

Regulační T buňky a infekce

Ludmila Prokešová
Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK

SZÚ - 25. 10. 2016

Imunitní reakce jsou hlavní obranou proti infekci

Jsou velmi přesně regulovány

Musí být vhodně voleny a musí mít přiměřenou intenzitu

Nedostatečné imunitní reakce (primární nebo sekundární imunodeficience)

→ INFEKCE
NÁDORY

Nevhodné nebo příliš silné imunitní reakce

→ IMUNOPATOLOGICKÉ DŮSLEDKY INFEKČÍ
ALERGIE
AUTOIMUNITA

T lymfocyty s tlumivou aktivitou

Simon Sakaguchi et al. 1995 - Treg

(70.- 80. léta: Richard Gershon - Ts)

Buňky imunitního systému s tlumivým účinkem na imunitní reakce

- regulační T buňky (Treg)
- intraepiteliální T lymfocyty (IEL)
- přirozené lymfoidní buňky (ILC)
- regulační B buňky (Breg)
- myeloidní supresorové buňky - makrofágy (M2) a PMN
- dendritické buňky

Subpopulace lymfocytů T

Th (CD4+): aktivace makrofágů
regulace

Tc (CD8+): cytotoxicita
regulace

Regulační Th lymfocyty (Treg)

□ $CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$

nTreg (TGF- β , IL-10, IL-35)

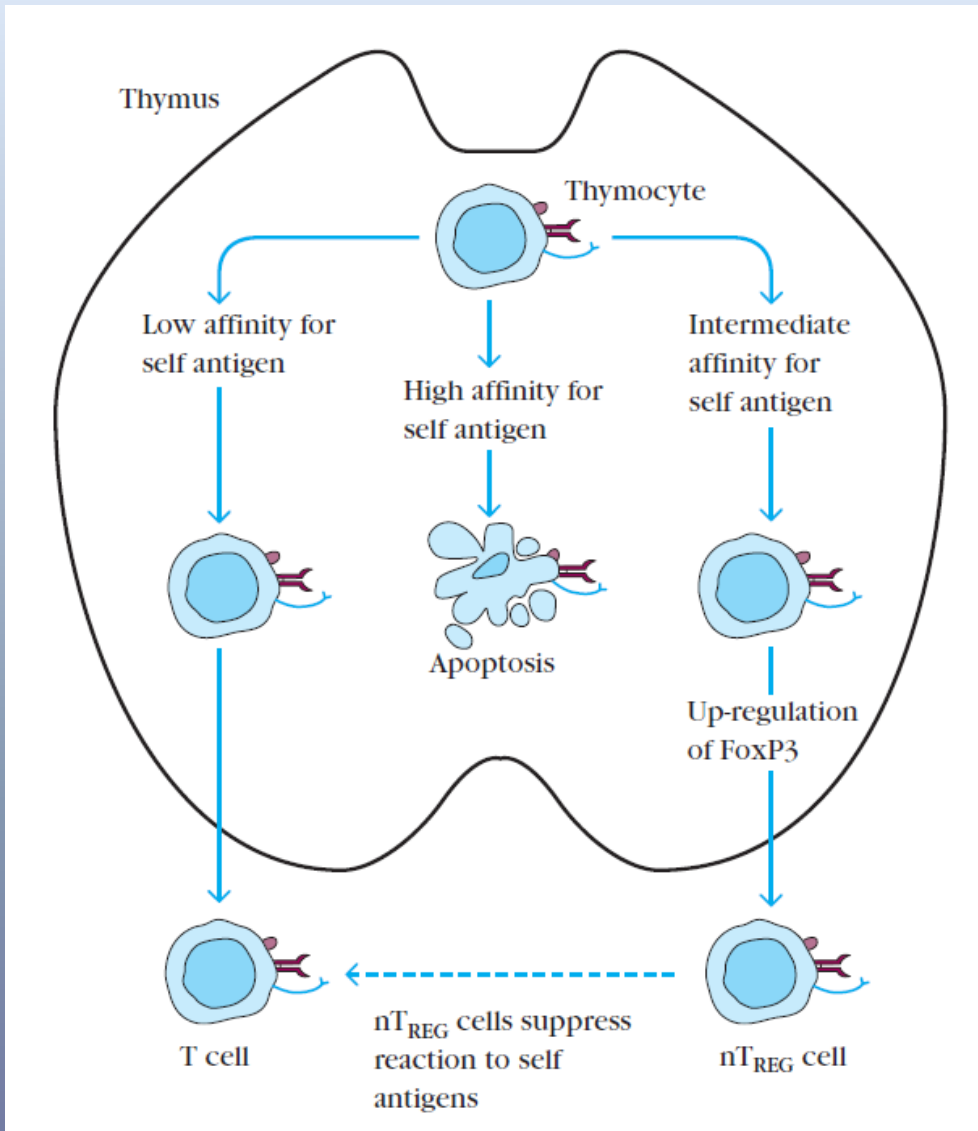
iTreg (TGF- β , IL-10, IL-35)

□ $CD4^+ CD25^- FoxP3^-$

Th3 (TGF- β)

Tr1 (IL-10)

□ (Treg $CD8^+$)

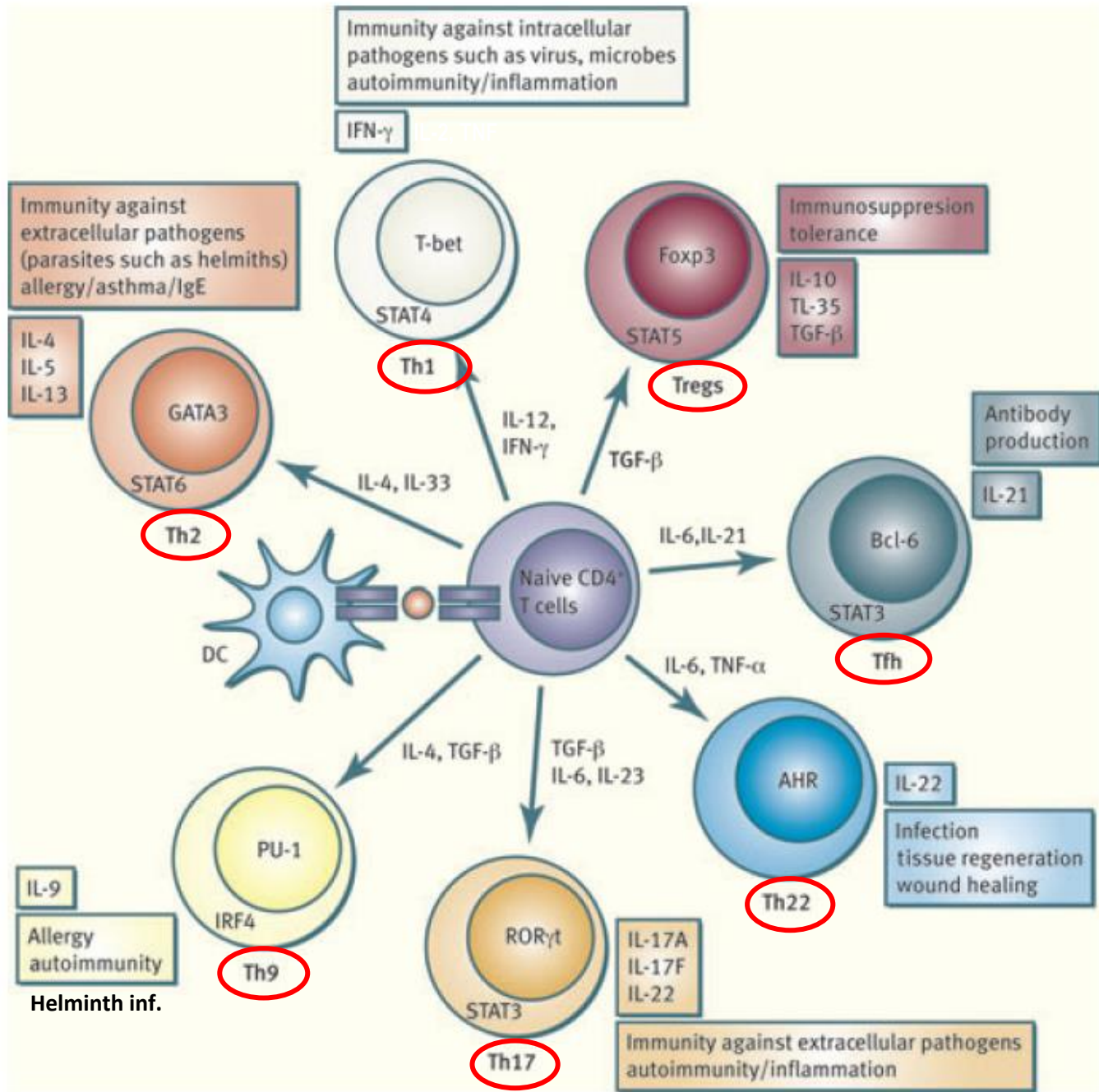


naivní T buňky
 CD4+ Th (Th0)
 CD8+ Tc

nT_{REG}

Vznik přirozených
 regulačních T buněk
 (nTreg) v thymu při
 negativní selekci

× regulační T buňky
 indukované v periférii
 (iTreg)



Buňky, jejichž funkce může být tlumena pomocí Treg:

T buňky (Th i Tc)

B buňky

dendritické buňky

makrofágy

NK buňky

NKT buňky

žírné buňky

osteoblasty

Funkce regulačních T buněk (Treg)

- Regulace efektorových buněk imunitních reakcí, velikosti a ukončení imunitních reakcí
- Tlumení imunologických reakcí proti autoantigenům (ochrana proti autoimunitním onemocněním)
- Navozování orální (slizniční) tolerance
- Omezení možností alergických reakcí
- Tlumení nežádoucích imunitních reakcí při infekcích
- Tlumení imunologických reakcí proti mikrobiotě (omezování střevních zánětů)
- Tlumení reakce matky proti aloantigenům plodu
- Pomocí homingových receptorů jsou Treg přitahovány do kůže a GIT

Syndrom IPEX

Immunodysregulation

Polyendocrinopathy

Enteropathy

X linked

Deficience FoxP3 způsobená genetickou mutací



postižení střeva (infiltrace T buňkami)
diabetes mellitus 1. typu
ekzém, anemie, trombocytopenie
infiltrace jater, hypothyroidismus
autoprotilátky různých specifit



smrt v časném dětství

Regulační Th lymfocyty (Treg)

□ $CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$

nTreg (TGF- β , IL-10, IL-35)

iTreg (TGF- β , IL-10, IL-35)

□ $CD4^+ CD25^- FoxP3^-$

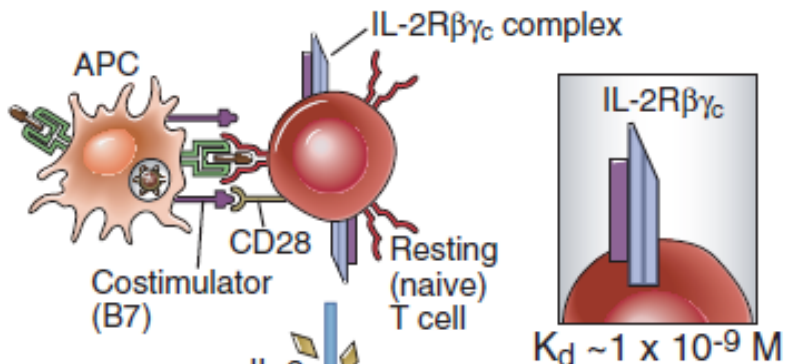
Th3 (TGF- β)

Tr1 (IL-10)

□ (Treg $CD8^+$)

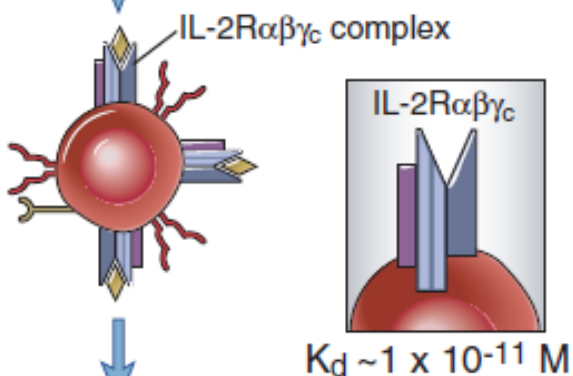
Receptor pro interleukin 2

T cell activation by antigen + costimulator



Secretion of IL-2

Expression of IL-2R α chain; formation of high-affinity IL-2R $\alpha\beta\gamma_c$ complex



IL-2-induced T cell proliferation

IL-2R
s nízkou afinitou

IL-2R
s vysokou afinitou
řetězec α = CD25

Charakteristické znaky Treg

FoxP3 (transkripční faktor)

CD25

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4)

CD39 a CD73 (nukleasy štěpící ATP)

PD1 (programmed death 1)

GITR (glucocorticoid-induced TNFR related protein)

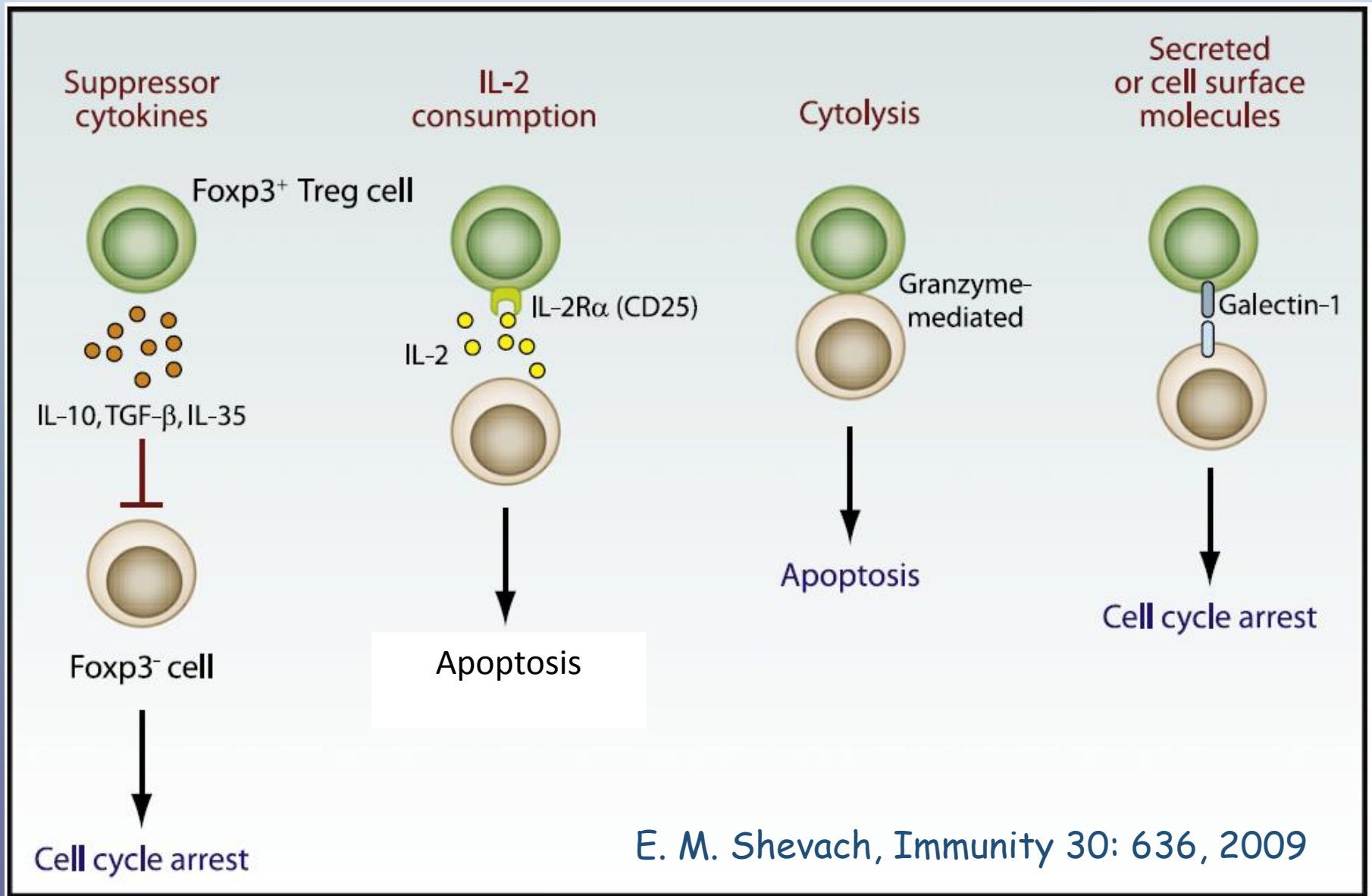
FL-4 (folátový receptor)

LAG-3 (lymphocyte activation gene-3)

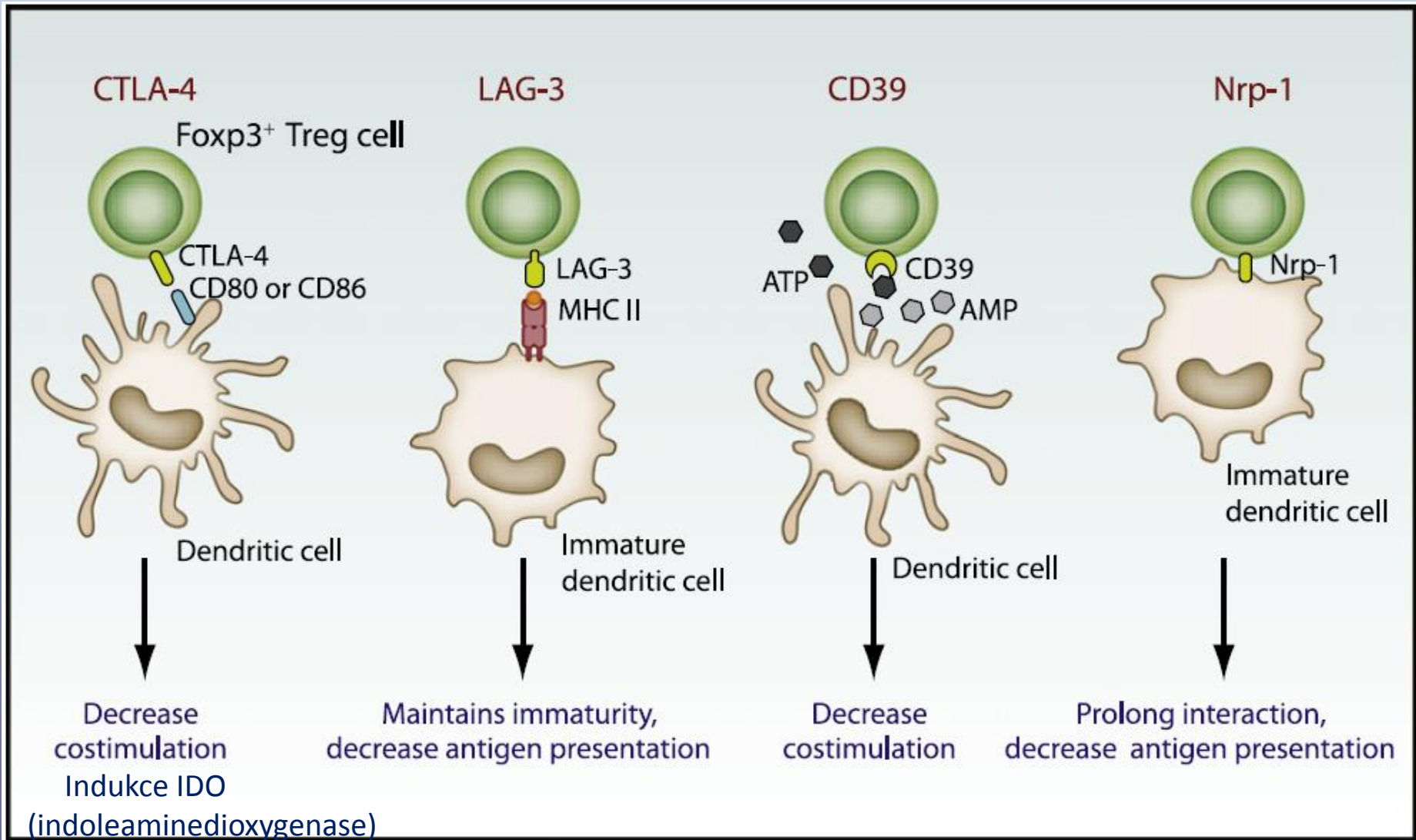
neuropilin-1

CD127^{low}, CD103

Působení Treg na lymfocyty



Působení Treg na dendritické buňky (APC)



HLAVNÍ ÚLOHOU IMUNITNÍHO SYSTÉMU JE OBRANA PROTI INFEKCI

Nevhodné nebo nepřiměřeně dlouhé imunologické reakce při infekci mohou mít imunopatologické důsledky

Imunitní reakce při infekci mohou být tlumeny pomocí Treg
**INDUKCE A AKTIVACE Treg VŠAK TAKÉ PATŘÍ MEZI
ÚNIKOVÉ REAKCE MIKROBŮ**

indukce Treg

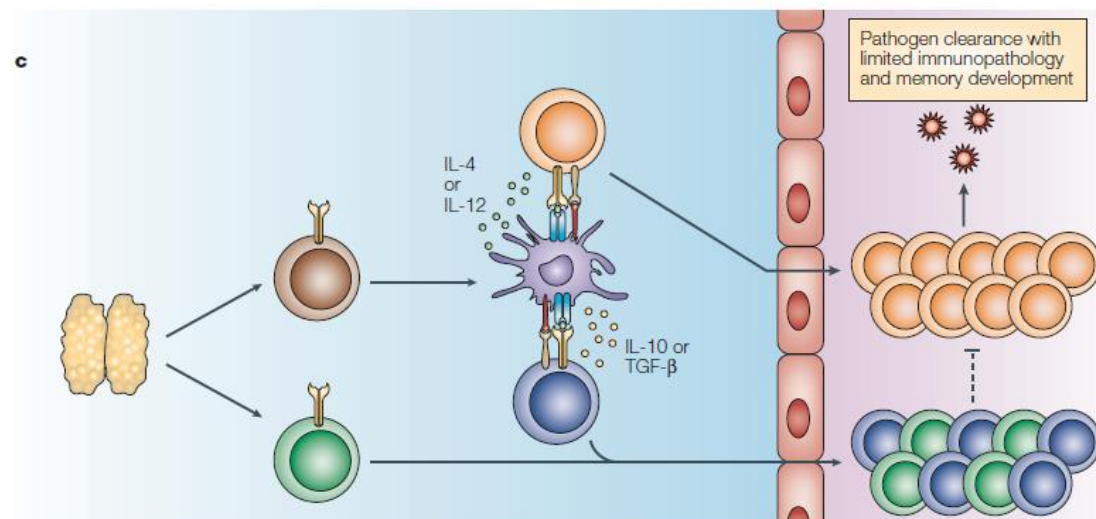
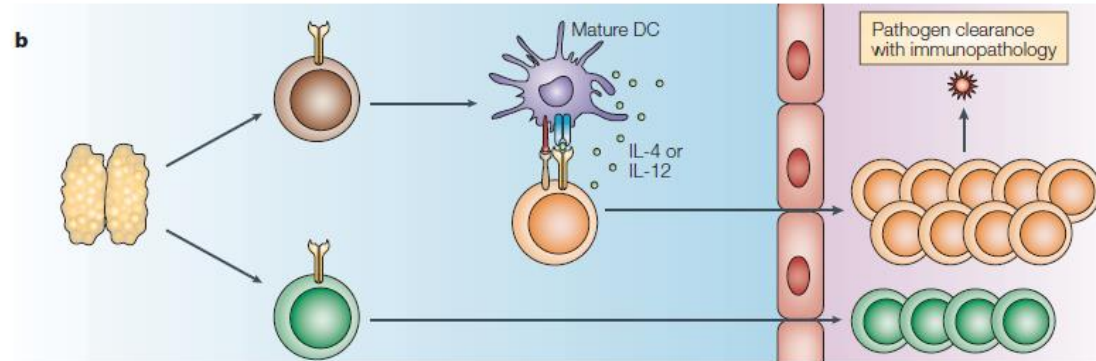
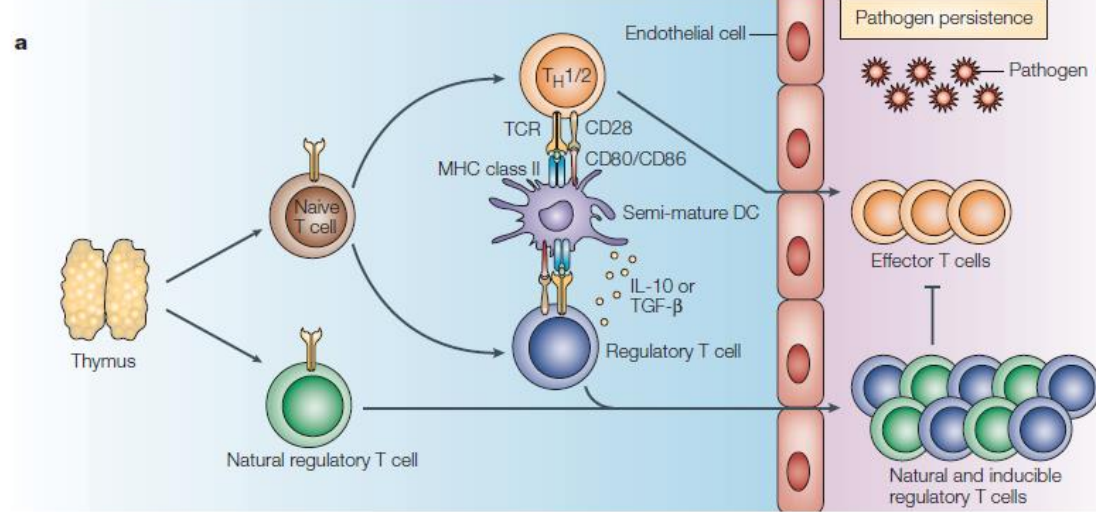
indukce tvorby supresivních cytokinů (IL-10, TGF- β)

buňkami přirozené imunity hostitele

*produkce homologů supresivních cytokinů některými
viry (EBV, CMV) a parazity*

Treg při infekci

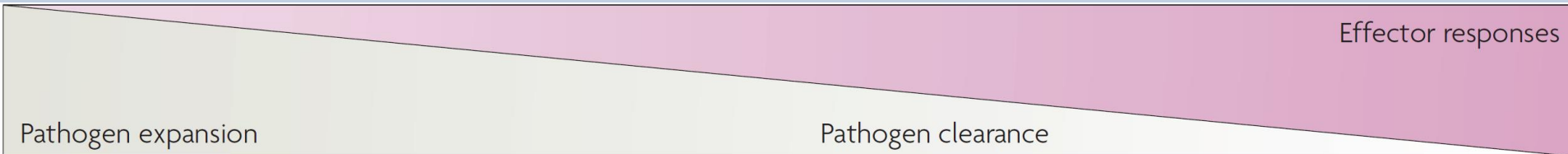
- Zmnožení Treg při virových, bakteriálních, parazitárních i mykotických infekcích
- Treg se koncentrují v místě zánětu, protože jsou přitahovány chemokiny tvořenými v místě infekce, pro které mají na svém povrchu receptory
- Stav Treg v krvi neodpovídá vždy stavu v postižených tkáních
- Zmnožení Treg může mít účinek jak pozitivní (omezení imunopatologie, udržování im. paměti) tak negativní (snížení obranyschopnosti - i generalizovaná imunosuprese)
- Průběh infekce závisí na vzájemném poměru Treg a Tef
- Zvýšení Treg v těhotenství a ve stáří působí sníženou obranyschopnost proti infekci.



Vzájemný poměr mezi Treg a Tef při infekci

KHG Mills
Nat. Rev 4:841, 2004

Pozitivní a negativní role regulačních buněk během infekce



Pozitivní role

- omezení imunopatol. r.

Negativní role

- přílišné potlačení obranné reakce

Pozitivní role

- podpora vzniku imunol. paměti
- „bystander“ suprese alergických a autoimunitních reakcí

Negativní role

- „bystander“ imunoprese reaktivace jiných onemocnění vznik nebo vznik nádoru

Pozitivní role

- omezení imunopatol. r
- zábrana reinfekce

Optimální dynamika Treg při infekci

- Potlačení stimulace Treg ve prospěch Tef na počátku infekce intenzitou podnětů pro TCR a stimulací velkého množství PRR → indukce IL-6, rozvoj zánětu, eliminace mikroba
- Navození převahy Treg a potlačení efektorových reakcí
→ omezení imunopatologie
ukončení imunitních reakcí po eliminaci mikroba

Nutnost přesné regulace

Rychlé „zapínání a vypínání“ Treg

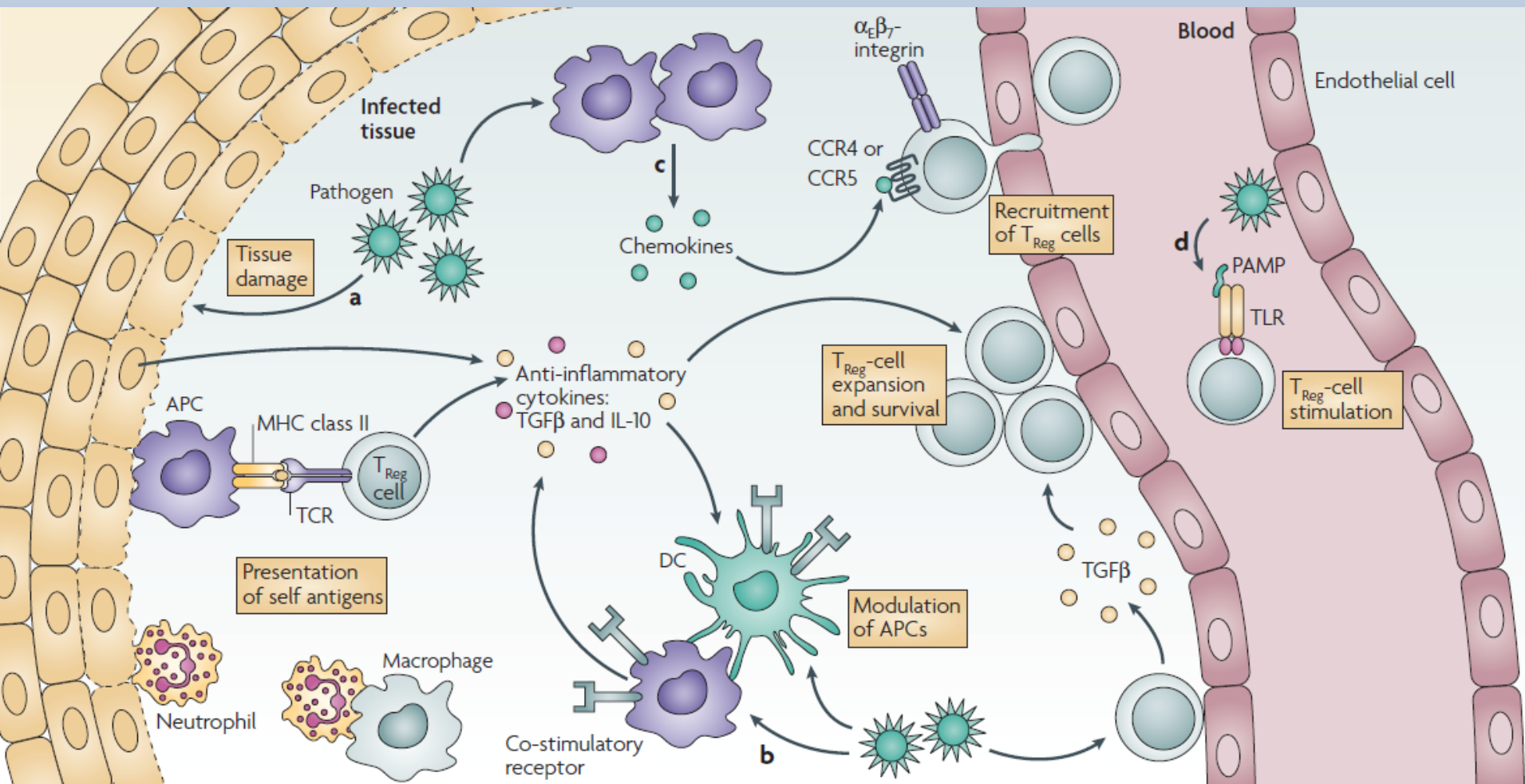
Indukce a aktivace Treg při infekci

- **Prostřednictvím TCR**
antigeny mikrobů a poškozených tkání
- **Prostřednictvím PRR**
MAMP mikrobů jsou rozeznávány PRR (zejména TLR)
regulačních buněk
- **Pomocí cytokinového prostředí v místě infekce**
IL-10, TGF- β , metabolity vit. A
(některé mikroby tvoří homology supresivních cytokinů -
EBV a cytomegalovirus tvoří homolog IL-10)
- **„bystander“ suprese**

Vysoké koncentrace TGF- β v GIT, kůži a oku

Tvorba TGF- β a IL-10 některými infikovanými buňkami

Strategie patogenů při indukci a aktivaci Treg



Perzistence infekce → možnost reaktivace

- Perzistence malého množství mikrobů

výhodná pro mikroba i hostitele

udržování imunologické paměti

zábrana reinfekce

(některá parazitární onemocnění - leishmanie)

- Perzistence velkého množství mikrobů, chronická infekce

imunopatologické projevy, vyčerpání efektorových buněk, snížení imunity, ohrožení dalšími infekcemi

(některé virové, bakteriální a parazitární infekce - HIV, tbc, lepra, malárie)

Protektivní role T reg při infekci

- Virové infekce
HSV 2, LCMV, HBV, HCV, West Nile virus
- Bakteriální infekce
H. pylori
- Mykotické infekce
C. albicans
- Parazitární infekce
schistosomy, toxoplasma, leishmanie, (plasmodia)

Poškozující účinek Treg při infekci

- Virové infekce
imunoprese při mnohých virových infekcích
- Bakteriální infekce
*salmonely, mycobakteria
listerie (listeriáza v těhotenství a ve stáří)*

Treg a vakcinace

- Možné snížení účinku vakcinace
- Problémy vakcinace při parazitárních chorobách - značně zvýšené Treg
- Vakcinace BCG - účinná indukce Treg
- Velké množství Treg v kůži
- Potřeba identifikace protektivních epitopů
- Použití adjuvancií, hlavně mikrobiálních

Možnost ovlivnění Treg

- **Potlačení Treg (chronické infekce)**
 - **nebezpečí indukce autoagresivních onemocnění**
 - blokáda inhibičních molekul (receptorů)
 - neutralizace inhibičních cytokinů
 - ovlivnění Foxp3 (malé inhibitory pronikající do Treg)
 - vhodná antigenní stimulace (adjuvancia)
- **Stimulace Treg (autoimunita, alergie, IBD)**
 - Rapamycin, IL-2, anti-T (např. anti-CD3)
 - expandse Treg ex vivo*
 - vhodná antigenní stimulace
 - probiotika (alergie, IBD)
 - někteří paraziti (červi) a některé viry (LCMV, Cocksackie)