

# Immunbiológia

*1-2. előadás*

## **BEVEZETÉS**

**Történelmi áttekintés, a gyakorlati és elméleti immunológia kialakulásának főbb állomásai.**

**Az immunrendszer felépítése: szervek, szövetek, sejtek.**

*Engelmann Péter*

# 'Immunológia alapjai 2011'

- **Előadások / saját jegyzet**
- **[www.immbio.hu](http://www.immbio.hu)**
- **Tankönyv:**
  - 1. Erdei Anna – Gergely János: Immunbiológia***
  - 2. Falus András és mtsai: Az immunológia alapjai***
- **2 félévközi ZH**
- **Írásbeli vizsga**

# Alapfogalmak

- **Immunis,- e** (*Julius Caesar*) = mentesül (pl. adó, törvény alól)
- **IMMUNIS:** azon személyek, akik nem betegszenek meg adott fertőzésektől;
- **IMMUNITÁS:** **specifikus védettség a betegségektől;**
- **IMMUNOLÓGIA:** az elméleti biológia azon ága, amely azon mechanizmusokat és strukturális összetevőket vizsgálja, melyek a saját-nem saját felismerést és a szervezet idegen behatolóktól (mikroorganizmusok) történő védekezéséért felelősek.

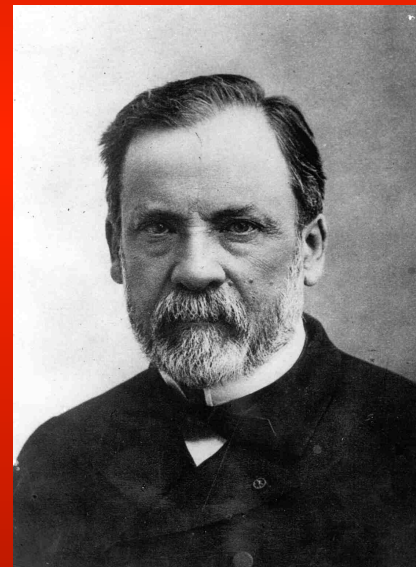
# Történet

- Athén (B.C. 5. század Thukidites), ősi kínai iratok a himlő elleni immunválaszról
- Fertőzések, járványok, vakcináció



Edward Jenner

(1749 – 1823)



Louis Pasteur

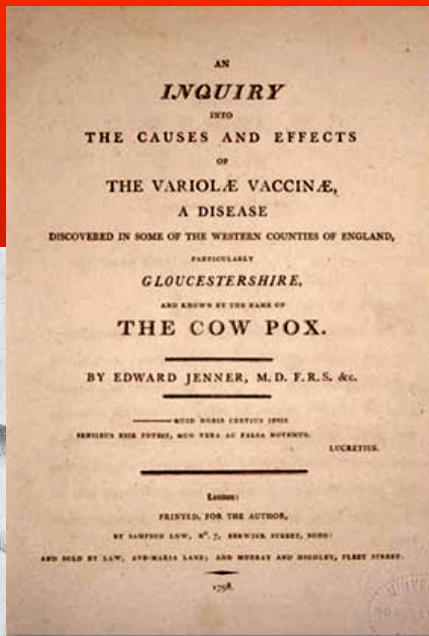
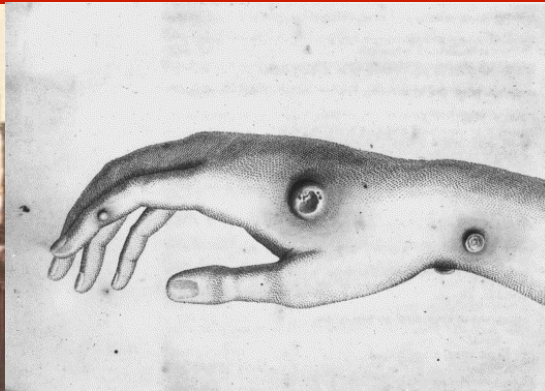
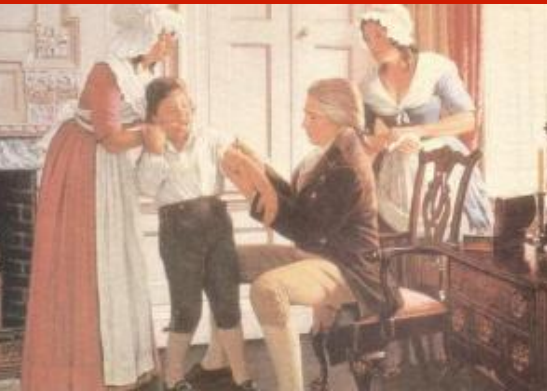
(1822-1895)

# Edward Jenner (1749 - 1823)

- Orvos, Berkeley, Gloucestershire, Anglia.
- 1796. Kísérlet a 8 éves James Phipps-en.
- 1798. Publikáció. Vacca (latinul tehén)



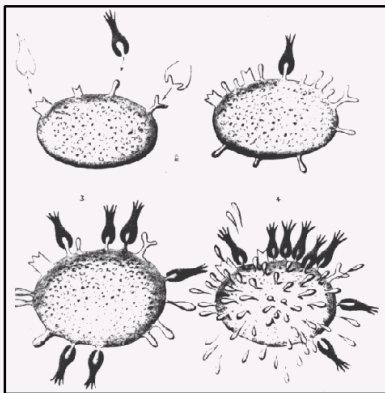
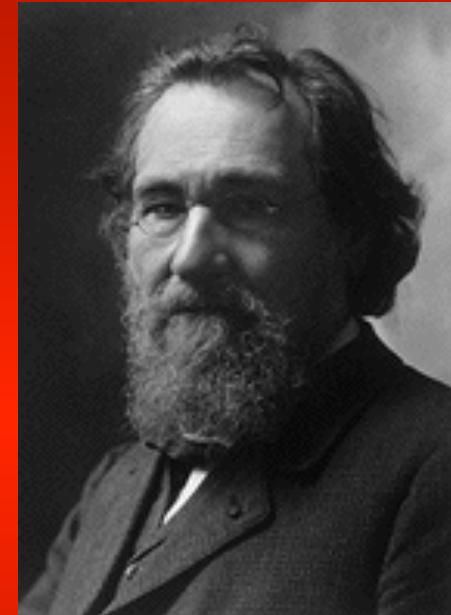
vakcináció



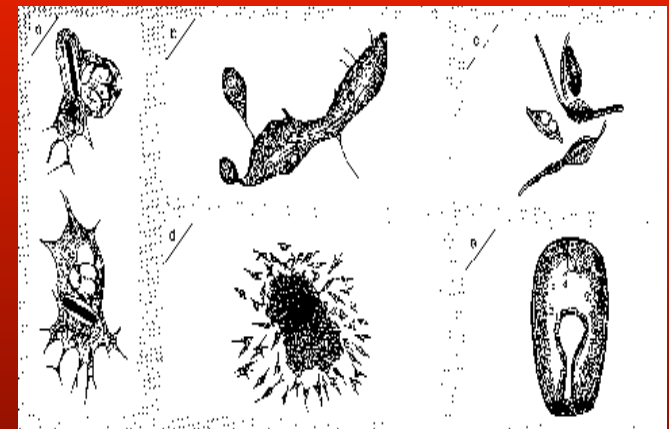
# Történet

- 1798 Edward Jenner: tehénhimlő vakcináció
- 1880 Louis Pasteur: attenuált vakcinák
- 1883 Elie Mecsnyikov: fagocitózis, sejtes védekezés, 1908 Nobel-díj
- 1890 Emil Behring: antitoxin, szeroterápia, 1901 Nobel-díj
- 1894 Jules Bordet: complement, bakteriolysis, 1919 Nobel-díj
- 1900 Paul Ehrlich: oldal-lánc teória, 1908 Nobel-díj
- 1900 Karl Landsteiner: A, B, O vércsoportok, 1930 Nobel-díj
- 1902 Charles Richet & Paul Portier: anaphylaxis, 1913 Nobel-díj
- 1905 Clemens von Pirquet & Schick Béla: serum betegség
- 1921 Carl Prausnitz & Heinz Küstner: bőrreakciók
- 1921 Albert Calmette & Camille Guerin: BCG vakcináció
- 1923 Gaston Ramon: diphtheria anatoxin
- 1938 Arne Tiselius & Elvin Kabat: globular nature of antibodies
- 1942 Freund Gyula: adjuvánsok
- 1942 Karl Landsteiner & Merrill Chase: sejtes immunitás
- 1944 Peter Medawar & Macfarlane Burnet szerzett tolerancia, 1960 Nobel-díj

# Ehrlich és Mecsnyikov: humorális / celluláris immunitás



Paul Ehrlich, one of the pioneers of immunology at the beginning of the century, proposed the concept of receptors (which we now know as antibodies) secreted by cells of the immune system in response to foreign antigens. He foresaw their use as "magic bullets" to specifically attack a wide variety of diseases. This diagram, which is remarkably close to our present view of the formation of antibodies, comes from one of his early publications.



# Történet

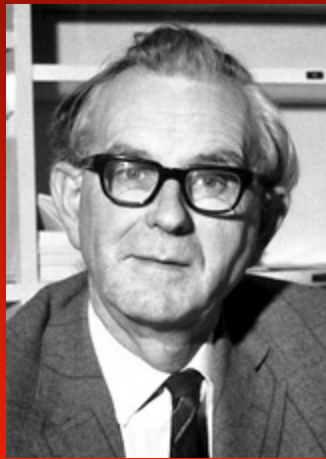
- 1948 Astrid Fagraeus: antitest termelő plazmasejtek
- 1952 Ogdon Bruton: human agammaglobulinemia
- 1953 Pierre Grabar & C.A.Williams: immunoelectrophoresis, immunoglobulin heterogenitás
- 1955 Niels Jerne & Macfarlane Burnet: klón szelekció teória, Burnet 1960 Nobel-díj, Jerne 1984 Nobel-díj
- 1958 Jacques Dausset: hisztokompatibilitási antigének, 1980 Nobel-díj
- 1959 Rodney Porter & Gerald Edelman: antitest szerkezet, 1972 Nobel-díj
- 1974 Rolf Zinkernagel & Paul Daugherty: MHC restrikció, 1996 Nobel-díj
- 1977 Rosalyn Yalow: RIA (RadioImmunoAssay), 1977 Nobel-díj
- 1980 George Snell, Jean Dausset, Baruj Benacerraf: MHC szerepe és szerkezete, 1980 Nobel-díj
- 1975 Georges Koehler & Cesar Milstein: monoklonális antitestek, 1985 Nobel-díj
- 1987 Susumu Tonegawa: Ig génátrendeződés, 1987 Nobel-díj
- 1991 E. Donnall Thomas & Joseph Murray: transzplantációs immunológia, 1991 Nobel-díj



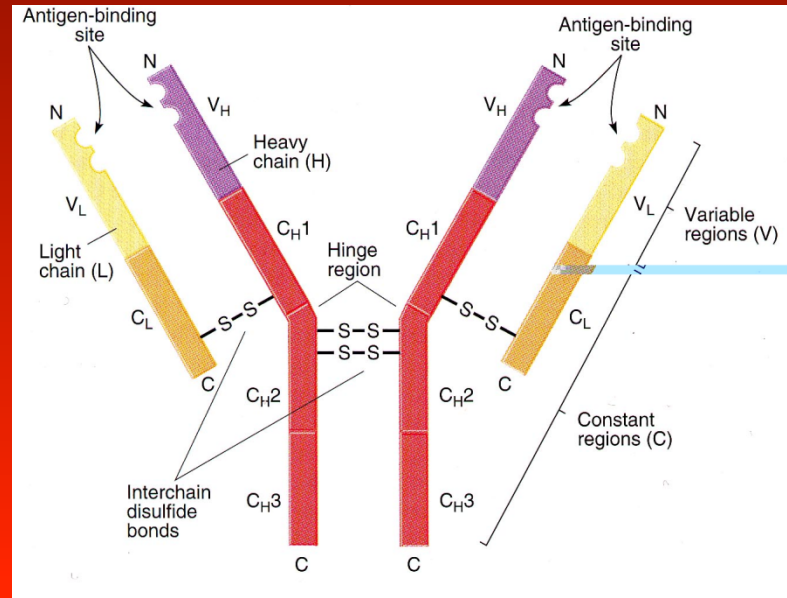
# 1972. Nobel díj-antitest kémiai szerkezete



**Gerald M. Edelman**  
1929-



**Rodney R. Porter**  
1917-1985



## C. Milstein (1927-) és G. Köhler (1946-1995)

- Monoklonális antitest



## Susumu Tonegawa (b. 1939)

Immunglobulin gén klónozása

1987. Nobel díj, immunglobulin  
génátrendeződés



## Peter C. Doherty és Rolf M. Zinkernagel

- 1996 Nobel díj, T-sejtek antigén felismerése, MHC-restrikció



# Immunológia területei

- **Infekciós immunológia**

A nagy középkori járványok túlélőinek empirikus megfigyelésein nyugszik (pestis, himlő, cholera, stb).

Új szemlélet jelenik meg a XX. Század végétől: súlyos vírus fertőzések (HIV, Ebola, influenza), gombás, parazitás fertőzések, antibiotikum rezisztencia.

- **Tumor / Transzplantációs immunológia**

Állatkísérletekben a tumorok transzplantációja segített tisztázni a szövet kilökődés mechanizmusát és a vércsoport antigének és transzplantációs antigének szerepét (*Gorer, 1927*).

A XX. század első évtizedeiben új szemlélet jelenik meg a biológiában és orvostudományban: az immunrendszer felelős az egyedi sajátosságok védelméért. A tumorok elleni védekezés ma sem teljesen tisztázott, de ennek kapcsán fedezik fel pl. az un. major histocompatibility complex-et (MHC).

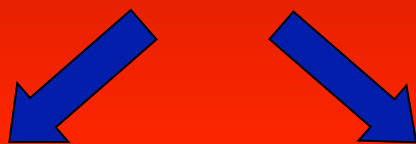
- **Sejtes és molekuláris immunológia** Az immunrendszert alkotó sejtek eredetének, funkcionális állapotának és működési mechanizmusainak molekuláris szintű in vitro/in vivo tanulmányozása.

- **Immunológiai biotechnológia (egyéni diagnosztika és terápia optimalizálása)**

# Immunrendszer

- **Szervek:** a szervezetben hálózatszerűen elrendezett kapcsolt szervrendszer
  - **Sejtek:** mobilis/szesszilis, hemopoetikus/egyéb
  - **Molekulák:** klonális/nem-klonális receptorok-ligandumok
  - **Funkciók:** felismerés → elimináció/tolerancia
- Szerkezeti és funkcionális hálózat  
(más szervrendszerekkel [pl. neuroendokrin] kölcsönhatásban).

# Az immunrendszer szervei

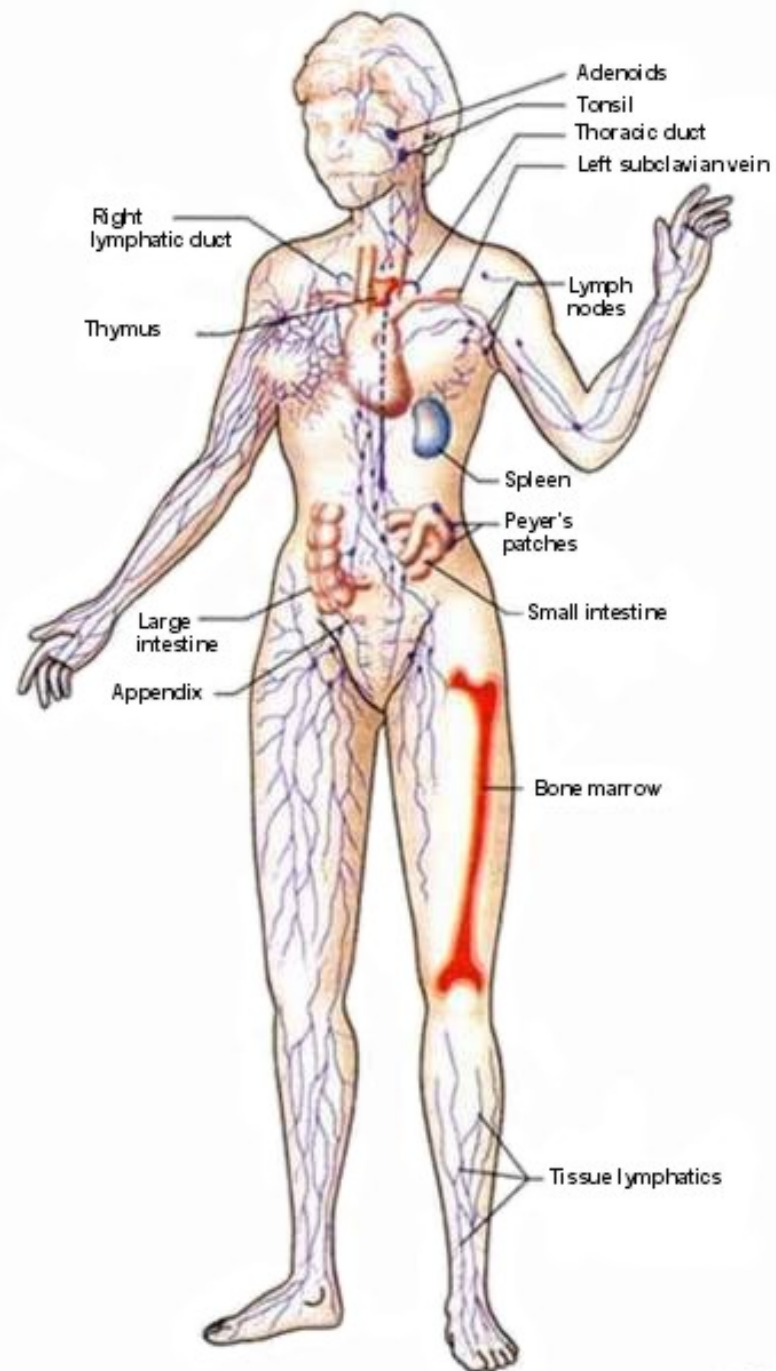


## Elsődleges (centrális)

## Másodlagos (perifériás)

- Csontvelő
- Thymus
- (Embriionális máj)

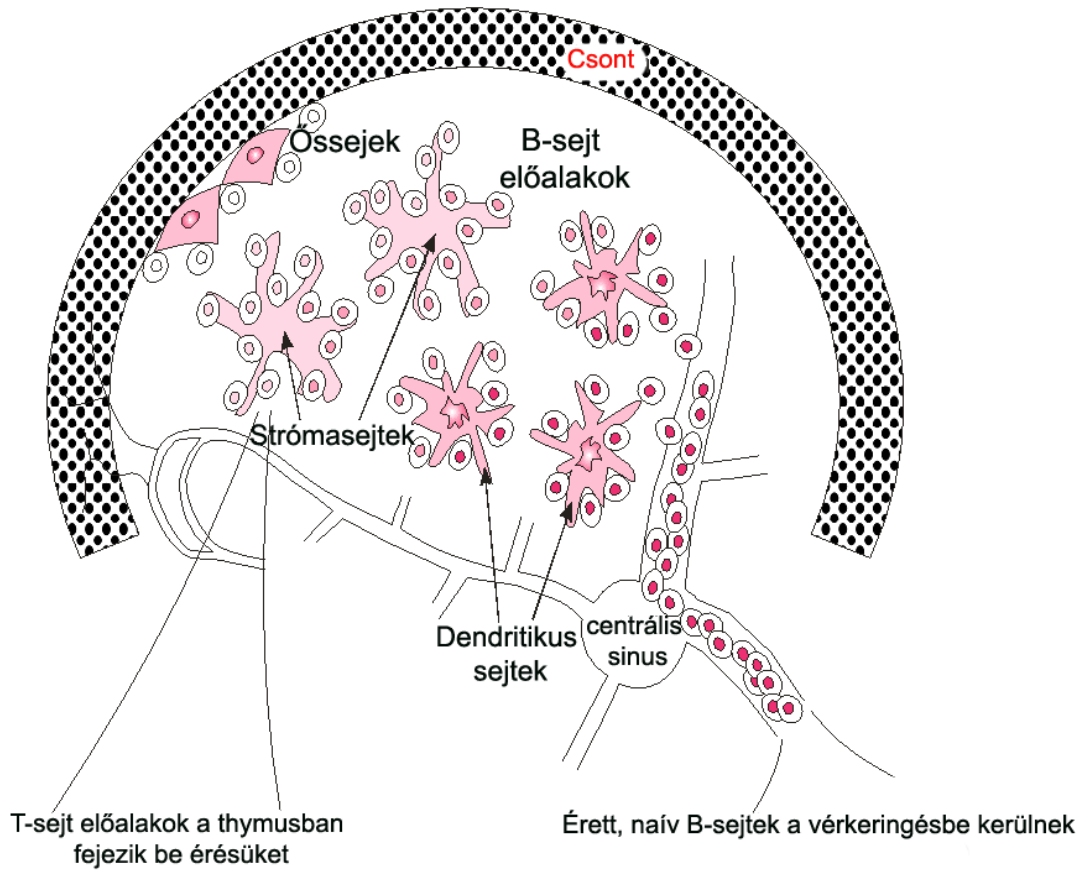
- Nyirokcsomók
- Lép
- MALT
- SALT



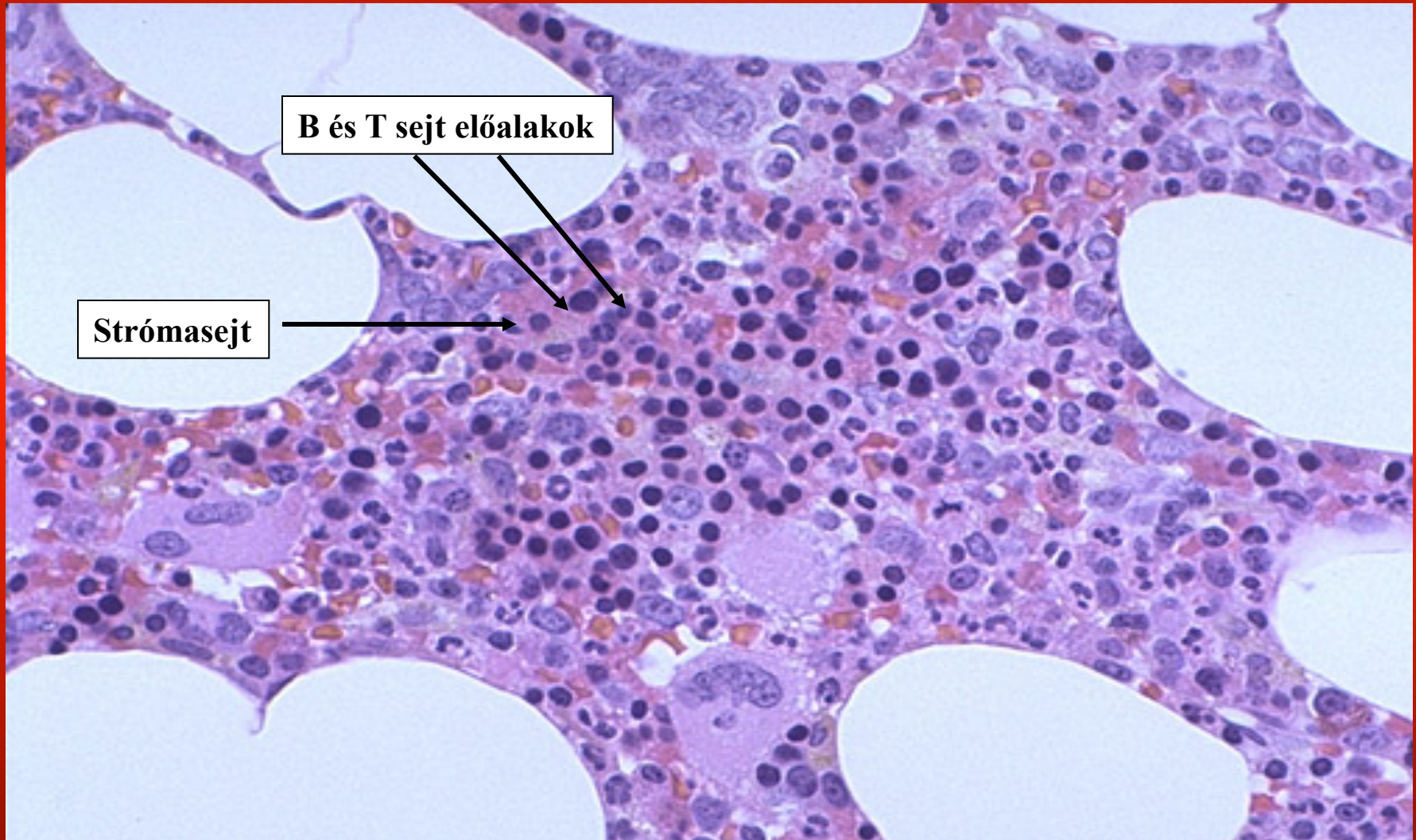
# Vörös és sárga csontvelő



# Lymfocita-fejlődés a csontvelőben

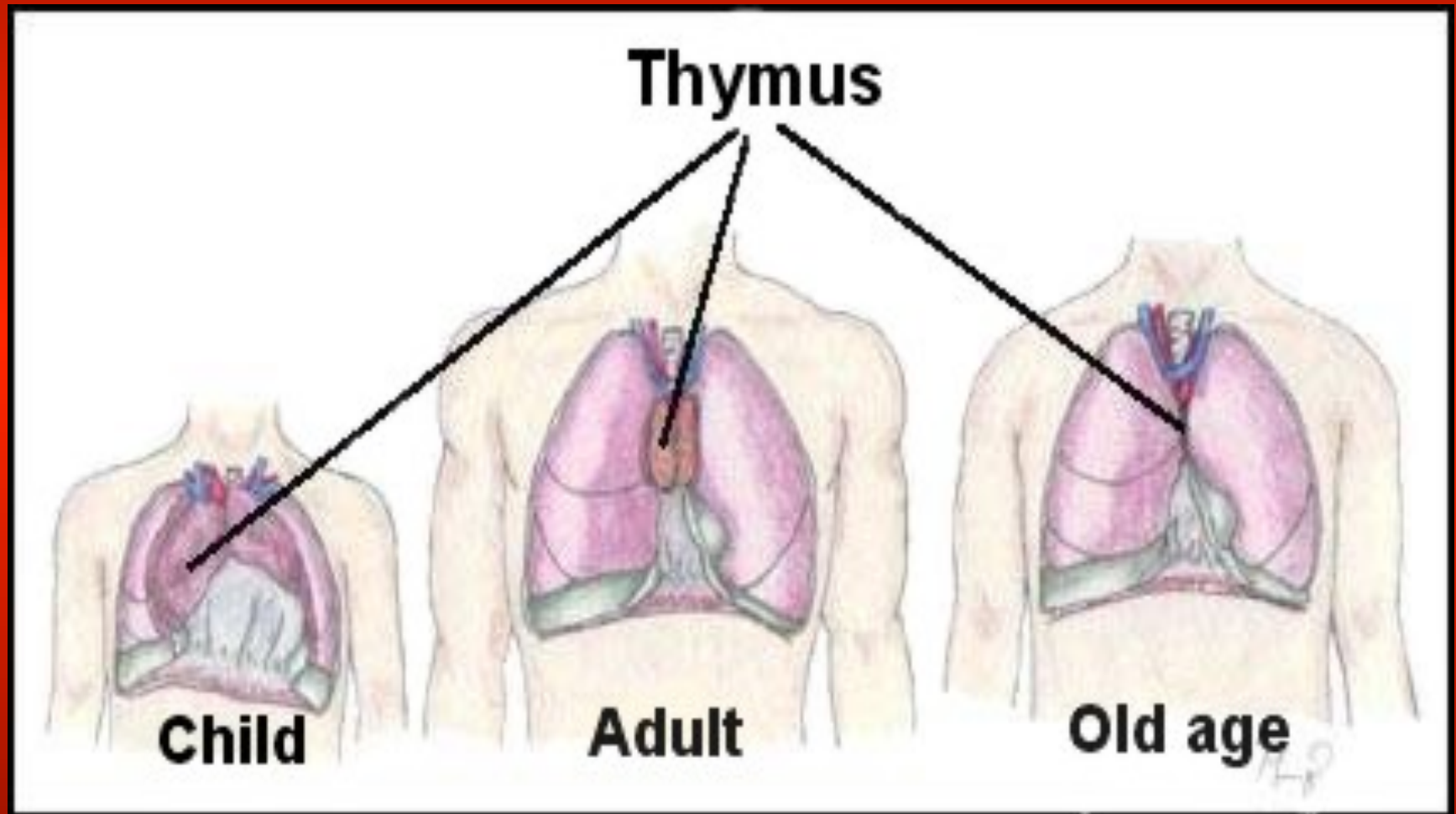


# Normál csontvelőből készült metszet (HE)



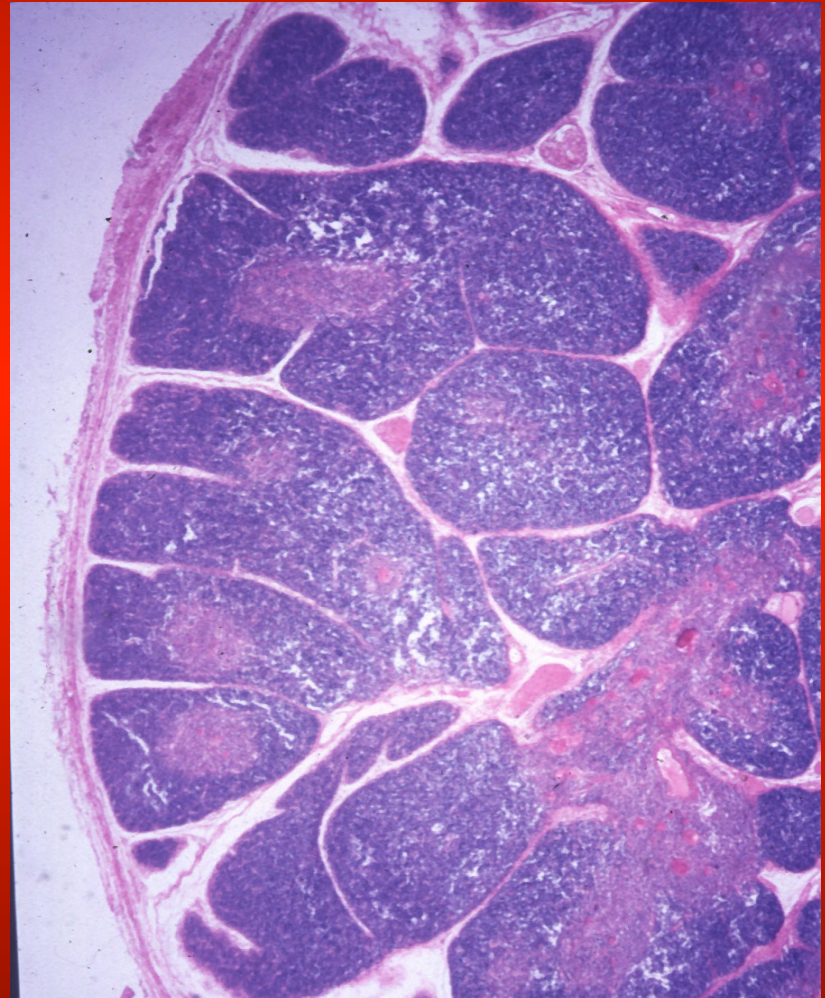


# Thymus involúció az öregedés során

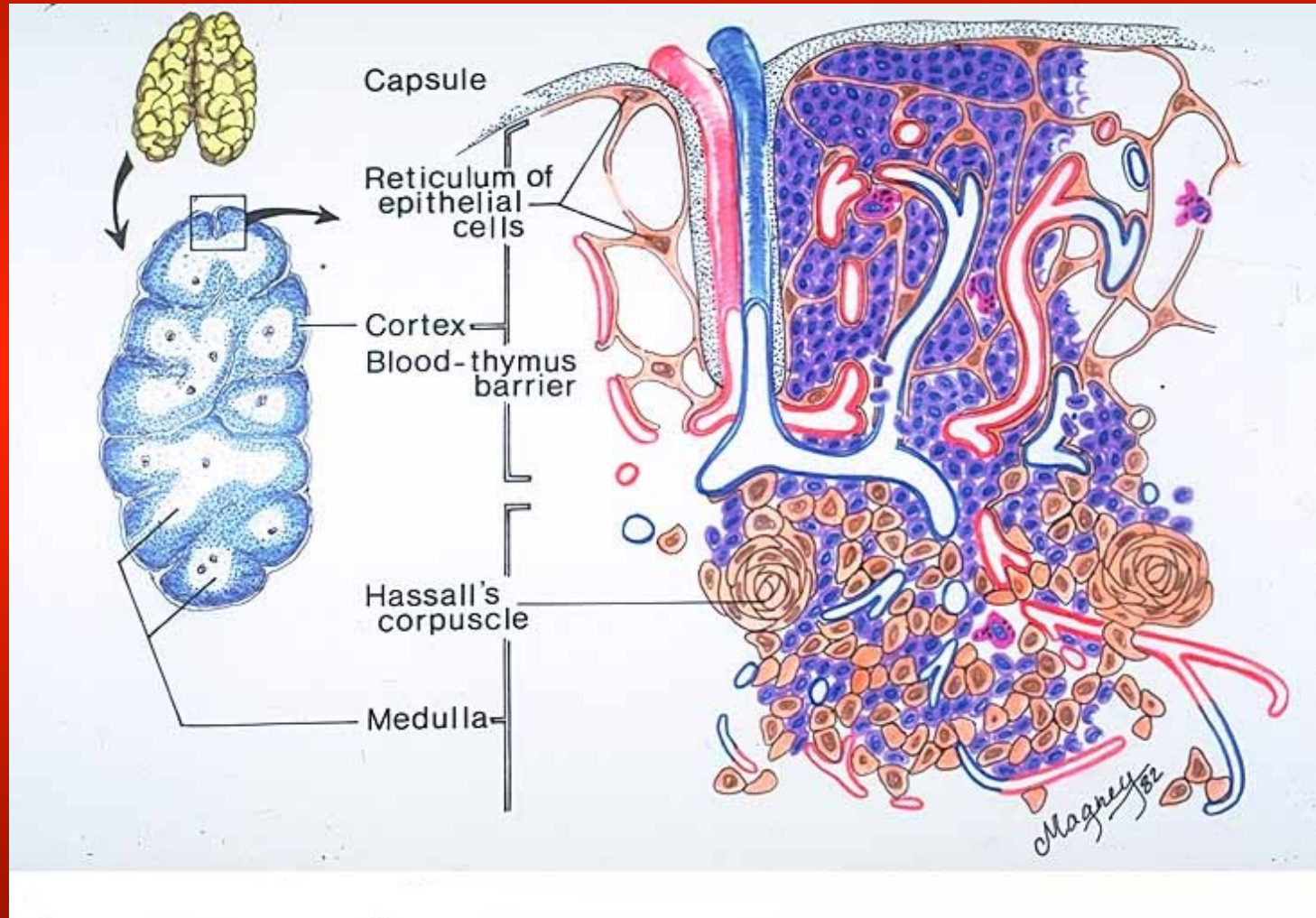


# Thymus szerkezete

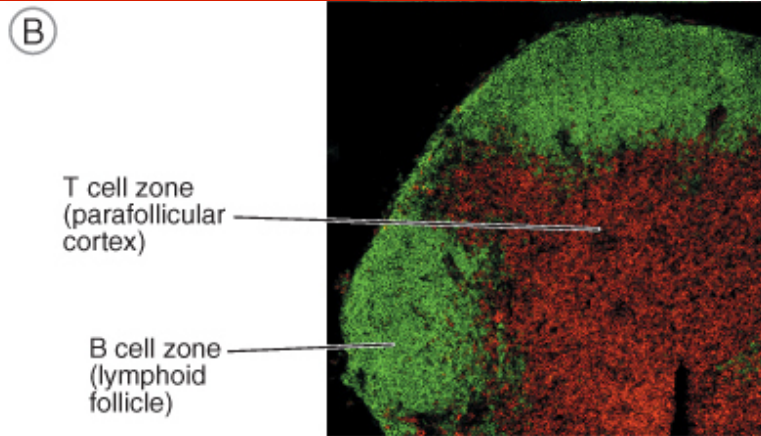
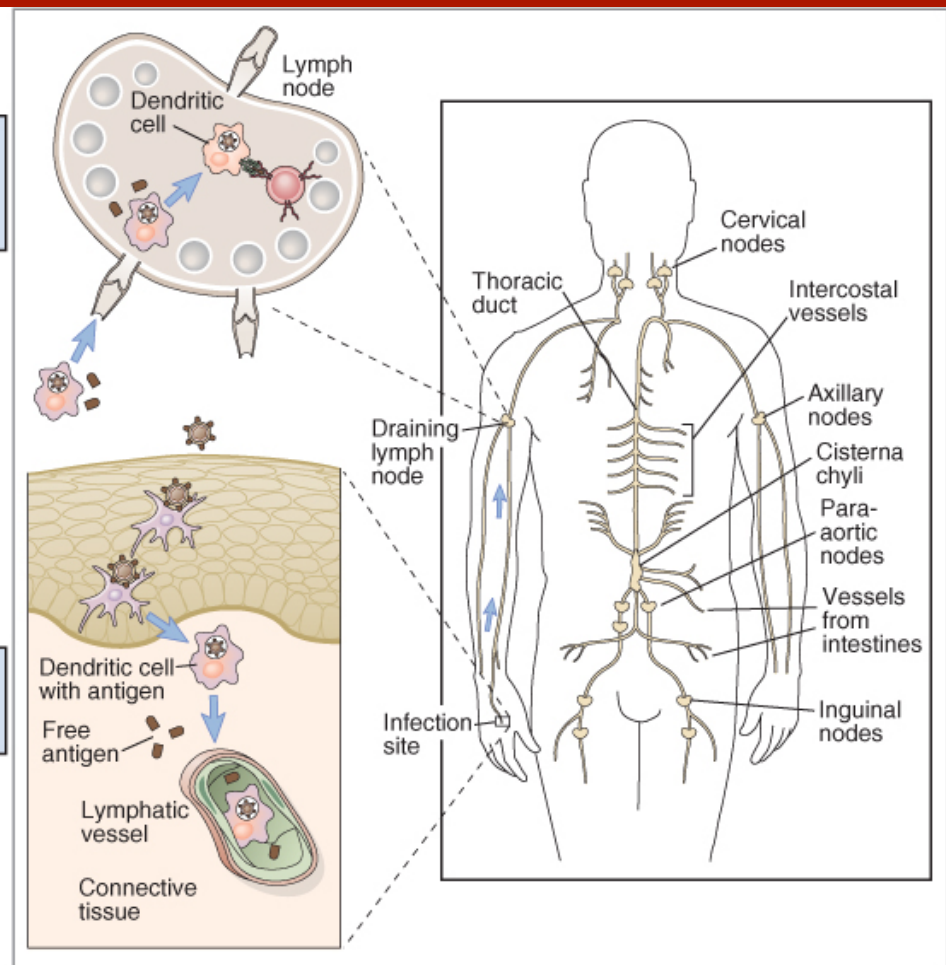
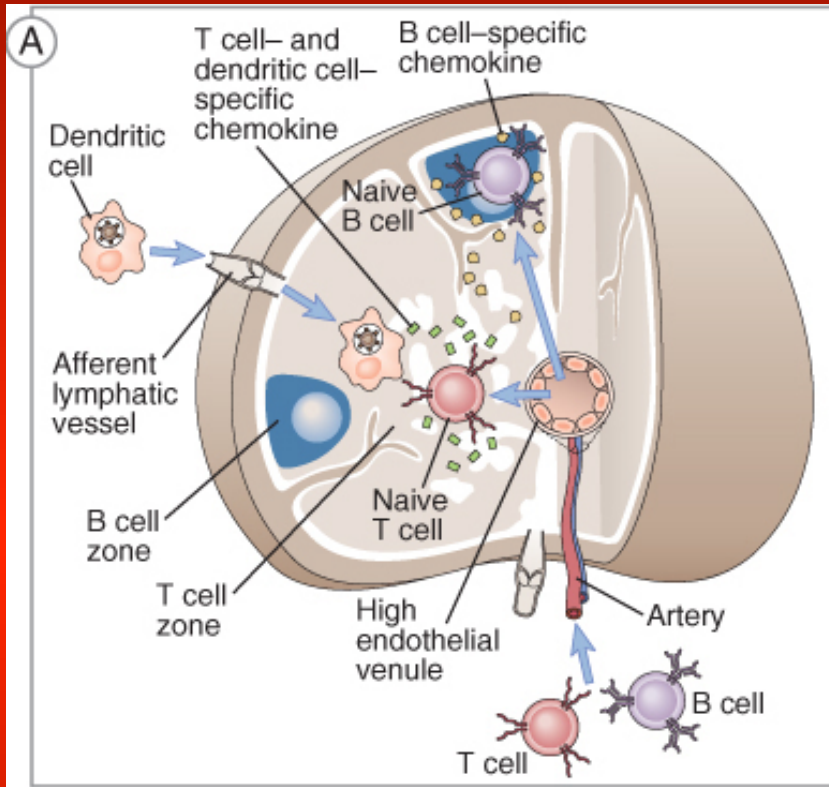
- Lebenyes szerkezet – septumokkal elválasztva
- Lebeny felépítése: cortex és medulla
- A stroma epitélsejtekből, retikuláris fibroblastokból, makrofágokból és dendritikus sejtekből áll.
- Éretlen T-sejtek



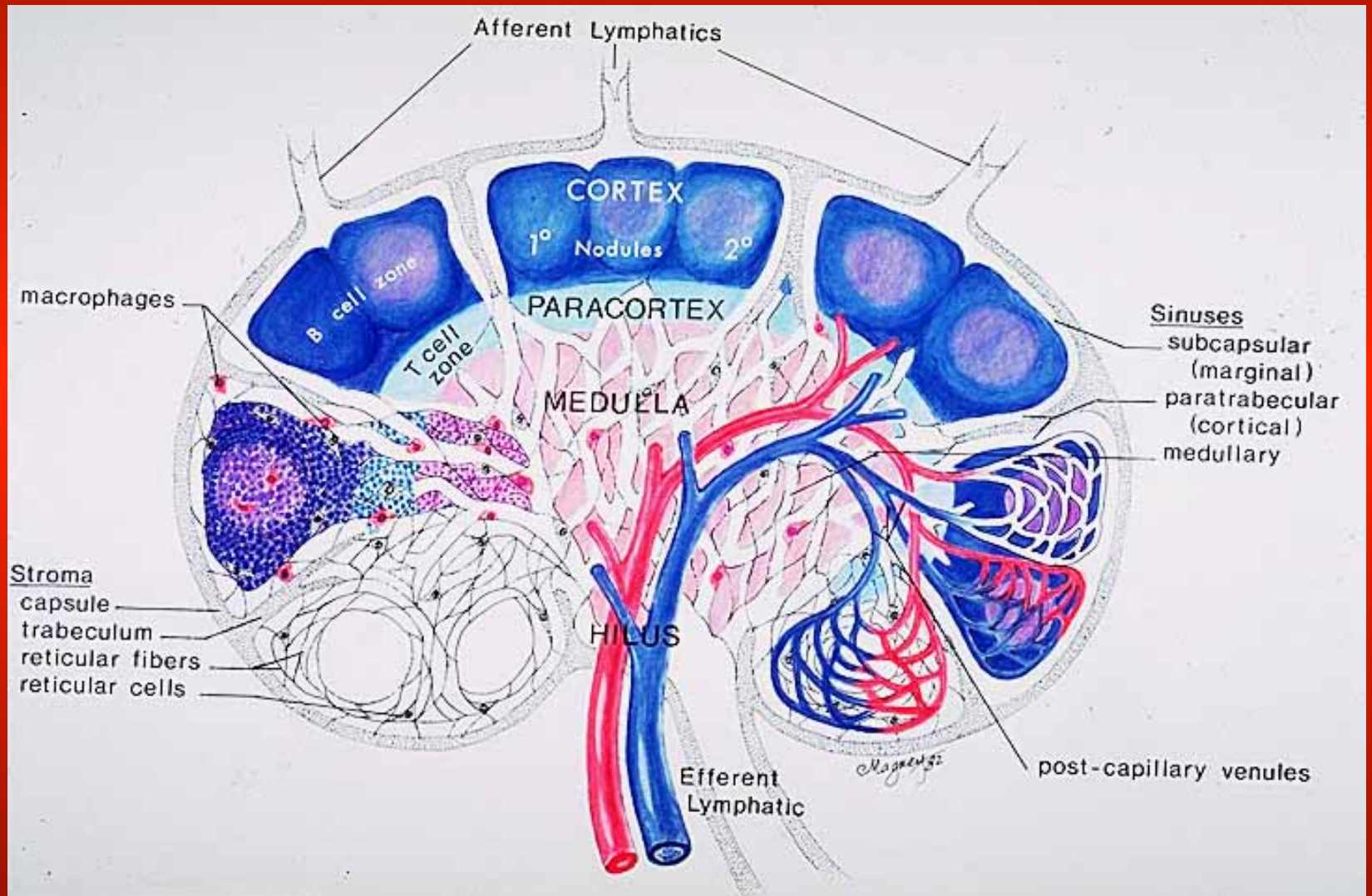
# Thymus



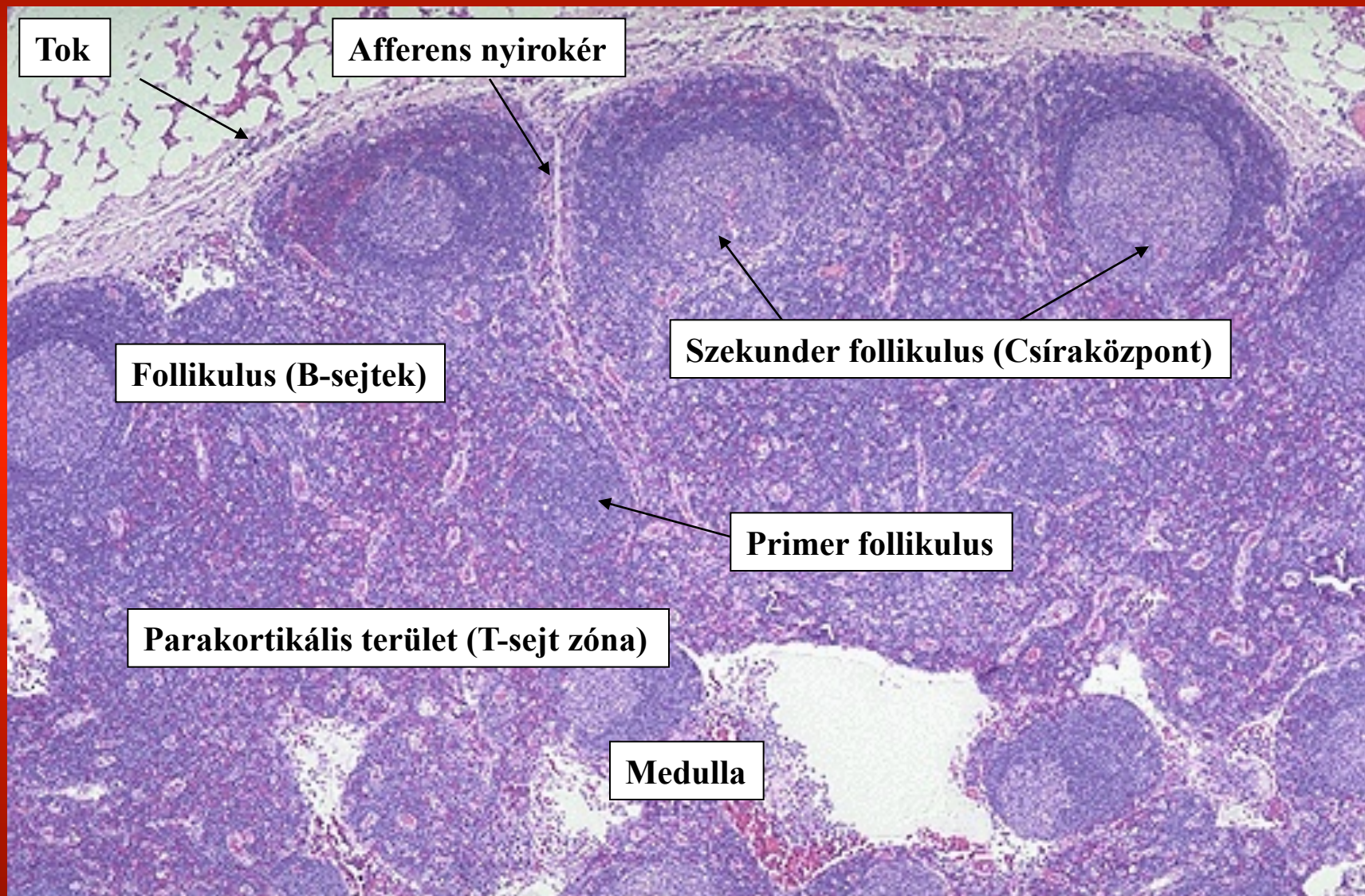
# Nyirokcsomók



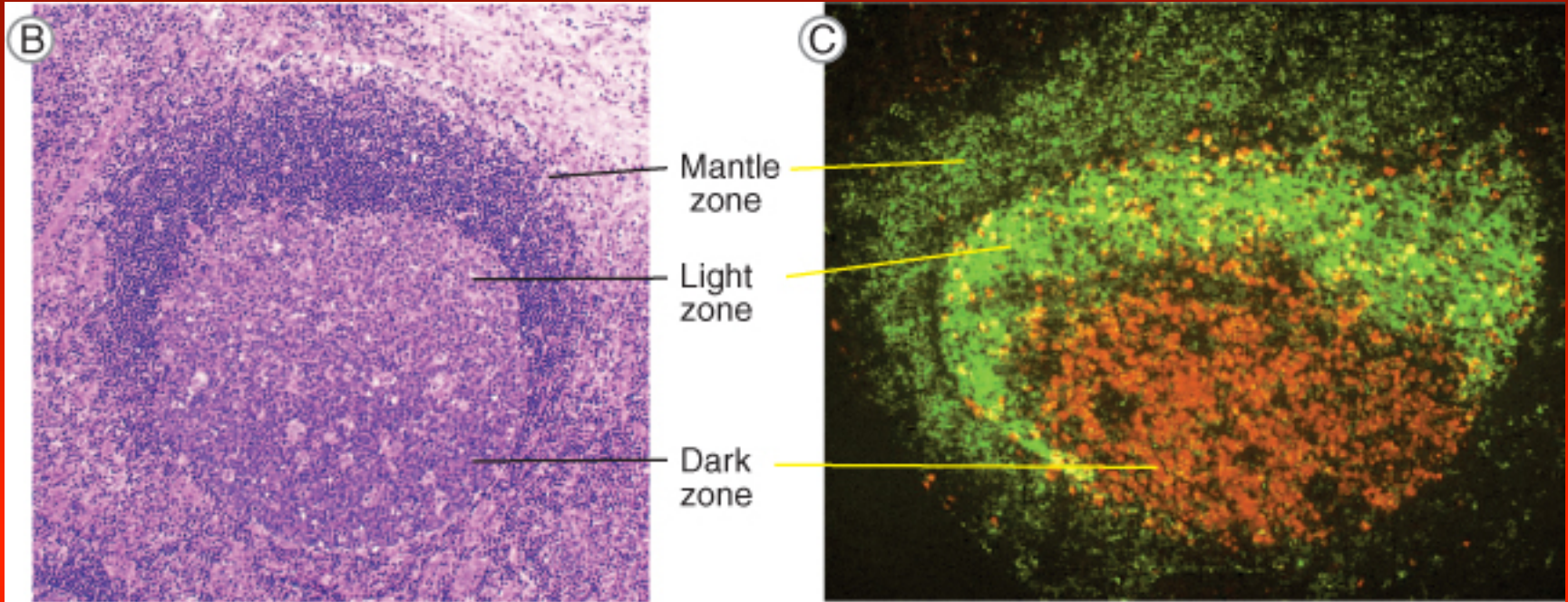
# Nyirokcsomó



# Nyirokcsomó (HE)



# Szekunder follikulus

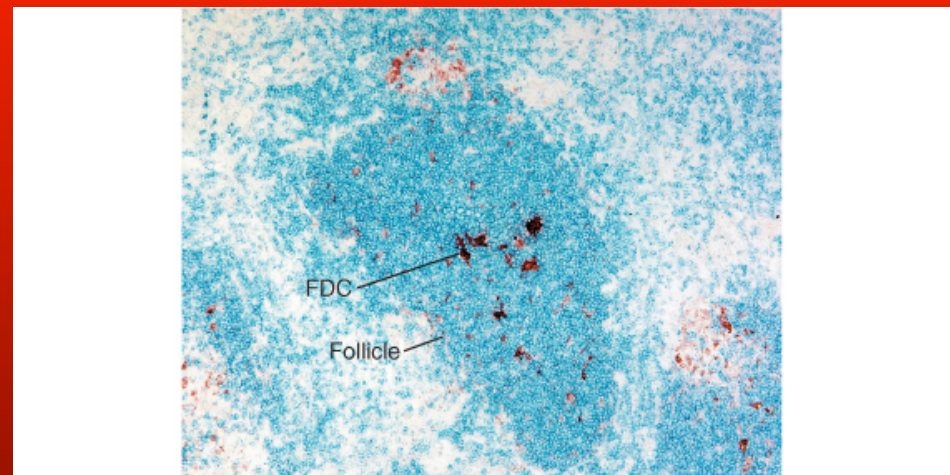


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

**B-sejtek (>90%)**

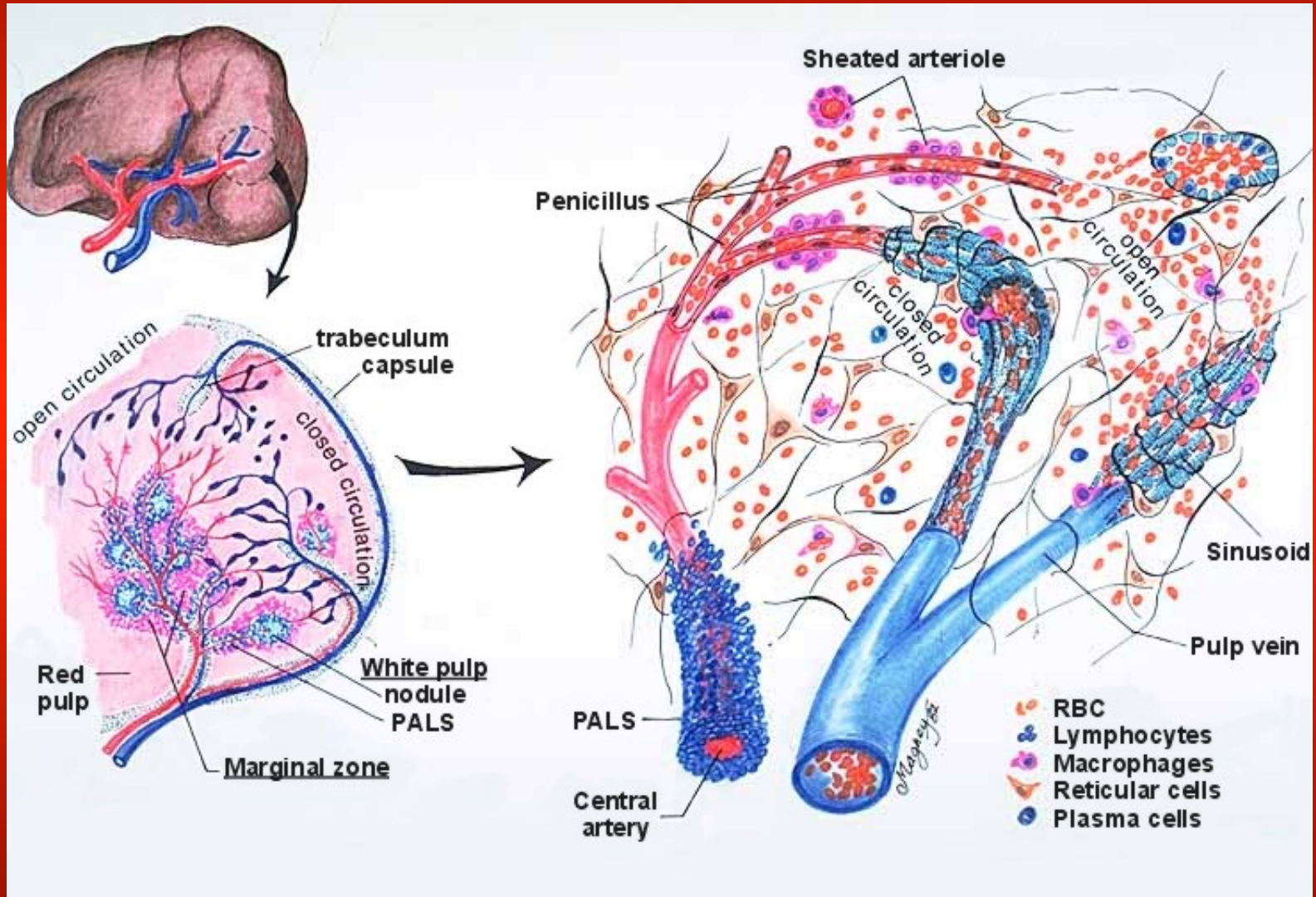
**Th-sejtek (kis számban)**

**FDC**



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)

# Lép







search ID: shr1262

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)

# Lép

## Anatómia:

Kollagén szerű tok veszi körül,  
trabekulák tagolják

**vörös pulpa** (vérsejtek, makrofágok,  
plazmasejtek, retikulumsejtek)

**fehér pulpa** limfoid szövet

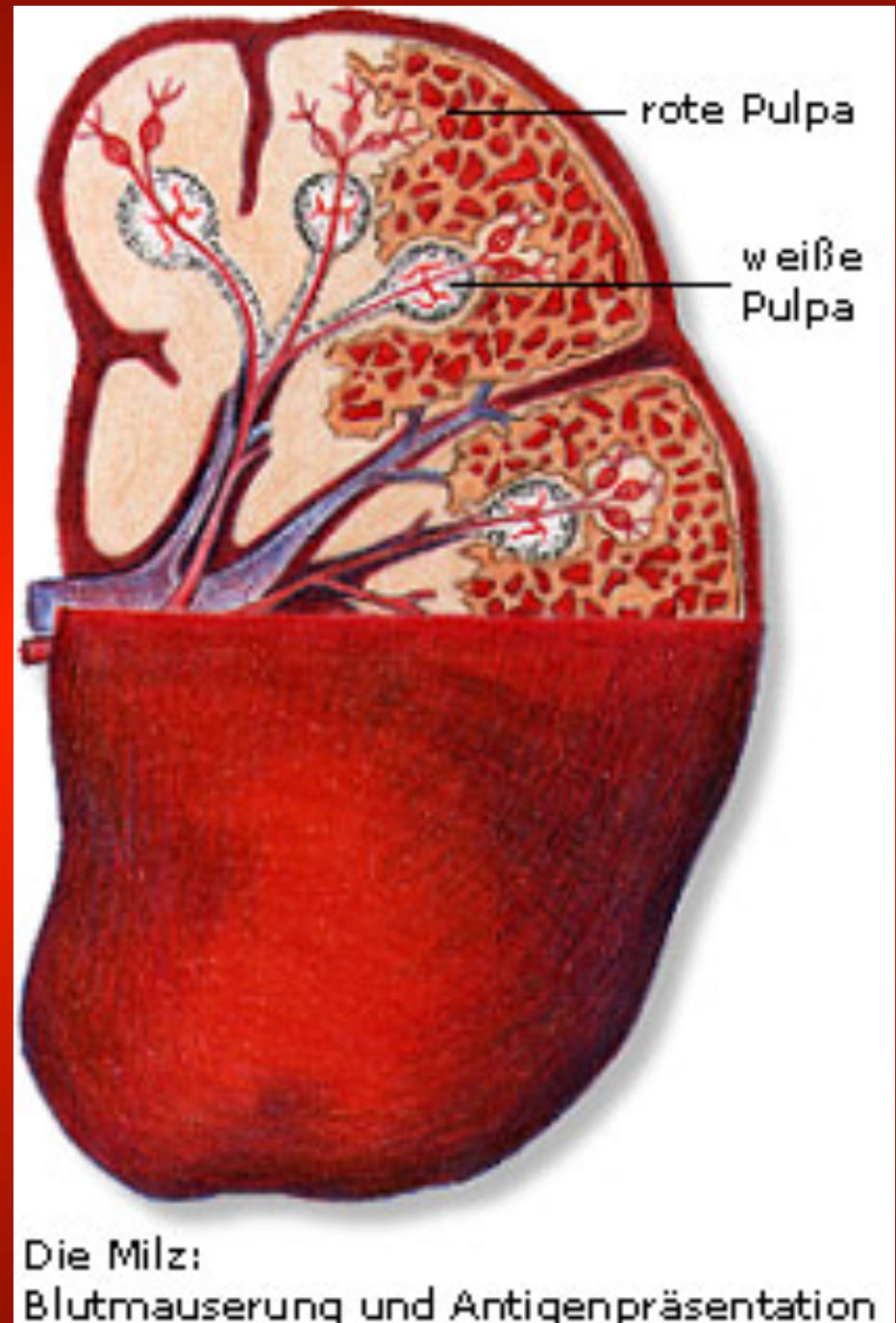
**marginális zóna:** specializált B-sejt  
alcsoport, szesszilis makrofágok

## Funkció:

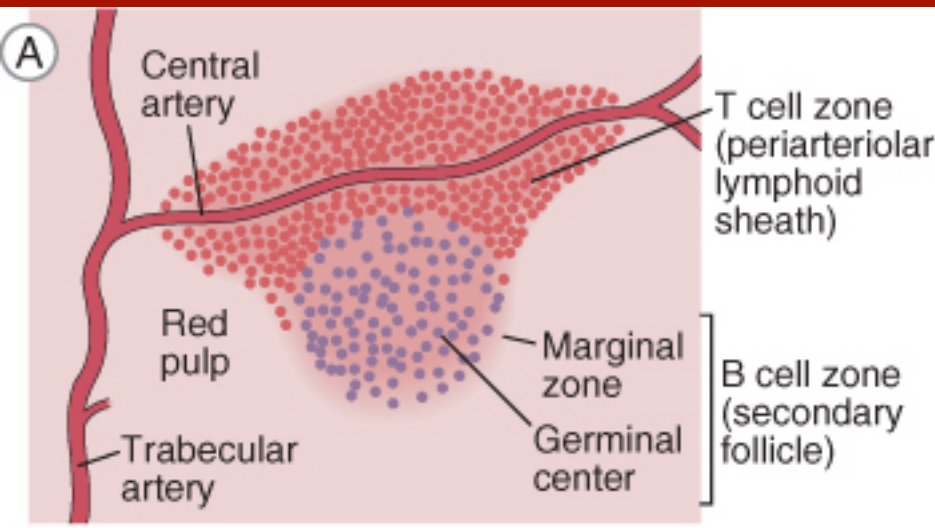
Vérsejtek tárolása, lebontása

Embriionális korban a vérképzés helye

Vérkeringésben levő antigének kiszűrése

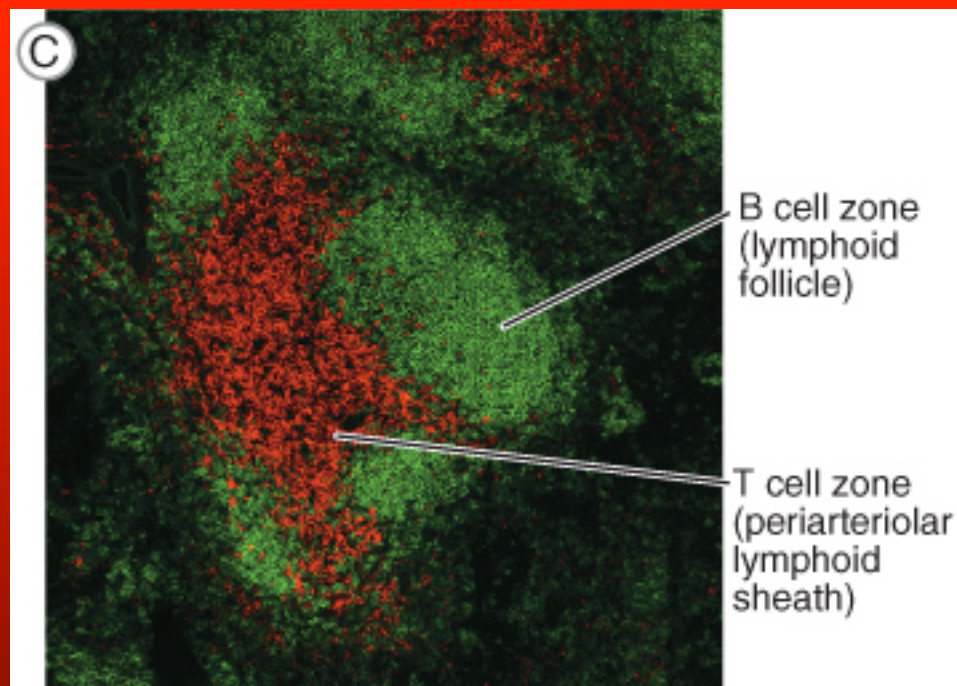
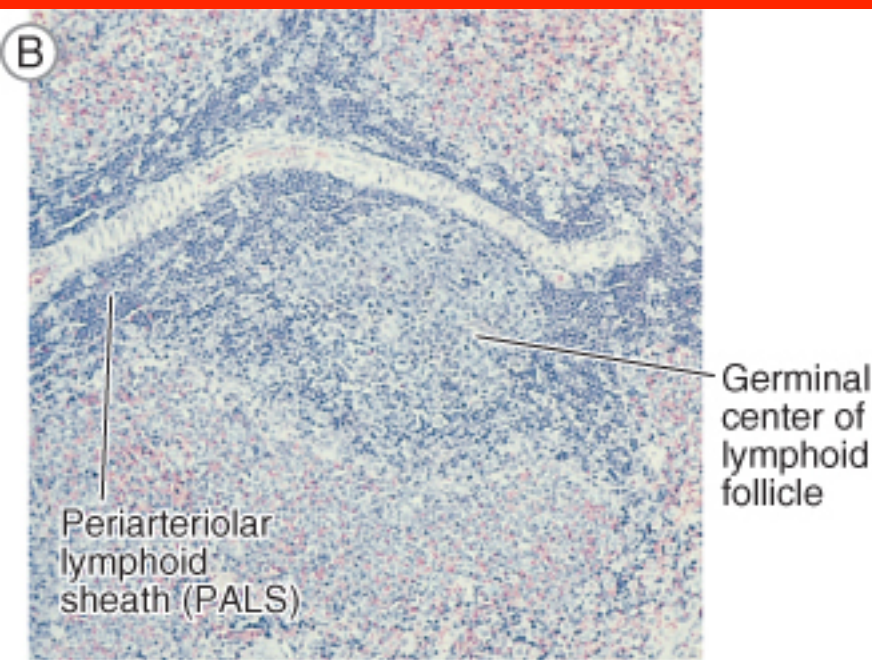


# A fehér pulpa felépítése

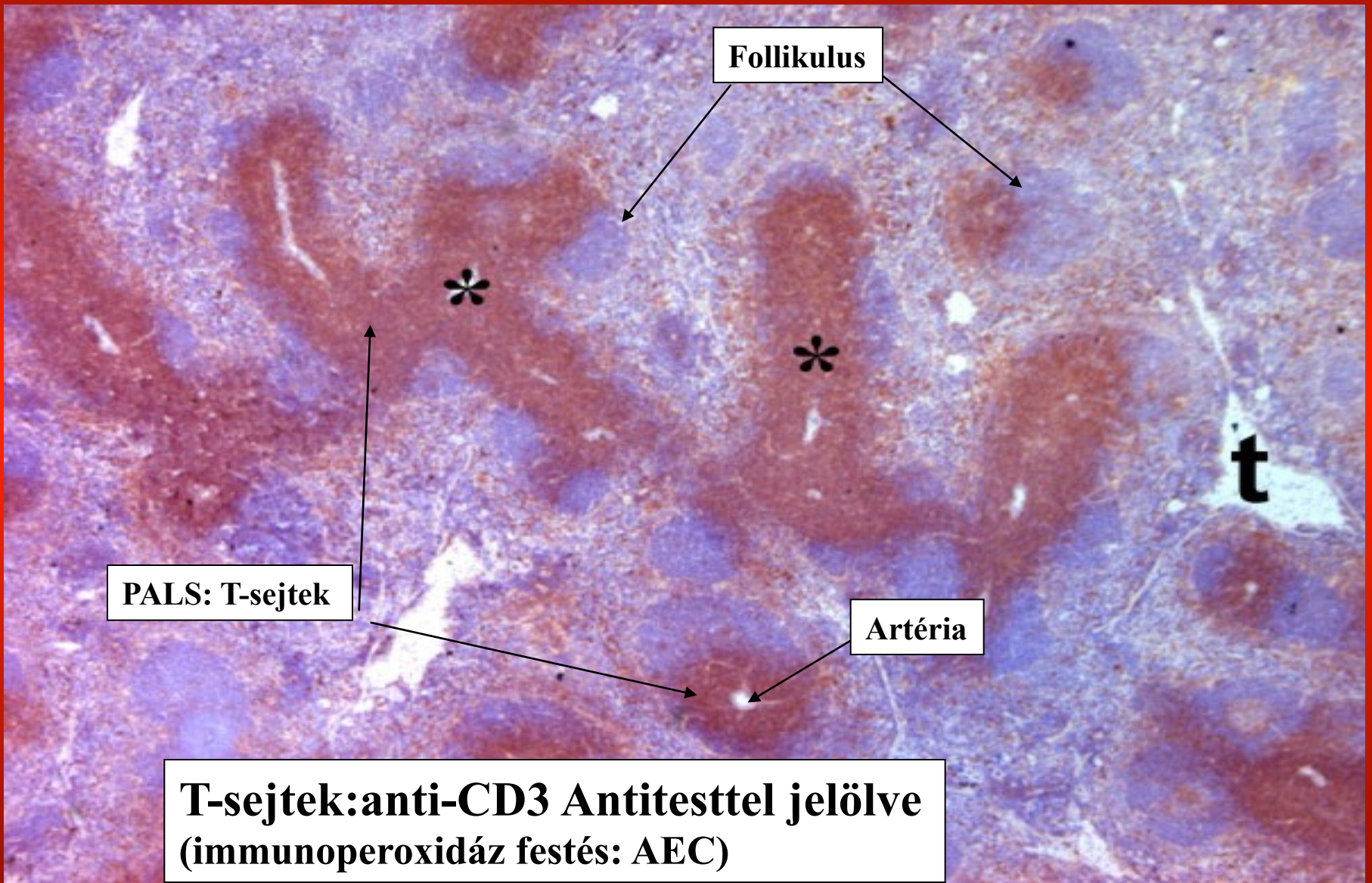


-Centrális arteriola-PALS T-sejt zóna

- PALS-régió mellett: folliculusok (itt: Malpighi-tüszők) B-sejt zóna

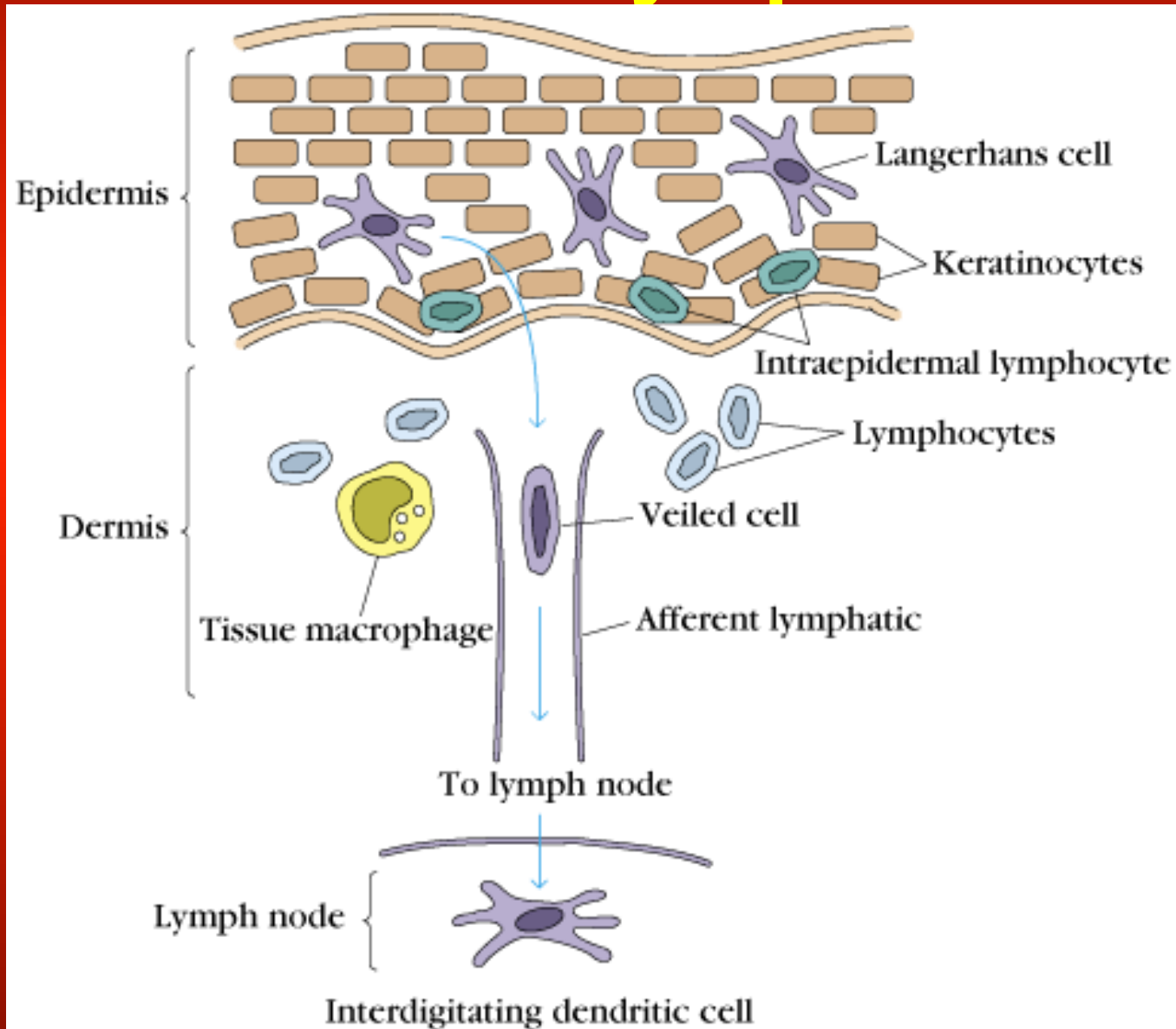


# Lép, fehér pulpa

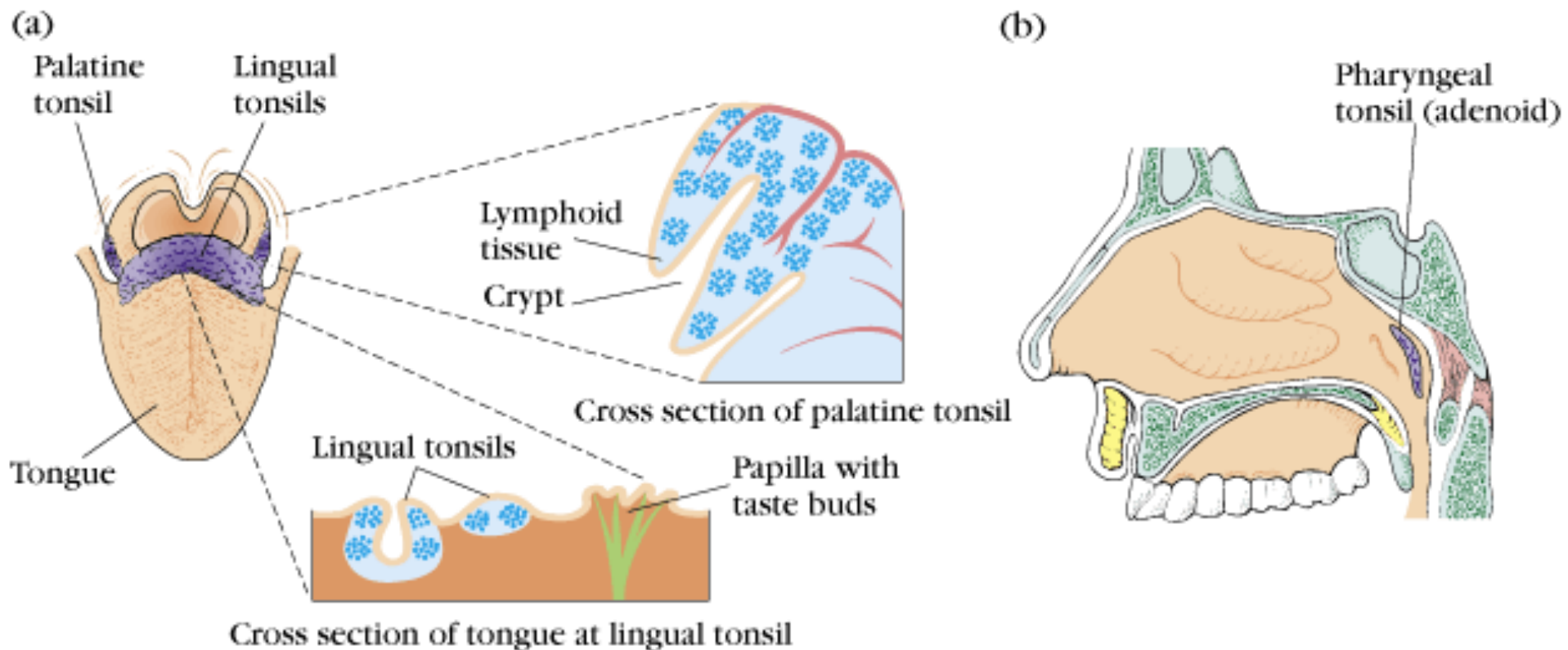


# SALT -

## „Skin Associated Lymphatic Tissue“

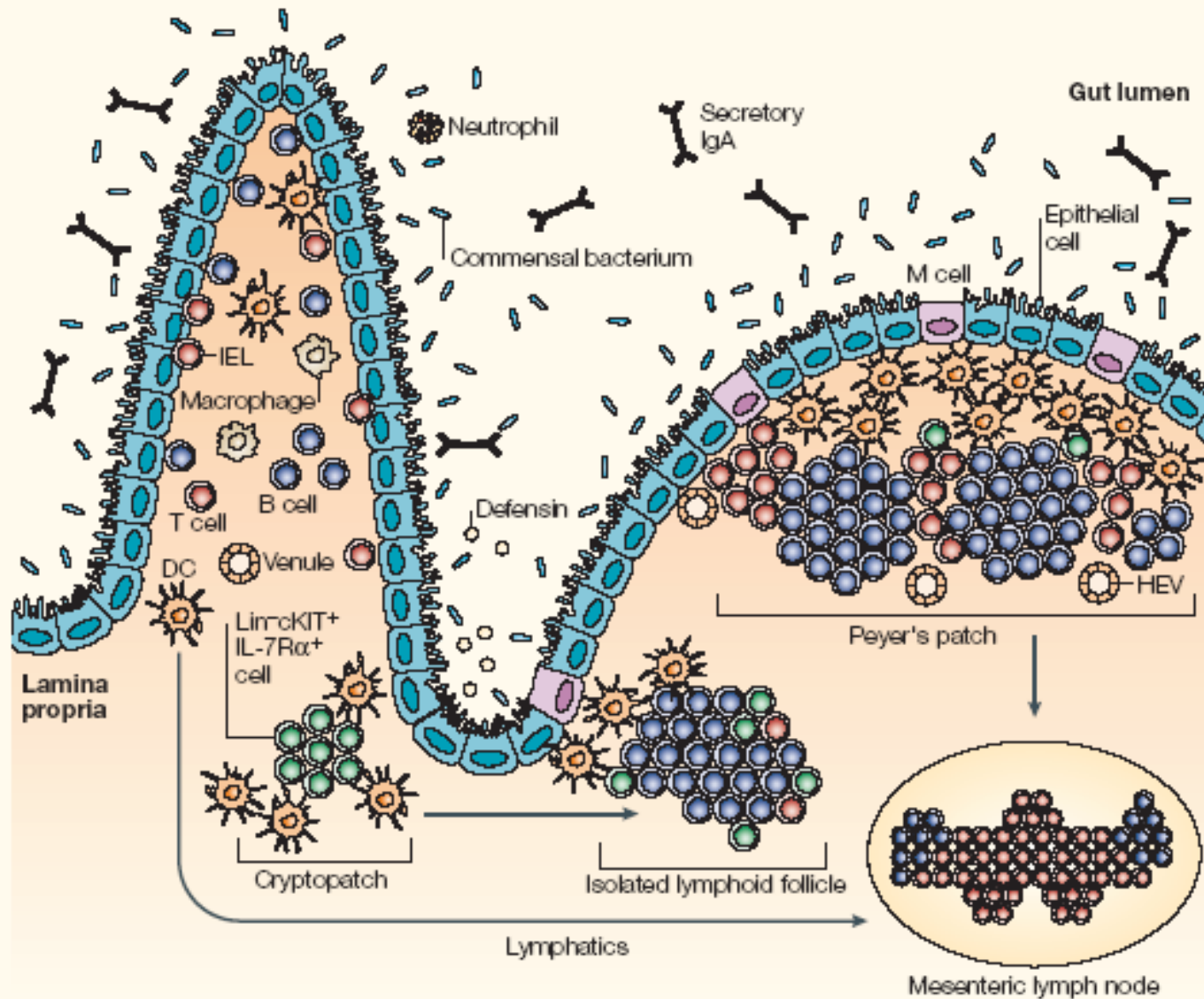


# MALT - „Mucosa Associated Lymphatic Tissue“

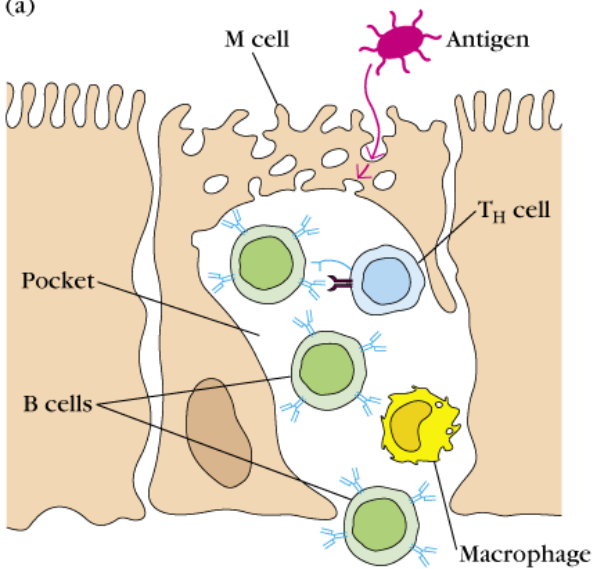


# MALT

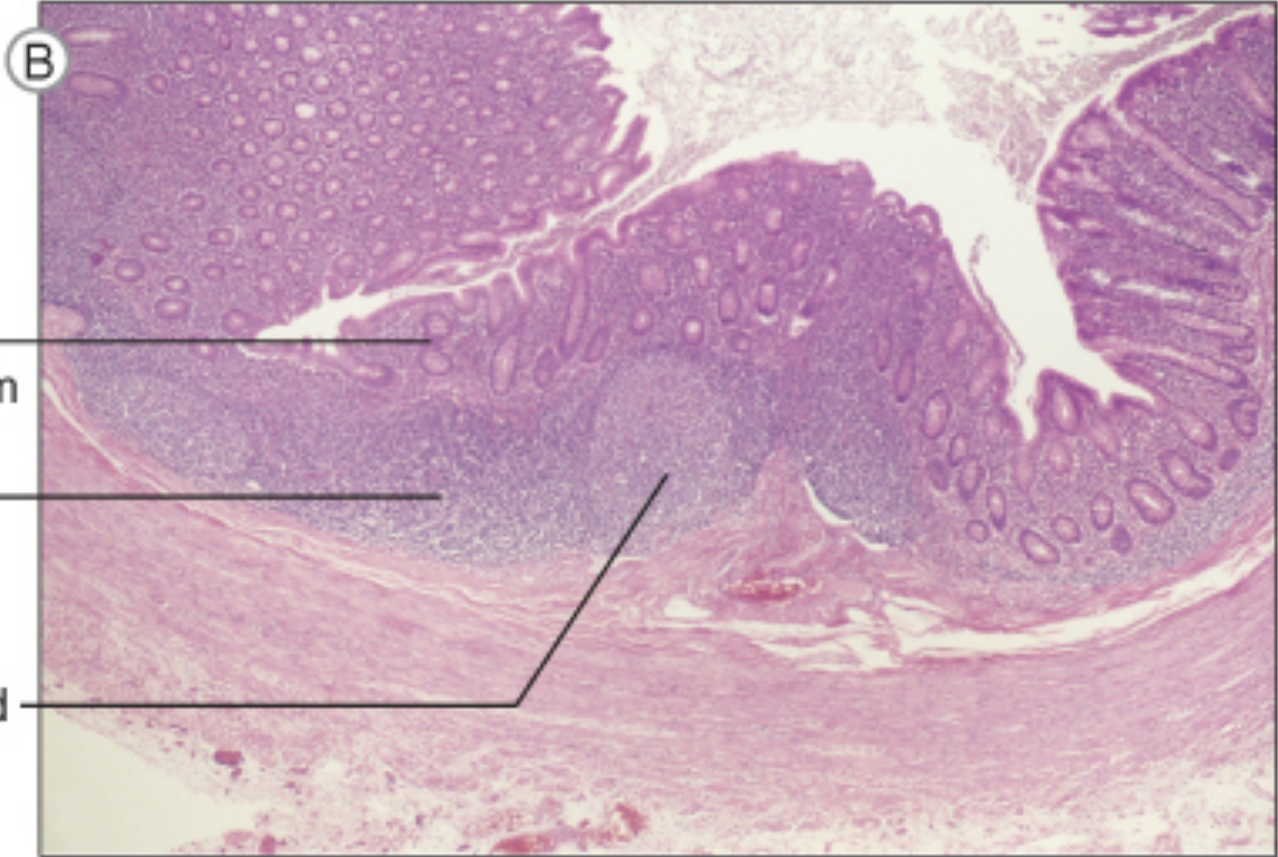
## Mucosa Associated Lymphatic Tissue



(a)

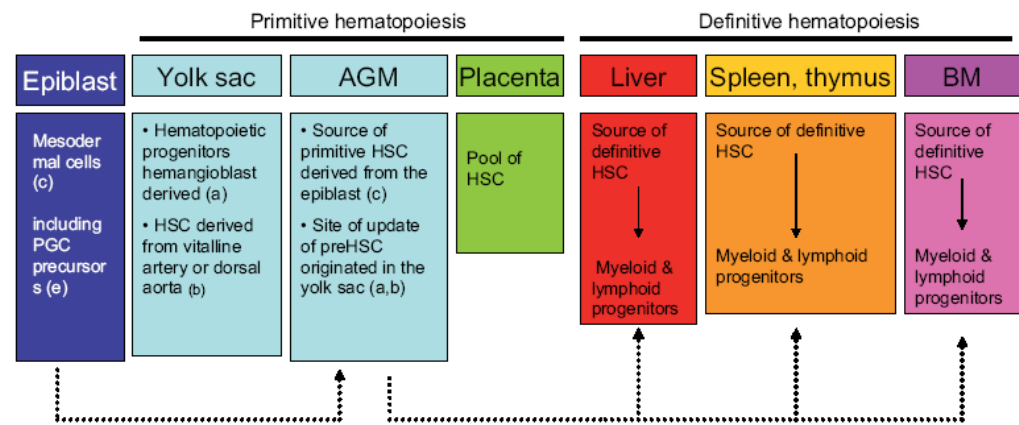
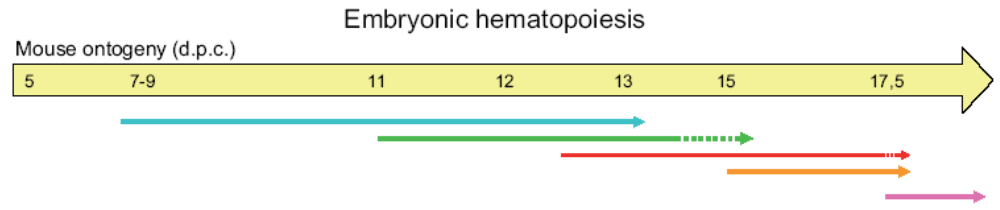
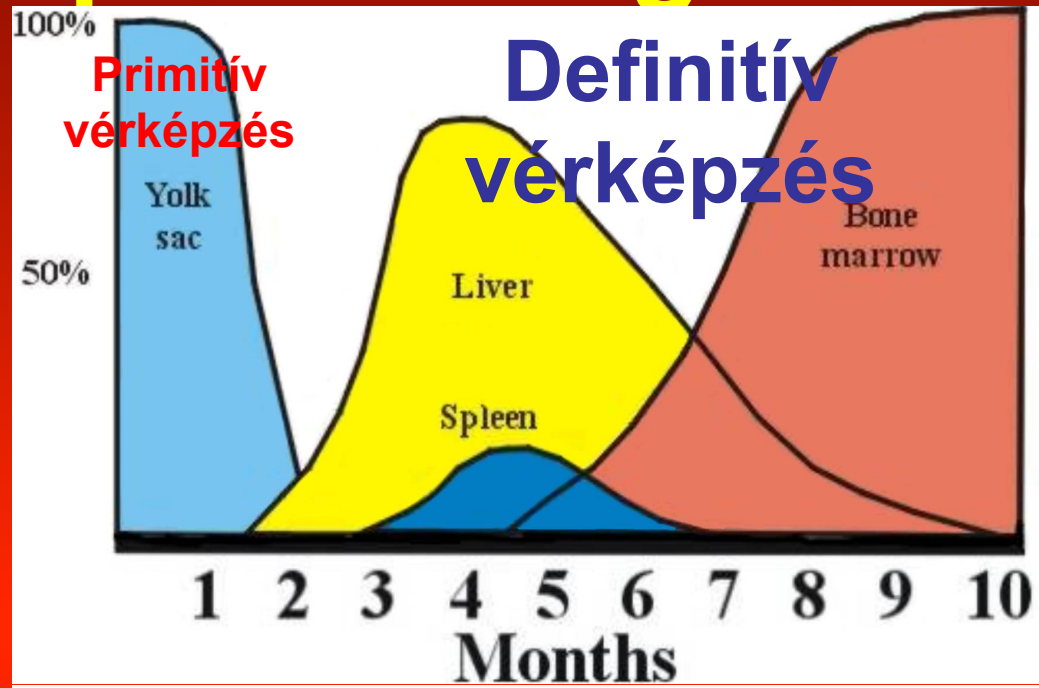


# MALT





# Vérképzés a magzati életben

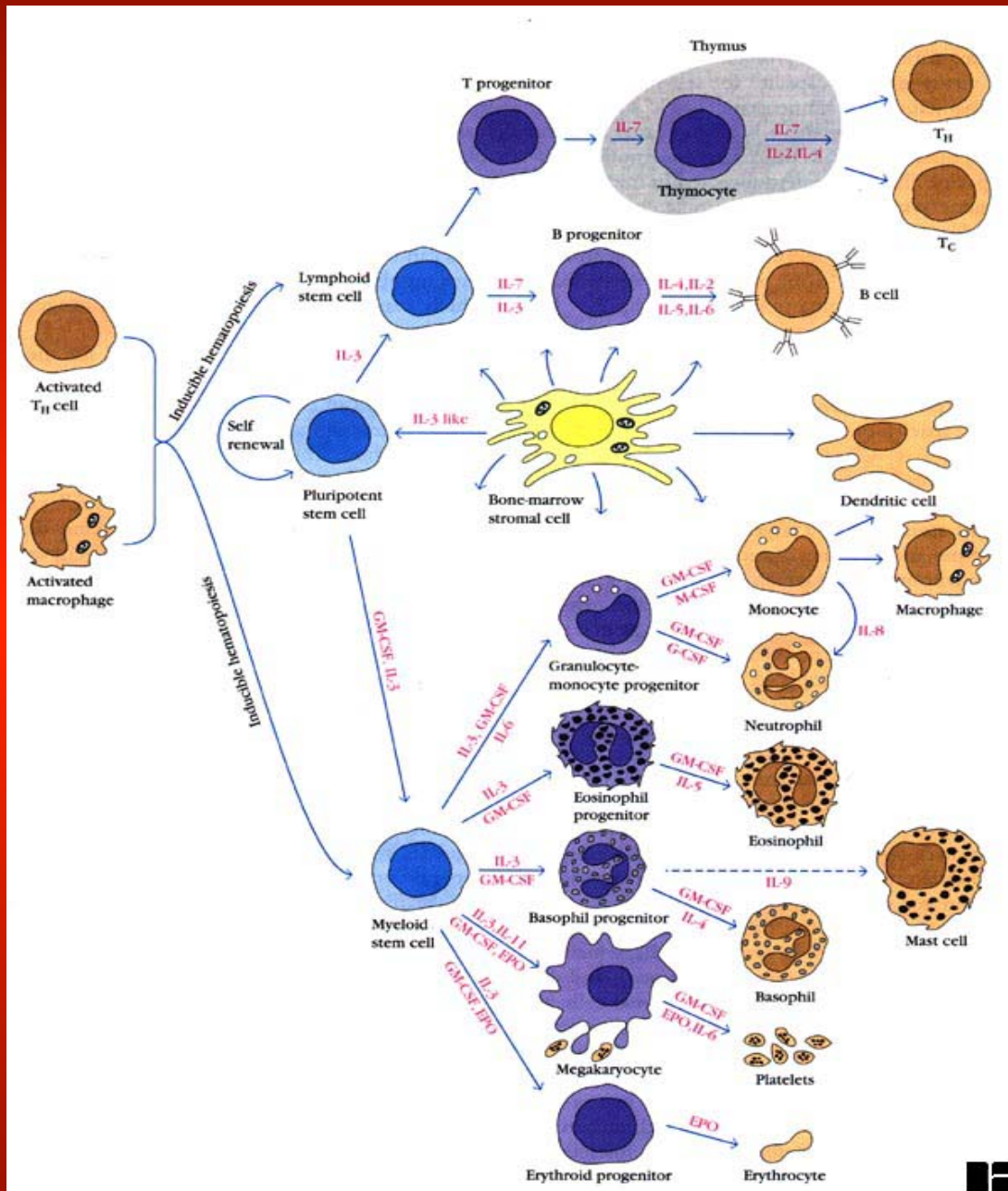


# Vérképzés = haematopoiesis differentiálódás

Kék: őssejt

Sötétkék: éretlen sejtek

Barna: érett sejtek



# Az immunrendszer sejtjei

Antigén bemutató sejtek: “professzionális” és “accidentális”

Antigén felismerő (kötő) sejtek: T- és B limfociták

Effektor sejtek: T, NK, granulociták, hízósejtek, monociták/makrofágok

## T és B sejtek szervi megoszlása

Szerv	% limfocita	
	T	B
Thymus	>99	<0.5
Nyirokcsomó	75	25
Lép	50	50
Perifériás vér	55-75	15-30
Csontvelő	7	>75

# Neutrofil granulocita

Arányuk a perifériás vérben: 50-60%

A neutrofil granulociták alkotják az gazdaszervezet védekezésének az első vonalát, elsőként ezek a sejtek veszik fel a harcot a kórokozókkal.

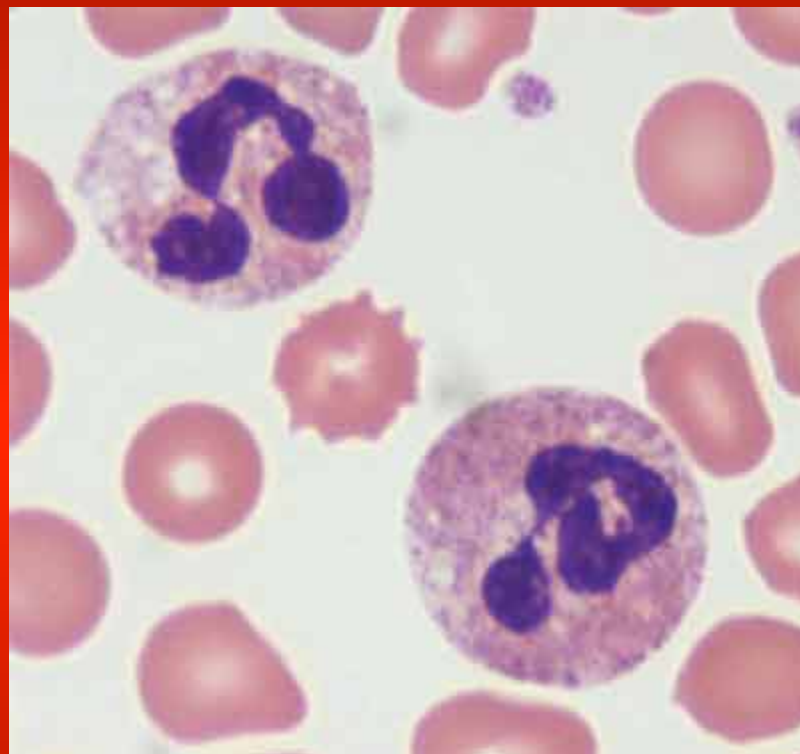
- Élettartamuk csak 4-6 óra

**Számos granulomot tartalmaznak:**

- enzimeik: neutralis proteázok: Elastase, Kollagenase, Neuramidase; Defenzin, Hydrolázok, Mátrix Metalloproteinase)

- toxikus proteázaik segítségével képesek baktériumok elpusztítására

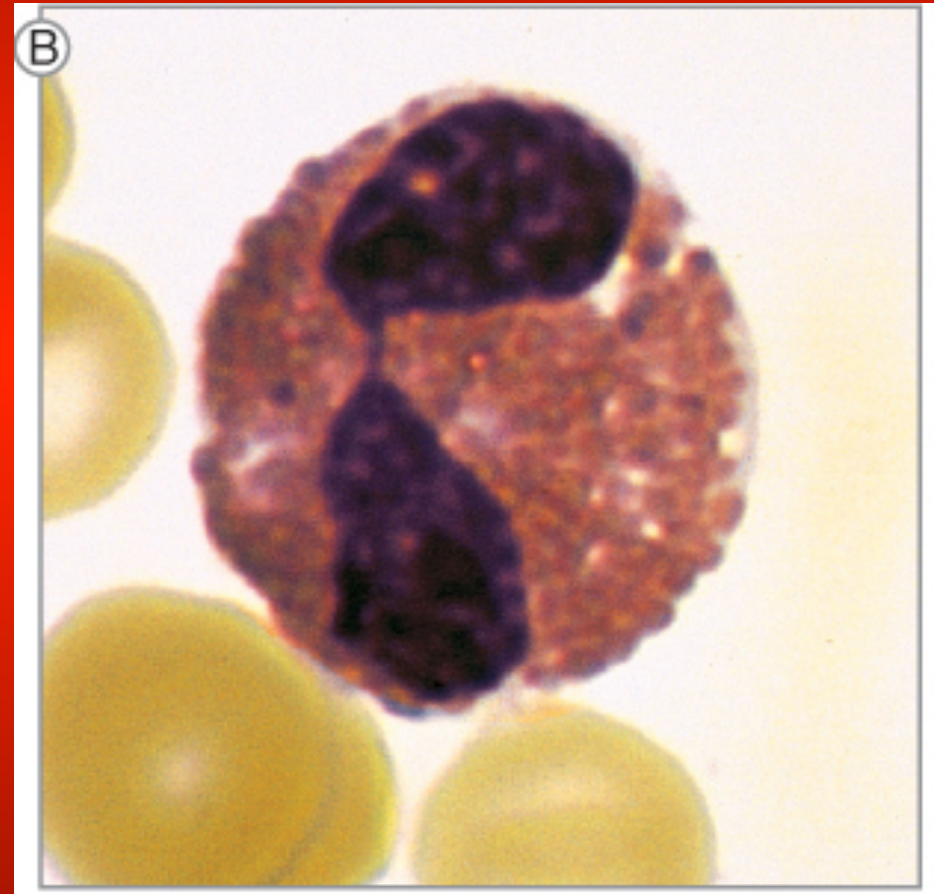
- Oxidatív burst: toxikus  $O_2$  szabadgyökök segítségével pusztítják a kórokozókat



# Eozinofil granulocita

Arányuk a perifériás vérben: 3-5%

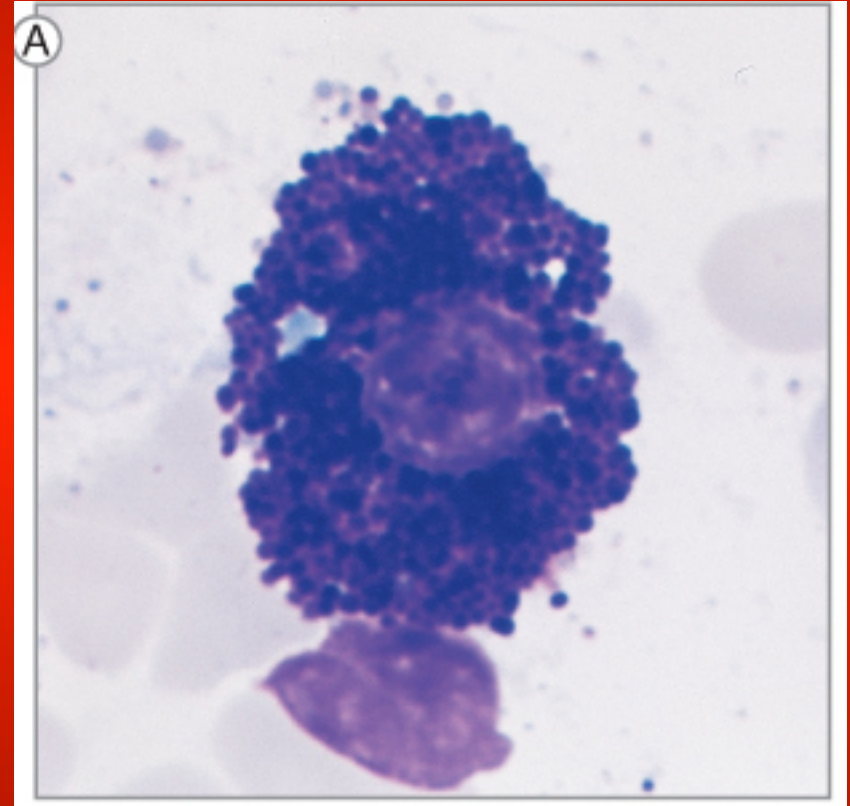
- Az eozinofilek legnagyobb számban a nyálkahártyákban vannak
- Vezikulumokban proteinek: anti-mikrobiális hatás
- Prostaglandinok és pro-inflammatorikus citokinek termelése (IL-1, TNF $\alpha$ )
- részt vesznek a paraziták elleni immunválaszban -degranuláció
- Allergiás, asztmás reakciókban is fontos szerepet játszanak
- Megnövekedett számuk a parazita-fertőzés egyik jele lehet



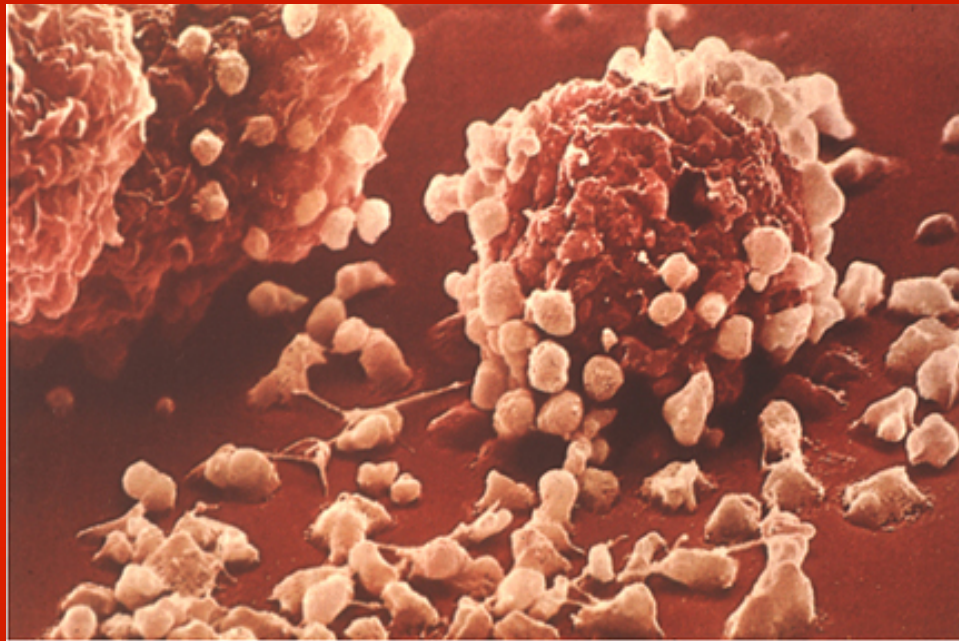
# Bazofil granulocita

Arányuk a perifériás vérben: <2%

- Histamint és heparint tartalmazó granulumaik vannak
- Prostaglandinok és pro-inflammatorikus citokinek termelése ( $\text{TNF}\alpha$ )
- Enzimek (tryptase, protease)
- Allergiás reakciók effektor sejtje
- Memória típusú immunválaszban fontos szerep: sejt felszíni IgE-vel nagy affinitással a keringésben levő Ag-t megköti
- Citokinek (IL-4, IL-6) termelése a memória típusú immunválaszban



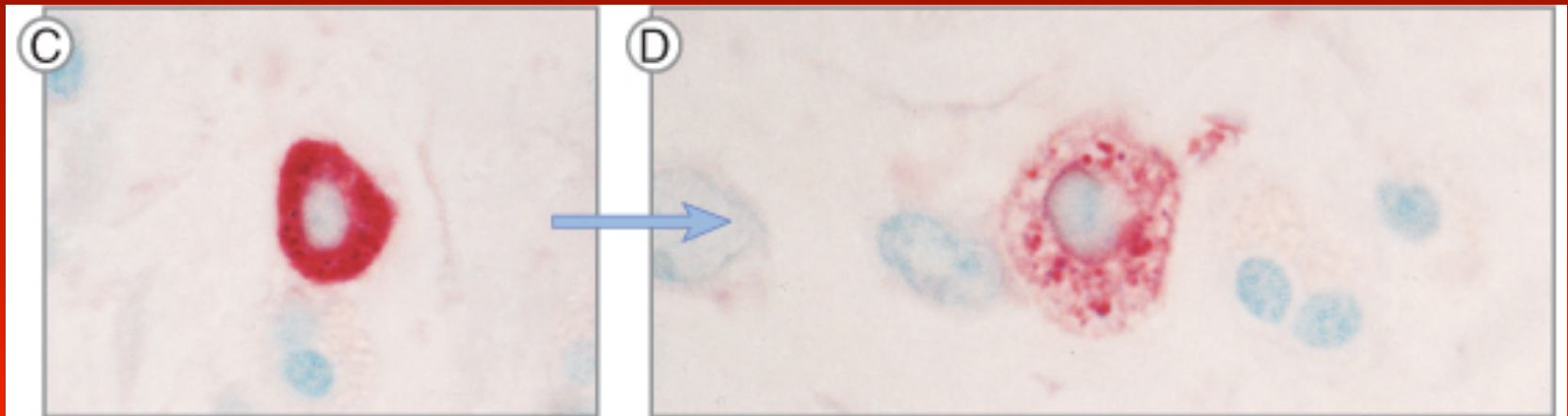
# Hízósejtek (angol: mast cells)



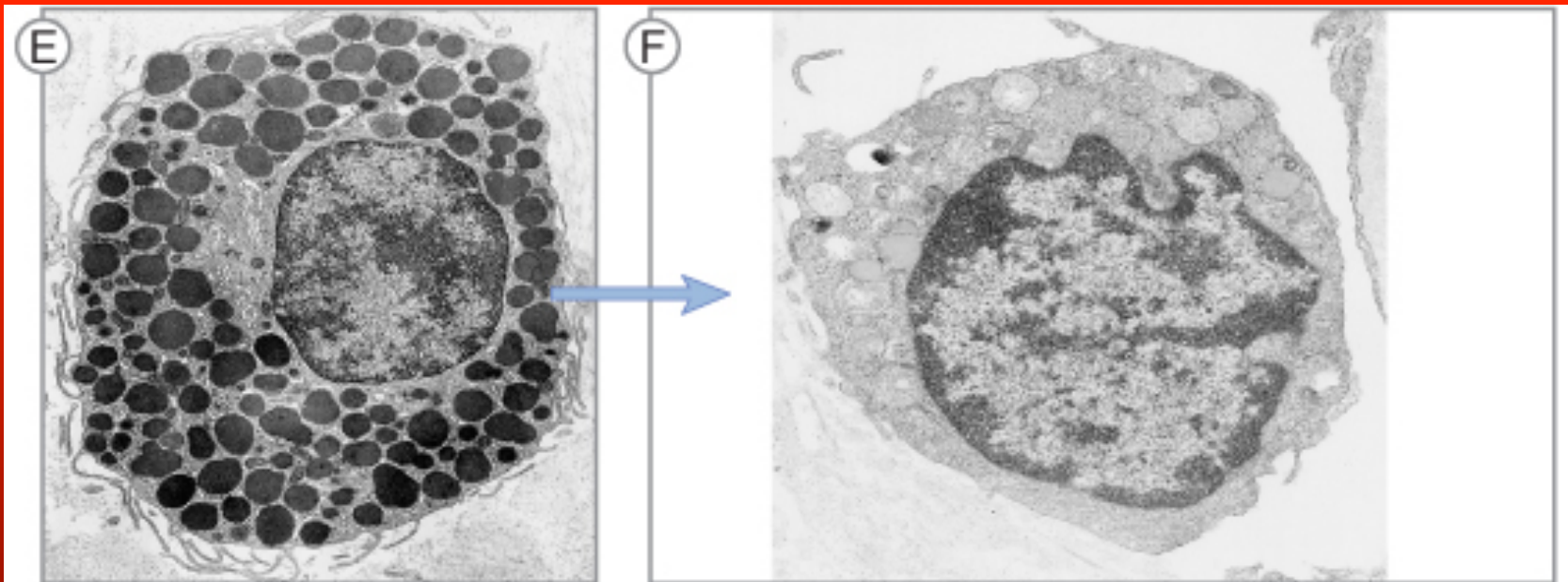
IgE-t kötő hízósejt

- Mieloid(?) eredetű sejtek
- A hízósejtek a szövetek között találhatóak
- Granulumaikban hisztamin, heparin, proteolitikus enzimek (chymase, tryptase)
- Aktiváció során leukotriéneket, prosztaglandinokat, cytokineket, egyéb faktorokat termelnek
- Felszínükön nagy affinitású  $Fc\epsilon R$ -ek vannak IgE kötésére
- Érett sejteken c-kit receptor
- Allergiás, atópiás reakciókban vesznek részt
- Granulumokban preszintetizált  $TNF\alpha$  tárolása, azonnali gyulladásos reakció (pl. bakteriális fertőzés esetén)

# Hízósejt degranuláció



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)



# Monocita - Makrofág

Arányuk a perifériás vérben: 3-8%

Monocita – vérben

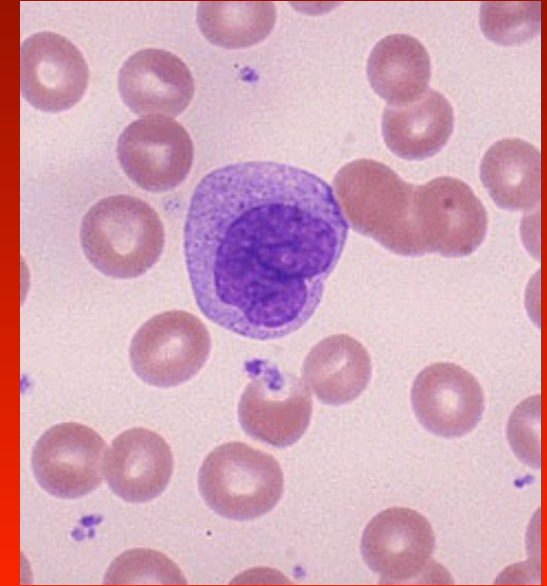
Makrofág – szövetekben

Fagocitózis, antigén prezentáció

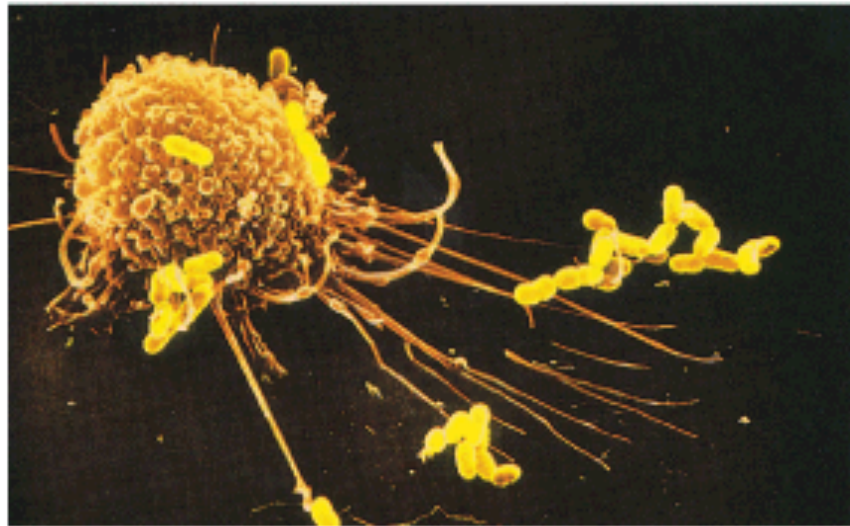
Baktériumok, kórokozók, apoptotikus sejtek

Gyulladásos citokinek szekréciója

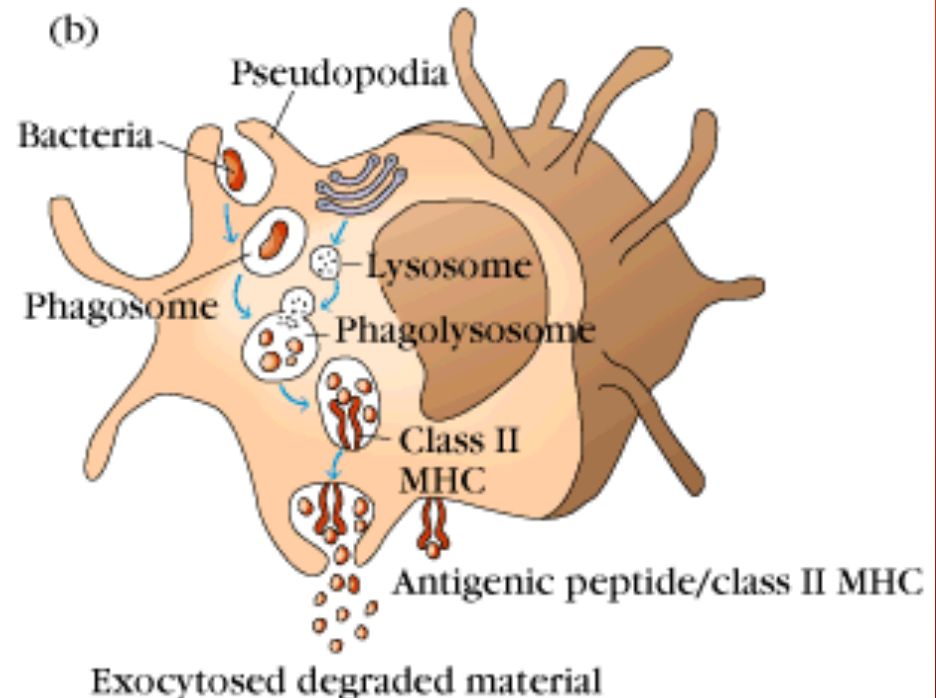
Konstitutív MHC II expresszió



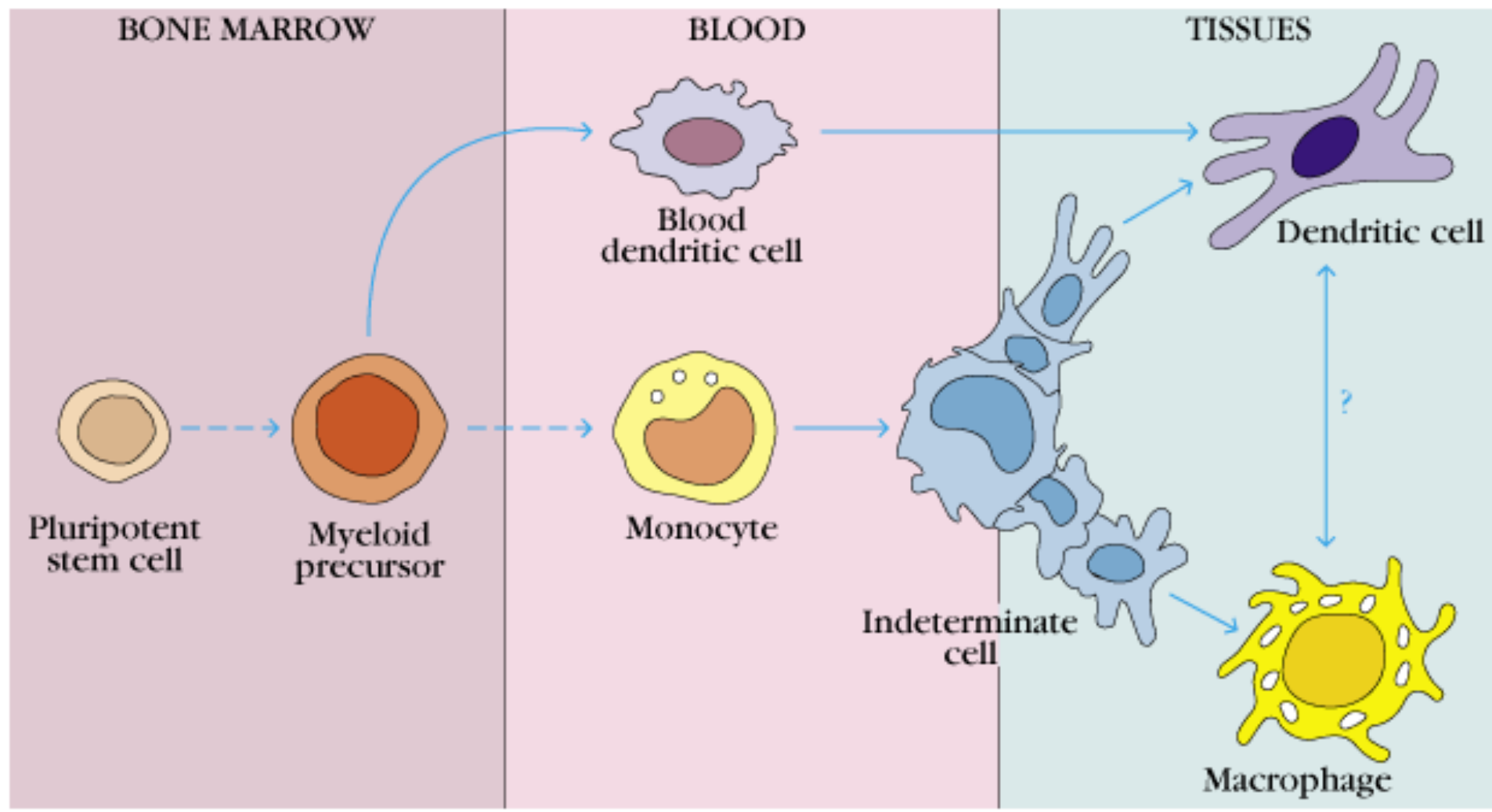
(a)



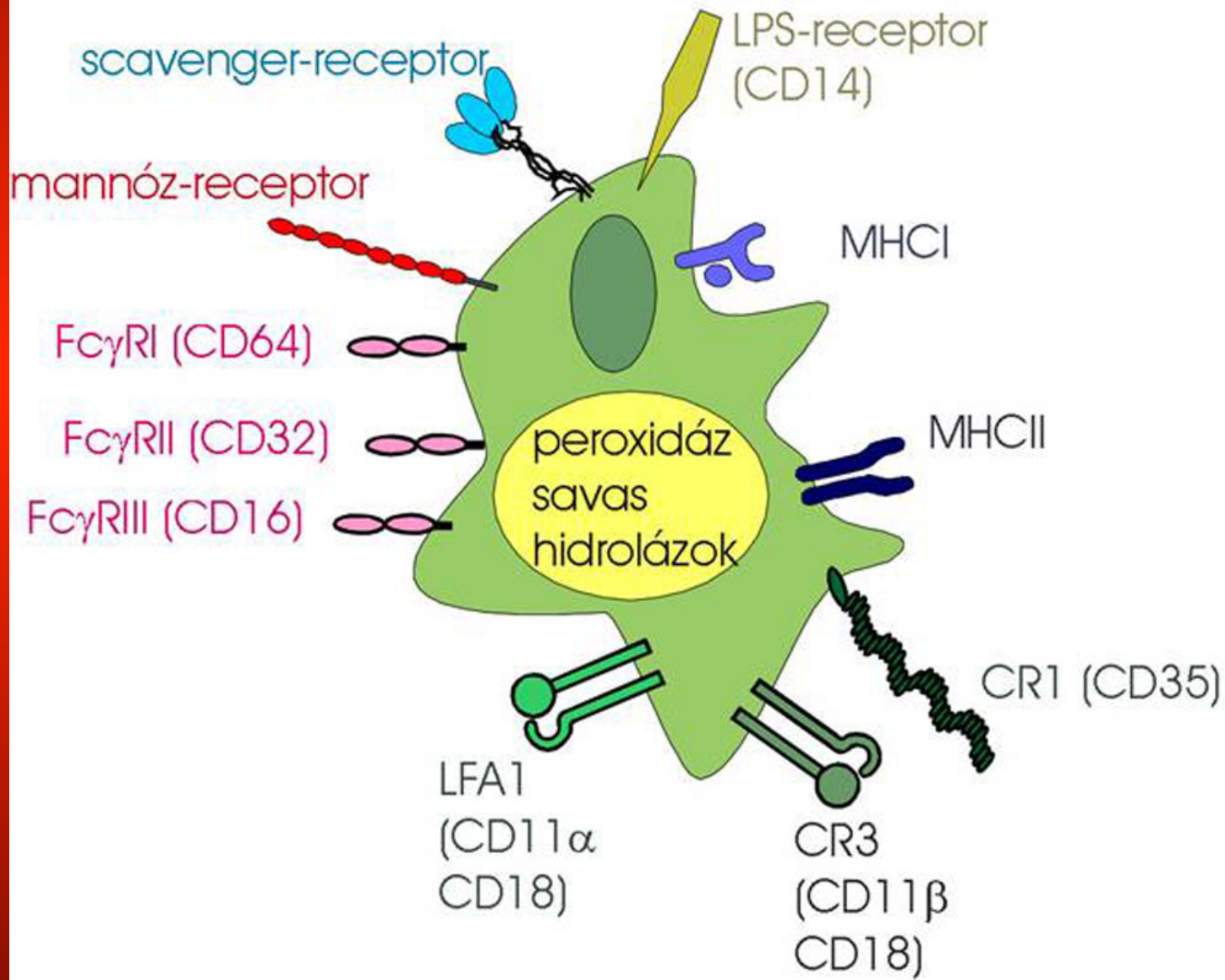
(b)



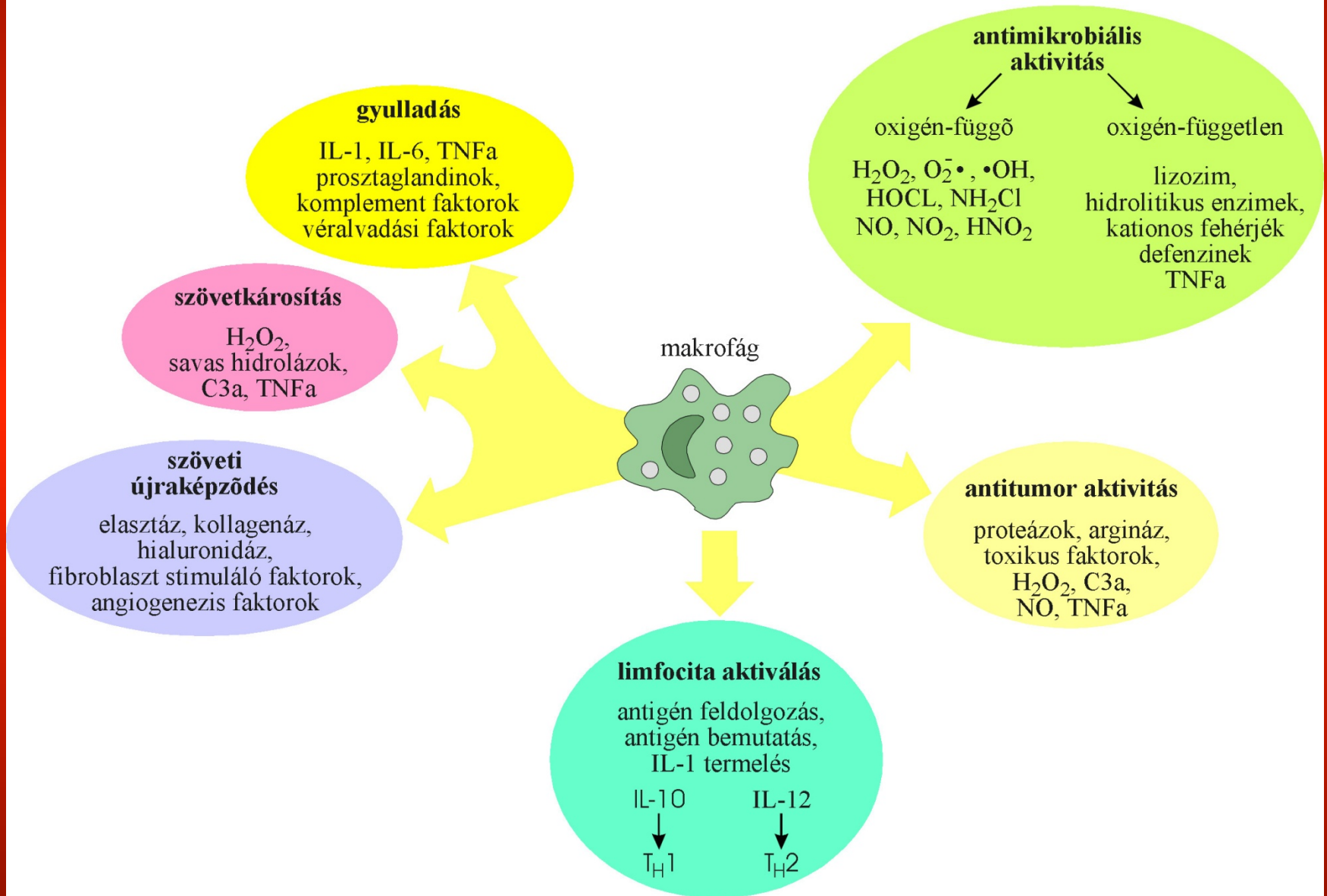
# Monocita - Makrofág - DC



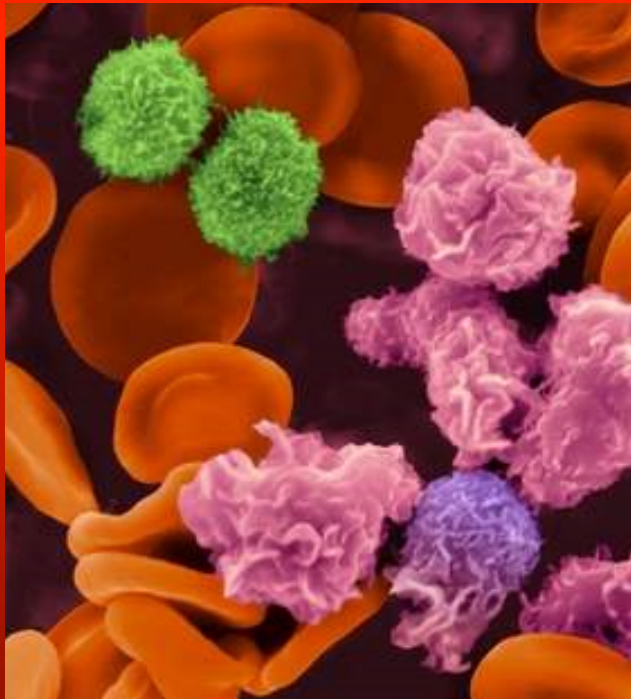
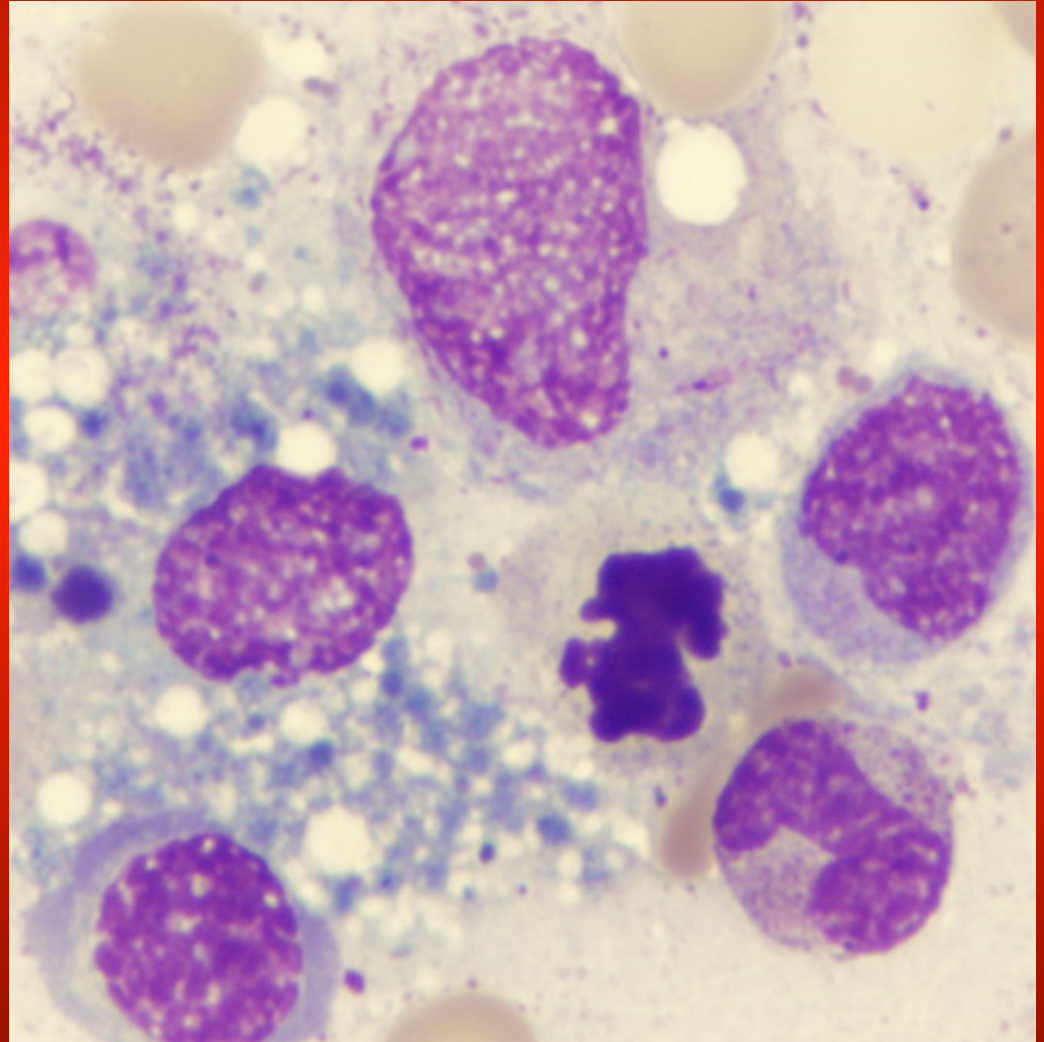
# Makrofág sejtfelszíni molekulák



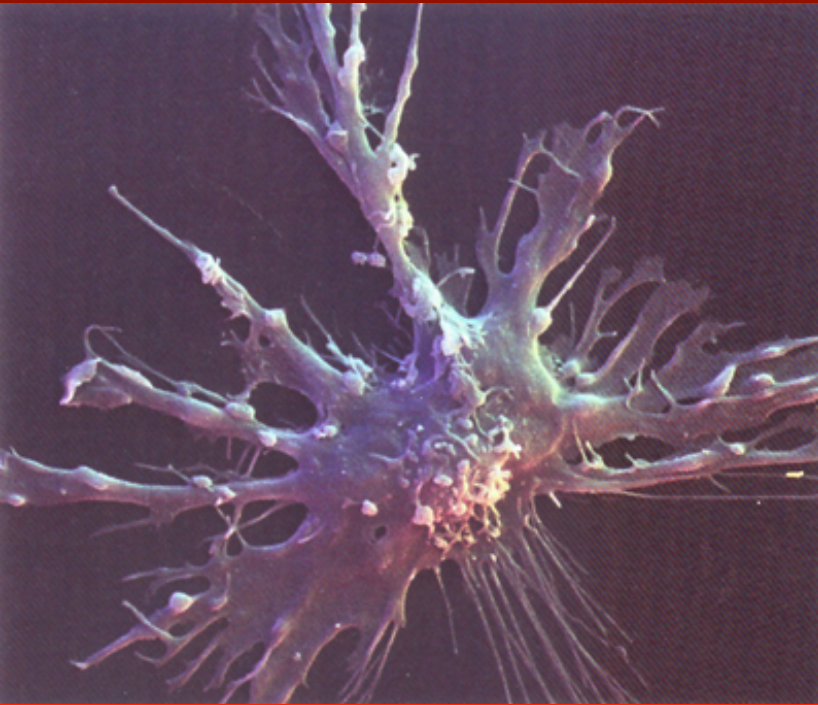
# Makrofágok szerepe immunfolyamatokban



# Makrofág



# Dendritikus sejtek



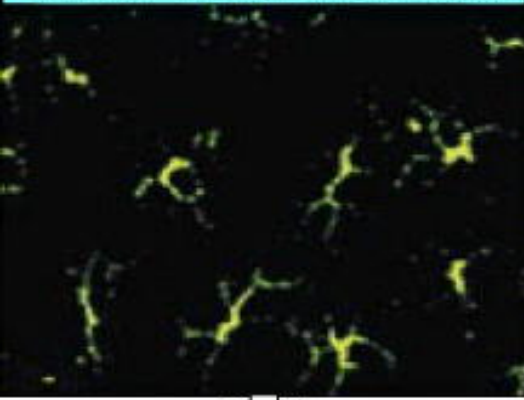
Humán  
Dendritikus sejtek  
(DC)

Mieloid DC  
(mDC vagy DC1):  
Mieloid eredetű sejtek

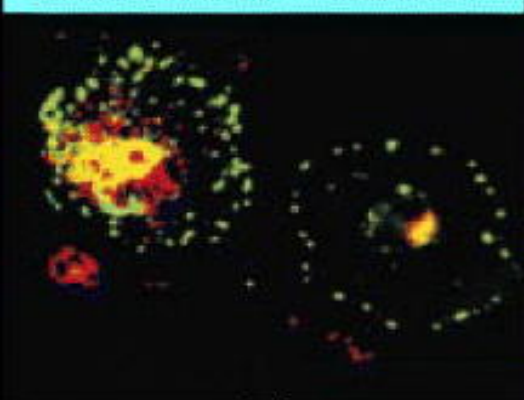
Plazmocitoid DC  
(pDC vagy DC2)  
Limfoid eredetű sejtek  
IFN $\gamma$  fő forrása

# Dendritikus sejtek

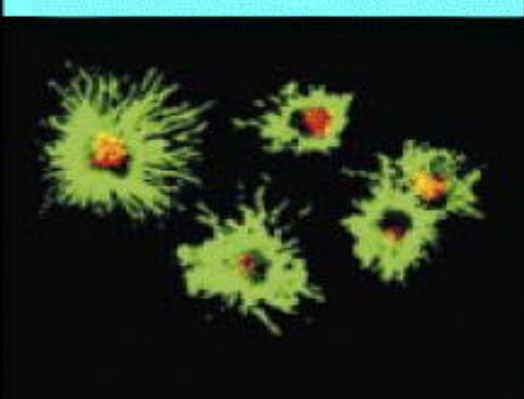
Dendritic cells in peripheral tissues



Dendritic cells in the lymphatic circulation



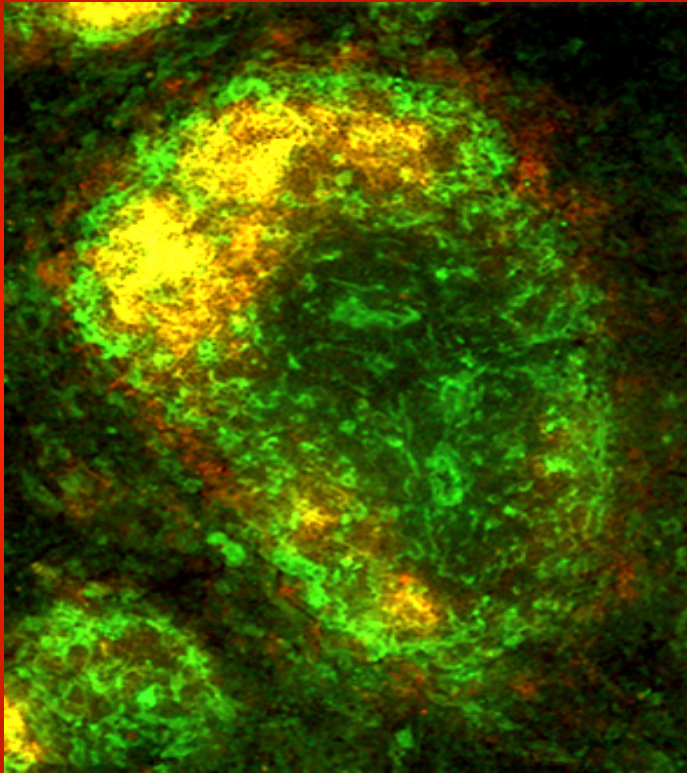
Dendritic cells in lymphoid tissues



- DC: szövetek között mindenhol előfordulnak
- Antigén felvétel, fagocitózis a periférián.
- A DC-k a regionális nyirokcsomókba vándorolnak az afferens nyirokereken át.
- Nyirokcsomókban: antigén-prezentáció a T-sejtek számára.

Zöld-MHC-II  
Vörös: lizoszómák

# Folikuláris dendritikus sejtek (FDC)



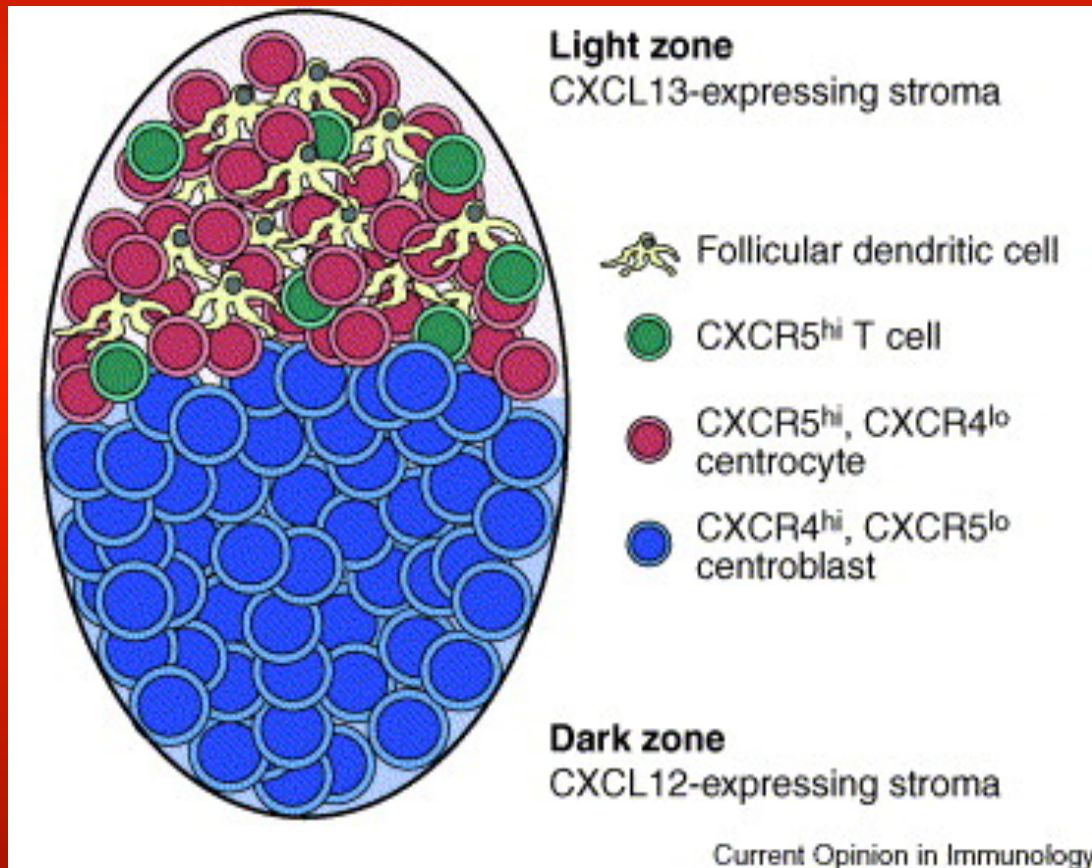
CR1/2

FDC-M1

- Nem bizonyított az FDC hemopoetikus eredete
- Follikulusokban rezidens sejtípus
- Kemokinek termelése, B és T-sejtek odavonzása
- Antigének TÁROLÁSA natív formában (iccosoma)
- CR-ok, Fc $\gamma$ R-ek immunkomplexek formájában tárolják az antigént
- Immunológiai memória
- Ig affinitásérés



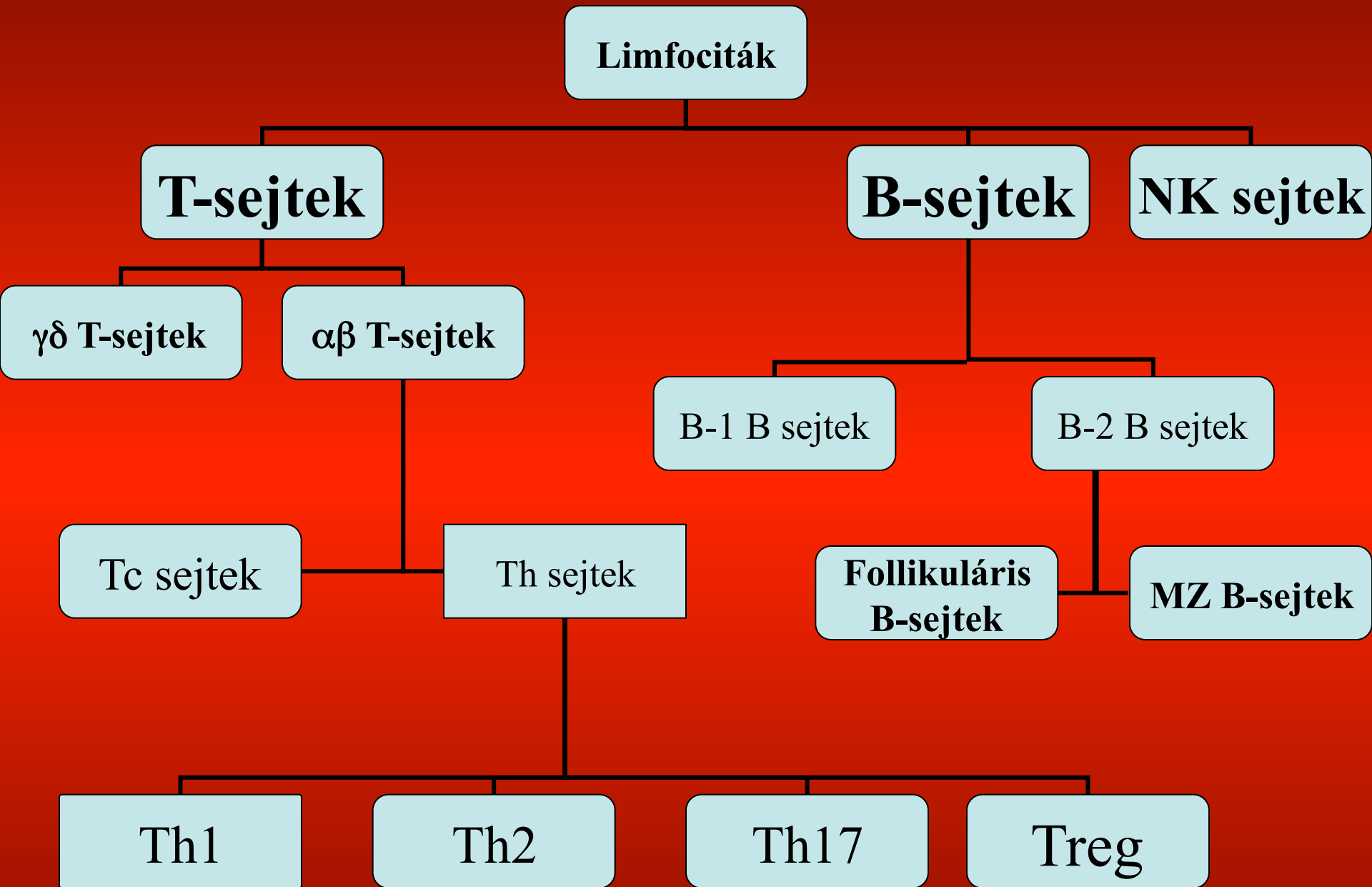
# FDC kemokintermeléssel irányítja a follikulus szerveződését



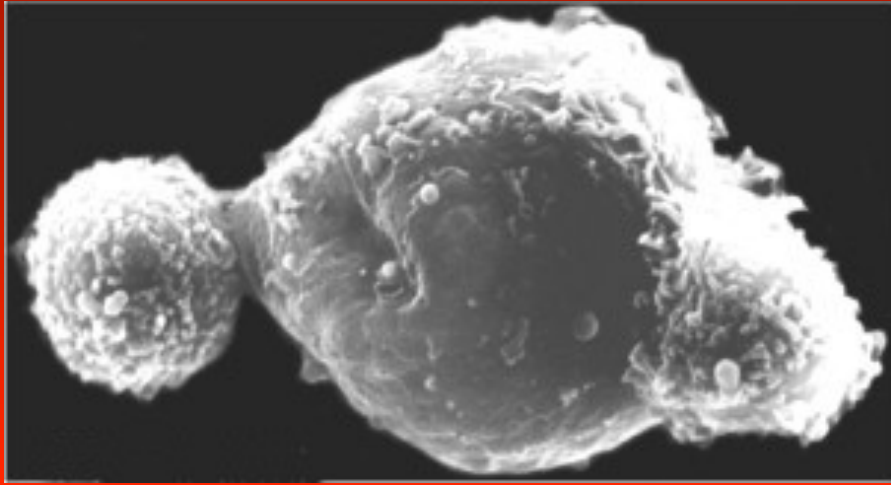
Kemokin/Receptor kapcsolat:  
CXCL13(FDC) - CXCR5(Ly)  
CXCL12(Stroma) – CXCR4(Ly)

Nem proliferáló B-sejtek

Intenzíven proliferáló B-sejtek



# NK sejtek (Natural Killer)



NK sejtek elpusztítanak egy tumorsejtet

- Arányuk a perifériás vérben 10-15%
- Természetes (innate) immunrendszer részei
- Nagy, granuláris limfocita
- Granulumok citotoxikus fehérjéket tartalmazna

# A limfoid sejtek jellemzői

- Antigénfelismerő receptorok (BcR, TcR)
- Génátrendeződés
- B-sejt differenciálódás a csontvelőben és a periférián
- $\alpha\beta$  és  $\gamma\delta$  T-sejtek
- CD4, CD8, CD25 irányú differenciálódás

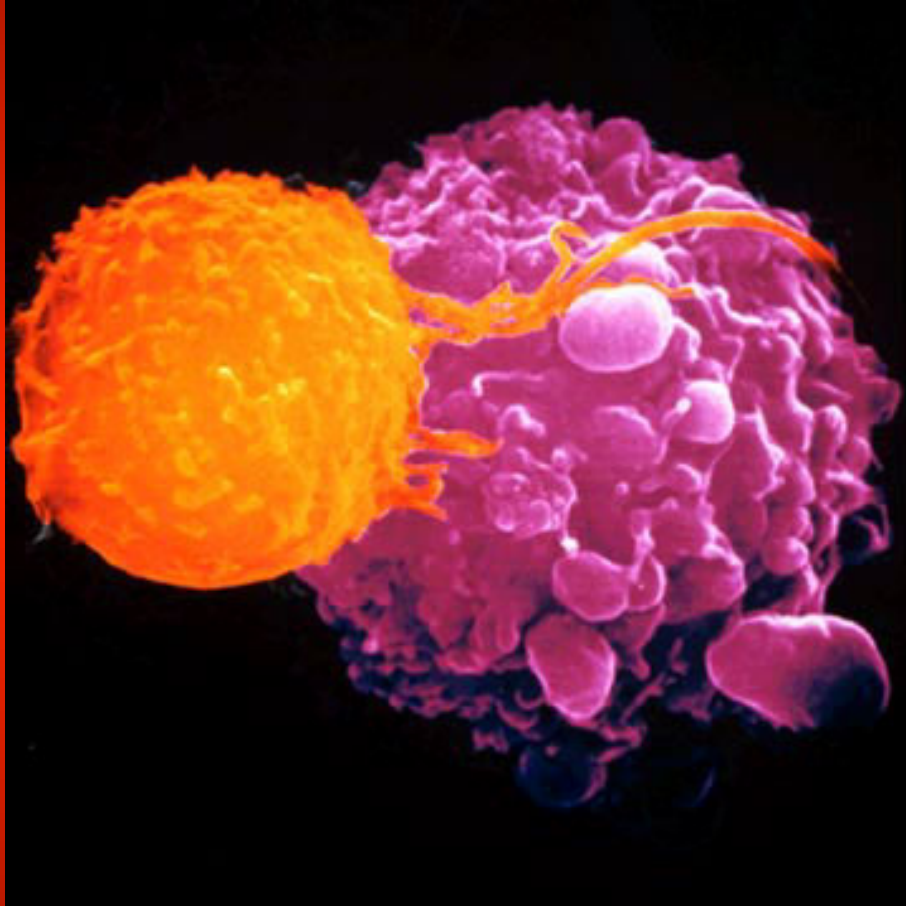
# Sejtfelszíni markerek: CD nevezéktan

- A sejtek különböző (al)populációi nem mindig különíthetők el morfológiai jegyek alapján (pl. T és B limfociták)
- Különböző funkciójú (sejtfelszíni) molekulák expressziós mintázata teszi lehetővé az egyes sejtpopulációk elkülönítését
- Az egyes sejtfelszíni molekulák azonosítását a velük specifikusan reagáló monoklonális ellenanyagok kifejlesztése tette lehetővé
- Egységes nevezéktan bevezetése: CD („cluster of differentiation”) + szám
- A különböző CD markerek megléte/hiánya teszi lehetővé az egyes sejtpopulációk azonosítását. Például: T helper sejtek: CD3+CD4+CD8- sejtek.

# T-sejtek

- T-sejt prekurzorok a csontvelőben képződnek
- Az éretlen T-sejt előalakok a thymusba vándorolnak
- T-sejt receptor génátrendeződés
- T-sejt receptorok:  $\gamma\delta$  és  $\alpha\beta$
- $\gamma\delta$ T sejtek elhagyják a thymust
- Az éretlen  $\alpha\beta$  T-sejt előalakok szelekciós folyamaton esnek át a thymusban, melynek során kb. 90%-uk elpusztul
- Antigén-felismerés: MHC restrikció jellemző
- Sejtvonal marker: CD3: minden T-sejten megtalálható, semmilyen más sejten nincs

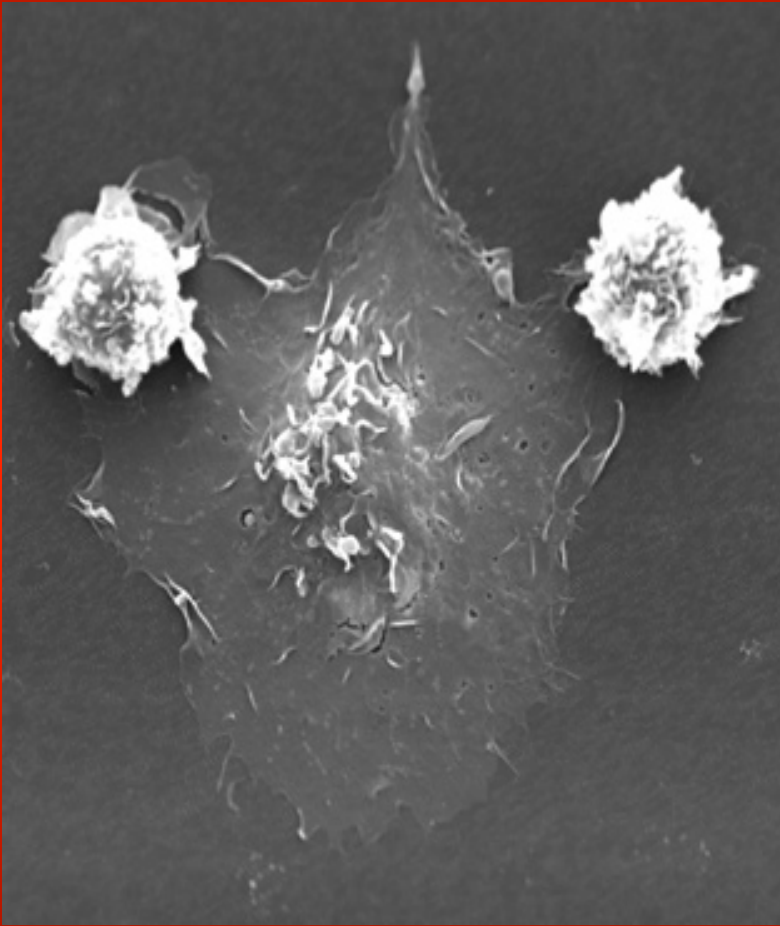
# Citotoxikus T-sejtek (Tc)



- Sejtfelszíni markerek: CD3+CD4-CD8+
- MHC-I – en keresztül prezentált endogén antigén felismerése
- a perifériás vér T-sejtek 1/3-át alkotják
- vírusfertőzések, tumorsejtek, intracelluláris kórokozók elleni védelem

Tc sejt elpusztít egy tumorsejtet

# T helper sejtek (Th)



DC és 2 Th sejt

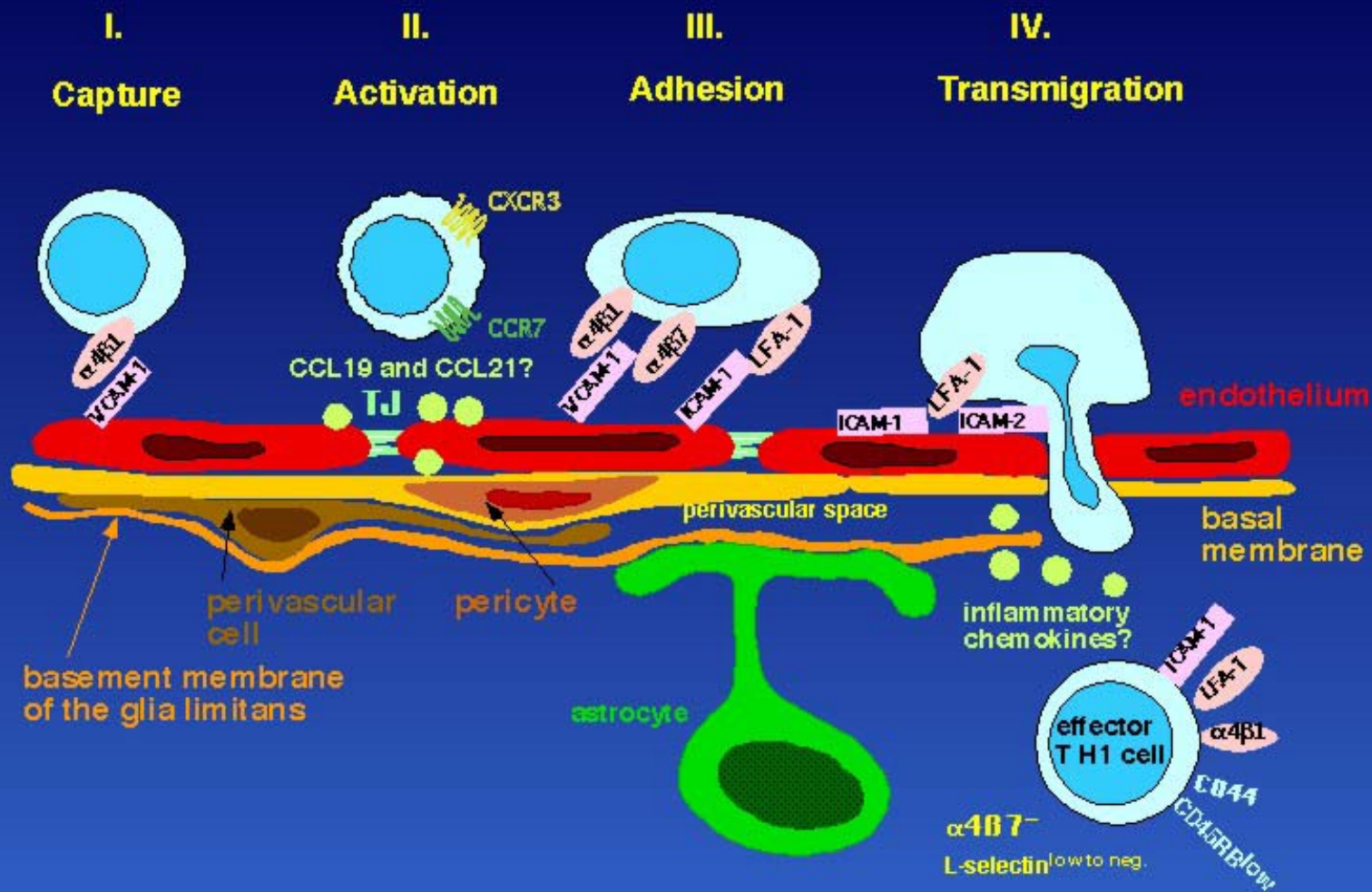
- Sejtfelszíni markerek: CD3+CD4+CD8-
- MHC-II– n keresztül prezentált exogén antigén felismerése
- a perifériás vér T-sejtek 2/3-át alkotják
- Th1 és Th2 szubtypus
- citokinek termelése, az immunválasz irányítása
- Th17 sejtek: gyulladásos betegségekben citokinek termelése, az immunválasz irányítása
- Regulátoros T-sejtek: (Treg) antigén-specifikus szuppresszió



# $\gamma\delta$ T-sejtek

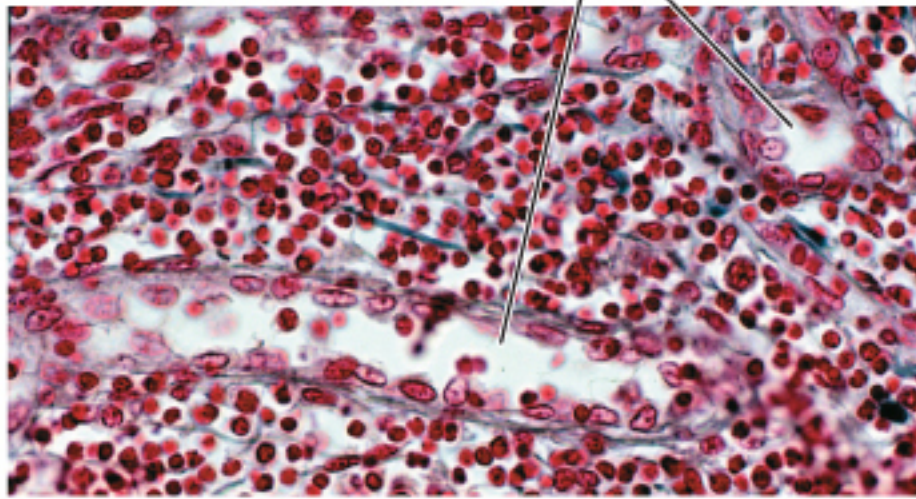
- Keveset tudunk róluk az  $\alpha\beta$  T-sejtekhez viszonyítva
- Thymusból kilépve a perifériára vándorolnak
- Perifériás vérben nagyon alacsony számban vannak jelen
- Nagy számban vannak a mucosában, mint IEL (intraepitheliális lymphocyta)
- MHC-független antigén-felismerés
- főleg lipid antigénekre reagálnak

# T-sejt vándorlás

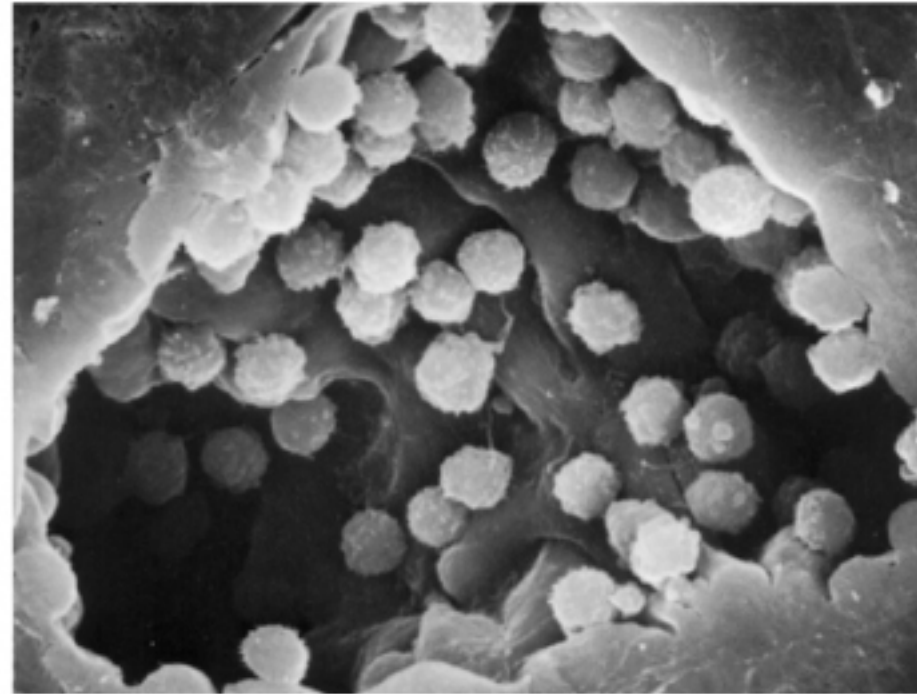


# HEV („high endothelial venules“) szerepe

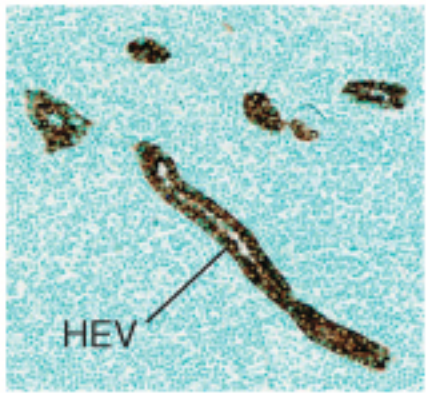
(A) HEV in lymph node



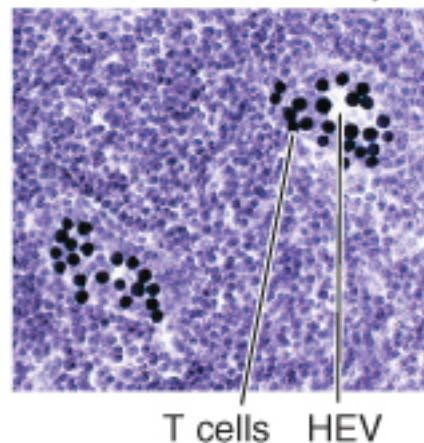
(D) T cells binding to HEV: electron micrograph



(B) L-selectin ligand on endothelial cells



(C) T cells binding to HEV: frozen section assay



# B-sejtek

- Keletkezés és elsődleges érés a csontvelőben – naív B-sejtek
- Natív antigén felismerés, nincs MHC-restrikció
- Antigéninger hatására további differenciáció a folliculusokban – másodlagos érés
- Másodlagos érés eredménye lehet plazmasejt vagy memória B-sejt
- Klonális eloszlású B-sejt receptor (slg)
- Sejtvonal marker: CD19 – minden B-sejten megtalálható, semmilyen más sejten nincs.

## Veleszületett immunitás

### Fő molekuláris alkotóelemek

Komplement faktorok és receptoraik

Hő-sokk fehérjék (hsp)

Fc receptorok

Gyulladásos citokinek, hisztamin

### Fő sejtes alkotóelemek

Makrofágok

NK sejtek

Granulociták

### Funkcionális jellegzetességek

Nem antigén specifikus

Nincs immunológiai memória

Gyors reakció

Lineáris erősítés

## Szerzett (specifikus) immunitás

### Fő molekuláris alkotóelemek

Ellenanyagok (antitestek)

MHC

T-sejt és B-sejt antigén receptorok

Regulatorikus citokinek

### Fő sejtes alkotóelemek

Limfociták (B, T)

Antigén bemutató sejtek (DC, FDC)

### Funkcionális jellegzetességek

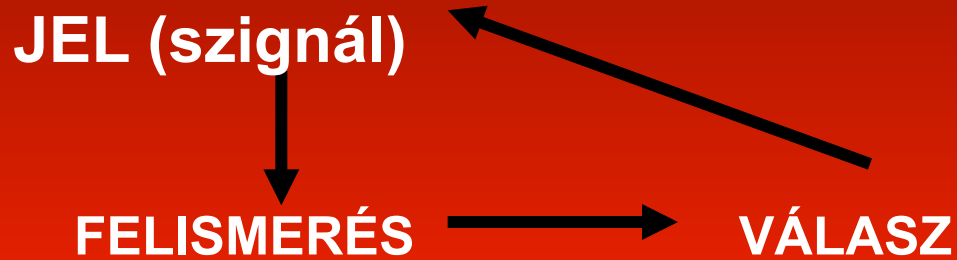
Antigén specifikus

Immunológiai memória van

Latencia után aktiválódik

Exponenciális erősítés

## A veleszületett immunválasz lépései



## A specifikus immunválasz lépései

