

Természetes immunitás

Ősi:

- Gyors szaporodású mikroorganizmusok ellen azonnali védelem kell
- Elterjedés megakadályozása különben lehetetlen
- Azonnali reakciónak köszönhetően a fertőzést sokszor észre sem vesszük

Számos olyan mechanizmus alakult ki, amely az idegen behatolók nagyon gyors elpusztítását vagy hatástalanítását biztosítja, így akadályozva meg a kórokozó elterjedését, illetve nagymértékű elszaporodását a megtámadott szervezetben.

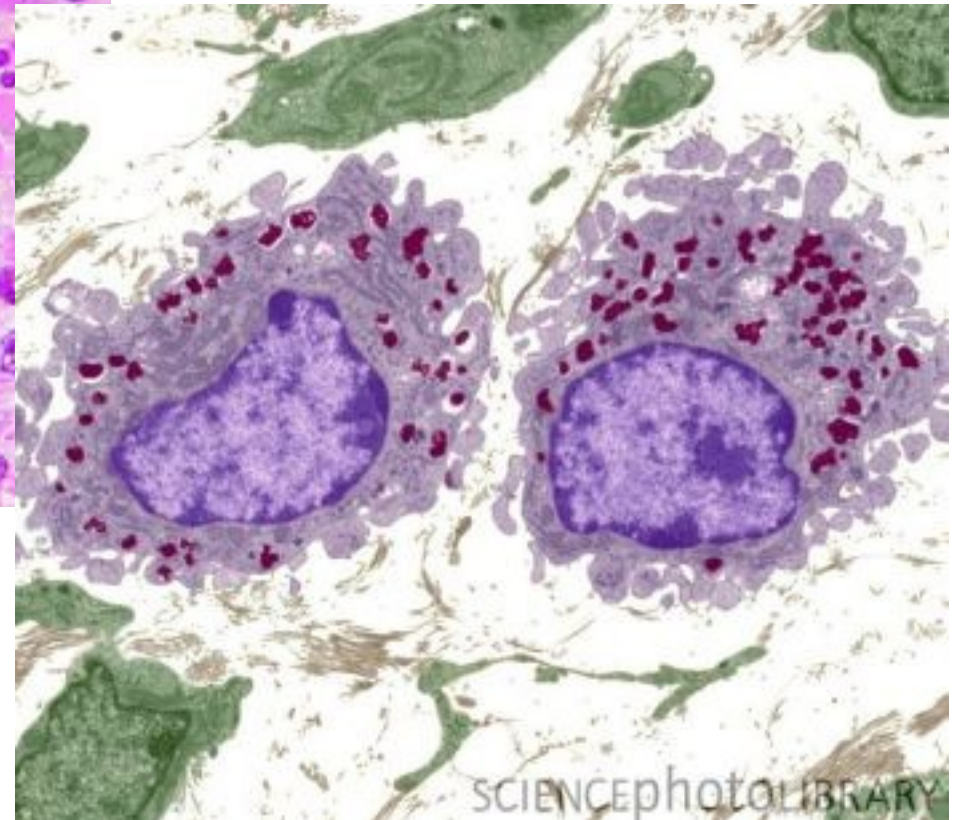
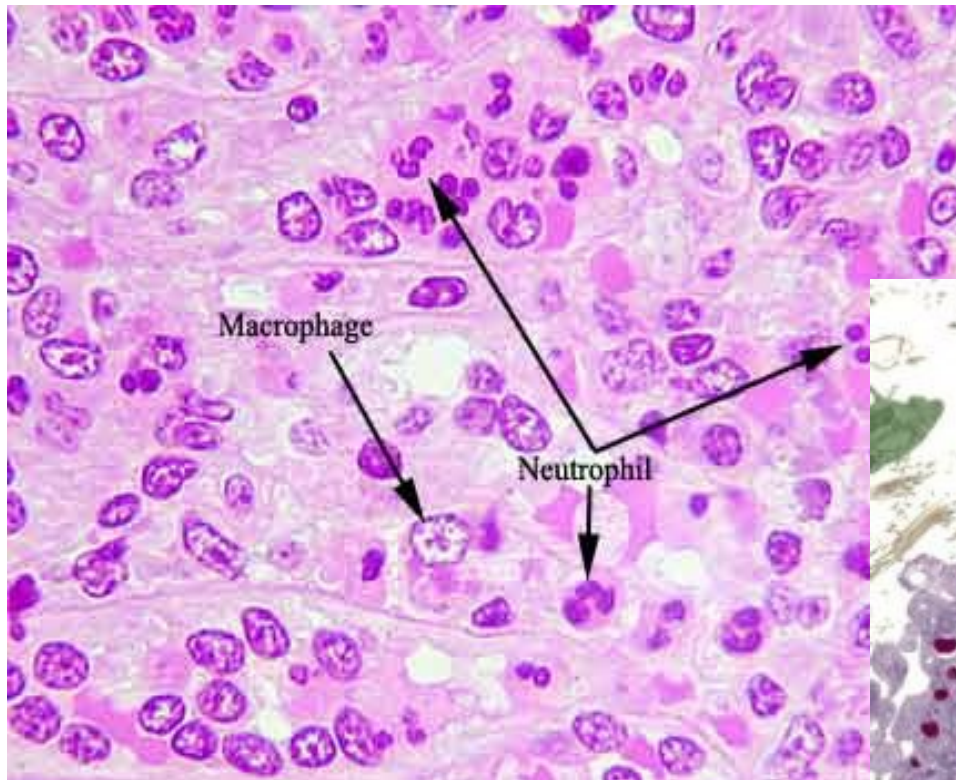
A káros mikrobák szaporodási üteme gyors (például számos baktérium tömege 20 percenként megduplázódhat - persze ez a ráta függ a környezeti tényezőktől is: a hőmérséklettől, különböző tápanyagok jelenlététől, illetve hiányától stb.), a hatékony azonnali reakció a gazdaszervezet túlélése szempontjából alapvető fontosságú.

Természetes immunitásban résztvevő sejtek, emzimek:

- A szervezet minden pontján állandóan készenlétben álló falósejtek (*makrofágok, granulociták*),
- a határhártyákban a nyúlványokkal rendelkező *dendritikus sejtek*,
- a test bármely pontján az ún. *természetes ölősejtek* (natural killer; NK),
- valamint a különböző testnedvekben jelenlévő *komplementrendszer*

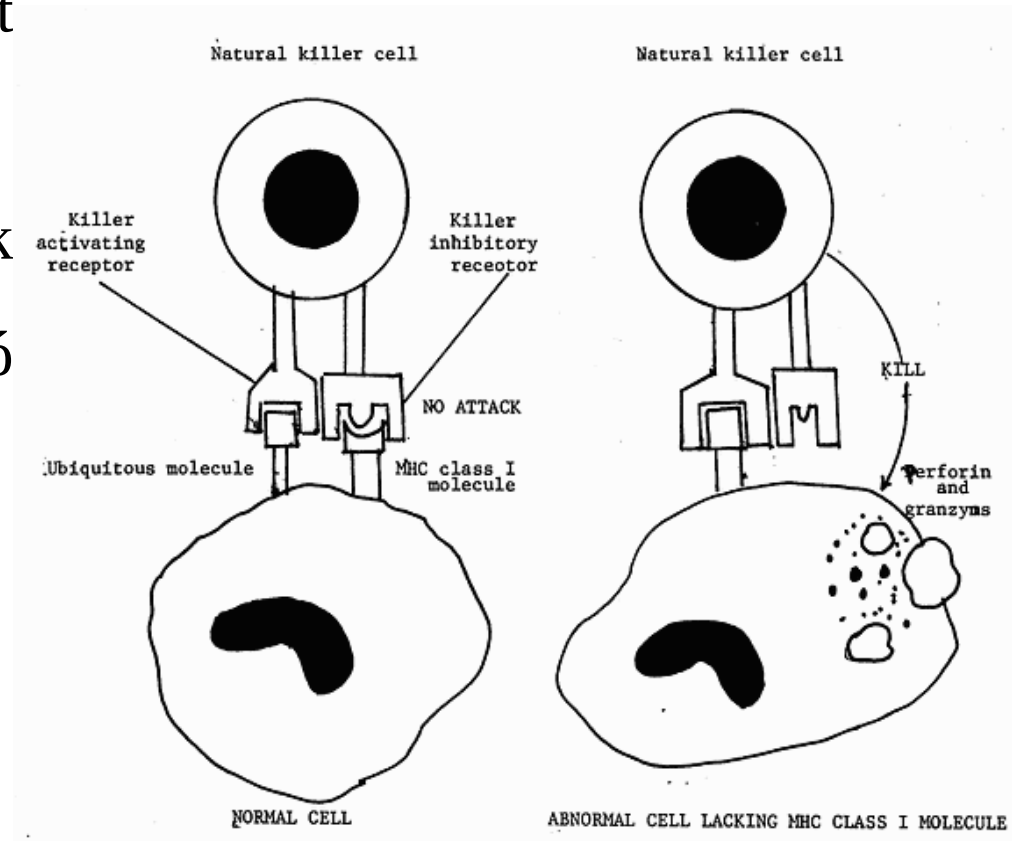
falósejtek:

bekebelezik és lebontják az idegen anyagot



Természetes ölüsejtek

- A test szinte bármely pontján, receptoraik segítségével felismerik, és elpusztítják a vírussal fertőzött vagy tumorossá fajult sejteket.
- Citotoxikus anyagot tartalmaznak
- Kontaktusba kell lépniük először az elpusztítandó sejttel



Mintázatafelismerő receptorok: Pattern Recognition Receptors (PRR)

Patogének molekuláris mintázatát ismerik fel

Csíravonalban kódoltak,

Evolúció során populációszinten fejlődtek ki a mikrobák elleni védekezés eredményeként.

A szervezetbe bejutó kórokozókkel elsőként találkozó sejtek fejezik ki: epitélisejtek, makrofágok, dendritikus sejtek, granulociták.

Számos géncsalád kódolja, (az adaptív immunrendszer antigénkötőreceptorai az Ig-szuperfamília termékei)

A fagocitózist közvetítő PRR-okon keresztül sejtekbe kerülő kórokozók vagy azonnal elpusztulnak, vagy az idegen anyagra jellemző peptidszakasz T-limfocitáknak való bemutatásával elindítják a fajlagos immunválaszt

Típusai:

- *Toll-szerű receptorok (Toll Like Receptors – TLR),*

Bélben az idegen anyagok felismerése, bélflóra baktériumai elleni immuntolerancia kialakítása, gyulladássos folyamatok gátlása

- *C-típusú lektinek – mannóz receptor (MR) és a DEC 205:*

Bakteriális sejtfal felismerésében szerep

- *Scavenger-receptorok (SR),*

Jellegzetes ligandumaik anionos polimerek és módosult lipidek, amelyeket endocitózis révén a sejtbe juttatnak. E receptorok szerepe, a patogének felismerése mellett, az előregedett vörösvérsejtek keringésből való eltávolítása is.

- *NOD- (Nucleotide-binding oligomerization domain) receptorok .*

Toll-szerű receptorokkal együtt a bélben, az idegen anyagok felismerése, bélflóra baktériumai elleni immuntolerancia kialakítása, gyulladásos folyamatok gátlása

az intracelluláris, citoplazmatikus mikrobaérezékelő molekulák egyik családja.

- *Komplementreceptorok*

Komplement kaskád során felszabaduló anyagokat érzékelő receptorok

Humorális faktorok:

- A testnedvekben a kórokozók közvetlen elpusztítására képes ún. antimikrobiális peptidek,
- a behatolók hatására aktiválódó enzim-kaszád rendszerek,
- valamint számos, a különböző sejtek működését befolyásoló, az azok közötti "kommunikációt" biztosító kis méretű molekulák, a citokinek.

A természetes (veleszületett) és a szerzett (adaptív) immunitás jellemzői

	természetes immunitás	szerzett immunitás
Résztevő sejtek	fagociták (monociták/ makrofágok granulociták, dendritikus sejtek)	limfociták (T- és B-sejtek)
Résztevő oldékony tényezők	komplementrendszer, citokinek, antimikrobiális peptidek	ellenanyagok, T-sejt eredetű citokinek
A válaszadási képesség ismételt fertőzés után	nem javul, azonos módon zajlik le, mint először; nincs memória	jelentősen javul ismételt fertőzések esetén; van memória
Aktivitás illetve védelem	nem vihető át másik egyedbe	fajlagos limfocitákkal illetve ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
Válaszási idő	nagyon rövid, a "veszély" érzékelésekor azonnal működésbe lép	az antigén felismerése után egy vagy több hétre van szükség a kialakuláshoz

Természetes immunválasz folyamata:

I. Érpályából kijutás: 3 lépésben zajlik le.

1. Vándorlás:

Immunválasz kialakulásához az antigénre specifikus molekulával találkoznia kell az antigén-receptort hordozó limfocitának.

Immunrendszer sejtjei állandó mozgásban vannak nemcsak az érrendszeren nyirokszerveken belül vándorolnak, hanem kijutnak a szövetek közé is, főleg a bőr, bélcsatorna, légzőrendszer közelében.

A mucosába való kilépés a HEV-vel (high endothelial venule) rendelkező érszakaszokon főleg. Lépen kívül minden másodlagos immunszervben, vékonybélben a bélszakasz 2%-án.

HEV megjelenése dinamikus.

2. Adhézió:

Az immunválasz kialakulásához különböző sejtek közötti közvetlen kapcsolat kialakulása kell,
antigénhez kötődés
szövetközi alapállományhoz kapcsolódás
adhéziós molekulái (CAM) közvetítenek.

Immunoglobulin -szupercsalád tagjai:

ICAM-1, ICAM-2

Integrinek:

Szelektinek:

Kadherinekek:

CD44

Kemokinek:

Kemokinek szerepe a természetes immunválaszban:

interferonok (IFN α , β és γ), a tumornekrózis-faktorok (TNF α és β), az IL-1 α és β , az IL-6, az IL-10, az IL-12, a migrációt gátló faktor (MIF), kemokinek

fertőzést követő gyulladási reakciók kialakítása

különböző antigénprezentáló sejtekre gyakorolt hatásuk révén a fajlagos immunsejtek aktiválódásának és differenciálódásának szabályozása

Főleg aktivált makrofágokból származó tumor nekrozis alfa (TNF alfa), interleukin 1 (IL-1) és IL-6 a fertőzést követő gyulladást fokozzák

kemokinek a fehérvérsejteket vonzzák a gyulladás helyére

IL-12 stimulálása a makrofágok interferon gamma (IFN gamma) termelését fokozza

IFN alfa korai antivirális citokin

IL-10 gátolja a makrofágok citokin termelését.

3. Szövetekbe kilépés

Adhéziós molekulák irányítják.

Endothel sejtek között átbújó fehérvérsejt fehérje bontó enzimjei bontják a membrana basalis extracelluláris mátrix molekuláit.

Vándorlást kemokinek irányítják CXCL8 illetve CCL2.

CXCL8 fő forrása a gyulladás helyén a patogénekkal találkozott makrofág.

A kemokinek a szövetekben és az endothel felszínén proteoglikánokhoz kötődhetnek és a gyulladás helyétől távolodva csökkenő kemokin koncentráció gradienst hoznak létre.

Neurofil granulociták és egyéb sejtek a növekvő kemokin koncentráció irányába vándorolnak.

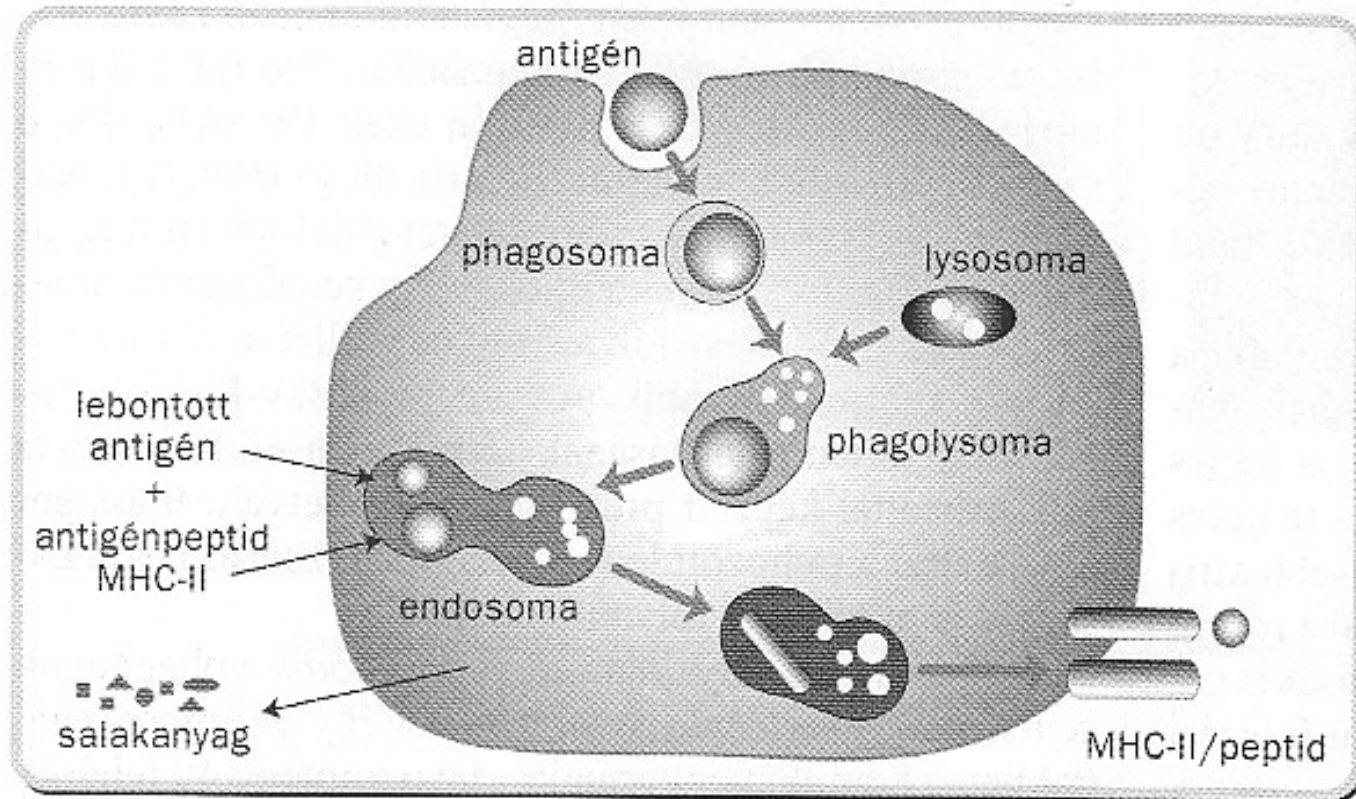
II. Az antigének ártalmatlanná tétele:

Fagocitózis:

Endocitózis

A fagocitasejtbe endocitózissal bekerülő antigén lizoszómákkal olvad össze, fagolizoszóma keletkezik, ahol a különböző bontóenzimek hatására a fagocitált antigén alkotóelemire esik szét.

Előfordul azonban az, hogy az antigén egy része peptid formában megmarad, ekkor a sejt MHC-II molekuláival együtt kikerül a plazmamembránra és a fagocitasejt antigénbemutató sejtként viselkedik.



„megölés” (killing) rövid életű oxigéntartalmú gyökökkel
 szuperoxid, hidrogén hiperoxid, hipoklorit,
 nitrogén monoxid (NO)

fagocita receptorok:

Fc receptorok (IgG kötés)

komplement receptorok (CR1, CR2, CR3, CR4)

szénhidrát (lektin) kötő receptorok (pl. mannóz receptor)

Komplement rendszer aktiválása

A vérplazmában és testnedvekben lévő glikoproteinek alkotják, gyulladás képzést, az immunkomplexek szolubilizációját és a kórokozók elleni védelmet szolgálják.

Fő tagjai olyan proenzimek, amelyek egymást láncreakciószerűen aktiválják.

Hatásuk felerősödik, azáltal hogy egy patogén által aktiválódott molekula a rendszer számos következő tagjának aktiválódását váltja ki.

központi szerep: C3

Alapvetően máj termeli pro-C3 formájában.

C3 molekulának aktiválása a kulcslépése minden komplement által mediált folyamatnak.

C3 spontán is aktiválódhat, de megfelelő reakciófelület hiányában spontán inaktiválódik is.

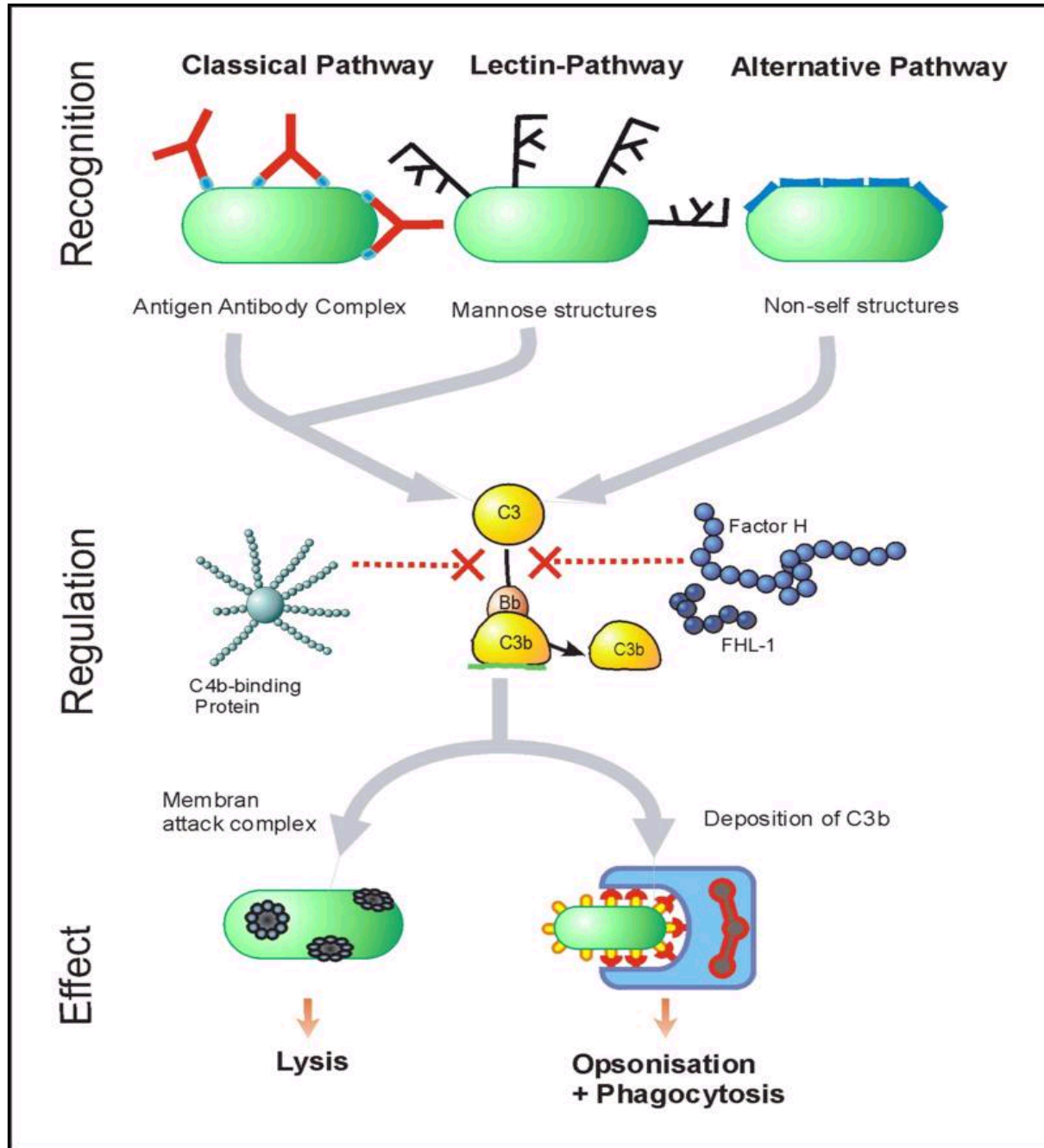
C3 alfa láncát hasító enzimek az aktivációt felgyorsítják.

3 aktivációs út:

Klasszikus út: antitestek aktiválják

Lektin aktivált: idegen szénhidrát struktúra aktiválja

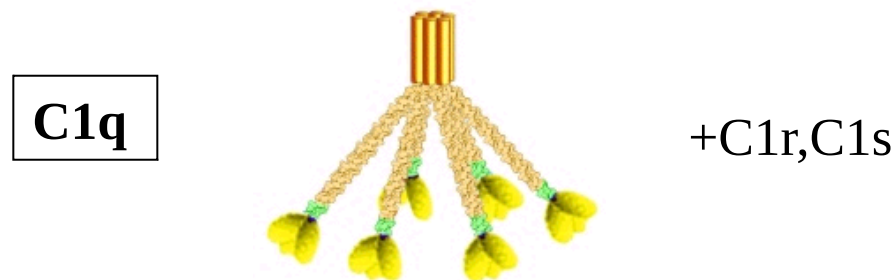
Alternatív: idegen felület (mikrobák stb) jelenléte aktiválja.



Klasszikus út:

Főként IgG-t és IgM-t tartalmazó immunkomplexek aktiválják

Antigént kötött Fc receptorrészhez kötődik a C1 molekula.



C1q-nak legalább 2 Fc részhez kell kötődnie.

IgM jobban aktivál mint az IgG.

C4 és C2 komponensek aktivációja: C1s aktiválja, C4 és C2 fragmentumaiból C4b2b komplex a C3-proenzim aktivátora.

Lektin indukált aktiváció:

C1 molekulakomplexhez hasonló MBL-MASP komplex is képes a C3 aktiválásra. MBL (mannóz kötő lektin)

Szénhidrátkötő doménje mikroorganizmusok cukorban gazdag felszínéhez kötődik, és opszionizálja azt.

Mannóz kötő lektin (MBL) a patogén mannóztartalmú részeihez köt

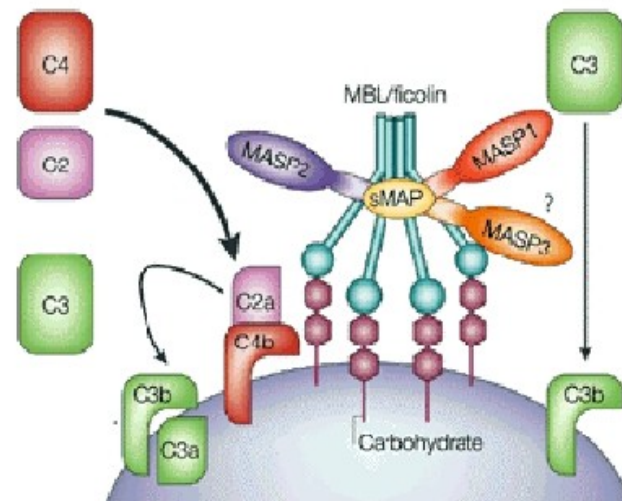
MBL+ MASP



C2, C4 → C2bC4b



C3 → C3b



C4b2b komplex alakul itt ki.

Alternatív út:

Spontán C3 aktiváció történik, idegen felületek megakadályozzák az inaktivációt.

Mikrobák, gombák sejtfala, Gram-negatív és -pozitív baktériumok vírusok, vírussal fertőzött tumorsejtek, paraziták, kobraméreg stb ellenanyag molekulák jelenléte nélkül aktiválják.

Bármely Ig aktiválhatja

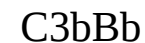
Aktiváció legőszibb módja.

Spontán keletkező C3b



↑

D-faktor

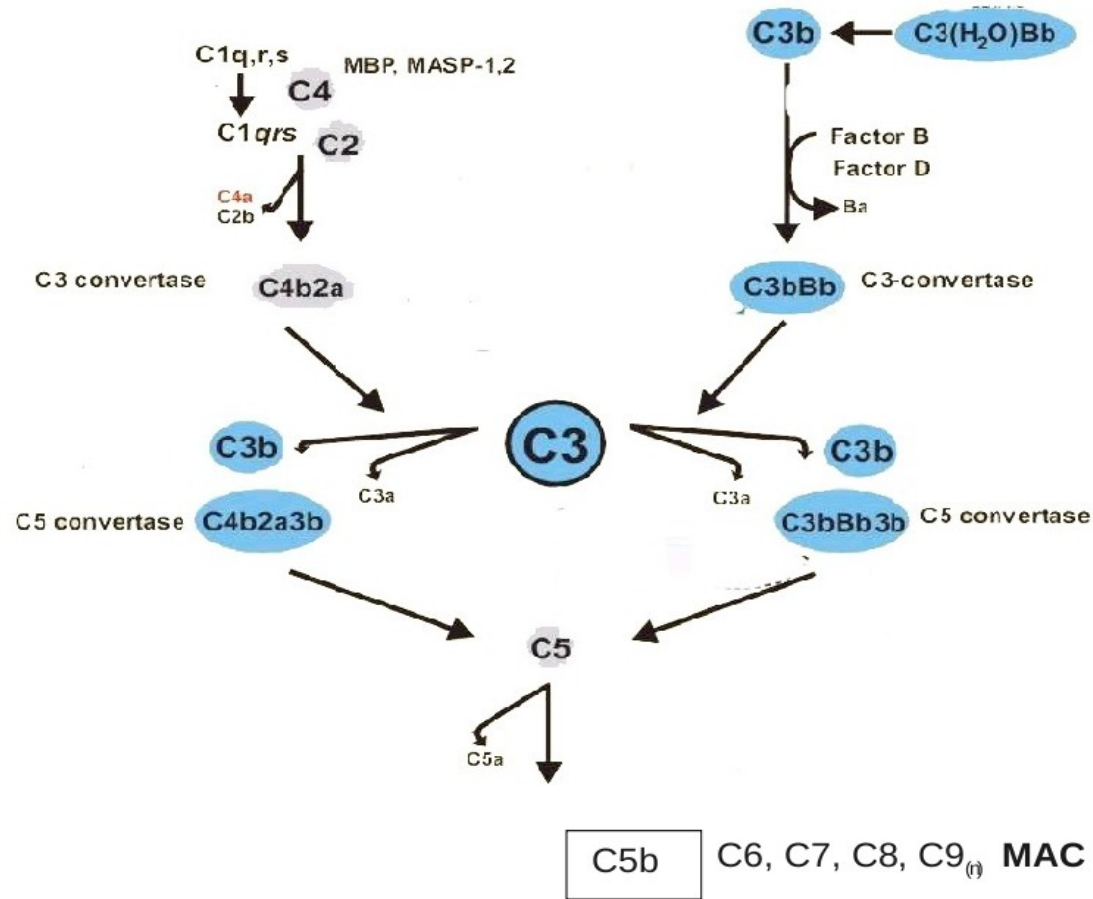


↓



Alternatív C3 konvertáz

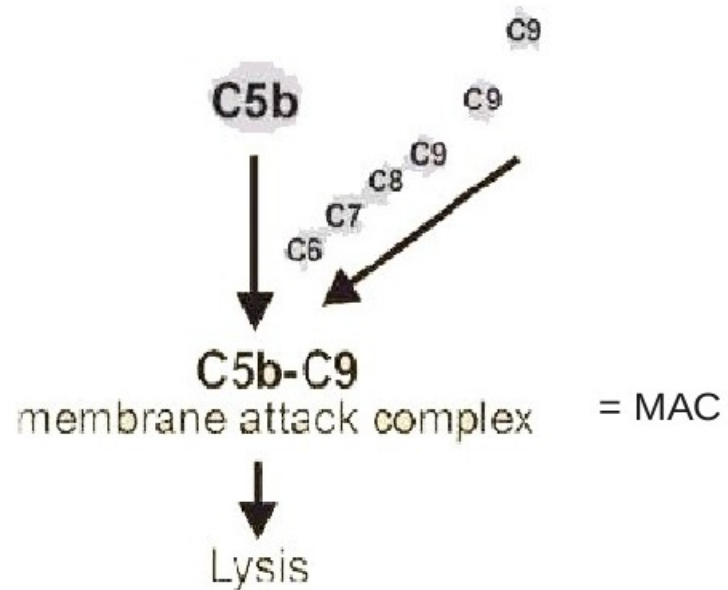
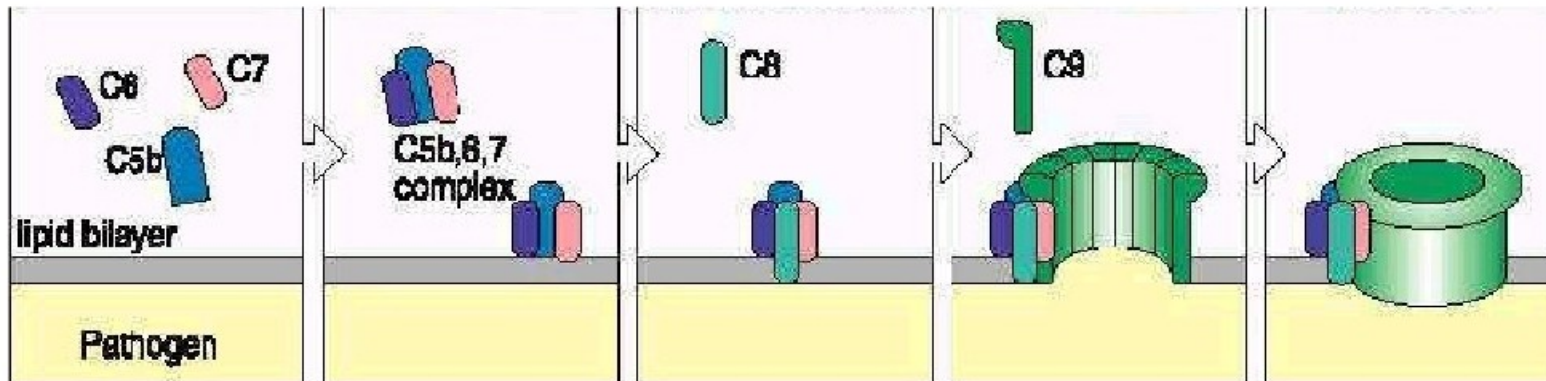
Komplement kaszkád:



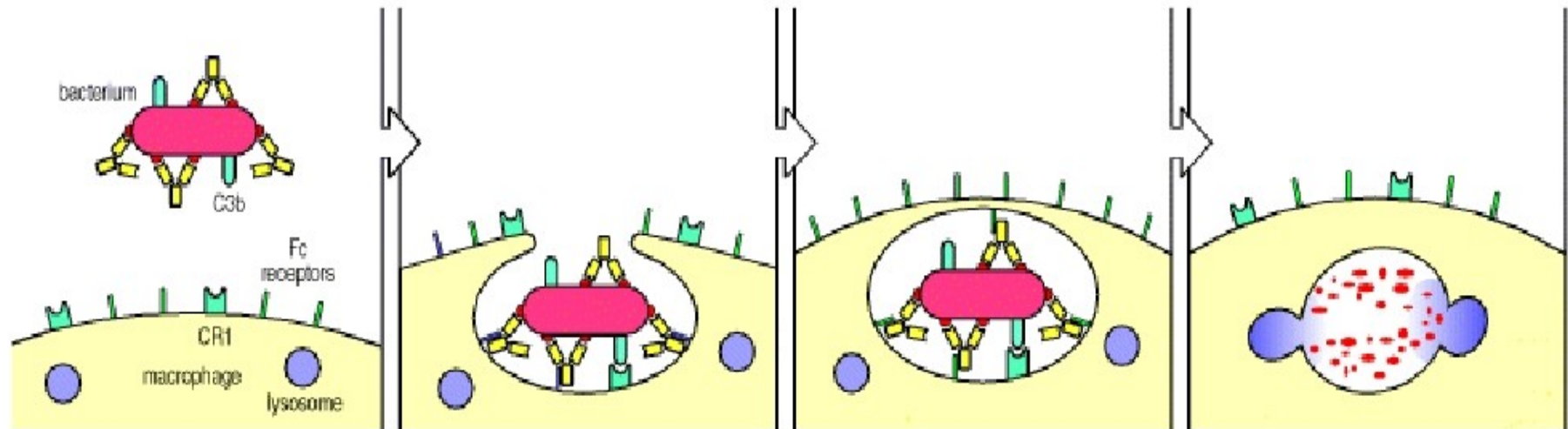
A komplement rendszer funkciói

1. Pathogének lízise
2. Opszonizáció
3. CR2 receptoron keresztüli B sejt kostimuláció
4. Immunkomplexek oldása és eliminációja
5. Fehérvérsejtek aktivációja és mozgásuk irányítása

Patogének lízise:

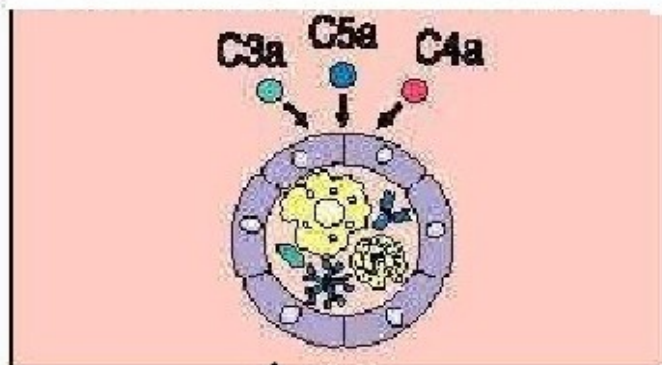


Opszonizáció:



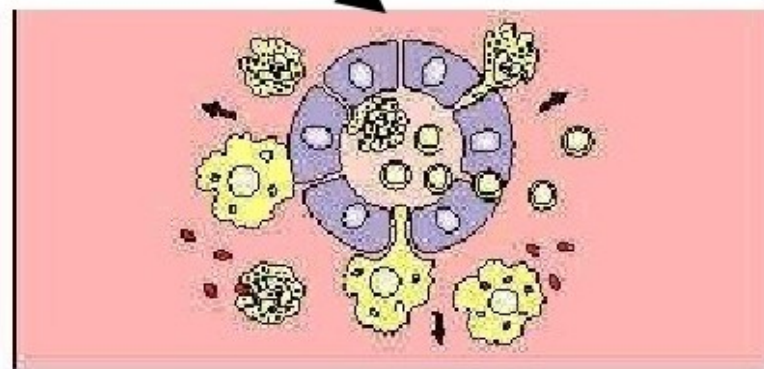
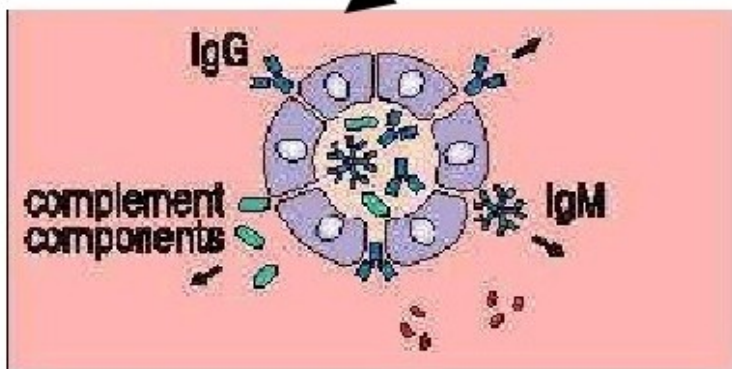
Fehérvérsejtek aktivációja és mozgásuk irányítása:

Kis komplement-fragmensek



Kapilláris
permeabilitás növekedés

kemotaxis



Komplement kaskád inhibitorai:

