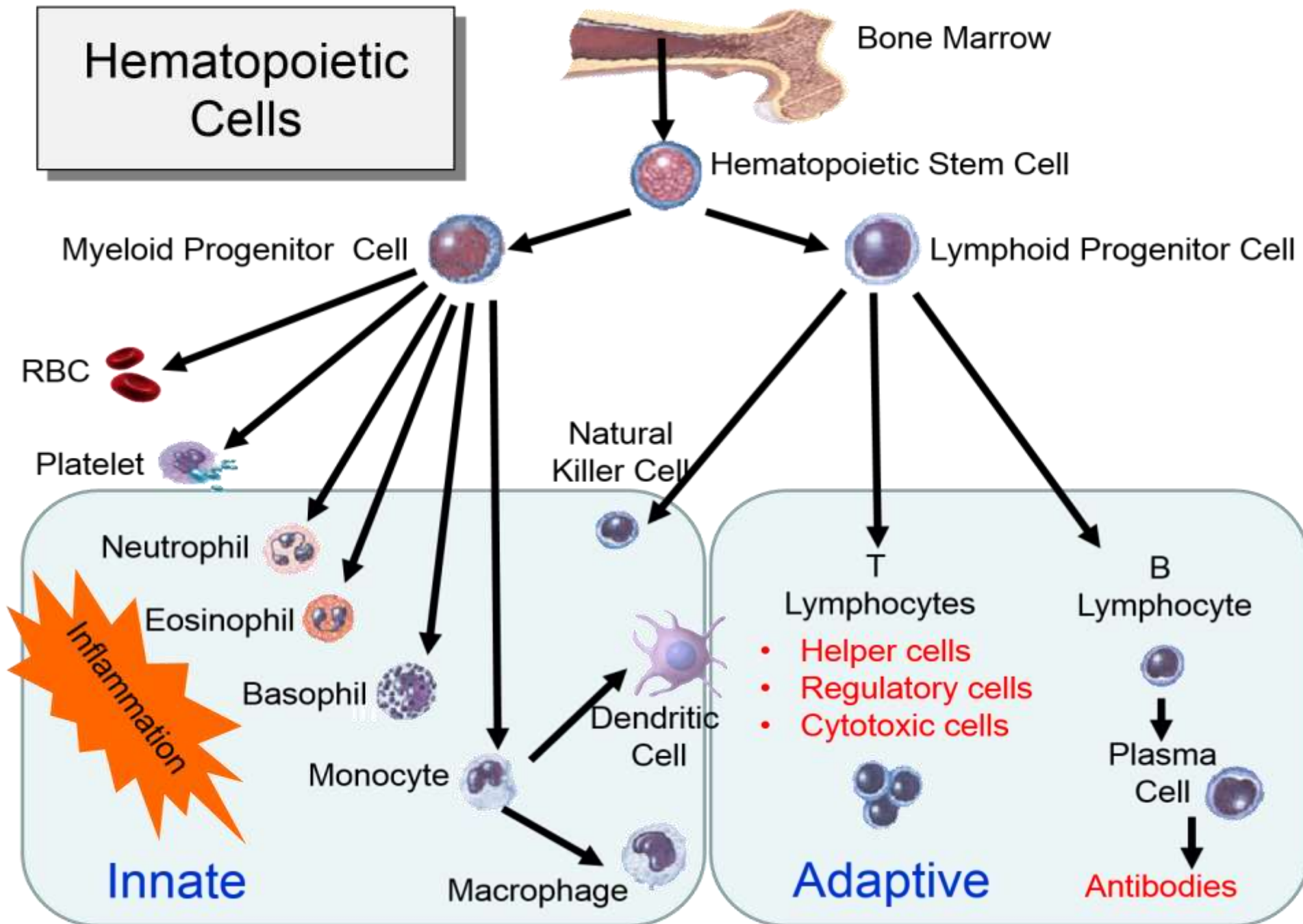


Клеточный иммунный ответ Т-лимфоциты

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Реакция КИ является компонентом приобретенного иммунитета, ответственного за элиминацию микробов, которые могут выжить в фагоцитарных вакуолях (факультативная внутриклеточная) или в цитоплазме инфицированных клеток (облигатная внутриклеточная). Этот тип иммунитета осуществляется Т-лимфоцитами.

Hematopoietic Cells



- Предшественники Т-лимфоцитов (ЛТ) мигрируют в тимус, где под влиянием стромальных клеток (ИЛ-7) и телец Гассала дифференцируются в зрелые Т-лимфоциты.
- Миграция ЛТ из коры в мозговое вещество тимуса сопровождается приобретением специфических поверхностных белков (рецепторы: TCR, CD2, CD3, CD4, CD8 и др.).
- На ранней стадии отбора выживают только лимфоциты с функциональным TCR.

Последующее развитие ЛТ требует селекции клеток, зависимой от паттерна узнавания молекул комплекса гистосовместимости
– отрицательный отбор

и положительный отбор – независимые процессы.

- ◆ Т-лимфоциты, которые в мозговом веществе тимуса распознают с высоким сродством свои собственные пептиды, связанные с СМН II (дендритные клетки и эпителиальные клетки), подвергаются положительному апоптотическому сигналу и отрицательному отбору (гибель в результате апоптоза) ~5%.
- ◆ Так, при слишком тесной связи рецепторов ЛТ с МНС эти клетки погибнут, чтобы избежать образования клонов суперреактивных лимфоцитов, способных атаковать собственные антигенные структуры.

◆ Положительный отбор:

Выживают Т-лимфоциты, которые не подвергаются действию проапоптотического сигнала, поскольку имеют менее прочную связь с молекулами КМГ.

Те, кто способен распознавать пептиды в ассоциации с молекулами СМН I, теряют рецептор CD4 и становятся клетками TCD8+.

Те, которые распознают СМН II, теряют рецептор CD8 и, соответственно, становятся клетками TCD4+.

Н.Б. Дендритные клетки экспрессируют обе молекулы: СМН I и СМН II

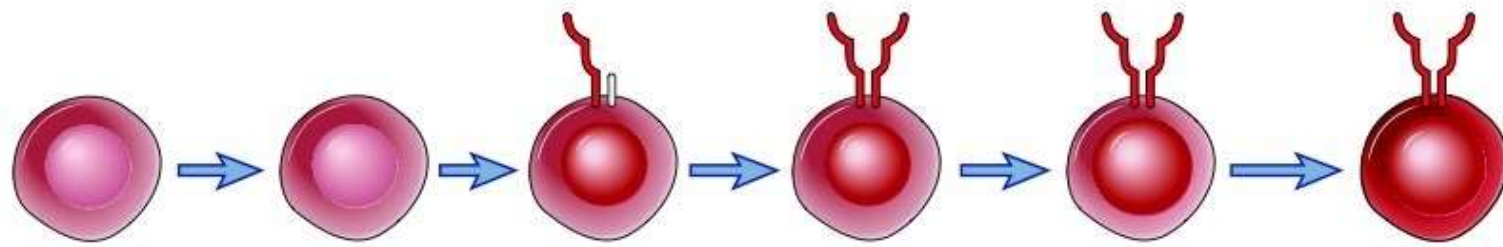
!Наивные клетки CD8 будут активированы СМН I. Наивные клетки CD4 и CD8 будут активированы СМН II.

◆ Положительный отбор – тимусзависимый или общий отбор?:

Т-лимфоциты, выжившие в тимусе в результате положительного отбора, распознают пептиды, экспрессируемые АПК из тимоцитов.

Важно: может ли быть опасность того, что эти лимфоциты, выходя из тимуса, не узнают белки из других органов как свои?

■ Это явление обычно не происходит из-за присутствия белка, называемого **аутоиммунным регуляторным белком**



Stage of maturation	Stem cell	Pro-T	Pre-T	Double positive	Single positive (immature T cell)	Naive mature T cell
Proliferation						
RAG expression						
TdT expression						
TCR DNA, RNA	Unrecombined (germline) DNA	Unrecombined (germline) DNA	Recombined β chain gene [V(D)J-C]; β chain mRNA	Recombined β , α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β , α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA	Recombined β , α chain genes [V(D)J-C]; β and α chain mRNA
TCR expression	None	None	Pre-T receptor (β chain/pre-T α)	Membrane $\alpha\beta$ TCR	Membrane $\alpha\beta$ TCR	Membrane $\alpha\beta$ TCR
Surface markers	$c\text{-kit}^+$ CD44 ⁺ CD25 ⁻	$c\text{-kit}^+$ CD44 ⁺ CD25 ⁺	$c\text{-kit}^+$ CD44 ⁻ CD25 ⁺	CD4 ⁺ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{lo}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ or CD4 ⁻ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{hi}	CD4 ⁺ CD8 ⁻ or CD4 ⁻ CD8 ⁺ TCR/CD3 ^{hi}
Anatomic site	Bone marrow	Thymus				Periphery
Response to antigen	None	None	None	Positive and negative selection		Activation (proliferation and differentiation)

Наивные В- и Т-лимфоциты представляют собой клетки, которые еще не столкнулись с антигеном.

Они заселяют периферические лимфоидные органы, появляются на короткое время в кровяном русле при узнавании Аг.

После взаимодействия с Аг следует их активация, пролиферация и дифференцировка в эффекторные клетки:

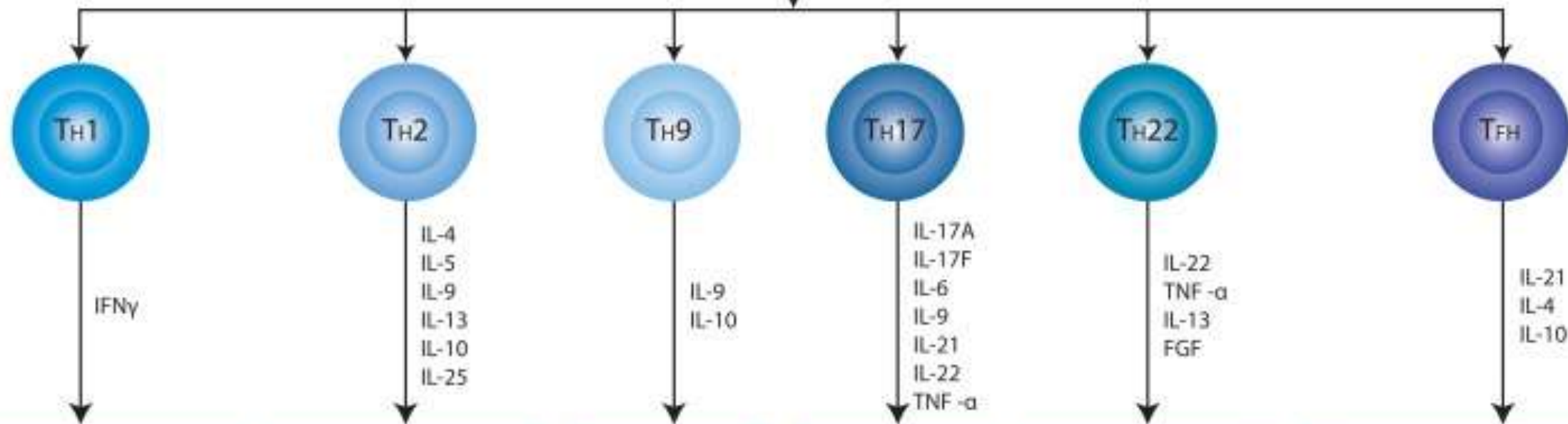
В-лимфоциты – плазматические клетки, продуцирующие Ас.

Т-лимфоциты – Т-хелперные (CD4) и Т-цитотоксические (CD8)

В-лимфоциты составляют 10-15% всех лимфоцитов, при этом короткая продолжительность жизни, 3-5 дней.

Т-лимфоциты составляют 70% с большой продолжительностью жизни (месяцы, годы). Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов составляет 3:2.

Naive
CD4⁺ T cell



Promote cellular immunity against intracellular pathogens, participate in the pathogenesis of autoimmune diseases and in DHT

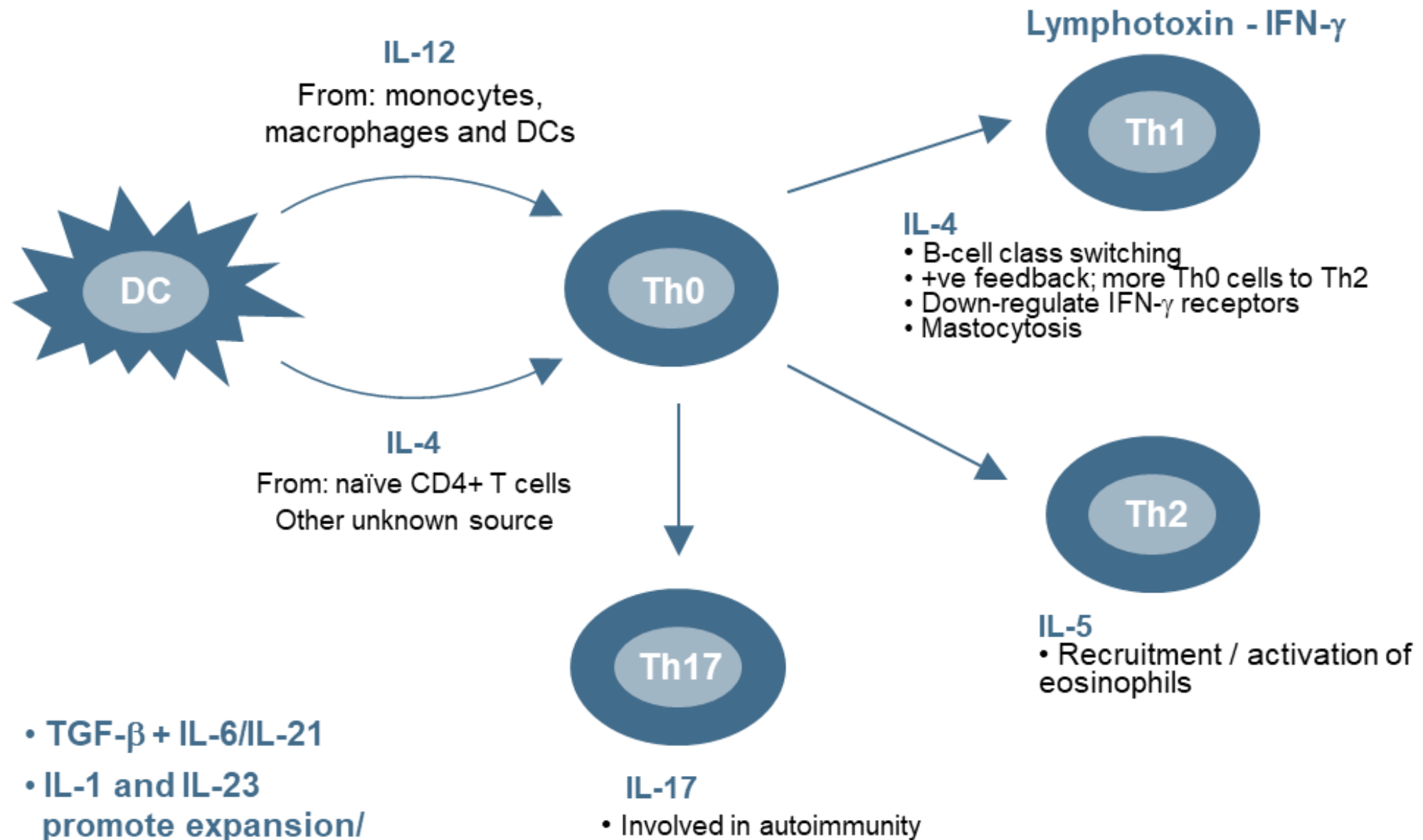
Promote T_H2 cell differentiation, IgE class switching, mast cell recruitment, eosinophilia, mucus production and AHR

Promote IgE class switching mast cell recruitment and mucus production

Promote chemokine production and neutrophilia

Induce antimicrobial peptides, promote keratinocyte proliferation and inhibit their differentiation

Induce the formation of germinal centers, the transformation of B-cells into plasma cells, the production of antibodies with different isotypes and the production of early B-cells



Т-хелперные ЛИМФОЦИТЫ:

Клетки, которые помогают другим иммунным клеткам устранять патогены из организма: Th1, Th2, Th9, Th17, Tfh, Treg

Критерии подкласса:

Цитокины, опосредующие дифференцировку CD4 на подтипы

Факторы транскрипции, участвующие в дифференцировке лимфоцитов

Цитокины, которые продуцируются и высвобождаются этими подклассами Т-хелперов

Зачем нужно так много подклассов Т-хелперных лимфоцитов:

Различные виды возбудителей и инфекций.

Различные клетки-мишени.

Возбудители с особенно высокой резистентностью к силе их уничтожения макрофагами посредством фагоцитоза.

Патогены слишком велики по размеру для эффективного фагоцитоза (например, паразиты).

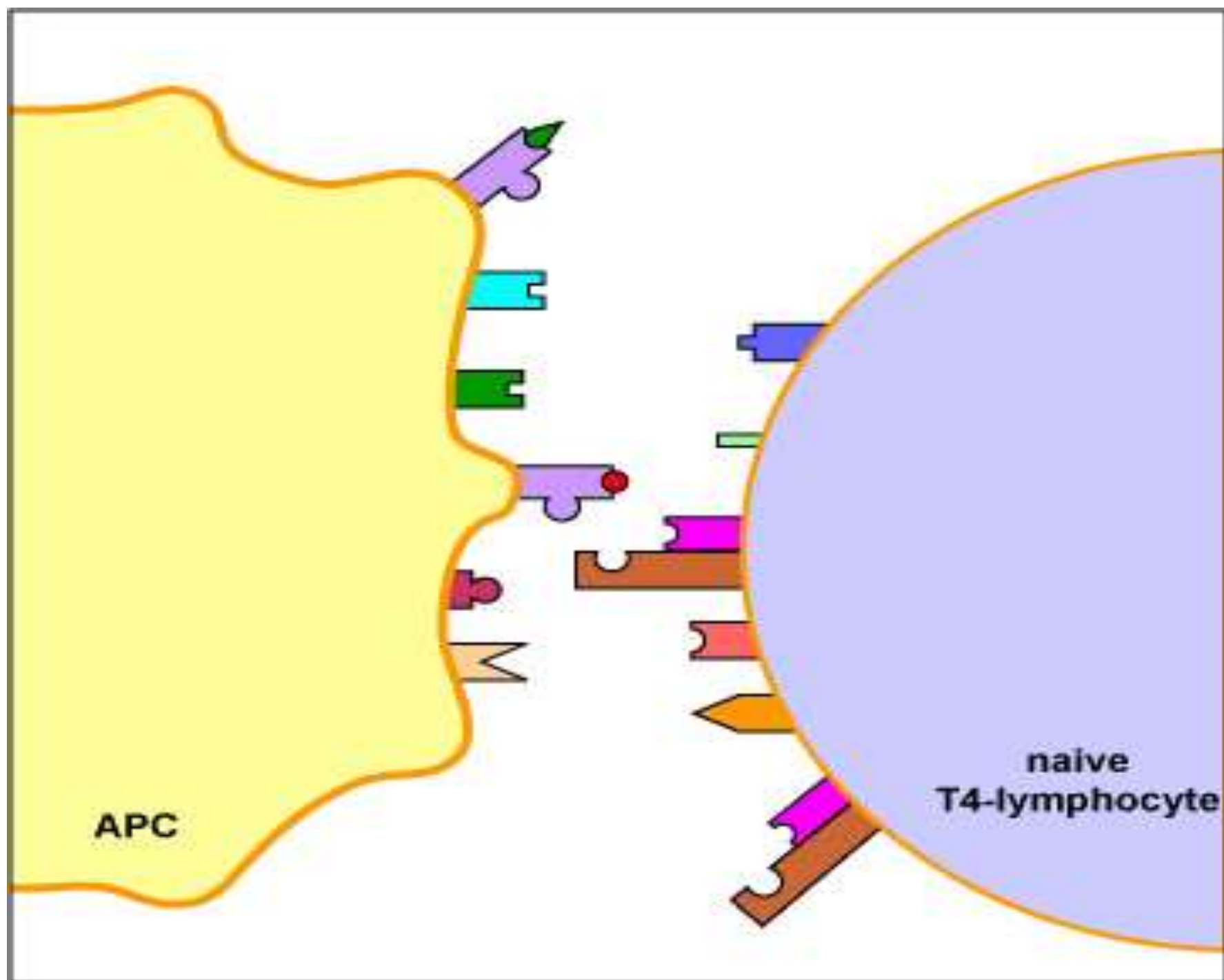
Общий шаблон: Т-хелпер высвобождает различные цитокины, которые взаимодействуют с другими иммунными клетками и помогают им разрушать и выводить антиген из организма.

Дендритные клетки (ДК) и макрофаги, активированные поглощенными внутриклеточными патогенами, активируют наивный Th-лимфоцит и обеспечивают его дифференцировку в Th1 через IL-12, IL-18 и INF типа 1 (гамма и бета).

ИЛ-18 потенцирует действие ИЛ-12. Фактор транскрипции STAT4 играет важную роль в процессе дифференцировки.

STAT - преобразователь сигналов и активатор транскрипции 4 -фактор транскрипции, принадлежащий к семейству белков STAT.

Костимуляторы: CD40L-CD40R, B7-CD28, CD2-LFA3 (антиген-3, ассоциированный с функцией лимфоцитов).



Как только наивный Т дифференцируется в Th1, последний секретирует INF-гамма, который активирует макрофаги и тем самым облегчает фагоцитоз патогена.

ИНФ-гамма также стимулирует выработку антител плазматическими клетками.

IL-2 (фактор роста Т-лимфоцитов), высвобождаемый Th1, играет заметную роль в пролиферации Th1-лимфоцитов благодаря своему аутокринному действию.

Th1 также продуцирует TNF-бета, цитокин, участвующий в воспалении, связанном с процессом фагоцитоза.

T2 –опосредует атаку внеклеточных патогенов и аллергенов

При атаке паразита CPA (дендритная клетка) высвобождает IL-4, который обеспечивает дифференцировку Th-наивных в Th2.

Th2 высвобождает цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13.

ИЛ-4 стимулирует В-лимфоциты к продукции IgE.

ИЛ-5 и ИЛ-9 стимулируют тучные клетки и эозинофилы.

ИЛ-13 стимулирует выработку слизи в кишечном тракте.

Высвобожденный IgE связывает паразита.

Впоследствии тучные клетки и эозинофилы связываются с Fc-фрагментом IgE, покрывающим паразита. Ферменты, высвобождаемые при дегрануляции этих клеток, убивают паразита.

Ответы с преобладанием Th1 участвуют в патогенезе органоспецифических аутоиммунных заболеваний, болезни Крона, саркоидозе, остром отторжении почечного аллотрансплантата и рецидивирующих необъяснимых выкидышах.

Вместо этого аллерген-специфические ответы Th2 ответственны за atopические расстройства у генетически восприимчивых людей.

Кроме того, ответы с преобладанием Th2 играют патогенную роль в прогрессирующем системном склерозе и фиброзном альвеолите.

Th17

Название происходит от IL-17, продуцируемого этими лимфоцитами. При атаке внеклеточными бактериями и грибами CD будет производить Th-наивную дифференцировку в Th17 под действием IL-6 и TGF-бета (трансформирующий фактор роста).

TH-17 выпускает Ил-17 и Ил-22.

IL-17 участвует в притягивании нейтрофилов (потенциально провоспалительных). Нейтрофилы должны уничтожать внеклеточные бактерии и грибки, в том числе посредством феномена НЕТоза (гибель нейтрофилов и образование ловушек протеаз).

IL-22 стимулирует эпителиальные клетки к продукции противомикробных белков.

Th17

**Воспалительный ответ, опосредованный клетками Th17, связан с заболеваниями, имеющими важный воспалительный компонент, такими как: ревматоидный артрит
системная красная волчанка (СКВ)
бронхиальная астма
отторжение трансплантата.**

IL-17 действует синергетически с TNF-альфа, приводя к активации генов, контролирующих провоспалительные факторы. IL-17 связывается с рецепторами фибробластов, эпителиоцитов и эндотелиоцитов, вызывая высвобождение IL-8 и MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок).

Важно: ИЛ-17 и ИЛ-22 стимулируют экспрессию дефенсинов (эпидермальных белков с антибактериальным действием).

Th-22 происходят из плазмOIDных дендритных клеток (набор циркулирующих CD в плазме и лимфе) под действием IL-6 и которые продуцируют большое количество INF-типа 1.

Транскрипционный профиль Th-22 также включает гены, кодирующие FGF (фактор роста фибробластов), IL-13 и хемокины, участвующие в ангиогенезе и фиброзе. Th-22 стимулируют пролиферацию кератиноцитов и играют патогенную роль в развитии псориаза.

Threg (регуляторные лимфоциты), известные как лимфоциты-супрессоры: 5-15% T-CD4.

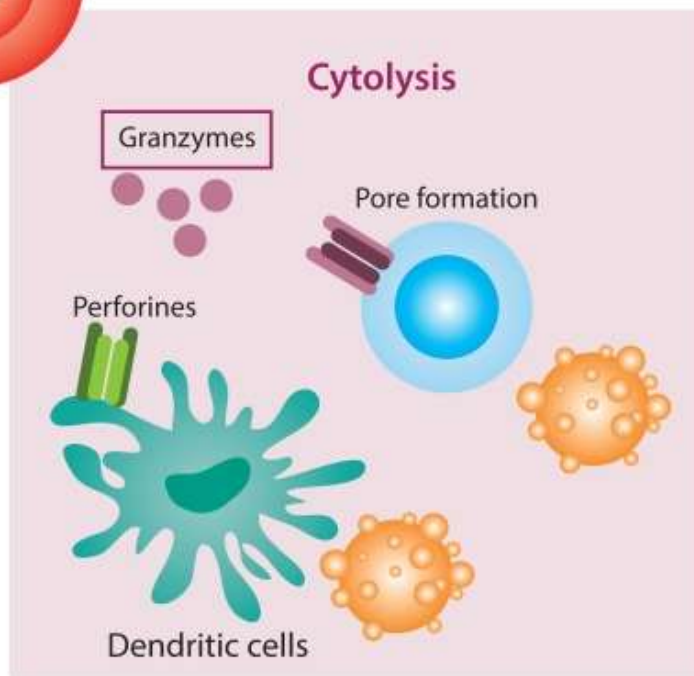
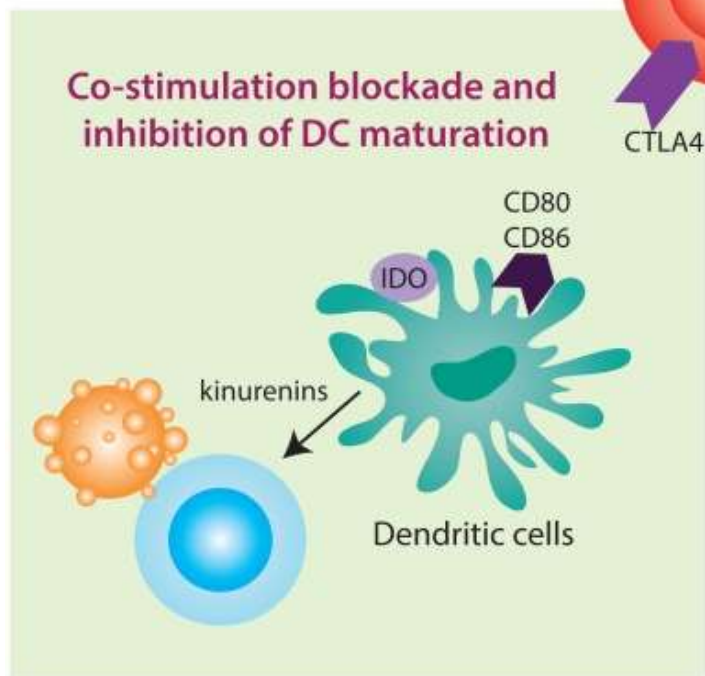
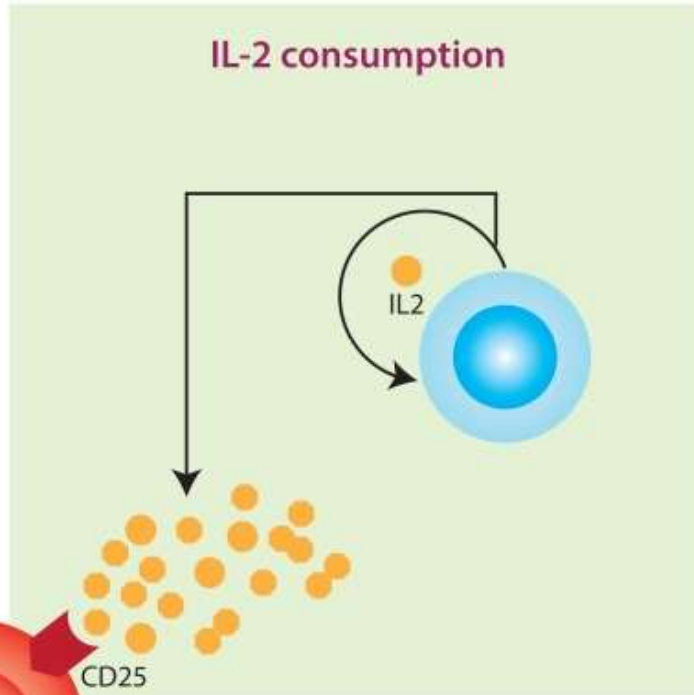
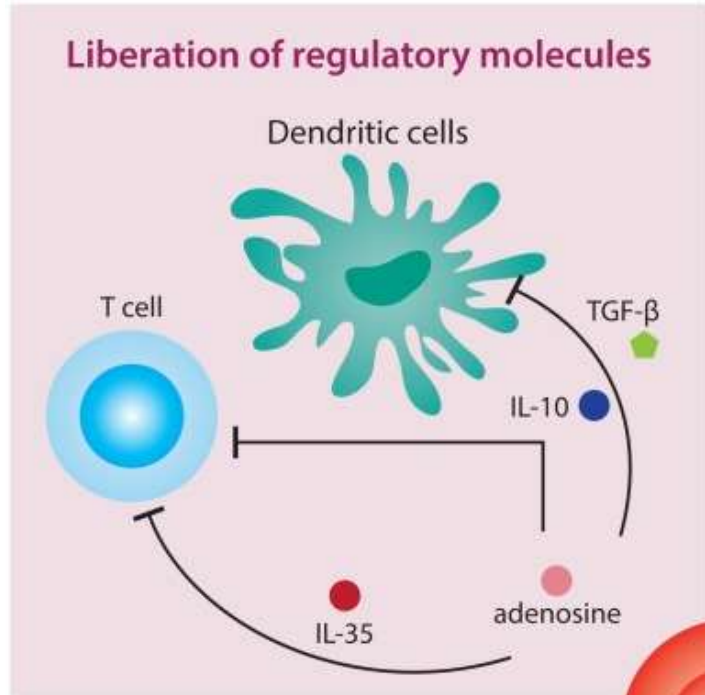
После уничтожения возбудителя Трег снижает активность иммунной системы. Таким образом, Threg предотвращает аутоиммунную патологию.

Механизмы: 1. Трег продуцирует ТФР-бета и ИЛ-10, которые обеспечивают ослабление иммунного ответа:

2. ИЛ-10 оказывает подавляющее действие на макрофаги.

3. TGF-бета увеличивает популяцию Threg. 4. ИЛ-10, ТФР, ИЛ-35 и аденозин ингибируют секрецию цитокинов, специфичных для фенотипов Th1, Th2 и Th17. 5. CD25 – рецептор ИЛ-2. Обладает конкурентным эффектом с ИЛ-2 против эффекторных иммунных клеток.





CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte antigen 4.
Он снижает экспрессию коstimулирующих молекул CPA, таких как CD80 и CD86. Гранзимы и перфорин разрушают эффекторные иммунные клетки.

Т-фолликулярные хелперные клетки Th-22 происходят из плазмодных дендритных клеток (набор циркулирующих CD в плазме и лимфе) под действием IL-6 и которые продуцируют большое количество INF-типа

1. Транскрипционный профиль Th-22 также включает гены, кодирующие FGF (фактор роста фибробластов), IL-13 и хемокины, участвующие в ангиогенезе и фиброзе.

Th-22 стимулируют пролиферацию кератиноцитов и играют патогенную роль в развитии псориаза.

Tfh отличается своей способностью экспрессировать на самом высоком уровне костимулирующие молекулы, такие как CD40 и ICOSL (индуцибельная костимулирующая молекула-лиганд Т-клеток).

Tfh:

Т-фолликулярные хелперные клетки Tfh стимулирует выработку антител В-лимфоцитами, высвобождая: Фактор транскрипции BCL-6 (В-клеточная лимфома 6), белок, кодируемый геном BCL-6 на хромосоме 3 и участвующий в контроле пролиферации незрелых дендритных клеток селезенки.

Повышенная экспрессия гена BCL-6 может привести к риску развития неходжкинской лимфомы.

Ил-4

Ил-10

Ил-21

T-CD8 (цитотоксические) лимфоциты

Они участвуют в рамках адаптивного иммунитета за счет способности разрушать раковые и инфицированные вирусом клетки, экспрессирующие через CMH I несобственный антиген, распознаваемый рецепторами TLR и CD8.

Цитотоксический эффект T-CD8 достигается за счет 3 основных механизмов:

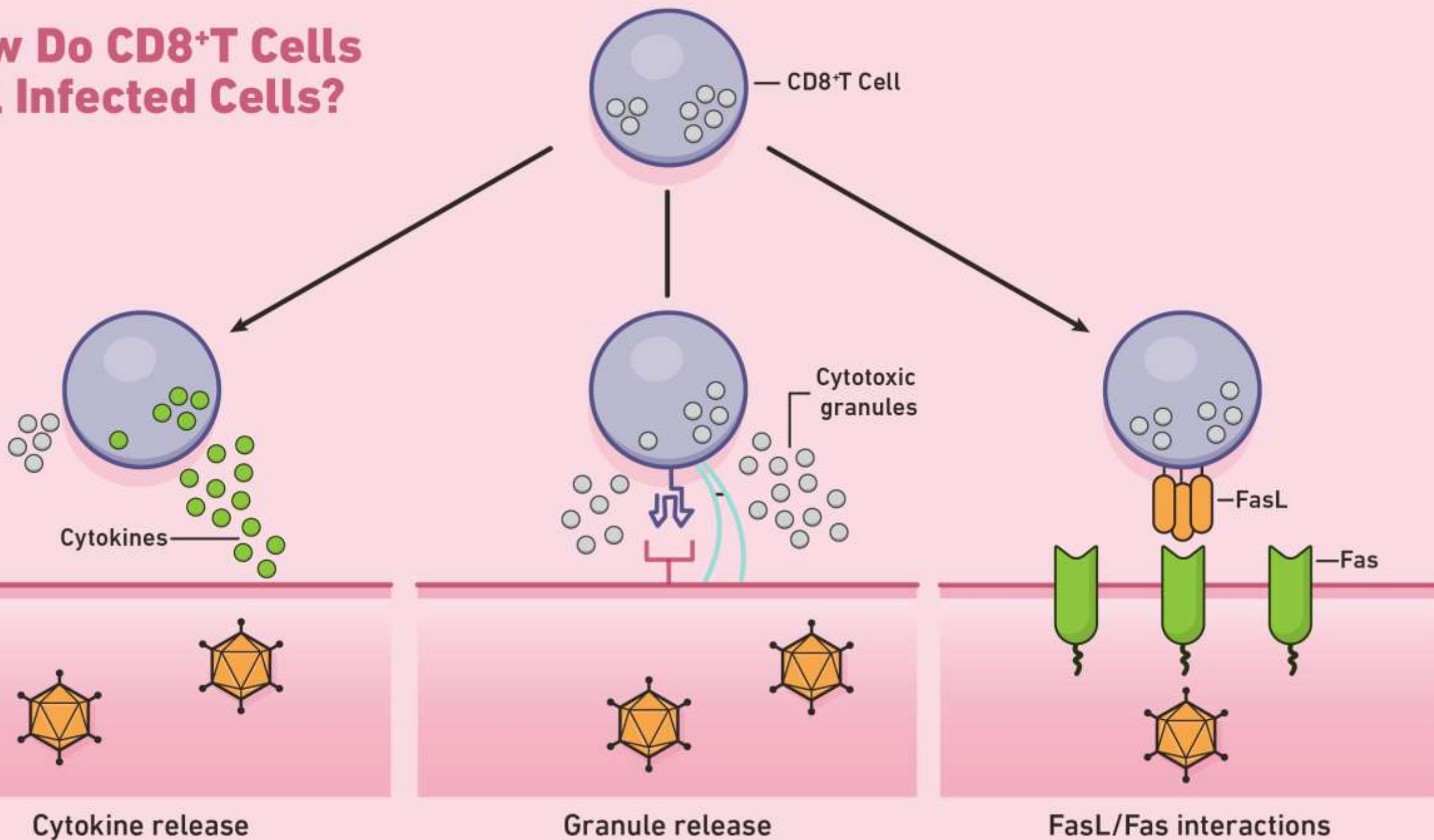
Высвобождение перфорины и лизис клеток.

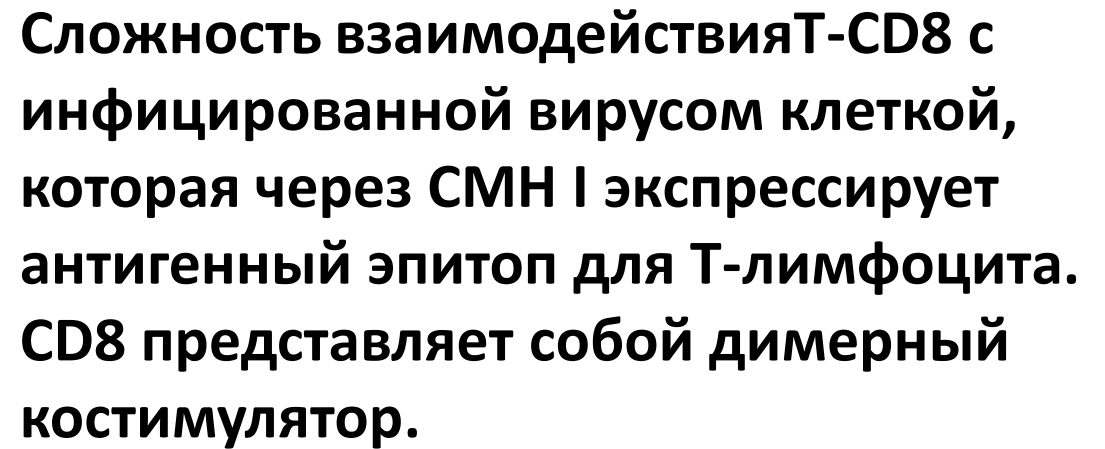
Высвобождение гранзима и клеточный апоптоз (гранзим В активирует каспазу-1).

Экспрессия лиганда для рецептора Fas (например, CD95), взаимодействие с которым приведет к запуску апоптоза по внешнему пути.

T-CD8 может также высвобождать TNF-альфа, а также IFN-γ, цитокины, важные для противовирусной защиты и контроля пролиферации роста опухоли.

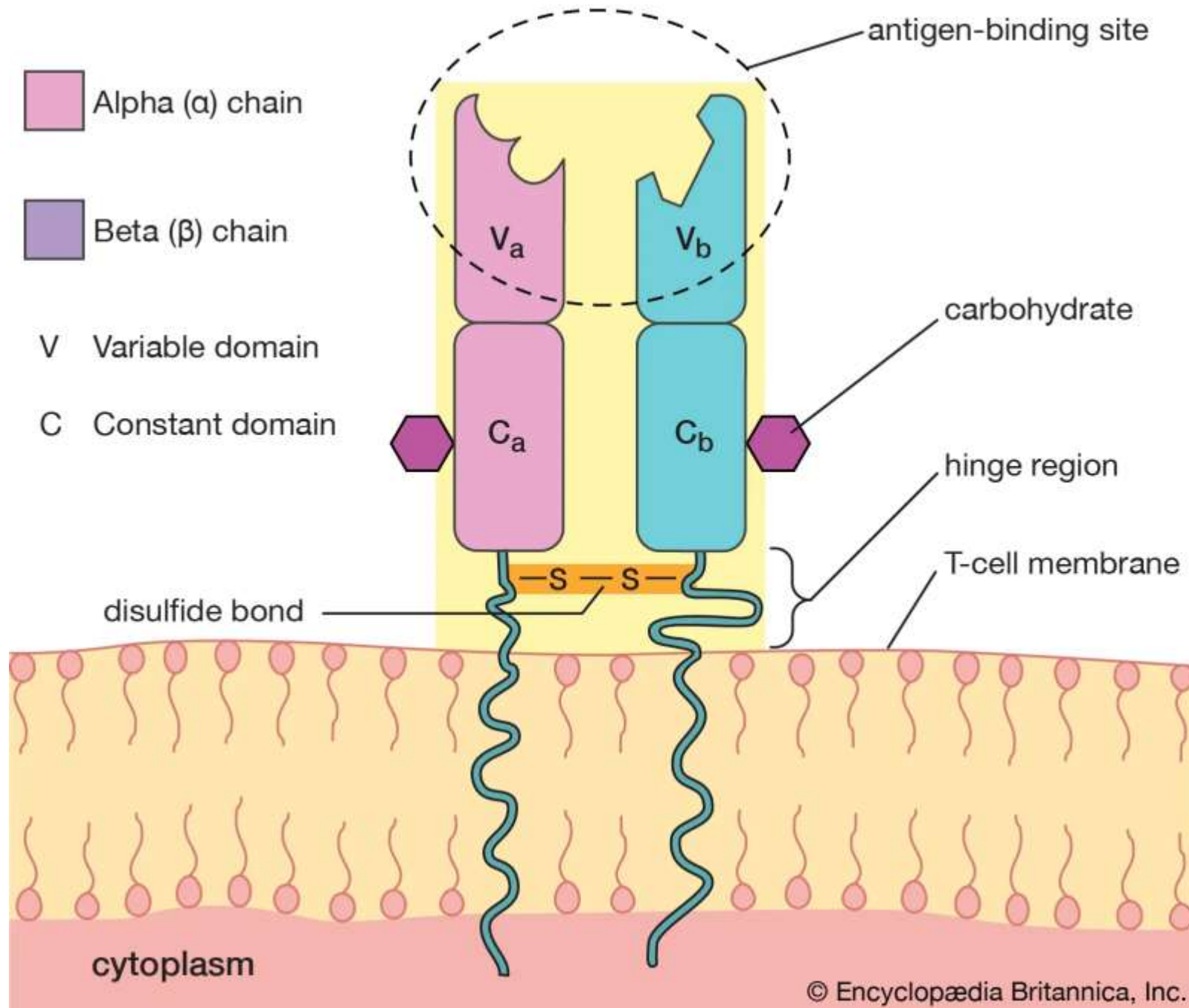
How Do CD8⁺T Cells Kill Infected Cells?





Сложность взаимодействия Т-CD8 с инфицированной вирусом клеткой, которая через CMH I экспрессирует антигенный эпитоп для Т-лимфоцита. CD8 представляет собой димерный коstimулятор.

TCR- структура



Некоторые профессиональные антигенпрезентирующие клетки могут фагоцитировать инфицированные или мертвые опухолевые клетки или клеточный дебрис, а после процессинга Аг экспрессироваться с помощью лимфоцитов СМН I T-CD8 – явление кросс-презентации.

Основной костимулирующей молекулой для T-CD8 является CD28.

множество CD8+ T-клеток памяти можно разделить на три отдельные группы:центральные клетки памяти,эффекторные клетки памяти,тканевые клетки памяти.

- 1. Центральные клетки памяти представляют собой лимфоциты, находящиеся в лимфоидной ткани, которые обычно реагируют на вторичные инфекции быстрой пролиферацией. У человека они фенотипически характеризуются коэкспрессией поверхностных маркеров CD127, CD27 и CD28.**
- 2. Эффекторные клетки памяти циркулируют по всему организму, готовы искать и убивать клетки-мишени, соответствующие антигену. Их пролиферативная и восстановительная активность низкая.**
- 3. Тканерезидентные клетки памяти созревают, «ожидая» вторичных инфекций в начальном месте повреждения или инвазии.**

Важно:

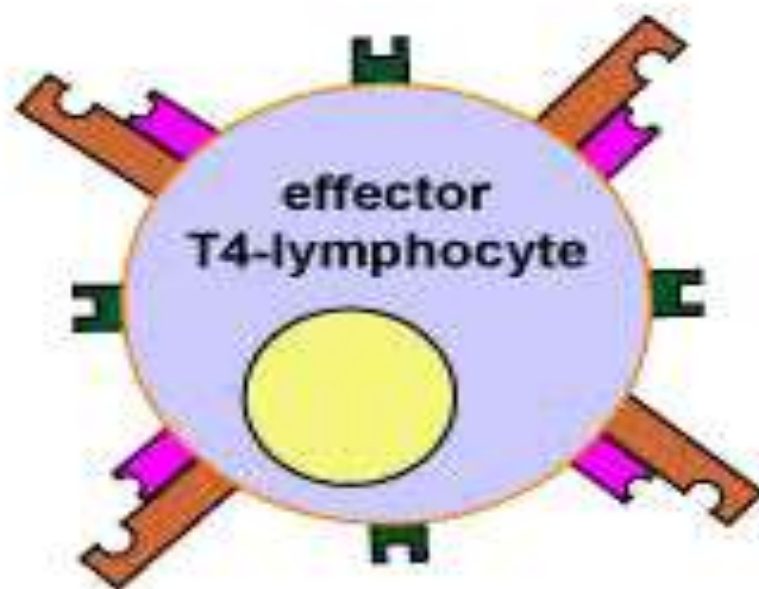
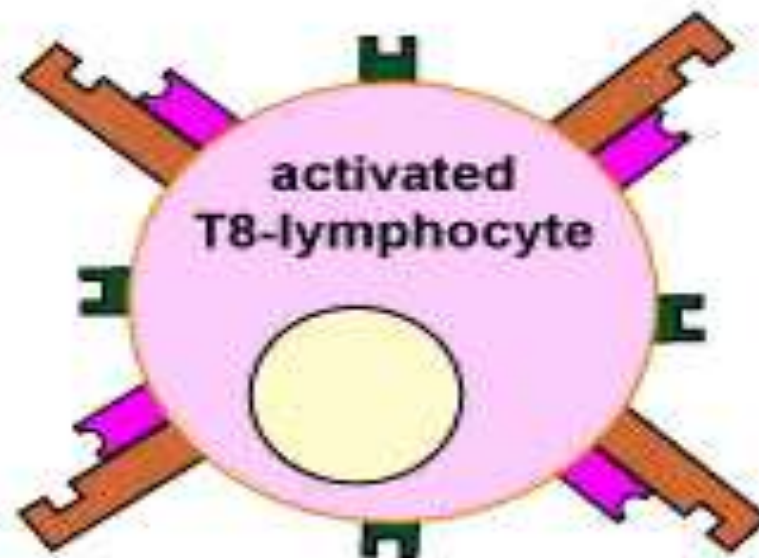
1 . T-CD8 может подавлять репликацию ВИЧ в лимфоцитах T-CD4 без лизиса последних.

Предполагается, что T-CD8 высвобождает фактор, ингибирующий репликацию вируса (белок, не обнаруженный в других клетках, устойчивый к тепловому стрессу, ацидозу).

2. T-CD8 может высвобождать набор цитокинов (IFN γ , TNF α , IL-2) и хемокинов) и таким образом стимулировать рекрутирование иммунных клеток.

3. Неконтролируемая активность T-CD8-лимфоцитов может способствовать аутоиммунным реакциям против здоровых клеток.

INTERLEUKIN-INDUCED PROLIFERATION OF T8-LYMPHOCYTES



Может существовать важное сотрудничество между T-Cd8 и T-CD4 в отношении усиления пролиферативной способности CD8 за счет высвобождаемого CD4 IL-2. В свою очередь, высвобождение IL-2 соседними клетками CD4 стимулируется IL-2, высвобождаемым CD8.

Иммунологическая память – способность иммунной системы вырабатывать более быстрый, интенсивный и эффективный ответ на повторные встречи с одним и тем же антигеном.

Толерантность – отсутствие иммунного ответа на собственные антигены. Он определяется инактивацией и элиминацией аутореактивных лимфоцитов в процессе созревания Т- и В-лимфоцитов.

Цитокины:

■ Цитокины — это молекулы, которые позволяют различным клеткам взаимодействовать друг с другом для осуществления реакции.

◆ Цитокины объединяют гетерогенную группу молекул: интерлейкины (ИЛ), лимфокины, монокины, интерфероны (ИФН), колониестимулирующие факторы (КСФ), факторы некроза опухоли (ФНО) и др.

- Цитокины позволяют иммунным клеткам размножаться и дифференцироваться (например, ИЛ-2 является фактором роста Т-лимфоцитов, а ИЛ-4 стимулирует В-лимфоциты и их дифференцировку в Ig-продуцирующие плазматические клетки).
- Цитокины действуют на клетки через мембранные рецепторы, которые не всегда активны. Их экспрессия может индуцироваться другим цитокином (например, ИЛ-1 индуцирует рецептор ИЛ-2 на Т- и В-лимфоцитах).
- Цитокиновые рецепторы также присутствуют в других клетках организма.

