

Mi az immunrendszer?

- Az immunrendszer egy komplex struktúrális- és funkcionális **HÁLÓZAT** amely molekuláris és celluláris elemekből épül fel.
- Az immunrendszer fő feladata **a szervezet integritásának fenntartása** a külső kórokozókkal és módosult saját struktúrákkal szemben (vírus infekció vagy tumoros ill. egyéb mutációk).
- Az immunológiai hálózat **az elpusztító- és tolerancia típusú immunválasz egyensúlyára** épül.
- Az immunrendszer kapcsolatban áll a szervezet többi nagy szabályozó rendszerével (idegi, endokrin, metabolikus) és azokkal sok ponton befolyásolják egymást.

Az immunrendszer összetevői



Veleszületett

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



Adaptív

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

Természetes

Veleszületett-szerű
immunitás adaptív
elemekkel



Immunológiai felismerő molekulák

Veleszületett	Természetes	Adaptív
TLR-ek Hősokk fehérjék (Hsp) Komplement	Invariáns TcR-ek ($\gamma\delta$ és $\alpha\beta$) Természetes (auto)antitestek	Immunoglobulinok BcR TcR MHC I és MHC II



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET



2. gyakorlat: Az immunrendszer sejtjeinek keletkezése: a hemopoézis (myeloid vs. limfoid differenciáció). A myeloid sejtek típusai és funkciói.


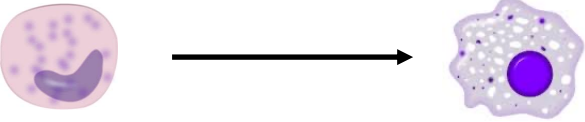

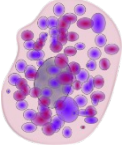
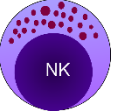
Az immunológia alapjai

PTE-KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

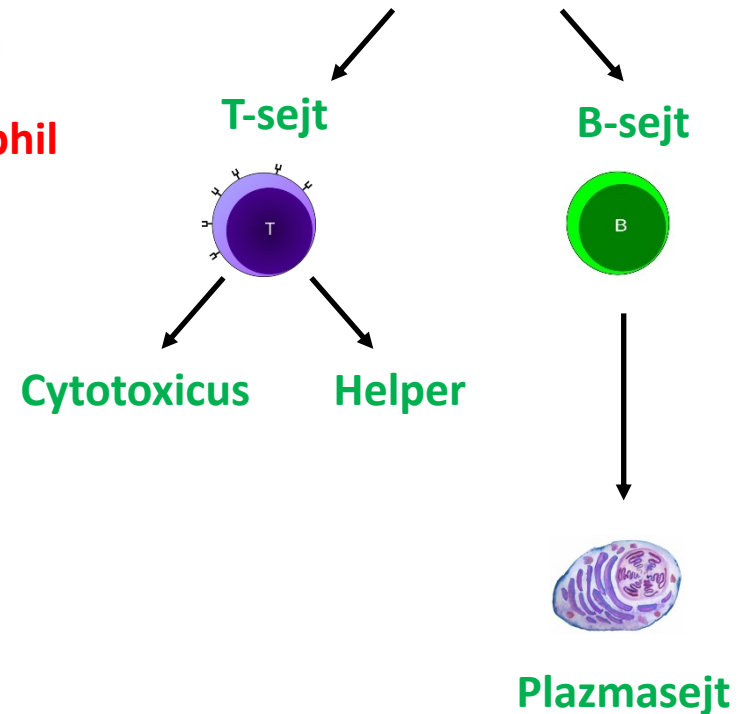
Pécs

A veleszületett és az adaptív immunrendszer sejtjei

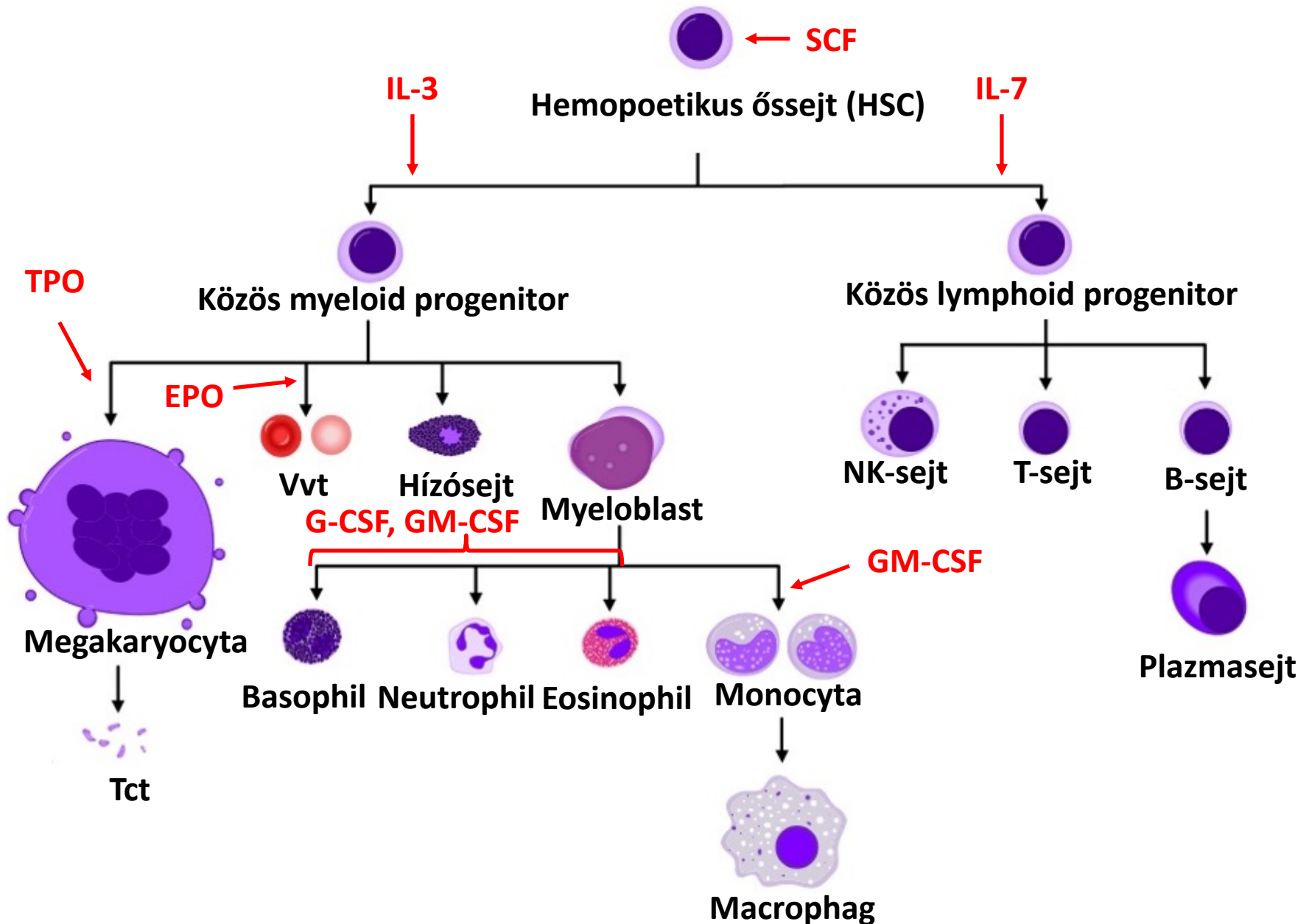
Veleszületett:

- Granulocyták:** 
neutrophil, eosinophil, basophil
- Monocyta (vérben), macrophag (szövetekben)**

- Dendritikus sejt (DC)** 
- Hízósejt** 
- NK-sejt (természetes ölősejt)** 

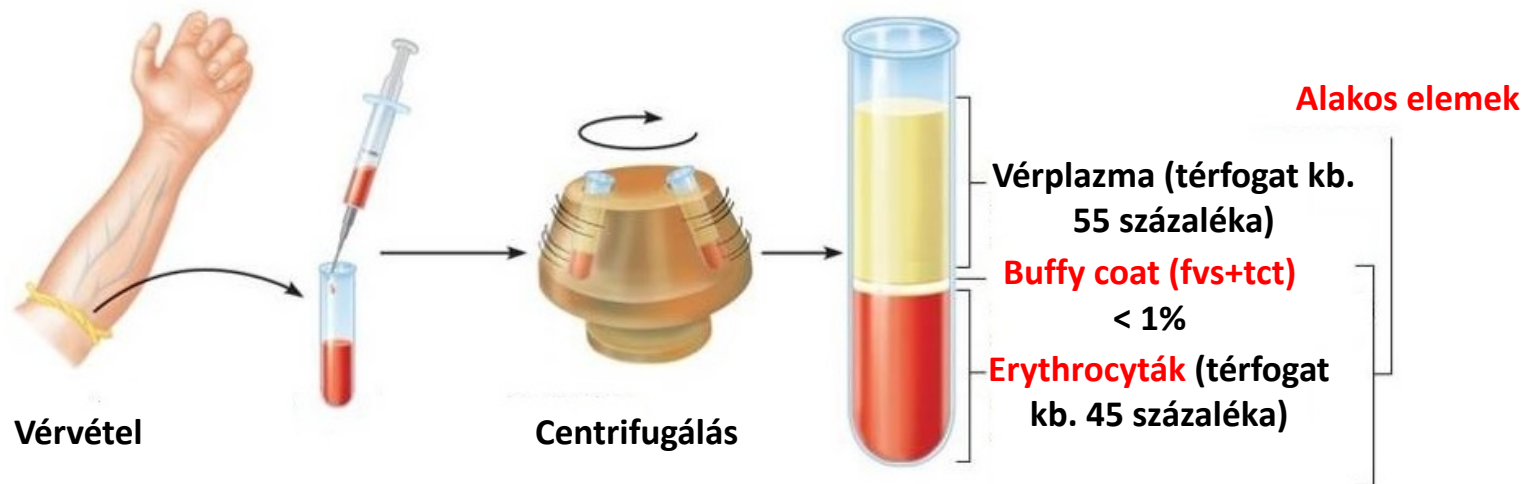
Adaptív:



Hematopoesis- vérképzés



A vér alkotórészei

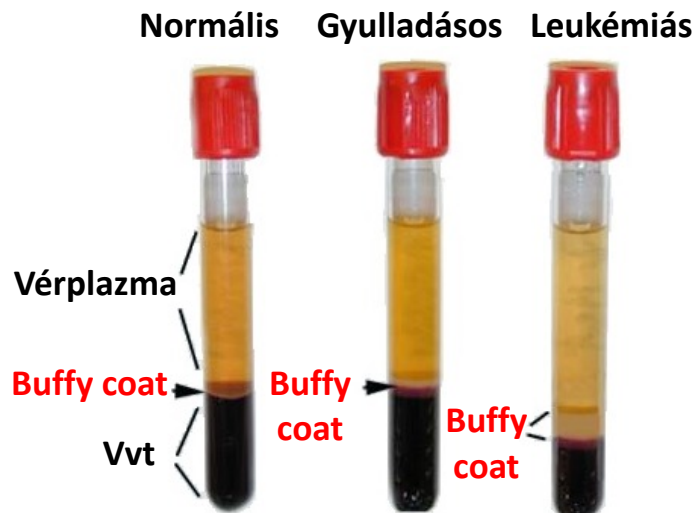


Vérplazma: alvadásgátolt vér felülúszója

Vérszérum: alvadt vér felülúszója



A kettőből különböző laboratóriumi vizsgálatok végezhetők (lásd később), pl. alvadási tesztekét szérumból nem lehet végezni.

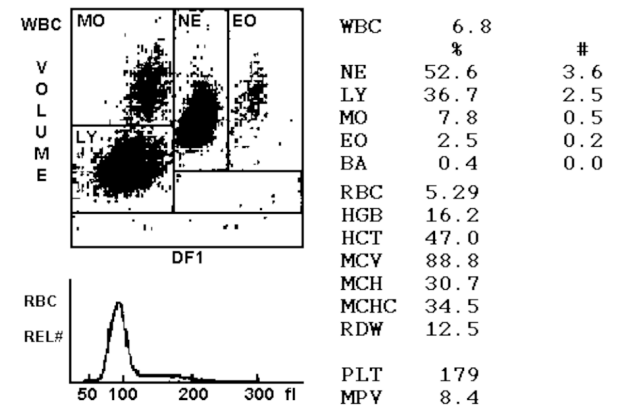


A vér sejtjes összetétele

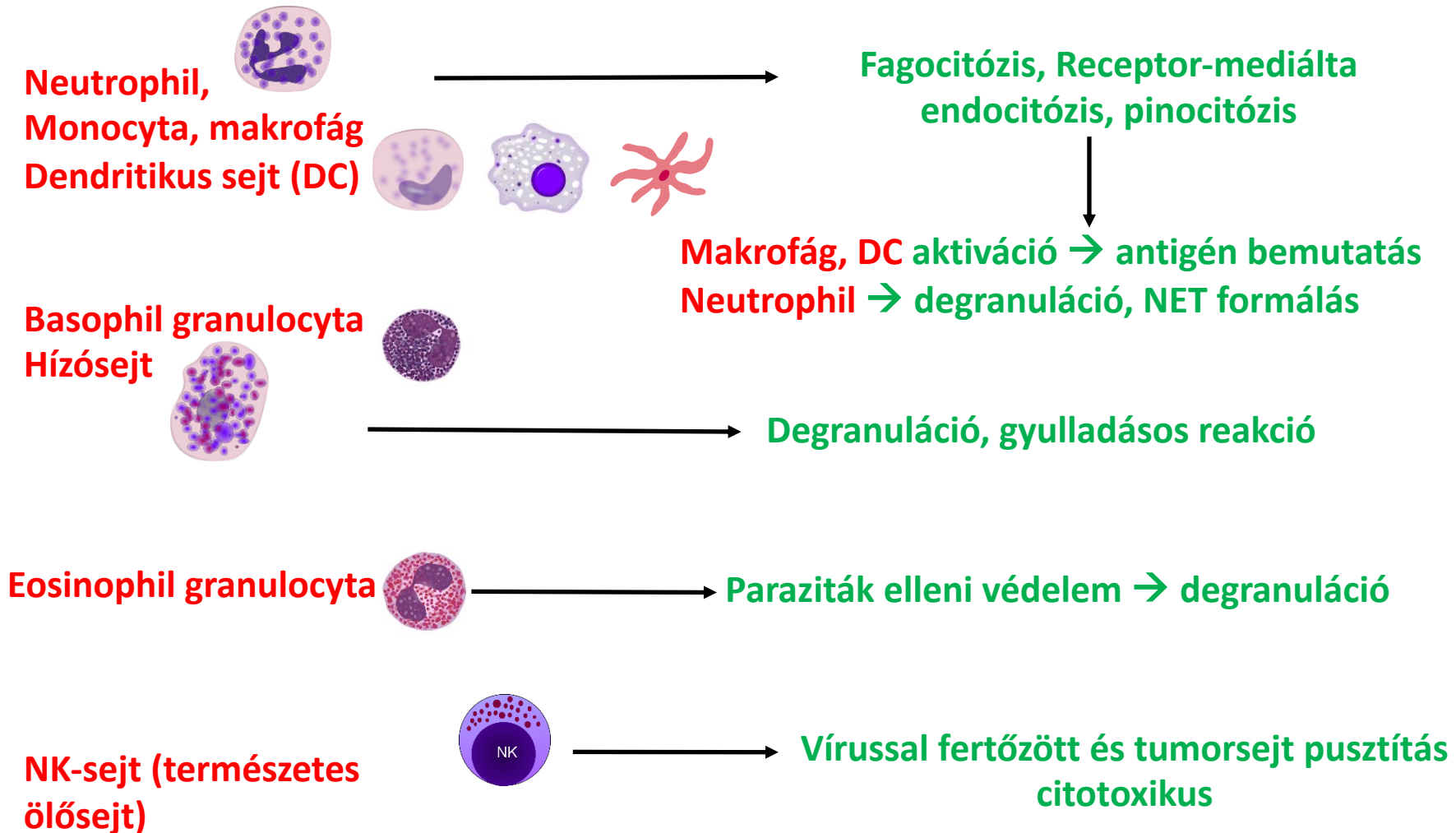
A vérkép meghatározása **áramlási citometria** elvén (lásd később), hematológiai automatákkal történik.

Kvalitatív vérkép

Sejt	Abszolút szám (db/ μ l)	Arány (%)
Össz. fehérvérsejt	4500-10.000	
Neutrophil	2200-6300	55-70
Pálcikaforma	120-450	3-5
Szegmentforma	2000-6300	50-70
Eosinophil	80-360	2-4
Basophil	< 90	0-1
Monocyta	80-540	2-6
Lymphocyta	1000-3600	25-40



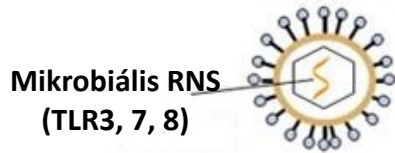
A veleszületett immunrendszer sejtjeinek funkciói



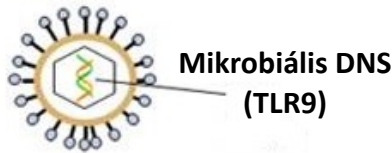
Mintázat-felismerés

- **PAMP: patogén-asszociált molekuláris mintázat.** Olyan, a kórokozókon gyakran előforduló molekulák, amiket a saját sejteken nincsenek és veleszületett immunrendszer idegenként ismer fel.

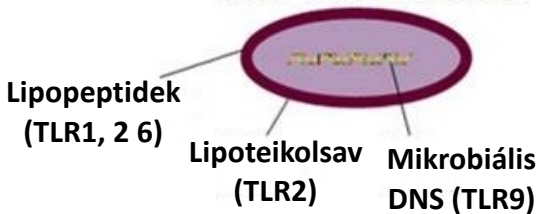
RNS vírusok



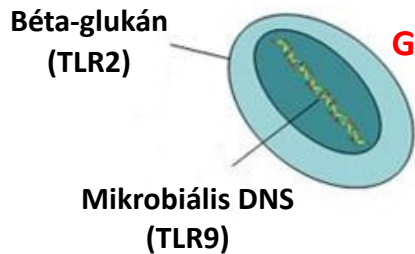
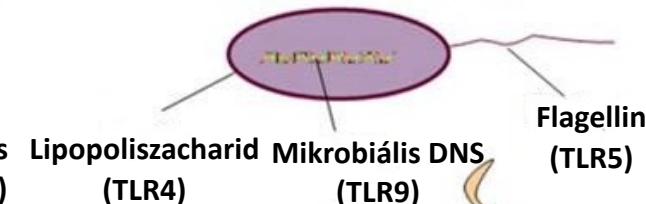
DNS vírusok



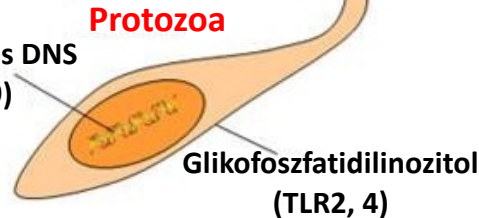
Gram-pozitív baktériumok



Gram-negatív baktériumok



Gombák



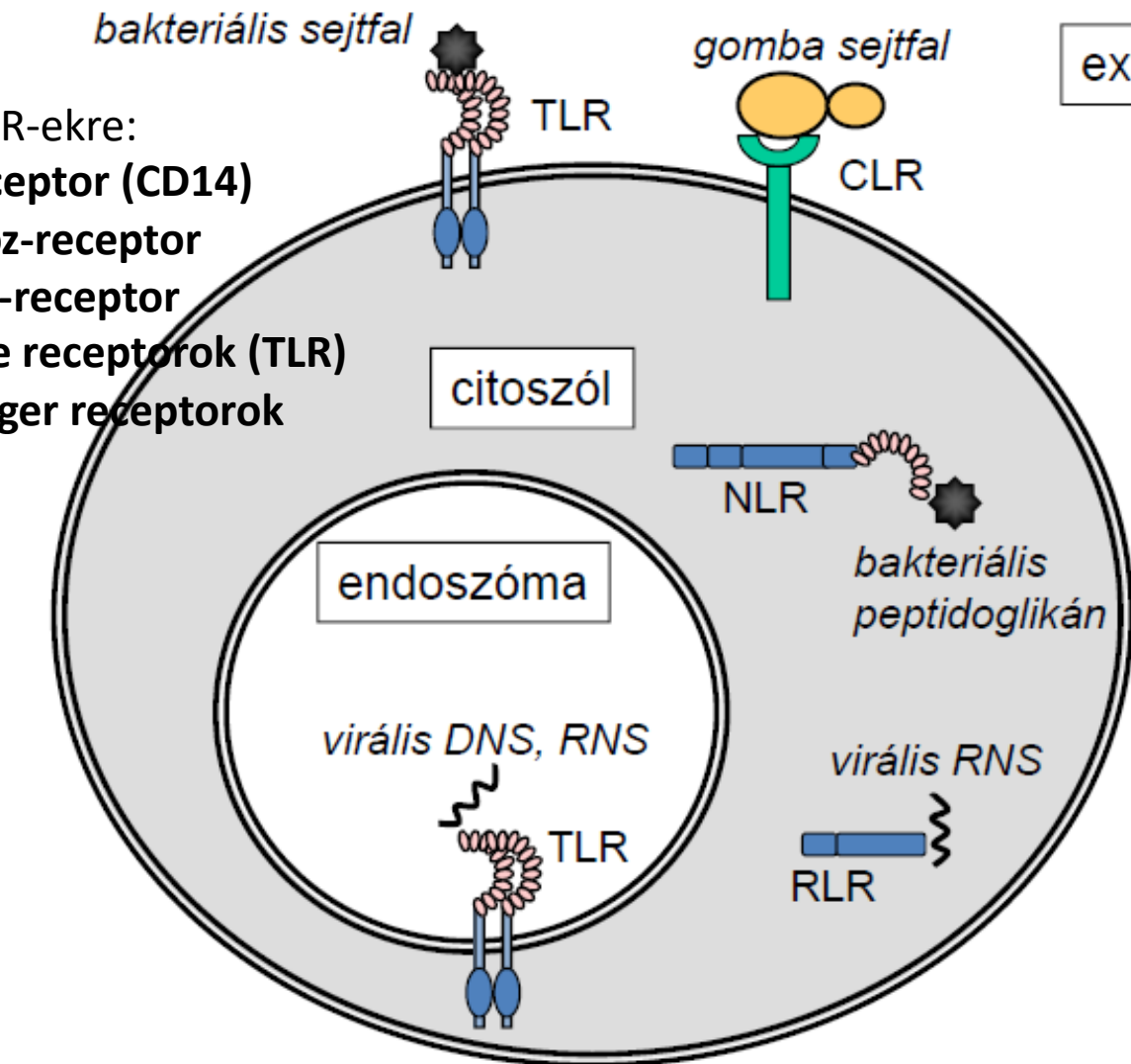
Protozoa

Példa PAMP-okra:

- **LPS (lipopoliszacharid)**
- **Béta-glukán**
- **dsRNS (kettős szálú RNS)**
- **CpG-DNS (mikrobiális DNS)**
- **Flagellin**

- **PRR: Mintázat-felismerő receptorok.** Génjeik nem rendeződnek át, életünk folyamán ugyanazok a PRR-ek találhatóak meg a veleszületett immunsejtjeinken.
- A receptorok egy része **sejtfelszíni**, egy részük azonban **intracelluláris**.

Mintázat-felismerő molekulák



R-ekre:
 eptor (CD14)
 z-receptor
 -receptor
 e receptorok (TLR)
 ger receptorok

extracelluláris tér

citoszól

endoszóma

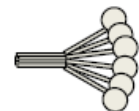
virális DNS, RNS

virális RNS

bakteriális peptidoglikán

• plazmafehérjék

- komplementrendszer
- kollektinek
- pentraxinok (pl. C-reaktív protein)



PRR

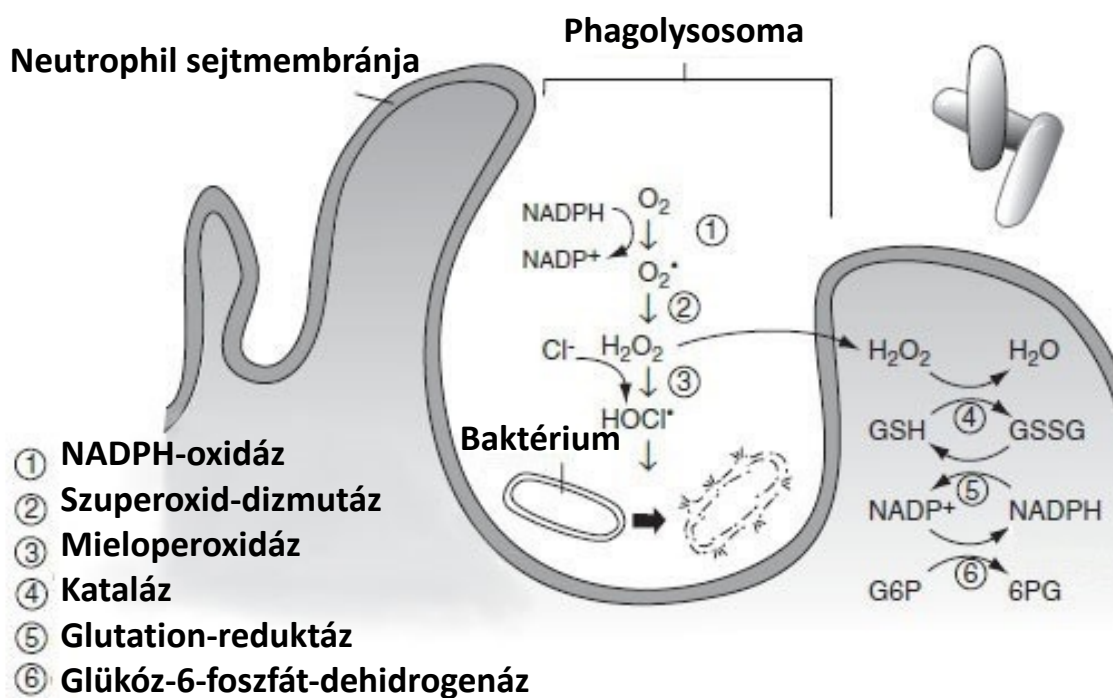
- nem klonális eloszlásúak
- < 100-féle
- ugyanaz minden sejt típuson

TLR: toll-szerű receptor
 CLR: C-típusú lektin receptor

NLR: NOD-szerű receptor
 RLR: RIG-szerű receptor

(A. Abbas nyomán)

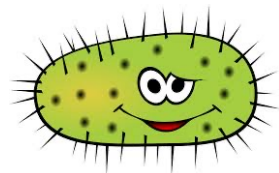
Oxidatív burst



1. Phagocytosis (phagosoma)
↓
2. Phagosoma + enzimeket és szabadgyököket tartalmazó lysosoma egyesül → **phagolysosoma**
↓
3. Az enzimek és az oxidáló szabadgyökök elpusztítják a kórokozót



Neutrophil



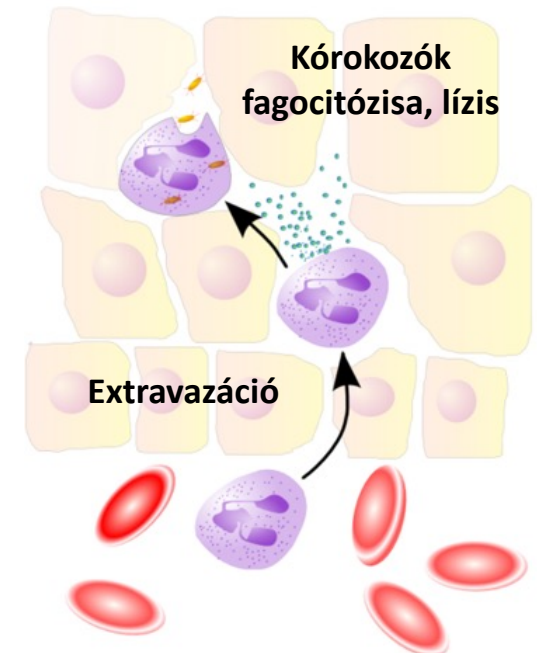
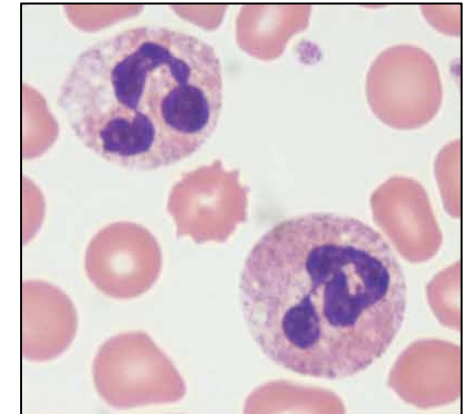
Kórokozó baktérium



Neutrophil granulocytá

Fvs %	55-70
Fő funkció:	Kórokozók elpusztítása, sejtörmelék eltakarítása
Felismerés:	PRR, Fc receptor, Complement receptor
Granulumok tartalma:	Bontó enzimek
Kórokozók eliminálása:	Fagocitózis, oxidatív burst, degranuláció
Termelt mediátorok:	Gyulladásos citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)
Patológiás szerep:	Gyulladásos reakciók

Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges



Degranuláció

A neutrophil granulocyták a citoplazmájukból háromféle granulum tartalmát képesek a környezetbe üríteni. Az ezekben található enzimek antimikrobiális tulajdonságúak.

Granulum típusa

azurofil (vagy elsődleges)

specifikus (vagy másodlagos)

harmadlagos

Protein

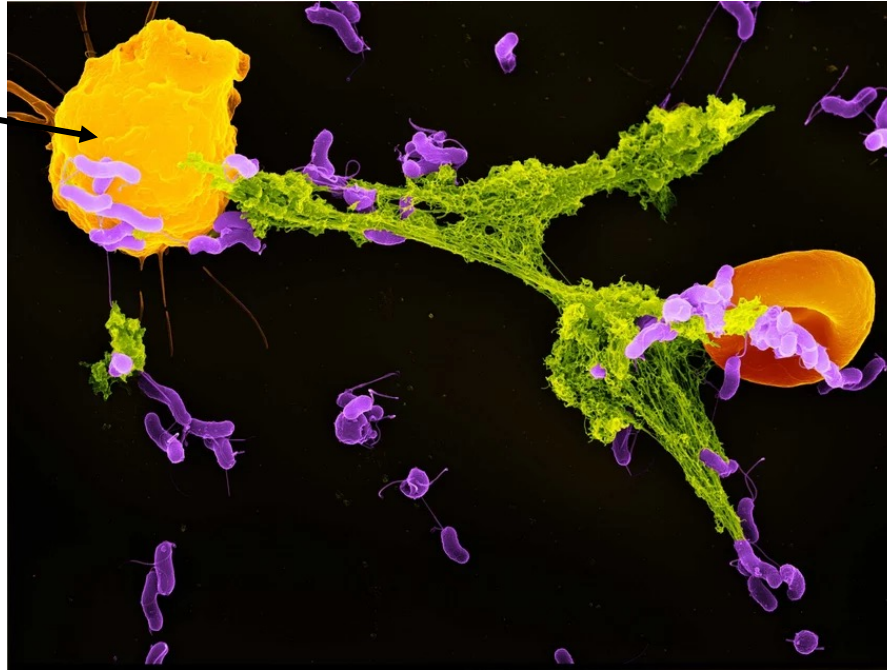
Mieloperoxidáz (MPO),
baktericid/permeabilitásnövelő protein
(BPI), defenzinek, a fehérjebontó neutrofil
elasztáz és katepszin G

alkalikus foszfatáz, lizozim, NADPH-oxidáz,
kollagenáz, laktoferrin, hisztamináz,
katelicidin

katepszin, zselatináz, kollagenáz

NET: Neutrophil Extracelluláris csapda

Neutrophil granulocyta



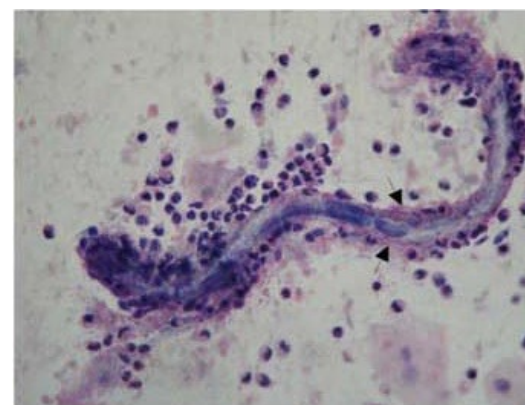
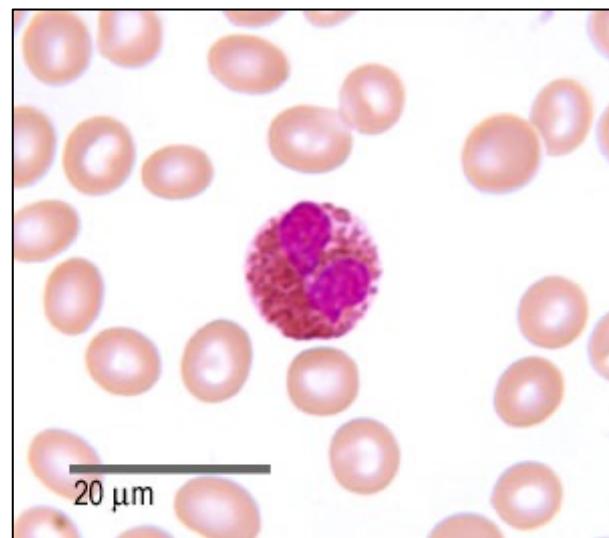
Lila: Baktérium
Zöld: NET
Narancs: VVT

2004-ben fedezték fel, hogy az aktivált neutrofilek hálószerű DNS-fehérje struktúrákat bocsátanak ki a baktériumok ellen. Ezek az ún. **extracelluláris csapdák** (**neutrophil extracellular trap, NET**) a kromoszómák anyagából, a kromatinból és szerin-proteázokból épülnek fel. Feltételezik hogy önmagukban is képesek elpusztítani a baktériumokat, de ezenfelül fizikailag is megakadályozzák terjedésüket. Szisztémás szepszis esetén a NET-ek a véráramban is létrejöhetnek. Megfigyelték hogy elősegítik a véralvadást is.

Eosinophil granulocytá

Fvs %	2-4
Fő funkció:	Többsejtű paraziták elleni védelem
Felismerés:	PRR, Fc receptor
Granulumok tartalma:	Toxikus proteinek, enzimek
Kórokozók eliminálása:	Degranuláció
Termelt mediátorok:	Prostaglandinok, Leukotriének, Gyulladásos citokinek
Fc receptor:	FcεR (IgE-t köt)
Patológias szerep:	Allergiás reakciók

Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

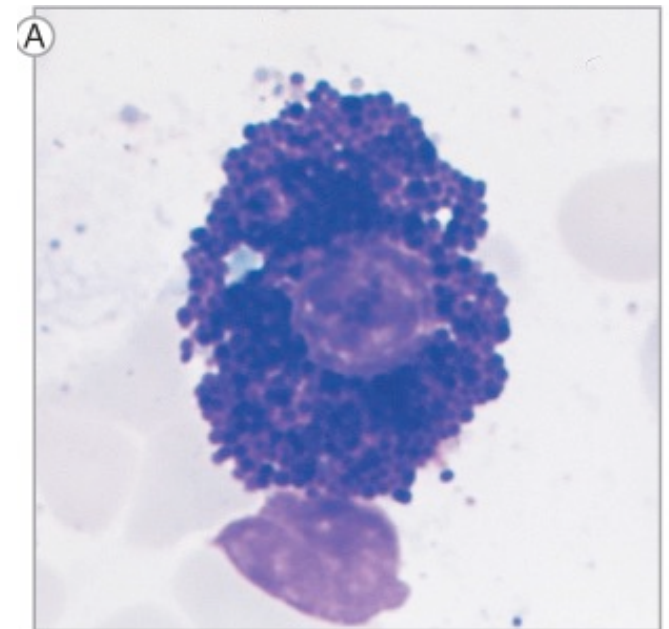
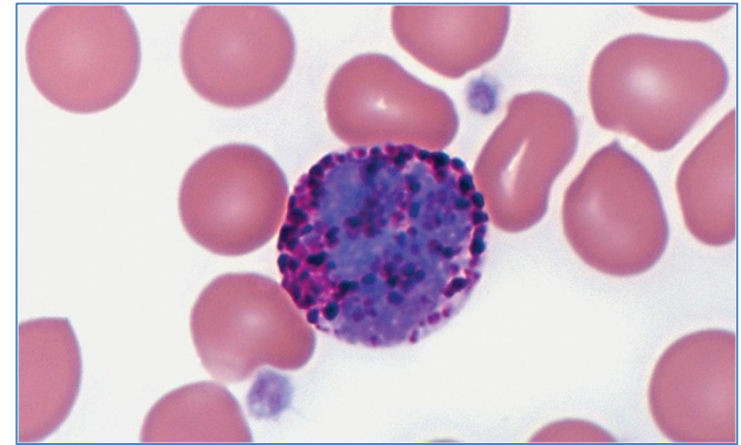


Eosinophilek egy *Strongyloides stercoralis* lárva körül. (köpet parazitás tüdőgyulladásból)

Basophil granulocytá

Fvs %	0-1
Fő funkció:	Többsejtű paraziták elleni védelem
Felismerés:	PRR, Fc receptor
Granulumok tartalma:	Histamin, heparin, enzimek
Kórokozók eliminálása:	Degranuláció
Termelt mediátorok:	Citokinek (pl. IL-4), Leukotriének
Fc receptor:	FcεR (IgE-t köt)
Patológias szerep:	Allergiás reakciók

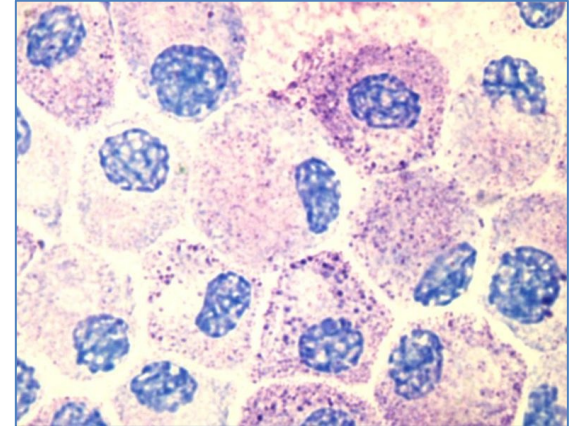
Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges



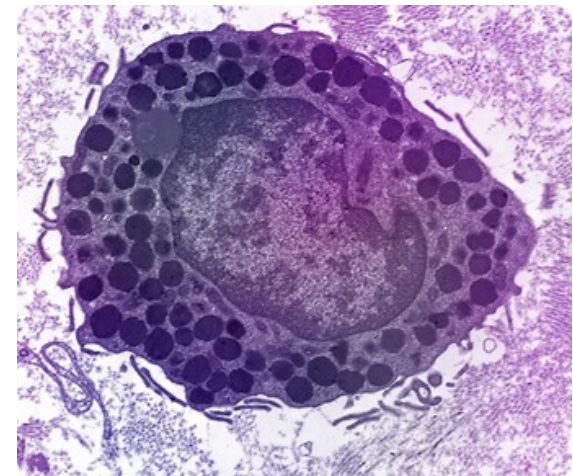
Hízósejt (mastocyt)

Előfordulása:	Szövetekben
Fő funkció:	Többsejtű paraziták elleni védelem
Felismerés:	PRR (TLR), Fcε receptor
Granulumok tartalma:	Histamin, heparin, enzimek
Kórokozók eliminálása:	Degranuláció
Termelt mediátorok:	Citokinek, Leukotriének
Fc receptor:	FcεR (IgE-t köt)
Patológias szerep:	Allergiás reakciók

Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

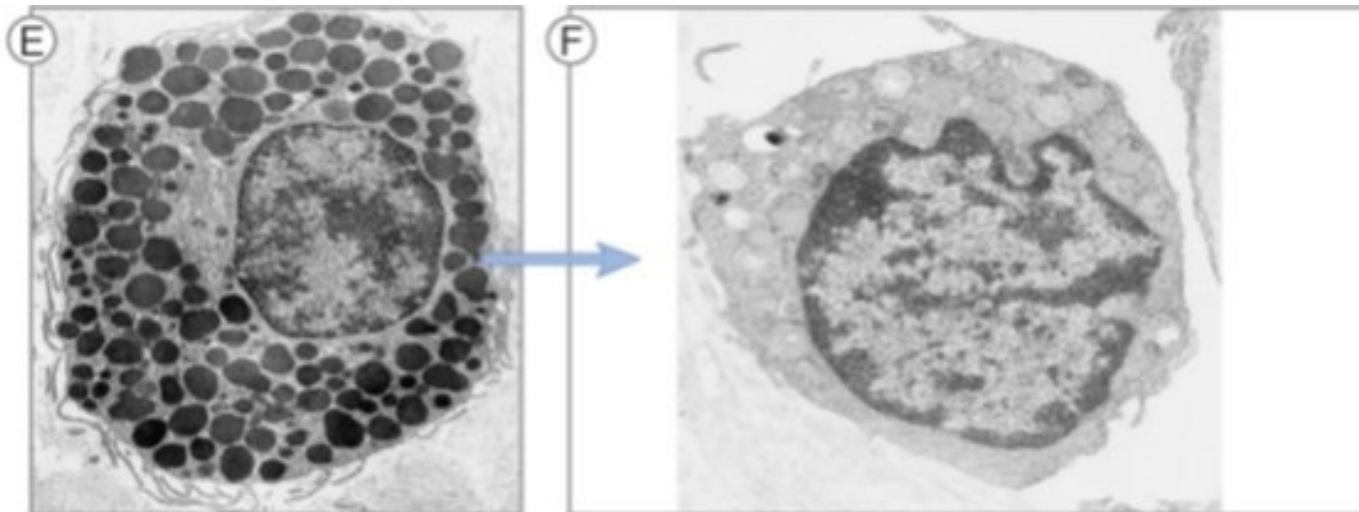
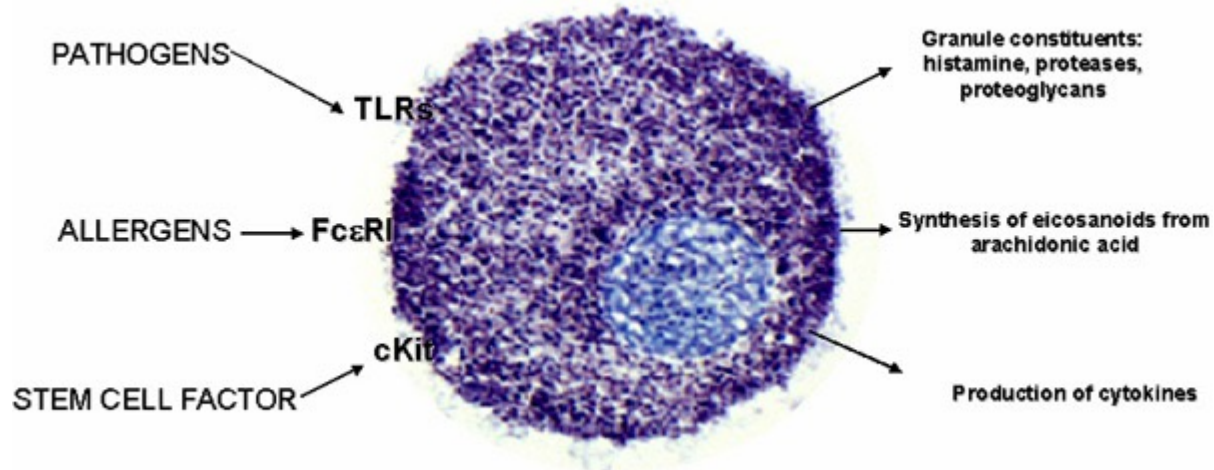


Hízósejtek szövettényezetben
(Toluidinkék festés)



Hízósejt (elektronmikroszkópos felvétel)

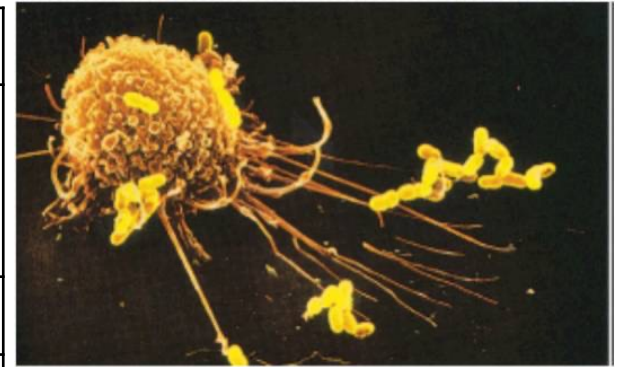
Hízósejt gyors degranulációja



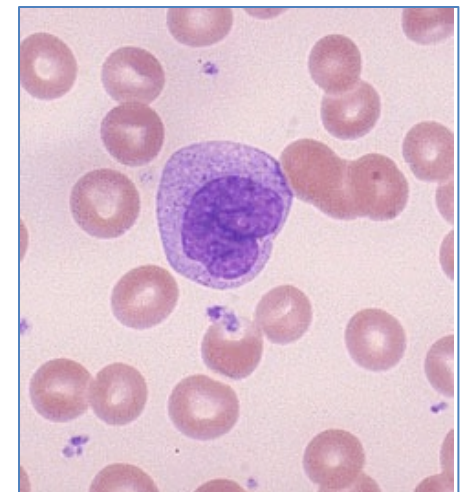
Monocyta, macrophag

Fvs %	2-8
Fő funkció:	Phagocytosis, Antigén prezentáció, Citokin termelés
Prezentáció helye:	Helyileg
Felismerés:	PRR, Fc receptor, Complement receptor
Kórokozók eliminálása:	Phagocytosis, Oxidatív burst
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)
Patológias szerep:	IV. típusú hiperszenzitivitás

**Piros: Csak az adaptív immunrendszer
működésén keresztül lehetséges**

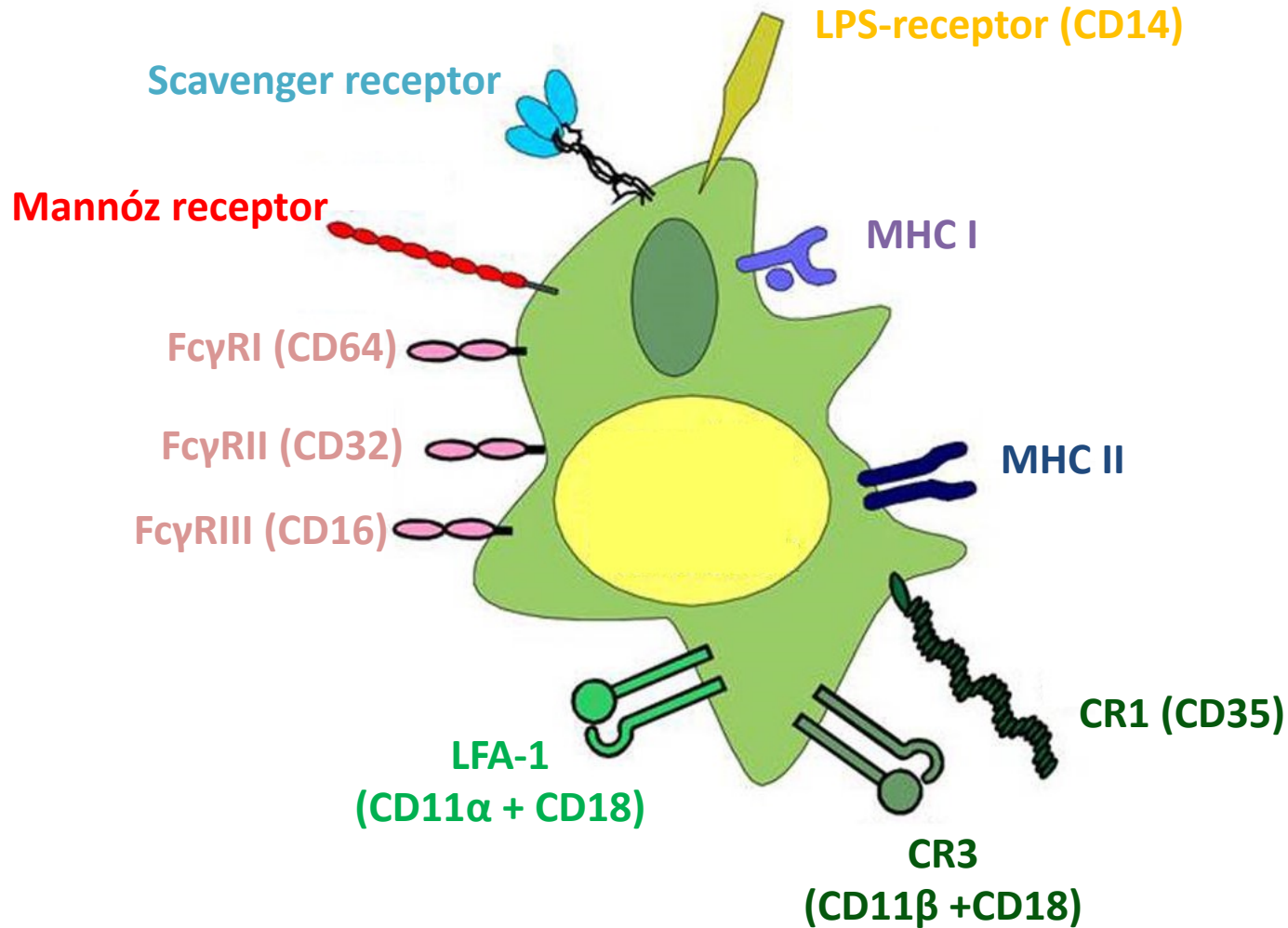


Baktériumokat bekebelező
macrophag (PEM felvétel)



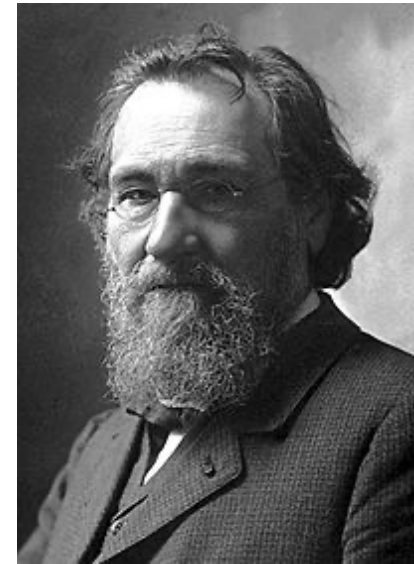
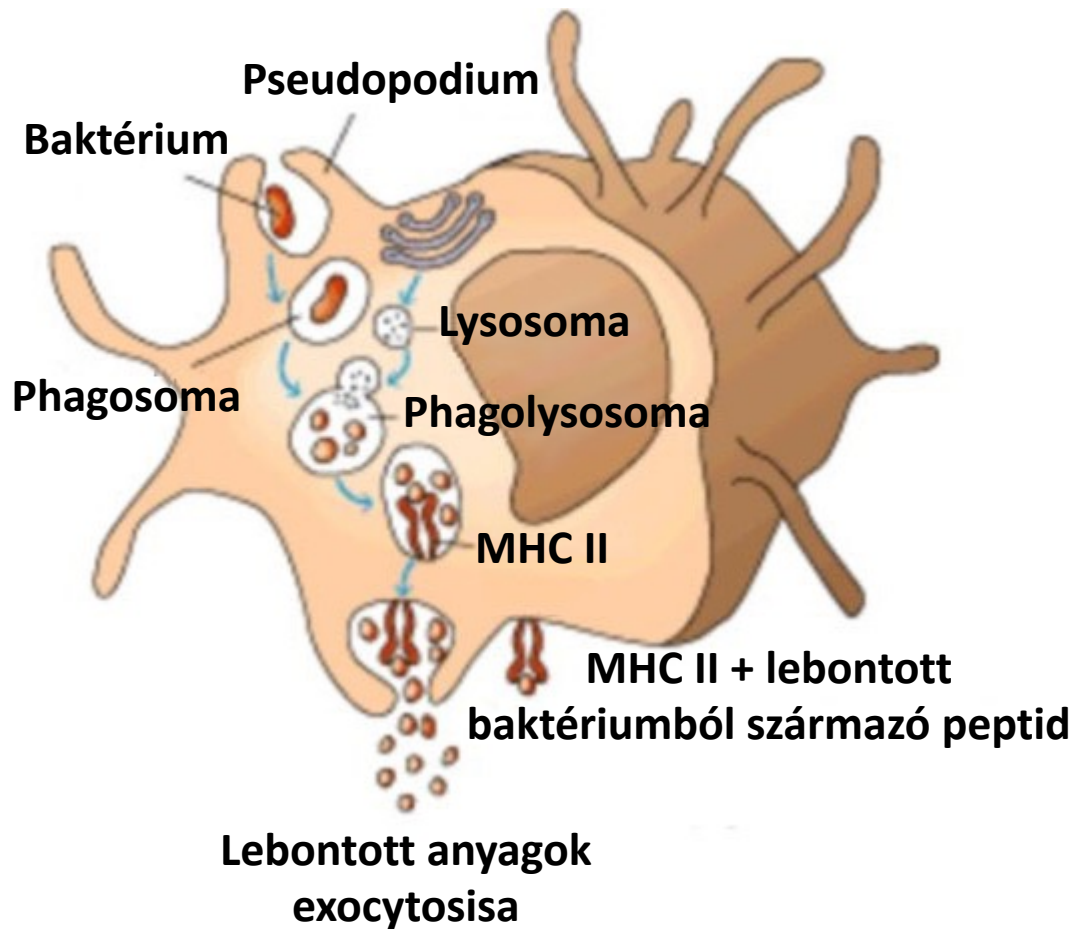
Vérben látható monocyta

A macrophagok főbb sejtfelszíni molekulái



Phagocytosis

A macrophagok phagocytosisa és antigén-bemutatása:

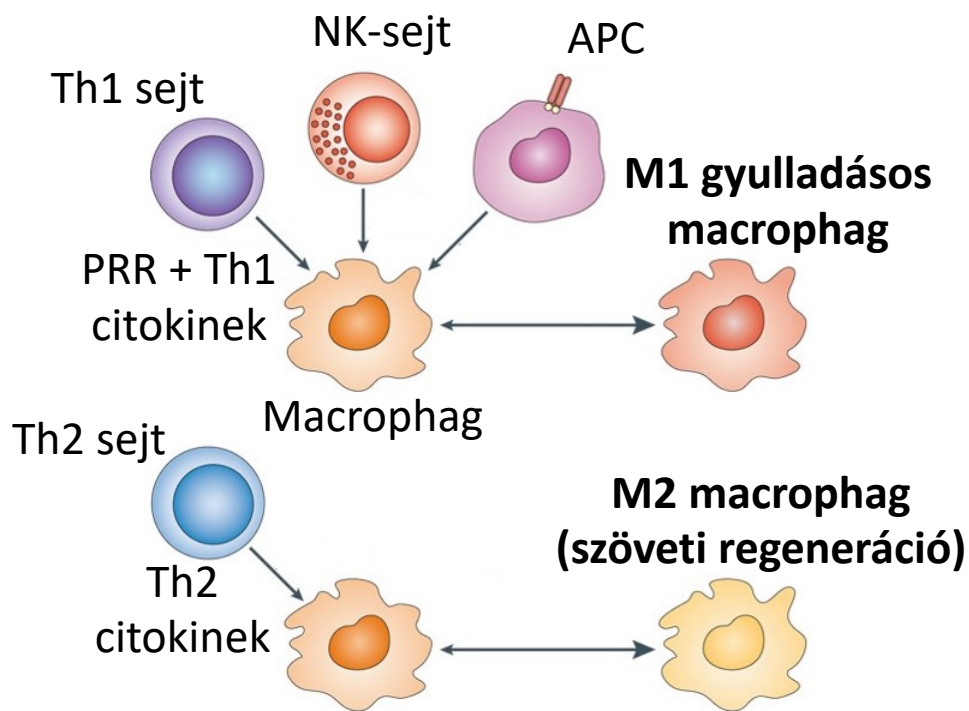


Ilya Ilyics Mecsnyikov, a macrophagok és a phagocytosis leírója.



1908-as Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: Paul Ehrlich-el megosztva „az immunitás terén végzett munkásságukért”.

Macrophag aktiváció

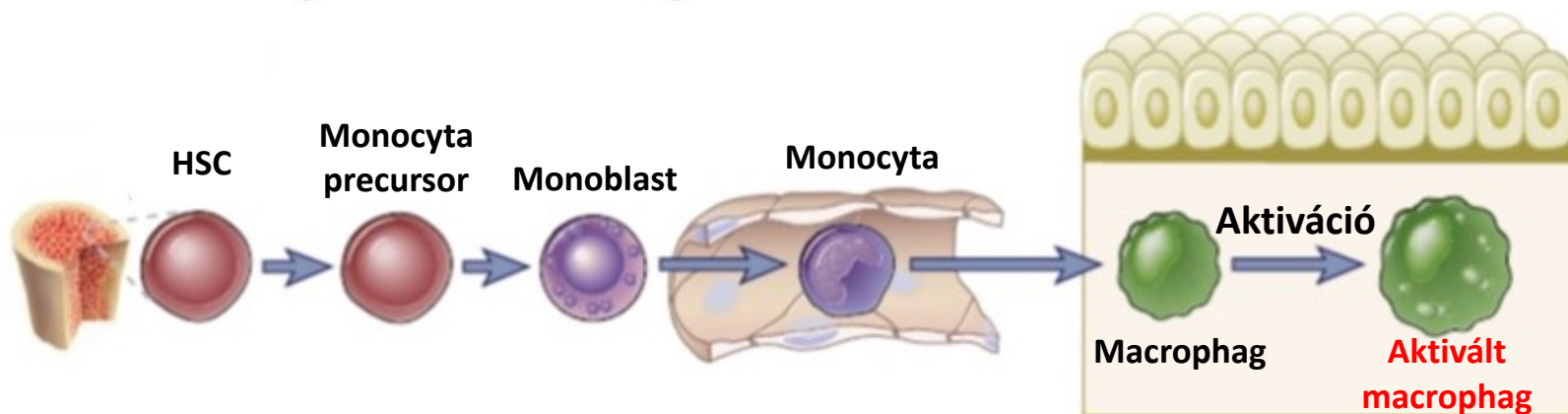


KLASSZIKUS AKTIVÁCIÓ HATÁSAI:

- **Phagocytosis fokozódása**
- **Gyulladásos citokinek** termelése (lásd később)
- **Chemokinek** termelése
- Az **MHC II expressziója fokozódik**
- **Kostimulációs molekulák** jelennek meg a sejtfelszínükön (pl. CD40, CD80, CD86)

HIPERAKTIVÁLT M1 MACROPHAG:

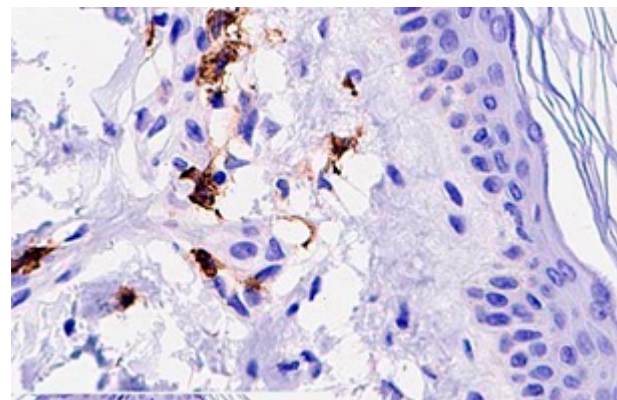
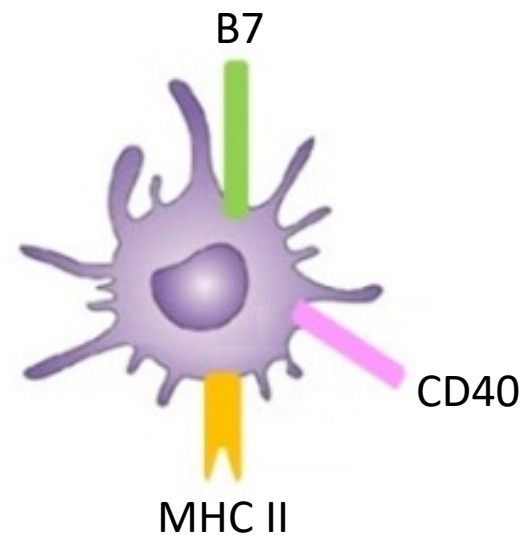
- **Daganatellenes immunitásban fontos**



Dendritikus sejt (DC)

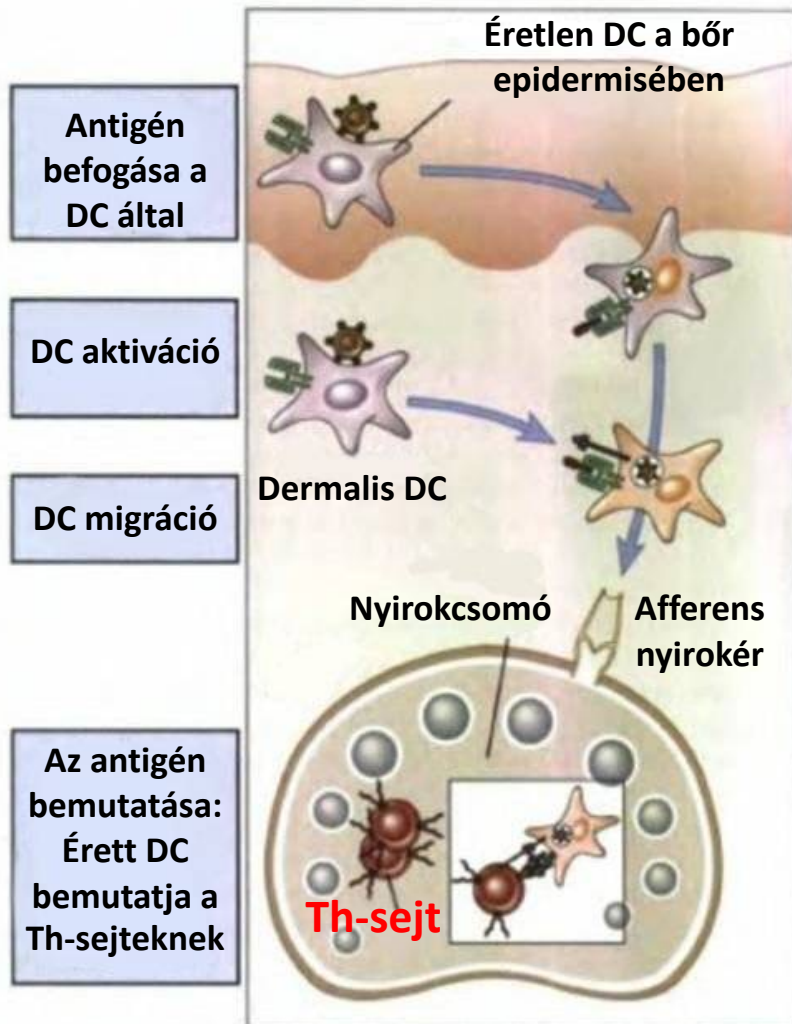
Előfordulása:	Szövetekben
Fő funkció:	Antigén prezentáció
Prezentáció helye:	Másodlagos nyirokszervek
Felismerés:	PRR, Fc receptor
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)
Két fő altípus:	Myeloid és plasmacytoid
Patológiás szerep:	Autoimmunitás, HIV fertőzés

Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges



Dendritikus sejtek humán bőrben (DC-SIGN immunoperoxidáz festés, abcam).

A dendritikus sejtek funkciója



1. Az **antigén befogása** a szövetekben **PRR**-ek segítségével
2. Az antigén mielőbbi eljuttatása a legközelebbi **nyirokcsomóba**
3. Az antigén bemutatása **MHC II** molekulával a **HELPER T-SEJTEKNEK**

Nyugvó, „éretlen” DC antigén-bemutatása:
MHC II^{low}/CD80^{low}/CD86^{low} (nincs kostimuláció)

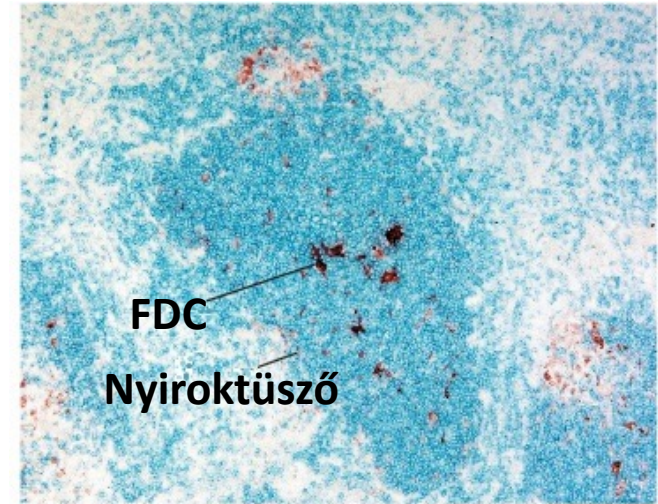
↓
TOLERANCIA

PRR által aktivált, „érett” DC antigén-bemutatása:
MHC II^{high}/CD80^{high}/CD86^{high}/CD40⁺

↓
TÁMADÓ IMMUNVÁLASZ

Follicularis dendritikus sejt (FDC)

Előfordulása:	Nyiroktüszők
Eredet:	Nem hematopoetikus (kötőszöveti alapállomány)
Fő funkció:	Nyiroktüszők kialakítása, antigén megkötése a B-sejtek számára
Felismerés:	Fc receptor, Complement receptor
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)



Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

Iccosoma:

- Antigén
- Antitest + Fc receptor
- Complement + Complement receptor

