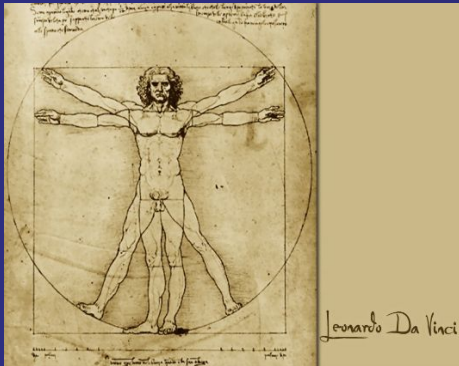


Межклеточная кооперация

ЛЕКЦИЯ

Население
Земли в 2016г.



$7.432663 \cdot 10^9$

Деревья



$3.04 \cdot 10^{12}$

Общее
количество
прокариот

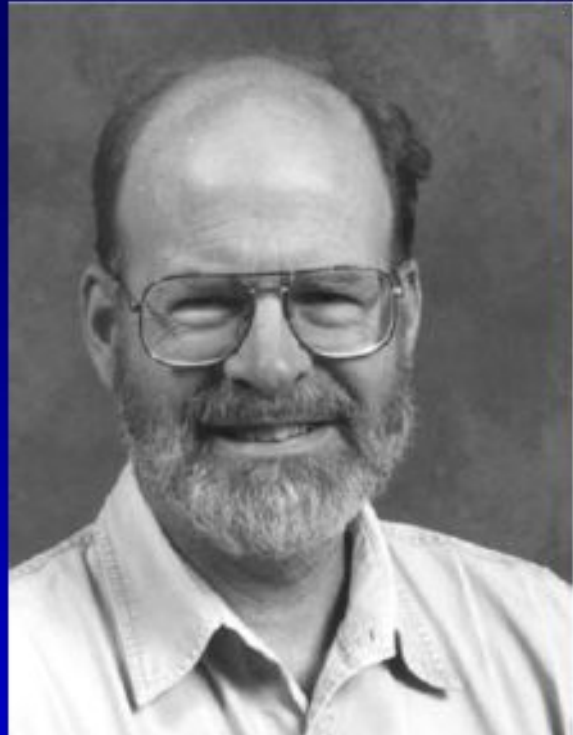


$9.2-31.7 \cdot 10^{29}$



ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ: свойства

- Врожденный иммунитет
 - Иммунологическая подсистема из клеток и механизмов первой линии защиты от инфекции неспецифическим путем.
 - Быстрая и Ag-независимая.
 - Все классы растений и животных.



Charles Janeway

Janeway CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1989; 54, Part 1:1-13.

Неинфекционное свое / инфекционное чужое (Charles Janeway)

- Восприятие ЧУЖОГО генетического материала при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs)

PAMPs взаимодействуют с pattern-recognition receptors (PRRs) на клетках врожденного иммунитета

PAMPs служат маркером инфекционного чужого для запуска защитной реакции

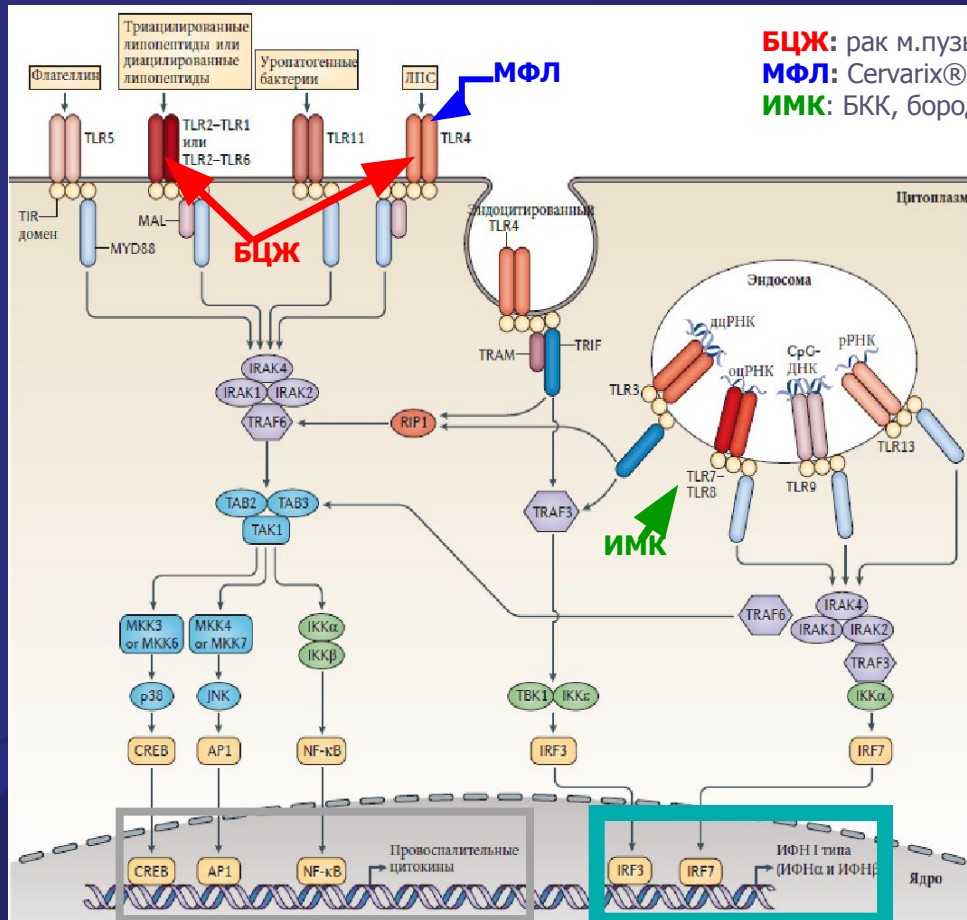
После распознавания PAMPs происходит запуск защитной реакции со стороны адаптивного иммунитета путем его информирования о внешнем вторжении

Неинфекционное свое / инфекционное чужое (Charles Janeway)

Врожденный и адаптивный иммунитет

Свойство	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Рецепторы	Кодируются в геноме Без перегруппировок	Кодируются в сегментах генов Перегруппировки обязательны
Распределение	Неклональное Все клетки не отличаются	Клональное Все клетки отличаются
Распознавание	Консервативные молекулярные структуры (паттерны) (LPS, LTA, маннаны, гликаны)	Детали молекулярной структуры (белки, пептиды, у/в)
Распознавание свой/чужой	отлично: отбор в ходе эволюции	плохо: отбор в отдельных соматических клетках
Начало действия	Немедленно	Замедленно
Ответ	Ко-стимуляция Цитокины (IL-1 β , IL-6) Хемокины (IL-8)	Клональная экспансия/анергия IL-2 Эффекторные цитокины: (IL-4, IFN γ)

TLR лиганды



Цитокины: сокращения:

Tumor necrosis factor (TNF)

- TNF- α (cachectin)
- TNF- β (lymphotoxin)

■ Interferons (IFNs)

- IFN α and IFN β
- IFN γ
- IFN λ

Цитокины: сокращения:

Transforming growth factor:

- Transforming growth factor- α – TGF- α
- Transforming growth factor- β – TGF- β

α -chemokines:

- IL-8
- NAP-2 (neutrophil – activating protein -2)
- PF-4 (platelet factor 4)

Цитокины: сокращения: колоние-стимулирующие факторы

- G-CSF – granulocyte colony stimulating factor
- GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor
- M-CSF – macrophage colony stimulating factor
- Multi-CSF = IL-3

Цитокины: сокращения: факторы роста

- **aFGF – acidic fibroblast growth factor**
- **bFGF – basic fibroblast growth factor**
- **EGF – epidermal growth factor**
- **NGF – nerve growth factor**
- **PDGF – platelet - derived growth factor**
- **VEGF – vascular endothelial growth factor**

Классификация цитокинов: эффекты

1. Интерлейкины (IL-1 ÷ IL- 38) – между лейкоцитами.
2. TNF – цитокины с цитотоксичностью и регуляцией.
3. IFNs – противовирусные цитокины:
Type I – IFN- α , β etc.
Type II – IFN- γ
Type III – IFN- λ

Классификация цитокинов: эффекты

4. Ростовые факторы стволовых клеток (IL-3, IL-7, IL-11, erythropoietin, thrombopoietin, colony stimulating factor (CSF): GM-CSF, G-CSF, M-CSF.
5. Хемокины (CC, CXС (IL-8), CX3С, С), хемотаксис.
6. Ростовые факторы – рост и дифференцировка клеток.

Классификация цитокинов: эффекты на воспаление

- Противовоспалительные – г.о. из Т клеток, уменьшают амплитуду воспаления:
 - IL-4, IL-10, TGF β etc.
- Провоспалительные – г.о. из активированных макрофагов, уменьшают амплитуду воспаления.

1. Цитокины врожденного иммунитета

- Миелоидные клетки.
- PAMPs распознаются через PRRs и запускают сигналы на активацию экспрессии провоспалительных цитокинов и ИФН I типа.

Классификация цитокинов в зависимости от воспаления

- Провоспалительные цитокины (IL-1, 6, TNF- α , IL-17, IL-18) – усиление воспаления.
-
- Местно:
 - Типичные признаки воспаления: отек, покраснение, боль;
 - Быстро: усиление адгезии и привлечения активированных клеток в очаг воспаления из крови.
- Системно:
 - Воздействие на все клетки тела для поддержания гомеостаза.

Суперсемейство IL-10 цитокинов

Name	Chromosome location (human)	Structure	Receptor		Major cellular sources	Cellular targets	Key functions
			α chain	β chain			
IL-10	1q32	Dimer	IL-10R1	IL-10R2	Leukocytes	Leukocytes	Immune repression
IL-19		Monomer	IL-20R1	IL-20R2	Myeloid cells, epithelial cells		
IL-20		Monomer	IL-20R1/IL-22R		Myeloid cells, epithelial cells		
IL-24		Monomer			Myeloid cells, epithelial cells Th2 cells		
IL-22	12q16	Monomer	IL-22R	IL-10R2	T cells, NK cells, NKT cells, LTi cells		
IL-26		Dimer?	IL-20R1				
IL-28A	19q13	Monomer	IL-28R		Leukocytes, epithelial cells	Epithelial cells, leukocytes?	Antiviral responses
IL-28B		Monomer					
IL-29		Monomer					

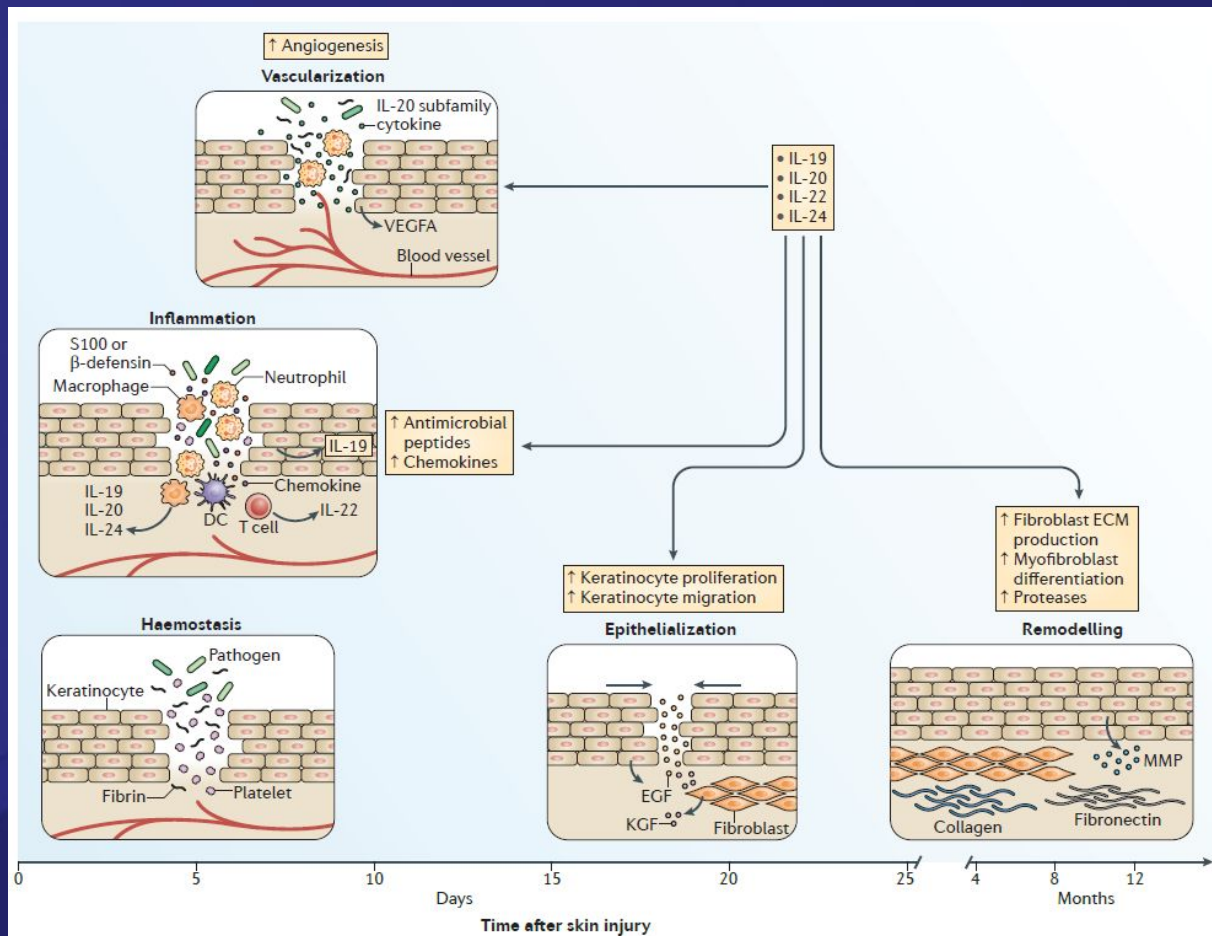
[Ouyang et al., Annu Rev Immunol., 2011]

Суперсемейство IL-10 цитокинов

IL-20 subfamily cytokine	Cellular sources	Inducers of expression	Cellular targets
IL-19	<ul style="list-style-type: none"> • Monocytes • Keratinocytes • Macrophages • Fibroblasts • B cells • Airway epithelial cells 	<ul style="list-style-type: none"> • GM-CSF • IL-1β • IL-4 • IL-13 • IL-17 • IL-22 • KGF • LPS 	<ul style="list-style-type: none"> • Keratinocytes • Fibroblasts • Monocytes • CD8⁺ T cells • Renal tubular epithelial cells
IL-20	<ul style="list-style-type: none"> • Monocytes • Granulocytes • Keratinocytes • DCs • Fibroblasts 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1β • IL-17 • IL-22 • LPS • TNF 	<ul style="list-style-type: none"> • Keratinocytes • Endothelial cells • Adipocytes
IL-22	<ul style="list-style-type: none"> • TH17 cells • ILC3s • CD8⁺ T cells • $\gamma\delta$ T cells • NK cells • Myeloid cells • Fibroblasts 	<ul style="list-style-type: none"> • AHR • IL-1β • IL-6 • IL-23 • Notch 	<ul style="list-style-type: none"> • Keratinocytes • Fibroblasts • Mucosal epithelial cells • Hepatocytes • Acinar cells • Adipocytes
IL-24	<ul style="list-style-type: none"> • Monocytes • Endothelial cells • Melanocytes • TH2 cells • Colonic subepithelial myofibroblasts 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1β • IL-17 • IL-22 • LPS 	<ul style="list-style-type: none"> • Keratinocytes • Adipocytes
IL-26	<ul style="list-style-type: none"> • TH17 cells • NK cells • Fibroblasts • Macrophages 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-1β • IL-23 	Monocytes

[Rutz et al., Nat Rev Immunol., 2014]

Суперсемейство IL-10 цитокинов



[Ouyang et al., Annu Rev Immunol., 2011]

Суперсемейство IL-1 цитокинов

Table 1. Overview of IL-1 Family Members, Their (Co)-receptors, Inhibitory Ligands plus Receptors, and Main Functions

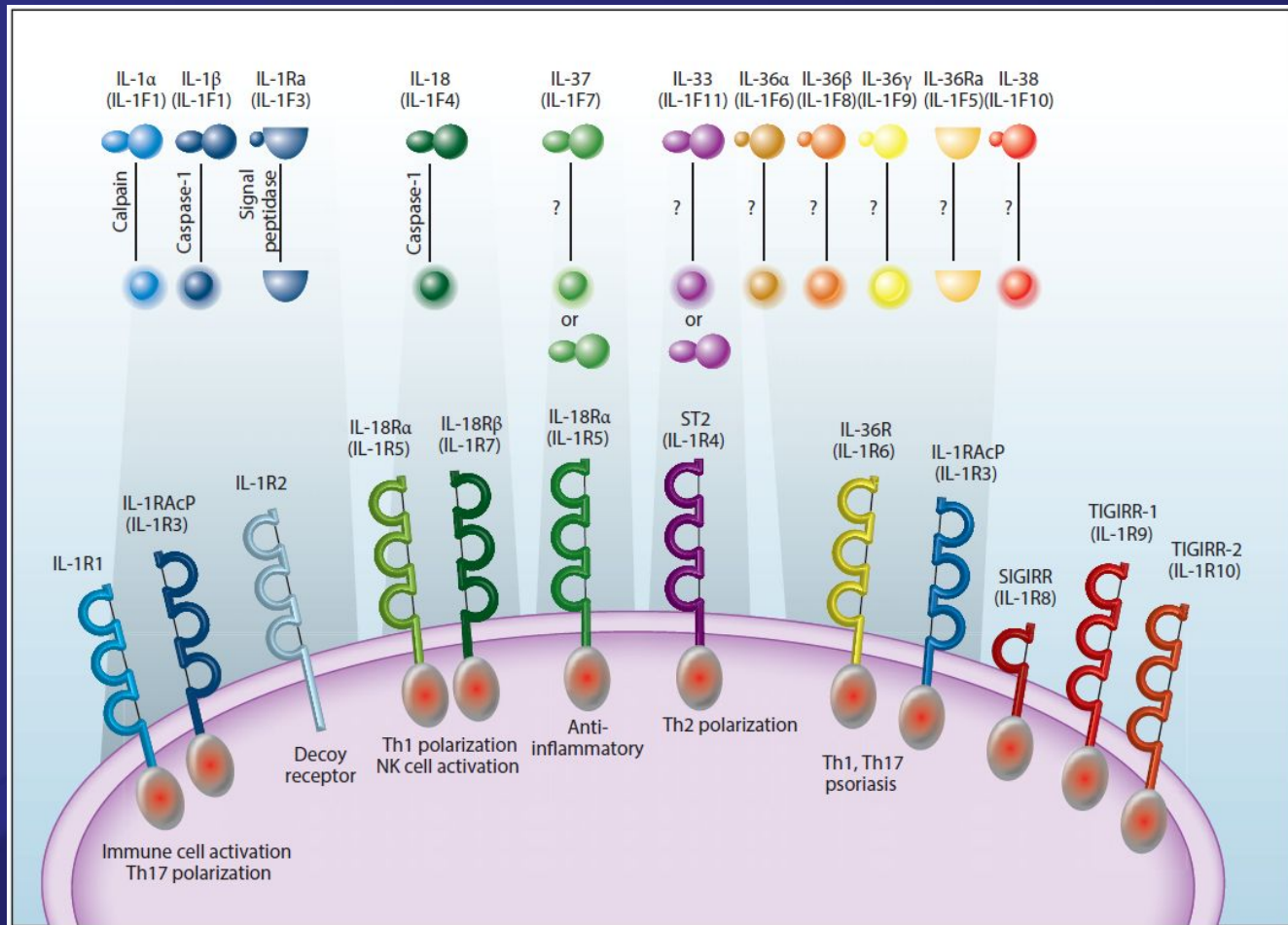
Cytokine	Alternative Name	Receptor	Co-receptor	Inhibitory Ligands and Receptors	Main Function
IL-1 α	IL-1F1	IL-1R1	IL-1RAcP	IL-1RA, IL-1R2	pro-inflammatory
IL-1 β	IL-1F2	IL-1R1	IL-1RAcP	IL-1RA, IL-1R2	pro-inflammatory
IL-18	IL-1F4	IL-18R α	IL-18R β	IL-18BP	pro-inflammatory
IL-33	IL-1F11	ST2 (IL-1RL1)	IL-1RAcP	sST2	pro-inflammatory
IL-36 α	IL-1F6	IL-36R (IL-1Rrp2)	IL-1RAcP	IL-36RA	pro-inflammatory
IL-36 β	IL-1F8				
IL-36 γ	IL-1F9				
IL-37	IL-1F7	IL-18R α	SIGIRR (TIR8, IL-1R8)	unknown	anti-inflammatory
IL-38	IL-1F10	IL-36R (IL-1Rrp2)	–	unknown	anti-inflammatory
IL-1RA	IL-1F3	IL-1R1	–	NA	IL-1R antagonist
IL-36RA	IL-1F5	IL-36R	–	NA	IL-36R antagonist

Abbreviation is as follows: NA, not applicable.

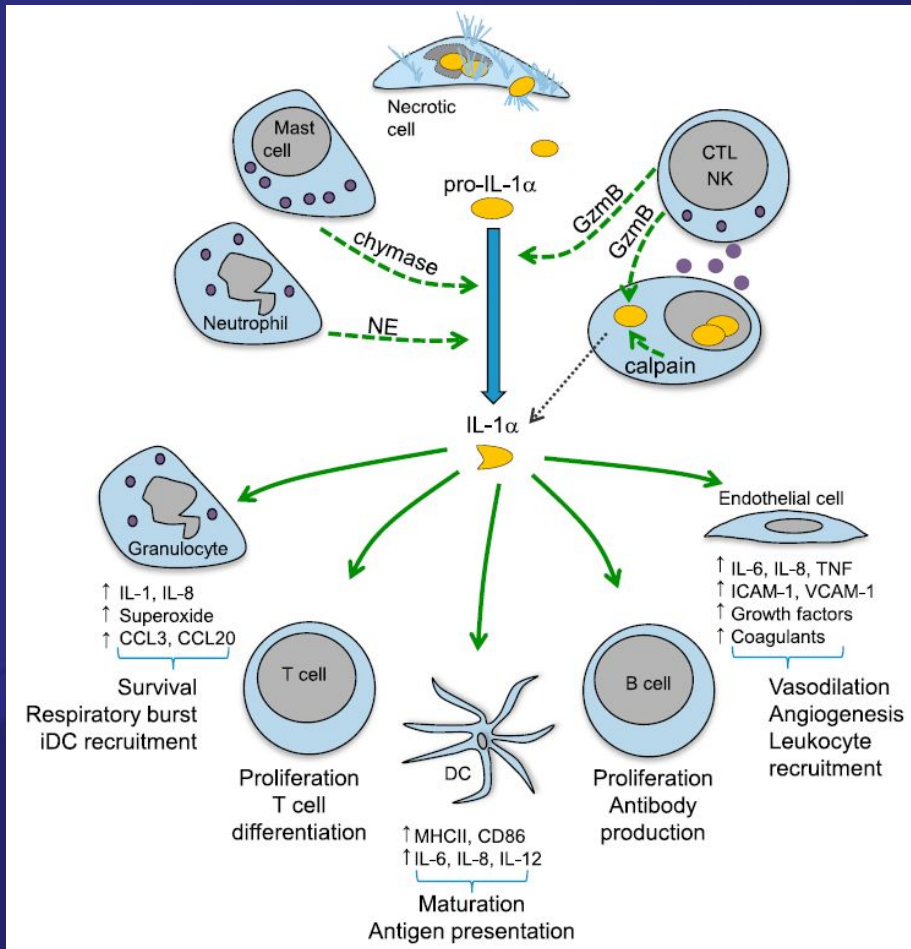
IL-1R1, type 1 IL-1 receptor;
 IL-1Ra, IL-1 receptor antagonist;
 IL-1RAcP, IL-1 receptor accessory protein;
 IL-36Ra, IL-36 receptor antagonist;
 SIGIRR, single immunoglobulin interleukin-1 receptor related protein;
 TIGIRR, three immunoglobulin domain-containing IL-1 receptor-related.

[Netea et al., Annu Rev Immunol., 2015]

Суперсемейство IL-1 цитокинов



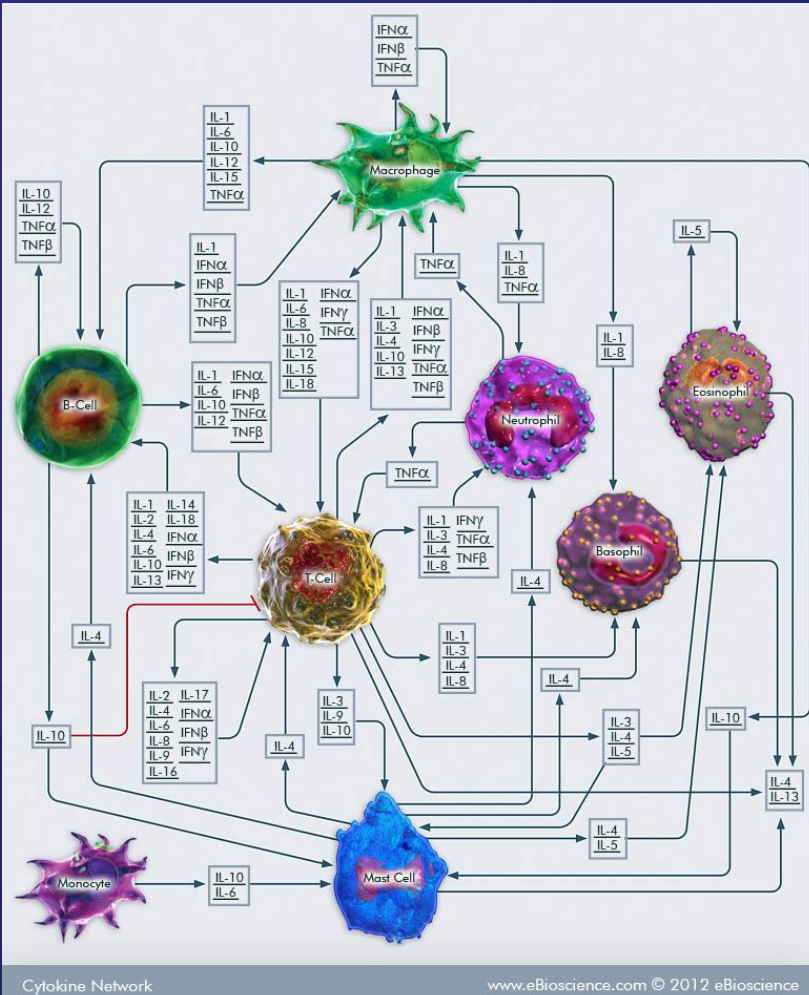
IL-1: АКТИВНОСТЬ



Классификация цитокинов: тип рецептора

1. **Interleukin receptors (IL-2,3,4,5,7,11,15 etc.).**
2. **Ig-superfamily receptors (IL-1R, M-CSF-R, stem cell factor receptor).**
3. **TNF-receptor family (death domain).**
4. **IL-10 and IFN receptor family.**
5. **Chemokine receptors.**

ЦИТОКИНОВАЯ СЕТЬ



Cytokine Network

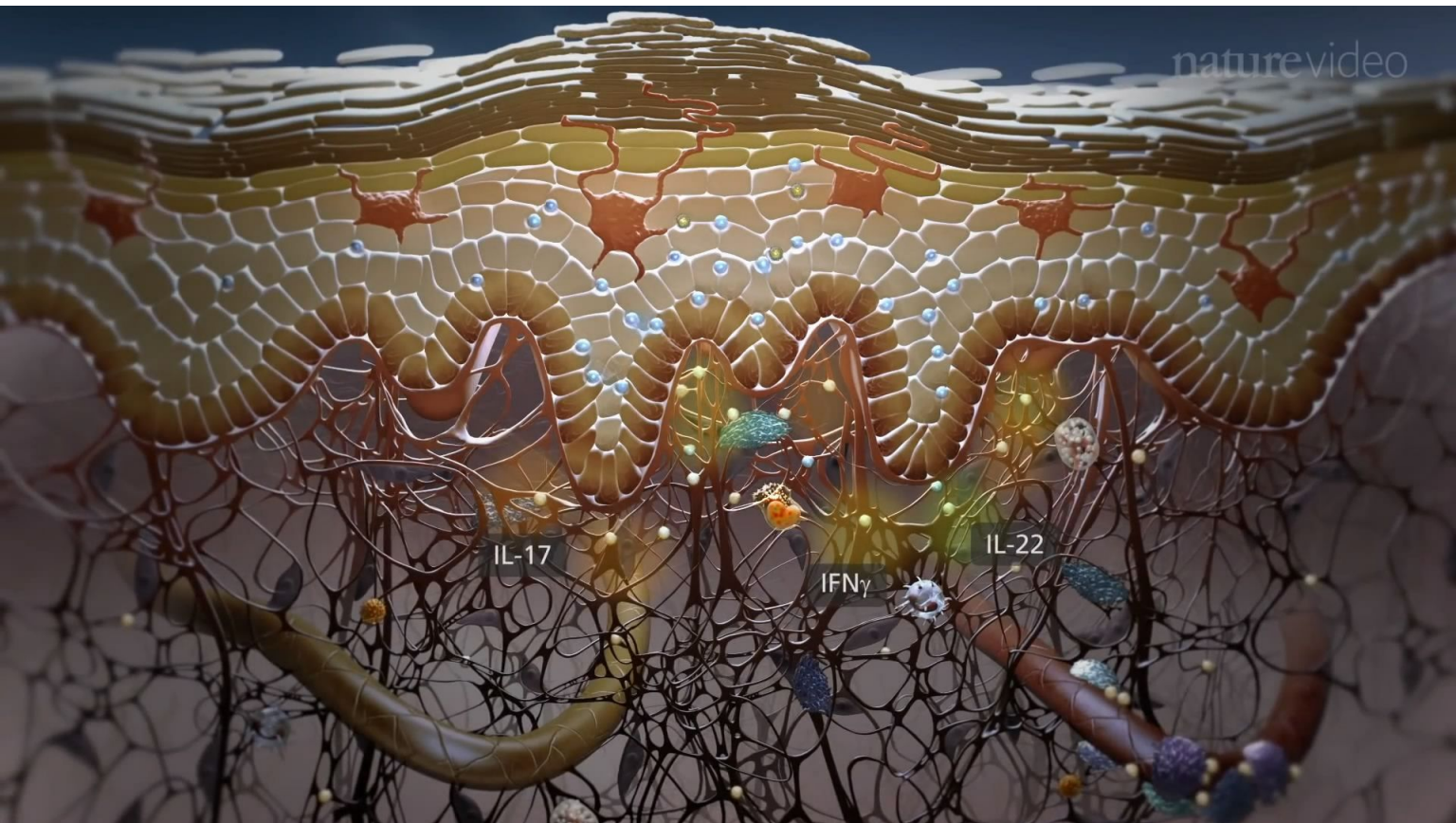
www.eBioscience.com © 2012 eBioscience

<http://www.ebioscience.com/resources/pathways/cytokine-network.htm>

ПСОРИАЗ

- Хроническое аутоиммунное заболевание кожи
- Красные зудящие бляшки
- Общая заболеваемость: 2–4% взрослого населения, макс. у европеоидов Caucasian descent.

ПСОРИАЗ



ПСОРИАЗ

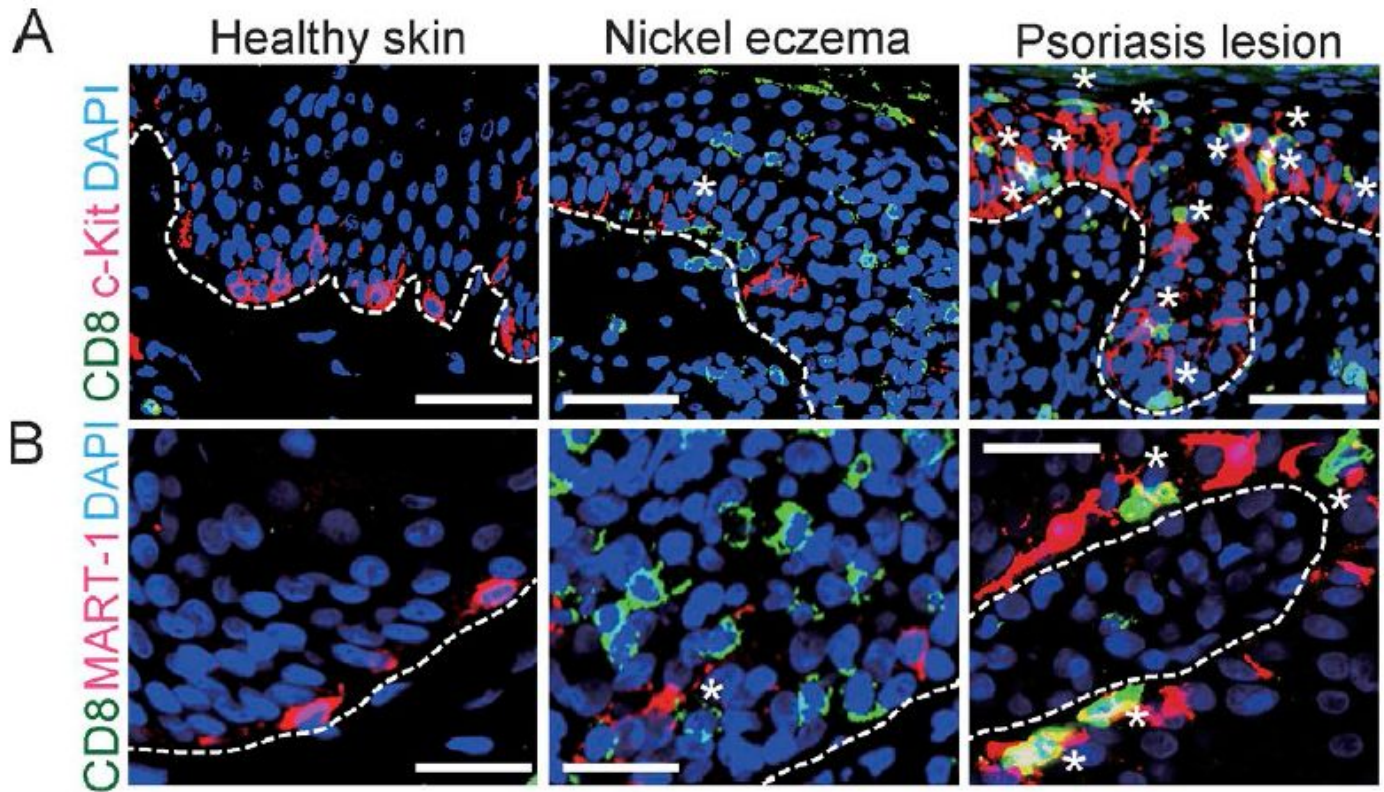
- **HLA-C*06:02:**

- 60% пациентов
- ↑ риск псориаза в 9-23 раз
- Раннее начало, тяжелое течение

- **V α 3S1/V β 13S1 TCR :**

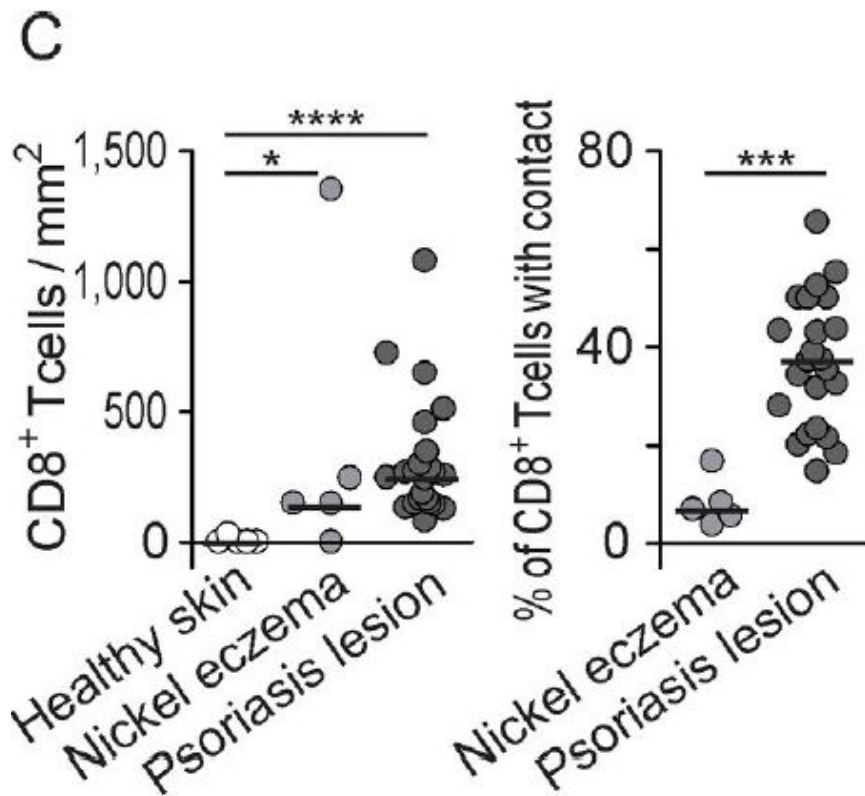
- Найден в эпидермальном клоне CD8⁺ Т клеток

ПСОРИАЗ

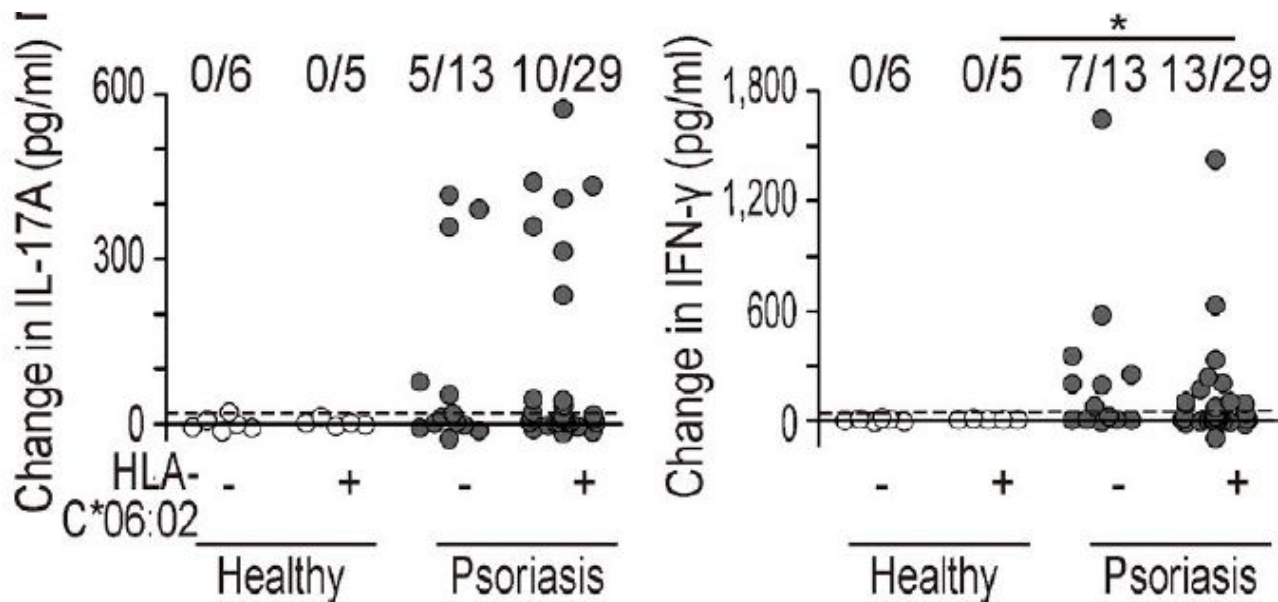


Asterisks designate CD8⁺T cells contacting melanocytes.

ПСОРИАЗ



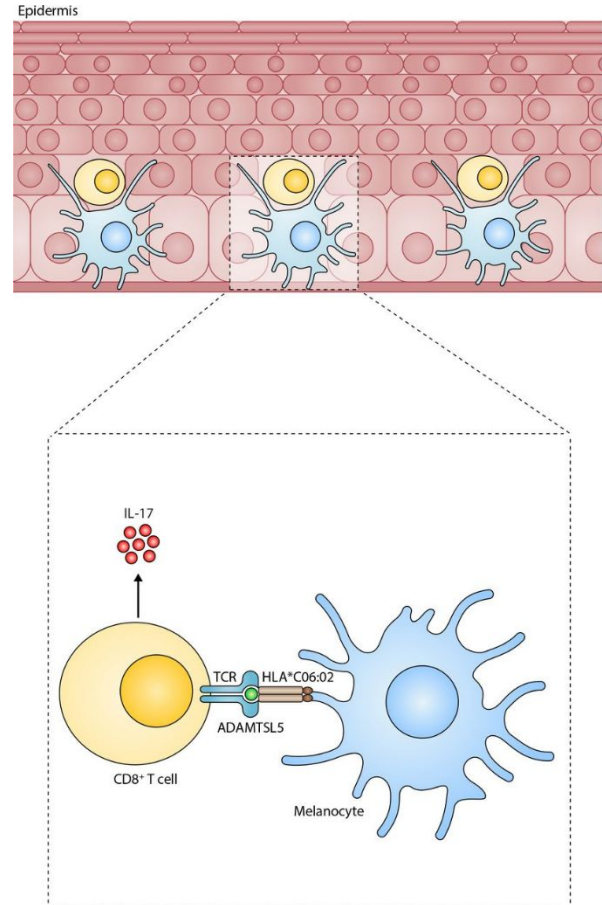
ПСОРИАЗ



ПСОРИАЗ

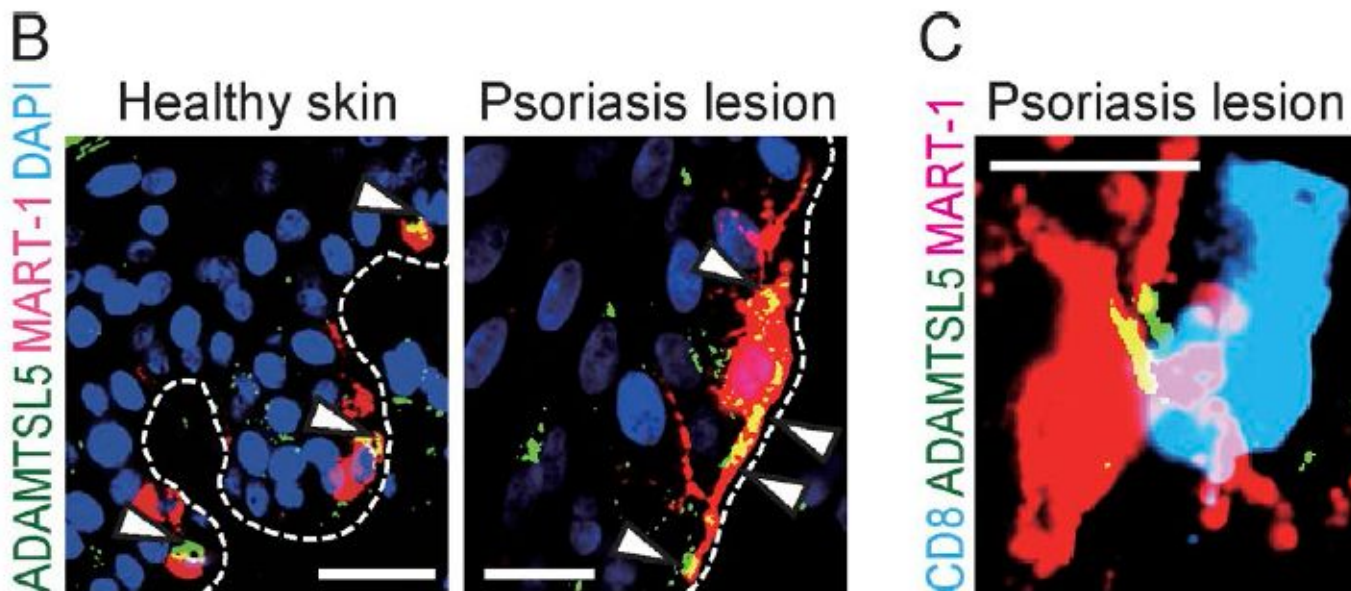
ADAMTS-like protein 5

A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTS)



[Krueger, J Exp Med. 2015]

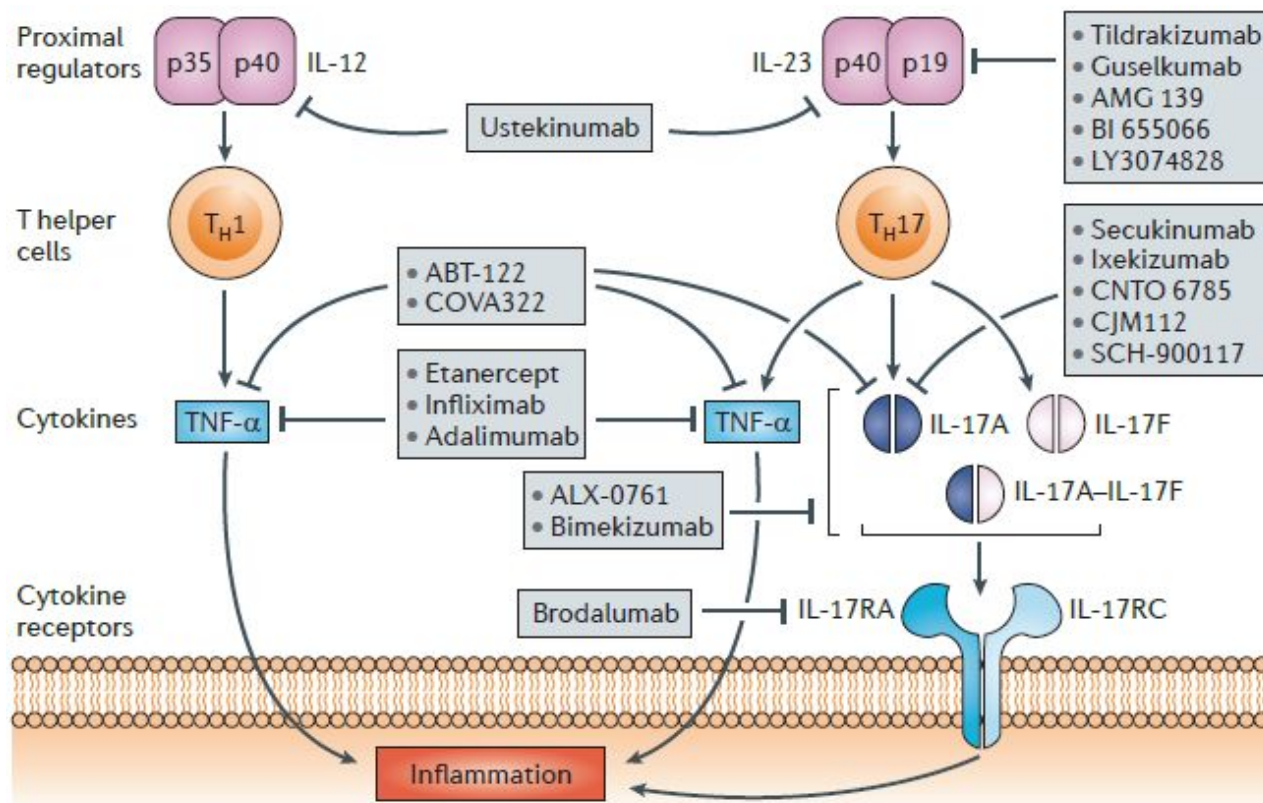
ПСОРИАЗ: АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ



ADAMTS-like protein 5

A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTS)

ПСОРИАЗ: АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

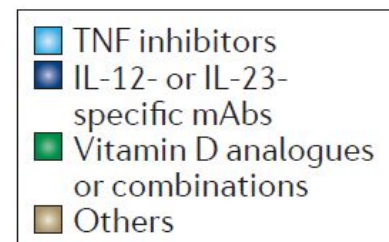
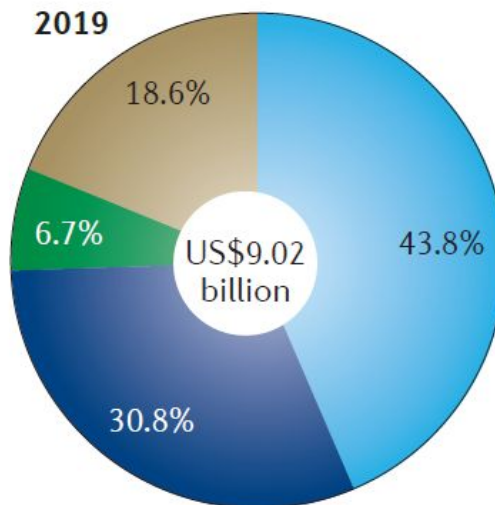
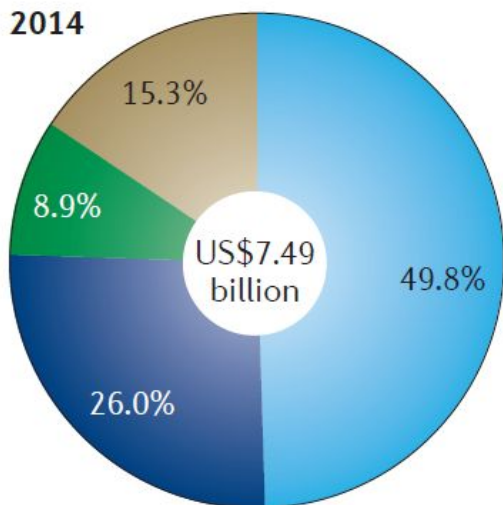


ПСОРИАЗ: АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

Table 1 | Key drug candidates targeting the IL-17-T_H17 pathway*

Name	Manufacturer	Target	Formulation	Psoriasis	Psoriatic arthritis	Rheumatoid arthritis	Other inflammatory diseases
Ustekinumab	Janssen	IL-12-p40 and IL-23-p40	Fully human mAb	Marketed	Marketed	Phase II	Crohn's disease (Phase III)
Secukinumab	Novartis	IL-17A	Fully human mAb	Pre-registration	Phase III	Phase III	Ankylosing spondylitis (Phase III), asthma (Phase II) and multiple sclerosis (Phase II)
Ixekizumab	Eli Lilly	IL-17A	Humanized mAb	Phase III	Phase III	Phase II	–
Brodalumab	Amgen/ AstraZeneca	IL-17RA	Fully human mAb	Phase III	Phase III	–	Asthma (Phase II)
Tildrakizumab	Merck/ Sun Pharma	IL-23-p19	Fully human mAb	Phase III	–	–	–
Guselkumab	Janssen	IL-23-p19	Fully human mAb	Phase III	–	Phase II	–
ABT-122	AbbVie	IL-17A and TNF-α	Dual-variable-domain immunoglobulin	–	–	Phase II	–
AMG 139	AstraZeneca/ Amgen	IL-23-p19	Fully human mAb	Phase I	–	–	Crohn's disease (Phase II)
BI 655066	Boehringer Ingelheim	IL-23-p19	Humanized mAb	Phase II	–	–	Ankylosing spondylitis (Phase II) and Crohn's disease (Phase II)
CNTO 6785	Janssen	IL-17A	Fully human mAb	–	–	Phase II	–
CJM112	Novartis	IL-17A	mAb	Phase I/II	–	–	–
COVA322	Janssen/ Covagen	IL-17A and TNF-α	Bispecific antibody fusion protein	Phase I/II	Preclinical	Preclinical	Ankylosing spondylitis (preclinical)
ALX-0761	Merck Serono/ Abylynx	IL-17A and IL-17F	Bispecific half-life-extended nanobody	Phase I	–	–	–
Bimekizumab	UCB	IL-17A and IL-17F	Humanized mAb	Phase I	Phase I	–	–
LY3074828	Eli Lilly	IL-23-p19	Humanized mAb	Phase I	–	–	–
SCH-900117	Merck	IL-17A	Fully human mAb	–	–	Phase I	–

ПСОРИАЗ: АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ



ПСОРИАЗ: АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ



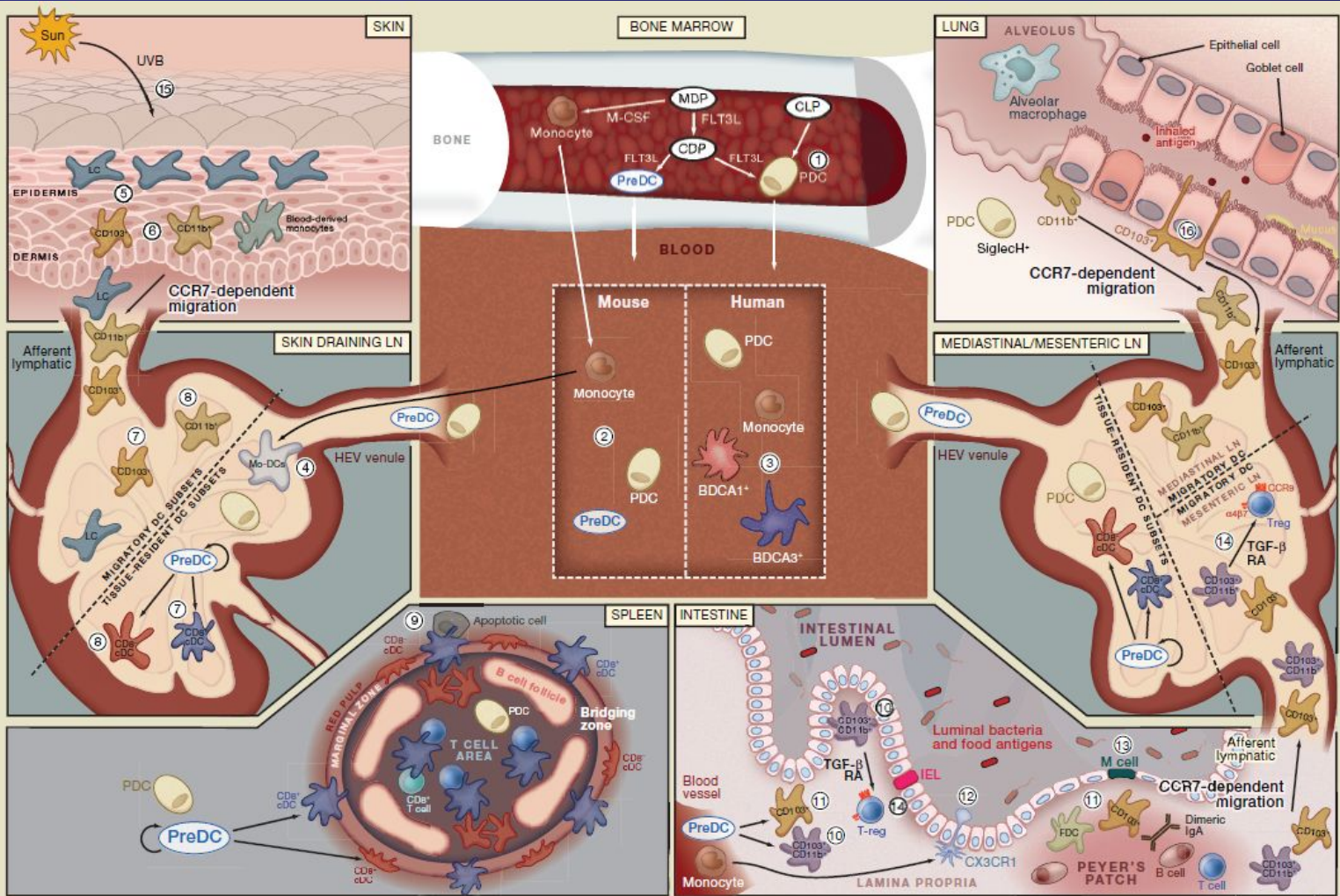
Tildrakizumab: anti-IL-23(p19) mAb, i.v.

[Kopp et al., Nature. 2015]

Антиген-презентирующие клетки

Клетки	Фагоцитоз	Тип клеток	Положение	Экспрессия МНС-II белков
Нефагоцитирующие конститутивные АПК	—	Клетки Лангерганса	Кожа	++
		Интердигитирующие ДК	Лимфоидная система	Стабильно
		Фолликулярные ДК	Лимфоидная система	—
		Микрососудистый эндотелий		++ Стабильно
		Эндотелий синусоидных капилляров	Печень	++ Стабильно
Фагоциты (моноцит-макрофагальный ряд)	+	Моноциты	Кровь	(+) → +++ Индуцировано
		Макрофаги	Ткани	
		Макрофаги маргинальной зоны	Селезенка и л.у.	
		Клетки Купфера	Печень	
		Микроглия	Мозг	
Лимфоциты	—	В и Т клетки	Лимфоидная система, места иммунных реакций	— → ++ Индуцировано
Факультативные АПК	+	Астроциты	Мозг	Индуцировано
	—	Фолликулярные клетки	Щитовидная железа	— → ++ Индуцировано
		Фибробласты	Соединительная ткань	
		Гладкомышечные миоциты	Гладкомышечный слой	

Дендритные клетки



Главный комплекс гистосовместимости I и II класса

- Или антигены лейкоцитов человека (HLA)
 - Хромосома 6, короткое плечо;
- МНС-I: все карициты;
- МНС-II: профессиональные АПК (ДК, В клетки, макрофаги).

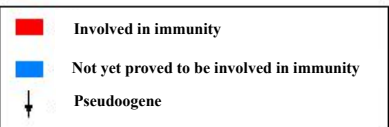
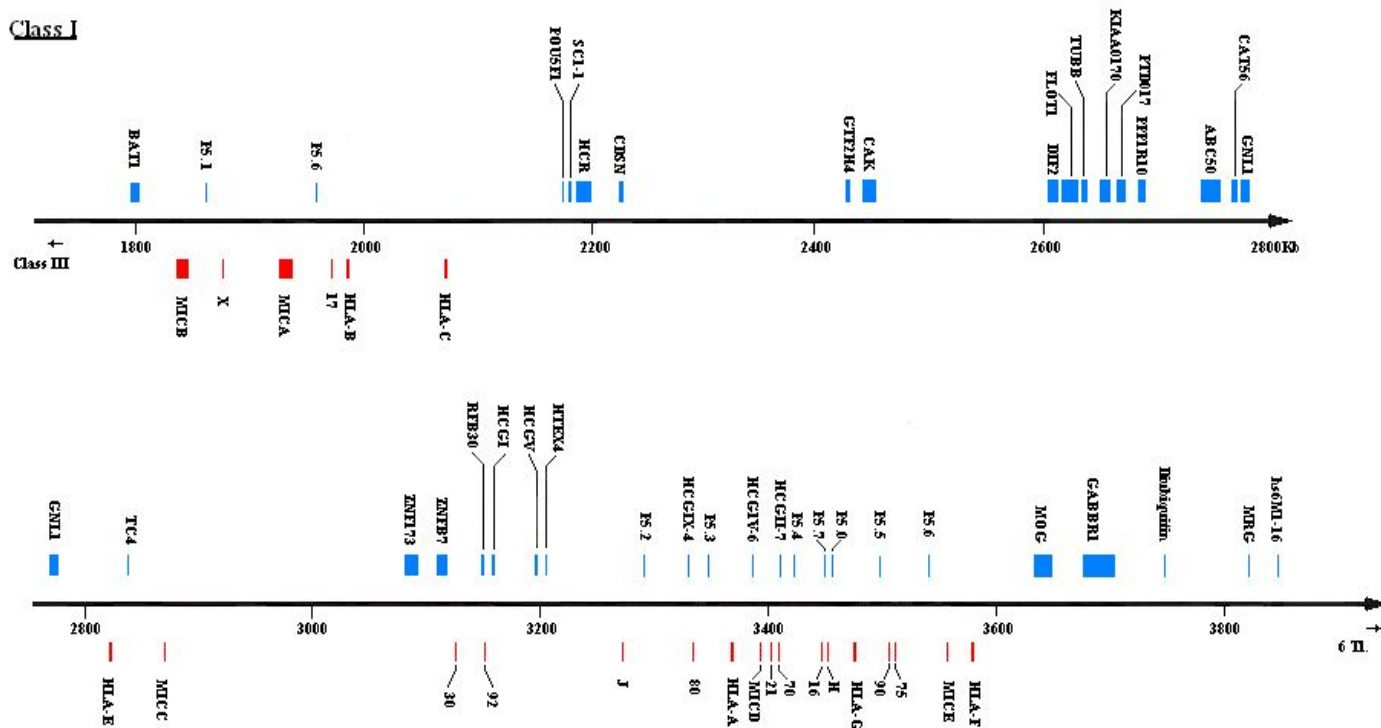
Гены MHC-II человека



Хр.6, короткое плечо

Гены MHC-I человека

Class I

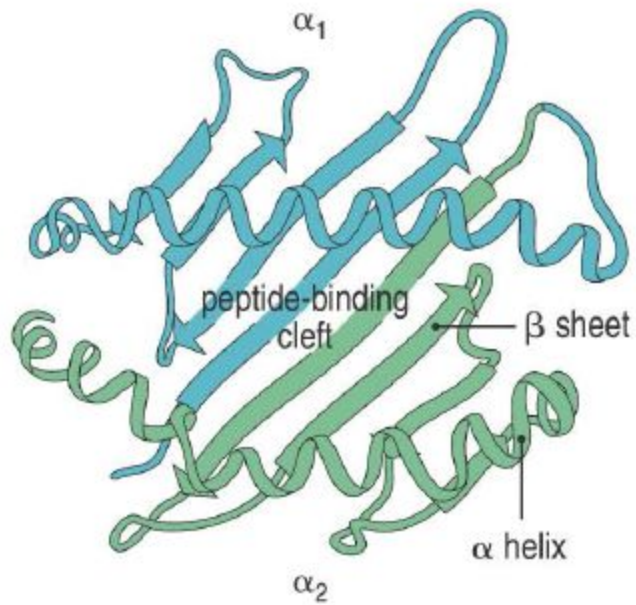


Хр.6, короткое плечо

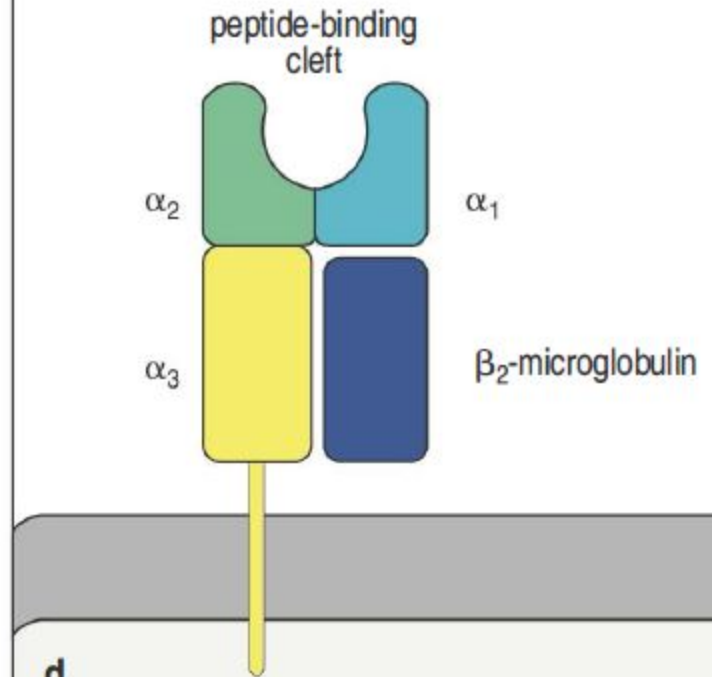
Экзо- и эндогенные антигены

- Эндогенные Аг
 - Презентация МНС-I молекулами
 - Внутриклеточные патогены, аутоАг
- Экзогенные Аг
 - Презентация МНС-II молекулами
 - Захваченные внеклеточные патогены, ВКМ, пр.

Презентация антигенов МНС-I белками

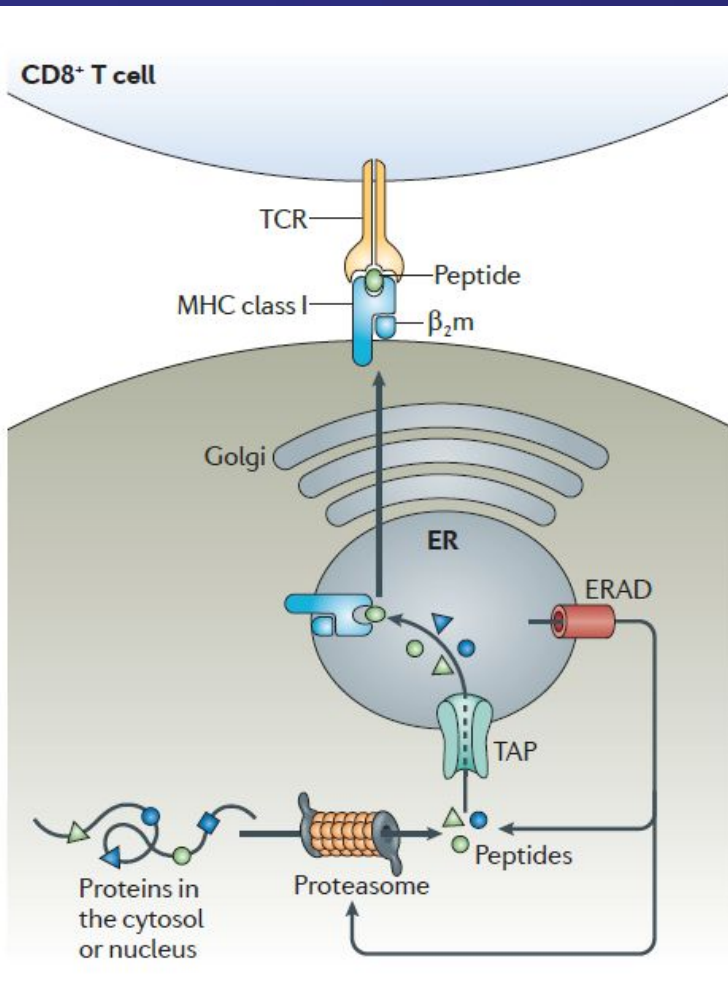


c



d

Презентация антигенов МНС-I белками



TAP – transporter associated with antigen presentation;

ER – endoplasmic reticulum;

β_2m – β_2 -microglobulin;

ERAD – ER-associated protein degradation.

Презентация антигенов МНС-I белками: комплекс нагрузки пептидами (PLC)

- эффективная нагрузка пептидов на МНС-I молекулы.
- TAP / МНС-I / шапероны (тапазин, ERp57, кальретикулин)

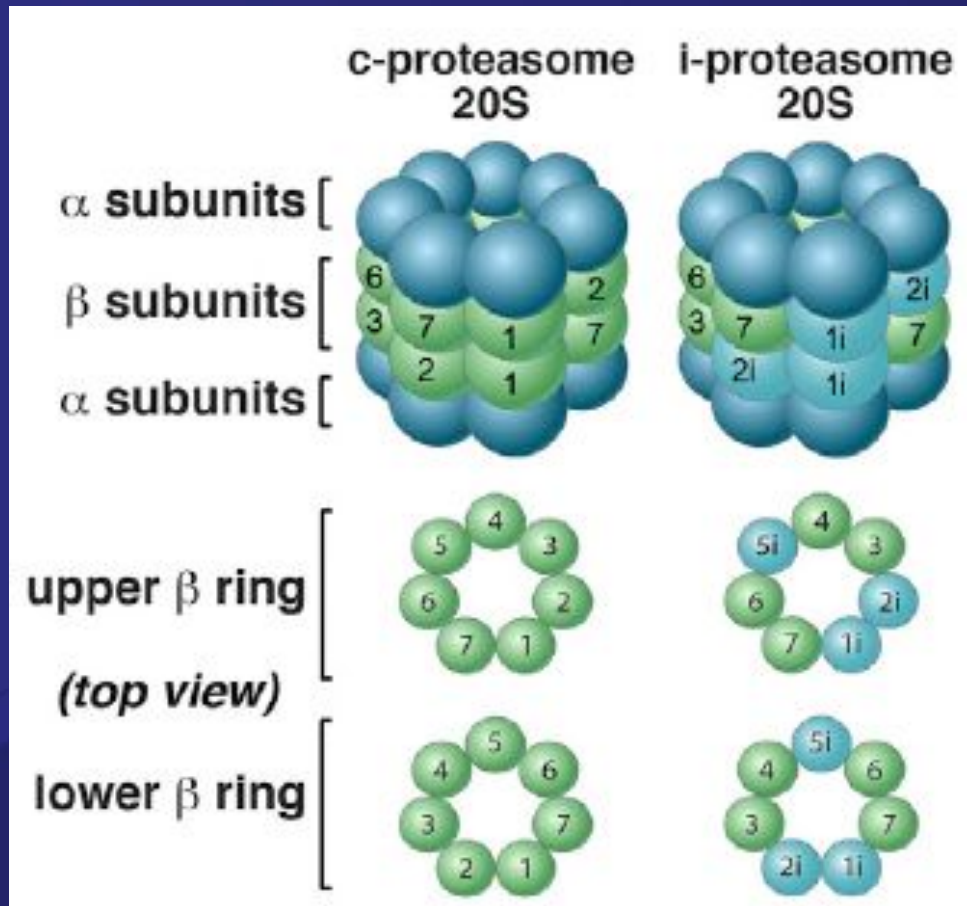
Иммунопротеасома (I-протеасома)

- I-протеасомы максимально представлены в иммунных клетках
- В норме у человека: печень, почки, кишечник: ~30%–50% I-протеасомы
- I-протеасомы продуцируют антигенные эпитопы для презентации МНС-I молекулами
- Роль при разрешении белкового стресса, дифференцировке и заживлении ран

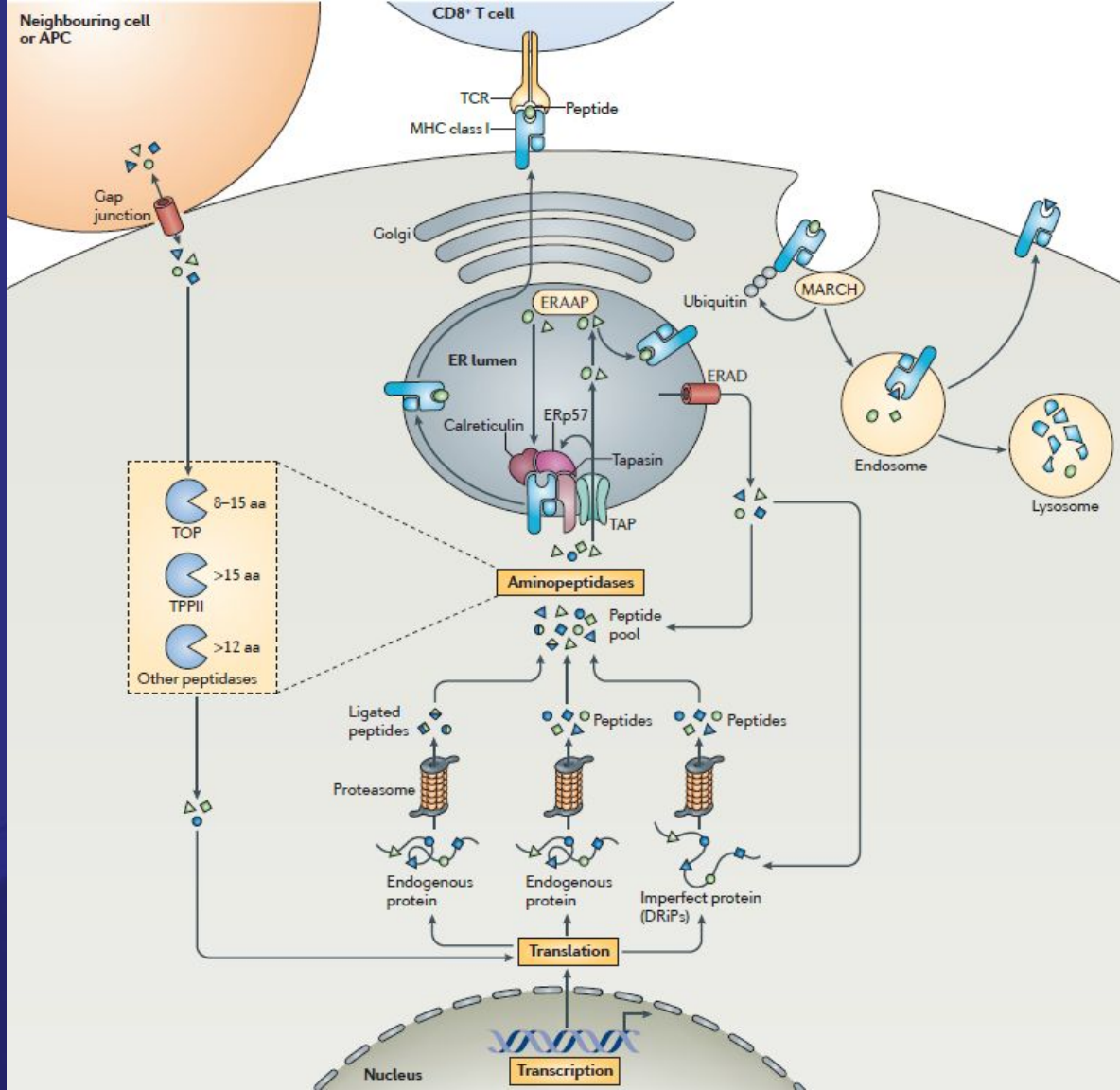
Презентация антигенов МНС-I белками

- **DRiPs: дефектные рибосомальные продукты**
 - Неправильная транскрипция/трансляция,
 - Альтернативная рамка чтения,
 - Сбой в сборке крупных белковых комплексов,
 - Встраивание неправильных а.к. из-за ошибок аминоацил-tРНК синтазы,
 - Нарушение убиквитинирования
- **Посттрансляционный сплайсинг пептидов**
 - 20S протеасомой путем лигирования пептидов
 - Ведет к формированию нео-Аг (опухоль и пр.)

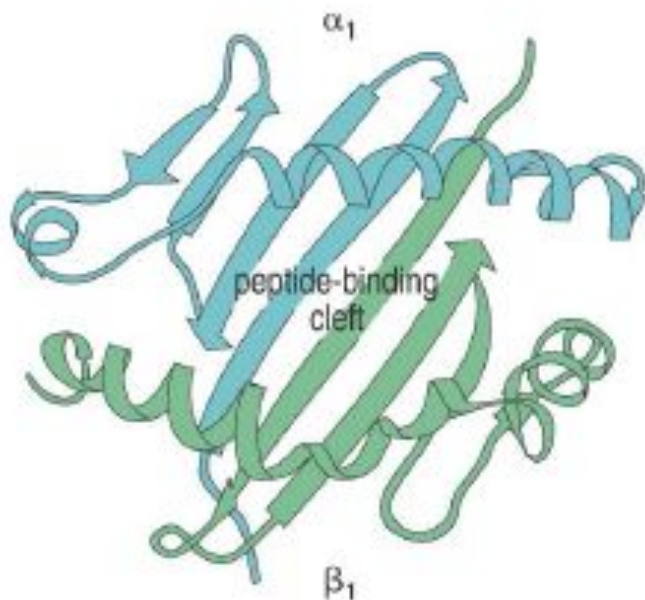
Иммунпротеасома (I-протеасома)



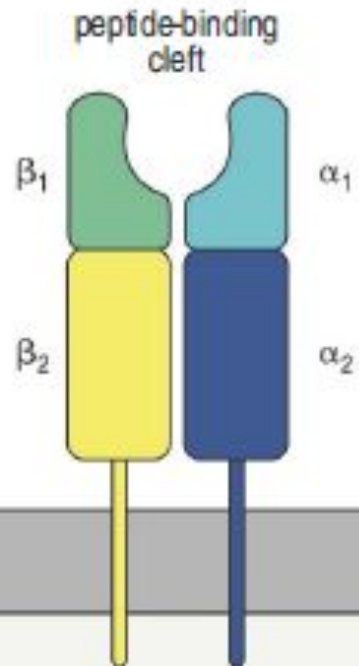
Презентация антигенов МНС-I белками



Презентация антигенов МНС-II белками

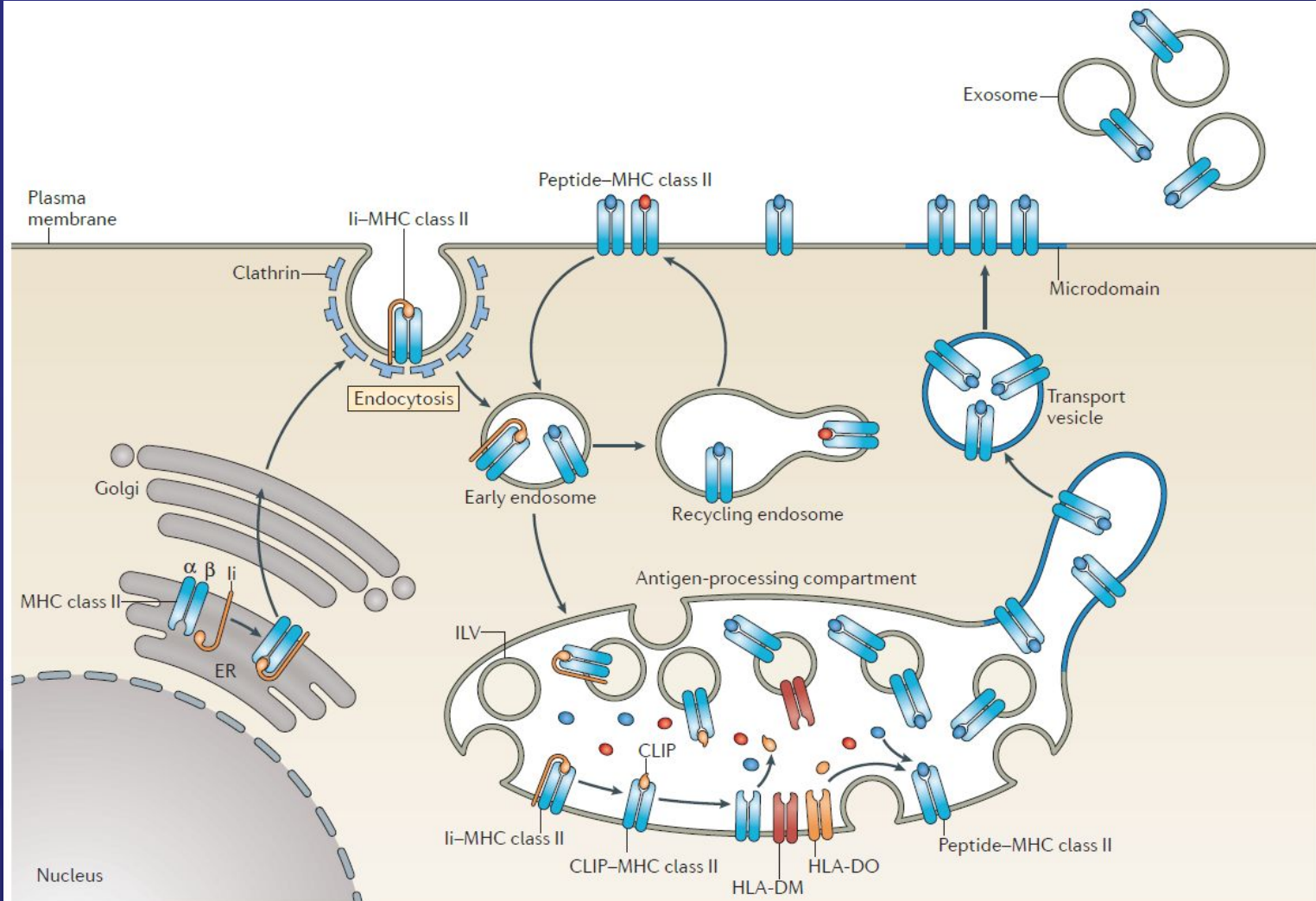


c

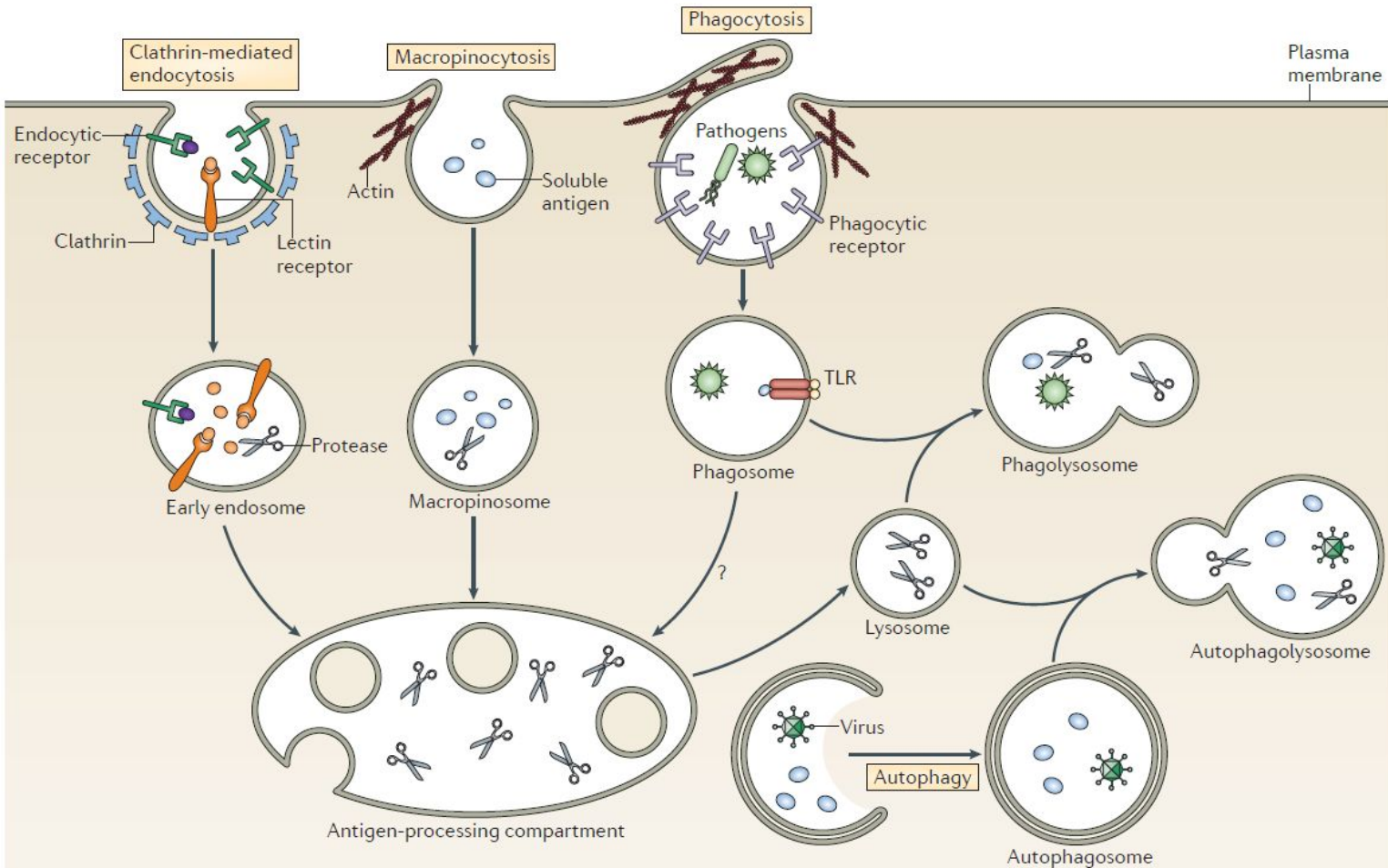


d

Презентация антигенов МНС-II белками

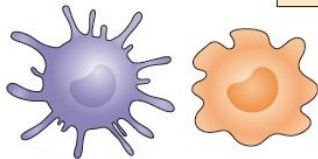


Презентация антигенов МНС-II белками

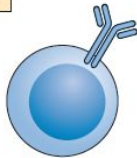


Презентация антигенов МНС-II белками

Professional APCs



DCs and macrophages



B cells

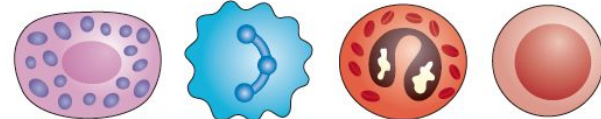
Key features

- Phagocytic
- Express receptors for apoptotic cells, DAMPs and PAMPs
- Localize to tissues
- Localize to T cell zone of lymph nodes following activation (DCs)
- Constitutively express high levels of MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Key features

- Internalize antigens via BCRs
- Constitutively express MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Atypical APCs



Mast cells

Basophils

Eosinophils

ILC3s

Key features

- Inducible expression of MHC class II molecules
- Antigen-presenting functions limited to specific immune environments (especially type 2 immune settings)
- Lack of compelling evidence that they can activate naive CD4⁺ T cells in an antigen-specific manner

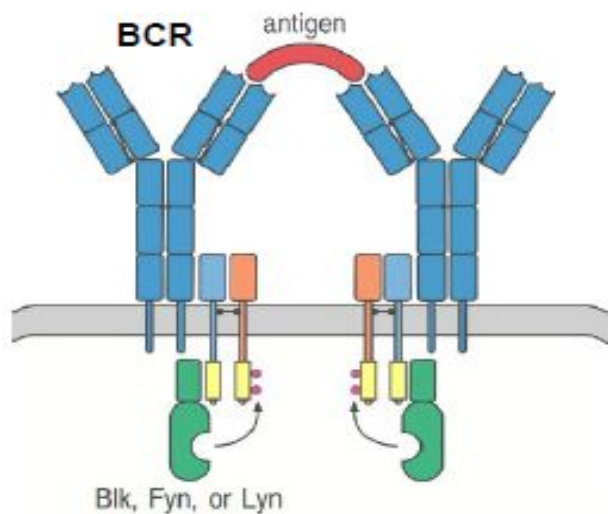
Строение Т рецепторов

- Т клеточный рецептор имеет α и β -цепи (есть альтернативные рецепторы, которые имеют γ и δ цепи- обеспечивают иммунитет слизистых оболочек, первичный ответ при инфекции).
- Каждая α и β цепь в составе Т рецептора имеет:
 - 1 наружный переменный V домен
 - 1 наружный константный C – домен;
 - трансмембранный сегмент;
 - цитоплазматический хвостик (короткий).

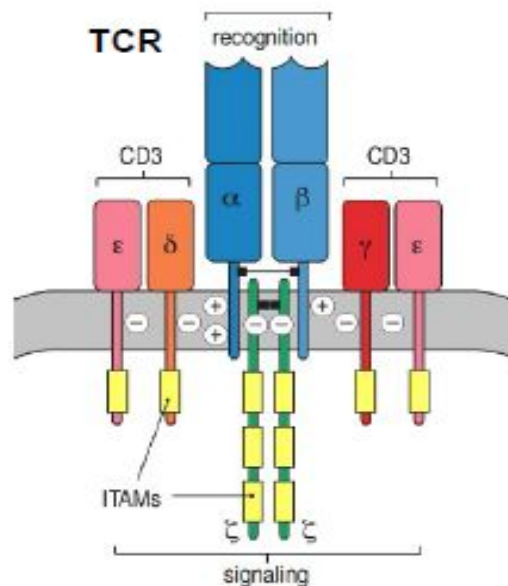
Строение Т рецепторного комплекса

- На клеточной поверхности $\alpha\beta$ -Т клеточный рецептор (или $\gamma\delta$) расположен в непосредственной близости к комплексу, называемому CD3.
- Через комплекс CD3 происходит передача сигнала с Т клеточного рецептора в клетку.

Антигенные рецепторы лимфоцитов



Кластеризацию молекул В-клеточного рецептора обеспечивает связывание с мультивалентным лигандом

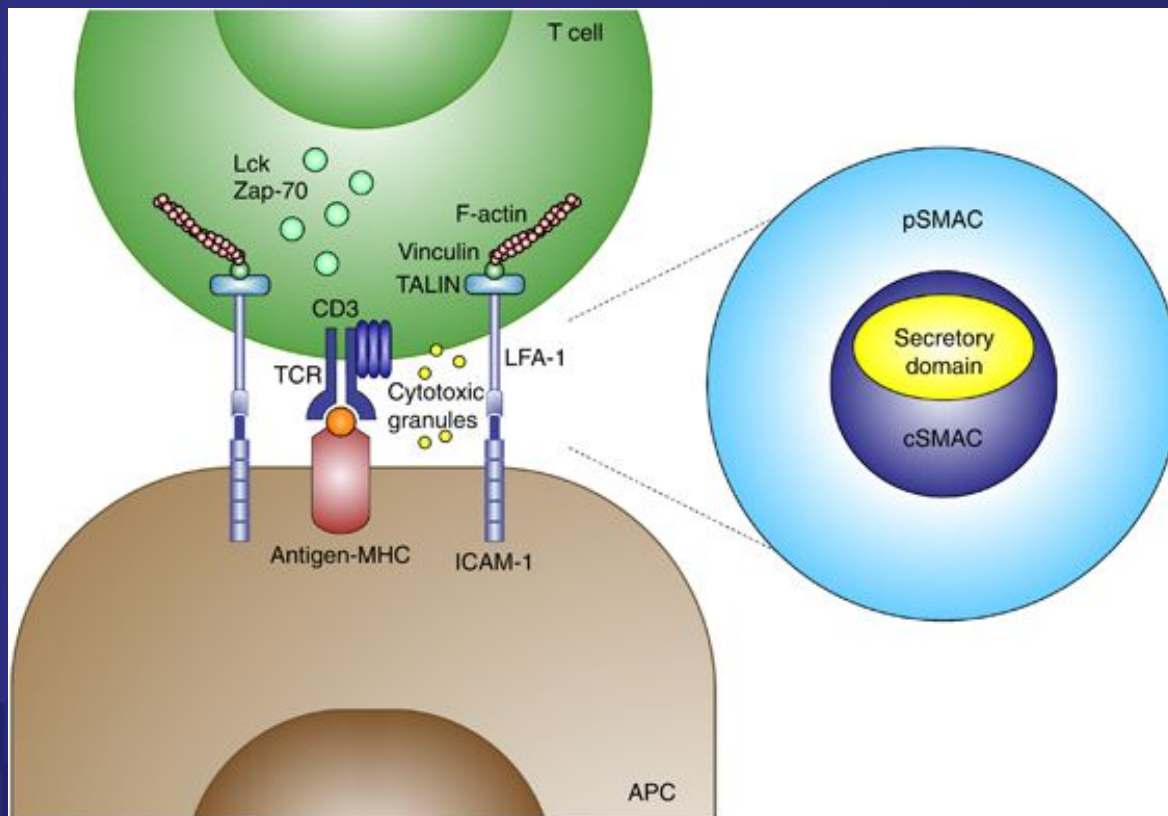


В кластеризации молекул Т-клеточного рецептора важную роль играют заряженные аминокислоты в составе трансмембранных доменов

Заряженные аминокислоты:
отрицательно при pH=7: аспартат, глутамат
положительно при pH=7: лизин, аргинин, гистидин

Иммунологические синапсы (IS)

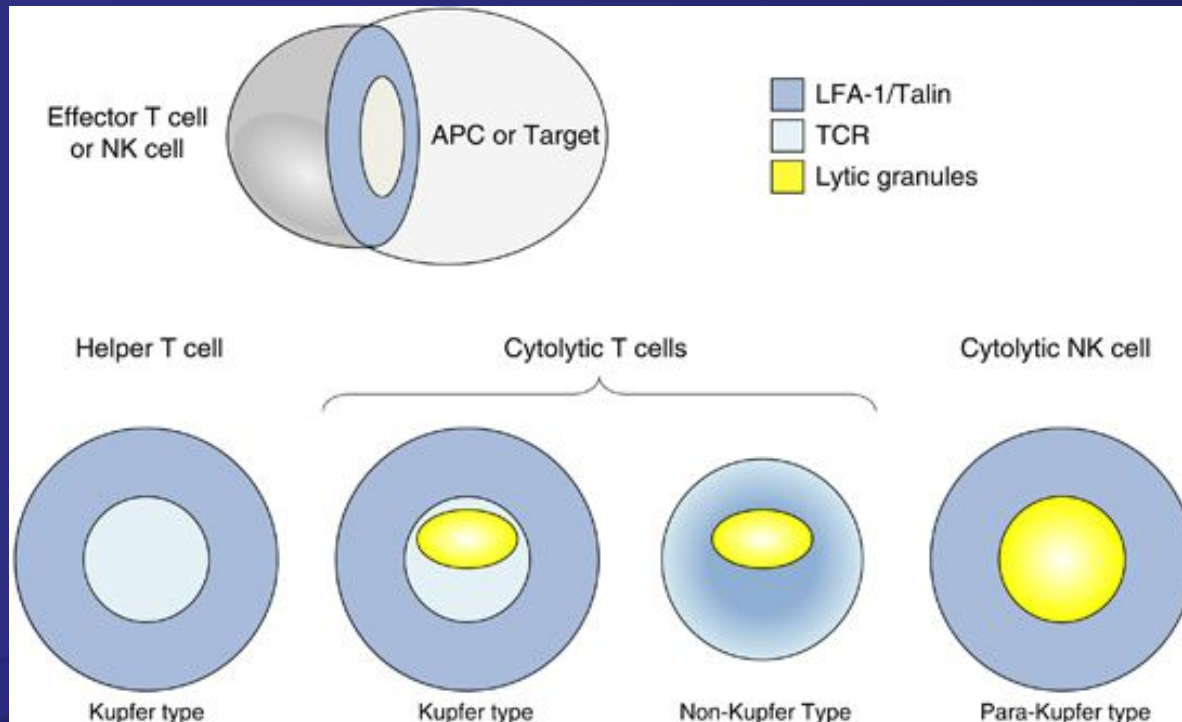
- Участок критического межклеточного взаимодействия между специфической иммунной клеткой и АПК



SMAC

Надмолекулярный кластер активации

Иммунологические синапсы (IS)

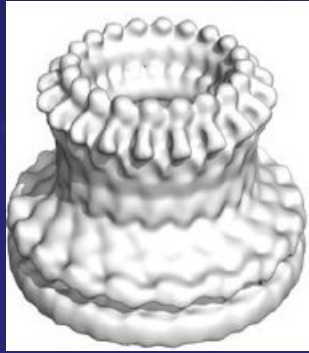
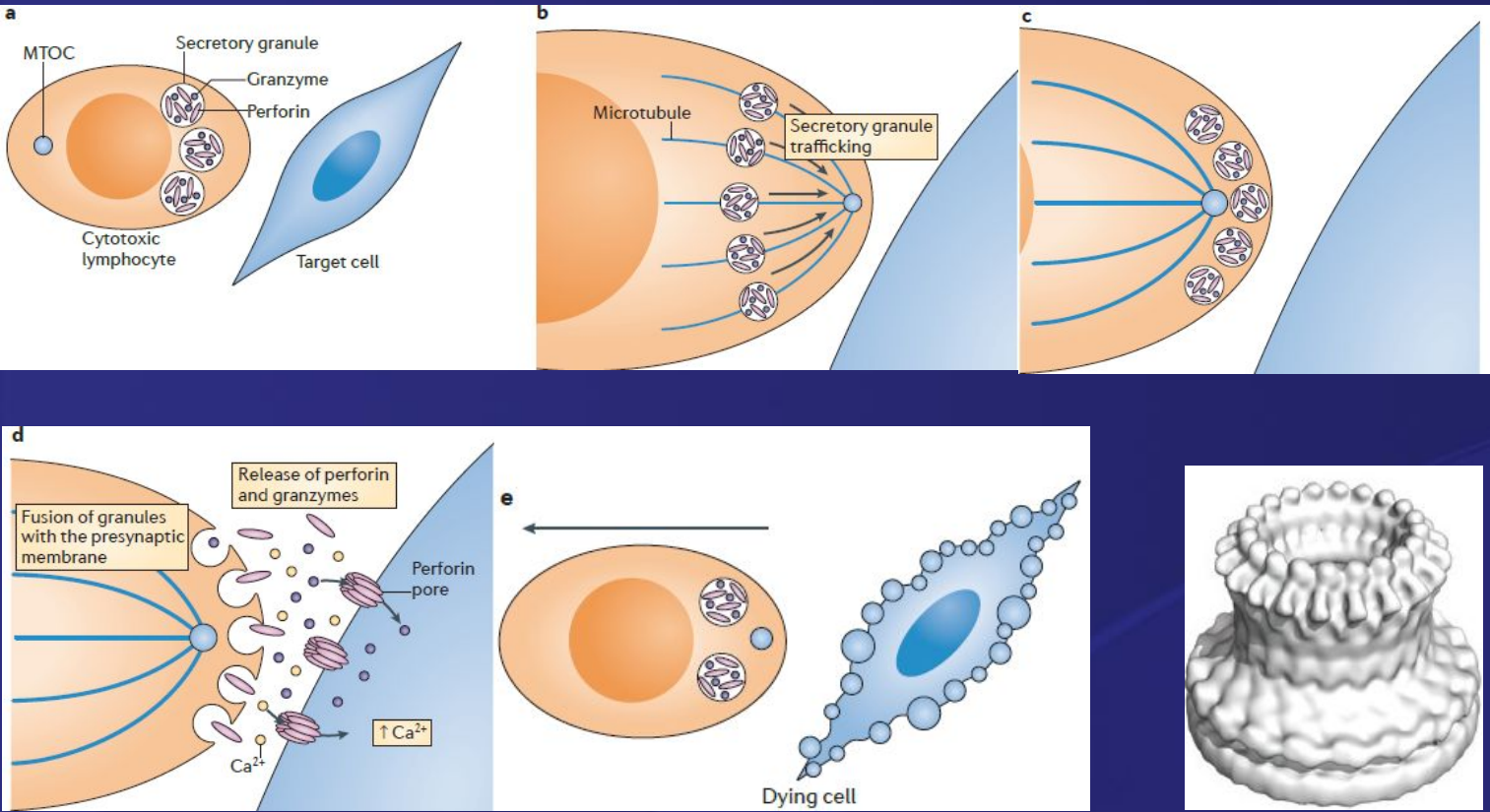


Para-Kupfer
SMAC type
– no TCR

Цитотоксичность CD8 Т клеток

- Перфорин-гранзим.
- Fas-зависимый апоптоз.
каспаза-опосредованный апоптоз в клетке-мишени через Fas при связывании с FasL на CD8 Т клетке
- Цитокин-зависимый механизм

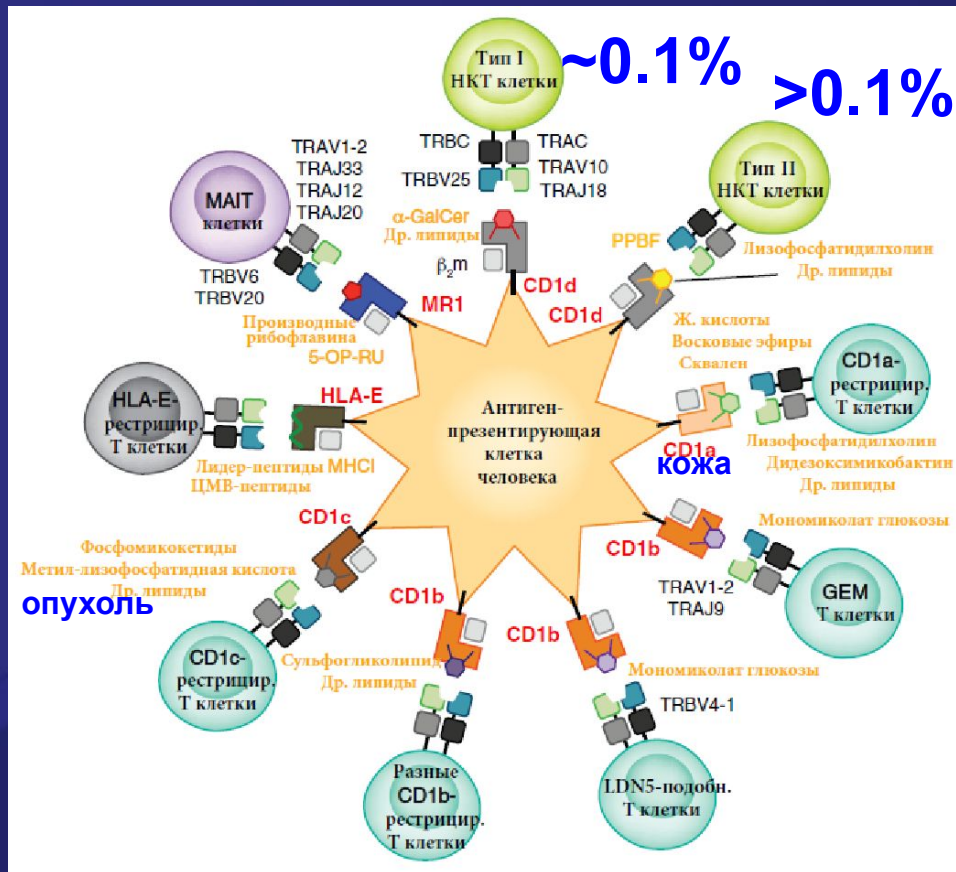
Цитотоксичность CD8 Т клеток: перфорин/гранзим



TCR $\alpha\beta$ ⁺ Т лимфоциты человека

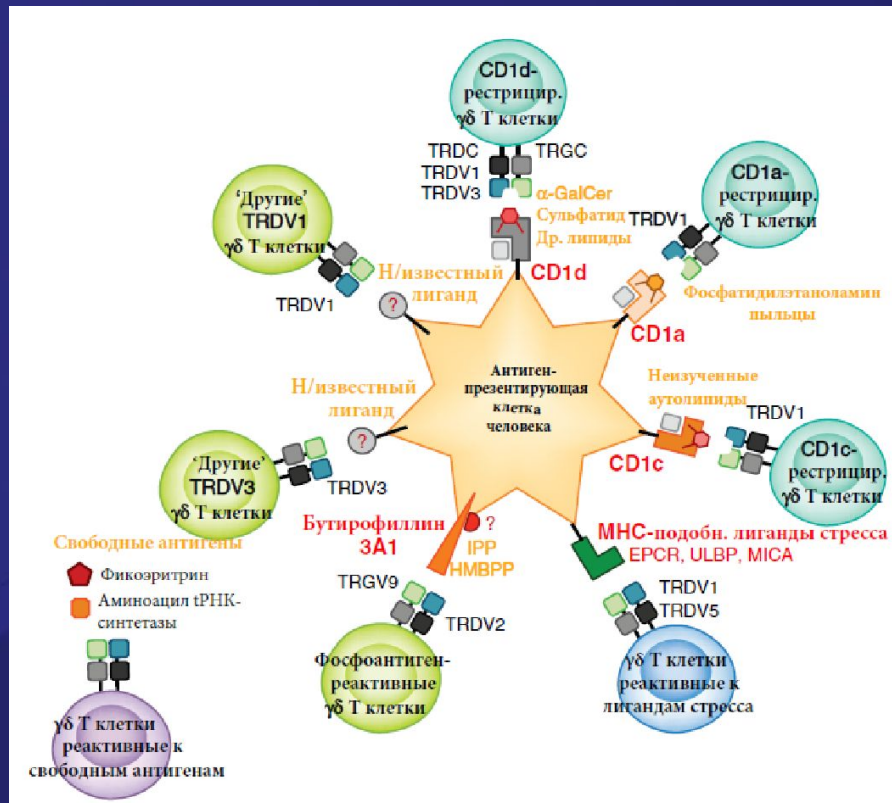
- Случайное перегруппировки генов TCR α и TCR β
- Случайное образование пар TCR α и TCR β
- Теоретически: 1×10^{20} TCR α/β
- Фактически у человека: $\sim 5 \times 10^6$ TCR α/β
- Частота предшественников TCR α/β ⁺ Т клеток:
 $1 \div 10 / 1 \times 10^6$ Т клеток

TCR $\alpha\beta$ ⁺ Т лимфоциты человека



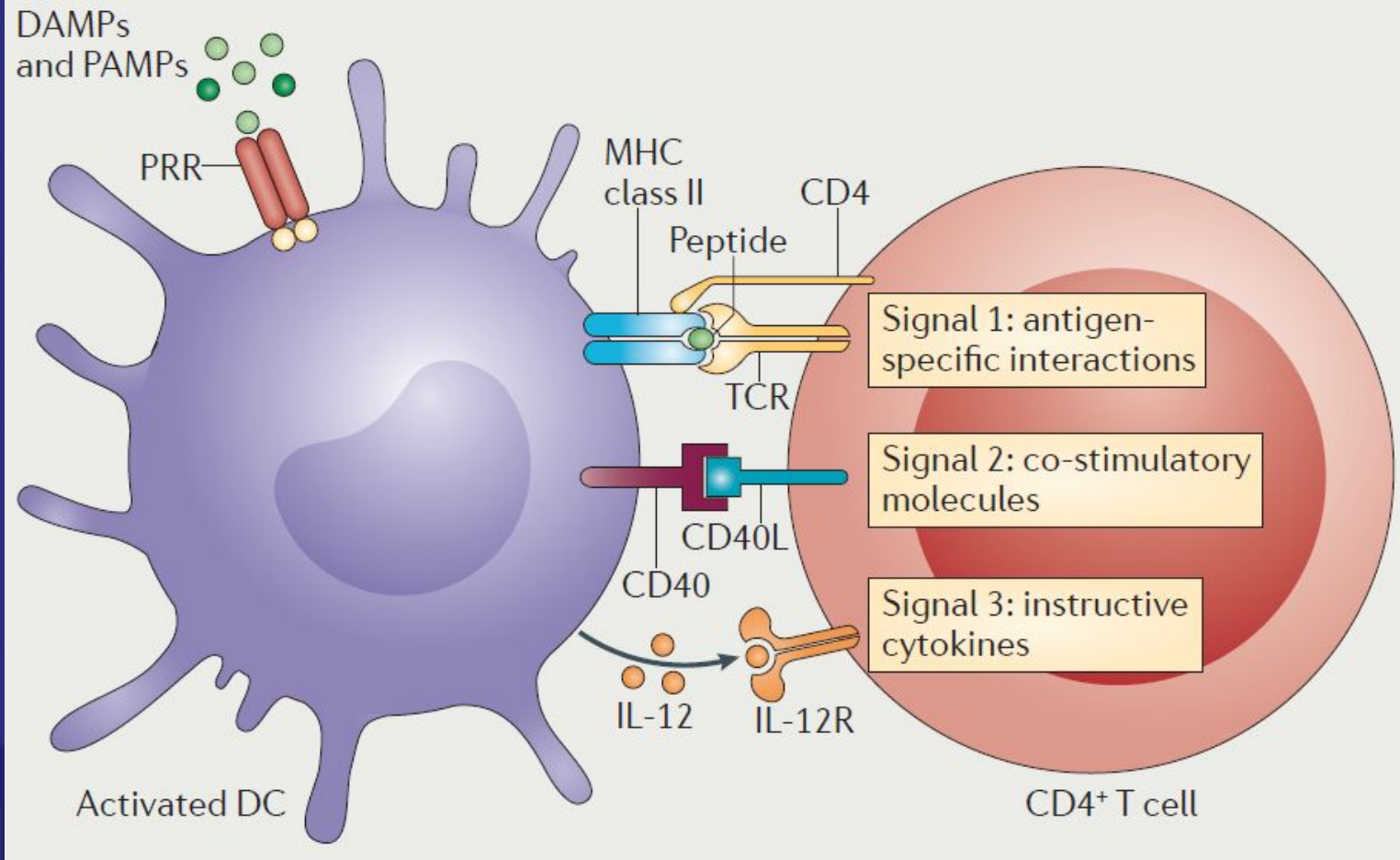
[Godfrey et al., Nat Immunol. 2015]

TCR $\gamma\delta^+$ Т лимфоциты человека

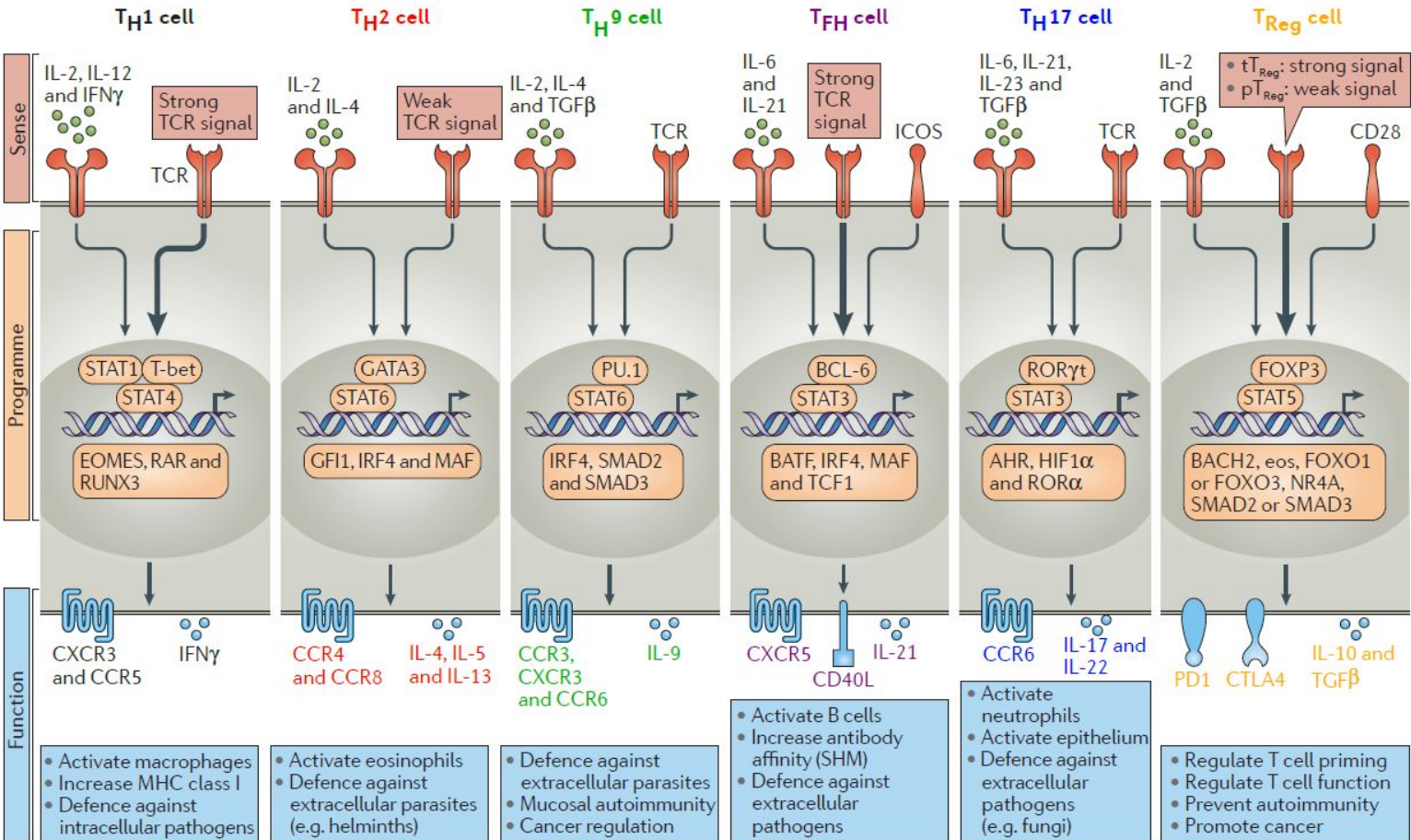


[Godfrey et al., Nat Immunol. 2015]

Первичный иммунный ответ



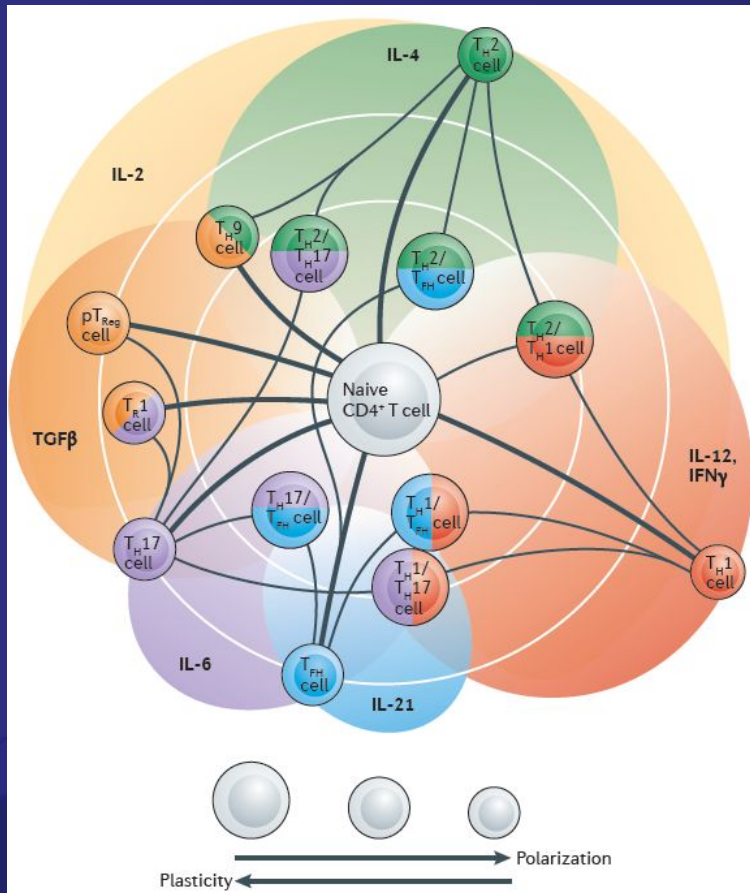
Пластичность CD4 Т клеток



[DuPage, Bluestone, Nat Rev Immunol., 2016]

Пластичность CD4 T клеток

[DuPage, Bluestone, Nat Rev Immunol., 2016]



Ключевые цитокины поляризуют наивные CD4⁺ T клетки на разные функции. Такая карусель перемещений помогает установить взаимосвязи отличных функциональных программ по способности индуктивных цитокинов способствовать поляризации.

Пластичность CD4 T клеток

Контролируемый доступ к ДНК-связывающим сайтам для факторов транскрипции

[DuPage, Bluestone , Nat Rev Immunol., 2016]

Пластичность CD4 T клеток: болезни

Диабет 1 типа, рассеянный склероз, юв.артрит

снижена стабильность экспрессии FOXP3 в TReg и/или
повышена частота IFN γ -продуцирующих FOXP3+ TReg
клеток

Ревматоидный артрит

IL-17+FOXP3+ TReg клетки

Пластичность CD4 T клеток: болезни

Пищевая аллергия

IL-4+TReg клетки и чертами TH2 клеток

Атопическая астма

IL-17+ TH2 клетки

Колоректальный рак

IL-17+ROR γ t+FOXP3+ TReg клетки

Пластичность CD4 T клеток: болезни

...необходима потому, что уникальные условия микроокружения, сформированные при заболевании, могут провоцировать перепрограммирование T клеток или перепрограммированные T клетки могут способствовать патогенезу заболевания.

Пластичность CD4 T клеток: ПРЕИМУЩЕСТВА

IgA тонкого кишечника:

FOXP3+ TReg клетки или TH17 становятся TFH и предоставляют помощь В клеткам

Чрезмерный TH1 ответ

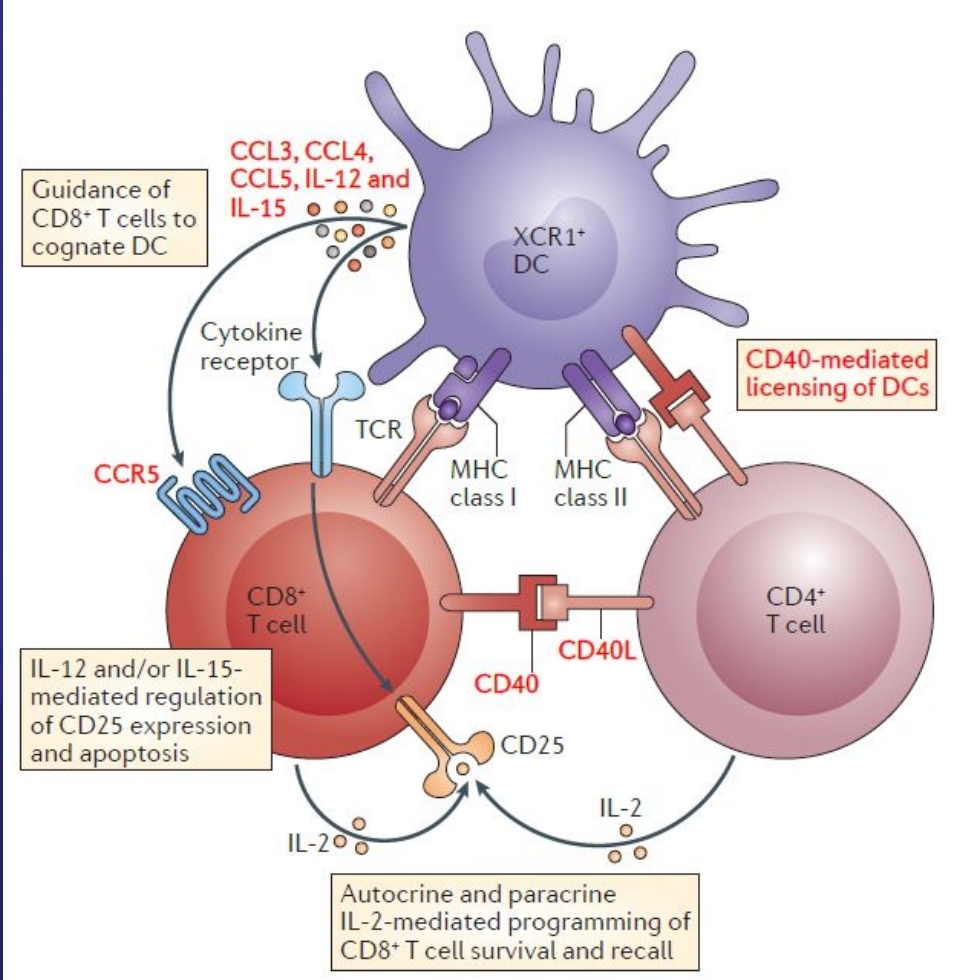
- 'TH2/TH1' клетки ко-экспрессируют IL-4, IFN γ , GATA3, T-bet
- IL-10+ TH1 клетки
- уменьшение случайных повреждений

Чрезмерный TH17 ответ

- конвертация в IL-10-продуцирующие TR1 клетки
- перераспределение в тонкий кишечник

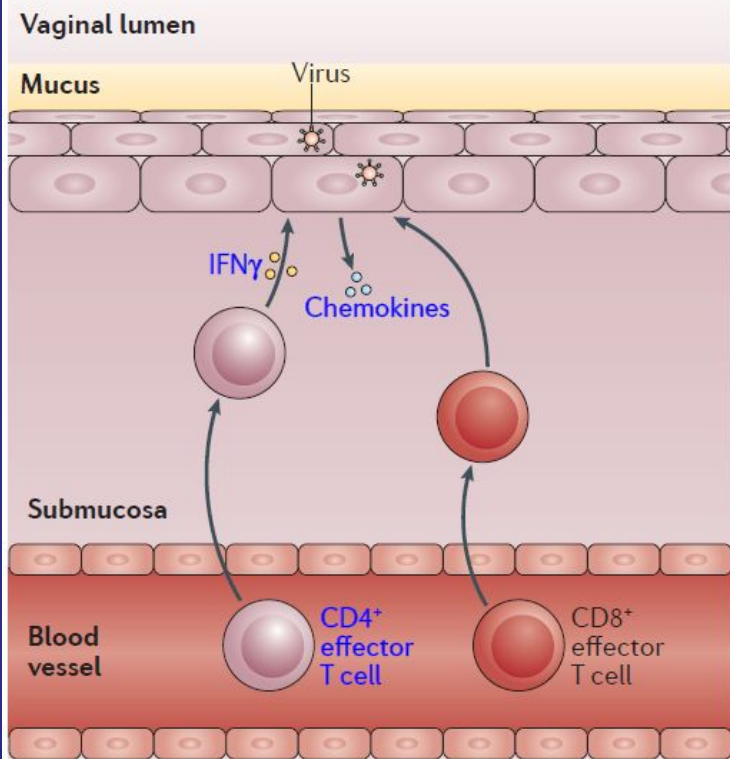
Помощь CD4 T клеток для CD8 T клеток: первичный ответ

[Laidlaw et al., Nat Rev Immunol., 2016]



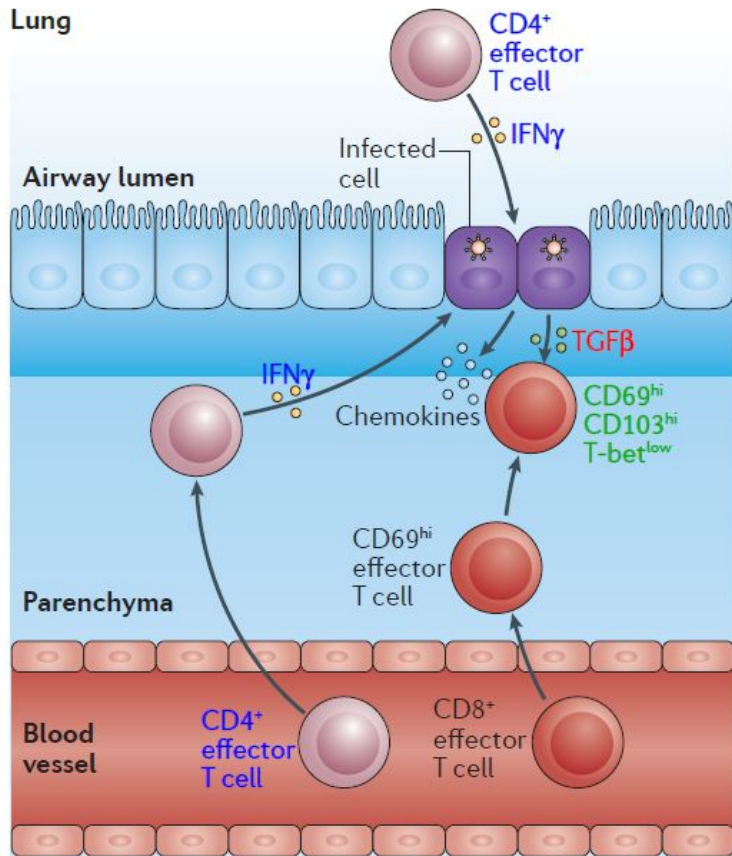
Помощь CD4 T клеток CD8 T_{RM} клеткам

Female reproductive tract



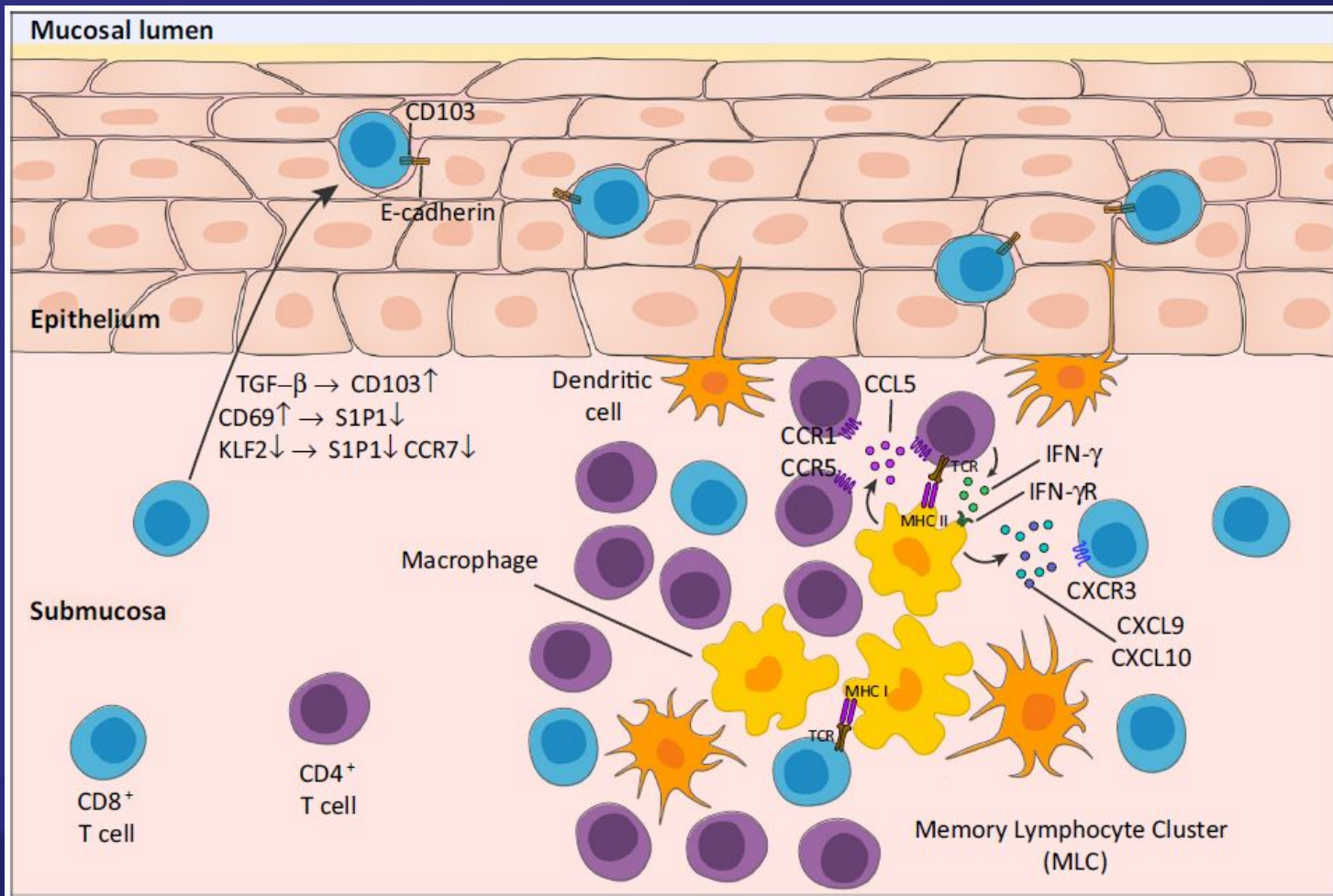
Licensing of CD8⁺ T cell entry into vaginal mucosa

Lung



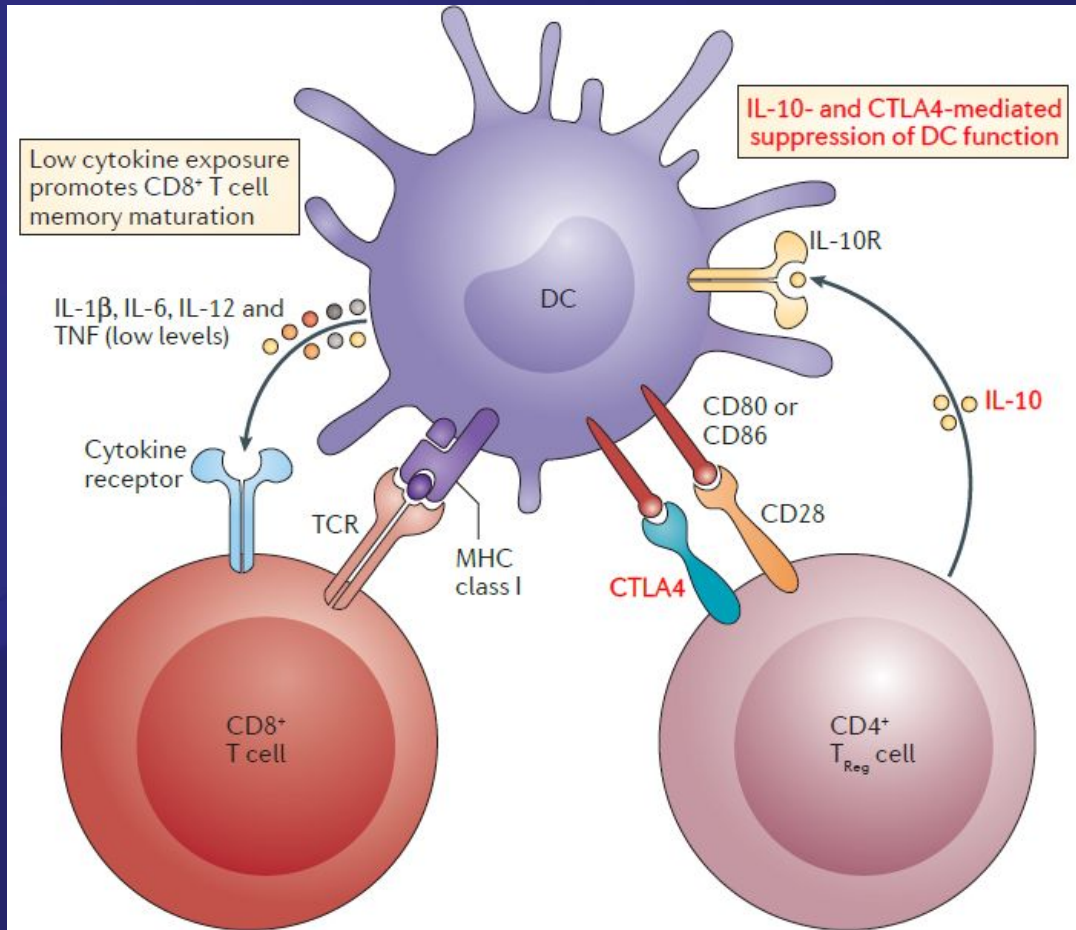
Licensing of CD8⁺ T cell migration towards lung airway epithelium

Кластеры клеток памяти: CD4 T_{RM} и CD8 T_{RM} клетки

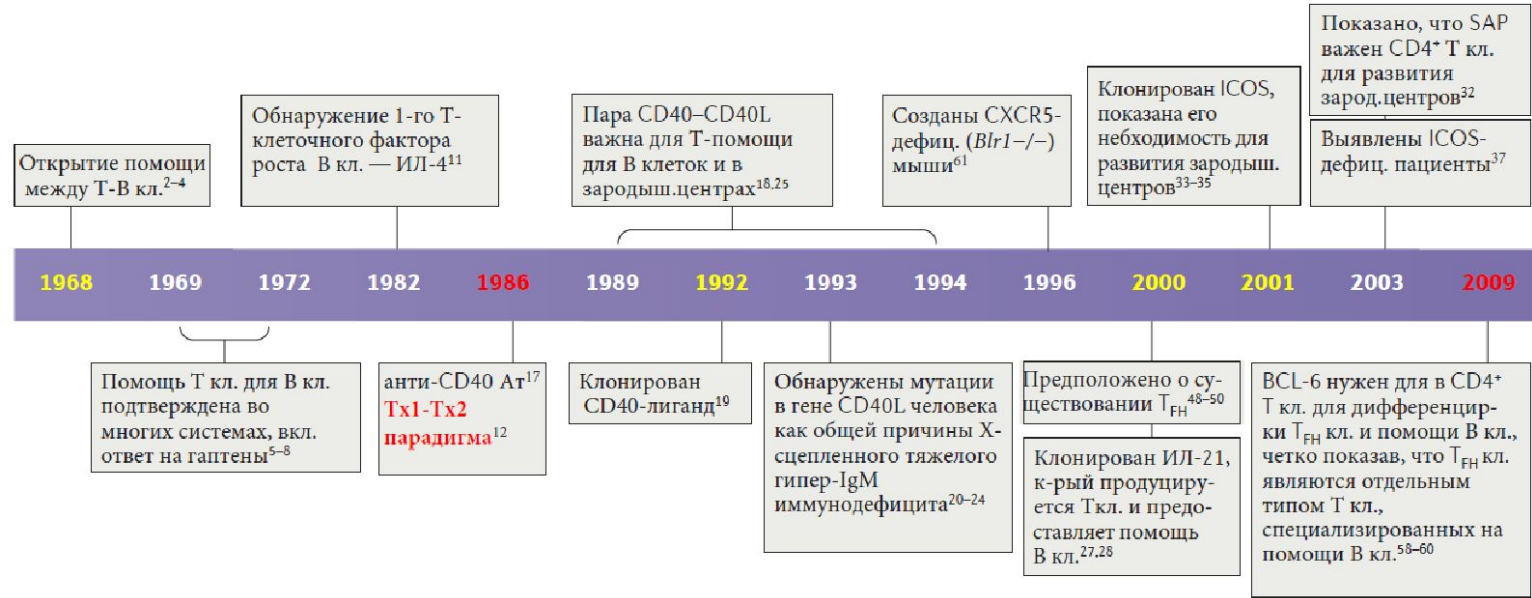


Помощь CD4 T клеток для CD8 T клеток: IL-10 Treg

[Laidlaw et al., Nat Rev Immunol., 2016]



Помощь Т-лимфоцитов В клеткам

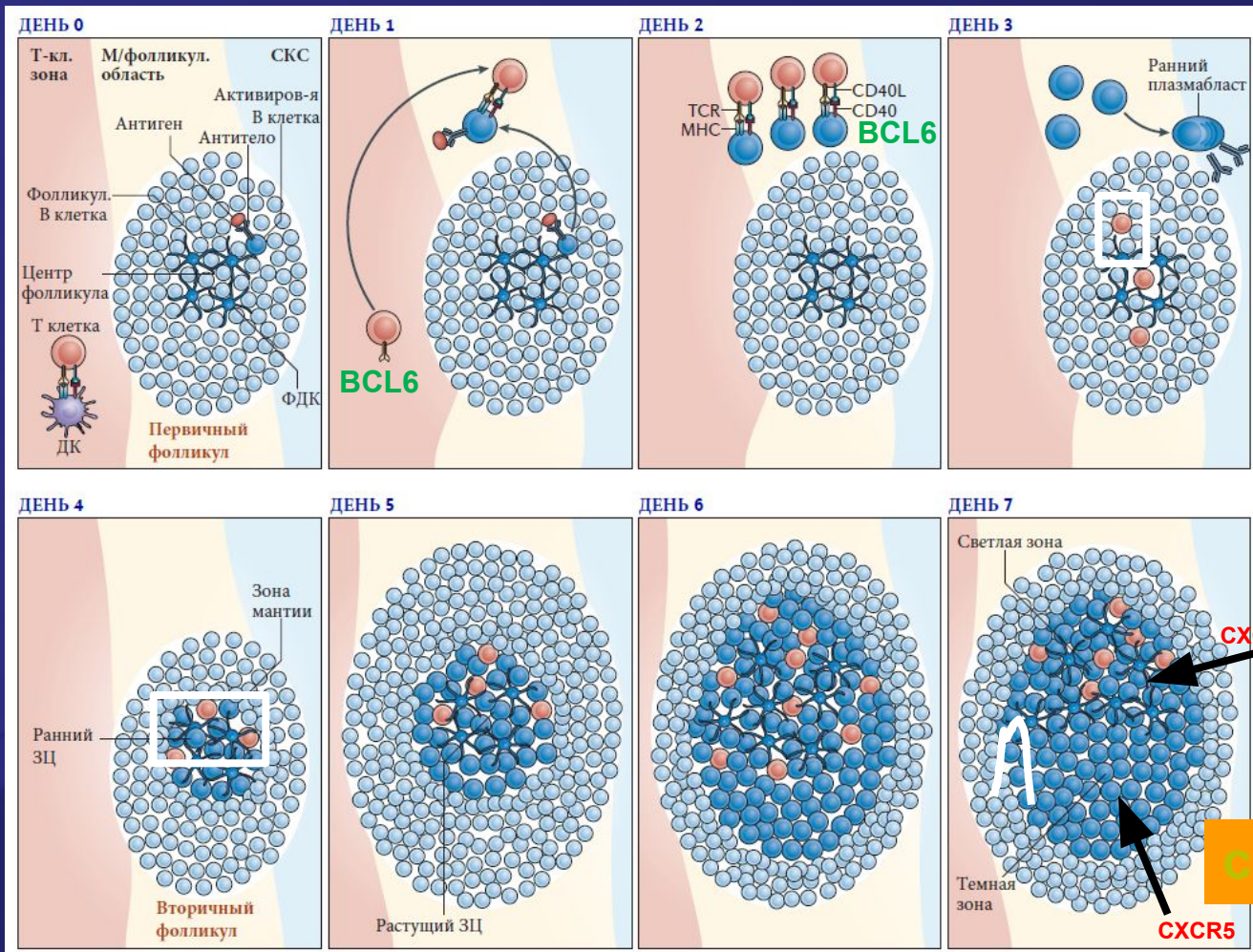


Помощь Т-лимфоцитов В клеткам



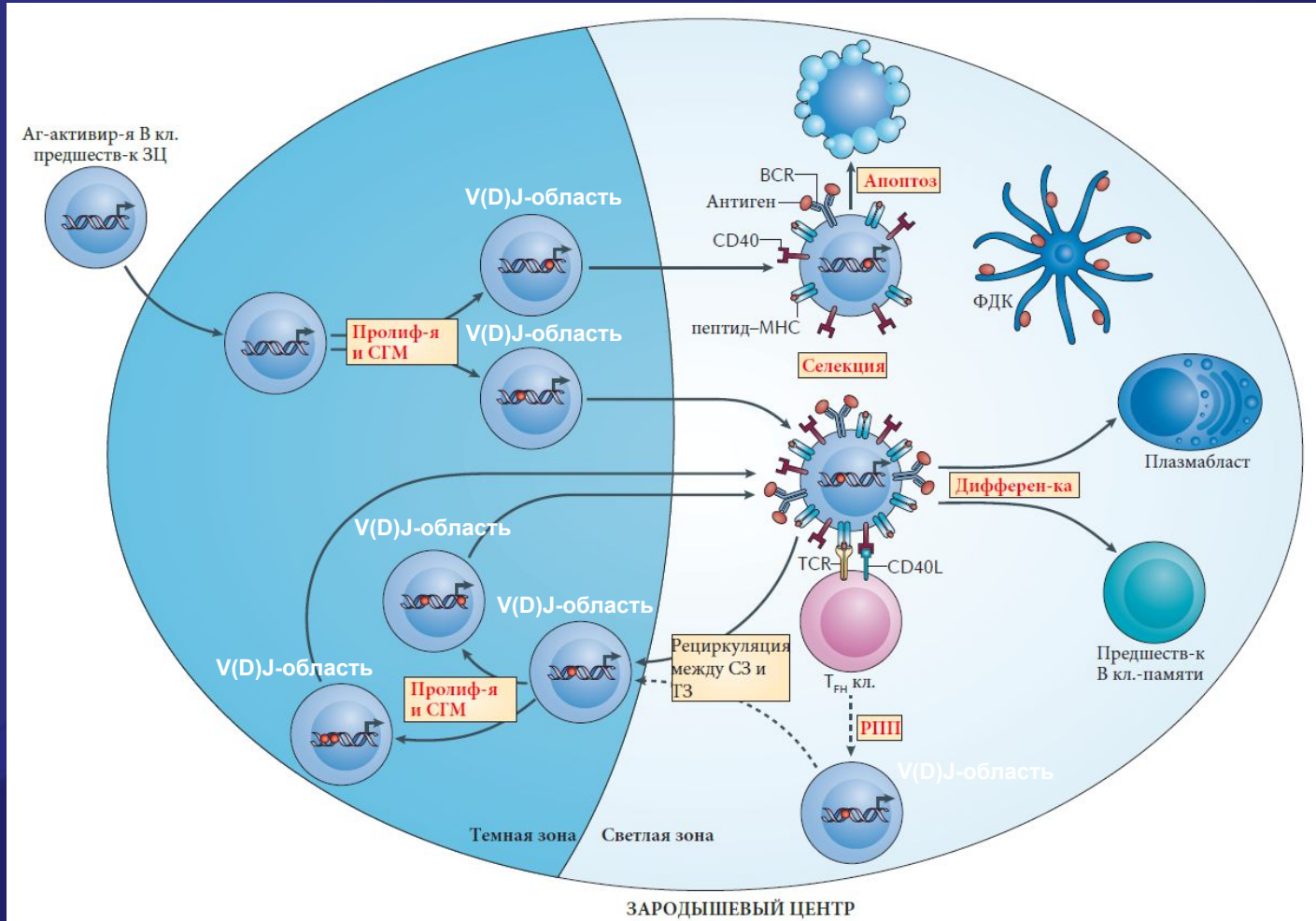
Дифференцировка В – клеток на периферии

[De Silva and Klein, Nat Rev Immunol. 2015]



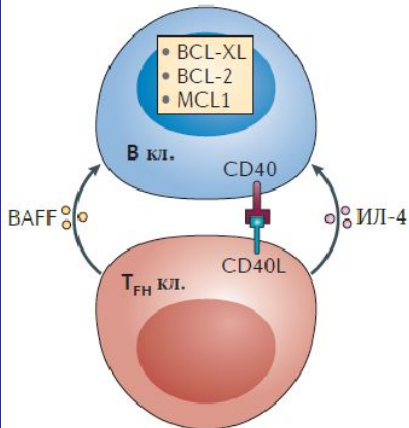
Дифференцировка В – клеток на периферии

[De Silva and Klein, Nat Rev Immunol. 2015]

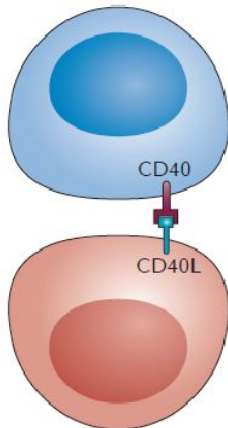


Помощь Т-лимфоцитов В клеткам

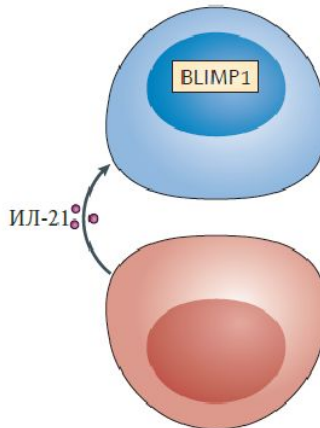
Выживание



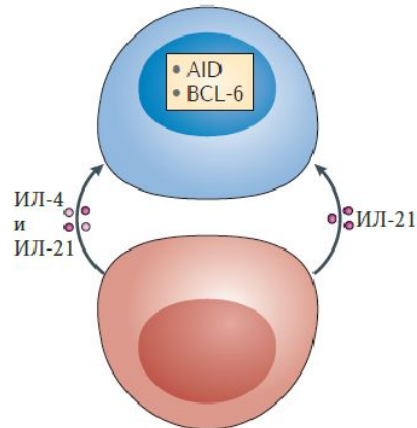
Пролиферация



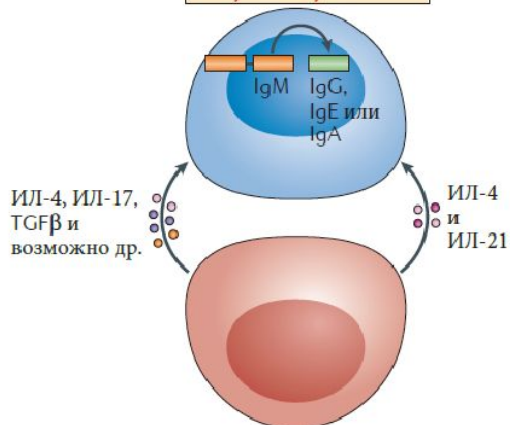
Дифференцировка плазматиков



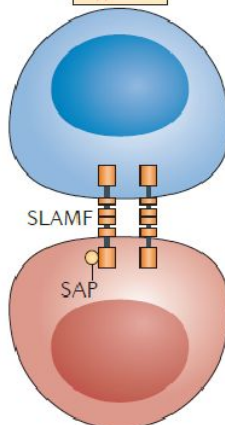
Гипермутация



Переключение классов иммуноглобулинов



Адгезия



Привлечение

