

# Immunológia alapjai

## Az immunválasz szuppressziója

19. előadás  
2025. április 10.  
Kellermayer Zoltán

# Az immunválasz főbb lépései

Felismerés

Molekuláris és sejtes kölcsönhatások

Aktiváció

Differenciáció és klonális expanszió

Effektor funkciók

Memória kialakulása

**Szuppresszió**

# Szuppresszióban részt vevő tényezők

1. Antigén, mint fő regulátor
2. Kostimuláció szerepe
3. Regulatórikus T sejtek
4. Humorális immunválasz regulációja
  - Regulatórikus B sejtek
  - Antitest feedback
  - Anti-idiotípus antitestek

# 1. Antigén, mint fő regulátor

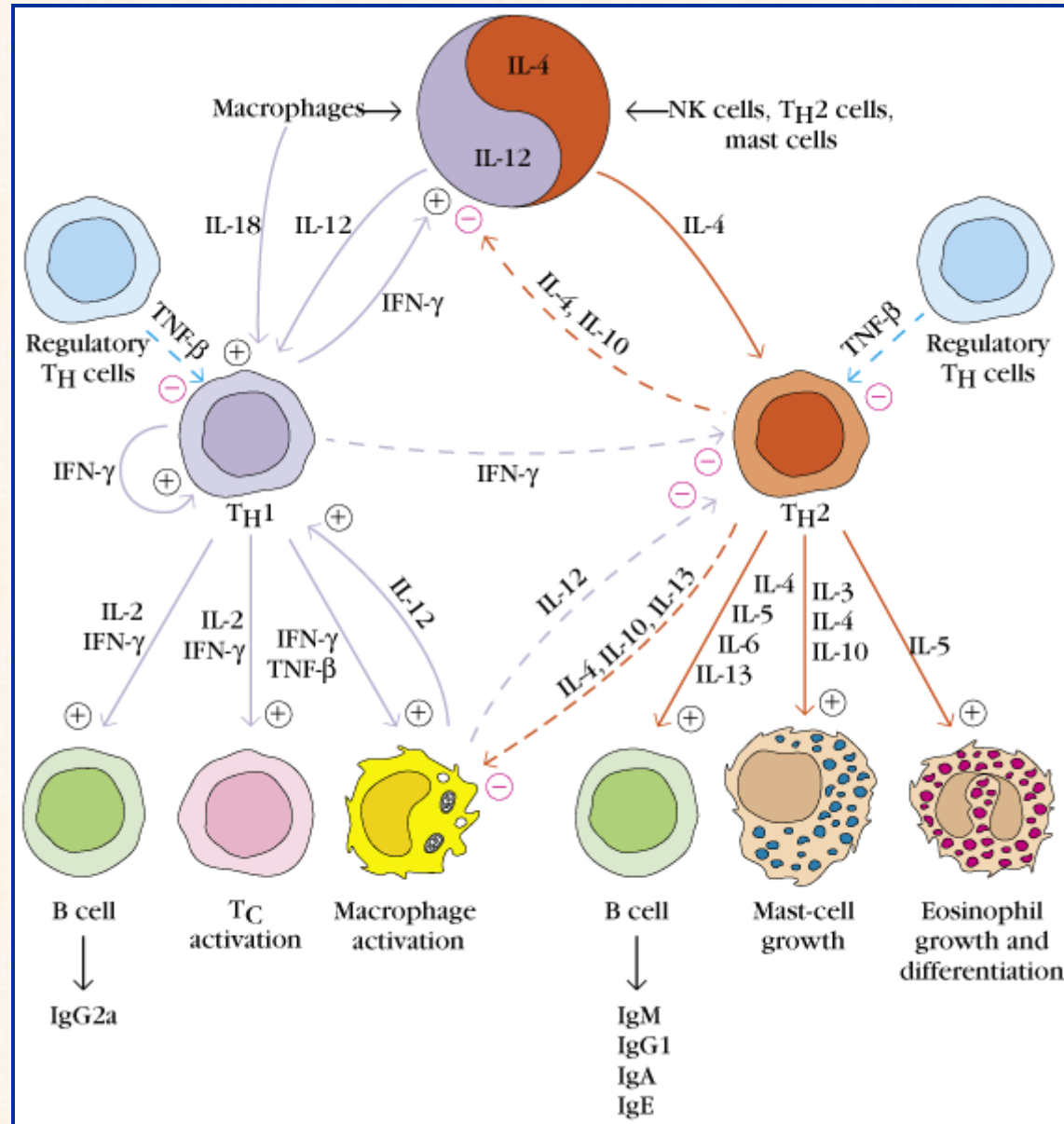
T és B sejteket aktivál

Az antigén természete, dózisa, helye befolyásolja az immunválaszt

$T_H1$  vs  $T_H2$

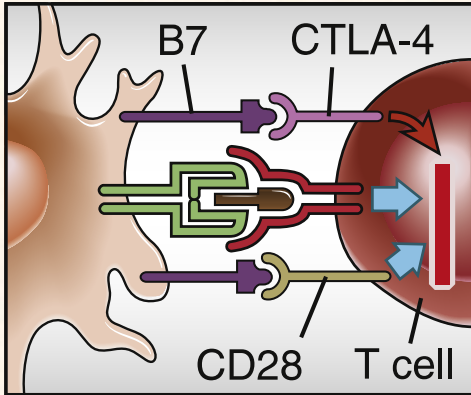
Antigén eliminálása/elvonása leállítja a további aktivációt

# 1. Antigén, mint fő regulátor: citokin egyensúly befolyásolása



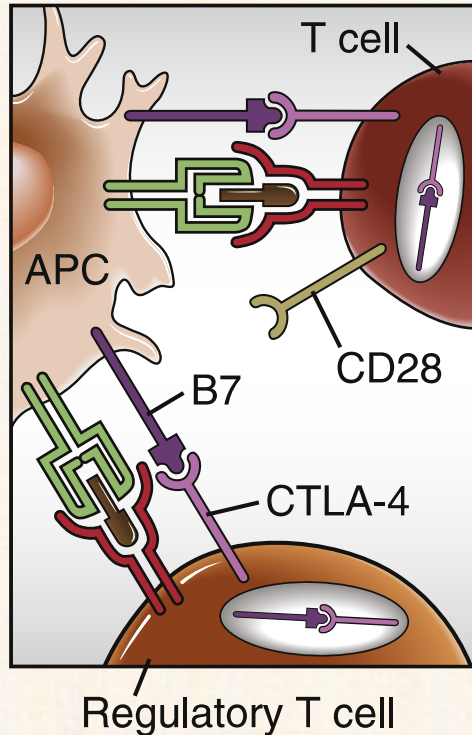
## 2. Kostimuláció szerepe

### A Cell intrinsic inhibitory signaling



**Signal block** ⇒  
**inhibition of T cell  
activation**

### B Blocking and removing B7 on APC



**Reduced B7  
costimulation** ⇒  
**inhibition of T cell  
activation**

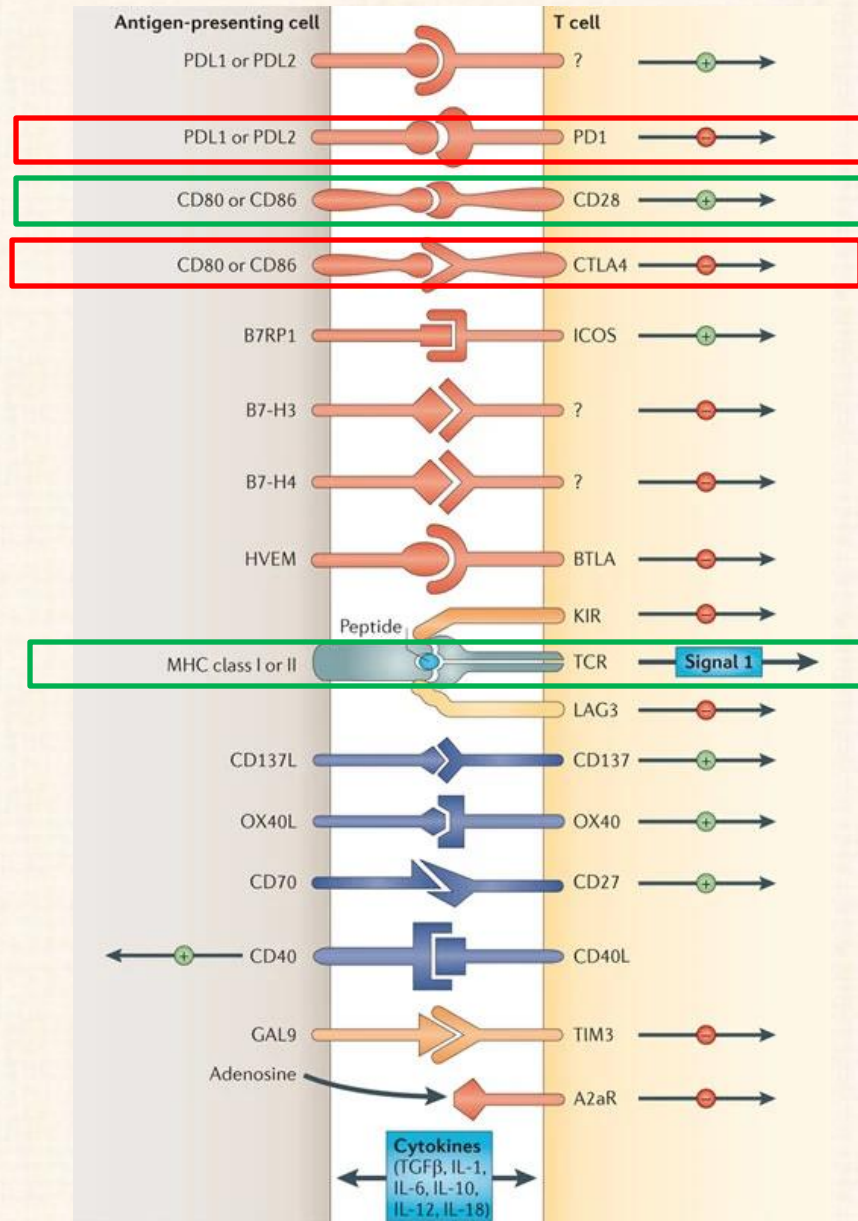
CD28: T sejtek konstitutívan expresszálják  
CTLA-4: aktiváció után jelenik meg  
magasabb affinitás B7 irányában

Fig 15-6

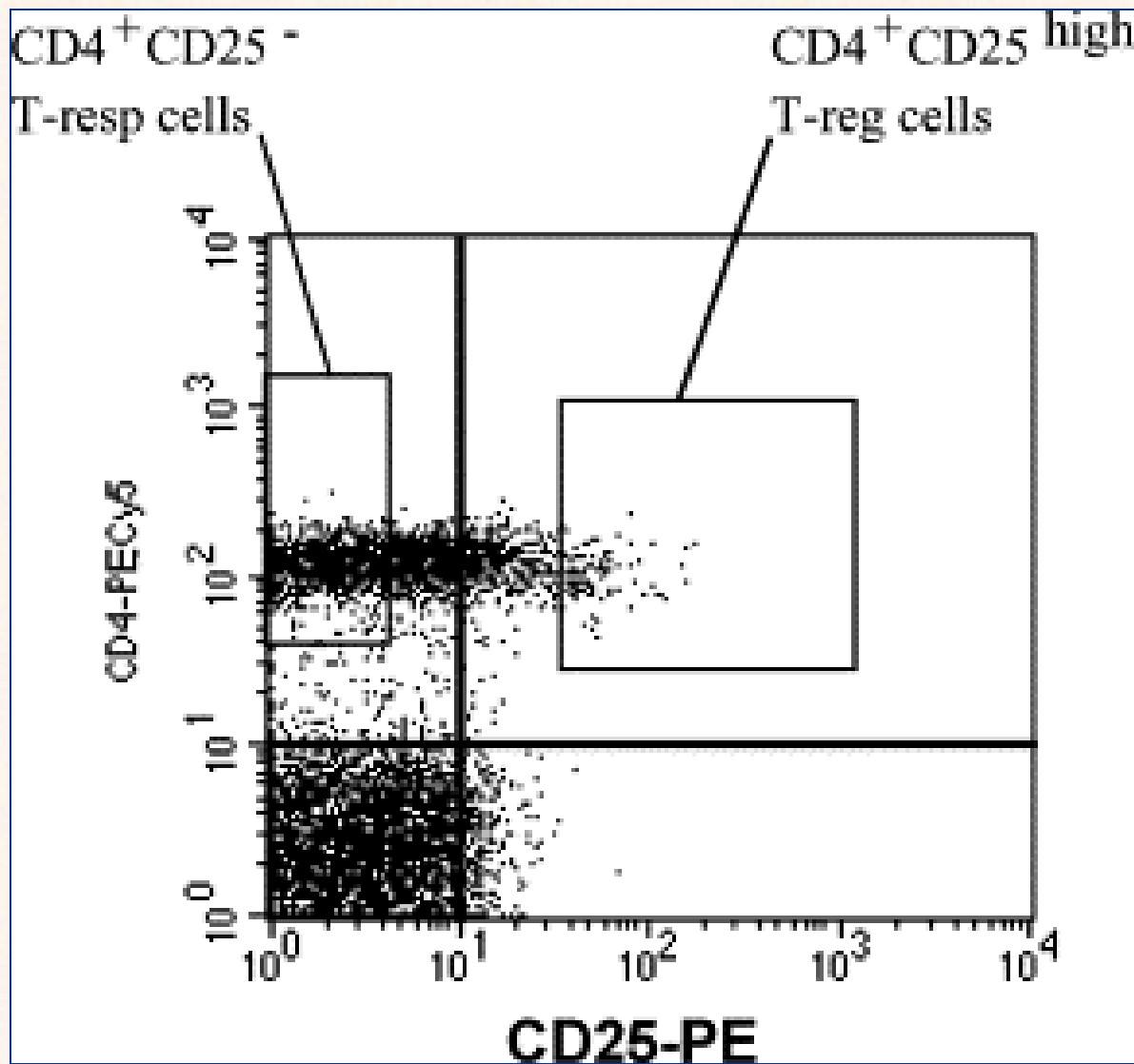
## 2. Kostimuláció szerepe: Immun “checkpoint”

Antigén prezentáló sejt

T sejt

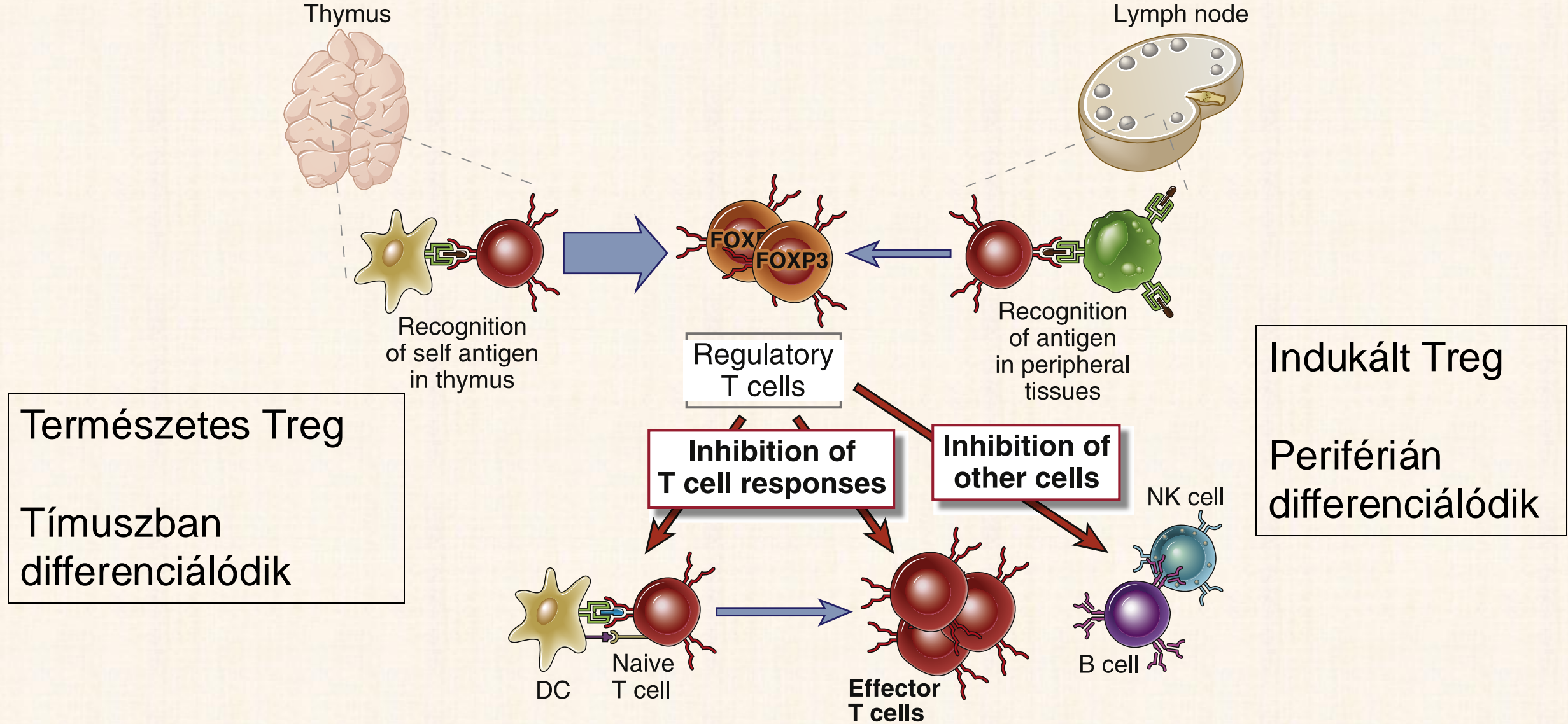


### 3. Regulatórikus T sejtek ( $T_{reg}$ ) fenotípusa: $CD3^+CD4^+CD25^{hi}$





# 3. Regulatórikus T sejtek főbb jellemzői

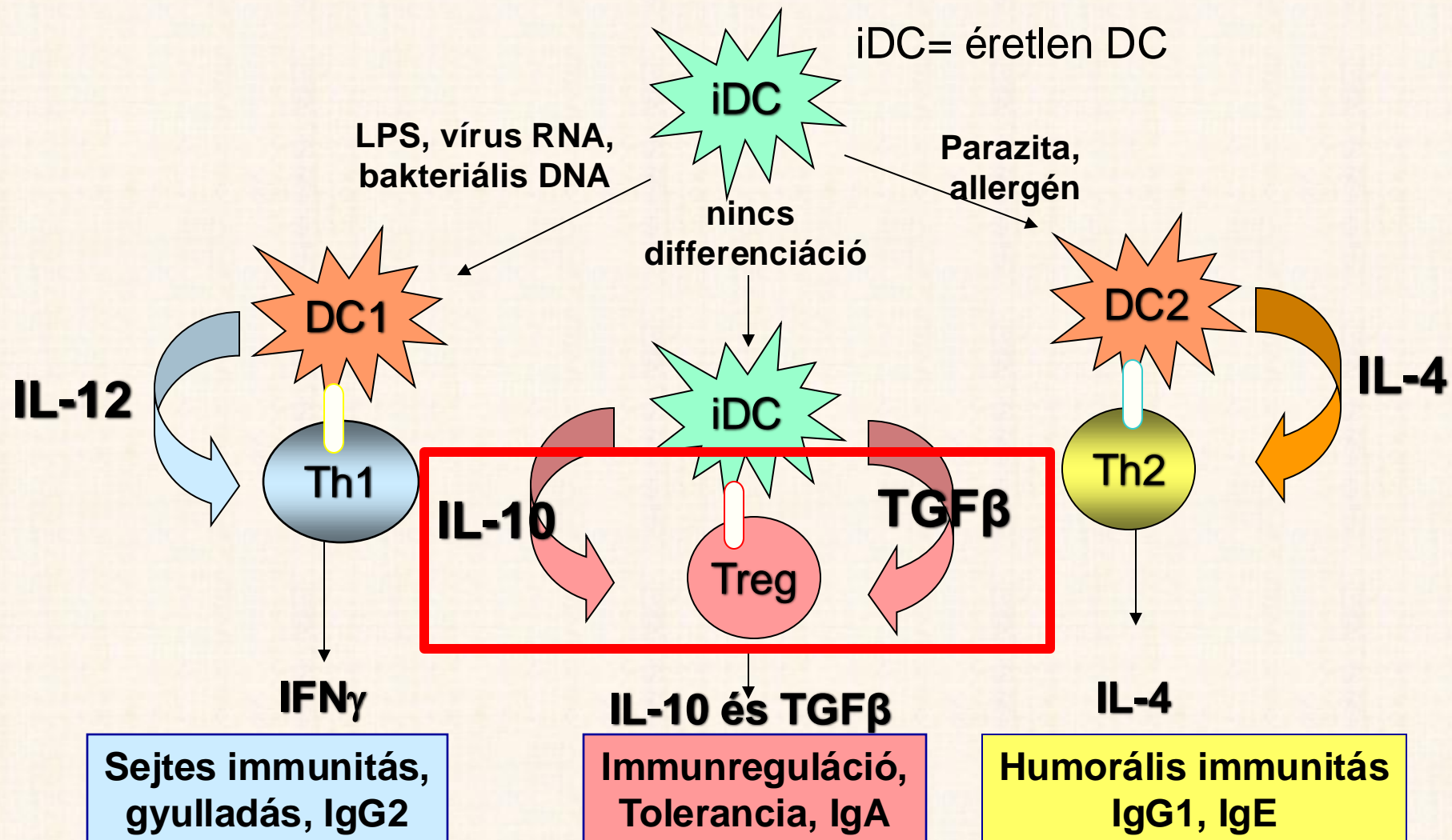


**Természetes Treg**  
Tímuszban differenciálódik

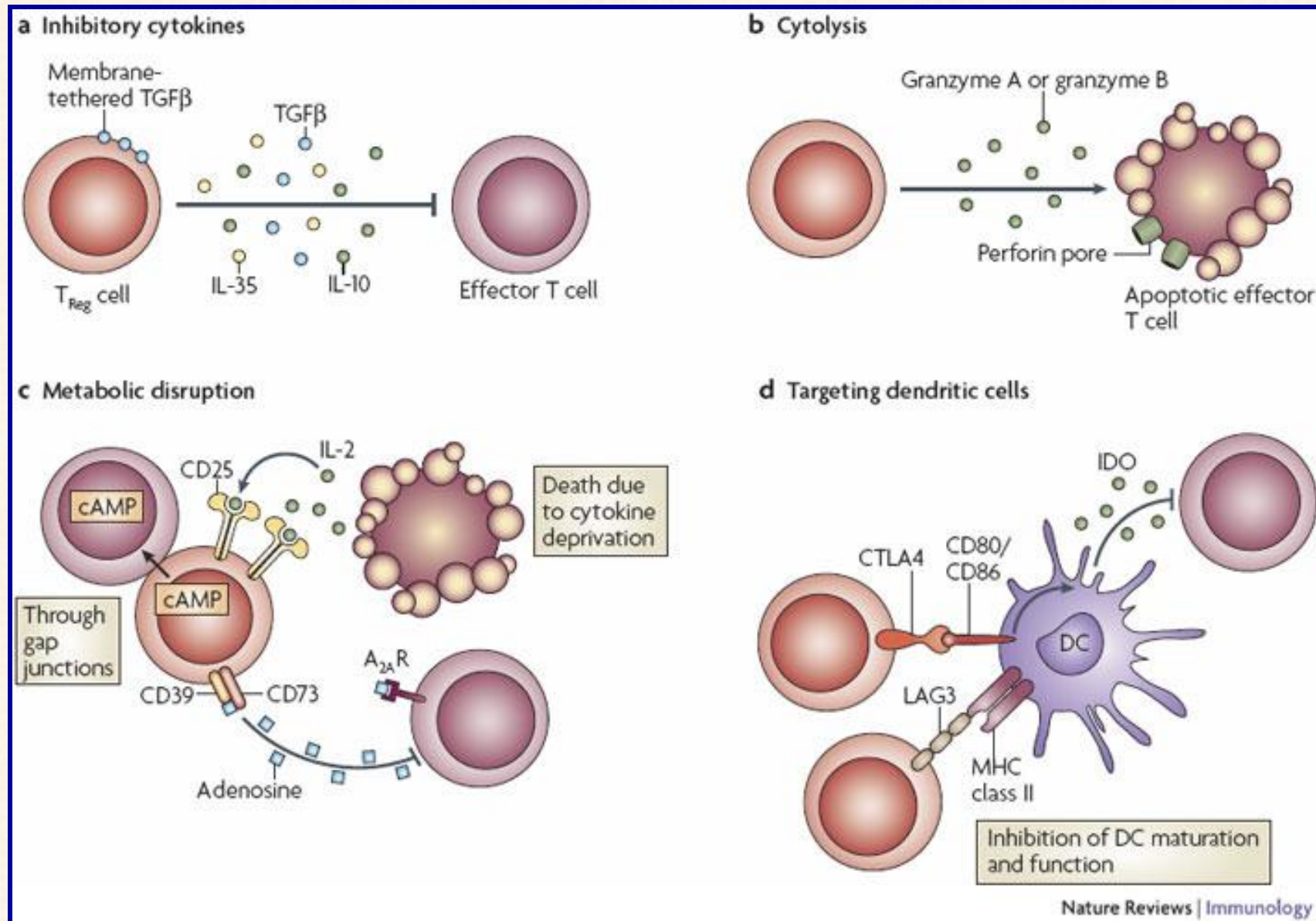
**Indukált Treg**  
Periférián differenciálódik

Fig 15-7

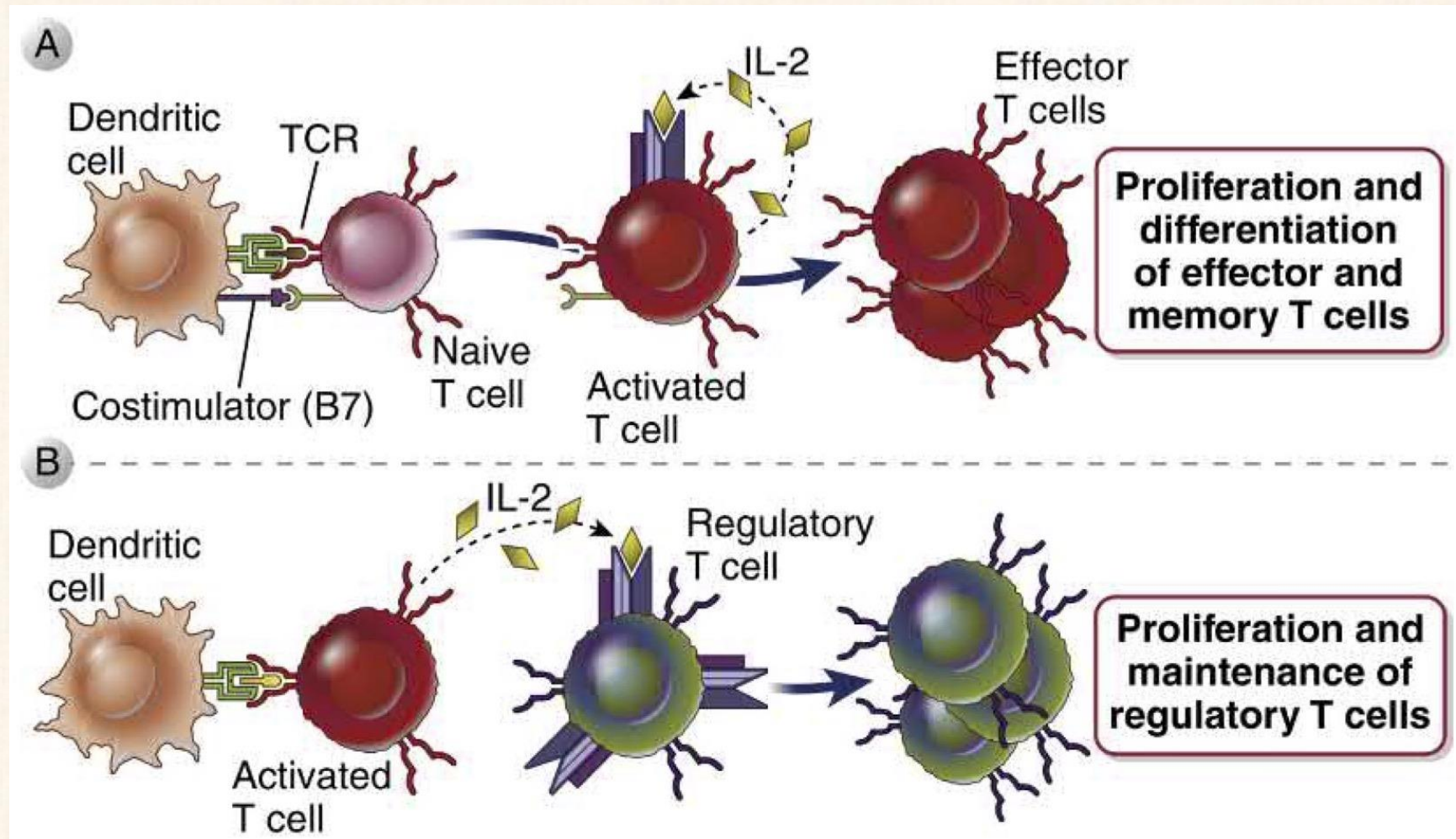
### 3. Indukált T<sub>reg</sub> sejtek kialakulása



# 3. T<sub>reg</sub> szuppressziós mechanizmusok



### 3. T<sub>reg</sub> szuppressziós mechanizmusok



### 3. T<sub>reg</sub> által termelt gátló citokinek

#### **TGFβ (Transforming Growth Factor β)**

Gátolja a klasszikus (M1) makrofág aktivációt

Neutrofil granulocitákat gátol

T<sub>reg</sub> differenciációt indukál (de bizonyos körülmények közt T<sub>H</sub>17 differenciációt is!)

IgA izotípus váltást eredményez

Szöveti regenerációt segíti elő

#### **IL-10**

Dendritikus sejtek és makrofágok IL-12 termelését gátolja

Dendritikus sejteken és makrofágokon gátolja a kostimulációs molekulák expresszióját

Dendritikus sejteken és makrofágokon gátolja az MHC II expresszióját

# 3. T<sub>reg</sub> összefoglalás

Fenotípus: CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>

*FoxP3 mutáció: IPEX Szindróma (immun reguláció zavara, polyendokrinopátia, enteropátia, X--kötött)*

Eredet: Tímusz (természetes) vagy periféria (indukált)

Szuppressziós mechanizmusok:

Citokin szekréció: IL-10, TGFβ

*IL-10<sup>-/-</sup> egerek: colitis*

Kostimuláció gátlása CTLA-4 által

IL-2 “elfogyasztása” IL-2Rα révén (CD25, magas affinitású IL-2R)

citolízis

## 4. B sejt szuppresszió

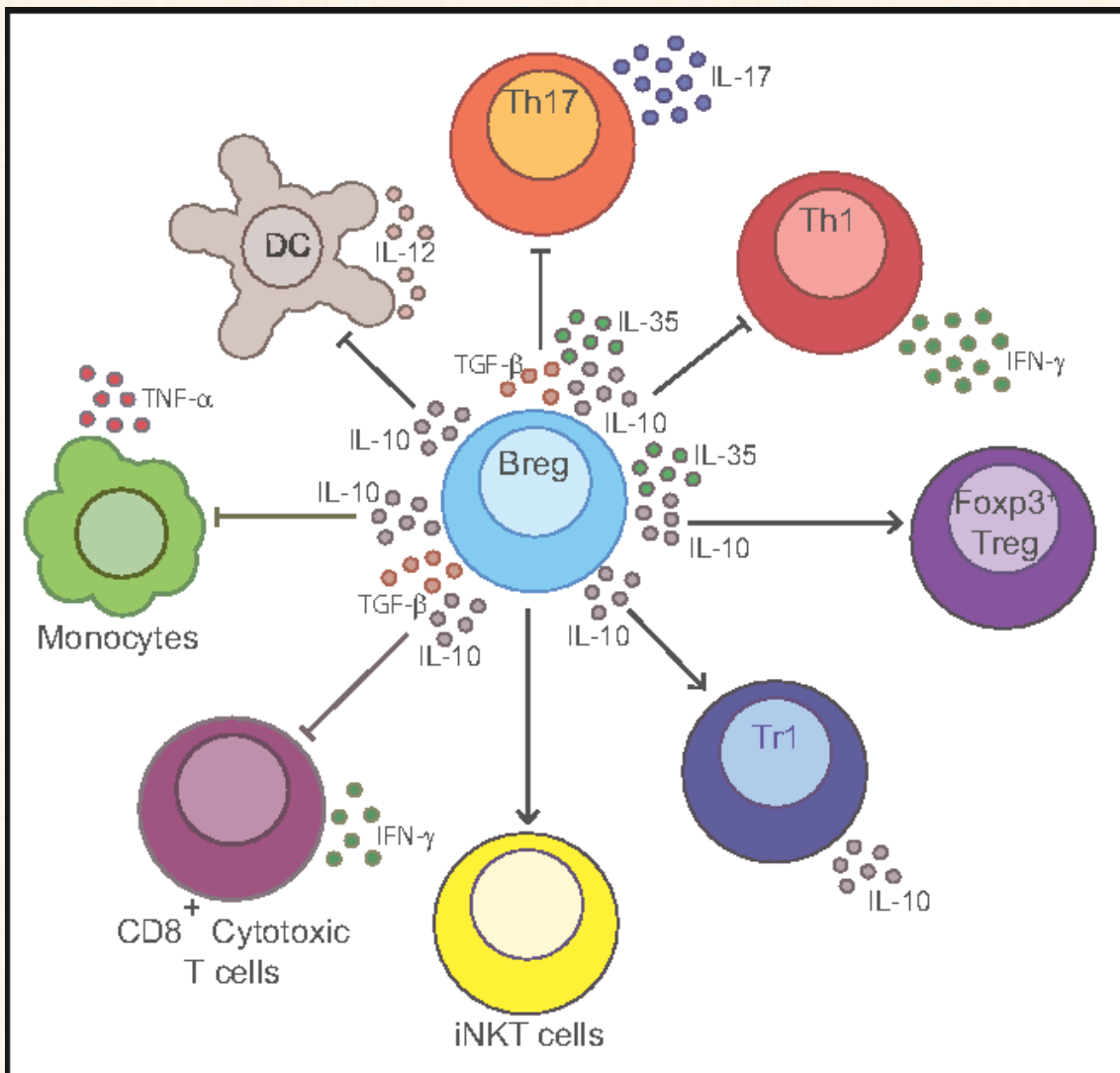
Regulatórikus B sejtek ( $B_{reg}$ )

Antitestek magas szintje gátolja a további B sejt aktivációt

IgG + antigén immunkomplex Fc $\gamma$ RIIb-n keresztül B sejtet gátol

*(IgM + antigén immunkomplex további B sejt aktivációt eredményez!)*

## 4. Regulatórikus B sejtek



B<sub>reg</sub> sejtek **IL-10**, IL-35, és TGF-β citokineket termelnek

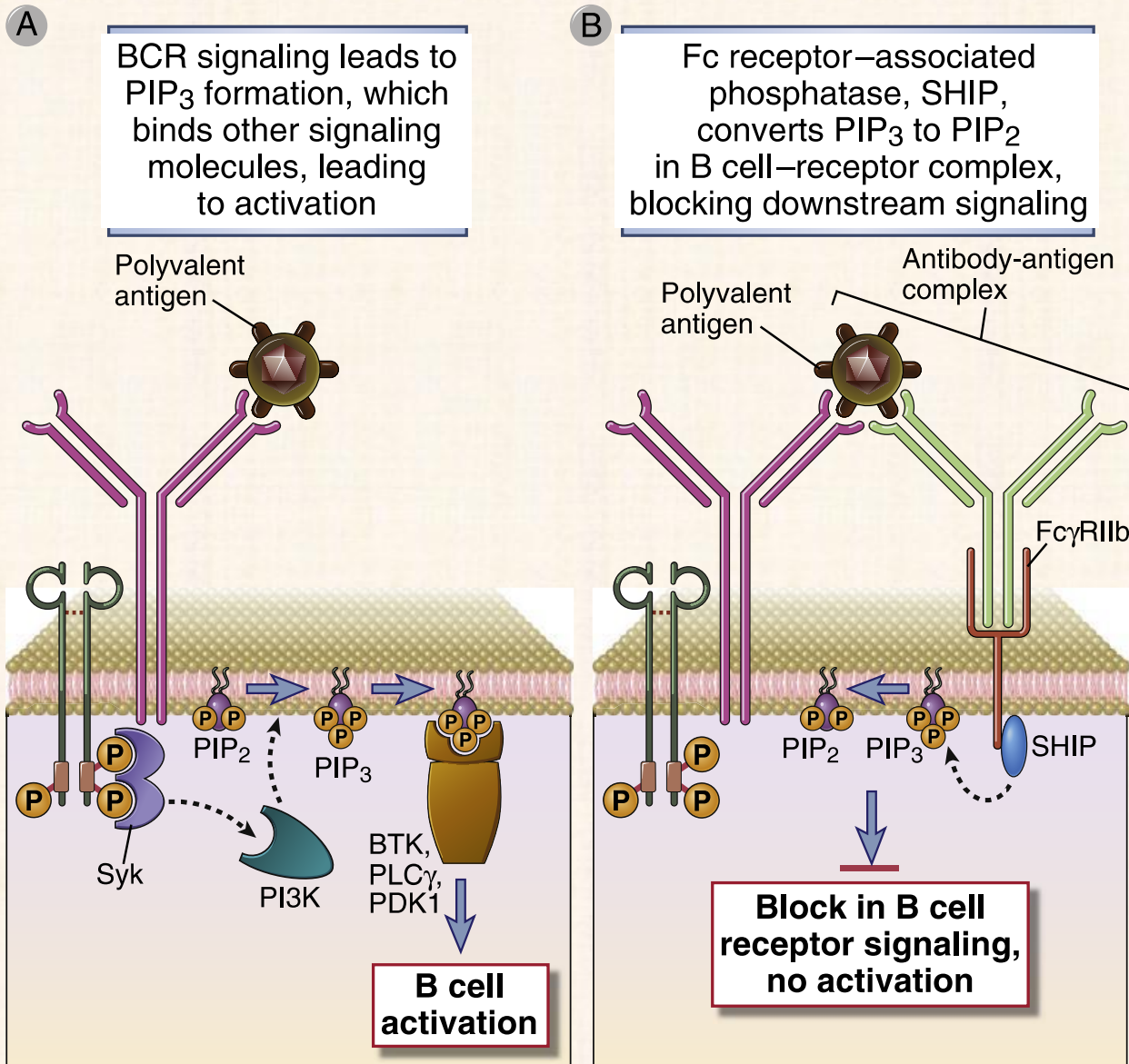
Patogén T sejtek és egyéb gyulladásoos sejtek expanszióját gátolják

T<sub>reg</sub> sejtek differenciációját indukálják

Pontos fenotípus nem ismert



# 4. Antitest/immunkomplex mediálta negatív feedback



Fc $\gamma$ RIIb: gátló FcR (ITIM-et tartalmaz!)

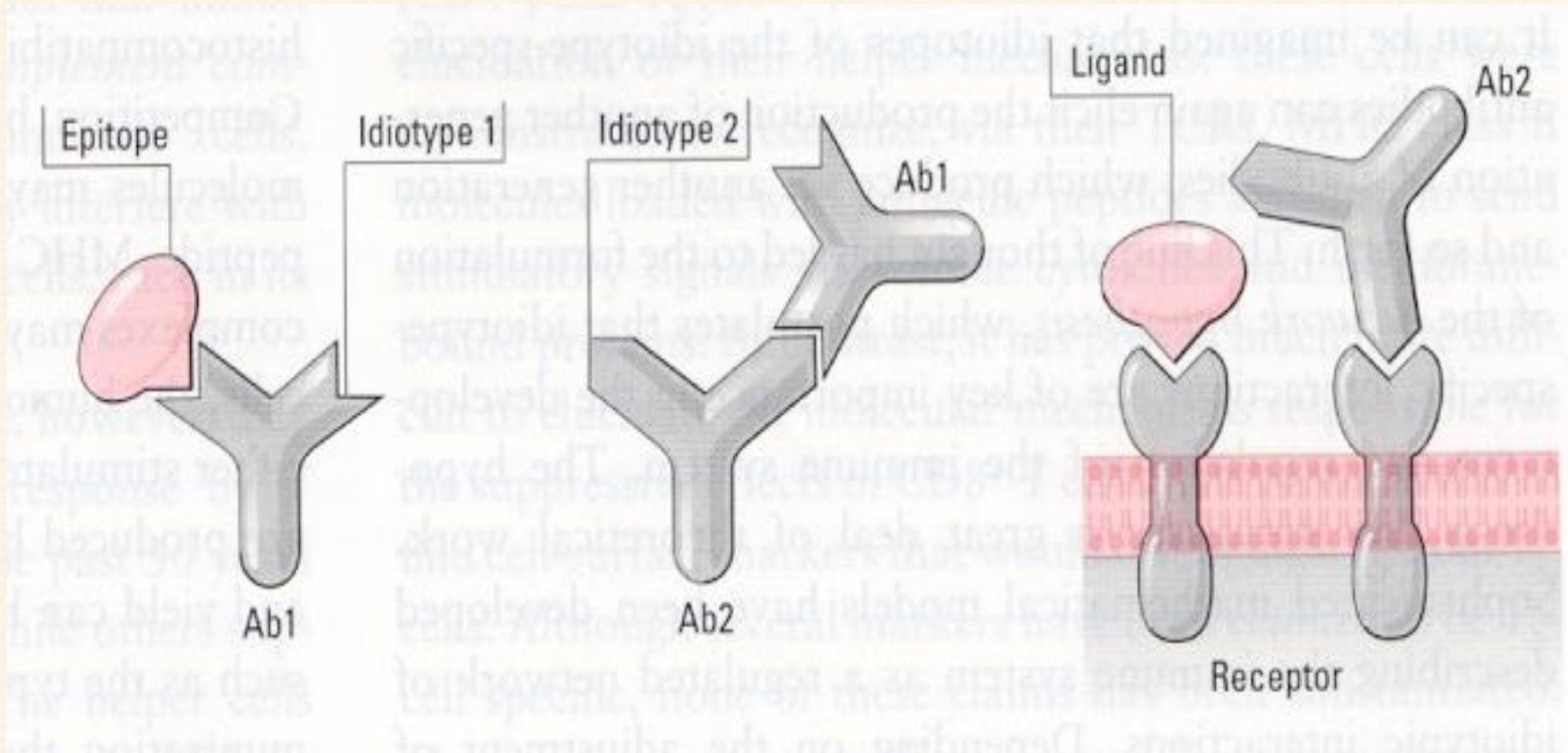
Antigén + IgG egyidejű megkötése B sejt gátlást idéz elő

Fig 12-21

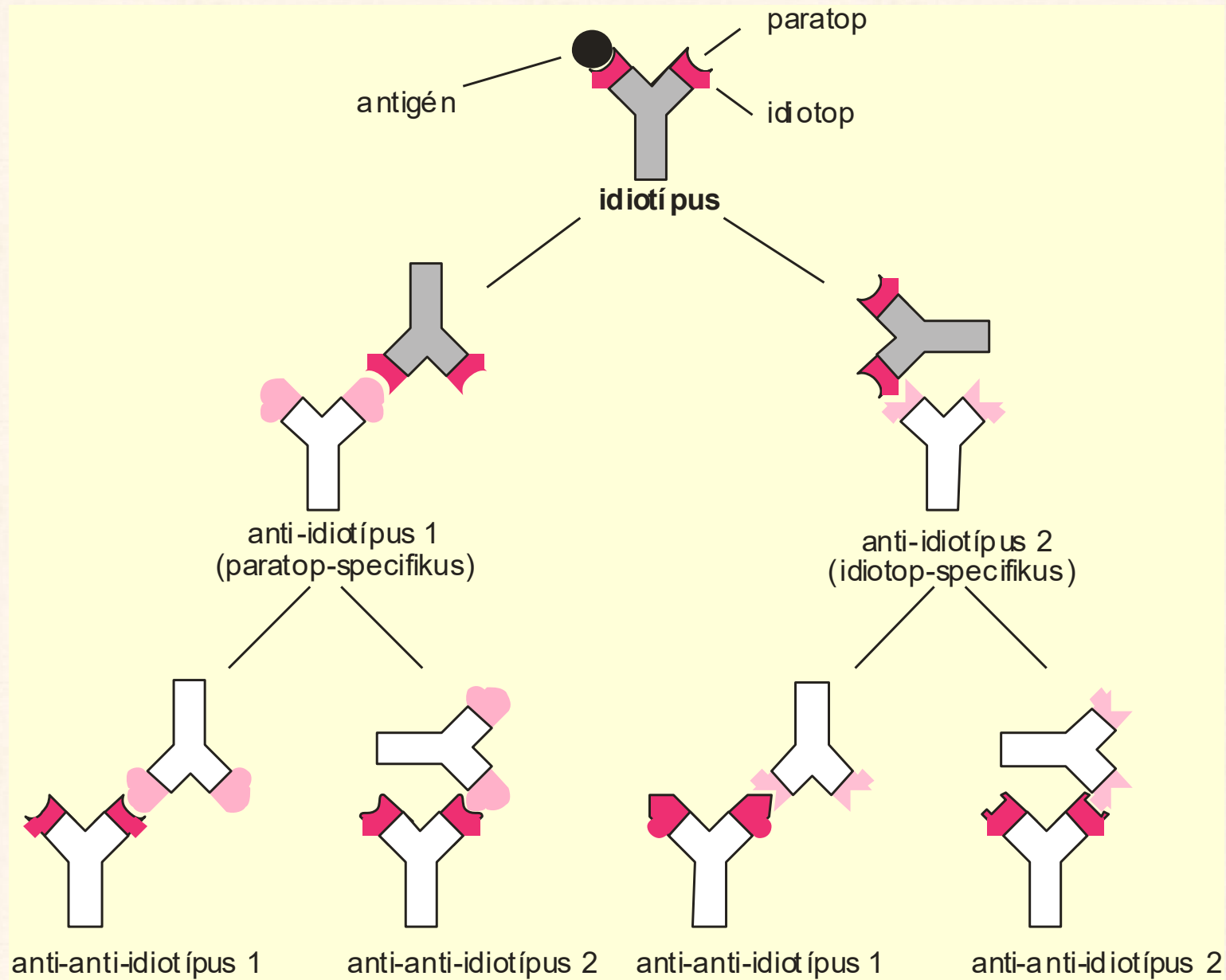
## 4. Anti-idiotípus antitestek

Affinitás érés (szomatikus hipermutáció) során új struktúra keletkezik, mely immunválaszt indukálhat

Antitestek termelődnek az eredeti antitest idiotípusa (variábilis régiója) ellen



# 4. Anti-idiotípus hálózat



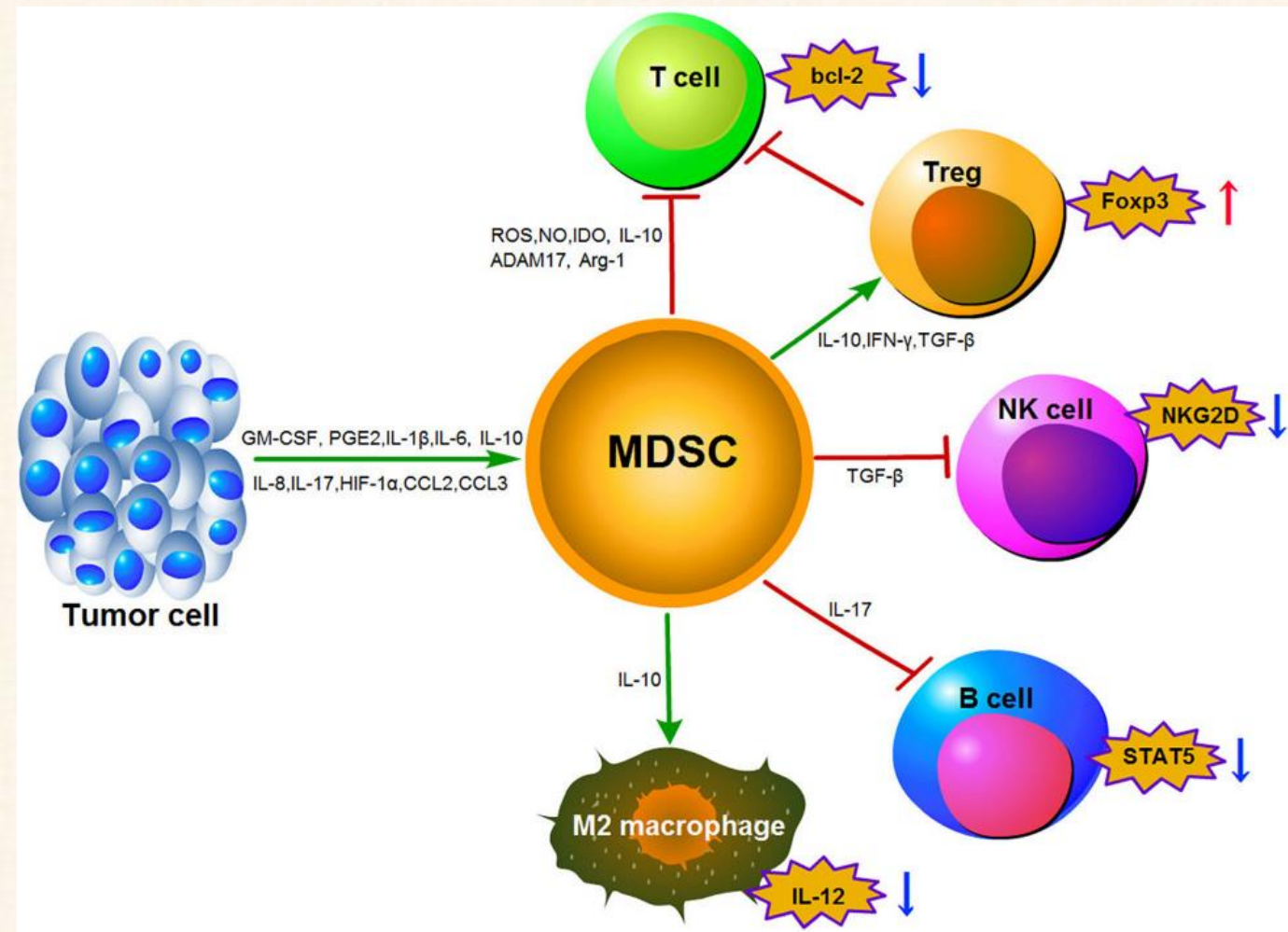
## 4. Anti-idiotípus hálózat szerepe

B és T sejtek szuppressziója

Immunológiai memória kialakítása/fenntartása

Biológiai mimikri (inzulin – anti-inzulin – anti-anti-inzulin)

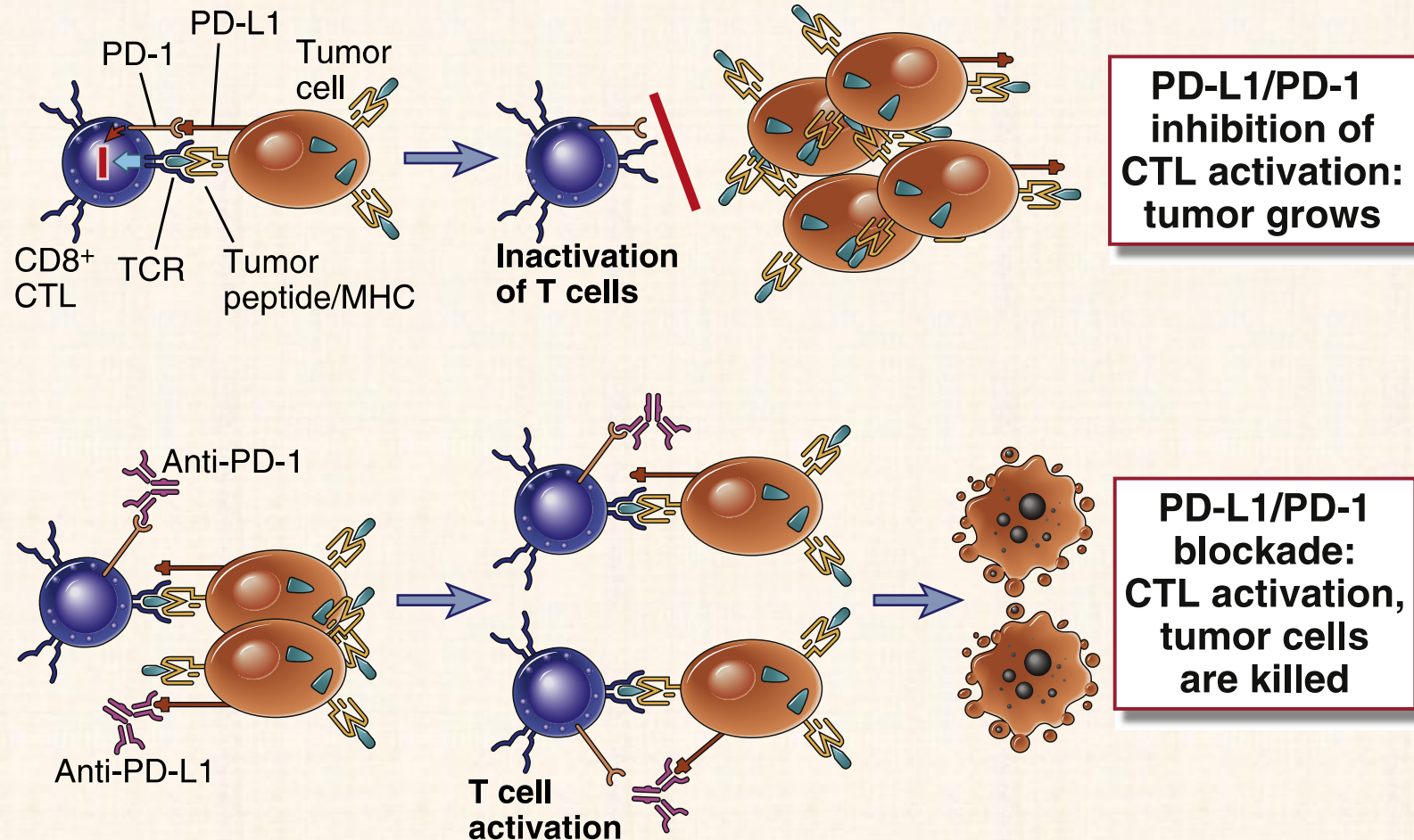
# +1a: Patológiás szuppresszió: Mieloid eredetű szuppresszor sejtek (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSCs)



A tumor microenvironment különböző mieloid sejtből (neutrophil, monocita, dendritikus sejt) MDSC differenciációt indukál

MDSC gátolja az anti-tumor immunválaszt, ezáltal a tumor növekedését elősegítve

# +1b: Patológiás szuppresszió: tumzorok képesek T sejt funkciót gátolni immun checkpointok expresszáásával



Tumzorok képesek gátló molekulákat expresszálni, melyek T sejt gátlást idéznek elő (lásd 7.dia)

Ezen molekulák egyre fontosabb terápiás célpontok (tumor immunterápia, *Fiziológiai és Orvosi Nobel díj 2018*, James P Allison és Tasuku Honjo)

# Immunológia alapjai

## Regionális immunitás *MALT és SALT*

20. előadás  
2025. április 10.  
Kellermayer Zoltán

## Regionális immunrendszer

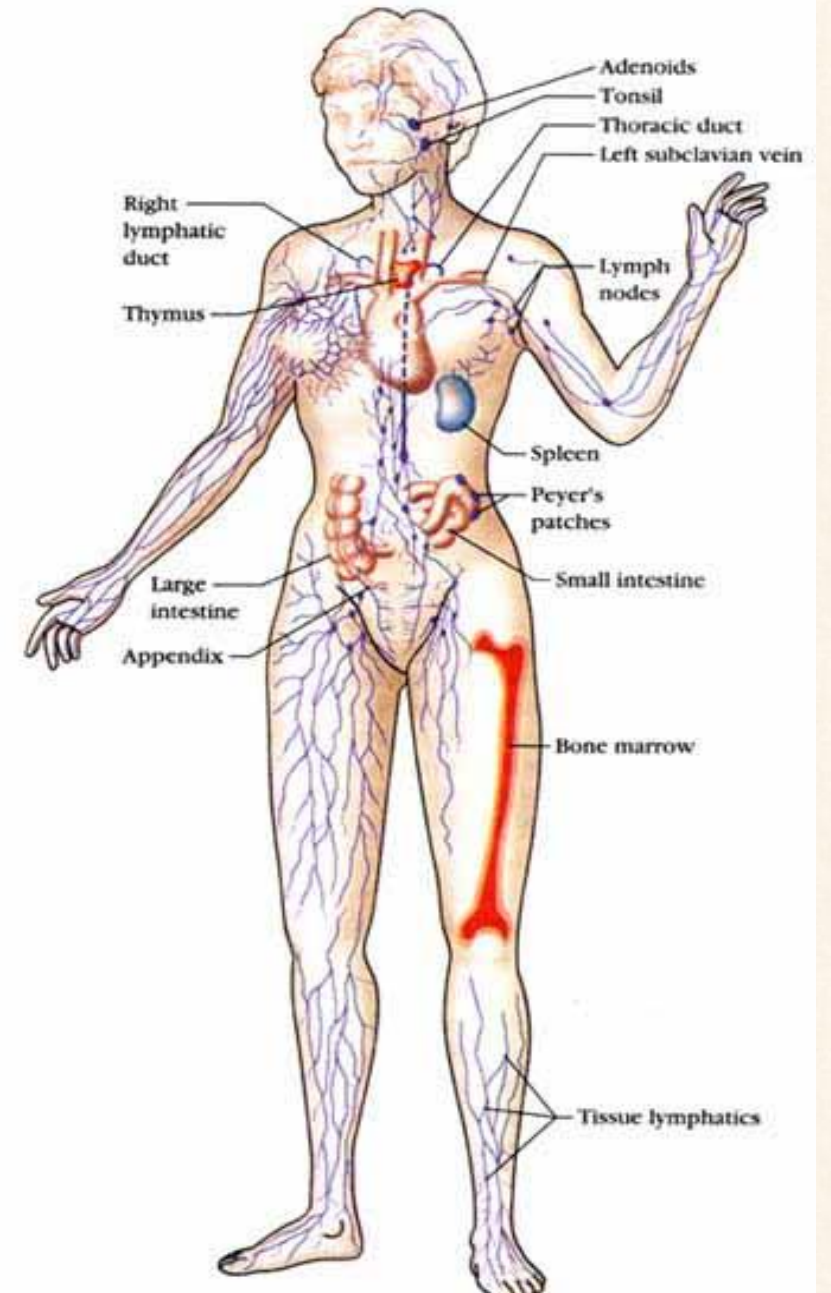
Speciális funkcióval bíró, meghatározott anatómiai helyszíneken lévő immunsejtek és molekulák összessége

Nyálkahártya

*MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

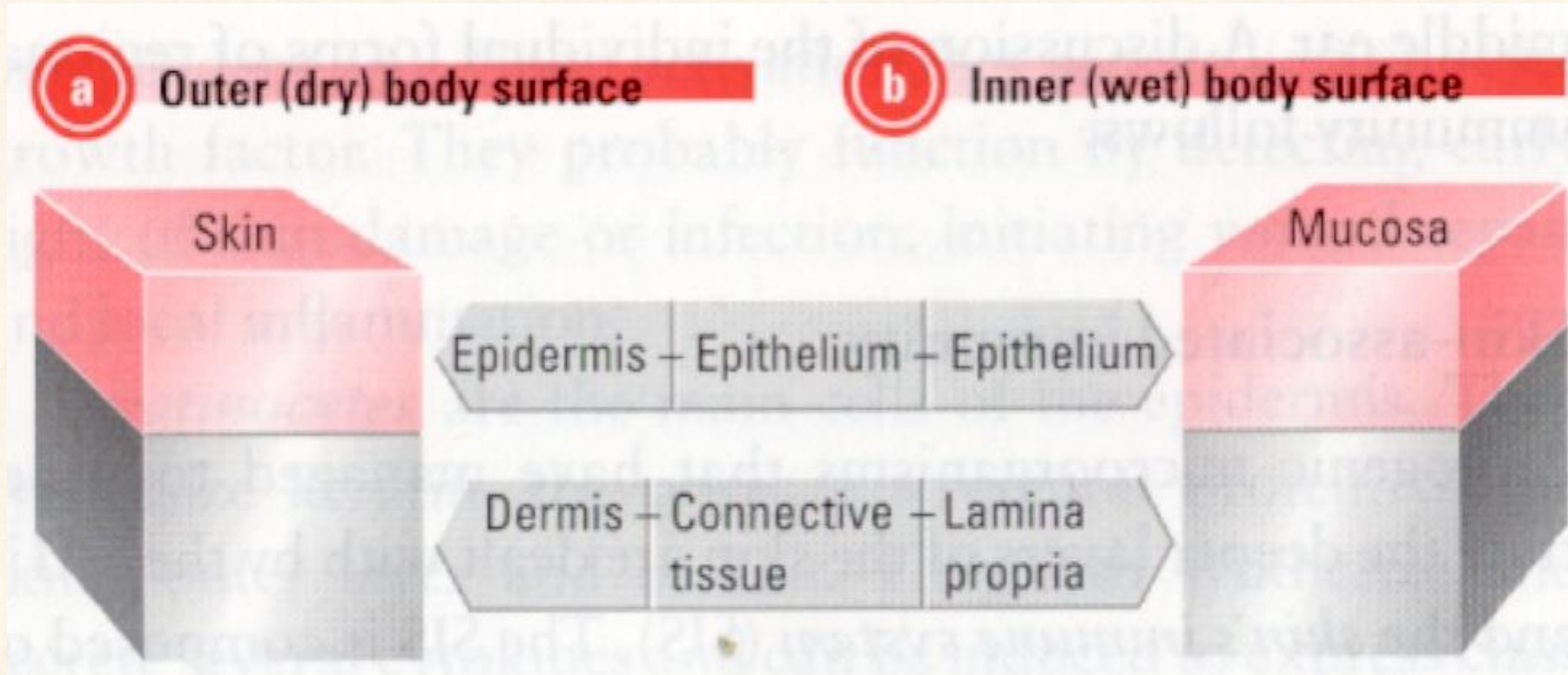
Bőr

*SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue*





# Kétféle testfelszín



Külső réteg:  
Fizikai barrier

Mélyebb réteg:  
Immun sejtek

Drenáló másodlagos  
nyirokszövetek...

# Intestinális immunrendszer: bevezetés

Felszín:  $200 \text{ m}^2$

$\sim 5 \times 10^{10}$  össz limfocita szám (vér:  $10^{10}$ )

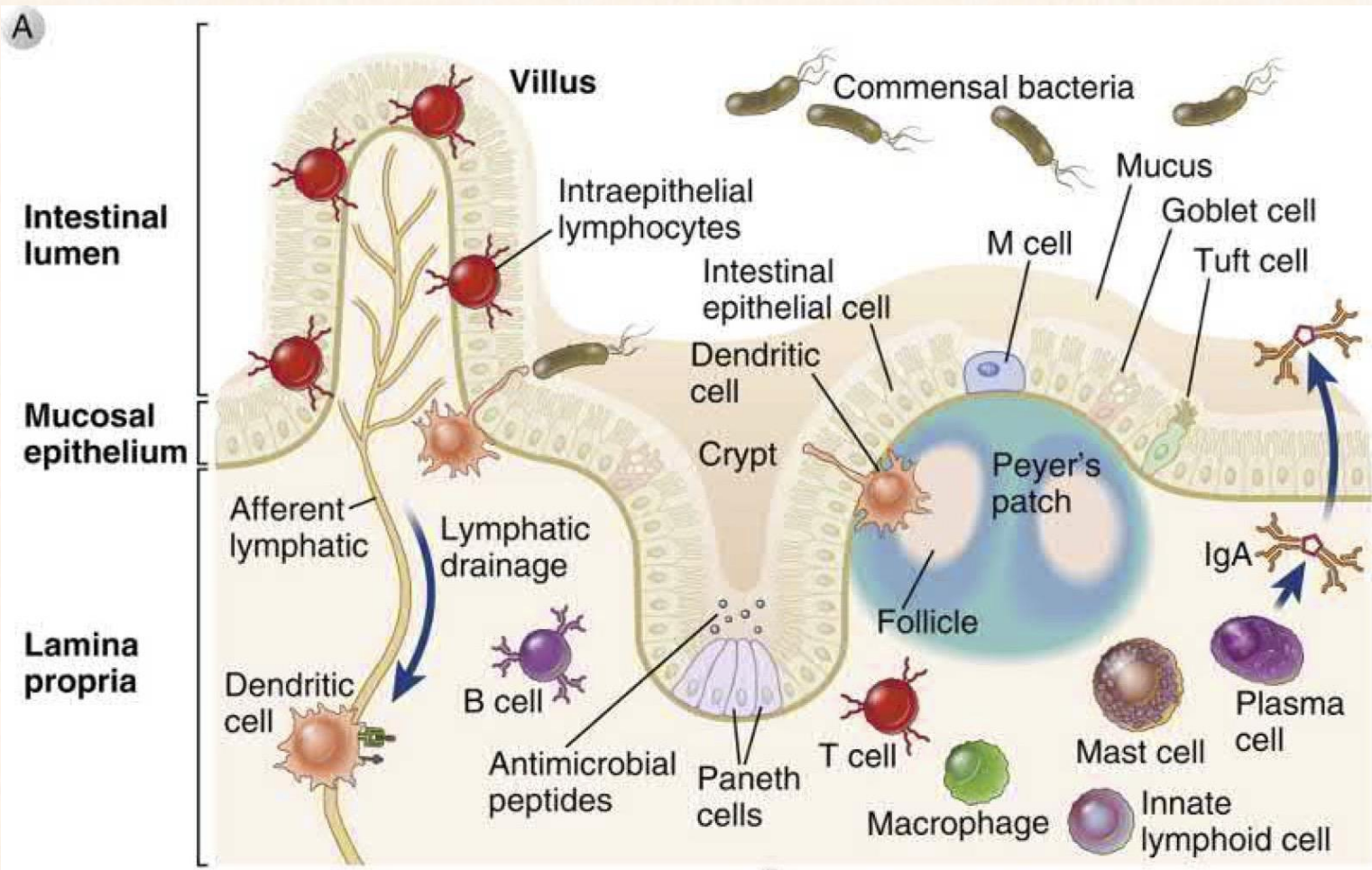
Nagyszámú baktérium:  $10^{14}$

Veszélytelen (vagy akár fontos) antigének: étel + mikrobiom

Az immunrendszernek a nagyszámú, tolerálandó antigén között kell megtalálni a kisszámú, de annál veszélyesebb patogént.

Támadó immunválasz és tolerancia közti finoman szabályozott egyensúly

# Intesztinális immunrendszer áttekintése



## Speciális struktúrák

Specializálódott epitelsejtek

Migráló APC

Peyer plakk

IgA

Effektor sejtek: T sejt,  
veleszületett limfoid sejtek  
(ILC), NK, MAIT,  
makrofág, eozinofil,  
hízósejt, granulocita

Fig 14-1

# Nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban

## **Organizált MALT (O-MALT)**

Antigén felismerés, antigén-specifikus limfociták aktivációja, effector funkciók és memória indukciója

”*Programozott*” nyirokszövetek: in utero fejlődnek meghatározott időben és meghatározott helyeken

Peyer plakkok, mandulák

”*Indukálható*” nyirokszövetek: születés után fejlődnek/alakulnak ki antigén ingertől függően

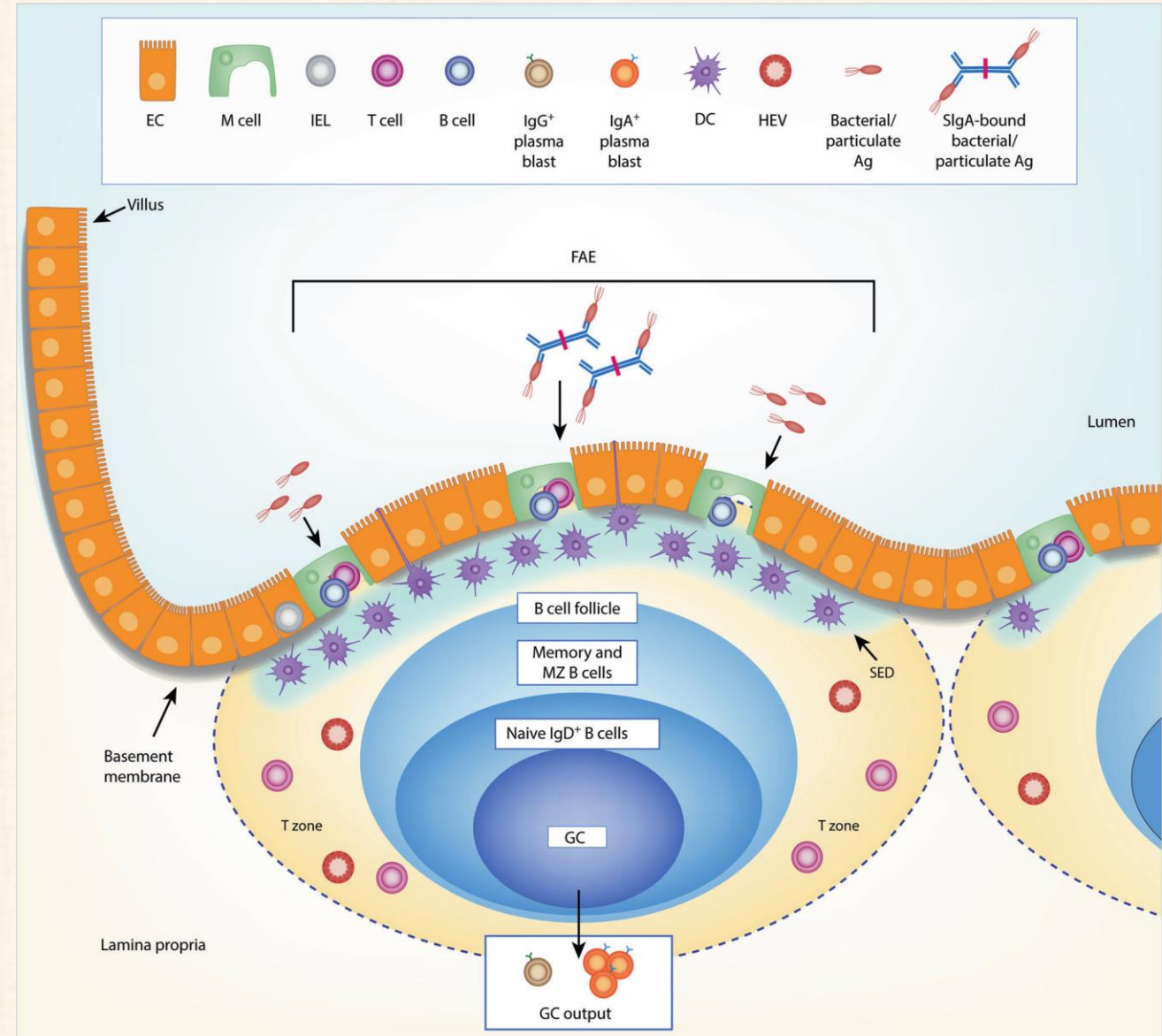
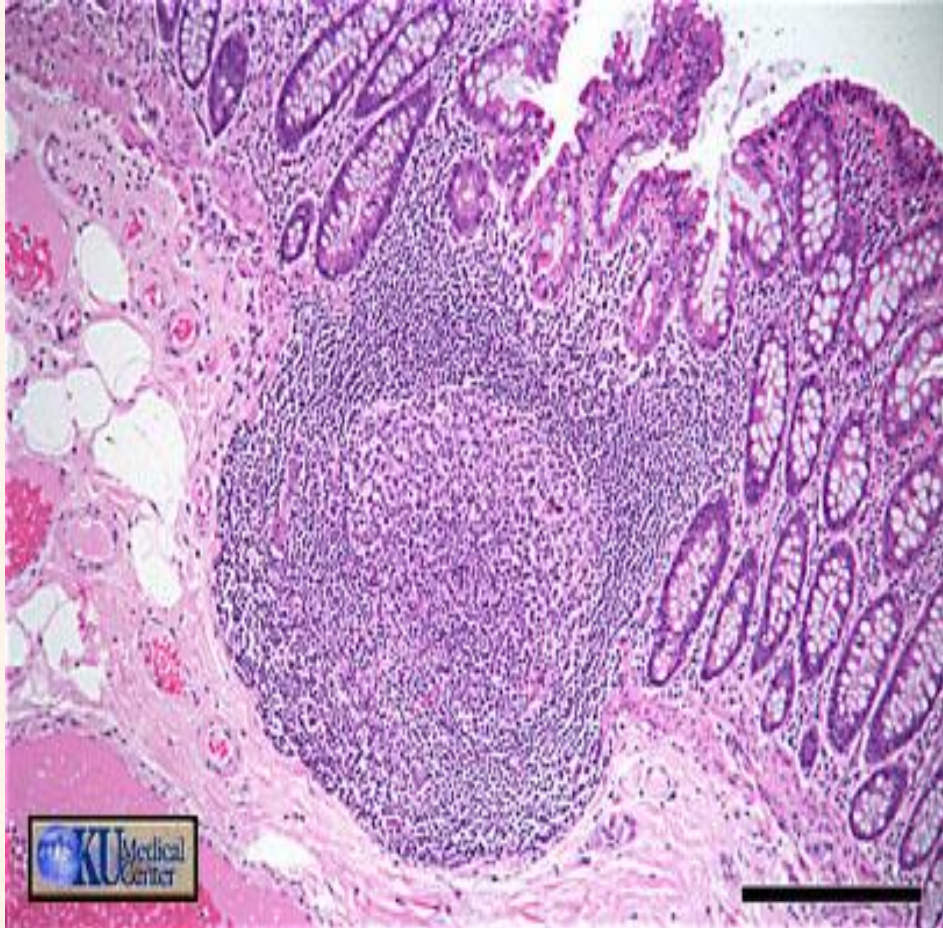
Kriptoplakk (CP) – izolált nyiroktüsző (ILF) spektrum

## **Diffúz MALT (D-MALT)**

“Effektor szövet”

Memória sejtek, aktivált effektor sejtek, plazma sejtek

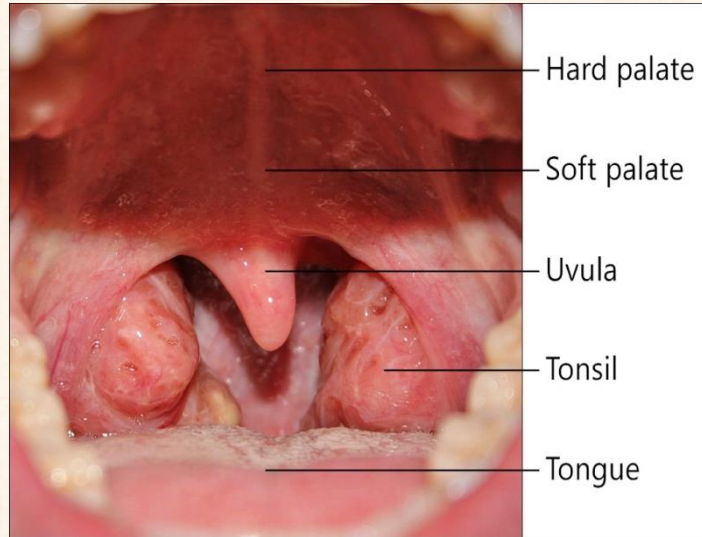
# Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban: Peyer plakk



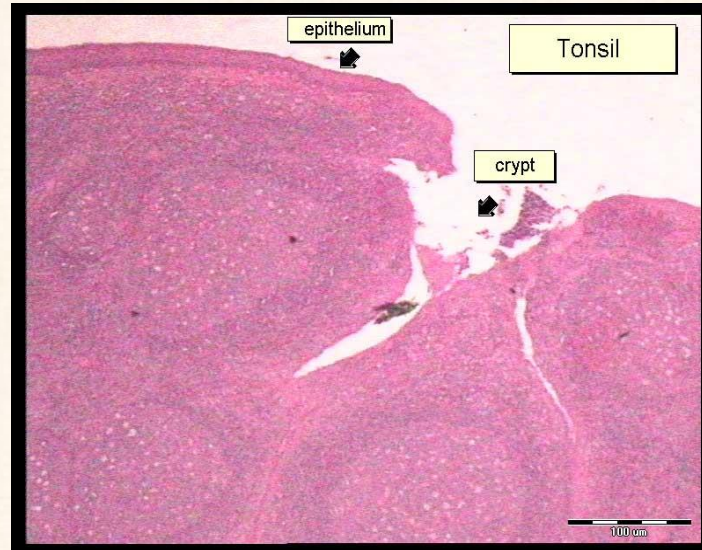
SED: Szubepiteliális dóm  
FAE: Follikulus-asszociált epitél

# Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban: mandulák

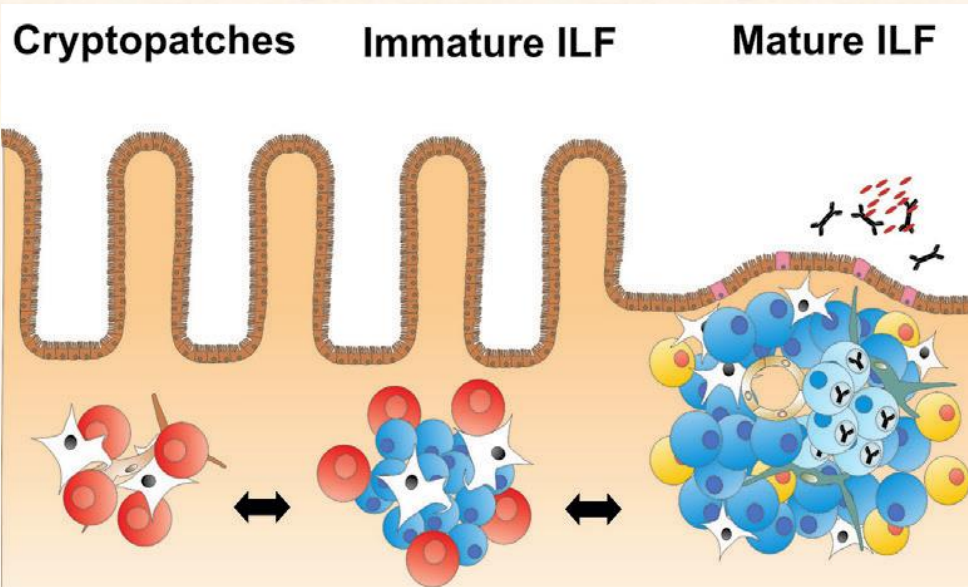
Normál  
mandula



Gyulladt  
mandula



# A MALT indukálható és dinamikus komponense: SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues)

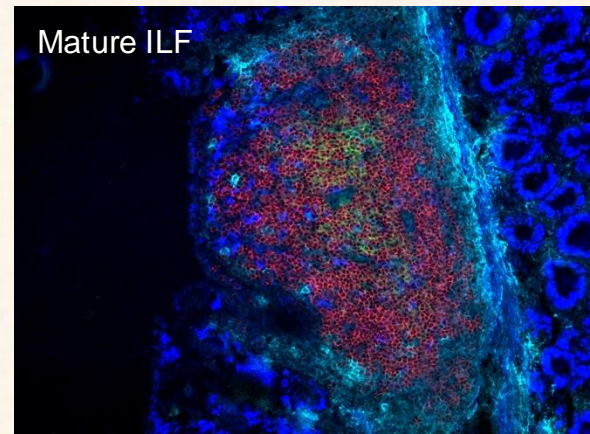
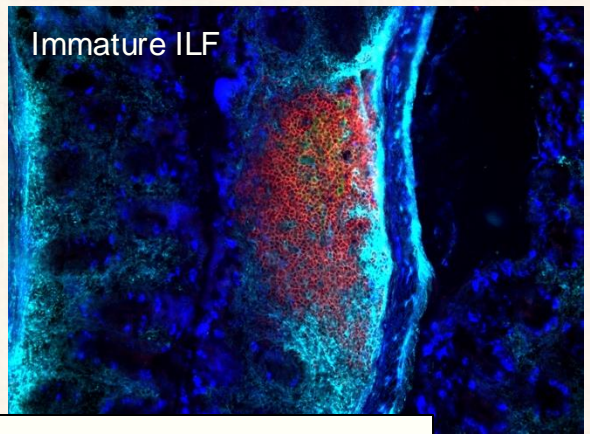
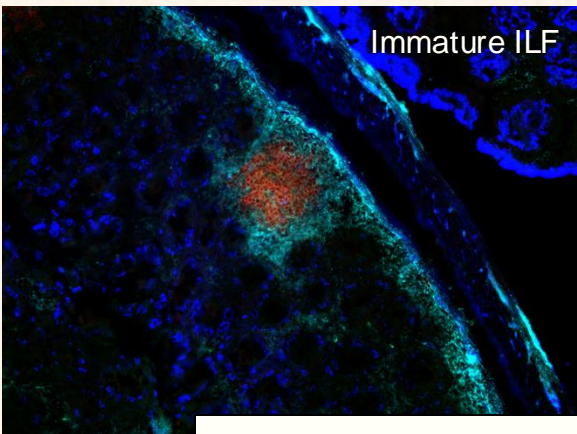
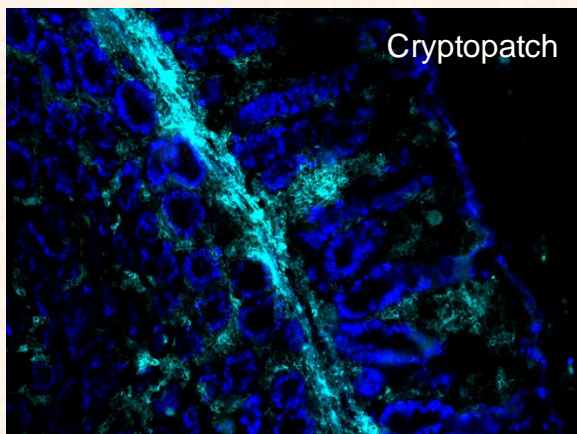


Epithelial cells	LTo cells	Follicular Dendritic cells	Dendritic cells	B-Lymphocytes	Dimeric IgA
M cells	LTI cells	HEV	T-Lymphocytes	IgA plasma cells	Bacteria

Buettner M and Lochner M (2016) Development and function of secondary and tertiary lymphoid organs in the small intestine and the colon. Front Immunol.

ILF: Isolated lymphoid follicle, izolált nyiroktüsző  
 LTI: Lymphoid Tissue inducer cell, nyirokszövet indukáló sejt

Alacsony antigén mennyiség: kriptoplakk túlsúly  
 Nagy antigén mennyiség: ILF túlsúly



LTi+T sejtek/B sejtek/FDC/GC reakció

# Az intesztinális immunrendszer veleszületett komponensei

## **Epítél sejtek**

Kehely sejt: folyamatos nyák szekréció

nyák: belső (dúsabb) és külső réteg

antigén “mintavételezés”...

Paneth sejt: anti-mikrobiális peptidek szekréciója (defenzin, REGIII)

M-sejt: antigén transzport

...mind az intesztinális (epítél) őssejtből származnak

Az epítél sejtek szigorúan szabályozott módon mintázatfelismerő receptorokat expresszálnak (TLR, NLR)

*Ezek aktivációja okozhat gyulladást (patogének ellen) vagy toleranciát (normál bakteriális flóra ellen)*



# Az M sejtek antigéneket szállítanak a bél lumene felől az alattuk lévő immunsejtekhez

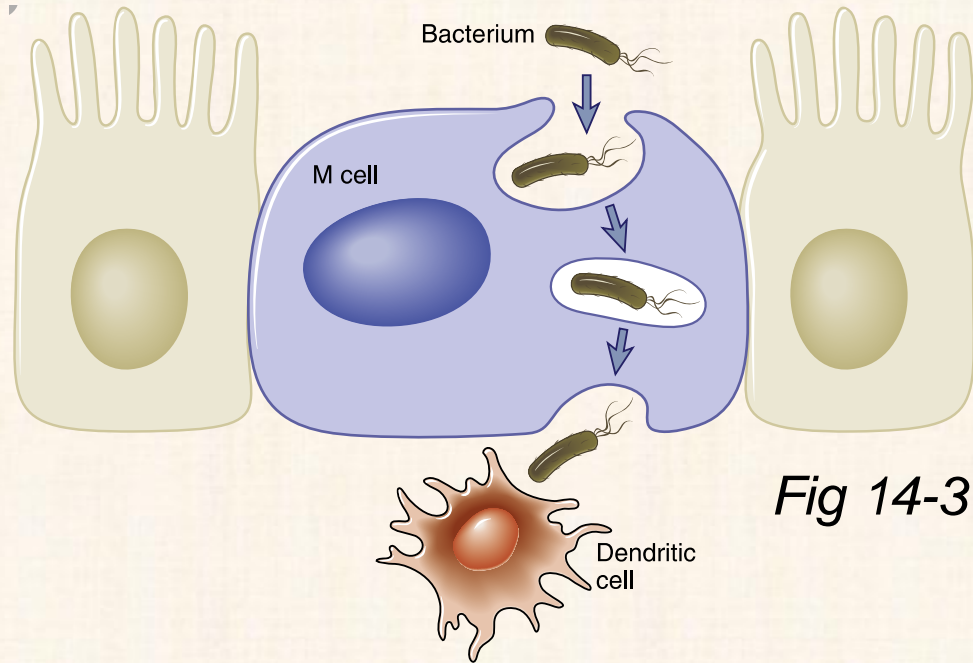
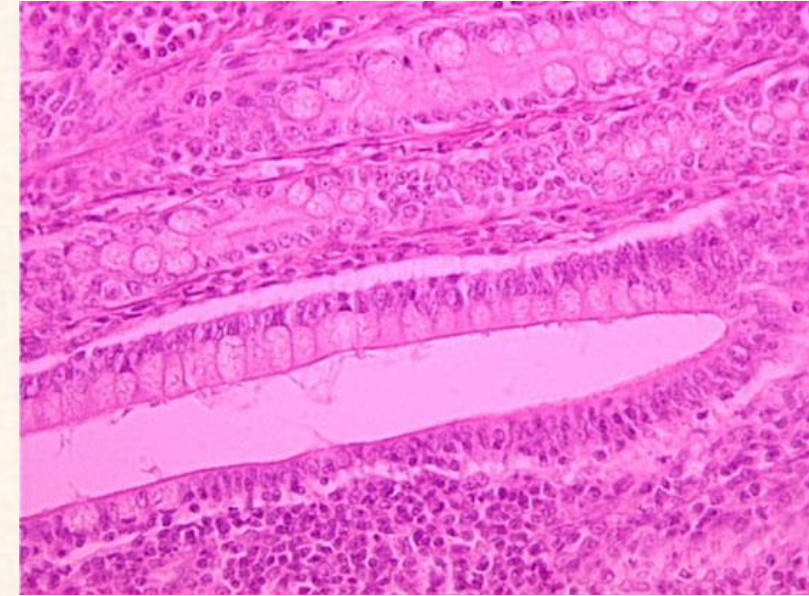
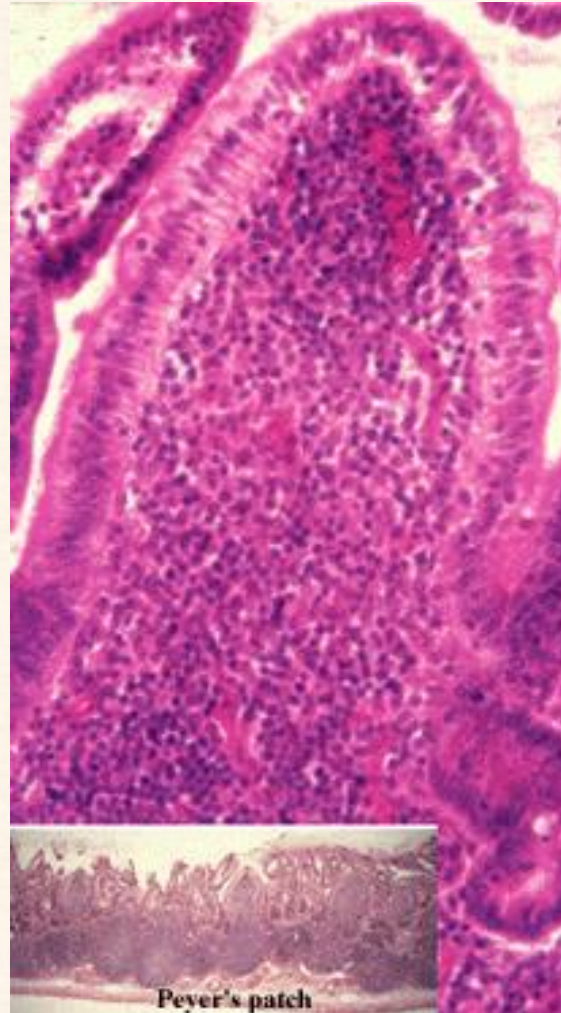


Fig 14-3

Abbas, Lichtmann and Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 8<sup>th</sup> edition.  
Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc

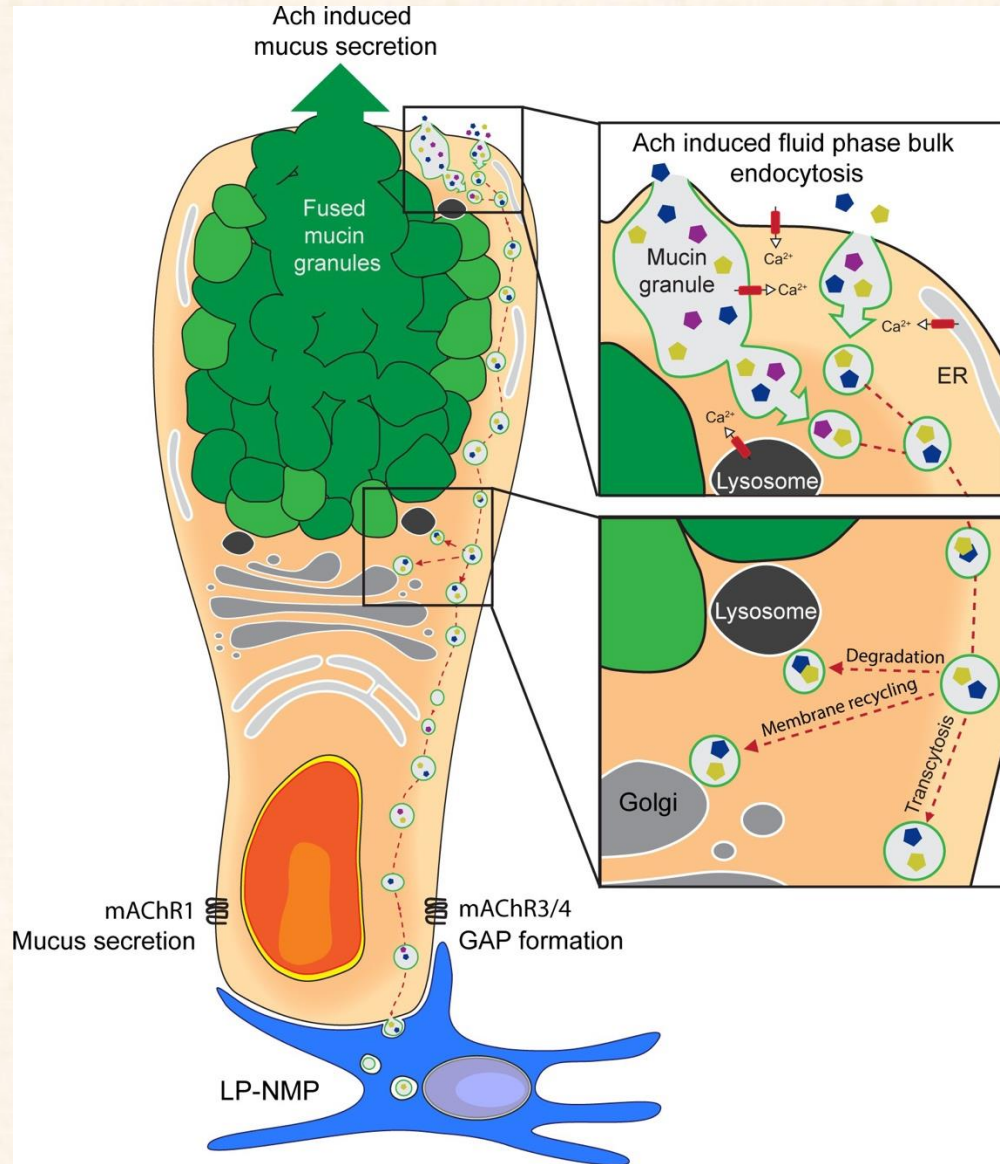
*(Nem antigénprezentáló sejt!)*



M sejt régió

Peyer's patch

# Kehely sejtek: nem csak nyák szekréció...



GAP: Goblet cell associated Antigen Passages  
(Kehely sejt asszociált antigén járat)

Lumen antigének transzportja a mononukleáris fagocitákhoz

# Az intesztinális immunrendszer veleszületett komponensei

## **Dendritikus sejtek, makrofágok**

Antigén prezentáció a mezenteriális nyirokcsomókban

Általában toleranciát indukálnak (IL-10, TGF $\beta$ )

DC: retinal dehidrogenázt tartalmaznak  $\rightarrow$  retinolsavat szekretálnak  $\rightarrow$  bél-homing molekulák megjelenése

## **Veleszületett limfoid sejtek (ILC, Innate lymphoid cells)**

Limfoid sejtek, melyek nem rendelkeznek antigén receptorral

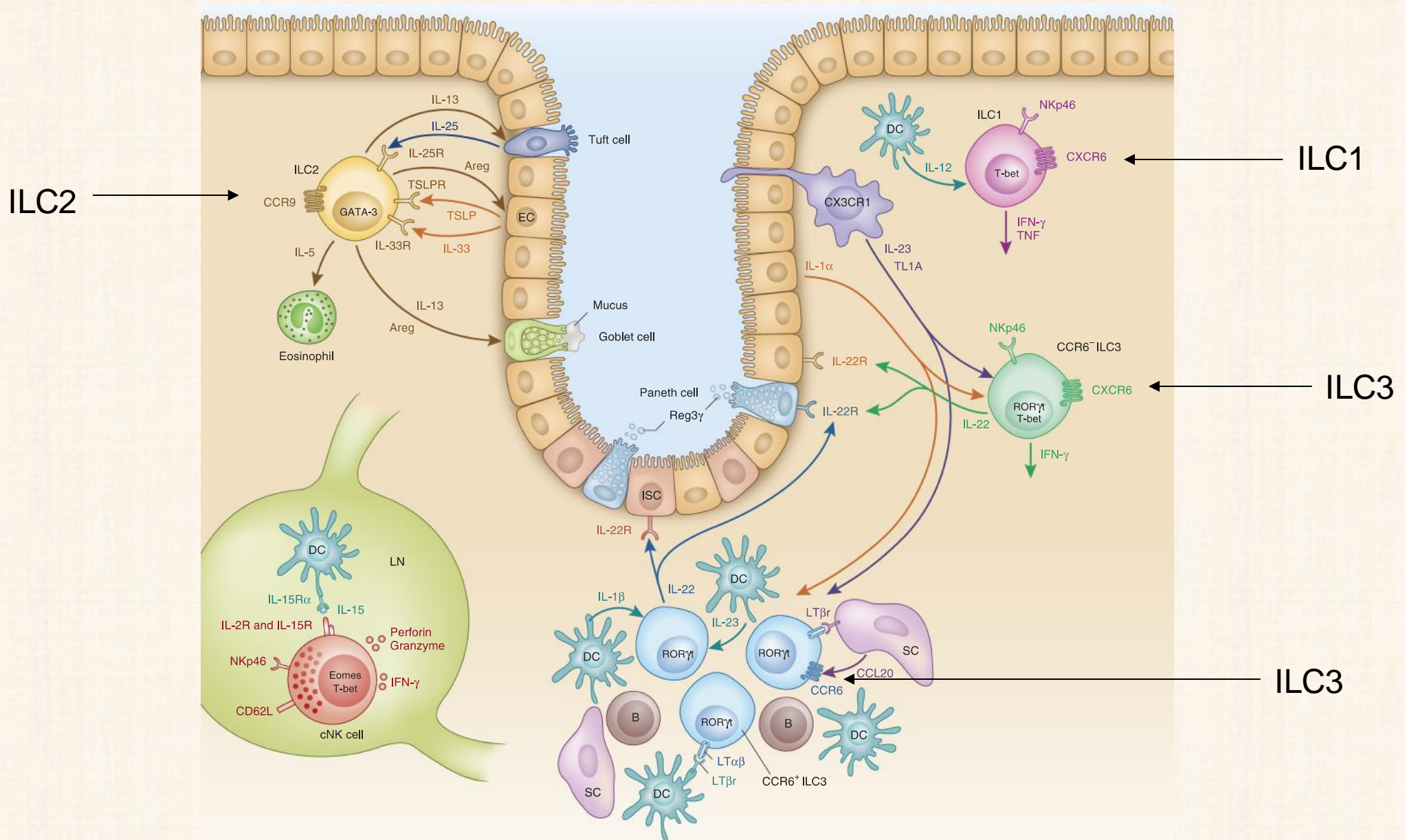
Citokineket szekretálnak

ILC1: NK + nem-citotoxikus ILC1

ILC2: helmintek elleni immunválasz, allergia (IL-5, IL-13)

ILC3: nyálkahártya gyógyulás (IL-22), gyulladás (IL-17a) (+ LT $\alpha$  sejtek)

# Velesztett limfoid sejtek (ILC)



# Adaptív humorális immunválasz a bélben

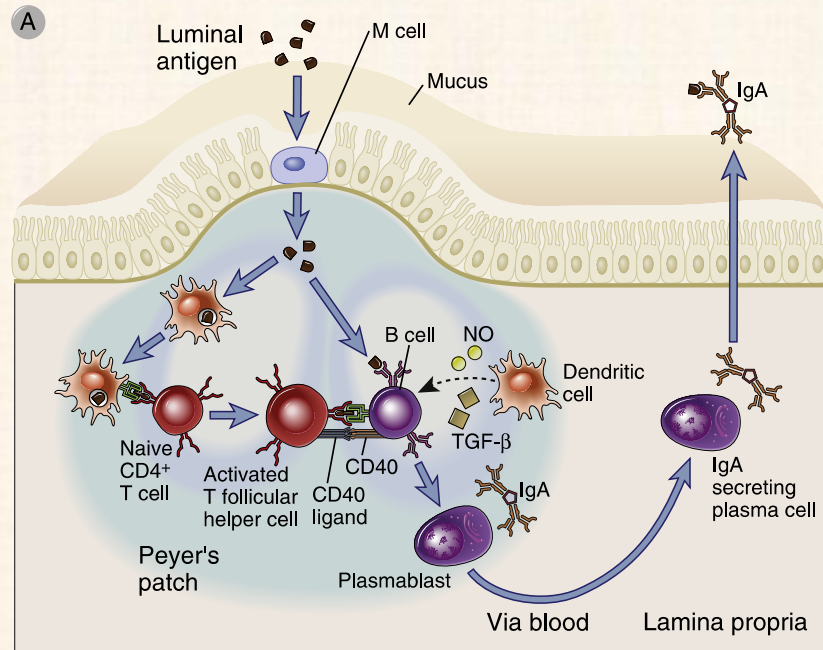
IgA a fő antitest a nyálkahártyákon

~2g IgA termelődik naponta

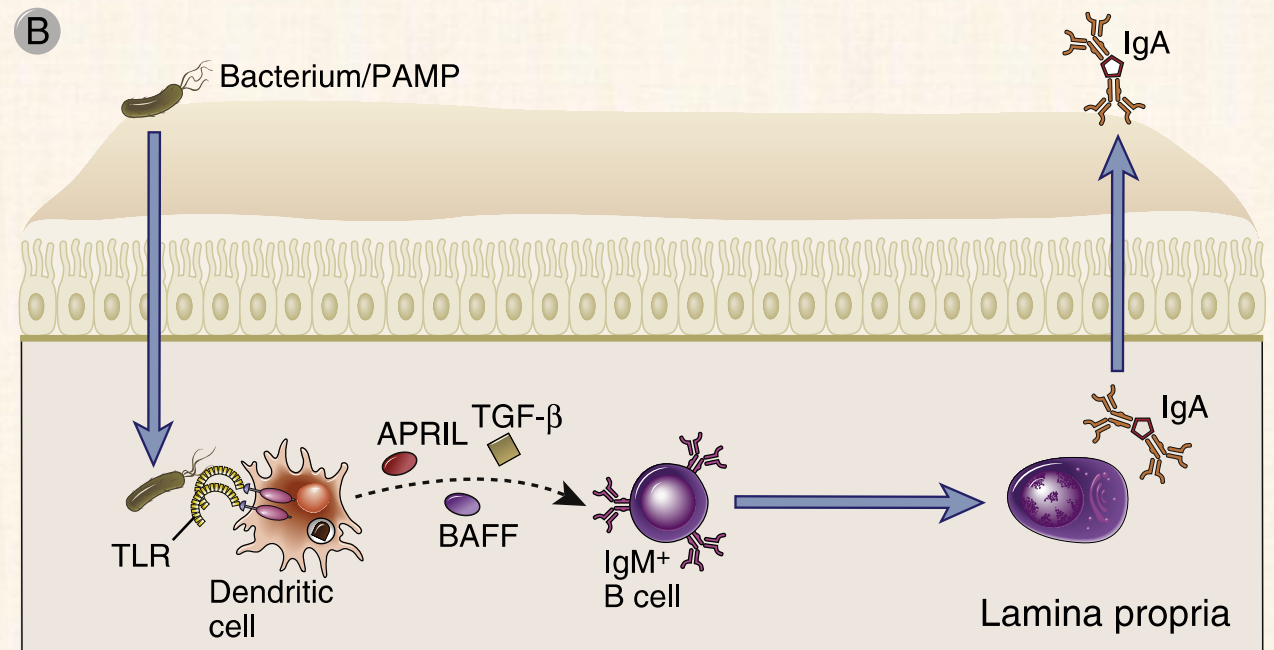
Nagymennyiségű TGF $\beta$  IgA izotípus váltást eredményez (származás: epitél és DC)

Neutralizálás: mikróbak/toxinok epitélhez való kötődését/átjutását akadályozza meg

IgA: dimer, *poly-Ig receptor* segítségével jut át az epitélen (=transcytosis)



T-dependens IgA termelés



T-independens IgA termelés

Fig 14-7

# Az IgA az epítél sejteken keresztül a bél lumenbe jut

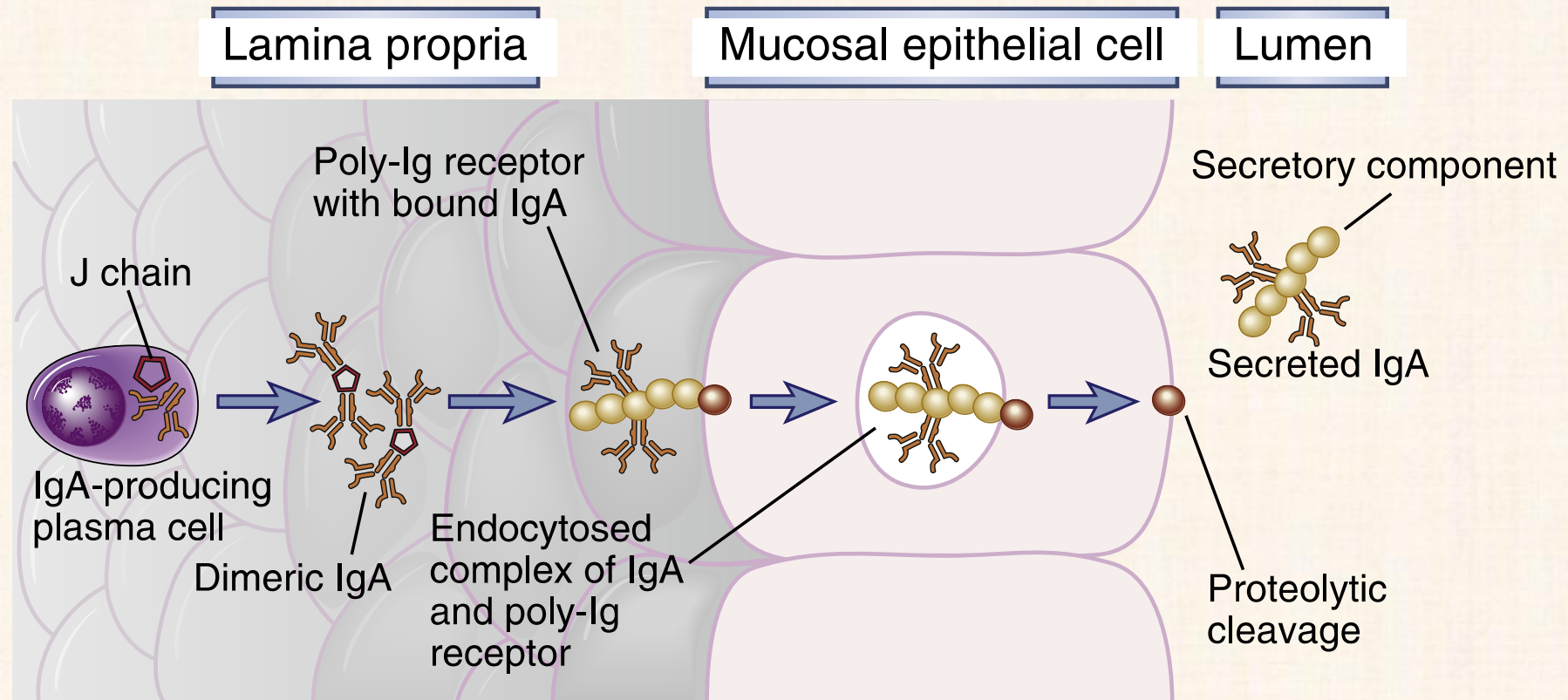


Fig 14-8

# Bél T sejt populációk

## Elhelyezkedés

Diffúzan szétszórva:

Intraepiteliális limfociták: elsősorban CD8<sup>+</sup> vagy  $\gamma\delta$  T sejtek

Lamina propria limfociták: főleg CD4<sup>+</sup> effektor/memória sejtek

Organizált nyirokszövetekben:

Peyer plakkok, izolált nyiroktüsző

főleg CD4<sup>+</sup> T sejtek (Treg, follikuláris helper T sejt)

## T sejtek típusai

T<sub>H</sub>17 (~ILC3!)

IL-17 és IL-22 termelés

fontos szerep az extracelluláris patogének elleni immunválaszban

T<sub>H</sub>2 (~ILC2!)

IL-4 és IL-13 termelés

helmintek elleni immunválaszban játszanak fontos szerepet

Regulatórikus T sejtek (Treg)

TGF $\beta$  és IL-10 termelés

fontosak a nem patogén mikróbák elleni tolerancia kialakításában

# Bélbe történő limfocita homing

	Endotél	Leukocita
Adhéziós molekula	MAdCAM-1	$\alpha 4\beta 7$
Kemokin	CCL25	CCR9
	CCL28	CCR10

**Vedolizumab:**  $\alpha 4\beta 7$  ellenes antitest, IBD-ben alkalmazzák

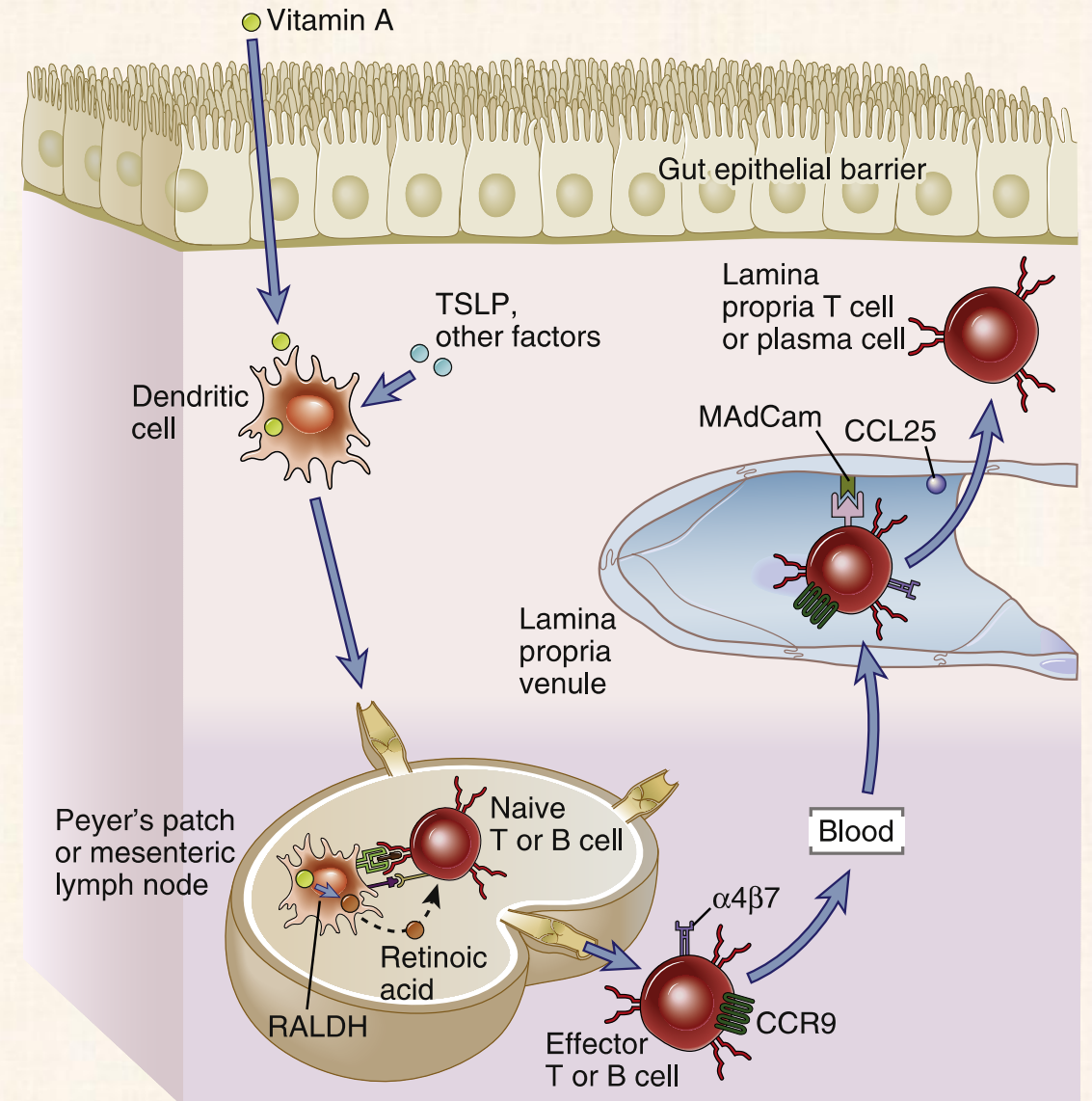


Fig 14-5



# Bél mikrobiom

**10<sup>14</sup> baktérium (10-szerese az emberi sejtek számának!)**

Helyi és szisztémás immunitás működését is befolyásolják

Baktérium törzsek azonosítása: 16S rRNS szekvenálás (törzs specifikus)

Extraintesztinális következmények

Rheumatoid arthritis

Allergiás megbetegedések (asthma)

**Gyakorlati példa:**

*Clostridium difficile* fertőzés: normál bélflóra károsodik az antibiotikum használat miatt, emiatt elszaporodik a *C. difficile*

Kezelési lehetőség: széklet transzplantáció (egészséges egyénből származó bélflóra)

# Egyéb nyálkahártya felszínek

Gasztrointesztinális traktushoz hasonló jellemzők:

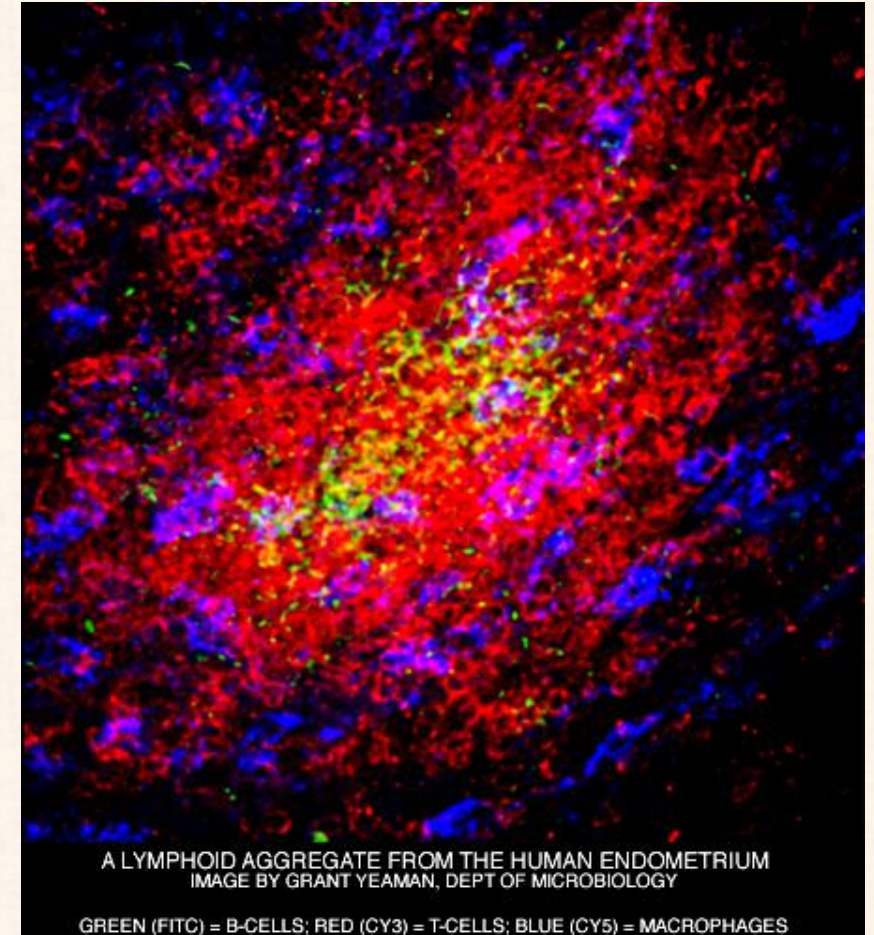
epitél barrier, nyák és antimikrobiális faktorok  
epitél alatt nyirokszövetek helyezkedhetnek el  
antigén “begyűjtése”  
szekretoros IgA mint prevenció

Légútak

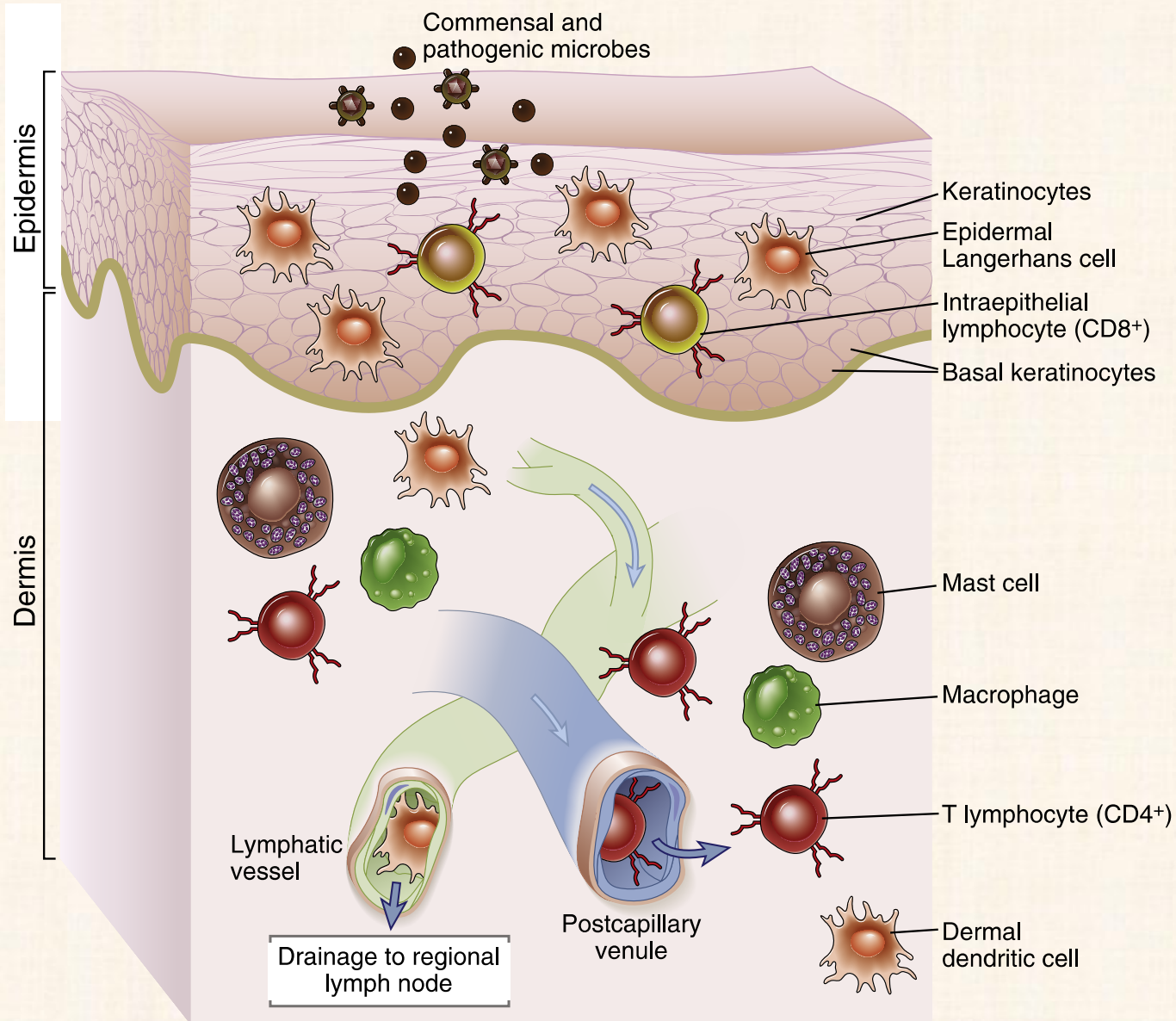
Veleszületett: surfactans; alveoláris makrofág  
Adaptív: IgA, IgE (allergia)

Genitourinális traktus

Veleszületett: epitél, DC (Langerhans sejt)  
Adaptív: IgG  
Jelentőség: STD, HIV patogenezis



# Bőr immunrendszer



2m<sup>2</sup>

~2x10<sup>10</sup> limfocita

Fizikai (és kémiai) barrier

(Nap)égés

Mikróbák

Traumák

Fig 14-9

# Bőr immunrendszer sejtjei

## Keratinociták

Fizikai barrier

Citokin termelés: TNF, IL-1, IL-6, IL-18, IL-25, IL-33 (gyulladás); IL-10 (reguláció)

Kemokinek: CCL27

Növekedési faktorok: PDGF, FGF, GM-CSF

Anti-microbiális peptidok: defenzinek, cathelicidinek

Aktiváció: mintázat felismerő receptorokon keresztül (TLRs, NLRs)

## Dendritikus sejtek, makrofágok

Elsősorban Langerhans sejtek

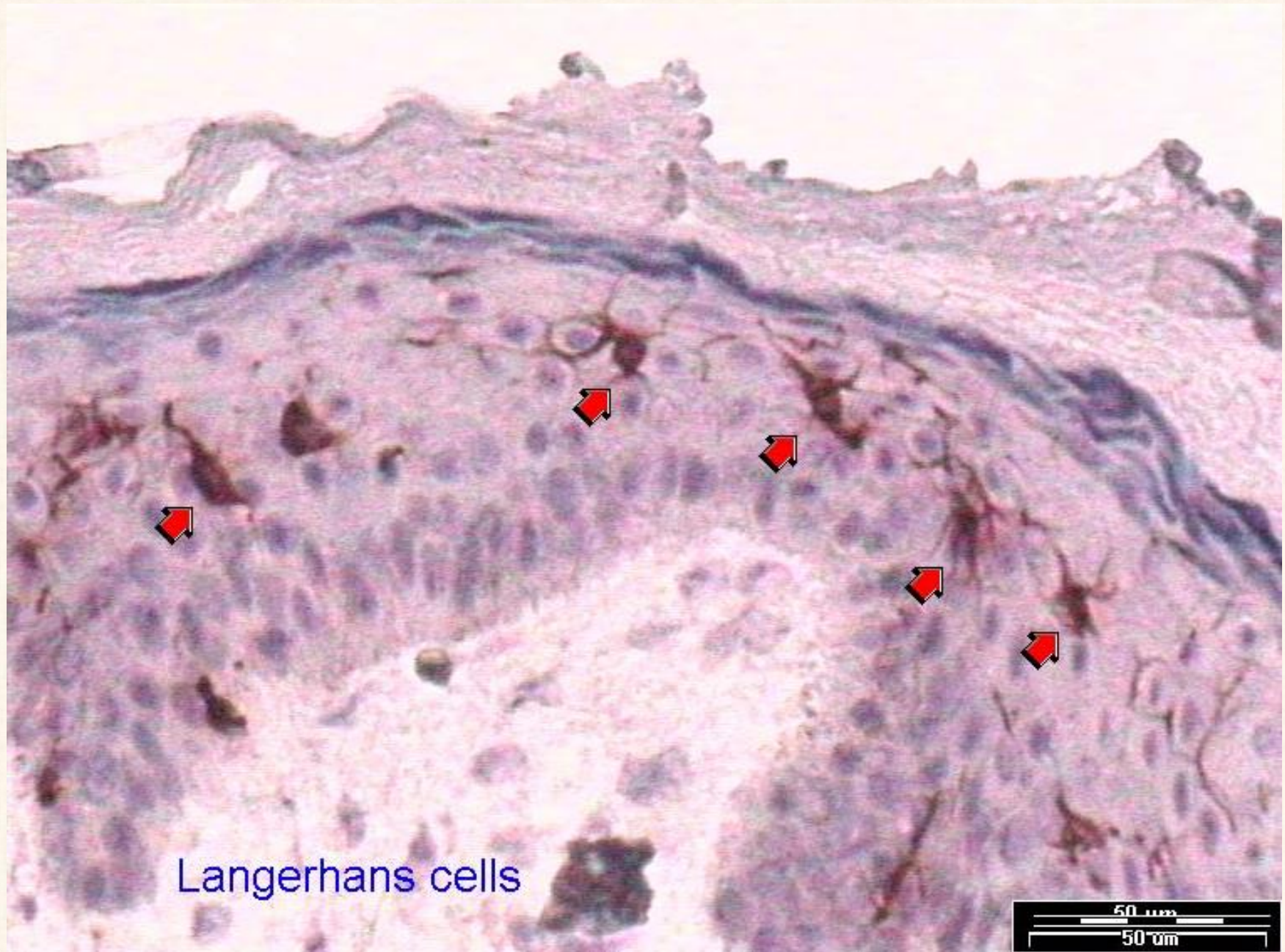
Antigének fagocitózisát követően a regionális nyirokcsomókba vándorolnak

Antigént prezentál a T sejteknek, bőrbe való homingot idéz elő

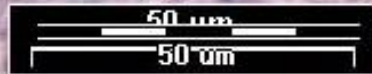
## T sejtek

Intraepidermális: főleg CD8<sup>+</sup> vagy  $\gamma\delta$  T sejtek

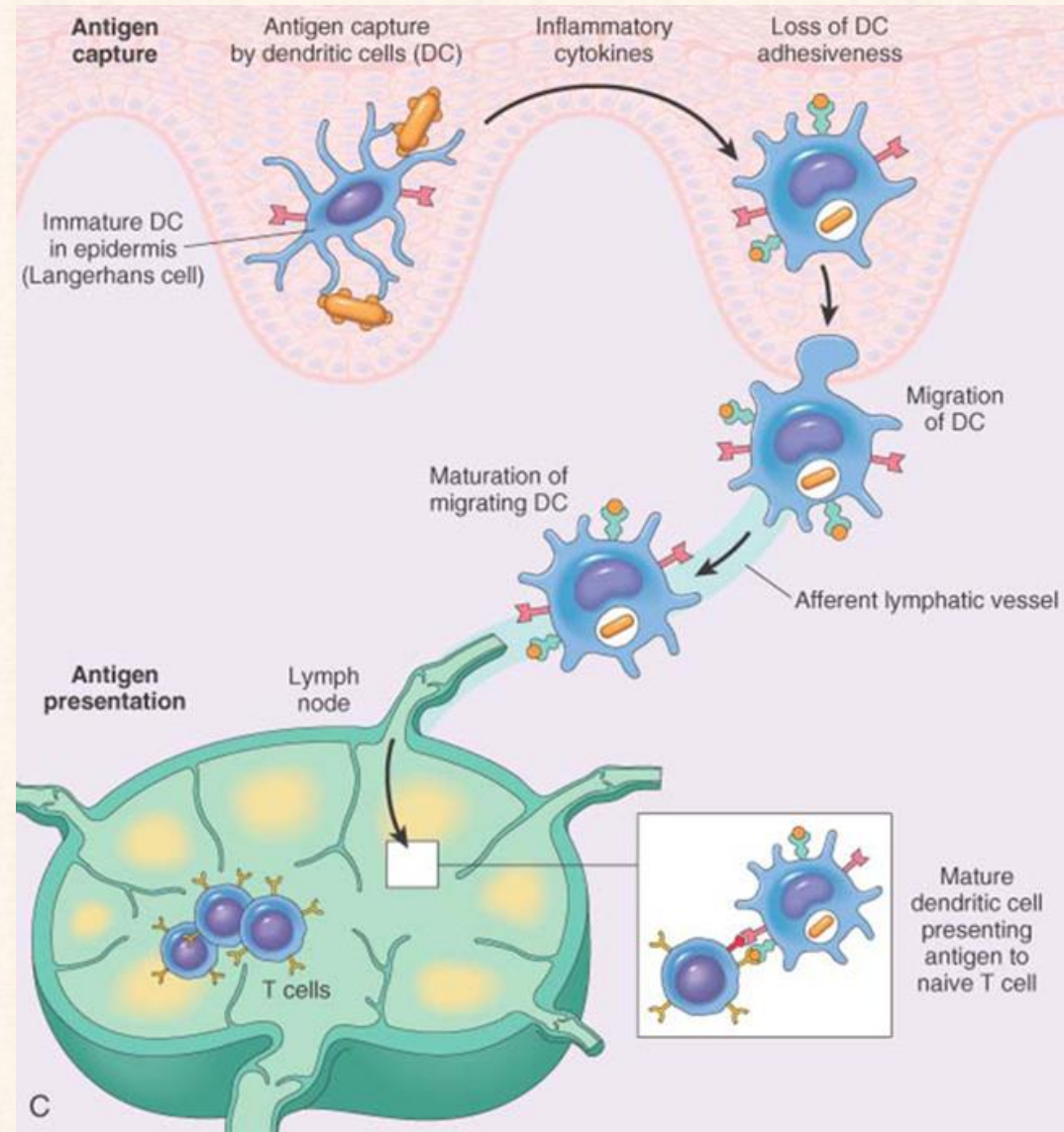
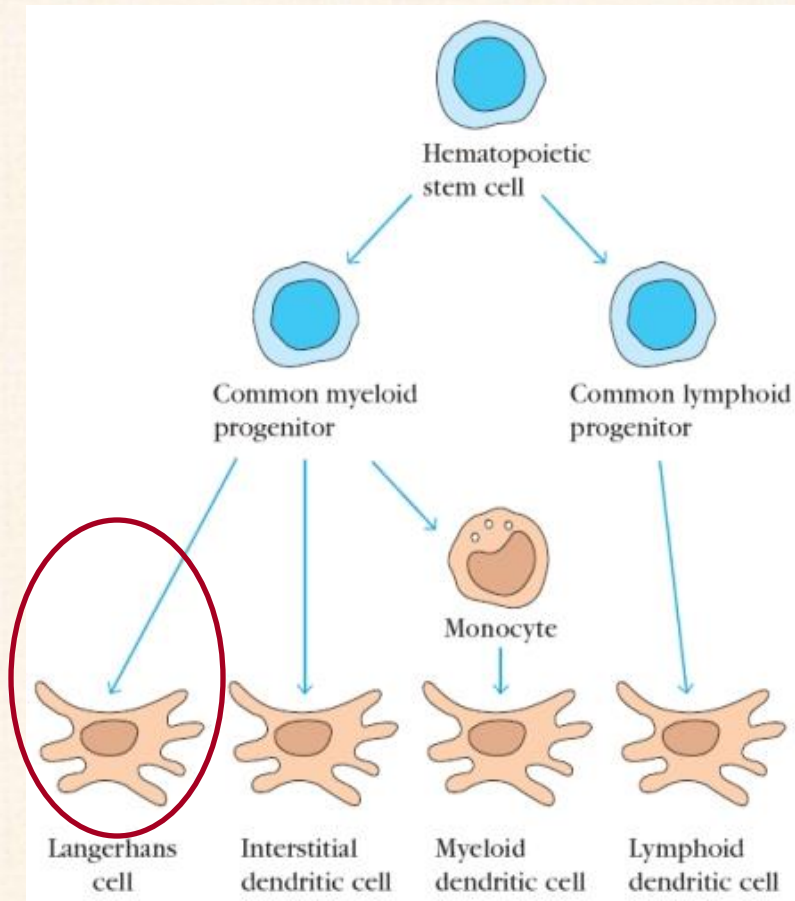
Dermális: CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2, T<sub>H</sub>17, T<sub>reg</sub>), főleg memória T sejtek



Langerhans cells



# Denditikus sejtek



# Bőrbe történő homing

	Endothelium	Leukocyte
Adhesion molecule	E-selectin	CLA
Chemokines	CCL17	CCR4
	CCL1	CCR8
	CCL27	CCR10

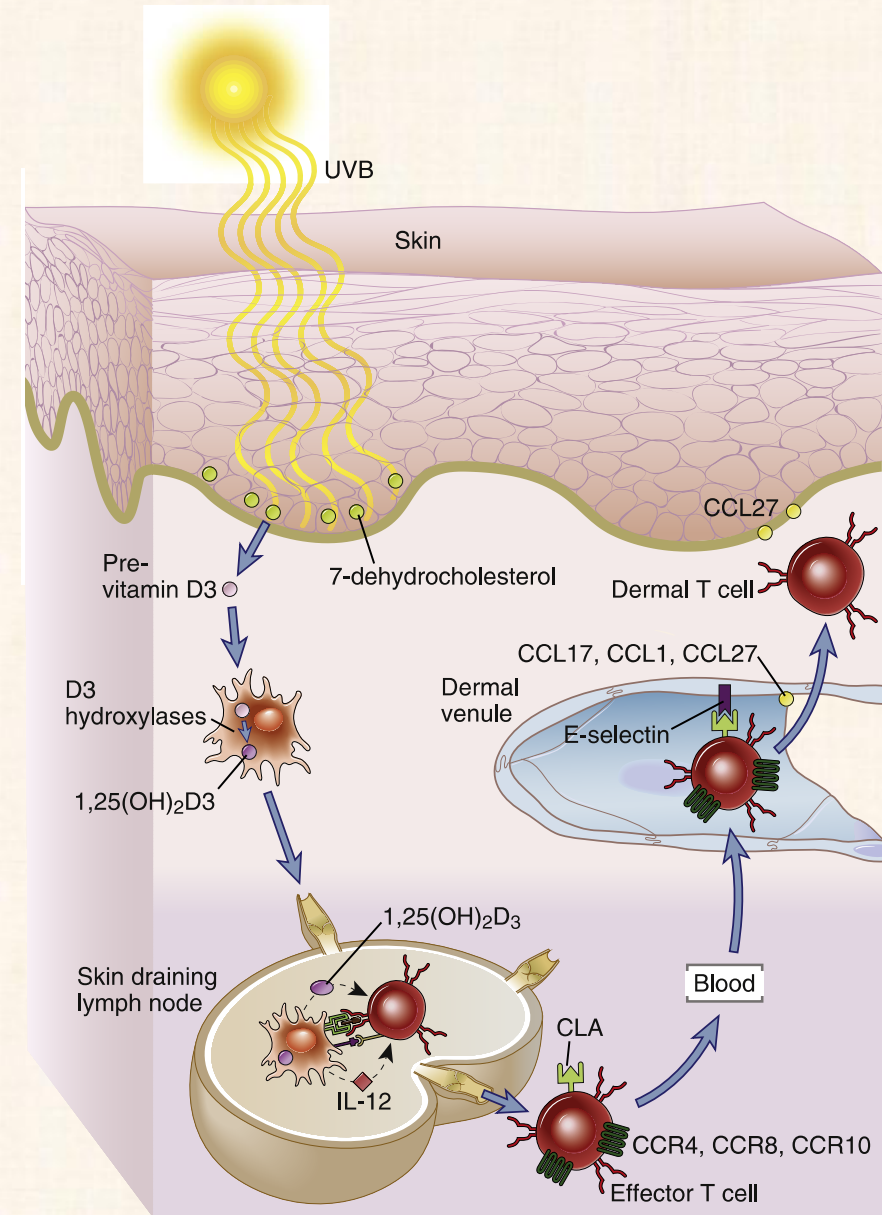


Fig 14-9

# Dichotomy of the immune systems

