

Immunológiai módszerek a klinikai kutatásban

5. előadás

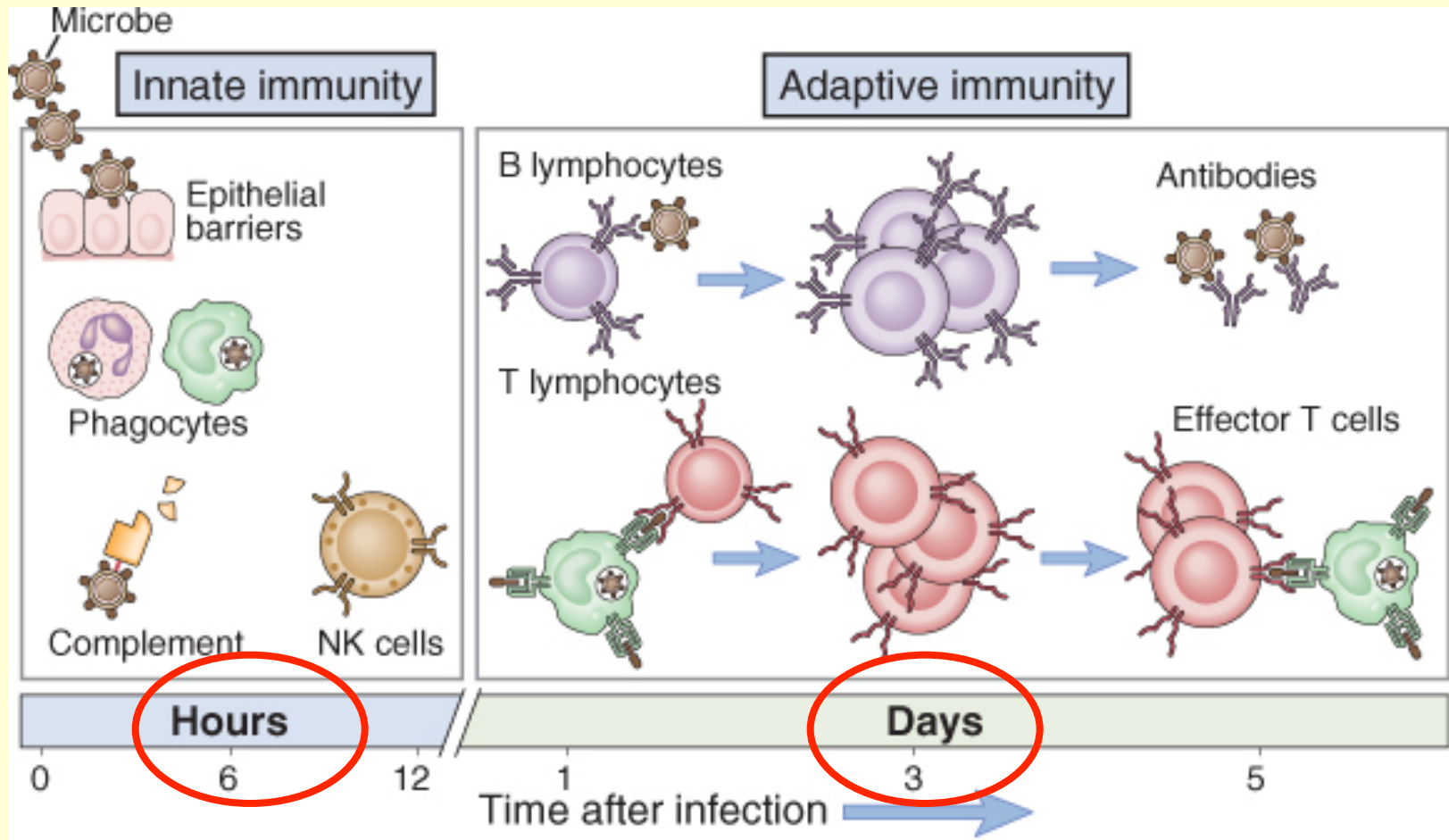
Az immunválasz lefolyása, limfocita recirkuláció, homing.

Gyulladásos reakció:adhéziós molekulák, citokinek szerepe.

Az immunválasz szintjei

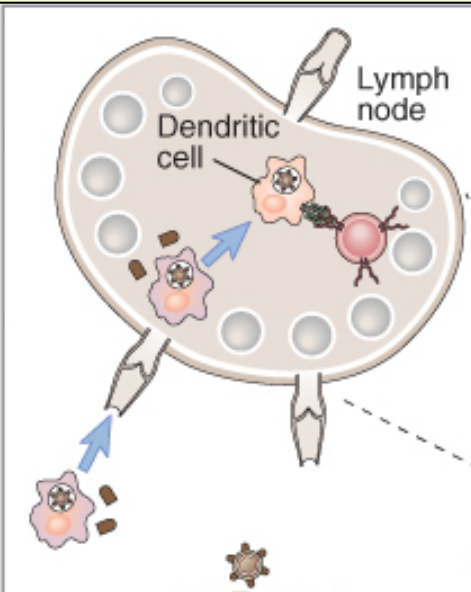
- Anatómiai- fizikai határok, kémiai védelem
- Gyulladásos reakció – veleszületett, nem-specifikus
- Specifikus immunválasz – adaptív immunitás

A veleszületett és specifikus immunválasz időbeli lefutása



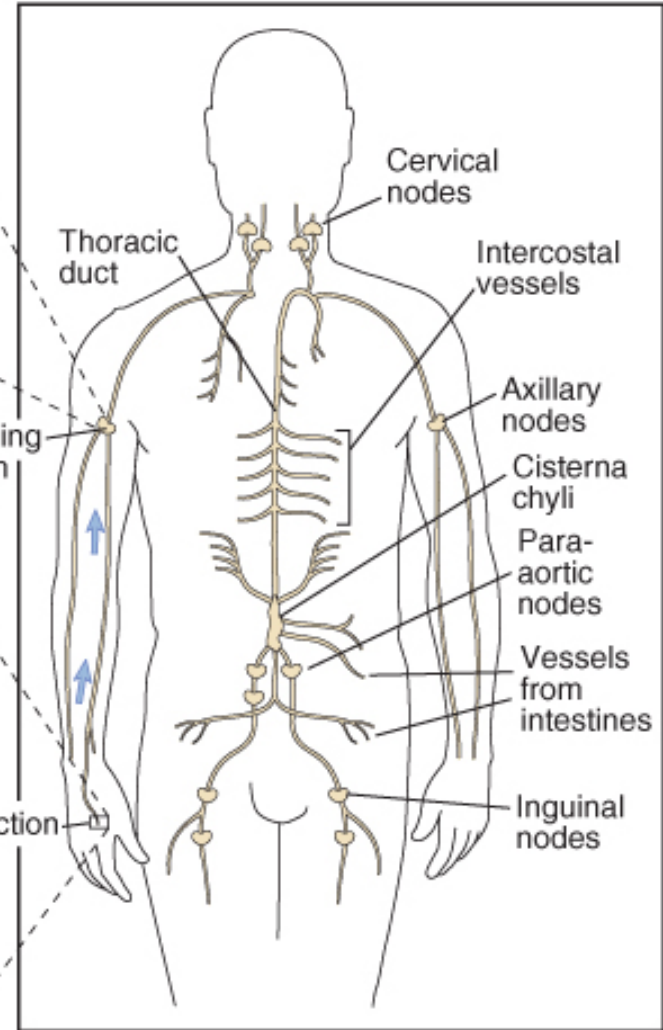
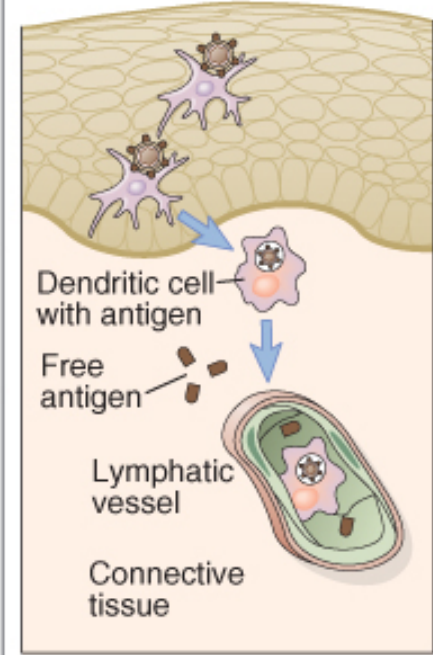
2.

Antigen presentation and initiation of T cell response



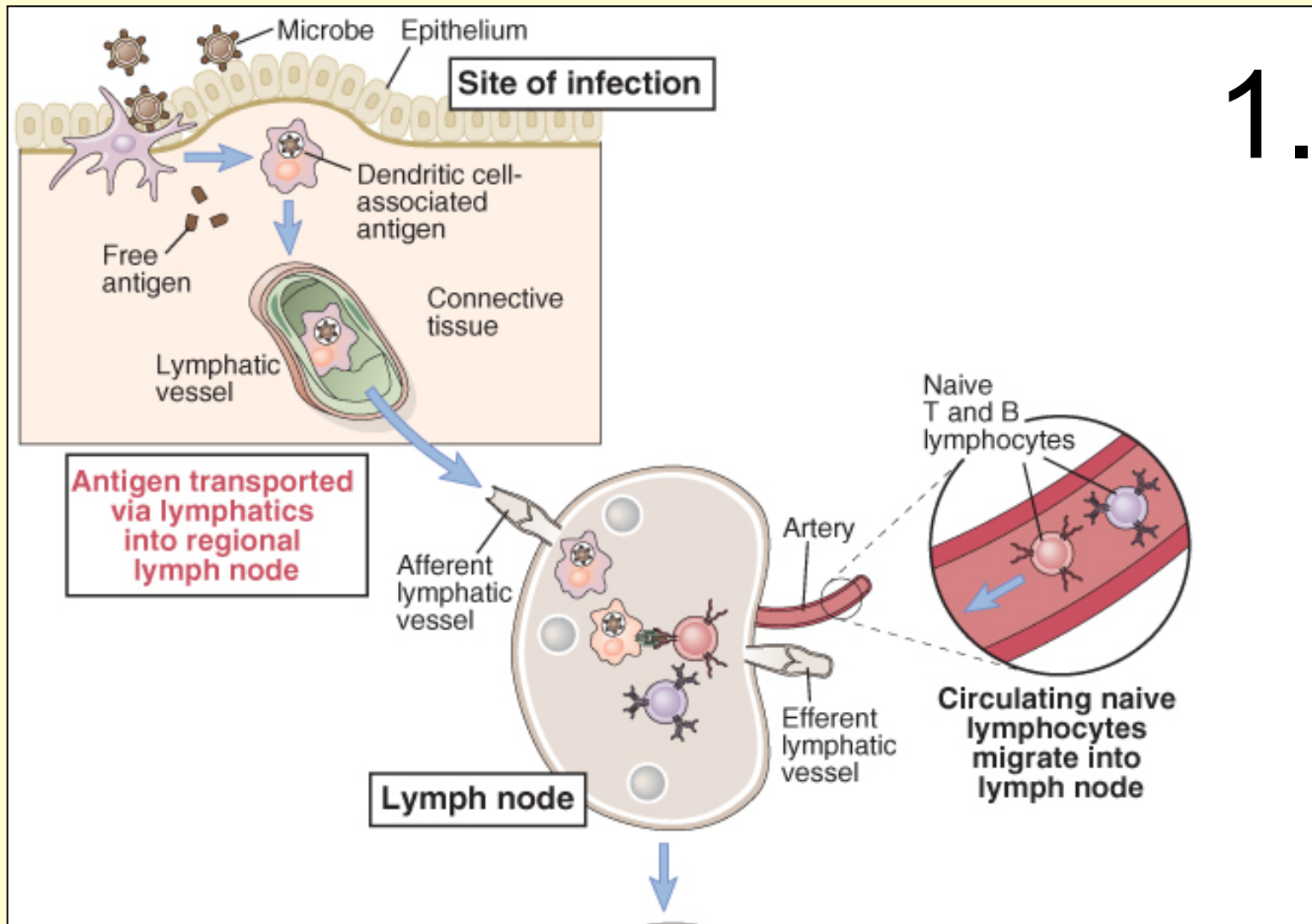
1.

Antigen capture and transport



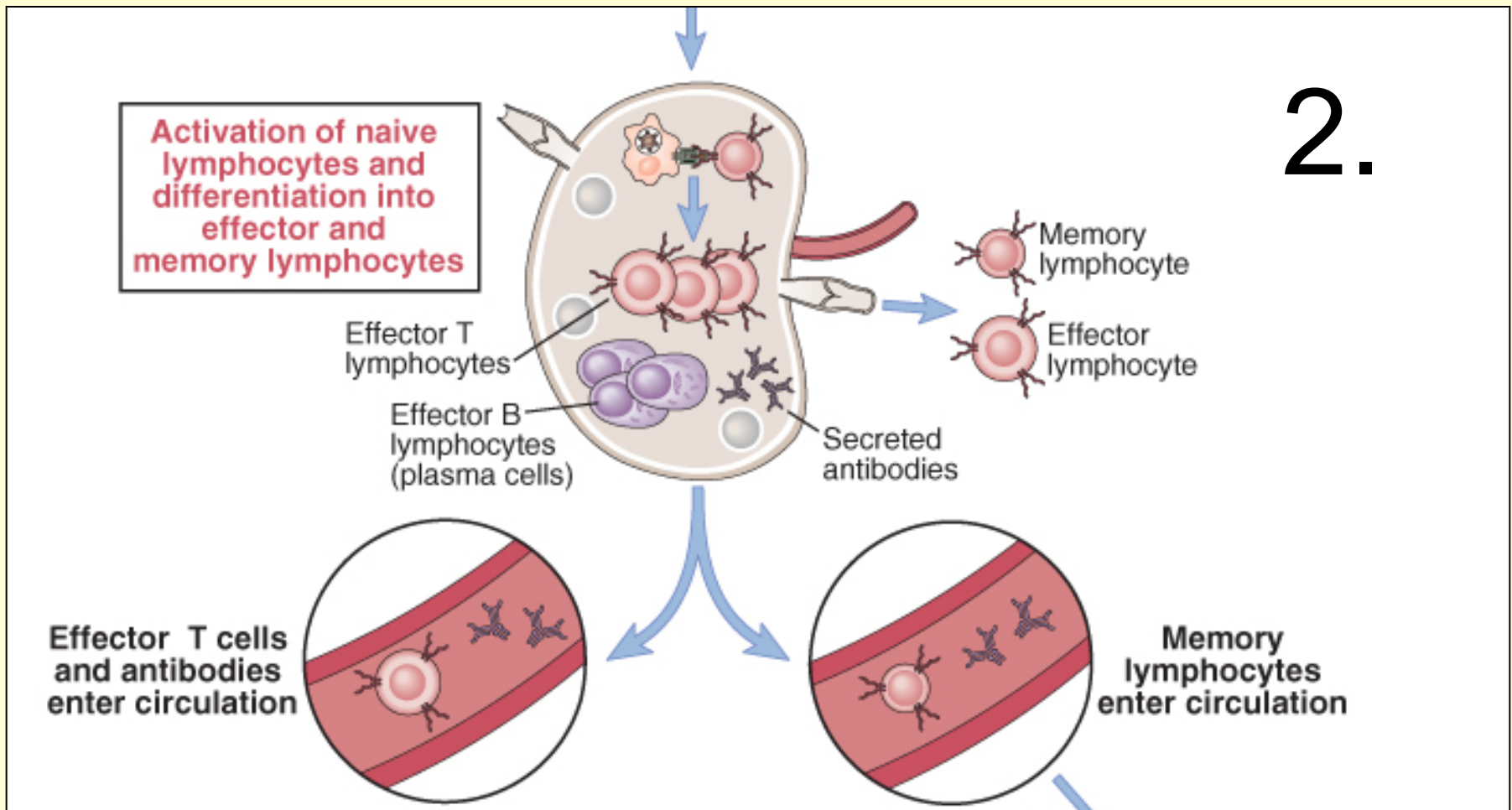
Major lymphatic vessels and Lymph nodes

Az immunválasz fő lépései

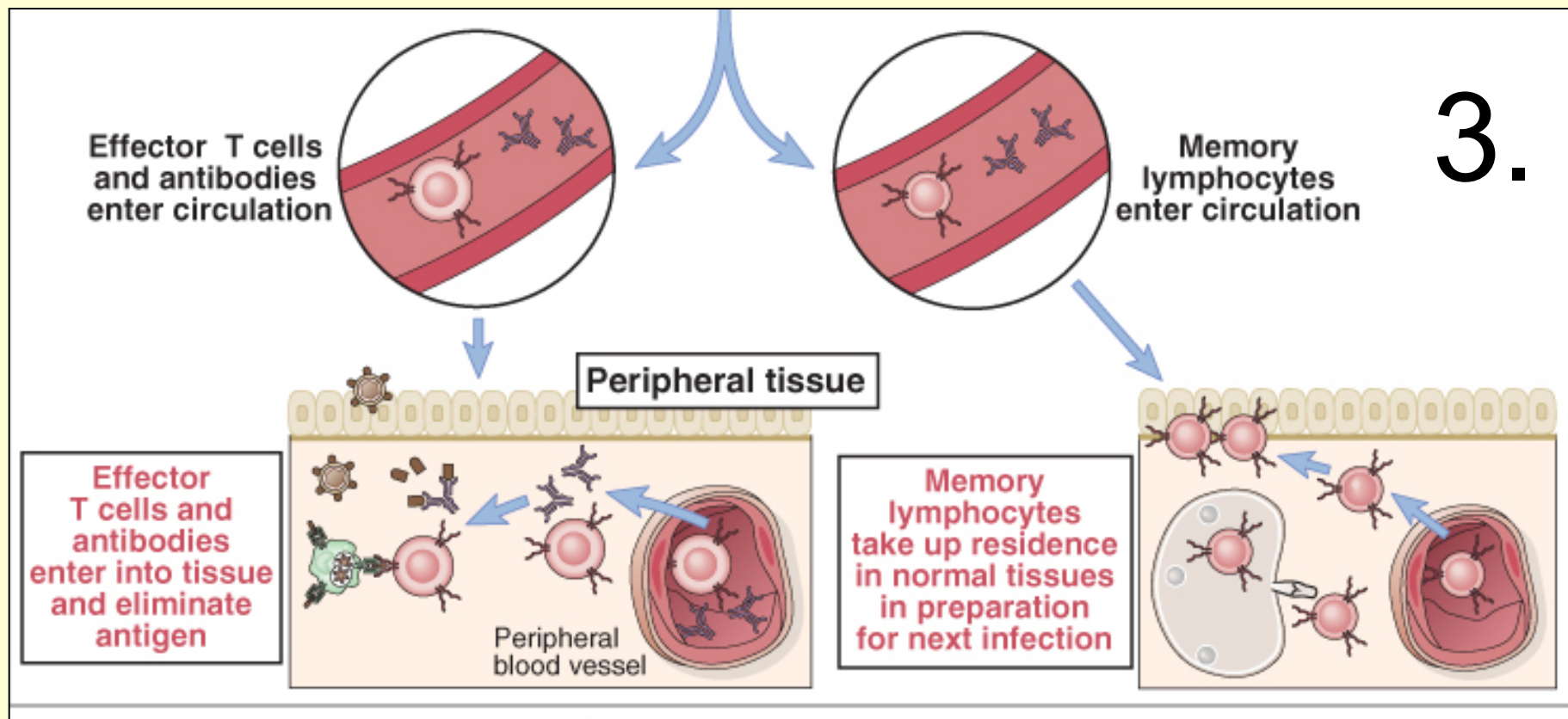


Az immunválasz fő lépései

2.



Az immunválasz fő lépései



A sejt-sejt interakciók mediátorai „cross-talk”:

1. Szolubilis mediátorok: **citokinek, chemokinek**
2. Direkt interakció: **adhéziós molekulák**

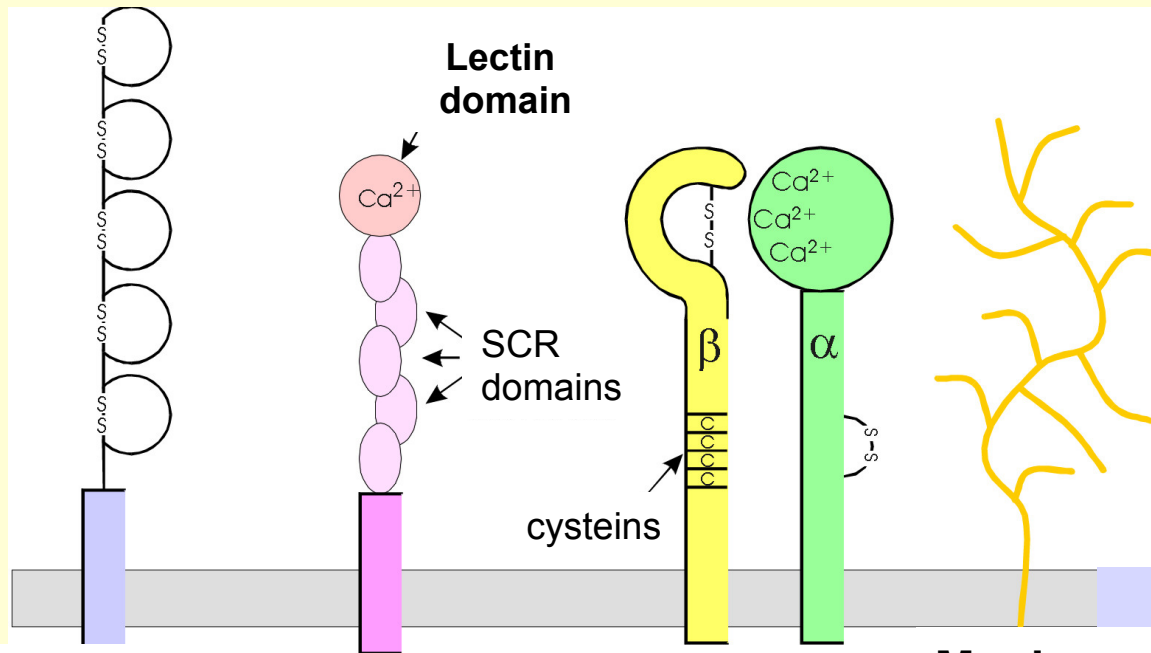
Hol?

- **Haematopoiesis: stroma sejt – differenciálódó fehérvérsejt**
- **Lymfocita recirkuláció: endothel – keringő leukocita**
- **Immunválasz: T sejt- APC (B cells), citotoxicitás**

Az akcesszórius molekulák általános jellemzői (adhéziós molekulák, koreceptorok)

- Az immunválasz sejtjeinek közvetlen kapcsolódásáért felelősek.
- Kapcsolódásuk nem antigén specifikus
- Alacsony-affinitású, reverzibilis kapcsolat a két sejtfelszíni molekula között (APC, vaszkuláris endothel, extracellularis matrix)
- Növelik az antigén-specifikus kapcsolódás affinitását, hatékonyságát
- *Co-receptorok*: → jelátvivő funkció
- *Co-stimulatorikus* molekulák: segítik a sejtaktivációt
- Nem-polimorf, invariáns molekulák

Adhéziós molekula család



Ig-superfamília tagok

Szelektinek

Integrinek

Mucin-szerű molekulák

„egyéb”
akcesszórius molekulák

CD2

CD4

CD8

B7

CD28

CTLA 4

ICAM

L selectin

E selectin

P selectin

VLA

LFA

Mac1

„vascular addressins”

CD45

CD44

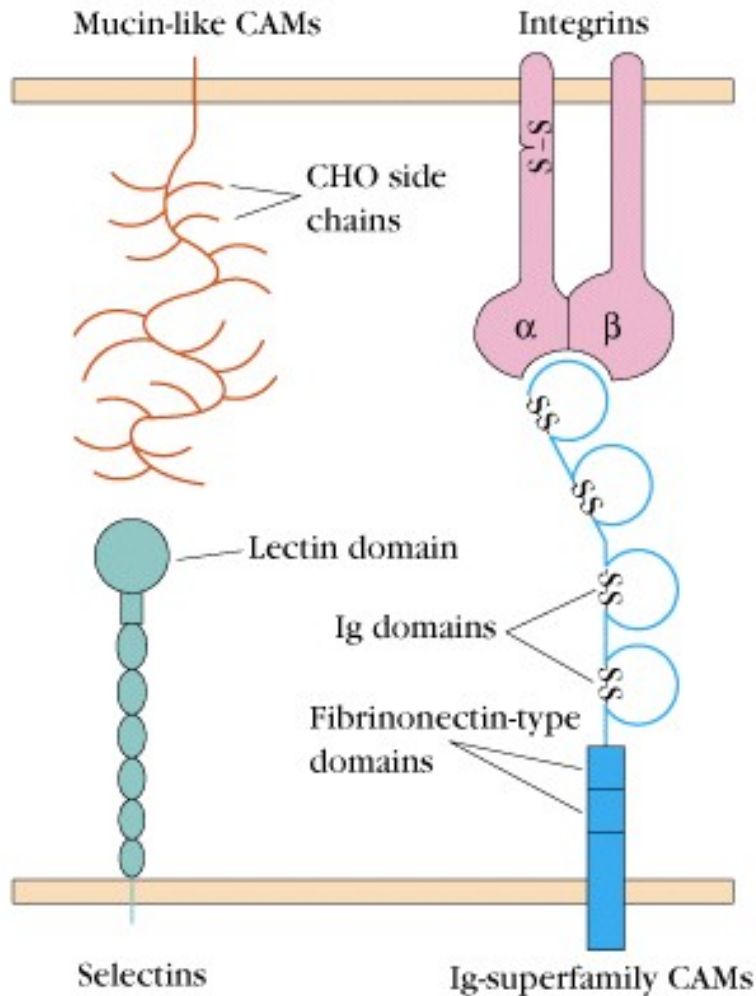
CD40, CD40L

CD19/CD21/CD81

CD22

Az adhéziós molekulák kapcsolódása

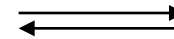
(a) General structure of CAM families



(b) Selected CAMs belonging to each family

Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1
CD34
PSGL-1
MAdCAM-1

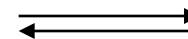


Selectins:

L-selectin
P-selectin
E-selectin

Ig-superfamily CAMs:

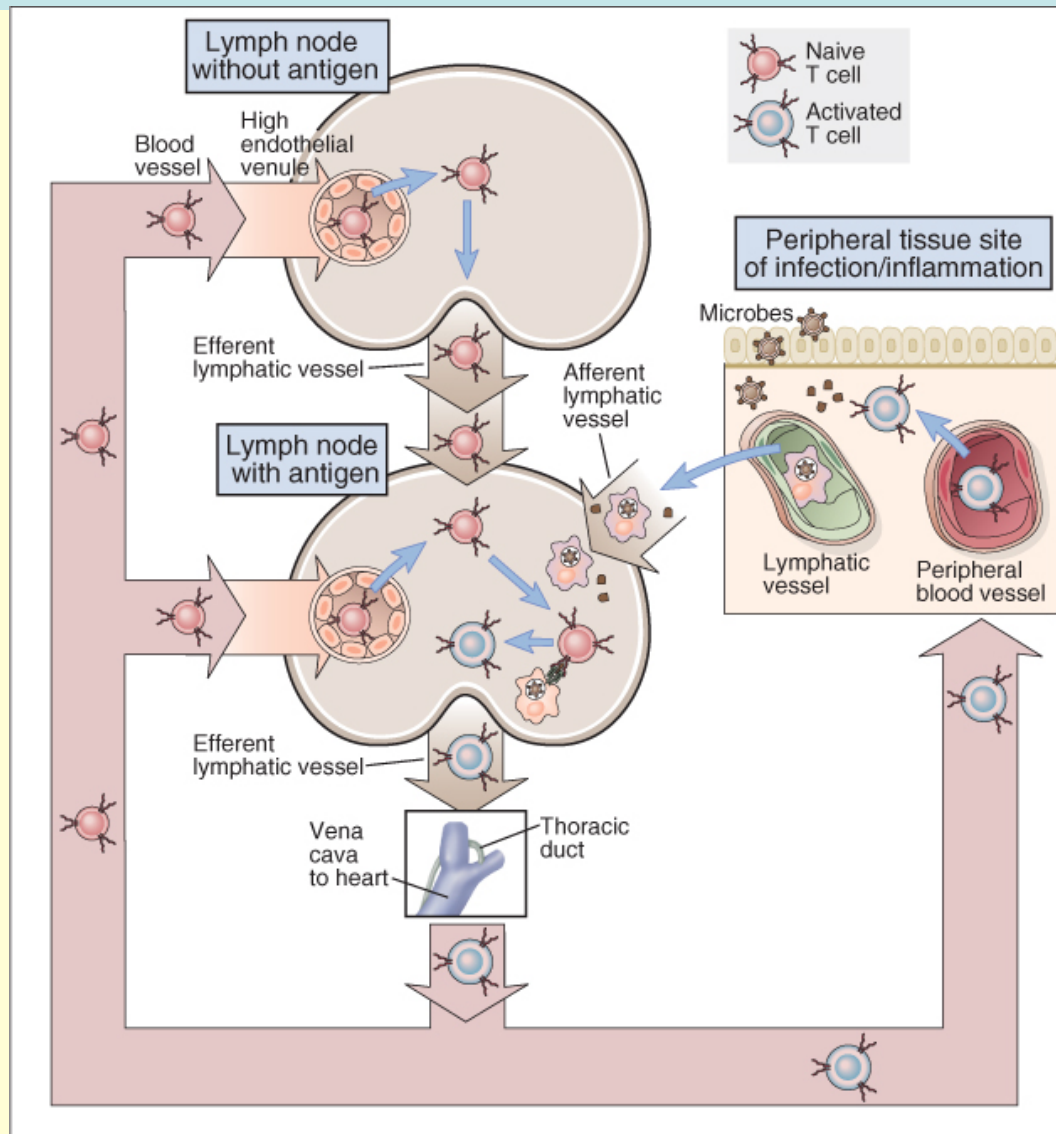
ICAM-1, -2, -3
VCAM-1
LFA-2 (CD2)
LFA-3 (CD58)
MAdCAM-1



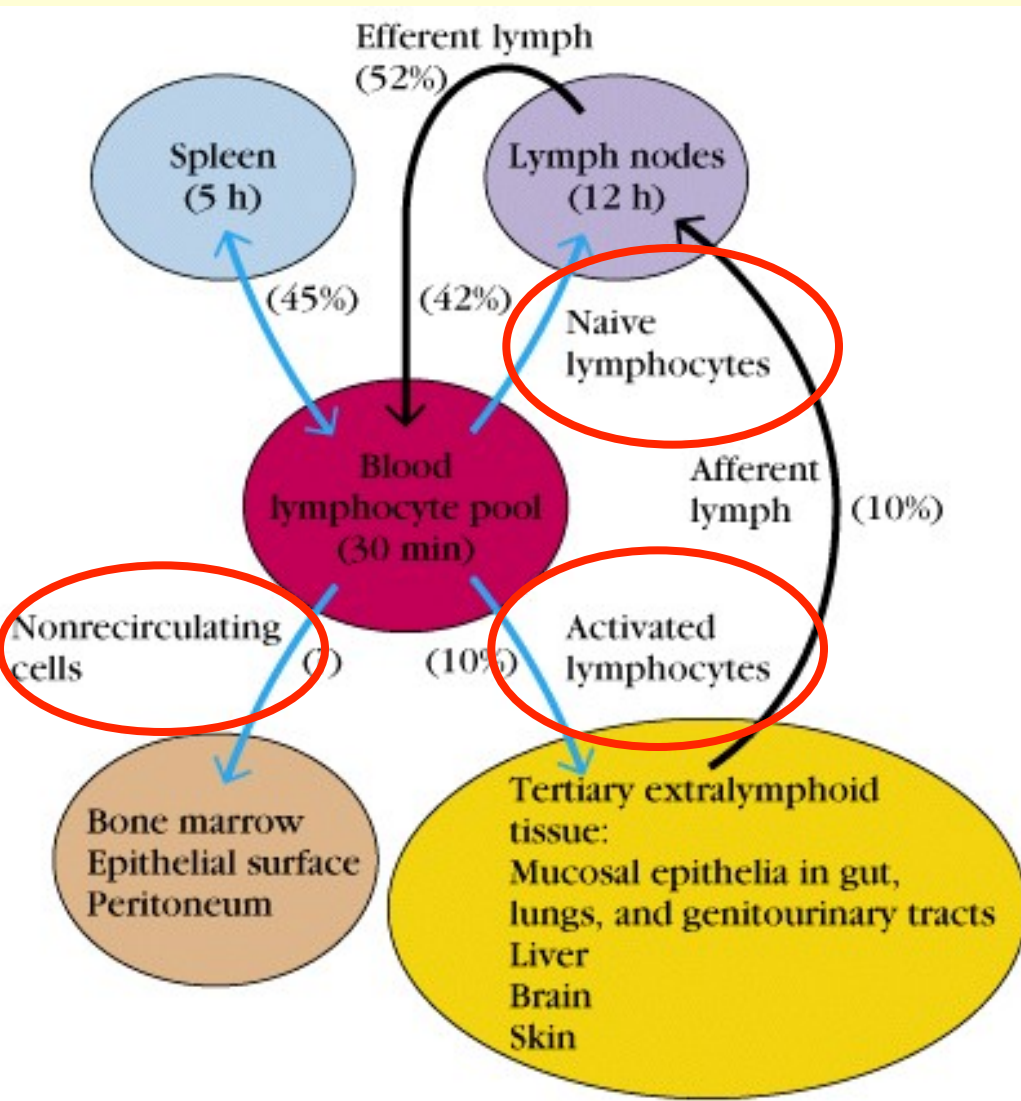
Integrins:

$\alpha 4\beta 1$ (VLA-4, LPAM-2)
 $\alpha 4\beta 7$ (LPAM-1)
 $\alpha 6\beta 1$ (VLA-6)
 $\alpha L\beta 2$ (LFA-1)
 $\alpha M\beta 2$ (Mac-1)
 $\alpha X\beta 2$ (CR4, p150/95)

There is a continuous migration of leukocytes during their life called recirculation



Limfocita recirkuláció: a sejtek folyamatos mozgása a véráramból és nyirokkeringésből a limfoid szövetekbe és a gyulladás területére = HOMING



Szerepe:

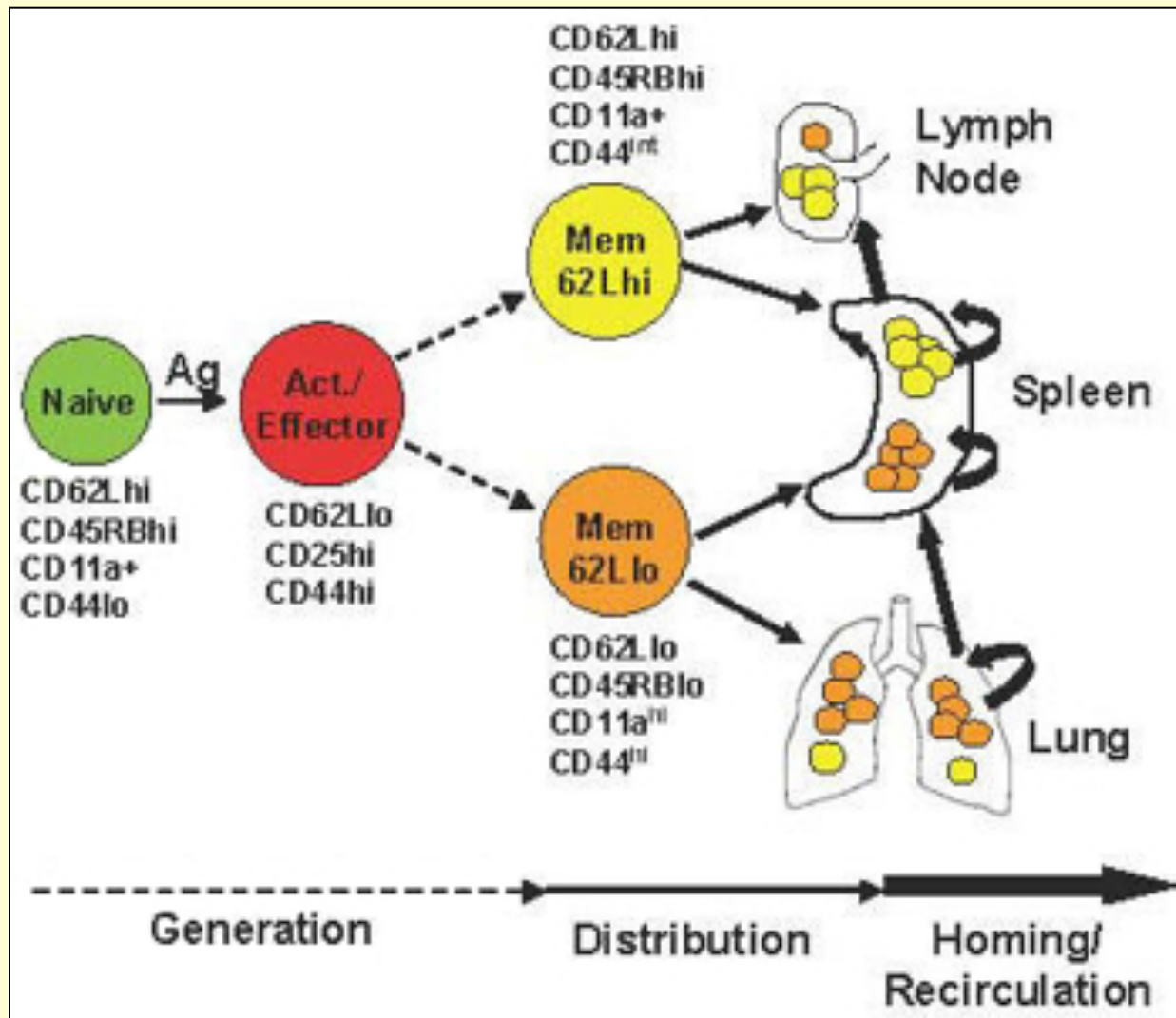
- Az antigénnel történő találkozás elősegítése
- A gyulladásos válasz kifejlődésének elősegítése

Mechanizmusa:

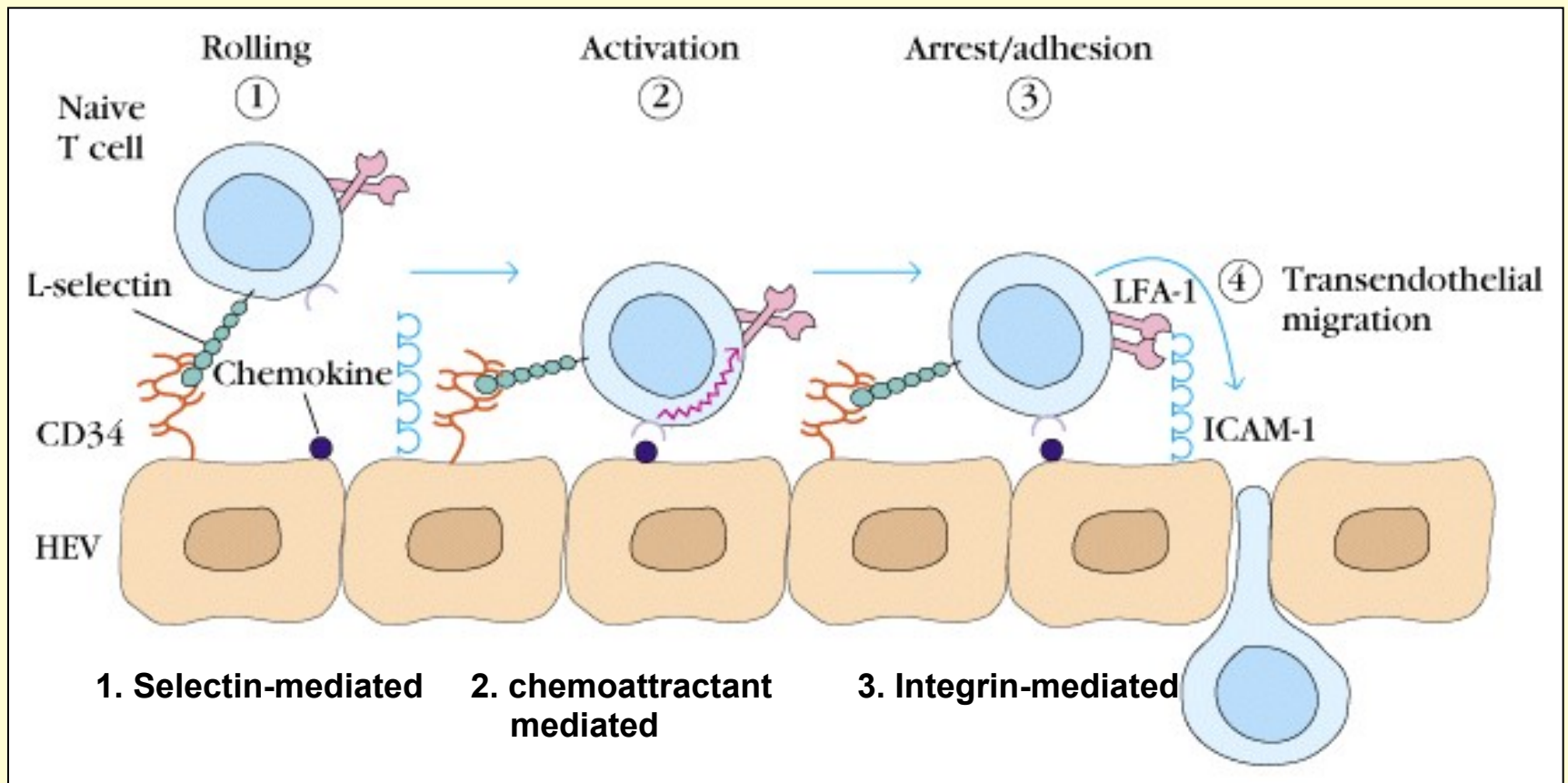
- Extravazáció: a leukociták kitapadása és áthaladása az érfalon a véráramból a szövetekbe

Minden limfocita naponta 1-2 teljes kört tesz meg

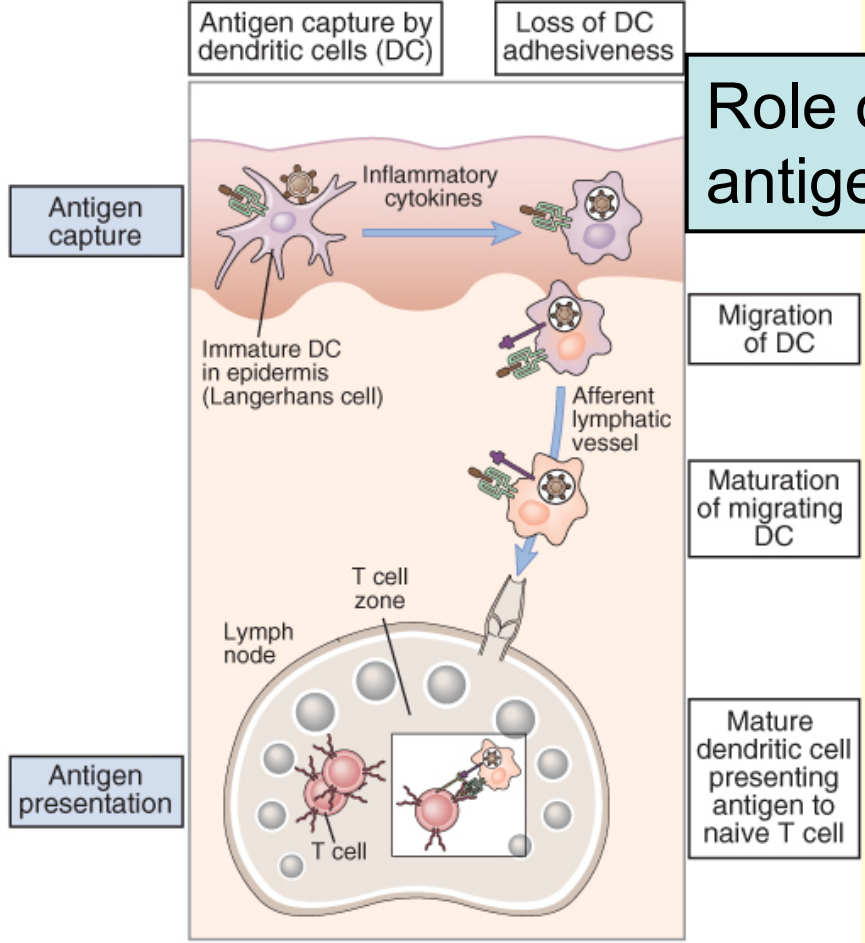
Naiv/effektor/memória sejtek recirkulációja



Naiv limfociták a perifériás nyirokszervekbe a HEV-en keresztül vándorolnak be

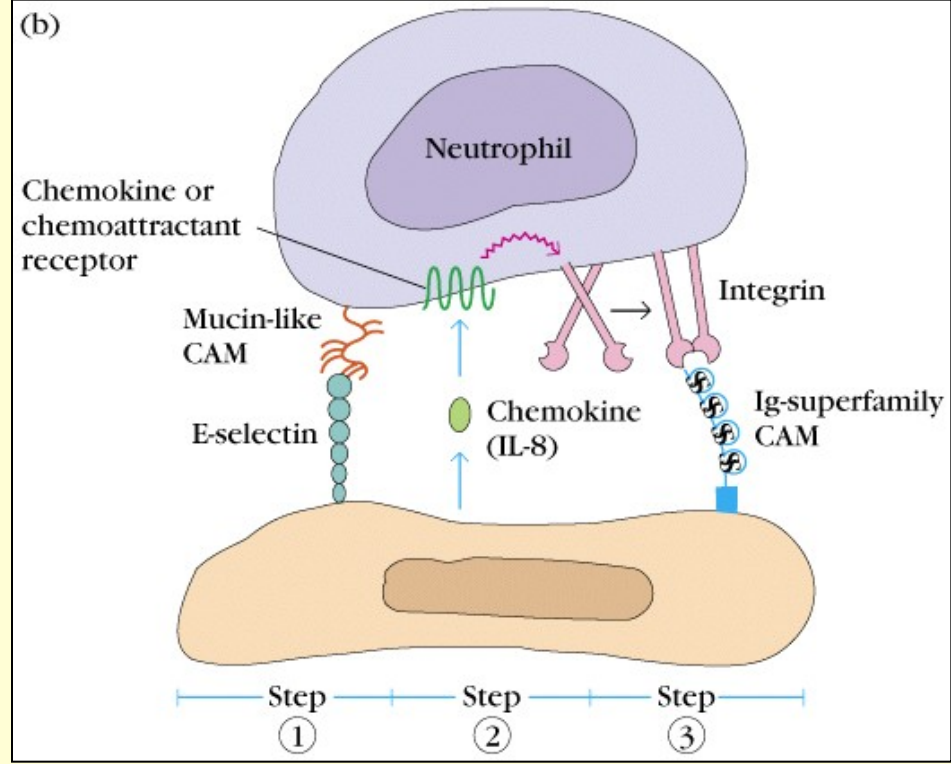
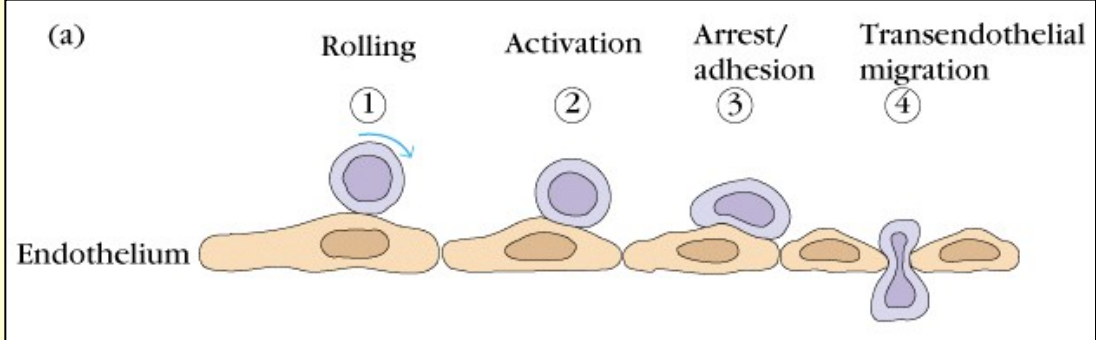


Role of dendritic cells in antigen capture and presentation



	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

Neutrophil granulociták kivándorlása a gyulladós éren



1.step: Selectin-mediated 2.step: chemoattractant mediated 3.step: Integrin-mediated

Kemokinek

- 90—130 aa peptidek,
- Receptorokon keresztül hatnak
- Limfoid és nem limfoid szövetek is termelik őket

Szerepük:

-Szelektíven hatnak az egyes leukocita alcsoportok adhéziójára, kemotaxisára, migrációjára

- Szabályozzák a normál leukocita vándorlást

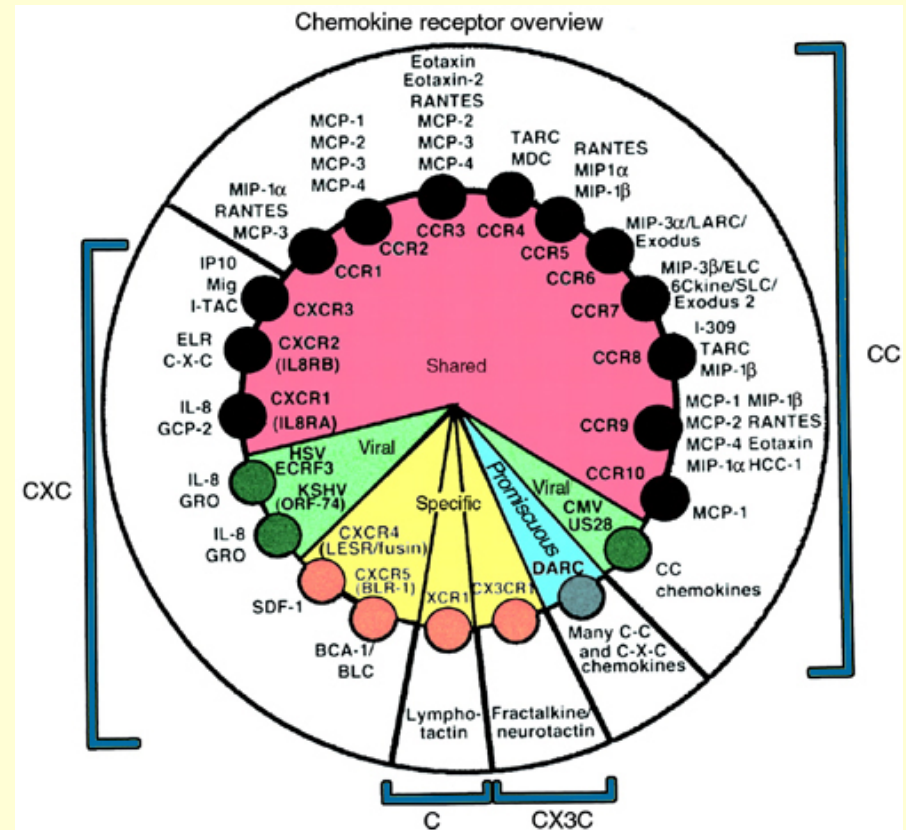
- Gyulladást serkentenek

Receptoraik csoportjai: 4

invariábilis cisztein elhelyezkedése alapján

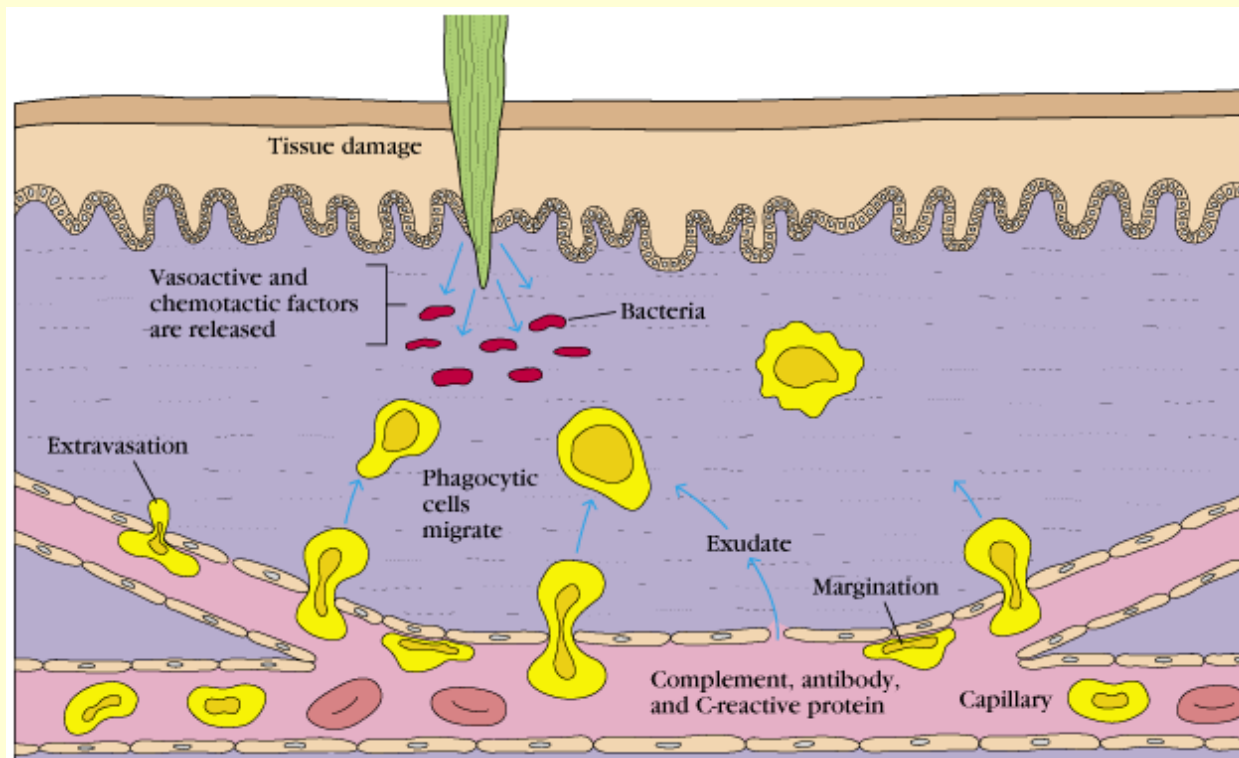
-C-C alcsoport

-C-X-C alcsoport



Akut gyulladás:

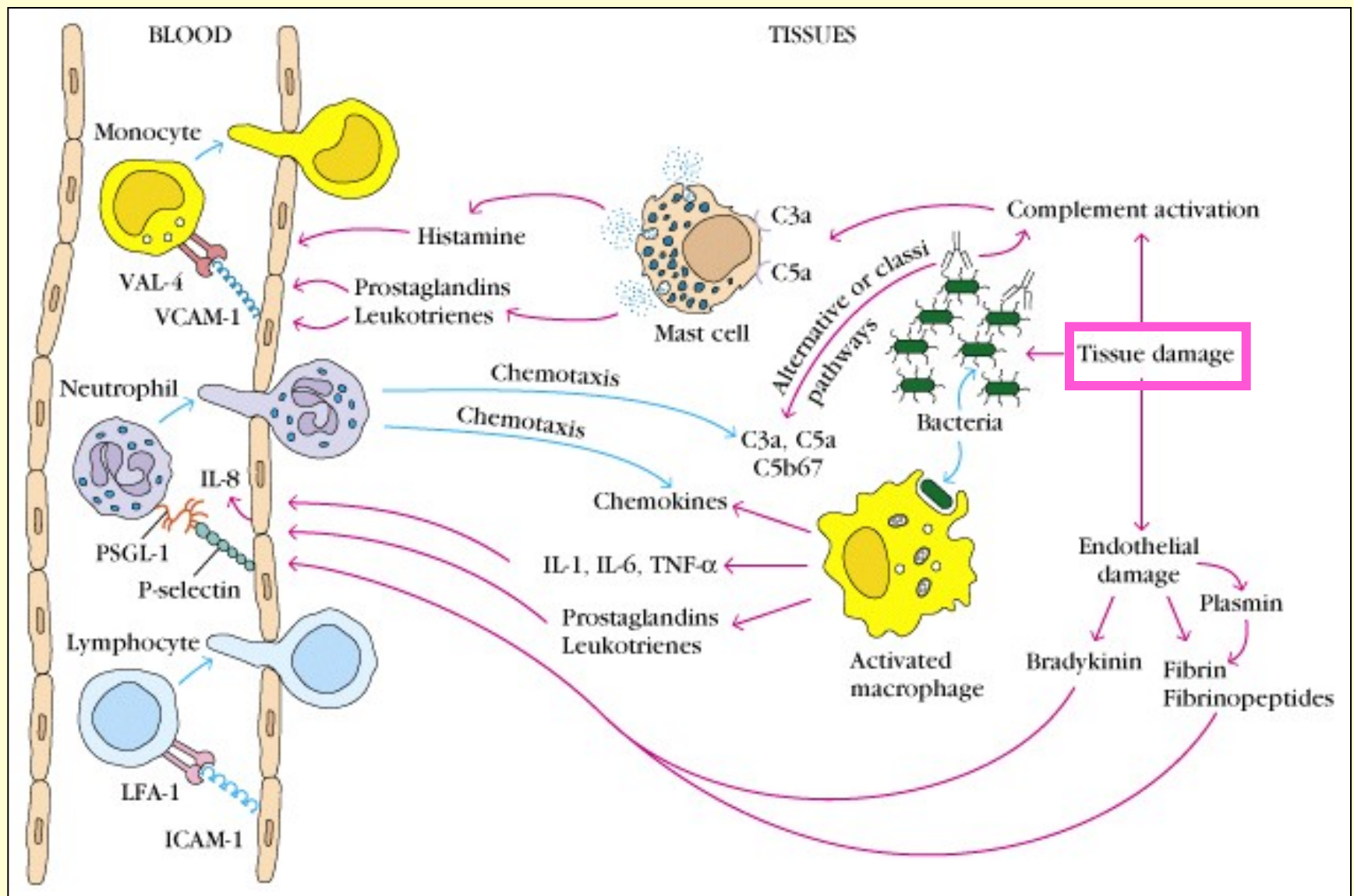
- Fertőzés vagy szövetkárosodás nem-specifikus reakciók kaszkádját indítja el
- Azonnali válasz
- szerepe, hogy megakadályozza a fertőzés és szövetkárosodás tovaterjedését



Celsus: a gyulladás 4 jele: - piros, meleg, fájdalmas, duzzadt + csökkent funkció

- 3 fő mozzanat:**
- **Vazodilatáció (értágulat) – percek alatt**
 - **A kapilláris permeabilitás növekszik, folyadék kiáramlás**
 - **A fagocita sejtek kiáramlása: - órák alatt**

Helyi akut gyulladás



A gyulladás molekuláris mediátorai:

Plasma Enzyme mediators

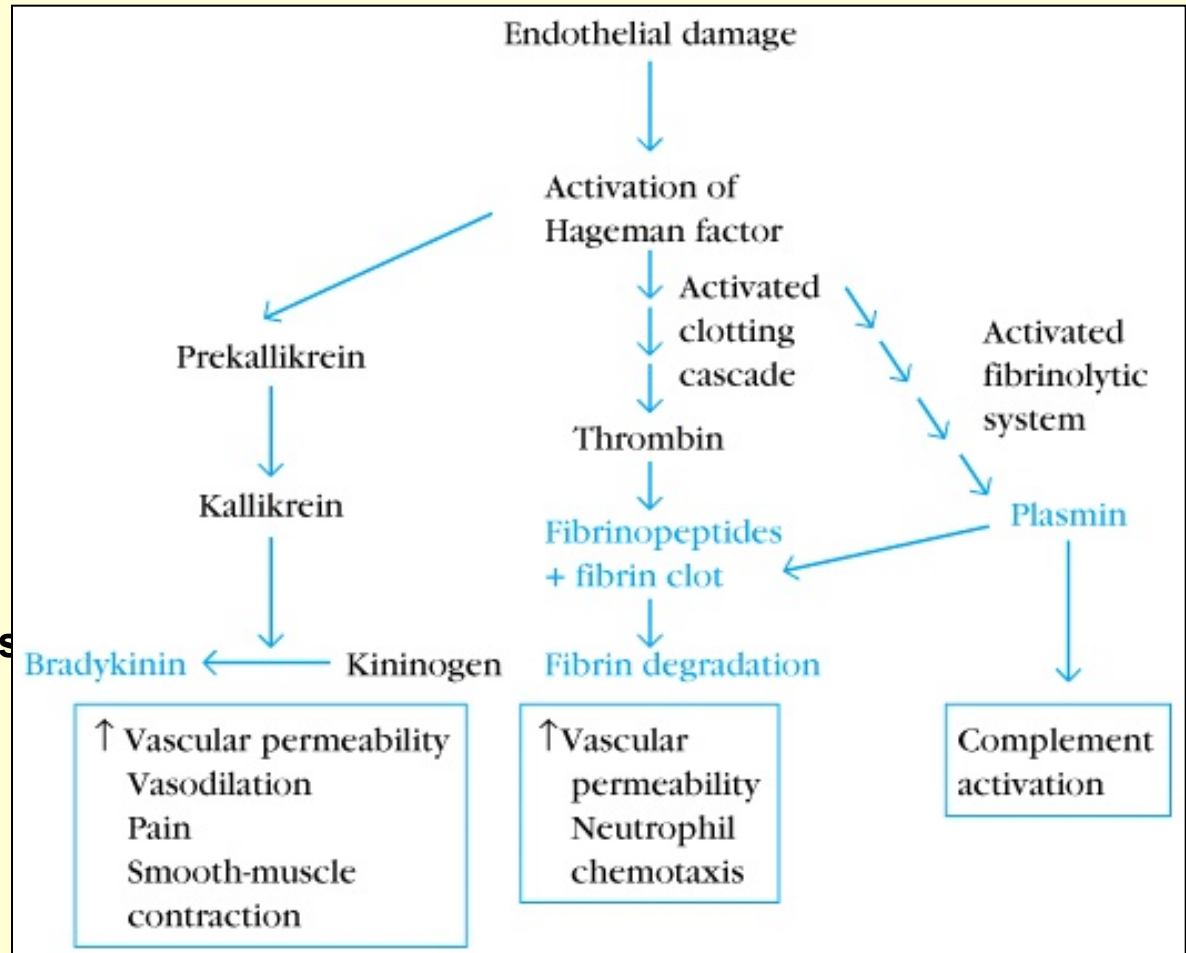
- kinin system
- clotting system
- fibrinolytic system
- Complement system

Lipid mediators

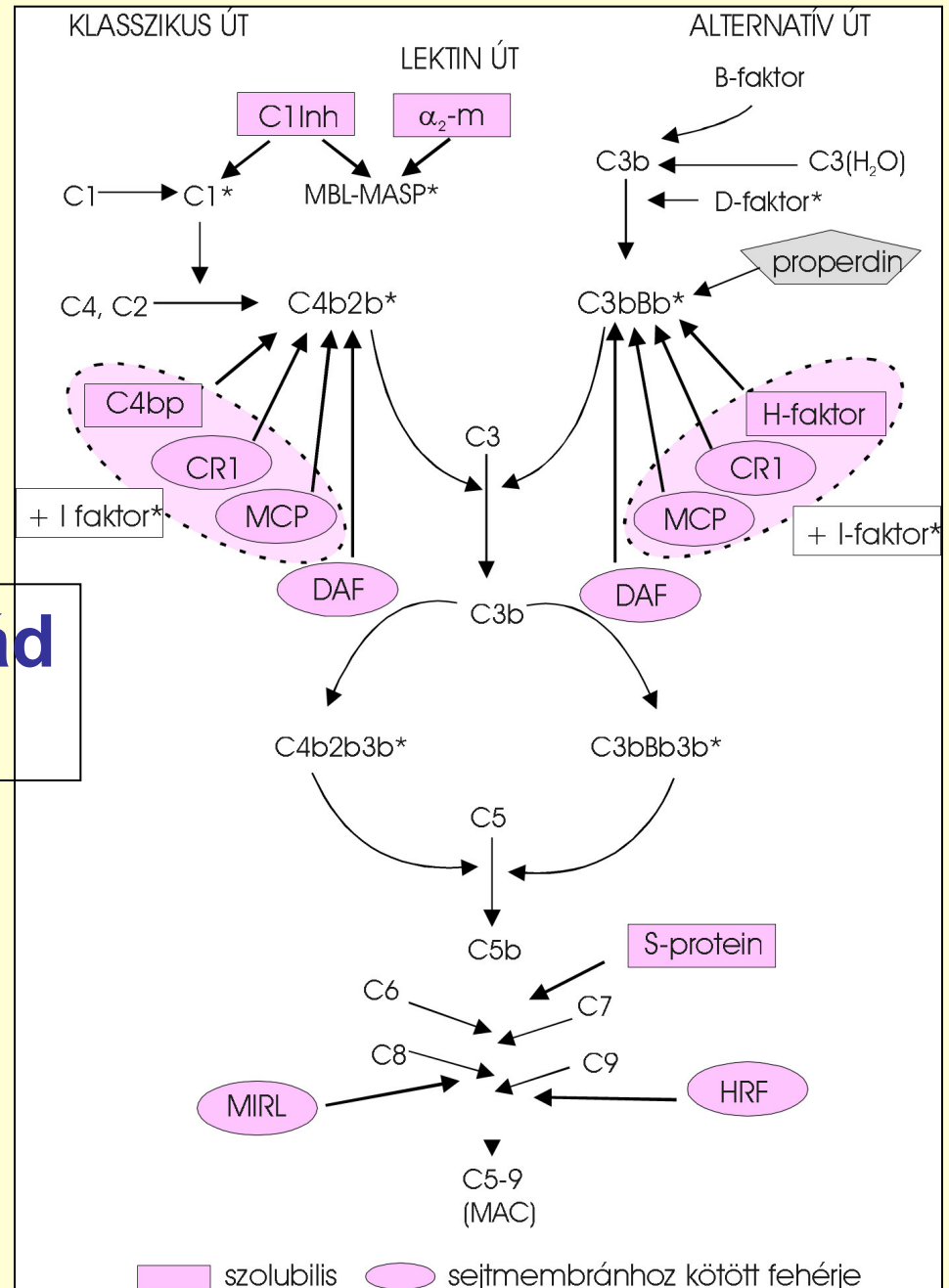
Chemoattractants

- Chemokines: IL-8, MIP-1 β
- Complement split products (C5a, C3a)
- PAF (platelet activating factor)

Inflammatory cytokines

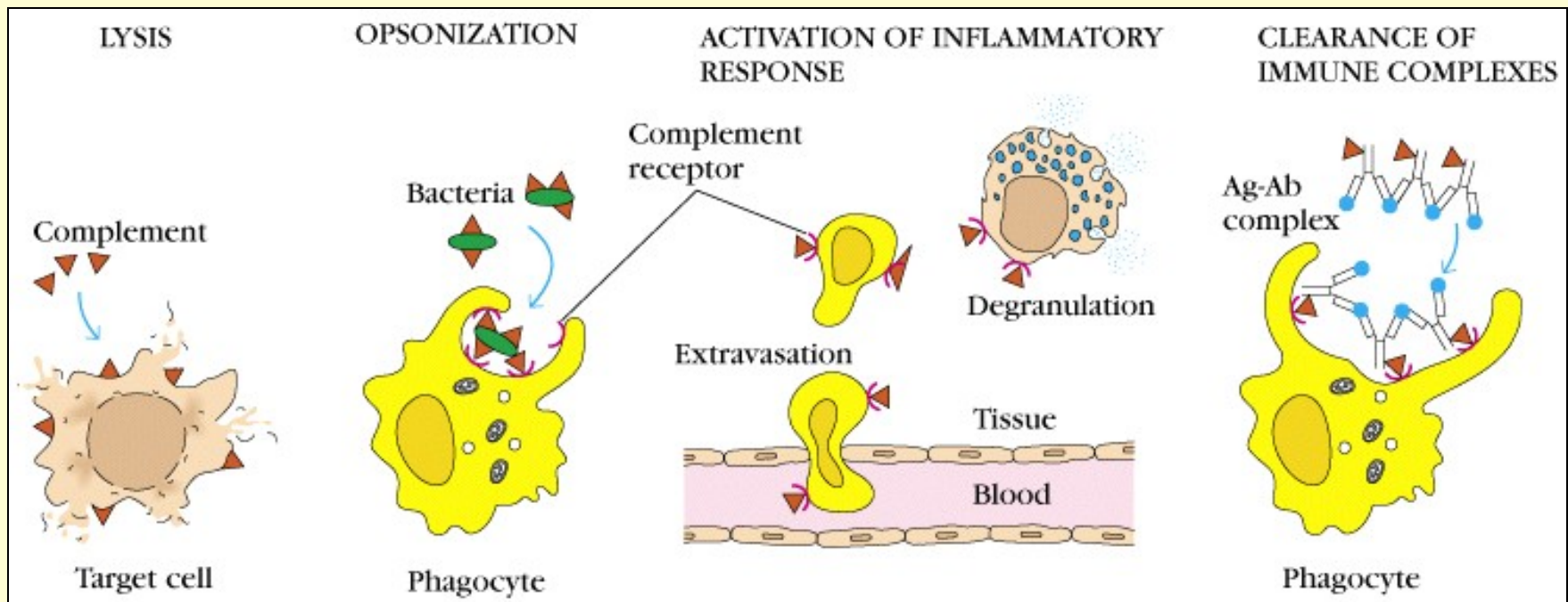


A komplement kaskád szabályozása



A komplement rendszer funkciói:

1. Lízis: sejtek, baktériumok, gombák, vírusok
2. Opszonizáció, mely segíti az antigén részecskék fagocitózisát
3. Komplement receptorokhoz kötődés aktiválja a gyulladást és a specifikus immunválaszt
4. Immunkomplexek eltakarítása a keringésből



Makrofágok gyulladásoos citokineket termelnek

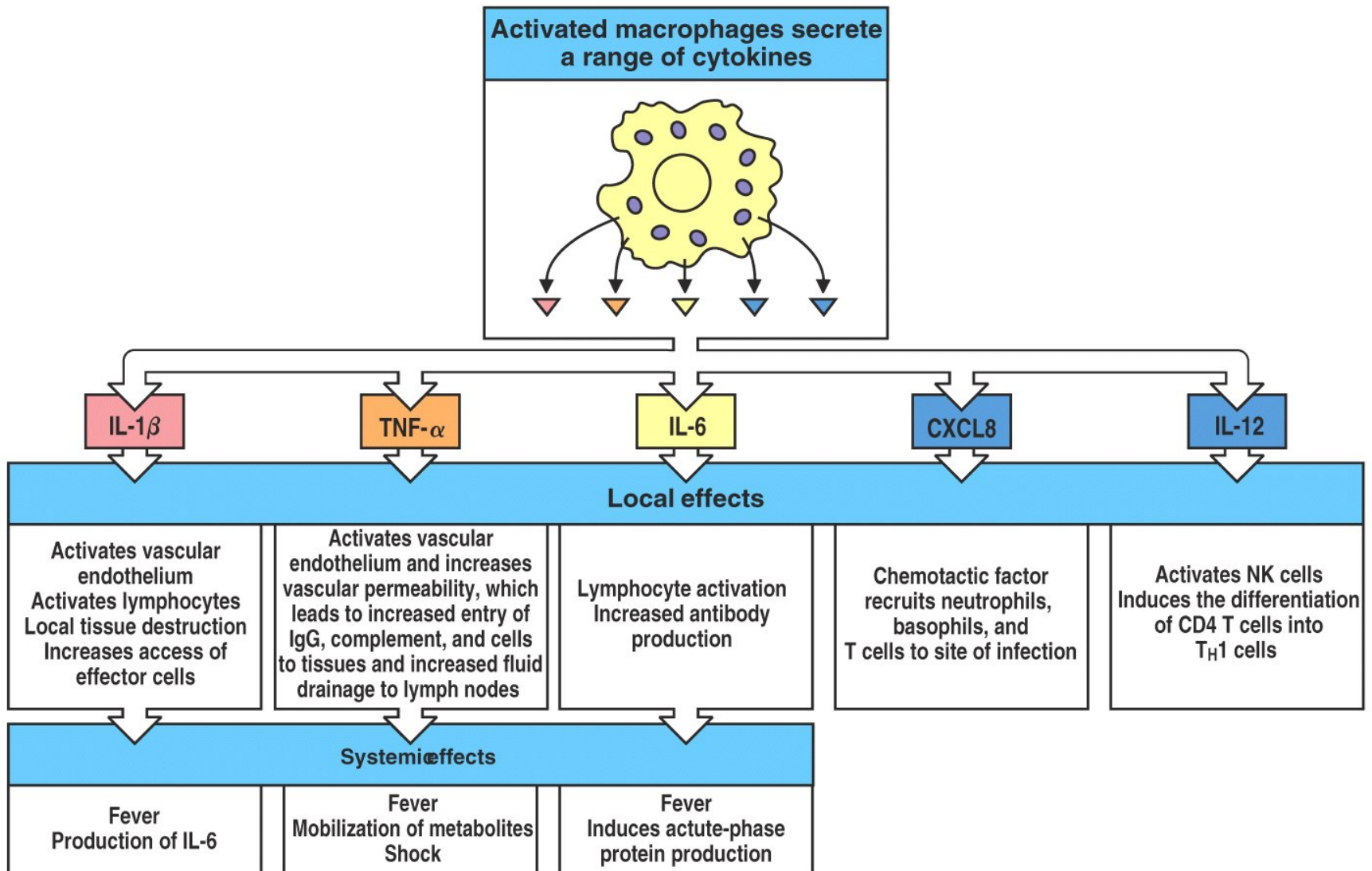
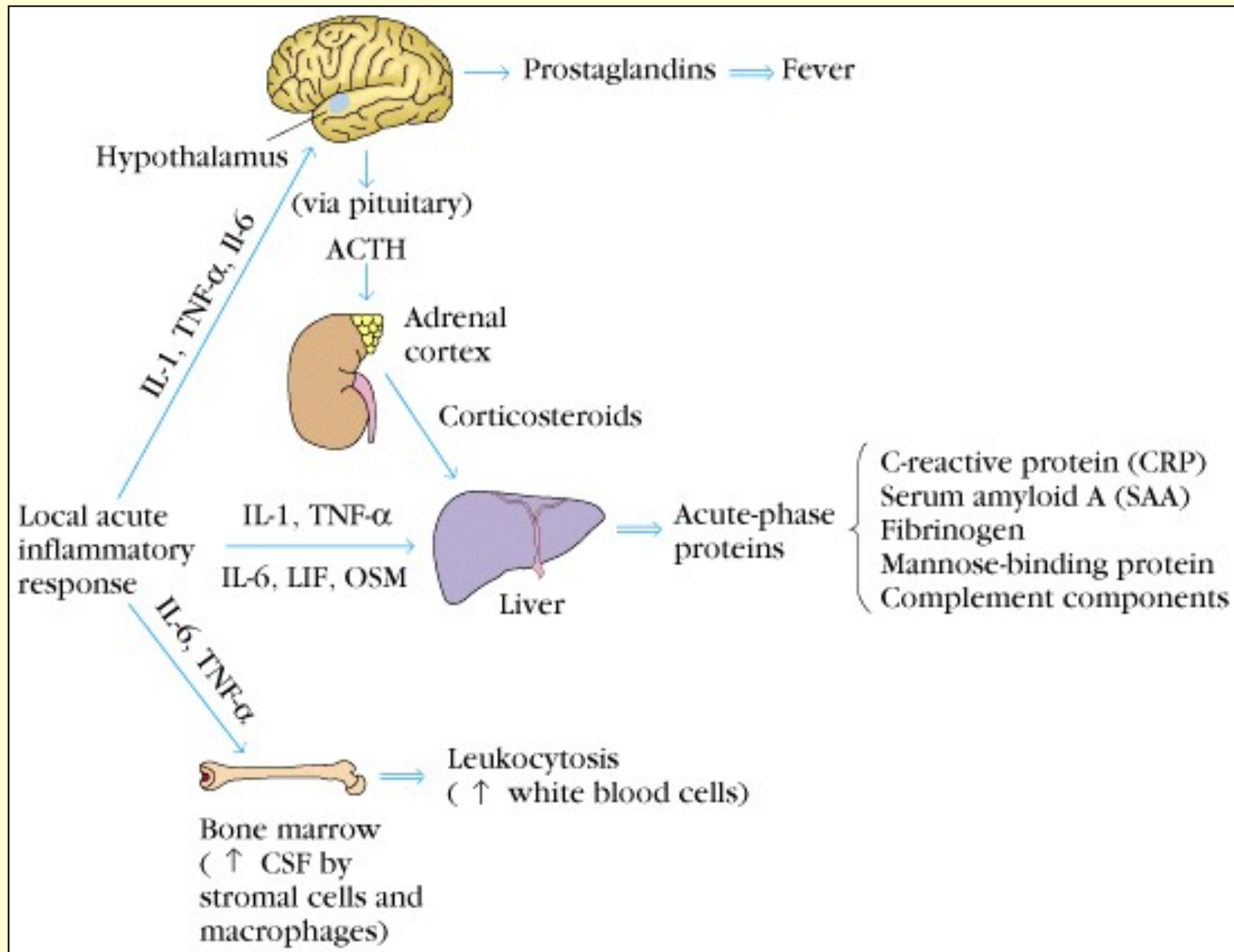


Figure 2-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

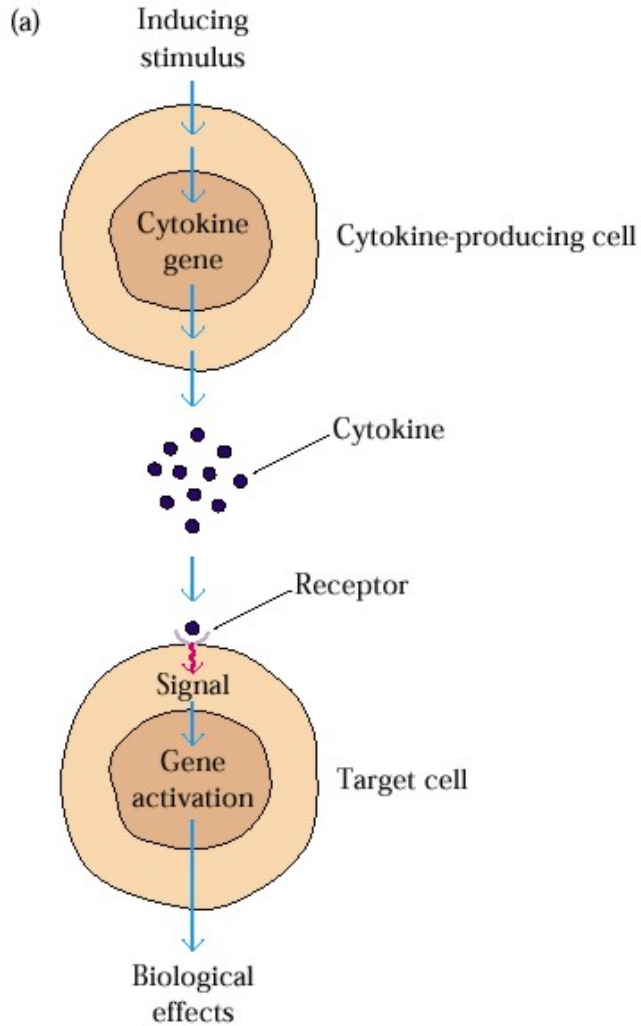
Szisztémás akut gyulladás = akut fázis reakció



A citokinek általános jellemzői:

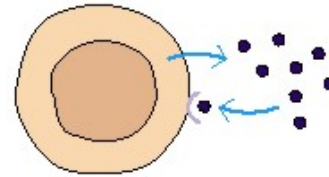
- Kis molekulásúly (10-40 kDa)
- Glikoproteinek
- Izolált sejtek termelik aktiváció hatására
- Sejtek közötti kapcsolatokat közvetítik: -
információ továbbítás -
immunválasz szabályozása
- Hatásmód: - átmeneti génaktiváció termékei
- receptorokon keresztül
- nagy affinitás
- pikomoláris cc.-ban

A citokinek hatásmódja I.:

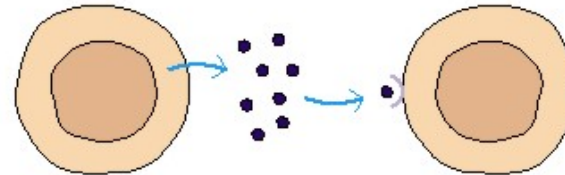


Citokint termelő sejt:

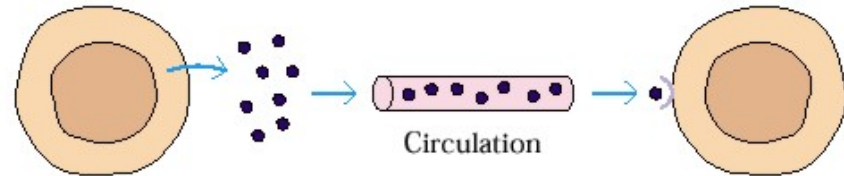
(b)



Autokrin hatás



Parakrin hatás



Endokrin hatás

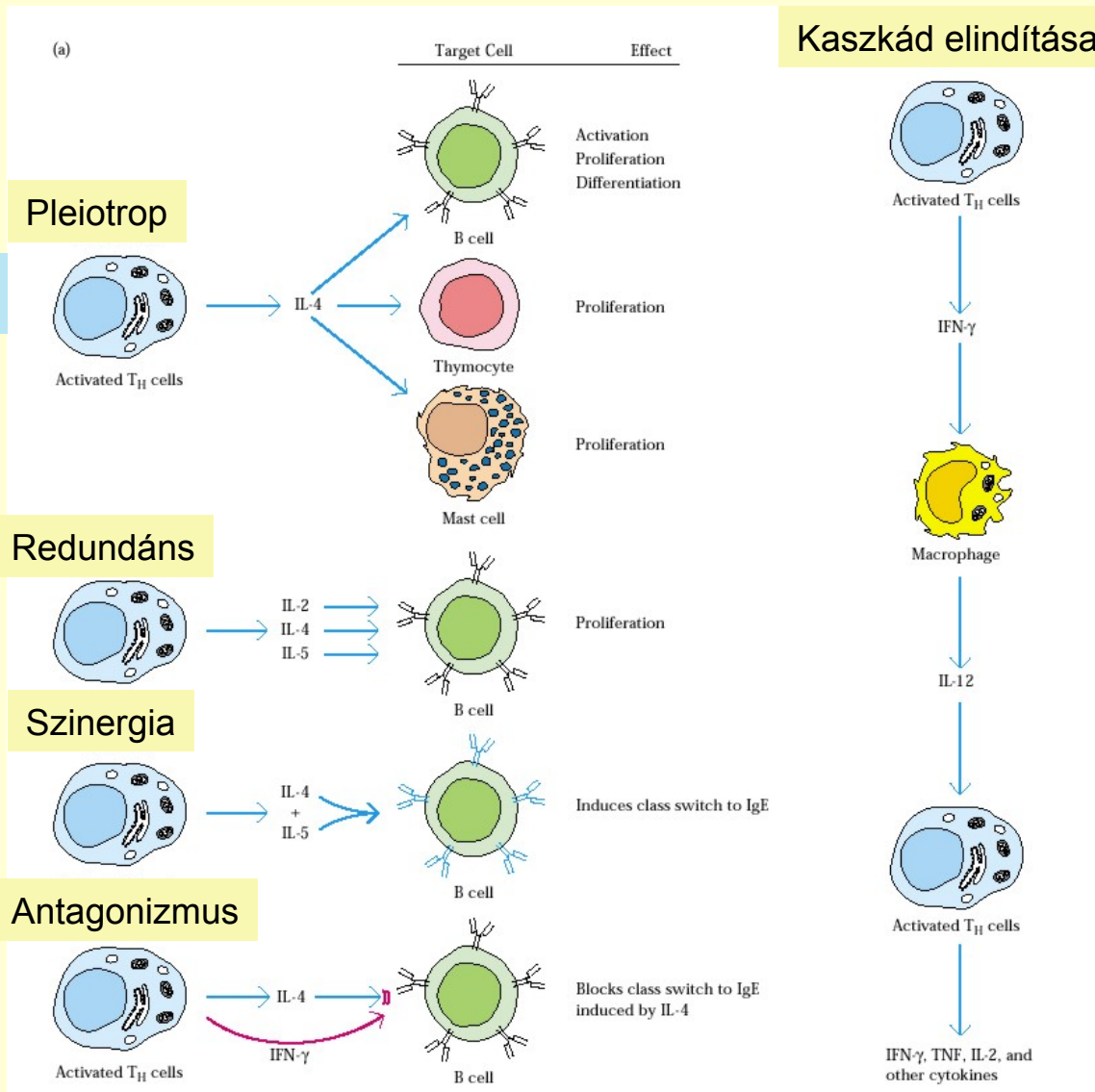
Célsejt:

a citokint termelő sejt

közeli sejt

távol levő sejt

A citokinek hatásmódja II.:



Egy citokin különböző célsejten, különböző hatást vált ki

Több citokin hatása a célsejten azonos

Két citokin együttes hatása nagyobb a célsejten additív hatásuknál

A célsejten egyik citokin gátolja a másik hatását

A citokinek funkcionális csoportosítása

I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők	IFN α , IFN β , IFN γ , TNF α , TNF β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, MIF, kemokinek
II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-15, INF γ , TGF β
III. Az immunsejtek érésére hatók	IL-3, IL-7, GM-CSF, SCF

Citokin receptor indukálta jelátvitel

