

Immunológia Alapjai

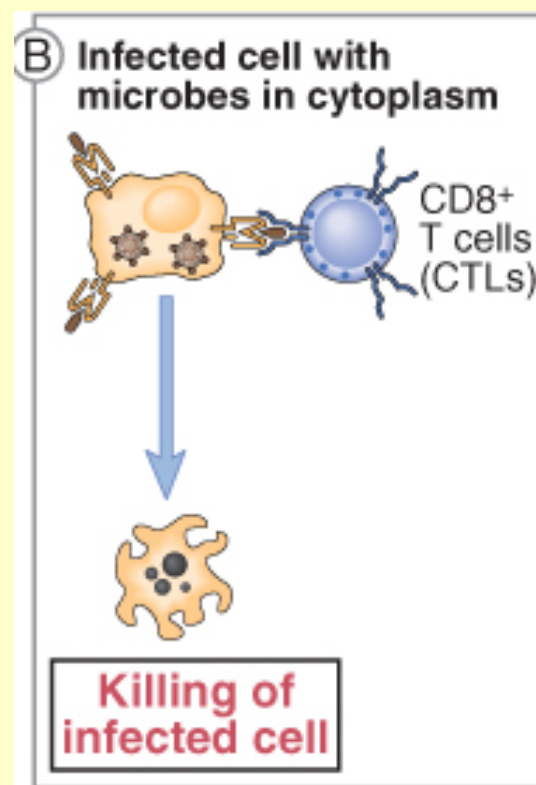
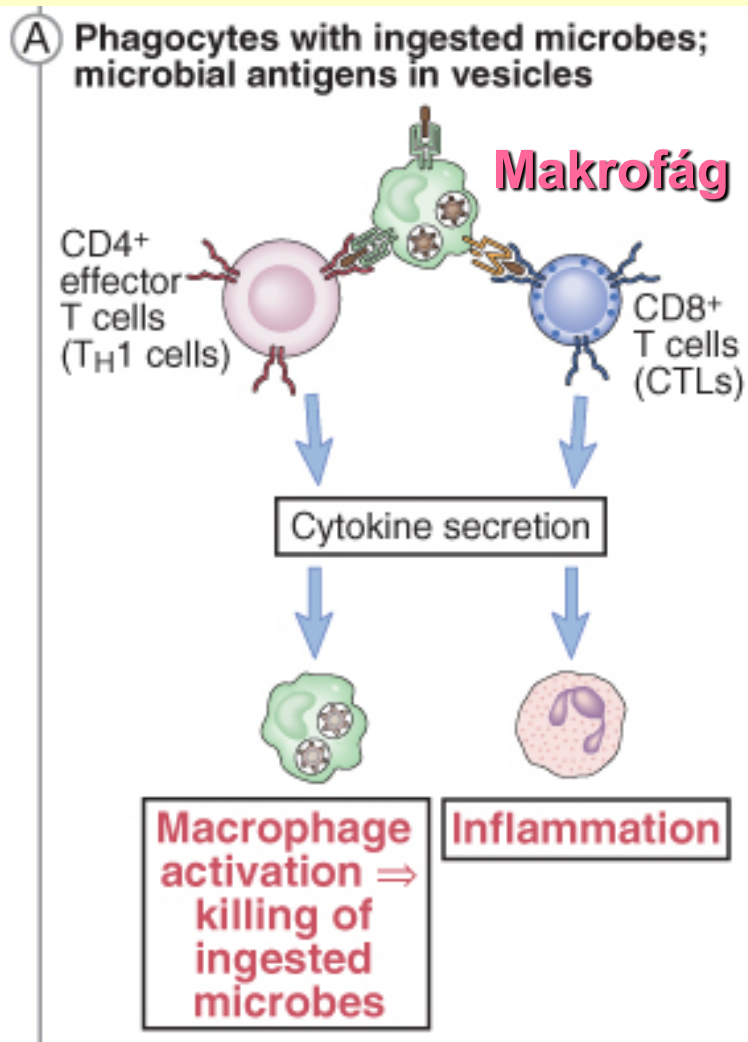
**A sejt-mediálta immunválasz effektor mechanizmusai
(CMI):**

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

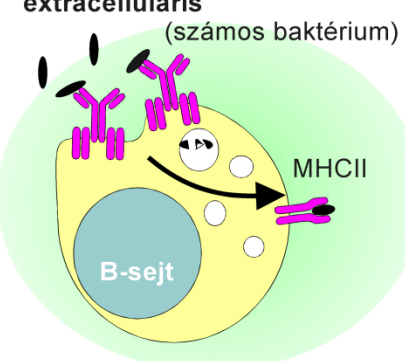
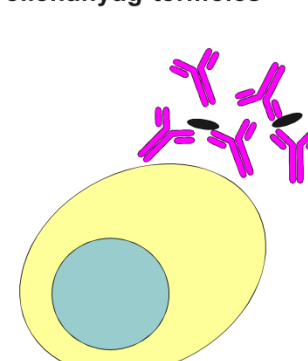
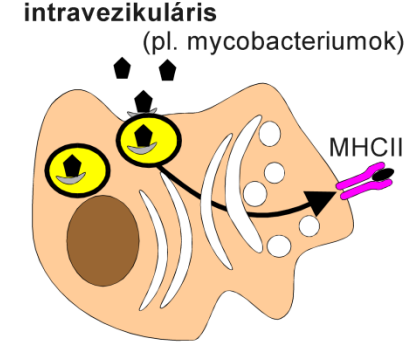
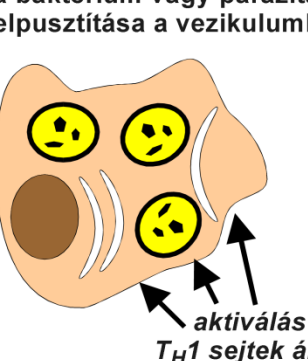
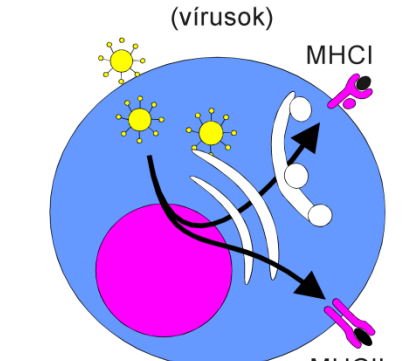
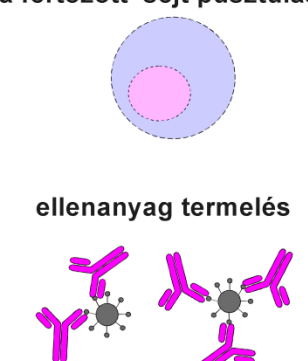
Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

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

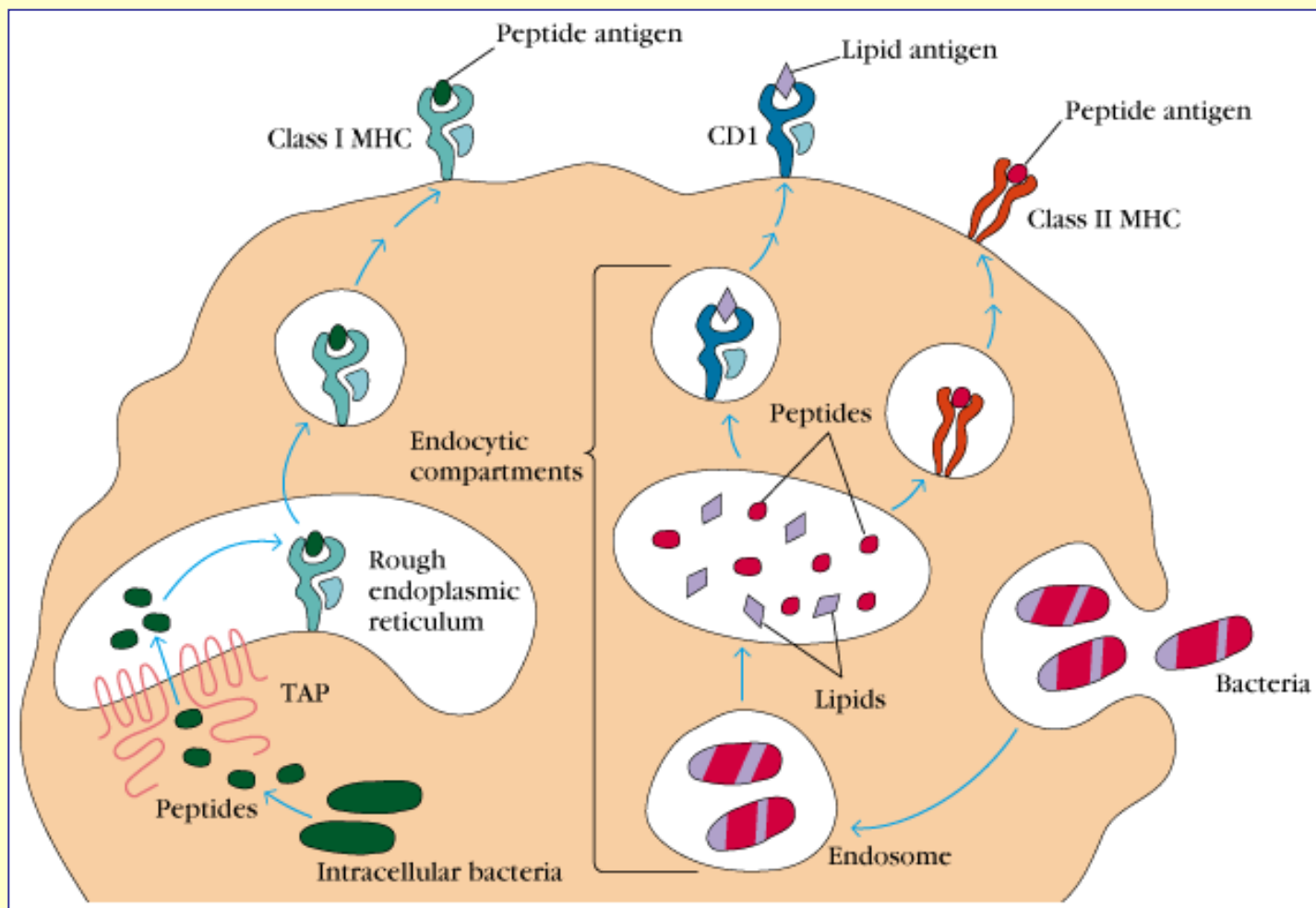
A T sejt mediálta immunreakciók típusai



see: Cellular and Molecular Immunology

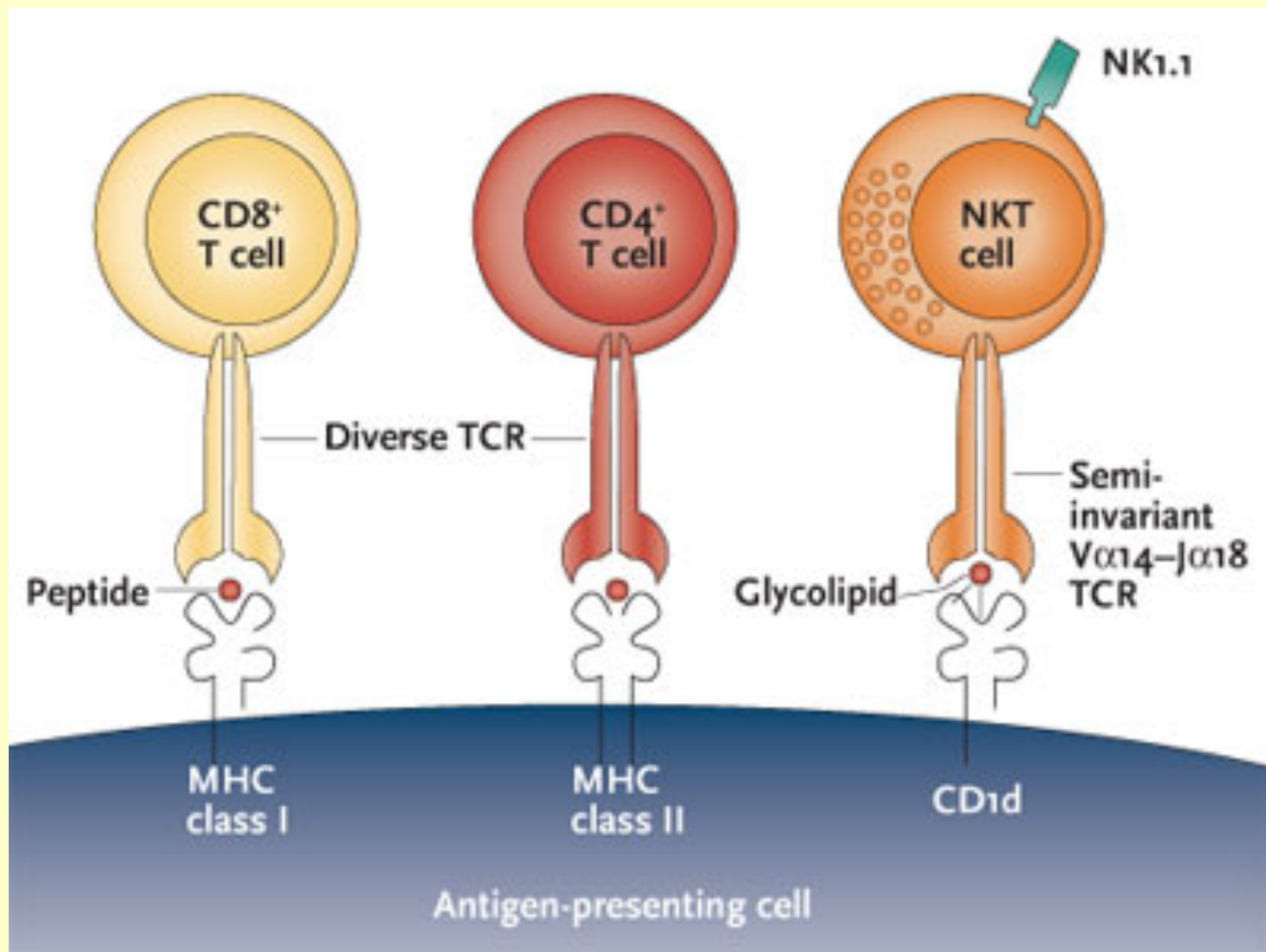
A PATOGÉN TÍPUSA	AZ ANTIGÉN FELDOLGOZÁSA, BEMUTATÁSA	A FOLYAMAT EREDMÉNYE
extracelluláris (számos baktérium) 	patogén lebontása: savas vezikulumokban peptidek kötődése: MHCII molekulákhoz prezentáció: CD4+ T-sejteknek	ellenanyag-termelés 
intravezikuláris (pl. mycobacteriumok) 	patogén lebontása: savas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

Az intracelluláris és extracelluláris antigének eltérő módon kerülnek bemutatásra



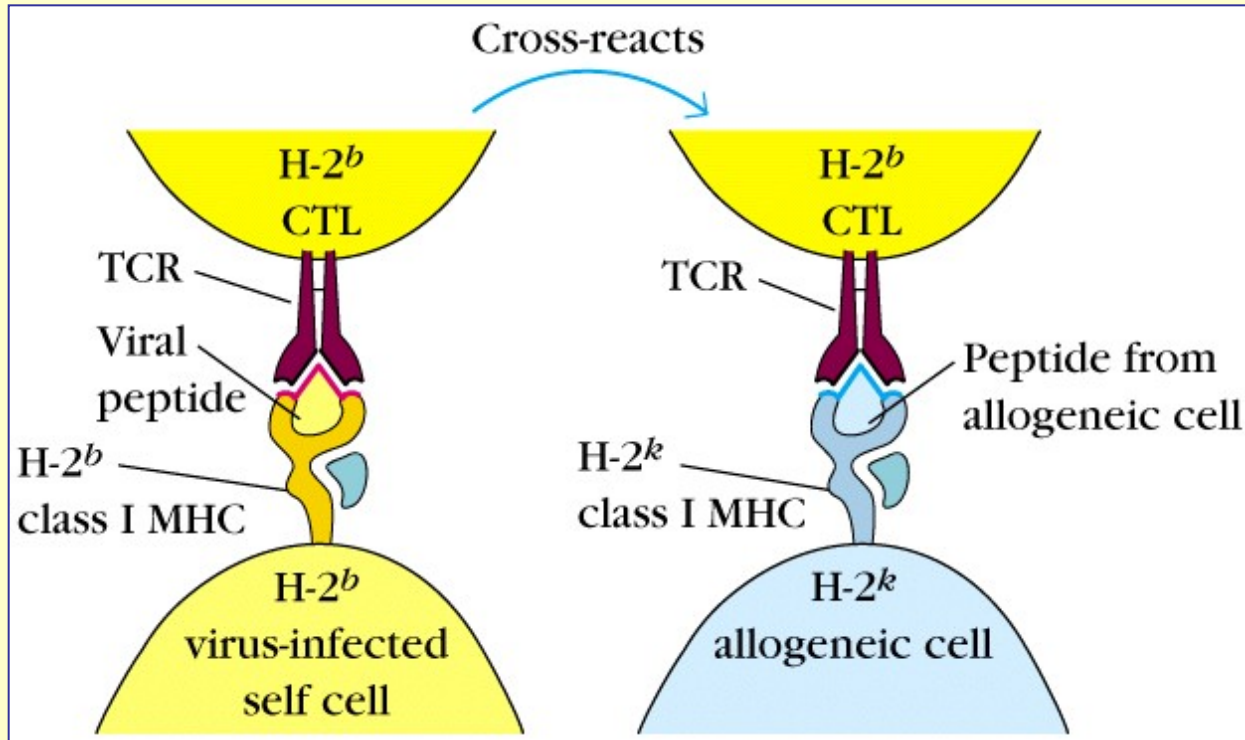
Citoszolikus út

Fagolizoszóma út



CITOTOXICITÁS

Citotoxikus CD8+T limfociták antigén felismerése

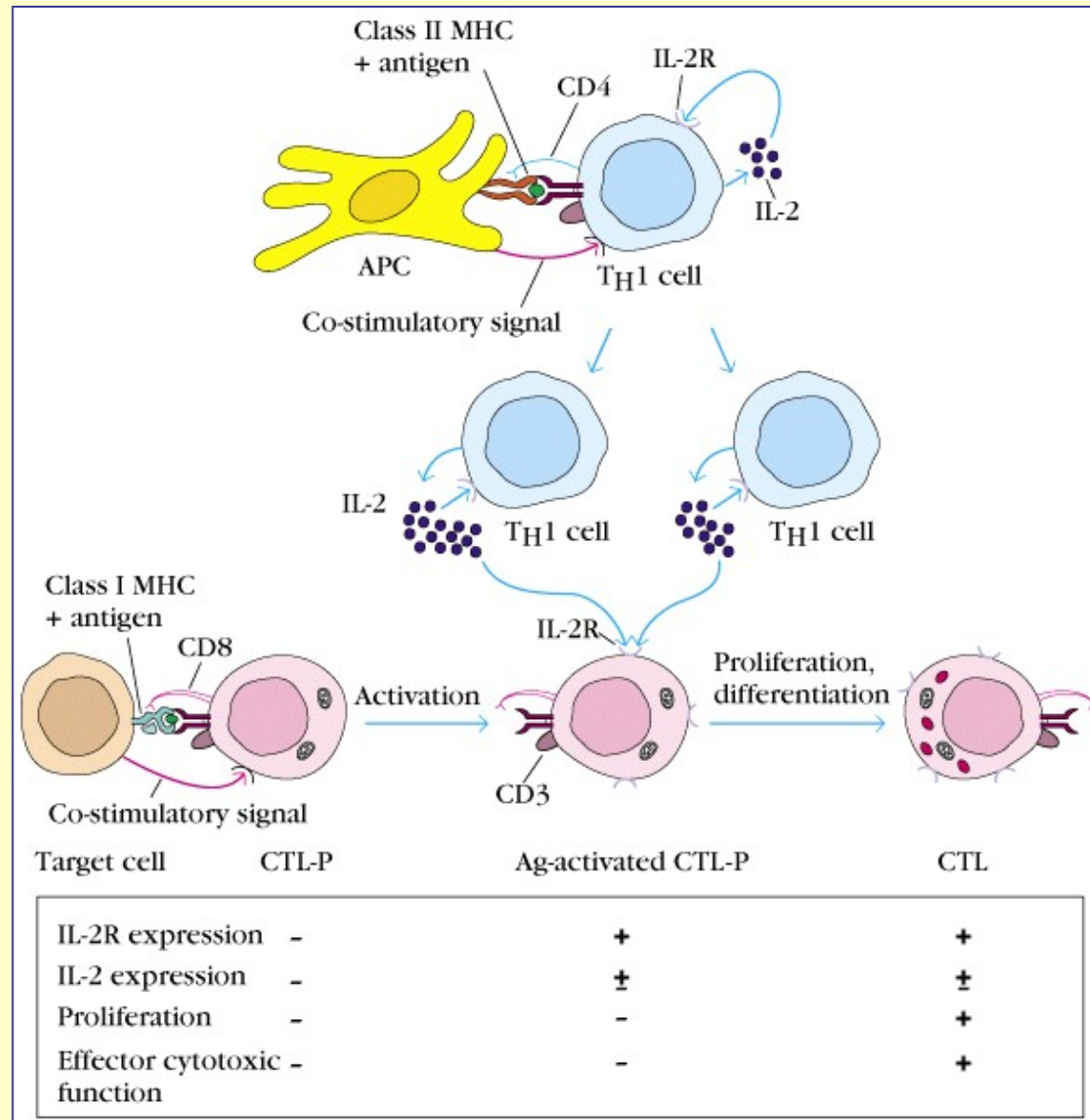


Aktivált Tc sejtek = effektor CTL

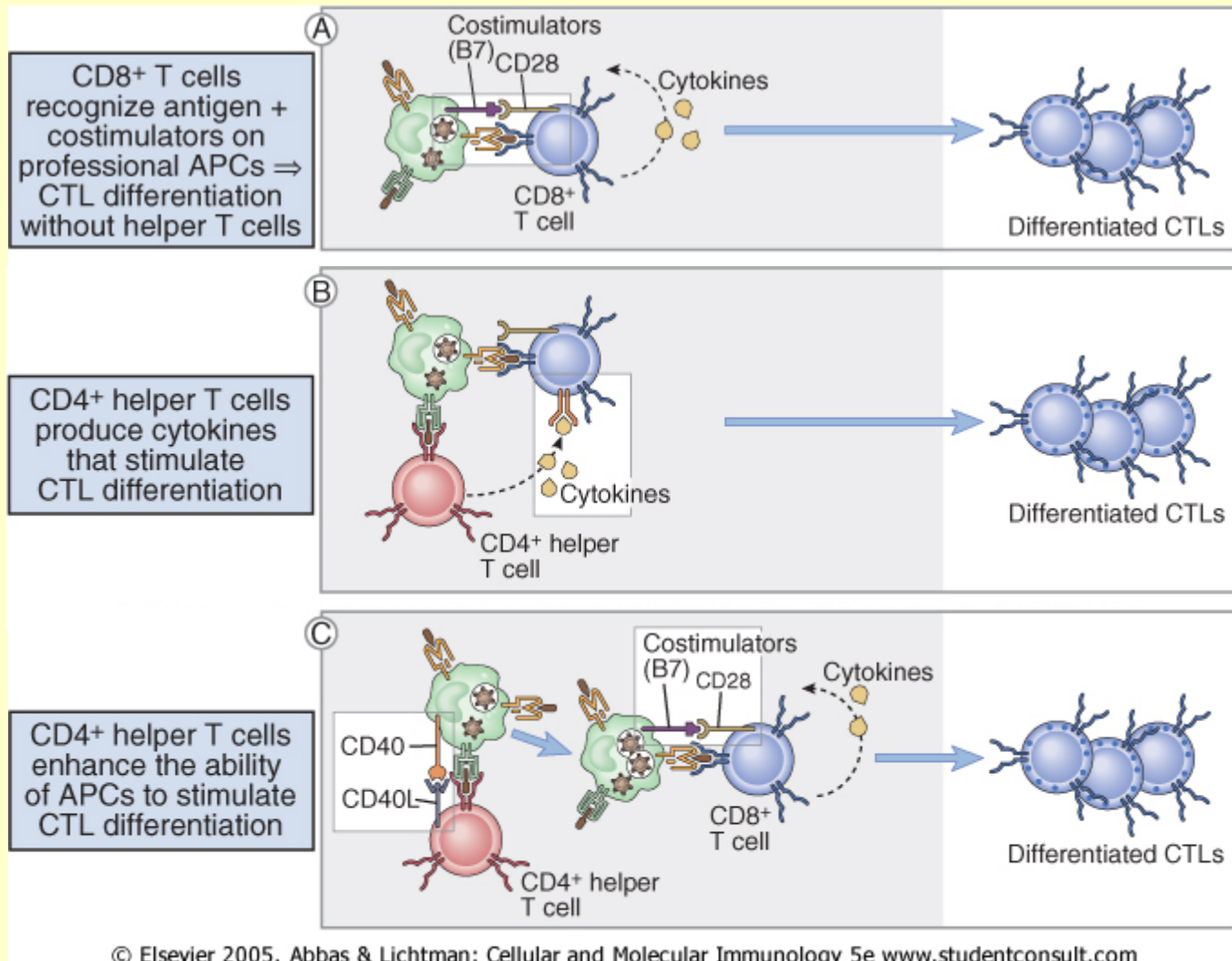
TcR $\alpha\beta$, CD8+ sejtek

MHC- I restrikcióval történő antigén specifikus felismerés

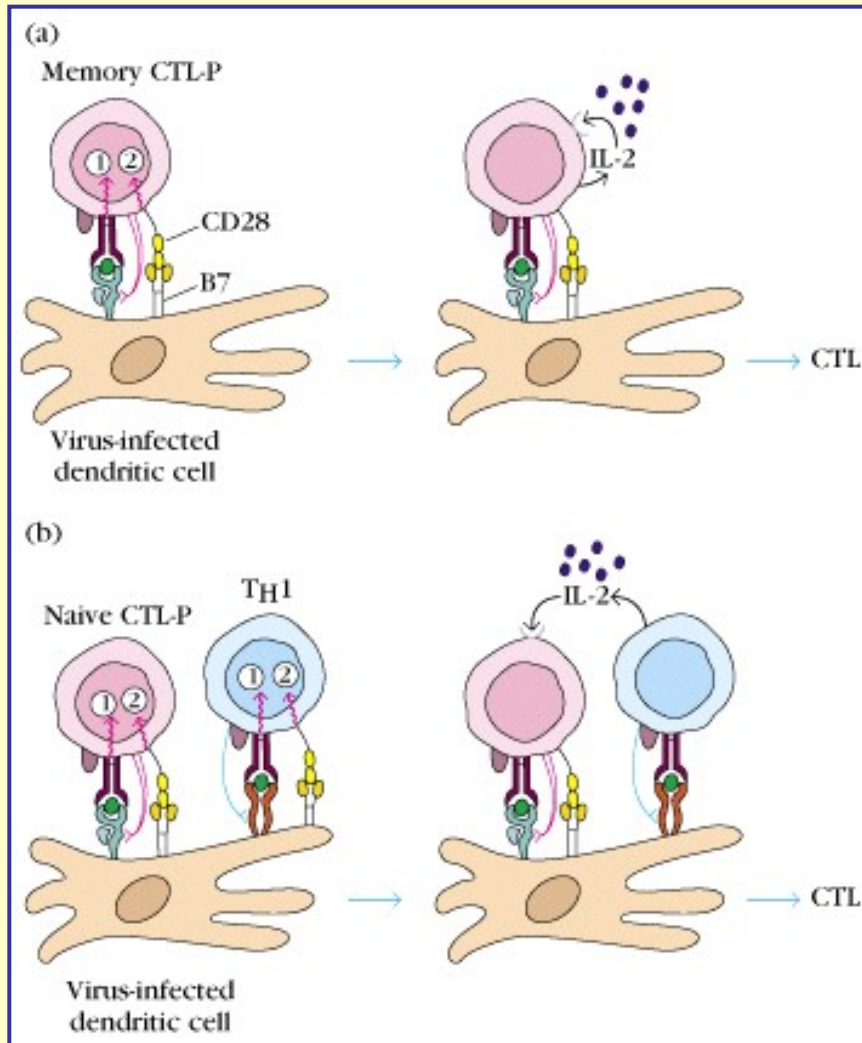
Effektor CTL kialakulása naiv Tc sejtéből:



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



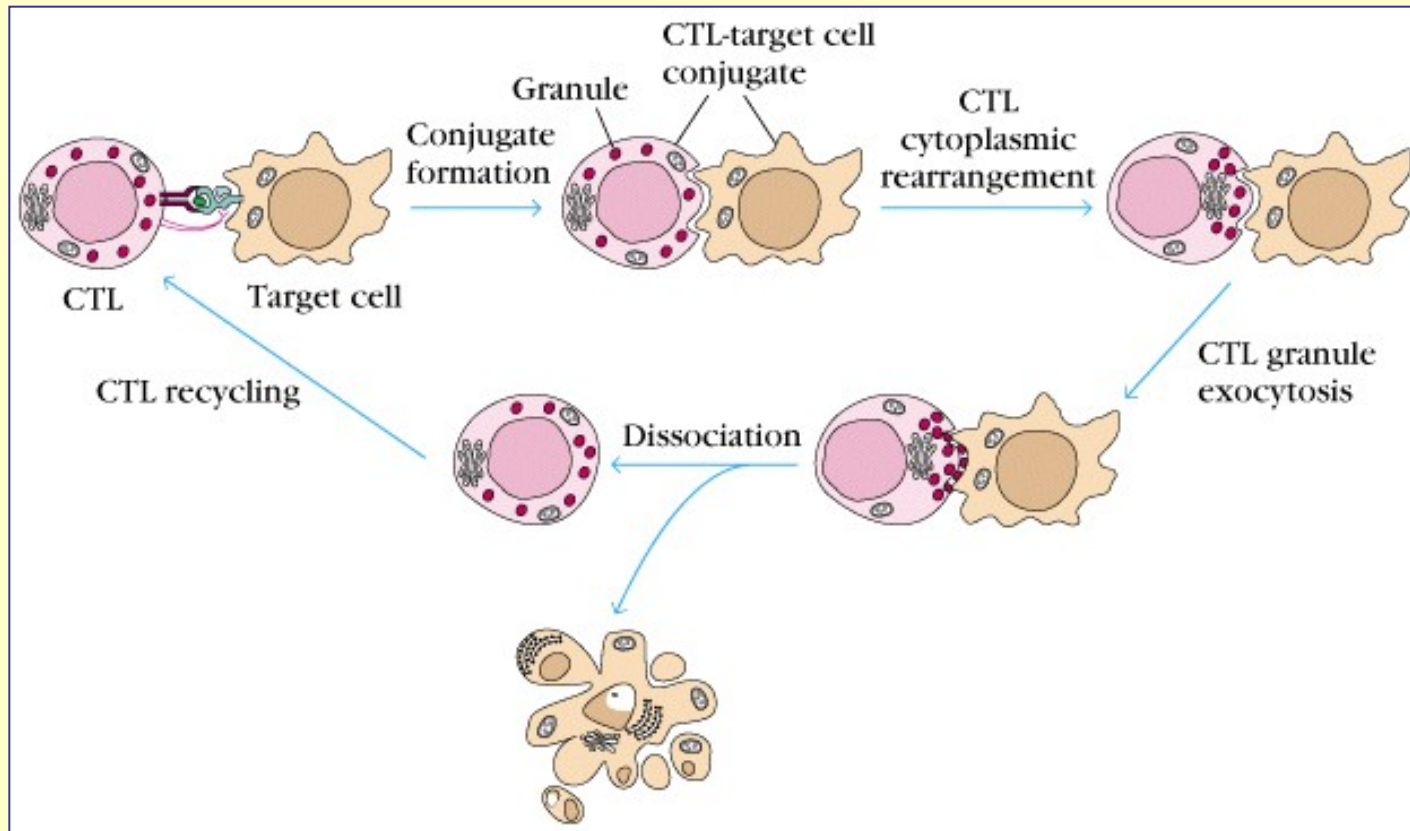
A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



Memória CTL: autokrin IL-2 termelés

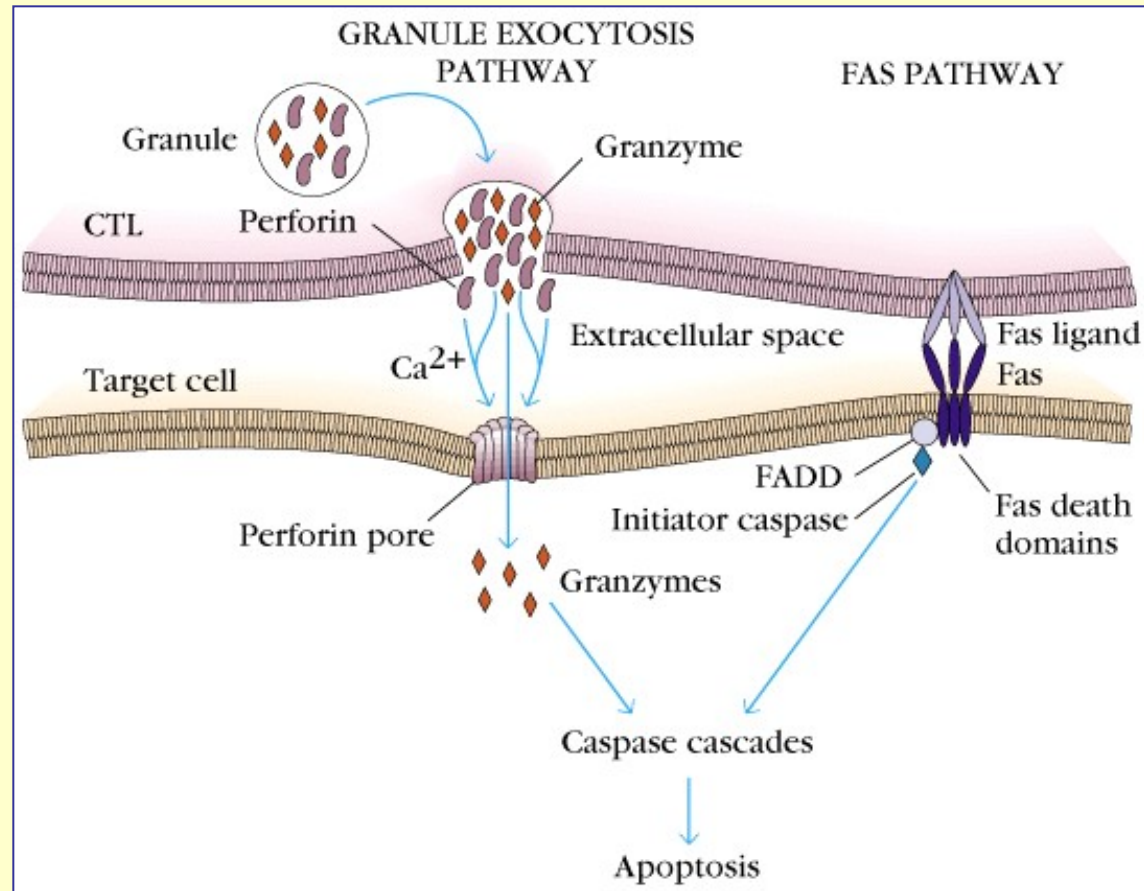
Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t

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

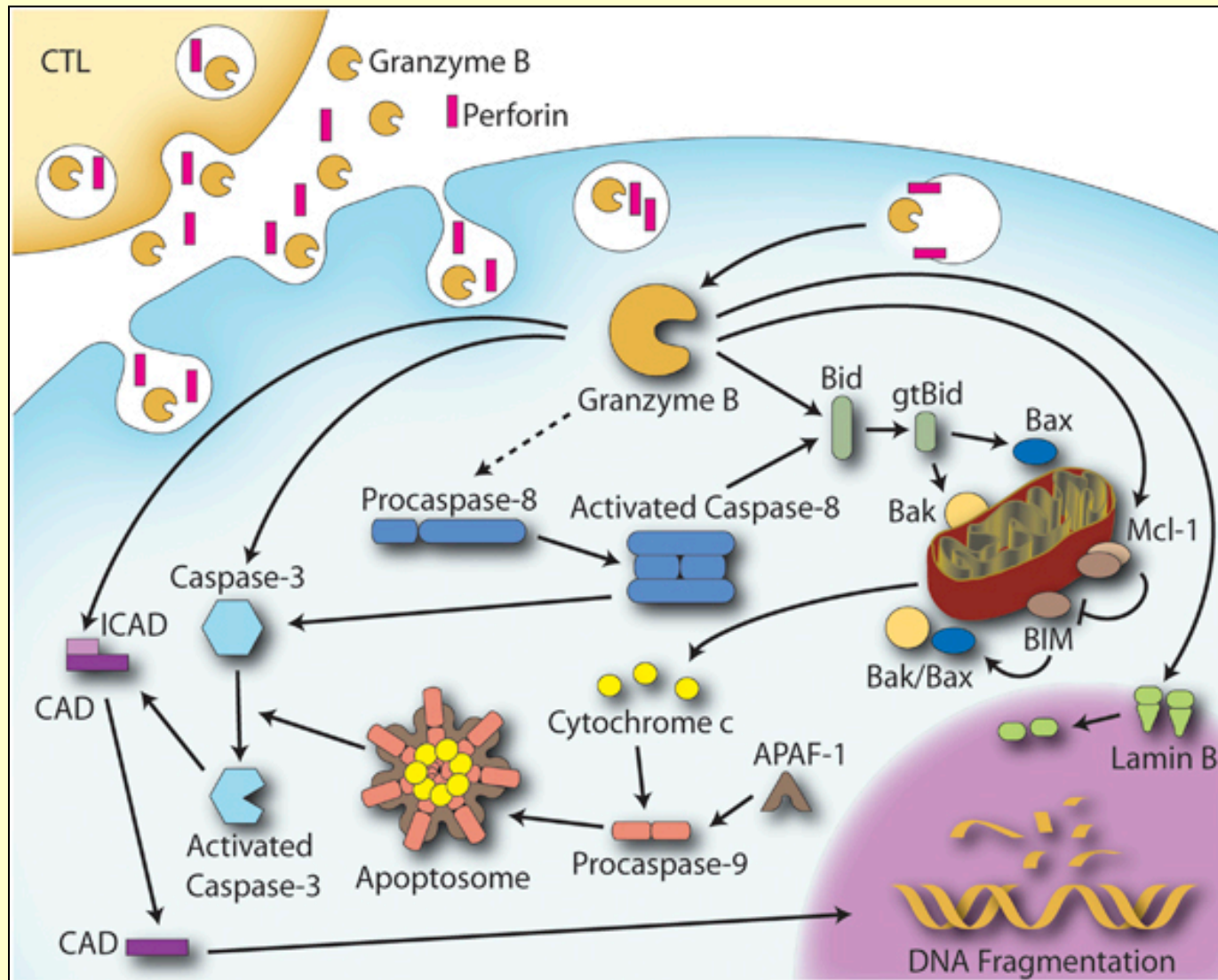
A CTL indukálta apoptosis mechanizmusa:



Soluble effectors: perforins and granzymes

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

Az apoptózis indukció szekretoros mechanizmusa

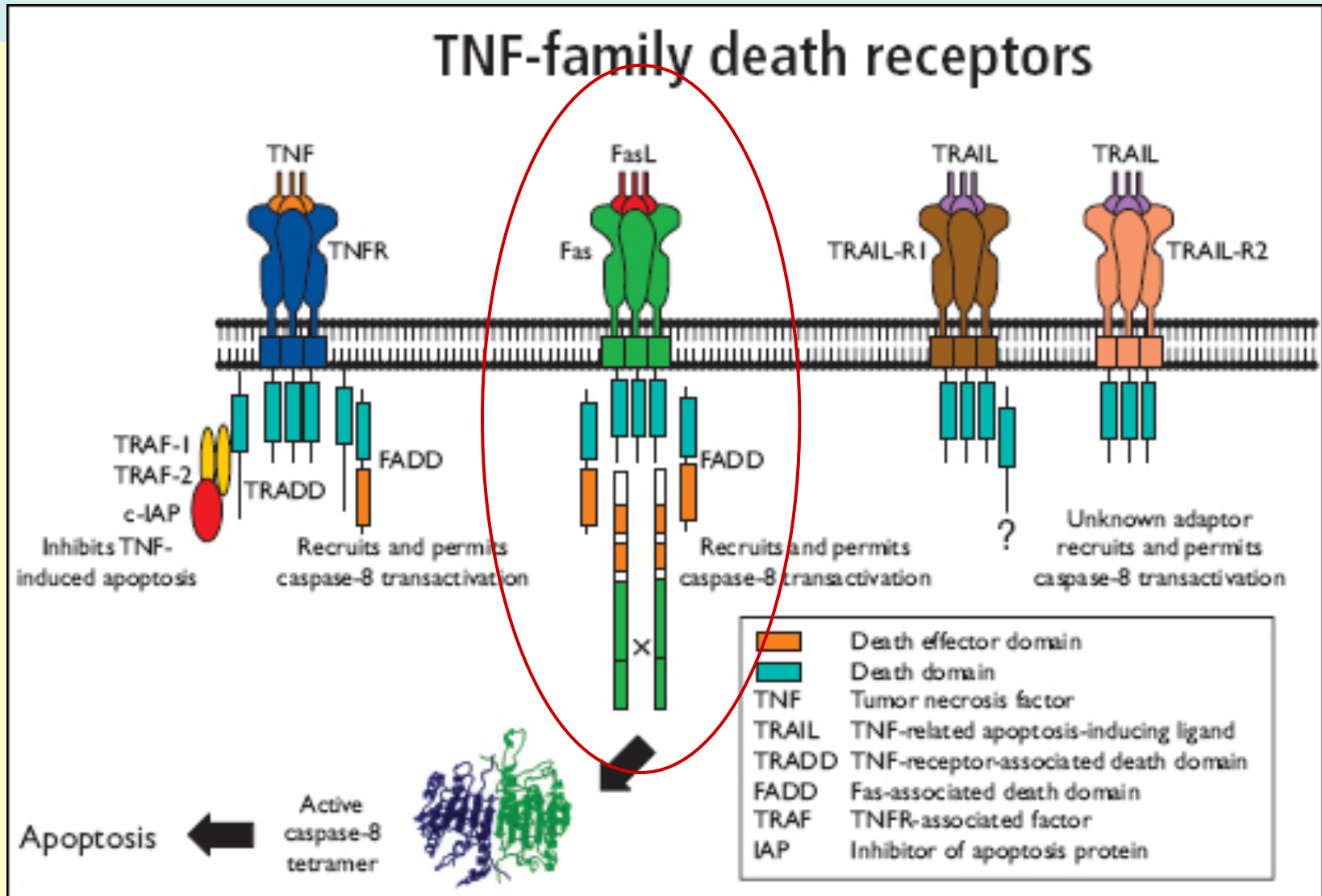


Granzyme B:

Apoptosis
indukció

Granzyme A:
DNS-
Fragmentáció

Extrinsic Apoptózis útvonal



Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

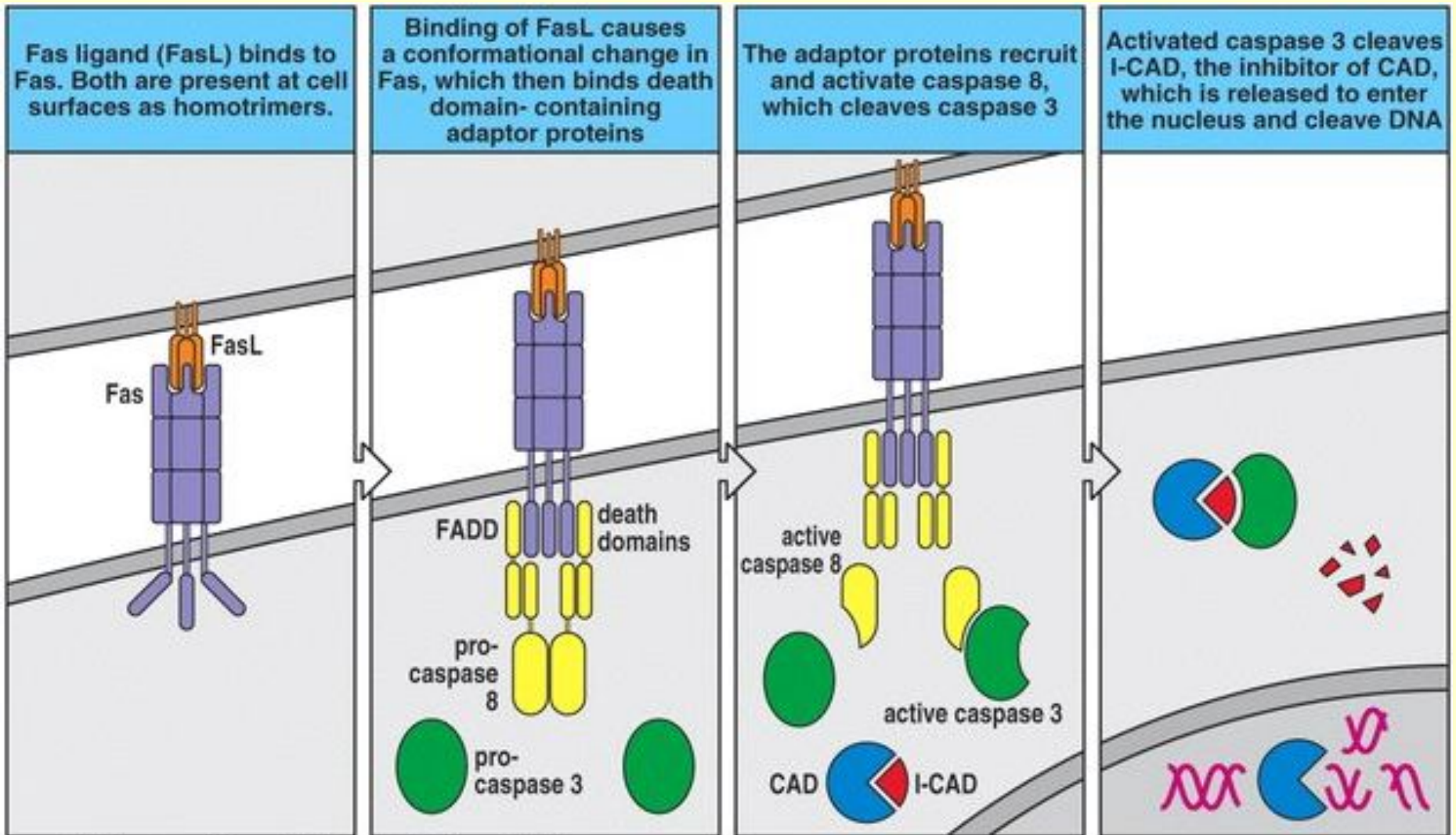


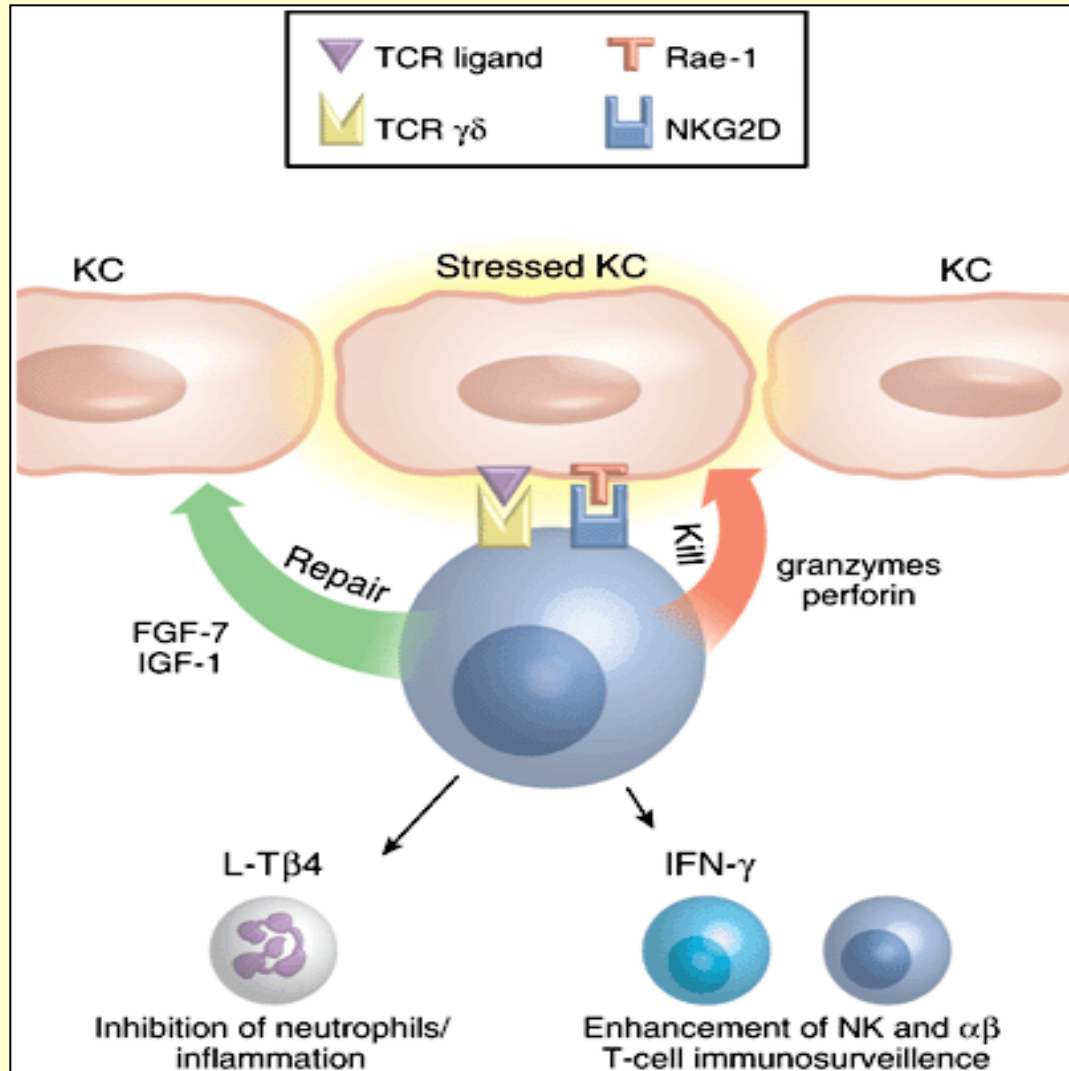
Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

$\gamma\delta$ T- sejtek



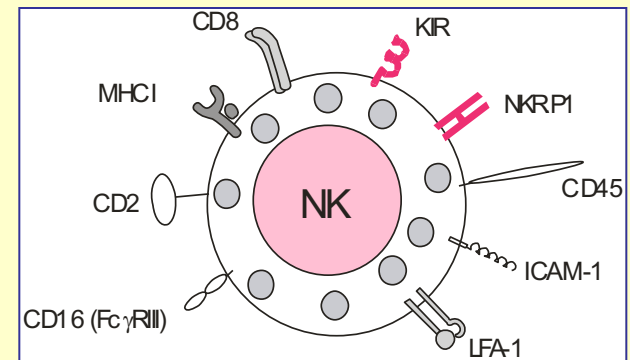
- Antigének, melyek konstitutivan jelen vannak a mikrobák és a saját sejtek felszínén:

Phospho-Ligandok,
Virusfehérjék, Hő sokk fehérjék

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

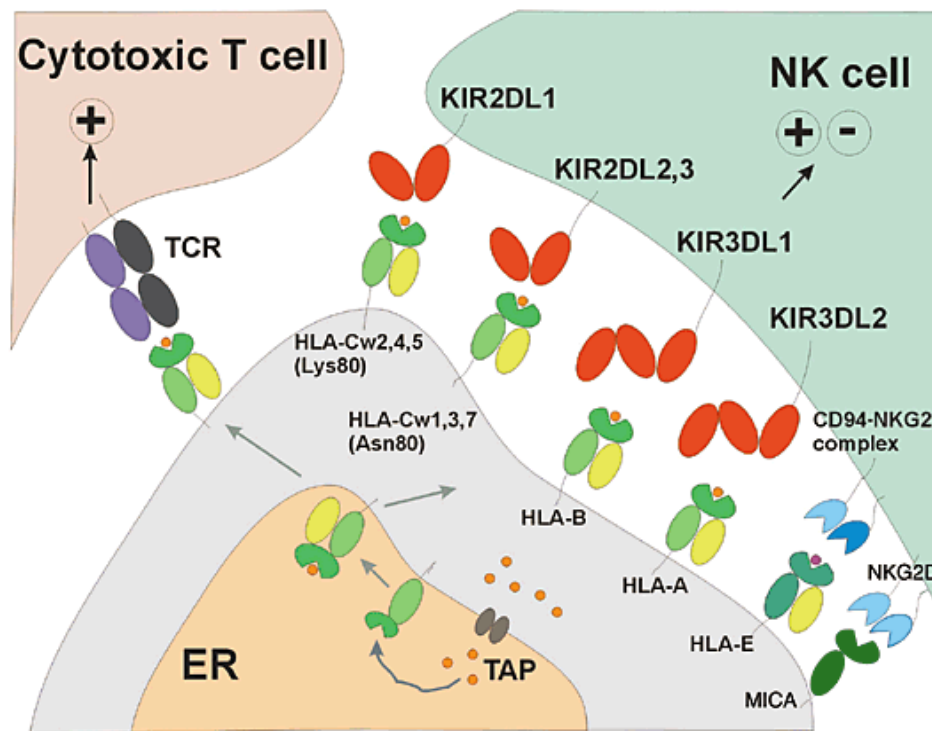
Natural killer sejtek (NK)

- 10-15%a a perifériás limfocitáknak = LGL cells
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+, CD16+ (Fc γ RIII) CD56+,
- Veszületett 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

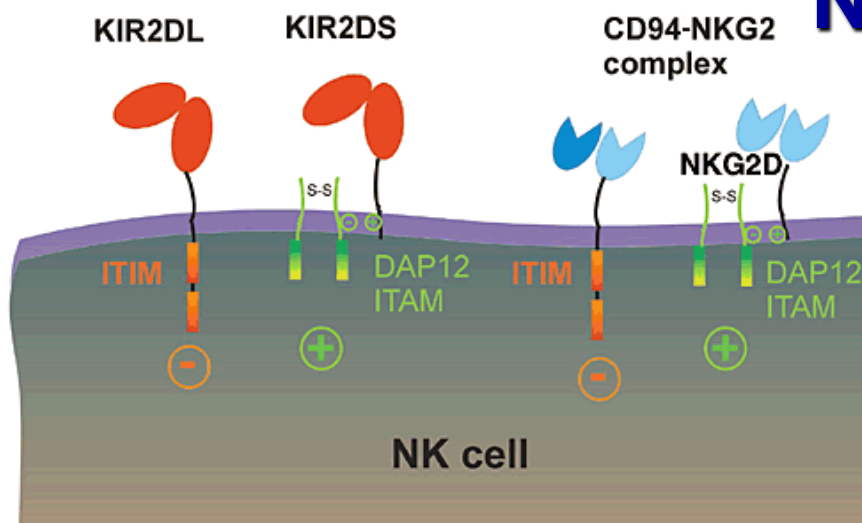


- **NK-sejt receptorok:**
- **Killer inhibitory receptors (KIR):** normal saját MHC-I felismerés
- **Killer activatory receptors (KAR):** aberráns glycosylációt ismer fel a tumor vagy virussal fertőzött sejteken

a

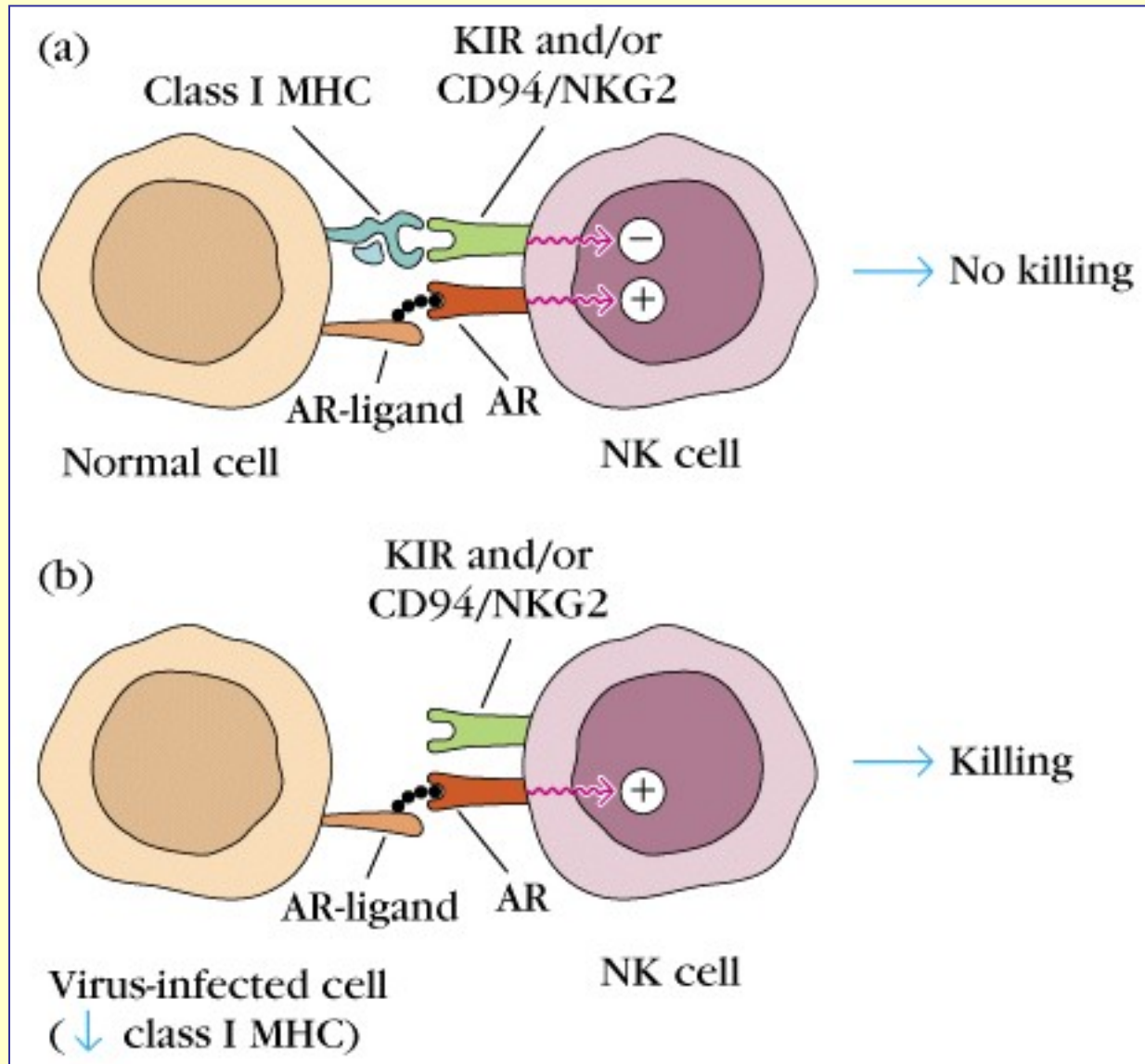


b



NK sejt receptorok:

Az NK sejt aktiváció ellentétes szignál modellje



Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

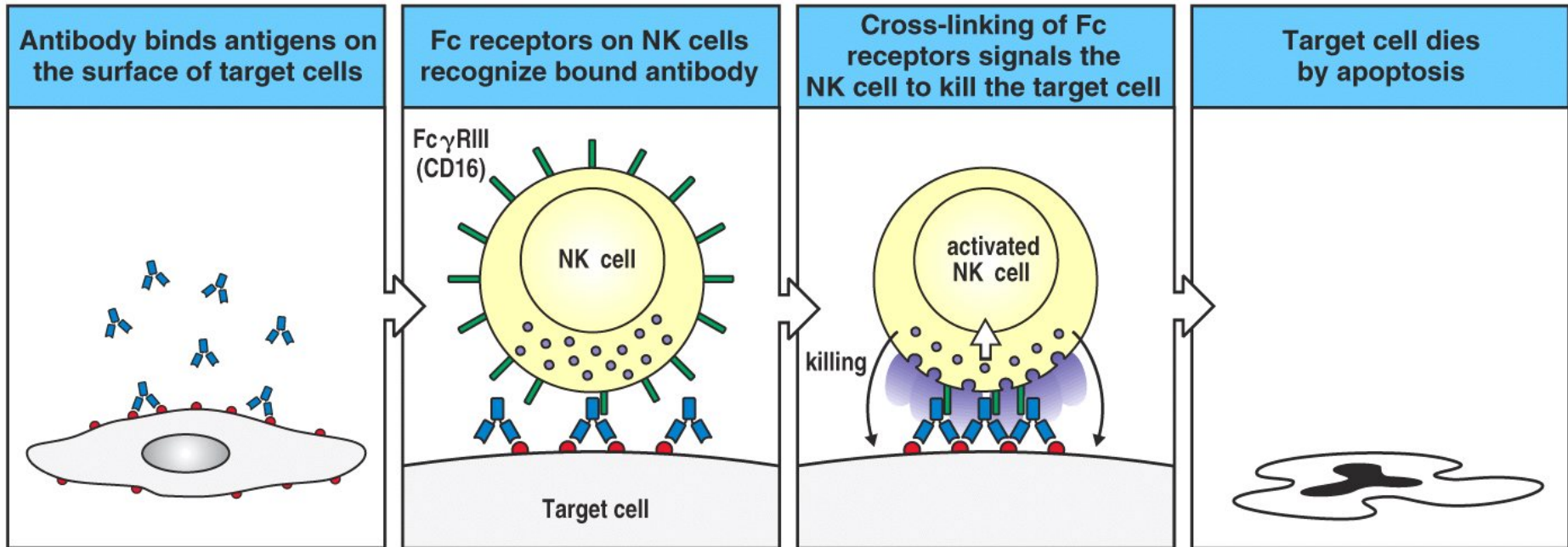
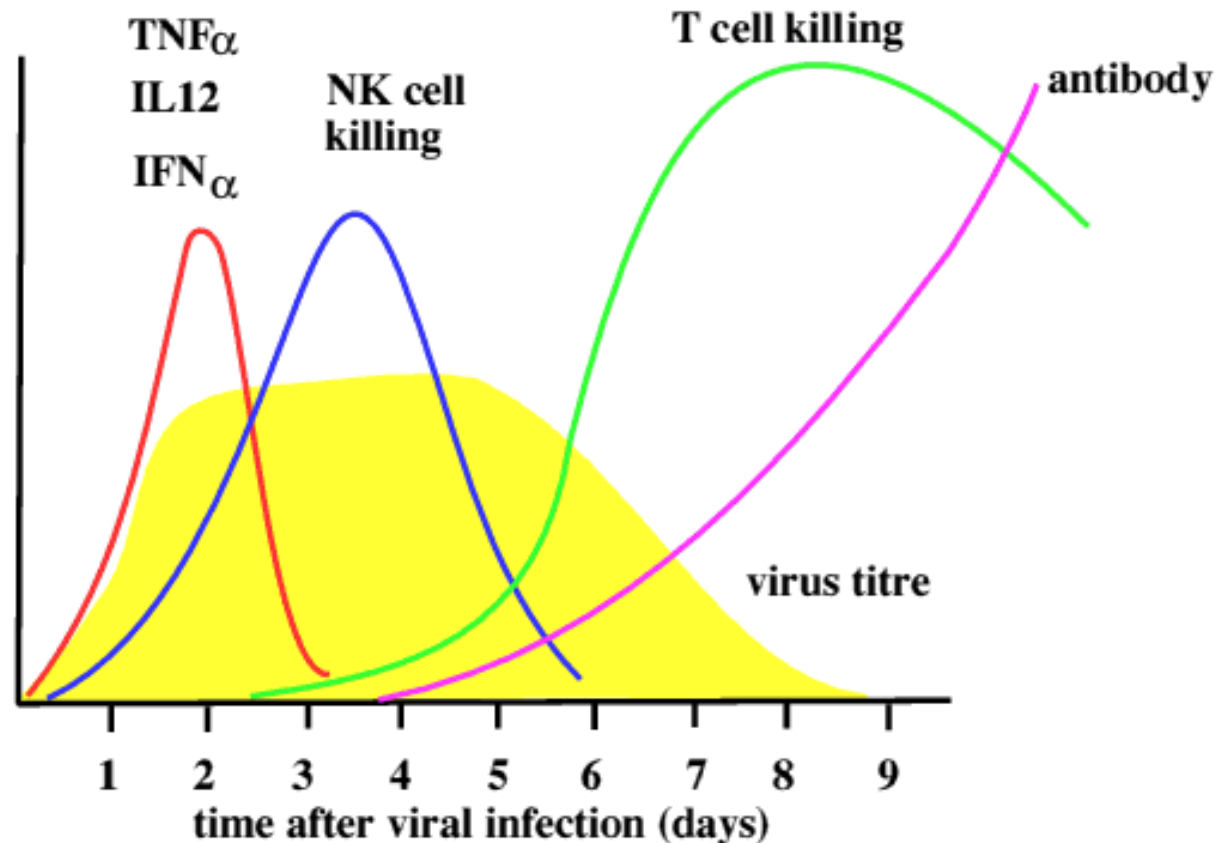


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A vírusok elleni celluláris immunválasz idő-kinetikája

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

Natural Killer T sejtek = NKT

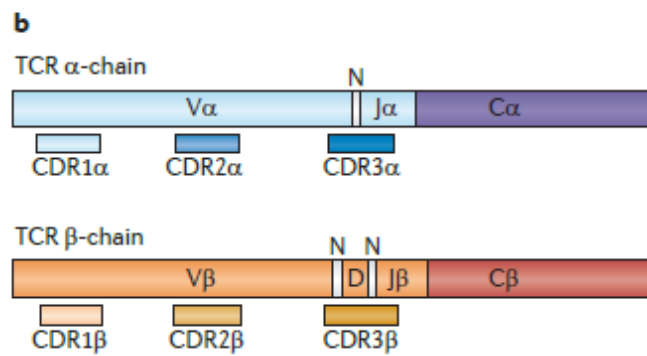
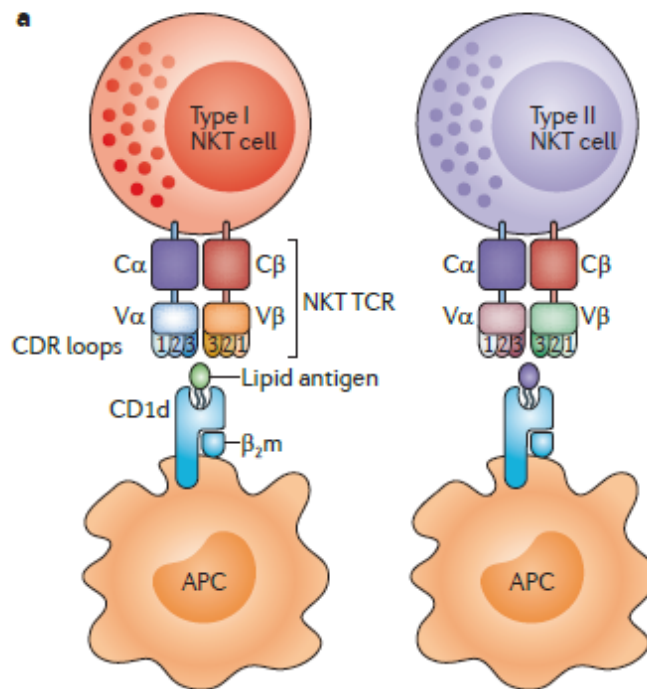
- A perifériás vér T sejtjeinek 0,2%-a
- **Antigén felismerés:** a nem-polimorf **CD1d** által bemutatott **lipidek** és **glycolipidek**
- **Markerei:** invariáns $\alpha\beta$ TcR (iV α 24-J α 18) limitált specifitással CD4, DN vagy CD8 $\alpha\alpha$ + NK markerek: NK1.1, CD56, CD16+ CD161 (NKRP1)
- **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 V α 24-J α 18
a human DN T
sejteken

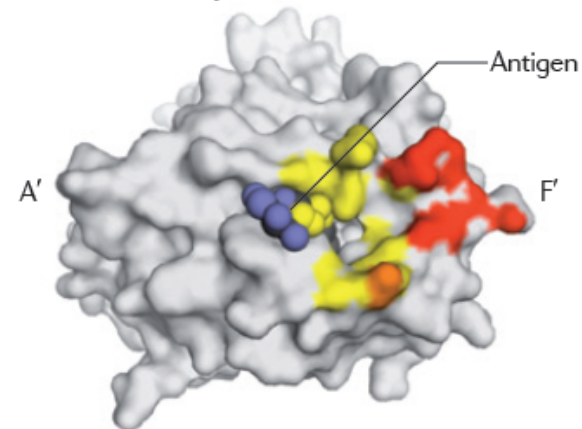
Galactozis-Ceramid
Sulphatid felismerés



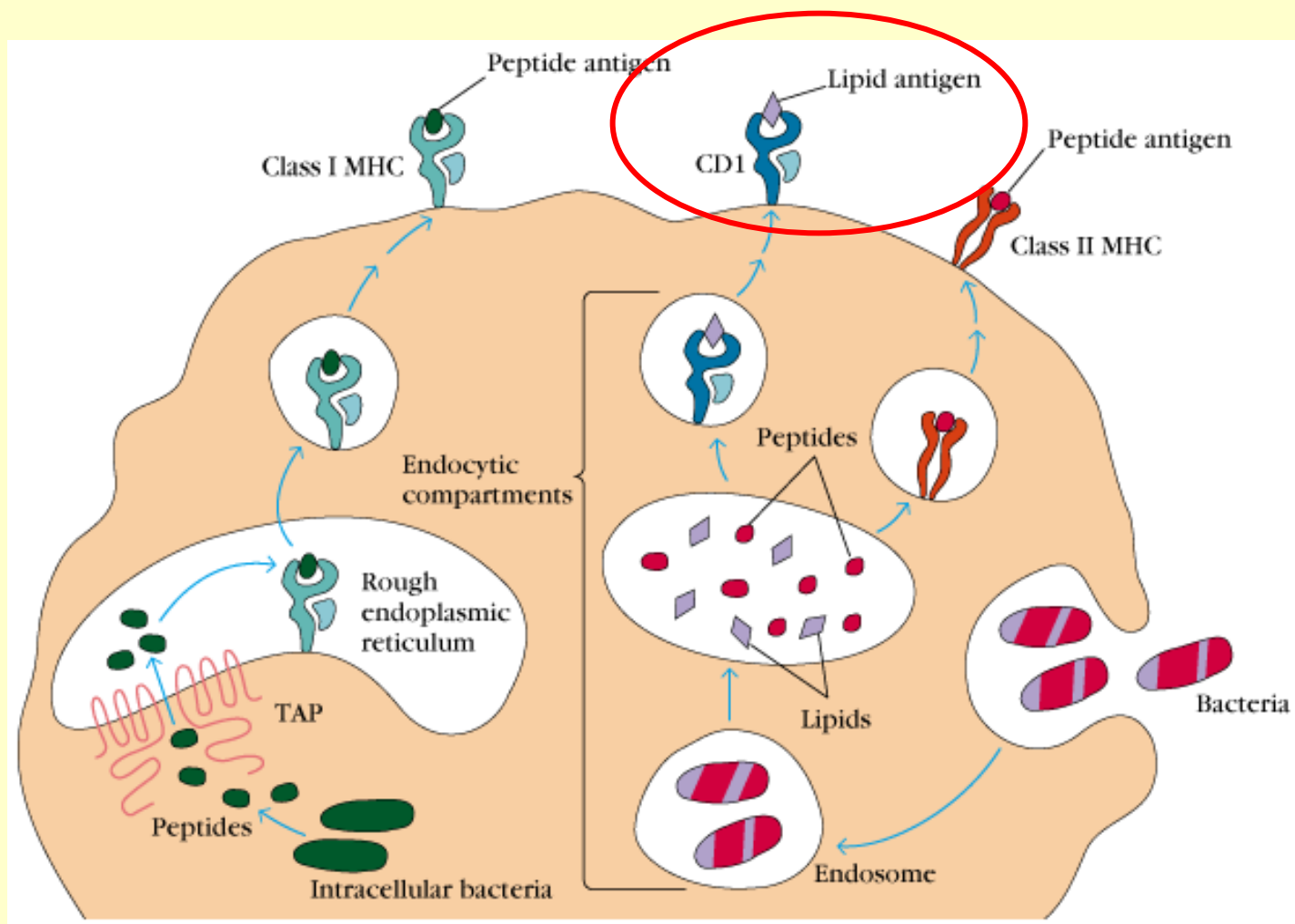
V α 1J α 26-V β 16 TCR-sulphatide-CD1d

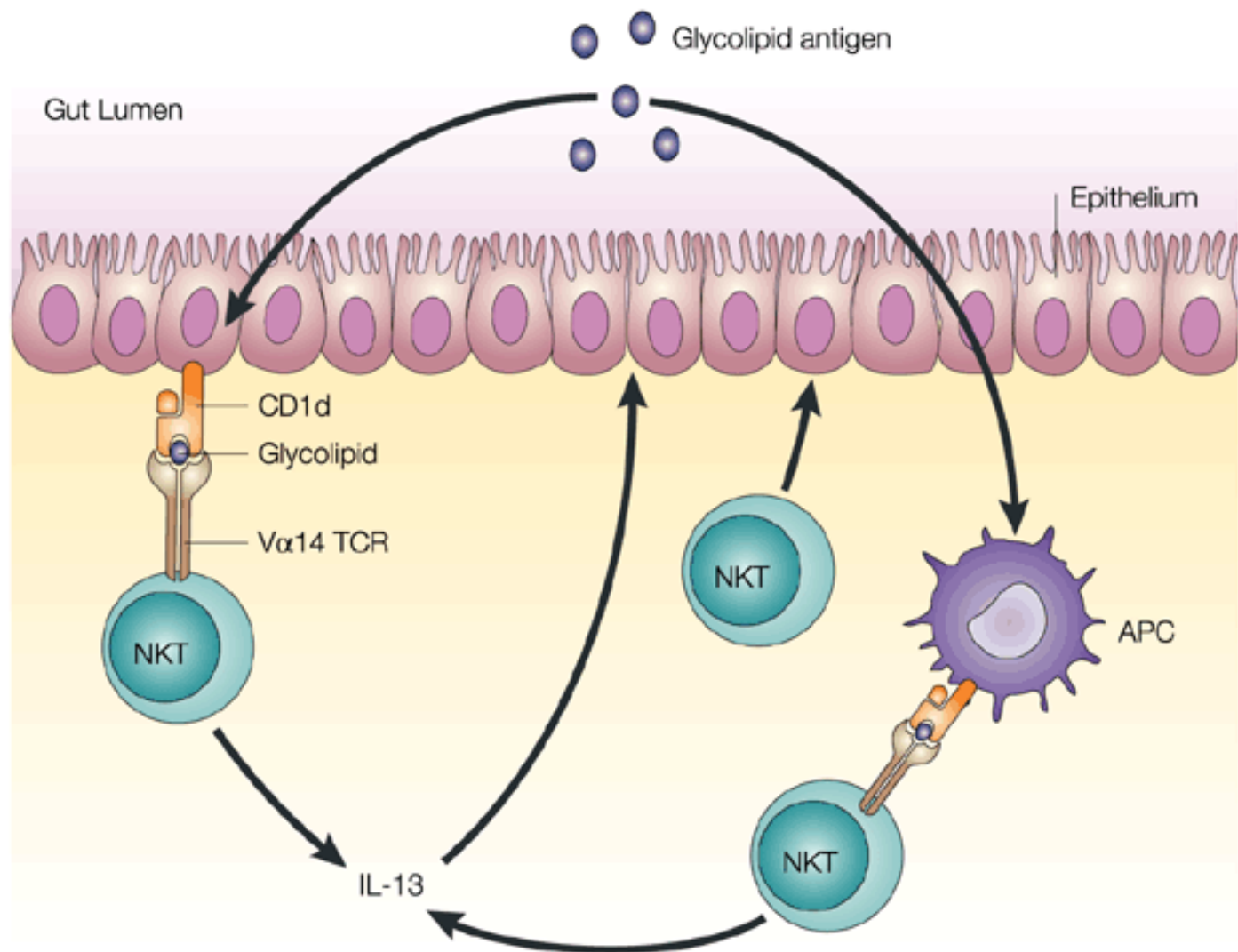


a V α 24J α 18-V β 11 TCR- α GalCer-CD1d

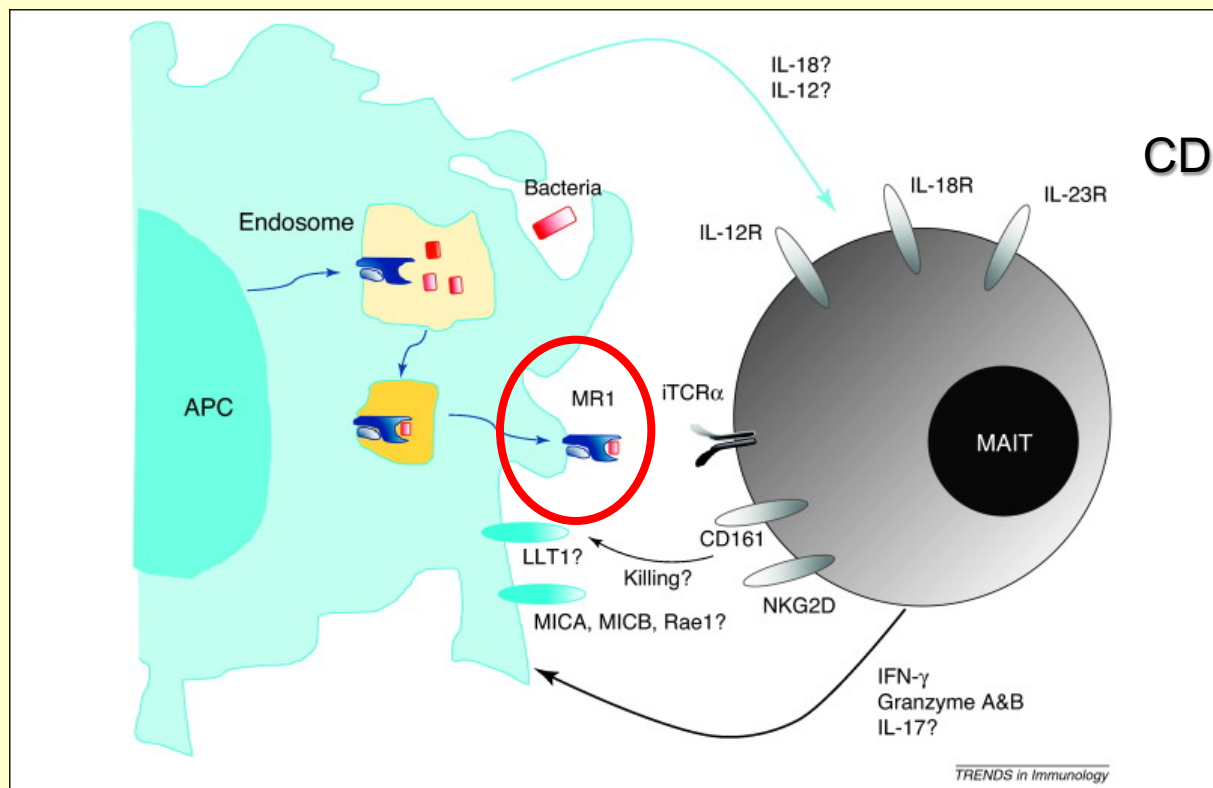


Bacteriális lipid antigének bemutatása CD1-el és MR1-el



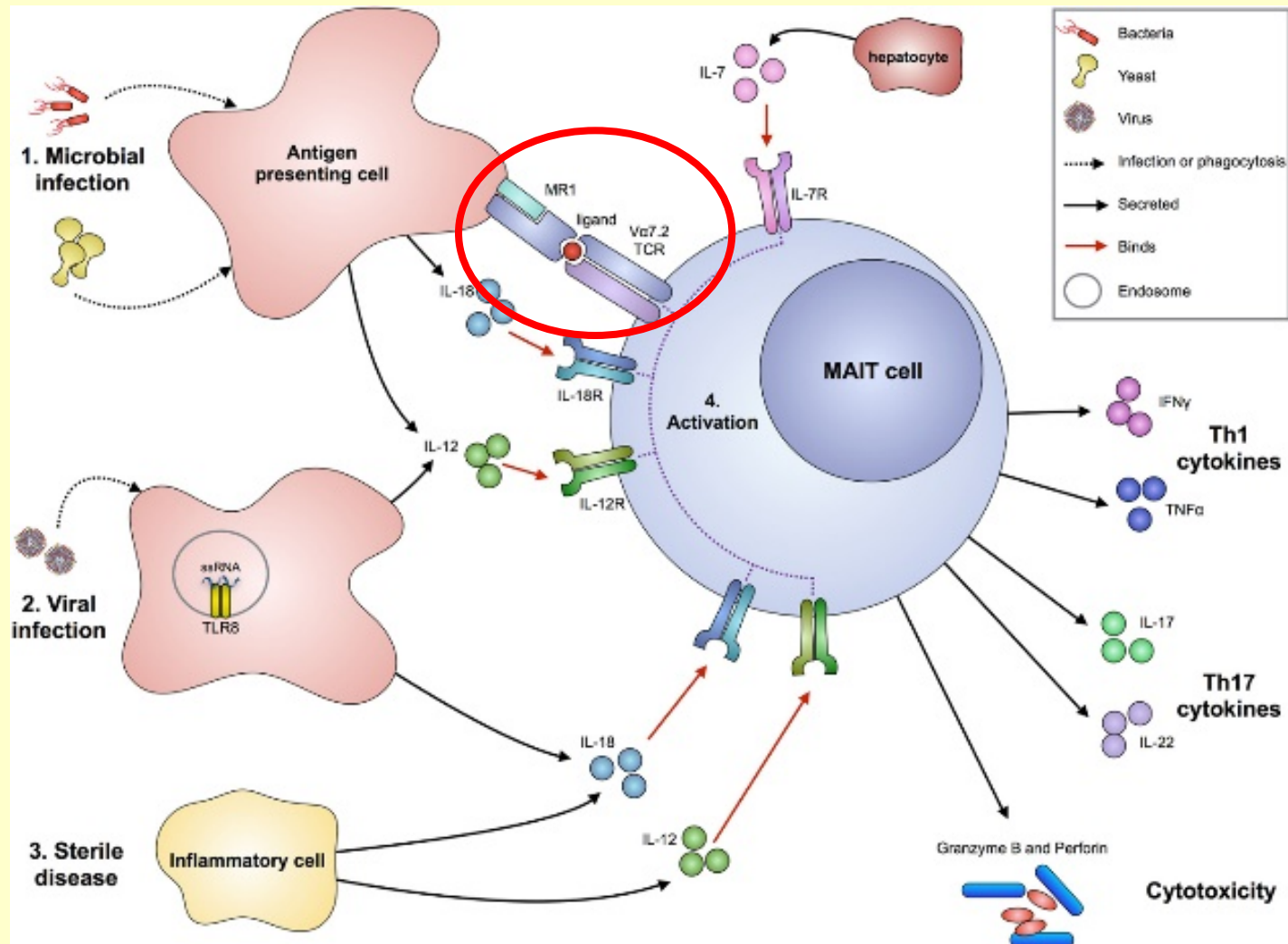


Természetes szenzorai a fertőzéseknek, korai akkumuláció a fertőzés helyén



1. MAIT cells arise from the thymus and are present predominantly in the gastrointestinal tract and associated organs such as MLNs and the liver.
2. In periphery by encountering the commensal flora, MAIT cells expand and acquire a memory phenotype.
3. They have antimicrobial function and help fight off bacterial infection by responding to infected cells and producing cytokines → Role in intestinal homeostasis.....
4. Innate sensors of infection as they accumulate early in infected tissues

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.