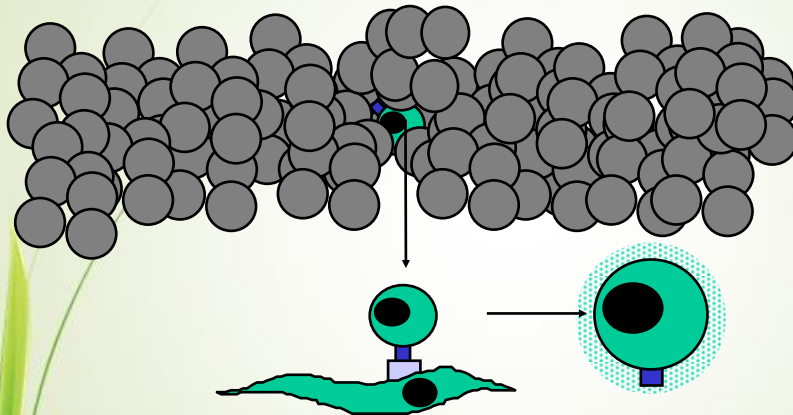


فعال شدن لنفوسیت T

1

Clonal selection theory: MacFarlane Burnet 1957

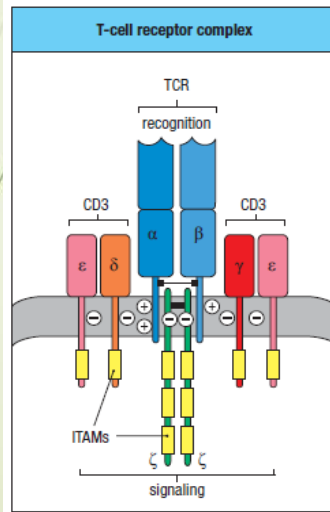


هر لنفوسیت گیرنده اختصاصی آنتی ژن دارد

لنفوسیت آنتی ژن اختصاصی خود را شناخته و فعال و تکثیر می شود
گیرنده سلولهای تکثیر شده مشابه گیرنده سلول والد است
انتخاب و گسترش کلونال (در اندامهای لنفاوی ثانویه)

2

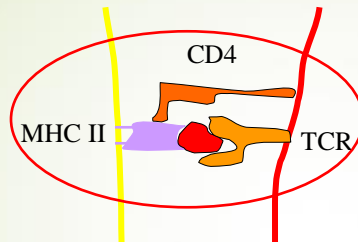
حداقل دو پیام اصلی برای فعال شدن سلول لازم است:
 ۱- از طریق MHC و گیرنده سلول T



ملکولهای همراه
 گیرنده بویژه
 به مجموعه CD3
 انتقال پیام کمک
 میکنند

3

APC



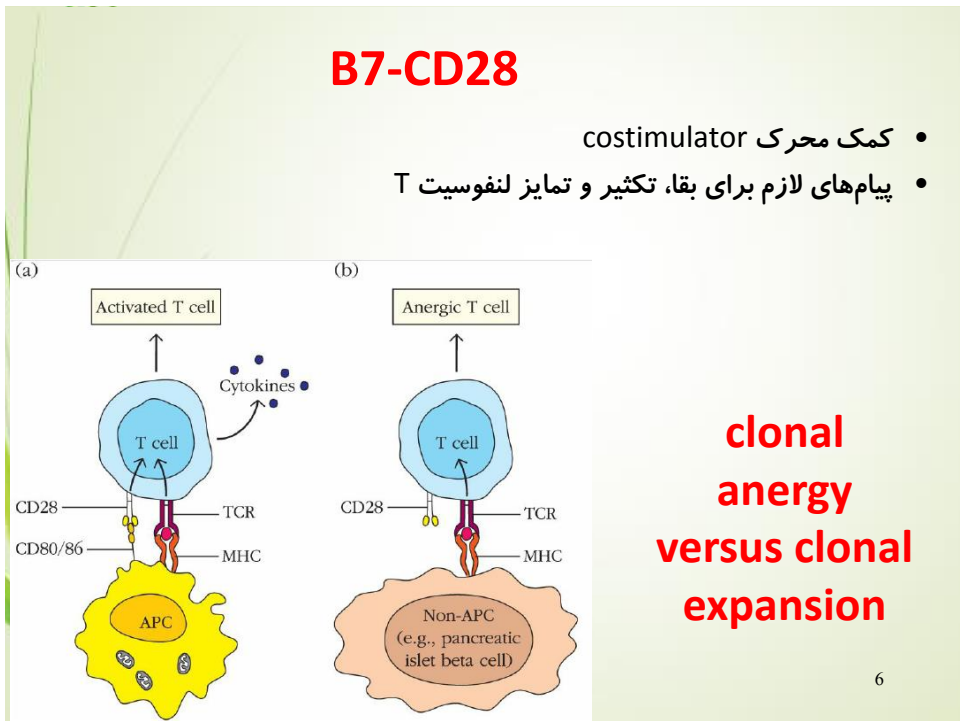
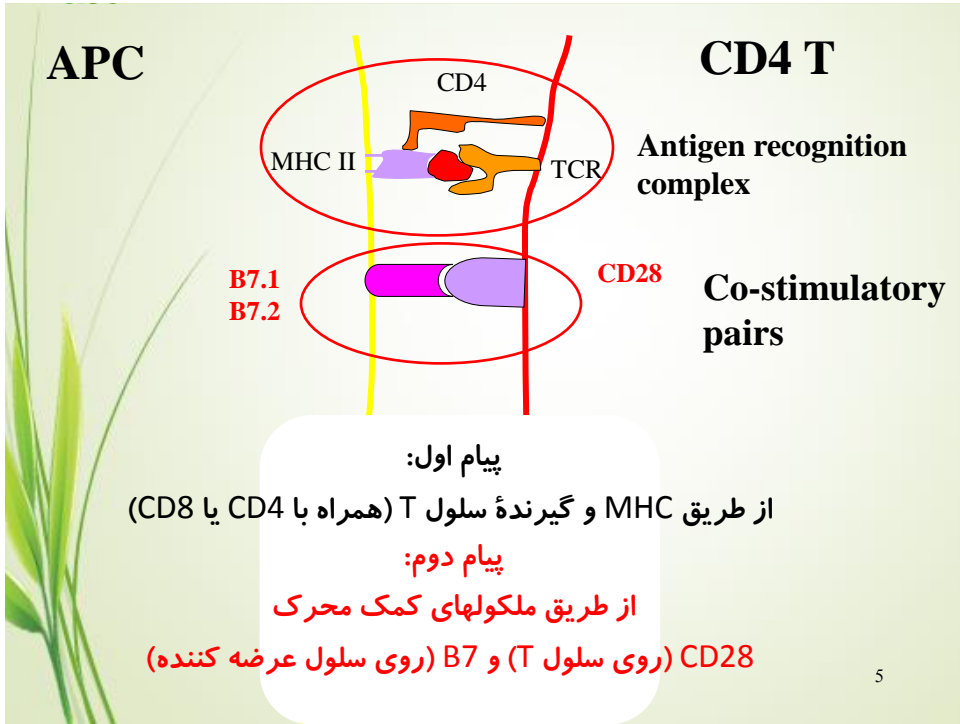
CD4 T

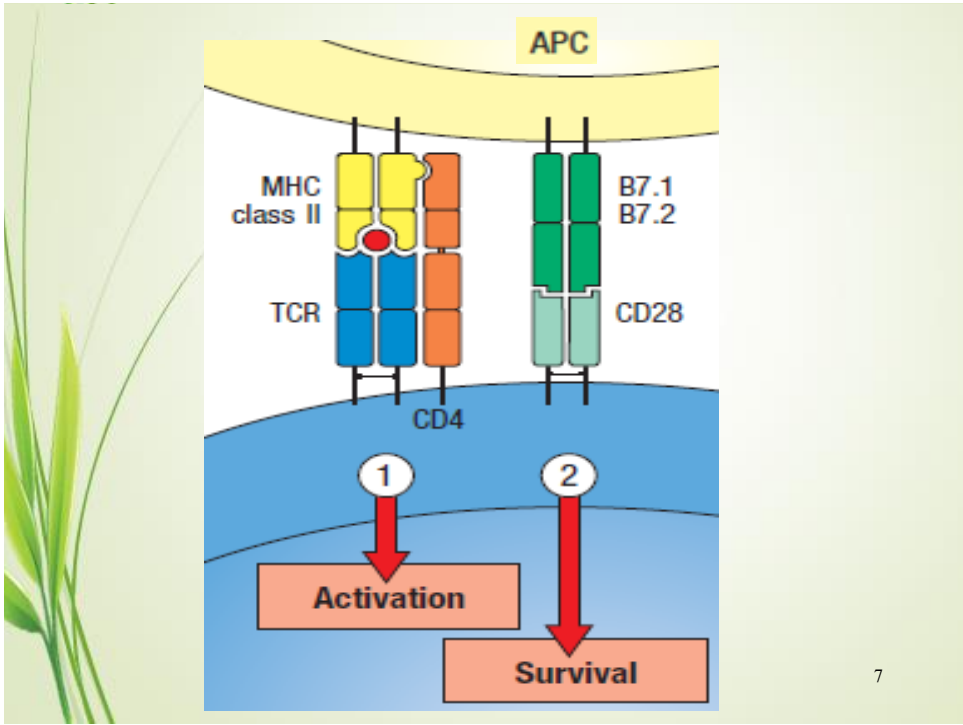
Antigen recognition complex

پیام اول:

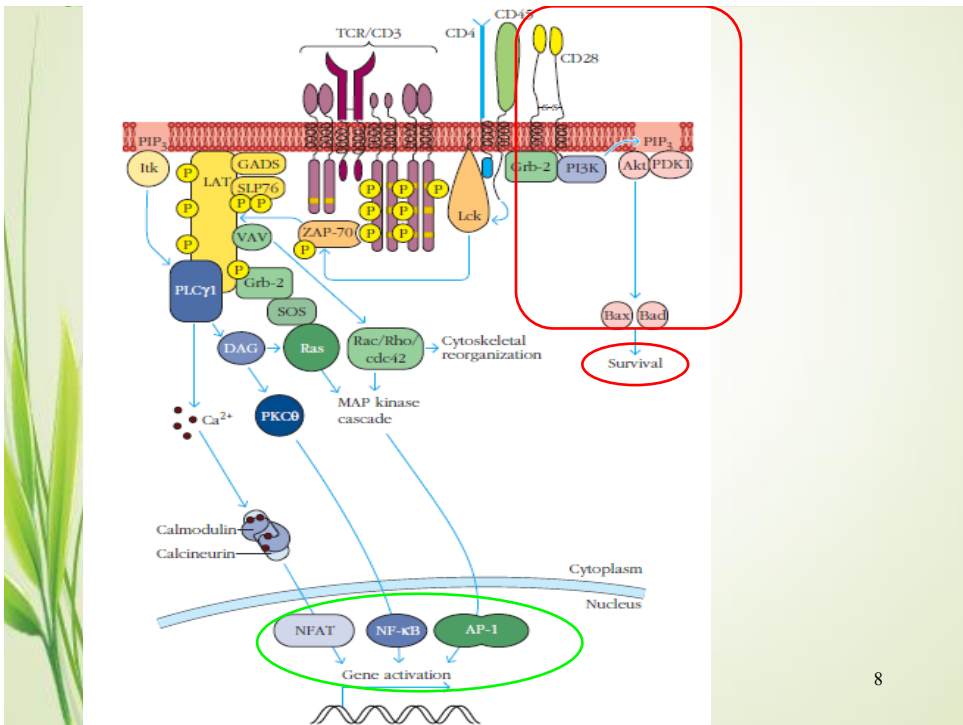
از طریق MHC و گیرنده سلول T (همراه با CD4 یا CD8)

4





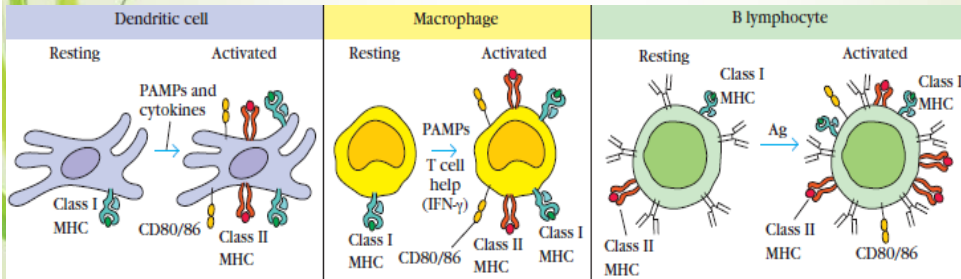
7



8

B7-CD28

- بهترین سلول دارای کمک محرک برای فعال کردن سلول آ: دندریتیک سل
- فعال شدن و برخورد با اجزاء میکربها ← افزایش کمک محرک
- مونوسیت - ماکروفاژ / لنفوسیت های B



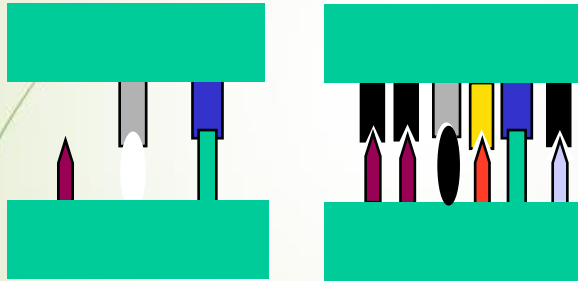
9

	Dendritic cell	Macrophage		B Lymphocyte	
		Resting 	Activated 	Resting 	Activated
Antigen uptake	Endocytosis phagocytosis (by Langerhans cells)	Phagocytosis	Phagocytosis	Receptor-mediated endocytosis	Receptor-mediated endocytosis
Class II MHC expression	Constitutive (+++)	Inducible (-)	Inducible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Co-stimulatory activity	Constitutive B7 (+++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)
T-cell activation	Naive T cells Effector T cells Memory T cells	(-)	Effector T cells Memory T cells	Effector T cells Memory T cells	Naive T cells Effector T cells Memory T cells

Cell surface molecules mediate cell-cell contact

سلول در حال استراحت

سلول فعال شده



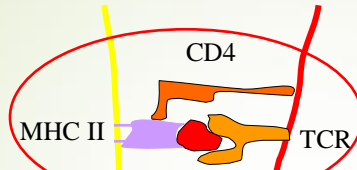
بیان و میزان بیان ملکولها بر ارتباط سلولها اثر دارد
فعال شدن باعث بیان ملکولها می شود

Cell adhesion

11

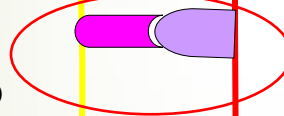
APC

CD4 T



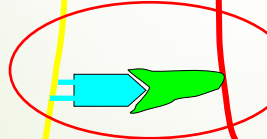
Antigen recognition complex

B7.1
B7.2
CD40



CD28
CTLA4
CD40L
Co-stimulatory pairs

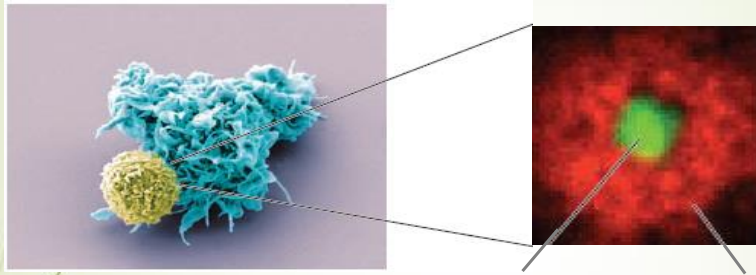
ICAM-1
ICAM-2
LFA-3



LFA-1
CD2
Adhesion pairs

12

سیناپس ایمنولوژیک Immunological synapse

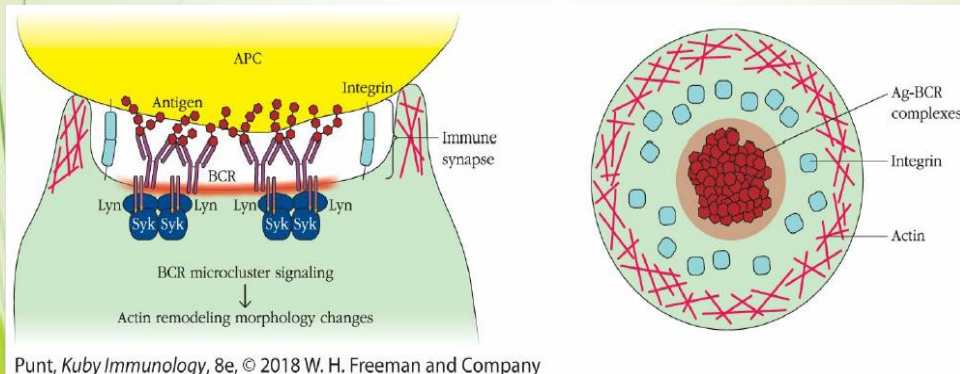


- بخش مرکزی: گیرنده و ملکولهای همراه و رابط یا آداپترها در داخل سیتوپلاسم
- بخش محیطی: ملکولهای چسبان

13

سیناپس ایمنولوژیک

supramolecular activation complex-SMAC

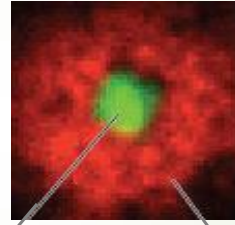
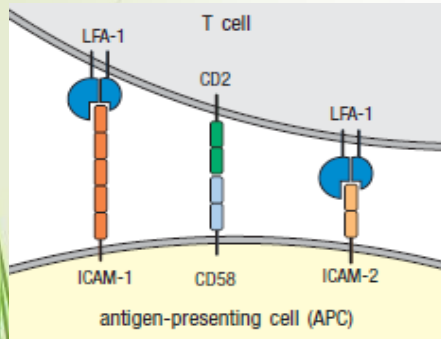


Punt, Kuby Immunology, 8e, © 2018 W. H. Freeman and Company

- central supramolecular activation cluster: (cSMAC)
- peripheral supramolecular activation cluster: (pSMAC)
- Polymerized actin: distal or dSMAC

14

ملکول های چسبان مهم در سیناپس ایمنولوژیک T-APC



cSMAC

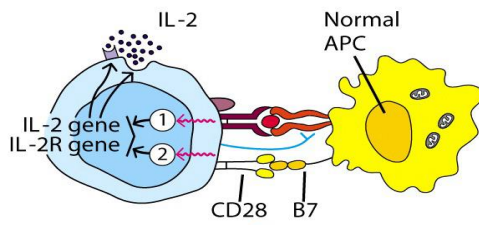
گیرنده و
ملکول های همراه
TCR/CD3
CD4 or CD8
CD28

pSMAC

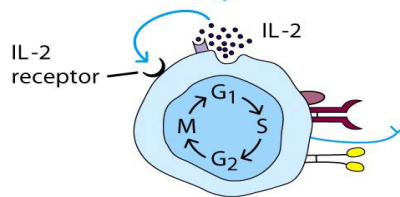
ملکول های چسبان
LFA-1/ICAM-1,2
LFA-3/CD2

Integrin:

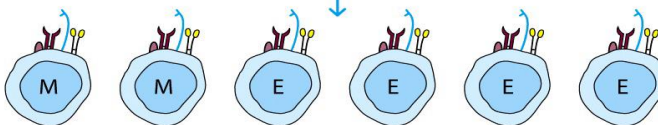
Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1)₃



Activation



Several divisions

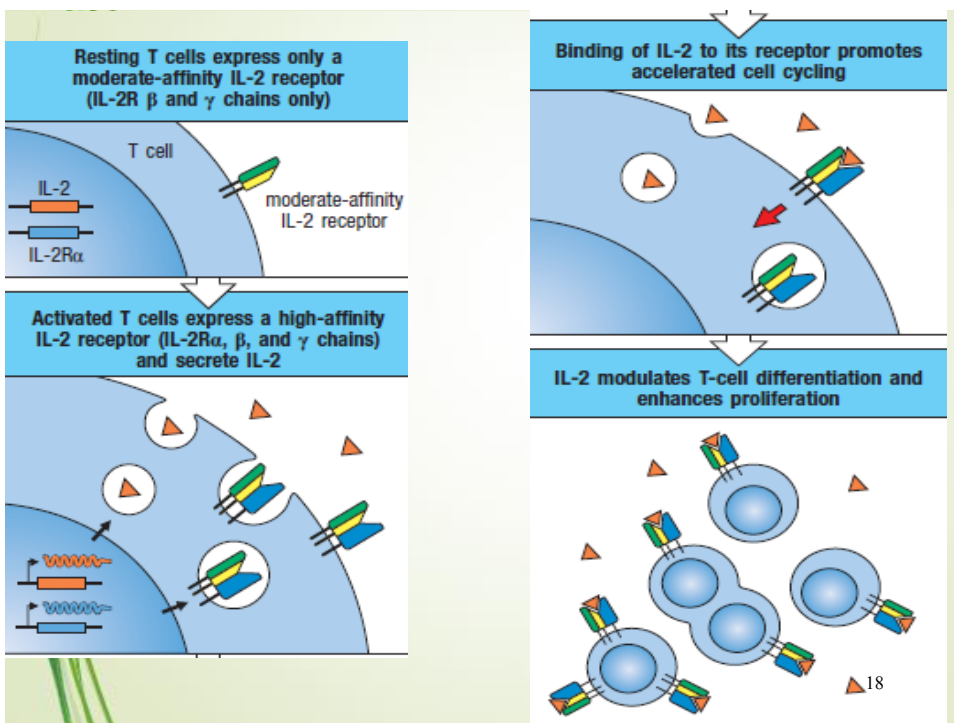
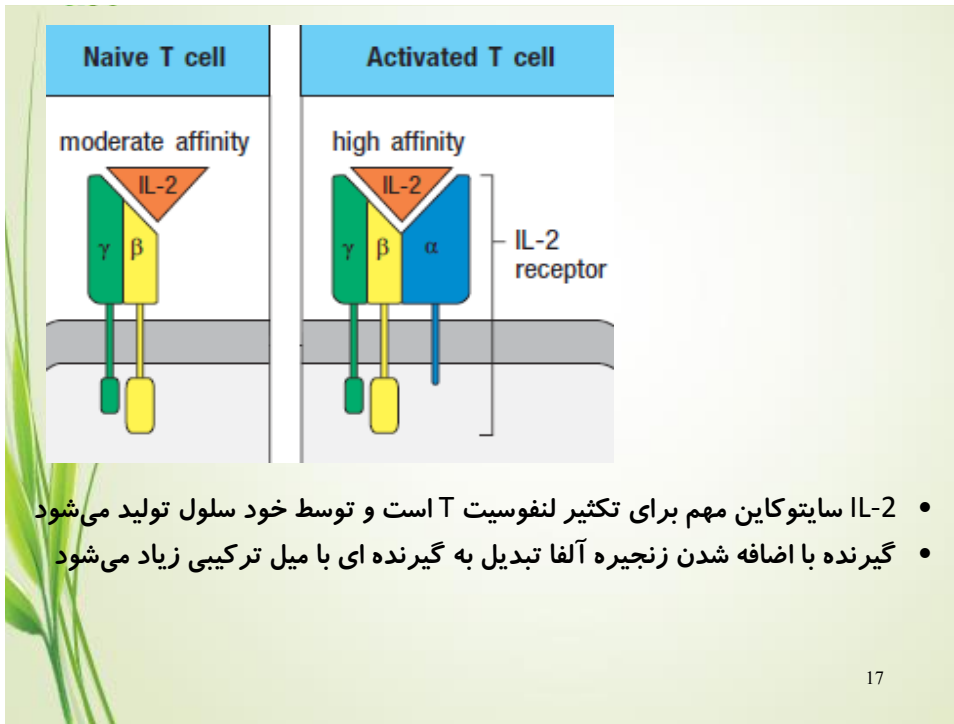


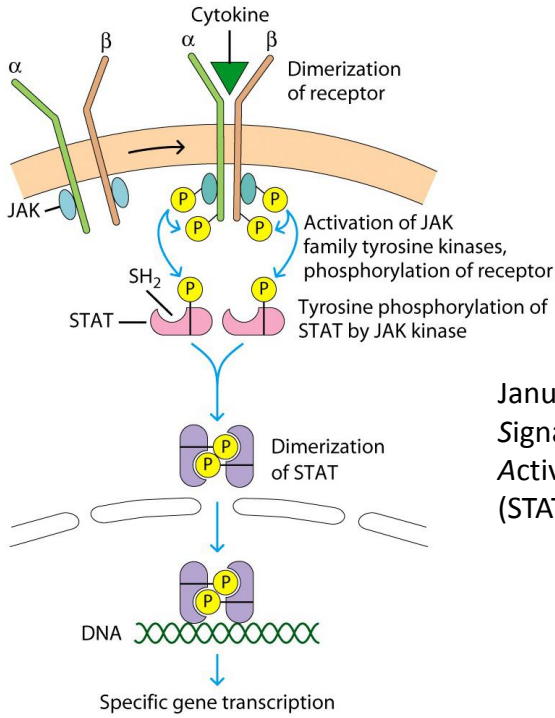
Population of memory and effector cells

تعداد لنفوسیت های
مناسب باید زیاد شود
(گسترش ردهای یا
کلونال)

تولید IL-2
و تکثیر
سلول

16



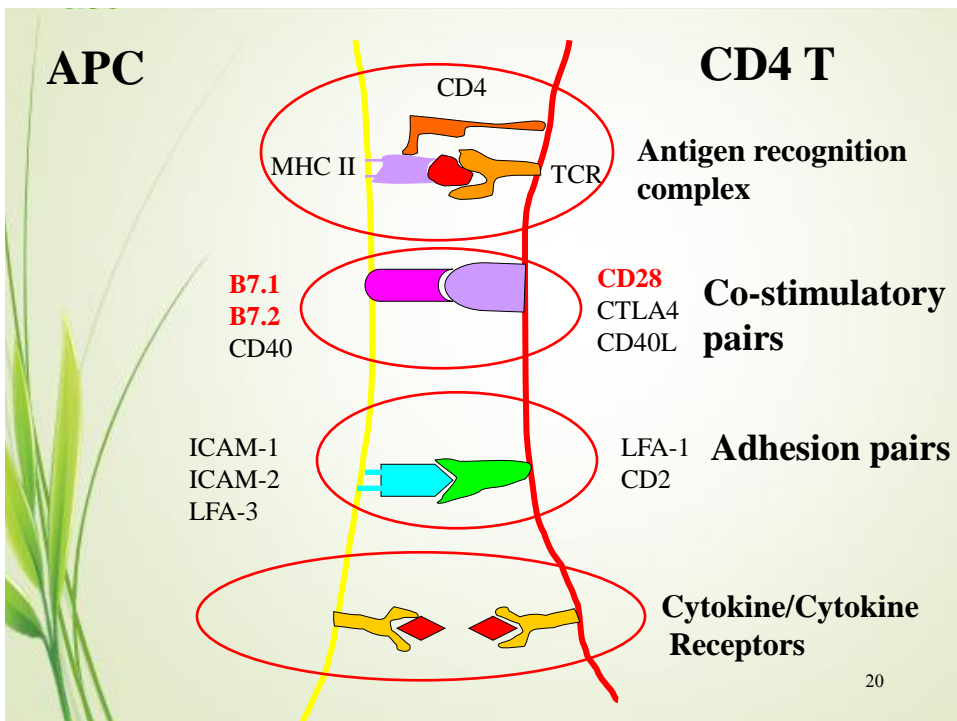


گیرنده‌های سایتوکاینی و سیگنالینگ

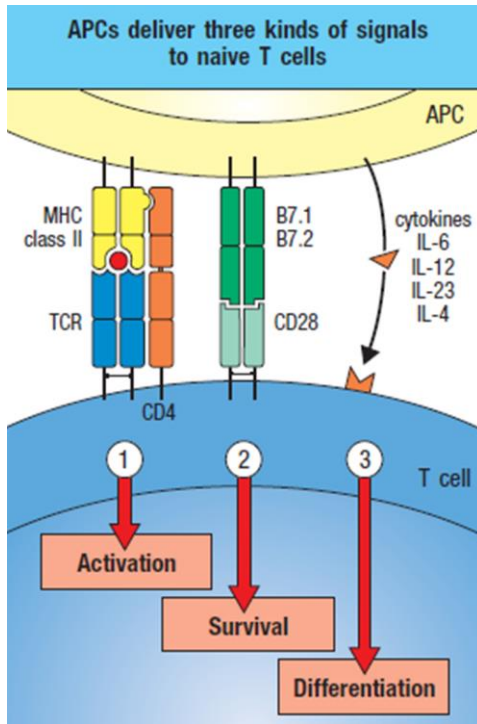
Janus Activated Kinases (JAKs)
Signal Transducers and
Activators of Transcription (STATs)



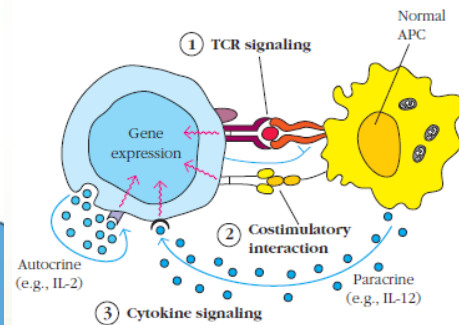
19



20

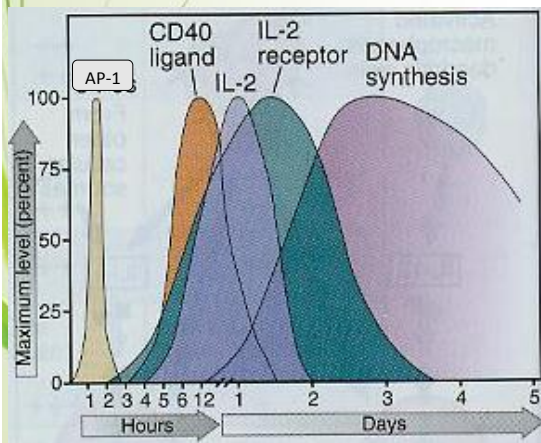


• سایتوکاین‌ها به دلیل اهمیتشان می‌توانند پیام سوم محسوب شوند

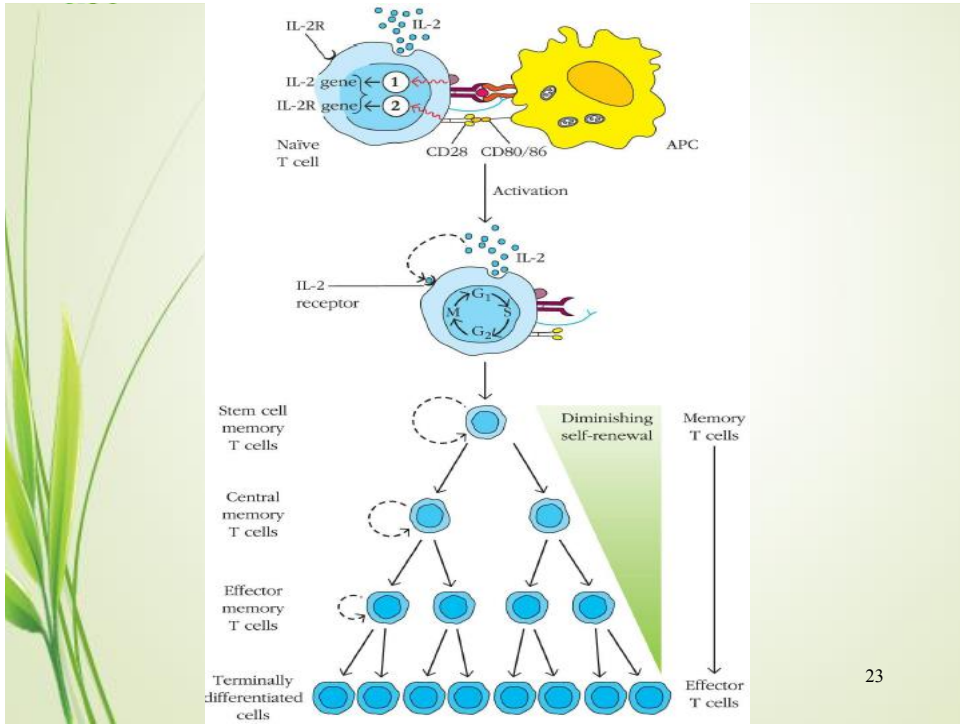


21

- ژن‌های سریع: ظرف نیم ساعت بعد از شناسایی آنتی‌ژن بیان می‌شوند، چند فاکتور رونویسی از جمله اجزاء AP-1
- ژن‌های اولیه: ظرف ۱-۲ ساعت بعد از شناسایی آنتی‌ژن بیان می‌شوند؛ IL-2، گیرنده IL-2 و پروتئین‌های متعدد دیگر (برای کمک به سایر سلول‌ها) CD40L
- ژن‌های نهایی: بیش از ۲ روز بعد از شناسایی آنتی‌ژن بیان می‌شوند و انواع ملکول‌های چسبان جدید و ژن‌های سایر فعالیت‌ها



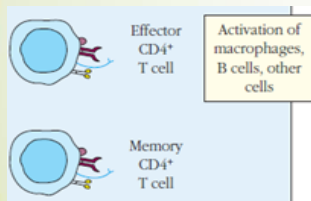
22



23

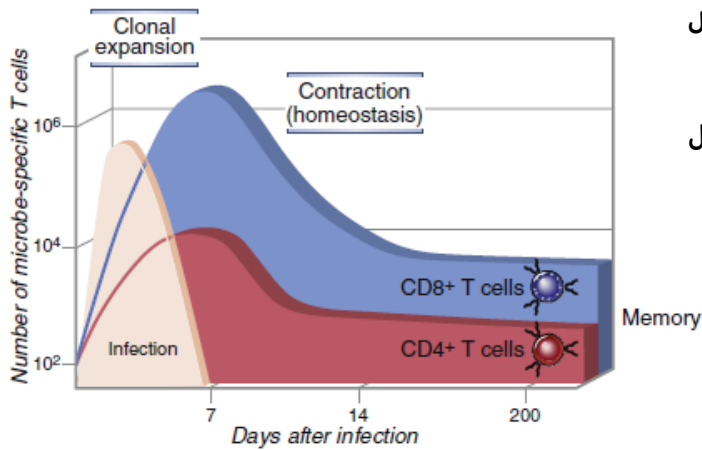
لنفوسیت خاطرہ

- دارای پروتئین‌های ضد ایتوزی بیشتر (عمر طولانی)
- حفظ قدرت تکثیر (ولی با سرعت کمتر)
- واکنش به آنتی ژن با سرعت بیشتر (آمادگی)
- واکنش به آنتی ژن شدیدتر (تعداد و آمادگی)
- نیاز به سایتوکاین‌های خاصی به جای آنتی ژن (مثلا IL-7) و دارای گیرنده IL-7
- مهاجرت به بافت‌های محیطی
- دارای مارکرهای سطحی



24

- به طور معمول هر یک در هر صد هزار (تا یک میلیون) لنفوسیت اختصاصی یک اپی توپ فرضی است
- پس از برخورد با آنتی ژن این نسبت در خون (در یک دوره زمانی) می تواند به یک در هر صد یا در هزار لنفوسیت برسد
- در مورد لنفوسیت های T سایتوتوکسیک حتی فراوانتر



سلول های T بعد از فعال شدن و تکثیر به لنفوسیت های اجرائی (افکتور) و خاطره تبدیل میشوند

25

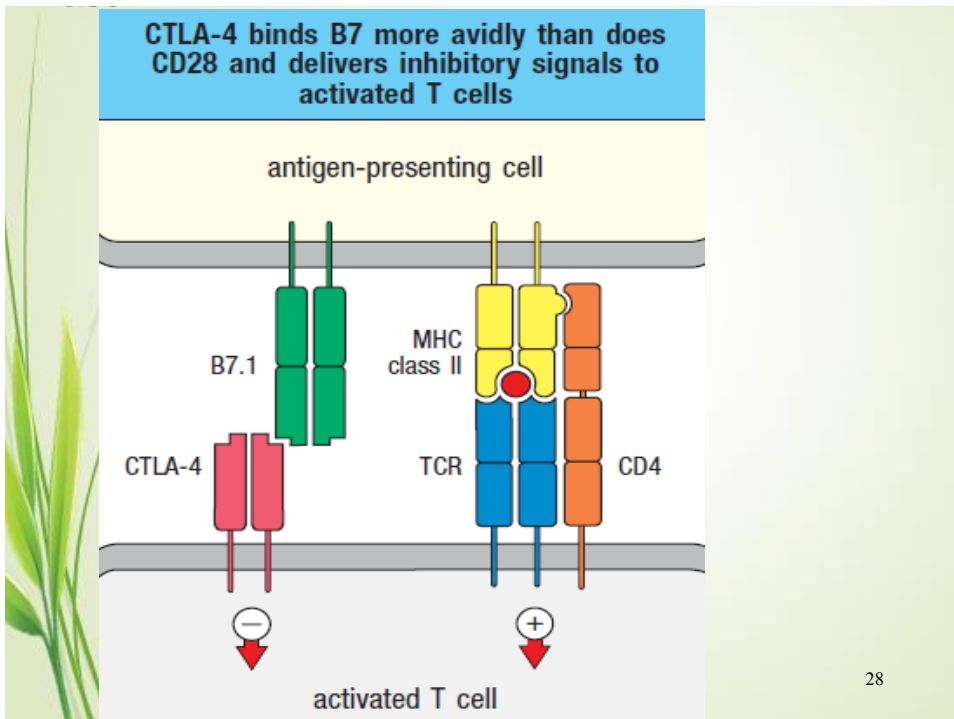
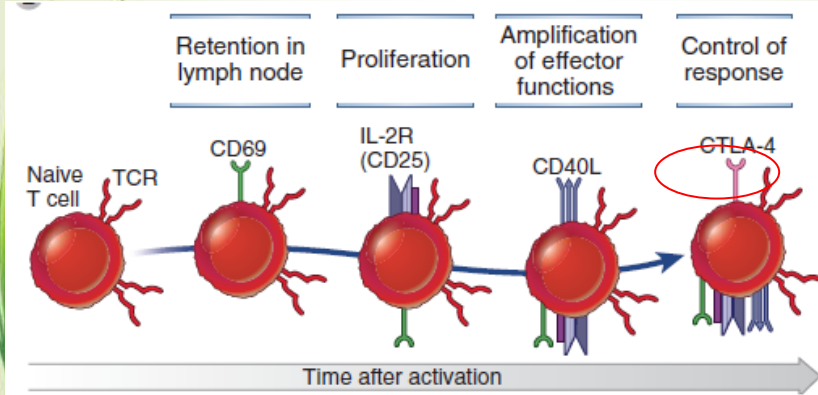
تنظیم پاسخ لنفوسیت های T با تماس سلول به سلول

26

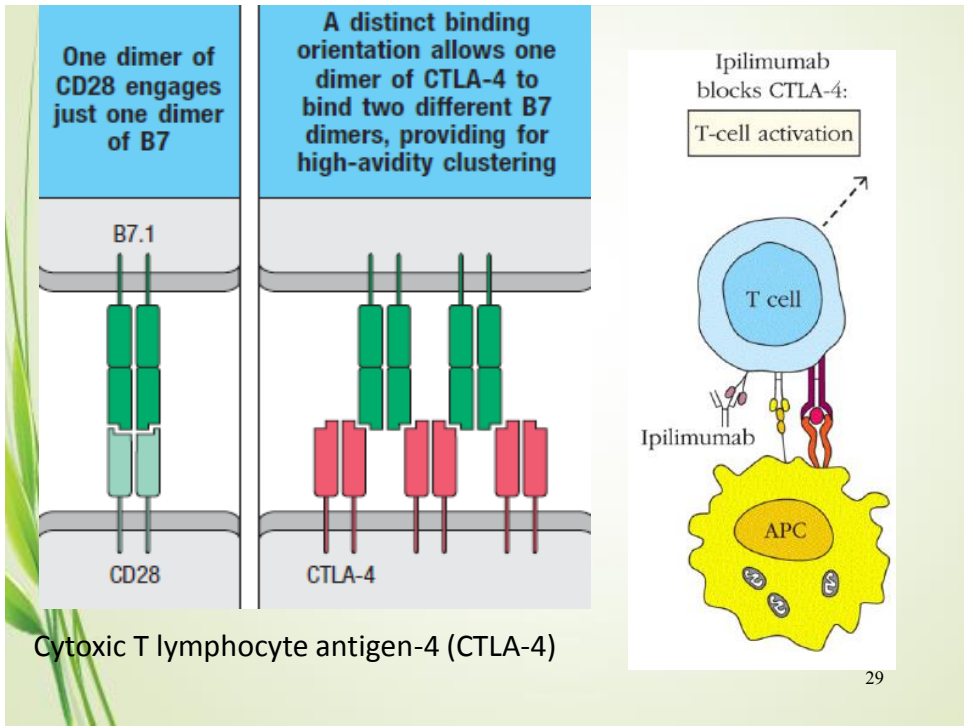
ملکول‌های تنظیمی مهم

• CTLA-4 و B7 (مهارى)

- Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)



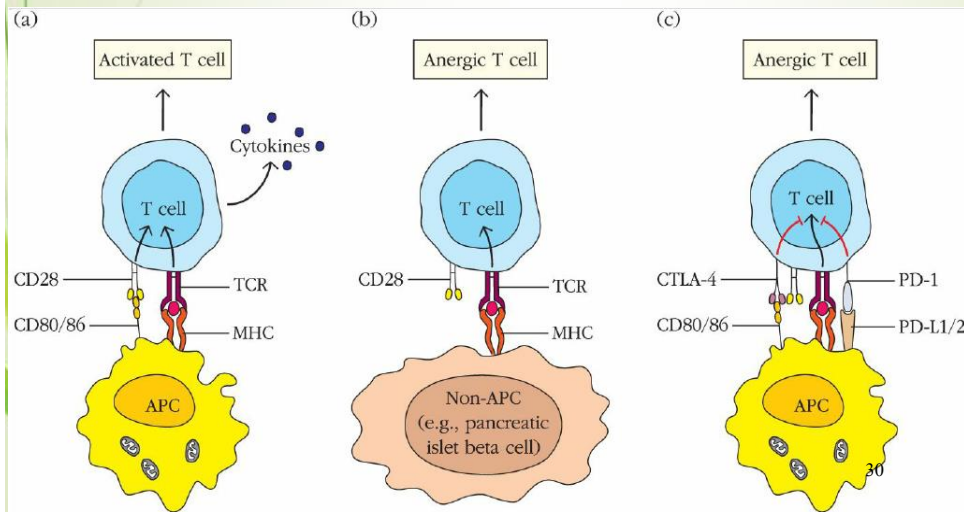
28

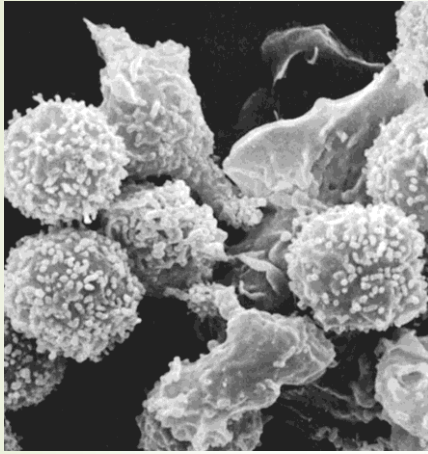


PD-1/PD Ligand

• PD-1 و لیگاند آن PD-1L (مهارى)

○ Program cell death protein-1 (PD-1)





پاسخ‌های ایمنی سلولی

سلول‌های T بعد از فعال شدن و تکثیر
به لنفوسیت‌های اجرائی (افکتور) و خاطره
تبدیل میشوند

31

تمایز به انواع زیرگروه‌های Th

کمک به پاسخ‌های ایمنی:

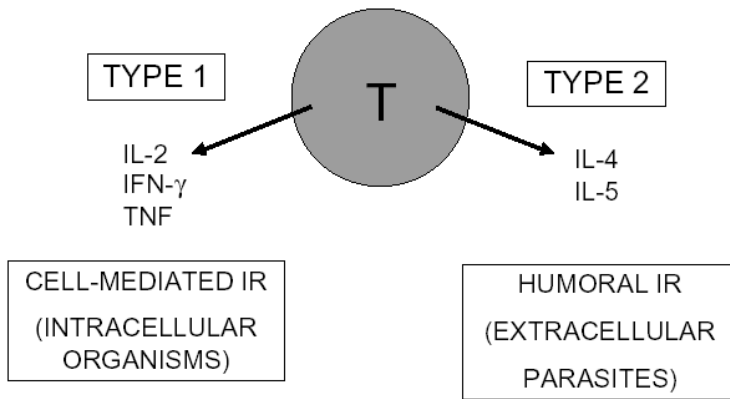
- تولید سایتوکاین

- تماس سلول به سلول (از طریق ملکول‌های سطح سلول)

Effector T cells	Defining cytokines	Principal target cells	Major immune reactions	Host defense	Role in disease
Th1	IFN- γ	Macrophages	Macrophage activation	Intracellular pathogens	Autoimmunity; chronic inflammation
Th2	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation	Helminths	Allergy
Th17	IL-17 IL-22	Neutrophils	Neutrophil recruitment and activation	Extracellular bacteria and fungi	Autoimmunity; inflammation
Tfh	IL-21 (and IFN- γ or IL-4)	B cells	Antibody production	Extracellular pathogens	Autoimmunity (autoantibodies)

سلول‌های T کمکی (Th): فعال کردن پاسخ‌های ایمنی

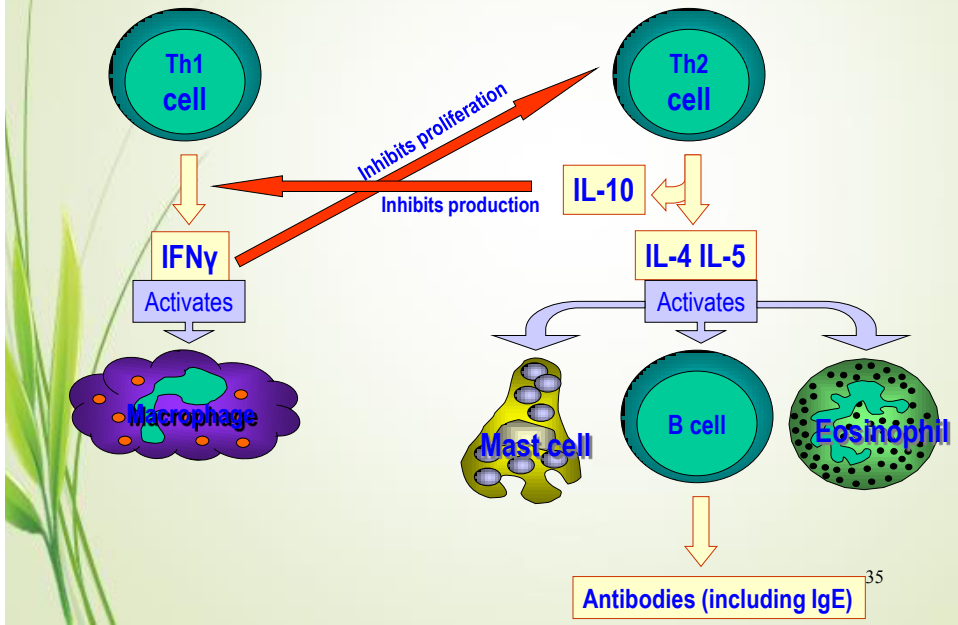
- ✓ سلول‌های TH1 و فعال کردن ماکروفاژها و لنفوسیت‌های Tc
- ✓ سلول‌های TH2 و فعال کردن پاسخ علیه کرم‌ها
- ✓ TFH در فولیکول‌ها و مراکز زایا
- ✓ TH17
- ✓ Treg



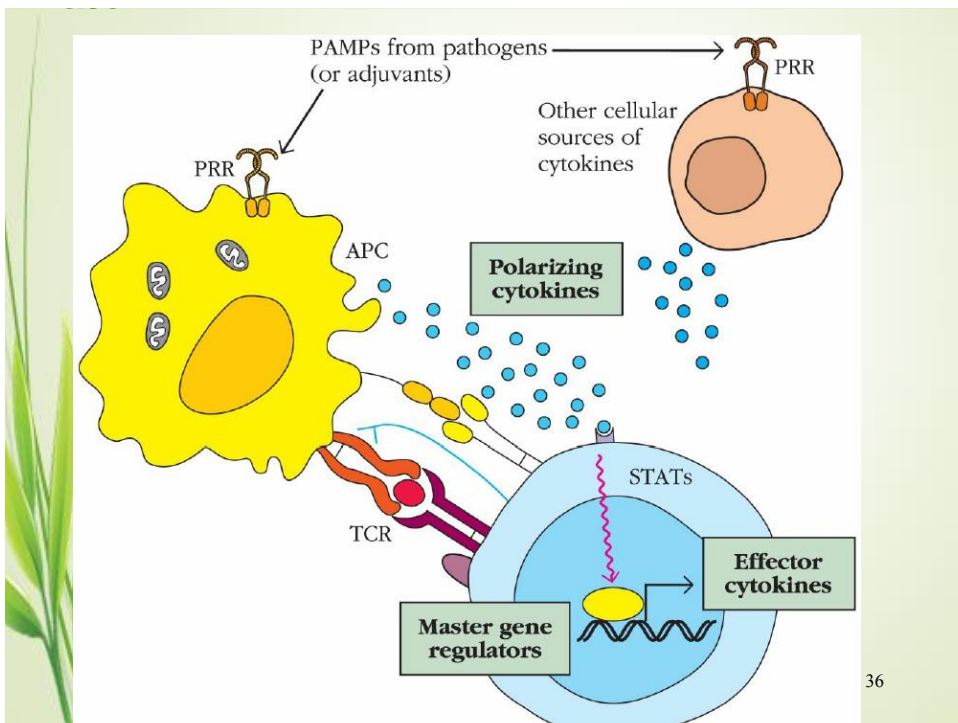
تفاوت مهم در سایتوکاین‌های تولیدی

TH2	TH1	سایتوکاین‌ها	TH2	TH1	عملکرد سایتوکاین‌ها
-	+	IL-2	++	+	کمک به تولید آنتی‌بادی
-	++	IFN- γ	++	-	کمک به تولید IgE
-	++	TNF	++	-	تولید ائوزینوفیل و ماست سل
+	++	GM-CSF	-	++	فعال‌سازی ماکروفاژ
++	++	IL-3	-	++	ازدیاد حساسیت تاخیری
++	-	IL-4	-	++	فعال‌سازی سلول Tc
++	-	IL-5			
++	-	IL-10			
++	-	IL-13			

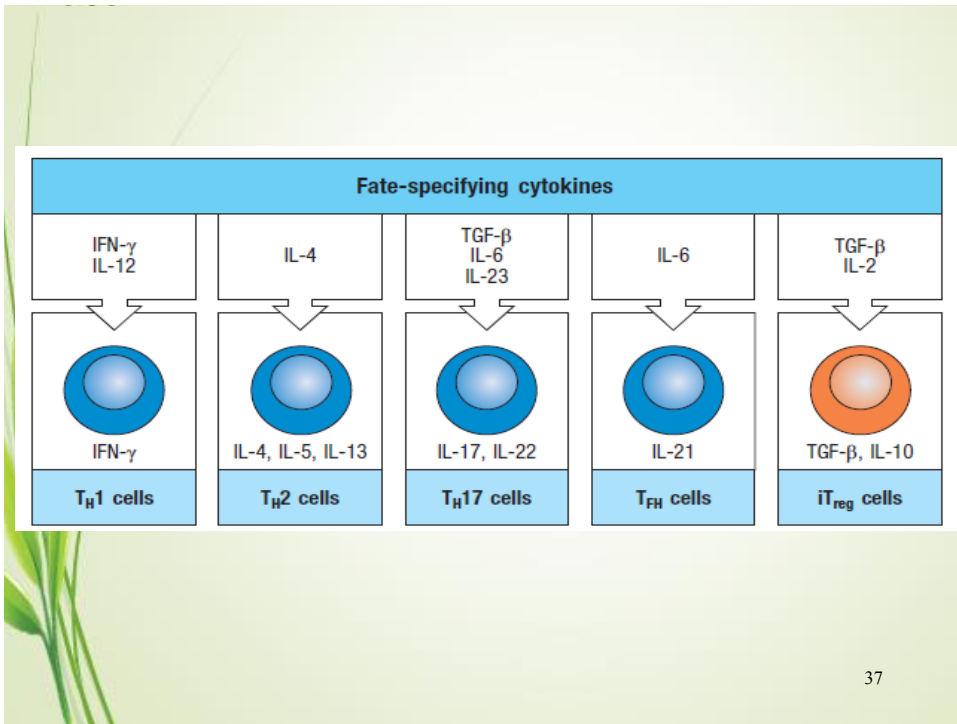
Functions of Th1 and Th2 Cells



35



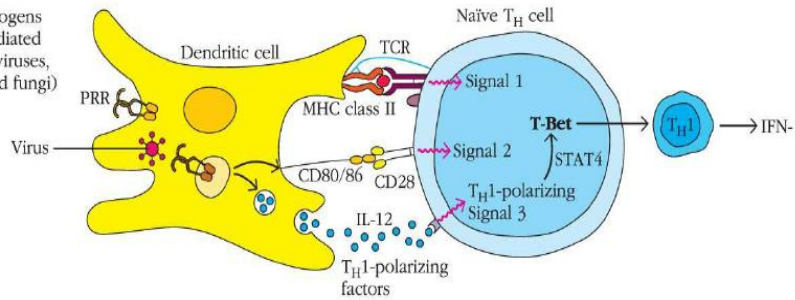
36



37

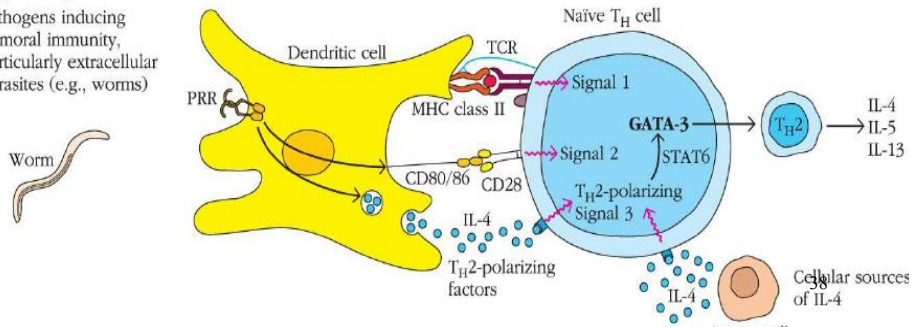
(a) **Type 1 response**

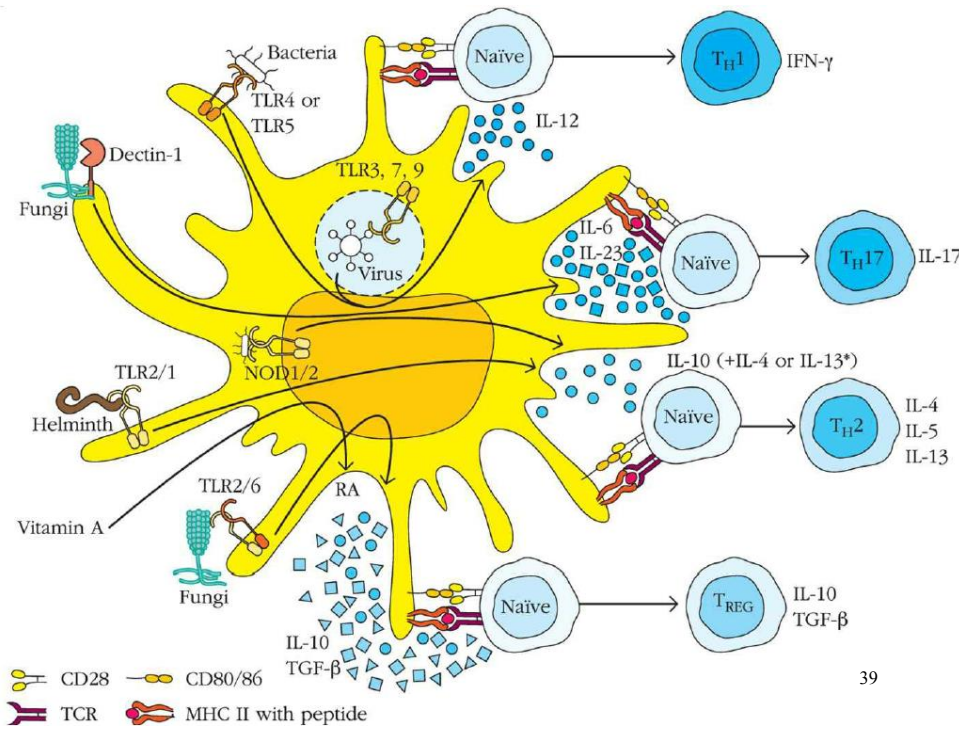
Intracellular pathogens inducing cell-mediated immunity (most viruses, some bacteria and fungi)



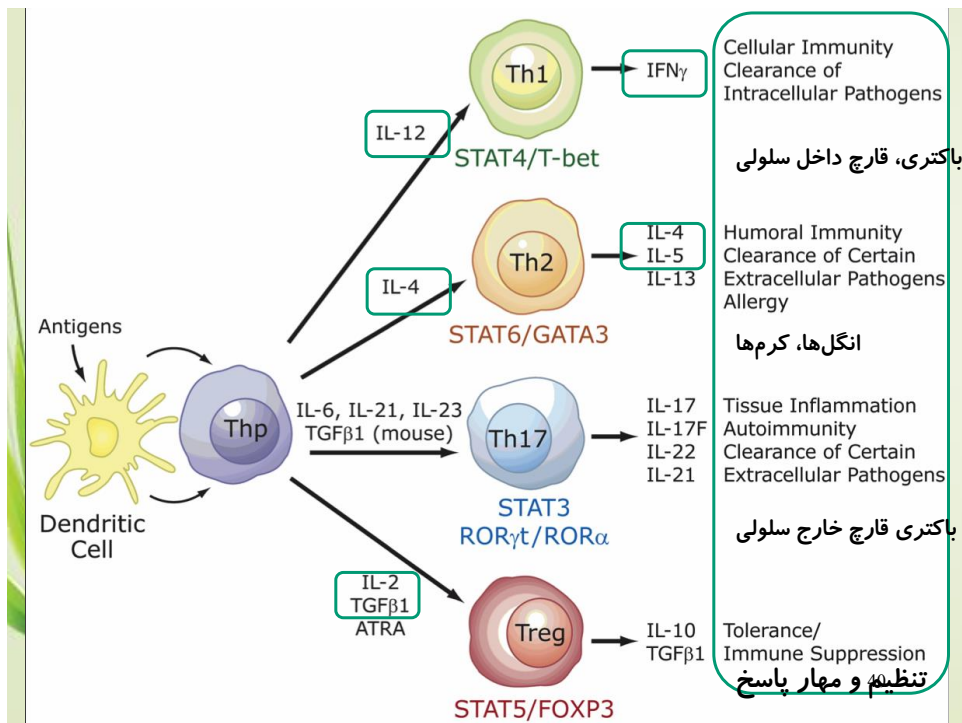
(b) **Type 2 response**

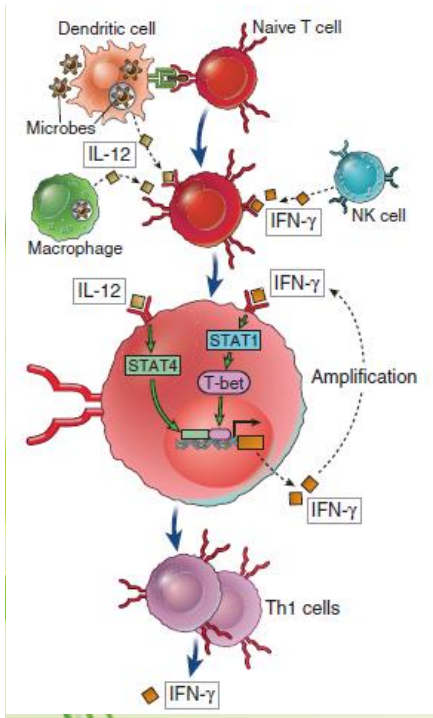
Pathogens inducing humoral immunity, particularly extracellular parasites (e.g., worms)





39

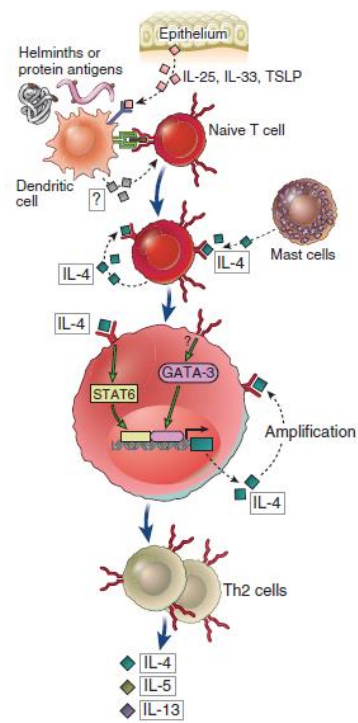




Th1

- سایتوکاین مهم برای ایجاد پاسخ:
IL-12 –
- فاکتور رونویسی مهم و اختصاصی:
T-bet –
- سایتوکاین تولیدی مهم:
IFN γ –
- عملکرد مهم:
– فعال کننده ماکروفاژ و مقابله با باکتریهای داخل سلولی

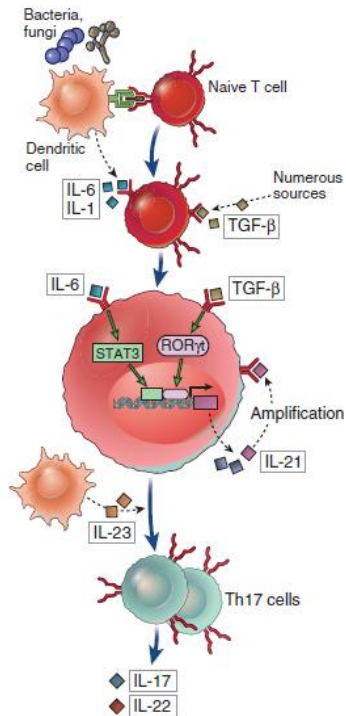
41



Th2

- سایتوکاین مهم برای ایجاد پاسخ:
IL-4 •
- فاکتور رونویسی مهم و اختصاصی:
GATA-3 •
- سایتوکاین تولیدی مهم:
IL-4 و IL-5 و IL-13 •
- عملکرد مهم:
• مقابله با کرمها و تک یاختهها

42

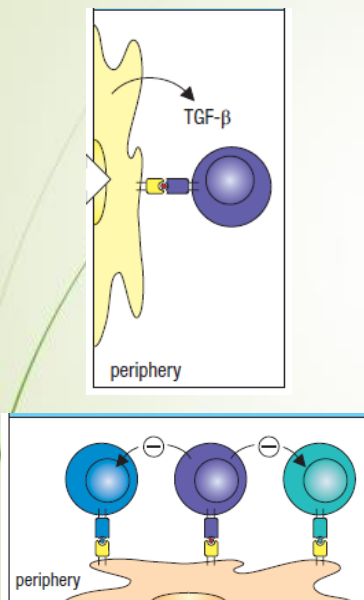


Th17

- سایتوکاین مهم برای ایجاد پاسخ:
IL-1 و IL-6 و TGFβ (IL-23)
- فاکتور رونویسی مهم و اختصاصی:
ROR-γt
- سایتوکاین تولیدی مهم:
IL-17 و IL-22
- عملکرد مهم:
- التهاب و مقابله با باکتری‌های خارج سلولی

43

Treg (regulatory)



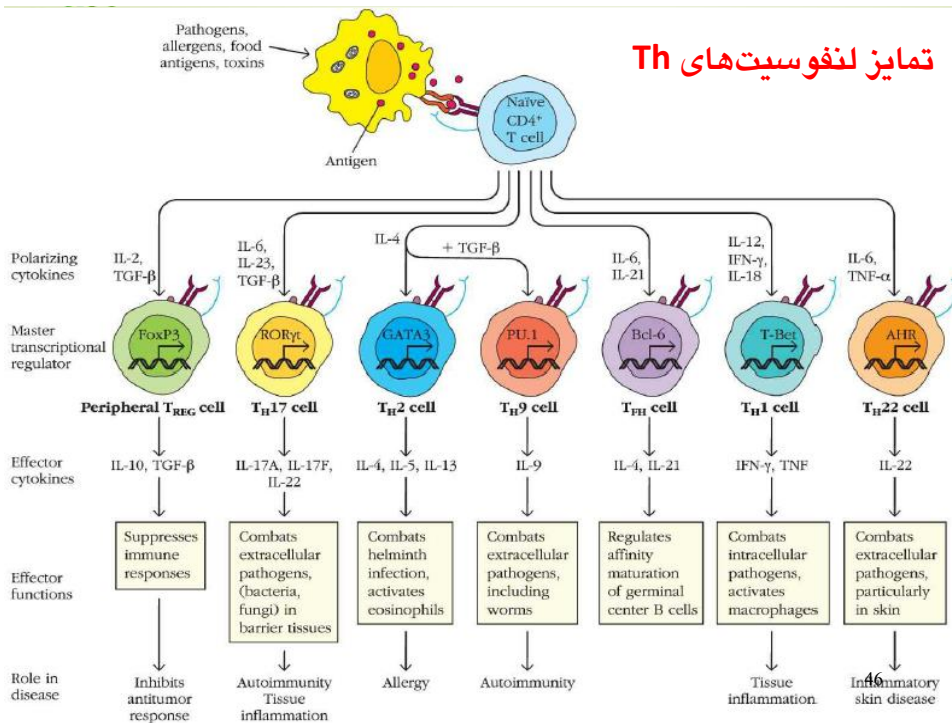
- سایتوکاین مهم برای ایجاد پاسخ:
TGFβ
- فاکتور رونویسی مهم و اختصاصی:
Foxp3
- سایتوکاین تولیدی مهم:
IL-10 و TGFβ
- عملکرد مهم:
• مهار و تنظیم پاسخ‌ها

44

Regulation and function of T helper subtypes

	Polarizing cytokines	Master gene regulators	Effector cytokines	Functions
T_H1	IL-12	T-Bet	IFN- γ	Enhances APC activity
	IFN- γ		TNF	Enhances T _C activation
	IL-18			Protects against intracellular pathogens
				Involved in delayed type hypersensitivity, autoimmunity
T_H2	IL-4	GATA-3	IL-4/IL-5	Protects against extracellular pathogens (particularly IgE responses)
			IL-13	Involved in allergy
T_H17	TGF- β	ROR γ t	IL-17A	Protects against fungal and extracellular bacterial infections
	IL-6		IL-17F	Contributes to inflammation, autoimmunity
	(IL-23)		IL-22	
T_{REG}	TGF- β	FoxP3	IL-10	Inhibits inflammation
	IL-2		TGF- β	Inhibit antitumor responses
T_{FH}	IL-6	Bcl-6	IL-4	B-cell help in follicles and germinal centers
	IL-21		IL-21	

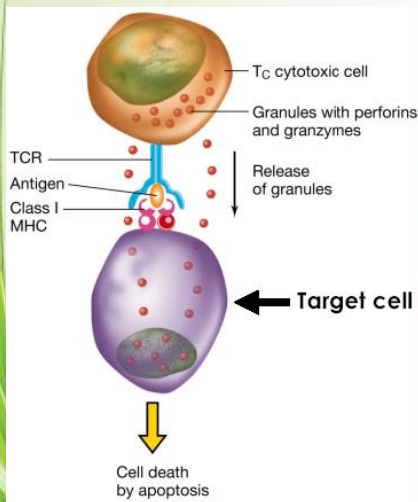
45



لنفوسیت T سایتوتوکسیک

47

لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs)



✓ وظایف

◀ کشتن سلول‌های :

○ آلوده به ویروس

○ توموری

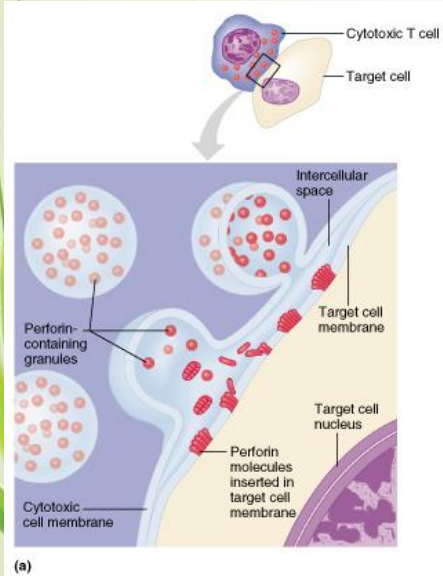
✓ مکانیسم فعال شدن

◀ میان کنش کمک گیرنده CD8

با ملکولهای MHC نوع I

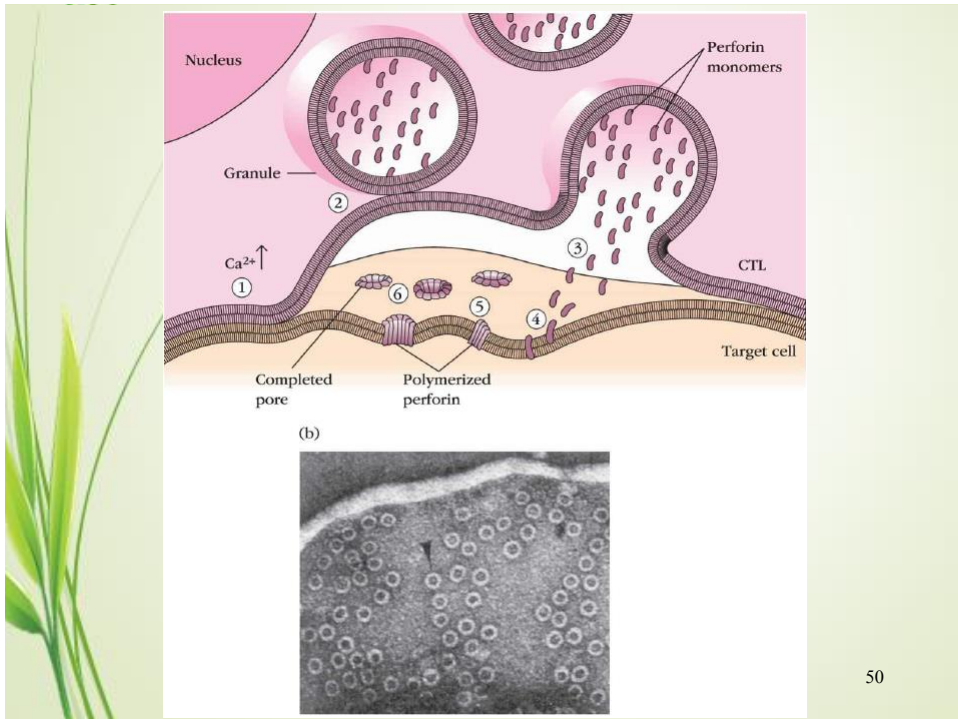
48

لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs)

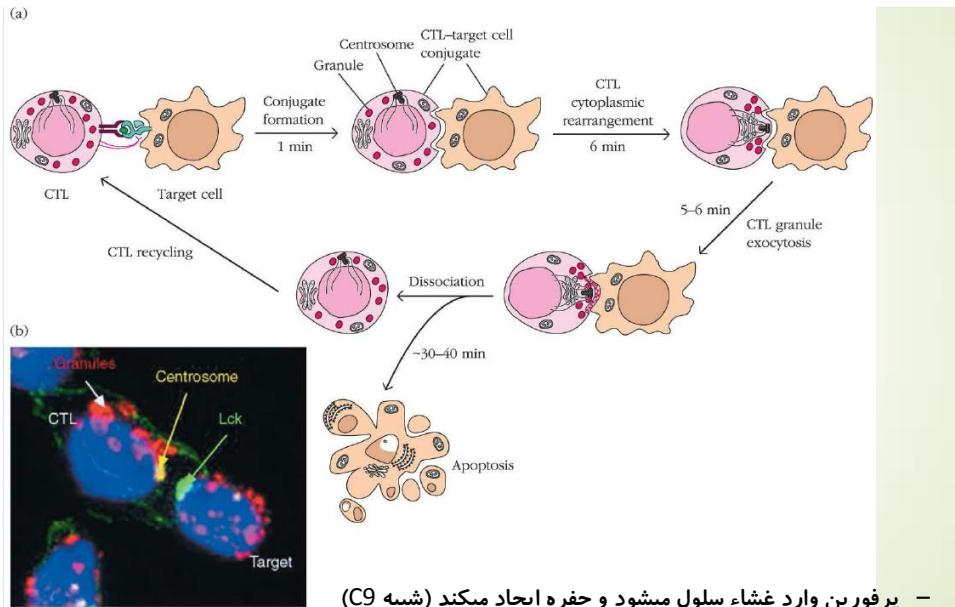


- TCR سطح CTL آنتی ژن را روی سلول هدف شناسائی میکند (از طریق MHC نوع I)
- گرانولهای CTL به سمت محل تماس مهاجرت می‌کنند
- سپس گرانولها آزاد می‌شوند (دگرانولاسیون) و محتویات خود (پرفورین و گرانزیمها) را در فضای بین دو سلول آزاد میکنند

49

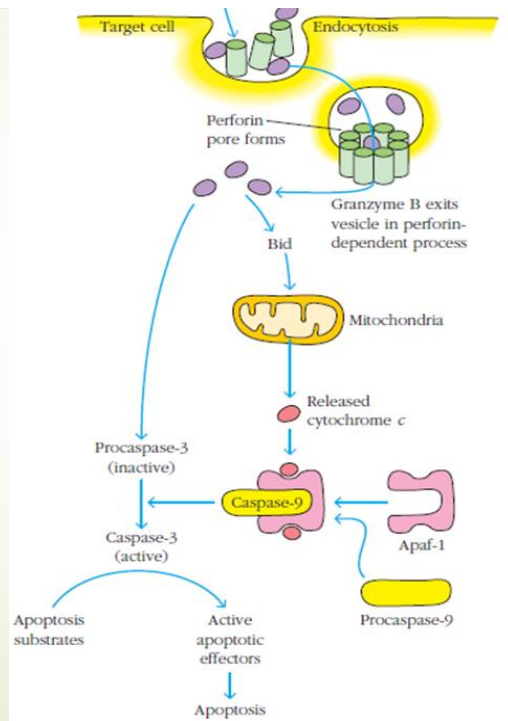
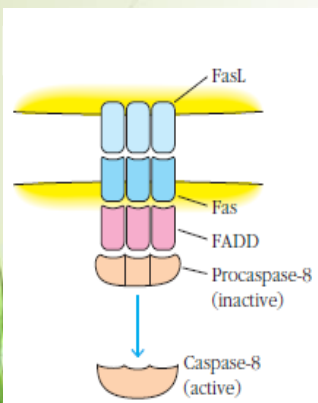


50



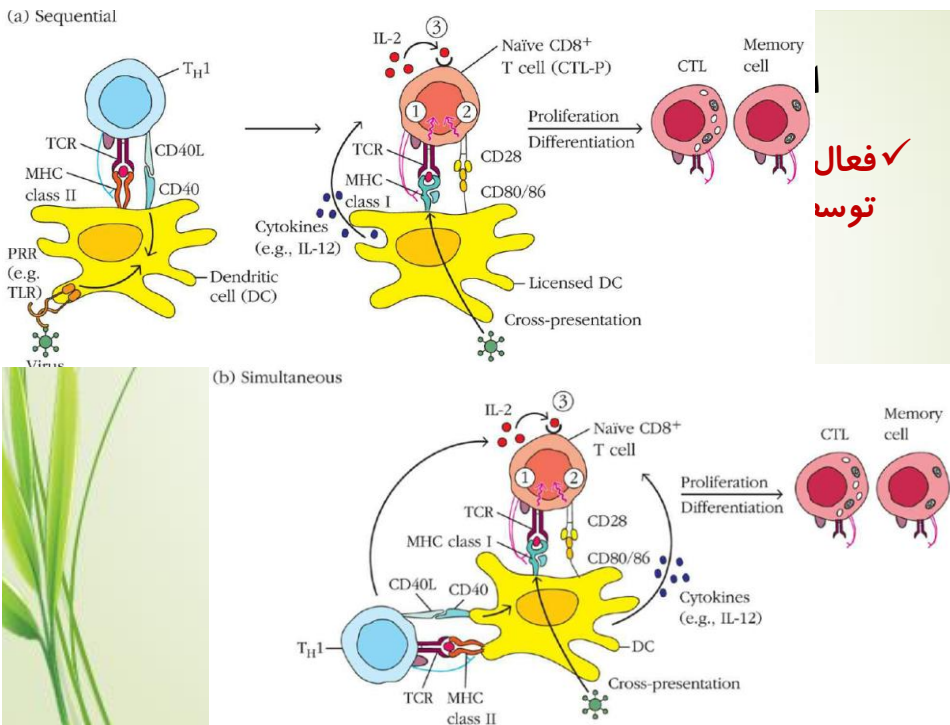
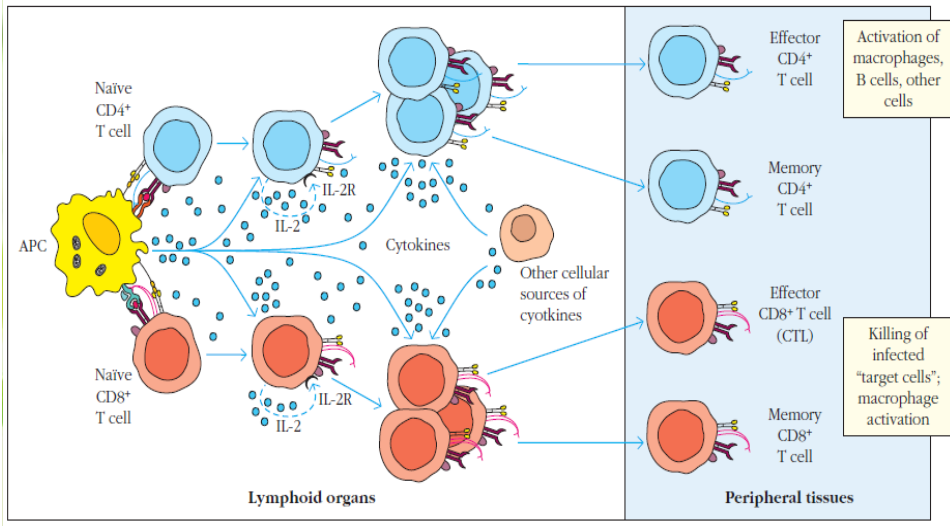
- پرفورین وارد غشاء سلول میشود و حفره ایجاد میکند (شبهه C9)
- گرانزیمها به داخل سلول رفته و موجب آپتوز یا "مرگ برنامه ریزی شده سلولی" میشوند که مشخصه آن چروکیده شدن و تجزیه سلول از داخل است
- CTL به سراغ سلول هدف بعدی میرود: فقط سلولهایی که آنتیژن خاص را داشته باشند

Fas-FasL Mediated Cytolysis



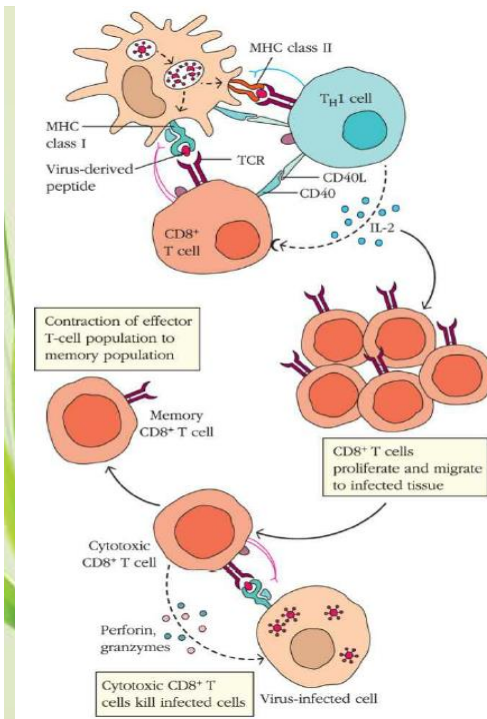
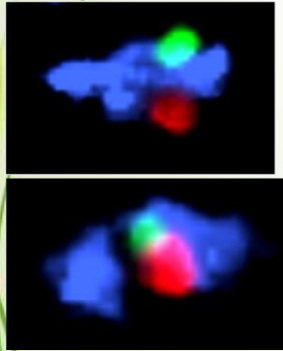
CD4 T cells/ CD8 T cells

سلول‌های T بعد از فعال شدن و تکثیر به لنفوسیت‌های اجرایی
(افکتور) و خاطره تبدیل میشوند



لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs)

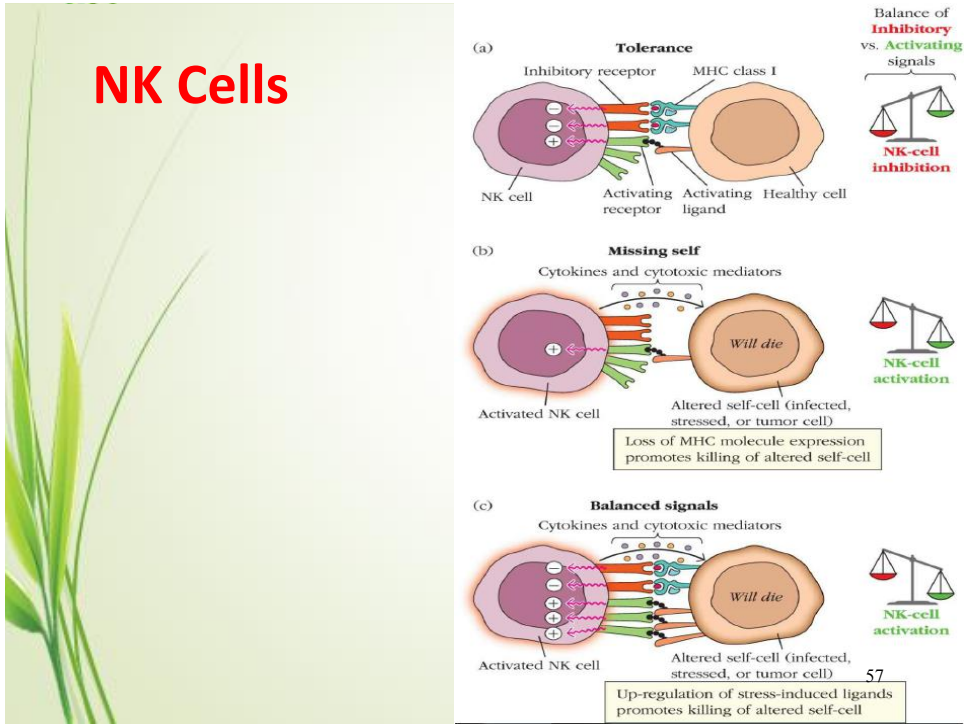
- ✓ فعال شدن اولیه CD8T یا Tc و شناسائی آنتی ژن توسط DC
- ✓ تجمع سه سلولی برای دریافت کمک Th
- ✓ متوقف شدن در گره لنفی و تکثیر (تقسیم شدن تا ۱۰ بار در طول ۴-۵ روز)
- ✓ اجرائی و خاطره
- ✓ خروج از گره لنفی



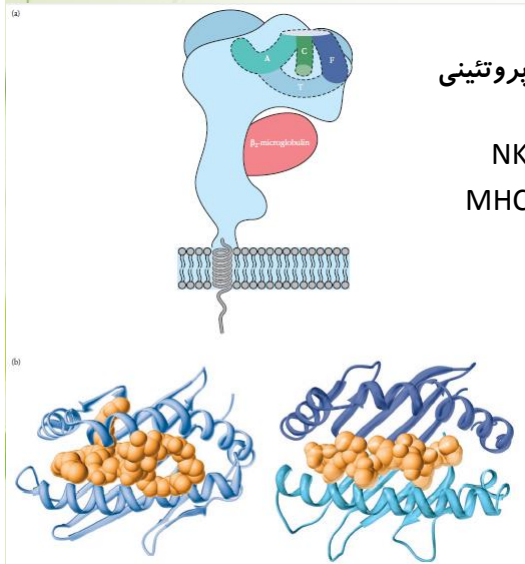
- تولید سایتوکاین توسط لنفوسیت‌های Tc نیز در پاسخ‌های ایمنی اهمیت دارد

56

NK Cells



موارد خاص



- گاهی اوقات بعضی آنتی ژن های غیر پروتئینی مثلاً لیپیدی توسط CD1
- به سلول های خاص مثل گاما دلتا یا NKT
- ساختمان CD1 از نظر فضائی مشابه MHC I