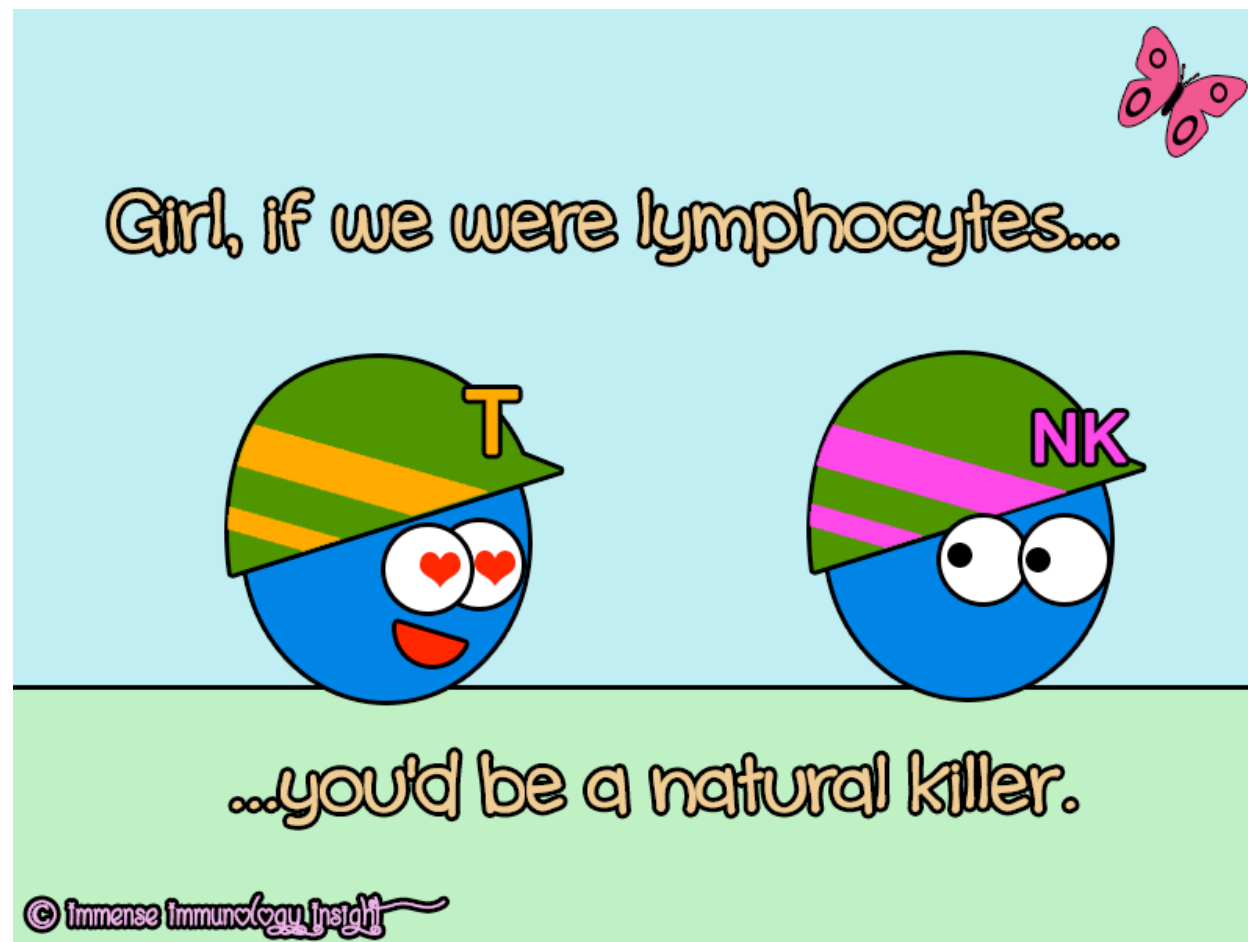


ÁOK Immunológia Konzultáció



8. heti tananyagig
előadások,
szemináriumok
alapján

Készítette: Marton Nikolett
és Németh Andrea
2013. 10. 28.

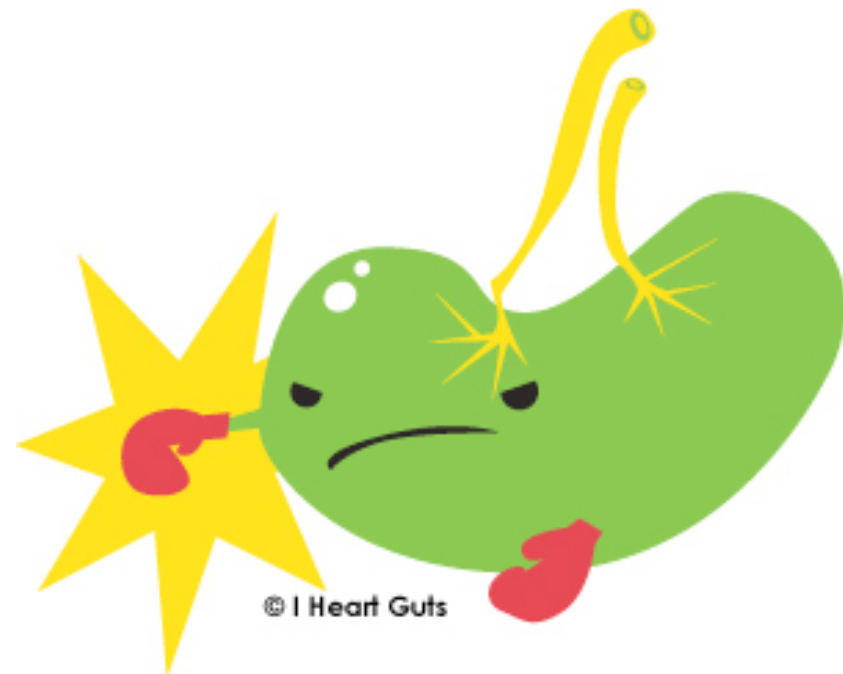
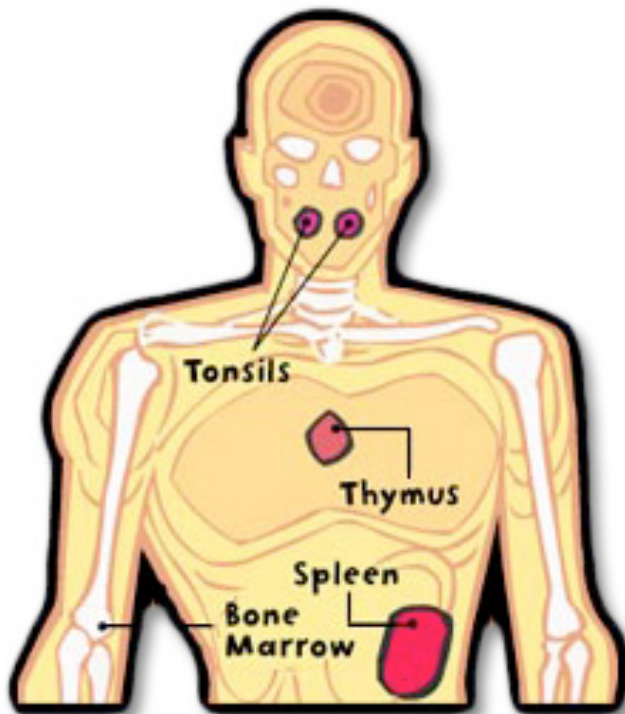
Demonstráció 9. hét



- A demonstráció írásban lesz. Az elméletet és a gyakorlatok anyagát is számon kérjük. A dolgozat megírása és eredményessége (50% feletti eredmény) nem feltétele a félév végi aláírásnak, de 40%-ban beszámít a kollokviumi jegybe, ezért az igazoltan hiányzó hallgatóknak egy pótlási lehetőséget biztosítunk. (Az igazolásokat a gyakorlatvezetőknél lehet leadni.) Az igazolások leadás után, a létszám függvényében tudjuk a pótbeszámoló idejét és helyét megadni. Érvényes demonstráció javítására nincs lehetőség. A demonstráció eredménye alapján hívjuk meg a hallgatókat a tanulmányi versenyre (4, 5 megajánlás).
- Az írásbeli vizsga eredményességének két feltétele van. A vizsgateszt pontszámának és az összpontszámnak (**demonstráció + vizsgateszt**) is meg kell haladnia a maximálisan elérhető pontszám 50%-át. A demonstráció 40 pont + vizsgateszt 60 pont = összesen 100 pont.

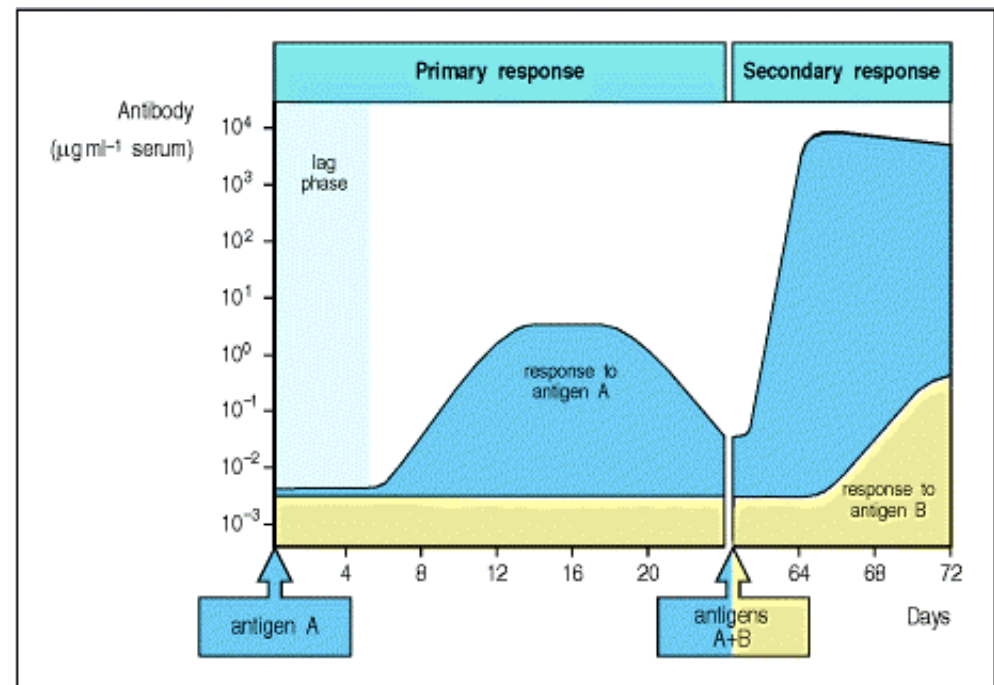
Immunszervek

- **Centrális:** thymus (T-ly) , csontvelő (B-ly)
- **Perifériás:** lép, nycs, Peyer plakkok, nyirokerek, féregnyúlvány, tonsillák, MALT, SALT/SIS, BALT, GALT

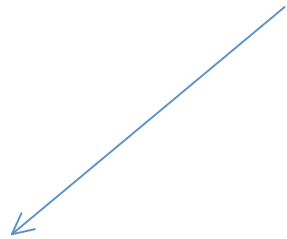


Az immunválasz jellemzői:

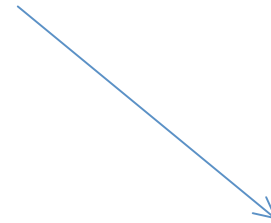
1. **Antigénspecifitás:** specifikus a felismert anyagra, a fajlagosság a válasz egészére jellemző
2. **Nagyfokú antigén érzékenység:** kis mennyiségű ag megjelenésére is reagál
3. **Memória:** ismételt expozíció esetén gyorsabb és hatékonyabb válasz, memóriasejtek
4. **Klónszelekció elvén alapuló működés:** a recirkuláló limfocita tömeg tagjai specifikus receptorral rendelkeznek. Antigénnel találkozáva abbahagyják a vándorlást, aktiválódnak, proliferálnak, és több ezer sejtből (klónból) álló kolóniákat hoznak létre (melyek minden tagja azonos receptor specifitással rendelkezik).



Immunitás



Veleszületett/ Természetes



Szerzett/ Adaptív



(a porcos halaknál jelenik meg)

Veleszületett immunválasz

Korlátozott receptorspecifitás

Nincs látencia

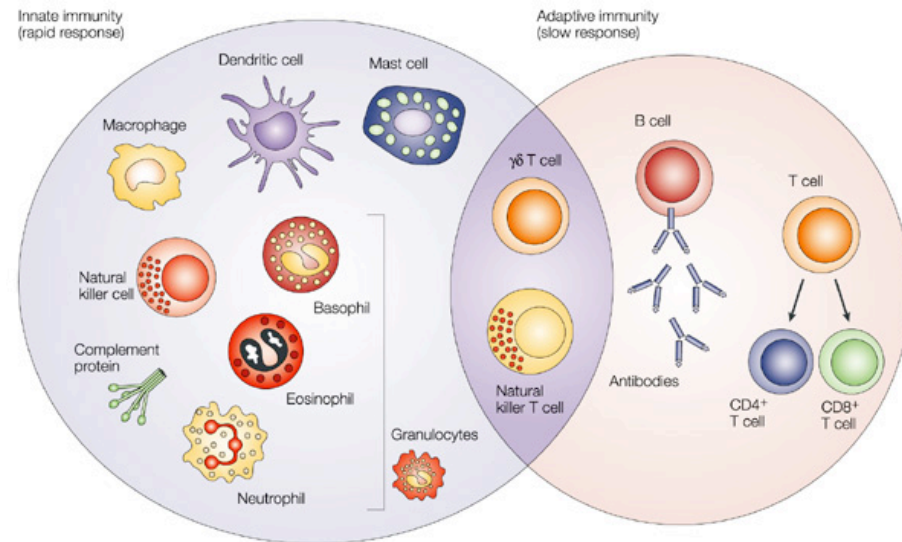
Nincs memória

Lineáris erősödés

makrofágok, NK sejtek, granulocyták, hízósejtek, dendritikus sejtek (DC), veleszületett-szerű lymphoid sejtek (ILCs), komplement rendszer

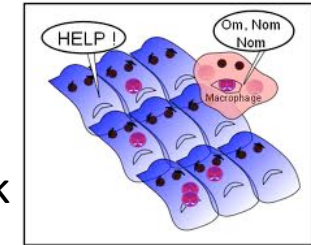
Mintázatfelismerő receptorok, FcR, CR, citokinreceptorok

Barrierék



Nature Reviews | Cancer

Veleszületett immunválasz sejtjei



Monocyta/ Makrofágok: a monocyták 10- 15 mikrométer átmérőjű sejtek, sok vakuolummal, szöveti formáik a makrofágok. A makrofágok elnevezése szöveti előfordulásuktól függ pl. microglia, Kupffer- sejtek, alveolaris makrofágok, oszteoklasztok... Feladatuk a fagocitózis, citokinek, növekedési faktorok, komplementfehérjék bioszintézise, antigénbemutatás, antitestek és komplement által végzett effektor folyamatok.

Dendritikus sejtek:

- éretlen DC: sok mintázatfelismerő receptor, jelentős fagocitózis
- érett DC: nem fagocitálnak, sok MHC II, kostimulációs molekula (CD 80/86), szekunder nyirokszerveken belül naiv T sejtek felé történő ag bemutatás-> adaptív immunválasz beindítása
- follikuláris dendritikus sejtek: limfoid szövetek germinális centrumaiban, feladatuk antitestekkel illetve komplementekkel kapcsolt antigének intakt formában való megkötése és hosszú időn keresztül B limfocitáknak történő bemutatása.

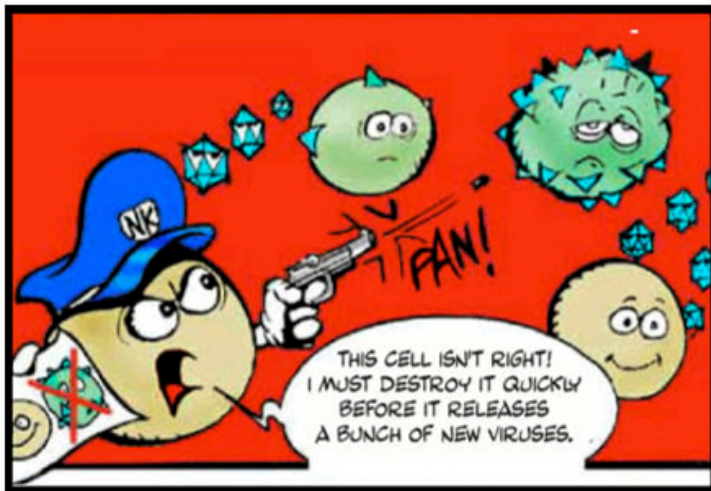
Granulocyta:

- neutrofil: legnagyobb számban előforduló, gyulladás helyén fagocitál
- eozinofil: paraziták elleni védelem, allergiás reakciók
- bazofil: (és a hízósejtek is) bioaktív aminok termelése (hisztamin, szerotonin, lipid mediátorok), IgE Fc receptor



Veleszületett immunválasz sejtjei

NK sejtek: fontos szerepet játszanak a tumoros transzformációban, illetve a virálisan fertőzött sejtek elpusztításában. Az NK sejtek az ép és a fertőzött sejteket az MHC I molekulákon végbement változások alapján ismerik fel. Az interferonok és interleukinek által stimulált NK sejtek citotoxikus anyagokat bocsátanak ki, amelyek elpusztítják a nem kívánatos sejteket. Nevük abból a tulajdonságukból származik, hogy nem igényelnek antigénprezentációt, direkt felismerik a módosult sejteket.



Veleszületett-szerű limfoid sejtek: (ILCs) gamma- delta T-sejtek, NKT sejtek, B1 sejtek, marginális zóna B sejtek; I-es típus: IFN gamma termelő (NK sejt), II-es típus: IL17-et, IL22-t termelő sejtek, III-as típus: Th2-re jellemző citokinek termelése, stratégiai fontos helyük a tápcsatorna nem rendelkeznek érett limfoid markerekkel, limfoid progenitor sejtekre jellemző markereik vannak, jelentős citokintermelés jellemzi őket, a T sejt altípusokhoz hasonló citokintermelési diverzitás jellemzi őket, ag-specifikus interakcióktól függetlenek, a T sejt altípusokkal együtt

Veleszületett immunválasz *nem* sejtes elemei



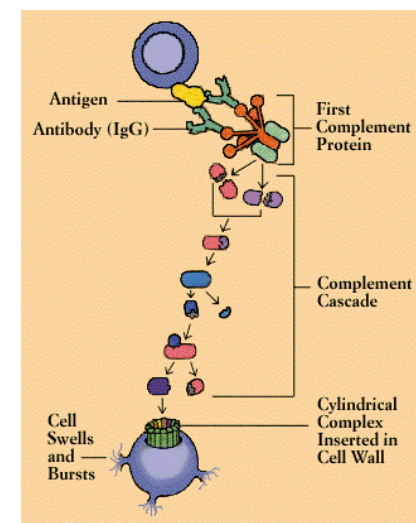
Komplement rendszer

Testnedvekben található glikoproteinek.

Inaktív egymást láncreakció szerűen aktiváló enzimek (szerin proteázok, limitált proteolízis) és szabályozó faktorok összessége.

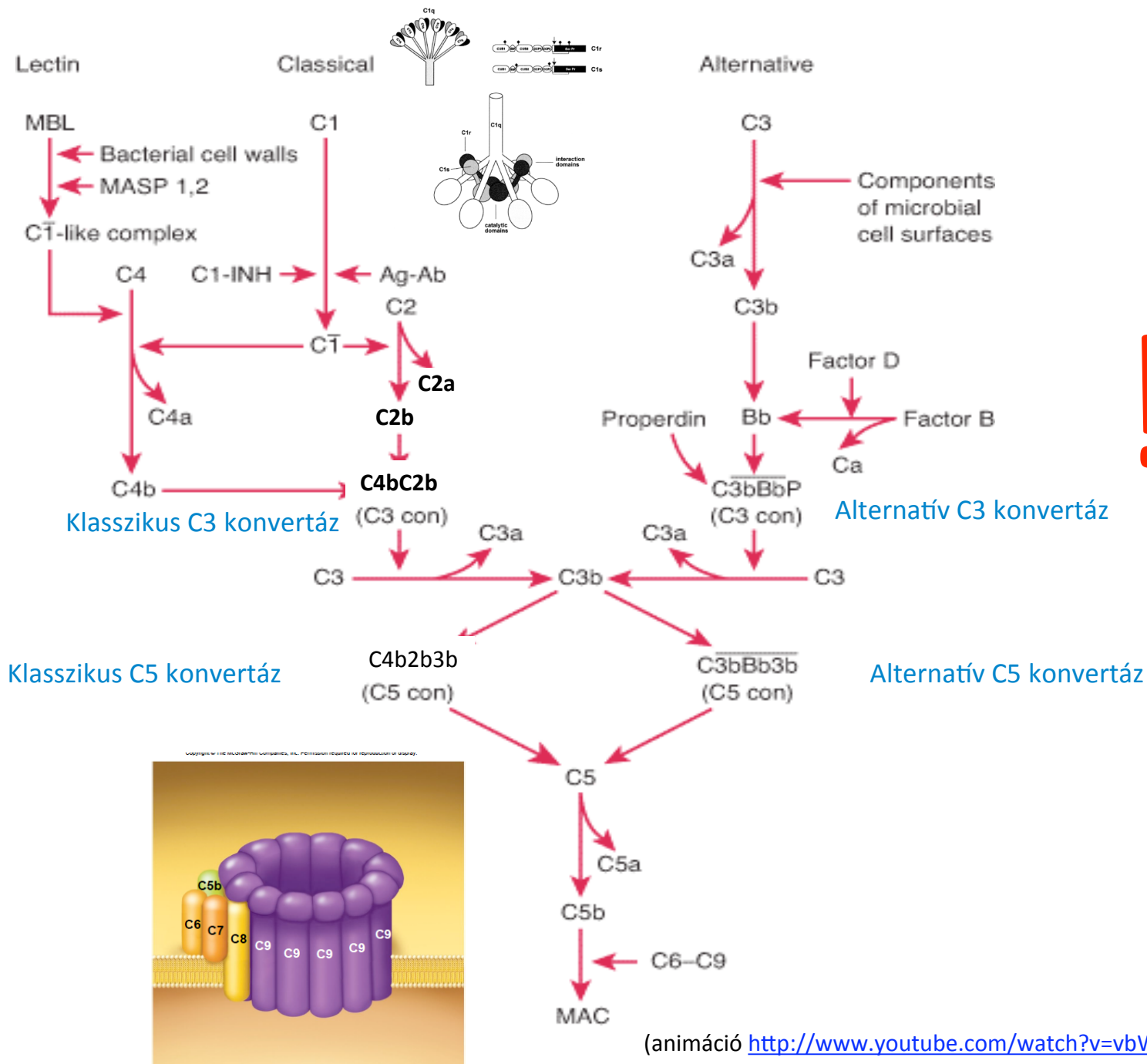
Több, mint 30 keringő illetve membránkött fehérjéből áll.

Elsősorban a májban termelődnek (de immunsejtek és hámsejtek is termelik).

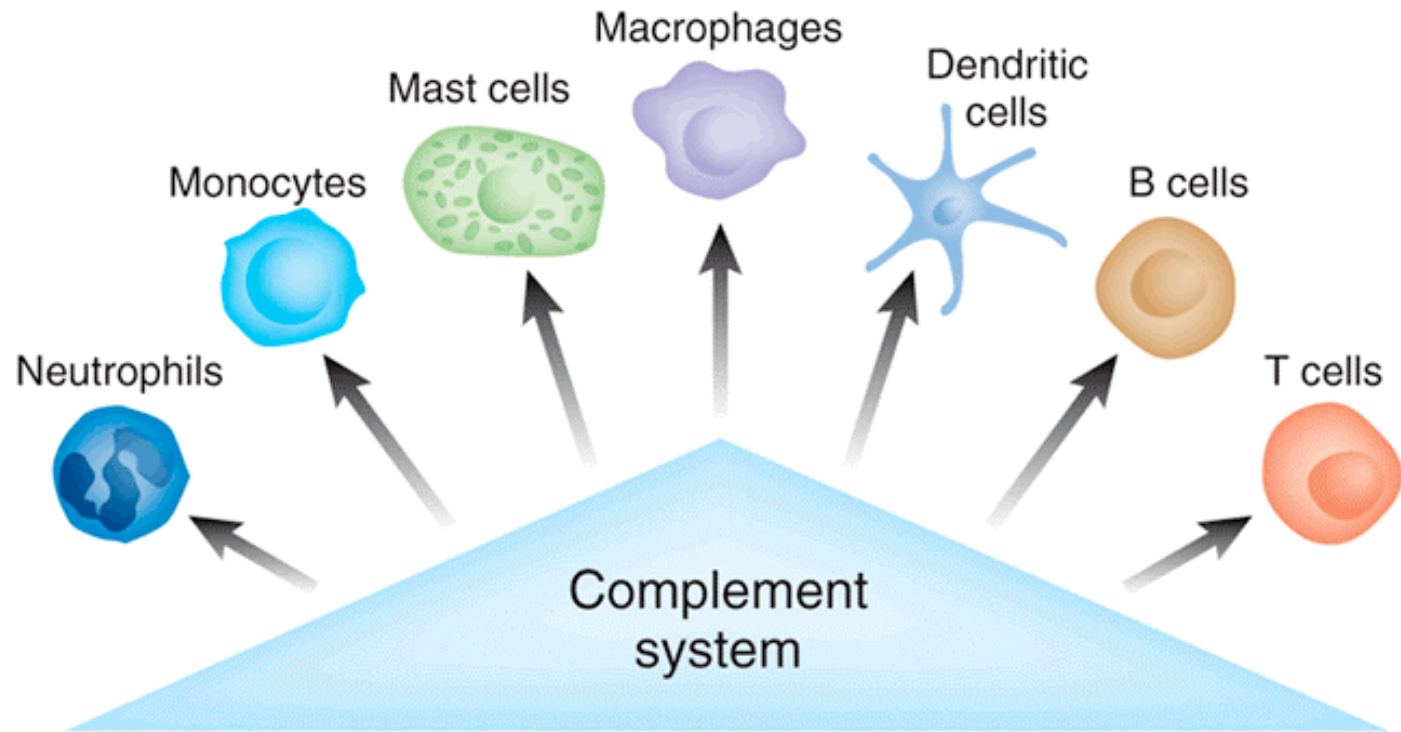


Feladataik:

- Gyulladáskeltés:** anaphylatoxinok (C3a és C5a): hízósejt degranuláció
Simaizom összehúzódás, hízósejt degranuláció mediátor felszabadulás
(hisztamin, leukotriének)
Vasculáris változások: dilatáció, fokozott permeabilitás (ödéma)
C5a leukocita adhézió és chemotaxis
- Opszonizáció:** C3b, C3bi, C3d: (komplement receptorokhoz kötődve fokozza a fagocitózist)
- Keringő immunkomplexek eltávolítása:** CR1 + C3b, C4b
- Sejtlízis** membrán attack complex: C5b-C9



(animáció <http://www.youtube.com/watch?v=vbWYz9XDtLw>)



Innate immunity

Opsonization
Lysis of pathogens
Chemotaxis
Inflammation
Cell activation

Disposal system

Clearance of
immune complexes
and apoptotic cells

Adaptive immunity

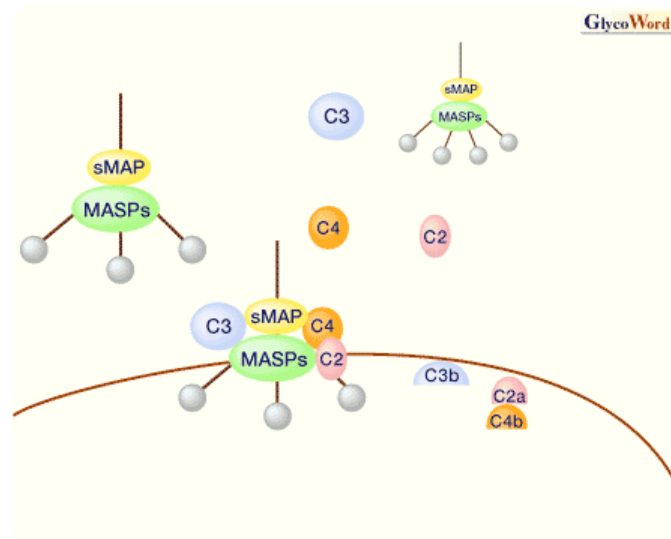
Augmentation of
antibody response
Promotion of
T-cell response
Elimination of
self-reactive B cells
Enhancement of
immunologic memory

Komplement rendszer

Alternatív út: legősbibb, spontán aktiválódott C3 közelében nukleofil csoportok, szíálsav mentes felszín (szíálsav saját membránokon H faktort köt -> inaktivál), magnéziumion jelenlétében köt B faktort; D- faktor az egyedül aktívként keringő elem, limitáló lépés, properdin stabilizál (C3bBbP), védő faktorok: H, I faktor, MCP (membrane cofactor protein)

Klasszikus út: IgM-t, IgG-t köt (vagy akár CRP-t, baktériumokat, vírusokat) a C1q (tulipánhoz hasonló formájú molekula); C1r,s enzimatisuk aktivitás, magnéziumion jelenlétében C1qr2s2 C2-t köt, kálciumion szükséges

Lektin út: MBL (hasonló C1q-hoz) poliszacharidokat ismer fel (saját glikoporteinek terminális szíálsavjához, galaktózához nem köt), MASP-ot aktivál (has. C1r,s-hez) C4 hasítást katalizál, kálciumion szükséges



A komplementaktivációt szabályozó szérumkomponensek:

C1 – inhibitor: C1 vagy MBL- MASP komplexet disszociáltatja, proteázokat megköti

C4b- kötő fehérje: a klasszikus út C3 konvertázát gátolja, az I faktor kofaktora

H faktor: az alternatív út C3 konvertázát gátolja, az I faktor kofaktora

I faktor: a C3b-t és C4b-t hasítja kofaktor jelenlétében

S protein (vitronectin): a MAC kialakulását és membránhoz kötődését gátolja, C9 polimerizációját blokkolja

Clusterin, Protectin: a MAC kialakulását gátolja

Anafilatoxin inaktivátor: inaktiválja az anafilatoxinokat és kinineket

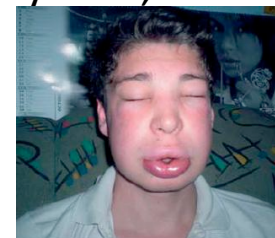
Komplement hiányos állapotok:

Korai komponensek: autoimmun betegségek (pl. SLE)

Késői komponensek: pyogén bakteriális és Neisseria fertőzések

A leggyakoribb veleszületett hiány: C2

C1Inh deficiencia: hereditær angioneuroticus oedema (túl sok bradykinin, nem C3a, C5a!)



2. ábra **Arcödéma**



3. ábra **Végtagödéma**

A veleszületett immunitás receptorai

Komplementreceptorok:

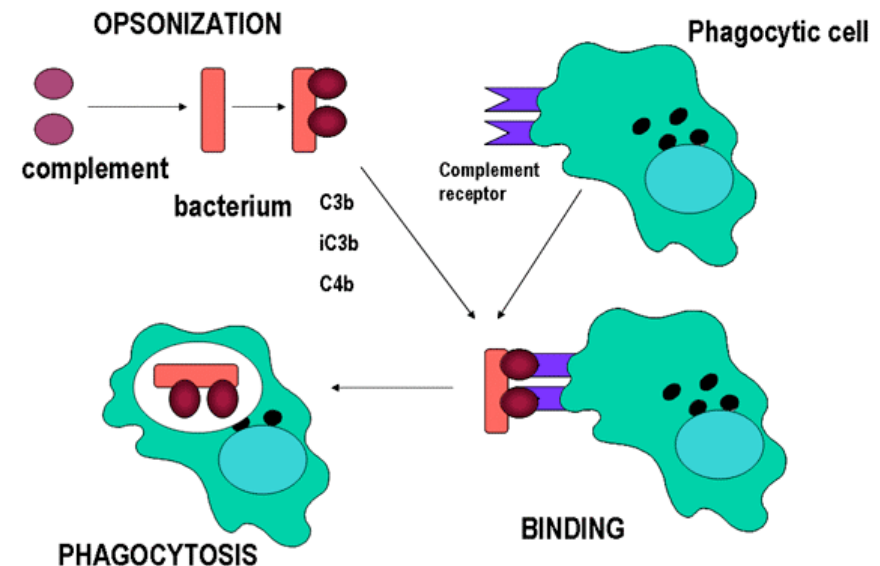
CR1: egyláncú, C3b, C4b, iC3b, C1q molekulát ismer fel, komplementtel jelölt képletek eltávolítása

CR2: egyláncú, C3d-t köt, B limfociták felszínén, B sejt aktiváció, AT válasz szabályozása

CR 3,4: integrin TM glikoproteinek, iC3b, C3b, C3d fagocitákon, NK sejteken -> fagocitózis elősegítése

C3aR, C5aR: anafilatoxinok 7TM receptorai, makrofágokon, granulocytákon, vérlemezkéken, sejttoborzás; simaizom,- endothel,- és epithelsejteken-> fehérvérsejtek letapadása és szövetek közé vándorlása

Opsonization and phagocytosis



A veleszületett immunitás receptorai

Fc Receptorok:

immunglobulinok Fc régióját kötik, immunglobulin szupercsaládba tartoznak kivéve FcεRII (C típusú lektin)

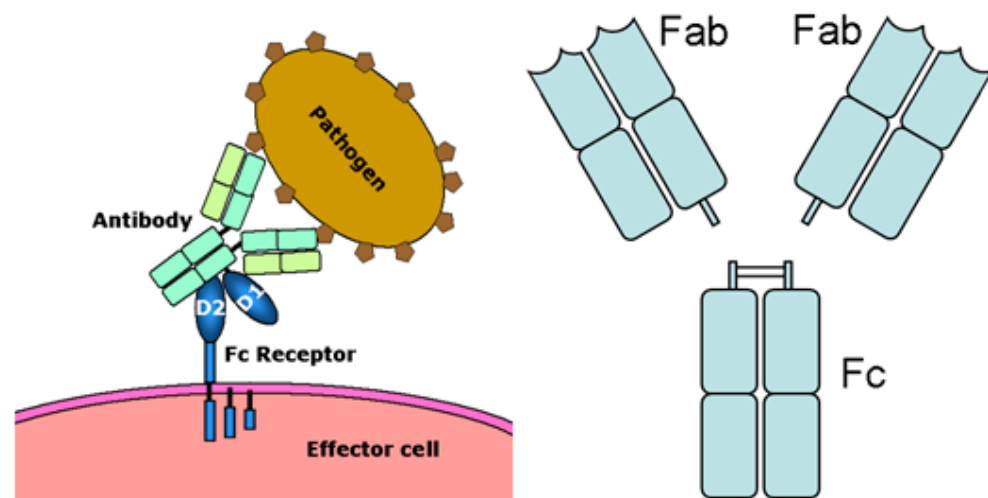
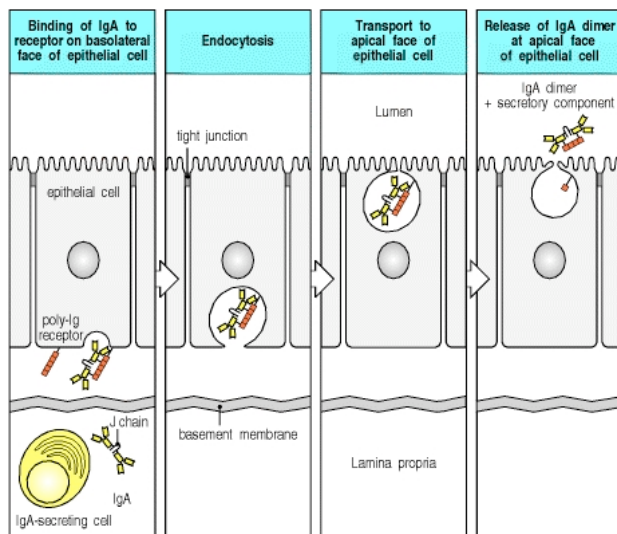
-**FcγRI, II, III**: IgG molekulákat kötik, FcγRI nagyobb affinitás szabadon, II és III immunkomplexeket köt keringő molekulát köt, opszonizáció (e.g. FcγRI), B-sejt szabályozás (FcγR IIb)

-**FcεRI, II**: IgE molekulát köt, nagy affinitású (FcεRI) hízósejteken és bazofileken (allergia), sejtaktiválás, degranuláció

-**FcαRI**: IgA-t köt, fagocitózis

-**pIgR**: polimer IgM és IgA molekulákat köt, AT-ek transzportja-transzcitózis

-**FcRn (neonatal)**: IgG transzcitózis ,újszülött passzív immunizálása,degradáció elleni védelem



Receptor	Méret Kötéserősség Specifikusság	Sejttípus	Hatás
FcγRI (CD64)	α: 72 kDa; γ: 9 kDa K _d ~10 ⁻⁸ M (monomer IgG kötés is) IgG1>IgG3>IgG4>IgG2	macrophag neutrophil gr. eosinophil gr. dendritikus sejt	fagocitózis stimulálás oxidációs folyamatok beindítása
FcγRIIA/C (CD32)	α: 40 kDa K _d >10 ⁻⁷ M 1.IgG1>IgG3=IgG2>IgG4	macrophag neutrophil gr. eosinophil gr. vérlemezske Langerhans-sejt placenta endothelsejt	fagocitózis granulomok szekréciója (eosinophil gr.)
ghFcγRIIB1 (CD32)	α: 40 kDa K _d >10 ⁻⁷ M IgG1=IgG3>IgG4>IgG2	B-lymphocyt hízósejt	nincs fagocitózisgátlás
FcγRIIB2 (CD32)	α: 40 kDa K _d >10 ⁻⁷ M IgG1=IgG3>IgG4>IgG2	macrophag neutrophil gr. eosinophil gr.	fagocitózisgátlás
FcγRIIIA (CD16)	α: 50-80 kDa γ v. ζ: 9 kDa K _d >10 ⁻⁶ M IgG1=IgG3	NK-sejt	ellenanyagfüggő sejt által kiváltott citotoxikus hatás (ADCC)
FcγRIIIB (CD16)	α: 45 kDa K _d >10 ⁻⁶ M GPI-kapcsolt fehérje IgG1=IgG3	eosinophil gr. macrophagok neutrophil gr. hízósejtek	fagocitózis (csekély hatékonyság)
FcεRI	α: 45 kDa β: 33 kDa, γ: 9 kDa K _d >10 ⁻¹⁰ M monomer IgE kötés	eosinophil gr. basophil gr. hízósejtek	sejtaktiválás, granulomok szekréciója
FcεRII (CD23)	45 kDa K _d >10 ⁻⁷ M IgE (C-típusú lektin)	B-lymphocyt eosinophil gr. Langerhans-sejt	fokozza egyes IgE-kötött antigénekre adott ellenanyagválaszt
FcαRI (CD89)	α: 55-75 kDa γ: 9 kDa K _d >10 ⁻⁶ M IgA1=IgA2	monocyt eosinophil gr. neutrophil gr.	fagocitózis sejtaktiválás
pIgR	110-120 kDa K _d >10 ⁻⁹ M 120 kDa dIgA, pIgA, pIgM	epithel sejtek	SIgA, SIgM szekréció
FcRn	α: 45 kDa β2m: 12 kDa K _d ~10 ⁻⁸ M (pH~6) IgG (izotípus specifikusság?) (FcRn/albumin K _d ~10 ⁻⁶ M)	epithelsejtek endothelsejtek placenta trophoblast monocyt macrophag, dendritikus sejtek	szekréció, abszorpció, maternalis im- muntranszport, homeosztázisreguláció (katabolizmus)

A veleszületett immunitás receptorai

Mintázat felismerő receptorok: PRR

Extracelluláris

Pentraxinok (pl. CRP)

Plazma membrán

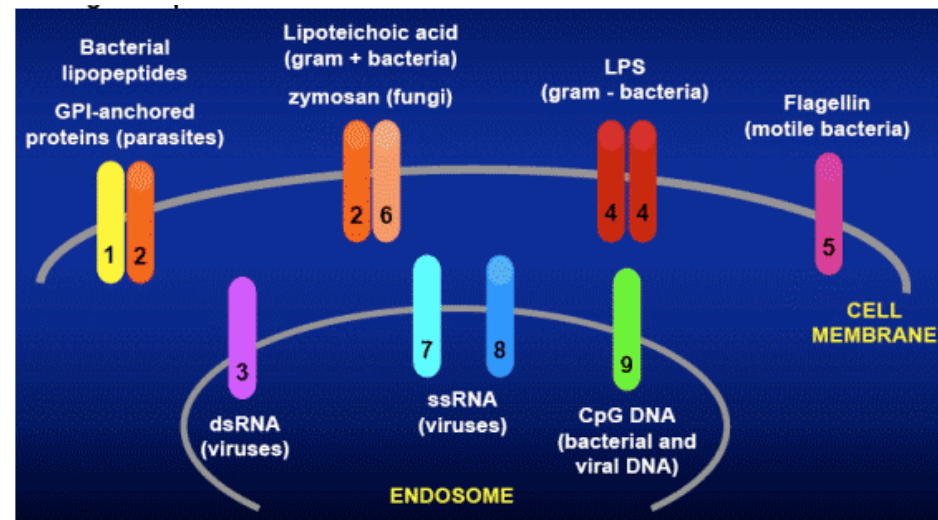
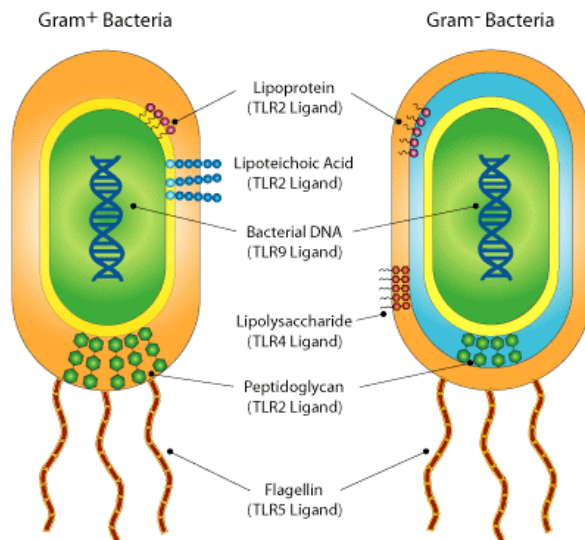
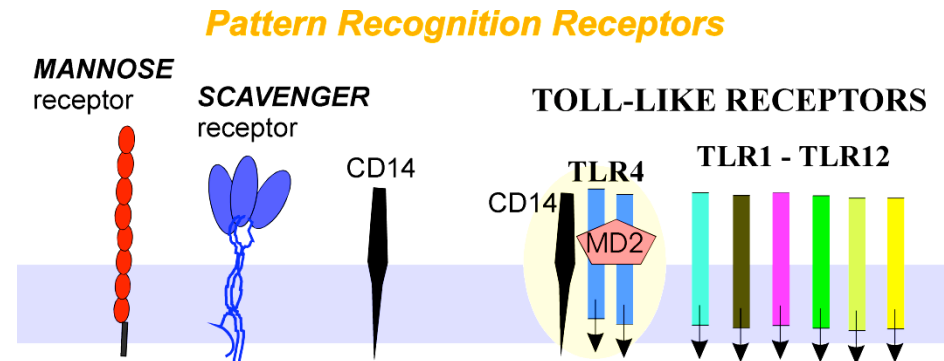
Toll like receptorok (pl. TLR4)

Vezikuláris

pl. TLR3

Citoszol

NOD like receptorok (Pl. NOD-1)



Lektin receptorok: opszonizációban játszanak szerepet (Fc és komplement receptorok is)

A veleszületett immunitásban szerepet játszó barrierek

Mechanikai barrierek:

- bőr, nyálkahártya
- nyák, mucin, könny
- záródási reflexek, perisztaltika

Kémiai barrierek:

- pH (bőr, 5,5, gyomornedv: 1-3, hüvely: 4,5, genny: 5,5-6,0, vizelet: 4,5-7,0, pankréásznedv: 8)
- reaktív oxigén fajták: szuperoxid, hidrogen-peroxid, hipoklórossav, szingletoxigén
- enzimek: mieloperoxidáz, NAPH oxidáz, nitrogén-oxid szintáz (iNOS)

Adaptív immunválasz

nagyfokú specificitás

látencia (1-2 hét)

memória

exponenciális erősítés

T- és B- sejtek

YOU ARE A **T CELL**
YOU SEE A **SECOND** T CELL LOOKING JUST LIKE YOU

HEY.. WAIT A MINUTE..
YOU ARE MY FRIGGIN' CLONE!!

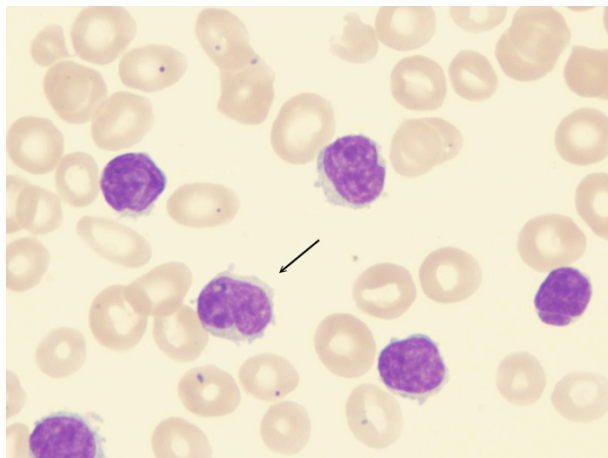


YEAH.. YOU SECRETED
IL - **2** WHICH MADE ME



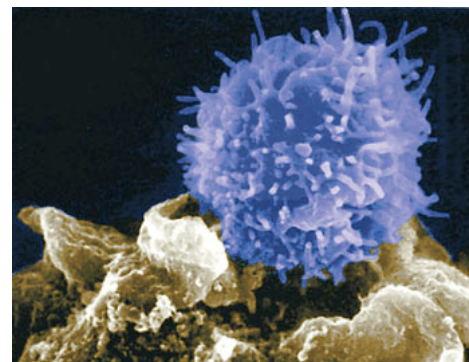
©MEDICOWESOME 2013

T CELLS SECRETE IL - 2 NECESSARY FOR THE **PROLIFERATION** OF T CELLS
(FOR THE PRODUCTION OF THE CLONE ARMY) =P
IL - 2 MAKES THE CLONE (**2ND CELL**) =)



Lymphocyták

Csontvelői eredetű, nyugalmi állapotban 8- 10 mikrométer átmérőjű, kerek nagy sejtmagvú, kevés citoplazmát tartalmazó sejtek. Differenciált állapotban csak B és T lymphocyták felszínén mutathatók ki specifikus antigénreceptorok. Aktiváció eredményeképp 10-12 mikrométer átmérőjű lymphoblastokká alakulnak. A lymphocyták számos alcsoportot foglalnak magukban, melyek bioszintetikus aktivitásukban különböznek. Fő típusaik a bursaekvivalens- B, thymusdependens-T, és természetes ölő-NK lymphocyták.



T- lymphocyták

A celluláris immunitás sejtjei, felszíni T sejt receptorral rendelkeznek (TCR).

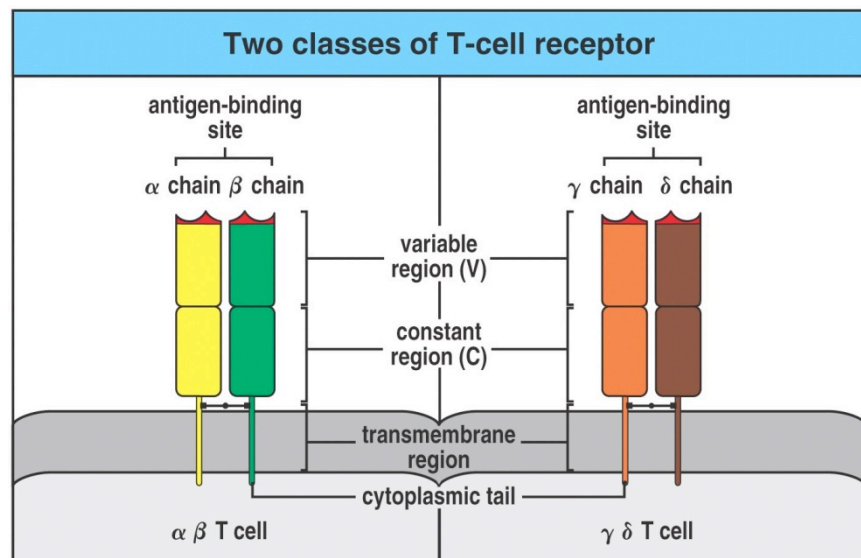
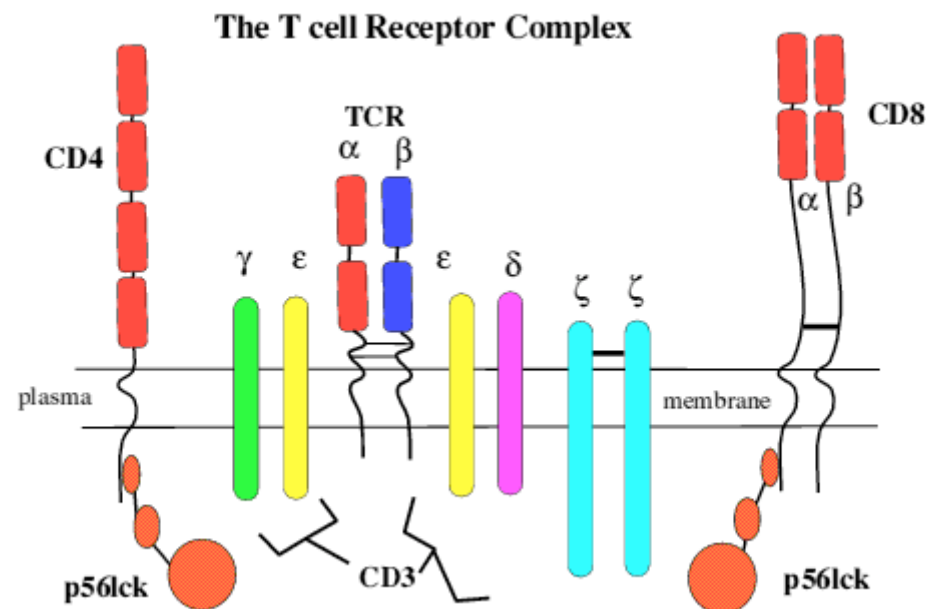


Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)



A genomban rendelkezésre álló TCR gének rekombinációjával óriási számú antigénnel és MHC-vel egyaránt reagáló TCR alakulhat ki.

5% γ/δ T sejt, 95% α/β T sejt.

T-lymphocyták fejlődése:

Szikhólyag->embrionális máj->embrionális csv -> thymus



Thymusban:

az érés iránya cortex -> medulla

először a γ/δ T és NKT sejtek hagyják el a thymust (5-6%) szelekció nélkül

1. Pozitív szelekció: azok a T sejtek maradnak életben, akik saját MHC-t ismernek fel (55% apoptotizál)

2. Negatív szelekció: azok a T-sejtek, amelyek a saját peptideket vagy MHC-t nagy affinitással ismerik fel, apoptózissal elpusztulnak (az eredeti mennyiség 5%-a marad életben)

A thymusban, a T-sejtek CD4 és CD8 markereket expresszálnak a felszínükön.

Először kettős negatív, majd kettős pozitív sejtek. Mielőtt elhagyják a csecsemőmirigyet az egyik markert elveszítik.

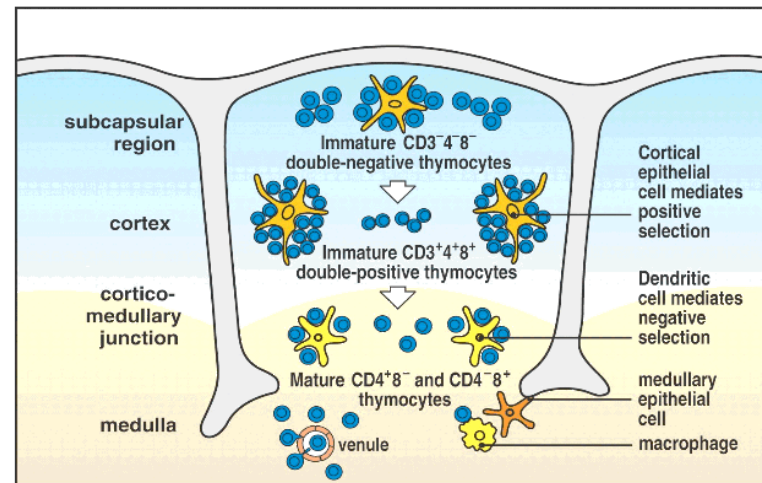
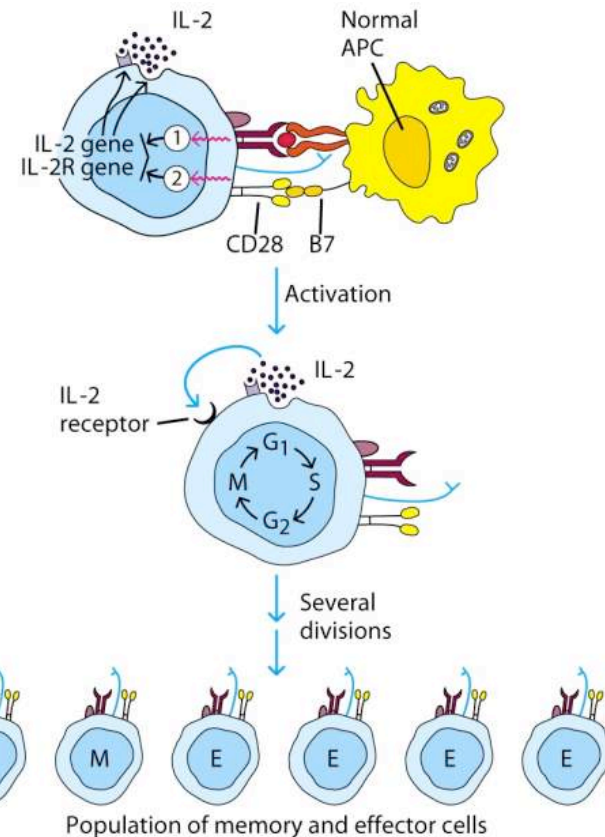
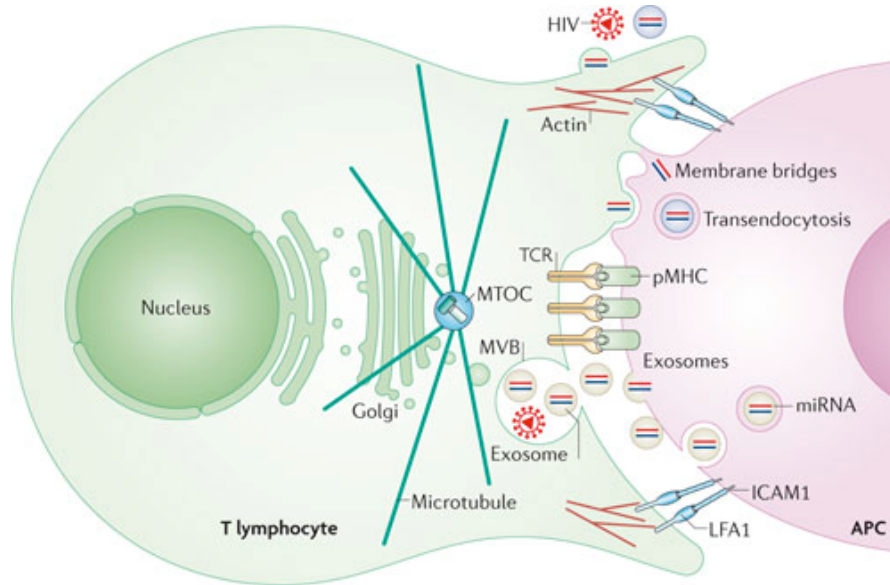


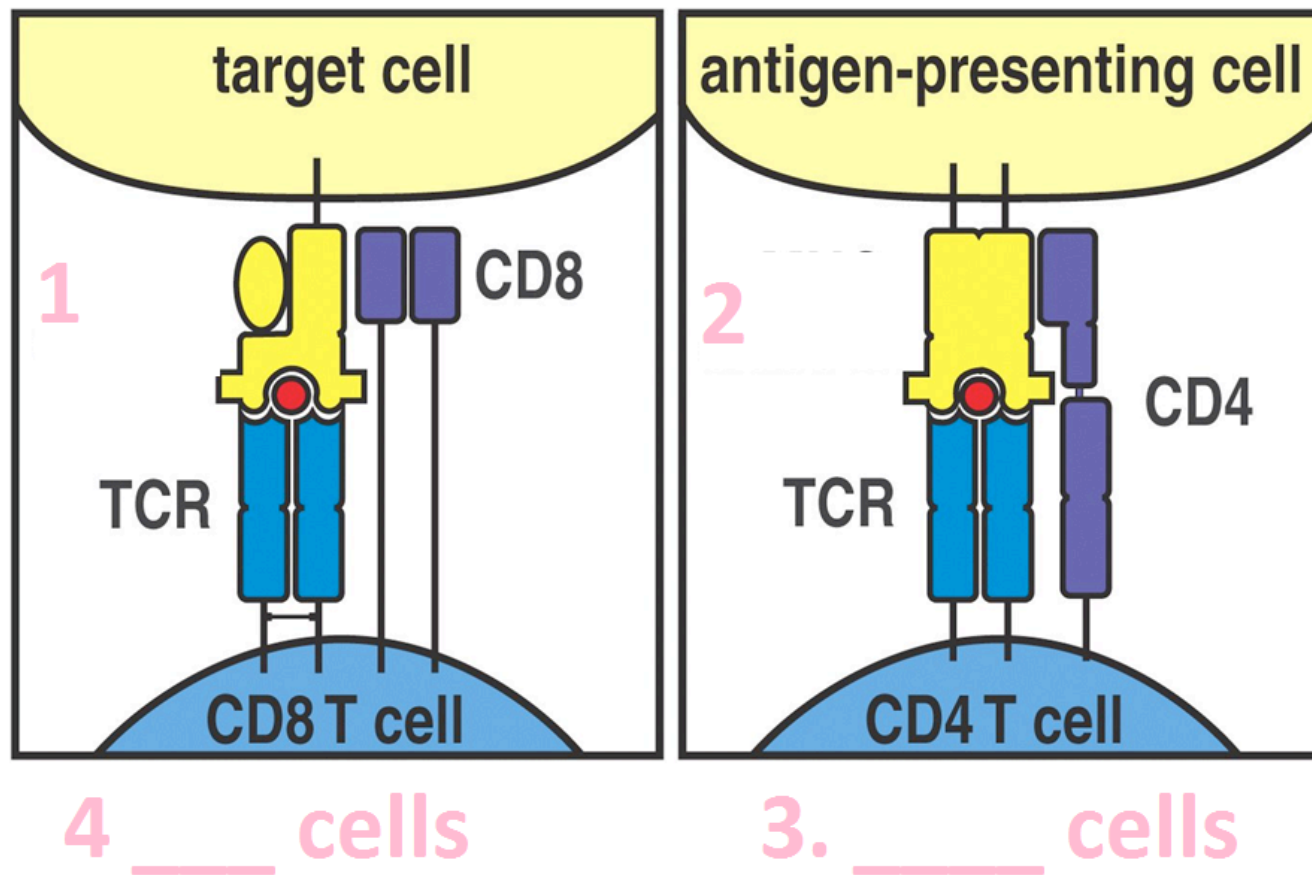
Figure 5-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

T sejtek aktiválódása

A T sejtek antigénbemutató sejtek (APC) segítségével találkoznak a feldolgozott antigénekkal. A T lymphocyták és APC-k közötti kapcsolódás helye az immunológiai szinapszis. (de nem csak itt, hanem pl. B ly és Thelper közt is immunológiai szinapszis van) Az aktiváció során a T sejtek autokrin módon szabályozott osztódáson mennek át (IL-2), és ellátják megfelelő effektor funkcióikat, valamint agspecifikus memóriasejteké alakulnak. Az agspecifikus kapcsolat után többszörös jelátvitel történik, átmenetileg gének aktiválódnak, T sejtek mitózisa indukálódik.



A T-sejt aktiváció megértéséhez át kell tekintenünk az antigénprezentációt...



Antigénfeldolgozás és -bemutatás

Az antigénfeldolgozás és bemutatás az ag eredetétől függően két útvonalon megy végbe:

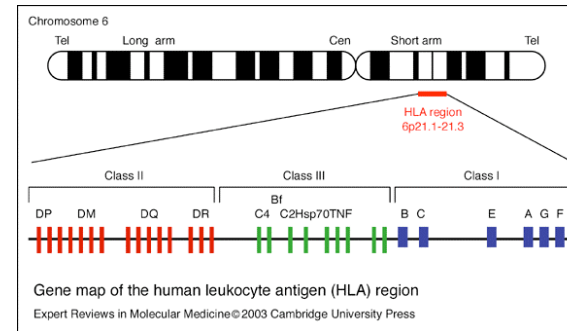
- Saját vagy vírusfertőzés során termelődő **endogén** fehérjéből származó 8-10 aminosavból álló peptidek a sejtmaggal rendelkező minden sejt felszínén kifejeződő MHC I molekulákhoz kötött formában kerülnek bemutatásra. CD8+ citotoxikus T-sejtek ismerik fel.
- Külső környezetből felvett **exogén** fehérjéket a hivatásos antigén prezentáló sejtek mutatják be MHC II molekula segítségével. CD4+ T helper sejtek ismerik fel.
- A dendritikus sejteken megjelenő CD1 molekulák a **nem fehérje** természetű saját és mikrobiális antigének bemutatásában játszanak szerepet.

APC:

professzionális antigénprezentáló sejtek: dendritikus sejtek, Langerhans-sejtek, B-sejtek, makrofágok, monociták, thymus epitelsejtek

fakultatív antigénprezentáló sejtek: pl. gyulladásos, endothelsejtek, epithelsejtek, kötőszöveti sejtek, T-sejtek

A fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC)



A 6. kromoszóma rövid karján elhelyezkedő fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) géntermékei polimorf membrán fehérjék.

Az MHC-I osztályba tartozó emberi HLA-A, -B, -C gének által kódolt két polimorf alfa láncból és a hozzá kapcsoló beta 2 mikroglobulinból álló fehérjék- bár eltérő mértékben-minden magvas sejt felszínén megjelennek. Az endogén peptidek expresszálása után a CD8+ citotoxikus T sejtekkel reagálnak.

Az MHC II osztályba tartozó HLA-DR, -DP, -DQ fehérjék két polimorf láncból állnak és az antigén prezentáló sejtek felszínén, B sejteken, monocitákon/makrofágokon, dendritikus sejteken vannak jelen. A külső térből származó peptideket expresszálják, és a CD4+ segítő (helper) T limfocitákkal reagálnak.

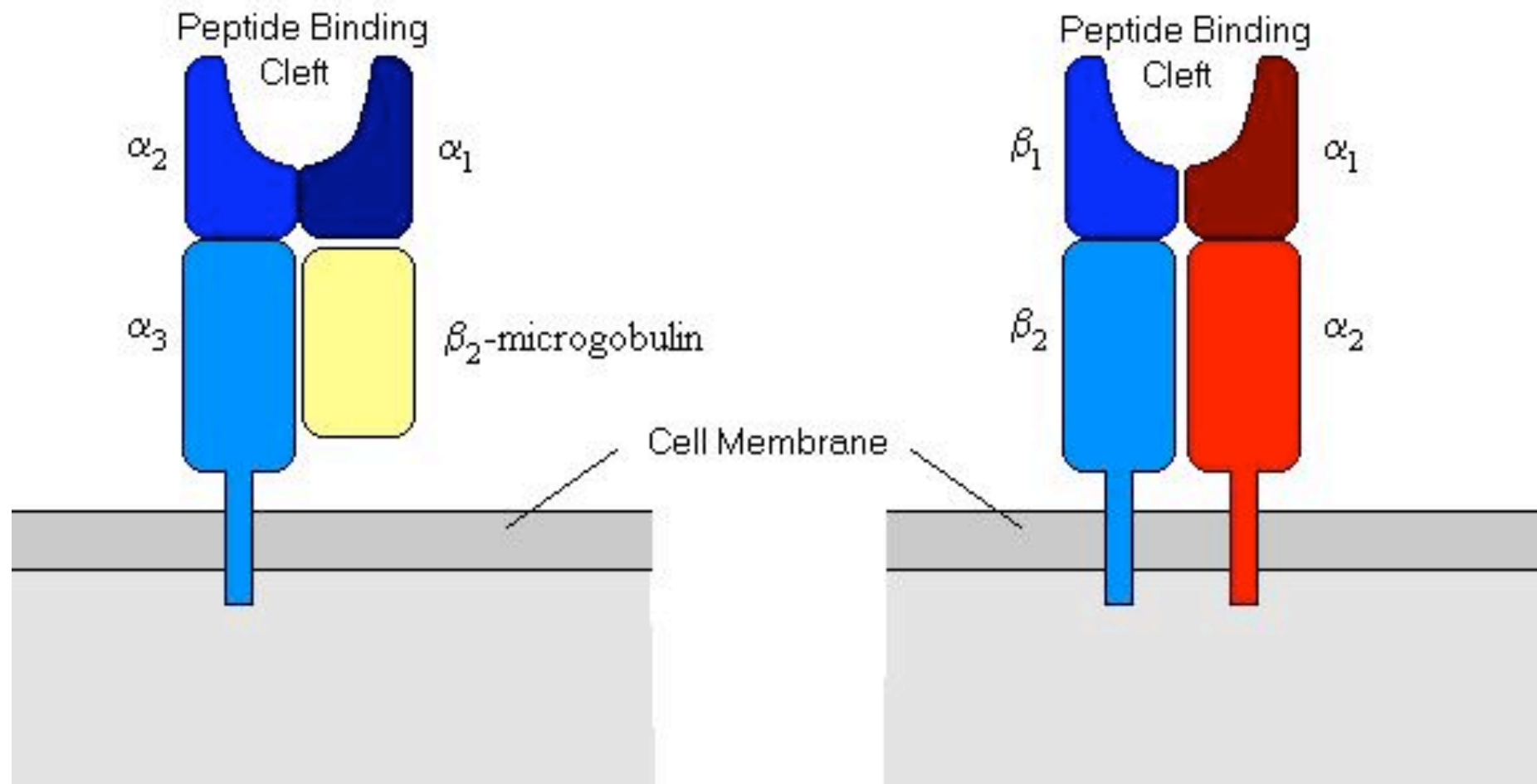
MHC III osztályba tartozó gének komplement (C4A, C4B, B faktor, C2) fehérjéket, 21 beta hidroxiláz enzimet, és citokineket (TNF alfa, TNF beta) kódolnak.

Az MHC-gének közös, minden gerinces fajra jellemző sajátsága a *poligenitás*, vagyis az, hogy mindkét régióban több gén helyezkedik el. A másik ilyen közös sajátosság, hogy a szervezetet felépítő más fehérjékhez viszonyítva az MHC-fehérjékre sokkal nagyobb fokú *genetikai polimorfizmus* jellemző.

MHC Class I

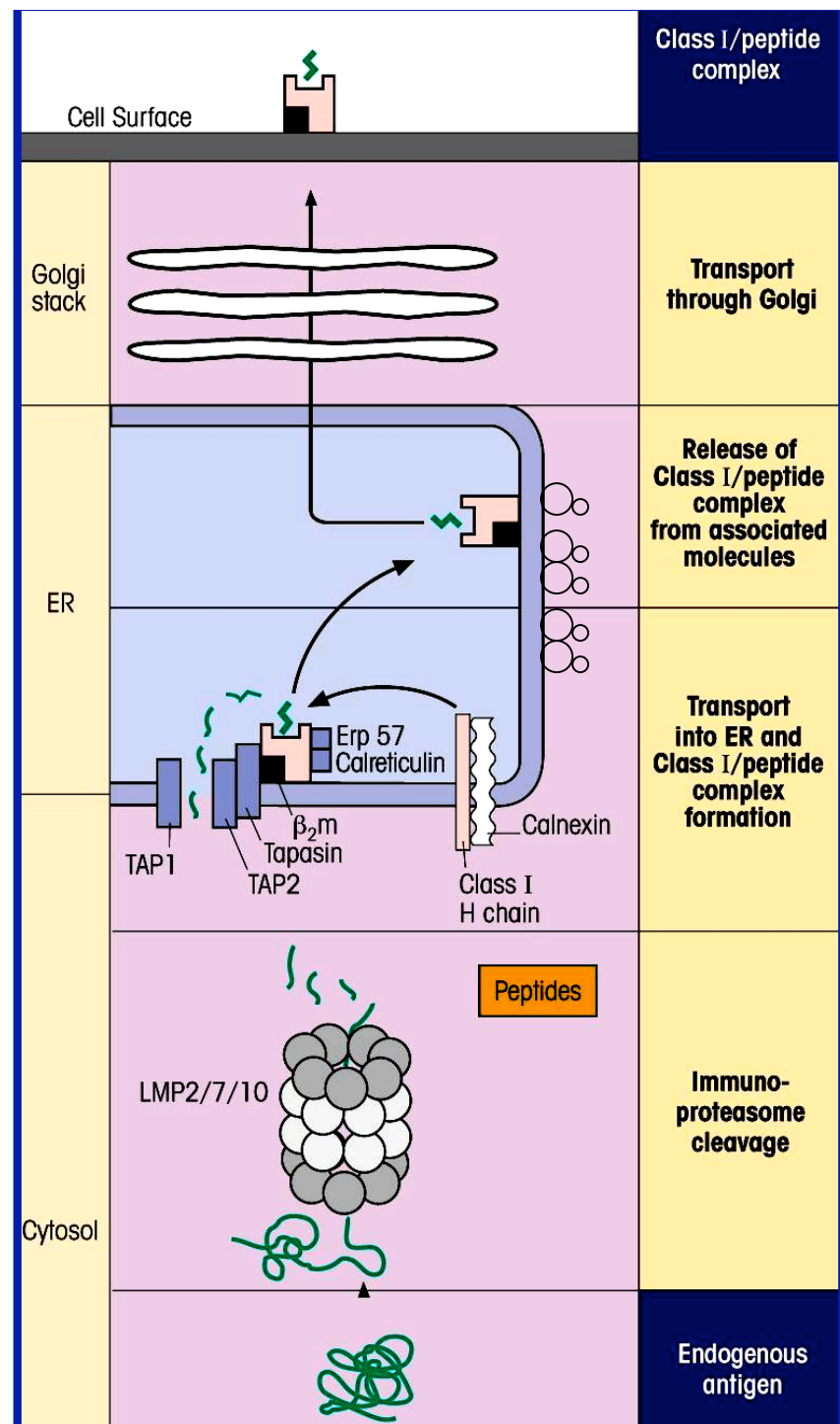
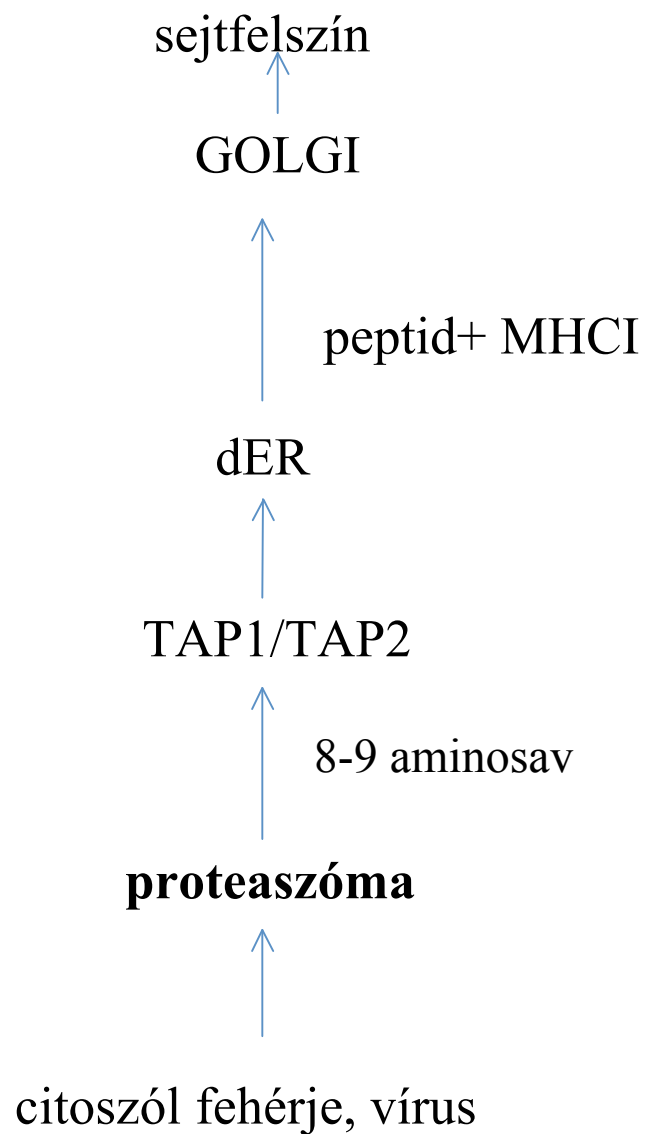


MHC Class II



ANTIGÉNBEMUTATÁS

I. Endogén útvonal



ANTIGÉNBEMUTATÁS

II. Exogén útvonal

MHC II a peptiddel a
sejtfelszínre

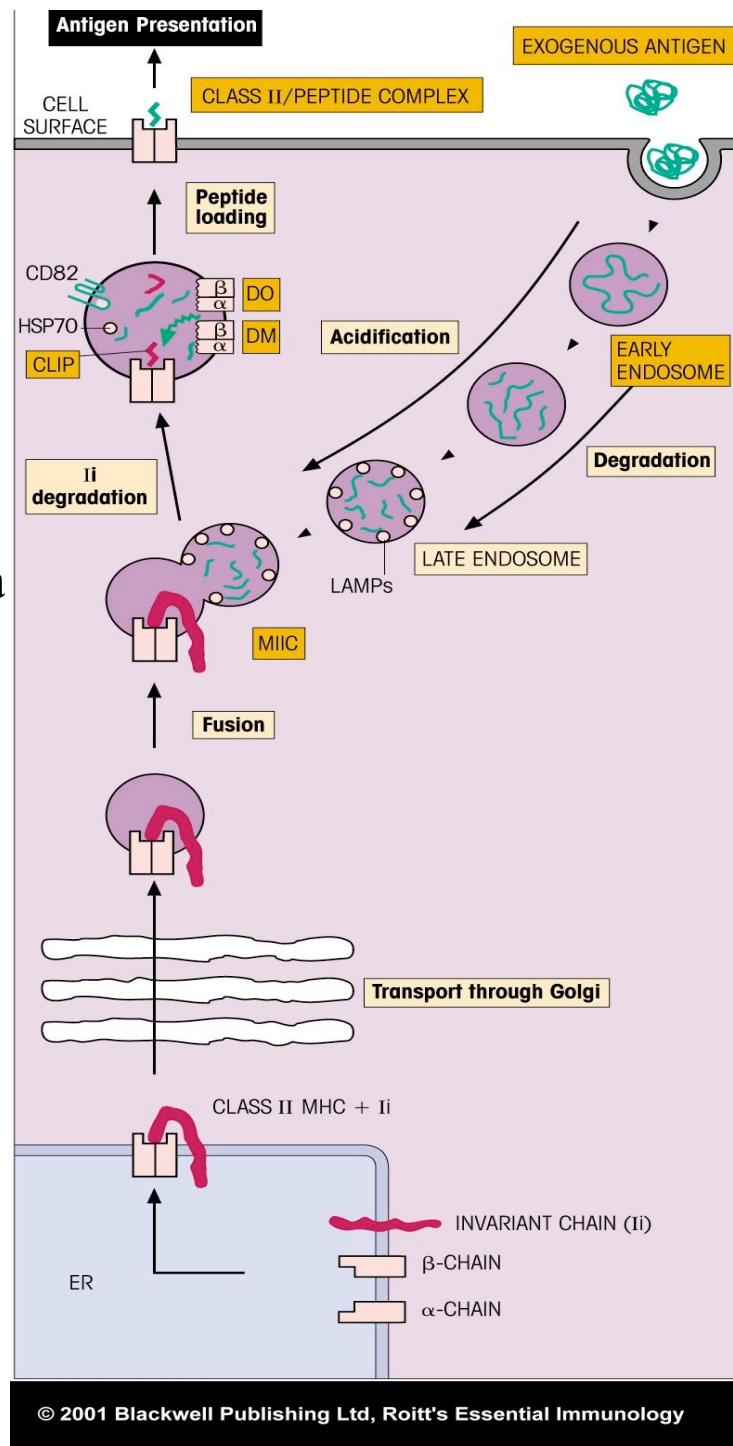
MHC II-CLIP →
HLA DM

késői
endoszóma

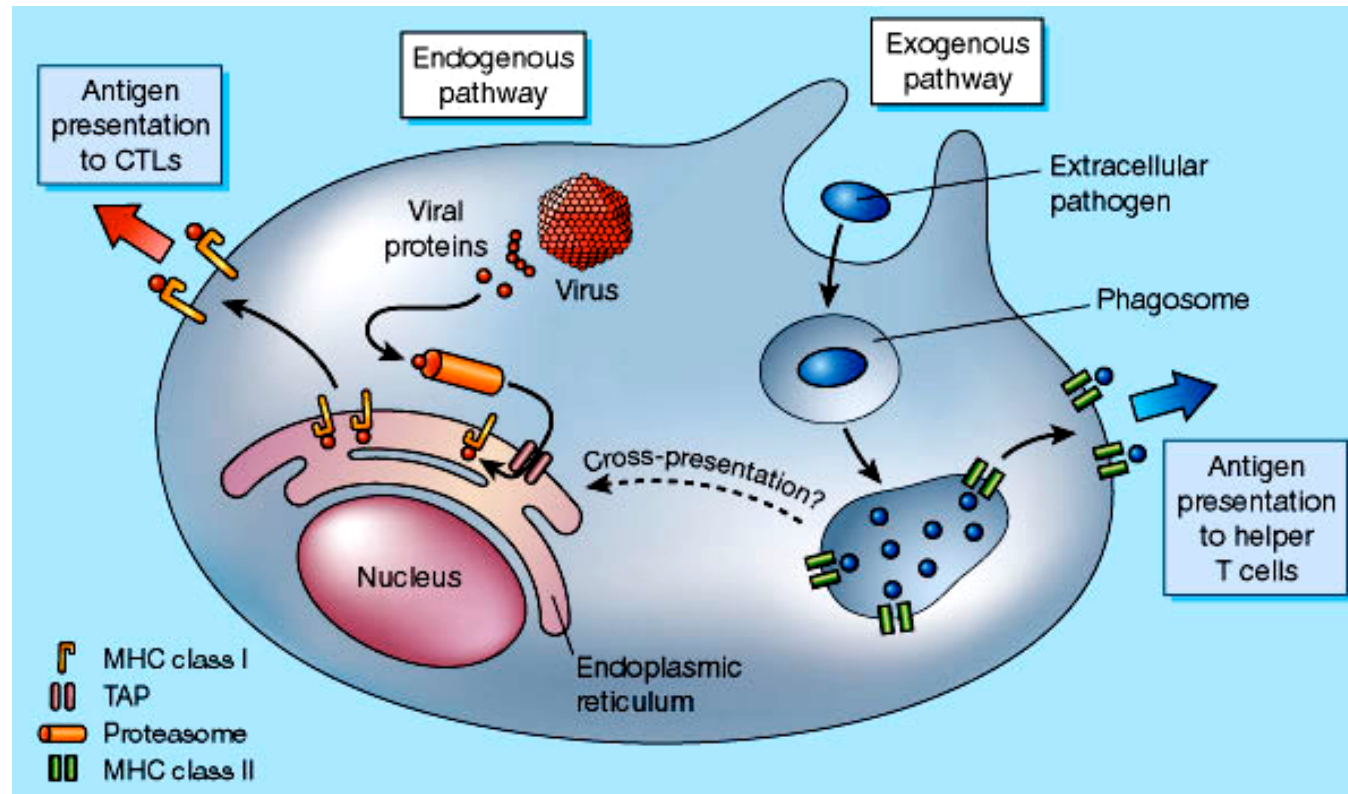
fúzió

GOLGI

dER: MHC II $\alpha\beta$ és γ láncok

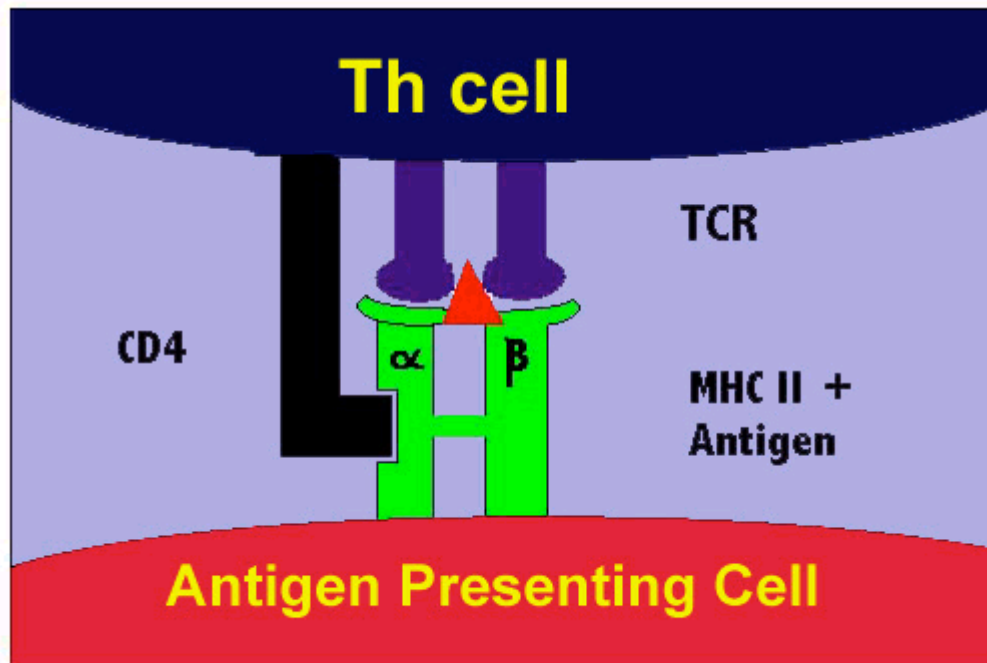


Keresztprezentáció (dendritikus sejtek esetében)

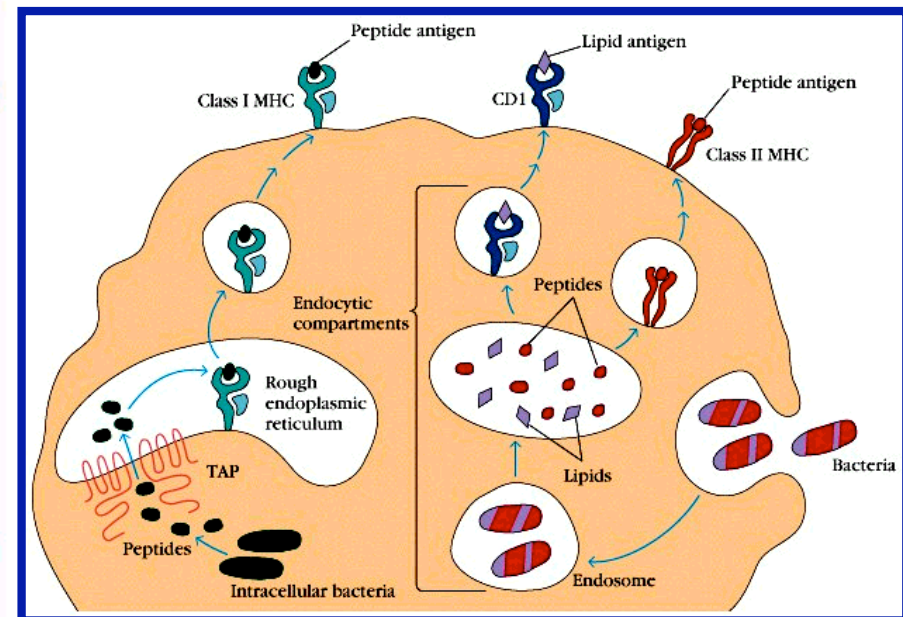
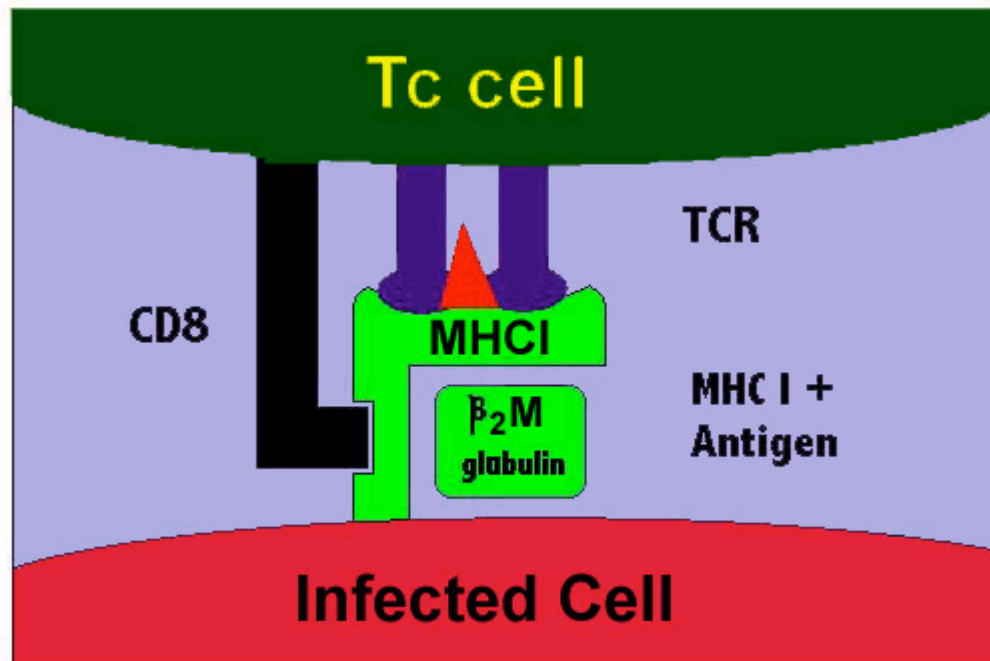


Exogén antigének endogén úton is bemutatásra kerülhetnek

Egyes intracellulárisan továbbélő vagy osztódó mikroorganizmusok fehérje antigéneiből származó peptidek – bár exogén úton kerülnek be a gazdaszervezetbe, nemcsak MHC II, de MHC I molekulákhoz kapcsoltnak is bemutatásra kerülnek. Továbbá a fagocita sajátsággal rendelkező makrofágok és mielod dendritikus sejtek az apoptózissal vagy nekrozissal elpusztult, vírus fertőzött és/ vagy tumor sejteket is bemutatják az MHC I molekulák közvetítésével.

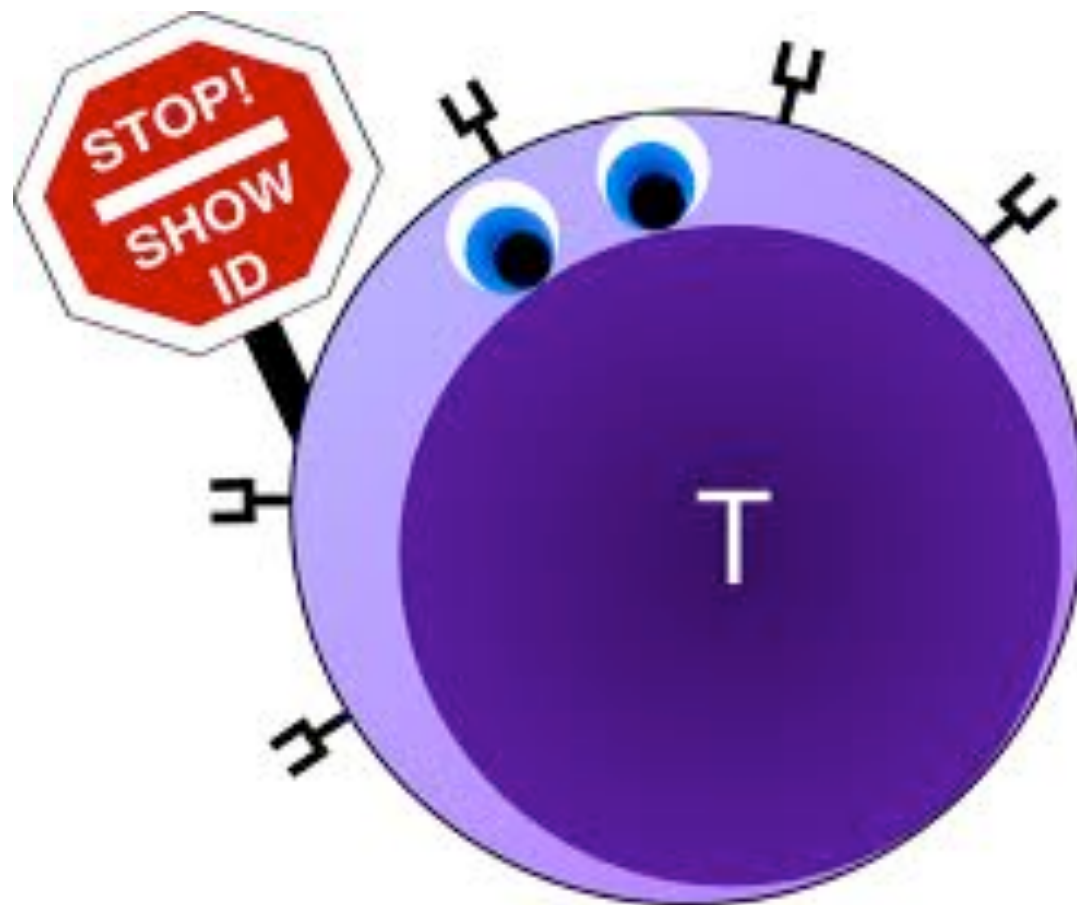


!



Harmadik út..

Akkor vissza is térhetünk a T-lymphocytákhoz...

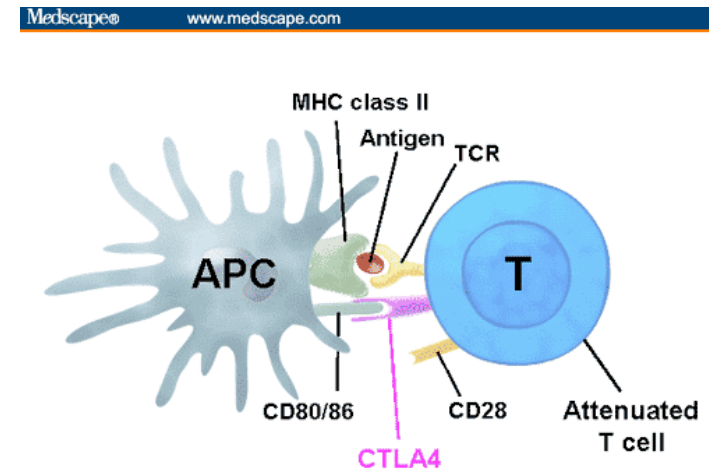
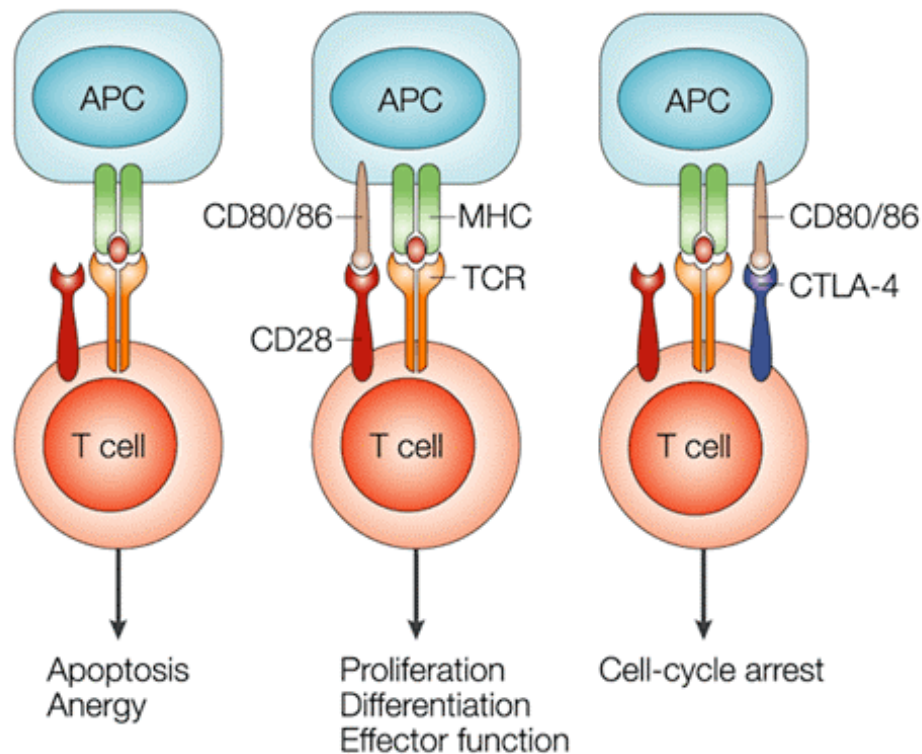


A kostimuláció szerepe a lymphocyta aktivációban

Koreceptorok: CD4, CD8

Kostimuláció: CD28 és B7 (avagy CD80/86), CD40 és CD40L (B ly)

Koinhibitoros molekulák: CTLA-4, BTLA



CD80/86= B7

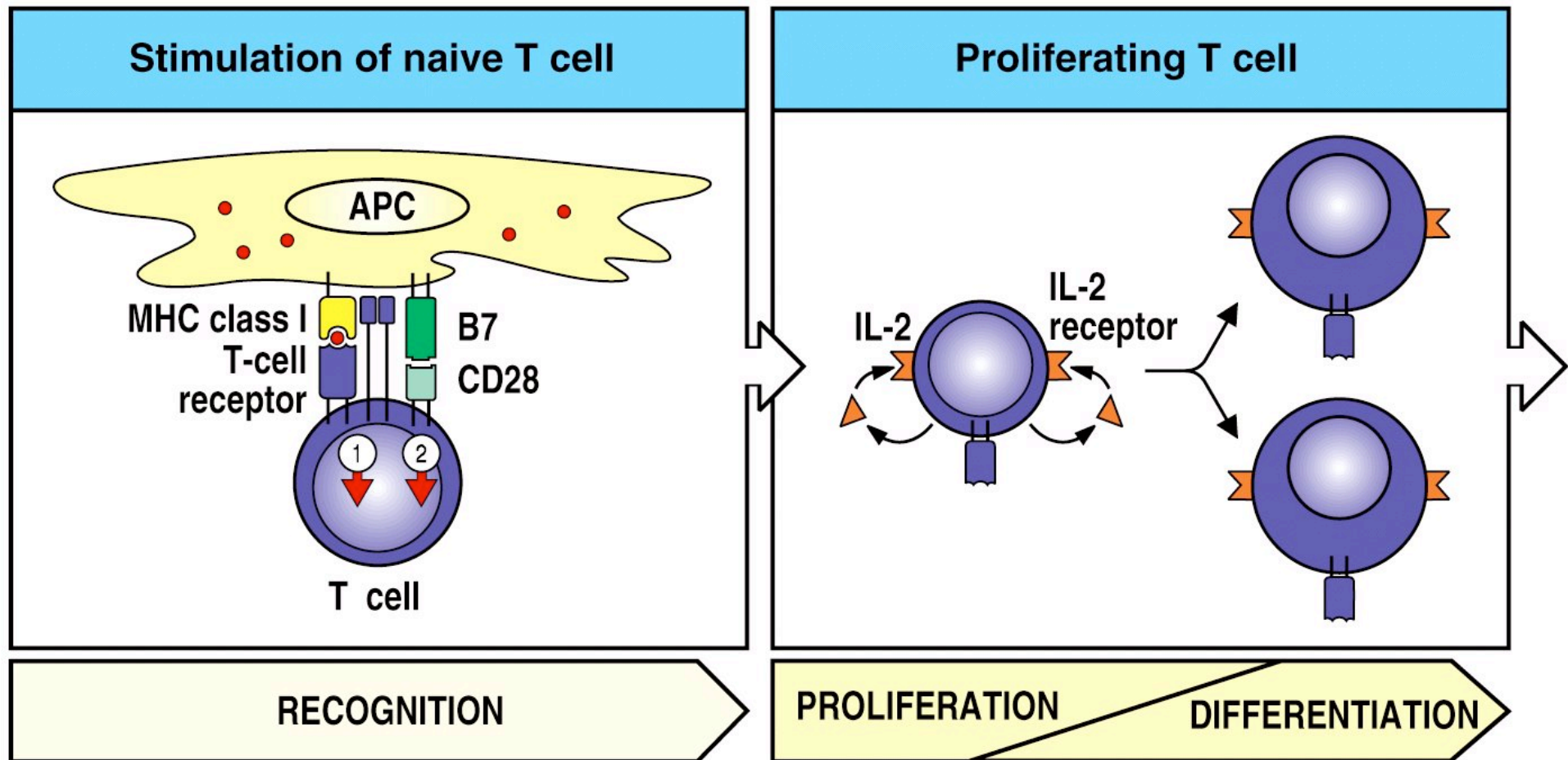
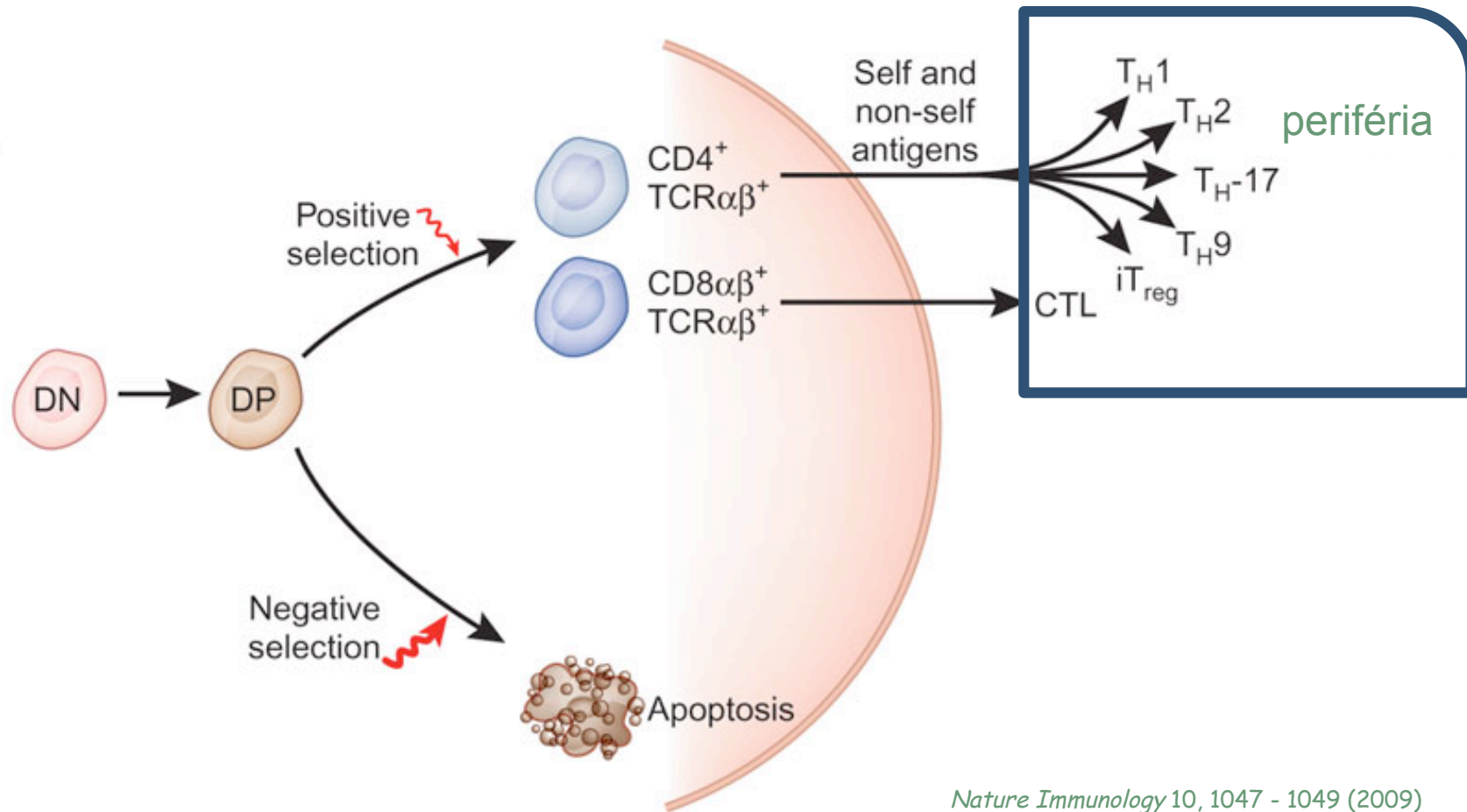


Figure 8-22 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A perifériás T-lymphocyta alcsoportok



γδ T és NKT sejtek távoztak először

A perifériás T-lymphocyta alcsoportok

T helperek: citokinek segítségével támogatják más immunsejtek működését

T citotoxikus: effektor ölő hatású T sejtek (perforin, granzim, FasL->apoptózis)

T regulatórikus: gátolják más T sejtek proliferációját és citokintermelését

NKT sejtek: invariáns TCR alfa lánc, korlátozott béta lánc repertoár és NK sejtek, májban, thymusban, csontvelőben, másodlagos nyirokszövetekben, glikolipideket ismernek fel receptorukkal

$\gamma\delta$ T sejtek: sok található a bőrben, nemi szervek nyálkahártyájában, placentában, emésztőszervekben, termelhetnek citokineket és mutathatnak citotoxicitást, sérült bőr regenerációját segítik elő, paraziták elleni védelem

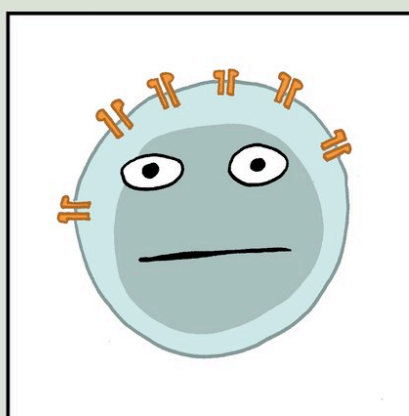


Figure 1. The T cell.
mounts an immune response
against non-self antigens.

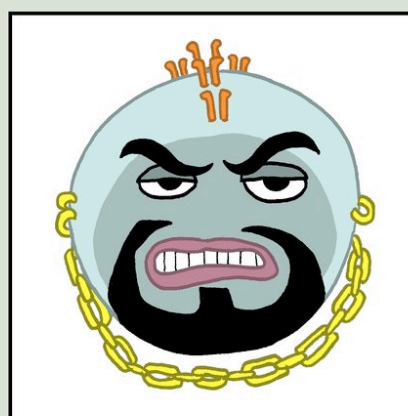
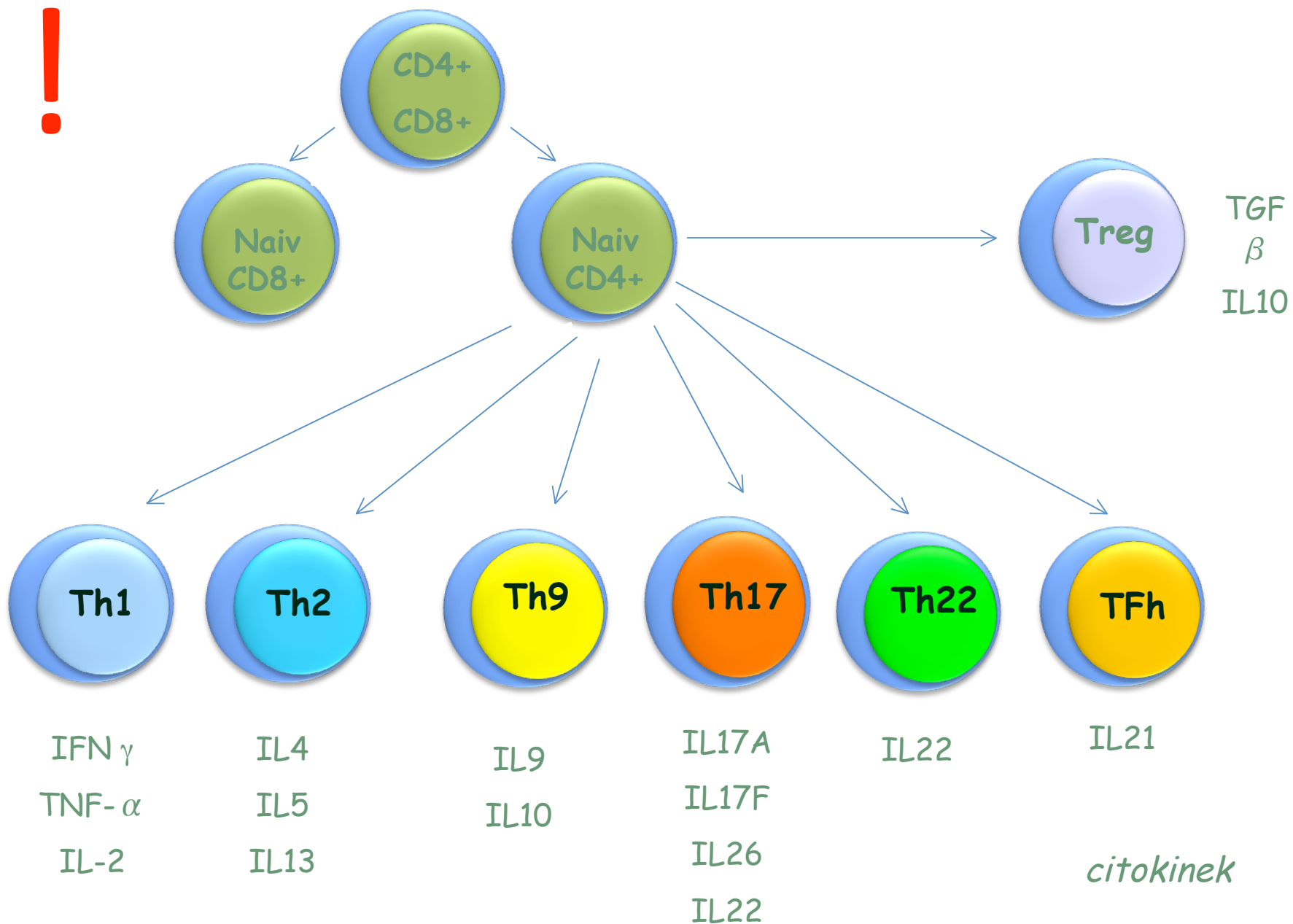


Figure 2. Mr T cell.
pities the fool who expresses
a non-self antigen.

$\alpha\beta$ T lymphocyták

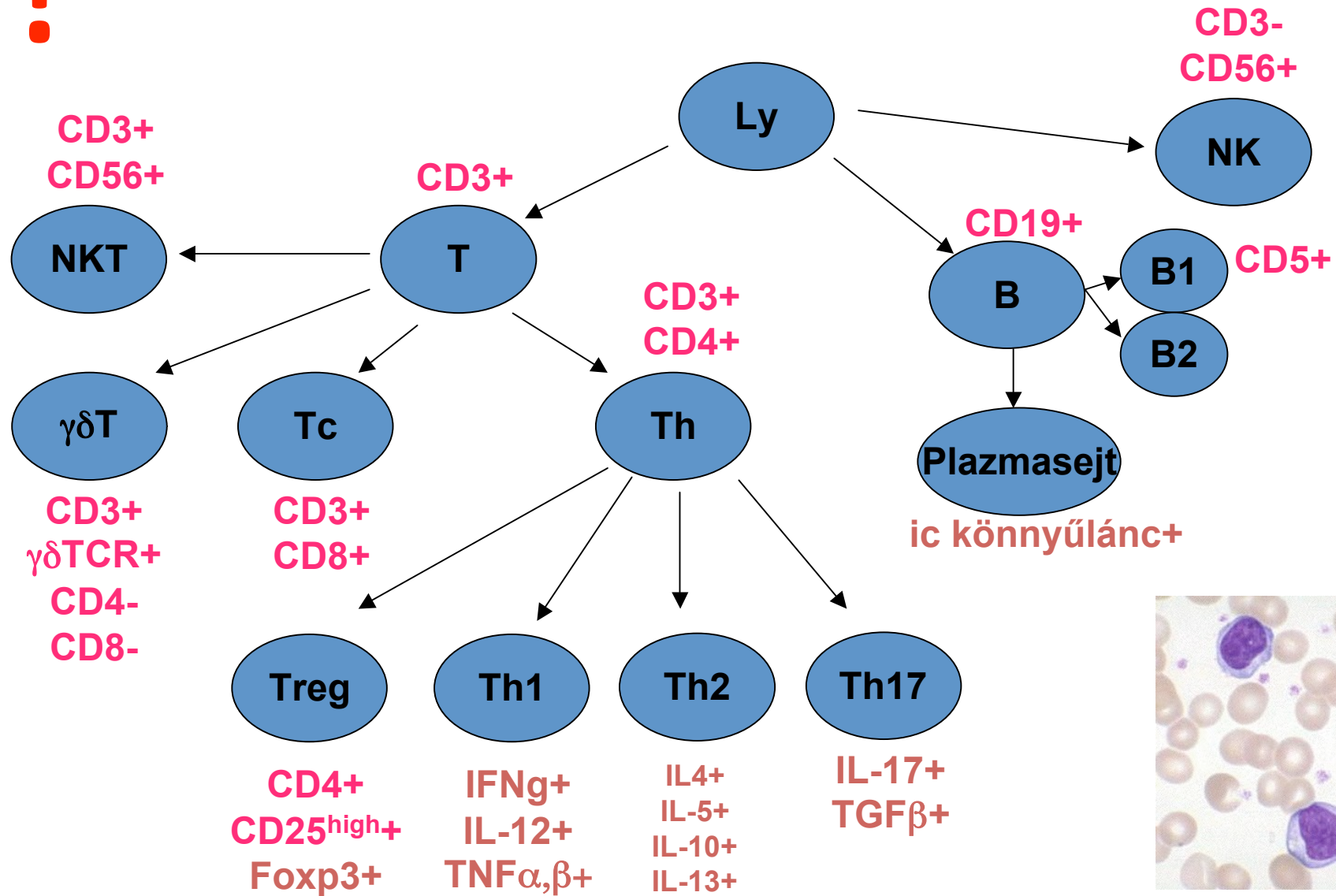


A T-sejt-polarizáció biológiai jelentősége

Szabályozó T-sejt	Normális és patoimmunbiológiai funkció
Th1	♦ védekezés az intracelluláris paraziták ellen ♦ szervspecifikus autoimmun betegségek ♦ Crohn-betegség ♦ abortus ♦ Helicobacter pylori indukált fekély
Th2	♦ védekezés extracelluláris paraziták ellen ♦ sikeres terhesség ♦ hyper-eosinophilia ♦ allergiás kórképek ♦ krónikus graft versus host betegség ♦ szisztémás sclerosis ♦ HIV-fertőzés után AIDS kifejlődése

Lymphocyta alcsoportok

Funkcionális és morfológiai (immunfenotípus) kategóriák



Ismerendő CD molekulák:



CD1: MHCII-szerű, lipideket, glikolipideket prezentál (DC-n) NKT sejteknek

CD3: minden T sejt felszínén megtalálható molekula, TCR-rel asszociált, láncai: gamma- epsilon, delta- epsilon, zéta- zéta

CD4: koreceptor, T lymphocytákon (helper, reg), de monocytákon is megtalálható

CD5: B1 sejt marker

CD8: koreceptor, T lymphocytákon (citotxikus)

CD9, CD10: ALL marker

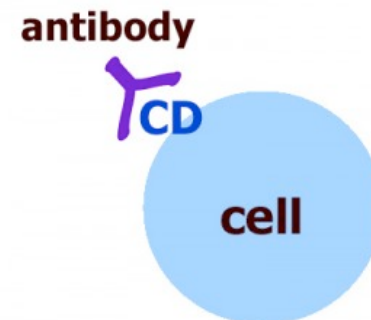
CD16, CD56: NK sejt marker (CD3+ NKT, CD3- NK)

CD19, CD20, CD21, CD45: B sejt markerek

CD25: T reg marker (CD4 és **FoxP3** mellett)

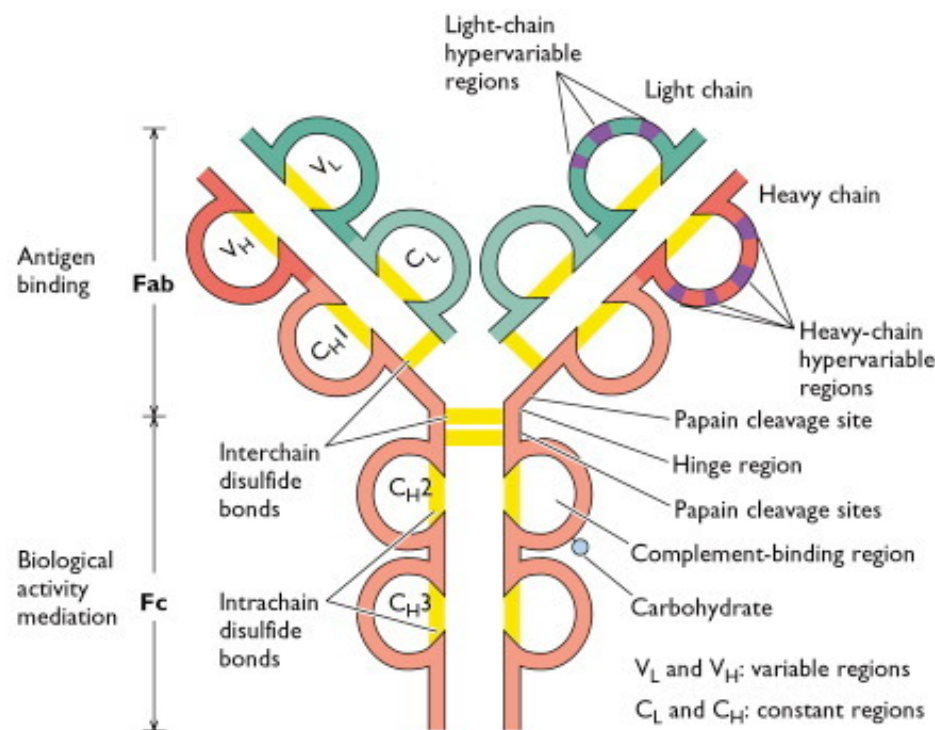
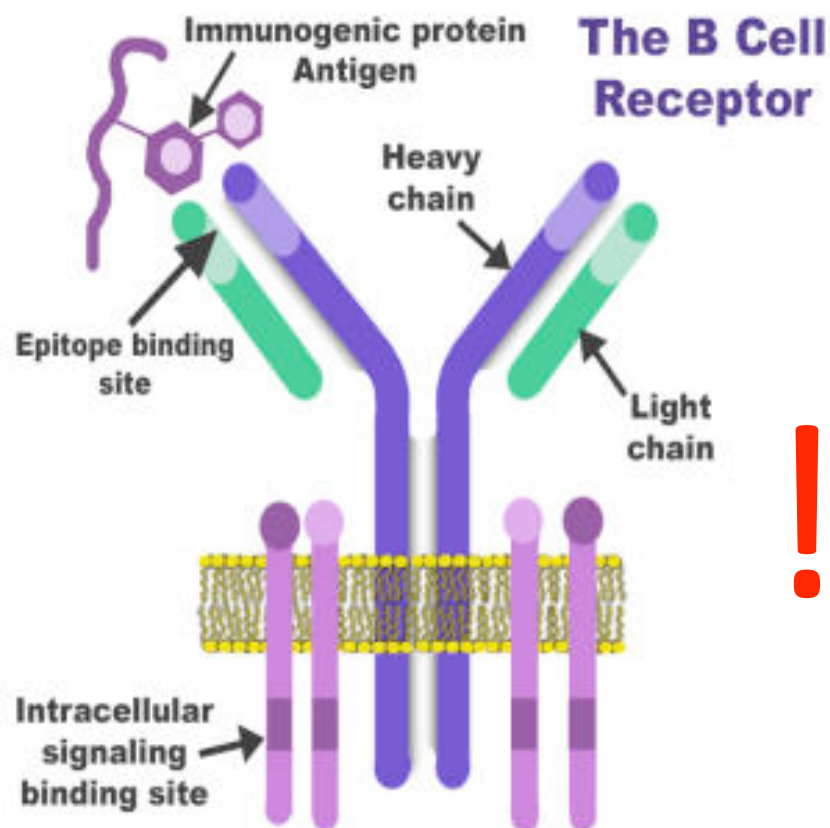
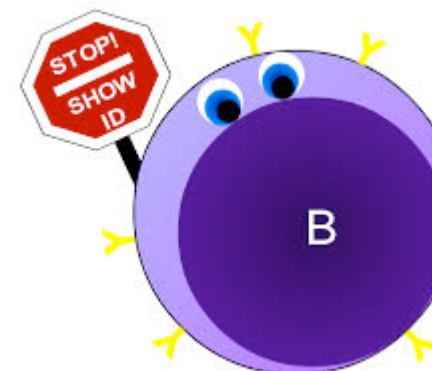
CD28: CD28-B7 (B7= **CD80/86**) kostimuláció T sejtek aktiválásához, T sejteken

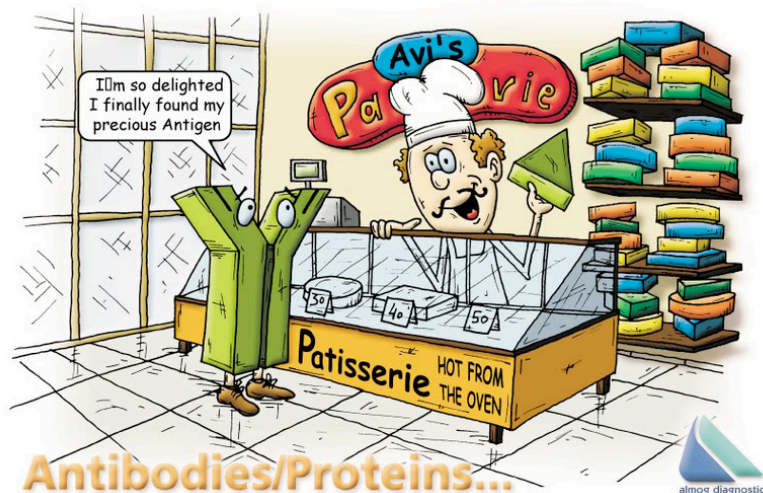
CD40: B sejteken, APC-ken, ligandja: CD40L = **CD154** (T helperen)



B- lymphocyták

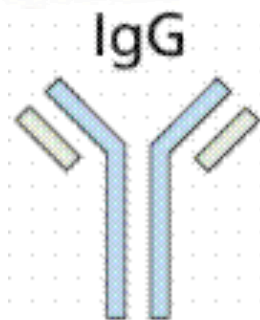
Egyedüli sejtek, melyek ellenanyagok termelésére képesek.
Az antigéneket (konformációs epitópok) felszíni immunglobulint tartalmazó B sejt receptorral (BCR) ismerik fel.



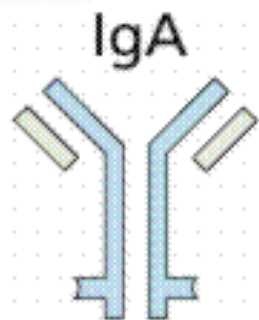


Az antitestek

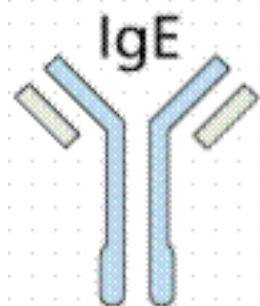
!



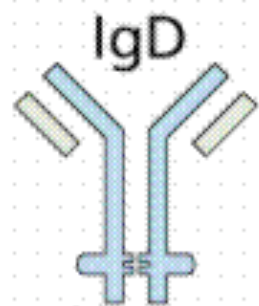
γ Heavy chains



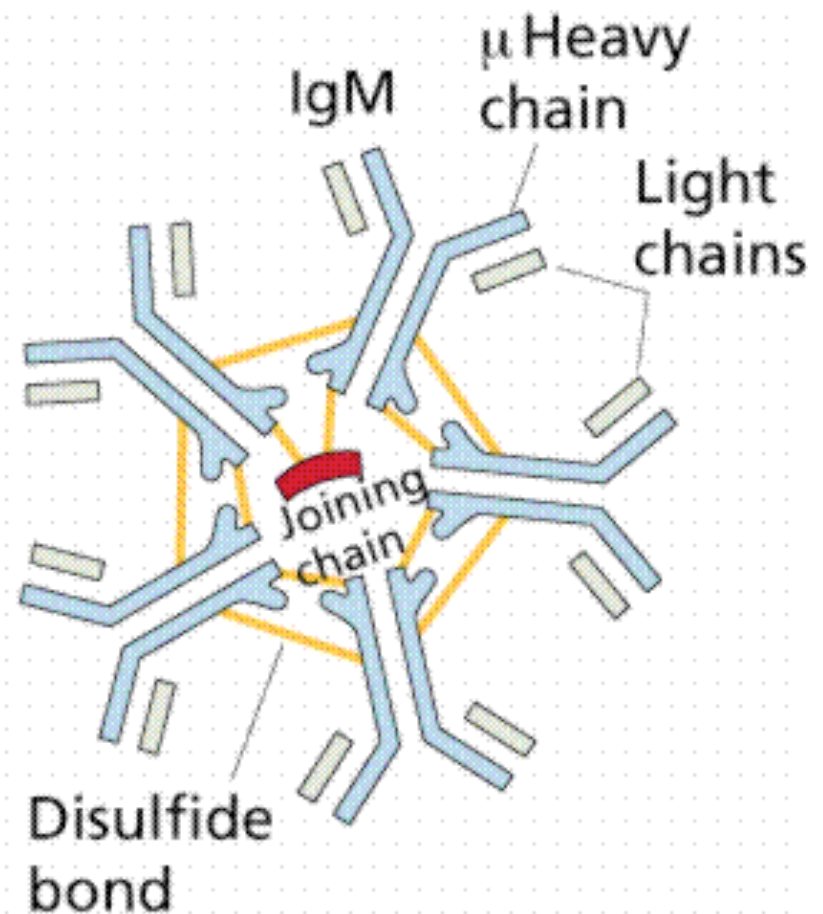
α Heavy chains



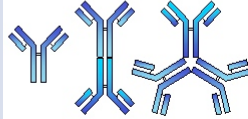
ϵ Heavy chains

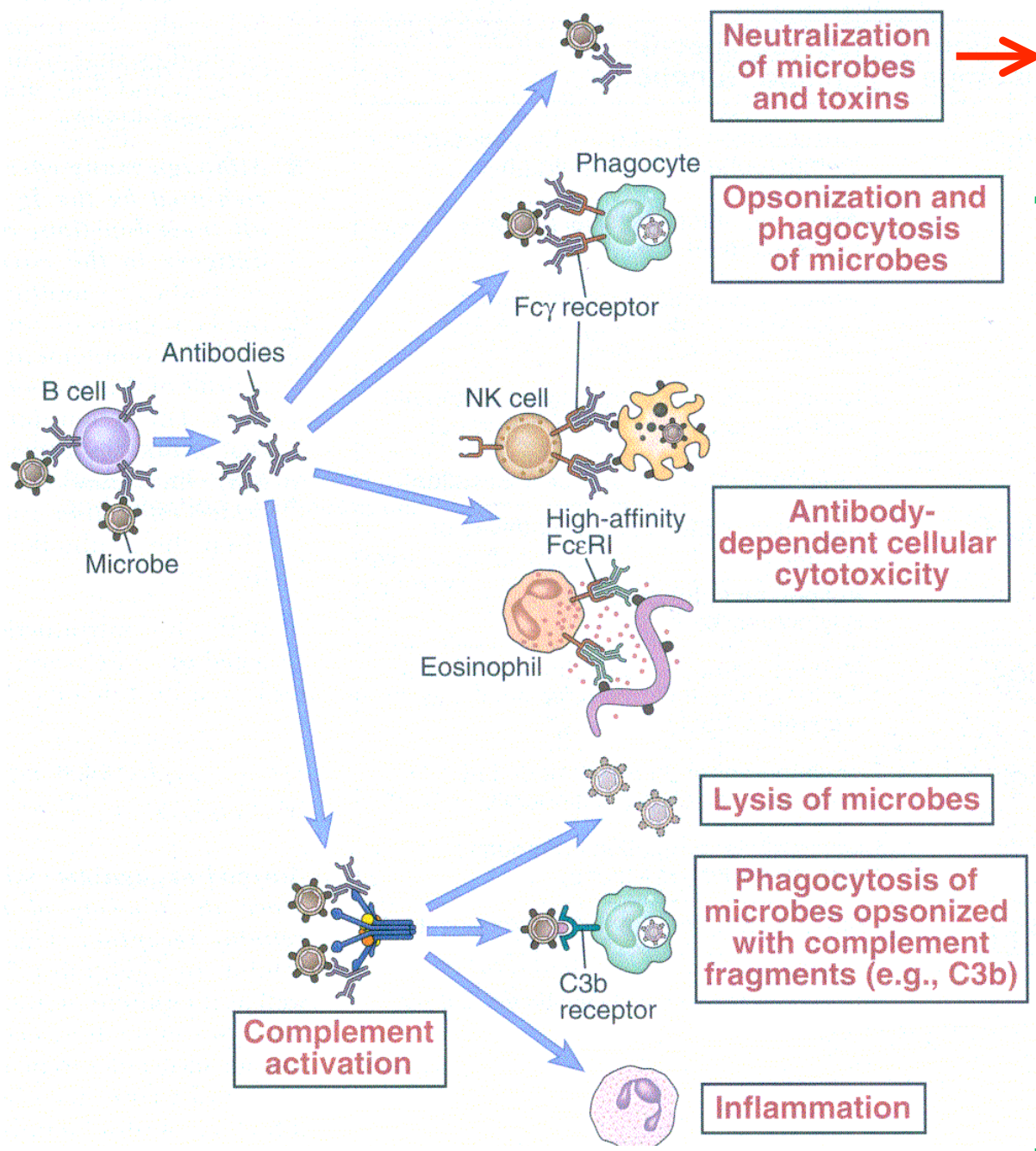


δ Heavy chains



Az antitestek

Név	Aloszt. száma	Általános jellemzők	Szerkezet
IgA	2	A nyálkahártyák területén mutatható ki: bélcsatorna, urogenitális apparátus, légutak. Szerepe a patogének kolonizációjának megakadályozása. Jelen van a nyálban, könnyben és az anyatejben is.	
IgD	1	Antigénreceptor a naiv B sejtek felszínén (BCR). Szerepe van a basophilek és a hízósejtek aktiválásában (antimikrobiális anyagok termelése).	
IgE	1	Allergénekhez kötődve aktiválja a basophil sejteket és a hízósejteket (hisztamin felszabadulás ⇒ allergiás reakció; paraziták elleni immunválasz)	
IgG	4	A patogének elleni humorális védelem fő képviselői. Az egyetlen Ig, amely képes átmenni a placentán (magzat passzív védelme).	
IgM	1	Antigénreceptor a naiv B sejtek felszínén (BCR). Szeccernált formája nagyon nagy aviditású. Szerepe a patogének eltávolítása a primer antitest válasz során.	



Fab

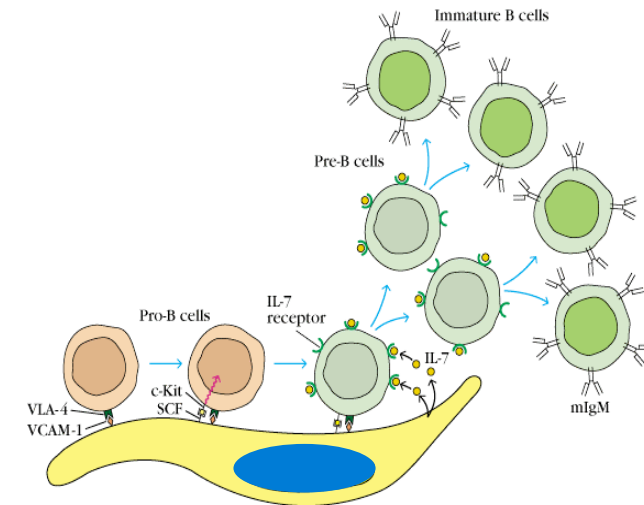
Antitestek funkciói

Humorális immunválasz

Fc

B sejtek fejlődése és aktiválódása

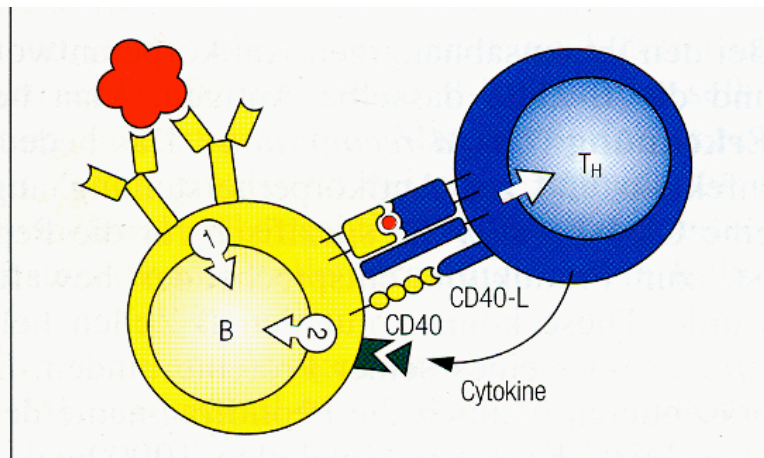
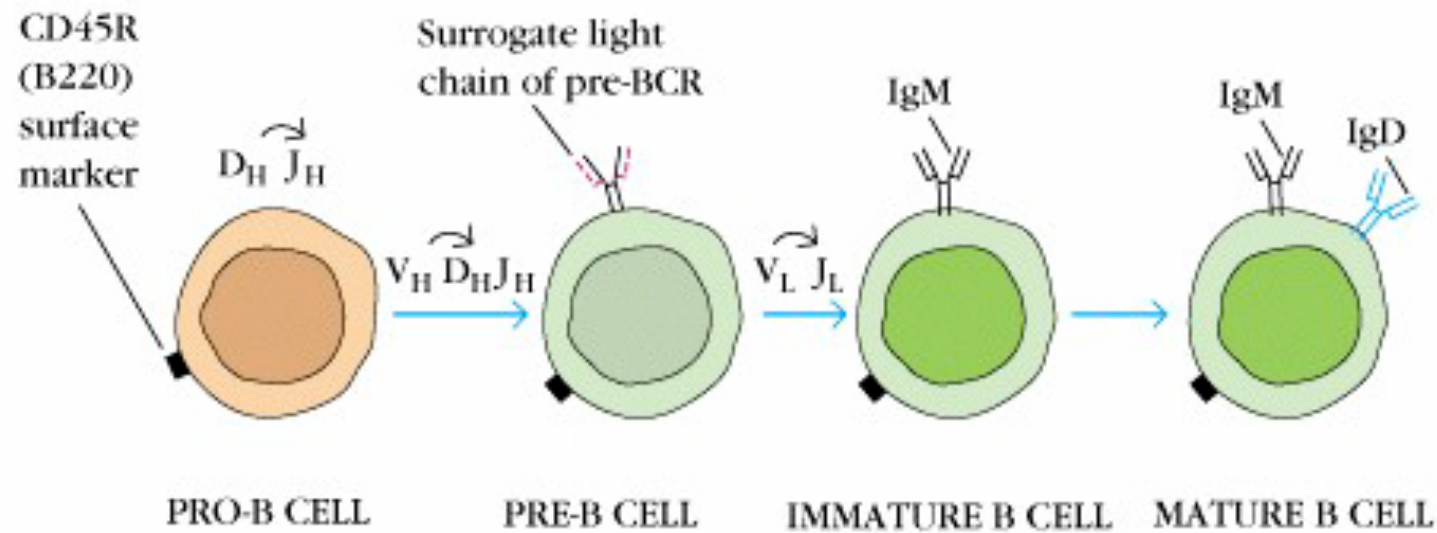
Helye a csontvelő. Az immunglobulin gének variábilis szegmentjeinek átrendeződése (szomatikus hipermutáció: hibás javító mechanizmus) a megfelelő konstans szakasz melléjük kerülése, majd a B-sejt további érése eredményeképp immunkompetens B-lymphocyták keletkeznek felszínükön IgM és IgD izotípusú felszíni immunglobulinokkal. A csontvelőben az autoreaktív klónok új rekombinációval újraserkeszthetik a BCR-t: receptor editing. A felszíni immunglobulinok variábilis régiói biztosítják a B-sejt klonalitását, azaz a fajlagos aktiváció lehetőségét.



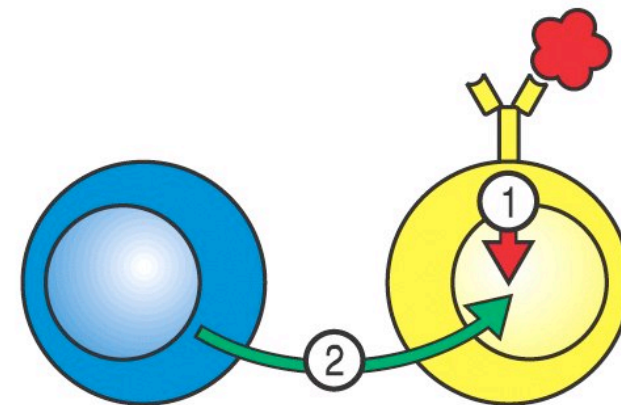
Az érett B-sejt a csontvelőből a perifériás nyirokszervekbe, elsősorban a nyirokcsomók germinális centrumaiba vándorol, ahol a specifikus epitópot tartalmazó antigénnel való találkozása a sejt aktiválódását, klonális felszaporodását és differenciációját indítja meg.

A B-sejtből B-lymphoblast lesz, majd 8-9 osztódás után plazmasejtté vagy memóriasejtté alakul. Ehhez nyújtanak segítséget a T helperek CD40 ligandjaikkal.

Állandó ag
bemutatás!
Professzionális
APC.



Az aktivált Th sejtek B sejtek proliferációját és differenciációját stimulálják. (klonális osztódás, Ig termelés, centrum germinativum képzés, izotípus-váltás, B-sejt memória indukció, affinitásérés)



A B-sejt aktiváció feltétele a kettős szignál:
 1. BCR általi antigén felismerés
 2. Th2 sejt általi kostimuláció

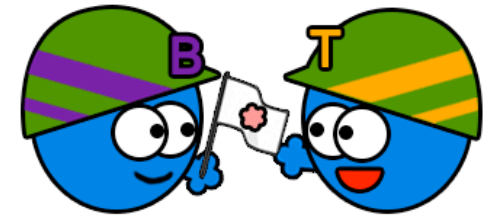
An invader..
I must inform
a T_H cell.



Hey T_H cell,
look what
I found.



Hmm.. It looks non self.
Good job, B.



YESSSS..
I knew it!



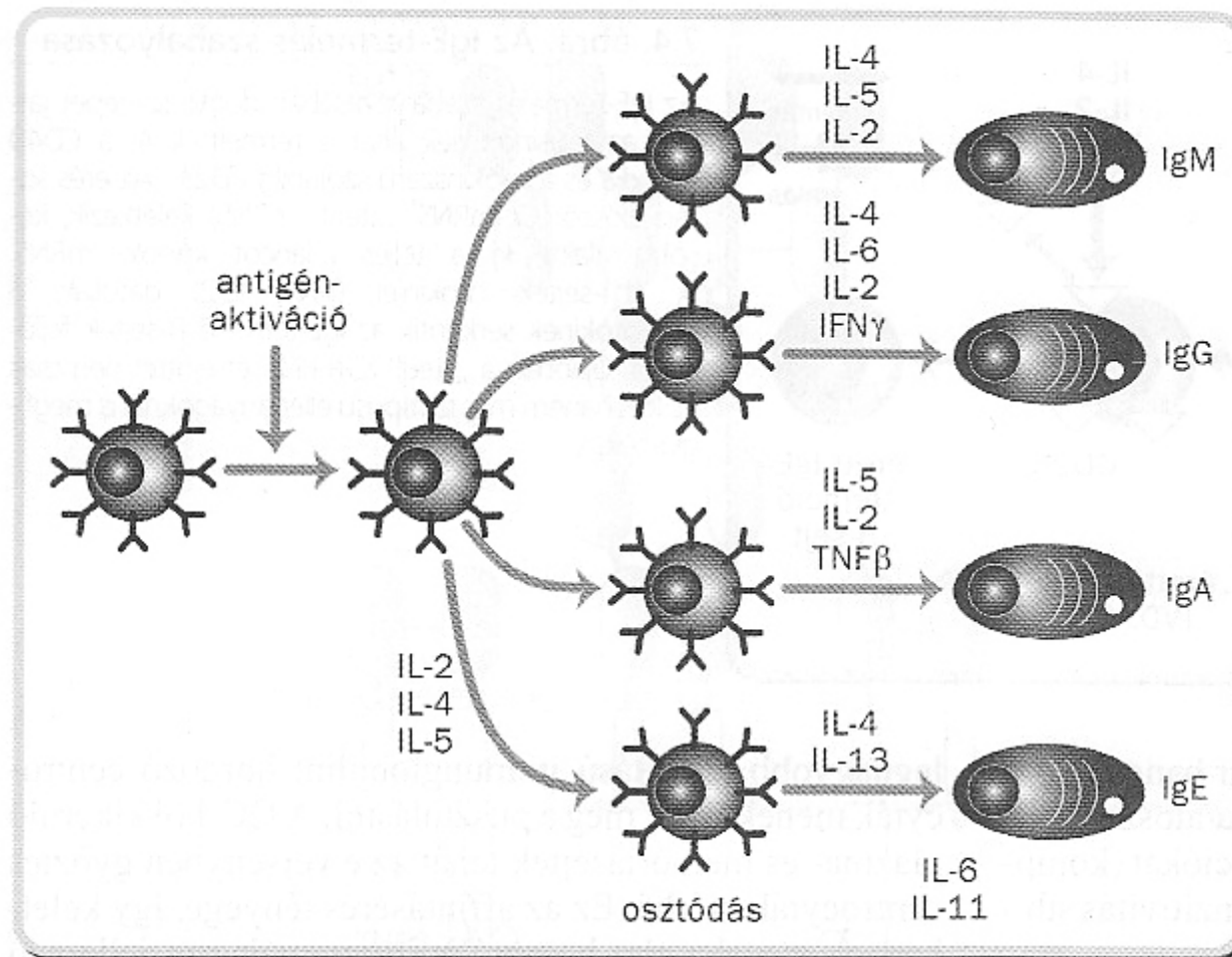
Here.. CD40L &
some cytokines.

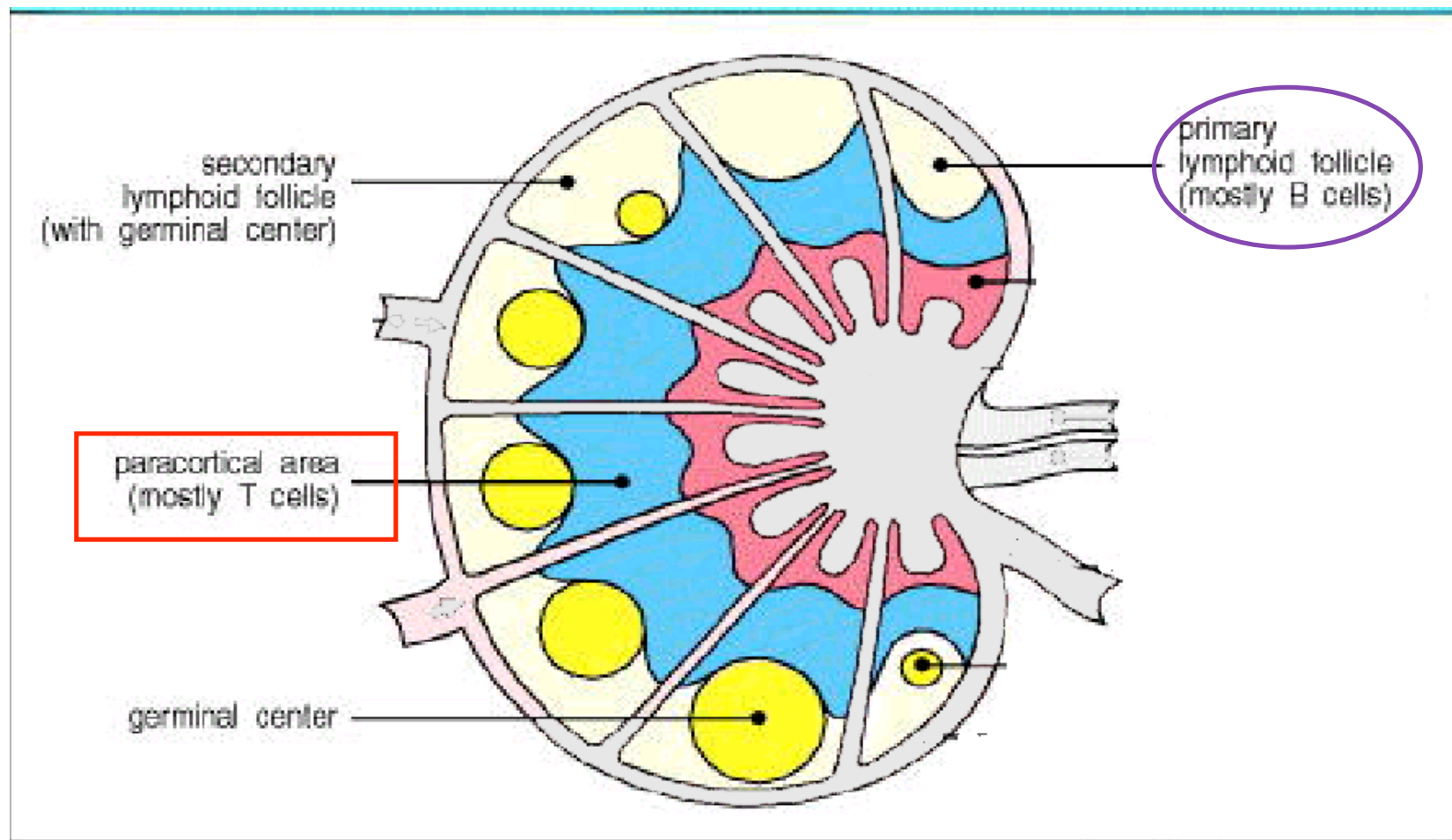


I am an activated
B lymphocyte now

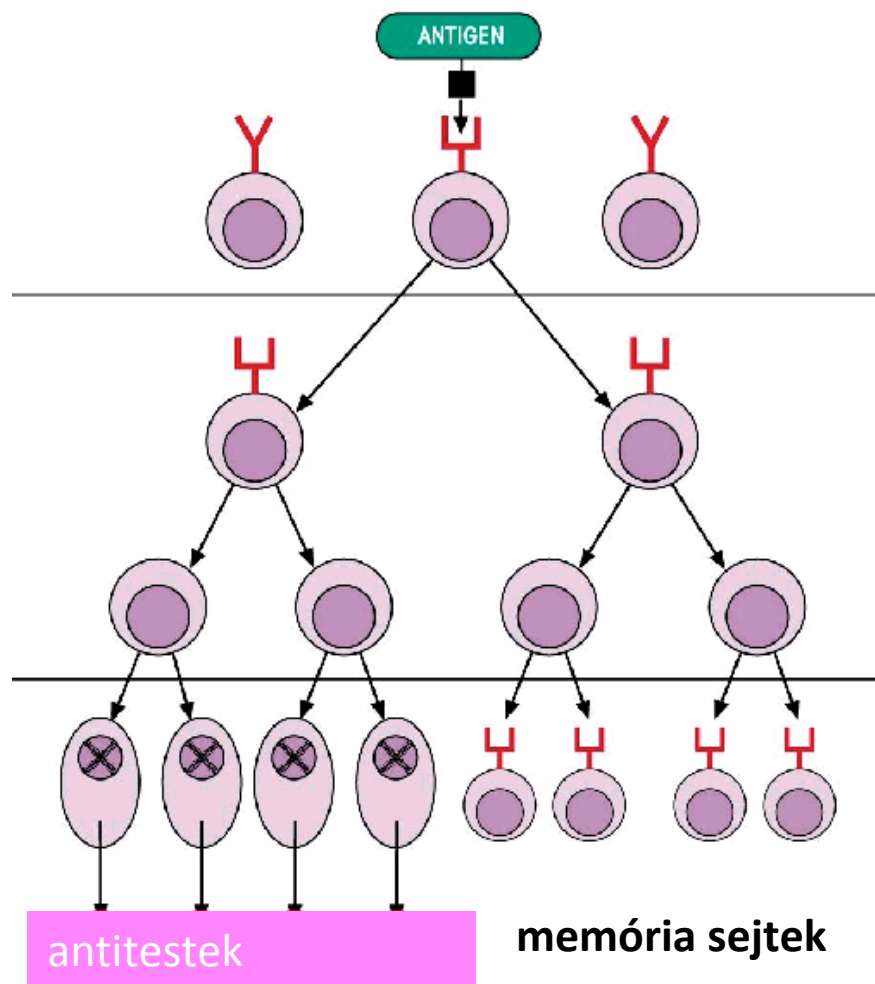


A B-lymphocyták differenciálódásának citokinszabályozása





A centrum germinativumban **plazmasejtté** differenciálódás és **memóriasejtek** kialakulása zajlik, emellett az **affinitásérés** is itt megy végbe.

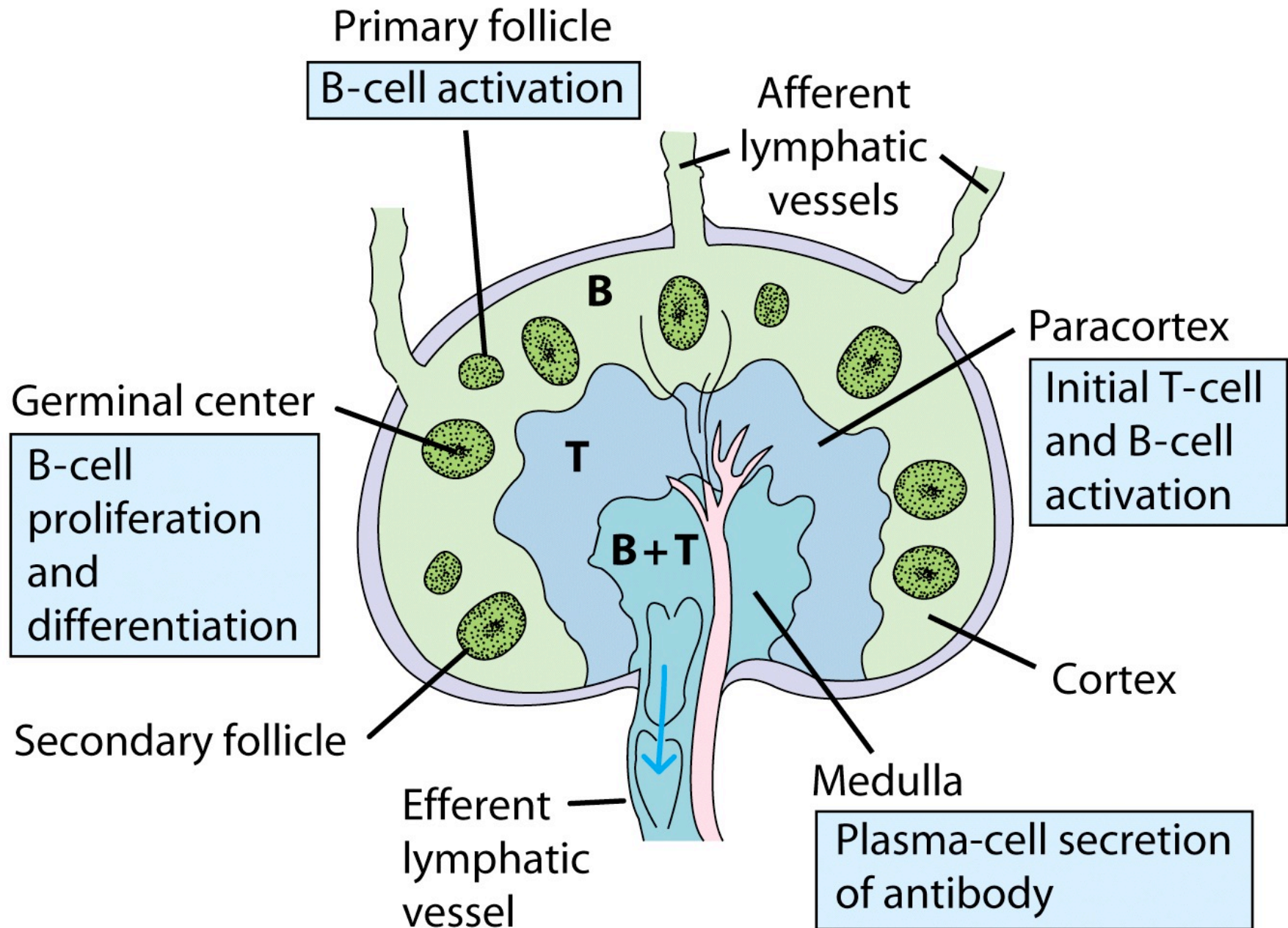


Aktiváció

Klonális expanszió
Affinitásérés

Differenciáció

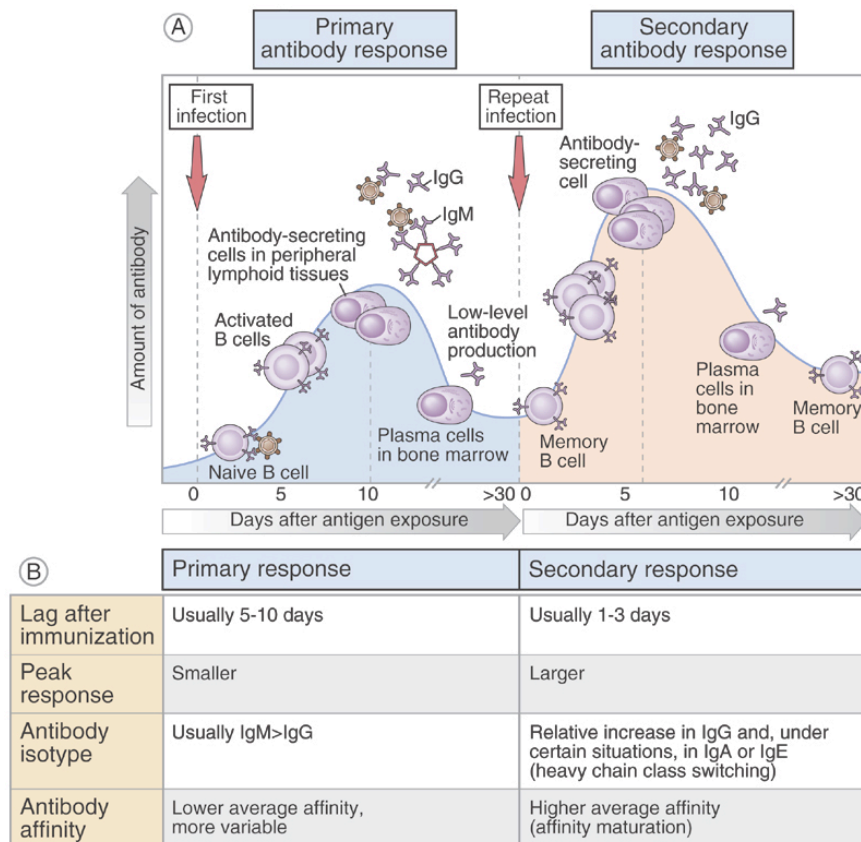
Affinitásérés: a másodlagos humorális immunválasz során az AT-ek kötéseerőssége 100- 10 000 -szeresére nő. (az az a magasabb affinitású B-sejt klónokat szelektálja, az az kötés után a válaszoló klón Ig variábilis génjei sorozatos mutációkon mennek át)



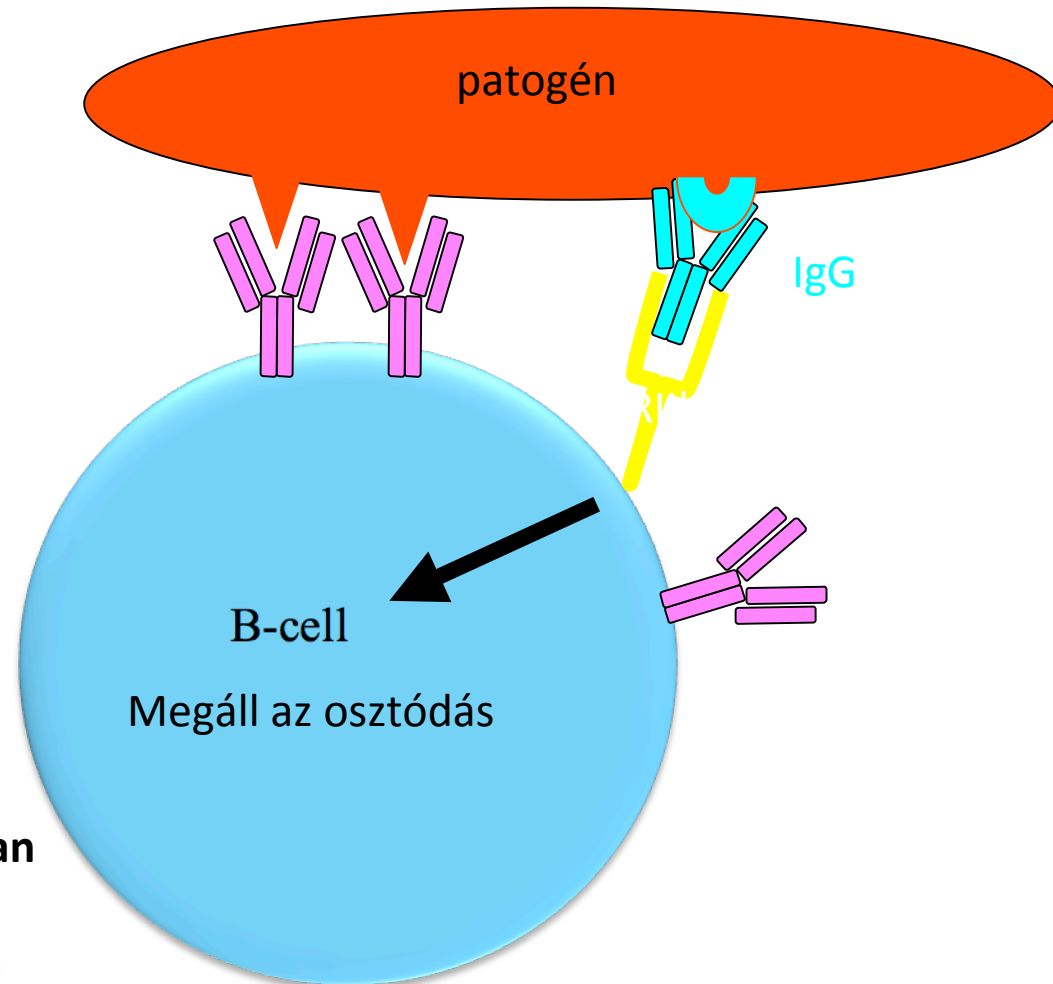
	Source of B cells	
	Unimmunized donor Primary response	Immunized donor Secondary response
Frequency of specific B cells	1:10 ⁴ – 1:10 ⁵	1:10 ² – 1:10 ³
Isotype of antibody produced	IgM > IgG	IgG, IgA
Affinity of antibody	Low	High
Somatic hypermutation	Low	High

B sejt memória

Figure 10-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Antitest feedback



Az antitestek negatívan befolyásolják saját termelődésüket. Pl. a passzívan adott AT-k jelentősen csökkenthetik az újszülött aktív immunválaszát.

B- sejt alpopulációk

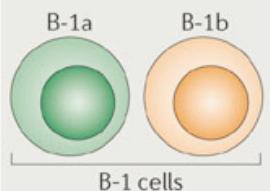
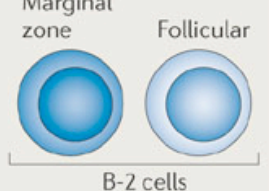
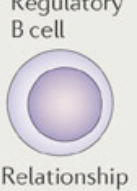
B1 sejtek: (ILCs) embrionális májból, akár fagocitálhatnak is, 'élő fosszíliák', testüregekben, nyálkahártyákban

Fajtái: a,b

B2 sejtek: 98%-ban, konvencionális B sejtek, egyedfejlődés során később jelenik meg és felszíni markereiben is eltér B1-től, nyirokszervekben

Fajtái: marginális zóna (ILCs) és follikuláris

B reg: IL-10, TGF béta termelés

Cell surface phenotype	CD5 ⁺ CD19 ^{hi} CD1d ^{mid}	CD5 ⁻ CD19 ^{hi} CD1d ^{mid}	CD5 ⁻ CD19 ^{mid} CD1d ^{hi} CD21 ^{hi}	CD5 ⁻ CD19 ^{mid} CD1d ^{mid}	CD5 ⁺ CD19 ^{hi} CD1d ^{hi} CD21 ^{hi/mid}
	CD23 ⁻ CD43 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{low}	CD23 ⁻ CD43 ⁺ IgM ^{hi} IgD ^{low}	CD23 ⁻ CD43 ⁻ IgM ^{hi} IgD ^{low}	CD23 ⁺ CD43 ⁻ IgM ^{low} IgD ^{hi}	CD23 ^{+/-} CD43 ⁻ IgM ^{hi} IgD ^{low/mid}
Frequency in total splenic B cell population	2%	<1%	15%	>70%	1%
					 Relationship to B-1 and B-2 cells unclear

Nature Reviews | Immunology

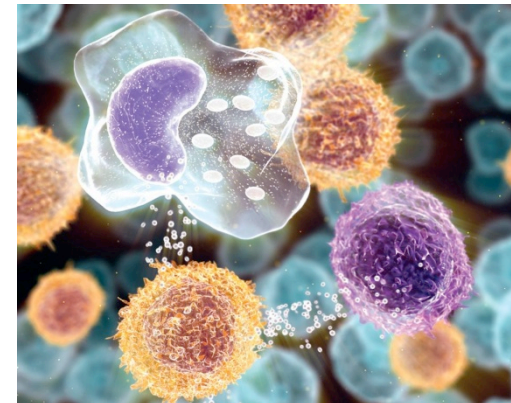
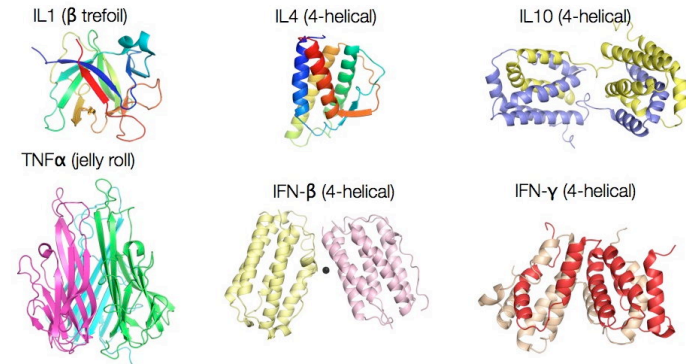
Citokinek

A citokinek intercelluláris kommunikációs molekulák, az immunválasz valamennyi szakaszában szerepet játszanak, valamint részt vesznek a gyulladásos folyamatokban szabályozásában is. Fehérvérsejtek termelik őket.

Eltérő szerkezetű, kis méretű molekulák közös jellemzőkkel:

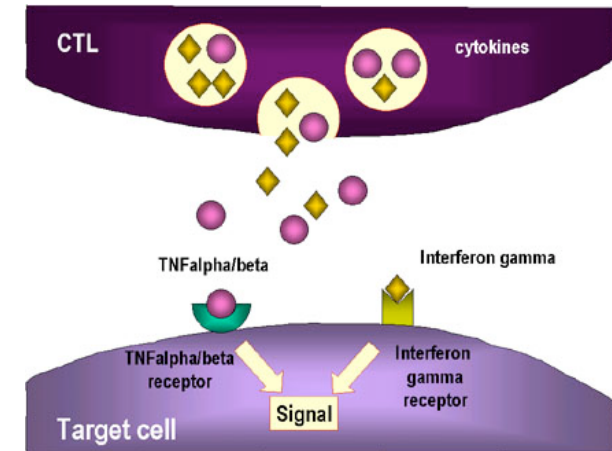
- Gyorsan termelődnek, átmeneti jelleg
- Egy citokint többféle sejt termel
- A citokinek hatása pleiotrop
- Egy bizonyos szövet bizonyos funkciójára ált. több citokin is hat (funkcionális redundancia)
- A citokinek a többi citokin termelődésére is hatással vannak
- Antagonista, additív, szinergista is lehet a hatásuk
- Receptorokon keresztül hatnak: autokrin, parakrin néha endokrin hatás
- A citokin is hat saját receptora kifejeződésére
- Transzkripciós faktorok, növekedési faktorok
- Kemokinek is vannak köztük
- Szteroidok és egyéb hormonok is befolyásolhatnák termelődésüket (lsd neuroendokrin rendszer)

Diversity of the cytokine folds. I.



Citokinek

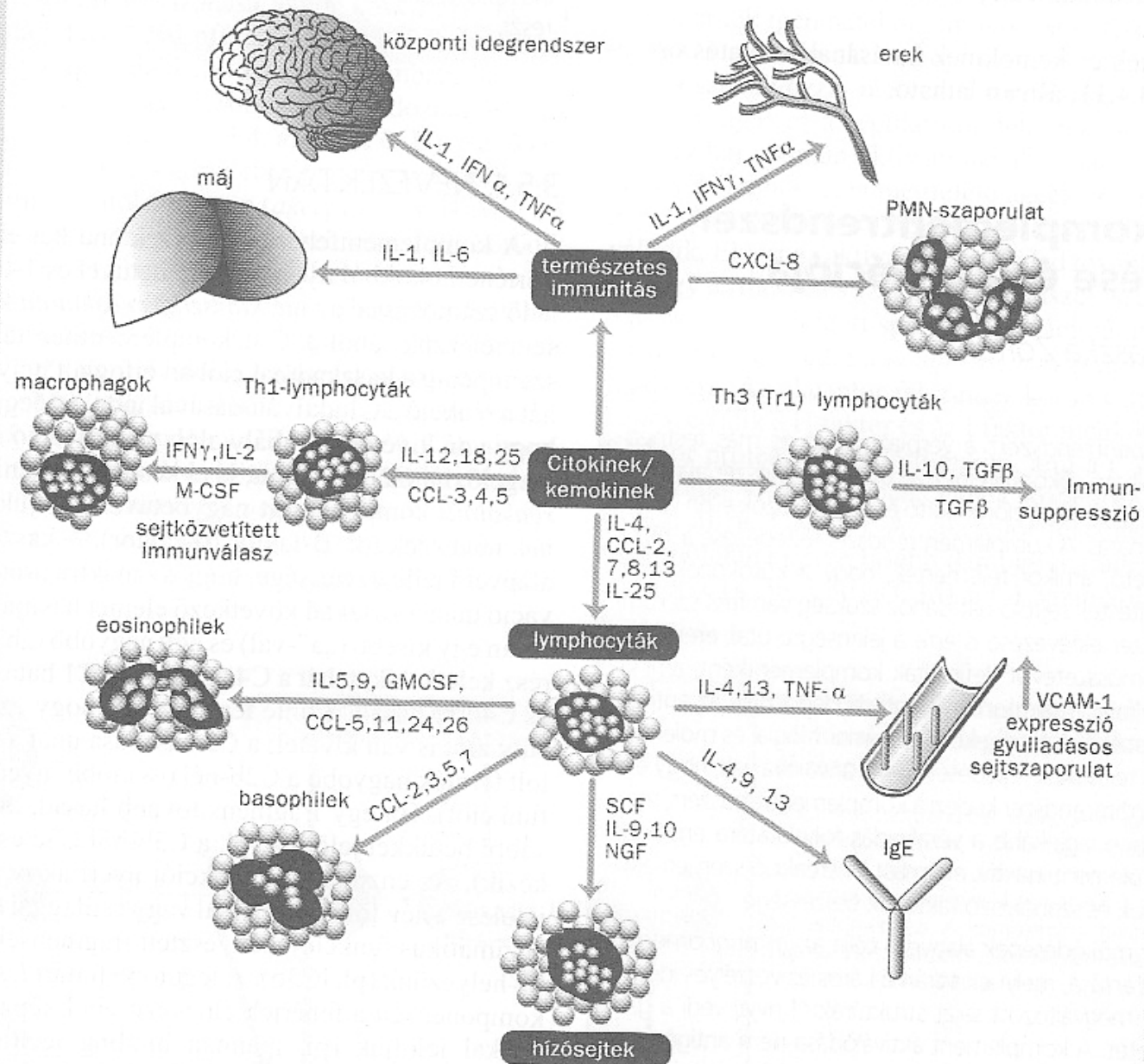
- **Pro-inflammatorikus:**
 - IL-1, TNF, IFNgamma, IL-12, IL-18, IL-17, IL-33
- **Anti-inflammatorikus:**
 - IL-10, TGFb, IL-13, IFNalfa, IL-35
- IL-2: T sejt autokrin növekedési faktor, proliferációt indukál
- Th1 citokinek: IFNgamma, TNFalfa,b, IL-12 (pro-infl.) => T cit, Mf, NK
- Th2 citokinek: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 (anti-infl.) => B
- Th17 citokinek: IL-17 (pro-infl.)
- Treg citokinek: TGFbéta, IL-10 (immunszuppresszív citokinek)



Citokinreceptorok szerkezeti felosztása:

- Atolinreceptorok:** pl. IL-4, IL-5, IL-6
- Citokinreceptorok:** IFN alfa, béta, IL-10
- TNF receptorok:** TNF alfa
- Immunglobulin géncsalád receptorok:** IL-1, M-CSF
- Domén alfa-helikális receptorok:** kemokin R pl. IL-

Citokinek és kemokinek hatásai

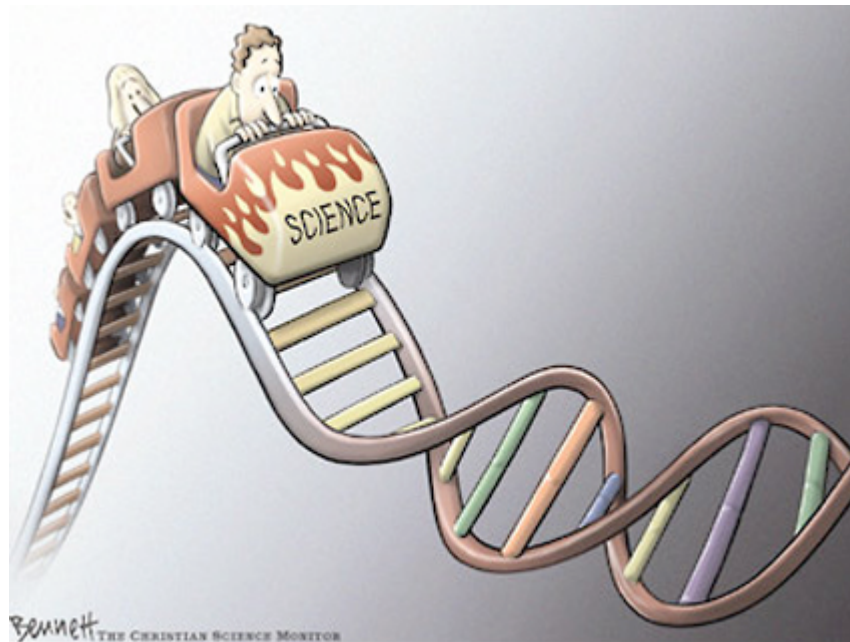


Fogalmak...

- Immun-szervrendszer jellemzői
- Nyirok, immunszervek, HEV
- Antigén, antigén determináns, epitóp, haptén, karrier
- Konformációs és lineáris epitóp
- PAMP, DAMP, PRR
- Adaptív és természetes immunitás
- Citokinek, kemokinek, akut fázis fehérjék, anafilatoxinok
- Autokrin, parakrin hatás
- MHC molekulák (polimorf, poligénes, kodomináns öröklődés)
- Immunológiai szinapszis
- Professzionális antigén prezentáló sejt
- Opszonizáció, fagociták
- Komplement rendszer, MAC, C3 és C5 konvertáz
- Timocita, pozitív és negatív szelekció, T sejtérés és aktiváció
- T sejt kostimuláció

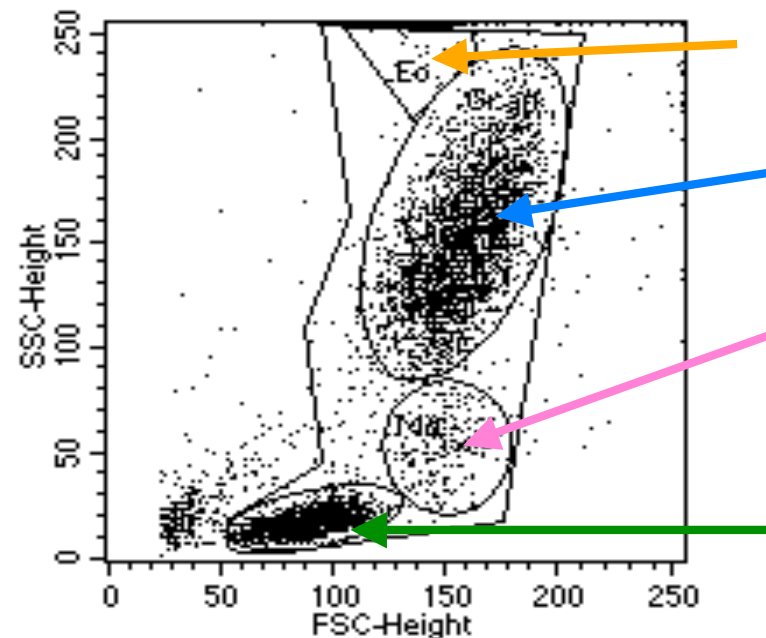
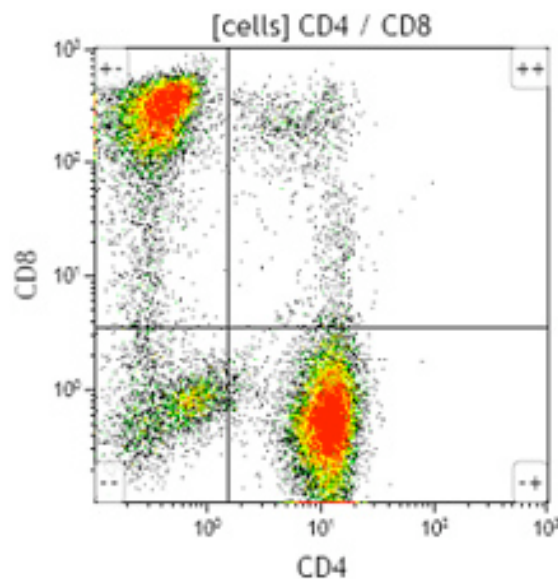
- Endogén és exogén antigénprezentáció, TAP, invariáns lánc
- MHC molekulák
- Klonális expanszió
- Perforin, granzim
- Monoklonális és poliklonális ellenanyag
- Immunoglobulin-domén, szuperfamília (példákkal: CD4, CD8)
- Hipervariábilis régiók, Fab, Fc régió
- B sejt és plazmasejt (BCR és szecernált antitestek izotípusai)
- Follikuláris B sejtek, B1 és MZB sejtek
- Antitestek effektor funkciói (izotípusonként)
- Elsődleges és másodlagos immunválasz
- ITAM, ITIM motívumok
- Allélikus és izotípus exklúzió (monospecificitás)
- Klonalitás, klonális jellegű receptorok
- Affinitás, aviditás
- Komplementaritást meghatározó régió (CDR)
- Akut fázis reakció!! (lsd. Ea)

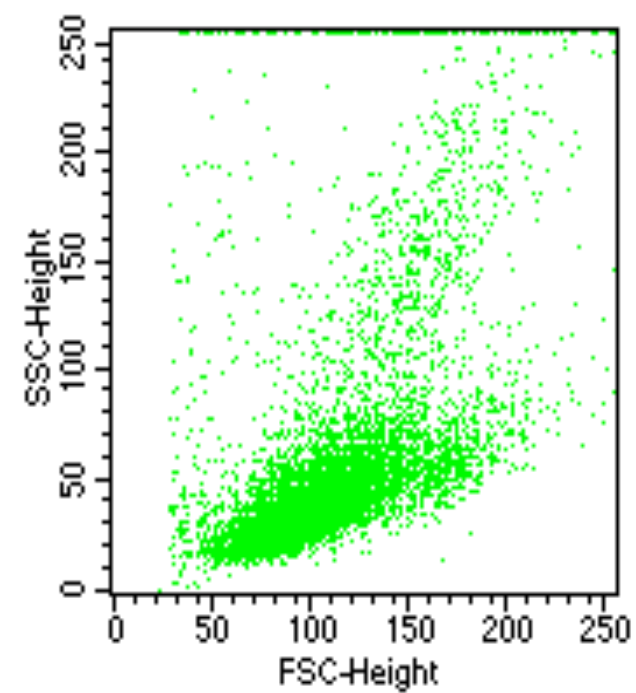
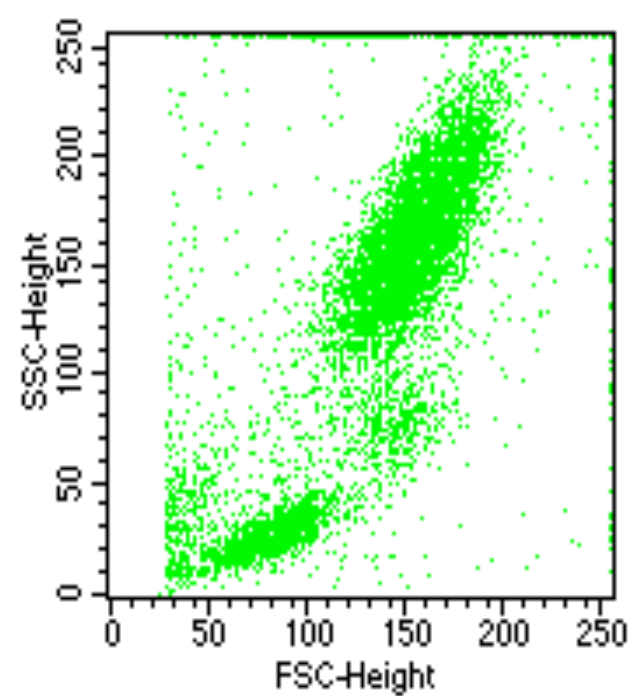
Szemináriumi anyagok



Áramlási citometria

- Különálló sejtek multiparametriás vizsgálatára alkalmas laboratóriumi eljárás
- Milyen kérdéseket tehetünk fel? Sejtfunkciók vizsgálatánál?
- Melyek az abszolút indikációs területei?
- CD markerek!



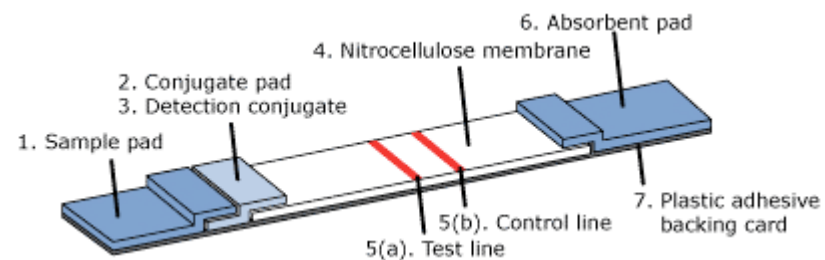
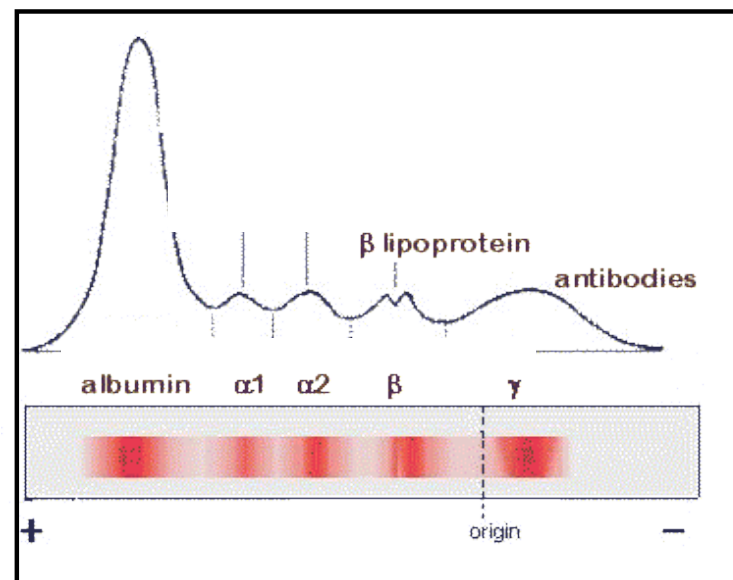
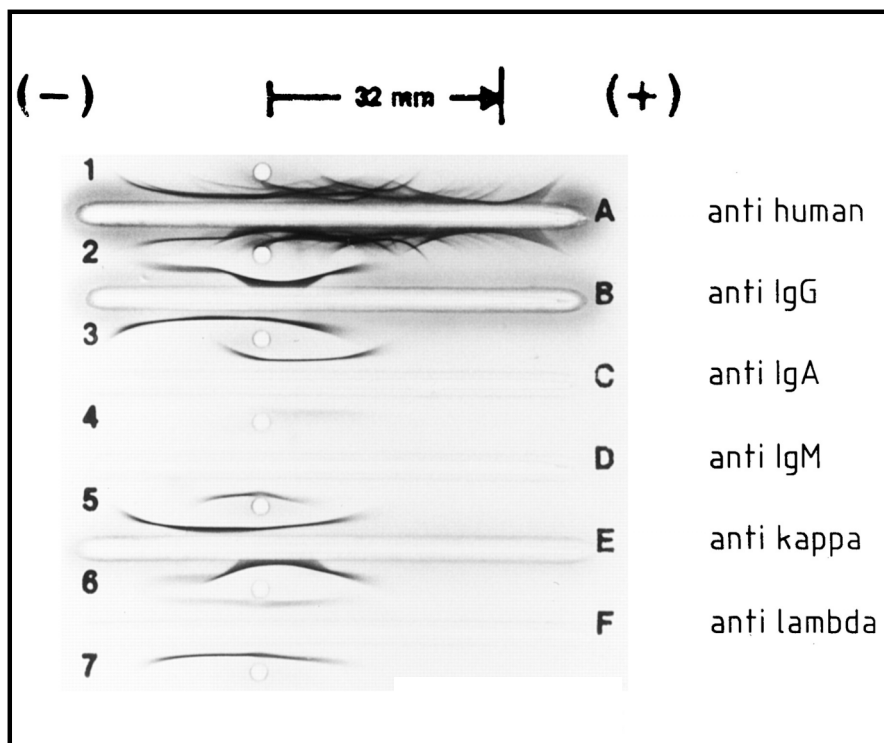
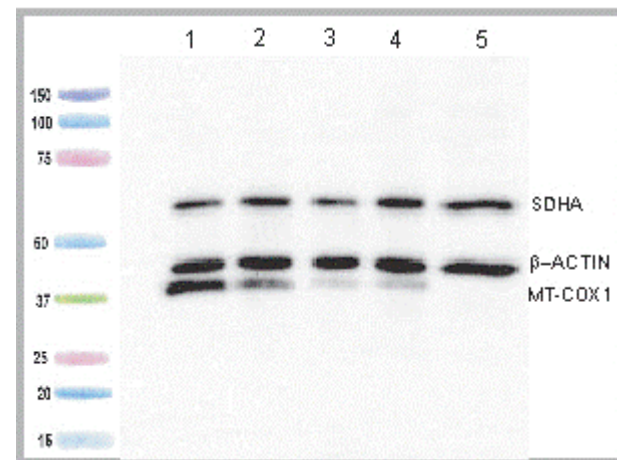
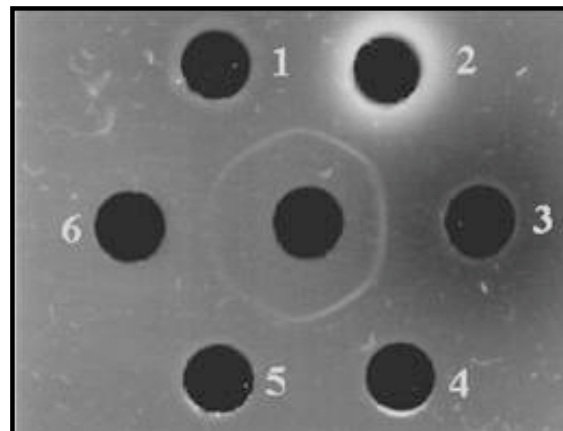
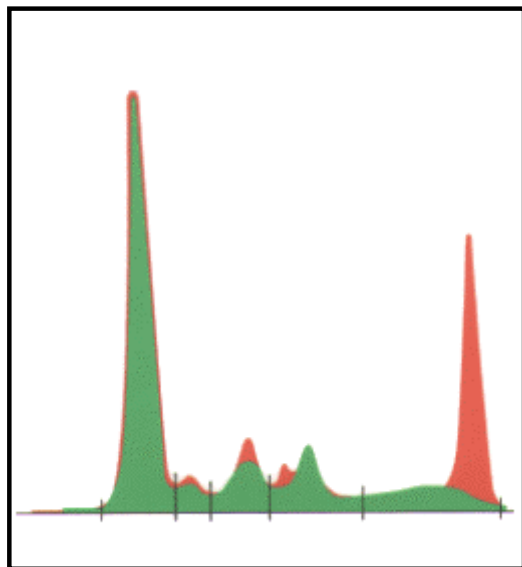


Antigén-antitest kölcsönhatáson alapuló módszerek

- Antitestek jellemzői: szenzitivitás, specificitás, poliklonális, monoklonális, hibridóma, affinitás, aviditás, fajlagosság, keresztreaktivitás
- Antitestek jelölőmódszerei (enzim-szubsztrát rendszerek példákkal, fluorokrómok ...)
- Haptén
- Módszerek:
 - ELISA: Indirekt, Szendvics, Kompetitív -> RAJZOLNI
 - Western-blot
 - IRMA, RIA
 - Immunohisztokémia
 - Lateral flow technika

Immunszerológia, agglutináció, precipitáció

- Agglutináció, precipitáció, ekvivalencia zóna, plazma, szérum
- Direkt, indirekt, passzív agglutináció (példákkal)
- Agglutinin
- Agglutináció in vivo következményei (intravascularis haemolysis, erythroblastosis fetalis)
- Módszerek:
 - Immundiffúzió (Mancini, Ouchterlony)
 - Elektroforézis: szérum elfo, immun elfo, rakétaelfo, immunfixáció
 - Turbidimetria
 - Nefelometria

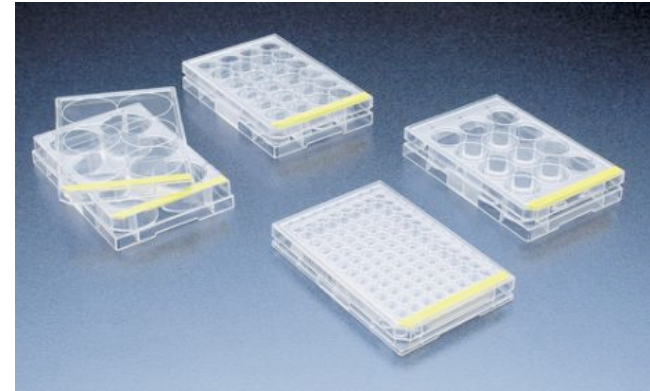


Komplement rendszer, migráció

- Effektor funkciók, utak (lépései), opszoninek, anafilatoxinok, komplement receptorok
- 56°C-on, 30 percig előinkubált szérum => ?
- Össz komplement aktivitás mérés (CH50 teszt), CH50 testnedvekben szérumban (pl. RA-ban)
- Alacsony vagy magas CH50, deficiencia vs. fokozott elhasználódás
- C3, C4 változások, C3 szerepe
- HANO (minek a hiánya miatt?) vs. anafilaxia
- Migráció fogalmak: kemokinezis, kemotaxis, haptotaxis, nekrotaxis, kemoattraktáns vs kemorepellens anyag, professzionális kemoattraktánsok, kemokinek szerkezete, fraktalkin (CX3CL), mesenchymalis vs. amóboid vs. kollektív migráció, Boyden-kamra

Sejttenyésztés

- Primer sejt, sejtörzs, sejtvonal
- Monolayer, szuszpenziós sejtek
- Kontaktgátlás
- PBMC
- Sejtszeparálás
- MACS: pozitív, negatív szelekció
- Milyen körülményeket kell biztosítanunk a sejteknek a túléléshez?
(táp összetétel, inkubátor stb.)



Immunizáció, vakcináció

- Immunizálás, antigén
- Testidegen fehérje oltási módjai, lehetséges következményei
- Adjuvánsok szerepe
- Immunszuppresszió, -moduláció, -stimuláció
- Passzív immunizálás, aktív vakcinálás
- T-dependens és T-independens antigének
- Protektív epitóp, neutralizáló antitest
- Hatékony oltóanyag tulajdonságai
- Preventív vakcináció lényege
- Életkori különbségek
- Vakcinák típusai



Eredményes felkészülést!

