

# Immunológia alapjai

## 23. előadás:

Regionális immunitás: MALT + SALT  
Szájüreg immunológiai kompenensei.  
Orális immunválasz molekuláris és celluláris  
komponensei.

Kellermayer Zoltán

## Regionális immunrendszer

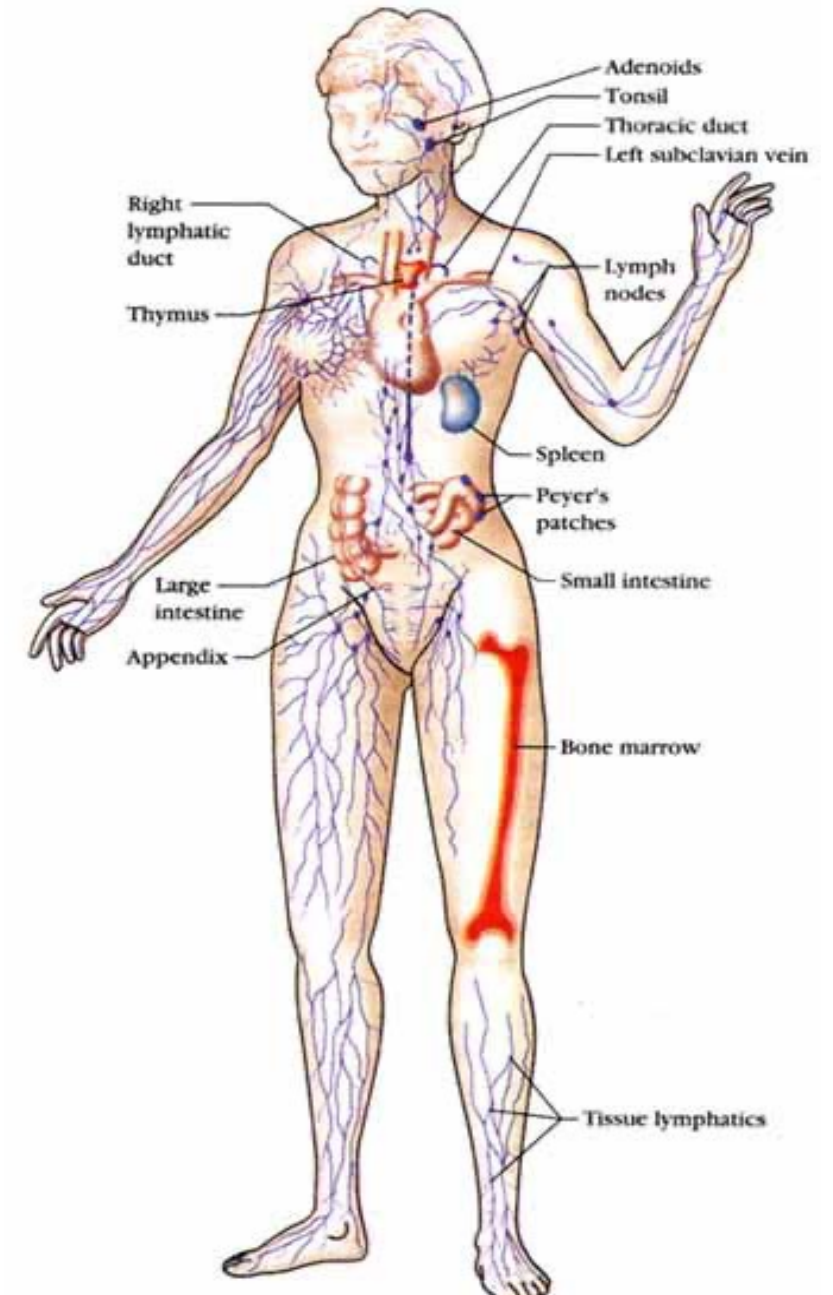
Speciális funkcióval bíró, meghatározott anatómiai helyszíneken lévő immunsejtek és molekulák összessége

Nyálkahártya

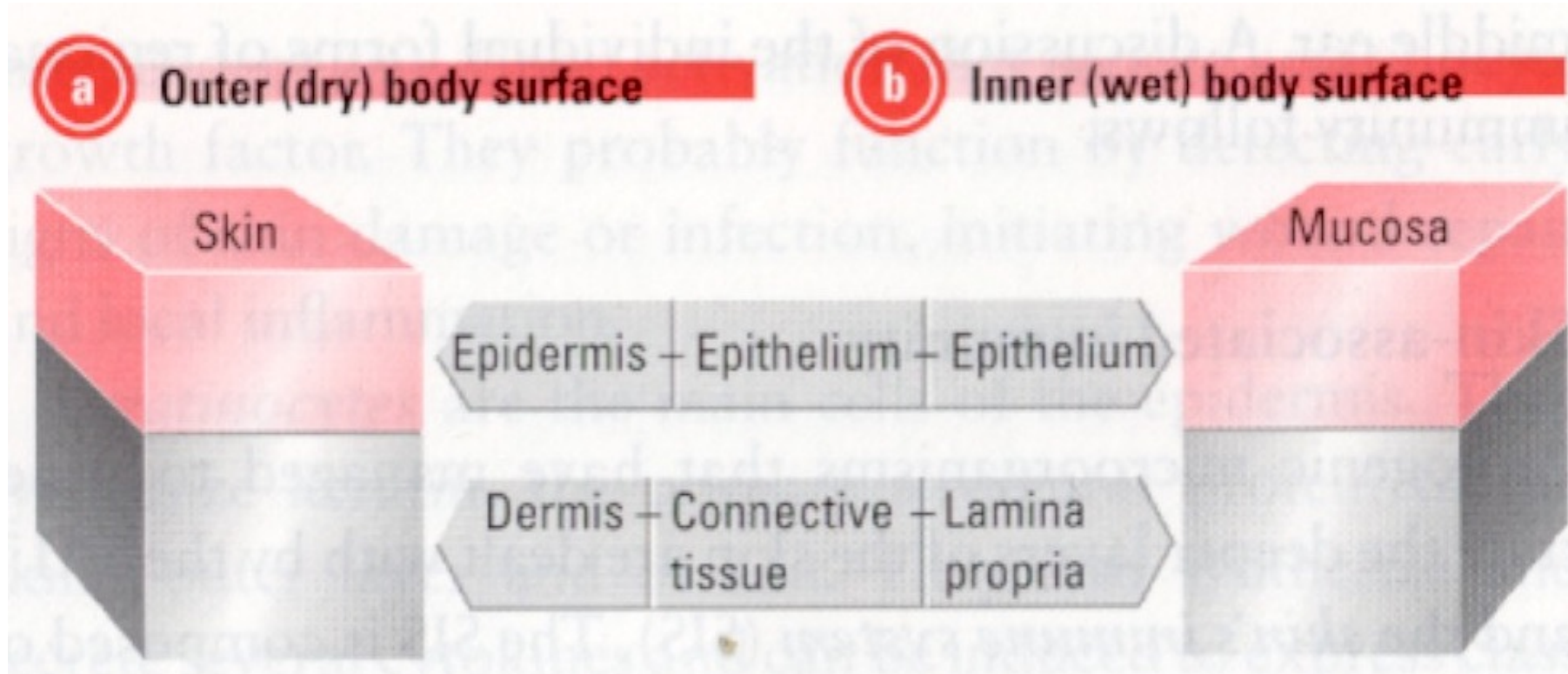
*MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

Bőr

*SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue*



# Kétféle testfelszín



Külső réteg:  
Fizikai barrier

Mélyebb réteg:  
Immun sejtek

Drenáló másodlagos  
nyirokszövetek...

# Intesztinális immunrendszer: bevezetés

Felszín: 200 m<sup>2</sup>

~5x10<sup>10</sup> össz limfocita szám (vér: 10<sup>10</sup>)

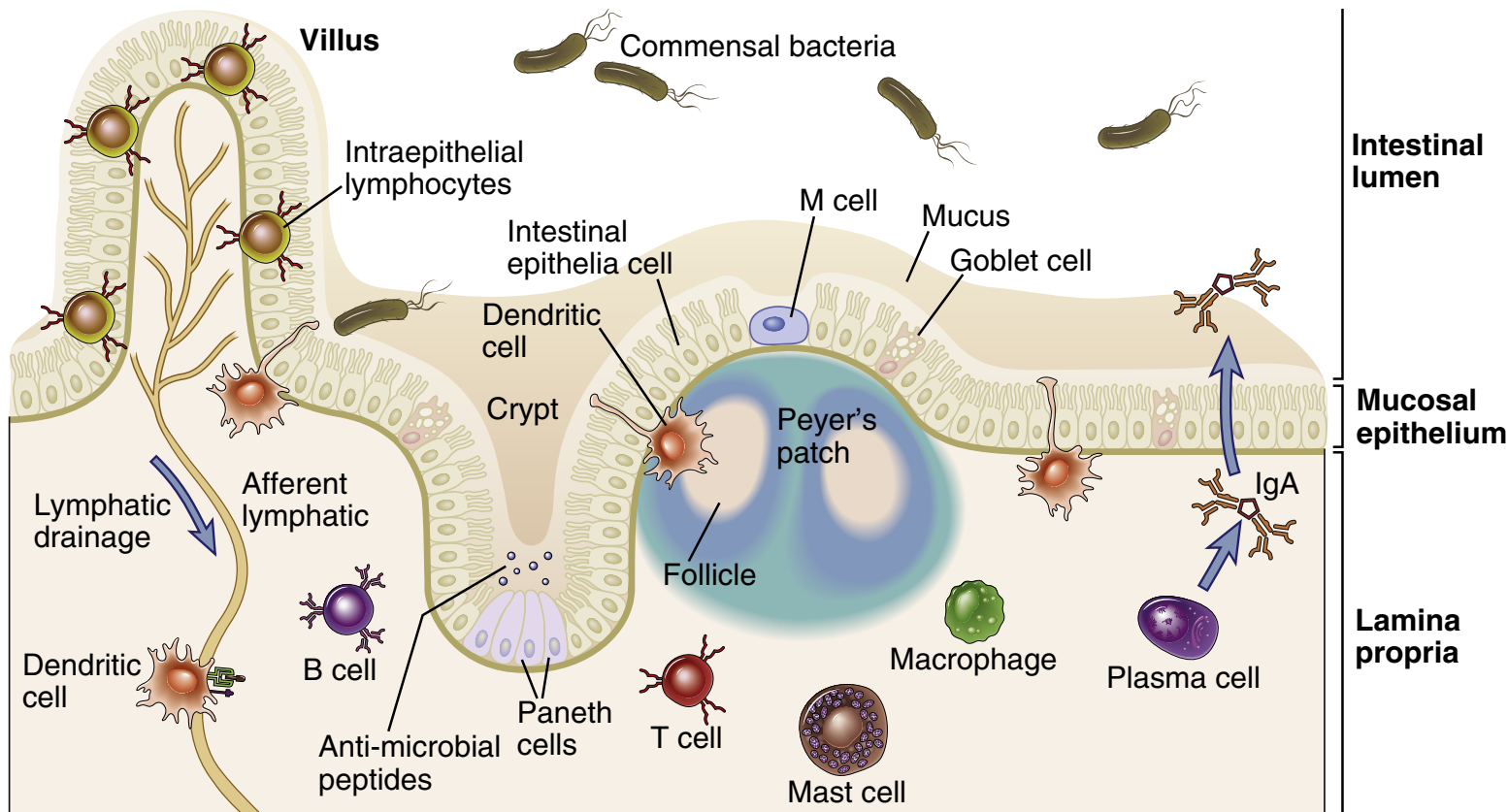
Nagyszámú baktérium: 10<sup>14</sup>

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

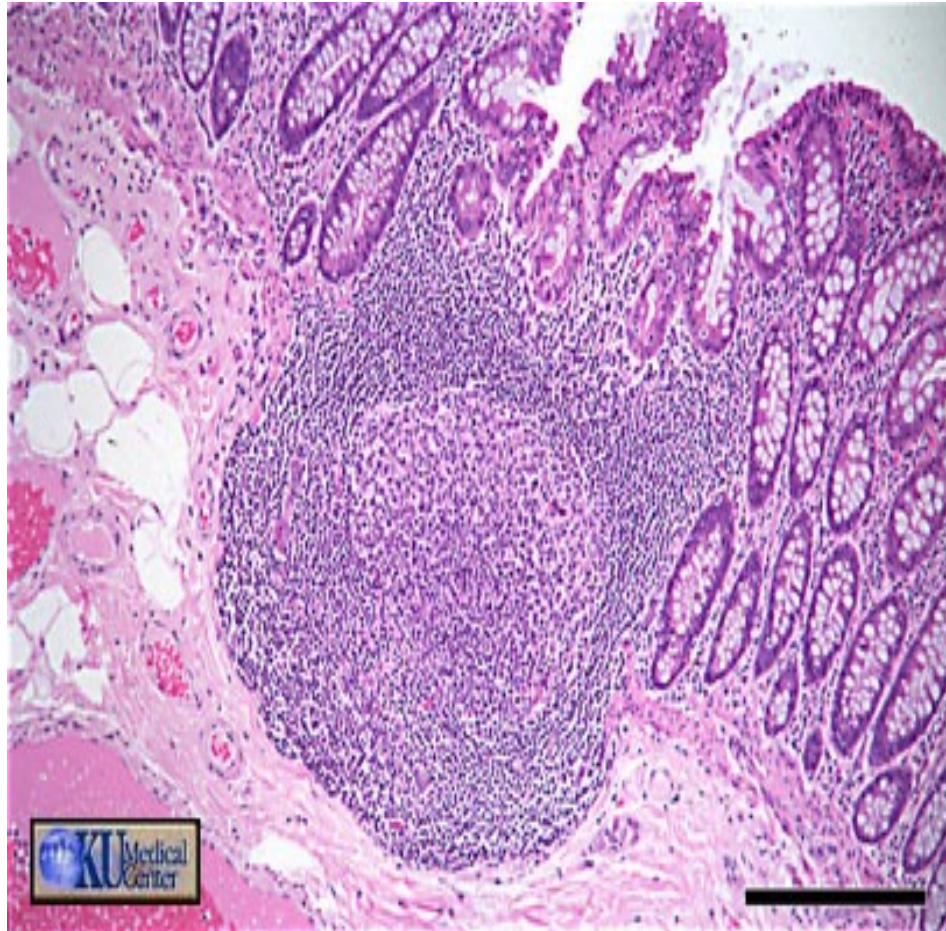
Kriptoplakk (CP) – izolált nyiroktüsző (ILF) spektrum

## **Diffúz MALT (D-MALT)**

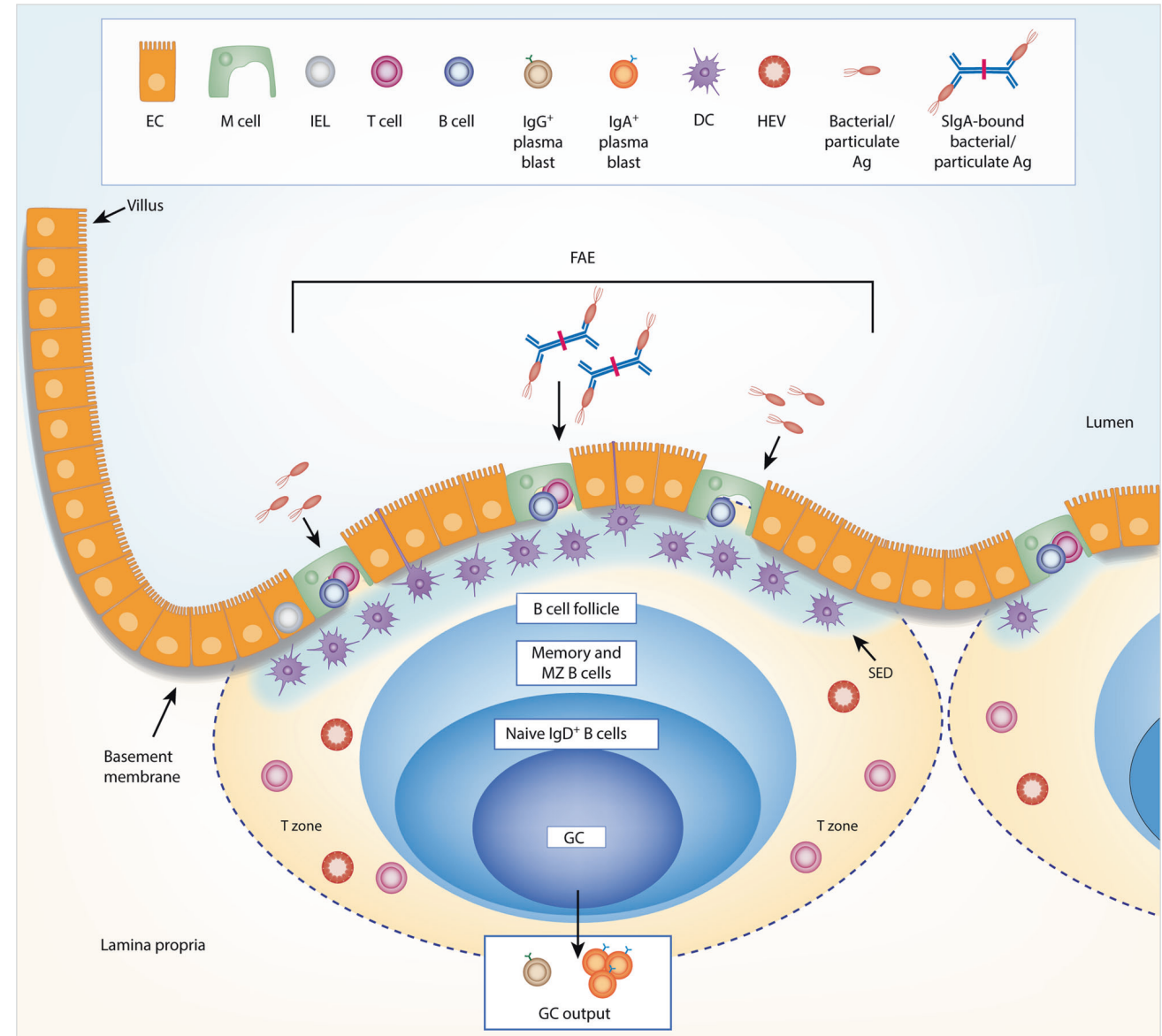
“Effektor szövet”

Memória sejtek, aktivált effektor sejtek, plazma sejtek

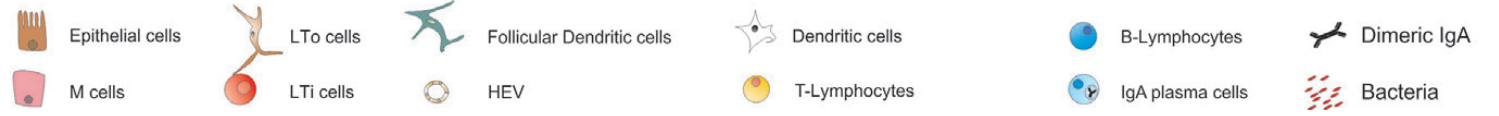
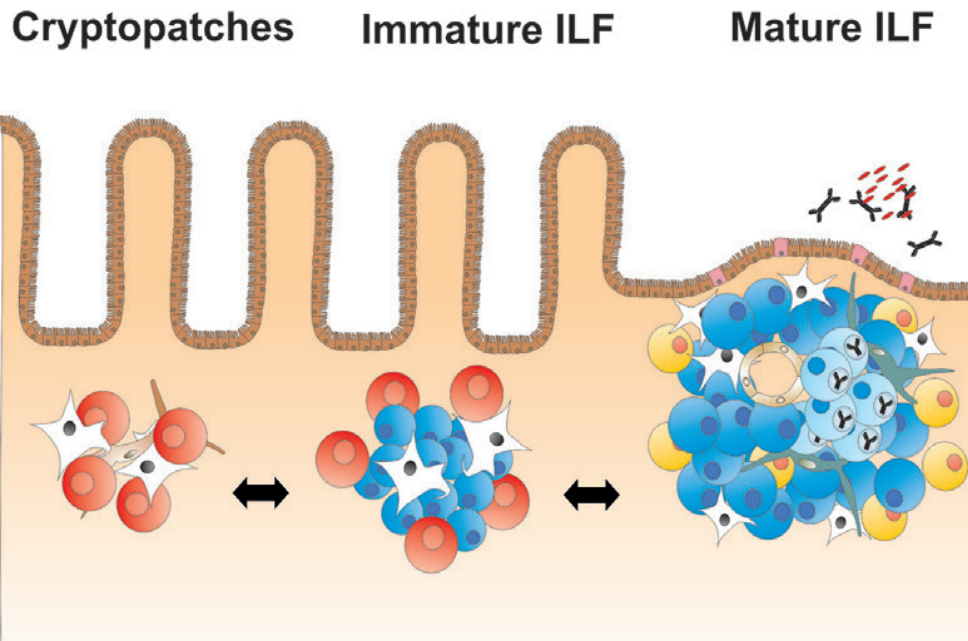
# Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban: Peyer plak



SED: Szubepiteliális dóm  
FAE: Follikulus-asszociált epitél



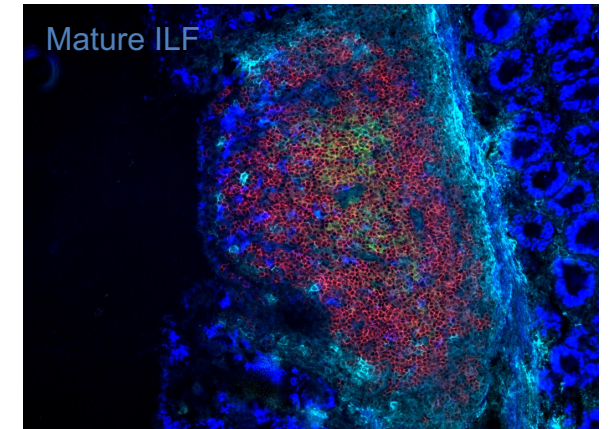
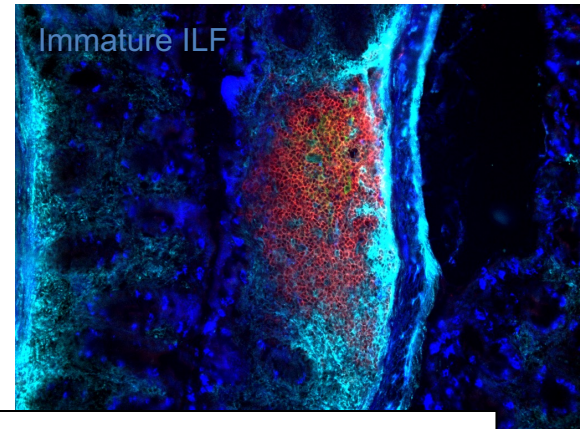
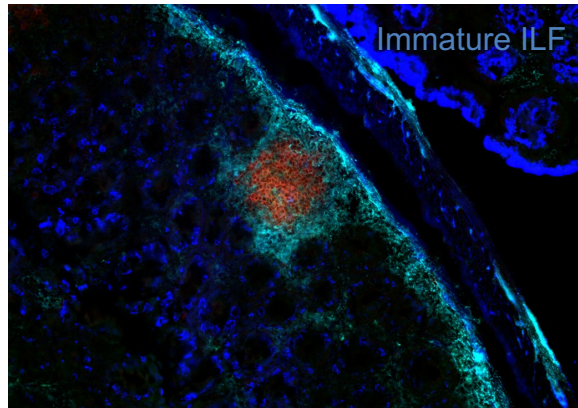
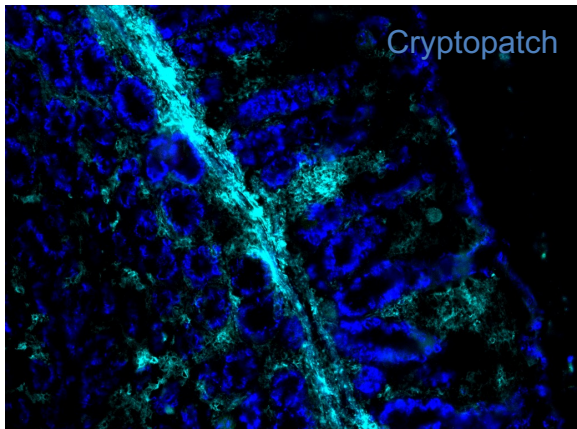
# A MALT indukálható és dinamikus komponense: SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues)



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

## Epítél 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 (epítél) őssejtből származnak

Az epítél 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

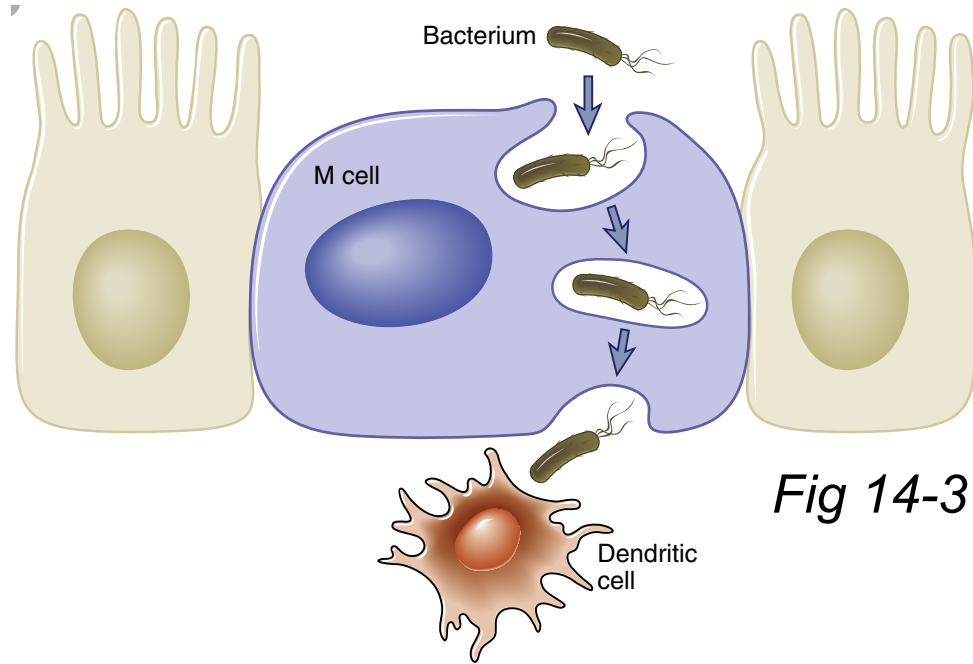
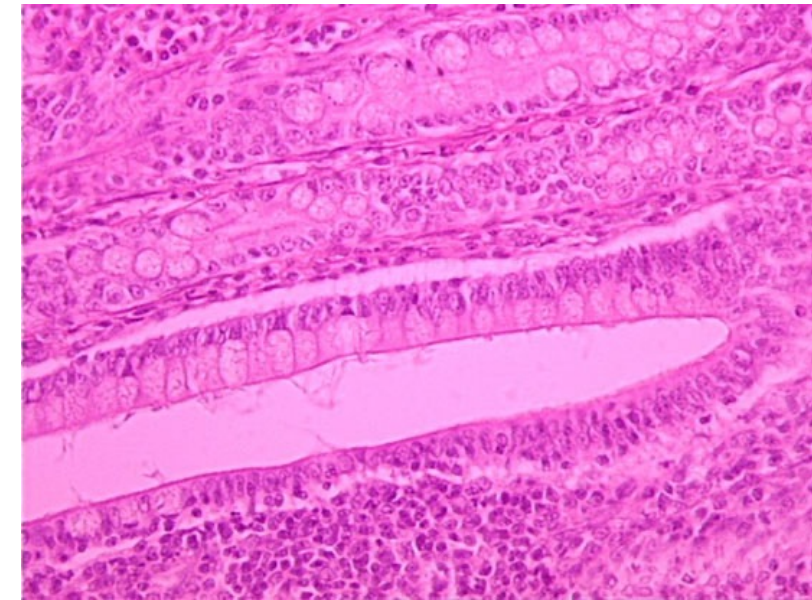
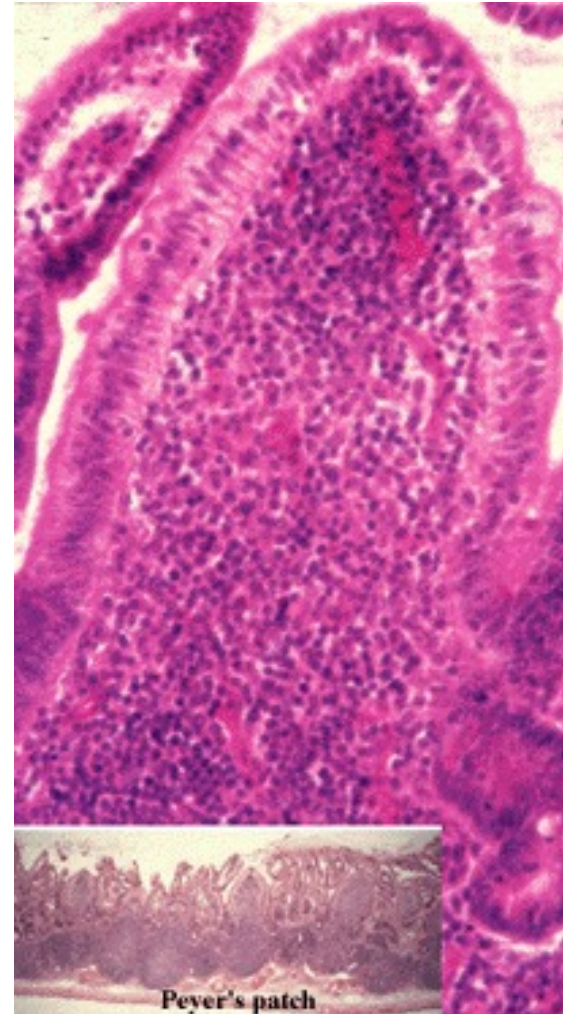


Fig 14-3

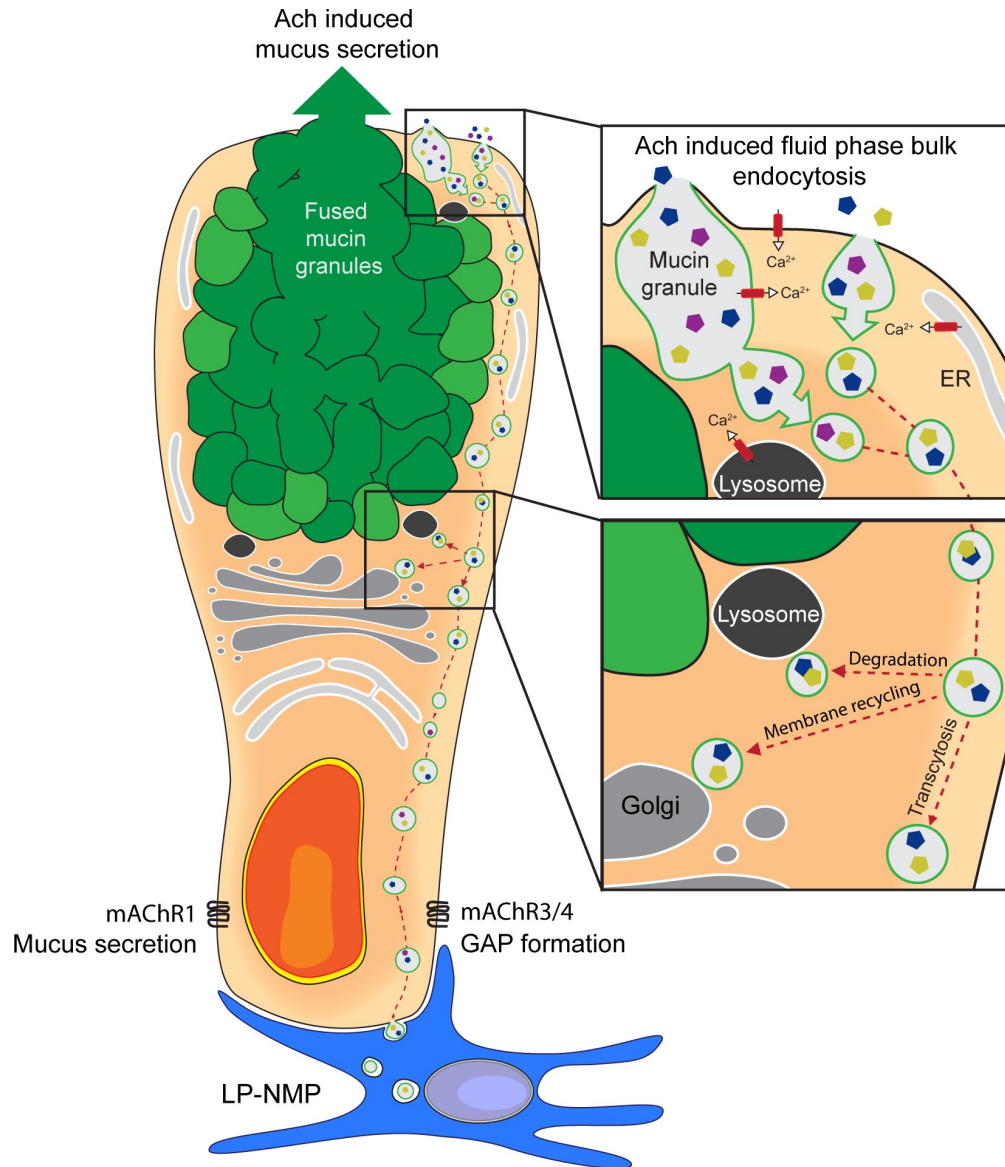
Abbas, Lichtmann and Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 8<sup>th</sup> edition.  
Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc

*(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 $\beta$ )

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 $\alpha$  sejtek)

# Adaptív humorális immunválasz a bélben

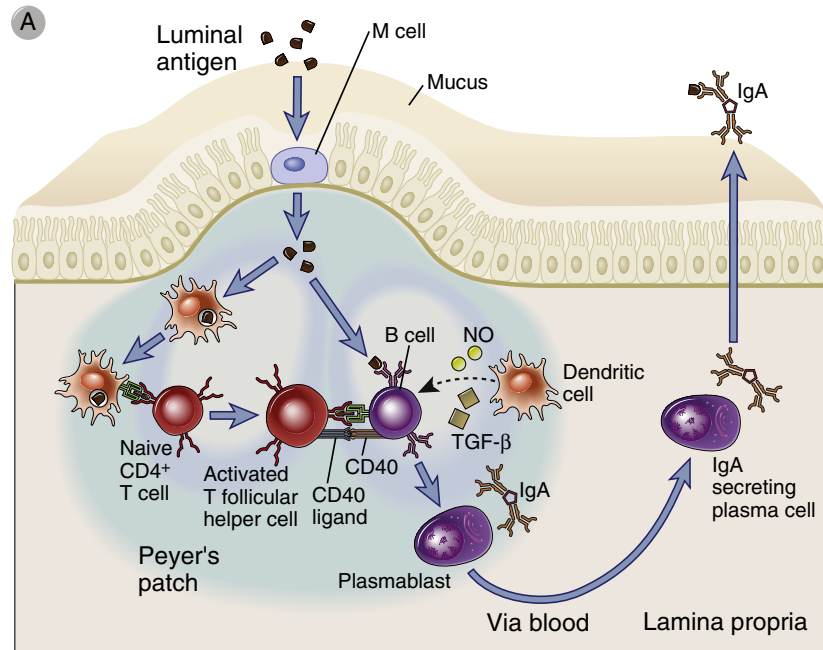
IgA a fő antitest a nyálkahártyákon

~2g IgA termelődik naponta

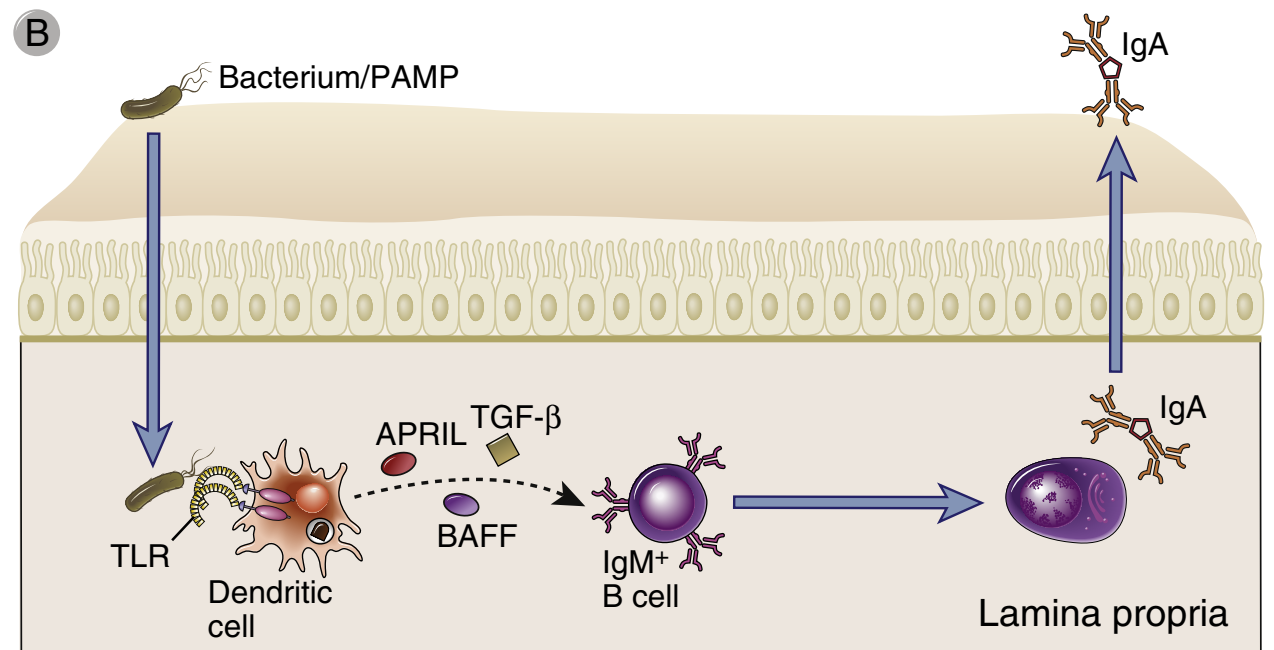
Nagymennyiségű TGF $\beta$  IgA izotípus váltást eredményez (származás: epitel és DC)

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

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



T-dependens IgA termelés



T-independens IgA termelés

Fig 14-7

# Az IgA az epítél sejteken keresztül a bél lumenbe jut

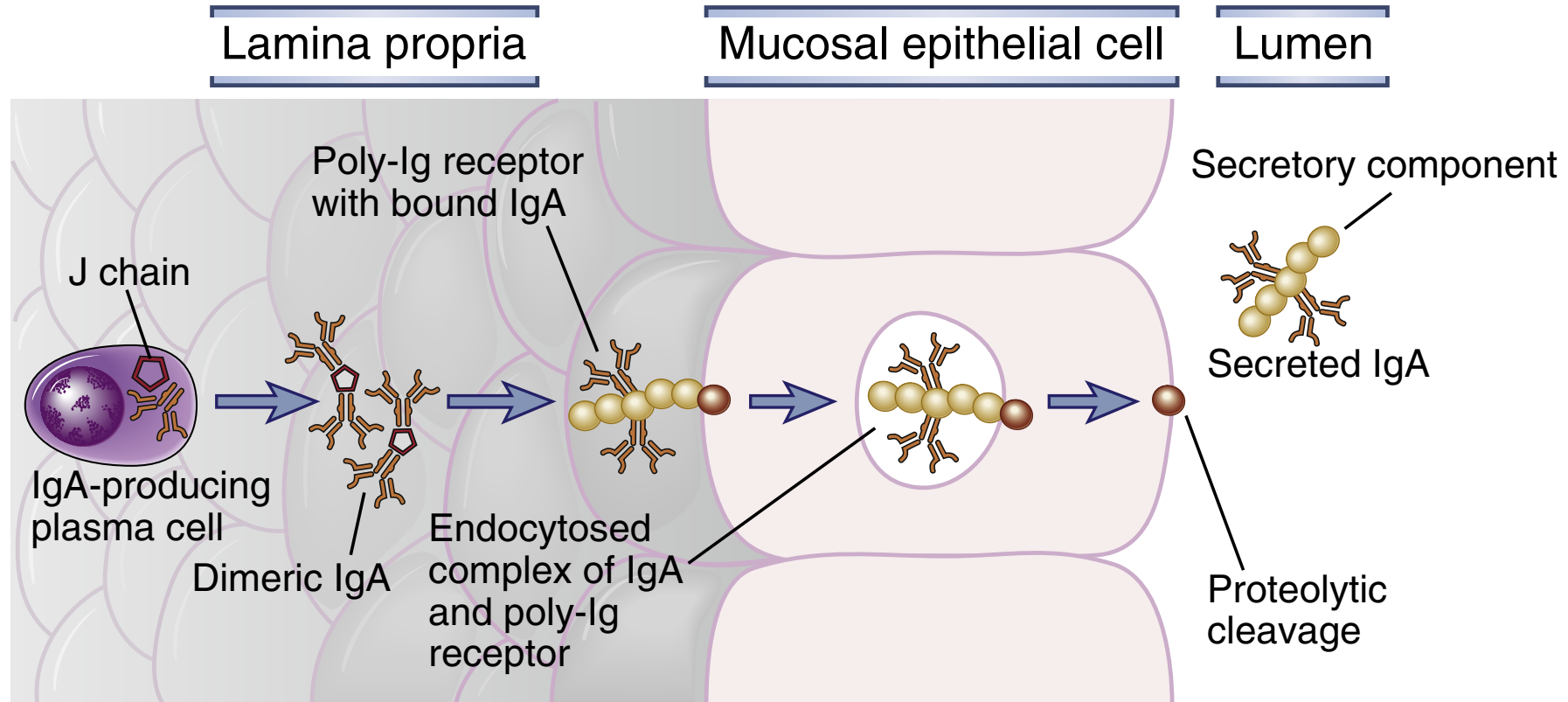


Fig 14-8

# Bél T sejt populációk

## Elhelyezkedés

Diffúzan szétszórva:

Intraepiteliális limfociták: elsősorban CD8<sup>+</sup> vagy  $\gamma\delta$  T sejtek

Lamina propria limfociták: főleg CD4<sup>+</sup> effektor/memória sejtek

Organizált nyirokszövetekben:

Peyer plakkok, izolált nyiroktüsző

főleg CD4<sup>+</sup> T sejtek (Treg, folliculáris helper T sejt)

## T sejtek típusai

T<sub>H</sub>17 (~ILC3!)

IL-17 és IL-22 termelés

fontos szerep az extracelluláris patogének elleni immunválaszban

T<sub>H</sub>2 (~ILC2!)

IL-4 és IL-13 termelés

helmintek elleni immunválaszban játszanak fontos szerepet

Regulatórikus T sejtek (Treg)

TGF $\beta$  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

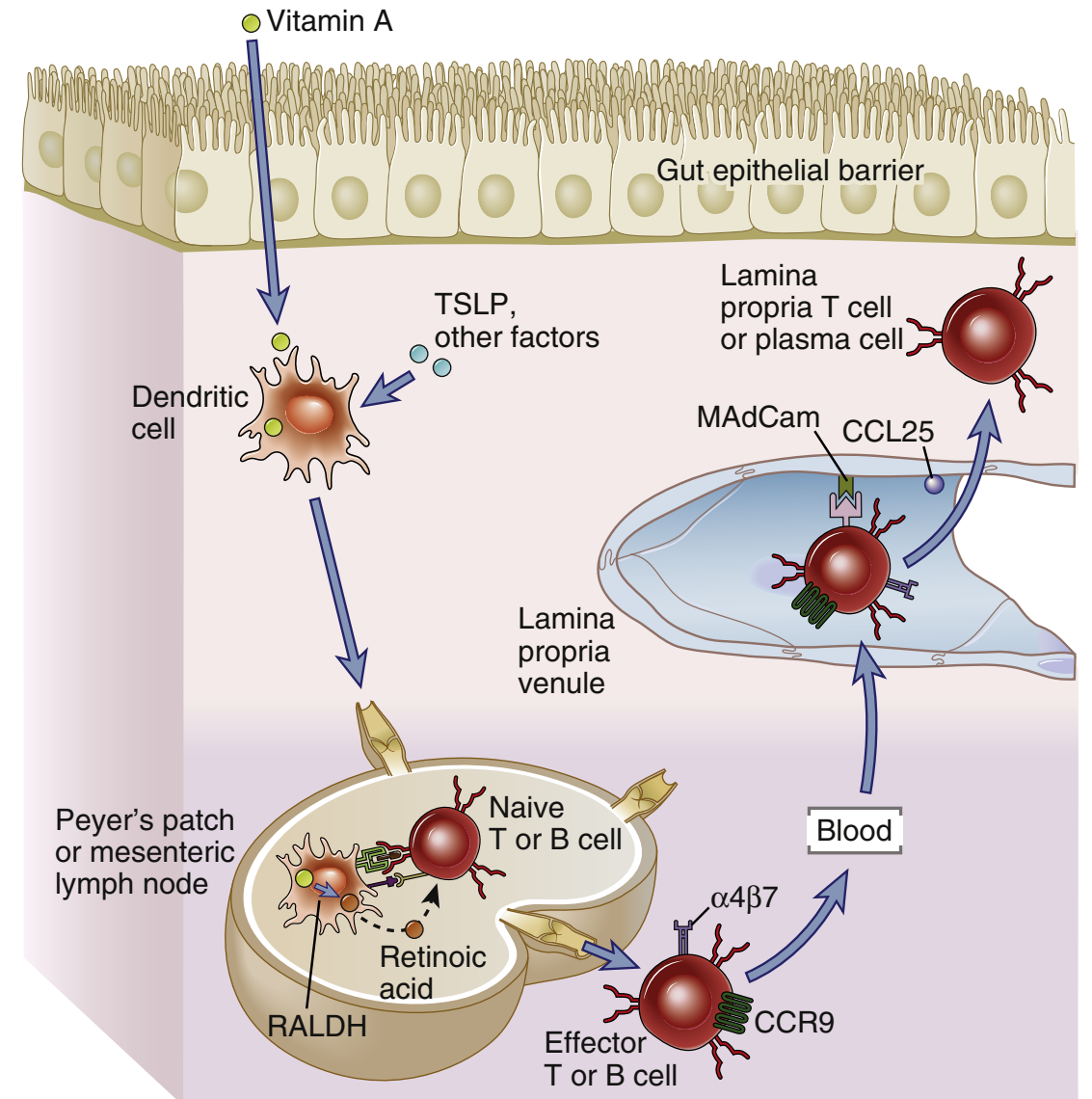


Fig 14-5



# Bél mikrobiom

**$10^{14}$  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

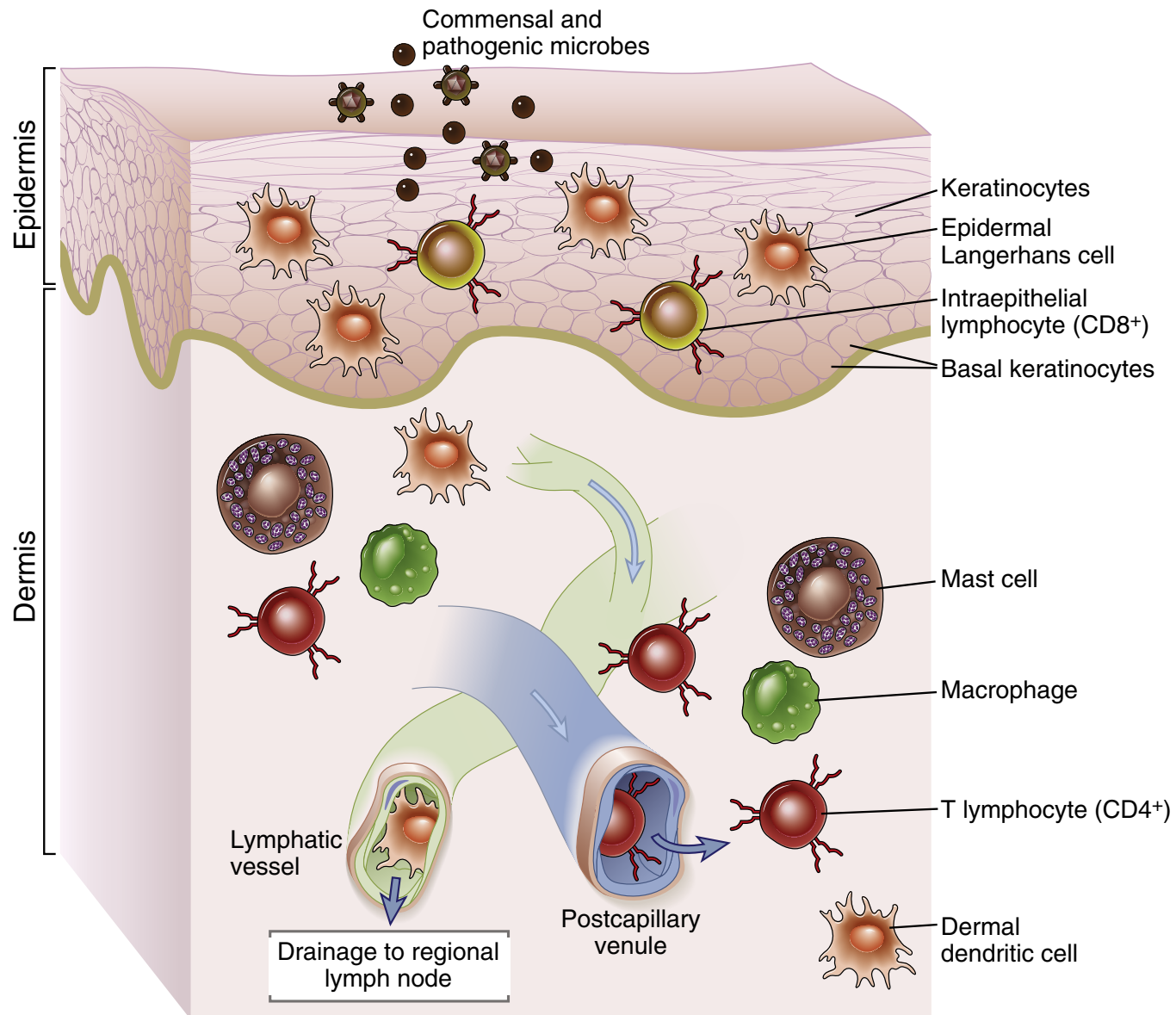
Allergiás megbetegedések (asthma)

**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)

# Bőr immunrendszer



2m<sup>2</sup>

~2x10<sup>10</sup> 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, makrofágok**

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<sup>+</sup> vagy  $\gamma\delta$  T sejtek

Dermális: CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>17, T<sub>reg</sub>), főleg memória T sejtek

# Bőrbe történő homing

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

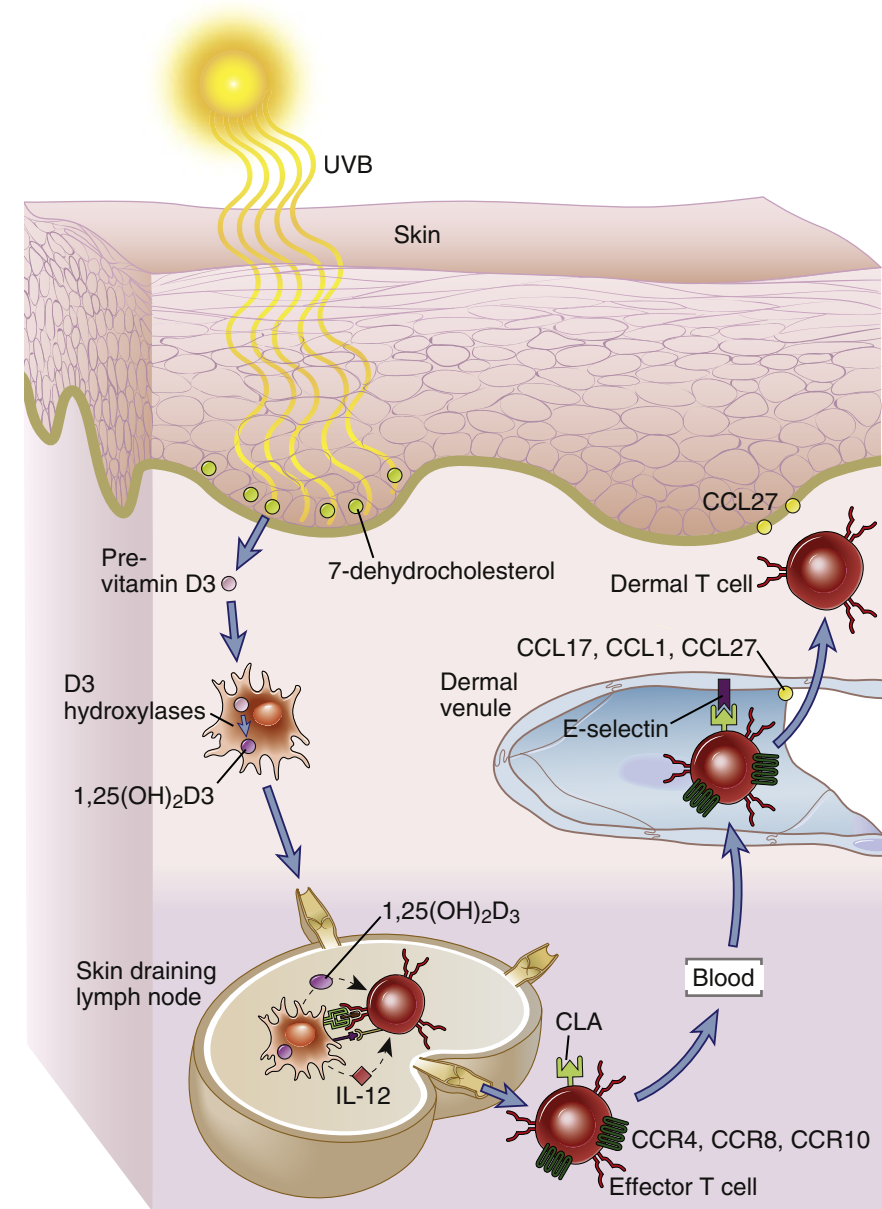


Fig 14-9

# Szájüreg

**Induktív és effektor** helyszín egyszerre

**Veleszületett és adaptív** komponensek

**Szisztémás és lokális** immunitás

Része a nyálkahártya-asszociált immunszöveteknek, specializált komponensekkel

Többrétegű laphám + “kemény” szövetek (*fogak*)

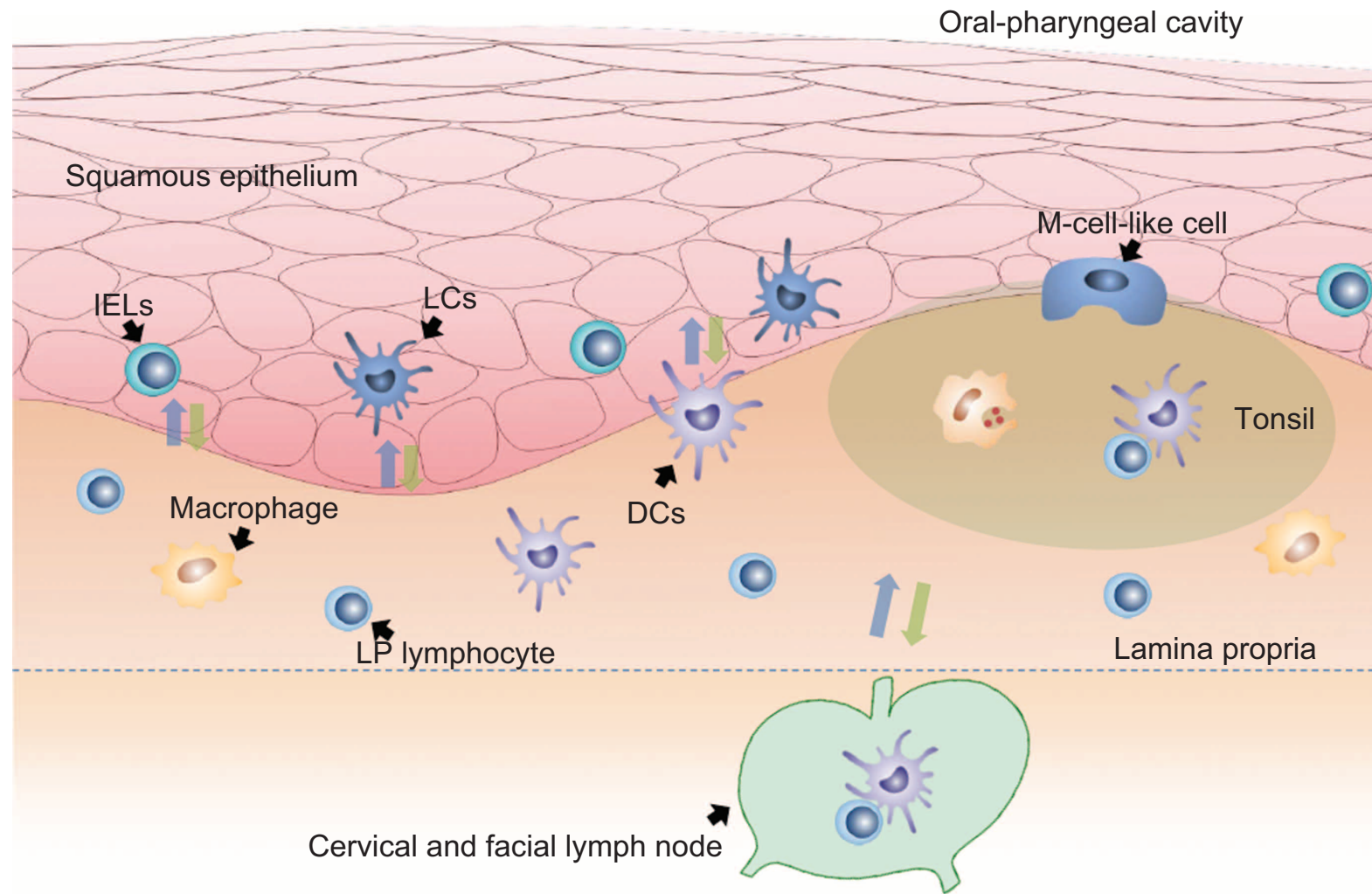
Rágás: sérüléseket okoz

Vastag és sűrű fizikai/kémiai barrier

Leginkább átjárható: periodontális epithel

Állandó, nagymennyiségű antigén: ~100 millió baktérium/ml nyál (~700 faj)  
~500kg étel évente

# Szájüreg immunrendszere



DC: dendritikus sejt    LC: Langerhans sejt    LP: lamina propria    IEL: intraepitheliális limfocita

# Sejtes elemek

## Epithel sejtek

Első vonalbeli (fizikai + kémiai) barrier

PRR-t expreszálnak (TLR)

Gyulladásos citokineket tudnak termelni (IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF)

Különböző típus + vastagság (permeabilitás befolyásolja!)

elszarusodó, vastag (>50 réteg, nyelv háta)

elnemszarusodó, vastag (~30 réteg, buccalis mukóza)

elnemszarusodó, vékony (~10 réteg), Langerhans sejtben gazdag (szájüreg alja)

junkcionális epitél

## NK sejt

**Langerhans sejt, dendritikus sejt:** antigén prezentáló sejtek

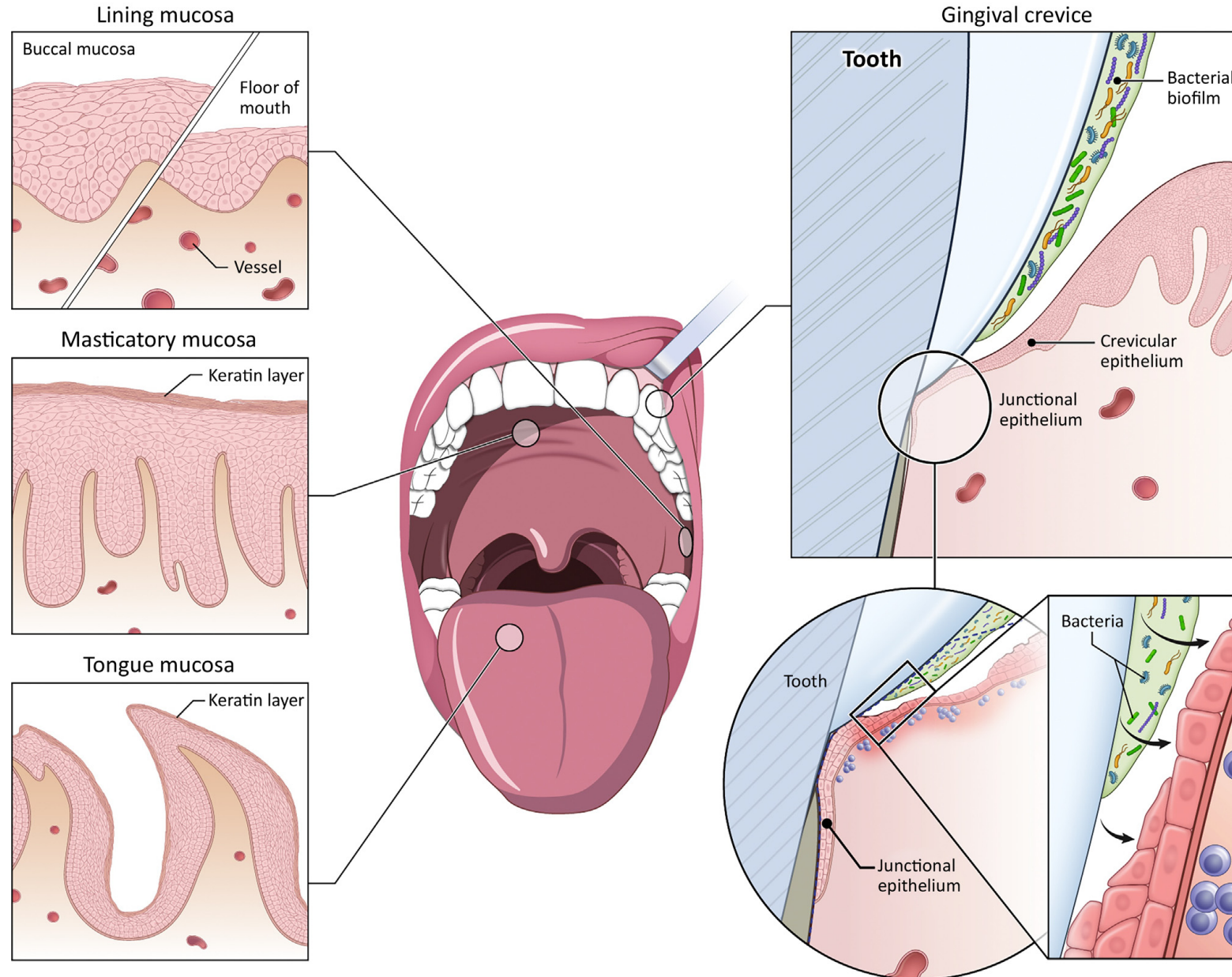
## Hízósejtek

**CD8 $\alpha\alpha$ + intraepithelialis limfociták**

**T-sejtek:** egészséges mukózában kevés, de T<sub>H</sub>17 sejtek fontosak pathológiás esetekben

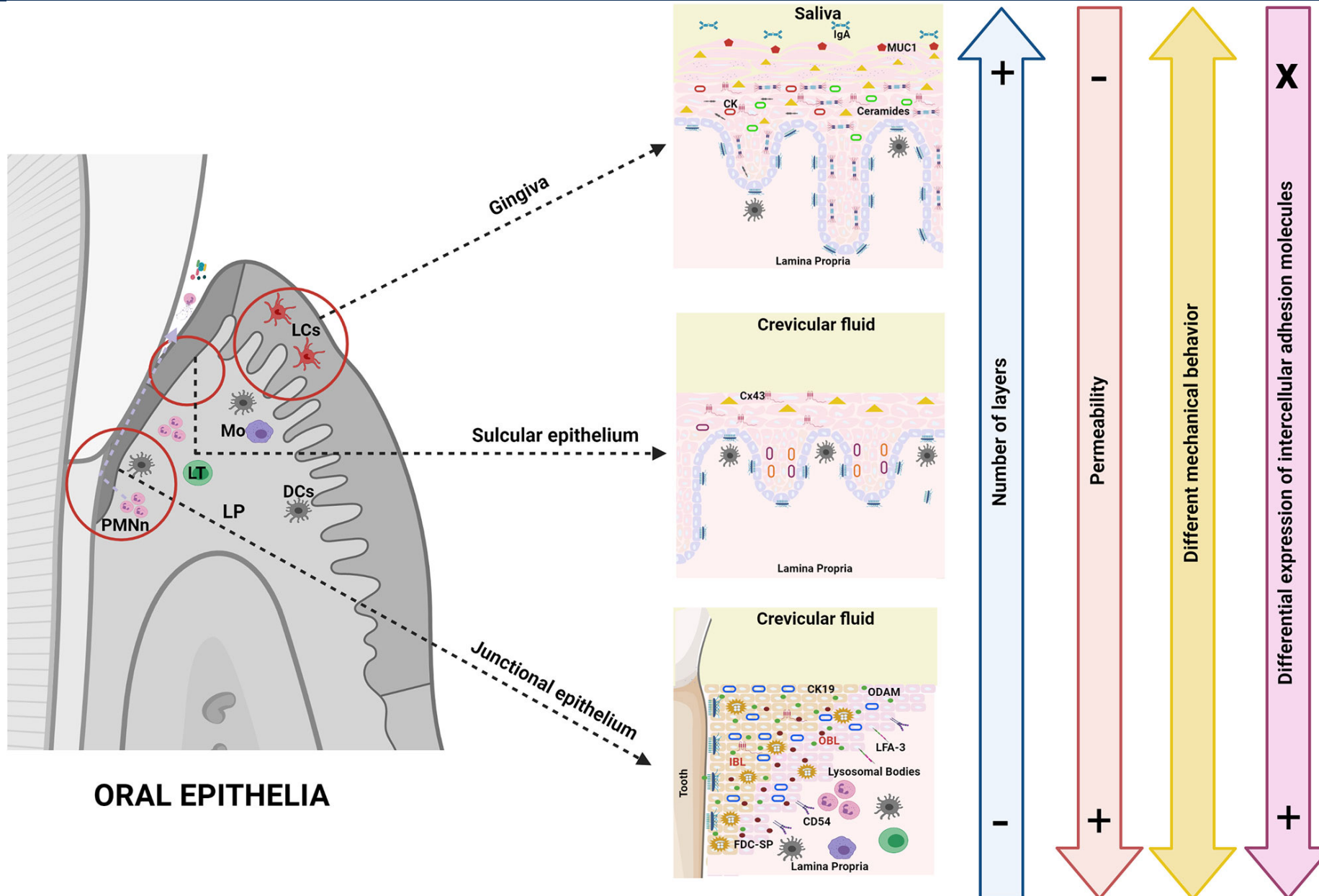
**B-sejtek:** főleg IgA+, kevés IgG+

# Orális epítél barrierék





# Orális epítél barrierek



# Nyál

750-1000 ml/nap

3 fő nyálmirigy (parotid, submandibularis, sublingualis) + számos minor mirigy

Fontos szerep:

- fogak fiziko-kémiai védelme
- orális nyálkahártya immunológiája
- mukózális gyógyulás

Számos veleszületett és adaptív elemet tartalmaznak

A külfülböző faktorok alacsony koncentrációban vannak jelen, együtt, szinergisztikusan hatnak

Xerostomia: Candidiasisra fokozott hajlam, caries esetén súlyosabb tünetek

# Nyál antitestek

## Típusok

- IgA: általában dimer (főleg a nyálmirigyekből),
- IgG: kevés (szérumból vagy lokális plazma sejtekből)
- IgM és IgE: nagyon kevés

## IgA+ B sejtek

- Aktiváció: NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue, tonsillák, *Waldeyer féle gyűrű*)
- Nyálmirigyek stromájába vándorolnak (és a mukózába)

## IgA

- Polymer Ig receptor + szekretoros komponens segítségével transzepitheliális transzport
- Állandó jelenlét

# Nyál IgA funkció

Neutralizáció

Agglutináció

Felszín immun-kizárás

Opsonizáció (Fc $\alpha$ RI) – antigén prezentálás, degranuláció, citokin termelés

Oxigén szabadgyök termelést fokozza

# Nyál antimikrobiális proteinek

## **Defenzinek**

Patogén membránt károsítják; antibakteriális, antifungális, antivirális aktivitás

## **Laktoferrin**

Vas-kötő fehérje; baktériumokat és vírusokat neutralizál, bakteriális membránt károsítja

## **Kathelicidinek**

Bakteriális membránt károsítják, LPS-t kötnek

## **Lizozim**

Peptidoglikánt hidrolizál, elsősorban Gram+ baktériumok ellen hatásos

## **$\alpha$ -Amiláz**

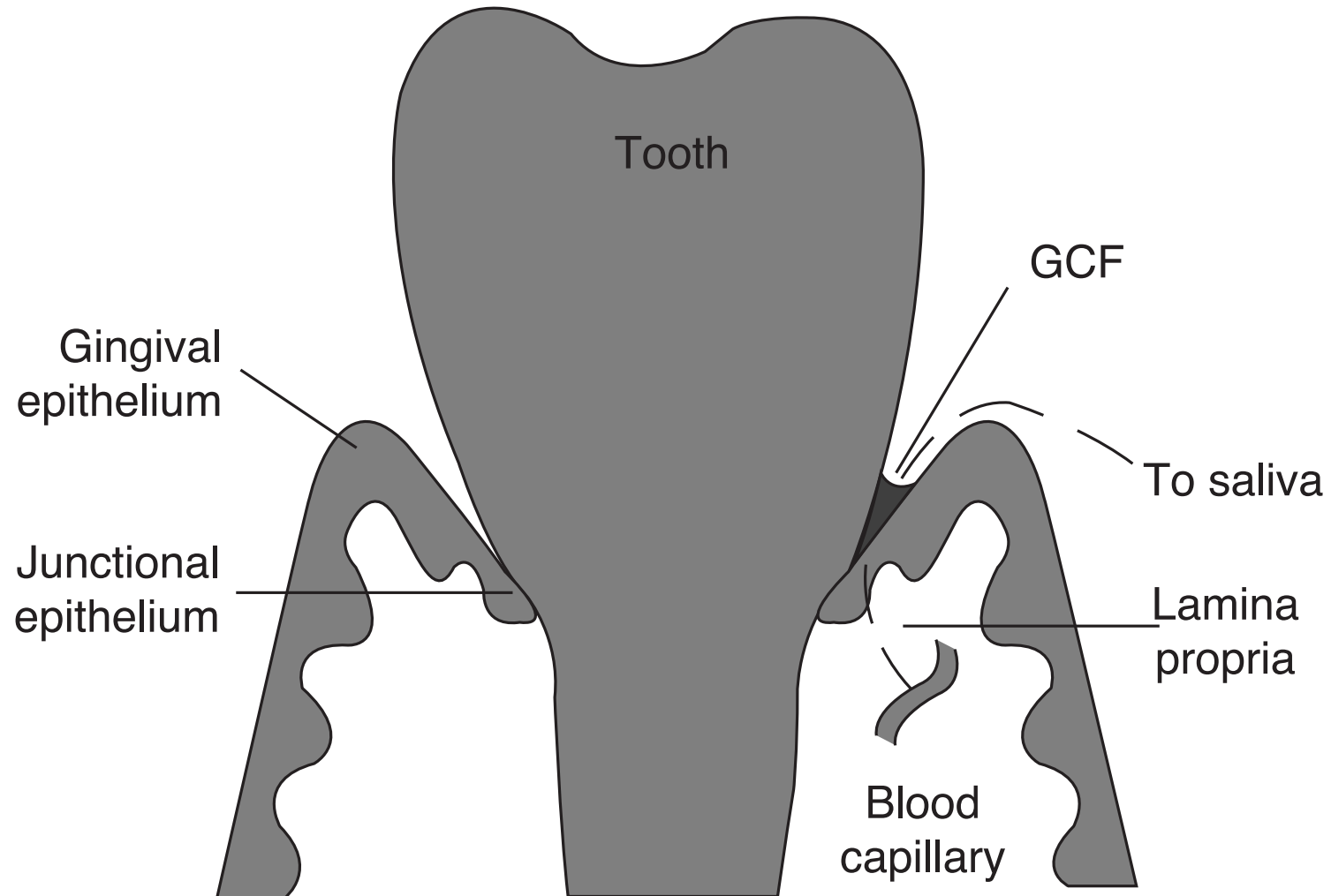
$\alpha$ -1,4-glikozidos kötést hasítja, LPS-t köt, bakteriális adhéziót befolyásolja

## **Mucinok**

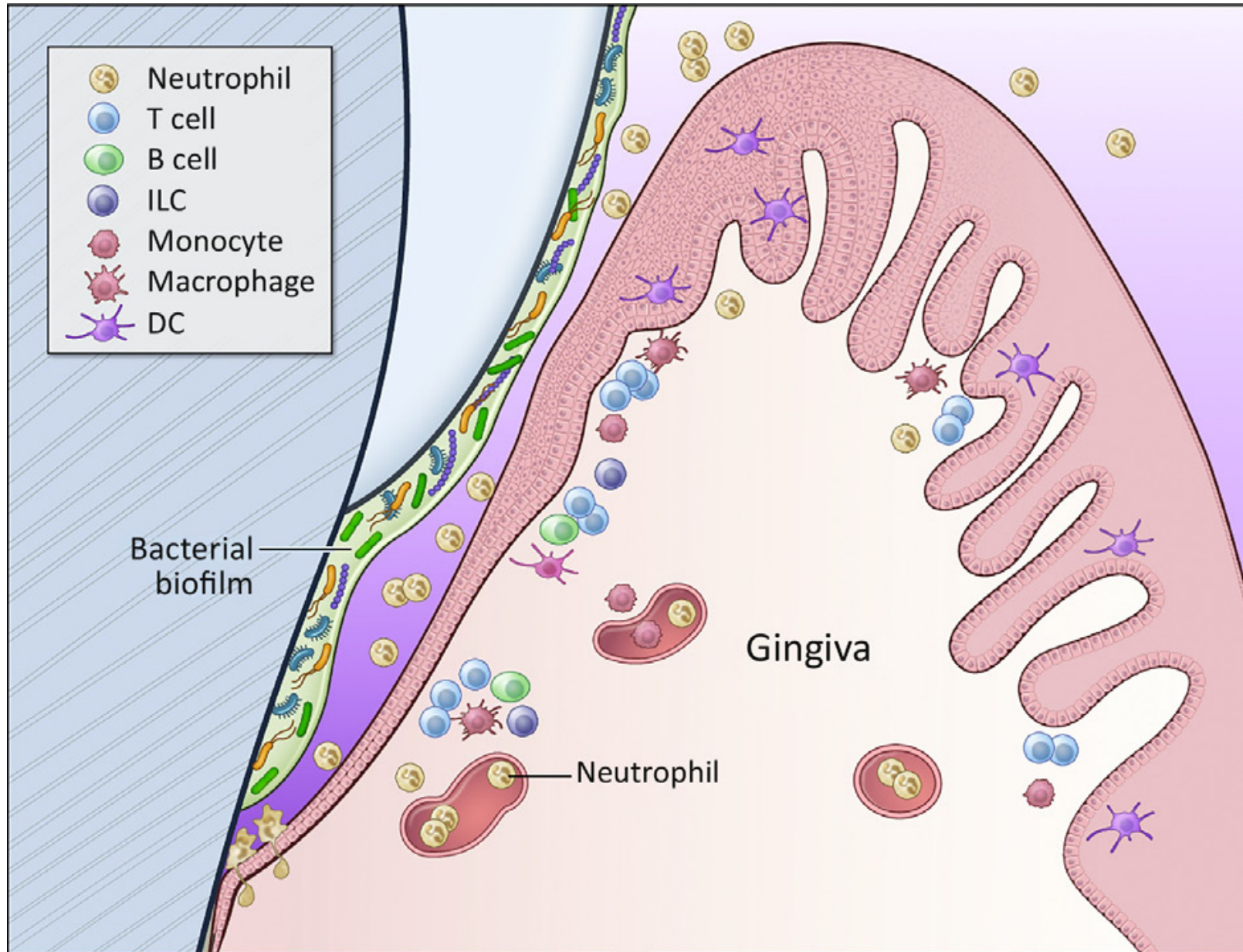
Szekretoros és membrán-kötött forma, patogéneket megkötik és agglutinálják

# Sulcus folyadék/Gingiva crevicularis folyadék (GCF)

Origin and flow of crevicular fluid



# Sulcus folyadék/Gingiva crevicularis folyadék (GCF)



# Sulcus folyadék/Gingiva crevicularis folyadék (GCF)

Gingiva kapillárisokból származó transzudátum

Fognyak körül akkumulálódik

Normálisan ~1ml/nap, periodontitis és gingivitis esetén jelentősen emelkedik

Tartalom:

humorális komponensek: antitestek (IgG), citokinek, emésztő enzimek, antimikrobiális peptidek

sejtes komponensek: neutrofil granulociták, limfociták

Funkció: fog és gingiva közti sulcus tisztítása



# Gingival crevicular fluid (GCF)

## Collection of GCF

