

Immunológia alapjai (Fogász)

1. előadás

Bevezetés, az immunrendszer felépülése
(veleszületett-, szerzett- és természetes
immunitás).

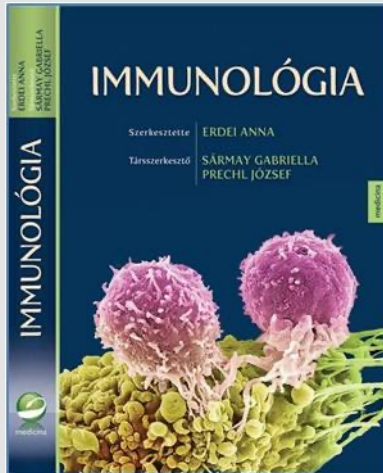
Dr. Boldizsár Ferenc

Ismerkedés a tantárggyal 1.

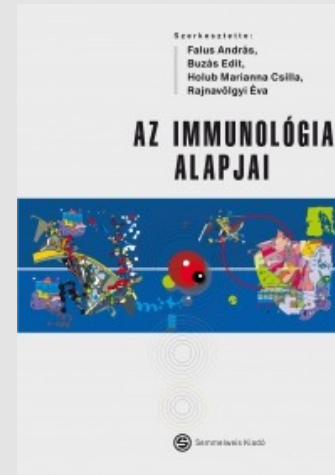
- **2 előadás** szerdánként 12:00 órai kezdettel (saját jegyzet készítése!)
- **Maximum 3 hiányzás megengedett (minden órán katalógus)!**
- A tananyagok elérhetőek lesznek a www.immbio.hu weboldalon.
- Az előadások anyagának elsajátítását a szemeszter során 2 alkalommal (a 7. és 13. héten) online teszt formájában fogjuk ellenőrizni. A teszteket a moodle.pte.hu weboldalon fogjuk lebonyolítani. A moodle rendszerhez minden a tantárgyat felvett hallgatót automatikusan hozzárendelik. A teszt 30 db kérdésből áll és a kari számítógépes teremben fogjuk megírni (45 perc). A szemeszter során írt mindkét teszten minimum 50%-ot el kell érni a a tantárgy sikeres teljesítéséhez. Amennyiben valaki mindkét teszten 25 pont feletti pontszámot ér el, annak jeles (5) jegyet ajánlunk meg a vizsgán.
- A vizsgák online teszt formájában zajlanak a vizsgaidőszakban a "moodle.pte.hu" rendszer használatával a kari számítógépes teremben. A vizsga 100 kérdésből áll, a pontszámnak el kell érnie a 66-ot a sikeres vizsgához.
- Lehetőséget biztosítunk személyes konzultációra is, amelyre az Immunológiai és Biotechnológiai Intézetben előzetesen egyeztetett időpontban lesz lehetőség. A tantárgyfelelős Dr. Boldizsár Ferenc, egyetemi docens (boldizsar.ferenc@pte.hu).

Ismerkedés a tantárggyal 2.

- Hivatalos tankönyvek:



Erdei Anna, Sármay Gabriella, Prechl József: **Immunológia**, Medicina kiadó, 2012.



Falus András, Buzás Edit, Holub Marianna Csilla, Rajnavölgyi Éva: **Az immunológiai alapjai**, Semmelweis kiadó, 2014.

- **Digitális tananyag:**

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

Ismerkedés a tantárggyal 3.

- Miért is fontos az immunológia?
 - Szinte nincs is olyan kórfolyamat, amiben az immunrendszer így vagy úgy ne lenne érintett.
 - Az orvosi labordiagnosztikai módszerek jelentős része immunológiai reakciókon alapul. (lásd később)
 - Az immunrendszer manipulálásán keresztül egyre több betegség kezelhető hatékonyan. (lásd később)
 - Az autoimmun kórképek a lakosság 7-8 százalékát sújtják, krónikus, gyógyíthatatlan (de sokszor kezelhető) betegségek.
 - Egyre több az immunhiányos beteg. (terápiás immunszuppresszió és HIV miatt, lásd később)
 - Az immunrendszer olyan, mint a foci, mindenki ért(ení vél) hozzá. → A médiában a valós információk zagyvaságokkal és sarlatánsággal keverednek.



Megközelítésünk

- Molekulák
- Sejtek
- Szövetek
- Funkciók

Kiemelten foglalkozunk azon területekkel, amik fogászati szempontból jelentősek.

Alapfogalmak

- **Immunis,- e** (*Julius Caesar*) = mentes, szabad vmi alól (pl. adó, szabály, vagy betegség)
- **IMMUNIS**: olyan személyek, akik nem betegszenek meg ha fertőzés éri őket;
- **IMMUNITÁS**: olyan állapot, amely **specifikus** védelmet biztosít valamilyen fertőzéssel szemben;
- **IMMUNOLÓGIA**: az elméleti biológia egyik ága, ami a **saját-nem saját elkülönítéséért, a betolakodók eliminálásáért és az alapvető struktúrák védelméért felelős.**

Az antigén definíciója

Detre (Deutsch) László (1874-1939):

ANTIBODY GENERATOR: olyan idegen anyag ami ellenanyag termelést vált ki (1899)

Modern definíció: olyan anyag, amit T- vagy B sejt receptorok felismernek és aktív immunválaszt vagy toleranciát váltanak ki a gazdaszervezet immungenetikai hátterének megfelelően (MHC haplotípus).

Az immunrendszer fő feladatai

Az immunrendszer egy struktúrális és funkcionális hálózat.

A szervezet integritásának biztosítása

Külső kórokozók (pl. vírusok, baktériumok, paraziták) elleni védelem

Megváltozott saját sejtek (pl. vírusfertőzött, daganatos) elpusztítása

A normális saját ill. idegen vagy megváltozott saját struktúrák felismerése és megkülönböztetése

IMMUNVÁLASZ (támadó jellegű vagy immunológiai tolerancia)

Immunrendszer

FELISMERÉS

SAJÁT

NEM-SAJÁT

normál immun-homeostasis

TOLERANCIA

ELIMINÁLÁS



AUTOIMMUNITÁS

TUMOROK

IMMUN
DEFICIENCIÁK

HYPERSZENZITÍV
REAKCIÓK

MEGVÁLTOZOTT immun-homeostasis= IMMUNOPATHOLÓGIA

Az immunrendszer felépítése



Veleszületett

- Nem antigén specifikus
- Nincs immunológiai memória
- Gyors
- Lineáris erősítés



Szerzett (adaptív)

- Antigén specifikus
- Immunológiai memória
- Latenciával aktiválódik
- Exponenciális erősítés

Természetes

Veleszületett-szerű immunitás adaptív elemekkel



Veleszületett immunrendszer

- ◆ **Mintázat felismerő receptorok (Pattern recognition receptors (PRR))**
- ◆ **Patogén aszociált molekuláris mintázatok (Pathogen associated molecular patterns (PAMP))**
- ◆ **Első védelmi vonal**
- ◆ **Kis számú molekulárisan eltérő receptor és nagy számú felismert molekuláris mintázat**
- ◆ **Főbb molekuláris komponensei:** Antibakteriális peptidek, Komplement faktorok és receptoraik, Hősokk fehérjék, Fc receptorok, Gyulladásos citokinek, Növekedési faktorok, Hisztamin
- ◆ **Főbb sejtes komponensei:** Makrofágok, Monocyták, NK sejtek, Granulocyták, Hízósejtek



Szerzett (adaptív) immunrendszer

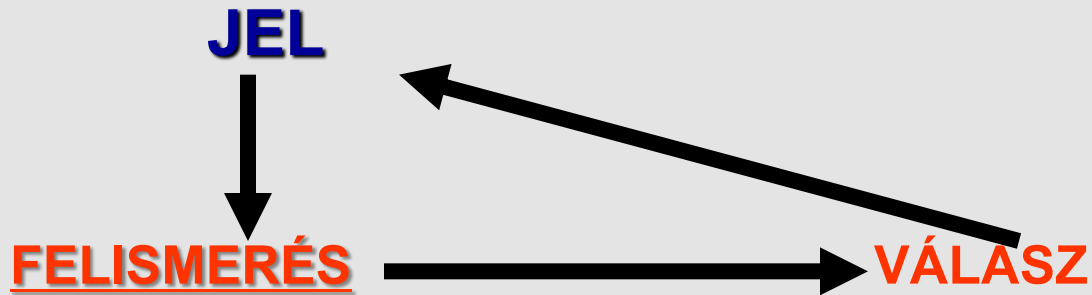
- ◆ **Antigén receptorok (BCR,TCR)**
- ◆ **Epitóp specifikus**
- ◆ **Adaptív immunválasz**
- ◆ **Nagy számú molekulárisan eltérő receptor és nagy számú felismert antigén**
- ◆ **Főbb molekuláris komponensei:** Antitestek, MHC, T- és B sejt receptorok, Lymphatikus citokinek
- ◆ **Főbb sejtes komponensei:** T sejtek ($\alpha\beta$ és $\gamma\delta$), B sejtek, Antigén prezentáló sejtek



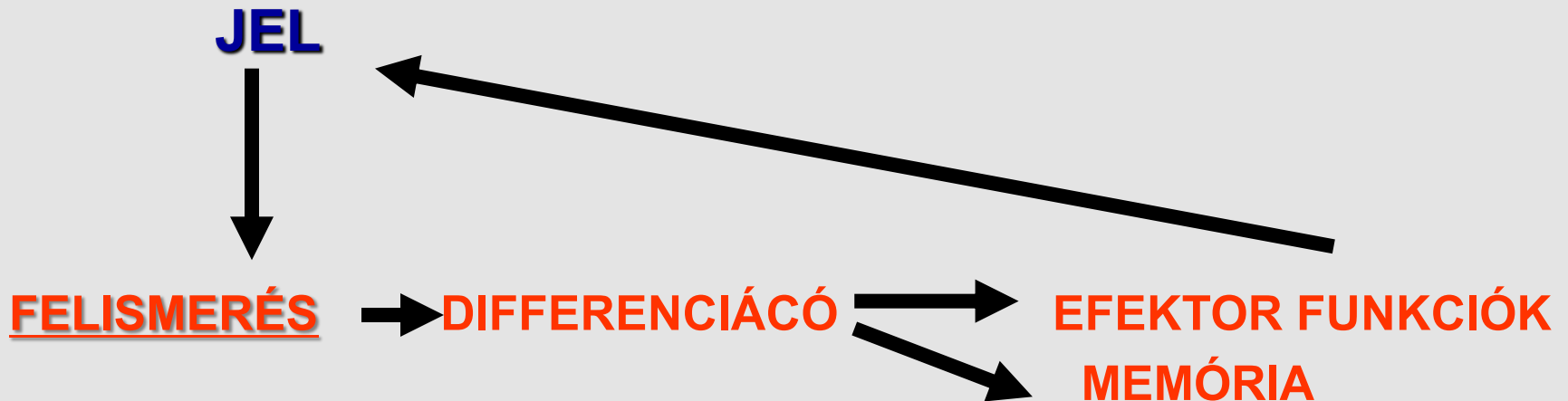
Természetes immunrendszer

- ◆ **Antigén felismerő receptorok (BCR,TCR) korlátozott specificitással**
- ◆ **Mintázat felismerő profil**
- ◆ **Veleszületett-szerű immunválasz**
- ◆ **Limitált számú antigén receptor és nagy számú felismert antigén**
- ◆ **Főbb sejtes komponensei: iNKT, $i\gamma\delta T$, MAIT, IEL, CD5+ B1 sejtek**
- ◆ **Főbb molekuláris komponensei: természetes (auto)antitestek**

A veleszületett immunrendszer elméleti sémája



Az adaptív immunrendszer elméleti sémája



Immunológia alapjai (Fogász)

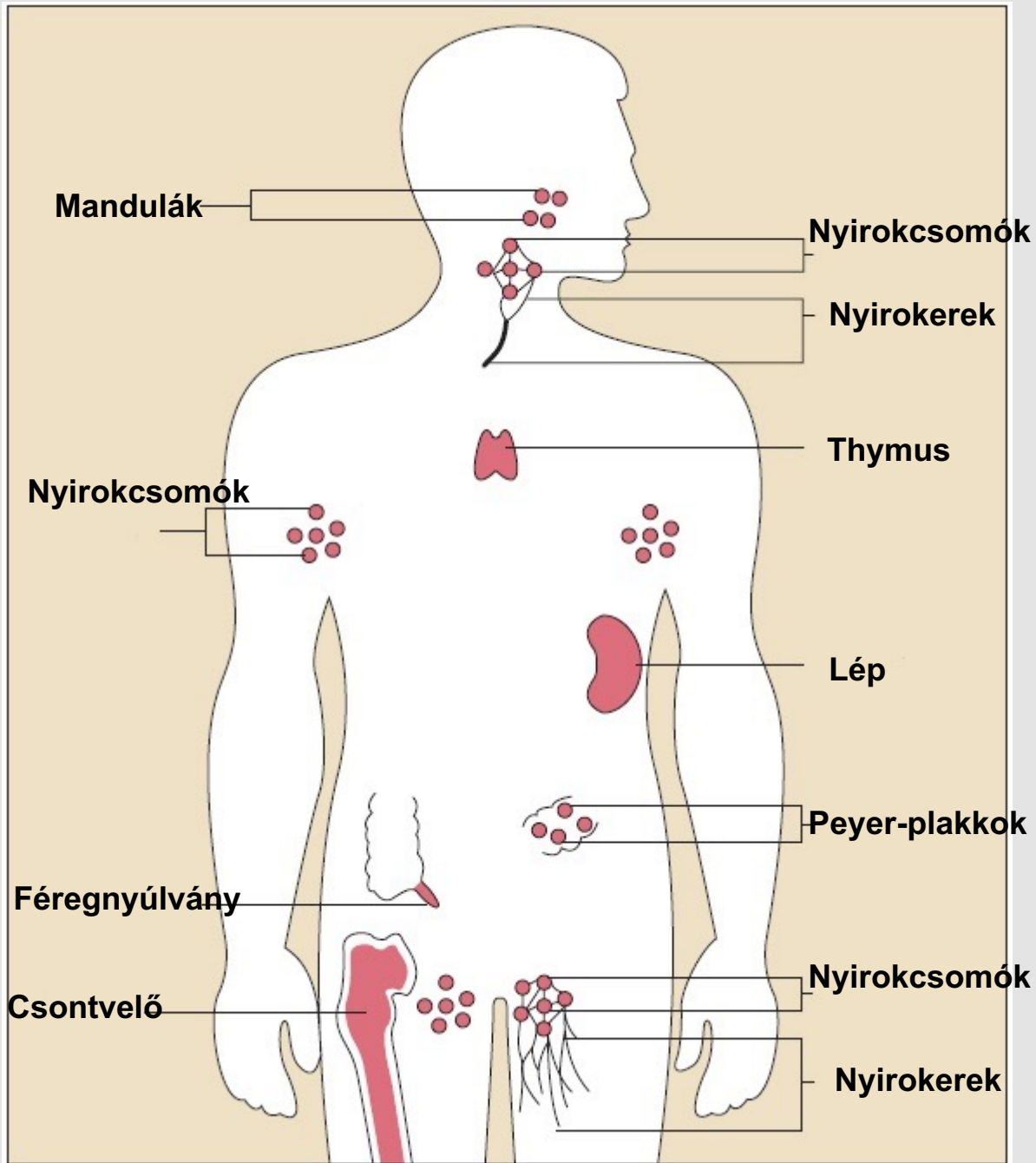
2. előadás

Az immunrendszer sejtjeinek és szöveteinek fejlődése és szerkezete.

Dr. Boldizsár Ferenc

Az immunszervek

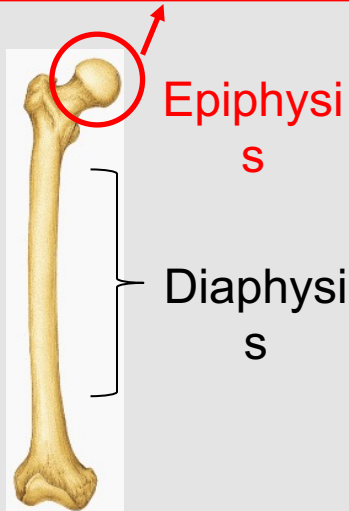
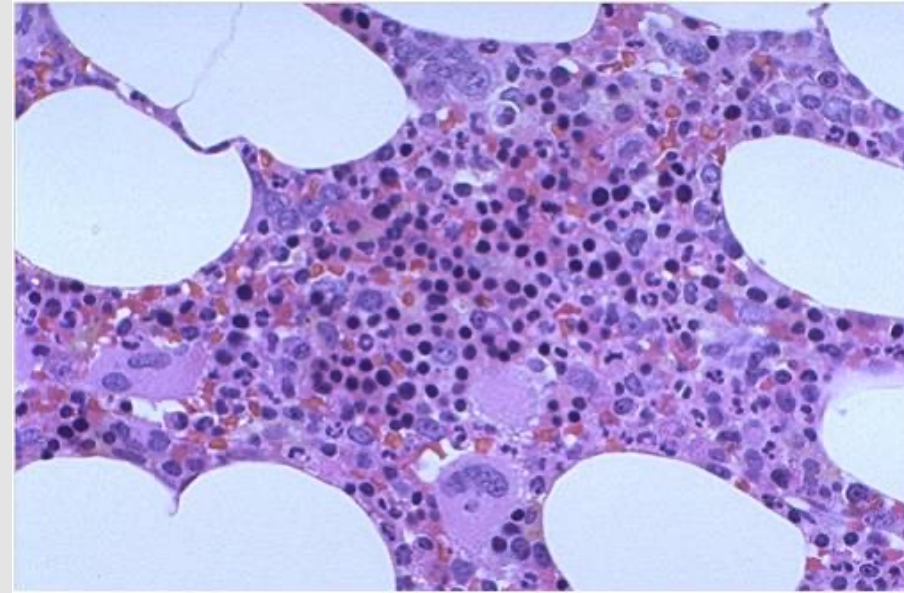
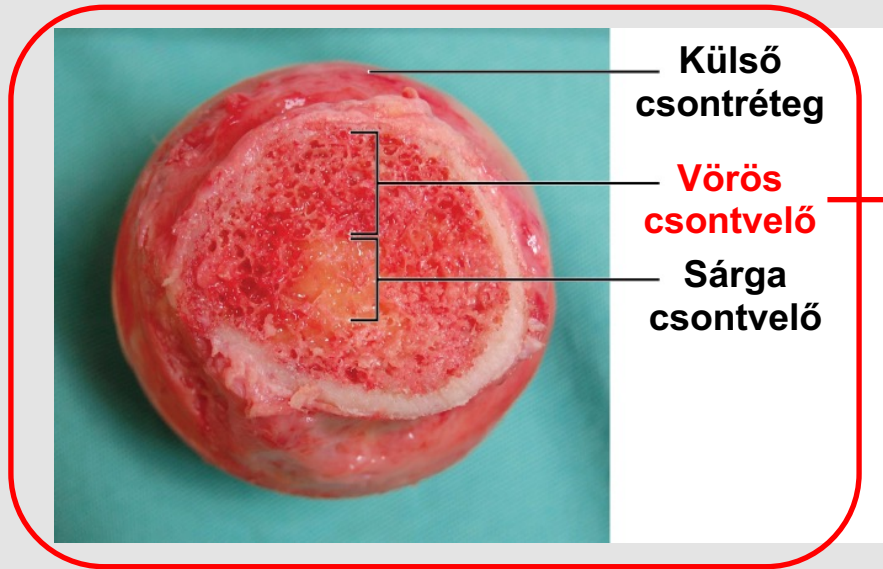
- Az immunrendszer funkciójából adódóan **hálózatos** felépítésű! (bárhol történhet fertőzés, sérülés)
- Nyirokszervek:
 - Elsődleges (immunsejtek képzése)
 - **Csontvelő, thymus**, embrionális máj (madarakban bursa fabricii [nevezéktan: „B”, mint bursa eredetű és „T”, mint thymus eredetű lymphocyták^[1.]])
 - Másodlagos (immunválasz létrehozása)
 - **Nyirokcsomók, lép, MALT** (mucosa-asszociált nyirokszövet), **SALT** (bőr-asszociált nyirokszövet)
 - Harmadlagos (kóros immunválasz részei)
 - Pl. ectopiás (=nem normális helyen lévő) nyiroktüszők



Csontvelő (medulla ossium)

- A csontok belsejében található szivacsos szövet, felnőttben a teljes testtömeg kb. 4-5 százaléka. ($\approx 2,6$ kg)^[2.]
- Vörös csontvelő (medulla ossium rubra):
 - **Rövid vagy lapos csontokban** (szegycsont, bordák, kulcscsont, lapocka, csípőlapát, csigolyák, koponya) és a **hosszú csöves csontok** (pl. femur) **epiphysisében** található
 - Szerepe: **Vérképzés** (hematopoesis) → csak neutrophilekből 10^{11} új sejt naponta^[3.] (az emberi szervezet kb. $3,7 \times 10^{13}$ sejtből áll)^[4.]
- Sárga csontvelő (medulla ossium flava):
 - Hosszú csöves csontok diaphysisében található
 - Főleg zsírsejtekből áll, szükség esetén képes visszaalakulni vörös csontvelővé

A vörös csontvelő felépítése



- Csontgerendák, közöttük sinusoidok, különböző véresejt előalakok (lásd később), stromasejtek és zsírsejtek.^[2.]
- A csontvelőt érett, naiv B-sejtek hagyják el, szemben a T-sejtekkel, amik éretlen előalakokként távoznak a csontvelőből és a thymusba vándorolnak, ahol a további érésük zajlik.
- **érett:** antigén-felismerésre képes
- **naiv:** még nem találkozott általa felismerhető antigénnel

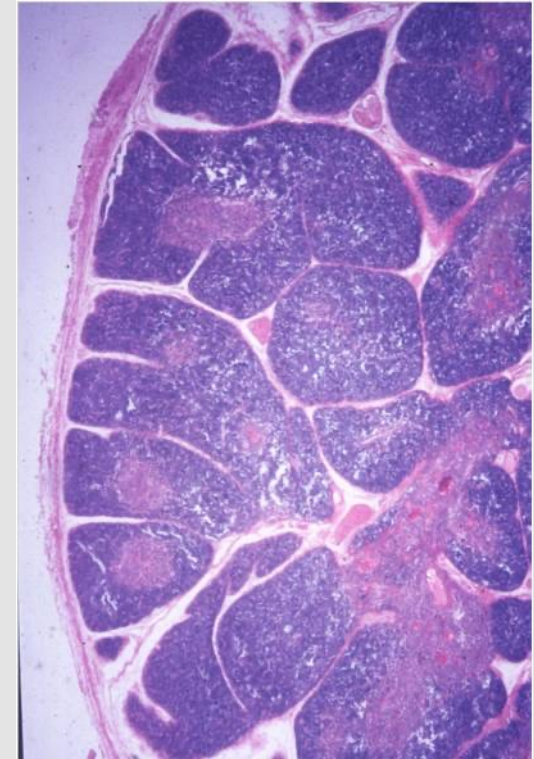
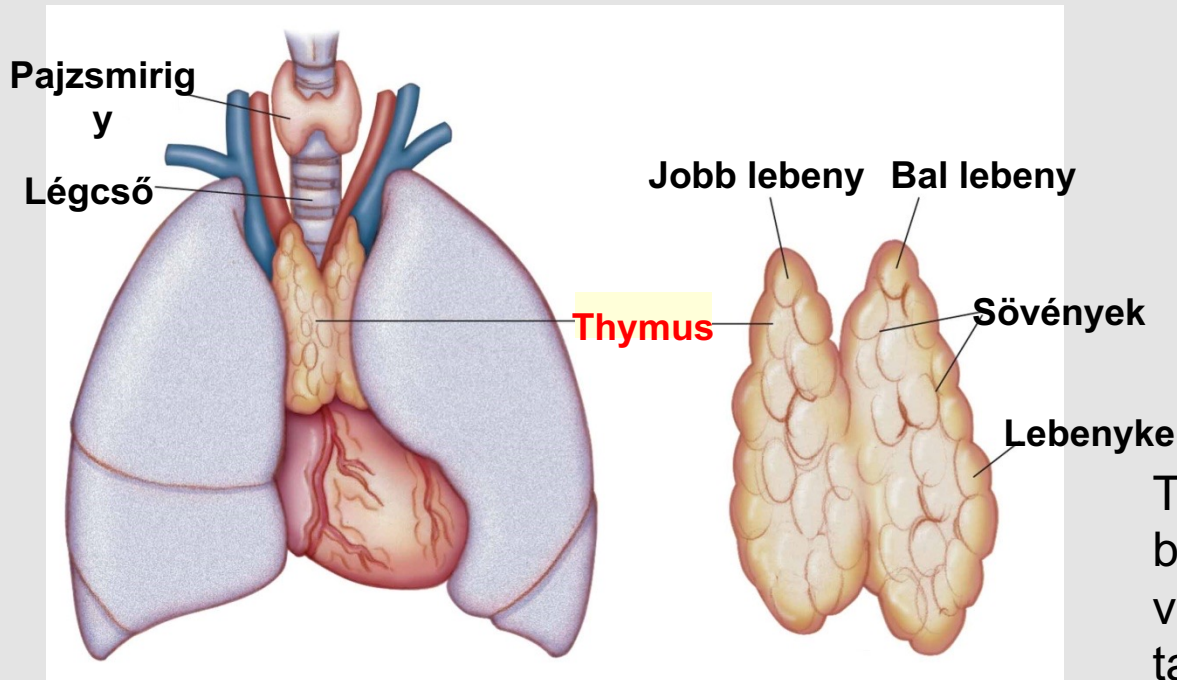
A csontvelő klinikai jelentősége

- Szövetteni vagy cytológiai **mintavétel** hematológiai betegségek esetén (pl. leukémiák, aplasticus anaemia, stb.)
 - Mintavétel helye: **csípőlapát** vagy **szegycsont**^[5.]
- Csontvelői hematopoeticus őssejtek (HSC, hematopoietic stem cell) gyűjtése **transzplantáció** céljából
 - Általában gyógyszeres mobilizálást követően a perifériás vérből^[6.]



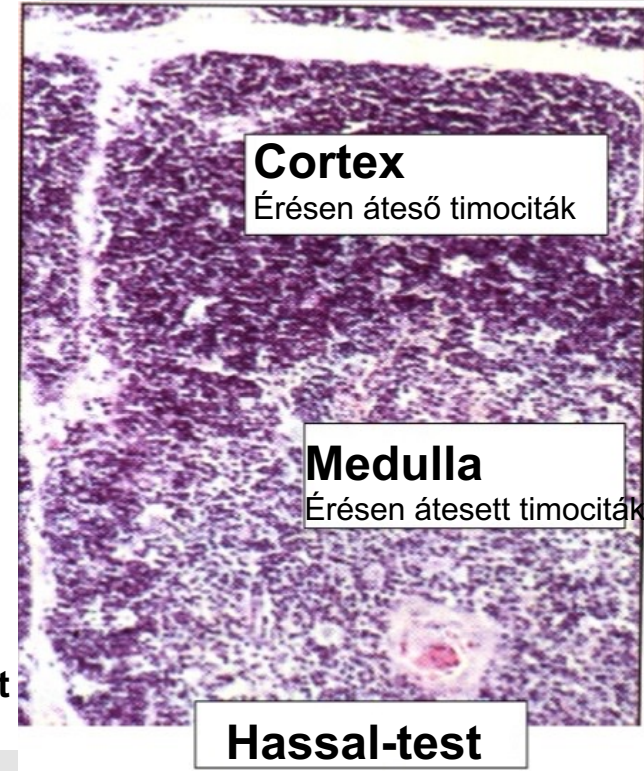
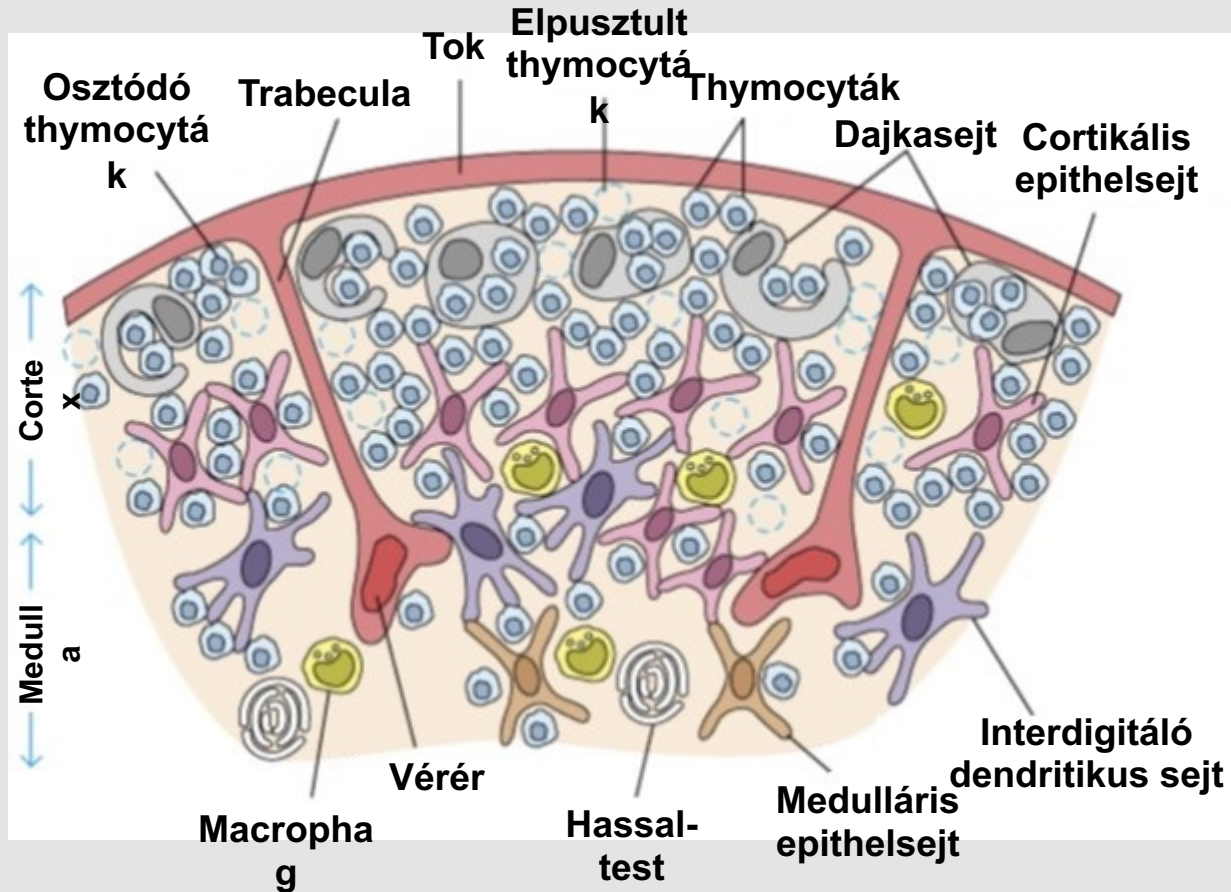
Thymus

- A felső mediastinumban helyet foglaló lebenyes szerv, az éretlen **T-sejtek érésének** fő helye.
- **2 lebenye** van, a lebenyeken belül **lebenykék** találhatóak, amiket kötőszövetes sővények (septum) választanak el egymástól és amik egy **külső kéreg** (cortex) és egy **belső velőállományból** (medulla)



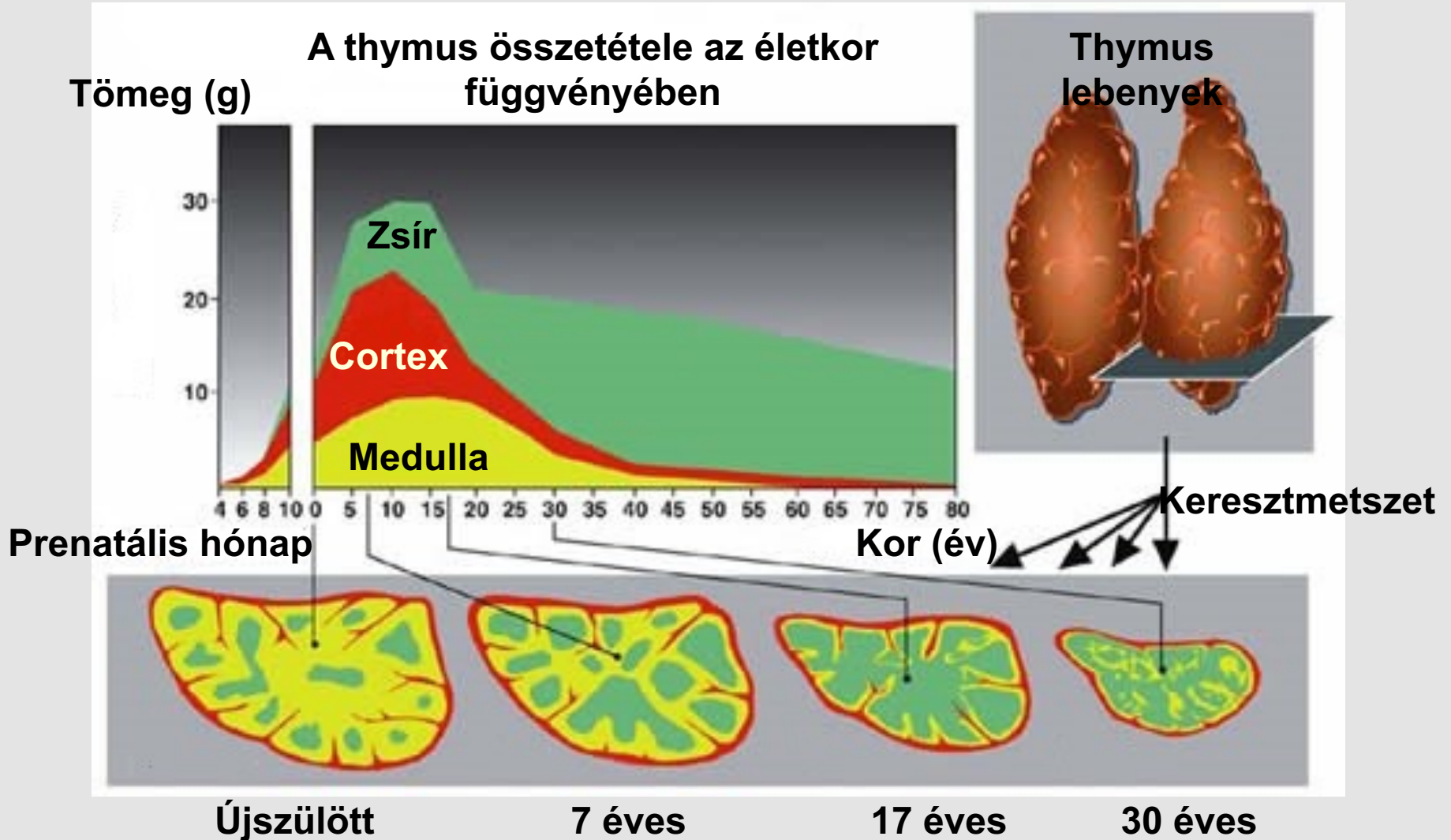
Thymus (H&E festés): a külső, basophil rész a cortex, a világosabb, kevesebb sejtmagot tartalmazó belső rész pedig a medulla.

A thymus szövettana



- Csontvelőben termelt éretlen T-sejt precursorok (=előalakok) a vérereken keresztül belépnek a thymusba → **ÉRÉS** (lásd később) → érett, naiv T-sejtek elhagyják a thymust
- **Előforduló főbb sejtípusok: T-sejtek (thymocytták), thymus epithelsejtek, dendritikus sejt, macrophagok, reticulumsejt**^[7.]

Thymus involúció



Nyirokcsomó (nodus lymphaticus)

- A nyirokereken keresztül érkező **nyirkot** szűri kórokozókra és tumoros sejtekre. („összehozza” a szövetekbe bejutott antigént az adaptív immunsejtekkel)
- A nyirokrendszerbe bejutott antigént **itt ismerik fel** az adaptív immunrendszer sejtjei, majd itt **proliferálnak** és **differentiálódnak** (=érnek) tovább.
- Fertőzések, daganatok terjedése miatt **nagy orvosi jelentőségük van!**
(Lásd a klinikumban)

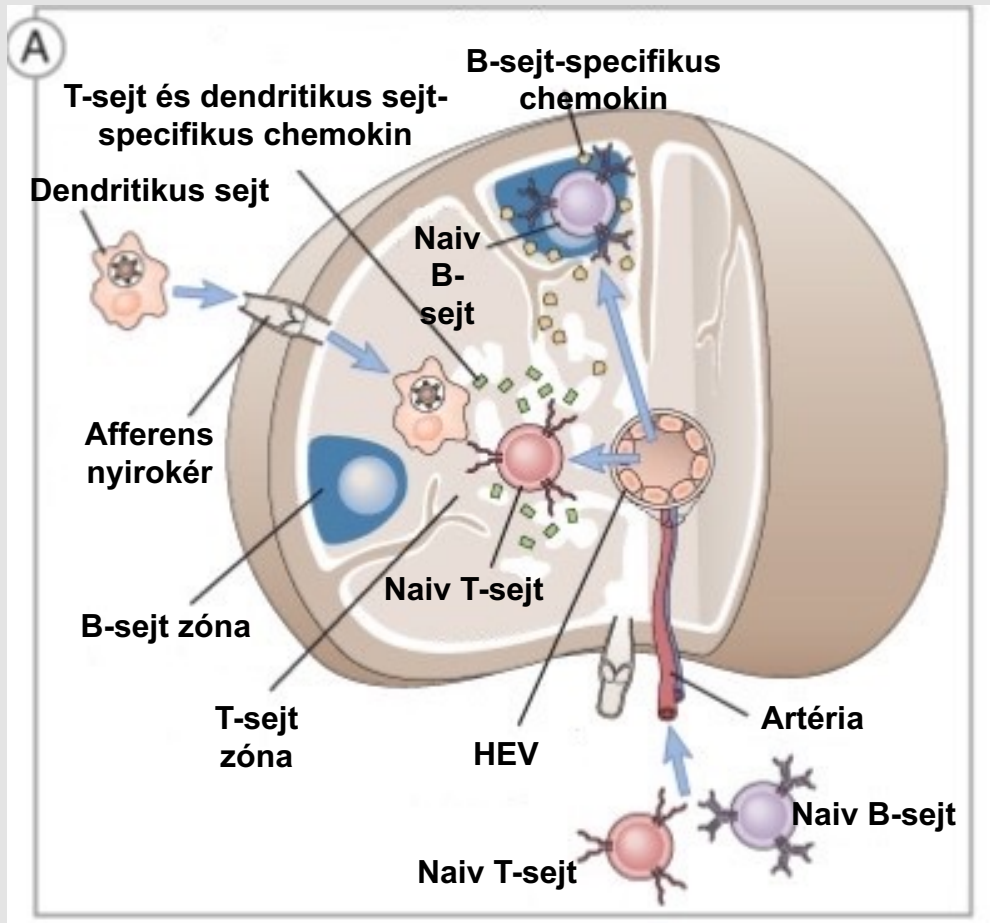


Retroperitonealis lymphadenomegalia (=magnagyobbodott nyirokcsomók) CT felvételen. A nyilak egy-egy kóros nyirokcsomót jelölnek.

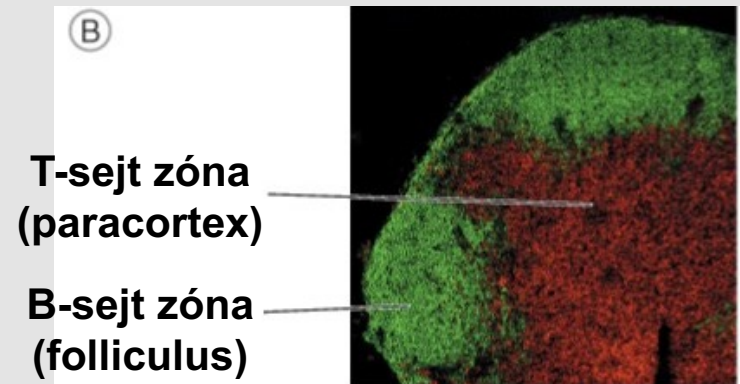
A nyirokcsomók szerkezete 2.

- Külső kötőszövetes tok, a belőle induló sővények (trabecula) a szervet kisebb részekre bontják
- Kívülről befelé haladva a **cortex**, majd a **paracortex** és a **medulla** található
- Domború felszínén lépnek be az afferens nyirokerek, a hilusnál pedig a vérerek (artéria, véna), illetve a kilépő, efferens nyirokerek találhatók
- Reticularis rostokból álló kötőszövetes alapállomány
- Immunsejtek belépési pontjai:
 - Véráram felől: **magas endothelű venulák** (HEV, high endothelial venule)
 - Nyirok felől: afferens nyirokér
- Szöveti struktúra:^[9.]
 - Cortex: **B-sejtek** tüszőkbe (**folliculus**) rendeződnek, az antigént felismerő sejtek csíráközpontokat (centrum germinativum) formálnak
 - Paracortex: **T-sejtek** és **dendritikus sejtek** diffúzan
 - Medulla: főként antitesteket termelő **plazmasejtek**

A nyirokcsomók szerkezete 3.



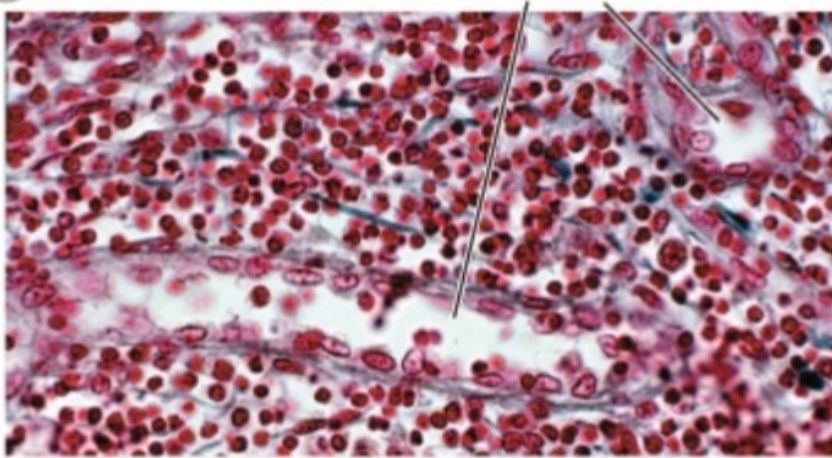
A sejtes elrendeződés nem véletlenszerű, hanem **chemokinek** által szabályozott. (lásd később előadáson)



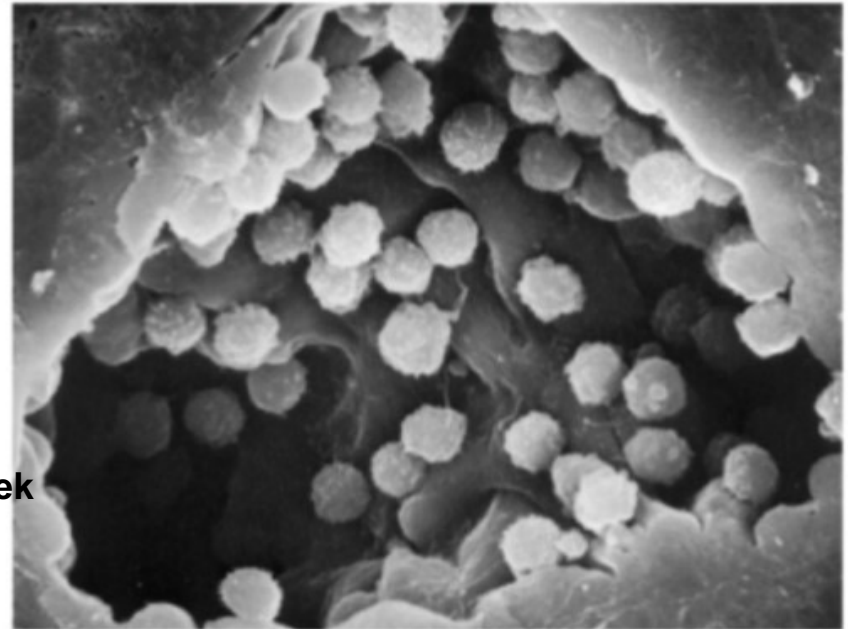
Immunofluoreszcens mikroszkópos felvétel (lásd később)

Magas endothelű venulák (HEV)

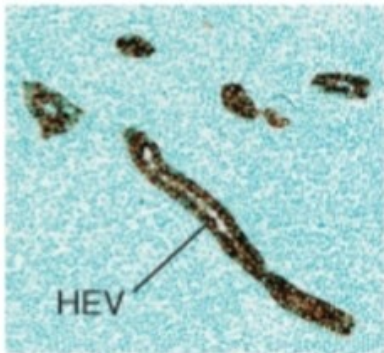
A HEV egy nyirokcsomóban HEV-ek



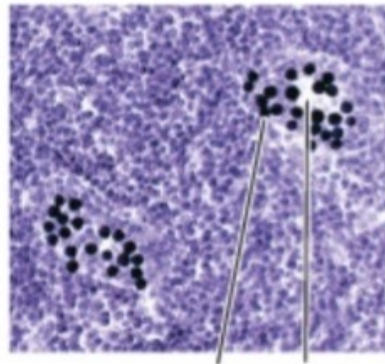
D HEV luminális felszínéhez kitapadt T-sejtek (elektronmikroszkópos felvétel)



B L-selectin ligand Endothelsejteken (IHC)



C HEV-hez kötődött T-sejtek (fagyasztott metszett)

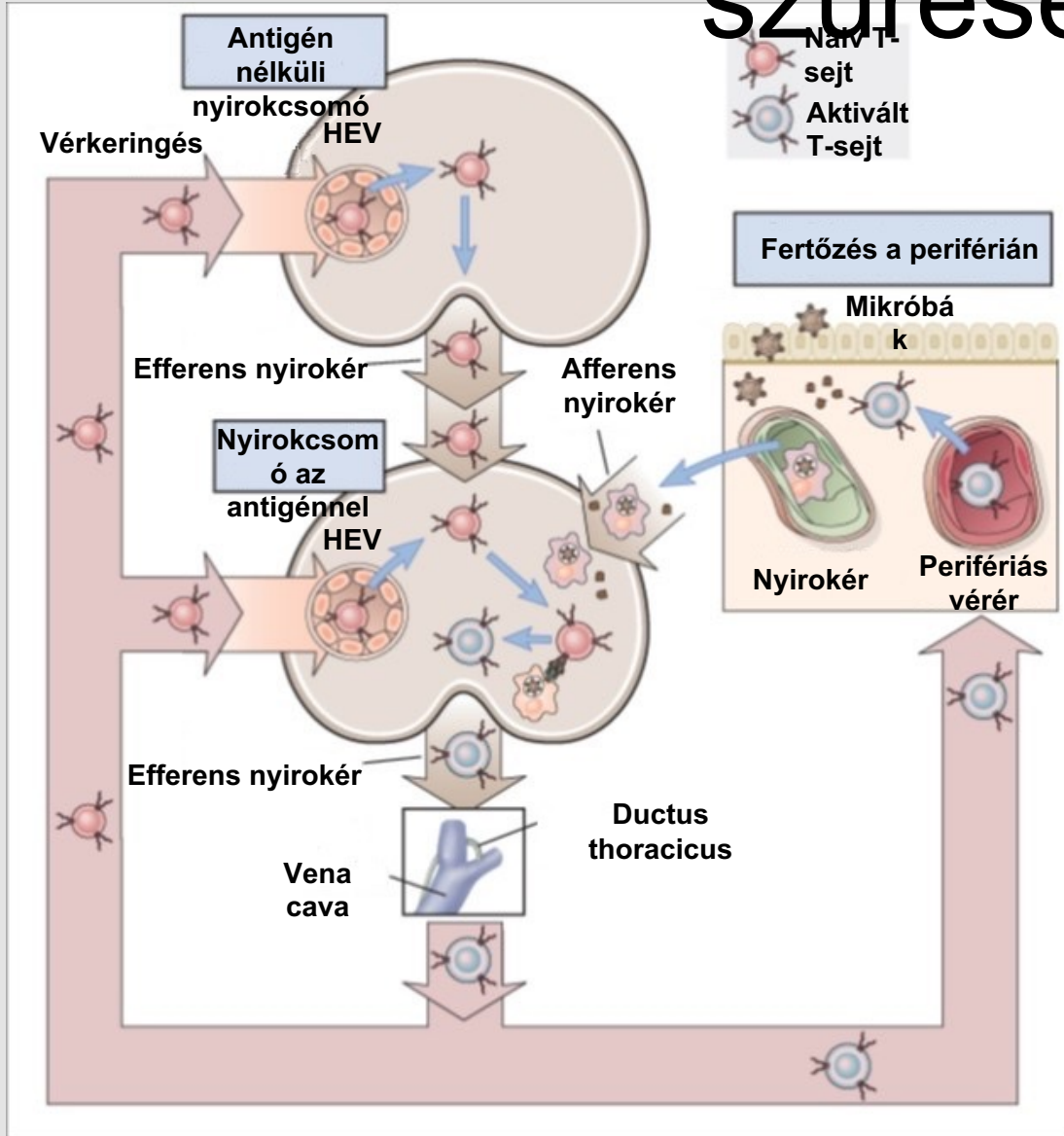


T-sejtek HEV

- A lymphocyták ezeken keresztül lépnek be a szövetekbe (L-selectin segítségével, lásd később)
- Megtalálhatók minden másodlagos nyirokszervben (pl. nyirokcsomók, mandulák, Peyer-plakkok), **KIVÉVE A LÉPET**^[10.]

A nyirokcsomók antigén

szűrése

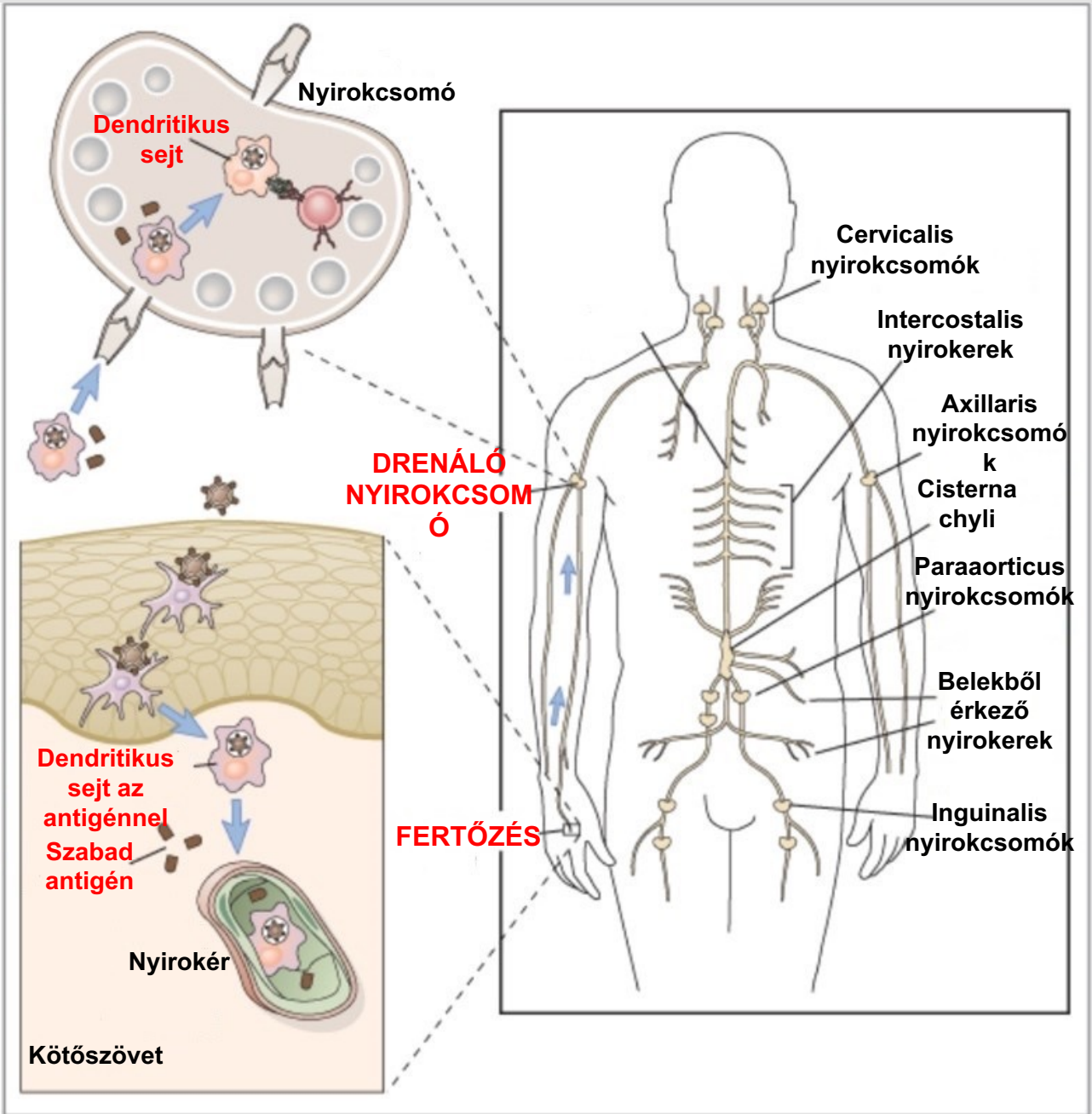


1. Perifériás szövetben fertőzés
2. **Nyirokereken** keresztül az antigén többféle formában is bejuthat a nyirokkeringésbe:
 - **Natív, kötött formában** (pl. egész baktérium részeként)
 - **Natív, szolubilis formában** (pl. elpusztult baktériumból származó fehérjék)
 - **Dendritikus sejt** felveszi a periférián, **feldolgozza** és beviszi **bemutatni a T-sejteknek** (peptidként)
3. Lymphocyták **HEV-en** vagy **afferens nyirokereken** keresztül belépnek a nyirokcsomóba, találkoznak az antigénnel (többit lásd később a félév folyamán)

**ANTIGÉN
BEMUTATÁS ÉS T-
SEJT VÁLASZ**

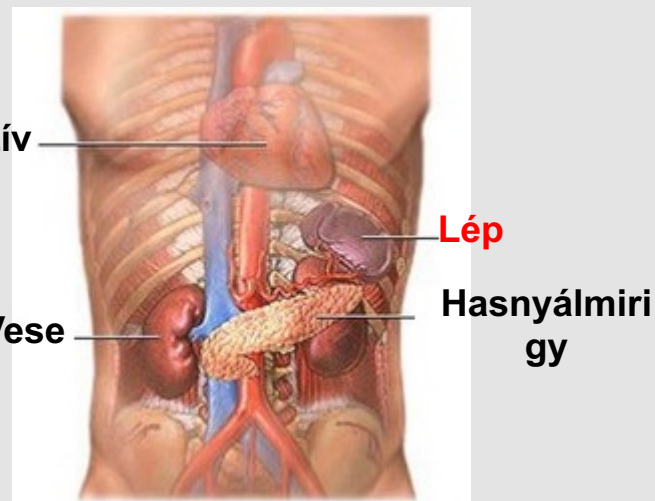


**ANTIGÉN
BEFOGÁS ÉS
SZÁLLÍTÁS**



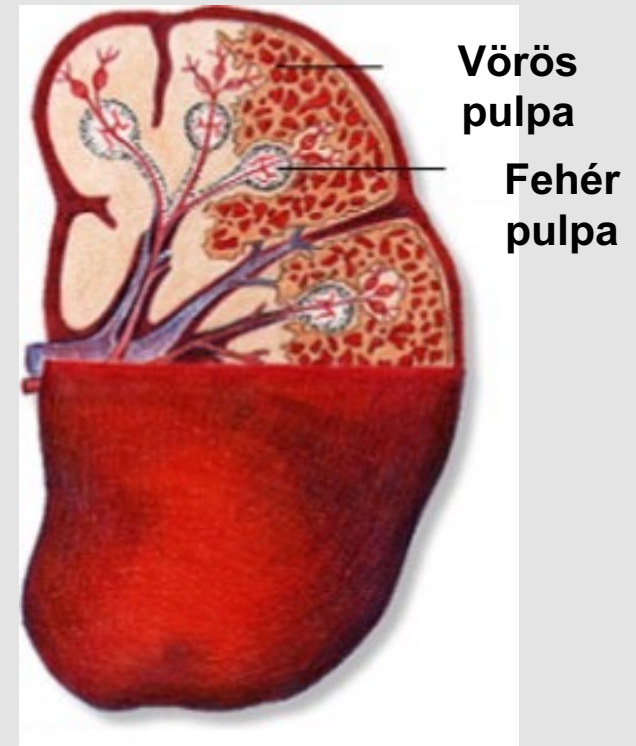
Lép (lien vagy splen)

- A bal hypochondriumban található, 150-200 grammos szerv.
- Funkciói:
 - Immunológiai: a **vér szűrése** kórokozókra
 - Hemoglobin anyagcsere: előregedett vörösvérsejtek eliminálása a reticuloendothelialis sejtek által → bilirubin képződés
 - Embrionális korban a májhoz hasonlóan vérképző szerv (kóros állapotokban ismét képezhet vérsejteket)
 - Vörösvérsejt és vérlemezke raktár (emberben kevésbé jelentős)

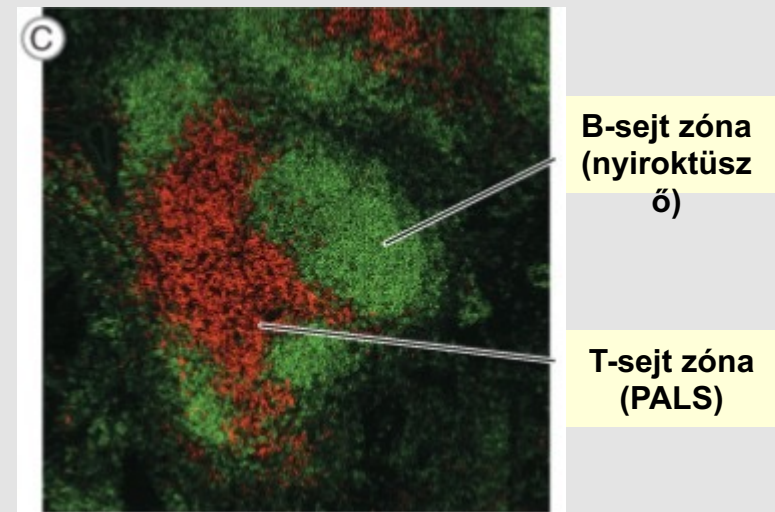
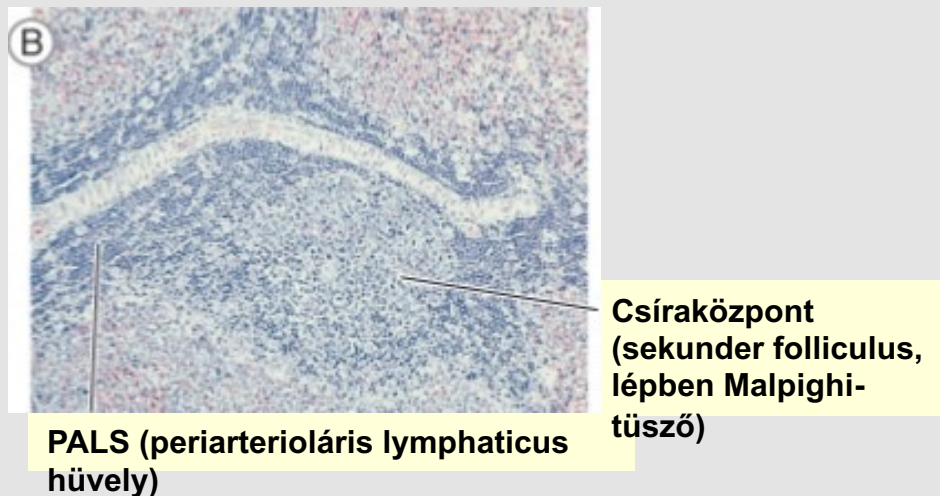
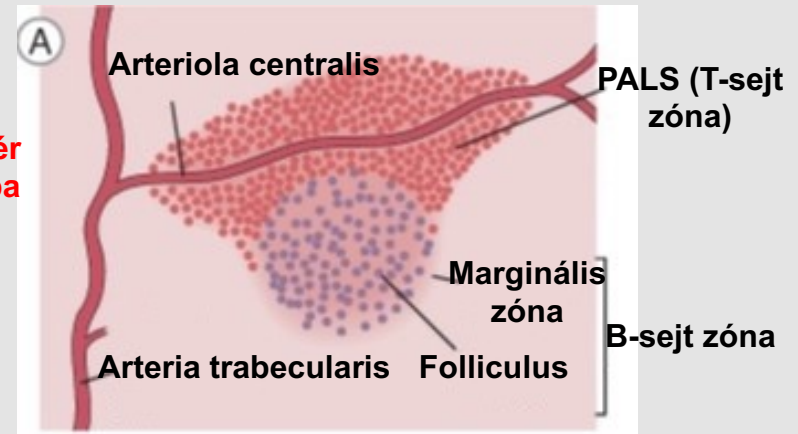
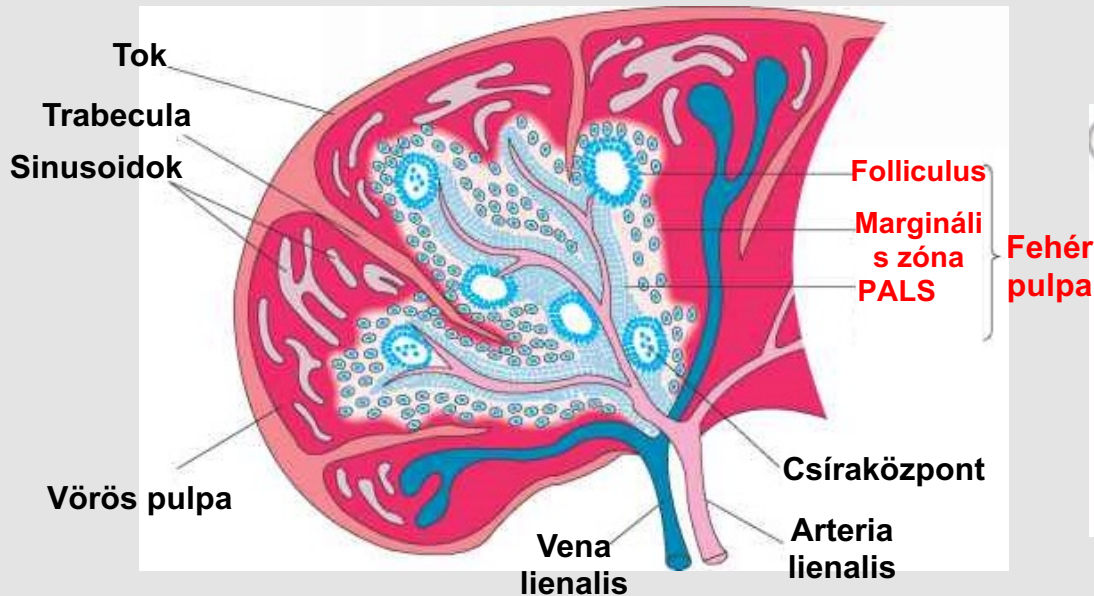


A lép szerkezete 1.

- Külső kötőszövetes tok, trabeculák
- NINCSENEK afferens nyirokerek és HEV-ek
- Állománya:^[11.]
 - Vörös pulpa: vérrel telt sinusoidok, mellette **nyílt keringés** is: a reticularis rostokból álló alapállományban zömmel vörösvérsejtek, macrophagok, plazmasejtek és reticulumsejtek találhatóak
 - **Fehér pulpa: nyirokszövet**
 - **PALS** (periarterioláris lymphaticus hüvely):
 - T-sejtek, dendritikus sejtek**
 - **Folliculusok** (Malpighi-tüszők): **B-sejtek és folliculáris dendritikus sejtek (FDC)**
 - **Marginális zóna:** speciális, ún. **marginális zóna B-sejtek (MZB, lásd később)** és **MZ macrophagok**



A lép szerkezete 2.



A lép klinikai jelentősége

- Lépmegnagyobbodás (splenomegalia):
Sok oka lehet, pl. hematológiai daganatok, túlműködés (pl. hemolyticus anaemia), portális keringés zavara (cirrhosis), fertőzések (mononucleosis, malaria), tárolási betegségek^[12.]
- Léprepedés (ruptura lienis):
Trauma vagy más kórállapot hatására, veszélye a hasüregi vérzés
- Lép műtéti eltávolítása (splenectomy):
Utána csökken a tokos baktériumok elleni védelem (lásd később)^[13.]



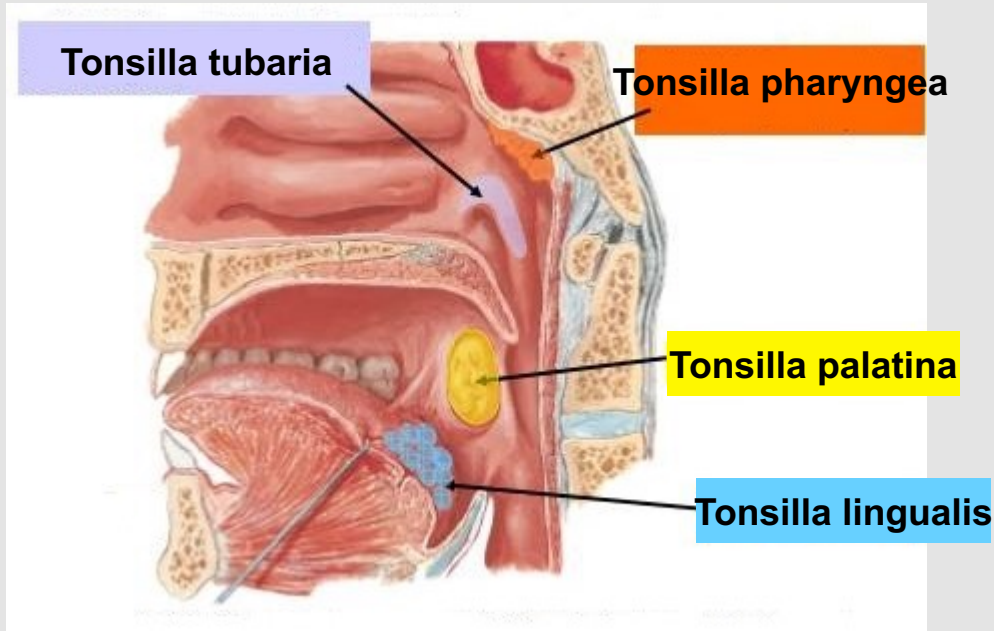
Lépmegnagyobbodás
CT felvételen egy
krónikus lymphocytás
leukémiában (CLL)
szenvedő betegben.

MALT (mucosa-asszociált nyirokszövet)

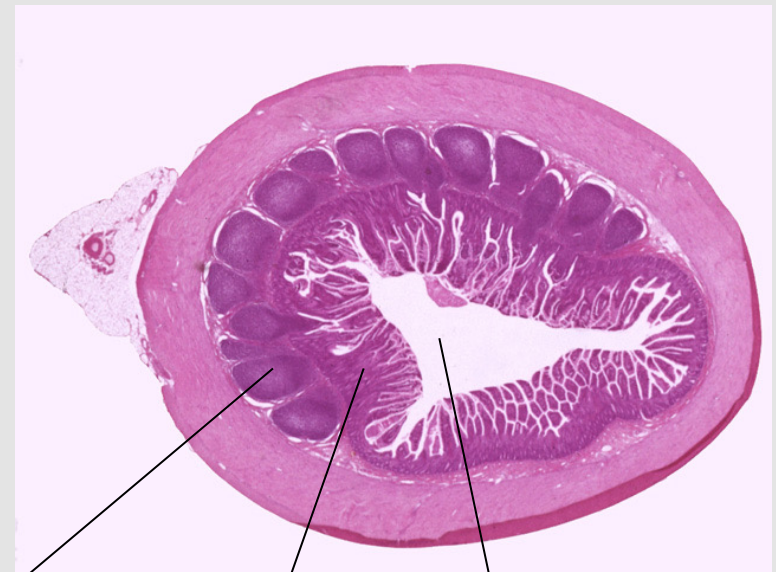
- Mucosa = **hatalmas felszín** a kórokozók bejutásához!
- MALT = A **legnagyobb nyirokszövetünk**.
- MALT: lokalizáció alapján további felosztás, pl.:^[14.]
 - GALT (bél-asszociált nyirokszövet)
 - BALT (bronchus-asszociált nyirokszövet)
 - NALT (nasopharynx-asszociált nyirokszövet)
- Organizált MALT (antigénnel való találkozás):
 - **Rendezett** struktúrákba (pl. nyiroktüszőkbe) tömörülő nyirokszövet (pl. Waldeyer-gyűrű mandulái, Peyer-plakkok, cryptoplakkok, izolált nyiroktüszők, lásd előadáson)
- Diffúz MALT (effektor funkciók):
 - **Elszórt lymphocyták** szerte a nyálkahártyák hámrétegében (IEL=intraepithelialis lymphocyta) és lamina propriajában

Organizált MALT

Waldeyer-gyűrű (mandulák):



Peyer-plakkok az ileum keresztmetszetében (H&E):



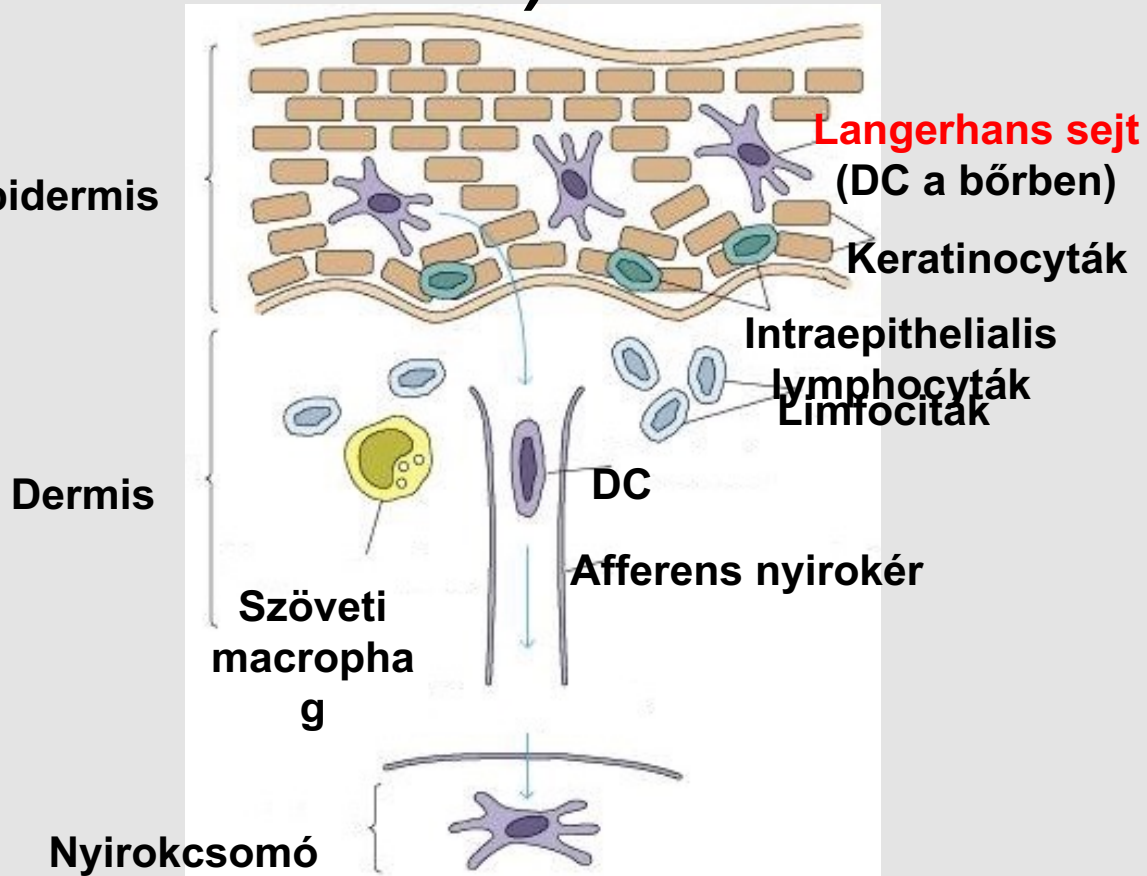
Peyer-plakk bélbolyhok béllumen

Mind a mandulák, mind a Peyer-plakkok hasonlítanak a nyirokcsomók szövettani felépítéséhez (B-sejtes tüszők, közöttük T-sejt zóna, HEV-ek, stb.), de a nyirokcsomókkal ellentétben **nincsen kötőszövetes tokjuk**.

SALT (bőr-asszociált nyirokszövet)

Az epidermisben található **Langerhans-sejtek** felveszik az antigént, feldolgozzák, majd az elvezető nyirokereken keresztül beviszik a nyirokcsomókba, ahol **bemutatják** a T-sejteknek.^[15.]

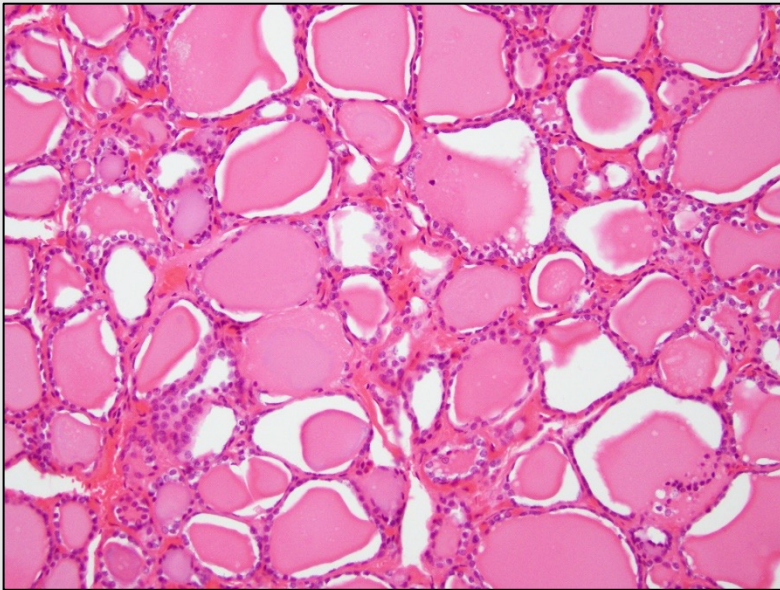
A bőr kórokozókkal szembeni immunológiai védelmében számos sejtfeleség részt vesz (pl. keratinocytá, macrophag, $\gamma\delta$ T-sejt, lásd később).



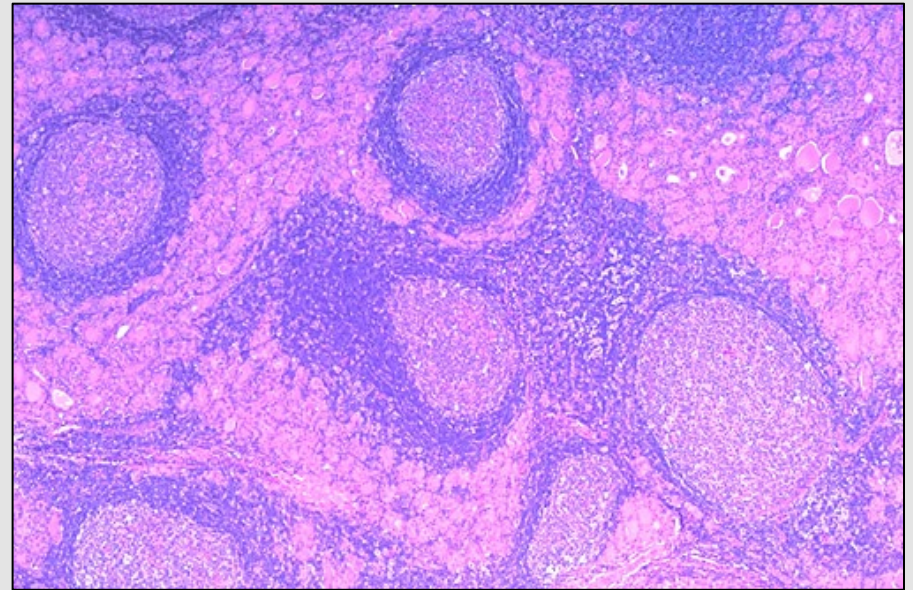
Interdigitáló dendritikus sejt

Példa tercier ectopiás nyirokszövetre

EZ KÓROS JELENSÉG!



Ép pajzsmirigy szövet
(közepes nagyítás)



Ectopiás nyiroktüszők a pajzsmirigy
állományában Hashimoto
thyreoiditisben (kis nagyítás)