

Környezetegészségtan 2019/2020

Immunológia 1.

2019. XI. 5.

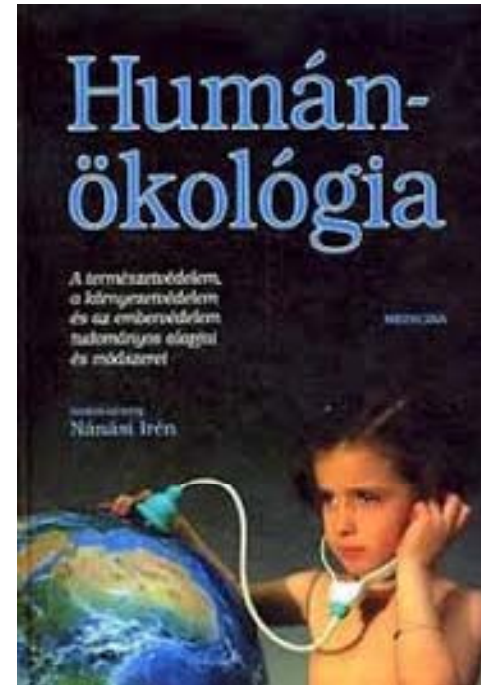
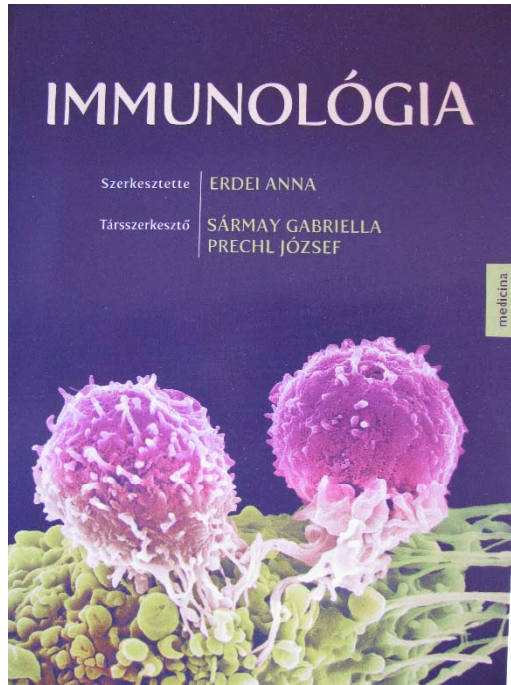
Józsi Mihály

ELTE Immunológiai Tanszék

<http://immunologia.elte.hu>
email: mihaly.jozsi@ttk.elte.hu

Az Immunológia tankönyv elérhető:

http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html

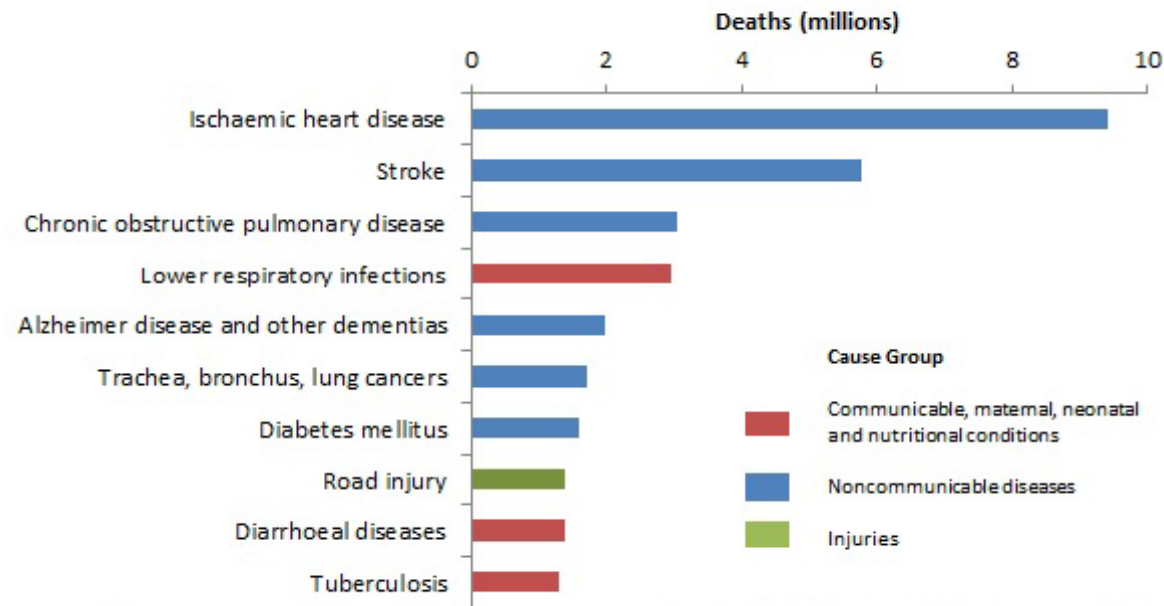


Erdei A. (szerk.): Immunológia (Medicina 2012)

Nánási Irén (szerk.): Humánökológia – immunológiai fejezete

Halálozások okai – WHO 2016

Top 10 global causes of deaths, 2016



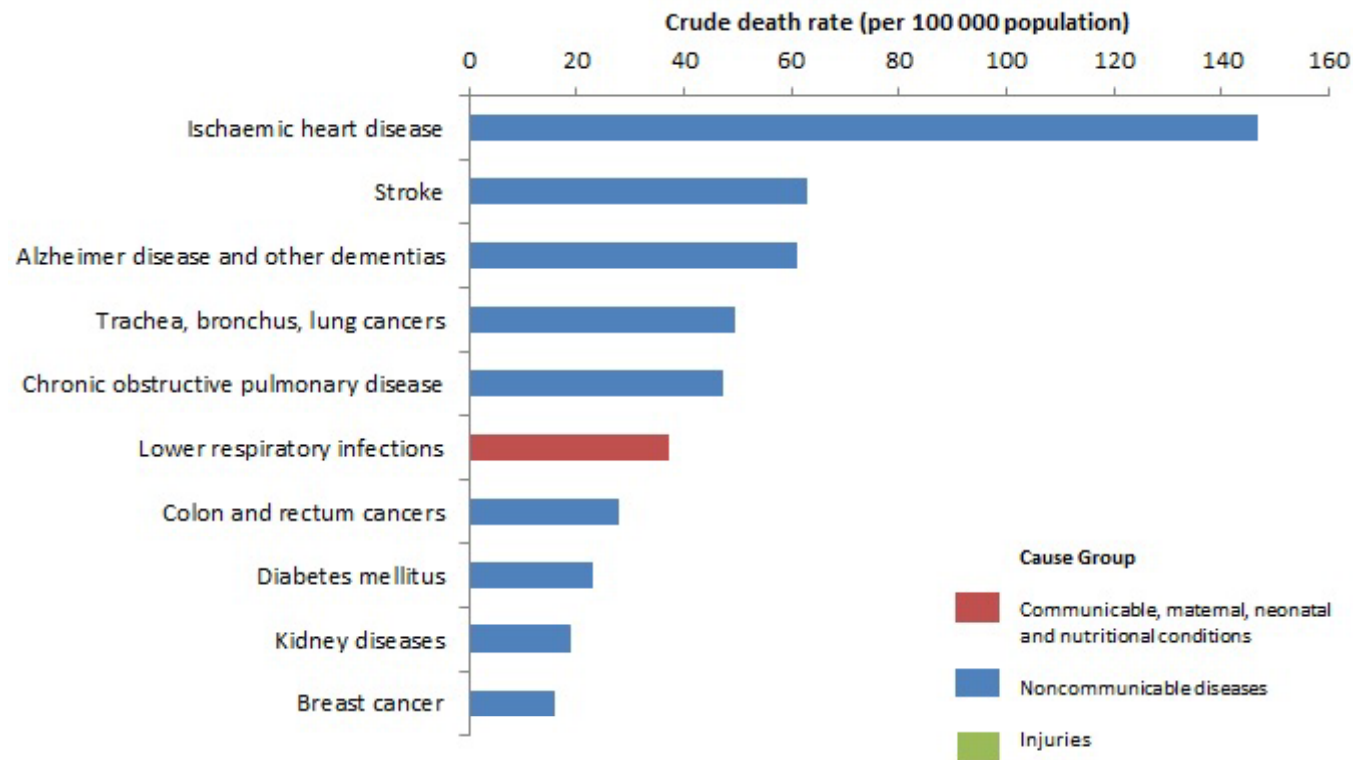
Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization: 2018.

~ 56.9 millió elhunyt 2016-ban

(www.who.int)

Halálozások okai – WHO 2016

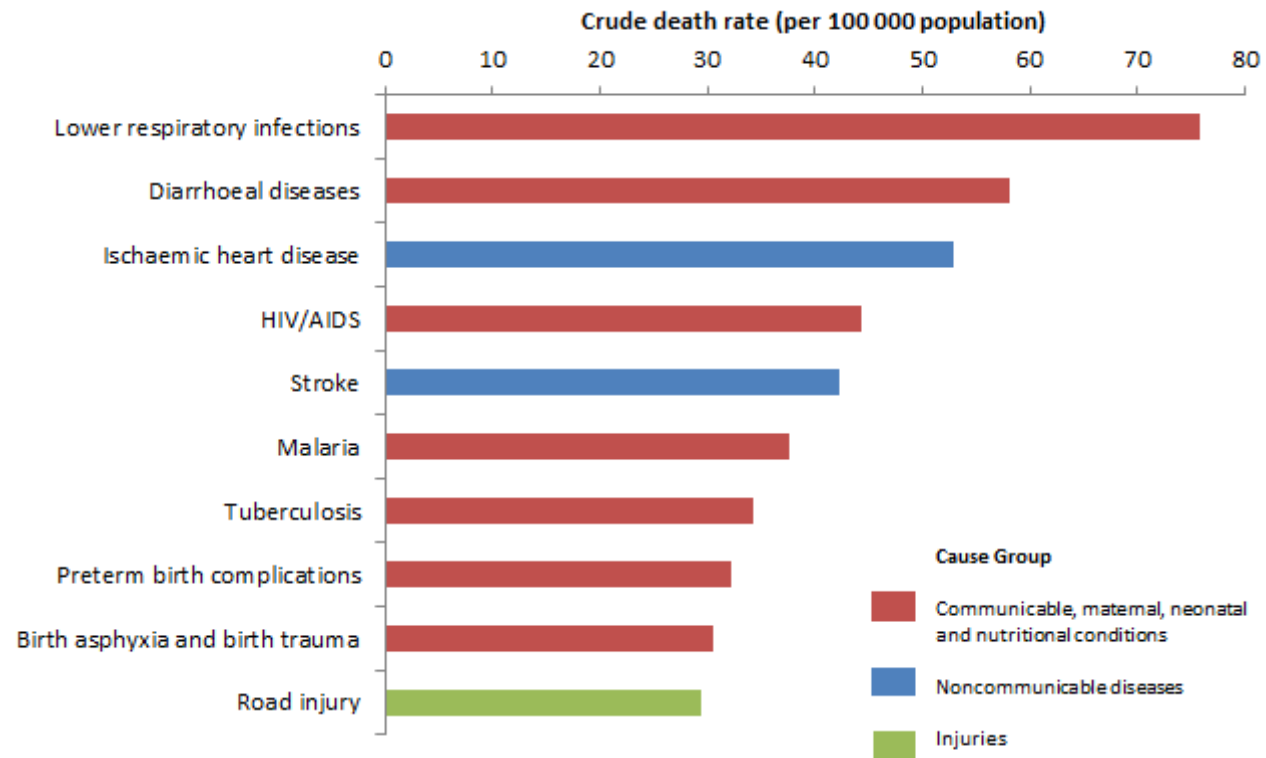
Top 10 causes of deaths
in high-income countries in 2016



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>).

Halálozások okai – WHO 2016

**Top 10 causes of deaths
in low-income countries in 2016**



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
World Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906319-world-bank-country-and-lending-groups>).

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

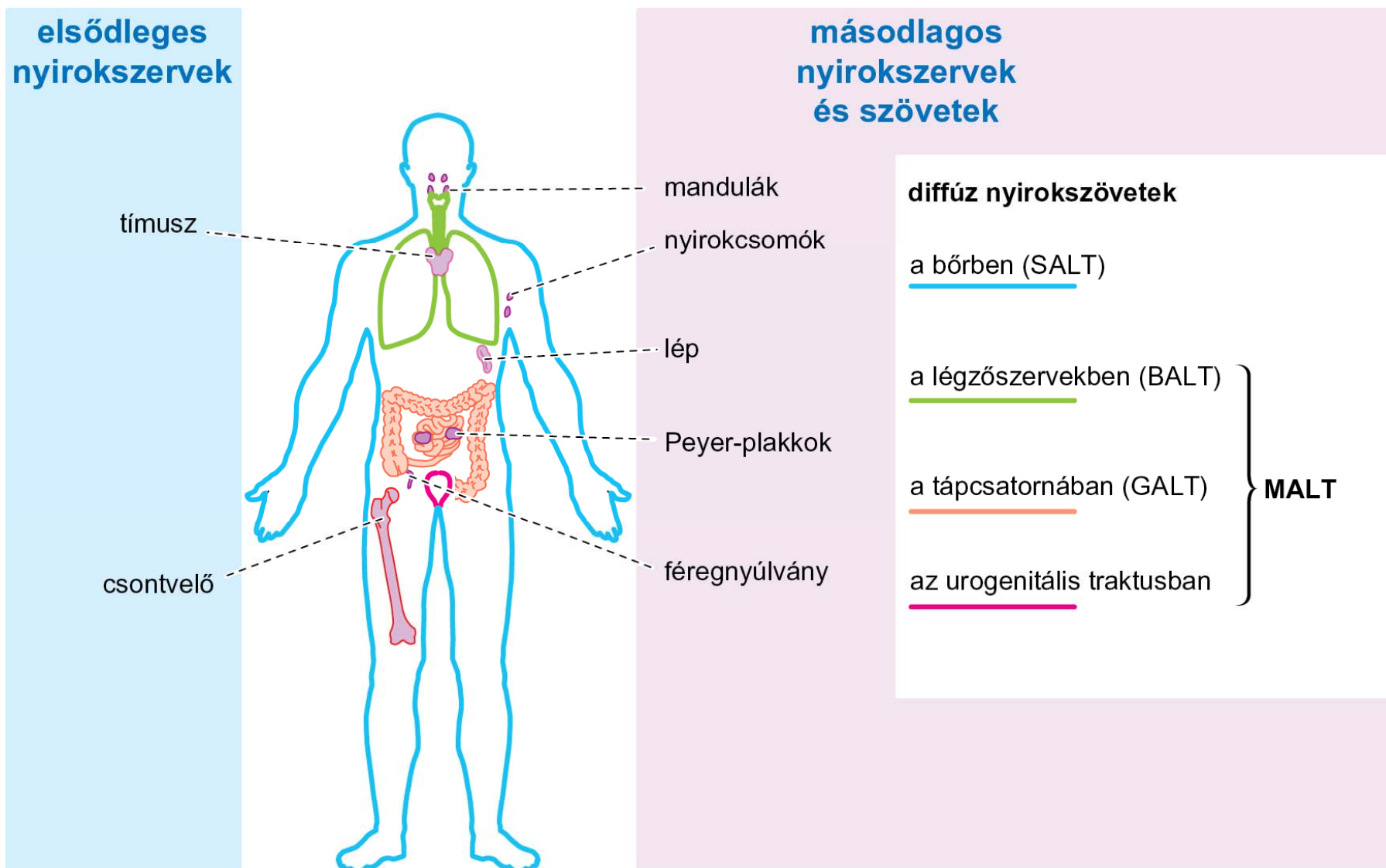
- Véd egyes tumorok ellen is.

Szerepe betegségekben, terápiás vonatkozások:

- Nem megfelelő működése betegséget okozhat (pl. autoimmunitás, allergia)
- Gátja lehet pl. szervátültetésnek.

(A. Abbas nyomán)

Nyirokszervek



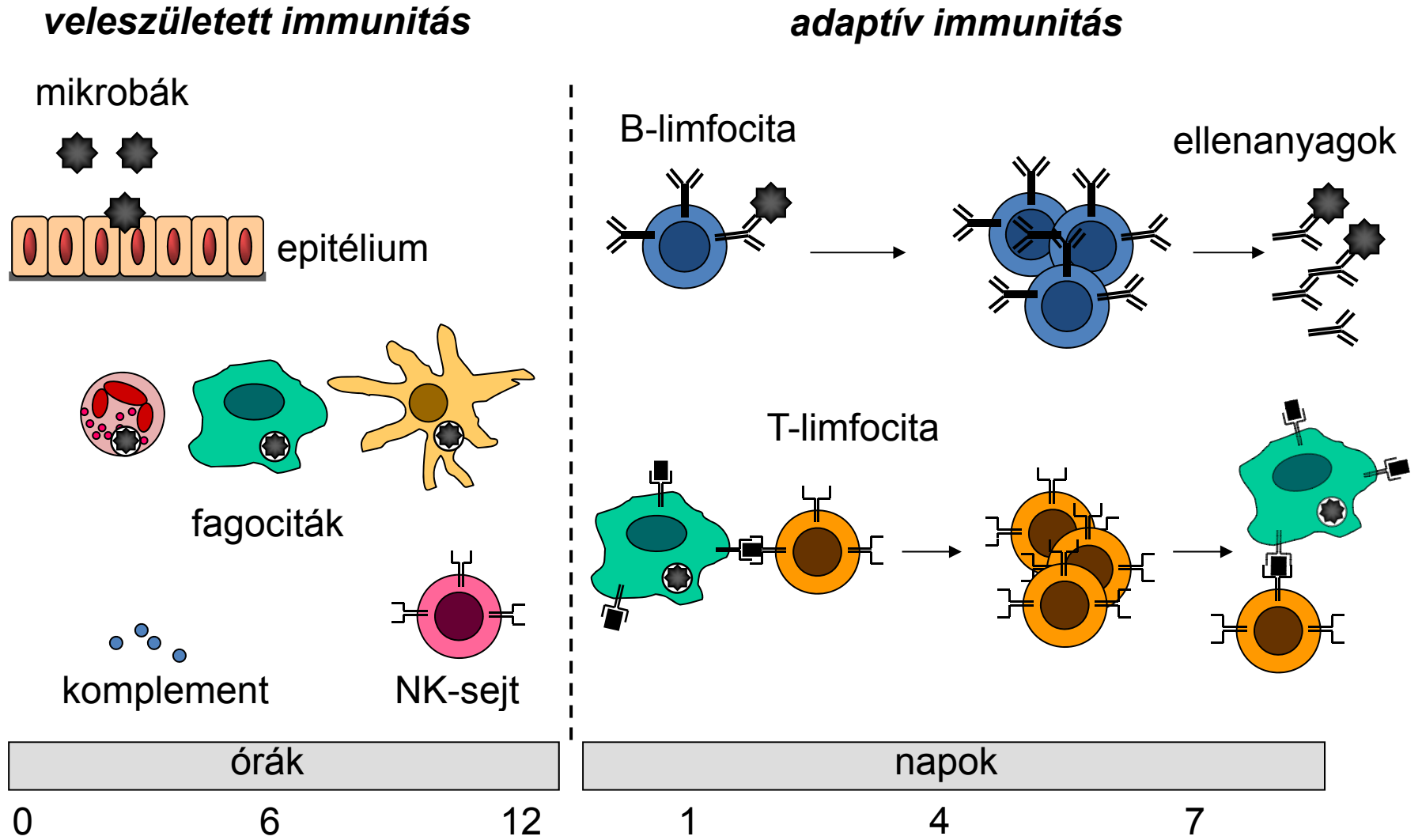
Immunválasz: az antigén felismerésétől annak eliminálásáig tartó immunológiai folyamat.

Kezdeti fázisban 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) sejté 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.

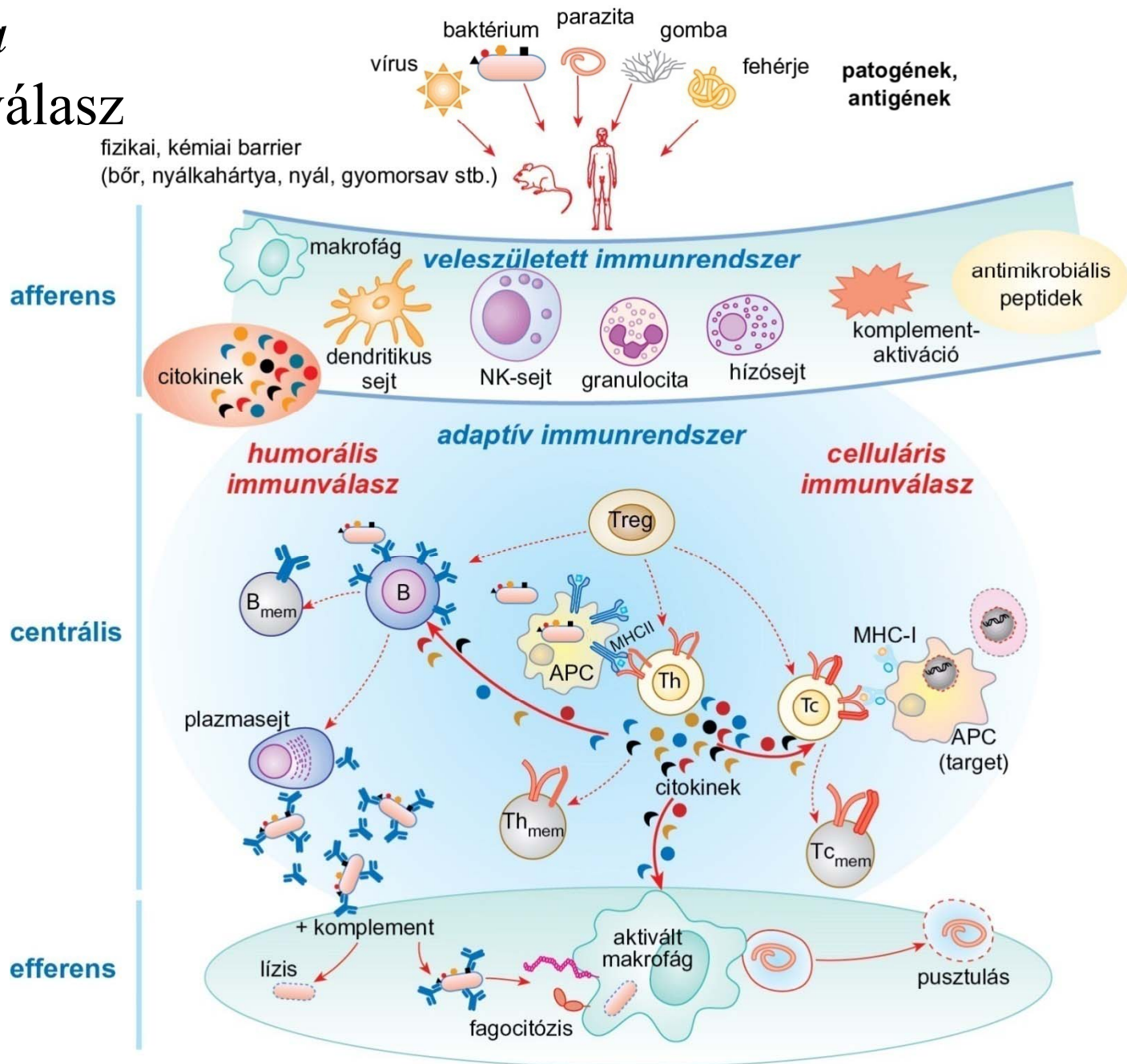
Veleszületett és adaptív immunitás



(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	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Komplementrendszer, - Citokinek (pl. IFNα, IFNβ, TNF, IL-1, IL-6, kemokinek) - Defenzinek (lásd még 1.2. táblázat) 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 antigén-specifikus T- és B-sejtek klonális felszaporodásához
A felismert struktúra kémiai természete	<ul style="list-style-type: none"> - Szénhidrát - Lipid - Szilásv 	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

Az immunrendszer működésében részvevő sejtek

Az immunrendszer fő sejtípusai

- **antigén-bemutató sejtek**

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

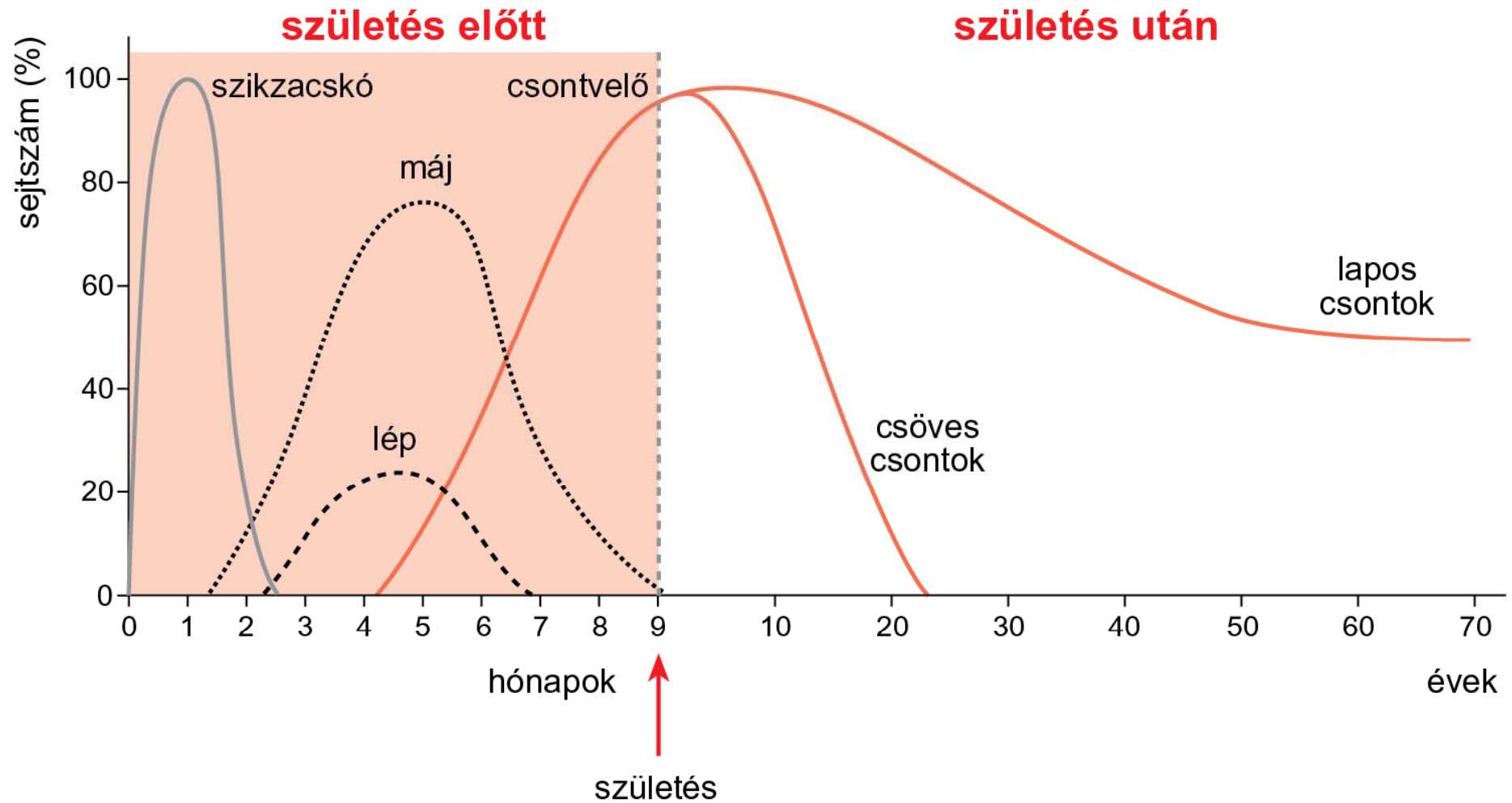
- **limfociták**

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

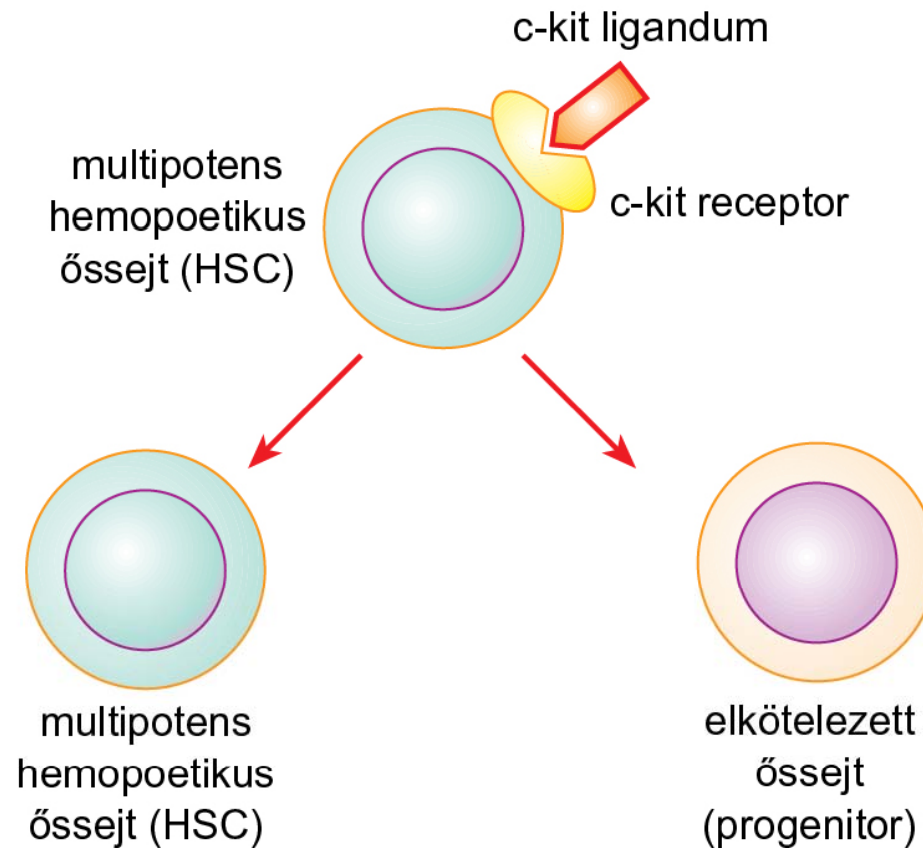
- **effektor sejtek**

fehérvérsejtek (leukociták), amelyek a mikrobákat elpusztítják (pl. limfociták, neutrofil granulociták)

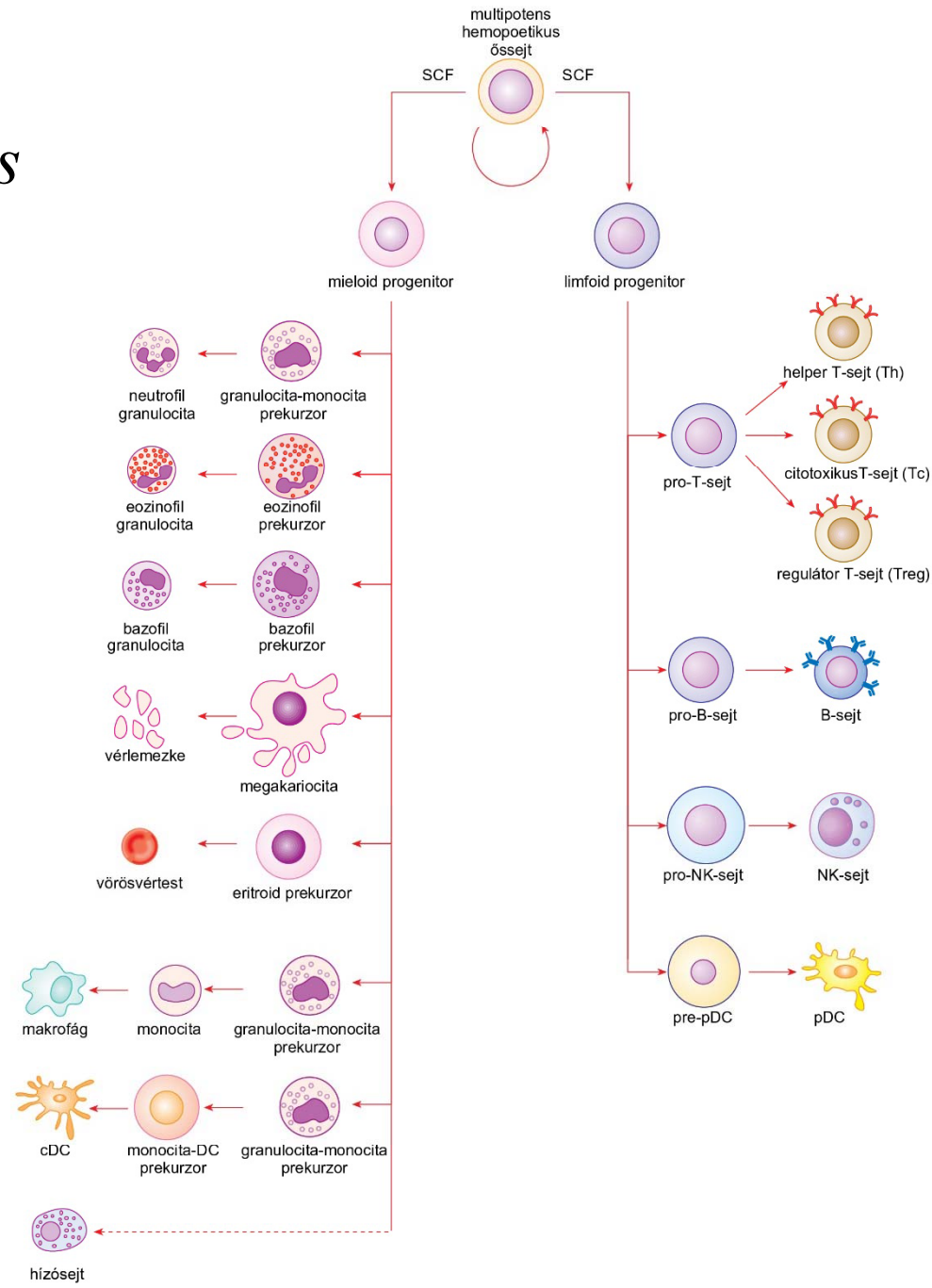
3.1. ábra A vérsejtek képződésének helyszínei az élet folyamán



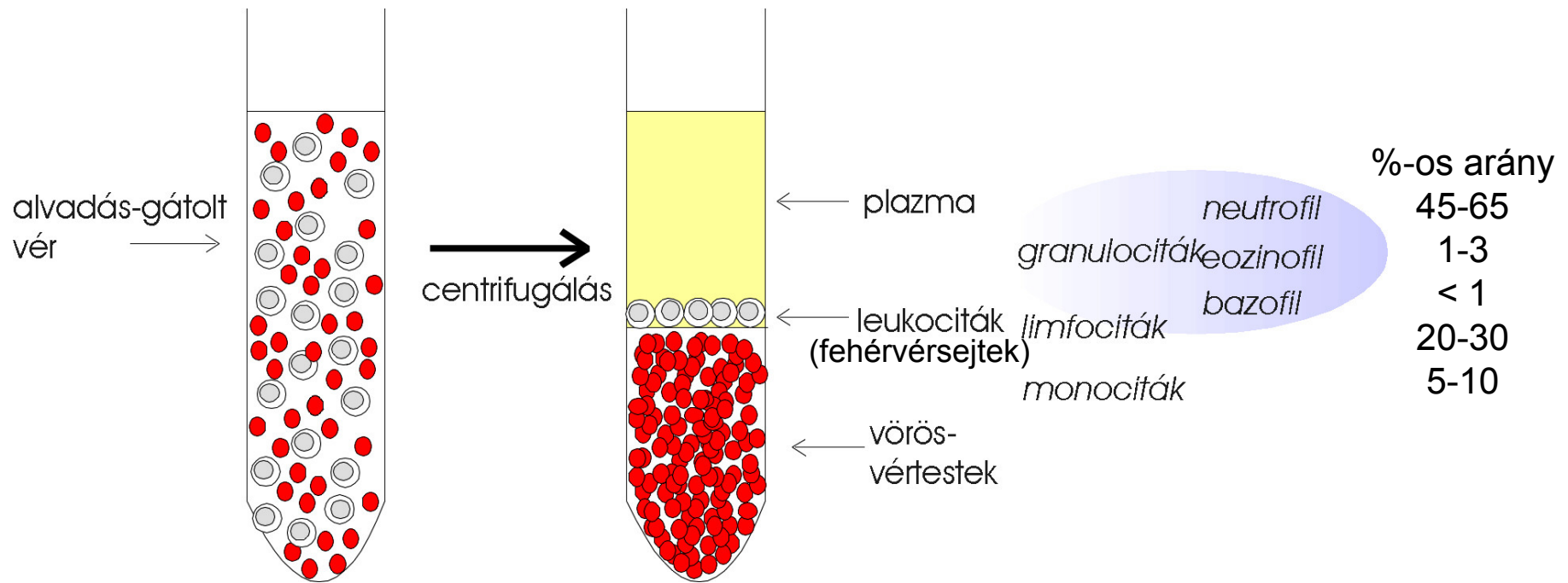
3.2. ábra A hemopoetikus őssejt aszimmetrikus osztódása



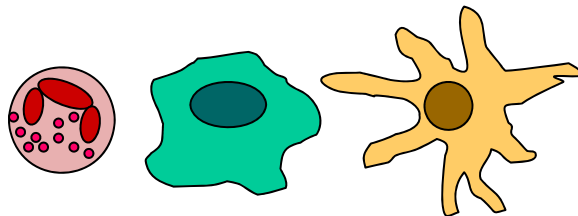
3.3. ábra Hemopoézis



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

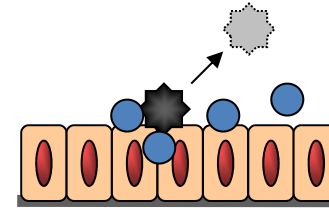
A veleszületett immunitás jellemzői

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

A veleszületett immunrendszer - 1.

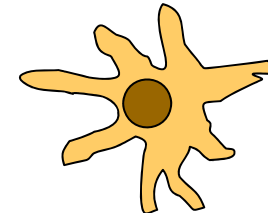
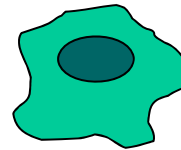
- **epitélsejtek**

- defenzinek és egyéb antimikrobiális peptidek



- **fagociták**

- neutrofil granulociták
- makrofágok
- dendritikus sejtek

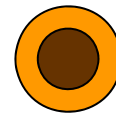


- **speciális limfociták**

- veleszületett limfoid sejk

(klasszikus antigénreceptort nem expresszálnak, de T-sejt-szerűek)

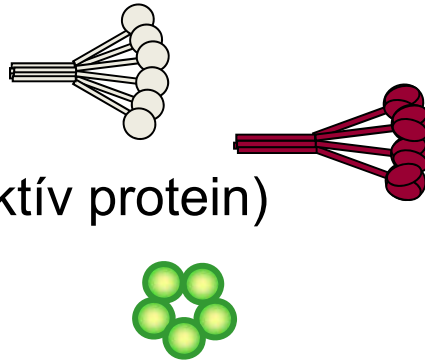
- B1 sejtek



A veleszületett immunrendszer - 2.

- **plazmafehérjék**

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



- **citokinek**

- gyulladáscitokinek (pl. IL-1, TNF)
- kemokinek (pl. IL-8)
- antivirális (pl. interferon)

IL: interleukin

TNF: tumor nekrozis 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. kettőszálú RNS)

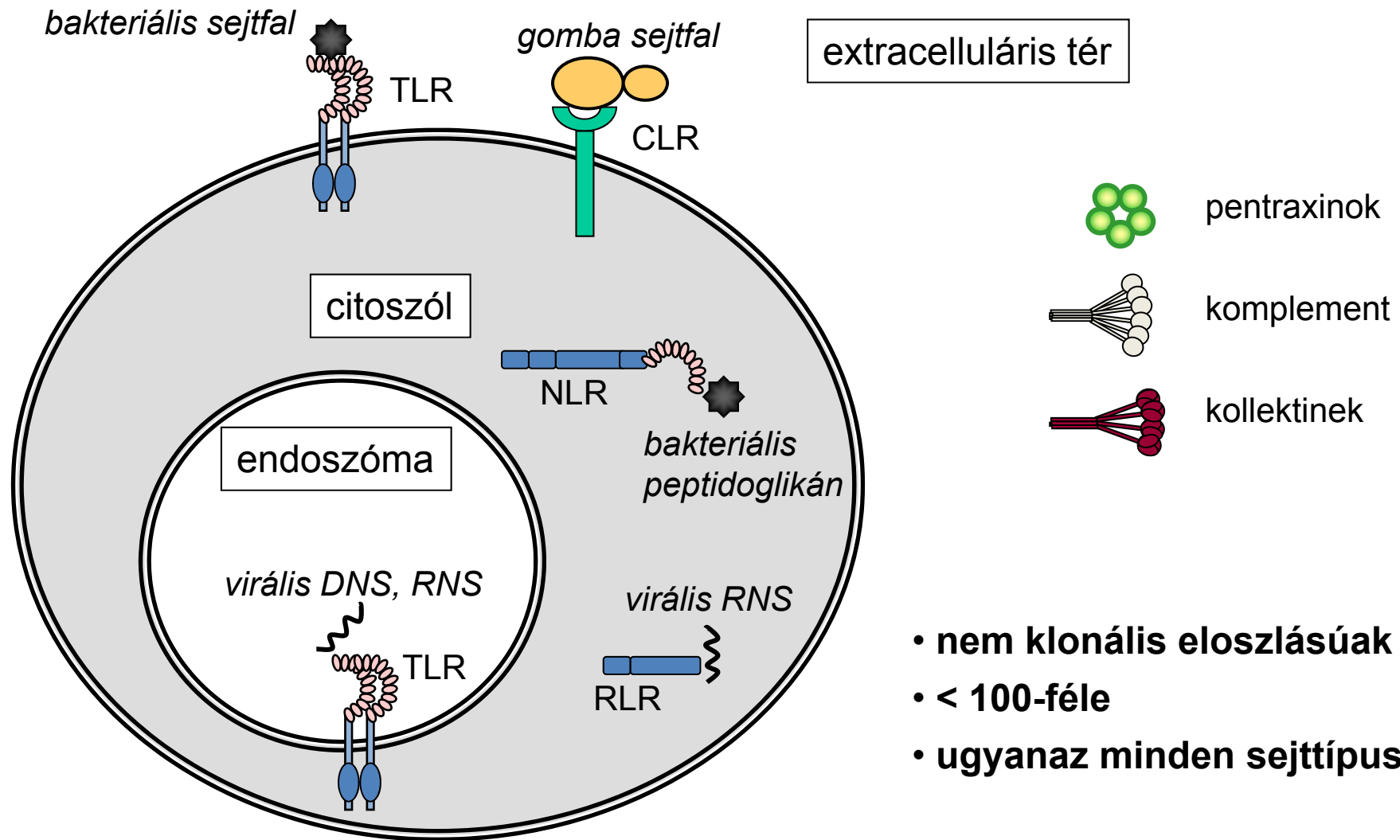
- **olyan struktúrákat, molekulákat, amelyek sérült vagy elpusztuló saját sejtek(b)en találhatóak meg**
 - **sérülés/veszély-asszociált molekuláris mintázatok (DAMP)**
 - pl. hősokkfehérjék, ATP

PAMP: pathogen-associated molecular pattern

DAMP: damage- / danger-associated molecular pattern

(A. Abbas nyomán)

Felismerő molekulák, receptorok



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

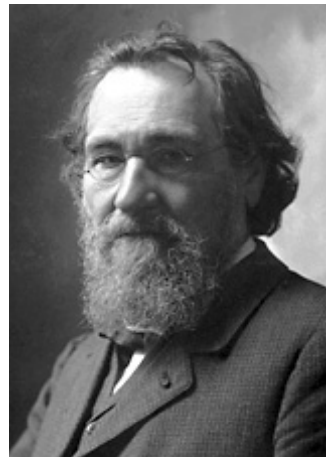
TLR: toll-szerű receptor
CLR: C-típusú lektin receptor

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

(A. Abbas nyomán)

A fagocitózis felfedezése

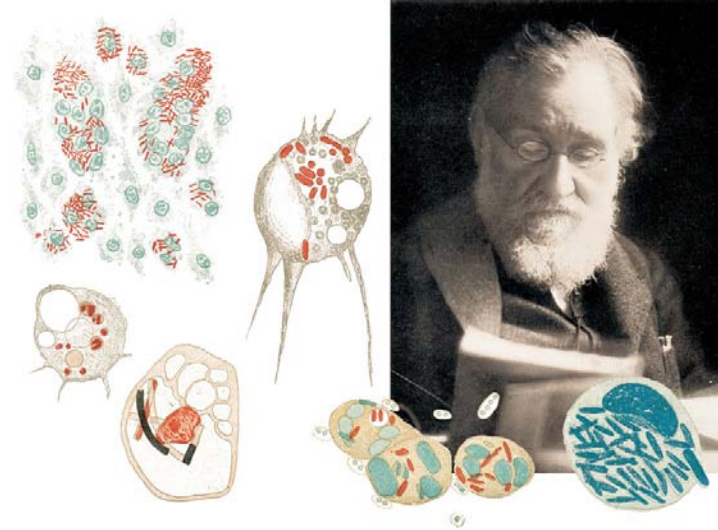
Paul Ehrlich (1854-1915):
Sejtfixálási és -festési technikák kidolgozása, fehérvérsejtek differenciálása granulomok stb. alapján – polimorfonukleáris leukociták leírása (lebenyes mag, citoplazmatikus granulomok)



© The Nobel Foundation

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

Ilya Mecsnyikov rajzai baktériumok fagocitózisáról, mikofágokról és makrofágokról:

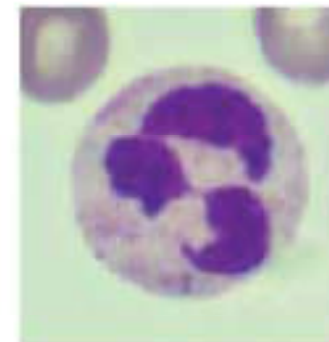
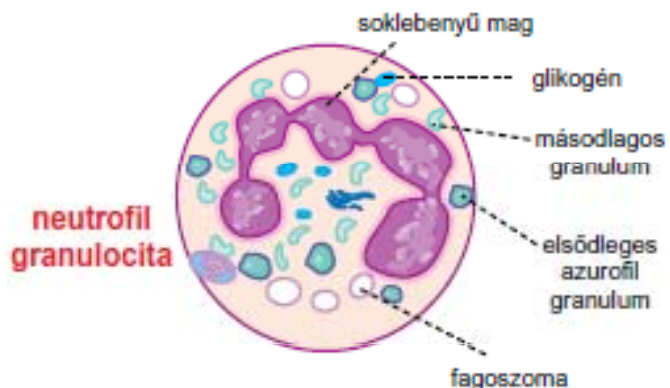


1908: megosztott Nobel-díj - "in recognition of their work on immunity"

3.15. ábra Granulociták populációi és funkciói

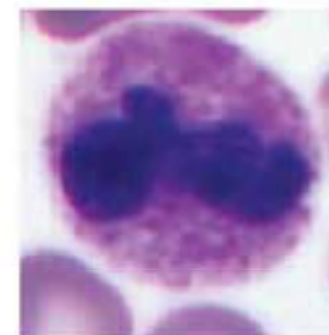
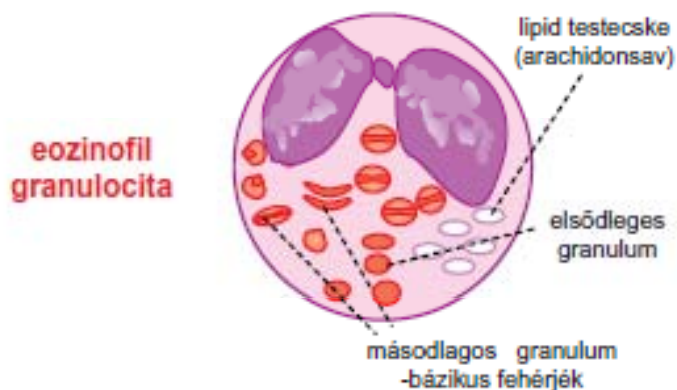
Neutrofil granulocita

- fagocitózis
- patogének pusztítása enzimekkel, oxidatív úton stb.



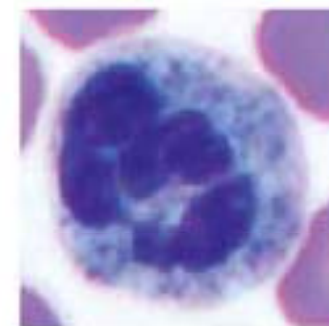
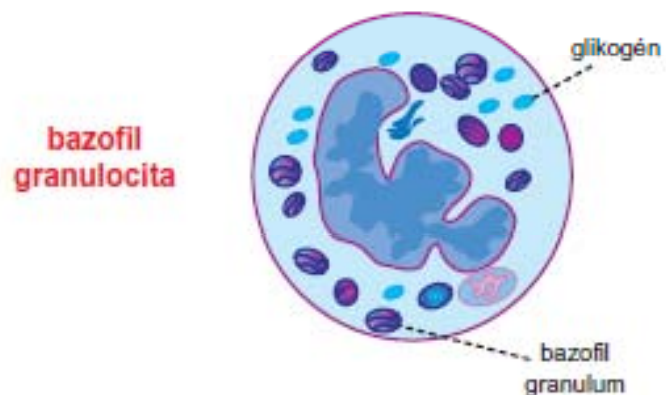
Eozinofil granulocita

- paraziták elleni védelem

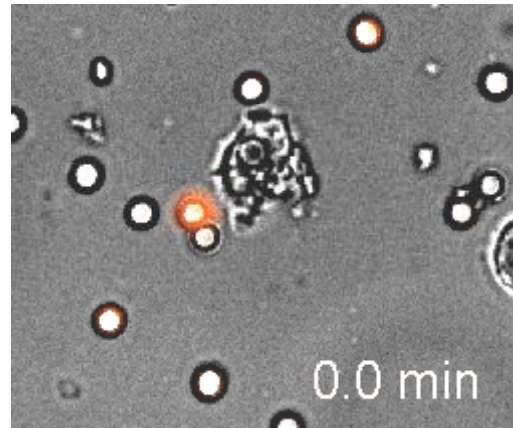


Bazofil granulocita

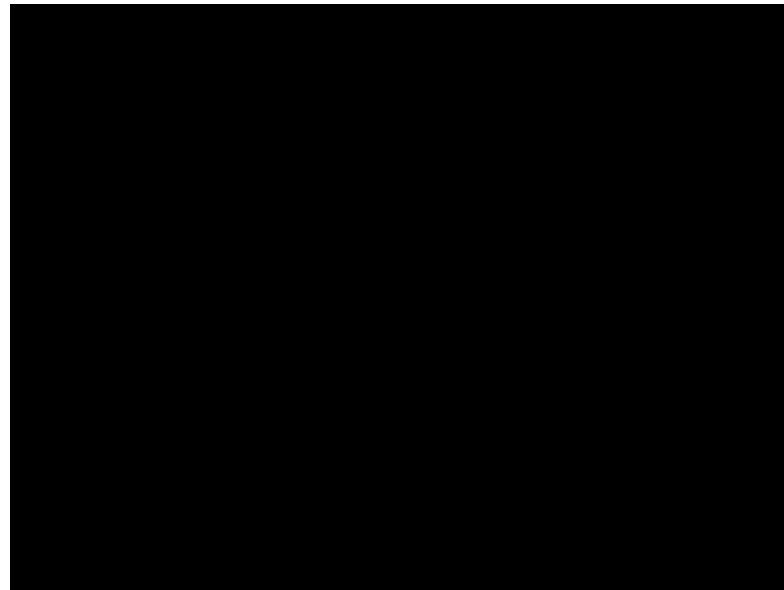
- allergiás reakciók
- nem fagocitál



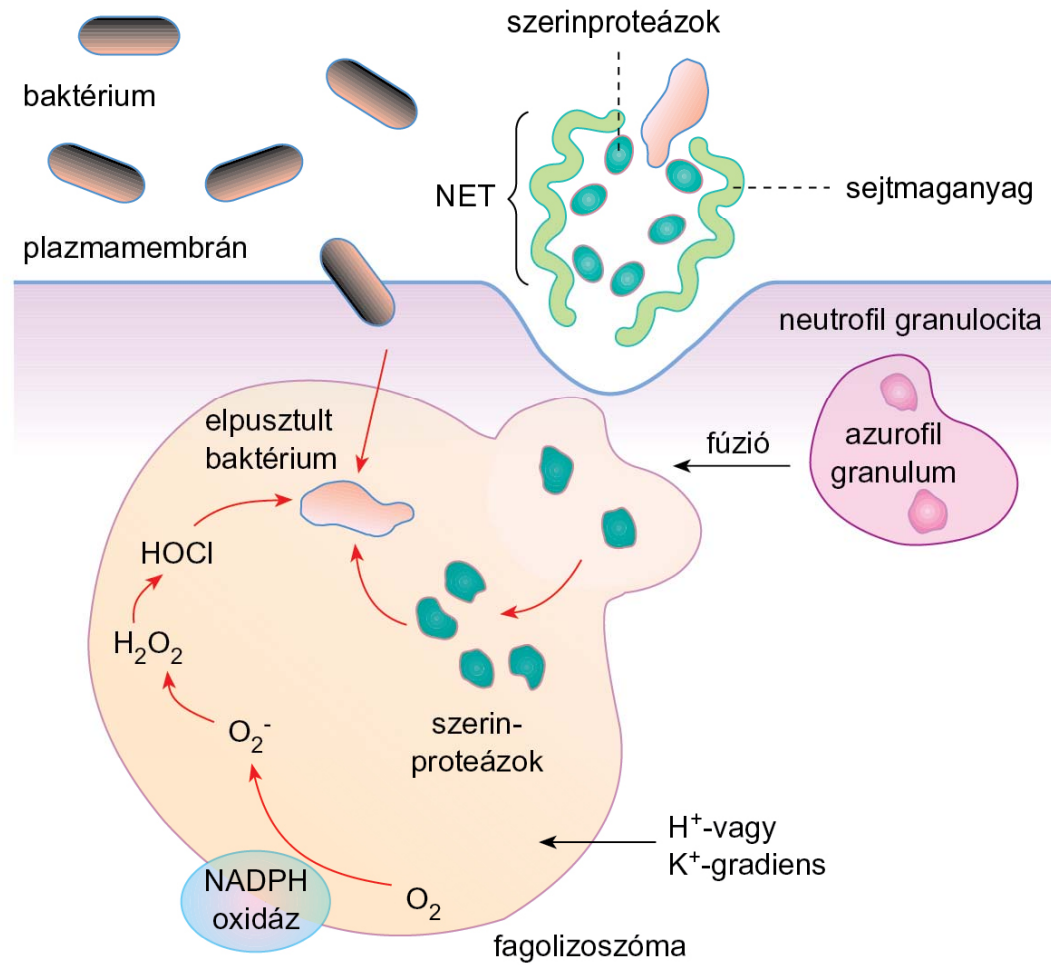
Behnsen (2007) PLoS Pathog 3: e13



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

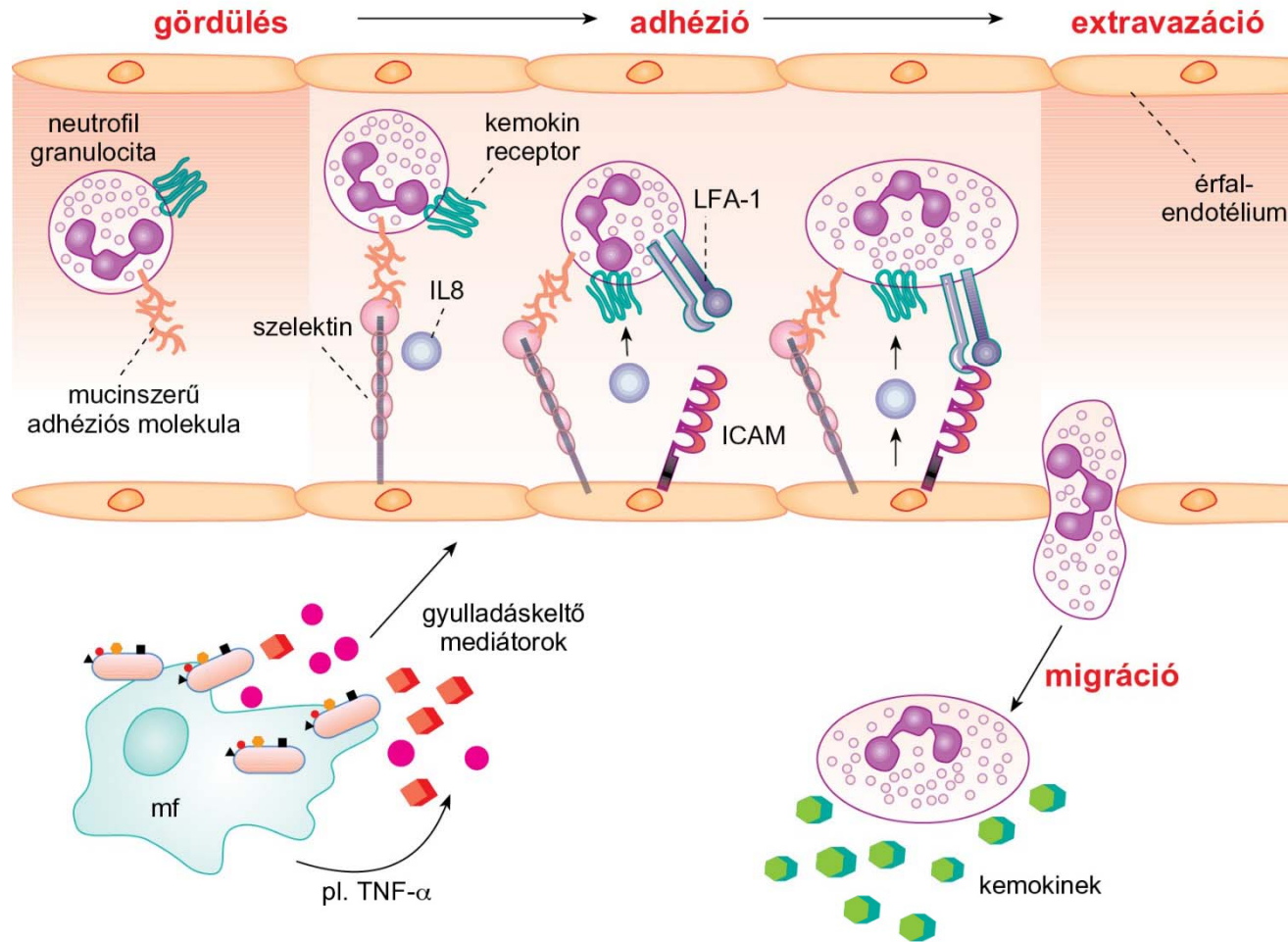


3.16. ábra Az „oxidatív burst” folyamata (és NET-képződés) neutrofil granulocitákban

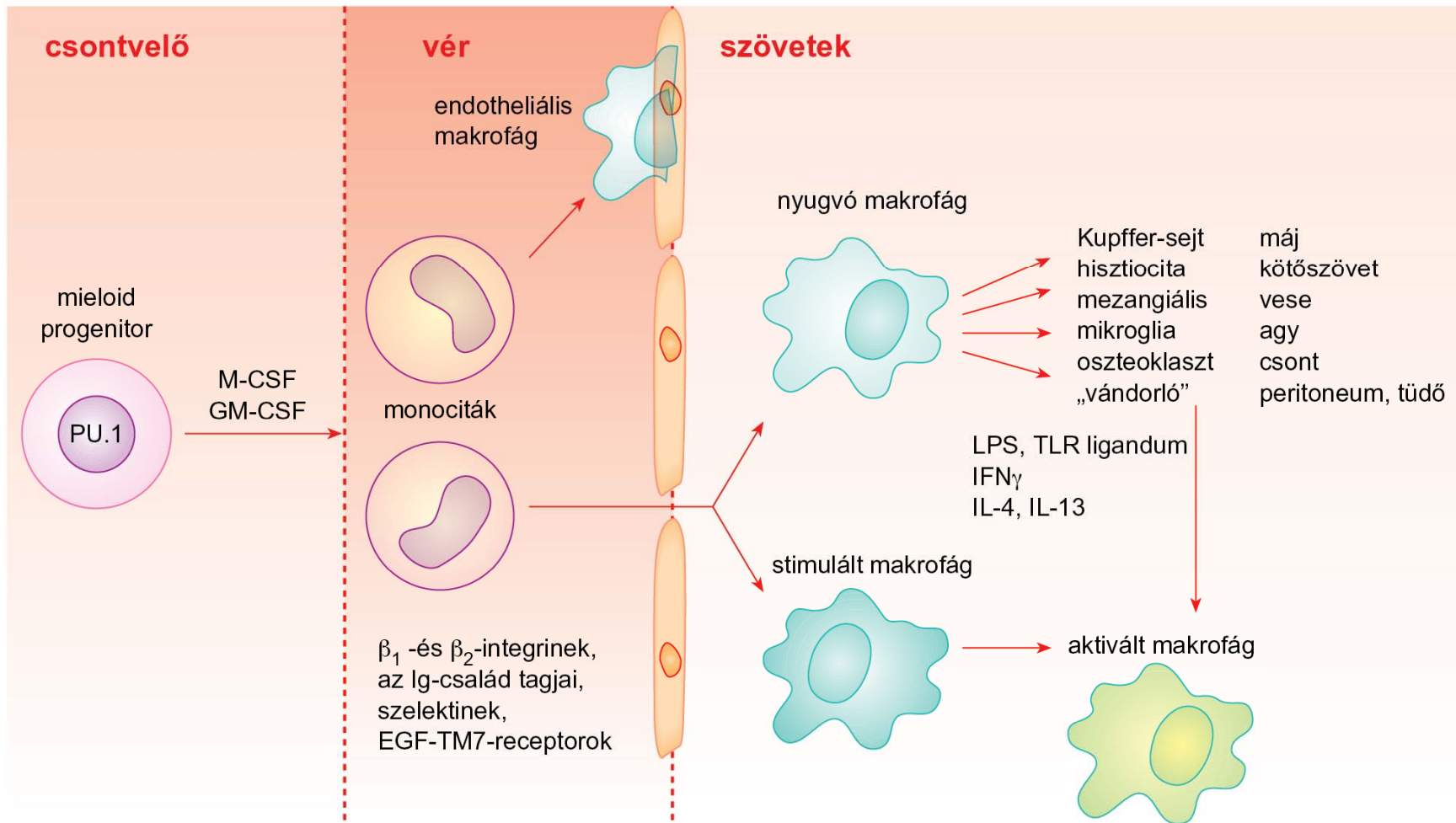


NET: neutrophil extracellular trap

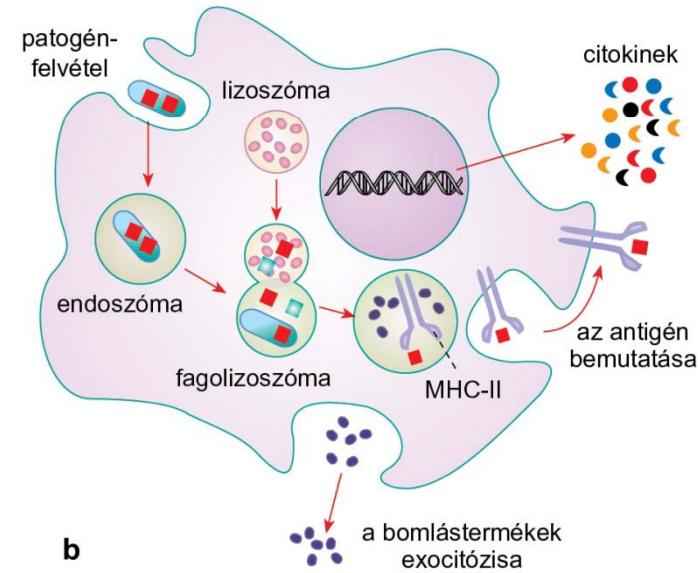
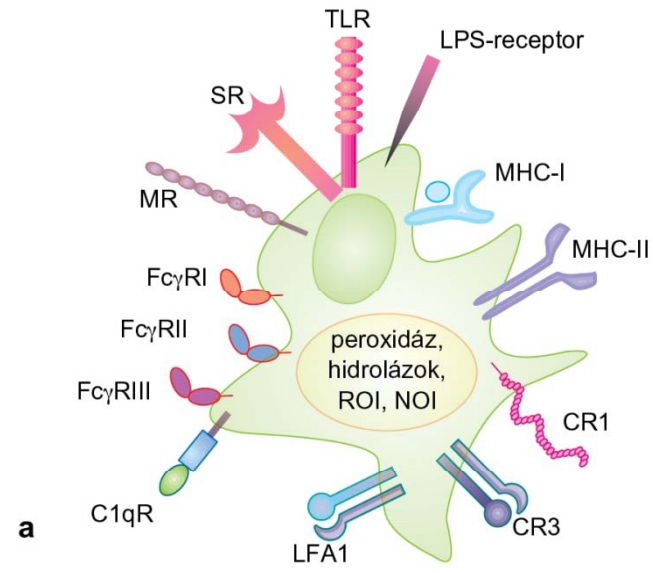
8.5. ábra A granulociták extravazációja



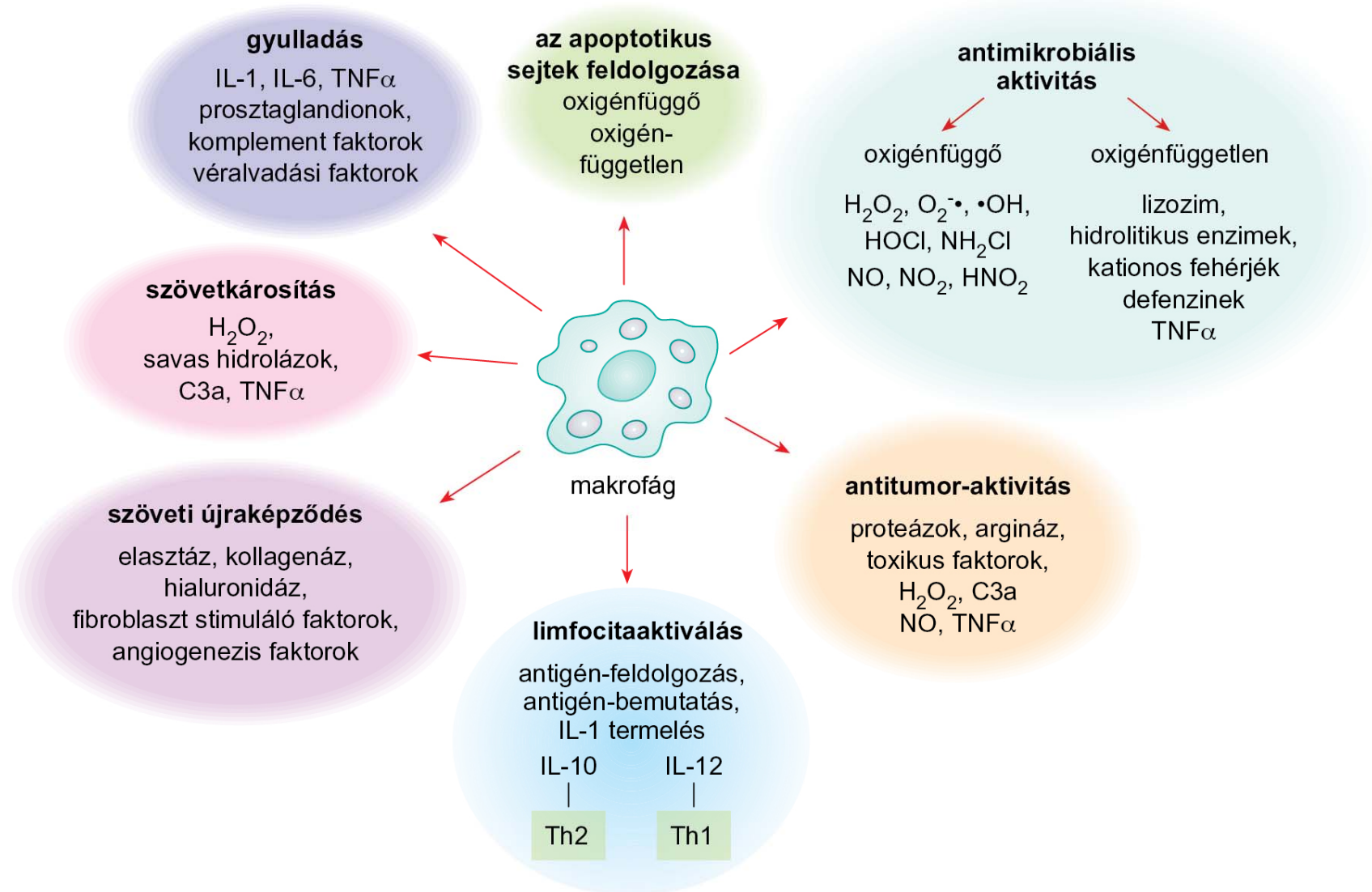
3.6. ábra A makrofágok érése és aktivációja



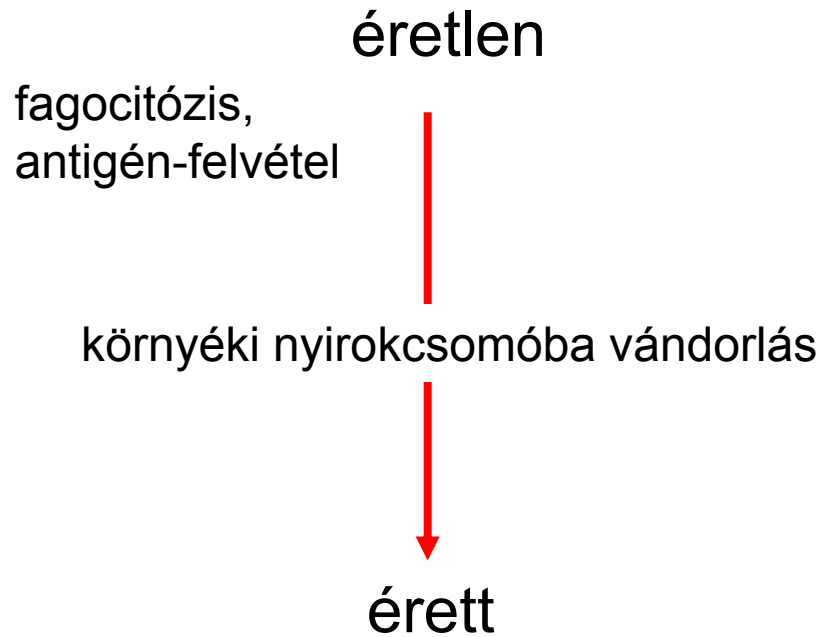
3.7. ábra
Monociták
és makrofágok
legfontosabb
sejtfelszíni
molekulái



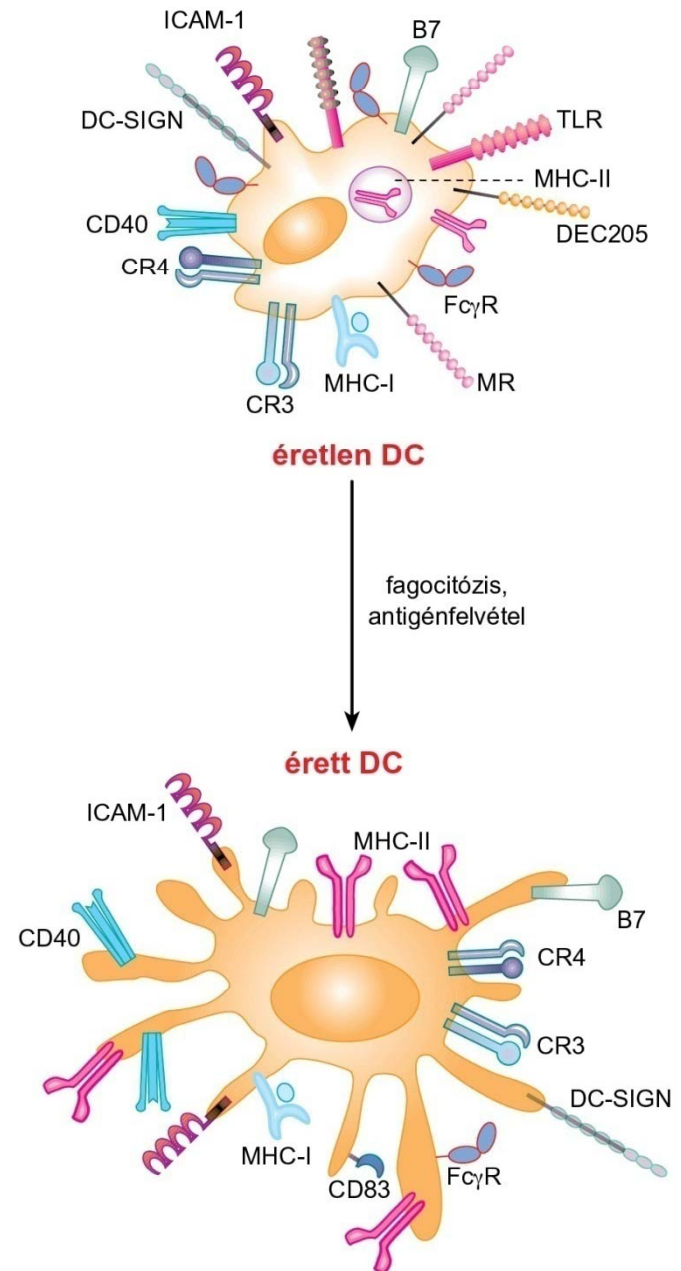
3.12. ábra Makrofágok szerepe immunfolyamatokban



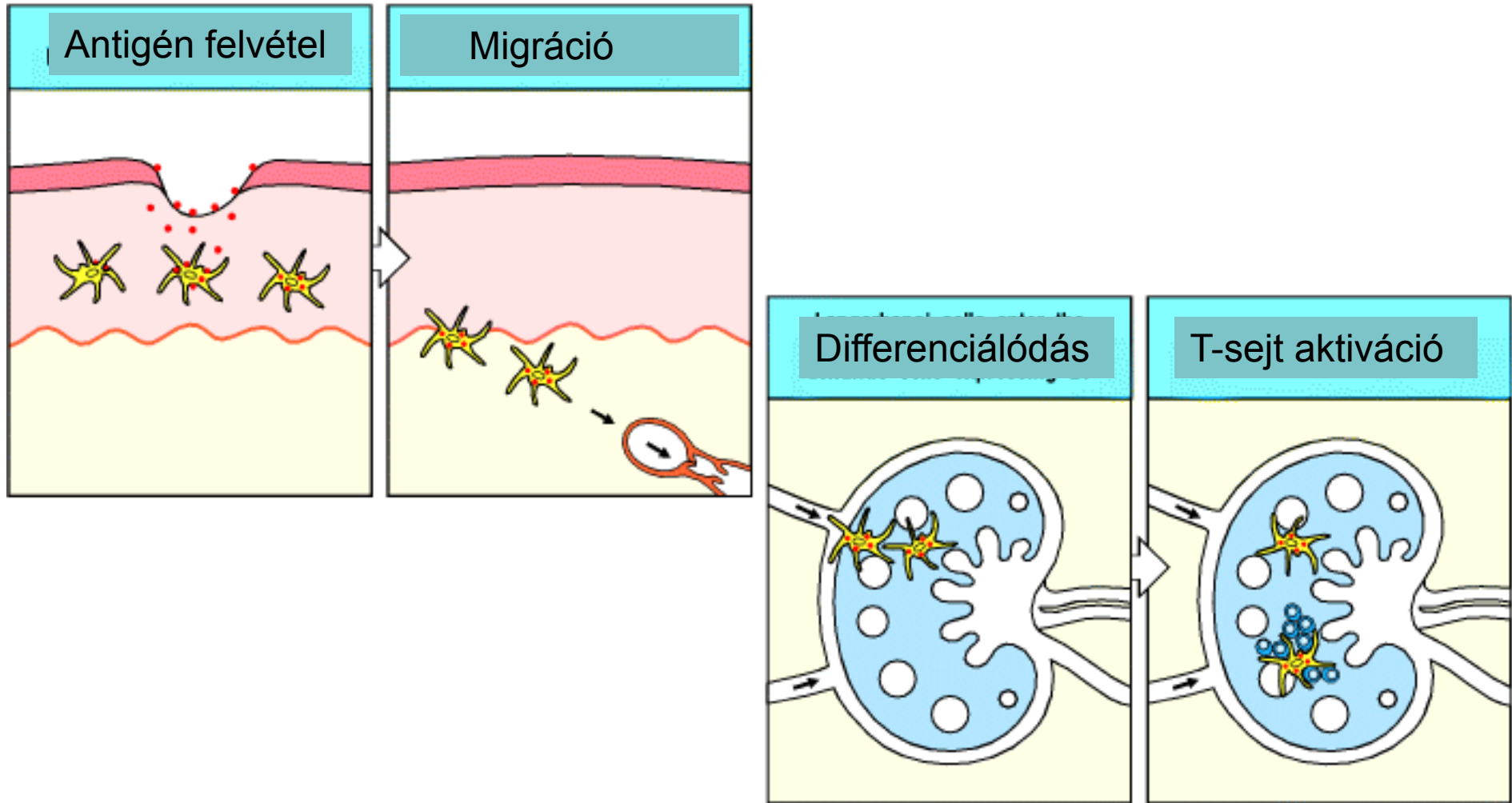
3.14. ábra Dendritikus sejtek (DC) sejtfelszíni molekulái és differenciálódásuk



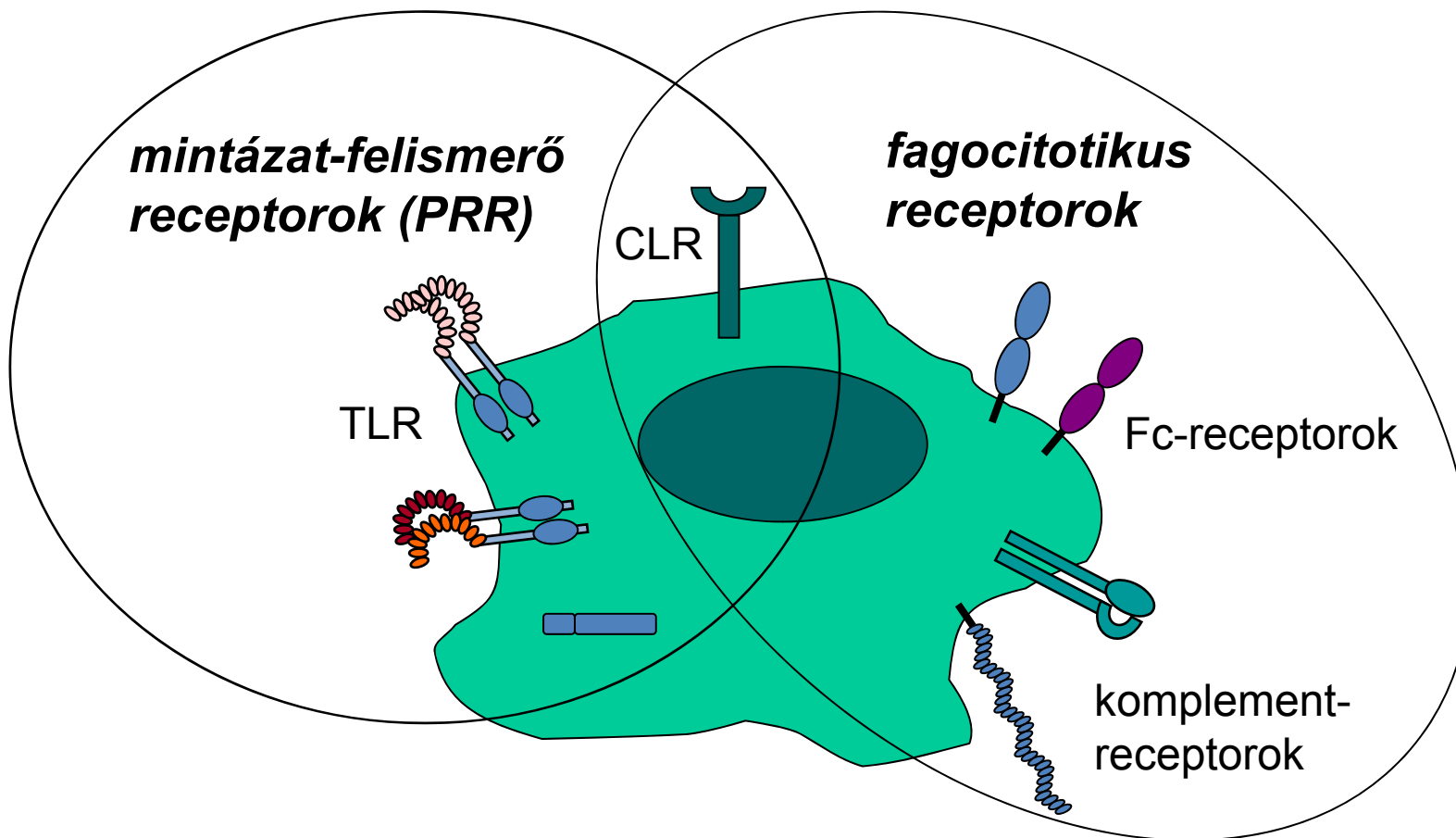
- patogénfelismerő receptorok száma csökken
- MHC II-expresszió megnő
- kostimulátor molekulák száma megnő



Dendritikus sejtek differenciálódása

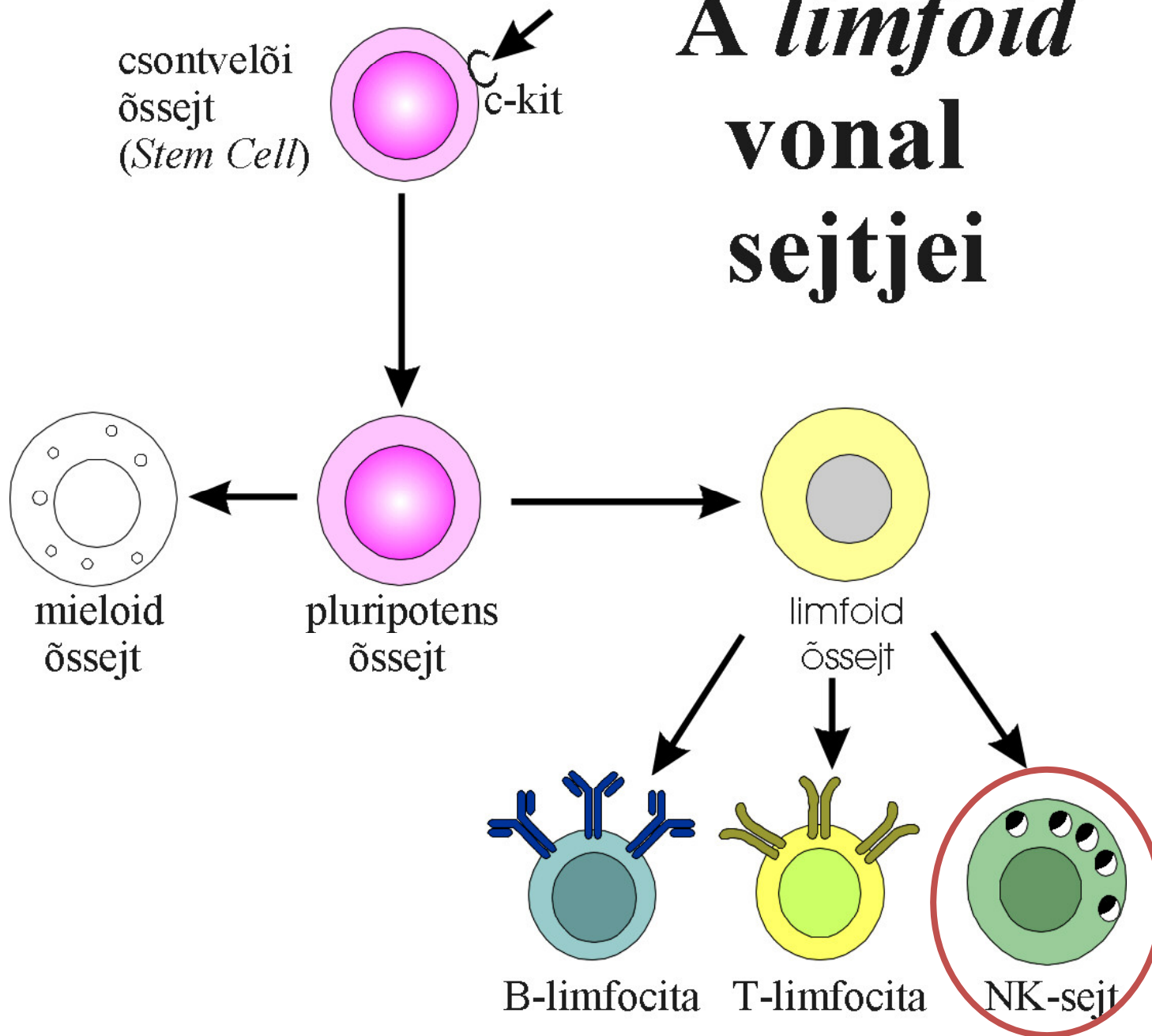


Receptor-együttműködés

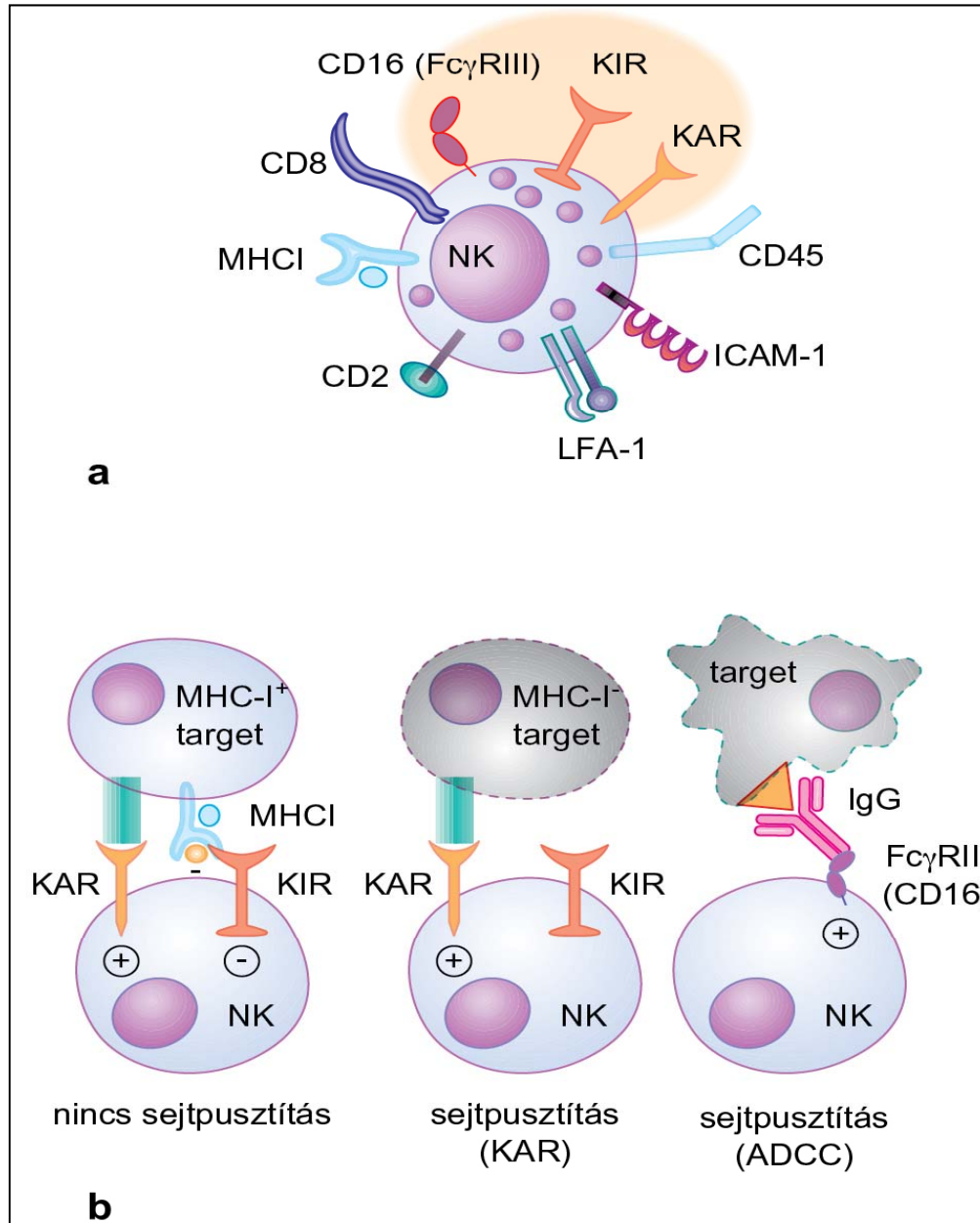


PRR: pattern recognition receptor

A limfoid vonal sejtjei



3.20. ábra A természetes ölősejtek (NK) sejt felszíni molekulái és funkciói



KAR: ölősejtet aktiváló receptor
 KIR: ölősejtet gátló receptor

ADCC: antitest-függő
 sejtes citotoxicitás

A komplementrendszer

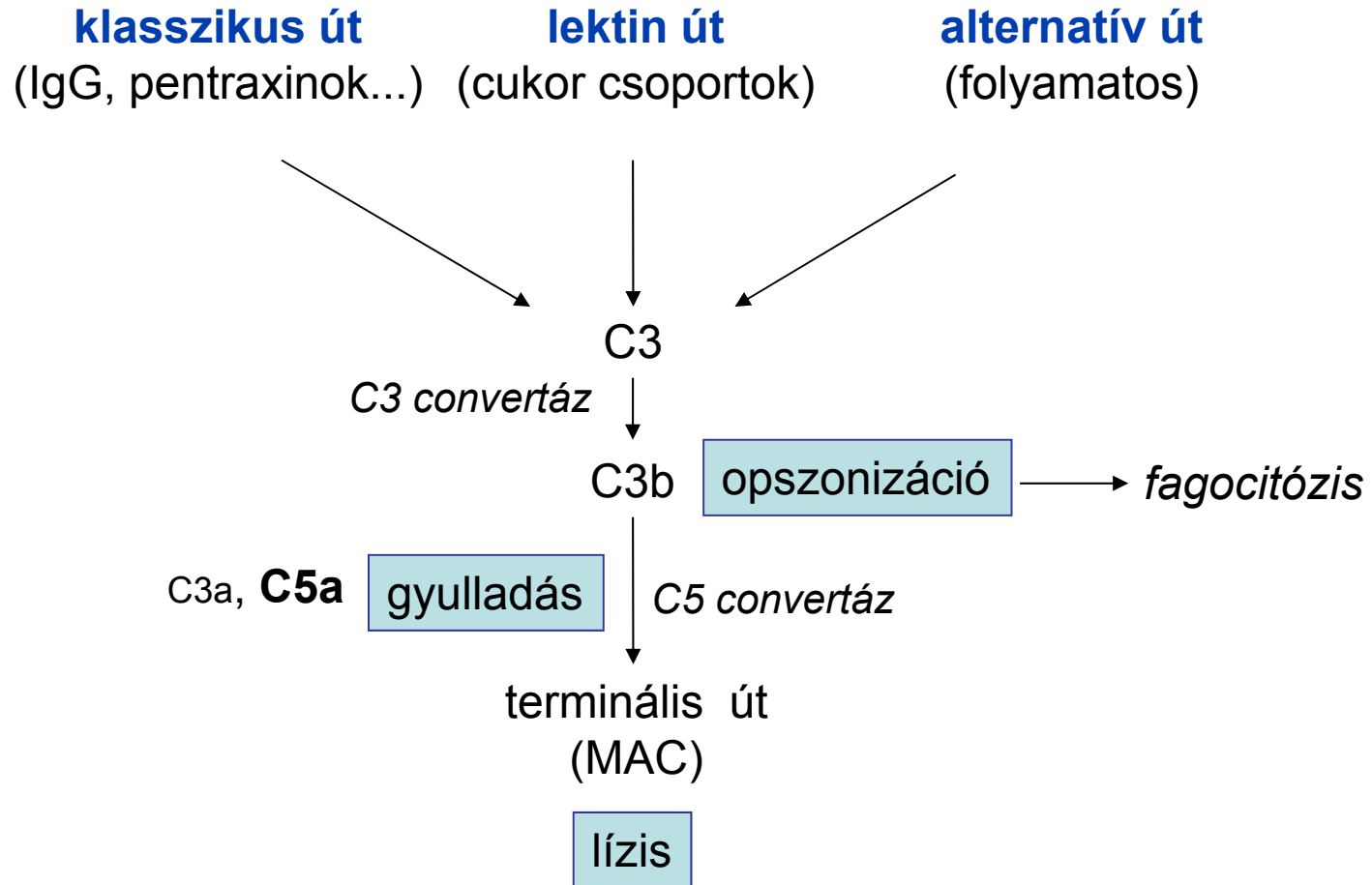
XIX.sz. vége: Fodor József
a lépfenét okozó *Bacillus anthracis*-szal
immunizált nyulak savója elpusztítja a kórokozót

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

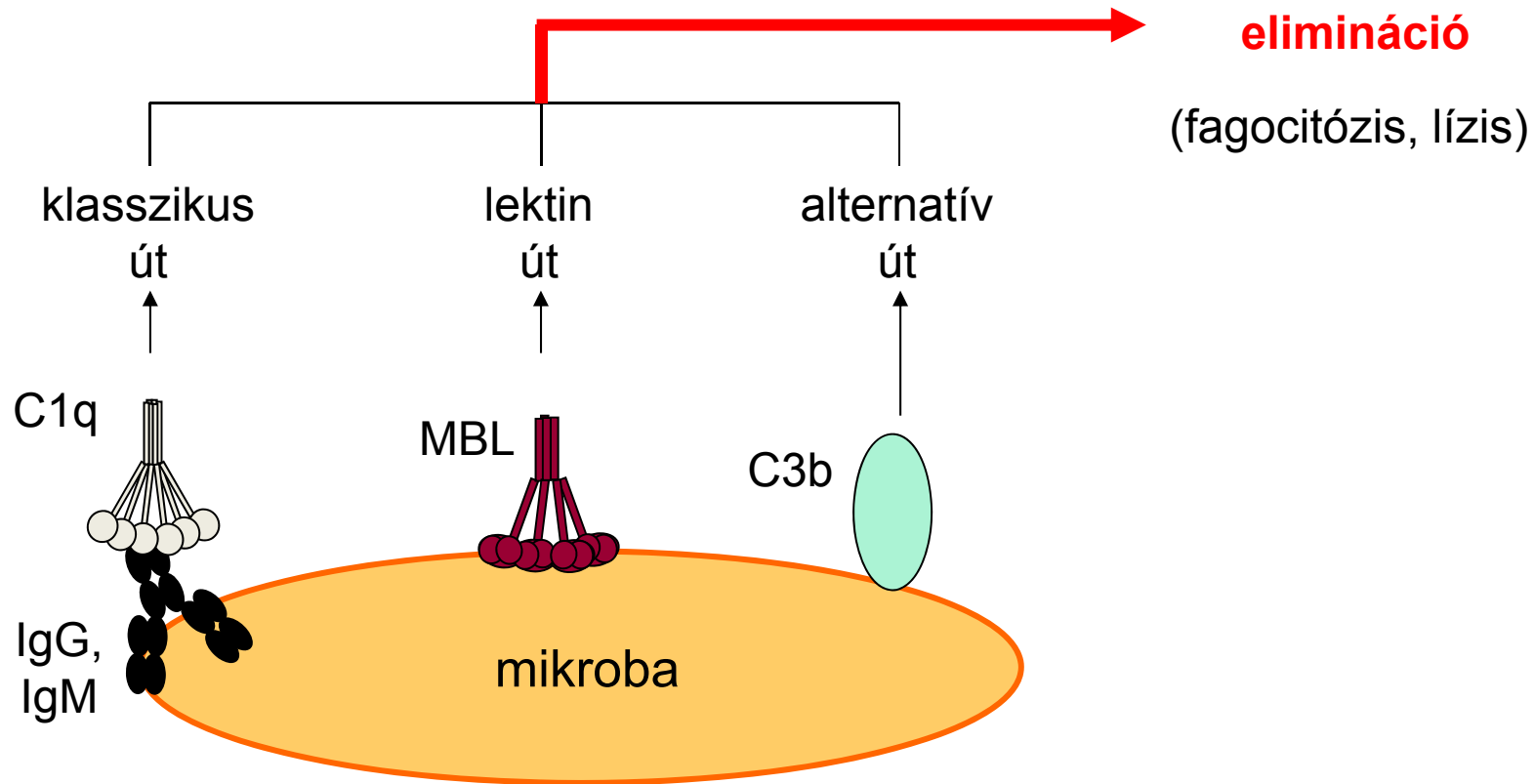
A komplementrendszer aktiválódása – leegyszerűsítve



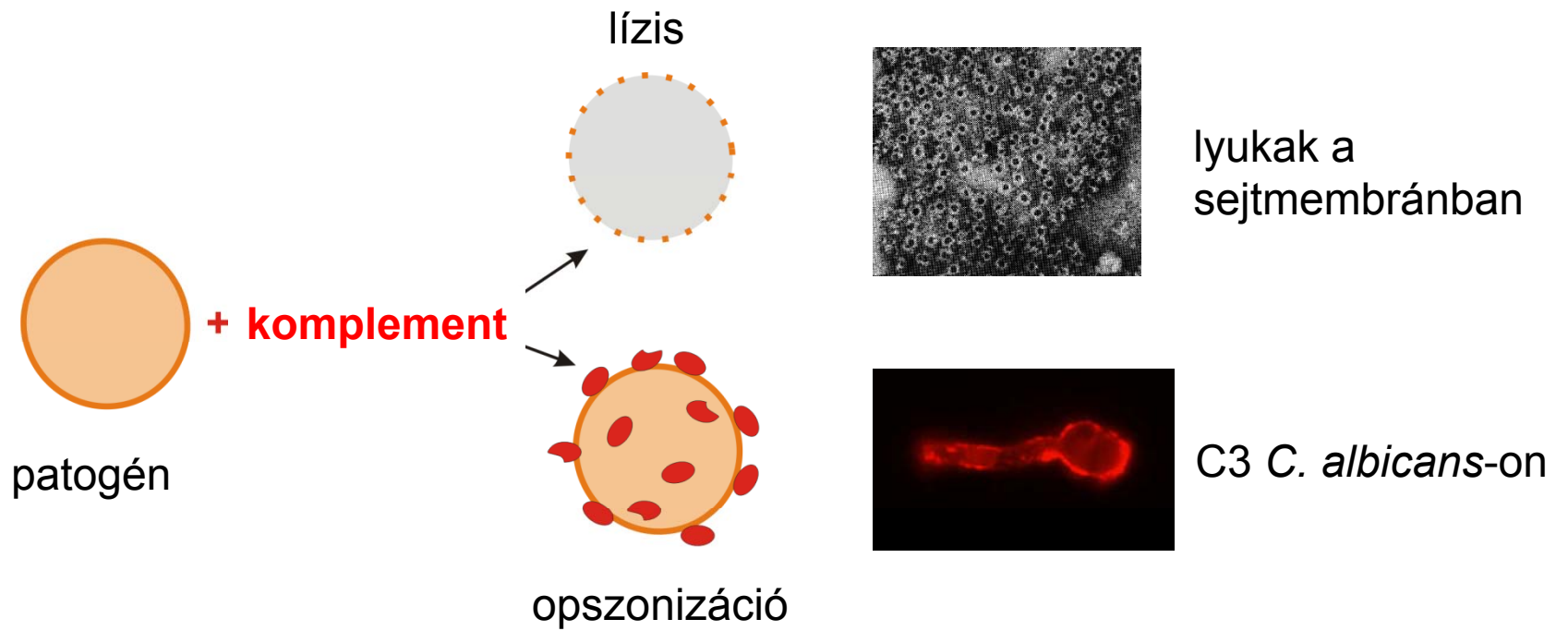
szabályozó molekulák gátolják a saját sejtek, szövetek károsodását

MAC: membránkárosító komplex

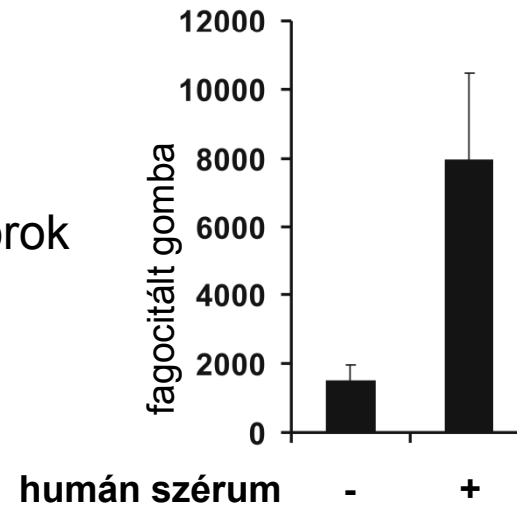
A komplement szerepe a mikrobák elleni védelemben



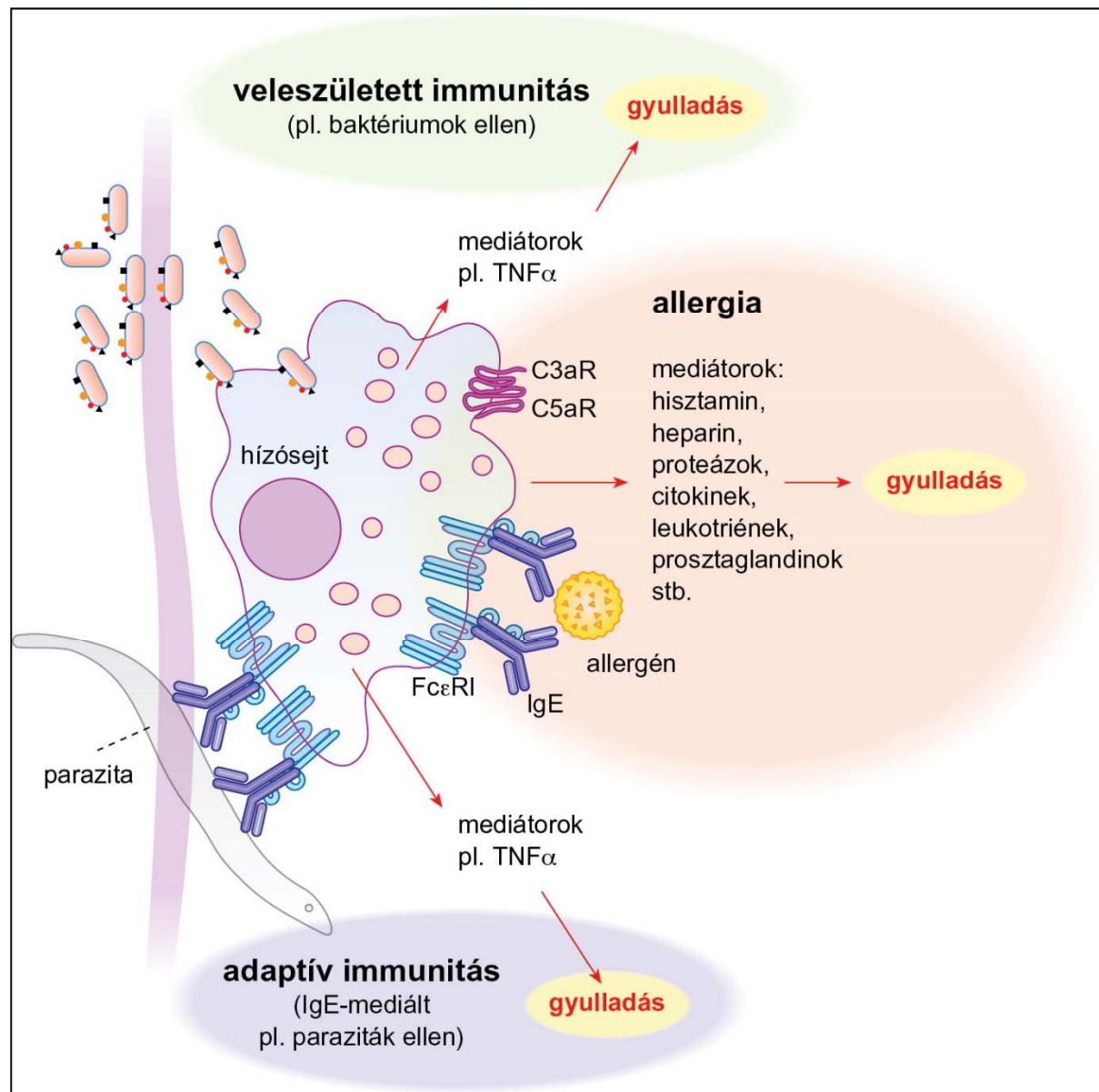
MBL: mannán-kötő lektin
Ig: immunoglobulin (ellenanyag, antitest)



↓
fokozott fagocitózis
 (komplementreceptorok szerepe)



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

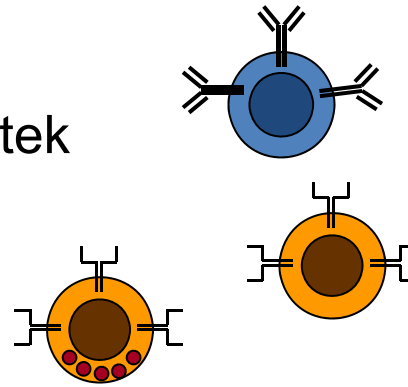
Az adaptív immunitás jellemzői

- **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 félélet ismernek fel)

Az adaptív immunrendszer

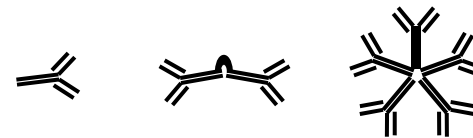
- **limfociták**

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



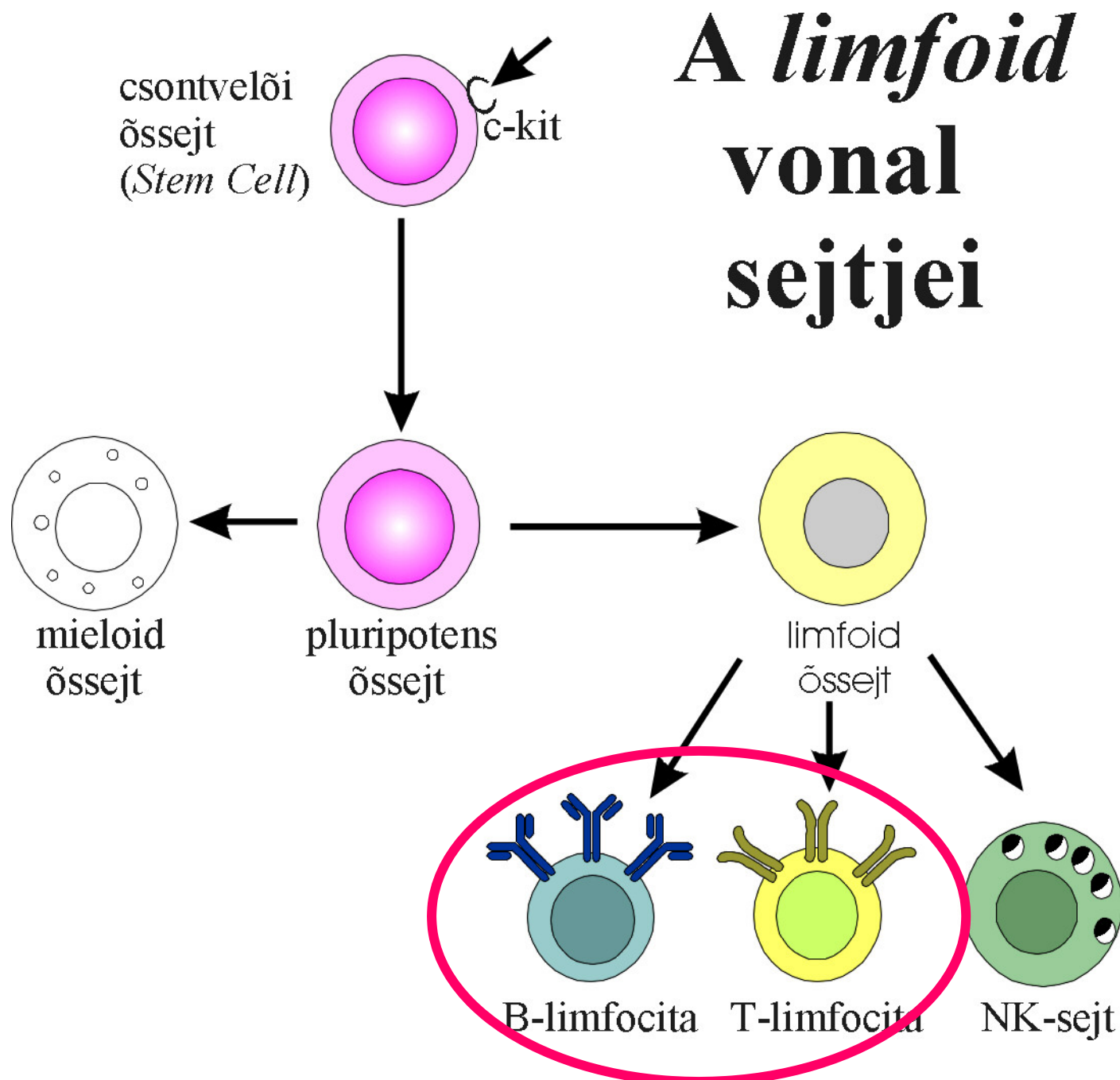
- **ellenanyagok**

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



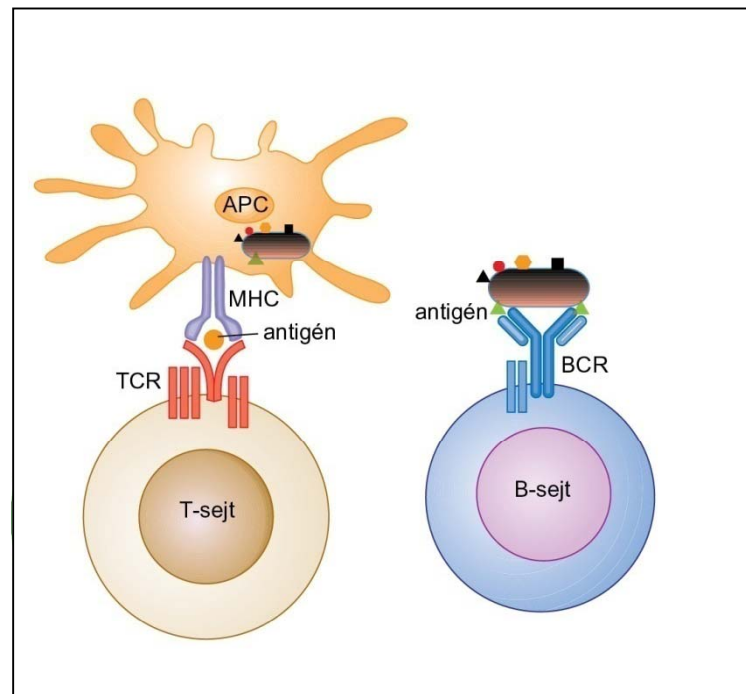
- **citokinek (limfokinek)**

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



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

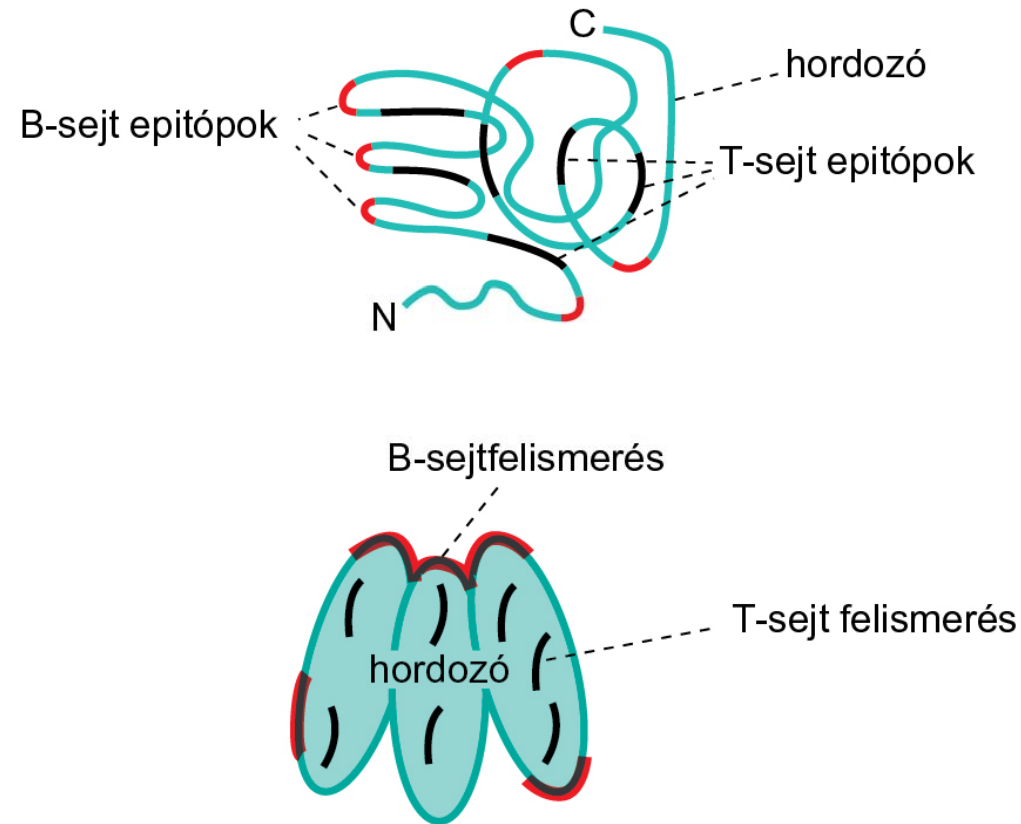


Nagy fajlagosságú antigénfelismerés

BCR
TCR

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

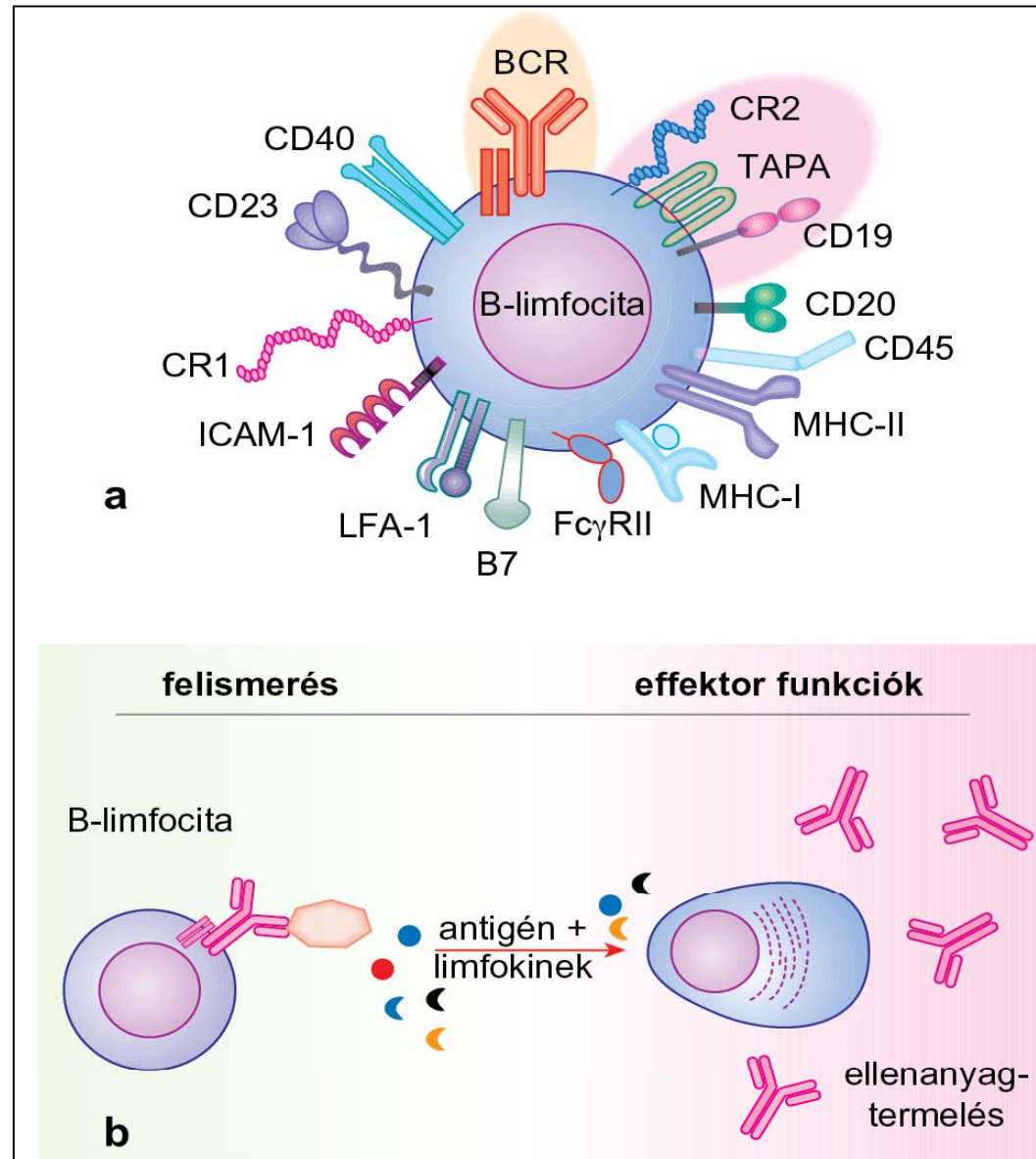
2.1. ábra Az antigének felépítése



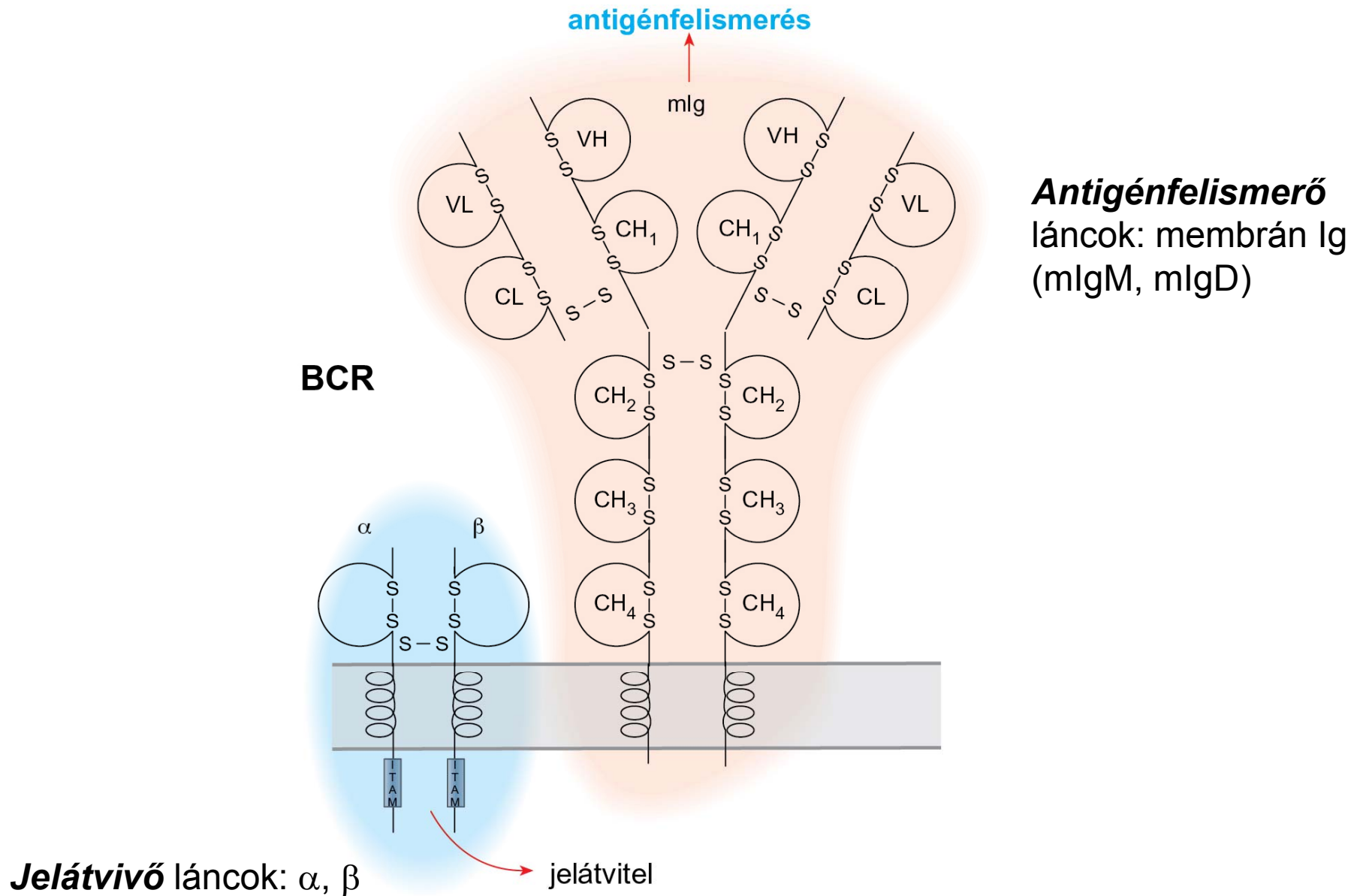
Antigén amit az adaptív immunrendszer felismer (antiszomatogén : Detre László)

Immunogenitás - tolerogenitás - antigenitás

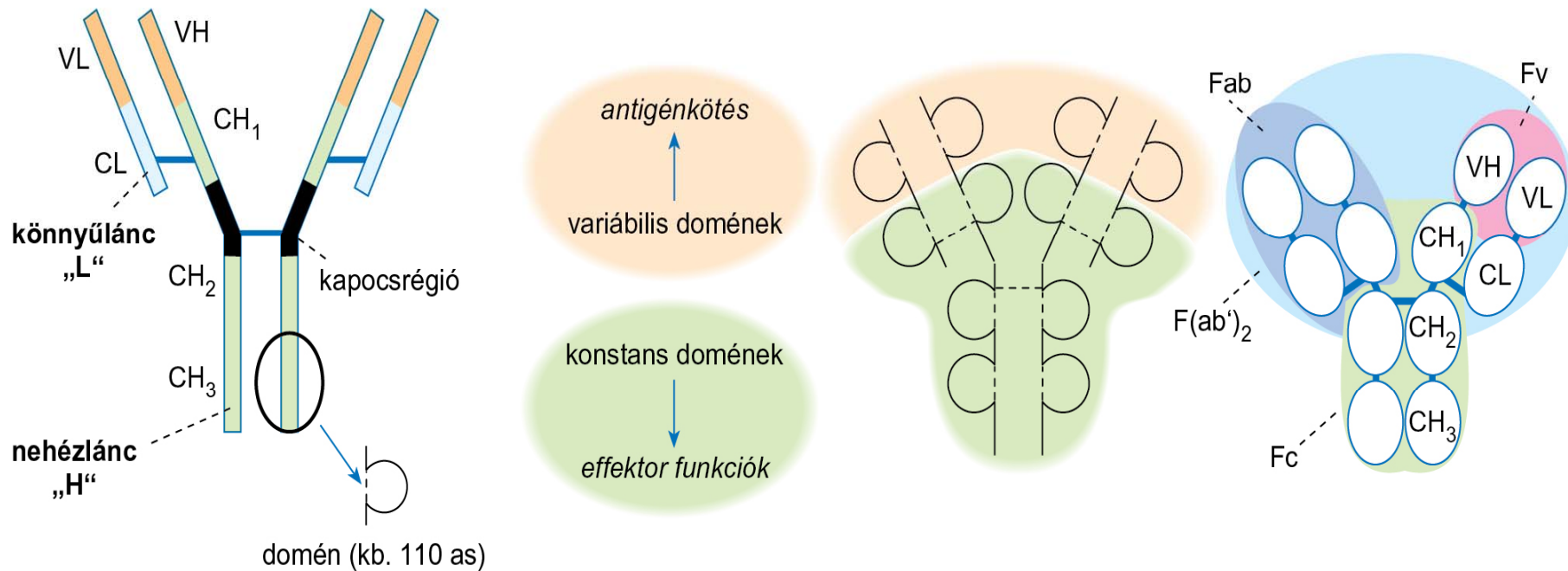
3.22. B limfociták membránfehérjei és funkcióik



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

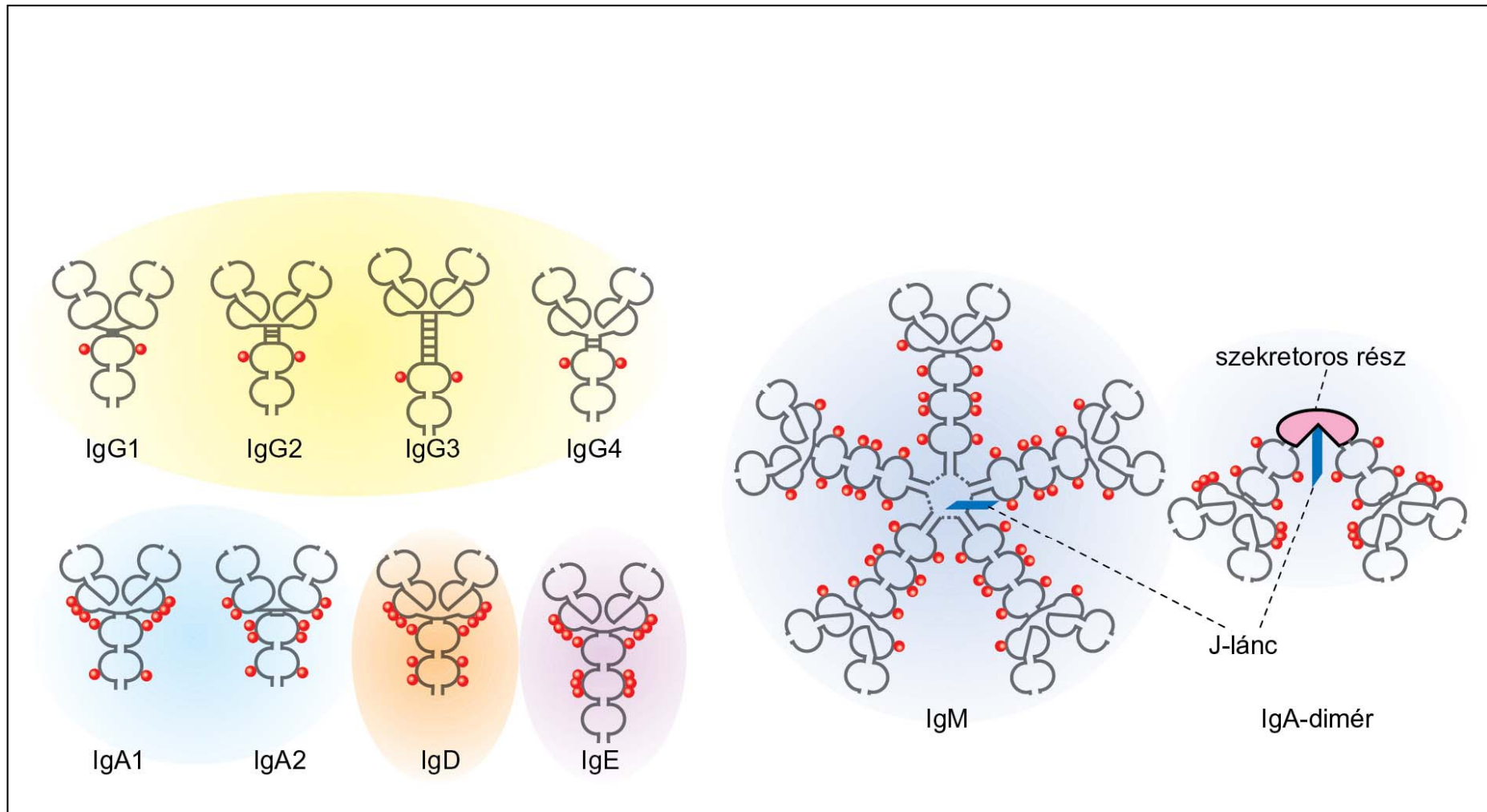


Ellenanyagmolekula (antitest, immunglobulin, Ig) általános szerkezete



- 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

10.3. Humán immunglobulinok



Antitest, ellenanyag, immunglobulin (Ig)

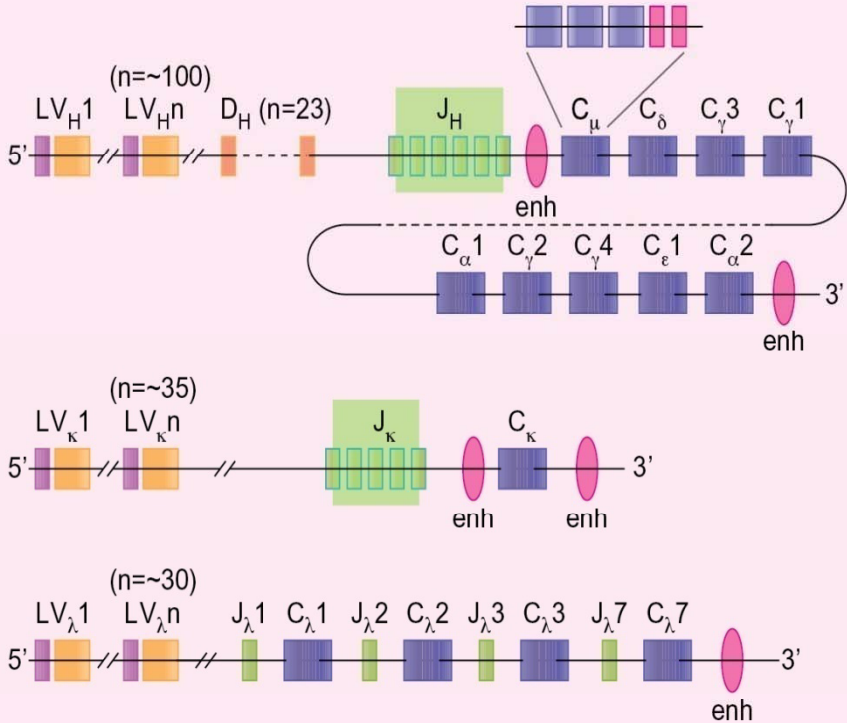
11.6.
Az immunglobulin
gének
szerveződése
és a kifejeződő
fehérje
szerkezete

génszerkezet

H-lánc lókuszt
14-es kromoszóma
1250 kb

κ-lánc lókuszt
2-es kromoszóma
1820 kb

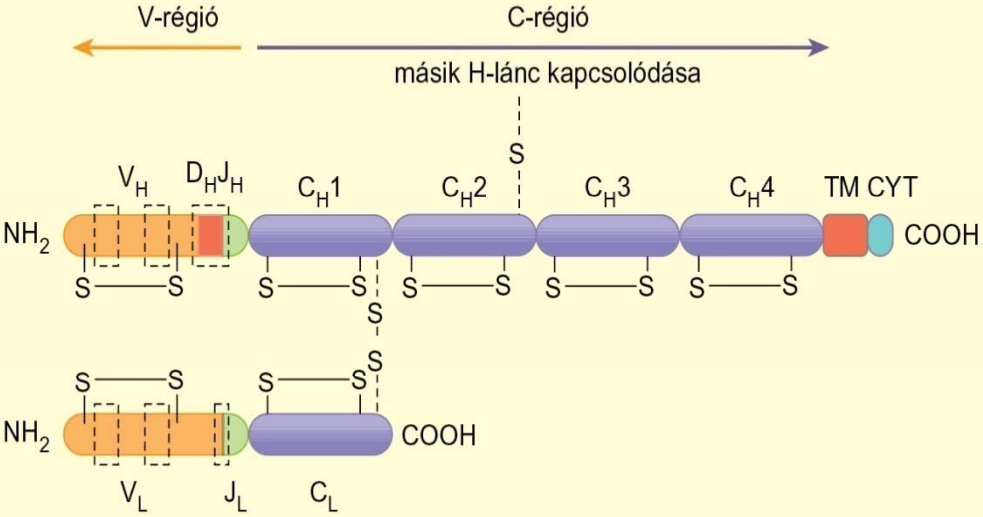
λ-lánc lókuszt
22-es kromoszóma
1050 kb



fehérjeszerkezet

Ig-nehézlánc (μ)
membrán forma

Ig-könnyűlánc



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

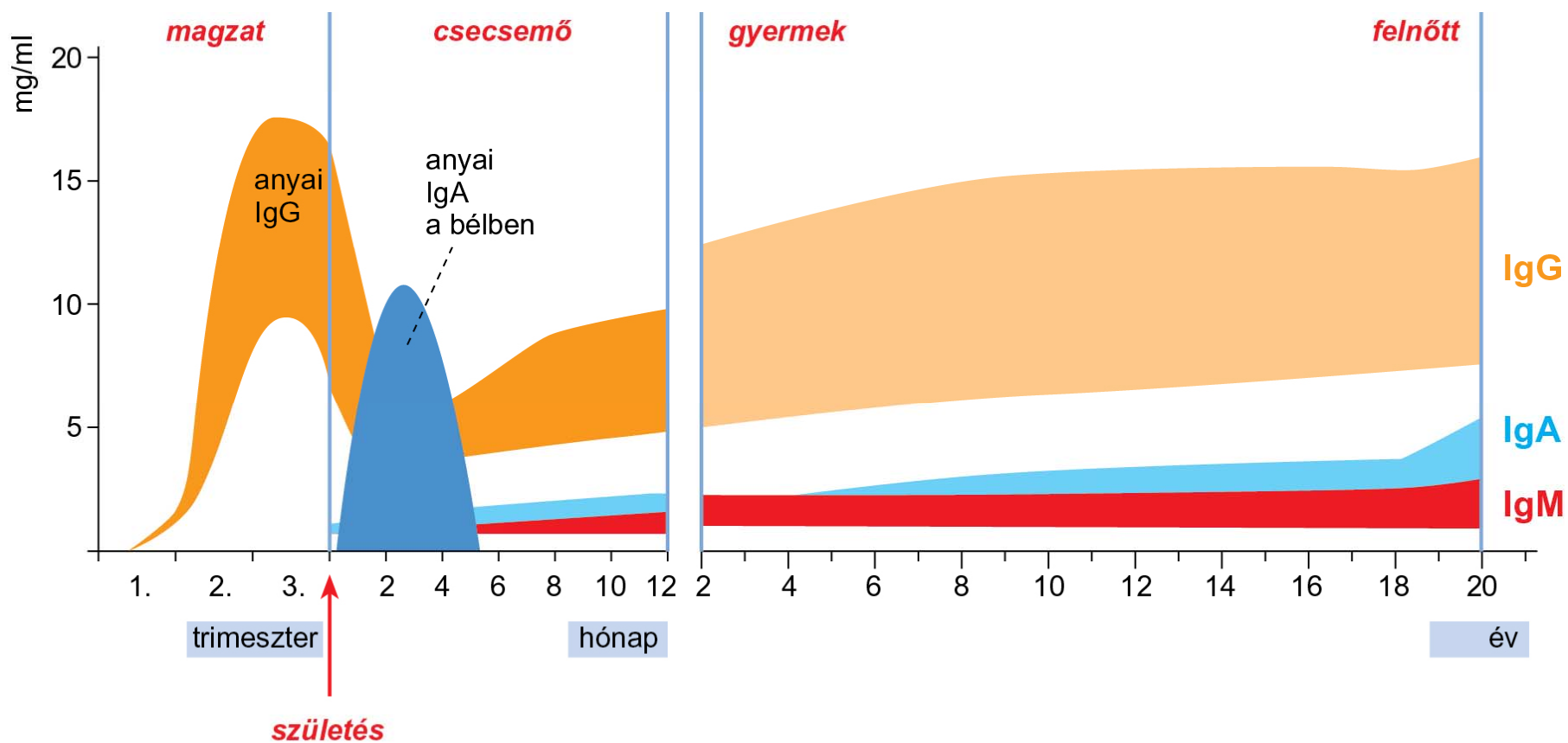
3. A kapcsolódás pontatlansága

- *kapcsolódási diverzitás*

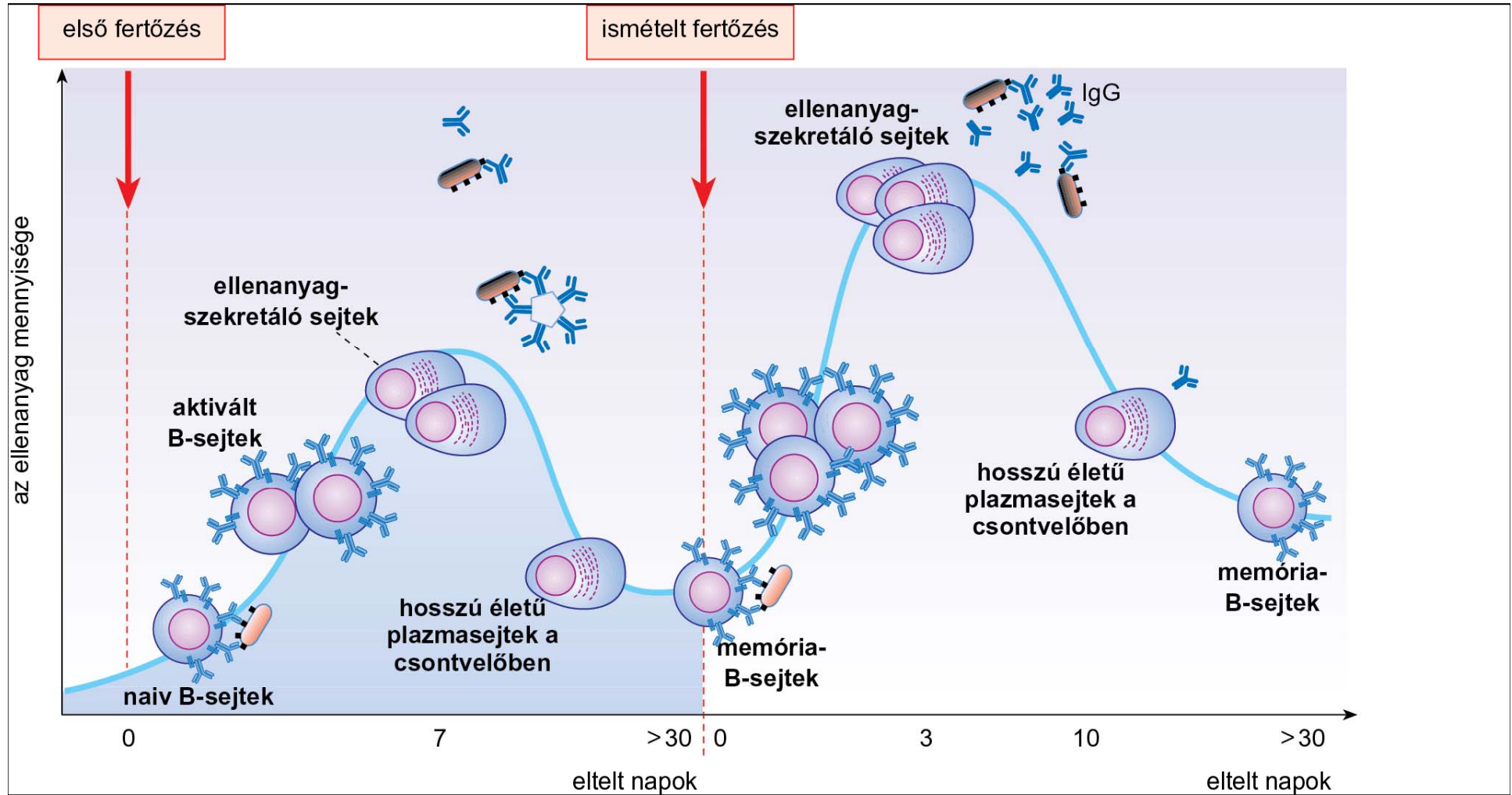
4. Szomatikus hipermutáció

- *pontmutációk*

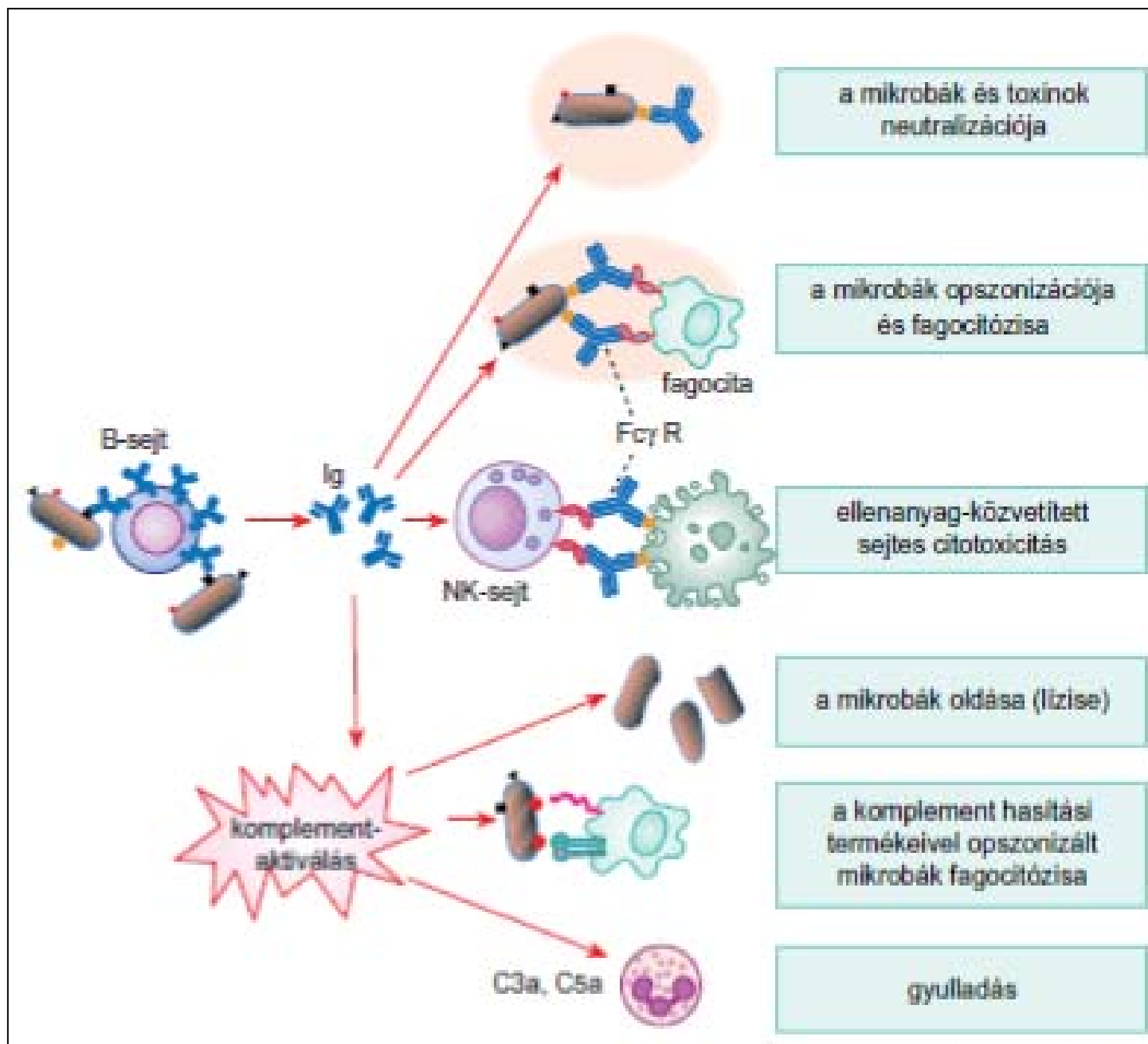
10.11. ábra Az Ig-osztályok megjelenése az egyedfejlődés során



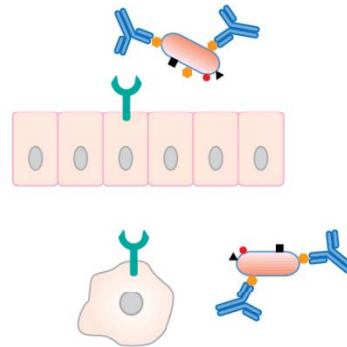
14.4. Az elsődleges és a másodlagos immunválasz



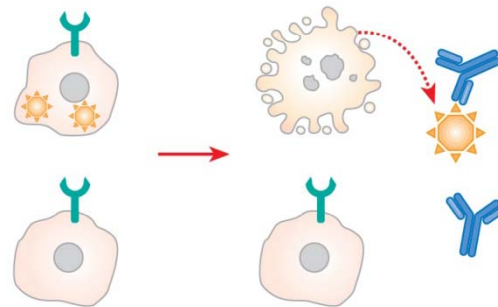
14.17. ábra Az ellenanyagok által közvetített effektorfunkciók



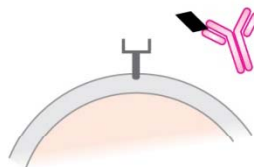
14.18. ábra Mikrobák és toxinok neutralizálása



az ellenanyag gátolja
a mikroba kötődését és a
sejt megfertőződését

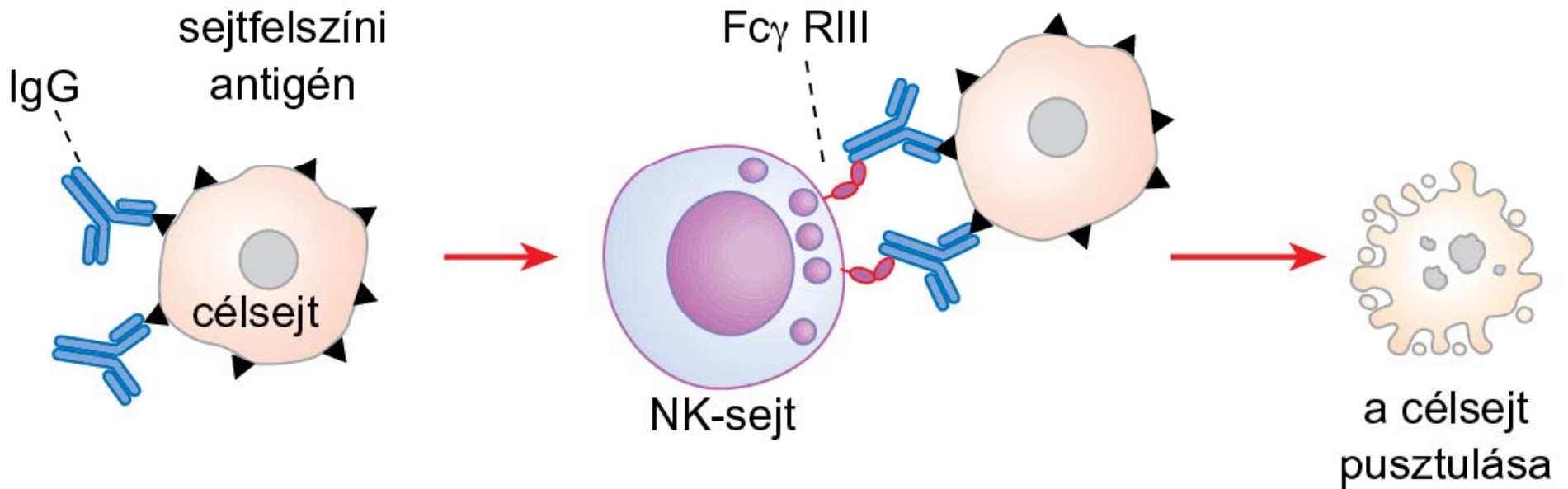


az ellenanyag gátolja
a szomszédos sejtek
vírussal való fertőződését



az ellenanyag gátolja
a toxin kötődését
a sejt receptorához

14.19. ábra Az ellenanyag-közvetített citotoxicitás



4.24. ábra IgG- és IgE-közvetített ADCC

