CITOKINEK

① Szerk. szerinti csop.

a, hemopoetinek → 4α hélix → IL-2, IFN, M-CSF
b, EGF → prodö → EGF, TGFα
c, TNF
d, Cys-csomó
e, kemokinek → 3lánc, antiparallel β-redö

② adaptív IMV fő citokinjei

1. humm IMV

⊕ B érés → IL-7, IL-11
⊕ IgE → IL-4, IL-13

2. sejtes IMV

IL-12/18/23 → T_{H1}
IL-4 → T_{H2}
IL-2 → T_H ⊕ → ① → ⊕ T, NK
IL-21 → T term. → ⊕ T, NK
IFNγ → interferon → antivirális hatás ↑
DE! nála az immun hatás fontosabb!
term.: T_H, CTL, NK
⊕ MHC exp., NK, NG, fs. homing (endothel ICAM-1 exp.↑)
⊖ IL-4 hatásait! → allergia↓, IgE diff.↓
IL-17 → term. T_{H17} → ⊕ EG, allergia↑

3. allergiát regulálá citokinek

IgE term fő szabályozói: IL-4, IL-13, IFNγ
IL-4 → term.: T_H, BG, EG, hízó
⊕ B sejt APC fukc., izotípusváltás → IgM, IgE
T_{H2} felé diff.
hízó IgE-R (FcεRI) ↑
IL-9 → ⊕ hízó növ.
IL-5, IL-3 → ⊕ EG (Stx⊕, citotox.⊕, apopt.⊖)

c, anti-inflamm. citokinek → TGF család

TGFβ1 → fibrosis ⊕, hegesedés ↑
⊖ B, CTL, NK akt.
mindenki term., DE! főleg T_{H3} (reg.)
IL-10 → mindenki term., DE! főleg CD25+ Treg↑
⊖ T_{H1} és T_{H2} citokinjeit is!
(IFNγ, IL-2, 4, 5)
⊖ Mf citokin term.
⊖ NK — " — (IFNγ, TNFα)
⊖ MHC, B7, CD80/86 exp.
⊖ EG, IL-4 szint.
↳ TNFα → pro inflamm., DE! ⊕ IL-10 term. ⊖ feed-back
↳ EBV → IL-10-nek analóg fehérje → immunsuppr.!

③ APC-citokinek

1. TNF család

α – lehéklin ⇒ apoll., endothel akt., fvs.⊕, apopt. SIRS
β – limfotoxin ⇒ T, B, citotox., endothel⊕ NG term.

IL-1 ⊕ → T → IL-2 exp.↑
endogén pirogén
antagonistája: IL-1ra

IL-6 → APR, fő hepatocyta ⊕
B érés
hematopoezis
neg. feed-back receptor:
⊖ IL-1, TNF szint. ⊕ IL-1ra exp

HMGB1 → ⊕ Mf term. (DC, endothel, pituicyták)
felerősíti a pro-inflamm. sejtek
⊕ IL1,6,8, TNF exp.!
HA! sejt necrosis → sejtmagból → DAMP

IL-12 ⇄ fő NK-sejt ⊕!
fő T_{H1} citokin → allerg. reakció↓

d, kemokinek

- csop. alapja: N-term. 4 db Cys
  CXC – α
  CC – β
  C – γ → csak 1 db Cys → XCL_1 – limfotaktin
  CX_3CL_1 – fractalin
  ↳ CXC ⊕ NG
  ↳ IL-8 = CXCL8 ⊕ ⇒ NG Stx, fvs adh., degr.
  ⊖ BG degran.
- ezek Stx. hatásai:
  a, bakt. term → fMLP
  b, C5a, C3a
  c, PAF, mediátorok
  d, LT-k pl. LTB4

Antitest terápiák

- CMT: célzott molek. terápia
  - szel. ↑
  - spec. sejt
  - toxicitás, mk. ↓
  - szuperinfekció
  - lokális, fokozott hatás

- monoklon. AT-k humanizálása: Ig végére spec. Ag felism. CDR régiót

állat „-omab" → humanizálva „-ximab"
humán „-humab" → „-zumab"

- HA: mk fragmentumok → Fab rész / $(Fab)_2$ rész
  → scFv → Fab régió egyik lánc V régióját
  → Fab régió egyik lánc C+V

Monoklonális AT-terápia hatásmechanizmusai

① „nuda AT" → bekötődik → neutralizál, ligand kötődését kompetitív ⊖ ⇒ pl. anti-TNFα AT-k (infliximab)

② „ADEPT" → AT-re enzim van kötve ⇒ ott helyileg katalizálja az egyébként beadott szubsztrát inaktív előanyagját! ⇒ kiselkedi
↳ Remicade Humira

③ liposoma → AT + liposoma be ⇒ kötés után liposoma tartalma a sejtbe
↳ „immunliposomák" előnyei:
- elnyújtott hatás
- nemzedéki előnyök ✓
- HA! polietilén-glikol A → MNP r. Φ nem fel
- HA! AT-re kapcsolni → spec. célbajutás
- liposomában lehet bevinni: – nagyon aktív szubsztrátot
  – műtéthidat ⇒ génterápia!

④ „RIT" → radio-immun-ter. ⇒ AT hez radioaktív anyag
⇒ kötés után anyagcsere ↑ ⇒ célsejt ↓ ⇒ pl. [pll. limfomára anti CD20 + 131 I]

⑤ bispecifikus AT-k → 2 molekula a cél és eff. sejtet (pl. CTL/NK – tumorsejt) ⇒ pl. [nHL és ALL kezelés CD19 – CD3]

Monoklon. AT veszélyei

- állati AT → anafilaxia / eliminálódó adaptív IMV ⇒ ezért humanizálni!
- AT – Fc régió aspec. kötődései ⇒ ezért mk fragmentumokat!

Daganat terápia

a, citotoxicitás

IFNα
- MHC I exp ⊕
- tumor Ag exp ⊕
- anti-angiogenezis
- B, T ⊕, Mf, DC ⊕, FcR exp ⊕

IL-2 ⊕ → T ⊕
GM-CSF → MNP
IL-12 ⊕ → NK, T
⊕ → B mûv. ↑

b, lok. im. tolerancia ↓

Treg ⊖
CTLA-4 blokád
adjuvánsok ↑
tumorsejt Ag-módosítás

Reumatológia – RA

- NSAID-k (Hench, Kendall – Nobel 1950)
- legújabb eredmények sejtekre ⊖ citokin terápia (plazmaBsejt, Mf, T_{17})
- anti-TNF terápia (Feldmann, Maini – 2003 Lasker díj)
  (infliximab, adalimumab) → monoklon AT-k
  etanercept → szolub. TNF-R → megköti → humán IgG1 + TNF-R öme!

- B sejt elt. gátlása → anti CD20 (Rituximab)
  DE! a plazmasejten már Φ, CD20, arra már Φ hat!
- CTLA-4 terápia ✕
  ↳ B7hez kötő APC-re → Taktivációs ↓ ⇒ DE: szövet ↓, fertőzések ↑, TBC miatt ↑↑ / kerülés!
  ↳ B depléció, ADCC, CDC ellene, apoptózis ⊕

RA, nHL

✕ Abatacept IgG1+CTLA4

Transplant. tört.:
1905 – k. cornea
1954 – k. vese
1966 – k. pancreas
1967 – máj
– mű
1981 – szív/tüdő
2010 – arc

Transplantációs immunitás, fehérség immunológiája

- ABO vércsop. Ag-ek nemben AT-tem. fő indukciós:
  - baktér. idegen vérrel való talál.
  - maternalis Ag-expozíció
  - bélflóra Ag
  - növényi pollen expoz.

- donor-recipiens szöv. összeférhetőség!

a, MHC → HLA-A, B, DR – fő ms. a graft rejtődésben
– erős, erős kötés.

b, minor hisztokomp. Ag-ek: – ua. graft rejtődés, de lassú, gyenge
→ H-Y (Y krom.), HA-1 ~ HA-5

c, egyéb szöv. spec. Ag-ek
→ ABO, Rh, egyéb vércsop. Ag-ek
– bőr > vese > szív > pancreas > máj
– VEC-Ag endot. → vask. endothel
– SK (sejtmag) Ag

⇒ Vércsop. Ag-ek a donor szöv. endothelsejtjein és plazmamembránjában!
↳ ezek ellen AT-tem. a recipiensben!

- allograft. kilök. típusai:

a, Host versus graft (HVG)
↓ immunkompetens sav/szöv. átültetésnél
pl. vese, máj, bőr
⇒ recipiens IMR termel AT-ket a beültetett szervek ellen
⇒ ált. T-sejtek 1-10%-a ismeri fel az idegen MHC-t

a, direkt felism.
- donor APC-k allogén MHC-jét felism. a graftban
- keresztkötés: allogén MHC + peptid kötődés erősebb, mint a saját MHC + idegen peptid

direkt allogén MHC + csm. fel
donor APC
CD4+/CD8+ T + Mf
akut rejtődés
heves
T-sejtes válasz dominál! + késői típusú DTH,
① hiperakut rejtődés
– percek-órák az érsz-anastomizálást követően
– graft azon. trombotikusan elzáródik → ischemia, necrosis!
– mech.: preformált AT-k ⇒ a, ABO/VEC/HLA Ag-ek ellen
↳ Ecopl ⊕ → endothel ↓
↳ thrombocyta ⊕ → thrombosis, ér-occlusio
ischemia
Minden érben akut fibrinoid necrosis!
⇒ kivapadó fibrin, sejtbeszűrődés! Lumen zárul.

b, indirekt.
- az allogén MHC-t a recipiens saját APC-i mutatják be

allogén MHC peptidjei csm. fel
recip. APC
CD4+/CD8+ T + Mf
B
szöv. rejtődés
TH ⇒ B → AT
↳ DTH
CTL ↓ hatékony!

b, Graft versus host (GVH)
im. kompetens szöv.
pl. csv!
⇒ a recipiensben ↓ im. sejtek (kin. saját csv.-jét felismerték) DE! a graft. IM sejtei az új, idegen szervezetben minden ellen reagálnak!
⇒ csv., thymus, lép, ismételt transzfúzió (↳ ↓ elég IM-sejtemség)
⇒ ált. minor-hisztokomp. Ag
⇒ Tsejtes effektor mech. cél
↳ célpontjai:
- bőr
- máj
- bélcs
- limfoid hyperplasia

① akut GVHD
– bőr, máj, bélcs endothel ↓
– Exantéma, hasmenés, hályogképződés
– graft ellen Tsejtjei eff.

② krón.
– fibrosis, atrophia a többi szervben
↳ funkc. ↓↓

⇒ kezelés: intenzív im. suppr.
↓
kiszorulás és mortalis

↳ csv. – recipiens im. suppr. előre!
– szokott GVH, fő célsejtei TNF-β (limfotoxin)

Morf. mech. szerint:
CTL → szöv. ↓ és ↑ → thrombosis, graft ischaemia
TH → citokinek → DTH
Mf → microvasc. ↓
B → AT → vasculitis

⑤ akut rejekció:

- 1-2 hét, < 1 hónap
- altípusai:
  a, akut humor. rejekc. → akut vaszkulitis, endothel ↓ ⇒ allo-Ag-vel reagáló IgG fixál az endotheliumhoz
  b, akut cell. → Ly és Mon. infiltráció a graft nem parenchymájába → DTH / $CD8^+$CTL

⇒ [sejtes infiltrátum + fibrinoid]

vaszkulitis ⇓ endothel ↓ fibrin lerakódás NG infiltráció simaizom prolif.

⑥ Krónia:

- hónapok-évek — parenchyma pusztulás, is. fibrosis, atrophia
- fibrosis / vasc. sclerosis + tunica + graft fukció ↓
- krón. gyull. → CD4+T + Mf (DTH) + ⊕ IM tényező

• A kilökődés gátlása:

a) donor kiválasztás: élő → genotipizálás

b) graft manipuláció → graft im. kompetens sejtjeit ↓ steroid előkezelés

c) im. suppr. ⇒ Ly prolif ⊖ → [cyclophosphamid] / [Cyclosporin] / T-marker elleni AT-k [anti CD3] gyull. gátlók

d) im. tolerancia indukció
- soluble MHC
- CTLA4-Ig
- anti-IL-R2
- ? — T_{H1} citokinek elleni AT-k → eltolás T_{H2} felé
- allogén Treg sejt indukció! FoxP3 ↑, IL-10 ↑, DB ↑, TGFβ

Szívátültetés

→ 5 éves túlélés 80%, >5 év → 50% coronaria betegség (krón. rejekció)

Máj

→ 1 éves >75%, 5 éves 70%

Pancreas

→ 1 éves > 72%, vesével együtt transplantálva ⊕

→ hangerhausen-szigetek „transplantálhatók" is lehet!

Cornea

→ HLA ellenes ⊕ nincs!

→ befogadás 90%, ha előtte ⊕ volt gyull.

Anyai homeosztázis változása

(P) → AID ↓, Ig diverzitás ↓
→ IFNγ ⊕ ↓
→ IL-10 ↑, $T_{H2} > T_{H1}$
→ ↓ Mf, DC, NK stb.
→ ↓ thymus T sejt képz.
→ ↑ γδT [PIBF] exp ↑

Is P induced blocking F
- NK degranul. ⊖
- T_{H2} citokinek ↑
- AA metabol. ⊖
- ammon. AT-k stb.

Tolerancia

Tolerancia → trophoblast sejtek: — magzati Ag-ek bemutatása
— ⊖ MHC II.
— HLA-G, HLA-E ⊖ → CTL, NK
HLA-C kapcsán MHC I.
— IDO exp. ⇒ triptofán ↓ ⇒ T prolif. ⊖

Im. Suppr. → $T_{H2} > T_{H1}$, TGFβ ↑

Treg és γδT → többi T sejtet ↓ ⊖

Decidua im. kompetens sejtjei: 60% NK sejt; 20-30% T sejt → ebből 70% γδT!

100X magasabb, mint a perif. vérben

⇓

„aktivált VδT sejtek"

↳ nyitják progeszteron rec.

stab.: hormonális kontroll
↳ magzati [E], [P]
↳ placenta hCG
↳ magzati AFP

indukció ↑ → PIBT kifejezés ↑

$T_{H2} > T_{H1}$ eltolás

NK akt. ⊖

FcRn → IgG átvitel

Ö:
- thymus involutio
- T_{H2} eltolódás
- ammon. AT-k
- T sejt fukc. ↓
- NK fukc. változó
- IL-4 exp. T fukc. ↓

SLE

1. • 4 féle ANA :
   1. dsDNS ellen → diffúz IF mag / perif. fest.
   2. hisztonok
   3. RNP-k
   } → pettyes — " —
   4. rRNS → meleolus — " —

   • diagnosztikus AT : anti-dsDNS, anti-Smith

• egyéb AT-k :
   1. Vérsejtek felszíni Ag-i ellen
   2. Anti-fosfolipid AT-k ⇒ in vivo ⇒ ⊕ tromb., pro-coag. ⇒ „Antifosfolipid AT syndroma"
   vitro ⇒ anticoag!
   ⇓
   – trombosis
   – trombocytopenia
   – spontán vetélés

• egyéb tényezők :
   – HLA-DQ
   – Glg hiány → apopt. testek opszonizációja ↓ → [dsDNS] ↑
   ↓ ⊕
   – UV sug., liz. gyógyszerek } → sejtek apopt. ↑ ⟶ SLE reakc. ANA ↑↑

2. • patomech : myeloid DC $\xrightarrow{IFNγ}$ (B) (HLADR3γ) → saját Ag ellen – AT ↑ ⇒ (AG+AT) ⇒ lerakódás mindenhol! III. túlérz.
   ↘ (T) ↗
   ⇒ Vérsejtek opszonizálódnak → lízisük II. — " —

• sejtmag + ANA = LE-test / hematoxilin-test

3. • Szervi elváltozások morfológiája!

[1.] Acut necrotizans vasculitis ⇒
- érfali necrosis
- fibrinoid depozitumok
- érfalba fvs. berűrődés

} ér ktsz. megvastagszik, lumen berűkül ⇒ adott szerv ischemia ↑ ⇒ felgyorsult atherosclér.!

[2.] Vese glom. nephritis (főleg anti-dsDNS)
I. norm. ✓ (5%)
II. mesangialis lupus glom. nephr. → enyhe tünetek, mesangium-komplexek
III. fokális prolif. — " — → glom.ban gócosan → mesangium + endot. lerakódás, duzz. ⇒ NG infiltráció, fibrinoid lerakódás, pár trombus
(20–30%)
IV. diffúz — " — → na. diffúzan, minden kap. falban komplex ⇒ „drót hurkok" → PAS festéssel ✓
(35–60%)
Δt ↓ hegesedés
⇒ veseelégtelen, hematuria, proteinuria, HT
V. membranosus (10–15%) → na. még durvább, nephrosis syndr.

[3.] Bőr → pillangó erythema, fotoszens. ⇒ szöv. tan.: epid. l. basalis sejt-deg.
ktsz. papillák ödéma, ereknél sejtes infiltr.

[4.] Ízület → synovialis mbr. duzz.

[5.] KIR → agyi ischaemia / microinfarctus, fokozott tromb. + korai atherosclér. + erek vastagodása miatt

[6.] Lép → ktsz. vastag., fell. hyperplasia, vörös pulpa plazmasejtes berűrődés, art. penicillaris perivasc. fibrosisa

[7.] Savós hártyák → pericardium, pleura → fibrines gyull., majd krón. ktsz. vastagodás

[8.] Szív → pericarditis
myocarditis
Libman-Sacks endocarditis ⇒ billentyű-felrakódások

[9.] Tüdő → IS. fibrosis + pleuritis

• Felgyorsult atherosclér. okai :
- endothel γ
- IM komplex lerakódás → vastagodás
  ↘ gyull. → Mf. infiltráció
- Vese γ ⇒ HT
- Kortikoszteroid terápia ⇒ megváltozó lipidprofil

RA

- patomech., AT-ek kel. lap!
- Szimm. arthritis morf.:
  - szimmetrikus, kis ízületekben
  [metacarpophalangealis
  PIP-ek, inter — " —]

① Szöv. synovitis ⇒ 1) synovialis sejtek hyperplasia + prolif.
2) Synovia perivasc. szöv. infiltr. (T, B, Mf)
3) szöv. ⇒ angiogenesis ⇒ fokozott vascularitás
4) NG is nevelő fibrinaggregátumok az ízre felé
② fokozott csontbontás 5) T → RANKL → pre oszt. mart ↓

Pannus: Synoviumot betöltő [prolif. szöv. sejtek + granulatios szöv. + fibrosus szöv.] túlburjánzás
③ sérült szövet lizogén bontása
④ Pannus hegén → fibrosis + calcifikáció → ankylosis
⑤ fmat, malaise, lázak ↓ ⇒ műtét radicalis denaturáció
ujjak ulnaris — " —
hypertrophiás

- Rheumatoid subcutan nodus:
  - fenitő felületen
  - [centr. fibrinoid necrosticus góc] + [palisad Mf-ok] + [granulatios növ.]

Juvenilis RA: ϕ RF↑, ϕ rheumatoid nodus
HLA-B27+
pauciarticularis → nagyobb szöv. ↓

Sjögren

- Keratoconjunctivitis sicca
  Xerostomia
  } Egy is nyálmirigy ↓

primer → „Sicca Syndr."
sec. → más AIMD-hez társultan

- anti-SS-A (RNP-ε) (Ro)
  anti-SS-B (La)
- Syst. szöv. lehet: [mHL]
- T_H dominancia vérben eltolódás
- Morf.: ① Szemszárazság, szöv. ulceratio
② Nyk. atrophia, fibrosis, ulceratio (nyál ↓, ca)
③ Nyálmirigyekben ly infiltr. → megnagyobbodás!
④ Extraglandul. tünetek: synovitis, tüdő fibr., neuropathia

SS = Sclerodermia

- fibroblast aktivációs → bőr. fibrosis, CD4+T aktiváció talaján + mikrokal. micro vascularis ↓

① diffúz → gyors nemi tünetek
② CREST = Calcinosis
Raynaud-jel
Esoph. dysmotilitás
Sclerodactylia
Telangiectasiae

[1] Bőr: – ödéma, T infiltr.
– arteriolák f. bas. vastag, elsőr ⇒ ujjvégek elsorv.
– ödéma fibrosis TT ⇒ epidermis és függ. atrophia
[2] GI: – szem hely. szöv. → Esoph. dysmot., GERD
Barrett-metaplasia
– gyh. elhízás dif., malabsorptio
[3] Tüdő fibrosis
[4] Vese → interlob. arteriákban remodelláció, ϕ glom. ↓!
malignus HT
[5] Szív → Cardialis Raynaud

Szöv. immunpathiák

Kevert Ktsv. betegség

Polikondritis nodosa

polymyositis → CTL
dermatomyositis → AT szöv.
izomfost – gyorsítás → CTL
→ tRNS-szintetáz ellen