

Immunológia Alapjai

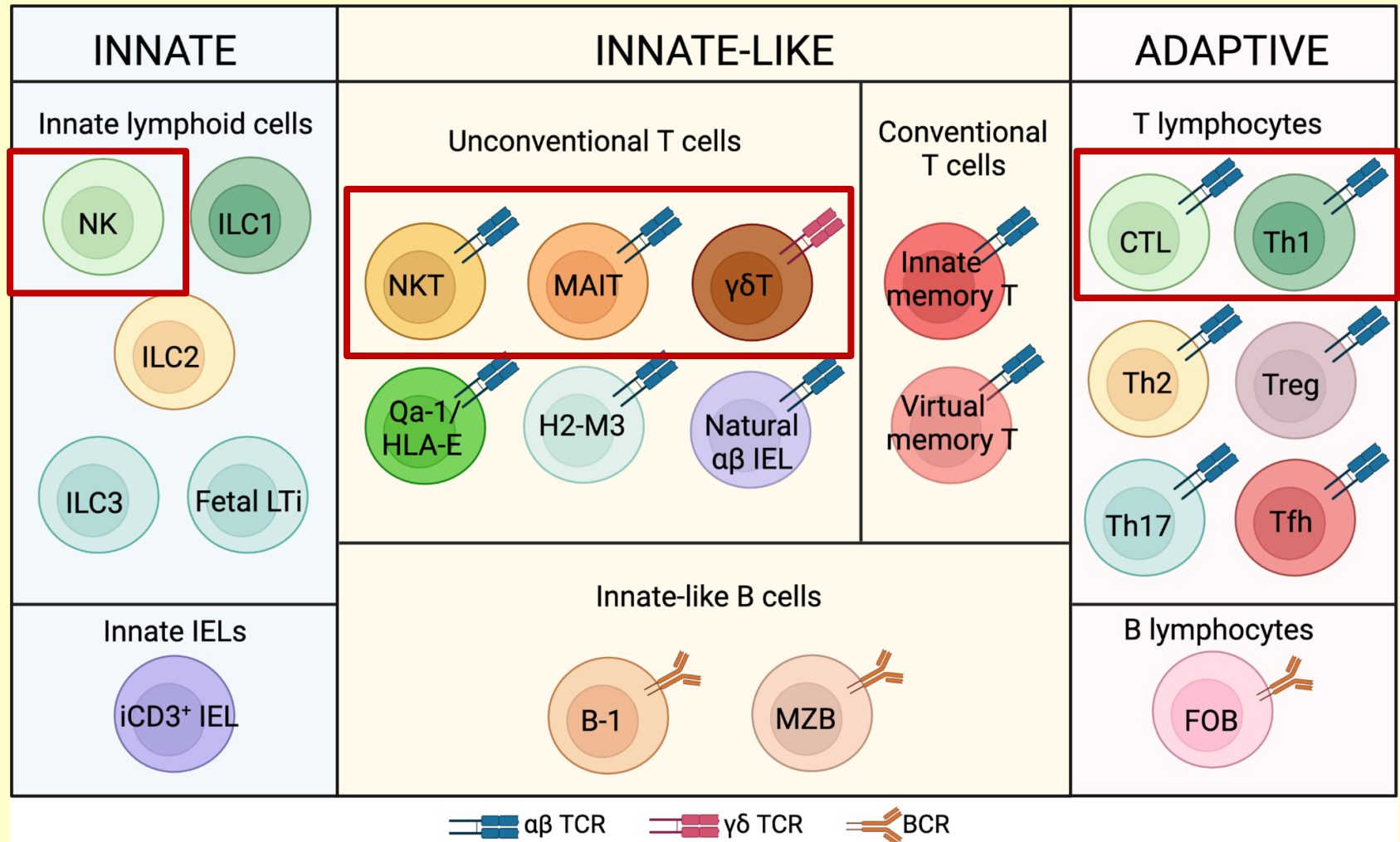
17. Előadás

**A sejt-mediálta immunválasz effektor mechanizmusai
(CMI):**

- 1. Citotoxicitás**
 - 2. T_H sejt mediálta makrofág aktiváció**
- Késői típusú hyperszenzitivitás = DTH**

Veleszületett, természetes és adaptív effektor limfociták

From: *Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease*



Humorális immunválasz

Antitest közvetített effektor funkciók

Sejtes immunválasz

Th1 közvetített makrofág aktiváció

CD8+ T sejt sejtpusztító hatása

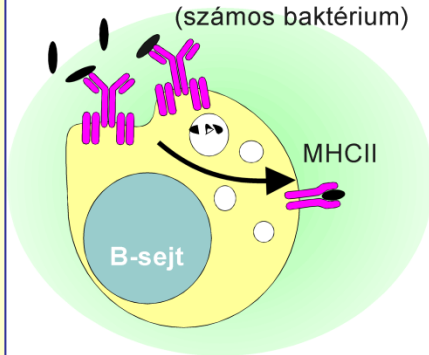
A PATOGÉN TÍPUSA

AZ ANTIGÉN FELDOLGOZÁSA, BEMUTATÁSA

A FOLYAMAT EREDMÉNYE

extracelluláris

(számos baktérium)

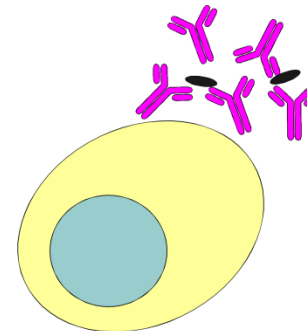


patogén lebontása:
savas vezikulumokban

peptidok kötődése:
MHCII molekulákhoz

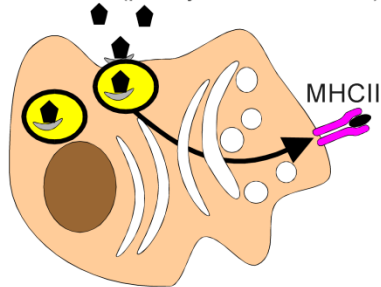
prezentáció:
CD4+ T-sejteknek

ellenanyag-termelés



intravezikuláris

(pl. mycobacteriumok)

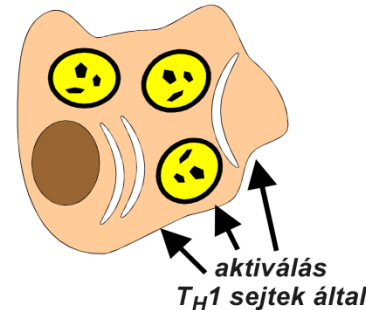


patogén lebontása:
savas vezikulumokban

peptidok kötődése:
MHCII molekulákhoz

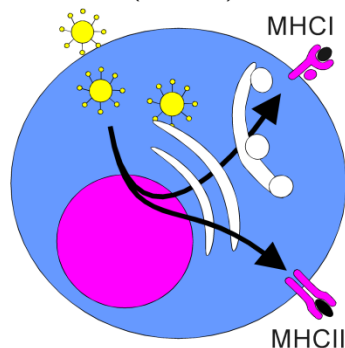
prezentáció:
CD4+ T-sejteknek

a baktérium vagy parazita elpusztítása a vezikulumban



citoszolikus

(vírusok)

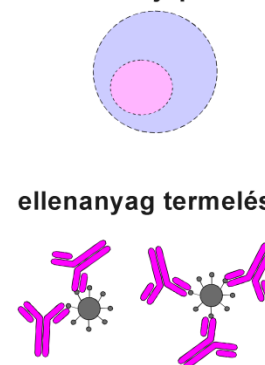


patogén lebontása:
a citoplazmában

peptidok kötődése:
MHCI molekulákhoz
MHCII molekulákhoz

prezentáció:
CD8+ T-sejteknek
CD4+ T-sejteknek

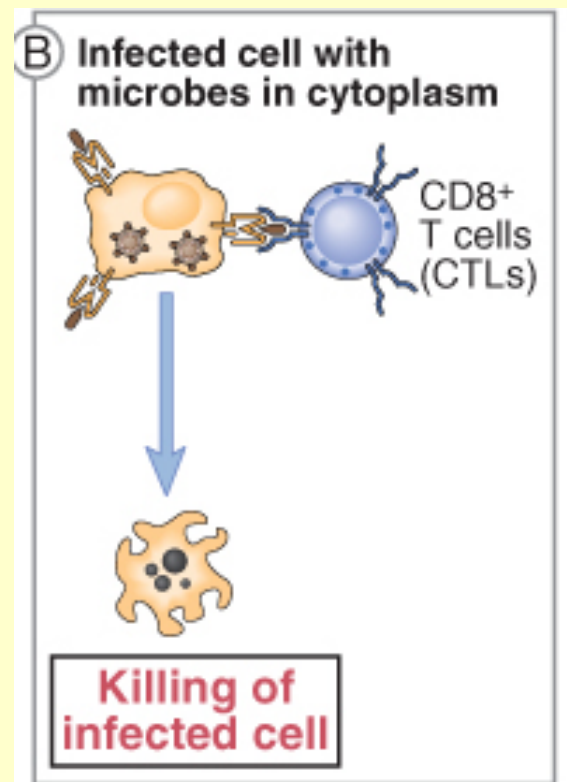
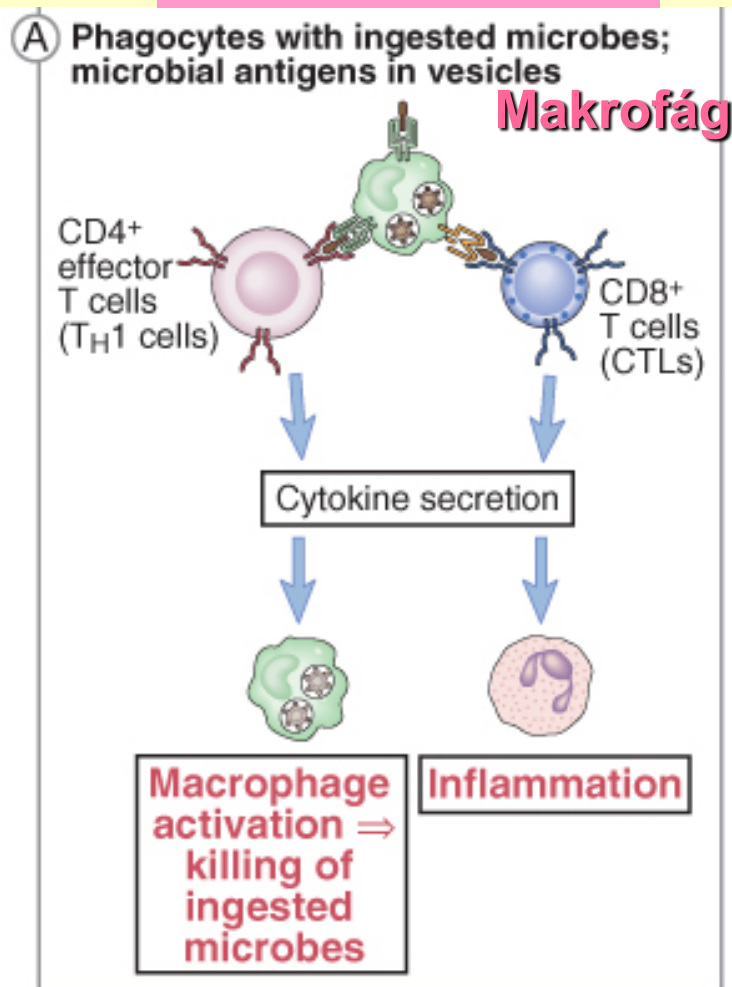
a fertőzött sejt pusztulása



A T sejt mediálta immunreakciók típusai

Th1 közvetített
makrofág aktiváció

CD8+ T sejt
sejtpusztító hatása

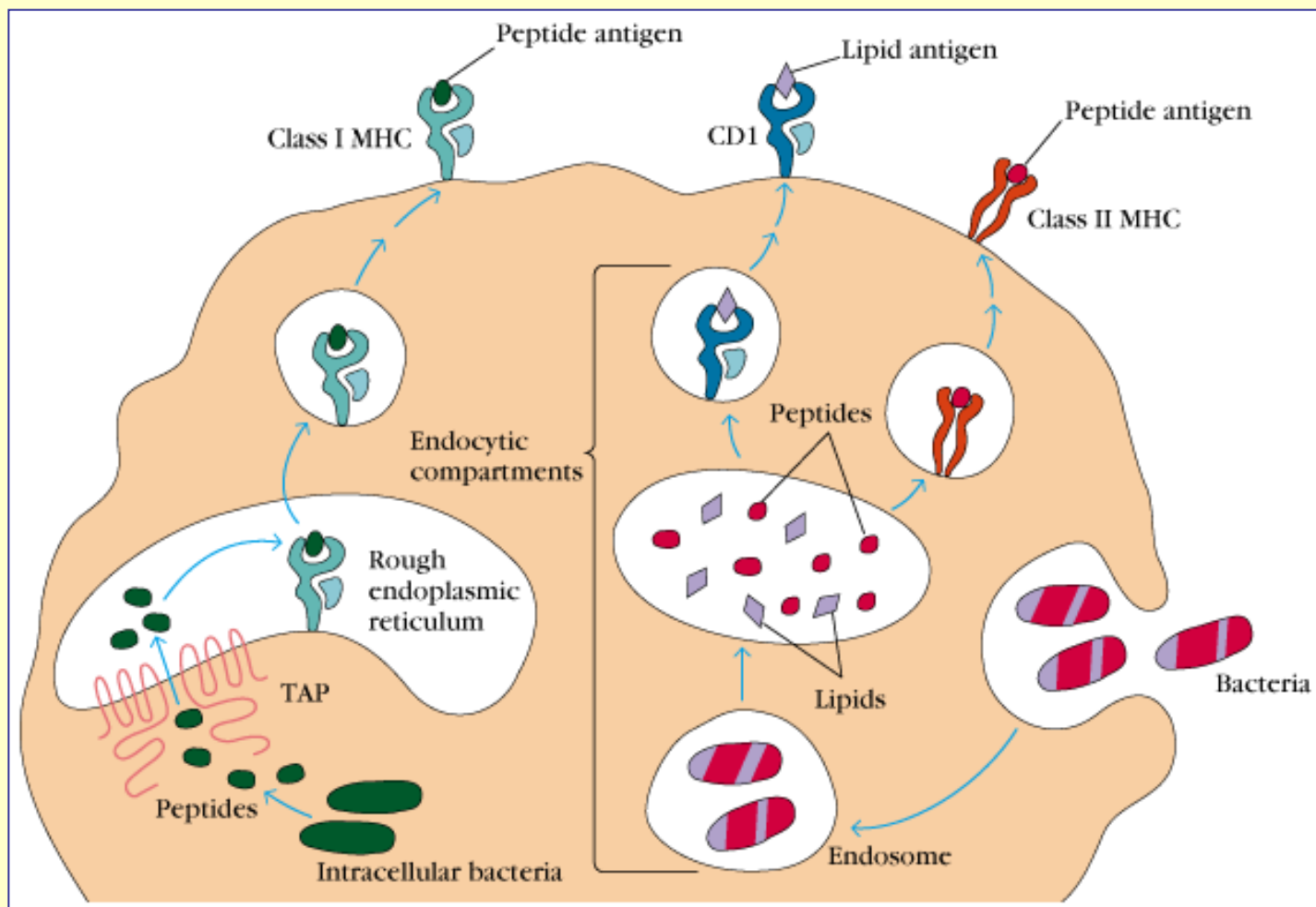


Cellular and Molecular Immunology

Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

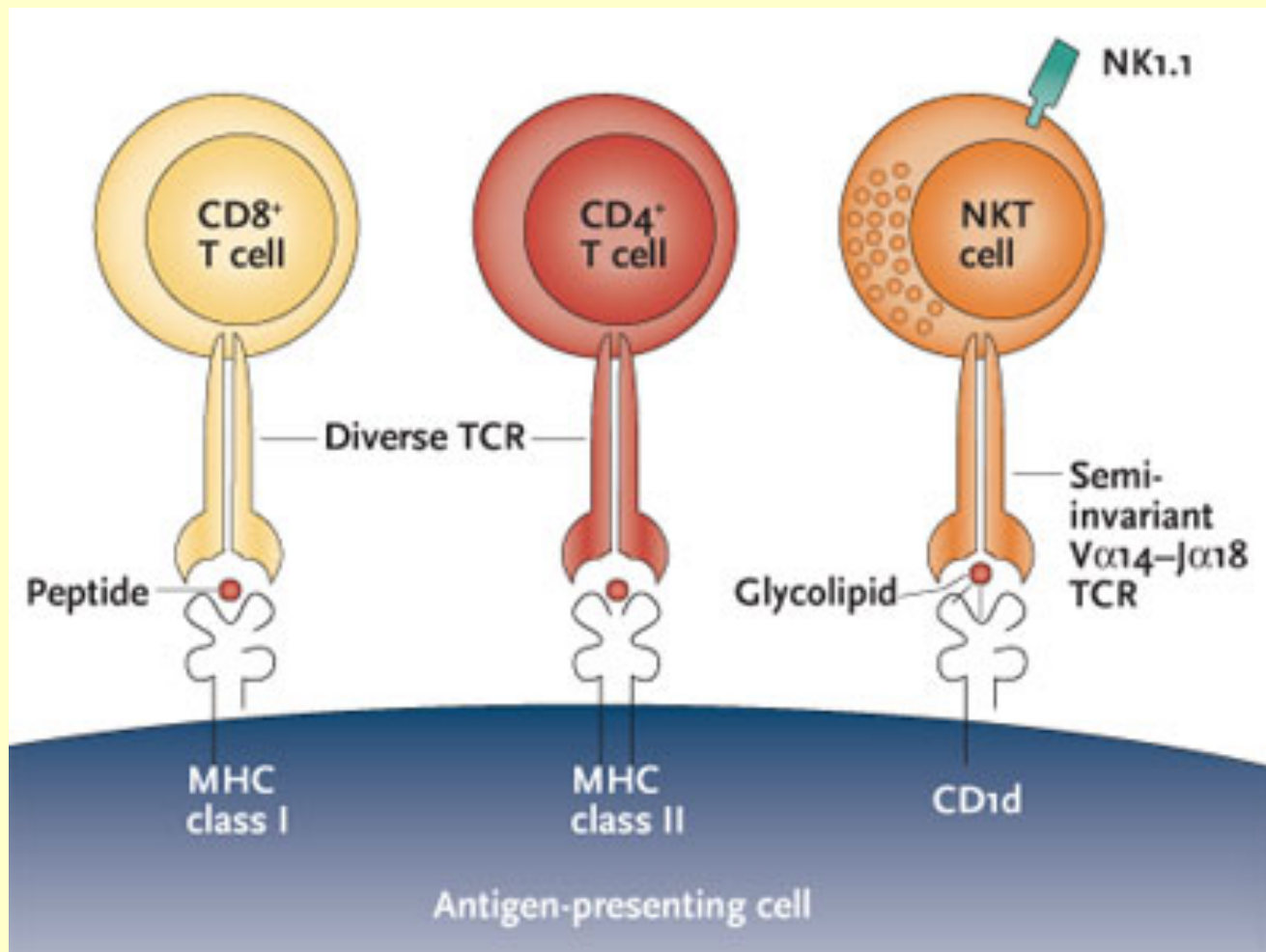
<u>Citotoxicitás</u>	<u>Th1-makrofág aktiváció (DTH)</u>
<u>Effektor sejtek</u> közvetlen citotoxikus aktivitással: - CTL = CD8+ Tc sejtek - $\gamma\delta$ T sejtek - NK sejtek, - Makrofágok	<u>Effektor sejtek</u> citokin termeléssel: - T_{DTH} sejtek = Th1 sejtek - Makrofágok - Esetleg CD8+ Tc sejtek
<u>Célsejt (citoszolikus antigén):</u> - allogen sejtek (transzplantátum minor histocompatibilitási antigénjei) - malignus sejtek - virussal fertőzött sejtek - kémiaiilag módosított sejtek	<u>Antigén a fagolioszómában:</u> - intravezikuláris baktérium, gomba, parazita, vírus - contact antigének (kis molekulák (haptén) bőr fehérjékkel komplexet képeznek)

A citoszolikus és vezikuláris antigének bemutatása



Citoszolikus út

Fagolizoszóma út



CITOTOXICITÁS

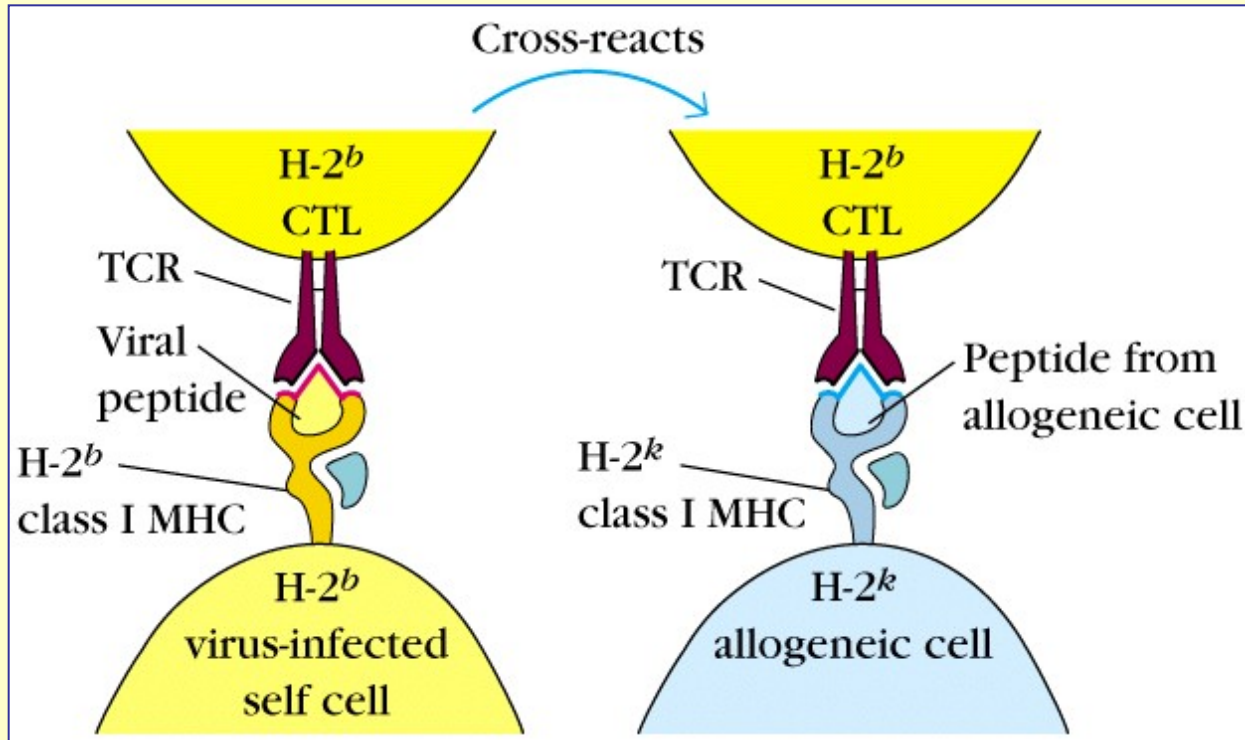
CD8+ T citotoxikus sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek

NKT és MAIT sejtek

NK sejtek

Citotoxikus CD8+T limfociták antigén felismerése

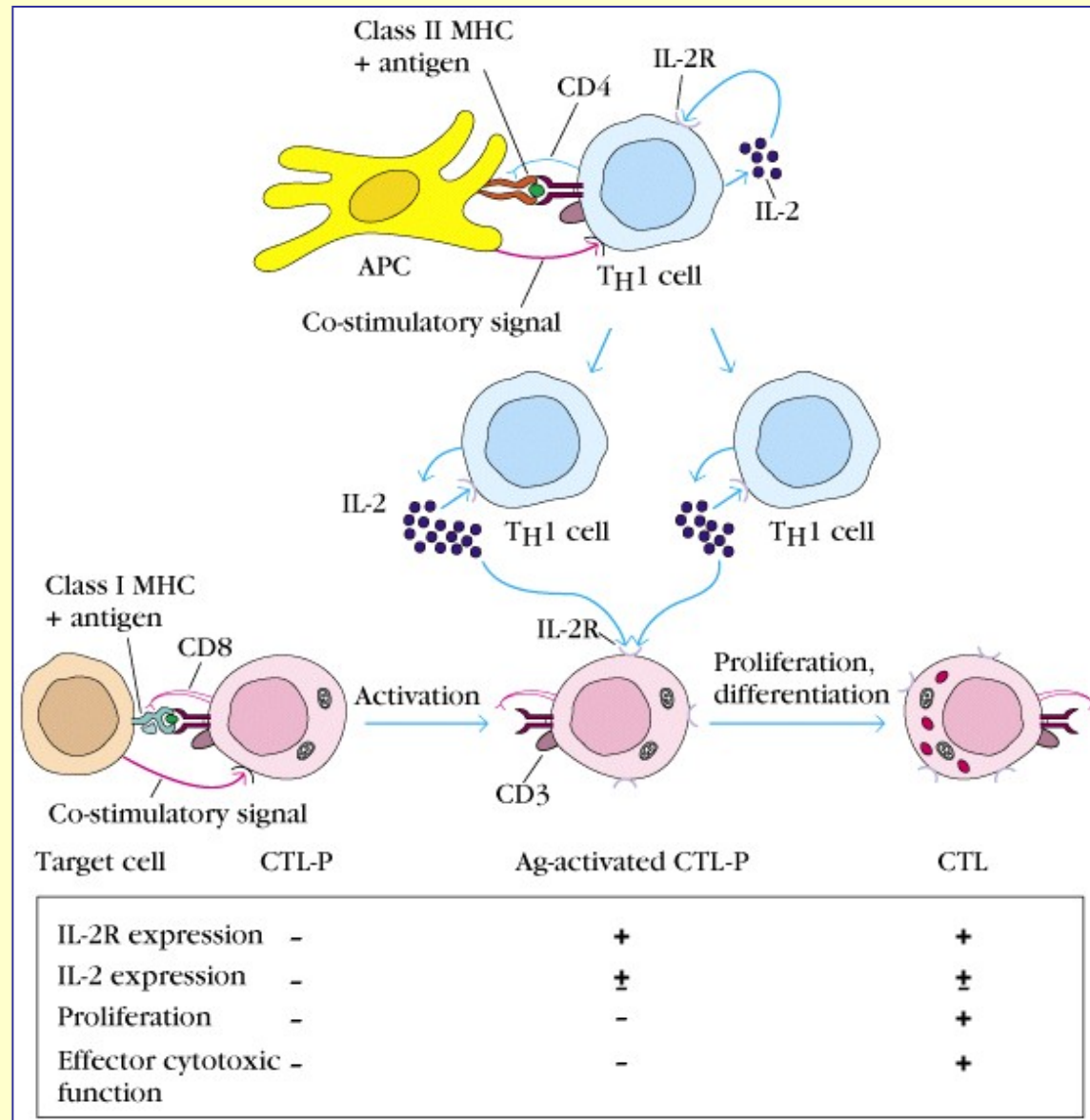


Aktivált Tc sejtek = effektor CTL

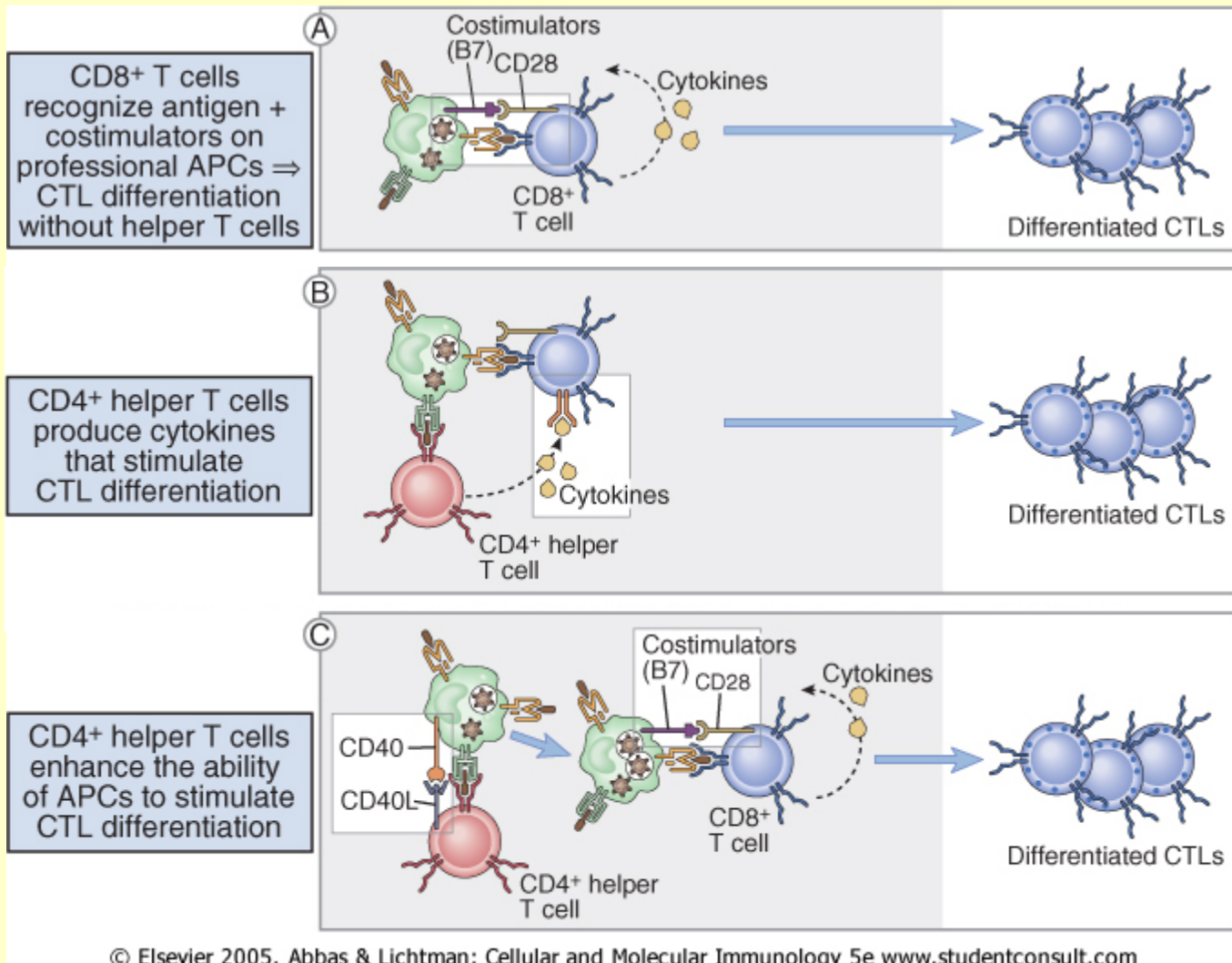
TcR $\alpha\beta$, CD8+ sejtek

MHC- I restrikcióval történő antigén specifikus felismerés

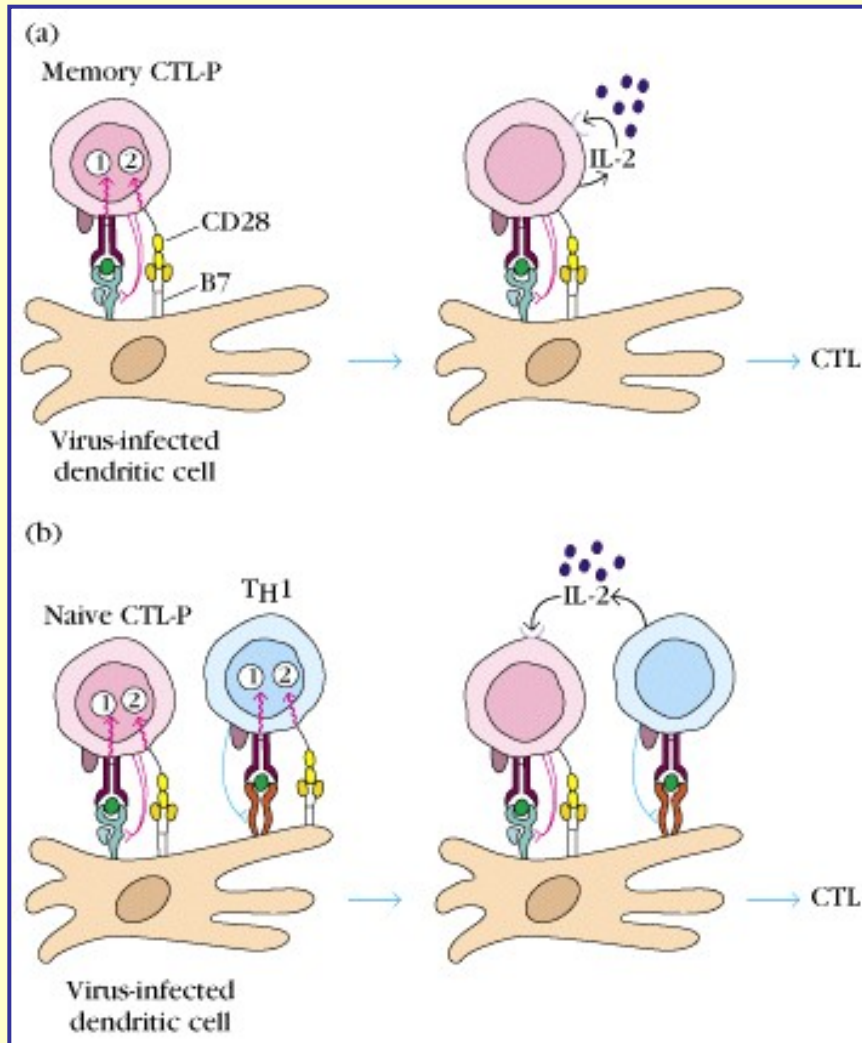
Effektor CTL kialakulása naiv Tc sejtéből:



A kostimulációs szignál és a Th sejtek szerepe a CD8+ Tc sejtek differenciálódásában (aktiváció)



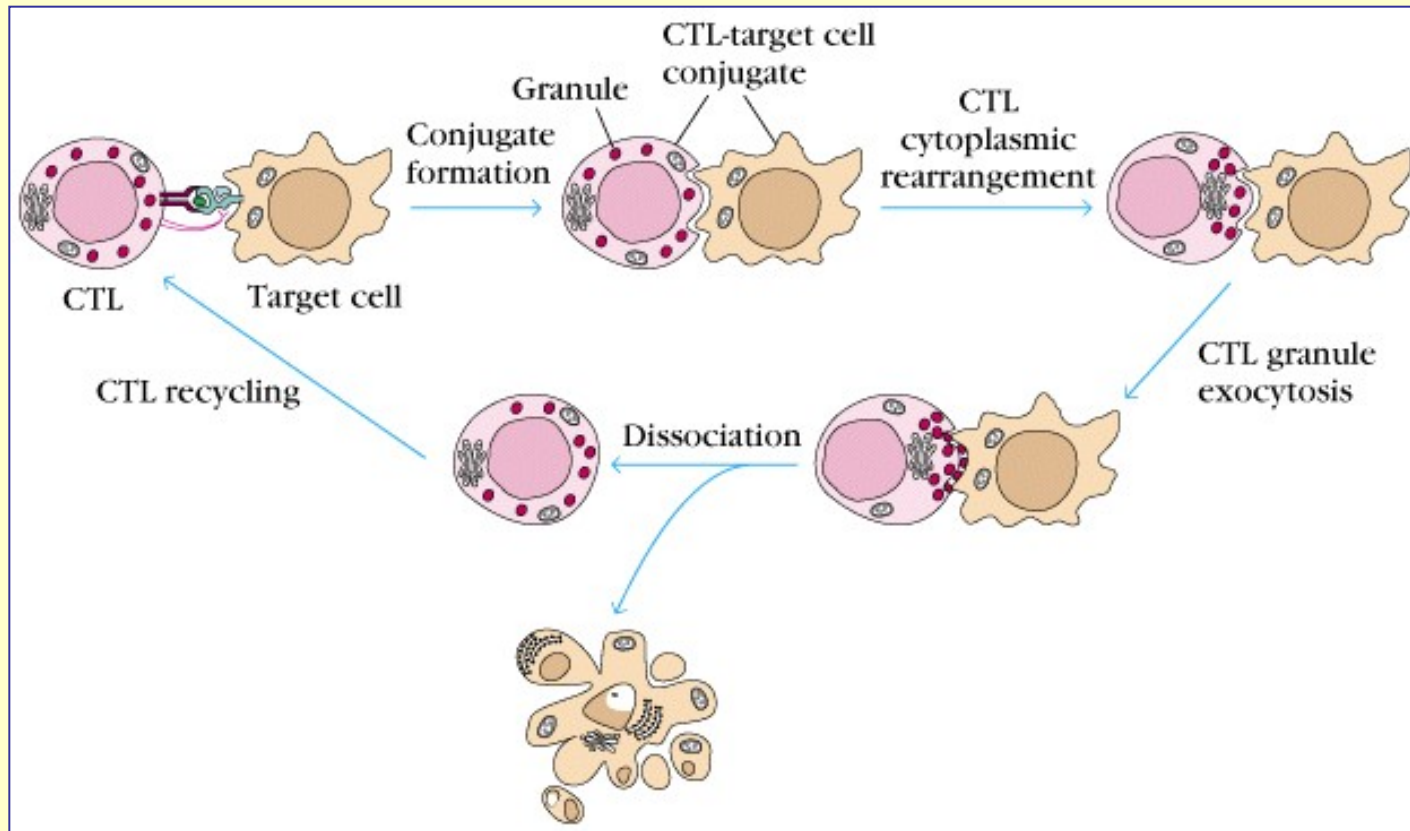
A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



Memória CTL: autokrin IL-2 termelés

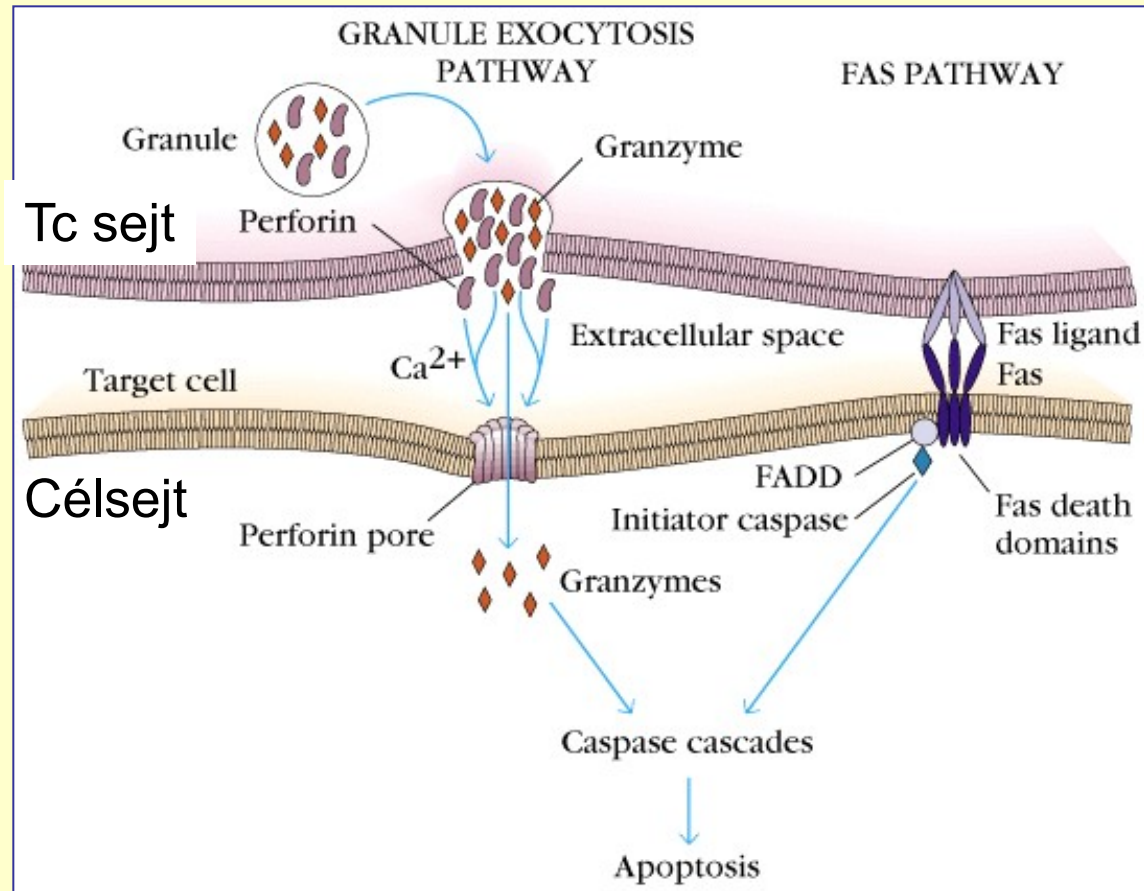
Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t

A CTL-mediálta target sejt pusztítás lépései:



1. Antigén felismerés
2. Konjugáció
3. CTL citoplazma átrendeződés
4. CTL granulum exocytosis
5. Target sejt apoptosis
6. Disszociáció

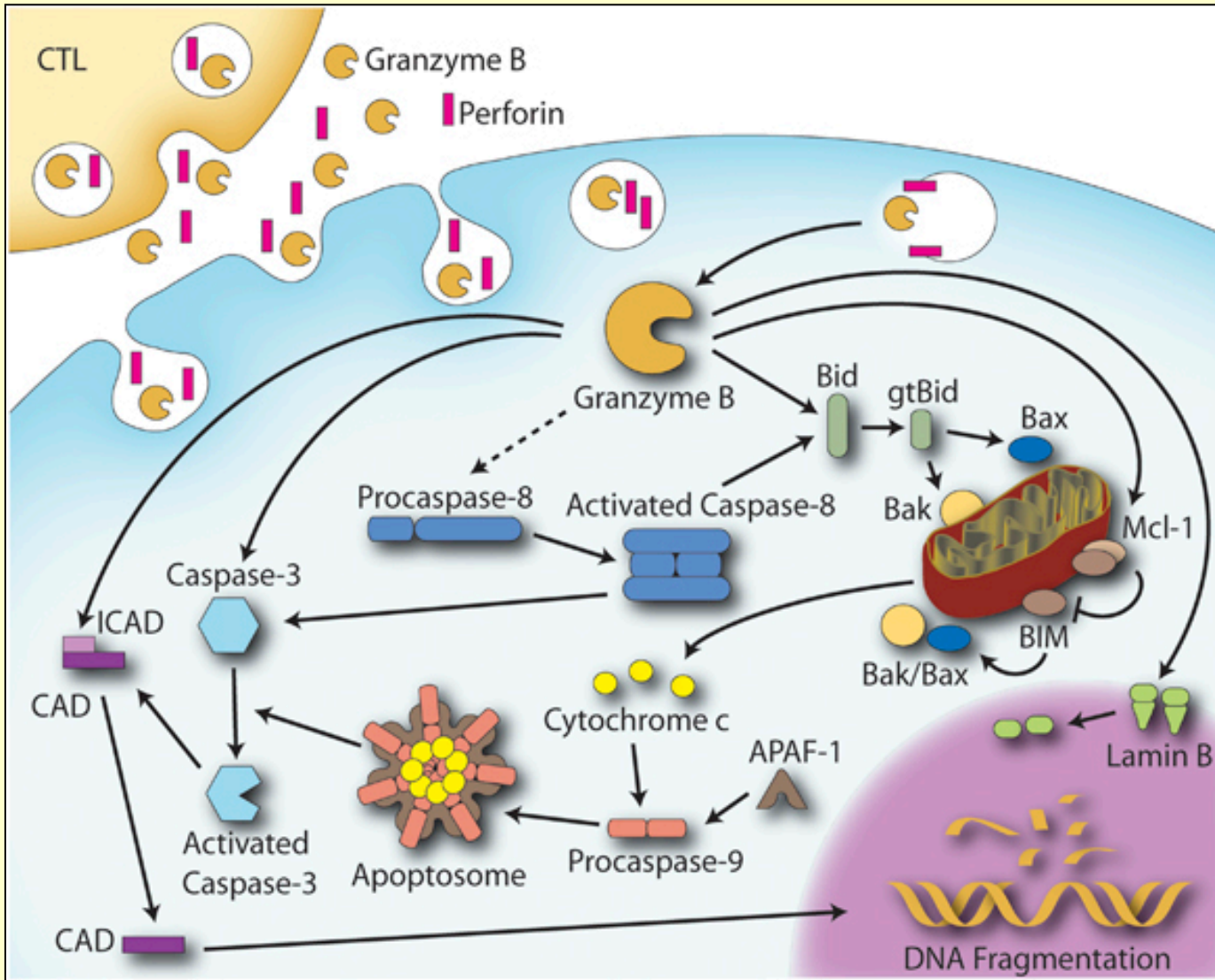
A CTL indukálta apoptózis mechanizmusa:



Szolubilis effektorok a T sejt granulumaiban: perforin és granzym

Membránhoz kötött effektorok: Fas ligand (FAS-L)

Az apoptózis indukció szekretoros mechanizmusa

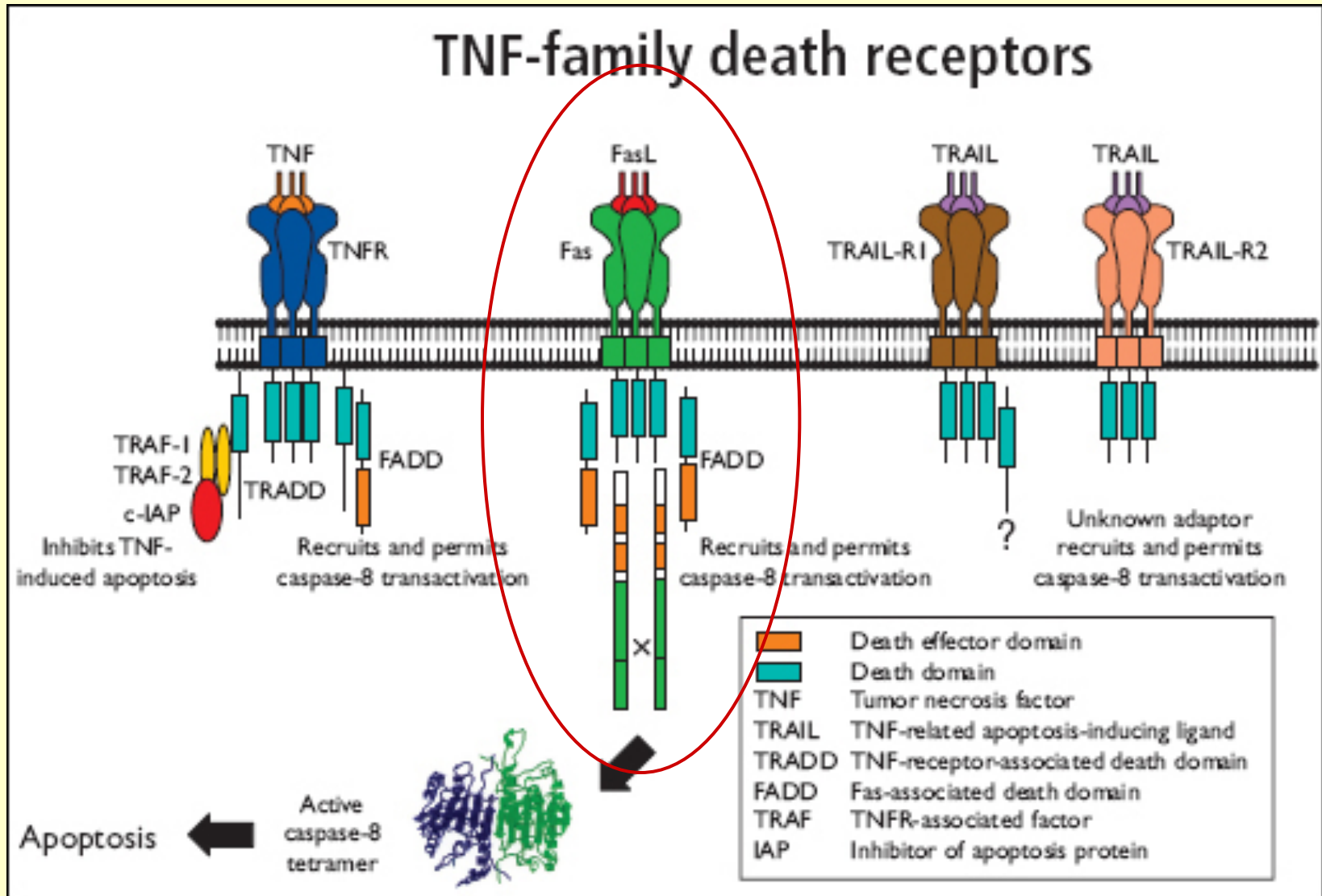


Granzyme B:

Apoptosis indukció

Granzyme A: DNS- Fragmentáció

Extrinsic Apoptózis útvonal



CITOTOXICITÁS

CD8+ T citotoxikus sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek

NKT és MAIT sejtek

NK sejtek

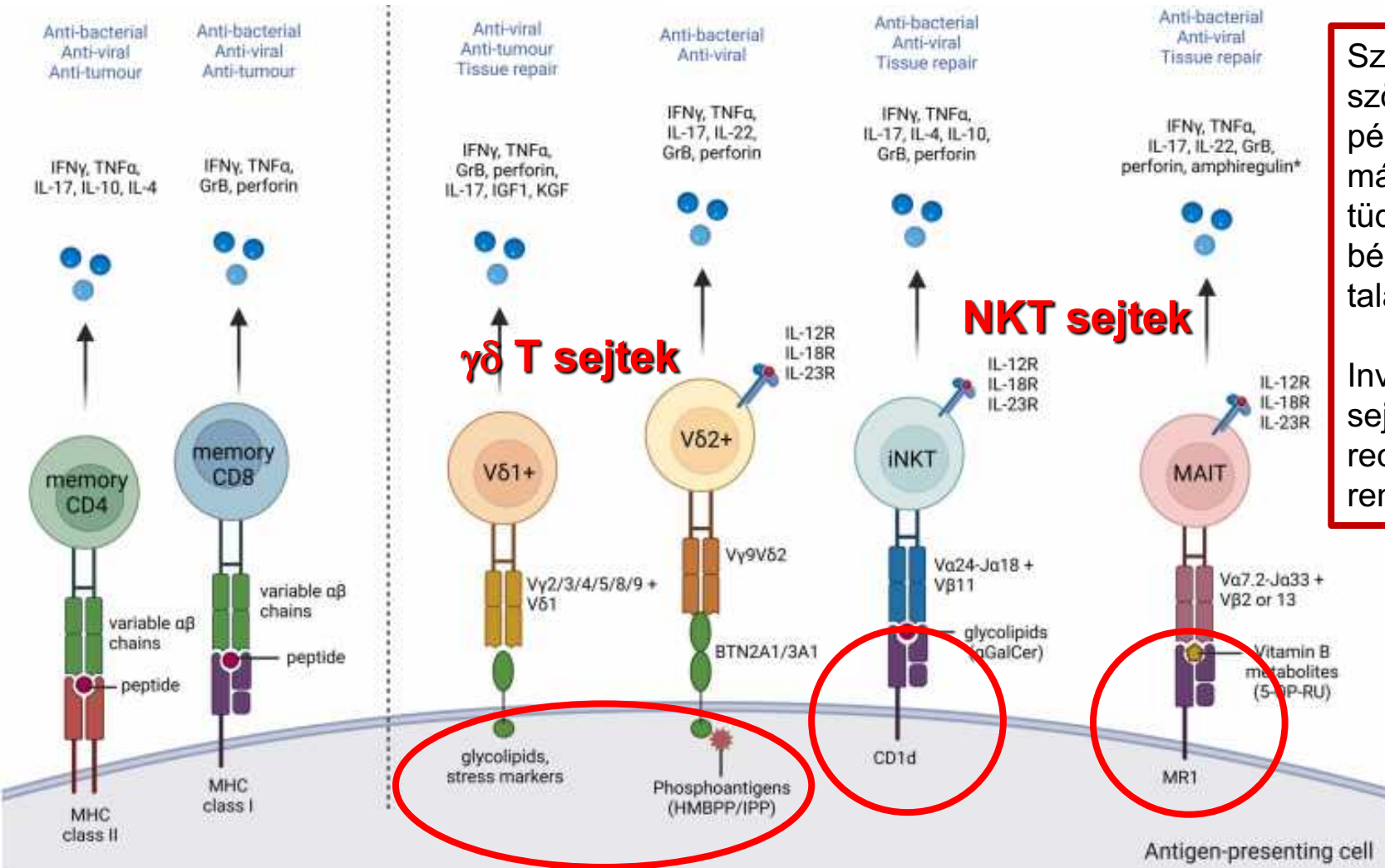
Hagyományos és rendhagyó T sejt alcsoportok antigén felismerése

Konvencionális T sejtek

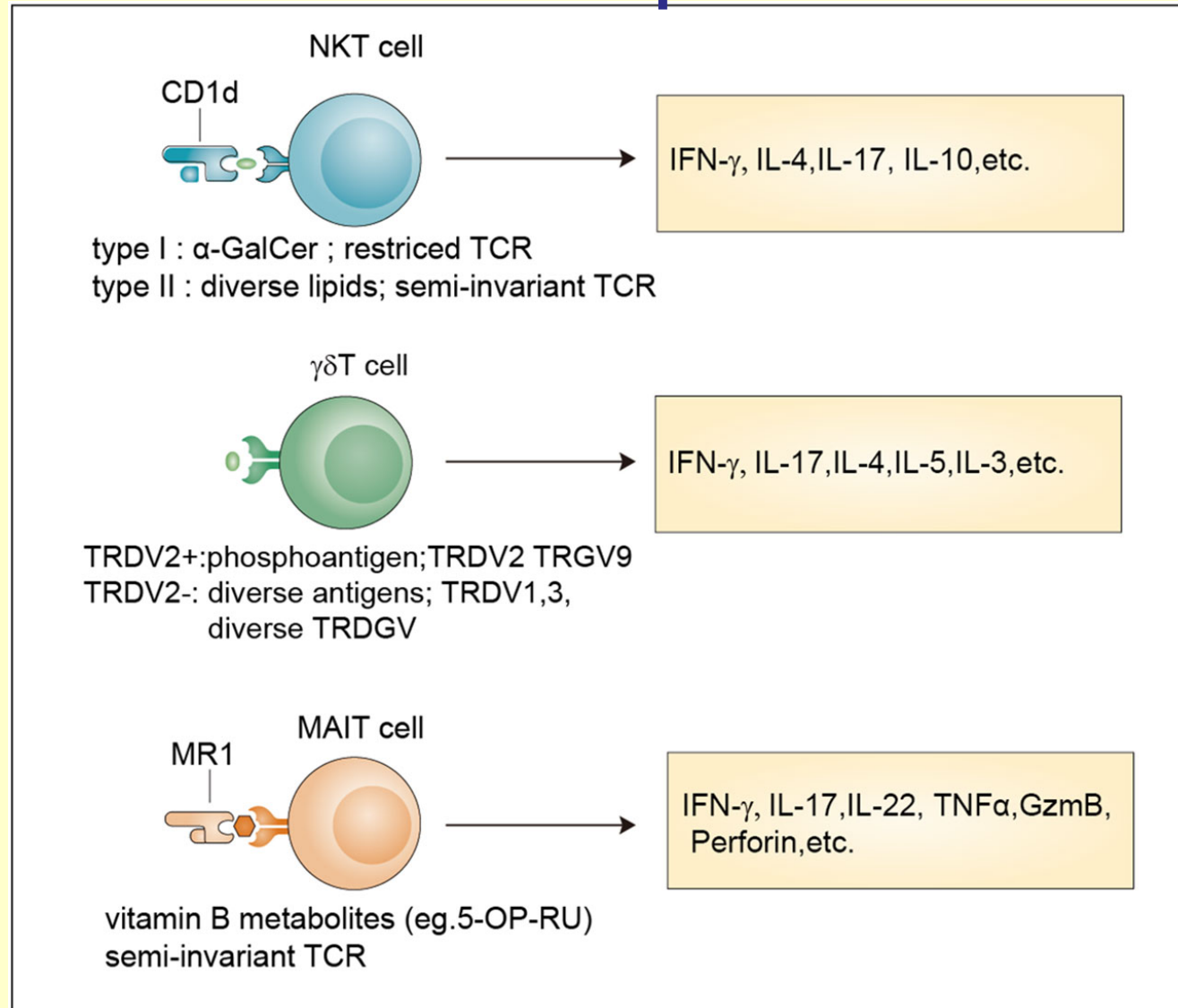
Nem-konvencionális T sejtek

Számos szövetben, például a májban, a tüdőben és a bélben található

Invariáns T sejt receptorral rendelkeznek



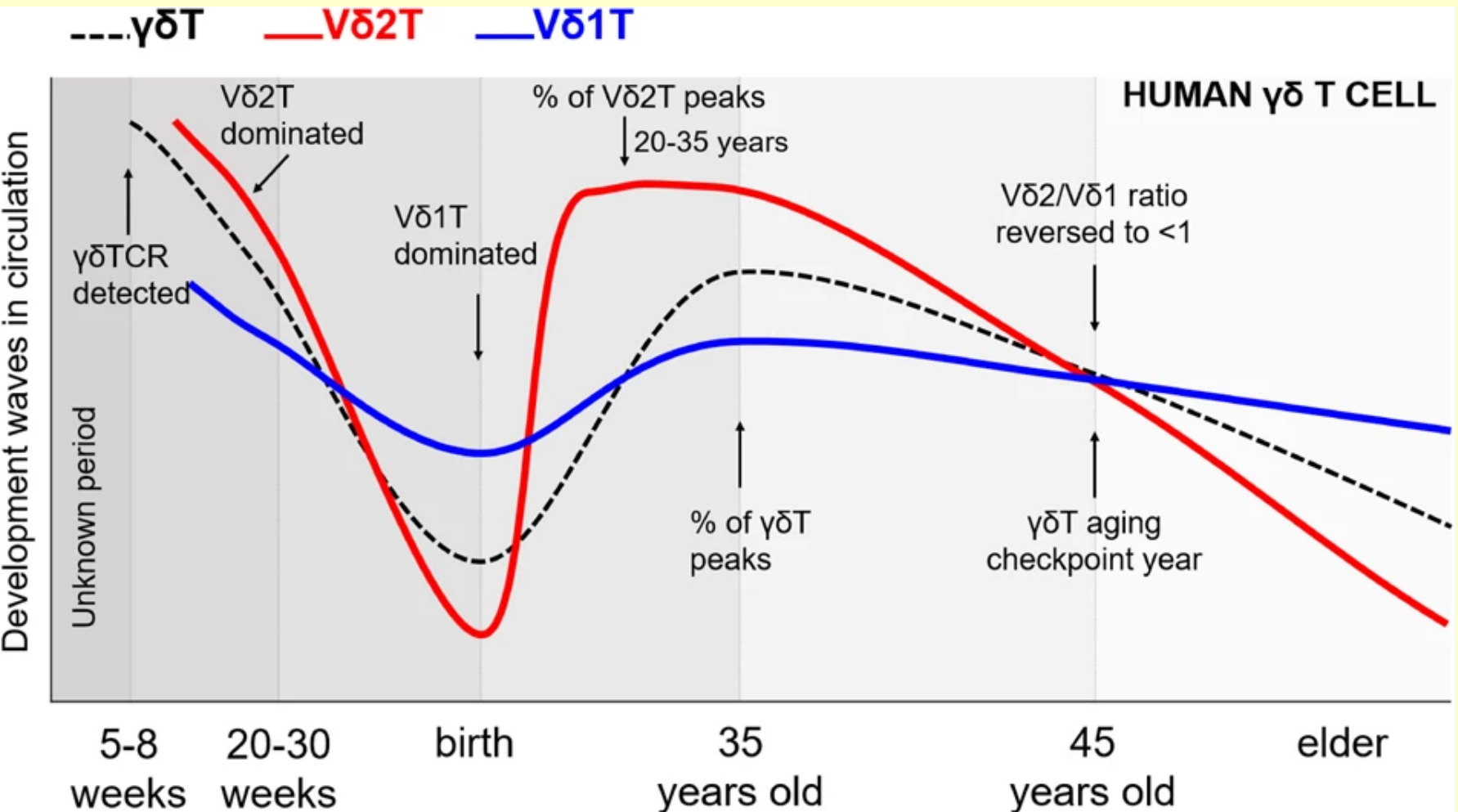
Nem-konvencionális vagy természetes T sejt alcsoportok



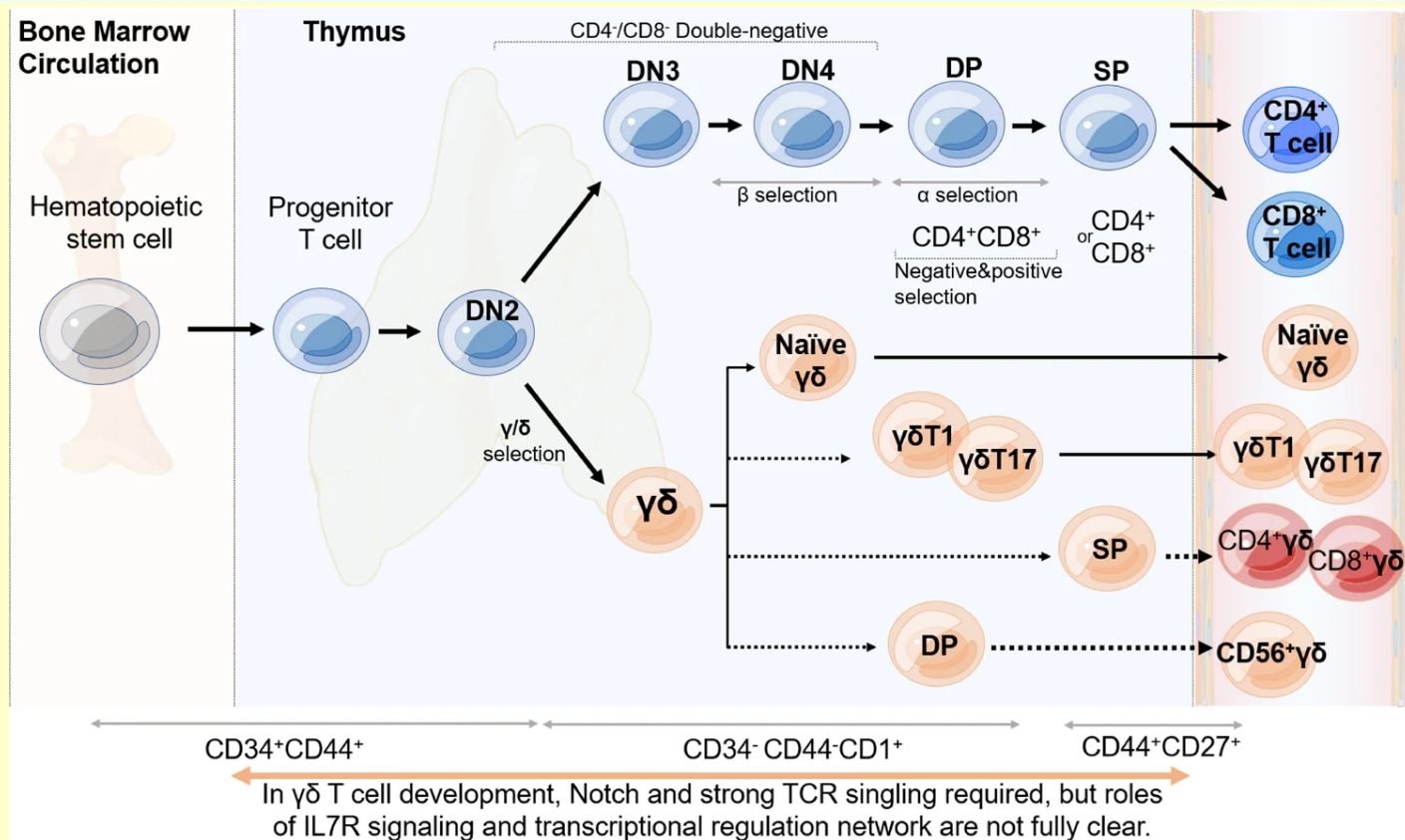
$\gamma\delta$ T sejtek

- 5 % a T sejteknek,
- Intraepidermális limfociták: CD4/8 negatív
- Intraepitheliális limfociták: CD8+
- Az embryonális életben képződnek, nincs recirkuláció,
- Limitált, szövet-specifikus TcR diverzitás → meghatározott antigénekre specifikus
- Ligand felismerés: - nem- MHC-korlátozott, de antigén specifikus
- Antigének: - vírus proteinek,
 - sejtfelszíni hő-shock fehérjék (gyulladásos reakcióban jelennek meg)
 - bakteriális lipidek, phosphatidok - PRR
 - $V\gamma9V\delta2$ TcR – patogén baktériumok mintázatát ismeri fel: HMB-PP
- Funkció: sérült sejtek és mikroorganizmusok elpusztítása

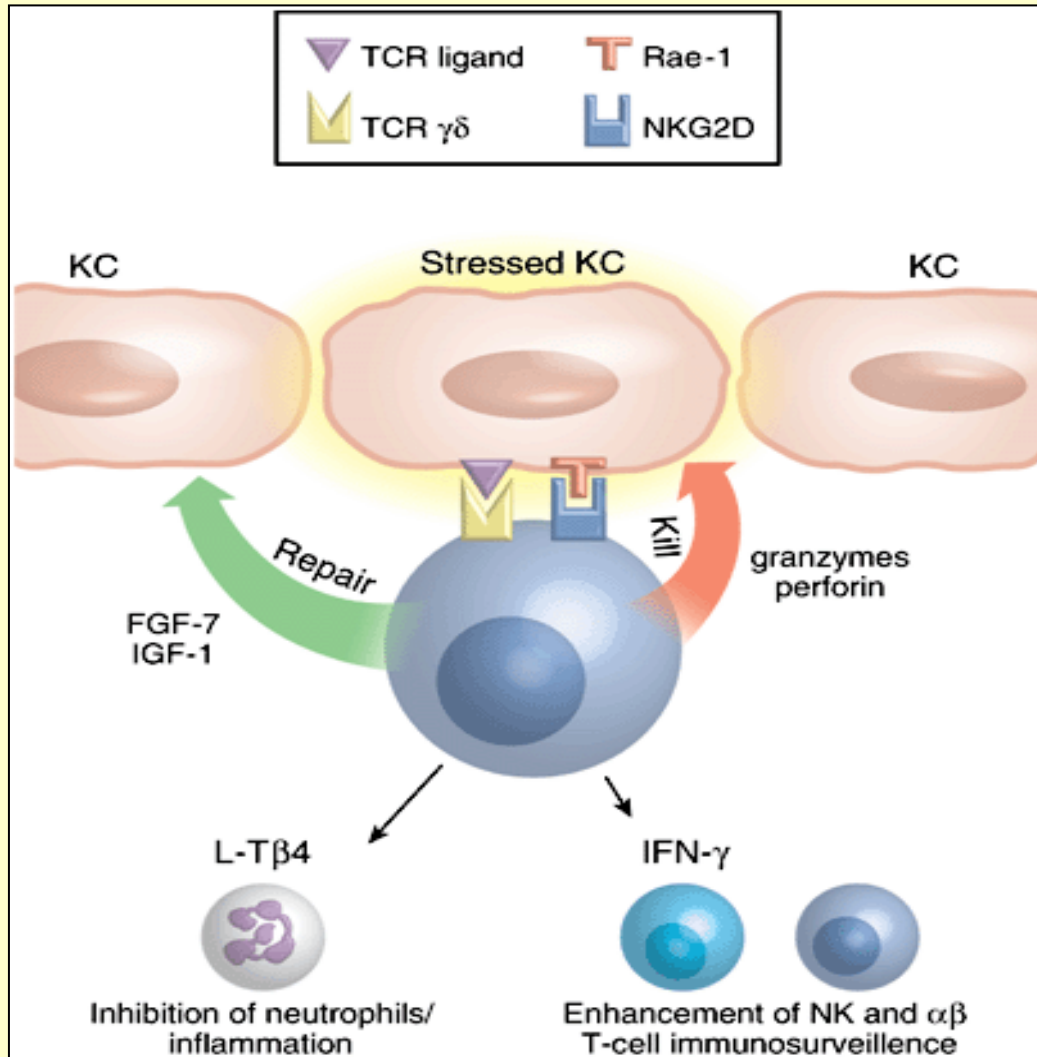
A két fő humán $\gamma\delta$ T sejt alcsoport megjelenése a keringésben



A humán $\gamma\delta$ T sejt fejlődés és elköteleződés a timuszban



$\gamma\delta$ T-sejtek



A $\gamma\delta$ T-sejtek a **barrierszövetekben**, köztük a bőrben, a bélben és a tüdőben fordulnak elő a legnagyobb számban

Szövetre jellemző CR V γ és V δ kombinációkat kifejező alcsoportok találhatók

Antigén specifitás:

- butyrofilin (BTN) fehérjéhez kötött bakteriális foszfoantigének
- CD1, MR1 MHC-I-szerű fehérjék: kötött antigének
- MICA és MICB (MHC-I osztályú láncsal) kapcsolt fehérje antigén - NKG2D KAR-al receptor ismeri fel

Natural Killer T sejtek = NKT

- A perifériás vér T sejtjeinek 0,2%-a
- **Antigén felismerés:** a nem-polimorf **CD1d** által bemutatott **lipidek** és **glycolipidek**
- **Markerei:** invariáns $\alpha\beta$ TcR (iV α 24-J α 18) limitált specifitással CD4, DN vagy CD8 $\alpha\alpha$ + NK markerek: NK1.1, CD56, CD16+ CD161 (NKRP1)
- **Funkció:** gyors citokin termelés, IL-4, IL-10, IL-13 vagy IFN γ , TNF α , IL-17, IL- 21

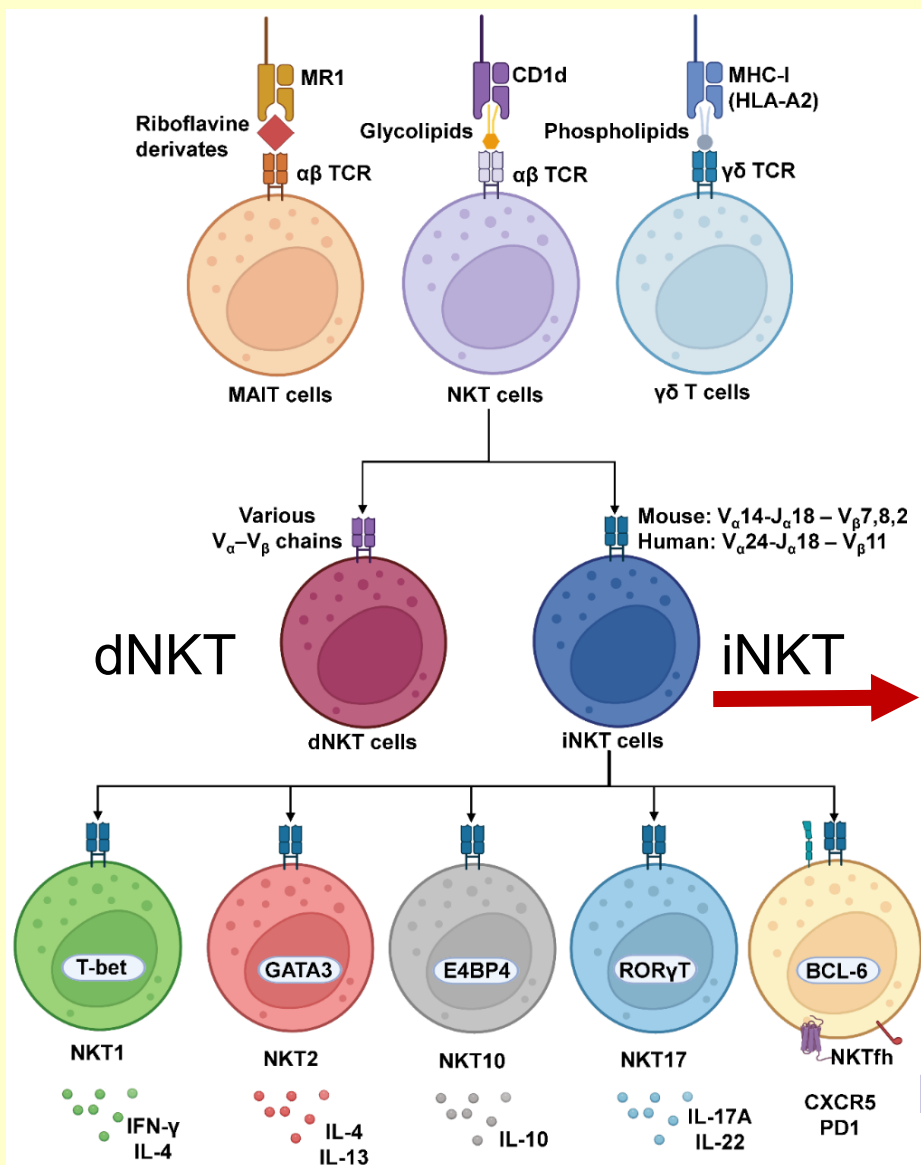
Egérben:

	V α 14 NKT	Conventional T
TCR	invariant V α 14	heterogenous TCR
Ligand	α -GalCer	peptides
MHC	monomorphic CD1d	polymorphic MHC
Major tissues	Liver, Spleen Bone marrow	Thymus, Spleen Lymph nodes
Development	GM-CSFR	no GM-CSFR

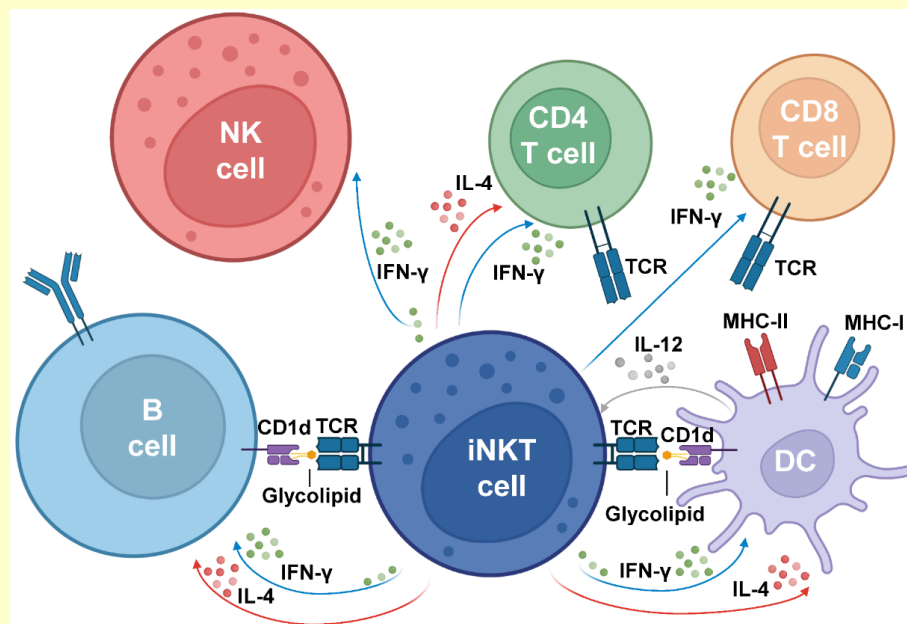
NKT sejt típusok

	I	II	III	MAIT sejtek
Egyéb nevek	klasszikus / invariáns NKT	nem-klasszikus	-	-
TCR repertoár	invariáns V α 24-J α Q (Ja18), V β 11	diverz	diverz	invariáns V α 7.2-J α 33
Ko-receptorok	CD4, DN, CD8 $\alpha\alpha$	CD4, DN	CD4, CD8 $\alpha\alpha$	DN, CD8 $\alpha\alpha$
NK sejt receptor	CD56, CD161	CD56, CD161?	CD56, CD161?	CD161
Antigén prezentáló molekula	CD1d	CD1d	MHCI és II	MR1
Reaktivitás	α GalCer, iGb3?, GSL	Szulfatid	?	B-vitamin alegységek
Előfordulás	Máj, thymus, lép, csontvelő	máj, lép	Lép, csontvelő, máj	Lamina propria, tüdő, máj

iNKT sejt alcsoportok – transzaktiváció és polarizáció

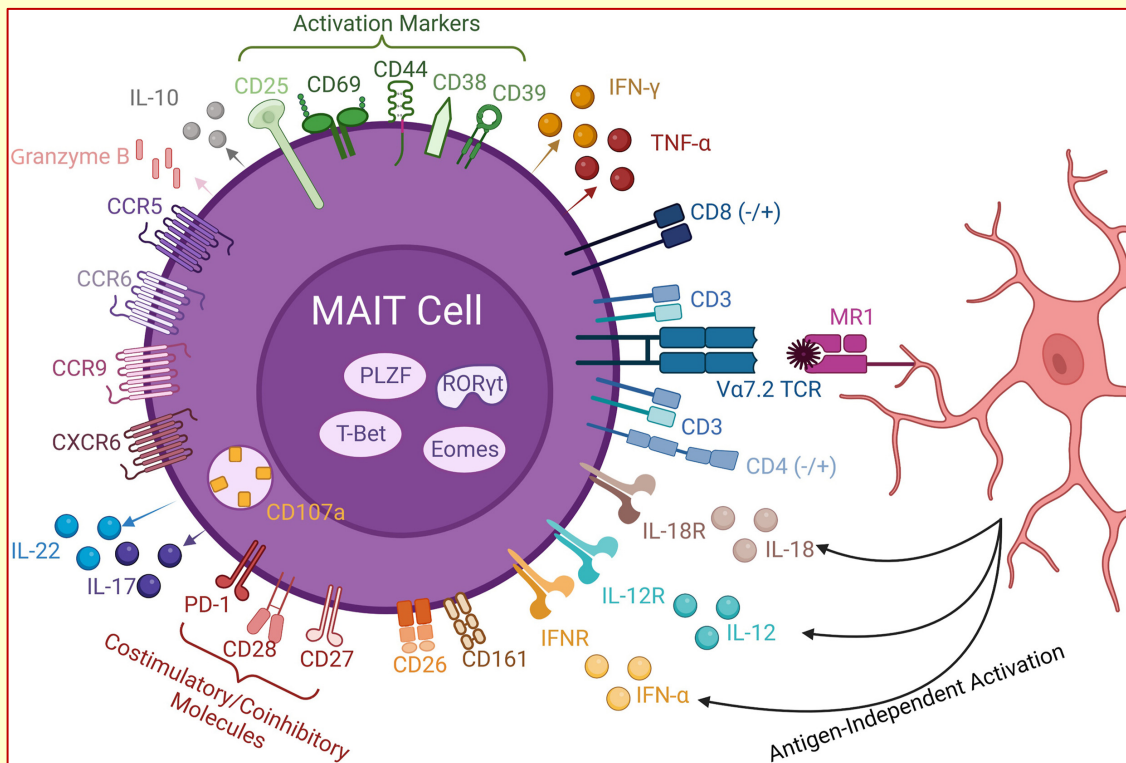


transzaktiváció



polarizáció

MAIT sejtek szerepe



A MAIT-sejtek túlnyomórészt a gyomor-bélrendszerben, mezenterális nyirokcsomókban és a májban vannak

A kommenzális mikrobiális flórával találkozáskor a MAIT-sejtek szaporodnak és memória fenotípusúvá alakulnak

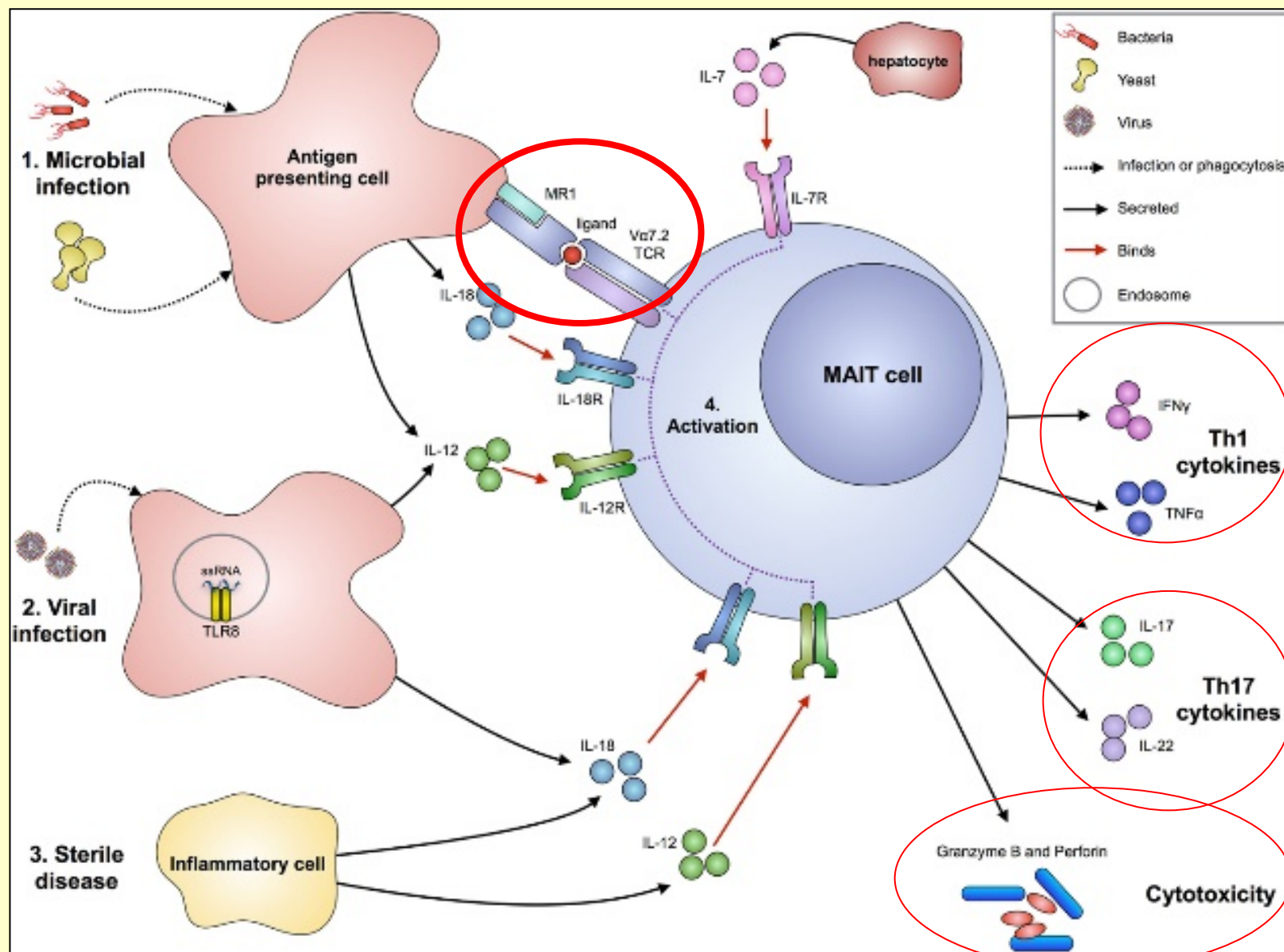
Antimikrobiális antibakteriális védelemben fontosak, citokineket termelnek

MR1-en bemutatott mikrobiális eredetű B-vitamin (pl. riboflavin) származékokat ismernek fel

Citokinek is aktiválhatják

Markerei: CD3, CD4, CD8, Valfa 7.2
TCR ? PD1, CD28, CD27 Granzym B-t termel

MAIT sejtek aktivációja és polarizációja



CITOTOXICITÁS

CD8+ T citotoxikus sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek

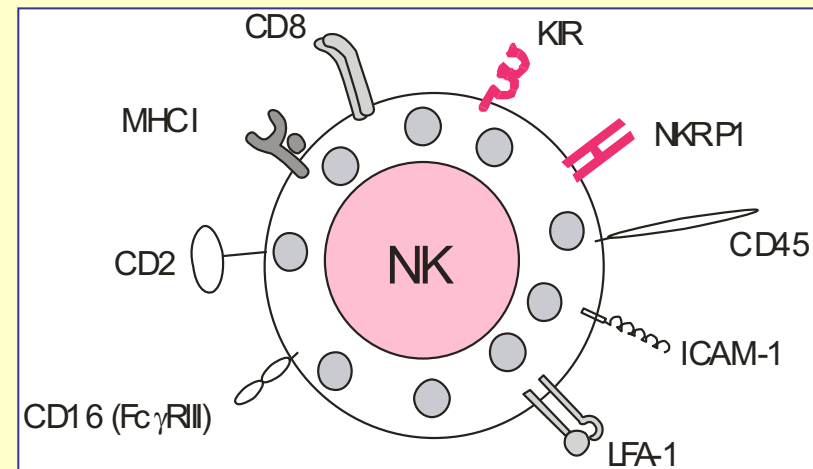
NKT és MAIT sejtek

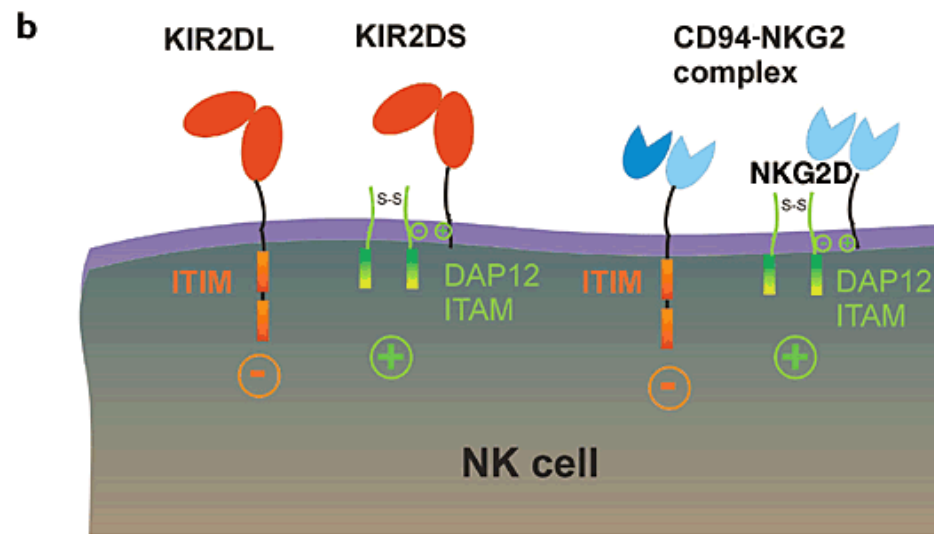
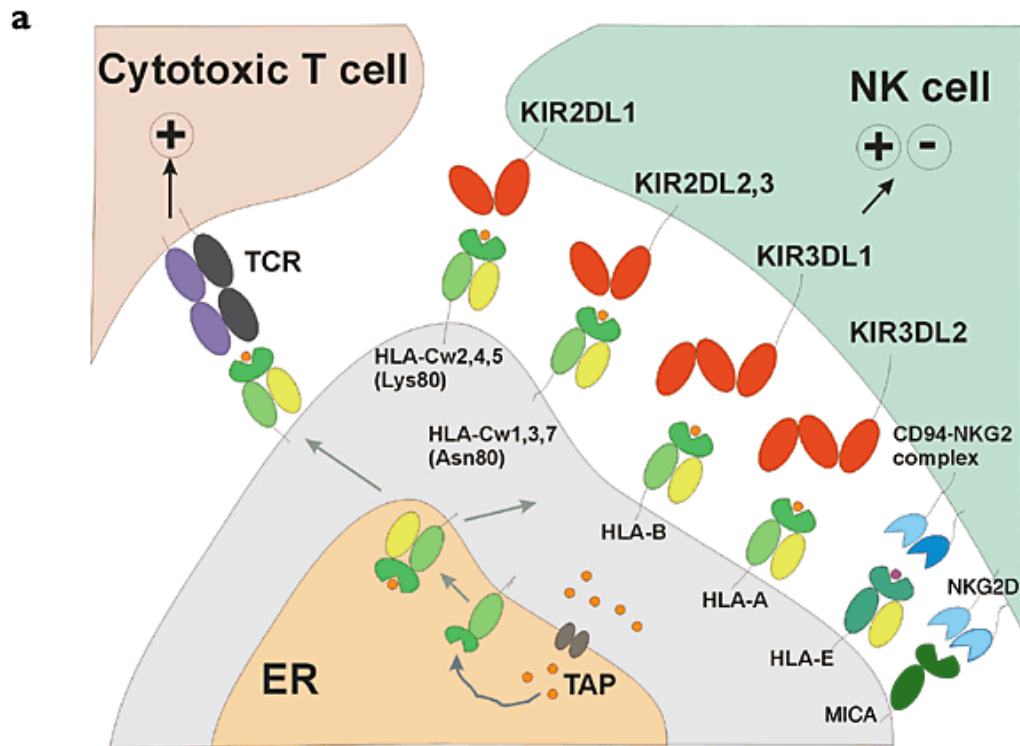
NK sejtek

Natural killer sejtek (NK)

- 10-15%-a a perifériás limfocitáknak = LGL cells
- ILC1 csoport tagja: veleszületett limfoid sejt
- Nincs T sejt receptora!!!
- Fenotípus: TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+, **CD16+ (Fc γ RIII) CD56+**,
- **Veleszületett** immunválasz sejtje, de IL-2, IL-12, INF γ hatására aktiválódik
- Citokint termel: INF γ $\rightarrow$ immunreguláció (Th1)

Funkció: *korai* válasz egyes vírus, intracelluláris baktérium és tumor sejt ellen



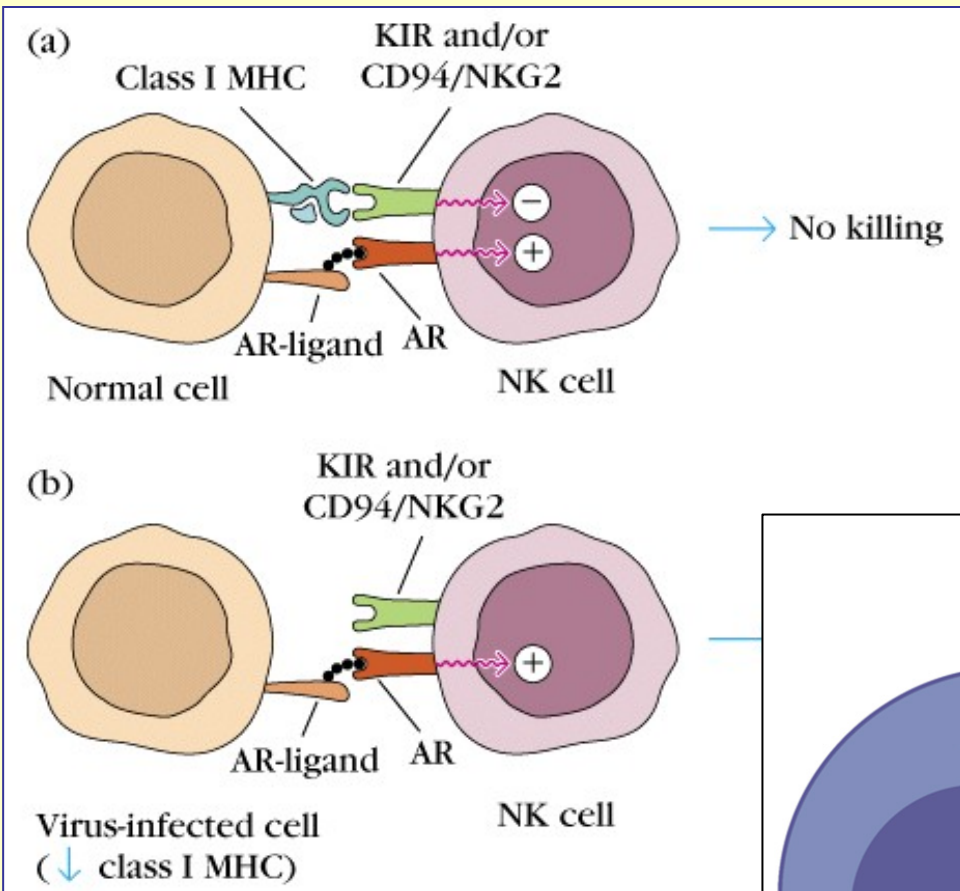


NK sejt receptorok:

KIR: killer inhibitor receptor:
normál saját MHC-I felismerés

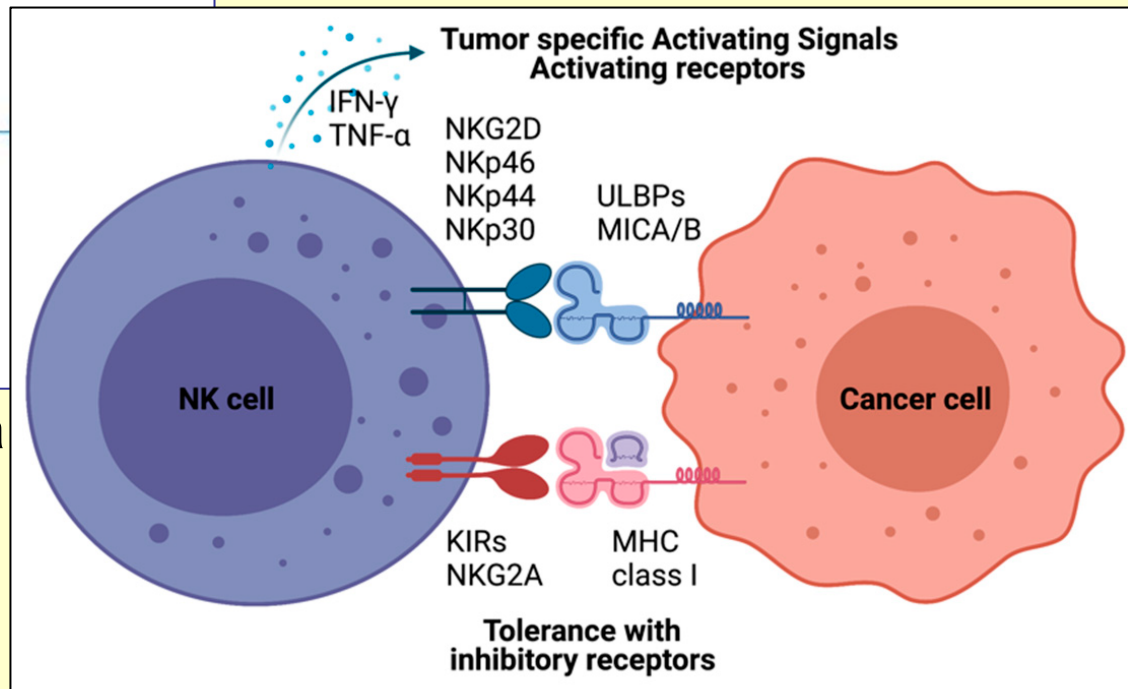
KAR: killer aktiváló receptor:
aberráns glikozilációt ismer fel
a tumor vagy vírussal fertőzött
sejteken

Az NK sejt aktiváció ellentétes szignál modellje



Vírussal fertőzött sejt pusztítása

Tumorsejt pusztítása



Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

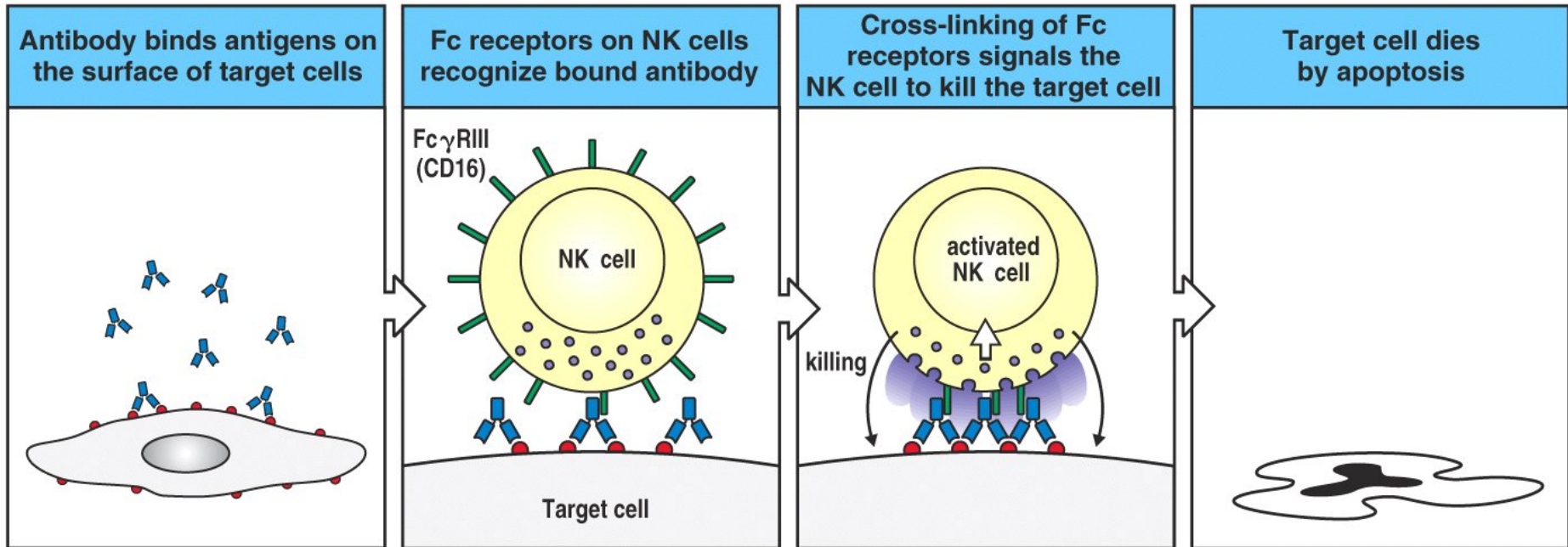


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**T_H sejt mediálta makrofág
aktiváció**

**Késői típusú
hyperszenzitivitás = DTH**

Az intravezikuláris mikroorganizmusok ellen kialakuló immunválasz: DTH

I. Szenzitizáció: első antigén kontaktus

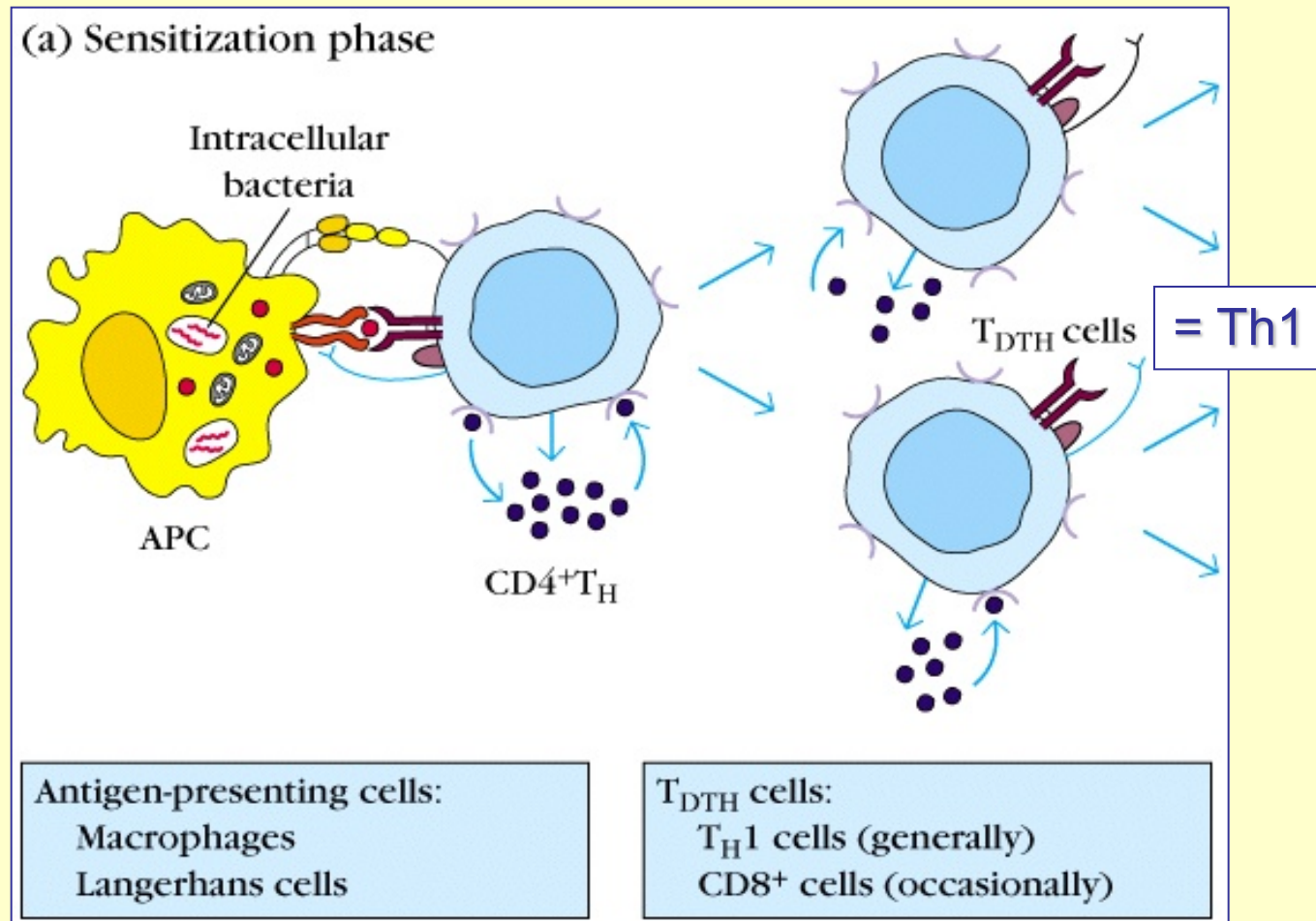
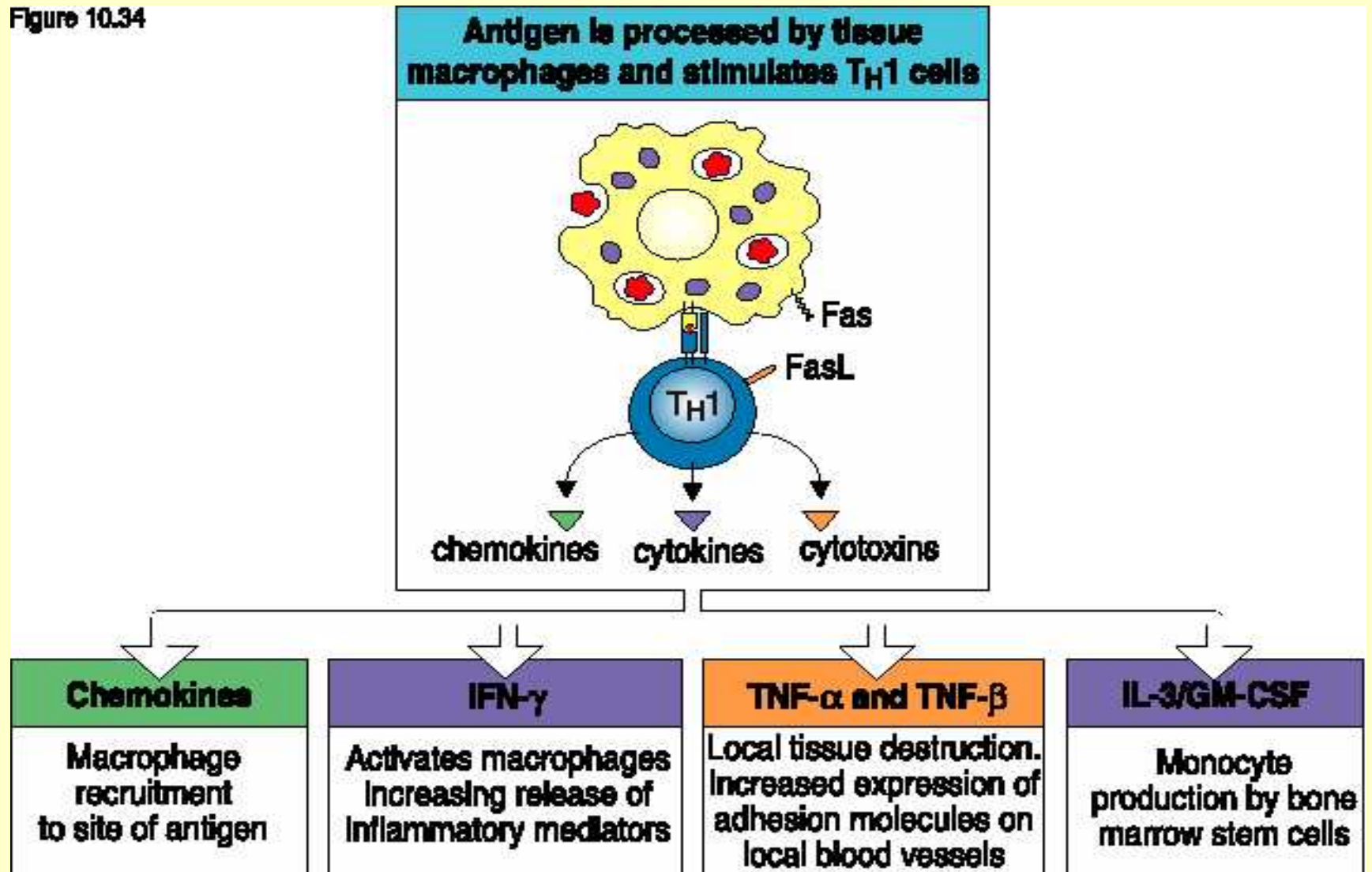
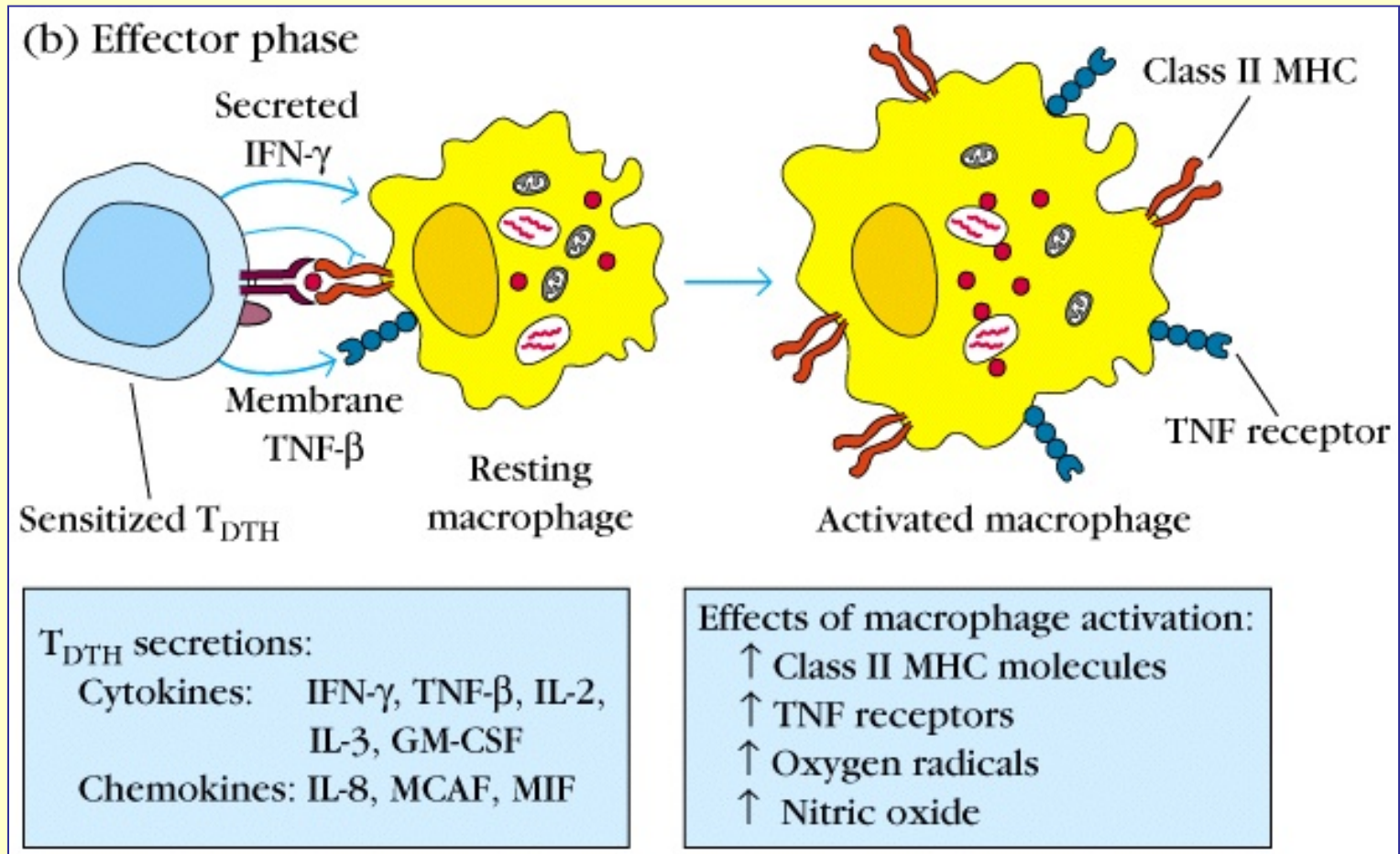


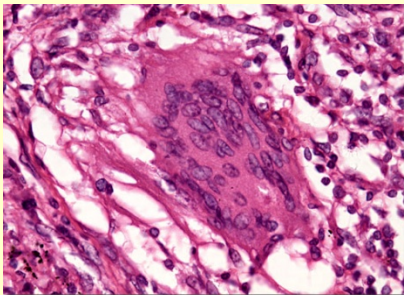
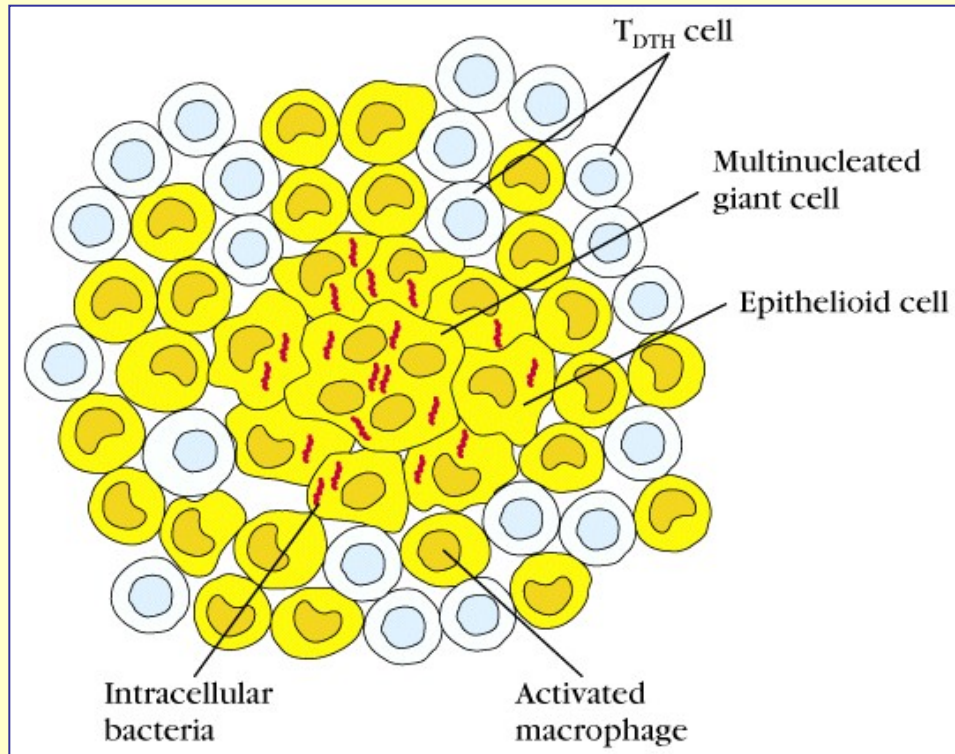
Figure 10.34



II. Effector fázis – citokinek szerepe

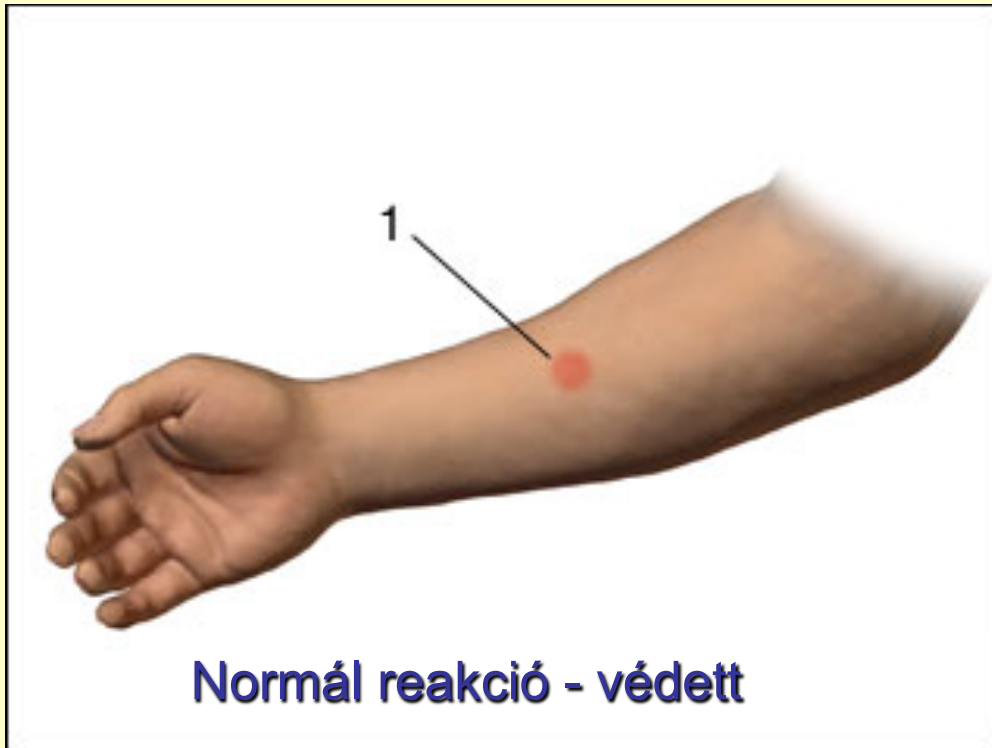


Krónikus DTH – granulóma képződés



Miliaris tuberculosis

Tuberkulin bőrteszt



Magyarországon minden újszülött részesül BCG védőoltásban ----
Mycobacterium tuberculosis elleni védelem

TABLE 14-3 INTRACELLULAR PATHOGENS AND CONTACT ANTIGENS THAT INDUCE DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY

Intracellular bacteria

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Listeria monocytogenes

Brucella abortus

Intracellular fungi

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Intracellular parasites

Leishmania sp.

Intracellular viruses

Herpes simplex virus

Variola (smallpox)

Measles virus

Contact antigens

Picrylchloride

Hair dyes

Nickel salts

Poison ivy

Poison oak

Kontakt dermatitis és DTH

