

Immunológia alapjai

Az immunválasz szuppressziója

19. előadás
Kellermayer Zoltán

Az immunválasz főbb lépései

Felismerés

Molekuláris és sejtes kölcsönhatások

Aktiváció

Differenciáció és klonális expanszió

Effektor funkciók

Memória kialakulása

Szuppresszió

Szuppresszióban részt vevő tényezők

1. Antigén, mint fő regulátor
2. Kostimuláció szerepe
3. Regulatórikus T sejtek
4. Humorális immunválasz regulációja
 - Regulatórikus B sejtek
 - Antitest feedback
 - Anti-idiotípus antitestek

1. Antigén, mint fő regulátor

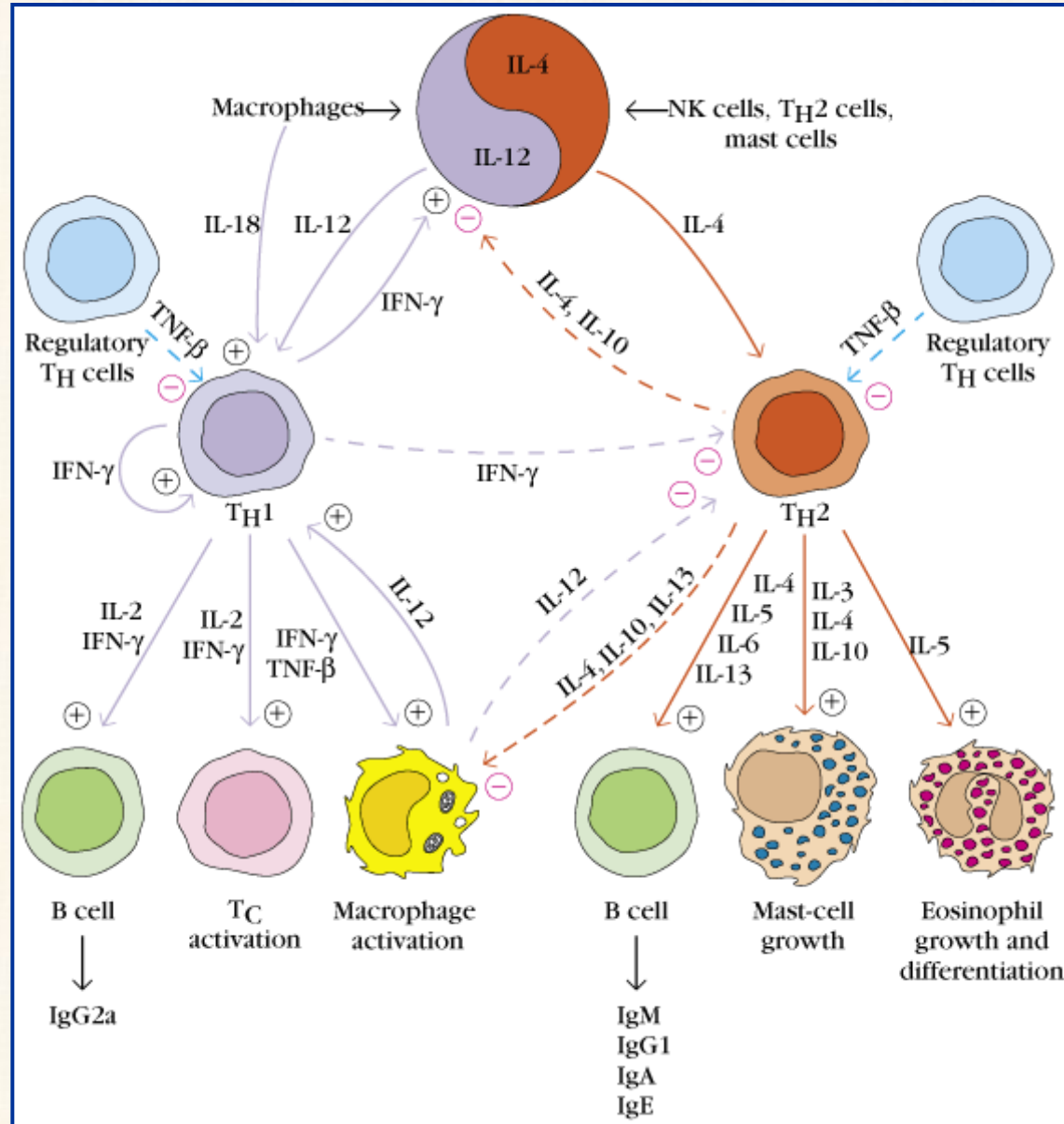
T és B sejteket aktivál

Az antigén természete, dózisa, helye befolyásolja az immunválaszt

T_H1 vs T_H2

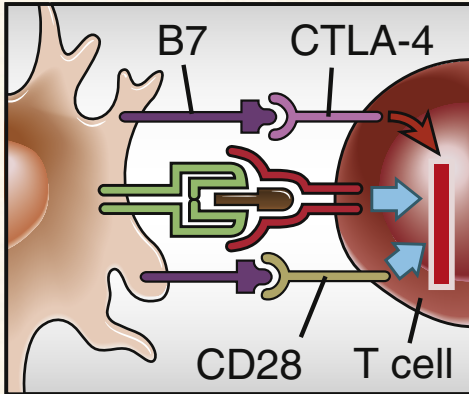
Antigén eliminálása/elvonása leállítja a további aktivációt

1. Antigén, mint fő regulátor: citokin egyensúly befolyásolása



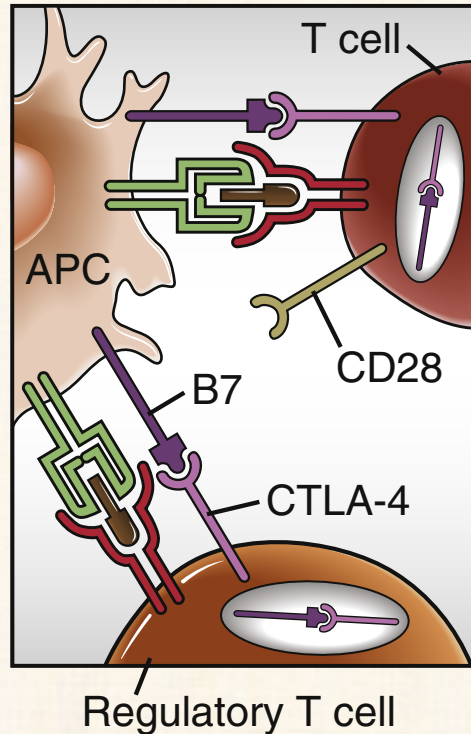
2. Kostimuláció szerepe

A Cell intrinsic inhibitory signaling



Signal block ⇒
**inhibition of T cell
activation**

B Blocking and removing B7 on APC



**Reduced B7
costimulation** ⇒
**inhibition of T cell
activation**

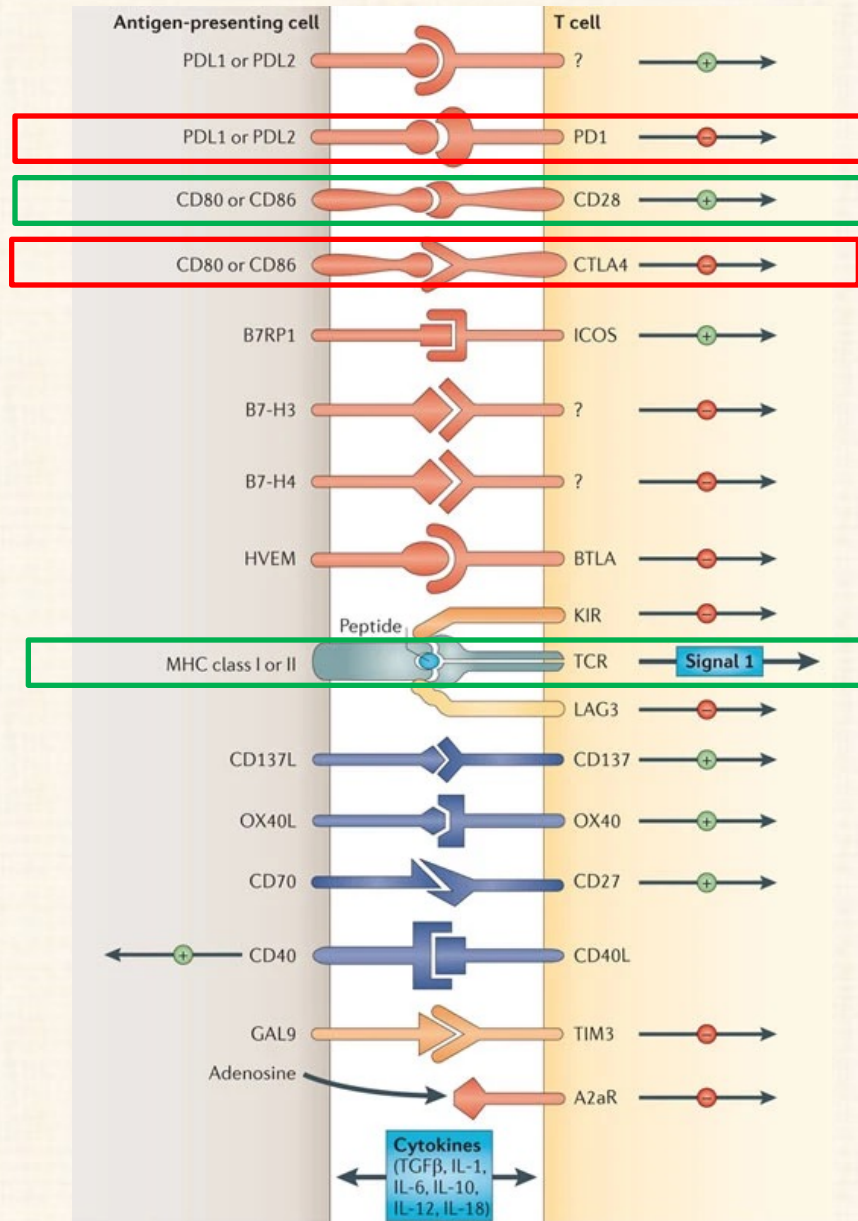
CD28: T sejtek konstitutívan expresszálják
CTLA-4: aktiváció után jelenik meg
magasabb affinitás B7 irányában

Fig 15-6

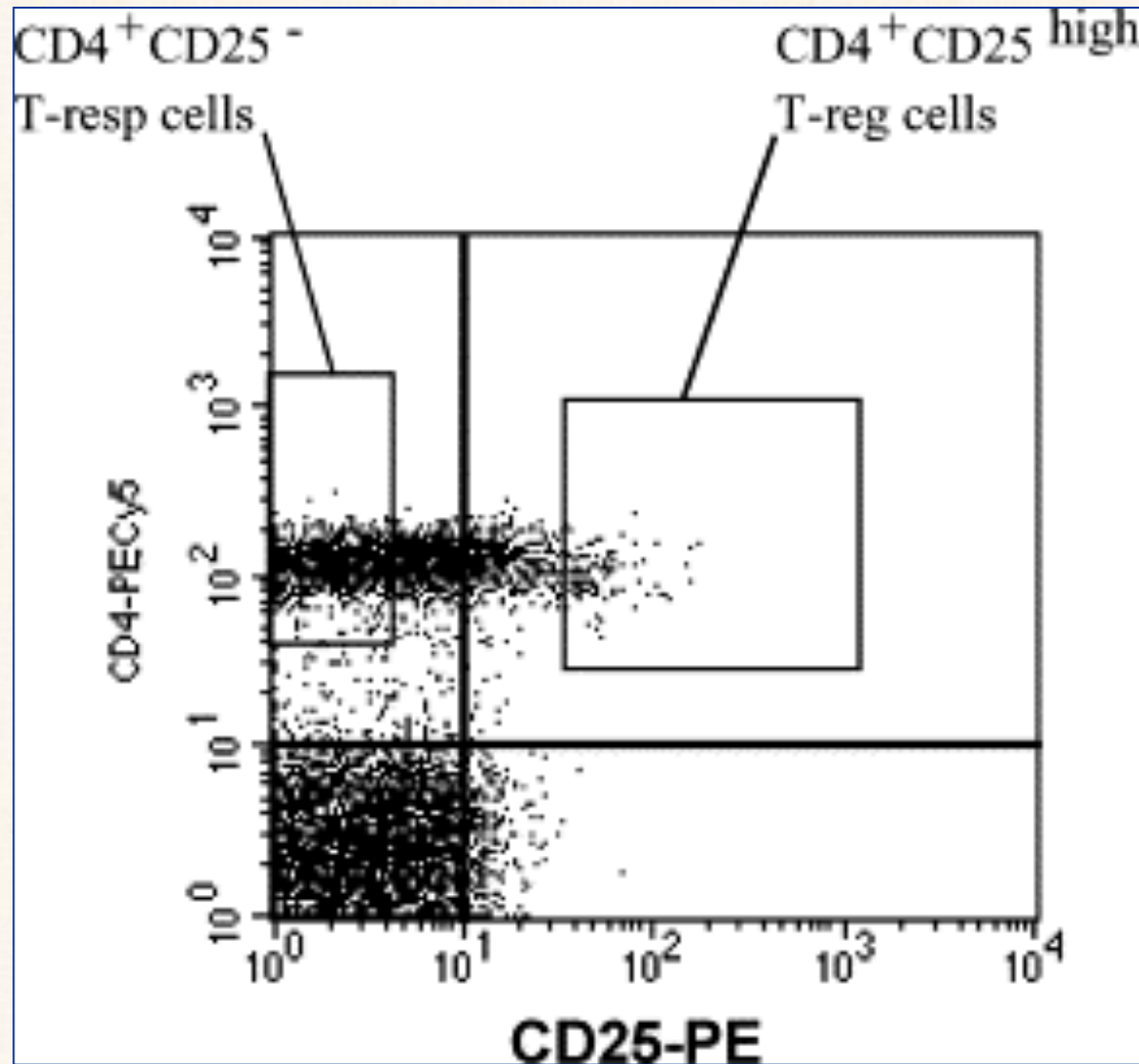
2. Kostimuláció szerepe: Immun “checkpoint”

Antigén prezentáló sejt

T sejt



3. Regulatórikus T sejtek (T_{reg}) fenotípusa: $CD3^+CD4^+CD25^{hi}$



3. Regulatórikus T sejtek főbb jellemzői

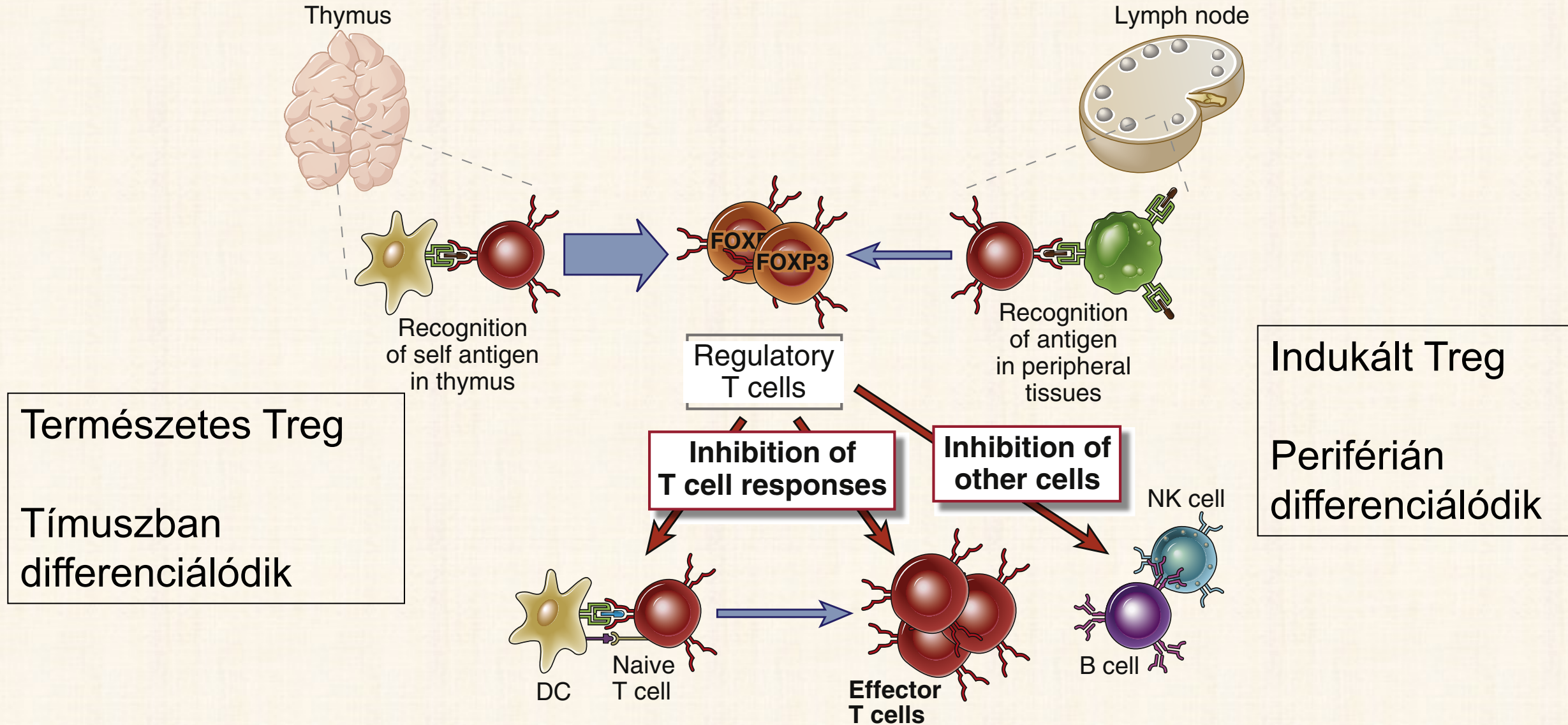
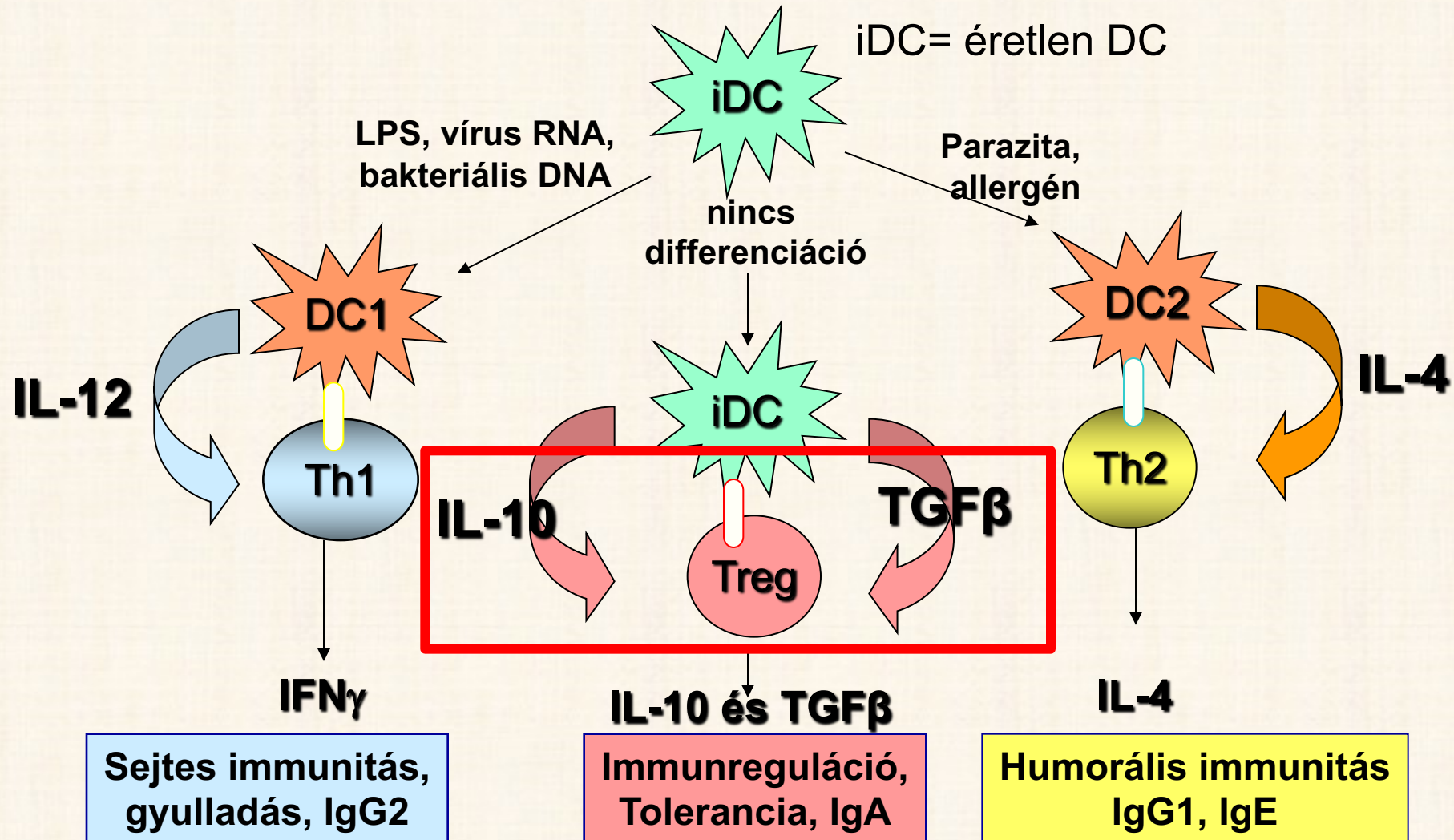
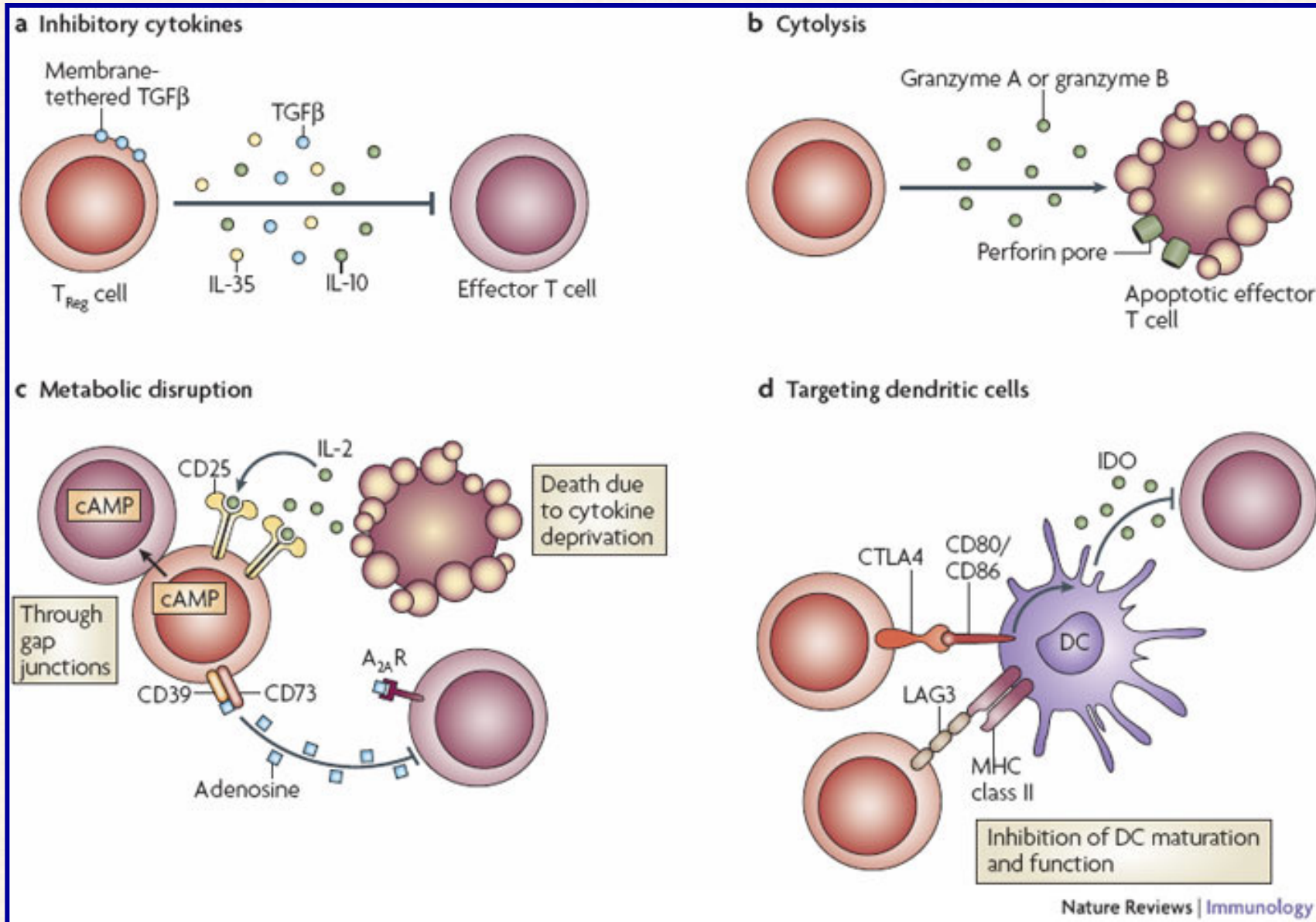


Fig 15-7

3. Indukált T_{reg} sejtek kialakulása



3. T_{reg} szuppressziós mechanizmusok



3. T_{reg} összefoglalás

Fenotípus: CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺

FoxP3 mutáció: IPEX Szindróma (immun reguláció zavara, polyendokrinopátia, enteropátia, X--kötött)

Eredet: Tímusz (természetes) vagy periféria (indukált)

Szuppressziós mechanizmusok:

Citokine szekréció: IL-10, TGFβ

IL-10^{-/-} egerek: colitis

Kostimuláció gátlása CTLA-4 által

IL-2 “elfogasztása” IL-2Rα révén (CD25, magas affinitású IL-2R)
citolízis

4. B sejt szuppresszió

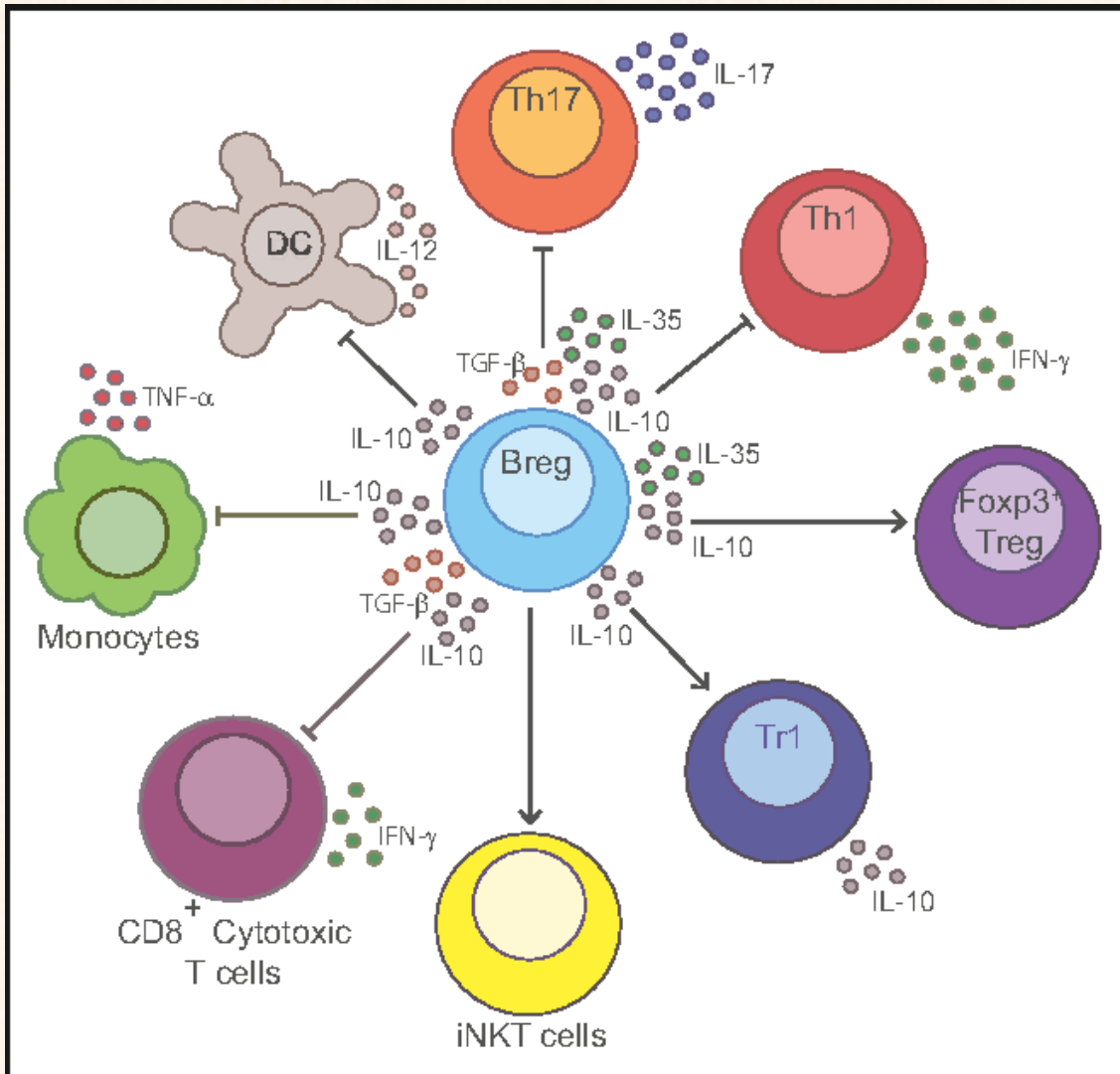
Regulatórikus B sejtek (B_{reg})

Antitestek magas szintje gátolja a további B sejt aktivációt

IgG + antigén immunkomplex FcγRIIb-n keresztül B sejtet gátol

(IgM + antigén immunkomplex további B sejt aktivációt eredményez!)

4. Regulatórikus B sejtek



B_{reg} sejtek **IL-10**, IL-35, és TGF-β citokineket termelnek

Patogén T sejtek és egyéb gyulladásoos sejtek expanszióját gátolják

T_{reg} sejtek differenciációját indukálják

Pontos fenotípus nem ismert

4. Antitest/immunkomplex mediálta negatív feedback

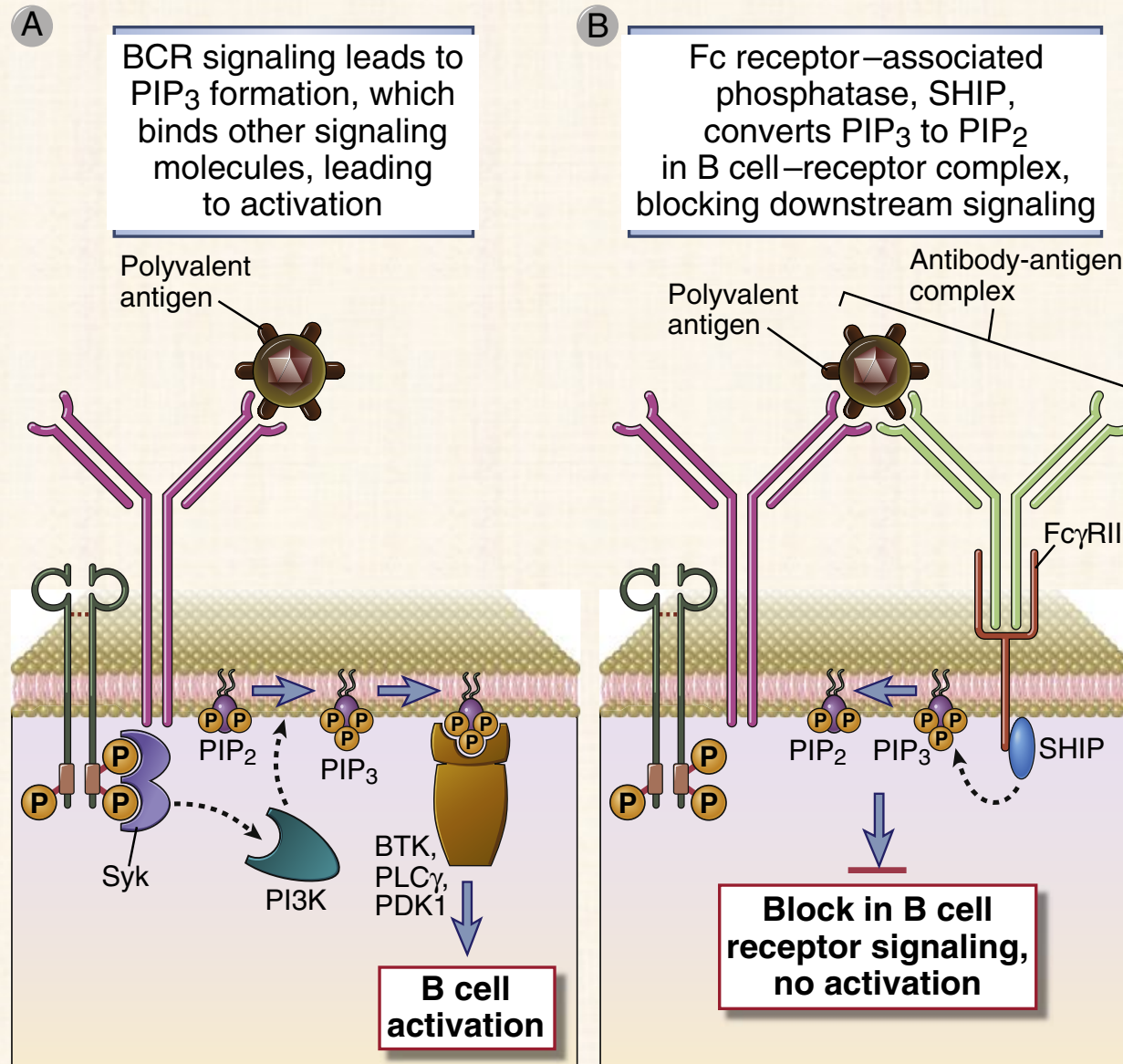
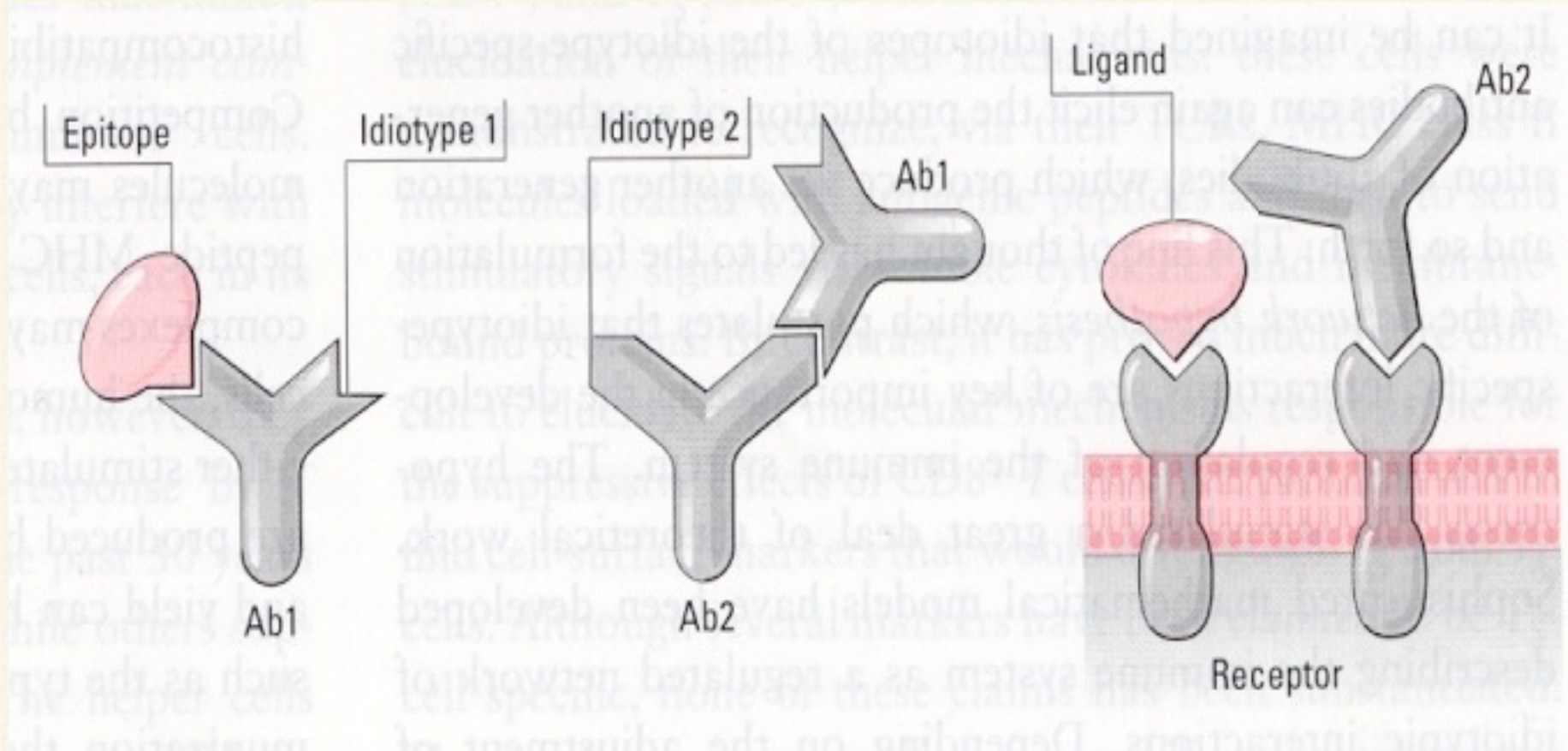


Fig 12-21

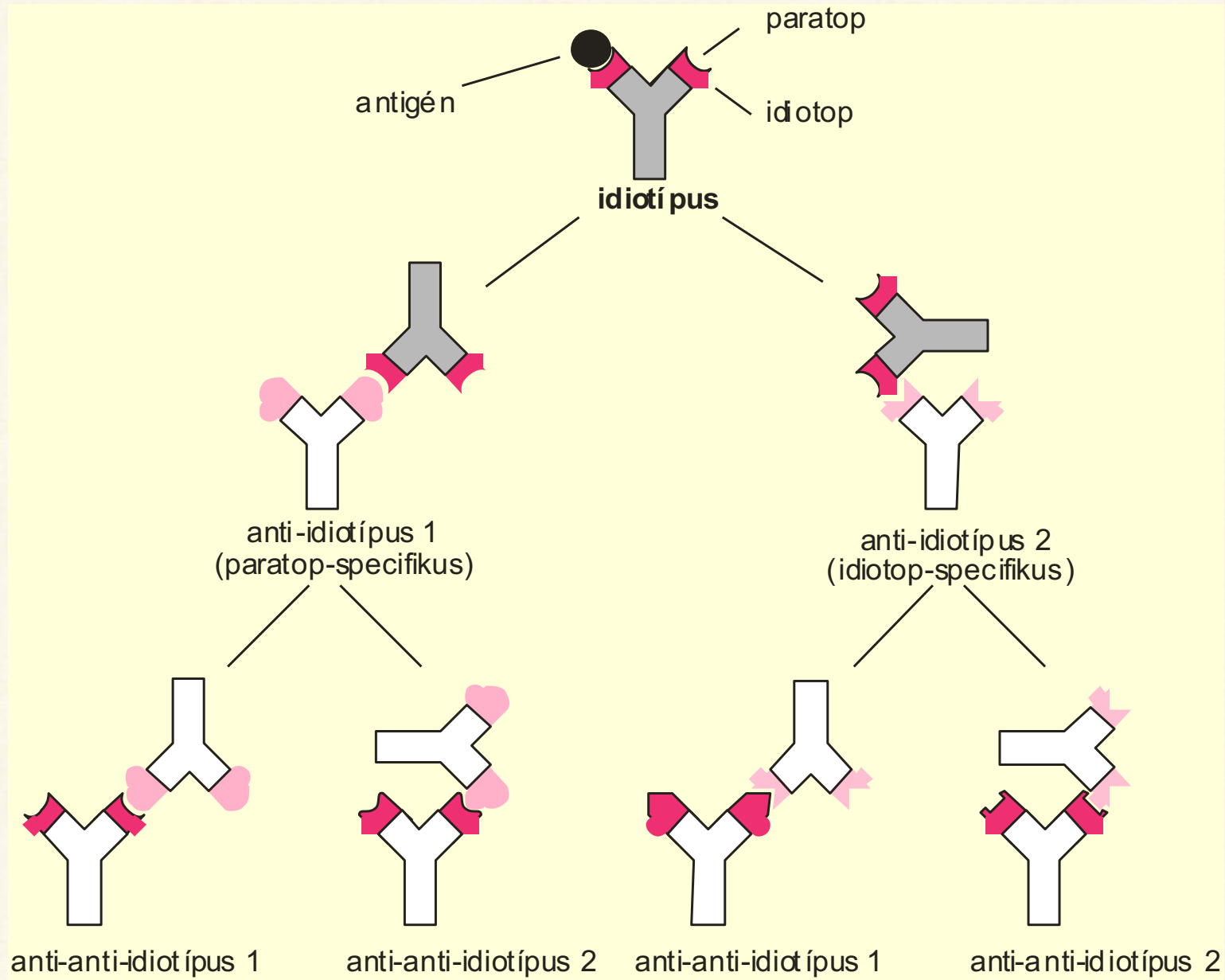
4. Anti-idiotípus antitestek

Affinitás érés (szomatikus hipermutáció) során új struktúra keletkezik, mely immunválaszt indukálhat

Antitestek termelődnek az eredeti antitest idiotípusa (variábilis régiója) ellen



4. Anti-idiotípus hálózat



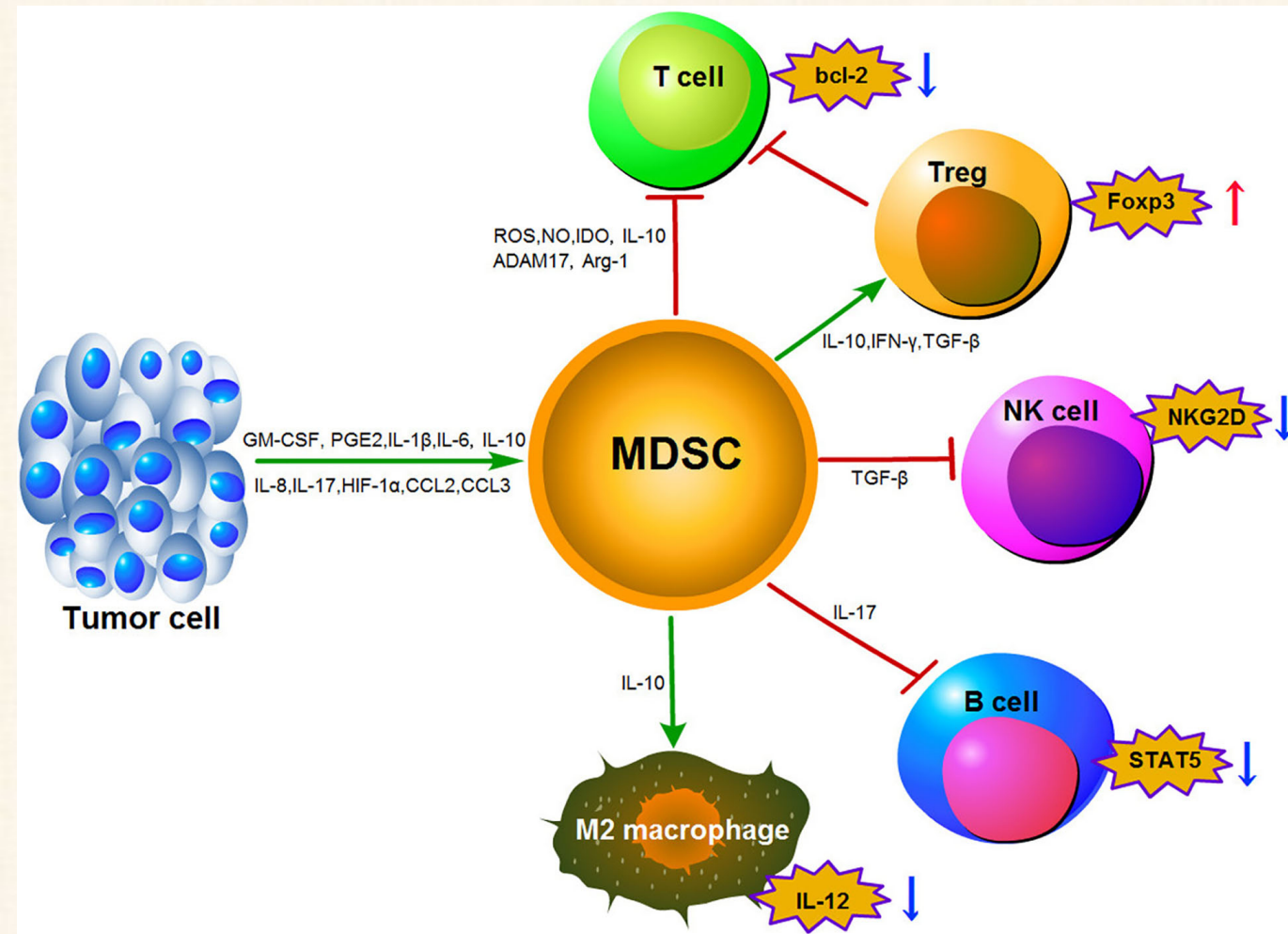
4. Anti-idiotípus hálózat szerepe

B és T sejtek szuppressziója

Immunológiai memória kialakítása

Biológiai mimikri (inzulin – anti-inzulin – anti-anti-inzulin)

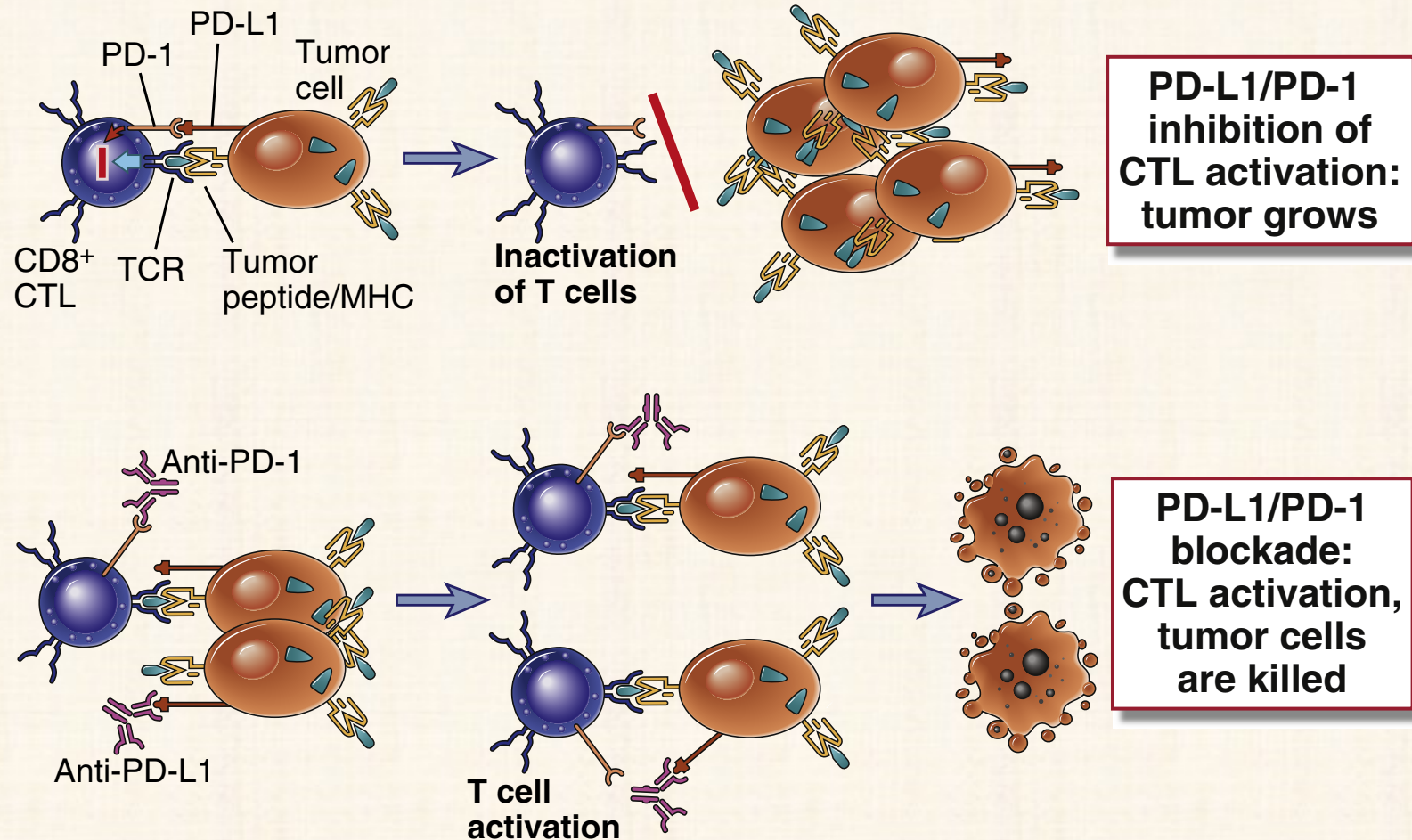
+1a: Patológiás szuppresszió: Mieloid eredetű szuppresszor sejtek (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSCs)



A tumor microenvironment különböző mieloid sejtből (neutrophil, monocita, dendritikus sejt) MDSC differenciációt indukál

MDSC gátolja az anti-tumor immunválaszt, ezáltal a tumor növekedését elősegítve

+1b: Patológiás szuppresszió: tumorok képesek T sejt funkciót gátolni immun checkpointok expresszáásával



Tumorok képesek gátló molekulákat expresszálni, melyek T sejt gátlást idéznek elő (lásd 7.dia)

Ezen molekulák egyre fontosabb terápiás célpontok (tumor immunterápia, *Fiziológiai és Orvosi Nobel díj 2018*, James P Allison és Tasuku Honjo)

Immunológia alapjai

Regionális immunitás *MALT és SALT*

20. előadás
Kellermayer Zoltán

Regionális immunrendszer

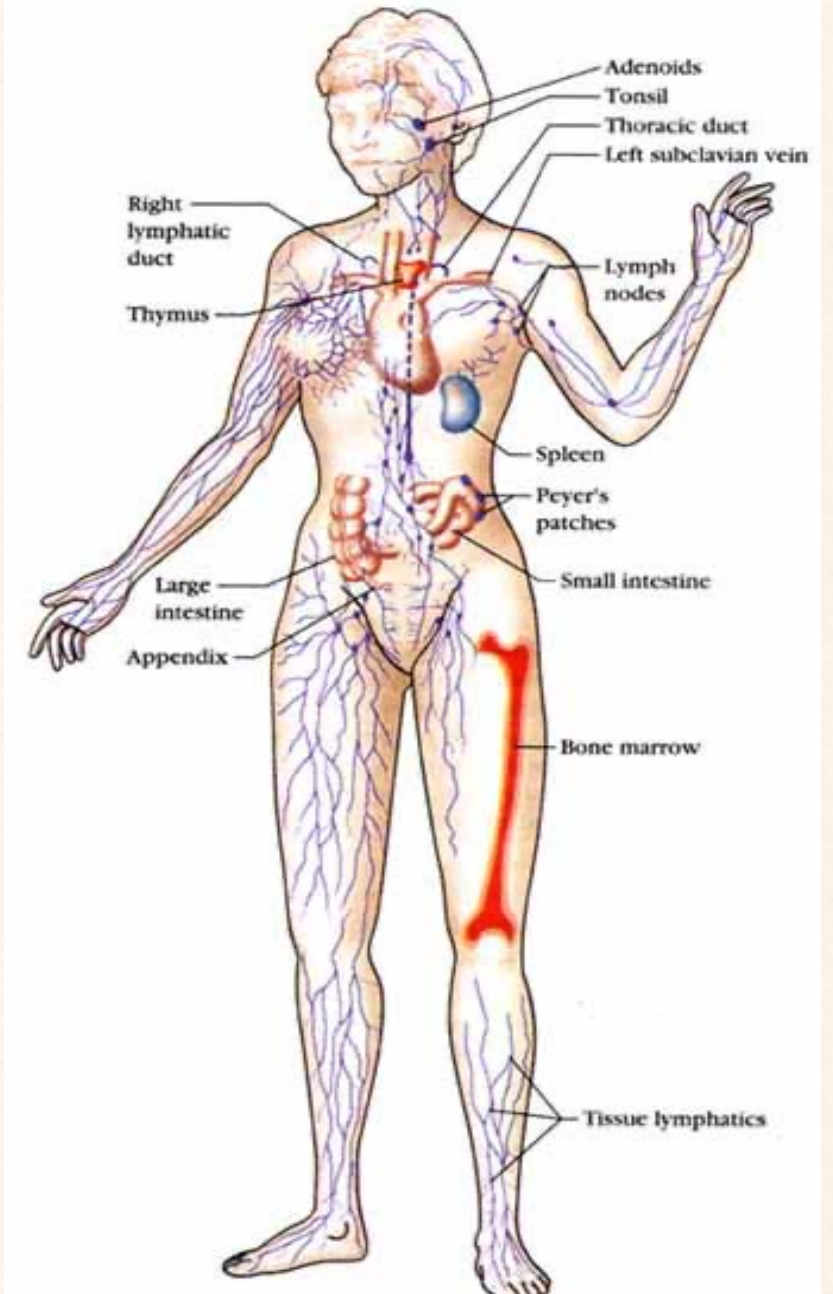
Speciális funkcióval bíró, meghatározott anatómiai helyszíneken lévő immunsejtek és molekulák összessége

Nyálkahártya

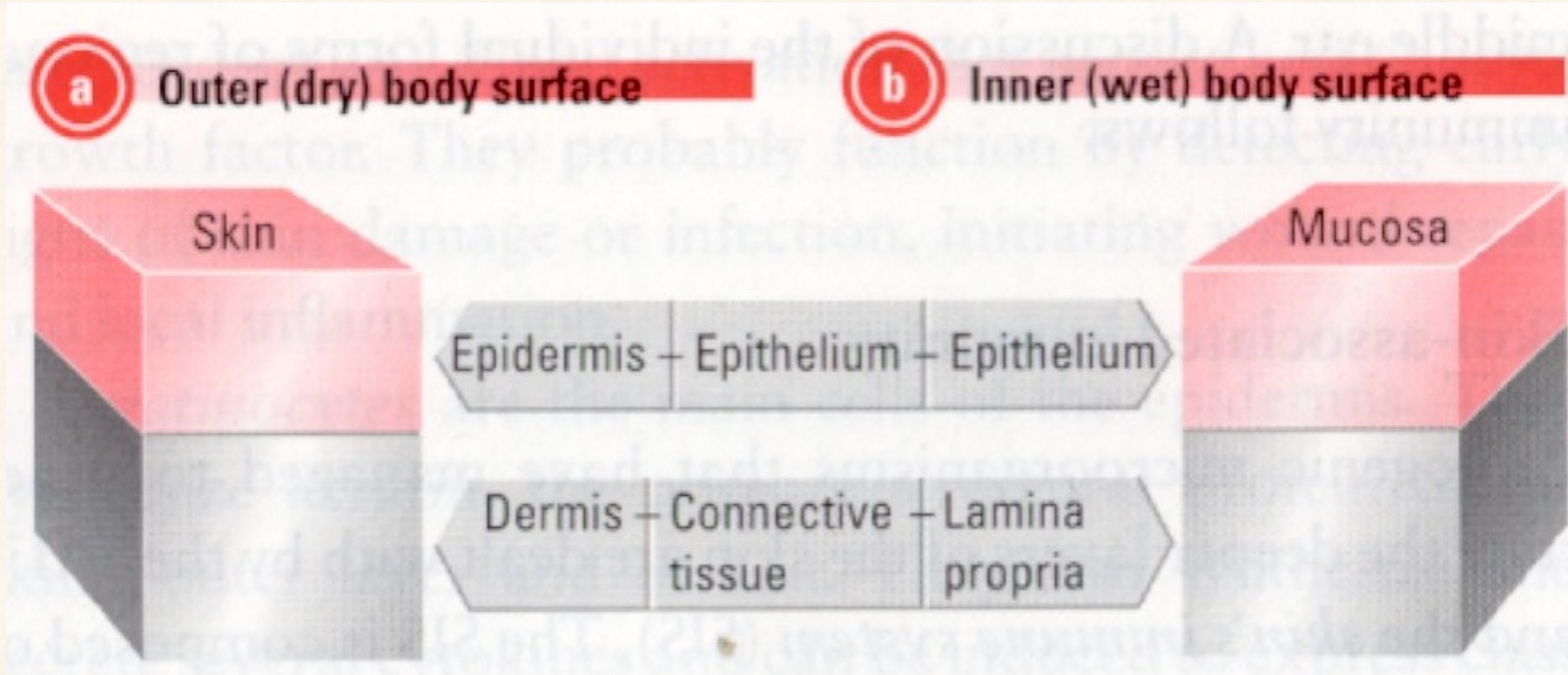
MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Bőr

SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue



Kétféle testfelszín



Külső réteg:
Fizikai barrier

Mélyebb réteg:
Immun sejtek

Drenáló másodlagos
nyirokszövetek...

Intestinális immunrendszer: bevezetés

Felszín: 200 m²

~5x10¹⁰ össz limfocita szám (vér: 10¹⁰)

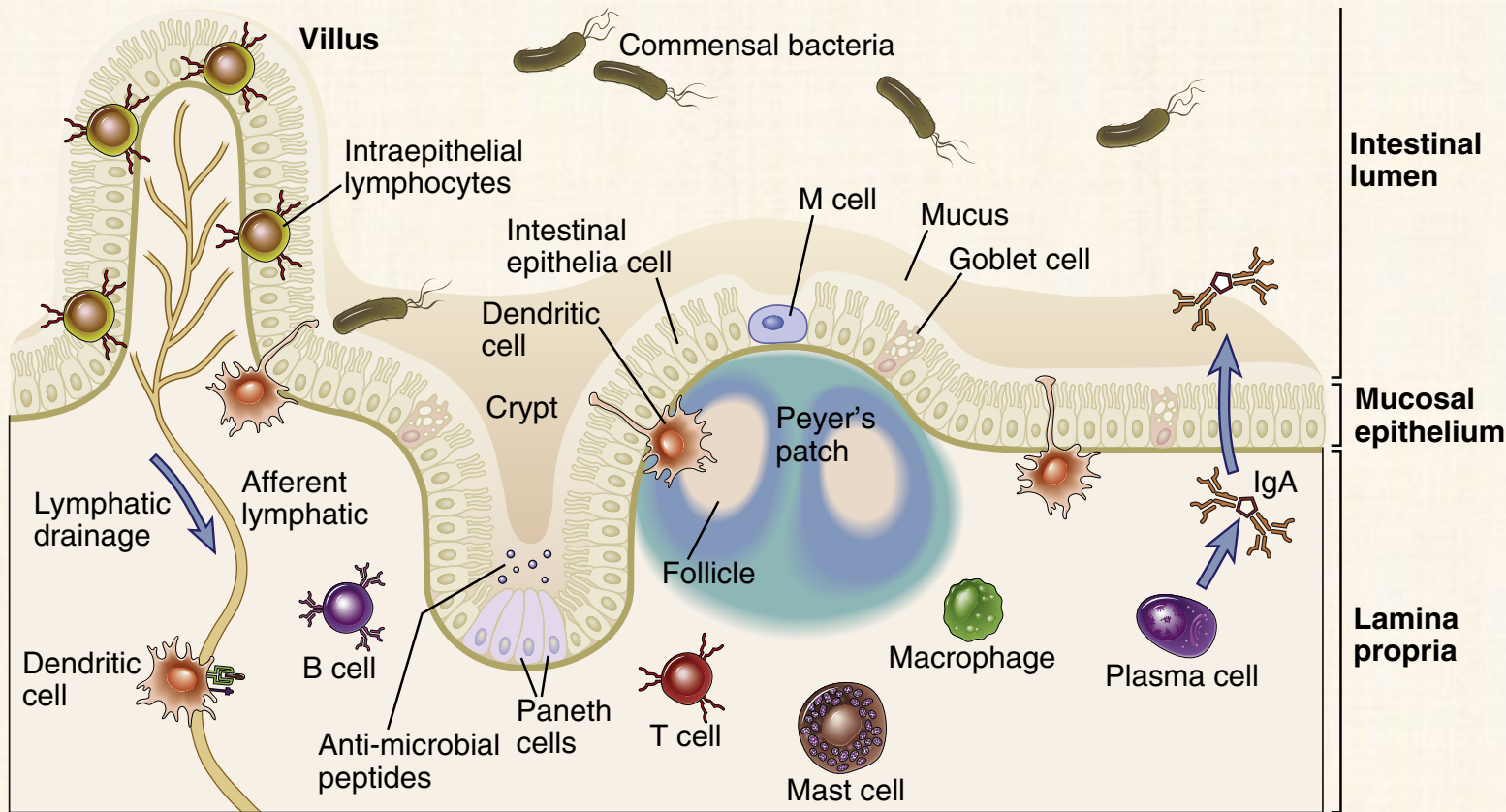
Nagyszámú baktérium: 10¹⁴

Veszélytelen (vagy akár fontos) antigének: étel + mikrobiom

Az immunrendszernek a nagyszámú, tolerálandó antigén között kell megtalálni a kisszámú, de annál veszélyesebb patogént.

Támadó immunválasz és tolerancia közti finoman szabályozott egyensúly

Intesztinális immunrendszer áttekintése



Speciális struktúrák

M sejt

Migráló APC

Peyer plakk

IgA

Effektor sejtek: T sejt,
veleszületett limfoid sejtek
(ILC), NK, MAIT,
makrofág, eozinofil,
hízósejt, granulocita

Fig 14-1

Nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban

Organizált MALT (O-MALT)

Antigén felismerés, antigén-specifikus limfociták aktivációja, effector funkciók és memória indukciója

”*Programozott*” nyirokszövetek: in utero fejlődnek meghatározott időben és meghatározott helyeken

Peyer plakkok, mandulák

”*Indukálható*” nyirokszövetek: születés után fejlődnek/alakulnak ki antigén ingertől függően

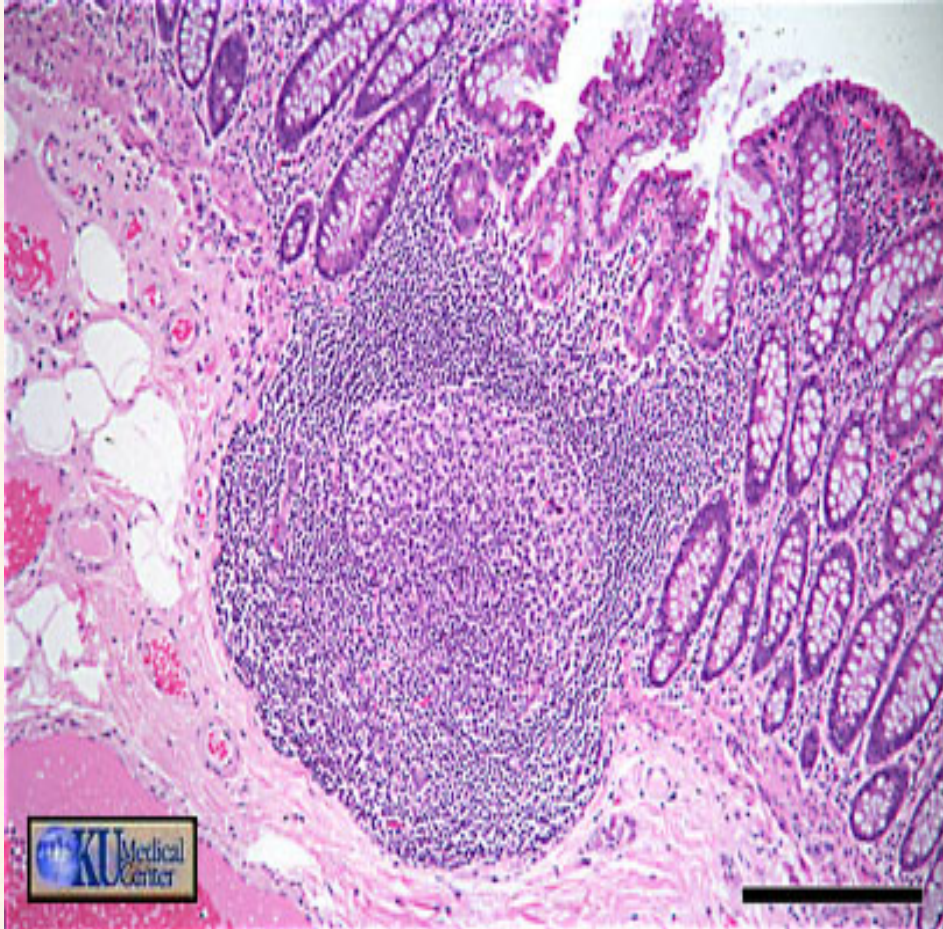
Kriptoplakk (CP)– izolált nyiroktüsző (ILF) spektrum

Diffúz MALT (D-MALT)

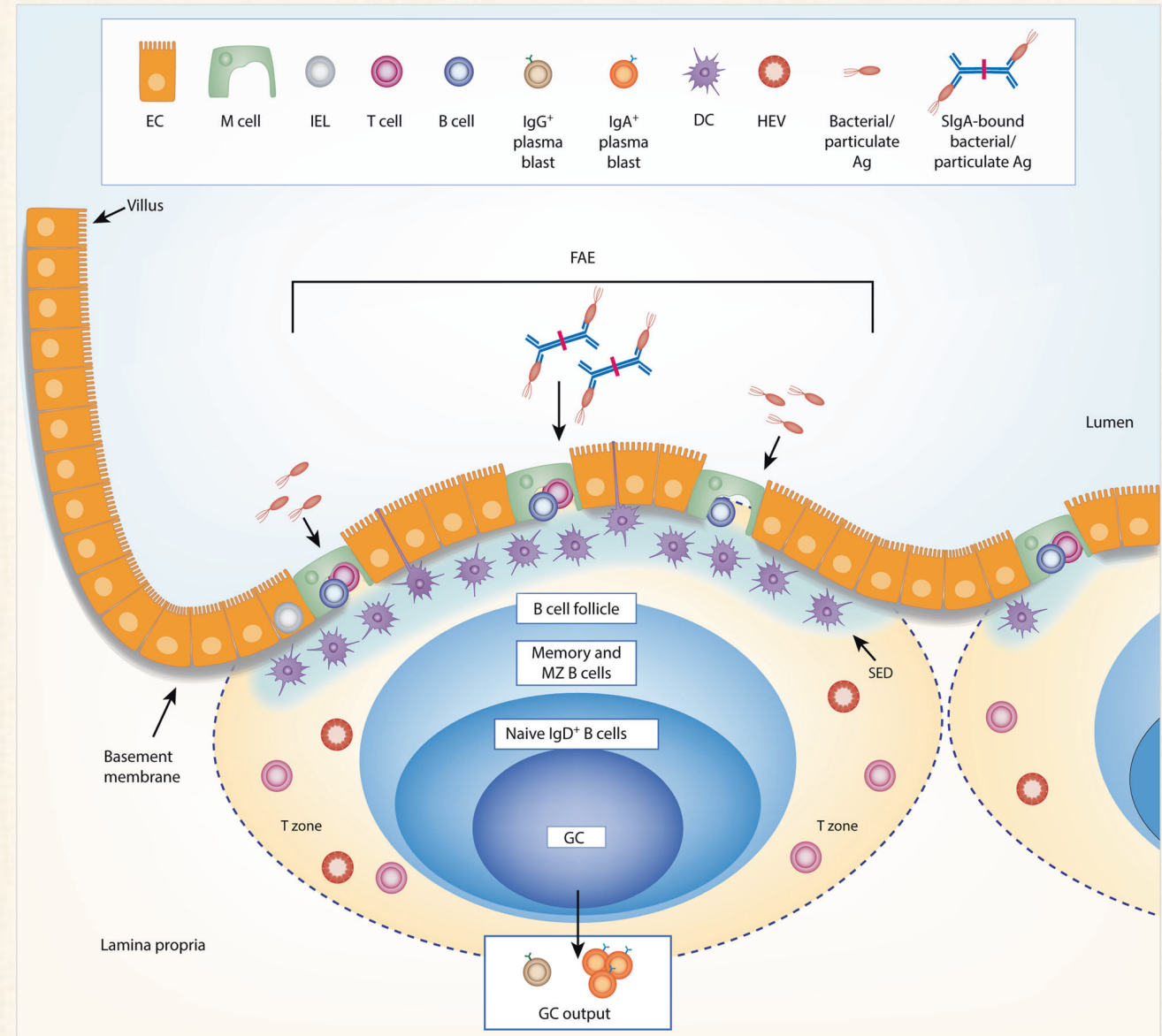
“Effektor szövet”

Memória sejtek, aktivált effektor sejtek, plazma sejtek

Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban: Peyer plak

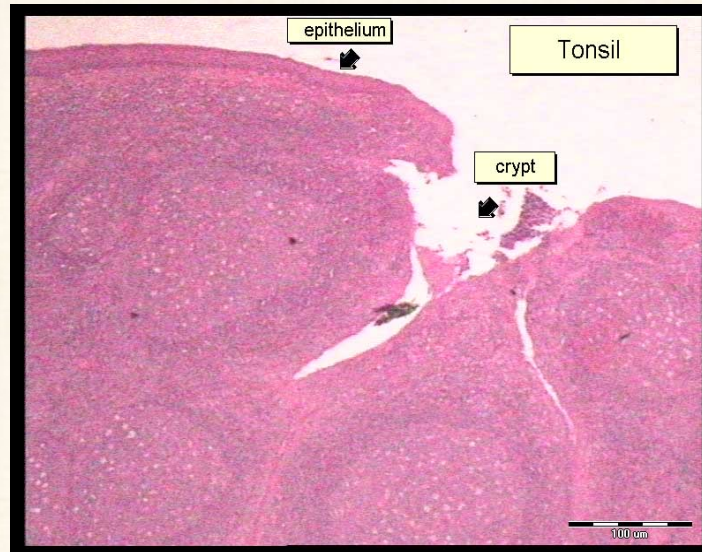
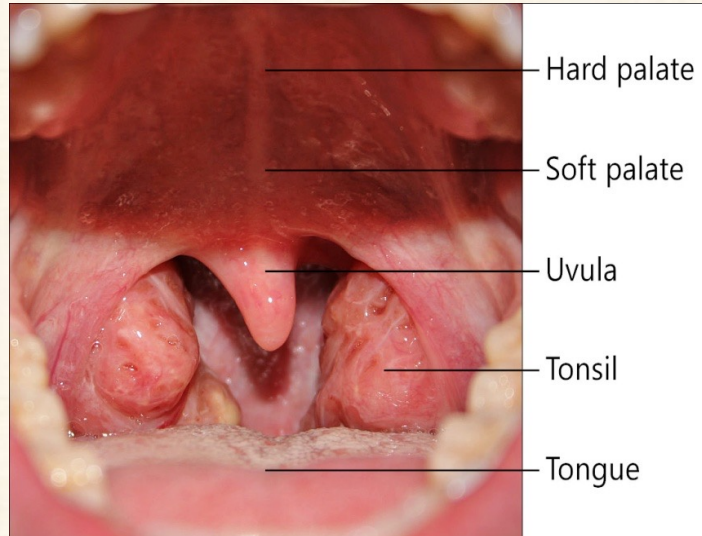


SED: Szubepiteliális dóm
FAE: Follikulus-asszociált epitél



Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban: mandulák

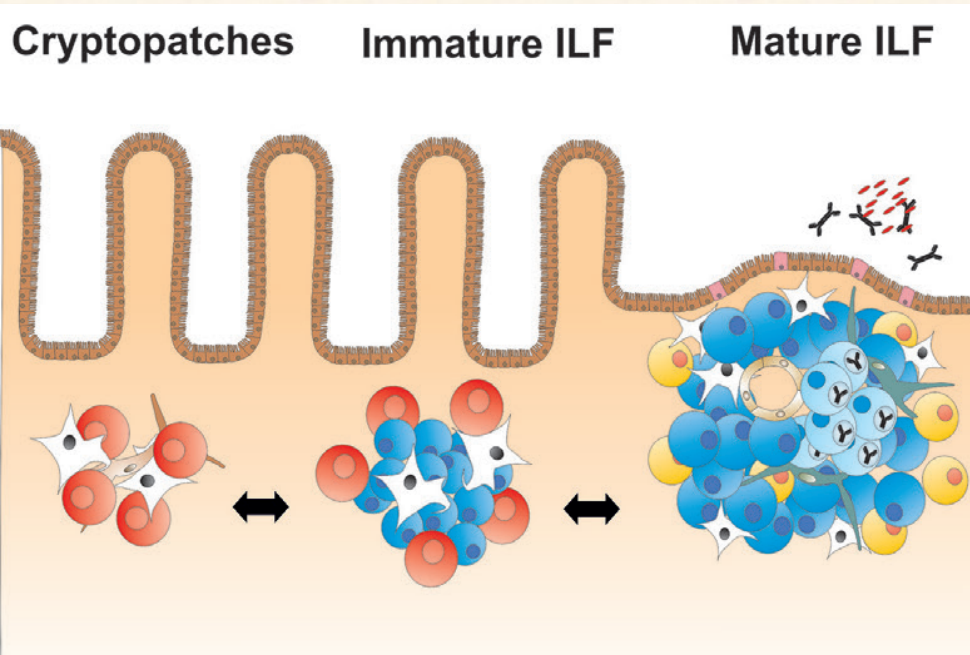
Normál
mandula



Gyulladt
mandula



A MALT indukálható és dinamikus komponense: SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues)



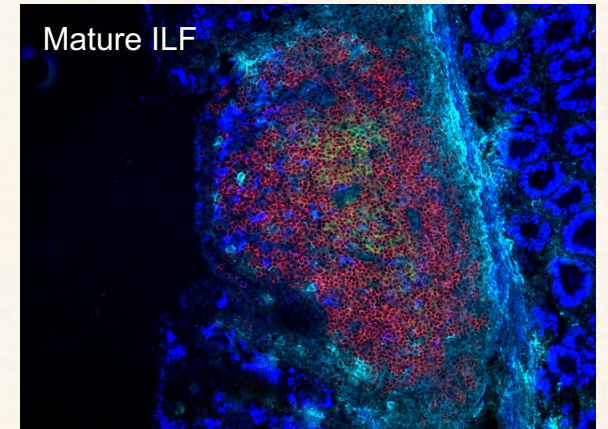
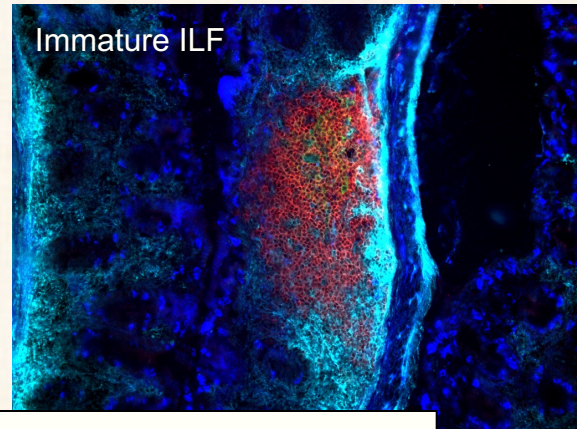
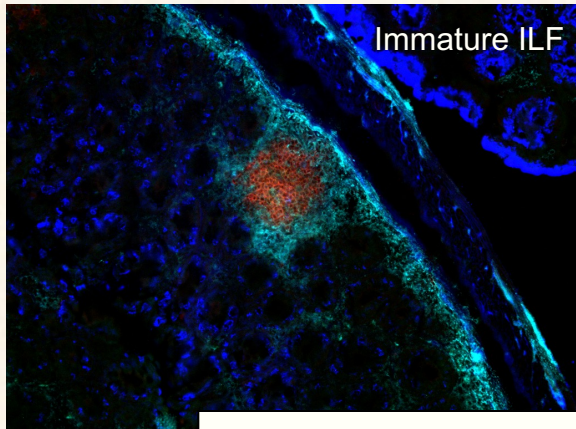
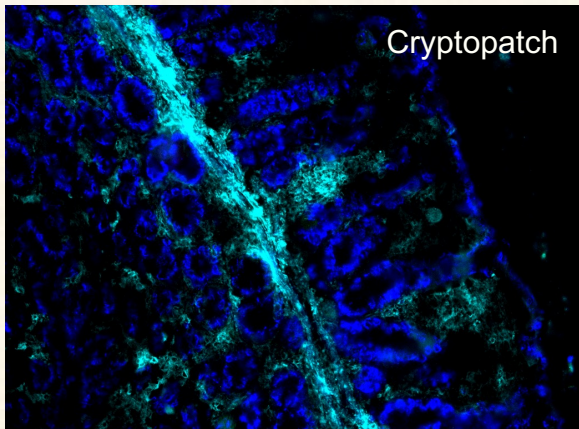
Buettner M and Lochner M (2016) Development and function of secondary and tertiary lymphoid organs in the small intestine and the colon. *Front Immunol.*

ILF: Isolated lymphoid follicle, izolált nyiroktüsző

LTI: Lymphoid Tissue inducer cell, nyirokszövet indukáló sejt

Alacsony antigén mennyiség: kriptoplakk túlsúly

Nagy antigén mennyiség: ILF túlsúly



LTI+T sejtek/B sejtek/FDC/GC reakció

Az intesztinális immunrendszer veleszületett komponensei

Epitél sejtek

Kehely sejt: nyák szekréció

nyák: belső (dúsabb) és külső réteg
antigén “mintavételezés”...

Paneth sejt: anti-mikrobiális peptidok szekréciója (defenzin, REGIII)

M-sejt: antigén transzport

...mind az intesztinális (epitél) őssejtből származnak

Az epitél sejtek szigorúan szabályozott módon mintázatfelismerő receptorokat expresszálnak (TLR, NLR)

Ezek aktivációja okozhat gyulladást (patogének ellen) vagy toleranciát (normál bakteriális flóra ellen)

Az M sejtek antigéneket szállítanak a bél lumene felől az alattuk lévő immunsejtekhez

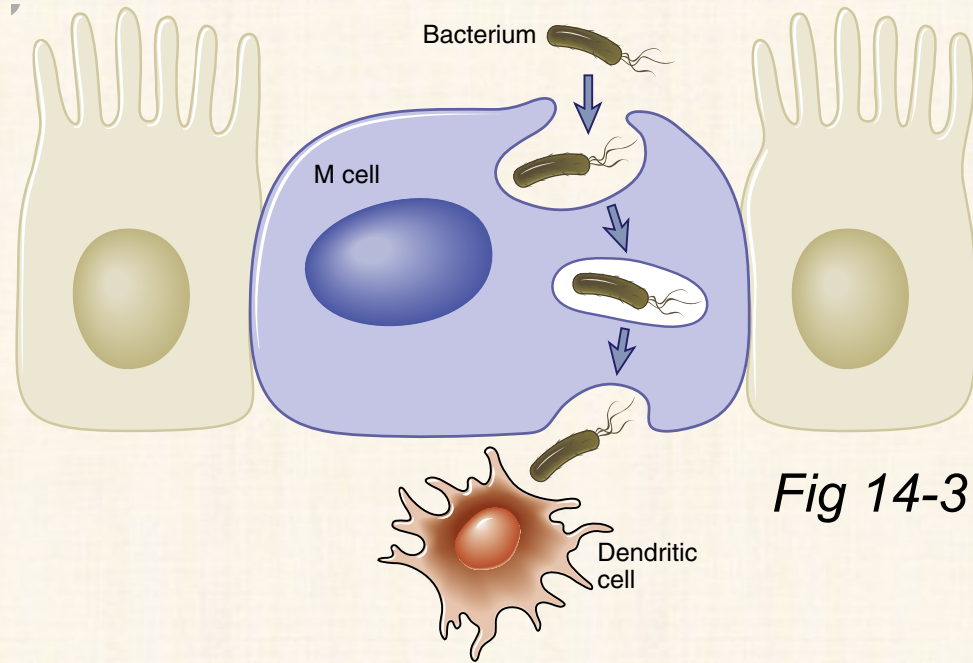
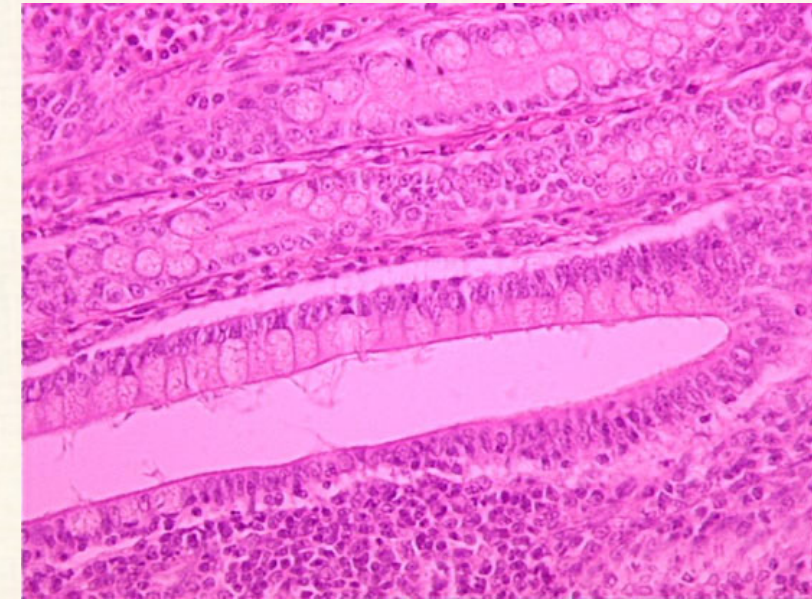
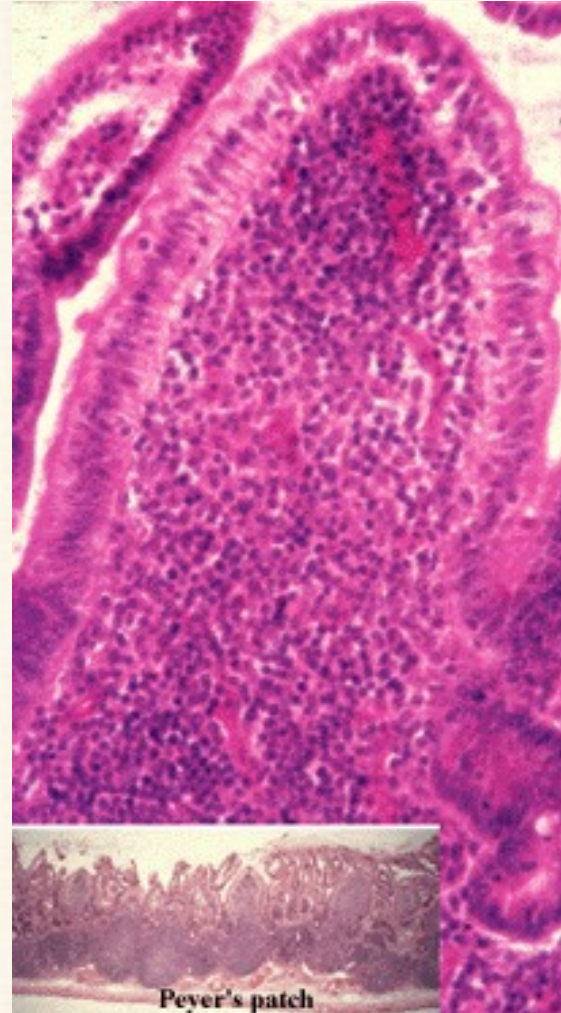


Fig 14-3

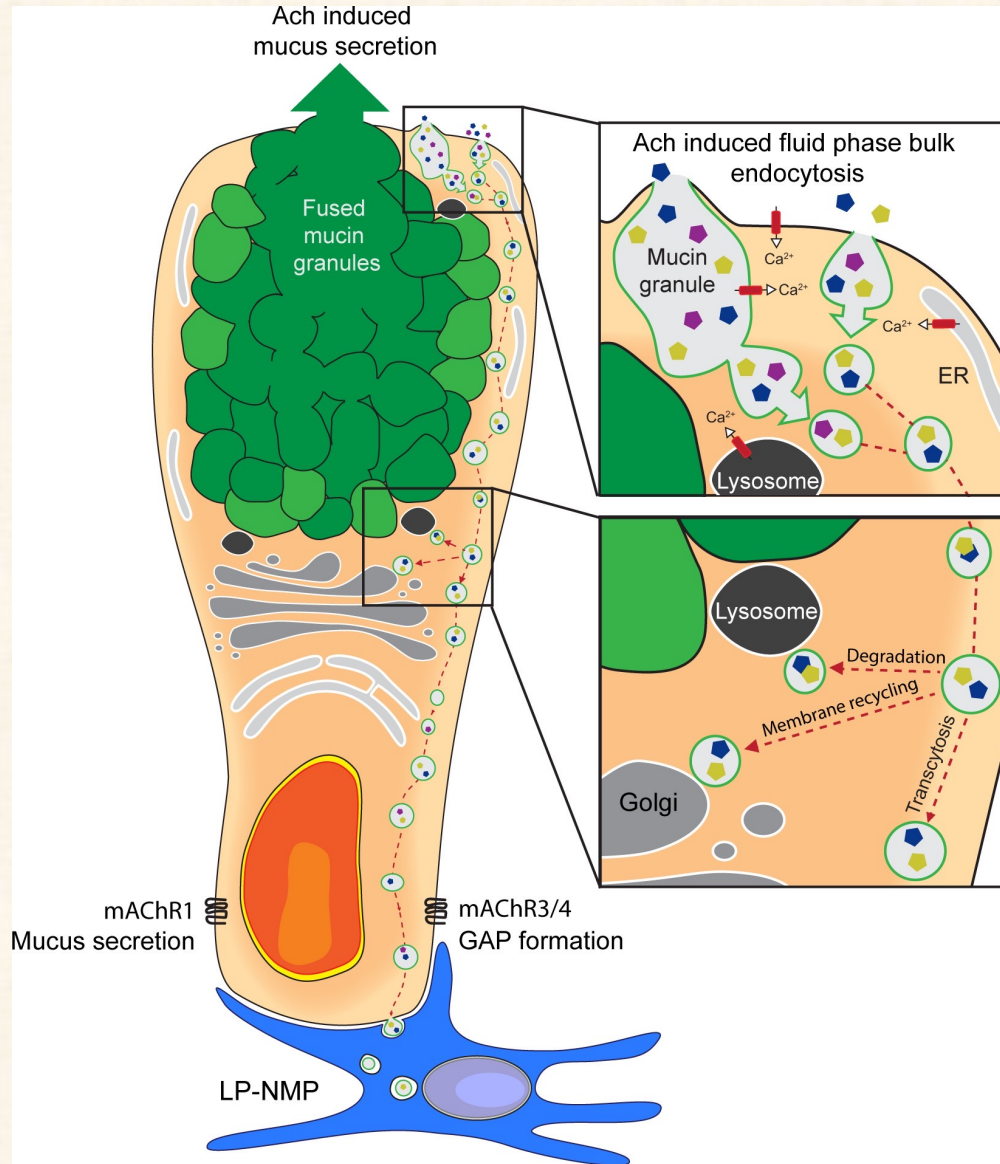
Abbas, Lichtmann and Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 8th edition.
Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc

(Nem antigénprezentáló sejt!)



M sejt régió

Kehely sejtek: nem csak nyák szekréció...



GAP: Goblet cell associated Antigen Passages
(Kehely sejt asszociált antigén járat)

Lumen antigének transzportja a mononukleáris
fagocitákhoz

Az intesztinális immunrendszer veleszületett komponensei

Dendritikus sejtek, makrofágok

Antigén prezentáció a mezenteriális nyirokcsomókban

Általában toleranciát indukálnak (IL-10, TGF β)

DC: retinal dehidrogenázt tartalmaznak \rightarrow retinolsavat szekretálnak \rightarrow bél-homing molekulák megjelenése

Veleszületett limfoid sejtek (ILC, Innate lymphoid cells)

Limfoid sejtek, melyek nem rendelkeznek antigén receptorral

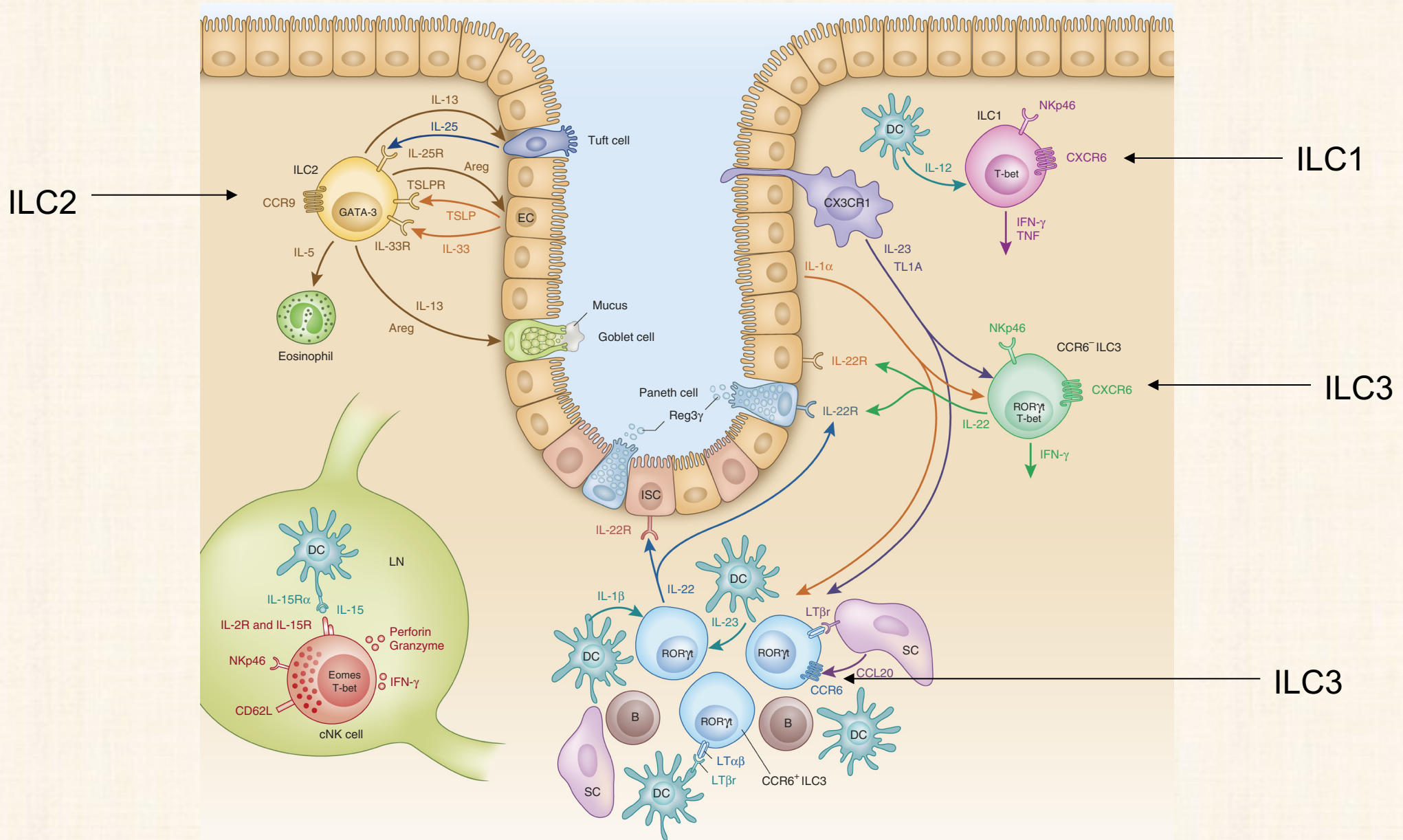
Citokineket szekretálnak

ILC1: NK + nem-citotoxikus ILC1

ILC2: helmintek elleni immunválasz, allergia (IL-5, IL-13)

ILC3: nyálkahártya gyógyulás (IL-22), gyulladás (IL-17a) (+ LT α sejtek)

Velesztetett limfoid sejtek (ILC)



Adaptív humorális immunválasz a bélben

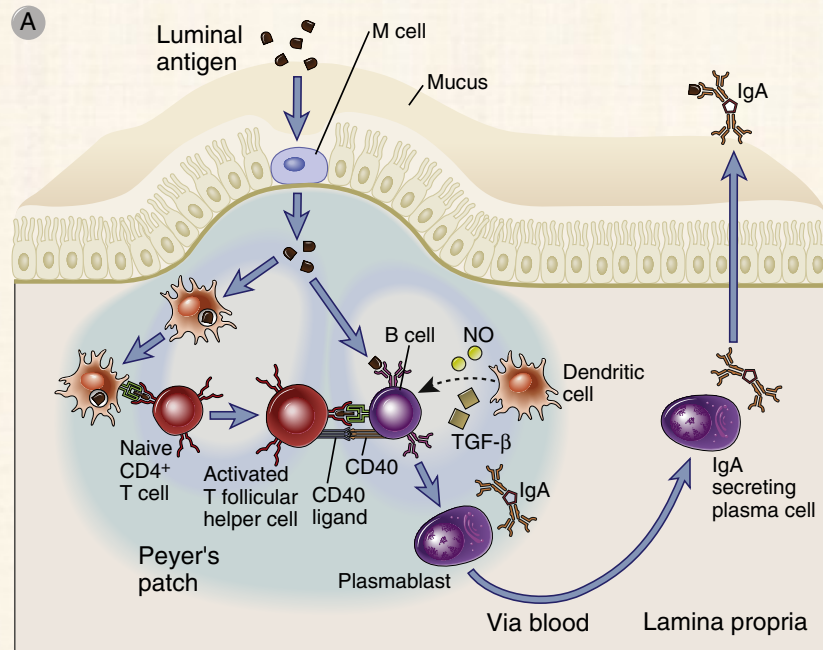
IgA a fő antitest a nyálkahártyákon

~2g IgA termelődik naponta

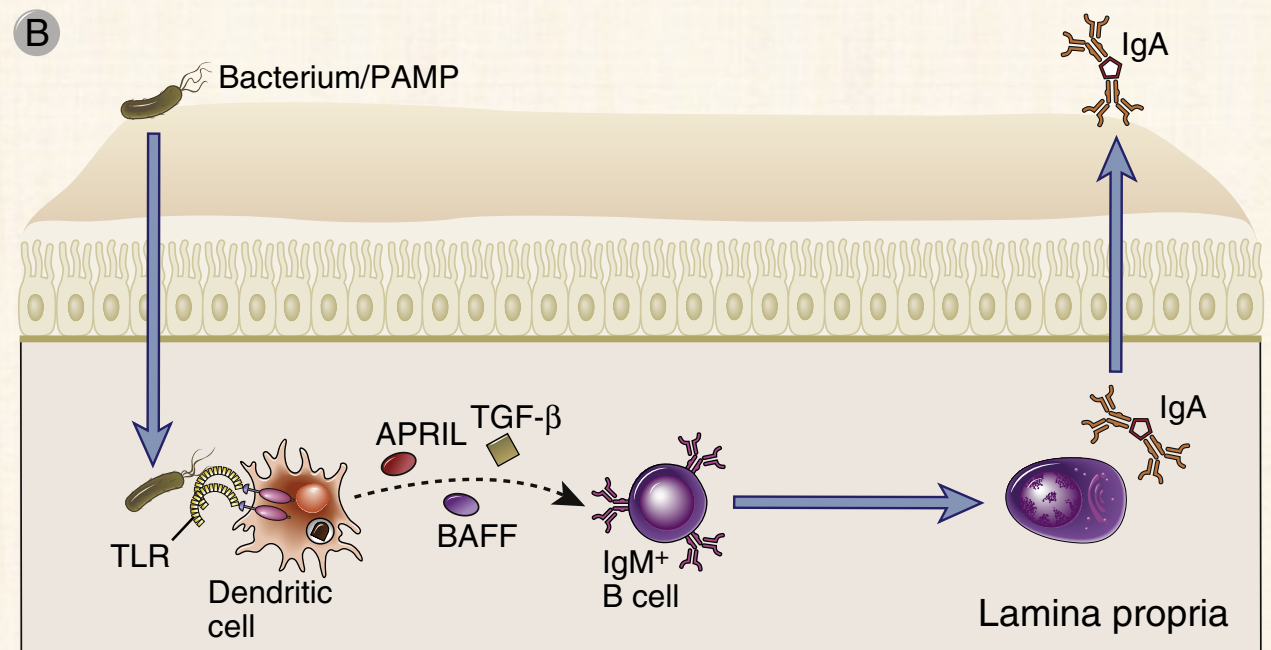
Nagymennyiségű TGF β IgA izotípus váltást eredményez (származás: epitel és DC)

Neutralizálás: mikróbák/toxinok epitelhez való kötődését/átjutását akadályozza meg

IgA: dimer, *poly-Ig receptor* segítségével jut át az epitélen (=transcytosis)



T-dependens IgA termelés



T-independens IgA termelés

Fig 14-7

Az IgA az epítél sejteken keresztül a bél lumenbe jut

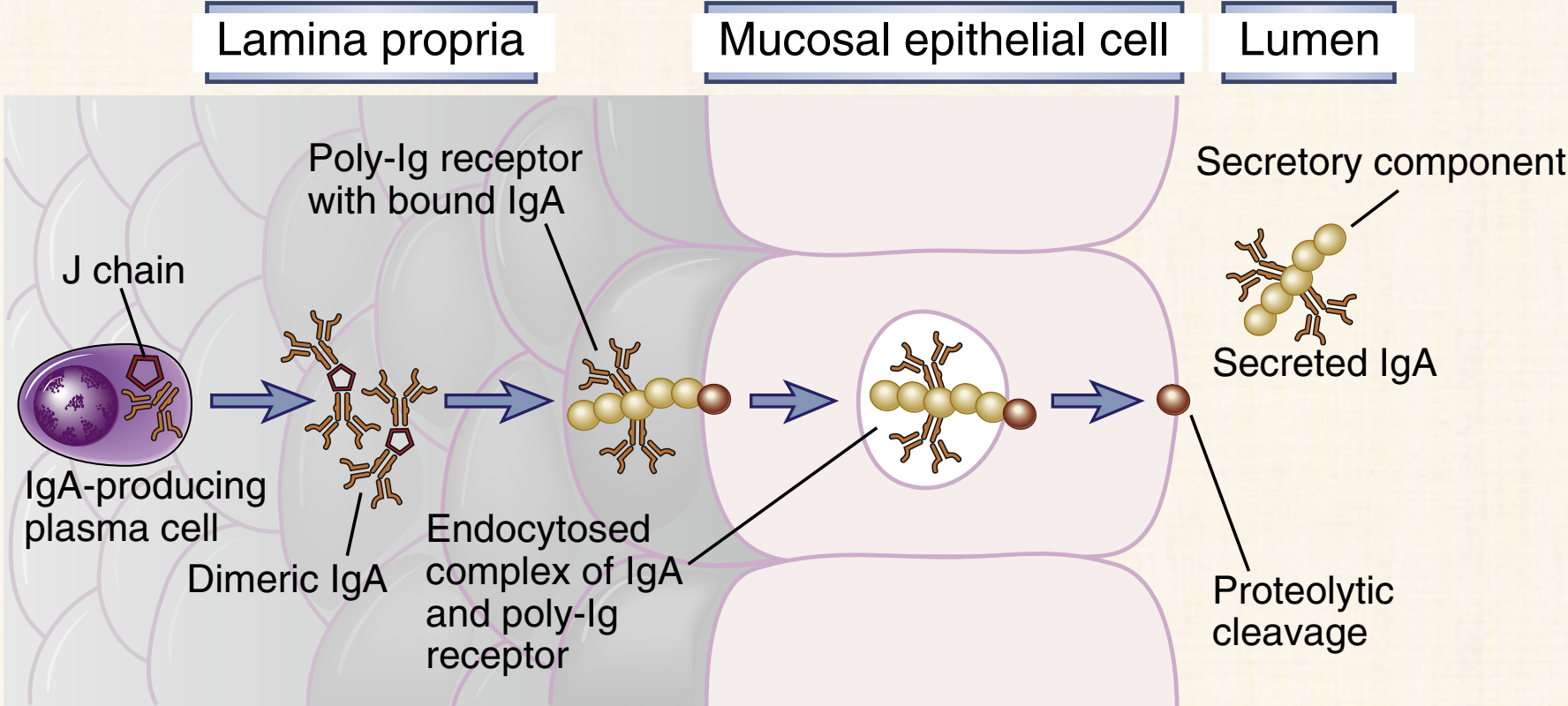


Fig 14-8

Bél T sejt populációk

Elhelyezkedés

Diffúzan szétszórva:

Intraepiteliális limfociták: elsősorban CD8⁺ vagy $\gamma\delta$ T sejtek

Lamina propria limfociták: főleg CD4⁺ effektor/memória sejtek

Organizált nyirokszövetekben:

Peyer plakkok, izolált nyiroktüsző

főleg CD4⁺ T sejtek (Treg, follikuláris helper T sejt)

T sejtek típusai

T_H17 (~ILC3!)

IL-17 és IL-22 termelés

fontos szerep az extracelluláris patogének elleni immunválaszban

T_H2 (~ILC2!)

IL-4 és IL-13 termelés

helmintek elleni immunválaszban játszanak fontos szerepet

Regulatórikus T sejtek (Treg)

TGF β és IL-10 termelés

fontosak a nem patogén mikróbák elleni tolerancia kialakításában

Bélbe történő limfocita homing

	Endotél	Leukocita
Adhéziós molekula	MAdCAM-1	$\alpha 4\beta 7$
Kemokin	CCL25	CCR9
	CCL28	CCR10

Vedolizumab: $\alpha 4\beta 7$ ellenes antitest, IBD-ben alkalmazzák

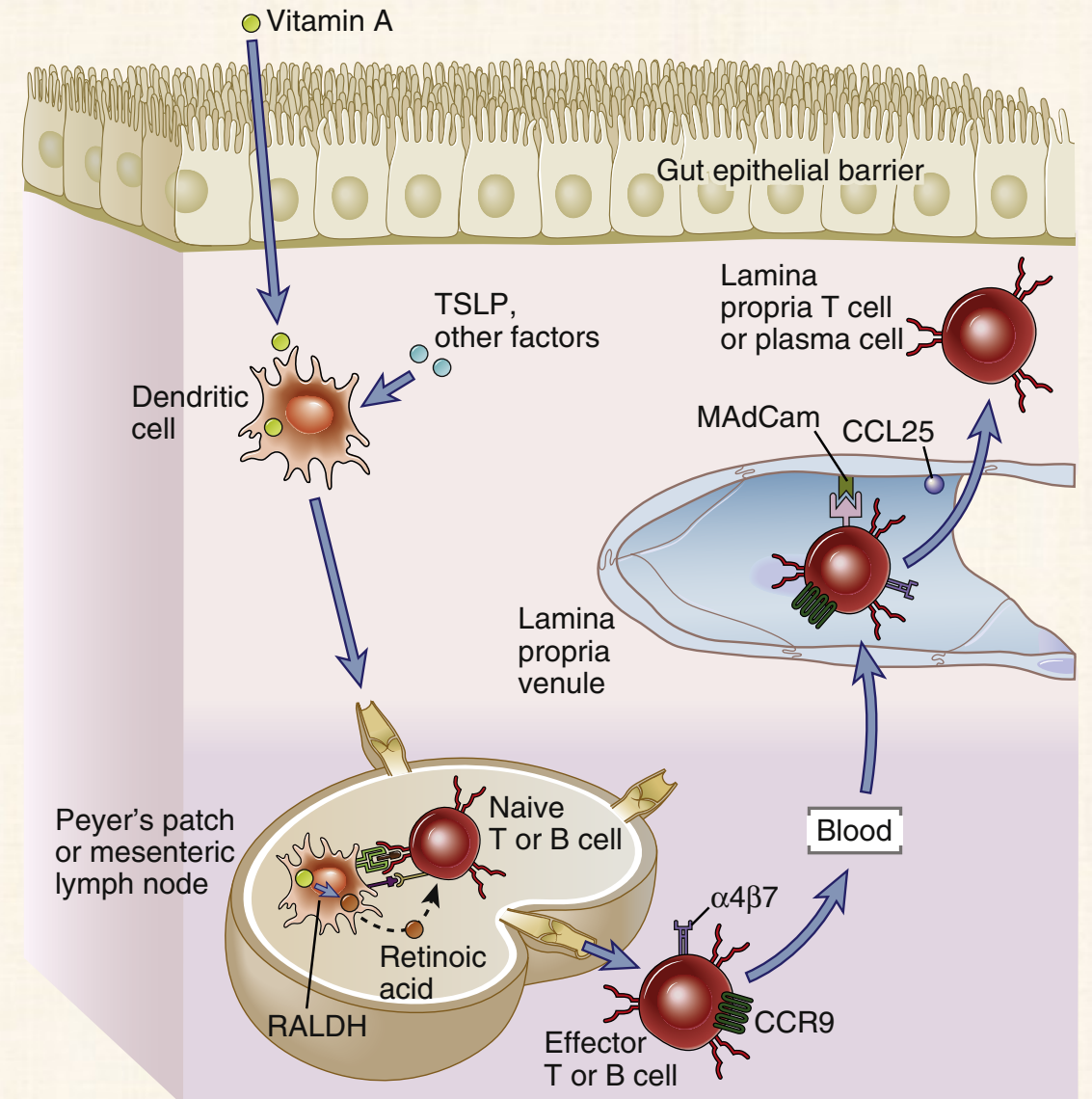


Fig 14-5

Bél mikrobiom

10¹⁴ baktérium (10-szerese az emberi sejtek számának!)

Helyi és szisztémás immunitás működését is befolyásolják

Baktérium törzsek azonosítása: 16S rRNS szekvenálás (törzs specifikus)

Extraintesztinális következmények

Rheumatoid arthritis

Allergiás megbetegedések (asthma)

Gyakorlati példa:

Clostridium difficile fertőzés: normál bélflóra károsodik az antibiotikum használat miatt, emiatt elszaporodik a *C. difficile*

Kezelési lehetőség: széklet transzplantáció (egészséges egyénből származó bélflóra)

Egyéb nyálkahártya felszínek

Gasztrointesztinális traktushoz hasonló jellemzők:

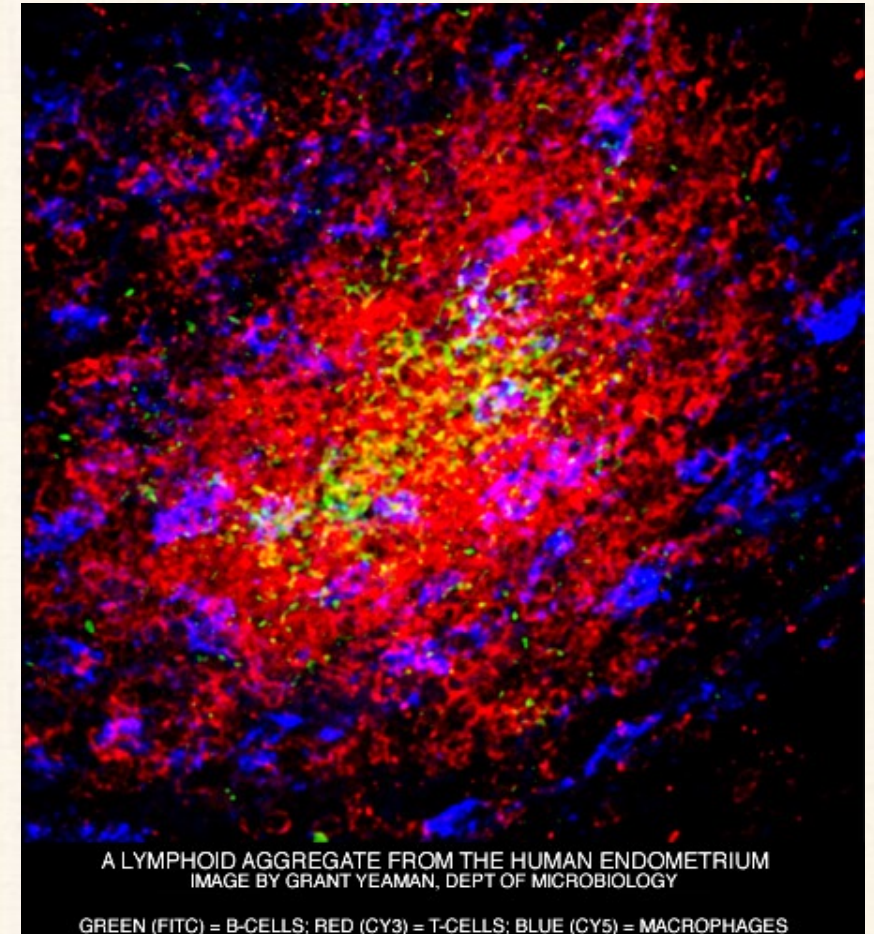
epitél barrier, nyák és antimikrobiális faktorok
epitél alatt nyirokszövetek helyezkedhetnek el
antigén “begyűjtése”
szekretoros IgA mint prevenció

Légútak

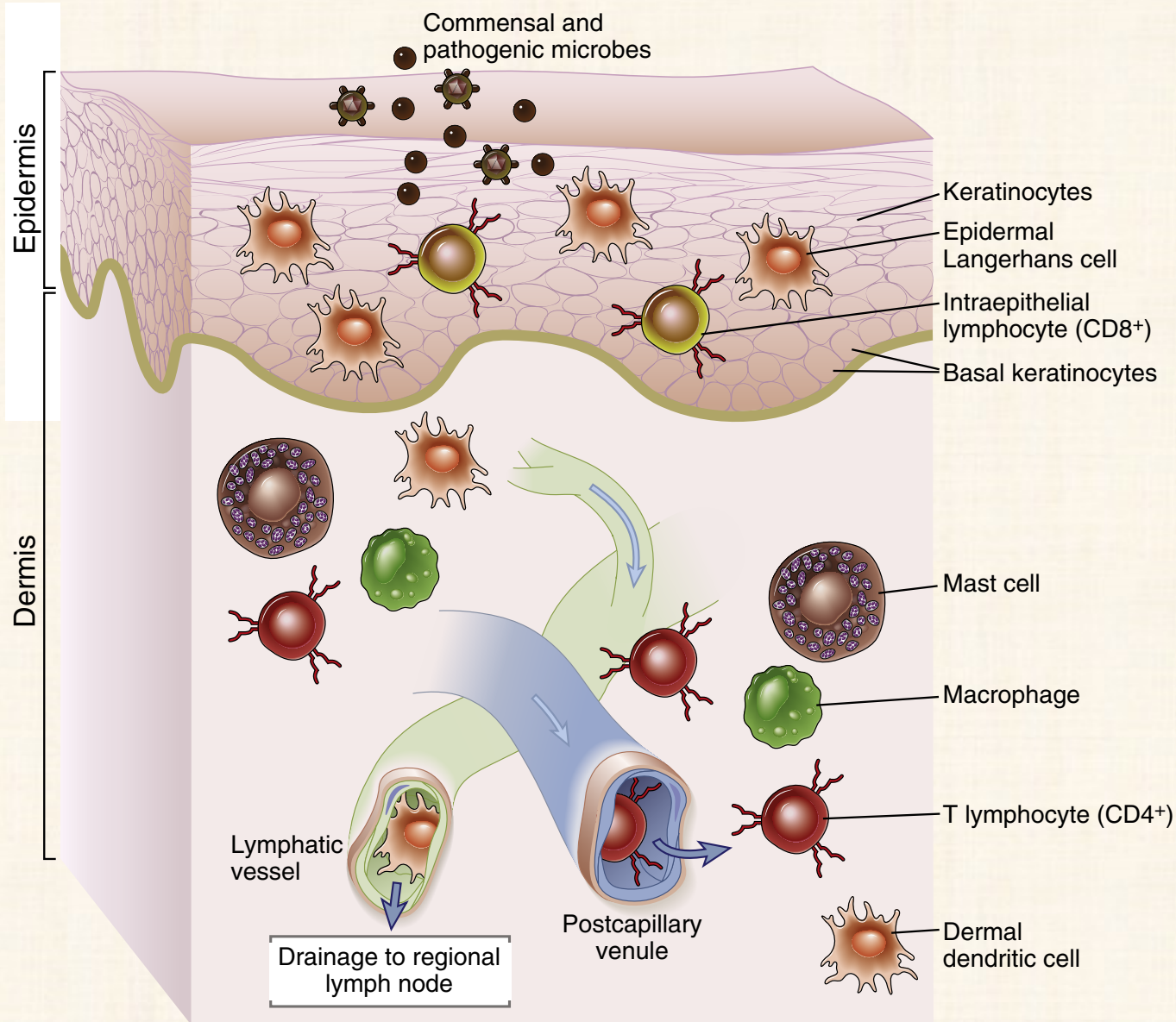
Veleszületett: surfactans; alveoláris makrofág
Adaptív: IgA, IgE (allergia)

Genitourinális traktus

Veleszületett: epitél, DC (Langerhans sejt)
Adaptív: IgG
Jelentőség: STD, HIV patogenezis



Bőr immunrendszer



2m²

~2x10¹⁰ limfocita

Fizikai (és kémiai) barrier

(Nap)égés

Mikróbák

Traumák

Fig 14-9

Bőr immunrendszer sejtjei

Keratinociták

Fizikai barrier

Citokin termelés: TNF, IL-1, IL-6, IL-18, IL-25, IL-33 (gyulladás); IL-10 (reguláció)

Kemokinek: CCL27

Növekedési faktorok: PDGF, FGF, GM-CSF

Anti-microbiális peptidok: defenzinek, cathelicidinek

Aktiváció: mintázat felismerő receptorokon keresztül (TLRs, NLRs)

Dendritikus sejtek

Elsősorban Langerhans sejtek

Antigének fagocitózist követően a regionális nyirokcsomókba vándorolnak

Antigént prezentál a T sejteknek, bőrbe való homingot idéz elő

T sejtek

Intraepidermális: főleg CD8⁺ vagy $\gamma\delta$ T sejtek

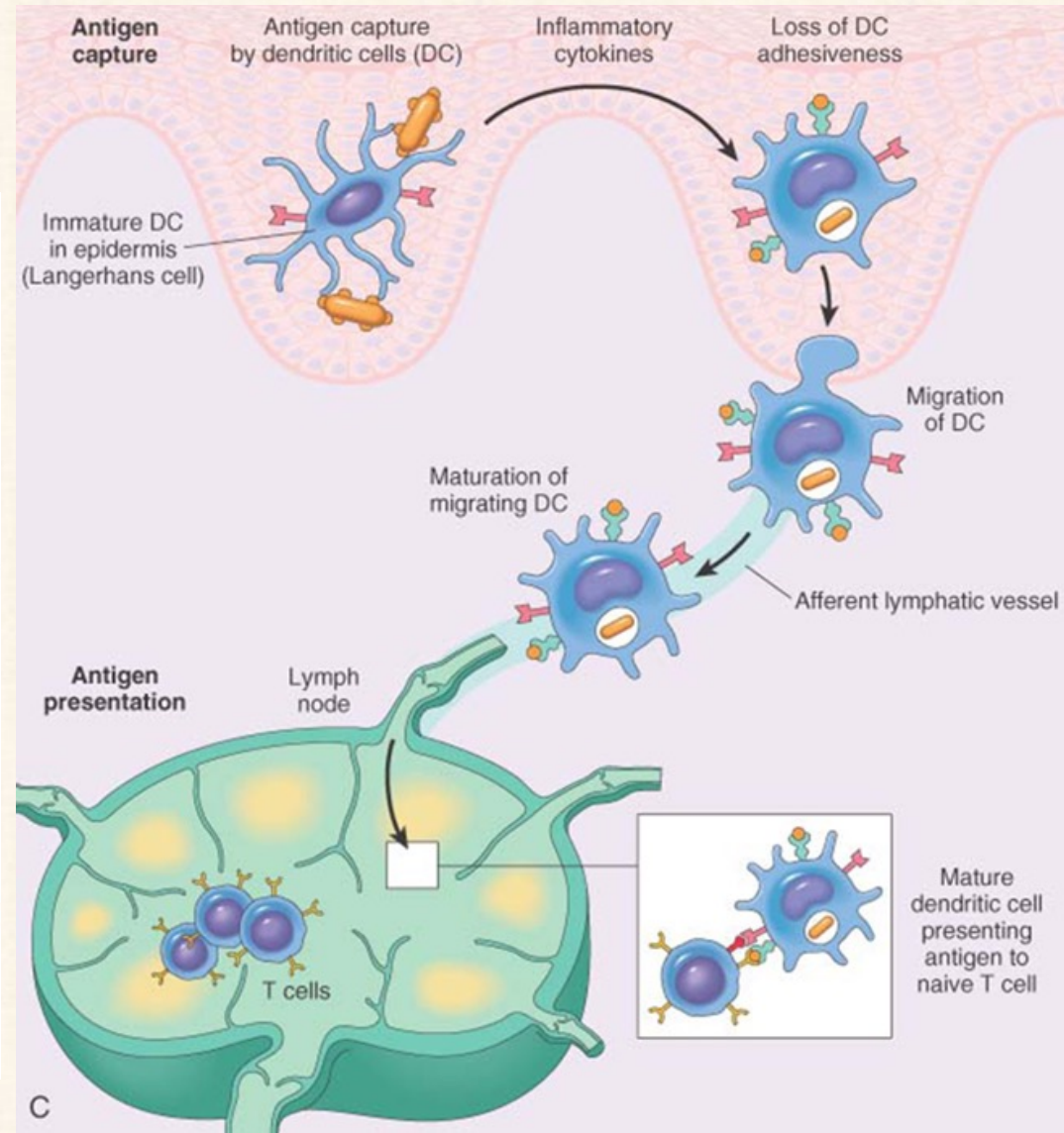
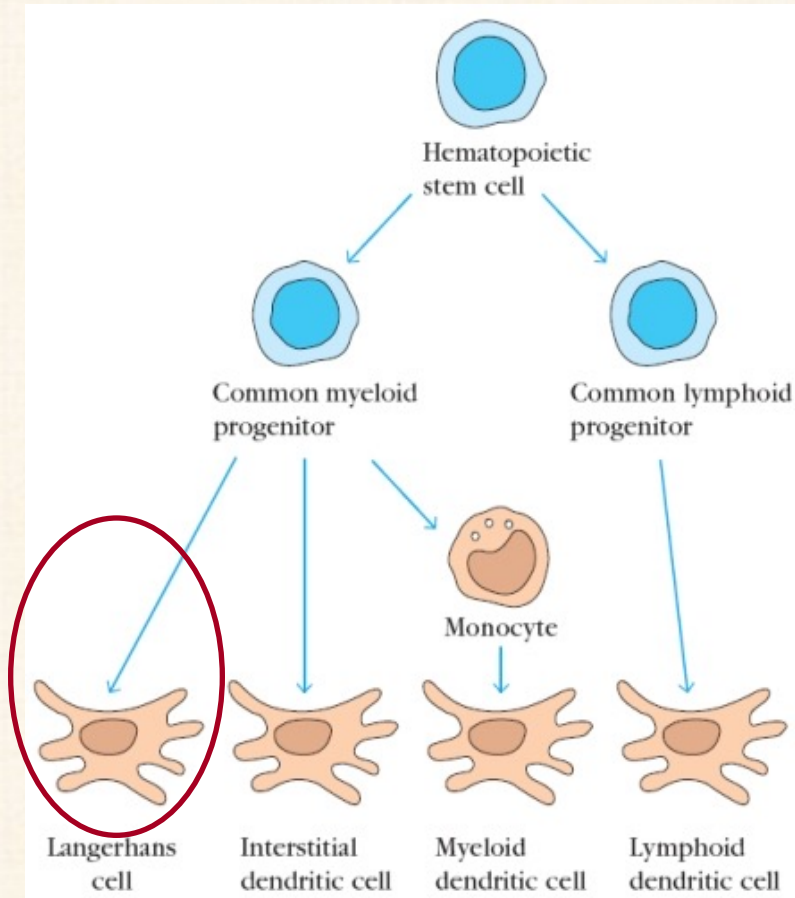
Dermális: CD4⁺ (T_H1, T_H2, T_H17, T_{reg}), főleg memória T sejtek



Langerhans cells



Denditikus sejtek



Bőrbe történő homing

	Endothelium	Leukocyte
Adhesion molecule	E-selectin	CLA
Chemokines	CCL17	CCR4
	CCL1	CCR8
	CCL27	CCR10

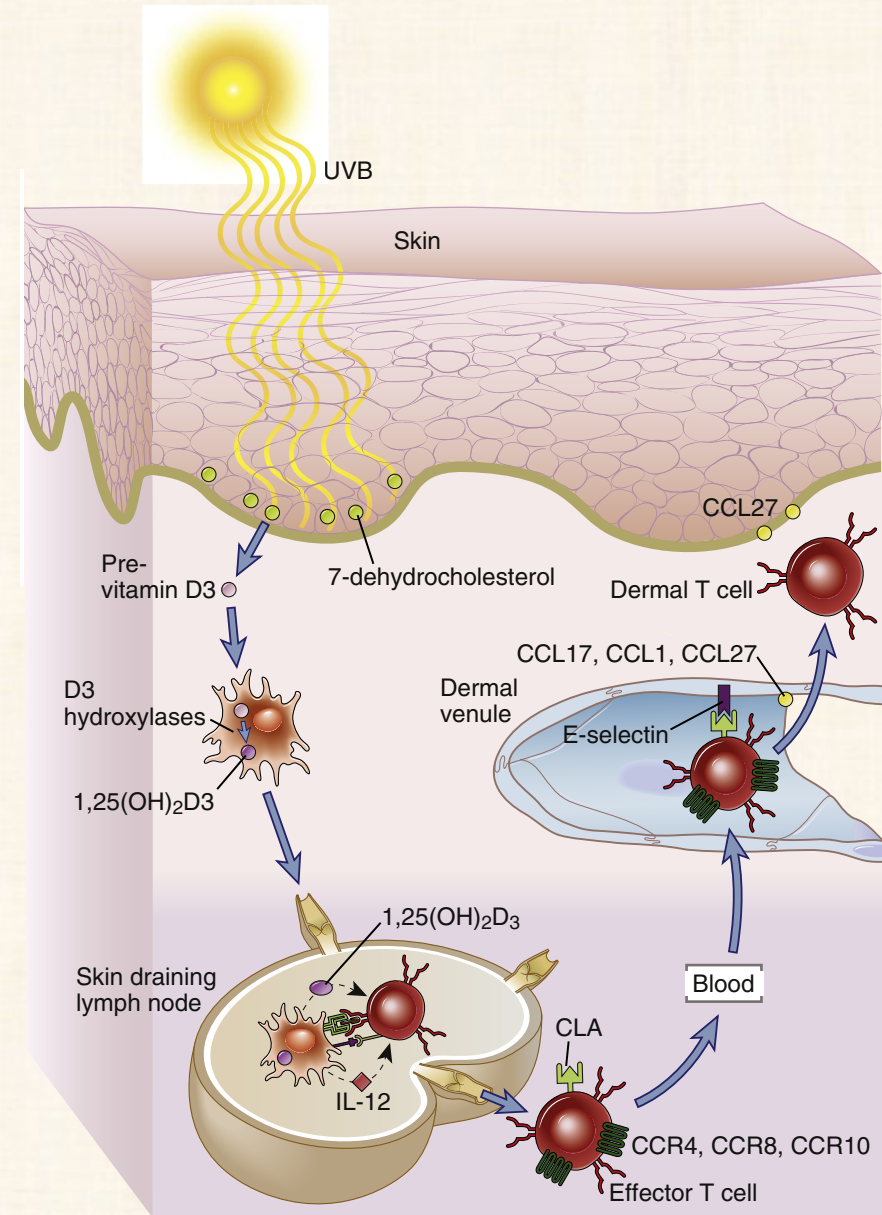


Fig 14-9

Dichotomy of the immune systems

