

Immunológia Alapjai

17. Előadás

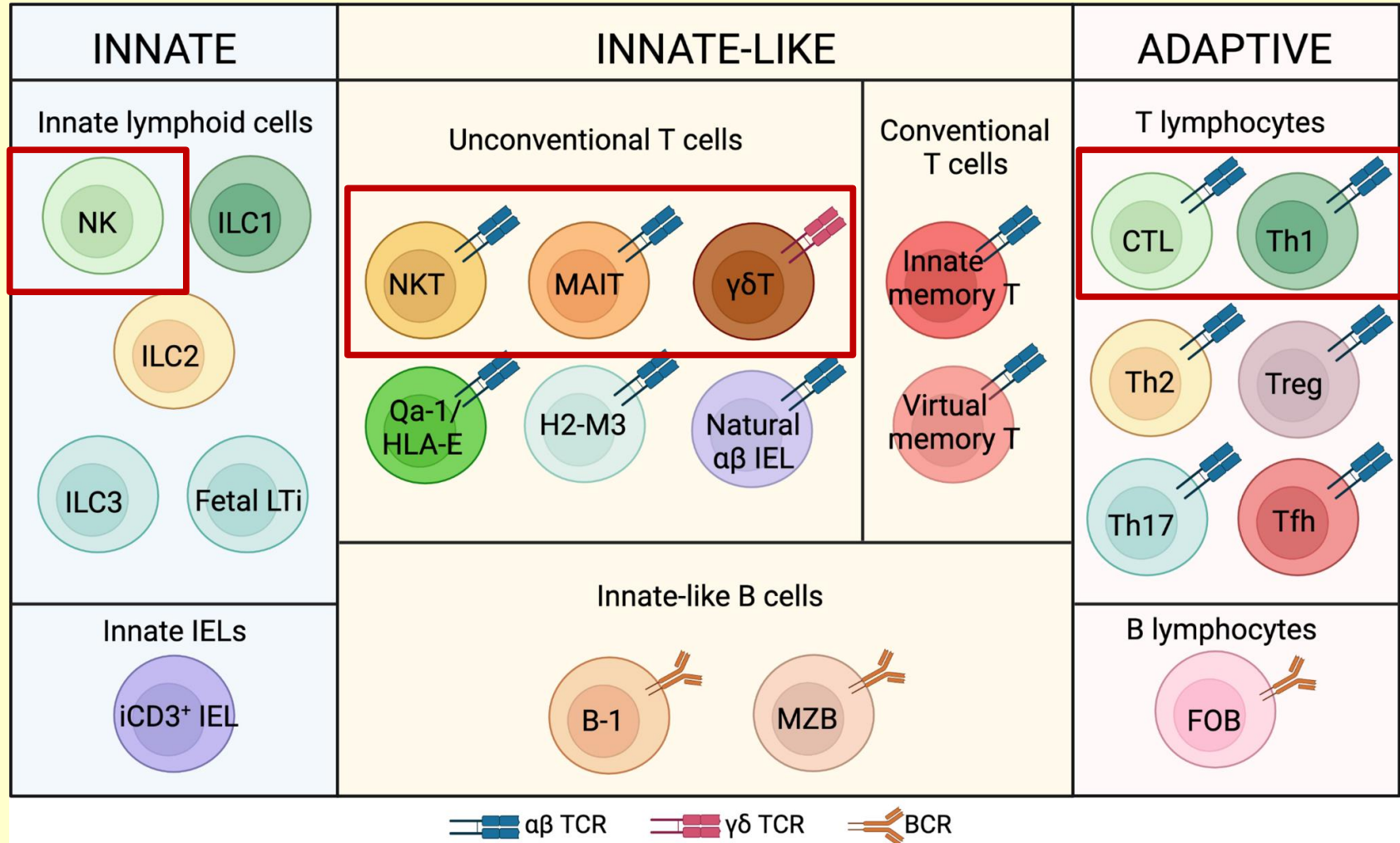
**A sejt-mediálta immunválasz effektor mechanizmusai
(CMI):**

- 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

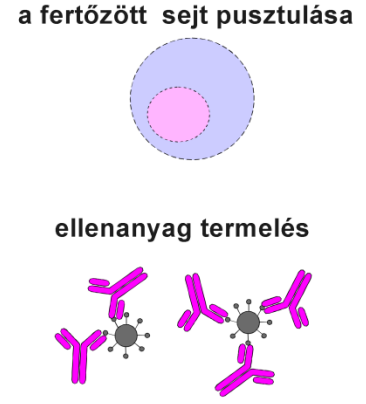
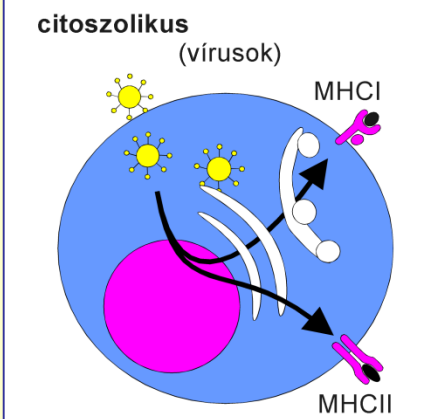
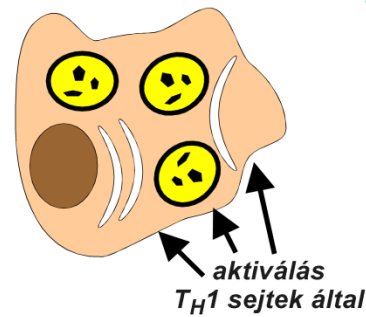
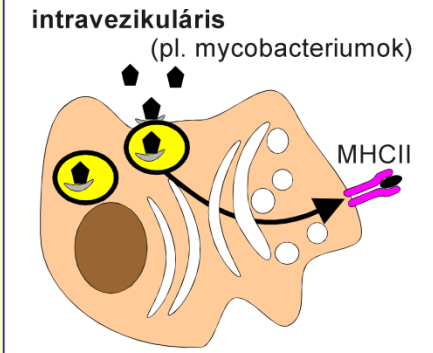
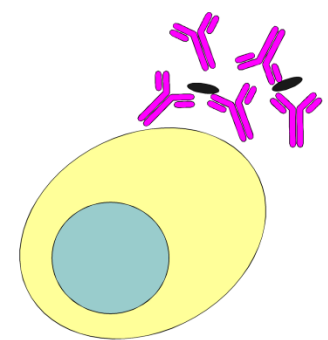
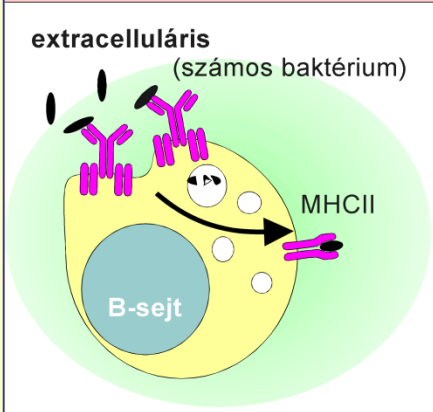
Antitest közvetített effektor funkciók

Sejtes immunválasz

Th1 közvetített makrofág aktiváció

CD8+ T sejt sejtpusztító hatása

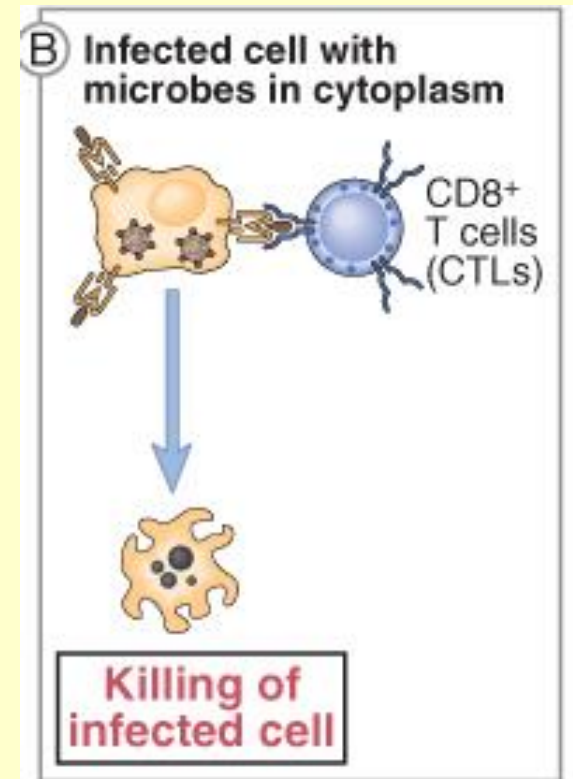
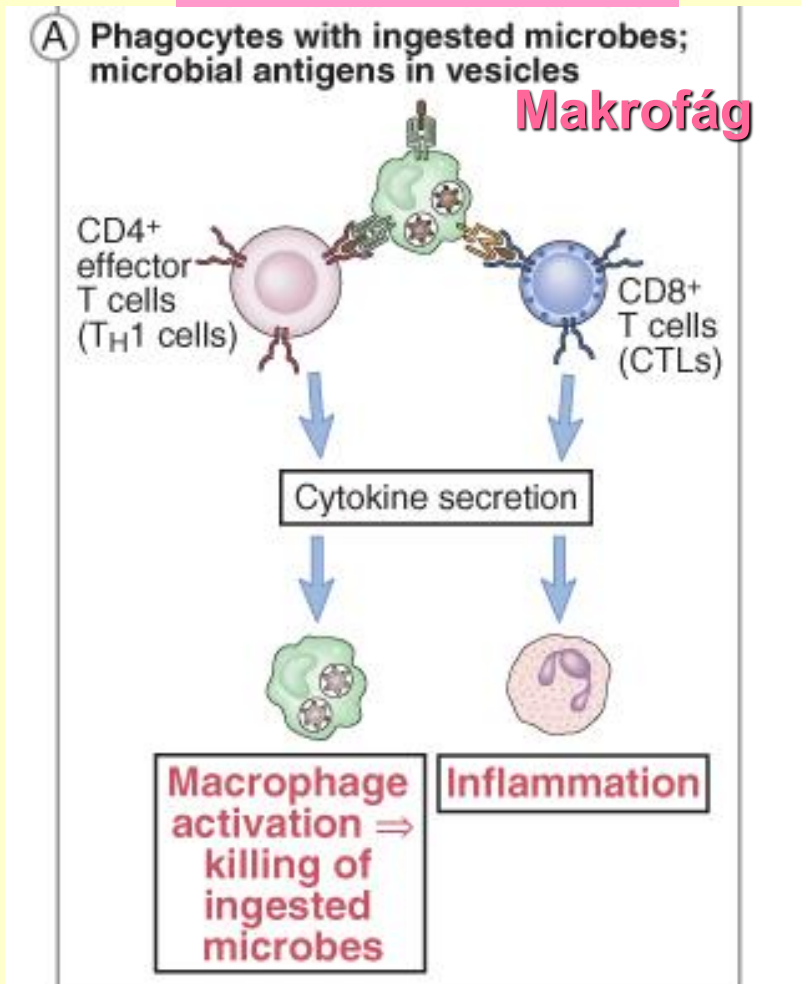
| A PATOGÉN TÍPUSA | AZ ANTIGÉN FELDOLGOZÁSA, BEMUTATÁSA | A FOLYAMAT EREDMÉNYE |
|--|---|--|
| extracelluláris (számos baktérium) | patogén lebontása: savas vezikulumokban peptidok kötődése: MHCII molekulákhoz prezentáció: CD4+ T-sejteknek | ellenanyag-termelés |
| intravezikuláris (pl. mycobacteriumok)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



A T sejt mediálta immunreakciók típusai

Th1 közvetített
makrofág aktiváció

CD8+ T sejt
sejtpusztító hatása

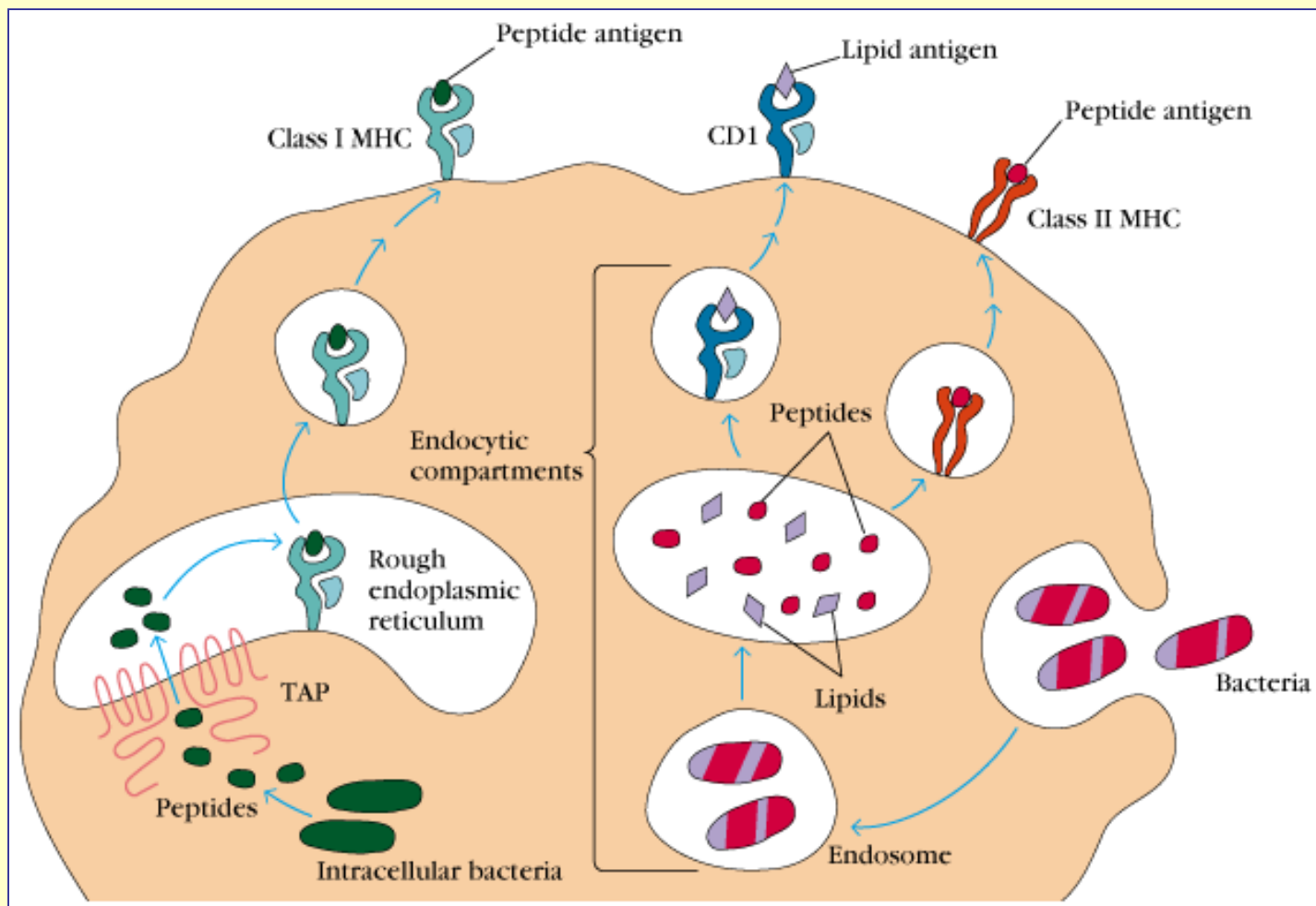


Cellular and Molecular Immunology

Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

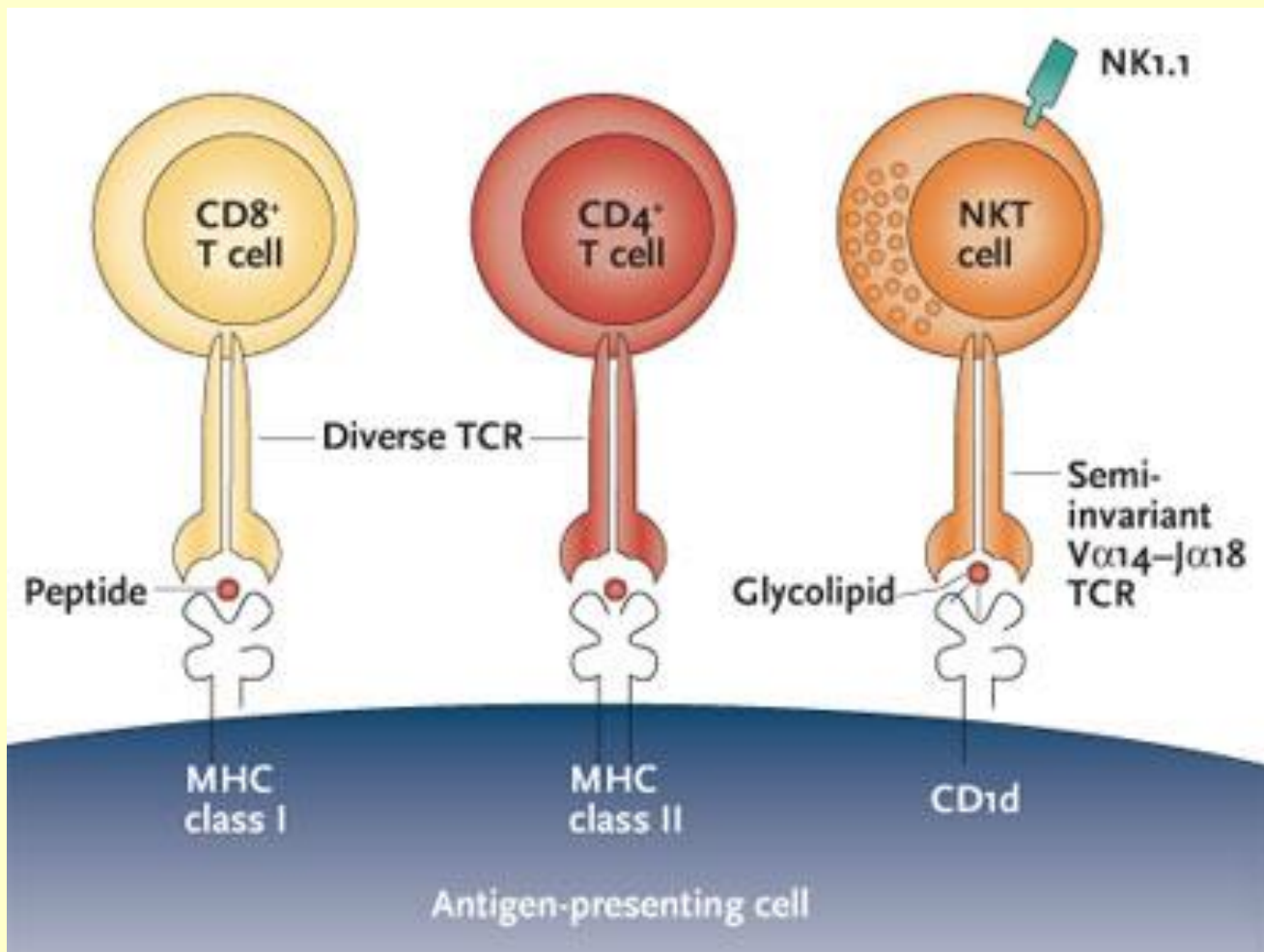
| <u>Citotoxicitás</u> | <u>DTH</u> |
|--|---|
| <p><u>Effektor sejtek</u> közvetlen citotoxikus aktivitással:</p> <ul style="list-style-type: none">- CTL = CD8+ Tc sejtek- $\gamma\delta$ T sejtek- NK sejtek,- Makrofágok | <p><u>Effektor sejtek</u> citokin termeléssel:</p> <ul style="list-style-type: none">- T_{DTH} sejtek = Th1 sejtek- Makrofágok- Esetleg CD8+ Tc sejtek |
| <p><u>Célsejt (citoszolikus antigén):</u></p> <ul style="list-style-type: none">- allogén sejtek (transzplantátum minor histocompatibilitási antigénjei)- malignus sejtek- virussal fertőzött sejtek- kémiaiilag 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) |

A citoszolikus és vezikuláris antigének bemutatása



Citoszolikus út

Fagolizoszóma út



CITOTOXICITÁS

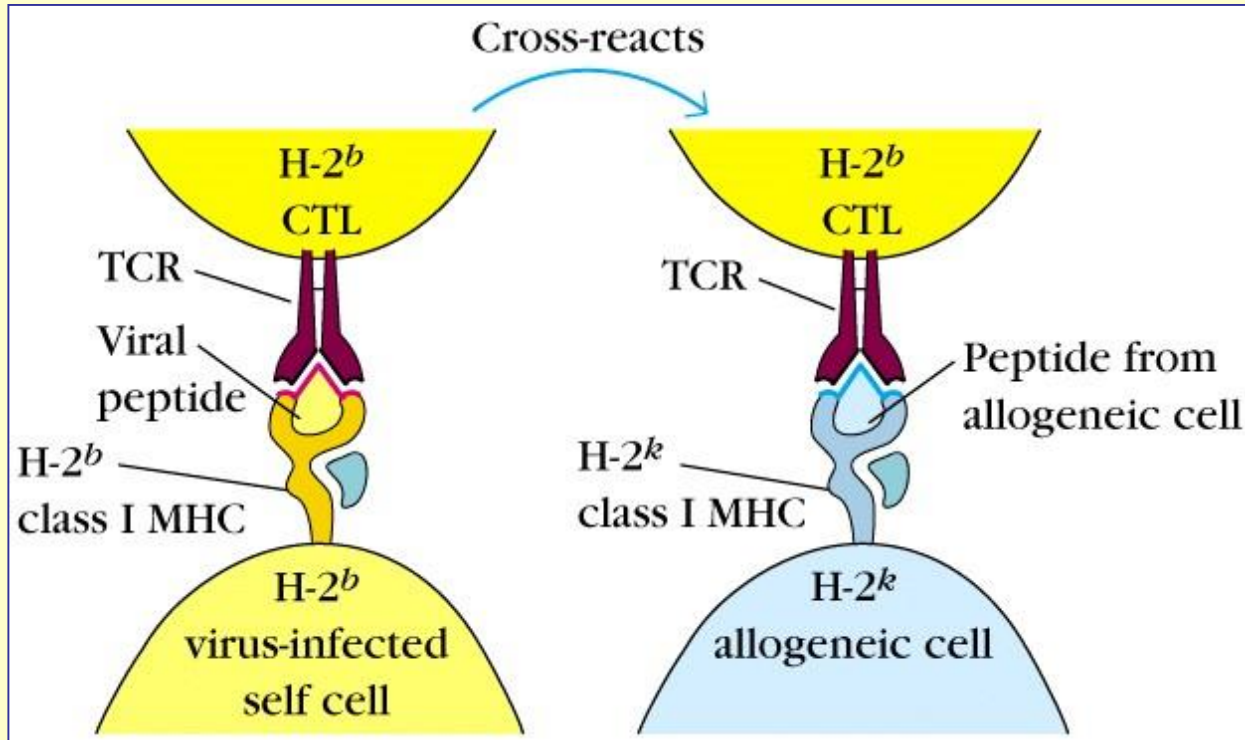
CD8+ T citotoxikus sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek

NKT és MAIT sejtek

NK sejtek

Citotoxikus CD8+T limfociták antigén felismerése

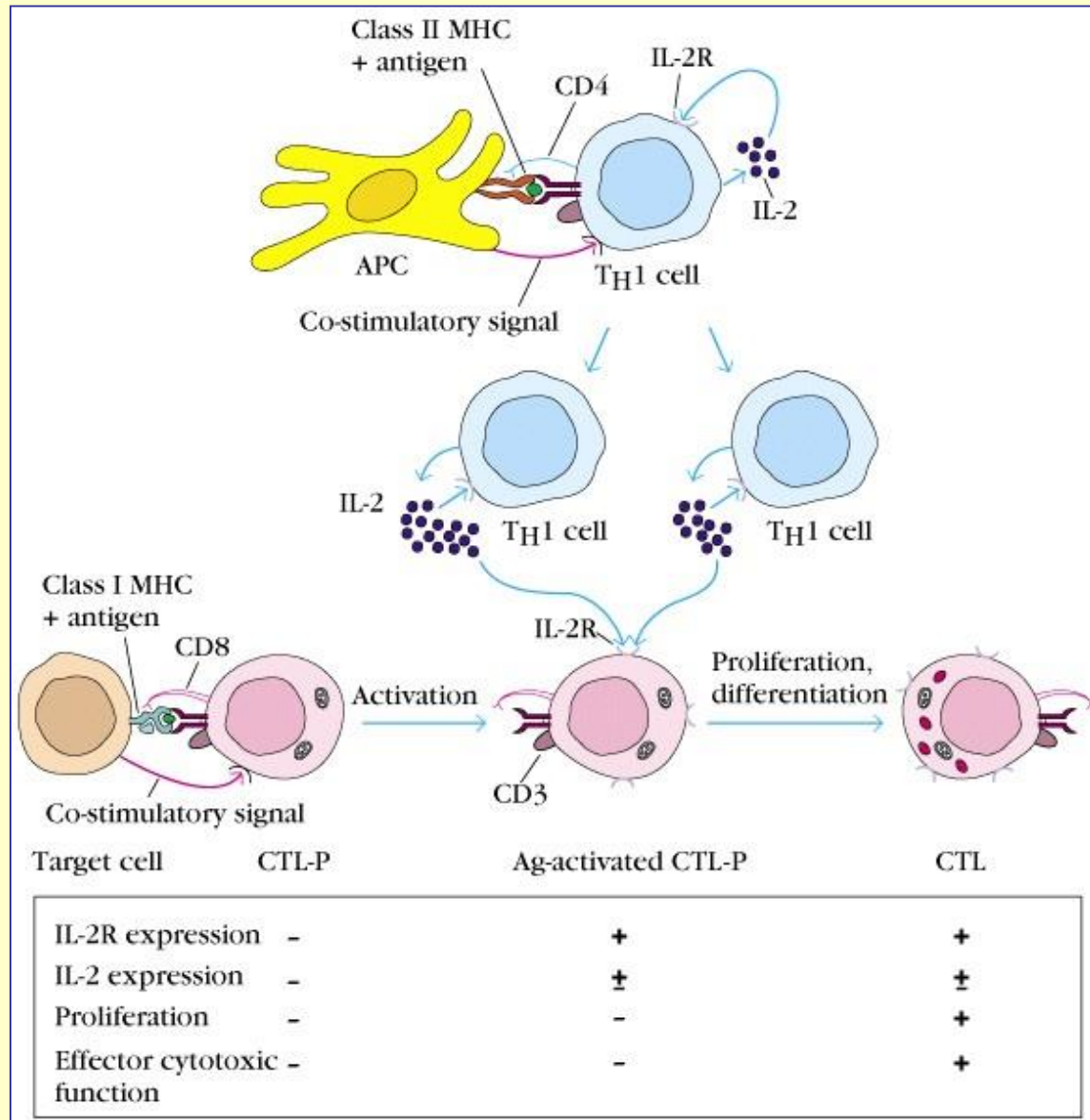


Aktivált Tc sejtek = effektor CTL

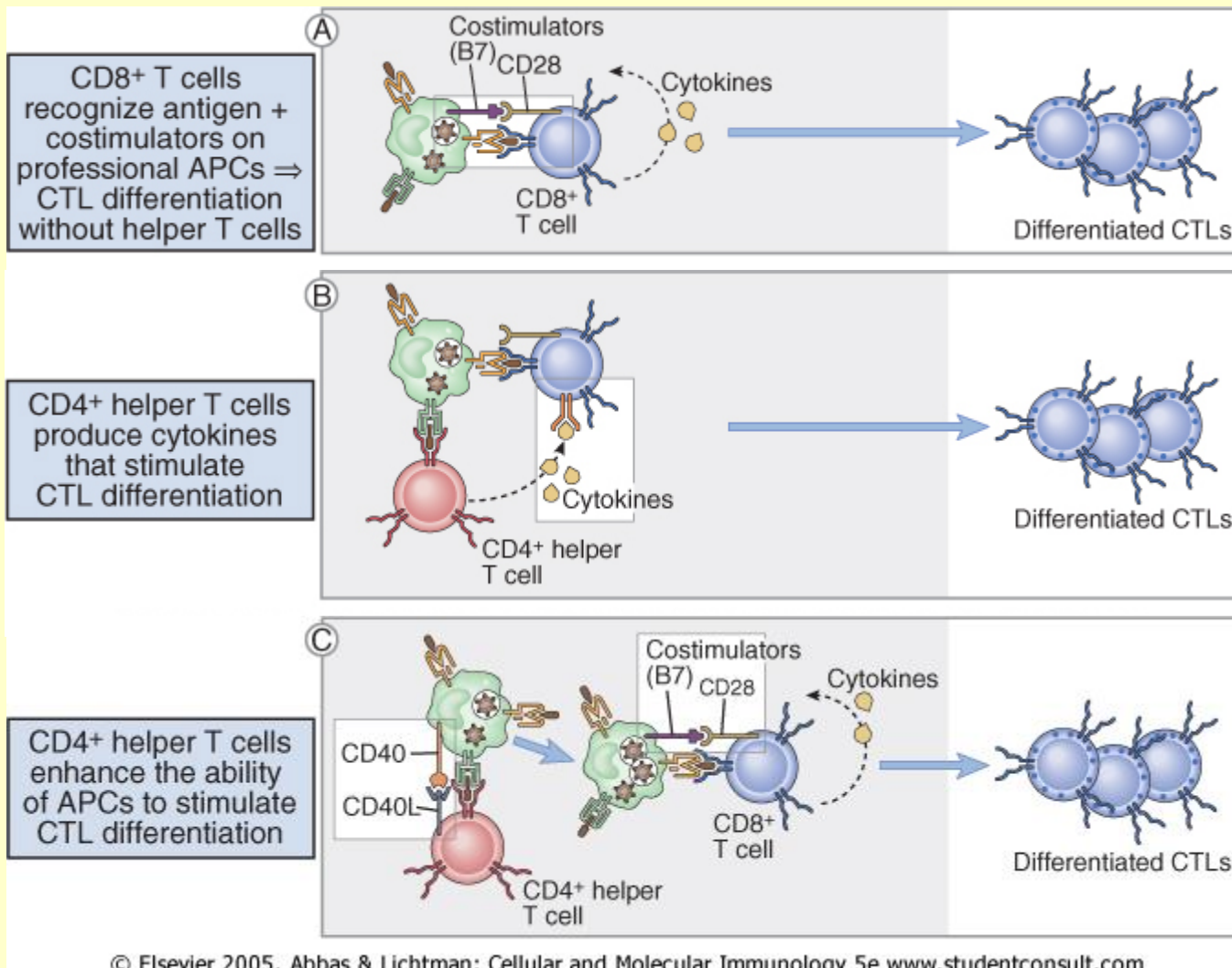
TcR $\alpha\beta$, CD8+ sejtek

MHC- I restrikcióval történő antigén specifikus felismerés

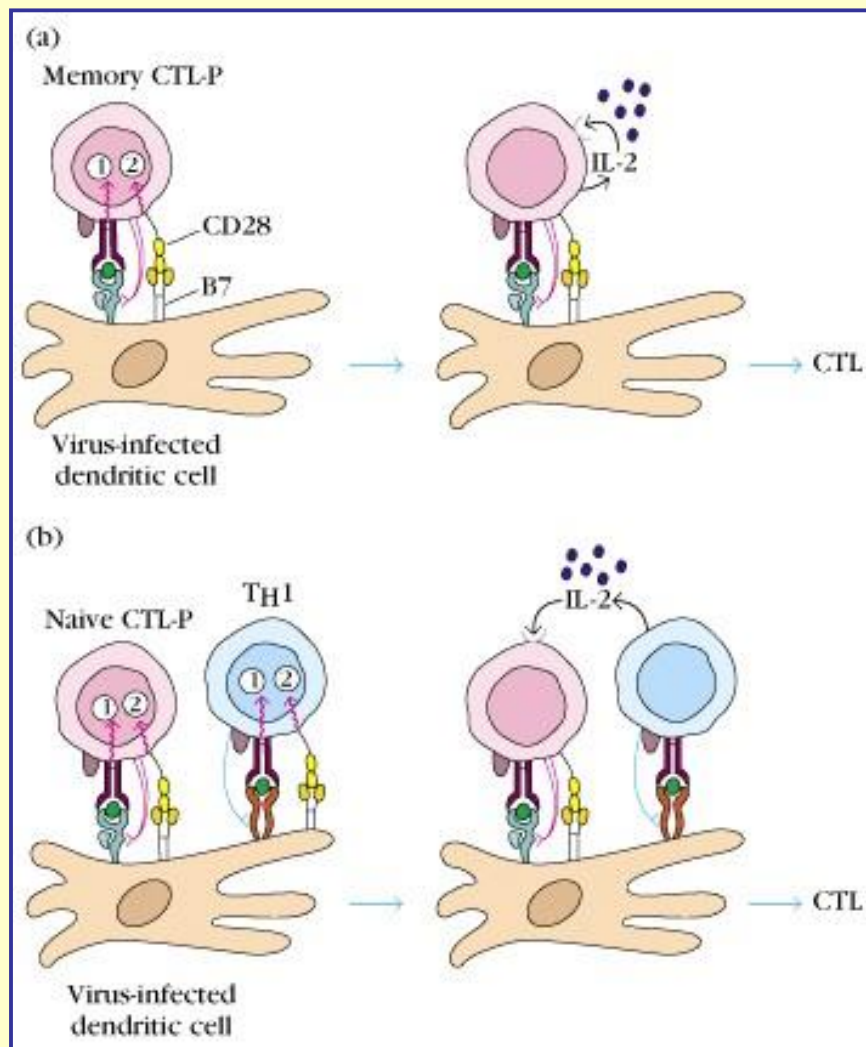
Effektor CTL kialakulása naiv Tc sejtéből:



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



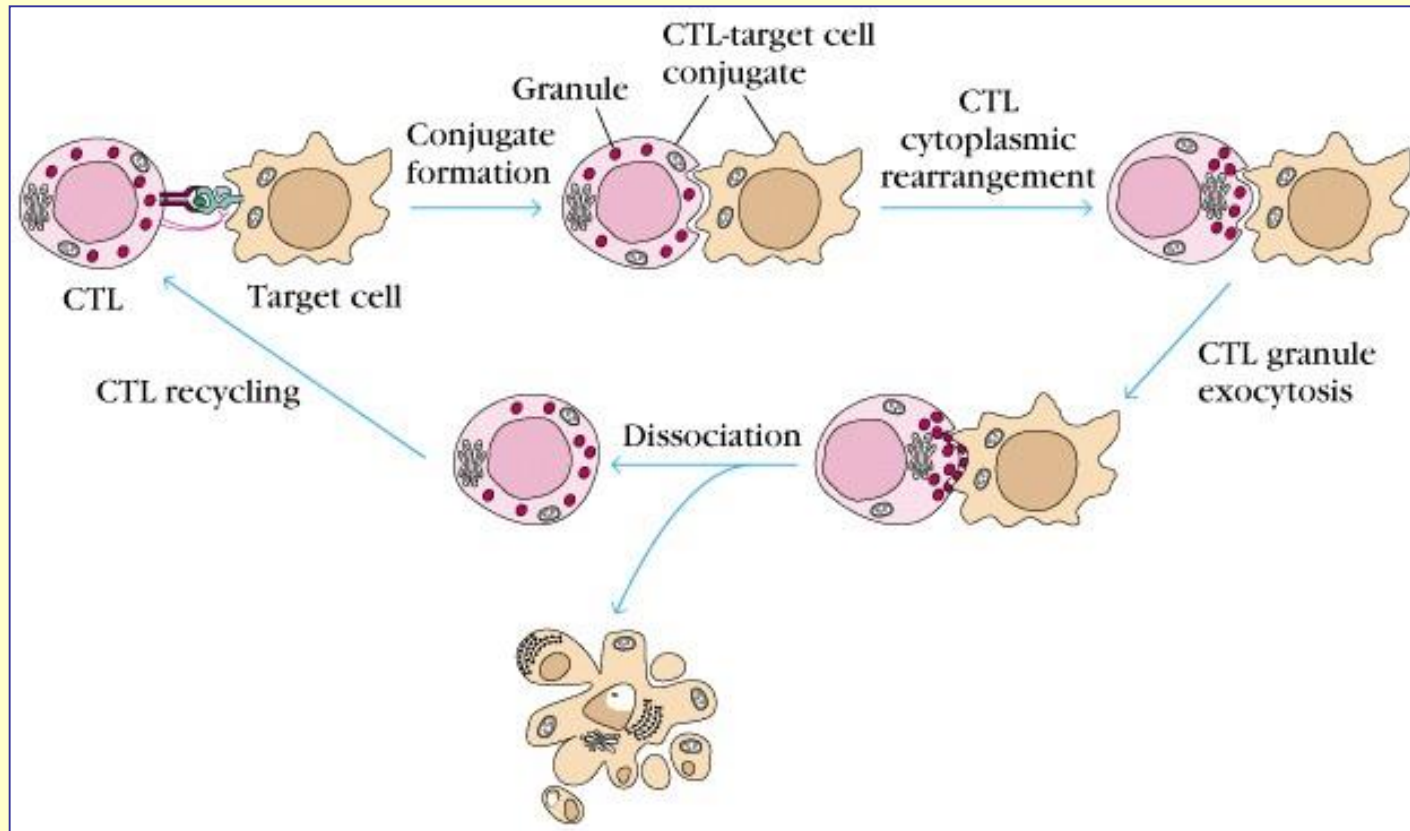
A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



Memória CTL: autokrin IL-2 termelés

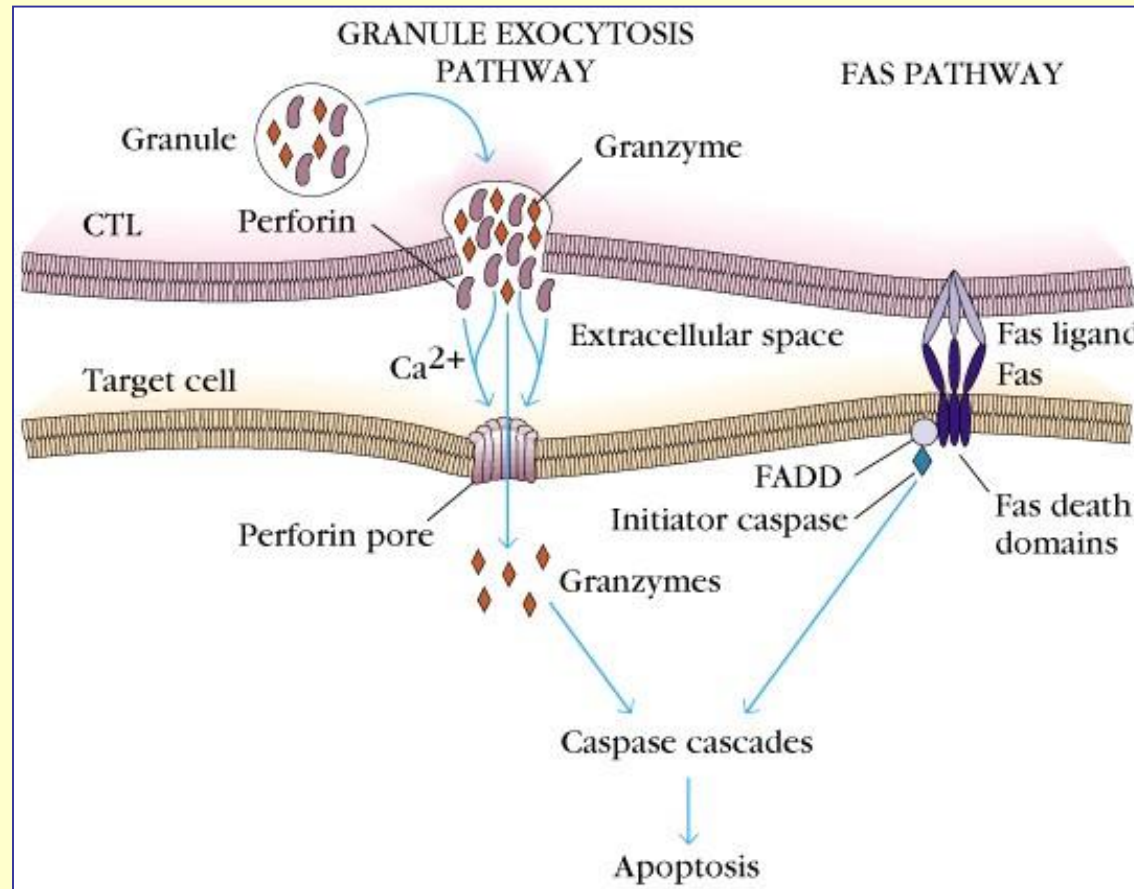
Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t

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. Dissociáció

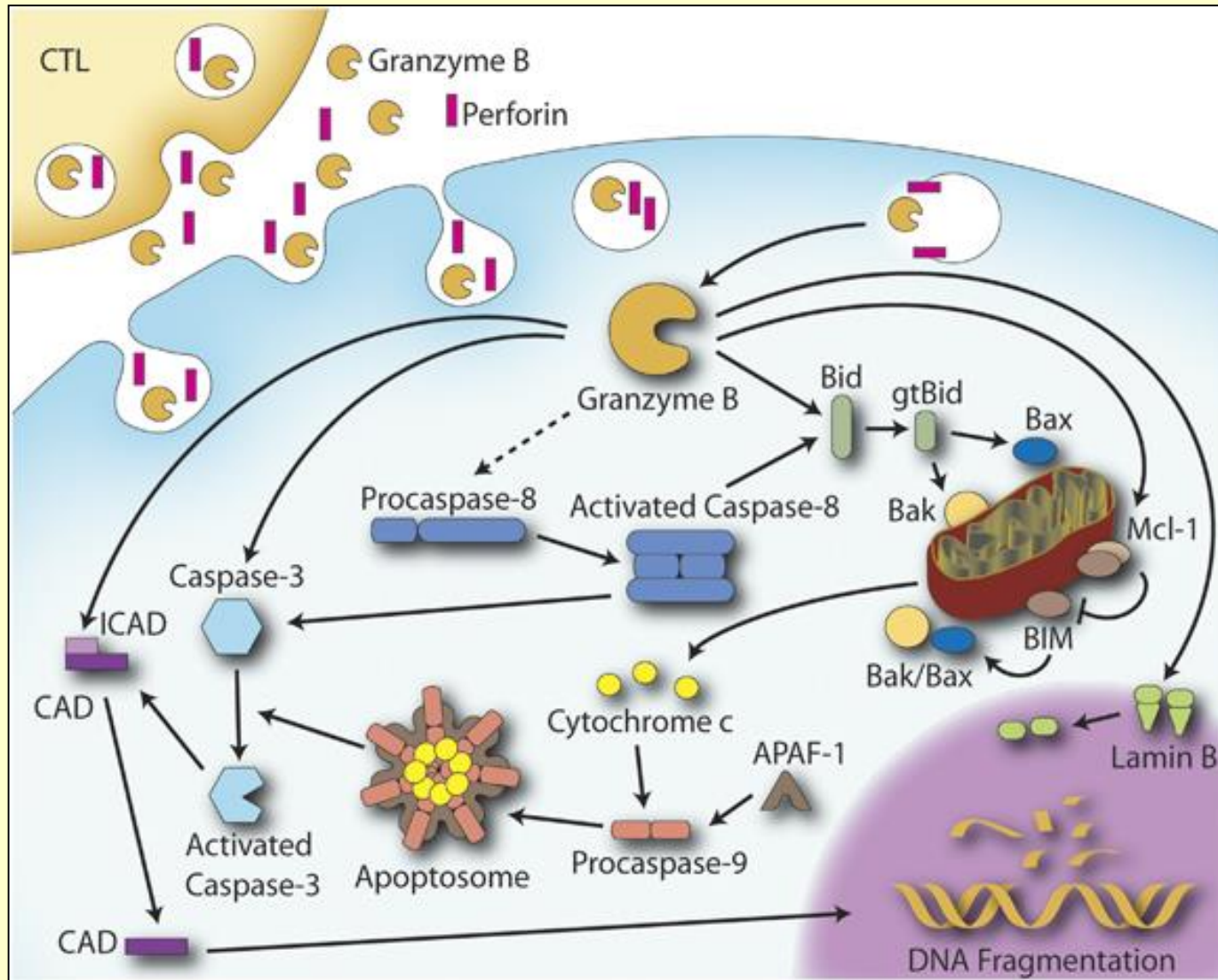
A CTL indukálta apoptosis mechanizmusa:



Soluble effectors: perforins and granzymes

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

Az apoptózis indukció szekretoros mechanizmusa

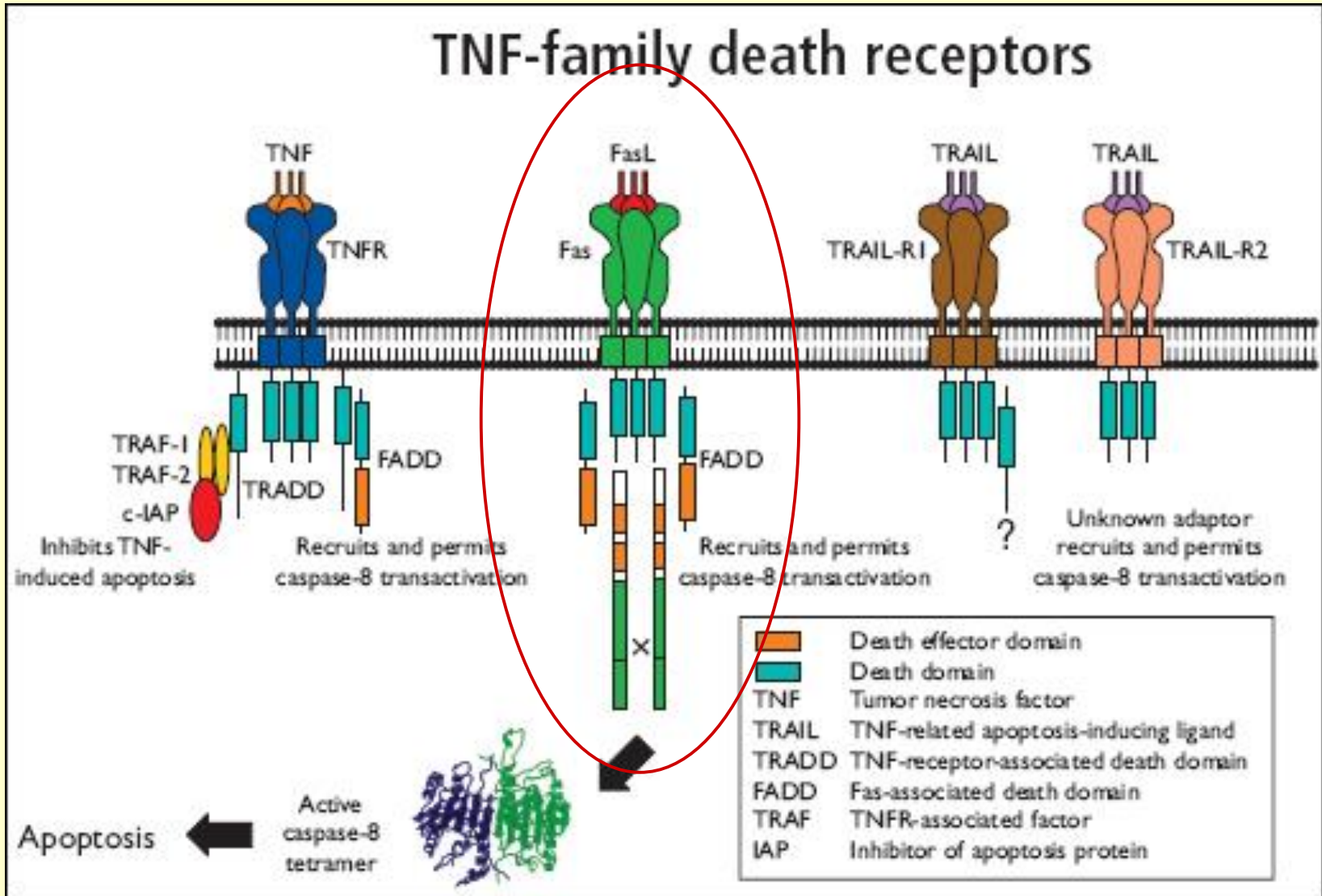


Granzyme B:

Apoptosis
indukció

Granzyme A:
DNS-
Fragmentáció

Extrinsic Apoptózis útvonal



CITOTOXICITÁS

CD8+ T citotoxikus sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek

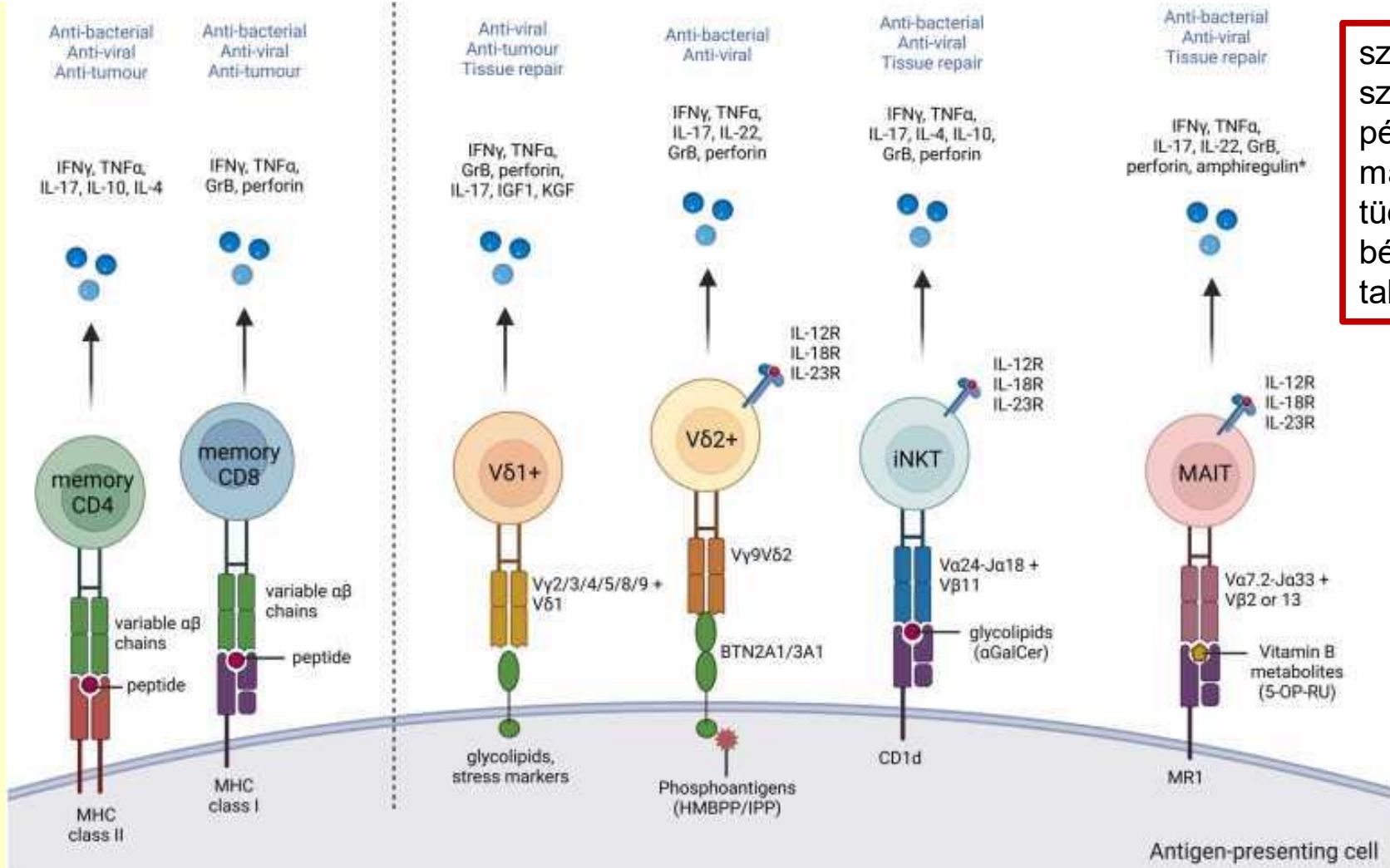
NKT és MAIT sejtek

NK sejtek

Hagyományos és rendhagyó T sejt alcsoportok antigén felismerése

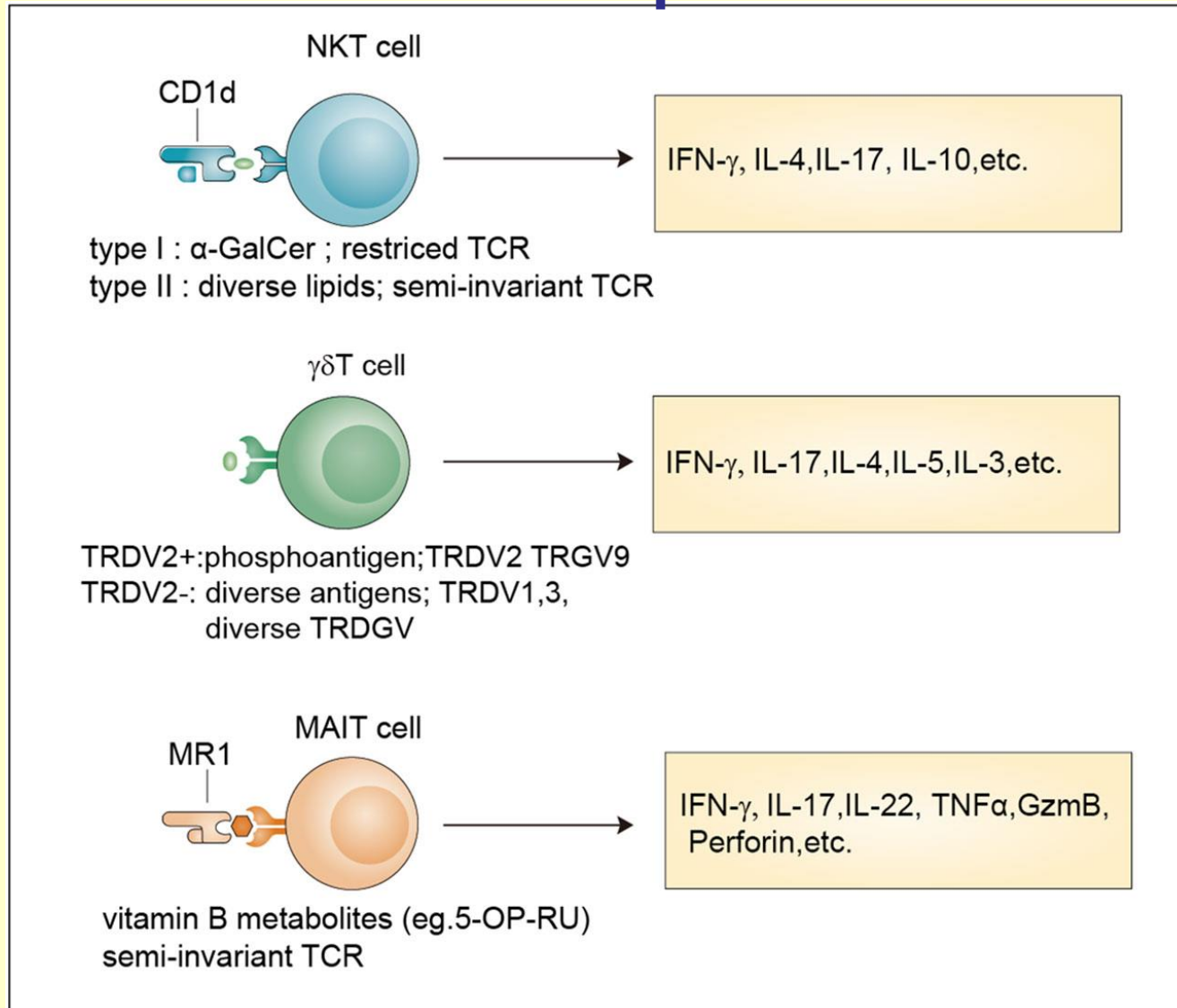
Konvencionális T sejtek

Nem-konvencionális T sejtek



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

Nem-konvencionális vagy természetes T sejt alcsoportok

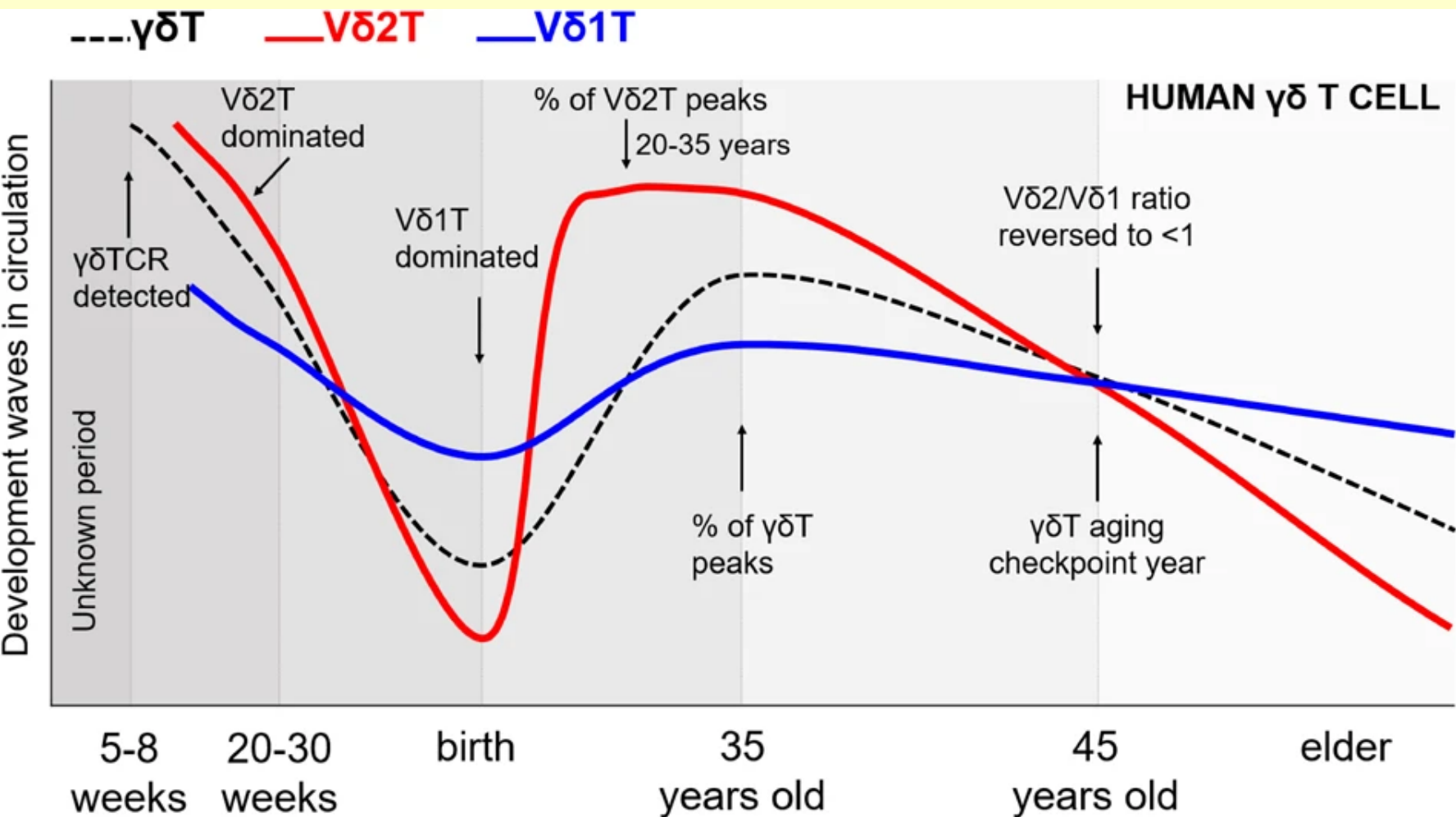


$\gamma\delta$ T sejtek

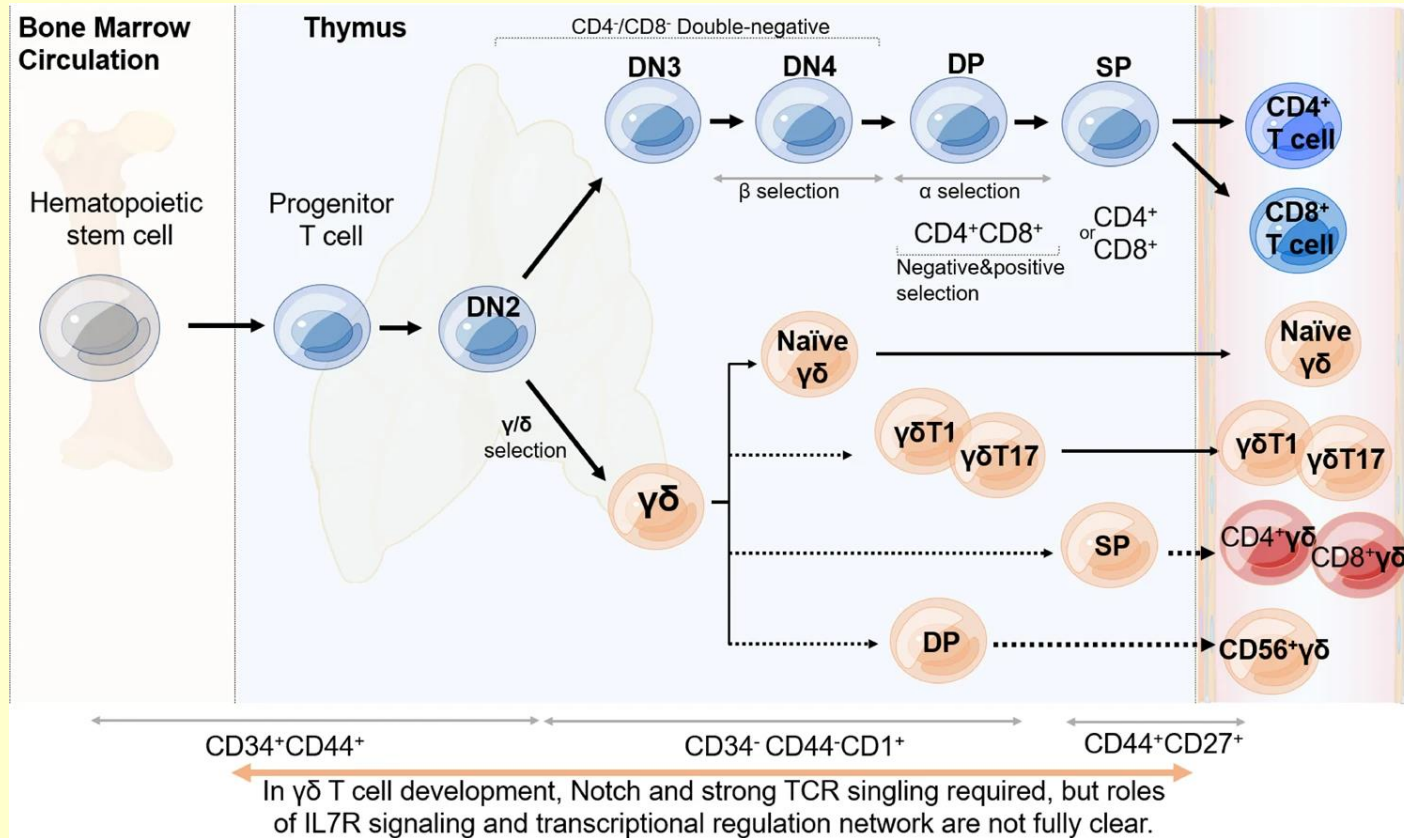
- 5 % a T sejteknek,
- Intraepidermális limfociták: CD4/8 negatív
- Intraepitheliális limfociták: CD8+
- Az embryonális életben képződnek, nincs recirkuláció,
- Limitált, szövet-specifikus TcR diverzitás → meghatározott antigénekre specifikus

- Ligand felismerés: - nem- MHC-korlátozott, de antigén specifikus
- Antigének: - virus 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

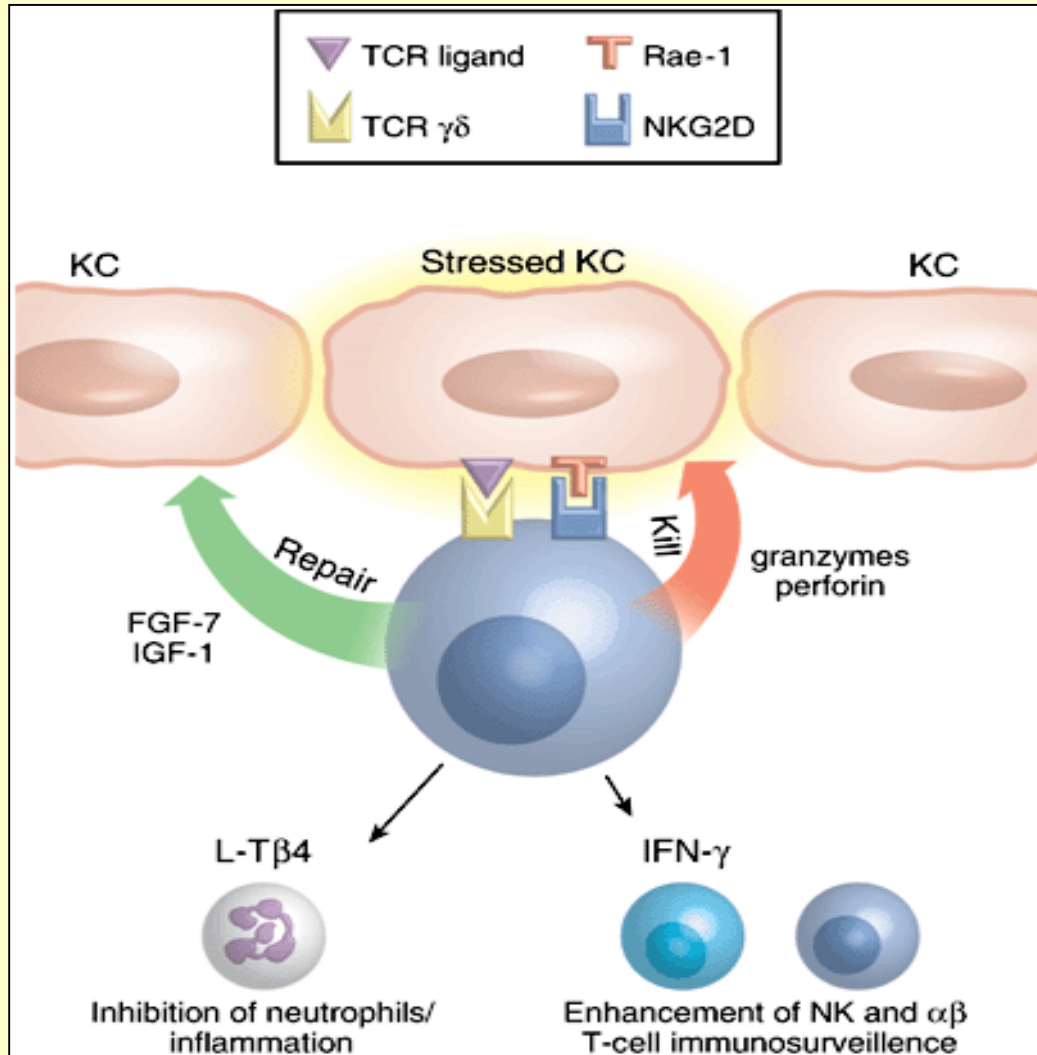
A két fő humán $\gamma\delta$ T sejt alcsoport megjelenése a keringésben



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 találhatóak

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

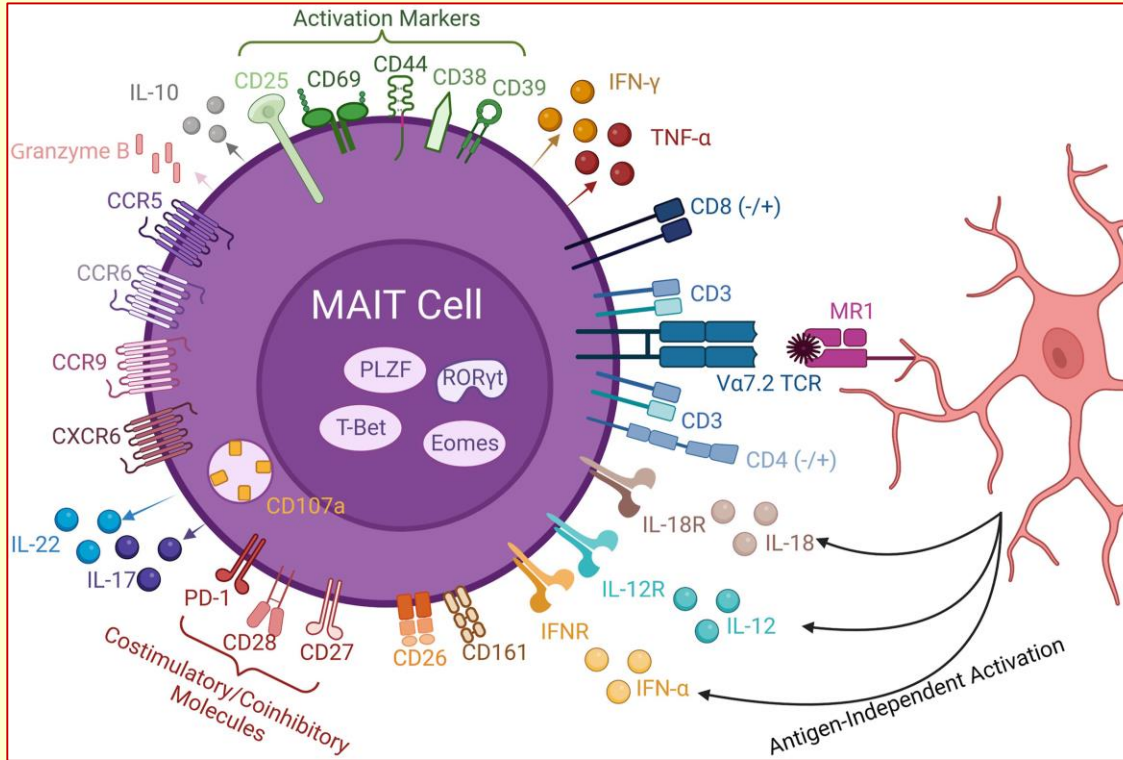
Egérben:

| | 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 (J α 18), 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 I | MR1 |
| Reaktivitás | α GalCer, iGb3?, GSL | Szulfatid | ? | B-vitamin alegységek |
| Előfordulás | Máj, thymus, lép, csontvelő | máj, lép | Lép, csontvelő, máj | Lamina propria, tüdő, máj |

MAIT sejtek szerepe



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

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

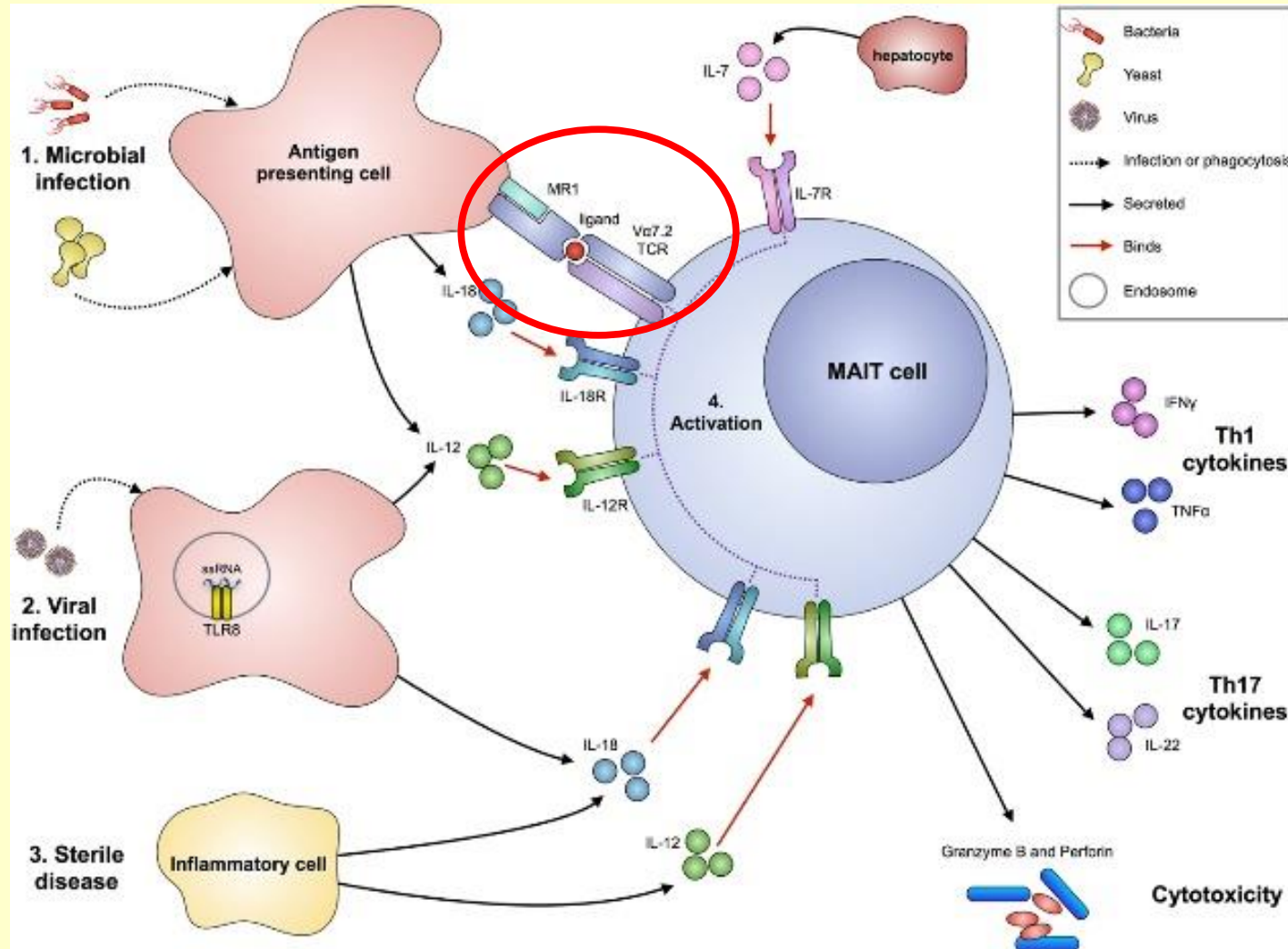
Antimikrobiális antibakteriális védelemben fontosak, citokineket termelnek

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

Citokineket 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

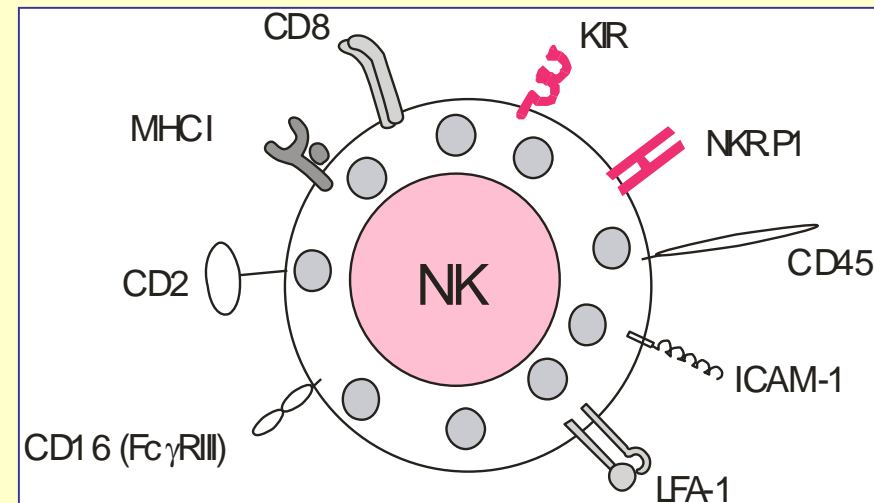
NKT és MAIT sejtek

NK sejtek

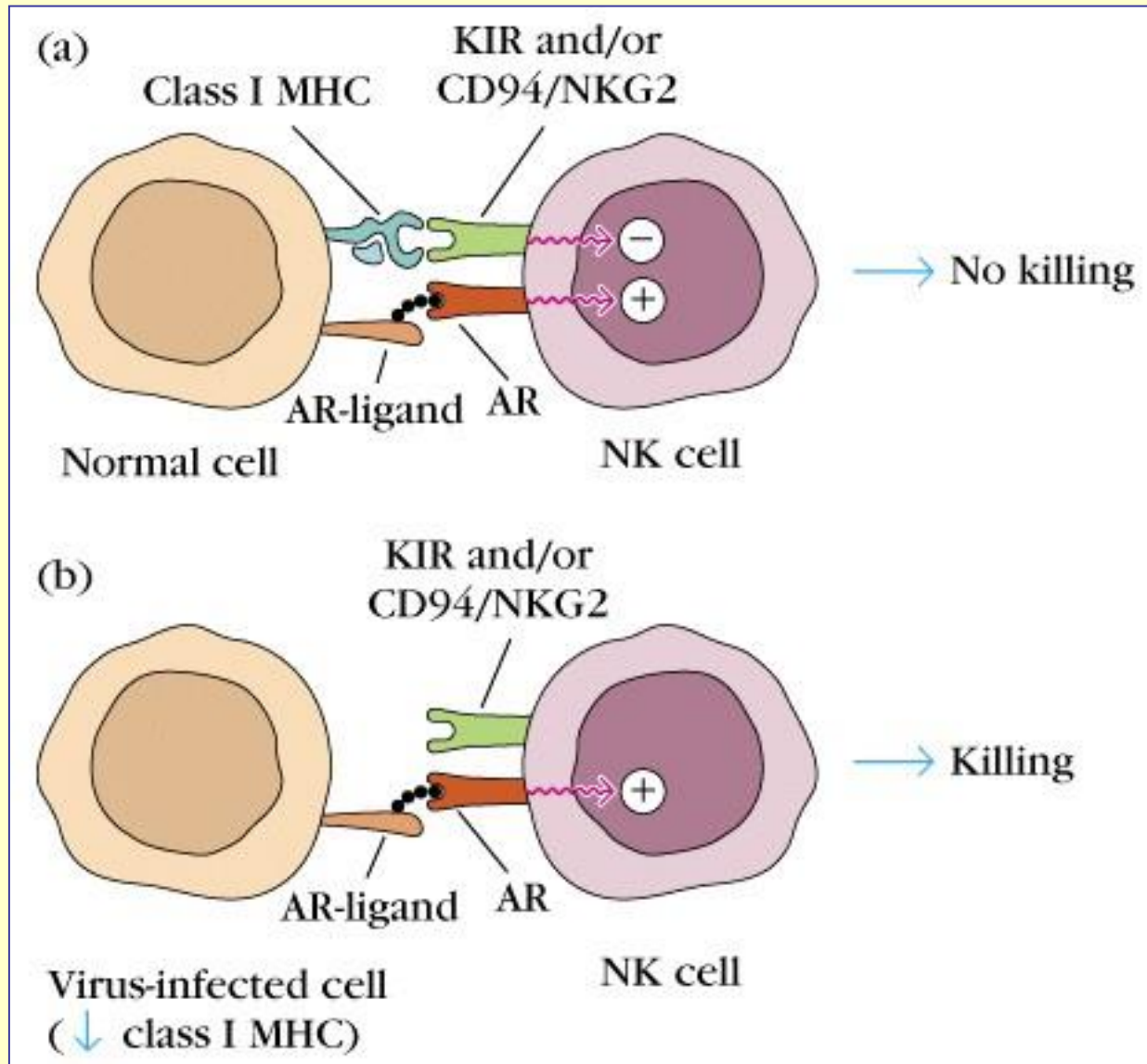
Natural killer sejtek (NK)

- 10-15%a a perifériás limfocitáknak = LGL cells
- 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



Az NK sejt aktiváció ellentétes szignál modellje



Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

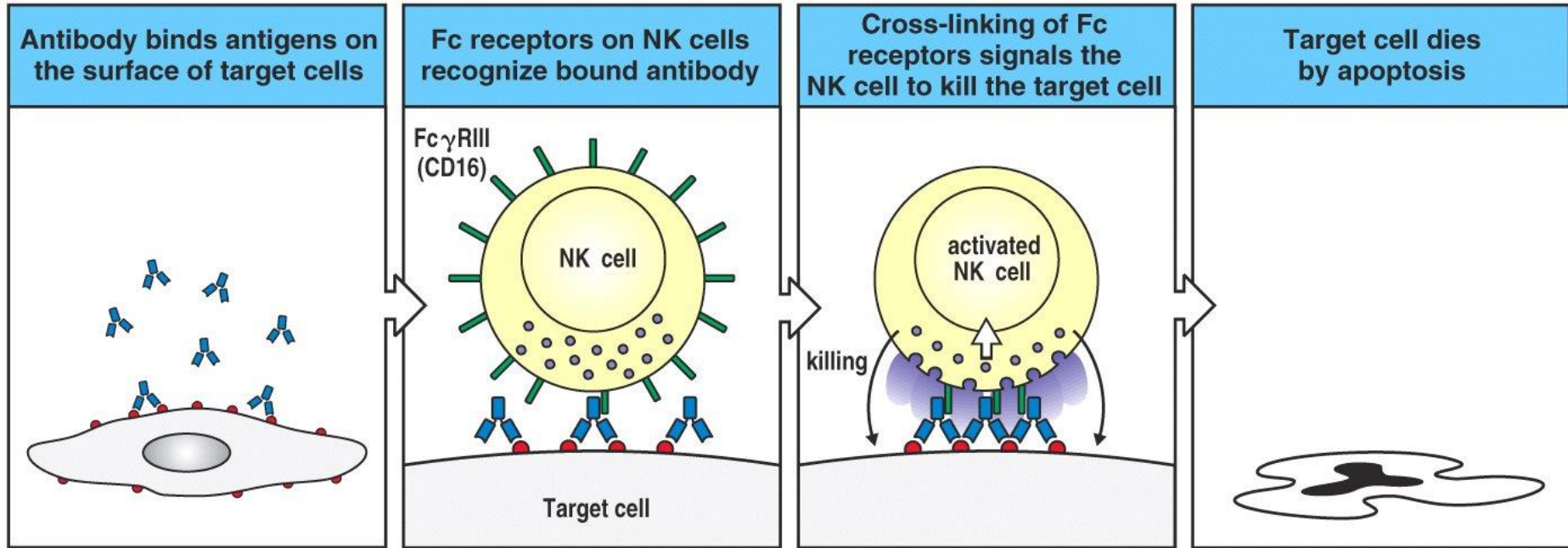


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**T_H sejt mediálta makrofág
aktiváció**

**Késői típusú
hyperszenzitivitás = DTH**

Az intravezikuláris mikroorganizmusok ellen kialakuló immunválasz: DTH

I. Szenzitizáció: első antigén kontaktus

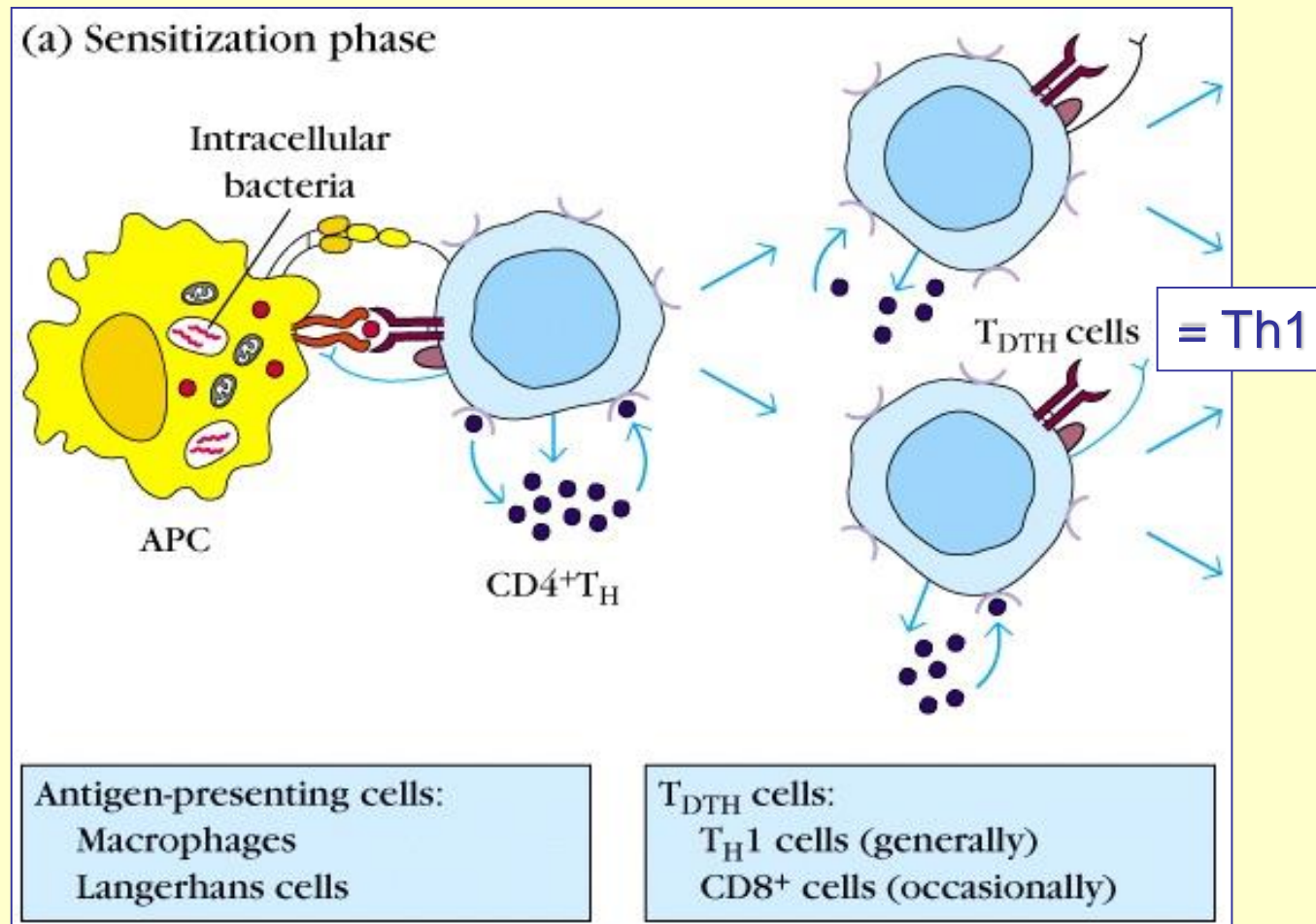
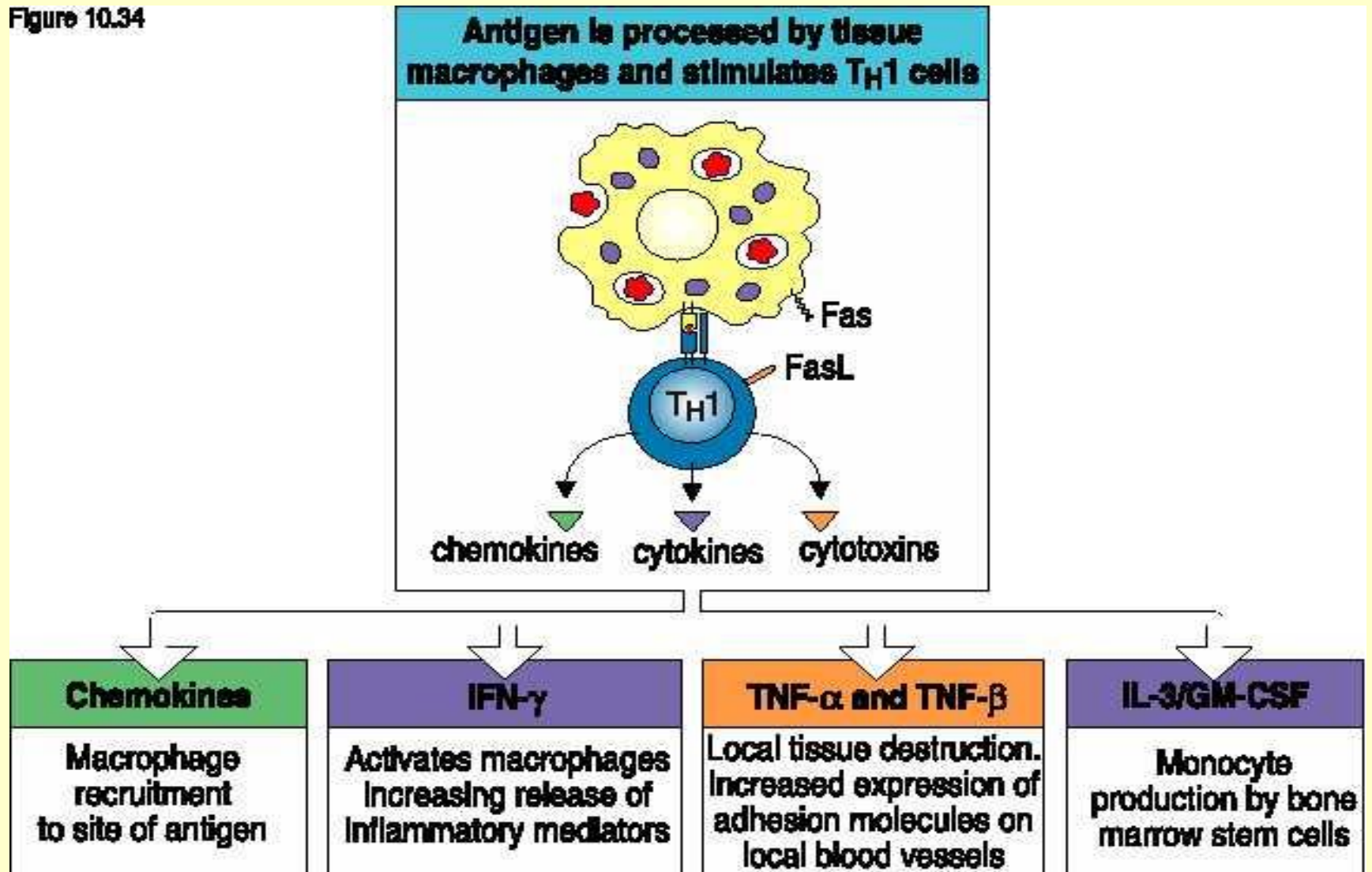
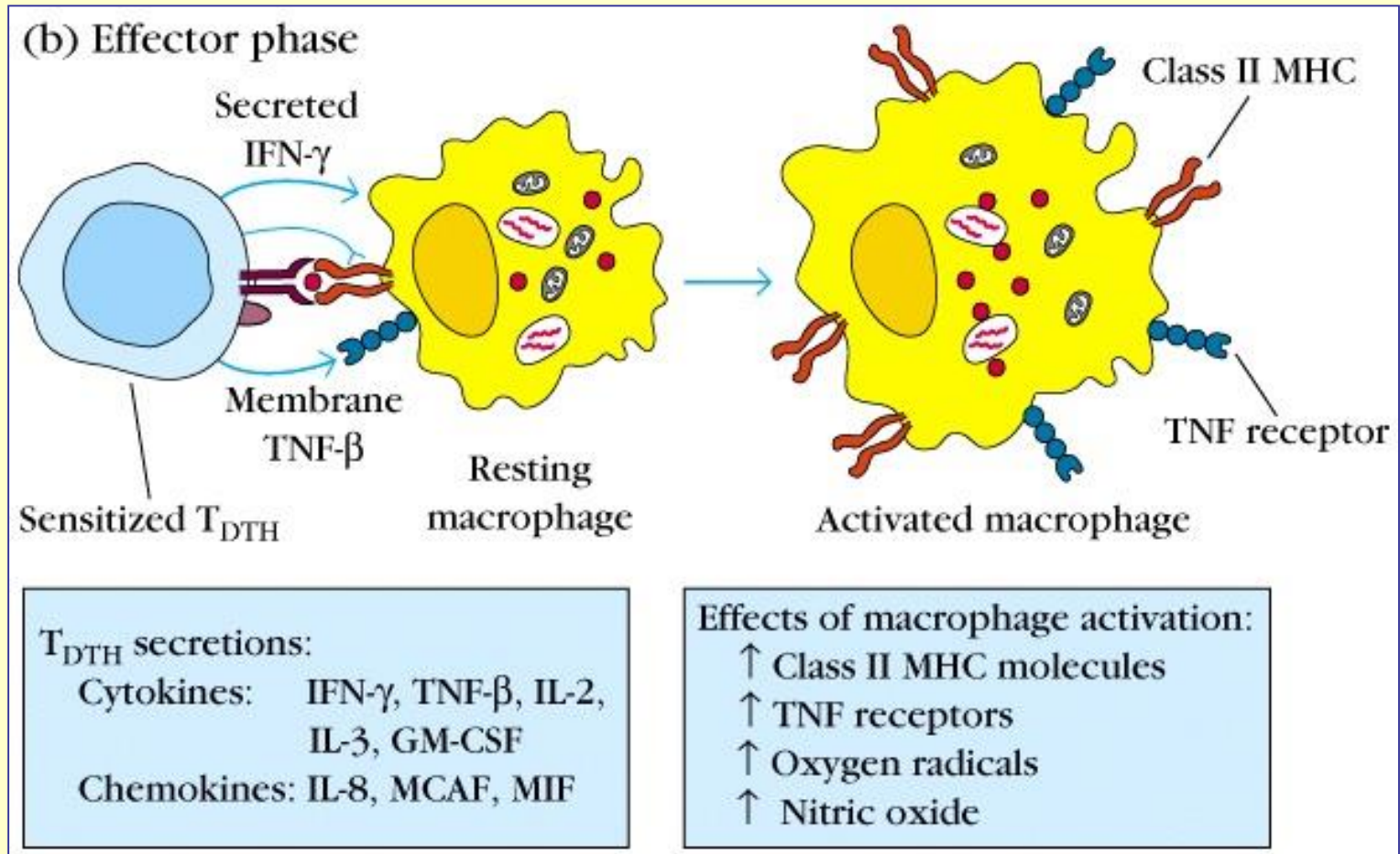


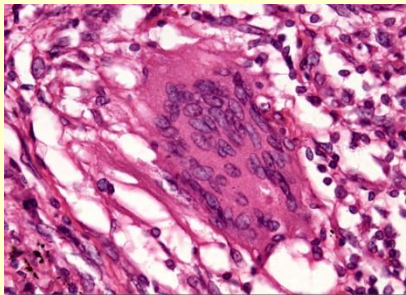
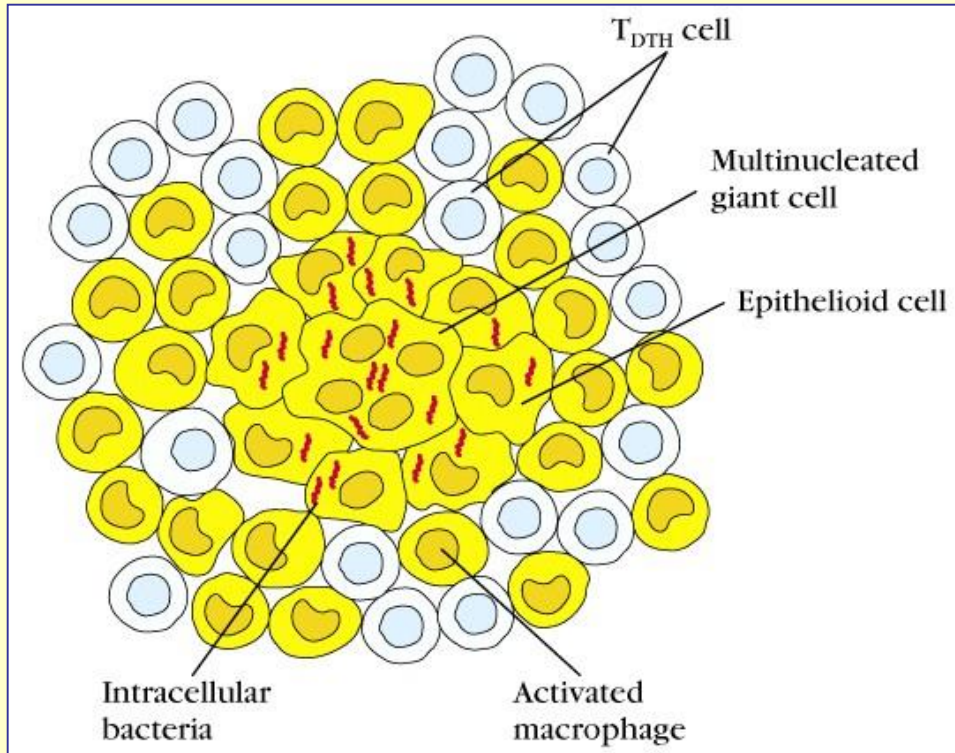
Figure 10.34



II. Effector fázis – citokinek szerepe

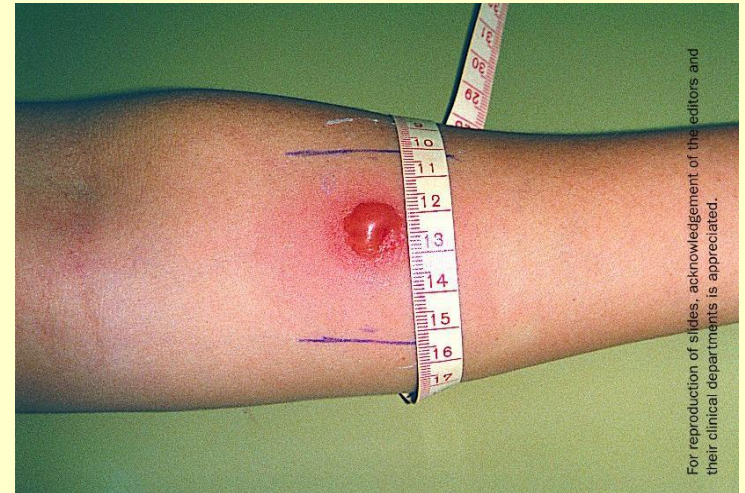
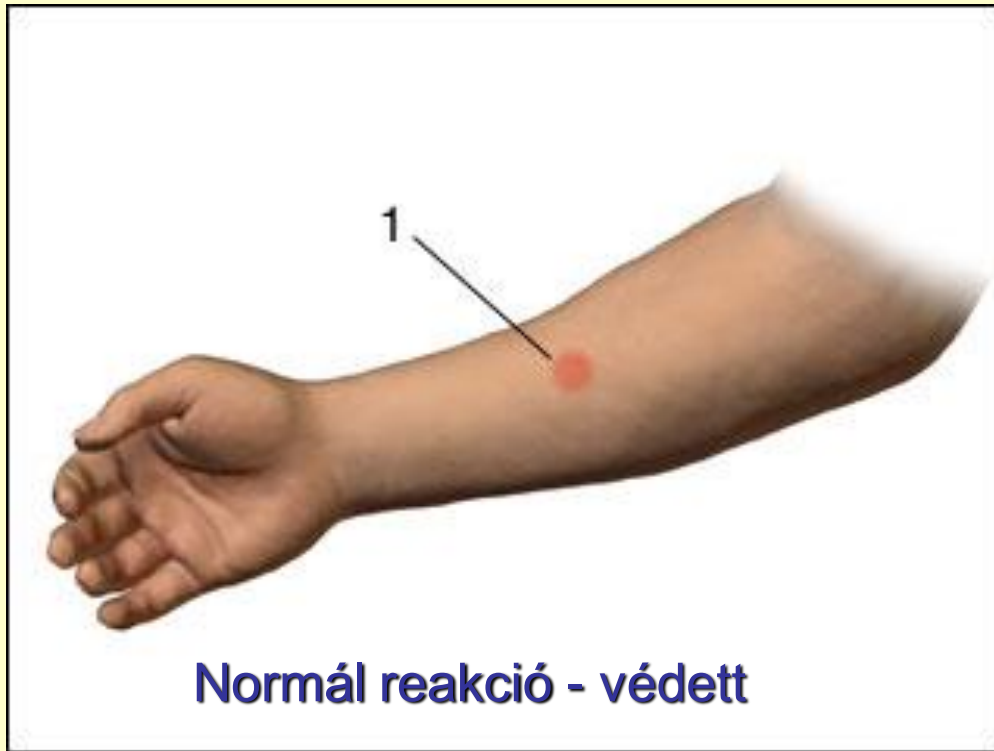


Krónikus DTH – granulóma képződés



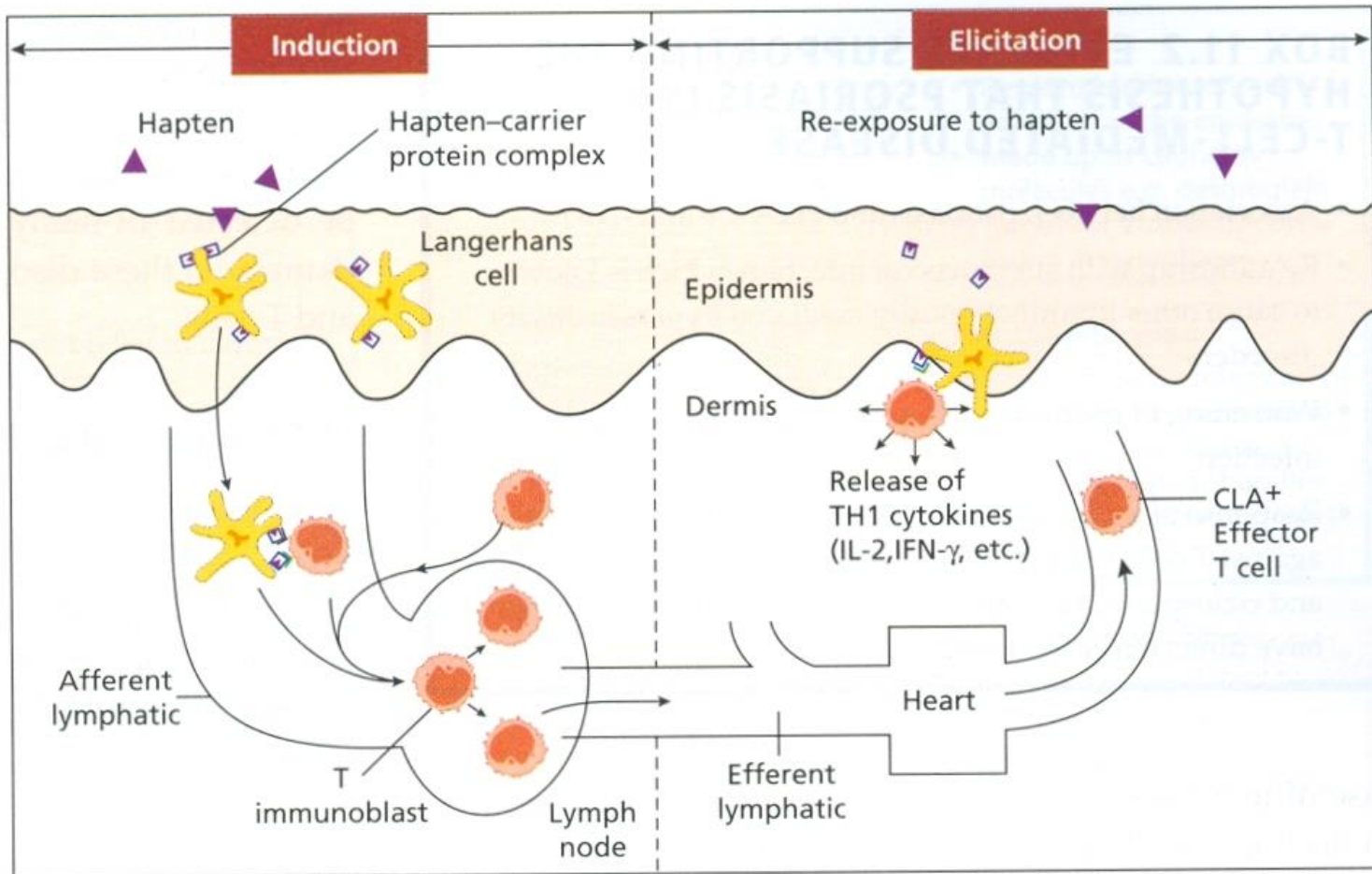
Miliaris tuberculosis

Tuberkulin bőrteszt



Hyperergiás – zajló Tbc

Kontakt dermatitis és DTH



**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