

# Immunológia alapjai (Fogász)

3.-4. előadás

Az immunrendszer sejtjeinek fejlődése és jellemzői.

*Dr. Boldizsár Ferenc*

# A veleszületett és az adaptív immunrendszer sejtjei

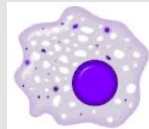
## Veleszületett:

### 1. Granulocyták:



neutrophil, eosinophil, basophil

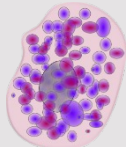
### 2. Monocyta (vérben), macrophag (szövetekben)



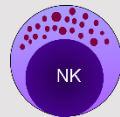
### 3. Dendritikus sejt (DC), follicularis dendritikus sejt (FDC)



### 4. Hízósejt

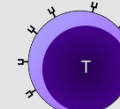


### 5. NK-sejt (természetes ölősejt)



## Adaptív:

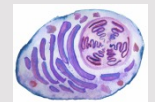
### T-sejt



Cytotoxicus

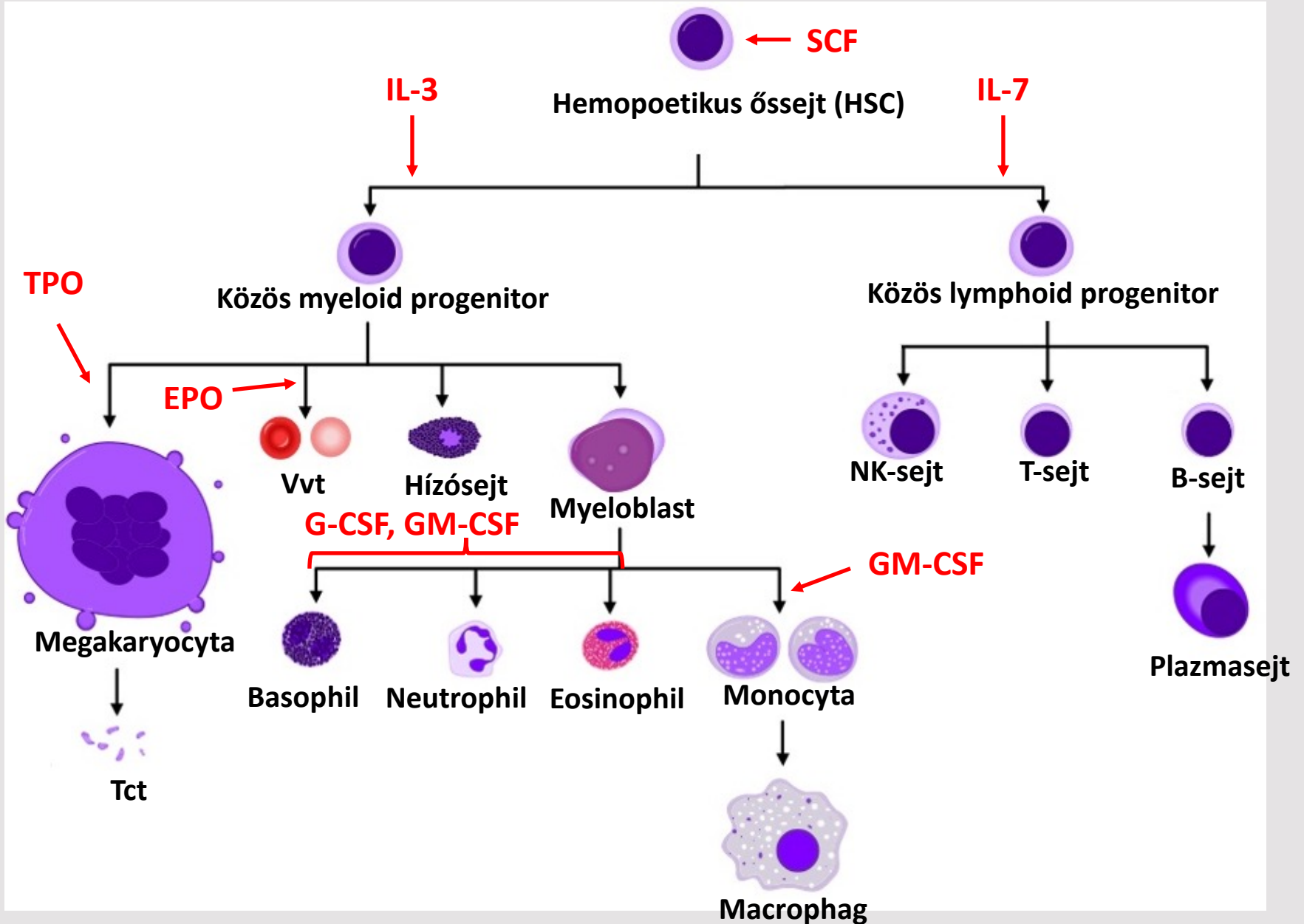
Helper

### B-sejt



Plazmasejt

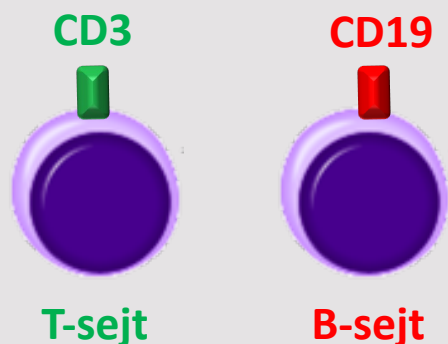
# Hematopoiesis



# CD markerek

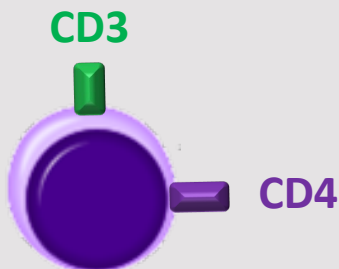


Egyes sejtípusok (pl. lymphocyták) morfológia alapján nem különíthetők el.



A sejtfelületen vagy a citoplazmában található fehérjék azonban alkalmasak lehetnek az azonosításukra.

**IMMUNFENOTÍPUS:** Antitestek segítségével meghatározott, az adott sejtre jellemző molekuláris mintázat.



A sejtek azonosítására használt **SEJTFELSZÍNI MOLEKULÁKAT** egységes nevezéktannal látták el:

CD = **Cluster of differentiation**, használata: CD+sorszám, pl.: CD1, CD2, CD3, CD4, stb...

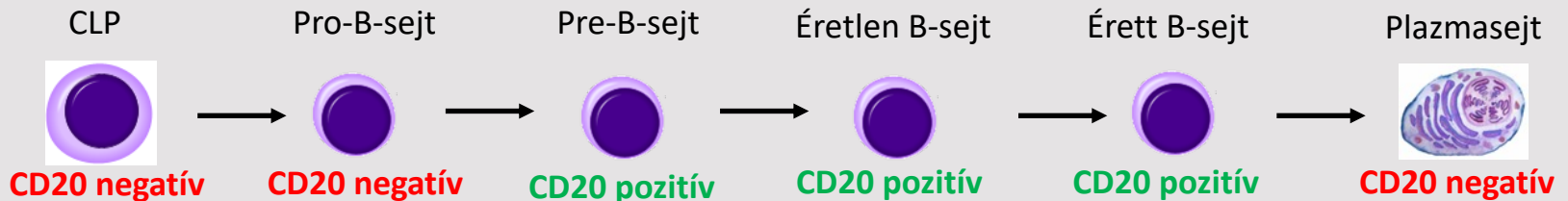
A CD markerek szerkezete és funkciója is **változatos!**

Immunfenotípus példa:

CD3+/CD4+/CD8- → Helper T-sejt

# A CD markerek típusai

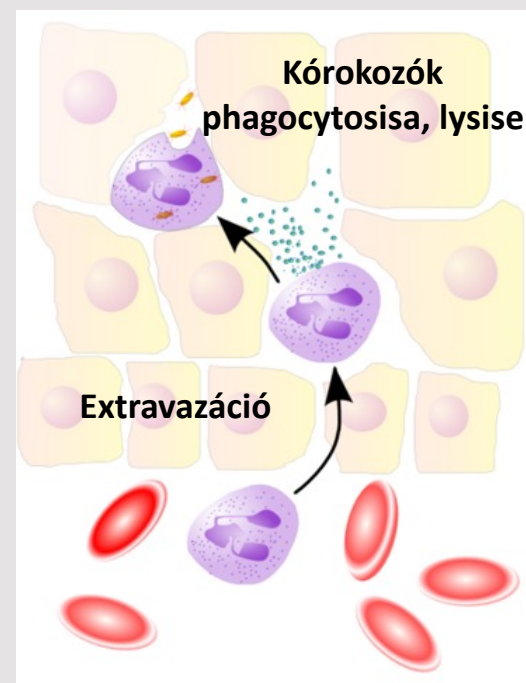
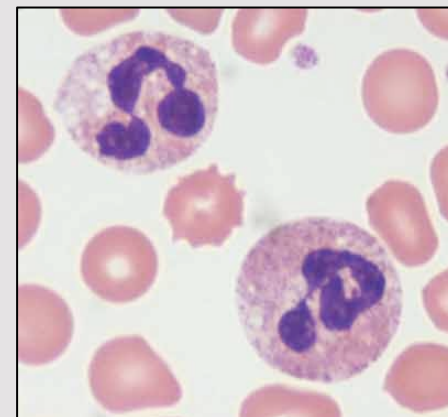
- **Sejtvonal markerek:** Kizárólag egy sejtvonalra jellemzőek, az adott vonal összes sejtjén jelen vannak, de más sejteken nem találhatók meg.
  - Pl.: CD3 → minden T-sejten      CD19 → minden B-sejten
- **Érészi markerek:** A sejttérés eltérő fázisaiban különbözik az immunfenotípus, egyes molekulák csak a sejttérés bizonyos fázisaiban vannak jelen, később eltűnnek, más molekulák csak az érett sejteken találhatók meg, stb.
  - Pl.: CD20 (B-sejt marker is egyben, más sejteken nem fordul elő)



- **Aktivációs markerek:** Nyugvó sejteken nincsenek, vagy csak nagyon kis mennyiségben vannak jelen, de a sejtaktiváció hatására megjelennek, pl.:
  - CD25 (az interleukin-2 receptorának az alfa lánca, IL-2R $\alpha$ , lásd később)
  - CD80 és CD86 (B7-1 és B7-2, az antigén prezentáló sejteken található ún. kostimulációs molekulák, lásd később)

# Neutrophil granulocyt

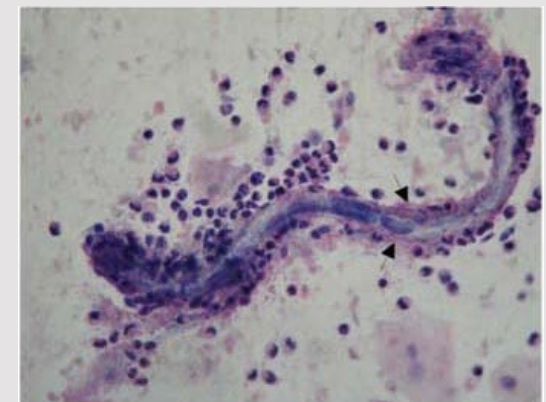
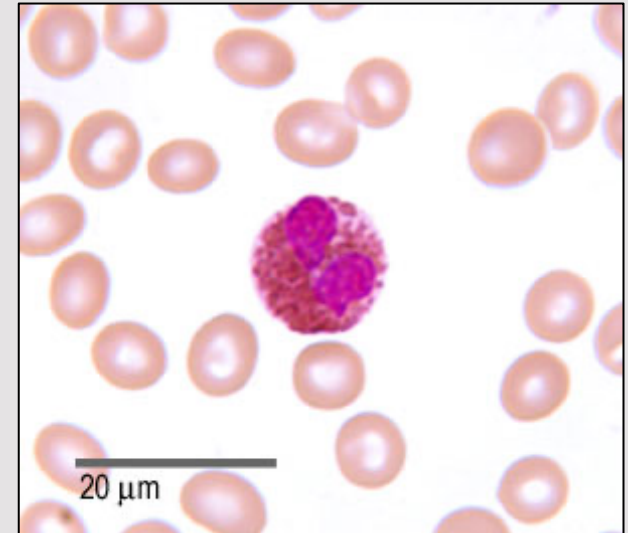
Fvs %	55-70
Fő funkció:	Kórokozók elpusztítása, sejtörmelék eltakarítása
Felismerés:	PRR, <b>Fc receptor,</b> Complement receptor
Granulumok tartalma:	Bontó enzimek
Kórokozók eliminálása:	Phagocytosis, oxidatív burst, degranuláció
Termelt mediátorok:	Gyulladásos citokinek
Fc receptor:	FcγR ( <b>IgG-t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



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

# Eosinophil granulocytá

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

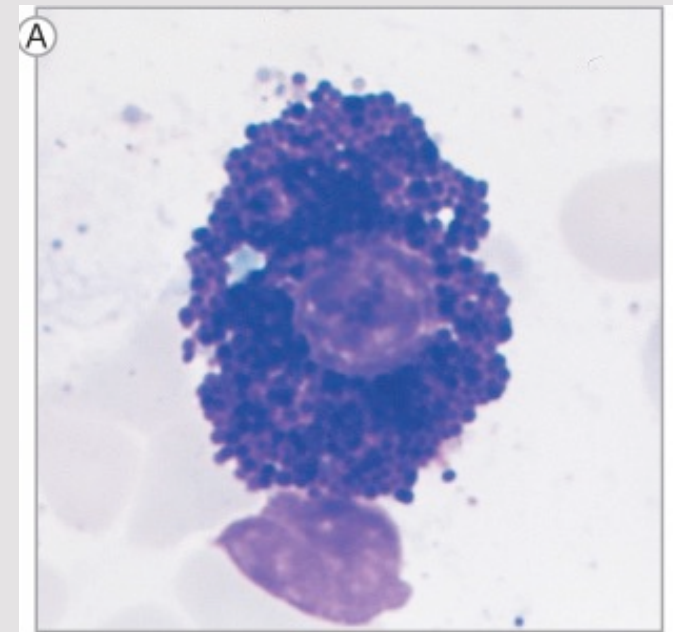
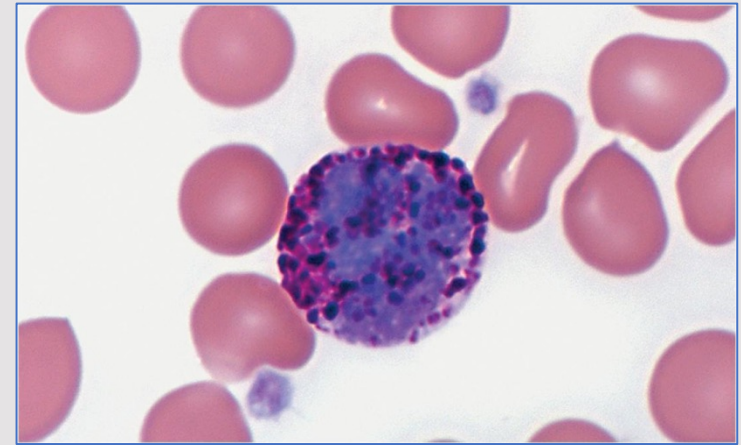


**Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges**

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

# Basophil granulocytá

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



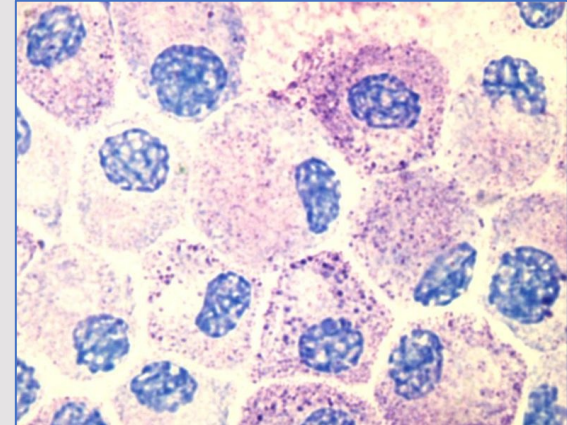
**Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges**



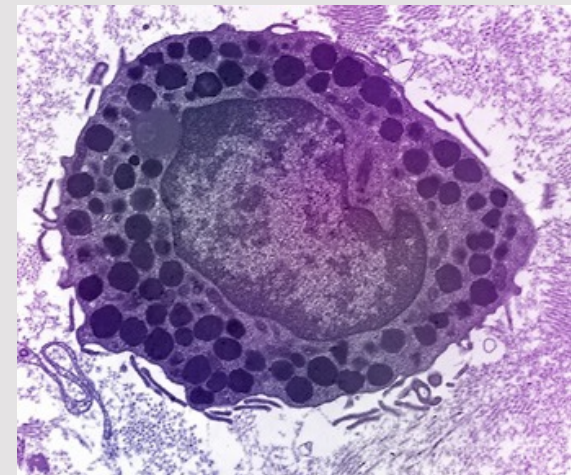
# Hízósejt (mastocyt)

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

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

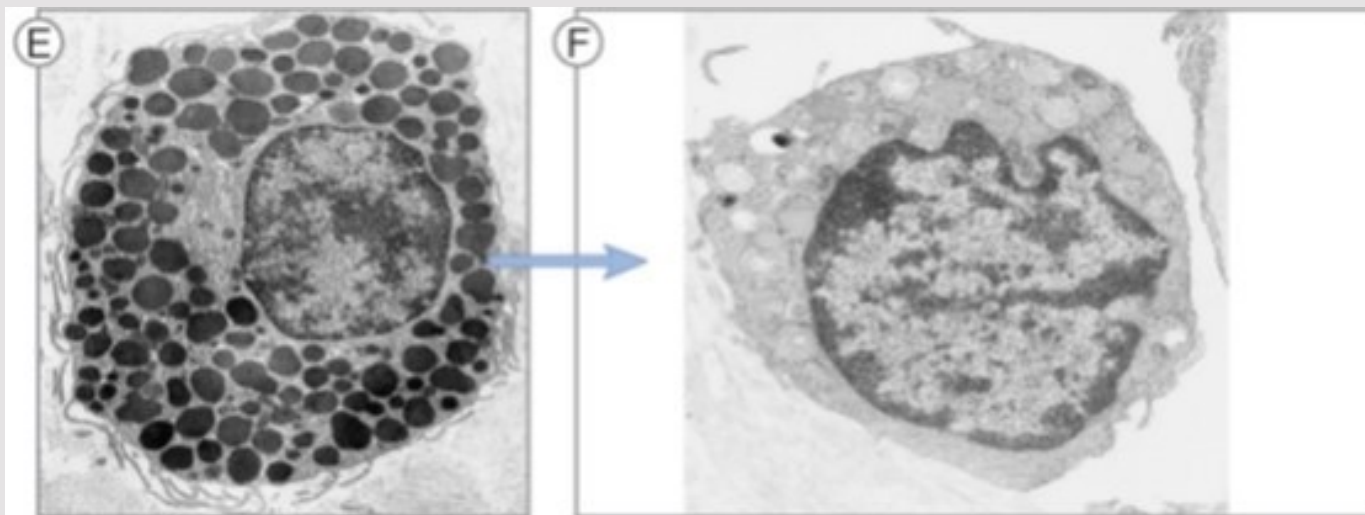
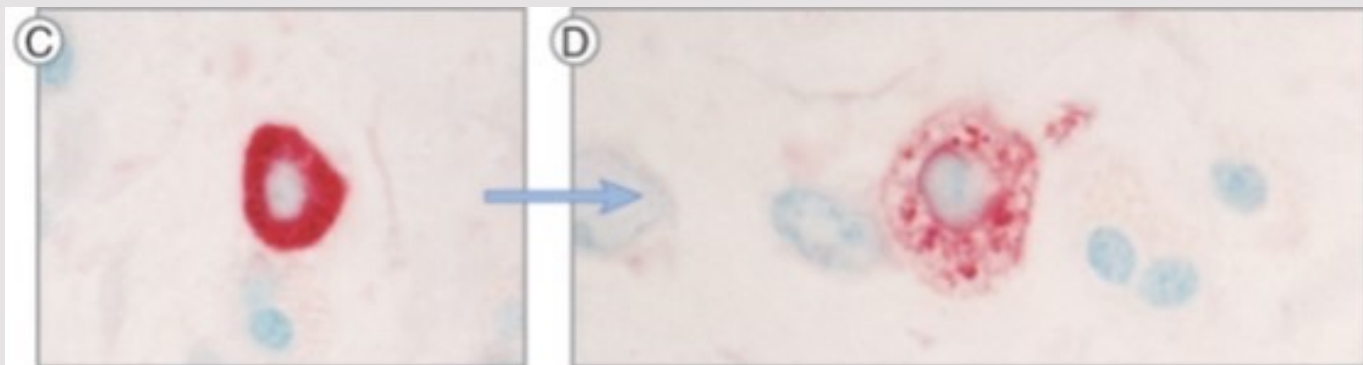


Hízósejtek szövettanában  
(Toluidinkék festés)



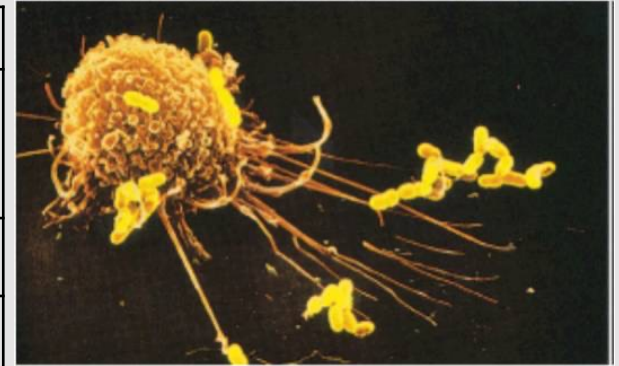
Hízósejt (elektronmikroszkópos felvétel)

# Hízósejt gyors degranulációja



# Monocyta, macrophag

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



Baktériumokat bekebelező macrophag (PEM felvétel)

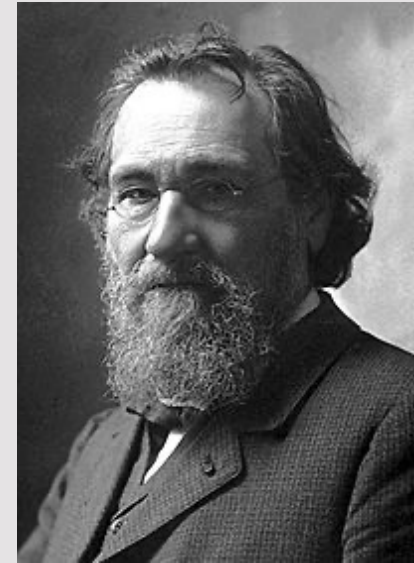
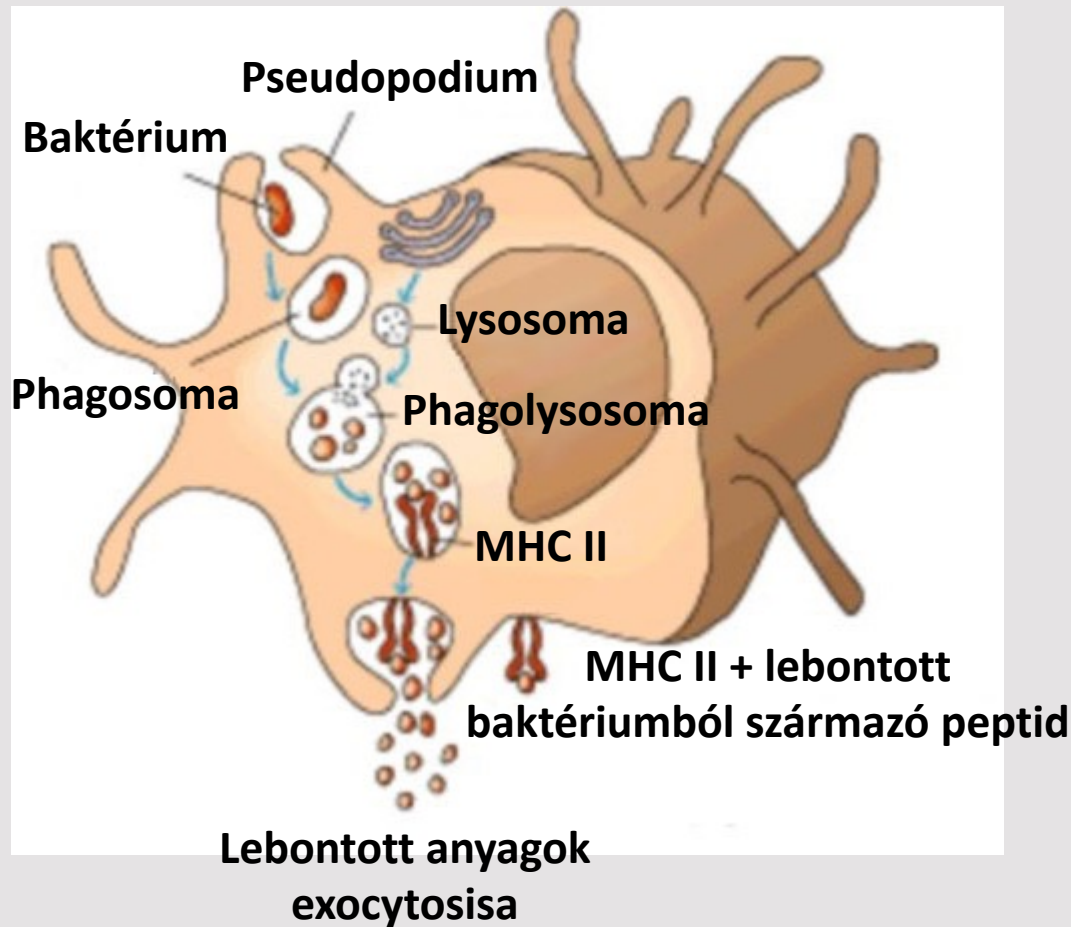


Vérben látható monocyta

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

# Phagocytosis

A macrophagok phagocytosisa és antigén-bemutatása:



Ilya Ilyics Mecsnyikov, a macrophagok és a phagocytosis leírója.

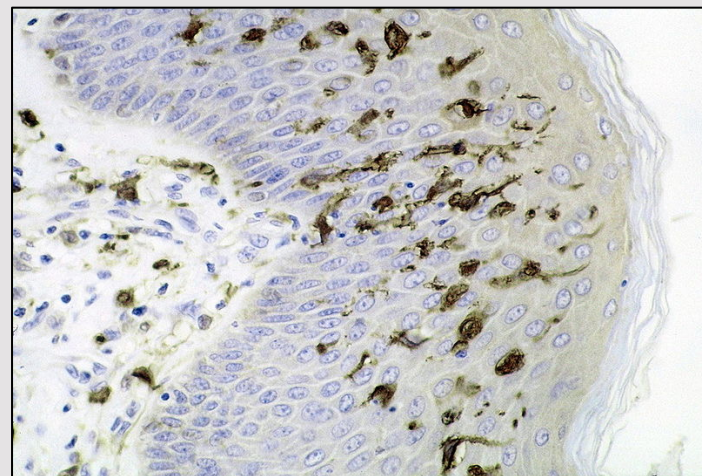
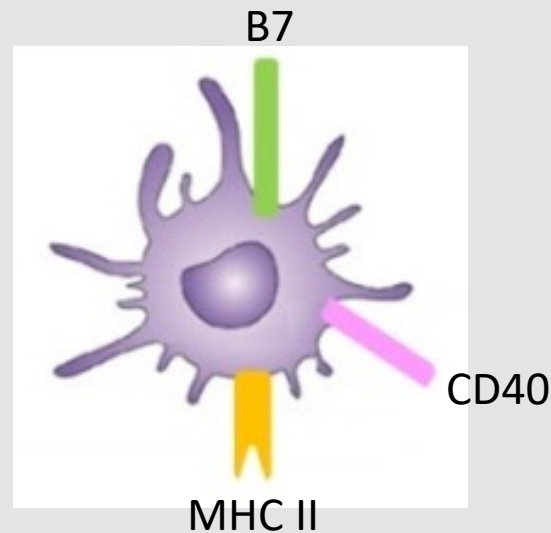


1908-as Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: Paul Ehrlich-el megosztva „az immunitás terén végzett munkásságukért”.

# Dendritikus sejt (DC)

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

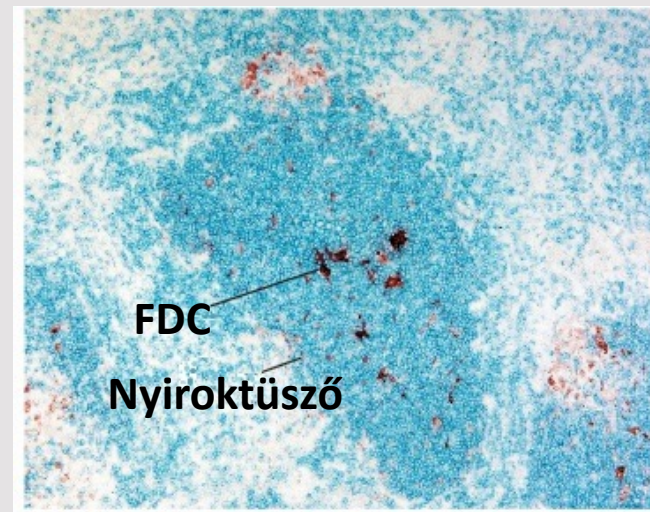
**Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges**



Dendritikus sejtek (Langerhans-sejt) a bőr hámrétegében *Mycobacterium ulcerans* fertőzésben. (immunhisztokémia)

# Follicularis dendritikus sejt (FDC)

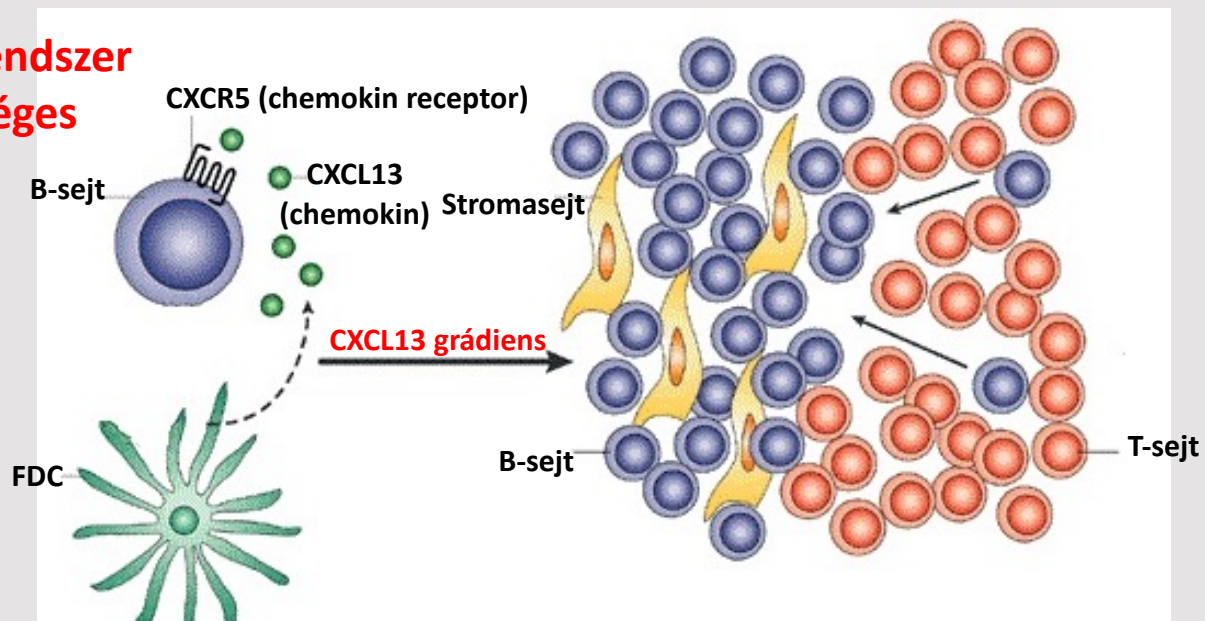
Előfordulása:	Nyiroktüszők
Fő funkció:	Nyiroktüszők kialakítása, antigén lehorgonyzása a B-sejtek számára
Felismerés:	<b>Fc receptor,</b> Complement receptor
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR ( <b>IgG-t köt</b> )



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

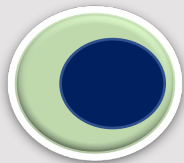
**Iccosoma:**

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



# A lymphoid vonal sejtjei

Veleszületett lymphoid sejt  
(ILC)



NINCS ANTIGÉN-FELISMERŐ  
RECEPTORA

Lymphocyta



Morfológiailag  
nincs különbség!

ANTIGÉN-FELISMERÉSRE KÉPES  
RECEPTORRAL RENDELKEZIK

TERMÉSZETES



$\gamma\delta$  T-sejt



B1 B-sejt

LYMPHOCYTÁK



T-sejt (CD3+)



B-sejt (CD19+)



$\alpha\beta$  T-sejt



B2 B-sejt

ADAPTÍV



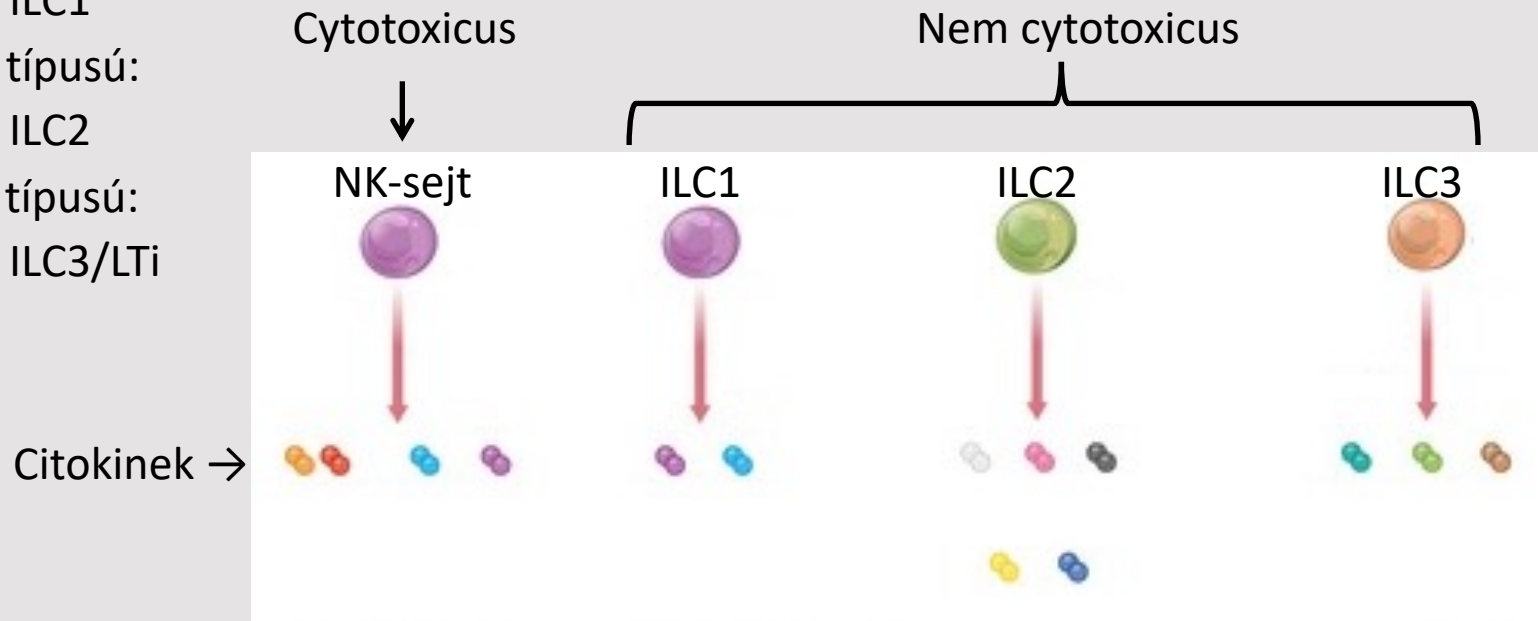
Helper T-sejt (CD4+)



Cytotoxicus T-sejt (CD8+)

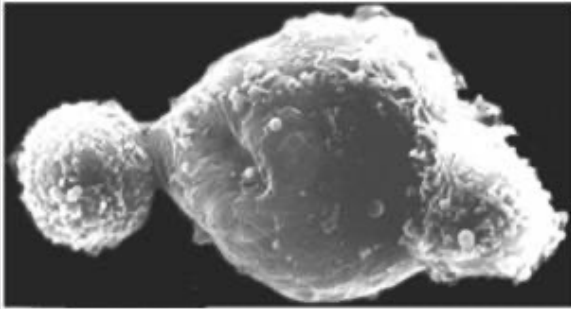
# Veleszületett lymphoid sejtek (ILC)

- Morfológiailag lymphocytáknak tűnő, de adaptív felismerésre képtelen lymphoid sejtek. → **Nincs antigén-felismerő receptoruk.**
- Az általuk termelt citokinek, illetve a kialakulásukhoz szükséges transzkripciós faktorok alapján további alcsoportok (részletesen lásd előadáson):
  - 1-es típusú:
    - **NK-sejtek**
    - ILC1
  - 2-es típusú:
    - ILC2
  - 3-as típusú:
    - ILC3/LTi





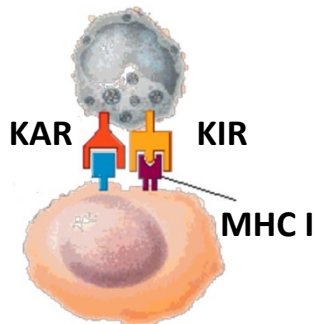
# Természetes ölősejtek (NK-sejtek)



Két NK-sejt elpusztít egy tumorsejtet. (PEM felvétel)

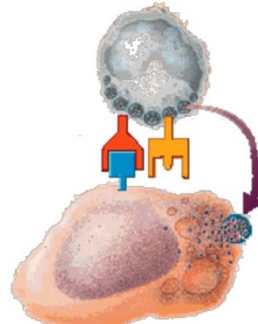
Vér lymphoid sejt %:	≈ 10
Fő funkció:	Intracelluláris patogénekkal fertőzött sejtek eliminálása, Tumorsejtek eliminálása
Felismerés:	KAR → célsejt elpusztítása KIR → célsejt megkímélése <b>Fc receptor,</b> Complement receptor
Cytotoxicitás:	Fas-FasL, Perforin, Granzim
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR ( <b>IgG-t köt</b> )
Jellemző markerük:	CD56

NK-sejt



Normális saját sejt

NK-sejt



Kóros sejt

**SEJT ÉLETBEN HAGYÁSA**

**SEJT ELPUSZTÍTÁSA**

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

# Lymphocyták

Fvs %:	25-40*
Fő funkció:	ADAPTÍV IMMUNFUNKCIÓK
Felismerés:	Antigén-specifikus receptorok (TCR, BCR)

Alapvető csoportok: \* NK-t is beleszámítva



B-sejt (CD19+)



Antitest  
termelése



Cytotoxicus T-sejt (CD8+)



Célsejt (Fertőzött,  
tumoros) direkt  
elpusztítása

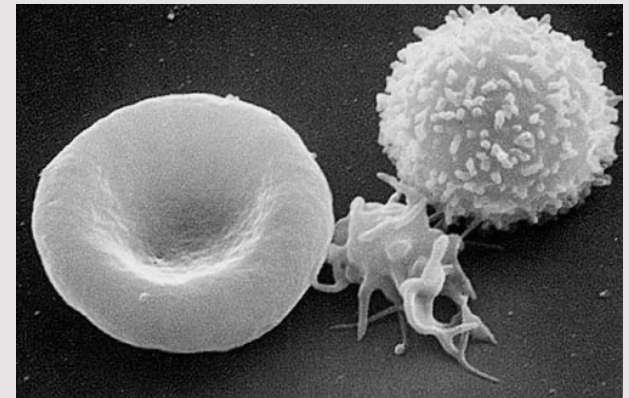
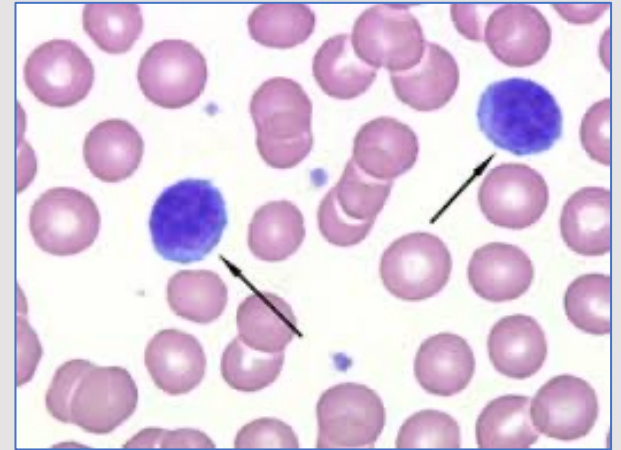


Helper T-sejt (CD4+)



Immunválasz  
szabályozása

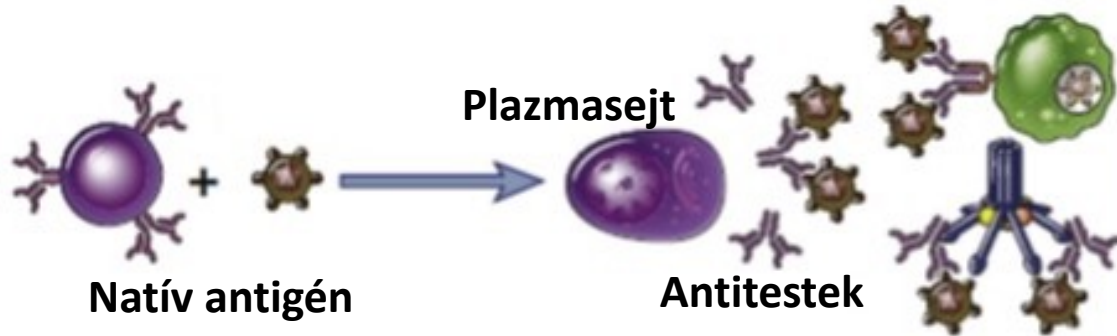
Ezek mindegyike ANTIGÉN-SPECIKUSAN TÖRTÉNIK!



Egy vörösvérsejt, egy vérlemezke és egy lymphocyta pásztázó elektronmikroszkópos felvétele.

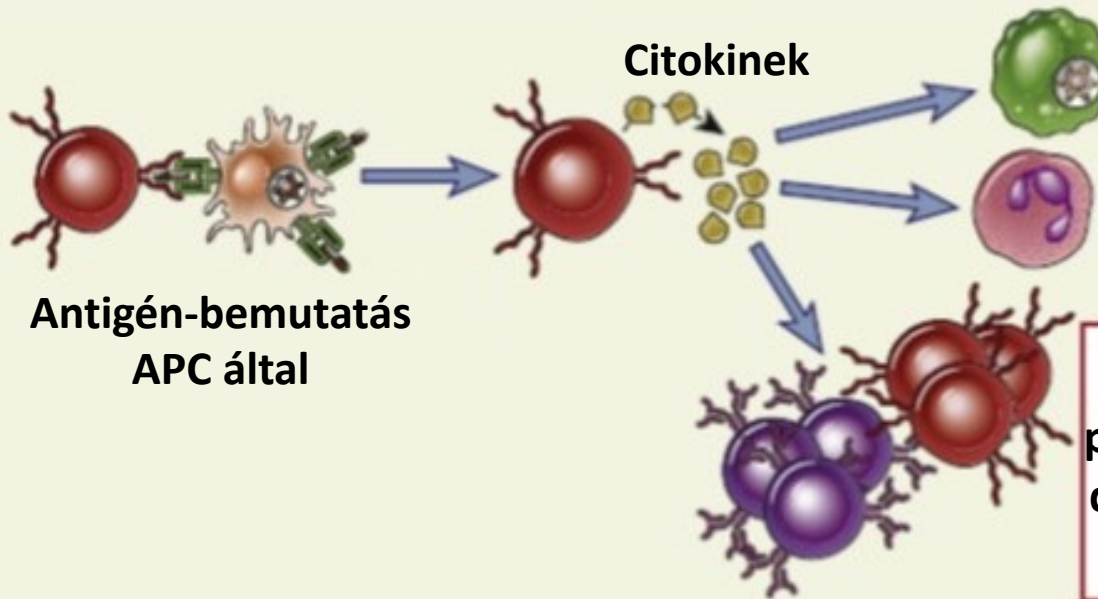
# Lymphocyták főbb csoportjai

B-sejt



Kórokozó  
neutralizálása,  
phagocytosis  
megkönnyítése

Helper  
T-sejt

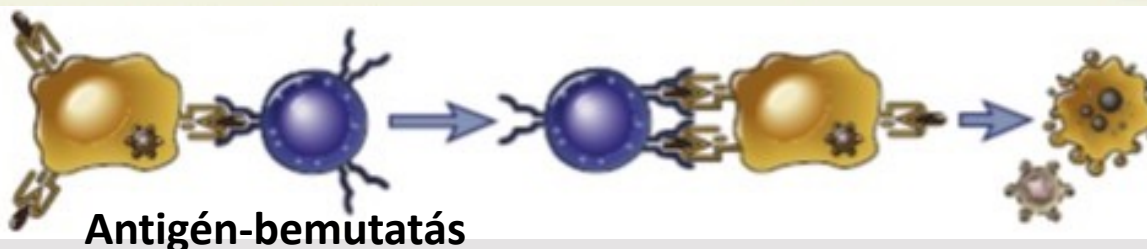


Macrophag  
aktiváció

Gyulladás

T- és B-sejtek  
proliferációjának és  
differenciációjának  
szabályozása

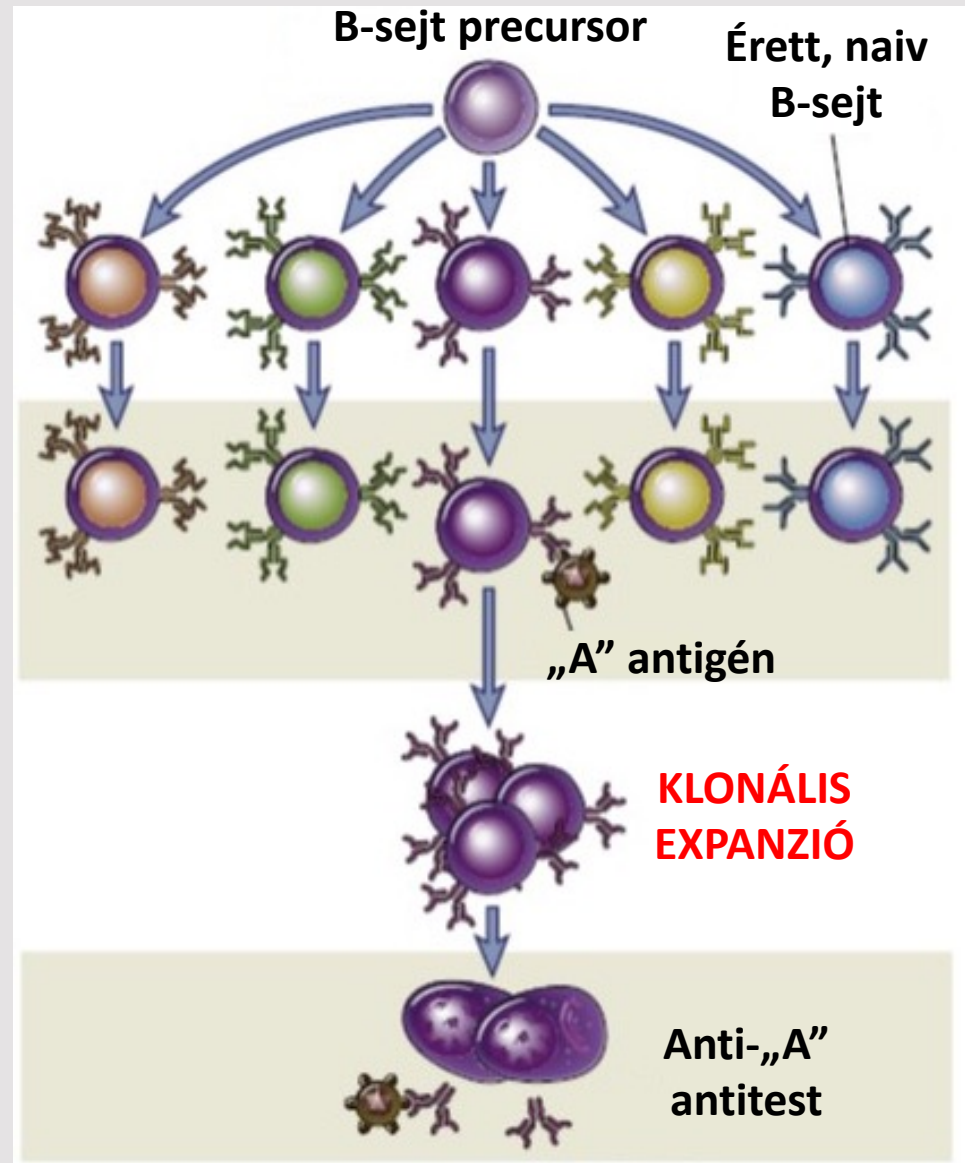
Cytotoxicus  
T-sejt



Fertőzött sejt  
elpusztítása

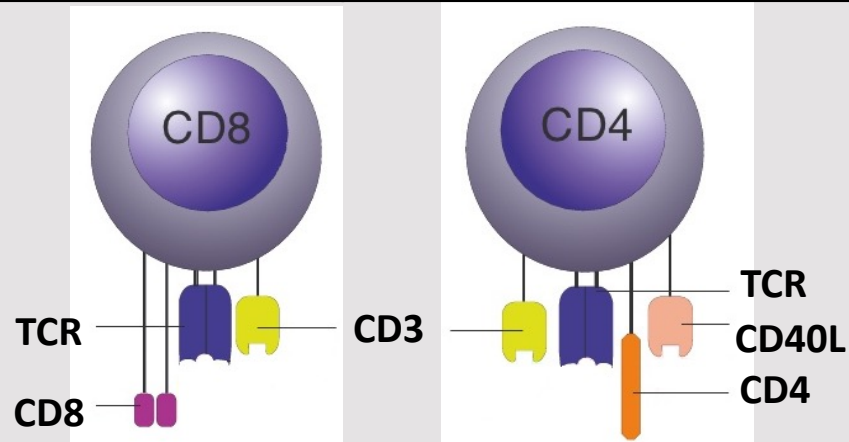
# Klonalitás

1. Minden újonnan keletkezett naiv lymphocyta **egyedi antigén-felismerő receptorral** rendelkezik.
2. **Aktiválódnak csak azok fognak, amik antigént ismertek fel,** ezek kisselektálódnak és azonos antigén-felismerő receptorral rendelkező utódsejteket (**klónok**) hoznak létre.
3. Ezek a klónok aztán az adott antigénnel szemben **effektor funkciót látnak el.** (pl. antitest-termelés B-sejtek esetében)



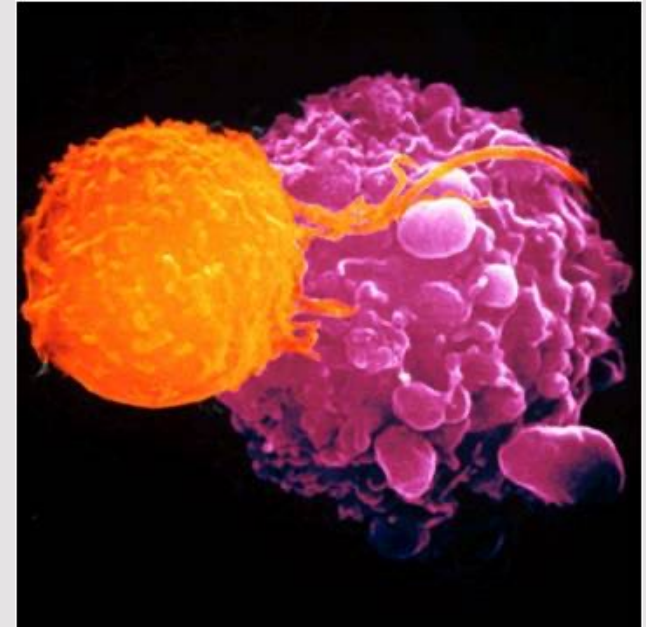
# T-sejtek

<b>Fő funkció:</b>	<b>Célsejt antigén-függő elpusztítása (CD8+), Immunválasz szabályozása citokin termelésen keresztül (CD4+)</b>
<b>Felismerés:</b>	<b>MHC-n keresztül, antigén-specifikus TCR</b>
<b>TCR lehetséges típusa:</b>	<b><math>\alpha\beta</math> és <math>\gamma\delta</math></b>
<b>Termelt mediátorok:</b>	<b>Citokinek</b>
<b><math>\alpha\beta</math> T-sejtek fő altípusai:</b>	<b>CD4+ Helper CD8+ Cytotoxicus</b>
<b>Érés helye:</b>	<b>Csontvelő, thymus</b>
<b>Jellemző markerük:</b>	<b>CD3 (TCR-el alkot komplexet)</b>



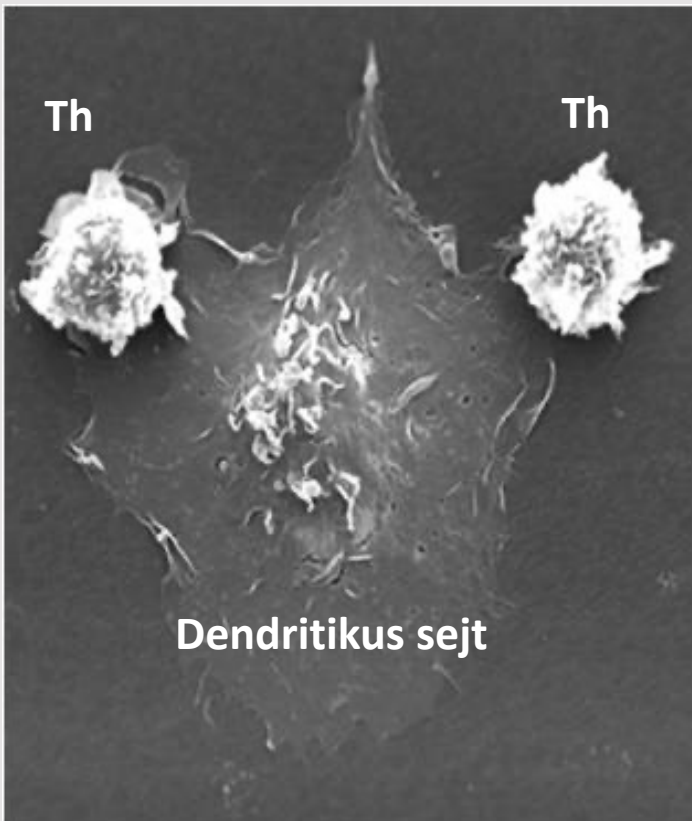
# Cytotoxicus T-sejtek (Tc vagy CTL)

<b>Vér T-sejtek:</b>	<b>1/3-a</b>
<b>Fő funkció:</b>	<b>Celluláris immunválasz effektor sejtje</b>
<b>Felismerés:</b>	<b>MHC I-en keresztül, antigén-specifikus TCR</b>
<b>Elpusztítandó célsejt:</b>	<b>IC patogénnel fertőzött, Tumoros, Idegen (transzplantáció!)</b>
<b>Milyen antigént ismer fel:</b>	<b>Endogén (célsejt citoplazmájából származó)</b>
<b>Cytotoxicitás:</b>	<b>Fas-FasL, Perforin, Granzim</b>
<b>Immunfenotípus:</b>	<b>CD3+/CD8+/CD4-</b>



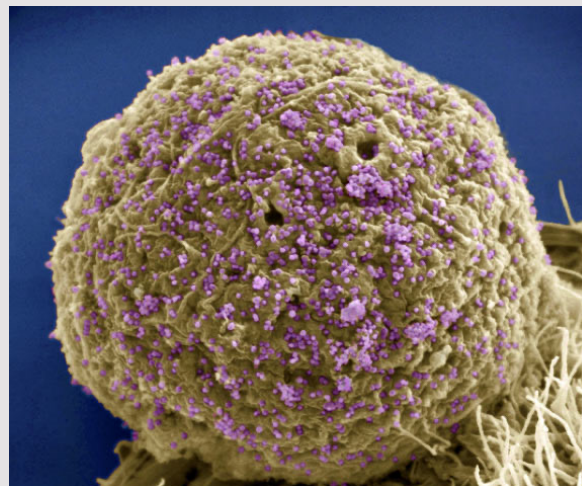
Cytotoxicus T-sejt elpusztít egy tumorsejtet. (PEM felvétel)

# Helper T-sejtek (Th)



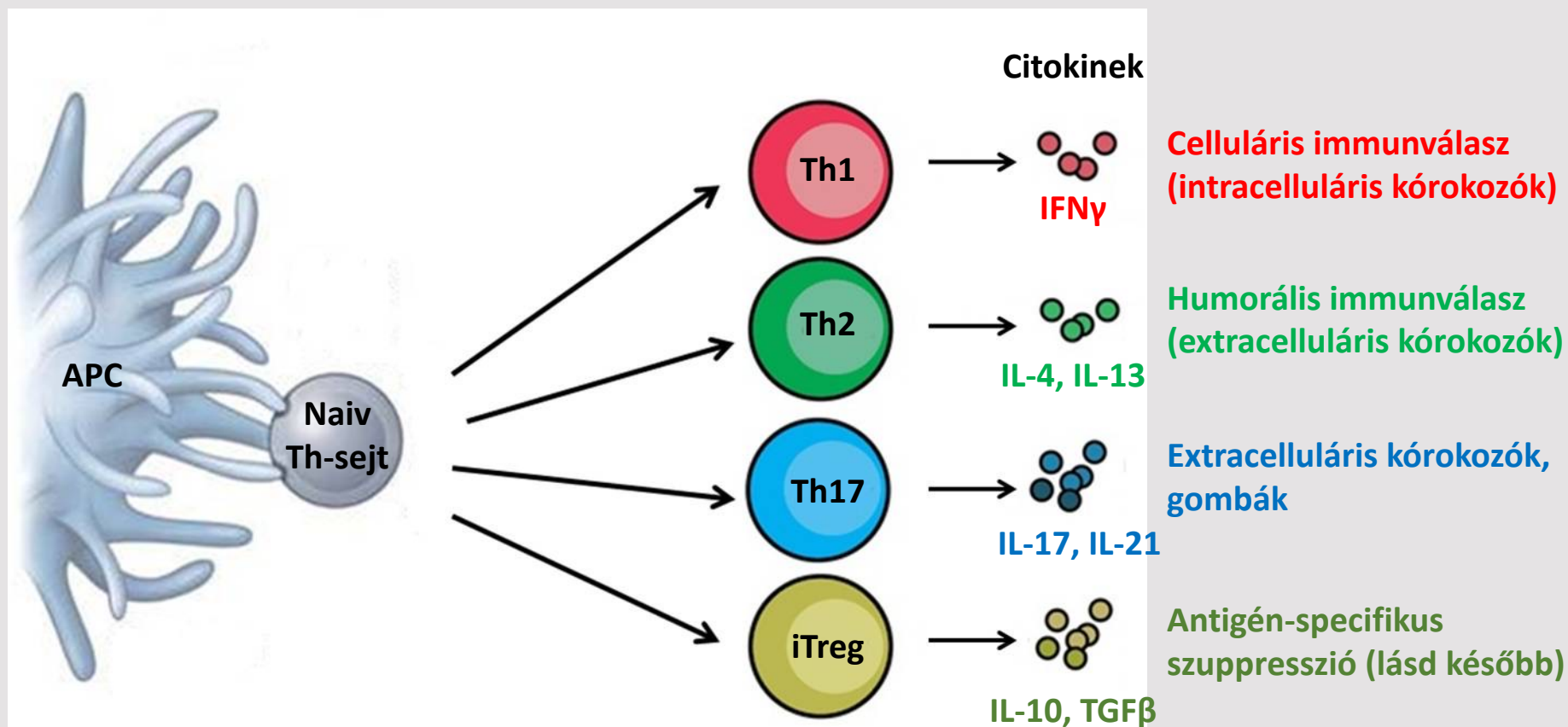
Egy DC és két hozzá kapcsolódó helper T-sejt. (PEM felvétel)

<b>Vér T-sejtek:</b>	<b>2/3-a</b>
<b>Fő funkció:</b>	<b>Immunválasz szabályozása</b>
<b>Felismerés:</b>	<b>MHC II-n keresztül, antigén-specifikus TCR</b>
<b>Milyen antigént ismer fel:</b>	<b>Exogén (phagocytosomában lebontott)</b>
<b>Immunfenotípus:</b>	<b>CD3+/CD4+/CD8-</b>
<b>Patológiai szerep:</b>	<b>Autoimmunitás, HIV fertőzés</b>



sárgásbarna: Th-sejt  
lila: **HIV** virionok  
(Utólag színezett PEM kép)

# Th sejtek főbb altípusai

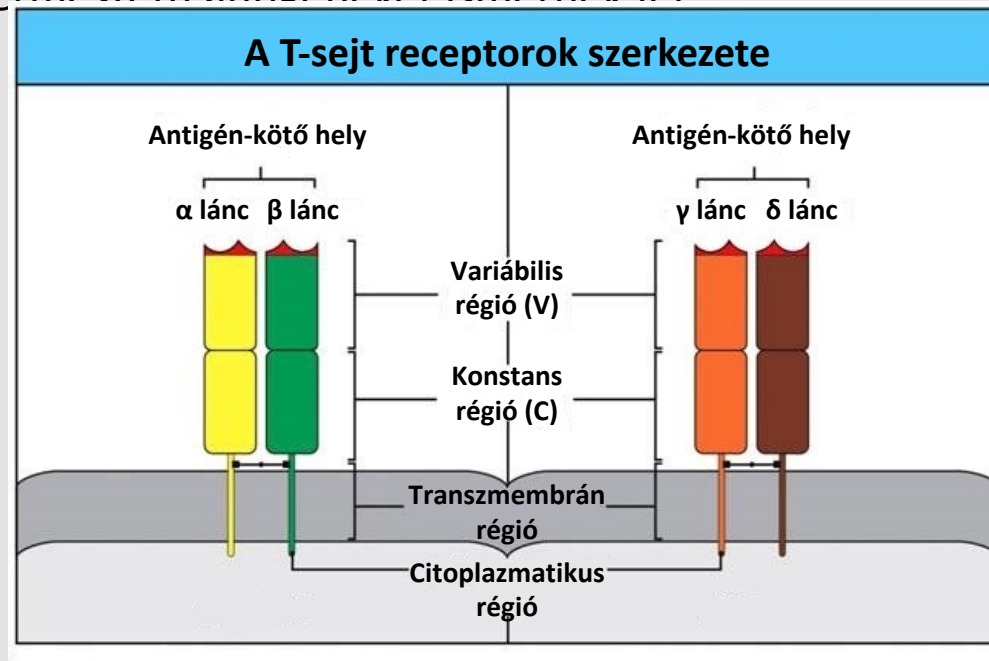


- Th17 sejteknek szerepe lehet különböző **gyulladásos autoimmun kórképekben**. (lásd később)
- **Regulatórikus T-sejtek** (Treg): Az immunválasz negatív szabályozásában (**szuppresszió**) fontosak (lásd később), jellemző immunfenotípusuk: **CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup>**

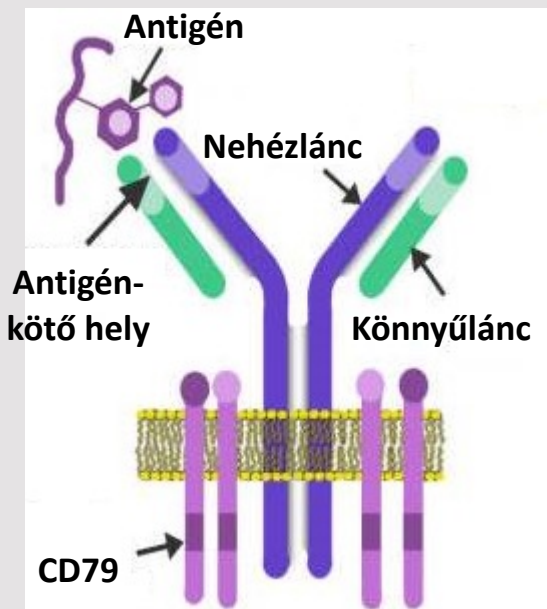


# $\gamma\delta$ T-sejtek

- Felszínükön  $\gamma$  és  $\delta$  láncokból álló TCR-t hordoznak.
- **Veleszületett-szerű sejtek**, az  $\alpha\beta$  T-sejtekhez képest jóval kevesebbet tudunk róluk.
- A perifériás vérben csak nagyon kis számban vannak jelen, főleg a **nyálkahártyák** és a **bőr** hámrétegében találhatóak, mint IEL. (intraepithelialis lymphocytá)
- Az invazív kórokozókkal szembeni immunválasz korai szakában aktiválódnak.
- Antigén-felismerésük döntően **MHC-független**.
- Elsősorban **lipid** természetű antigéneket ismernek fel

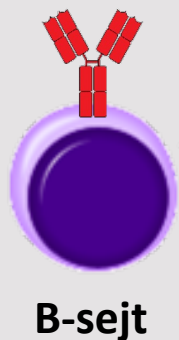


## B-sejt receptor (BCR)



Jelátvitel antigénkötődés esetén

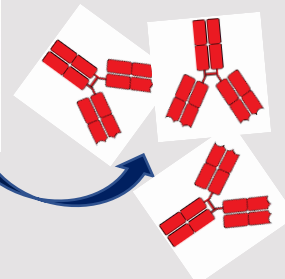
Vér lymphoid sejt %:	10-15
Fő funkció:	Antitestek termelése, Antigén prezentáció
Felismerés:	Natív formában, antigén-specifikus BCR
Főbb altípusai:	B1 és B2
Termelődés:	Csontvelő
Markerük:	CD19 (BCR-el alkot komplexet)



BCR = sejtfelszíni immunglobulin



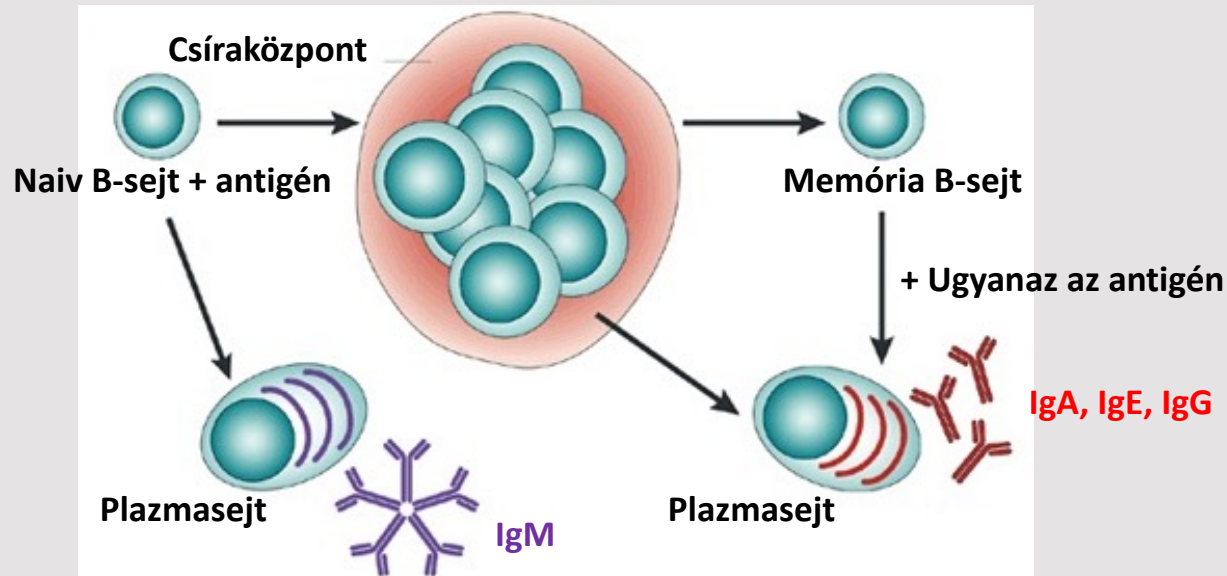
Plazmasejt



BCR által felismert antigén elleni antitest (szekretált immunglobulin)

# B2 B-sejtek

<b>Elhelyezkedés:</b>	<b>Másodlagos nyirokszervek nyiroktüszői, vér</b>
<b>Fő funkció:</b>	<b>Antitestek termelése, Antigén prezentáció</b>
<b>Felismerés:</b>	<b>Natív formában, antigén-specifikus BCR</b>
<b>Elsődleges érés helye:</b>	<b>Csontvelő</b>
<b>Antigén-függő érés helye:</b>	<b>Centrum germinativum</b>
<b>Termelt antitest:</b>	<b>Monospecifikus, nagy affinitású, változó izotípusú</b>



# B1 B-sejtek

- A perifériás vérben keringő B-sejtek kis százalékát teszik csak ki.
- **Veleszületett-szerű sejtek**, a **SEROSUS HÁRTYÁKON** található meg nagyobb számban (pl. pericardium, pleura, peritoneum).
- A foetalis életben keletkeznek, majd későbbi pótlásuk nem a csontvelőben, hanem a periférián zajlik.
- Biológiailag **konzervált struktúrák ellen** termelnek **természetes autoantitesteket**.
- Eredetileg CD5 pozitív B-sejtekként írták le őket egérben.
- Immunfenotípusuk emberben ellentmondásos.

	B1 B-sejtek	B2 B-sejtek
Spontán antitest termelés	Jelentős	Minimális
Termelt antitestek izotípusa	<b>IgM</b>	IgM/IgG/IgA/IgE
Antitestek specificitása és affinitása	<b>Polispecifikus, alacsony affinitású</b>	Monospecifikus, nagy affinitású
Affinitás érés, memória	Nincs	Van

Köszönjük a figyelmet!

