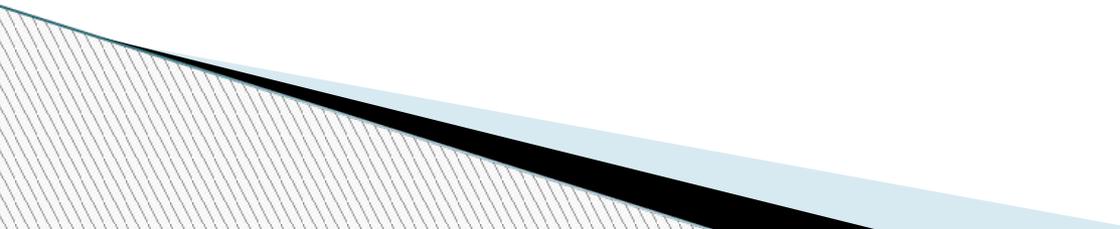


# **Эффекторная фаза Т- клеточного иммунного ответа**

Зафранская Марина Михайловна,  
к.м.н., доцент



# Эффекторные механизмы –

механизмы деструкции и элиминации антигена.

1. Цитолиз клеток-мишеней непосредственно CTLs
2. АЗКЦ – (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность). Условие – с мембраной клетки-мишени связываются специфические Ат (NK, Мф, Нф)
3. Комплемент-зависимый лизис Аг
4. Фагоцитоз
5. ГЗТ (Th1,  $\gamma$ IFN, Мф)
6. ГНТ (Th2, В лимфоциты, IgE)

# Клеточно-медиированный иммунный ответ

- Основная функция
  - Удаление внутриклеточных патогенов
  - Удаление опухолевых клеток
- Механизмы:
  1. Цитотоксический
    - Аг специфические клетки: CD8+ (T<sub>c</sub>)
    - Аг неспецифические клетки: Мф, Нф, НК
  2. Т хелперный механизм
  3. ГЗТ (гиперчувствительность замедленного типа)
  4. Образование клеток-памяти – ответственные за более быстрый и усиленный ответ при повторном попадании Аг в организм.

# T хелперный механизм

## 1. Th1

- Активируют Мф
- IgG2
- Усиливают активность лизосомальных ферментов, продукцию TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , хемокинов, ПГ, ЛТ

## 2. Th2

- Регулируют синтез и продукцию Ат
- IgE активируют Эф/тучные клетки в противогельминтном иммунитете

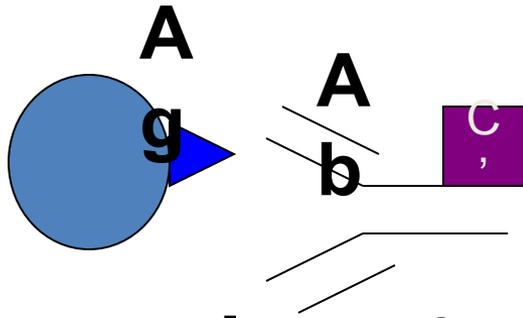
## 3. Th17

- Индукция воспалительных реакций (Нф)
- Медиатор тканевого повреждения при иммуно-обусловленных воспалительных заболеваниях

# Цитотоксичность = клеточный киллинг или лизис

## Эффекторы

- Complement (C')



- Макрофаги (Мф)
- Гранулоциты
- Natural Killer (NK) cells
- Цитотоксические Т лимфоциты (CTLs)

Клеточно-медиированный иммунный ответ можно разделить на 2 основные категории:

- Эффекторные клетки, лизирующие клетки-мишени
  - 2 группы клеток: CTLs (специфические) and NK, Мф (неспецифические), которые элиминируют чужеродные Аг и повреждают собственные клетки
- Эффекторные клетки CD4+, которые продуцируют цитокины ( $\gamma$ IFN) и обеспечивают развитие ГЗТ

# Т-клеточный цитолиз

## Клетки-мишени

- Опухолевые клетки
- Вирус-инфицированные клетки
- Клетки, инфицированные  
внутриклеточной бактерией

Происходит разрушение инфицированной/трансформированной клетки, на поверхности которой экспрессируется опознаваемый Аг (вирусный, опухолевый) CTLs (Т киллерами).

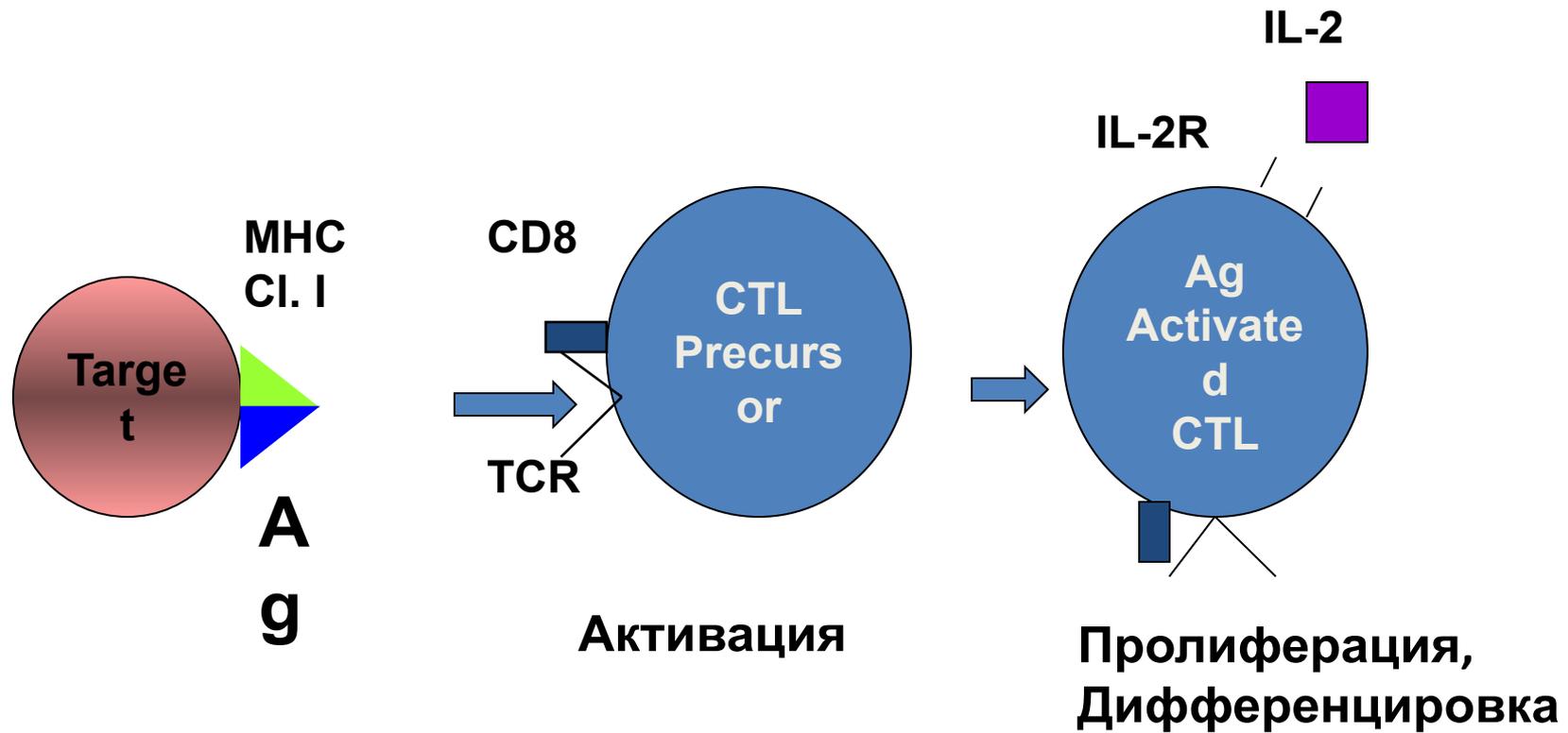
# Эффекторные клетки (Т лимфоциты)

- Характеризуются менее строгими требованиями к активации
- Увеличена экспрессия адгезивных молекул
- Продуцируют как мембранные (FASL), так и растворимые (перфорины и гранзимы) эффекторные молекулы
- Экспрессия CD45RO
  - Также секреция IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$  и т.д.

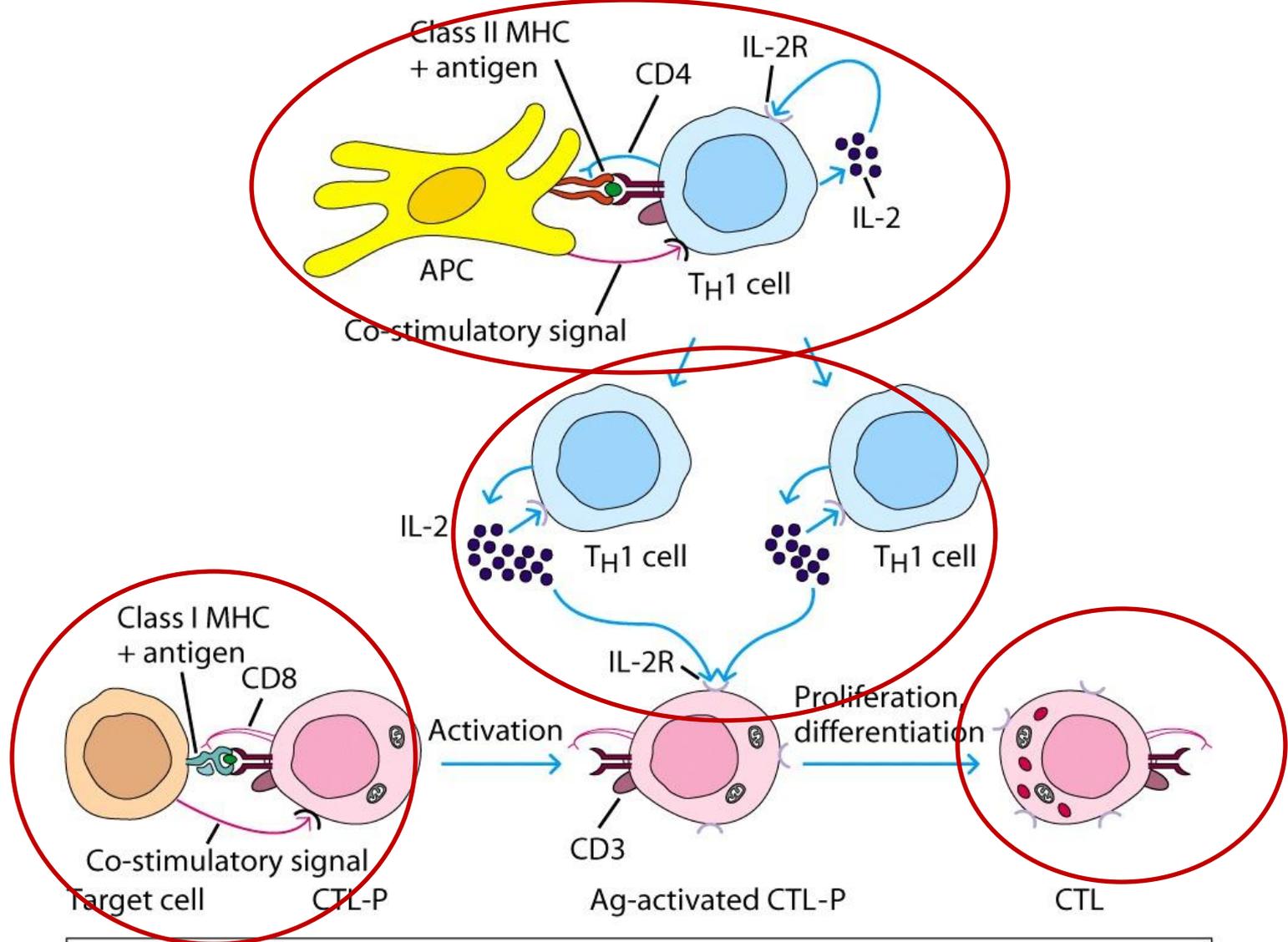
# Цитотоксические Т лимфоциты

- 2 фазы активации CTL
  - Активация и дифференцировка наивных CTL
  - Цитотоксическая клетка-эффектор распознает МНС I/peptide и уничтожает клетку-мишень
- 3 сигнала необходимы для активации
  - Ag-специфический сигнал через TCR/МНС I+Ag
  - Ко-стимуляторный сигнал CD28(CTL)/B7 (APC)
  - IL-2 индуцирует пролиферацию
    - IL-2 продуцируется  $T_{H1}$  или предшественниками CTLs
    - IL-2R экспрессируется только после активации

# Активация цитотоксических Т лимфоцитов



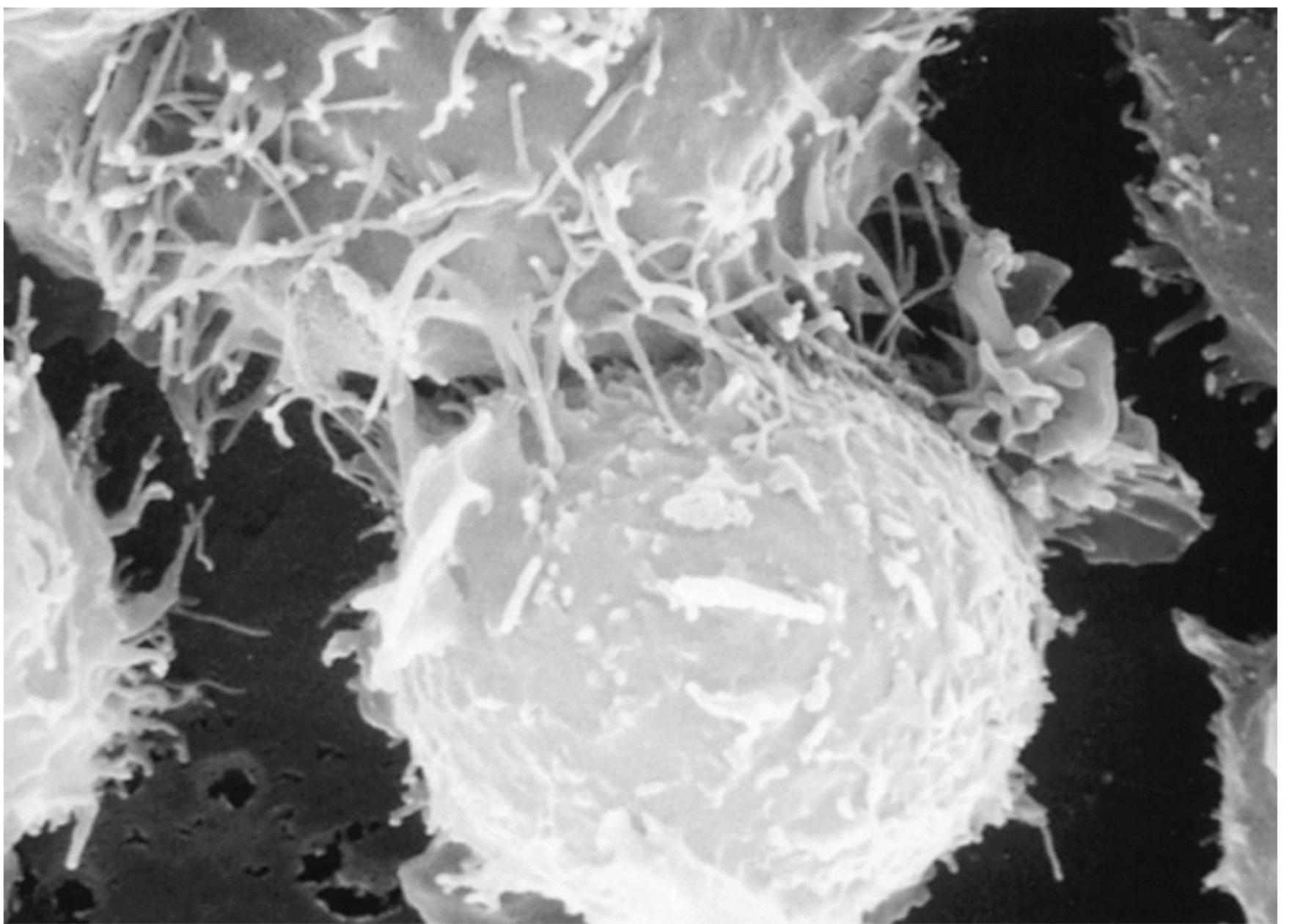
Неактивированные предшественники CTLs не экспрессируют IL-2 и IL-2R, не пролиферируют и не проявляют свои цитотоксические свойства. Антигенная активация приводит к экспрессии IL-2R. IL-2 – основной цитокин пролиферации и дифференцировки CD8+ клеток.



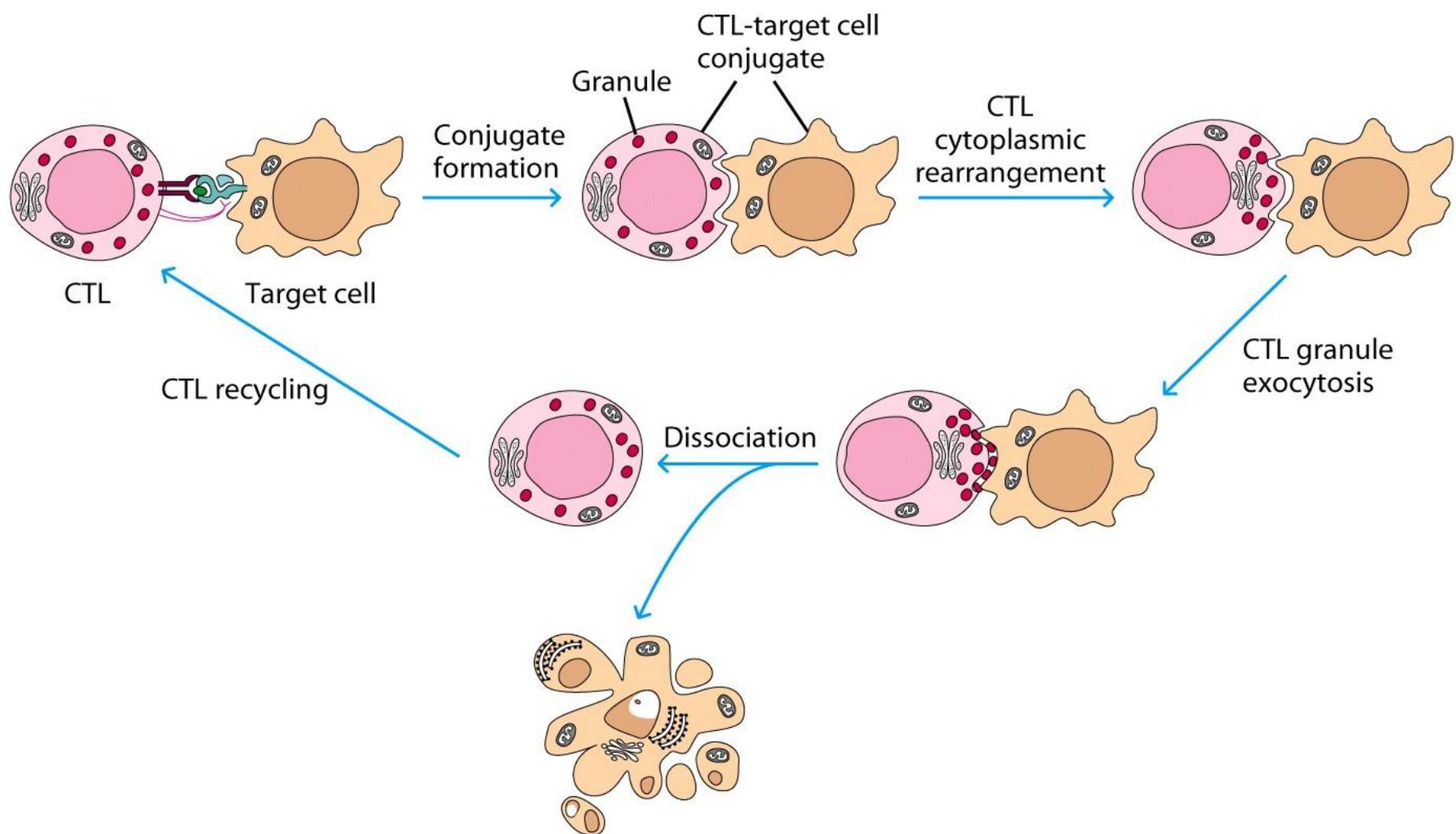
IL-2R expression	-	+	+
IL-2 expression	-	±	±
Proliferation	-	-	+
Effector cytotoxic function	-	-	+

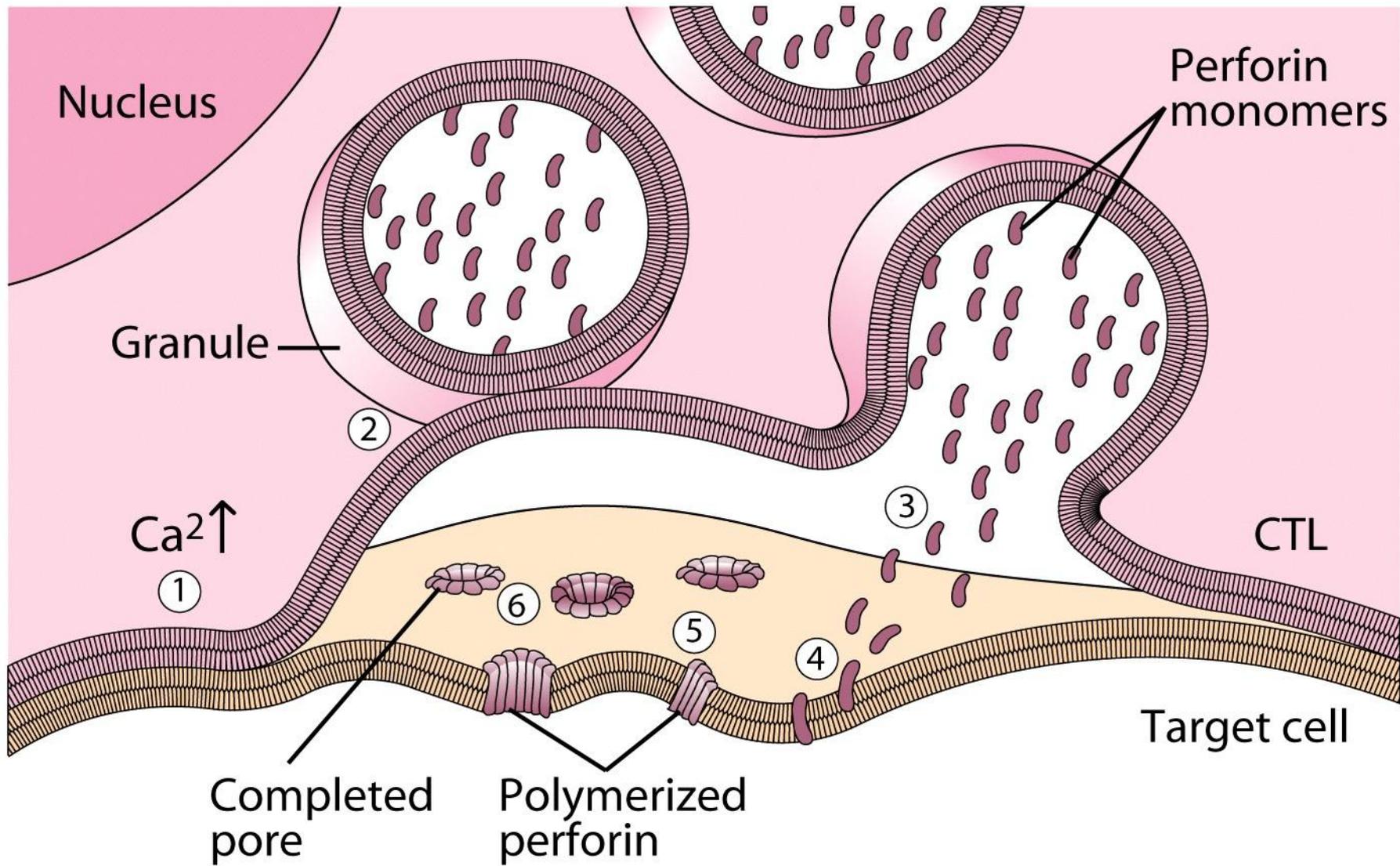
# Механизмы цитолиза CTLs

- 4 фазы
  - Формирование дополнительных соединений
    - LFA-1 (CTL) связывает ICAMs (клетка-мишень), что приводит к формированию клеточного конъюгата и цитоплазматической реаранжировки
  - Атака/образование пор в мембране
    - В присутствии  $Ca^{2+}$  и дополнительной энергии
      - Высвобождение из гранул перфоринов (65 kDa) и гранзимов (сериновые протеазы) в межклеточное пространство
      - Перфорины полимеризуются и образуют цилиндрические поры (5-20 nm)
      - Проникновение гранзимов внутрь клетки-мишени
      - Фрагментация DNA
  - Диссоциация CTL
  - Деструкция клетки-мишени
    - Апоптоз в течение нескольких часов



Контакт CTL опухолевой клеткой (small cell)

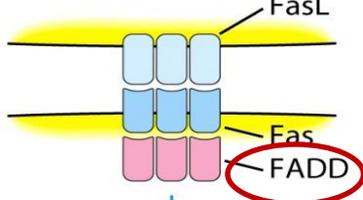




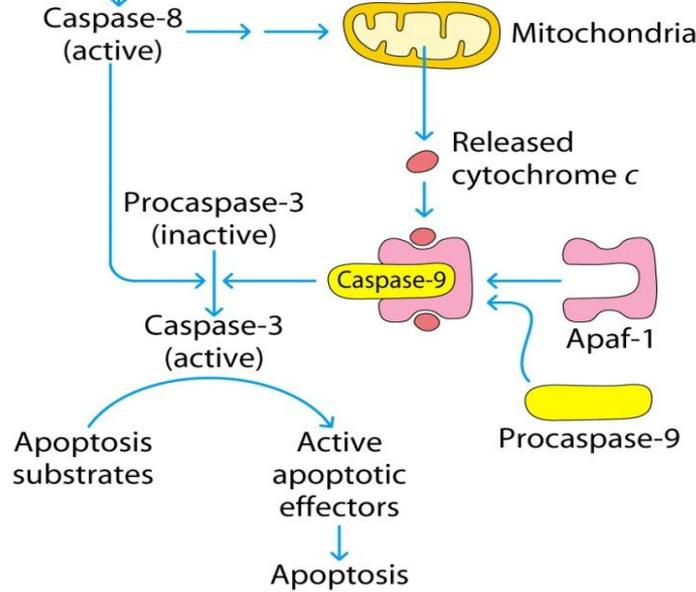
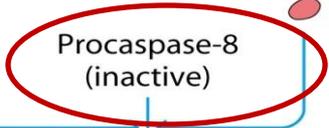
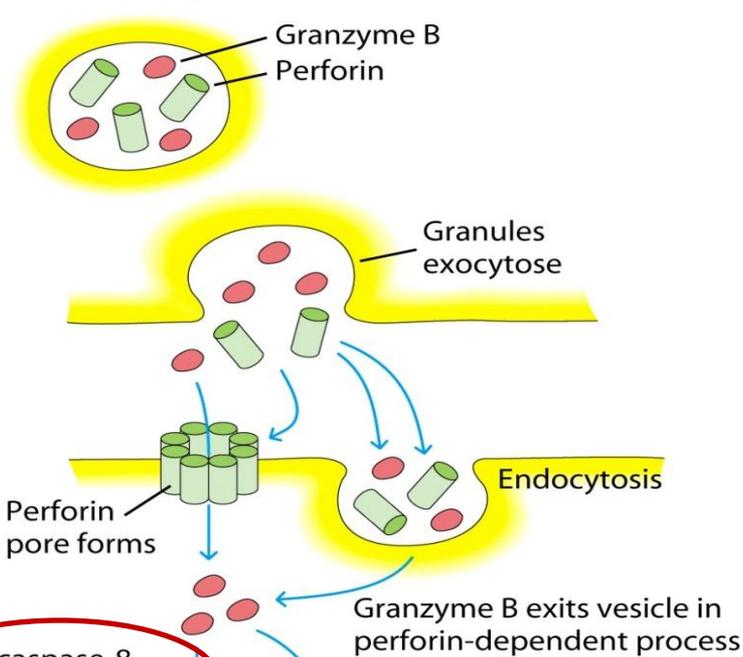
# FasL-медиированная цитотоксичность

- В некоторых CTLs отсутствуют гранзимы и перфорины
- Цитолиз клеток осуществляется посредством FasL-Fas взаимодействия
  - FasL экспрессируется на CTLs
  - Fas экспрессируется на клетках-мишенях
  - FasL-Fas индуцирует апоптоз (при развитии апоптоза активируются каспазы (цистеиновые протеазы), которые приводят к фрагментации ДНК и деструкции клеток-мишеней)
- 2 механизма индукции апоптоза CTLs
  - FasL-Fas
  - Перфорин и гранзимы

(a) Fas pathway



(b) Perforin/granzyme pathway



# Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

Впервые описана Р. Кохом в 1880 году.

ГЗТ - тип иммунного ответа, развивается вследствие активации **Th1 и макрофагов** и часто приводит к тканевому повреждению.

ГЗТ может быть результатом хронической инфекции (туберкулез, лейшманиоз, вирус простого герпеса) или воздействия некоторых антигенов (контактные антигены).

**ГЗТ проявляется в нескольких формах:**

1. Контактная гиперчувствительность
2. Лекарственная гиперчувствительность
3. Образование инфекционной гранулемы

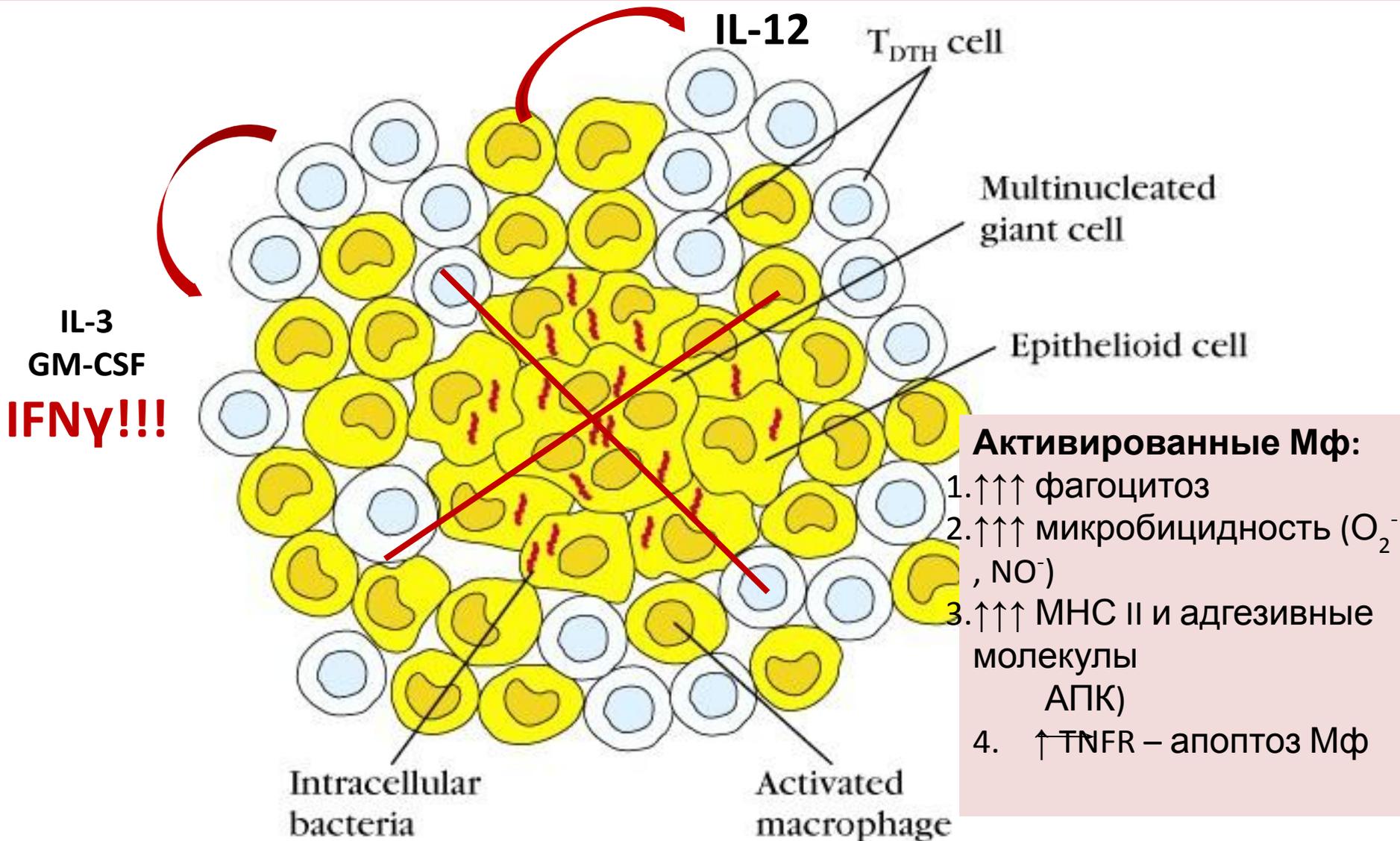
# Фазы ГЗТ

**1. Сенсibilизации** развивается после первичного контакта с антигеном (1-2 недели)

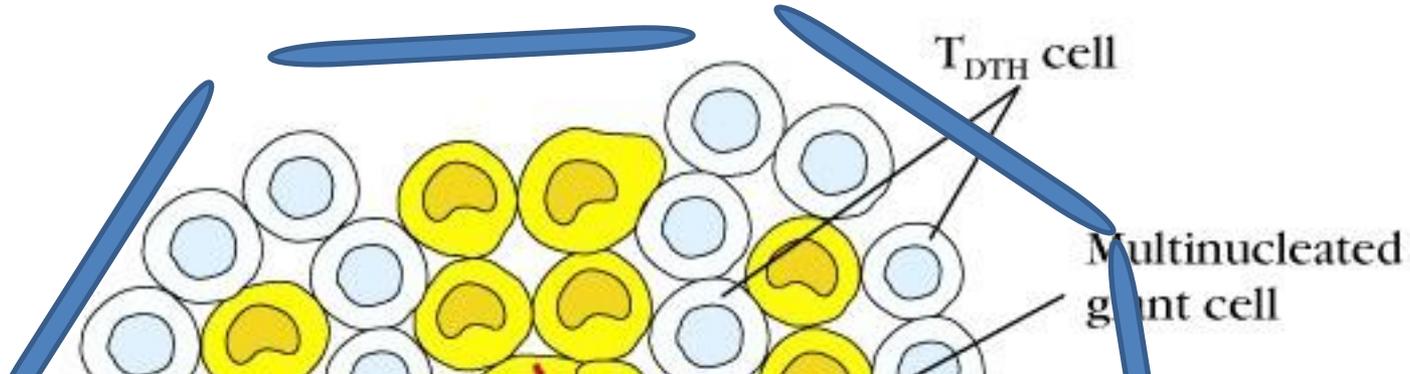
**2. Эффекторная фаза**

Th1 секретируют цитокины, которые обеспечивают миграцию Мφ и других воспалительных клеток через активированный эндотелий сосудов. Развивается в течение 48-72 ч. после повторного контакта с антигеном.

# Развитие ГЗТ

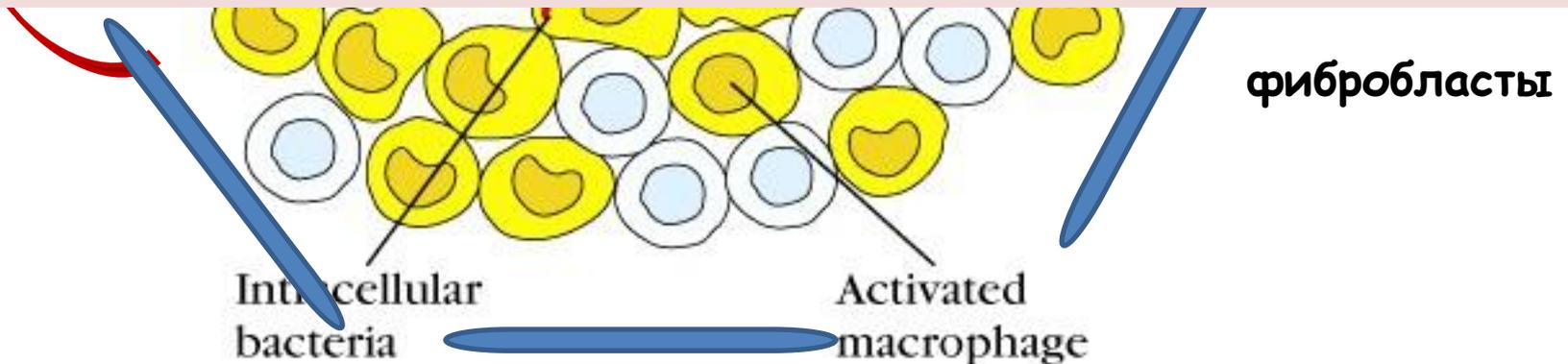


# Формирование гранулемы при ГЗТ



Гранулема изолирует возбудитель, элиминация и разрушение которого невозможно.

Гранулематозное воспаление часто ассоциируется с тканевым фиброзом.



*Итак,*

1. Имму́нный ответ представляет собой реакцию иммунной системы, специфичную в отношении конкретных антигенов, попавших в организм.
2. В готовом виде факторы специфической защиты в организме отсутствуют - они формируются при развитии иммунного ответа.
3. Имму́нный ответ начинается с поглощения Аг АПК и доставки в региональные лимфатические узлы, где происходит его презентация Th в составе молекул МНС.
4. От направления последующей дифференцировки в Th1 или Th2 зависит тип ответа - клеточный или гуморальный.
5. Клеточный иммунный ответ проявляется:
  - цитотоксический иммунный ответ (в основе разрушение клеток-мишеней CTLs);
  - ГЗТ (имеет в основе реакцию Мф, направляемую Th)
  - Хелперная функция.