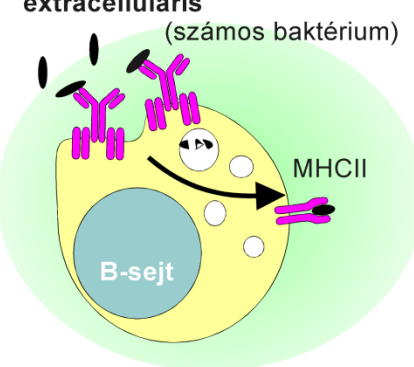
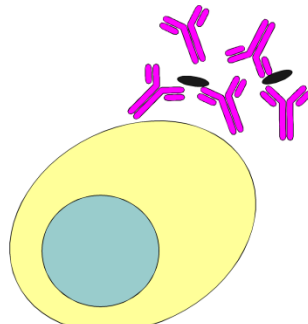
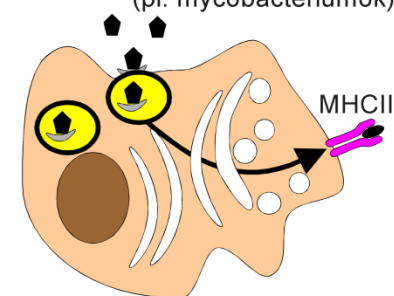
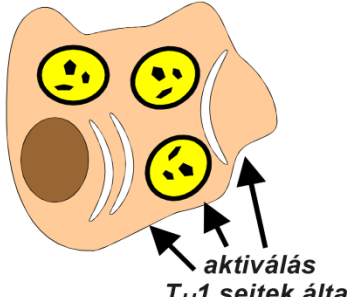
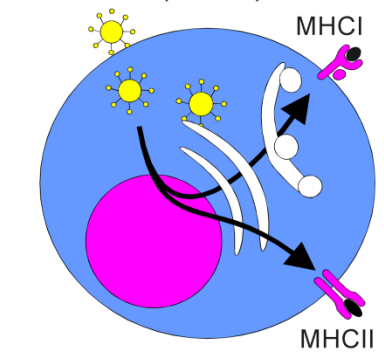
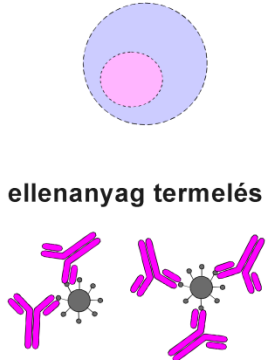


Immunológia Alapjai

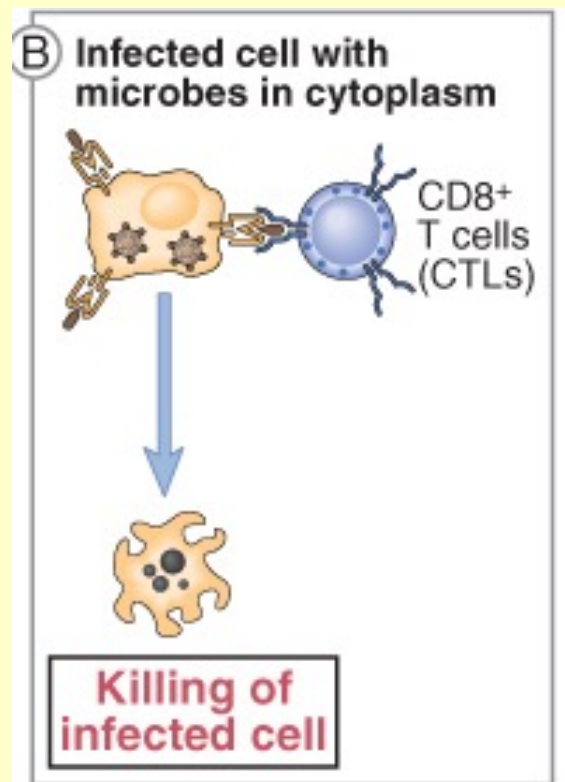
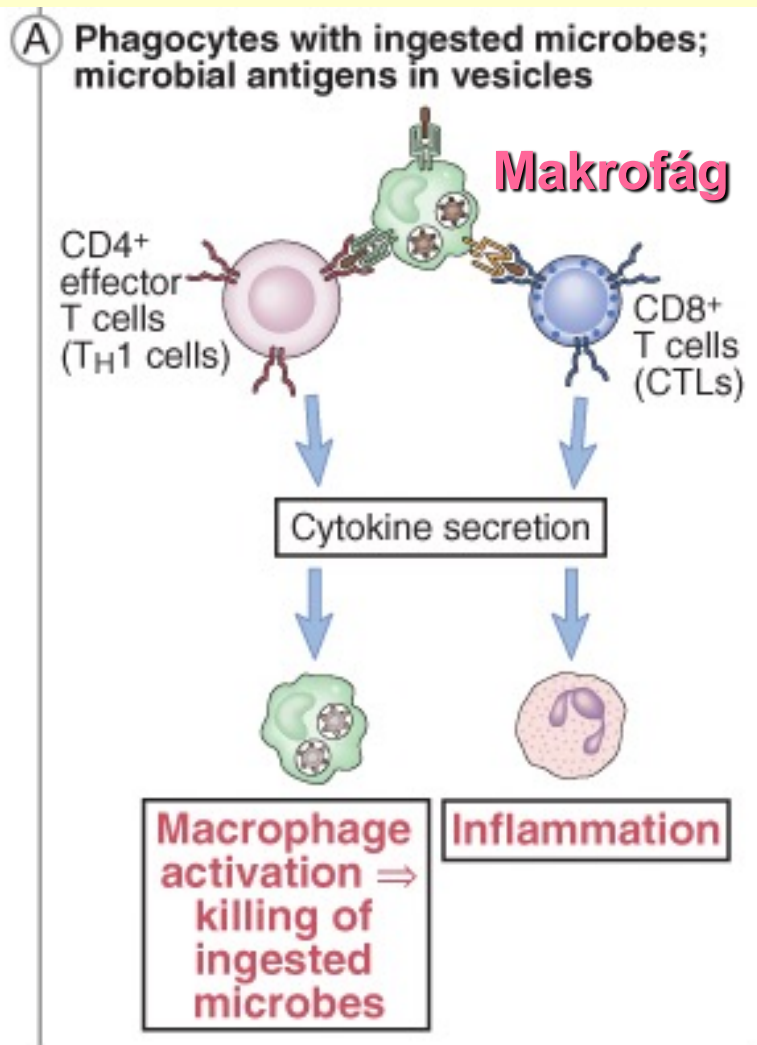
17. Előadás

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

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

A PATOGÉN TÍPUSA	AZ ANTIGÉN FELDOLGOZÁSA, BEMUTATÁSA	A FOLYAMAT EREDMÉNYE
<p>extracelluláris (számos baktérium)</p>  <p>B-sejt</p> <p>MHCII</p>	<p>patogén lebontása: savas vezikulumokban</p> <p>peptidek kötődése: MHCII molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD4+ T-sejteknek</p>	<p>ellenanyag-termelés</p> 
<p>intravezikuláris (pl. mycobacteriumok)</p>  <p>MHCII</p>	<p>patogén lebontása: savas vezikulumokban</p> <p>peptidek kötődése: MHCII molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD4+ T-sejteknek</p>	<p>a baktérium vagy parazita elpusztítása a vezikulumban</p>  <p>aktiválás <i>T_H1</i> sejtek által</p>
<p>citoszolikus (vírusok)</p>  <p>MHCII</p> <p>MHCI</p>	<p>patogén lebontása: a citoplazmában</p> <p>peptidek kötődése: MHCI molekulákhoz MHCII molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD8+ T-sejteknek CD4+ T-sejteknek</p>	<p>a fertőzött sejt pusztulása</p>  <p>ellenanyag termelés</p>

A T sejt mediálta immunreakciók típusai

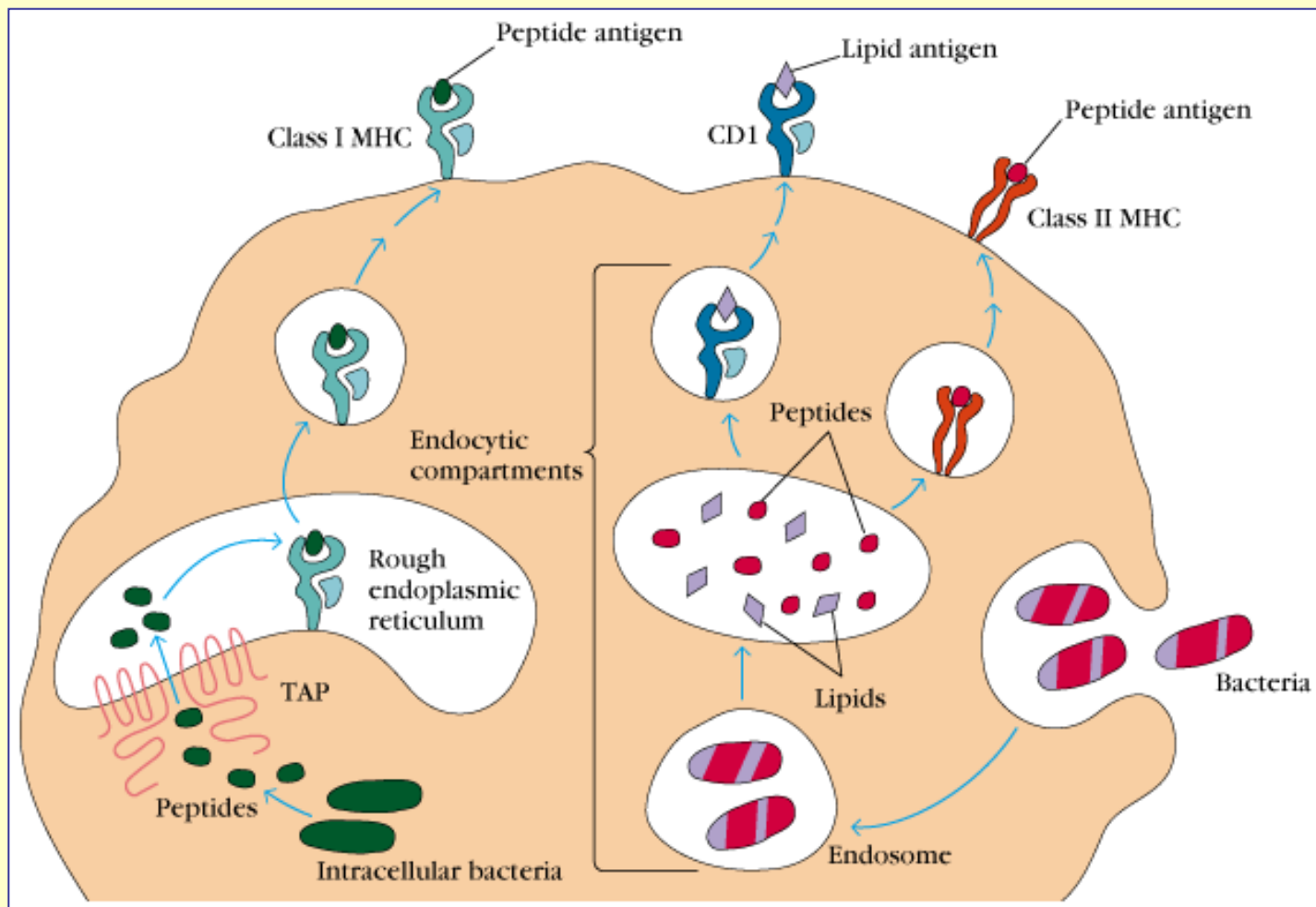


© Garland Science 2015. Cellular and Molecular Immunology

Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

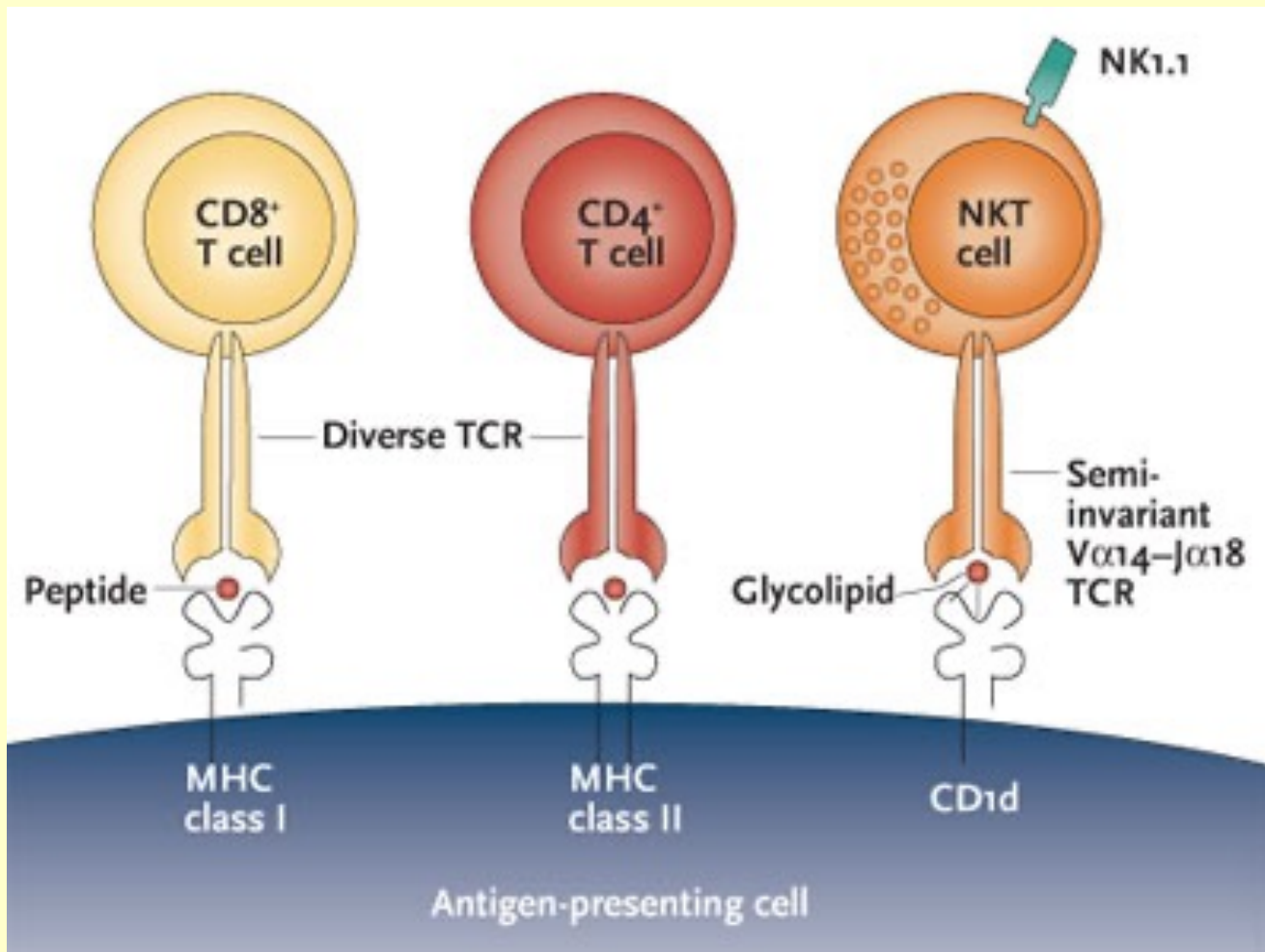
<u>Citotoxicitás</u>	<u>DTH</u>
<p><u>Effektor sejtek</u> közvetlen citotoxikus aktivitással:</p> <ul style="list-style-type: none">- CTL (CD8+ Tc),- $\gamma\delta$ T sejtek- NK sejtek,- Makrofágok	<p><u>Effektor sejtek</u> citokin termeléssel:</p> <ul style="list-style-type: none">- T_{DTH} sejtek = Th1 sejtek- Makrofágok
<p><u>Célsejt (citoszolikus antigén):</u></p> <ul style="list-style-type: none">- allogén sejtek (transzplantátum minor histocompatibilitási antigénjei)- malignus sejtek- virussal fertőzött sejtek- kémiaailag módosított sejtek	<p><u>Antigén a fagolioszómában:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- intracelluláris baktérium, gomba, parazita, vírus- contact antigének (kis molekulák (haptén) bőr fehérjékkel komplexet képeznek)

Az intracelluláris és extracelluláris antigének eltérő módon kerülnek bemutatásra



Citoszolikus út

Fagolizoszóma út



CITOTOXICITÁS

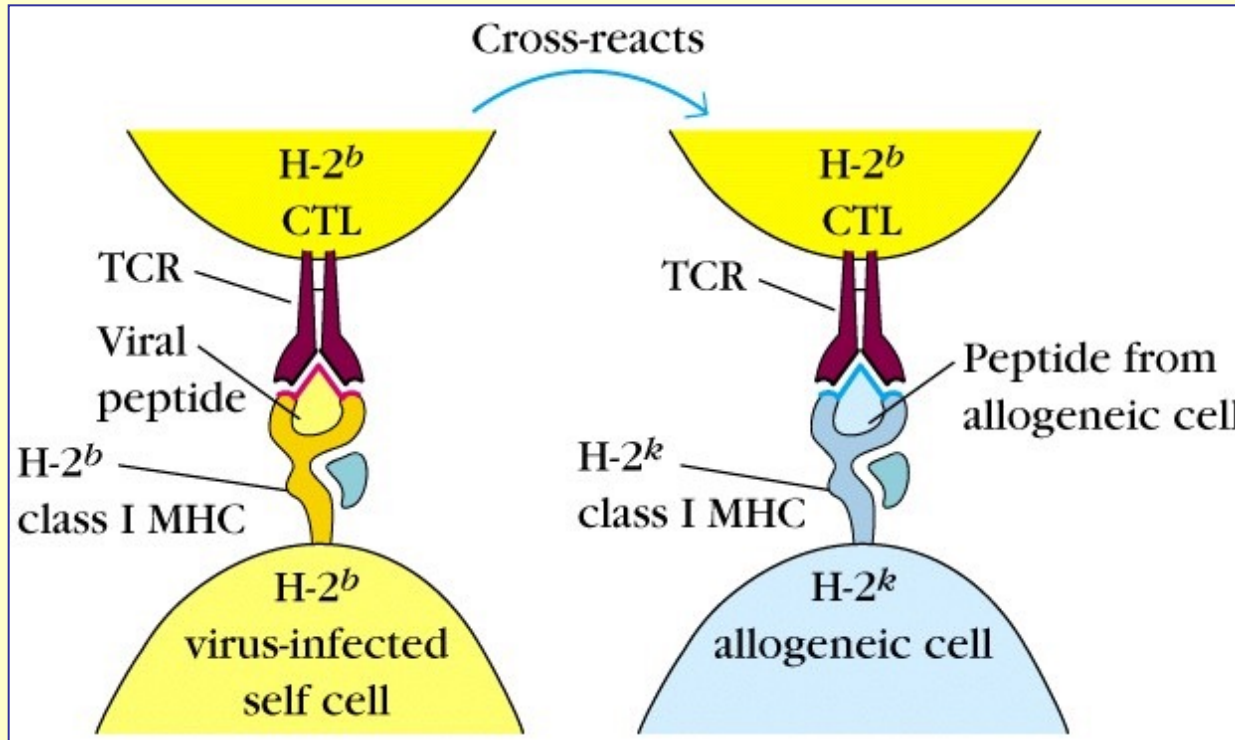
CD8+ T citotoxikus sejtek

NK sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek

NKT és MAIT sejtek

Citotoxikus CD8+T limfociták antigén felismerése

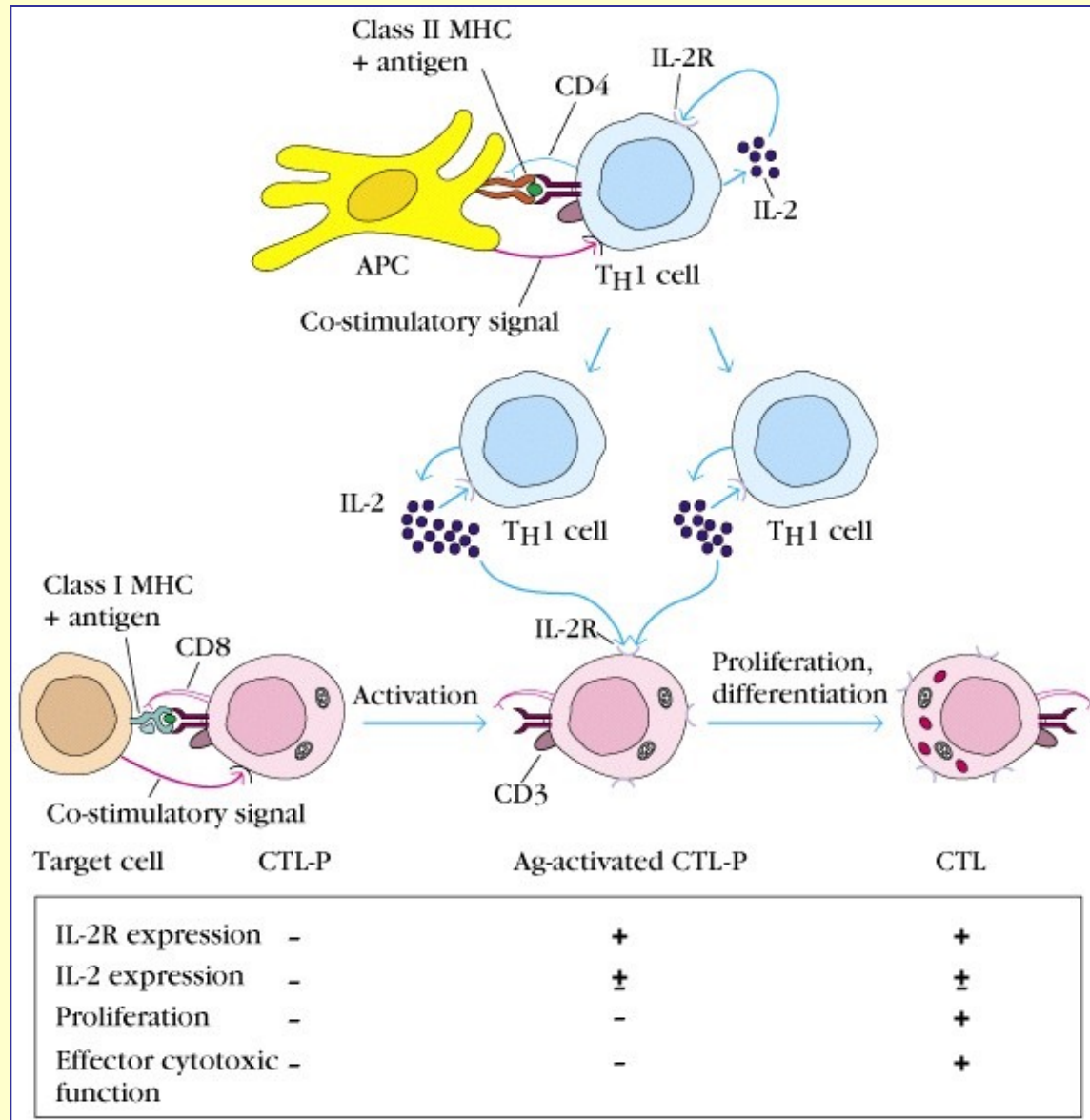


Aktivált Tc sejtek = effektor CTL

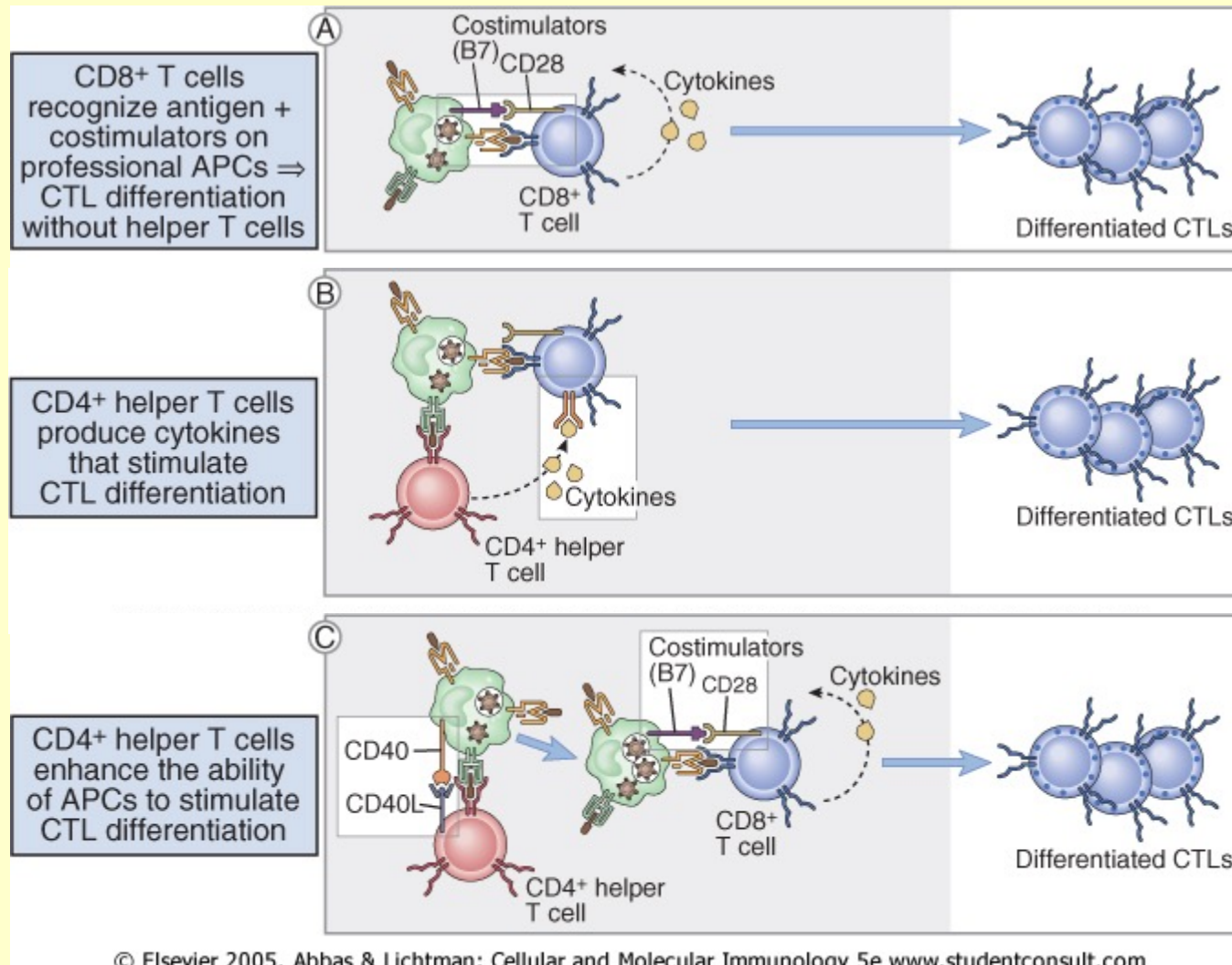
TcR $\alpha\beta$, CD8+ sejtek

MHC- I restrikcióval történő antigén specifikus felismerés

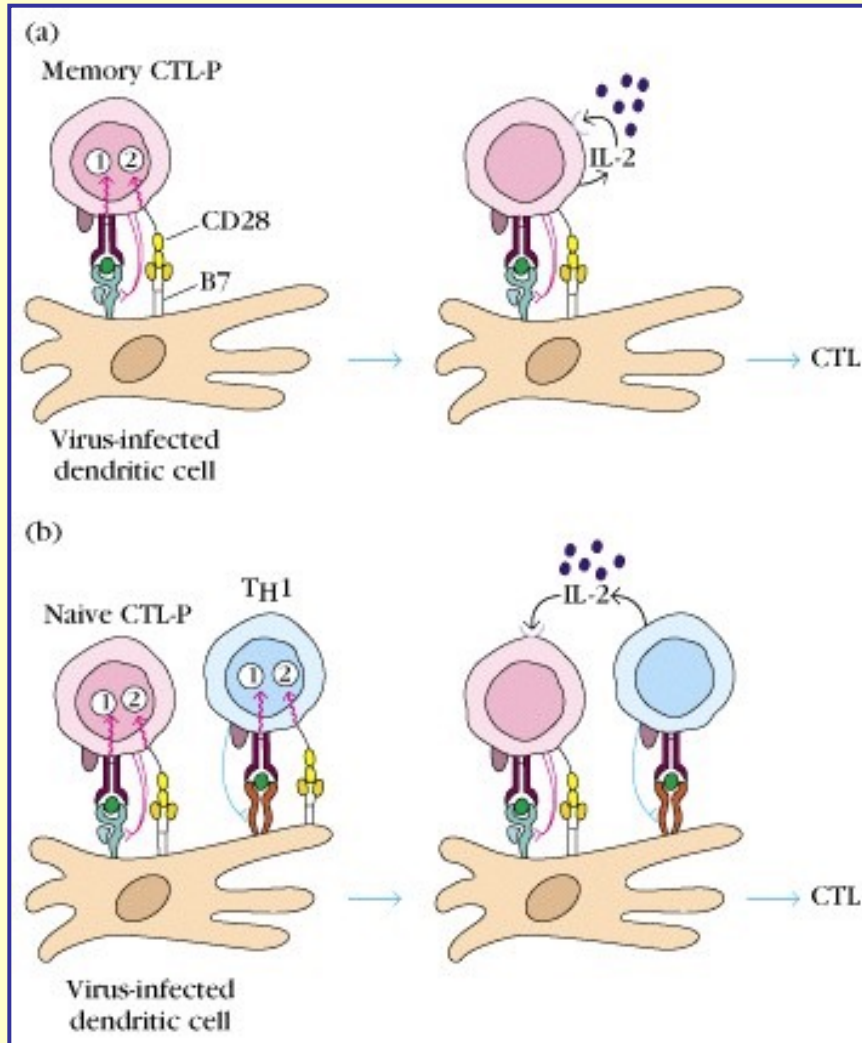
Effektor CTL kialakulása naiv Tc sejtéből:



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



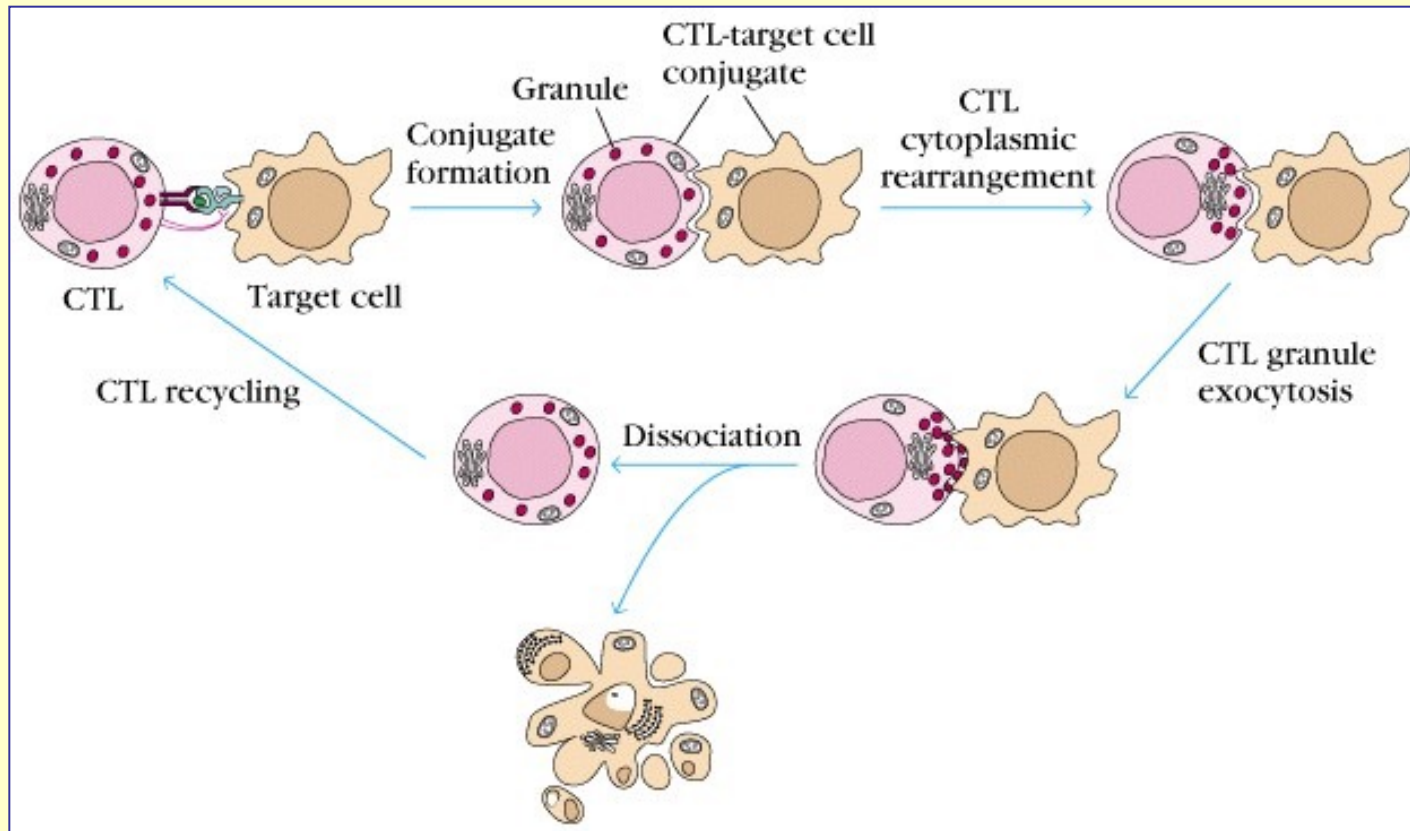
A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



Memória CTL: autokrin IL-2 termelés

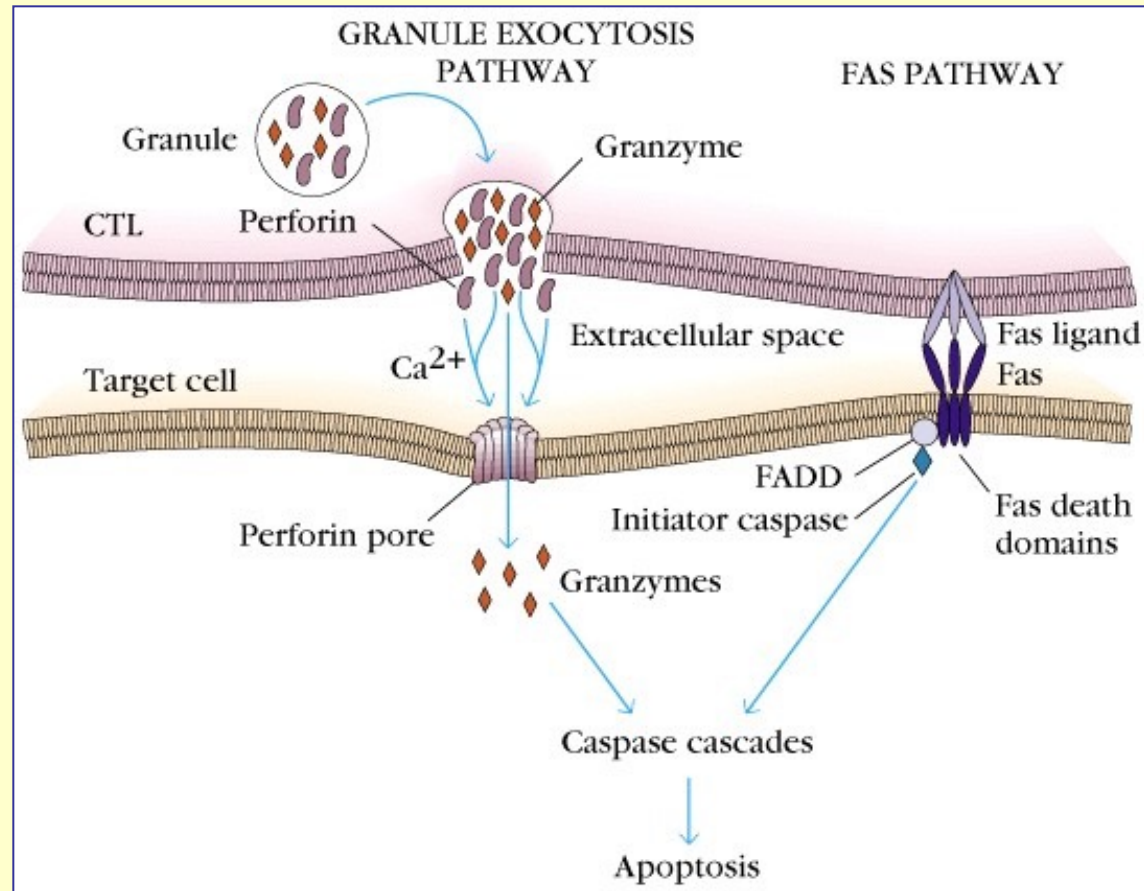
Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t

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. Dissociáció

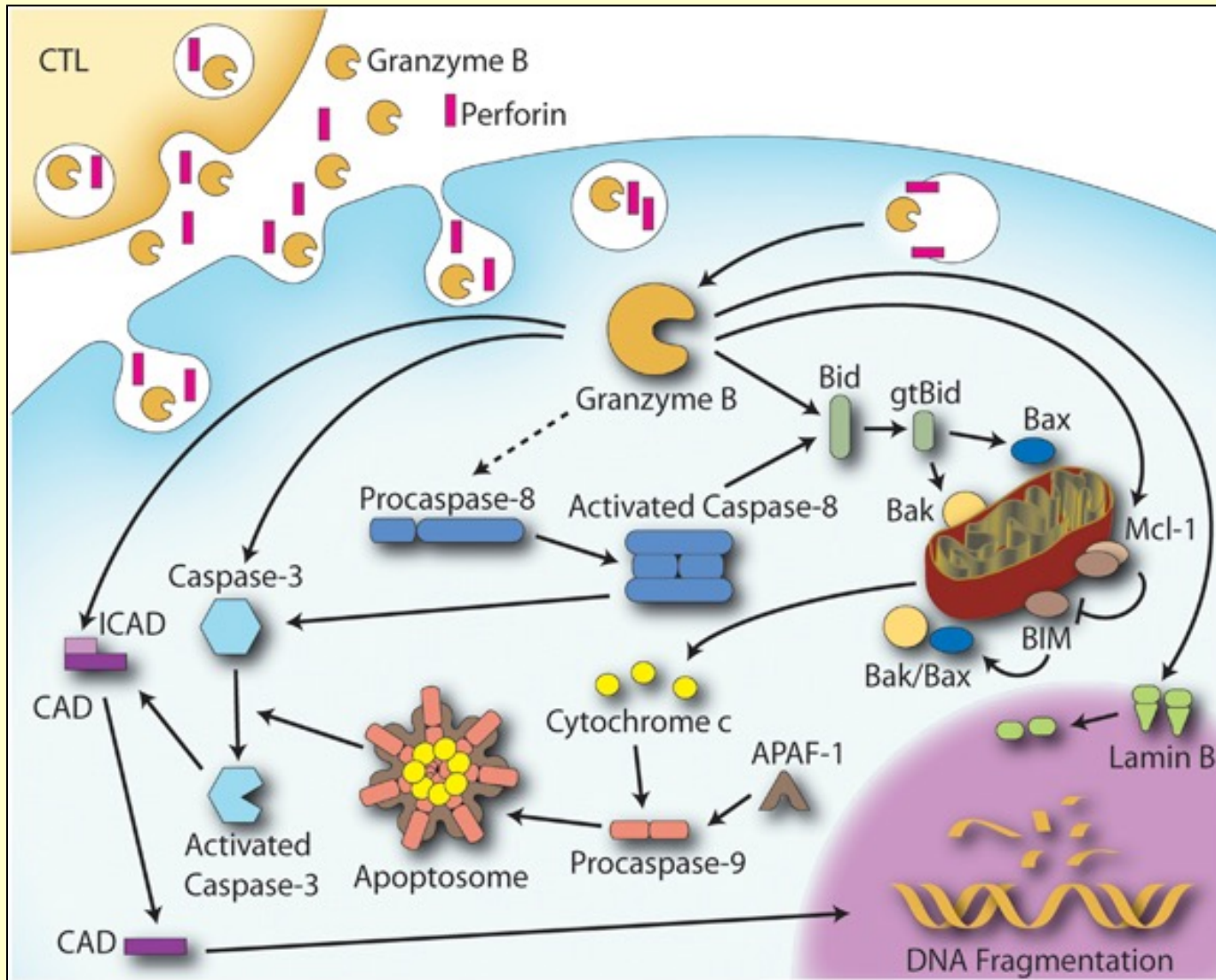
A CTL indukálta apoptosis mechanizmusa:



Soluble effectors: perforins and granzymes

Membrane-bound effectors: Fas ligand (FAS-L)

Az apoptózis indukció szekretoros mechanizmusa

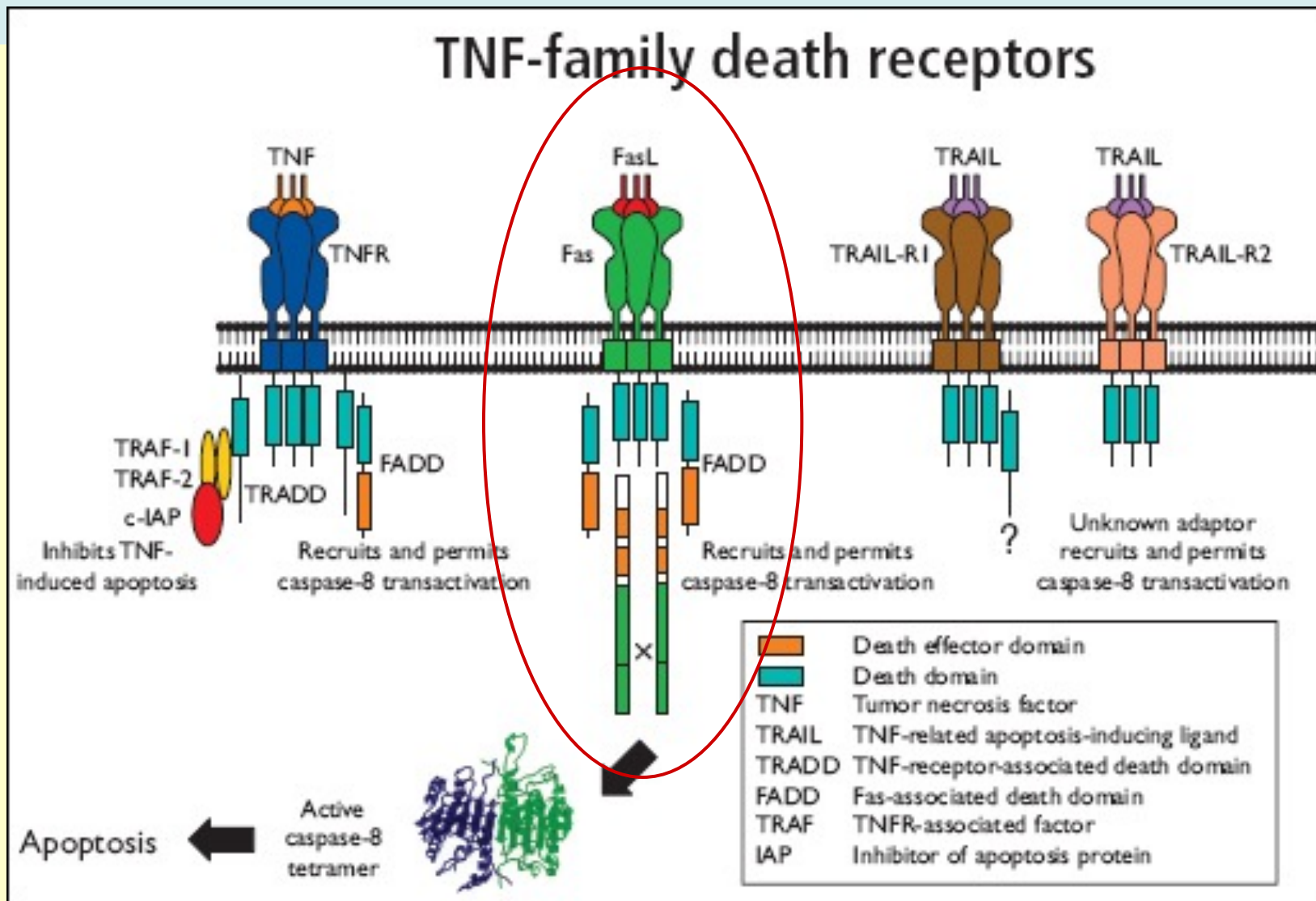


Granzyme B:

Apoptosis
indukció

Granzyme A:
DNS-
Fragmentáció

Extrinsic Apoptózis útvonal



Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

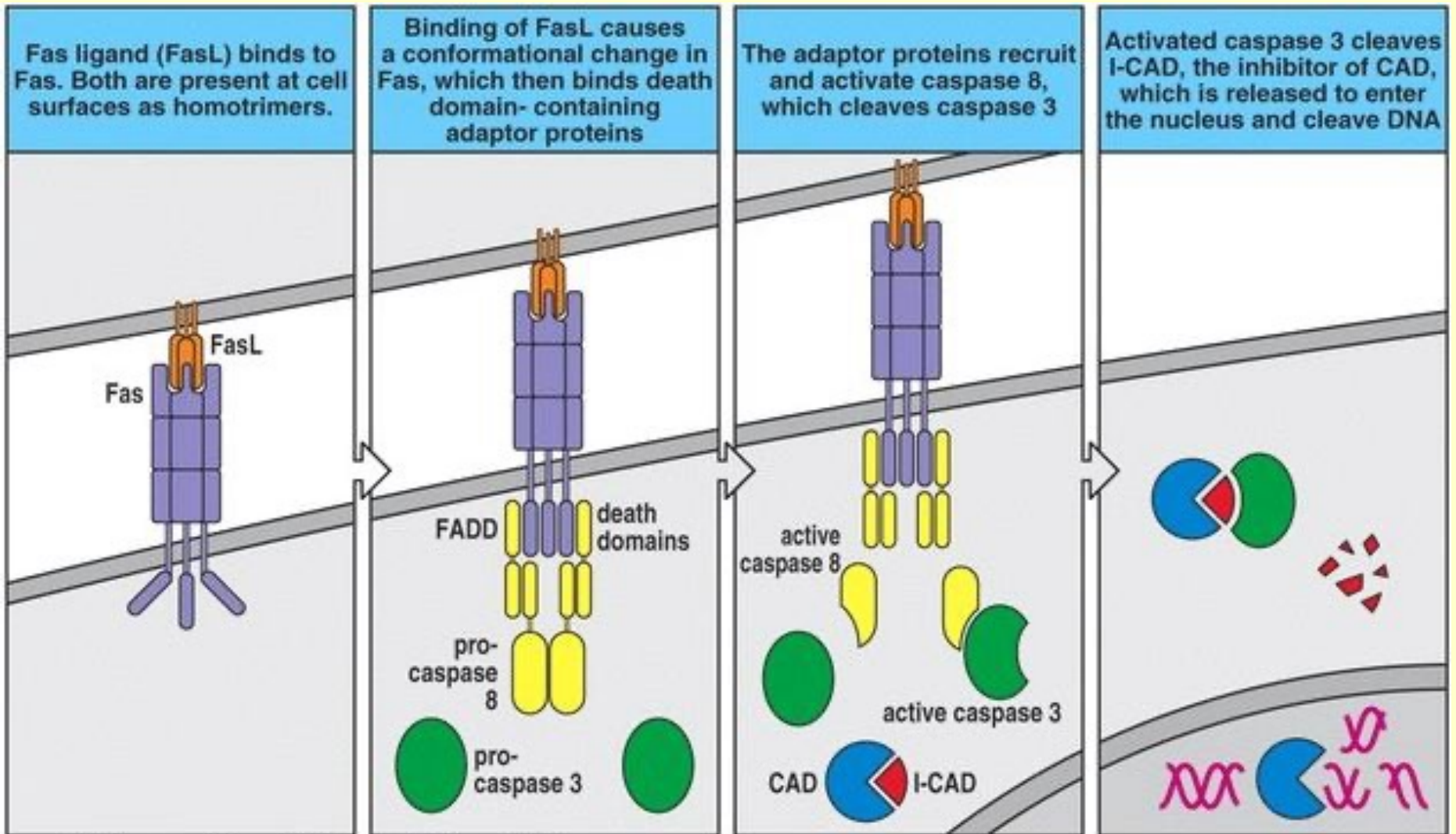


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

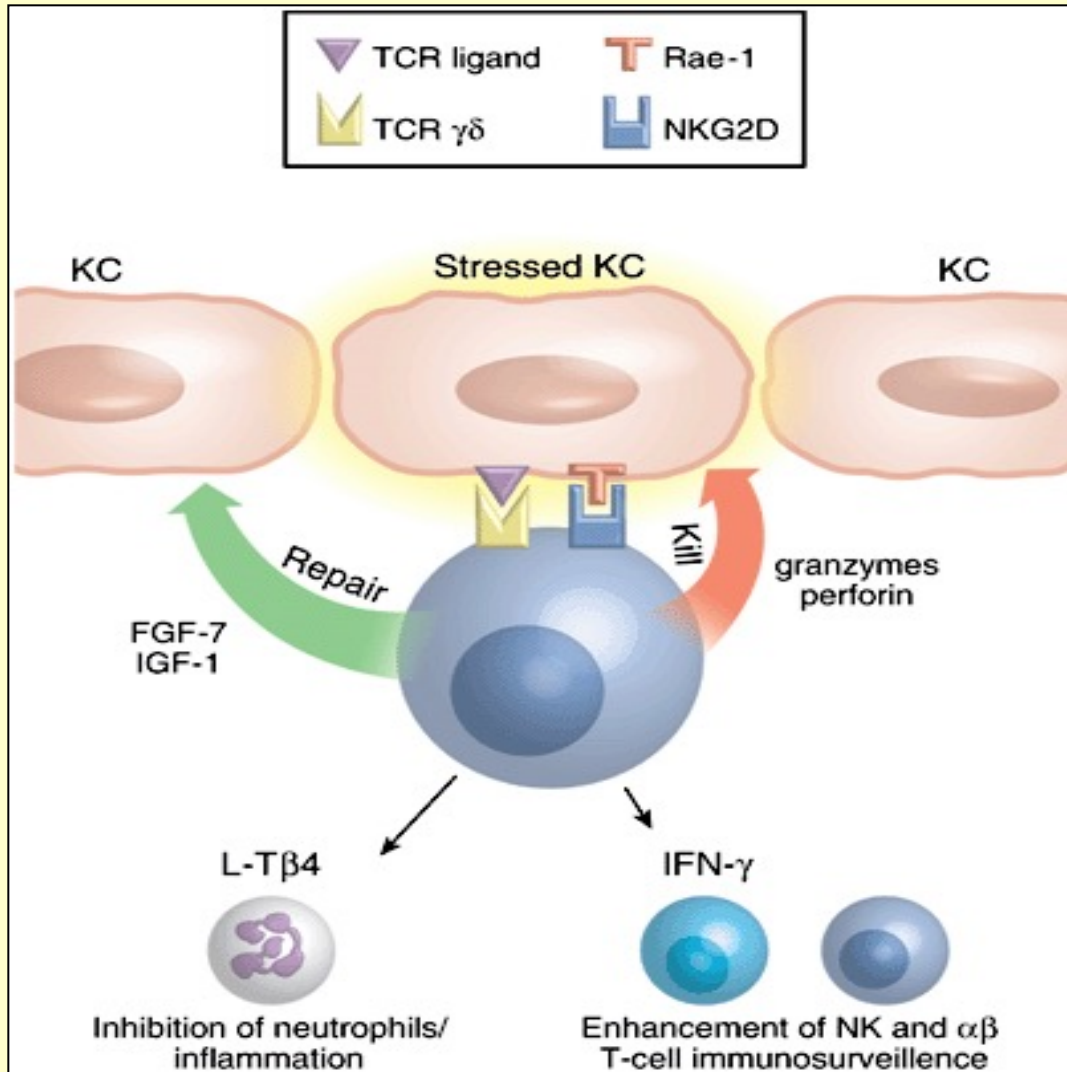
When activated by caspase-3, CAD is responsible for cleaving DNA into the characteristic ~200 bp fragments of apoptotic cells.

$\gamma\delta$ 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, foszfatidok - PRR
 - $V\gamma9V\delta2$ TcR – patogén baktériumok mintázatát ismeri fel: HMB-PP
- Funkció: sérült sejtek és mikroorganizmusok elpusztítása

$\gamma\delta$ T- sejtek



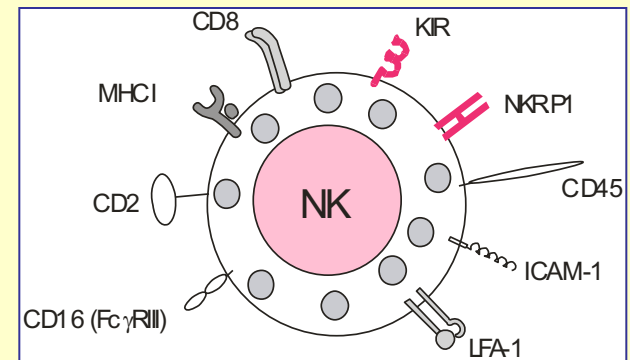
- Antigének, melyek konstitutívan jelen vannak a mikrobák és a saját sejtek felszínén:

Phospho-Ligandok,
Virusfehérjék, Hősokk fehérjék

- Indukált Antigének: nem-klasszikus MHC-Ib-(MICA, MICB) osztály

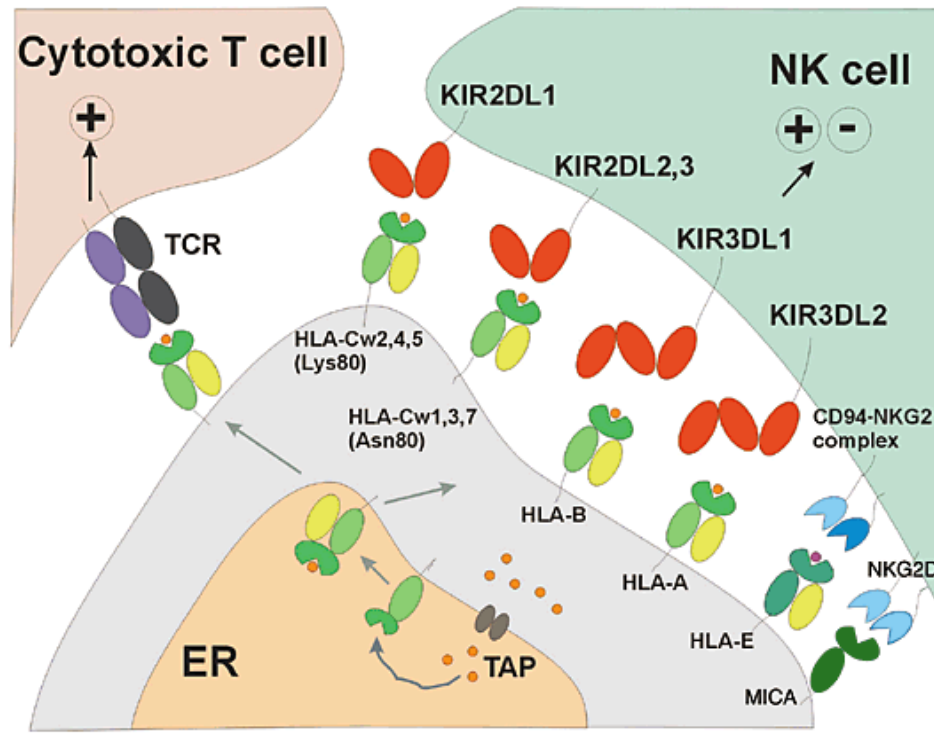
Natural killer sejtek (NK)

- 10-15%a a perifériás limfocitáknak = LGL cells
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+, CD16+ (Fc γ RIII) CD56+,
- Veleszületett immunválasz sejtje, de IL-2, IL-12, INFgamma hatására aktiválódik
- Citokint termel: INF γ \rightarrow immunreguláció (Th1)
- **Funkció: korai** válasz egyes vírus, intracelluláris baktérium és tumor sejt ellen

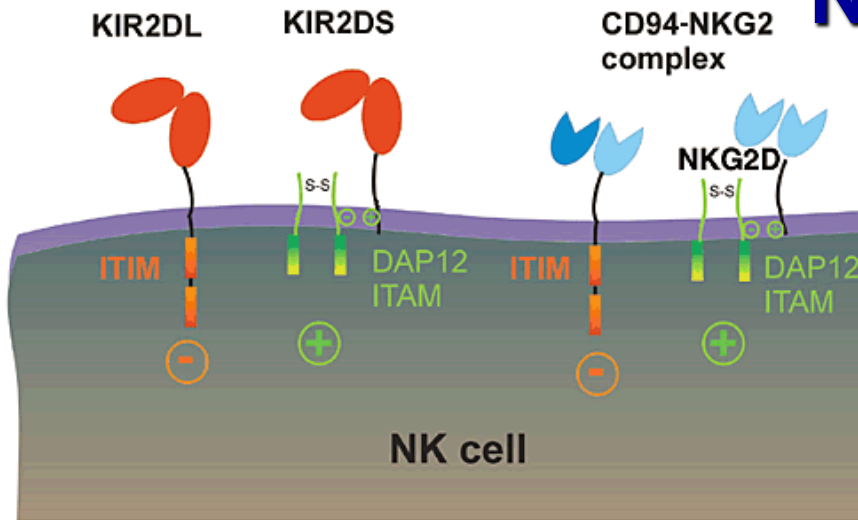


- **NK-sejt receptorok:**
- **Killer inhibitory receptors (KIR):** normal saját MHC-I felismerés
- **Killer activatory receptors (KAR):** aberráns glycosylációt ismer fel a tumor vagy virussal fertőzött sejteken

a

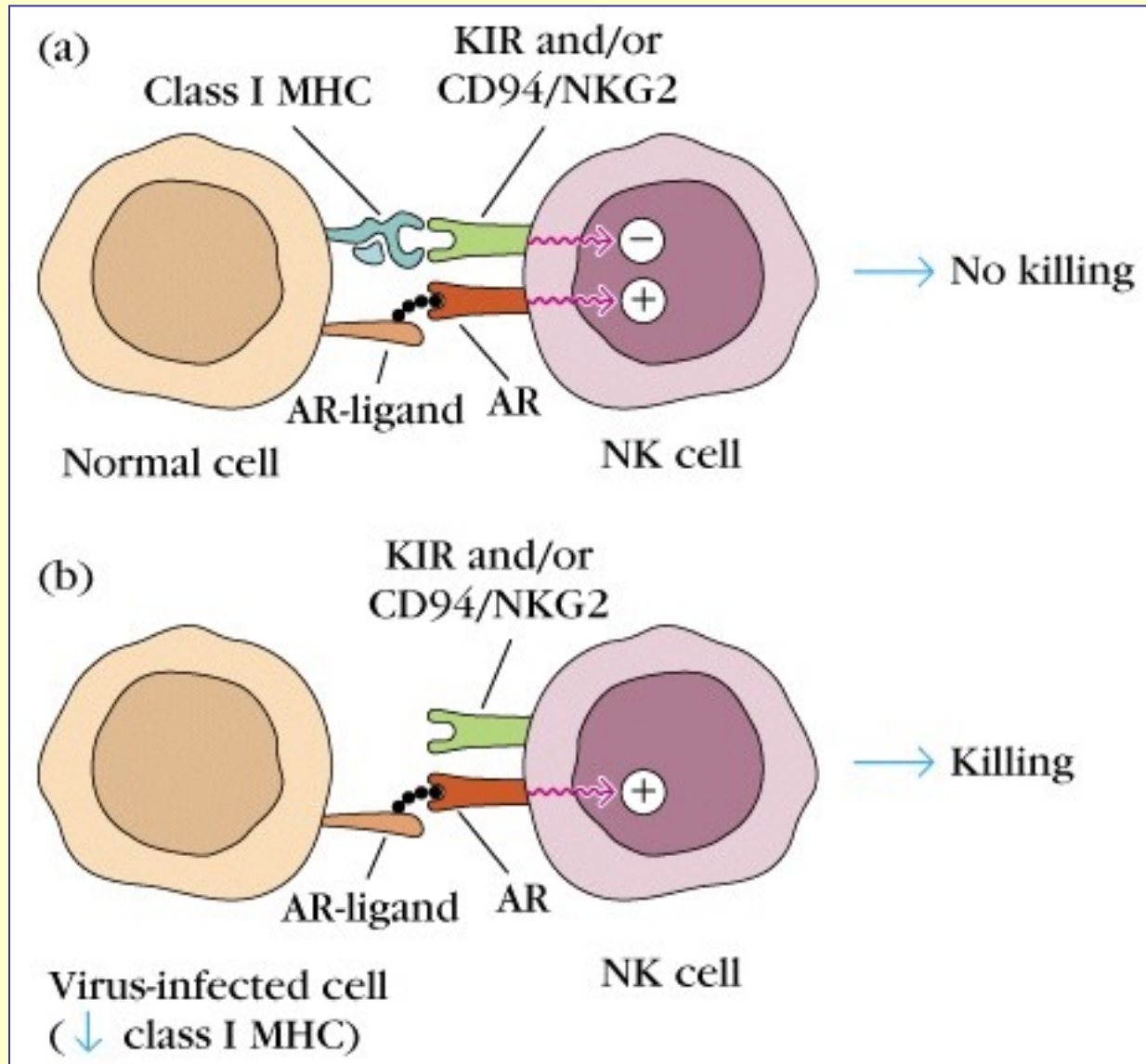


b



NK sejt receptorok:

Az NK sejt aktiváció ellentétes szignál modellje



Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

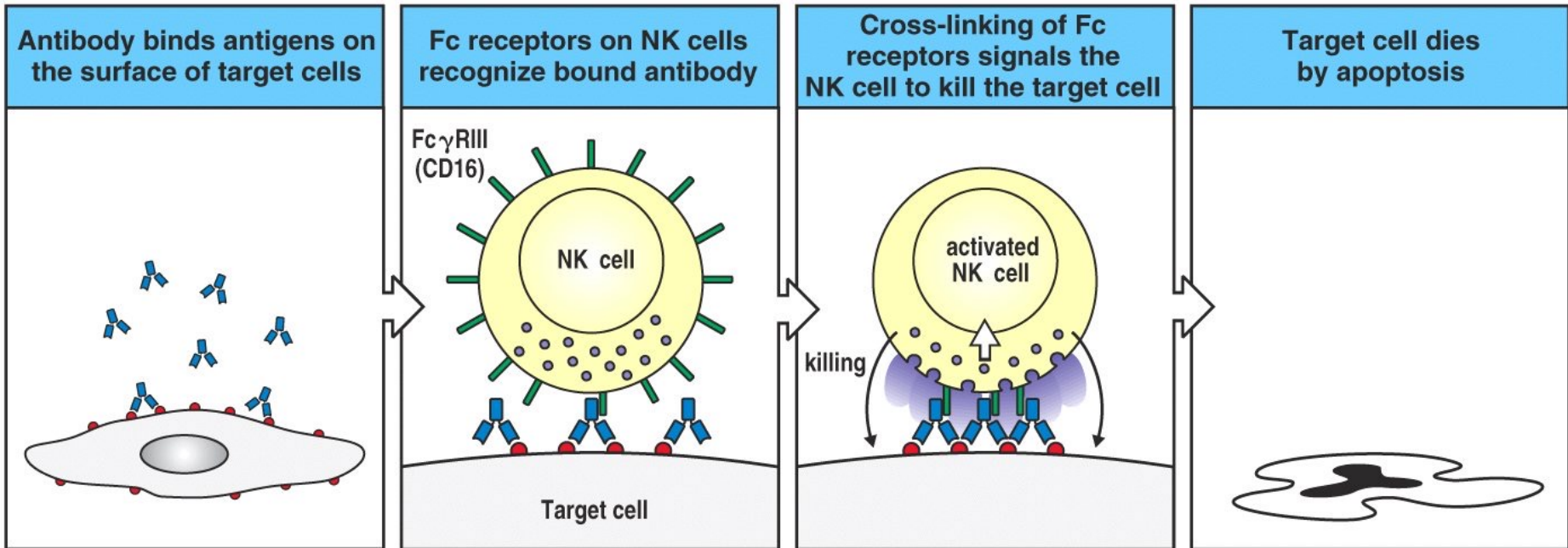


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Natural Killer T sejtek = NKT

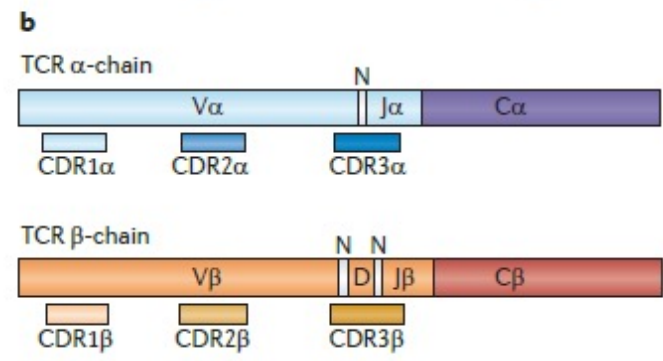
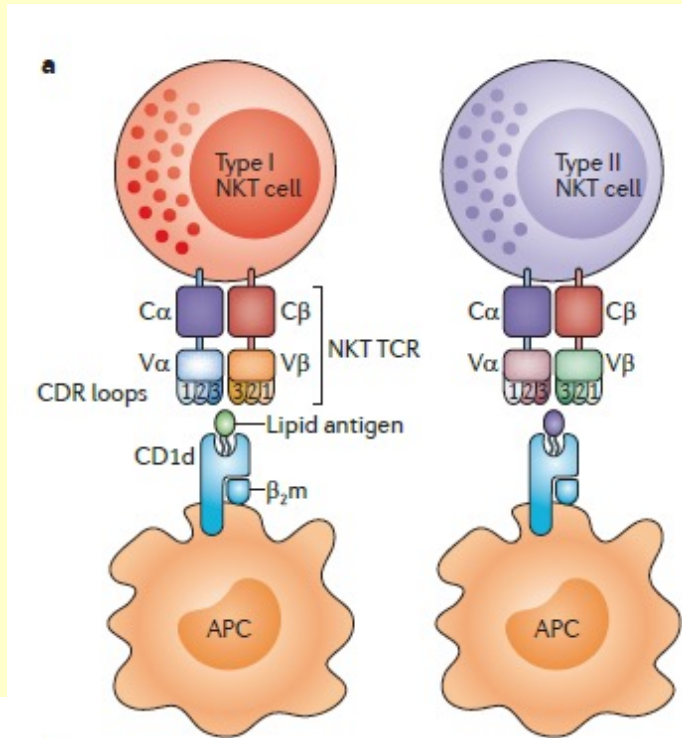
- A perifériás vér T sejtjeinek 0,2%-a
- **Antigén felismerés:** a nem-polimorf **CD1d** által bemutatott **lipidek** és **glycolipidek**
- **Markerei:** invariáns $\alpha\beta$ TcR (iV α 24-J α 18) limitált specifitással CD4, DN vagy CD8 $\alpha\alpha$ + NK markerek: NK1.1, CD56, CD16+ CD161 (NKRP1)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

	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

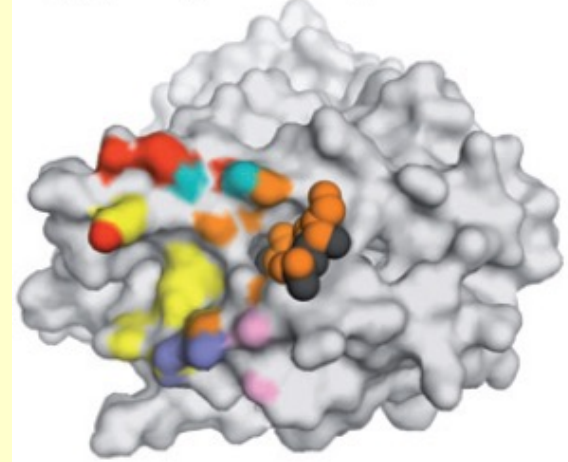
Natural Killer T cells = NKT

invariáns Va24-Jα18
a human DN T
sejteken

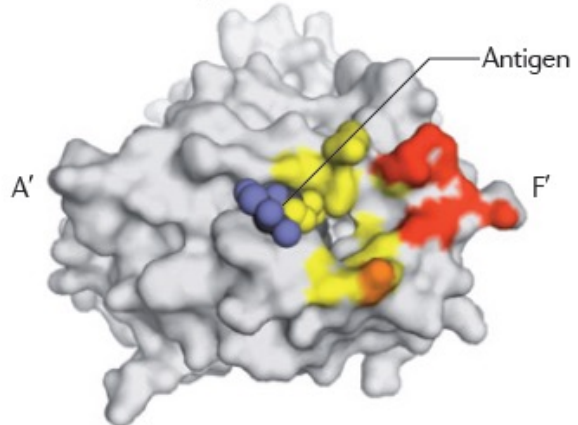
Galactozid-Ceramid
Sulphatid felismerés



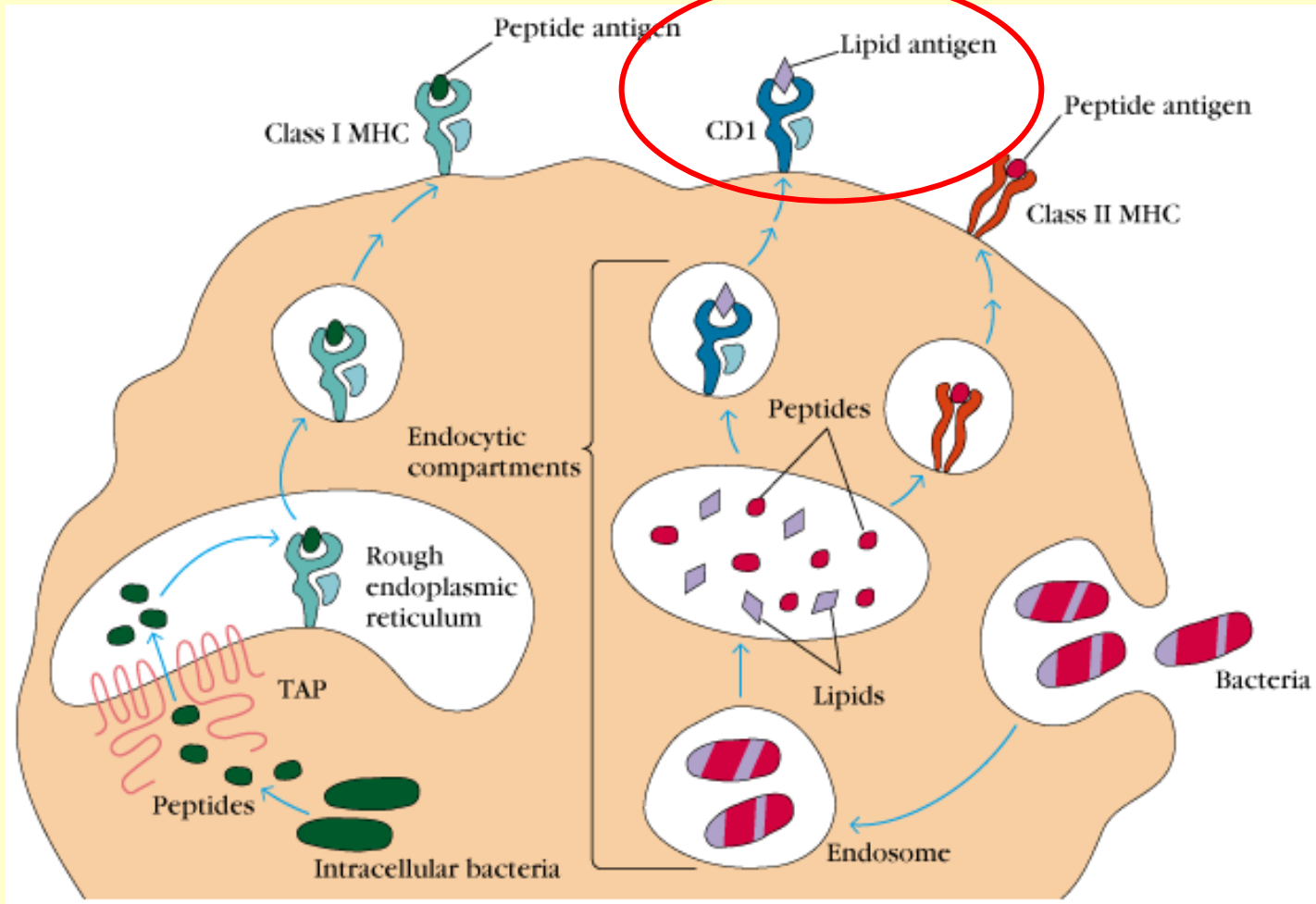
Vα1Jα26-Vβ16 TCR-sulphatide-CD1d

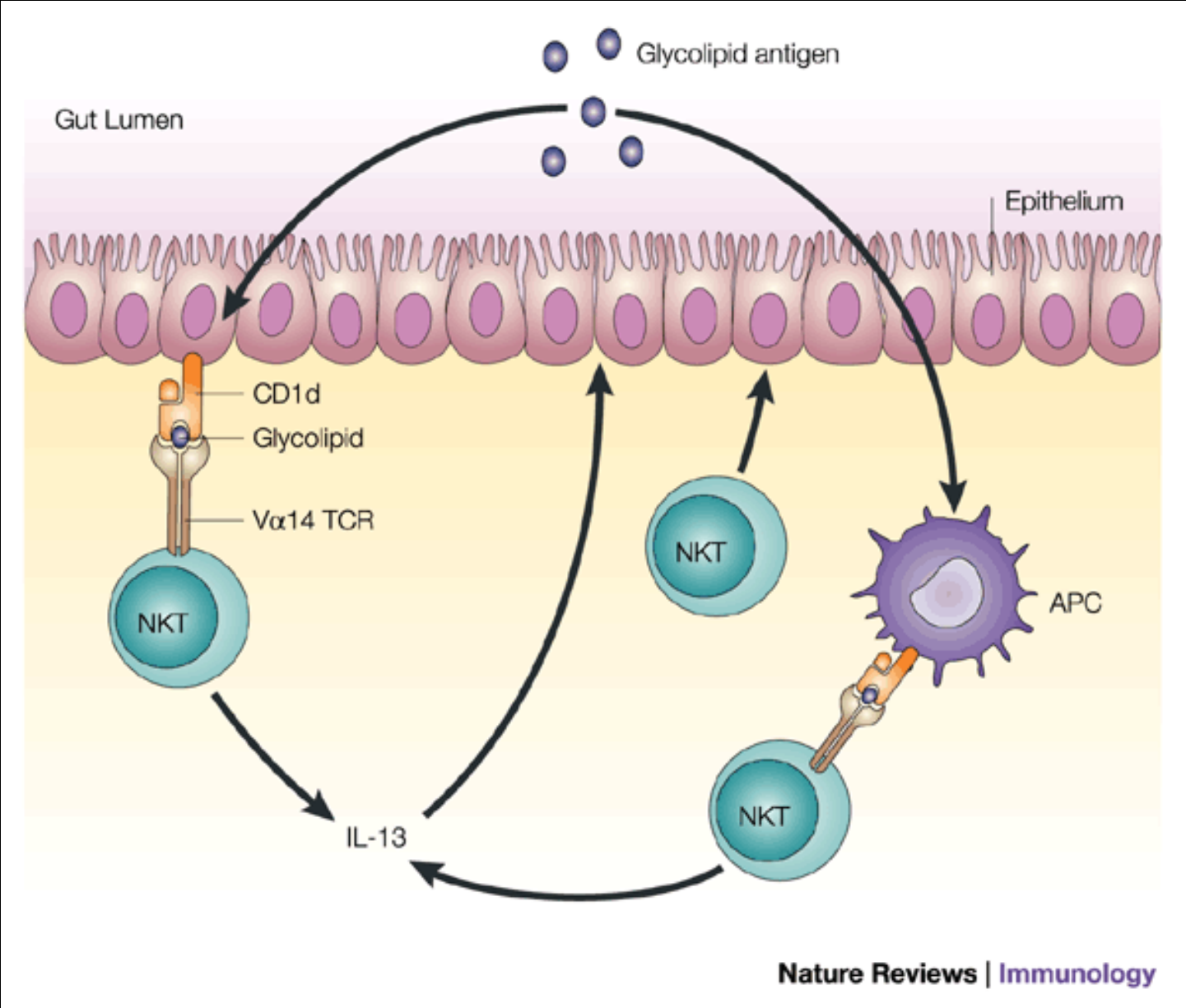


a Va24Jα18-Vβ11 TCR-αGalCer-CD1d

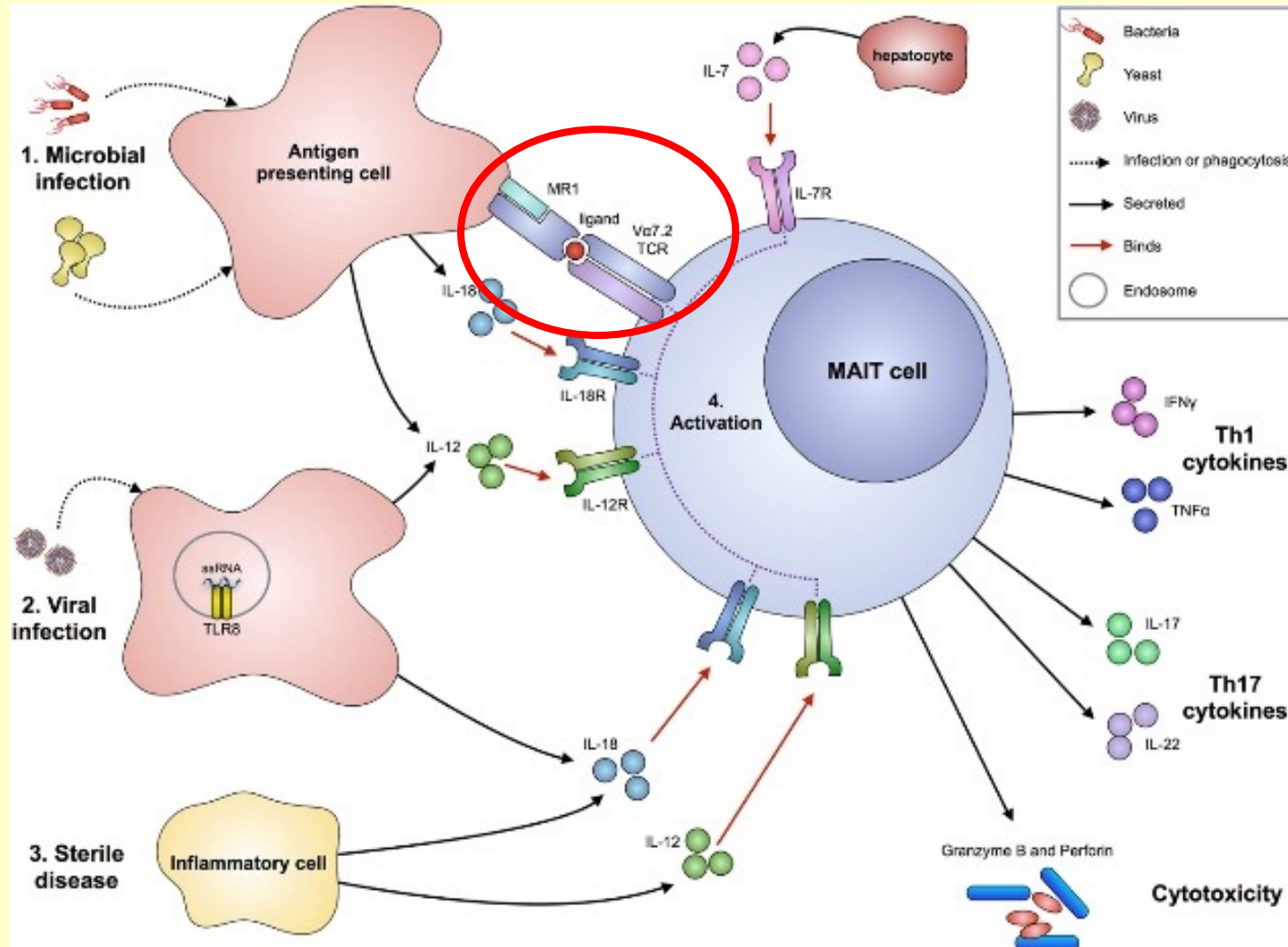


Bacteriális lipid antigének bemutatása CD1-el és MR1-el





Mucosa-asszociált invariáns T sejtek (MAIT)

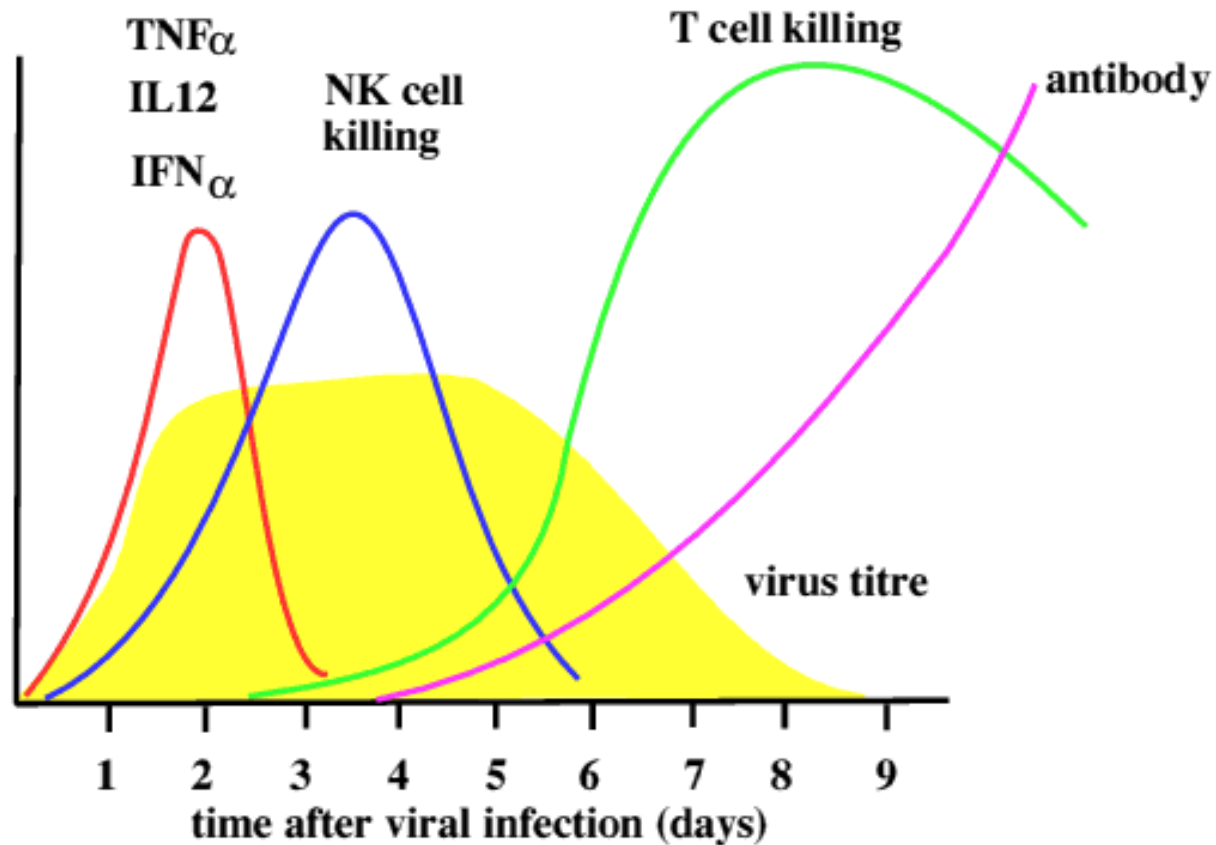


Mucosa-associated invariant T cells (MAIT)

- MAIT cells recognize MR1 and the associated microbial ligands on resident APCs, such as macrophages, dendritic cells or B cells, or directly on intestinal epithelial cells.
- In the absence of inflammation, MAIT cells participate in the control of the commensal flora or food-borne antigens by modulating APC function, or by regulating epithelial cell homeostasis and secretion of antimicrobial molecules.
- In case of bacterial invasion, however, the provision of the MR1-bound ligands to infected epithelial cells or APCs, in an inflammatory context (production of IL-18, IL-12 or IL-23, for which MAIT cells have receptors) induce production of IFN- γ by MAIT cells to prevent intracellular bacterial replication.
- Under certain conditions, MAIT cells can also secrete granzymes and other cytotoxic molecules to kill potential target cells, or IL-17 to activate innate immune cells such as neutrophils.

A vírusok elleni celluláris immunválasz időkinetikája

Cytokines and NK cells combine to provide early defense against virus infections



Virus-infected host cells



IFN- α , IFN- β

Induce resistance to viral replication
in all cells

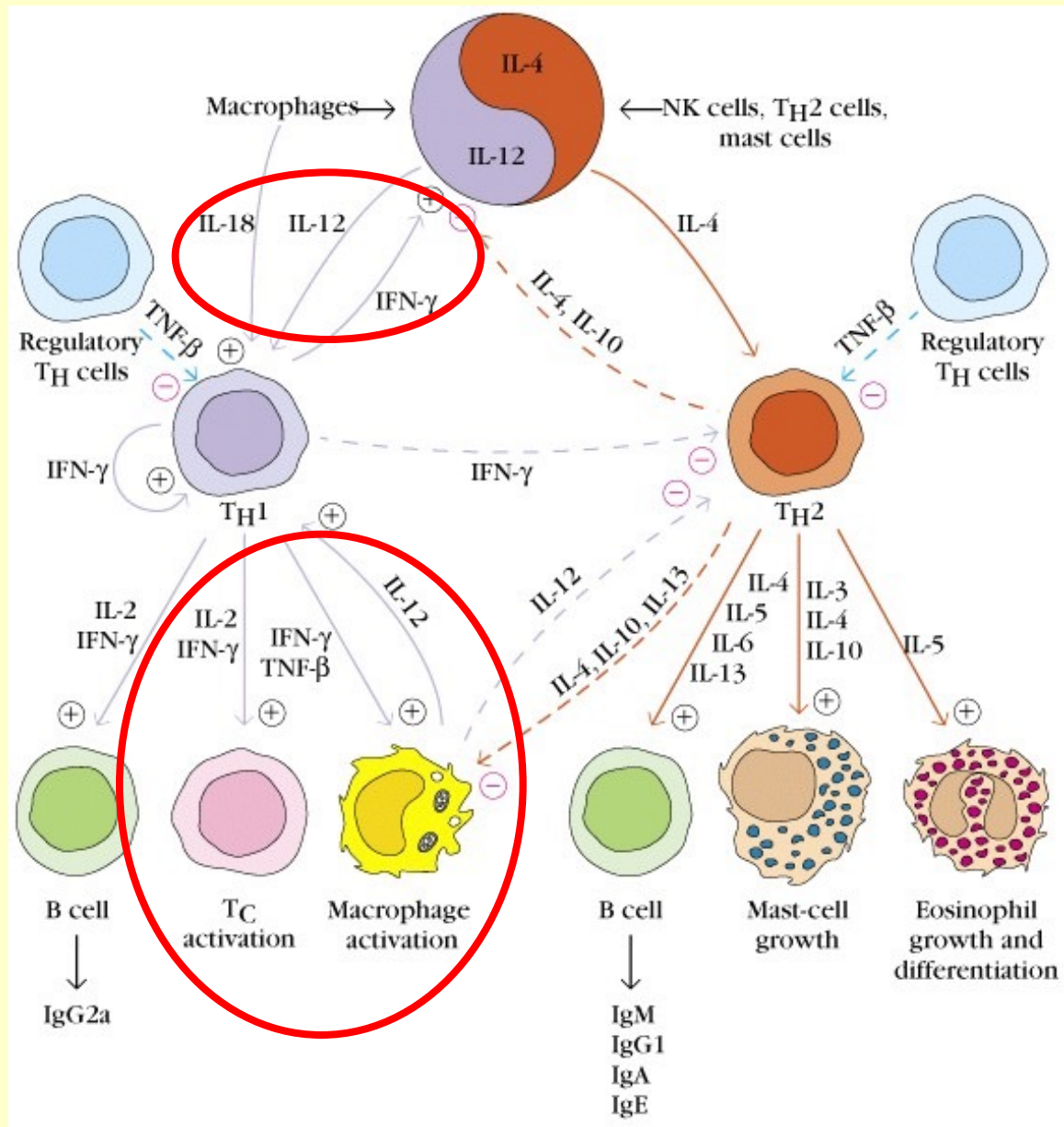
Increase MHC class I expression and antigen
presentation in all cells

Activate NK cells to kill virus-infected cells

**T_H sejt mediálta makrofág
aktiváció**

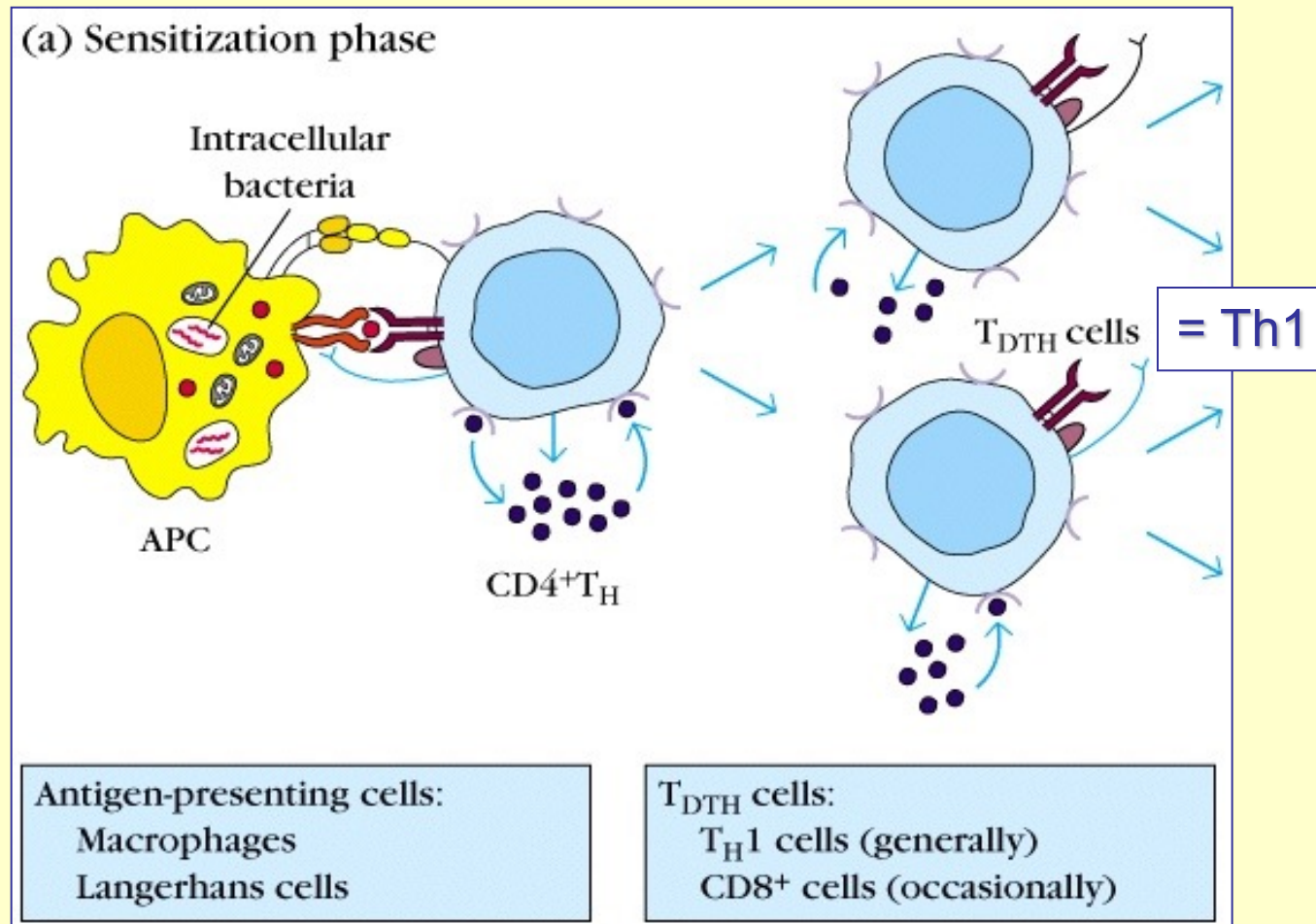
**Késői típusú
hyperszenzitivitás = DTH**

Th1 aktiválja a celluláris immunválaszt

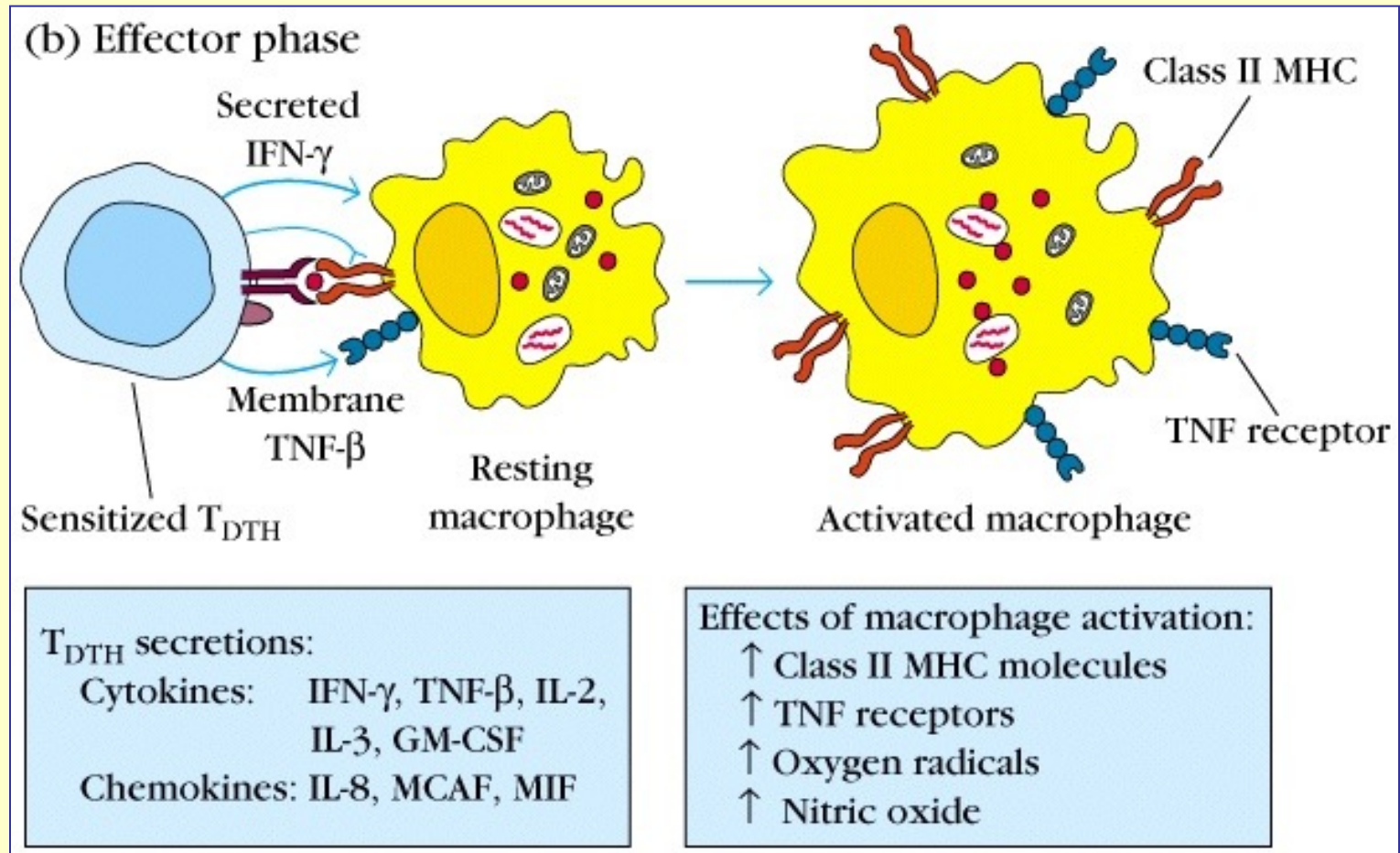


Az intravezikuláris mikroorganizmusok ellen kialakuló immunválasz: DTH

I. Szenzitizáció: első antigén kontaktus



II. Effector fázis – citokinek szerepe



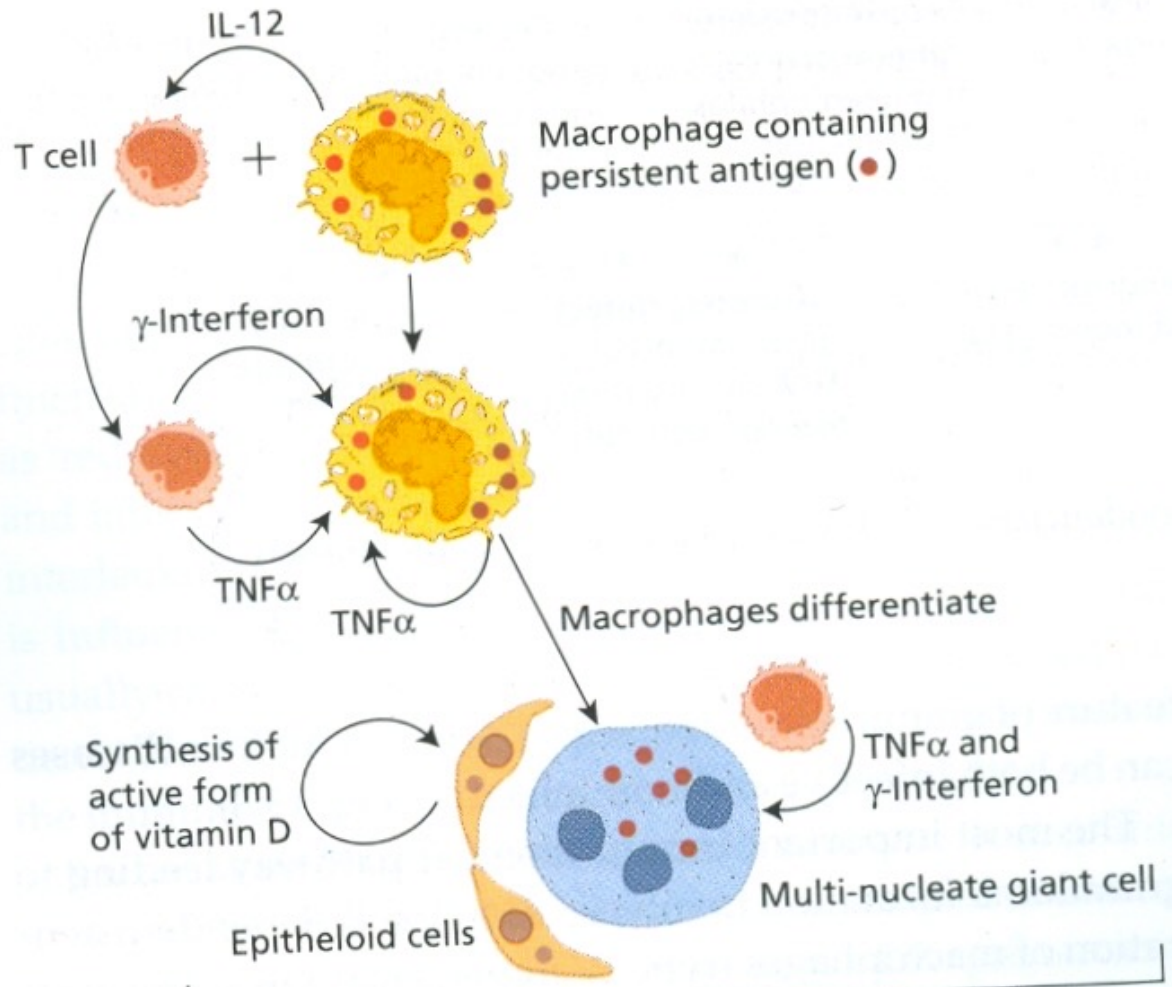
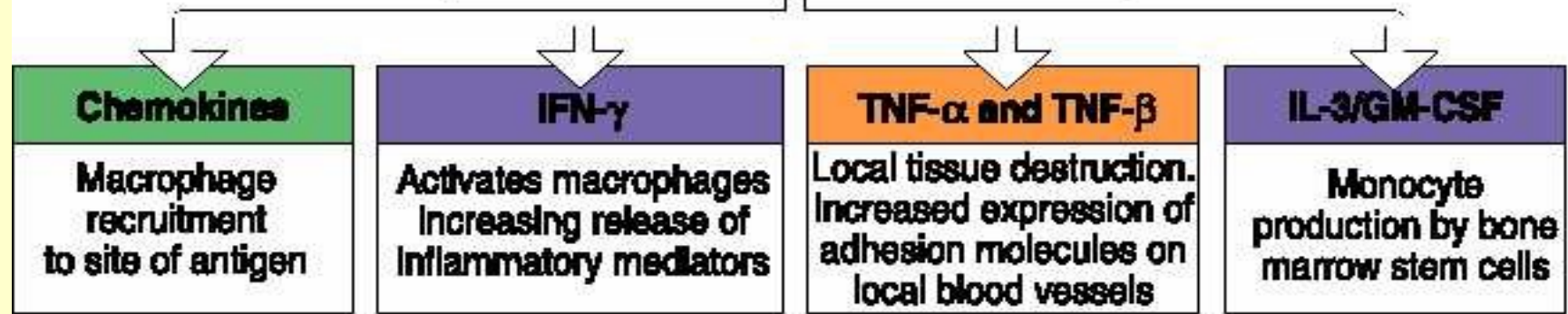
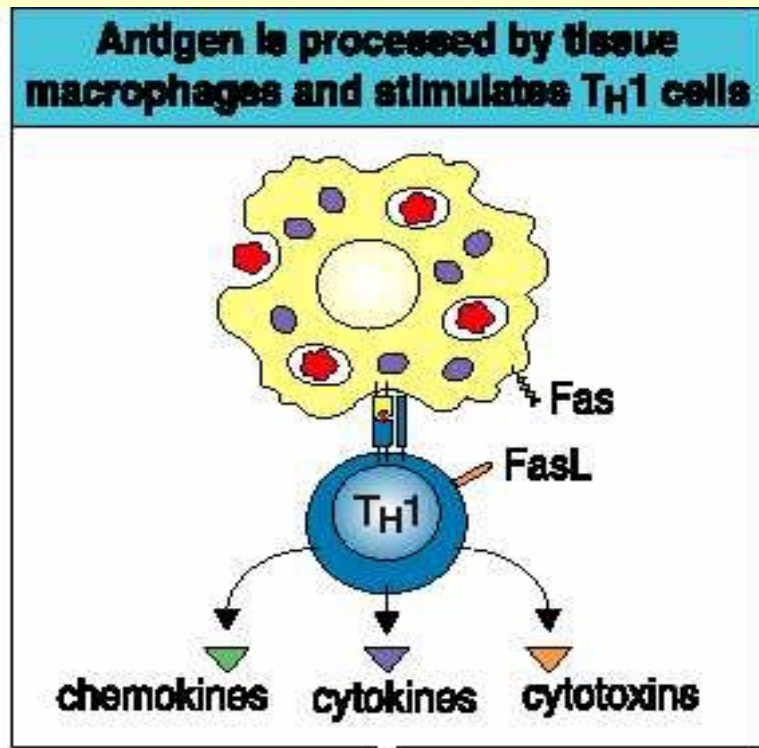
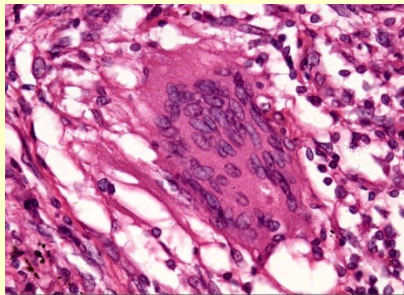
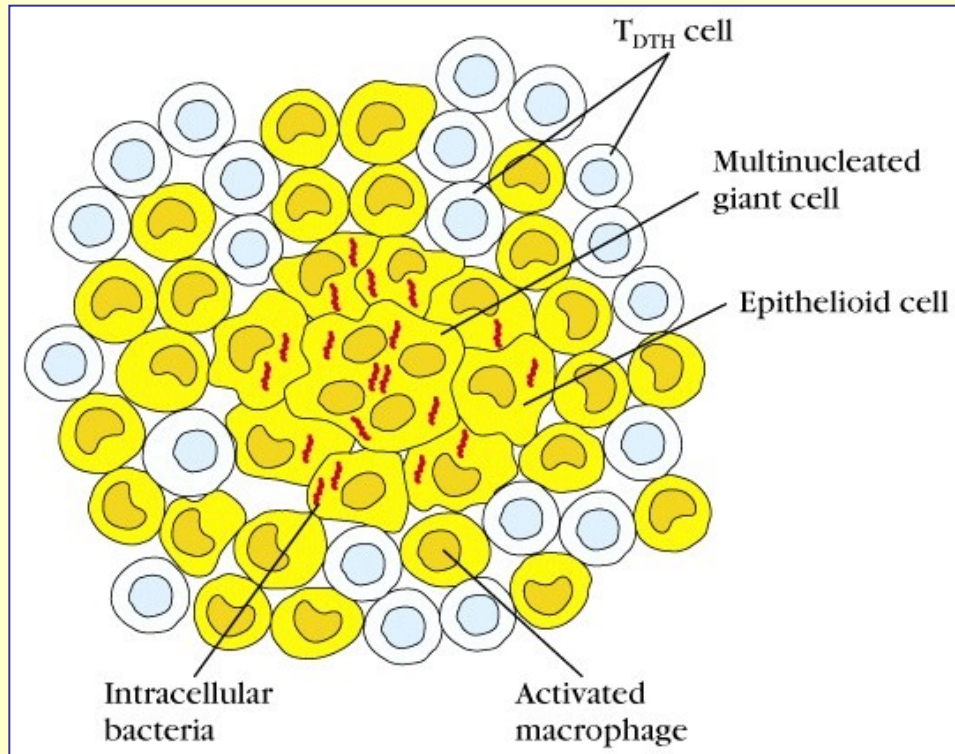


Figure 10.34

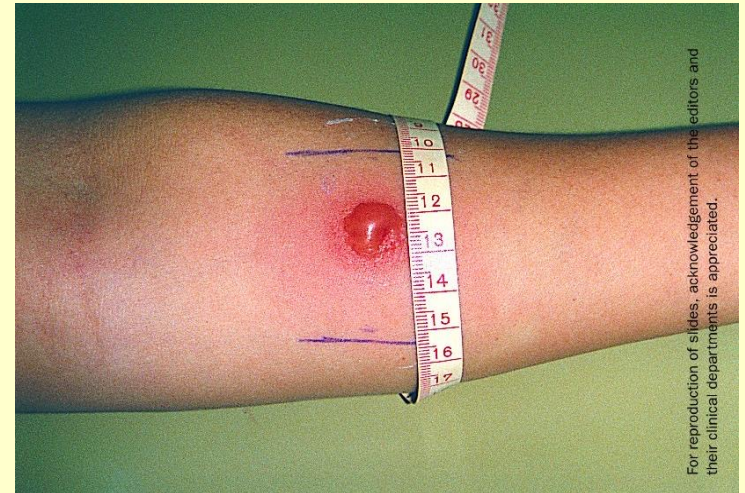
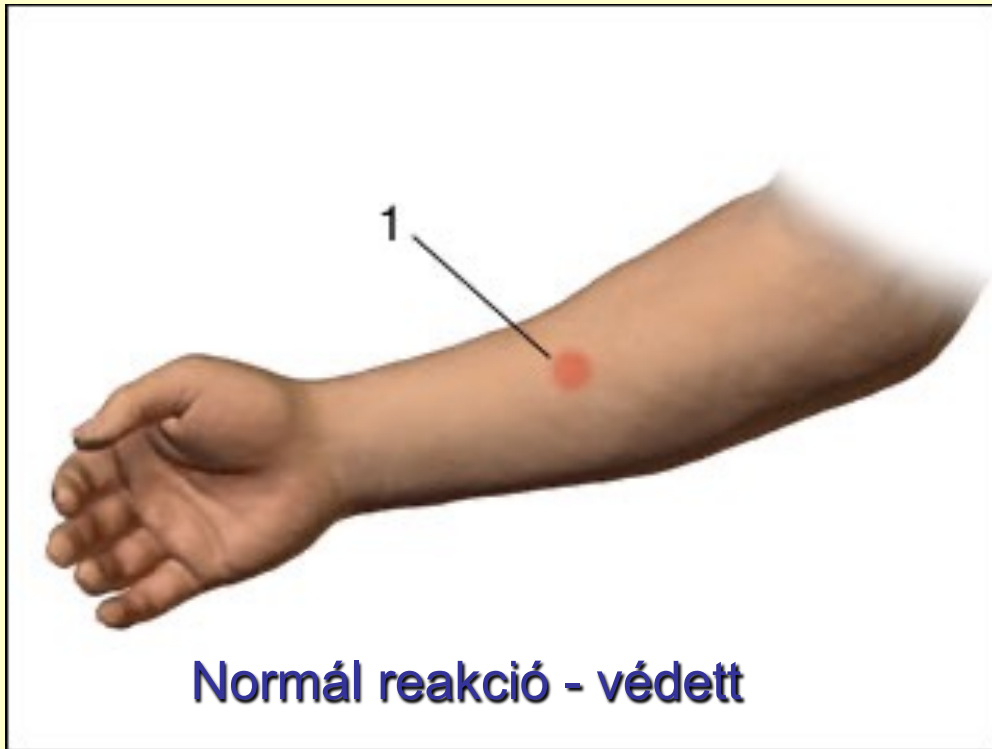


Krónikus DTH – granulóma képződés



Miliaris tuberculosis

Tuberkulin bőrteszt



**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

