

Odporność wrodzona:

- Komórki odporności wrodzonej (powstawanie, morfologia, funkcja)
- Rozpoznawanie patogenów przez komórki odporności wrodzonej
- Mechanizmy obrony wrodzonej (układ dopełniacza, fagocytoza, cytotoksyczność,)
- Stan zapalny



Nadzieja Drela

Wydział Biologii UW, Zakład Immunologii

ndrela@biol.uw.edu.pl

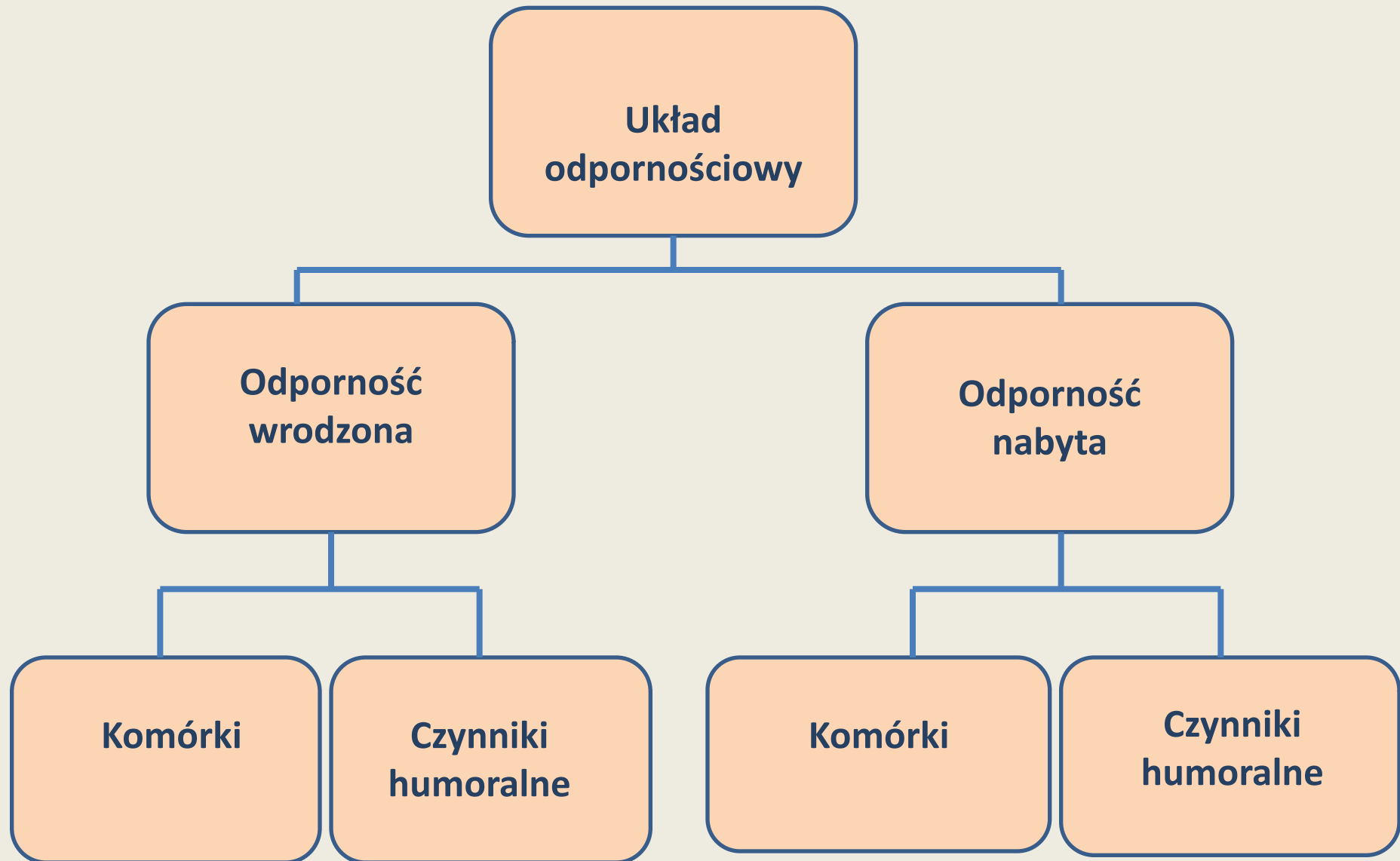
Funkcje układu odpornościowego:

- Obrona przed patogenami (bakterie, wirusy, pierwotniaki, pasożyty, grzyby)
- Usuwanie martwych komórek
- Identyfikacja i niszczenie komórek nieprawidłowych lub zmutowanych
- Odrzucanie obcych komórek
- Utrzymanie homeostazy (współpraca z układem neuroendokrynowym)

I linia obrony

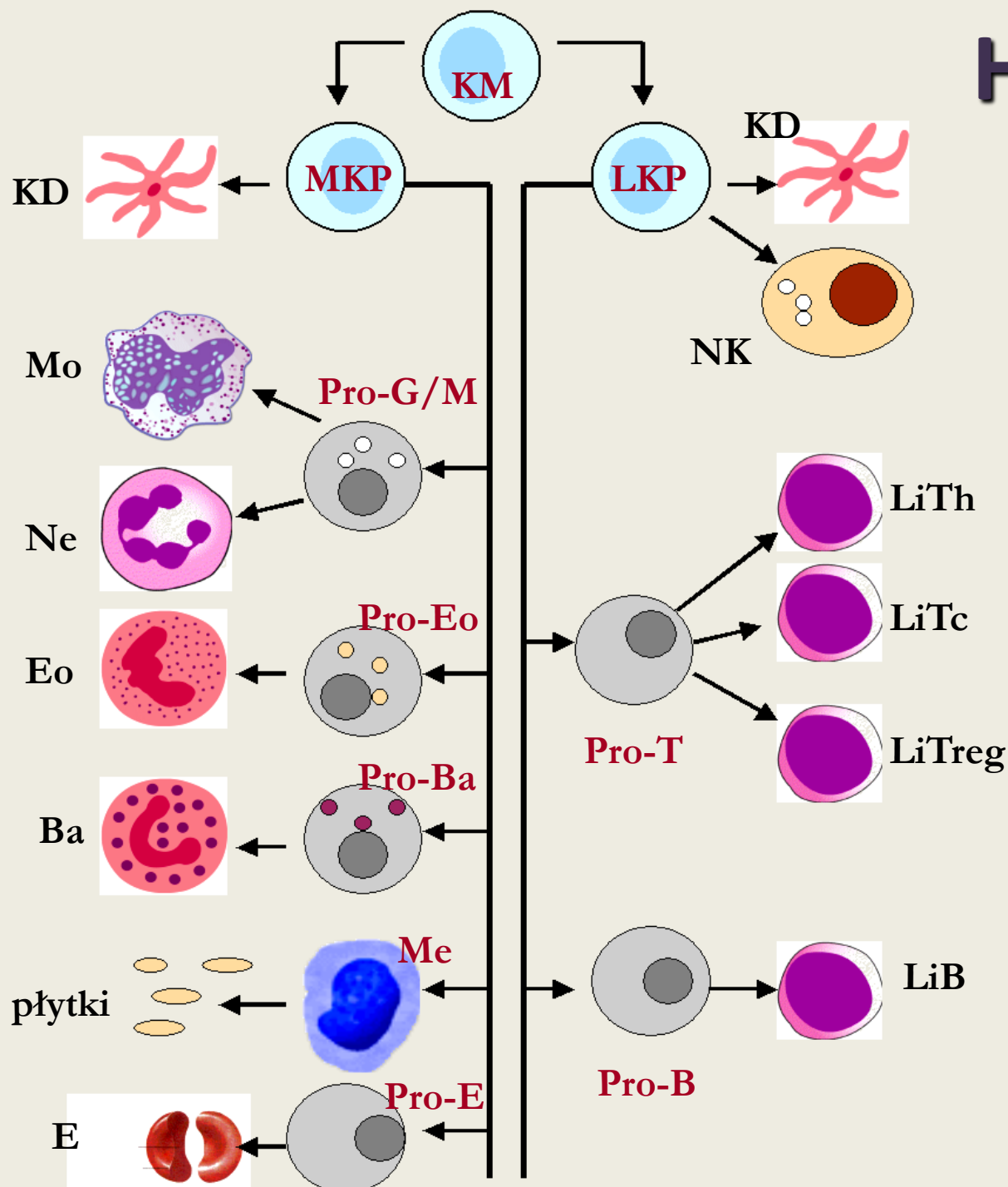
BARIERY ANATOMICZNE	
skóra	Mechaniczne zatrzymywanie mikroorganizmów
Błony śluzowe	Mikrobiota jelitowa konkurująca z patogenami o miejsce adhezji i pokarm Śluz , nabłonek urzęsiony
BARIERY FIZJOLOGICZNE	
Temperatura	Normalna tem. ciała hamuje wzrost wielu patogenów, gorączka ma podobne działanie
Niskie pH	Kwaśny odczyn skóry i śluzówek (pH3-5) hamują wzrost mikroorganizmów patogennych Kwasy żołądkowe zabijają mikroorganizmy
Mediatory chemiczne	Lizozym niszczy ściany bakterii Interferony alfa i beta zabezpieczają komórki przed wirusami Kolektyny (białka wiążące mannozę) i defensyny niszczą patogeny Białka dopełniacza lizują patogeny i ułatwiają fagocytozę Białko C-reaktywne, opsonizuje bakterie Czynniki krzepnięcia oddzielają zainfekowane tkanki
Cytokiny i chemokiny	Regulacja stanu zapalnego

Rodzaje odporności i ich elementy składowe



Cecha	Odporność wrodzona	Odporność nabyta
Czas reakcji	Minuty, godziny	dni
Swoistość	Swoista dla cząsteczek związanych z patogenami	Swoista dla epitopów antygenowych
Różnorodność	Ograniczona liczba receptorów nie ulegających zmianom w czasie życia. Takie same na komórkach określonego typu.	Bardzo duża liczba różnych receptorów. Różna swoistość receptorów w obrębie komórek tego samego typu.
Pamięć immunologiczna	Brak	Powstaje przy każdej odpowiedzi immunologicznej
Rozpoznawanie własne/obce	Doskonałe: w organizmie gospodarza nie występują cząsteczki charakterystyczne dla patogenów	Bardzo dobre, ale czasami powstają błędy, których skutkiem mogą być choroby autoimmunizacyjne
Rozpuszczalne składniki w krwi i tkankach	Peptydy i białka o aktywności przeciwbakteryjnej	Przeciwciała
Główne typy komórek	Fagocyty (monocyty, makrofagi, neutrofile), komórki NK, komórki dendrytyczne, limfocyty B-1, T $\gamma\delta$, ILC	Limfocyty T, limfocyty B

Hematopoeza



KM - komórka macierzysta

MKP - mieloidalna komórka progenitorowa

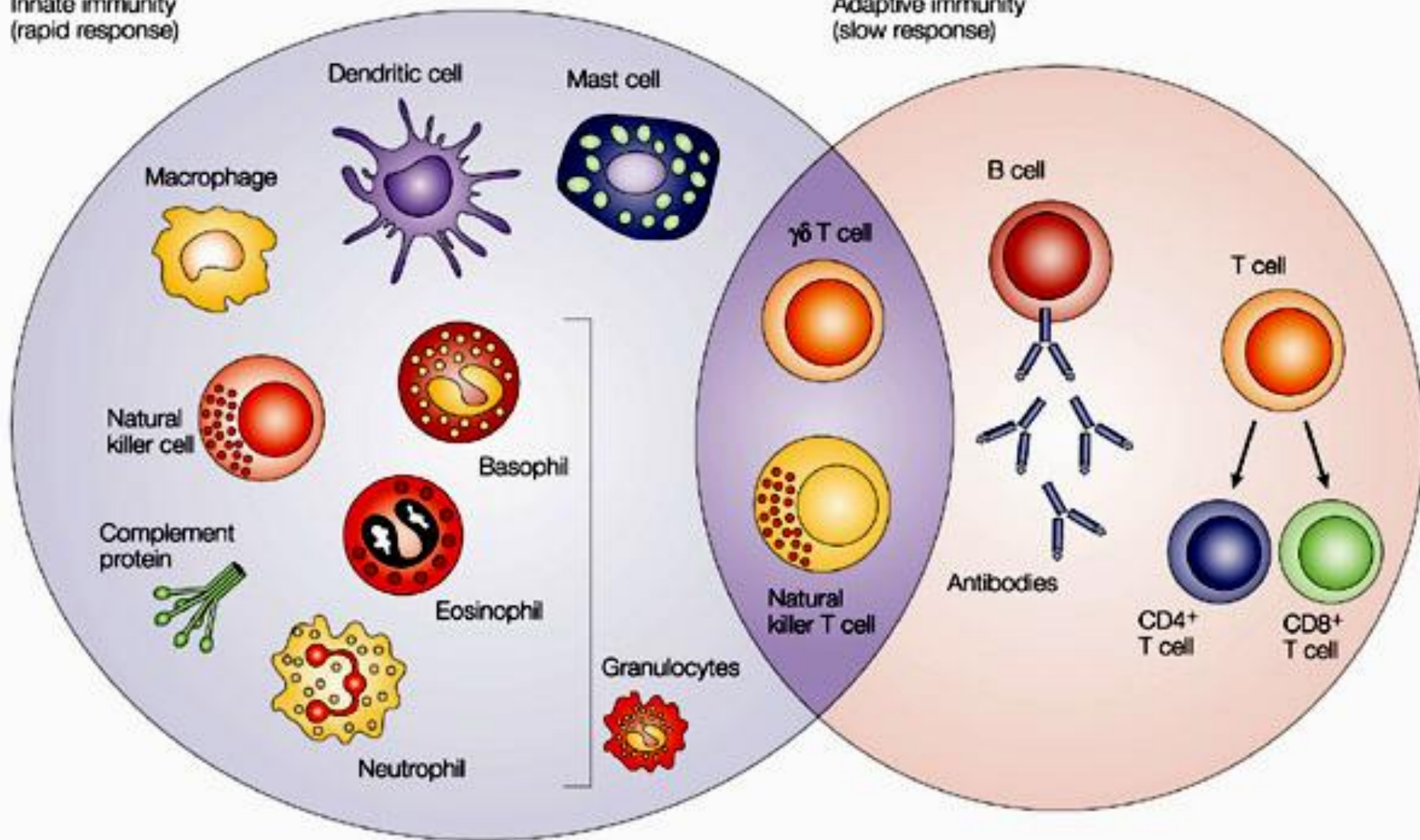
LKP - limfoidalna komórka progenitorowa

Pro – komórki progenitorowe

Komórki odporności wrodzonej i nabytej

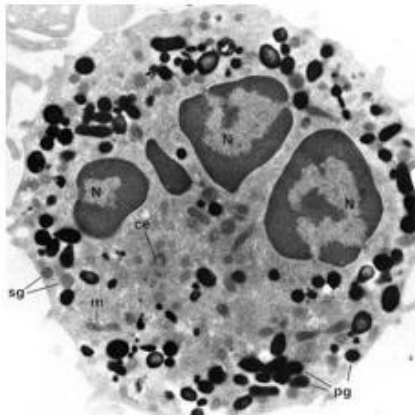
Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)

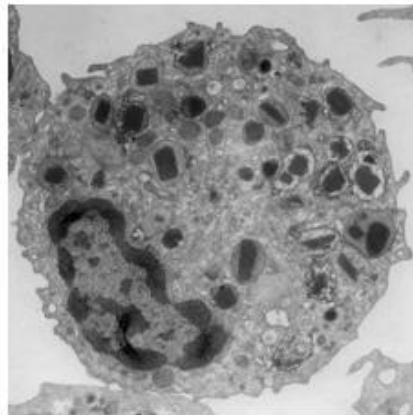


Komórki odporności wrodzonej

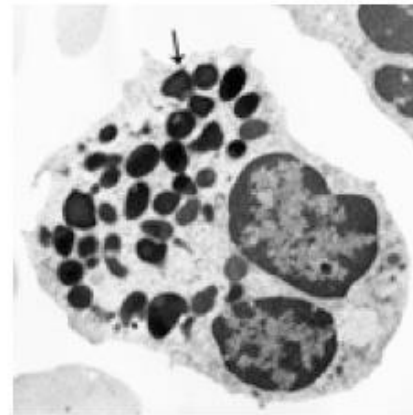
The cells of innate immunity in higher vertebrates



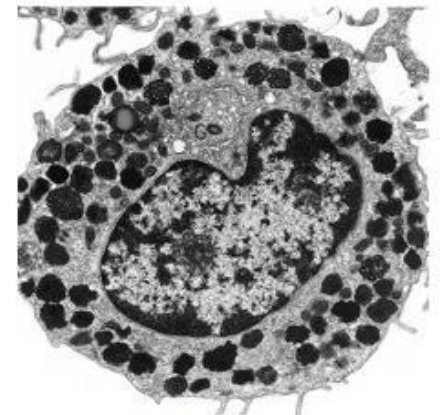
neutrophil



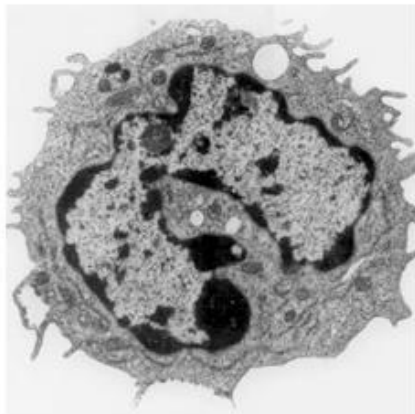
eosinophil



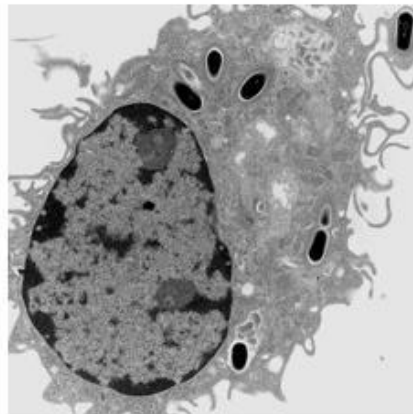
basophil



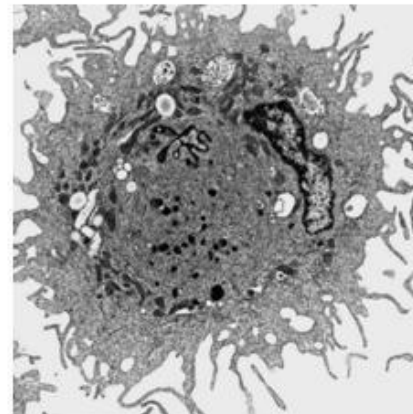
mast cell



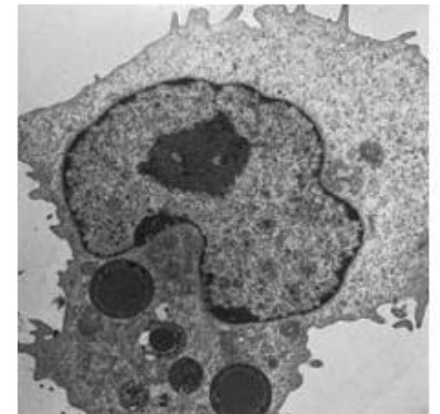
monocyte



macrophage



dendritic cell



natural killer (NK)

Komórki żerne



Krótkożyjące leukocyty, enzymy lityczne zawarte w ziarnistościach (azurofilne zawierają peroksydazę, lizozym, różne enzymy hydrolityczne; mniejsze ziarnistości zawierają kolagenazę, laktoferynę, lizozym). Ziarnistości ulegają fuzji z fagosomem. Inne składniki granul: defensyny, katelicydyny, białka kationowe. Fagocytują mikroorganizmy. Wykazują aktywność cytotoksyczną zależną od przeciwciał.

(Ne, PMN)



Występują pod różnymi nazwami w zależności od miejsca pobytu (makrofagi jelitowe, alweolarne, histiocyty w tkance łącznej, komórki Kupffera, mesangialne w nerkach, mikroglejowe w mózgu, osteoklasty). Największa aktywność żerna (patogeny, komórki własnego organizmu, cząstki obce). Wykazują zdolność do egzocytozy i prezentacji antygeny, syntezują cytokiny prozapalne.

makrofagi,
monocyty
(Ma, Mo)

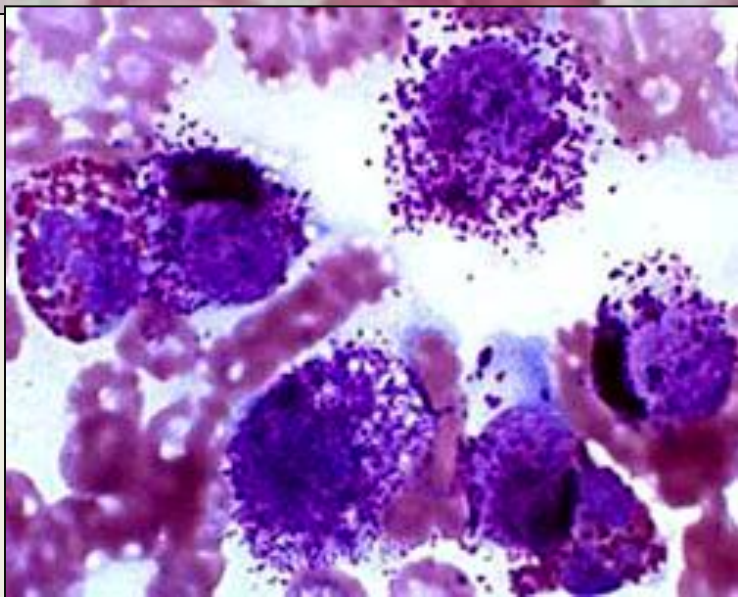
Bazofile, komórki tuczne, eozynofile



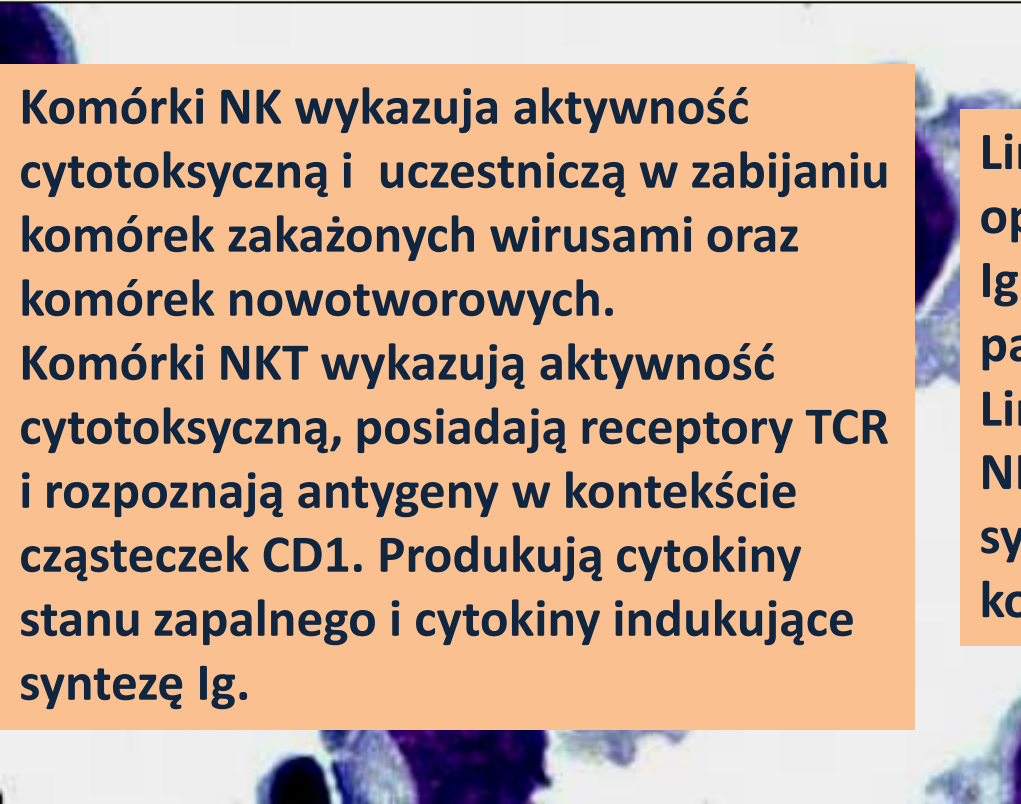
Granulocyty nefagocytyjące, w cytoplazmie ziarnistości zawierające substancje czynne farmakologicznie (histamina, heparyna, prostaglandyny, leukotrieny, czynniki chemotaktyczne, cytokiny). Uczestniczą w reakcjach alergicznych i stanie zapalnym.



Słaba aktywność fagocytarna, aktywność cytotoksyczna zależna od przeciwciał w obronie przeciw pasożytniczej, udział w stanie zapalnym

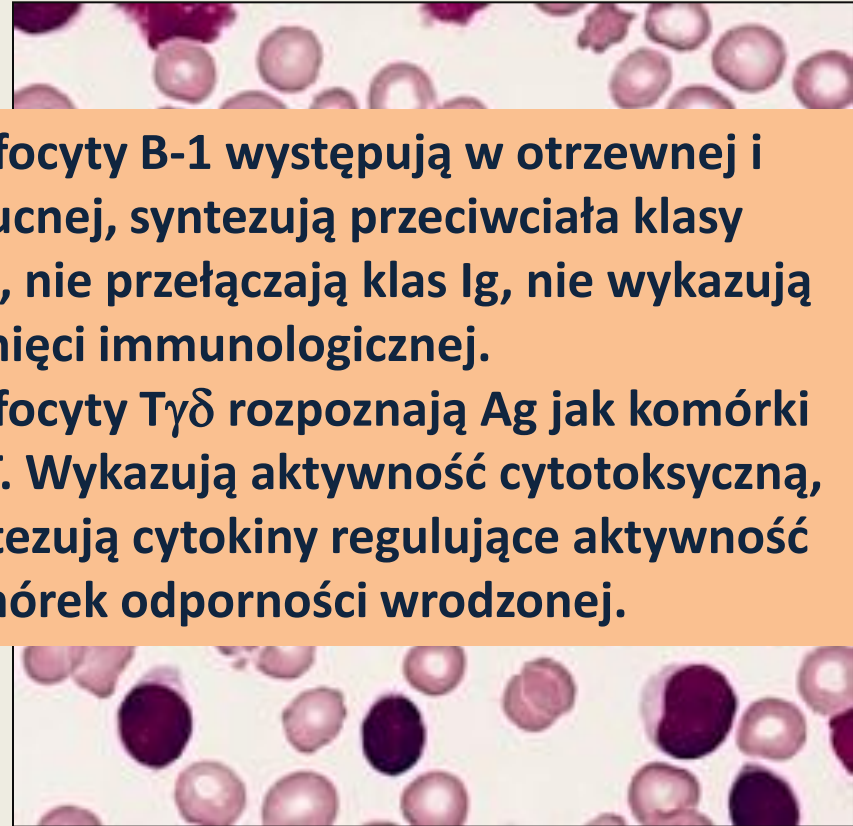


Komórki NK, NKT, limfocyty B-1, limfocyty T $\gamma\delta$



Komórki NK wykazują aktywność cytotoksyczną i uczestniczą w zabijaniu komórek zakażonych wirusami oraz komórek nowotworowych.

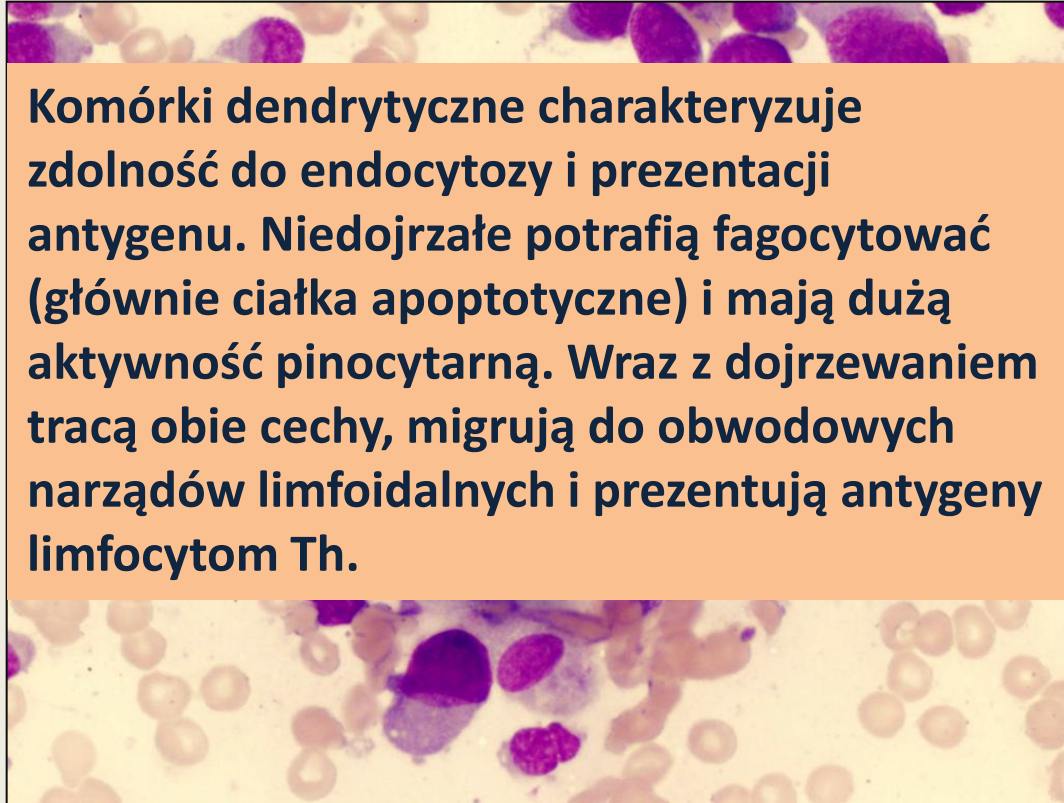
Komórki NKT wykazują aktywność cytotoksyczną, posiadają receptory TCR i rozpoznają antygeny w kontekście cząsteczek CD1. Produkują cytokiny stanu zapalnego i cytokiny indukujące syntezę Ig.



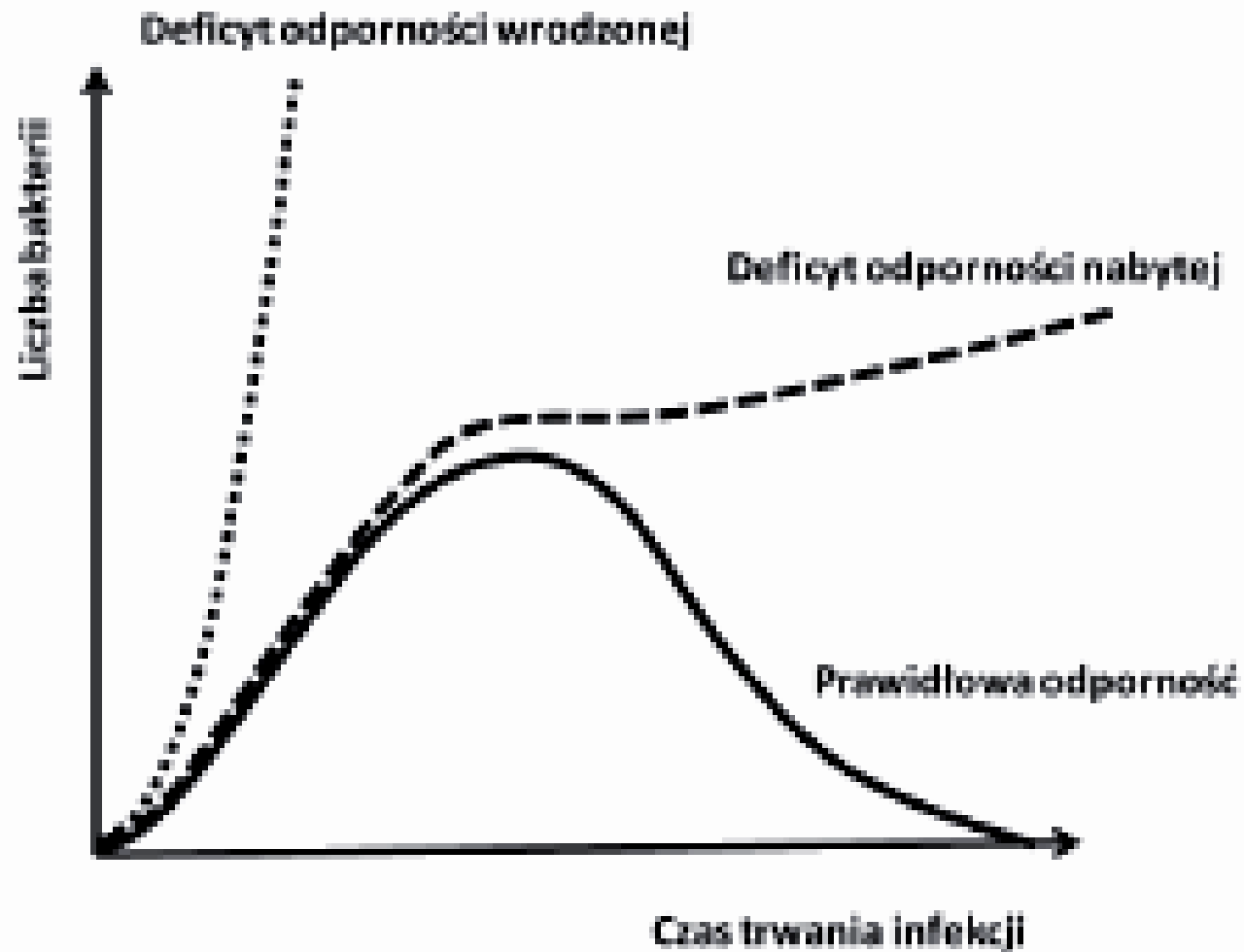
Limfocyty B-1 występują w otrzewnej i opłucnej, syntezują przeciwciała klasy IgM, nie przełączają klas Ig, nie wykazują pamięci immunologicznej.

Limfocyty T $\gamma\delta$ rozpoznają Ag jak komórki NKT. Wykazują aktywność cytotoksyczną, syntezują cytokiny regulujące aktywność komórek odporności wrodzonej.

Komórki dendrytyczne



Skutki deficytu odporności



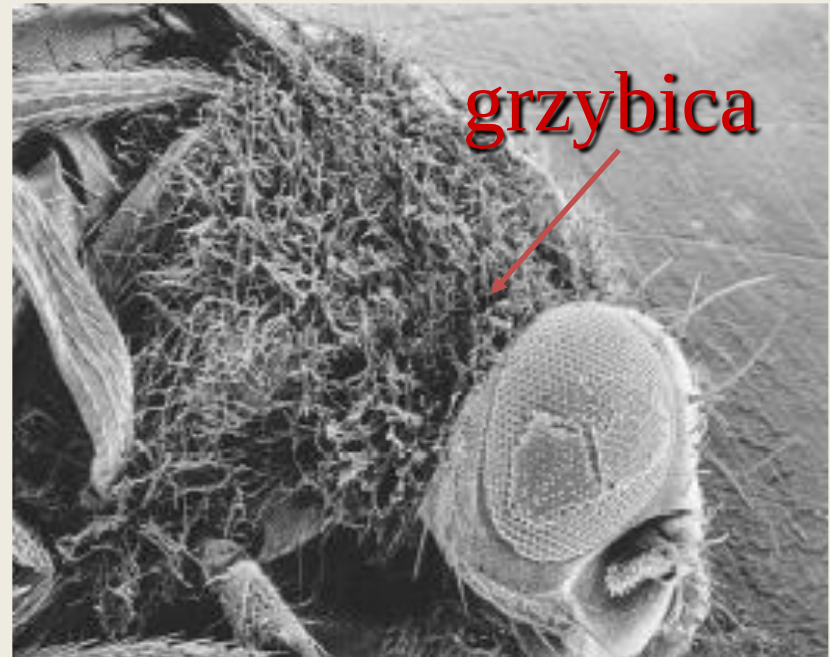
Rozpoznawanie patogenów przez komórki odporności wrodzonej

Receptory Toll w odorności przeciwgrzybiczej u *Drosophila*

Drosophila dzika-bez mutacji

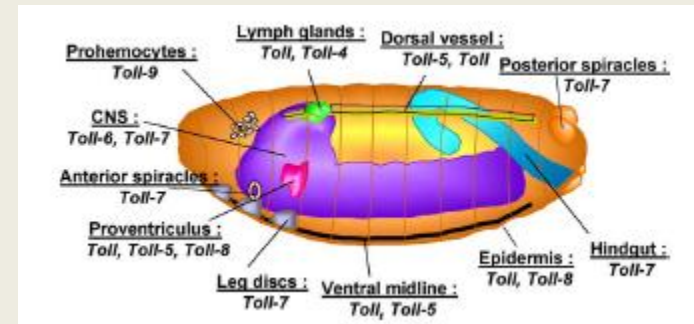
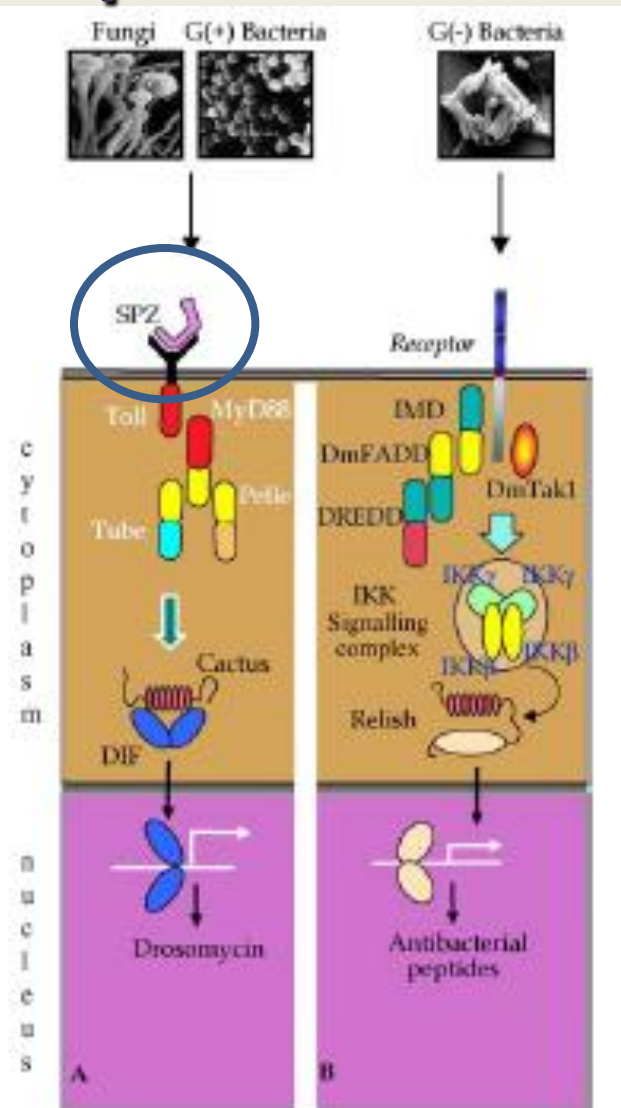


Drosophila z mutacją





Indukcja obrony przeciwbakteryjnej u *Drosophila*

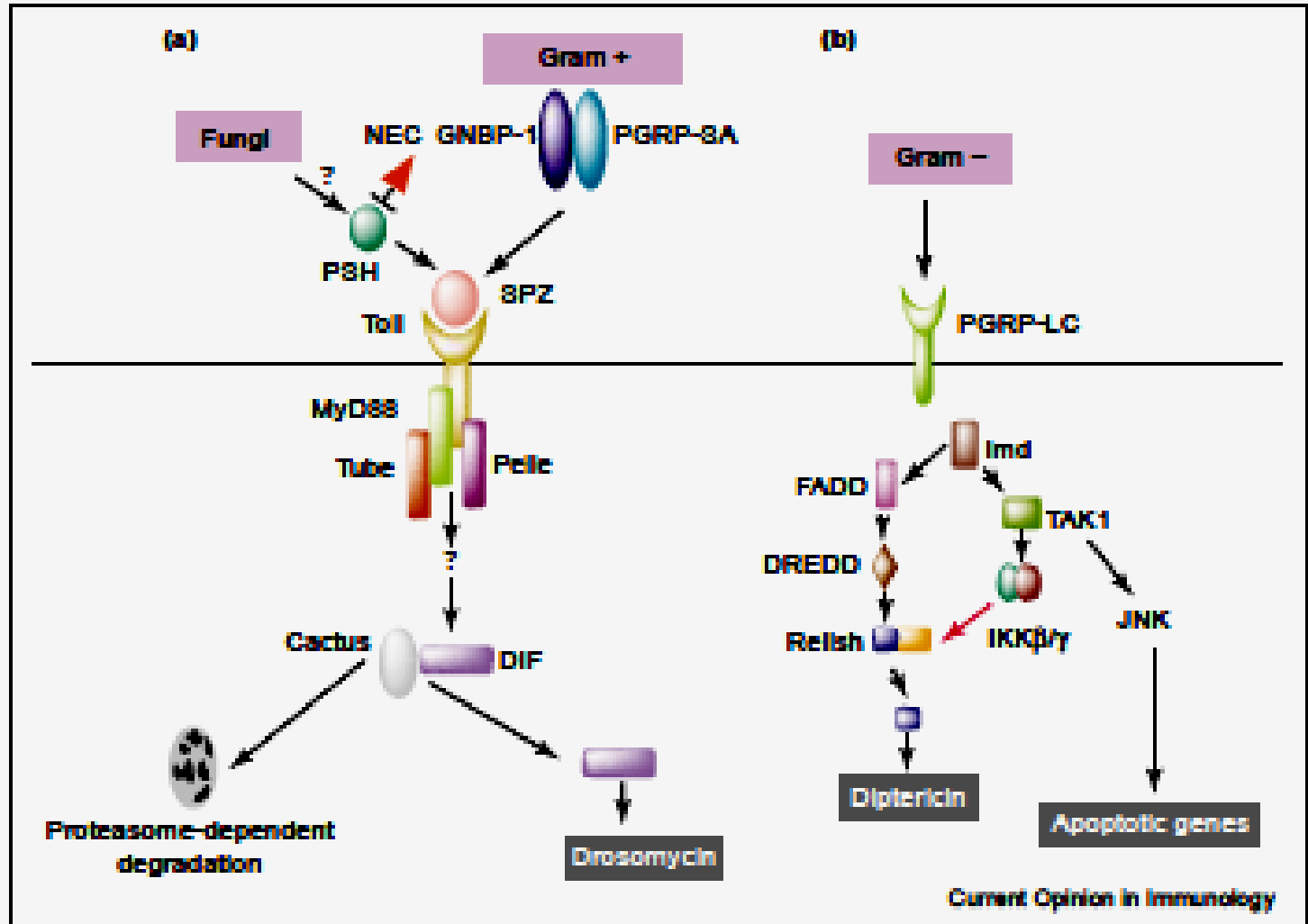


Ekspresja receptorów Toll w przebiegu embriogenezy *Drosophila*

Ferrandon D., Imler J-L., Hoffmann J.A. Sensing infection in *Drosophila*: Toll and beyond. Sem. Immunol. 2004, 16:43-54



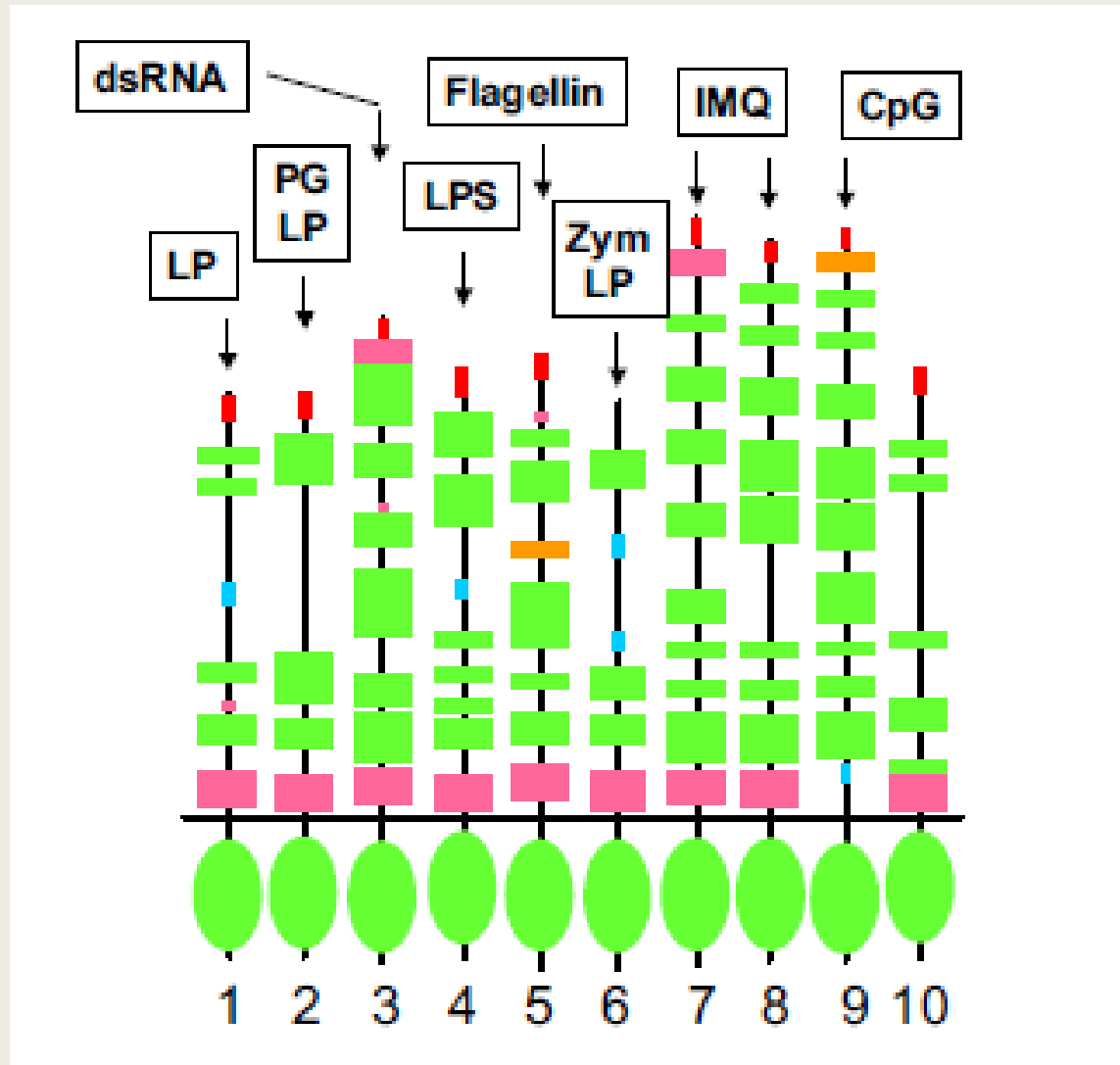
Indukcja obrony przeciwbakteryjnej u *Drosophila*



Royet J., Reichhart J-M., Hoffmann J.A. Sensing and signaling during infection in *Drosophila*. Curr. Op. Immunol. 2005, 17:11-17.

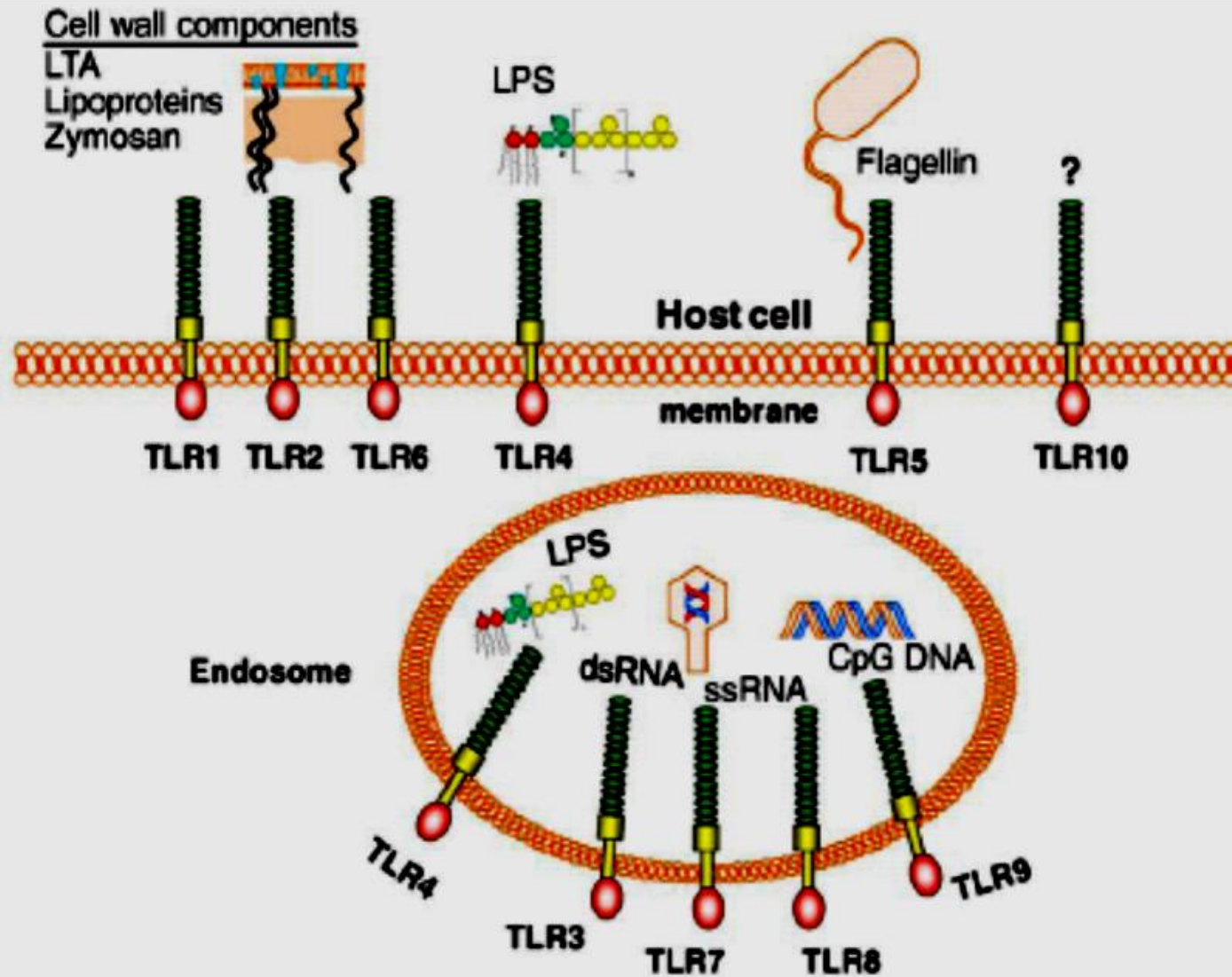


Receptory TLR i ich ligandy



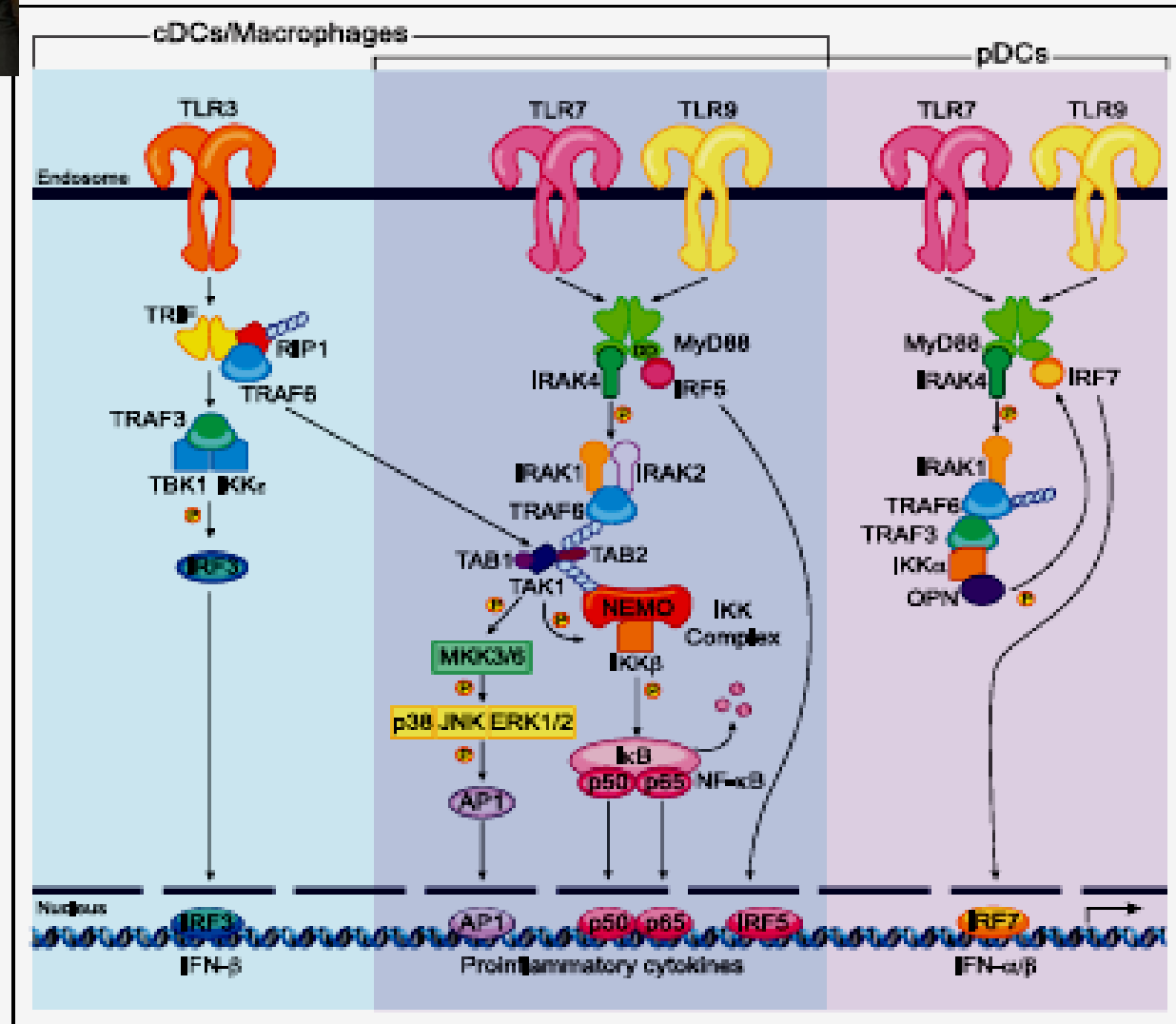
PRR (pattern
recognition
receptors)
PAMPs
(pathogen-
associated
molecular
patterns)

TLR i ich ligandy

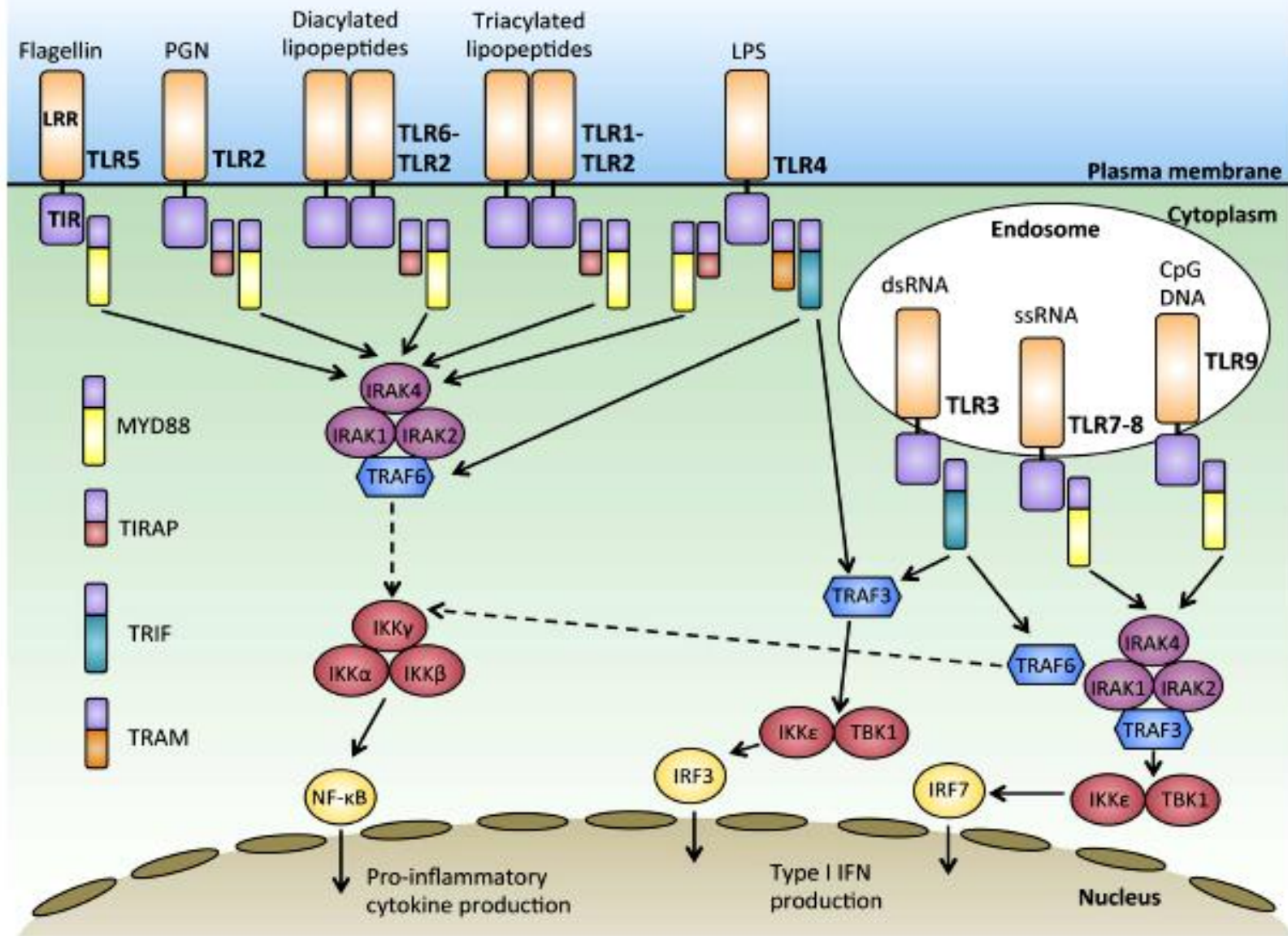




Wewnątrzkomórkowe TLR: szlaki transdukcji sygnału



Szlaki transdukcji sygnału



PRR i ich ligandy

TLR

TLR1	błona komórkowa	lipoproteiny triacylowe	bakterie
TLR2	błona komórkowa	lipoproteiny	bakterie, wirusy, pasożyty, self
TLR3	endolizosom	dsRNA	wirusy
TLR4	błona kom.	LPS	bakterie, wirusy, self
TLR5	błona kom.	flagelina	bakterie
TLR6	błona kom.	lipoproteiny diacylowe	bakterie, wirusy
TLR7	endolizosom	ssRNA	wirusy, bakterie, self
TLR9	endolizosom	CpG-DNA	wirusy, bakterie, pierwotniaki, self

RLR

cytoplazma	dsRNA	wirusy
RIG-I, MDA5, LGP2		

<u>NLR</u>	cytoplazma	MDP	bakterie
NOD1, NOD2			

<u>CLR (C-type lectin receptors)</u>	błona kom.	beta-glukan	grzyby, self
Dectin-1, Dectin-2, MINCLE			

Interferony

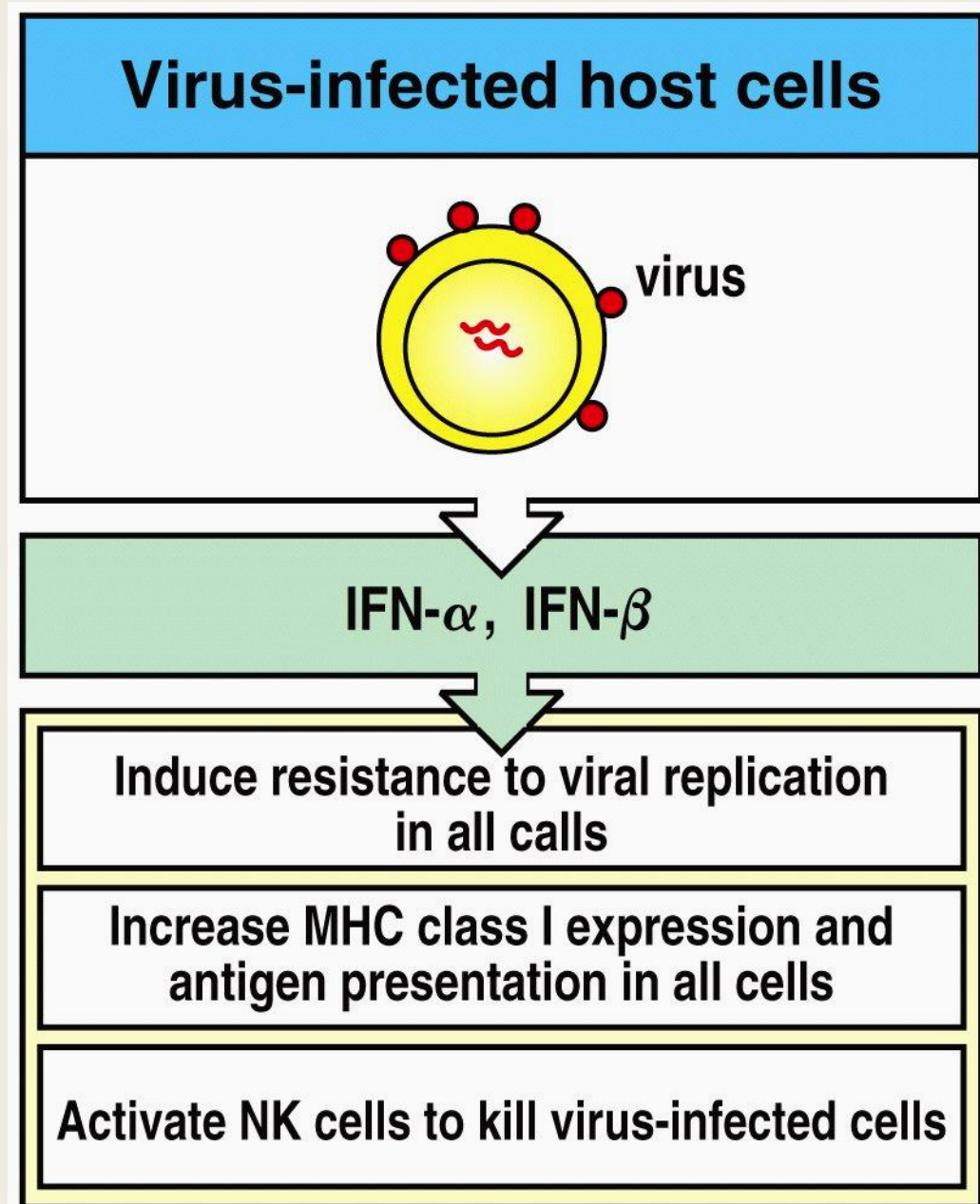


Figure 2-48 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Przeciwwirusowa aktywność interferonu:

- **Wirus wnika do komórki**
- **synteza IFN w komórce zainfekowanej**
- **wydzielanie IFN**
- **wiązanie IFN przez receptory zdrowych komórek**
- **synteza enzymów degradujących wirusowe mRNA**
- **hamowanie replikacji wirusa**

Cytokiny pro-zapalne

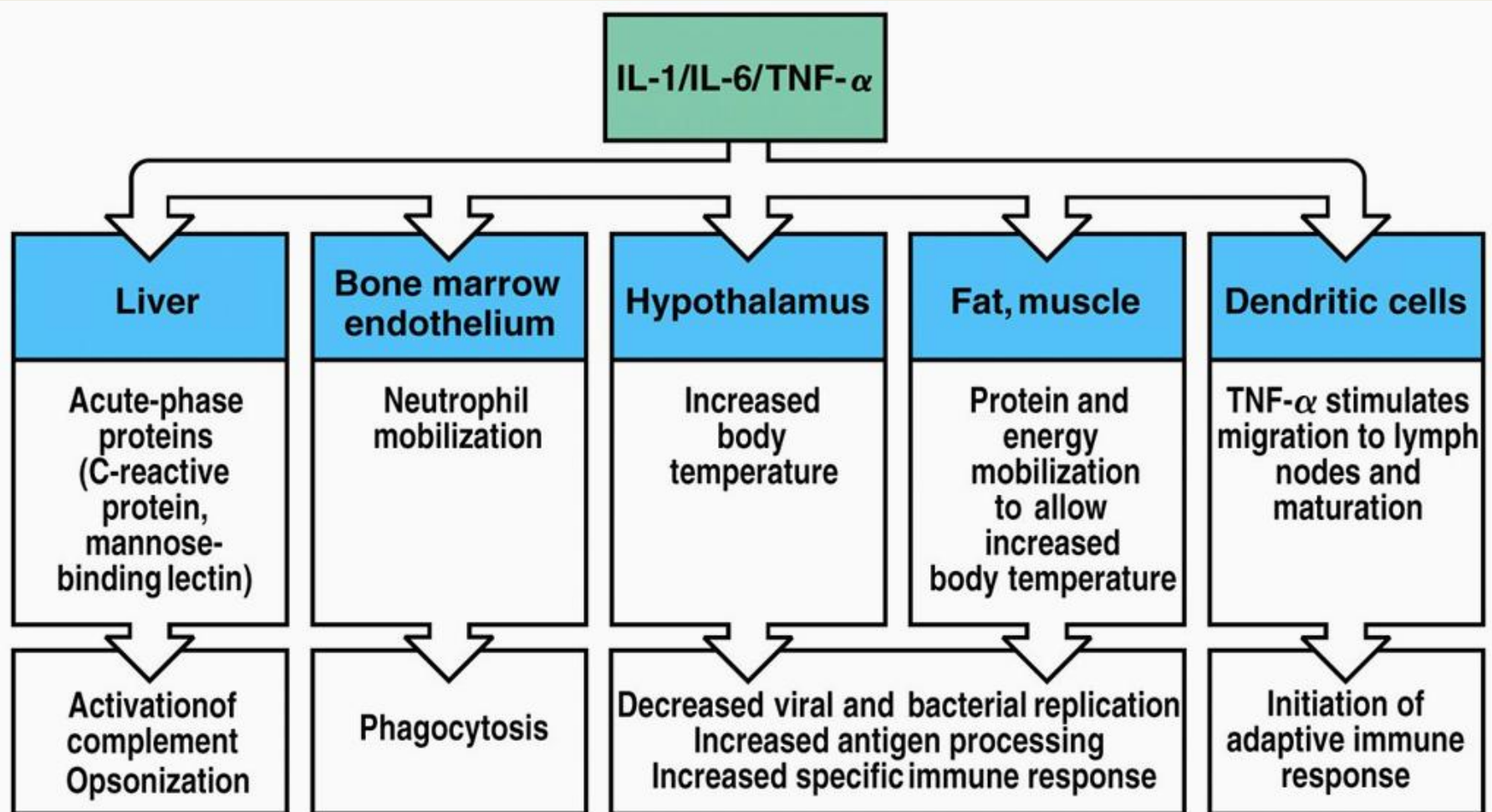


Figure 2-46 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mechanizmy odpowiedzi nieswoistej: układ dopełniacza

Układ dopełniacza (1)

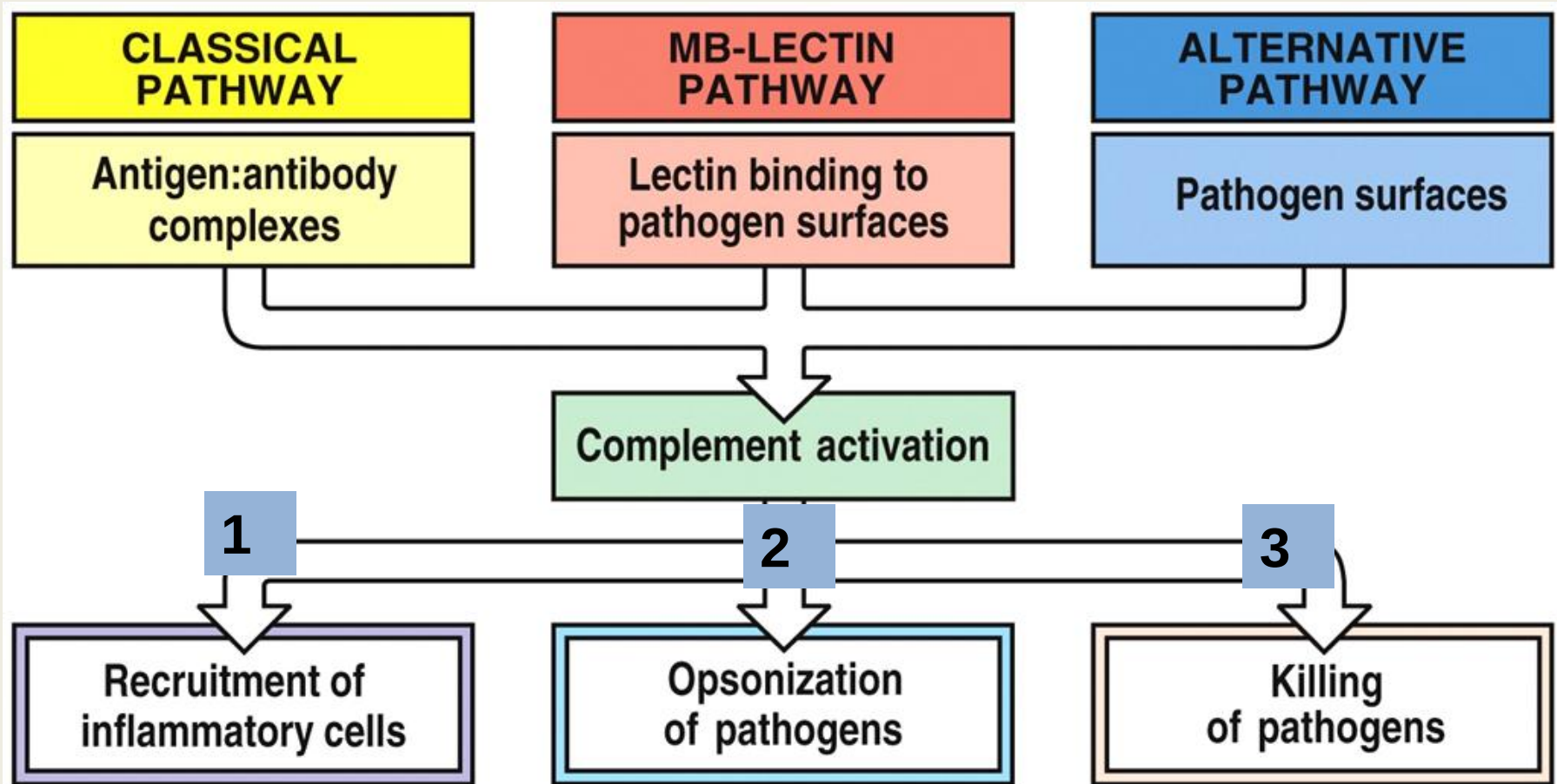


Figure 2-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Układ dopełniacza (2)

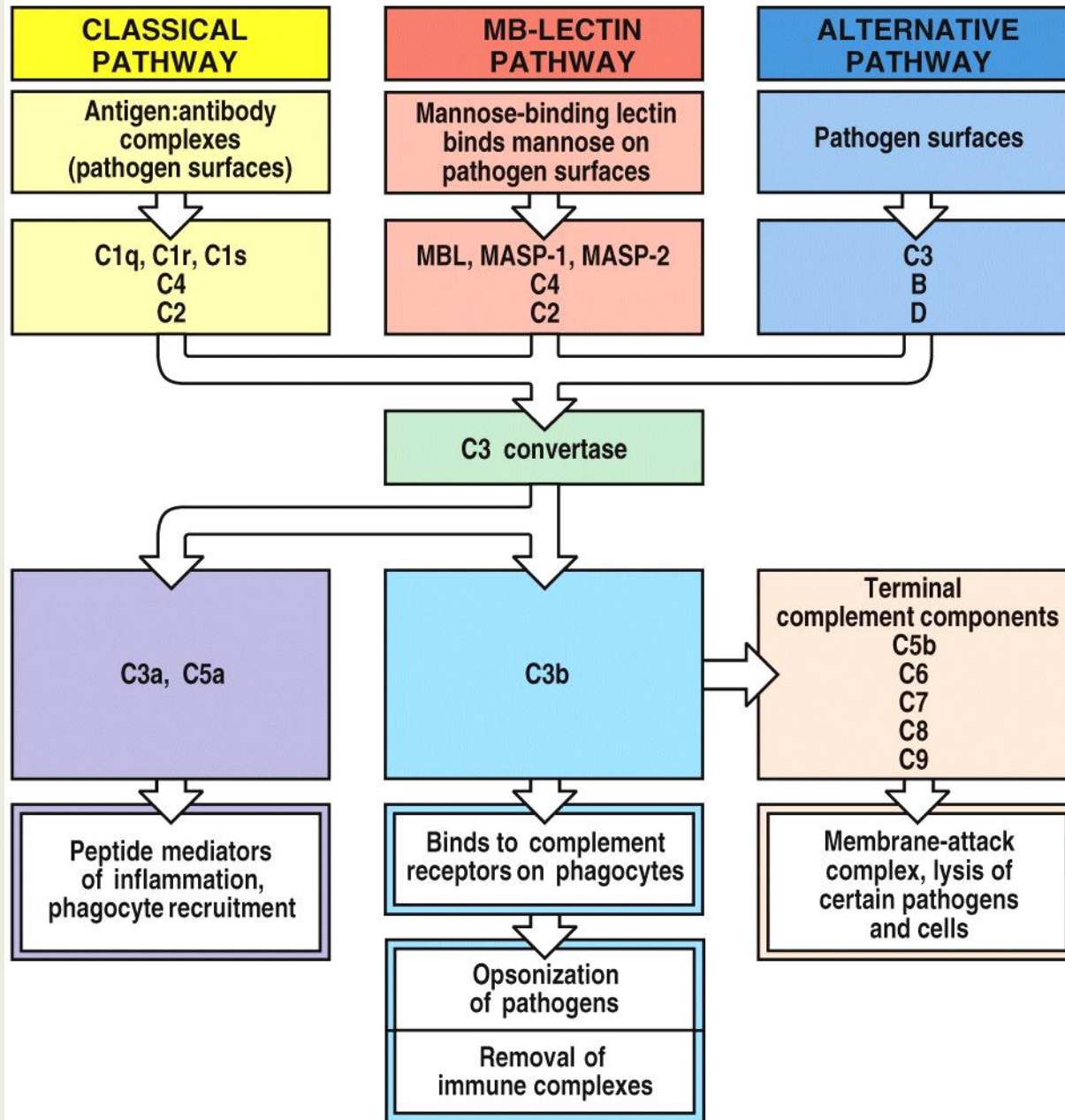


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funkcjonalne białka w układzie dopełniacza

Functional protein classes in the complement system	
Binding to antigen:antibody complexes and pathogen surfaces	C1q
Binding to mannose on bacteria	MBL
Activating enzymes	C1r C1s C2b Bb D MASP-1 MASP-2
Membrane-binding proteins and opsonins	C4b C3b
Peptide mediators of inflammation	C5a C3a C4a

Functional protein classes in the complement system	
Membrane-attack proteins	C5b C6 C7 C8 C9
Complement receptors	CR1 CR2 CR3 CR4 C1qR
Complement-regulatory proteins	C1INH C4bp CR1 MCP DAF H I P CD59

Figure 2-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Układ dopełniacza: białka klasycznej drogi aktywacji

Proteins of the classical pathway of complement activation		
Native component	Active form	Function of the active form
C1 (C1q: C1r ₂ :C1s ₂)	C1q	Binds directly to pathogen surfaces or indirectly to antibody bound to pathogens, thus allowing autoactivation of C1r
	C1r	Cleaves C1s to active protease
	C1s	Cleaves C4 and C2
C4	C4b	Covalently binds to pathogen and opsonizes it. Binds C2 for cleavage by C1s
	C4a	Peptide mediator of inflammation(weak activity)
C2	C2b	Active enzyme of classical pathway C3/C5 convertase: cleaves C3 and C5
	C2a	Precursor of vasoactive C2 kinin
C3	C3b	Many molecules of C3b bind to pathogen surface and act as opsonins. Initiates amplification via the alternative pathway. Binds C5 for cleavage by C2b
	C3a	Peptide mediator of inflammation(intermediate activity)

Figure 2-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Białka alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza

Proteins of the alternative pathway of complement activation

Native component	Active fragments	Function
C3	C3b	Binds to pathogen surface, binds B for cleavage by D, C3bBb is C3 convertase and C3b ₂ Bb is C5 convertase
Factor B (B)	Ba	Small fragment of B, unknown function
	Bb	Bb is active enzyme of the C3 convertase C3bBb and C5 convertase C3b ₂ Bb
Factor D (D)	D	Plasma serine protease, cleaves B when it is bound to C3b to Ba and Bb
Properdin (P)	P	Plasma protein with affinity for the C3bBb convertase on bacterial cells

Figure 2-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Aktywacja dopełniacza: MAC

The terminal complement components that form the membrane-attack complex

Native protein	Active component	Function
C5	C5a	Small peptide mediator of inflammation (high activity)
	C5b	Initiates assembly of the membrane-attack system
C6	C6	Binds C5b; forms acceptor for C7
C7	C7	Binds C5b6; amphiphilic complex inserts in lipid bilayer
C8	C8	Binds C5b67; initiates C9 polymerization
C9	C9 _n	Polymerizes to C5b678 to form a membrane-spanning channel, lysing cell

Figure 2-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Aktywacja dopełniacza: MAC

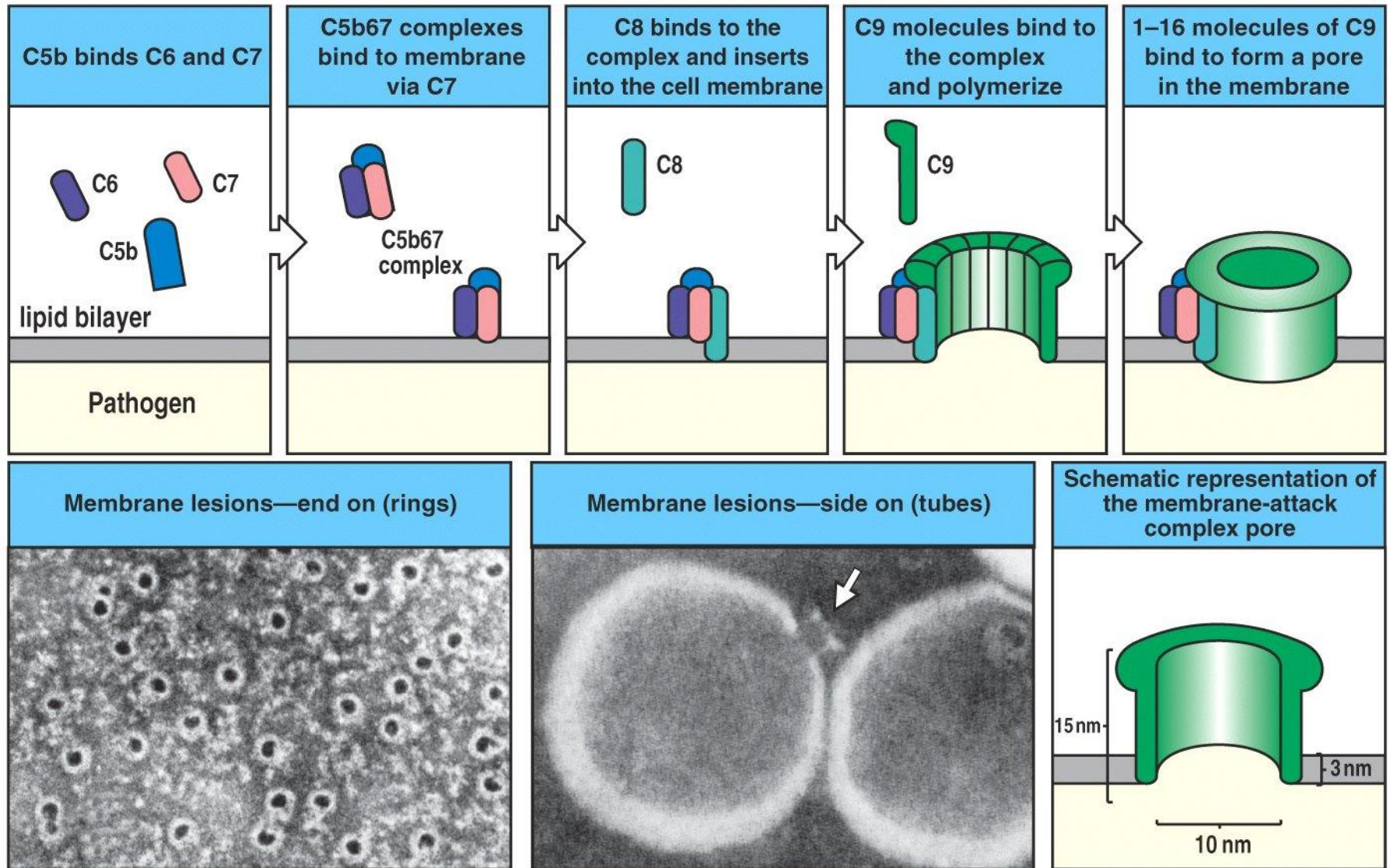


Figure 2-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

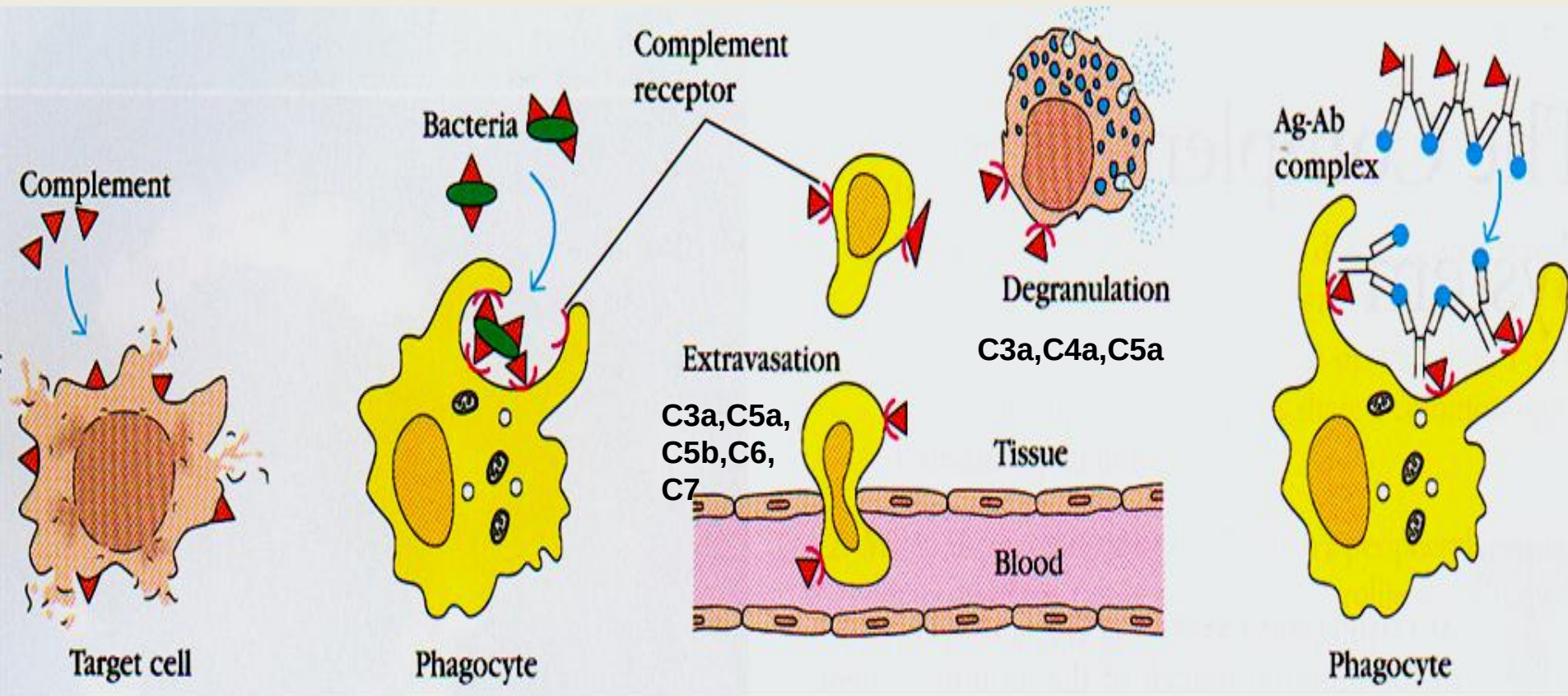
Funkcje białek układu dopełniacza

LIZA

OPSONIZACJA

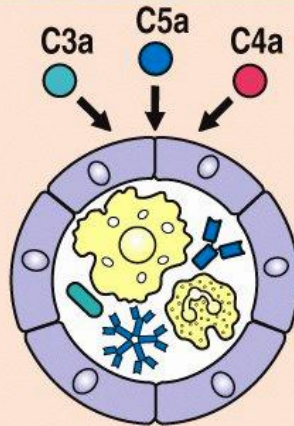
AKTYWACJA
STANU ZAPALNEGO

USUWANIE
KOMPLEKSÓW Ag-Ab

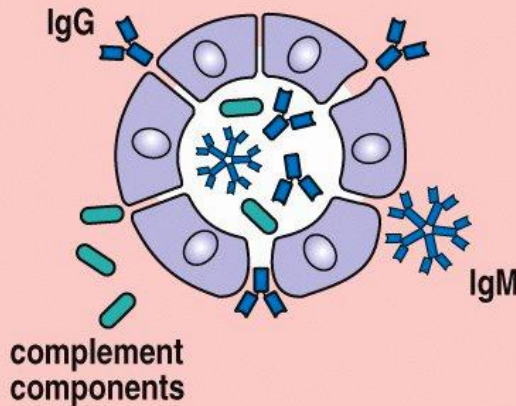


Białka układu dopełniacza w rozwoju stanu zapalnego

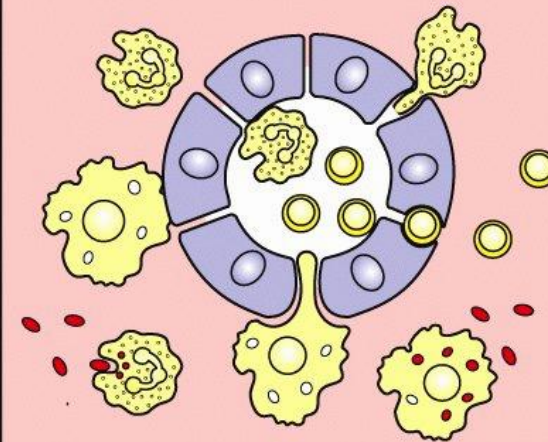
Small complement-cleavage products
act on blood vessels to increase
vascular permeability and
cell-adhesion molecules



Increased permeability allows increased
fluid leakage from blood vessels
and extravasation of immunoglobulin
and complement molecules



Migration of macrophages, polymorpho-
nuclear leukocytes (PMNs), and lympho-
cytes is increased. Microbicidal activity of
macrophages and PMNs is also increased



Receptory dla składników dopełniacza

Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein– Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein–Barrvirus receptor	B cells, FDC
CR3 (Mac-1) (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150,95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
C5a receptor	C5a	Binding of C5a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes
C3a receptor	C3a	Binding of C3a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes

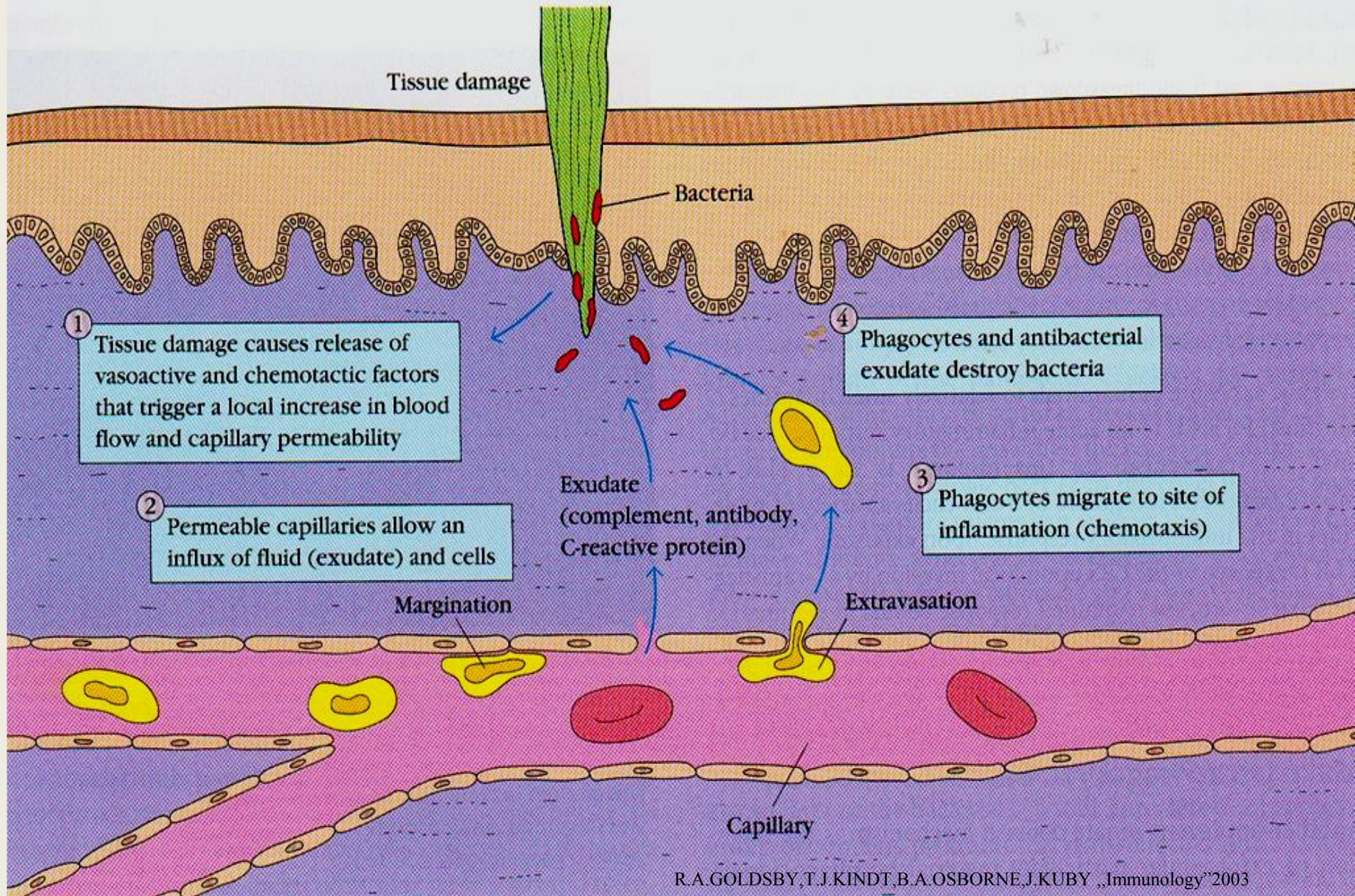
Figure 2-31 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Funkcje białek układu dopełniacza

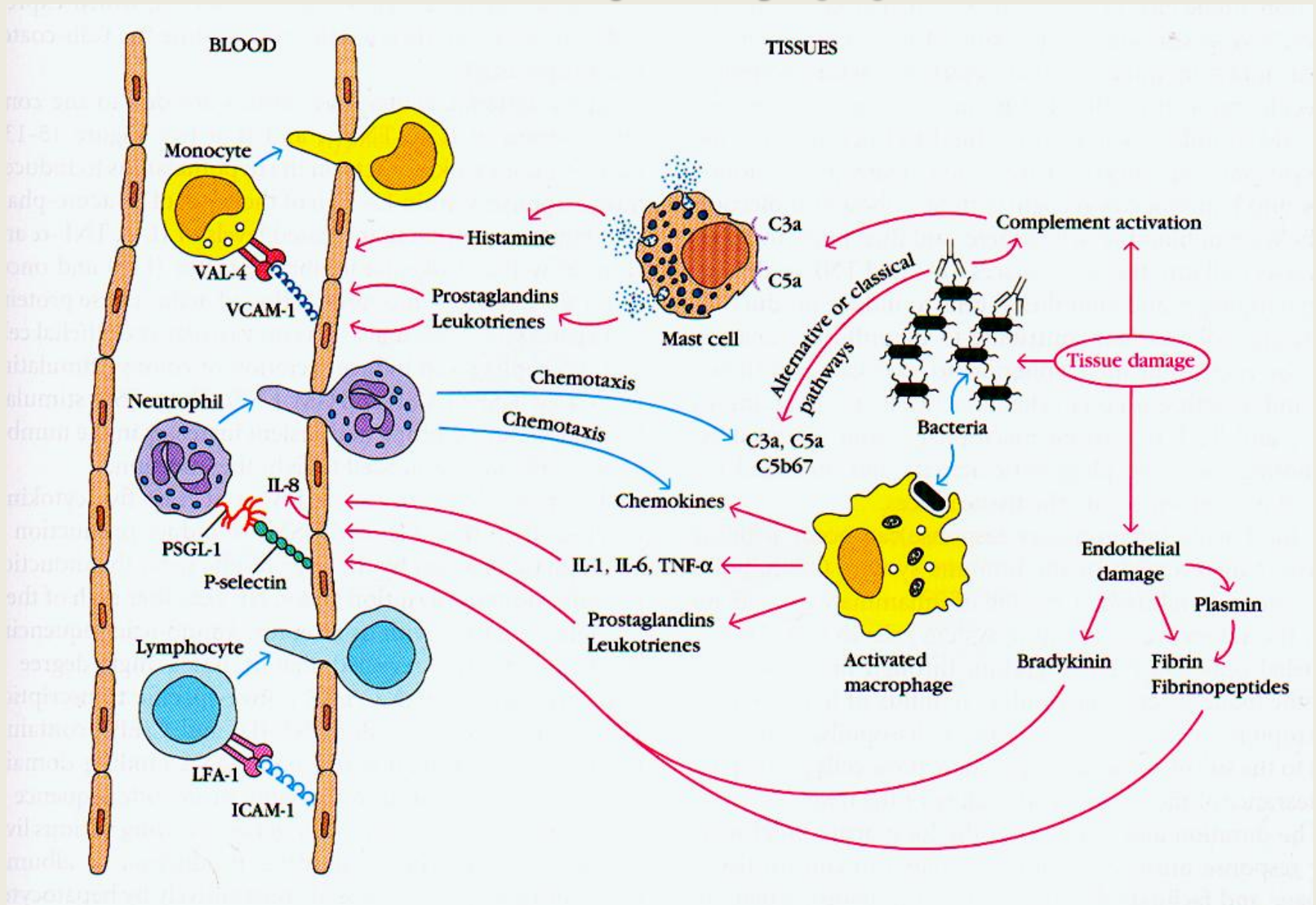
EFEKT	BIAŁKO DOPEŁNIACZA
LIZA	C5-C9 MAC
STAN ZAPALNY •DEGRANULACJA KOMÓREK TUCZNYCH I BAZOFILI •DEGRANULACJA EOZYNOFILI •EKSTRAWAZACJA I CHEMOTAKSJA •ZAHAMOWANIE MIGRACJI MONOCYTÓW/MAKROFAGÓW •MIGRACJA NEUTROFILI ZE SZPIKU KOSTNEGO •UWALNIANIE ENZYMÓW HYDROLITYCZNYCH Z NEUTROFILI •ZWIĘKSZENIE EKSPRESJI RECEPTORÓW DLA DOPEŁNIACZA •OPSONIZACJA ANTYPGENÓW	C3a,C4a,C5a C3a.C5a C3a, C5a, C5b, C6, C7 Bb C3c C5a C5a C3b,C4b,iC3b C3b
NEUTRALIZACJA WIRUSÓW	C3b, C5b-9
USUWANIE KOMPLEKSÓW IMMUNOLOGICZNYCH	C3b

Mechanizmy odpowiedzi nieswoistej: stan zapalny

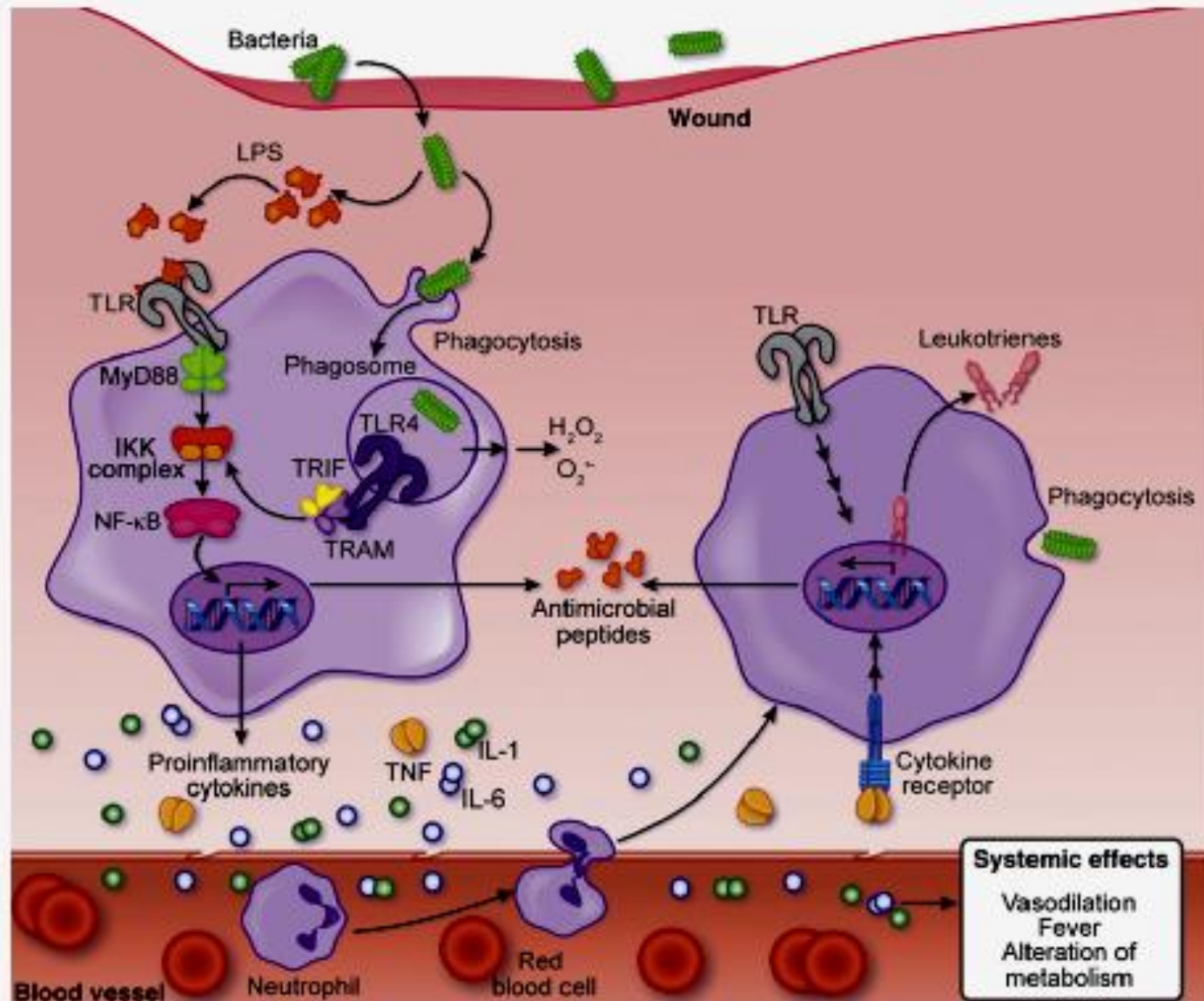
Stan zapalny (a)



Stan zapalny (a)



Udział TLR w rozwoju stanu zapalnego



Cytokiny pro-zapalne

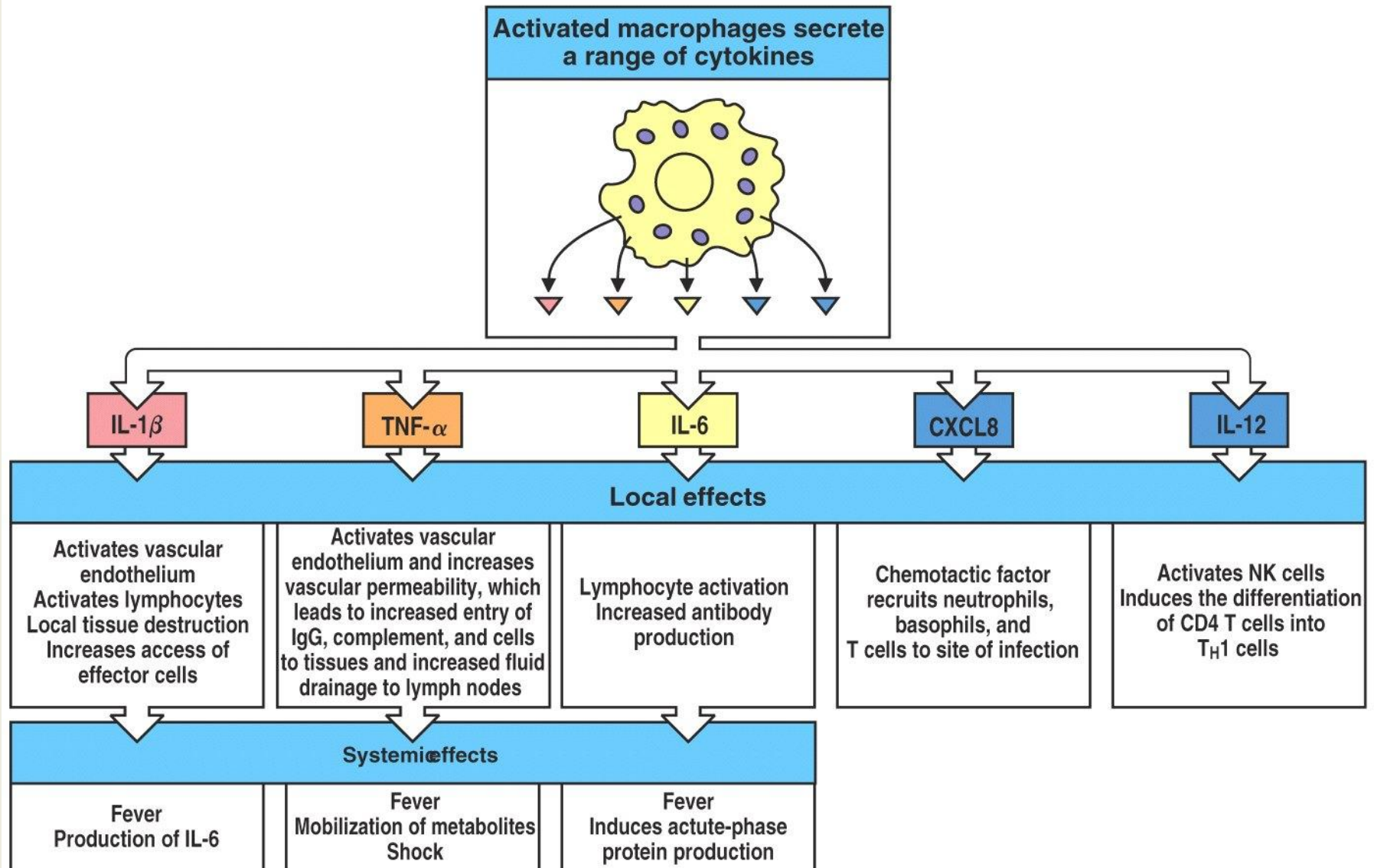
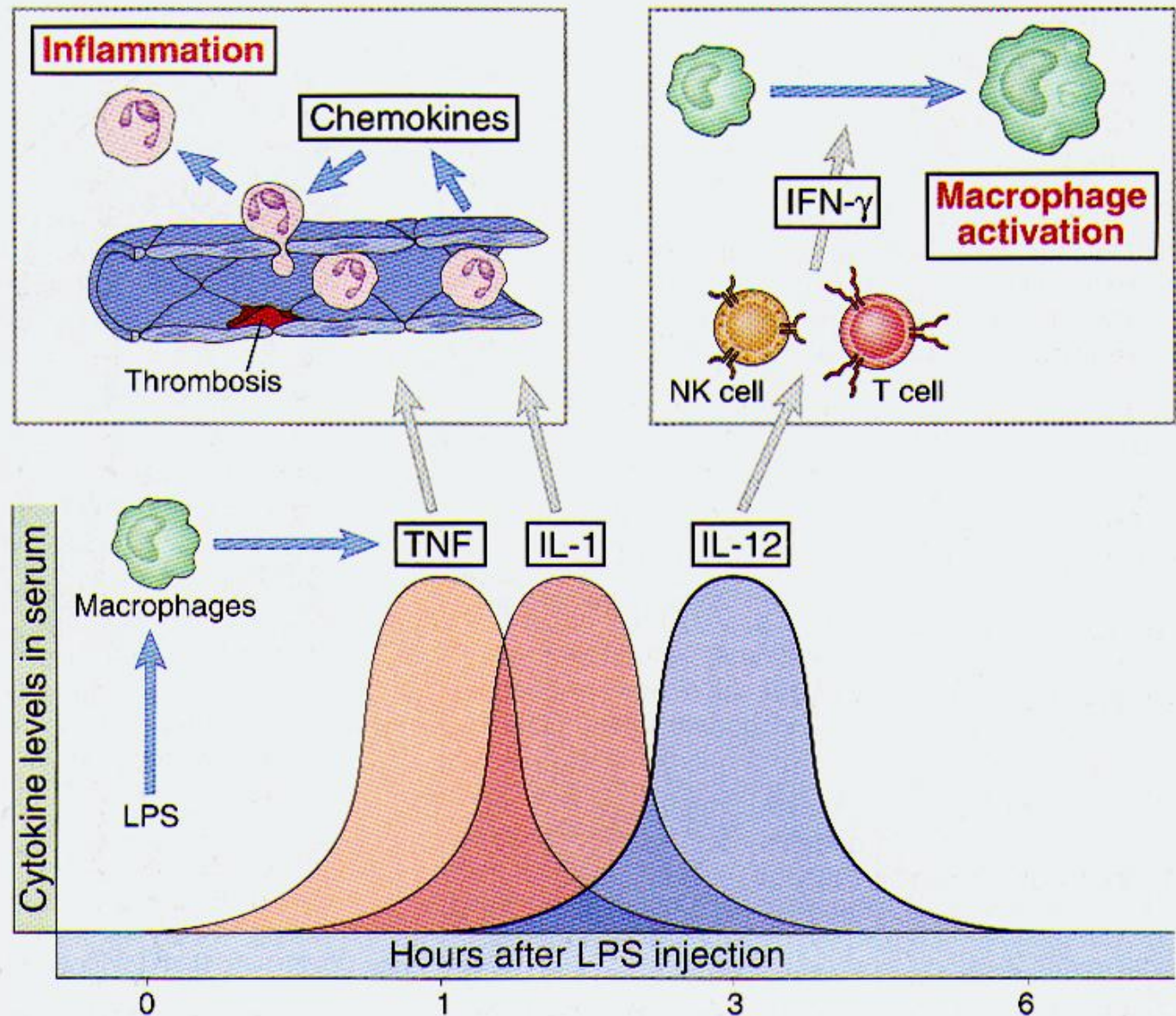


Figure 2-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Kinetyka produkcji cytokin w odporności wrodzonej



Migracja leukocytów do tkanki objętej stanem zapalnym

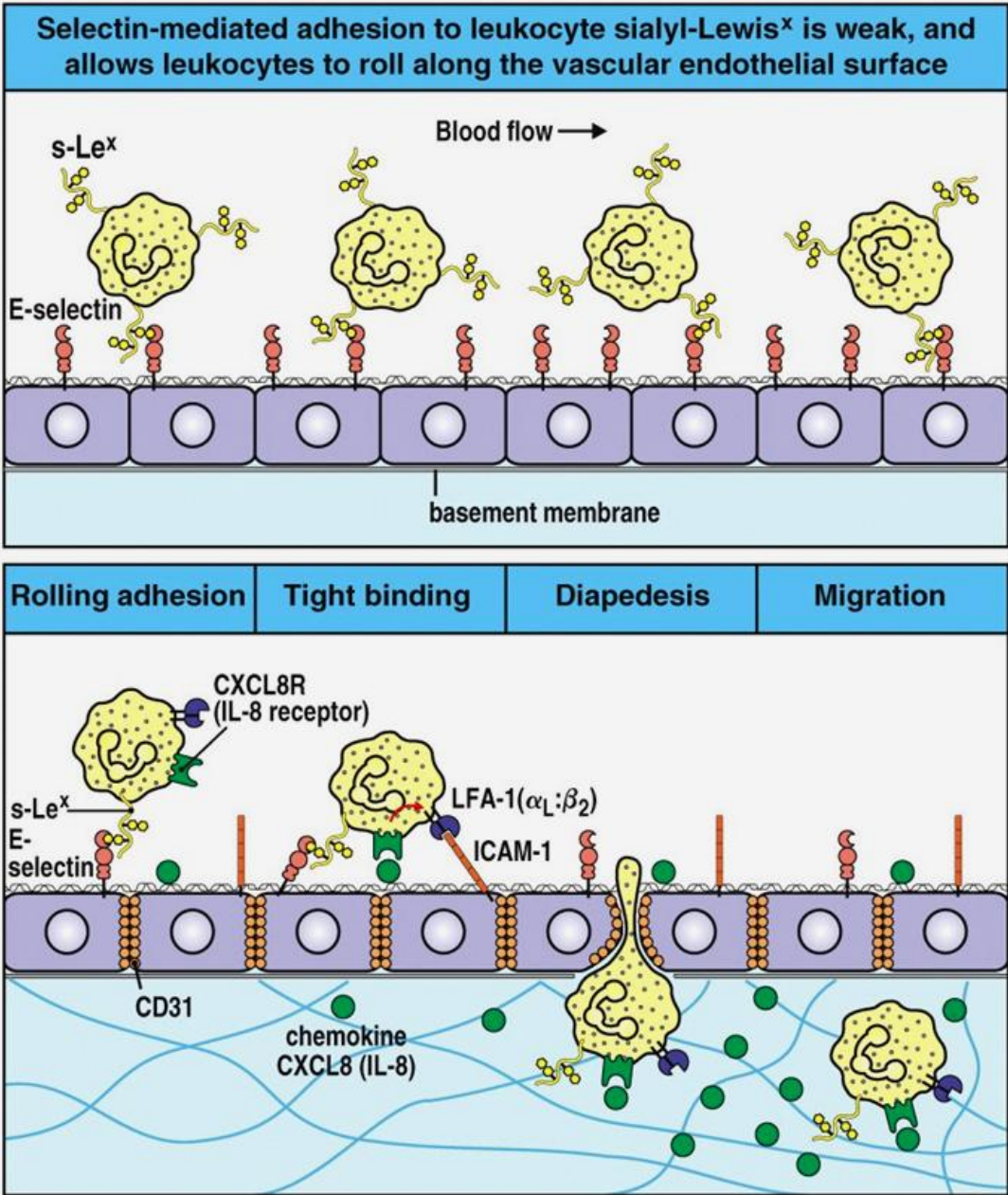
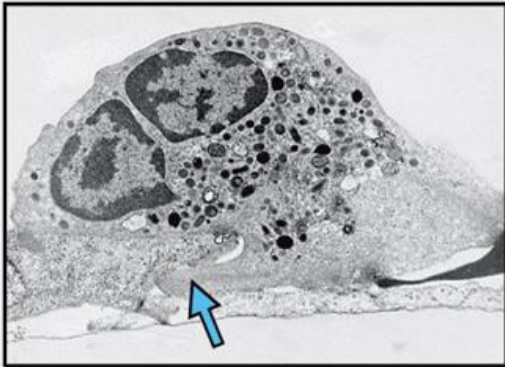


Figure 2-44 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cytokiny pro-zapalne

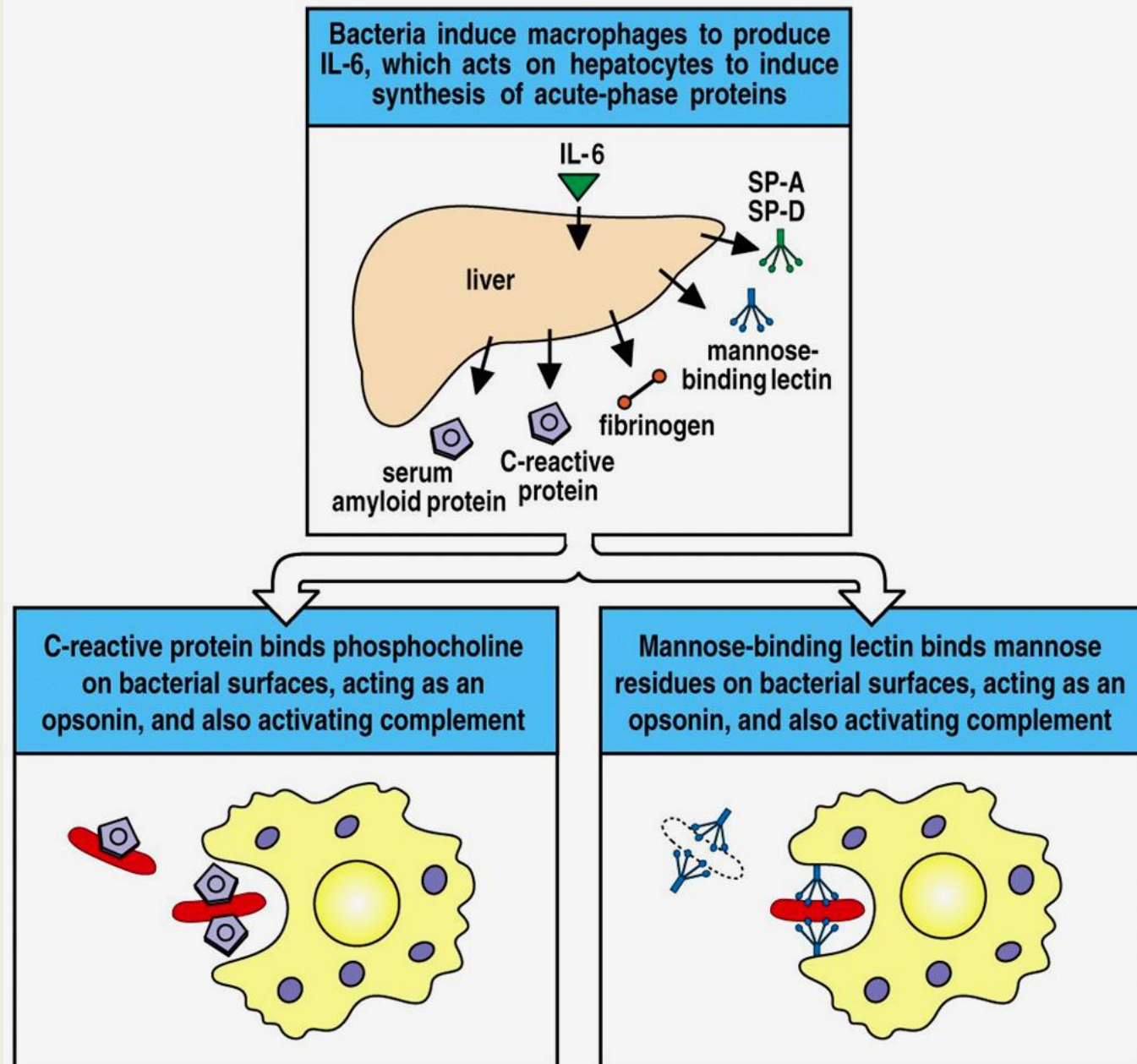
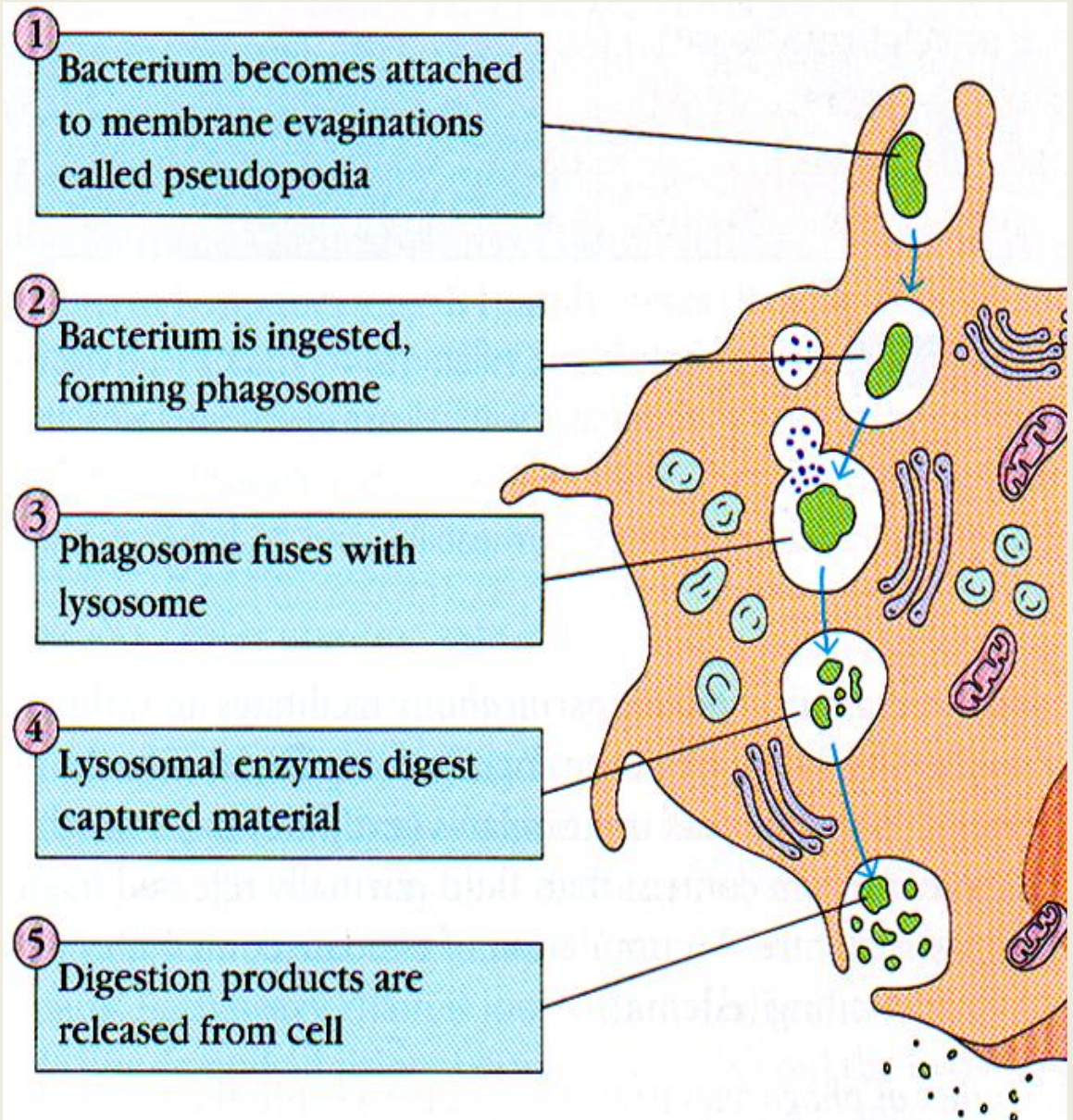


Figure 2-47 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

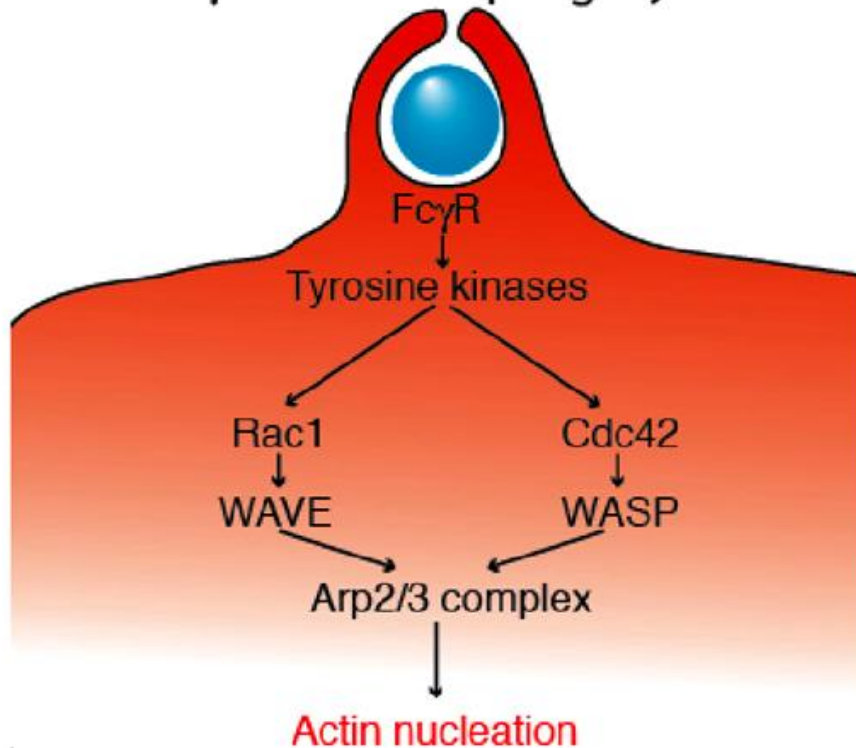
Fagocytoza



Fagocytosis

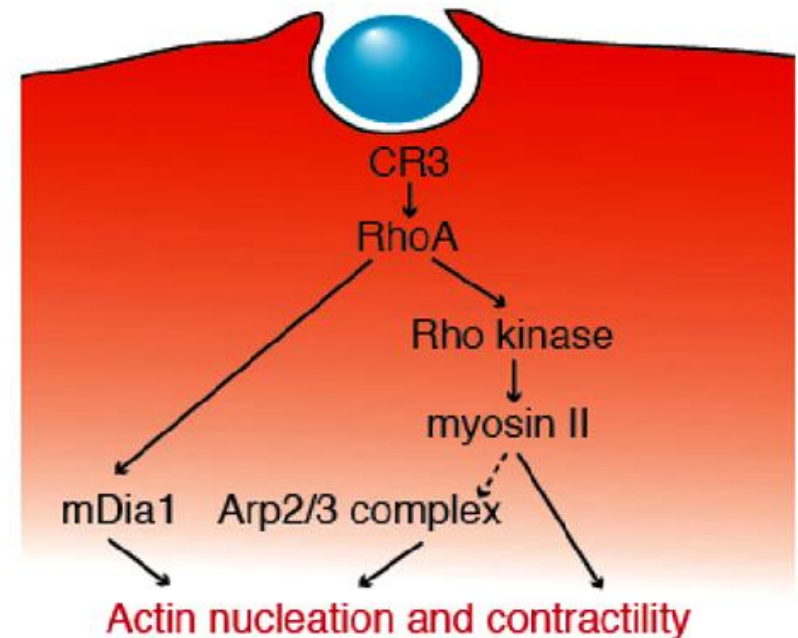
a

Fc γ R-mediated phagocytosis

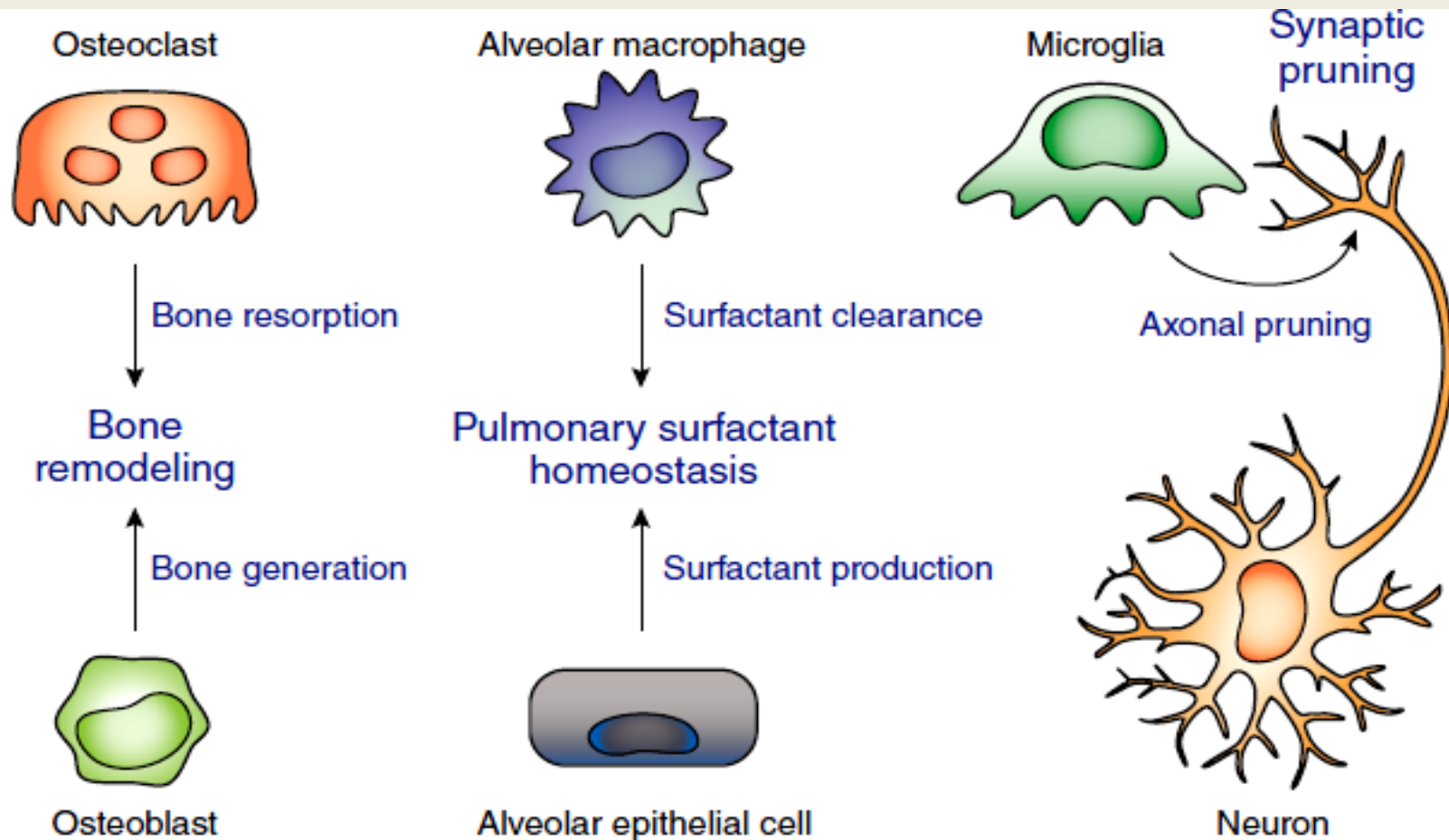


b

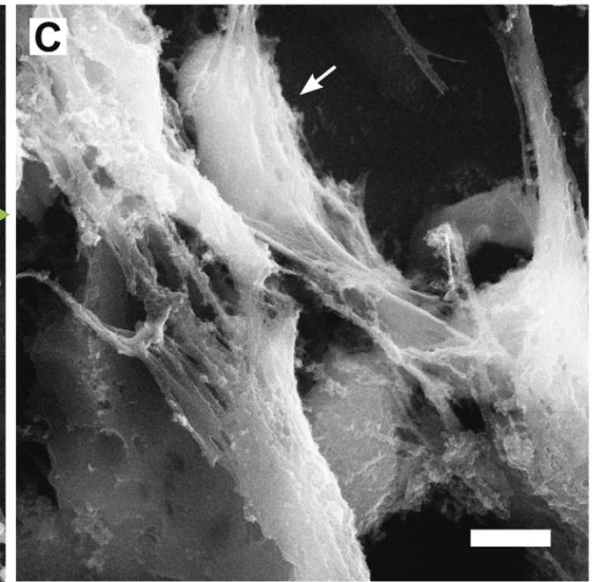
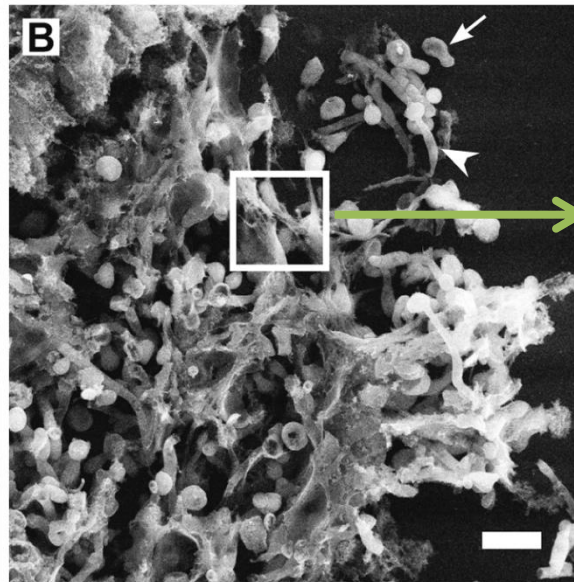
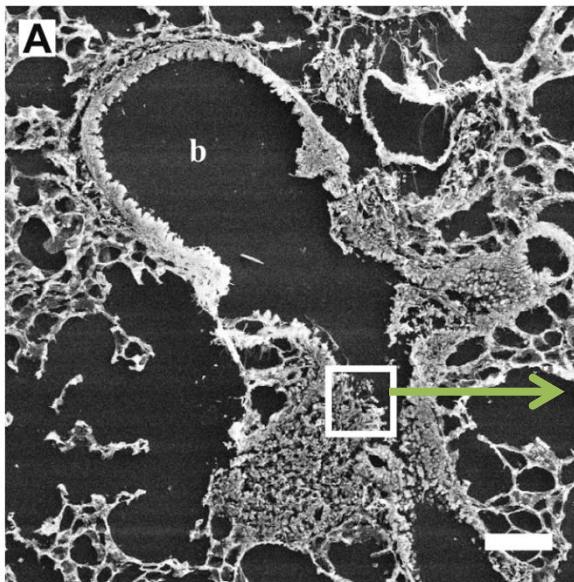
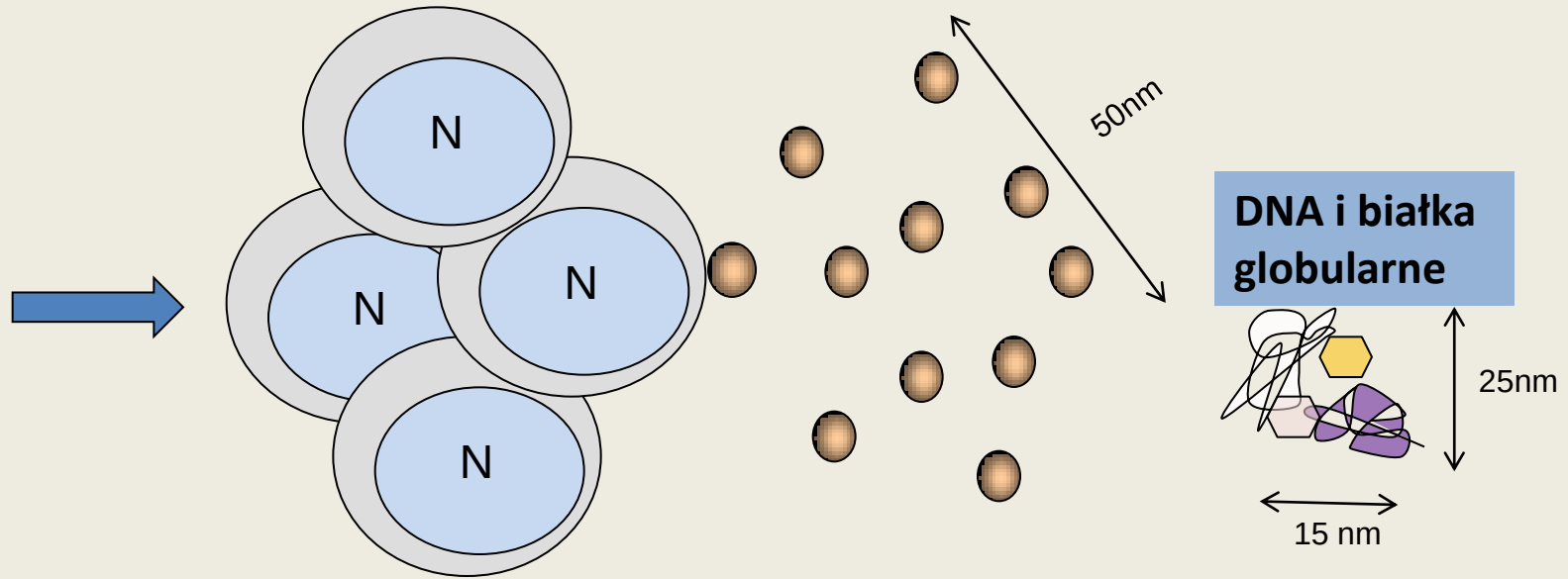
CR3-mediated phagocytosis



Funkcje dodatkowe makrofagów



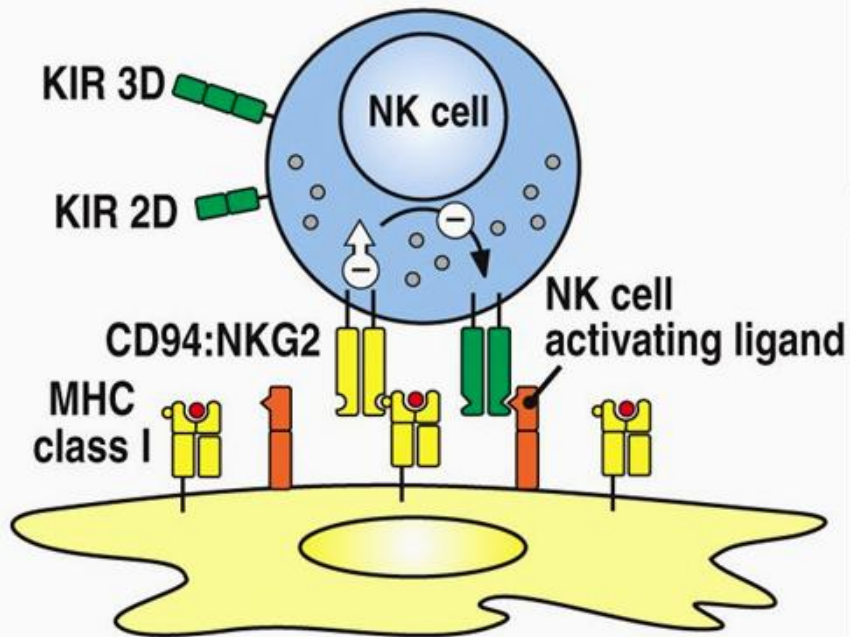
Neutrophil Extracellular Trap (NET)



Mechanizmy odpowiedzi nieswoistej: cytotoksyczność

Komórki NK w odporności wrodzonej (a)

MHC class I on normal cells is recognized by killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) or by lectin-like CD94:NKG2



NK cell does not kill the normal cell

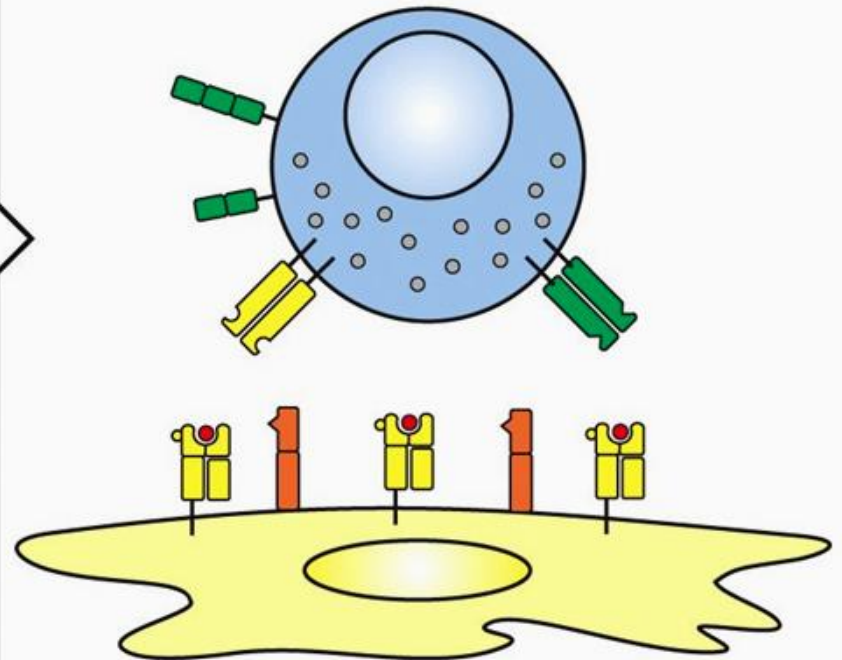


Figure 2-50 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komórki NK w odporności wrodzonej (b)

'Altered' or absent MHC class I cannot stimulate a negative signal. The NK cell is triggered by signals from activating

Activated NK cell releases granule contents, inducing apoptosis in target cell

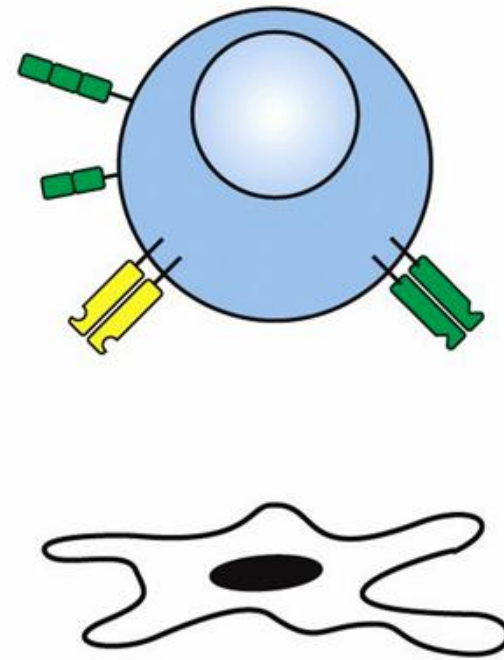
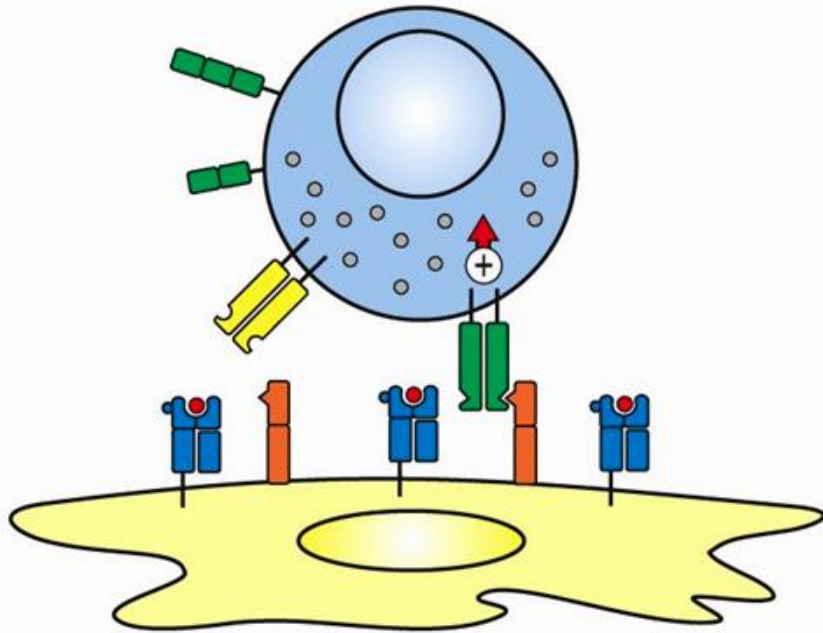
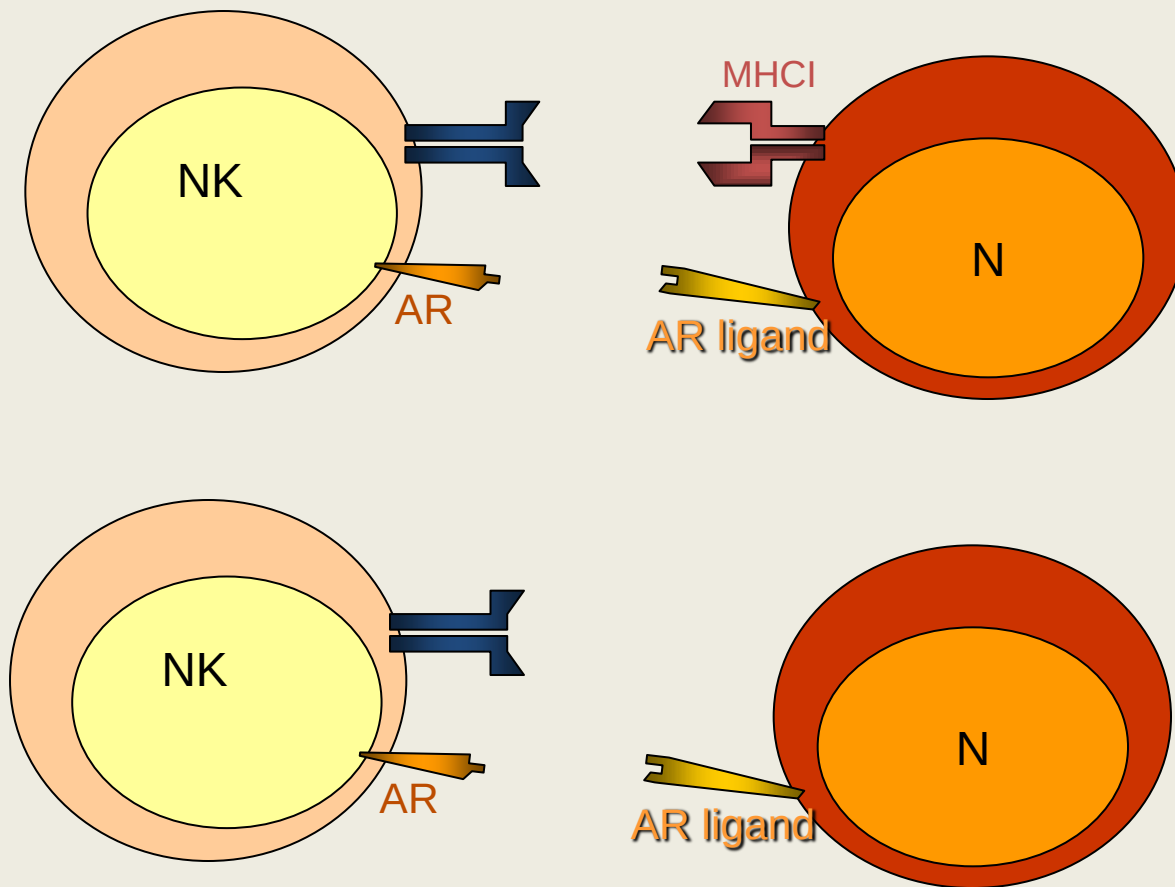
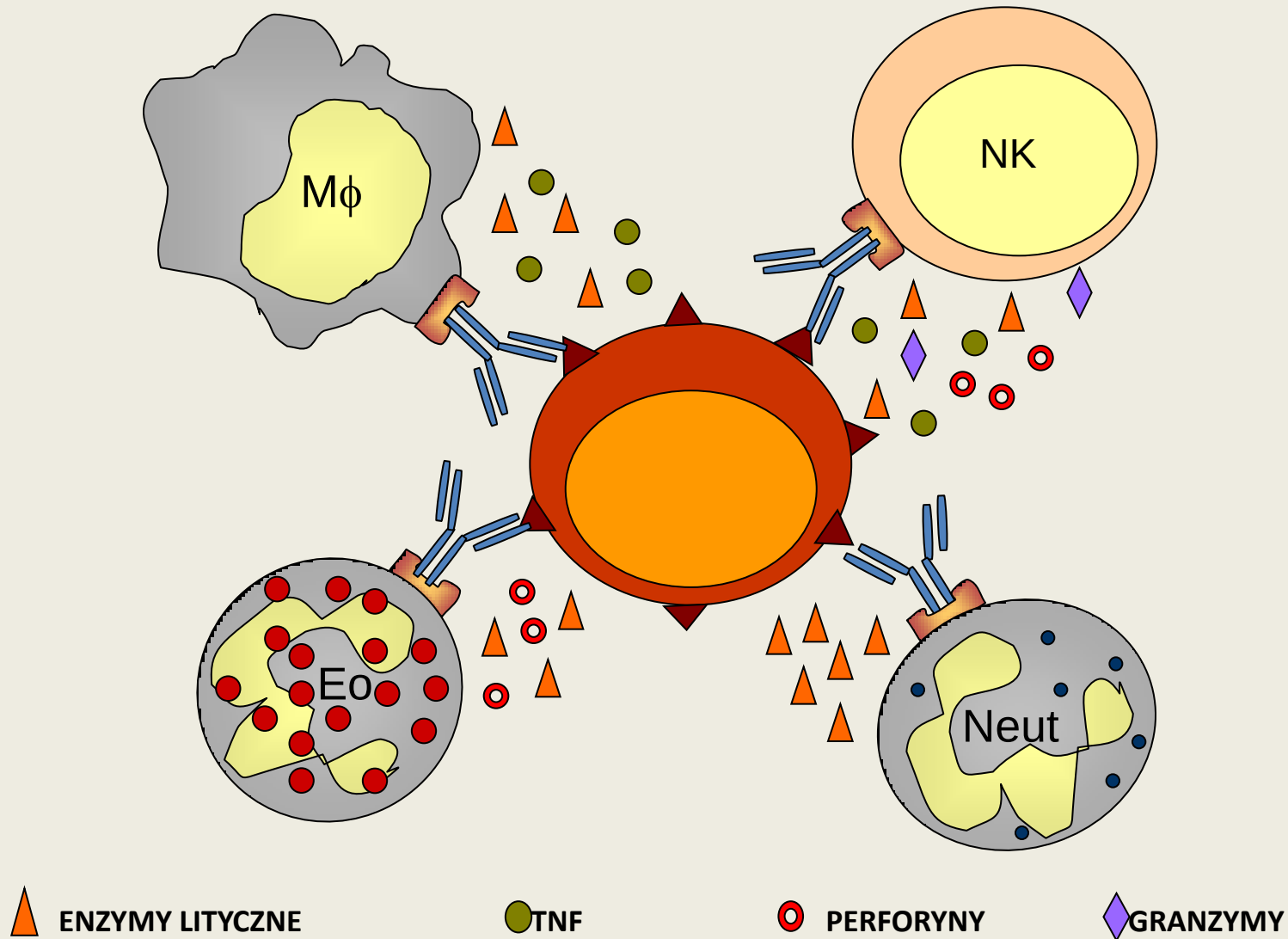


Figure 2-50 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Udział receptorów KIR w aktywacji komórek NK



ADCC: cytotoksyczność zależna od przeciwciał

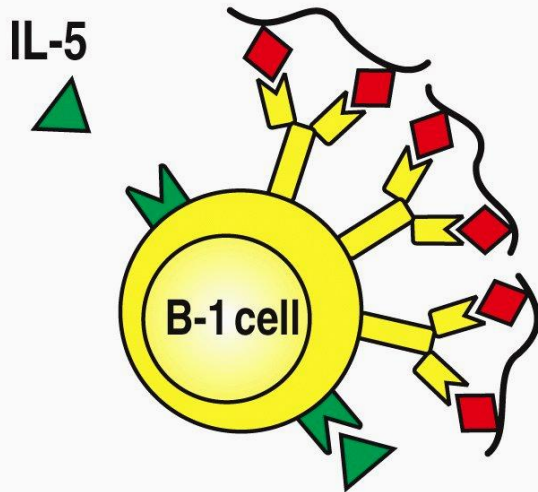


Limfocyty w odporności wrodzonej

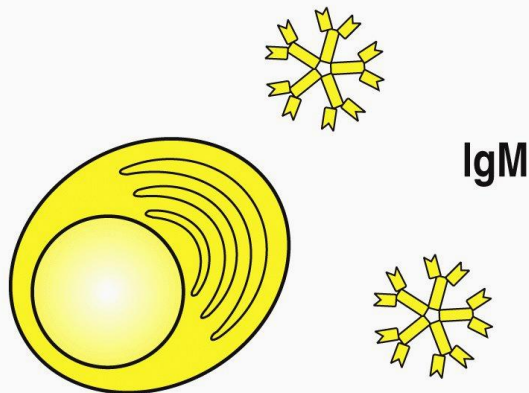
Innate-like lymphocytes		
B-1 cells	Epithelial $\gamma:\delta$ cells	NK T cells
Make natural antibody, protect against infection with <i>Streptococcus</i>	Produce cytokines rapidly	Produce cytokines rapidly
Ligands not MHC associated	Ligands are MHC class IB associated	Ligands are lipids bound to CD1d
Cannot be boosted	Cannot be boosted	Cannot be boosted

Figure 2-52 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

B-1 cell binds bacterial capsular polysaccharide or cell-wall components and receives a signal (IL-5) from accessory cells

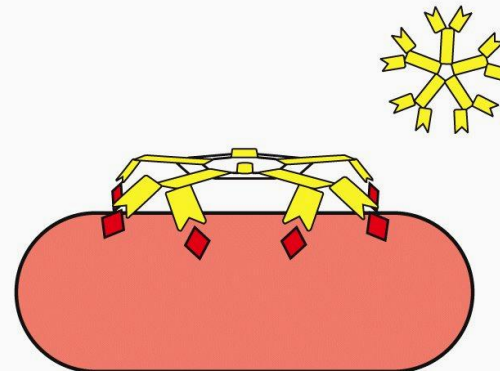


B-1 cell secretes IgM anti-polysaccharide antibody



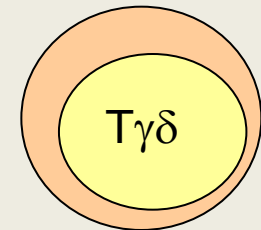
Limfocyty B-1 w odporności wrodzonej

IgM binds polysaccharide capsule

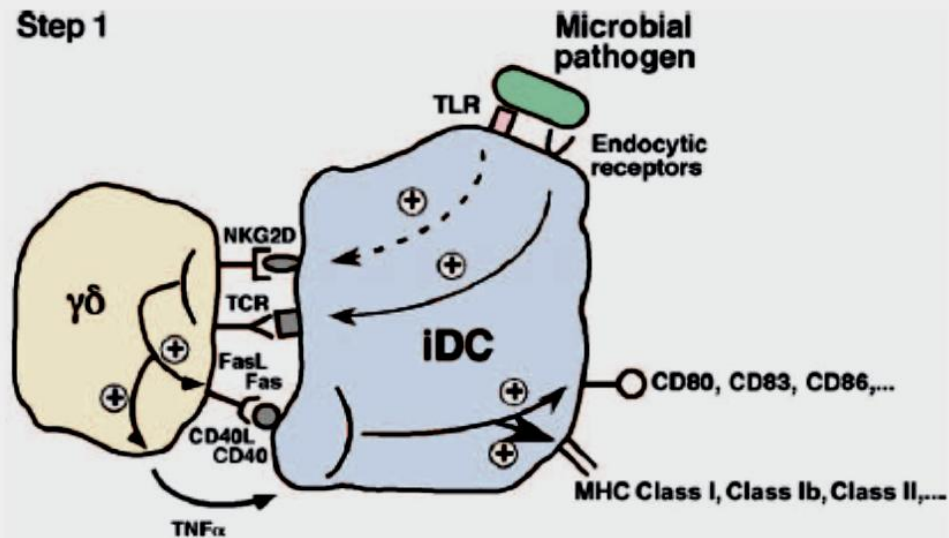


Activation of complement and removal of bacteria

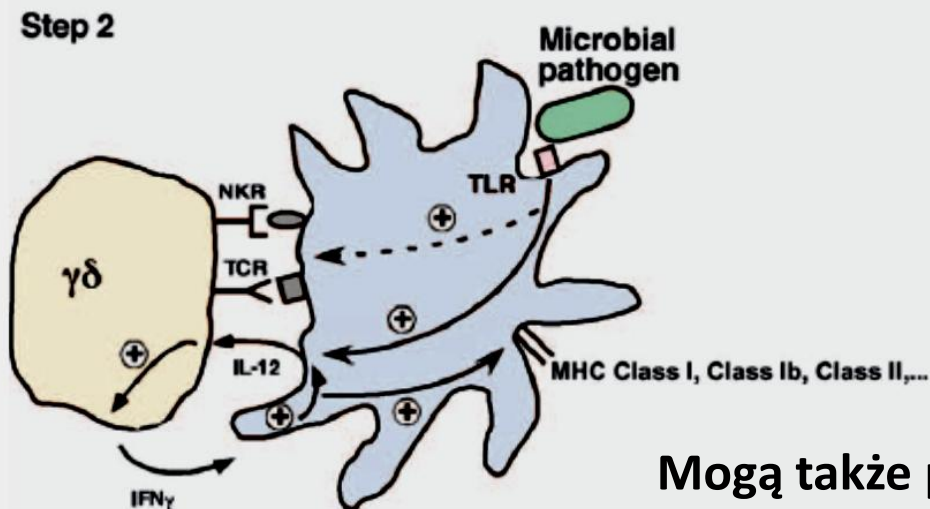
Limfocyty T $\gamma\delta$



Step 1

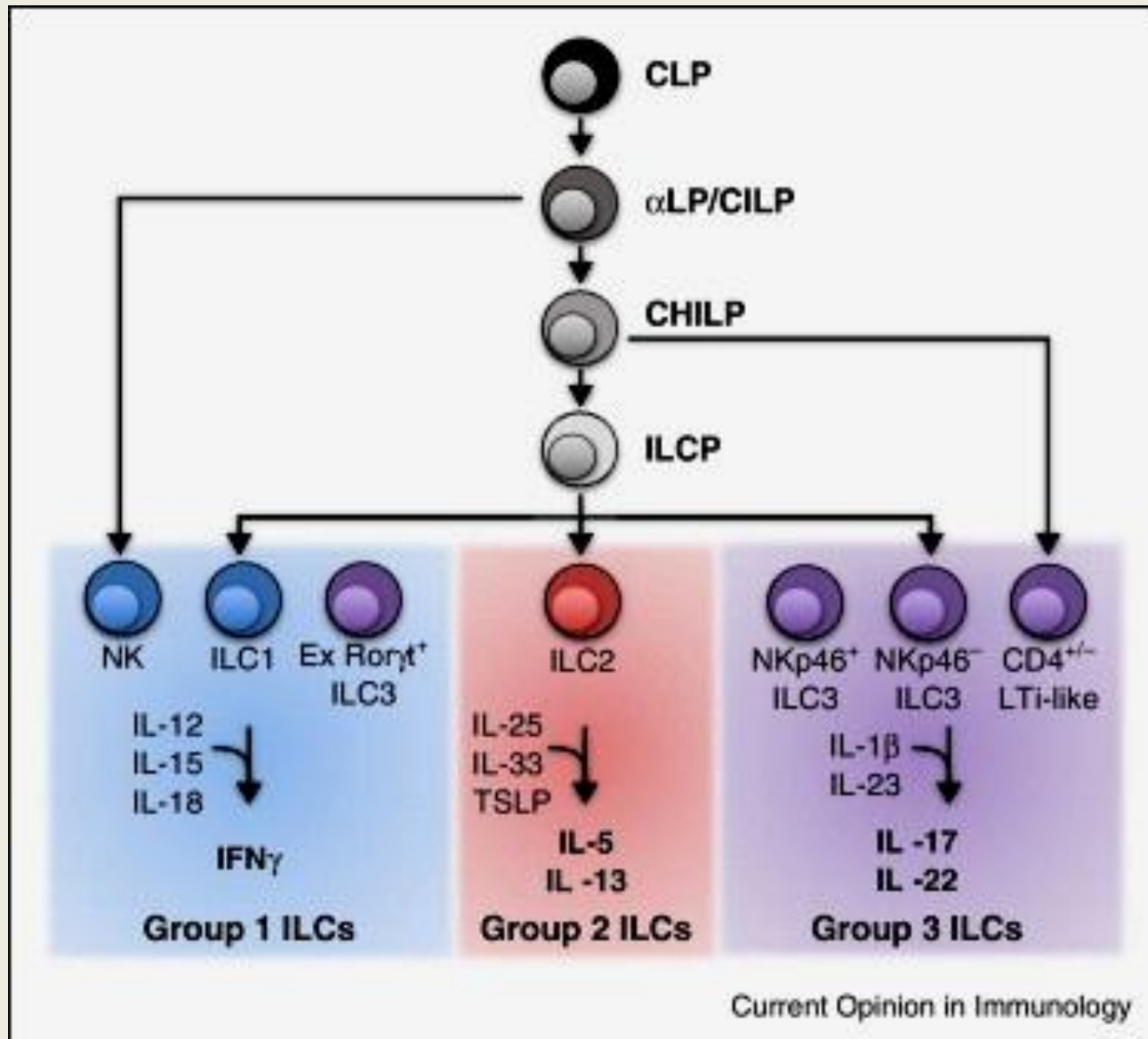


Step 2



Mogą także prezentować antygeny li T

Innate lymphoid cells (ILCs)



Charakterystyka ILC

Table 1

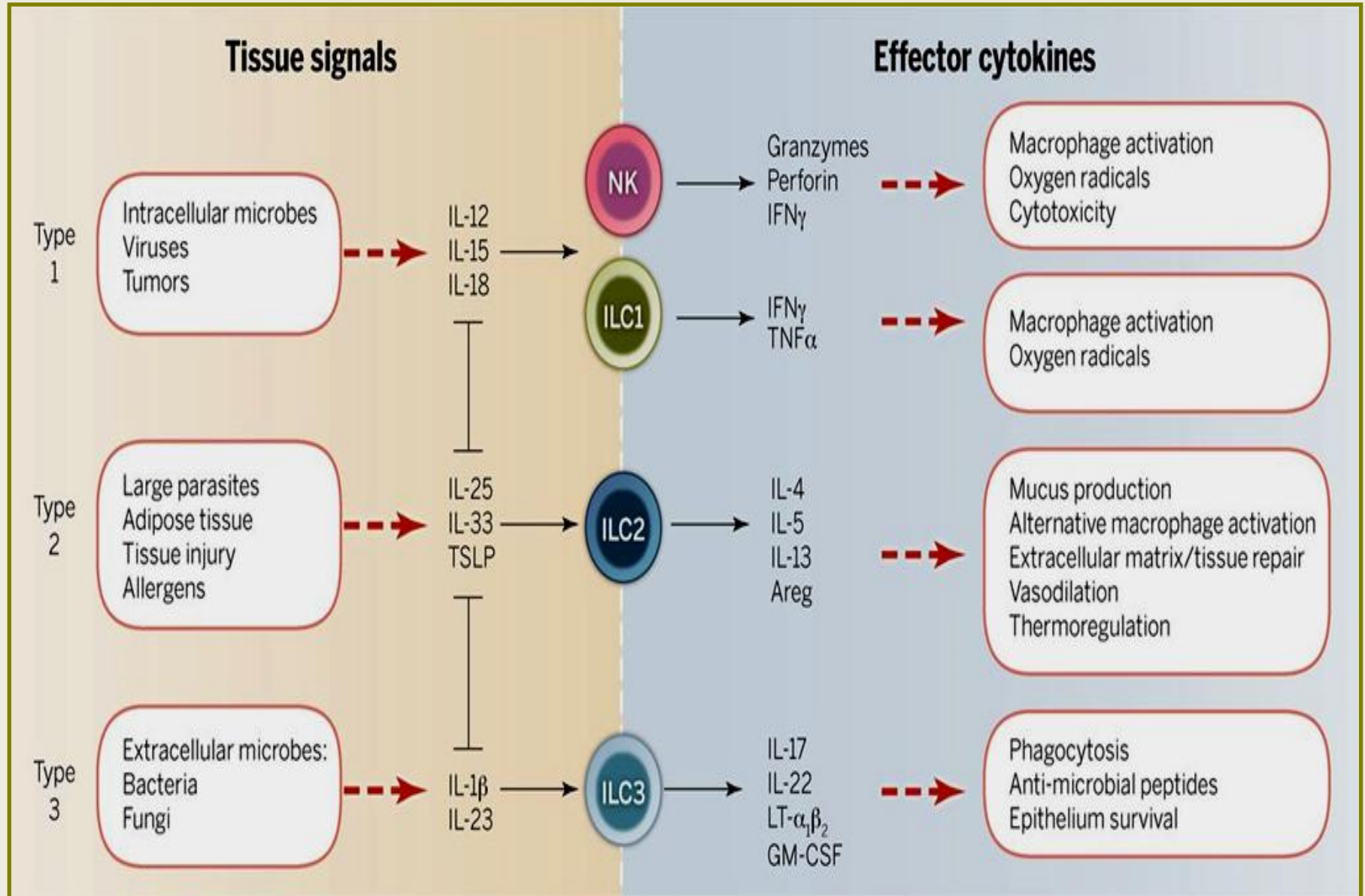
Surface markers and transcription factor expression used to differentiate ILC precursors ILC populations

		Phenotypic markers	Transcription factors
Progenitors	CLP	Lin ⁻ , cKit ^{low} , CD127 ⁺ , Sca1 ^{low} , Flt3 ⁺ , $\alpha_4\beta_7$ ⁻	
	α LP/CILP	Lin ⁻ , cKit ^{low} , CD127 ⁺ , Sca1 ^{low} , Flt3 ⁻ , $\alpha_4\beta_7$ ⁺ , CXCR6 ⁺	Id2 ⁻ , PLZF ⁻ , GATA-3 ⁻
	CHILP	Lin ⁻ , CD127 ⁺ , Flt3 ⁻ , $\alpha_4\beta_7$ ⁺ , CD25 ⁻	Id2 ^{+/-} , PLZF ^{+/-} , GATA-3 ⁻
	ILCP	Lin ⁻ , cKit ⁺ , CD127 ⁺ , $\alpha_4\beta_7$ ^{high} , CXCR6 ⁻	Id2 ⁺ , PLZF ^{high} , GATA-3 ^{+/-}
Group 1 ILCs	NK cells	NK1.1 ⁺ , NKp46 ⁺ , CD49a ⁻ , CD49b ⁺ , TRAIL ⁻ , CD127 ⁻ , CD69 ⁻ , CXCR6 ⁻ , CXCR3 ⁻	T-bet ⁺ , Eomes ⁺
	ILC1	NK1.1 ⁺ , NKp46 ⁺ , CD49a ⁺ , CD49b ⁻ , TRAIL ⁺ , CD127 ^{+/-} , CD69 ⁺ , CXCR6 ⁺ , CXCR3 ⁺	T-bet ⁺ , Eomes ⁻
Group 2 ILCs	ILC2	Lin ⁻ , CD127 ⁺ , CD25 ⁺ , Sca1 ⁺ , KLRG1 ⁺ , ST2 ⁺	GATA-3 ⁺
Group 3 ILCs	NKp46 ⁺ ILC3	NK1.1 ⁻ , NKp46 ⁻ , CD127 ⁺	Rorgt ⁺ , T-bet ⁺
	NKp46 ⁻ ILC3	NK1.1 ⁻ , NKp46 ⁺ , CD127 ⁺	Rorgt ⁺ , T-bet ^{low}
	LTi-like	NK1.1 ⁻ , NKp46 ⁻ , CD127 ⁺ , CD4 ^{+/-} , CCR6 ⁺	Rorgt ⁺ , T-bet ⁻

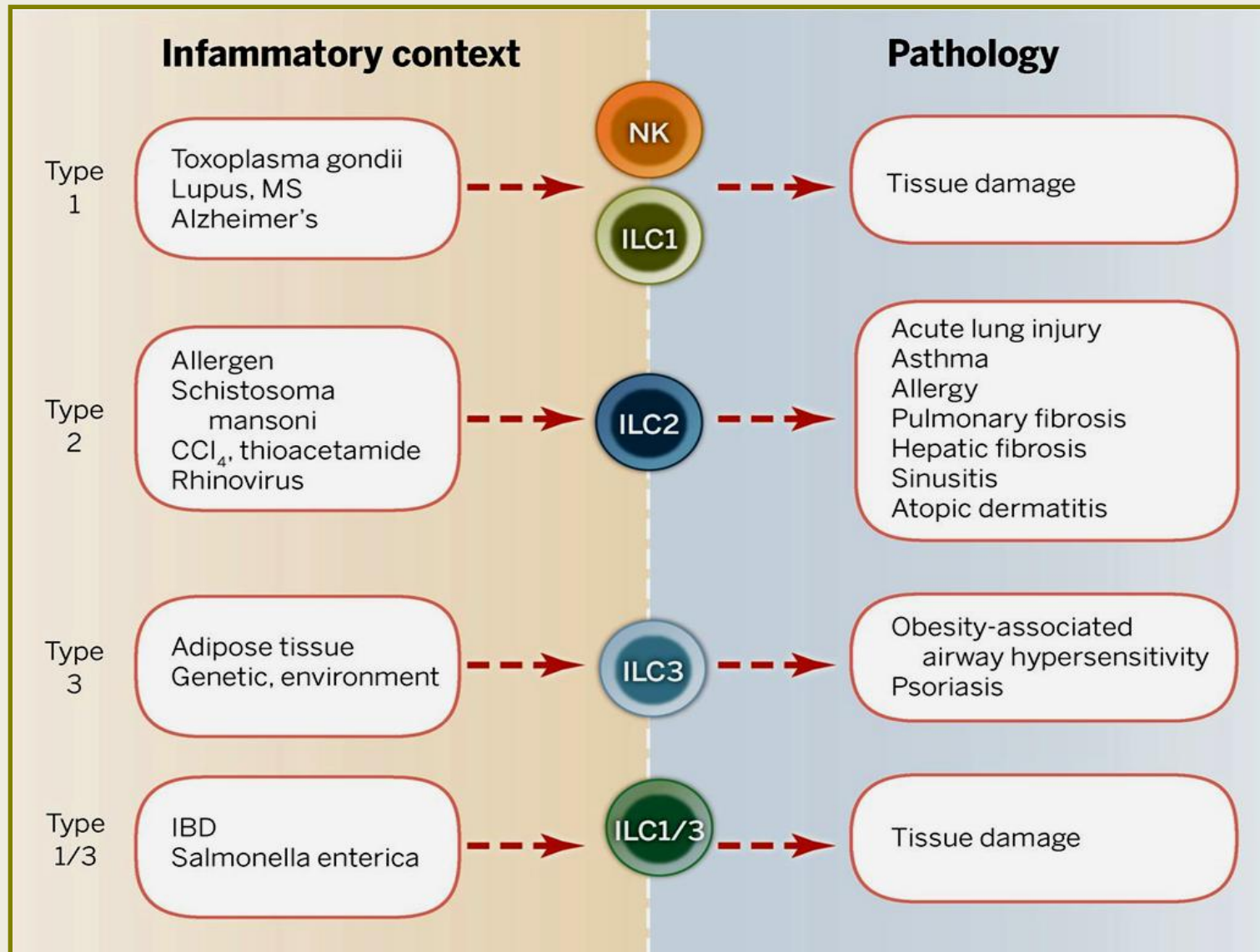
Innate lymphoid cells (ILCs)

- odkryte w 2010 przez 3 grupy badaczy równocześnie
- CD34+TCR- Lin-
- pełnią podobne funkcje jak li T
- nie mają rec. dla Ag: ani PRR ani TCR
- nie podlegają selekcji klonalnej ani ekspansji klonalnej
- odpowiadają na sygnały pochodzące z uszkodzonych lub zainfekowanych tkanek
- mają rec. dla: cytokin, neurotransmitterów, itp.
- mają MHC II

ILC : sygnały aktywujące, cytokiny efektorowe



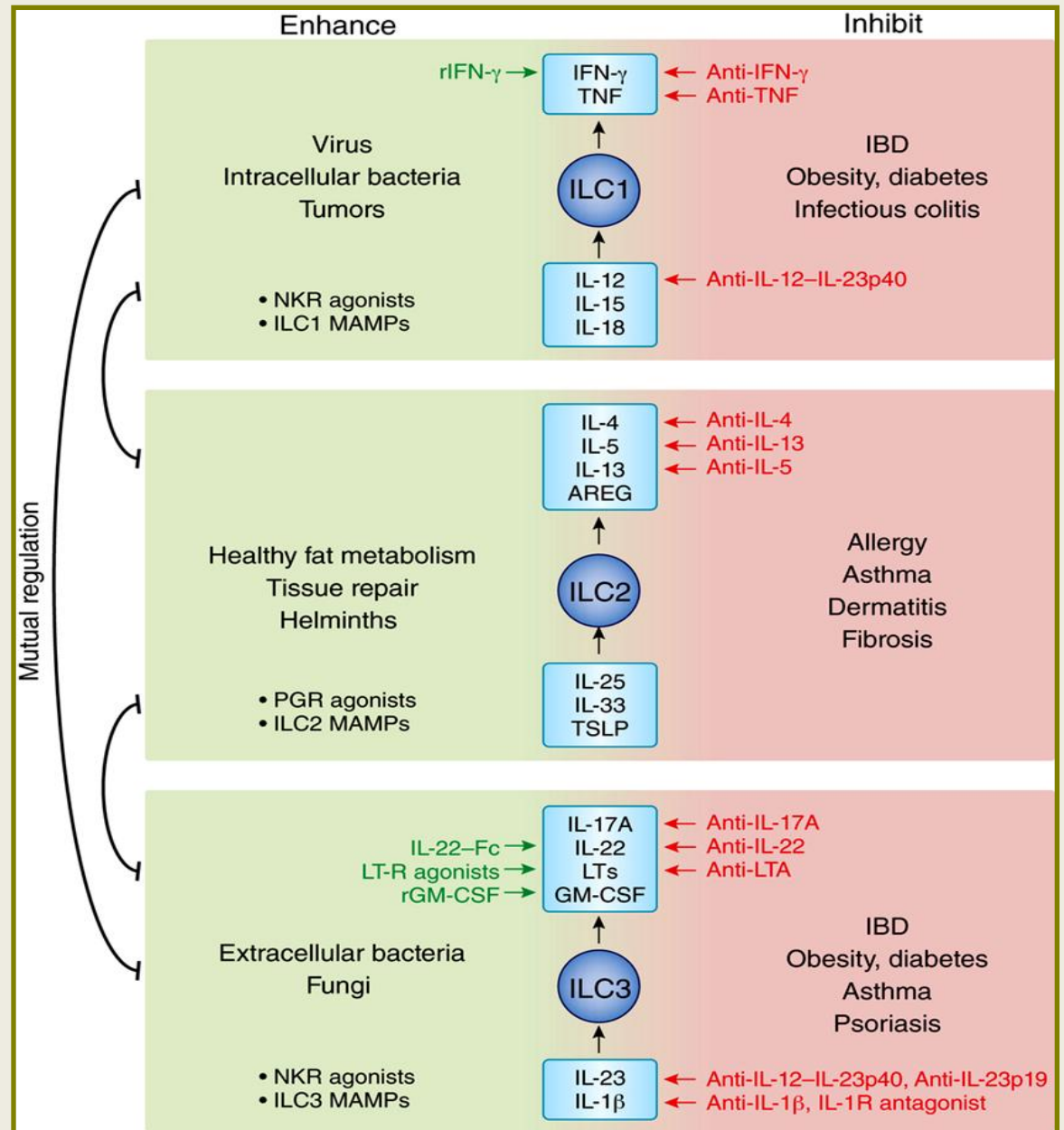
ILC c.d.



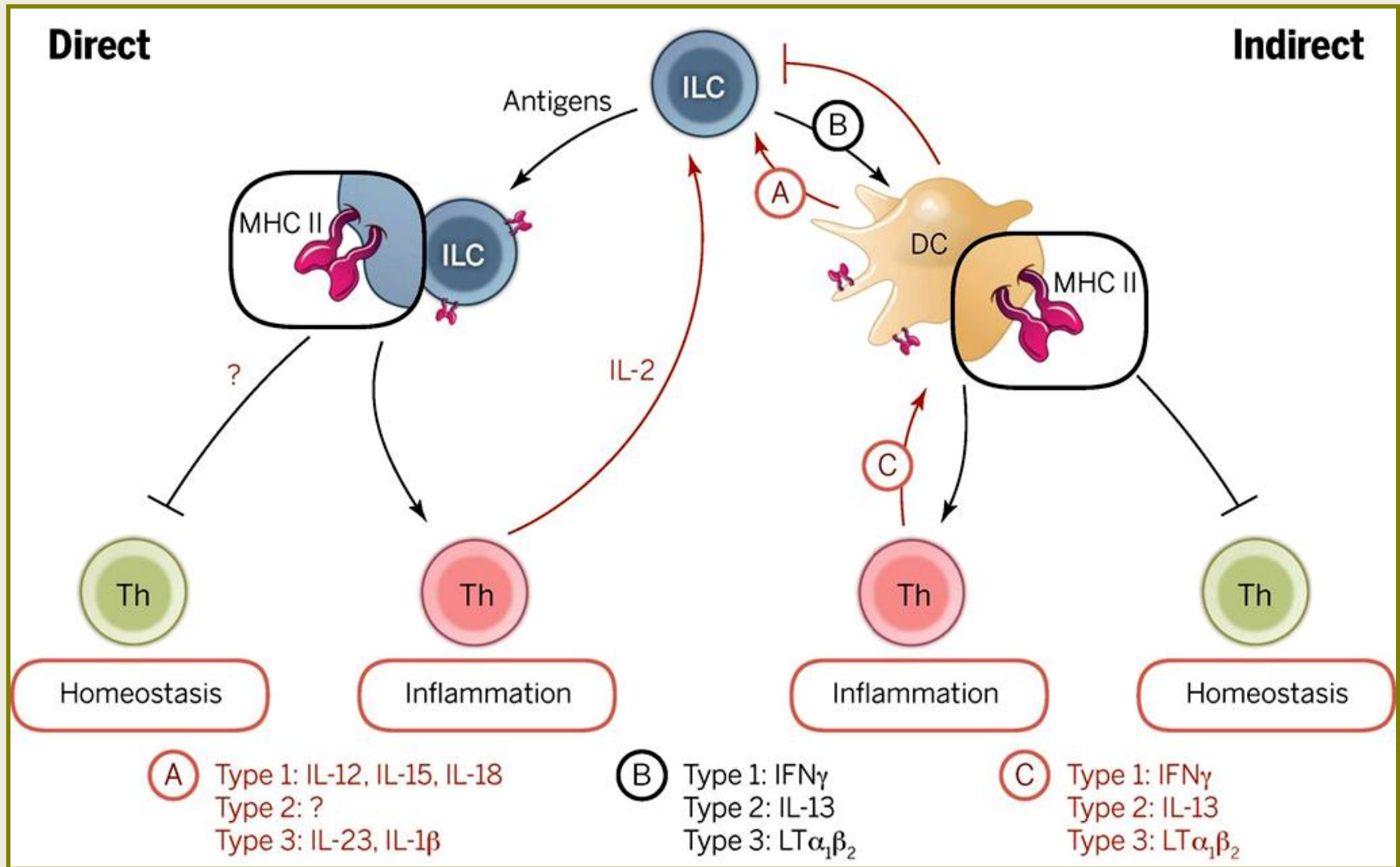
ILC c.d.

ILC w

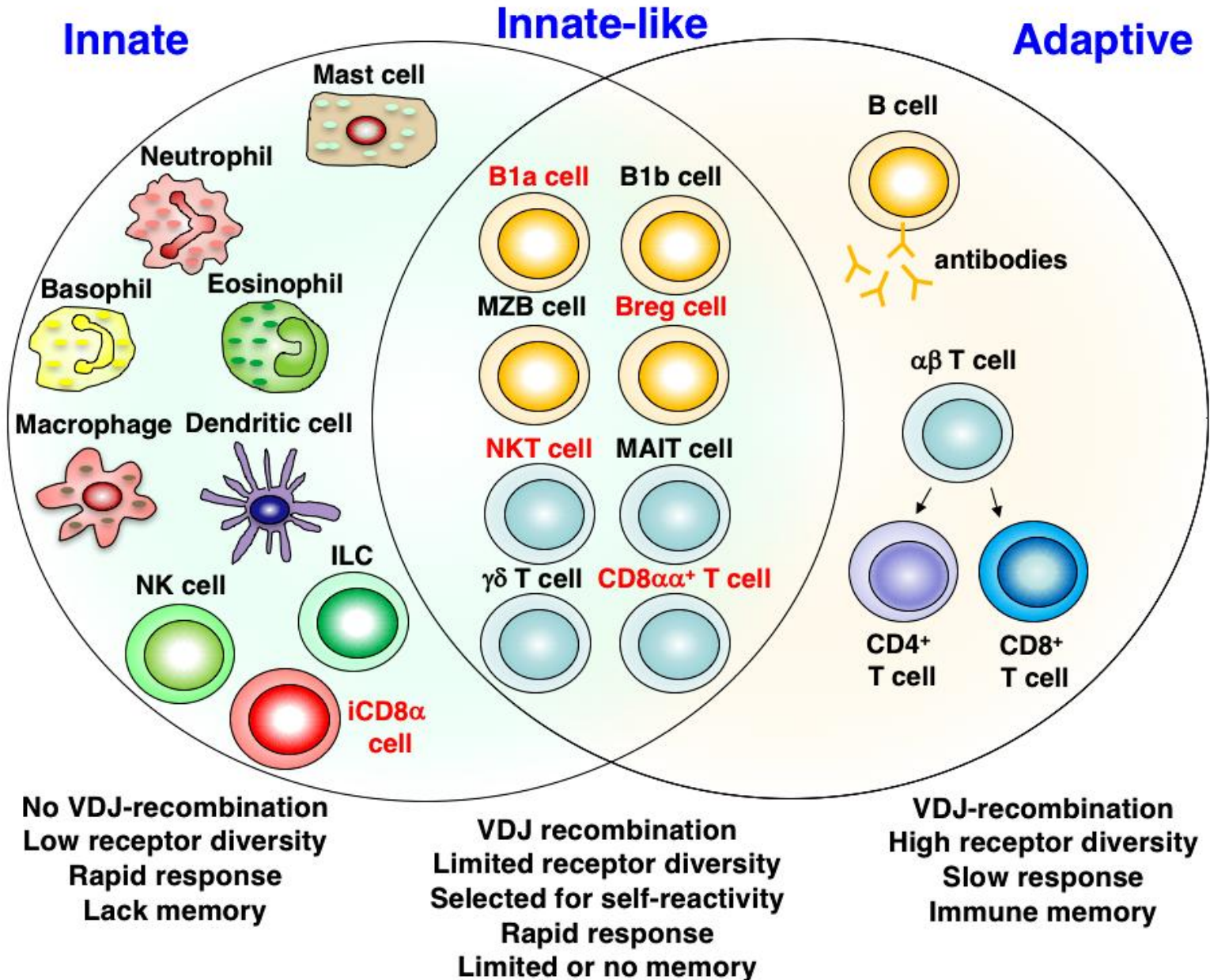
- obronie organizmu
- Immunoterapii
- immunopatologii



ILC w regulacji odporności nabytej



Różnorodność komórek odpornościowych





Immunobiology

The immune system in health and disease

Charles A. Janeway, Jr., Paul Travers,
Mark Walport, Mark J. Shlomchik

Garland Publishing, 2008

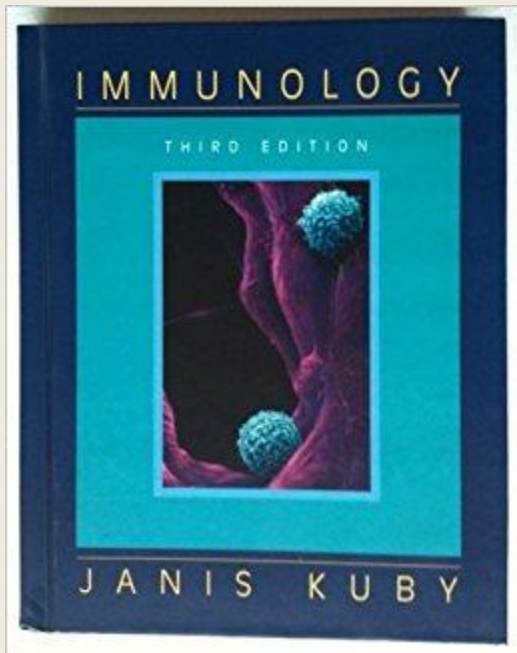
Charles A. Janeway, Jr.



Kuby Immunology

Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford, Patricia P. Jones

W.H. Freeman and Company, New York
2013



Dziękuję za uwagę



Vivier E et al. Science 331: 44 (2011)