

Immunbiológia

5-6. előadás

Veleszületett immunitás:

- **A gerinctelen élőlények veleszületett immunválasza**
- **Az immunválasz kezdeti lépései: leukocita migráció, gyulladás**

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)

Funkcionális jellegzetességek

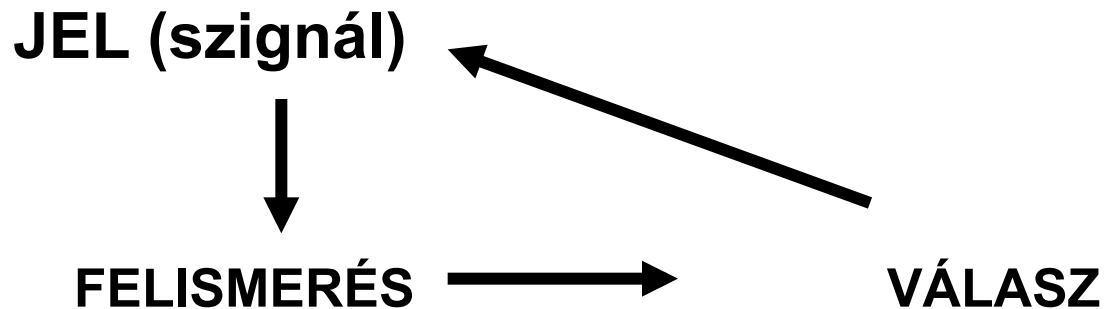
Antigén specifikus

Immunológiai memória van

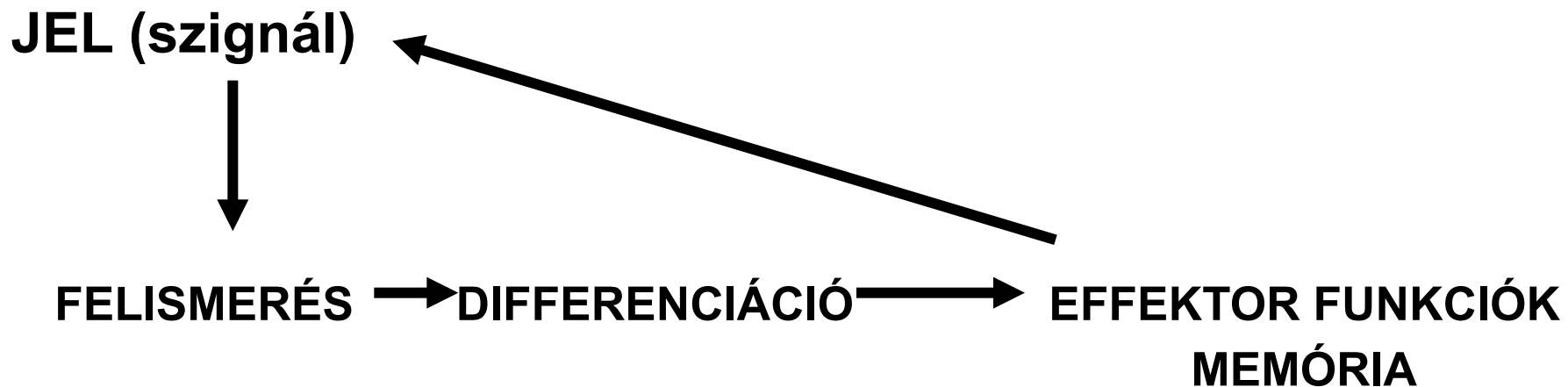
Latencia után aktiválódik

Exponenciális erősítés

A veleszületett immunválasz lépései

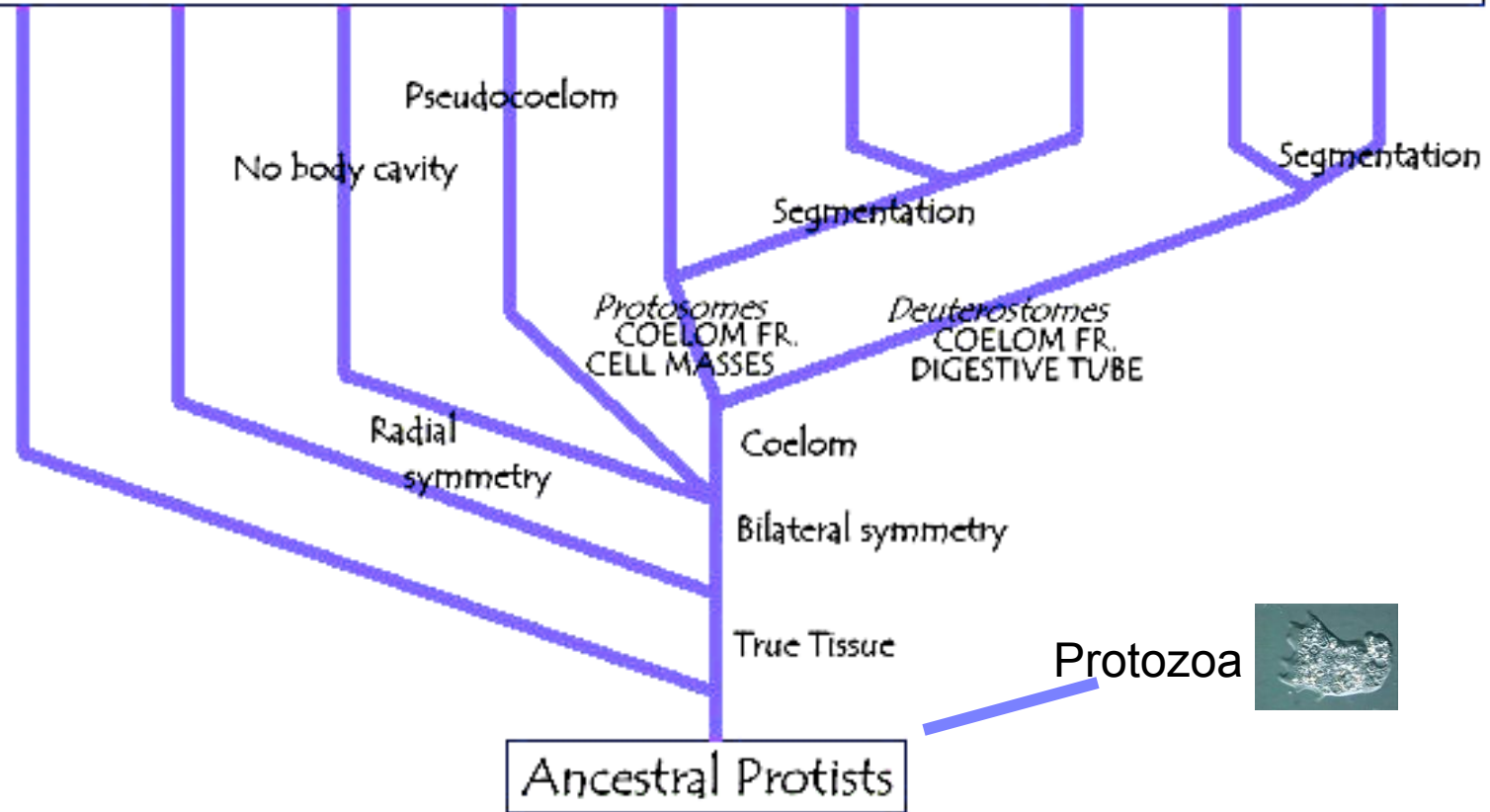


A specifikus immunválasz lépései



Present Day Phyla

Porifera 	Cnidaria 	Platyhelminthes 	Nematoda 	Mollusca 	Annelida 	Arthropoda 	Echinodermata 	Chordata 
---	---	--	---	---	---	---	--	---

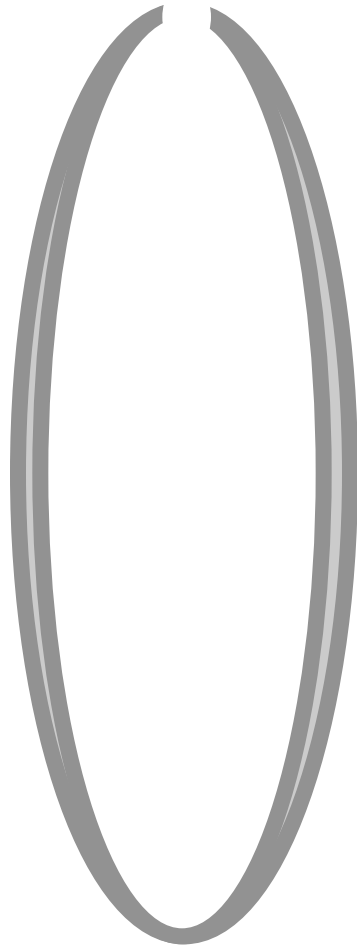


Phylogenetic Tree of *KINGDOM ANIMALIA*

Testszerveződés

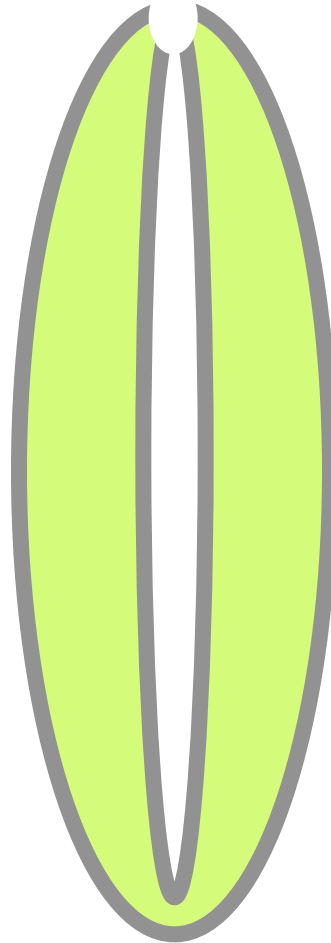
Annelida
Mollusca
Arthropoda
Echinodermata
Chordata

Csalánozók
(Cnidaria)



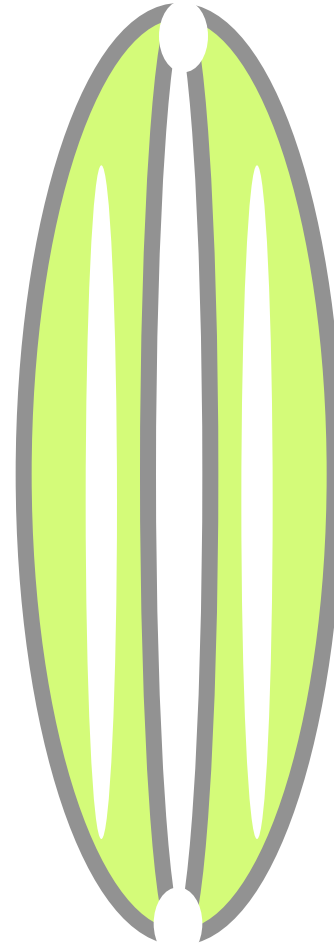
2 csiralemez

Laposférgek
(Plathelminthes)

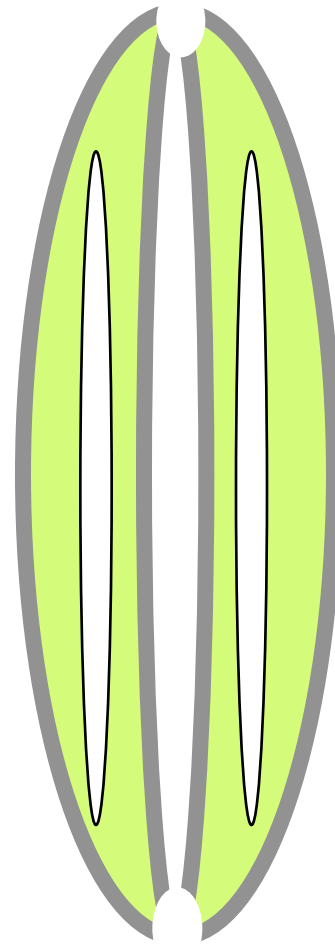


3 csiralemez
Nincs testüreg

Hengeresférgek
(Nematodes)



Pseudocoelom



Valódi coelom

Parazoa; Szivacsok

A gerinctelen állatok immunitásának jellegzetességei

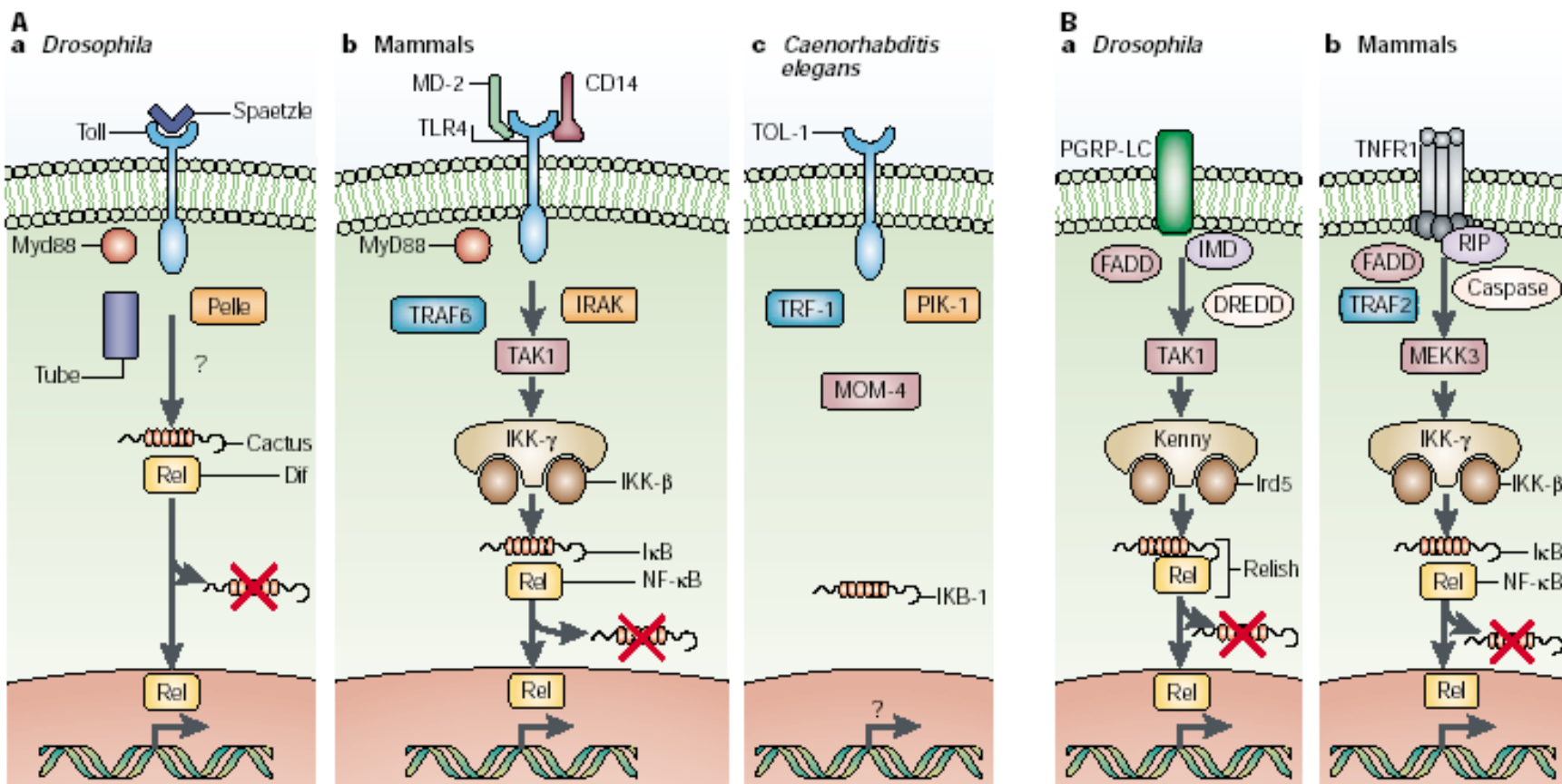
- Nincs klonális sejtszaporodás
- Nincs antigén specifikus receptor (BcR, TcR)
- Nincs immunológiai memória

A gerinctelen állatok immunitásának komponensei

- Antimikrobiális peptidek
- RNS interferencia
- Fagociták / sejtes citotoxicitás
- Lizozim
- Toxikus oxigén és nitrogén metabolitok termelése
- Komplementrendszer
- Mintázatfelismerő receptorok (Toll receptorok)

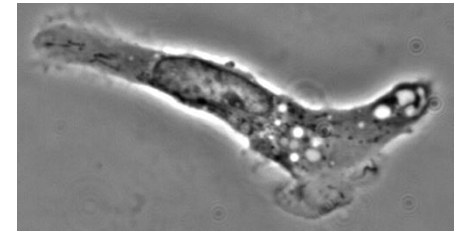
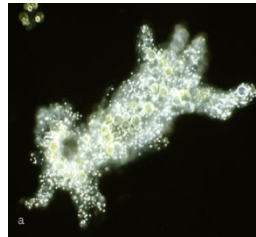
Mintázatfelismerő receptorok (Pattern recognition receptors, PRRs)

1. A saját / nem saját nem saját struktúrák felismerésében alapvető fontosságú (minden élőlényben megtalálhatóak: növények, állatok)
2. Mikroorganizmusok sejtfallkomponenseinek felismerése (pl. Toll receptor)
3. Intracelluláris jelátviteli utak aktiválódása, Nf- κ B transzkripciós faktor transzlokáció, antimikrobiális molekulák, szolubilis molekulák termelése



Egysejtűek (Protozoa)

- Amoeba:
Táplálékfelvétel – ősi fagocitózis, pseudopodium

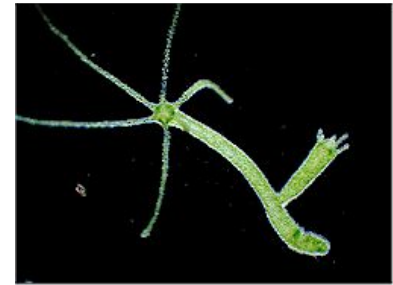
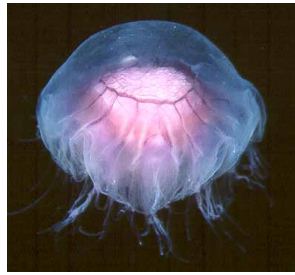


Szivacsok (Porifera)

- Szivacsok:
Elkülönült sejtcsoportok, „saját” / „nem-saját felismerés” a szivacsstelepeken



Csalánozok (Cnidaria)



- Telepesen növő állatok, más genetikai háttérrel rendelkező telepek kiszorítása, elpusztítása (korallak)
- Mintázatfelismerő receptorok: Toll és NOD-szerű receptorok
- Komplement-szerű molekulák (C3) néhány fajban

Hengeresférgek (Nematoda)



- *C. elegans*:
 - Mintázatfelismerő receptorok
 - Antimikrobiális molekulák
 - Konzervált jelátviteli útvonalak: TGF β -jelátvitel, MAP kináz (p38 kináz)

Gyűrűsférgék (Annelida)

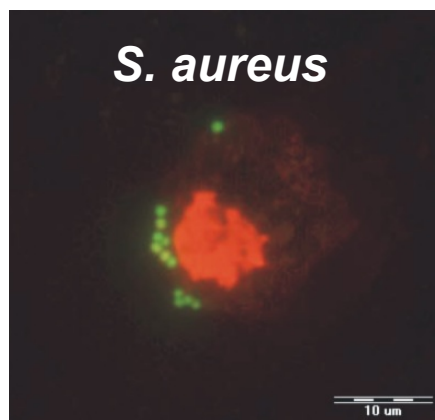
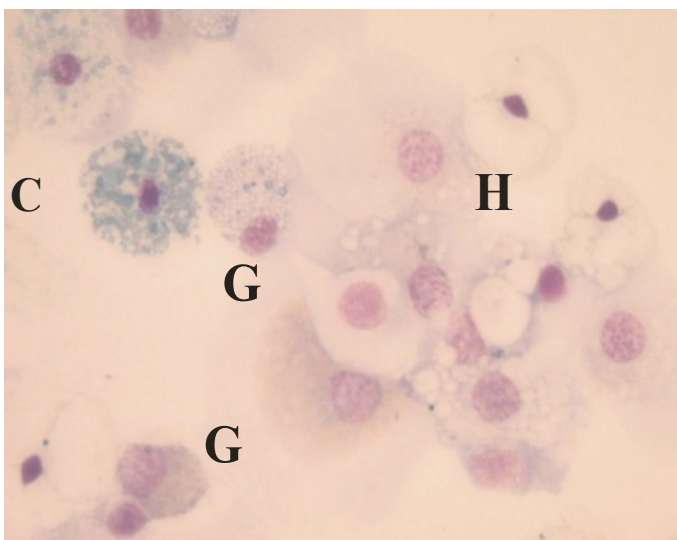
- Zárt keringési rendszer
- valódi testüreg (coelom) kialakulása

Humorális immunvédekezés: lektinek, citotoxikus és antimikrobiális molekulák, mintázatfelismerés

Celluláris immunvédekezés: coelomasejt-alcsoportok eltérő funkcióval



Fagocitózis



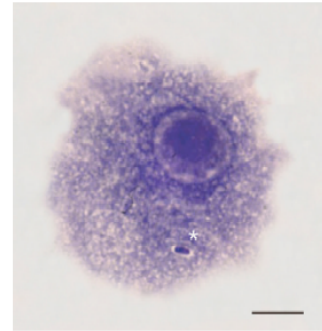
Enkapszuláció



Puhatestűek (Mollusca)



Celluláris immunitás: hemocita alcsoportok, bizonyos fajokban lokalizált immunszervek



ISJ 2005, 2: 142-151.

Humorális immunitás: lektinek, antimikrobiális peptidek, FREP (fibrinogen related protein, IgSF)-paraziták elleni védelem a *B. glabrata* csigafajban („alternative splicing” és egyedi molekula variabilitás!)



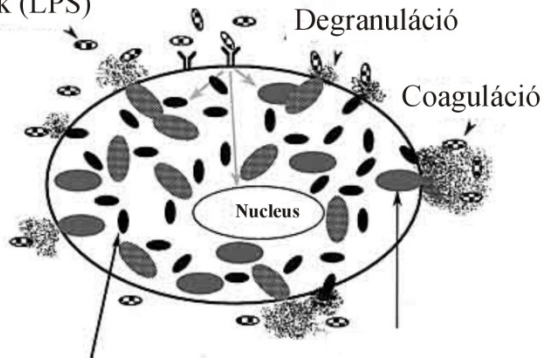
Izeltlábúak (Arthropoda)

Celluláris immunitás: hemocita alcsoportok, immunszervek

Humorális immunitás: lektinek, antimikrobiális peptidek, profenoloxidáz kaskád-melanizáció, a legelső komplement komponensek

- Tőrfarkú rák *Limulus polyphemus*

Gram negatív
baktériumok (LPS)

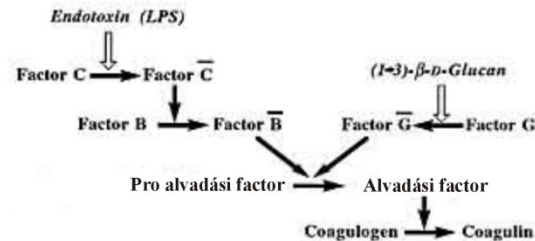


Kis granulomok

- tachyplesin
- defensin
- tachistatin

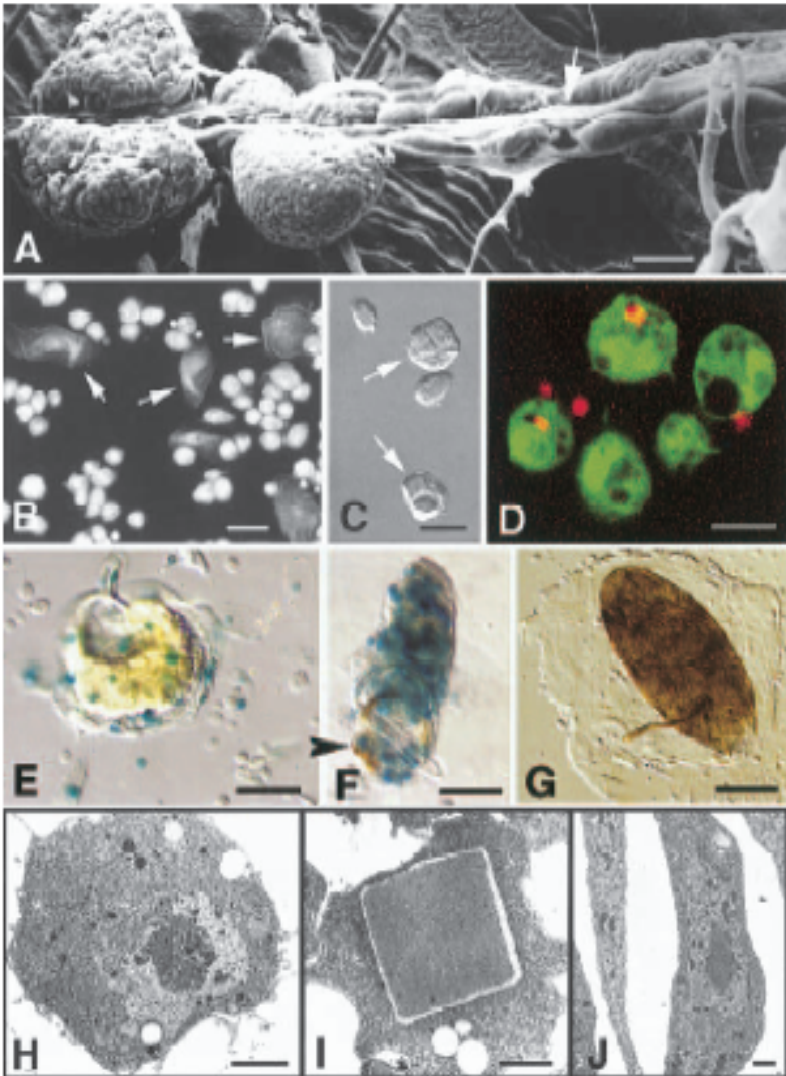
Nagy granulomok

- tachylektinek
- defensin
- factor C, D, B, G
- coagulogen
- pro alvadási faktor
- cystatin

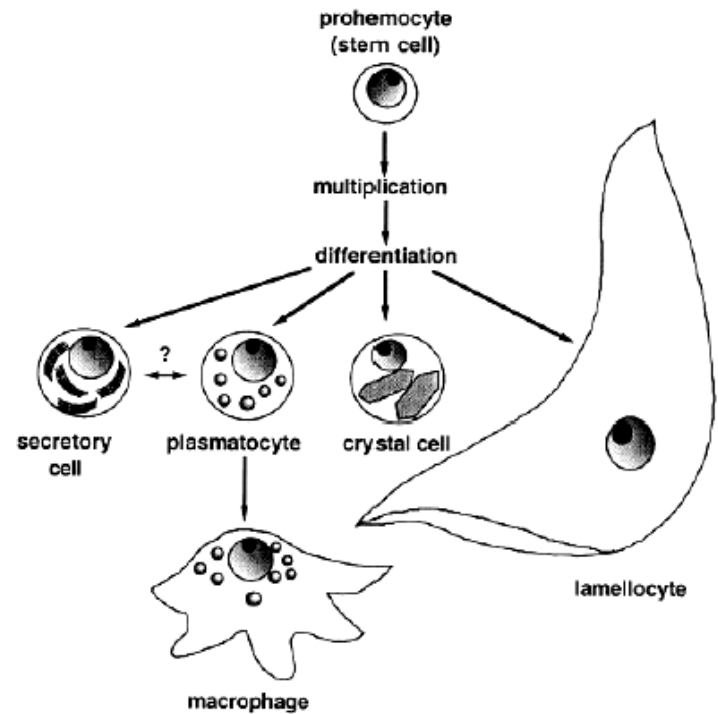


- Orvosi diagnosztikai felhasználás: endotoxin (LPS, etc) kimutatása LAL (*Limulus amoebocyte lysate*)-teszt segítségével.

Drosophila hemociták



← Lymph gland

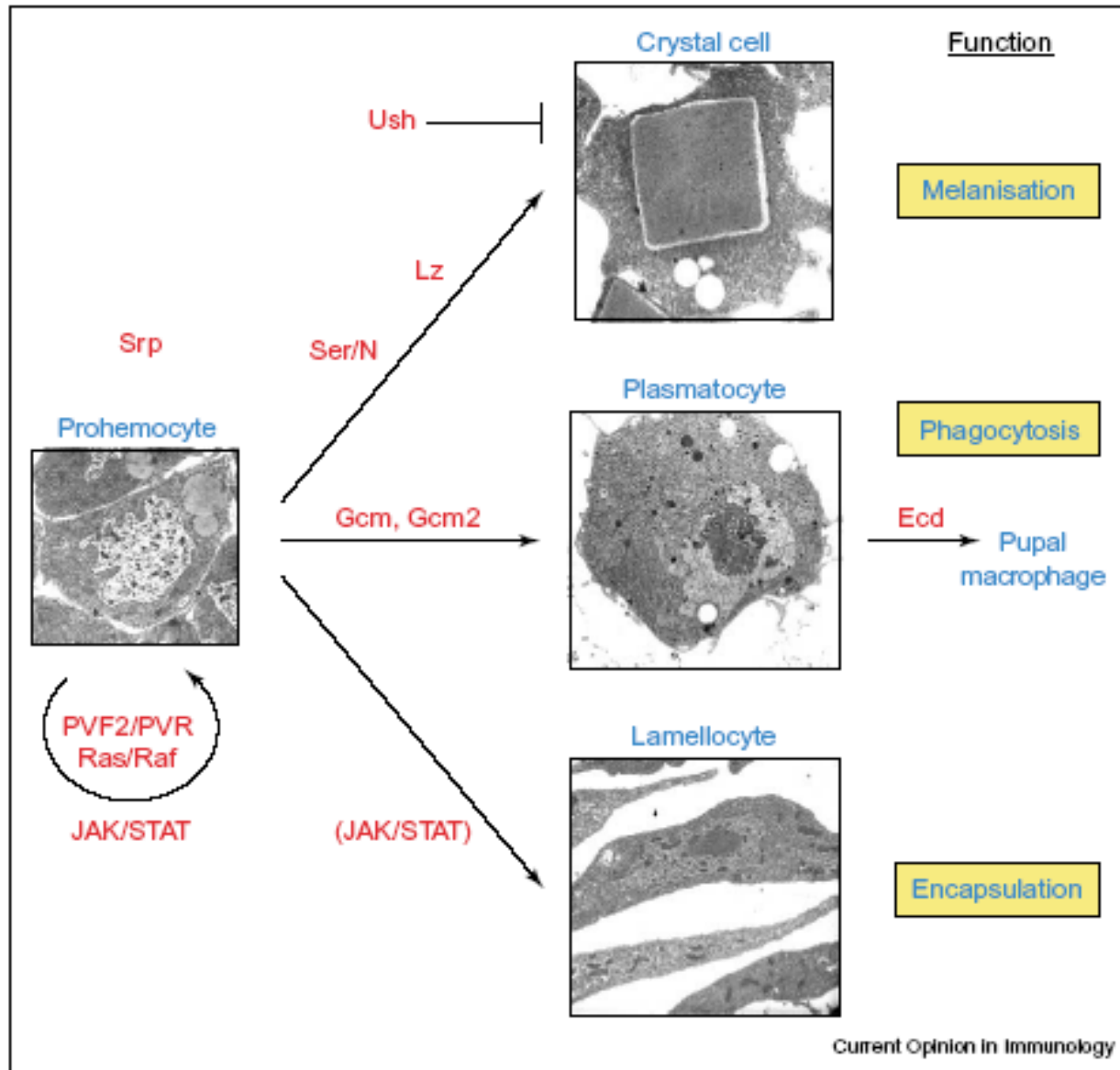


Seminar Cell Dev Biol 2005; 16: 107-116.

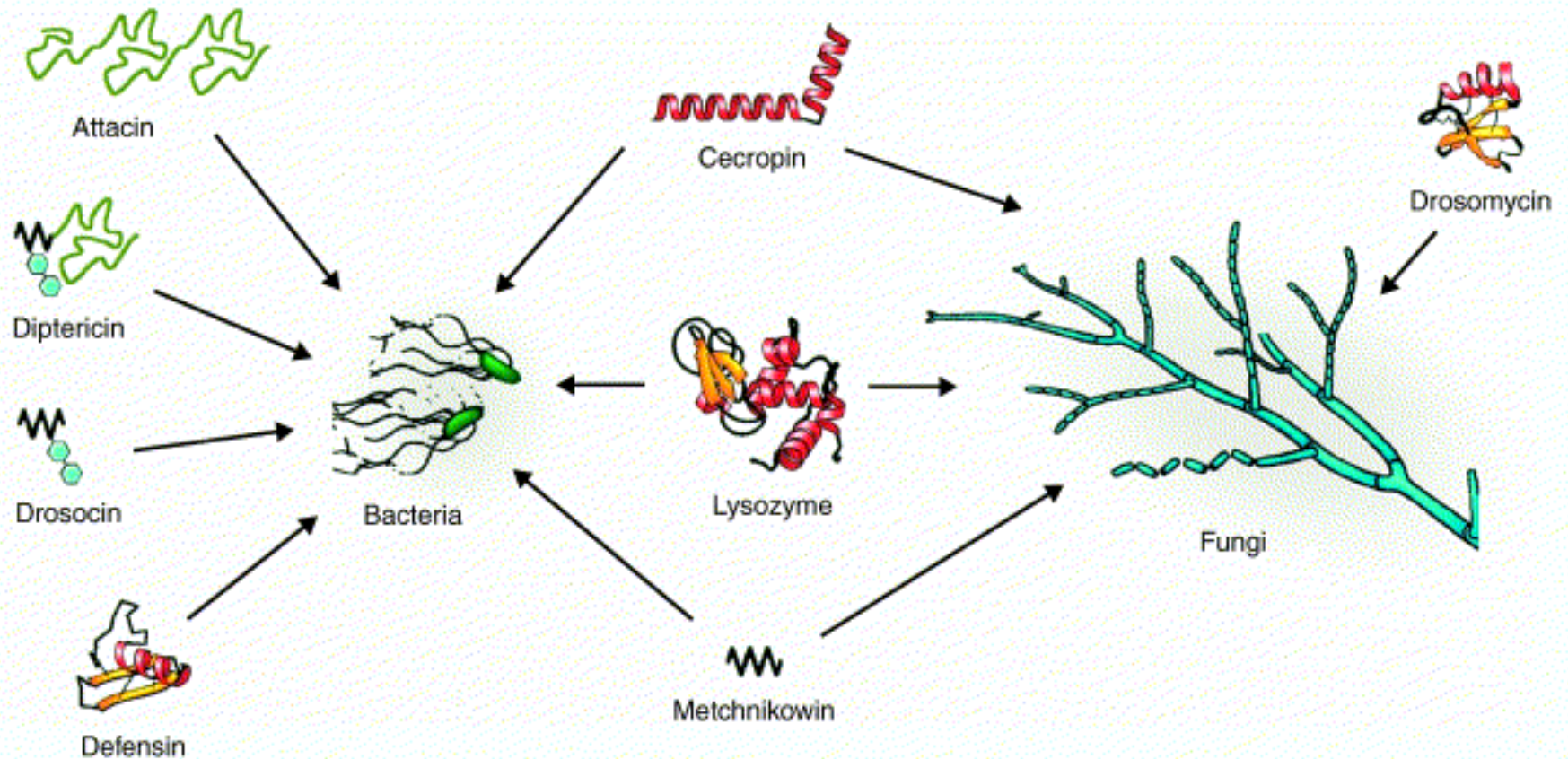
Developm Biology 2001; 230: 243-257.

Cell Microbiol 2003; 5: 573–580.

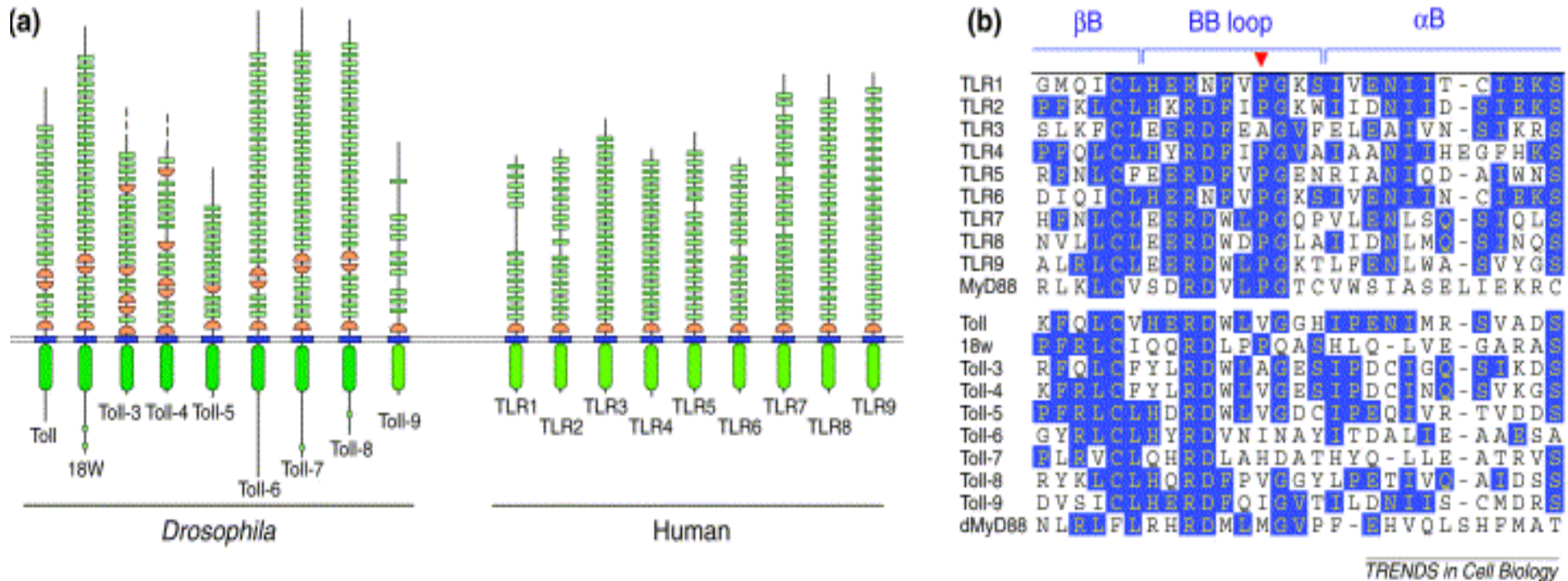
Drosophila haematopoiesis



Antimikrobiális peptidek a rovarokban



Toll receptor homológia

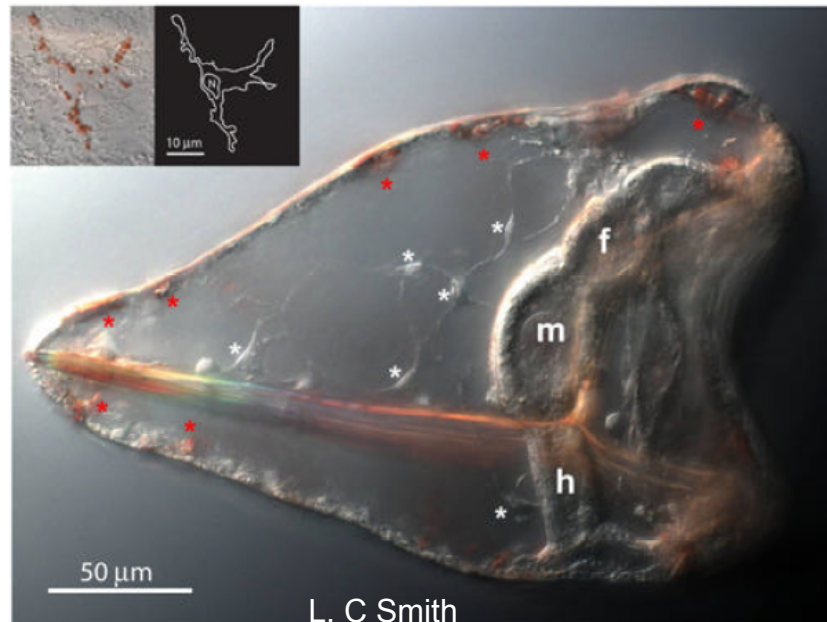


- Extracelluláris leucin-gazdag ismétlődő régiók
- Transzmembrán szakasz
- Intracelluláris domén; un. Toll / interleukin 1 receptor domén
- Intracelluláris jelátvitel – antimikrobiális molekulák termelése (gerincesekeben gyulladásoos citokinek)



Tüskésbőrűek (Echinodermata)

- Mintázatfelismerés: Toll receptor, „Scavenger” receptorok
- Celluláris immunválasz: coelomasejtek különböző alpopulációi
- Humorális immunválasz: komplementrendszer (több útvonal komponense ismert), antimikrobiális peptidek, lektinek
- Receptorok egyedi variabilitása !



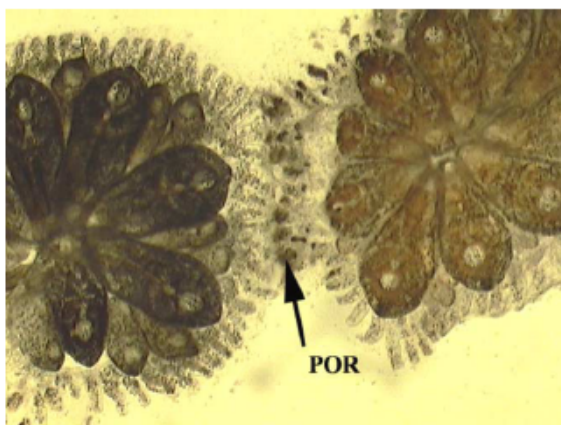
Tengeri sün lárva



Előgerinchúrosok (Urochordata)

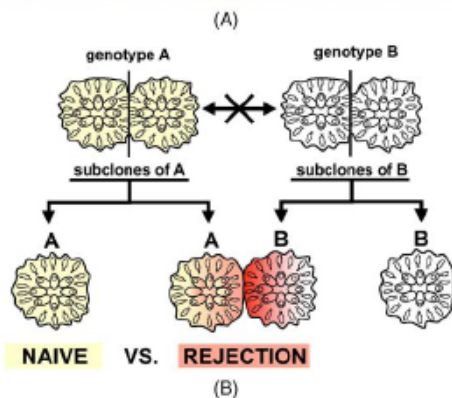


- Celluláris immunválasz: hemociták populációi: fagocitózis, citotoxicitás
- Humorális immunválasz: komplementrendszer (több útvonal), antimikrobiális peptidek, ősi citokinek (TNF, IL-1, IL-6)



„Saját” – „nem saját” felismerés:

- ősi MHC-szerű molekula (FuHC), antigénprezentáció ?
- NK sejt receptorok (CD94) jelenléte



Fejgerinchúrosok (Cephalochordata)



A gerincesek legközelebbi rokona

- Celluláris immunválasz: limfocita-szerű sejtek, variábilis sejtfelszíni receptorok (VCBP-variable region containing chitin binding protein)
- Humorális immunválasz: komplementrendszer, citokinek (TNF, interferon, MIF)

Állkapocsnélküli halak (Agnatha, Chordata)

- A legősibb gerincesek.
- Komplementrendszer – komplement szabályozó fehérjék
- nincs másodlagos nyirokszerv
- Limfocita-szerű sejtek
- Nincs antigénspecifikus receptor, nincs MHC
- nincs adaptív immunitás
- DE:

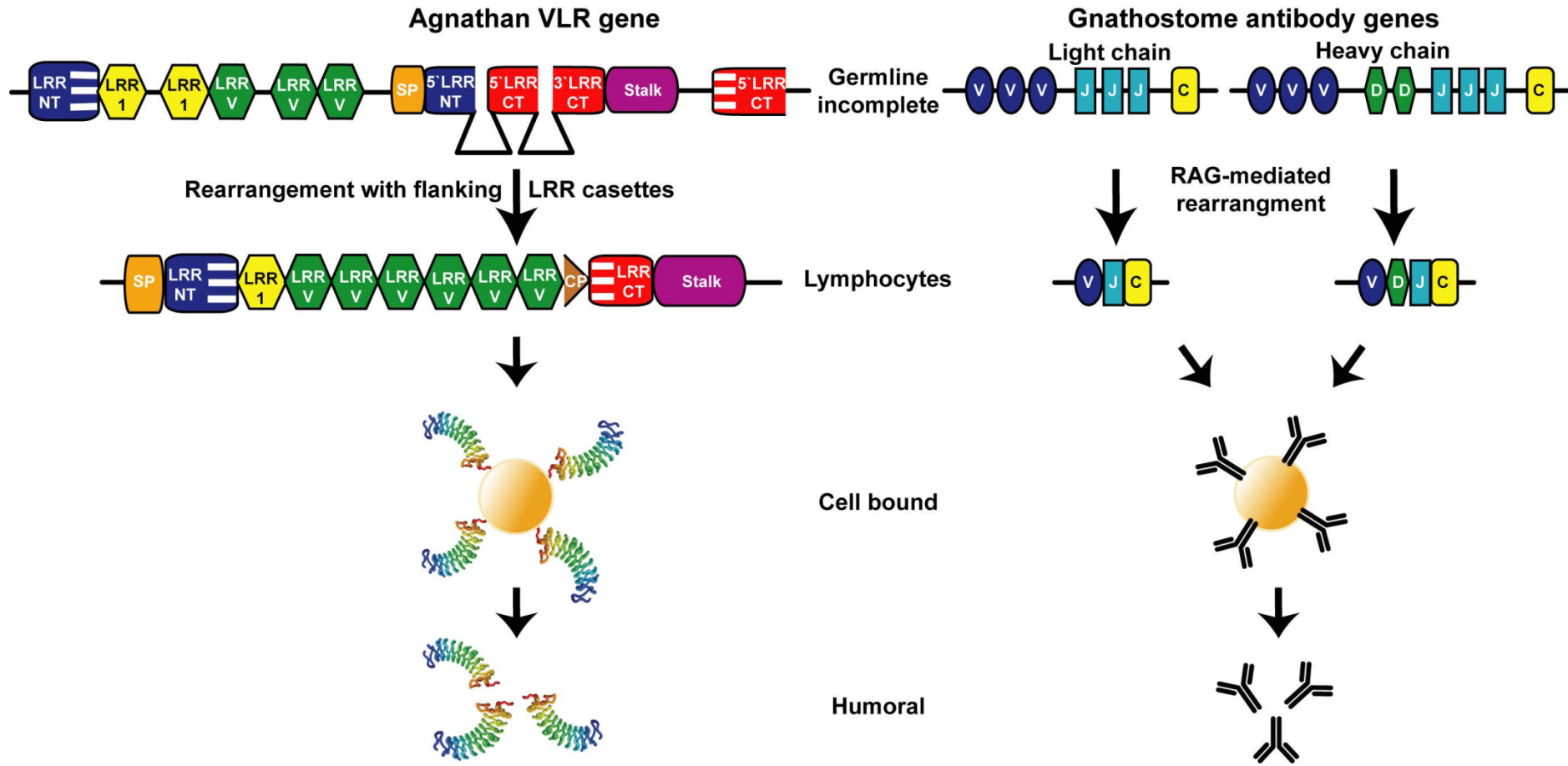
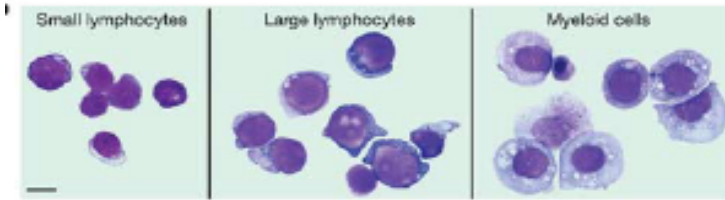
Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey. (Nature. 2004 Jul 8;430(6996):174-80.)



ALTERNATÍV ADAPTÍV IMMUNITÁS



Antigén receptor diverzitás az állkapocsnélküli és állkapcsos gerincesekben



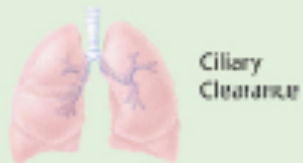
Immunbiológia

5-6. előadás

Veleszületett immunitás:

- **A gerinctelen élőlények veleszületett immunválasza**
- **Az immunválasz kezdeti lépései: leukocita migráció, gyulladás**

Anatomical and Physiological Barriers



Lysozyme
In Tears
and Saliva

Innate Immunity

Natural Killer
Cells

Neutrophils

Eosinophils

Cellular

Natural Killer
T Cells

Macrophages

Mast Cells

Dendritic
Cells

Complement

Humoral

Mannose Binding
Lectin

Antimicrobial
Peptides

LPS Binding Protein

C-Reactive Protein

Adaptive Immunity

Cellular

T cells

B cells

Humoral

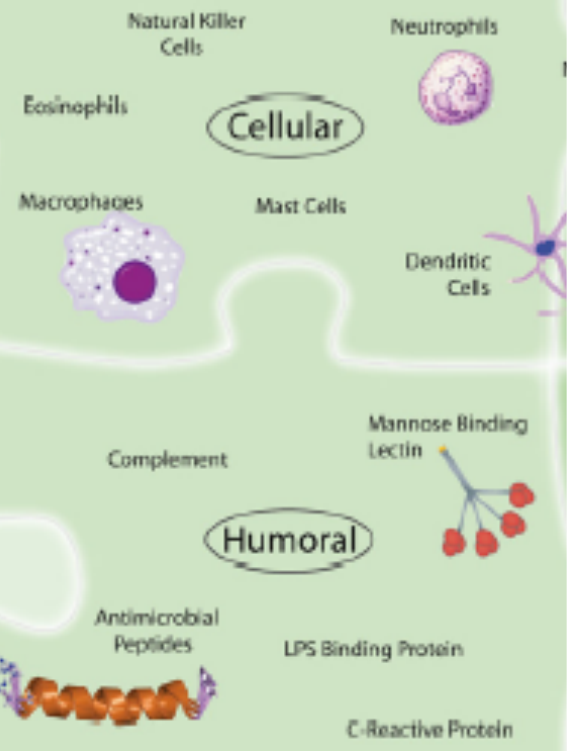
Antibodies

Anatomical and Physiological Barriers



Lysozyme
in Tears
and Saliva

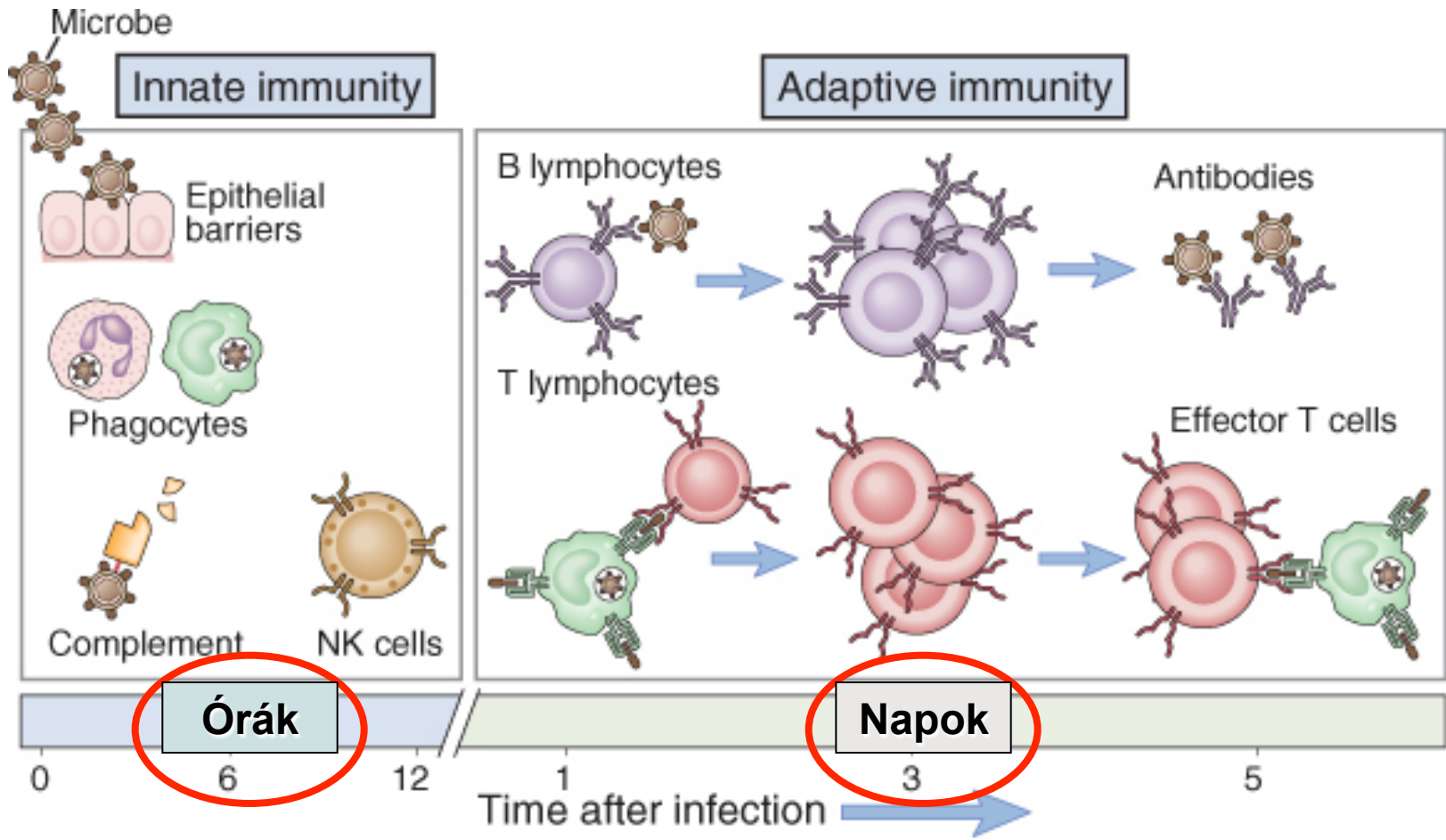
Innate Immunity



Az immunvédekezés különböző szintjei

- Anatómiai „barriererek”
- Gyulladás
- Specifikus immunválasz

A veleszületett és adaptív immunválasz kinetikája



A veleszületett immunválasz funkciói

- A fertőzések elleni első aktív védekezési vonal
- Lokalizálja és megakadályozza a mikrobák szétterjedését
- A veleszületett immunválasz effektor mechanizmusai segítik az adaptív immunválaszt a kórokozók eltávolításában
- Aktiválja és befolyásolja az adaptív immunválasz lefolyását

Az első védelmi vonal: anatómiai „barriererek”

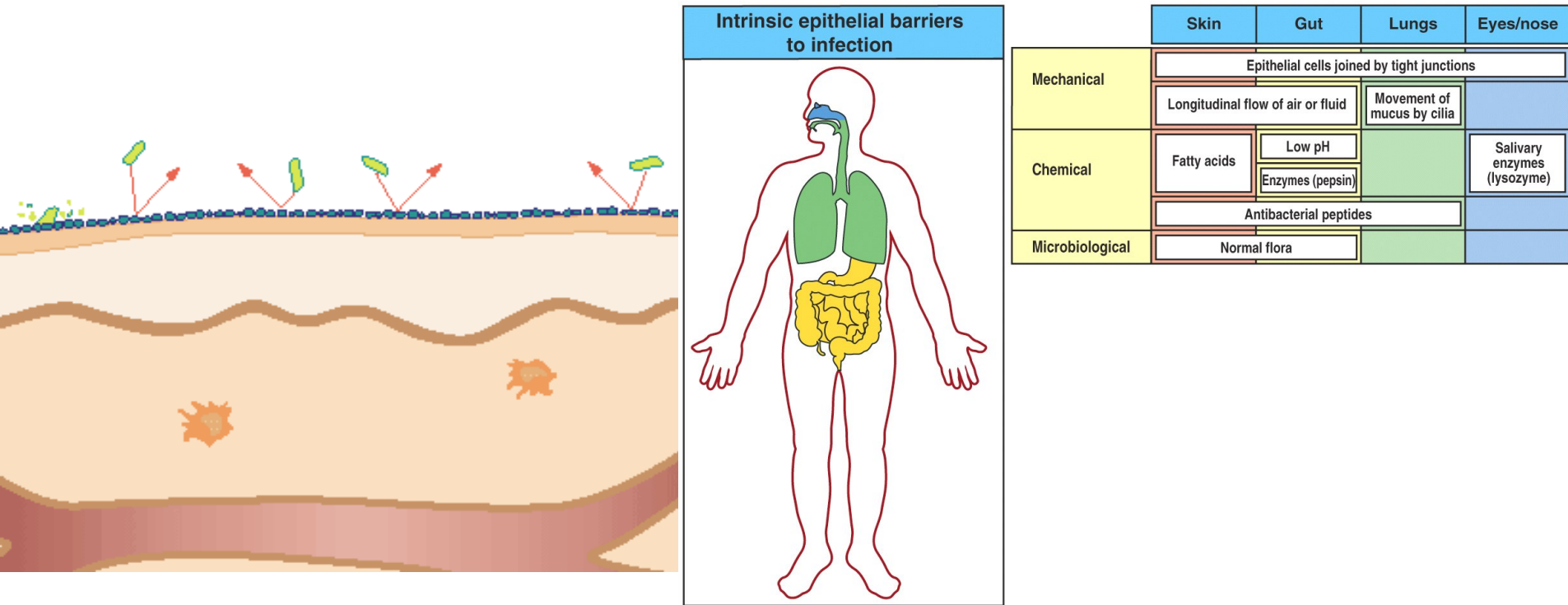
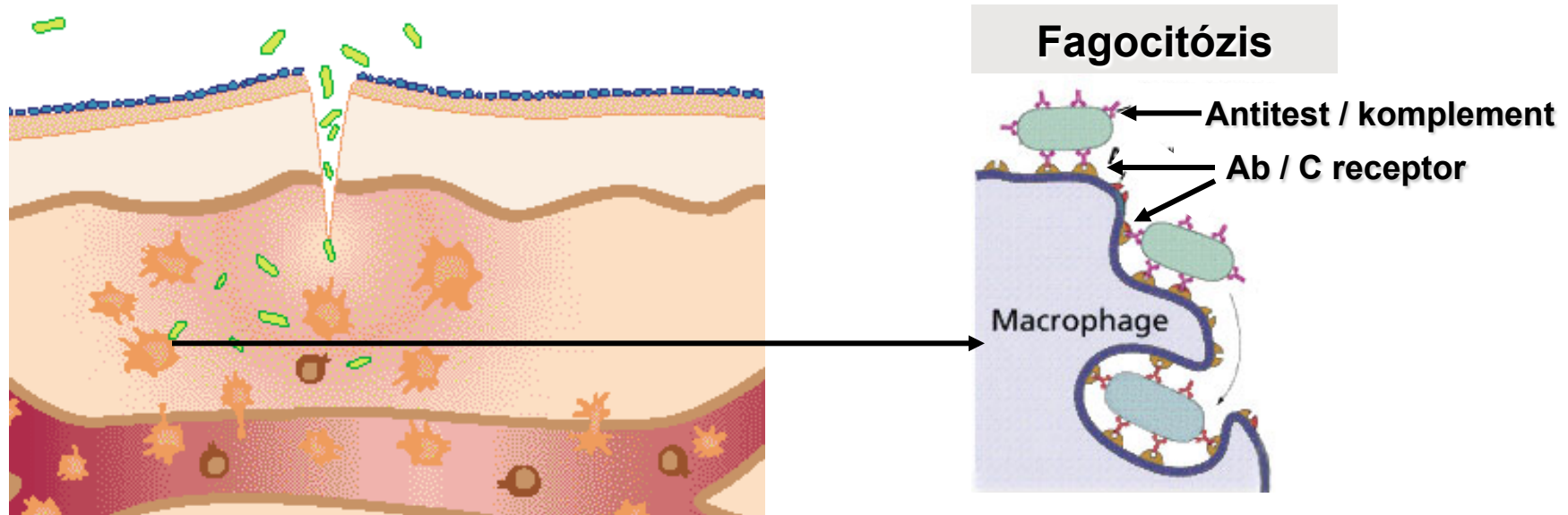


Figure 2-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

1. **Mechanikai védelem**
2. **Enyhén savas környezet**
3. **Normál mikroorganizmus-flóra:** az ártalmatlan baktériumok és gombák kiszorítják az okozó mikroorganizmusokat.
4. **Antimikrobiális faktorok** lizozim (nyál, könny) defenzin (bőr, bél), cryptidine (bél).
5. **Cilia** – a légutak megtisztítása a belélegzett partikulumoktól.

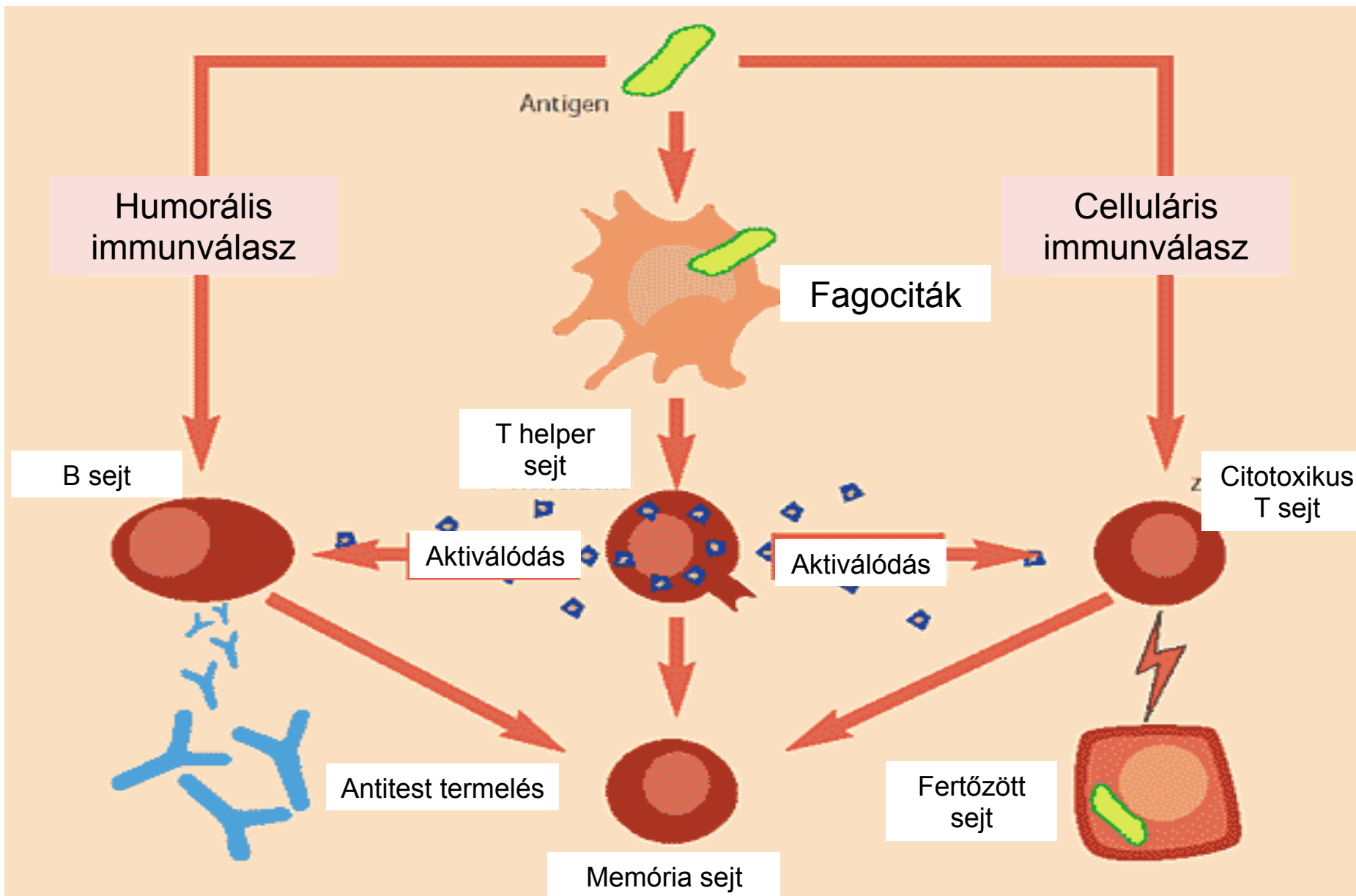
A második védelmi vonal: veleszületett immunitás, fagocitasejtek, gyulladás



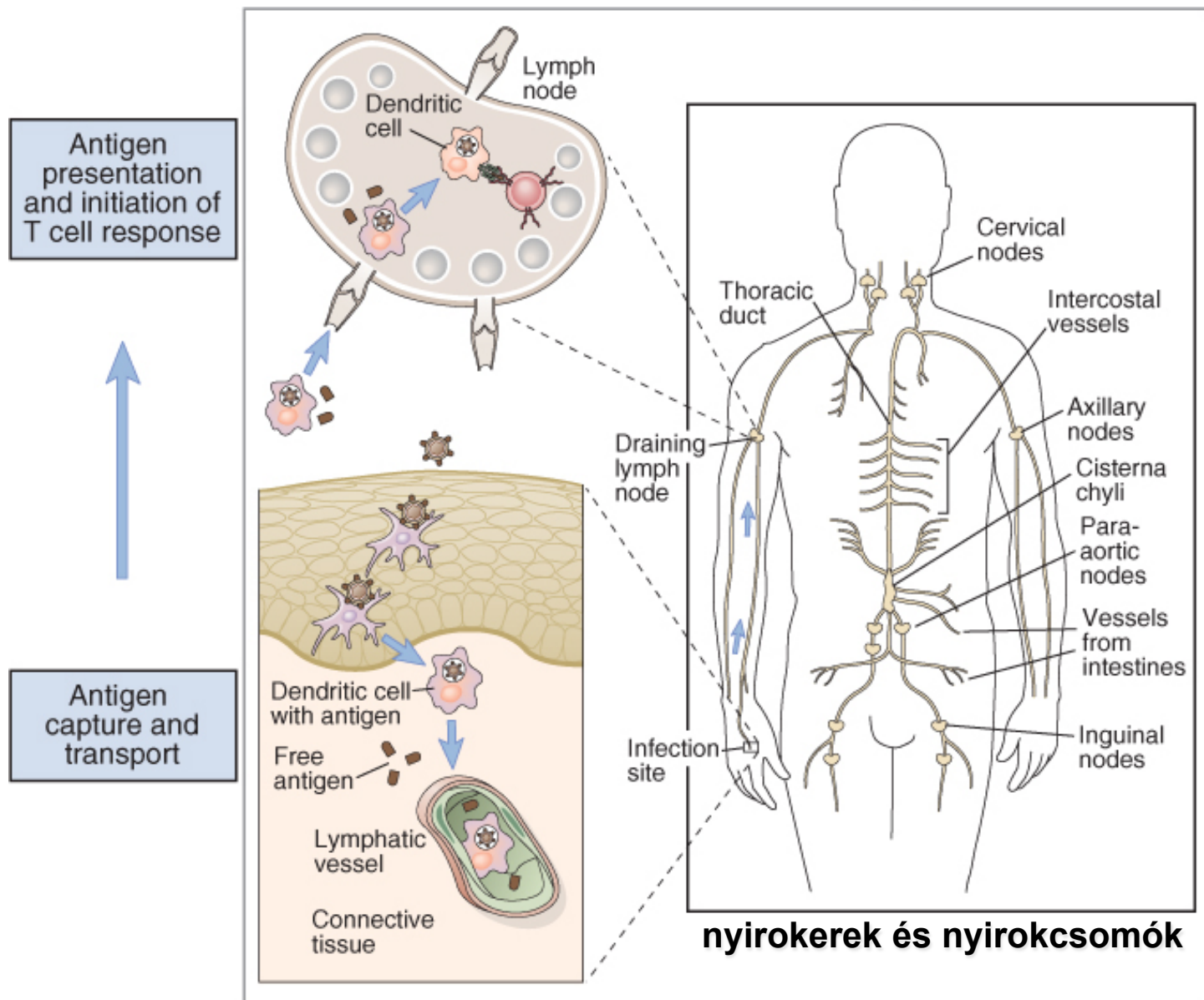
1. **Fagocitasejtek** a vérben és a szövetekben.
2. A szolúbilis **fehérjék (immunglobulin és komplement)**, bevonják a mikroba felszínét (**opszonizálás**) ezáltal megkönnyítik a fagocitózist.



A harmadik védelmi vonal: specifikus immunitás

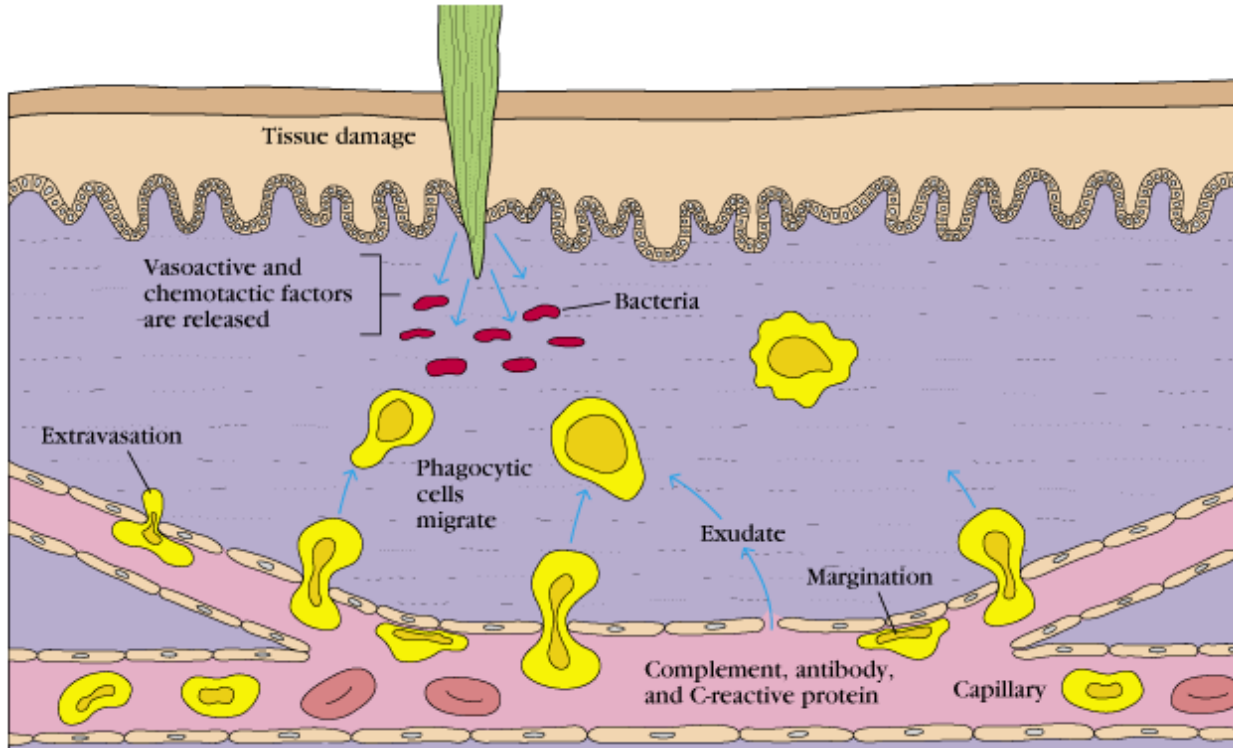


A gyulladássos és a specifikus immunválasz időben és térben elhatárolt folyamat



Akut gyulladás:

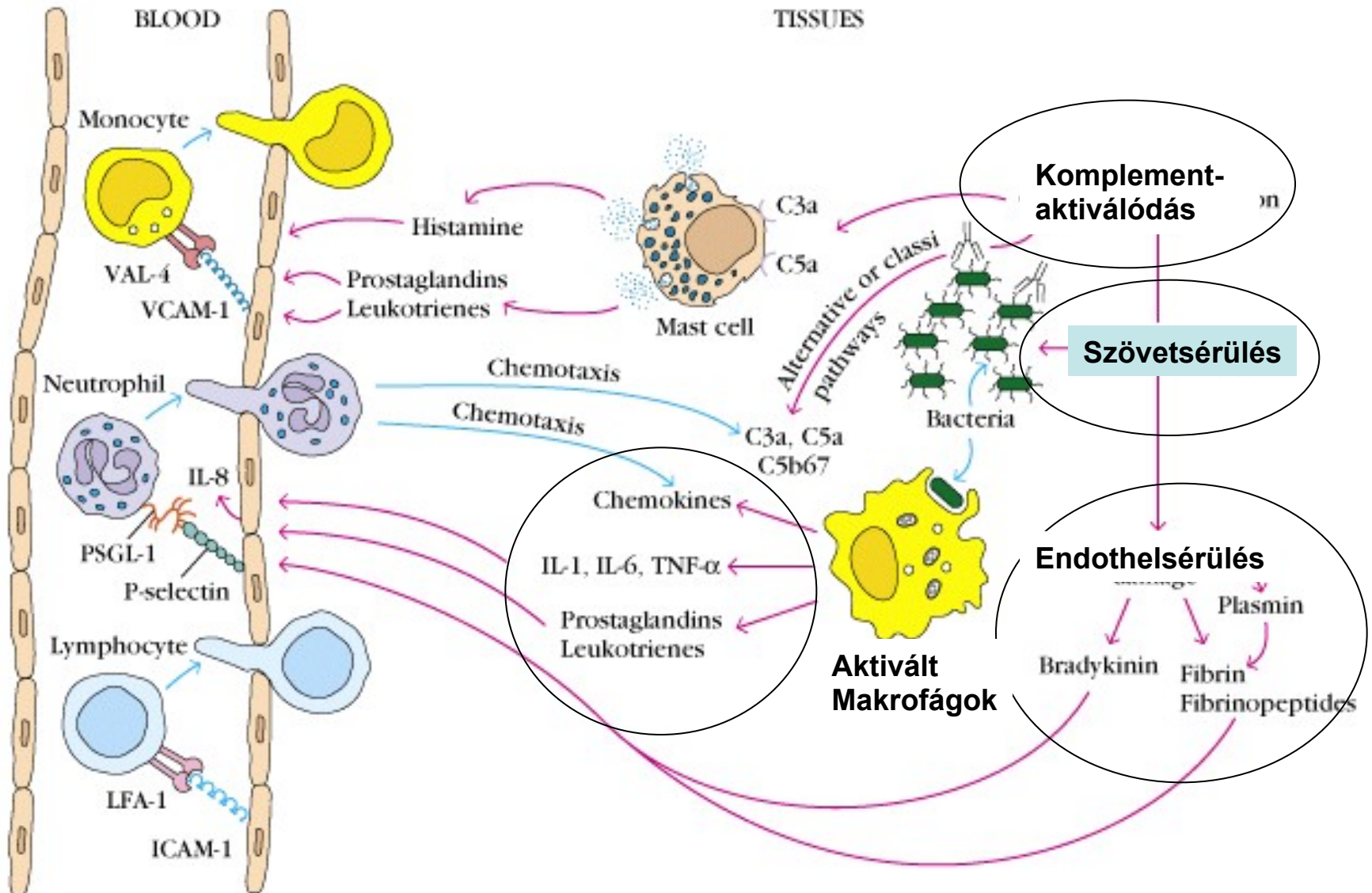
- Fertőzés vagy szövetkárosodás nem-specifikus reakciók kaszkádját indítja el
- Azonnali válasz
- szerepe, hogy megakadályozza a fertőzés és szövetkárosodás tovaterjedését



Celsus: a gyulladás 4 jele: - rubor (piros), color (meleg), dolor (fájdalmas), tumor (duzzadt) + functio laesa (csökkent funkció)

- 3 fő mozzanat:**
- Vazodilatáció (értágulat) – percek alatt
 - A kapilláris permeabilitás növekszik, folyadék kiáramlás
 - A fagocita sejtek kiáramlása: - órák alatt

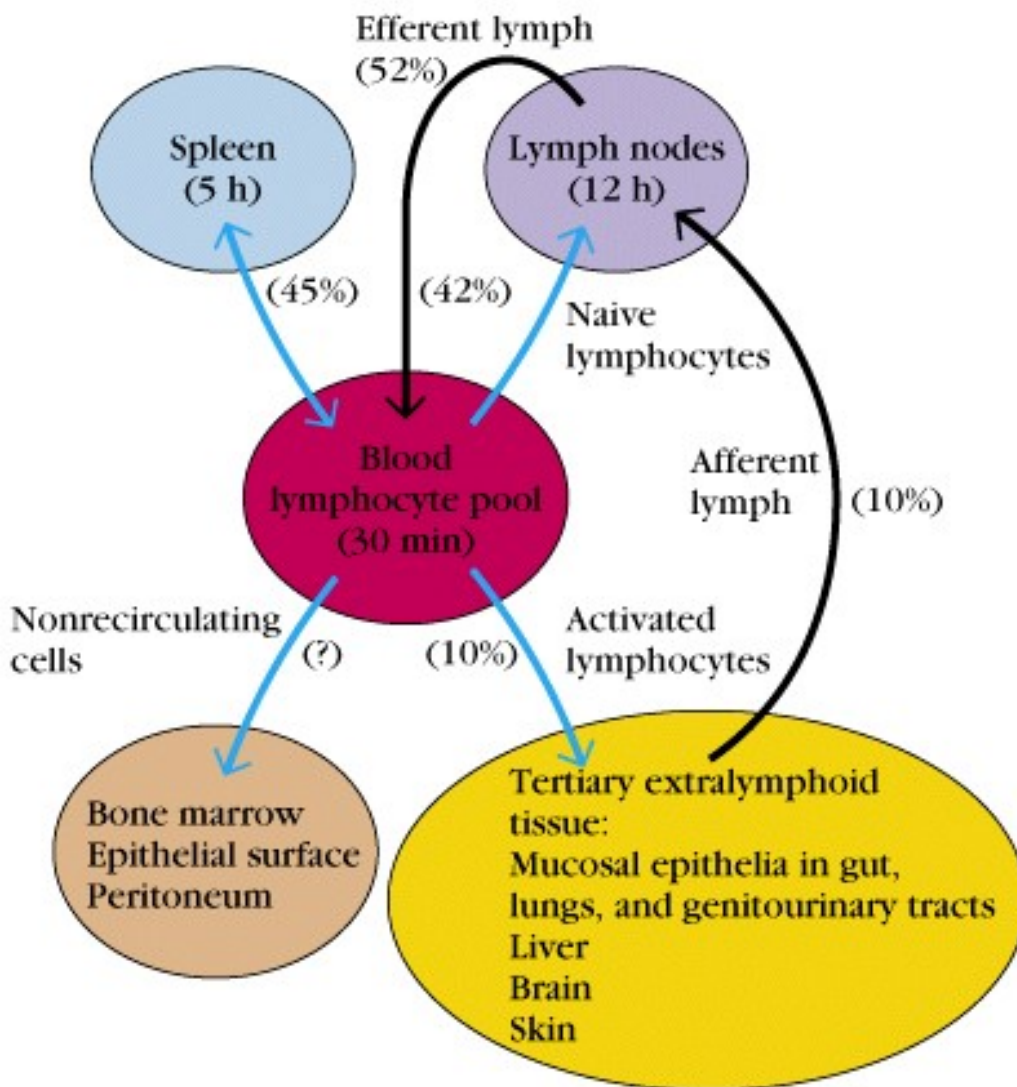
Az akut gyulladás kialakulása



A helyi akut gyulladás szakaszai

- 3 főszakasz:
- Vazodilatáció - percek alatt
- A kapilláris permeabilitás növekszik, folyadékkiáramlás, ödéma kialakulása - percek alatt
- A fagocita sejtek kiáramlása a szövetekbe – órák alatt

Limfocita recirkuláció: a sejtek folyamatos mozgása a véráramból és nyirokkeringésből a limfoid szövetekbe és a gyulladás területére = HOMING



Szerepe:

- Az antigénnel történő találkozás elősegítése

- A gyulladásos válasz kifejlődésének elősegítése

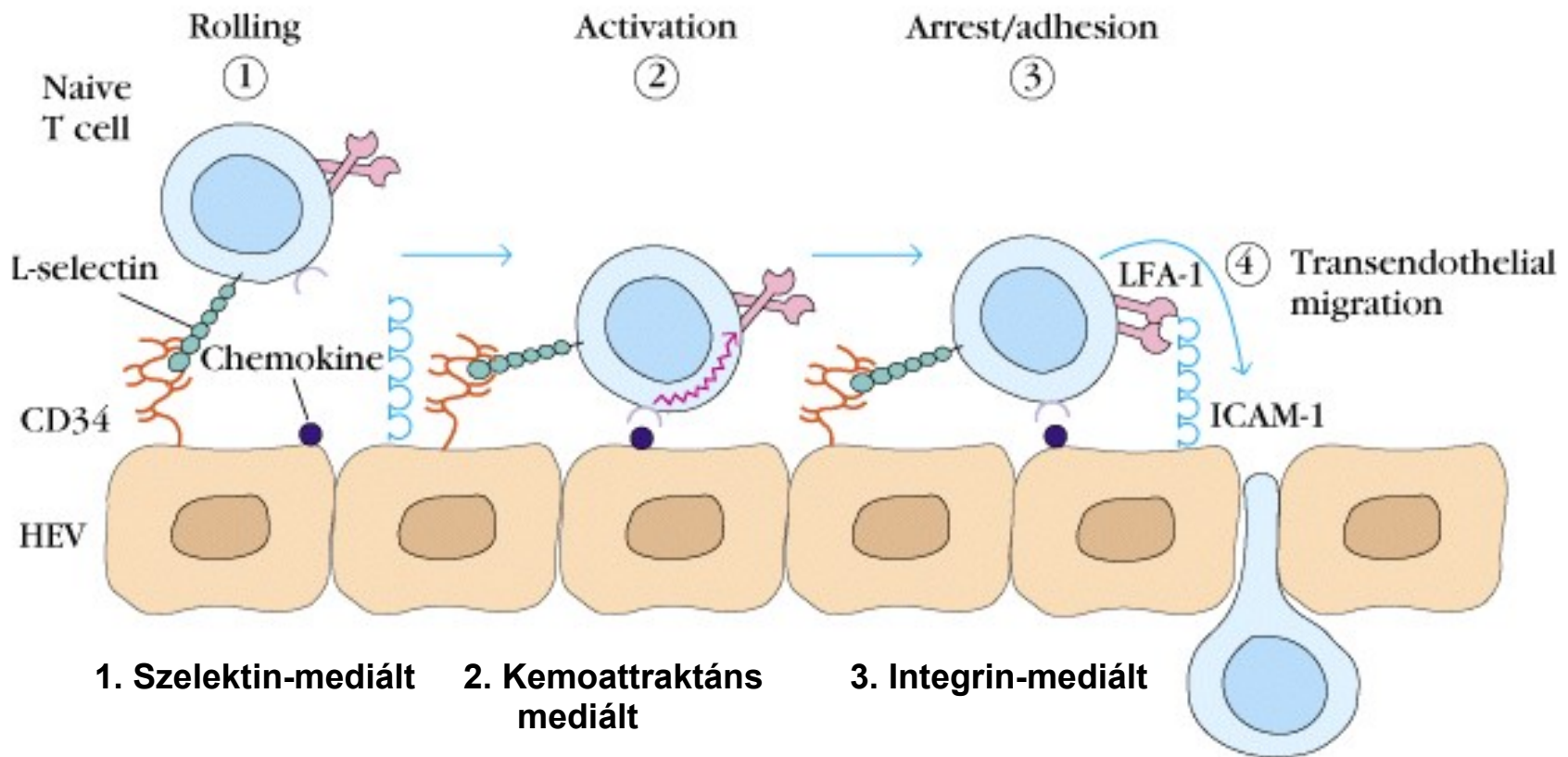
Mechanizmusa:

- Extravazáció: a leukociták kitapadása és áthaladása az érfalon a véráramból a szövetekbe

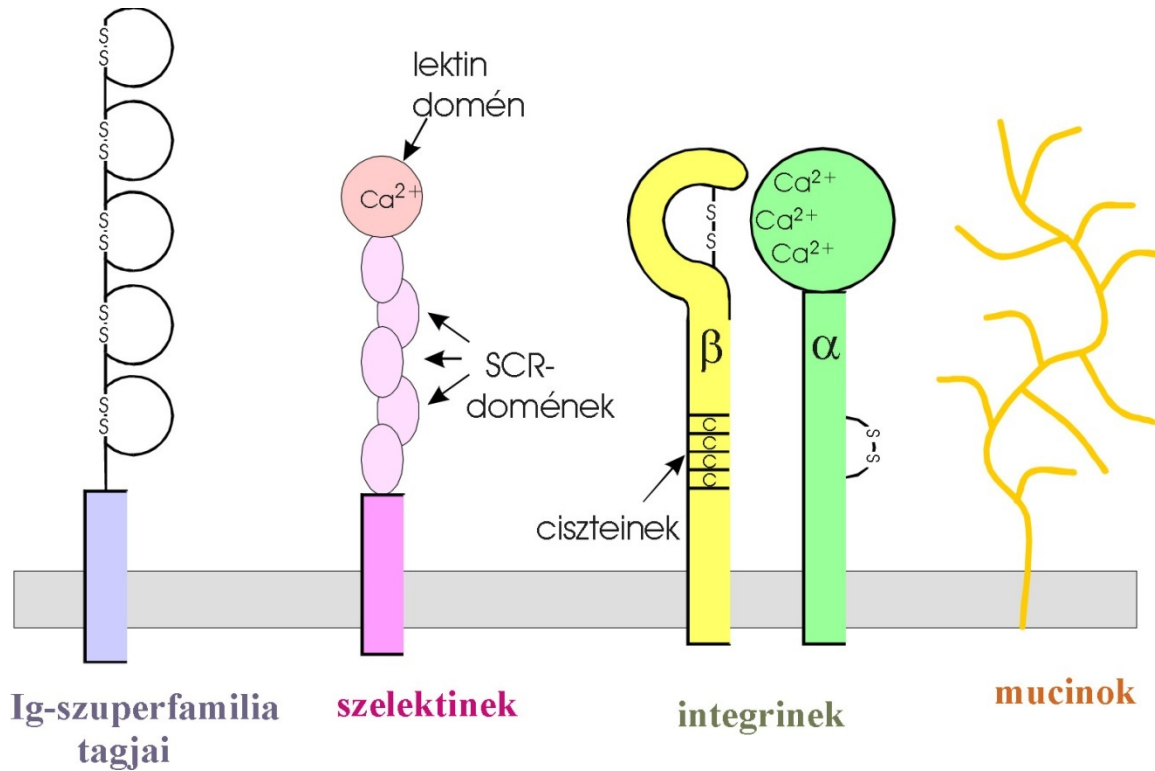
Minden limfocita naponta 1-2 teljes kört tesz meg

A naiv limfociták a perifériás nyirokszervekbe vándorolnak:

A magas endothelű venulák (HEV) és adhéziós molekulák szerepe:



Az adhéziósmolekula családok



„további”
akcesszorikus
molekulák

CD2

CD4

CD8

B7

CD28

CTLA 4

ICAM

L-Selektin

E-Selektin

P-Selektin

VLA

LFA

Mac1

„vaszkuláris
adessinek” =
éaddressinek

CD45

CD44

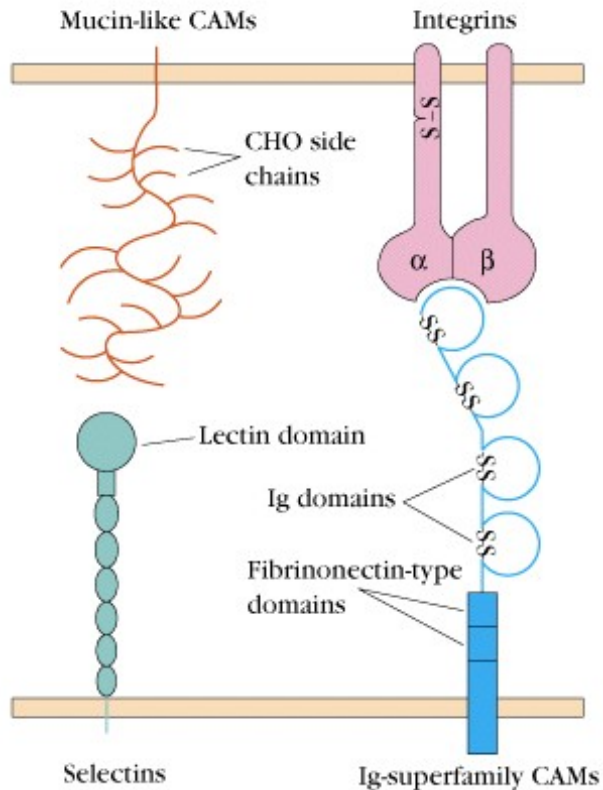
CD40, CD40L

CD19/CD21/CD81

CD22

Az adhéziós molekulapárok receptor- ligand kötéseket képeznek

(a) General structure of CAM families



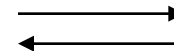
(b) Selected CAMs belonging to each family

Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1
CD34
PSGL-1
MAdCAM-1

Selectins:

L-selectin
P-selectin
E-selectin

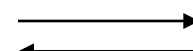


Ig-superfamily CAMs:

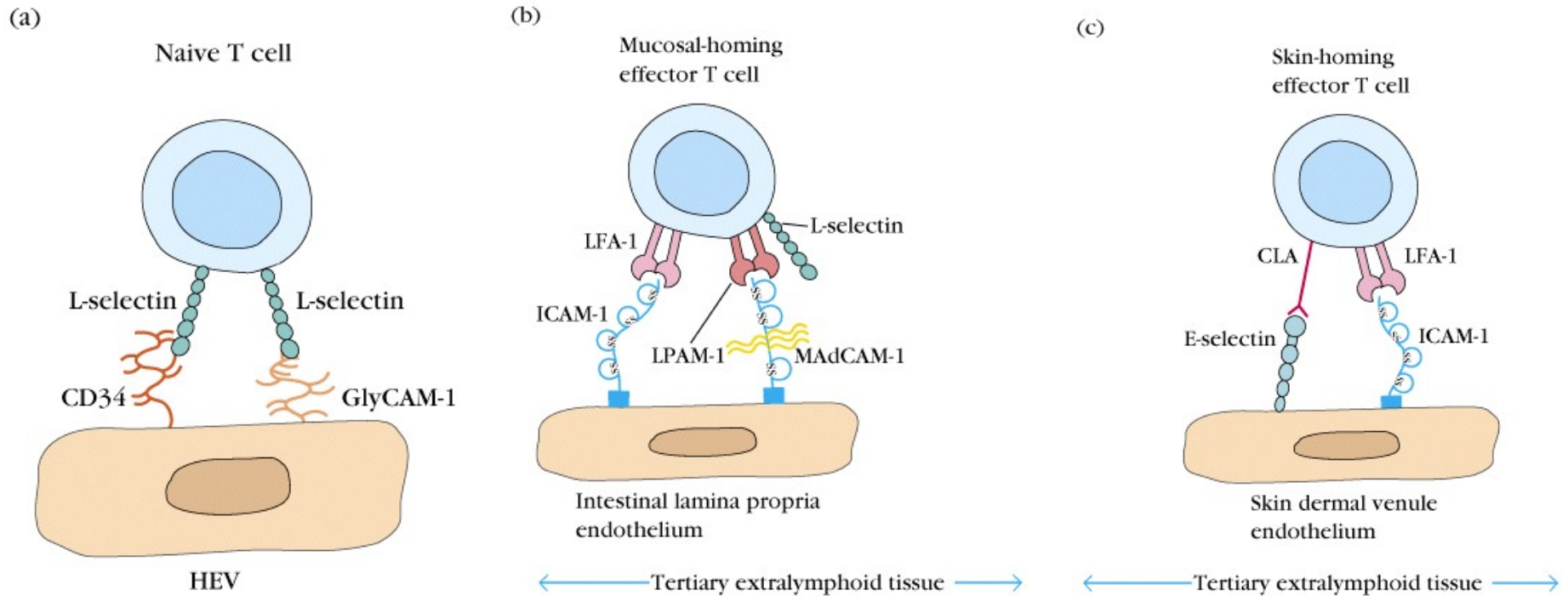
ICAM-1, -2, -3
VCAM-1
LFA-2 (CD2)
LFA-3 (CD58)
MAdCAM-1

Integrins:

$\alpha 4\beta 1$ (VLA-4, LPAM-2)
 $\alpha 4\beta 7$ (LPAM-1)
 $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6)
 $\alpha L\beta 2$ (LFA-1)
 $\alpha M\beta 2$ (Mac-1)
 $\alpha X\beta 2$ (CR4, p150/95)



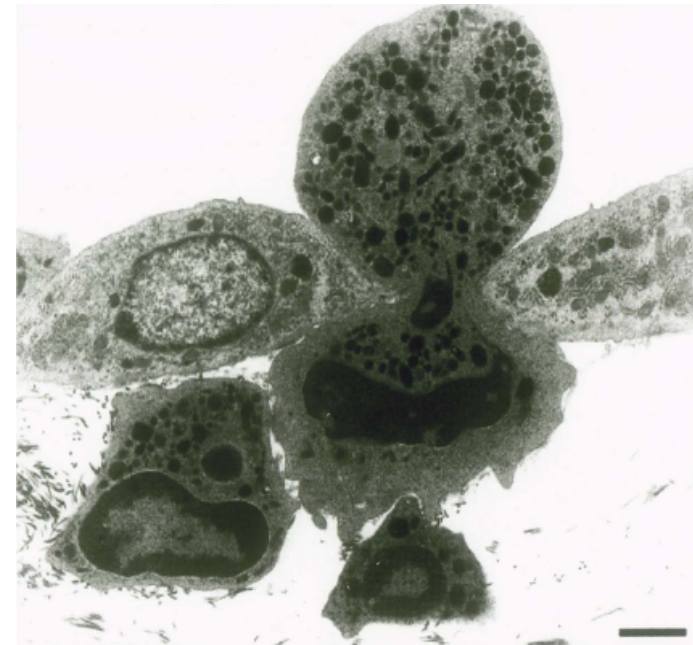
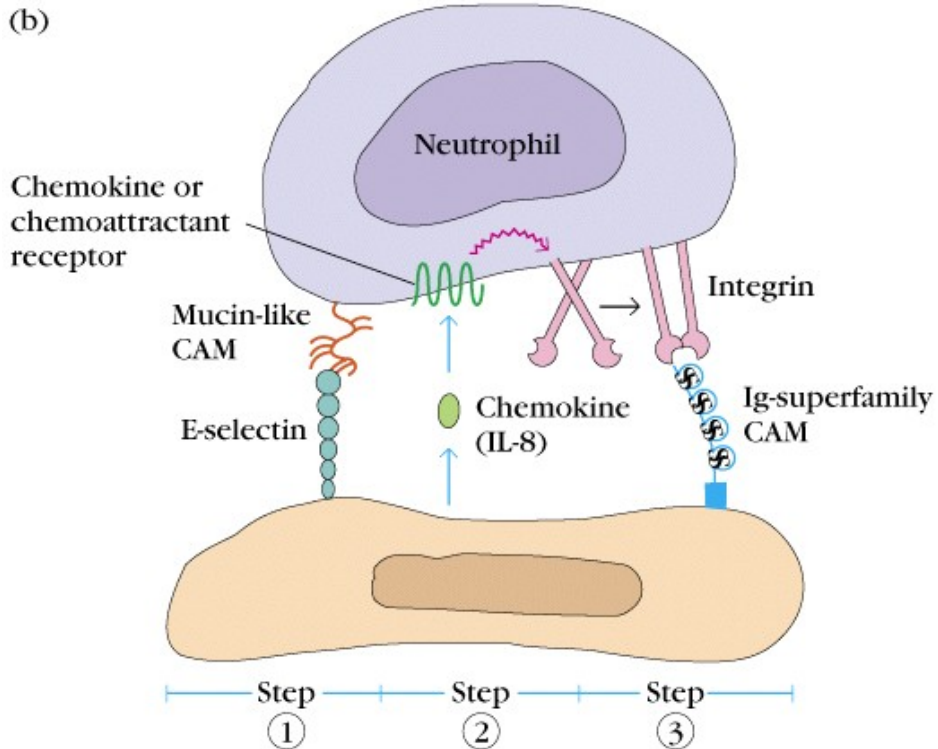
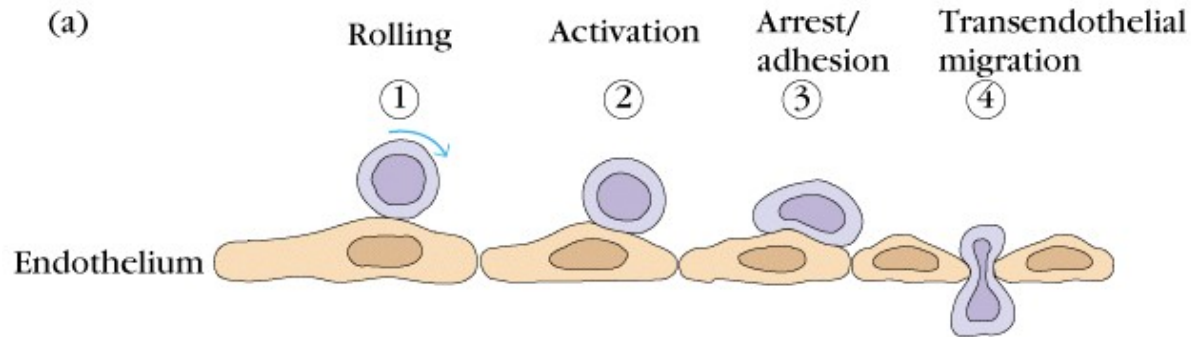
Eltérő adhéziós molekulák határozzák meg a naív és memória (effektor) sejtek vándorlását



Perifériás nyirokszövet

Gyulladásos szövet

Neutrofil granulociták kivándorlása a gyulladt endothelen keresztül



Kemokinek

-90-130 aminosav hosszú peptidek,

Csoportosításuk: két cisztein-maradék egymáshoz viszonyított helyzetén alapul

C-C alcsoport

C-X-C alcsoport

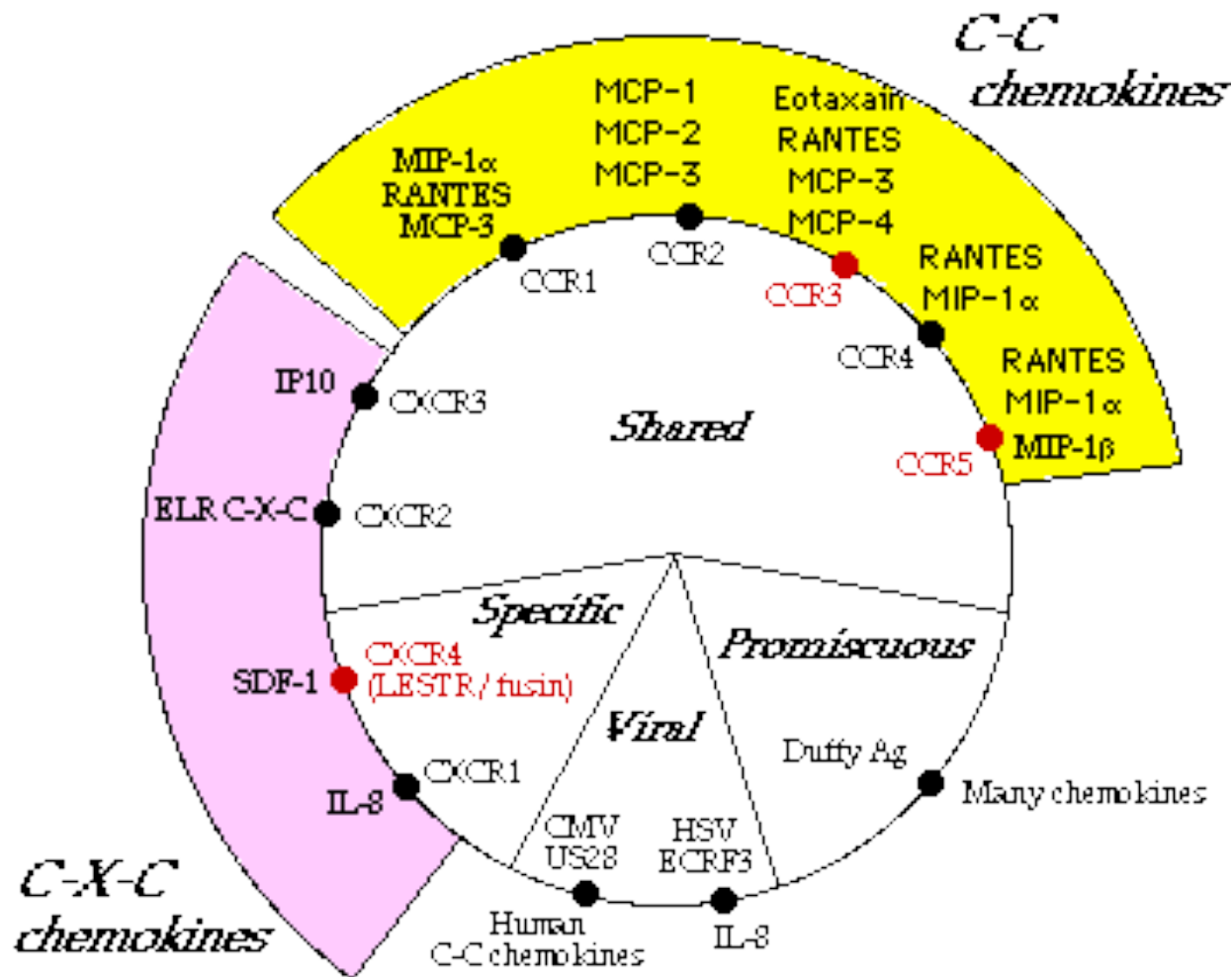
- Receptorokon keresztül hatnak (CCR, CXCR)

- Limfoid és nem-limfoid szövetek is termelik

Funkció:

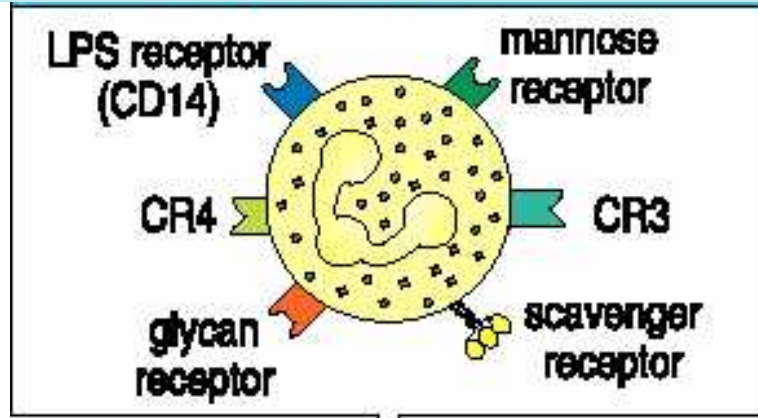
- **A fehérvérsejtek adhéziójának fokozása, kemotaxisának, vándorlásának irányítása**
- **a normál fehérvérsejt-recirkuláció szabályozása**
- **normál nyirokszöveti szerkezet kialakulása**
- **a gyulladás kialakulásának elősegítése**

Kemokinek és kemokin-receptorok



Fagocitózis, a neutrofilek antimikrobiális aktivitása

A neutrofil granulociták a bakteriális sejtfaalkomponenseket felismerő receptorokat expresszálnak



A neutrofil sejtek felveszik és megemésztik a megkötött baktériumokat

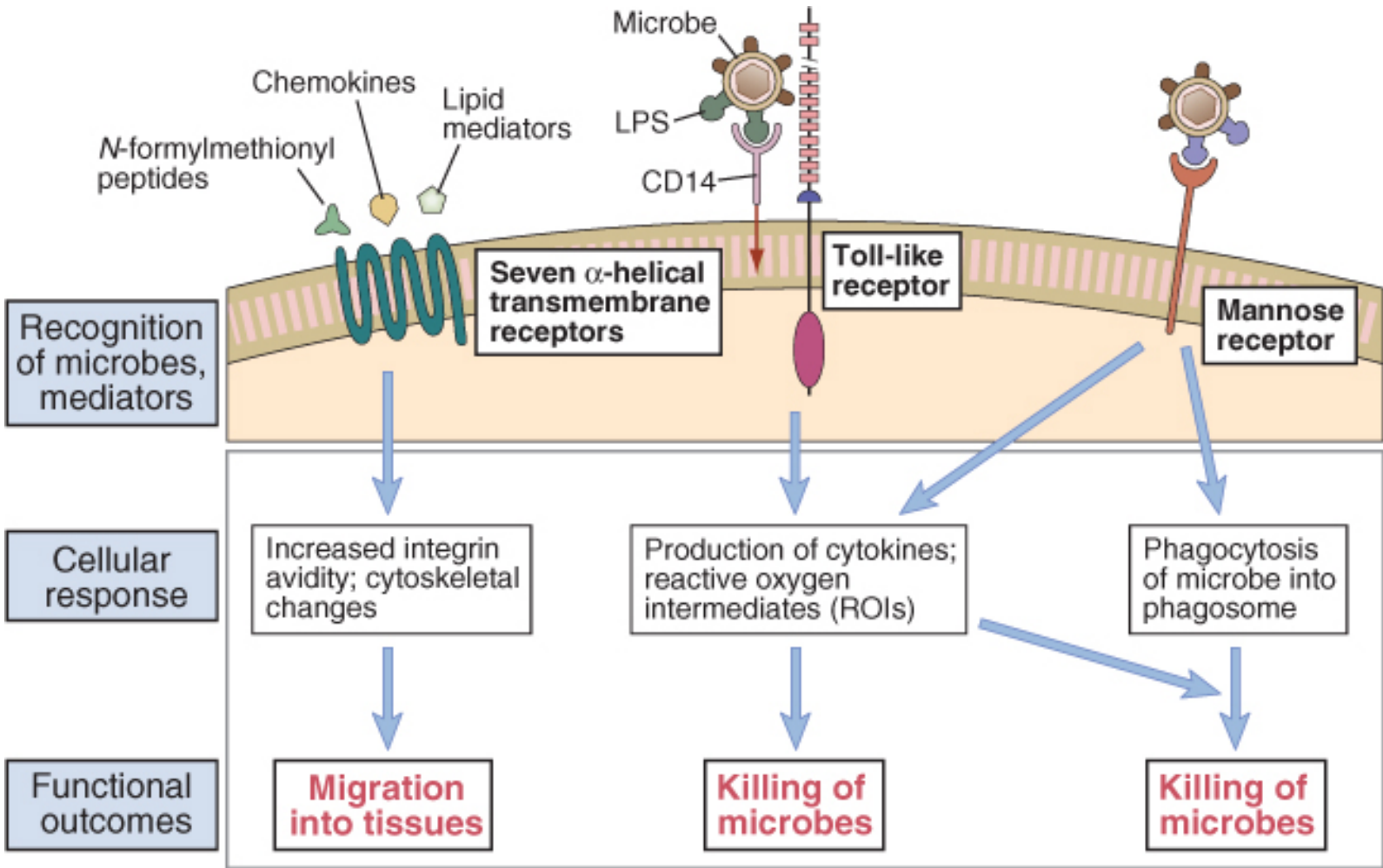


PRR= „Pattern Recognition Receptors”
Mintázatfelismerő receptorok

→A mikróbák megkötése PAMP-hoz
kapcsolódva

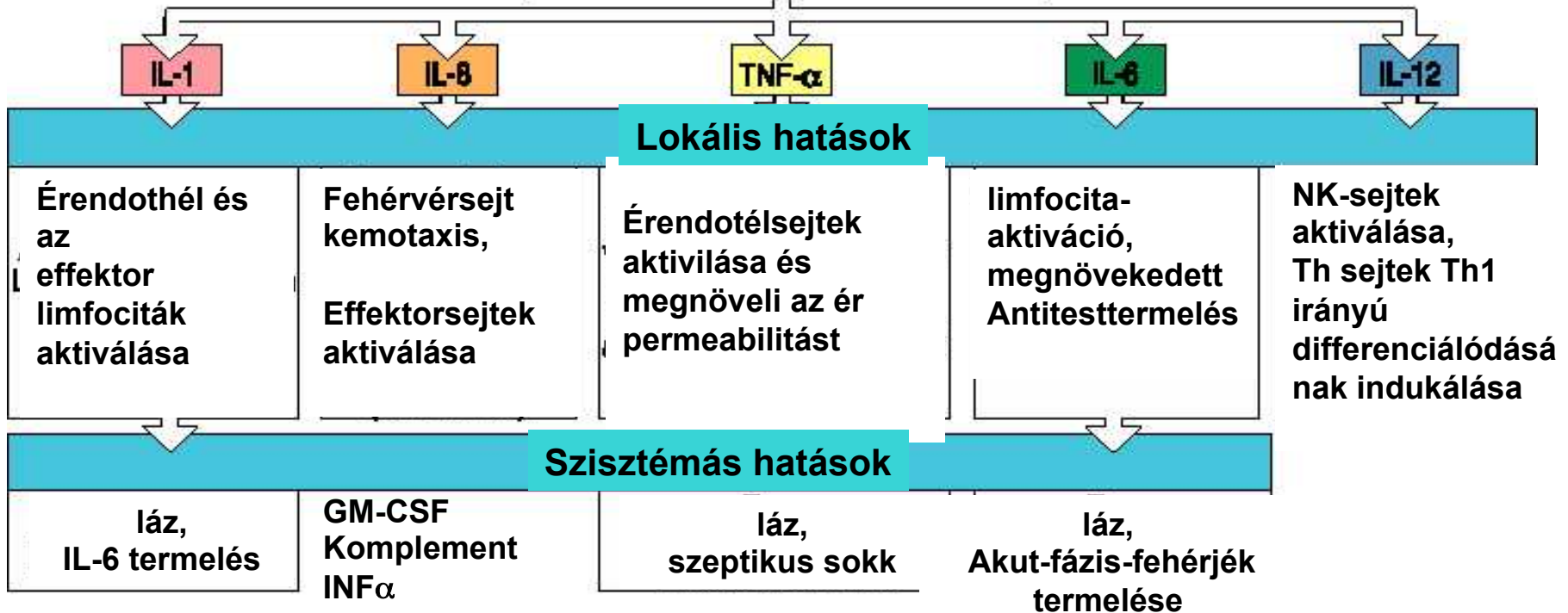
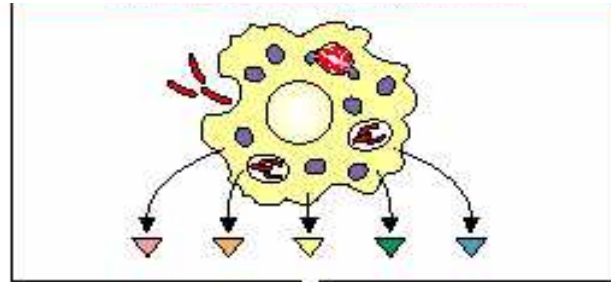
„Pathogen Associated Molecular Patterns”
Patogén-asszociált molekuláris mintázatok

Fagocita receptorok

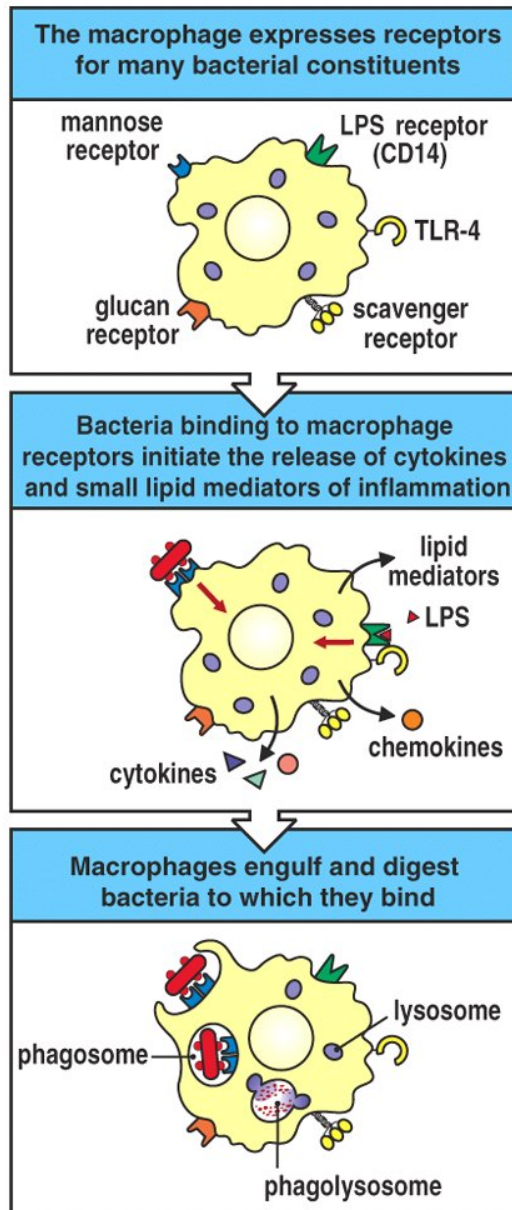


A makrofágok szerepe az akut gyulladásban I

A Gram – baktérium eredetű LPS aktiválja a makrofágokat, melyek különböző citokineket termelnek



A makrofágok szerepe az akut gyulladásban II



Nyugvó makrofág: → Fagocitózis

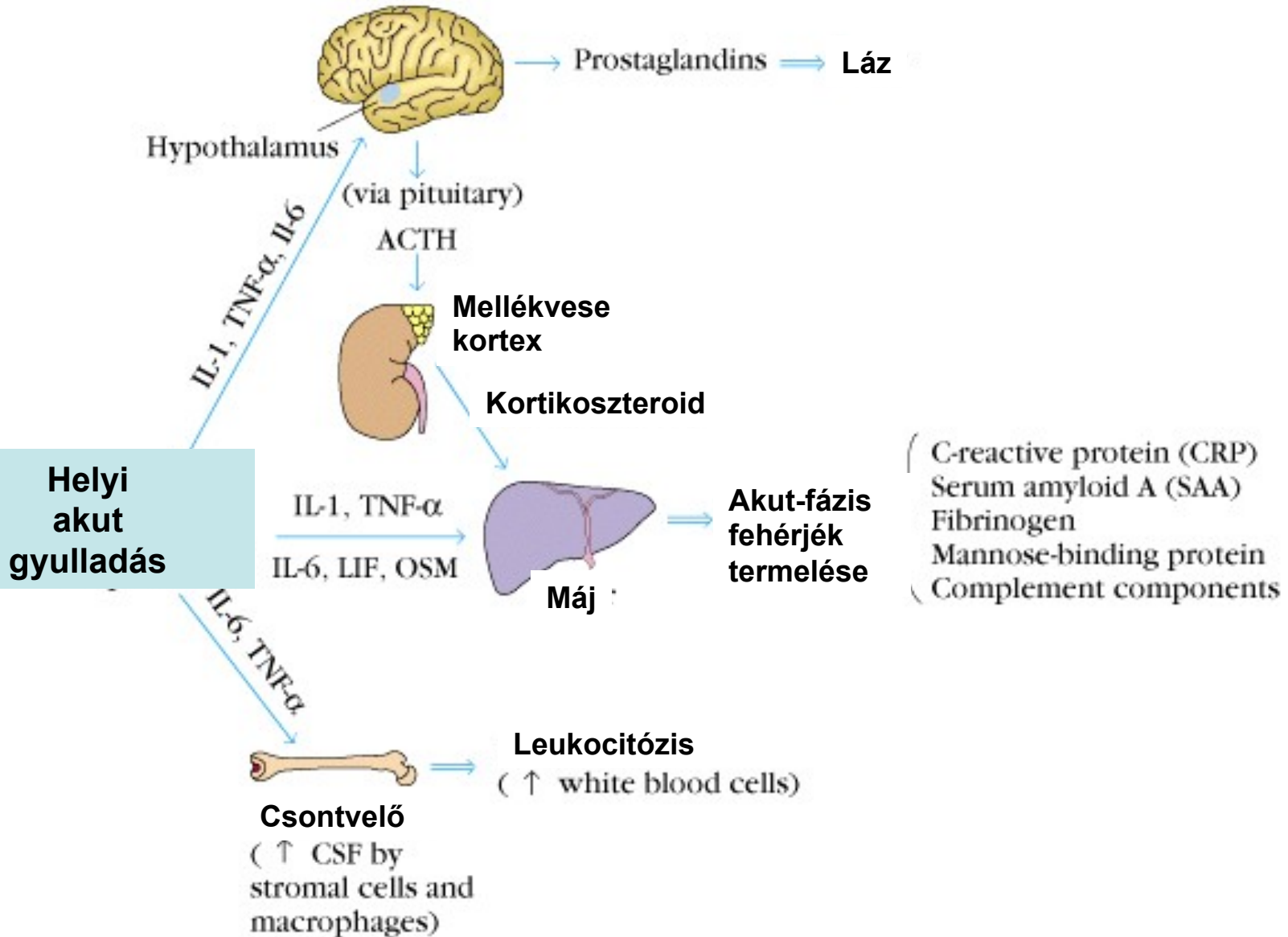
LPS

Aktivált makrofág: → antigénprezentáció,
citokin-termelés

INF γ

Hyperaktivált makrofág: → citotoxicitás
(TNF α)

Szisztémás akut gyulladás = akut fázis reakció



A szervezetet megtámadó kórokozók sorsa

