Környezetegészségtan 2016/2017

Immunológia 1.

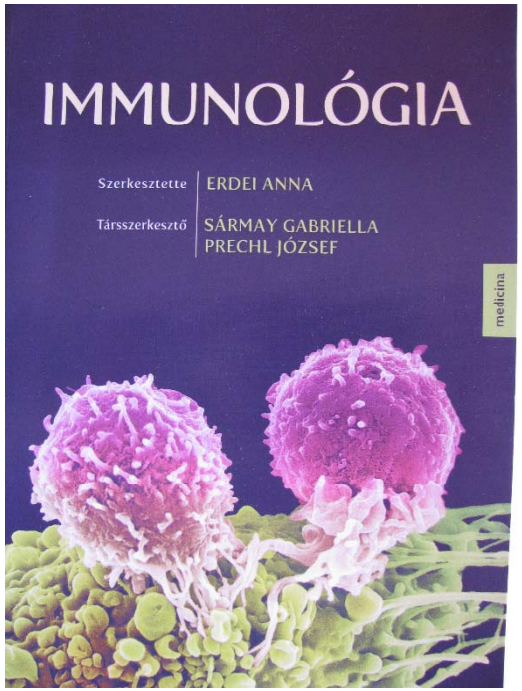
2016. XI.11.

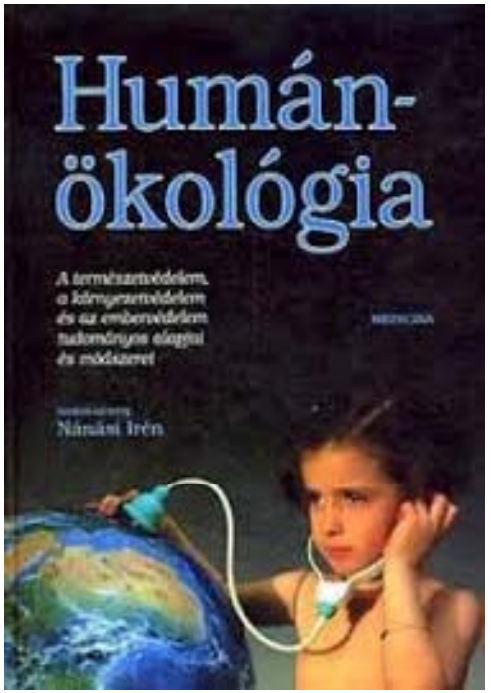
Józsi Mihály

ELTE Immunológiai Tanszék

http://immunologia.elte.hu
email: mihaly.jozsi@freemail.hu

Az Immunológia tankönyv elérhető:
http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html

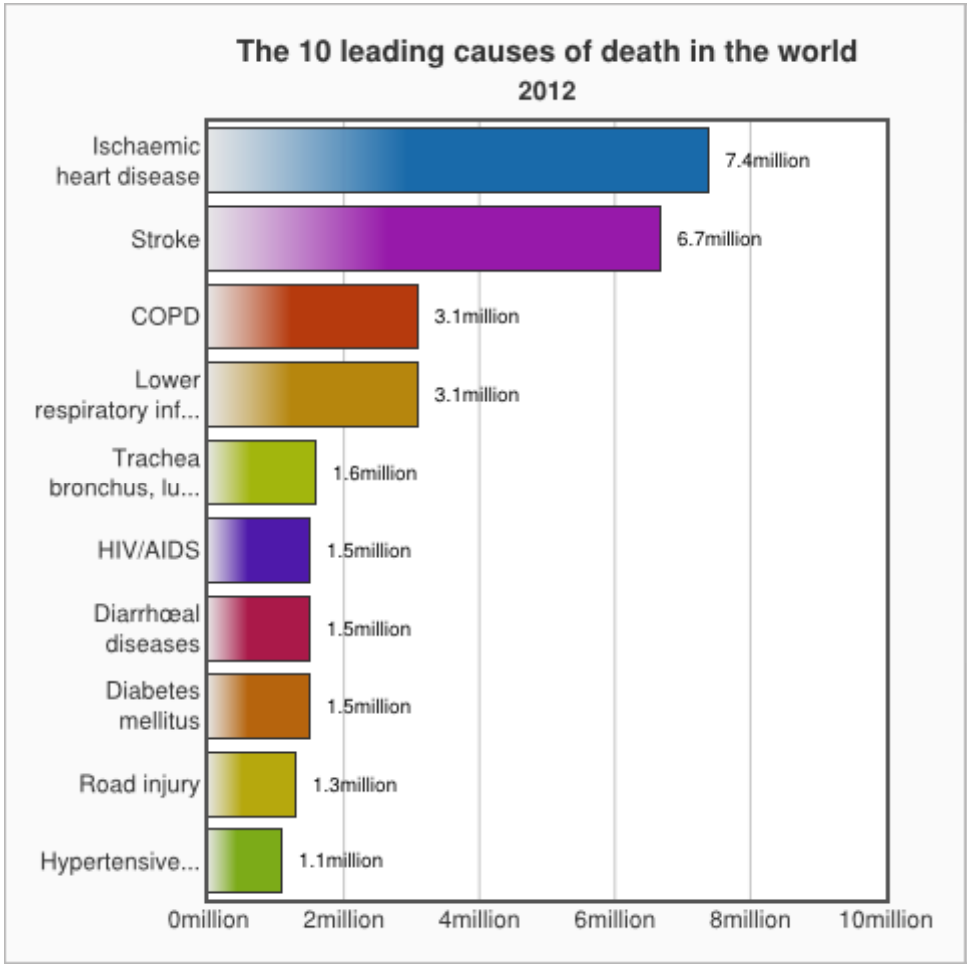


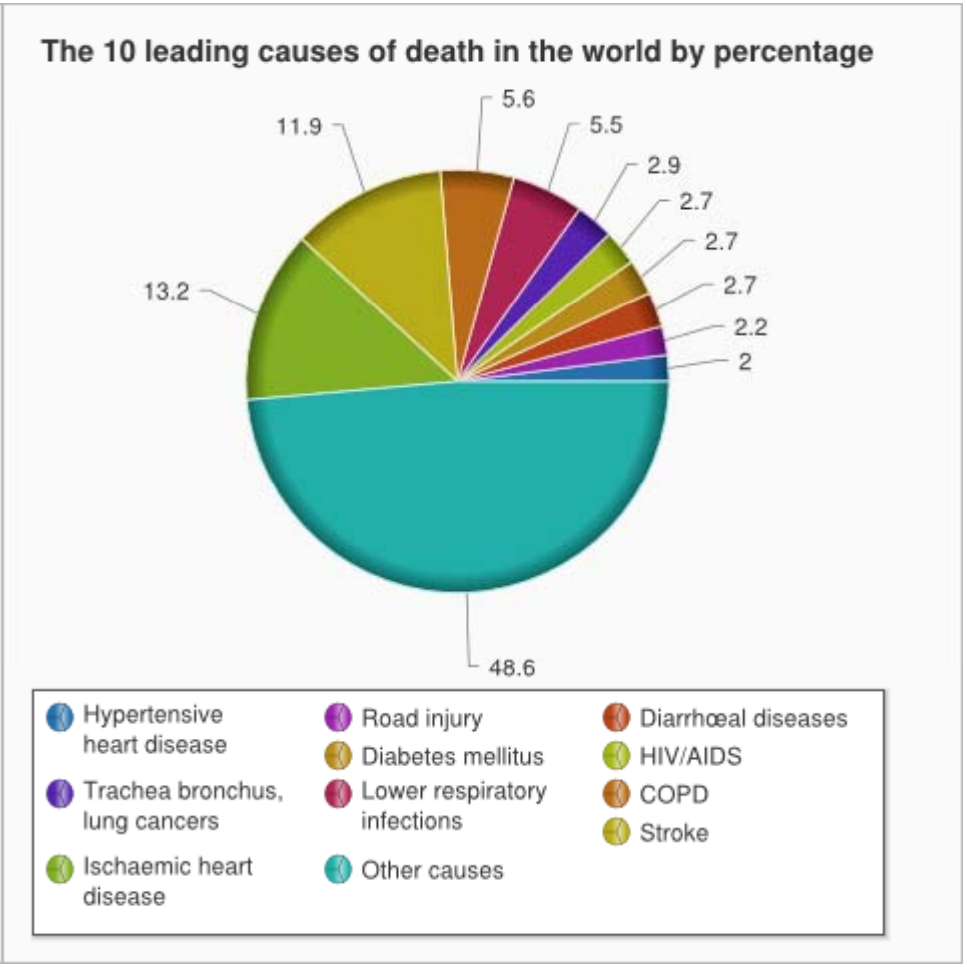


Erdei A. (szerk.): Immunológia (Medicina 2012)

Nánási Irén (szerk.): Humánökológia – immunológiai fejezete

Halálozások okai – WHO 2012

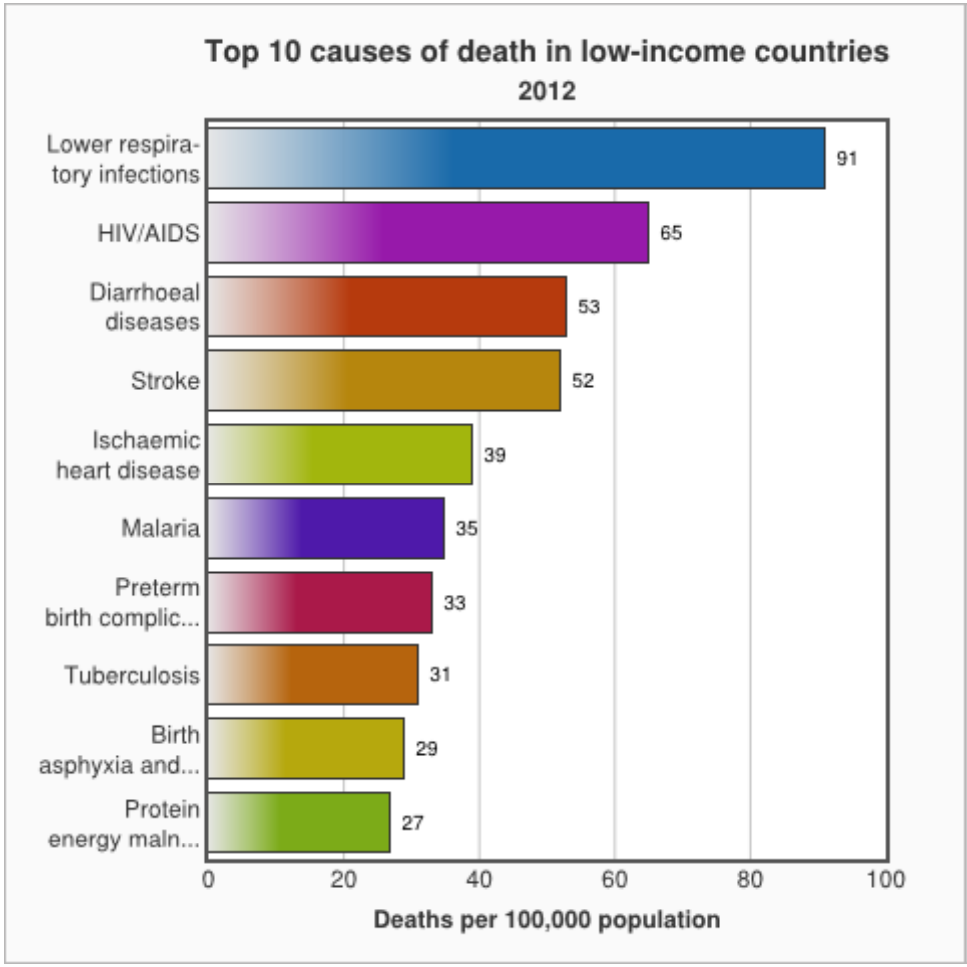


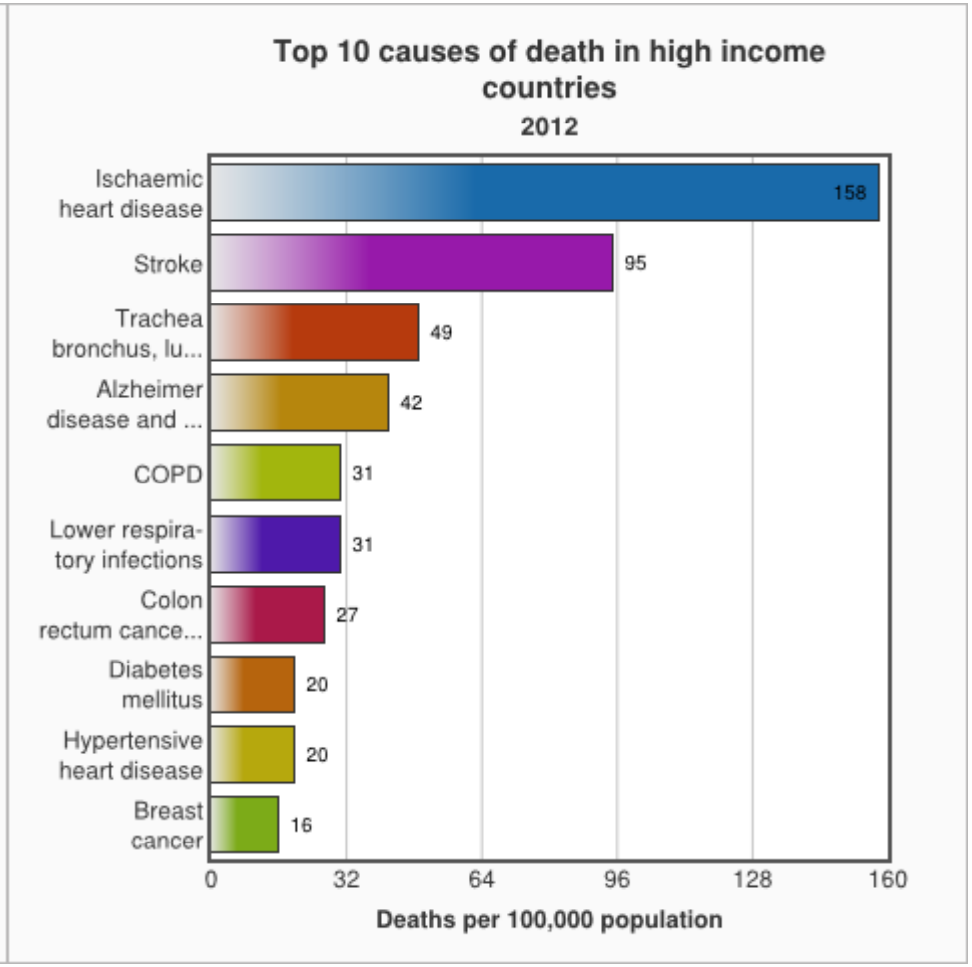


~ 56 millió elhunyt 2012-ben

(www.who.int)

Halálozások okai – WHO 2012





(www.who.int)

Az előadás szerkezete

Az immunrendszer biológiai funkciói.

A veleszületett és az adaptív immunrendszer.

Az immunrendszer felépítése és szerveződése,

az immunrendszer sejtes és molekuláris elemei.

Az immunrendszer szerepe

Normál funkciók:

• Az immunrendszer fő feladata a fertőzések elleni védelem.

immunitas (lat.) = védettség, mentesség

• Véd egyes tumorok ellen is.

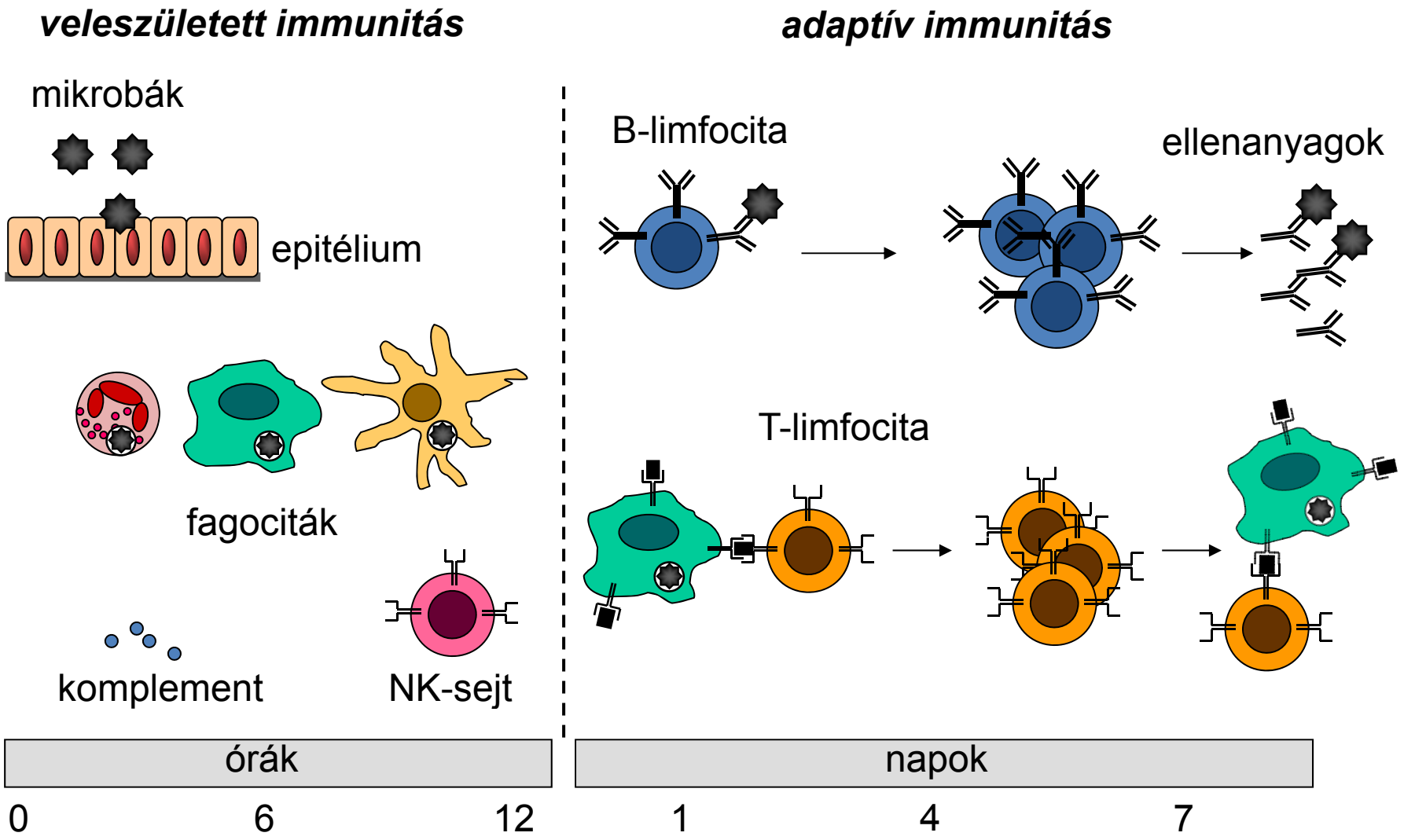
Szerepe betegségekben, terápiás vonatkozások:

• Nem megfelelő működése betegséget okozhat (pl. autoimmunitás, allergia)

• Gátja lehet pl. szervátültetésnek.

(A. Abbas nyomán)

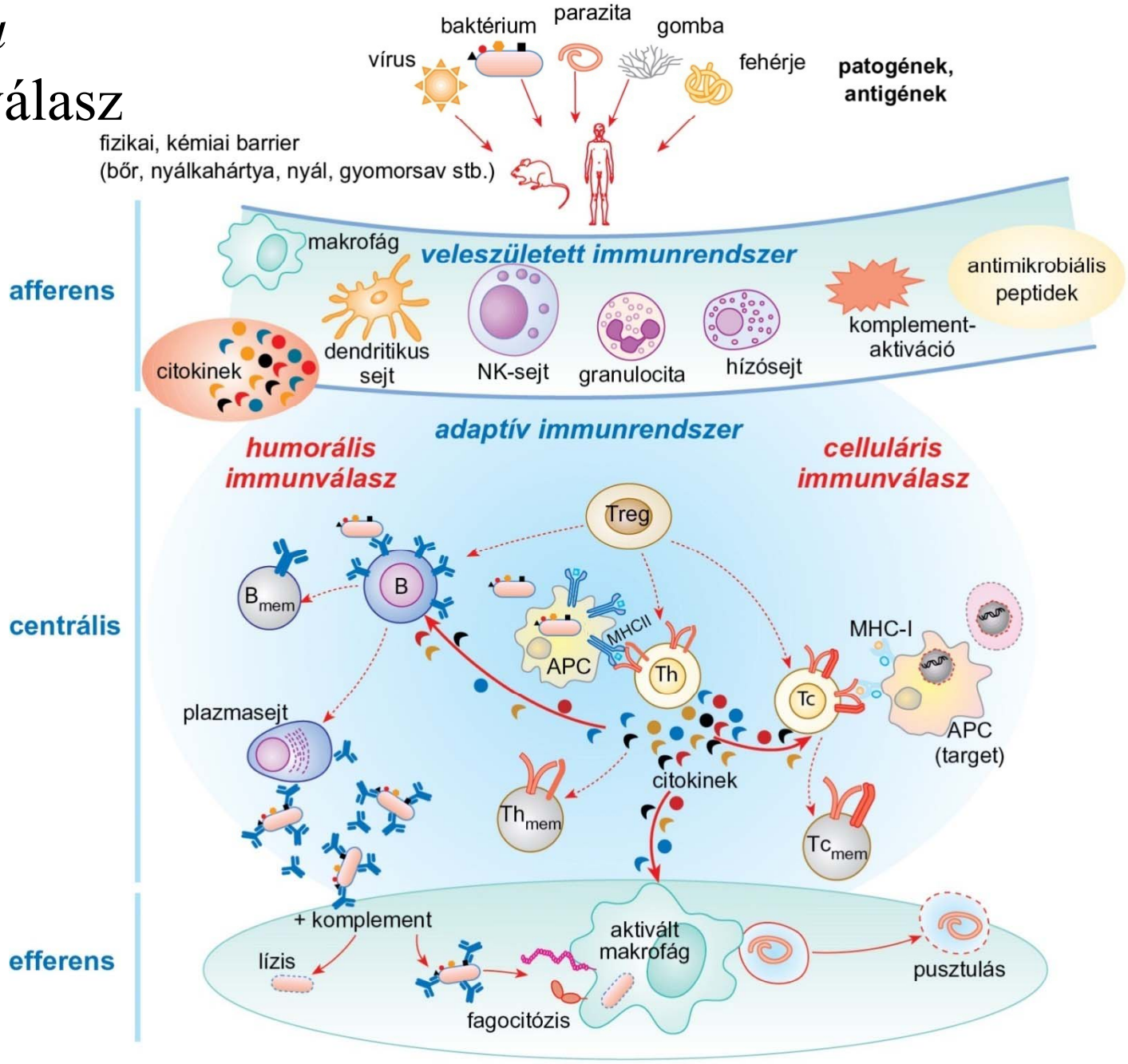
Veleszületett és adaptív immunitás



(A. Abbas nyomán)

Bev. 2. ábra

Az immunválasz kialakulása



Veleszületett immunrendszer

veleszületett immunitás a fertőzések kivédésére

- születéstől fogva jelen van
- nem antigén-specifikus (patogén-specifikus)
- többszöri találkozás után nem javul a válasz
- nincs memória
- sejtes és humorális elemeket tartalmaz

Az adaptív immunválasz kialakulásához nélkülözhetetlen, aktiválásában, szabályozásában is fontos szerepet játszik.

Adaptív immunrendszer

A fertőzések leküzdésére kialakult immunitás

- „tanulás” eredménye
- antigén-specifikus
- többszöri találkozás után hatékonyabb
- memória van
- sejtes és humorális elemeket tartalmaz
- a veleszületett immunrendszer nélkül nem hatékony

A szervezetben jelenlévő antitestek tükrözik

a fertőzéseket, amelyeket az adott egyed

leküzdött (mikroba-ellenes ellenanyagok)

- diagnosztikai jelentőség

1.3. táblázat. **A veleszületett és a szerzett immunitás jellemzőinek összehasonlítása**

Jellemző	Veleszületett immunitás	Szerzett immunitás
Sejtek	– Fagociták (monociták/makrofágok granulociták, dendritikus sejtek), – NK-sejtek, – A korlátozott repertoárral rendelkező $CD5^+$ B-sejtek és γ/δ T-sejtek	T- és B-limfociták
Humorális tényezők	– Komplementrendszer, – Citokinek (pl. IFNα, IFNβ, TNF, IL-1, IL-6, kemokinek) – Defenzinek (lásd még 1.2. táblázat)	– Ellenanyagok – Interleukinek (pl. IL-2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-15 stb.)
A rendszer aktiválódásához szükséges idő	Percek, órák alatt működésbe lépnek a sejtek, ill. molekulák	Több nap, ill. hét is szükséges az antigénspecifikus T- és B-sejtek klonális felszaporodásához
A felismert struktúra kémiai természete	– Szénhidrát – Lipid – Sziálsav	T-sejtek: fehérje B-sejtek: fehérje, szénhidrát
Fajlagosság mértéke	Korlátozott	Korlátlan
A válaszadó képesség ismételt fertőzés után	Nem javul (nincs memória)	Jelentősen javul (van memória)
Az aktivitás (védelem)	Minden egyedben jelen van	Specifikus sejtekkel, ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
Kialakulása	Az élővilág megjelenésével egyidejűleg	A gerincesek megjelenésével

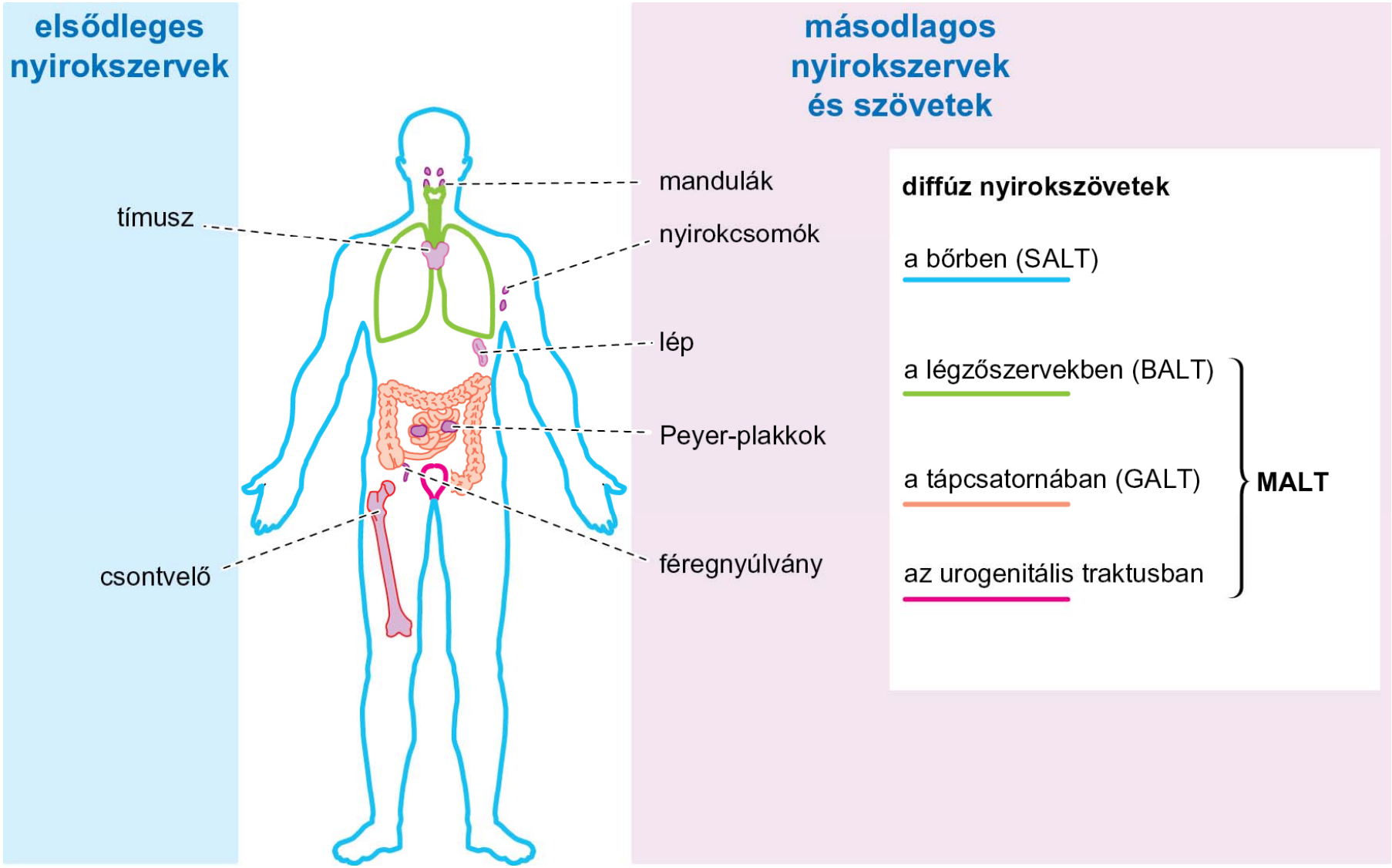
Immunválasz: az antigén felismerésétől annak eliminálásáig tartó immunológiai folyamat.

Kezdeti fázisában az antigén felismerése, felvétele és feldolgozása történik antigén-bemutató sejtek révén.

A központi fázisban az antigénre specifikus B- és T-sejt klónok felszaporodása és végrehajtó (effektor) sejtté érése történik.

Az effektor fázisban zajlik az antigén semlegesítése vagy eliminációja az antigén-specifikus és nem antigén-specifikus (pl. komplementrendszer, makrofágok általi fagocitózis) folyamatok együttes hatásaként.

Nyirokszervek



Erdei A. (szerk.): Immunológia (Medicina)

Az immunrendszer működésében résztvevő sejtek

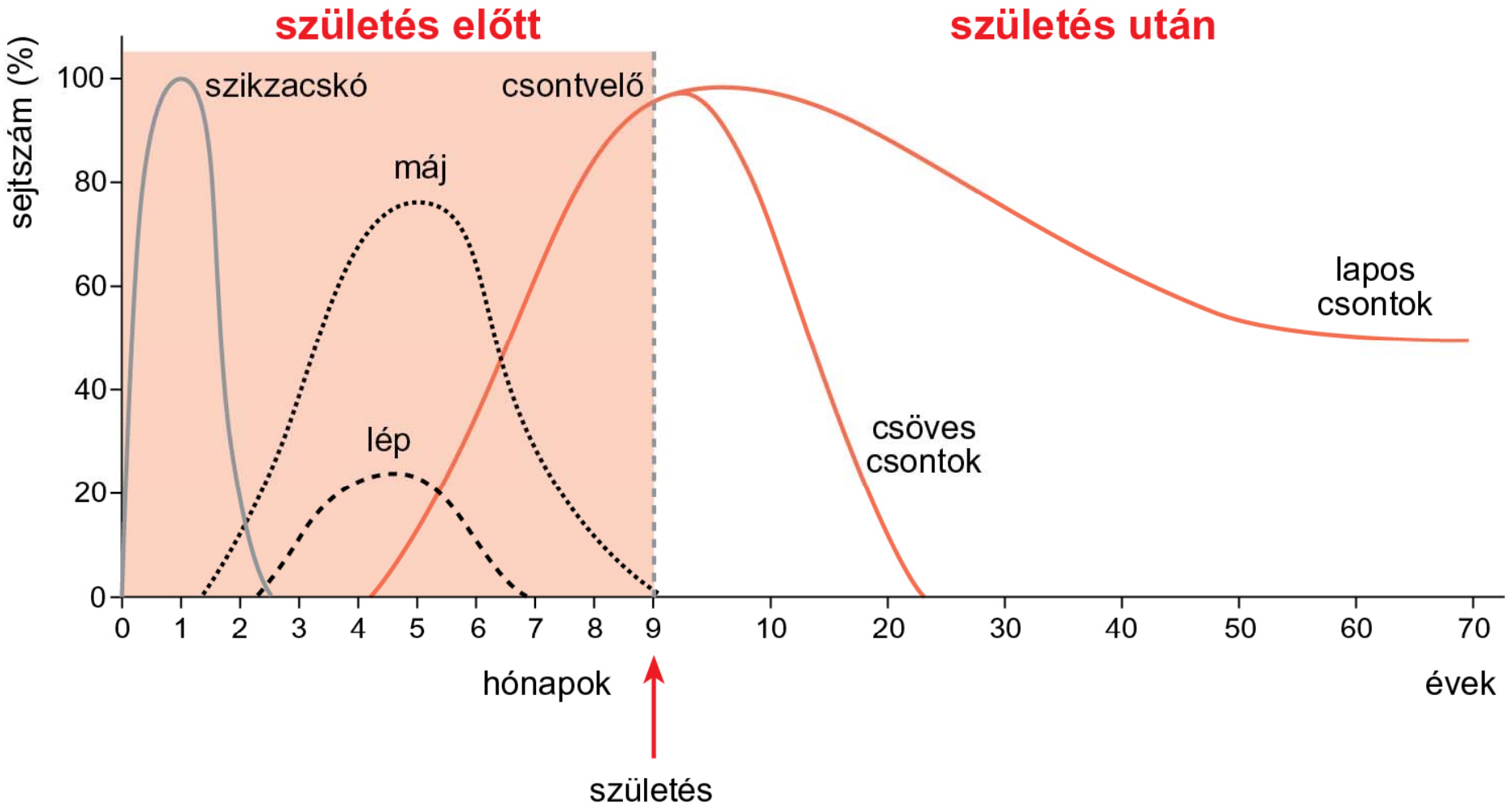
Az immunrendszer fő sejttípusai

- **antigén-bemutató sejtek**
  az antigén felvételét, feldolgozását és limfociták számára való bemutatását végző sejtek (pl. makrofágok, dendritikus sejtek)

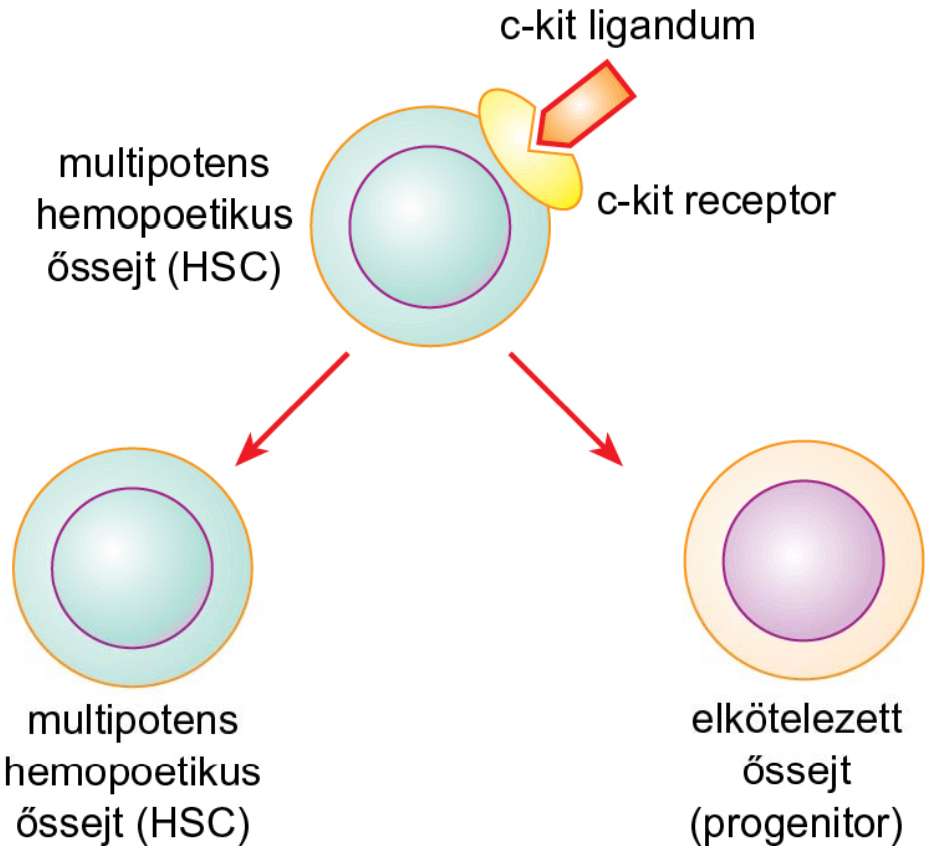
- **limfociták**
  az adaptív immunrendszer sejtjei, az antigén felismerése után védekező funkciót betöltő sejtekké fejlődnek (differenciálódnak) – T- és B-limfociták

- **effektor sejtek**
  fehérvérsejtek (leukociták), amelyek a mikrobákat elpusztítják (pl. limfociták, neutrofil granulociták)

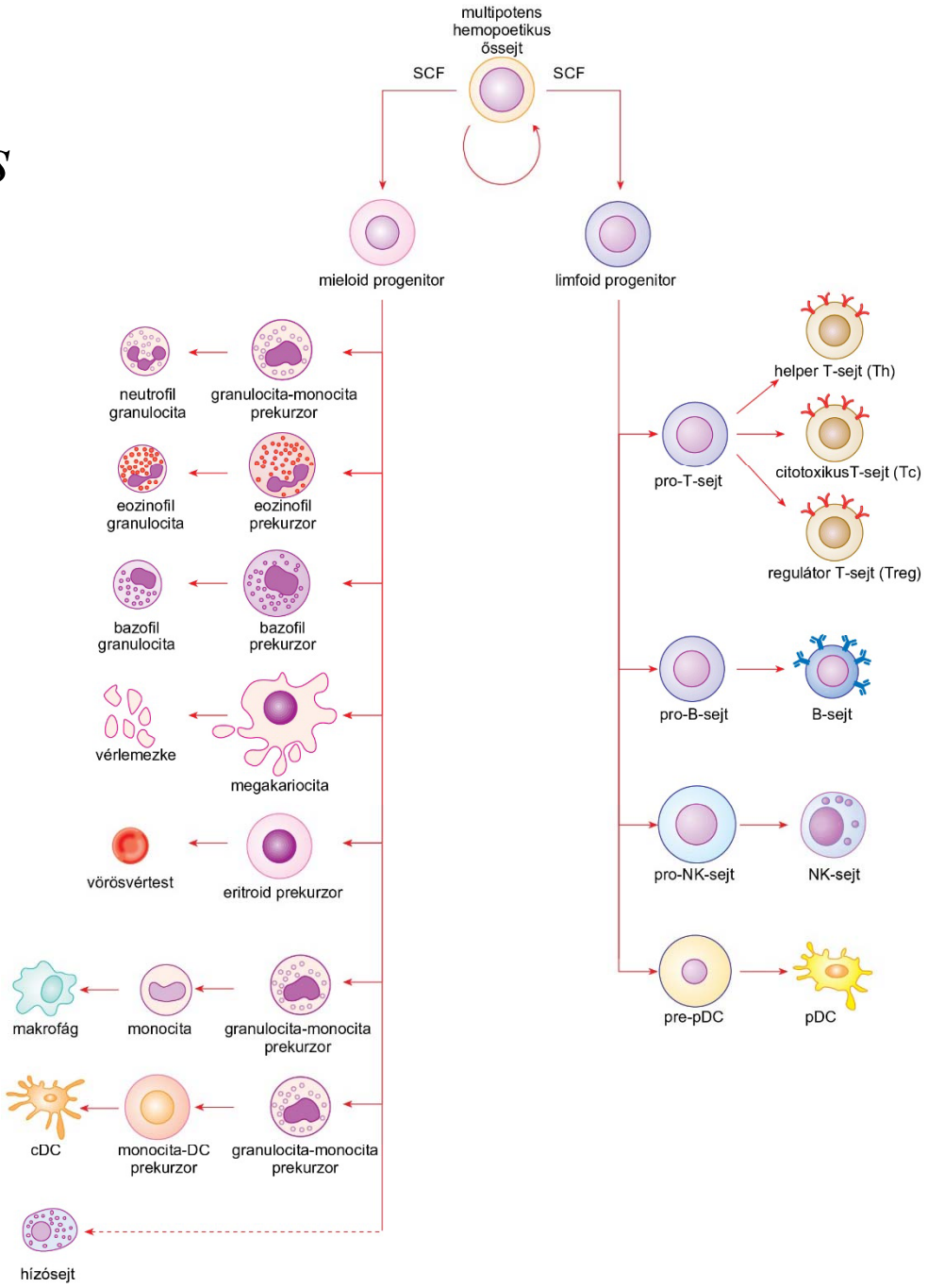
3.1. ábra A vérsejtek képződésének helyszínei az élet folyamán



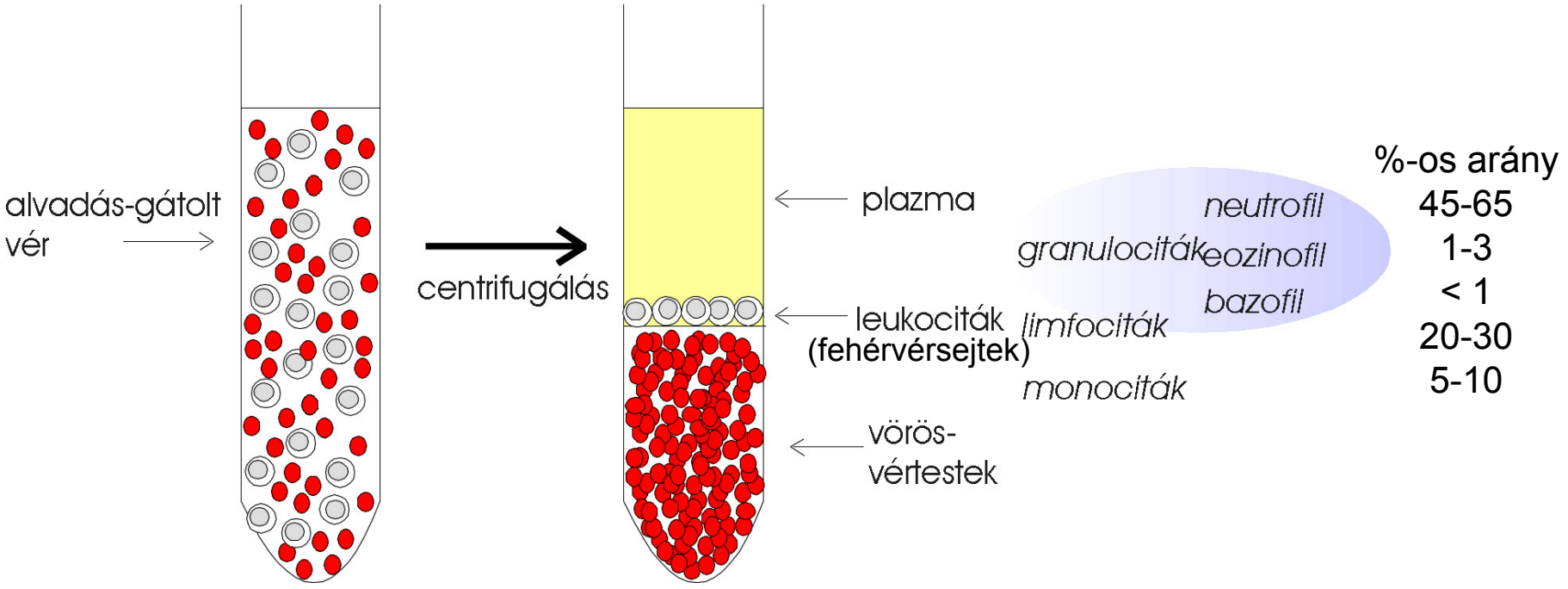
3.2. ábra A hemopoetikus őssejt aszimmetrikus osztódása



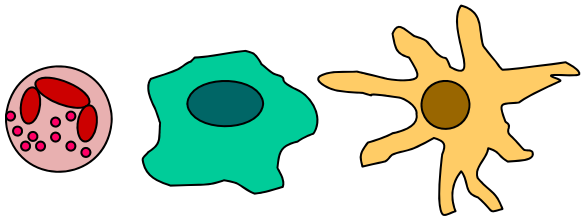
3.3. ábra
Hemopoézis



A vér összetevői



A veleszületett immunrendszer elemei



A veleszületett immunitás szerepe

- **kezdeti válasz**
  - mikrobákra: alapvető korai válasz fertőzések ellen
  - szöveti sérülésre, elpusztult sejtekre: fontos szerep a sebgyógyulásban, szöveti regenerációban

- **korlátozott típusú védekező reakciók**
  - gyulladás
  - antivirális aktivitás

- **adaptív immunitás aktiválása**
  - a veleszületett immunitás „veszély“ jelzést küld

(A. Abbas nyomán)

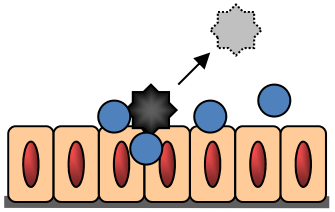
A veleszületett immunitás jellemzői

- **fejlődéstanilag ősibb, mint az adaptív immunrendszer**
- **azonnal rendelkezésre áll**
  - mikrobával való találkozás nélkül is működik
- **gyorsan aktiválódik v. a helyszínre érkezik**
- **nincs memória**

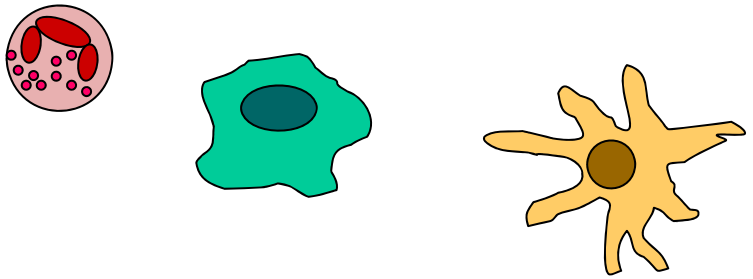
(A. Abbas nyomán)

A veleszületett immunrendszer - 1.

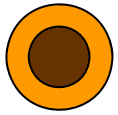
- **epitélsejtek**
  - defenzinek és egyéb antimikrobiális peptidek



- **fagociták**
  - neutrofil granulociták
  - makrofágok
  - dendritikus sejtek



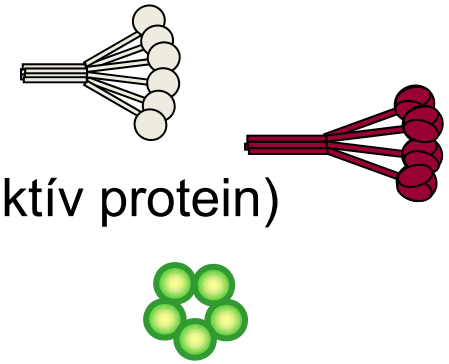
- **speciális limfociták**
  - veleszületett limfoid sejek
    (klasszikus antigénreceptort nem expresszálnak, de T-sejt-szerűek)
  - B1 sejtek



(A. Abbas nyomán)

A veleszületett immunrendszer - 2.

- **plazmafehérjék**
  - komplementrendszer
  - kollektinek
  - pentraxinok (pl. C-reaktív protein)



- **citokinek**
  - gyulladásos citokinek (pl. IL-1, TNF)
  - kemokinek (pl. IL-8)
  - antivirális (pl. interferon)

IL: interleukin
TNF: tumor nekrózis faktor

(A. Abbas nyomán)

Mit ismer fel a veleszületett immunrendszer?

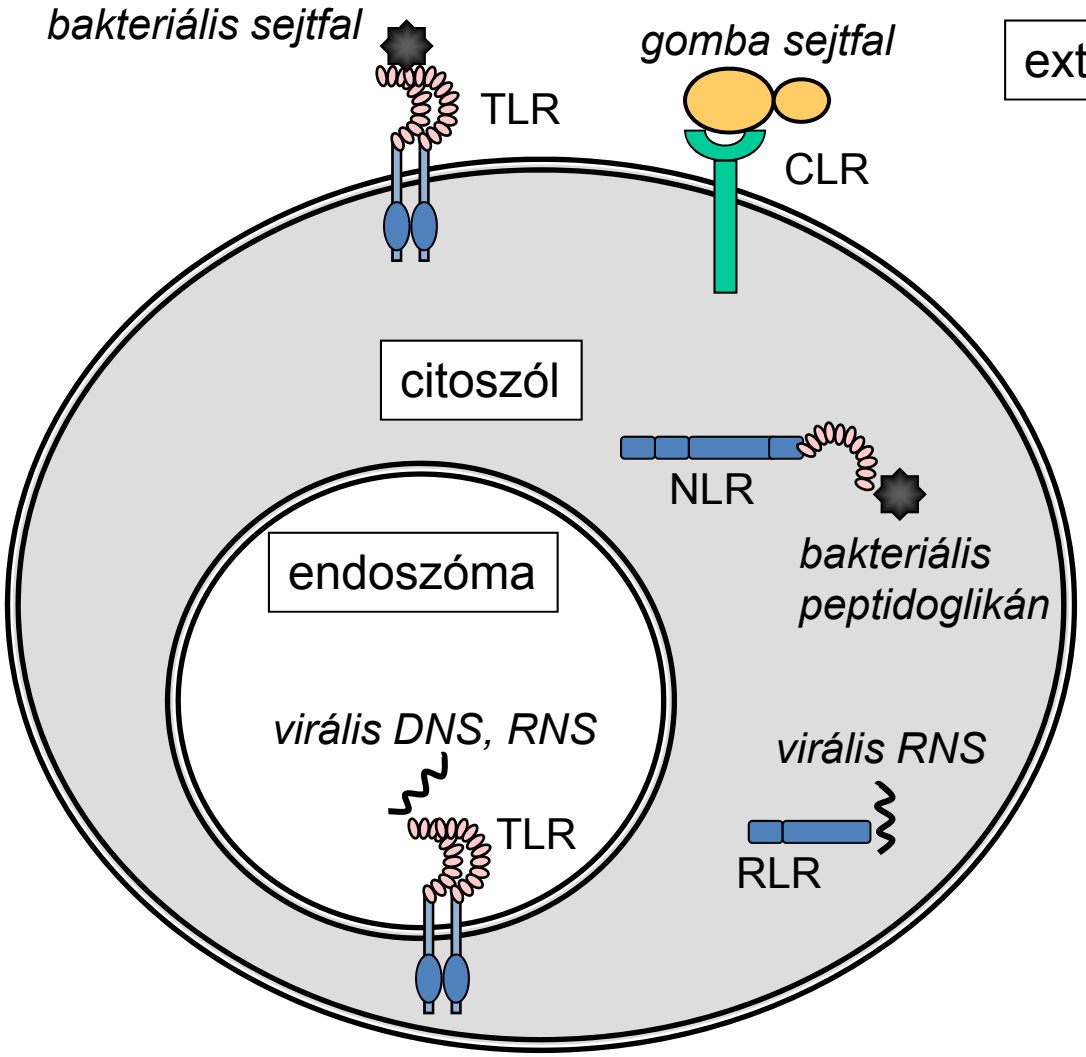
- **mikrobák általános struktúráit, amelyek a saját sejteken nincsenek jelen**
  - **– patogén-asszociált molekuláris mintázatok (PAMP)**
  - gyakran olyan molekulák, amelyek a mikrobák túléléséhez vagy fertőzőképességéhez nélkülözhetetlenek (pl. kettősszálú RNS)

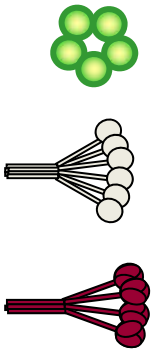
- **olyan struktúrákat, molekulákat, amelyek sérült vagy elpusztuló saját sejtek(b)en találhatók meg**
  - **– sérülés/veszély-asszociált molekuláris mintázatok (DAMP)**
  - pl. hősokkfehérjék, ATP

PAMP: pathogen-associated moleular pattern
DAMP: damage- / danger-associated molecular pattern

(A. Abbas nyomán)

Felismerő molekulák, receptorok





- **nem klonális eloszlásúak**
- **< 100-féle**
- **ugyanaz minden sejttípuson**

TLR: toll-szerű receptor
CLR: C-típusú lektin receptor

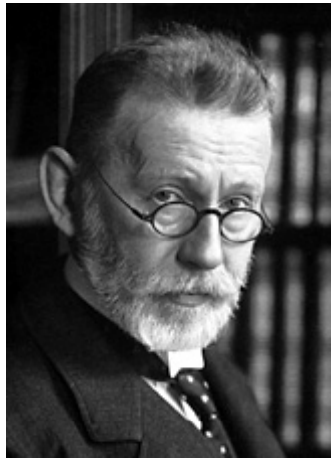
NLR: NOD-szerű receptor
RLR: RIG-szerű receptor

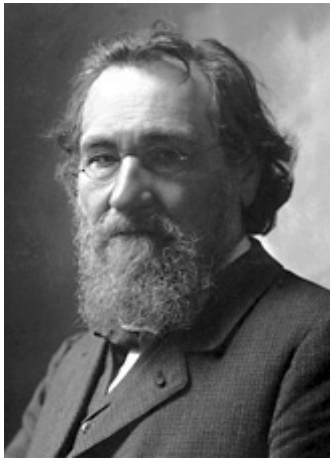
(A. Abbas nyomán)

A fagocitózis felfedezése

Paul Ehrlich (1854-1915):
Sejtfixálási és -festési technikák kidolgozása, fehérvérsejtek differenciálása granulumok stb. alapján – polimorfonukleáris leukociták leírása (lebenyes mag, citoplazmatikus granulumok)

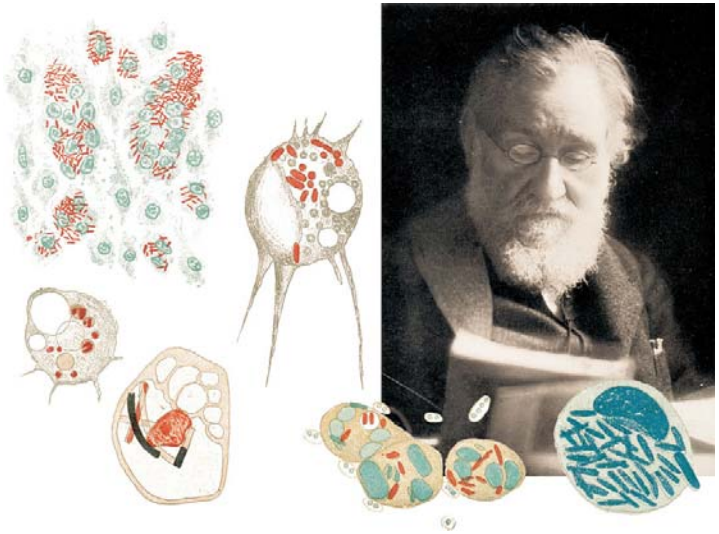
Ilja Iljics Mecsnyikov (1845-1916):
Funkció felfedezése: neutrofilek (mikrofágok) és makrofágok mint migráló fagocita sejtek leírása





© The Nobel Foundation

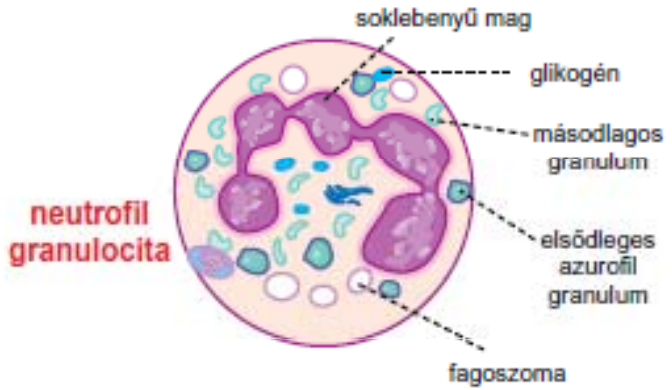
Ilja Mecsnyikov rajzai baktériumok fagocitózisáról, mikofágokról és makrofágokról:

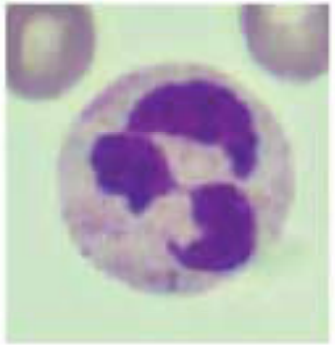


1908: megosztott Nobel-díj - *"in recognition of their work on immunity"*

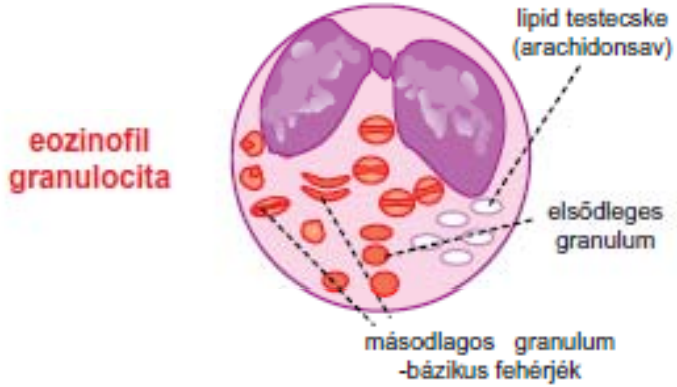
3.15. ábra Granulociták populációi és funkciói

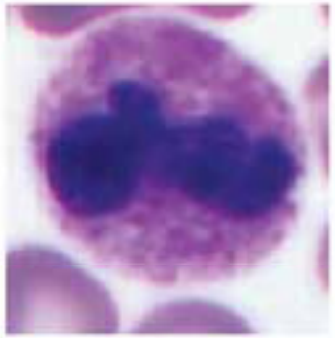
Neutrofil granulocita
- fagocitózis
- patogének pusztítása
 enzimekkel, oxidatív úton stb.



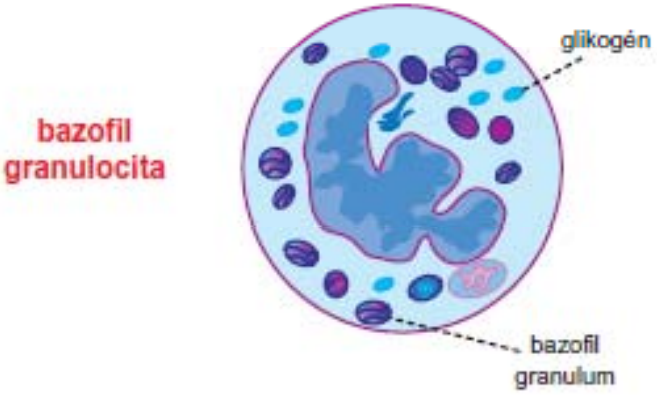


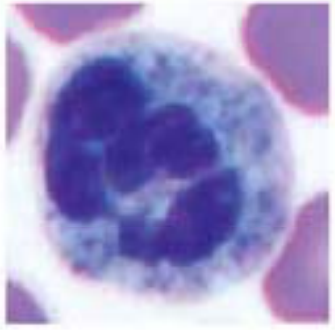
Eozinofil granulocita
- paraziták elleni védelem



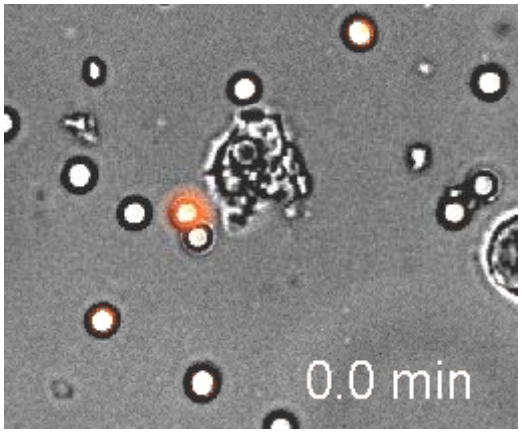


Bazofil granulocita
- allergiás reakciók
- nem fagocitál

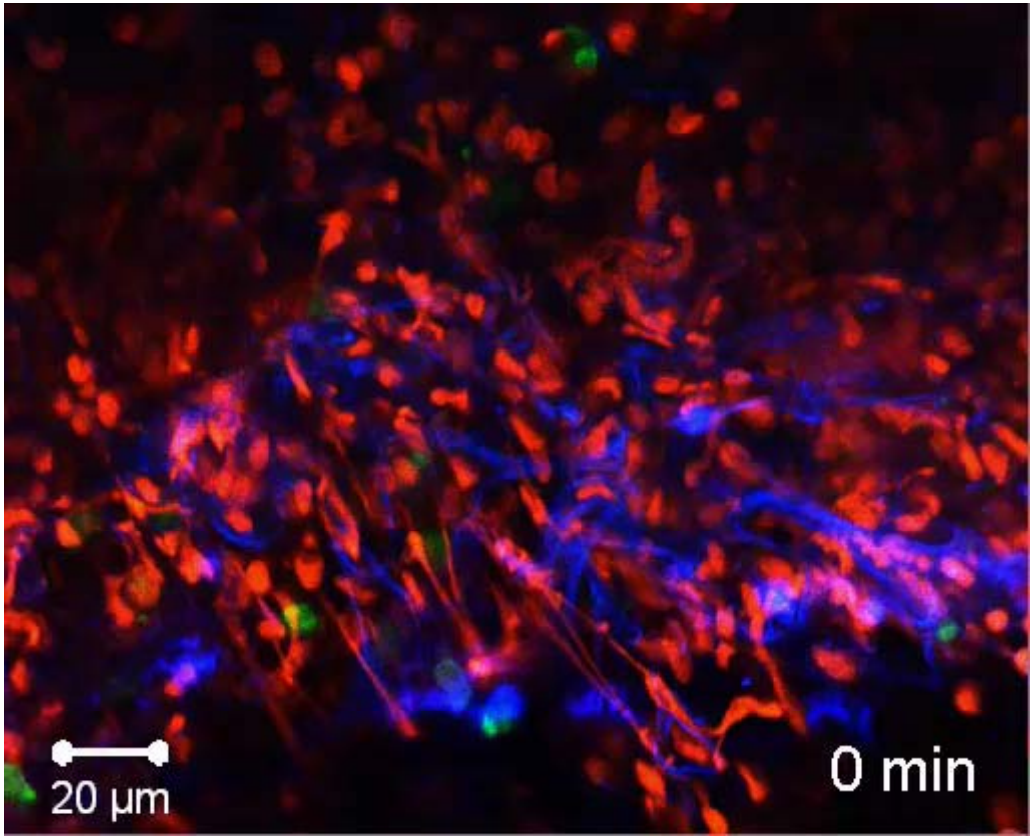




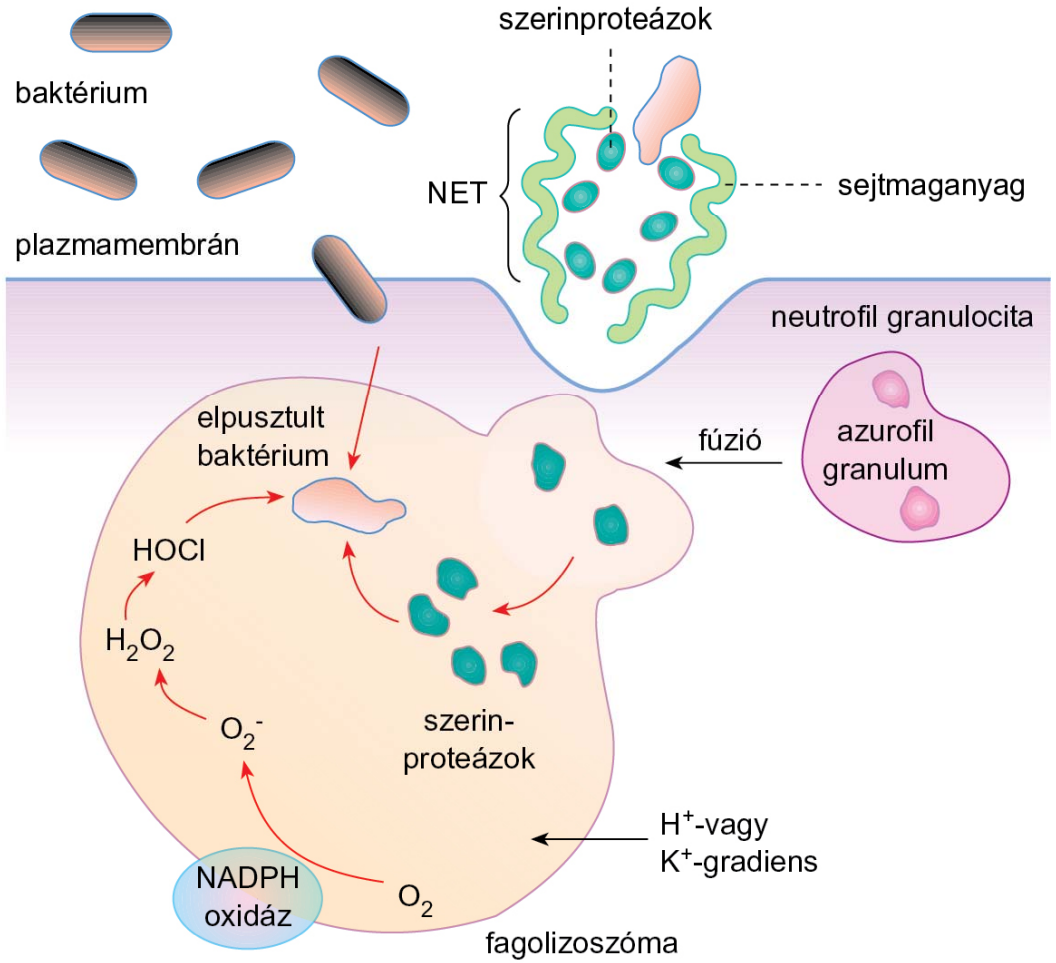
Behnsen (2007) PLoS Pathog 3: e13



Bruns et al., PLoS Pathog. 2010; 6: e1000873.

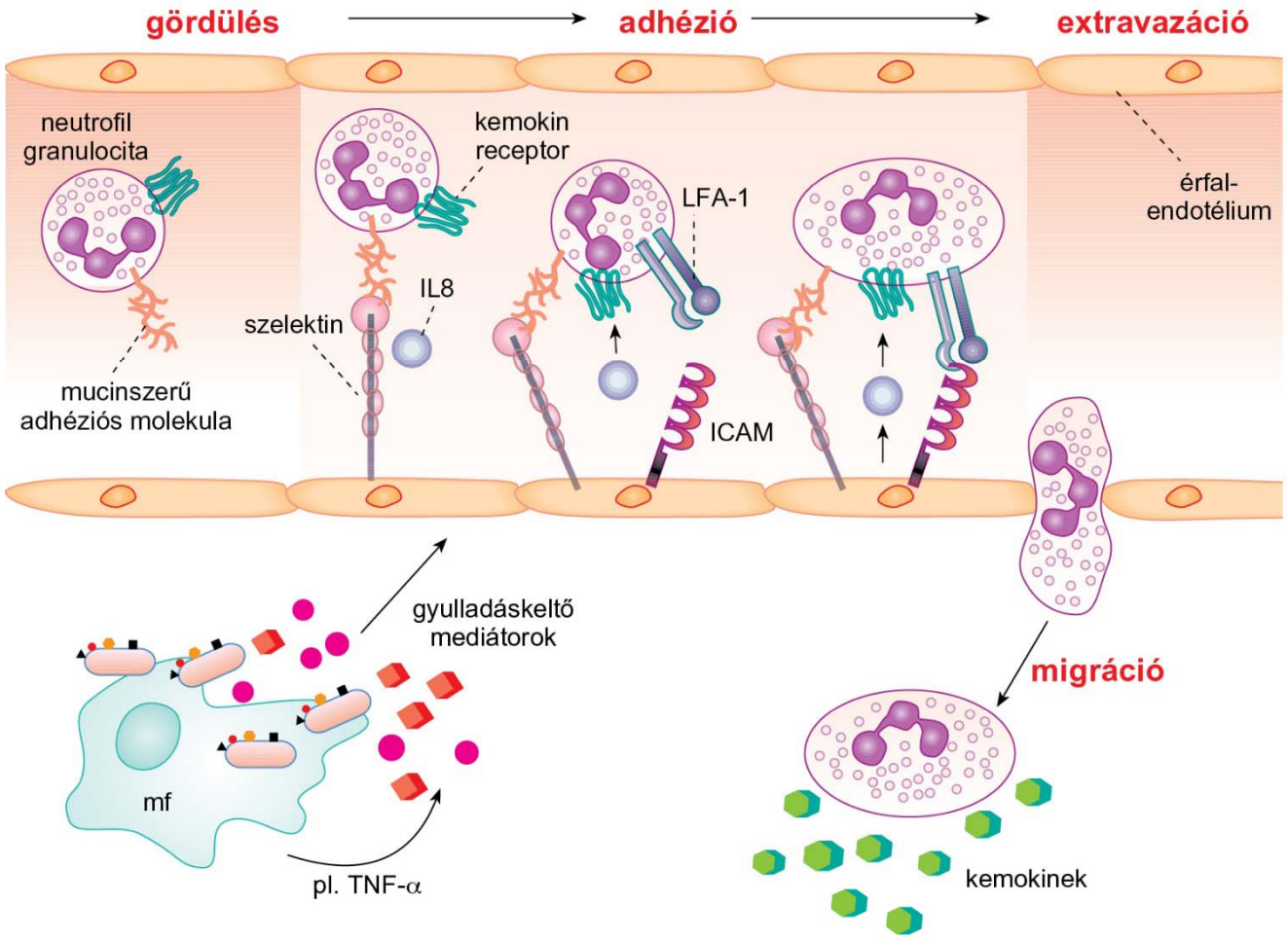


3.16. ábra Az „oxidatív burst” folyamata (és NET-képződés) neutrofil granulocitákban

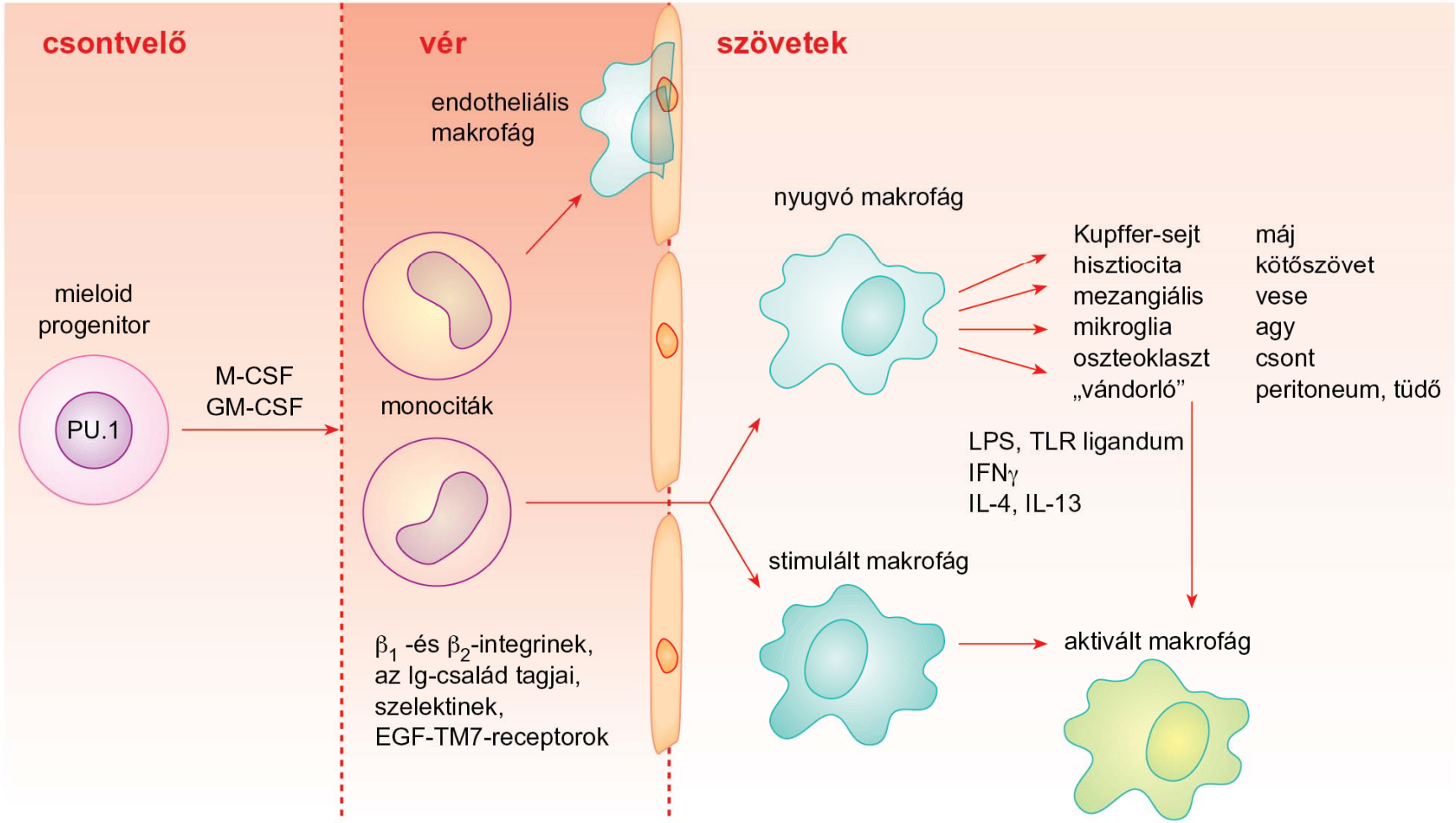


NET: neutrophil extracellular trap

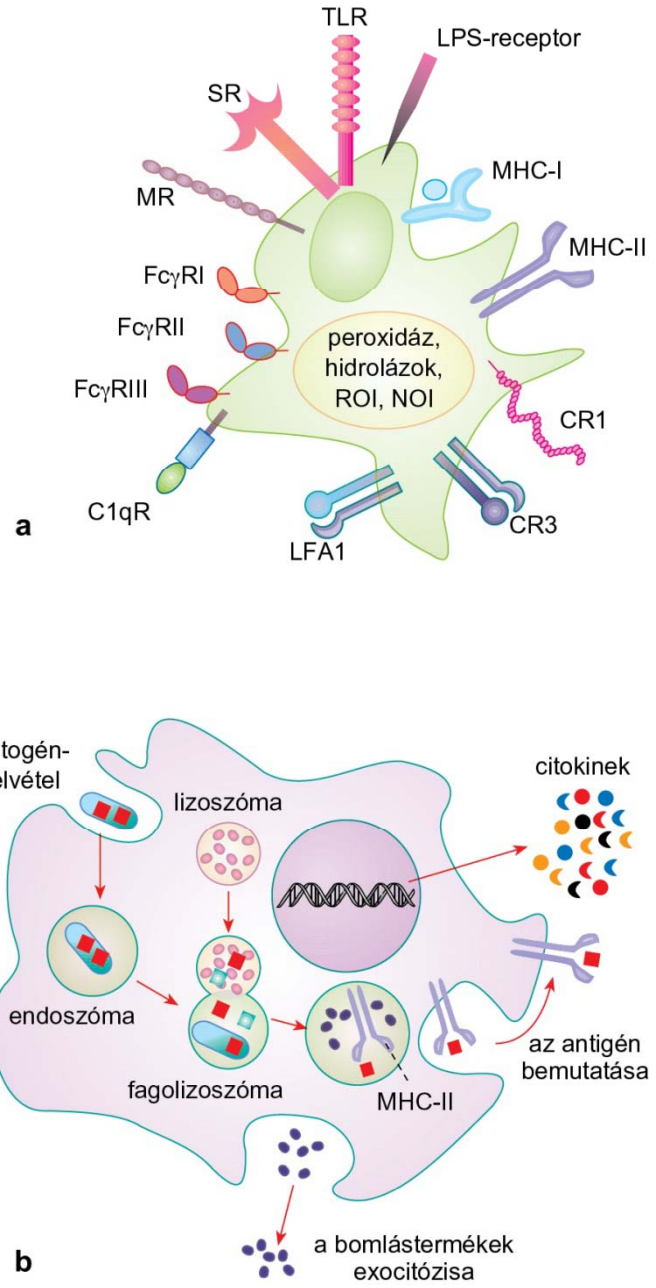
8.5. ábra A granulociták extravazációja



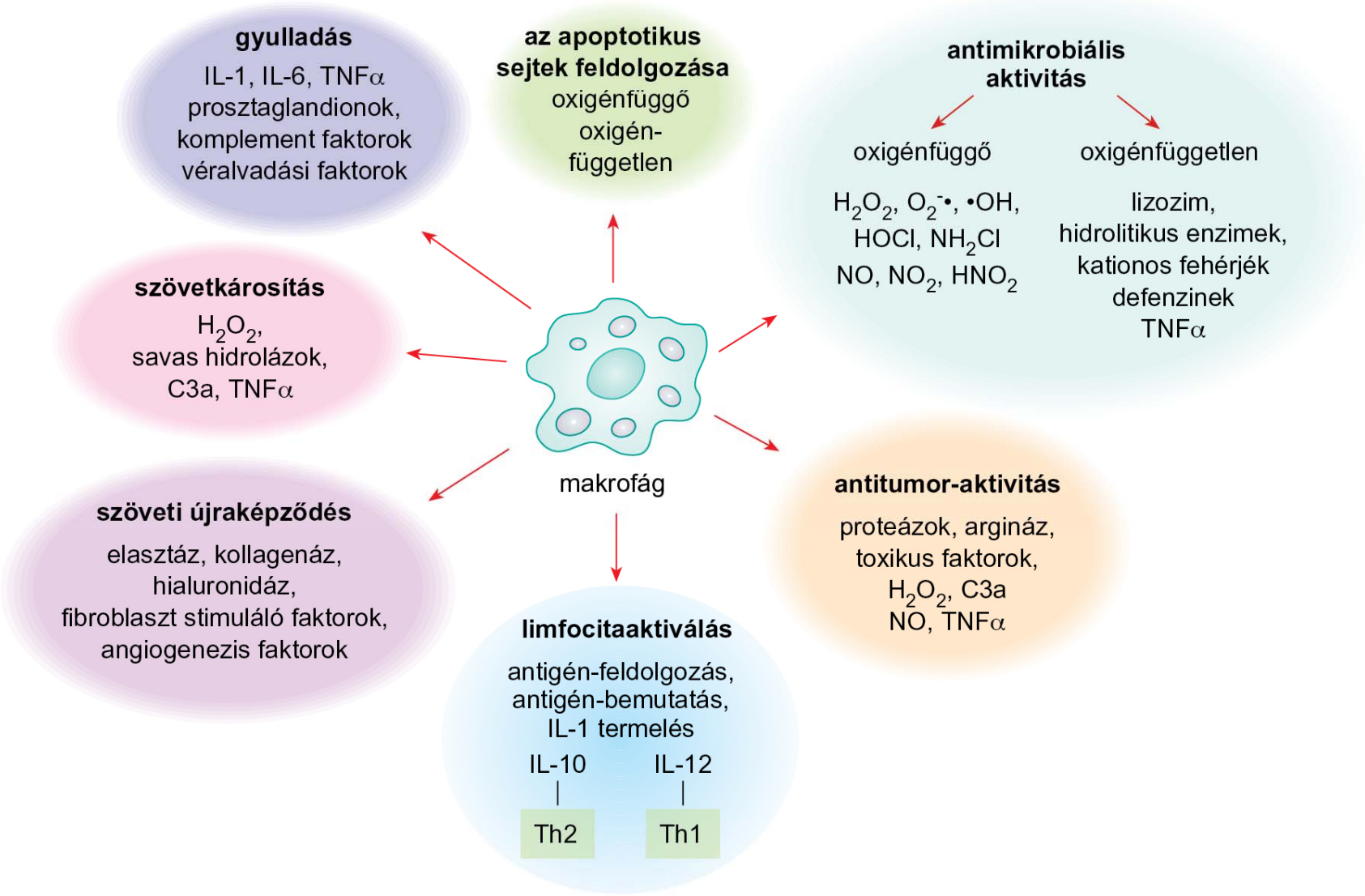
3.6. ábra A makrofágok érése és aktivációja



3.7. ábra
Monociták
és makrofágok
legfontosabb
sejtfelszíni
molekulái



3.12. ábra Makrofágok szerepe immunfolymatokban



3.14. ábra Dendritikus sejtek (DC) sejtfelszíni moleulái és differenciálódásuk

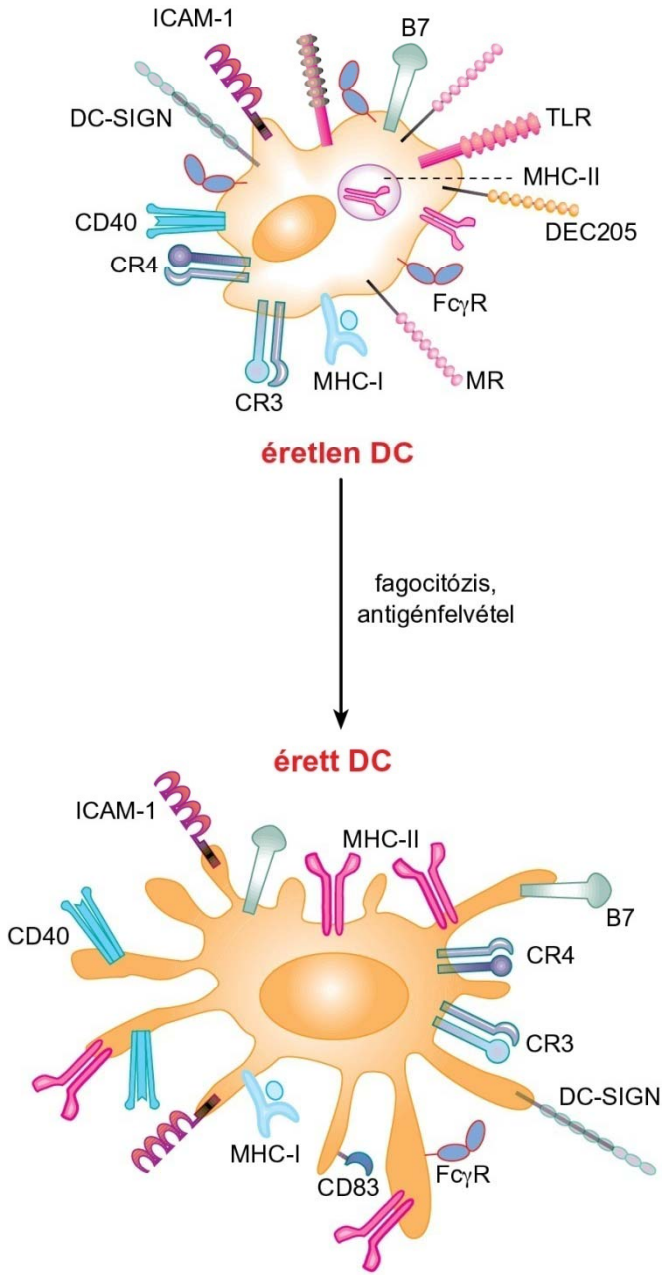
éretlen

fagocitózis,
antigén-felvétel

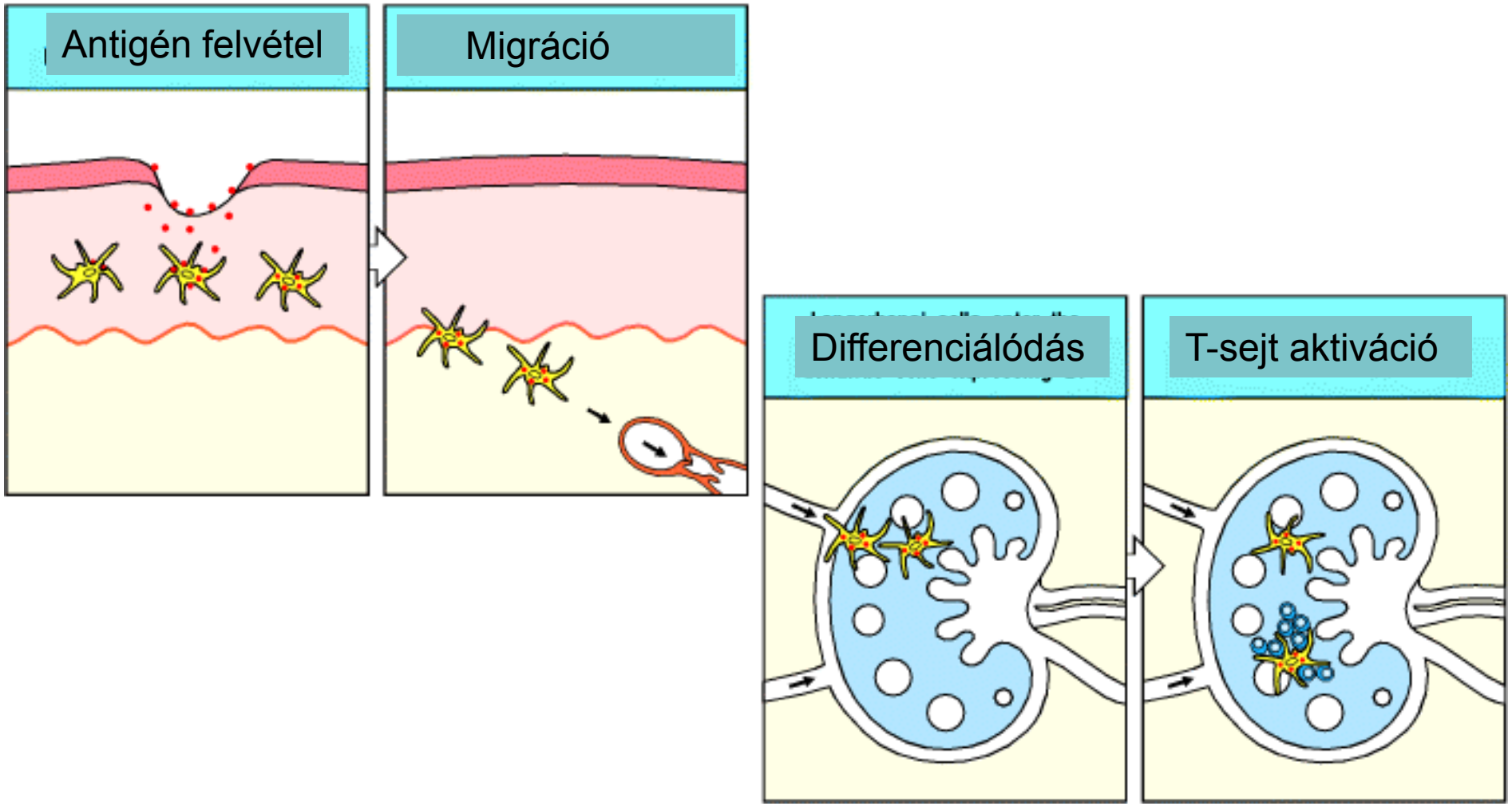
környéki nyirokcsomóba vándorlás

érett

- patogénfelismerő receptorok száma csökken
- MHC II-expresszió megnő
- kostimulátor molekulák száma megnő

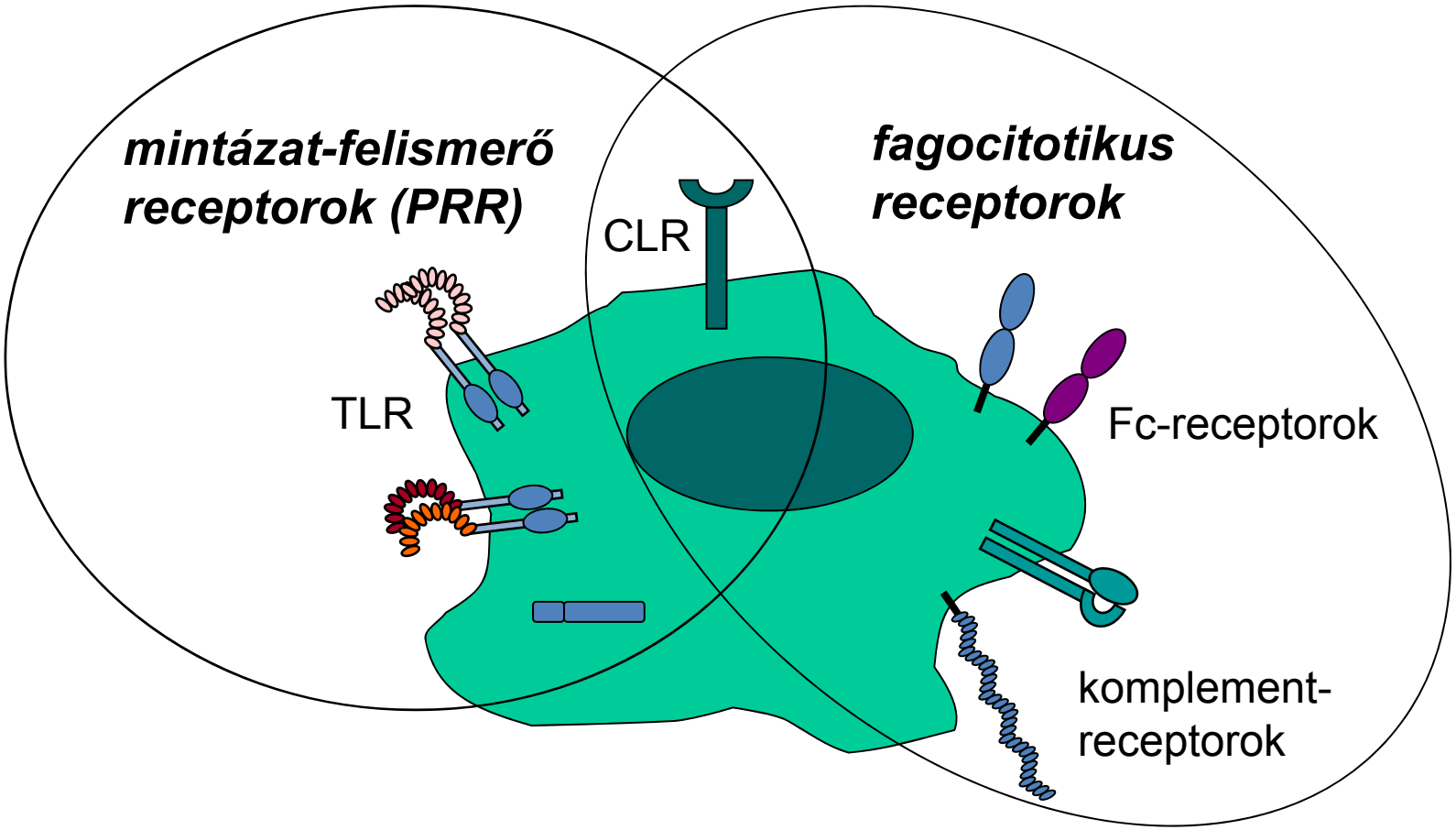


Dendritikus sejtek differenciálódása



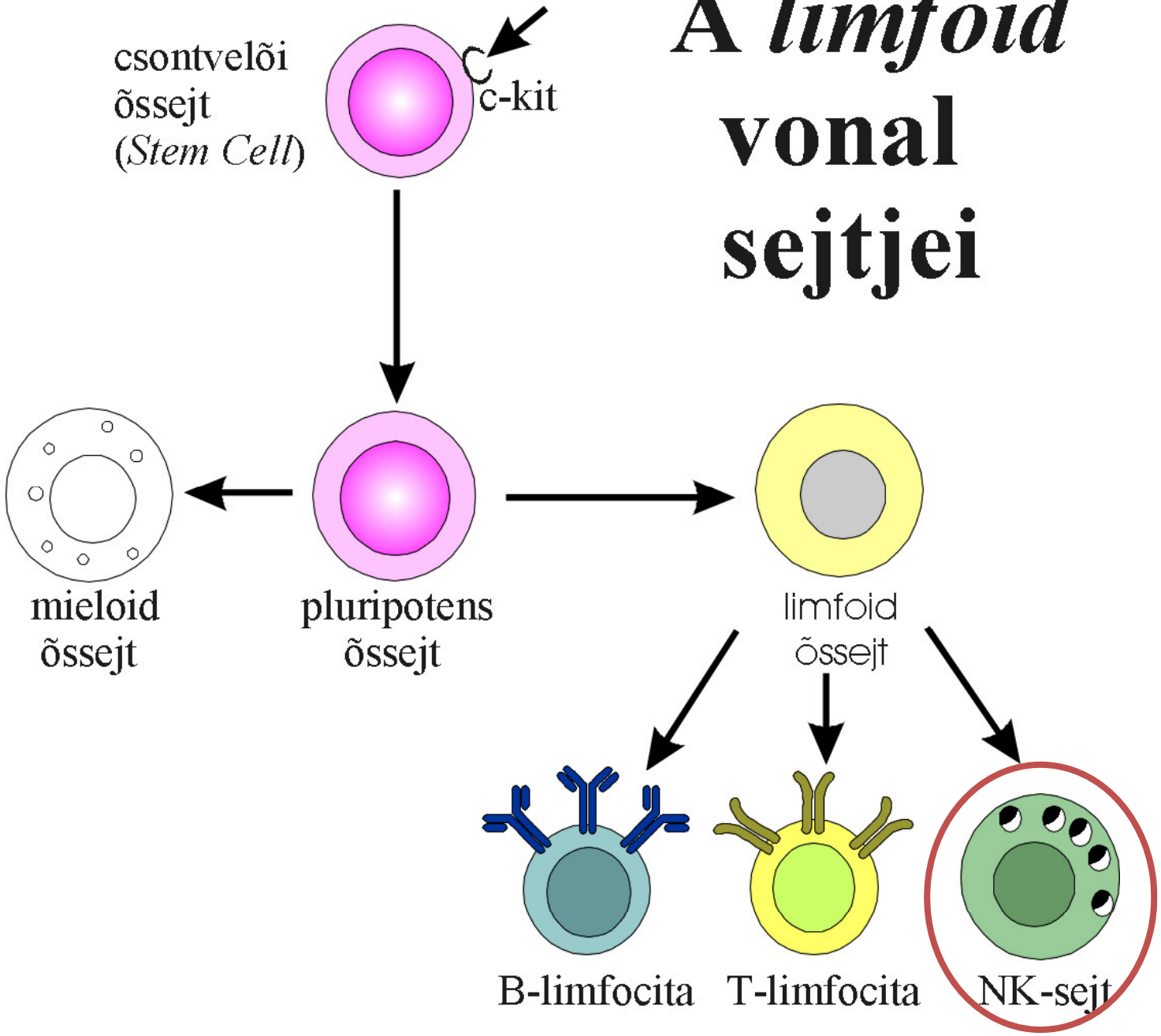
Janeway

Receptor-együttműködés

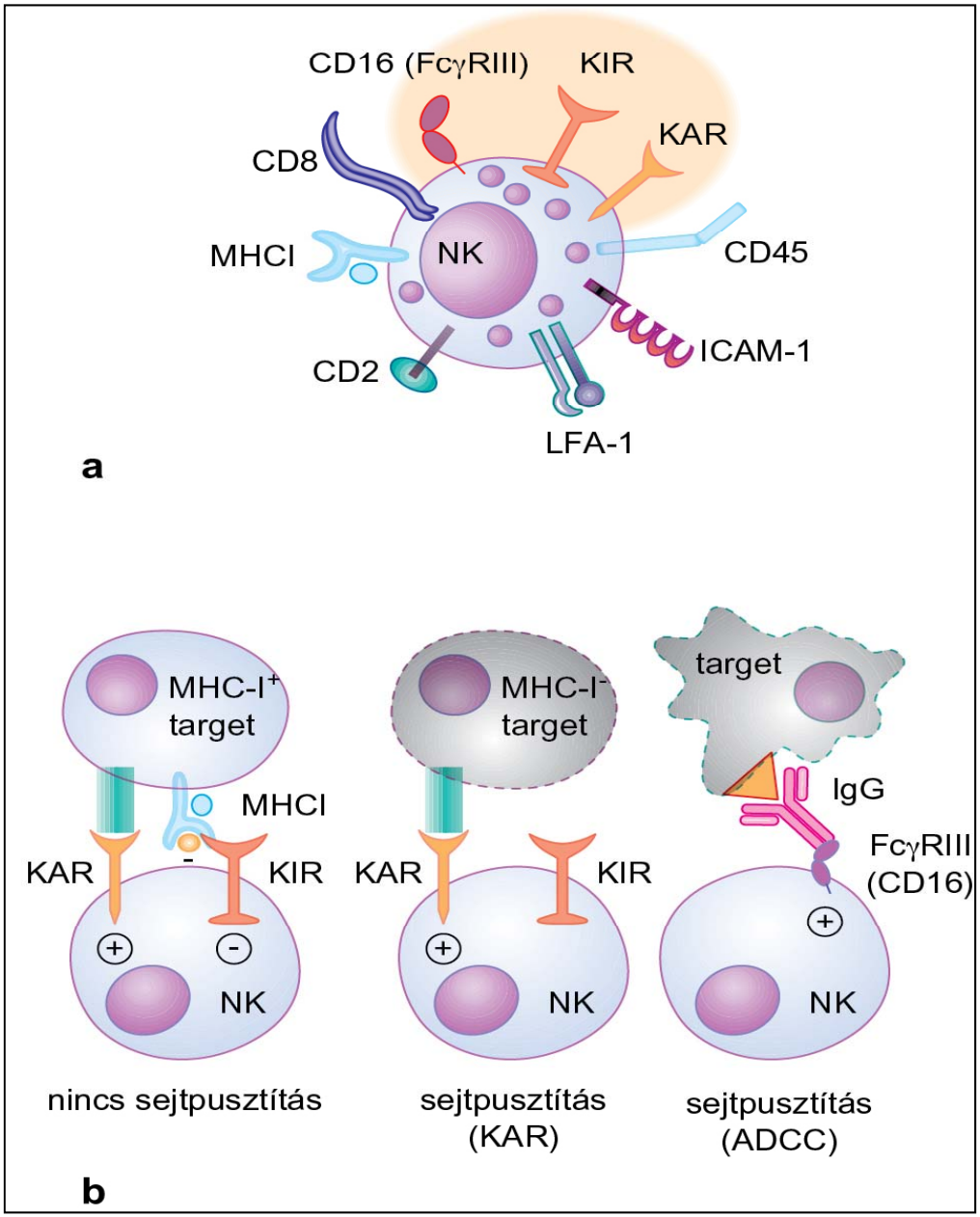


PRR: pattern recognition receptor

A *limfoid* vonal sejtjei



3.20. ábra A temészetes ölősejtek (NK) sejtfelszíni molekulái és funkciói



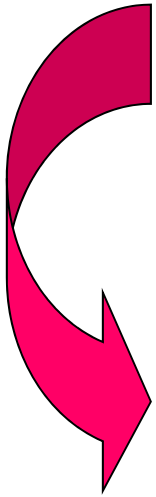
KAR: ölősejtet aktiváló receptor
KIR: ölősejtet gátló receptor

ADCC: antitest-függő sejtes citotoxicitás

Erdei A. (szerk.): Immunológia (Medicina)

A komplementrendszer

XIX.sz. vége: Fodor József
a lépfenét okozó *Bacillus anthracis*-szal
immunizált nyulak savója elpusztítja a kórokozót

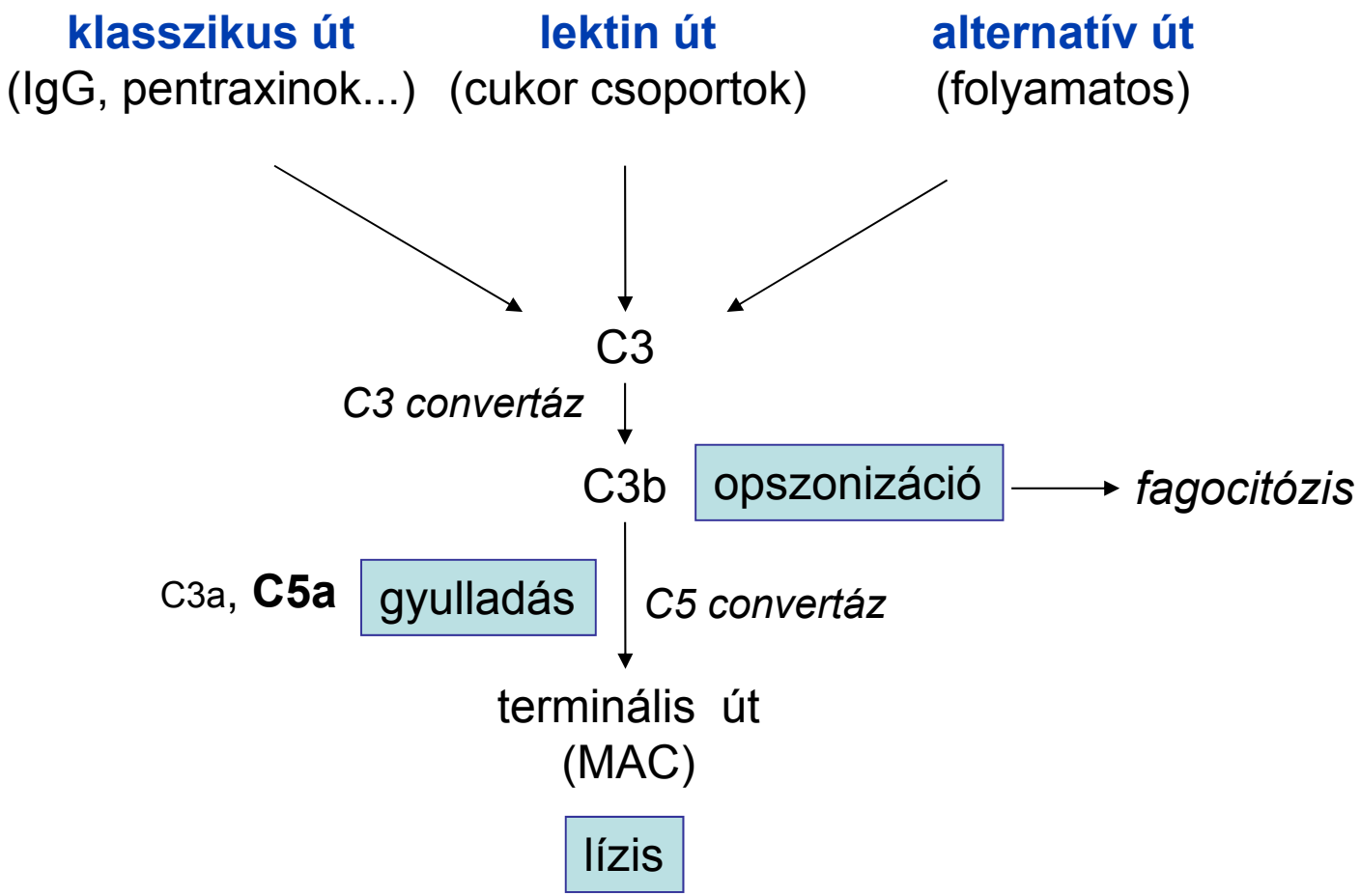


Specifikus ellenanyag jelenléte szükséges,
de az immunizálással nem nő a hatékonyság
Komplementer - kiegészítő

Hőkezeléssel: (56 °C) inaktiválható

- Vérben, testnedvekben inaktív állapotban jelenlévő
- egymást láncreakcióban aktiváló faktorok
- a kaszkádot szabályozó molekulák
- az aktivált komponenseket megkötő sejtfelszíni receptorok
több mint 30 molekula

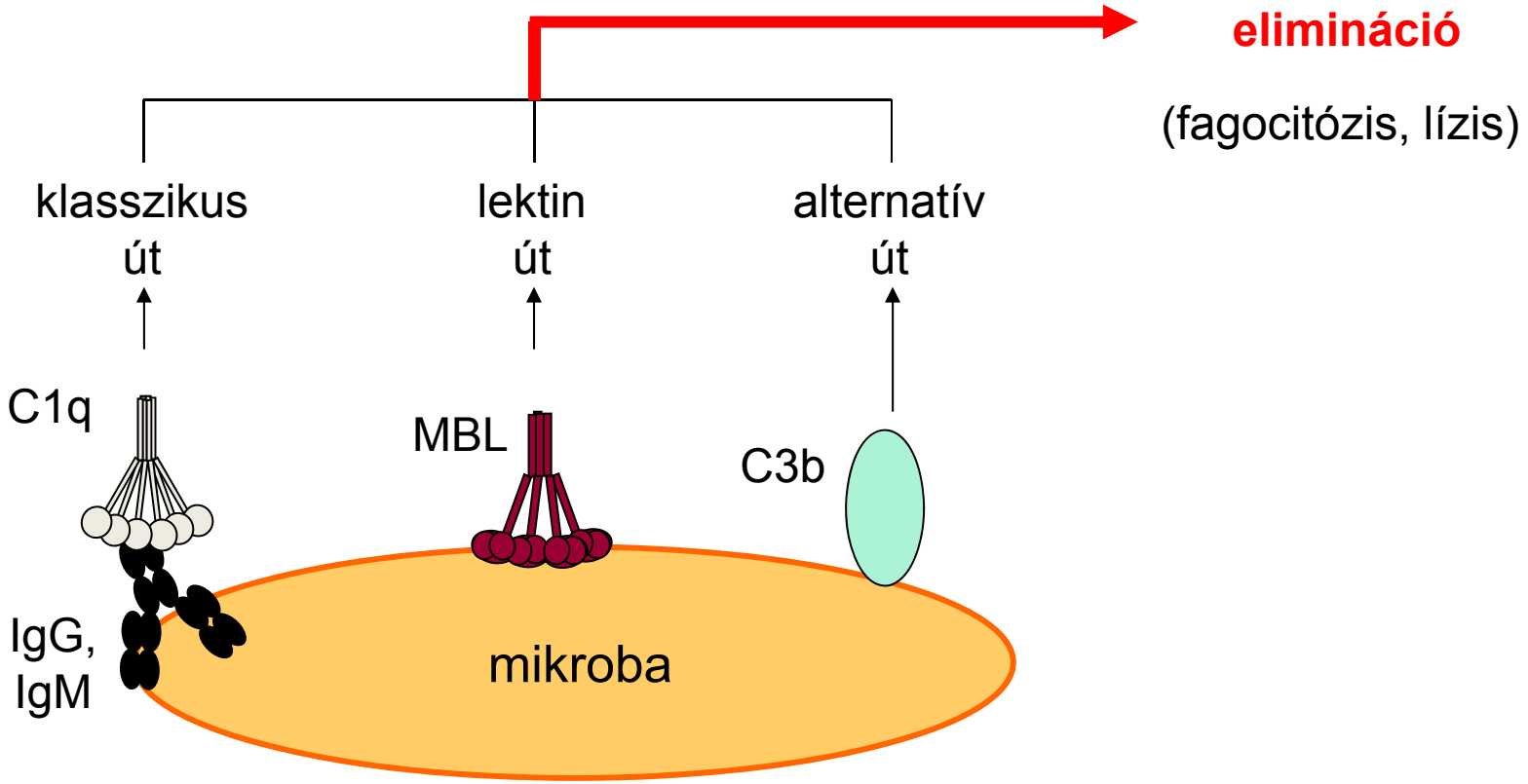
A komplementrendszer aktiválódása – leegyszerűsítve



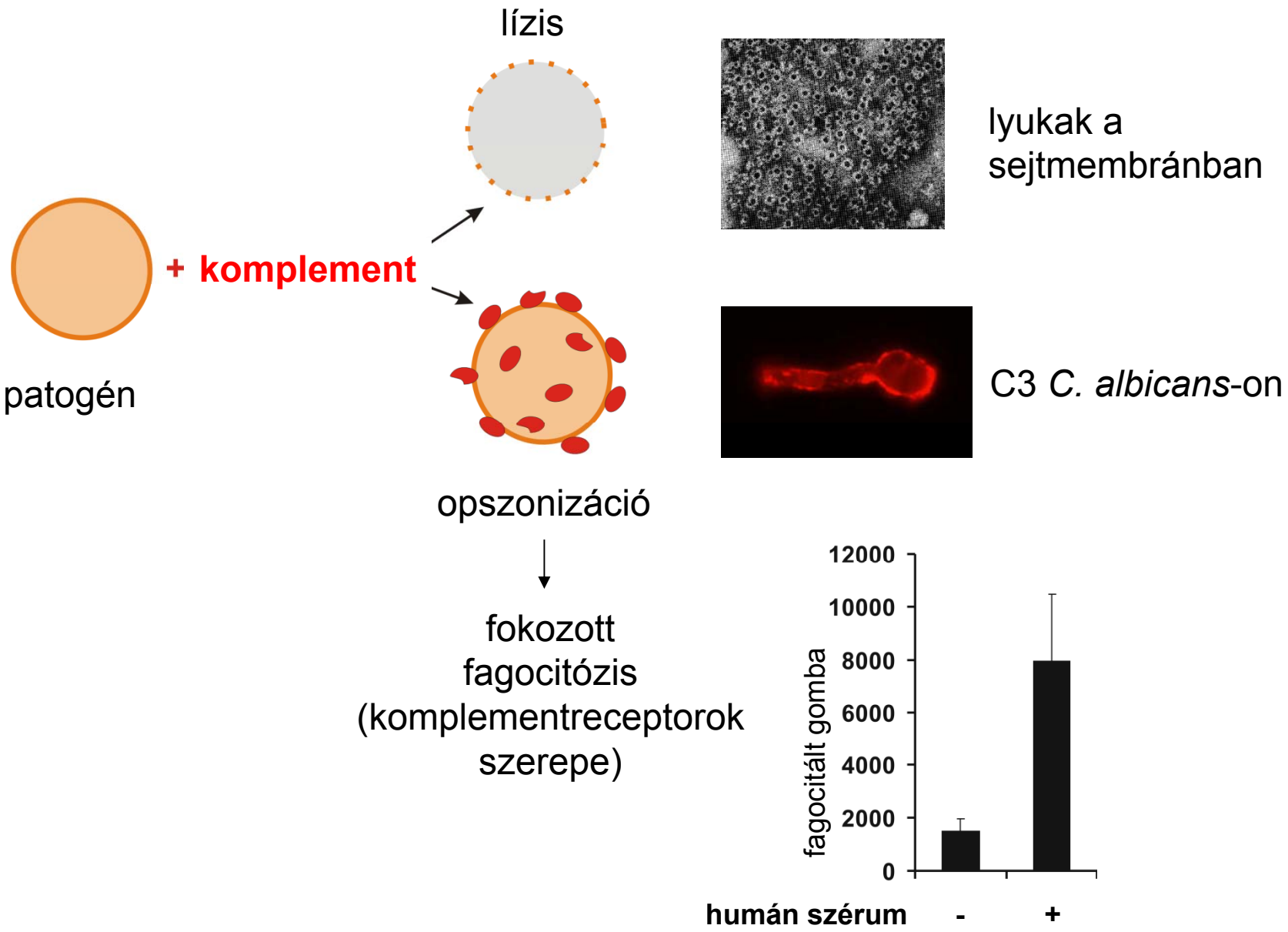
szabályozó molekulák gátolják a saját sejtek, szövetek károsodását

MAC: membránkárosító komplex

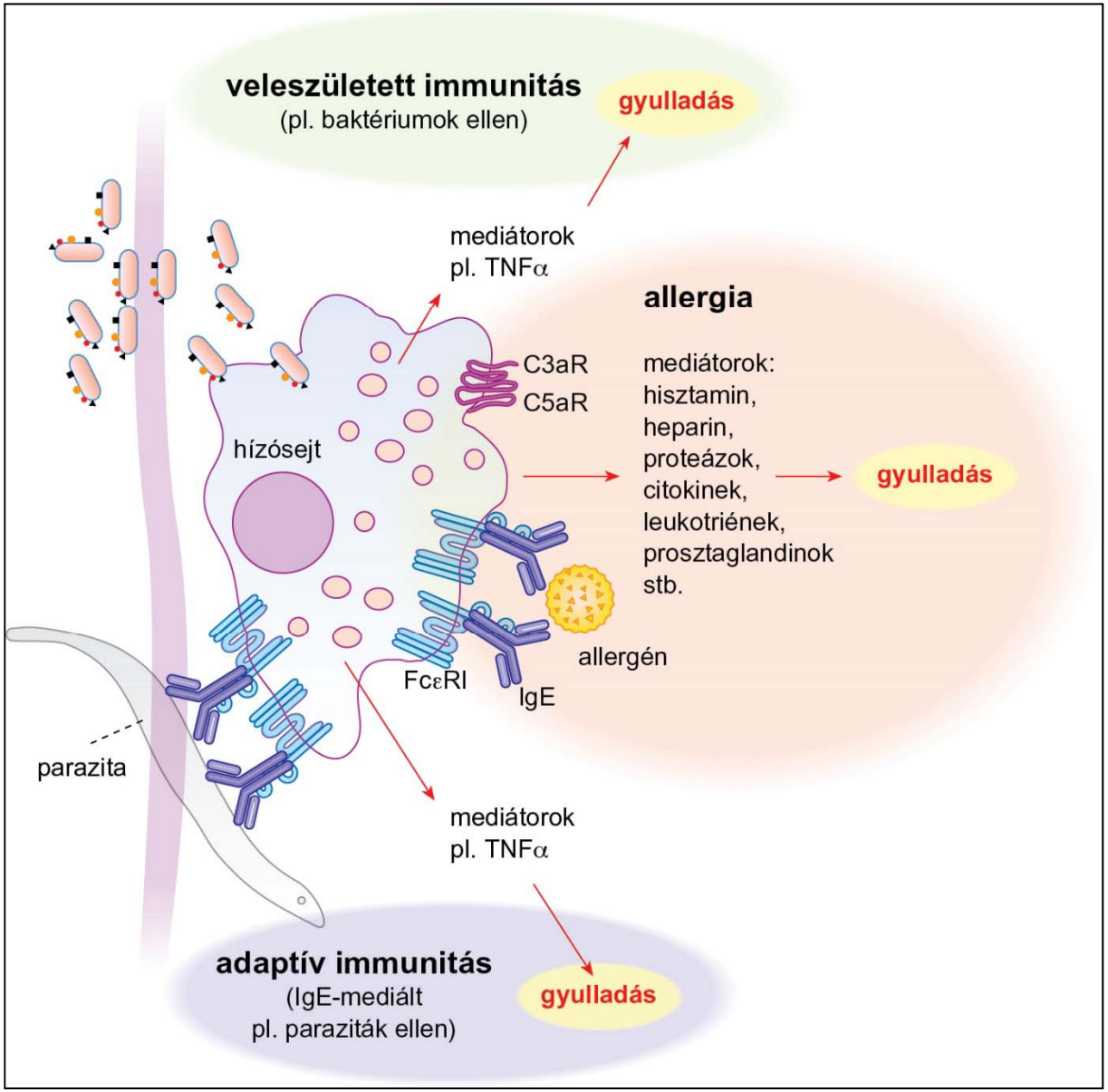
A komplement szerepe a mikrobák elleni védelemben



MBL: mannán-kötő lektin
Ig: immunoglobulin (ellenanyag, antitest)


lízis
+ komplement
patogén
lyukak a sejtmembránban
C3 *C. albicans*-on
opszonizáció
fokozott fagocitózis (komplementreceptorok szerepe)
fagocitált gomba
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
humán szérum
-
+

3.18. ábra A hízósejtek szerepe immunfolyamatokban



Az adaptív immunrendszer működésében kulcsszerepet játszó limfociták: a B- és a T-sejtek

Az adaptív immunitás szerepe

- **fertőzések ellen hosszan tartó, hatékony védettséget ad**

- **adott antigénre specifikus**
  - az effektor funkciók az adott immunválaszt kiváltó antigénre irányulnak

- **immunológiai memória biztosítása**
  - memóriasejtek, hosszú életű plazmasejtek révén

Az adaptív immunitás jellemzői

- **fejlődéstanilag újabb, ráépült a veleszületett rendszerre**
  - gerincesekkel jelenik meg az evolúció során

- **a B- és T-sejtek jelen vannak, aktivációjukhoz több idő kell**
  - mikrobával való találkozás után a veleszületett immunrendszer „aktiválja“

- **lassabb reakció**
  - a végrehajtó funkciók ellátását végző, antigénspecifikus sejtklónok megfelelő számban való felszaporodásához és differenciálódásához napok, akár hetek kellenek

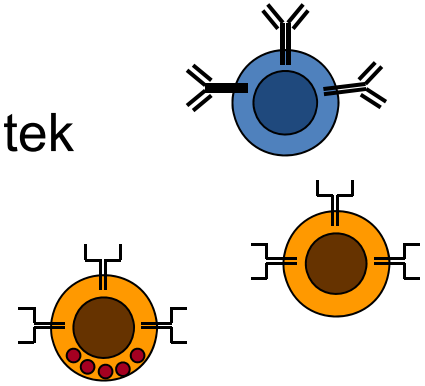
- **van memória**

- **átvihető más egyedbe** (specifikus sejtek, ellenanyagok révén)

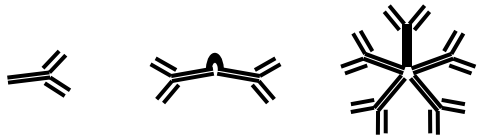
- **klonális eloszlású, kétféle (Ig, TCR), nagyon változatos specificitású felismerőmolekulák** (10^7-10^9 félét ismernek fel)

Az adaptív immunrendszer

- **limfociták**
  - ellenanyagtermelő B-sejtek
  - segítő (helper) T-sejtek
  - citotoxikus T-sejtek



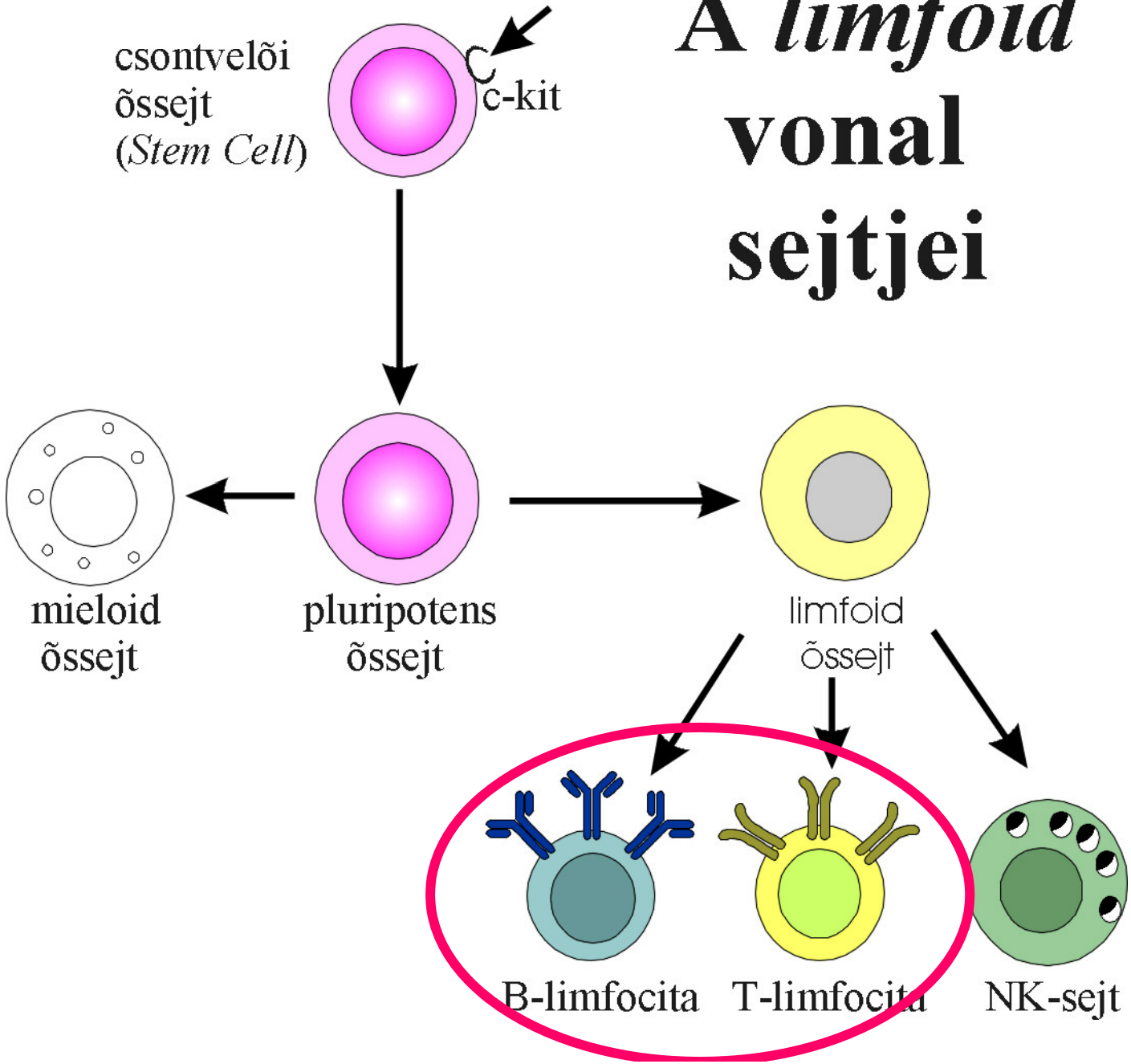
- **ellenanyagok**
  - immunglobulin (Ig) M, G, A, E, D



- **limfokinek**
  - pl. IL-2, IL-4, IL-12, IL-15

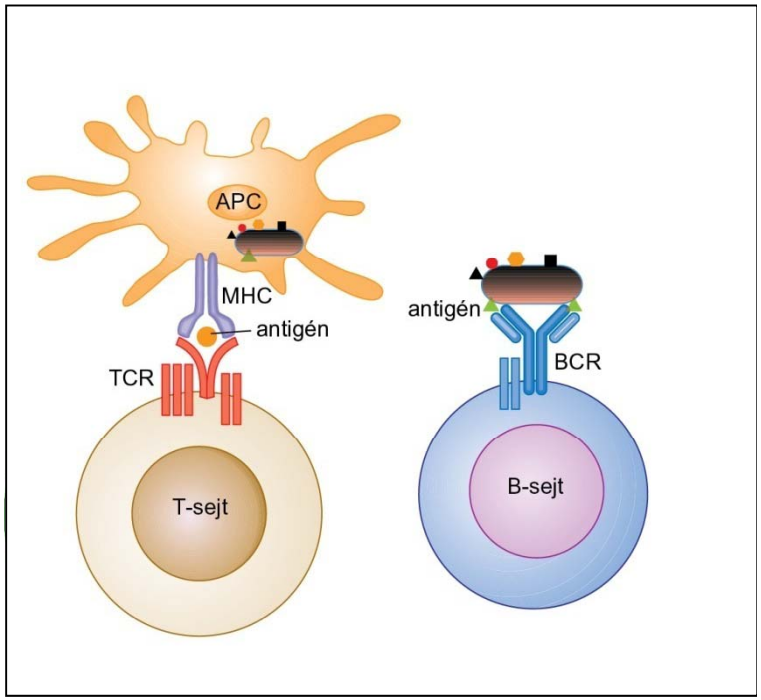
IL: interleukin

A *limfoid* vonal sejtjei



A T- és a B-limfociták általi antigénfelismerés

	B sejt	T sejt
az antigén megjelenése	oldott vagy részecske, sejt felszínén	saját sejtek MHC molekuláihoz kötötten
az antigén természete	natív fehérje, szénhidrát, lipid, stb.	peptidek
ligandum	konformációs v. szekvenciális determináns	MHC-peptid komplex
receptor	**BCR- bivalens**	**TCR -monovalens**
más sejtek közreműködése	-	antigén feldolgozó és bemutató sejt (APC)
antigénátalakítás, feldolgozás	-	enzimatikus lebontás, peptid szállítás az APC-ben
koreceptorok	CD19, CD21, CD40	CD4, CD8, CD28/CTLA4

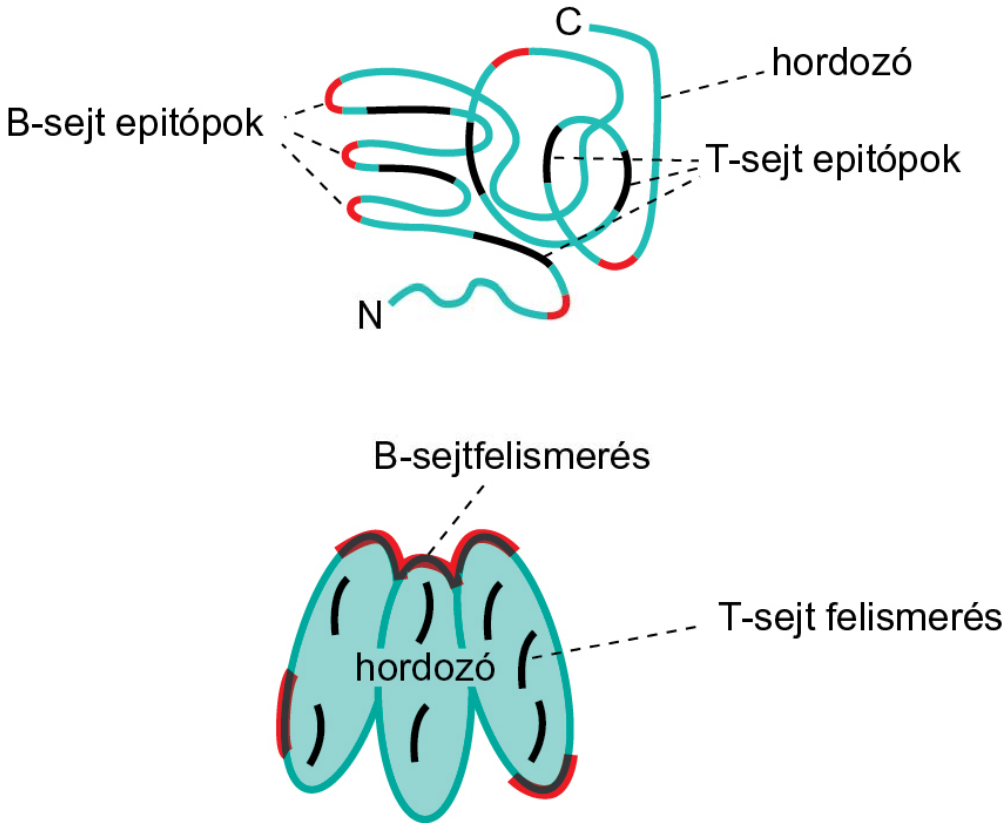


Nagy fajlagosságú antigénfelismerés

BCR
TCR

TCR: T-sejt receptor BCR: B-sejt receptor APC: antigén-bemutató sejt

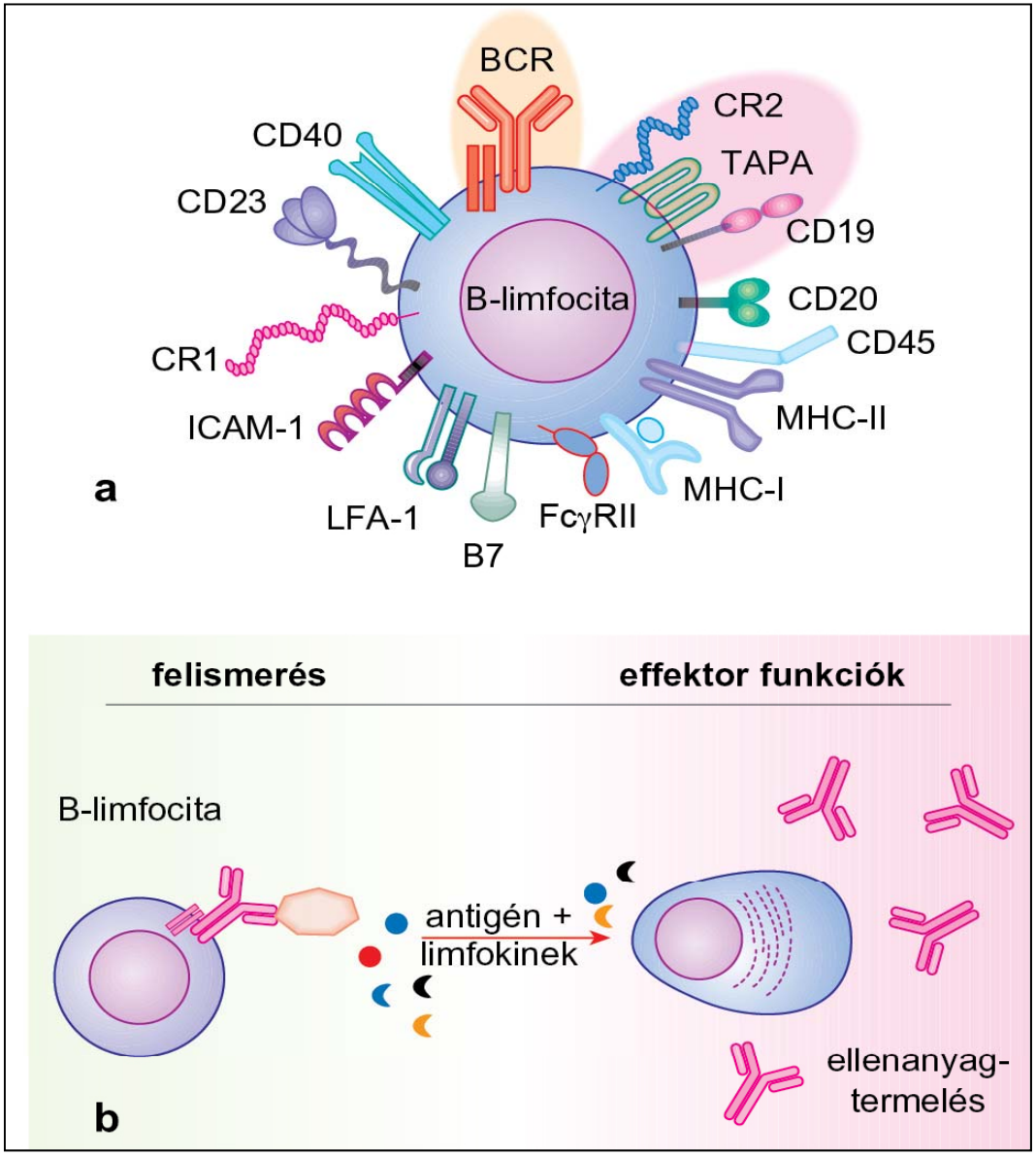
2.1. ábra Az antigének felépítése



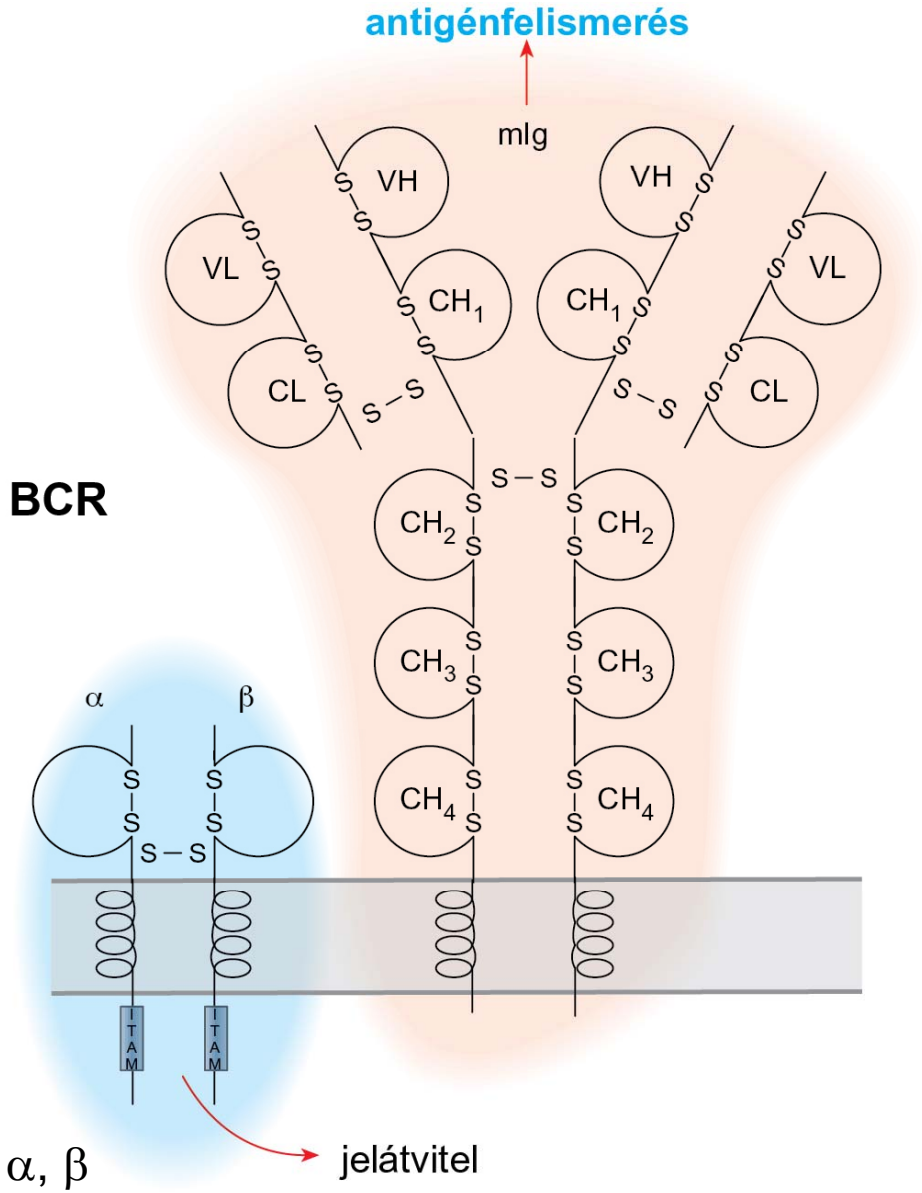
Antigén amit az adaptív immunrendszer felismer (*anti*szomato*gén* : Detre László)

Immunogenitás - tolerogenitás - antigenitás

3.22. B limfociták membránfehérjéi és funkcióik



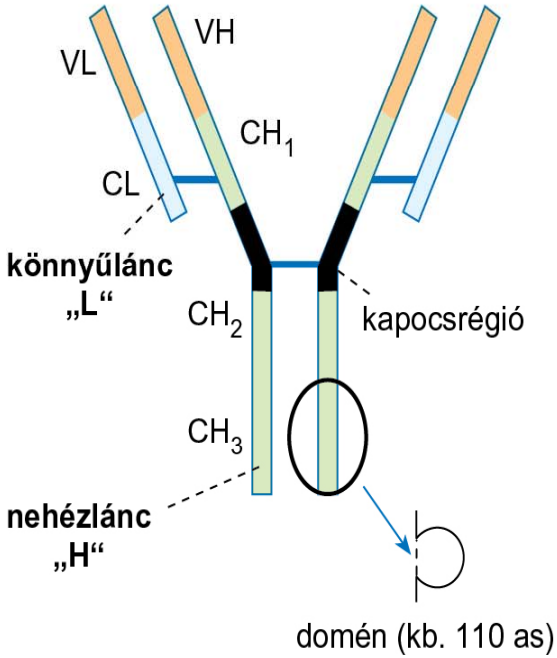
4.7. ábra A BCR (B-sejt receptor) komplex

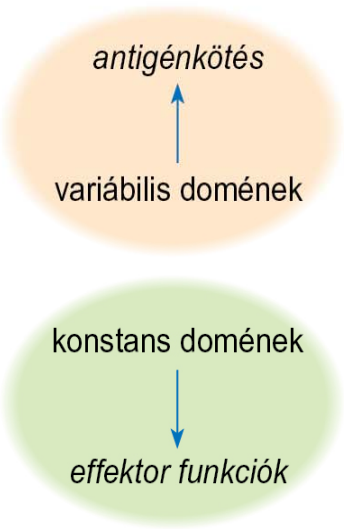


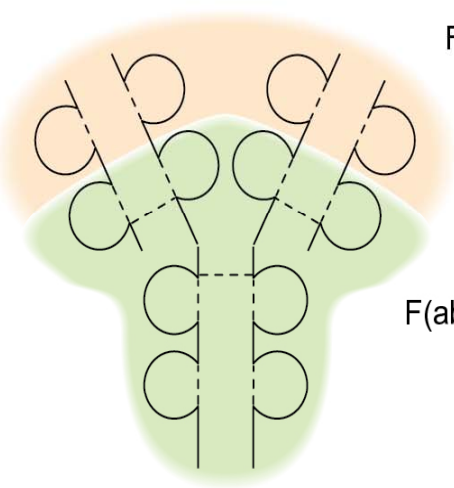
Antigénfelismerő láncok: membrán Ig (mIgM, mIgD)

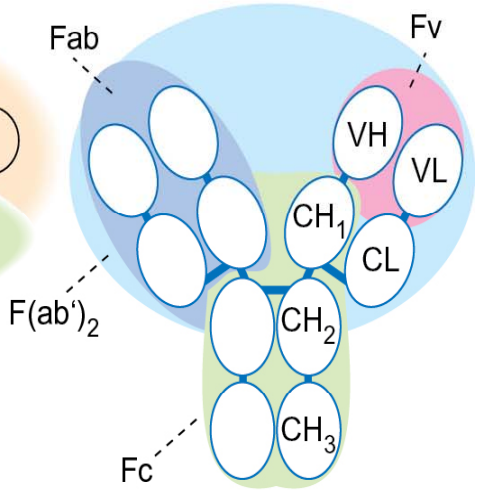
Jelátvivő láncok: α, β

Ellenanyagmolekula (antitest, immunglobulin, Ig) *általános* szerkezete





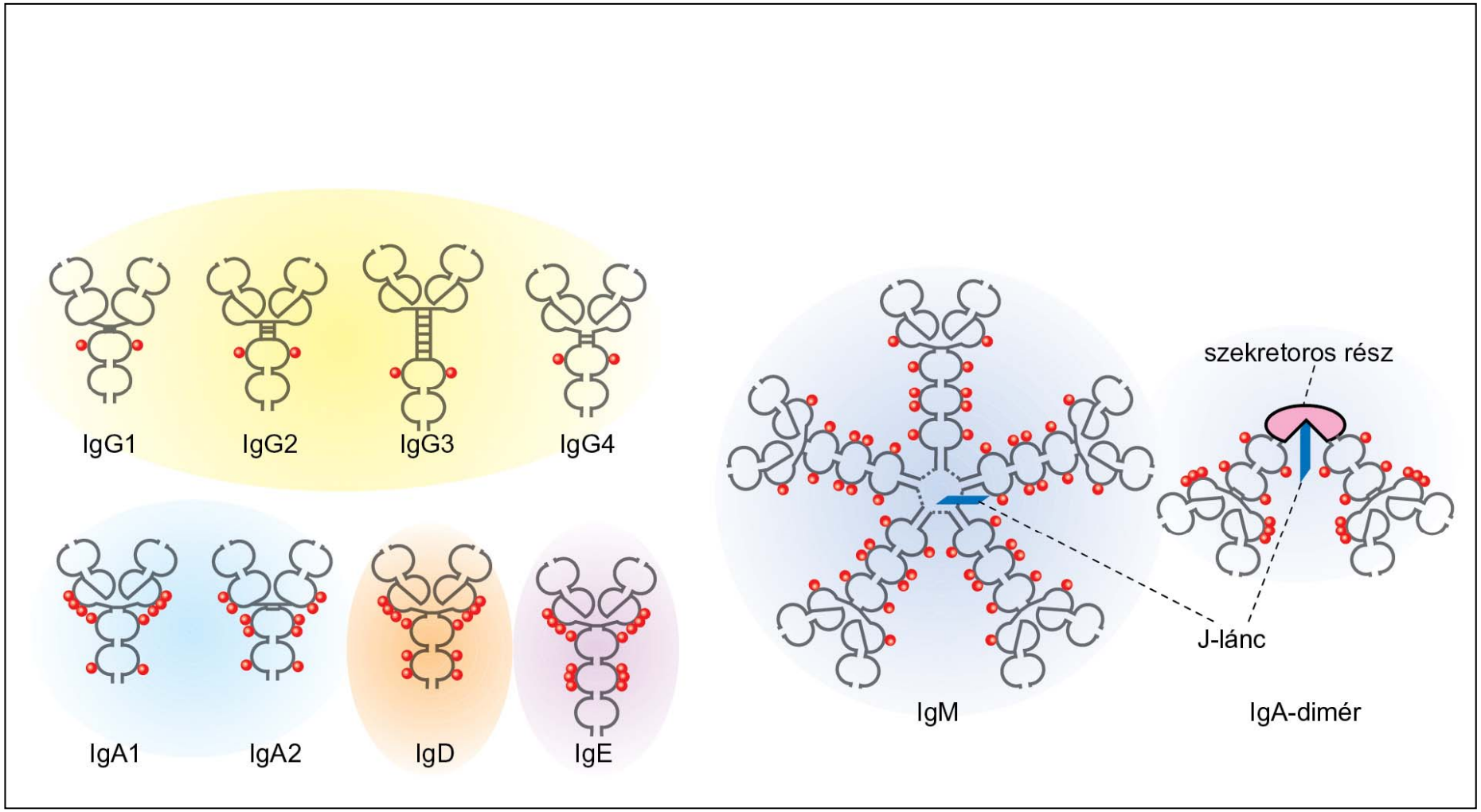




- kb.160 kDa-os glikoprotein
- 2 könnyű lánc (L light chain)
- 2 nehéz lánc (H heavy chain)
  diszulfid hidakkal és
  nem-kovalens kötésekkel összekötve
- domén szerkezet

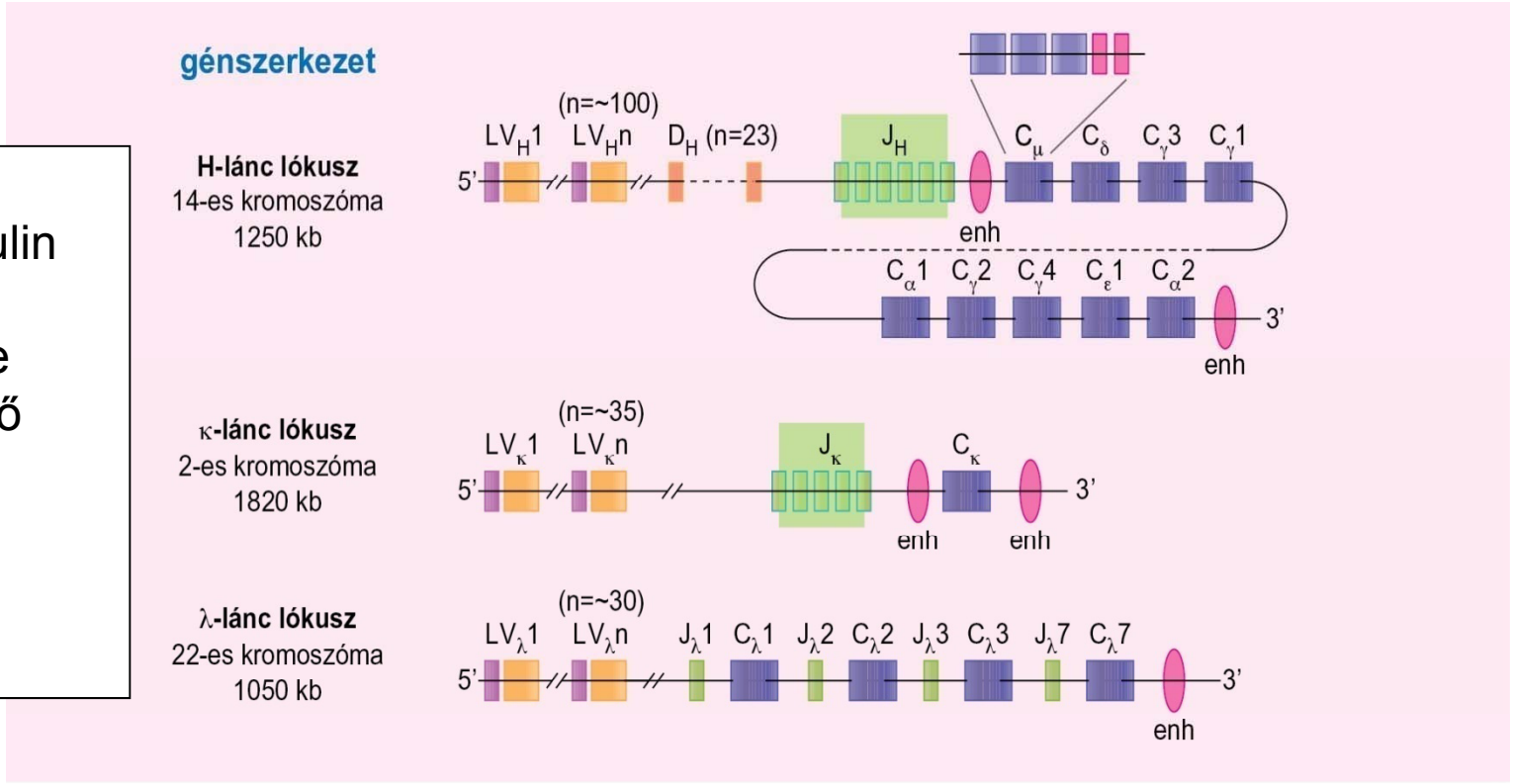
Erdei A. (szerk.): Immunológia (Medicina)

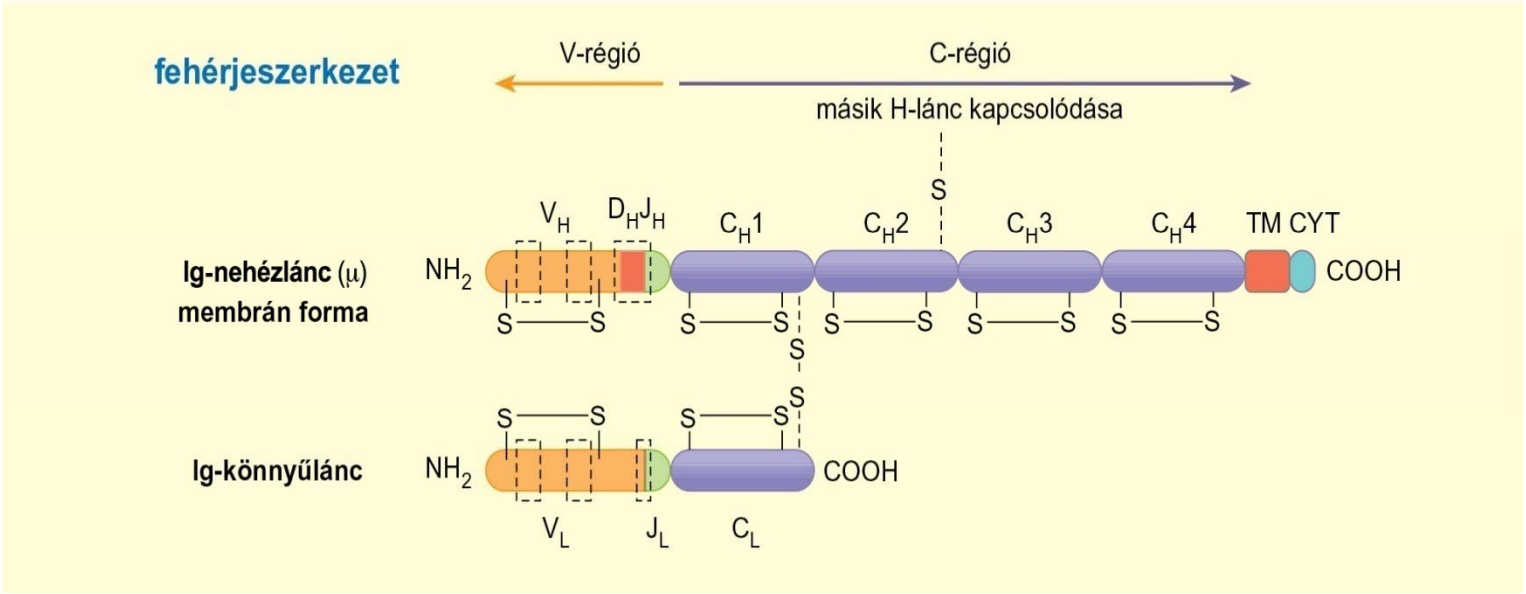
10.3. Humán immunglobulinok



Antitest, ellenanyag, immunglobulin (Ig)

11.6.
Az immunglobulin gének szerveződése és a kifejeződő fehérje szerkezete

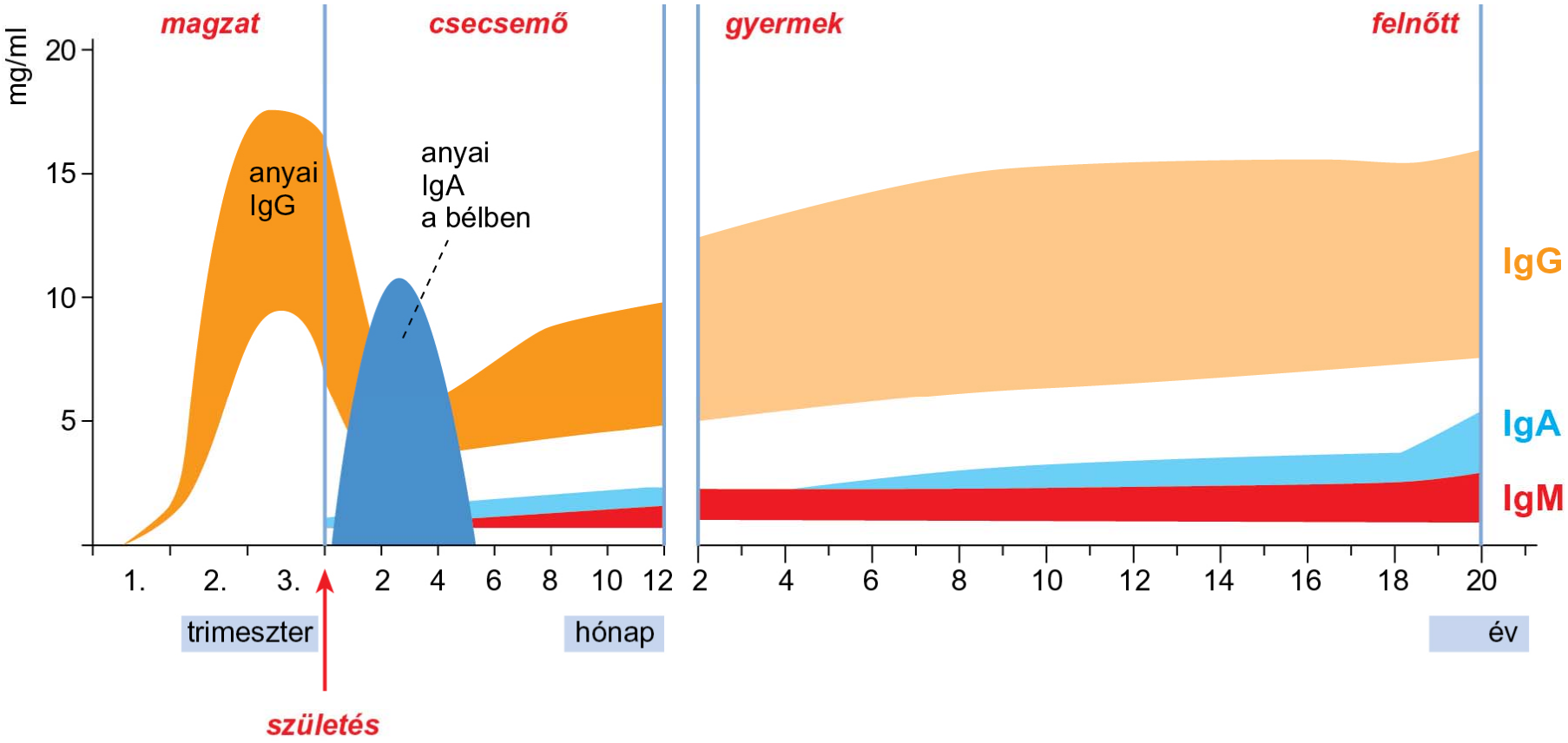




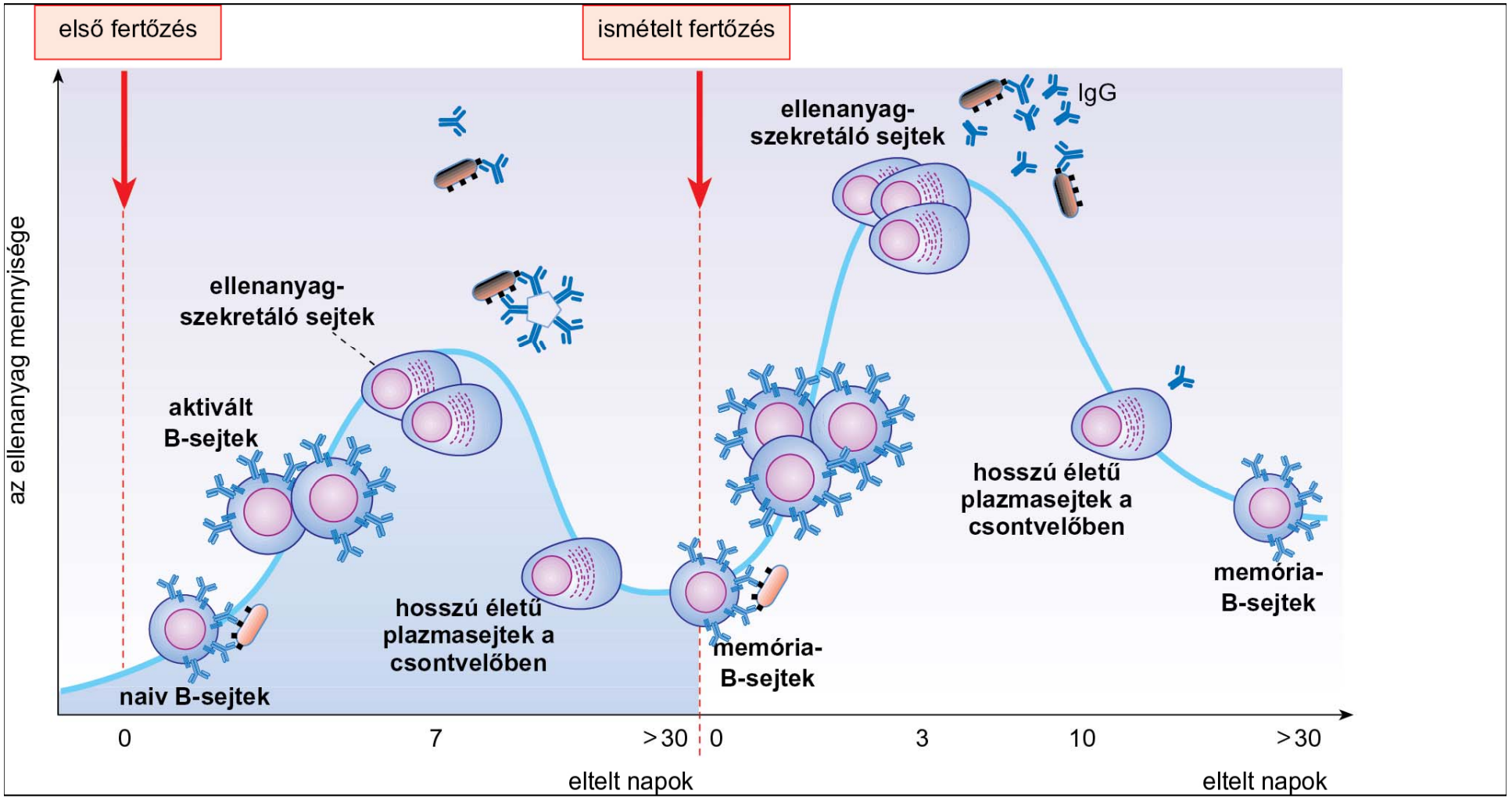
Az ellenanyag-sokféleség kialakulásában fontos tényezők

1. Sok génszegmentum van, ami a V régiót kódolja (V, D, J)
   - *kombinatorikus diverzitás*
2. A H és L láncok szabad rekombinációja
3. A kapcsolódás pontatlansága
   - *kapcsolódási diverzitás*
4. Szomatikus hipermutáció
   - *pontmutációk*

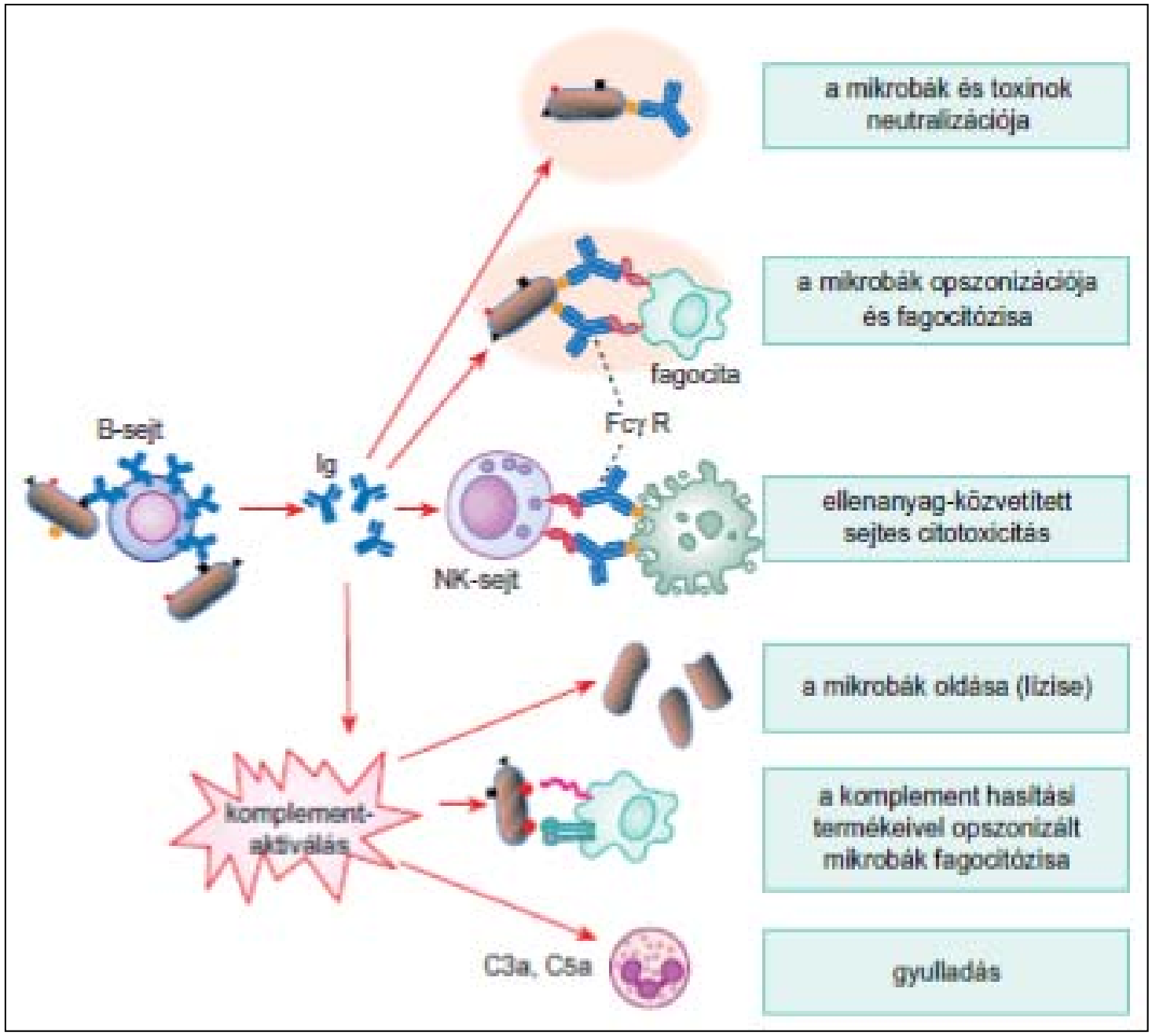
10.11. ábra Az Ig-osztályok megjelenése az egyedfejlődés során



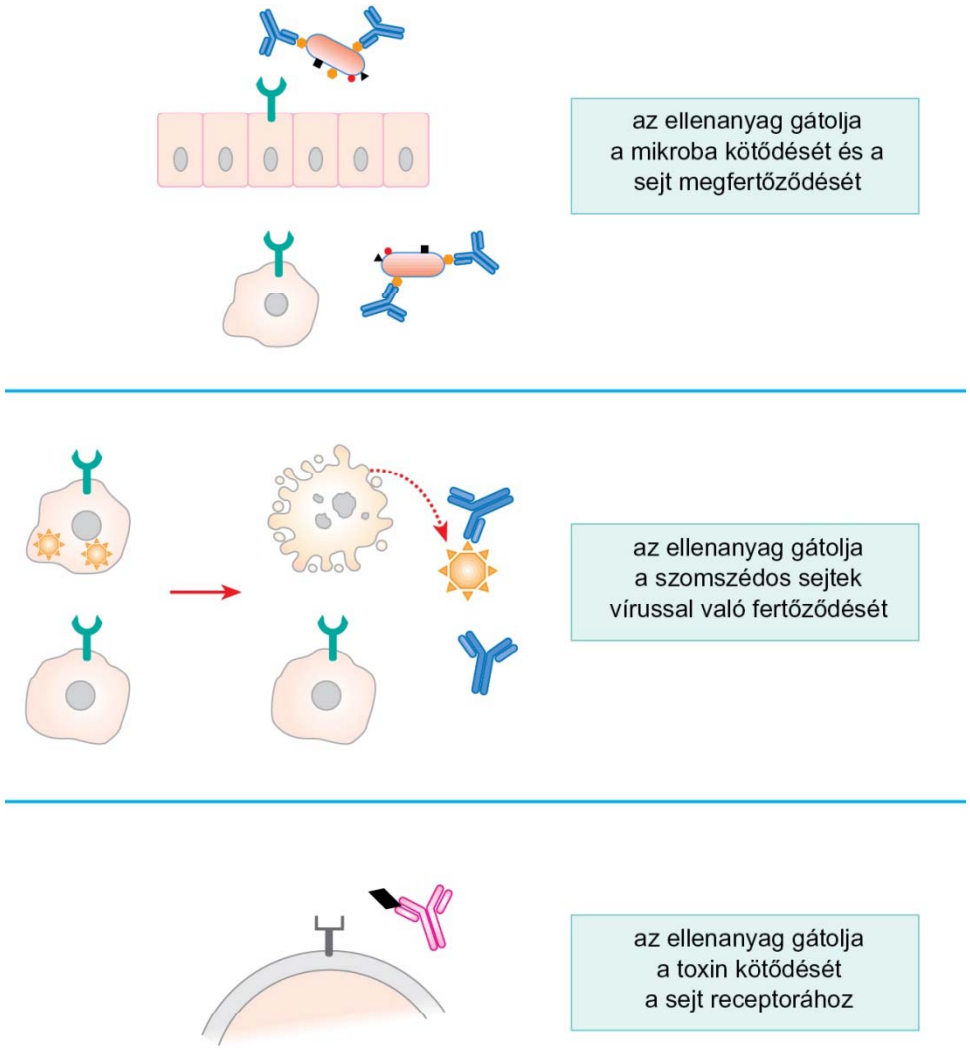
14.4. Az elsődleges és a másodlagos immunválasz



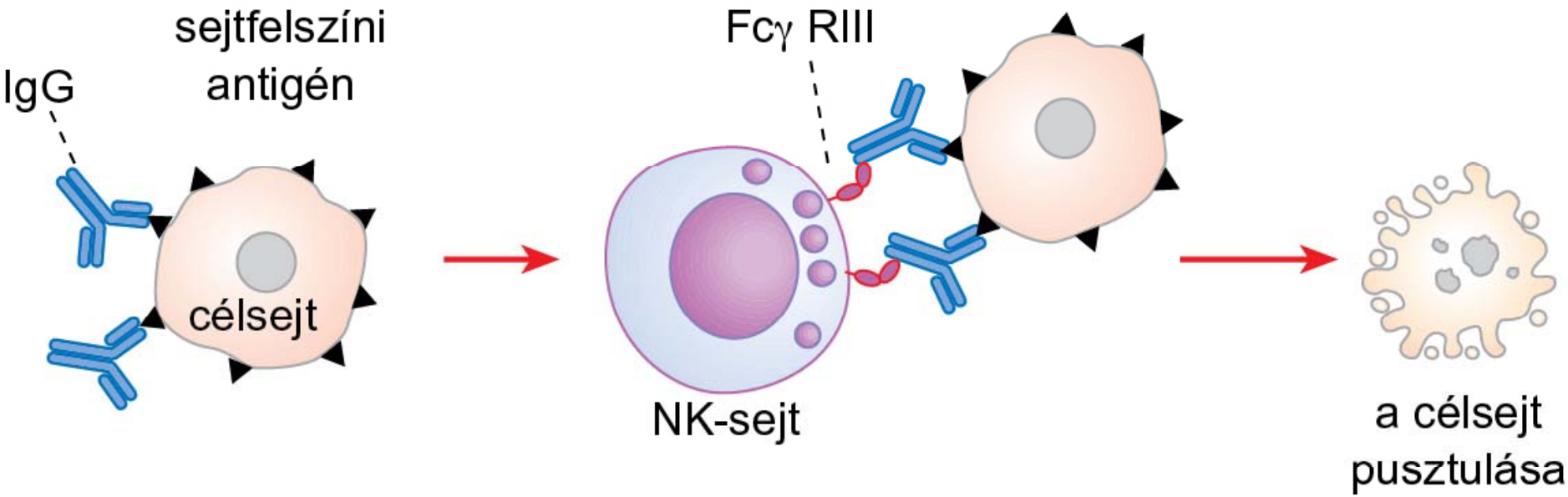
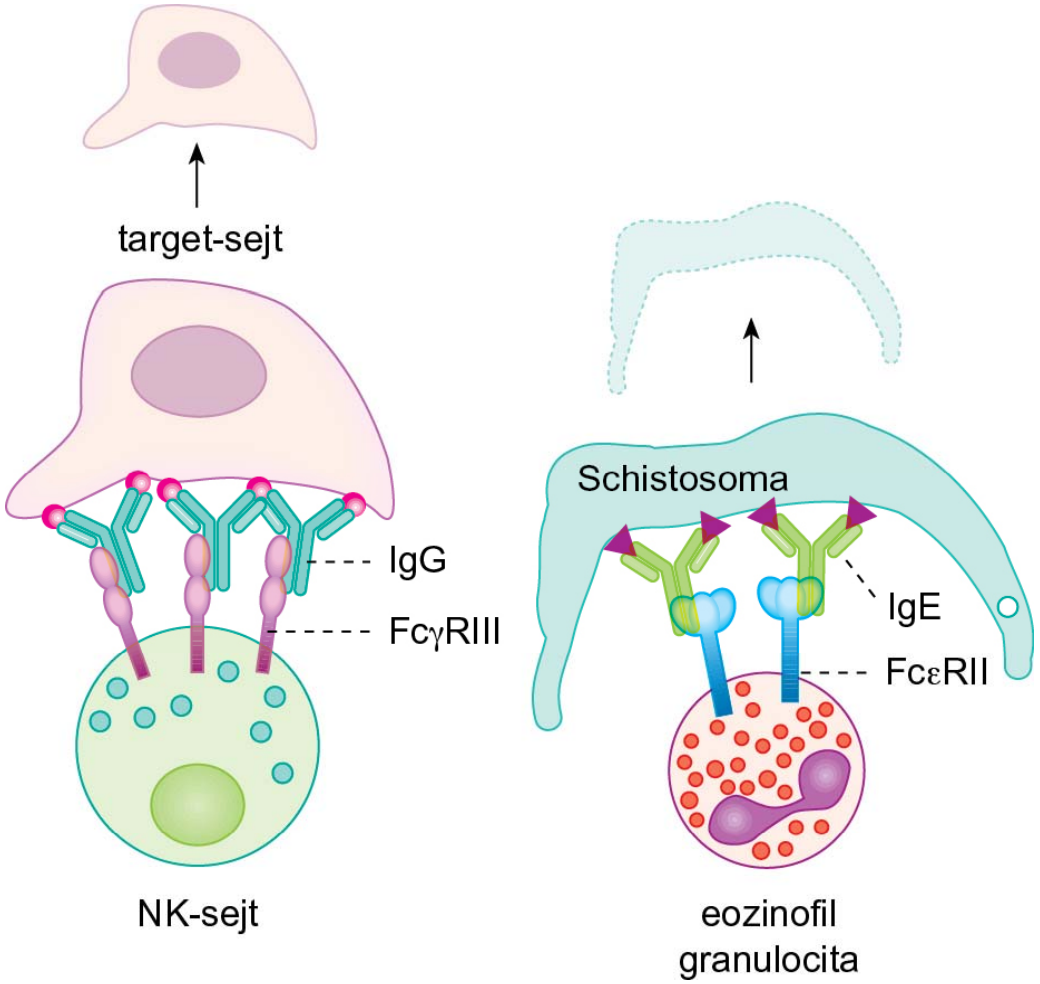
14.17. ábra Az ellenanyagok által közvetített effektorfunkciók



14.18. ábra Mikrobák és toxinok neutralizálása



14.19. ábra Az ellenanyag-közvetített citotoxicitás



4.24. ábra IgG- és IgE-közvetített ADCC