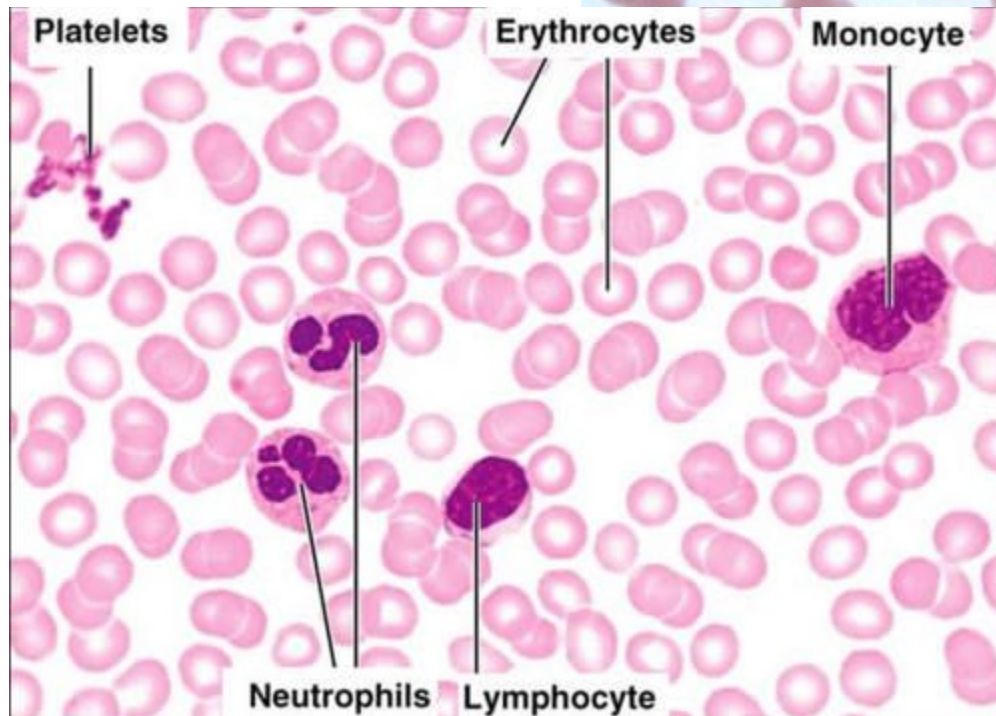
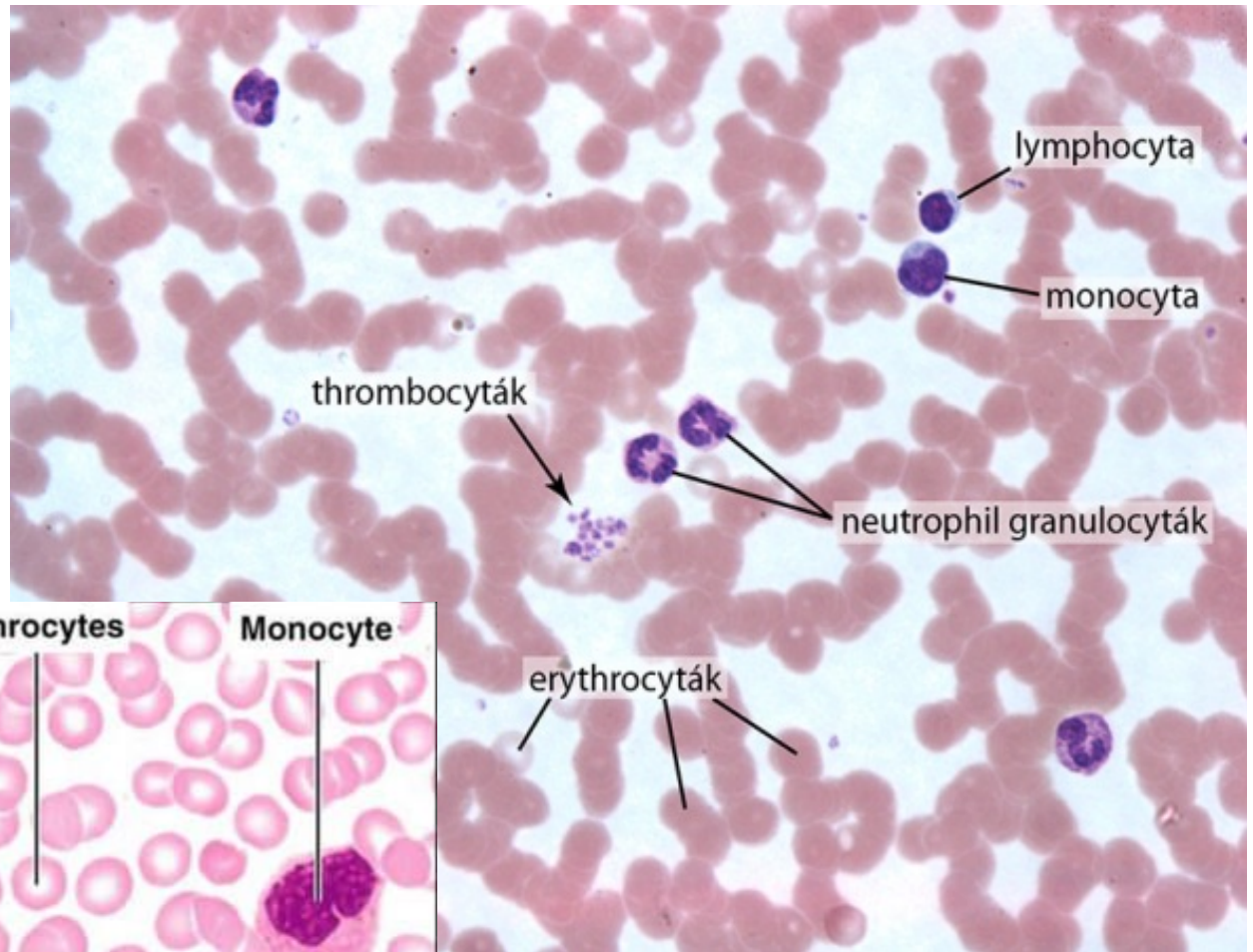


Immunológiai alapfogalmak. Immunrendszer felépítése

Immunsejtek:



Immunválaszban szereplő legfőbb sejtek:

Limfociták:

Csontvelői eredetű erősen festődő heterokromatinnal rendelkező sejtek.

Antigénreceptorok csak differenciált limfocitákon.

B-limfociták:

antigének felismerése felszíni immunoglobulint tartalmazó B-sejt-receptorral.

Aktivációjuk után plazmasejtté alakulnak amelyek ellenanyagot szekretálnak.

Fejlett RER és Golgi apparátus.

T limfociták:

antigéneket feldolgozott formában sejtmembránhoz kötődve MHC molekuláival együtt ismerik fel T-sejt-receptorral.

Funkcionálisan segítő (T_h), citokinek segítségével más immunsejtek

működését támogatják CD4

citotoxikus (T_c) effektor ölő T sejtek CD8

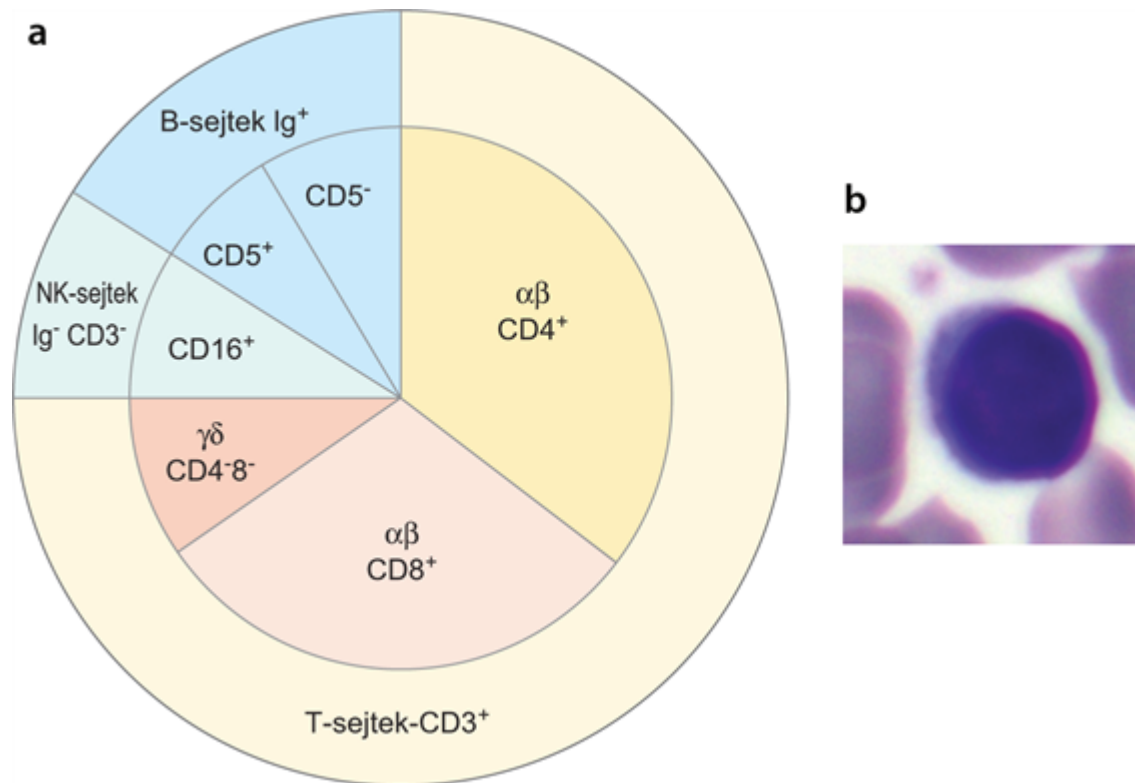
reguláló Treg sejt más T sejtektől citokintermelést

gátolják CD4

CD: cluster of differentiation: sejtfelszíni differenciálódási

antigéneket jelöli

Legnagyobb mennyiségben előforduló limfocita csoport



Limfocitapopulációk megoszlása az emberi vérben .

3 fő csoportjuk van sejtfelszíni markerek és funkció alapján. Legnagyobb mennyiségben a *T-sejtek* vannak jelen. A T-limfocitákon belül: a CD4⁺αβ, (segítő) CD8⁺αβ (citotoxikus) és a CD4⁻CD8⁻γδ (reguláló) sejtek különíthetők el. A felszíni Ig-al jellemezhető *B-sejteknek* CD5⁺- és CD5⁻-alpopulációi azonosíthatók. A harmadik csoportot a a CD16⁺*NK-sejtek* Ig⁻CD3⁻ populációja alkotja.

http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/ch03s03.html

CD5⁺ B-limfociták

A B-limfociták 5 -10%-án jelenik meg ez az eddig csak T-sejteken kimutatható sejtfelszíni marker CD5.

E sejtek Ig -repertoárja korlátozott, elsősorban IgM típusú, kis affinitású, autoreaktív ellenanyagokat (ún. természetes autoantitesteket) termelnek, amelyek elsősorban saját struktúrákkal (DNS, immunglobulin, citoszkeletális elemek) reagálnak.

Autoimmun betegségekben nő a számuk.

A CD5⁻ B-sejtektől eltérően (amelyek turnover gyors, és repertoárjuk végtelen), a CD5⁺ B-sejtek korlátozott ellenanyag készlettel rendelkeznek, önmegújulásra képesek, de csak ritkán keletkeznek csontvelőben.

Készletük kialakulását olyan neonatális körülmények befolyásolják, melyek bizonyos ellenanyagok szelekciójának és megtartásának kedveznek. Így ezeknek a B-sejteknek a szerepe különleges az immunrendszerben: az újszülött állat immunológiai tapasztalatait őrzik meg tartósan.

NK limfociták: natural killer

antigénkötő sejtmembránreceptor nincs.

Citotoxikus hatású.

Citotoxikus reakciót aktiváló és gátló sejtcsoport.

Természetes immunitás fontos elemei.

Tumor elleni védekezés fontos eleme.

invariants NKT sejtek: glikolipideket ismernek fel és reguláló szerepet játszanak.

Mononukleáris phagocytasejtek:

Monociták és makrofágok csontvelői eredetűek

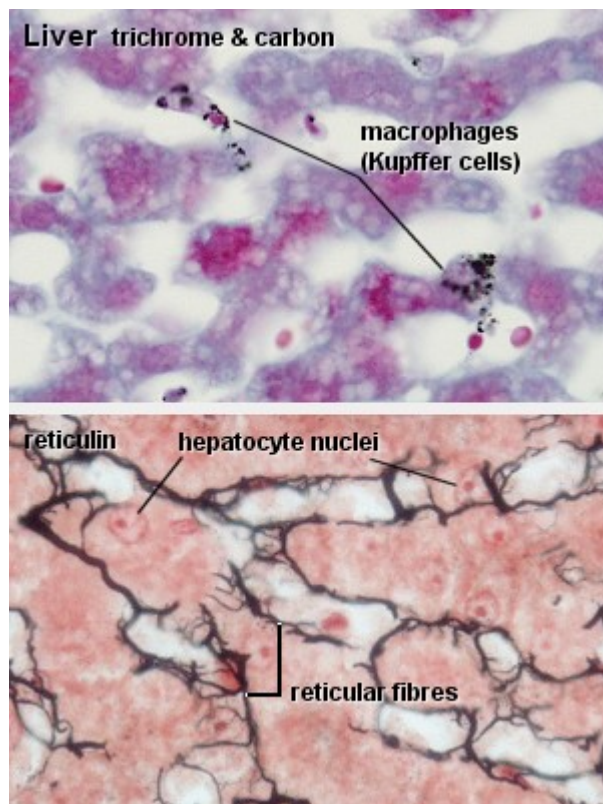
Minden szervben és kötőszövetben előfordulnak: mikroglia, Kupffer sejtek, alveolaris makrofágok, osteoclastok, chondroclastok.

Fajlagos immunválasz minden fázisában fontos szerep.

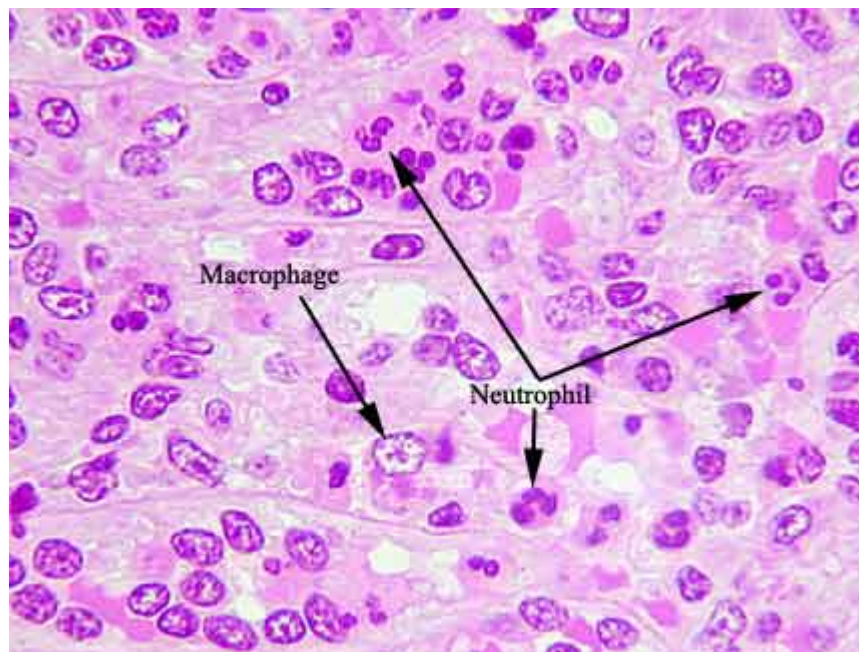
Feladatuk fagocitózis, egyes biológiailag aktív molekulák szintézise.

Vérből kijutó monocyták perifériás szövetekben érnek makrofágokká:

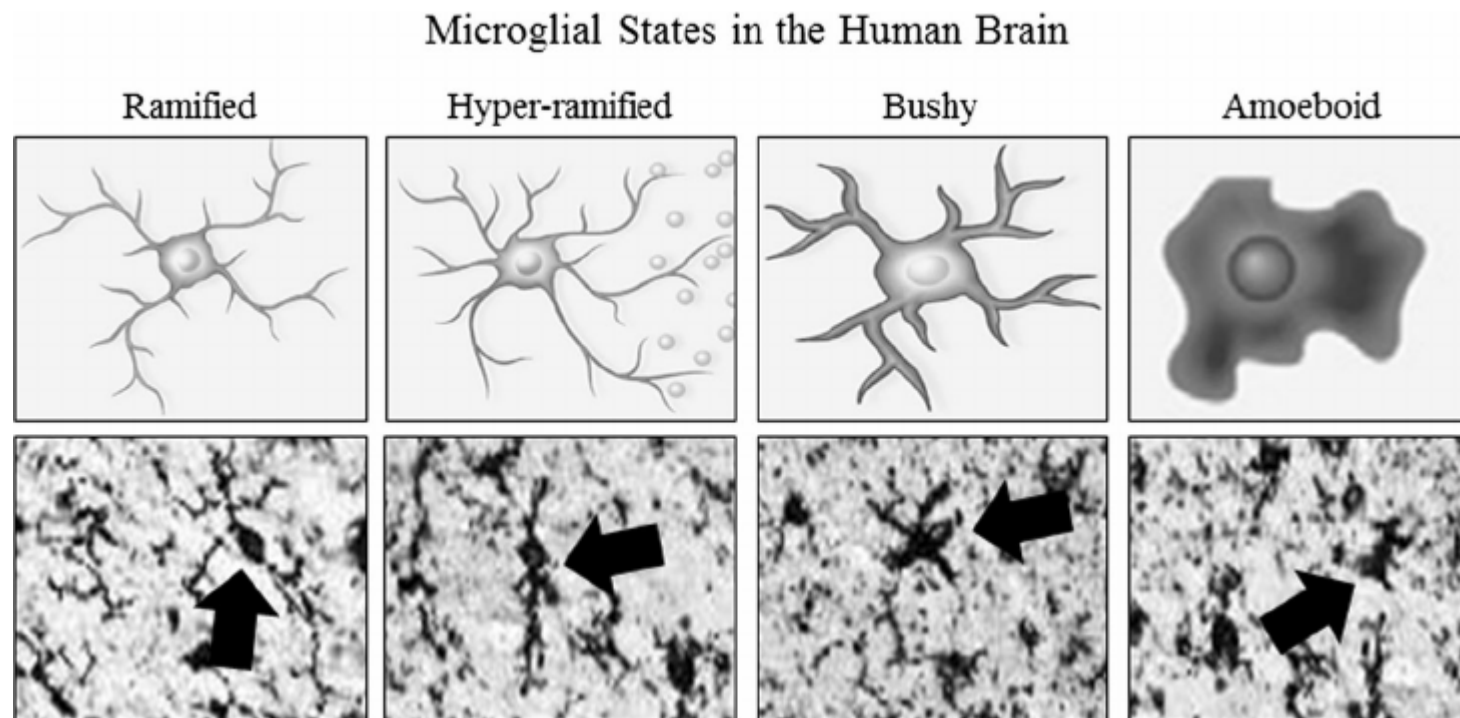
Máj: Kupffer sejtek



Tüdő: alveolar makrofág



Idegrendszer: mikroglia



Nyugvó állapot:

Enyhe aktiváció: hosszabb elágazó nyúlványok citokin termelés

Erőteljes aktiváció: Nyúlványok visszafejlődése, fagocytózisa, amőboid mozgásra képes állapot kialakulása

Dendritikus sejtek:

immunválasz elindításában szerep.

Külső és belső testfelszíneket védő szövetekben éretlen dendritikus sejtek. Fagocitózisra képesek, felszínükön fertőzőses jeleket felismerni képes mintázatafelismeréses receptorok.

Fertőzés esetén vándorlás:

fátyolsejteké alakulnak, nyúlványos nem fagocitáló sejtek.

Környéki nyirokcsomóban érett dendritikus sejtté alakulnak: dendritszerű nyúlványokkal rendelkező sejtek. Antigén bemutatás limfocitáknak.

Folikuláris dendritikus sejtek: nyirokcsomó lép nyálkahártyája közelében. Antitesttel, komplementrendszerrel kapcsolt antigének

natív formában való megkötése, B-limfociták számára történő bemutatása.

Granulociták:

Elsősorban effektor sejtek

neutrofil granulociták. Gyulladásoknál

eosinofil granulociták: paraziták elleni védekezésben, allergiás reakciókban számuk nő

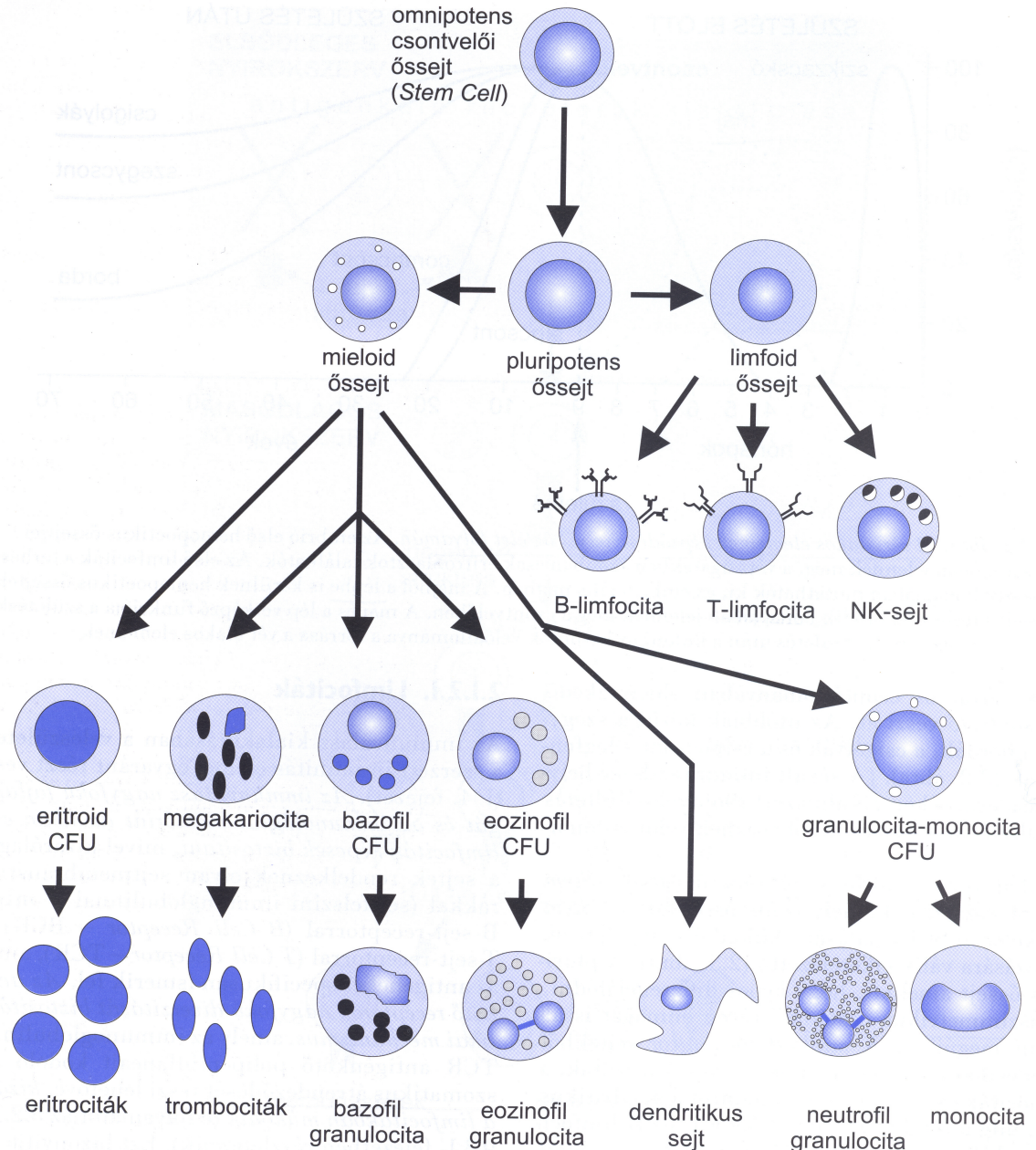
basofil granulociták: IgE Fc receptorok: IgE és specifikus antigén/allergén megkötése után hisztamin szerotonin enzimek és lipid mediátorok ürítése. Gyulladásos reakciók központi szereplői.

Immunrendszer sejtjeinek kialakulása – a hemopoézis

Embrionális élet során vérsejtek a szikzacskóban, majd a máj és a lép vérszigeteiben képződnek

Születés után csöves csontok ízületi végében (epifízisben), lapos csontok szivacsos csontállományában elhelyezkedő vörös csontvelőben.

Közös őssejt:
csontvelői őssejt
Pluripotens sejt:
mieloid őssejt
limfoid őssejt
CFU:
kolóniaformáló
egységek

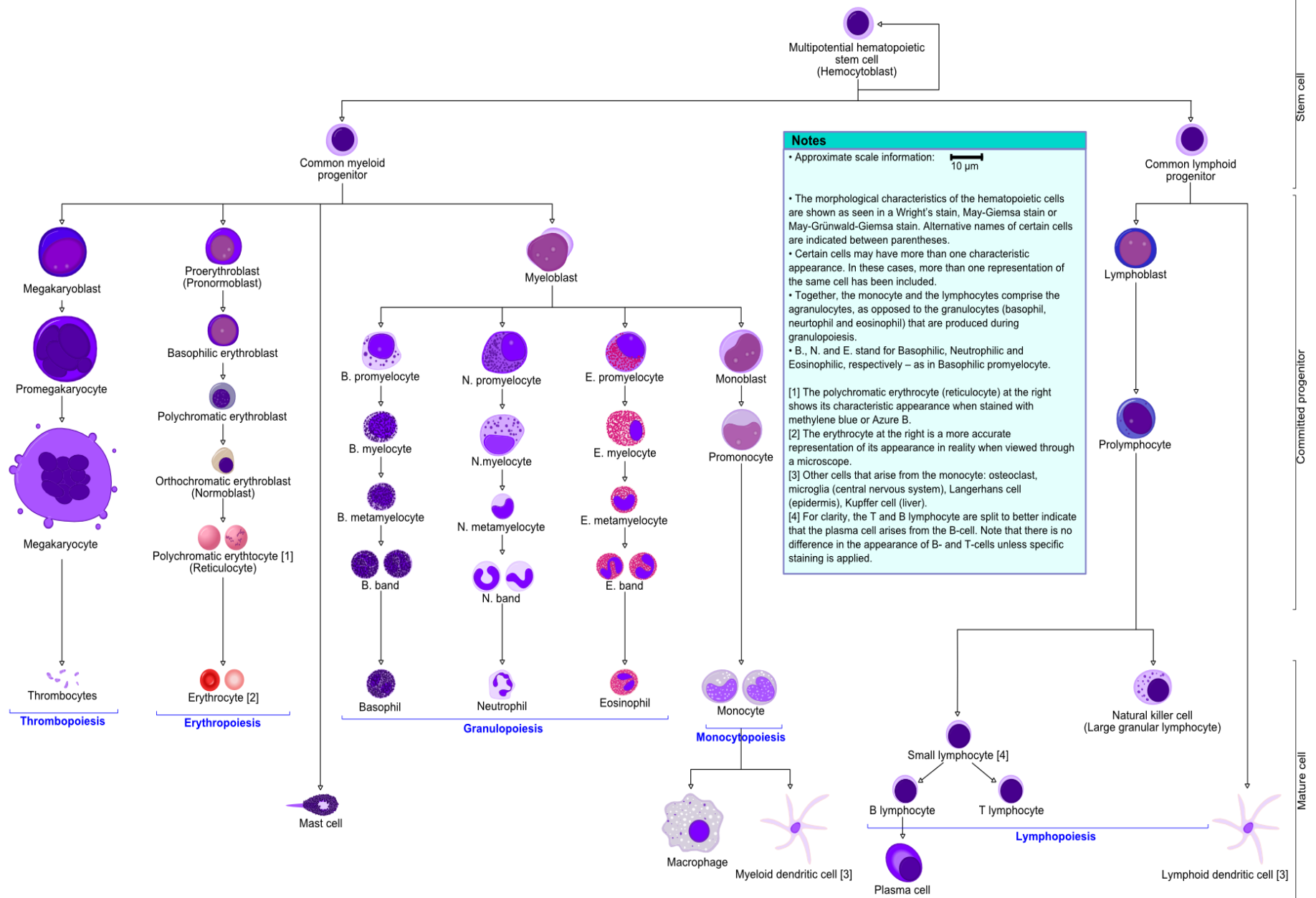


Hematopoiesis in humans

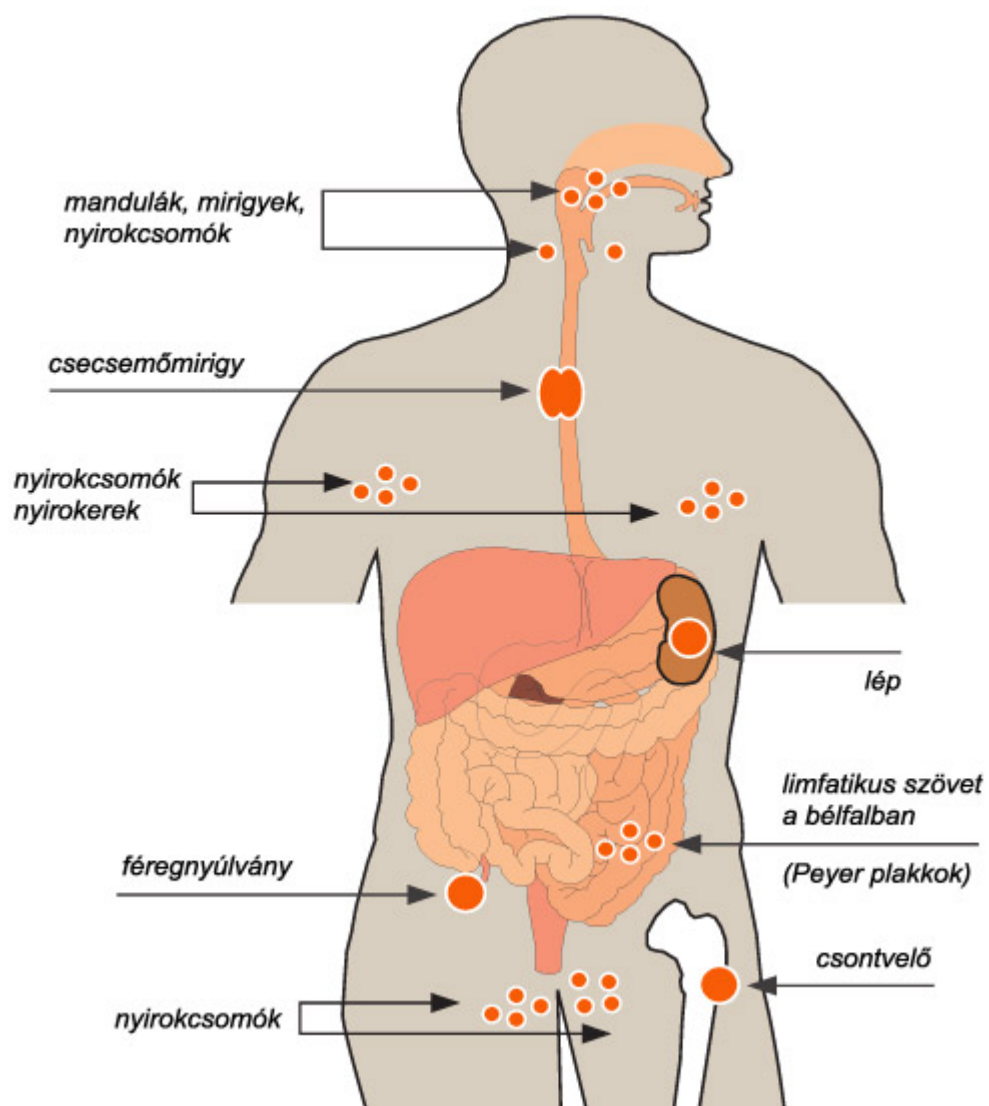
Bone marrow

Blood

Tissue



Immunválaszban szereplő szervek:



Elsődleges vagy központi nyirokszervek:

- Csecsemőmirigy (thymus),
- Csontvelő

Limfociták érésének színtere,

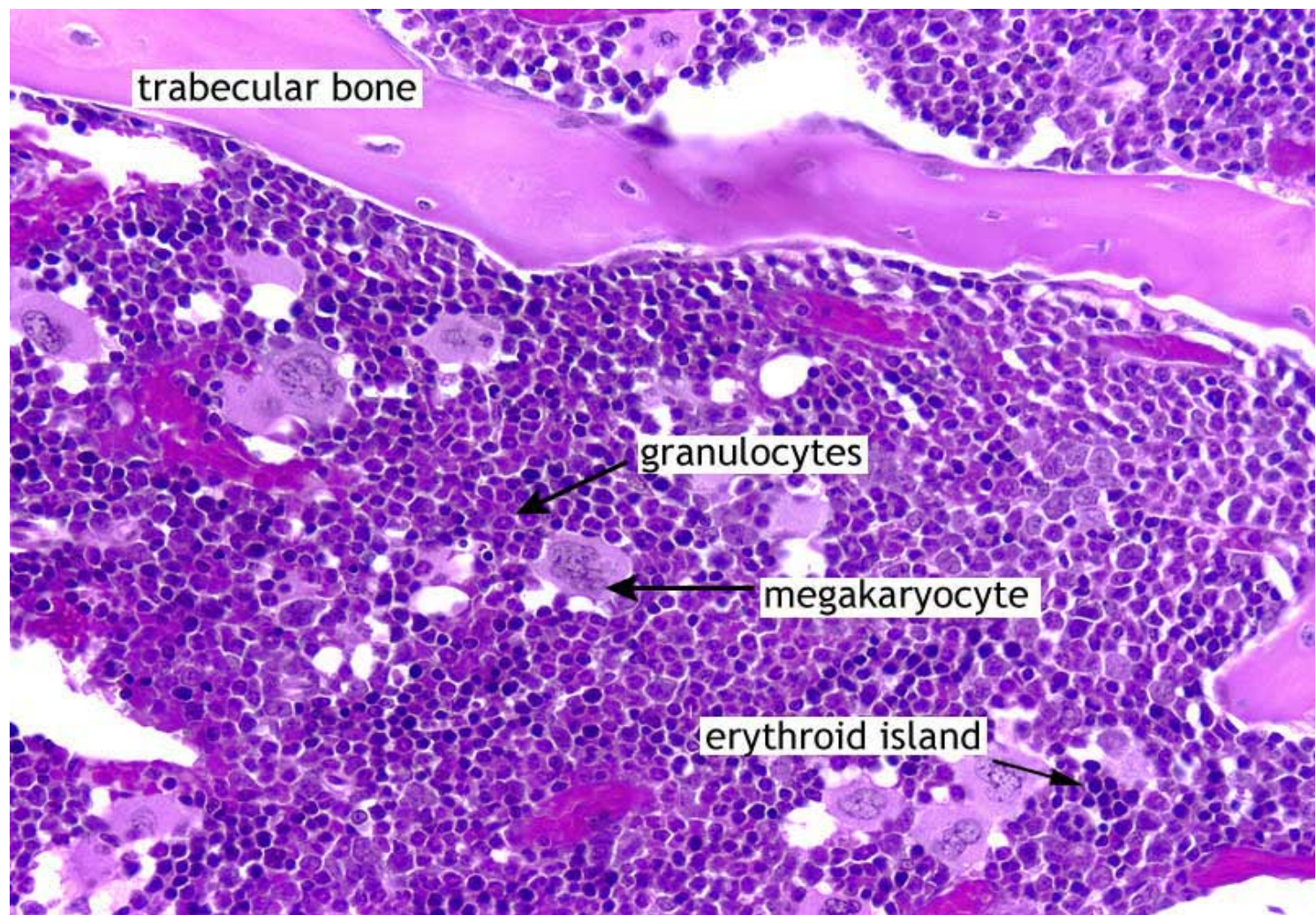
A csontvelőben a B sejtek érése,

A csecsemőmirigyben a csontvelői eredetű T-sejt előalakok érése

A központi nyirokszervekben jön létre a

csak a limfocitákra jellemző antigénfelismerő receptorok nagyfokú sokfélesége.

Csontvelő



© Deltagen Inc.

vörösvértestek és fehérvérsejtek termelése

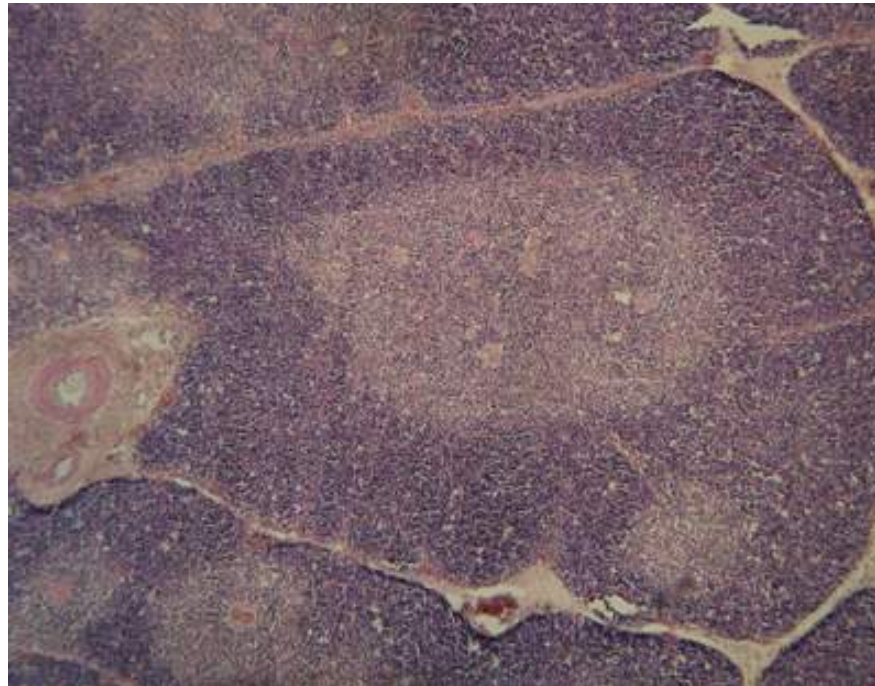
Sejttípusok:

- Strómasejtek: fontos szerepük van a különböző vérsejtek érésében.
- Vérsejt előalakok: csontvelői őssejtekből jönnek létre. Ezek asszimmetrikusan osztódnak, egy vérsejt előalak képződik belőlük és egy másik őssejt.
- Zsírsejtek: számos olyan anyagot termelnek, amelyek hatással lehetnek akár ezeknek a sejteknek a differenciálódására és különböző immunológiai folyamatokra is.

Thymus

Helyzetét tekintve a mellkasban a két tüdő között a gátor felső elülső részében található.

A csecsemőmirigy a T-lymphocyták éréséért, és szelekciójáért felelős.



- Az éretlen T-lymphocyták közül elpusztulnak azok, amelyek nem képesek a szervezet számára "idegen" antigéneket felismerni,
- azok amelyek a szervezet "saját" antigénjeit "idegennek" ismerik fel. Ennek a kettős kiválogatódásnak a célja, hogy elpusztuljanak a funkcióképtelen, illetve az autoreaktív T-lymphocyták.

A thymus fiziológiásan csecsemőkorban a legnagyobb,-esetleg még serdülőkorban is,- majd fokozatosan sorvadni kezd.

Másodlagos nyirokszervek:

nyirokcsomók

lép

nyálkahártyával kapcsolatos immunrendszer: féregnyúlvány (vakbél)

mandulák

bőrrel kapcsolatos immunrendszer

Azok a szervek, amelyek a kórokozók lehetséges behatolási kapuinak megfelelően helyezkednek el a szervezetben.

A fehérvérsejtek nagyrésze a perifériás nyirokszervekben találkozik a vér és nyirokkeringés révén odajutó kórokozókkal

Barrierék:

Természetes immunválasz kialakításában játszanak szerepet

Mechanikai barrierék:

bőr, nyálkahártya
nyák, mucin, könny
záródási reflexek, perisztaltika

Kémiai barrierék:

pH (bőr, 5,5, gyomornedv: 1-3, hüvely: 4,5, genny: 5,5-6,0,
vizelet: 4,5-7,0, pankreásznedv: 8.

reaktív oxigén fajták:

szuperoxid, hidrogen-peroxid, hipoklórossav, szingletoxigén,

enzimek:

mieloperoxidáz, NAPH oxidáz, nitrogén-oxid szintáz (iNOS)

Idegrendszer és immunrendszer kapcsolata

Vegetatív idegrendszeren keresztül:

direkt neuronális kapcsolat

Neuroendokrin hatások:

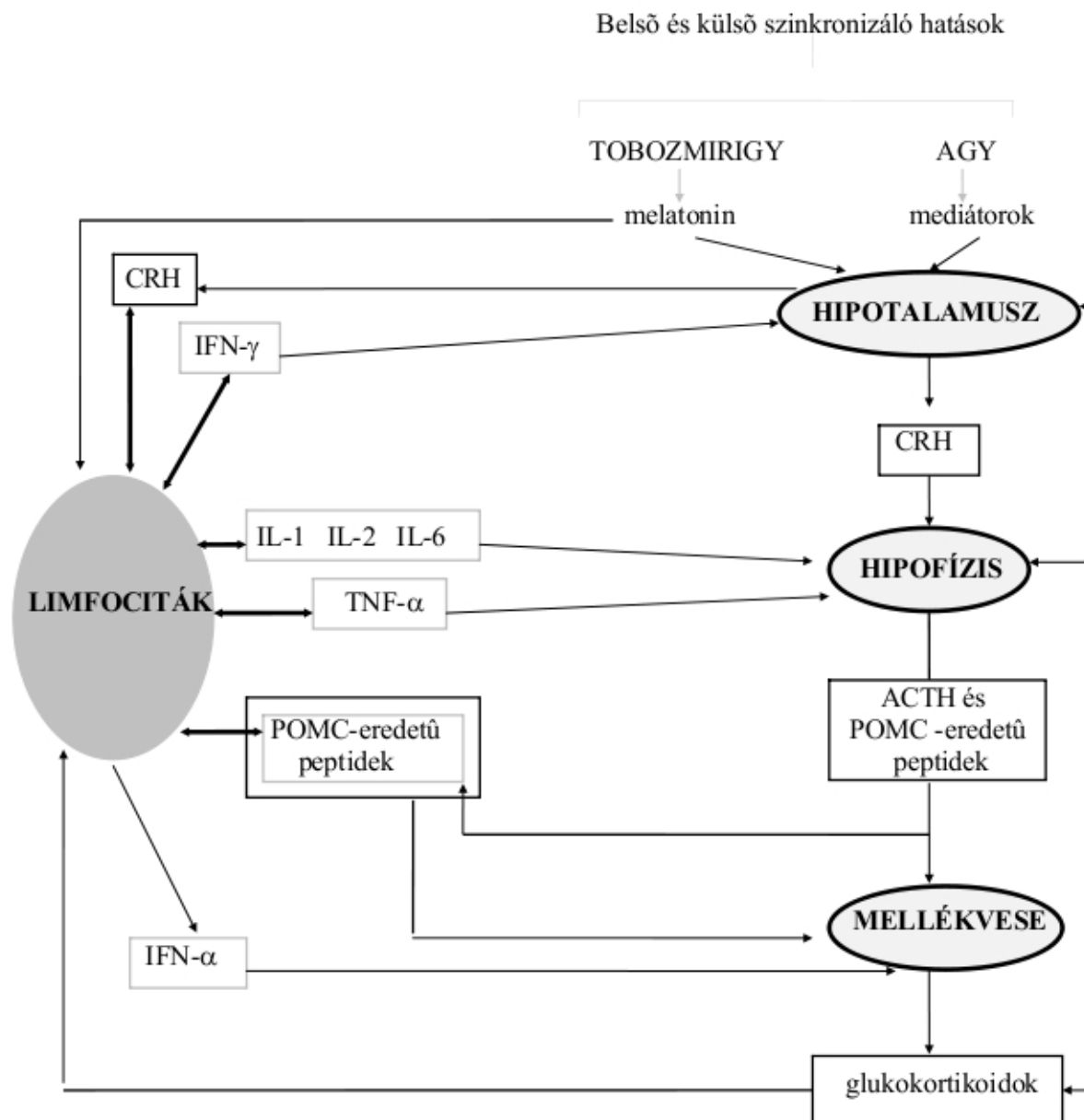
Agyalapi mirigy immunfunkciói
segítségével

Fontosabb neuroendokrin-immun kapcsolatok

A *-gal jelöltek
esetében receptorokat
találtak az
immunsejteken
A vastagon szedetteket
maguk az immunsejtek
is termelik.

Hormon	Modulált immunfolyamat
ACTH*	ellenanyag szintézis, IFN γ , B-limfocita növekedés
β-endorfin*	ellenanyag szintézis, osztódás, NK-aktivitás
Met-enkefalin*	endotoxinok megsemmisítése
TSH*	ellenanyag szintézis, osztódáshoz kell
GH*	citotoxikus T-sejtek, osztódás
LH és FSH	proliferáció, citokin hatás
PRL*	osztódás segítése, IL-2 receptor indukció
CRF*	IL-1 termelés, NK aktivitás, immunszuppresszív
TRH	ellenanyag szintézis
GHRH*	proliferáció serkentése, NK-gátlás, kemotaktikus válaszok gátlása
SP*	kemotaxis és proliferáció serkentése, citokinszint módosítása
VIP*	proliferáció gátlása
Vazopresszin*	segítő T-sejtek serkentése, IFN γ termelődés
oxitocin	
SOM*	proliferáció gátlása, IFN γ termelődés csökkentése
CGRP*	B-sejt differenciálódás, T-sejt kemotaxis
Neuropeptid-Y	?
LH-RH és	?
HCG	

A hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg rendszer és a limfociták kölcsönhatásai



Vegetatív idegrendszer immunfunkciói:

Vegetatív beidegzést minden szervünk kap a vázizom kivételével

Immunszervek gazdag idegi beidegzést kapnak:

Noradrenerg, acetilkolinerg, adrenerg receptorok pl limfocitákon is megtalálhatóak.

Számos egyéb neurotranszmitter és receptora is:

GABA és GABA-A receptor: makrofágok, monociták, limfociták

GABA-B receptor: őssejteken, granulocitákon és trombocitákon

Szimpatikus hatás:

TH1/TH2 egyensúly befolyásolása β -adrenerg receptoron keresztül.

Th1 citokinek: gyulladásos válaszok kialakulása, intracelluláris paraziták megölése, autoimmun válaszok kivédése

Th2 citokinek: IgE és eozinofil válaszok kialakítása, gyulladás gátló hatás .

Paraszimpatikus:

vagus ideg közvetítésével leginkább

Idegrendszer és immunrendszer együttműködése:

Legismertebb folyamatok:

fájdalom érzet kialakulása hat az immunrendszerre és beindítja a gyulladásos reakciókat.

Hízósejtek közvetítenek a két rendszer között.

Stresszválasz és immunválasz közötti kapcsolat:

Minden homeosztázist veszélyeztető hatás stresszor, vagyis az immunrendszer aktiválódása stressz helyzetben történik. Az együttműködés segít a megfelelő válasz kialakításában. Erős stresszhatás gyengíti az immunválaszt, véd a túlzott immunreakciók kialakulásától.

Immunológiai alapfogalmak

Természetes immunitás

Ősi forma

Falósejteken és komplement rendszeren alapszik

Összefonódott az adaptív immunitással

Adaptív immunitás:

Specifikus antigén felismerő rendszer

B és T limfociták segítségével alakul ki

Időigényes

Memóriája van

Patogének:

kórokozó hatású, fertőzést, betegséget okozó mikroorganizmus: vírus, gomba, baktérium, protozoon, féreg lehet. Általában a természetes immunrendszer hatástalanítja őket.

Antigén:

saját vagy idegen anyag amire kialakul az immunválasz. Azok a patogének amelyek aktiválják a fajlagos immunválaszt.

Antigén felismerő molekulák: antitestek: immunoglobulinok
jellegzetes négyláncú szerkezettel

T-sejt receptorok

Immunogenitás:

antigén immunválaszt kiváltó képessége: effektor sejtek aktiválása
ellenanyagok képzése.

Tolerogenitás:

immunológiai válaszképtelenség

Antigenitás:

Antigénnek az a képessége, hogy fajlagos reakcióba tud lépni az
ellenanyaggal illetve az immunsejtekkel.

Immunogenitás és antigenitás miatt két különböző rész:

effektorokhoz kapcsolódó rész: hordozó

antigén determináns csoport: haptén

Klón szelekció elve:

1. Kis mennyiségű random készlet kezdetben.
2. Embriónálisan negatív szelekció: saját fehérjére reagáló klónok elpusztítása
3. Idegen antigénre reagáló limfociták véráramba kerülnek és a perifériás nyirokszervekbe jutnak. Ott azok amelyek nem találkoznak antigénnel elpusztulnak, amelyek találkoznak azok effektor sejtekké alakulnak.
4. Az antigénnel legjobban reagáló limfocita klónok kisselektálása
Osztódás: nagy mutációs rátával. Egyes variánsok hatékonyabbak.
5. Plazmasejt kialakulása: nagy mennyiségű antitest termelés
Memóriasejt kialakulása: Kis mennyiségű antitest termelés

Limfociták diverzitásának kialakulása

1. Szomatikus mutációk:

Az antigén receptort kódoló géneket érinti.

Kb 1 milliószor nagyobb itt a mutációs ráta, mint egyéb géneknél.

Mutációk mellett genetikus kódban egyes szakaszok helyettesítése betoldása, kiesése is történik.

Hot spots: a receptor gén azon szakaszai ahol különösen nagy a variabilitás.

2. Rekombináció:

B limfociták fejlődése alatt. A B limfociták kezdeti diverzitásáért felelős folyamat.

3. Receptor szerkesztés:

Újabb diverzifikáció.

Az antigénköti receptorok variábilis szegmenseinek összekapcsolódása, a kódvégekhez adott, vagy onnan eliminált nukleotidok járulnak hozzá.

Új, a csíravonalgenomban eredetileg nem jelen levő szekvenciák

4. Osztály váltás:

Effector rész változik antigén felismerő rész marad

Citokinek:

Szolubilis nem antigén specifikus molekulák.

Sejtek közötti kapcsolatokat létrehozó, kis molekulatömegű (10–40 kDa-os) glikoproteidek,

Citokinreceptorokhoz kötődve fejtik ki hatásukat.

Információtovábbításban, immunválasz szabályozásában játszanak fontos szerepet, a sejtek aktiválására, proliferációjára és/vagy differenciálódására kifejtett hatásuk révén.

Több száz típus ismert.

A citokinhatás módjai

Hatás	Mechanizmus
Autokrin	A célsejt maga a citokint termelő sejt
Parakrin	A célsejt a citokint termelő sejt közelében van
Endokrin	A célsejt a citokint termelő sejttől távol van
Pleiotrop	Egy adott citokin különböző célsejteken különböző hatást vált ki
Redundáns	Két vagy több citokin hatása a célsejteken azonos
Szinergisztikus	Két citokin együttes hatása a célsejten nagyobb az adott funkcióra gyakorolt additív hatásuknál
Antagonisztikus	A célsejten az egyik citokin gátolja egy másik adott funkcióra gyakorolt hatását
Citokinkaszád (hálózat)	Valamely citokin receptorához való kötődése egy másik citokin expresszióját idézi elő, aminek hatására újabb citokinek szekretálódnak

Immunválasz szabályozásában szerep:

gyulladásban,

antigén bemutatásban,

csontvelői sejtek érésében,

immunsejtek aktiválásban,

adheziós molekulák expressziójában.

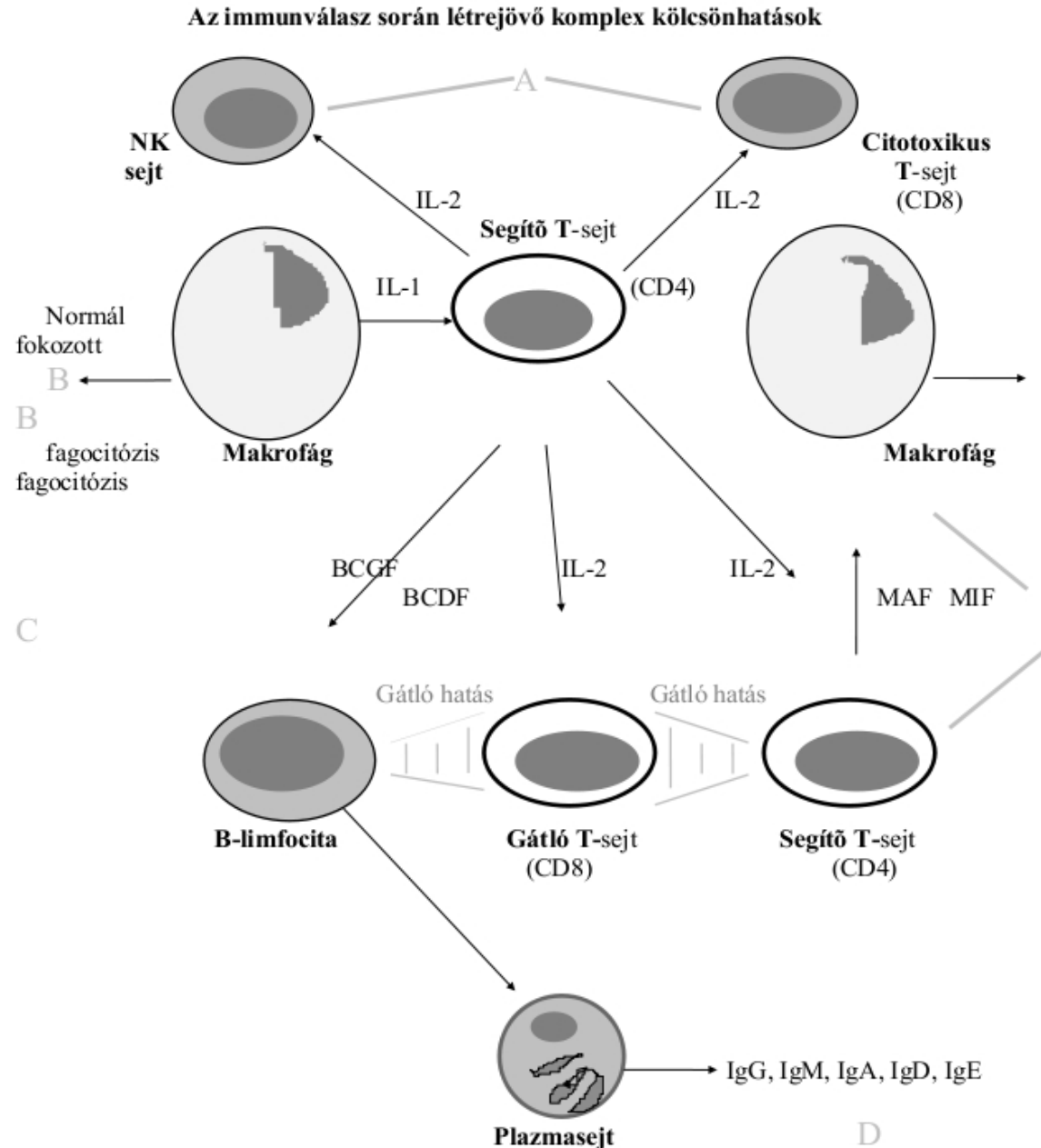
A: daganatsejtek,
átültetett szövetek és
vírusok elleni immunitás

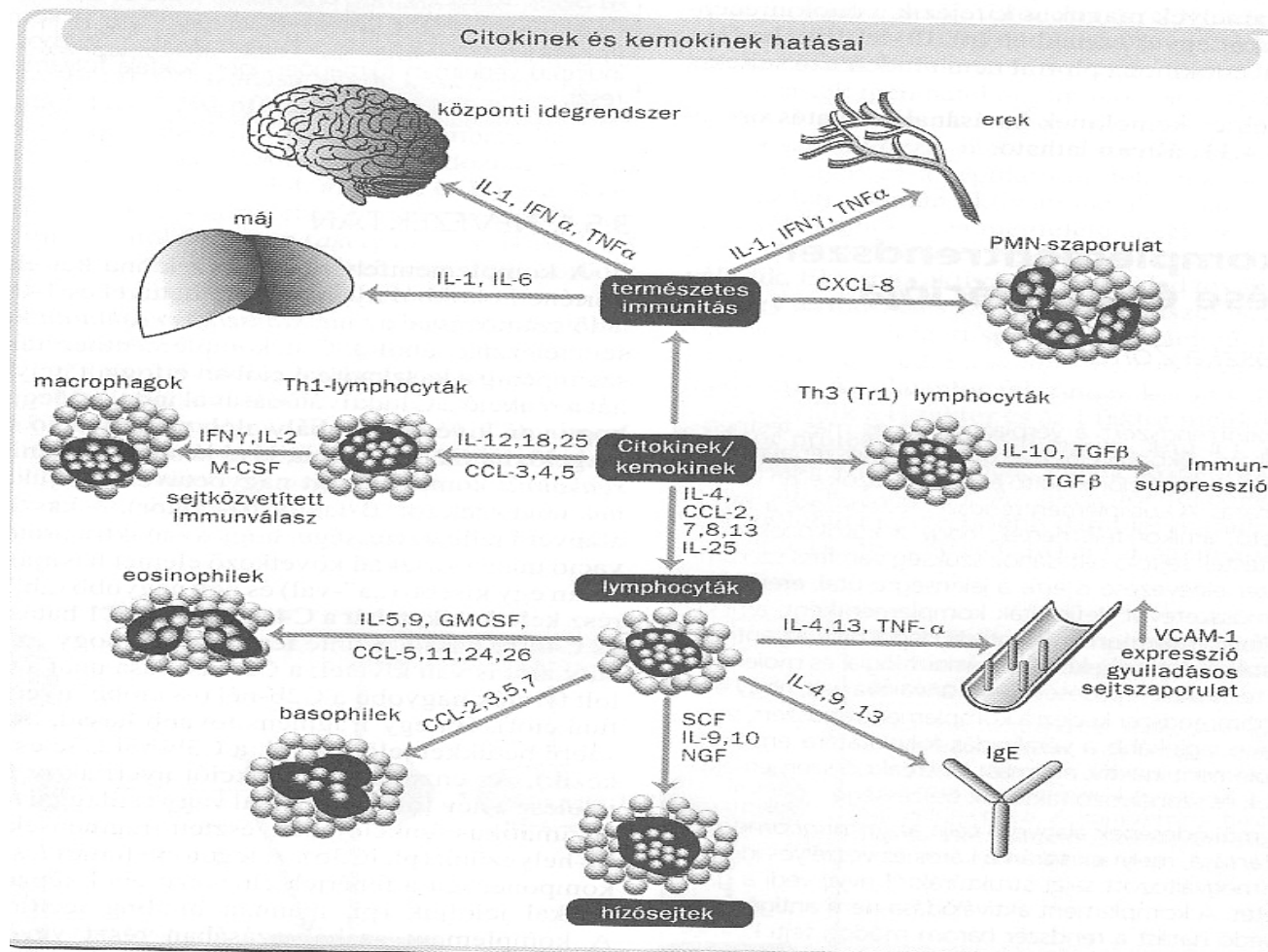
B: nem-specifikus külső
antigének elleni
immunitás

C: késleltetett
hiperérzékenység -
gombás fertőzések,
tuberkulózis, stb.

D: baktériumok, toxinok,
allergének (azonnali
hiperérzékenység) és
sejten kívüli vírusok
elleni immunitás

BCGF: B-cell growth factor, BCDF:
B-cell differentiation factor
MAF/MIF: macrophage
activator/inhibitor factor





Természetes és adaptív immunitásban egyaránt szerepük van