

T cell Maturation, Activation and Differentiation

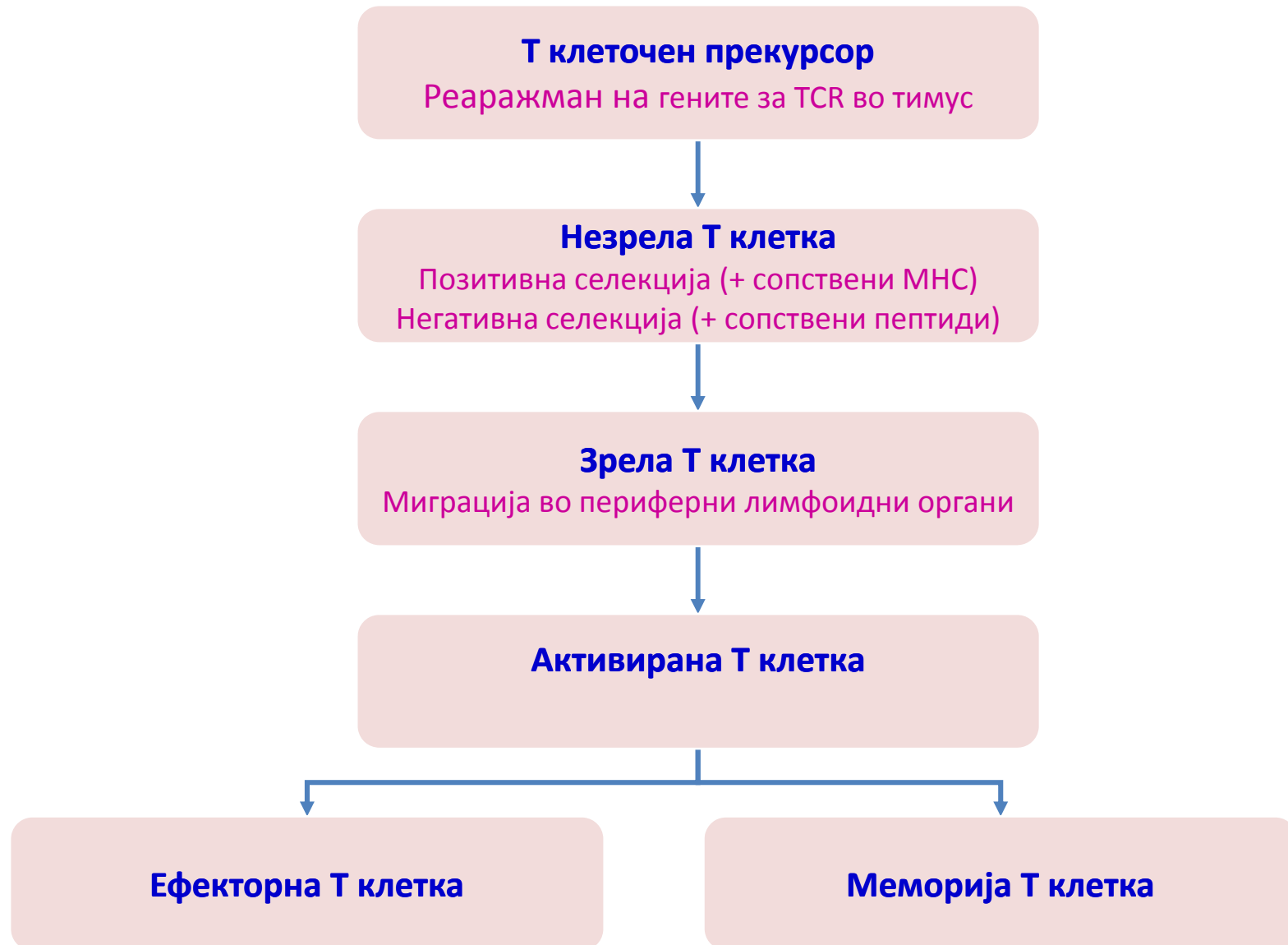
**T клеточно зреење, активација и
диференцијација**

Проф. д-р Кочо Димитровски

Преглед на денешното предавање...

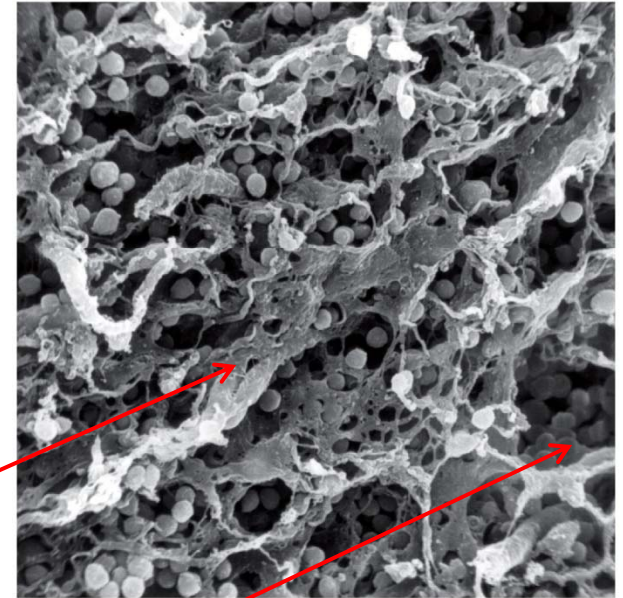
- Т клеточно зреење и тимус
- Тимусна селекција на Т клеточниот репертоар
- Т клеточна активација
- Т клеточна диференцијација
- Клеточна смрт и Т клеточни популации

Главни фази во животна историја на Т клетките

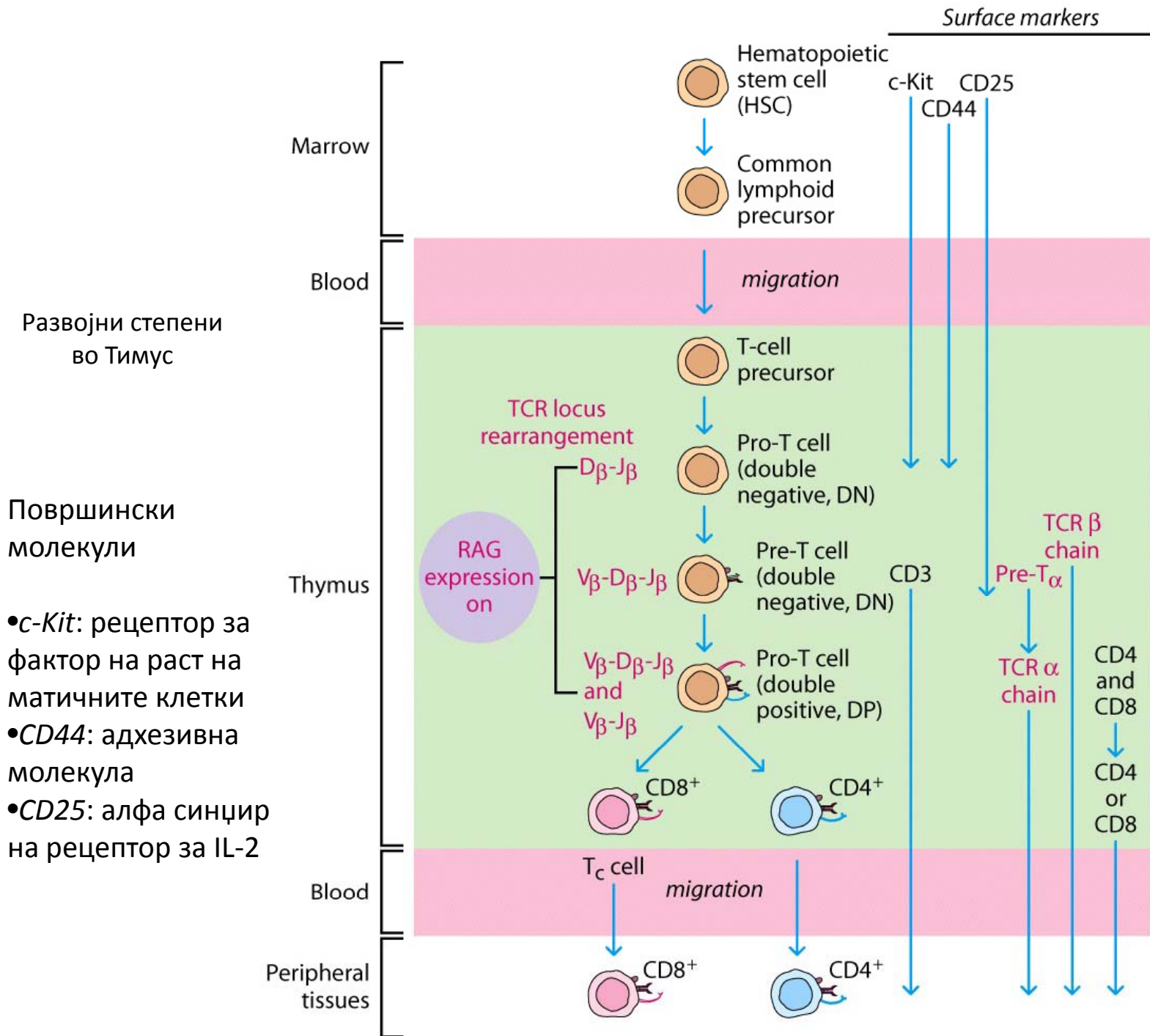


Тимус

- Орган во предниот дел на тораксот, (над срцето)
- Се состои од бројни лобуси
 - Надворешен дел - кортекс
 - Внатрешен дел - медула
- Главни клеточни типови
 - Мрежа од епителни клетки (тимусна строма)
 - Т-клетки кои се во фаза на созревање
 - Макрофаги, дендритични клетки
- Се развива при раѓање, најголема клеточна продукција до пубертет, а потоа спора регресија (Што тоа значи?)



Недостаток на тимус се манифестира со DiGeorge синдром = вродена имунодефициенција



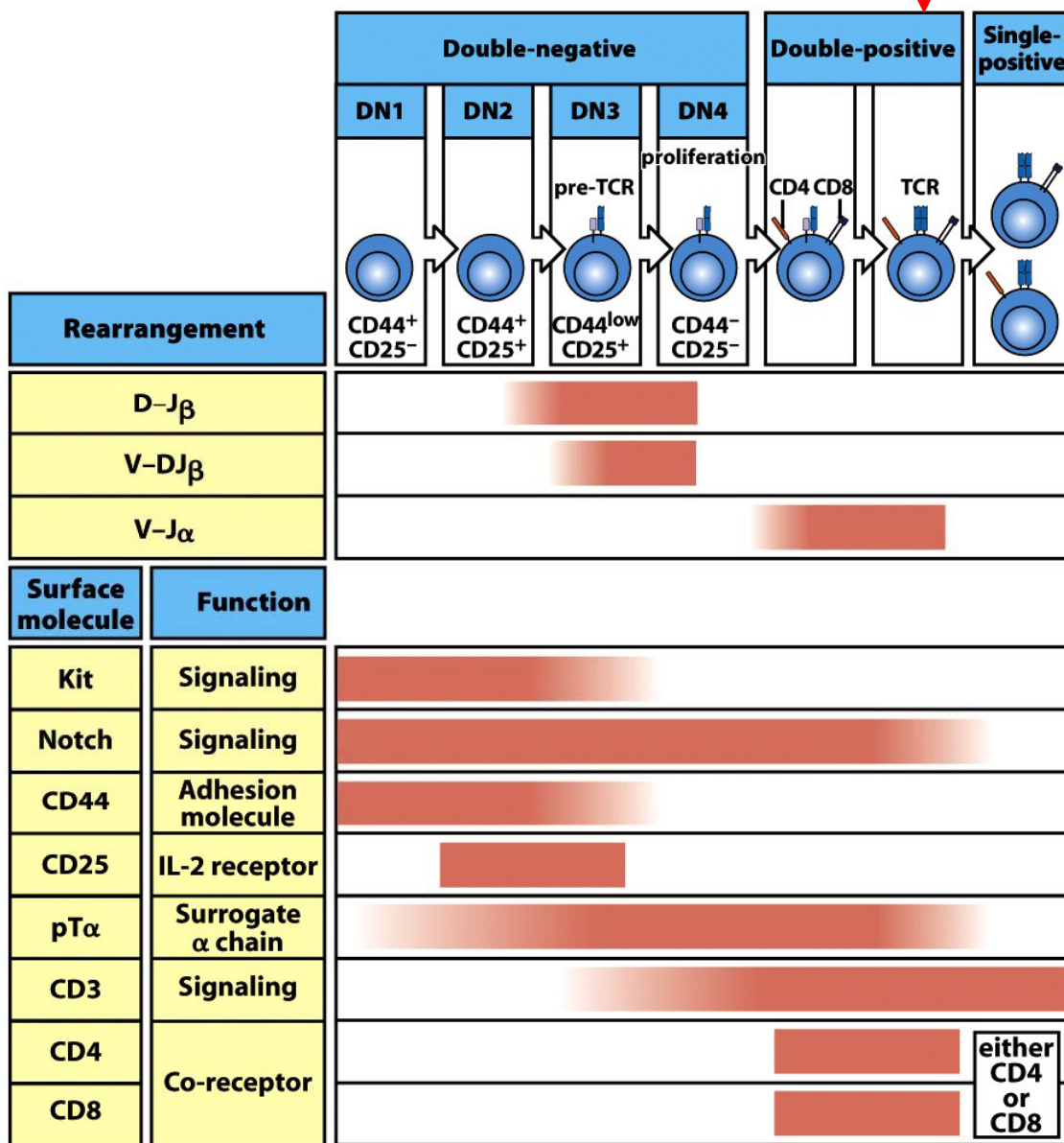
Развојни степени во Тимус

Површински молекули

- *c-Kit*: рецептор за фактор на раст на матичните клетки
- *CD44*: адхезивна молекула
- *CD25*: алфа синџир на рецептор за IL-2

T клеточно зреење и тимус

Позитивна/Негативна
Селекција



- DN1 може да прераснат во било која клетка (T-Ly)

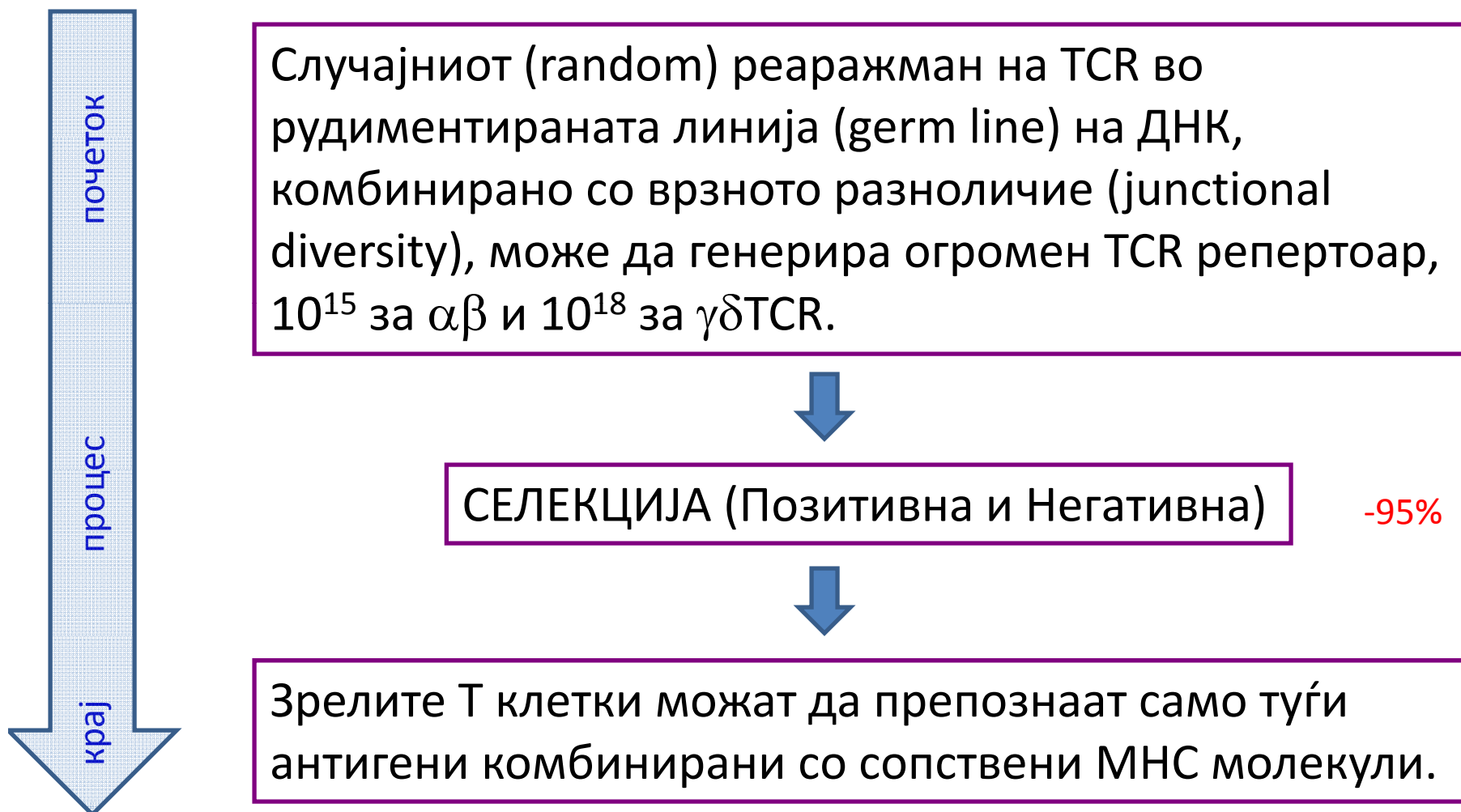
- DN2-DN3: се одвојуваат 95% $\alpha\beta$ и 5% $\gamma\delta$ T клетки

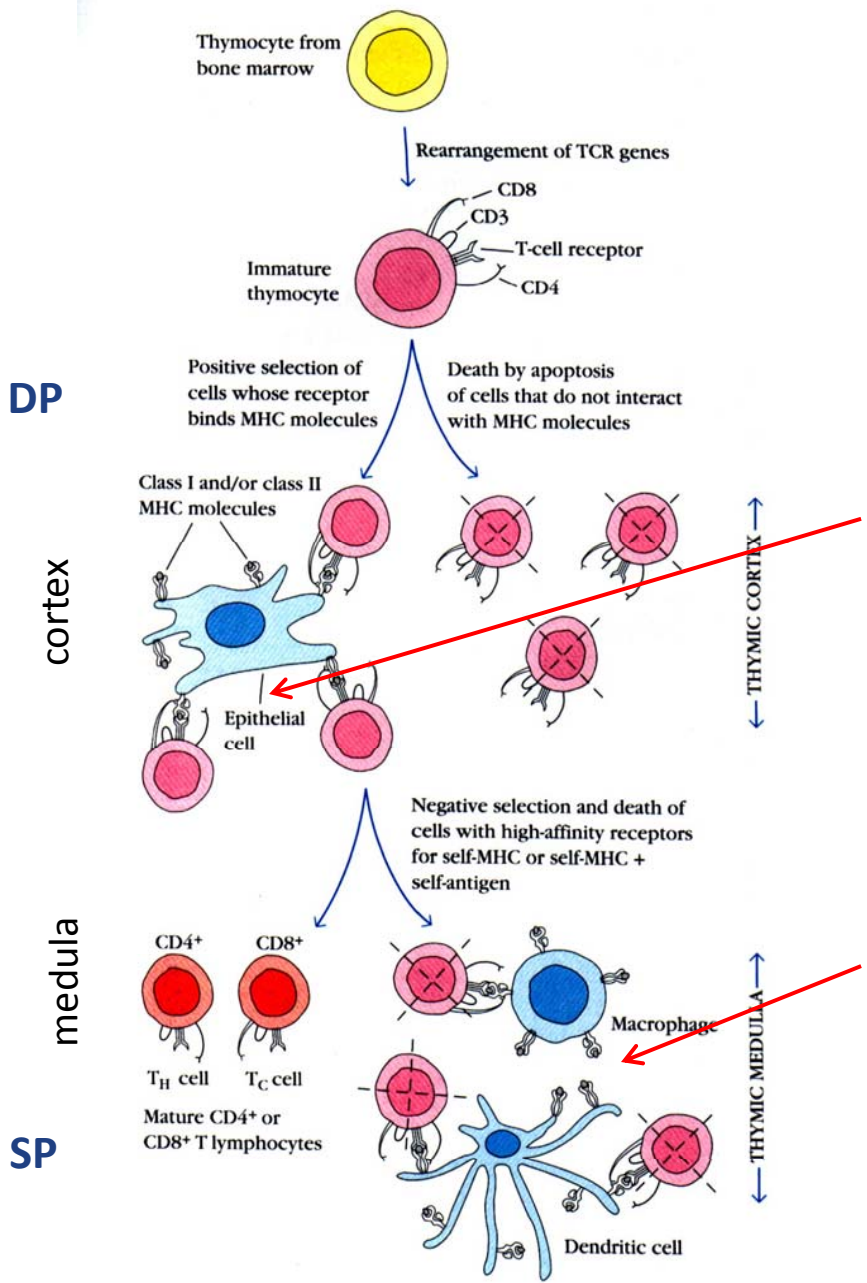
- формирање на pre-TCR: е знак дека е создаден продуктивен TCR β синџир

- после завршување на β реаражманот, следи интензивна пролиферација во DN4

- после оваа пролиферација следи реаражман на α – синџирот.

Тимусна селекција на Т клеточниот репертоар





Реаражман на TCR

Позитивна селекција

Тимоцитите чии TCR не ги препознаваат сопствените MHC молекули ќе бидат уништени со апоптоза (MHC рестрикција).

Негативна селекција

Тимоцитите чии TCR со висок афинитет ги препознаваат сопствените MHC молекули (со и без сопствени пептиди) ќе бидат уништени со апоптоза.

Резиме за позитивната и негативната селекција

	Позитивна селекција	Негативна селекција
Место во тимусот	Кора	Срцевина
Стромални клетки	Епителни клетки	Макрофаги и дендритични клетки
Механизам на селекција	Преживуваат тимоцити кои ги препознаваат сопствените МНС	Се отстрануваат тимоцити кои имаат ВИСОКО афинитетни рецептори за сопствените МНС или сопствени пептиди + сопствени МНС
Имуни последици	Ограничено самопрепознавање	Самотолеранција

МНС рестрикција

толеранција кон свое

Т клеточна АКТИВАЦИЈА

Централен настан во генерирањето на хуморалниот и клеточниот имун одговор е активацијата и клоналната експанзија на Т клетките.

Иницијација (прва фаза):

1. Интеракција меѓу TCR-CD3/МНС комплексот
2. Вовлекување на корецепорот
 - CD4 - МНС II
 - CD8 - МНС I
3. Костимулаторен сигнал
 - CD 28 - B7 (T_H Cells/APCs)
4. Инхибиторна улога на CTLA-4

на површината

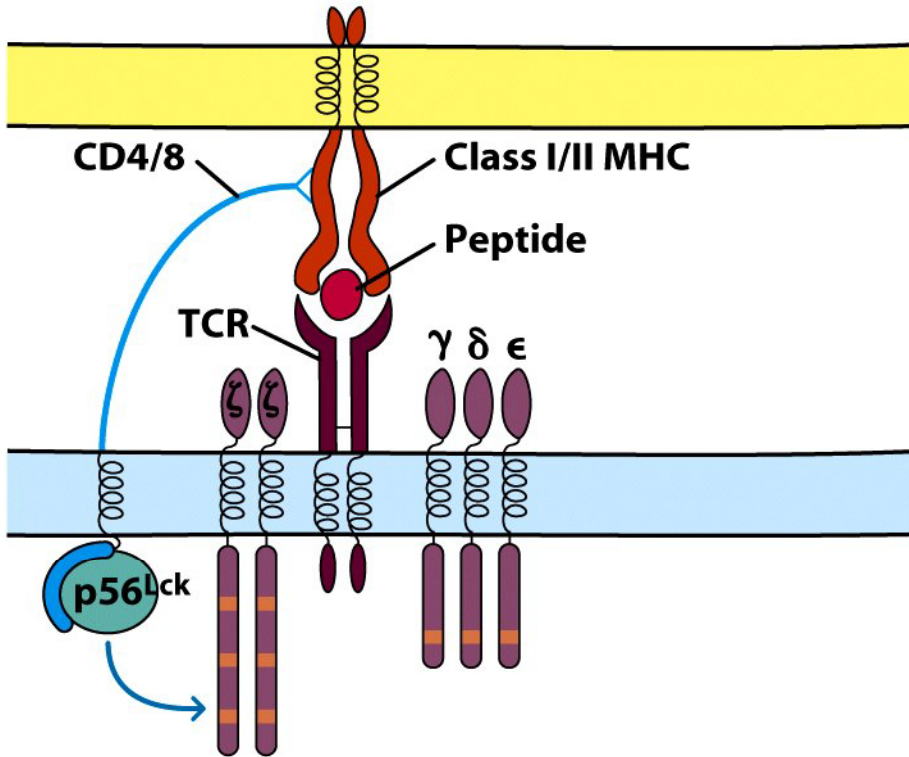
Генерирање на сигнали (втора фаза):

1. Многу сигнални патишта се активираат, како последица на првата фаза на Иницијација

во внатрешноста

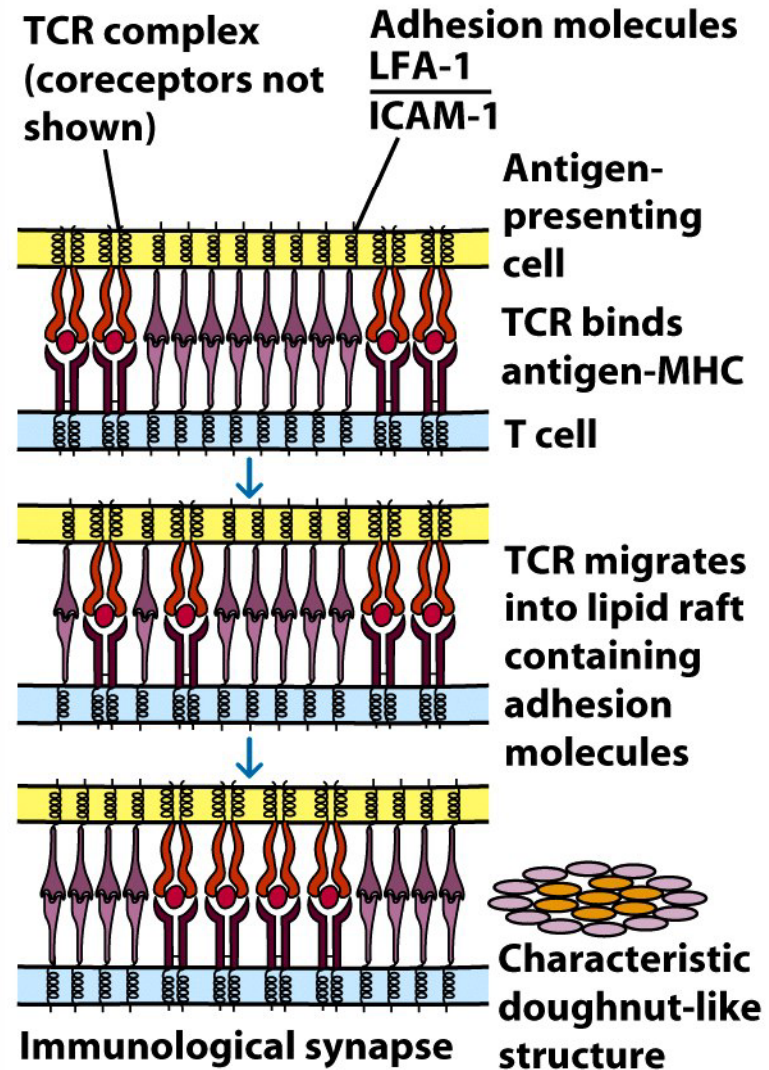
Иницијација (прва фаза)

1 Engagement of MHC-peptide initiates processes that lead to assembly of signaling complex



2 CD4/8-associated p56^{Lck} phosphorylates ITAMs of zeta chains, creates docking site for ZAP-70

Formation of immunological synapse



како крофна

Figure 10-11 part 1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Имунолошка синапса - ИС

- Структура формирана околу местото на контакт помеѓу Т клетките и APC
- TCR, корецепторите и сигналните протеини, се концентрираат на контактното место
- Две зони
 - Централен супрамолекуларен активациски комплекс (cSMAC)
 - TCR/CD3: сигнални протеини
 - CD28: костимулација
 - CD2: адхезија
 - Периферен супрамолекуларен активациски комплекс (pSMAC)
 - LFA-1: Интегрин
 - Talin: цитоскелетен протеин

ИС не е неопходна, но активацијата е поддржлива ако таа е формирана!

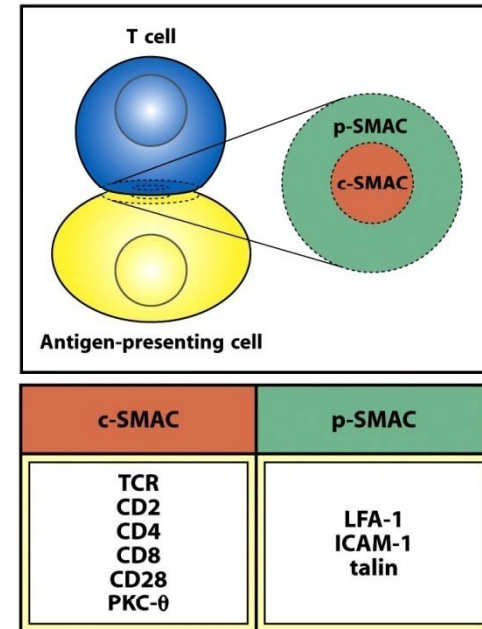


Figure 6-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

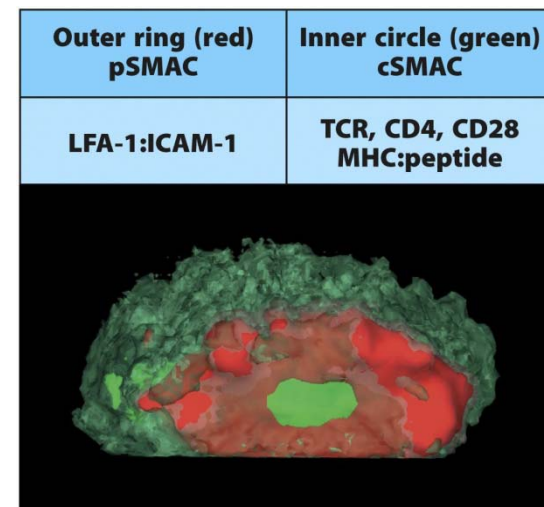


Figure 8-31 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Генерирање на сигнали (втора фаза)

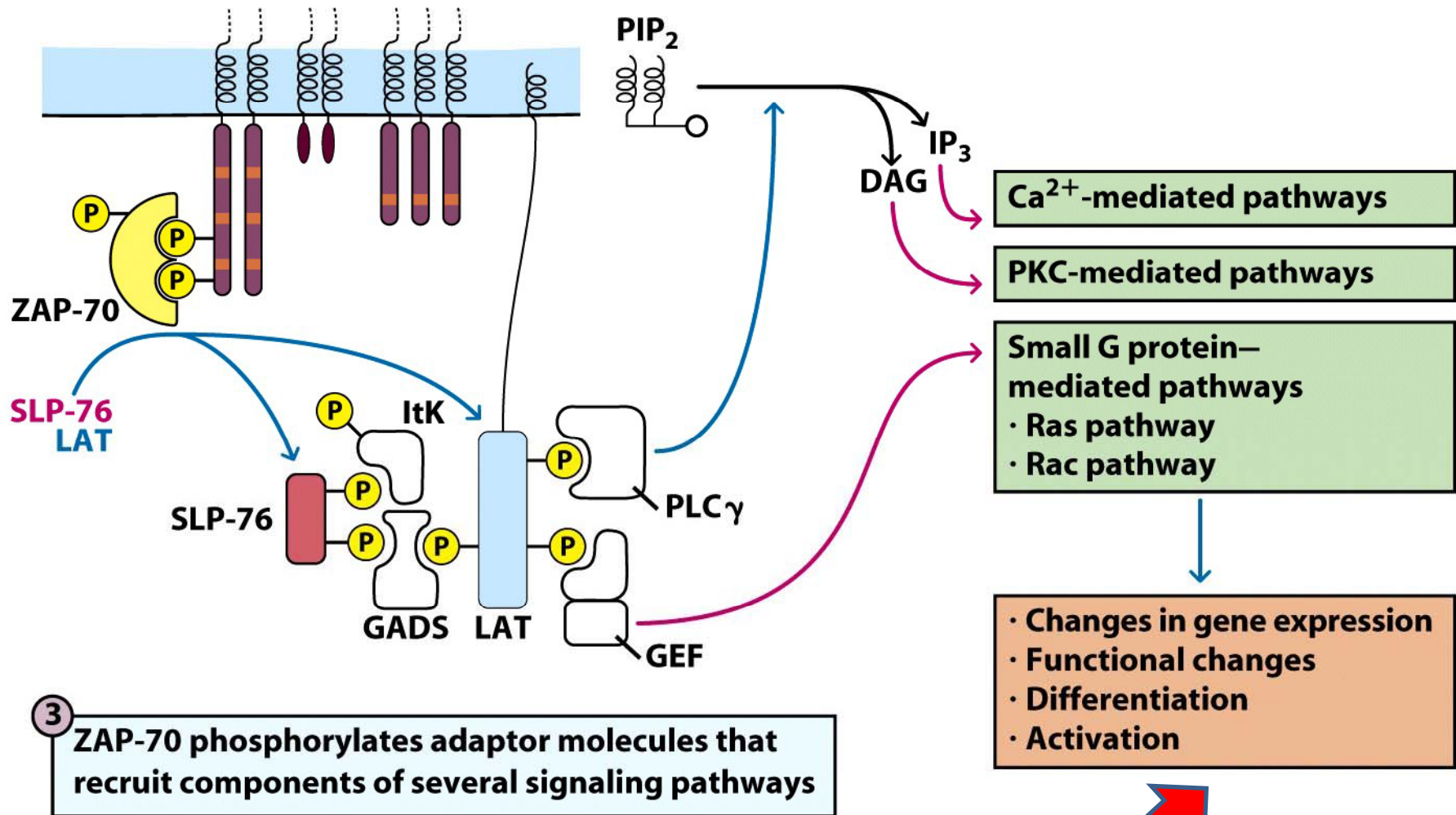


Figure 10-11 part 2
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Колку TCR комплекси треба да се врзат со соодветна MHC молекула и пептидот, за да се активира T клетката?

~ 10

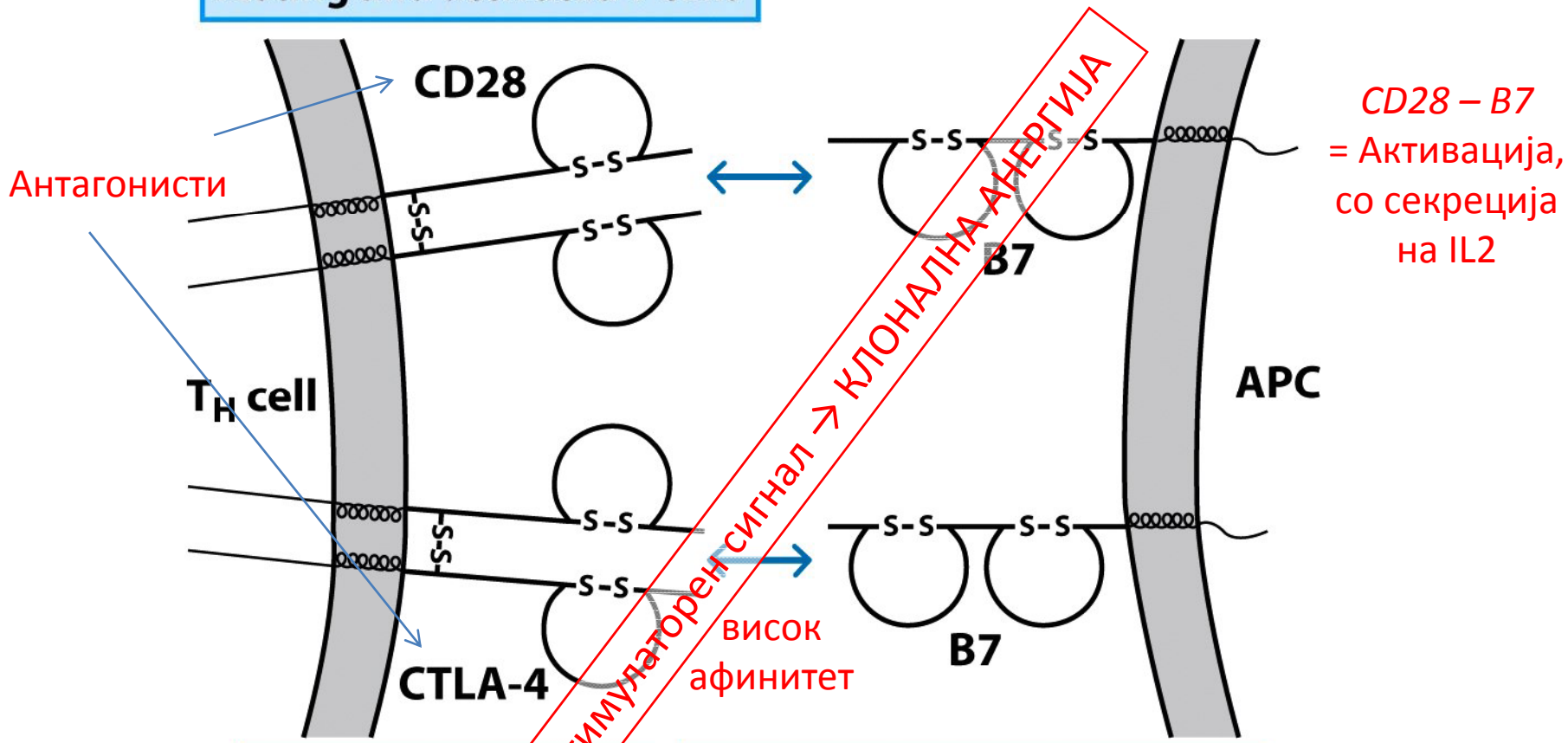
За целосна активација на T клетките потребни се два сигнала:

сигнал – 1: TCR-CD3 ---- пептид (MHC)
специфичен

сигнал – 2: CD28 ---- B7 фамилија на рецептори
костимулаторен

CD28 is expressed by both resting and activated T cells

Костимулаторен сигнал



CTLA-4 is expressed on activated T cells

Both B7 molecules are expressed on dendritic cells, activated macrophages, and activated B cells

појава > 24h од активација
со максимум 2.-3. ден

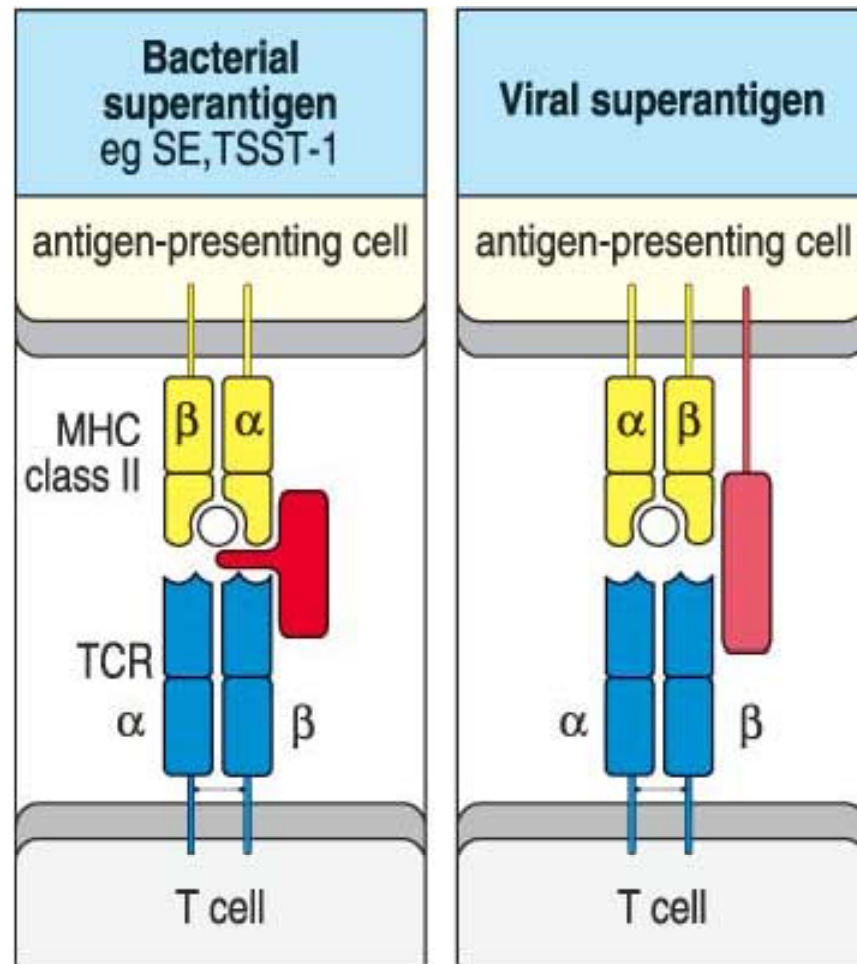
ВО ОТСУСТВО НА КОСТИМУЛАТОРЕН СИГНАЛ → КЛОНАЛНА АНЕРГИЈА

Figure 10-14
Kuby IMMUNOLOGY Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

СУПЕРАНТИГЕНИ – вирусни или бактериски протеини, кои неспецифично се врзуваат и ги премостуваат молекулите преку кои се вообичаено се пренесува првиот сигнал (специфичниот).

алтернативен начин на активација на Т клетките:

- неспецифичен
- масовен (~ 5% од Т клетките)
- прекумерна продукција на цитокини од големиот број на активирани Т клетки
- системска токсичност



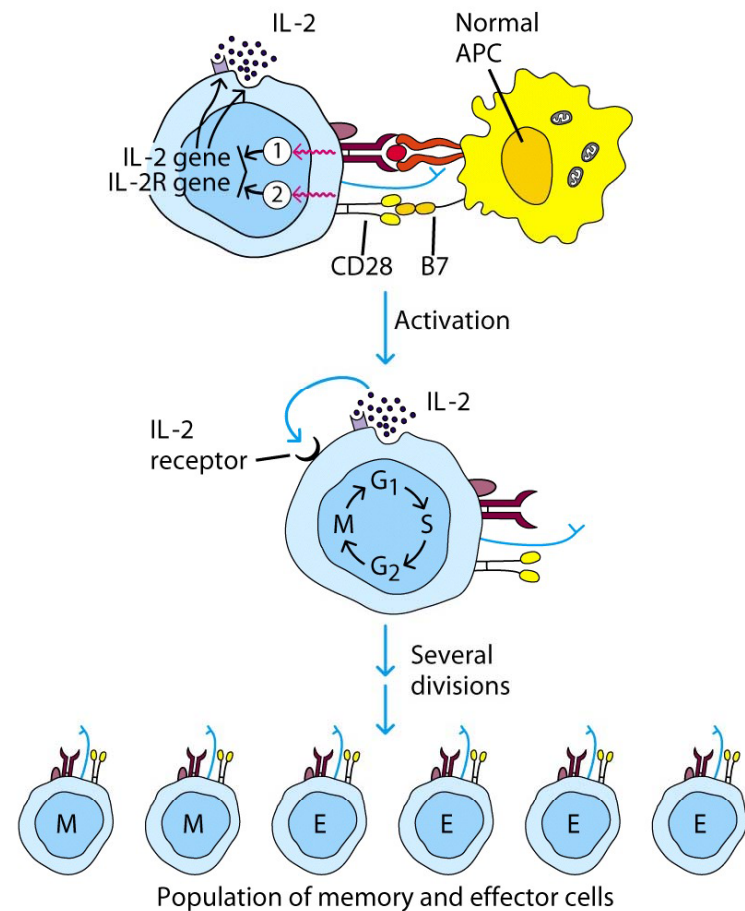
T клеточна ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА

- **Наивни** CD4+ CD8+ T клетки го напуштаат тимусот и влегуваат во циркулацијата, во состојба на мурување (G₀ фаза).

Рециркулираат за 12-24h

- Ако го сретнат предодредениот антиген = примарен имун одговор:

- се случува во секундарните лимфоидни органи
- активираните клетки преоѓаат во бласти
- нивото на IL-2 се покачува за 100 пати
- секретираниот IL-2 се врзува за IL-2 рецепторот (CD25)
- интензивна пролиферација (2-3 делби/ден, во тек на 4-5 дена)
- експанзија на клон од T клетки (со иста специфичност), кои се диференцираат во ефекторни и меморија клетки



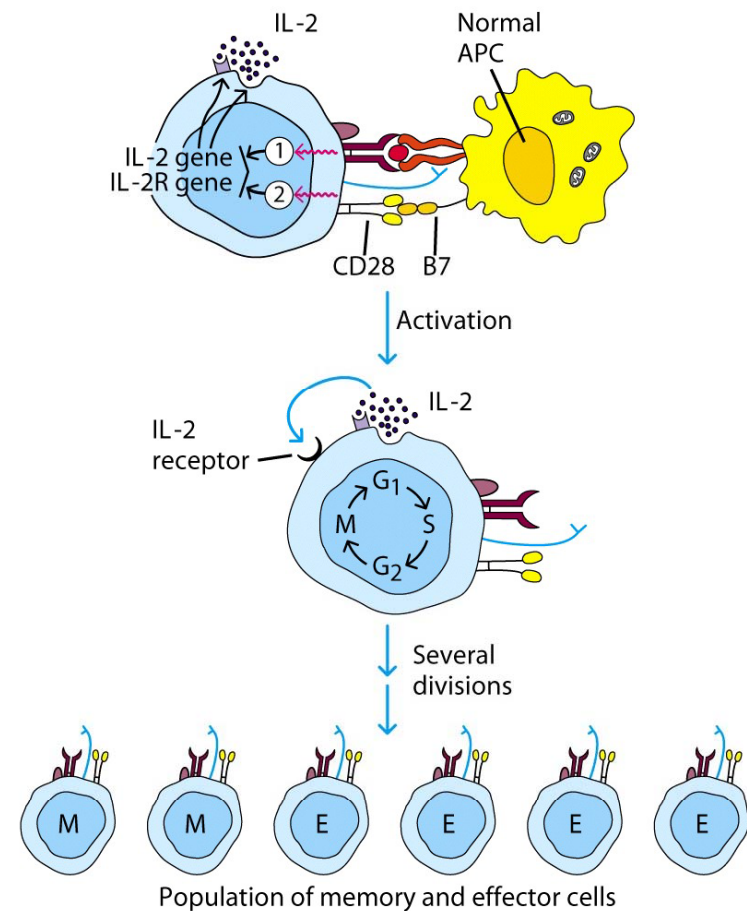
T клеточна ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА

Ефекторни клетки извршуваат специфични функции:

- **T помошнички (T-helper CD4+)**
 - активирање на цитотоксични T клетки (Th1 CD4+)
 - помош на B клетките (Th2 CD4+)
- **ЦИТОТОКСИЧНОСТ (CTL CD8+)**

Меморија клетки

- Живеат месеци и години, за разлика од ефекторните кои живеат денови и недели
- Лесно и брзо се активираат од сите APC, за разлика од наивните T клетки.



Клеточна смрт

регулира број на лимфоцити – Лимфоцитна хомеостаза

2 патишта:

(a) FAS – FASL преку каспаза-8

(б) TCR-MHC преку МИТОХИНДИСКИ ПАТ НА СМРТТА (АИФ – апоптоза индуцирачки фактор), цитохром Ц, каспаза-9...

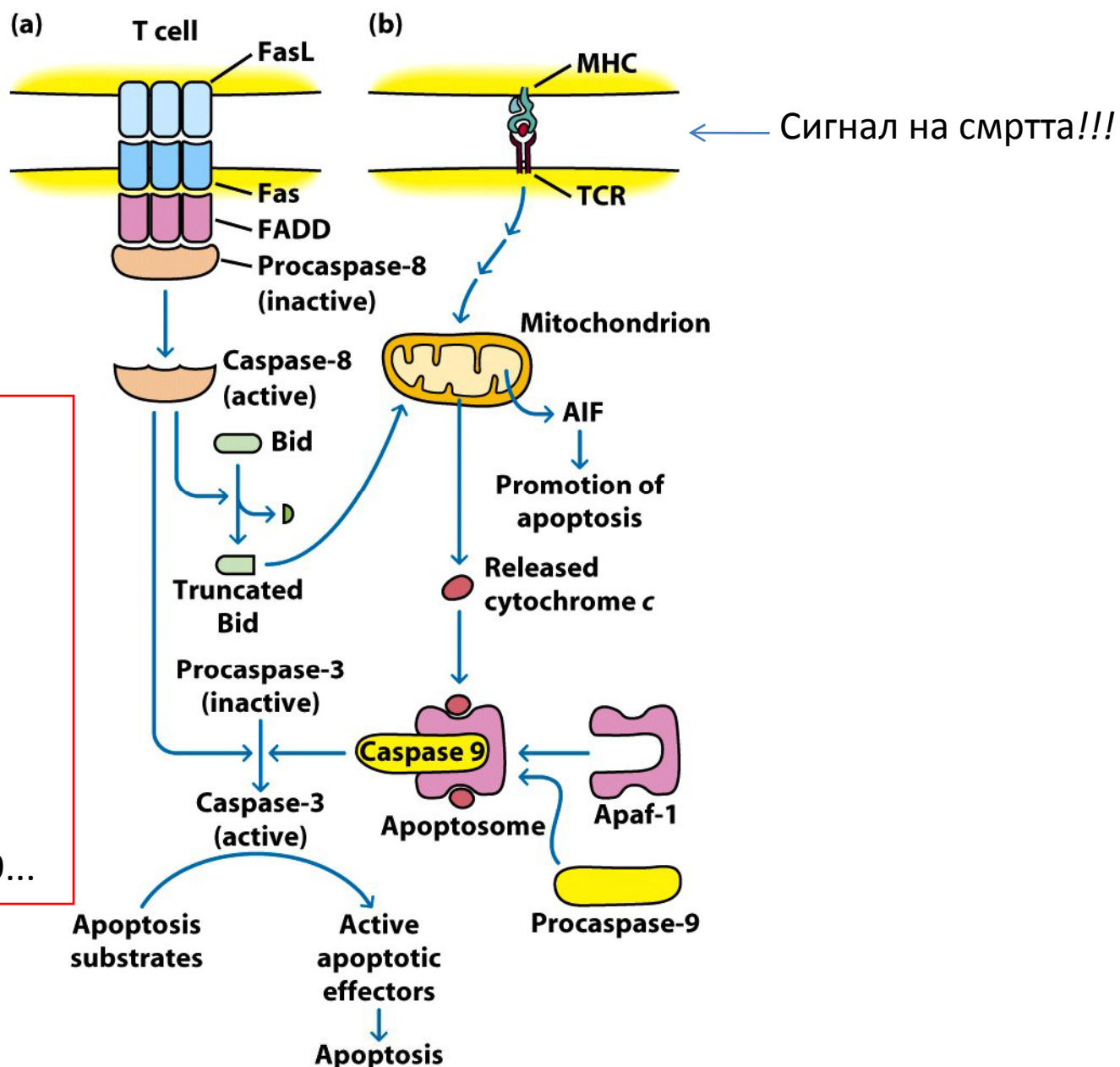
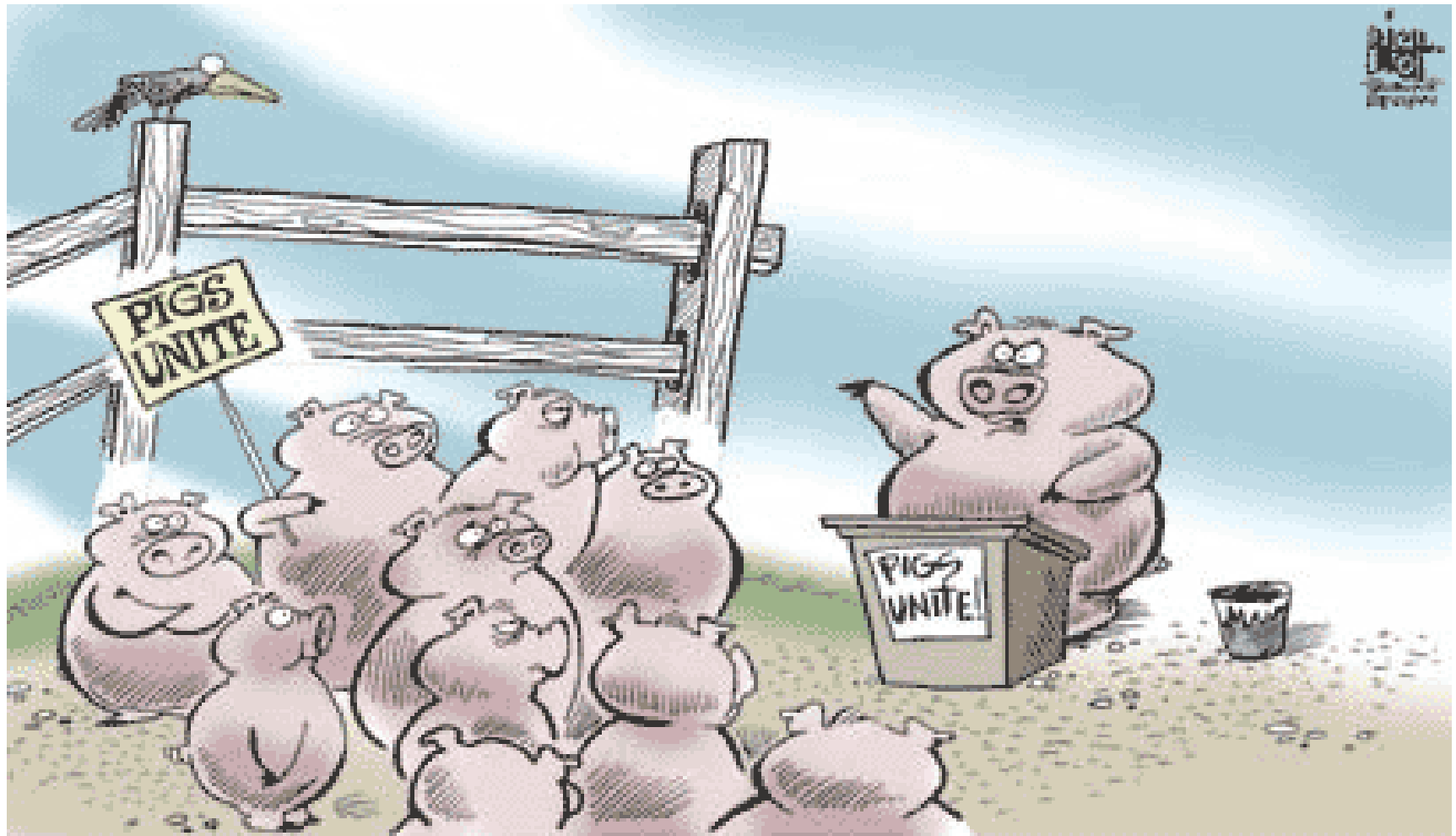


Figure 10-19
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Thanksgiving day 2009: November 26, 2009



THE TURKEYS HAVE BIRD FLU. THE COWS HAVE MAD COW DISEASE. I'M TELLING YOU, BOYS... UNLESS WE WANT TO SEE MORE HAM SERVED ON THANKSGIVING, WE'RE GOING TO HAVE TO GET OUR OWN DISEASE!

Прашања ????????????