

Környezetegészségtan 2019/2020

Immunológia 3.

Józsi Mihály

ELTE Immunológiai Tanszék

2019. XI. 19.

Az előadás szerkezete

Immunhiányos állapotok.

Immunitás és tolerancia.

Allergia.

Környezet(szennyezés), életmód, stb. okozta kóros folyamatok.

Autoimmunitás.

Tumorimmunológia.

Összefoglalás.

Immunhiányos állapotok

Immunhiányos állapotok

Elsődleges - öröklött

- génhiány vagy génhiba
- sejtípus hiánya vagy csökkent működése
- nem működő fehérje
- több mint 200 formája ismert

Másodlagos - szerzett

- súlyos fertőzések
- más betegség kezelésére alkalmazott citosztatikumok, sugárterápia
- limfoproliferatív betegségek, tumorok, autoimmun betegségek
- vírusfertőzések, pl. HIV
- alultápláltság

Az immunstátusz változása, immunöregedés

- csecsemőkorban, kisgyerekkorban még nem teljesen “érett” az immunrendszer, hiányzó memóriaválasz, kisebb mértékű (főleg IgM típusú) ellenanyagválasz
- terhesség során is enyhe immunhiány
- vérképzés az öregedéssel eltolódik a lapos csontok felé
- tímusz átalakulása – kötőszövet, zsírszövet -> csökkent T-sejt képződés

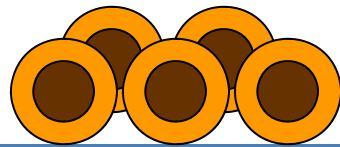
- A védekezőképesség csökkenésével járhatnak pl.:
 - alultápláltság, tápanyag- és vitaminhiányok, éhezés
 - mérgezések
 - fertőzések (pl. HIV, EBV)
 - gyógyszerek, kezelések (pl. besugárzás, citosztatikumok, lépeltávolítás, immun-suppresszív terápia, hormonok)
 - stressz, depresszió, kialvatlanság

Tolerancia

Immunológiai egyensúly: aktiváció és kontroll

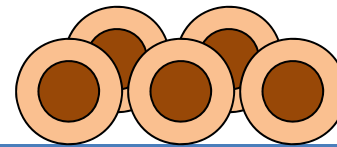
aktiváció

pl. effektor T-sejtek



tolerancia

pl. szabályozó T-sejtek



patogének elleni védelem

reakció saját struktúrák ellen
(gyulladásos betegség)

ellenőrzött patogén-ellenes válasz

saját ellen nincs válasz

(A. Abbas nyomán)

Tolerancia

- Tolerancia = fajlagos válaszképtelenség, az adott antigénre specifikus
- *Centrális tolerancia* - központi nyirokszervekben, éretlen limfociták válaszképtelensége sajátjal szemben (negatív szelekció) - Klonális deléció
- *Perifériás tolerancia* - érett sejteken, az antigén és a vele való találkozás módjától függ
 - Antigénbemutató sejtek (APC) szerepe, kostimulátor molekulák jelentősége
- Tolerancia kialakulásában szerepet játszó mechanizmusok:
 - Klonális deléció
 - Immunológiai válaszképtelenség (nagy antigén dózis, hosszantartó stimulus)
 - Kis dózisú antigén, kis affinitású kötődés
 - Immunológiai szuppresszió (gátló sejtek vagy molekulák)

Kóros immunfolyamatok

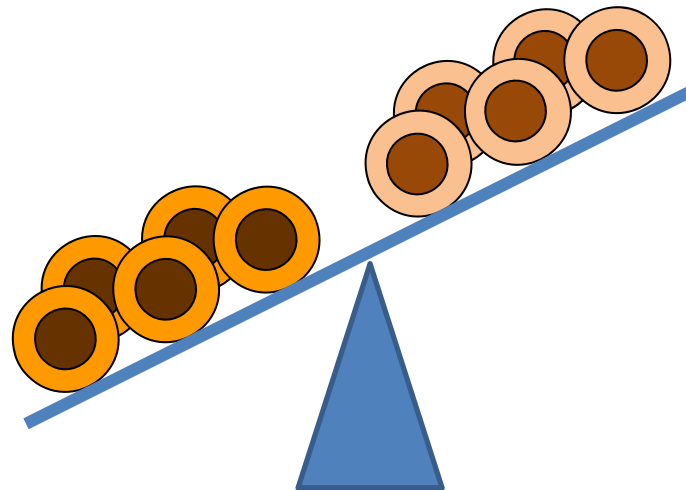
Immunológiai egyensúly: aktiváció és kontroll

aktiváció

pl. effektor T-sejtek

tolerancia

pl. szabályozó T-sejtek



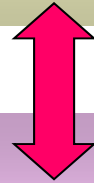
eltúlzott patogén-ellenes válasz

reakció saját struktúrák ellen
(gyulladásos betegség)
- autoimmunitás

(A. Abbas nyomán)

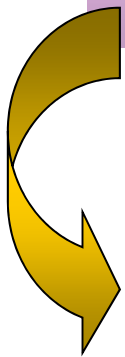
Túlérzékenységi reakció - allergia

**Az immunrendszer elsődleges feladata:
a gazdaszervezet védelme a fertőzések/tumorok ellen**



A betegséget/szöveti károsodást **maga az immunválasz okozza:**

- **túlérzékenységi reakciók**
- **autoimmun reakciók**



Az **abnormális immunválasz oka lehet:**

- nem kellőképpen szabályozott válasz az idegen anyagra
- immunválasz kialakulása saját struktúrák ellen

18.1. táblázat. A túlérzékenységi reakciók csoportosítása *Gell* és *Coombs* szerint

Azonnali típusú reakciók – Ig- és immunkomplex által közvetített

Elnevezés	A reakció kezdete	Mechanizmusa	Megnyilvánulási formái
<i>I. Azonnali típusú túlérzékenység</i>	<i>Néhány percen belül</i>	Az antigén (<i>allergén</i>) reagál az IgE-vel szenzibilizált hízósejtekkel és bazofil granulocitákkal; az FcεRI-ok keresztkötése aktiválja a sejteket, amelyekből különböző mediátor anyagok szabadulnak föl	<i>Lokalizált anafilaxia:</i> szénanátha, asztma, csalánkiütés, ekcéma, ételallergia; <i>szisztémás anafilaxia</i>
<i>II. Sejtfelszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció</i>	<i>4–8 órán belül</i>	A sejtfelszíni antigénekkal reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet	transzfúziós reakció, főtális eritroblasztózis, autoimmun hemolitikus anémia
		A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	Graves-betegség, Myasthenia gravis
<i>III. Immunkomplex-közvetített reakció</i>	<i>2–8 órán belül</i>	A szövetekben lerakódó antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	<i>Generalizált</i> reakciók: szérumbetegség, reumatoid arthritisz, egyes glomerulonephritiszek, SLE; <i>lokalizált:</i> Arthus-reakció

18.1. táblázat. A túlérzékenységi reakciók csoportosítása *Gell* és *Coombs* szerint

Késői típusú reakció – T-sejt által közvetített

Elnevezés	A reakció kezdete	Mechanizmusa	Megnyilvánulási formái
<i>IV. Sejtközvetített reakció</i>	<i>1–3 napon belül</i>	<ul style="list-style-type: none">- A szenzibilizált Th1-sejtekből felszabaduló citokinek aktiválják a makrofágokat;- CTL-ek a sejtekhez társult antigéneket felismerve okoznak szövetkárosodást	Tuberkulin típusú reakció granuloma kialakulása, krónikus asztma, krónikus allergiás rhinitis, kontakt dermatitisz, virális hepatitisz, cöliákia

CTL: citotoxikus T-limfocita

Allergia - túlérzékenység

(αλλος = más, εργον = munka, tett; ~ megváltozott reaktivitás)

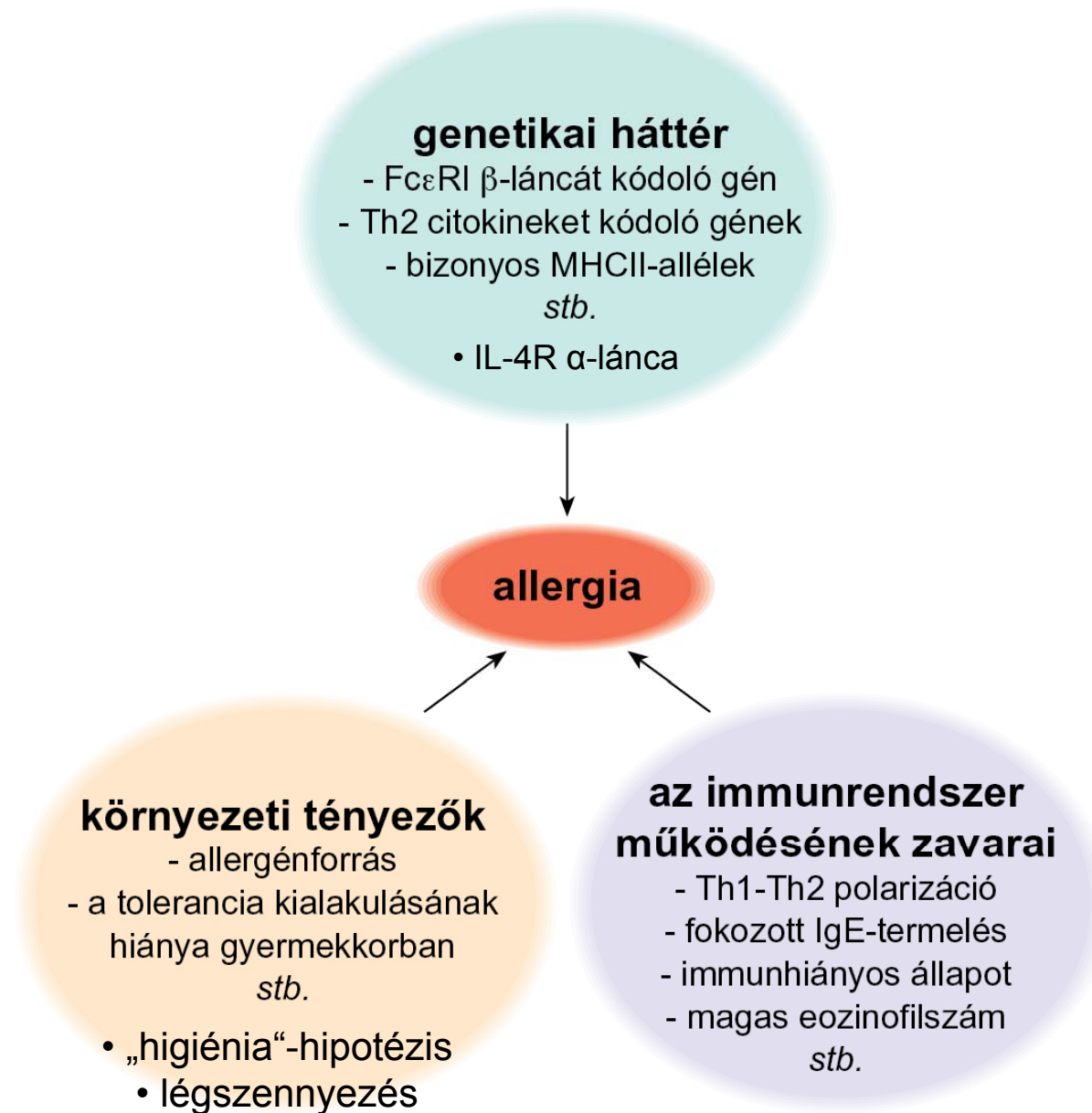
az immunrendszer túlzott reakciója
nem-fertőző,
nem-invazív, „ártalmatlan”
anyagokra

Gyakori formái:

- szénanátha
- ekcéma
- étel-allergia
- bronchiális asztma
- anafilaxis

**Csak az adott anyaggal (*allergénnel*) szemben
már immunológiailag érzékennyé vált egyéneknél alakul ki**

18.1. ábra Az allergia multifaktoriális kórkép



Történelmi adatok az allergiáról

- Meni (Ménész) fáraó (kb. Kr.e. 3100, I. dinasztia):
darázscsípés okozta halál ? (v. víziló...)



<http://www.hal-allergie.de>

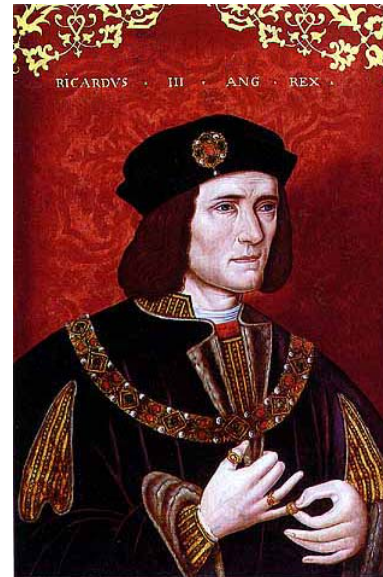
"Pharaoh Menes's death after an anaphylactic reaction – the end of a myth"

Krombach et al., Allergy 2004, 59:1234

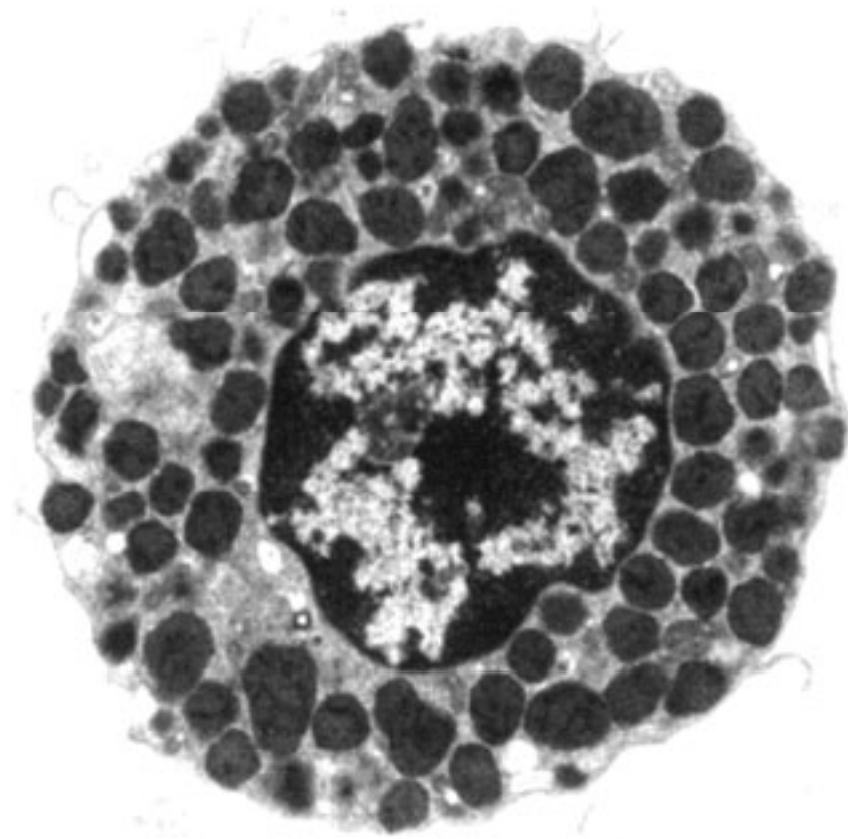


Történelmi adatok az allergiáról

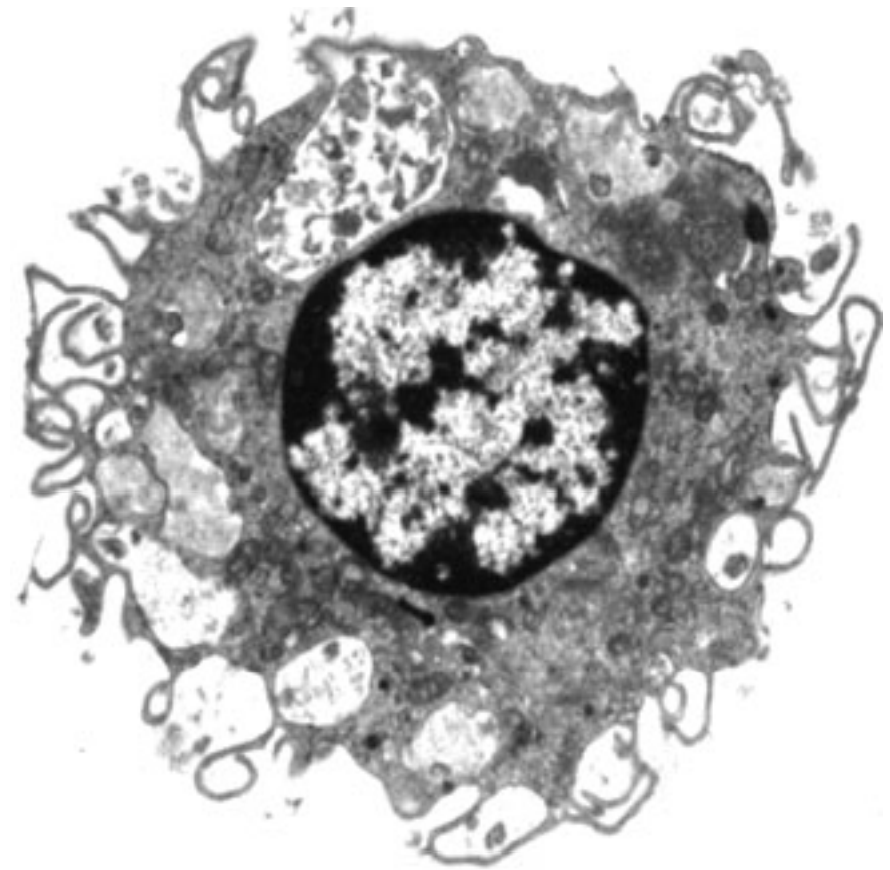
- Hippiasz (Athén 2. türannosza, Kr. e. 527 – 510): virágpórallergia
(„olyan erősen köhögött és tüszögött, hogy a fogát is kiköpte“
– Hérodotosz szerint...)
- Claudius (Kr.e. 10 – Kr.u. 54): lószőr allergia
- fia: Britannicus (Kr.u. 41-55): nem tudott lóra ülni (orrfolyás, könnyezés)
- III. Richárd (1483-1485):
eper okozta bőrképződés



Az allergiás reakciók effektor sejtjei: *hízósejtek* és bazofilek



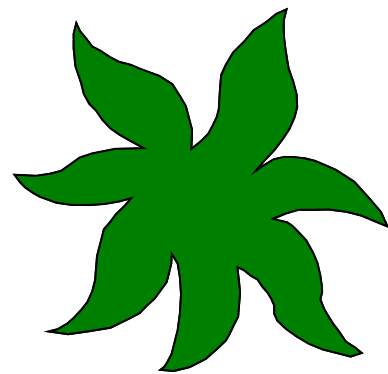
nyugvó hízósejt



degranulálódott hízósejt

Az allergiás reakció kialakulása I.

1. A szervezet „érzékenyítése”
(1. találkozás az allergénnel)



allergén

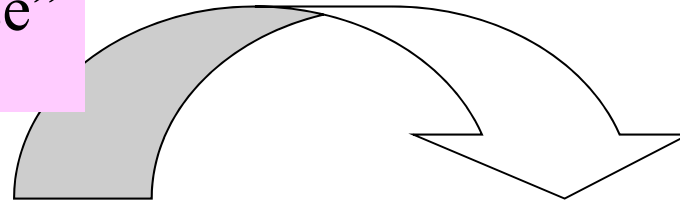
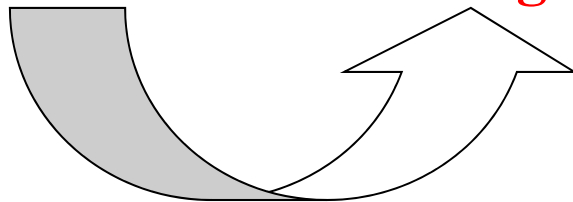


allergén-
specifikus
IgE



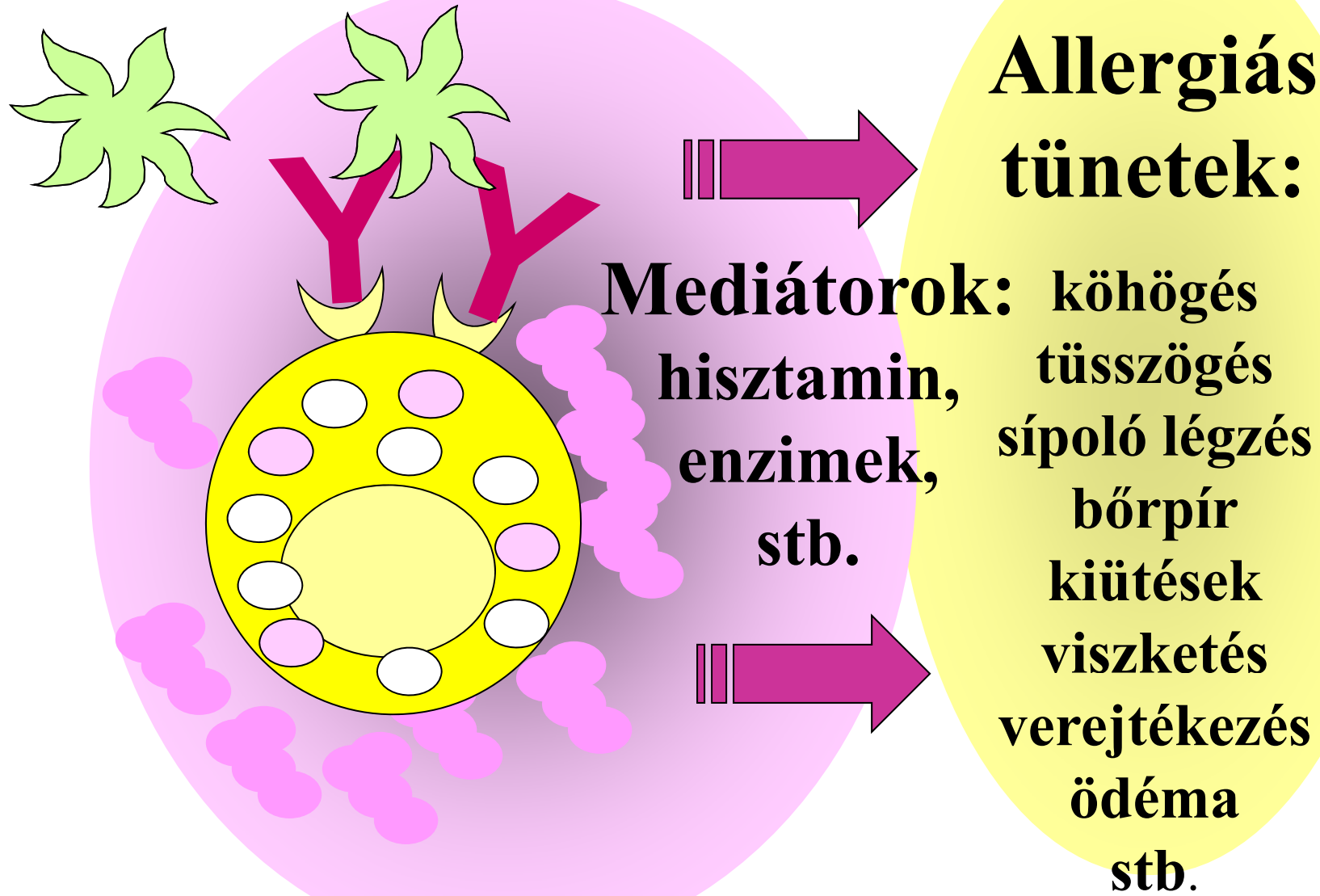
IgE-kötő
receptorok

hízósejt,
bazofil
granulocita



Az allergiás reakció kialakulása II.

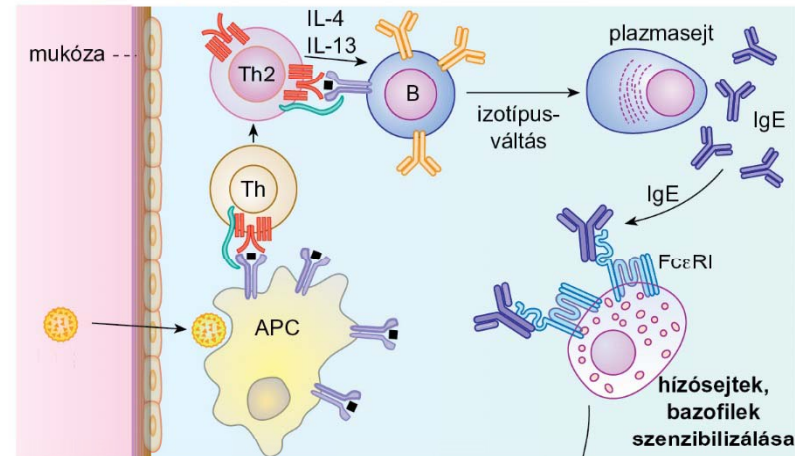
2. A hízósejtek aktiválása (2. találkozás)



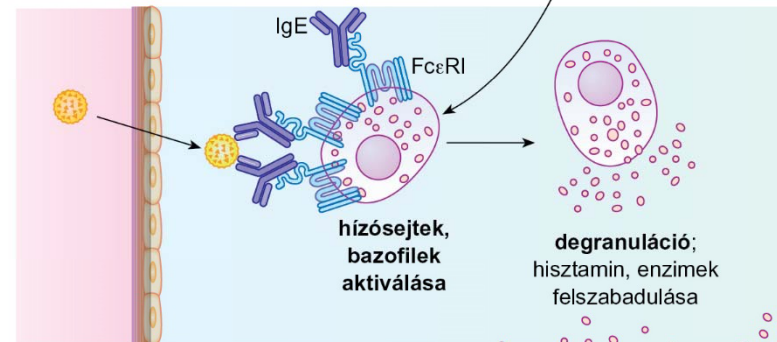
18.2. ábra

Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció kialakulásának mechanizmusa

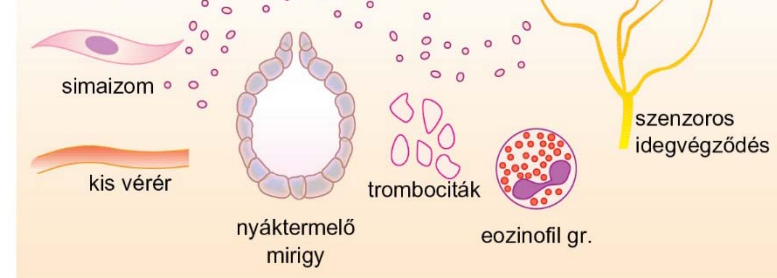
1. allergénexpozíció



2. allergénexpozíció



allergiás tünetek kialakulása



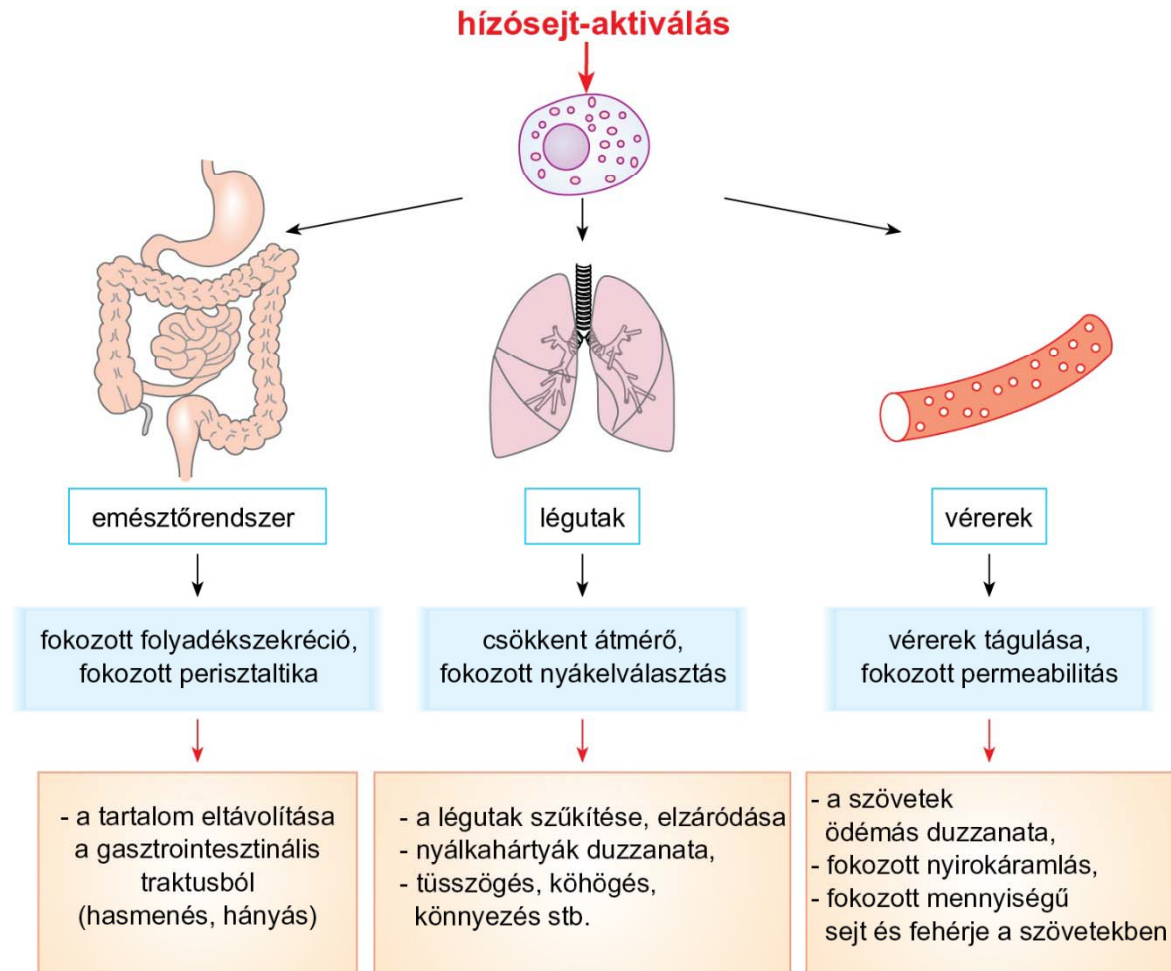
18.4. táblázat. Hízósejtek, bazofil és eozinofil granulociták aktiválásakor felszabaduló mediátor anyagok és funkcióik

Sejtek	Mediátor eredete	Mediátoranyag	Patológiai hatás
Hízósejtek és bazofil granulociták	Preformált, a citoplazma granulumaiban tárolt	Hisztamin	Erek permeabilitásának fokozása, simaizom összehúzása
		Enzimek: triptáz, kimáz, savas hidroláz, kboxipeptidáz, katepszin G	Szövetek roncsolása, majd helyreállítása, mikrobiális anyagok degradálása
	Aktiválás eredményeként keletkező lipidmediátorok	Prostaglandin D₂	Erek tágulása, bronchusok összehúzódása, neutrofilek kemotaxisa
		Leukotriének (C₄, D₄, E₄)	bronchusok összehúzódása, nyákelválasztás, érpermeabilitás fokozása
		Trombocita aktiváló faktor (PAF)	Leukociták kemotaxisa és aktiválása, bronchusok összehúzódása, érpermeabilitás fokozása
	Aktiválás eredményeként termelődő citokinek	IL-3 TNFα , MIP-1α IL-4, IL-13 IL-5	Hízósejtek osztódása Gyulladás IgE-termelés, nyákelválasztás Eozinofil termelés, aktiválás

18.4. táblázat. Hízósejtek, bazofil és eozinofil granulociták aktiválásakor felszabaduló mediátor anyagok és funkcióik

Sejtek	Mediátor eredete	Mediátoranyag	Patológiai hatás
Eozinofil granulociták	Preformált, a citoplazma granulumában tárolt	Fő bázikus protein (MBP), Eozinofil kationos protein (ECP) Enzimek: eozinofil peroxidáz lizoszóma-hidroláz lizofoszfolipáz	Toxikus a gazdasejtre, férgekre, baktériumokra Szövetek roncsolása, majd helyreállítása, Férgek, protozoonok degradálása
	Aktiválás eredményeként keletkező lipidmediátorok	Leukotriének (C₄, D₄, E₄)	Bronchusok összehúzódása, nyákelválasztás, érpermeabilitás fokozása
	Aktiválás eredményeként termelődő citokinek	IL-3, IL-5, GM-CSF IL-8, IL-10, RANTES MIP-1α, eotaxin	Eozinofil termelés és aktiválás Leukociták kemotaxisa

18.6. ábra A hízósejt-aktiváció hatása különböző szövetekben



A leggyakoribb allergén-fehérjék forrásai

Növények pollenje:

nyírfa, vadkender,
pázsitfűfélék stb.

Ételek:

mogyoró-félék,
tojás,
borsó, bab,
gyümölcsök
tejtermékek
tengeri állatok

Gyógyszerek:

penicillin,
szulfonamidok,
szalicil-származékok

Rovarok:

háziporotka,
méh-méreg, hangya-méreg
csótány

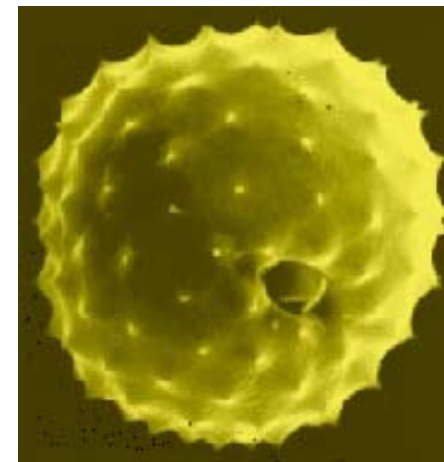
Penész spóra

Állati szőr, korpa

Vakcinák

Idegen szérum

Parlagfű *Ambrosia artemisiifolia*



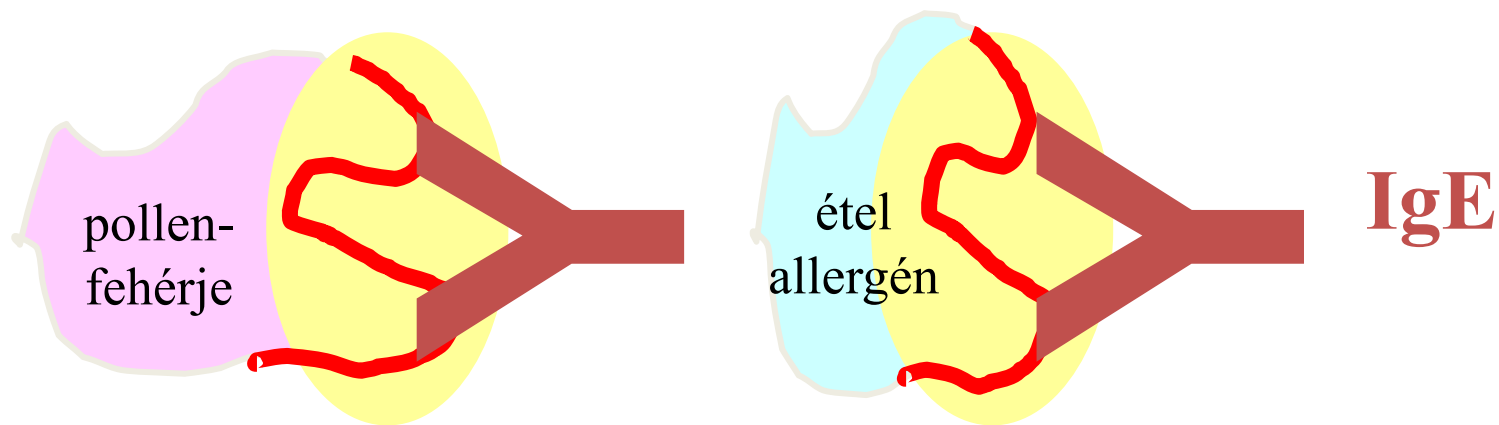
Parlagfűpollen

30-40 évig csíráképes



Parlagfű virágzat

Immunológiai kereszt-reakciók



hasznló molekuláris szerkezet
- az egyik ellen termelődött ellenanyag
felismeri a másikat is, és reakciót indít ellene

az allergia „kiterjedése”

Parlagfű: görögdinnye

Nyírfa pollen: alma, szilva, kivi stb.

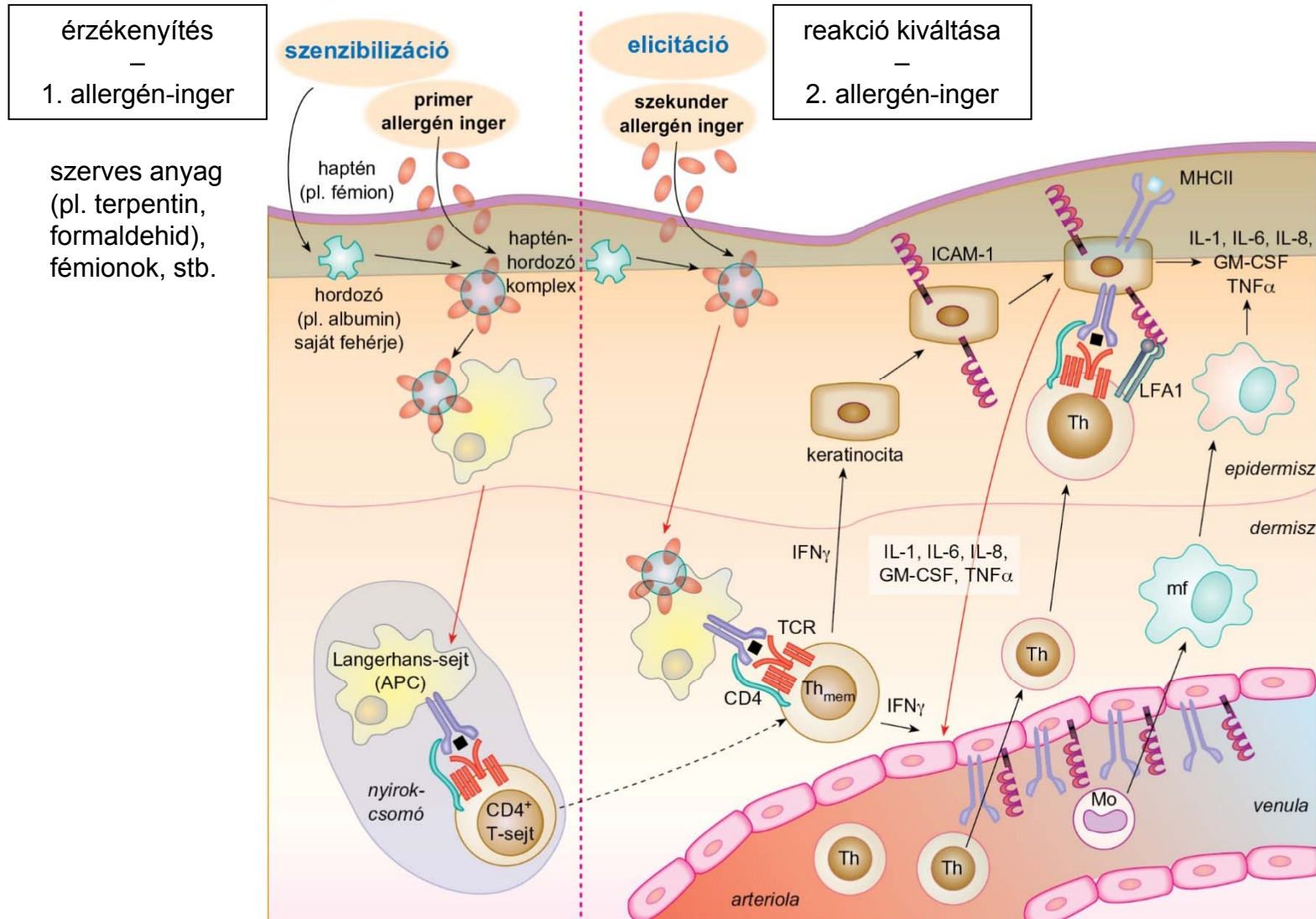
allergének:

főként IgE osztályú ellenanyagok képződését kiváltó antigének,
melyek azonnali típusú túlérzékenységi reakciót okoznak

kontakt allergének:

túlérzékenységi reakciót okoznak, melyet T_H1 sejtek közvetítenek,
IgE-től független

18.15. ábra A bőr túlérzékenységi reakciója – kontakt dermatitisz kialakulásának mechanizmusa



Asztma

ἄσθμα - *ásthma* („zihálás“)

- visszatérően légszomjjal járó krónikus betegség
- a légutak összeszűkülésével jár, ami a levegőáramlást nehezíti

- kb. 235 millióan szenvednek asztmától (WHO 2011)
- kb. 250 000 ember hal meg évente
- gyerekek körében a leggyakoribb krónikus betegség
- az asztma miatti halálozás >80%-a a fejlődő (szegény) országokban

Asztma

Fő kockázati tényezők:

- beltéri allergének (házipor-atka, háziállat korpa)
- kültéri allergének (virágpór, penészspóra)
- dohányfüst
- kémiai irritáló anyagok
- hideg levegő
- gyógyszerek (aszpirin, béta-blokkolók, stb.)
- pszichikai tényezők (harag, félelem)
- fizikai megterhelés

Allergia mint foglalkozási ártalom

allergén

latex

savanhidridek (pl. epoxigyanták)

platinasók

enzimek

egér, patkány, nyúl szőr stb.

hal, kagyló, rák

búzaliszt

szerves por

stb.

foglalkozás

egészségügyi dolgozók

műanyag- és festékipar

fényképészek

mosópor-gyártás

laboratóriumi dolgozók

halászat

malomipar, pékek

mezőgazdaság

Allergia mint foglalkozási ártalom



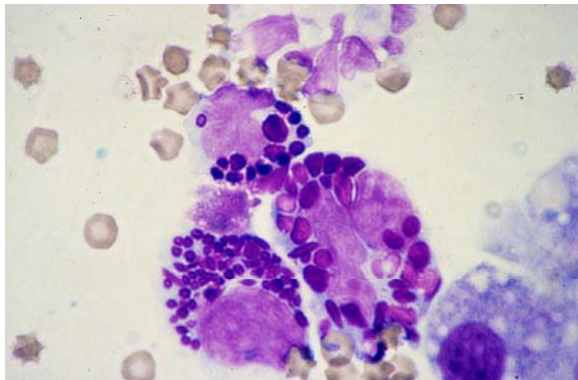
Collection of instrument-related allergic, irritant, and traumatic skin conditions that may occur in musicians

Instrument	Allergic noxae	Irritant/traumatic noxae
violin, viola	allergic contact dermatitis to colophony, nickel, propolis, chromium, exotic woods para-phenylenediamine	"fiddler's neck", Garrod's pads, finger dermatitis and callosities
cello, (contra) bass	allergic contact dermatitis to nickel, para-phenylenediamine colophony, propolis	"cellist's chest", "cellist's knee" "cello scrotum"(?), finger dermatitis and callosities
woodwind instruments (flute, clarinet saxophone etc.)	allergic contact dermatitis to nickel, exotic woods, cane reeds	"flautist's chin", "clarinetist's cheilitis" etc., lip callosities
brass instruments (trumpet, horn etc.)	allergic contact dermatitis to nickel, chromium	cheilitis, lip callosities, facial soft tissue changes (Satchmo's syndrome), lip atrophy and ischaemia
harmonica	allergic contact dermatitis to nickel, chromium	cheilitis
guitar, bass guitar sitar etc.	allergic contact dermatitis to nickel, chromium, para-phenylenediamine	"guitar nipple", finger dermatitis and callosities, paronychia
harp	allergic contact dermatitis to chromium	finger dermatitis and callosities, paronychia, onycholysis
piano, keyboards		finger dermatitis, paronychia, onycholysis
drums, percussion		callosities ("drummer's digit), finger dermatitis, skin trauma (blisters, ulceration etc.)

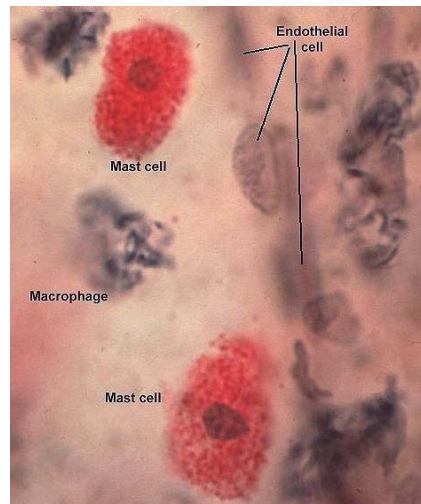
Gambichler et al.: Contact dermatitis and other skin conditions in instrumental musicians. BMC Dermatol. 2004; 4: 3.

Hízósejtek

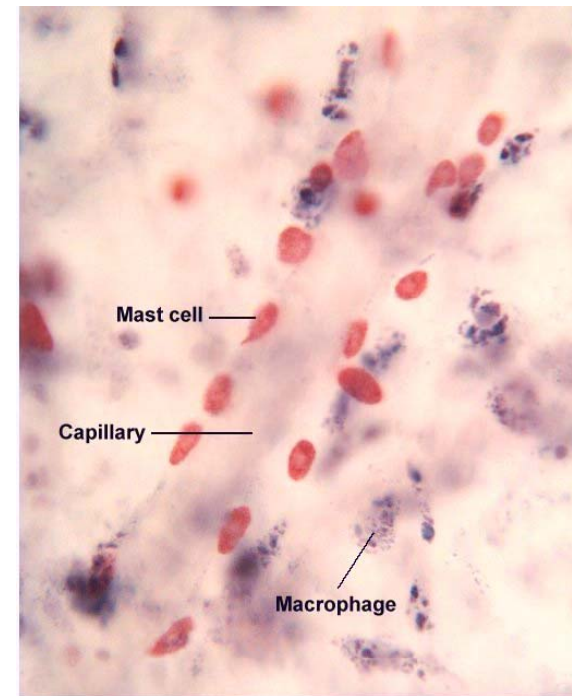
- legtöbb szövetben jelen vannak a vérerek közelében, különösen a „határ“-felszíneken, pl. a *bőrben*, a *tüdő*, az *emésztőszervek*, a *száj*, az *orr* nyálkahártyájában



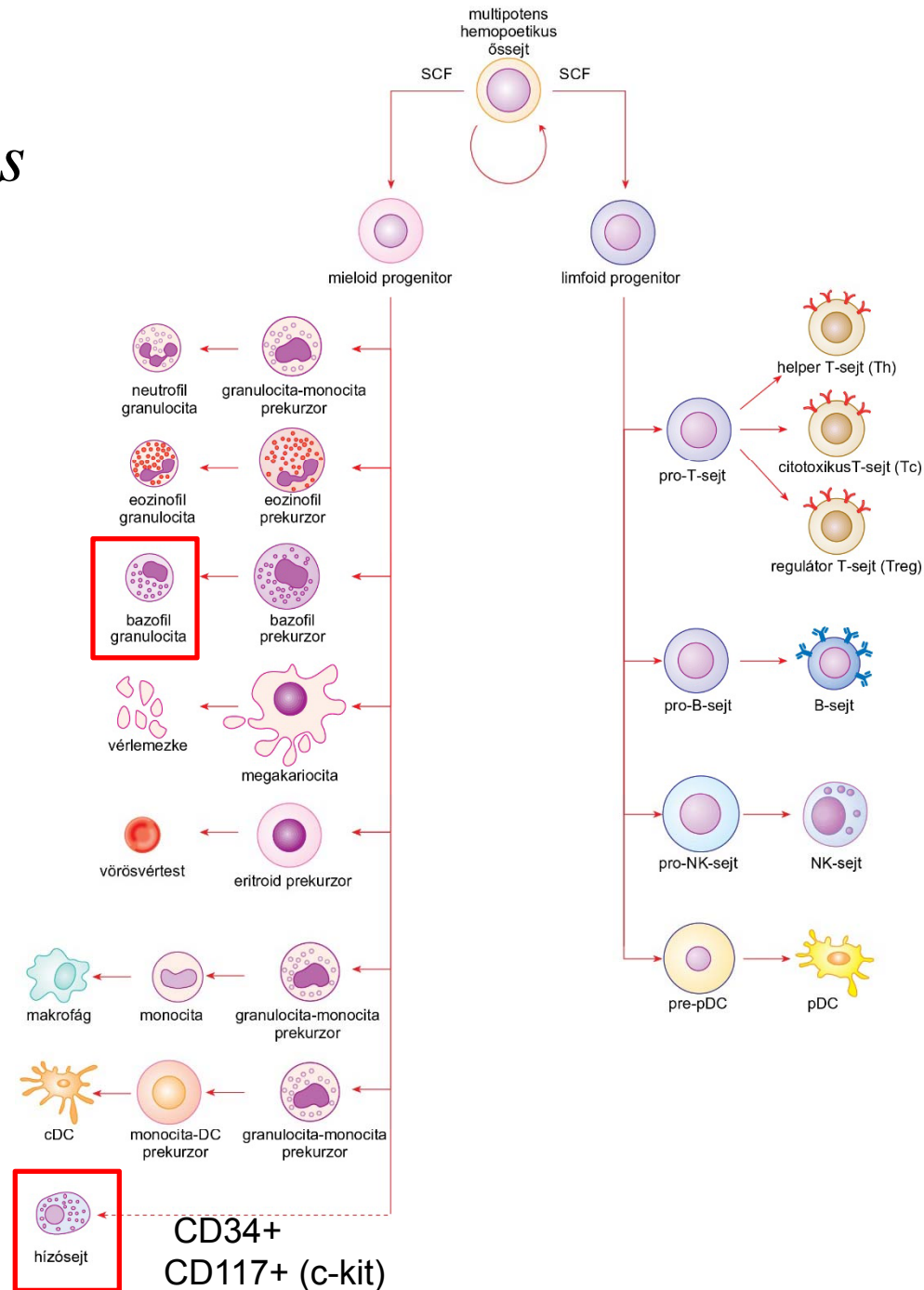
toluidinkék festés



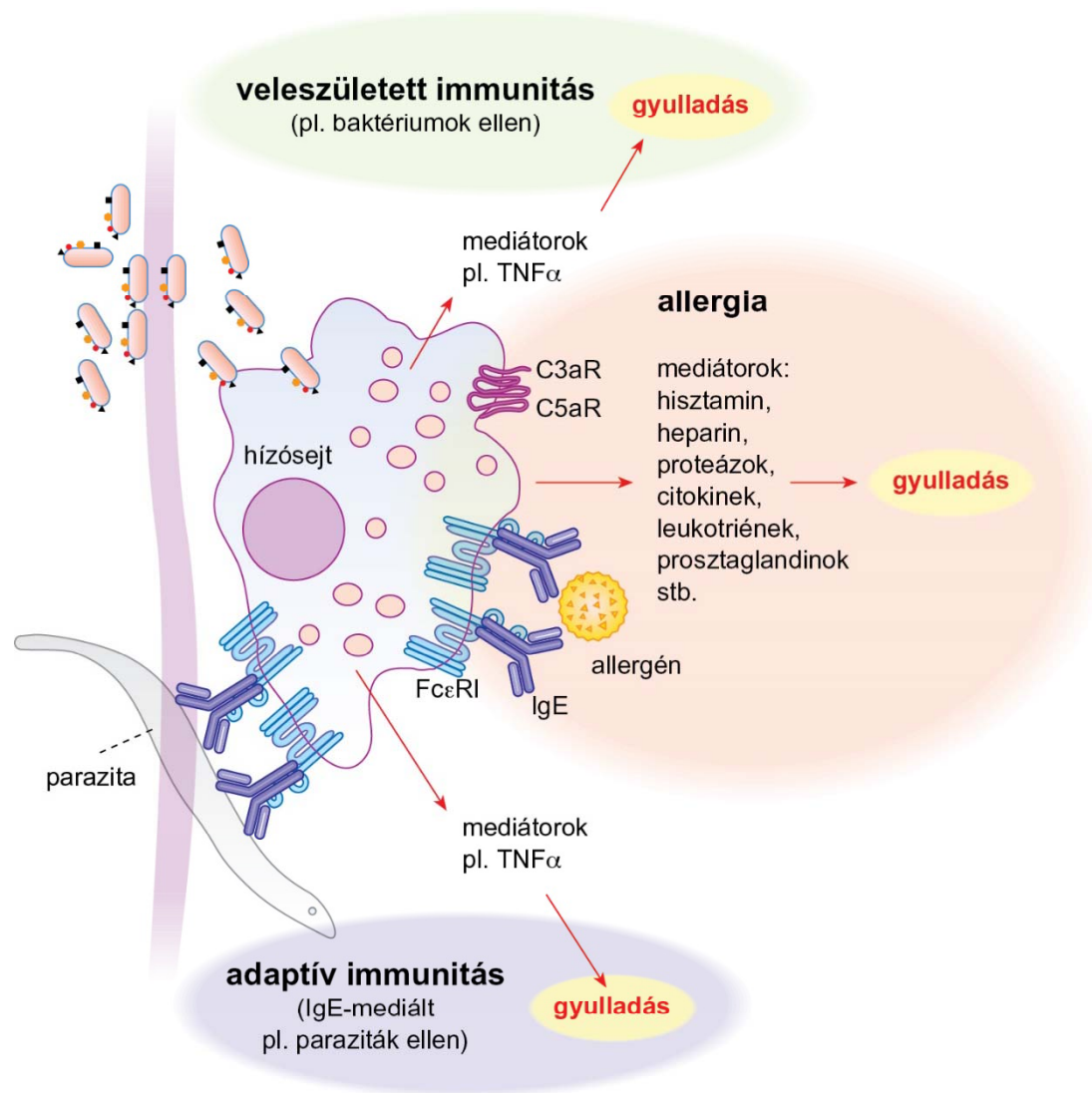
szafranin festés



3.3. ábra Hemopoézis



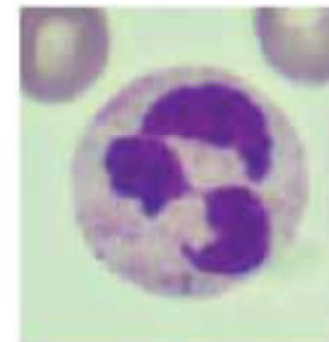
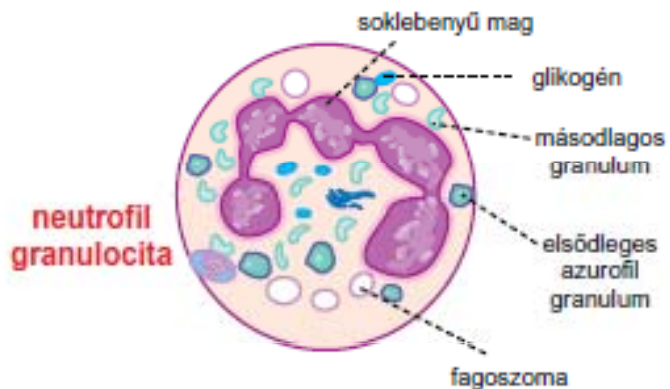
3.18. ábra Hízósejtek szerepe immunfolyamatokban



3.15. ábra Granulociták populációi és funkciói

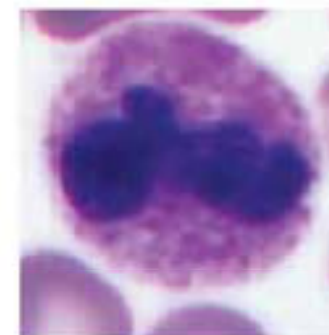
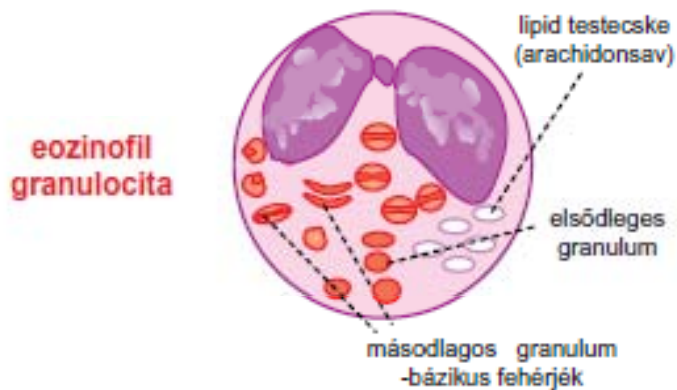
Neutrofil granulocita

- fagocitózis
- patogének pusztítása enzimekkel, oxidatív úton stb.



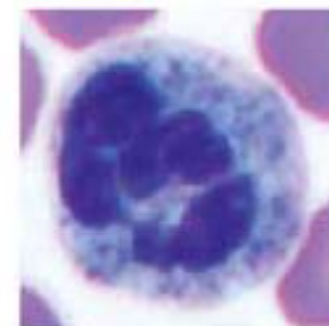
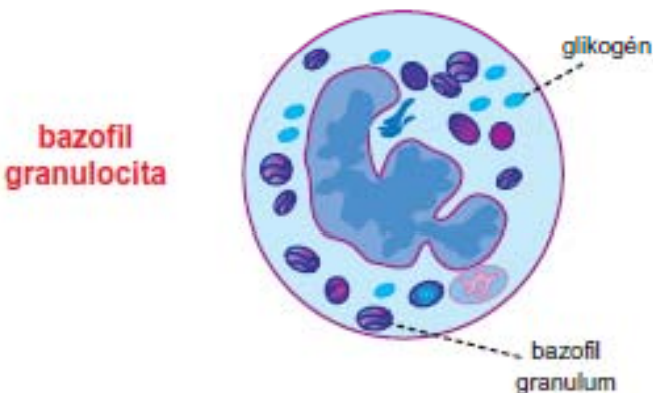
Eozinofil granulocita

- paraziták elleni védelem



Bazofil granulocita

- allergiás reakciók
- nem fagocitál

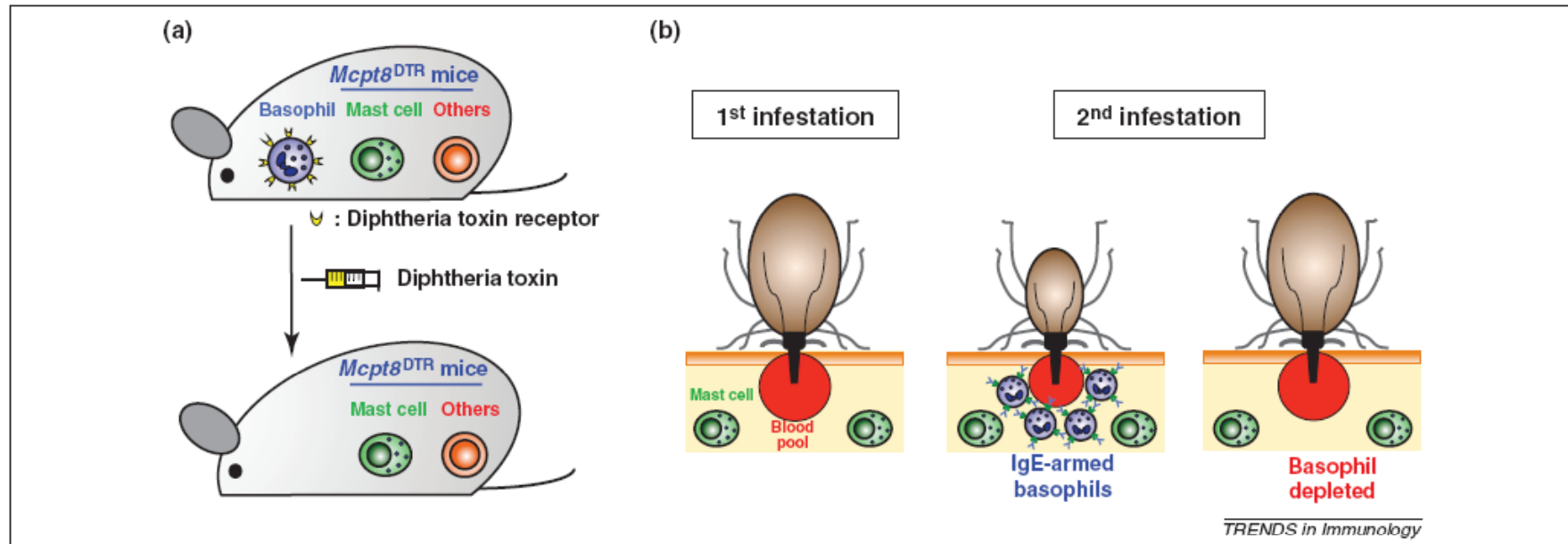


vérben

Bazofil granulociták

Bazofilek nagy mennyiségű IL-4-et, IL-13-at, és hisztamint termelnek - szerep allergiás folyamatokban.

Ekto- és endoparaziták elleni védelem:

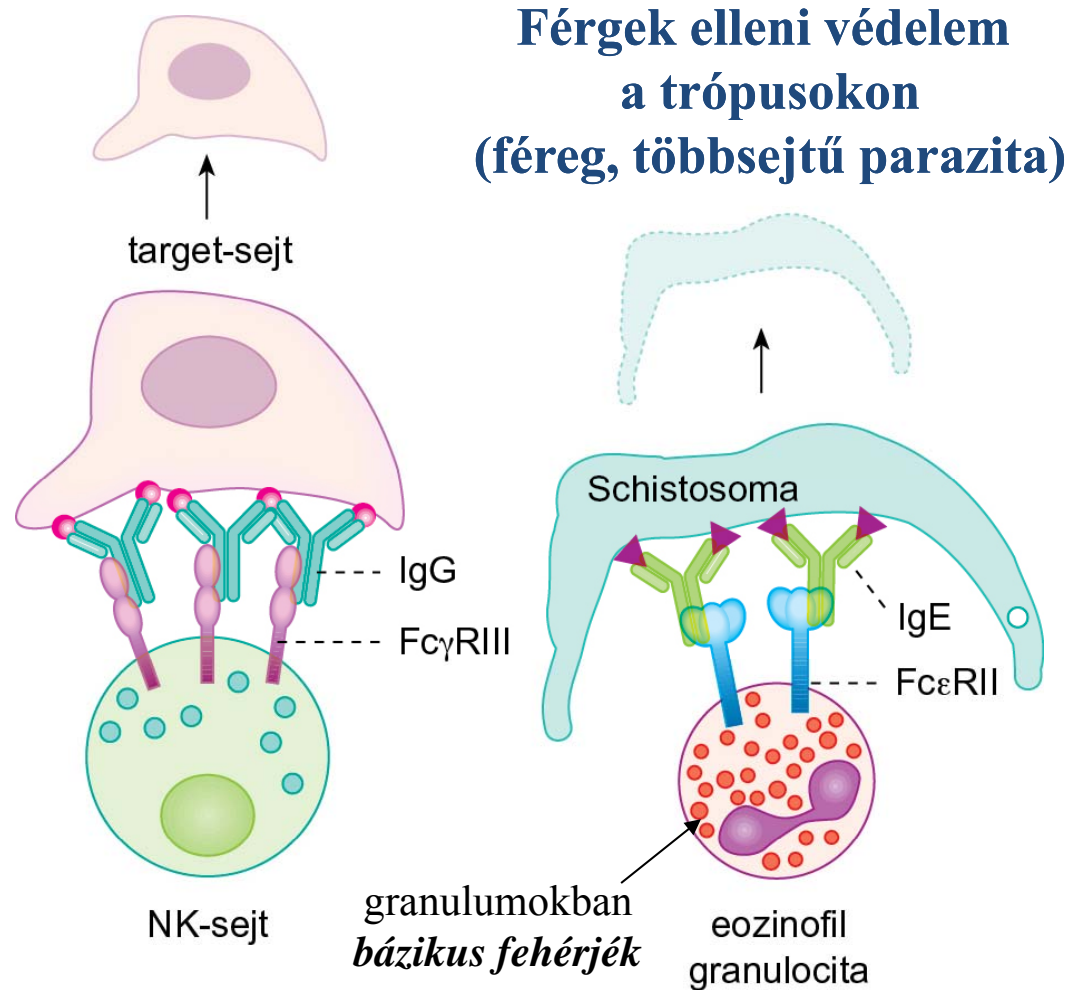


Eozinofil granulociták

- citotoxikus anyagok kibocsátásával nagyobb patogének pusztítása
- immunregulátor citokinek termelése révén a veleszületett és adaptív immunválasz befolyásolása (IL-4, IL-8, IL-10, IL-13)
- szöveti repair, remodelling

Betegség	Fenotípus	Molekuláris mechanizmus
Polyposis nasi	eozinofília	Fokozott IL-5-mediált túlélés
Hipereozinofíliás szindróma	eozinofília	IL-3 és IL-5 túltermelés, fokozott eozinofil túlélés
Asztma, atópiás dermatitisz	eozinofília	Fokozott IL-5 termelés (Th2), fokozott eozinofil túlélés

4.24. ábra IgG- és IgE-közvetített ADCC



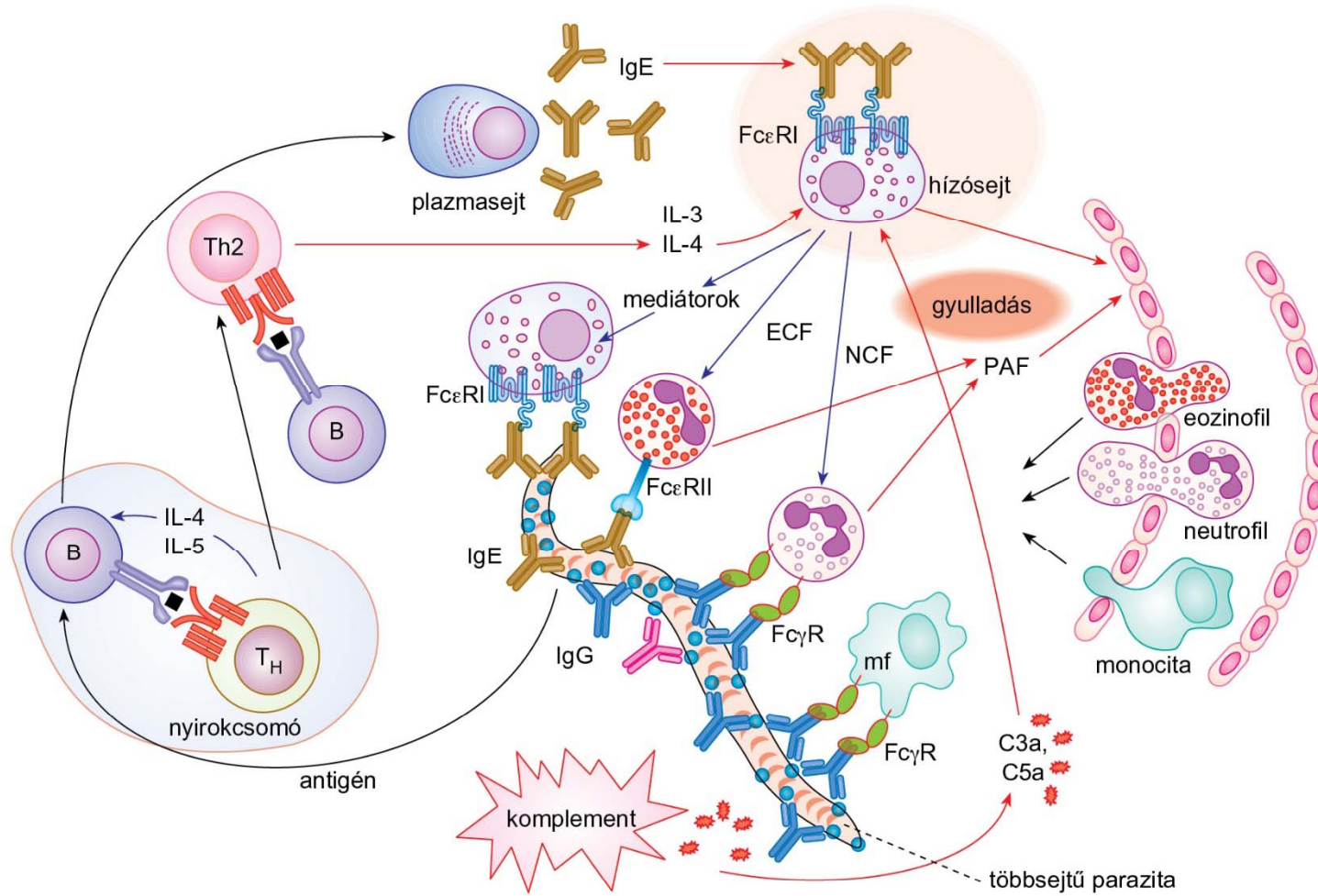
Az aktivált sejtek granulumaiból felszabaduló anyagok képesek elpusztítani azokat a patogéneket, amelyekkel szemben a fagocitózis nem hatékony.

Például:

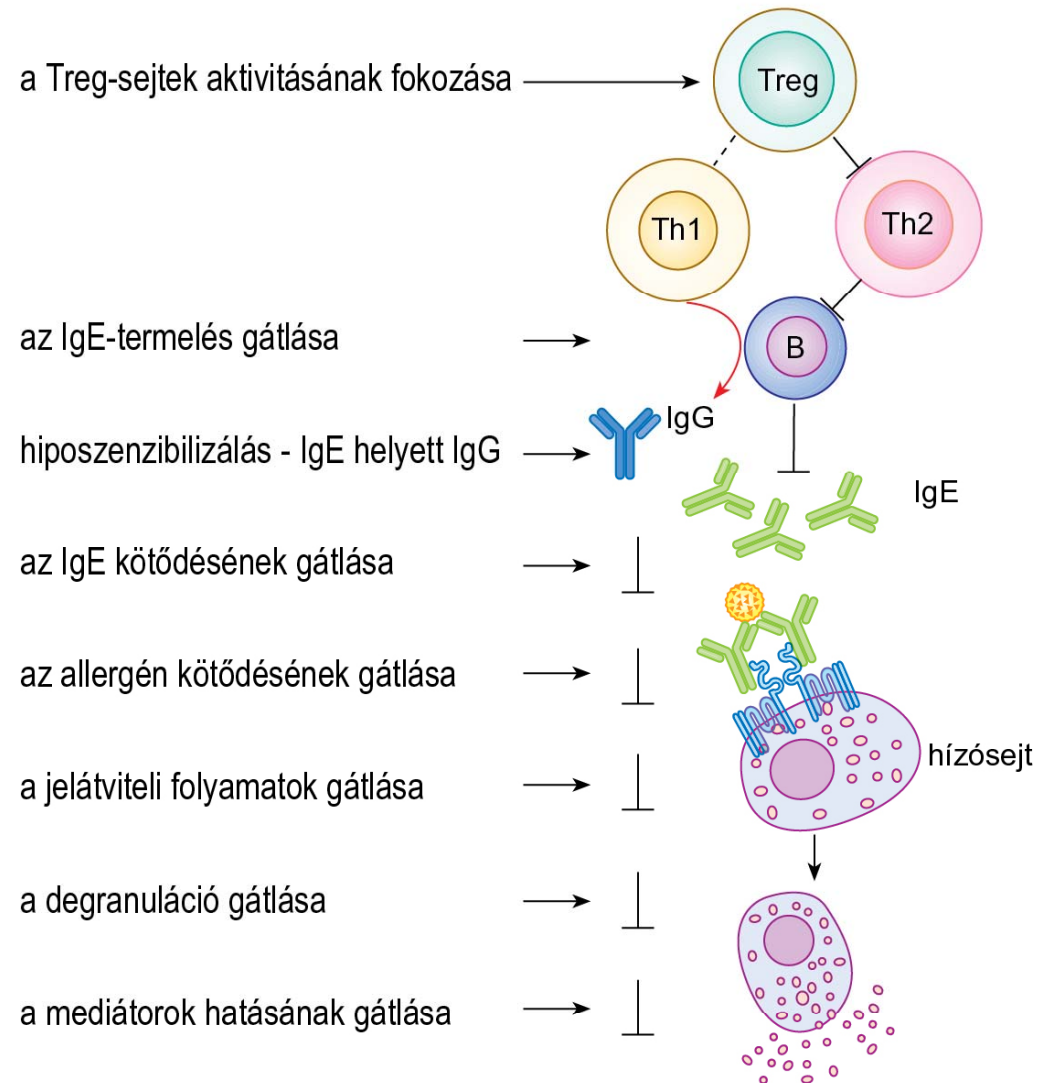
- fő bázikus fehérje (*Major Basic Protein – MBP*), ami toxikus hatású a legtöbb féregre
- eozinofil kationos fehérje (*Eosinophil Cationic Protein – ECP*)
- eozinofil eredetű neurotoxin (*Eosinophil Derived Neurotoxin – EDN*)

ADCC: ellenanyagfüggő sejtes citotoxicitás

17.19. ábra Többsejtű paraziták (pl. Schistosoma) ellen kialakuló immunreakciók

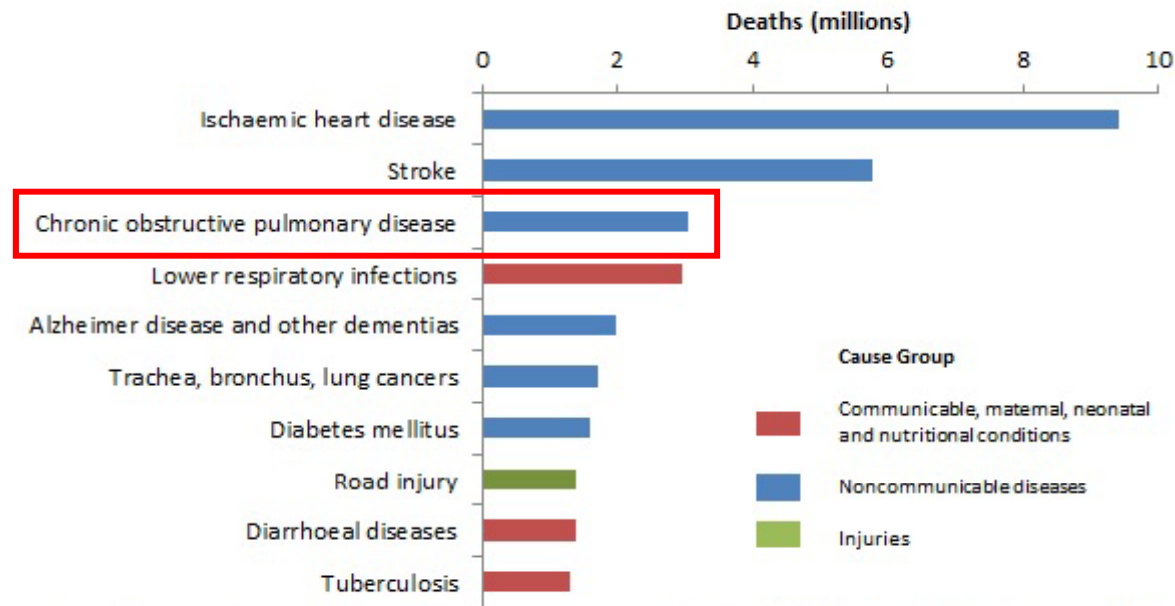


18.7. ábra Az allergiás reakció gátlásának lehetséges beavatkozási pontjai



Halálozások okai – WHO 2016

Top 10 global causes of deaths, 2016



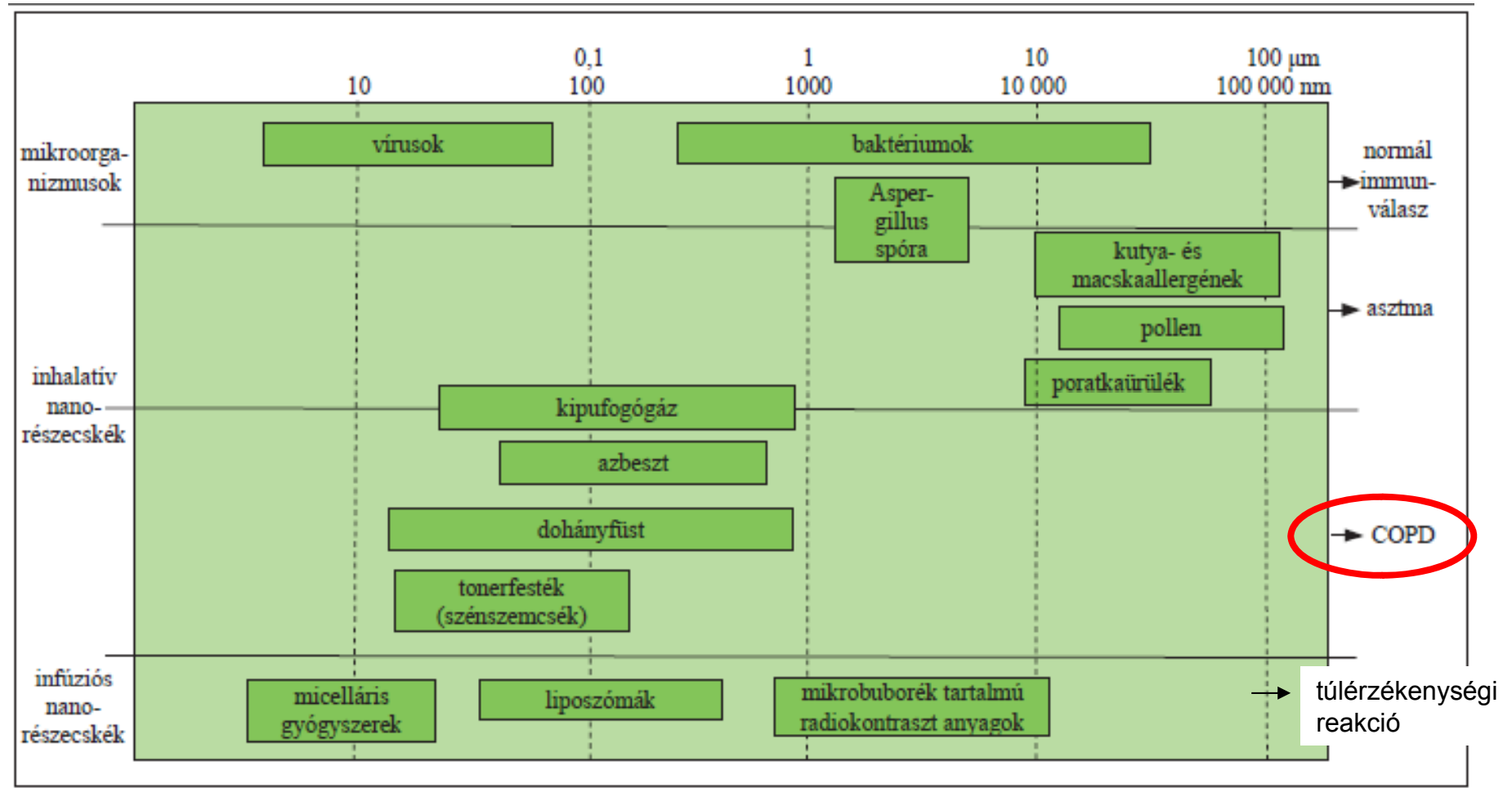
Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

kb. 65 millió beteg világszerte (kb. 3 millió haláleset évente), Mo-on kb. 500000

(www.who.int)

Részecskék mérete - immunreakciók



© Weiszár Zsóka

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

- Krónikus hörghurut (a nagyobb légutakban) -légutak szűkülete, váladékképződés
- Tüdőtágulat (a léghólyagok pusztulása gyulladás miatt az alsó légutakban)
- visszafordíthatatlan

Főbb tünetei:

- krónikus köhögés
- légszomj
- nehézlégzés, sípoló légzés
- fáradékonyság

A légutak *krónikus gyulladásos* folyamatában *CD8+ T-sejtek, neutrofil granulociták, makrofágok* szerepe.

Oxidatív stressz szerepe (dohányfüst miatt, illetve neutrofilekből származó).

Kockázati tényezők:

- dohányzás, foglalkozási ártalom (füst, por), légszennyezés (szmog)
- genetika: alfa-1 antitripszin - fehérjebontó enzimeket gátol; ha nem megfelelően működik, ezek az enzimek a szöveteket károsítva tüdőtágulatot okozhatnak
- légúti fertőzések
- C-vitamin hiány

Autoimmunitás

Az immunrendszer önszabályozó funkciója:

- antigén eltávolítása
- specifikus immunválasz gátlása
- immunválasz mértékének, milyenségének szabályozása

Antigén (tolerogén) hatására kialakuló aktív folyamat eredménye

Szabályozás hiánya: autoimmun betegségek kialakulása

Autoimmunitás és tolerancia

- **autoimmun betegség:**
 - immunválasz a látszólag egészséges saját struktúra ellen
 - tolerancia megszűnése, szabályozási folyamatok zavara
- **tolerancia: szabályozott válaszképtelenség olyan antigénekre, melyekre a válaszadási lehetőség adott**
 - lehet klóndeléció (T-sejtek)
 - inaktiváció (anergia) (B-sejtek)
 - szupresszió eredménye

Egészségesekben is kimutathatók autoreaktív T-sejtek és B-sejtek!

Autoimmun betegségek általános jellemzői

- szerv-specifikus
- szisztémás

T- és B-sejtek vesznek részt a kialakításában

Kiváltó okok:

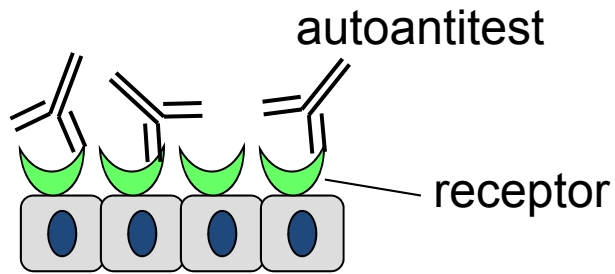
- genetikai tényezők (pl. MHC, Fc- és komplementreceptorok)
- hormonális hatások
- környezeti hatások: kórokozók, stressz, pszichoszomatikus tényezők
- immunszabályozás zavara

Jellegzetességek:

- többtényezős
- lassú kialakulás
- változó lefolyású - szabályozás időszakosan működik
- sejtekkel vagy szérummal (ellenanyaggal) átvihető

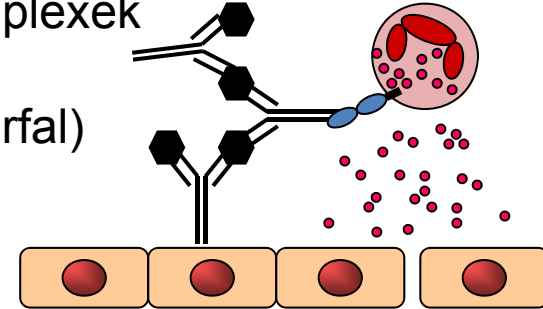
18.1. táblázat. A túlérzékenységi reakciók csoportosítása Gell és Coombs szerint

Elnevezés	A reakció kezdete	Mechanizmusa	Megnyilvánulási formái
Azonnali típusú reakciók – Ig- és immunkomplex által követített			
I. Azonnali típusú túlérzékenység	Néhány percen belül	Az antigén (allergén) reagál az IgE-vel szenzibilizált hízósejtekkel és bazofil granulocitákkal; Az FcεRI-ok kereszt kötése aktiválja a sejteket, amelyekből különböző mediátor anyagok szabadulnak föl	Lokalizált anafilaxia: szénanátha, asztma, csalánkiütés, ekcéma, étel-allergia; szisztémás anafilaxia
II. Sejtfelszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció	4–8 órán belül	A sejtfelszíni antigénekkal reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	transzfúziós reakció, főtális eritroblasztózis, autoimmun hemolitikus anémia Graves-betegség, Myasthenia gravis
III. Immunkomplex-közvetített reakció	2–8 órán belül	A szövetekben lerakódó antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	Generalizált reakciók: szérumbetegség, reumatoid arthritisz, egyes glomerulonephritiszek, SLE; lokalizált: Arthus-reakció
Késői típusú reakció – T-sejt által közvetített			
IV. Sejtközvetített reakció	1–3 napon belül	– A szenzibilizált Th1-sejtekből felszabaduló citokinek aktiválják a makrofágokat; – CTL-ek a sejtekhez társult antigéneket felismerve okoznak szövetkárosodást	Tuberkulin típusú reakció granuloma kialakulása, krónikus asztma, krónikus allergiás rhinitisz, kontakt dermatitisz, virális hepatitisz, cöliákia

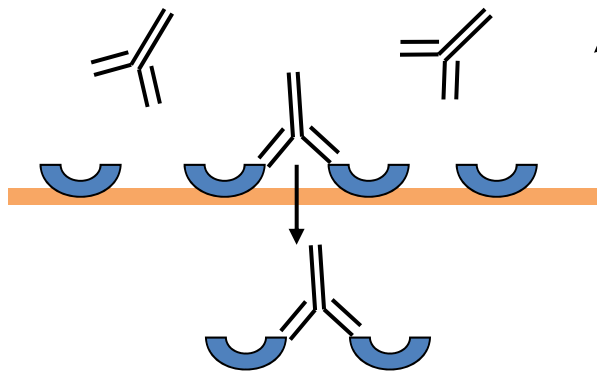
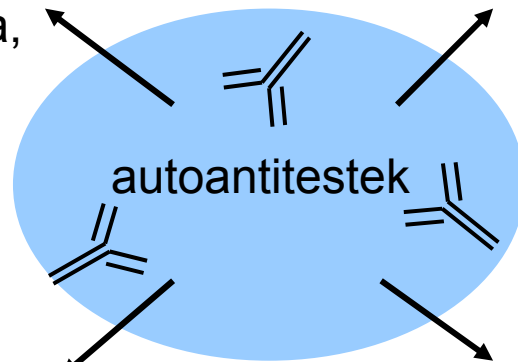


receptorhoz kötődő ellenanyag a sejtek aktivációját befolyásolhatja, pl. *pajzsmirigyhormon-túltermelést okozhat*

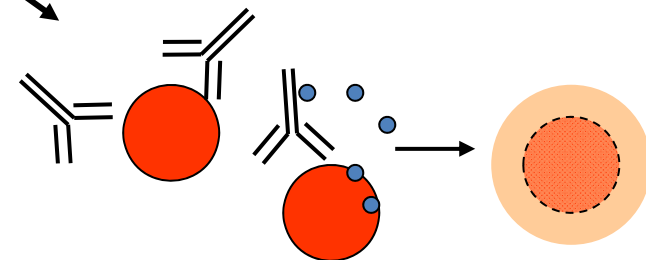
immunkomplexek lerakódása (pl. vese, érfal)



gyulladás (pl. *SLE – szisztémás lupus erythematosus*)



receptor internalizációját okozó autoantitest pl. *myasthenia gravis*: acetilkolin-receptort kötő autoantitest



autoimmun hemolitikus anémia – vörösvérsejtek lízise az autoantitestek által aktivált komplementrendszer miatt

Rheumatoid arthritis (RA, sokízületi gyulladás)

korai - előrehaladott - késői RA



<http://nihseniorhealth.gov/arthritis/toc.htm>

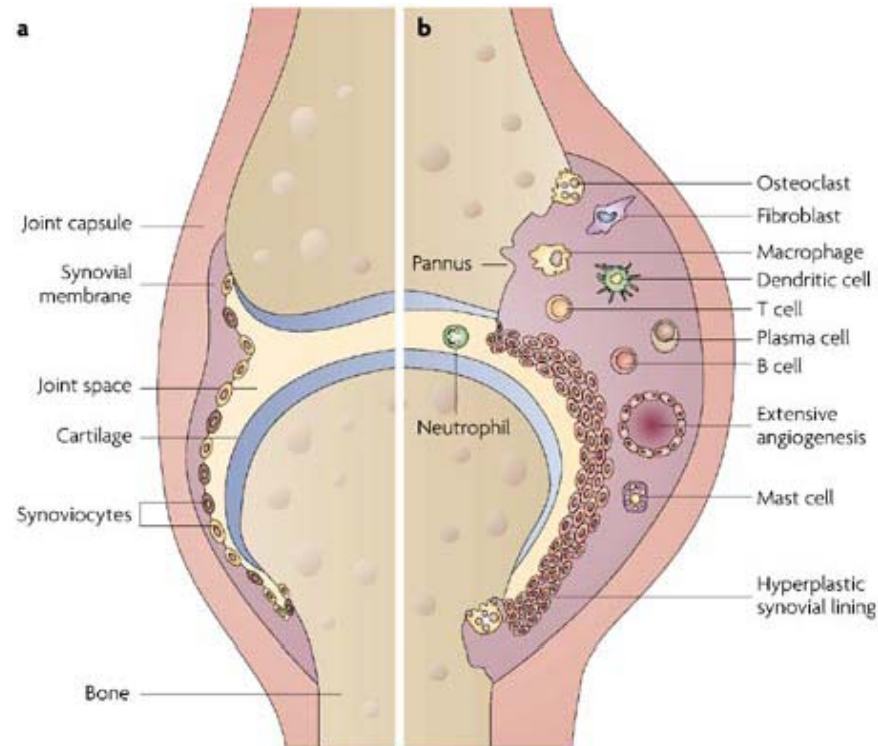
- genetika (MHC-II allél: HLA-DR4)
- dohányzás (3x kockázatnövekedés)
- vírusfertőzés: EBV, HHV6
- D-vitamin hiány

Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) - ellenanyagok citrullinált fehérjék ellen

- egyes fehérjékben (pl. vimentin) az arginin aminosav átalakulása citrullinná -> autoimmun válasz a megváltozott fehérje ellen
- korreláció a betegség lefolyásával, súlyosságával
- évekkel a betegség klinikai megjelenése előtt már jelen vannak

egészséges ízület

reumás ízület



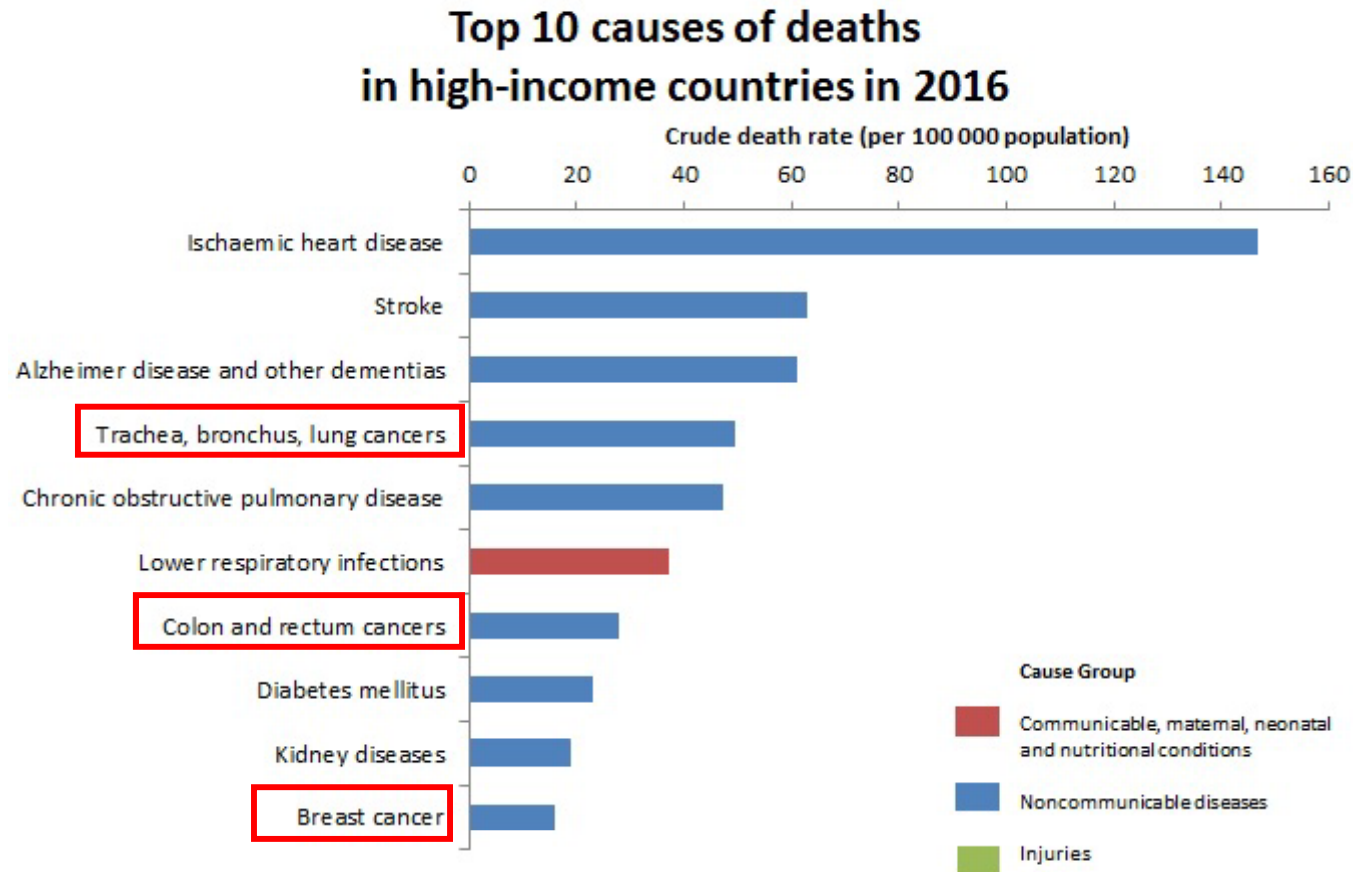
Nature Reviews | Drug Discovery

Strand *et al.* *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 75–92 (January 2007) | doi:10.1038/nrd2196

***Sok komplex betegség, ahol genetikai,
immunológiai, környezeti, stb.
tényezők befolyásolják a
betegség kialakulását és/vagy lefolyását...***

Tumorimmunológia

Halálozások okai – WHO 2016



ún. fejlődő országok

fejlett országok

(www.who.int)

Néhány tény a rákról

- > 100-féle rák ismert
- 2008-ban 7,6 millióan haltak meg rákban (13%-a az összes halálozásnak)
- a rák okozta halálozások zöme (~70%) a fejlődő országokban volt
- a dohányzás okozza az összes rák miatti halálozás 22%-át
- férfiaknál leggyakoribbak: tüdő, gyomor, máj, bél, nyelvcső
- nőknél: mell, tüdő, gyomor, bél, méhnyak
- a rákos megbetegedések ötödét krónikus fertőzés okozza
 - pl. human papillomavirus (HPV) méhnyakrákot okoz (2008 – Nobel-díj: H. zur Hausen)
 - hepatitis B vírus (HBV) májrákot okoz

fő rizikótényezők:

- életmód – egészségtelen táplálkozás, fizikai inaktivitás, dohányzás, alkoholfogyasztás
- fertőzések – HBV, hepatitis C vírus (HCV), HPV
- levegőszennyezés (városi, lakáson belüli)
- öregedés

Rákkeltő tényezők

genetikai tényezők

környezeti tényezők, pl.:

- fizikai rákkeltők (karcinogének), pl. ultraibolya és ionizáló sugárzás
- kémiai rákkeltők, pl. azbeszt, dohányfüst, aflatoxin (élelmiszerben), arzén (ivóvízben)
- biológiai rákkeltők, pl. egyes vírus-, baktérium- v. parazita-fertőzések

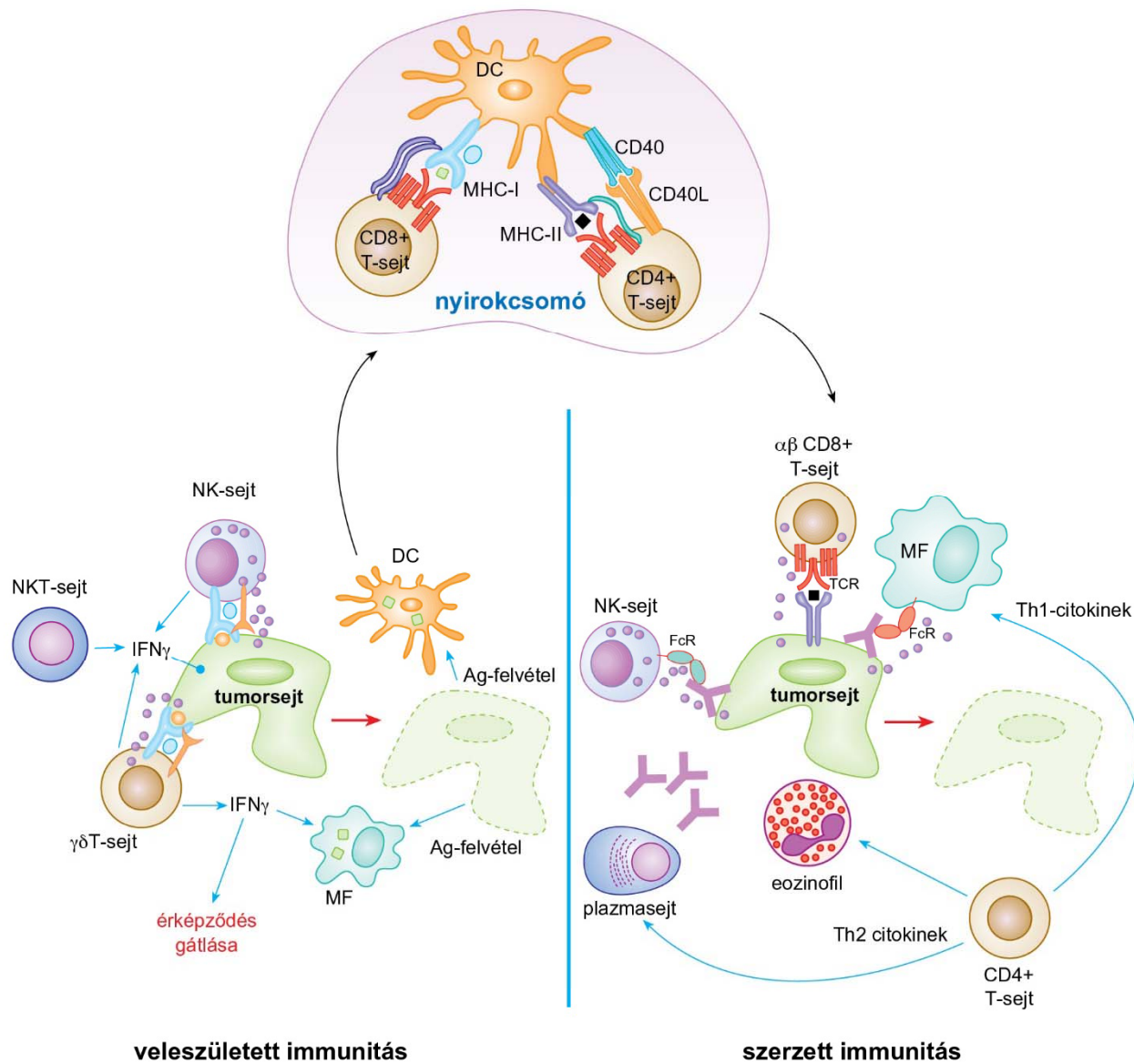
Immunrendszer szerepe daganatok ellen

A veleszületett és adaptív immunrendszer is hatékony

- komplement, dendritikus sejtek (DC), makrofágok, természetes ölősejtek (NK-sejtek)
- DC-k a nyirokcsomóba vándorolva bemutatják a tumorantigéneket
 - > T- és B-sejtek aktivációja: tumor-specifikus T-sejtek és ellenanyagok megjelenése

A tumor-antigén vagy csak a daganatos sejteken jelenik meg (pl. onkogén vírus esetén), vagy az adott antigén a normálistól eltérően nagyobb mennyiségben, más sejten vagy máskor jelenik meg (pl. embrionális antigén felnőttkorban).

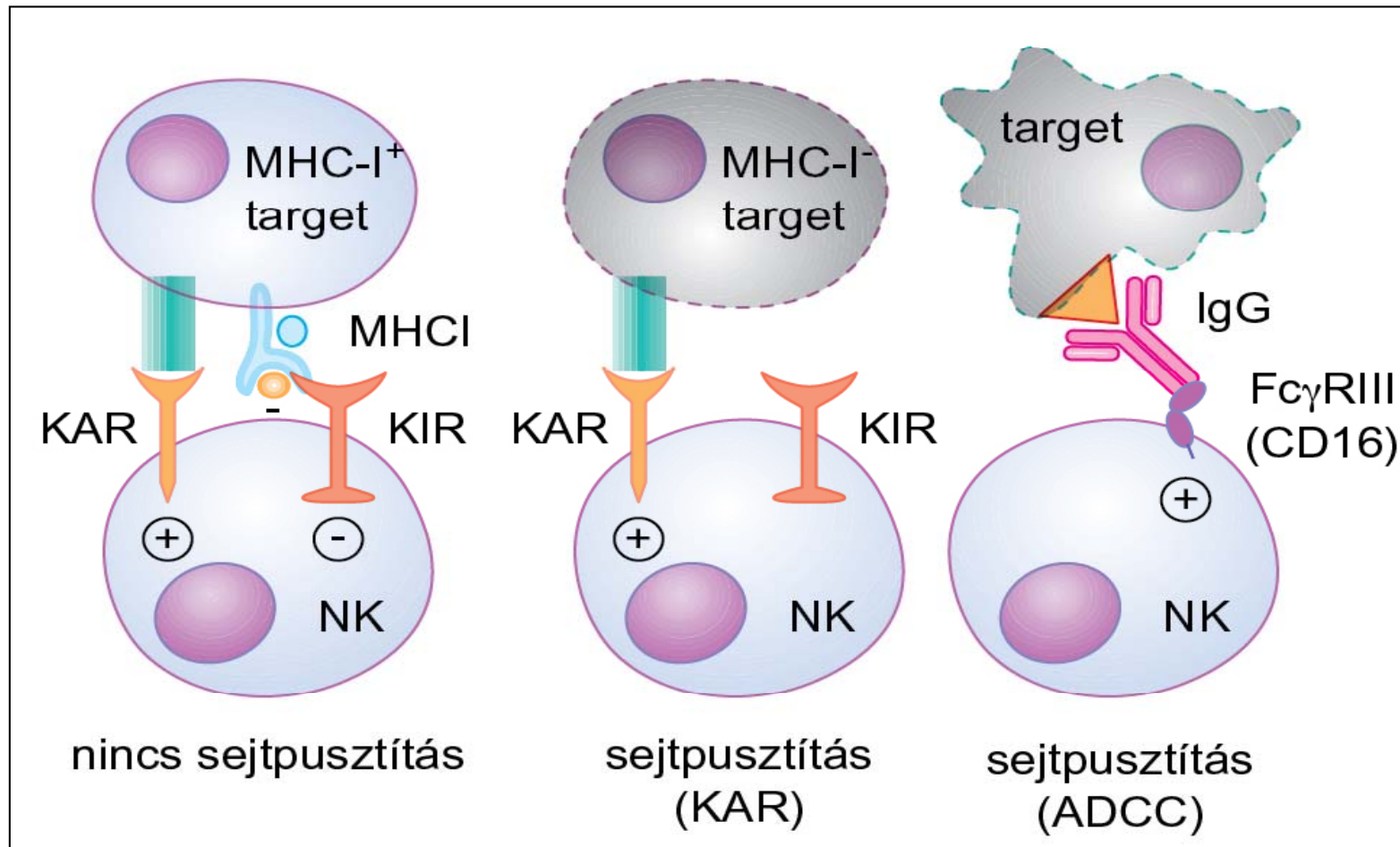
22.2. ábra Daganatsejtek felismerésének és elpusztításának elvi lehetőségei



A természetes ölősejtek (NK-sejtek) effektor funkciói

Normál sejt

Vírussal fertőzött
v. tumorsejt



KAR: ölősejtet aktiváló receptor
KIR: ölősejtet gátló receptor

ADCC: antitest-függő sejt citotoxicitás

Az immunválasz elkerülése

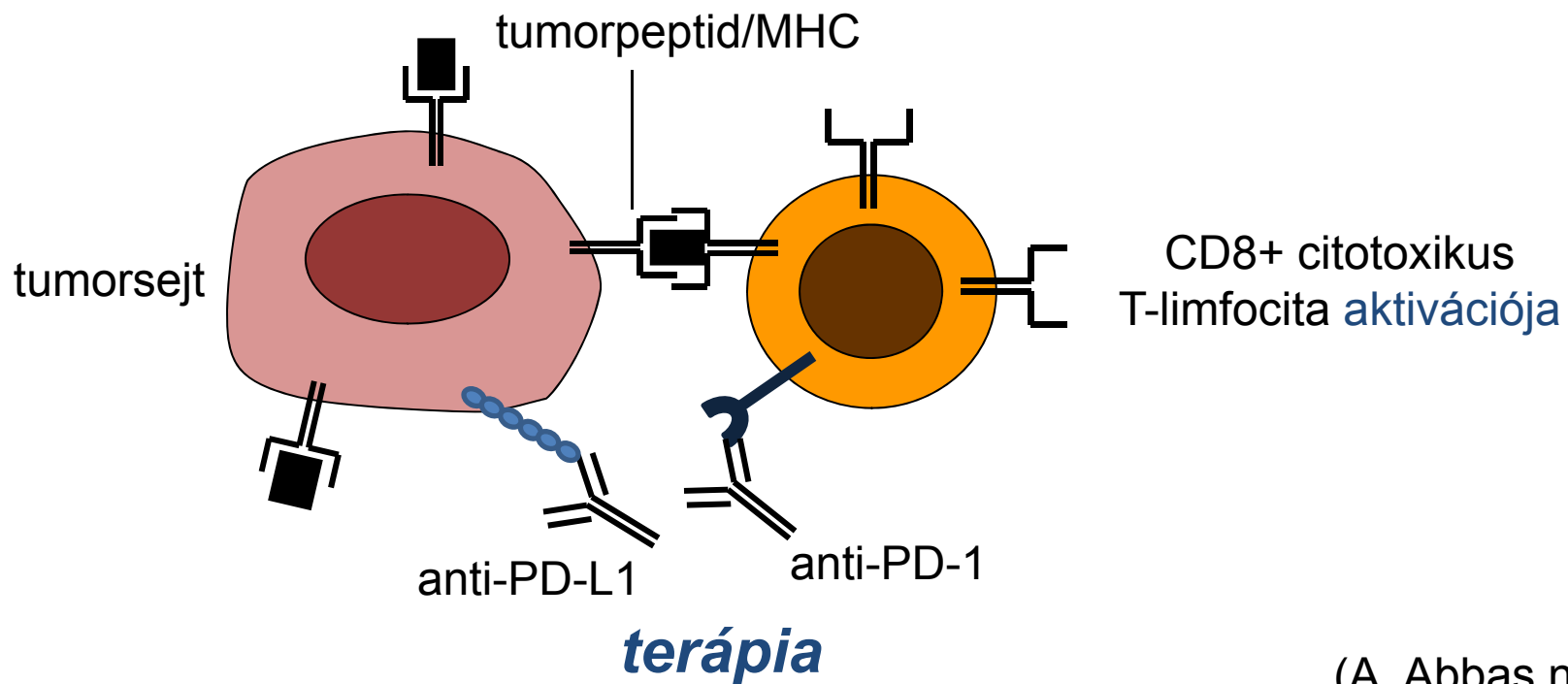
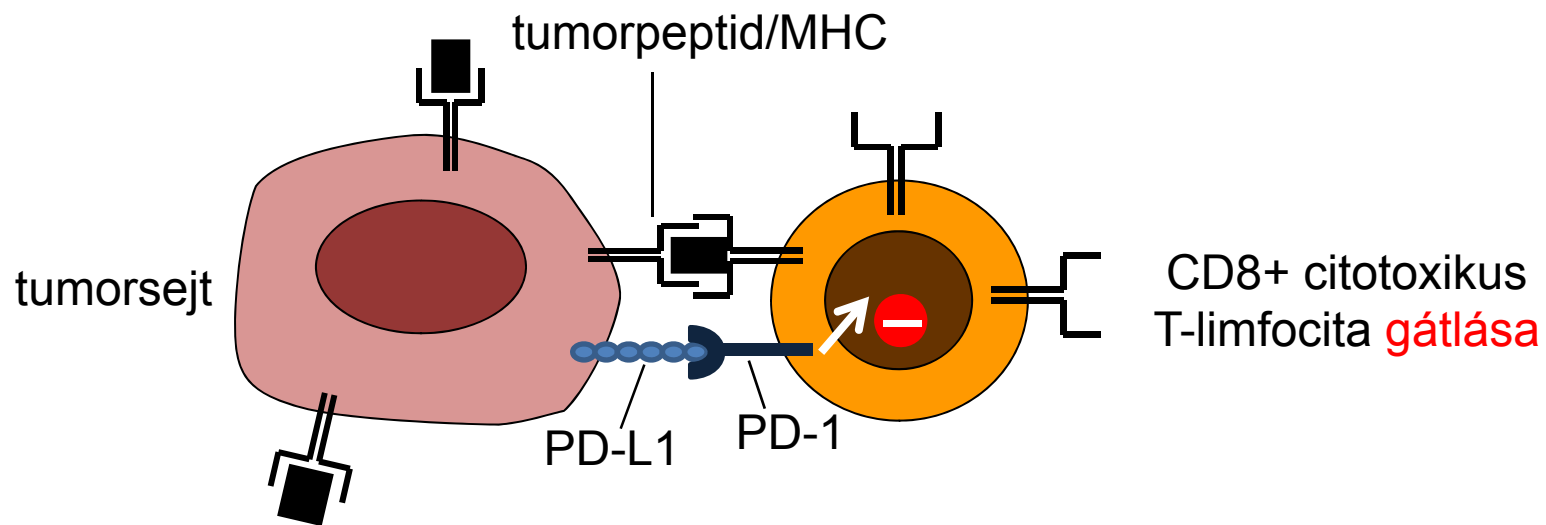
A daganatos sejt mint megváltozott saját sejt, **kevésbé immunogén** (pl. kostimulátor molekulák hiánya, MHC-molekulák expressziójának csökkenése).

Továbbá:

- komplementgátló fehérjék fokozott termelése
- enzimek termelése (immunfaktorok inaktiválása, szöveti invázió)
- immungátló hatás, pl. citokinek termelése révén, gátló molekulák kifejezése révén

gyulladás segítheti a daganat növekedését

pl. makrofágok által termelt növekedési- és érképző faktorok, enzimek



(A. Abbas nyomán)