

« Клеточный иммунный ответ. Основные популяции клеток и механизмы их взаимодействия».

Цикл 1 – иммунология.
Занятие № 5

Зависимость типа иммунного ответа от типа патогена

Гуморальный ответ

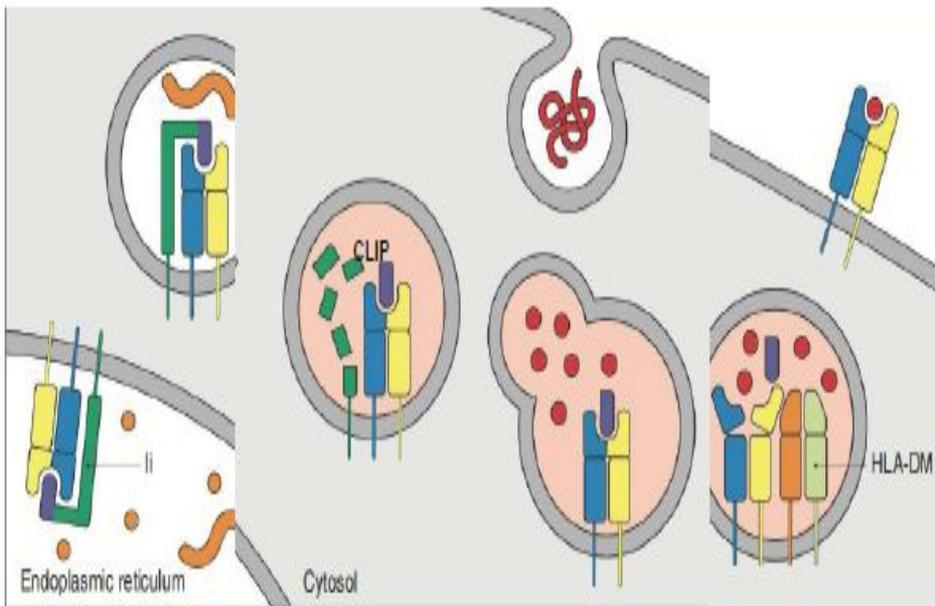
Развивается в основном на **внеклеточные** паразиты (большинство бактерий).

Клеточный ответ

Развивается в основном на **внутриклеточно-**паразитирующие патогены (вирусы и **внутриклеточно** паразитирующие бактерии).

Внеклеточные патогены

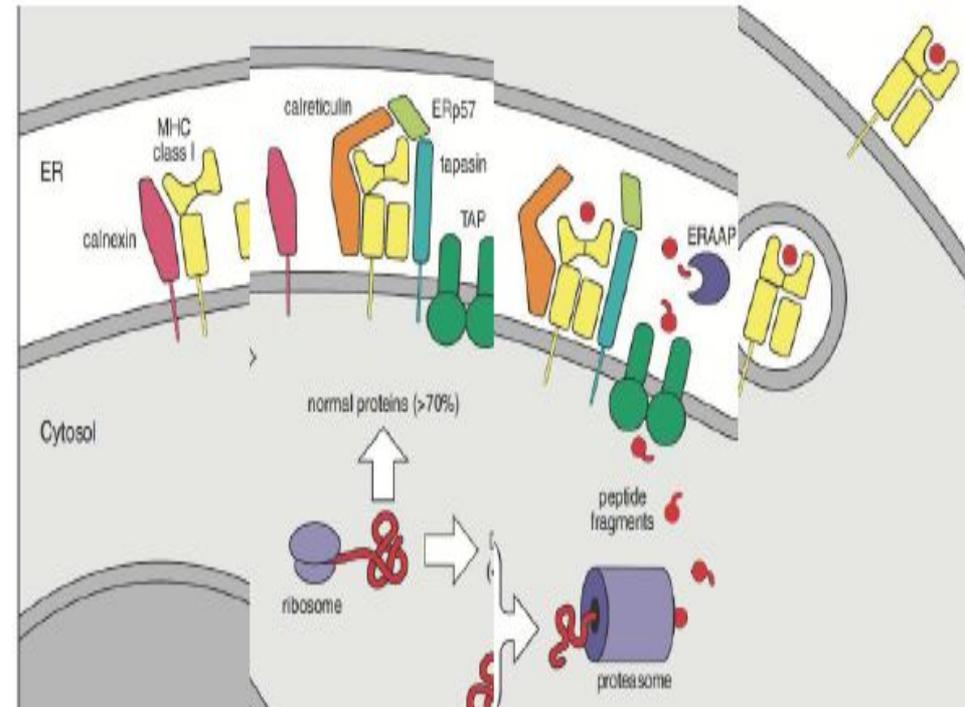
МНСII презентация



- эндоцитоз патогена,
- слияние фагосомы с лизосомой,
- деградация антигена,
- упаковка антигенных пептидов в молекулы МНС II класса,
- экспрессия на поверхность АПК,
- CD 4 (коррецепторы Т хелперов) распознают молекулы МНС II класса
- рецепторы Th распознают антиген

Внутриклеточные патогены

МНСI презентация



- деградация внутриклеточных АГ в протеосоме,
- упаковка антигенных пептидов в молекулы МНС I класса,
- экспрессия на поверхность АПК,
- CD 8 (коррецепторы Т цитотоксических) распознают молекулы МНС I класса,
- рецепторы цитотоксических Т лимфоцитов распознают антиген

Зависимость типа иммунного ответа от типа презентации антигена

Внеклеточные патогены

Внеклеточные антигены представляются в молекулах МНС II класса, которые распознаются CD4+Т хелперами

(внеклеточный АГ - МНС II - CD4 + гуморальный тип ответа).

Внутриклеточные патогены

Внутриклеточные антигены представляются в молекулах МНС I класса, которые распознаются CD8+цитотоксическими Т – лимфоцитами

(внутриклеточный АГ - МНС I - CD8+ клеточный тип ответа).

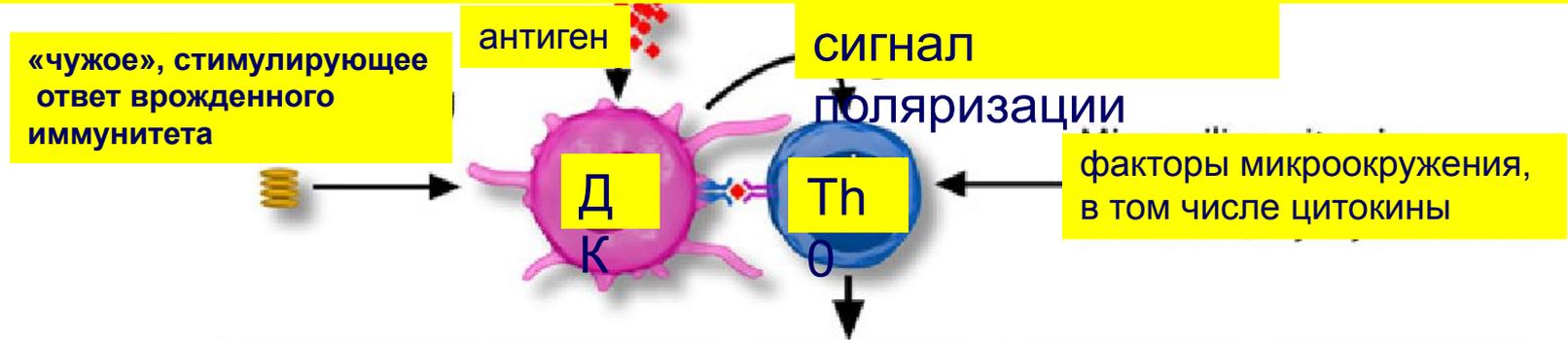
Зависимость типа иммунного ответа от цитокинов АПК (ДК)

Разные типы цитокинов, синтезируемые ДК, направляют дифференцировку Т наивного хелпера (Th0) по пути либо Th1, либо Th2, либо Th17, либо Th9, либо Th22, либо Th fn – в зависимости от типа патогена и наиболее оптимального для данного патогена типа иммунного ответа (целью иммунного ответа является элиминация патогена из организма).

После дифференцировки Т наивного хелпера (Th0) в один из перечисленных типов хелперов, строго регламентируется тип синтезируемых каждым типом хелперов цитокинов. По профилю продуцируемых цитокинов выделяют следующие субпопуляции CD 4+ лимфоцитов:

Th1, Th2, Th 17, Th fn, Th 9, Th 22, а также индуцибельные регуляторные Т-клетки -iTreg

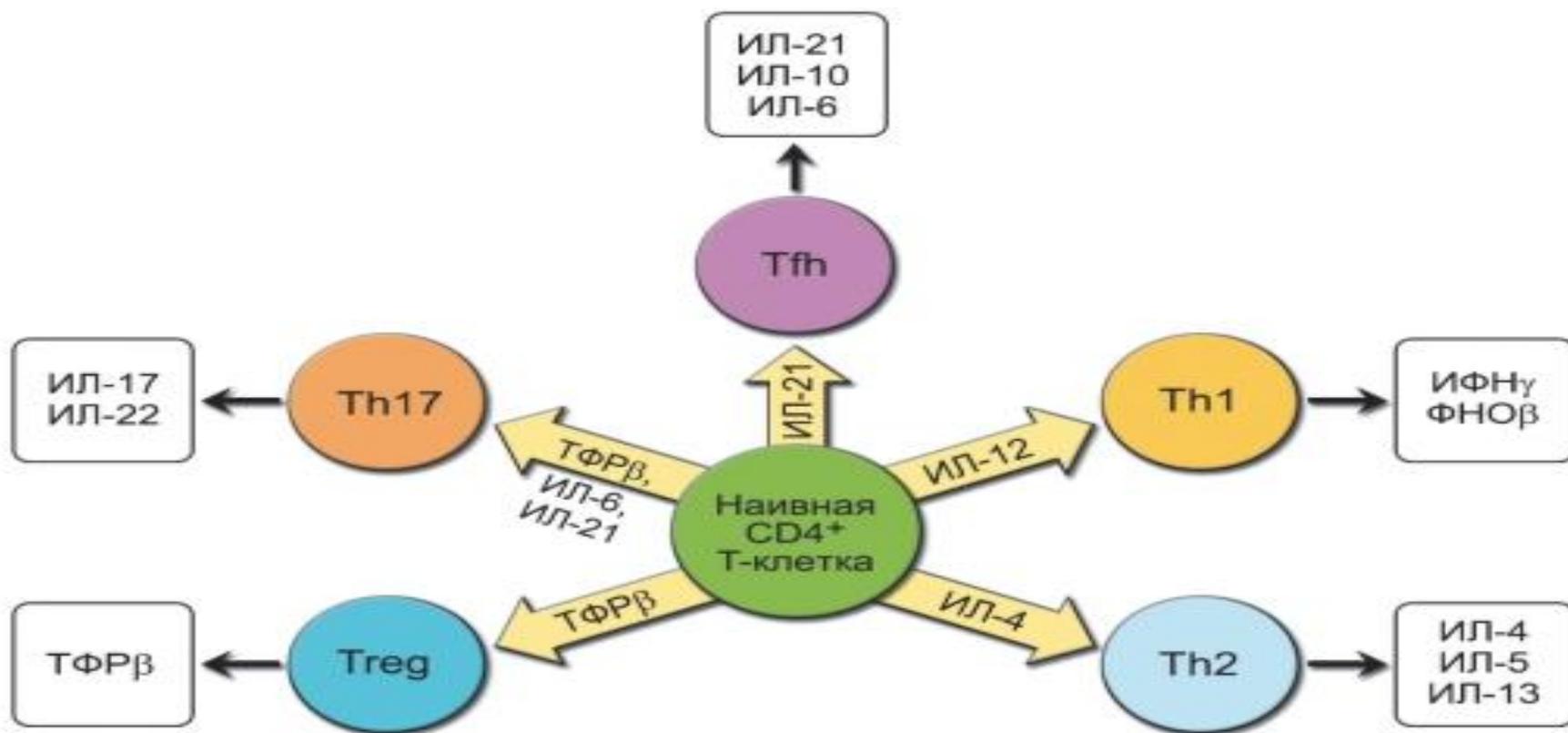
Цитокины ДК в регуляции функций Т-хелперов по Akdis M. et al., 2012



Цитокины ДК:	IL-21, IL-18, IL-27	IL-4	IL-4, TGF- β	TGF- β , IL-6, IL-1 β , IL-21, IL-23	TGF- α , IL-6	IL-21 Bcl-6
функции	ответ на внутриклеточные патогены	ответ на гельминты, атопия, эозинофильное воспаление	продукция слизи, тканевое воспаление	ответ на внеклеточные патогены, нейтрофильное воспаление	тканевое воспаление	гуморальный ответ-синтез антител
Цитокины Th:	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33	IL-9, IL-10	IL-6, IL-8, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26	IL-22	IL-21

Сравнение гуморального и клеточного иммунных ответов

1. Гуморальный иммунный ответ : Th0 (наивные) мигрируют в лимфоузлы , где под влиянием IL-21, синтезируемого дендритными клетками, превращаются в Tfh (Т хелперы фолликулярные), запускающие гуморальный ответ



Этапы гуморального иммунного ответа:

1. Роль дендритных клеток (ДК) – презентация антигена Т-лимфоцитам, костимуляция

Проникновение антигена в организм вызывает созревание дендритных клеток (ДК).

ДК захватывают антиген и через афферентный лимфатический сосуд мигрируют в Т-зону лимфатического узла, где ДК экспрессируют АГ - пептиды в молекулах МНС II класса и начинают усиленную продукцию хемокинов, привлекающих в ЛУ наивные Т лимфоциты (Th0).

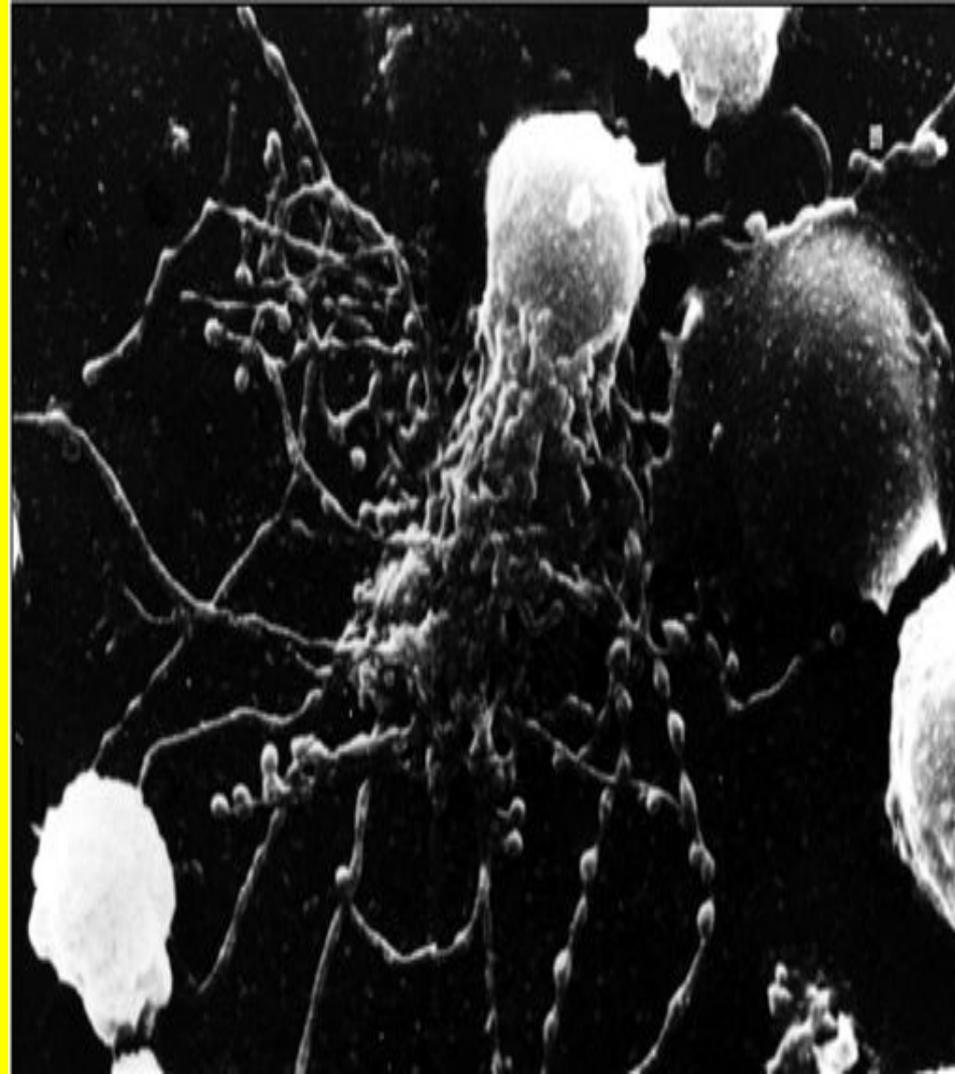
Под действием хемокинов, синтезируемых дендритными клетками, наивные Т-лимфоциты устремляются навстречу ДК- в лимфоузел, где и происходит распознавание комплекса АГ – пептид - МНСII на мембране ДК, с помощью TCR (Т клеточных рецепторов) наивных Т-лимфоцитов.

Распознавание сопровождается экспрессией костимулирующих молекул на Т-лимфоците и на ДК (CD28-CD80/86 и других).

2. Контакт между антигенпрезентирующей ДК и наивным CD4⁺ лимфоцитом (Th0) в лимфоузле – образование антигенспецифичных клонов Tfn (фолликулярных Т хелперов) под влиянием ИЛ-21.

Контакт между антигенпрезентирующей ДК и наивным CD4⁺ лимфоцитом (Th0) продолжается, как минимум, 6 часов.

В результате презентации антигена и костимуляционных взаимоотношений происходит активация и пролиферация избранных клонов Т фолликулярных хелперов (рецепторы которых распознали антиген)- Tfn.



3. Наивный В лимфоцит тоже является АПК

Наивные В- клетки распознают растворимый или связанный с клеточной поверхностью, например макрофага, антиген (тот же самый АГ, только другие его эпитопы) с помощью В-клеточного рецептора (BCR).

После этого В-лимфоциты интернализируют и процессируют этот антиген и экспрессируют комплекс АГ –пептид – МНС II на поверхностную мембрану.

Такое взаимодействие антигена с BCR приводит к активации В-клеток, повышению экспрессии костимулирующих молекул и перемещению активированных В клеток к границе с Т-зоной лимфоузла- навстречу к фолликулярному Т хелперу (T_{fh}), распознавшему с помощью ДК этот же антиген (возможно, другой его эпитоп).

4.«Моногамный контакт»: В лимфоцит - T_{fh}

На границе Т- и В-зон лимфоузла происходит первое распознавание комплекса антигенный пептид - МНСII на поверхности активированных В-клеток с помощью TCR активированных T_{fh} (Т хелперов фолликулярных).

Контакт осуществляется между одной В- и одной Т-клеткой -«МОНОГАМНЫЙ КОНТАКТ»,
продолжается этот контакт около 1 часа,
в течение этого времени В-клетка активно «ведет за собой» контактирующую с ней Т-клетку в лимфоидный фолликул- для запуска гуморального ответа на этот антиген.

5. Первичный иммунный ответ

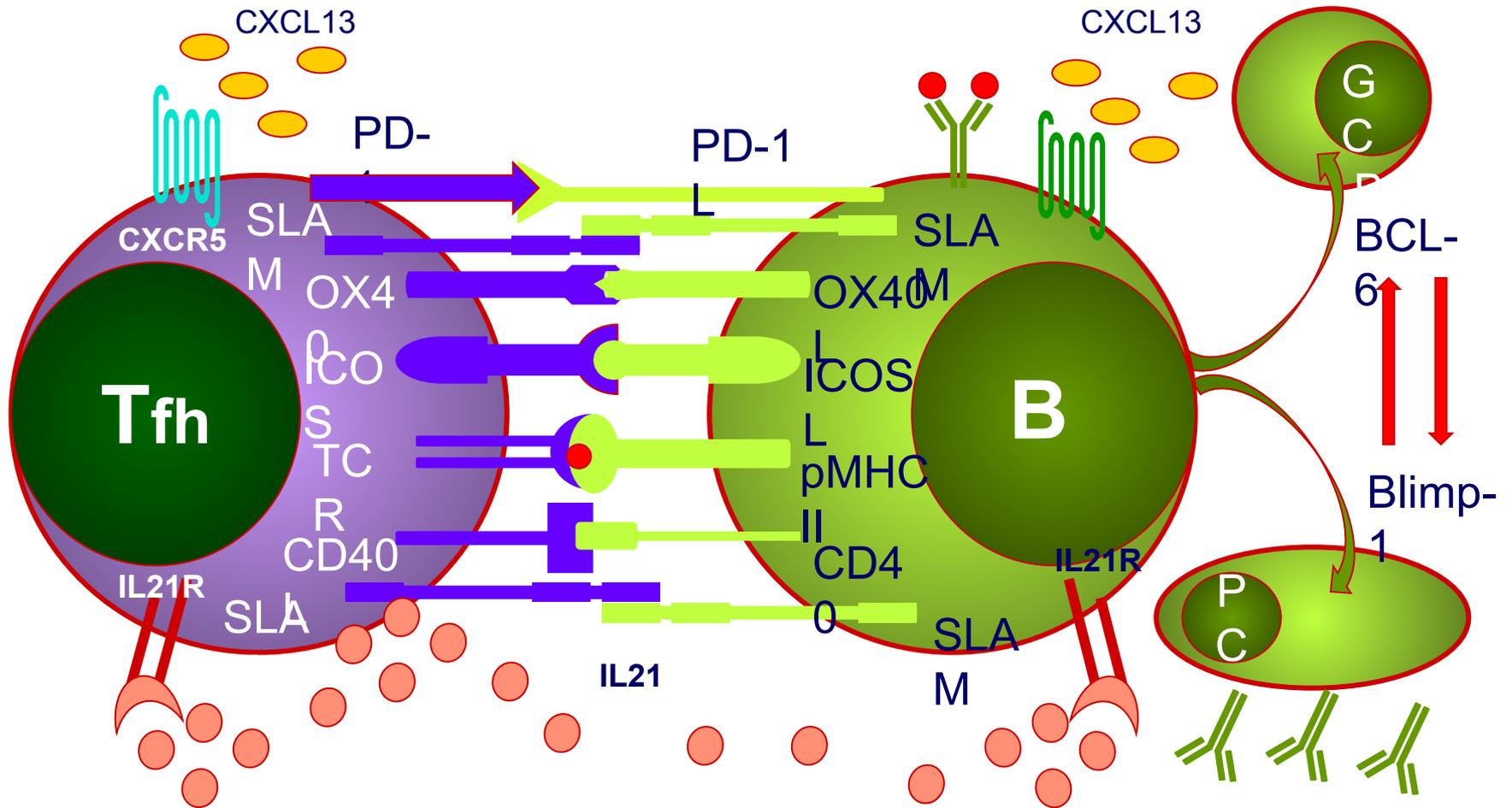
В результате **контакта активированных В-лимфоцитов и Tfh** происходит дальнейшая дифференцировка В-клеток в 2-х направлениях-превращение в:

- **короткоживущие плазматические клетки** (большинство клеток), или в
- **долгоживущие клетки памяти** – V_m (В - memory) зародышевых центров

Плазматические клетки при первичном ответе синтезируют антитела с неизменным, не прошедшим гиперсоматической мутации антигенсвязывающим регионом – то есть **низкоаффинные антитела**.

Переключение изотипов при первичном ответе может происходить, однако антитела, образующиеся в результате первичного иммунного ответа, представлены в основном IgM (в небольших количествах могут также синтезироваться IgG, IgA или IgE).

«Моногамный контакт»: В лимфоцит -T fh

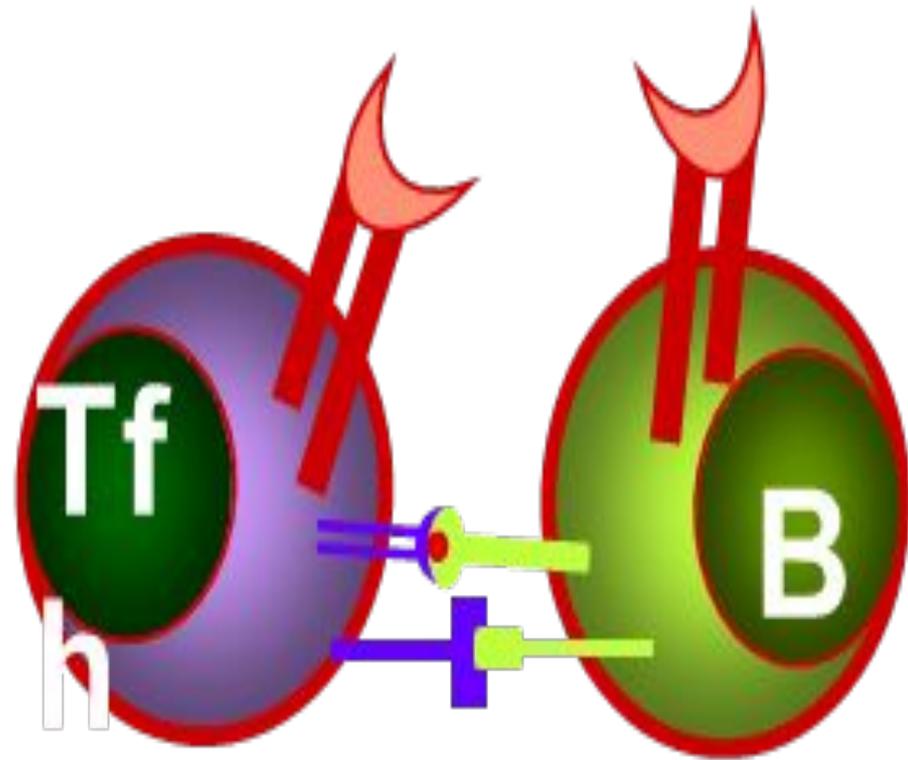


Первичный иммунный ответ: роль Tfh (фолликулярных Т хелперов)

На территории лимфоидного фолликула и развивающегося из него зародышевого центра под контролем Tfh

происходит :

- 1) первичное распознавание антигена;
- 2) селекция и выживание В-клеток зародышевого центра;
- 3) дифференцировка В-клеток либо в короткоживущие плазматические клетки либо в В-клетки памяти зародышевых центров.



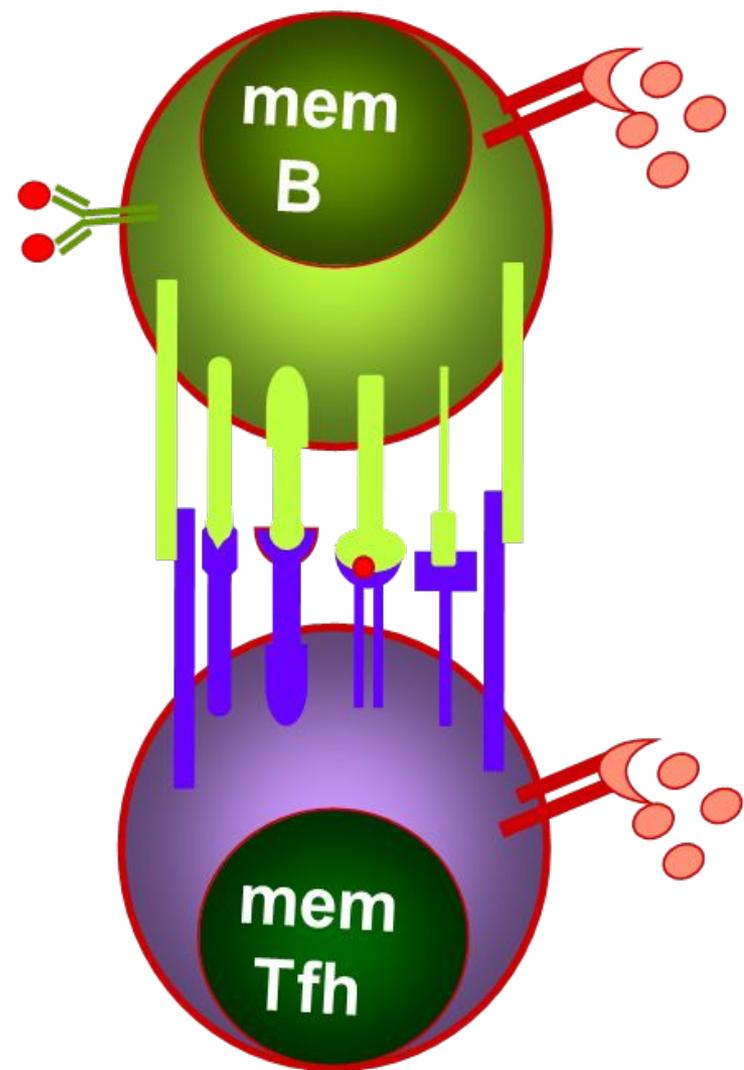
CD40L-CD40

Вторичный иммунный ответ (повторное попадание антигена, на который уже сформированы клетки памяти): роль Tfh памяти и B_m

На территории лимфатического узла долгоживущие Tfh памяти контролируют:

- 1) экспансию B_m ;
- 2) быструю дифференцировку B_m в плазматические клетки при повторном введении этиологически значимого антигена.

Результатом вторичного ответа является синтез высокоаффинных антител разных классов плазматическими клетками, в которые превращаются В клетки памяти при повторном контакте с антигеном.



6. Вторичный иммунный ответ: после повторного проникновения антигена в организм «работают» клетки памяти - memory Tfh (Т хелпер фолликулярный памяти) и B memory (В клетка памяти), ответ развивается значительно быстрее, чем первичный; антитела -высокоаффинные

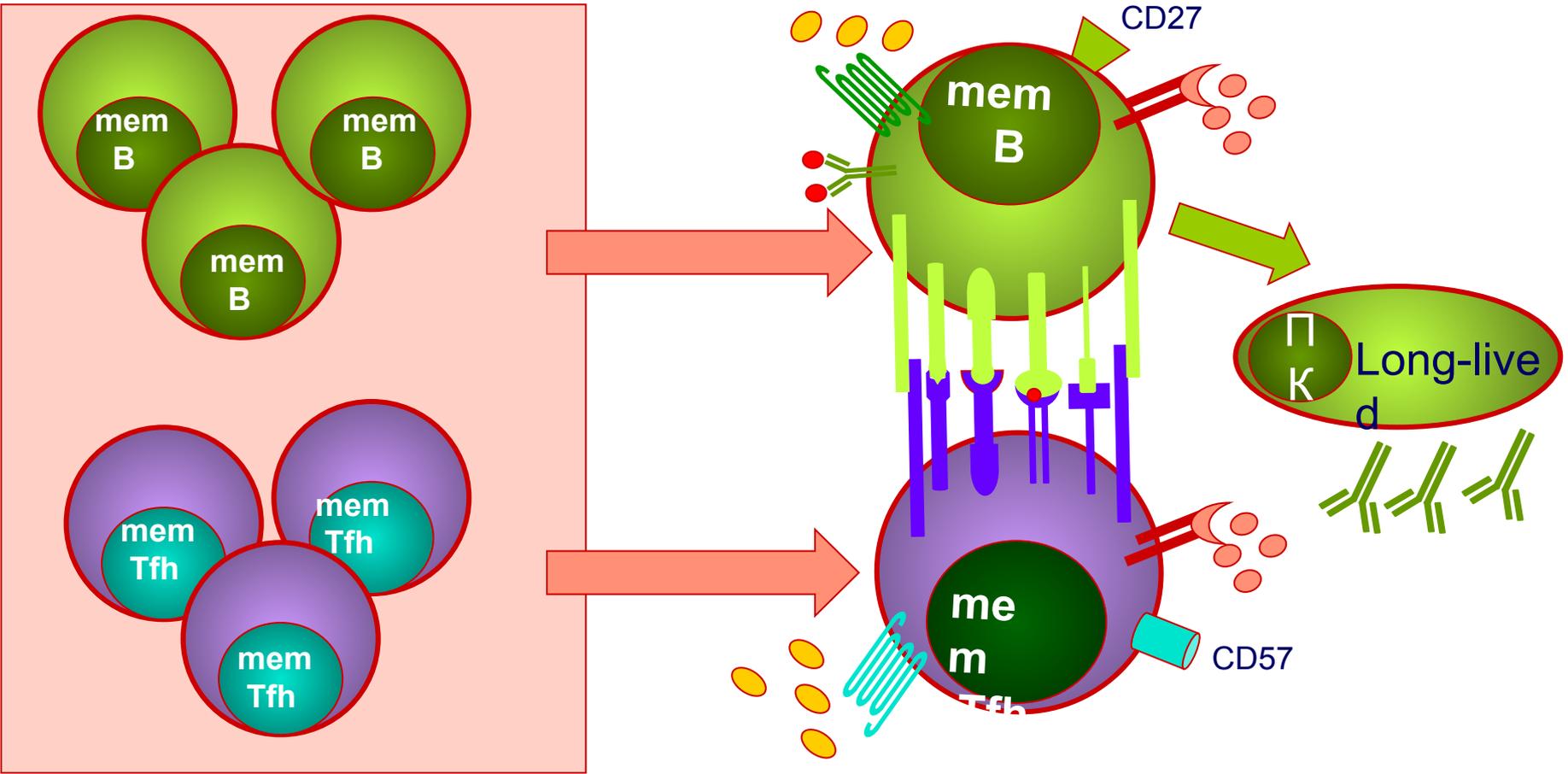
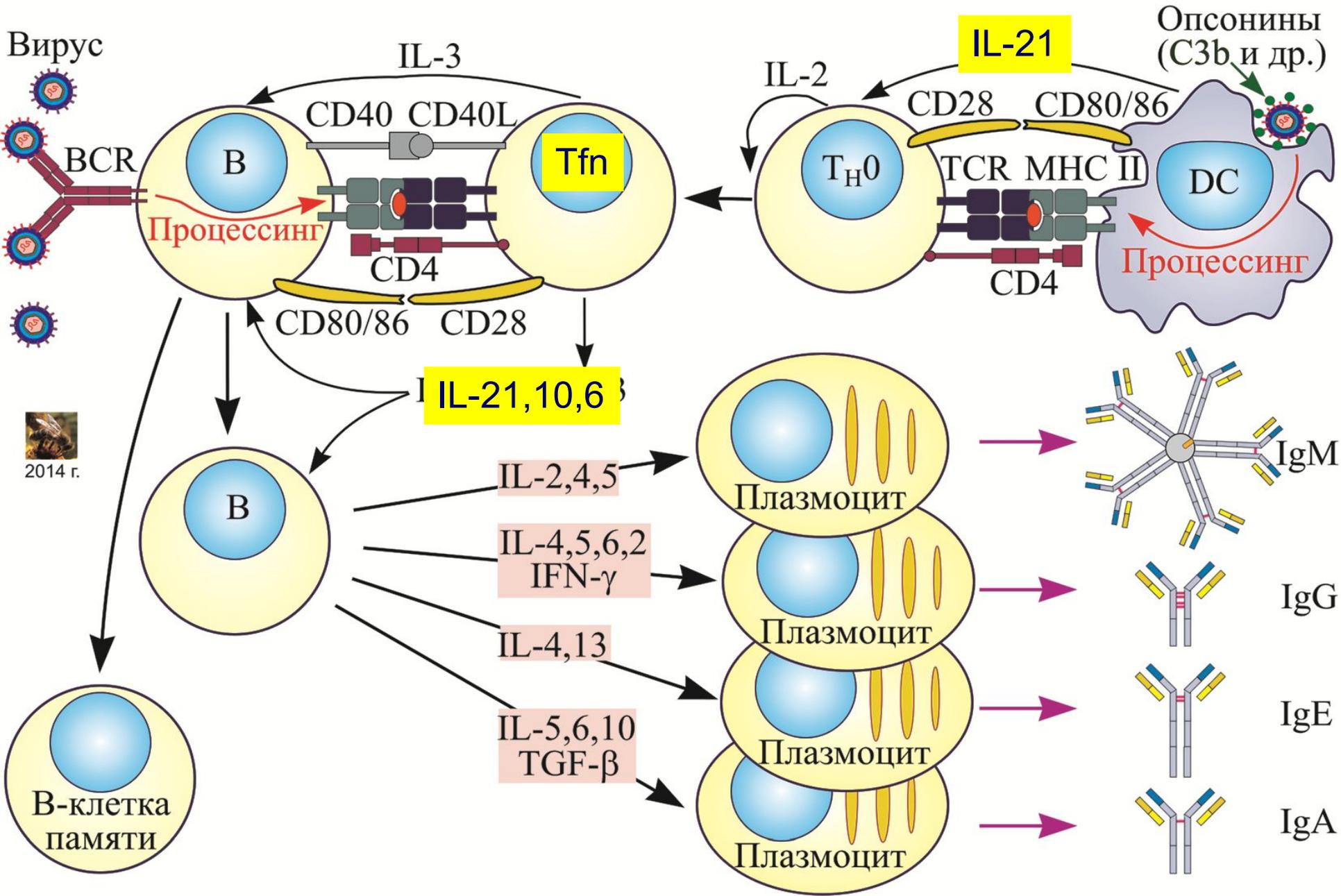
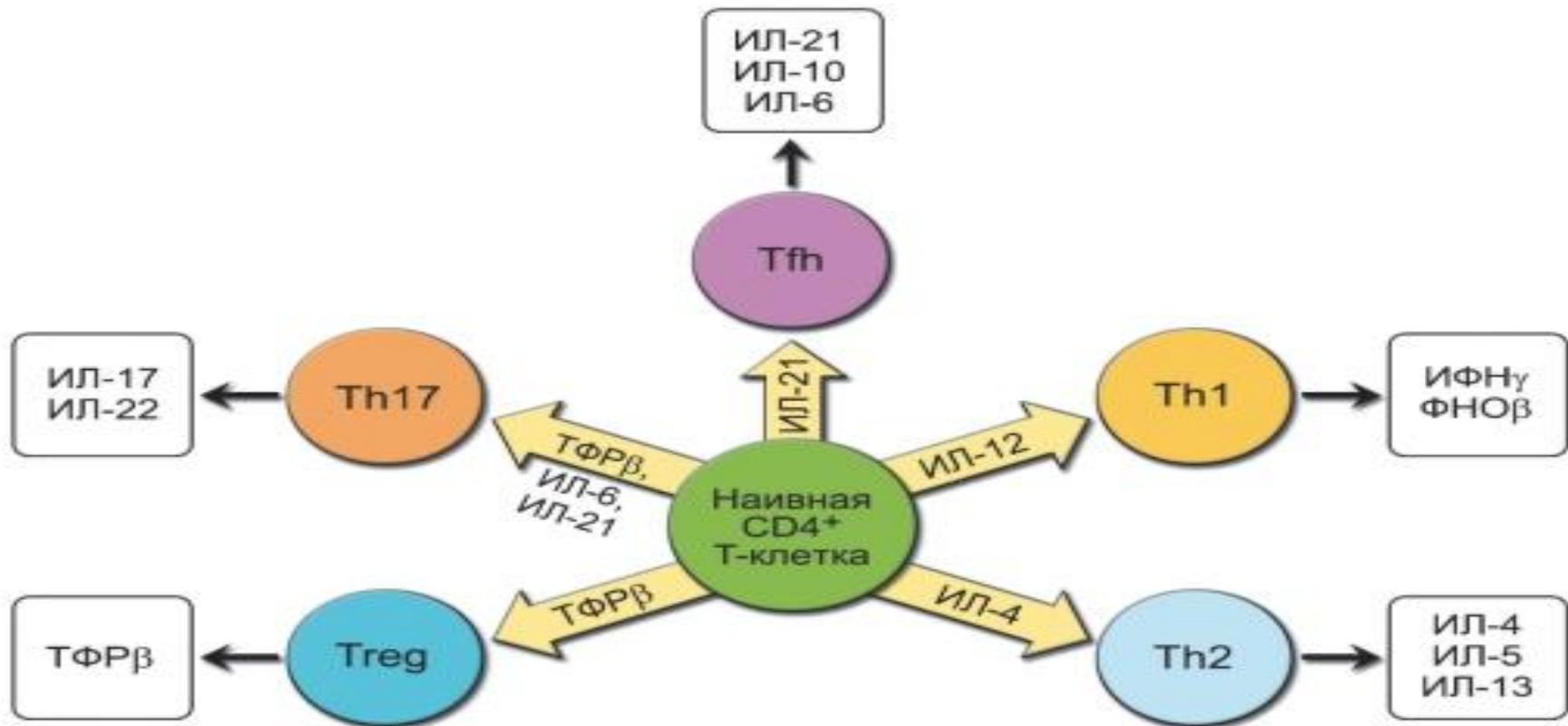


Схема гуморального иммунного ответа

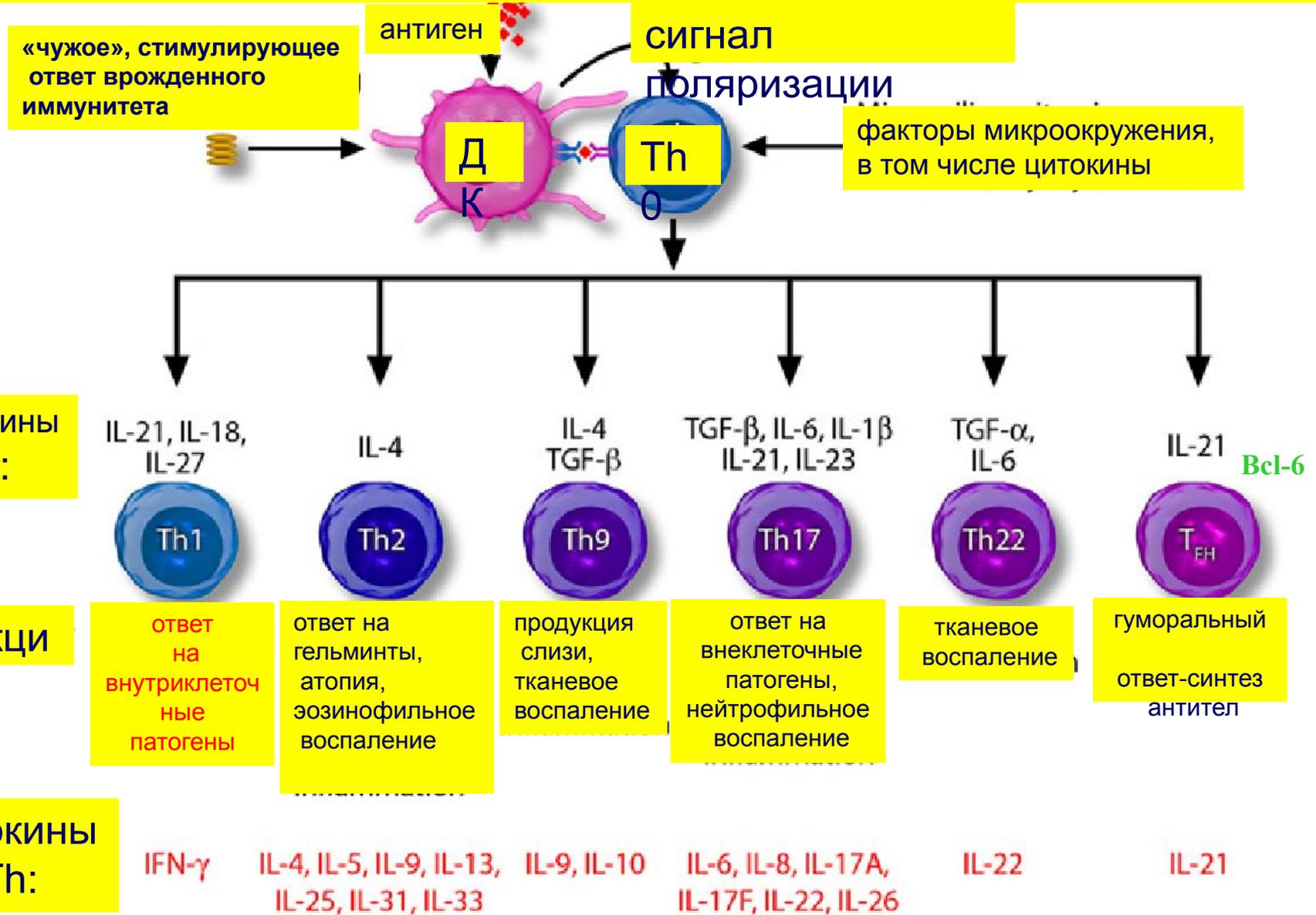


Сравнение гуморального и клеточного иммунных ответов

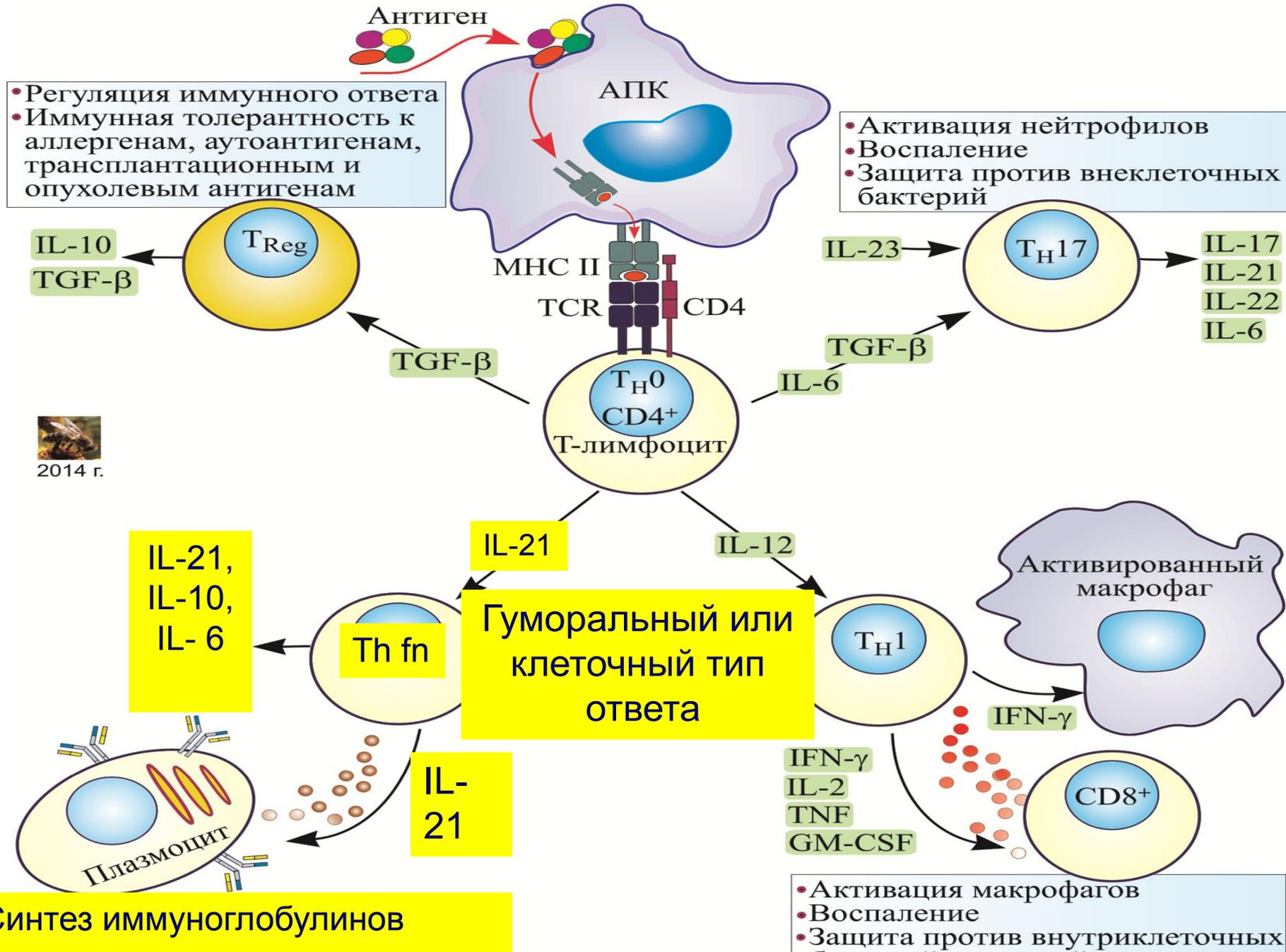
2. Клеточный иммунный ответ : Th0 (наивные) мигрируют в лимфоузлы , где под влиянием IL-12, синтезируемого дендритными клетками, представляющими внутриклеточный антиген, превращаются в Th1 (Т хелперы 1 типа), синтезирующие интерферон-гамма и запускающие клеточный иммунный ответ



Цитокины ДК в регуляции функций Т-хелперов по Akdis M. et al., 2012



Разные типы иммунных ответов



Клеточная цитотоксичность - ответ CD8+ Т лимфоцитов на внутриклеточные патогены

Клеточная цитотоксичность развивается в ответ на внутриклеточные патогены, локализованные **в цитозоле** клетки: например, вирусные белки

Эффекторы цитотоксического ответа - CD8+ цитотоксические Т лимфоциты-осуществляют **двойное распознавание АГ** (или распознавание «чужого»-АГ в «своем» - в молекуле МНС) :

Т клеточный рецептор распознает антигенные фрагменты, представляемые антигенпрезентирующими клетками в молекуле МНС I класса, корецептор CD8+ Т- цитотоксического лимфоцита распознает молекулу МНС I класса.

Стадии развития цитотоксического (CD8+) иммунного ответа:

1. Индуктивная стадия (запуск ответа) роль ДК

Дендритные клетки (ДК) после взаимодействия с патогеном:

- активируются
- мигрируют в лимфу
- превращаются в вуалевые клетки
- осуществляют процессинг антигена
- с током афферентной лимфы попадают в Т-зависимые зоны лимфатических узлов

- превращаются в интердигитальные дендритные клетки, способные к презентации антигенных пептидов в молекулах МНС I или МНСII
- начинают синтезировать хемокины, привлекающие в ЛУ наивные Т-лимфоциты

Стадии развития цитотоксического (CD8+) иммунного ответа:

1. Индуктивная стадия (запуск ответа), роль ДК

По градиенту хемокинов в Т-зоны лимфатического узла с током крови прибывают рециркулирующие пока еще «наивные» (т.е. еще не встретившие «свой антиген») Т-лимфоциты – хелперы (CD4 +) и Т-цитотоксические (CD8 +).

Между ДК и Т-лимфоцитами, узнавшими «свой антиген» в молекулах МНС I или МНСII классов на поверхности ДК, формируется иммунологический синапс, имеющий сложную организацию.

Строение иммунологического синапса: 3 зоны контактов между АПК и Т лимфоцитами

СИГНАЛ 1
(антигенное
распознавание):
группа
взаимодействующих
молекул на АПК и Т
лимфоците,
обеспечивающих
распознавание
антигена Т-
цитотоксическим
лимфоцитом:

- Со стороны дендритной
клетки :
фрагмент антигена,
упакованный в молекулу
МНС I класса.
- Со стороны Т-
цитотоксического
лимфоцита:
ТсR (Т-клеточный рецептор) в
комплексе с молекулой CD 3
и корецептором CD 8.

Строение иммунологического синапса: 3 зоны контактов между АПК и Т лимфоцитами

СИГНАЛЫ 2 И 3:

Группа молекул,
обеспечивающих
костимулирующие
взаимодействия:

АПК дополнительно
стимулирует
(костимулирует)
Т-лимфоциты,
распознавшие
антигенный пептид

- Со стороны дендритной клетки :
экспрессия молекул
CD 40L (лиганд)
CD 80 или CD 86
- Со стороны Т-лимфоцита:
экспрессия молекул
CD 40 и
CD 28

СИГНАЛ 2 (пролиферация): CD 80 или CD 86 (ДК) и CD 28 (Т-л)

Взаимодействие молекул **CD 80** или **CD 86** на дендритной и **CD 28** на Т-лимфоците приводит к:

- активации Т- лимфоцита
- запуску экспрессии в Т – лимфоците генов **ИЛ-2**
- запуску экспрессии в Т – лимфоците генов α - цепи рецептора к **ИЛ-2**.

синтезу α - цепи **ИЛ-2** –рецептора и экспрессии ее на поверхность клетки

- синтезу **ИЛ-2**

Взаимодействие высокоаффинного **ИЛ-2** –рецептора на поверхности Т-лимфоцита с **ИЛ-2** приводит к запуску процесса **пролиферации**

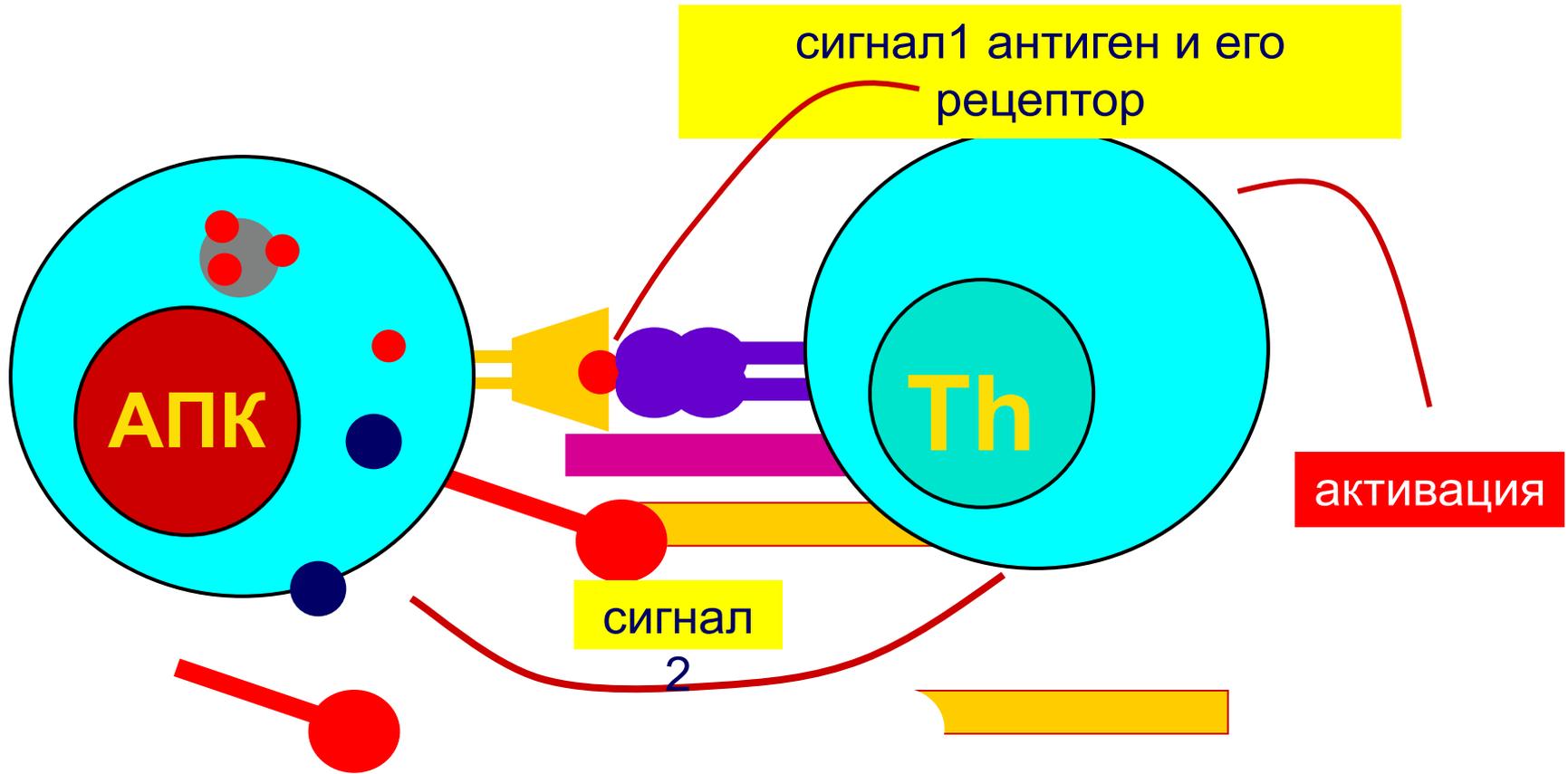
Т лимфоцита – то есть к **клональной экспансии** отобранных клеток

СИГНАЛ 3 (дифференцировка): CD 40 (ДК) и CD 40L (Т-л)

Взаимодействие молекул CD40 поверхностной мембране дендритных клеток с CD40 L (лигандами) на поверхностной мембране Т-лимфоцита приводит к активации дендритной клетки и синтезу ИЛ-12.

Синтезируемый дендритными клетками ИЛ-12 приводит к активации Т наивных (Тн 0) лимфоцитов и способствует их дифференцировке в Т хелперы 1 типа (Тн1), синтезирующие ИЛ-2, интерферон-гамма и другие цитокины.

Презентация антигена - Т клетки костимулированы



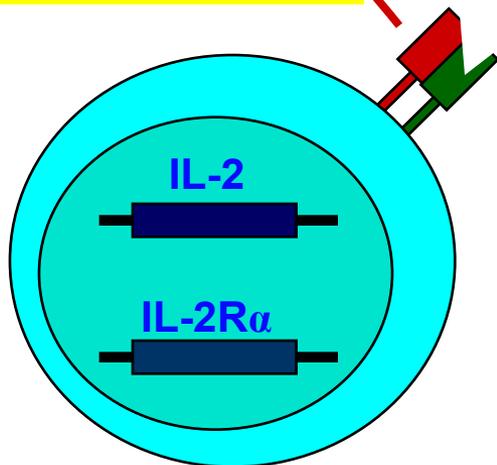
члены семейства B7 (CD80 и CD86)

CD2

Костимулирующие молекулы экспрессируются на большинстве АПК

Механизм костимуляции Т клеток сигналом 2

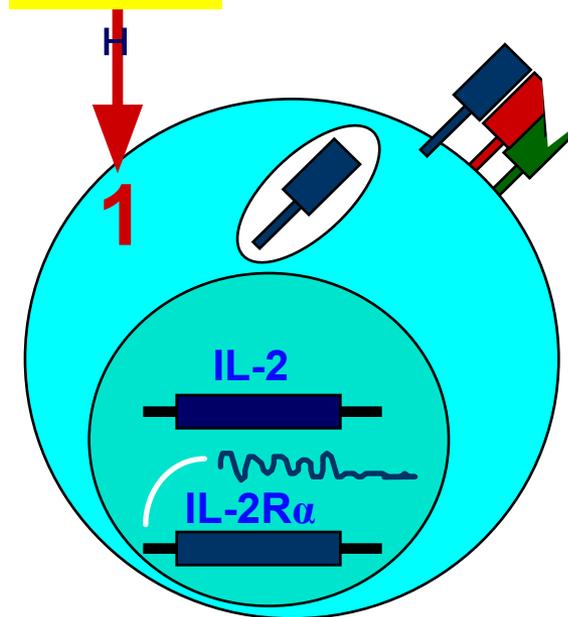
низкоаффинный
IL-2 рецептор



Покоящаяся Т клетка

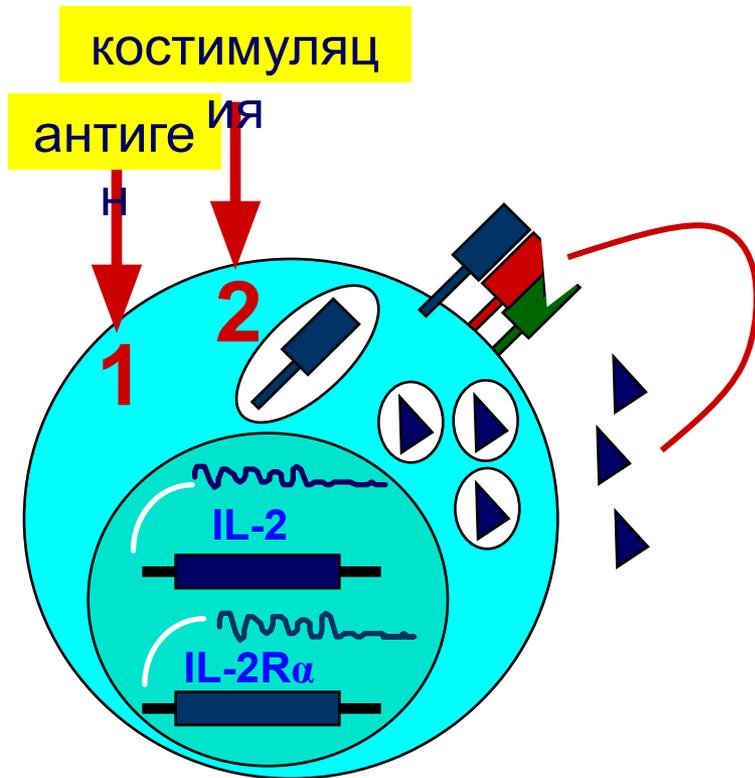
экспрессия
 β и γ цепей IL-2
рецептора, но не α цепи

антиген



сигнал 2 приводит к активации
гена α цепи IL-2 рецептора.
 α цепь превращает IL-2R
в высокоаффинную форму

Механизм костимуляции Т клеток



сигнал 2
активируются факторы AP-1
и NFκ-B и повышают
транскрипцию гена IL-2
троекратно,
стабилизируют и повышают
время полужизни мРНК IL-2 в
20-30 раз, продукция IL-2 в
целом повышается более,
чем в 100 раз

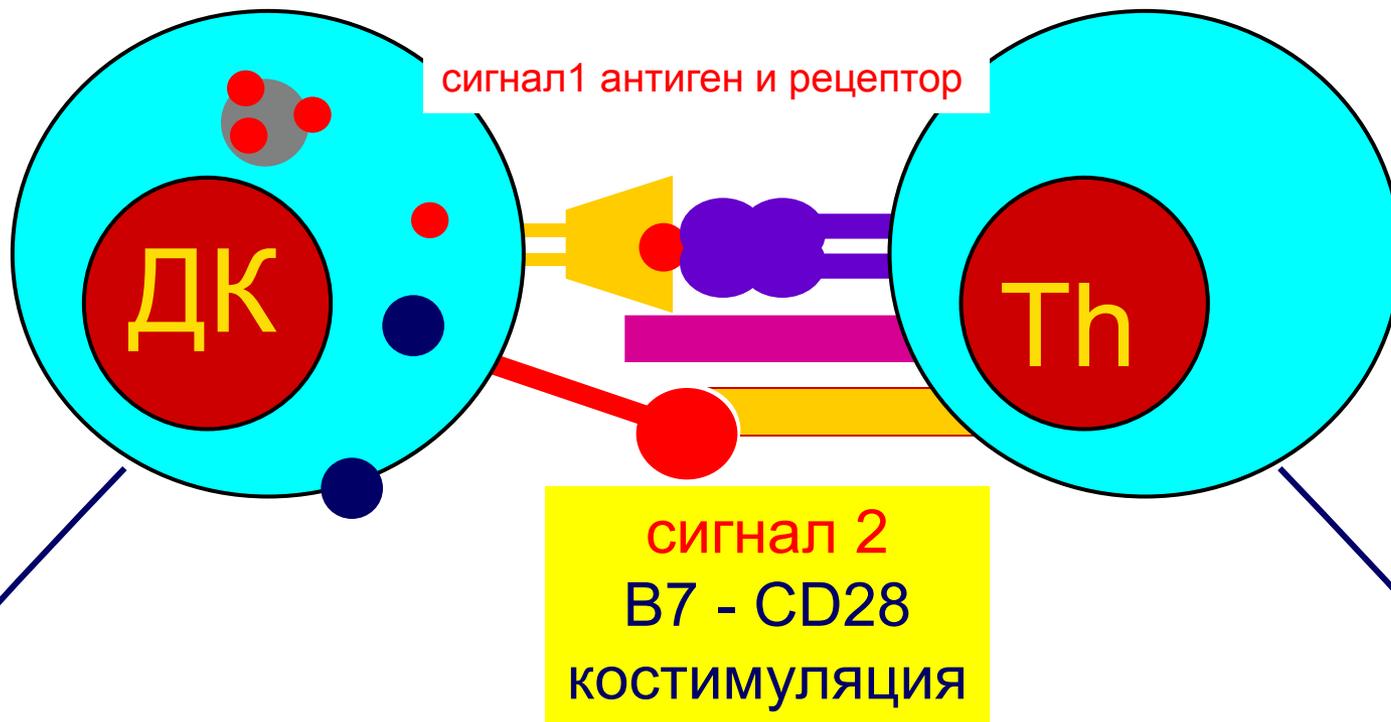
Иммunosuppressивные препараты подтверждают важность IL-2 в иммунных ответах: циклоsporин ингибирует синтез IL-2, тормозит Т клеточный сигналинг, рапамицин ингибирует IL-2R сигналинг.

Анергия (неотвечаемость) развивается при отсутствии сигналов костимуляции

Если Т клетка получает только СИГНАЛ 1 от АПК (антиген+МНС, который распознается Т клеточным рецептором), но при этом Т клетка не получает костимулирующие СИГНАЛЫ 2 и 3 от АПК, то Т клетка не способна к активации, пролиферации, дифференцировке и клональной экспансии.

Отсутствие экспрессии костимулирующих молекул антигенпрезентирующими клетками приводит к тому, что иммунный ответ не развивается (это является одним из механизмов формирования периферической толерантности к антигенам).

Сигналы 1, 2 и 3

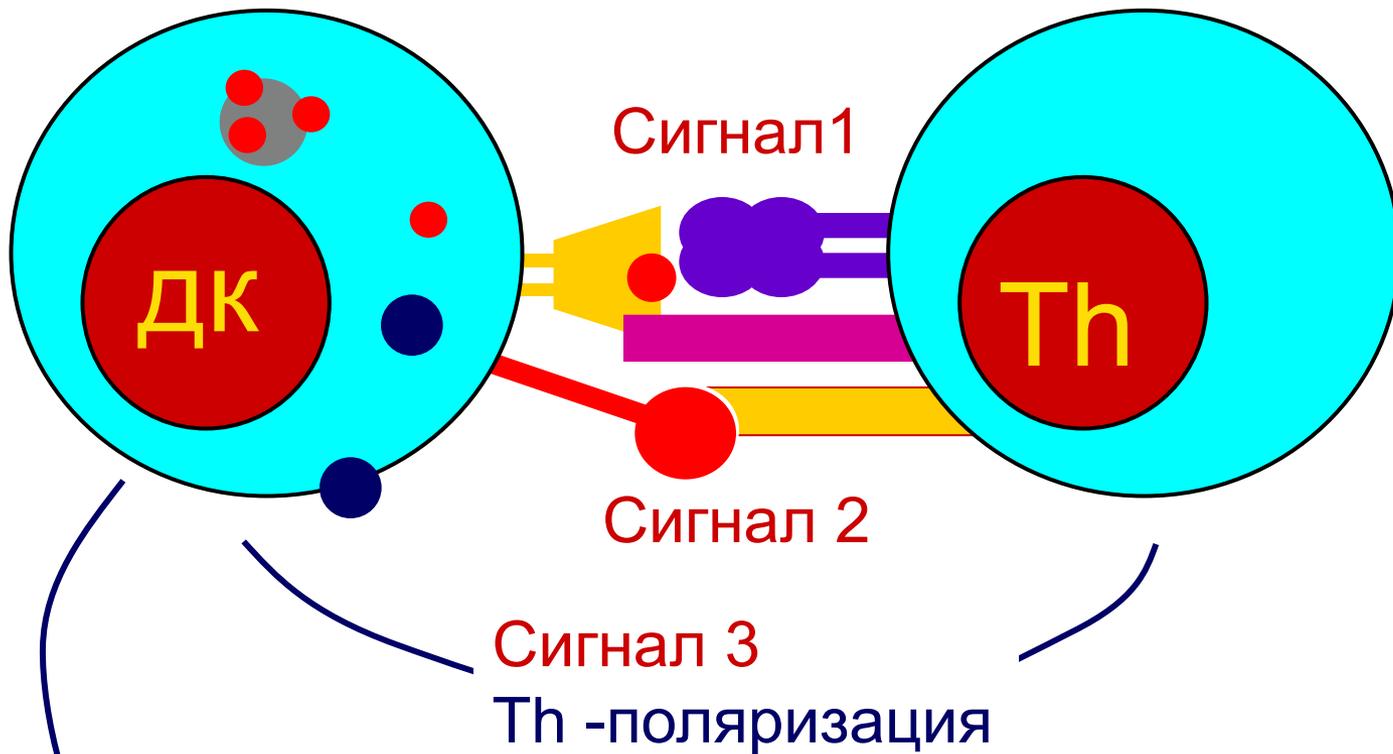


Сигналы 1 и 2 активируют пролиферативные и эффекторные свойства Т клеток

Но кто направит тип ответа = Th1?

Сигнал 3 – поляризованные патогеном ДК

Поляризация ответа



Интеграция сигналов от антигенов и внеклеточного окружения поляризует ДК. ДК синтезирует цитокины, определяющие тип ответа т-хелперов- сигнал 3.

Виды клеточного иммунного ответа в зависимости от типа внутриклеточного паразитирования патогенов (вирусы или внутриклеточно-паразитирующие бактерии)

Вирусы -
цитотоксический
тип ответа

Клетки
организма-
хозяина,
пораженные
вирусами,
уничтожаются
цитотоксичес-
кими Т
лимфоцитами,
макрофаги
фагоцитируют
остатки клеток

Внутриклеточные бактерии - воспалительный тип
ответа (ГЗТ-гиперчувствительность замедленного
типа)

- Макрофаги, фагоцитировали бактерии, которые препятствуют слиянию фагосомы с лизосомой, и паразитируют внутри макрофагов (в вакуолях).
- Т хелперы 1 типа «помогают» макрофагам интерфероном-гамма активировать оксидативный и протеолитический потенциал, уничтожить бактерии, однако :
- гиперактивированные интерфероном-гамма макрофаги разрушают не только бактерии, но и окружающие ткани-начинается воспалительный ответ (ГЗТ), гранулеобразование.

Этапы взаимодействия ДК с наивным Т-хелпером(Th0) в Т-клеточной зоне лимфоузла: образование Th1

1. Происходит взаимодействие: комплекса МНС II - антигенный пептид на поверхности дендритной клетки с корцептором CD4 и с комплексом TcR/CD3 на поверхности наивного Т-хелпера (Th 0).

2. ДК активируются и начинают синтезировать цитокины - ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-27, которые вместе с ИФН- γ способствуют дифференцировке наивного Т хелпера в Т хелпер 1 типа (Th 0 превращается в Th 1).

Помощь Т-хелперов 1 типа CD8+ лимфоцитам в Т-клеточной зоне лимфоузла

Роль ИЛ-2

Активированные Th 1 начинают продуцировать **ИЛ-2**, это приводит к активации CD8+ лимфоцита, экспрессии на его поверхности α –цепи рецептора к **ИЛ 2**, синтезу **ИЛ-2**, связыванию **ИЛ-2** с **рецептором**, к пролиферации CD8+ Т-лимфоцита (то есть к его **клональной экспансии**).

Роль интерферона-гамма

Активированные Th 1 начинают продуцировать **интерферон-гамма**, способствующий активации цитотоксических свойств CD8+ Т лимфоцитов, их дифференцировке в эффекторные клетки-киллеры.

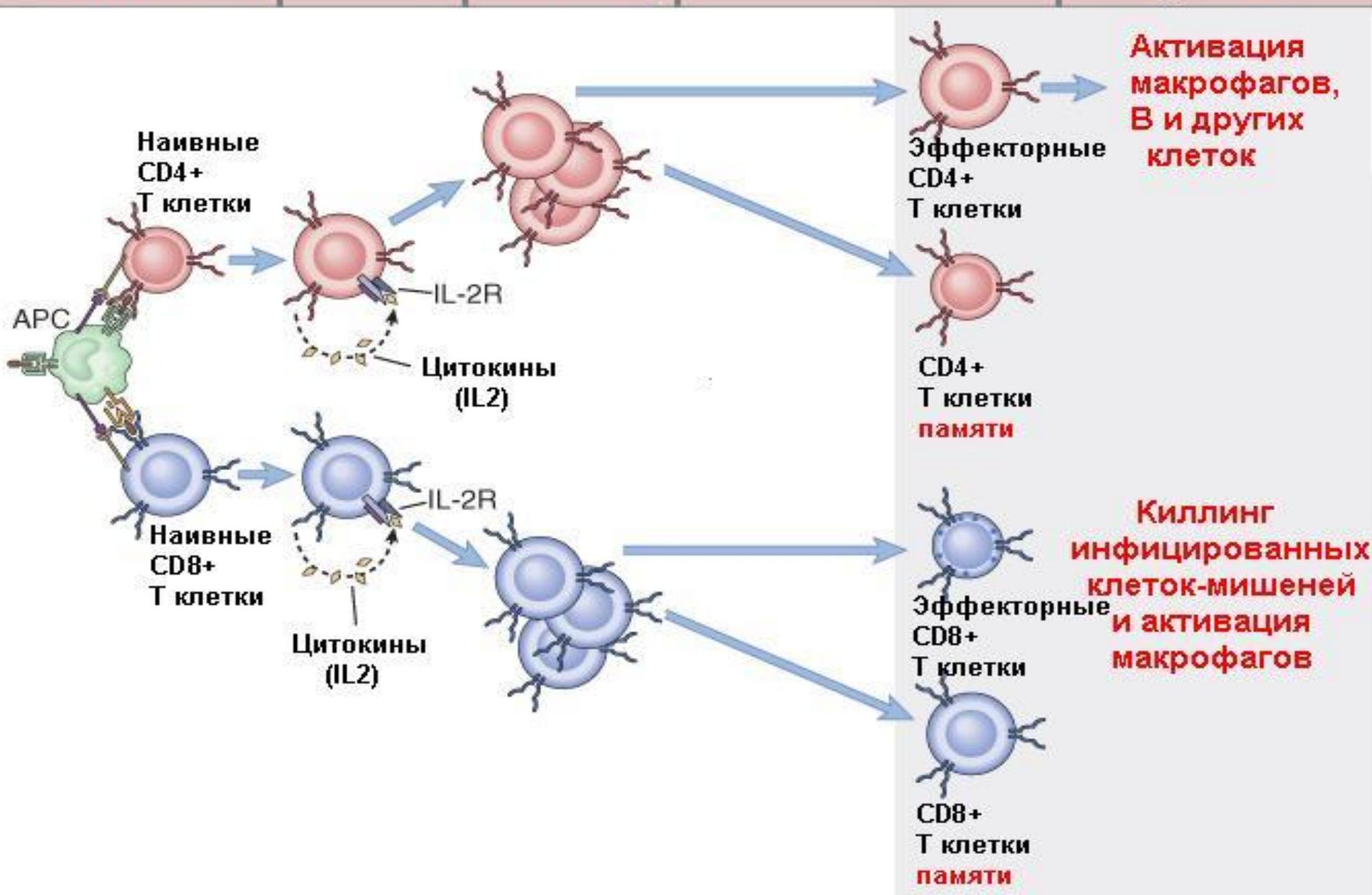
Распознавание антигена

Активация

Клональная экспансия

Дифференцировка

Эффекторные функции



Стадии развития цитотоксического (CD8+) ответа: эффекторная стадия – механизмы киллинга пораженных вирусами клеток – мишеней

Киллинг (цитолиз) инфицированных внутриклеточными патогенами клеток-мишеней зрелыми цитотоксическими Т лимфоцитами (CTL) происходит посредством 3 –х механизмов:

1. Перфорин-гранзимовый механизм цитотоксичности

Перфорины – белки, содержащиеся в гранулах цитотоксических Т лимфоцитов. После деграгуляции перфорины встраиваются в мембрану клеток-мишеней и образует каналы (поры).

Через образовавшиеся каналы в клетки-мишени из гранул цитотоксических Т лимфоцитов проникают ферменты – **гранзимы**, запускающие апоптоз клетки-мишени.

Эффекторная стадия цитотоксического ответа: механизмы цитотоксичности CTL

2. Fas –опосредованный апоптоз

На мембране клетке-мишени экспрессируется рецептор «готовности к смерти» - FasR.

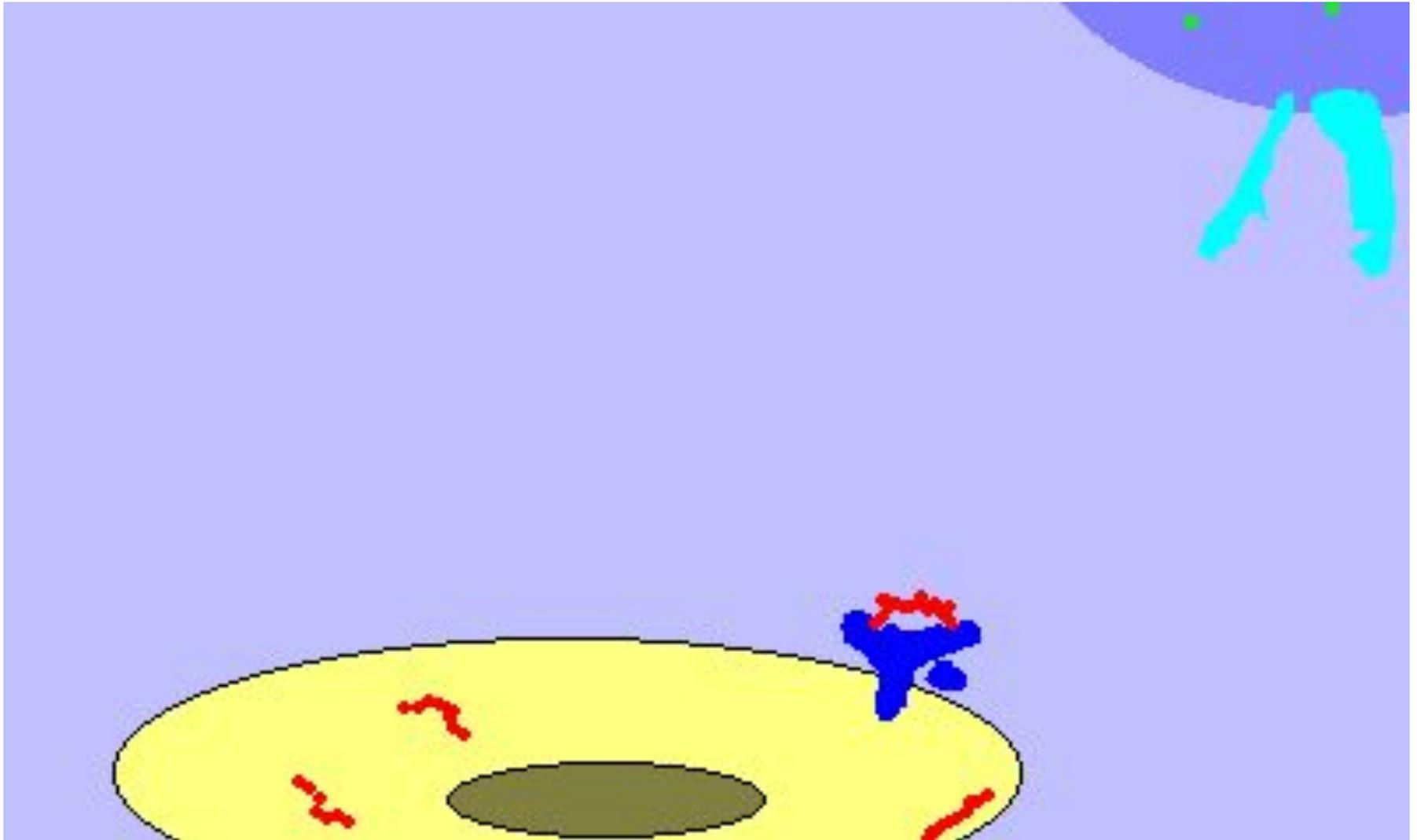
Цитотоксический Т лимфоцит экспрессирует Fas-лиганд. При связывании FasR с Fas-лигандом в клетку-мишень идет сигнал, активирующий каспазы, что приводит к апоптозу клетки -мишени.

3. Цитокиновый механизм цитотоксичности: роль ФНО-α

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), синтезируемый цитотоксическими Т-лимфоцитами, взаимодействует с рецепторами к ФНО-α на клетке-мишени.

Сигнал апоптоза передается через домен смерти рецептора ФНО-α и приводит к активации каспаз и к апоптозу клетки-мишени.

Т-киллер убивает клетку, на поверхности которой презентирован ассоциированный с МНС-I антиген, к которому комплементарен Т-клеточный рецептор киллера



Заключительный этап цитотоксического (CD8+) иммунного ответа: клетки памяти

Через 7-10 дней после распознавания антигена эффекторы цитотоксического ответа - CTL подвергаются апоптозу.

Остается популяция клеток памяти, способных при повторном попадании в организм антигена становиться T цитотоксическими эффекторами и осуществлять быстрый цитолиз мишеней.

Т h1 –опосредованный воспалительный ответ на внутриклеточно-паразитирующие в макрофагах патогены

Т h1 –опосредованный воспалительный ответ осуществляет защиту от **внутриклеточных патогенов, локализованных в гранулах фагоцитов (микобактерии, простейшие, грибы).**



Макрофагам, нагруженным патогенами, которые макрофаги не в состоянии «переварить», необходима помощь Т хелперов 1 типа, синтезирующих сильнейший активатор макрофагов - интерферон-гамма (IFN γ)

Краткая характеристика T h1 – опосредованного воспалительного ответа

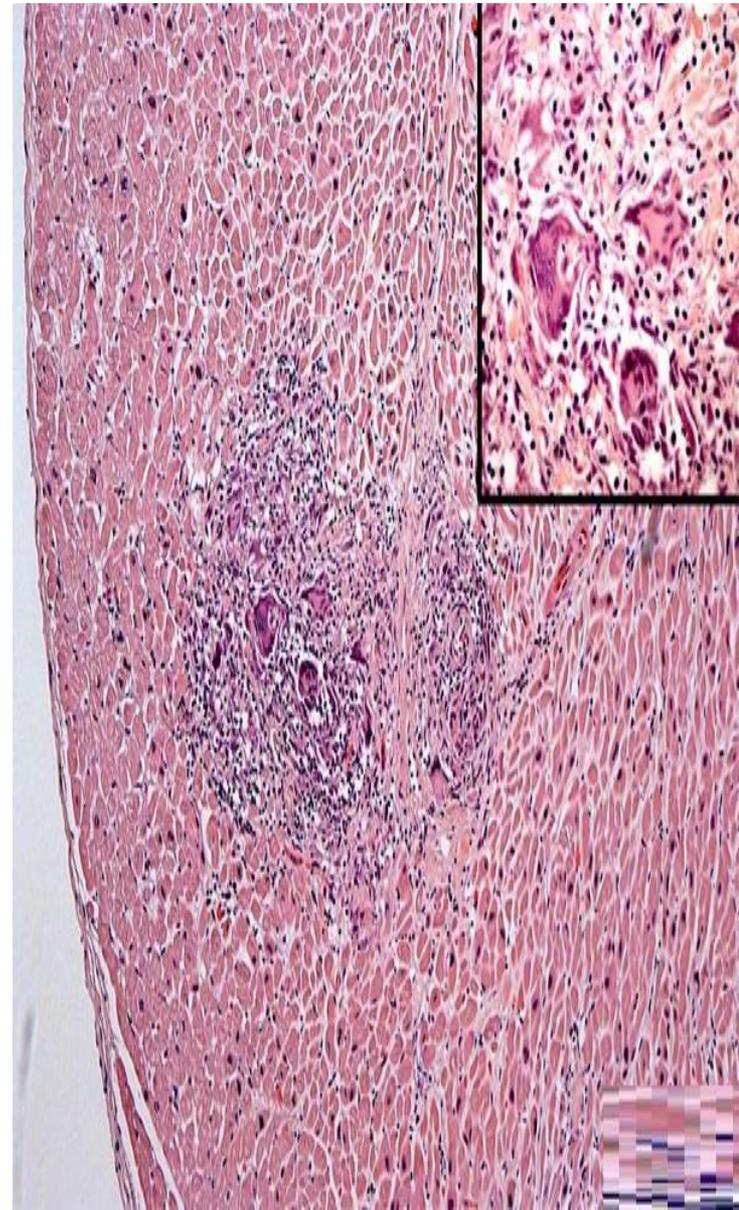
- Презентация АГ дендритными клетками CD 4+T – лимфоцитам, костимуляция, приводящая к активации CD 4+T – лимфоцитов.
- Синтез цитокинов, поляризующих ответа по пути T h1 в регионарных лимфоузлах.
- Активация T h1 и синтез ими цитокинов, гиперактивирующих макрофаги.
- Активация оксидативных и ферментативных свойств макрофагов.
- Уничтожение микроорганизмов, паразитирующих в фагосомах макрофагов.

Этапы воспалительного Th1 –опосредованного ответа(ГЗТ)

- В очаге инфицирования дендритные клетки поглощают патоген и или его фрагмент и транспортируют его в регионарный лимфоузел –в Т-зависимые зоны.
- В Т-зависимые зоны ЛУ мигрируют Th 0 (наивные).
- ДК презентируют им антигенный пептид в молекулах МНС II класса.
- Под влиянием цитокинов (ИЛ-12, 18,23,27 и ИФН- γ) Th 0 (наивные) дифференцируются в Th 1 типа.
- Th 1 типа вступают во взаимодействие с макрофагами, несущими на своей поверхности молекулы МНС II с антигенными пептидами.
- Th 1 типа активируются и начинают синтезировать ИФН- γ и ФНО- α , активирующие макрофаги.

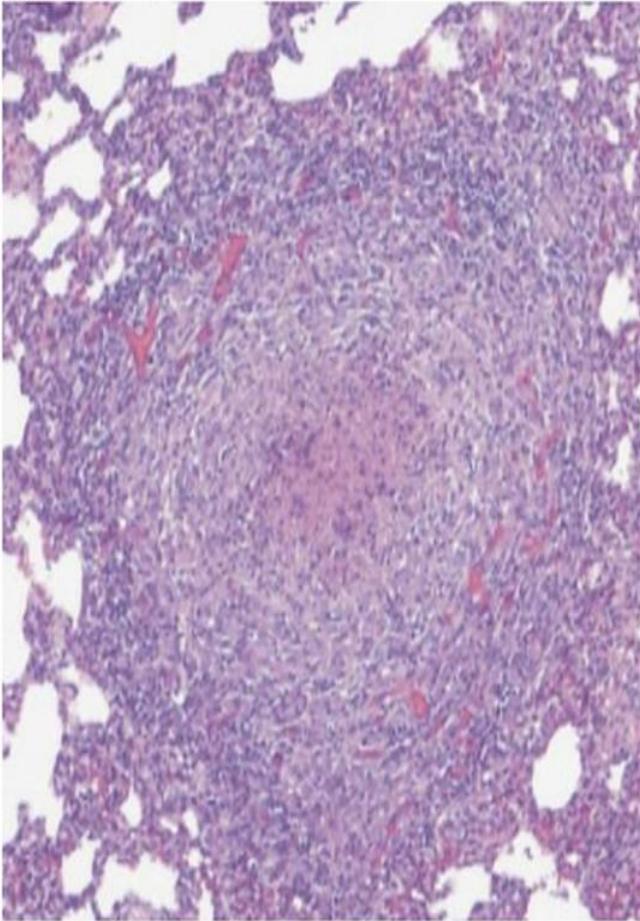
Этапы воспалительного T h1 –опосредованного ответа (ГЗТ)

- В макрофагах активируются гены, ответственные за активацию окислительного метаболизма.
 - Макрофаги генерируют кислородные радикалы (оксид азота и др.); синтезируют цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, ИФН- α).
 - Происходит уничтожение внутриклеточных патогенов (а также возможна деструкция собственных тканей).
- Для локализации воспалительного процесса формируются **гранулемы**.

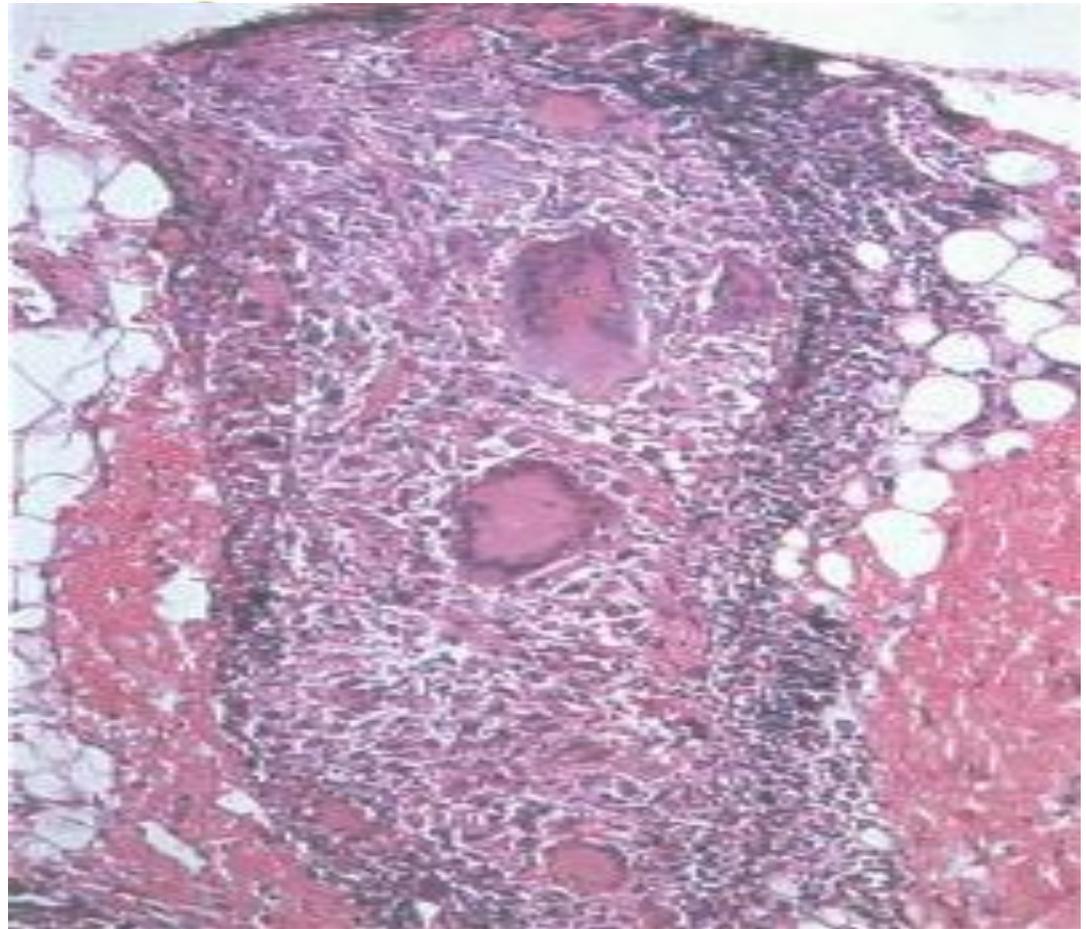


Гранулемы:
А- при туберкулезе; В- при лепре

А

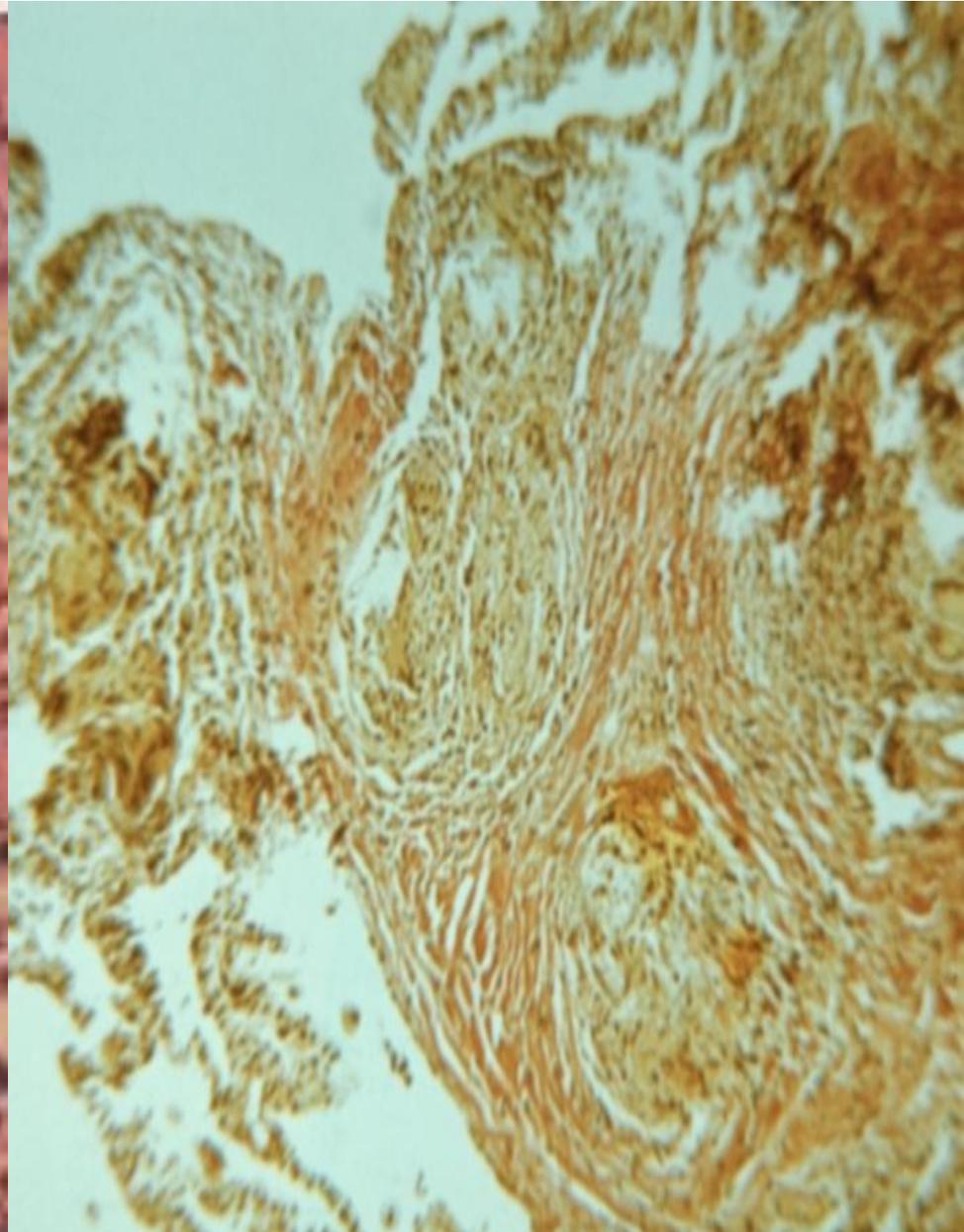
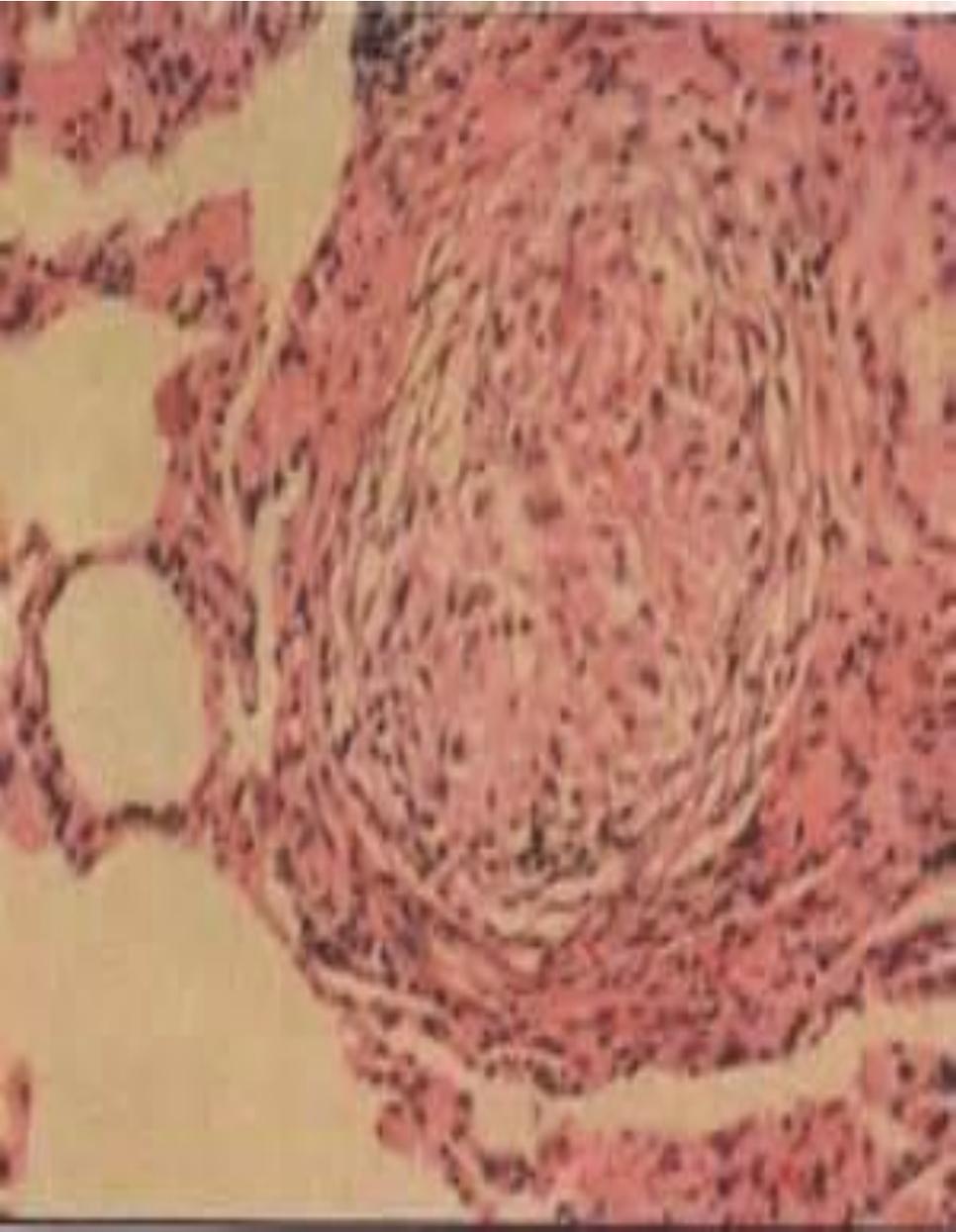


В

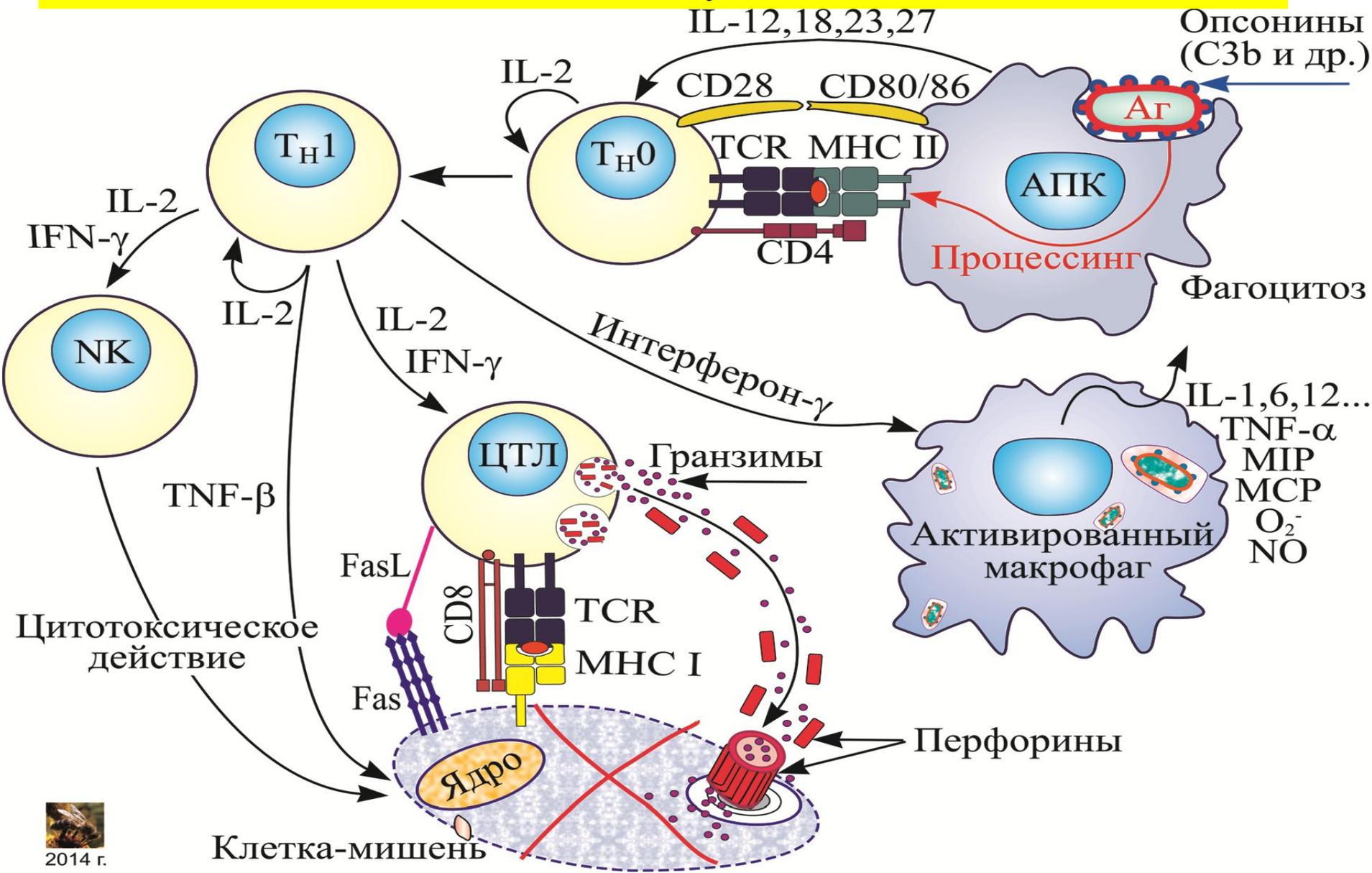


Саркоидные гранулемы:

неказеозные



Клеточный иммунный ответ



2014 г.

НК не образуются из Тн 1, а АКТИВИРУЮТСЯ их цитокинами -IL-2 и IFN- γ

Активация CD8+T лимфоцитов: роль цитокинов

CD8 T-клетки

пептиды + MHC класса I



Цитотоксины
- перфорин-1
- гранзимы

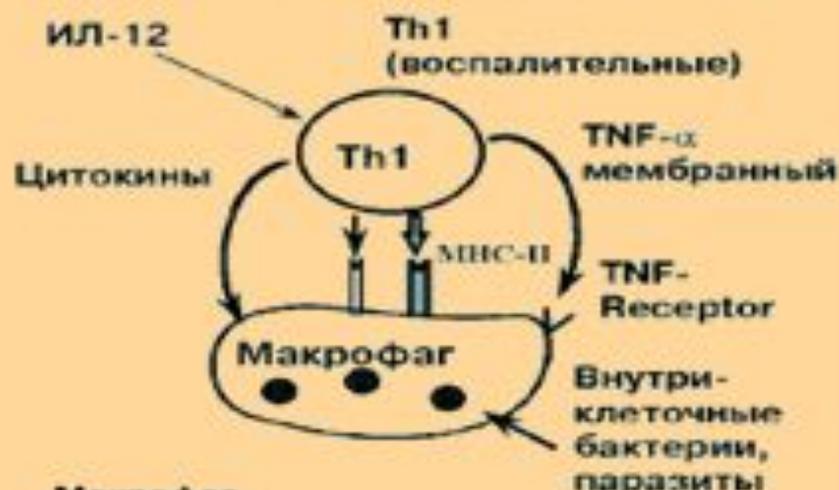
Другие
- Fas-Ligand
- IFN-γ
- TNF-α
- TNF-β

Апоптоз

а)

CD4 T-клетки

пептиды + MHC класса II



Макрофаг-активирующие цитокины
- IFN-γ
- GM-CSF
- TNF-β

Другие
- IL-3
- IL-2

б)

Индукция клеточно-опосредованного иммунного ответа:
а) роль CD8 T-лимфоцитов; б) роль CD4 (Th1)-лимфоцитов

Типы иммунного ответа

Свойства	Клеточный тип ответа		Гуморальный тип ответа
	Клеточная цитотоксичность	Воспалительный иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа – ГЗТ)	
Локализация антигена	В цитозоле, между органеллами (вирусные белки)	В фагоцитарных вакуолях (внутри клеточные бактерии)	Вне клетки (внеклеточные бактерии)
АПК	дендритные клетки	макрофаги дендритные клетки	дендритные клетки В лимфоциты

Типы иммунного ответа

Свойства	Клеточный тип ответа		Гуморальный тип ответа
	Клеточная цитотоксичность	Воспалительный иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа –ГЗТ)	
Т-лимфоциты	CD8+цитотоксические	CD4+ Т хелперы Переход Th 0 в Th 1	CD4+ Т хелперы Переход Th 0 в Th fn
Медиаторы	IL-2, TNF- α , IFN- γ	IFN- γ , TNF- α , IL-2	IL-21

Типы иммунного ответа

Свойства	Клеточный тип ответа		Гуморальный тип ответа
	Клеточная цитотоксичность	Воспалительный иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа –ГЗТ)	
Клетки-эффекторы	Клон цитотоксических CD8+ лимфоцитов-(CTL)	Макрофаги, гиперактивированные интерфероном - γ , синтезируемым Т хелперами 1 типа	В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки и в В клетки памяти

Типы иммунного ответа

Свойства	Клеточный тип ответа		Гуморальный тип ответа
	Клеточная цитотоксичность	Воспалительный иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа –ГЗТ	
Эффекторные механизмы	<p>CTL:</p> <p>Перфорин-гранзимовый лизис мишени;</p> <p>Fas-опосредованный цитолиз;</p> <p>Цитокиновый механизм цитотоксичности (синтез ФНО-α цитотоксическими лимфоцитами, апоптоз мишени)</p>	<p>Макрофаги, активированные IFN-γ, формируют вместе с Th 1 гранулему. Макрофаги синтезируют провоспалительные цитокины и освобождают факторы бактерицидности</p>	<p>В-лимфоциты превращаются в короткоживущие плазматические клетки и синтезируют антитела. Остаются долгоживущие В-клетки памяти.</p>

Типы иммунного ответа

Свойства	Клеточный тип ответа		Гуморальный тип ответа
	Клеточная цитотоксичность	Воспалительный иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа –ГЗТ)	
Результат ответа	Лизис инфицированных вирусом клеток-мишеней	Переваривание антигена в гранулеме, ее осумковывание и кальцинирование, либо некротизирование	Связывание антител с бактериями и токсинами, лизис с помощью комплемента; фагоцитоз
Пример	Противогриппозный иммунный ответ	Иммунный ответ при туберкулезе	Иммунный ответ при дифтерии

Вопросы

1. Типы иммунного ответа и факторы, их определяющие.
2. Внутриклеточная локализация патогенна и тип клеточного иммунного ответа.
3. Клетки-эффекторы клеточного иммунного ответа.
4. Роль цитокинов в реализации клеточного иммунного ответа.
5. Основные различия клеточного и гуморального типов ответов.
6. Механизмы цитотоксичности CTL.
7. Роль Т – лимфоцитов – хелперов 1 типа.
8. Роль активированных макрофагов.
9. Механизмы действия активированных макрофагов.
10. Общая характеристика типов иммунных ответов.

Тестовые вопросы

Антиген в Т-зависимых зонах лимфатических узлов Т-лимфоцитам представляют:

1. Плазматические клетки
2. Дендритные клетки
3. Эозинофилы
4. Нейтрофилы
5. Эпителиальные клетки

Биологический смысл рециркуляции Т-лимфоцитов:

1. Завершенный фагоцитоз
2. Повышение проницаемости мембран клеток
3. Встреча со «своим» антигеном
4. Активация цитотоксичности
5. Осуществление процессинга антигена

Тестовые вопросы

Цитотоксические Т-лимфоциты своим корецептором вступают во взаимодействие с:

1. Молекулами МНС I класса
2. Молекулами МНС II класса
3. Рецепторами компонентов системы комплемента
4. Высокоаффинными IgE –рецепторами
5. Рецепторами естественных киллеров

Молекулами МНС I класса экспрессируются на:

1. Всех ядродержащих клетках (кроме клеток трофобласта)
2. Макрофагах
3. Эпителии
4. Эритроцитах
5. Только на Т- и В- лимфоцитах

Тестовые вопросы

Цитотоксические Т-лимфоциты вызывают гибель клеток-мишеней с помощью:

1. Перфоринов и гранзимов
2. Fas-опосредованного апоптоза
3. Цитокинового механизма цитотоксичности (ФНО- α)
4. Фагоцитоза
5. Оксидативного взрыва

Т-лимфоциты-хелперы 1 типа активируют макрофаги с помощью:

1. Интерферона-гамма
2. Фактора некроза опухолей – альфа
3. Простагландина E
4. Интерлейкина 5
5. Эотаксина

Тестовые вопросы

Цитотоксичность - это:

1. Способность вызывать гибель клеток-мишеней
2. Способность к переключению изотипов иммуноглобулинов
3. Многократное повышение аффинности антител
4. Синтез иммуноглобулинов класса E
5. Повышение сосудистой проницаемости

Клеточный тип ответа формируется преимущественно на:

1. Внеклеточные патогены
2. На внутриклеточные патогены
3. На аллергены
4. На пищевые добавки
5. На бактериальные токсины

Тестовые вопросы

В индукторной фазе иммунного ответа происходит:

1. Процессинг антигена антигенпредставляющими клетками (АПК)
2. Презентация антигена антигенпредставляющими клетками (АПК)
3. Распознавание антигена при взаимодействии АПК и Т-лимфоцита
4. Активация и пролиферация специфического клона Т-лимфоцитов
5. Дифференцировка лимфоцитов в направлении эффекторов и клеток памяти

Костимулирующие взаимодействия:

1. Взаимодействие молекулы CD 28 на поверхности Т-лимфоцита и молекул CD80 или CD86 на поверхности АПК
2. Приводят к экспрессии гена ИЛ-2
3. Приводят к экспрессии α –цепи ИЛ-2-рецептора
4. Приводят к пролиферации Т-лимфоцитов
5. Приводят к дифференцировке Т-лимфоцитов в эффекторные клетки и клетки памяти