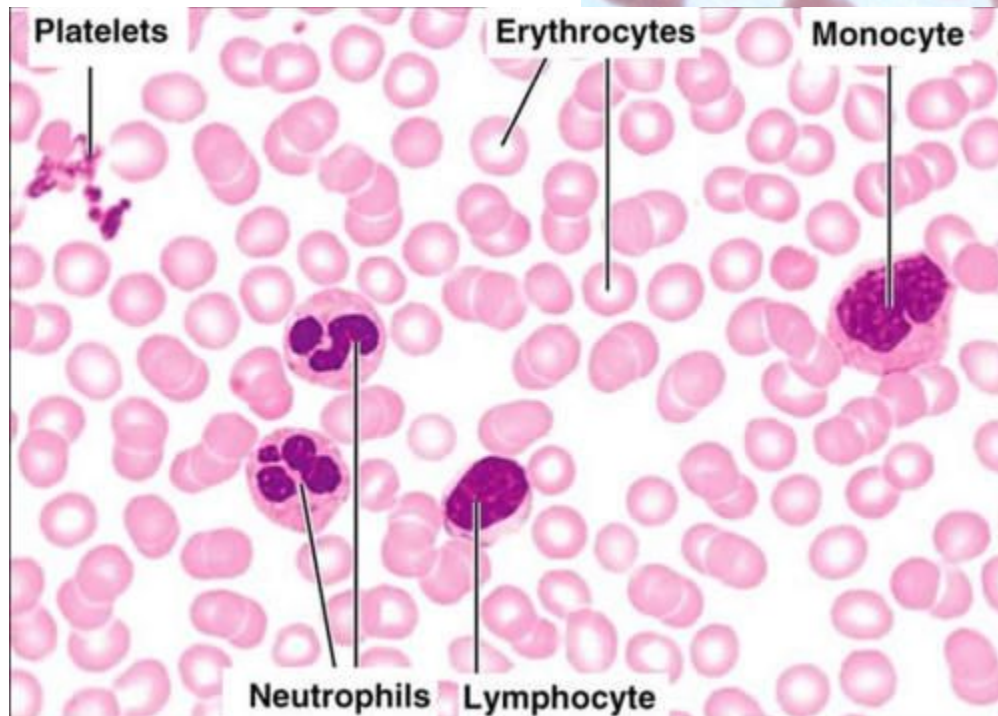
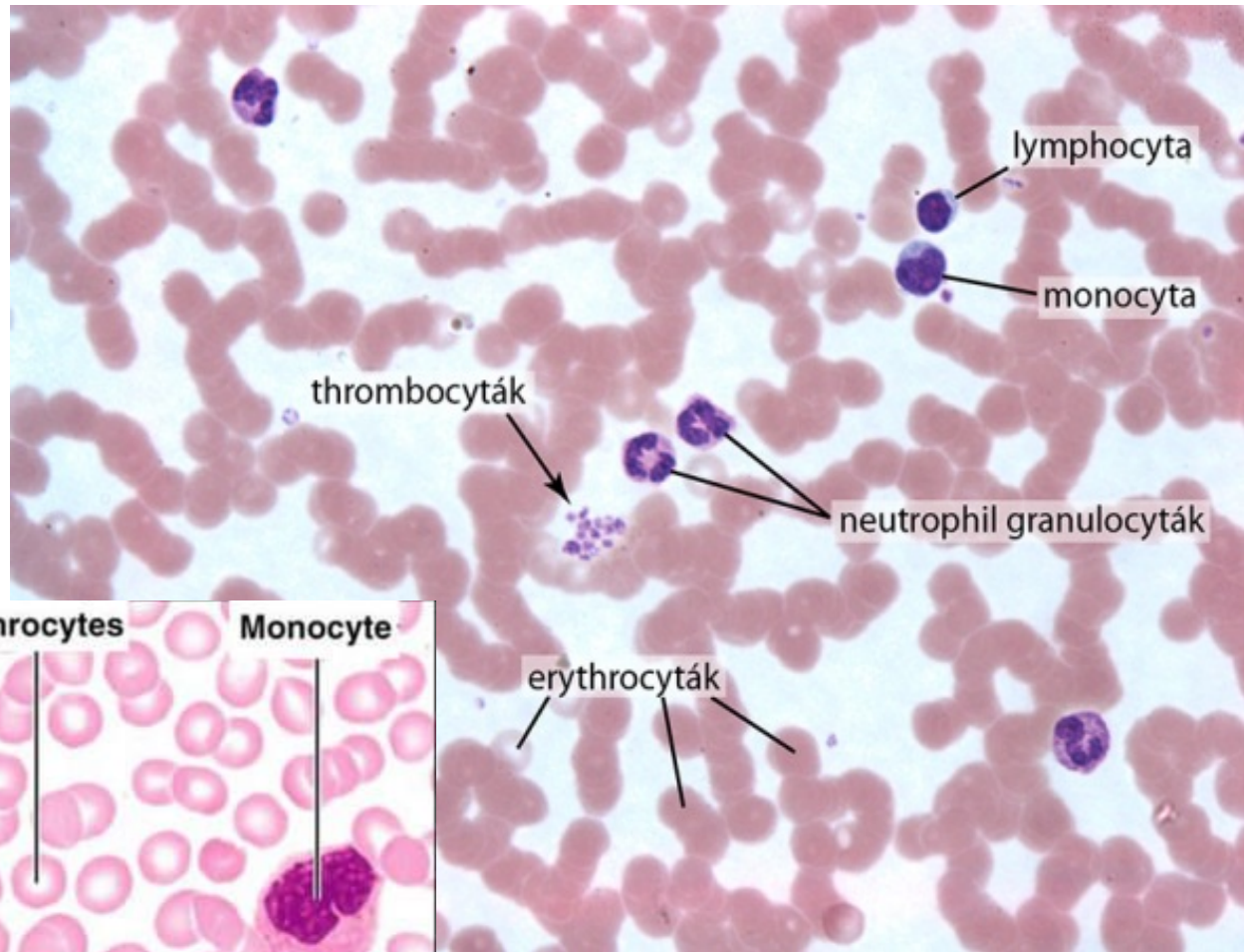


# **Immunológiai alapfogalmak. Immunrendszer felépítése**

# 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 ölü T sejtek CD8

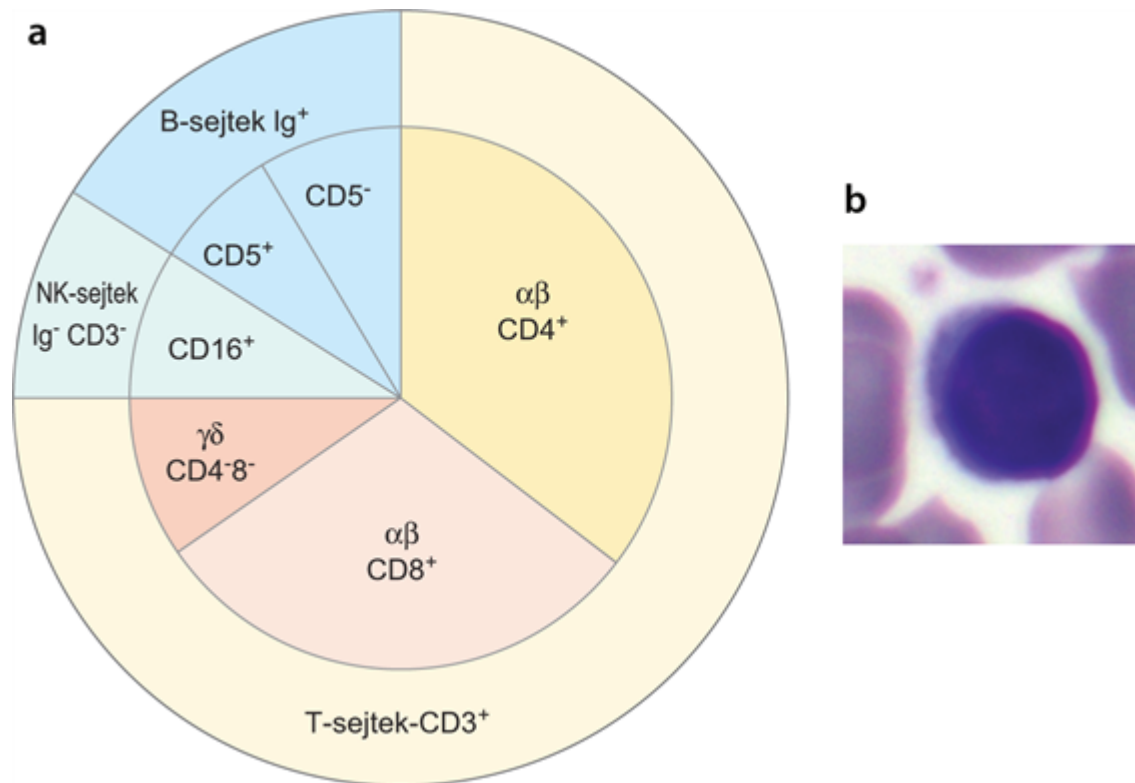
reguláló Treg sejt más T sejteket citokintermelést

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  $CD4^+ \alpha\beta$ , (segítő)  $CD8^+ \alpha\beta$  (citotoxikus) és a  $CD4^- CD8^- \gamma\delta$  (reguláló) sejtek különíthetők el. A felszíni Ig-al jellemezhető *B-sejteknek*  $CD5^+$ - és  $CD5^-$ -alpopulációi azonosíthatók. A harmadik csoportot a  $CD16^+ NK-sejtek$   $Ig^- CD3^-$  populációja alkotja.

[http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/2011\\_0001\\_524\\_Immunologia/ch03s03.html](http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/ch03s03.html)

## **CD5<sup>+</sup> 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<sup>-</sup> B-sejtektől eltérően (amelyek turnover-e gyors, és repertoárjuk végtelen), a CD5<sup>+</sup> 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.

invarians 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.

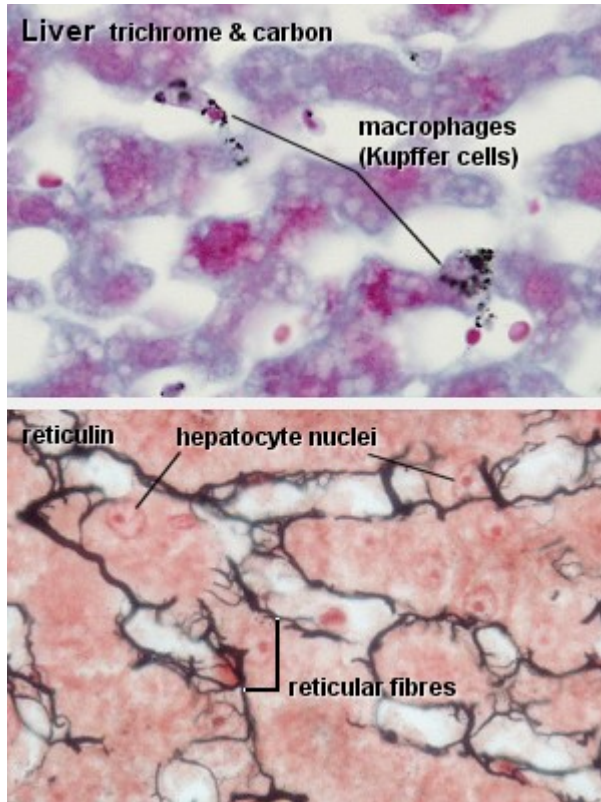
Fajlagos immunválasz minden fázisában fontos szerep.

Feladatuk fagocitózis, egyes biológiailag aktív molekulák szintézise.

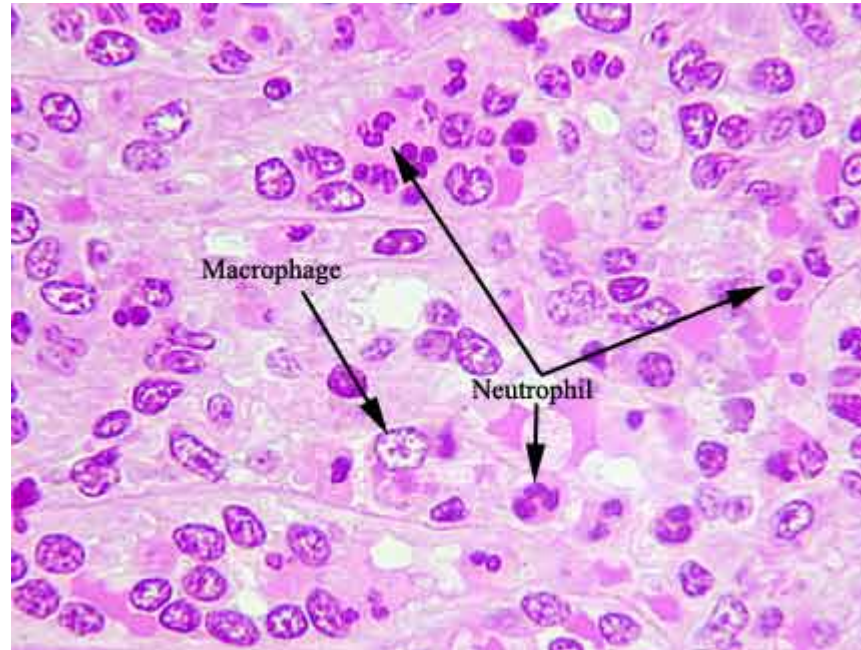
Vérből kijutó monocyták perifériás szövetekben érnek makrofágokká:



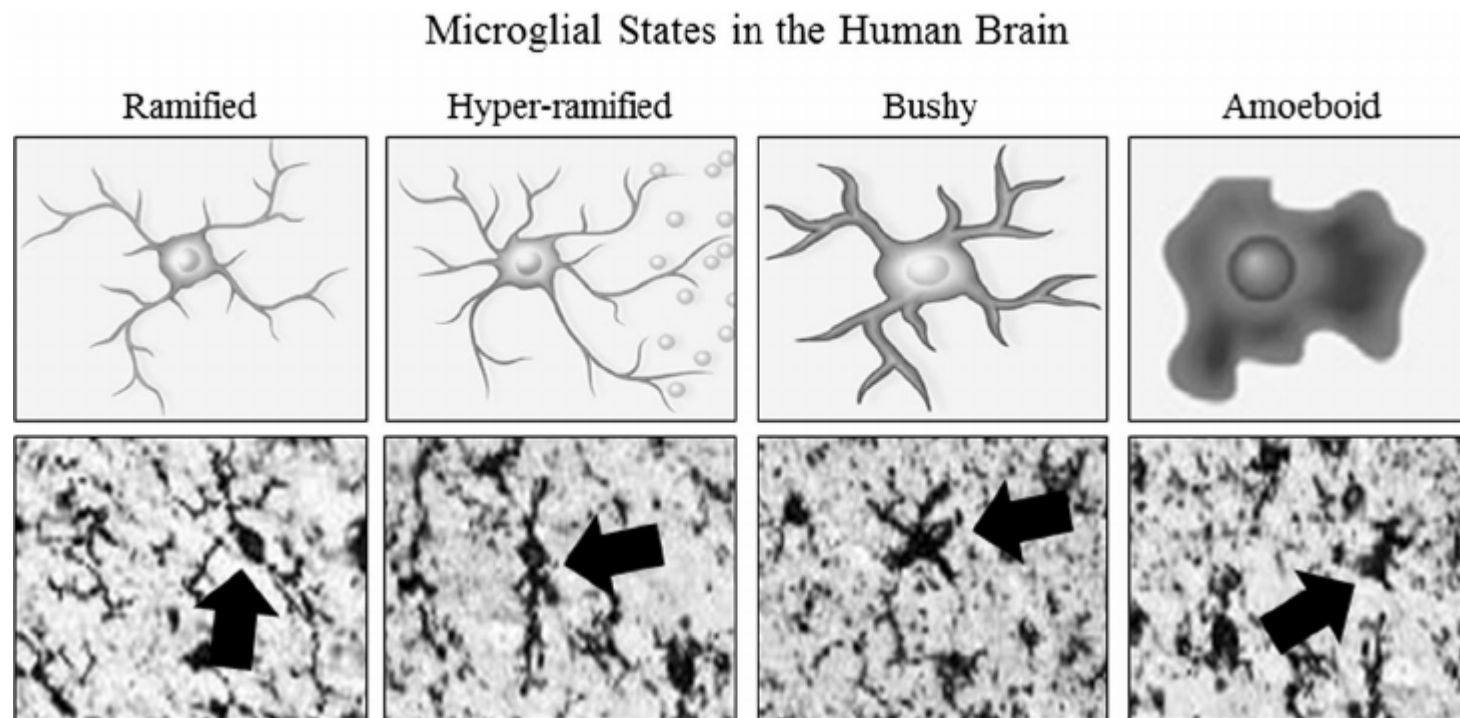
# Máj: Kupffer sejtek



# Tüdő: alveolar makrofág



# Idegrendszer: mikroglia



Nyugvó állapot:

Enyhe aktiváció: hosszabb elágazó nyúlványok citokin termelés

Erőteljes aktiváció: Nyúlványok visszafejlődése, fagocytózisra, amóboid mozgásra képes állapot kialakulása

## *Dendritikus sejtek:*

immunválasz elindításában szerep.

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

Fertőzés esetén fátýolsejteké alakulnak, ezek nyúlványos nem fagocitáló sejtek, amelyek a környéki nyirokcsomókba vándorolnak és ott érett dendritikus sejtté alakulnak.

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

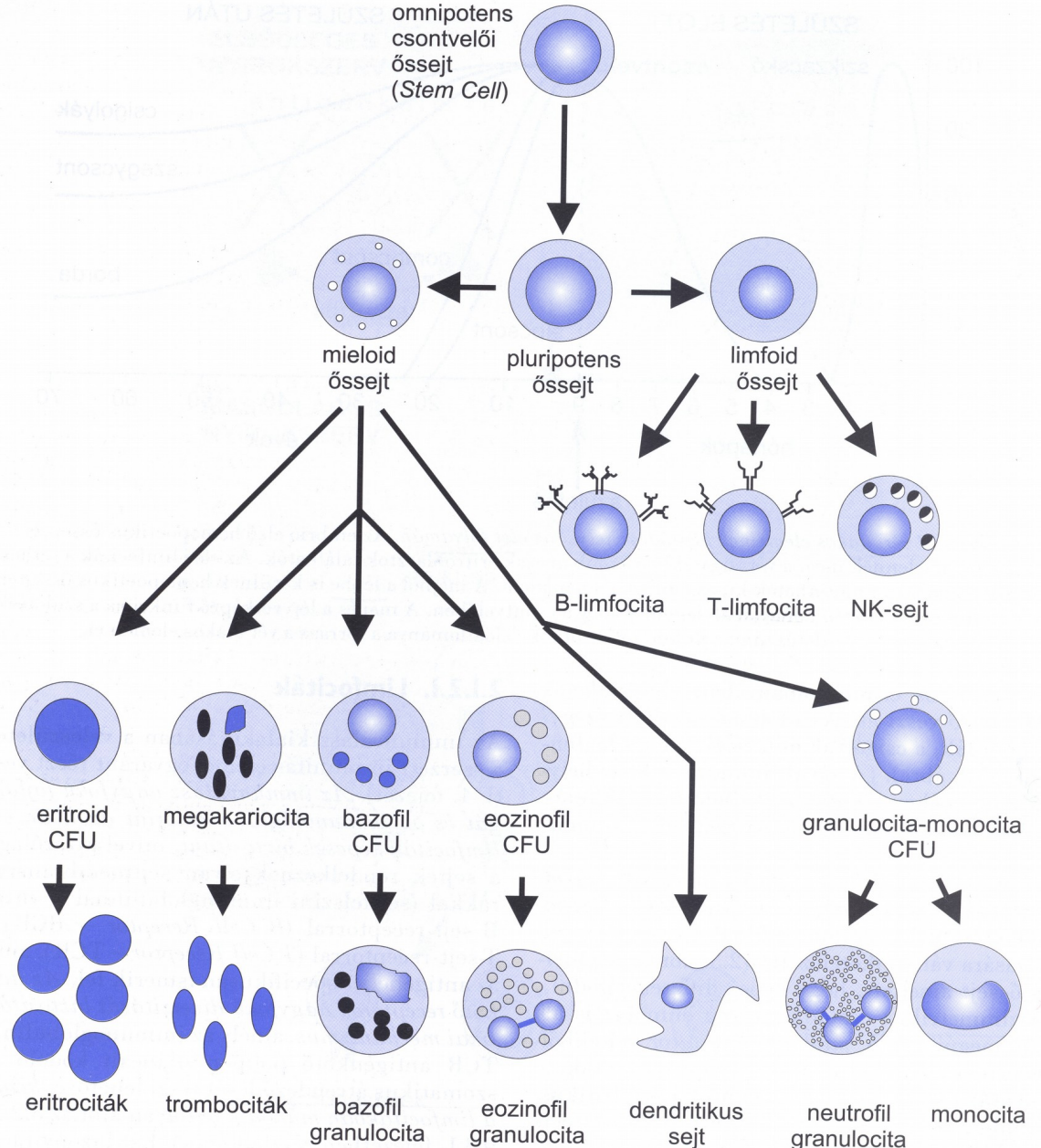
basofil granulociták: IgE Fc receptorok: IgE és specifikus antigén/allergén megkötése után hisztamin szerotonin enzimek és lipid mediátorok ürítése. Gyulladásos reakciók központi szereplői.

# **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

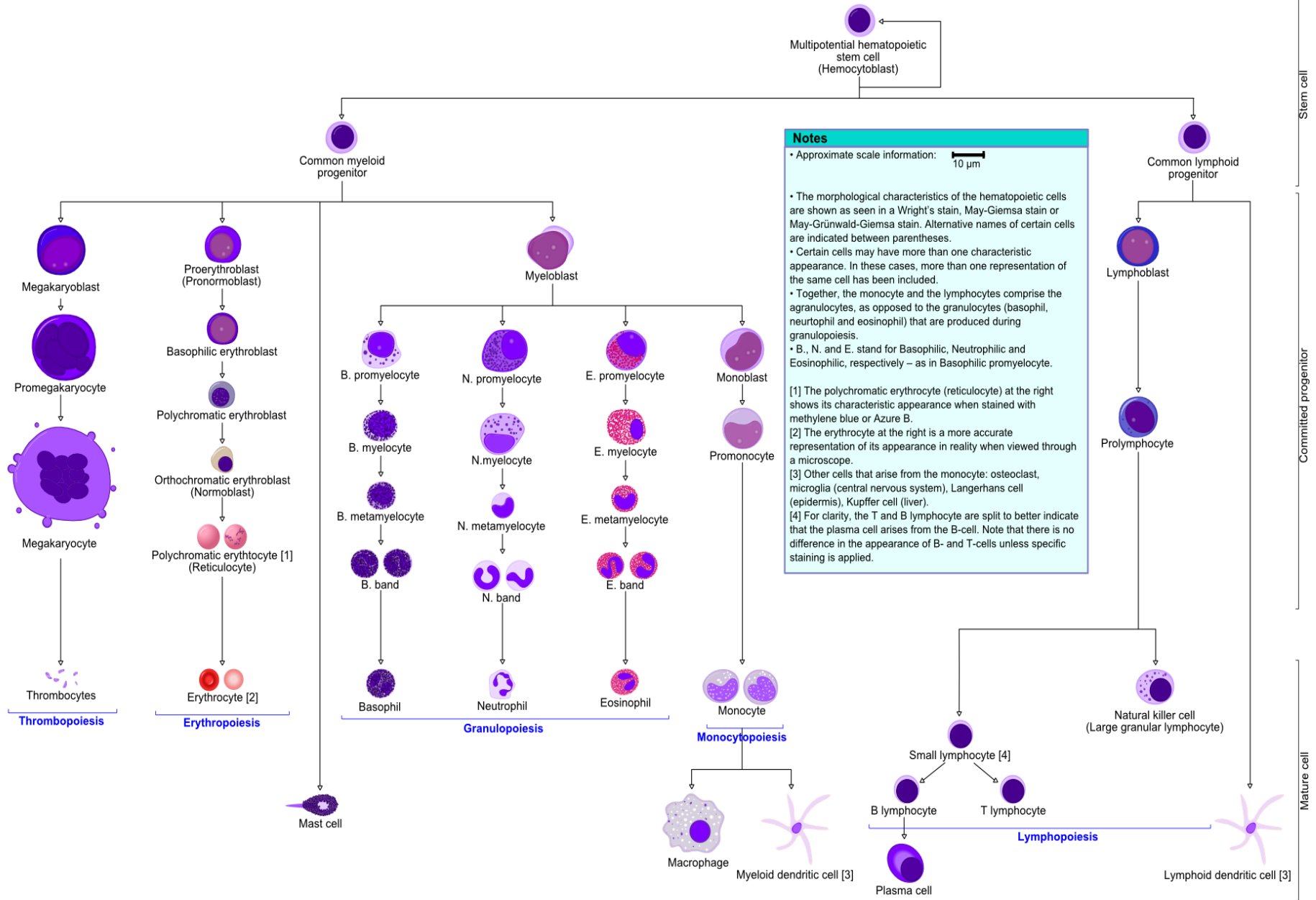




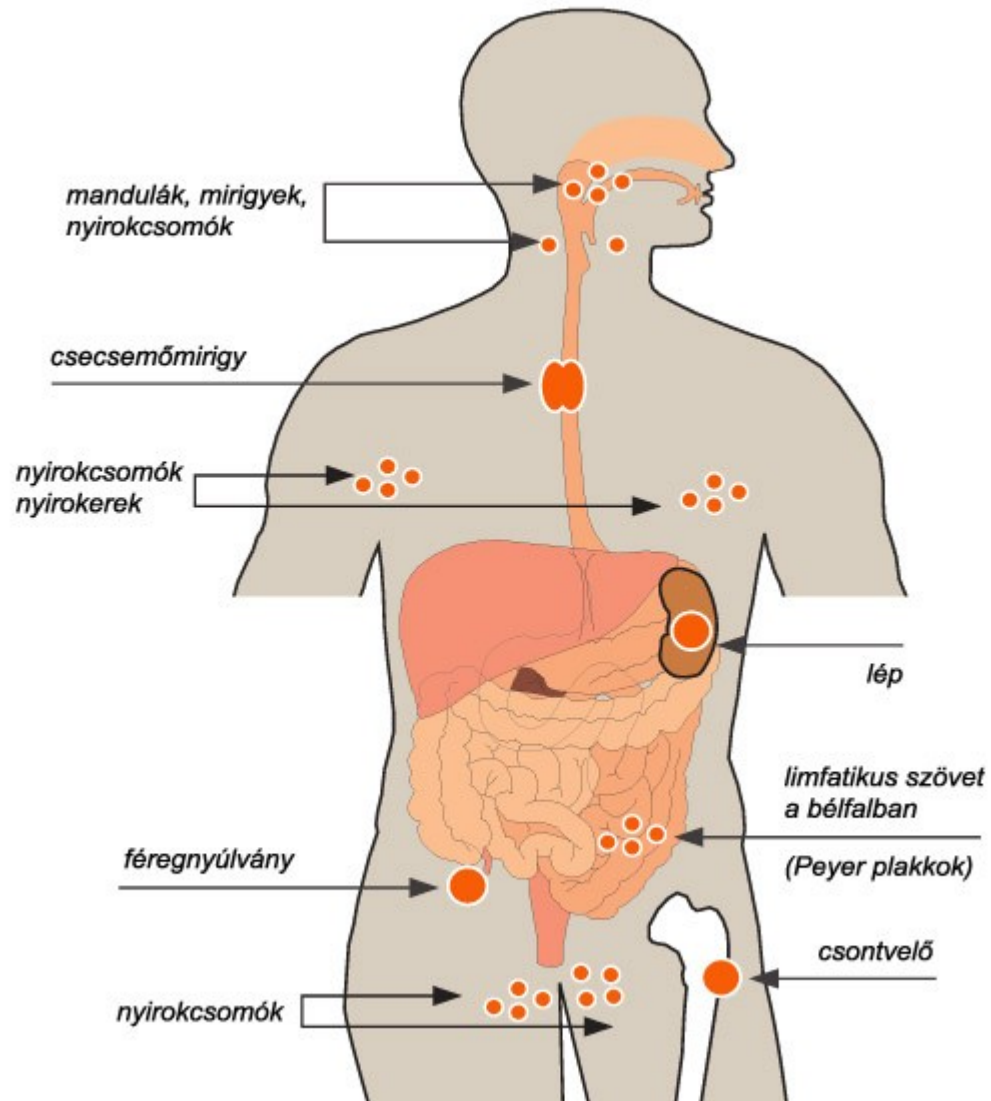
# Hematopoiesis in humans

Bone marrow

Blood  
Tissue



# Immunválaszban szereplő szervek:





Elsődleges vagy központi nyirokszervek:

- Csecsemőmirigy (thymus),
- Csontvelő

Limfociták érésének színtere,

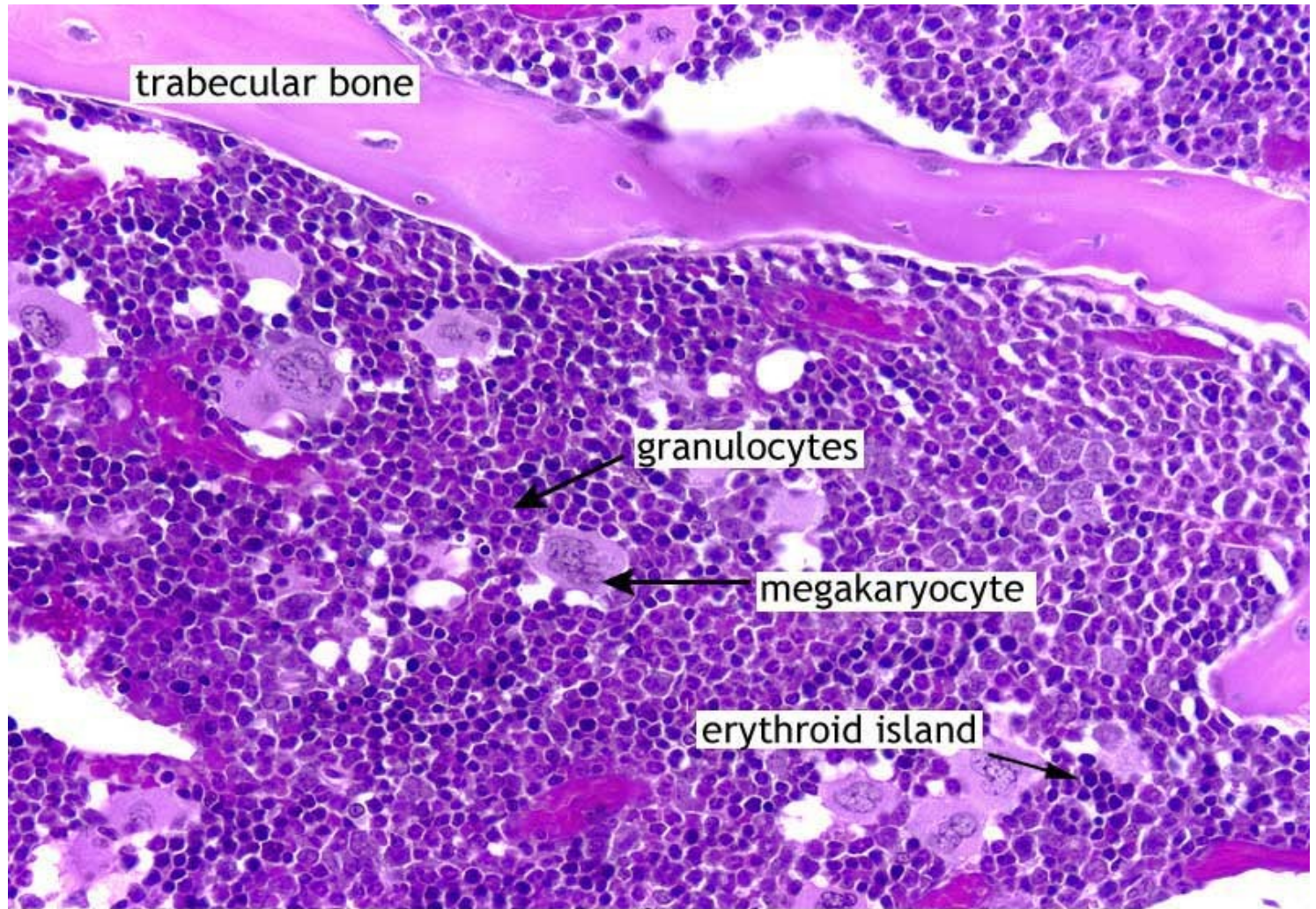
A csontvelőben a B sejtek érése,

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

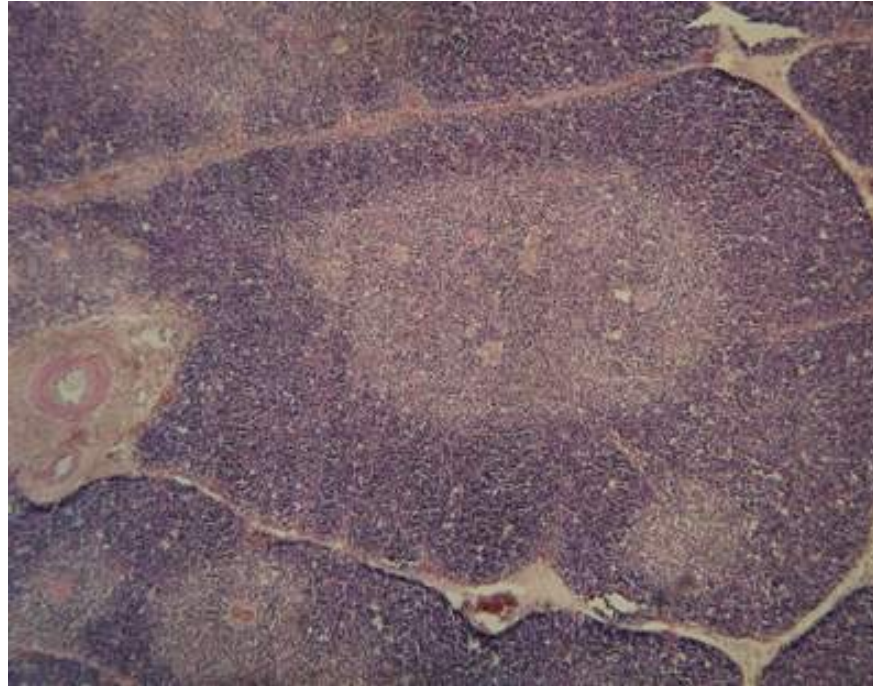
## Sejttípusok:

- 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.

## Csecsemőmirigy, 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:

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

nyirokcsomók

lép

nyálkahártyával kapcsolt immunrendszer: féregnyúlvány (vakbél)

mandulák

bőrrel kapcsolt immunrendszer

A fehérvérsejtek nagy része 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 (granulocitákban), 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

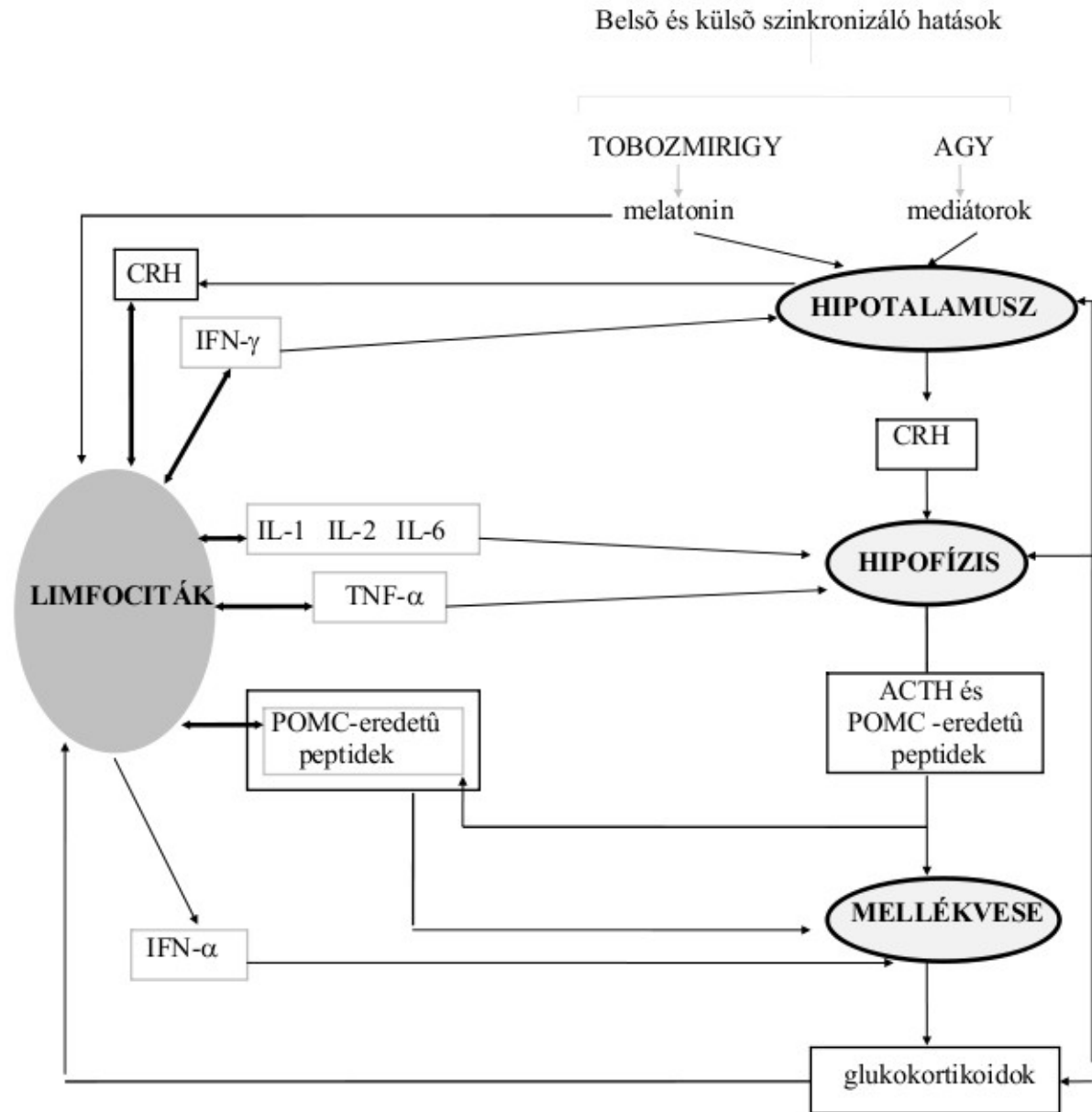


## Fontosabb neuroendokrin-immun kapcsolatok

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

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

# 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  $\beta$ -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 gyulladási 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. Embrionálisan 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  
Oszródás: 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 antigénkötő 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

<b>Hatás</b>	<b>Mechanizmus</b>
<b>Autokrin</b>	A célsejt maga a citokint termelő sejt
<b>Parakrin</b>	A célsejt a citokint termelő sejt közelében van
<b>Endokrin</b>	A célsejt a citokint termelő sejttől távol van
<b>Pleiotrop</b>	Egy adott citokin különböző célsejteken különböző hatást vált ki
<b>Redundáns</b>	Két vagy több citokin hatása a célsejteken azonos
<b>Szinergisztikus</b>	Két citokin együttes hatása a célsejten nagyobb az adott funkcióra gyakorolt additív hatásuknál
<b>Antagonisztikus</b>	A célsejten az egyik citokin gátolja egy másik adott funkcióra gyakorolt hatását
<b>Citokinkaszád hálózat)</b>	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.

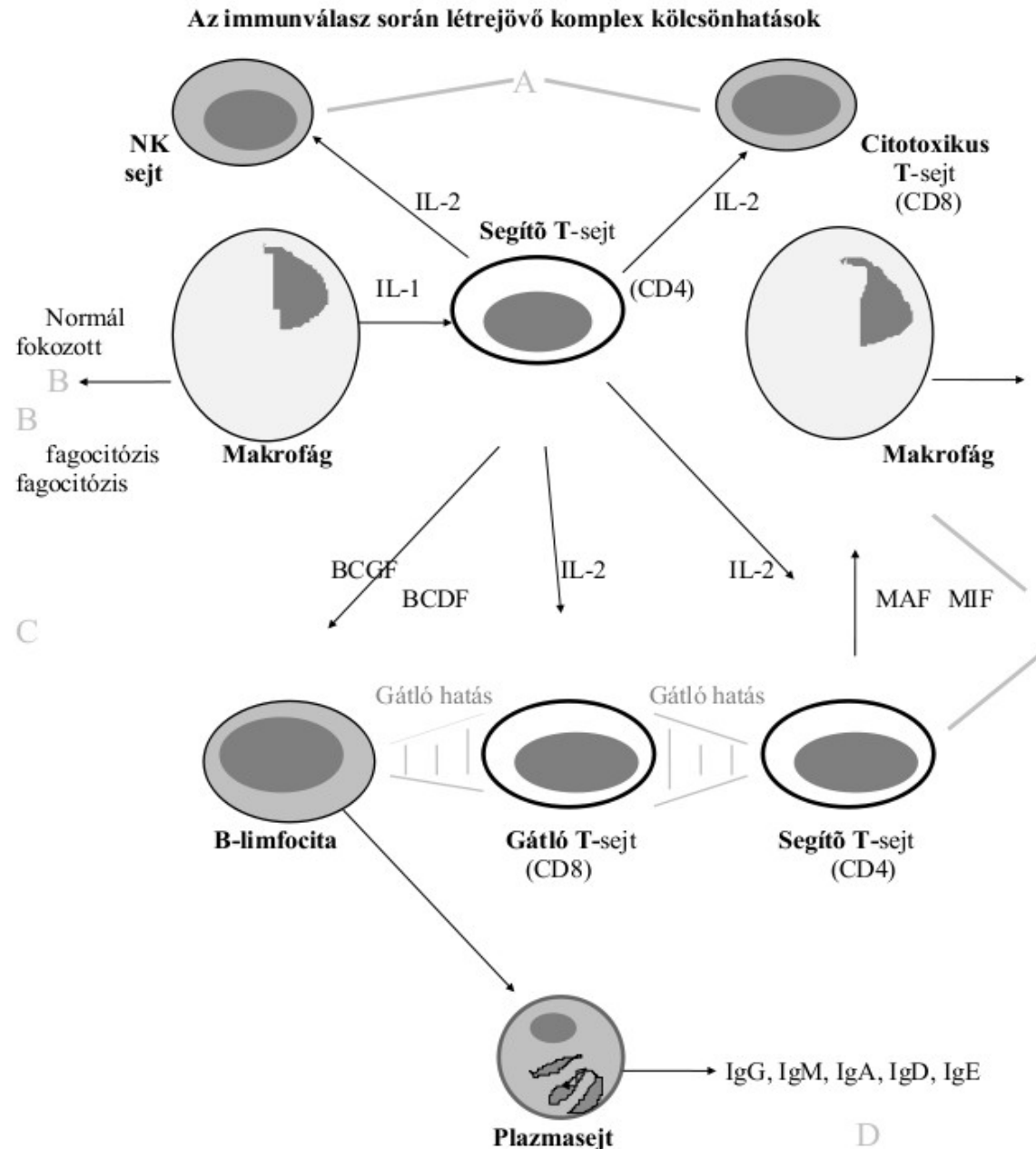
A: daganatsejtek, átültetett szövetek és vírusok elleni immunitás

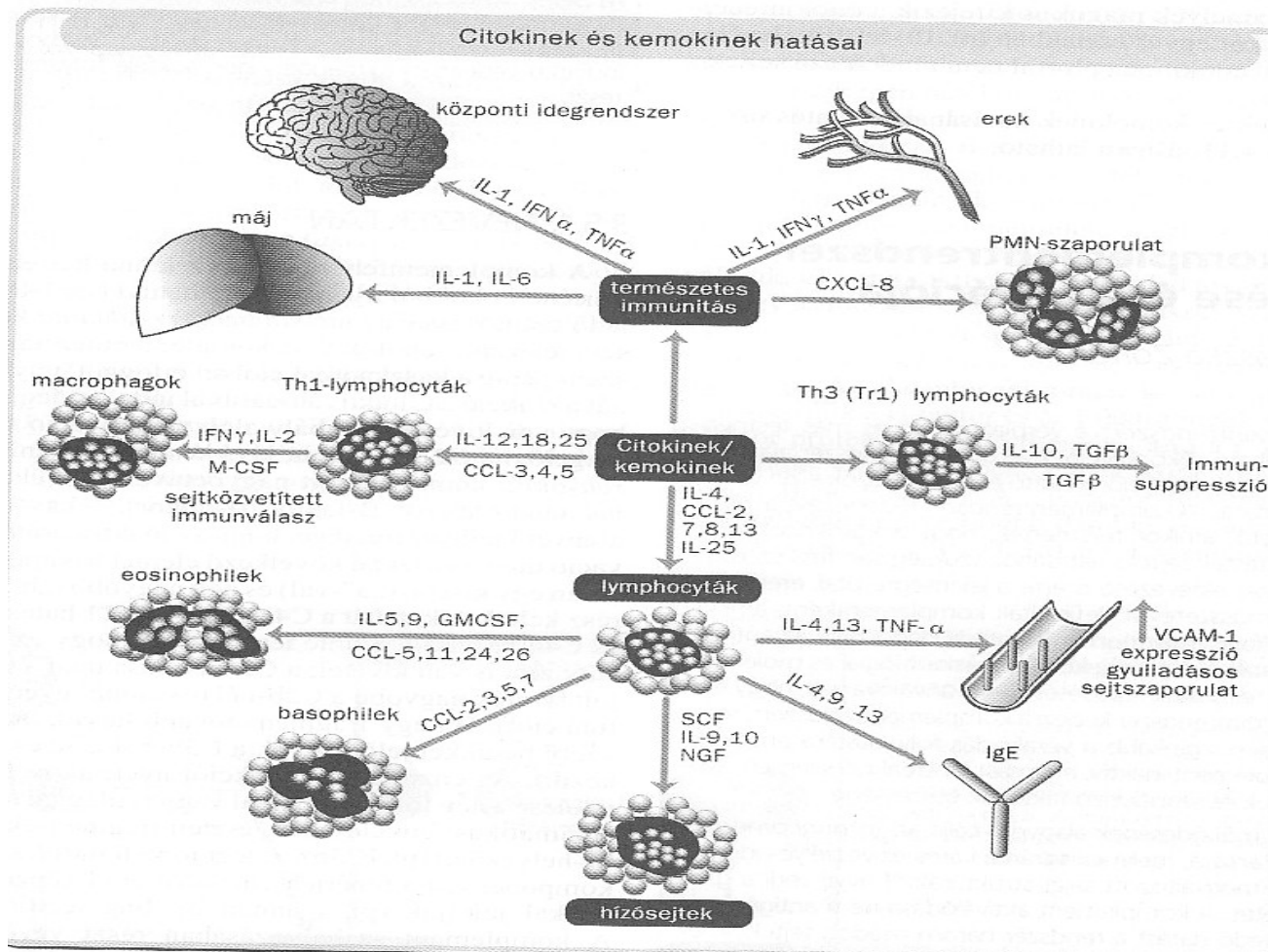
B: nem-specifikus külső antigének elleni immunitás

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