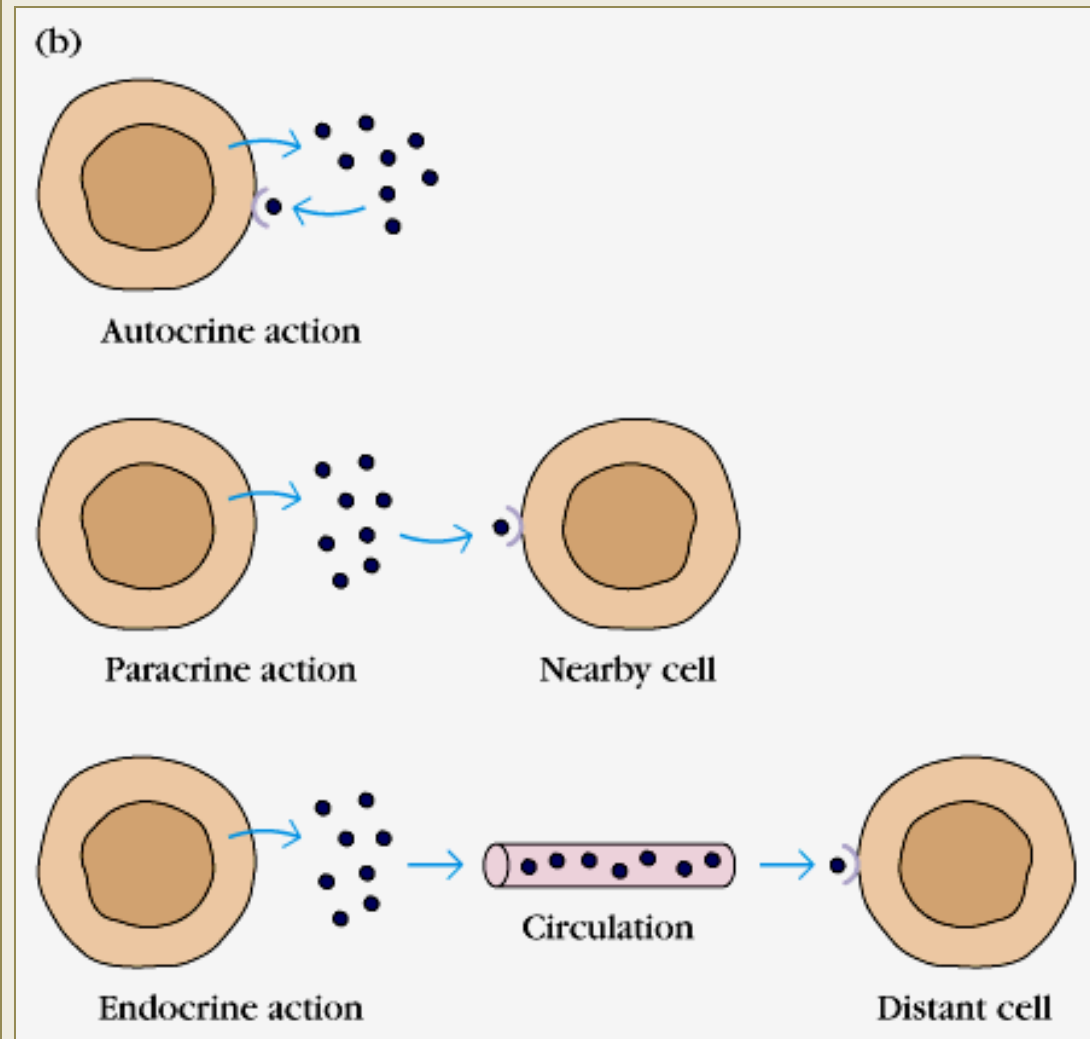
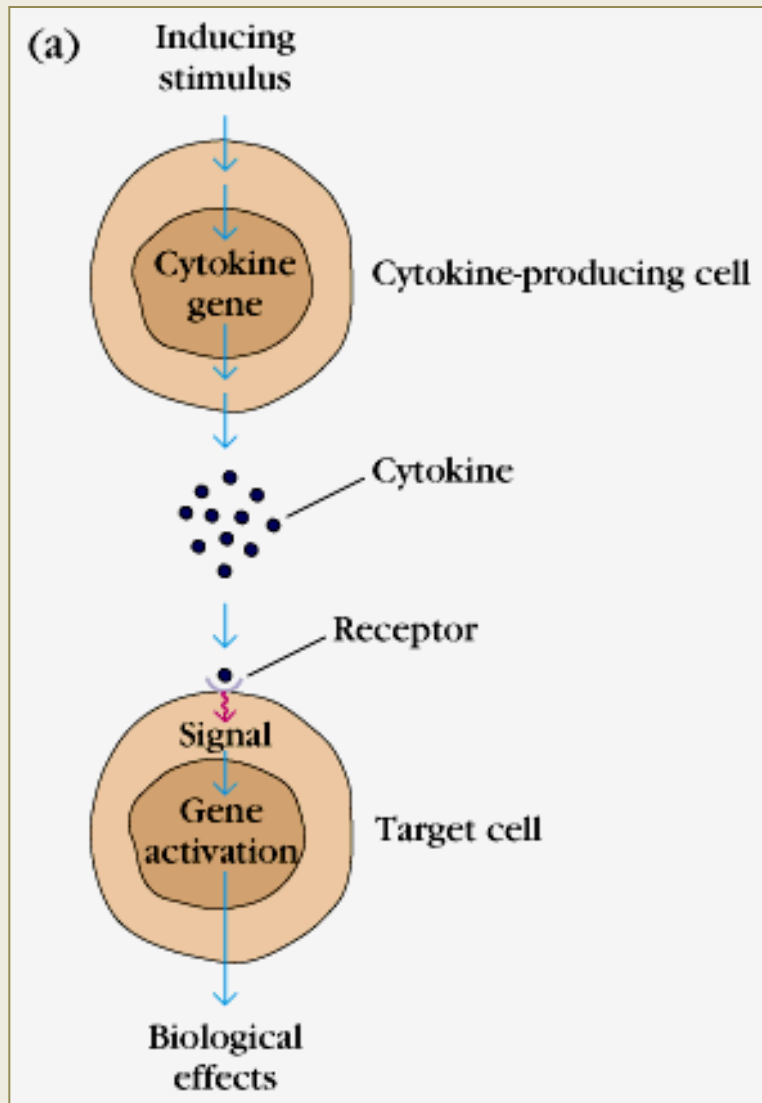


Cytokiny: rozpuszczalne przekaźniki informacji w układzie odpornościowym i nie tylko...

Cytokiny:

- ✓ grupa białek o małym ciężarze cząsteczkowym
- ✓ ich synteza jest indukowana przez czynnik aktywujący komórkę (Ag, PAMP, DAMP, interakcje pomiędzy komórkami układu odpornościowego,)
- ✓ krótki okres półtrwania
- ✓ działanie antygenowo-nieswoiste
- ✓ wywierają efekt biologiczny po związaniu ze specyficznymi receptorami w błonie komórek docelowych
- ✓ indukują kaskadę cytokin
- ✓ zmieniają ekspresję genów w komórkach docelowych wpływają na ich rozwój i funkcje
- ✓ wykazują aktywność plejotropową, synergistyczną, antagonistyczną i redundancję

Indukcja syntezy cytokin i sposób ich działania



Cytokiny: synteza, mechanizm działania

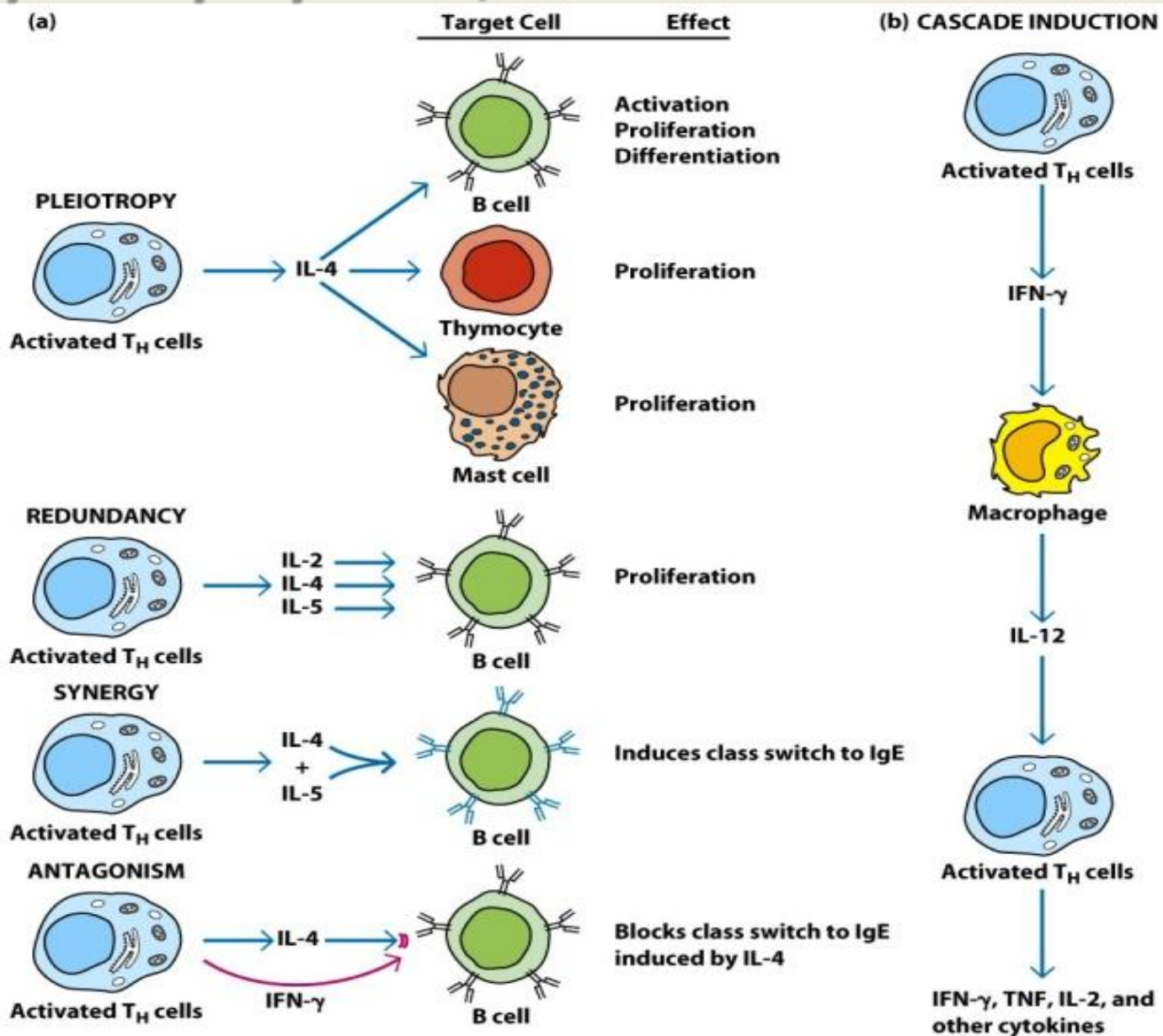


Figure 12-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Klasyfikacja cytokin

Rodzina cytokin	Przykłady	Charakterystyka
Rodzina IL-1	IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33	Mediatorzy stanu zapalnego
Rodzina hematopetyn (cytokiny kl.I)	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13,IL-15,IL-21,IL-23,GM-CSF,G-CSF, GH, Pro, Epo	Różnorodność funkcjonalna
Interferony (cytokiny kl.II)	IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24	Modulatory reakcji odpornościowych, IFN – aktywność przeciwwirusowa
Rodzina TNF	TNF- α , TNF- β , CD40L, Fas (CD95), BAFF, APRIL, LT β	Homeostaza, funkcje efektorowe, formy rozpuszczalne i błonowe
Rodzina IL-17	IL-17,(IL-17A), IL-17B, C, D i F	Pro-zapalne, aktywacja neutrofili
Chemokiny	IL-8, CCL19, CCL21, RANTES, CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α)	Funkcja chemotaktyczna

Cytokiny odporności wrodzonej

	mass (kDa)	assembly	pdb	source(s)	target(s)
IL1	17	monomer	3O4O	macrophages, endothelia, epithelia	endothelia (↑ coagulation, ↑ inflammation) hepatocytes (↑ acute phase proteins), hypothalamus (↑ fever)
IL18	17	monomer		macrophages	NK lymphocytes (↑ IFN-II γ), T lymphocytes (↑ IFN-II γ)
TNF	17	homotrimer	1TNF, 3ALQ	macrophages, T lymphocytes	endothelia (↑ coagulation, ↑ inflammation) hepatocytes (↑ acute phase proteins), neutrophils (↑ activation), hypothalamus (↑ fever)
IL6	26	homodimer	1P9M (complex)	macrophages, endothelia, T lymphocytes	hepatocytes (↑ acute phase proteins), B lymphocytes (↑ proliferation)
IL15	13	monomer		macrophages	NK lymphocytes (↑ proliferation), T lymphocytes (↑ proliferation)
IL12	35/40	heterodimer	1F45 3DUH	macrophages, dendritic cells	Th1 lymphocytes (↑ differentiation), Tc lymphocytes (↑ IFN-II γ), NK lymphocytes (↑ IFN-II γ)
IL23	19/40	heterodimer		macrophages, dendritic cells	T lymphocytes (↑ IL17)
IL27	28/13	heterodimer		macrophages, dendritic cells	Th1 lymphocytes (inhibition and/or differentiation), NK lymphocytes (↑ IFN-II γ),
IL10	18	homodimer	2H24 1Y6K	macrophages, T lymphocytes	macrophages, dendritic cells (↓ IL12)
INF-I (α)	21	homodimer		macrophages	all cells (↑ viral immunity, ↑ MHC class I), NK lymphocytes (↑ activation)
INF-I (β)	25	homodimer	1AU1	fibroblasts	all cells (↑ viral immunity, ↑ MHC class I), NK lymphocytes (↑ activation)
INF-III			3OG4	under study	all cells (↑ viral immunity, ↑ MHC class I), NK lymphocytes (↑ activation)
chemo-kines	8-12	monomer		macrophages, endothelia, fibroblasts, epithelia	phagocyte (↑ migration), B lymphocytes (↑ migration), T lymphocytes (↑ migration), ↑ wound repair

Cytokiny odporności nabytej

	mass (kDa)	assembly	pdb	source(s)	target(s)
lympho- toxin	21-24	homotrimer		T lymphocytes	B lymphocytes (↑ development), T lymphocytes (↑ development), neutrophils (↑ migration, ↑ activation) ,
IL-2	17	monomer	2ERJ	T lymphocytes	T lymphocytes (↑ survival, ↑ proliferation, ↑ cytokines), B lymphocytes (↑ proliferation, ↑ antibody production), NK lymphocytes (↑ proliferation, ↑ activation) ,
IL-4	17	monomer	1RCB 3BPN	Th2 lymphocytes	B lymphocytes (↑ isotype switch IgE), Th2 lymphocytes (↑ proliferation, ↑ differentiation), macrophages (↓ IFN-γ response) , mast cells (↑ proliferation)
IL-5	26	homodimer	1HUL	Th2 lymphocytes	B lymphocytes (↑ proliferation, ↑ isotype switch IgA), eosinophils (↑ proliferation, ↑ activation)
IL-13	13	monomer	3BPO	Th2 lymphocytes, NK-T lymphocytes, mast cells	B lymphocytes (↑ isotype switch IgE), macrophages (↑ collagen) , fibroblasts (↑ collagen) , epithelia (↑ mucus) ,
IL-17	35/40	dimer	3JVF	T lymphocytes	endothelia (↑ chemokines) , macrophages (↑ cytokines/chemokines) , epithelia (↑ G-CSF and GM-CSF) ,
INF- γ	19/40	homodimer	1HIG, 1FG9	Th1 lymphocytes, Tc lymphocytes, NK lymphocytes	B lymphocytes (↑ isotype switch), Th1 lymphocytes (↑ differentiation), macrophages (↑ activation) , various cells (↑ antigen processing and ↑ MHC class I)

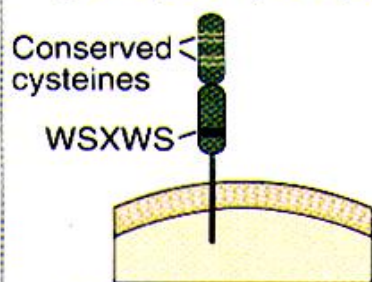
Cytokiny hematopoezy

	mass (kDa)	assembly	pdb	source(s)	target(s)
kit ligand	24	dimer		bone marrow stroma	myeloid lineage, lymphoid lineage
IL3	20-26	monomer		T lymphocytes	myeloid lineage, lymphoid lineage
IL7	25	monomer		bone marrow stroma, fibroblasts	B and T lymphocytes
IL9		monomer		Th2 lymphocytes	mast cell precursors, T lymphocyte
IL11		monomer		Bone marrow stroma	megakaryocytes
G-CSF	19	monomer		macrophages, fibroblasts, endothelia	granulocytes
M-CSF	40	homodimer		macrophages, fibroblasts, endothelia, bone marrow stroma	monocytes
GM-CSF	18-22	monomer		macrophages, fibroblasts, endothelia, T lymphocytes	granulocytes and monocytes

Klasyfikacja receptorów dla cytokin

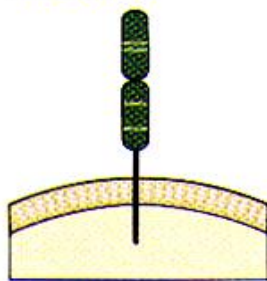
A Cytokine receptor families

Type I cytokine (hemopoietin) receptors



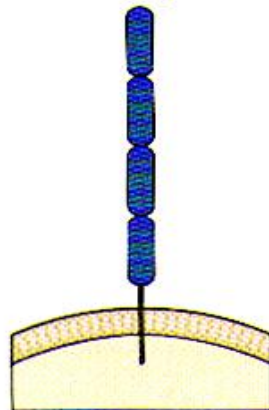
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, GM-CSF, G-CSF, growth hormone, prolactin

Type II cytokine receptors



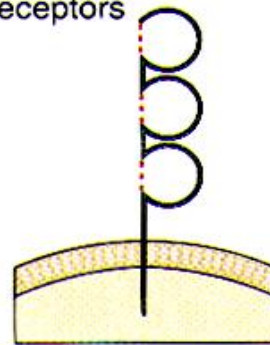
IFN- α/β , IFN- γ , IL-10

TNF receptors



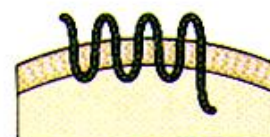
TNF, LT, CD40, Fas, nerve growth factor

Immunoglobulin superfamily receptors



IL-1, M-CSF, stem cell factor

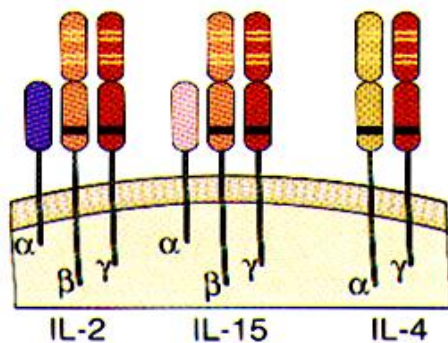
Seven transmembrane α -helical receptors



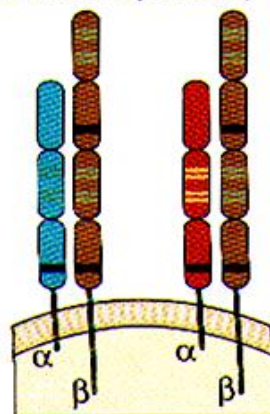
Chemokines

B Subunit composition of cytokine receptors

IL-2 receptor family (common γ chain)

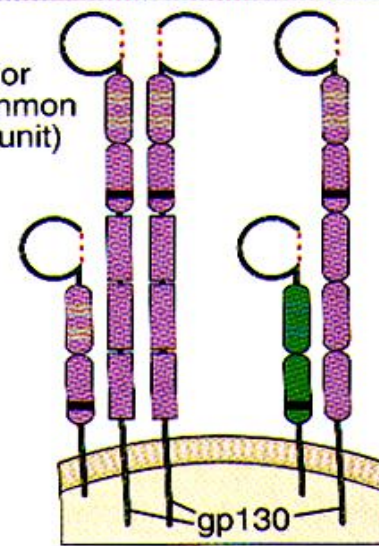


GM-CSF receptor family (common β chain)



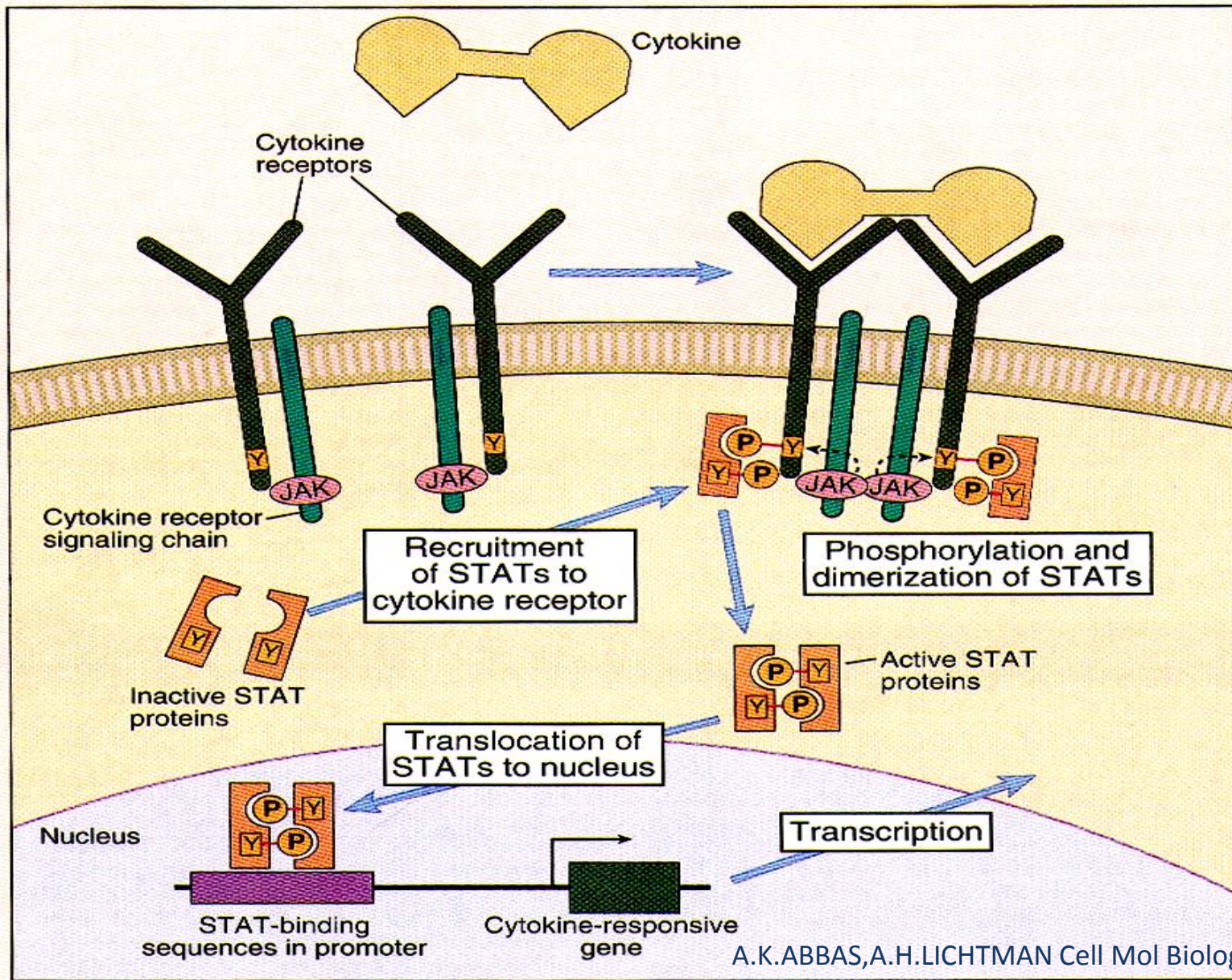
GM-CSF IL-5

IL-6 receptor family (common gp130 subunit)

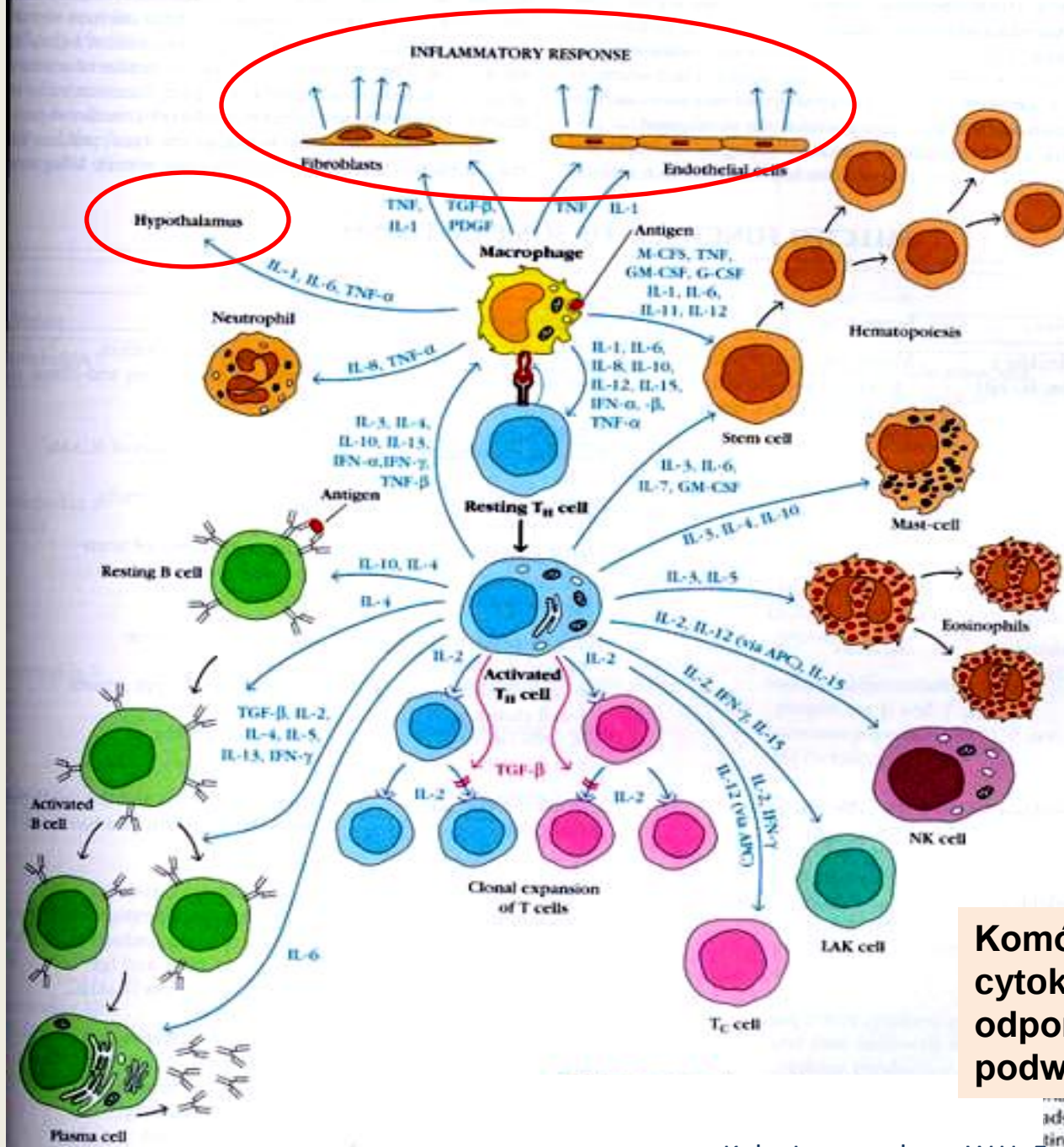


IL-6 IL-11

JAK/STAT w transdukcji sygnału

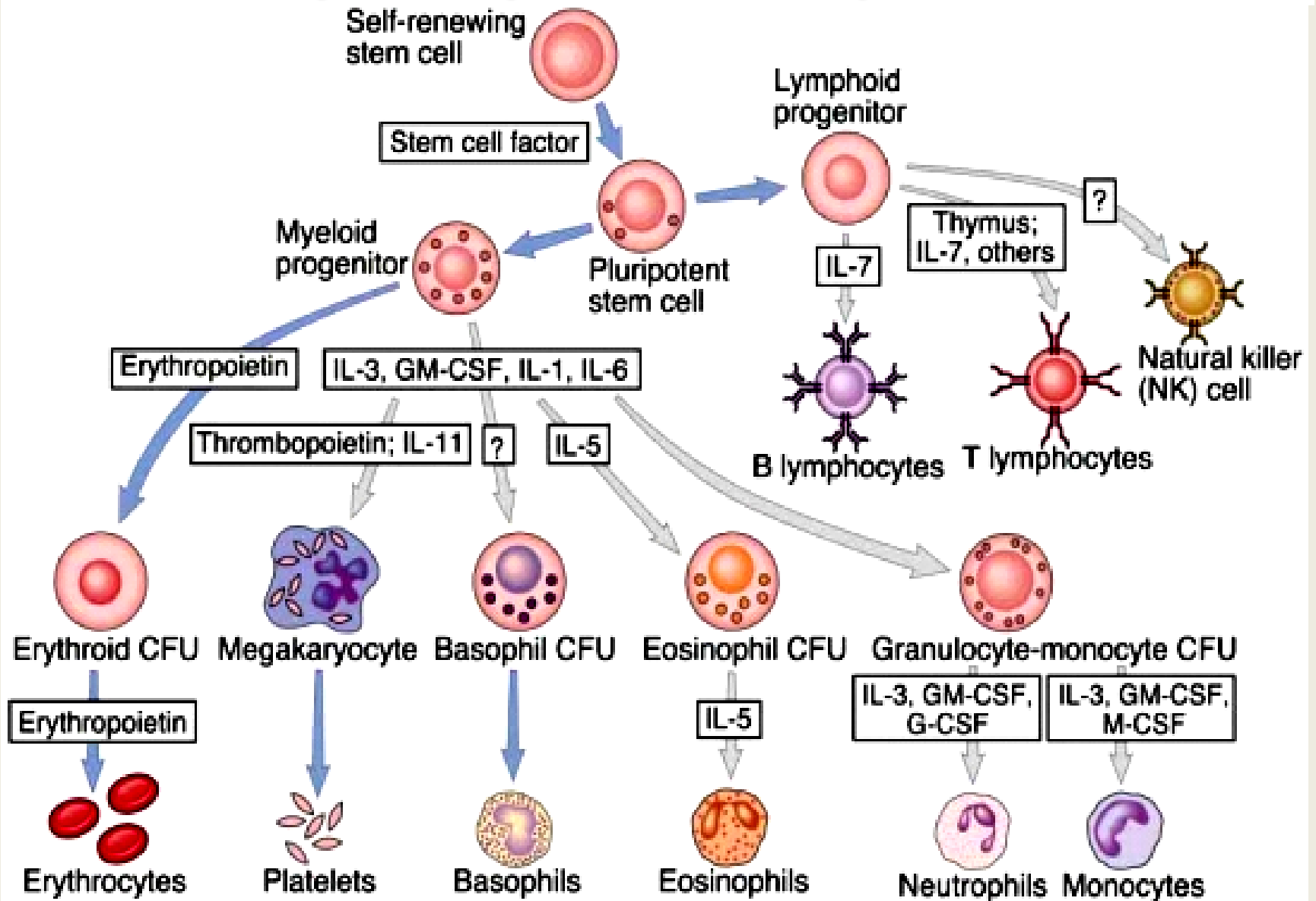


Sieć cytokinowa

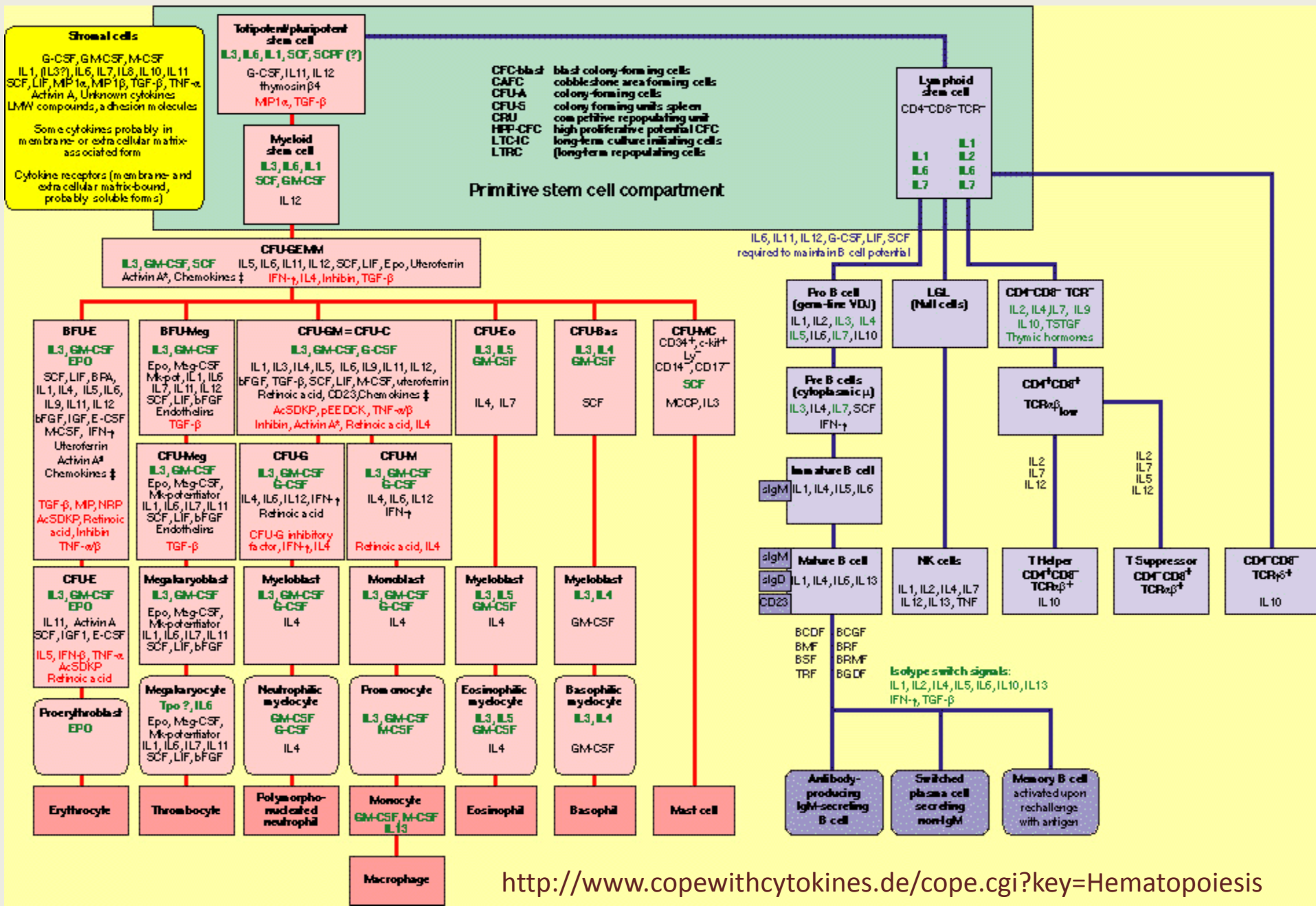


Komórkami docelowymi dla cytokin są komórki spoza układu odpornościowego, w tym podwzgórze.

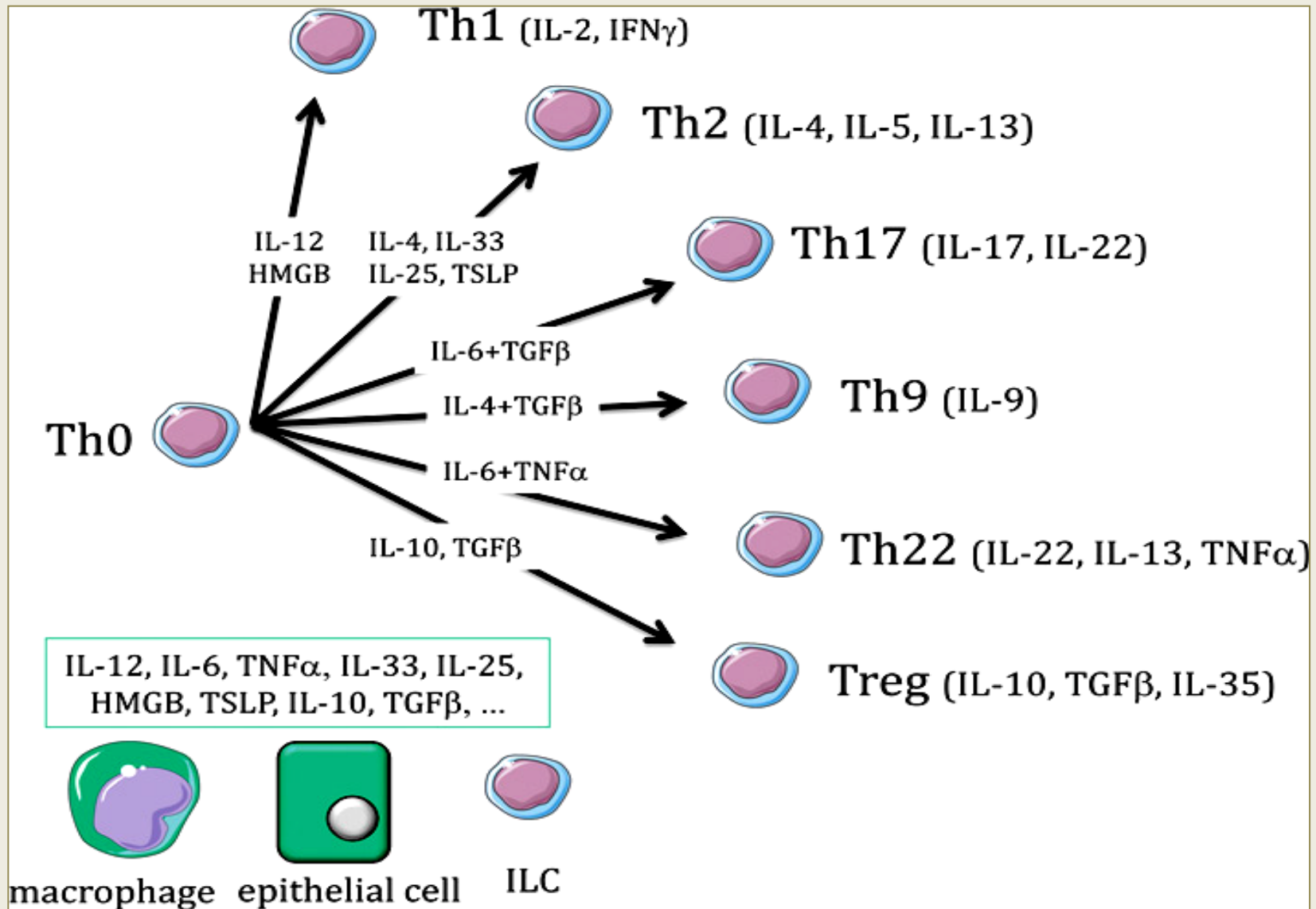
Cytokiny w hematopoezie



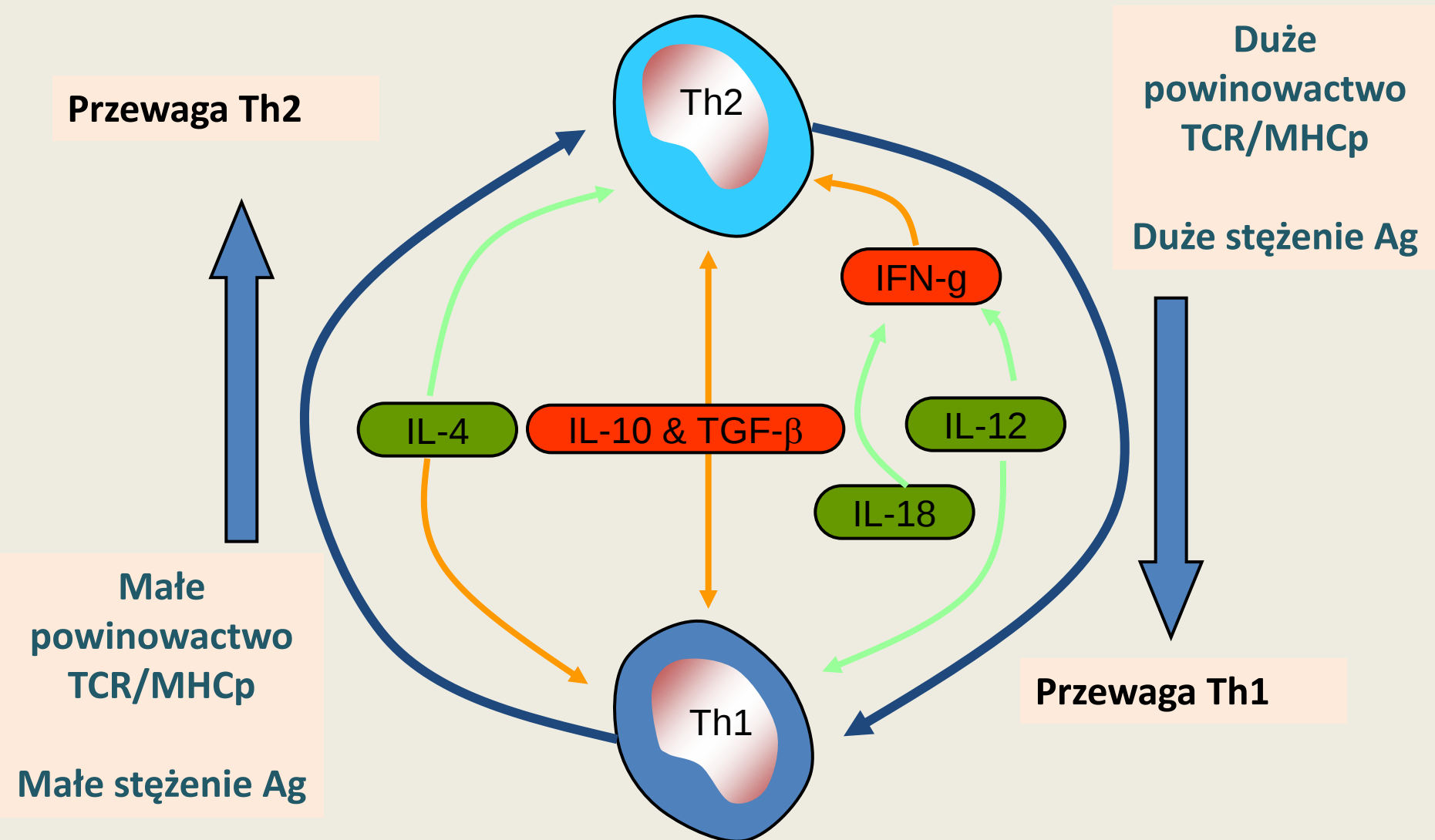
Cytokiny w hematopoezie



Polaryzacja odpowiedzi limfocytów T CD4+ zależna od środowiska cytokinowego



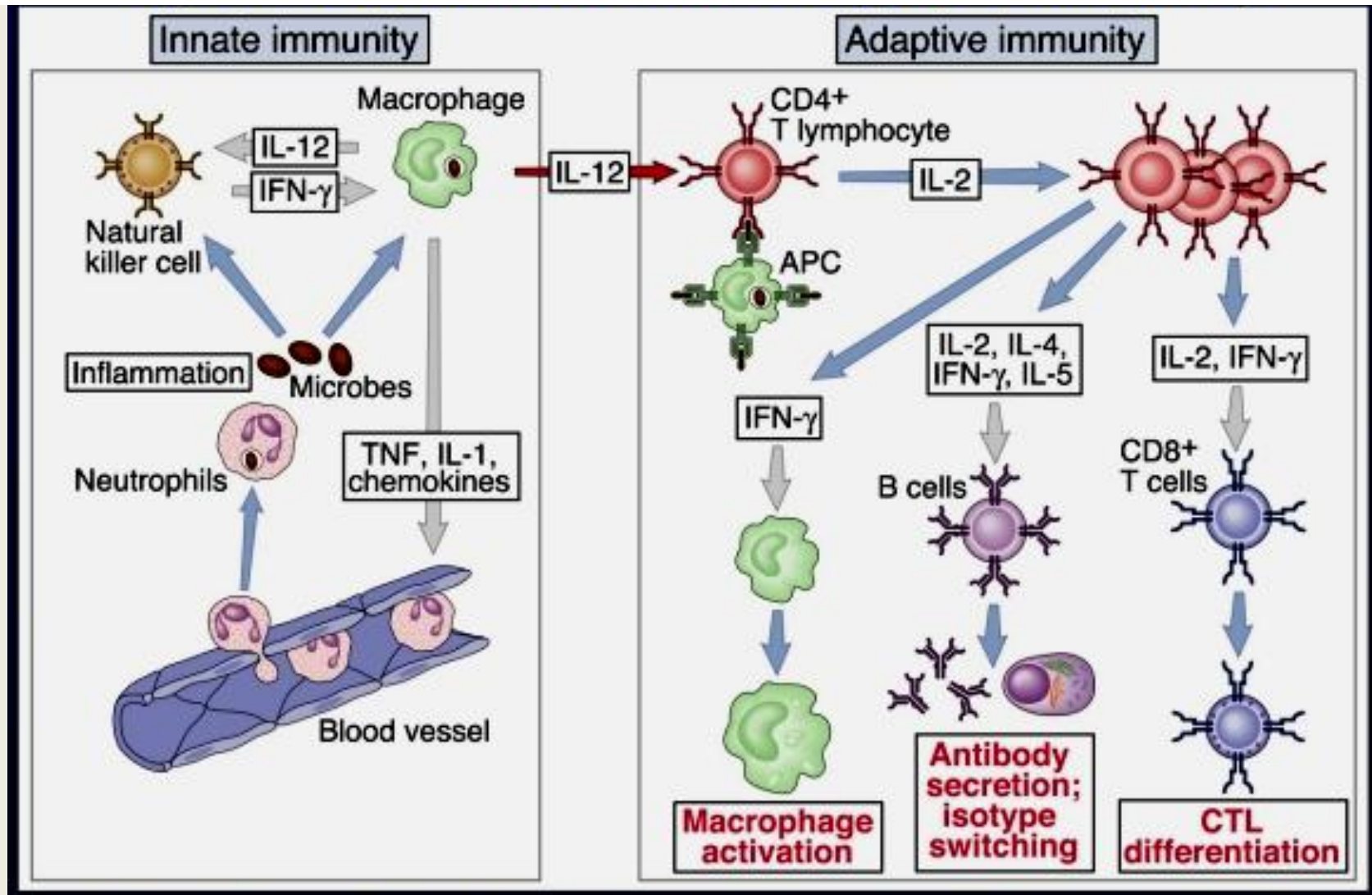
Równowaga Th1/Th2 reguluje poziom cytokin



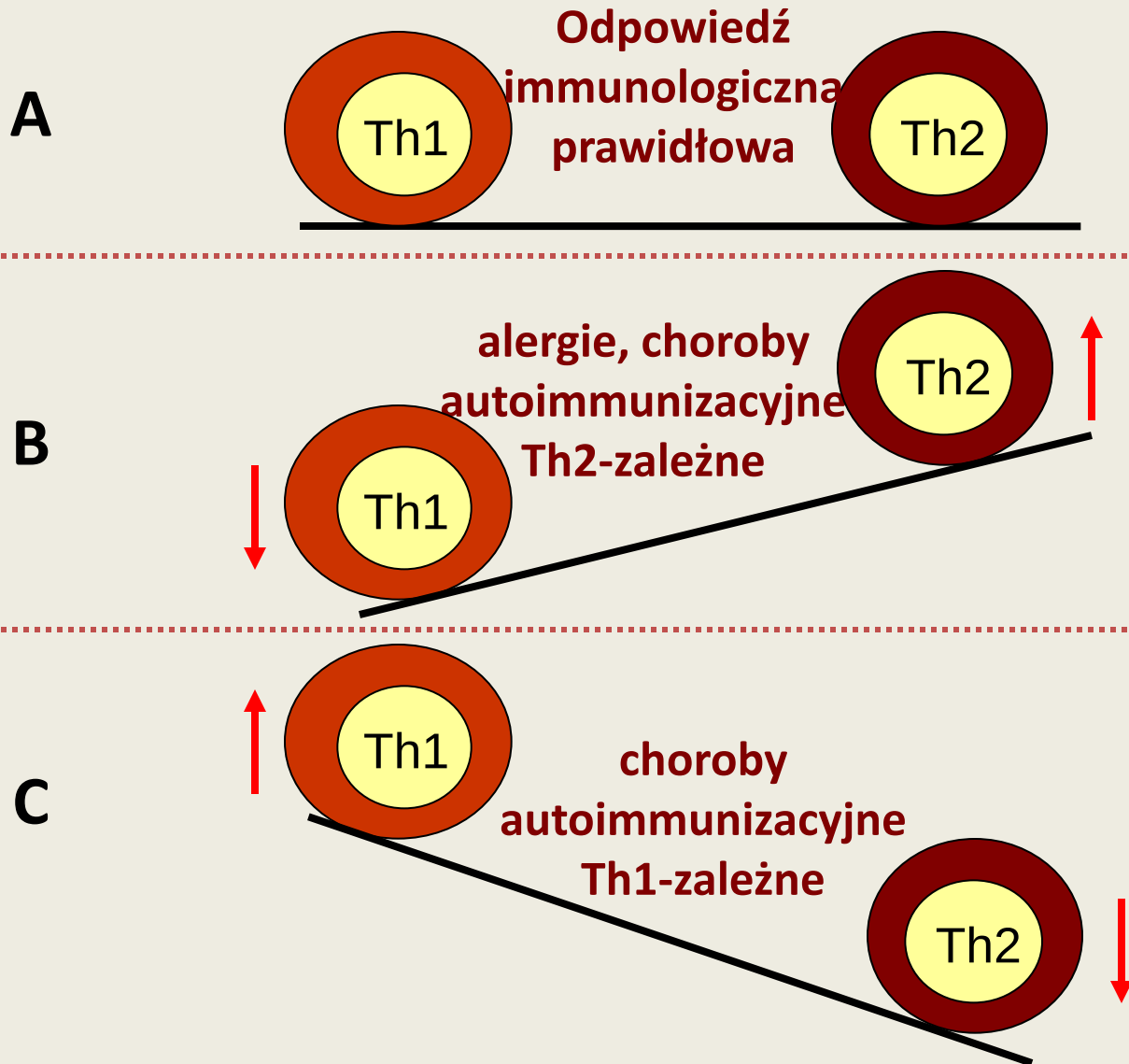
Równowaga Th1 vs Th2

<u>Disease</u>	<u>Th1</u>	<u>Th2</u>
Experimental Leishmaniasis	Cure	Progression
Experimental autoimmune encephalomyelitis	Progression	Prevention
Tuberculosis	Cure/Prevention	Progression
Atopy	Prevention?	Progression
Type 1 Diabetes (NOD)	Progression	Prevention

Cytokiny w odporności wrodzonej i nabytej



Równowaga Th1/Th2 i skutki jej zaburzenia



Cytokiny regulują syntezę hormonów przysadki

Table 13.2. *Effects of cytokines and thymic hormones on the release of pituitary hormones*

Cytokine	Pituitary hormones							Reference
	GH	PRL	ACTH	TSH	LH	FSH	β -END	
Interferon γ	—	0 $\uparrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	—	—	—	1, 9
IL-1	$\uparrow\downarrow$ 0?	$\uparrow\downarrow$ 0?	$\uparrow$	$\uparrow\downarrow$?	$\uparrow\downarrow$?	0	$\uparrow$	1, 3, 6, 8
IL-2	—	—	$\uparrow$	—	—	—	$\uparrow$	1, 2, 9
IL-6	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	—	$\uparrow$	8, 9
TNF	$\uparrow\downarrow$ 0?	$\uparrow$	$\uparrow$	$\downarrow$	—	—	$\uparrow$	1, 5
Thymic hormones	$\uparrow$ 0?	$\uparrow$ 0?	$\uparrow$	0	$\uparrow$	0	$\uparrow$	2, 7, 8, 9

Notes:

$\uparrow$ = stimulates release; $\downarrow$ = inhibits release; 0 = no effect; ? = conflicting results; — = not tested or unknown.

Source references: 1 = Scarborough, 1990; 2 = Blalock, 1989; 3 = Dunn, 1990; 4 = Merrill, 1990; 5 = Ricciardi-Castagnoli, *et al.*, 1990; 6 = Bazer and Johnson, 1989; 7 = Hall *et al.*, 1985; 8 = Spangelo and MacLeod, 1990; 9 = Plata-Salaman, 1991.

Hormony regulują syntezę cytokin

Table 4

Modulation of immune function by hormones* (adapted from Straub, 2000)

	Phago- cytosis	Radicals	NK cell	IL-1	TNF	IL-6	Cytokines		Immuno- globulin production	Proliferation	
							Th1	Th2		T cell	B cell
<i>Generally more stimulatory:</i>											
Thyroxine	↑	↑	↑	?	?	↑	↑	?	↑	↑	↑
Prolactin	?	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Vitamin D	↑	↑	?	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Growth hormone	?	↑	↑	↑	↑	?	↑	↓	IgG2 ↑	↑	↑
<i>Generally more inhibitory:</i>											
Cortisol	↓	↓	↓	↓	↓	↓↑	↓	(↑)	↑	↓	↓
DHEA	?	↓	?	?	↓	↓	↑	↓	↓	?	?
<i>Indifferent:</i>											
Estrogens	↓	?	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↑
Testosterone	?	?	?	↑	?	↓	?	?	↓	↑	↑
Progesterone	↑	?	?	?	?	↓	↓	↑	↑	?	?
Calcitonin	?	?	?	-	-	?	?	?	?	-	?
PTH	↓	?	?	↑	?	?	?	?	↓	?	?
CRH	?	↑	?	↑	?	↑	↑	?	?	?	?
Melatonin	↓	↓	?	↑	?	?	?	?	?	↑	↑

* Abbreviations: CRH, corticotropin releasing hormone; DHEA, dehydroepiandrosterone; PTH, parathyroid hormone; ↓ stands for a decrease; ↑ stands for an increase.

Czy cytokiny są naprawdę ważne?

Myszy z deficytem IL-1, TNF, IL-6 – rozwijają się prawidłowo, nie rozwijają się spontanicznie choroby. Ale, nabierają znaczenia w kontakcie z patogenem.

Myszy z deficytem IL-10 i IL-2 – spontaniczny rozwój chorób o podłożu zapalnym.

Deficyt IL-18 – spontaniczny rozwój chorób u osobników starych.

Niespodzianki

**IL-12 + IL-18 indukują syntezę IFN- γ (Th1)
Sama IL-18 kieruje odpowiedź w stronę Th2.**

**Myszy z deficytem IL-18 produkują mniej IFN- γ i
charakteryzują się osłabioną reakcją zapalną.
Myszy z deficytem receptora IL-18 stają się z wiekiem
otyłe, pojawia się zagrożenie cukrzycą i
insulinooporność, występuje miażdżyca naczyń.**

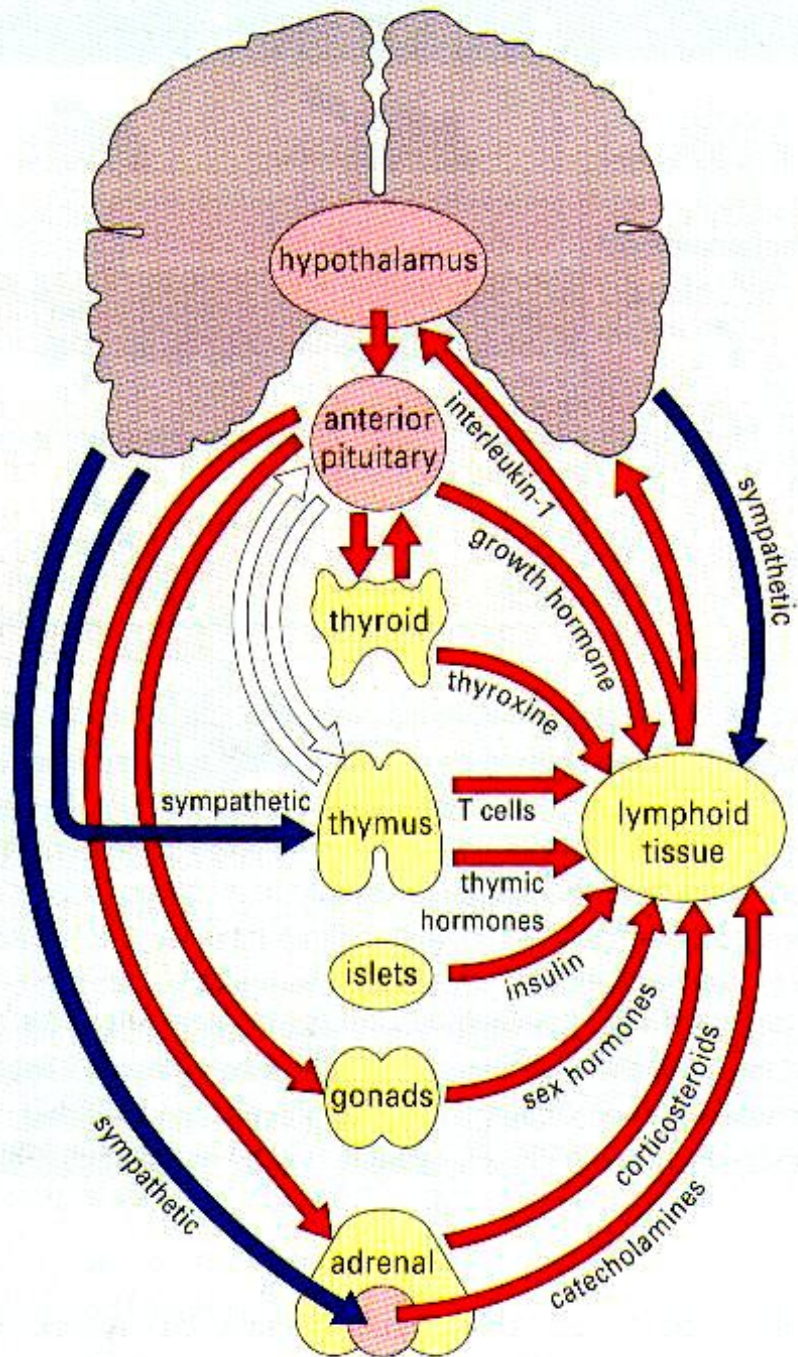
**Podwójna funkcja cytokin: aktywator kaskady
sygnałowej, klasyczny czynnik transkrypcyjny.**

Cytokiny jako biomarkery

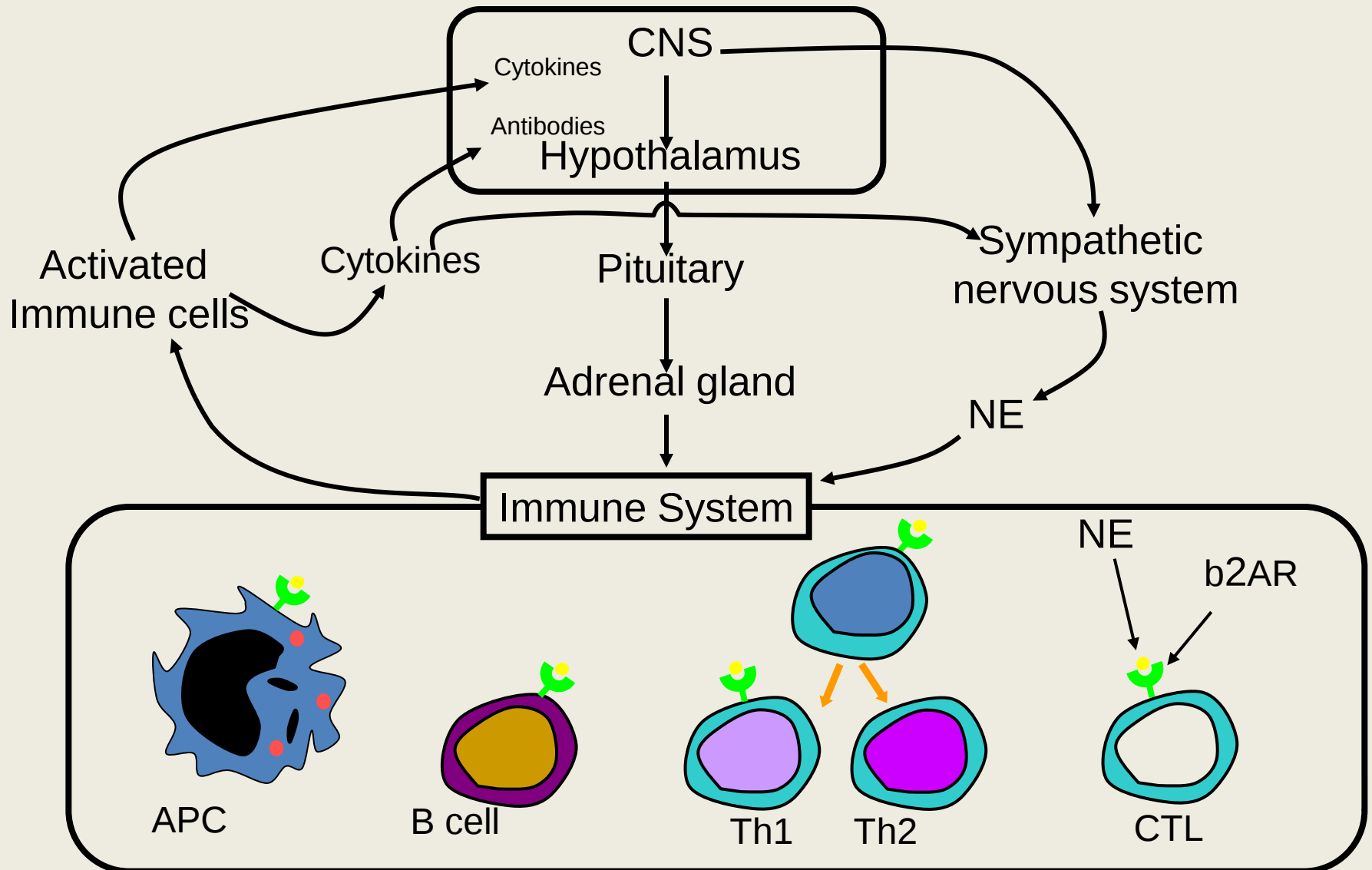
- Biomarkery chorób, typu infekcji (typu patogenu), stanu zagrożenia chorobą. Statystycznie istotne korelacje i ich znaczenie (korelacje poziomu IL-1 i TNF- α w każdej chorobie). Czy zmiana wobec kontroli jest istotna, ale co oznacza?
- Cytokina czy typ komórki determinuje aktywność cytokiny? (IL-1, TNF- α indukują syntezę COX-2 w komórkach odporności wrodzonej. W limfocytach T indukują syntezę IL-2.
- Występowanie i działanie systemowe i lokalne
- Regulacja neuroendokrynowa, długotrwały stres, neuropeptydy
- Anty-cytokinowe geny wirusów (strategia obronna i jej skutki)
- Endogenne inhibitory cytokin

Regulacja neurohormonalna

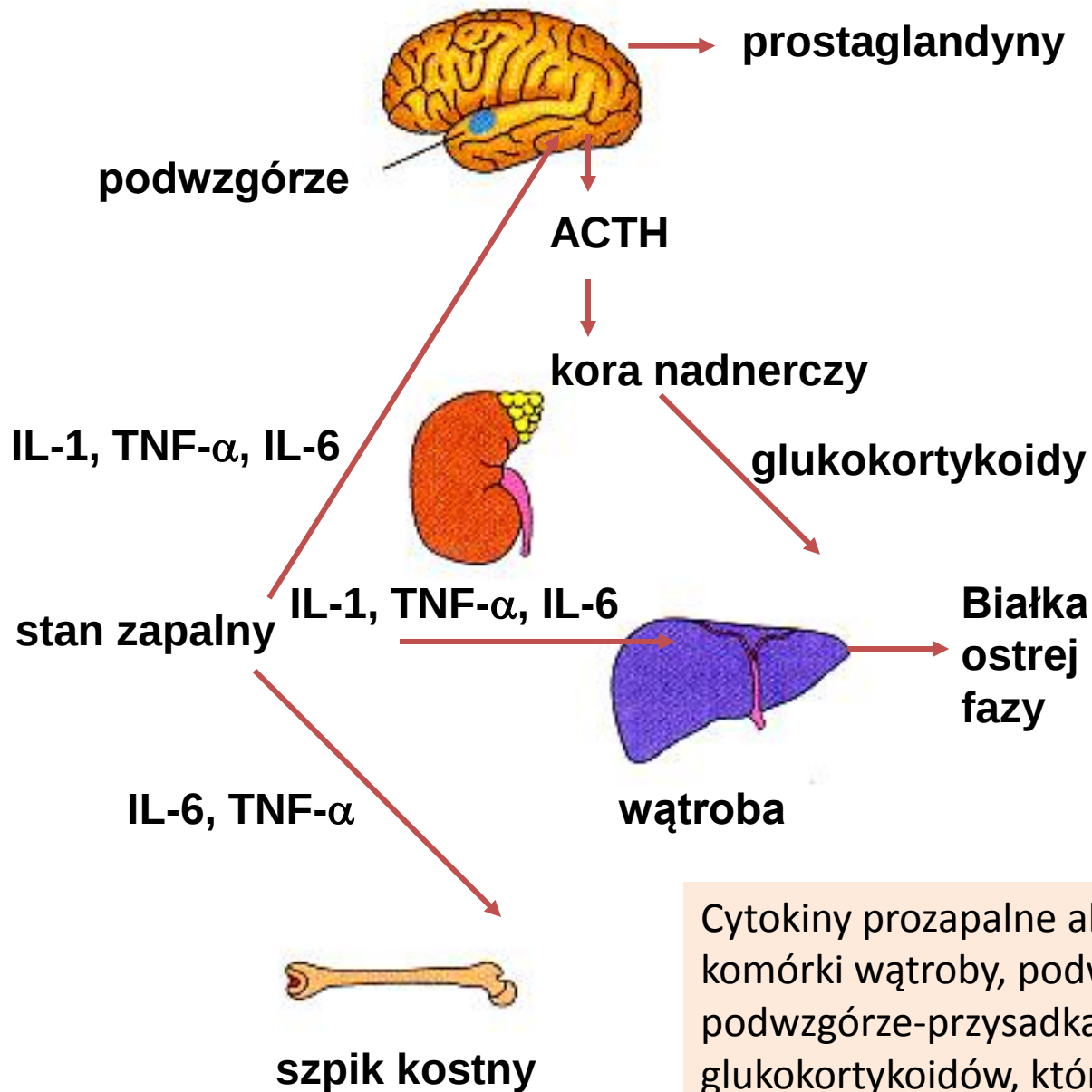
Potencjalne interakcje między układem nerwowym, endokrynowym i odpornościowym



Uproszczony schemat interakcji: centralny układ nerwowy – układ odpornościowy

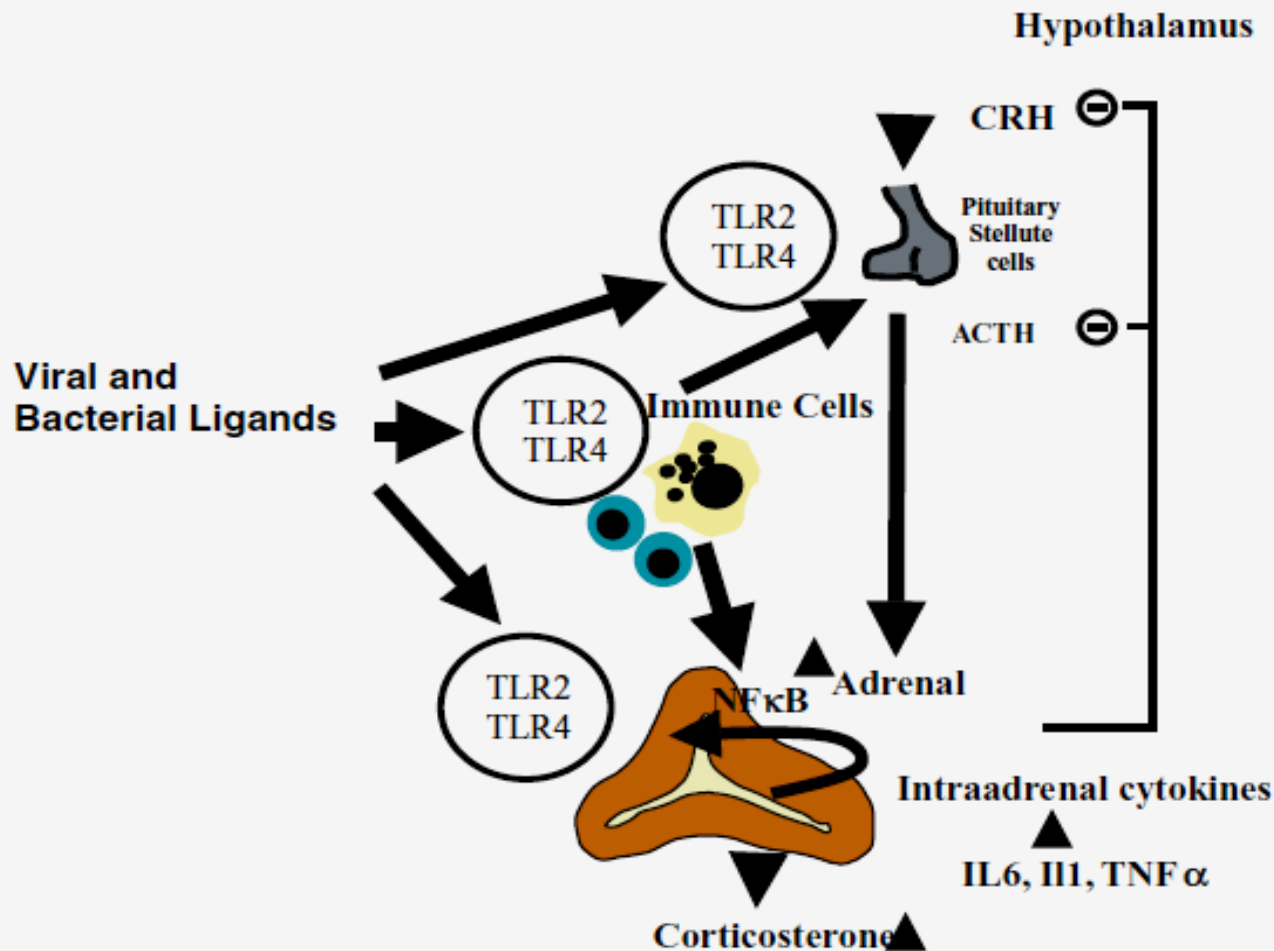


Regulacja reakcji zapalnej



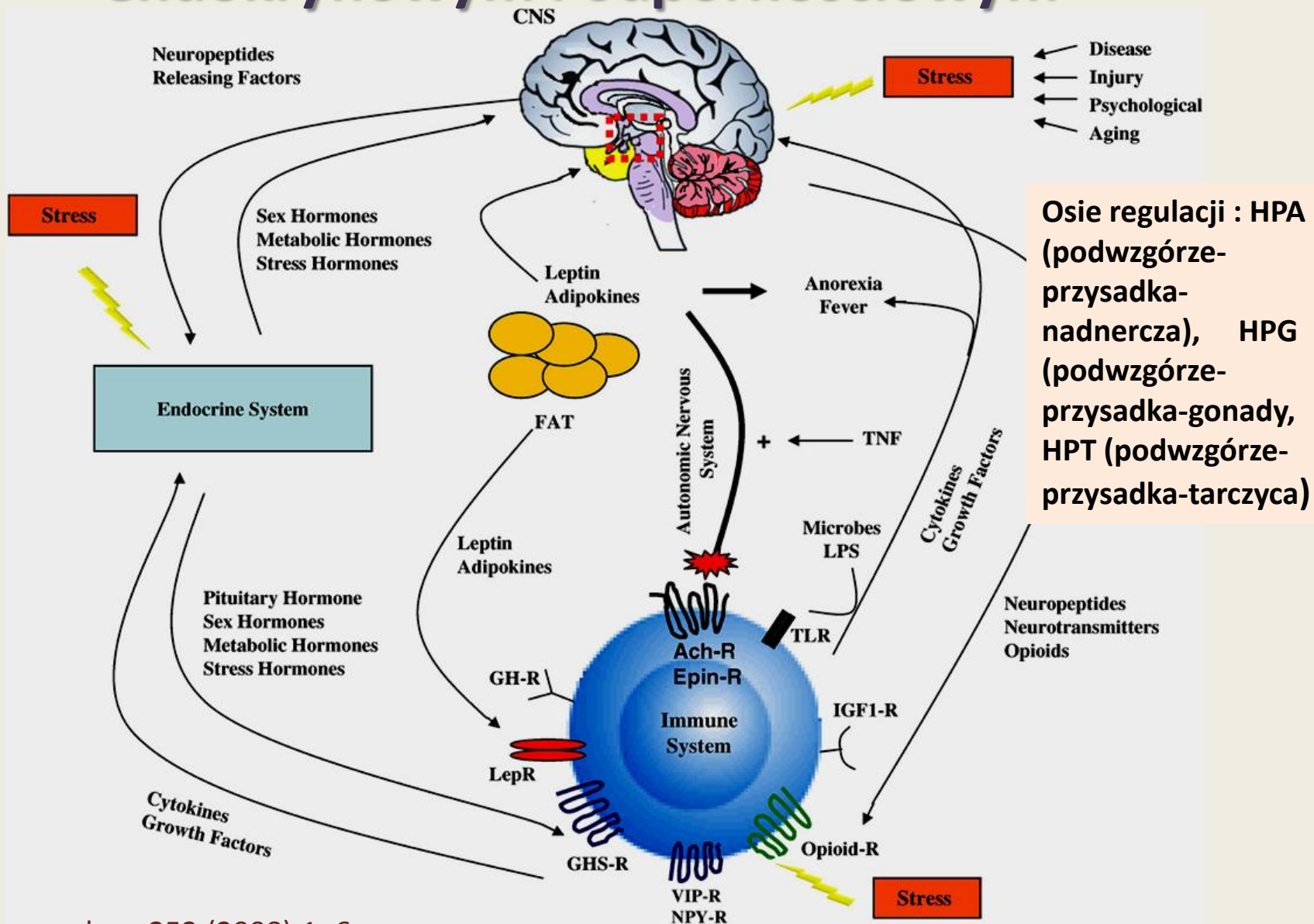
Cytokiny prozapalne aktywują hematopoezę, komórki wątroby, podwzgórze. Stymulacja osi podwzgórze-przysadka –nadnercza skutkuje syntezą glukokortykoidów, które hamują stan zapalny

TLR w regulacji interakcji immuno-endokrynowej

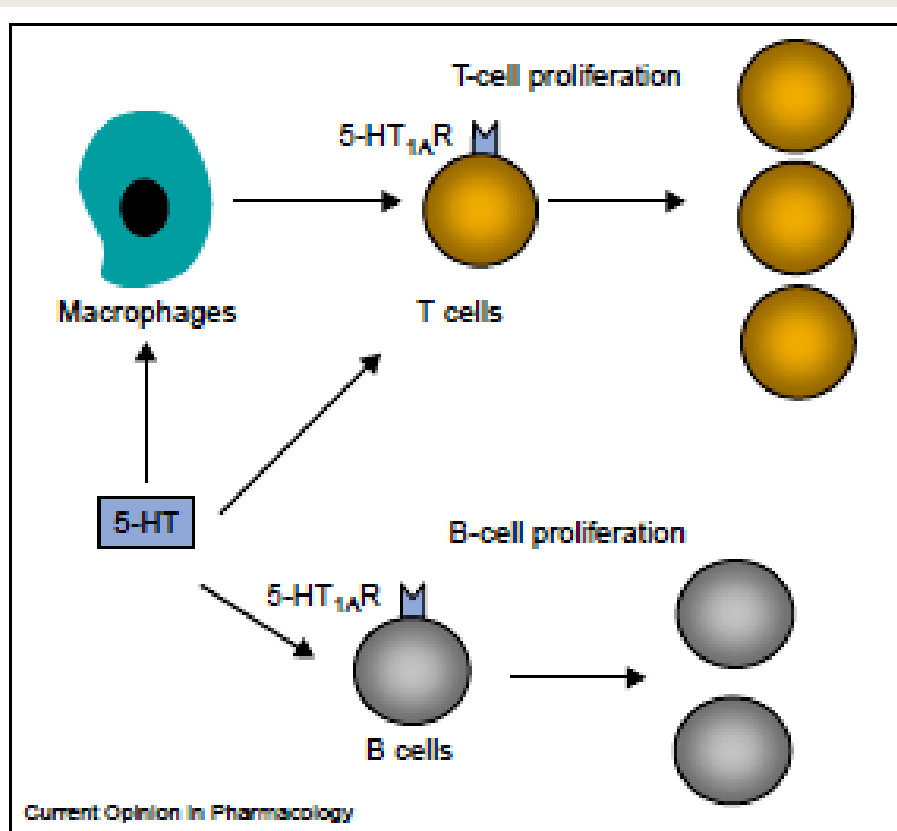


Komórki nadnerczy wykazują ekspresję TLR i poprzez wiązanie ligandów TLR pochodzenia patogennego indukują syntezę glukokortykoidów

Interakcje między układem nerwowym, endokrynowym i odpornościowym

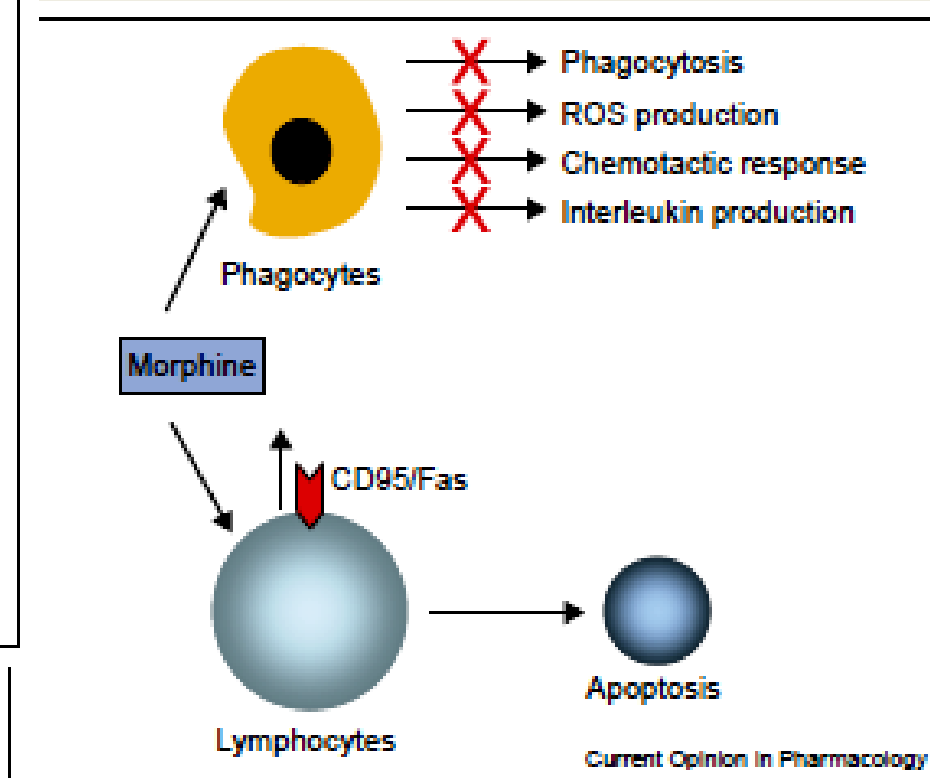


Regulacja funkcji komórek odpornościowych przez neuroprzekaźniki i opioidy



5-HT 5-hydroksytryptamina, serotonina, efekt stymulujący

Morfina hamuje aktywność komórek odpornościowych



Aktywność układu odpornościowego człowieka w dzień i w nocy



Brak snu skutkuje zwiększeniem
wrażliwości na infekcje

TLR9 (w nocy )

Komórki NK (w nocy )



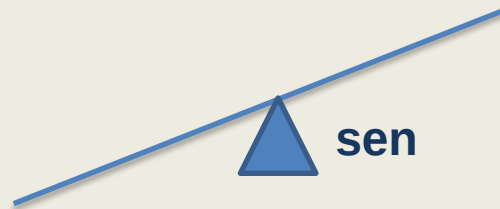
Cytokiny (IL-12: największy
poziom w nocy; IL-10: największy
poziom w dzień)

Poziom cytokin prozapalnych
zwiększa się w nocy,
przeciwzapalnych – w dzień

Rytmiczne zmiany w aktywności układu odpornościowego człowieka (współdziałanie rytmu dobowego i snu)



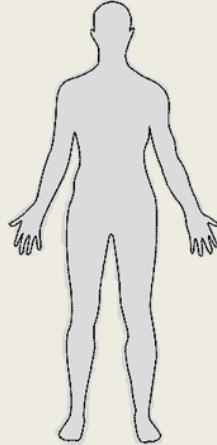
Limfocyty T rezydują w narządach limfoidalnych, zwiększa się stężenie cytokin przeciwzapalnych



Limfocyty T krążą w układzie krwionośnym, zwiększa się stężenie cytokin prozapalnych

Rytm dzień/noc układu odpornościowego

człowiek



dzień

organizm aktywny



Układ odpornościowy w stanie fizjologicznej supresji



GK glukokortykoidy
GKR receptory dla glukokortykoidów
tTreg limfocyty T regulatorowe w grasicy



noc

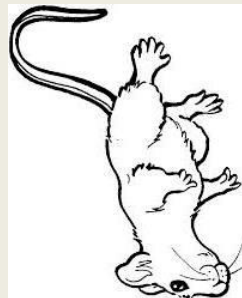
organizm nieaktywny



Układ odpornościowy w stanie skutecznej obrony

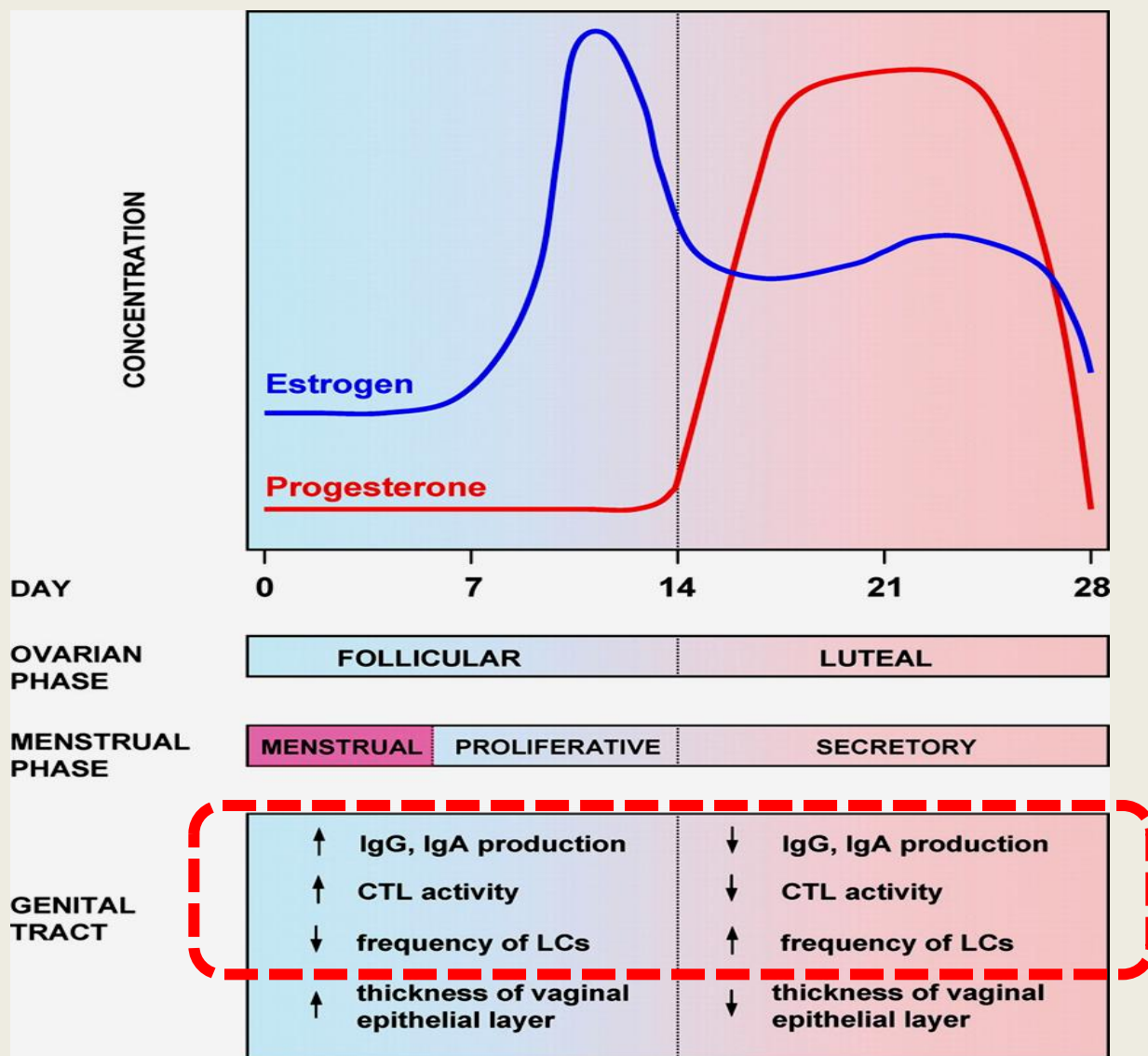


GK
GKR
tTreg



Mysz: supresja w nocy aktywny układ odpornościowy w dzień. Mysz jest aktywna w nocy.

Wpływ cyklu hormonalnego na odporność w błonach śluzowych dróg rodnych



ENDOCRINE
REVIEWS

Restrykcja kaloryczna (RK): jak działa na aktywność układu odpornościowego, zmniejszenie zapotrzebowania na kalorie o 30%

Parametr badany	Wpływ starzenia	Efekt RK (30%)
Limfocyty T naiwne	spadek	wzrost
Cytokiny prozapalne	wzrost	spadek
Proliferacja limfocytów	spadek	wzrost
Odporność na grypę	spadek	spadek
Liczba limfocytów w krwi	bez zmian	spadek
Choroby autoimmunizacyjne	wzrost (myszy)	spadek (myszy)

1998 rok – 66 mln ludzi powyżej 80 roku życia

2050 rok – 370 mln (przewidywana liczba ludzi starszych)

Grelina (wytwarzana w żołądku) i leptyna (wytwarzana przez adipocyty)

kontrola grelina



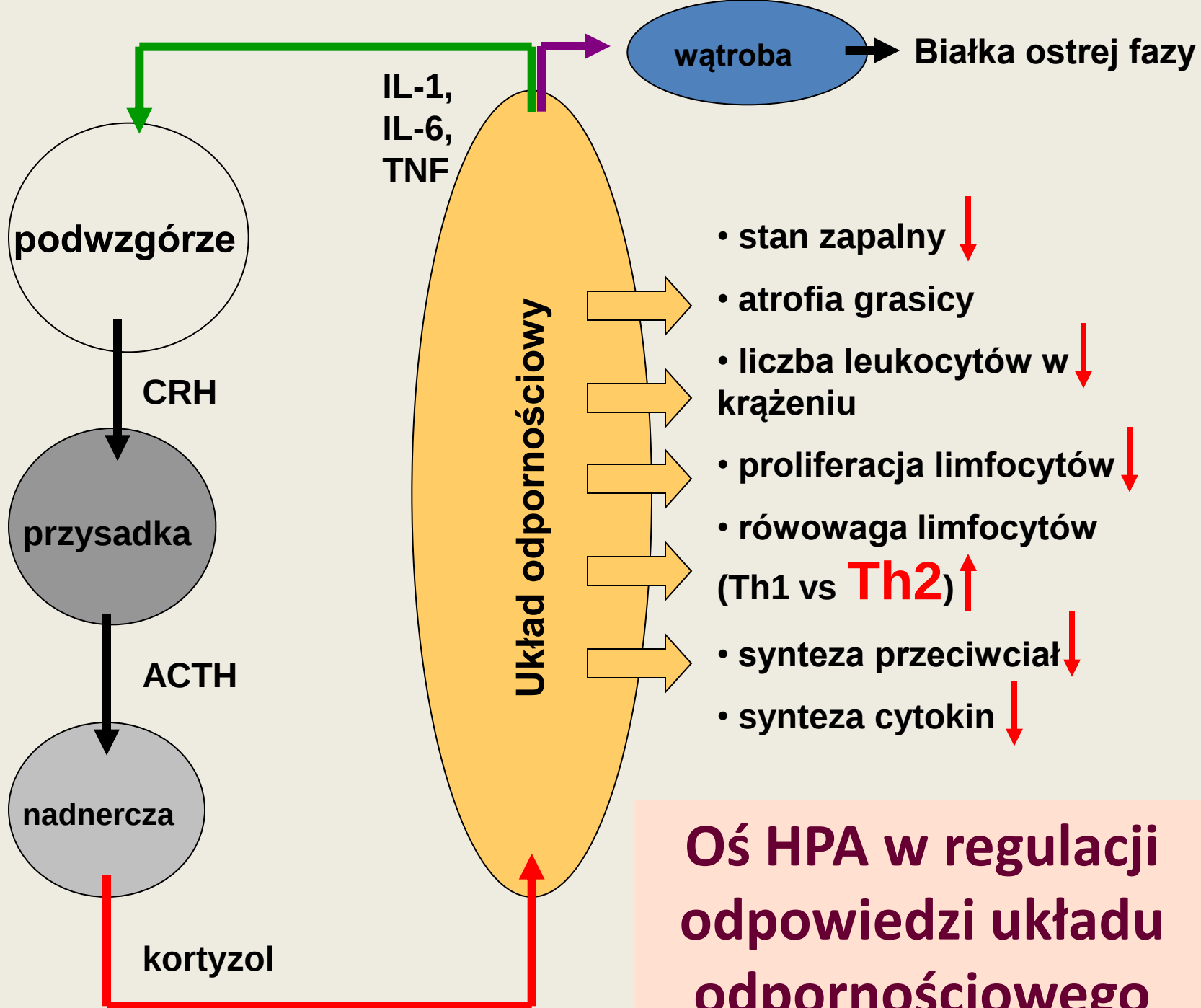
Poziom greliny zwiększa się przed jedzeniem, maleje po jedzeniu.

RC wpływa na zwiększenie poziomu greliny.

Leptyna stymuluje syntezę IL-7 przez TEC (thymic epithelial cells).

Stężenie leptyny zwiększa się po jedzeniu, maleje przed jedzeniem (zmniejszenie poziomu leptyny stymuluje apetyt).

Oś regulacyjna HPA



Modulacja aktywności układu odpornościowego w warunkach stresu:

Jaka jest rola hormonów aktywujących funkcje układu odpornościowego?

prolaktyna

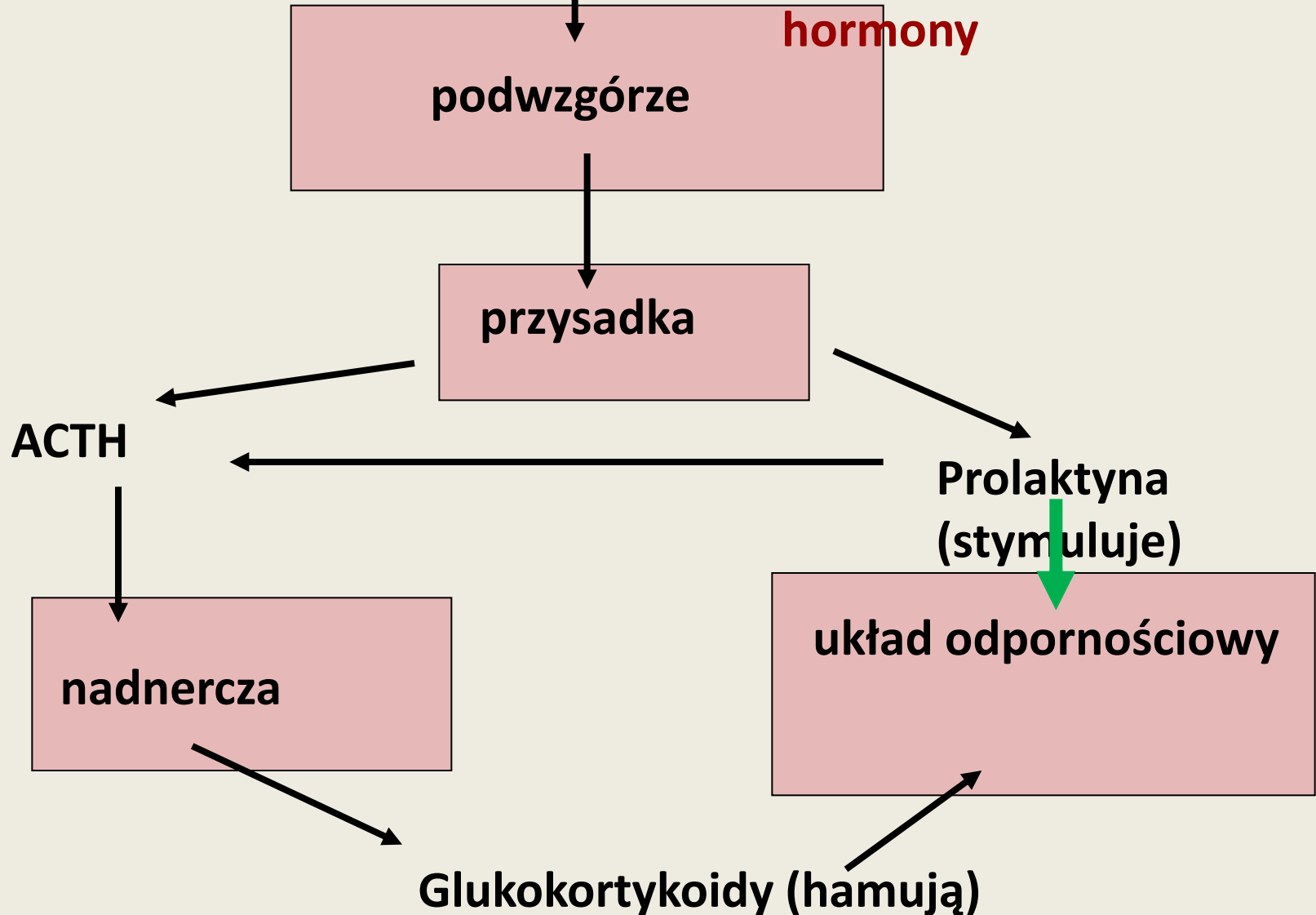
hormon wzrostu

insulinopodobny czynnik wzrostu

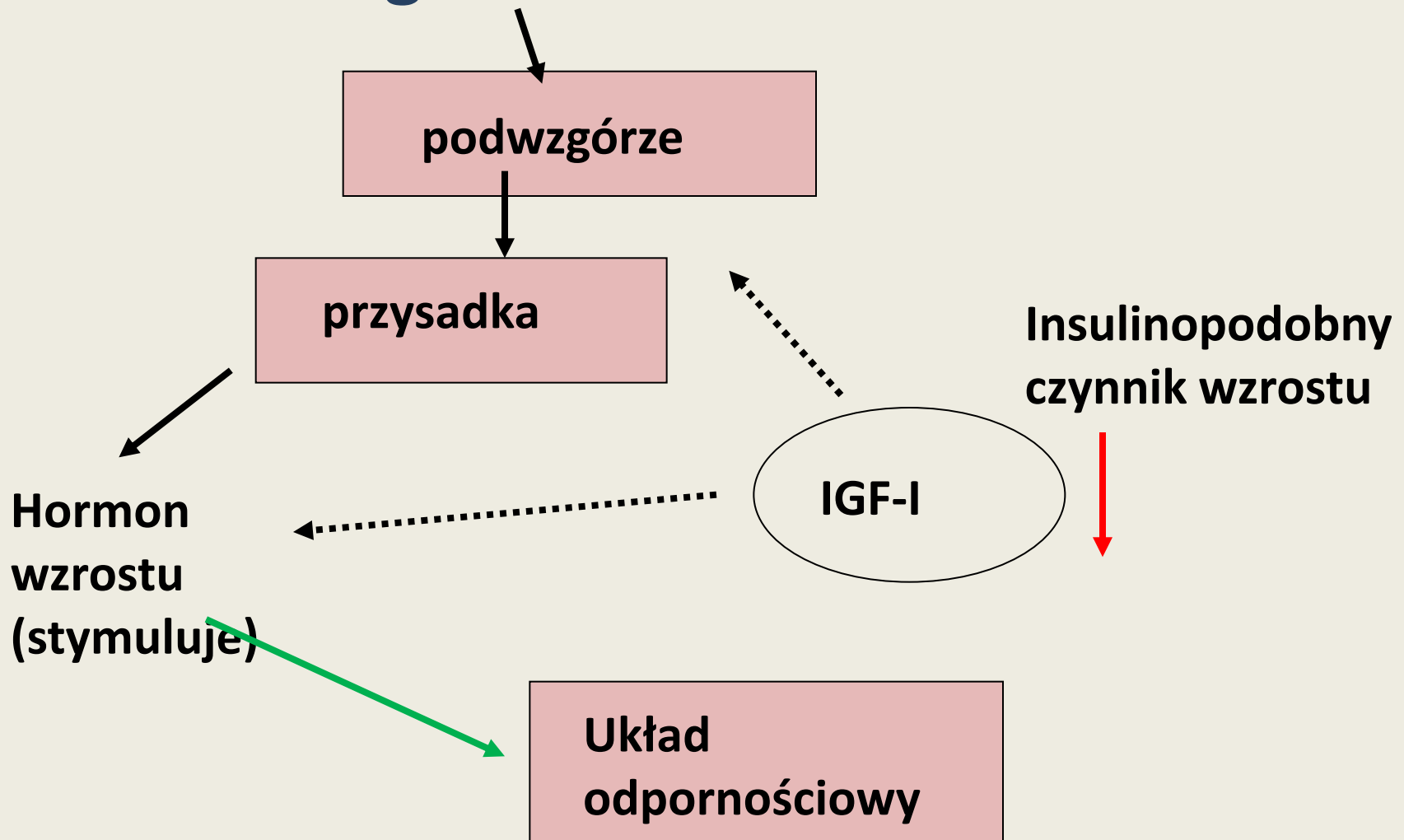
Hormony białkowe i odporność: trochę historii

- przed 1987: pierwsze wyniki badań wskazujące na rolę hormonów przysadki w rozwoju układu odpornościowego. Do badań użyto szczurów i myszy charakteryzujących się deficytem hormonów: TSH, GH, PRL, ACTH
- 1997-2007: leukocyty mogą produkować hormony. Synteza prolaktyny przez limfocyty T jest regulowana przez cytokiny (IL-2, IL-4, IL-1). Sama PRL reguluje syntezę cytokin. Limfocyty produkują GH, PRL i IGF-1 przeciwdziałają skutkom stresu wywołanego przez czynniki fizjologiczne i środowiskowe. Działają przeciwnie do GC.

STRES — to nie tylko glukokortykoidy,
podczas stresu wytwarzane są także inne
hormony



STRES głodu



STRES temperaturowy:

niska temperatura
środowiska zewnętrznego

podwzgórze

przysadka

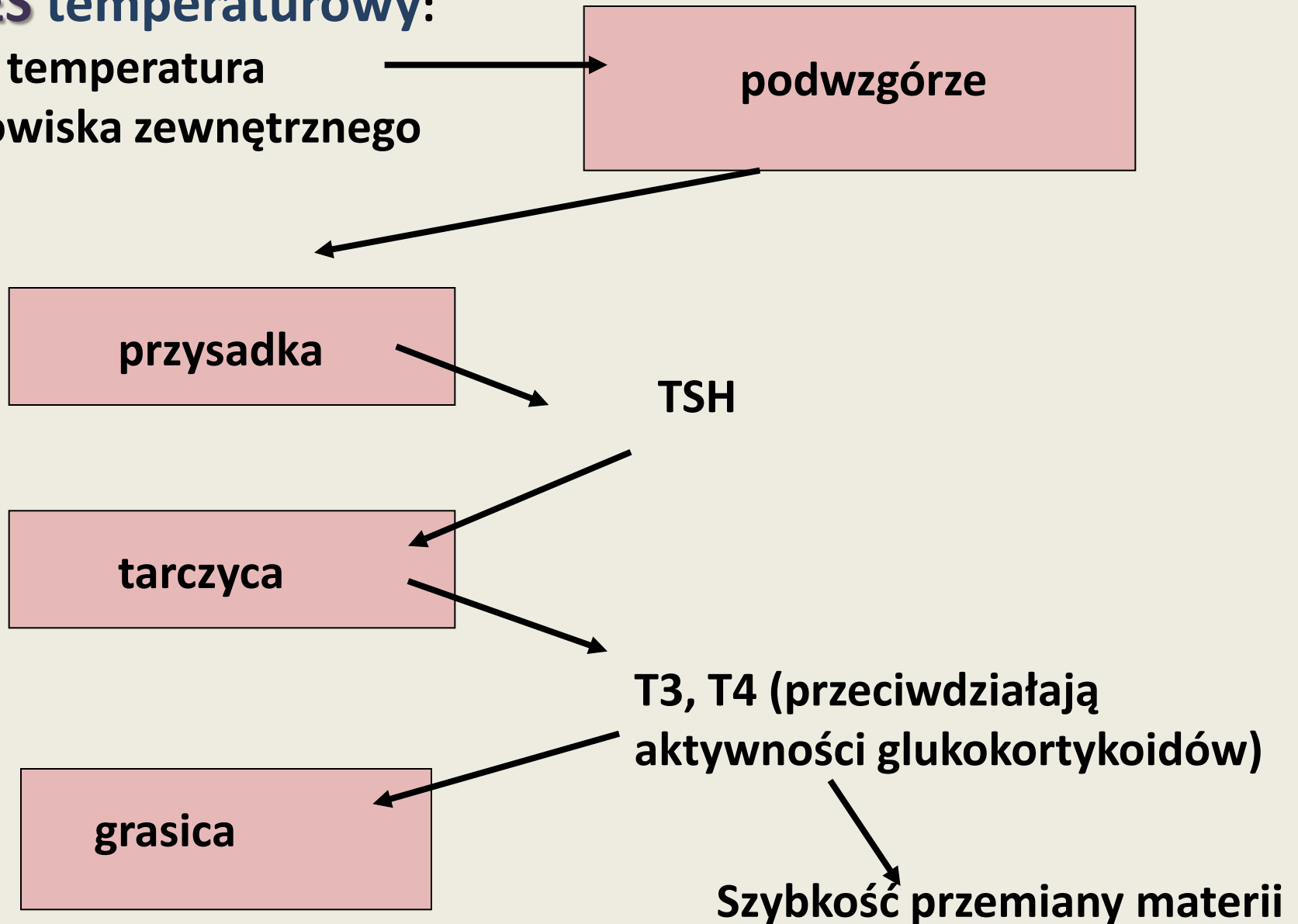
TSH

tarczyca

T3, T4 (przeciwdziałają
aktywności glukokortykoidów)

grasica

Szybkość przemiany materii

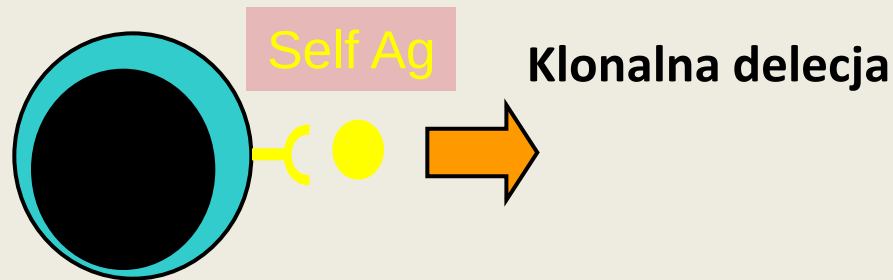


Tolerancja immunologiczna:

**zapewnienie odpowiedzi na antygeny
obce i brak odpowiedzi na antygeny
własne**

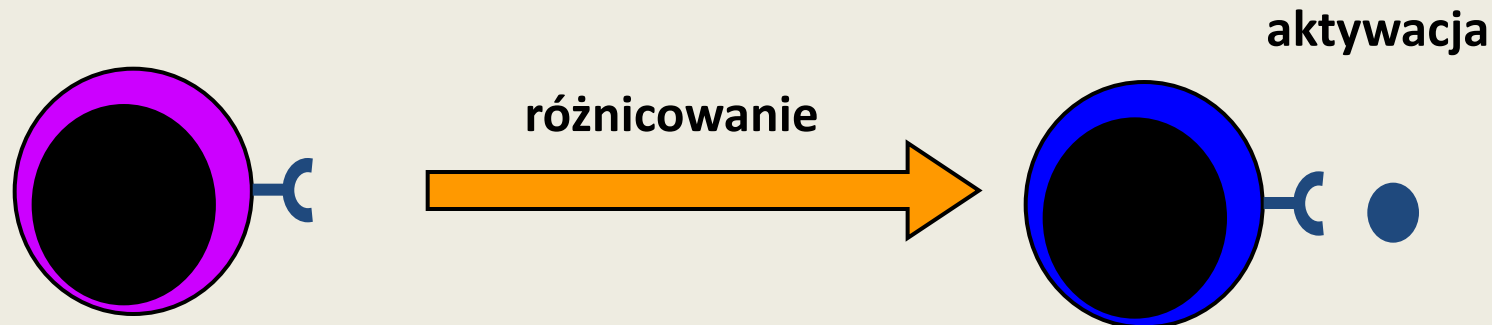
Model klonalnej selekcji Burneta

W fazie rozwoju



Limfocyt autoreaktywny

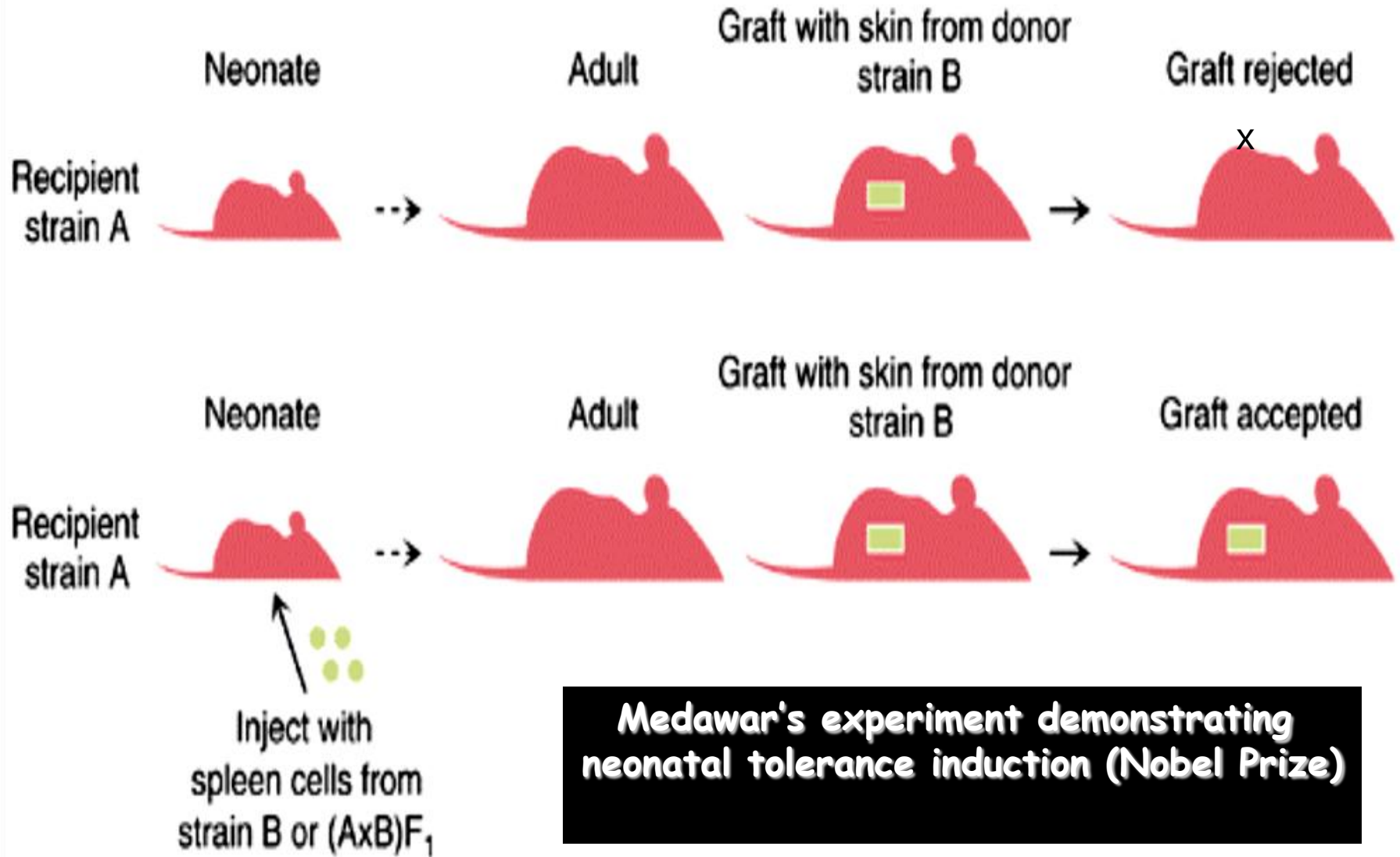
W okresie dojrzłym



Limfocyt konwencjonalny

Rozpoznanie obcego antygeny

Indukcja tolerancji neonatalnej (Burnet, Medawar)



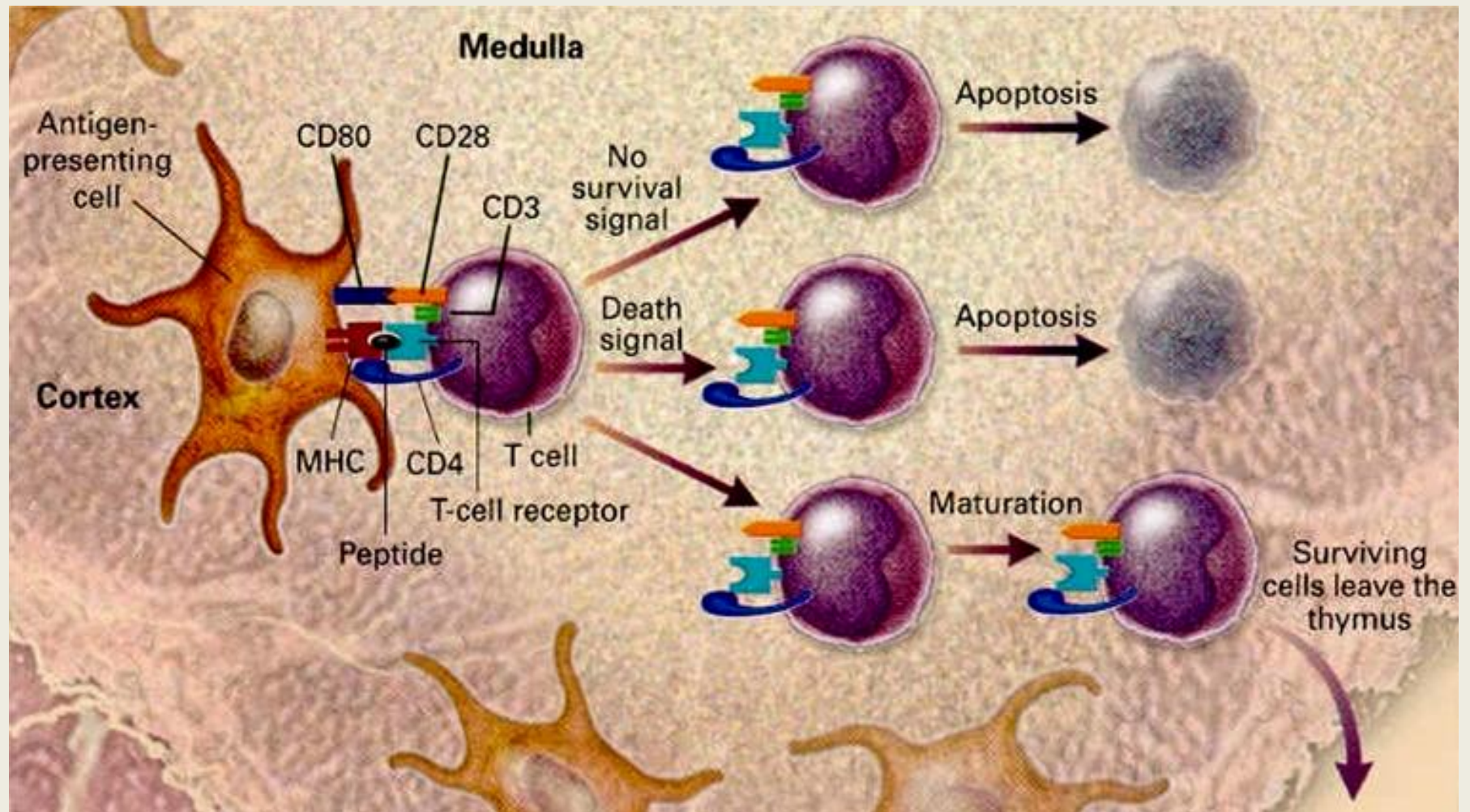
Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Ekspozycja na obce antygeny w okresie noworodkowym skutkuje indukcją tolerancji.

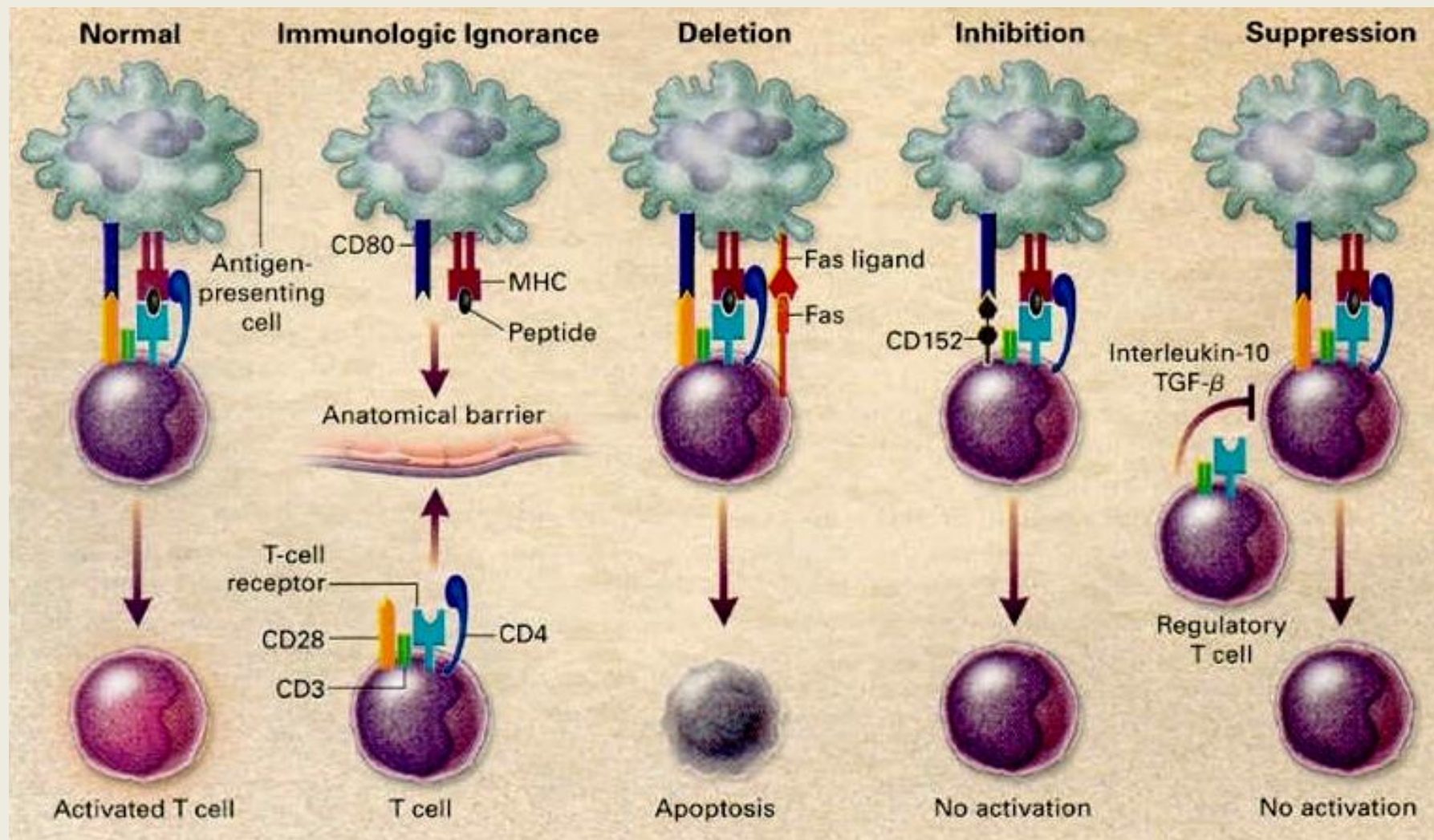
Tolerancja immunologiczna

- Specyficzny brak odpowiedzi indukowany kontaktem z antygenem,**
- Tolerancja na własne antygeny indukowana jest w życiu płodowym i utrzymywana w wyniku kontaktu z antygenem**
- Tolerancja indukowana jest w limfocytach T i B**
- Mechanizmy tolerancji są różne, były omawiane na poprzednich wykładach**

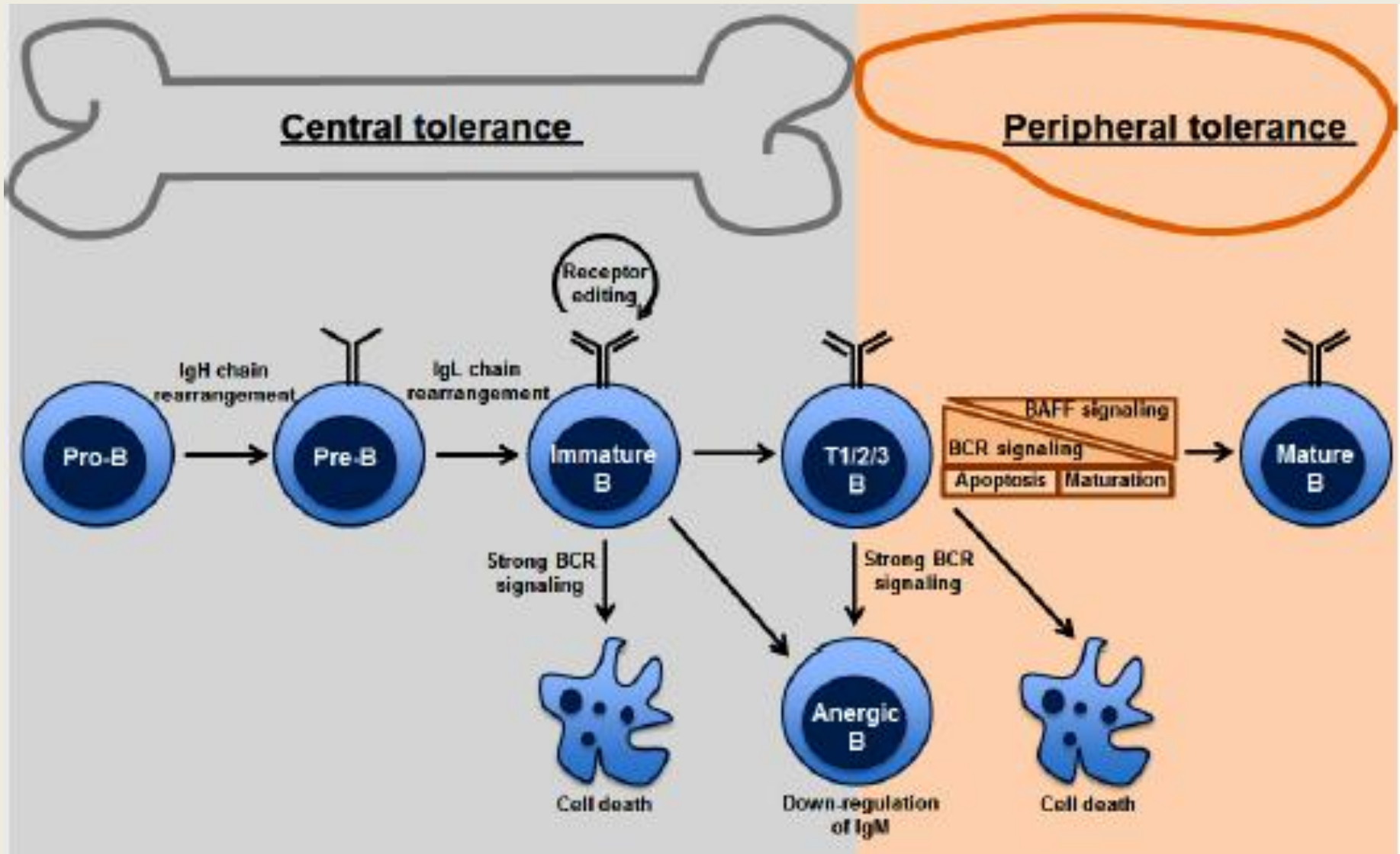
Tolerancja centralna limfocytów T



Tolerancja obwodowa limfocytów T



Mechanizmy tolerancji limfocytów B



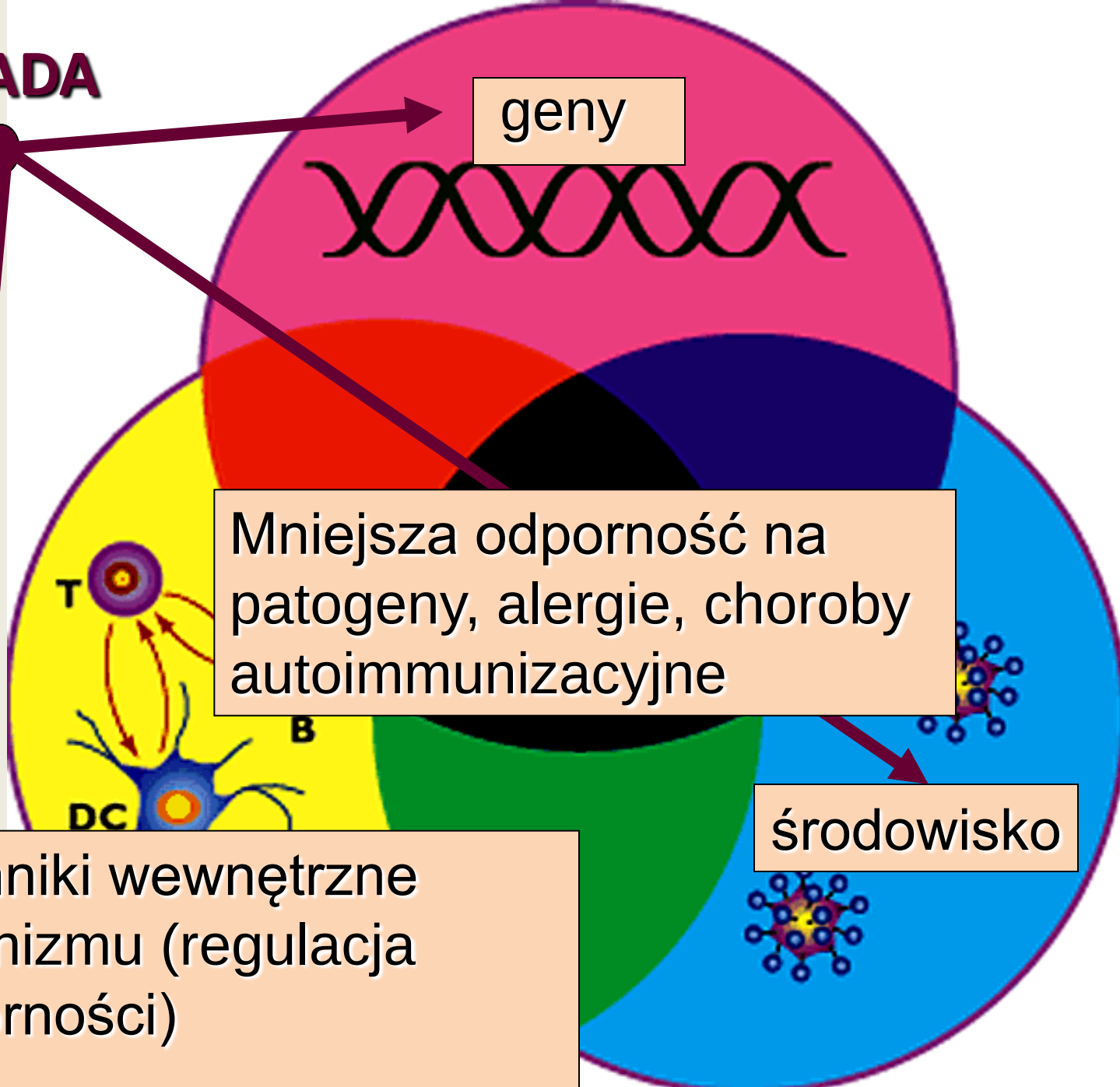
TRIADA

geny

Mniejsza odporność na
patogeny, alergie, choroby
autoimmunizacyjne

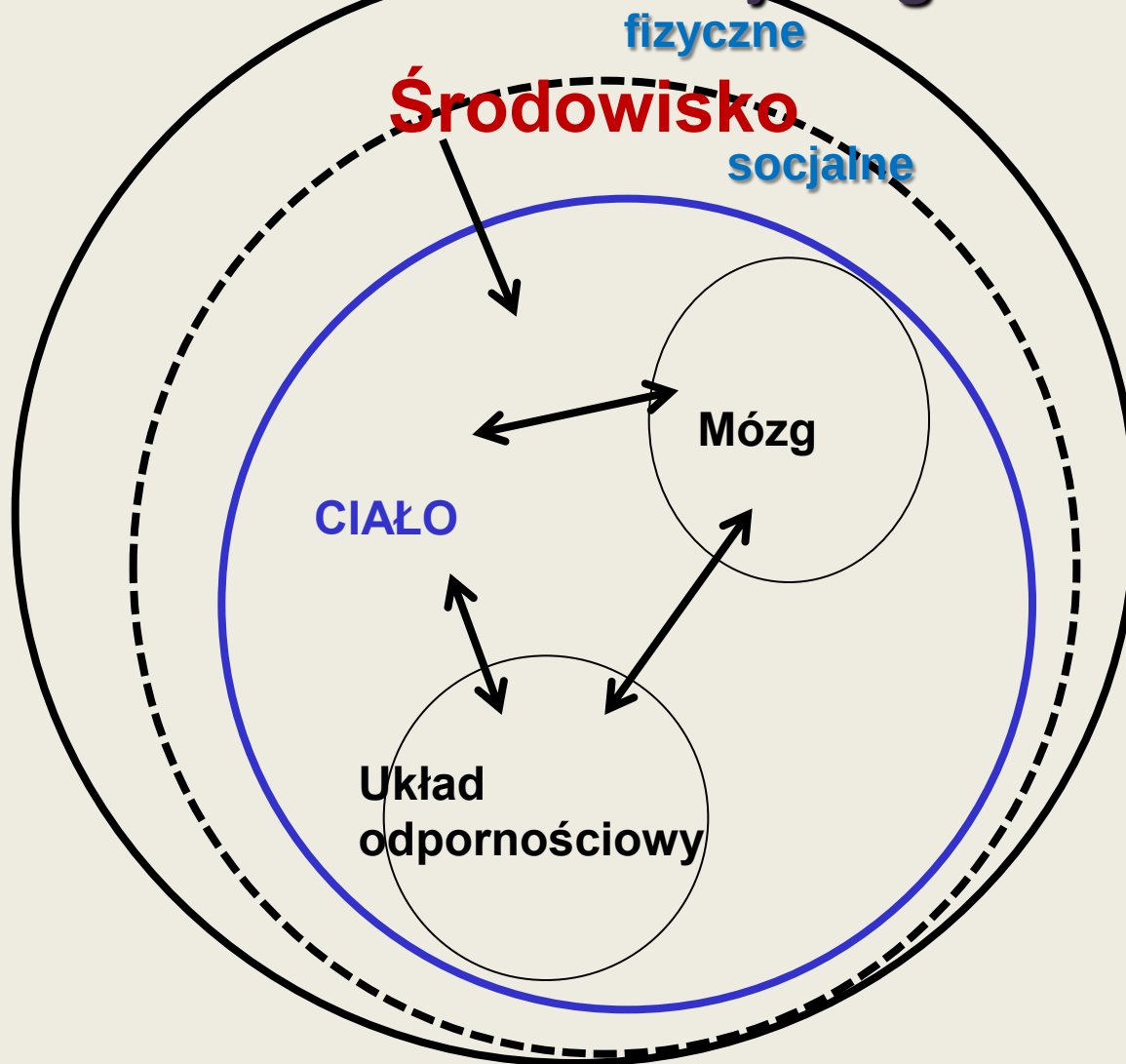
środowisko

Czynniki wewnętrzne
organizmu (regulacja
odporności)



Psychoneuroimmunologia:

działanie środowiska socjalnego



wg. Cunningham, 1981

Dziękuję za uwagę



Vivier E et al. Science 331: 44 (2011)