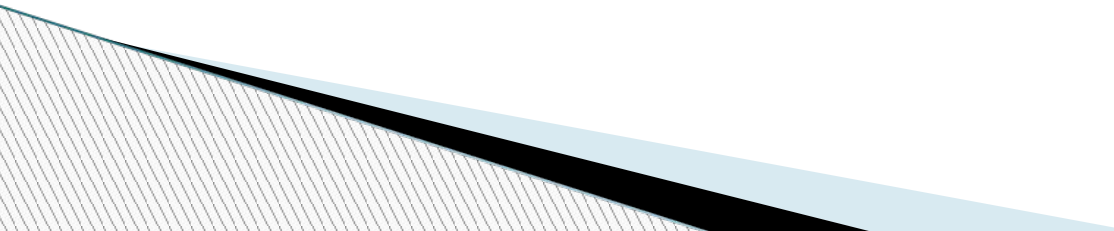


Эффекторная фаза Т- клеточного иммунного ответа

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, γ 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_c)
 - 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- α , IL-1 β , хемокинов, ПГ, ЛТ

2. Th2

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

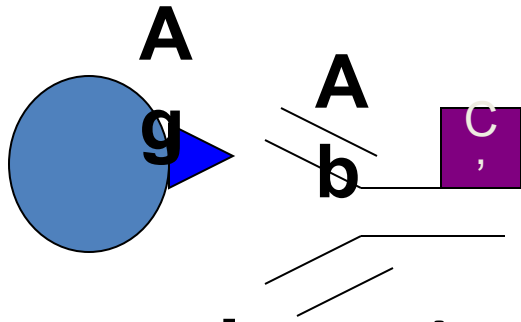
3. Th17

- 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:

- Эффекторныe клетки, лизирующие клетки-мишени
 - 2 группы клеток: CTLs (специфические) and NK, Мф (неспецифические), которые элиминируют чужеродные Аг и повреждают собственные клетки
- Эффекторныe клетки CD4+, которые продуцируют цитокины (γ 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 Ag (вирусный, опухолевый) CTLs (Т киллерами).

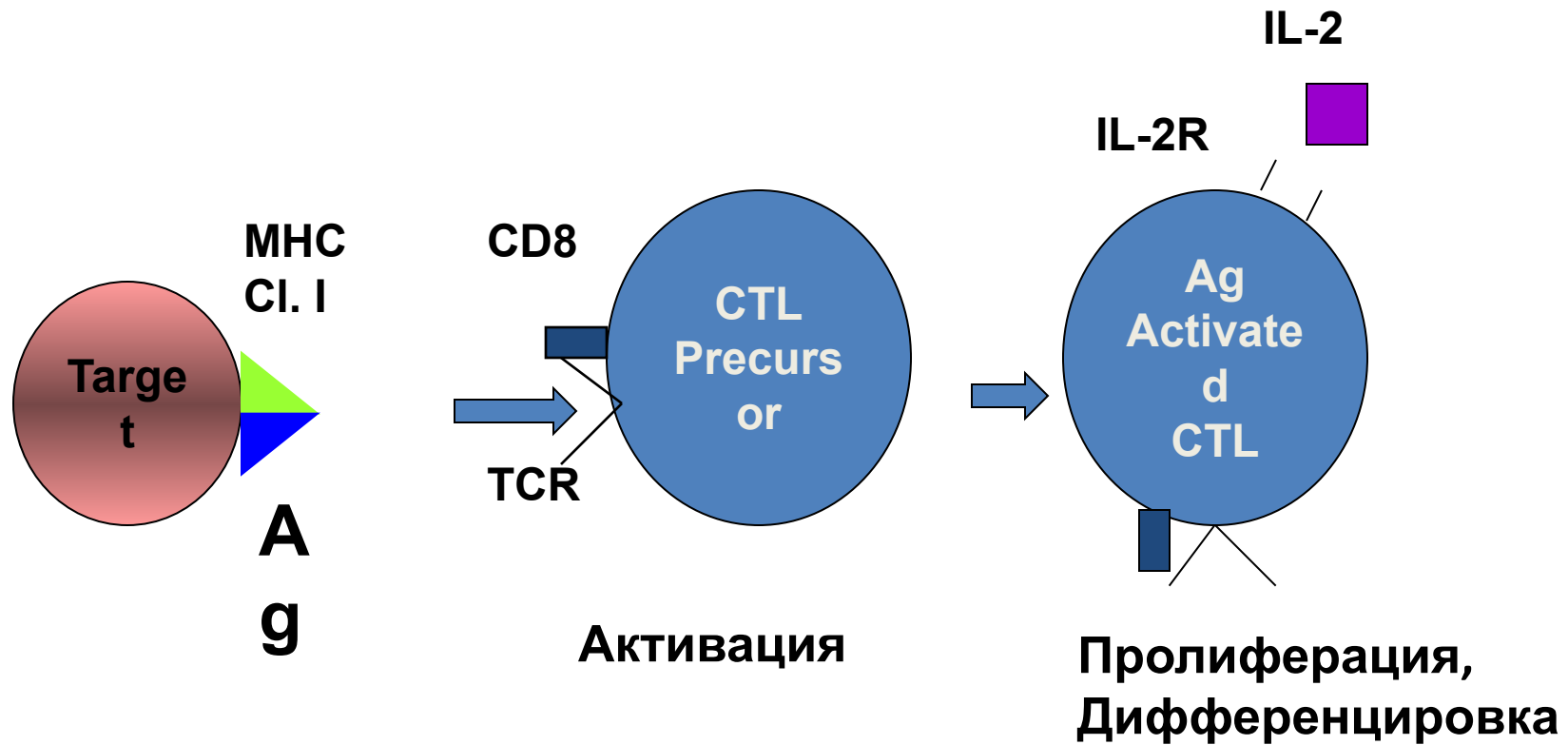
Эффекторные клетки (Т лимфоциты)

- 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- γ , TNF- β и т.д.

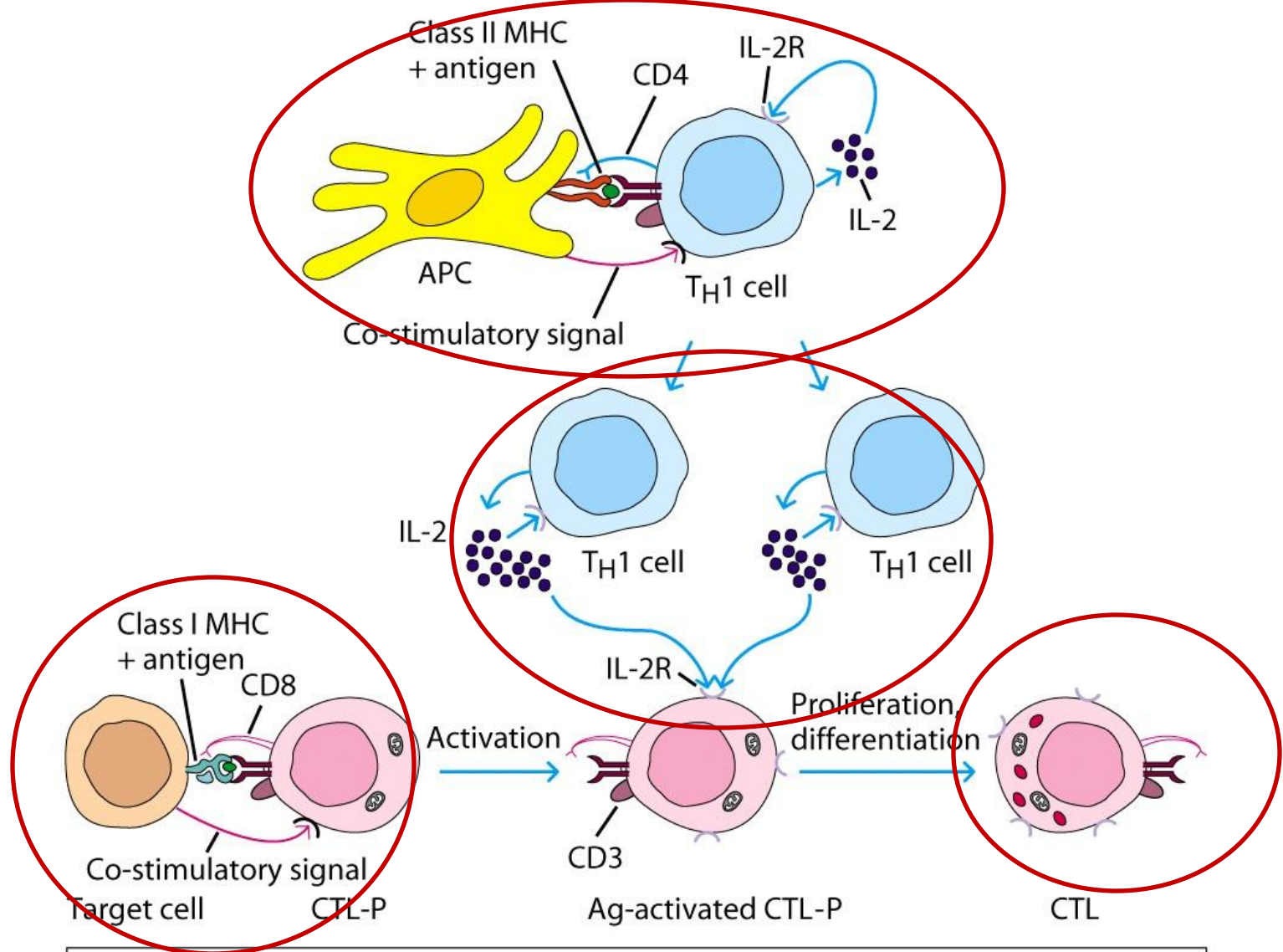
Цитотоксические Т лимфоциты

- 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



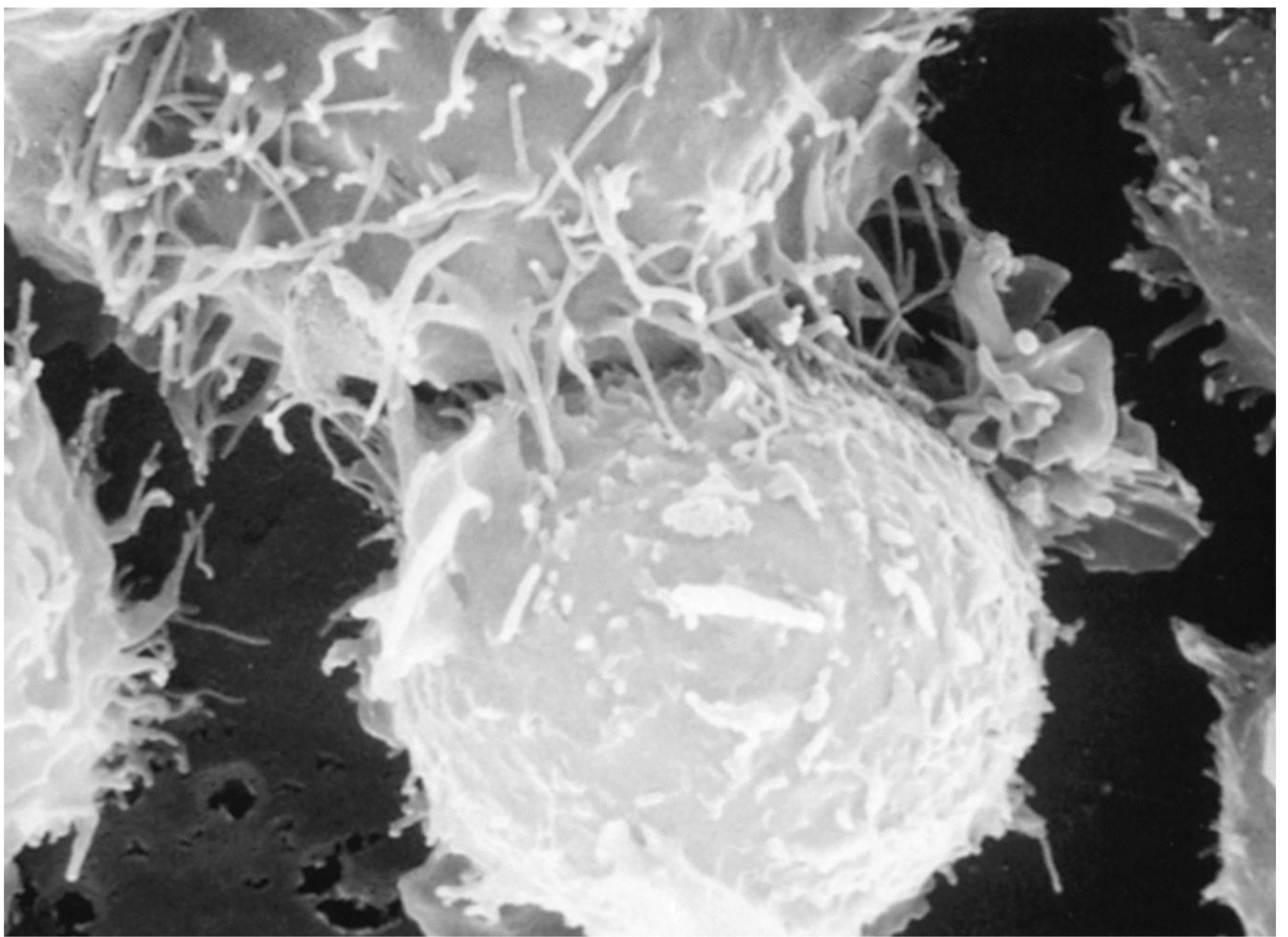
Неактивированные предшественники CTLs не экспрессируют IL-2 и IL-2R, не пролиферируют и не проявляют свои цитотоксические свойства. Антигенная активация приводит к экспрессии IL-2R. IL-2 – основной цитокин пролиферации и дифференцировки CD8+ клеток.



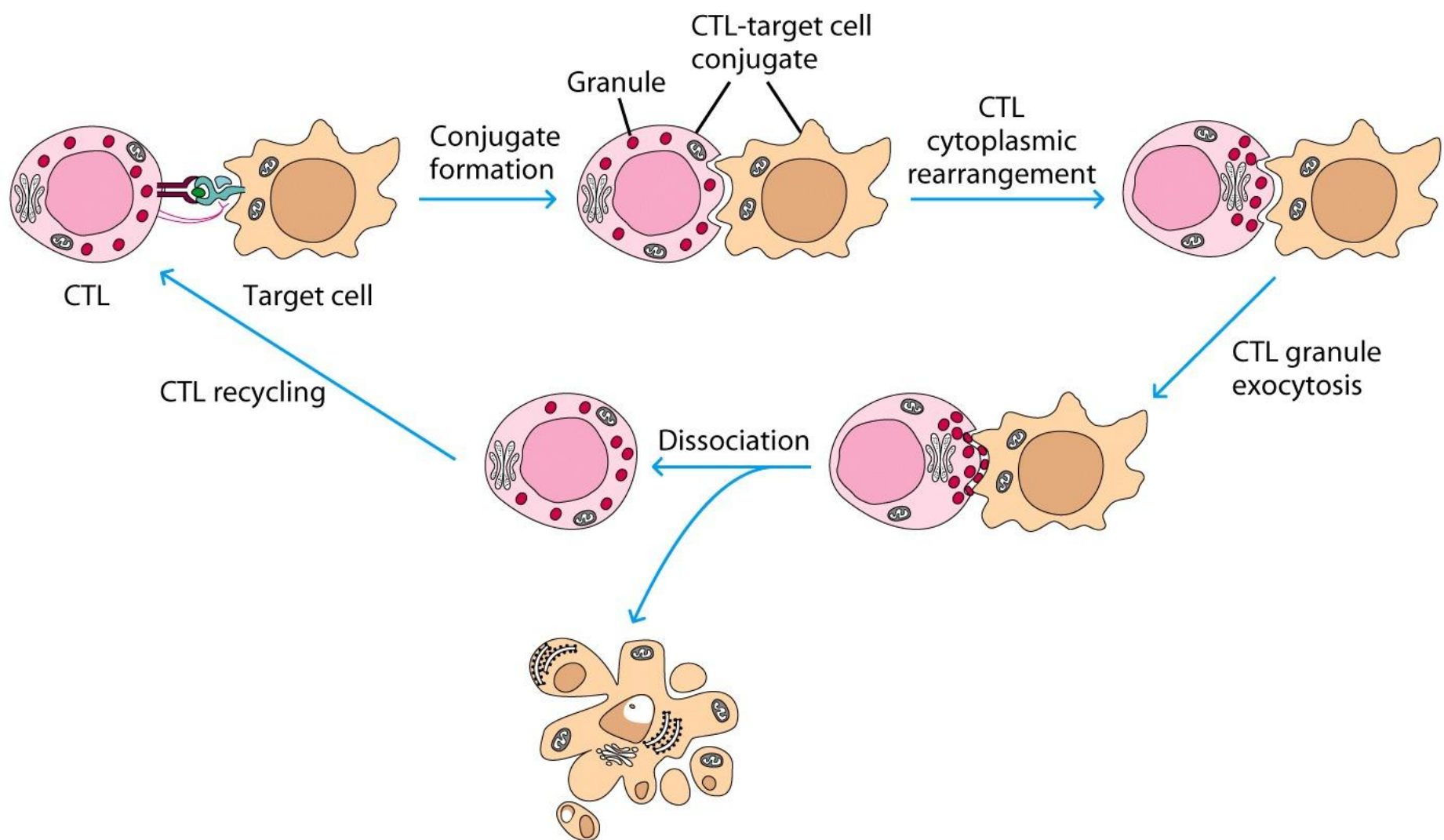
IL-2R expression	-	+	+
IL-2 expression	-	±	±
Proliferation	-	-	+
Effector cytotoxic function	-	-	+

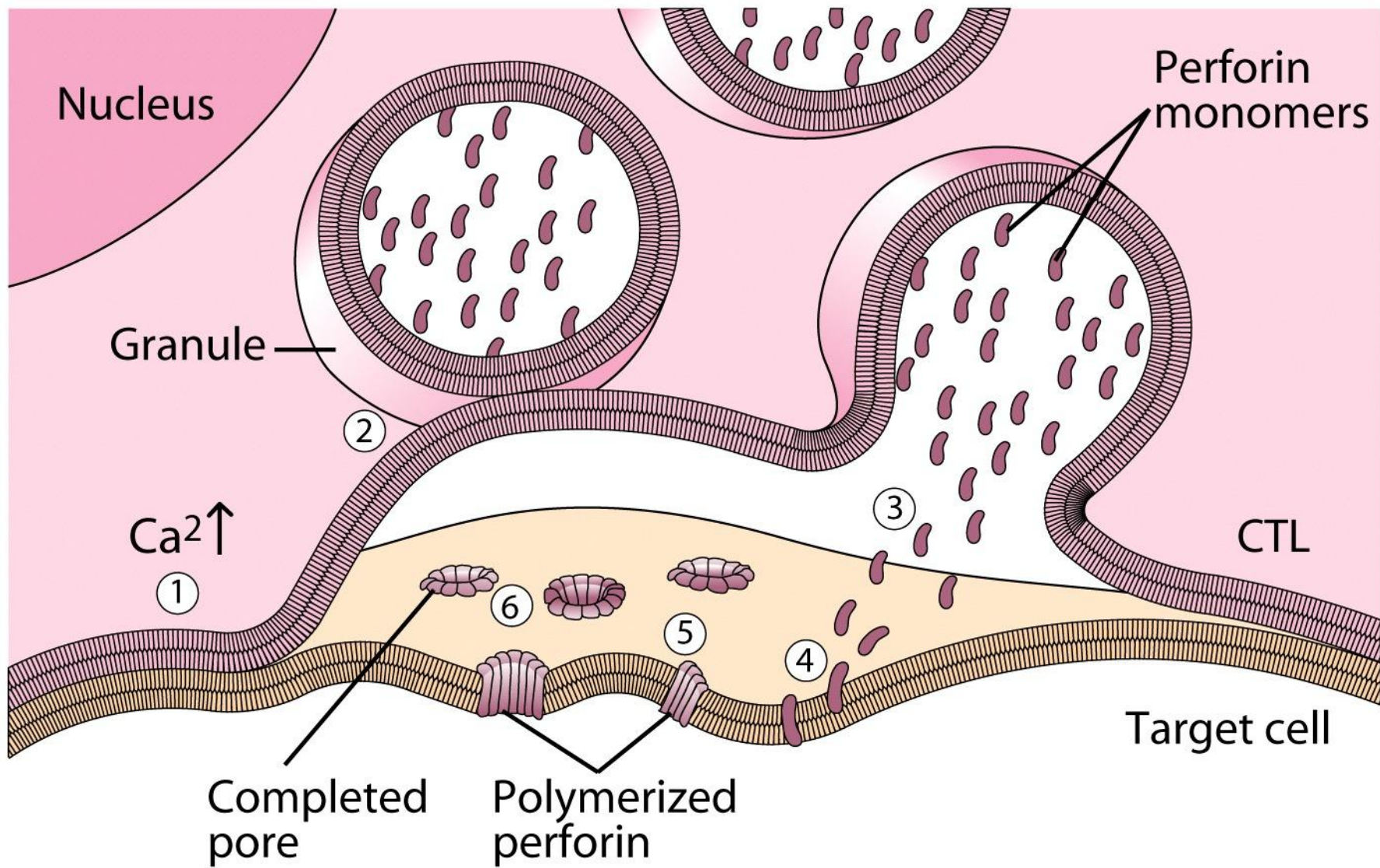
Механизмы цитолиза CTLs

- 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



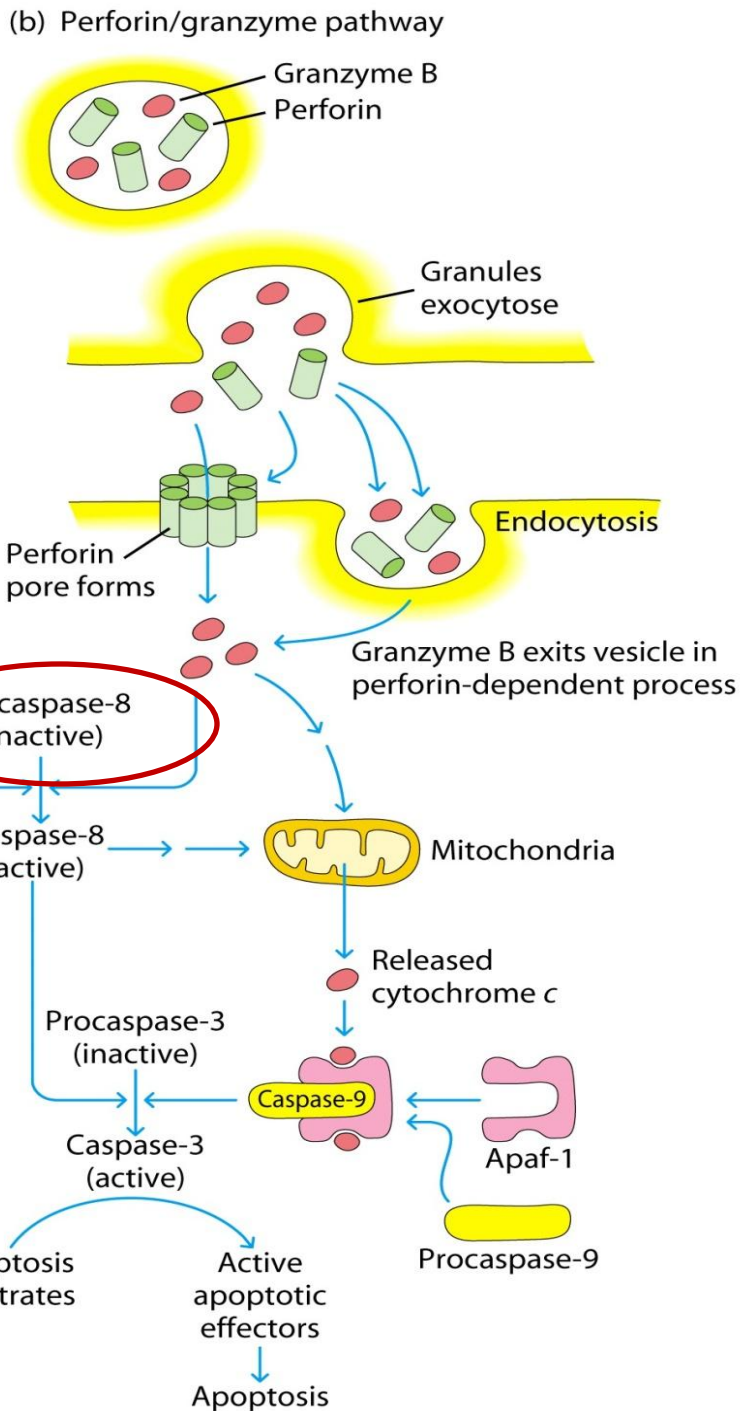
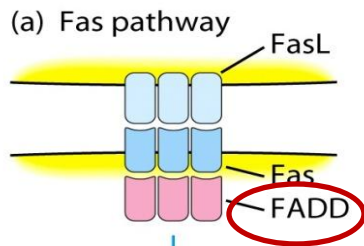
Контакт CTL опухолевой клеткой (small cell)





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



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

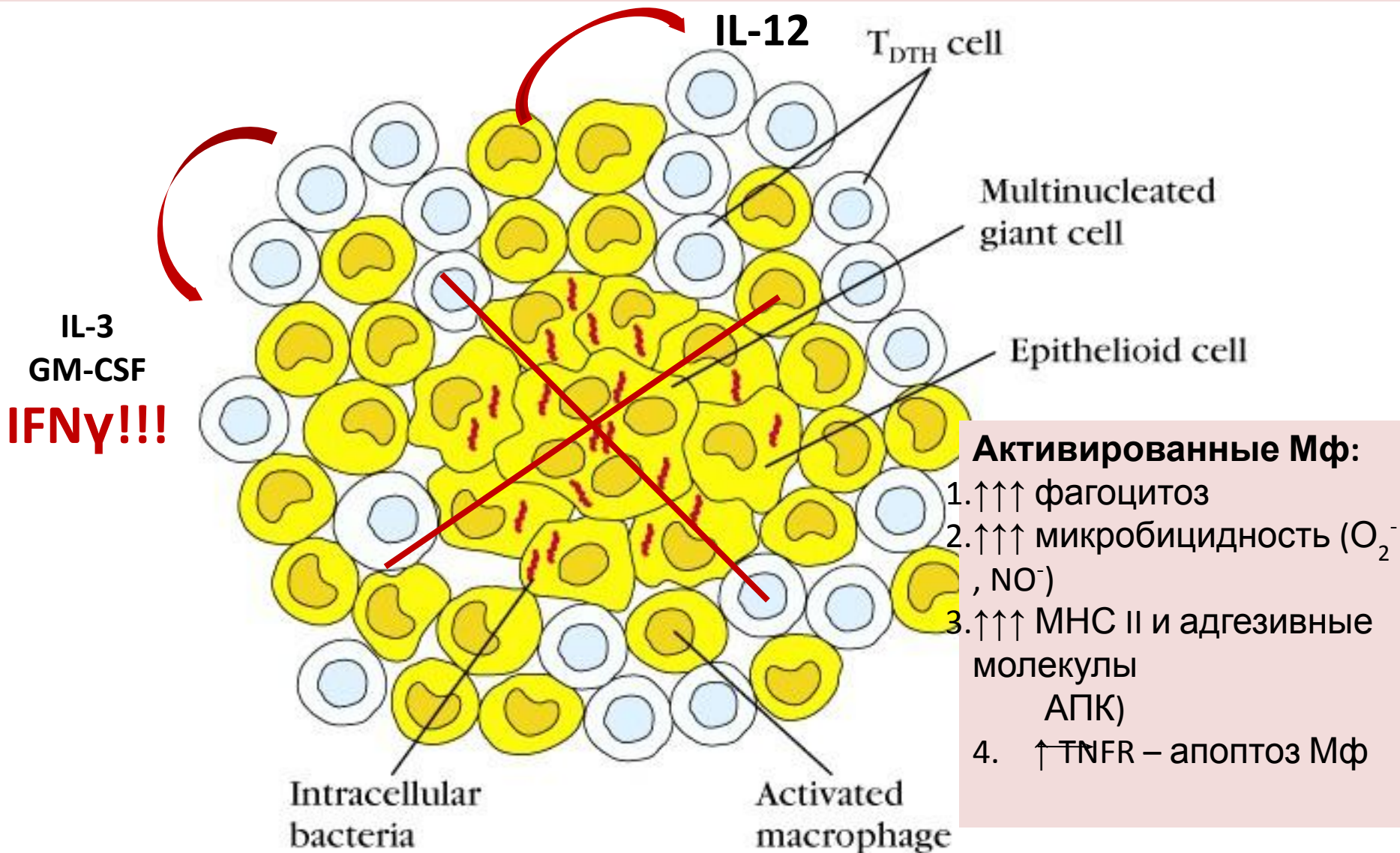
Фазы ГЗТ

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

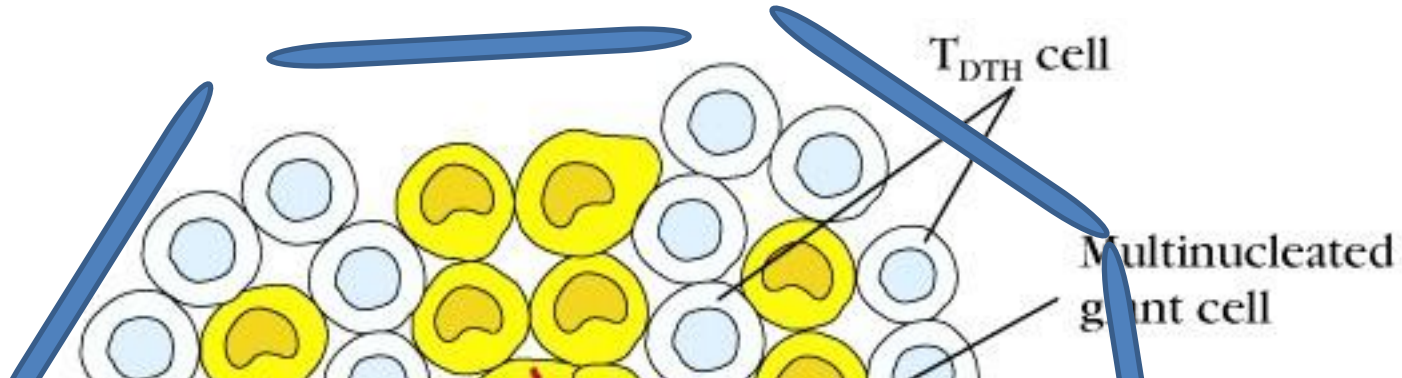
2. Эффекторная фаза

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

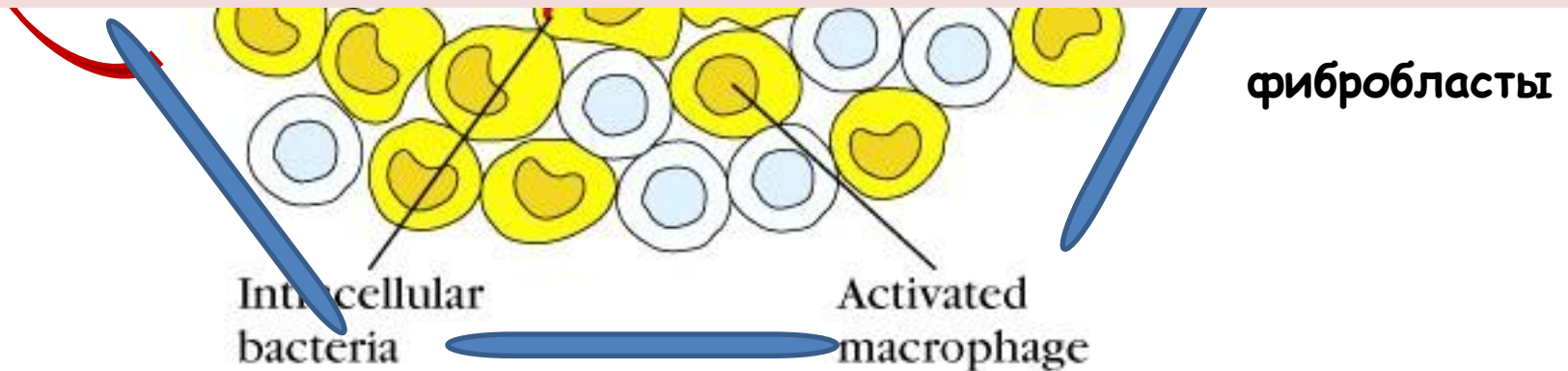


Формирование гранулемы при ГЗТ



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.