

# Immunológiai módszerek a klinikai kutatásban

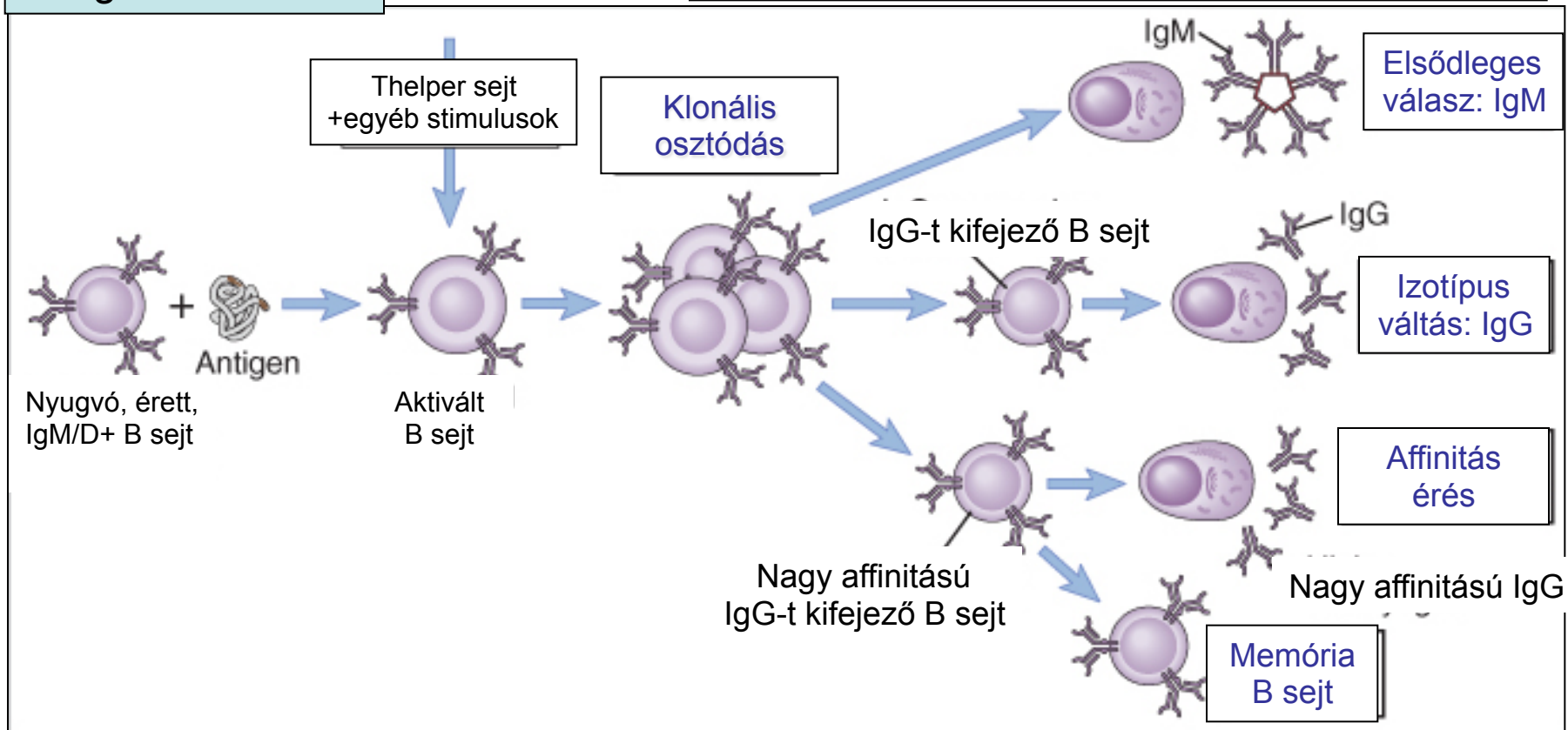
6. előadás

Humorális és celluláris immunválasz

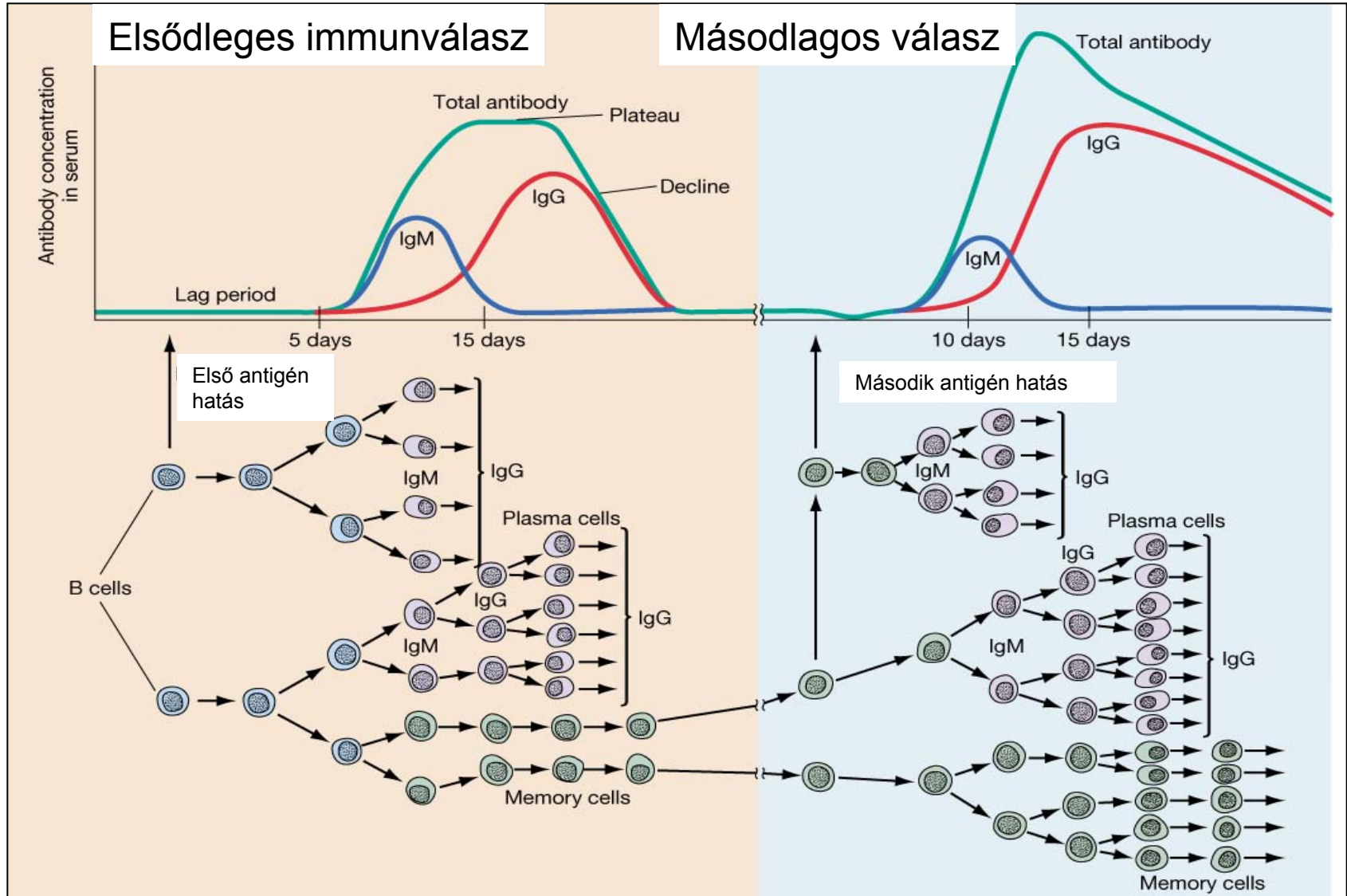
# A humorális (B sejt) immunválasz lépései

Antigén felismerés

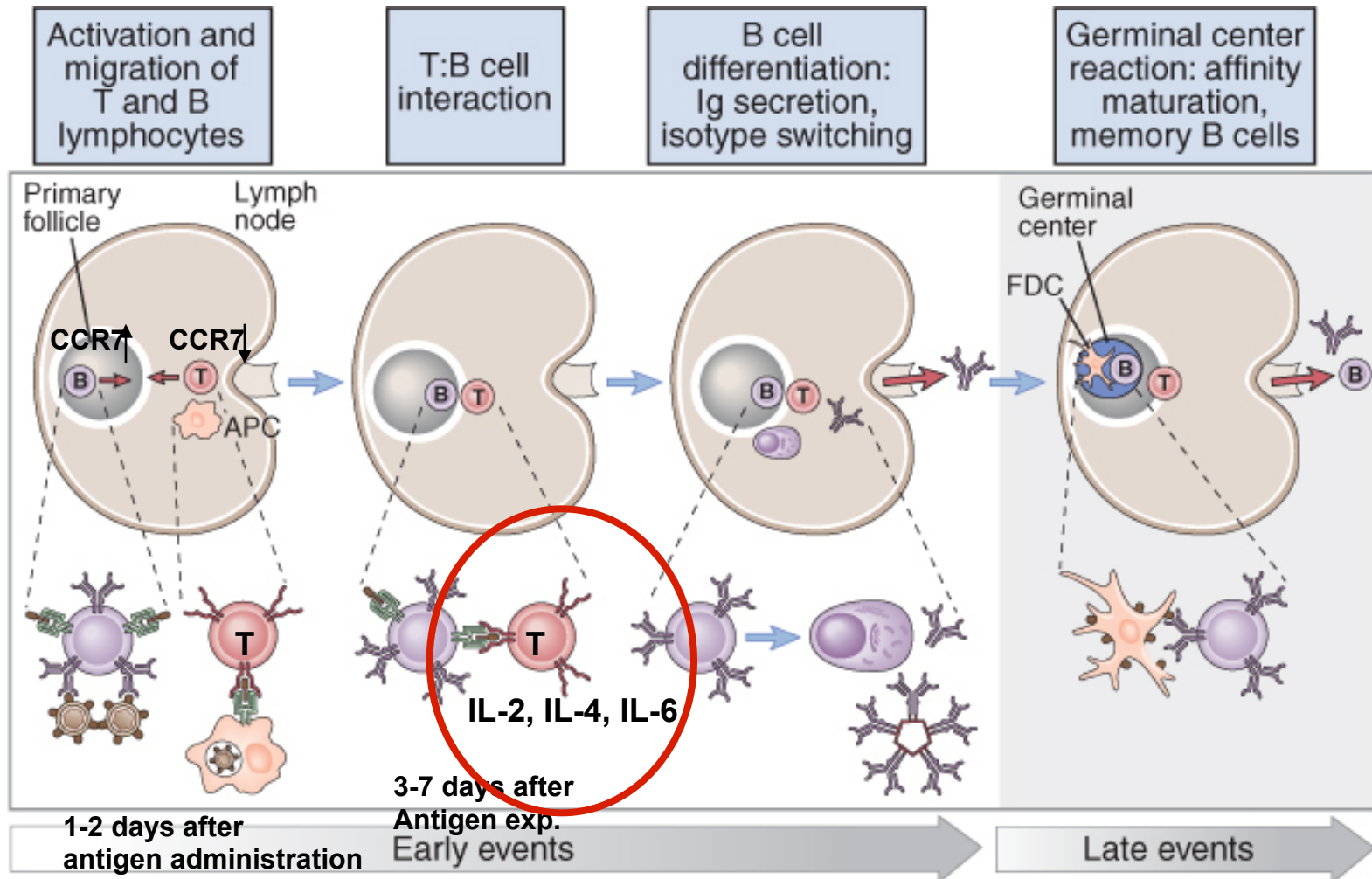
B sejt aktiváció: proliferáció, differenciálódás



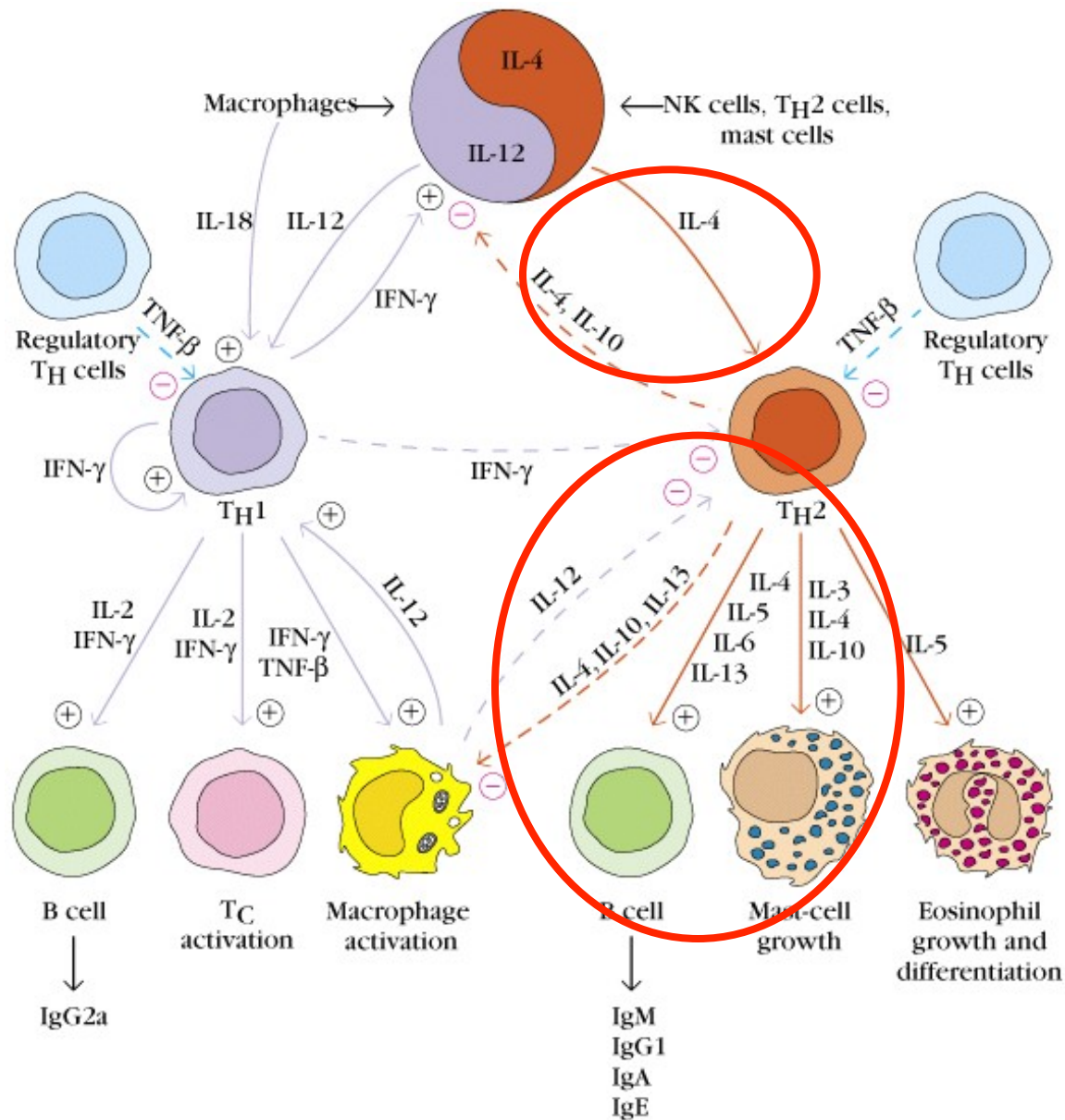
# Az ellenanyagválasz kinetikája



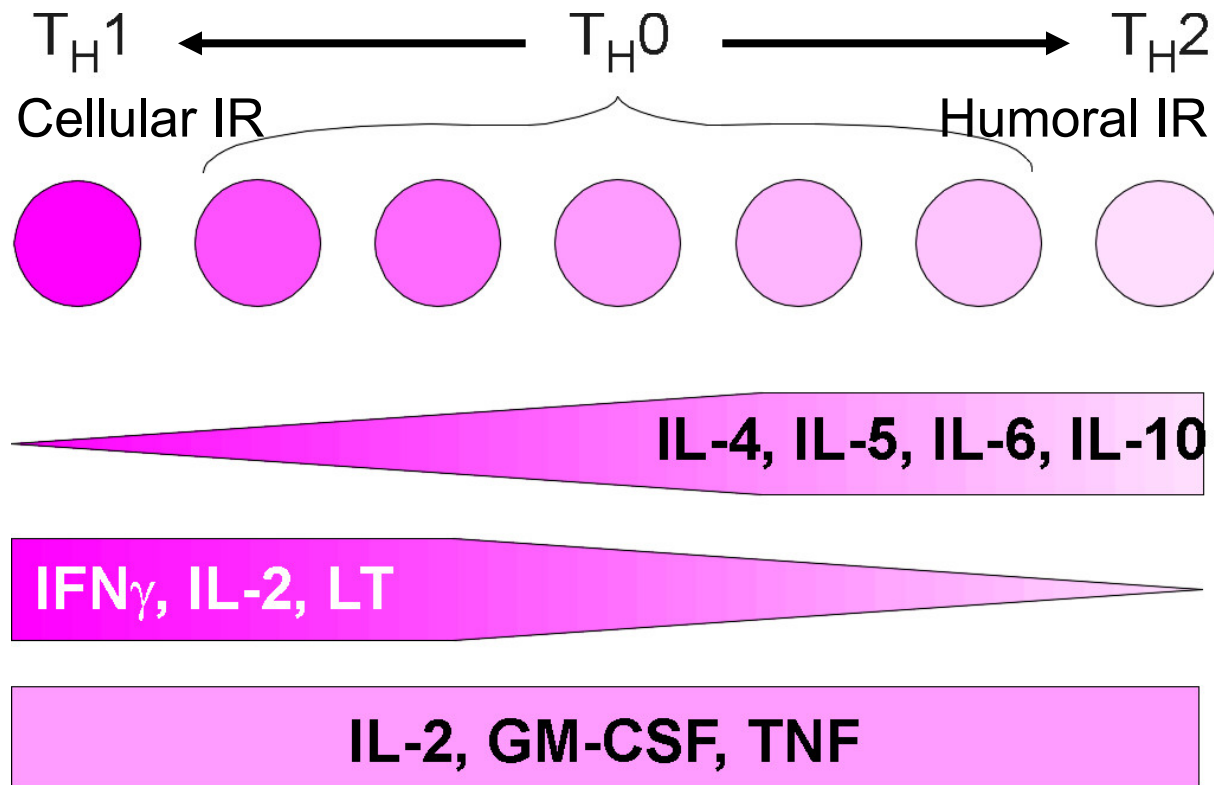
# A humorális immunválasz korai eseményei: T-helper sejt aktiváció



# Th2 aktiválja a humorális immunválaszt

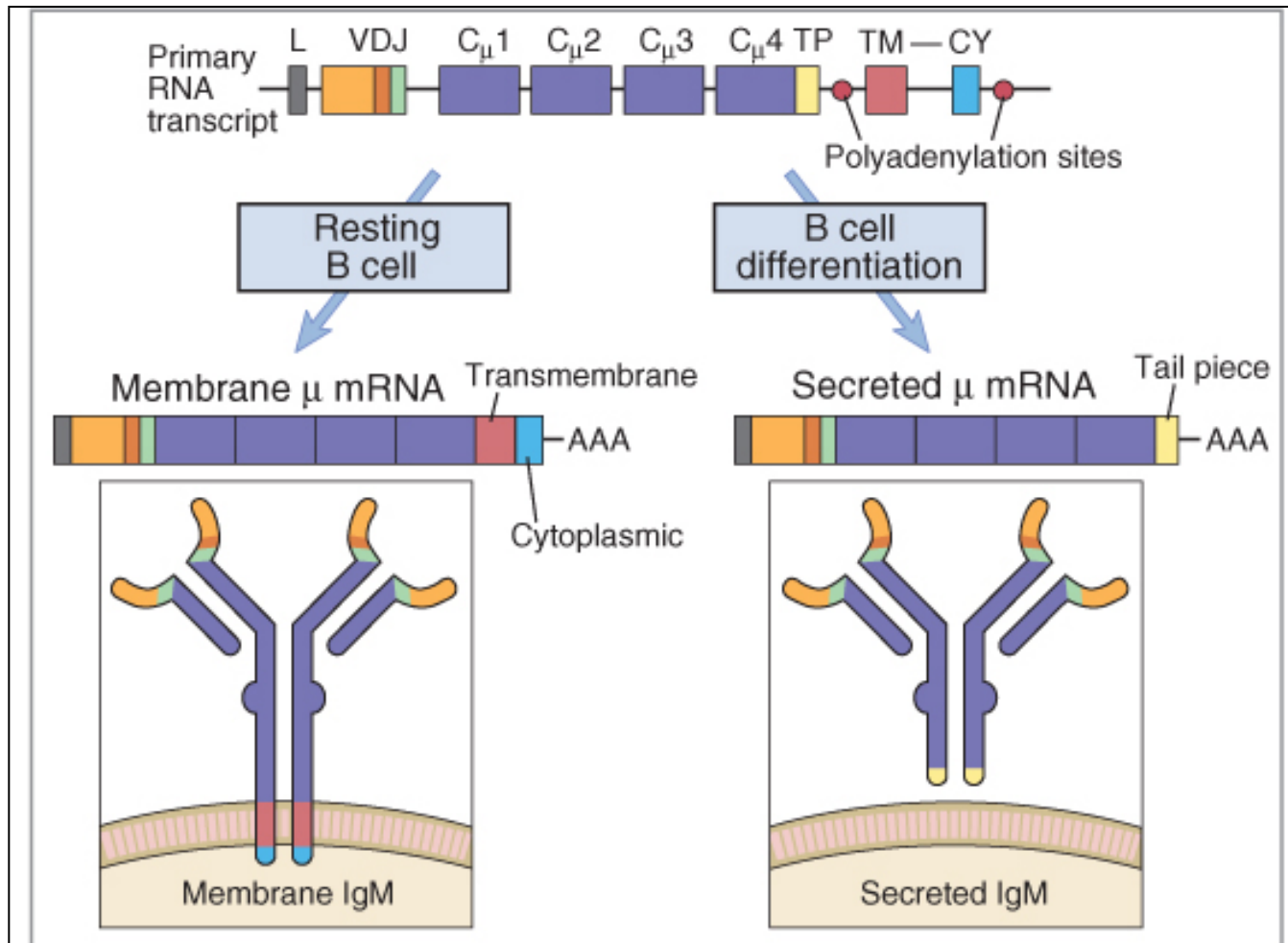


$T_H17$ : IL-17 termelődés →  
Gyulladásos válasz

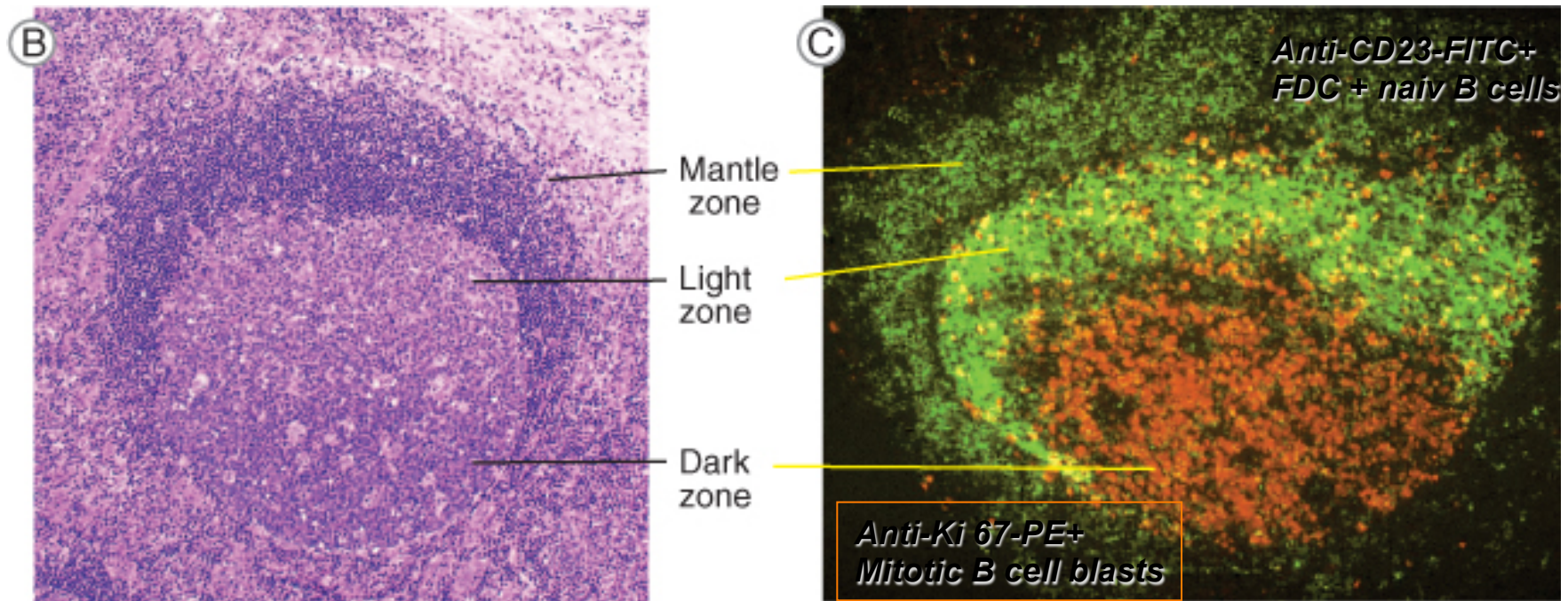


Regulatórikus T sejt (Treg): IL-10 és TGFβ

# A plazmasejtekben a membrán IgM helyett szekretoros $\mu$ lánc és pentamer IgM termelődik



# Centrum germinativum reakció

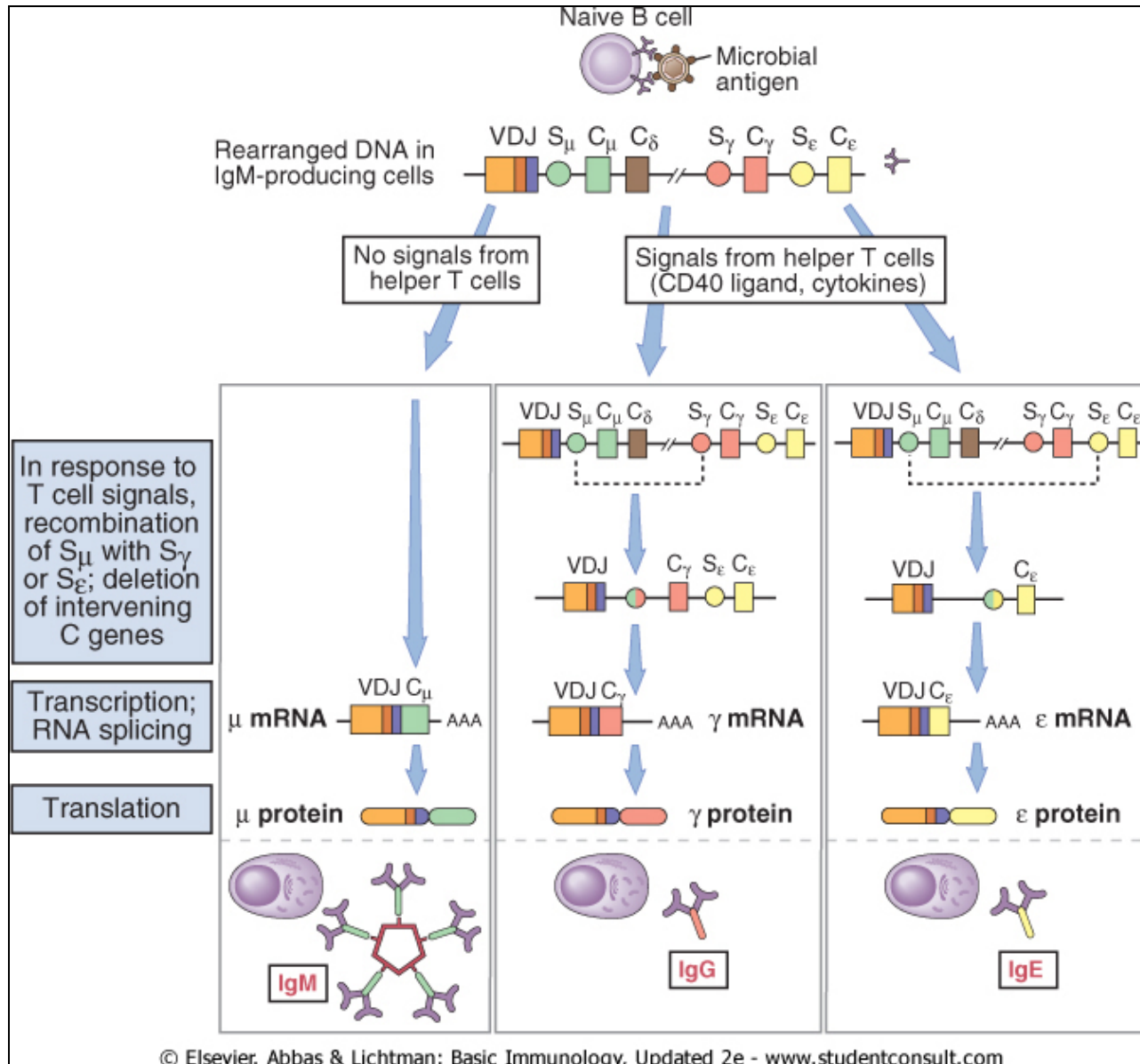


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

- Főleg osztódó B-sejtek (centroblastok, centrocyták), ~10 % T-sejt, FDCk
- Sötét zóna: centroblastok intenzív osztódás (6-8 óránként), kevés sejtfelszíni Ig
- szomatikus hypermutáció a hypervariábilis régióban → a BcR affinitás változása
- Világos zóna: centrocyták osztódás csökken, Sejtfelszíni Ig ↑
- Affinitás érés: a centrocyták szelekciója a BcR affinitás alapján (ag az FDC-ken).



# Izotípus váltás



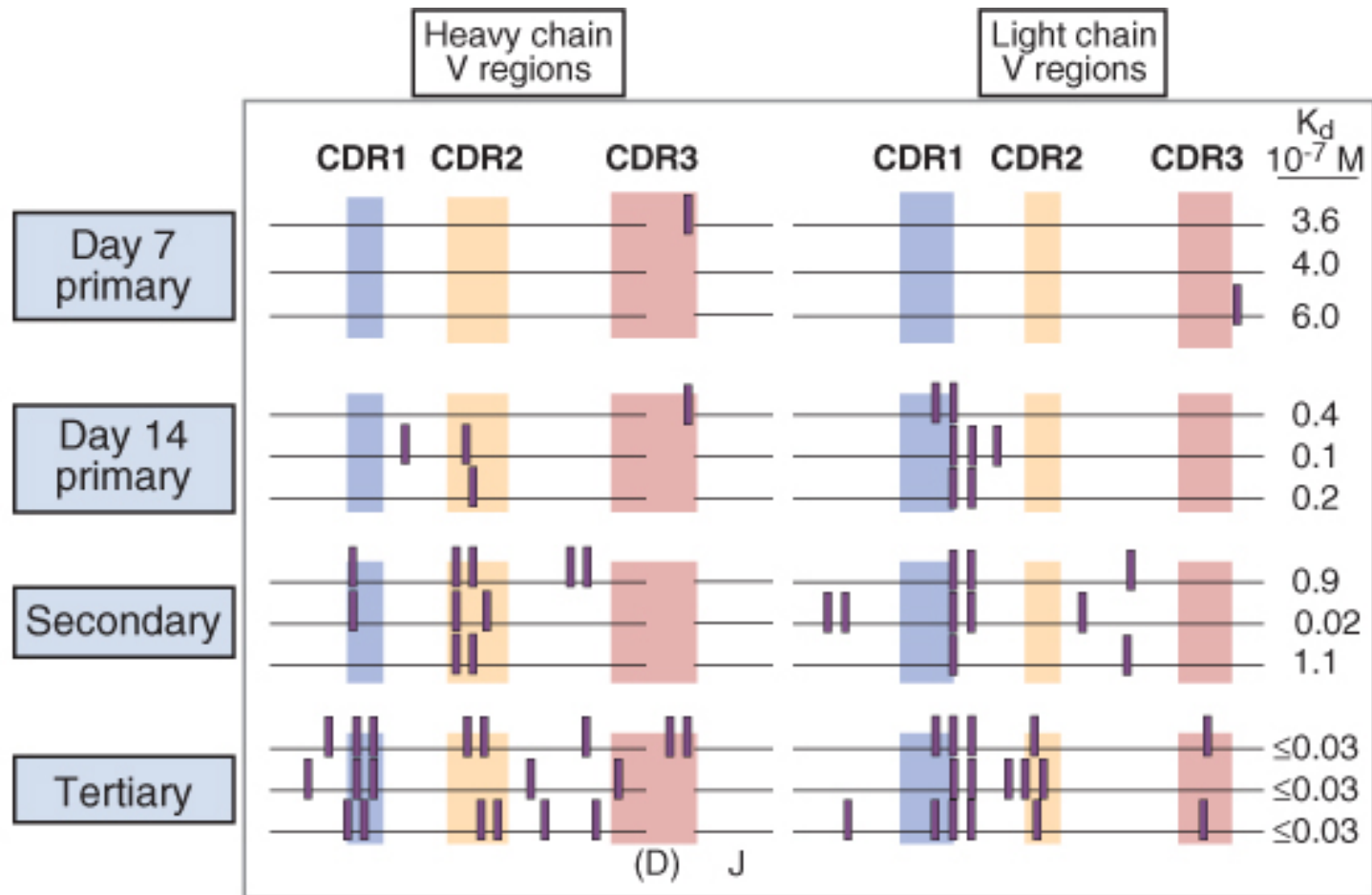
# Az izotípus váltás szabályozása

## Role of cytokines in regulating Ig isotype expression

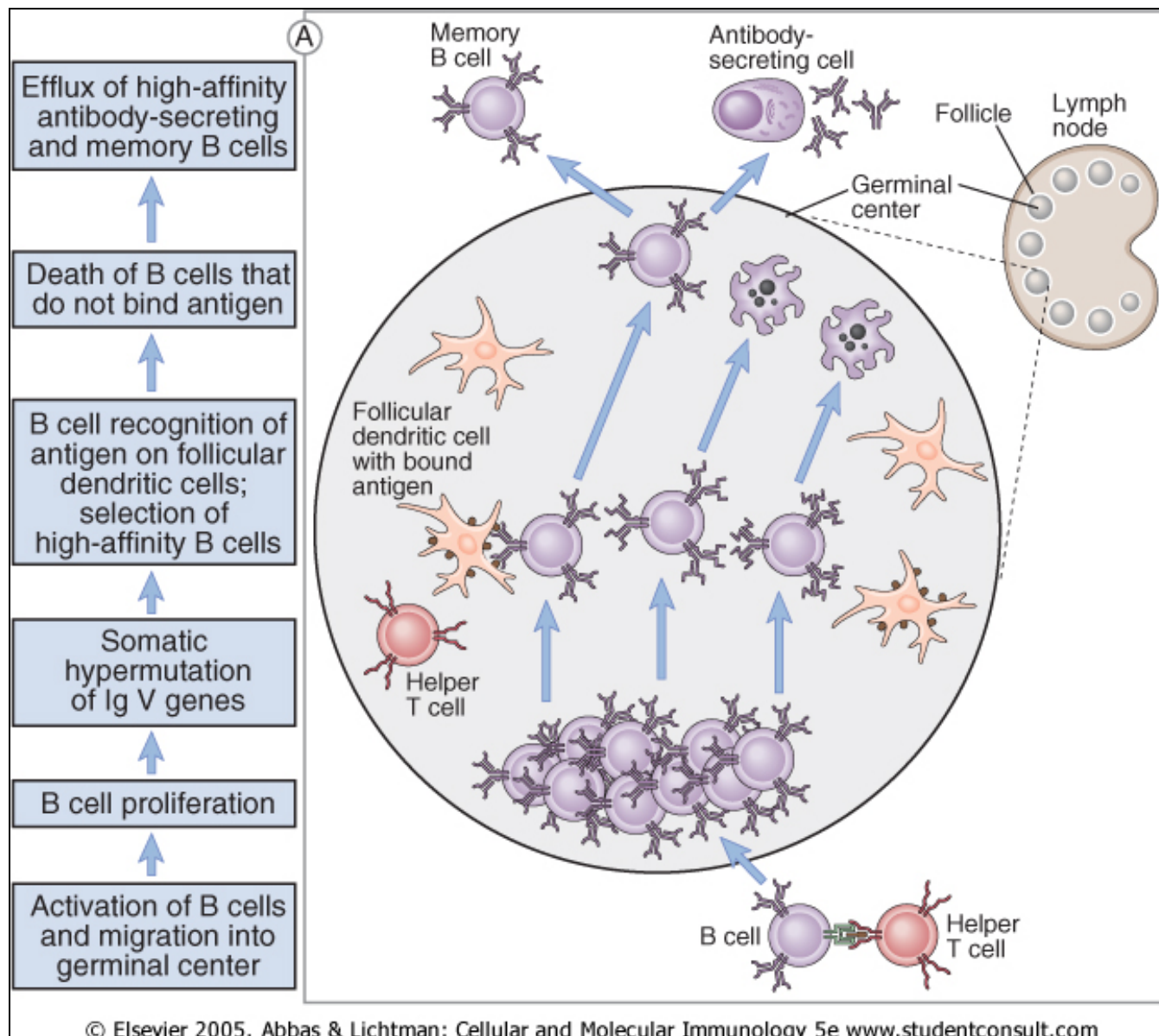
Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- $\gamma$	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- $\beta$	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

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

# Affinitás érés: szomatikus mutációk az Ig VDJ (CDR) génszakaszokban



# Affinitás érés: a B sejtek szelekciója

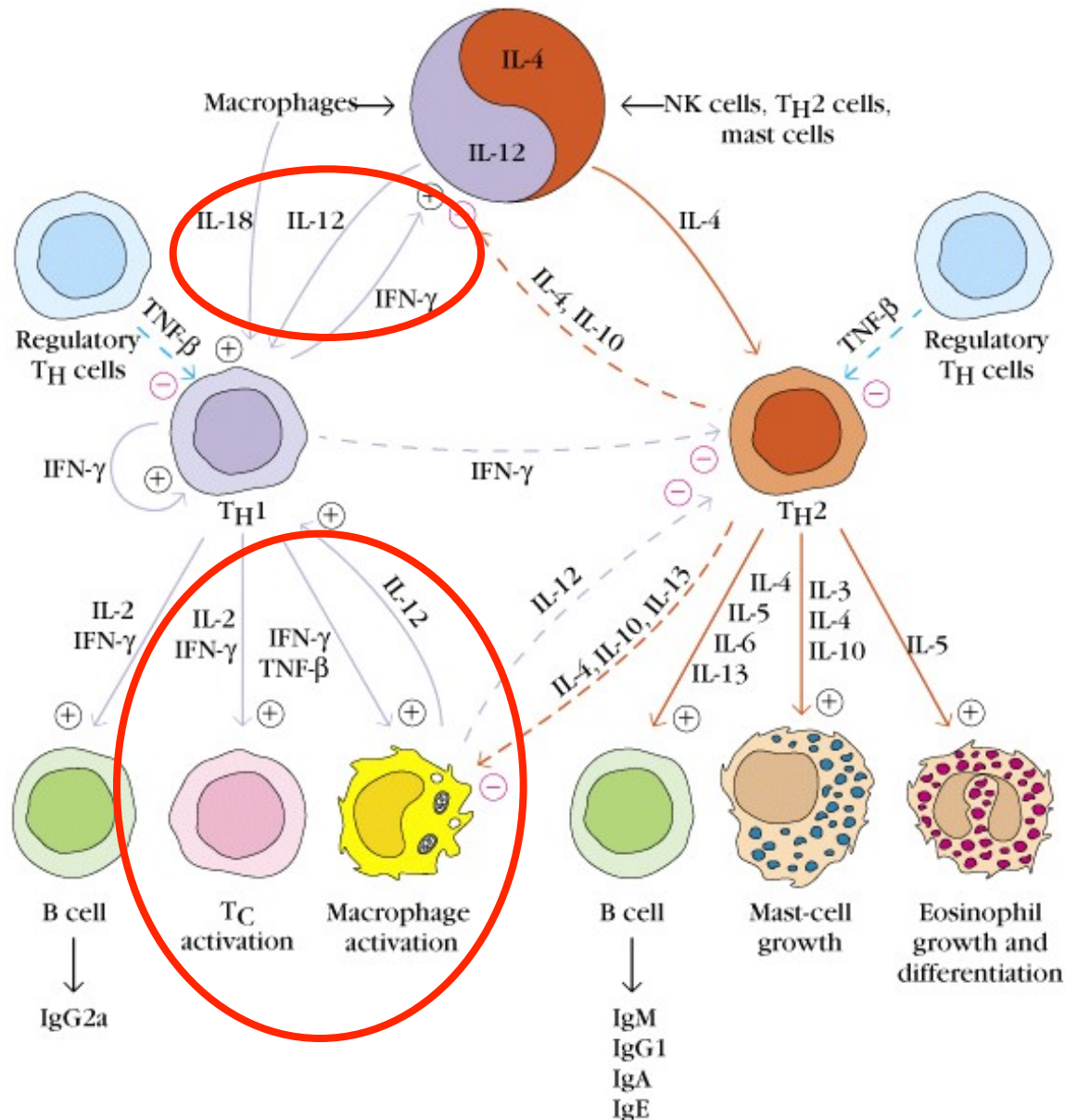


# A különböző izotípusú ellenanyagoknak eltérő a funkciója

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Figure 9-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

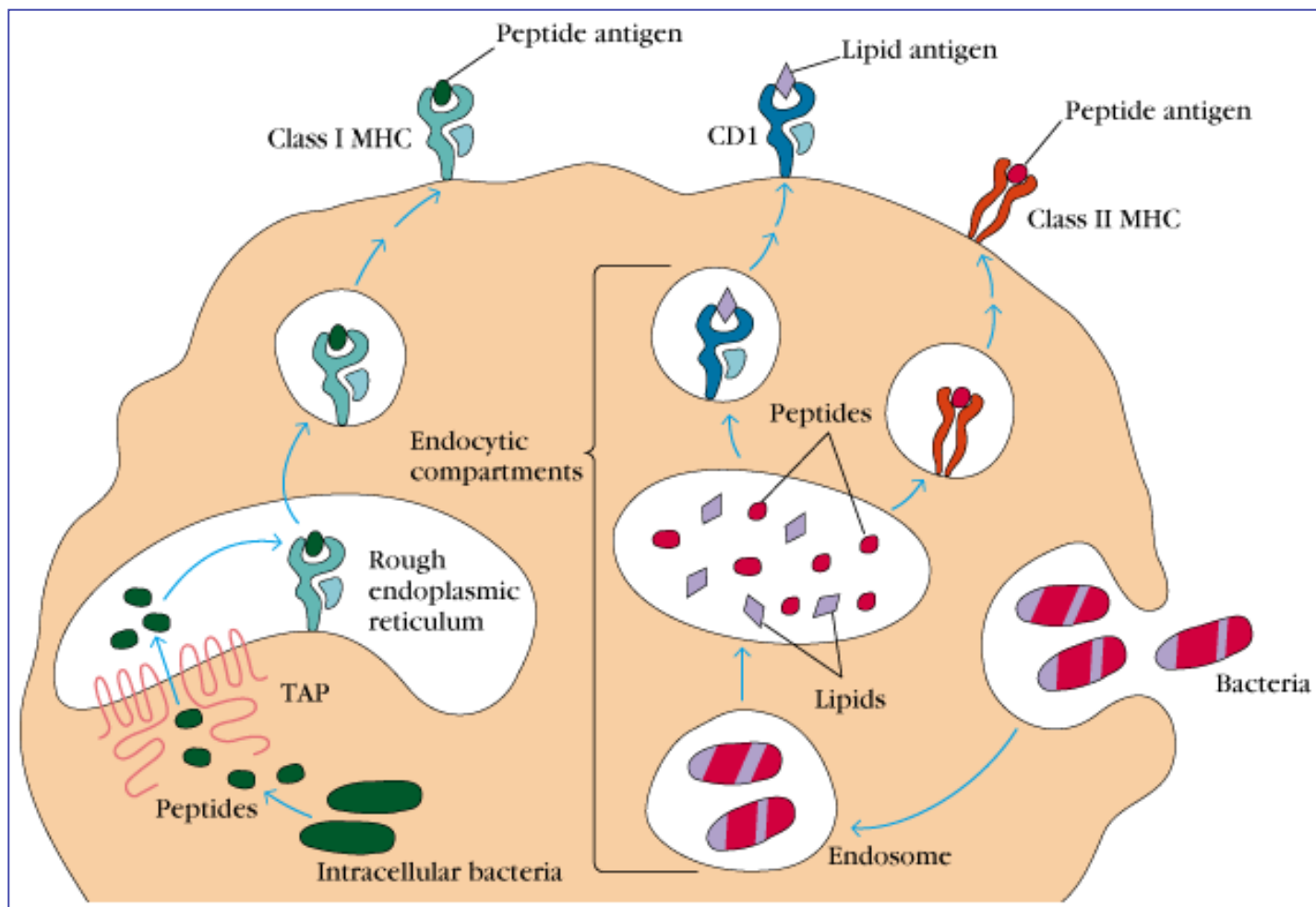
# Th1 aktiválja a celluláris immunválaszt



# Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

<b><u>Citotoxicitás</u></b>	<b><u>DTH</u></b>
<p><b><u>Effektor sejtek közvetlen citotoxikus aktivitással:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CTL (CD8+ Tc),</li><li>- <math>\gamma\delta</math> T sejtek</li><li>- NK sejtek,</li><li>- Makrofágok</li></ul>	<p><b><u>Effektor sejtek citokin termeléssel:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- T<sub>DTH</sub> sejtek = Th1 sejtek</li><li>- Makrofágok</li></ul>
<p><b><u>Célsejt (citoszolikus antigén):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- allogén sejtek (transzplantátum minor histocompatibilitási antigénjei)</li><li>- malignus sejtek</li><li>- virussal fertőzött sejtek</li><li>- kémiaiilag módosított sejtek</li></ul>	<p><b><u>Antigén a fagolioszómában:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- intracelluláris baktérium, gomba, parazita, vírus</li><li>- contact antigének (kis molekulák (haptén) bőr fehérjékkel komplexet képeznek)</li></ul>

# Az intracelluláris és extracelluláris antigének eltérő módon kerülnek bemutatásra

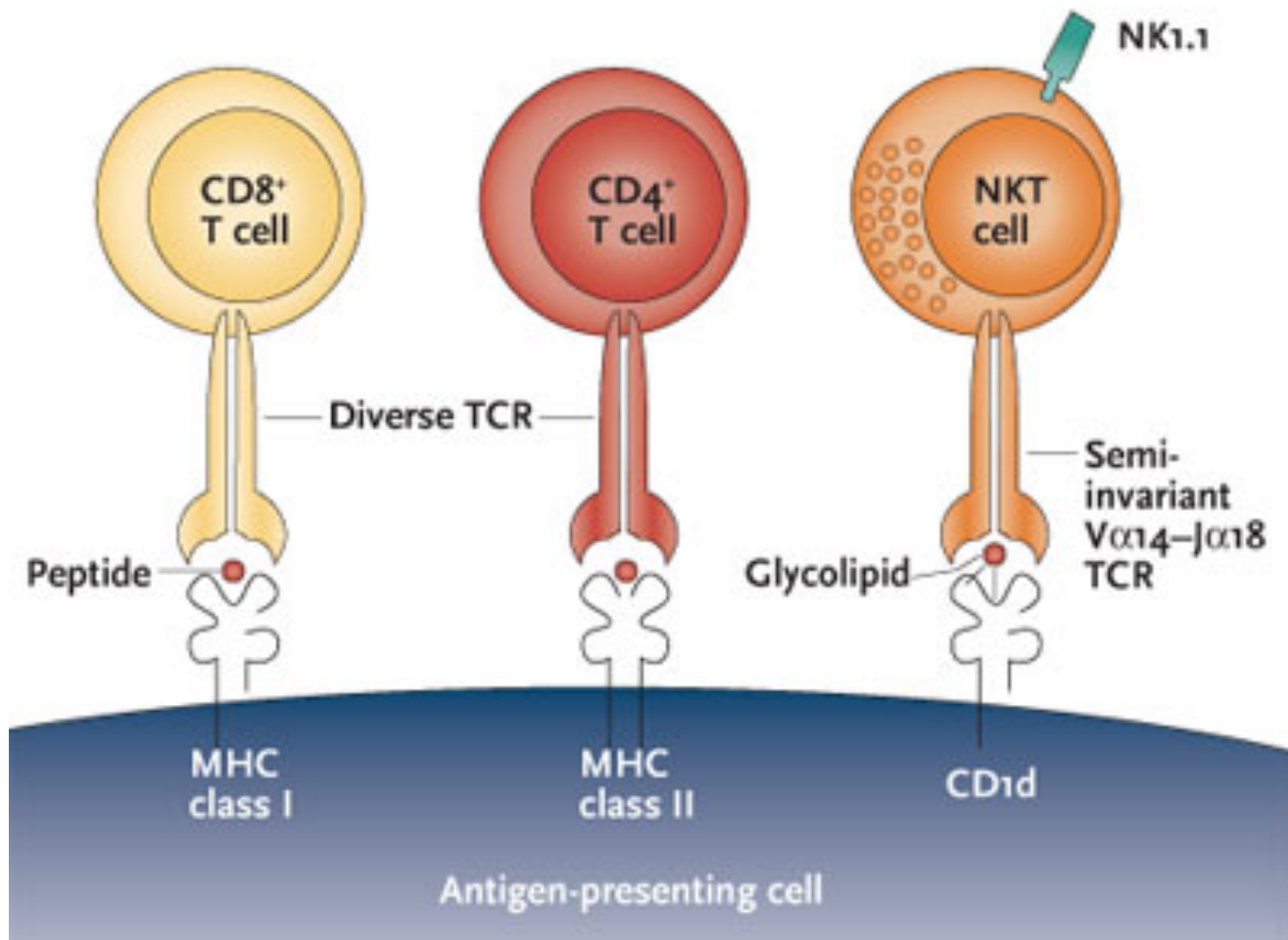


**Citoszolikus út**

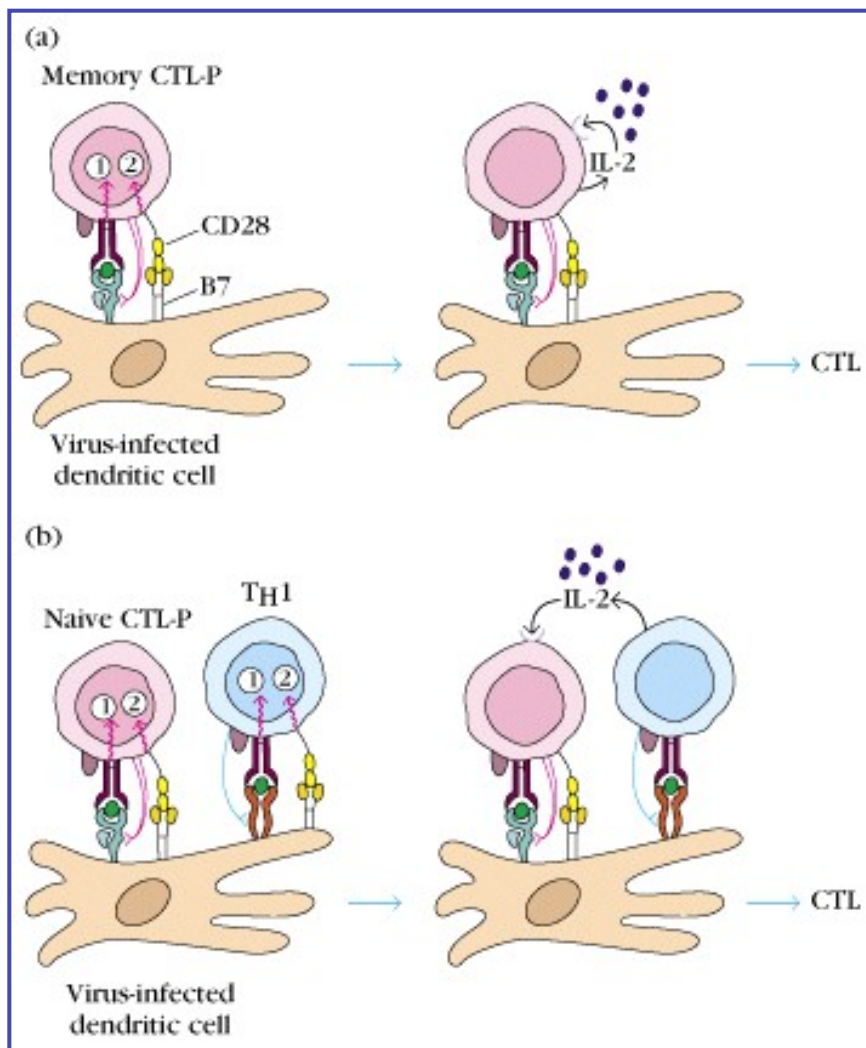
**Fagolizoszóma út**



# T és NKT sejtek antigén felismerése



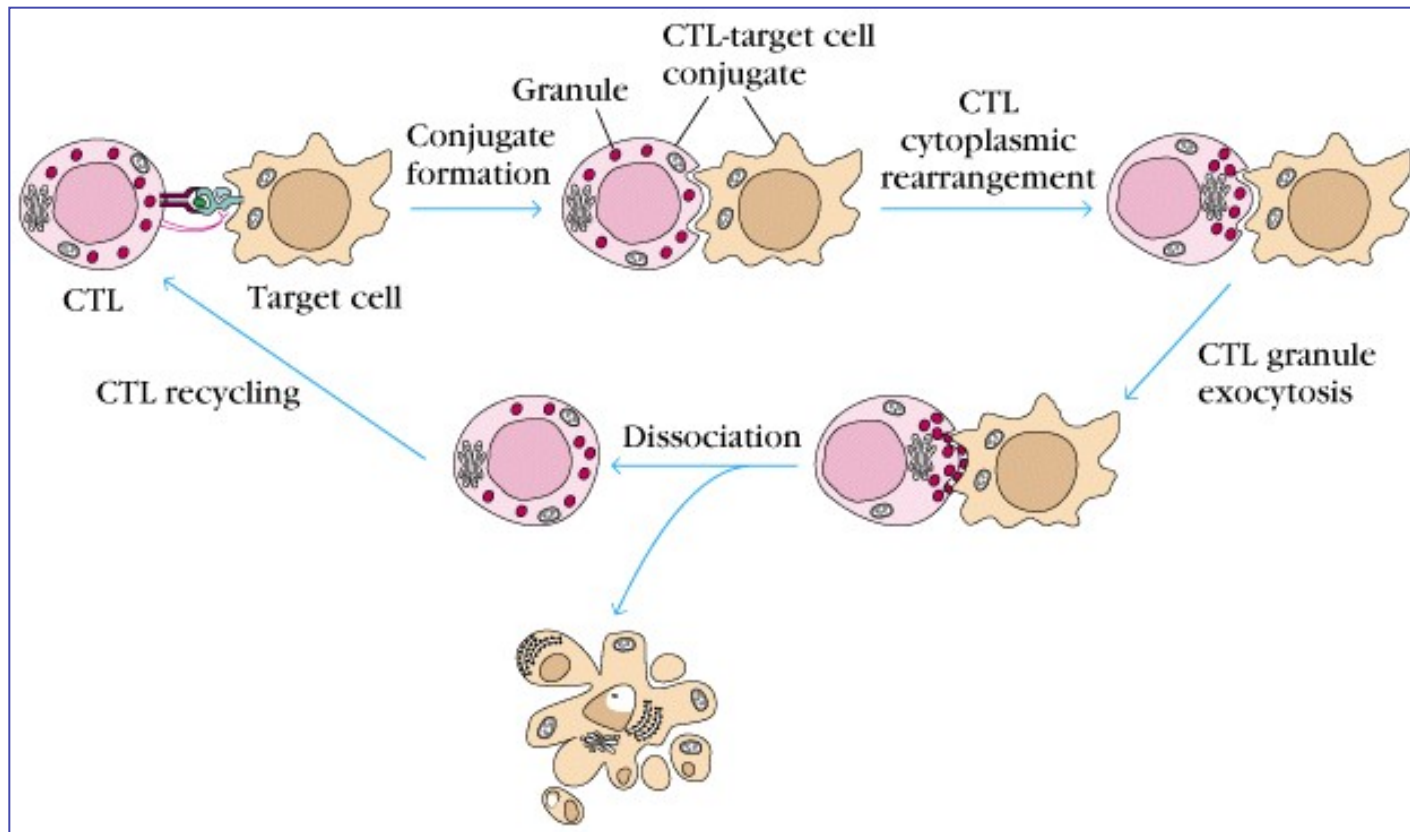
# A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



**Memória CTL: autokrin IL-2 termelés**

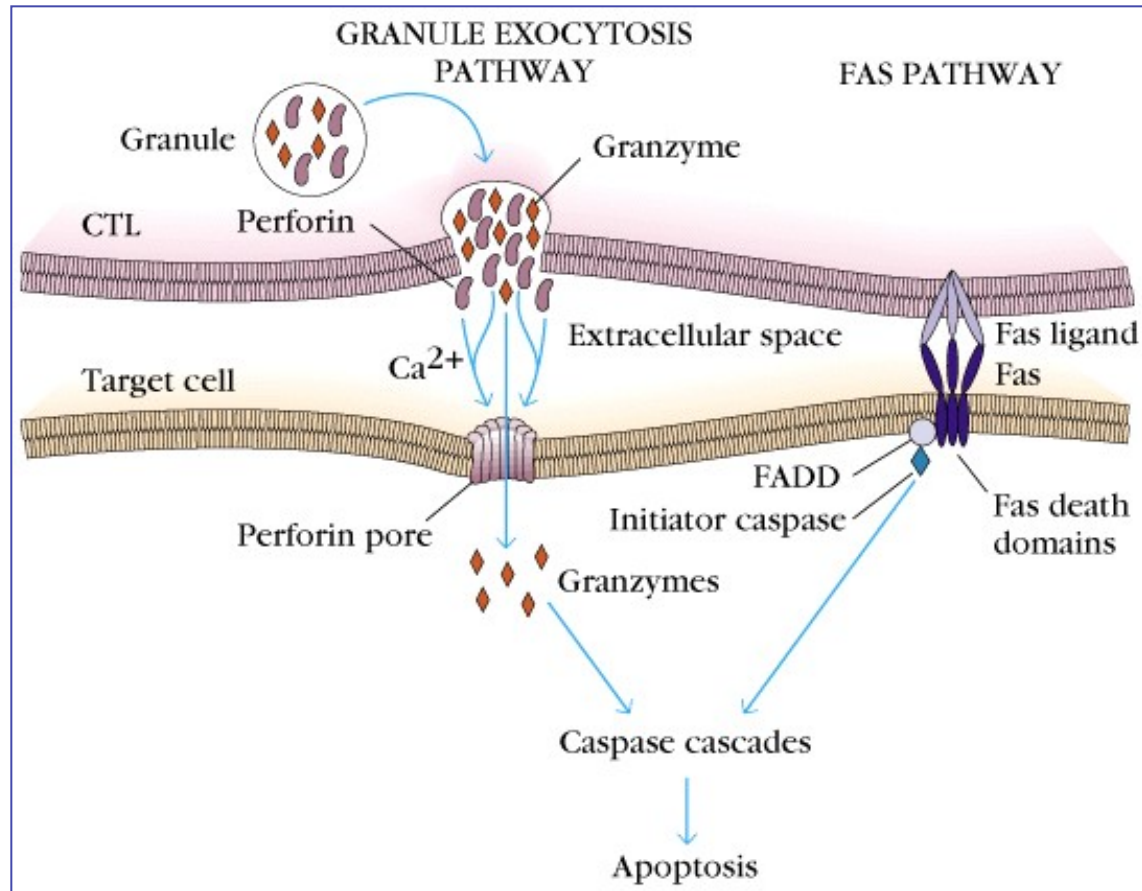
**Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t**

# A CTL-mediálta target sejt pusztítás lépései:



1. Antigén felismerés
2. Konjugáció
3. CTL citoplazma átrendeződés
4. CTL granulum exocytosis
5. Target sejt apoptózis
6. Dissociáció

# A CTL indukálta apoptosis mechanizmusa:



**Soluble effectors: perforins and granzymes**

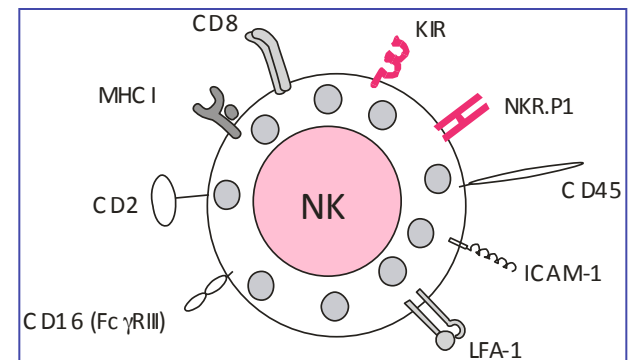
**Membrane-bound effectors: Fas ligand (FAS-L)**

# $\gamma\delta$ T sejtek

- 5 % a T sejteknek,
- Intraepidermális limfociták: CD4/8 negatív
- Intraepitheliális limfociták: CD8+
- Az embryonális életben képződnek, nincs recirkuláció,
- Limitált, szövet-specifikus TcR diverzitás → meghatározott antigénekre specifikus
  
- Ligand felismerés: - nem- MHC-korlátozott, de antigén specifikus
- Antigének: - virus proteinek,
  - sejtfelszíni hő-shock fehérjék (gyulladásos reakcióban jelennek meg)
  - bakteriális lipidek, foszfatidok - PRR
  - $V\gamma9V\delta2$  TcR – patogén baktériumok mintázatát ismeri fel: HMB-PP
- Funkció: sérült sejtek és mikroorganizmusok elpusztítása

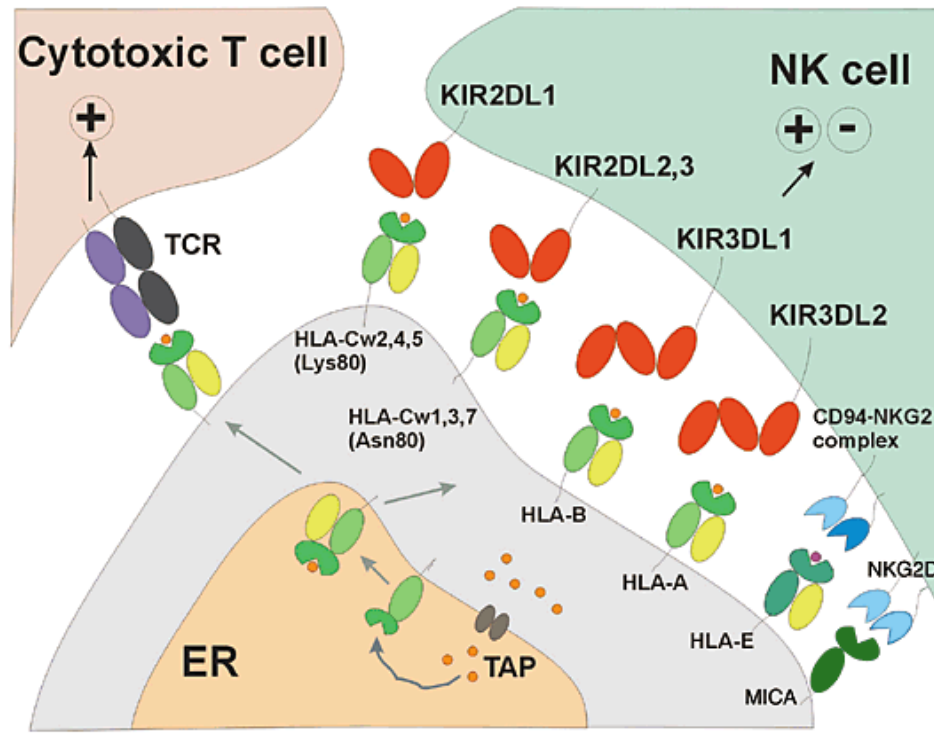
# Natural killer sejtek (NK)

- 10-15%a a perifériás limfocitáknak = LGL cells
- TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+, CD16+ (Fc $\gamma$ RIII) CD56+,
- Veleszületett immunválasz sejtje, de IL-2, IL-12, INFgamma hatására aktiválódik
- Citokint termel: INF $\gamma$   $\rightarrow$  immunreguláció (Th1)
- **Funkció: *korai*** válasz egyes vírus, intracelluláris baktérium és tumor sejt ellen

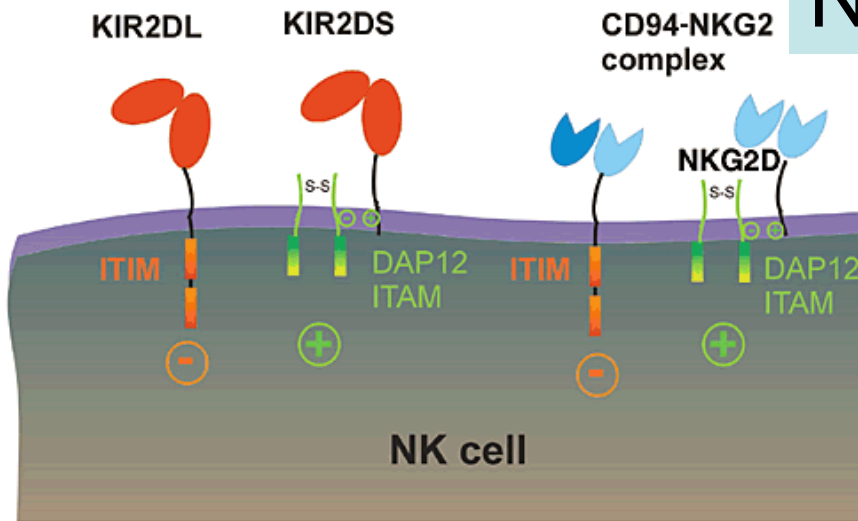


- **NK-sejt receptorok:**
- **Killer inhibitory receptors (KIR):** normal saját MHC-I felismerés
- **Killer activatory receptors (KAR):** aberráns glycosylációt ismer fel a tumor vagy virussal fertőzött sejteken

a



b



NK sejt receptorok:

# Natural Killer T sejtek = NKT

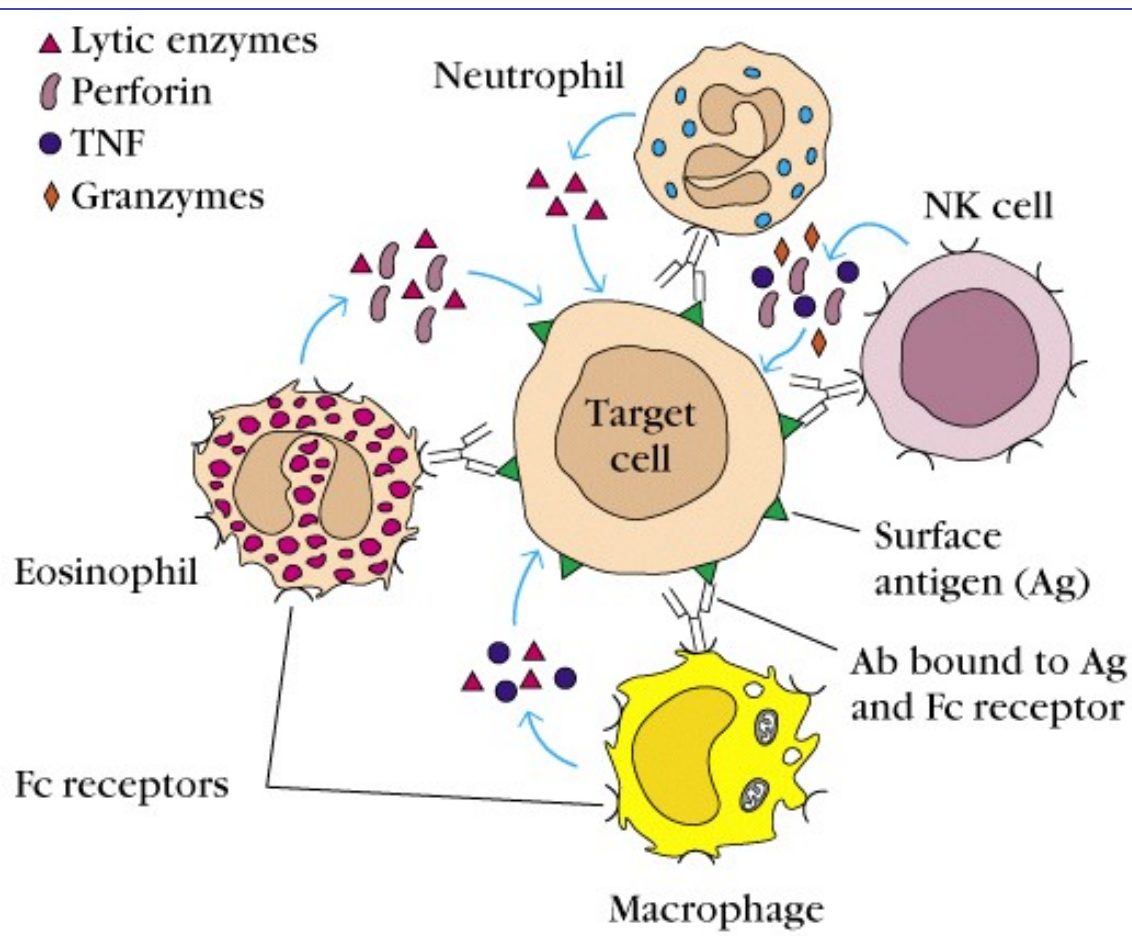
- A perifériás vér T sejtjeinek 0,2%-a
- **Antigén felismerés:** a nem-polimorf **CD1d** által bemutatott **lipidek** és **glycolipidek**
- **Markerei:**  $\alpha\beta$  TcR limitált specifitással + NK markerek: NK1.1, CD56, CD16
- **Funkció:** gyors citokin termelés, IL-4, IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$

	V $\alpha$ 14 NKT	Conventional T
TCR	invariant V $\alpha$ 14	heterogenous TCR
Ligand	$\alpha$ -GalCer	peptides
MHC	monomorphic CD1d	polymorphic MHC
Major tissues	Liver, Spleen Bone marrow	Thymus, Spleen Lymph nodes
Development	GM-CSFR	no GM-CSFR



# Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

Antibody directs nonspecific cytotoxic cells to specific target cell



Binding: through Fc<sub>γ</sub>Receptors

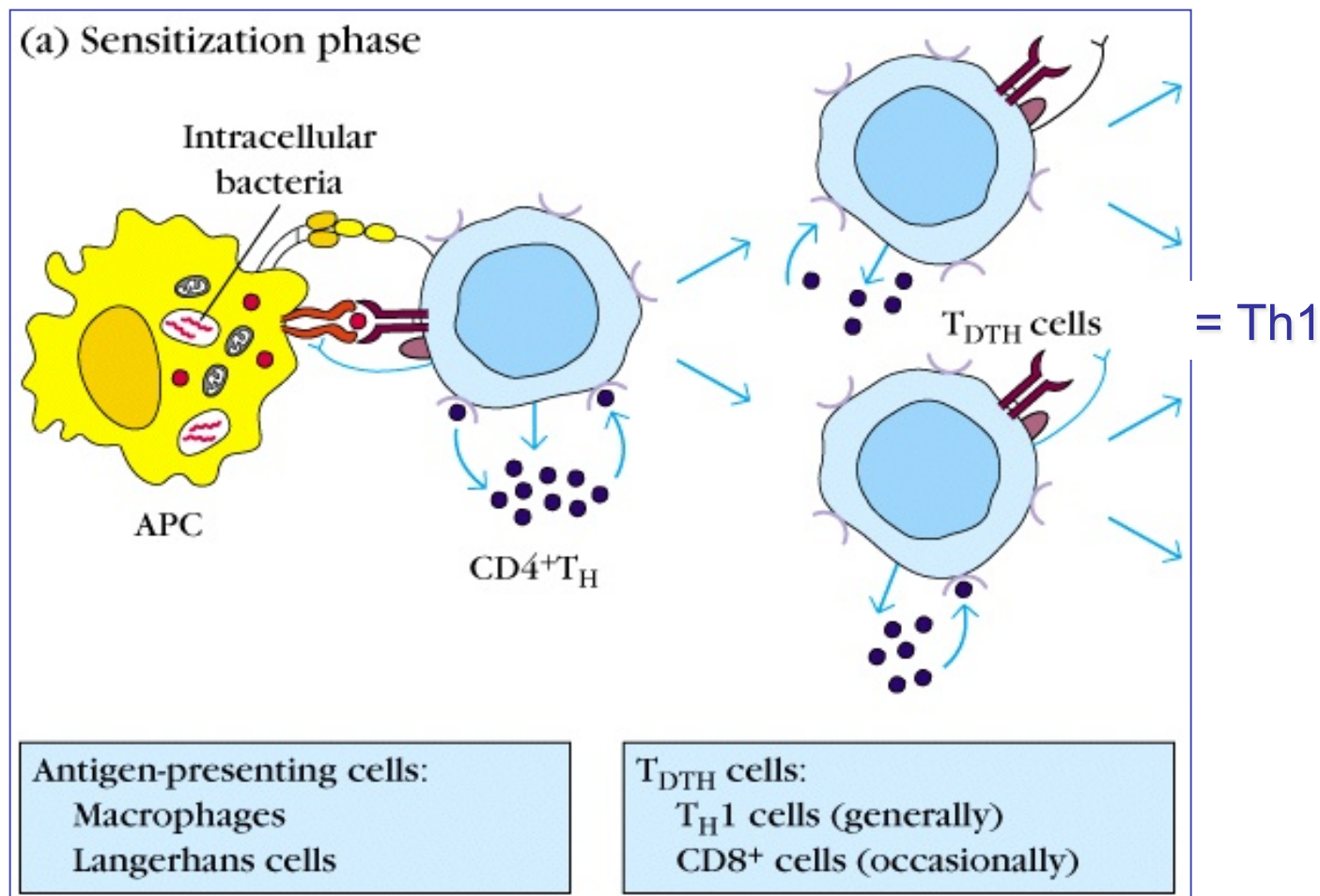
Neutrophils: lytic enzymes

Monocytes, NK cells: TNF $\alpha$

NK cells, eosinophils: perforin

# Az intravezikuláris mikroorganizmusok ellen kialakuló immunválasz: DTH

## I. Szenzitizáció: első antigén kontaktus



## II. Effektor fázis – citokinek szerepe

