

# Immunológia Alapjai

## *16. Előadás*

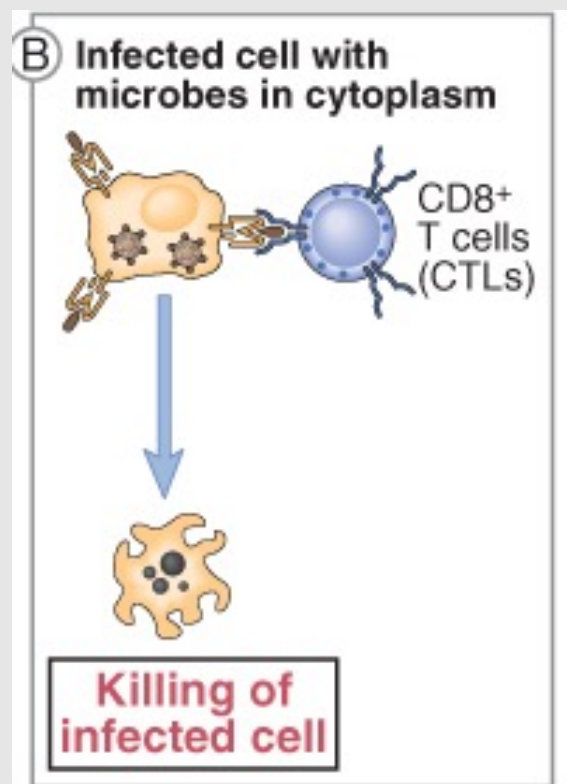
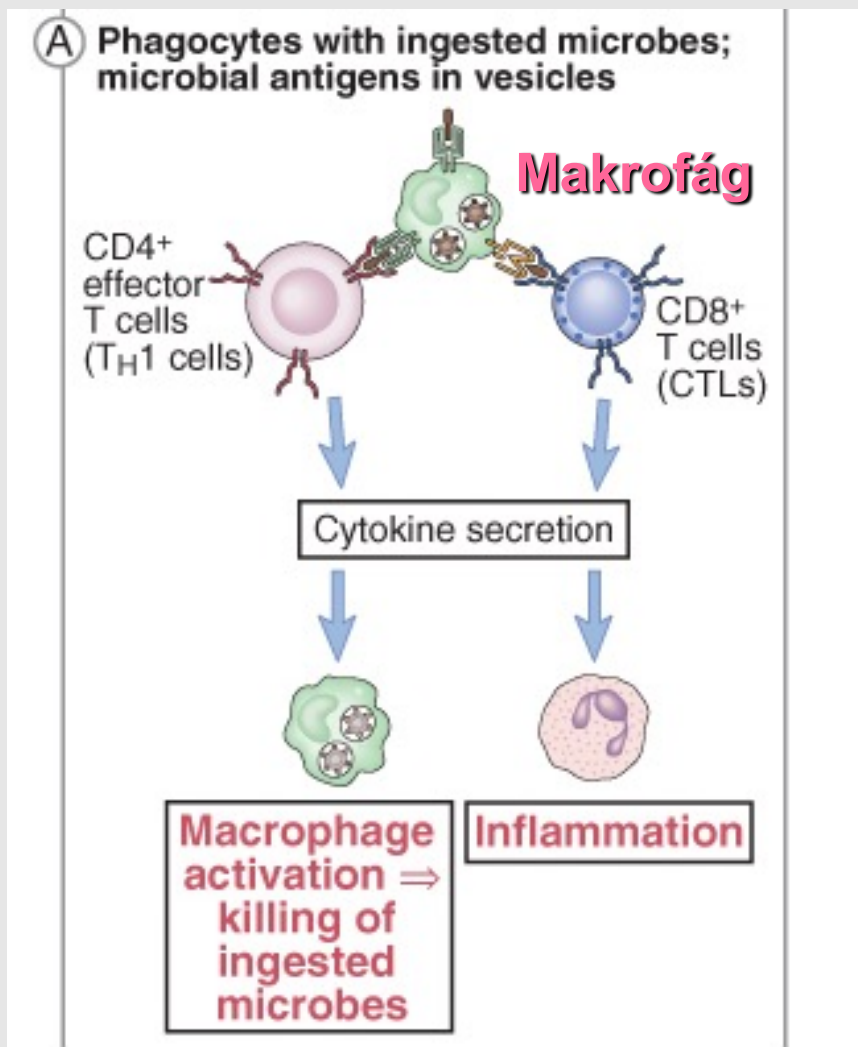
**A sejt-mediálta immunválasz effektor mechanizmusai  
(CMI).**

**Citotoxicitás**

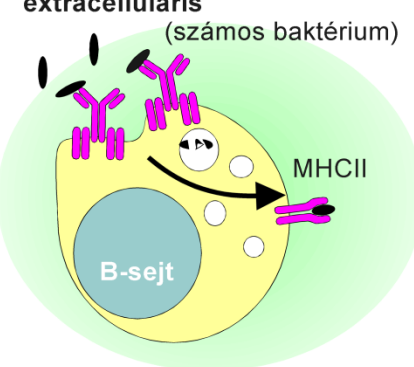
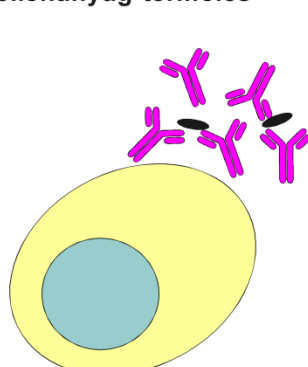
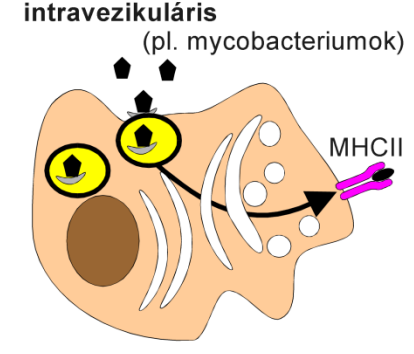
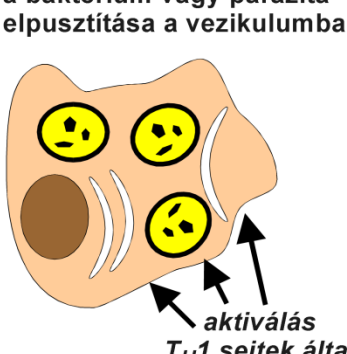
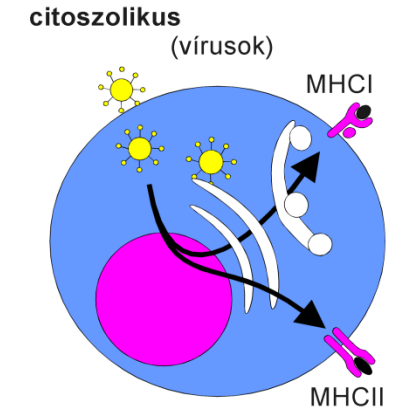
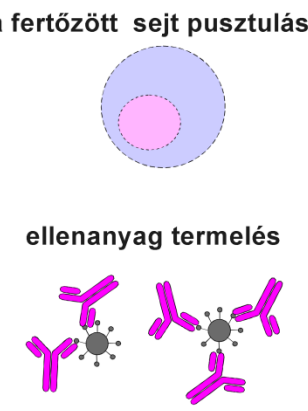
# Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

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

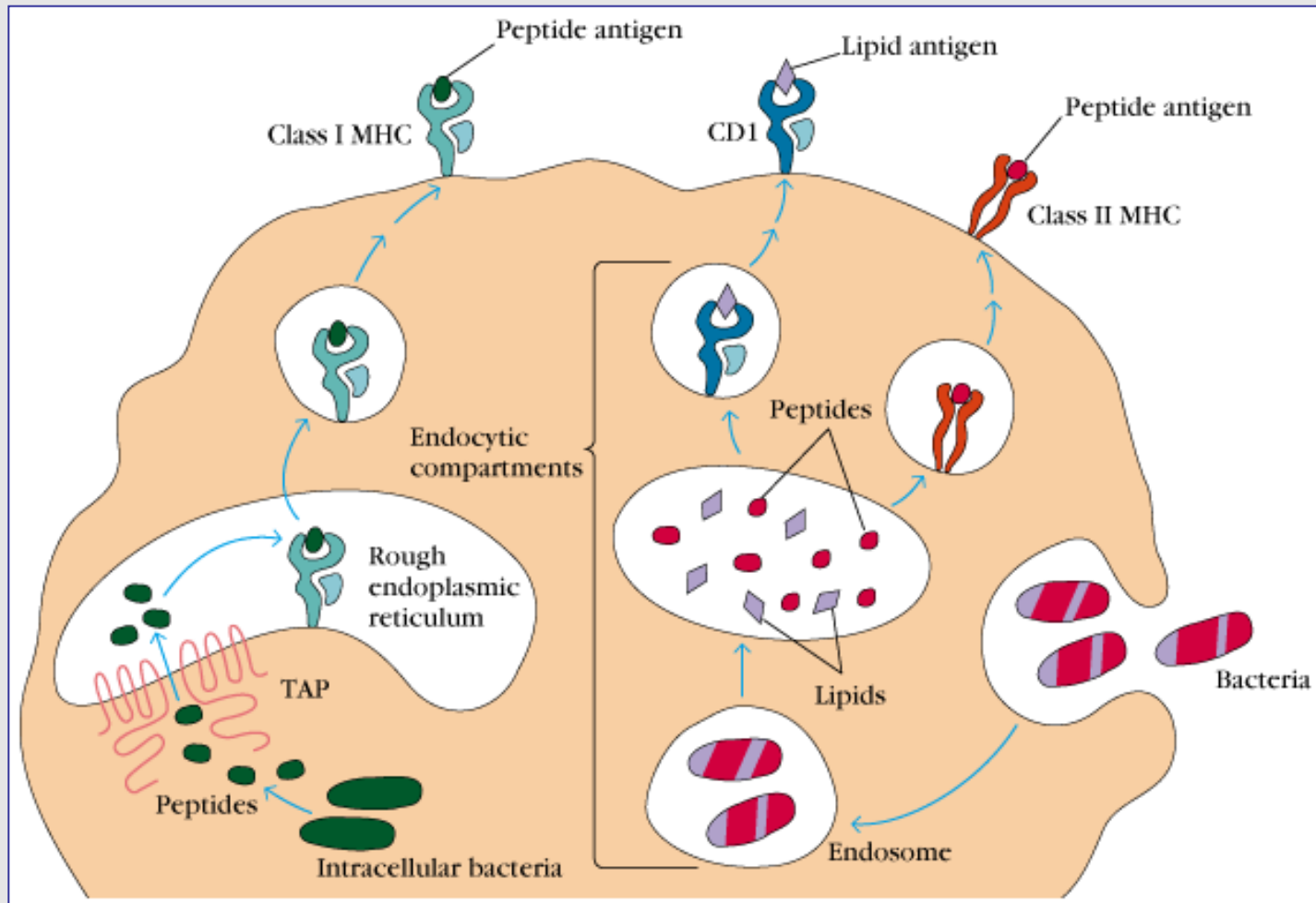
# A T sejt mediálta immunreakciók típusai



© Garland Science 2015. Cellular and Molecular Immunology

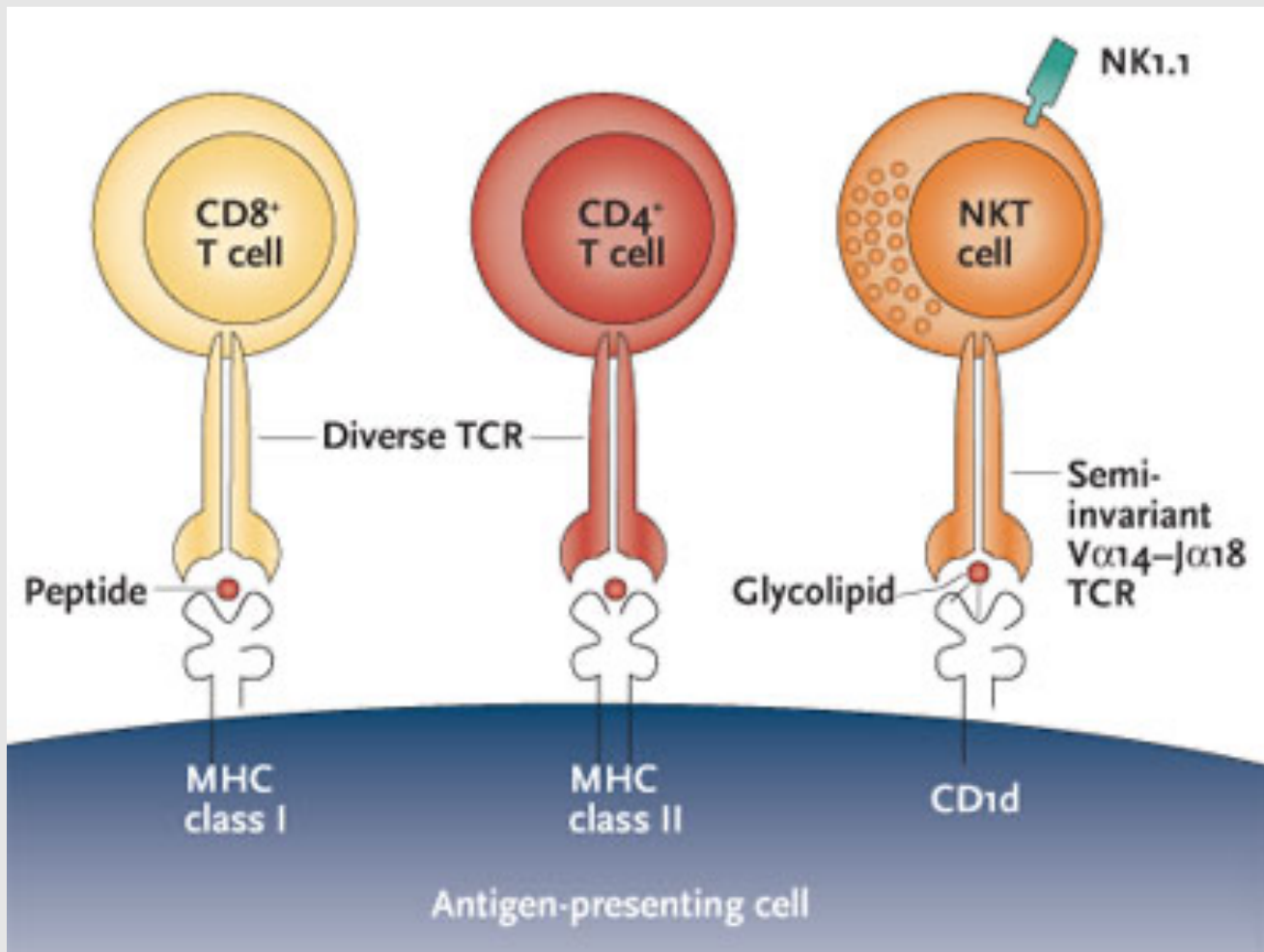
A PATOGÉN TÍPUSA	AZ ANTIGÉN FELDOLGOZÁSA, BEMUTATÁSA	A FOLYAMAT EREDMÉNYE
<p><b>extracelluláris</b> (számos baktérium)</p> 	<p>patogén lebontása: <b>savas vezikulumokban</b></p> <p>peptidek kötődése: <b>MHCII molekulákhoz</b></p> <p>prezentáció: <b>CD4+ T-sejteknek</b></p>	<p><b>ellenanyag-termelés</b></p> 
<p><b>intravezikuláris</b> (pl. mycobacteriumok)</p> 	<p>patogén lebontása: <b>savas vezikulumokban</b></p> <p>peptidek kötődése: <b>MHCII molekulákhoz</b></p> <p>prezentáció: <b>CD4+ T-sejteknek</b></p>	<p><b>a baktérium vagy parazita elpusztítása a vezikulumban</b></p>  <p><i>aktiválás T<sub>H</sub>1 sejtek által</i></p>
<p><b>citoszolikus</b> (vírusok)</p> 	<p>patogén lebontása: <b>a citoplazmában</b></p> <p>peptidek kötődése: <b>MHCI molekulákhoz</b> <b>MHCII molekulákhoz</b></p> <p>prezentáció: <b>CD8+ T-sejteknek</b> <b>CD4+ T-sejteknek</b></p>	<p><b>a fertőzött sejt pusztulása</b></p>  <p><b>ellenanyag termelés</b></p>

# Az intracelluláris és extracelluláris antigének eltérő módon kerülnek bemutatásra



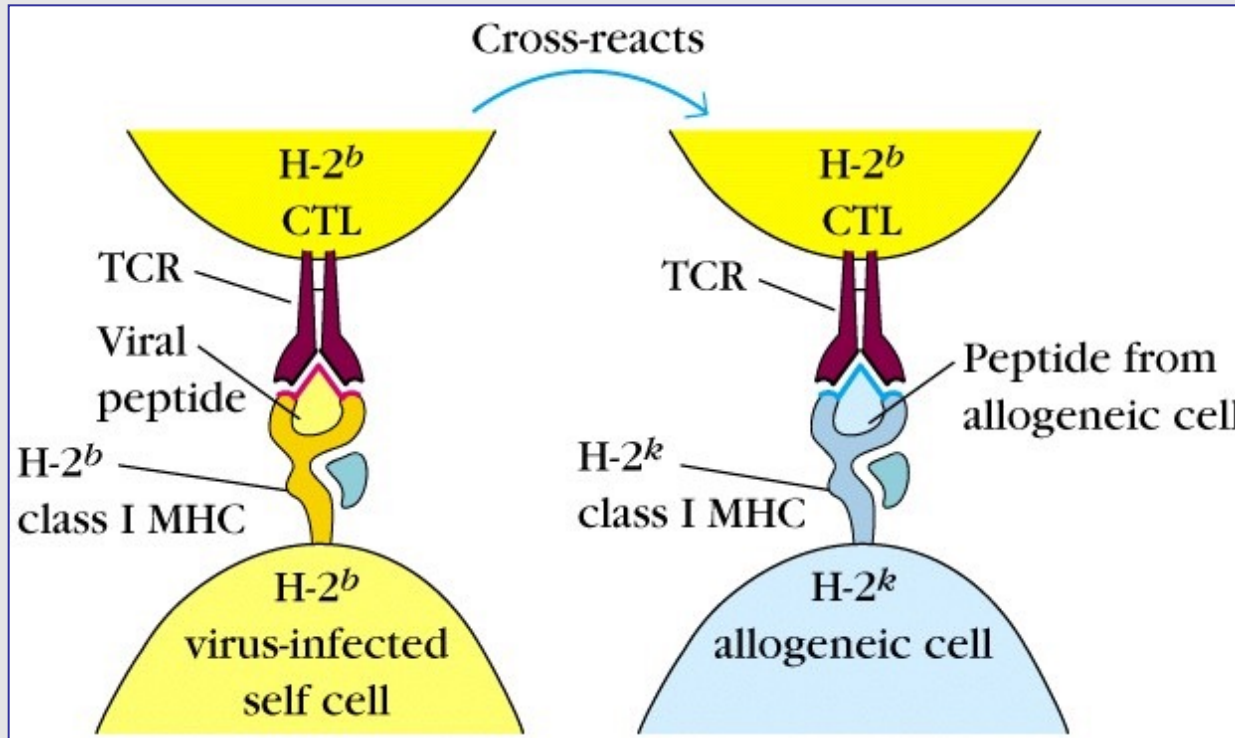
**Citoszolikus út**

**Fagolizoszóma út**



# CITOTOXICITÁS

# Citotoxikus CD8+T limfociták antigén felismerése



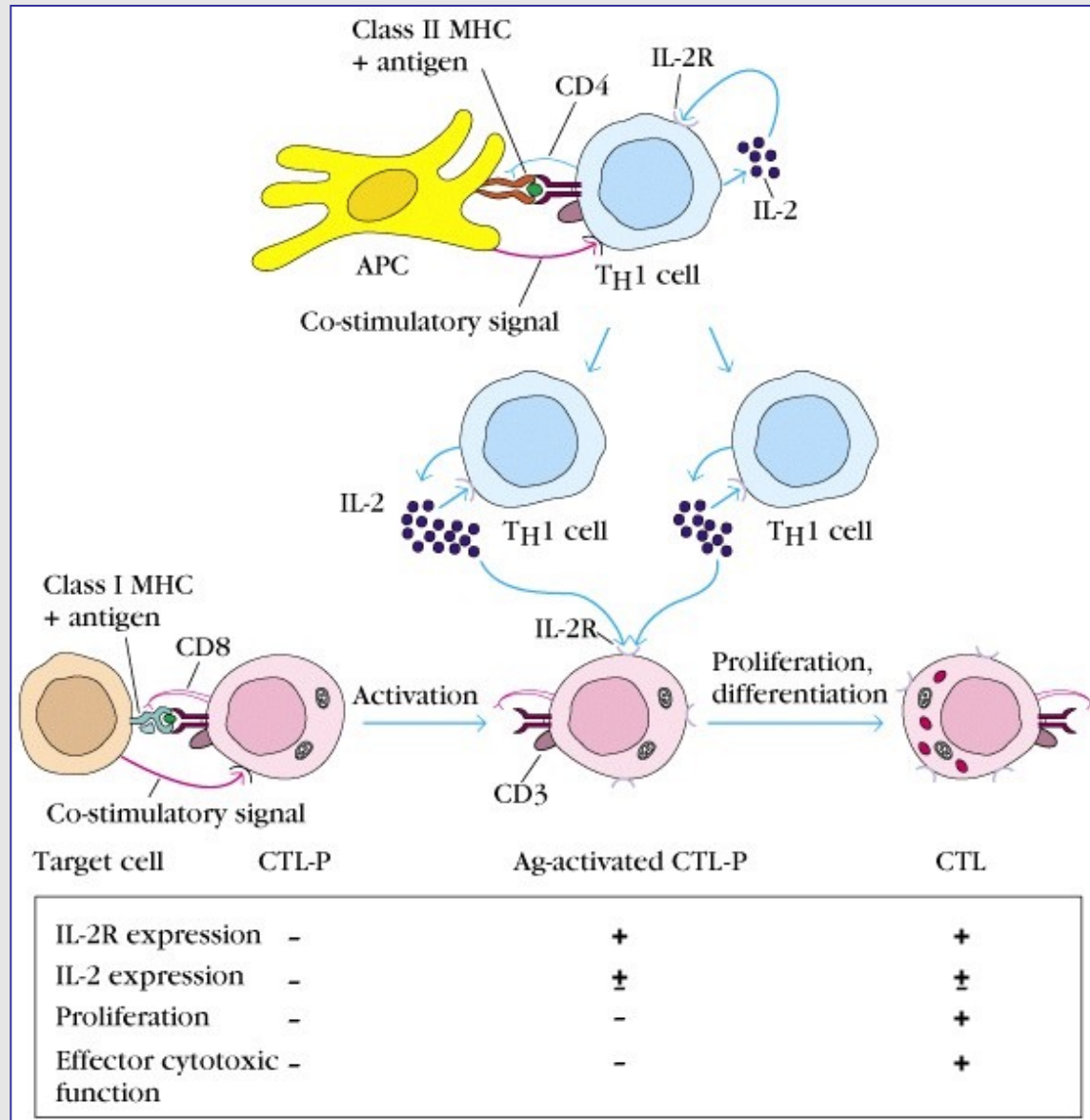
**Aktivált Tc sejtek = effektor CTL**

**TcR $\alpha\beta$ , CD8+ sejtek**

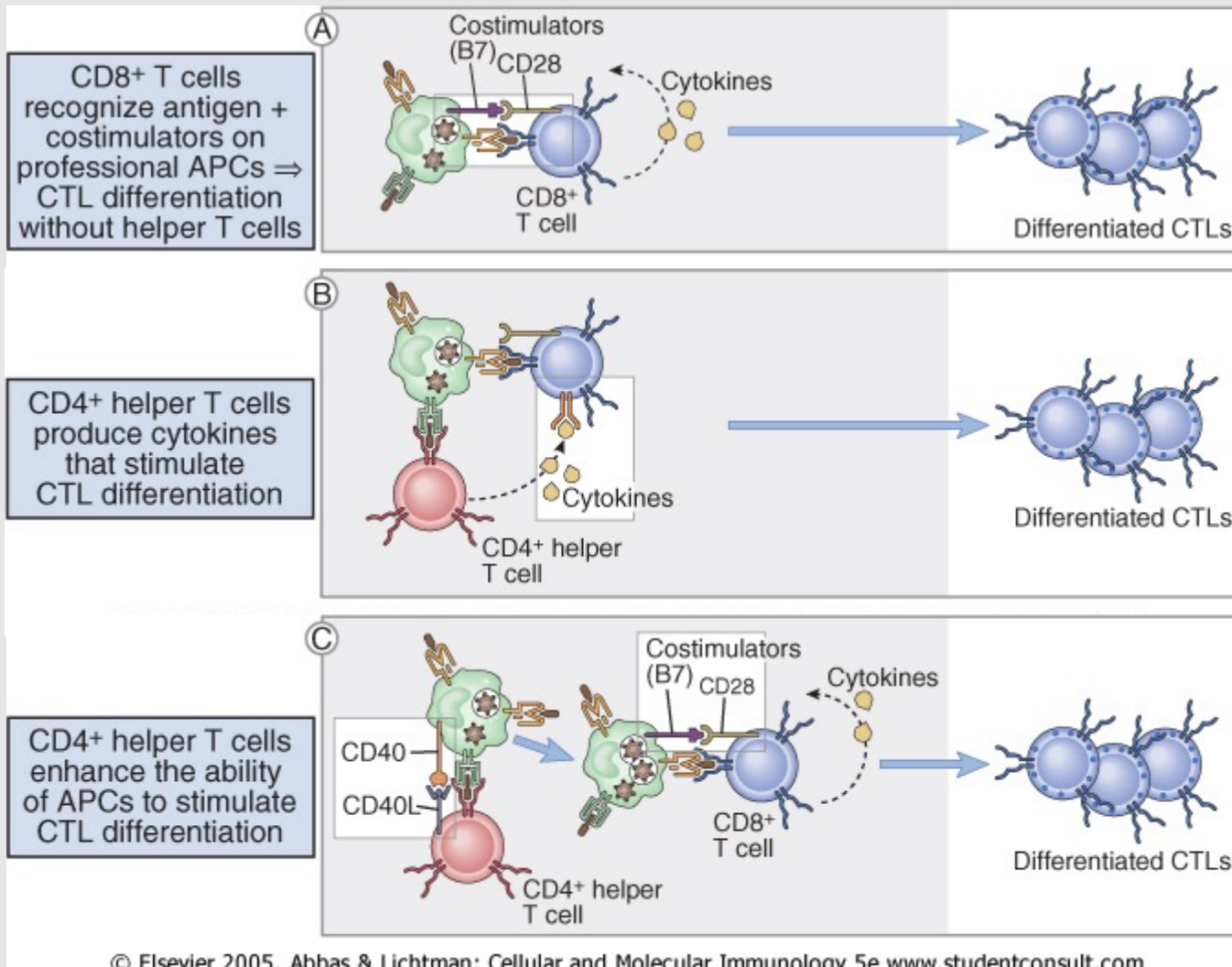
**MHC- I restrikcióval történő antigén specifikus felismerés**



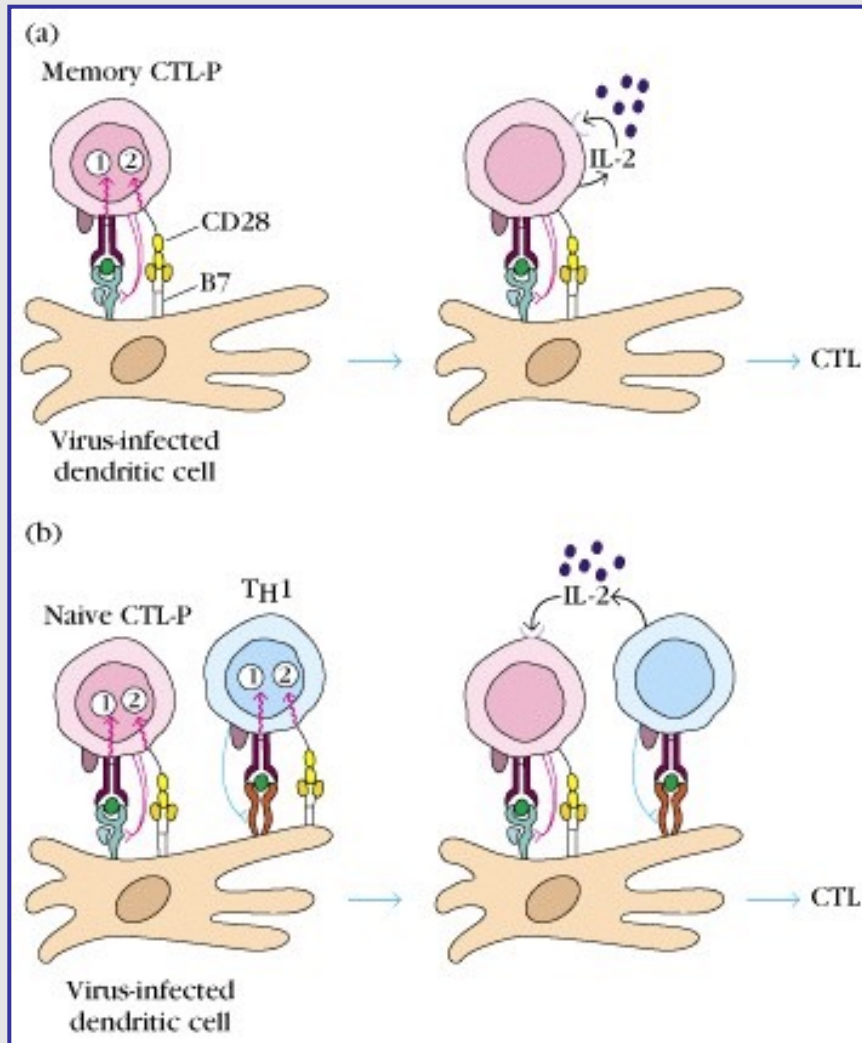
# Effektor CTL kialakulása naiv Tc sejtéből:



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



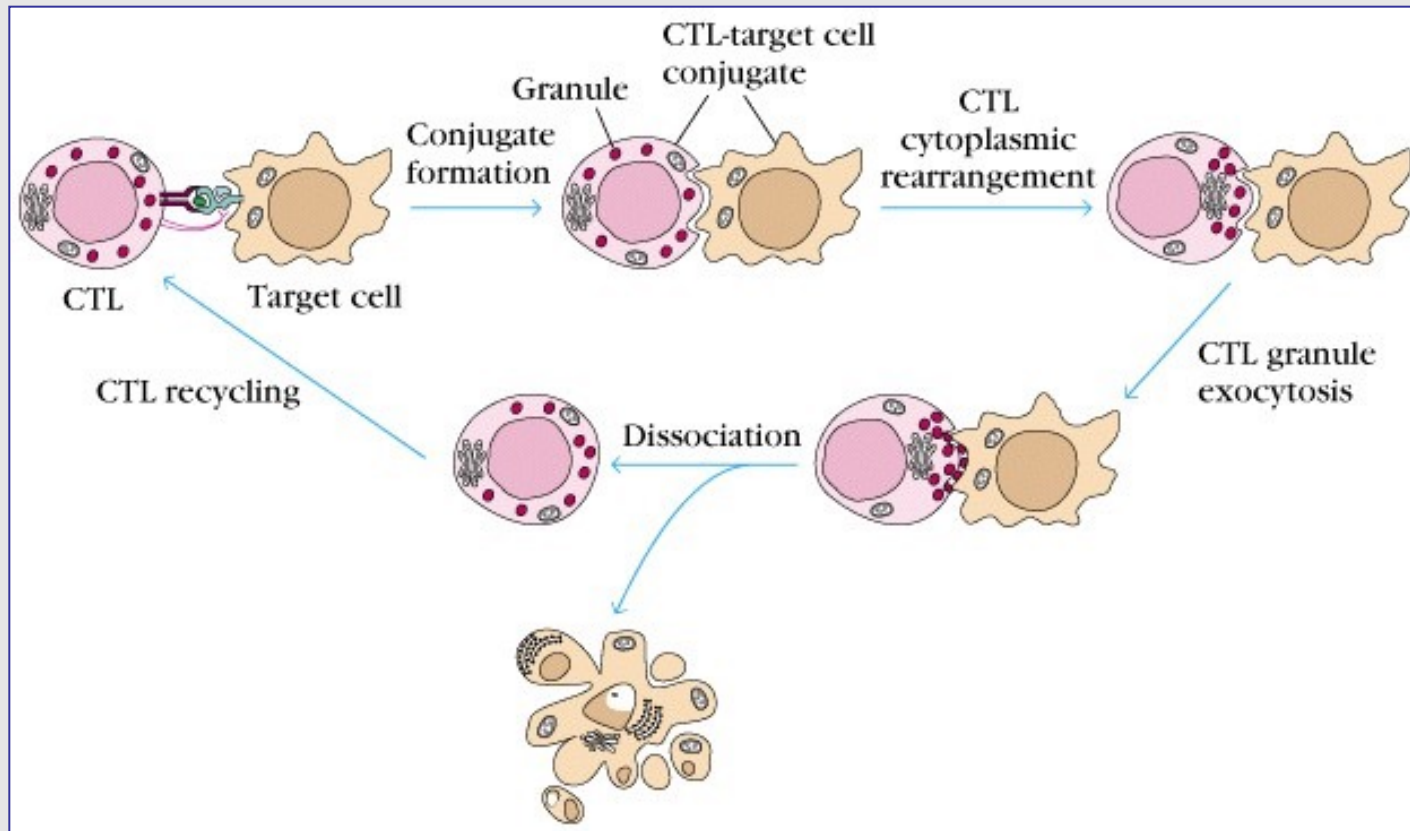
# A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



**Memória CTL: autokrin IL-2 termelés**

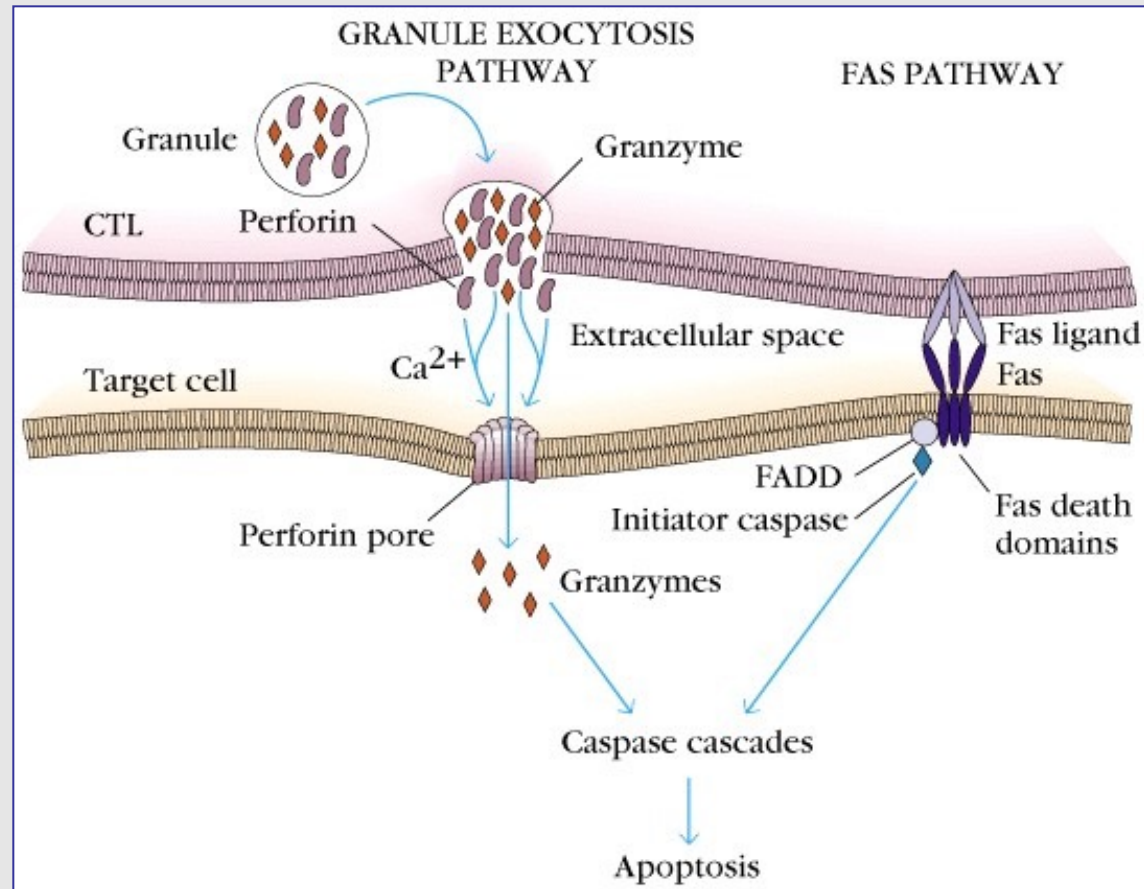
**Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t**

# 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:

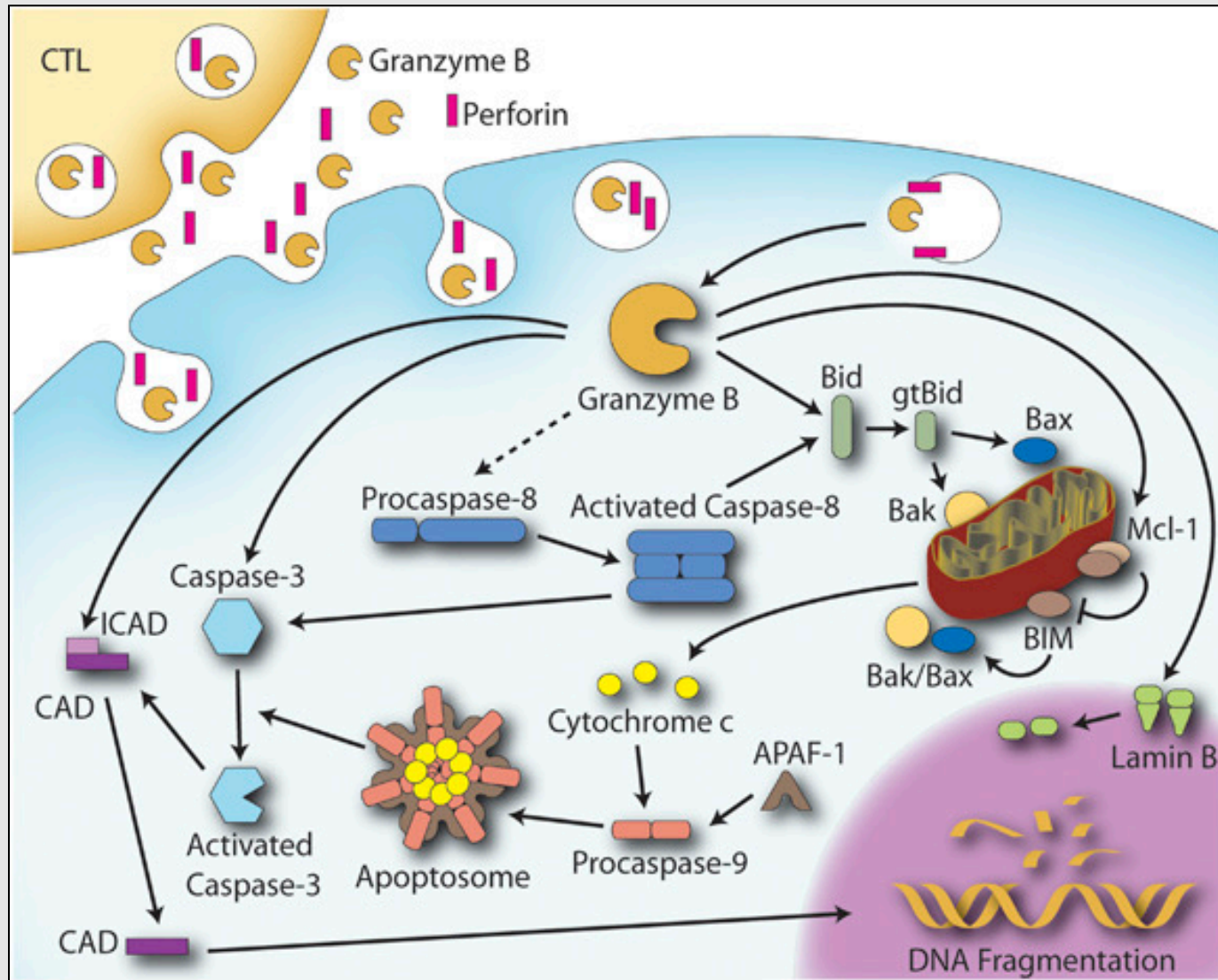


**Soluble effectors: perforins and granzymes**

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



# Az apoptózis indukció szekretoros mechanizmusa

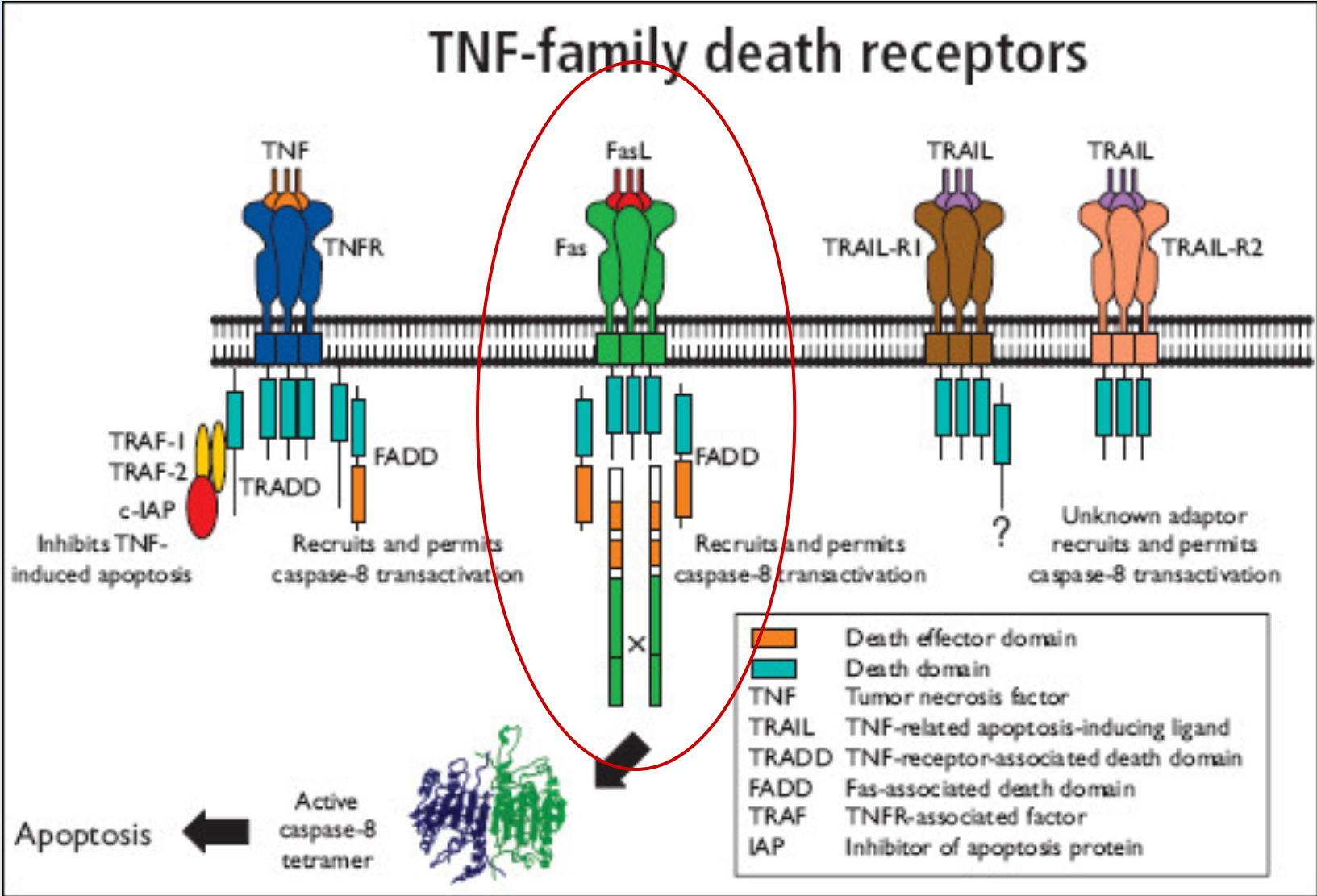


Granzyme B:

Apoptosis  
indukció

Granzyme A:  
DNS-  
Fragmentáció

# Extrinsic Apoptózis útvonal



# Caspase Activated Deoxyribonuclease (CAD)

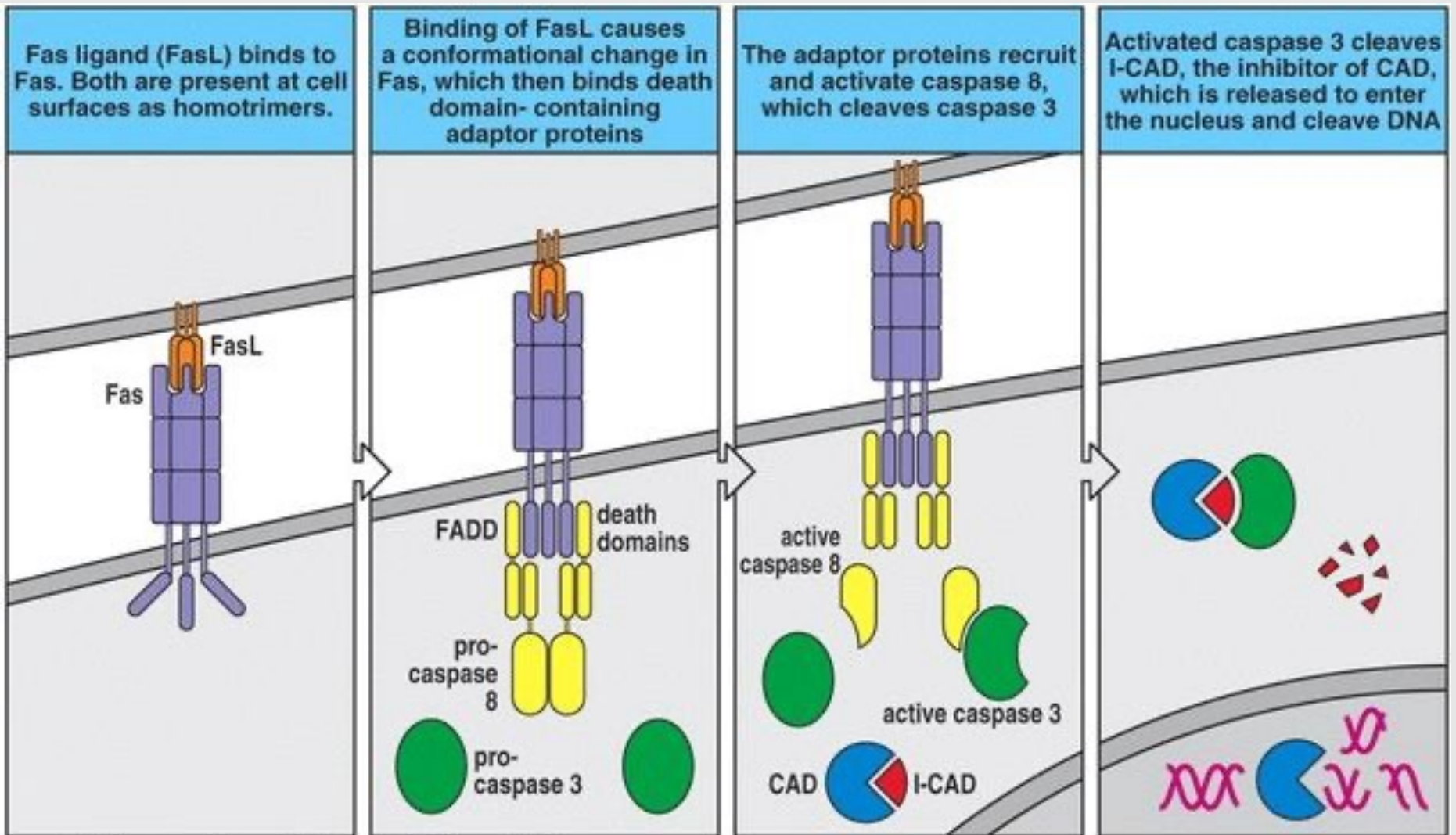


Figure 6-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

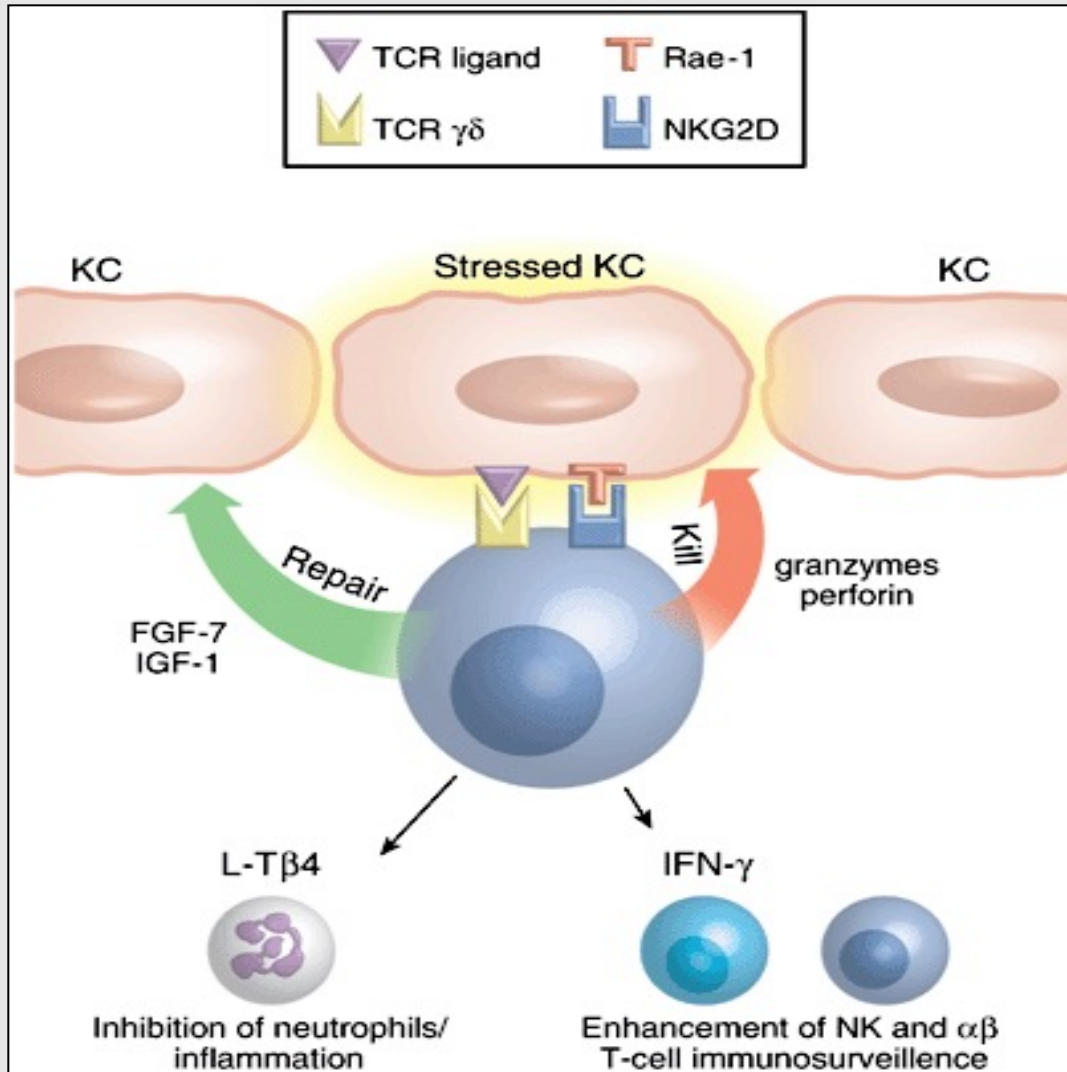
A caspase-3 aktiválja a CAD-t, ami a genomiális DNS jellegzetes ~200 bp fragmentációját okozza.



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

# $\gamma\delta$ T- sejtek



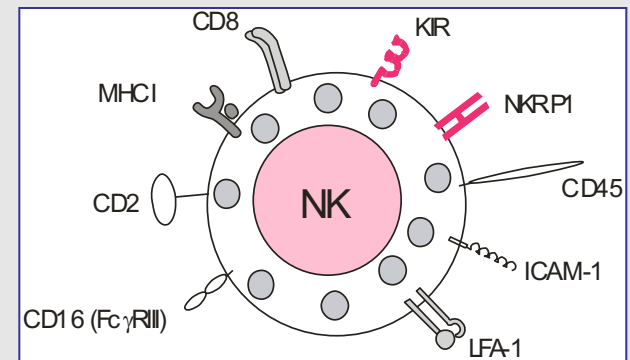
- Antigének, melyek konstitutívan jelen vannak a mikrobák és a saját sejtek felszínén:

**Phospho-Ligandok,  
Virusfehérjék, Hősokk fehérjék**

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

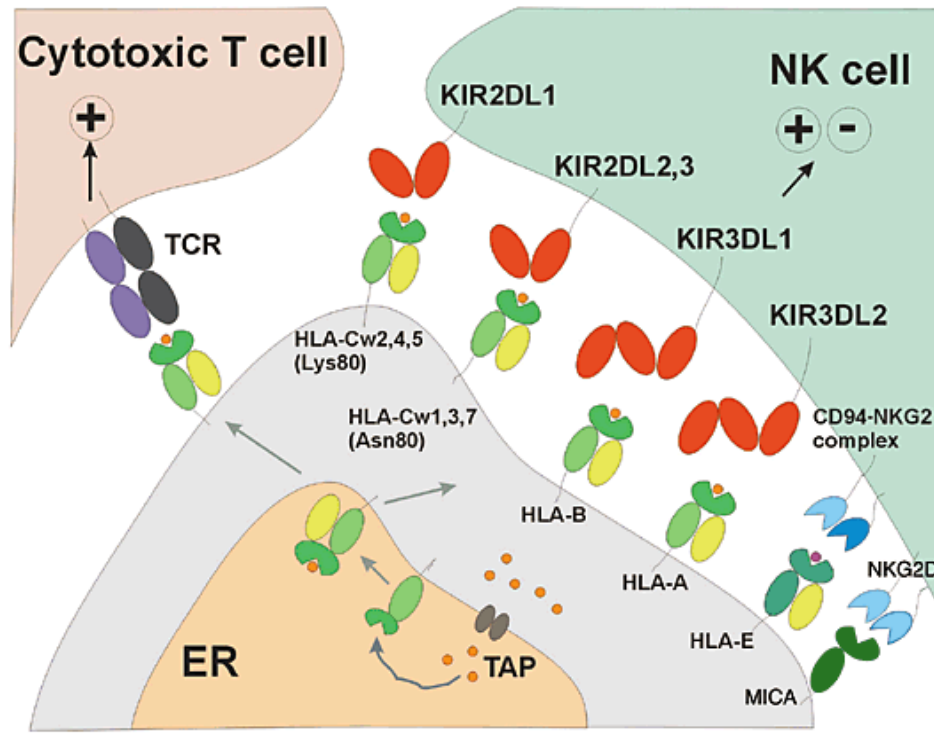
# Natural killer sejtek (NK)

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

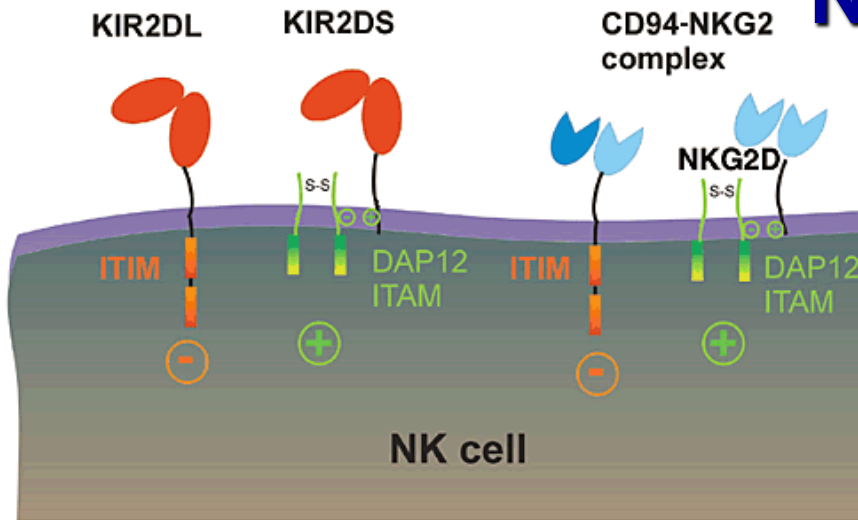


- **NK-sejt receptorok:**
- **Killer inhibitory receptors (KIR):** normal saját MHC-I felismerés
- **Killer activatory receptors (KAR):** aberráns glycosylációt ismer fel a tumor vagy virussal fertőzött sejteken

a

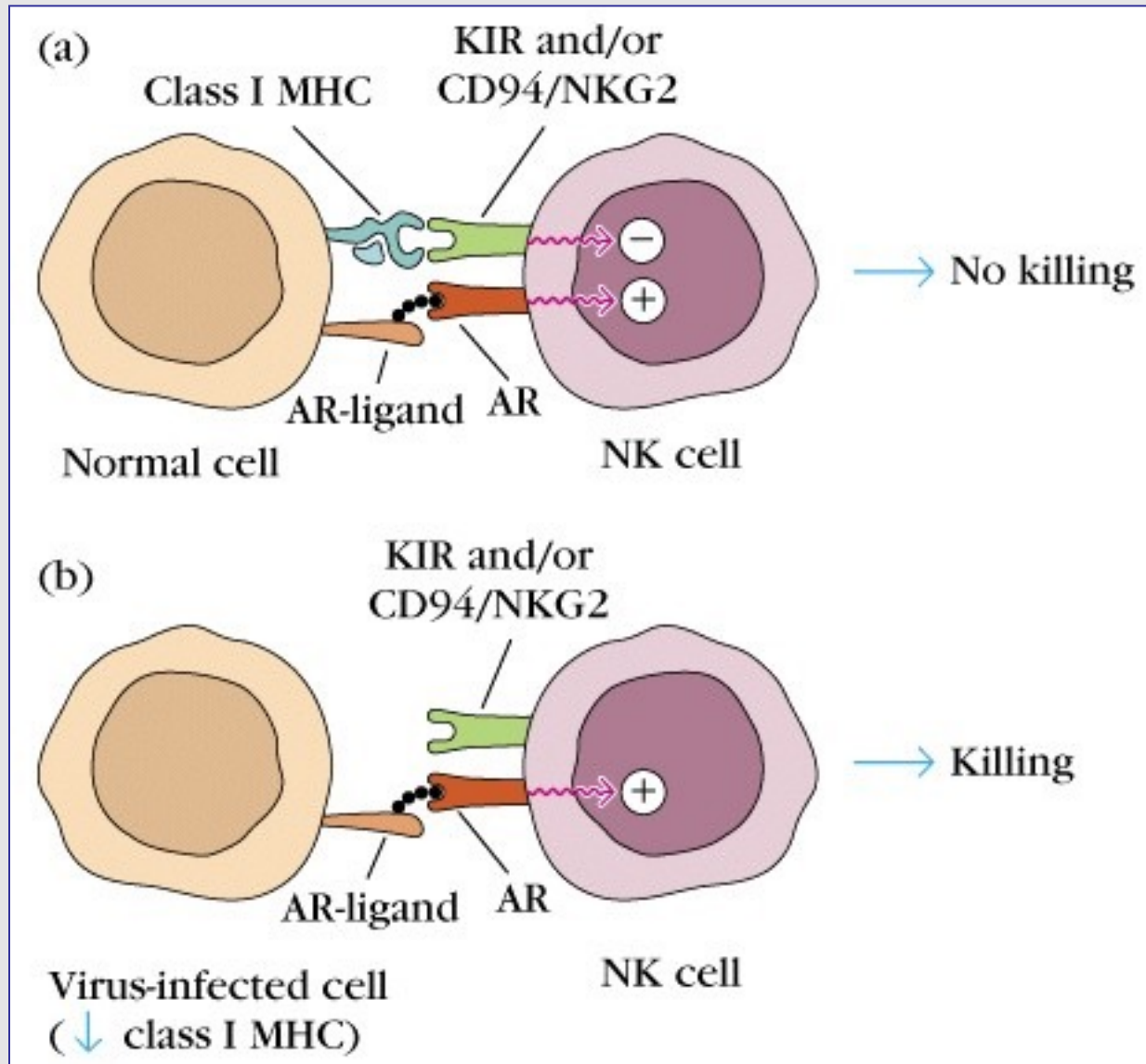


b



## NK sejt receptorok:

# Az NK sejt aktiváció ellentétes szignál modellje



# Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

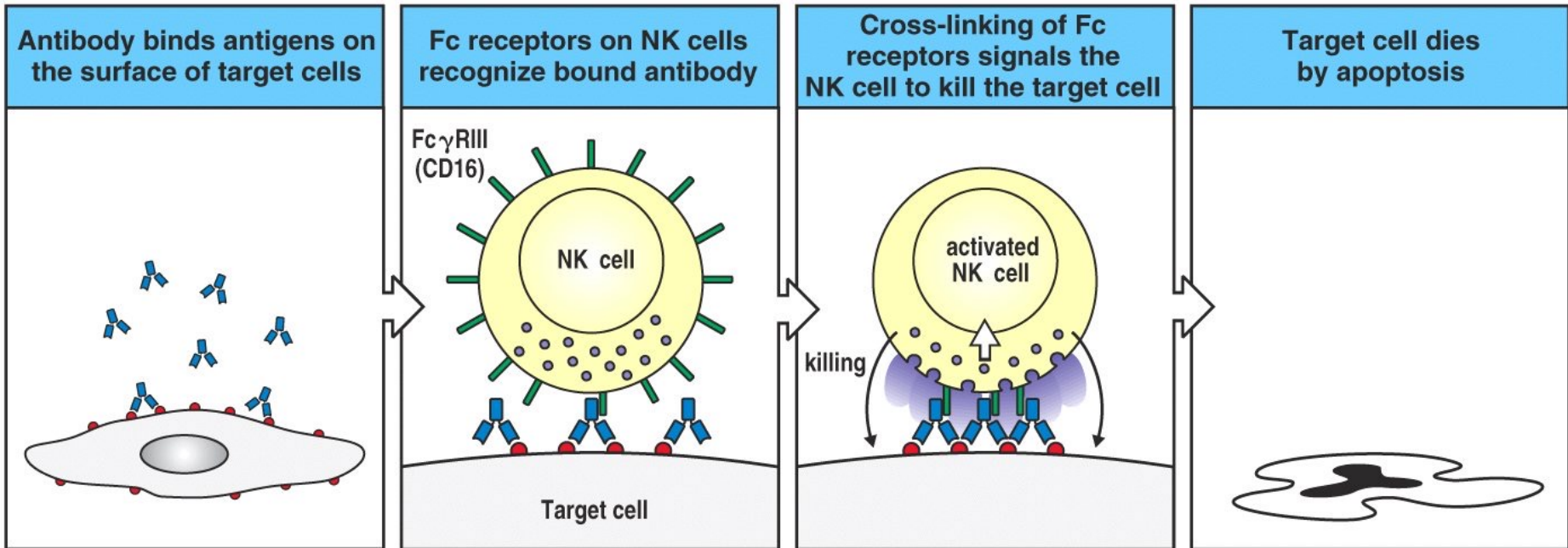
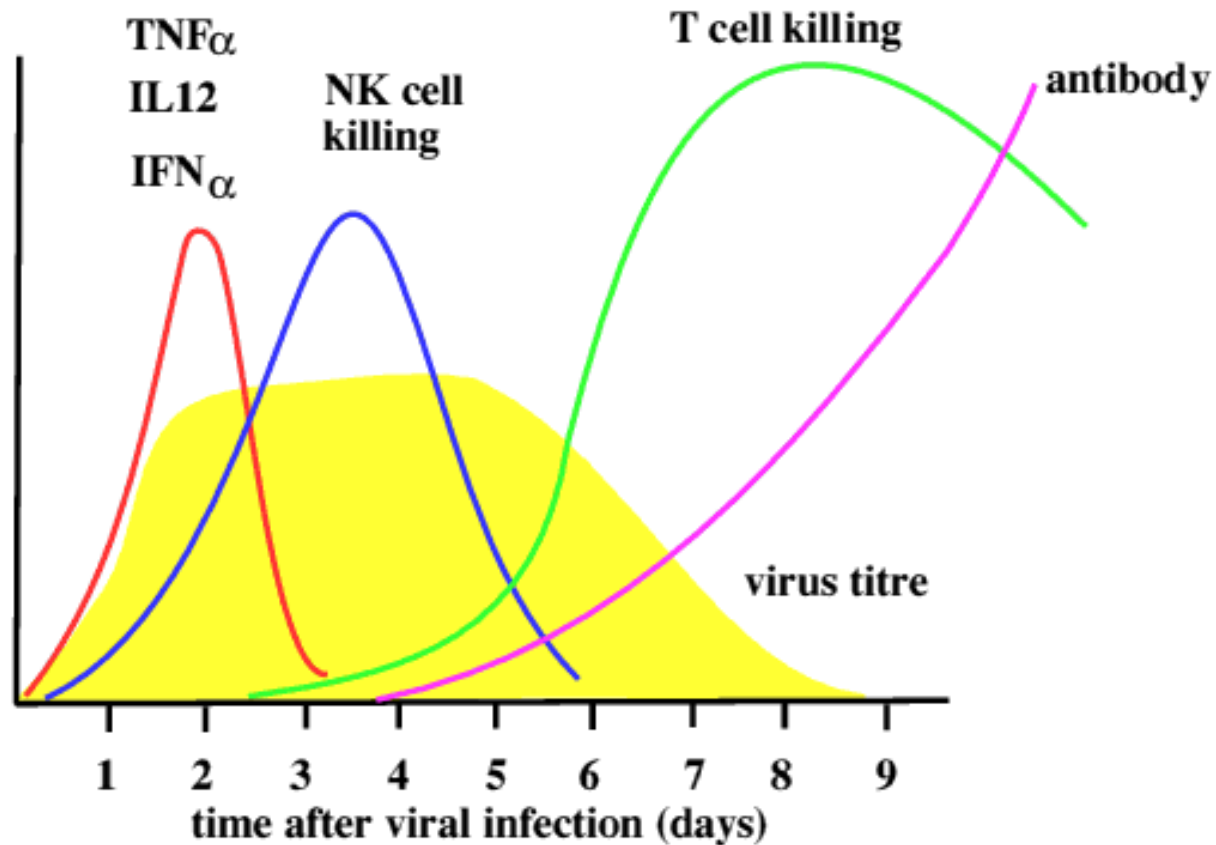


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# A vírusok elleni celluláris immunválasz időkinetikája

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



## Virus-infected host cells



IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$

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

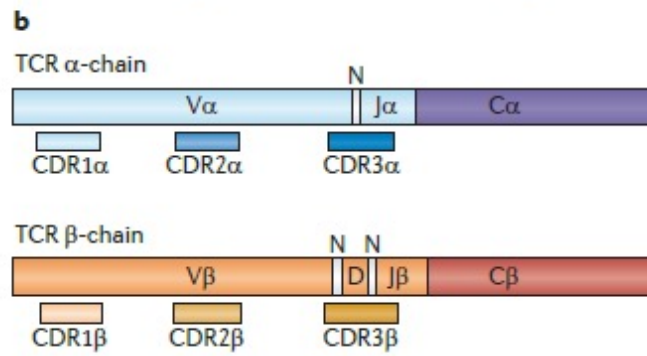
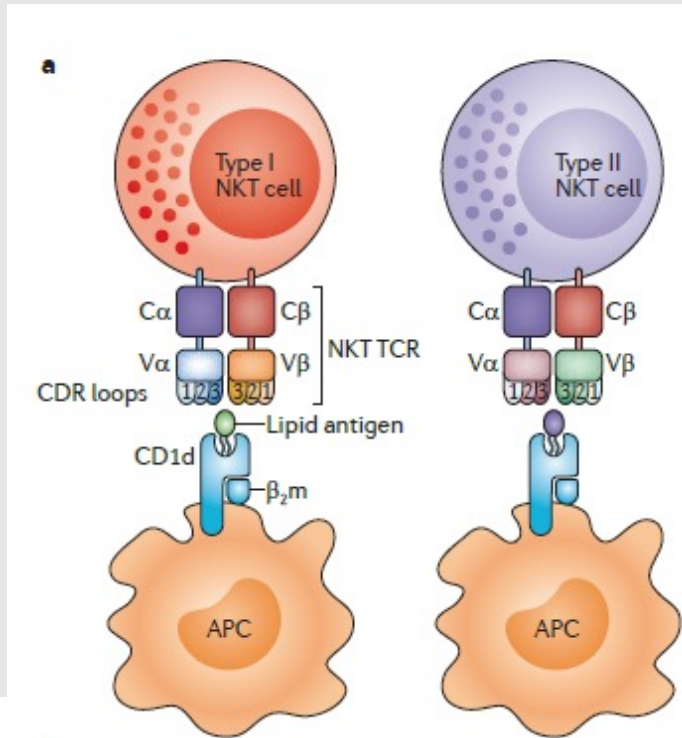
- A perifériás vér T sejtjeinek 0,2%-a
- **Antigén felismerés:** a nem-polimorf **CD1d** által bemutatott **lipidek** és **glycolipidek**
- **Markerei:** invariáns  $\alpha\beta$  TcR (iV $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18) limitált specifitással CD4, DN vagy CD8 $\alpha\alpha$  + NK markerek: NK1.1, CD56, CD16+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

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

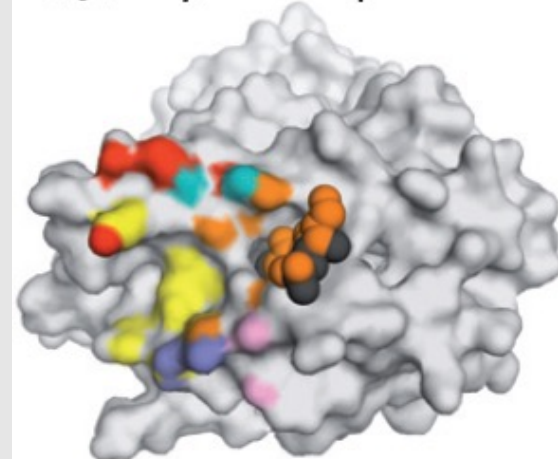
# Natural Killer T cells = NKT

invariáns V $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18  
a human DN T  
sejteken

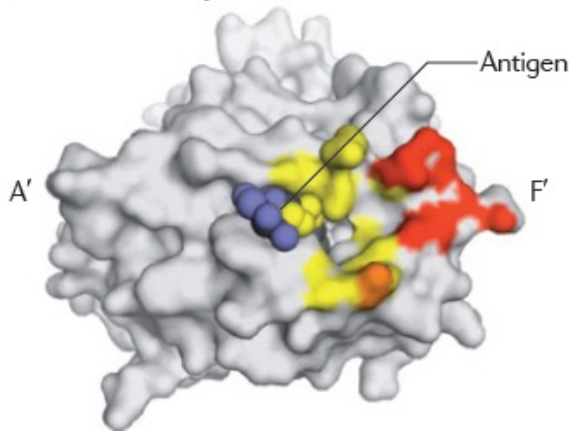
Galactozis-Ceramid  
Sulphatid felismerés



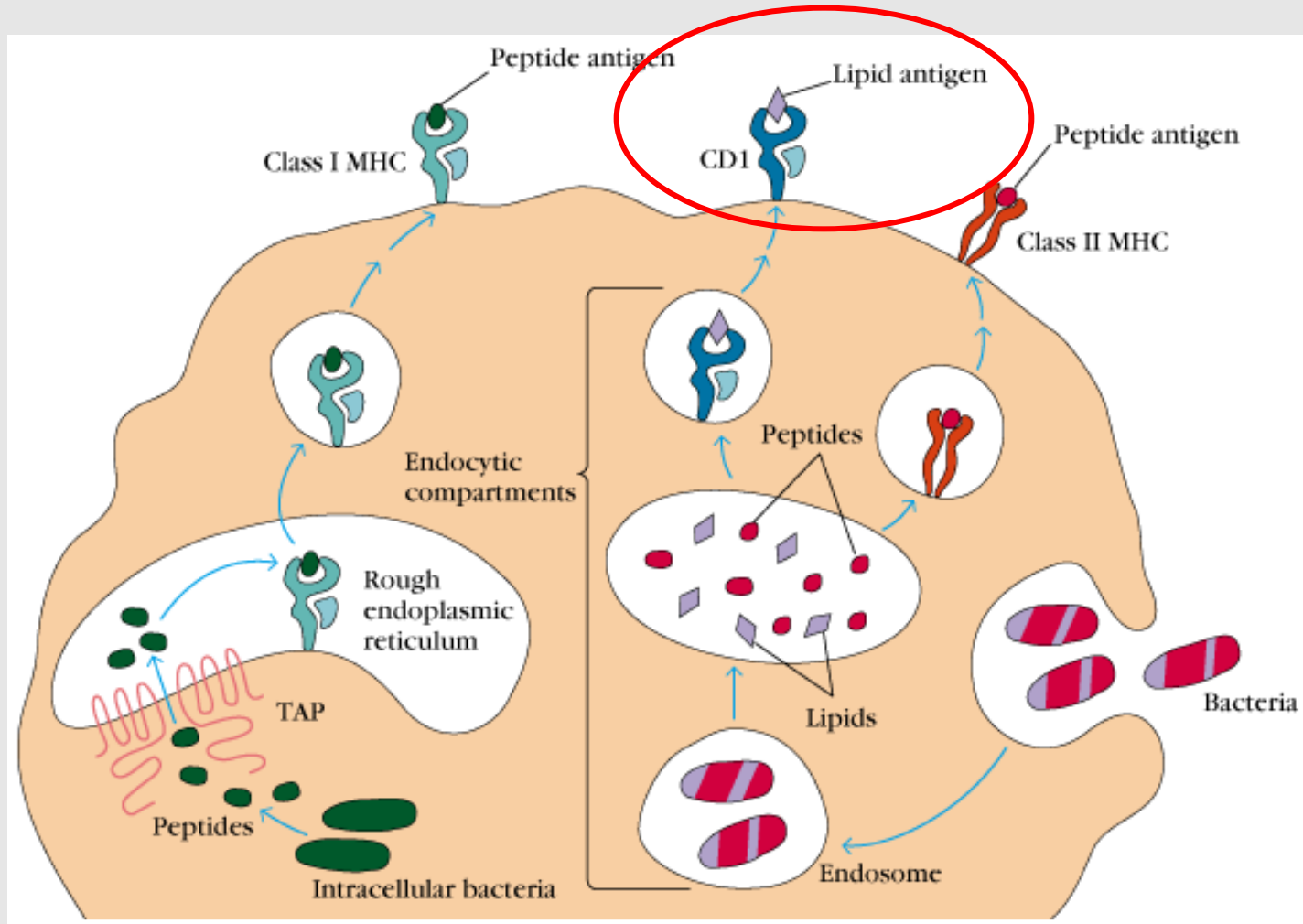
V $\alpha$ 1J $\alpha$ 26-V $\beta$ 16 TCR-sulphatide-CD1d

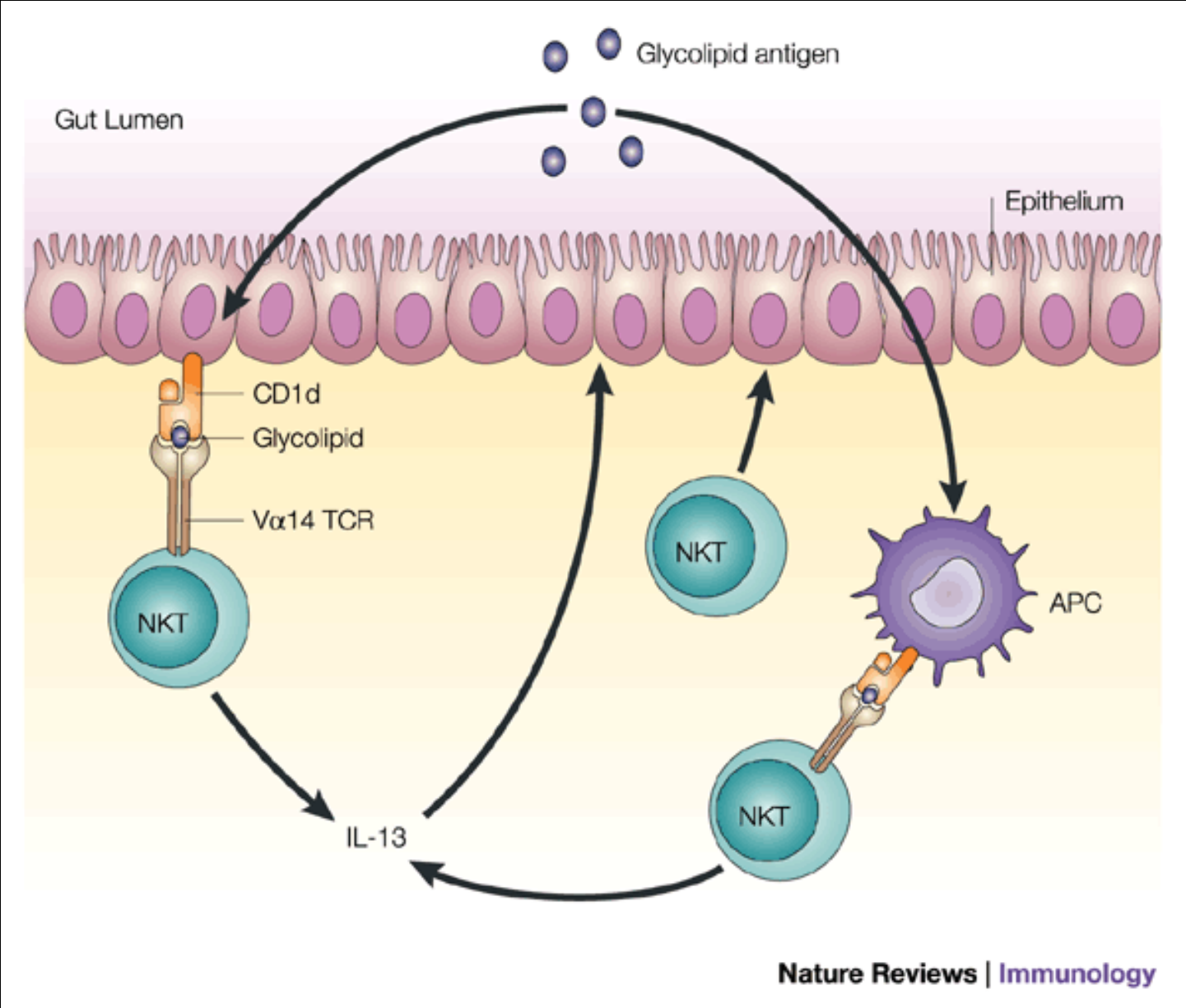


**a** V $\alpha$ 24J $\alpha$ 18-V $\beta$ 11 TCR- $\alpha$ GalCer-CD1d



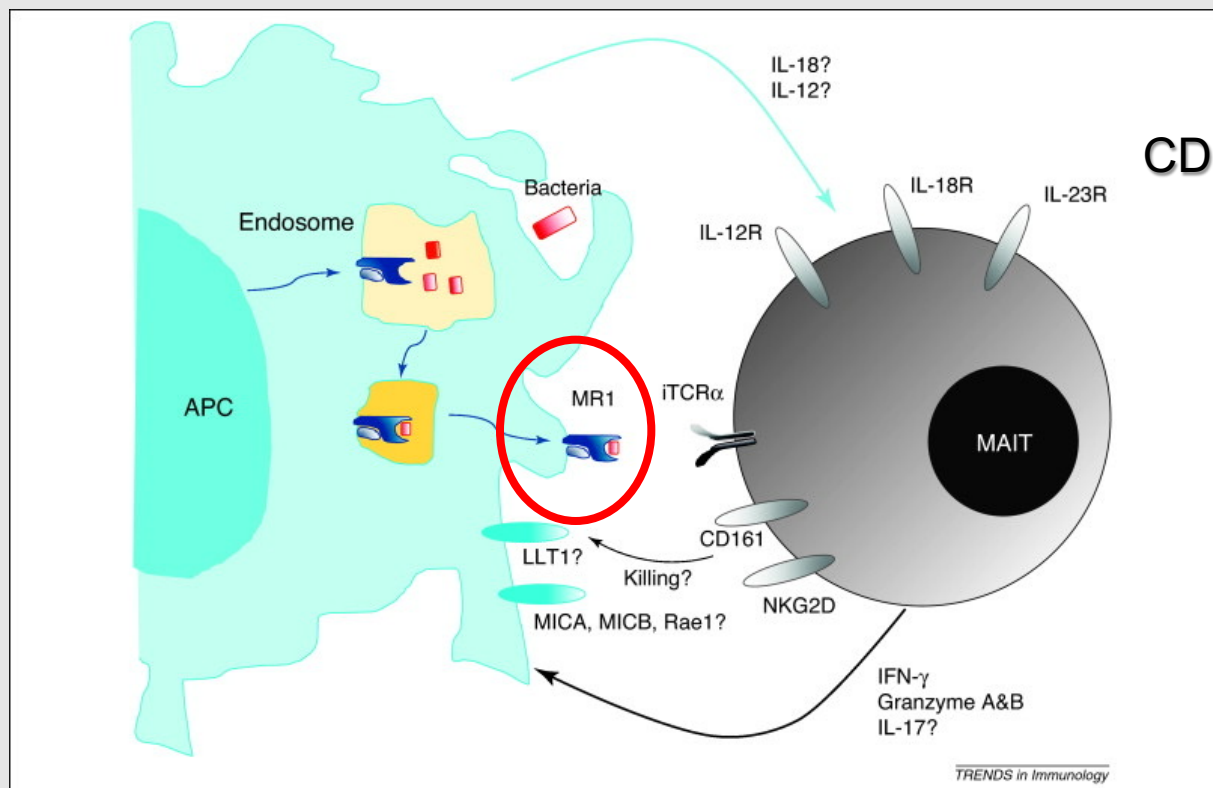
# Bacteriális lipid antigének bemutatása CD1-el és MR1-el





# Mucosa-asszociált invariáns T sejtek (MAIT)

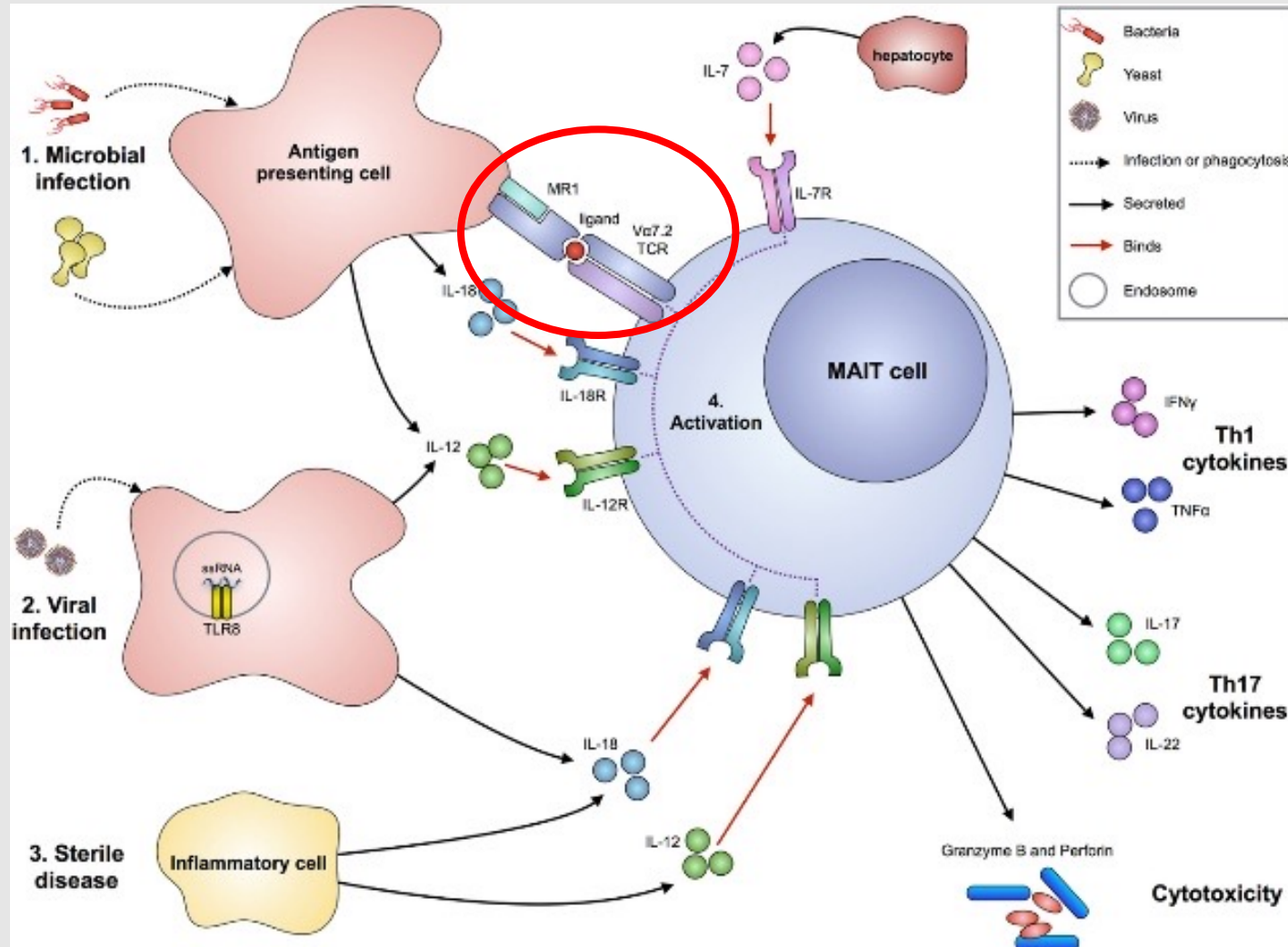
Természetes szenzorai a fertőzéseknek, korai akkumuláció a fertőzés helyén



CD8+, CD26+, CD161+

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  $\rightarrow$  Role in intestinal homeostasis.....
4. Innate sensors of infection as they accumulate early in infected tissues

# Mucosa-asszociált invariáns T sejtek (MAIT)



# Mucosa-asszociált invariáns T sejtek (MAIT)

- A MAIT sejtek MR1-t ismernek fel a kapcsolt mikrobiális ligandumokkal a rezidens APC-ken, pl. makrofágok, dendritikus sejtek és B sejtek vagy közvetlenül a bél epithel sejteken.
- Gyulladás hiányában a MAIT sejtek részt vesznek a normál bélflóra és az étel antigénekre adott válasz szabályozásában az APC funkció módosításával, vagy az epithel sejtek homeostasisának szabályozásában és antimikrobiális molekulák termelésében.
- Bakteriális invázió esetén, az MR-1 kötött ligandumok a fertőzött epithel sejteken vagy APC-ken gyulladásos környezetben (IL-18, IL-12 vagy IL-23 termelés, amire a MAIT sejteknek receptorai vannak) IFN- $\gamma$  termelést váltanak ki a MAIT sejtekből, hogy megelőzzék a bakteriális replikációt.
- Bizonyos körülmények között a MAIT sejtek granzymeket és más citotoxikus molekulákat is termelhetnek a célsejtek megöléséhez vagy IL-17-t a veleszületett immune sejtek pl. neutrophilek aktiválására.