

Immunológia alapjai

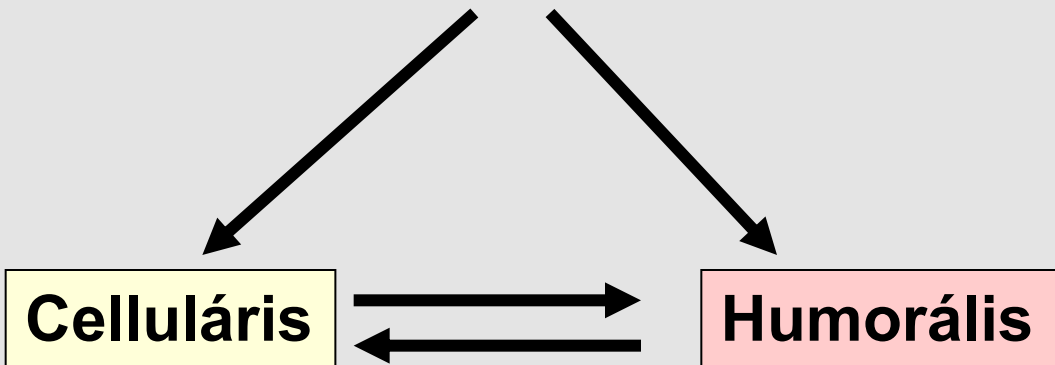
(Fogász)

11.-12. előadás

A humorális immunválasz.

Dr. Boldizsár Ferenc

Adaptív immunválasz



Az adaptív immunválasz fő szakaszai

Antigénfelismerés



Aktiváció, Differenciáció



Effektorfunkciók

A gyulladás és a specifikus immunválasz időben és térben elkülönülten zajlik

2.

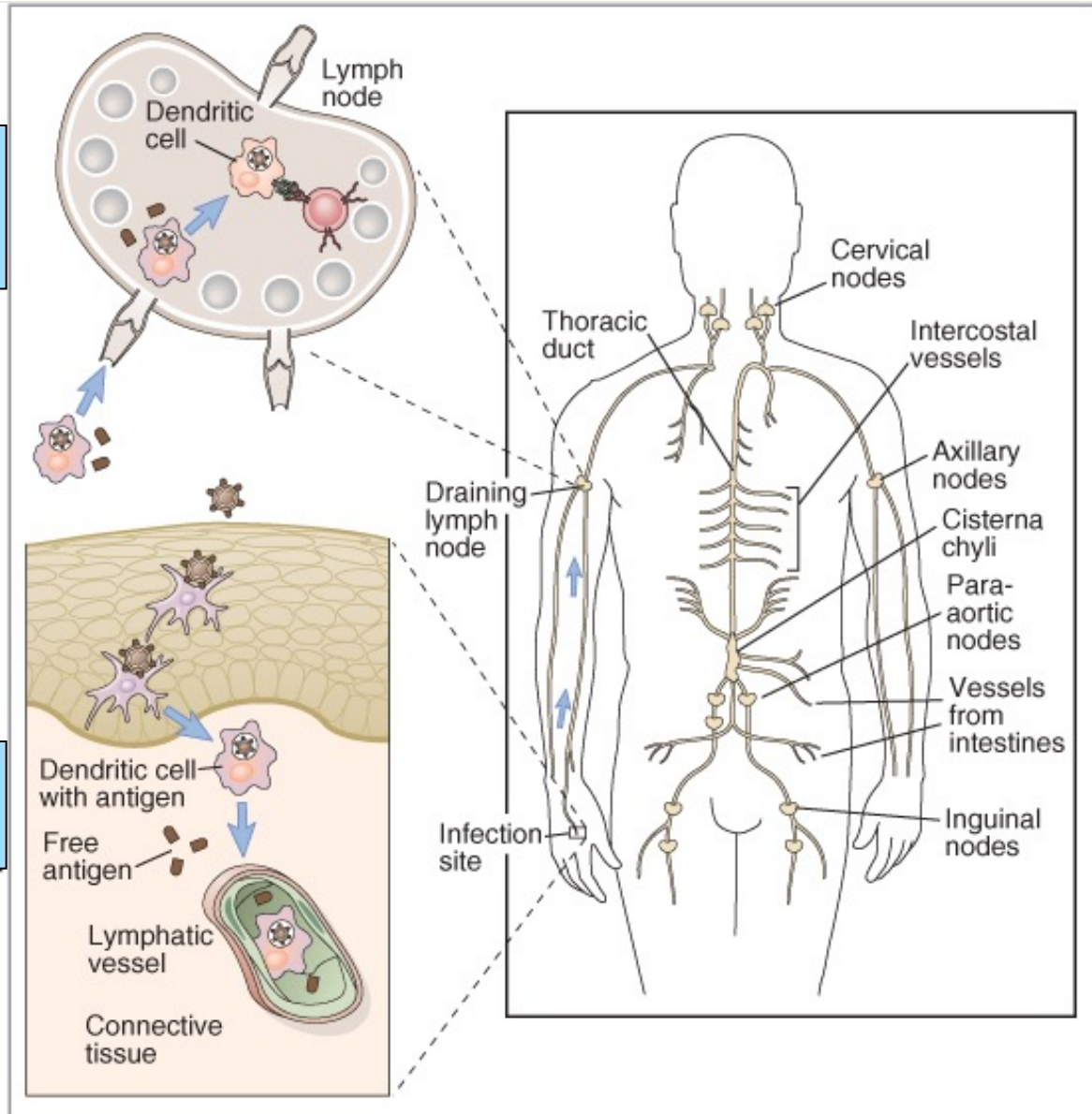
Antigén
prezentáció és
T sejt aktiváció



1.

Antigénfelvétel
és -transzport

Gyulladás



A naív T sejtek antigénekkel találkoznak a perifériás nyirokszerveken keresztüli vándorlásuk során

Hogy kerül az antigén a másodlagos nyirokszervekbe?

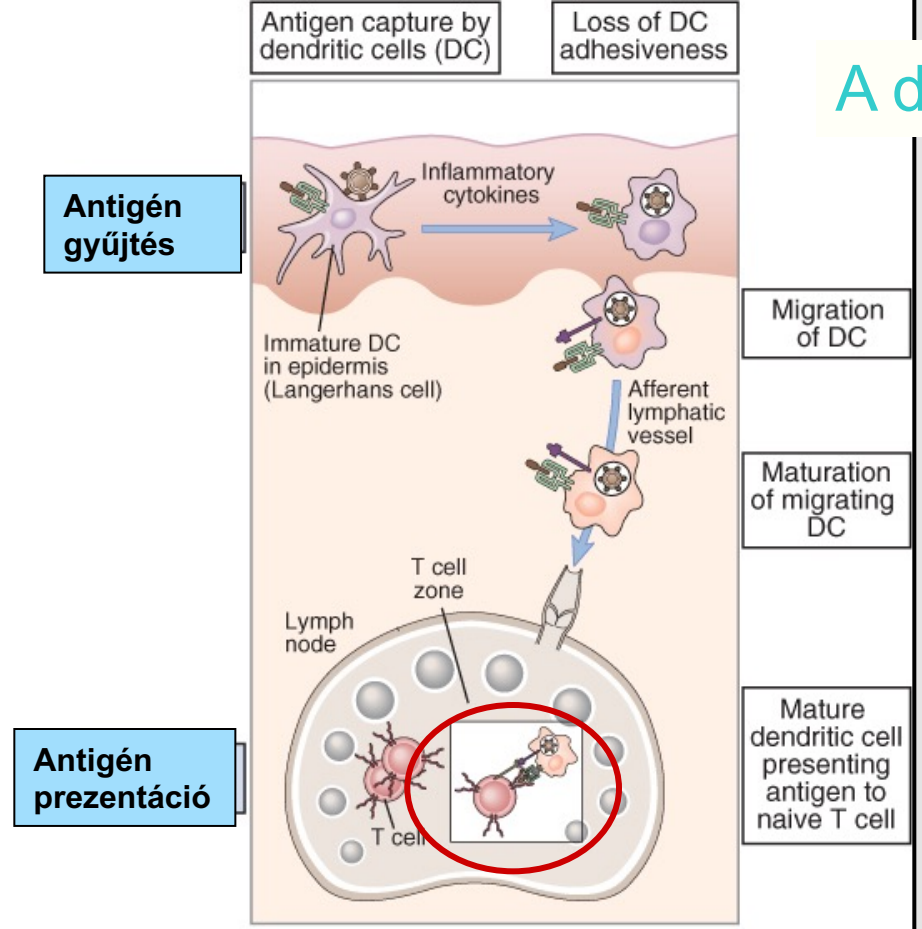
Antigén transzport a másodlagos nyirokszervekbe/szövetekbe

Dendritikus sejtek – **feldolgozott antigén**

1. Periféria – antigén felvétele + feldolgozása
2. Bevándorlás a másodlagos nyirokszervek/szövetek T sejt zónájába (afferens nyirokerek)
3. Antigénprezentáció MHC-II-n a T sejtek számára a másodlagos nyirokszervek/szövetek T sejt zónájában (nyirokcsomók, lép)

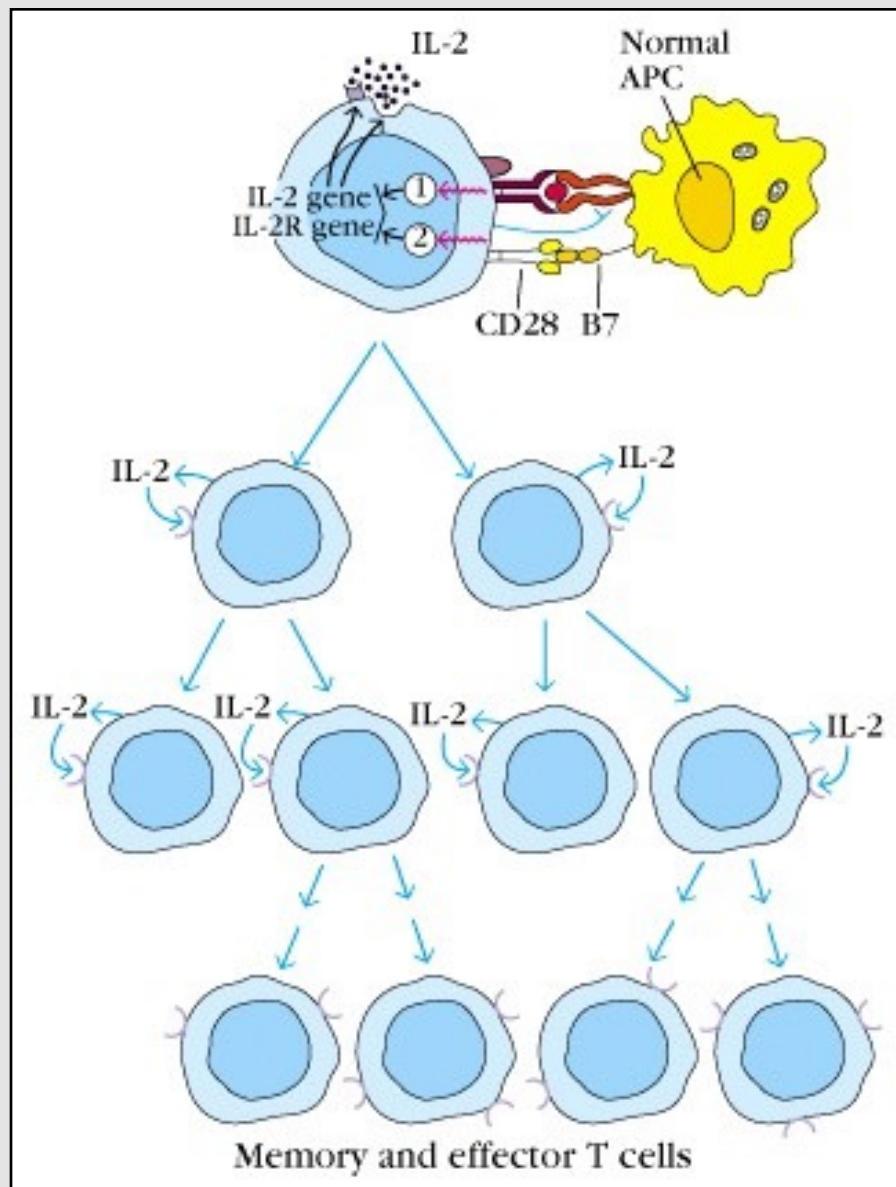
Natív antigén - a nyirokkal a regionális nyirokcsomóba
- a vérrel a lépbe

A dendritikus sejtek szerepe



	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	-
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	- or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life on surface	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

A T sejtek aktivációjához két jelre van szükség:



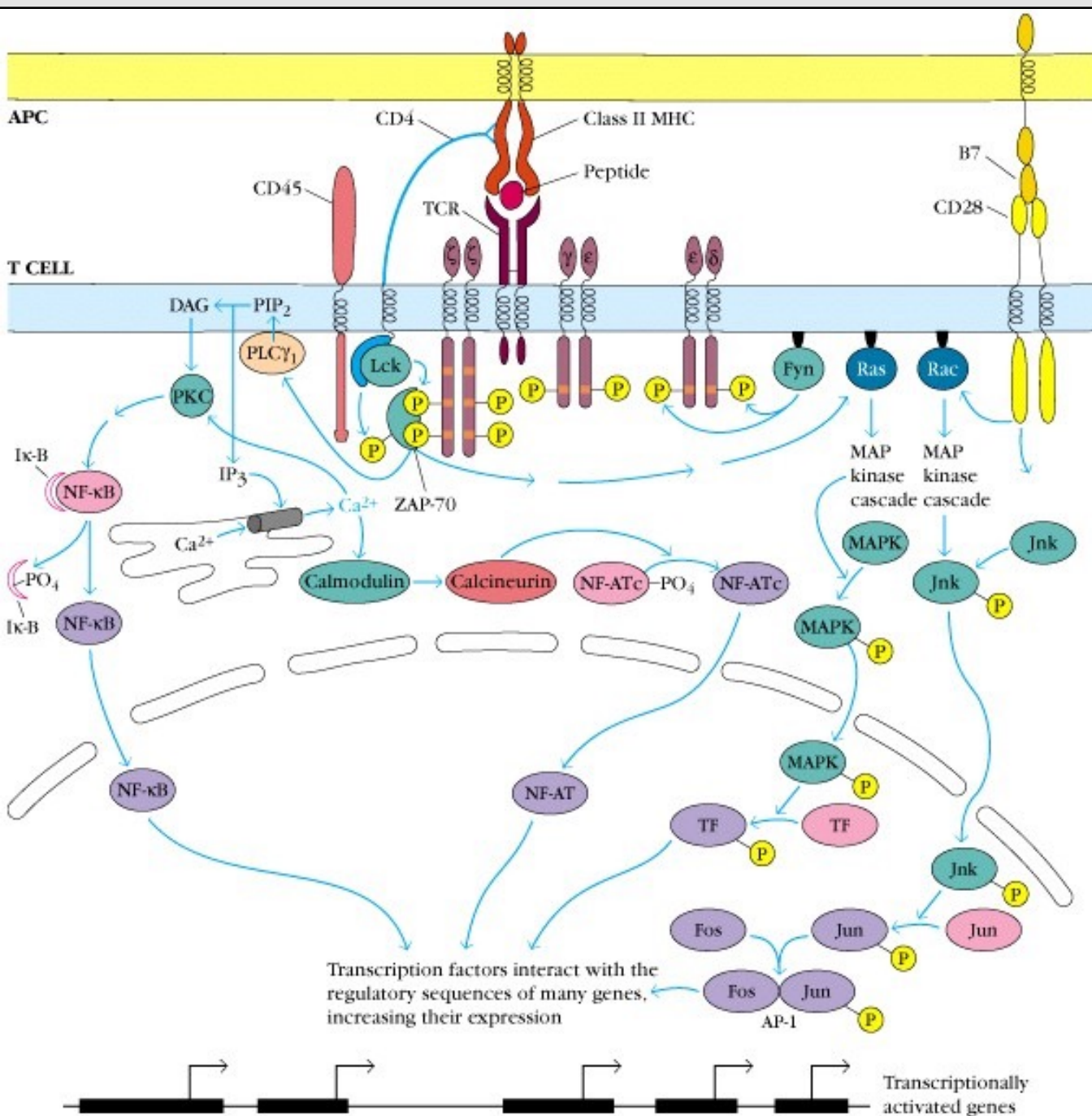
1. jel: a TcR-CD3-komplexből
antigén-specifikus

2. jel: **kostimuláció**
CD28 - B7-kölcsönhatás

nem Ag-specifikus

T sejt aktiváció és proliferáció

Effektor- és memória T
sejtek



1. Antigen felismerés
2. PTK-aktiváció
3. Ca⁺⁺ jel
4. Protein-foszforiláció
5. Transzkripciós faktorok aktivációja
6. Génaktiváció

Az aktivált T sejtekben zajló géexpressziós változások időbeni lefutása

Gene product	Function	Time mRNA expression begins	Location	Ratio of activated to nonactivated cells
Azonnali				
c-Fos	Protooncogene; nuclear-binding protein	15 min	Nucleus	> 100
c-Jun	Cellular oncogene; transcription factor	15–20 min	Nucleus	?
NF-AT	Transcription factor	20 min	Nucleus	50
c-Myc	Cellular oncogene	30 min	Nucleus	20
NF-κB	Transcription factor	30 min	Nucleus	> 10
Korai				
IFN-γ	Cytokine	30 min	Secreted	> 100
IL-2	Cytokine	45 min	Secreted	> 1000
Insulin receptor	Hormone receptor	1 h	Cell membrane	3
IL-3	Cytokine	1–2 h	Secreted	> 100
TGF-β	Cytokine	<2 h	Secreted	> 10
IL-2 receptor (p55)	Cytokine receptor	2 h	Cell membrane	> 50
TNF-β	Cytokine	1–3 h	Secreted	> 100
Cyclin	Cell-cycle protein	4–6 h	Cytoplasmic	> 10
IL-4	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-5	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-6	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
c-Myb	Protooncogene	16 h	Nucleus	100
GM-CSF	Cytokine	20 h	Secreted	?
Késői				
HLA-DR	Class II MHC molecule	3–5 days	Cell membrane	10
VLA-4	Adhesion molecule	4 days	Cell membrane	> 100
VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-5	Adhesion molecules	7–14 days	Cell membrane	> 100, ?, ?, ?

A Th sejt aktiváció funkcionális következményei 1.: IL-2-indukált proliferáció – CD25 (IL2R α)

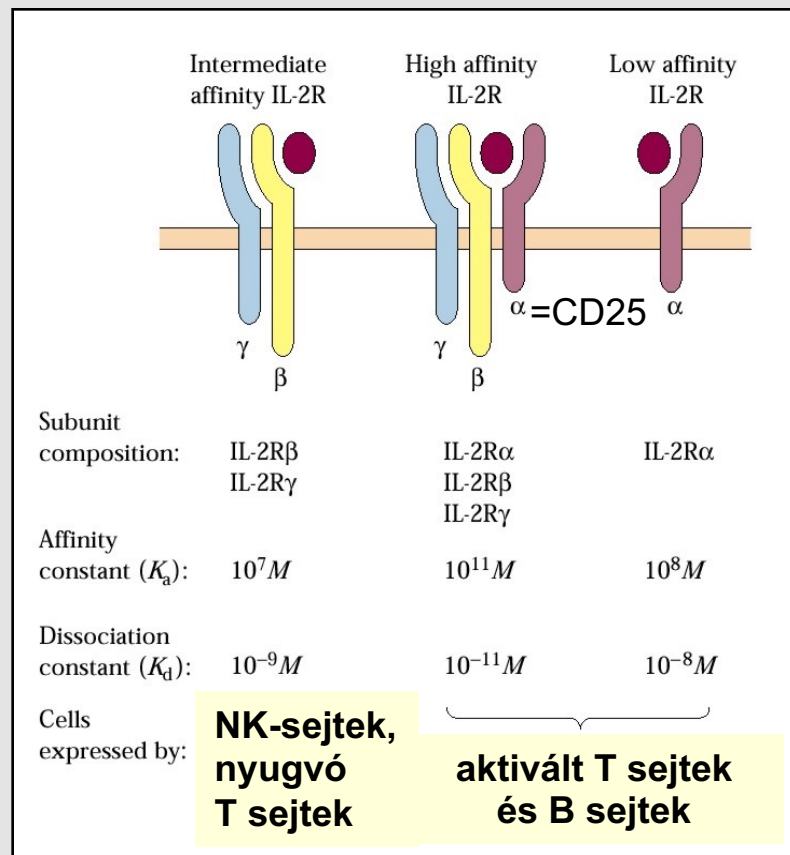
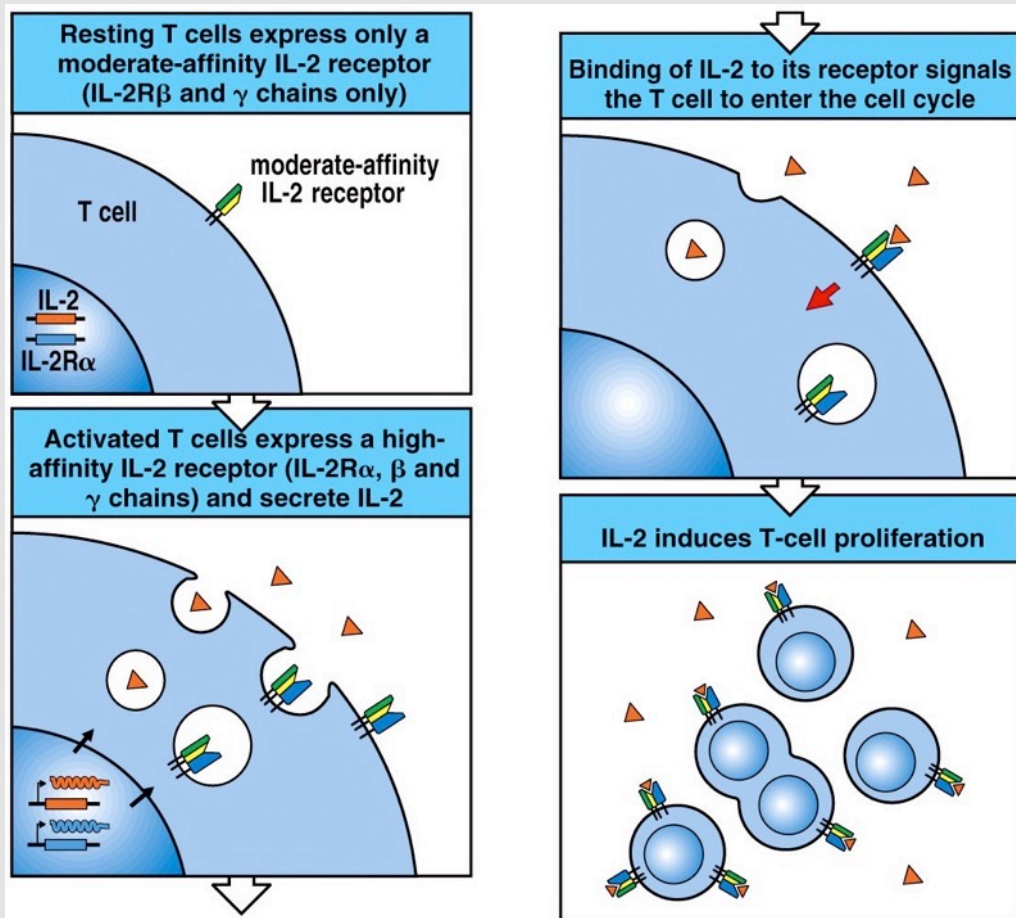
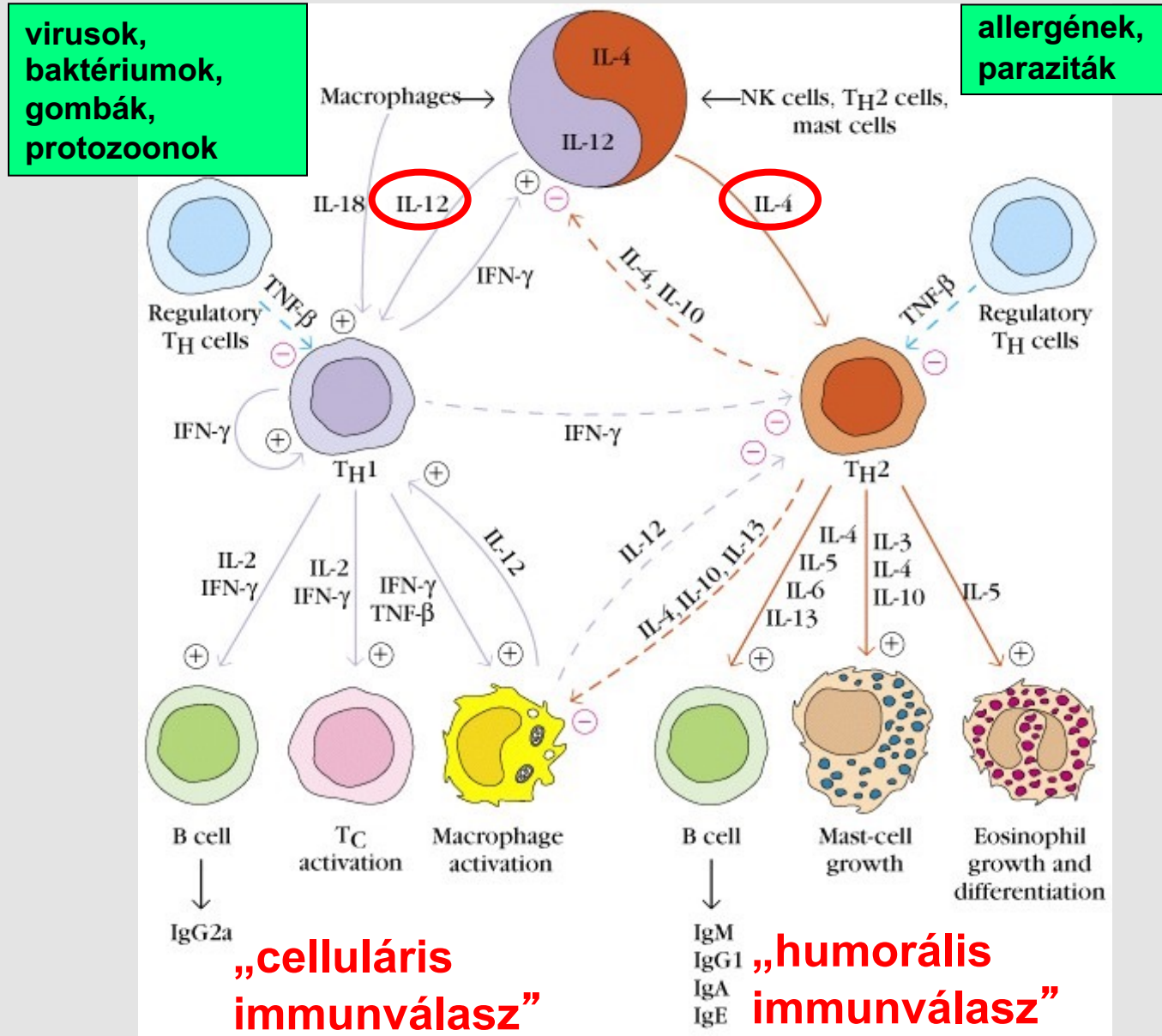


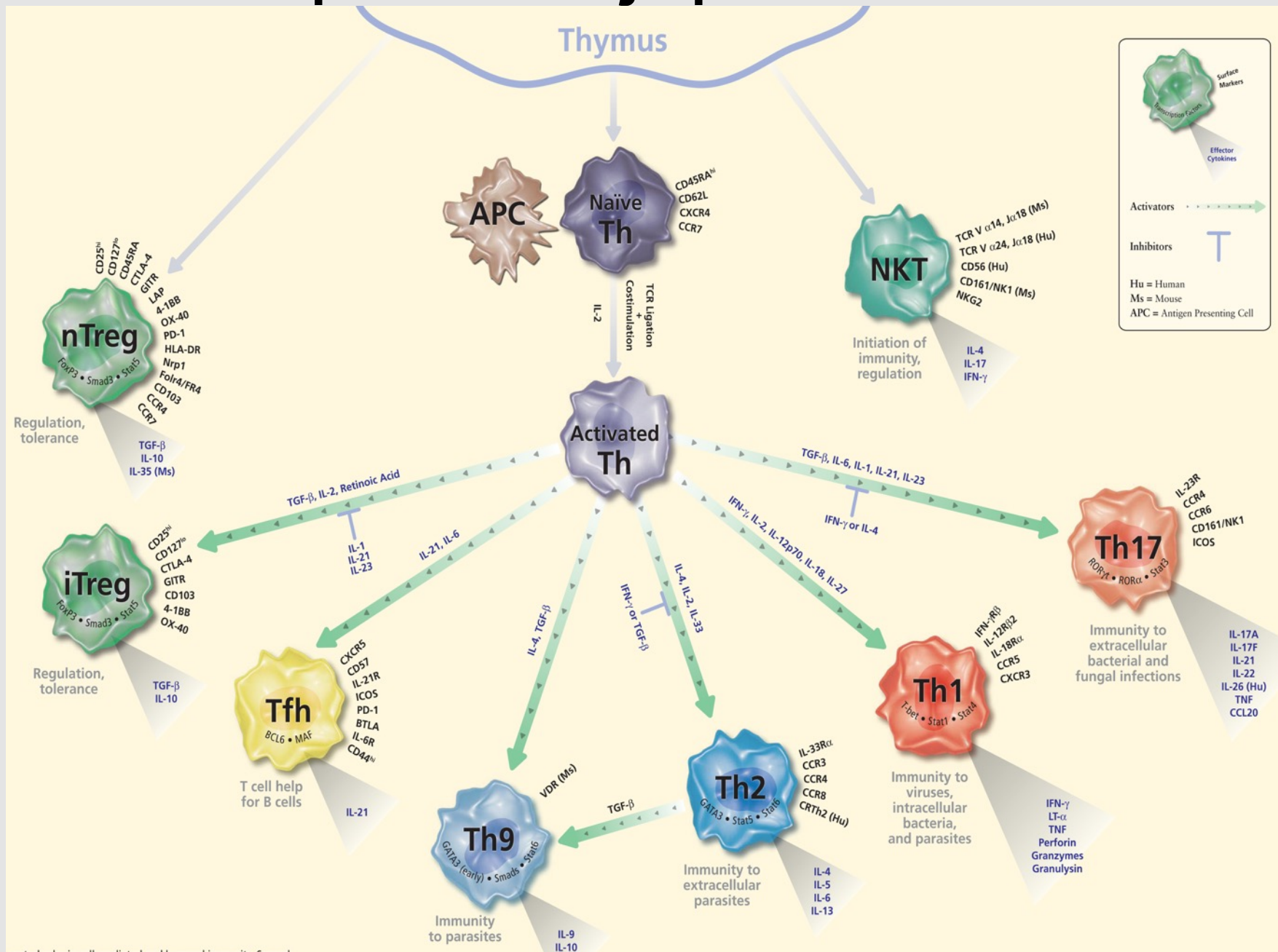
Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IL-2: az aktivált lymphocyták autokrin növekedési faktora

A Th sejt aktiváció funkcionális következményei 2.: Th1-Th2 differenciáció

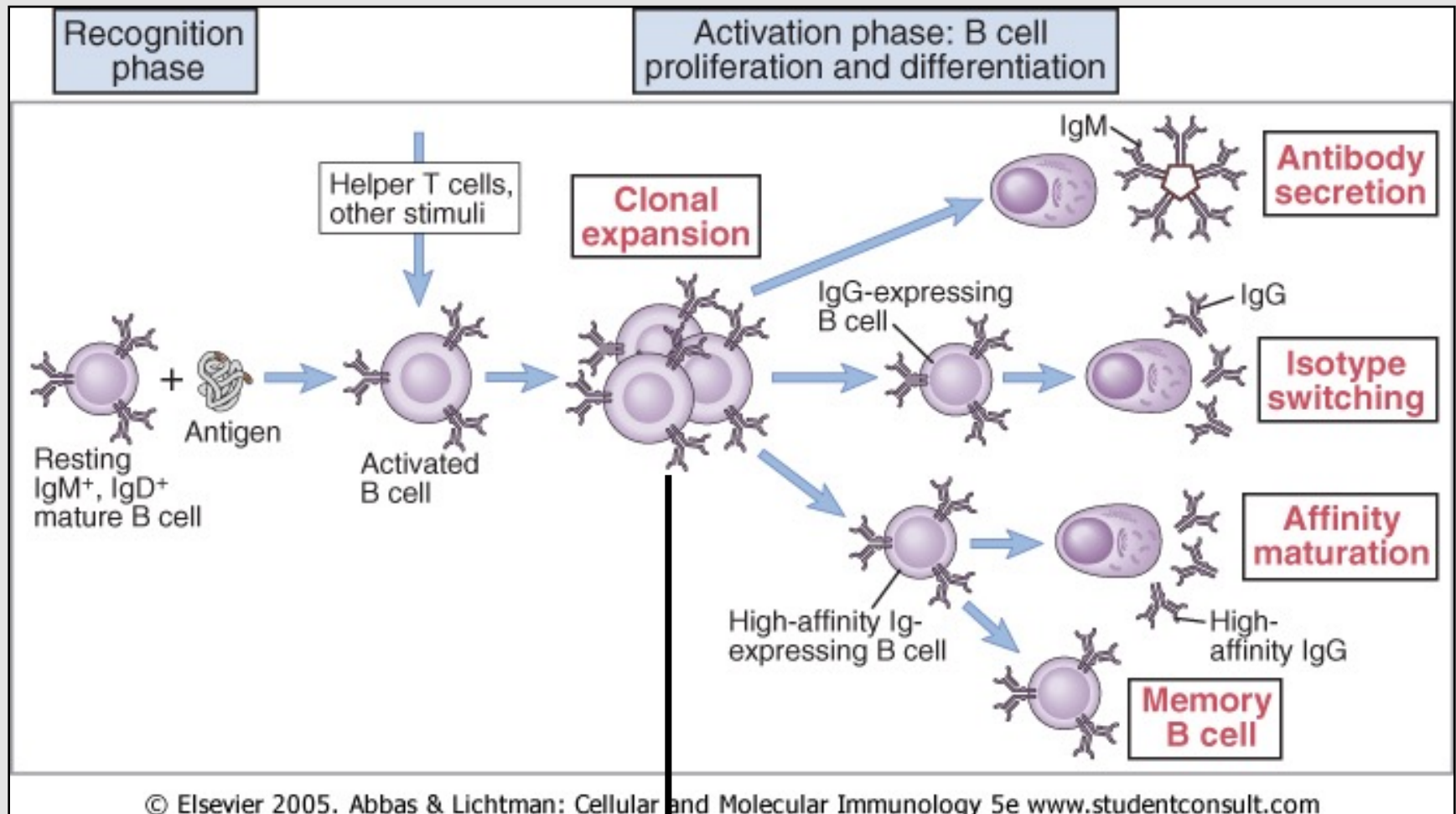


Helper T sejt polarizáció



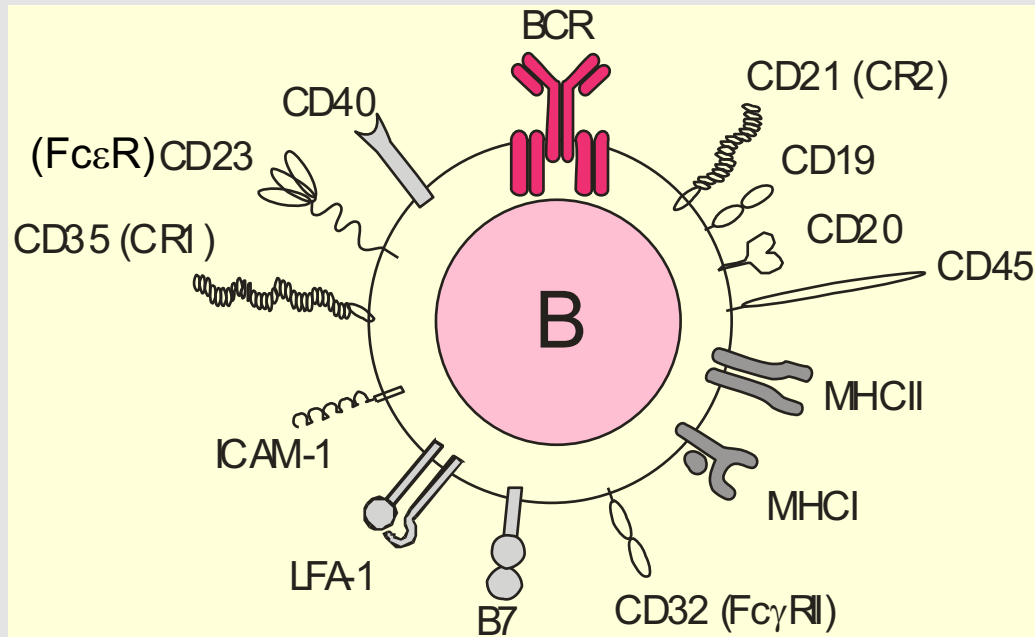
B sejt aktiváció

A humorális immunválasz szakaszai



Antigén-indukált klonális proliferáció

A B sejtek legfontosabb sejt felszíni molekulái

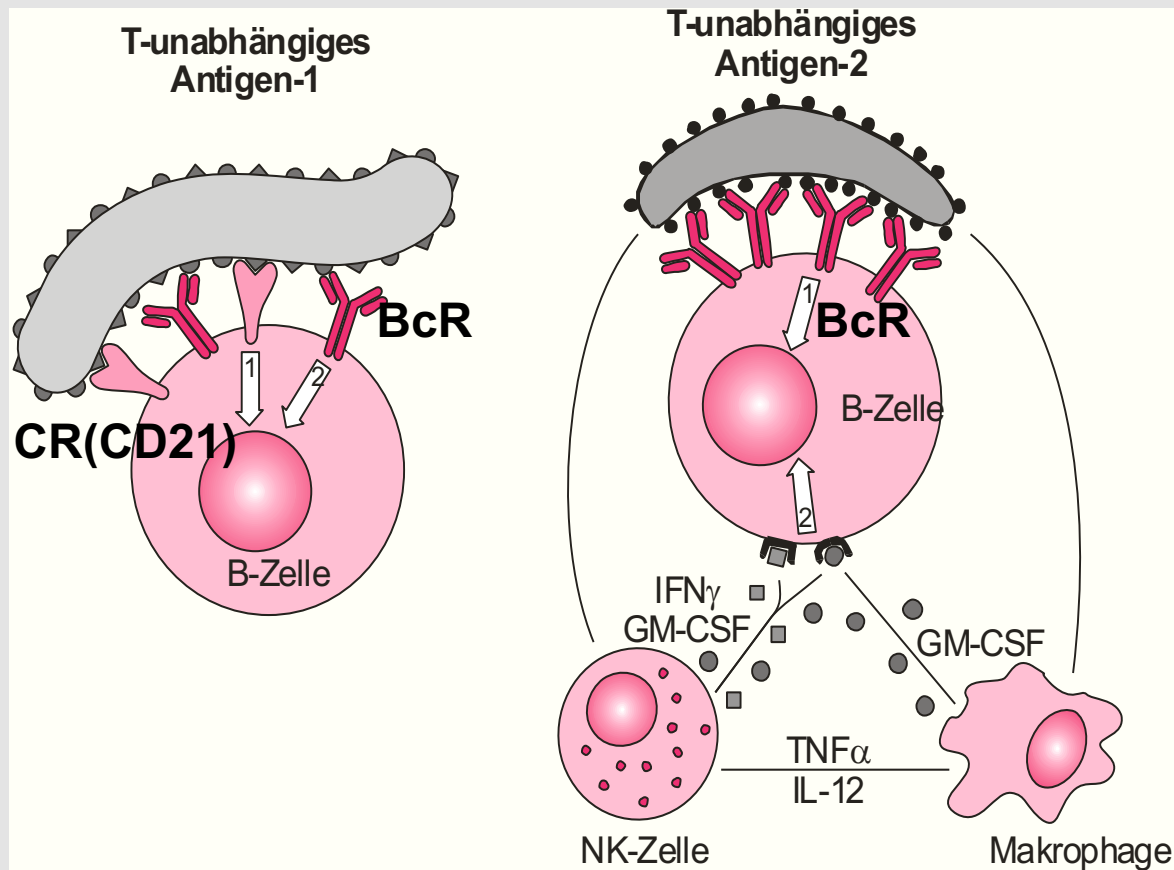


Az érett (naív) B sejtek egyidejűleg IgM-t és IgD-t hordoznak

A T dependens- (TD) és T independens (TI) antigének

Típus:	T dependens	T independens
Kémiailag	fehérjék: különböző epitópok	polimer: sok azonos ismétlődő epitóp
Molekula	peptidek: 5-6 aminosav	poliszacharidok, glikolipidek, nukleinsavak
antitest válasz thymus nélküli egérben	nincs	van
Izotípus váltás	igen (IgG, IgA, IgE)	általában nincs (IgM) → természetes antitestek
Affinitás érés	van	nincs
Memória B sejtek	van	nincs
Másodlagos immunválasz	van	nincs

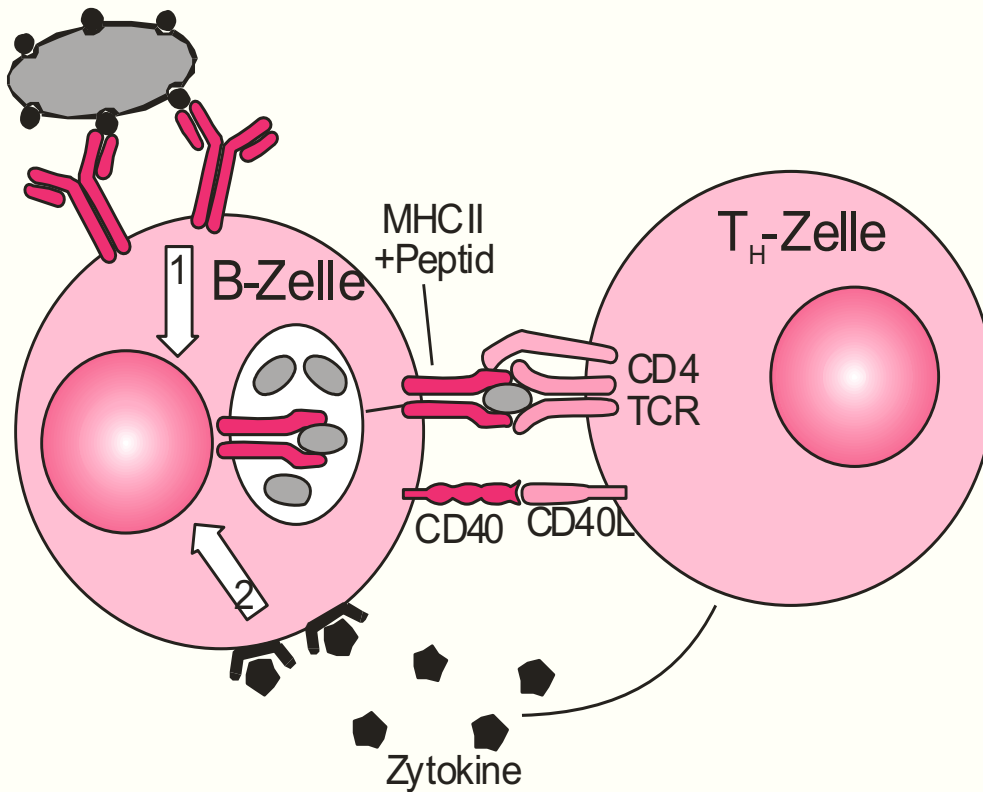
B sejt aktiváció T independens (TI) antigénekkkel



B1- és marginális zóna B sejtek: a lépben; hosszú élettartam; IgM > IgG;
(IgM++/IgD+, CD21++, CD23+/-)

B sejt aktiváció T dependens (TD) antigénekkkel

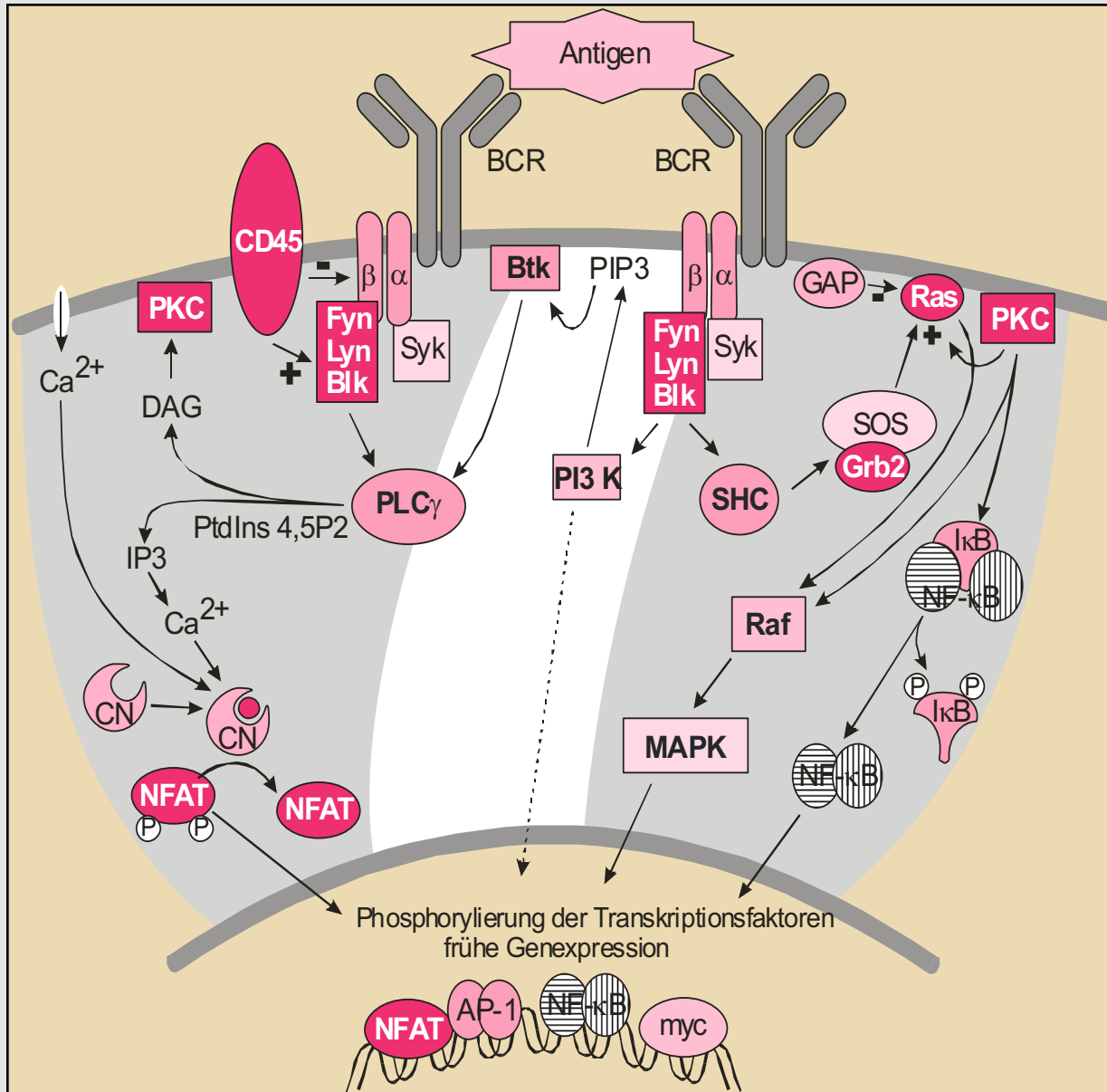
T dependens
antigén



**A B2 sejtek
aktivációjához két jel
szükséges:**

- 1. az antigén receptorból**
- 2. a Th sejtektől**

B sejt receptor jelátvitel



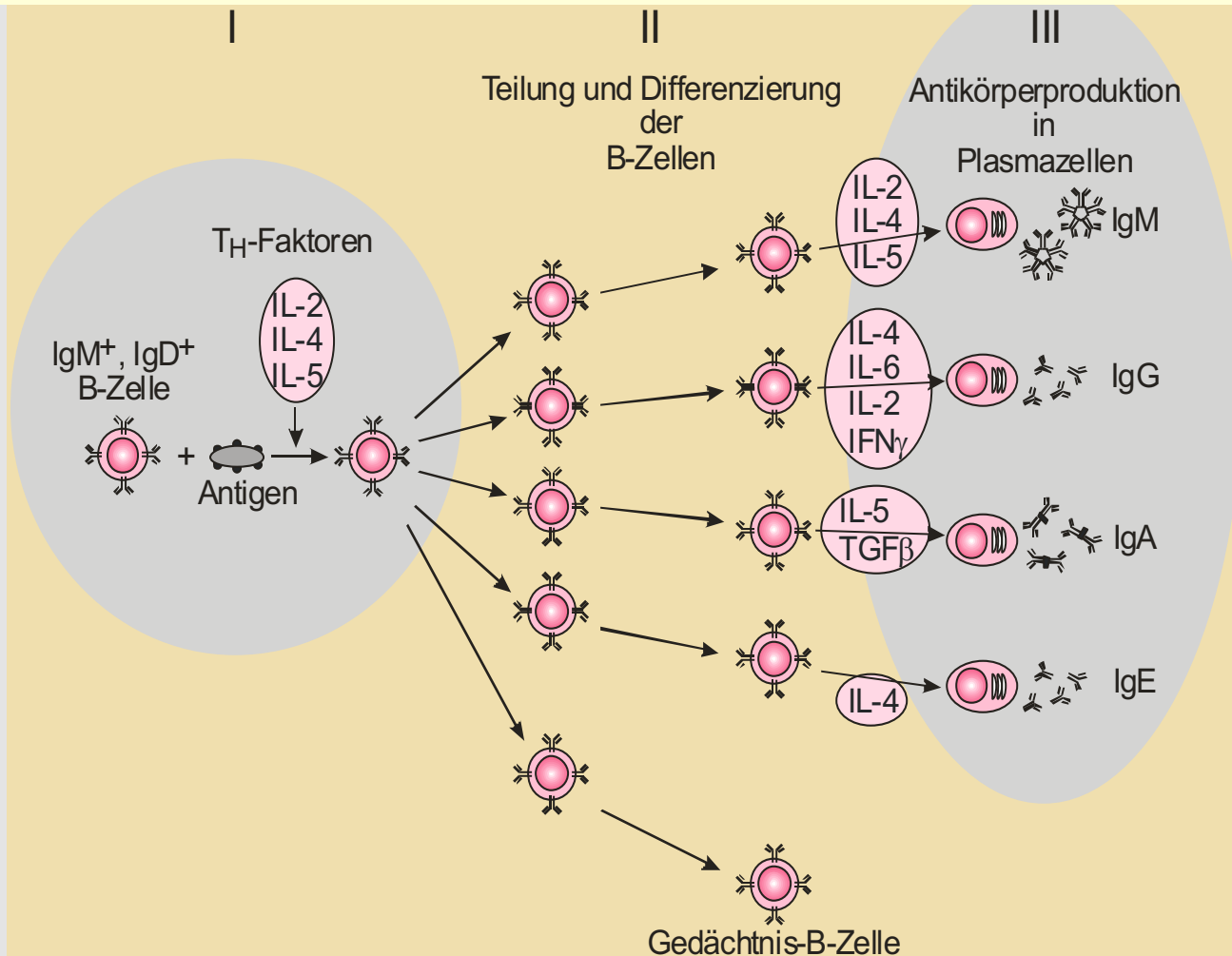
1. PTK aktiváció
2. Ca⁺⁺ jel
3. Transzkripciós faktor aktiváció
4. Gén expresszió

A B sejt aktiváció stádiumai = perifériás B sejt érés

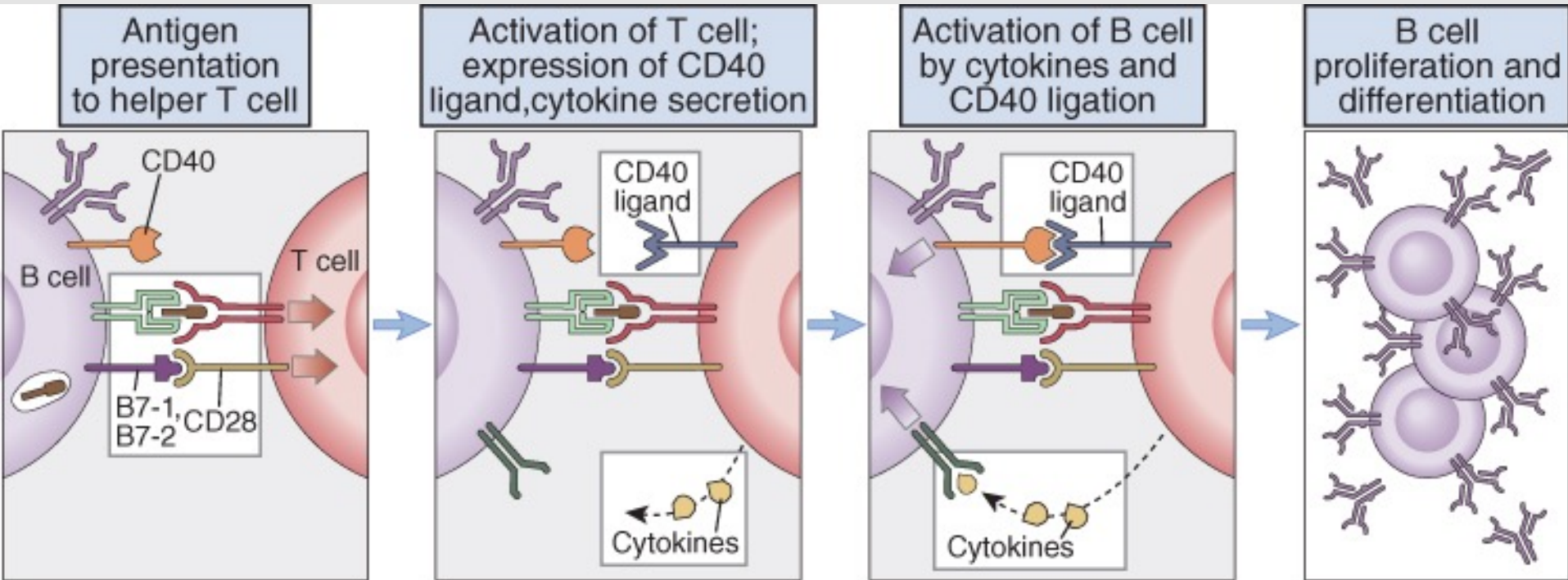
Antigén felismerés

Aktiváció

Effektormechanizmusok



T-helper sejt függő B sejt aktiváció



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

1. Aktiváció:

- 1. jel: BcR
- 2. jel: koreceptorok

2. Kontakt-dependens jelek:

(B*) B7 – CD28 (T)
CD40 – CD40L (T*)

Cytokin receptor expresszió a B sejteken

3. Th- dependens cytokinek által közvetített jelek:

IL-2, IL-4, IL-5

Proliferáció és differenciáció

Az antigén-BcR komplexek internalizációja

B sejtek = APC

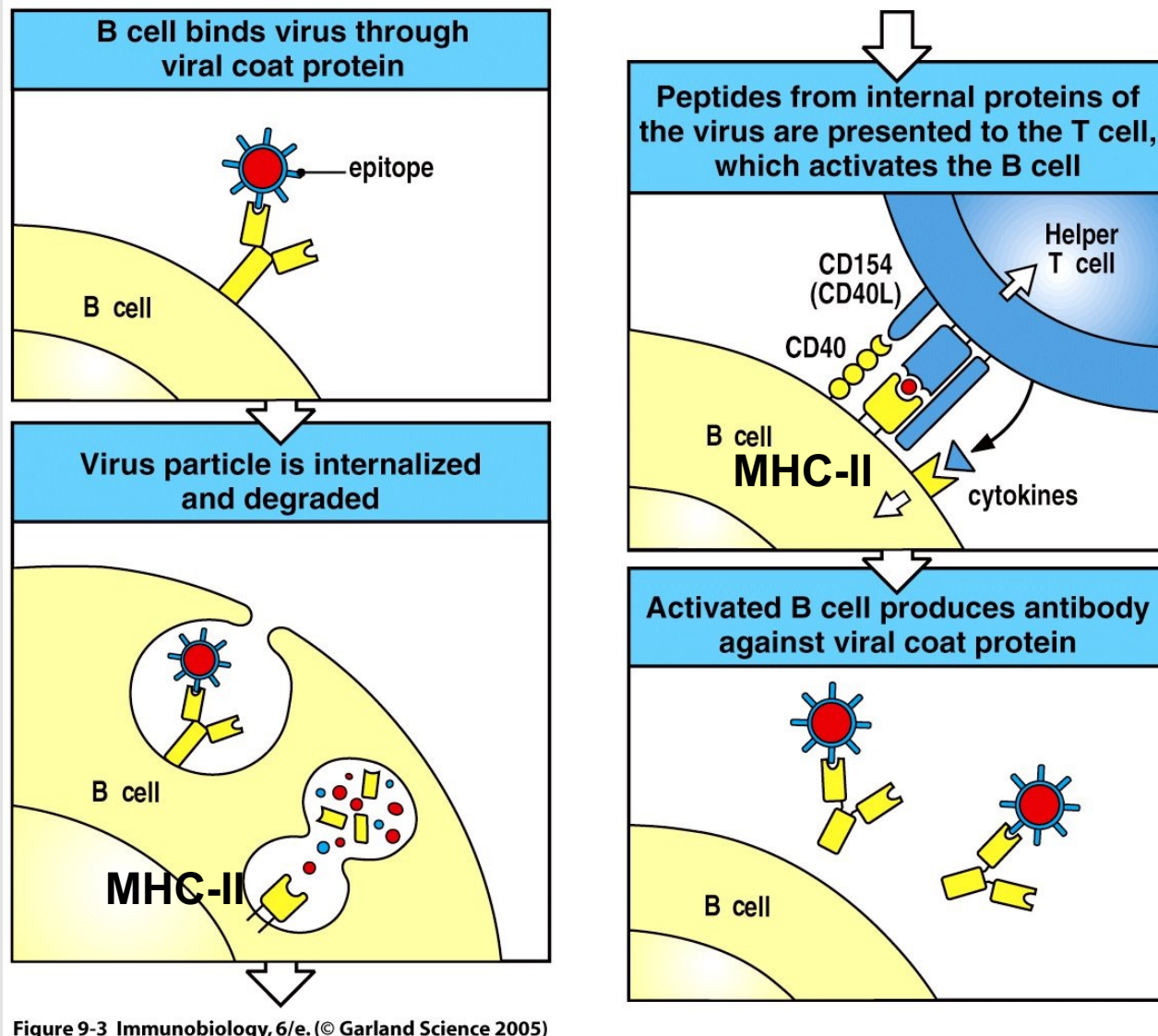
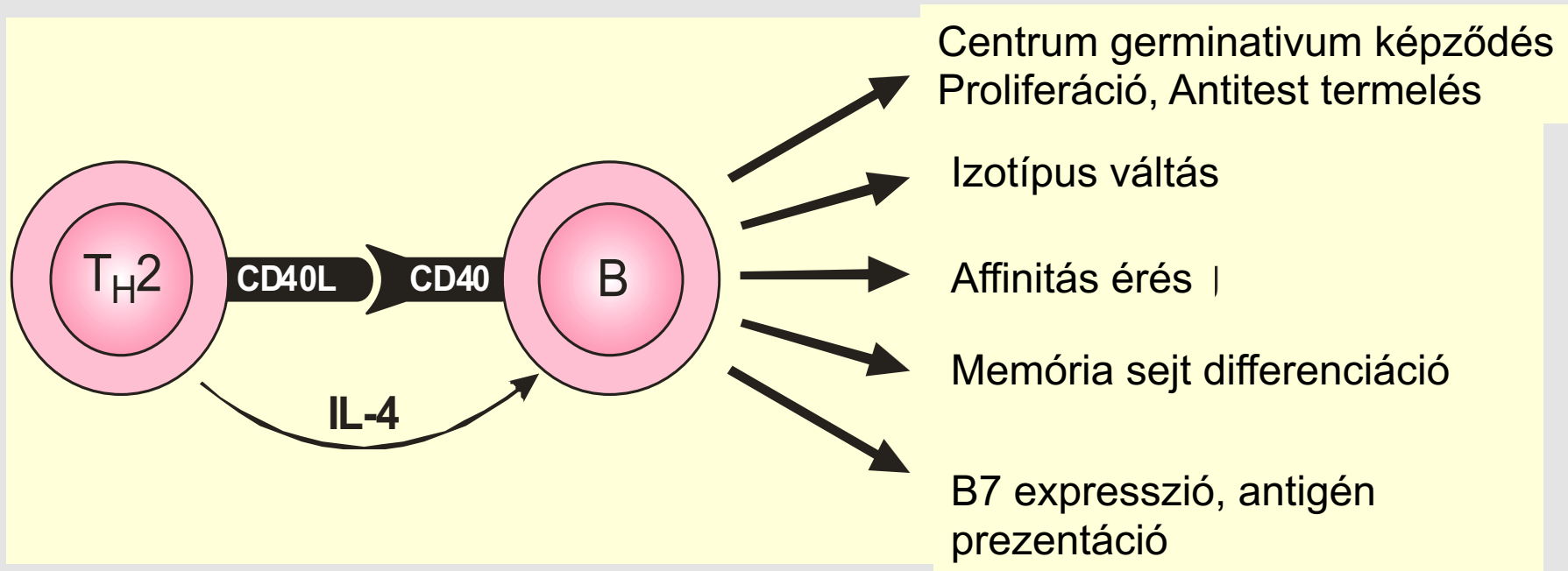


Figure 9-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

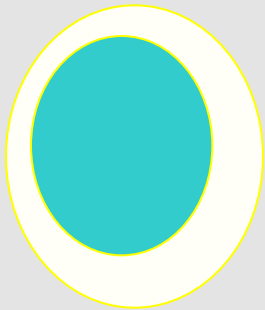
A CD40-CD40L kölcsönhatás funkcionális következményei



A CD40-CD40L kölcsönhatás problémái **Hyper-IgM-Syndromá**hoz vezetnek

Folikuláris vagy extrafollikuláris útvonal: **Bcl-6 / Blimp-1 arány**

T/B-sejt zóna határ



Aktivált B sejt

Folikuláris útvonal:

(Centrum germinativum)

Bcl-6 ↑ : Blimp-1 gátlás

PAX-5: XBP-1 gátlás

Eredmény: Centroblast

Extrafollikuláris útvonal:

(Primer fókusz)

Blimp-1 ↑ : PAX-5 gátlás

Eredmény: Plasmoblast

A humorális immunválasz legfontosabb lépései

- A Th sejtek MHCII-höz kötött peptid fragmenseket ismernek fel a DC-ken és adhéziós molekulákat és citokineket kezdenek termelni
- az aktivál Th sejtek B sejteket aktiválnak, amik ugyanarra az Ag-re specifikusak → **primer fókuszt képződés**
- az aktivált B sejtek follikulusba vándorolnak és **csíráközpontokat** hoznak létre
- B sejtek proliferációja (centroblastok)
- Differenciáció – szomatikus Hypermutáció → a nagy affinitású BcR-el rendelkező B sejtek szelekciója (centrocyták) = **Affinitás érés**
- a Th - citokinek **Izotípus váltáshoz** vezetnek a B sejtekben
- a csíráközpontban túlélő sejtek **plazmasejtté** vagy **memória B sejt**té differenciálódnak

Primerfókusz képződés= Extrafollikuláris reakció

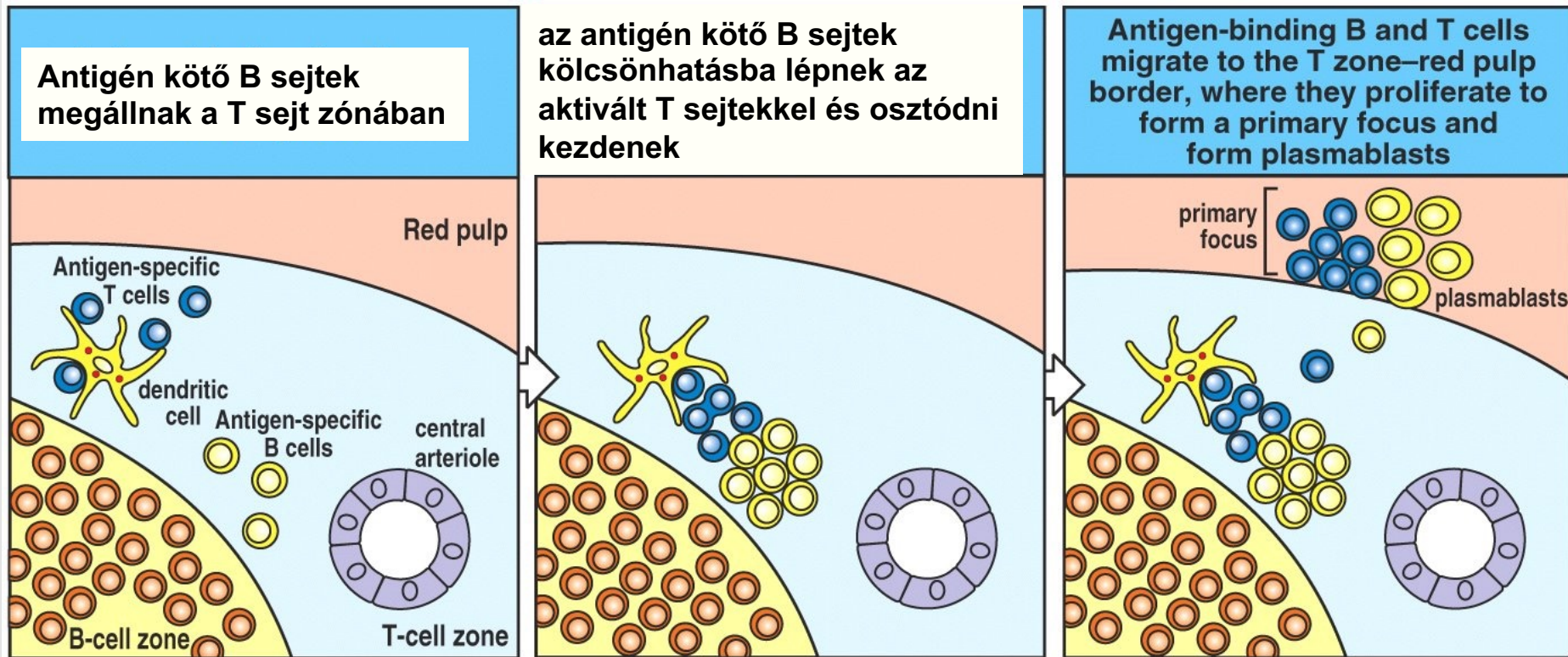


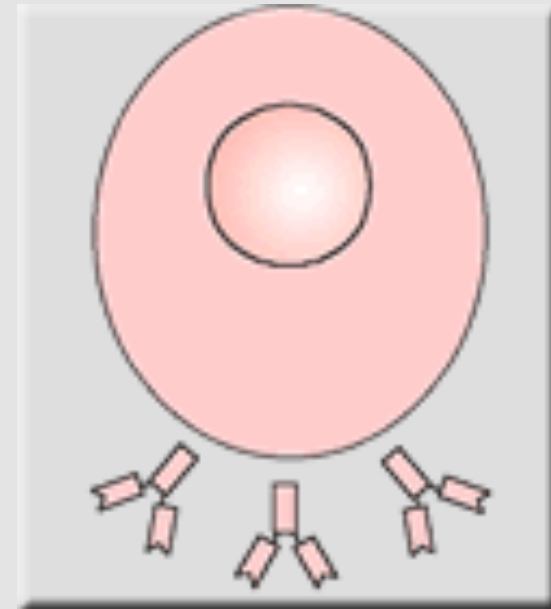
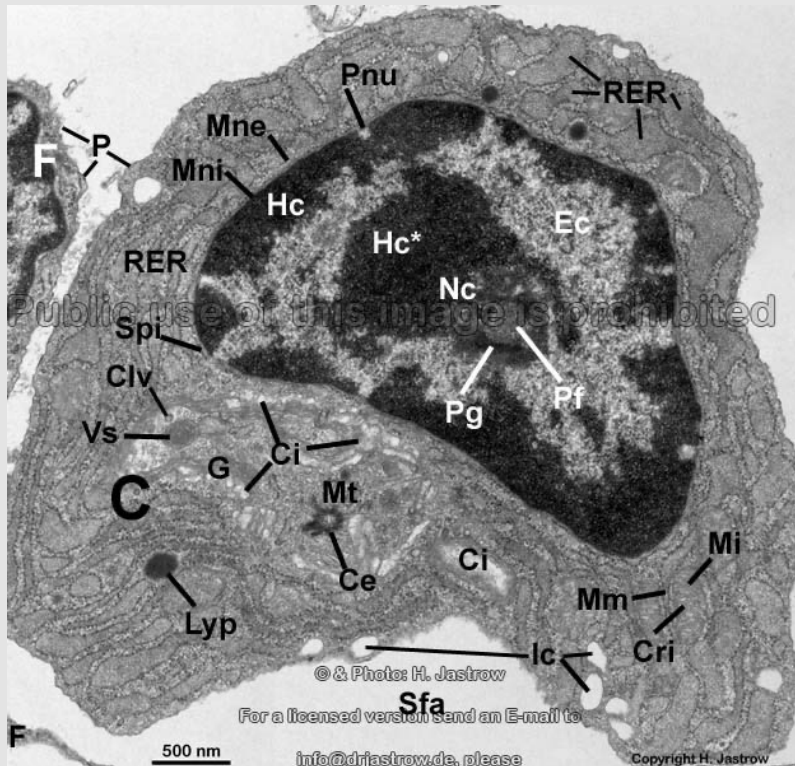
Figure 9-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Lép – marginális zóna összekötő csatornák =
T sejt zóna/vörös pulpa határ

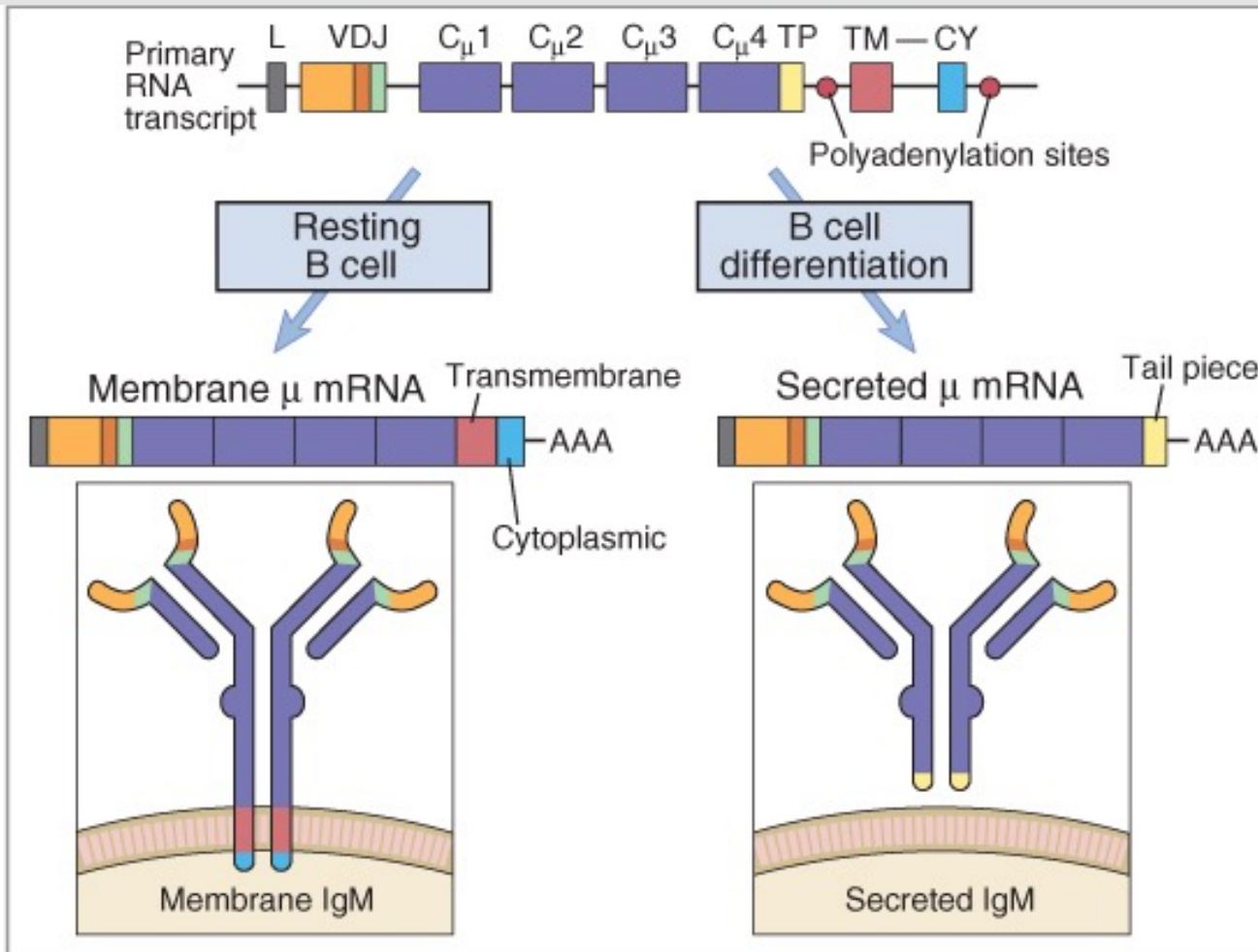
Nyirokcsomók – a parafollikuláris zónában

→ **rövid élettartamú IgM termelő plamasejtek**
→ **a kiváltó antigénnel szembeni első védelem**

A plazmasejt a B sejtek végső differenciáltságú formája



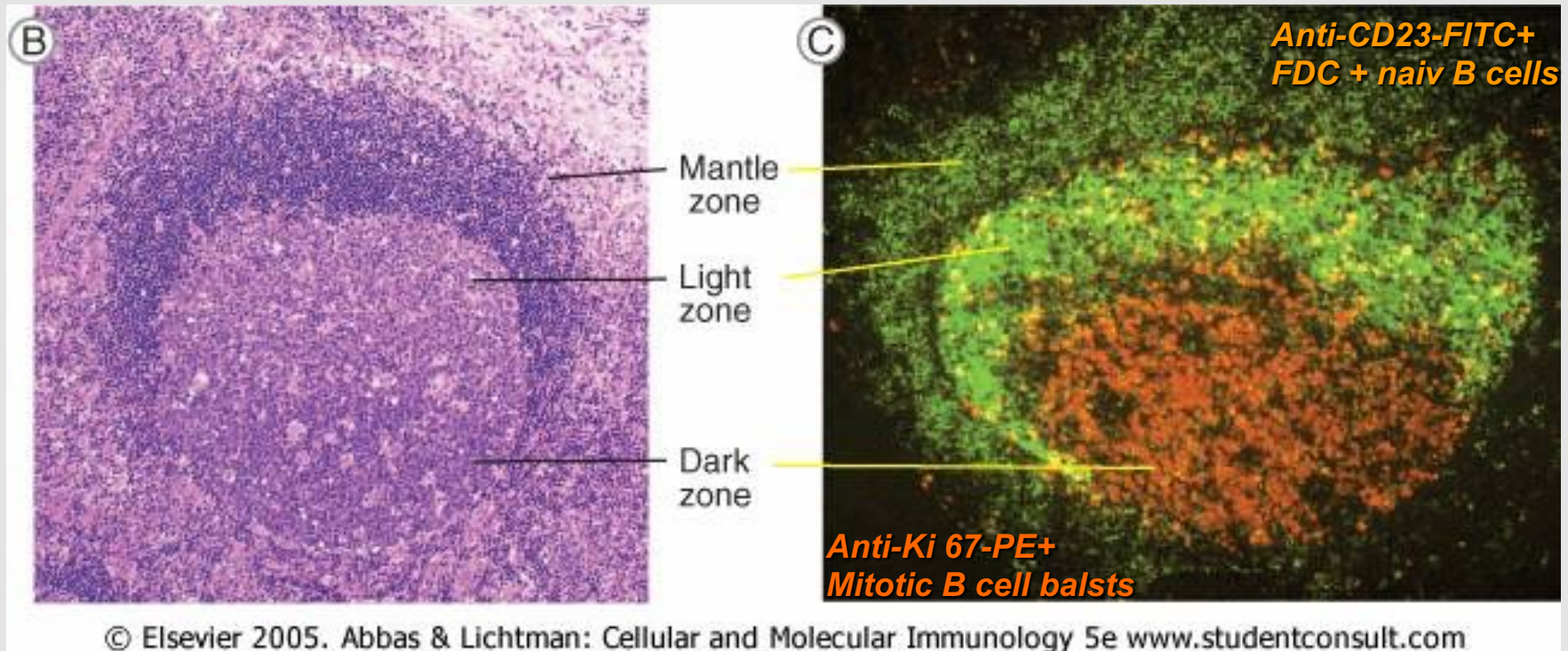
A plazmasejtek szolubilis Ig-okat szekretálnak



Centrum germinativum reakció

- Főleg osztódó B sejtek (centroblastok, centrocyták), ~10 % T sejt, follikuláris dendritikus sejt (FDC)
- **Proliferáció**
- **Affinitás érés – szomatikus hipermutáció – V-gének**
- **Izotípus váltás – nehéz lánc C-gének**

Szekunder folliculus centrum germinativummal



sötét zóna: centroblast → intenzív osztódás – **szomatikus hipermutáció**

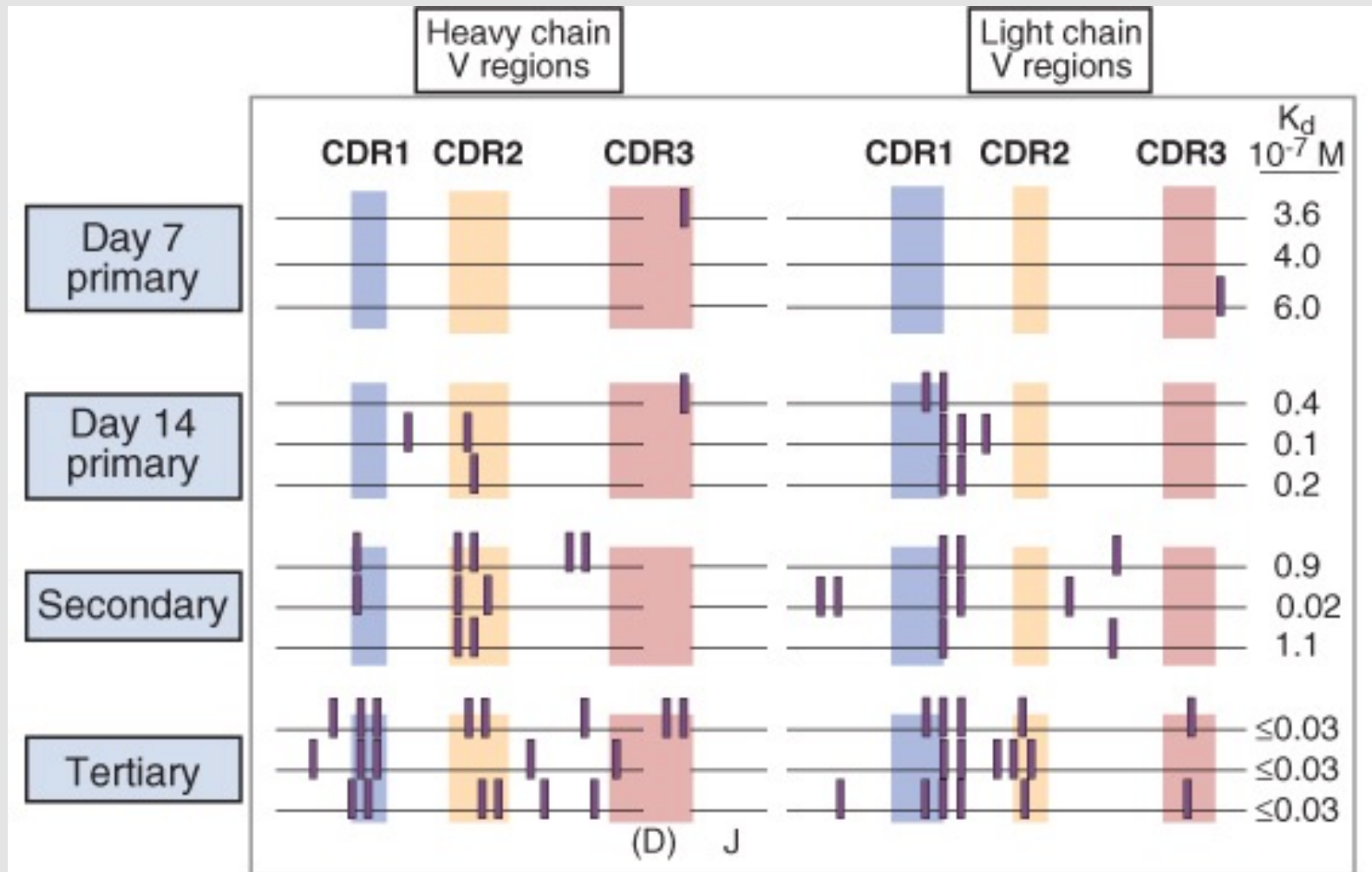
világos zóna: centrocyták → csökkent osztódás – **affinitás érés**

Centrum germinativum 1.

sötét zóna: centroblastok

- Intenzív osztódás (6-8 óránként)
- sejtfelszíni Ig ↓
- szomatikus hipermutáció – génpontmutációk a V Régióban - 1/1000 bázis / osztódás
 - néhány aminosav megváltozása a hipervariábilis régióban
 - megváltozott BcR affinitás

Pontmutációk az Ig-gén V Régiójában = szomatikus hipermutáció



Centrum germinativum 2.:

Affinitás érés

világos zóna: centrocyta

- osztódás
- sejtfelszíni Ig ↑
- FDC, Th
- **Affinitás érés**: a centrocyták szelekciója a BcR affinitásuk alapján (Ag az FDC-n)
 - magas affinitás – túlélés
 - alacsony affinitás – apoptózis

Eredmény:

A BcR affinitás átlagosan megnövekszik a túlélő centrocytákon.

Folikuláris dendritikus sejtek 1.

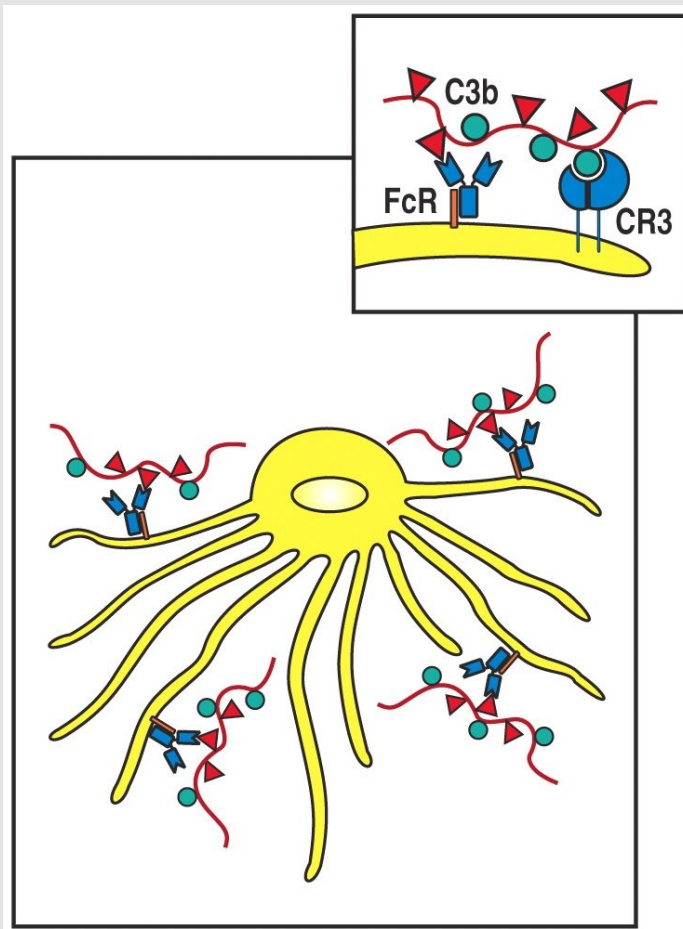
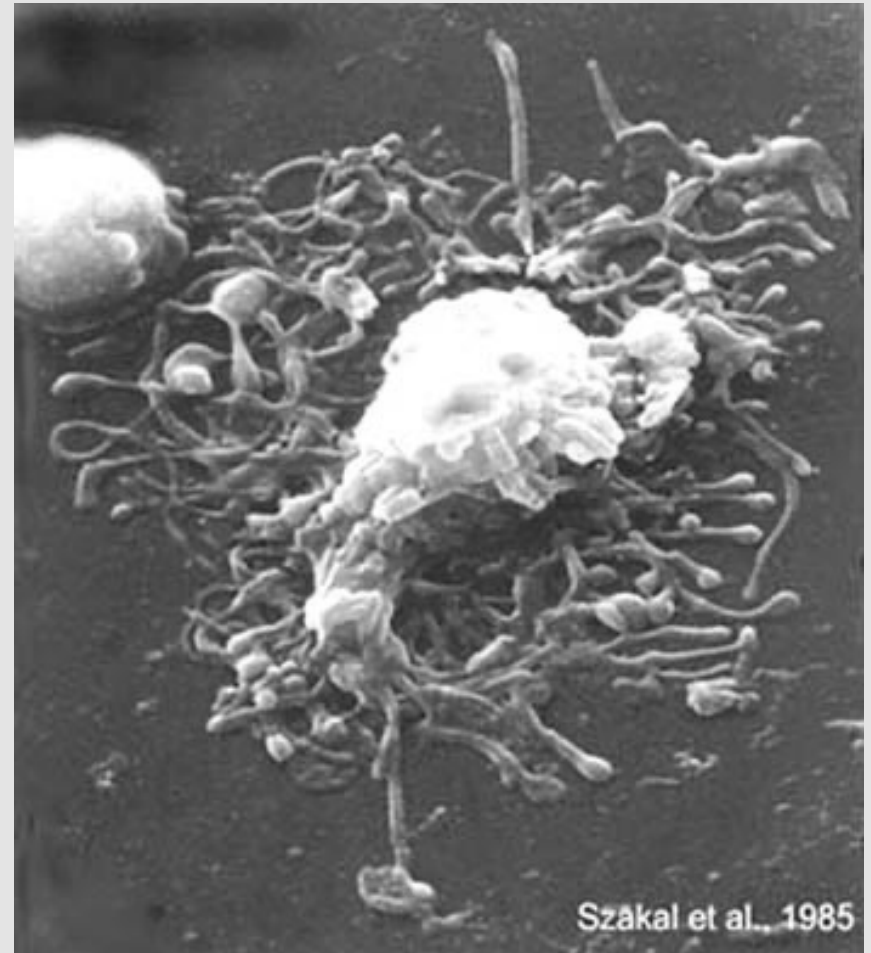


Figure 9-14 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Szákal et al., 1985

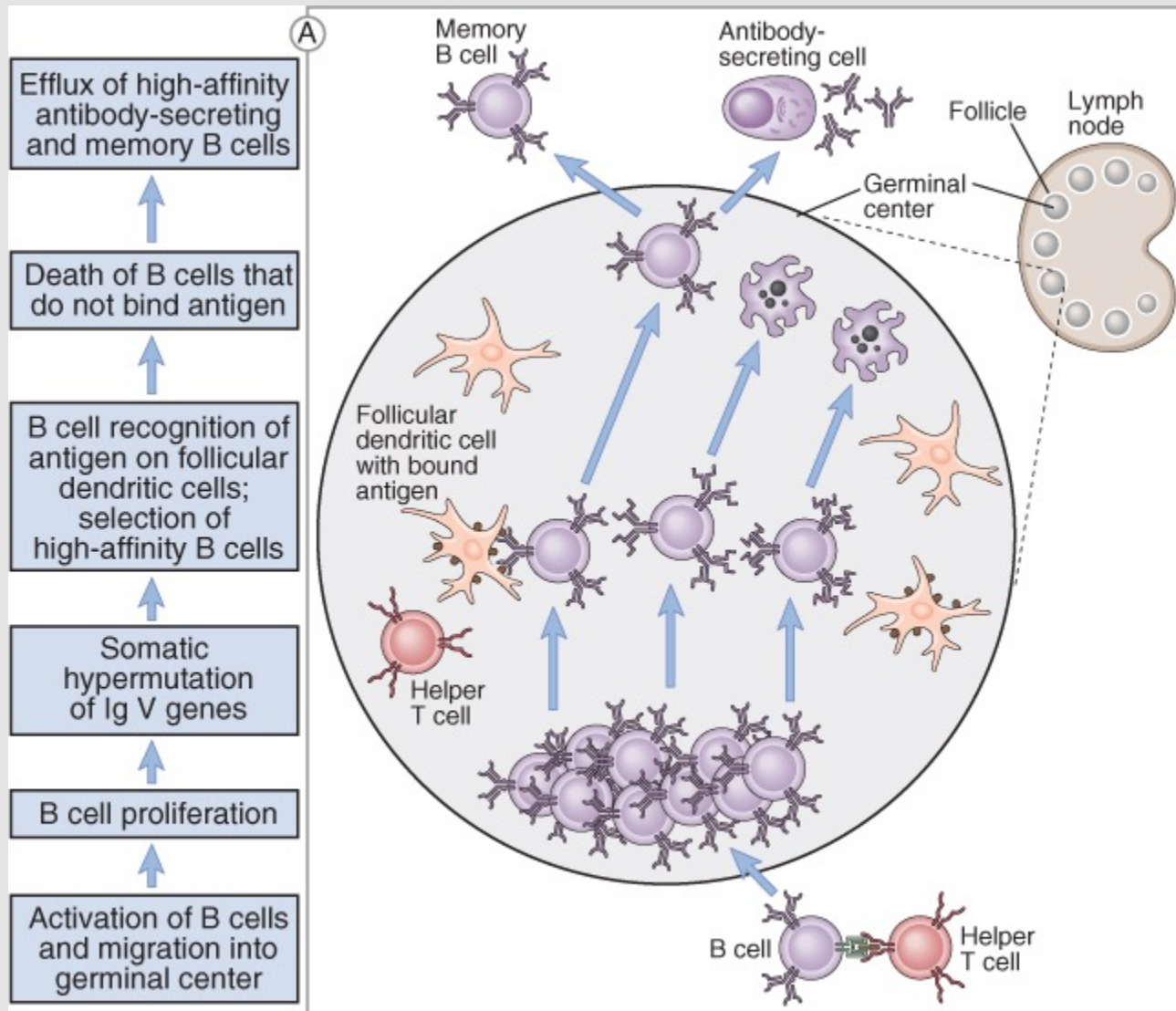
Folikuláris dendritikus sejtek 2.

- nem pontosan ismert eredet (*hemopoetikus vagy mesenchimális*)
- nem fagocitálnak, nem adherensek
- fenotípus markerek: CD21/35, Fc γ R, indukálható VCAM-1
- CXCL13-termelés \rightarrow B sejtek vonzása

Funkció:

- az antigének hosszú távú tárolása immunkomplexek formájában (*Antitest/Komplement*) – IKKOSZÓMA - centrociták
- a B sejtek szelekciójának sejtes közvetítője a centrum germinativum reakció során
- immunológiai memória kialakítása/fenntartása

A B sejtek szelekciója a centrum germinativumban



Izotípus váltás

= a C-gének megváltoznak az Ig nehéz láncban

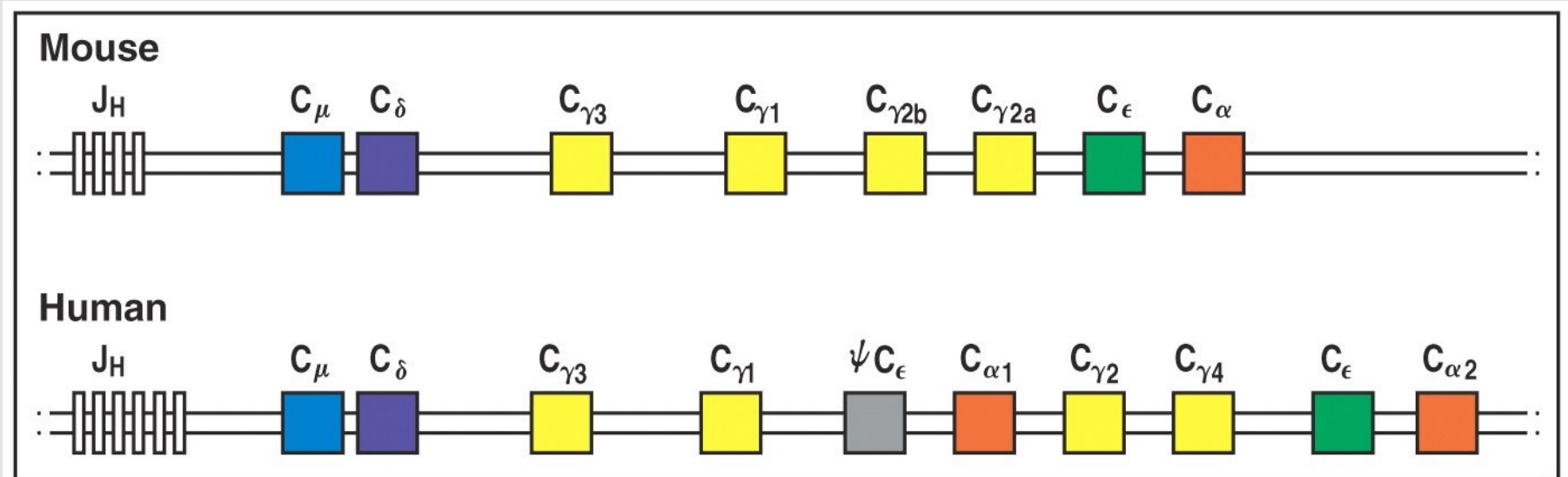
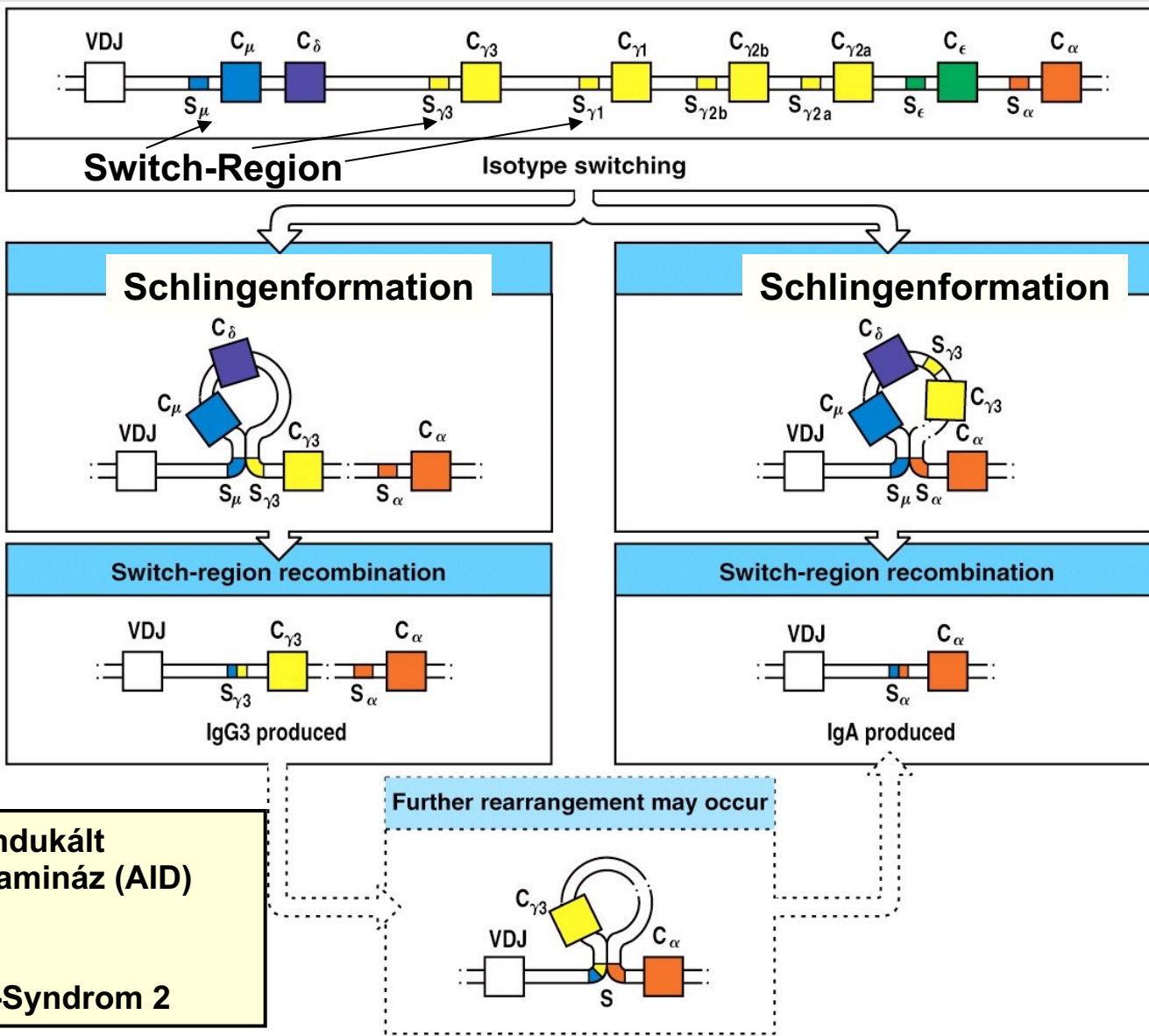


Figure 4-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Izotípus váltás



aktiváció indukált
Cytidin-Deamináz (AID)

Hyper-IgM-Syndrom 2

Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Az izotípus váltás szabályozása

Role of cytokines in regulating Ig isotype expression

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

3 jel:
 - Antigen
 - Citokinek
 - CD40

Összefoglalás

	T-dependens	T-independens
Affinitás érés	+	-
Isotípus váltás	+	korlátozott
Memória	+	-

PRIMER B SEJT ÉRÉS

Antigén-független

I. Csontvelő

Hemopoetikus őssejt



Lymphoid progenitorok



Érett, naív B sejt

II. Lép

Tranzícionális B sejt

Marginális Zóna B sejt (IgM++/IgD+/-, CD21+/-, CD23+/-)

Folikuláris prekurzor B sejt

SEKUNDER B SEJT ÉRÉS

Antigén-függő

III. Nyirokcsomók

Folikuláris B sejtek (B2)
(IgM++/IgD++, CD21++, CD23++)

Antigén



Extrafollikuláris reakció

rövid élettartamú plazmasejtek

IgM termelés

Centrum-germinativum-reakció

1. centroblast
2. centrocyta

Affinitás érés
(szomatikus hipermutáció)

Izotípus váltás
(RAG 1 / 2)

hosszú élettartamú plazmasejtek
(néhány hónap)
IgG/A/E-Produktion

Memória B sejtek
(néhány év)

Recirkuláció:
nyirokcsomók –
vér - lép

Köszönjük a figyelmet!

