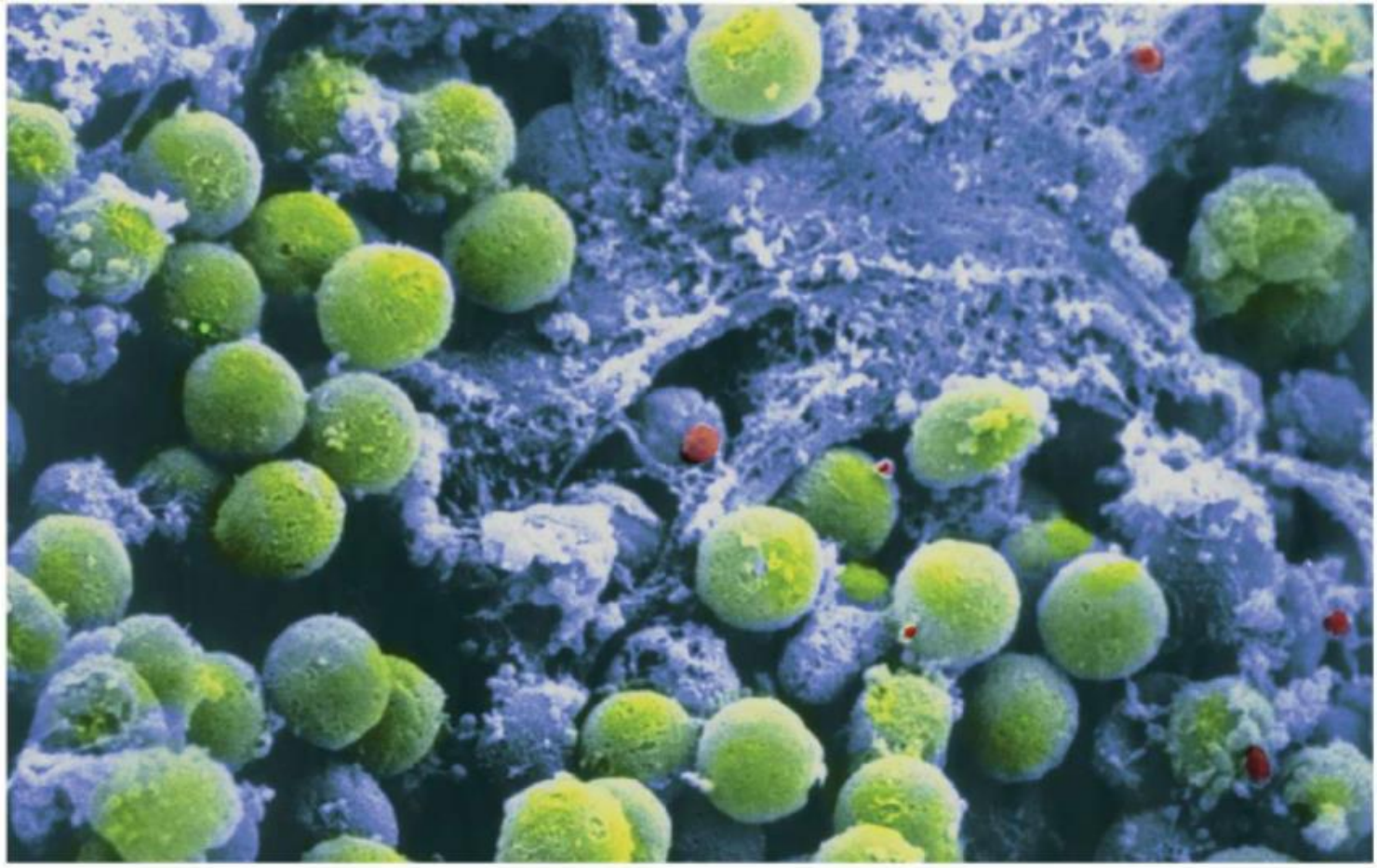
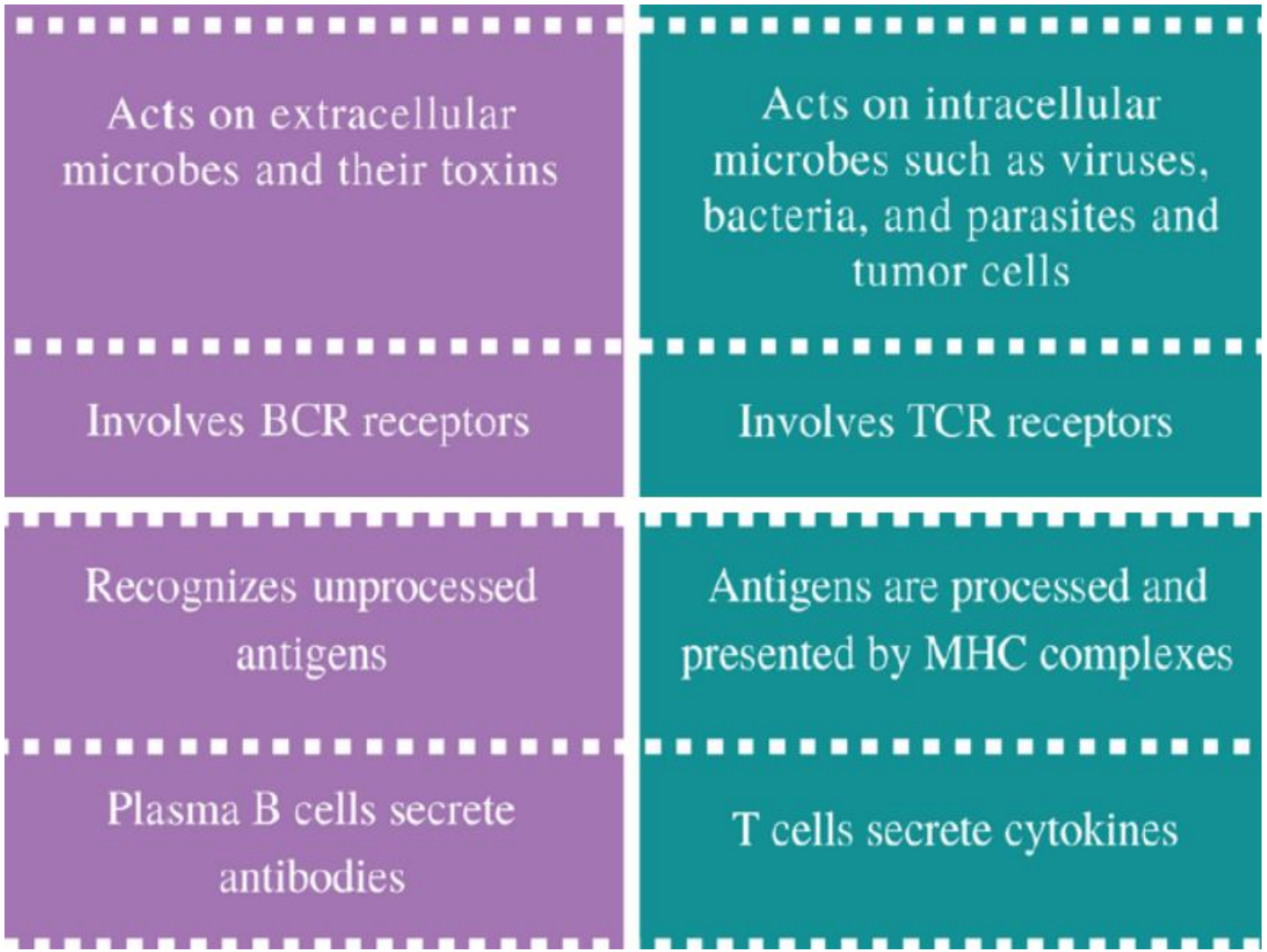
Cell Mediated Immunity



HUMORAL IMMUNITY
VERSUS
CELL MEDIATED IMMUNITY

HUMORAL IMMUNITY	CELL MEDIATED IMMUNITY
Humoral immunity refers to a component of the adaptive immunity where B cells secrete antibodies, which circulate in the blood as a soluble protein	Cell mediated immunity refers to the other component of the adaptive immunity, which is mediated by the activated, antigen-specific T cells
Mediated by B cells	Mediated by T cells
Mediated by T cells, B cells, and macrophages	Mediated by helper T cells, cytotoxic T cells, natural killer cells, and macrophages

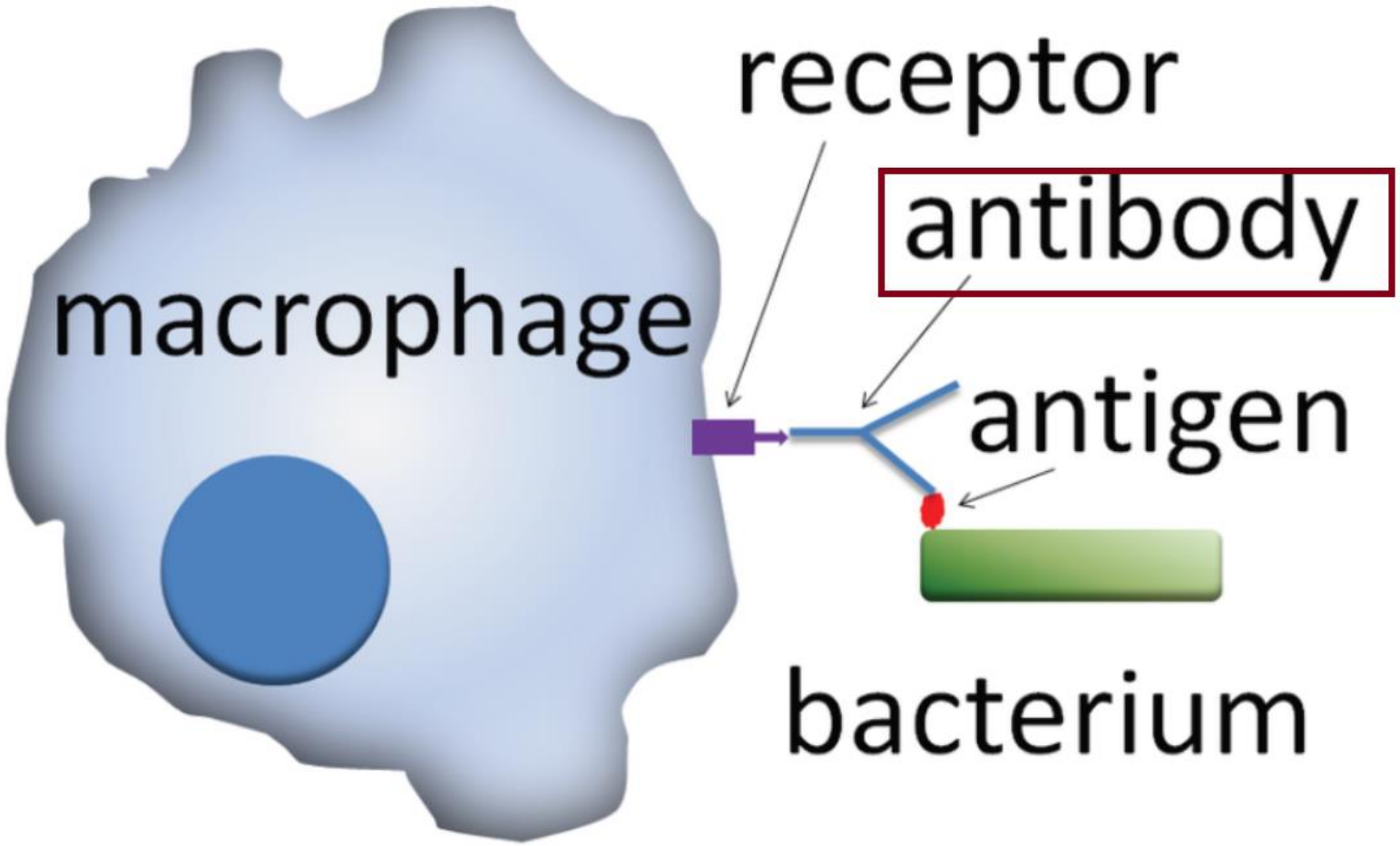
HUMORAL IMMUNITY
VERSUS
CELL MEDIATED IMMUNITY



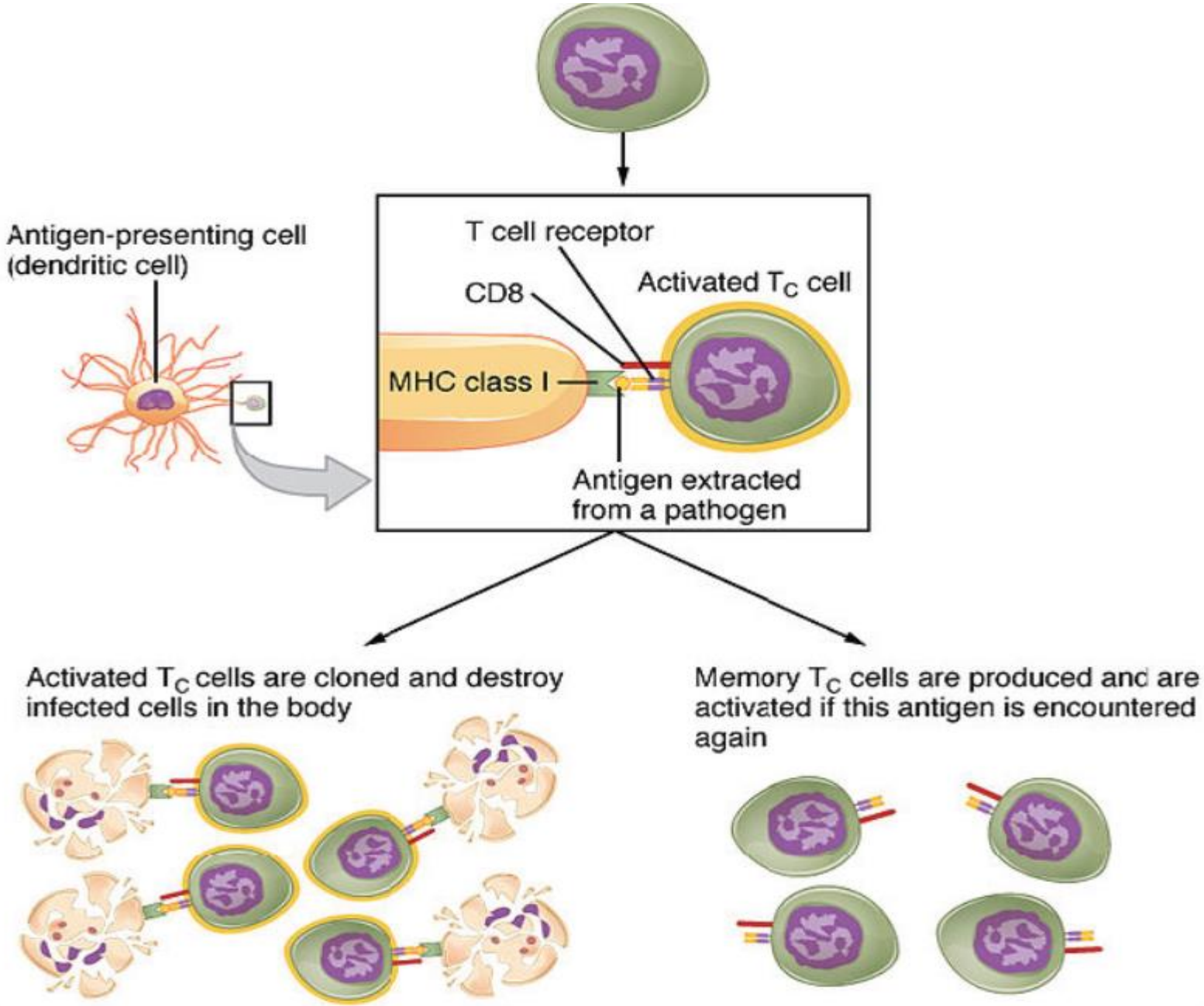
HUMORAL IMMUNITY
VERSUS
CELL MEDIATED IMMUNITY

HUMORAL IMMUNITY	CELL MEDIATED IMMUNITY
Rapid	A delayed type hypersensitivity
Does not act on the tumor cells and transplants	Acts on tumor cells and transplants

Humoral Immunity



Opsonization



Cell Mediated Immunity

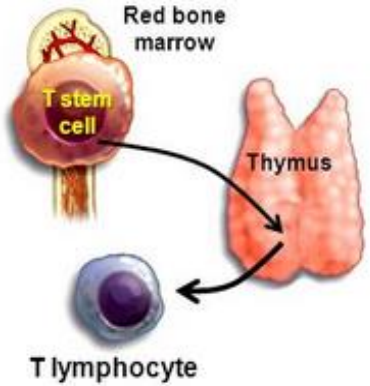
What is Cell Mediated Immunity

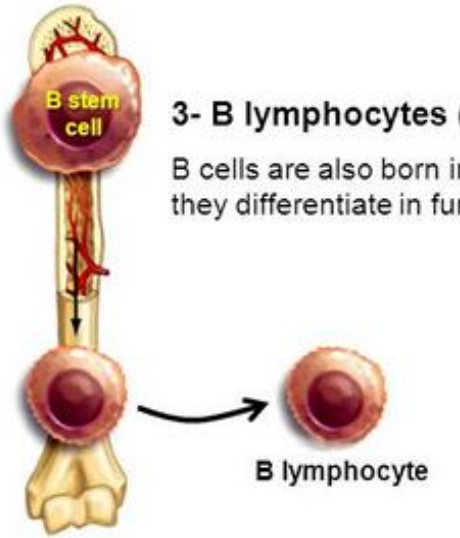
Cell mediated immunity is the immunity mediated by antigen-specific T cells. T cells are produced in the **bone marrow** and are matured in the **thymus**. After they enter the bloodstream, T cells occur can be found in the blood as well as in lymphoid tissue. The antigens should be presented on the surface of the **antigen-presenting cells (APCs)** along with the **major histocompatibility complexes (MHC)**. Once T cells encounter an antigen, they proliferate and differentiate into **armed effector cells**. The **cytotoxic T cells** destroy the infected cells by inducing apoptosis. **T helper cells** stimulate plasma B cells to produce antibodies.

T lymphocytes (T cells)

T cells are born in the red bone marrow. They are released into the blood as still-undifferentiated stem cells.

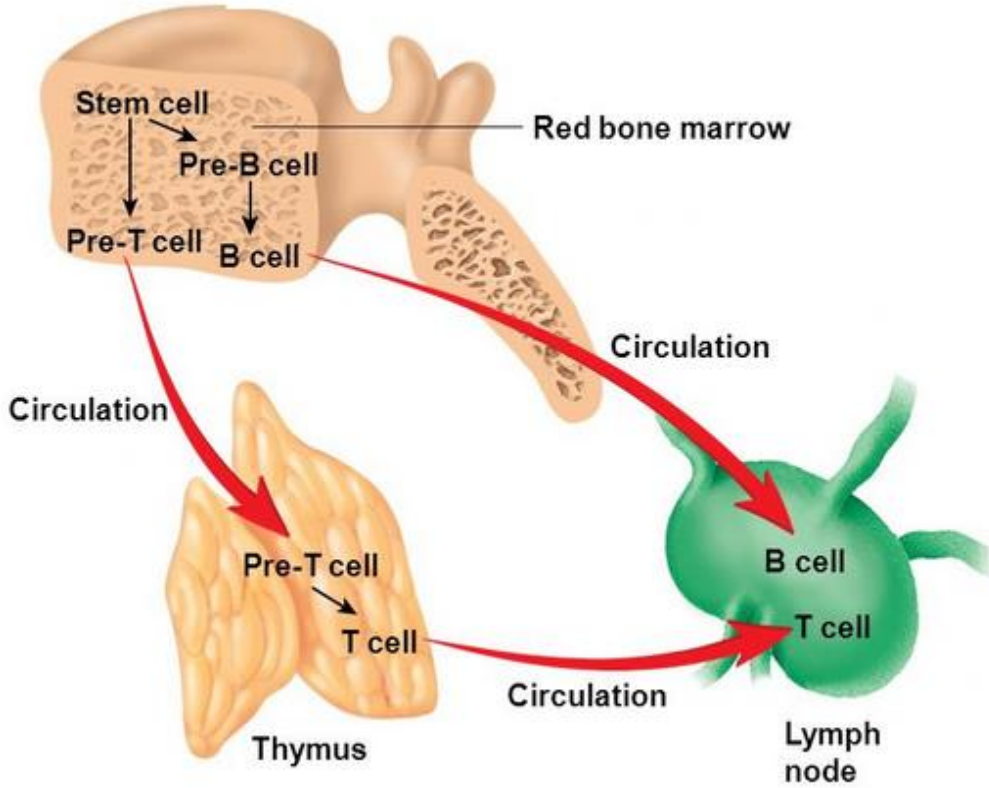
The thymus is the "school" where they mature into fully functional T lymphocytes.



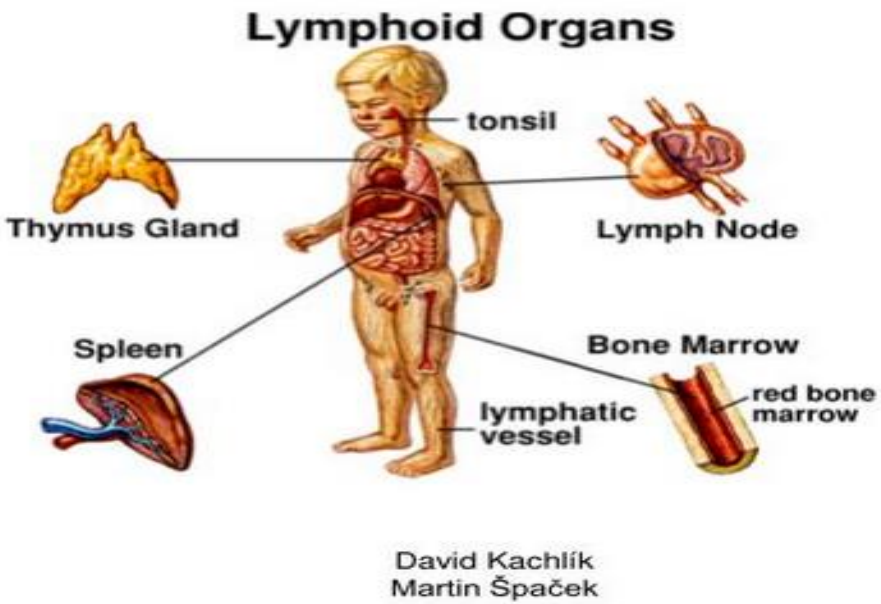


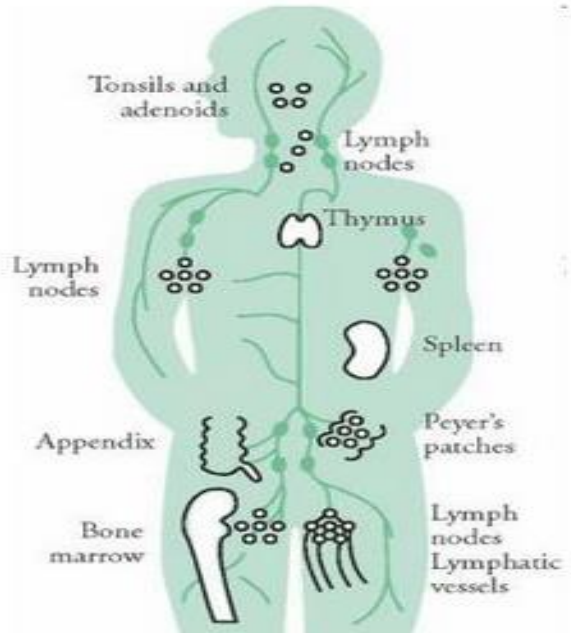
3- B lymphocytes (B cells)

B cells are also born in the red bone marrow, but they remain there until they differentiate in functional B lymphocytes.



Spleen and thymus





ارگانهای لنفوئیدی اولیه یا مرکزی Central or primary lymphoid organ

مغز استخوان و تیموس

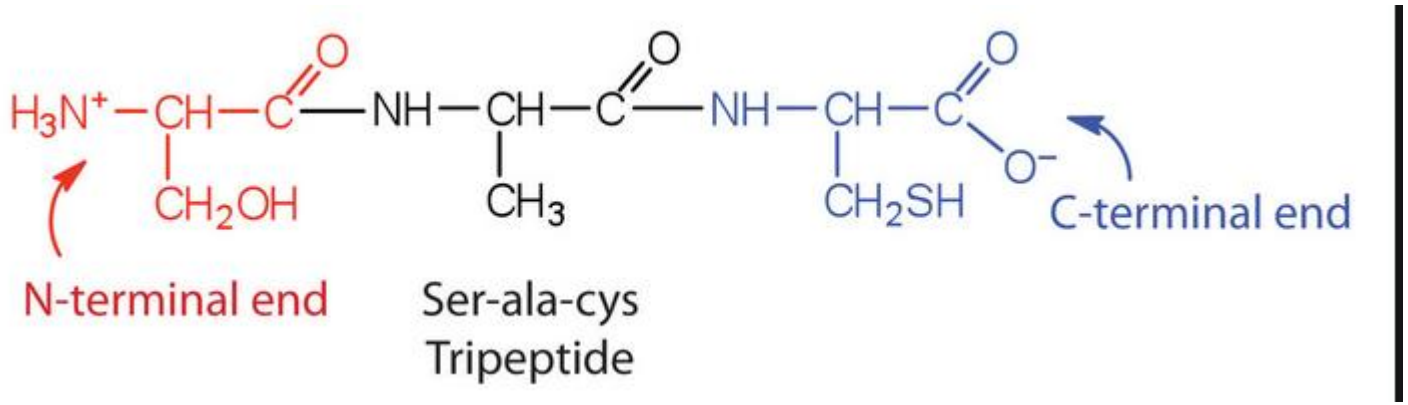
این ارگانها مکانی هستند که آن لنفوسیتها تولید می شوند.

ارگانهای لنفوئیدی ثانویه یا محیطی peripheral or secondary lymphoid organ

گره های لنفی ، طحال ، بافتهای لنفوئیدی مخاطی

مکانی است که در آن پاسخهای ایمنی اکتسابی آغازشده و لنفوسیتها در آن بافتها حفظ می گردند.

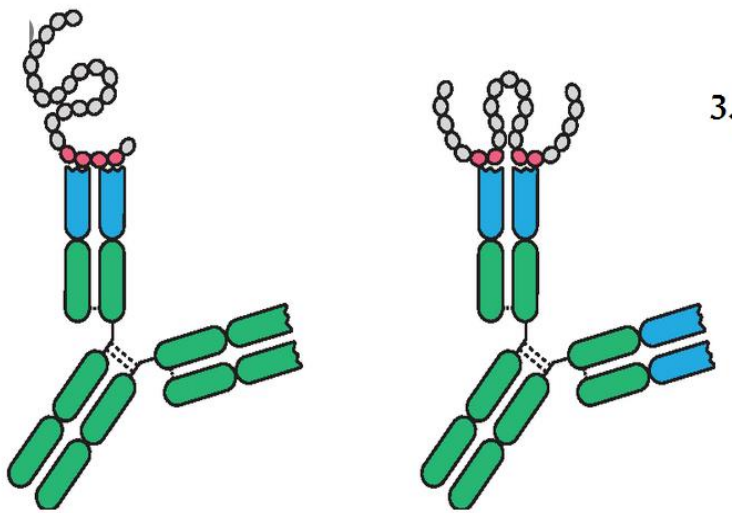
سلول های اجرایی سیستم ایمنی (لنفوسیت B و T) تمام ملکول های ایمنوژن را شناسایی نمی کنند و نواحی خاصی (اپی توپ) را شناسایی و به آن پاسخ می دهند. اپی توپ ها از لحاظ ایمنولوژیک فعال هستند و به گیرنده های اختصاصی (BCR و TCR) و یا آنتی بادی های موجود در گردش خون واکنش نشان می دهند. مطالعات انجام شده روی آنتی ژن های کوچک نشان داد که سلول های T و B ، اپی توپ های مختلف بر روی یک آنتی ژن یکسان را شناسایی می کنند. برای مثال، موش های ایمونیزه شده با گلوکان انسان (۲۹ اسید آمینه) نشان داد که پادتن ها علیه اپی توپ ها در قسمت N ترمینال تولید می شوند، در حالی که سلول های T فقط نسبت به اپی توپ های قسمت C ترمینال واکنش نشان می دهند.



شناسایی آنتی ژن بوسیله B و T:

اکثر لنفوسیت های T فقط پپتیدها را شناسایی می کنند و البته پپتیدهای آنتی ژن های بیگانه را به ملکول های MHC خودی (self-MHC restriction) متصل شده اند را شناسایی می کنند، در حالی که لنفوسیت های B بطور اختصاصی قادرند پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک، پلی ساکاریدها، لیپیدها و مواد شیمیایی کوچک را شناسایی می کنند و در ضمن قادرند هم آنتی ژنهای آزاد و هم متصل به غشاء (سطح سلول) را شناسایی می کنند. در ضمن لنفوسیت های B اپی توپ هایی را شناسایی می کنند که در دسترس هستند یعنی می توانند اپی توپ های فضایی را که در حالت طبیعی ملکول پروتئین (ساختار سوم) وجود دارند را شناسایی می کنند در حالیکه لنفوسیت های T اپی توپ های خطی در آنتی ژن پردازش شده را شناسایی می کنند.

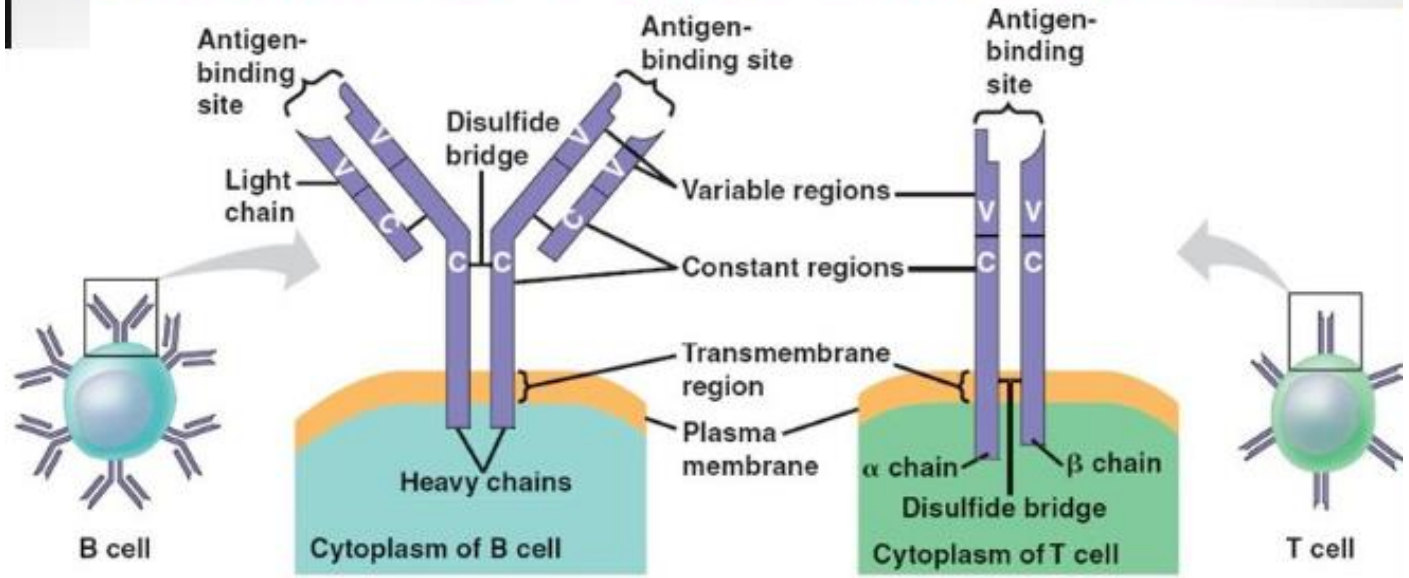
1. Linear epitopes =continuous residues= sequential



2. Conformational epitopes: discontinuous or disperse

3. Postranslational

Surfaces of T cells and B cells



(a) A B cell receptor consists of two identical heavy chains and two identical light chains linked by several disulfide bridges.

(b) A T cell receptor consists of one α chain and one β chain linked by a disulfide bridge.

- Small portions of **antigens** called **epitopes** can bind to the antigen binding sites
- All antigen receptors on a lymphocyte are the same (identify the same epitope)

MHC (Major Histocompatibility)

در سال ۱۹۵۰ میلادی معلوم شد که پیوند اندام ها (کلیه، کبد، قلب، ریه و پانکراس) عملی است. ولی با وجود اینکه طول عمر دریافت کنندگان پیوند، در بسیاری از موارد بیشتر از افرادی است که پیوند دریافت نکرده اند ولی به ندرت طول عمر این افراد مانند کسانی بوده که سالم اند. با در نطر گرفتن ناسازگاری های موجود بین دهنده و گیرنده اندام، پیوند کلیه بیشترین و پیوند ریه کمترین موفقیت را داشته است.

آزمایش سازگاری متقابل (فرد دهنده و گیرنده): برای پیشگیری از رد پیوند، قبل از استفاده از هر نوع داروی سرکوب کننده (با هدف سرکوب ایمنی اختصاصی و افزایش تحمل پیوند):

1. سازگاری خونی (آنتی ژن های گروه خونی ABO)
2. بررسی وجود آنتی بادی های طبیعی (از پیش ساخته شده) علیه سلول دهنده

داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با هدف تحمل پیوند دریافتی و افزایش بقای پیوند:

1. داروهای ضد التهابی (کورتیکواستروئیدها): بلوکه کردن سنتز سایتوکین هایی مثل IL1 و TNFα
2. داروهای سرکوب کننده ایمنی سلولی : سیکلوسپورین، راپامایسین، FK-506 و MMF

انواع رد پیوندها:

1. حاد: ناشی از آنتی بادی های طبیعی از پیش ساخته شده
2. رد مزمن: پاسخ ایمنی سلول T ضد آنتی زن بیگانه
3. رد ناشی از ترمبوز داخل عروقی

دقت شود در تمام این موارد، تداوم سرکوب ایمنی برای افزایش بقای پیوند، منجر خواهد شد به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت های ویروسی و بدخیمی های دیگر از جمله تومورها

Hyperacute Rejection

In rare instances, a transplant is rejected so quickly that the grafted tissue never becomes vascularized. These hyperacute rejection episodes are caused by pre-existing host serum antibodies specific for unique antigens found on the graft, sometimes also called antibody-mediated rejection (AMR).

▶bind to foreign antigens on the endothelial cells

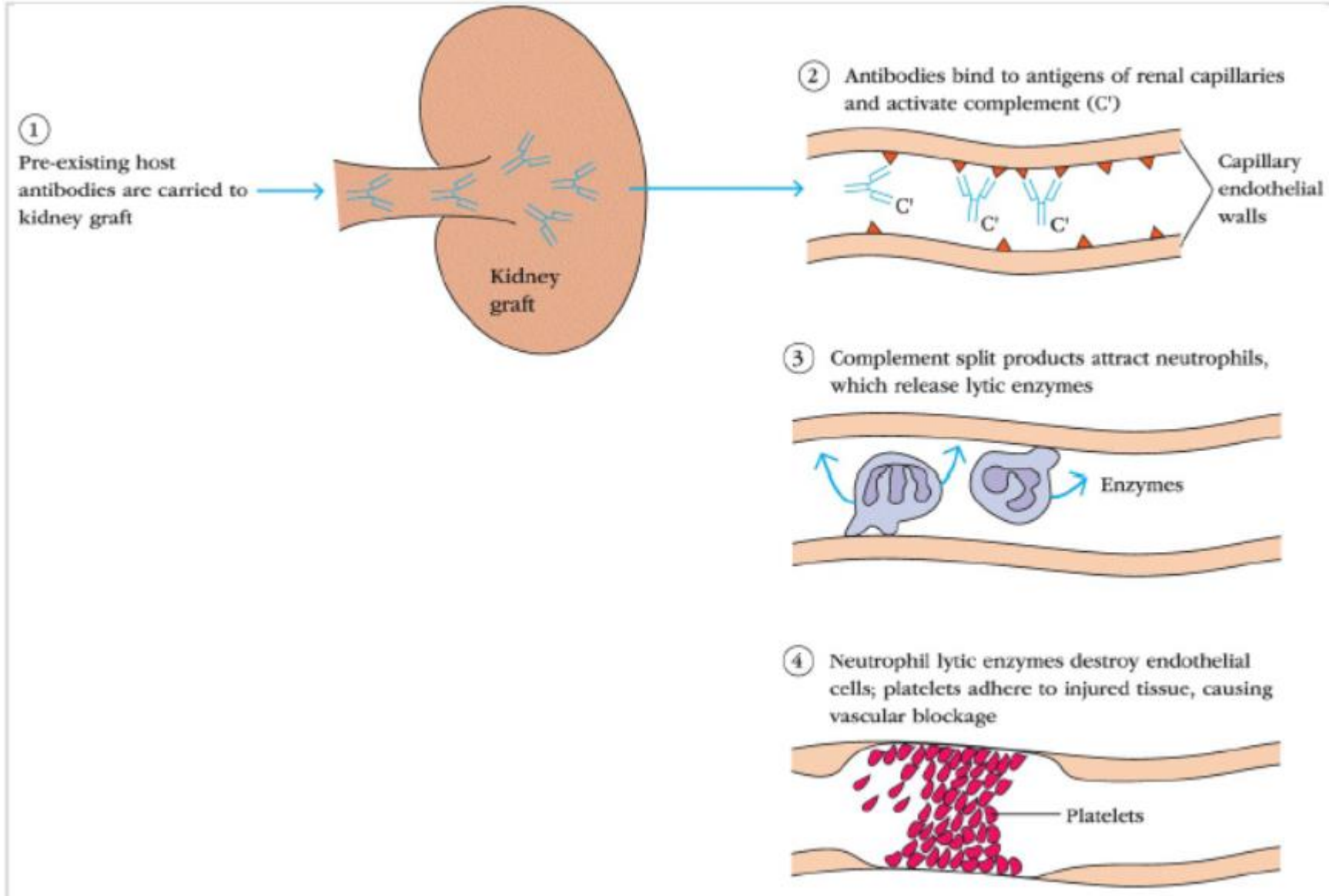
▶activation complement

▶leading to accumulation of neutrophils

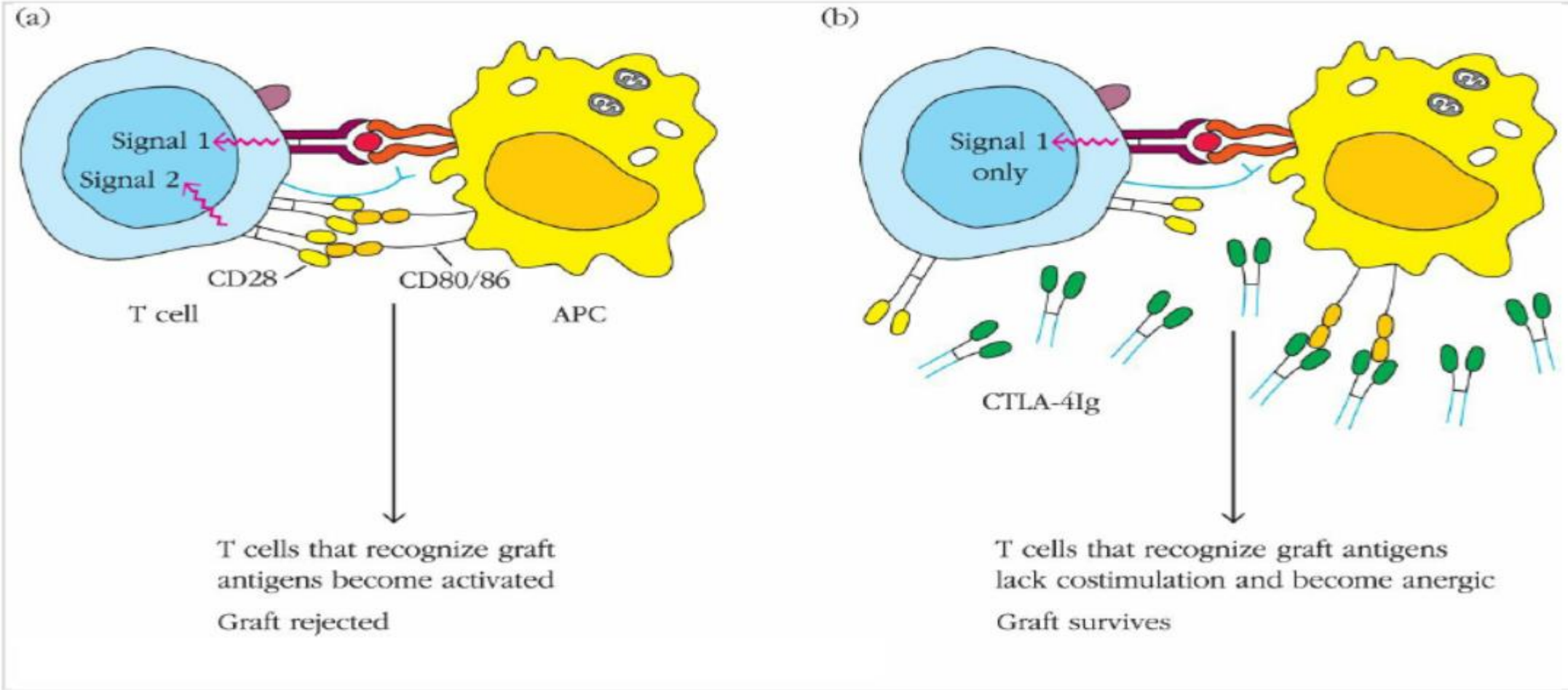
▶destroy endothelial cells by release lytic enzymes

▶severe inflammatory reaction

Hyperacute Rejection



Specific Immunosuppressive Therapy



Blocking costimulatory signals at the time of transplantation can cause anergy instead of activation of T cells reactive against a graft. T-cell activation requires both the interaction of the TCR with its ligand and the reaction of costimulatory receptors with their ligands (a). In (b), contact between one of the costimulatory receptors (CD28) on the T cell, and its ligand (CD80/86) on the APC, is blocked by reaction of CD80/86 with the soluble ligand CTLA-4Ig. The CTLA-4 is coupled to an immunoglobulin heavy chain, which slows its clearance from the circulation. This process specifically suppresses the induction of T cell responses against graft-specific antigens and improves graft survival.

Transplantation Immunology

نامگذاری استاندارد انواع پیوندها:

1. **اتوگرافت (Autograft)** یا اتوژنیک: پیوندی که در خود میزبان صورت می گیرد.

2. **ایزوگرافت (Isograft)** یا ایزوژنیک: پیوندی که بین افراد از نظر ژنتیکی مشابه اند صورت می گیرد مثل دوقلوهای همسان

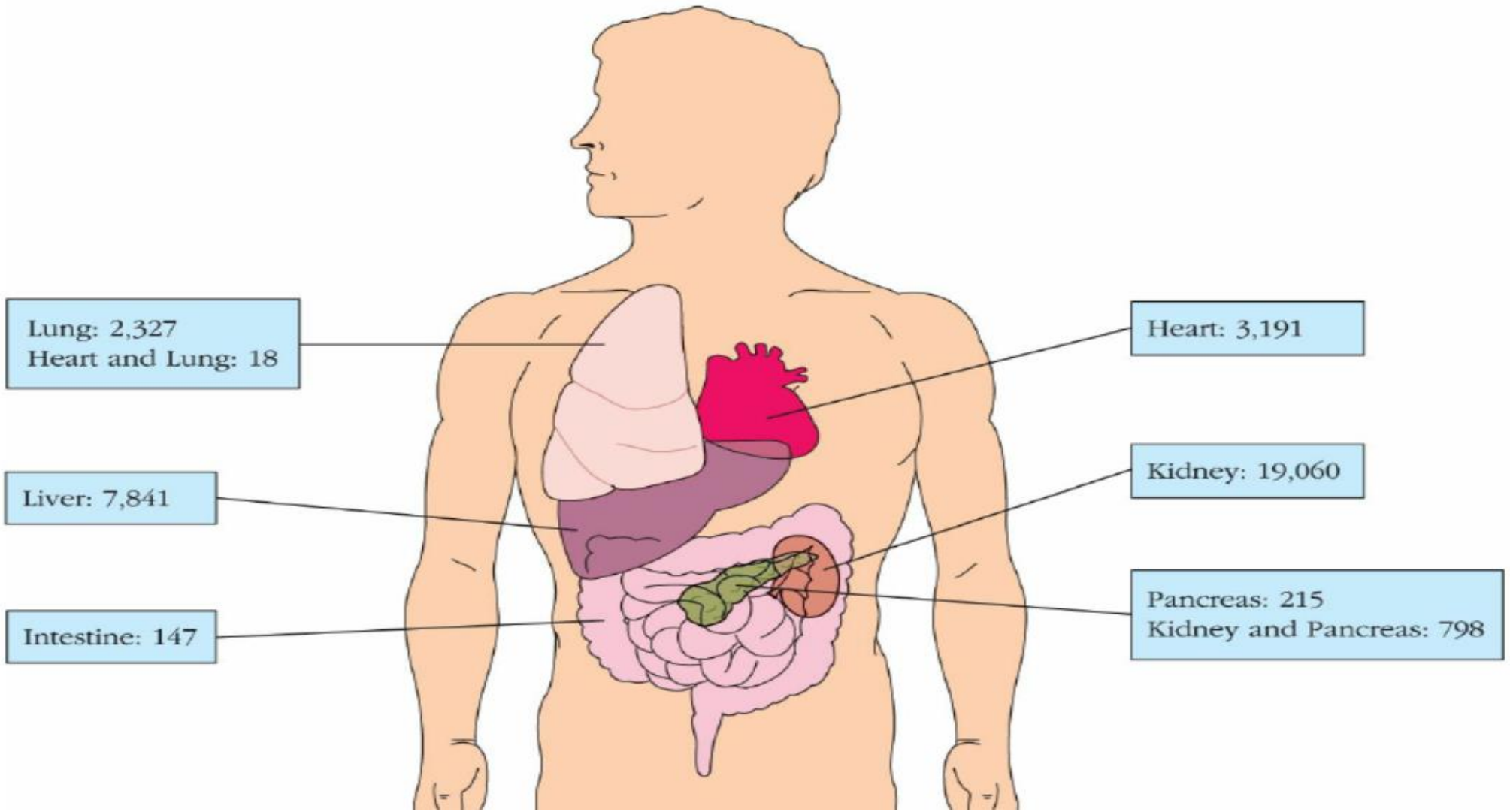
3. **آلوگرافت (Alograft)** یا آلوژنیک: پیوندی که بین دو عضو یک گونه که با هم از نظر ژنتیکی تفاوت دارند، صورت می گیرد. این گونه پیوندها از طرف گیرنده مورد قبول قرار نگرفته و رد می شوند.

4. **زنوگرافت (Xenograft)** یا زنوژنیک: پیوندی که بین اعضای دو گونه (برای مثال بین انسان و میمون) صورت می گیرد.

این نوع پیوند با شدت بیشتری نسبت به آلوگرافت پس زده می شود. در مجموع، هرچه نسبت خویشاوندی کمتر شود، میزان ناسازگاری بیشتر می شود.

Autografts and isografts are usually **accepted**, owing to the genetic identity between donor and Recipient. Tissues that share sufficient antigenic similarity, allowing transfer without **immunologic rejection**, are said to be **histocompatible.**

Numbers of Transplants Performed in 2016 for Selected Organs



حدود ۲۰ سال پس از کشف MHC مشخص شد که تنها نقش شان در رد پیوند نیست و وظیفه فیزیولوژیک آنها عرضه پپتید به سلول T است (۱۹۷۰ میلادی)

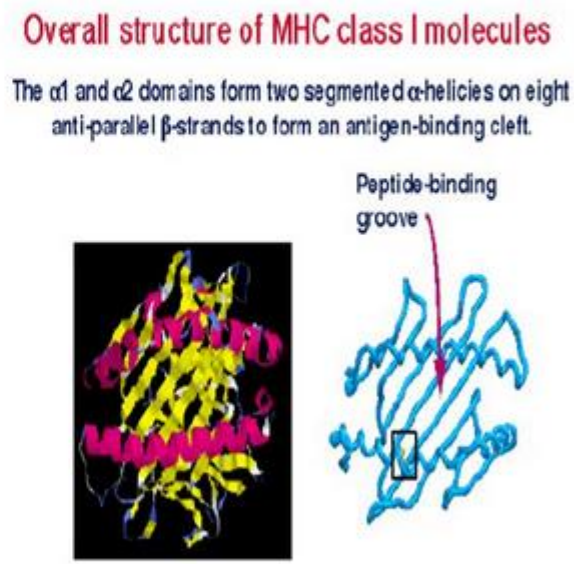
MHC

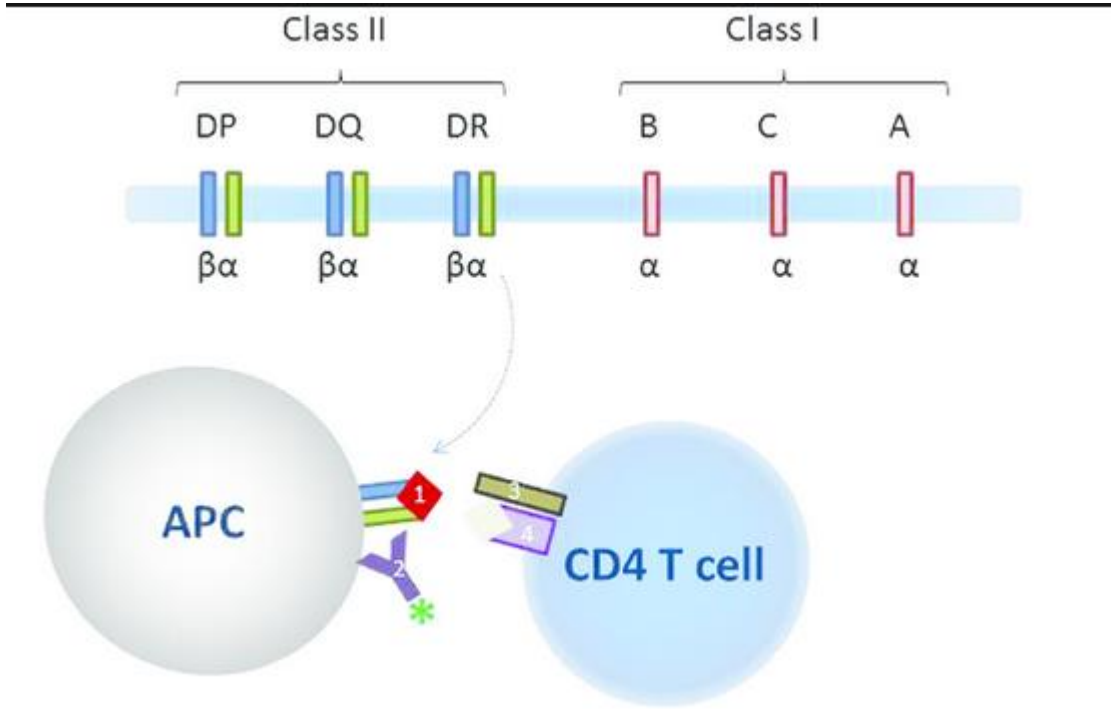
- Major Histocompatibility Complex
  - Cluster of genes found in all mammals
  - Its products play role in discriminating self/non-self
  - Participant in both humoral and cell-mediated immunity
- MHC Act As Antigen Presenting Structures
- In Human MHC Is Found On Chromosome 6
  - Referred to as HLA complex
- In Mice MHC Is Found On Chromosome 17
  - Referred to as H-2 complex

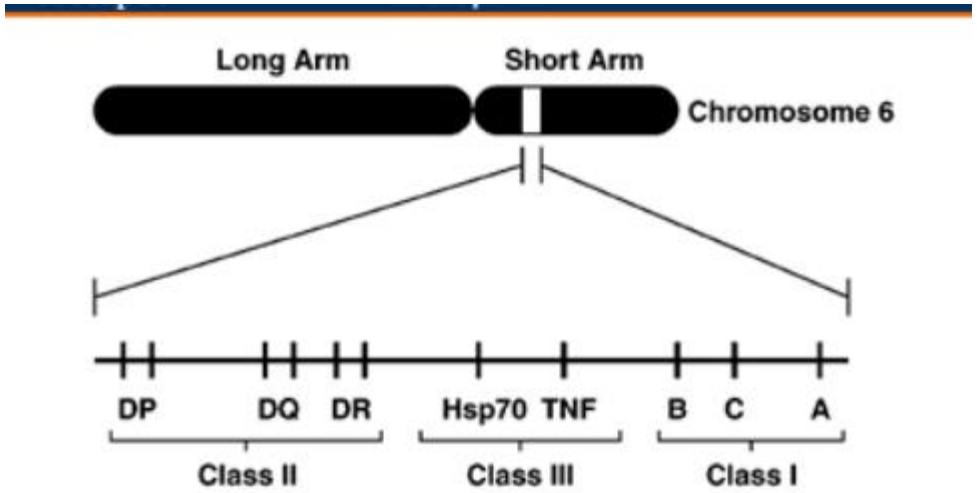
MHC Polymorphism

4)Collection of Class I + Class II alleles on one chromosome is called the **haplotype**

5)MHC molecules are expressed **co-dominantly**: alleles from both chromosomes are expressed in each cell



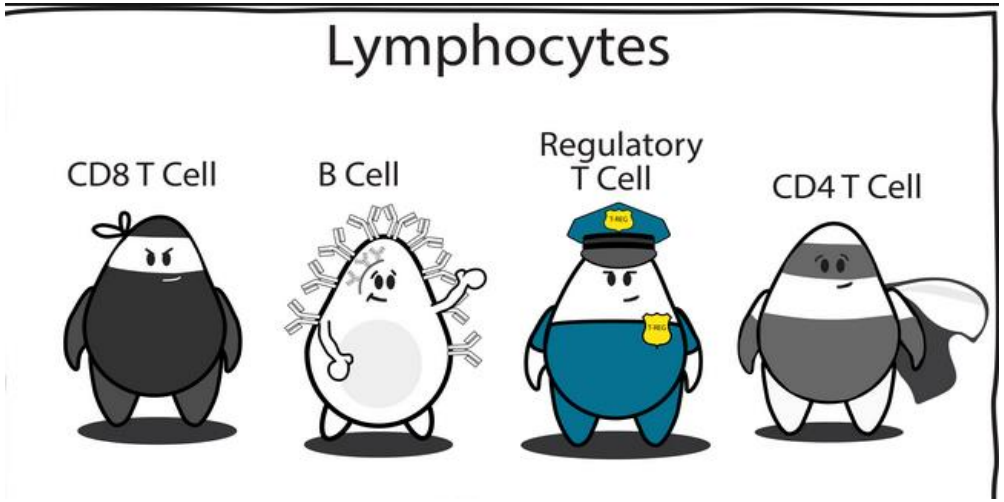




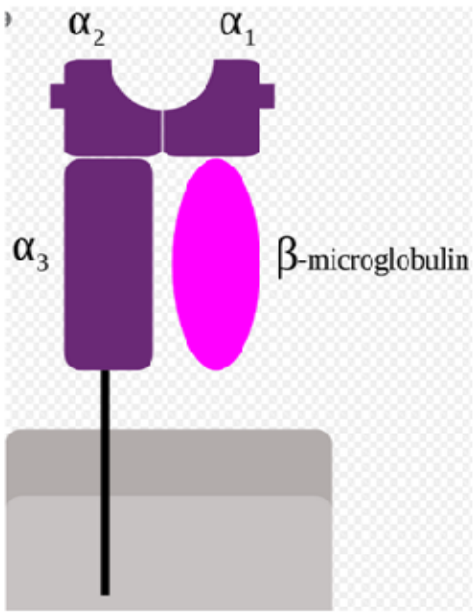
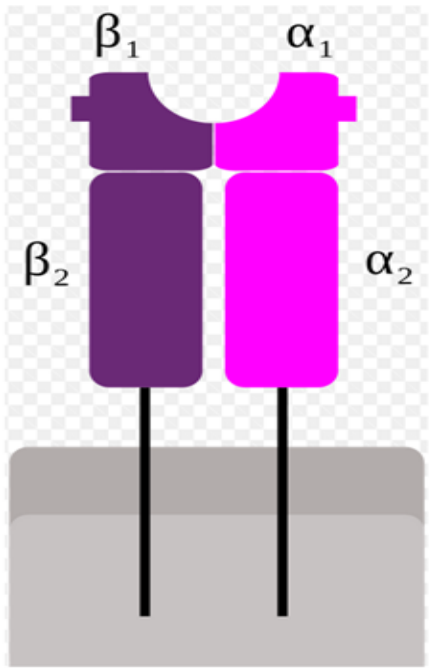
Class	Class II			Class I		
Regions	DP	DQ	DR	B	C	A
Gene	DP	DQ	DR	HLA-B	HLA-C	HLA-C
Product	αβ	αβ	αβ			

MHC

- **Genes Of MHC Organized In 3 Classes**
  - **Class I MHC genes**
    - Glycoproteins expressed on all nucleated cells
    - Major function to present processed Ags to T_C
  - **Class II MHC genes**
    - Glycoproteins expressed on MΦ, B-cells, DCs
    - Major function to present processed Ags to T_H
  - **Class III MHC genes**
    - Products that include secreted proteins that have immune functions. Ex. Complement system, inflammatory molecules



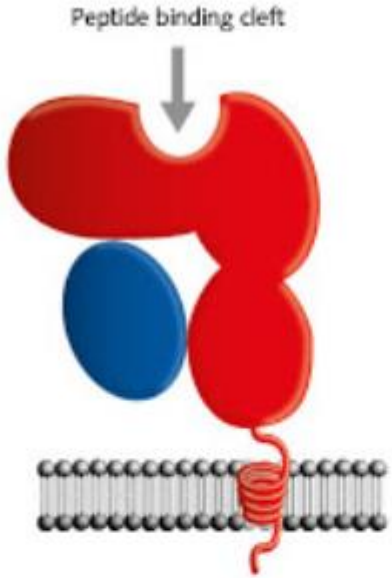
Difference between MHC Class I and MHC Class II Proteins

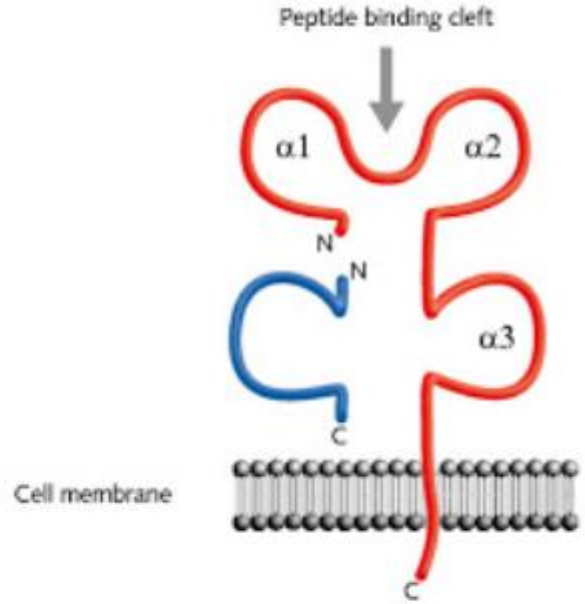
	MHC Class I	MHC Class II
Structure	MHC class I molecules consist of one membrane-spanning α chain (heavy chain) produced by MHC genes, and one β chain (light chain or β2-microglobulin) produced by the β2-microglobulin gene.  MHC Class I	MHC class II molecules consist of two membrane-spanning chains, α and β, of similar size and both produced by MHC genes.  MHC Class II

Difference between MHC Class I and MHC Class II Proteins

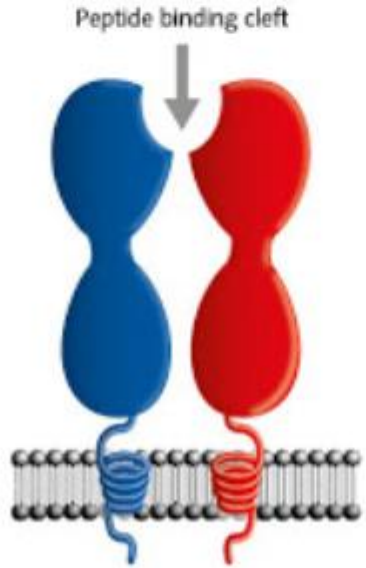
Types of APCs	MHC I glycoproteins are present in all nucleated cells.	MHC II glycoproteins are only present on specialised antigen-presenting cells (APCs), including macrophages that engulf foreign particles such as bacteria, dendritic cells that present antigen to T cells, and B cells that produce antibodies.
Nature of Antigen Presentation	MHC class I glycoproteins present endogenous antigens that originate from the cytoplasm.	MHC II proteins present exogenous antigens that originate extracellularly from foreign bodies such as bacteria.
Size of peptide	MHC Class I present 8-10 amino acid peptides	MHC Class II presents 14-18 amino acid peptides.
Responsive T Cells	Present antigen to cytotoxic T cell lymphocytes (CD8+ T Cells);	Present antigen to helper T cell lymphocytes; (CD4+ T cells).
Co-receptor responsible	Binds with CD8 coreceptors molecules on cytotoxic T cells	Binds with CD4 co-receptors molecules on helper T cells

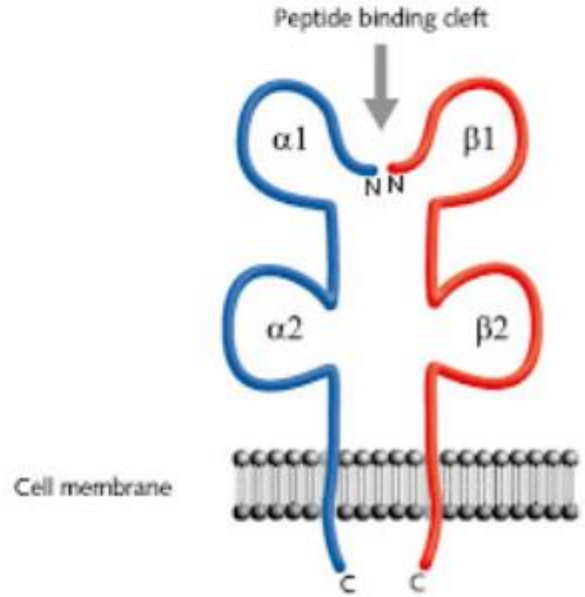
MHC Class I



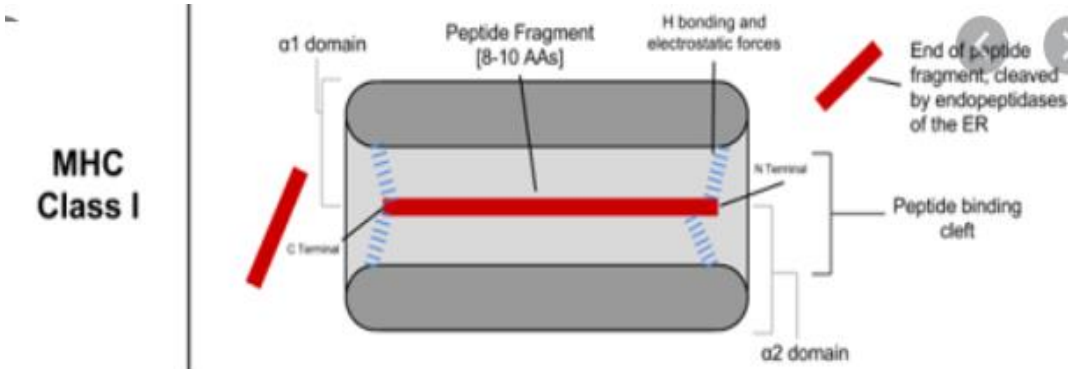


MHC Class II

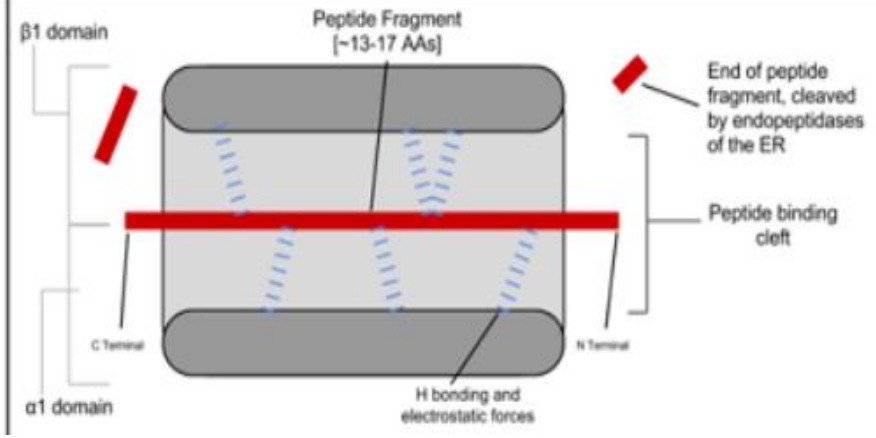


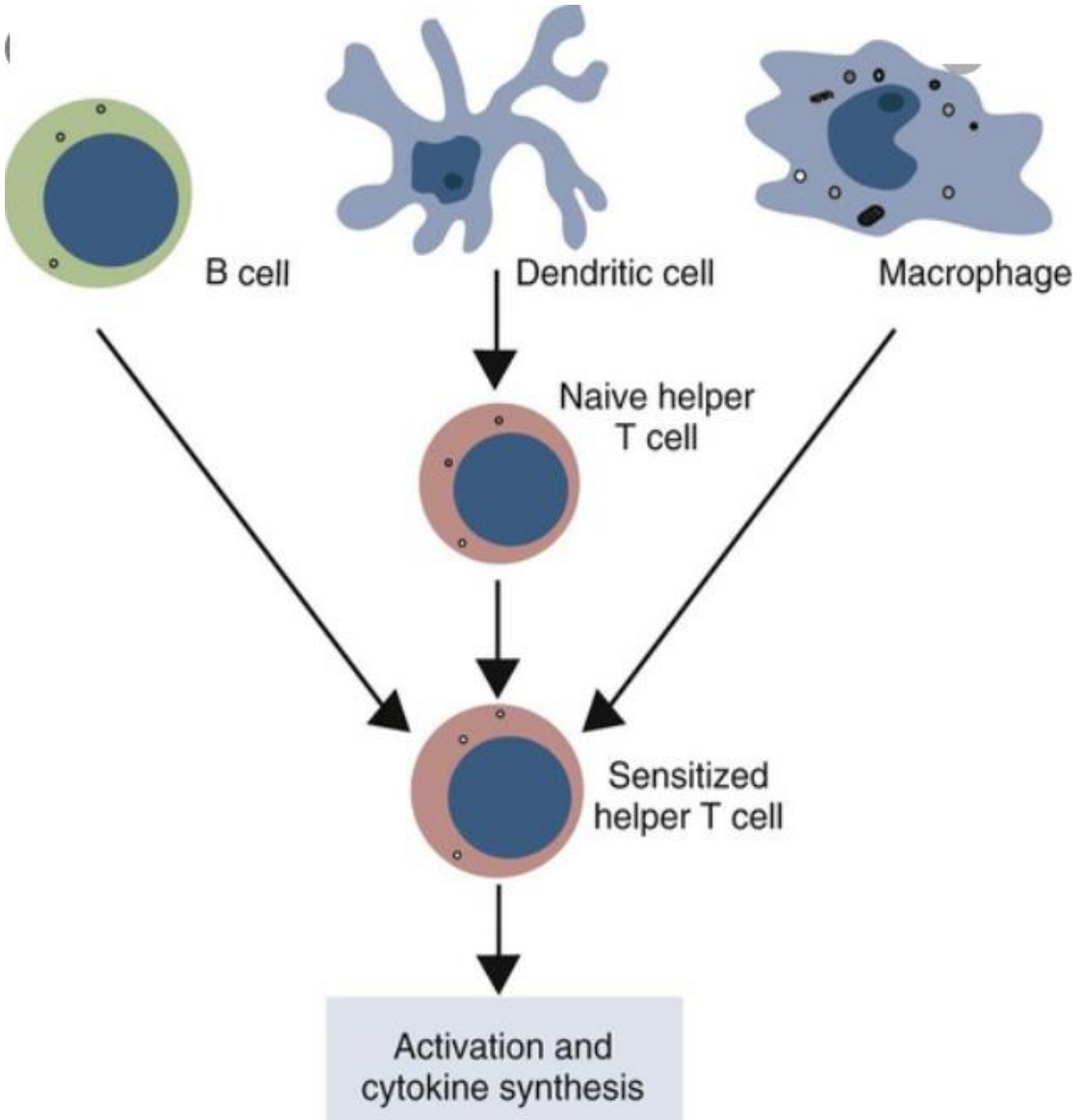


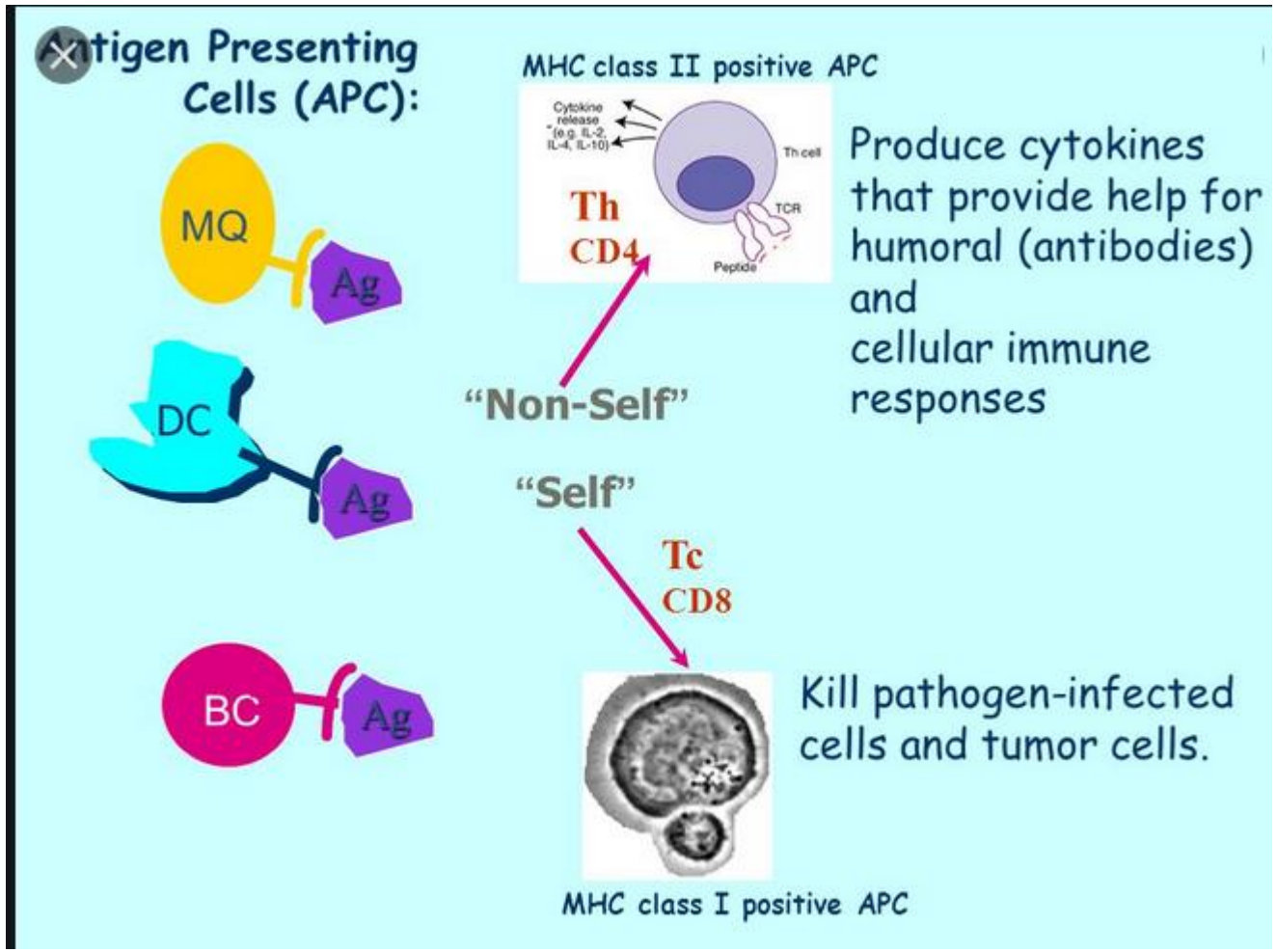
MHC Class I



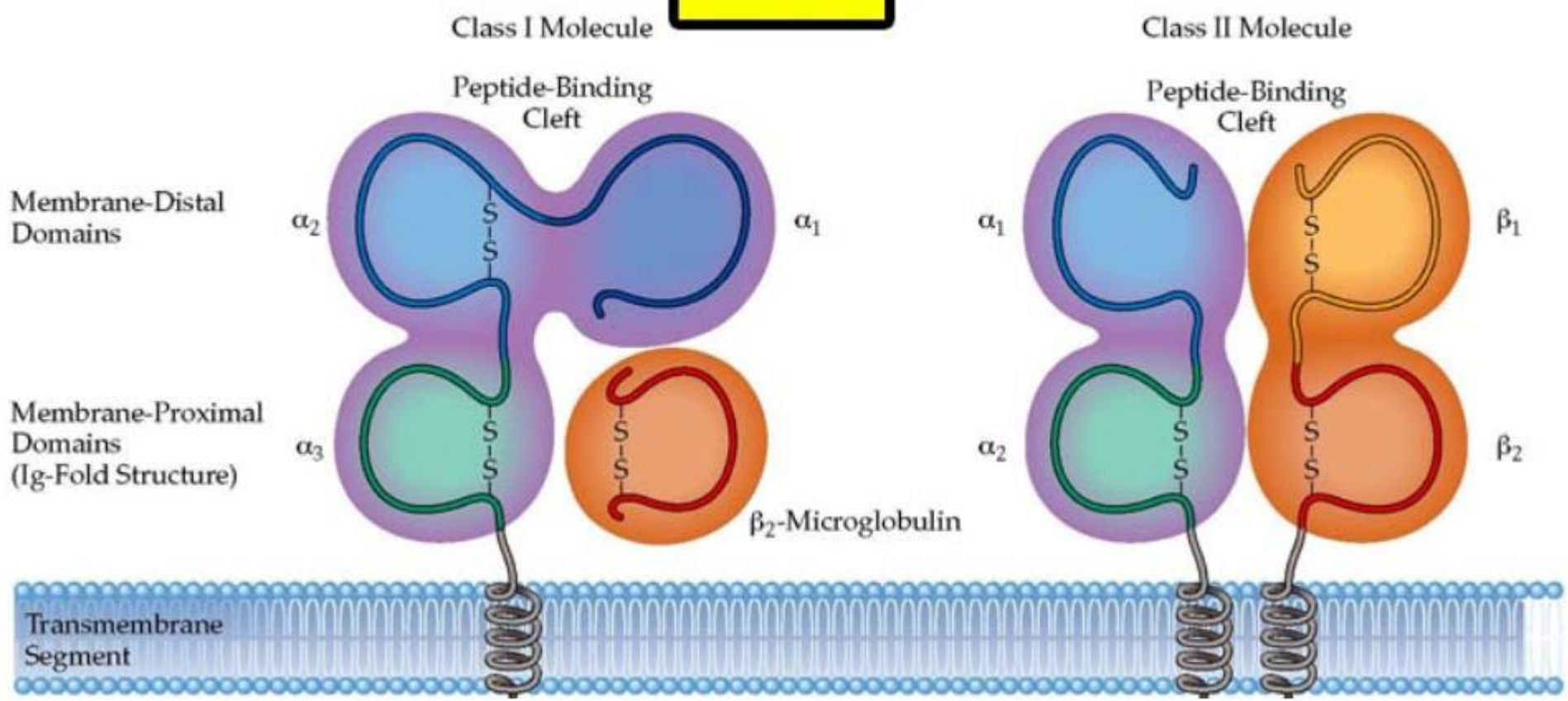
MHC Class II




B cell
Dendritic cell
Macrophage
Naive helper T cell
Sensitized helper T cell
Activation and cytokine synthesis


tigen Presenting Cells (APC):
MQ
Ag
DC
Ag
BC
Ag
MHC class II positive APC
Cytokine release (e.g. IL-2, IL-4, IL-10)
Th cell
TCR
Peptide
Th
CD4
"Non-Self"
"Self"
Tc
CD8
Produce cytokines that provide help for humoral (antibodies) and cellular immune responses
Kill pathogen-infected cells and tumor cells.
MHC class I positive APC

MHC Class I VS MHC Class II



CD4+/MHC II-dependent helper T cell

CD8+/MHC I-dependent Cytotoxic lymphocytes (CTLs)

شناسایی اپی توپ ها توسط T سلها سه مرحله اساسی دارد:

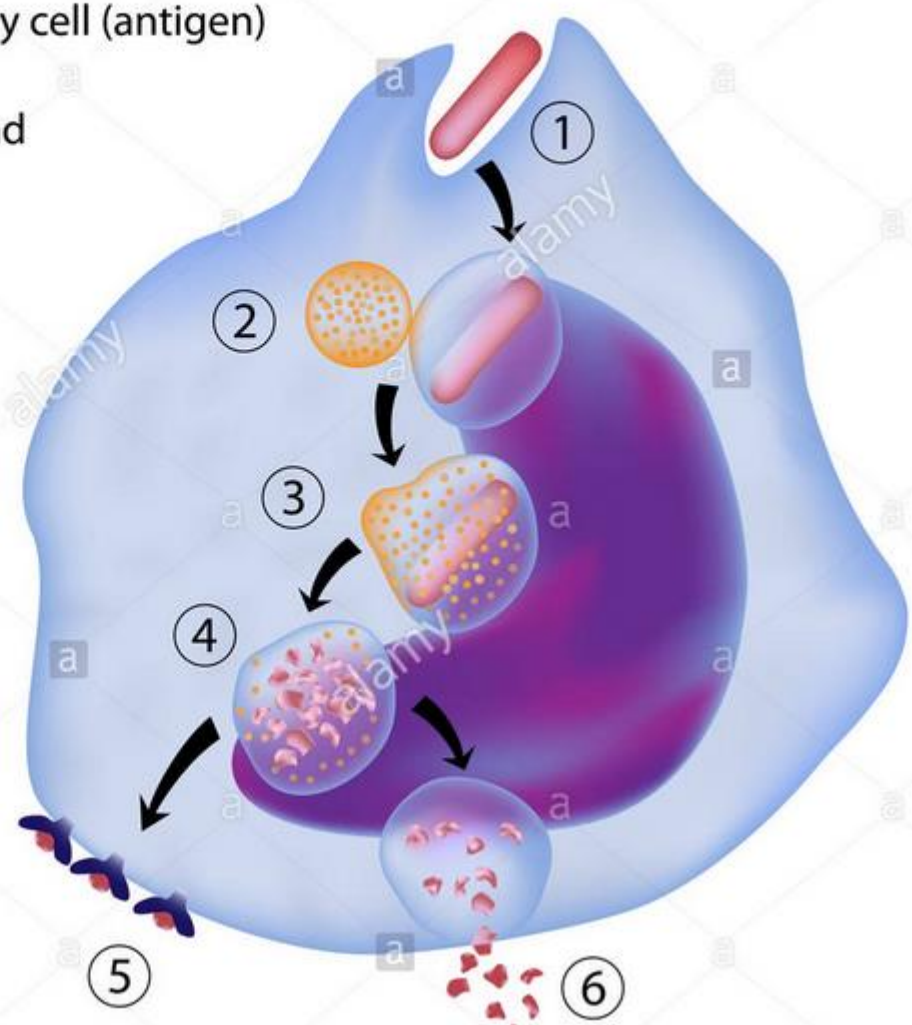
1- عمل آوری Ag برای عرضه به T cell

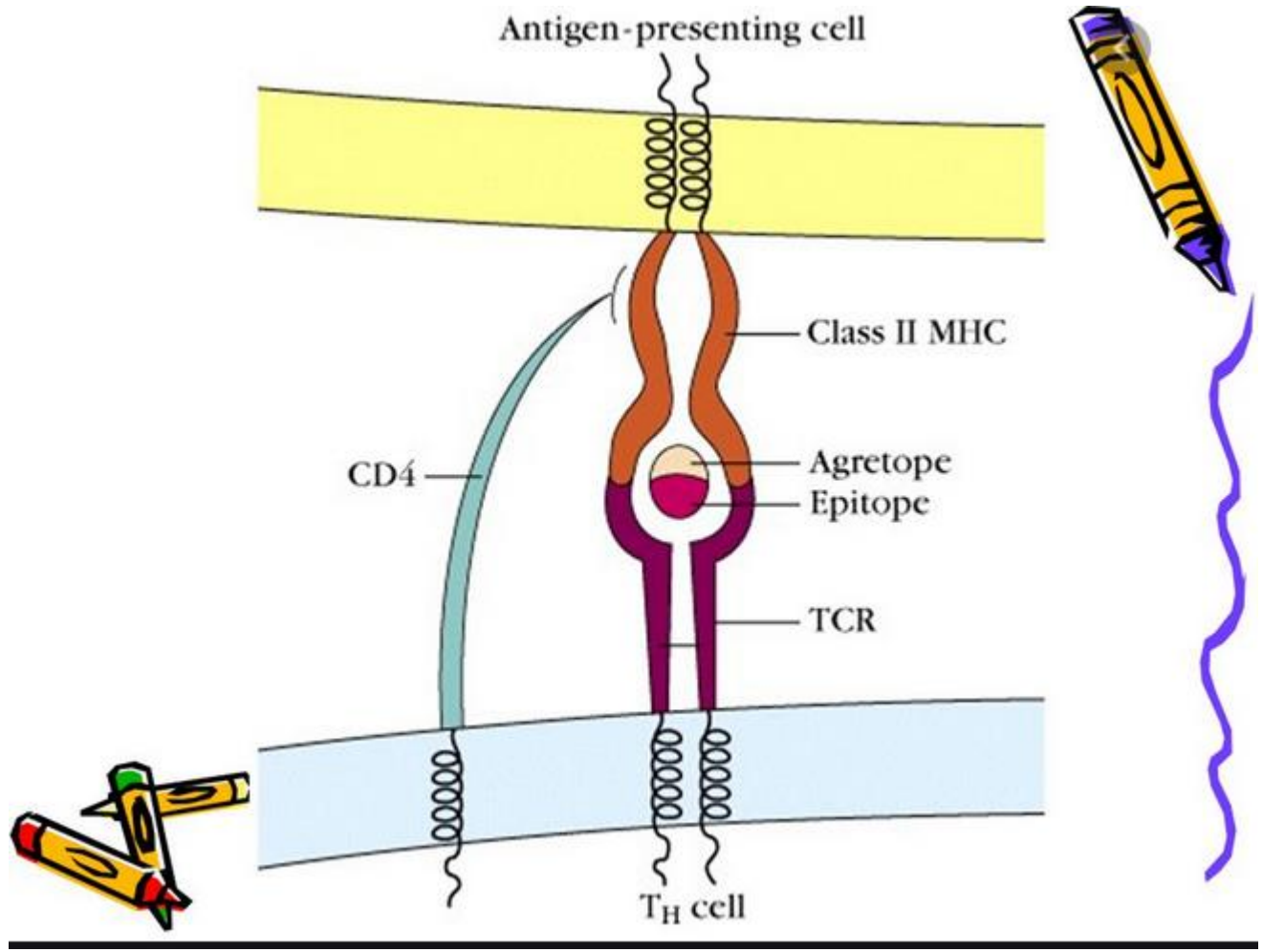
2- عرضه شدن توسط MHC I, II خودی

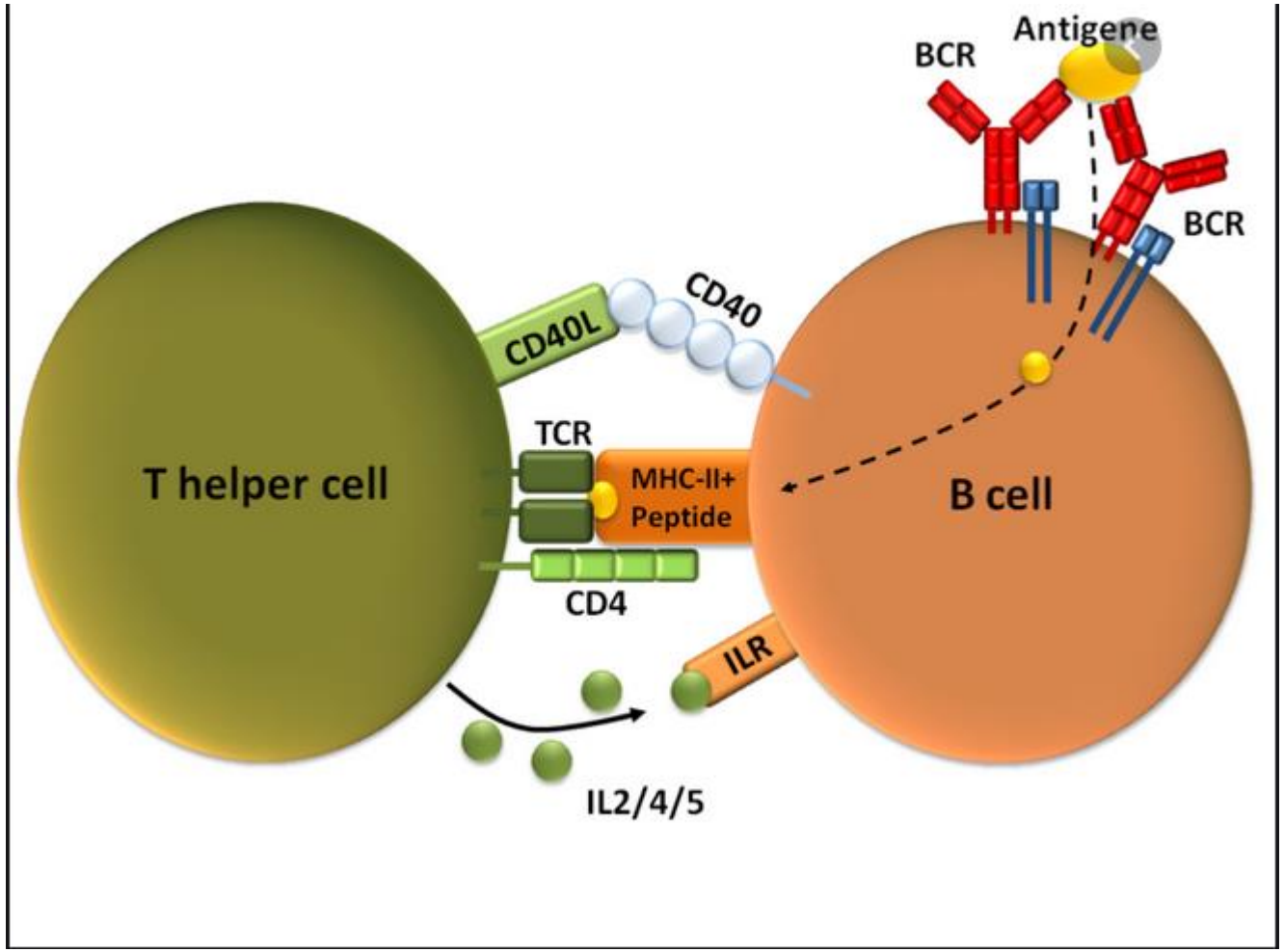
3- شناسایی توسط TCR (واکنش epitope با Agretope روی MHC خودی و واکنش epitope با TCR بواسطه Costimulator (CD80-CD28)

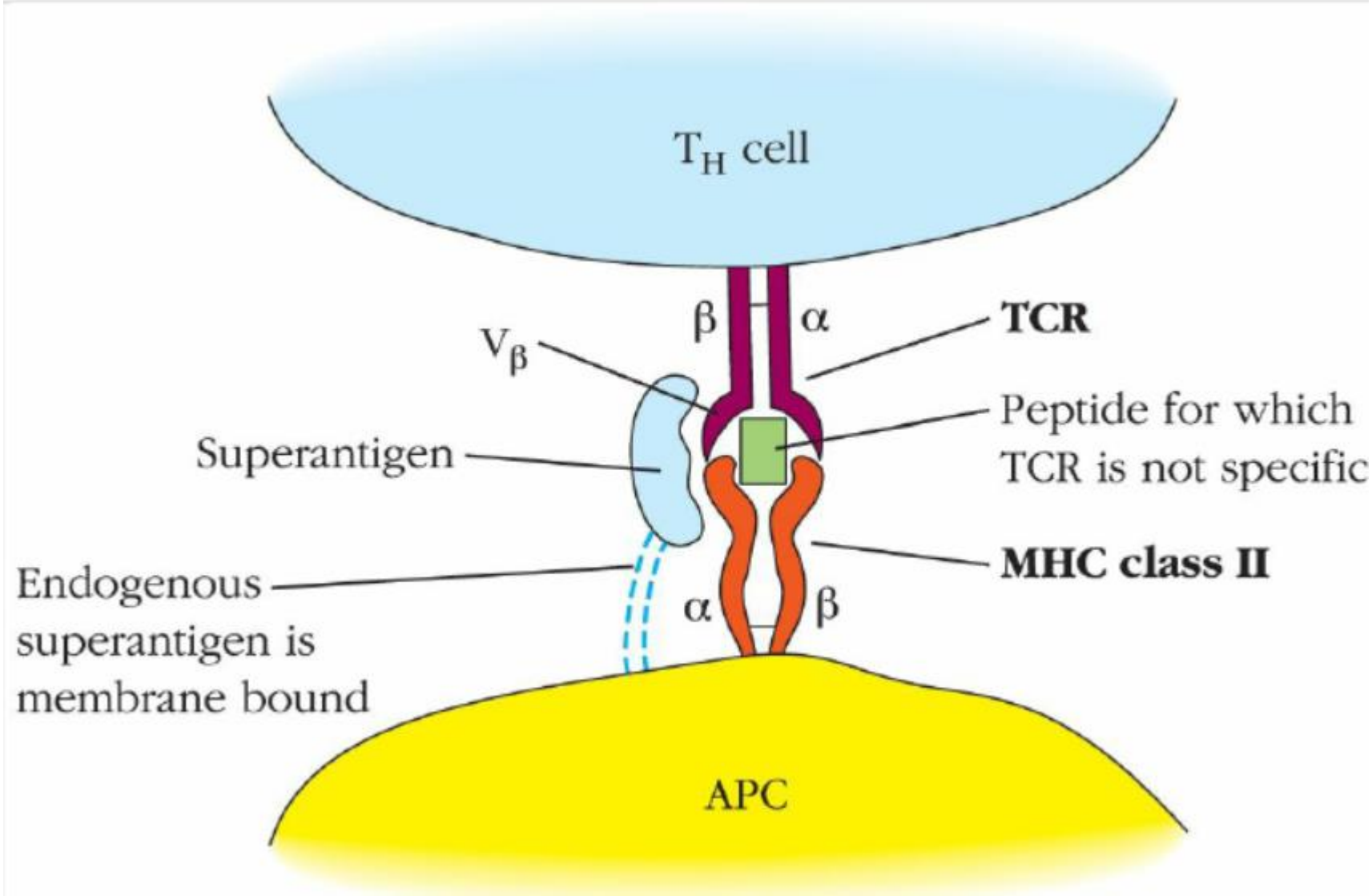
Role of an Antigen-Presenting Cell

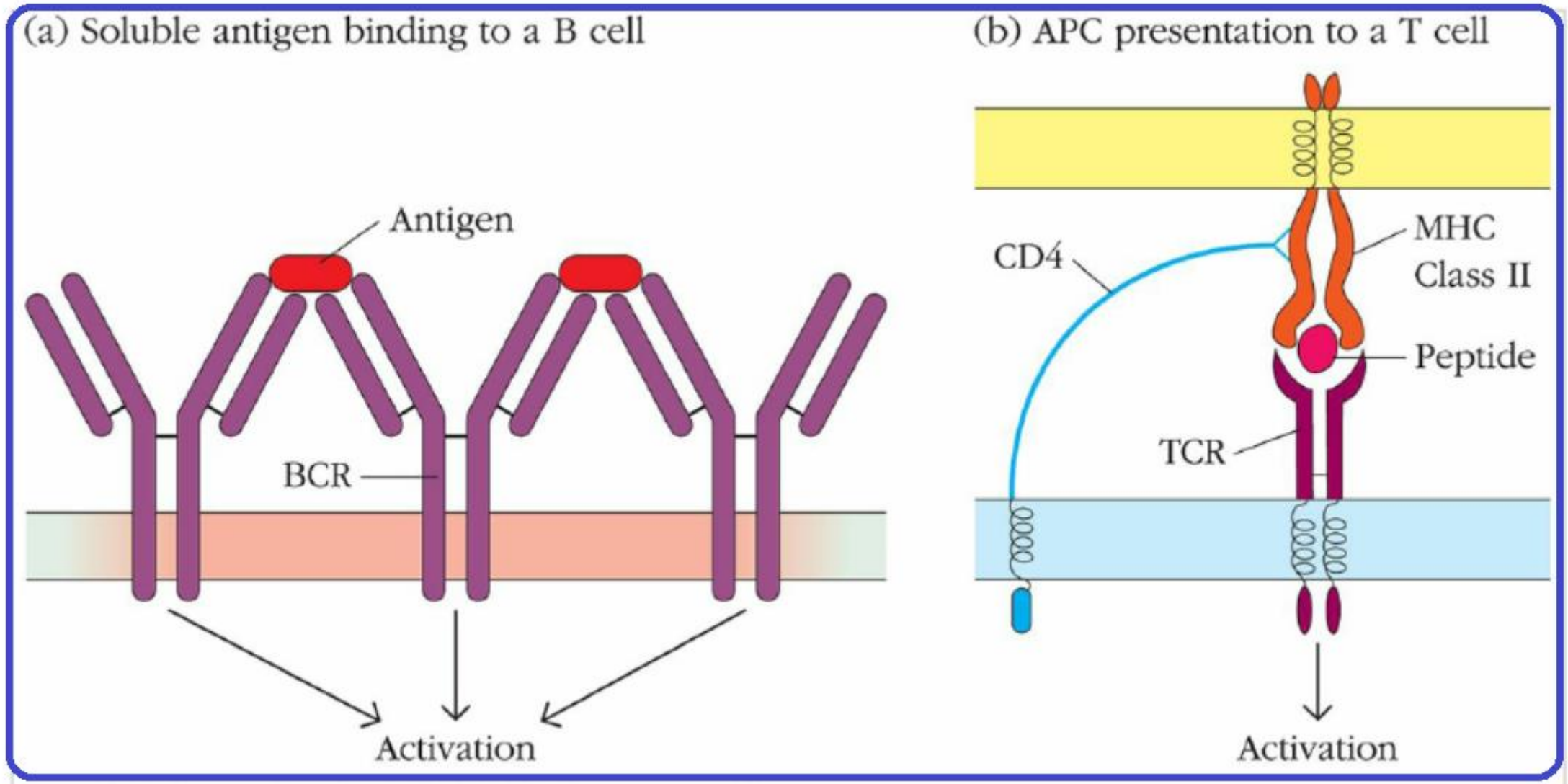
1. Phagocytosis of enemy cell (antigen)
2. Fusion of lysosome and phagosome
3. Enzymes start to degrade enemy cell
4. Enemy cell broken into small fragments
5. Fragments of antigen presented on APC surface
6. Leftover fragments released by exocytosis

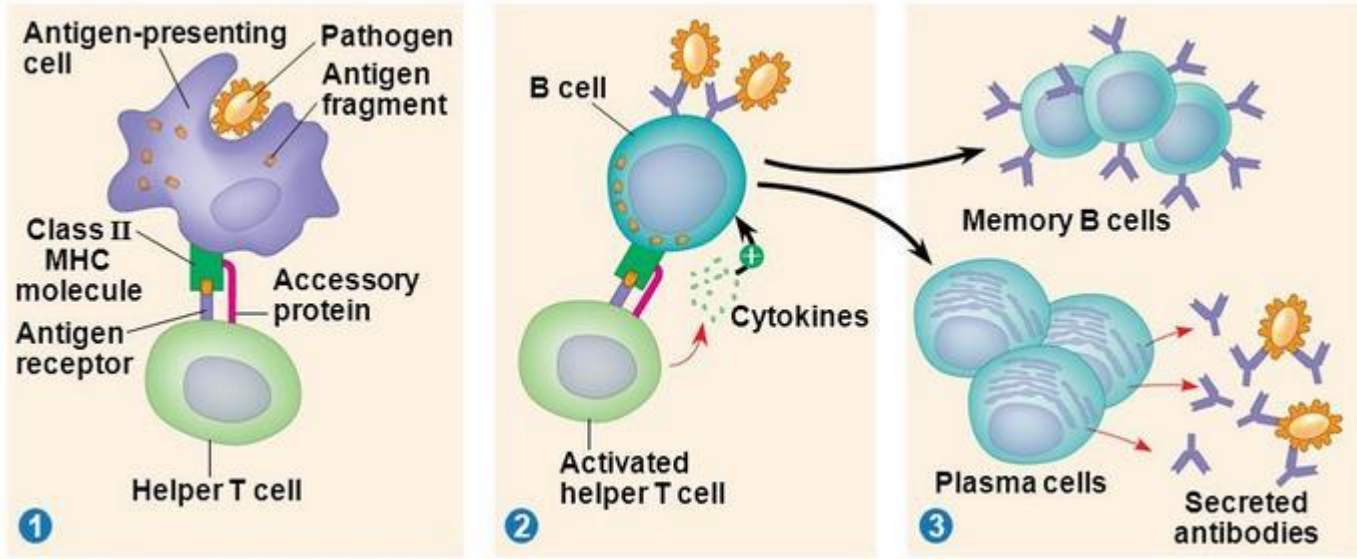



Antigen-presenting cell
Class II MHC
CD4
Agretope
Epitope
TCR
T_H cell


Antigene
BCR
BCR
CD40L
CD40
TCR
T helper cell
MHC-II+
Peptide
B cell
CD4
ILR
IL2/4/5

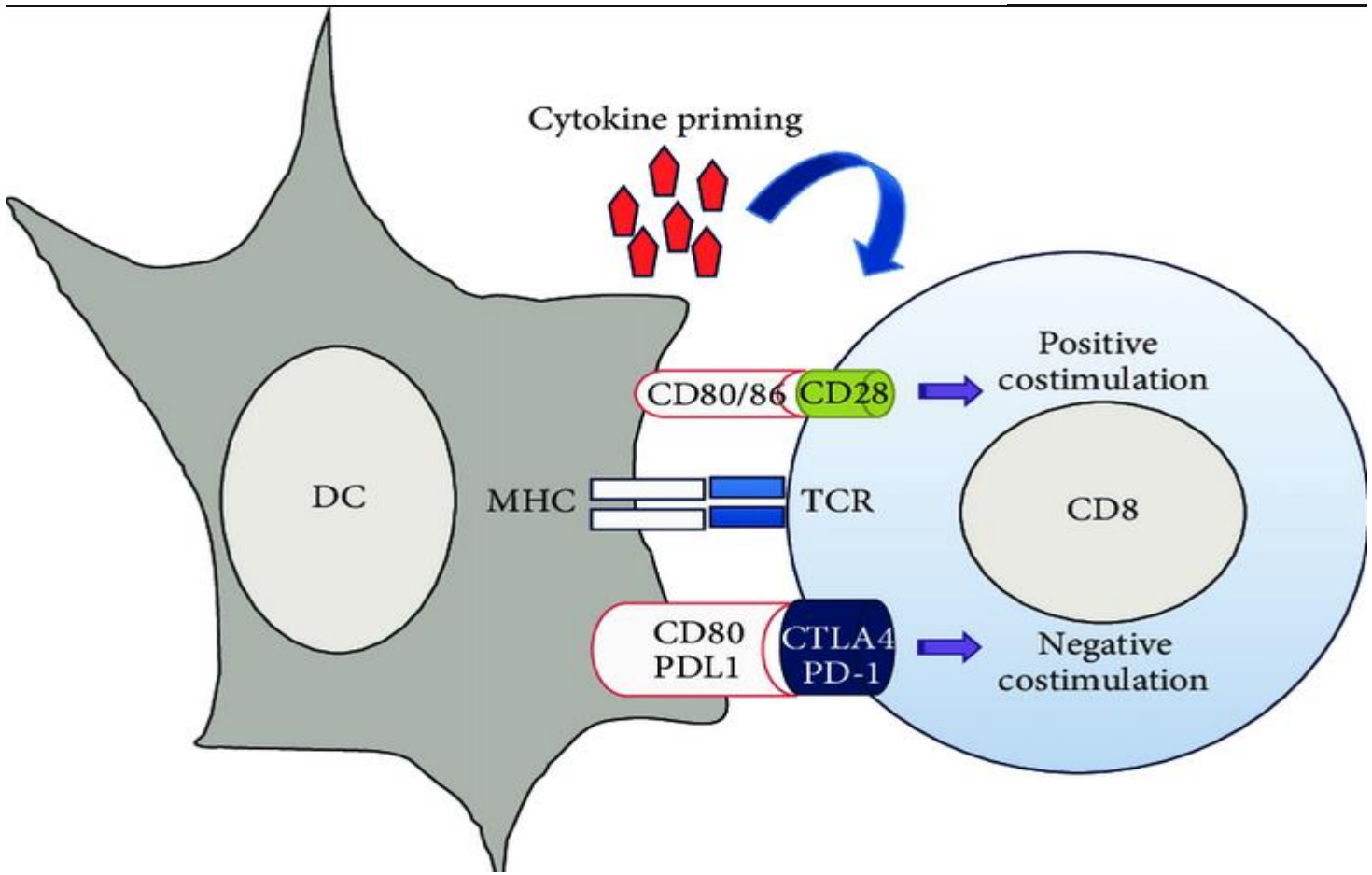

T_H cell
β
α
TCR
V_β
Peptide for which
TCR is not specific
Superantigen
MHC class II
Endogenous
superantigen is
membrane bound
α
β
APC


(a) Soluble antigen binding to a B cell
Antigen
BCR
Activation
(b) APC presentation to a T cell
CD4
MHC
Class II
Peptide
TCR
Activation


Antigen-presenting cell
Pathogen
Antigen fragment
Class II MHC molecule
Accessory protein
Antigen receptor
Helper T cell
1
B cell
Cytokines
Activated helper T cell
2
Memory B cells
Plasma cells
Secreted antibodies
3

CTLA4 or **CTLA-4** (**cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4**), also known as **CD152** (cluster of differentiation 152), is a protein receptor that functions as an immune checkpoint and downregulates immune responses. CTLA4 is constitutively expressed in regulatory T cells but only upregulated in conventional T cells after activation

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) also known as **cluster of differentiation 274** (CD274) or **B7 homolog 1** (B7-H1) is a protein that in humans is encoded by the CD274 gene. Binding to PD-1 as an immune checkpoint and downregulates immune responses.



CTLA4 or **CTLA-4** (**cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4**), also known as **CD152** (cluster of differentiation 152), is a protein receptor that functions as an immune checkpoint and downregulates immune responses. CTLA4 is constitutively expressed in regulatory T cells but only upregulated in conventional T cells after activation

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) also known as **cluster of differentiation 274** (CD274) or **B7 homolog 1** (B7-H1) is a protein that in humans is encoded by the CD274 gene. Binding to PD-1 as an immune checkpoint and downregulates immune responses.

