

# **Az immunológia alapjai**

## *4. előadás*

A veleszületett immunválasz, gyulladás

**Berki Tímea**

# A veleszületett és szerzett immunitás kinetikája

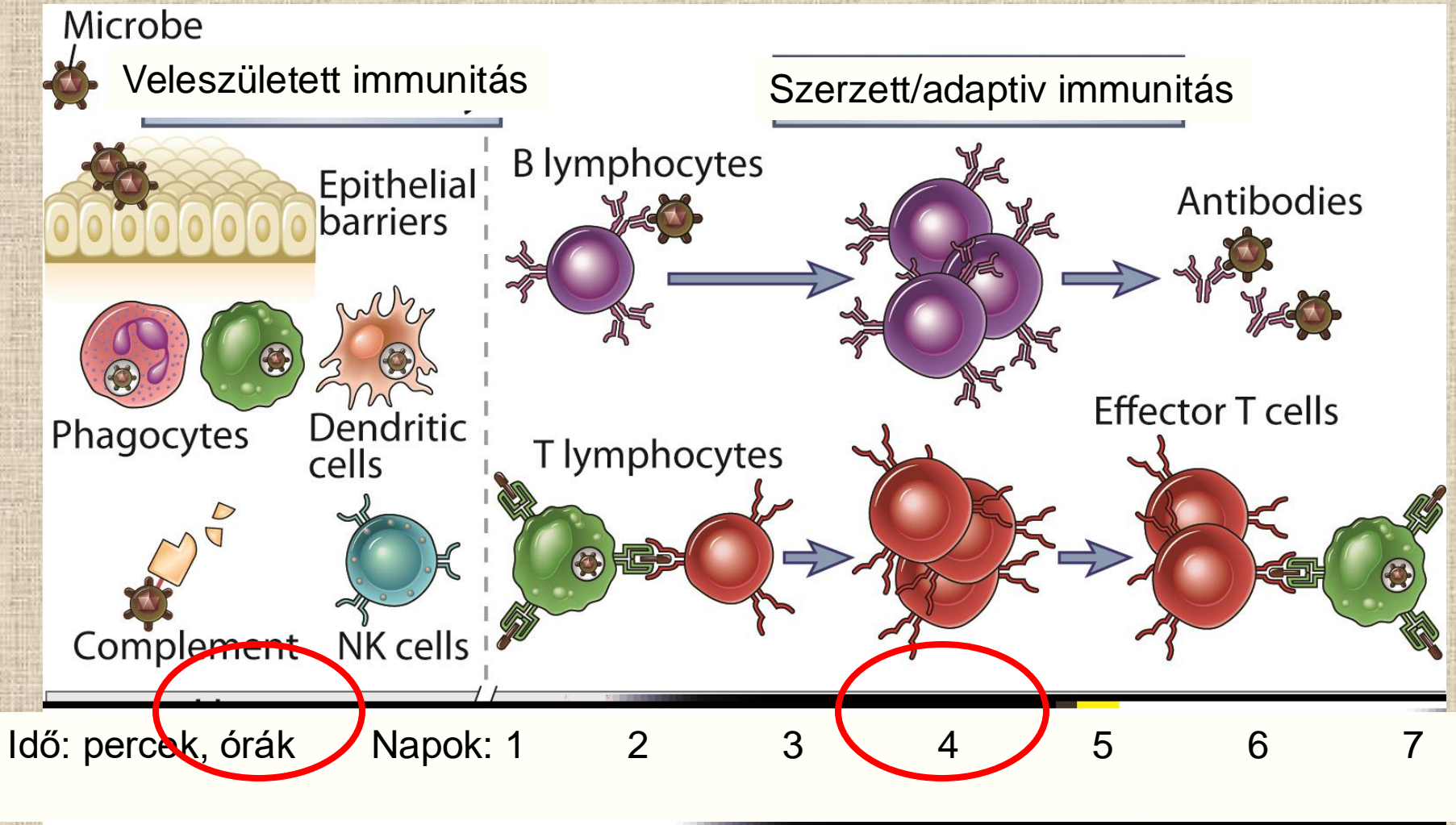
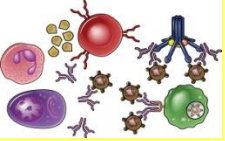


Fig. 1-1



# Az antigén bejutás és az immunválasz helye

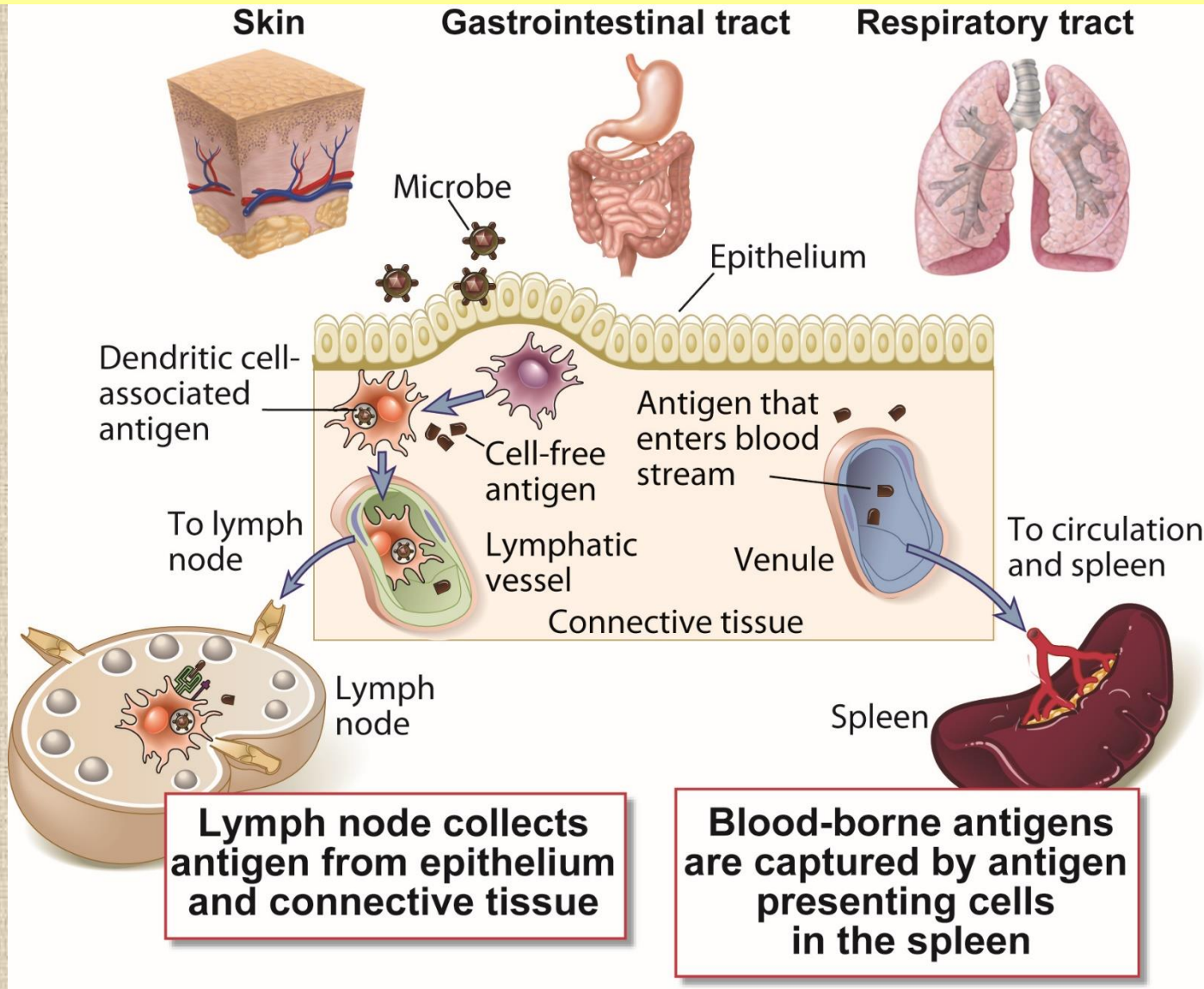


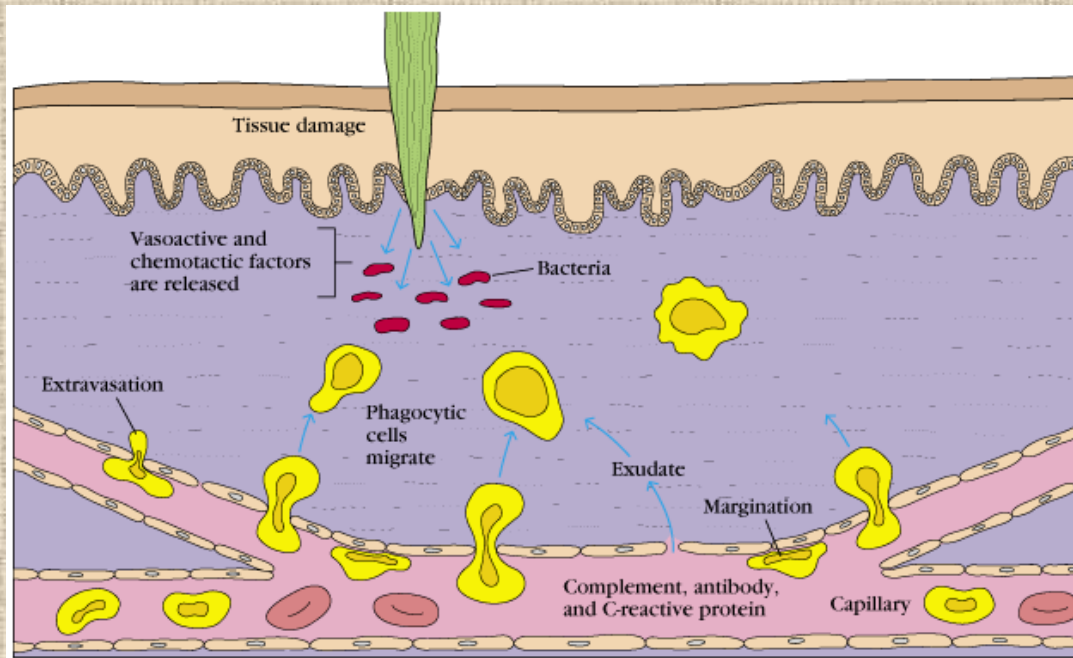
Fig. 6-3



- **Lokális (helyi), akut gyulladás kialakulása**

# 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), calor (meleg), dolor (fájdalmas), tumor (duzzadt) + functio laesa (csökkent funkció)

Kialakulásának

- 3 fő szakasza:
- Értágulat (vazodilatáció) – percek
  - A kapilláris permeabilitás nő, folyadék kiáramlás, ödéma
  - A fagocita sejtek kiáramlása: - órák

# A gyulladás molekuláris mediátorai

## Plazma enzim mediátorok:

Kinin-kallikrein rendszer

Fibrinolitikus rendszer

**Komplement rendszer**

Véralvadási kaszkád

## Lipid mediátorok:

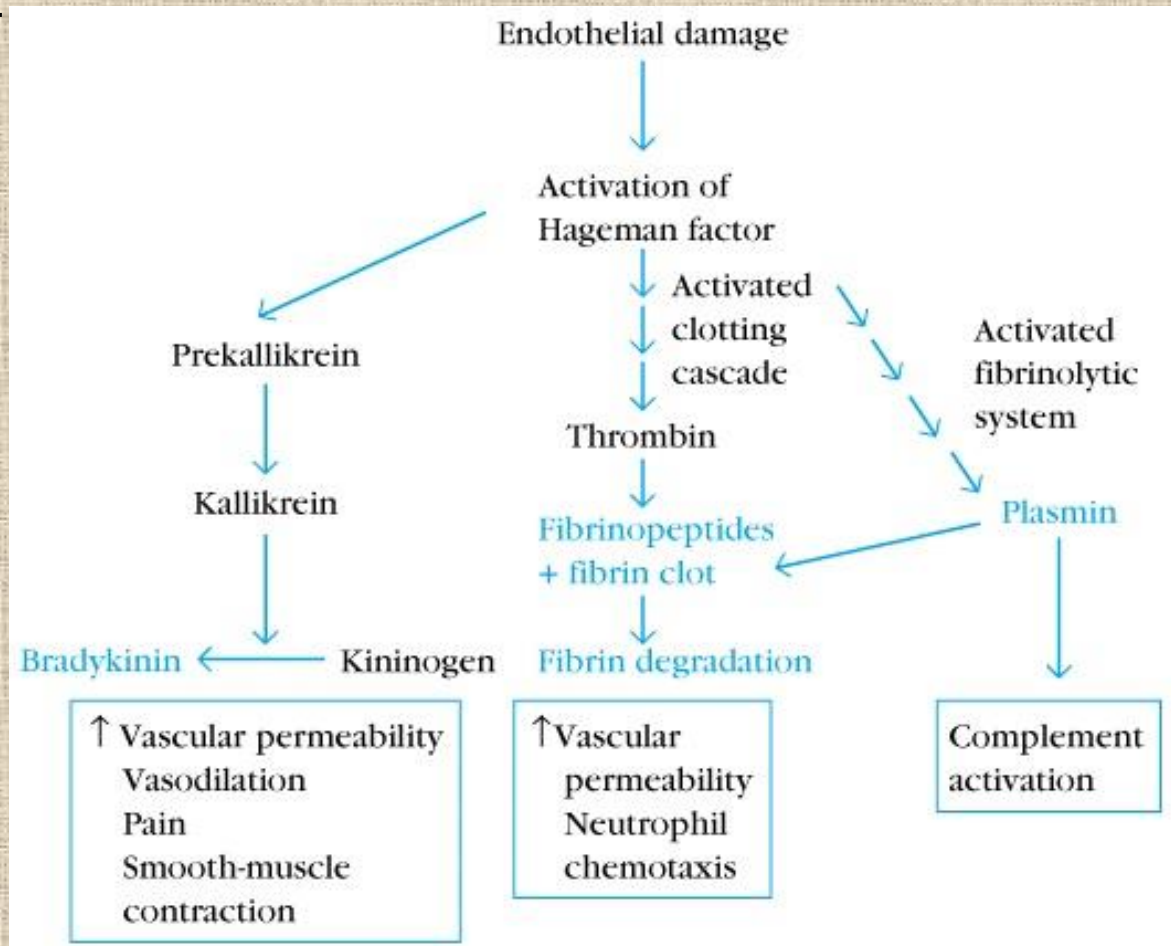
leukotriének,  
prostaglandinok (PGE)

## Kemoattraktánsok:

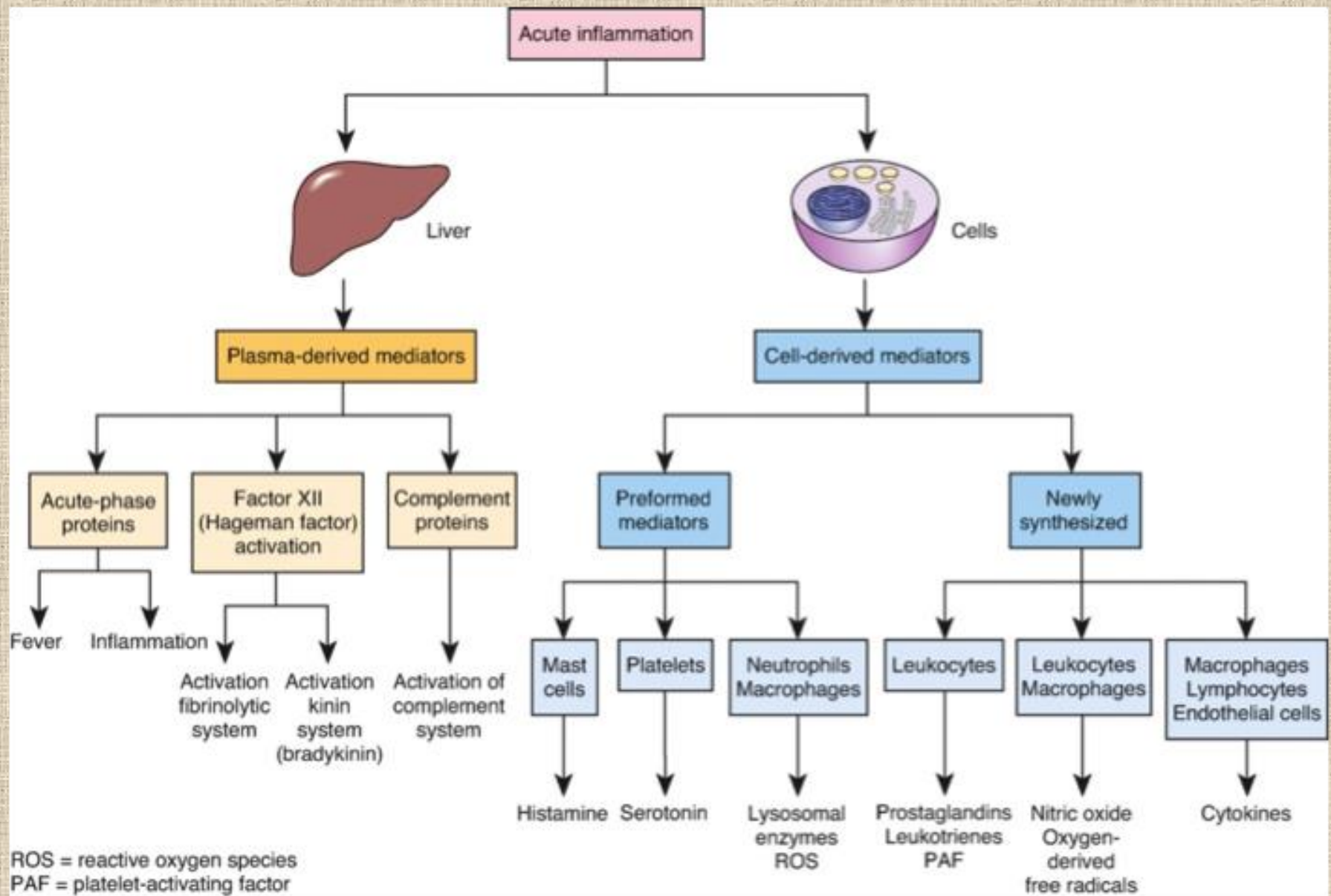
- kemokinek (IL-8)
- komplement alegységek
- PAF (platelet activating factor)

## Gyulladásos citokinek:

IL-1, IL-6, TNFalpha

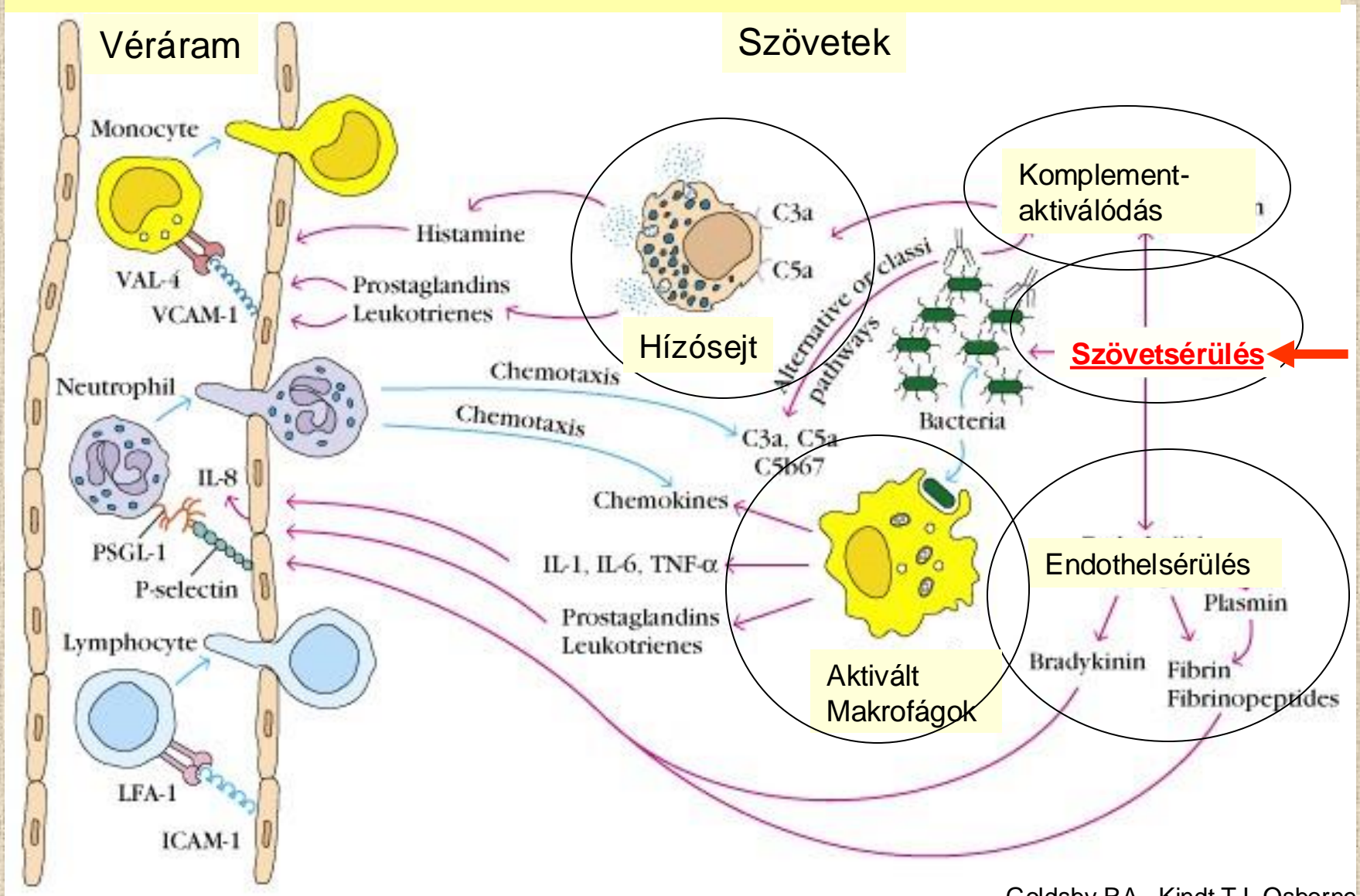


# A gyulladás molekuláris mediátorai





# Az akut gyulladás kialakulása



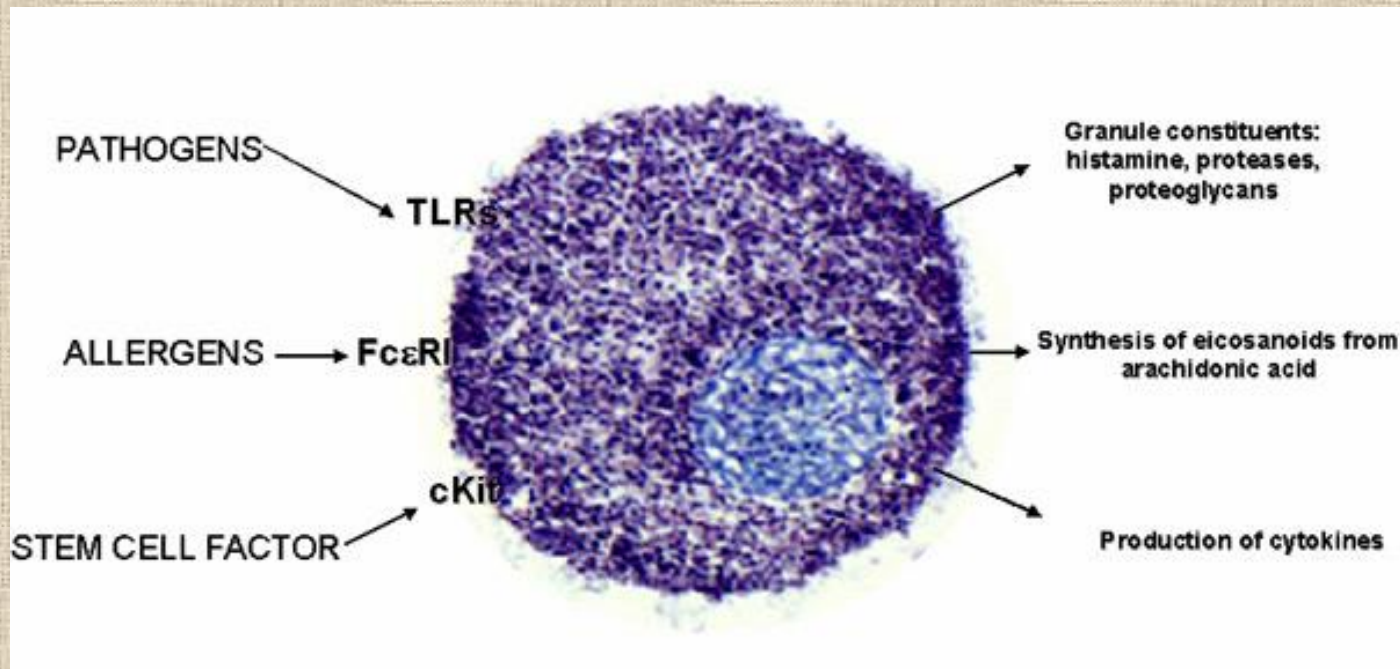


# Hízósejtek aktivációja

**TLR4** – LPS → IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-13, without mast cell degranulation

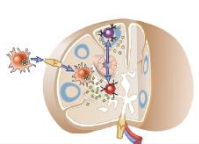
**TLR2** – peptidoglycan → mast cell degranulation and production of IL-4 and IL-5, IL-6, IL-13

**TLR3,7,9** – Poly (I:C), CpG oligonucleotid → release of pro-inflammatory cytokines and chemokines



they express several hundred thousand high affinity receptors for IgE (Fc $\epsilon$ R1) and thus respond to IgE-directed antigens

express the pathogen-recognizing Toll-like receptors (TLRs) which probably account for the ability of mast cells to mount an effective innate immune response



# Makrofág és dendritikus sejt érése

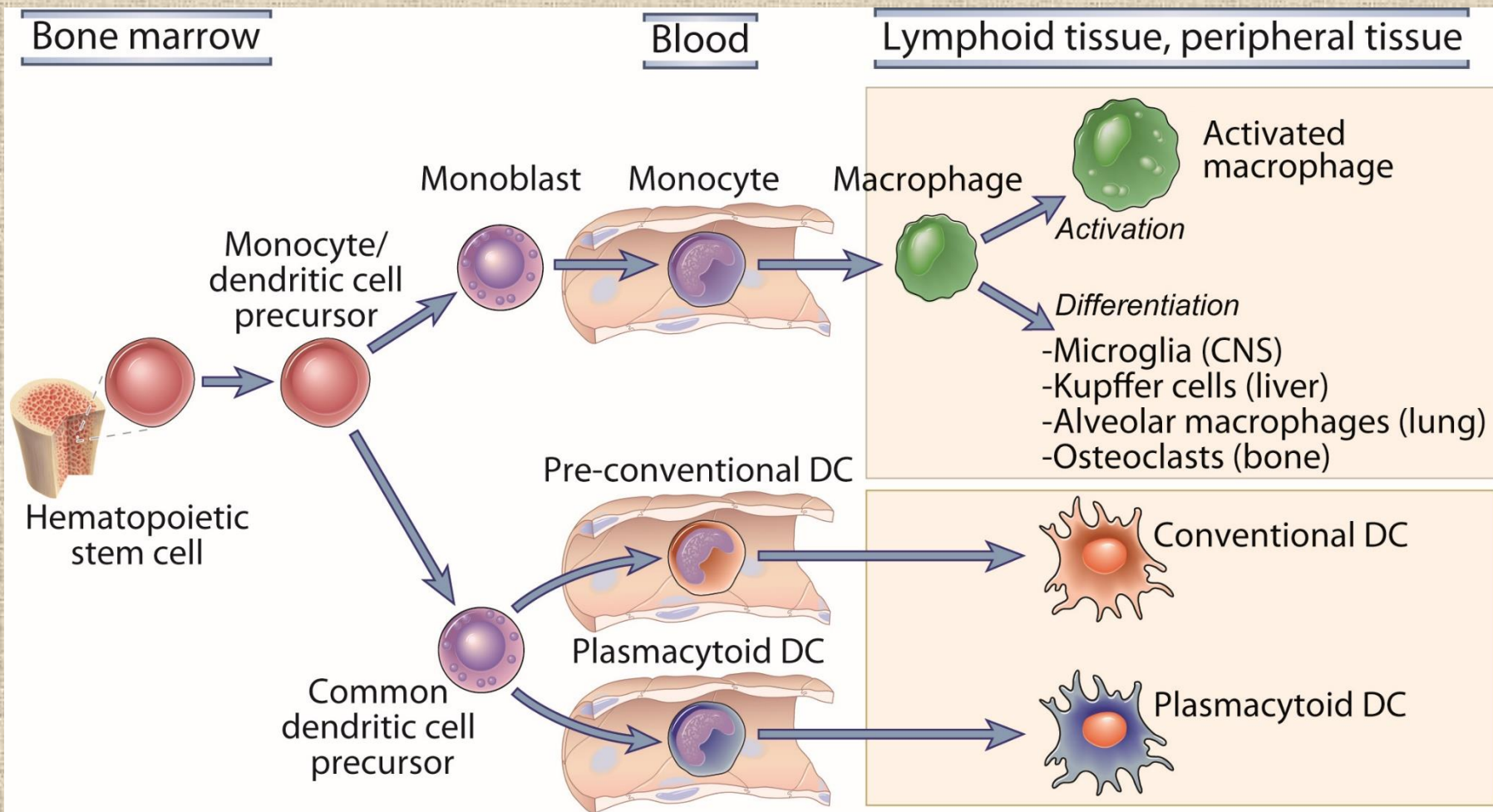
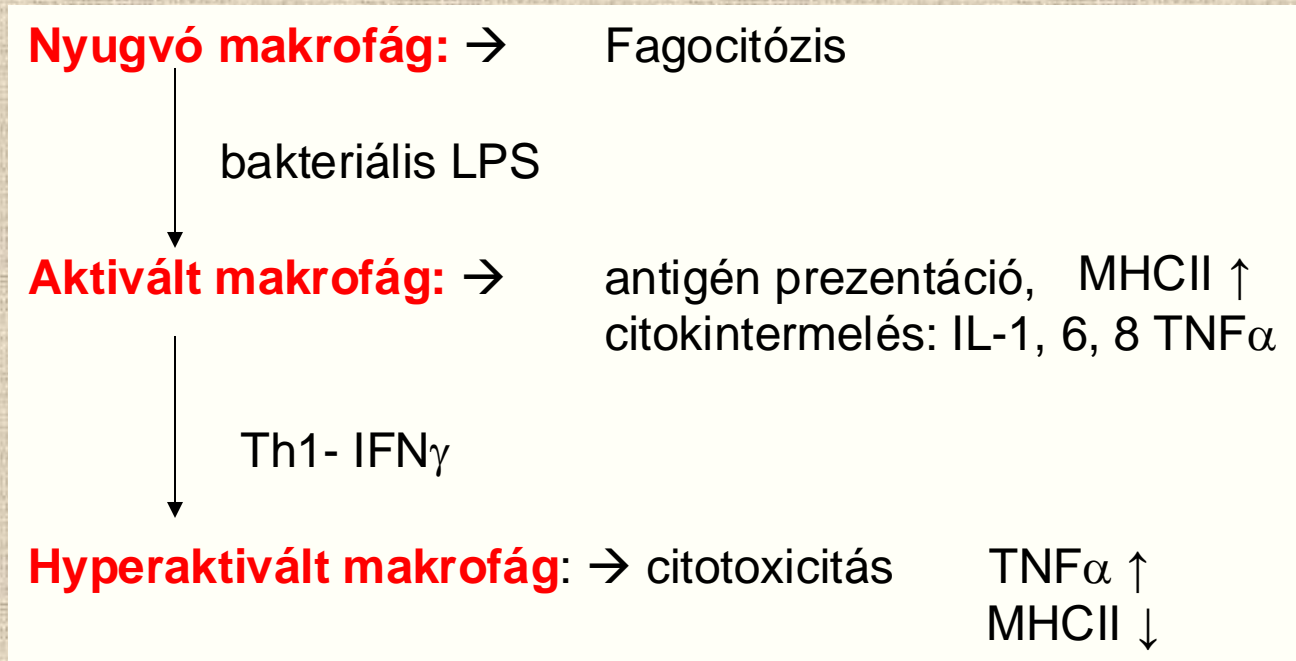


Fig. 2-2

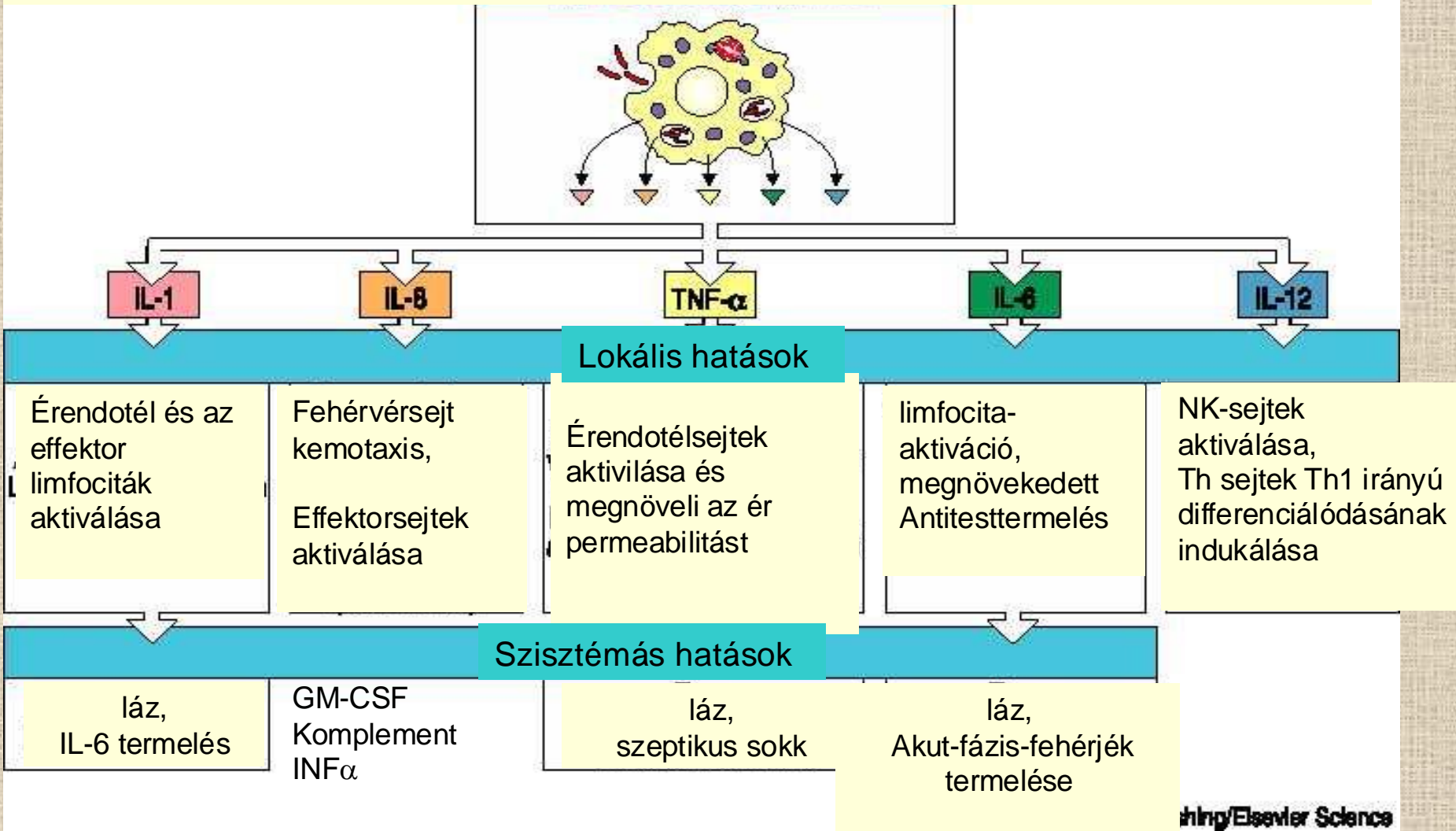
# Makrofág aktiváció és funkció



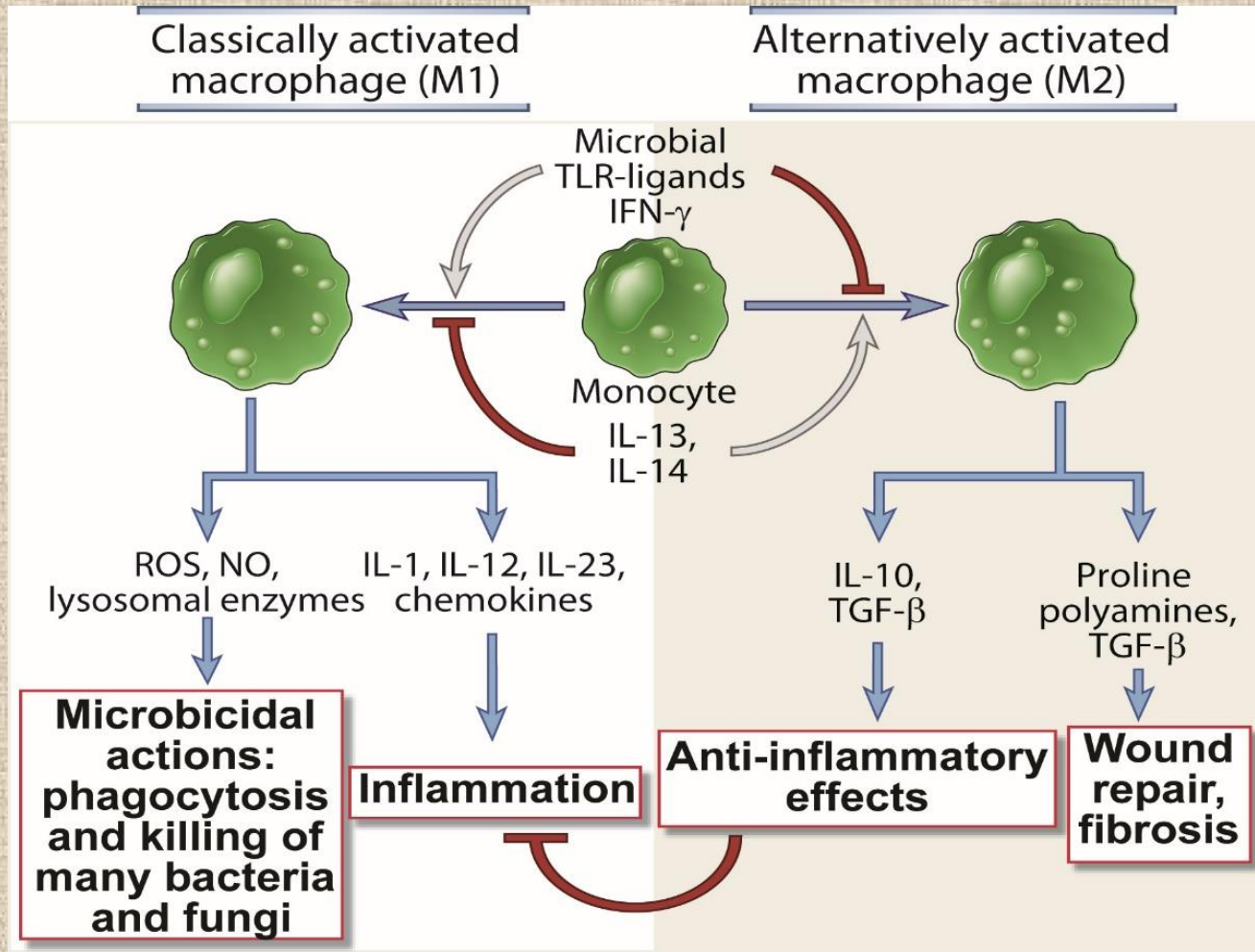


# A makrofágok szerepe az akut gyulladásban:

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



# Makrofág polarizáció a gyulladásban



Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

## A citokinek általános jellemzői:

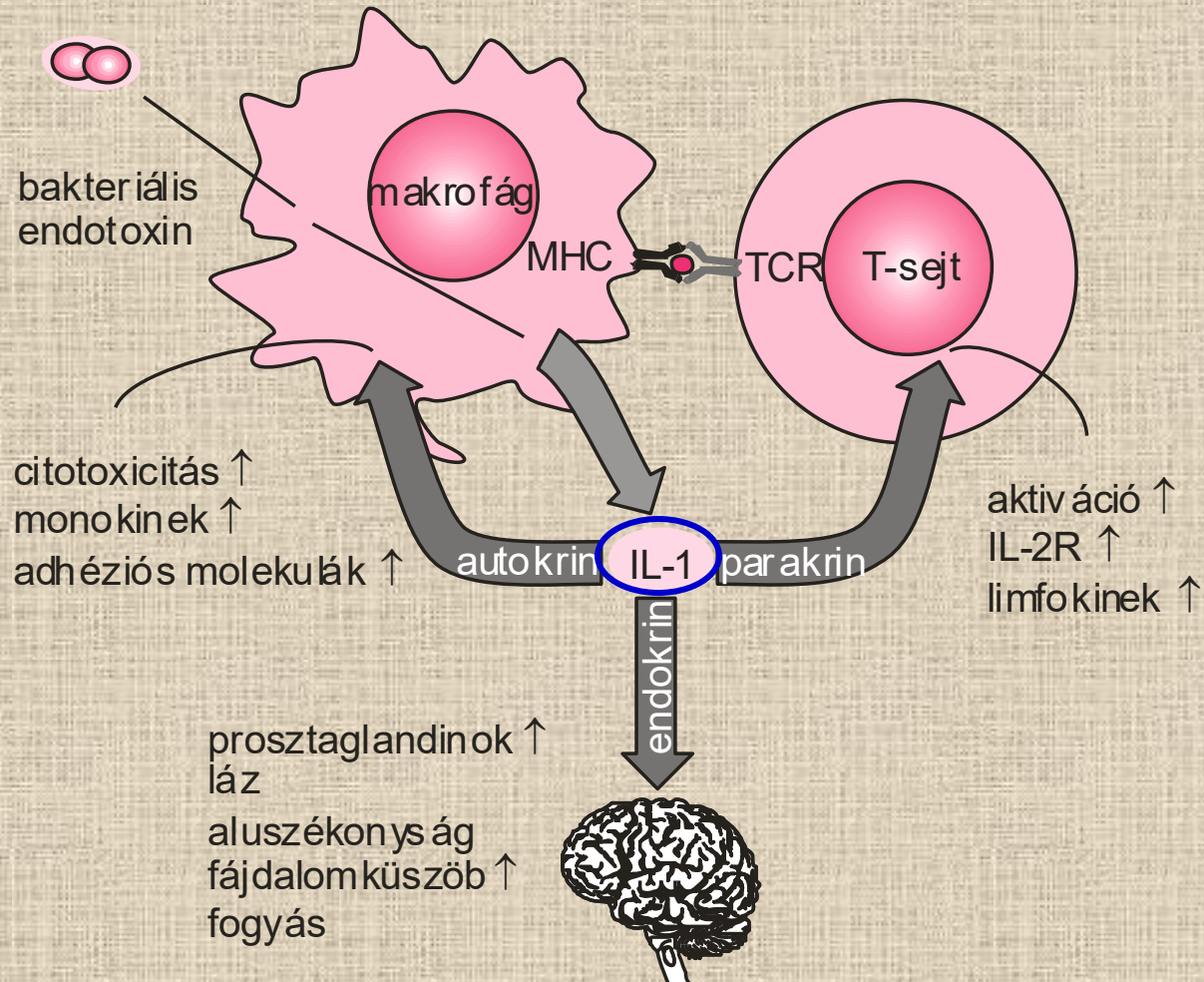
- Kis molekulasúly (10-40 kDa)
- Glikoproteinek
- Izolált sejtek termelik aktiváció hatására
- Sejtek közötti kapcsolatokat közvetítik:
  - információ továbbítás
  - immunválasz szabályozása
- Hatásmód:
  - átmeneti génaktiváció termékei
  - receptorokon keresztül
  - nagy affinitás
  - pikomoláris cc.-ban



# A citokinek funkcionális csoportosítása

<p>I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők</p>	<p>IFN<math>\alpha</math>, IFN<math>\beta</math> TNF<math>\alpha</math>, IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-17</p> <p>Kemokinek: CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)</p>
<p>II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók</p>	<p>Th1: IL-2,, INF<math>\gamma</math>, TNF<math>\beta</math>, IL-12 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, Treg: IL-10, TGF<math>\beta</math>, IL-35</p>
<p>III. Az immunsejtek érésére hatók</p>	<p>SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7</p>

# Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



# Leukocita toborzás a szövetekbe

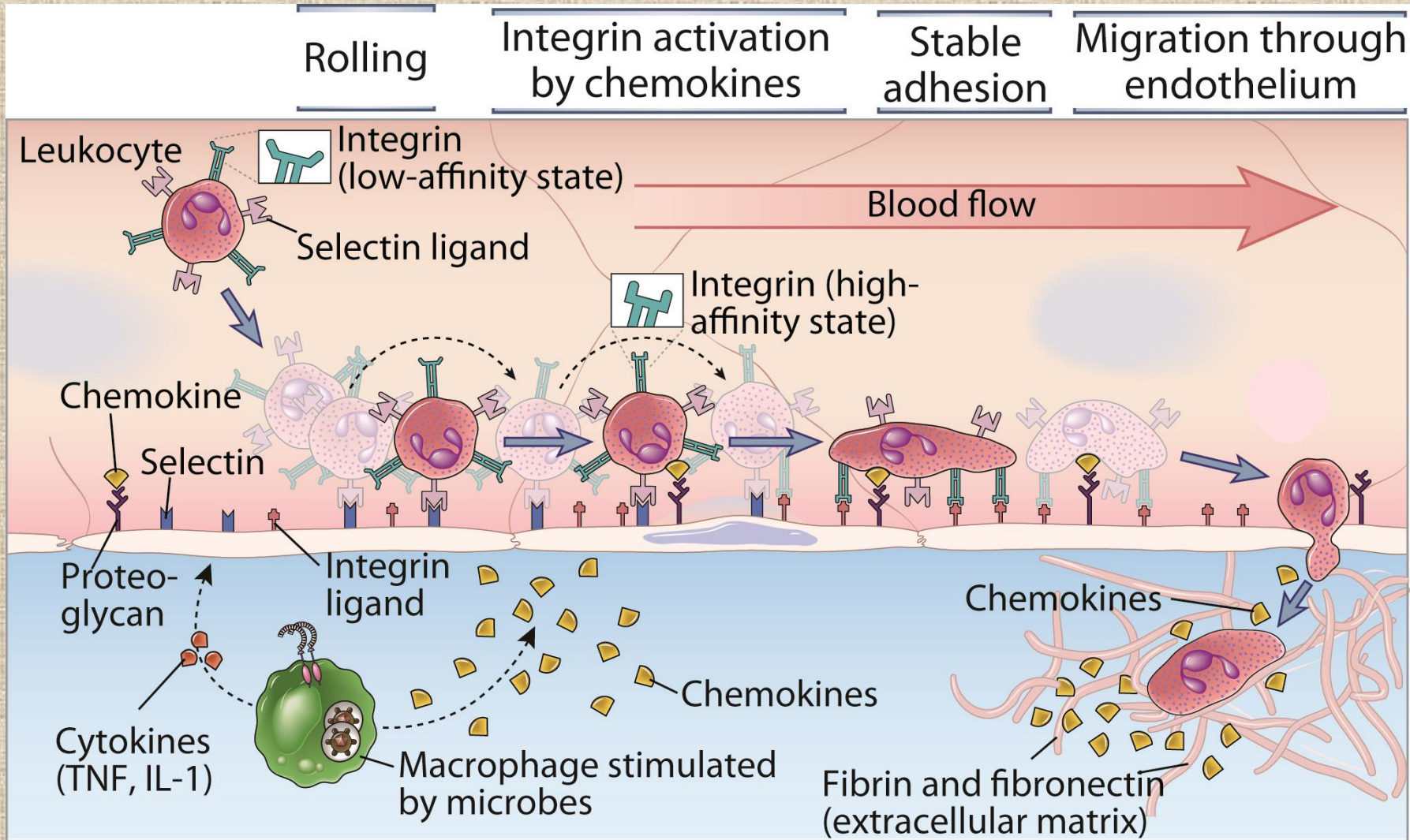
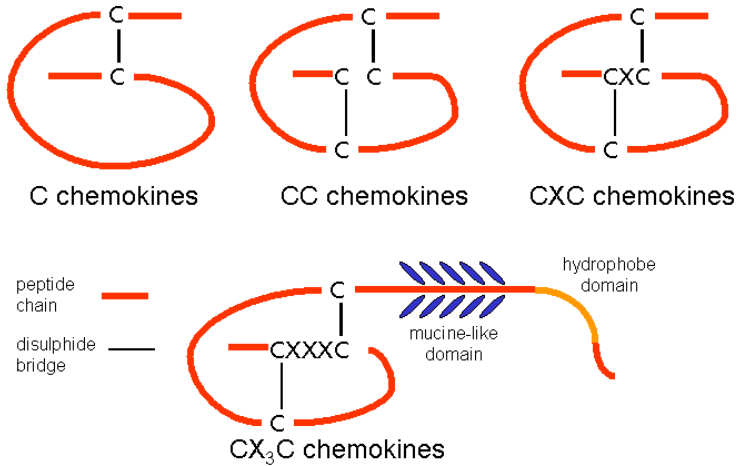


Fig. 3-3

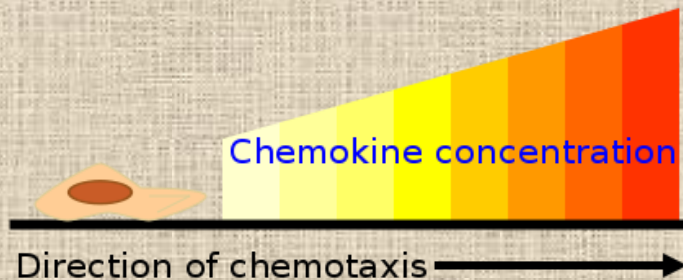
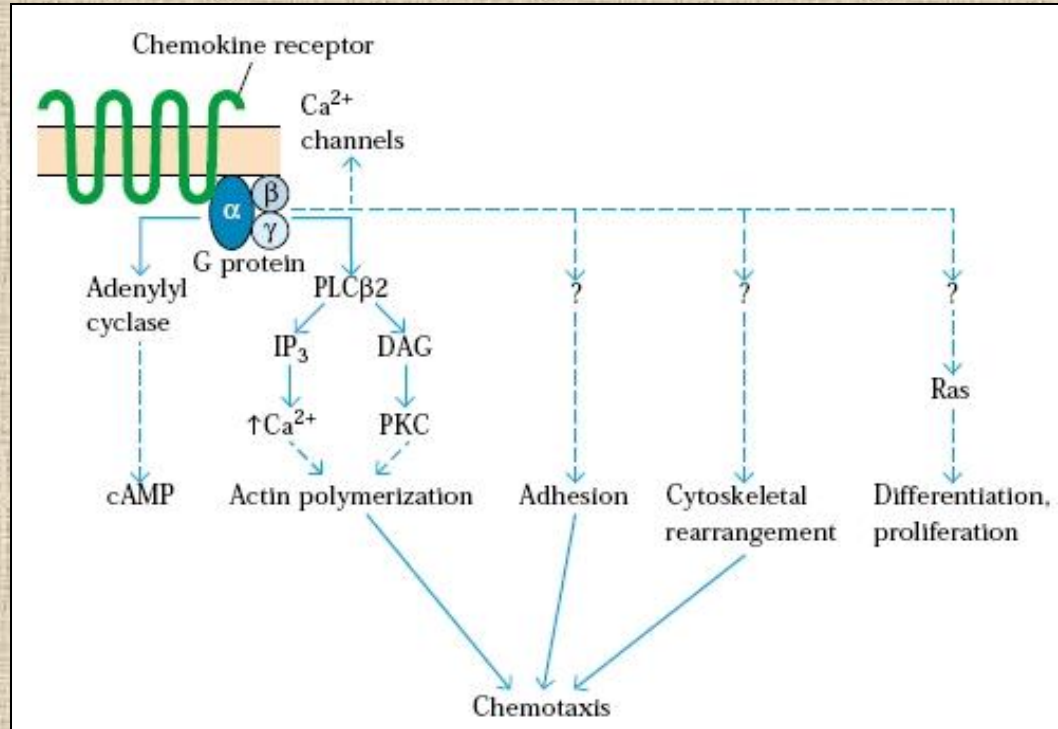


# Kemokinek hatásmódja

Structure of chemokine classes



© Kohidai, L.





# A krónikus gyulladás kiváltó tényezői

Unlike acute inflammation showing redness, swelling and pain, chronic inflammation can be invisible

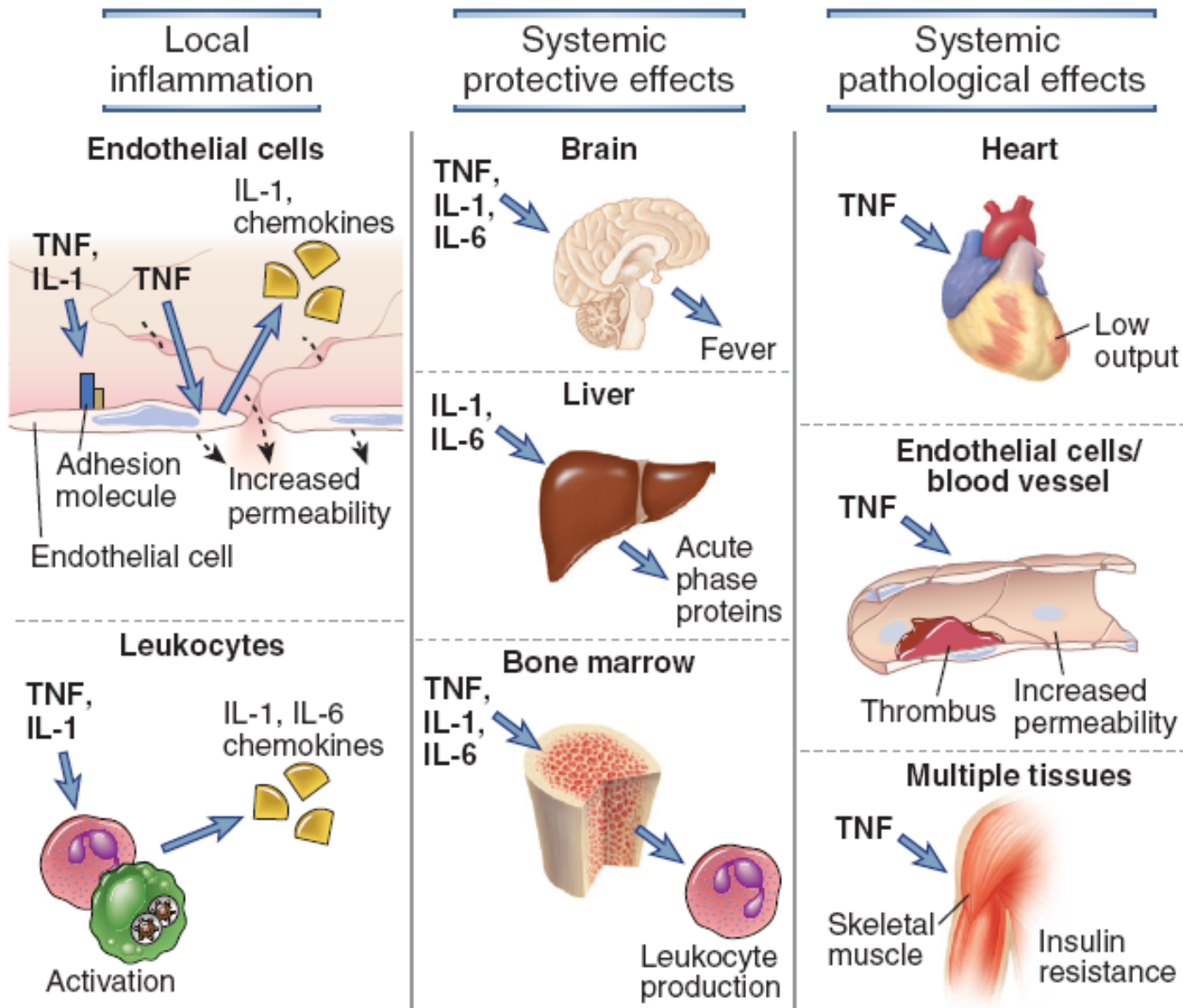
## Causes

- Autoimmune diseases e.g. such as rheumatoid arthritis, lupus
- Infectious agents e.g. H. pylori, viruses
- Atherosclerosis
- Environmental e.g. smoking
- Allergens
- Central adiposity: more macrophages localised in fat will thus produce more inflammatory mediators



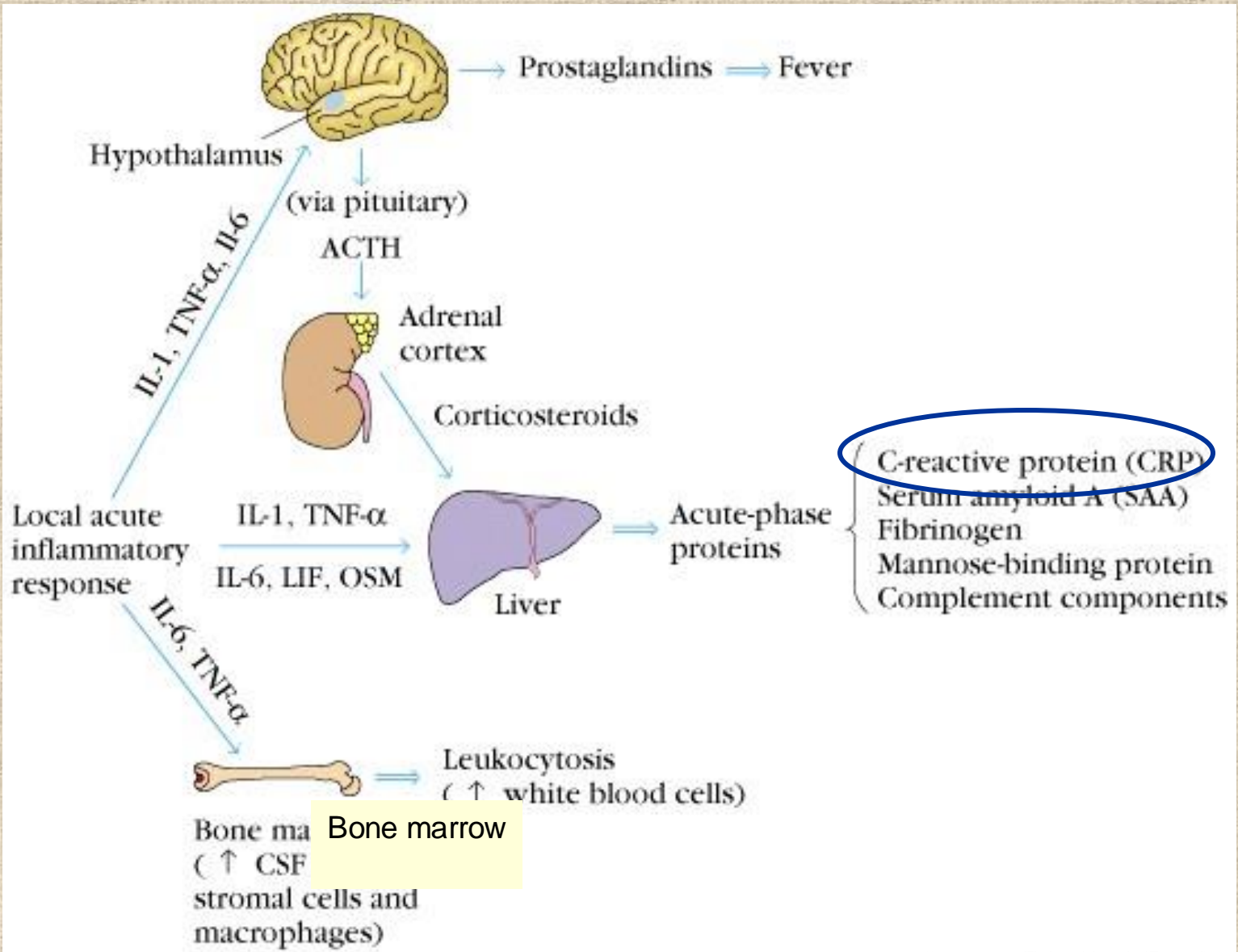
- **Szisztémás gyulladás**

# A TNF $\alpha$ koncentráció-függő hatásai



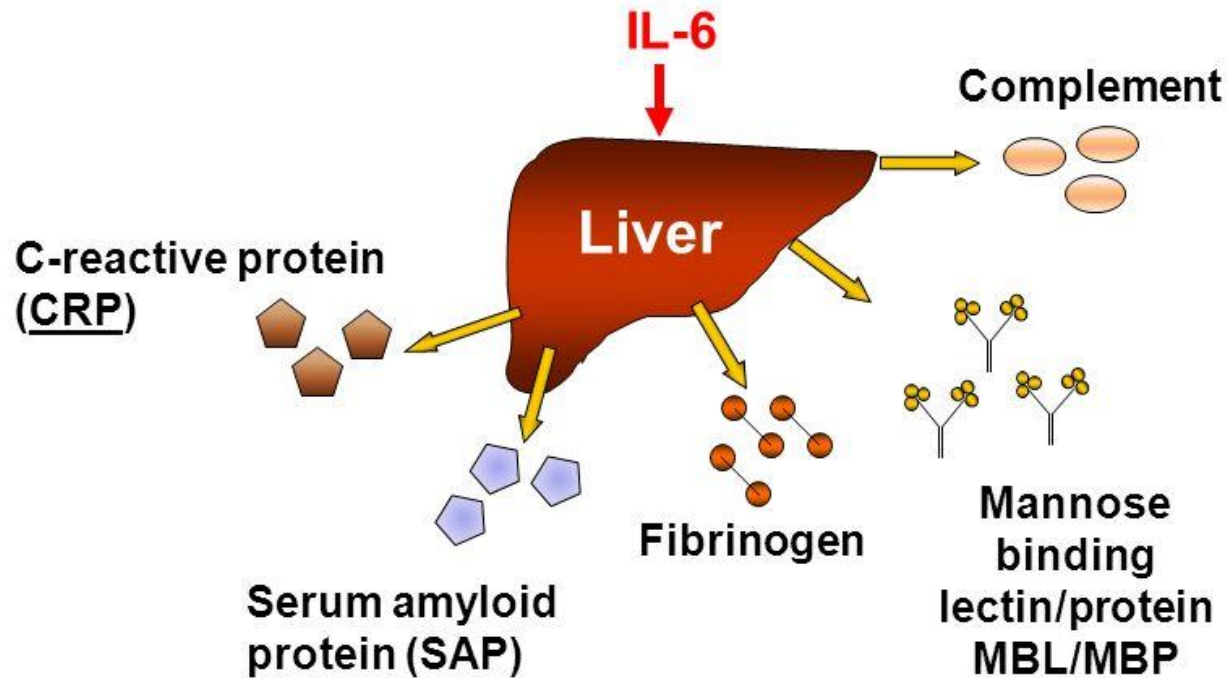
TNF inhibitors,  
Steroids

# Szisztémás gyulladás = akut fázis reakció





# ACUTE PHASE REACTION



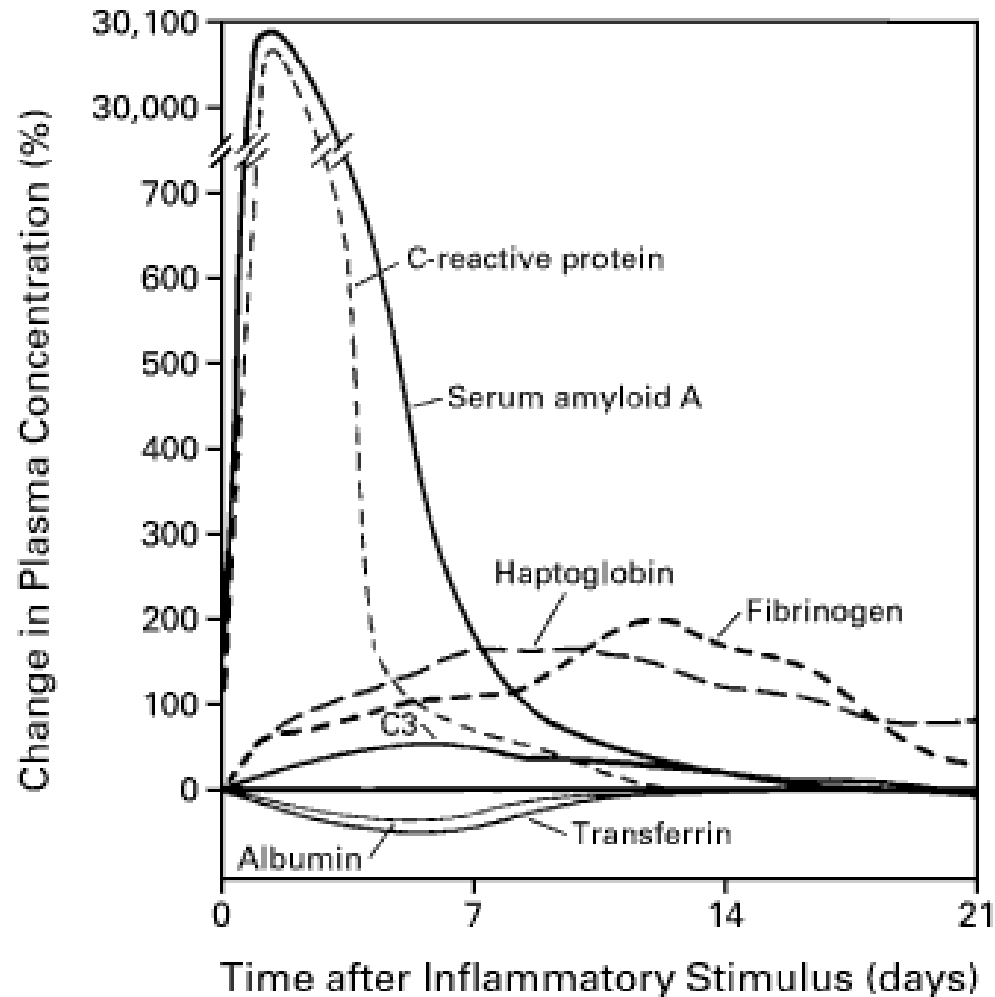
**UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS**

## Systemic effects of acute inflammation *acute phase response*

---

- Fever (temperature  $> 37.8^{\circ}\text{C}$  or  $>100\text{ F}$ )
  - Increased pulse, blood pressure
  - Chills
  - Anorexia
- Leukocytosis
  - neutrophilia and left shift of neutrophils points to bacterial infection
  - Lymphocytosis points to viral infection
  - Eosinophilia point to allergy or parasitic infection
- Acute phase protein production in liver
  - fibrinogen, CRP, SAA leads to increased ESR

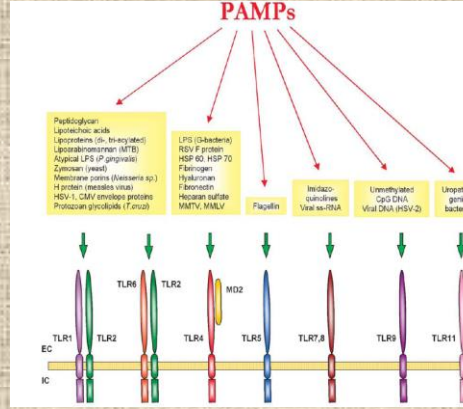
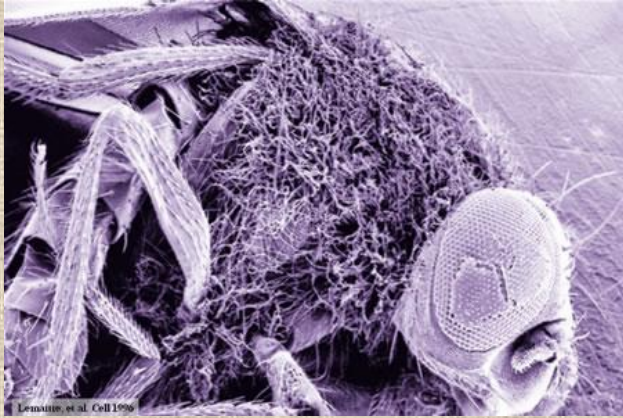
# Akut fázis fehérjék megjelenése a szérumban



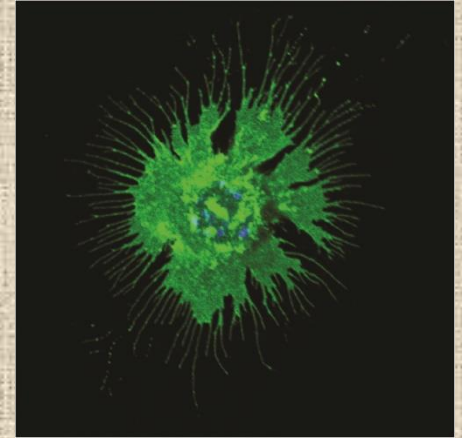


# Orvostudományi-fiziológiai Nobel-díj 2011

Lemaitre et al., 1996, Cell 86:973



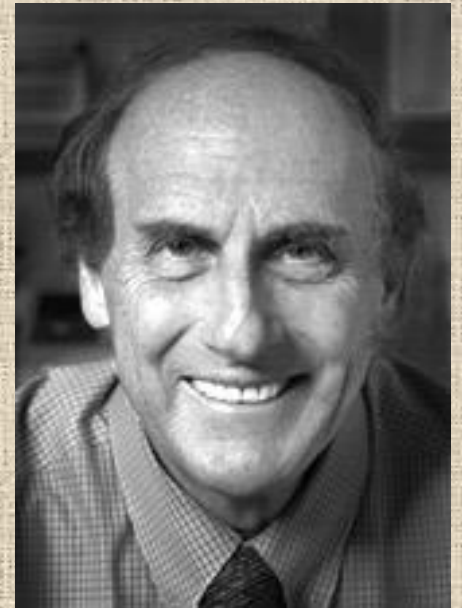
Folia Biologica (Praha) 2005; 51: 148-156



Jules A. Hoffmann



Bruce A. Beutler



Ralph M. Steinmann