

Förvärvad immunitet:
T-celler och B-celler:
Aktivering och effektorfunktioner

Sidhänvisningar

Wold/Mölne: Kap 4-6, kap 7 s. 96-99

Abbas: T-celler: Kap 5-6, B-celler och antikroppar: Kap 7-8

Om inget annat anges är bilderna hämtade från Janeway, "Immunobiology", Garland Science

Davide Angeletti

Avd för mikrobiologi och immunologi

Davide.angeletti@gu.se

Innehåll i dagens föreläsning

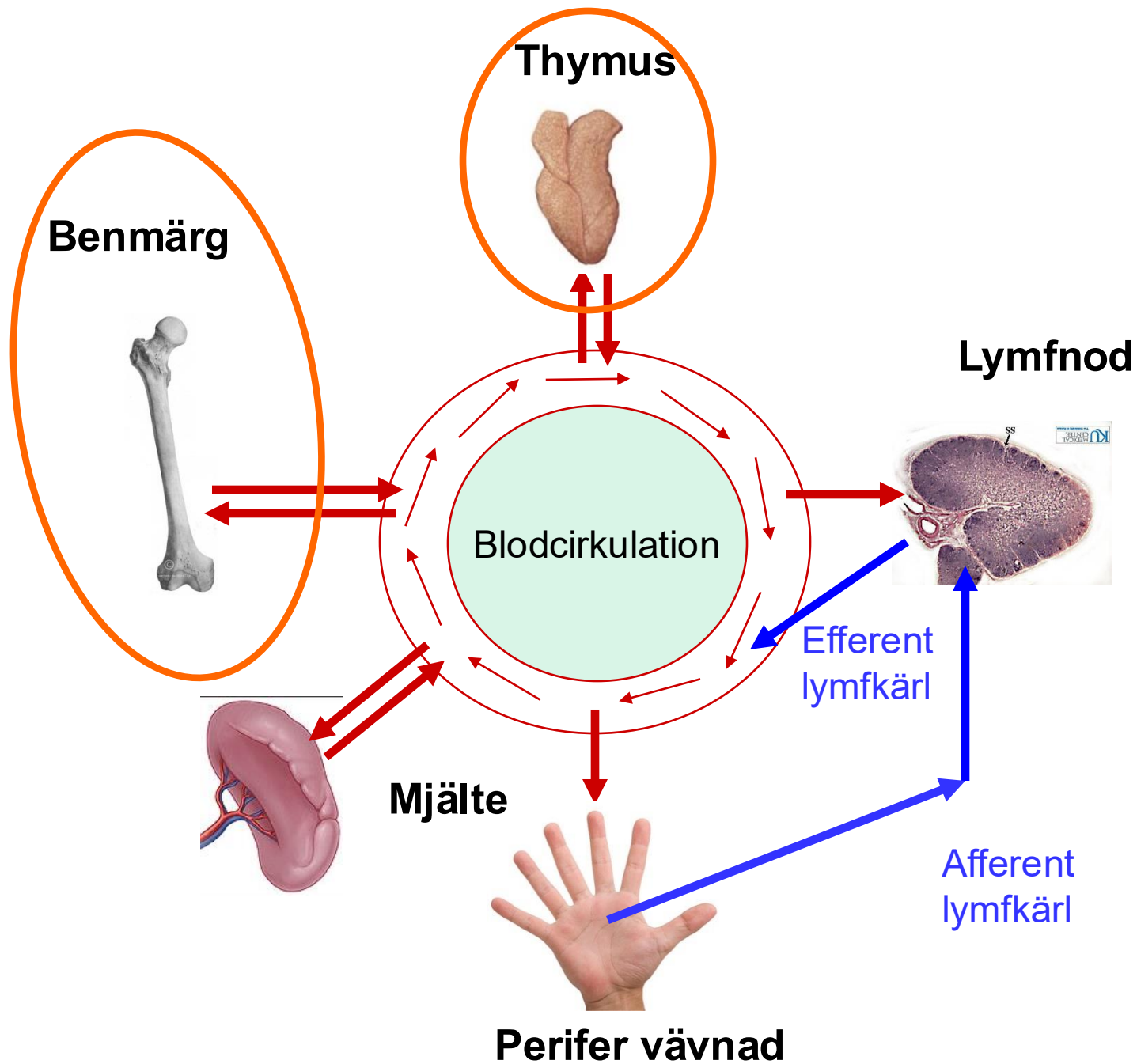
- Hur migrerar T-celler, B-celler och dendritiska celler i kroppen?

T-celler:

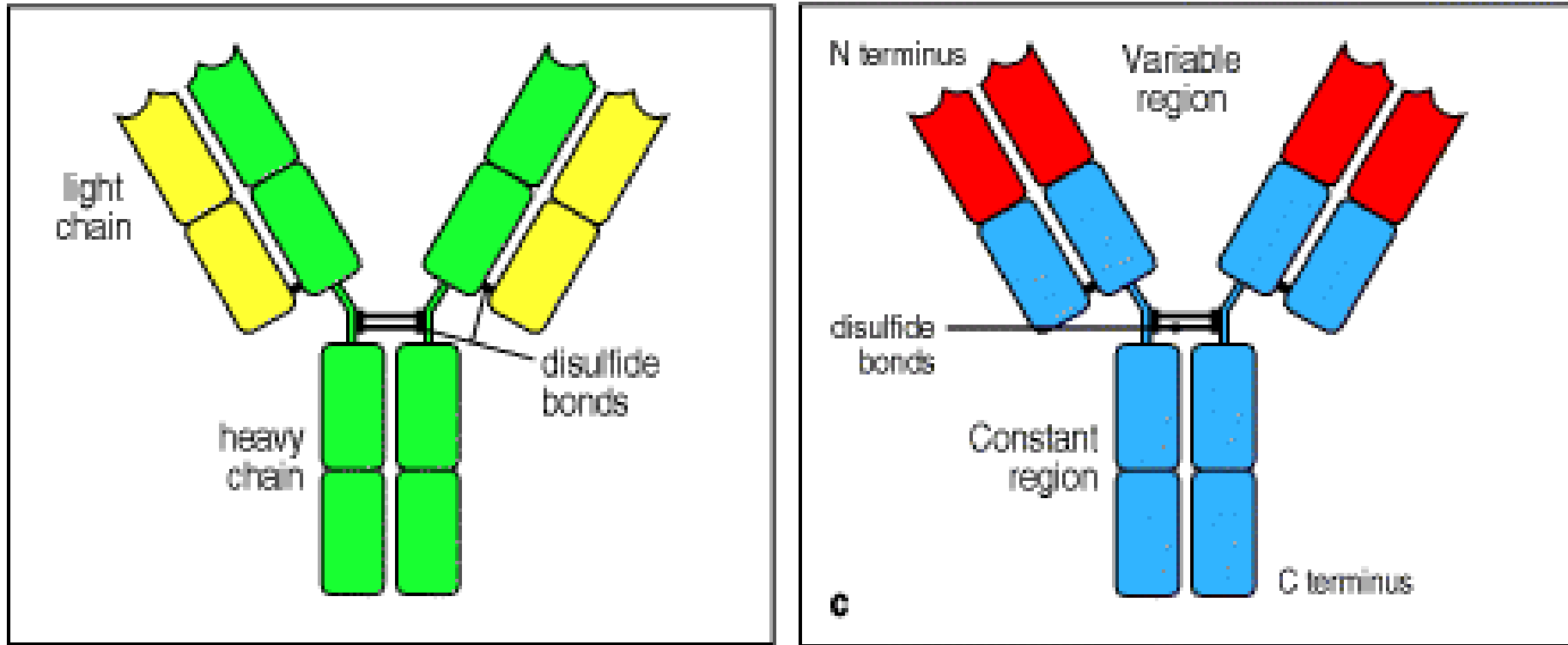
- Översikt
- Hur aktiveras T-celler?
- Hur bildas olika typer av hjälpar T-celler?
- Vilka effektorfunktioner har T-celler?

B-celler och antikroppar:

- Översikt
- Hur aktiveras B-celler?
- Vilka effektorfunktioner har antikroppar?

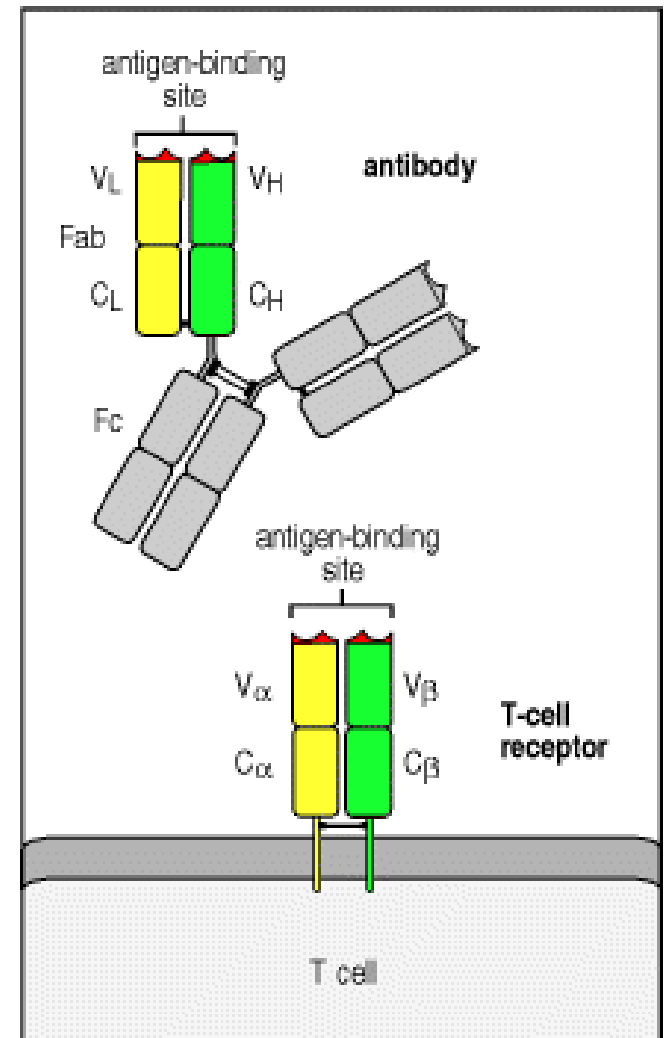
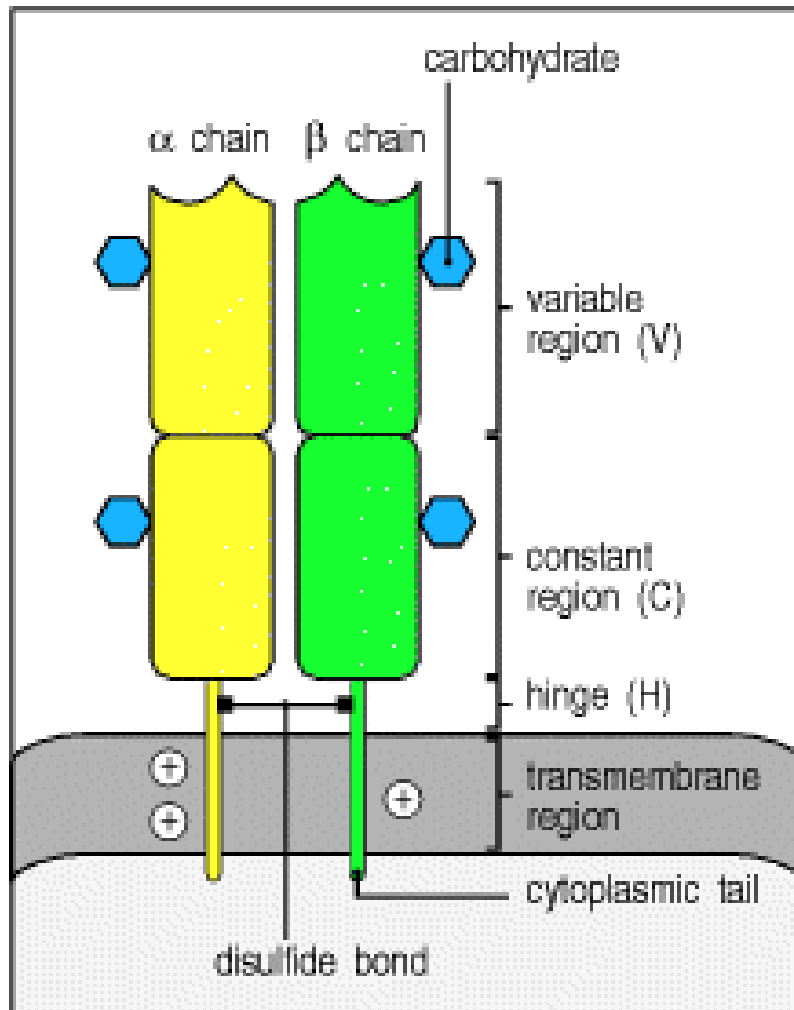


Antikroppars struktur



- Den ickevariabla delen av tunga kedjan finns i fem varianter (isotyper): IgD, IgM, IgG, IgA, IgE
- Den ickevariable delen av lätta kedjan finns i två varianter: lambda (λ) och kappa (κ).

T cells receptorn liknar en "arm" hos en antikropp



Rekombinering och klonal selektion

1. Den genetiska rekombineringen gör så att varje individ får en pool av B- och T-celler med receptorer som har olika antigenspecificitet
2. Självreaktiva celler elimineras under utvecklingen av cellerna.

Sker i frånvaro av främmande antigen

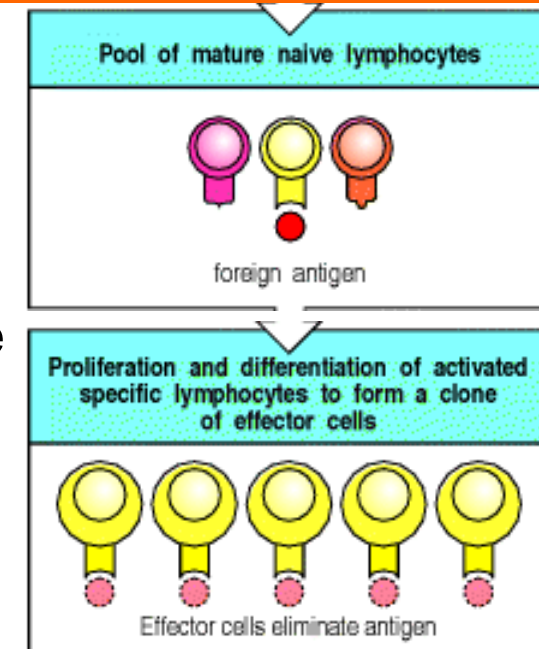


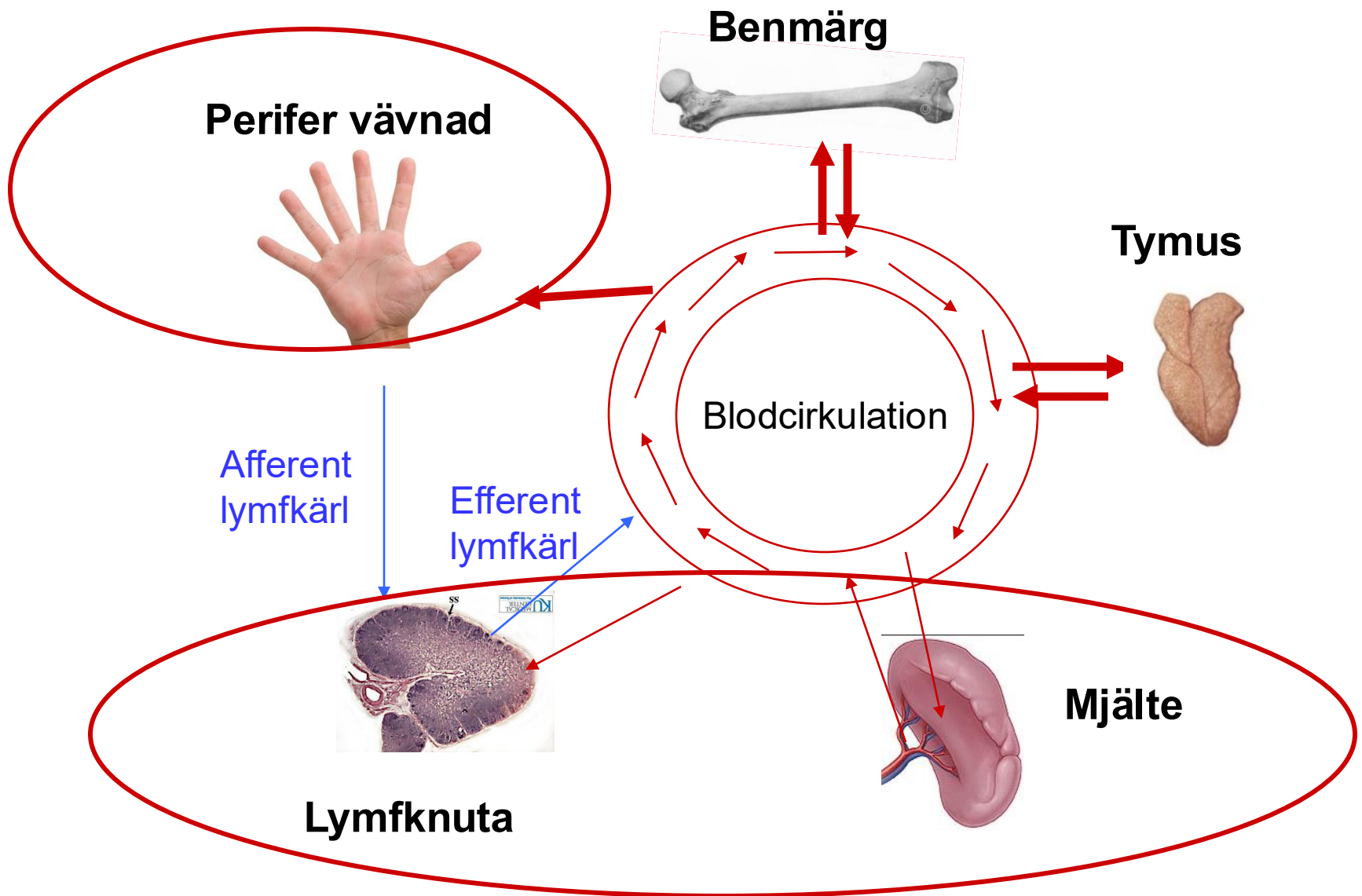
3. Endast den B- eller T-cell som är specifik för visst främmande antigen aktiveras.

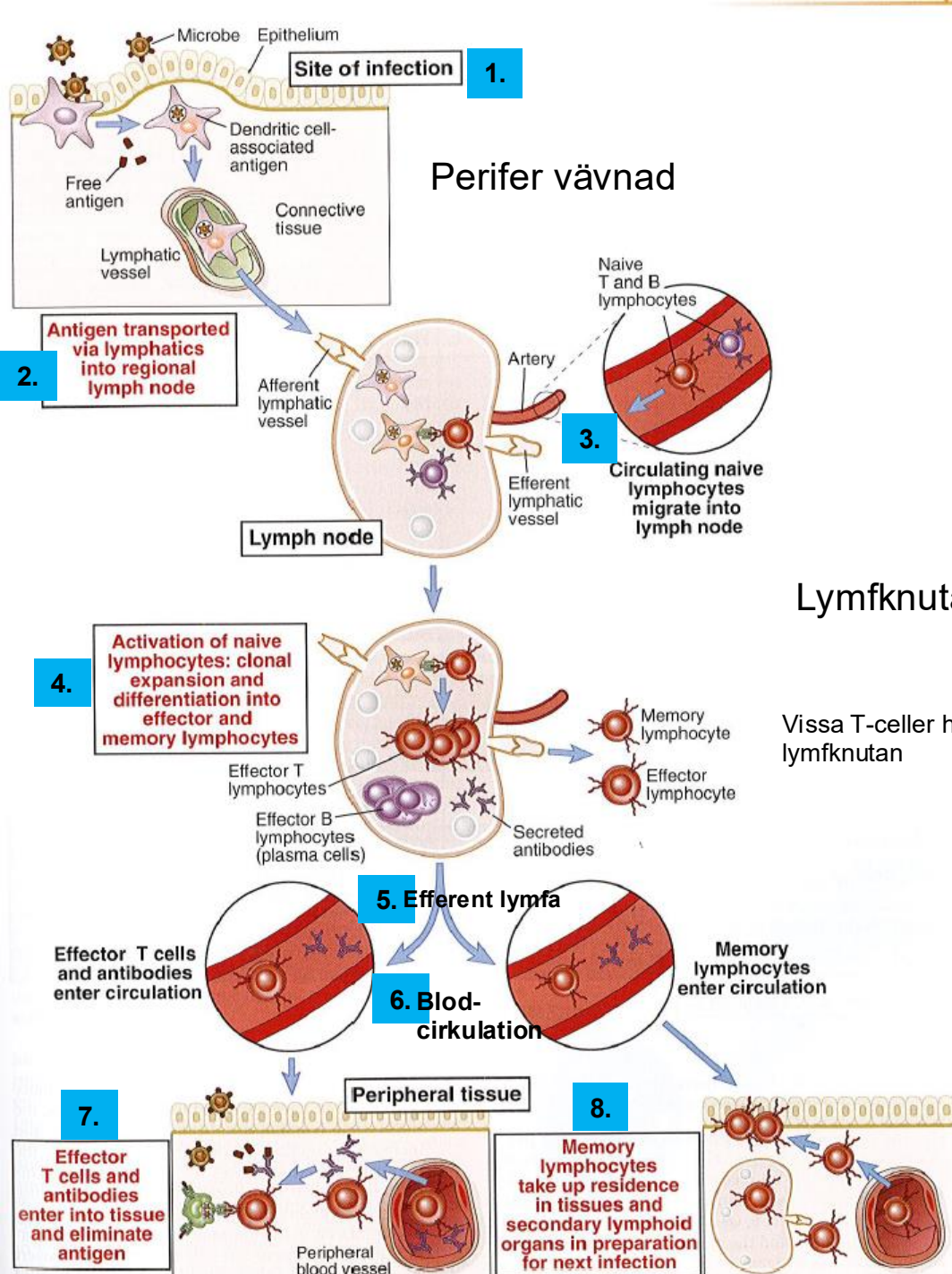
4. Den antigenspecifika cellen delar sig och ger upphov till en klon av celler med identisk antigenspecificitet.

Klonal selektion

Sker i närvaro av främmande antigen







Migration hos dendritiska celler, B-celler och T-celler i kroppen

Migrationen styrs av uttrycket av homing- och kemokinreceptorer på cellerna (L-selektin, CCR7 mfl)

Lymfknuta

Vissa T-celler hjälper B-celler i lymfknutan

Perifer vävnad

T-celler

Benmärg

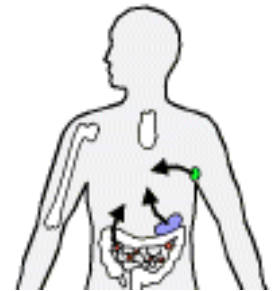
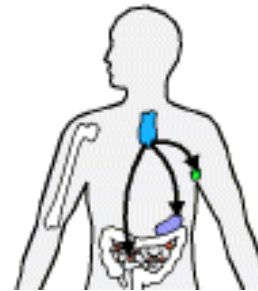
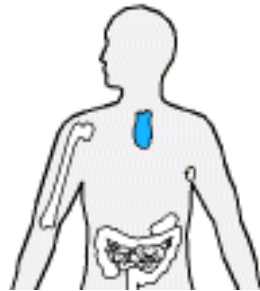
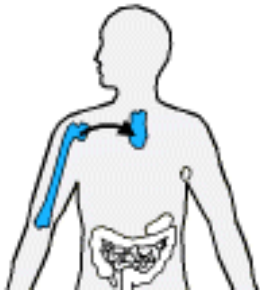
T-cellens liv

Thymus

Thymus

Perifera lymfoida organ

Vävnad

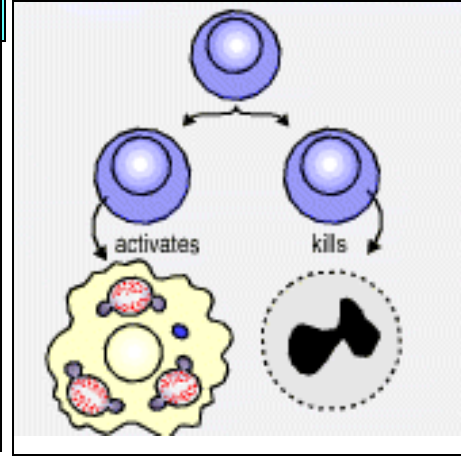
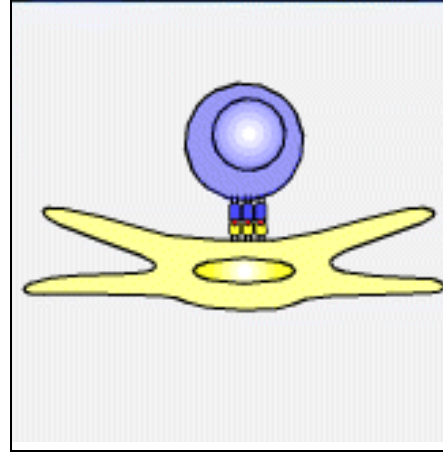
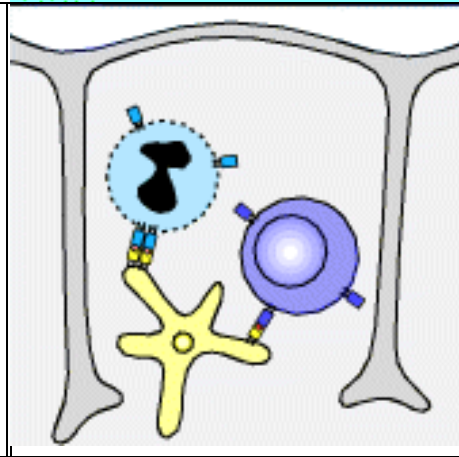
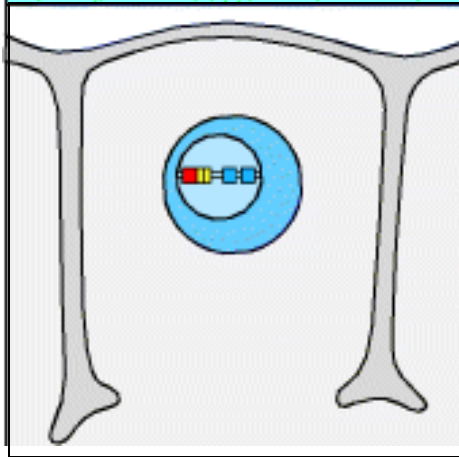


Rekombinering av T-cellsreceptorgener

Positiv och negativ selektion

Aktivering
Effektorfunk. Th

Attack mot infektioner



Omogna T-celler

Celler differentieras till cytotoxiska, hjälpar eller "naturliga" Treg T-celler

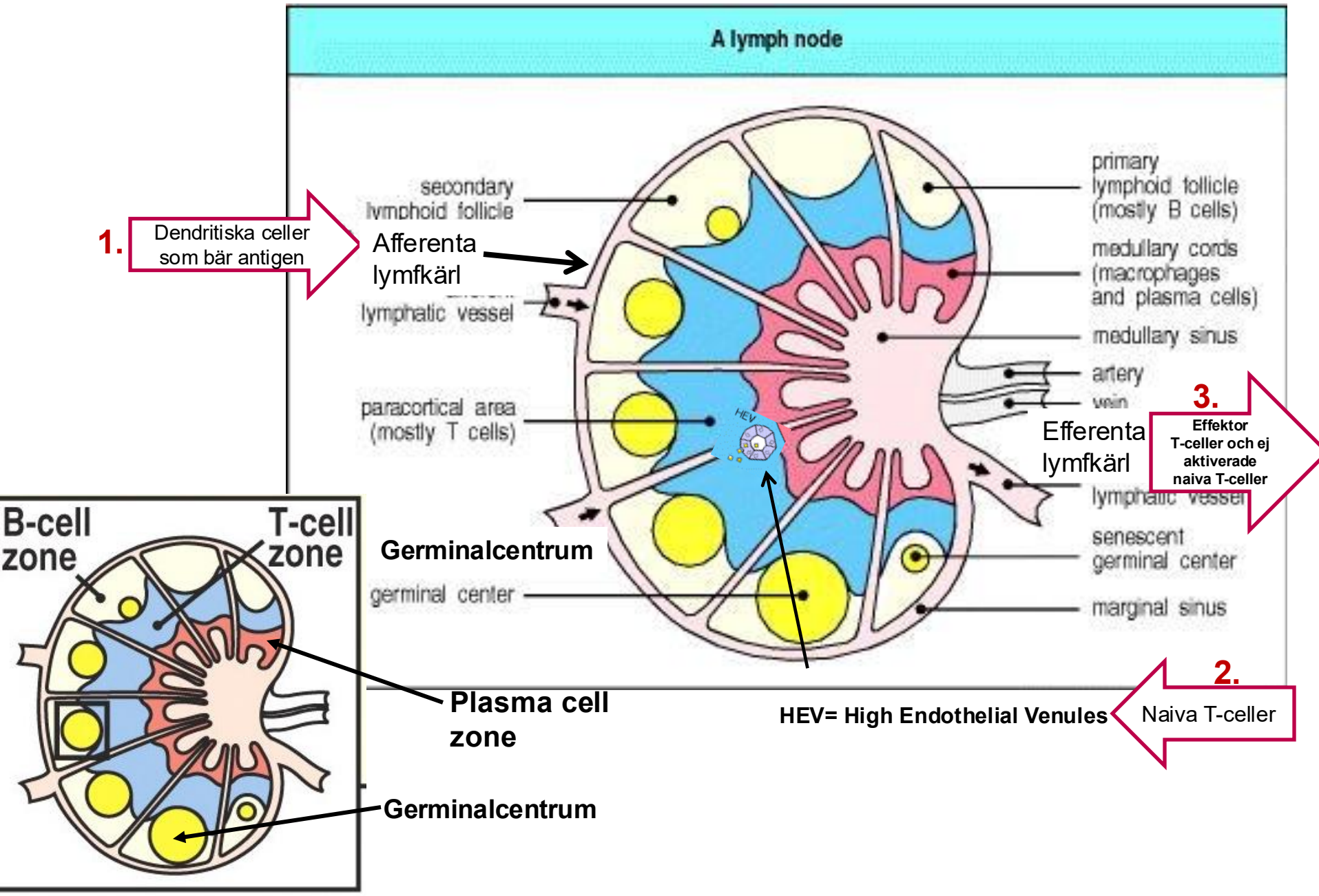
Naiva T-celler

Hjälpar T-celler differentieras till Th1, Th2, Th17, TFH eller "inducerade" Treg T-celler

Effektor T-celler

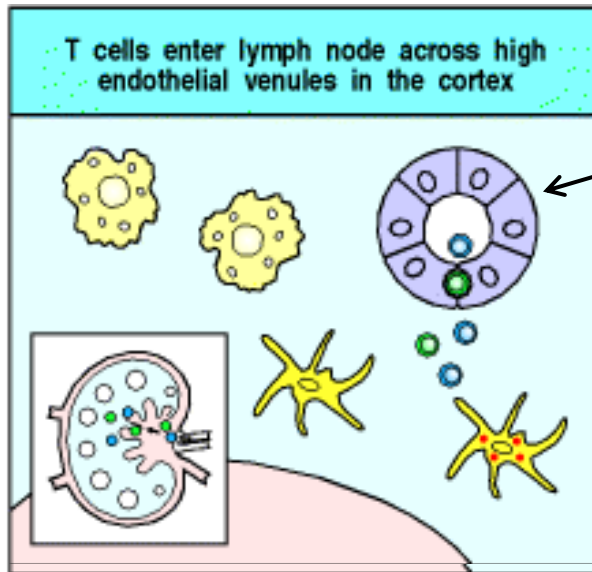
+ minnes T-celler

Naiva T-celler och dendritiska celler möts i lymfknutorna



T-cellsaktivering i lymfknuta

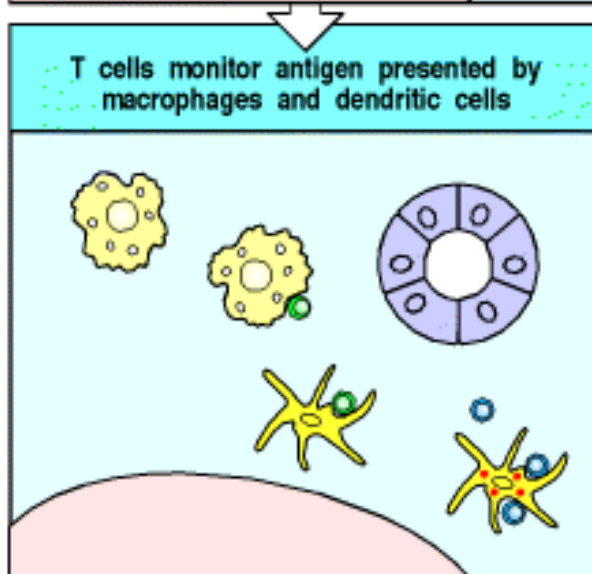
1.



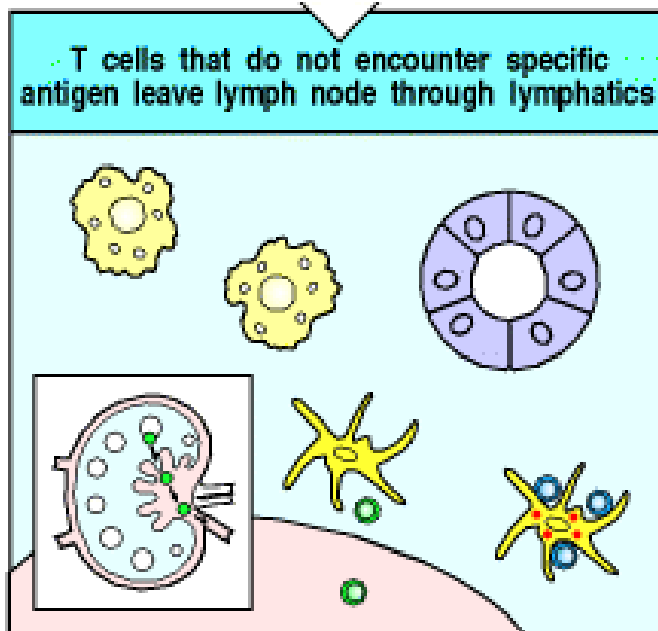
HEV= High Endothelial Venules i cortex

Uttrycker adhesionsmolekyler och kemokiner som receptorer på naiva T- och B-celler binder till

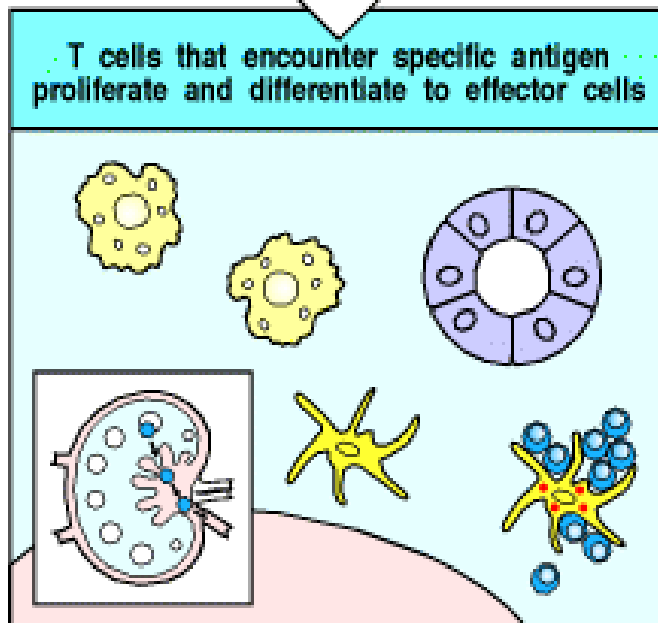
2.



3.



4.



**Klonal selektion
och differentiering till
effektorceller**

Aktivering av naiv hjälpar T-cell (CD4+)

1) Dendritisk cell tar upp extracellulärt antigen, bryter ned det i fagolysosomer och presenterar det på **MHC II**

2) Dendritisk cell aktiverar T-cellen mha 2 signaler + cytokiner:

Signal 1: MHC II + peptid

Signal 2: Costimulering (CD80/86 på DC + CD28 på T-cell)

Uttryck av costimuleringsmolekyler på DC orsakas av att PAMPs binder till PRRs på DC

Cytokiner:

- IL-2 (autokrint)
- Andra cytokiner som styr differentieringen av hjälpar T-cellerna till Th1, Th2, Th17, TFH, Treg

Aktivering av naiv hjälpar T-cell (CD4+)

- 1) Dendritisk cell tar upp extracellulärt antigen, bryter ned det i fagolysosomer och presenterar det på **MHC II**
- 2) Dendritisk cell aktiverar T-cellen mha 2 signaler + cytokiner:
 - Signal 1:** MHC II + peptid
 - Signal 2:** Costimulering (CD80/86 på DC + CD28 på T-cell)
Uttryck av costimuleringsmolekyler på DC orsakas av att PAMPs binder till PRRs på DC
 - Cytokiner:**
 - IL-2 (autokrint)
 - Andra cytokiner som styr differentieringen av hjälpar T-cellerna till Th1, Th2, Th17, TFH, Treg
- 3) T-cellen delar sig och bildar **effektor T-celler** och **minnes T-celler**.
(Vissa minnes T-celler bildas även från effektor T-celler.)

Brist på costimulering ➡ T-cellen blir anergisk

Aktivering av naiva T-celler i perifera lymfoida organ

Kräver två signaler samt cytokiner:

1) T-cellsreceptorer binder till peptid-MHC-komplex på dendritisk cell

2) Costimulerings signaler skickas via CD28 (T-cell) + CD80/86 (dendritisk cell)

Cytokiner:

- IL-2 från hjälpar T-celler driver delning hos både hjälpar T-celler och cytotoxiska T-celler.
- Cytokiner från bla antigenpresenterande celler orsakar differentiering av hjälpar T-celler till Th1, Th2, Th17, TFH och inducerade Tregs.

CD4/CD8 stabiliserar bindningen mellan T-cellsreceptor och MHC-peptidkomplex.

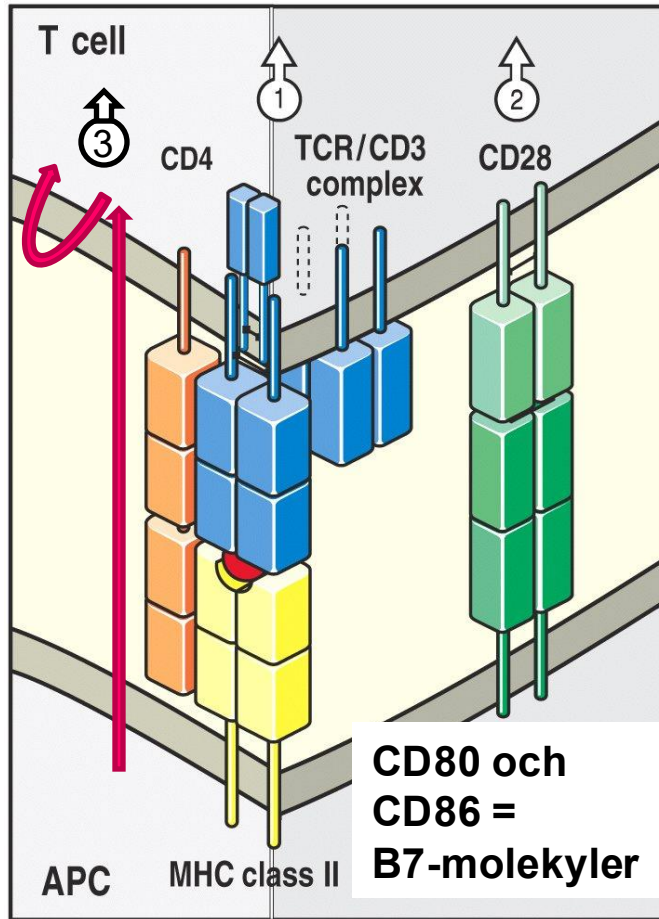
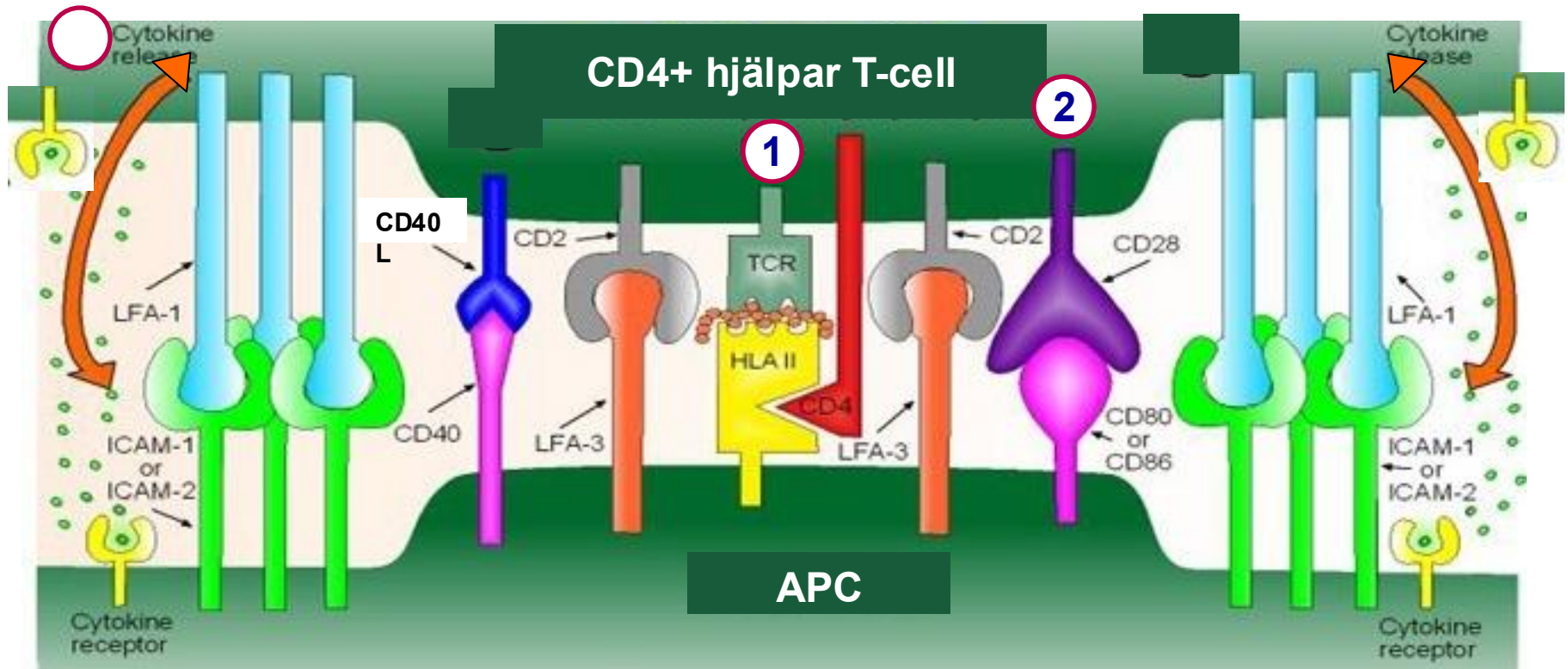


Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

"Immunologisk synaps" – kontakten mellan T-cell och antigenpresenterande cell

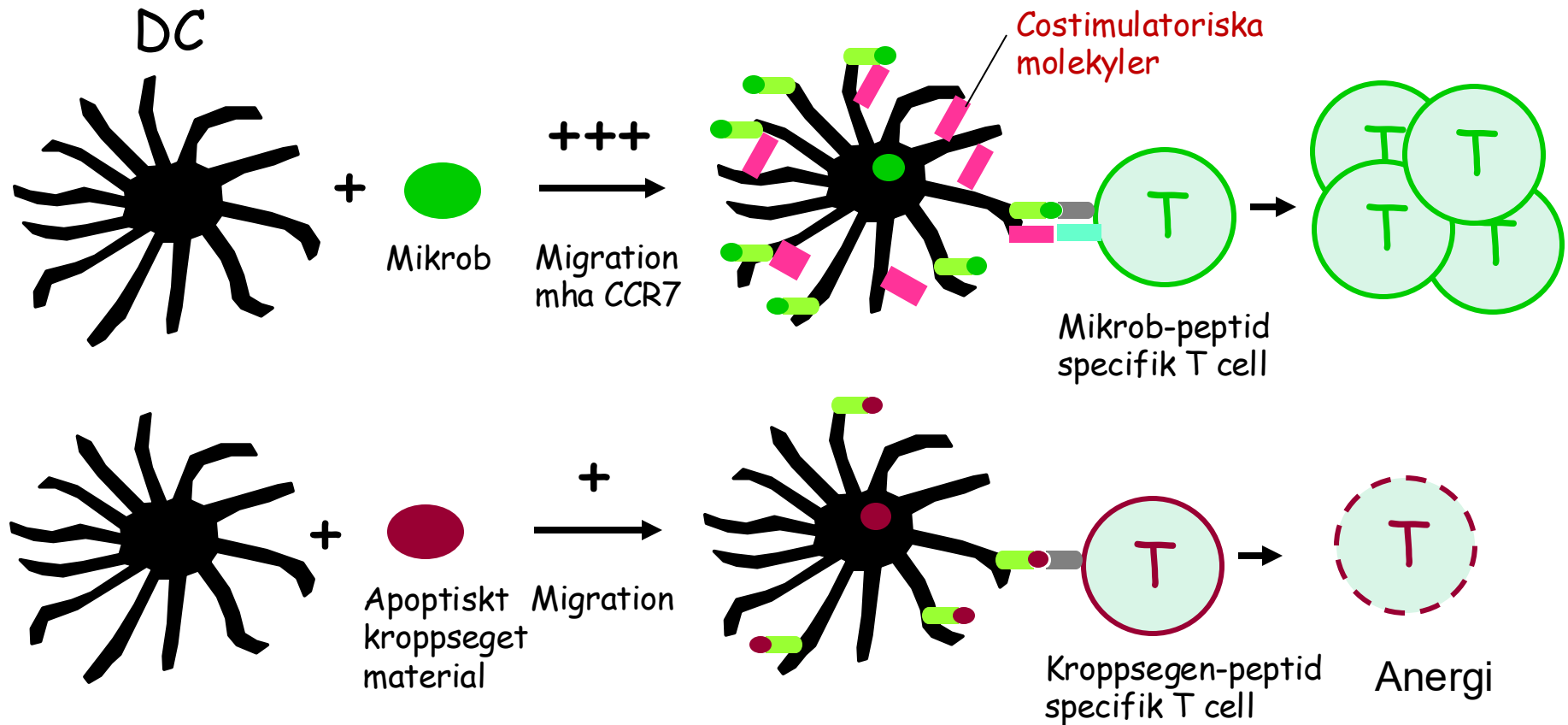


Adapted from: www.immunopaedia.org

- Signal 1 och 2 – krävs för aktivering av naiv T-cell
- CD4/CD8 stabiliserar interaktionen mellan T-cellsreceptor och MHCII/I-molekyl
- Övriga signaler (CD40/CD40L mfl) – bidrar till aktiveringen
- LFA-1 + ICAM-1/2 samt LFA-3 + CD2: adhesionsmolekyler som håller ihop synapsen

Påminnelse:

PAMPs stimulerar dendritiska celler att uttrycka costimuleringsmolekyler

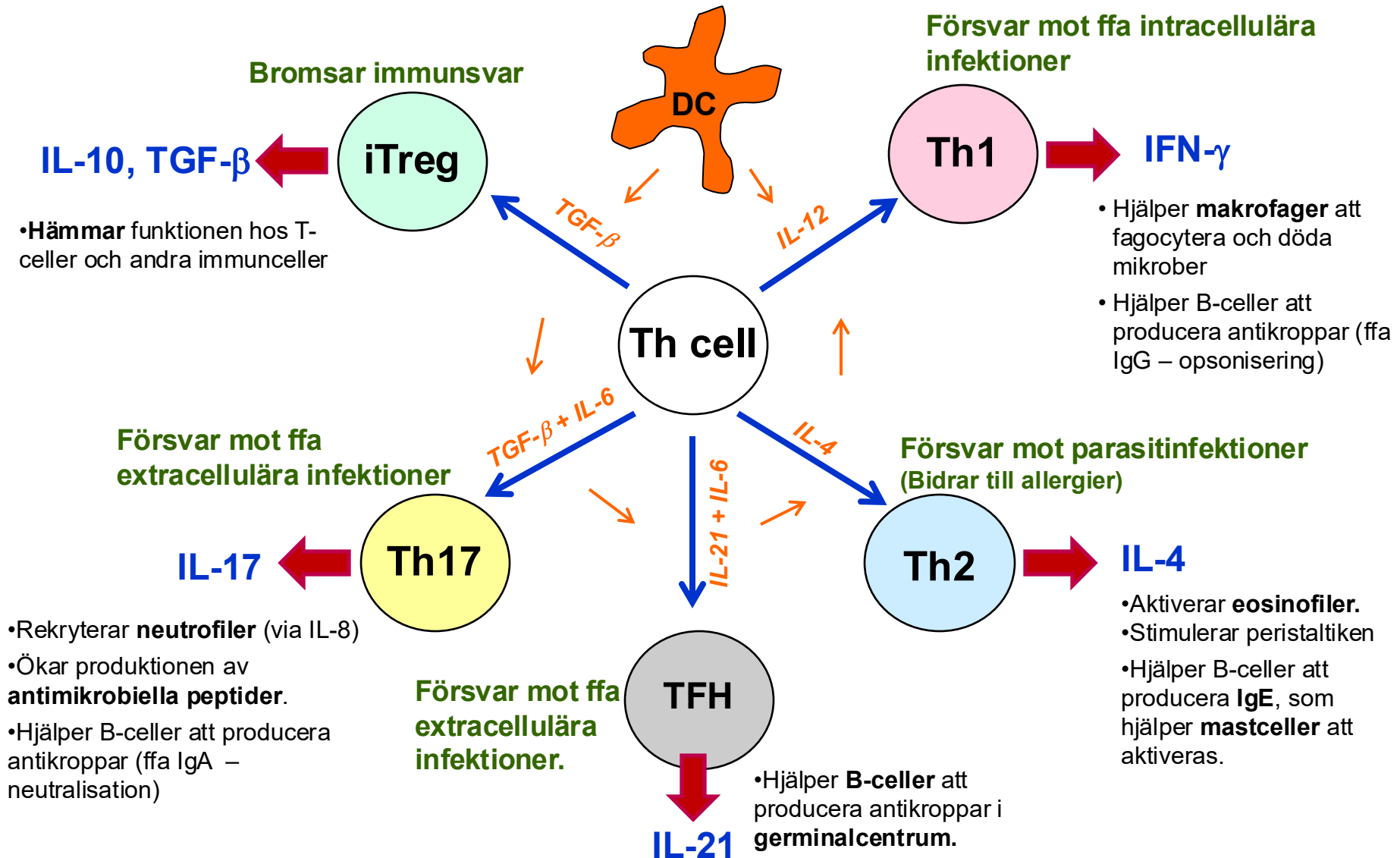


- Anergi = cellerna försätts i ett inaktivt tillstånd där de ej svarar på stimulering
- Endast professionella antigenpresenterande celler uttrycker costimuleringsmolekyler efter interaktion med PAMPs.
- Uttrycket av costimuleringssignaler hos antigenpresenterande celler ökar ytterligare genom interaktion med T-celler.

Cytokiner styr T cells differentiering

Olika typer av infektioner ➡ DC producerar olika typer av cytokiner ➡

➡ olika effektor T hjälparceller bildas ➡ producerar olika **effektorcytokiner**



Effektorfunktioner hos T-celler

Olika infektioner bekämpas av olika typer av T-celler:

1. Hjälpar T-celler (Th):

Th1: Hjälper makrofager att fagocytera och döda patogener

Hjälper B-celler att producera antikroppar som hjälper till vid fagocytos

Th2: Hjälper B-celler att producera antikroppar mot parasiter (och allergener)

Aktiverar eosinofiler och mastceller

Th17: Hjälper neutrofiler att hitta till inflammerad vävnad

Ökar produktionen av antimikrobiella peptider

Hjälper B-celler att producera antikroppar

TFH (Follikulära hjälpar T-celler): Hjälper B-celler att producera antikroppar i
germinalcentrum i sekundära lymfoida organ

Påminnelse:

Antigenpresentation på MHC I och MHC II

- MHC I: Presenterar ffa peptider från cytoplasman (intracellulära mikrober) – kan aktivera CD8+ cytotoxiska T-celler
- MHC II: Presenterar ffa peptider från fagosomer (extracellulära mikrober) – kan aktivera CD4+ hjälpar T-celler

Aktivering av naiv cytotoxisk T-cell

- 1) Dendritisk bryter ned antigen i cytoplasman och presenterar det på **MHC I**
- 2) Dendritisk cell aktiverar T-cellen mha 2 signaler:

Signal 1: **MHCI** + peptid

Signal 2: Costimulering (CD80/86 på DC + CD28 på T-cell)

Uttryck av costimuleringsmolekyler på DC orsakas av:

- 1) PAMPs binder till PRRs på DC
- 2) Tidigare interaktion mellan hjälpar T-cell och DC

Cytokiner: IL-2 (parakrint - från aktiverade hjälpar T-celler)

Aktivering av naiv cytotoxisk T-cell

1) Dendritisk bryter ned antigen i cytoplasman och presenterar det på **MHC I**

2) Dendritisk cell aktiverar T-cellen mha 2 signaler:

Signal 1: **MHCI** + peptid

Signal 2: Costimulering (CD80/86 på DC + CD28 på T-cell)

Uttryck av costimuleringsmolekyler på DC orsakas av:

1) PAMPs binder till PRRs på DC

2) Tidigare interaktion mellan hjälpar T-cell och DC

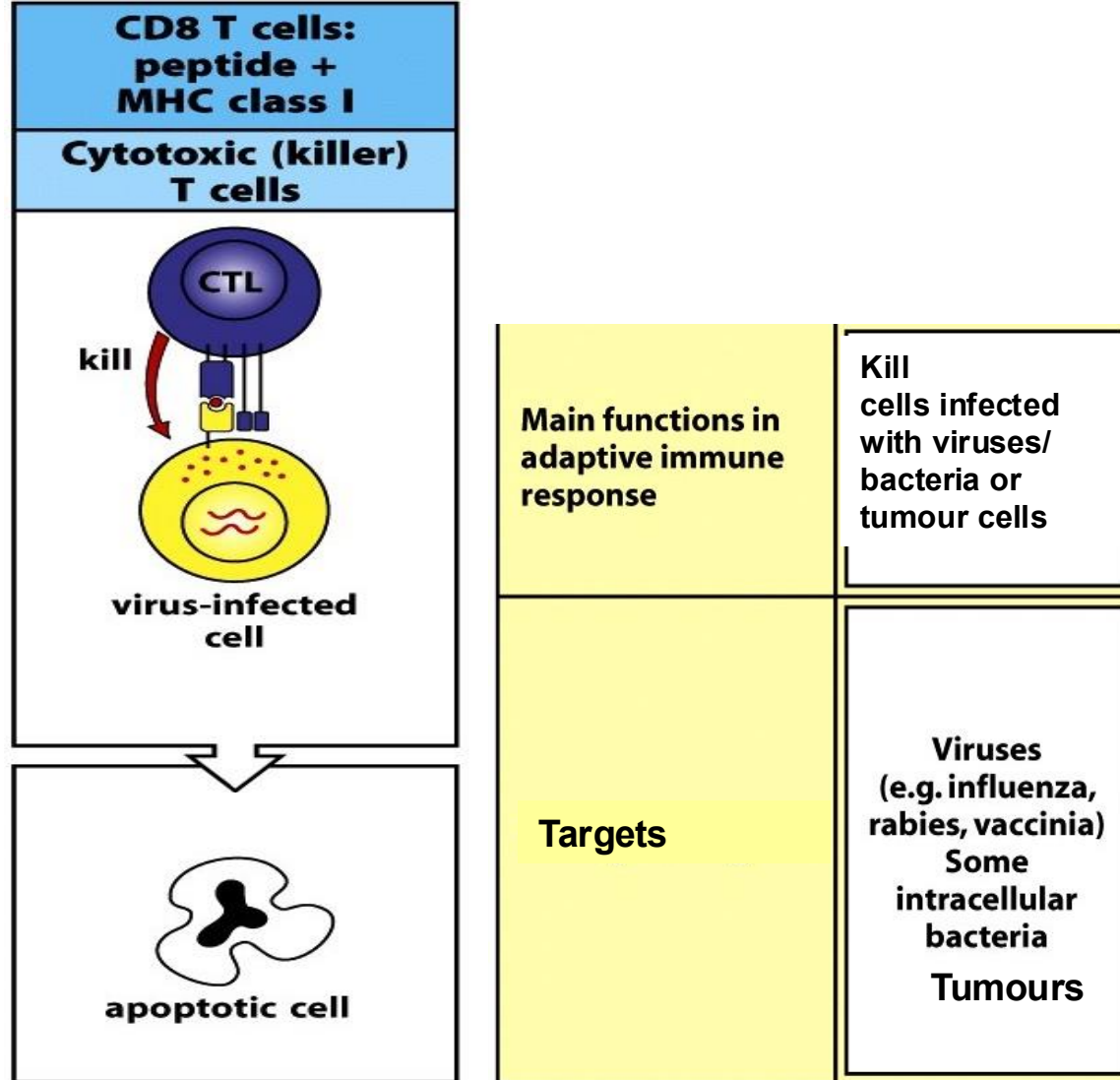
Cytokiner: IL-2 (parakrint - från aktiverade hjälpar T-celler)

3) T-cellen delar sig och bildar effektor T-celler och minnes T-celler
(Vissa minnes T-celler bildas även från effektor T-celler.)

Brist på costimulering ➡ T-cellen blir anergisk

Vissa virus kan dock ge en så stark signal 1 att signal 2 och cytokiner ej behövs för att aktivera cytotoxiska T-celler.

Effektorfunktioner hos cytotoxiska T-celler (CD8+)

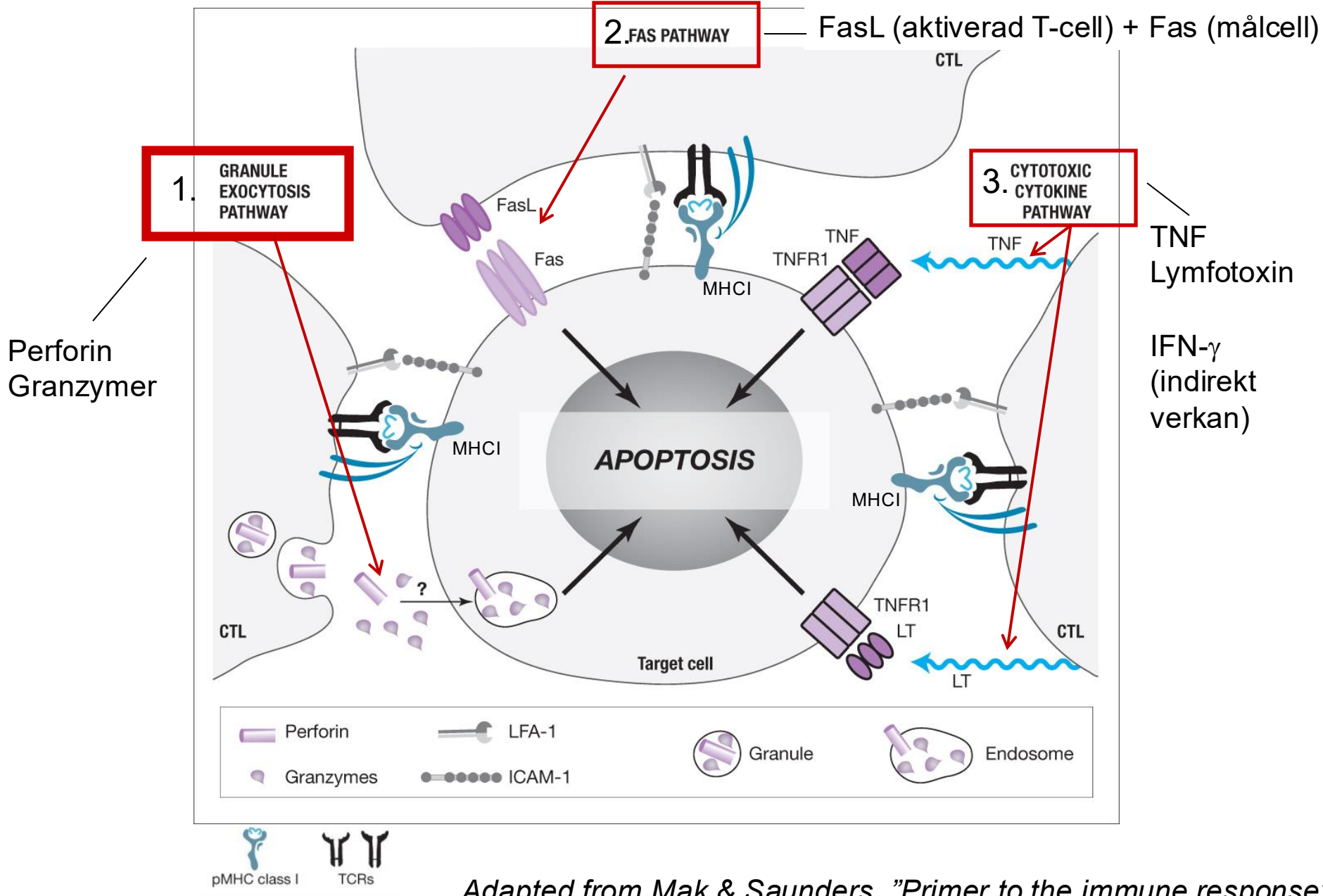


En cytotoxisk T cell kan endast döda en cell om den känner igen mikrobiella peptider eller tumörspecifika peptider som presenteras på målcellens MHC I-molekyler

Hur dödar cytotoxiska T-celler?

1. Känner igen målcell via interaktion mellan T-cellsreceptor och MHC I + peptid.
 2. Proinflammatoriska cytokiner i inflammerad vävnad gör den cytotoxiska effektor T-cellen redo att döda ("armed cytotoxic T cell").
 3. Dödar målcellen mha:
 - A) Perforin + granzym (viktigast)
 - B) Fas Ligand (activerad cytotoxisk T-cell) + Fas (målcell)
 - C) Cytokiner (TNF, lymfotoxin, IFN- γ)
- 
- The diagram shows a vertical list of three methods (A, B, and C) for killing target cells. A large right-facing curly bracket groups these three methods, and a thick blue arrow points from the bracket to the word 'Apoptos'.

Hur dödar cytotoxiska T-celler?



Centring av granule hos cytotoxiska T-celler

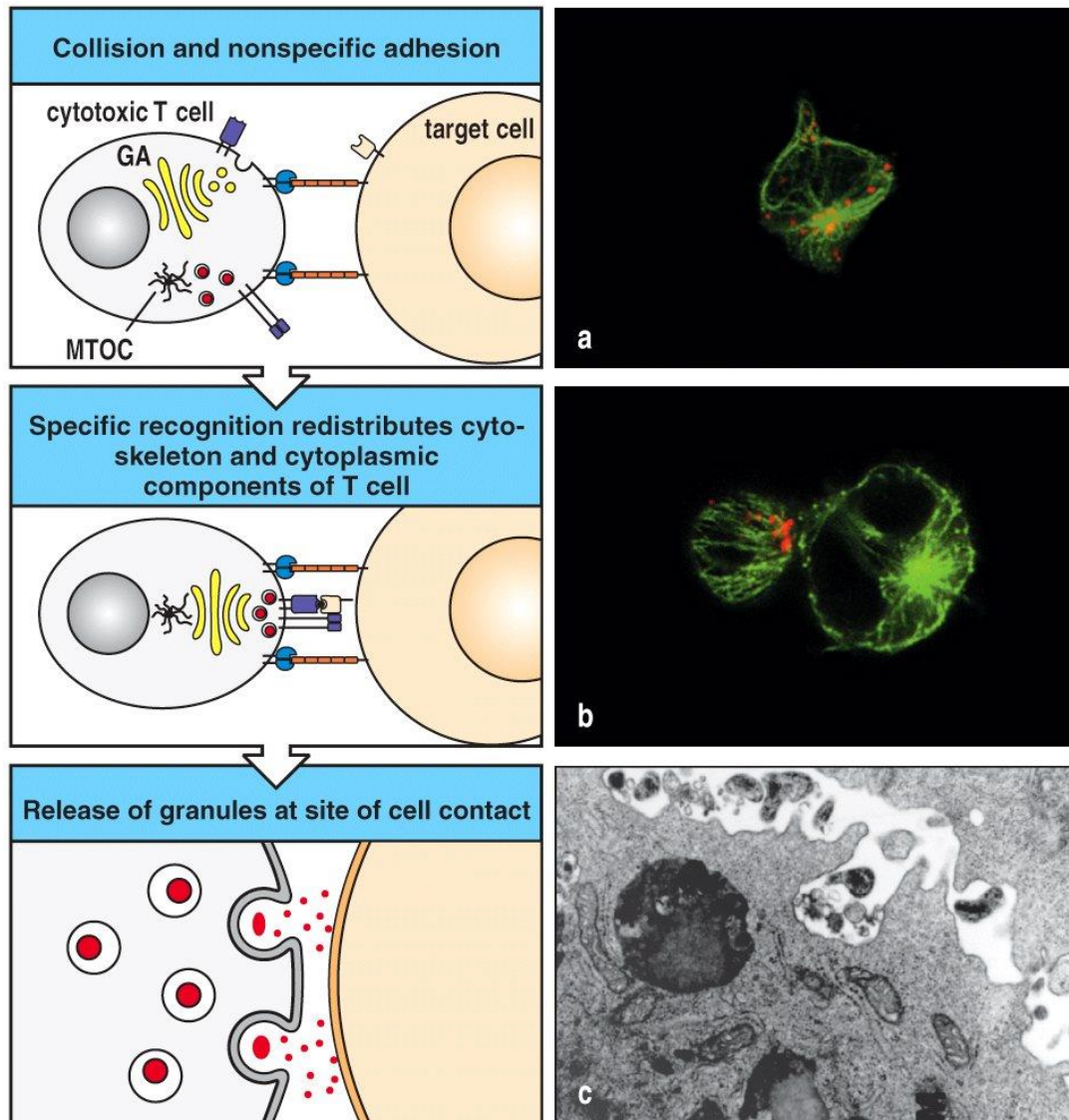


Figure 8-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Effektorfunktioner hos T-celler

Olika infektioner bekämpas av olika typer av T-celler:

1. Hjälpar T-celler (Th):

Th1: Hjälper makrofager att fagocytera och döda patogener

Hjälper B-celler att producera antikroppar som hjälper till vid fagocytos

Th2: Hjälper B-celler att producera antikroppar mot parasiter (och allergener)

Aktiverar eosinofiler och mastceller

Th17: Hjälper neutrofiler att hitta till inflammerad vävnad

Ökar produktionen av antimikrobiella peptider

Hjälper B-celler att producera antikroppar

TFH (Follikulära hjälpar T-celler): Hjälper B-celler att producera antikroppar i
germinalcentrum i sekundära lymfoida organ

2. Cytotoxiska T-celler (CTLs):

Dödar virusinfekterade celler och tumörceller

3. Regulatoriska T-celler (Treg):

Bromsar immunsvaret mot självantigener, allergener, patogener mm

Olika aktiveringskrav för naiva T-celler versus effektor och minnes T-celler

- Naiva T-celler kräver costimulering för att aktiveras.
- Effektor T-celler och minnes T-celler kan aktiveras mha mycket liten/ingen costimulering – dvs professionella antigenpresenterande celler krävs ej.
- Aktivering av effektor och minnes T-celler går snabbare än aktivering av naiva T-celler. Costimulering minskar aktiveringstiden ytterligare.

B-celler och antikroppar

B-cellens liv

Benmärg



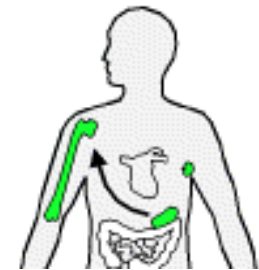
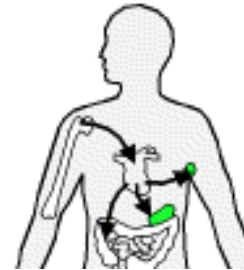
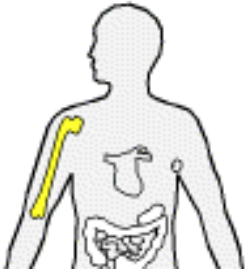
Benmärg



Perifera lymfoida organ



Benmärg
Perifera lymfoida organ
Vävnad

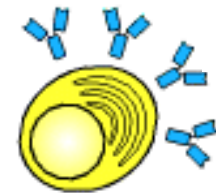
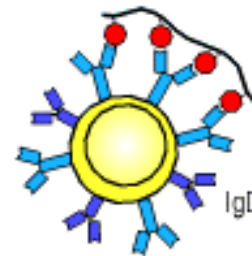
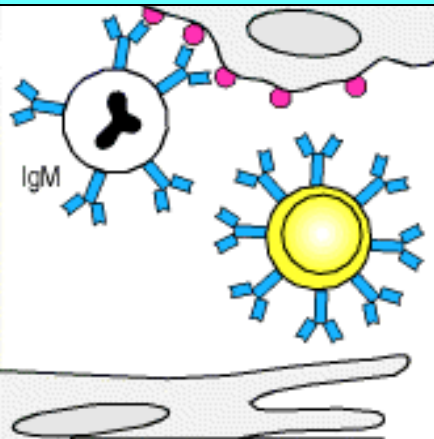
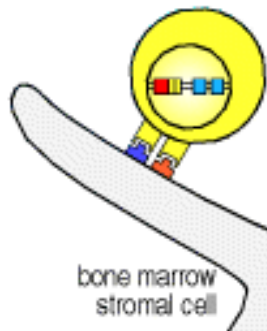


Rekombinering av B-cellsreceptorgener

Negativ selektion

Aktivering
Klonal selektion

Antikroppsproduktion



Effektor B-cell =
plasmacell

Omogna B-celler

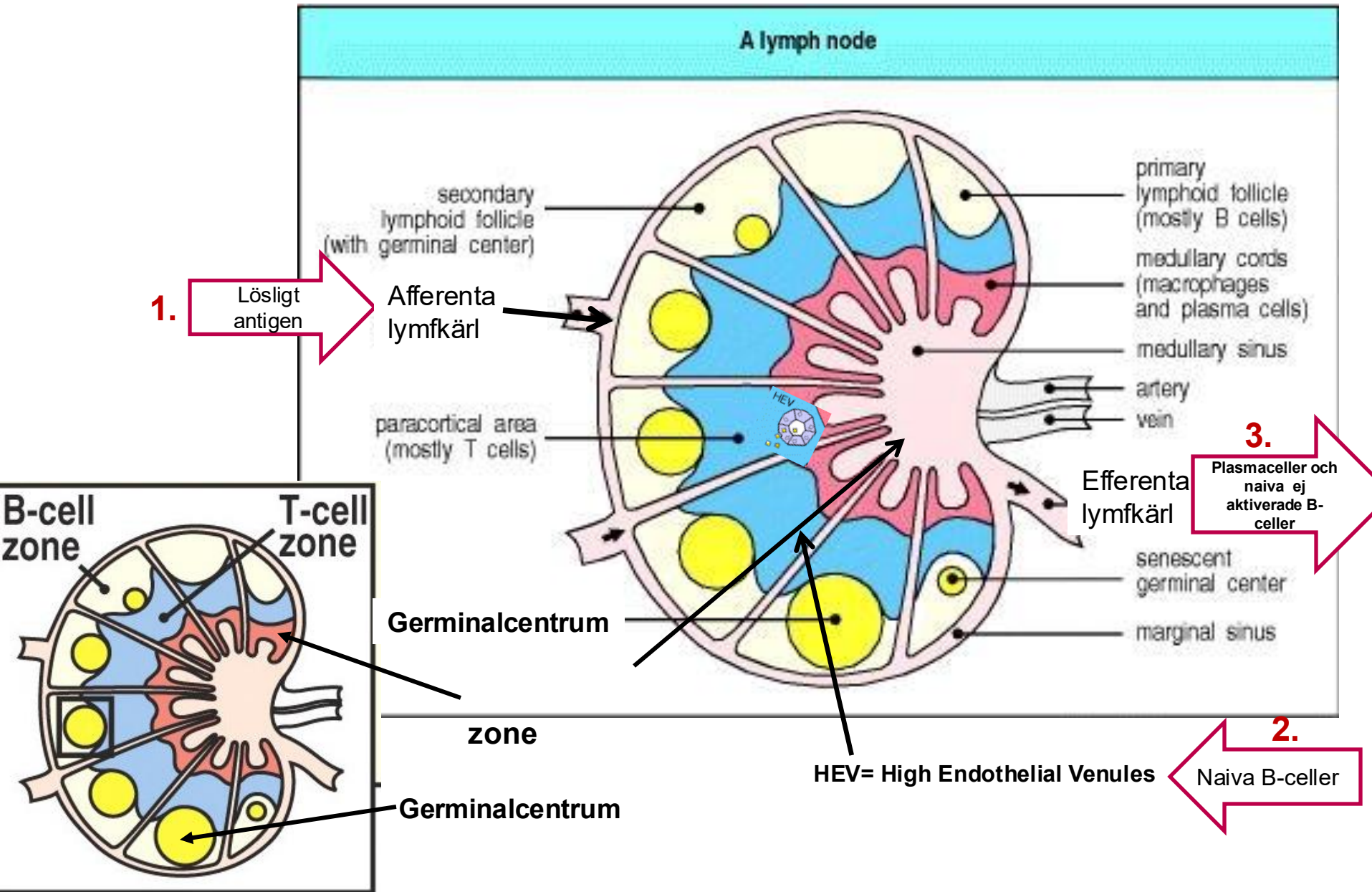
Omogna B-celler

Naiva B-celler

Antikropparna sprids i
blodet och vävnaderna

+ Minnes B-celler

Naiva B-celler, antigen och effektor hjälpar T-celler möts i lymfknutorna



Hela processen:

Aktivering av naiva hjälpar T-celler och naiva B-celler

Aktivering av naiv hjälpar T-cell:

- 1) Dendritisk cell tar upp, bryter ned och presenterar extracellulärt antigen på MHC II
- 2) Dendritisk cell + MHC II + peptid (signal 1) + costimulerings signaler (signal 2) + cytokiner aktiverar hjälpar T-cell

Aktivering av naiv B-cell av T-cellsberoende antigen:

- 3) B-cell binder antigen via sin ytbundna antikropp (**signal 1**)
- 4) B-cellen tar upp antigenet mha sin antikropp, bryter ned och presenterar antigenet på MHCII
- 5) Aktiverad hjälpar T-cell binder via sin T-cellsreceptor till MHC II-peptid på B-cellen
- 6) Den aktiverade hjälpar T-cellen ger costimulering till B-cellen via CD40L + CD40 (**signal 2**)
- 7) T-cellen utsöndrar cytokiner som aktiverar B-cellen och styr isotypswitch mm (**cytokiner/signal 3**)
- 8) B-cellen delar sig och bildar **plasmaceller** och **minnes B-celler**. (via germinalcentrum reaktion)

Brist på costimulering  anergi

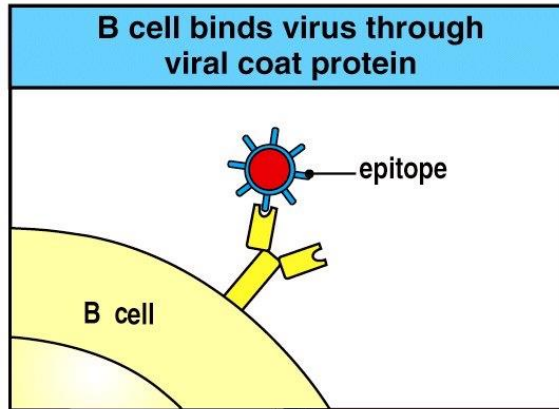
Aktivering av naiv B-cell av **T-cellsberoende** antigen

- Vissa antigener med repetitiv struktur (polysackarider, glykolipider etc) kan aktivera B-celler utan hjälp av T-celler = T-cellsberoende antigener (tymusberoende antigener)
- Antigenet binder då till många receptorer på B-cellen samtidigt, vilket ger en stark aktiveringssignal till cellen.
- T-cellsberoende antigener ger sämre/inget B-cellsminne och antikroppar med sämre affinitet.

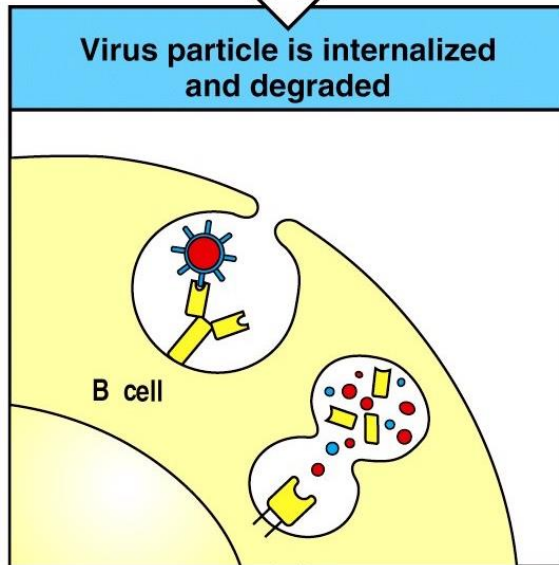
Ni får lära er mer om T-cellsberoende antigener på termin 5!

B-cellen fungerar som APC för den hjälpar T-cell som ska ge den costimulering

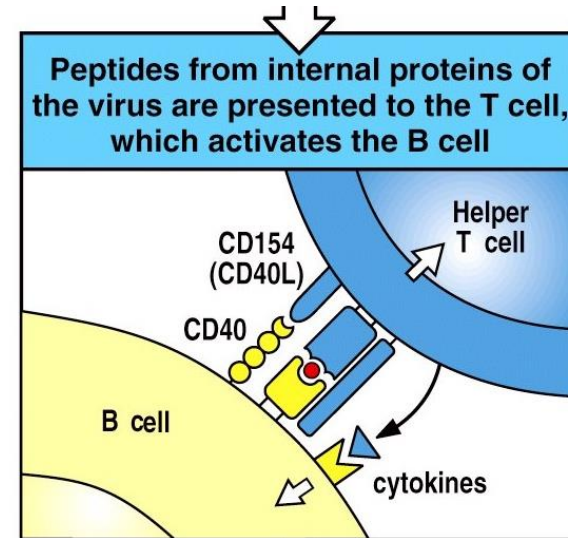
1.



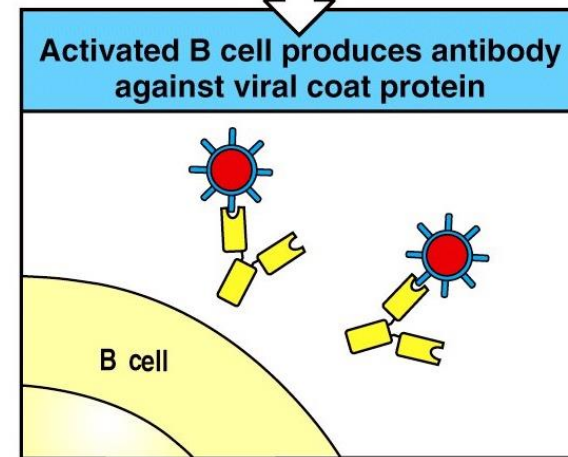
2.



3.



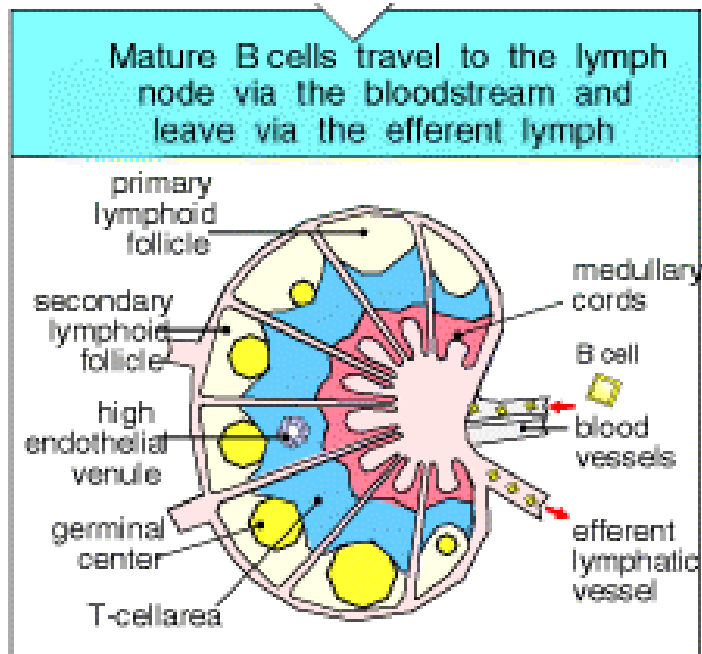
4.



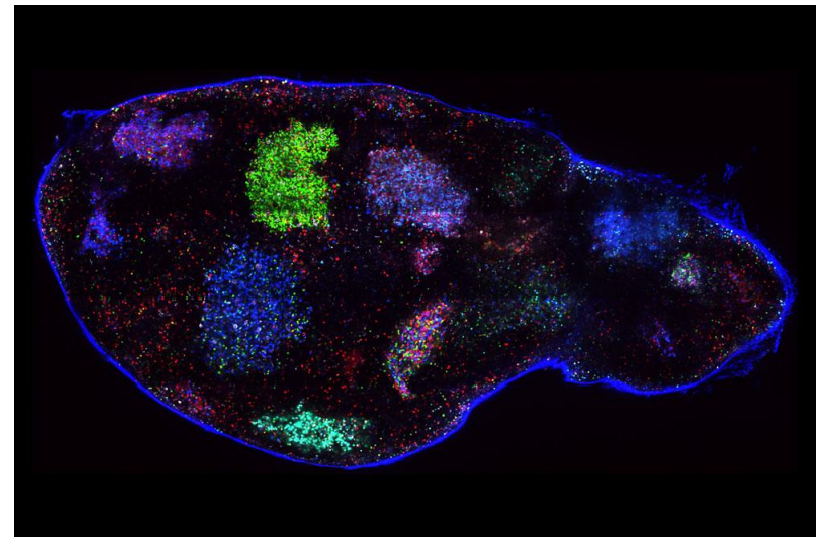
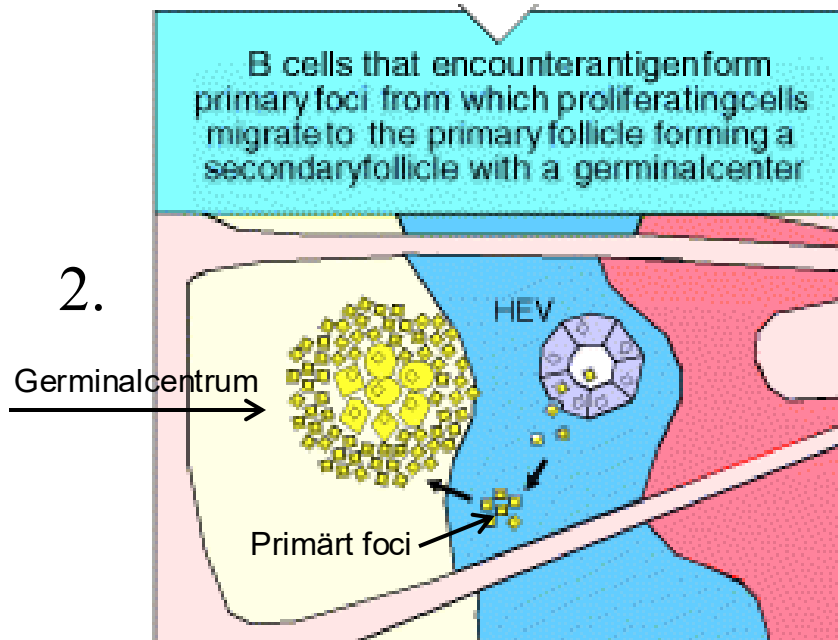
- T-cellen ger B-cellen **antigenspecifik** hjälp **men** B-cellen och T-cellen kan känna igen **olika epitoper** från **samma** antigen/mikroorganism.
- Möjliggör att B-celler som producerar antikroppar som är specifika för andra typer av molekyler än proteiner kan få T-cellshjälp.

Aktivering av B-cell i lymfknuta

1.



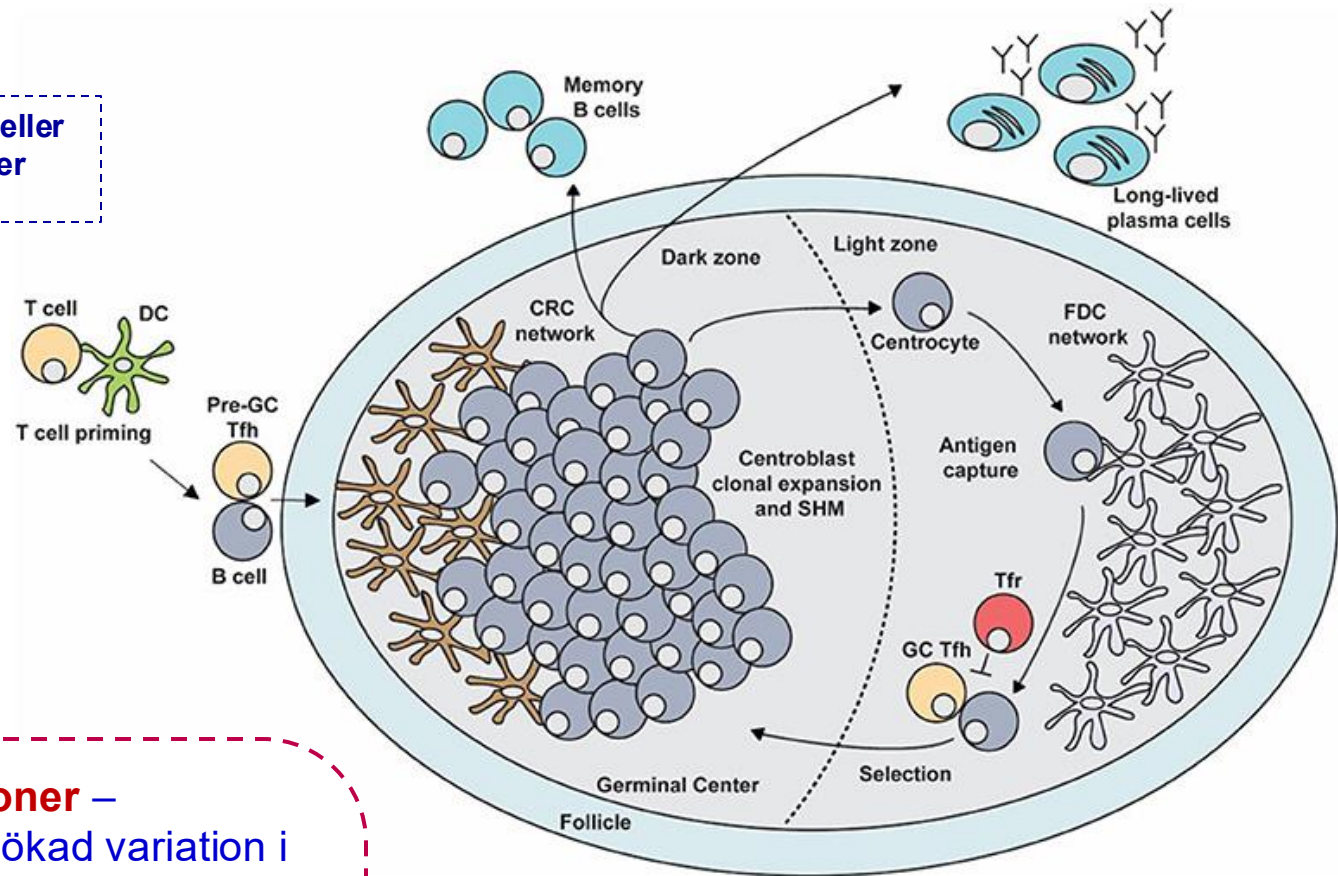
2.



1. B-celler kommer in i lymfknutan via HEV i T-cellsområdet
2. Om B-cellerna möter ett antigen som de kan binda till och om de får costimulering från hjälpar T-celler så bildas ett primärt foci av B-celler som delar sig i T-cellsområdet. Antikroppar med låg affinitet produceras.
3. Vissa av B-cellerna vandrar därefter mot B-cellsområdet
4. B-cellerna bildar germinalcentrum i B-cellsområdet. Antikroppar med högre affinitet produceras.

Germinalcentrumreaktionen

FDC = Follikulära dendritiska celler
TFH = Follikulära hjälpar T-celler



Somatiska hypermutationer –
punktmutationer som ger ökad variation i
antikroppens variabla delar



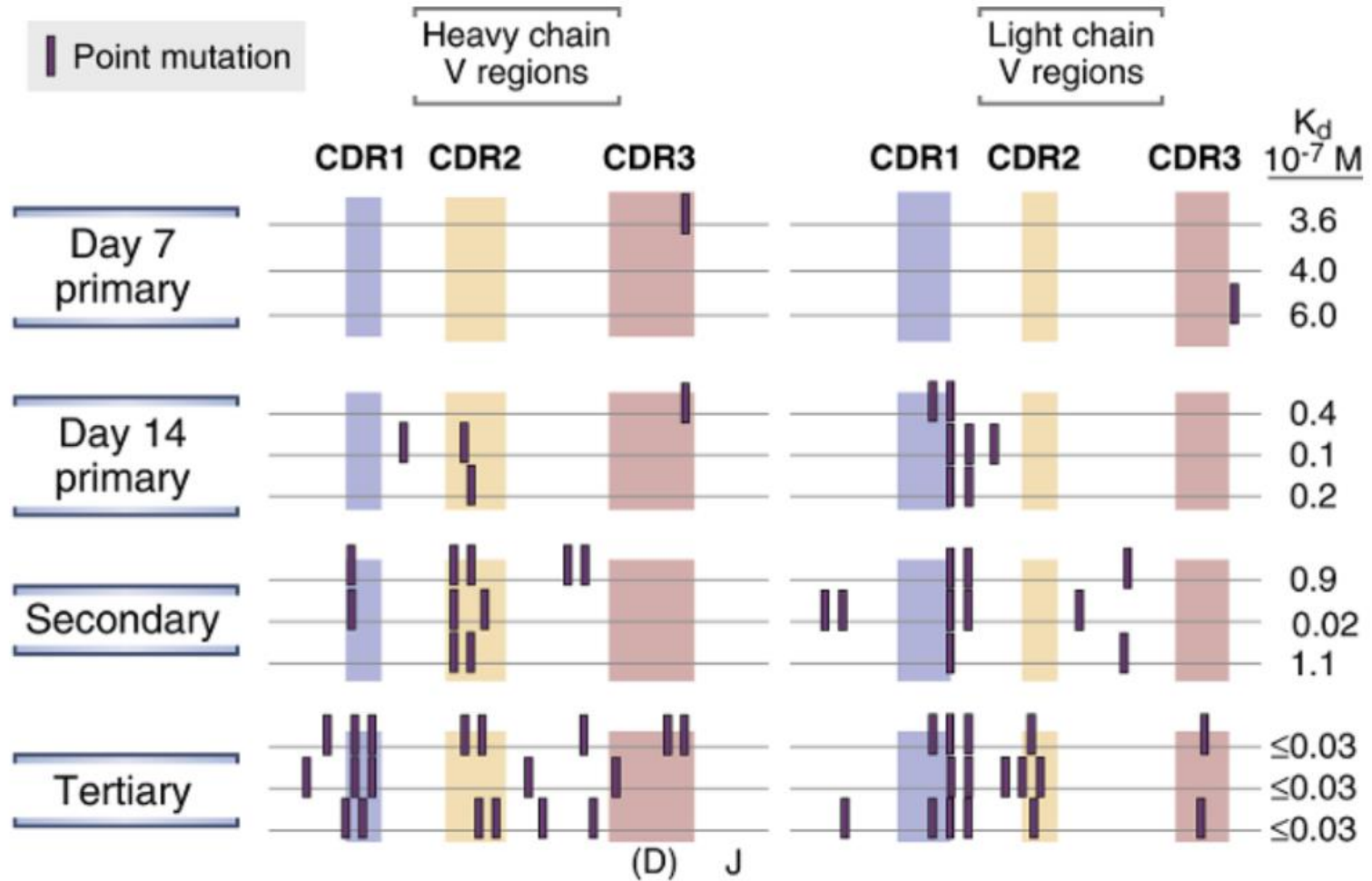
Affinitetsmognad – selektion av antikroppar
med hög affinitet för antigen



Isotype switch – sker i germinalcentrum
oberoende av affinitetsmognaden. Styrts av
cytokiner från blå hjälpar T-celler.

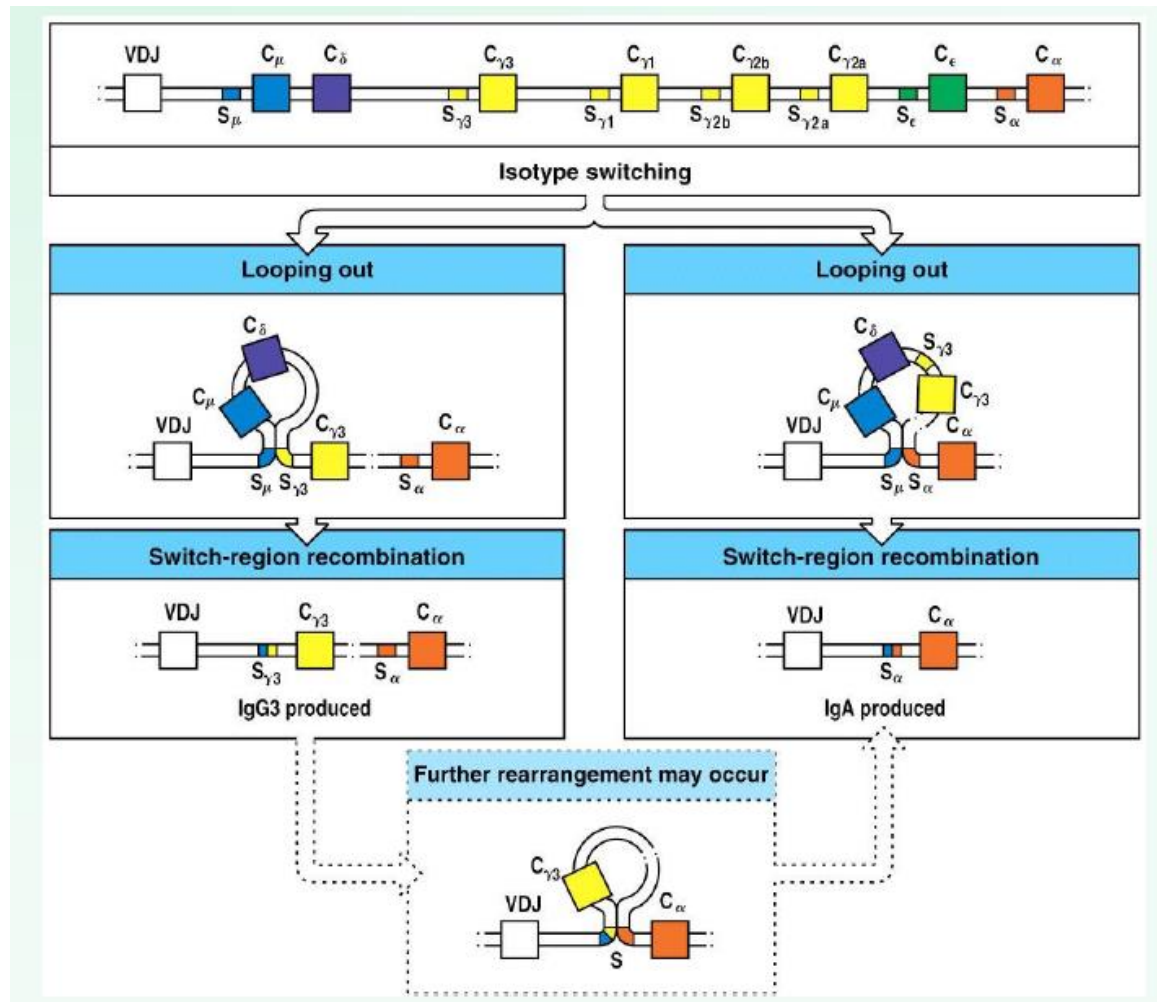
Somatiska hypermutationer

Möss immuniserade med en haptен kopplad till ett bärarprotein:

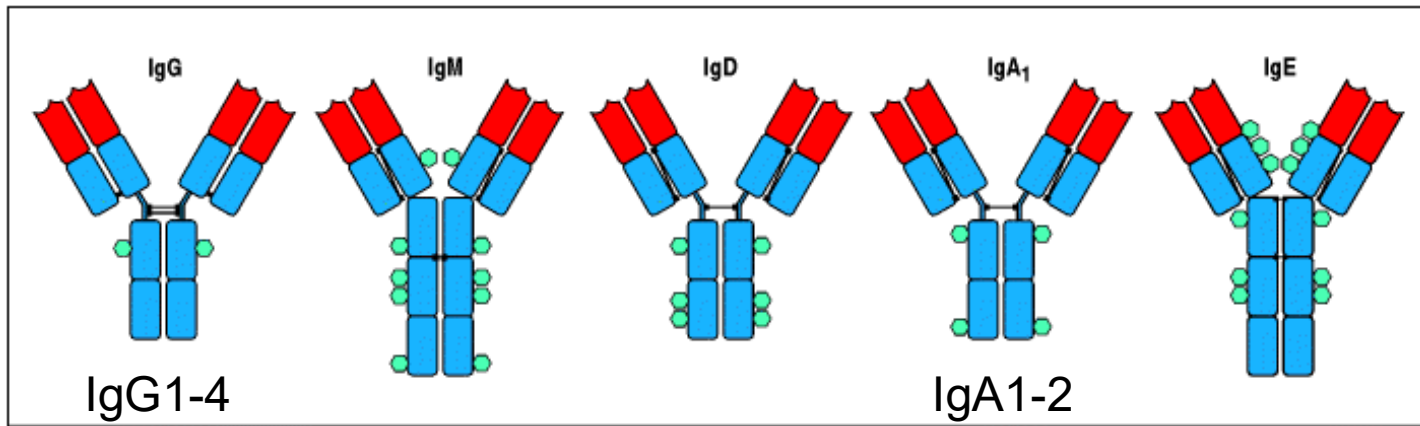


Isotype switch

En rekombinerad variabel del kan användas till olika konstanta delar.



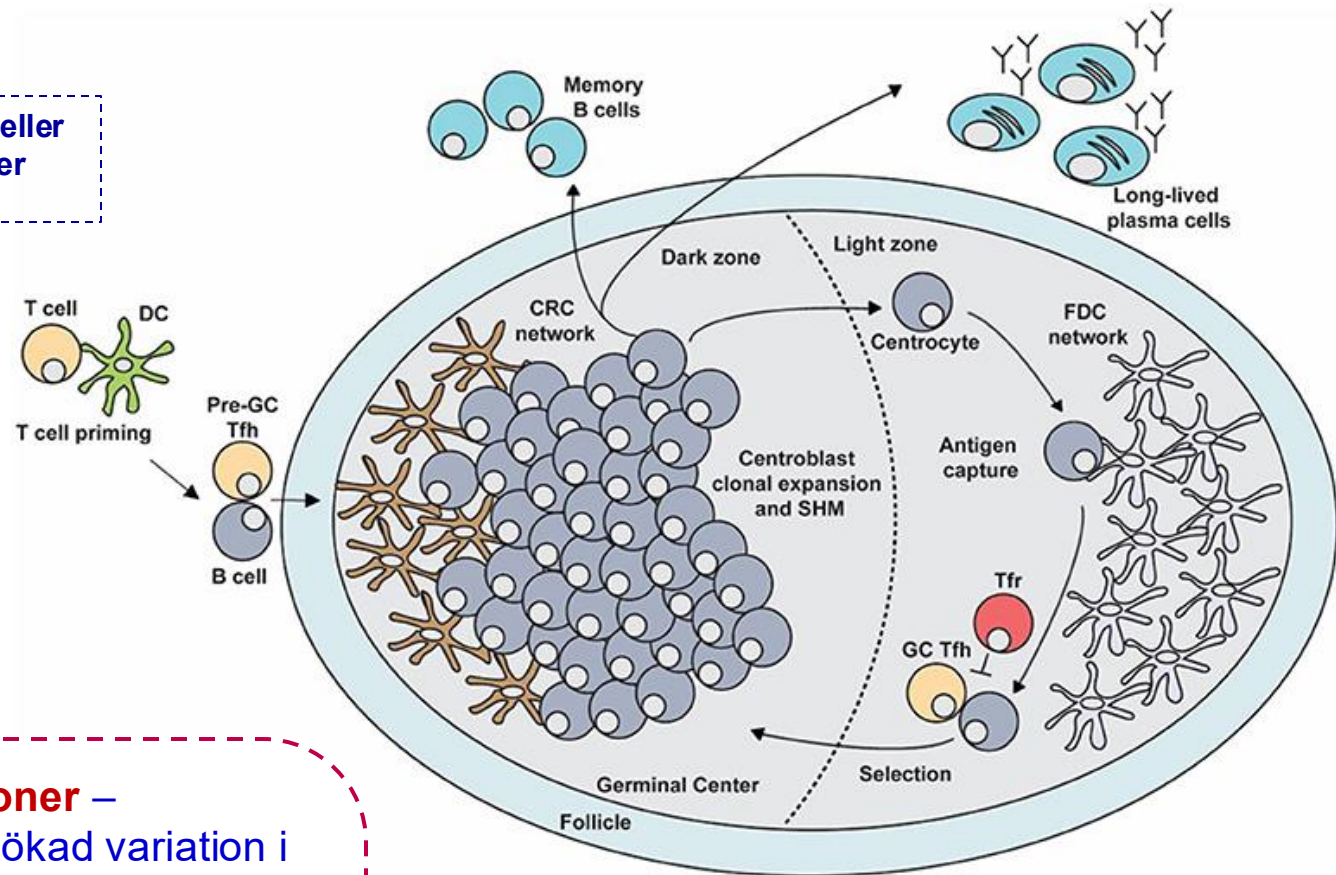
Antikropparnas Isotyper



- Under ett immunsvår producerar en viss B-cell först IgM och IgD, men växlar sedan till övriga isotyper. Isotypval styrs av cytokinsignaler från bla T-hjälparceller.
- Varje isotyp har specifika effektorfunktioner

Germinalcentrumreaktionen

FDC = Follikulära dendritiska celler
TFH = Follikulära hjälpar T-celler



Somatiska hypermutationer – punktmutationer som ger ökad variation i antikroppens variabla delar



Affinitetsmognad – selektion av antikroppar med hög affinitet för antigen



Isotype switch – sker i germinalcentrum oberoende av affinitetsmognaden. Styrts av cytokiner från bla hjälpar T-celler.



Bildning av långlivade **plasmaceller** och **minnes B-celler** som kan producera antikroppar av olika isotyper med hög affinitet

Plasmaceller

Kortlivade plasmaceller:

- Half-life 3-5 dagar
- Har inte deltagit i processerna i germinalcentrum
- Producerar IgM antikroppar med låg affinitet

Långlivade plasmaceller:

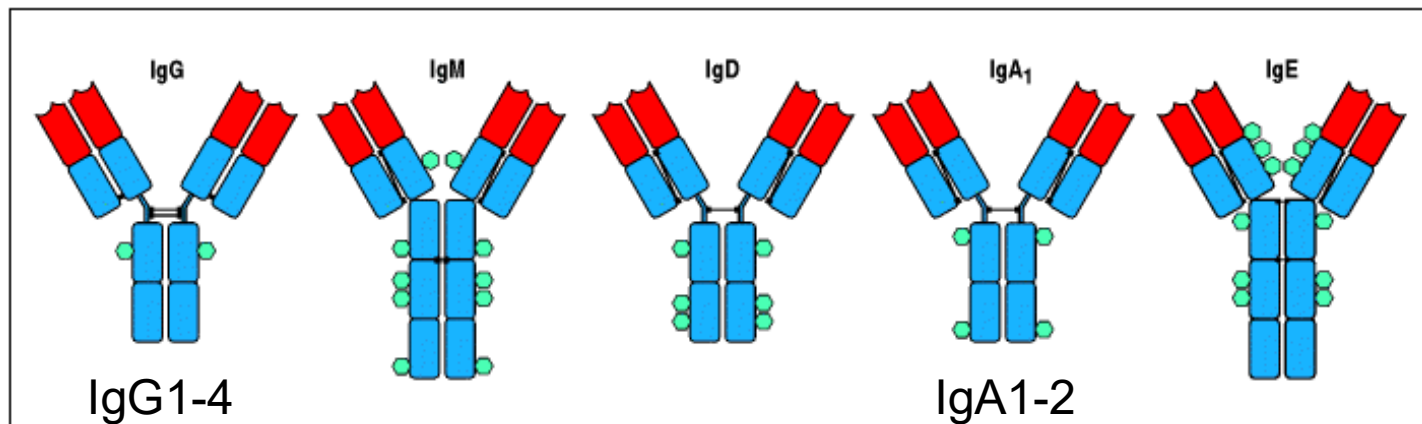
- Har deltagit i processerna i germinalcentrum
- Producerar IgA, IgG eller IgE antikroppar med hög affinitet
- Migrerar till medullan i lymfknutan, till benmärgen, till mjälten eller till slemhinnan där de producerar antikroppar som kommer ut i kroppsvätskorna
- Kan producera antikroppar i flera månader utan restimulering med antigen

"Superlånglivade plasmaceller":

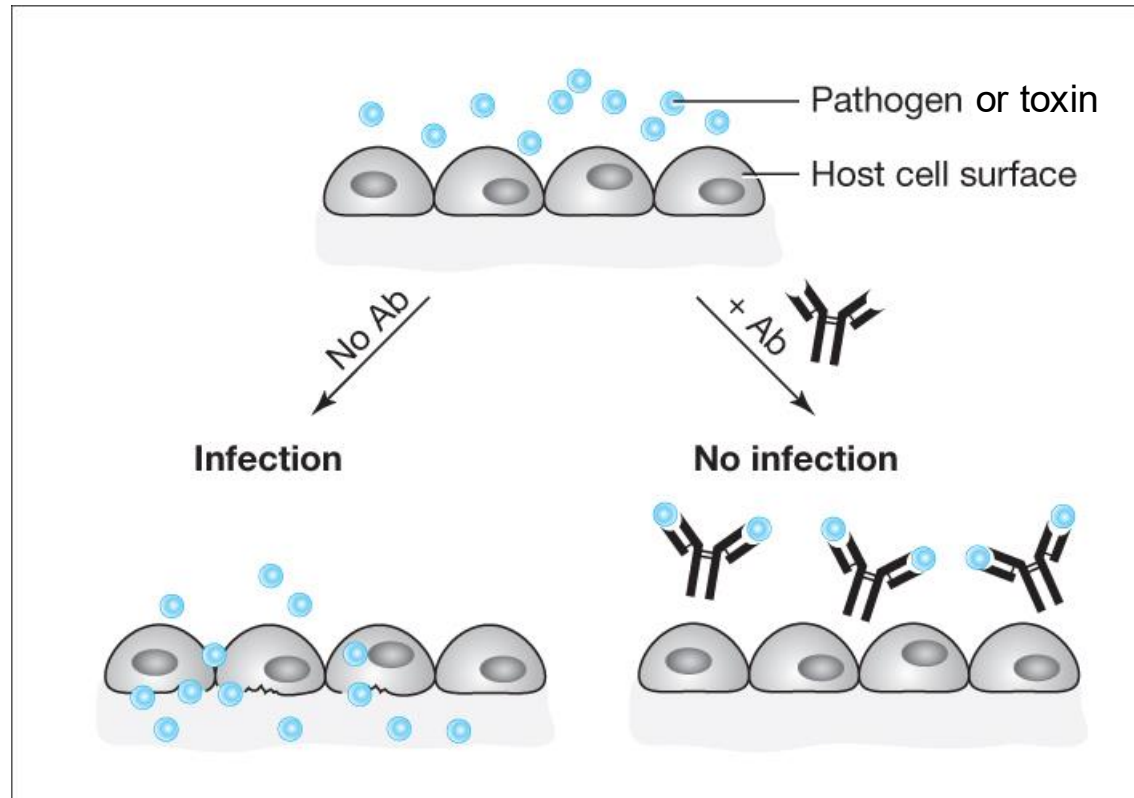
- Kan producera antikroppar i flera år utan restimulering med antigen

Antikropparnas effektorfunktioner

- Neutralisation (alla isotyper)
- Agglutination (IgM, IgA dimer)
- Komplement aktivering (IgM, IgG1, IgG3)
- Opsonisering (IgG1, IgG3)
- ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity) (IgG1, IgG3, IgE)



Neutralisation



Maket al., "Primer to the immune response"

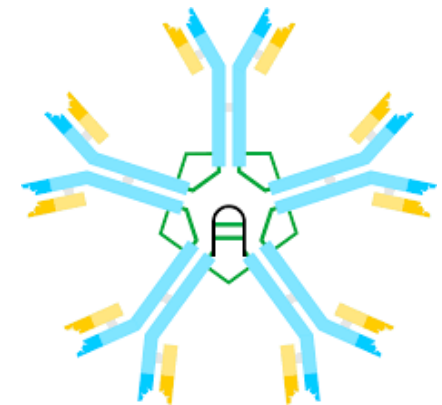
Antikroppar förhindrar att patogener och toxiner binder till, infekterar och skadar celler.

Alla isotyper

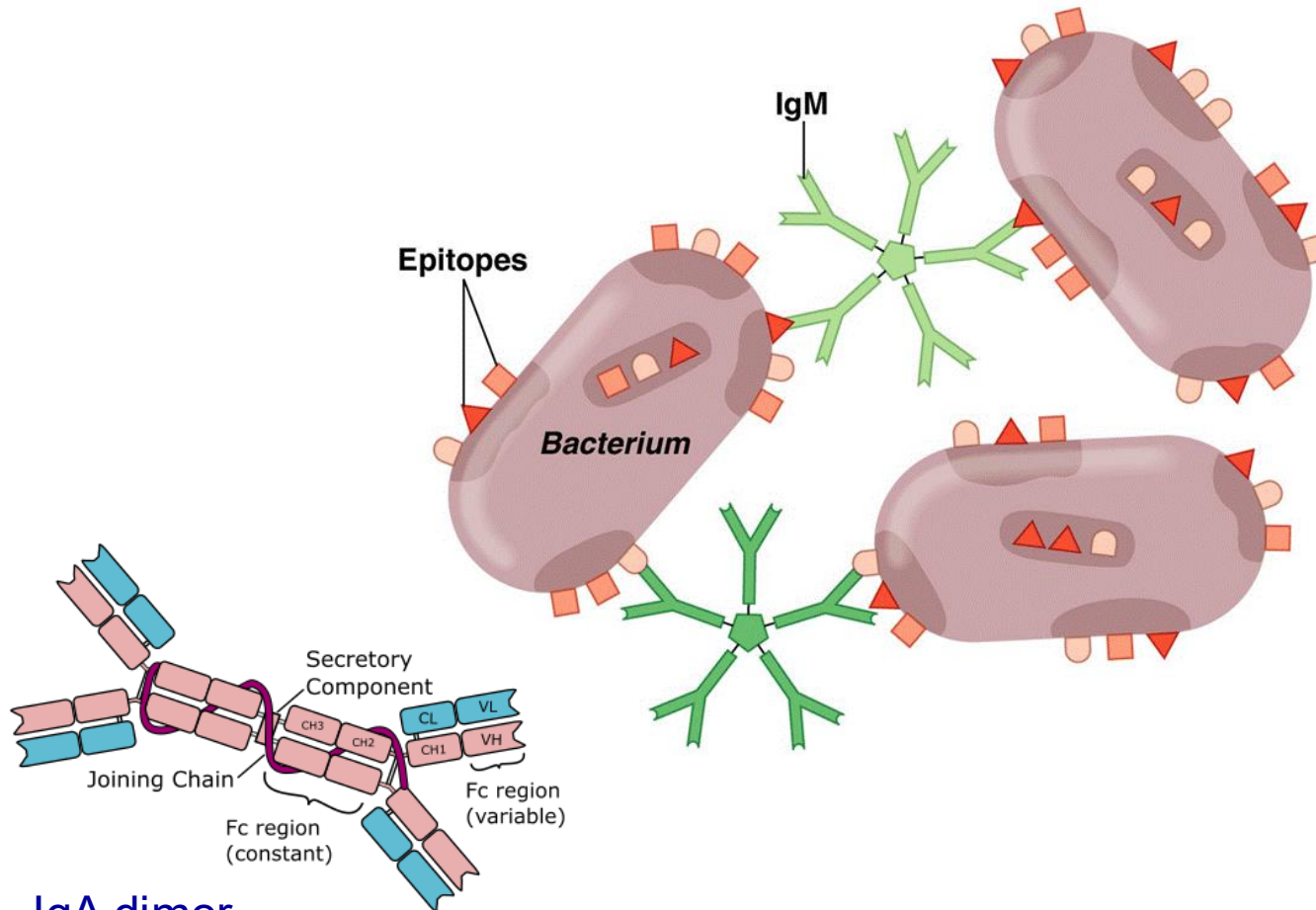
Agglutination

Antikroppar klumpar ihop antigener.

IgM, IgA



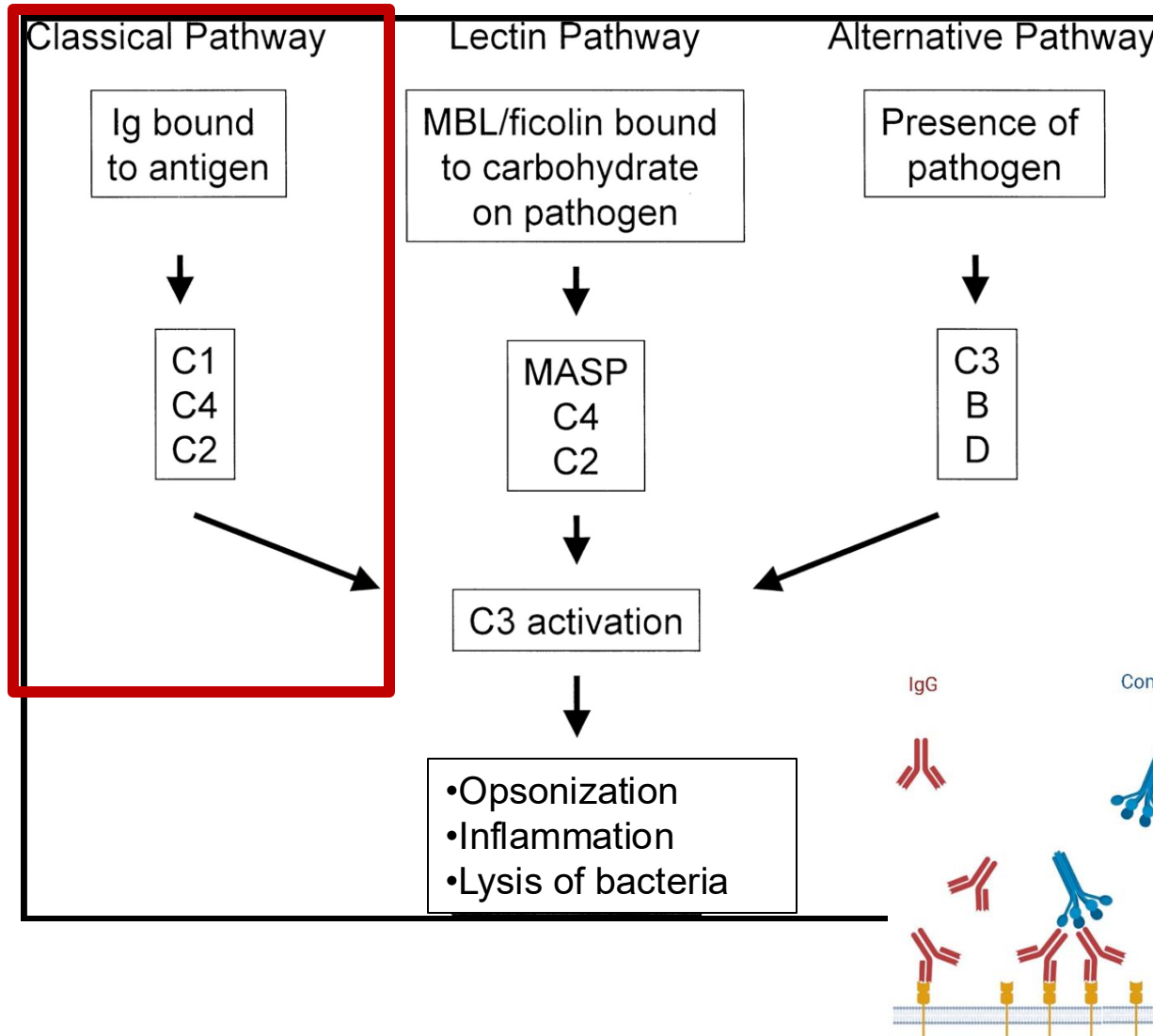
IgM pentamer



IgA dimer

Komplementaktivering

Antikroppar kan aktivera komplementsystemet via den klassiska vägen.
IgM och IgG



Opsonisering

Opsonisering medieras av:

- **Antikroppar** (ffa IgG) – binder till Fc-receptorer på fagocyter
- **Komplementfaktorer** – binder till komplementreceptorer på fagocyter



Underlättar fagocytos

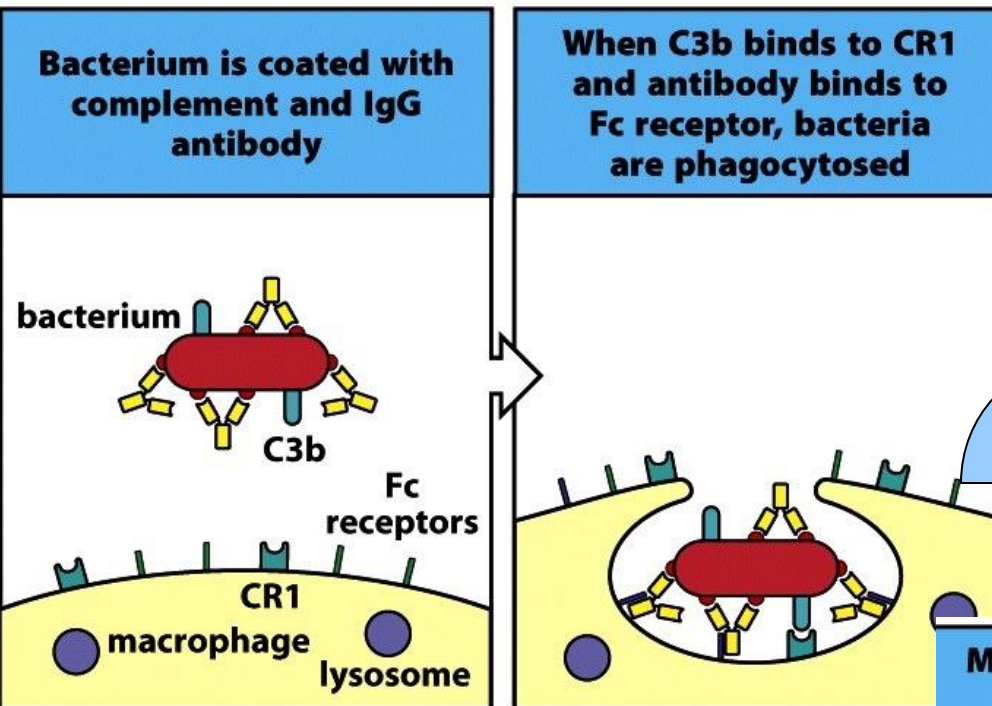
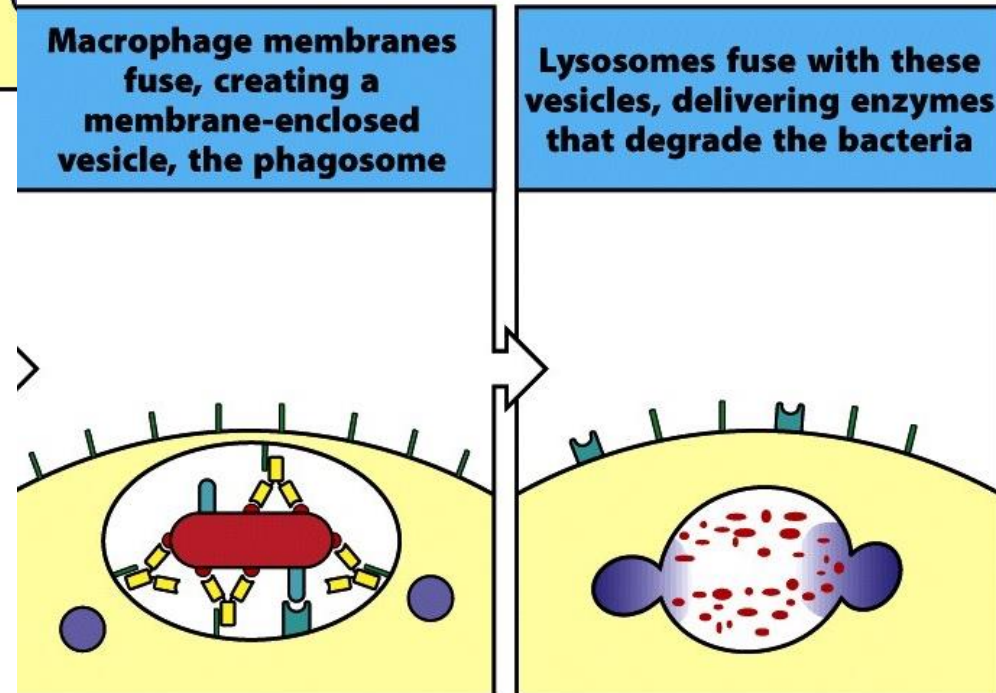
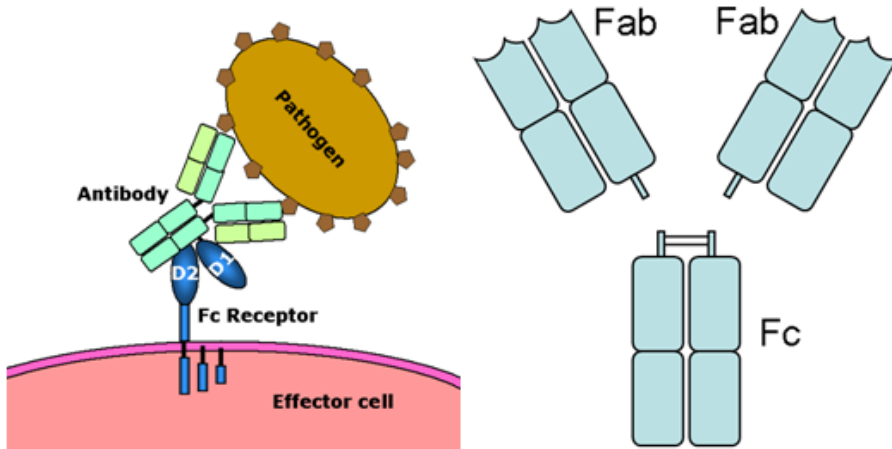


Figure 9-32 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Opsonisering är särskilt viktigt för att underlätta fagocytos av kapslade bakterier.



Fc-receptorer

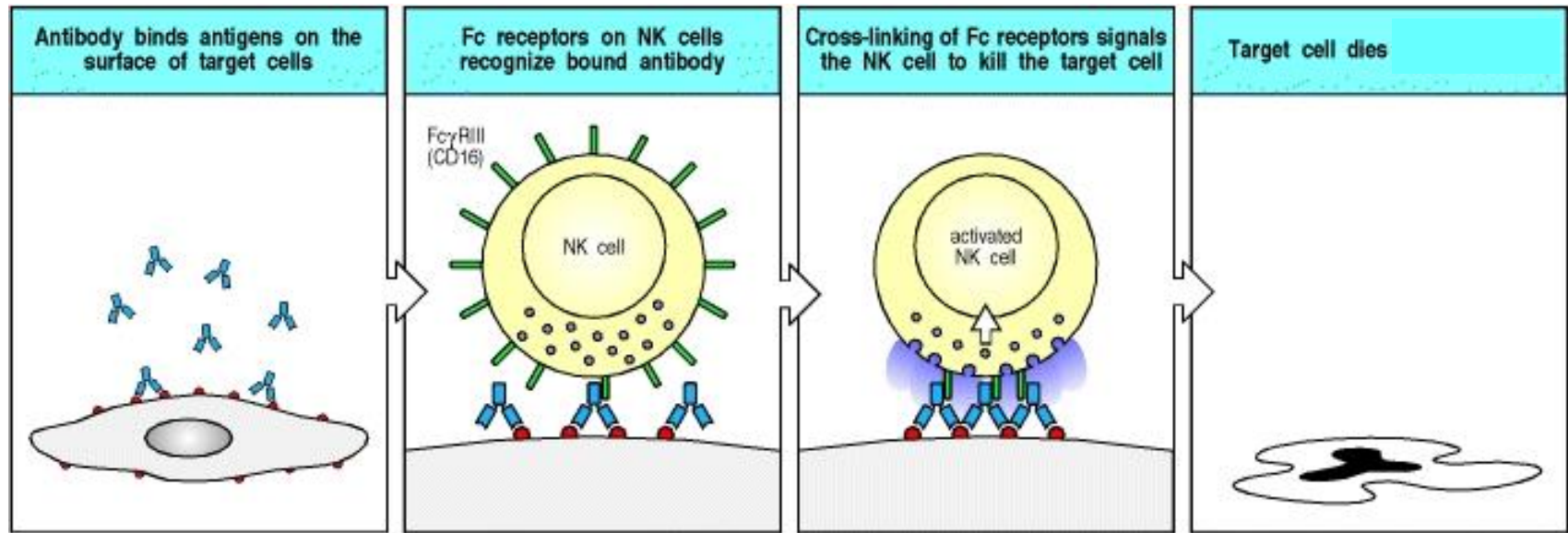


<http://www.sinobiological.jp/Fc-Receptor-Proteins-a-72.html>

- Olika Fc-receptorer (FcR) binder specifikt till olika isotyper och subklasser av antikroppar.
- Olika celltyper uttrycker olika Fc-receptorer.

- **Fc γ -receptorer:** Binder till IgG. Finns bla på makrofager, neutrofiler, NK-celler och dendritiska celler. Medierar bla fagocytos och ADCC.
- **Fc ϵ -receptorer:** Binder till IgE. Finns bla på mastceller, eosinofiler och basofiler. Medierar cellaktivering/degranulering.
- **Fc α -receptorer:** Binder till IgA. Finns bla på makrofager, neutrofiler, eosinofiler. Relativt okända funktioner. Fagocytos, immunreglering?
- **Fc α/μ -receptorer:** Binder till IgA och IgM. Finns bla på makrofager och B celler. Medierar fagocytos.
- **Fc μ -receptorer:** Binder till IgM. Relativt okända funktioner.

Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)



- NK-celler och eosinofiler kan döda stora patogener, virusinfekterade celler och tumörceller som är täckta av antikroppar genom att binda till antikropparna mha sina Fc-receptorer .
- Immuncellerna utöndrar lytiska substanser från sina granule vilka dödar målcellen.

IgG – NK celler

IgE- eosinofiler

Fc-receptorer på mastceller

- Mastceller har Fc ϵ -receptorer som kan binda fria IgE-antikroppar med hög affinitet.
- Gör mastcellen redo att reagera snabbt på antigener (allergener).

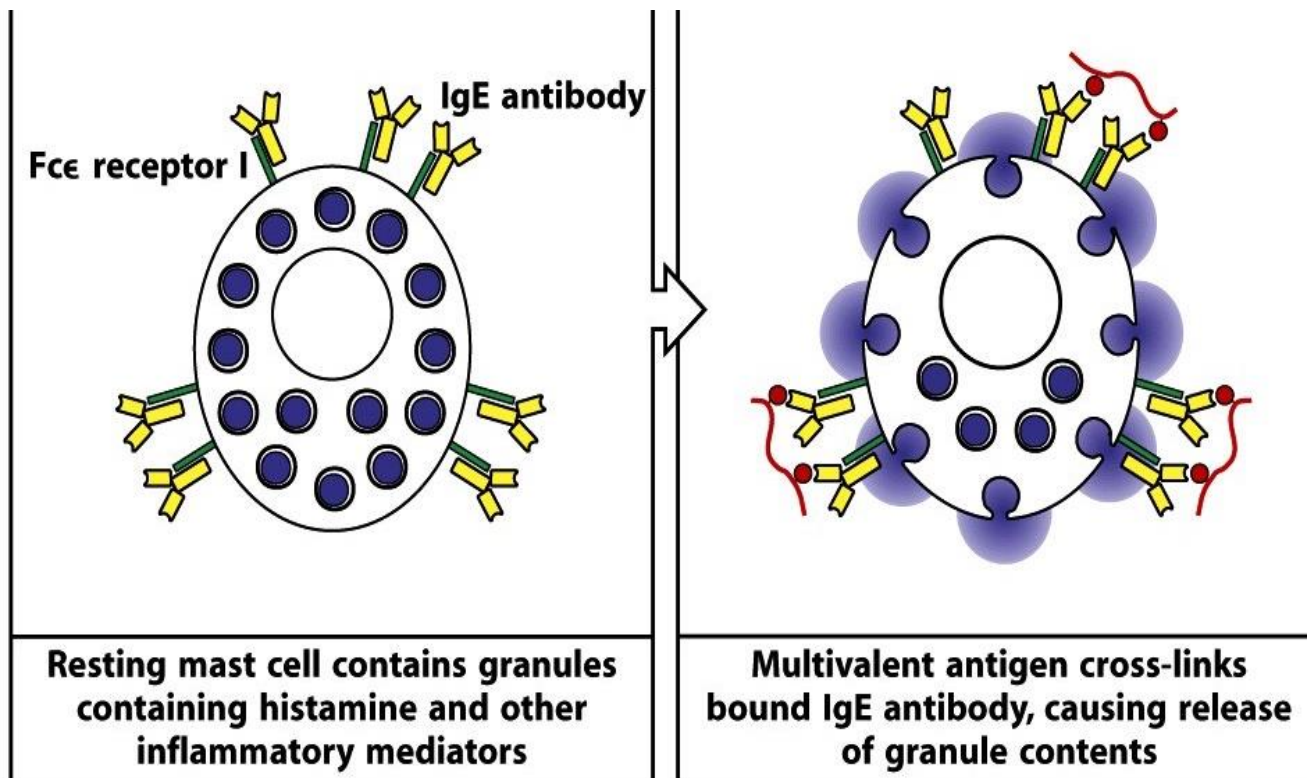
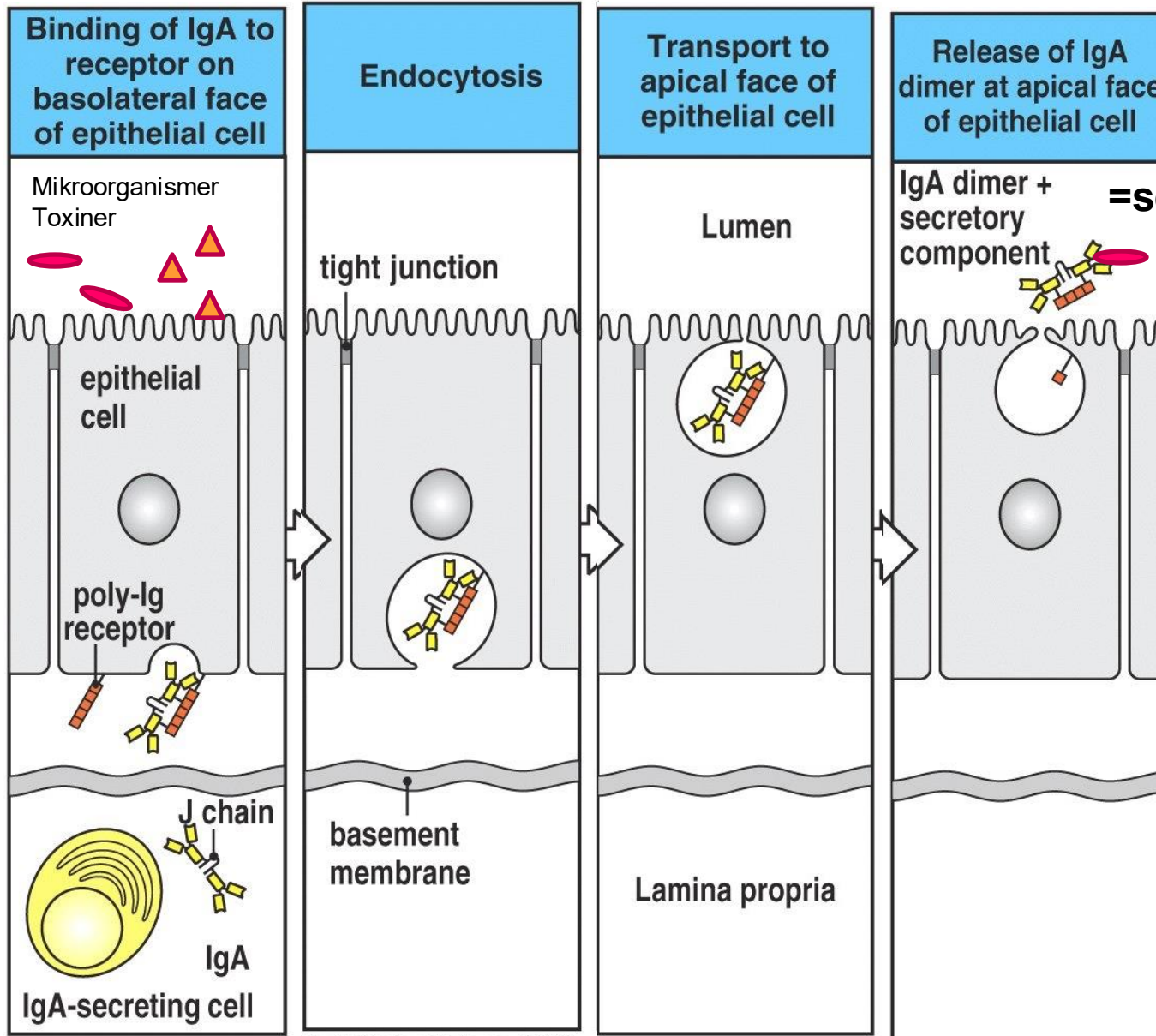


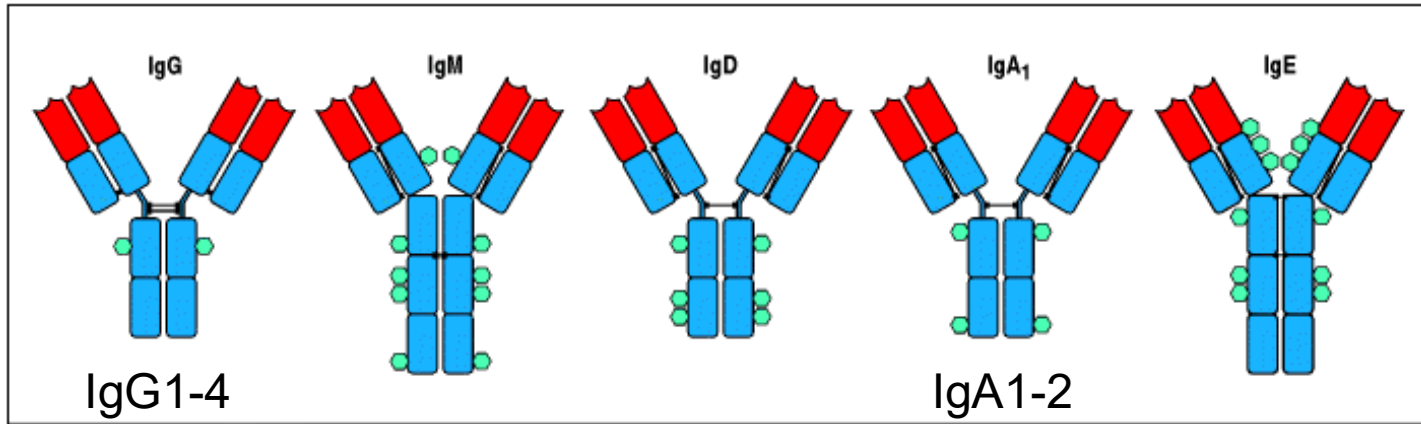
Figure 9-35 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

IgA och IgM transporteras genom epitelet i slemhinnorna till lumen



IgA neutraliserar
mikrober och
toxiner i lumen

Antikropparnas effektorfunktioner



Serum Transport till foster	Serum, slemhinnor, På naiva B-celler	På naiva B-celler	Slemhinnor Transport till bröstmjolk	Bundet till mastceller
Komplement-aktivering	Komplement-aktivering	Signalering i naiva celler	Neutralisation	Degranulering,
Fagocytos	(fagocytos, mikroblysning, cellrekrytering)		Agglutination	Antibody dependent cellular cytotoxicity
Neutralisation				
Antibody dependent cellular cytotoxicity	Agglutination			

•Under ett immunsvaret producerar en viss B-cell först IgM och IgD, men växlar sedan till övriga isotyper. Isotypval styrs av cytokinsignaler från bl.a. T-hjälparceller.

Mjälten

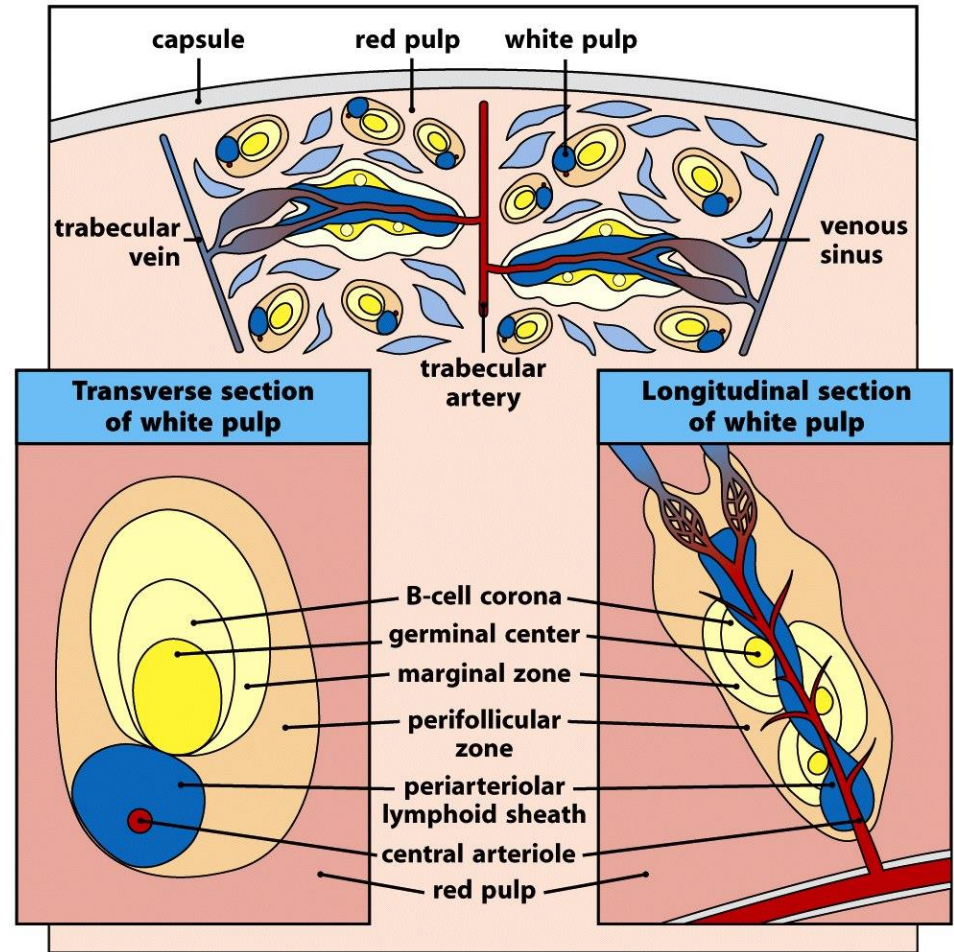
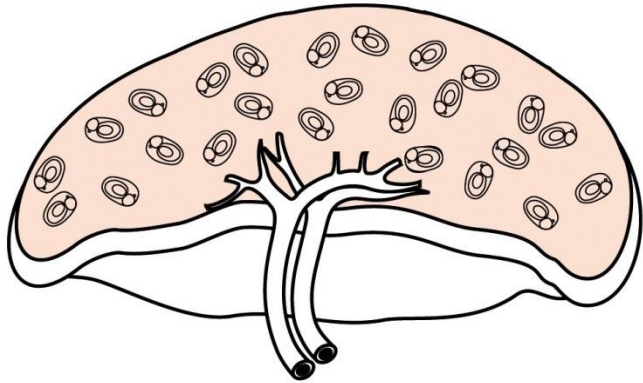
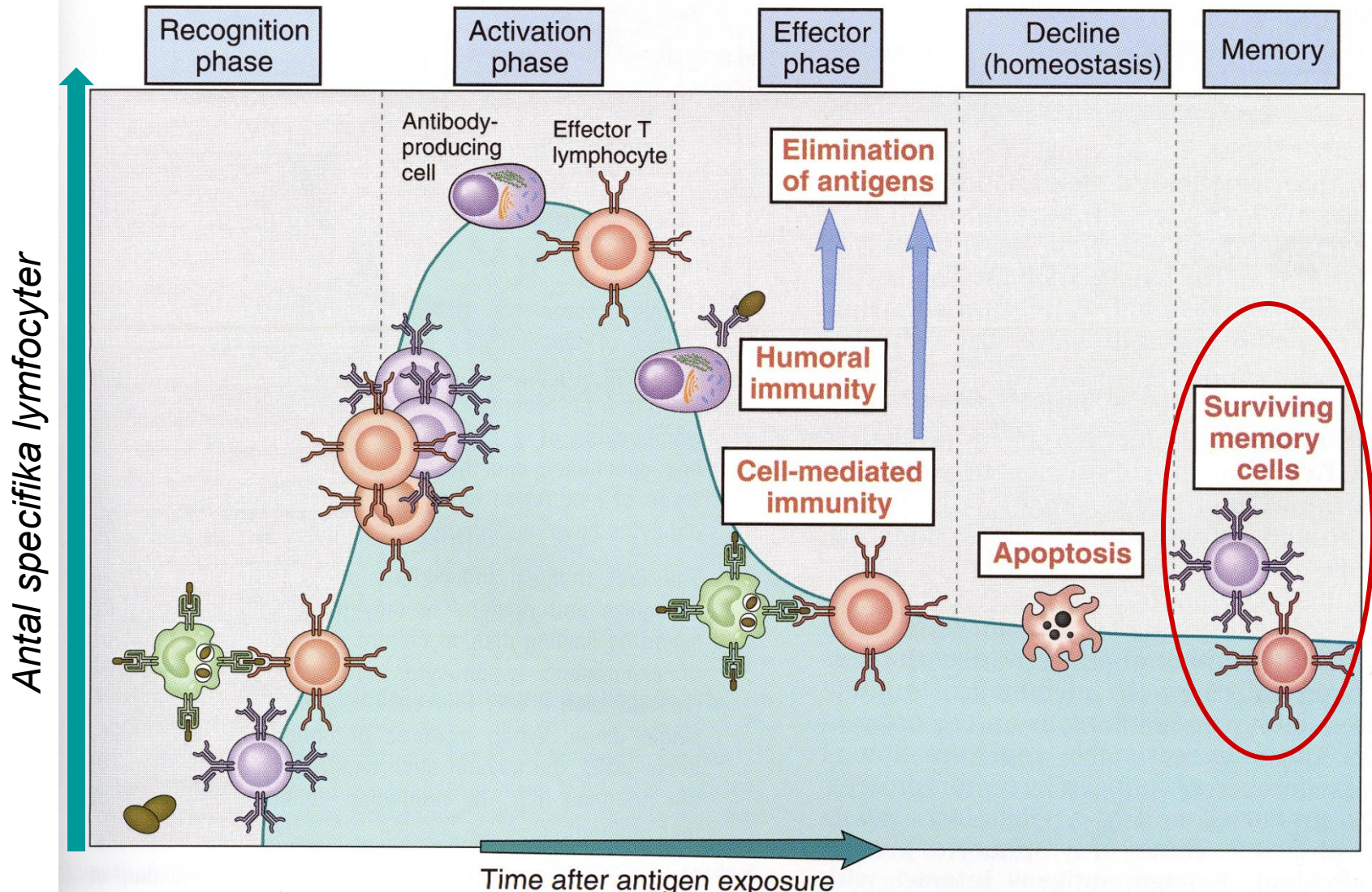


Figure 1-19 part 2 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- Mjälten har inget tillflöde av lymfa.
- Mikroorganismer i blodet kan aktivera T- och B-celler i mjälten (vit pulpa).
- Gamla röda blodkroppar avlägsnas från blodet i mjälten (röd pulpa).

Faser i det förvärvade immunsvaret



- Långlivade minnesceller bildas parallellt med effektor T-celler och plasmaceller.

Viktiga principer att minnas

- Aktivering av B- och T-celler ger klonal expansion av de celler som verkligen behövs.
- T-hjälpar effektorceller styr immunförsvaret i olika riktningar (hjälpes andra immunceller).
- Cytotoxiska T-effektorceller dödar infekterade celler och tumörceller.
- Plasmaceller producerar stora mängder antikroppar som cirkulerar med blodet och kan transporteras över epitel.
- Antikropparna har olika funktioner beroende på isotyp.