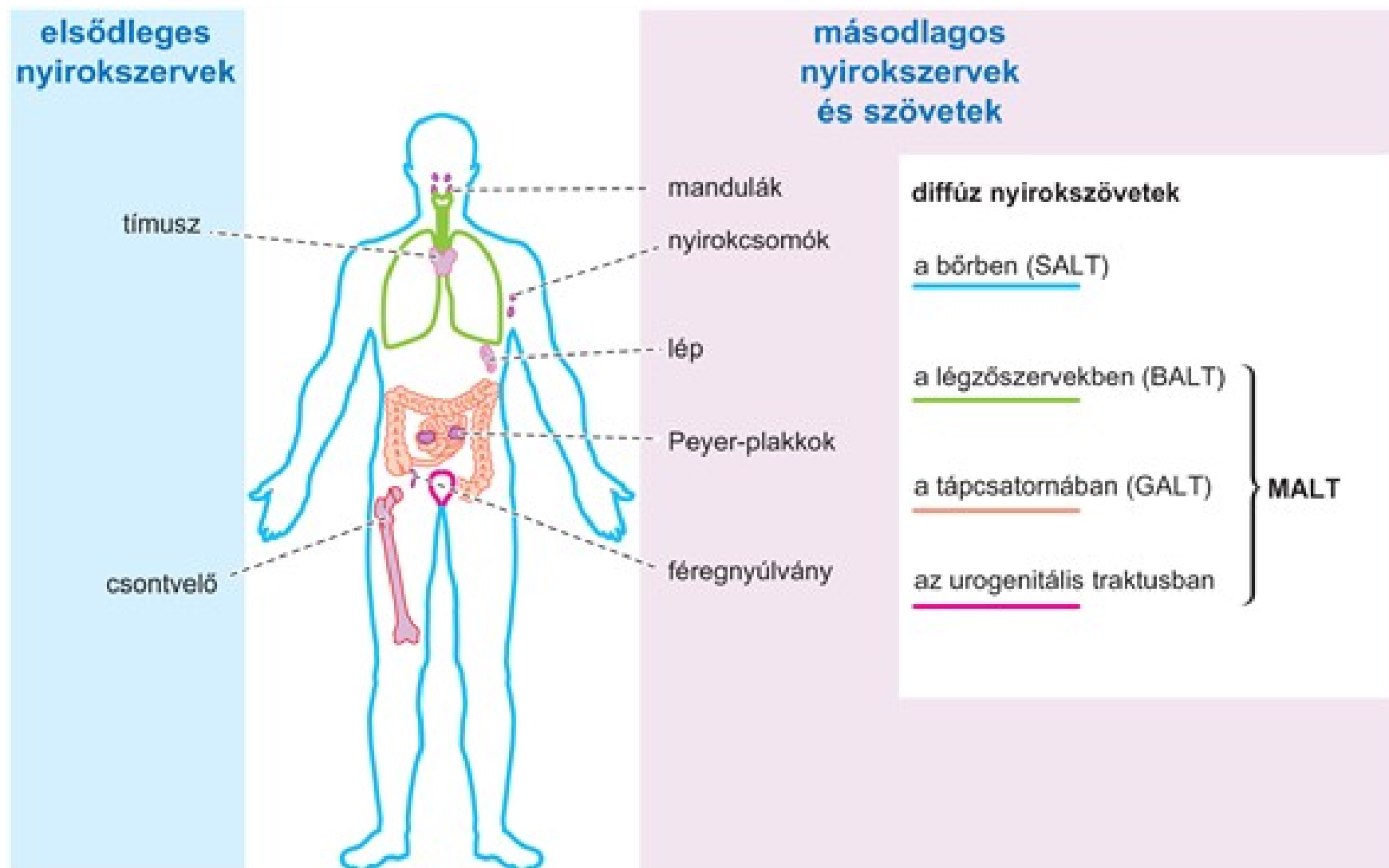


Immunrendszer

Humorális és sejtes immunválasz

Immunrendszer



Elsődleges és másodlagos nyirokszervek.

http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/ch03s04.html

Elsődleges nyirokszervek

A vér- és nyirokképző szövetek lokalizációja változik az ontogenezis során.

A korai embrionális életkorban az aorta körüli szövetekben képződnek a vér alakos elemei, később a máj és a lép veszi át ezt a szerepet.

Születésünkkor a csöves csontok üregei és a lapos csontok szivacsos állománya teljes egészében vörös csontvelő (sejtekben ereken gazdag szövet) aktív vérképző szerv, felnőttkorra jelentős részében inaktívvá válik.

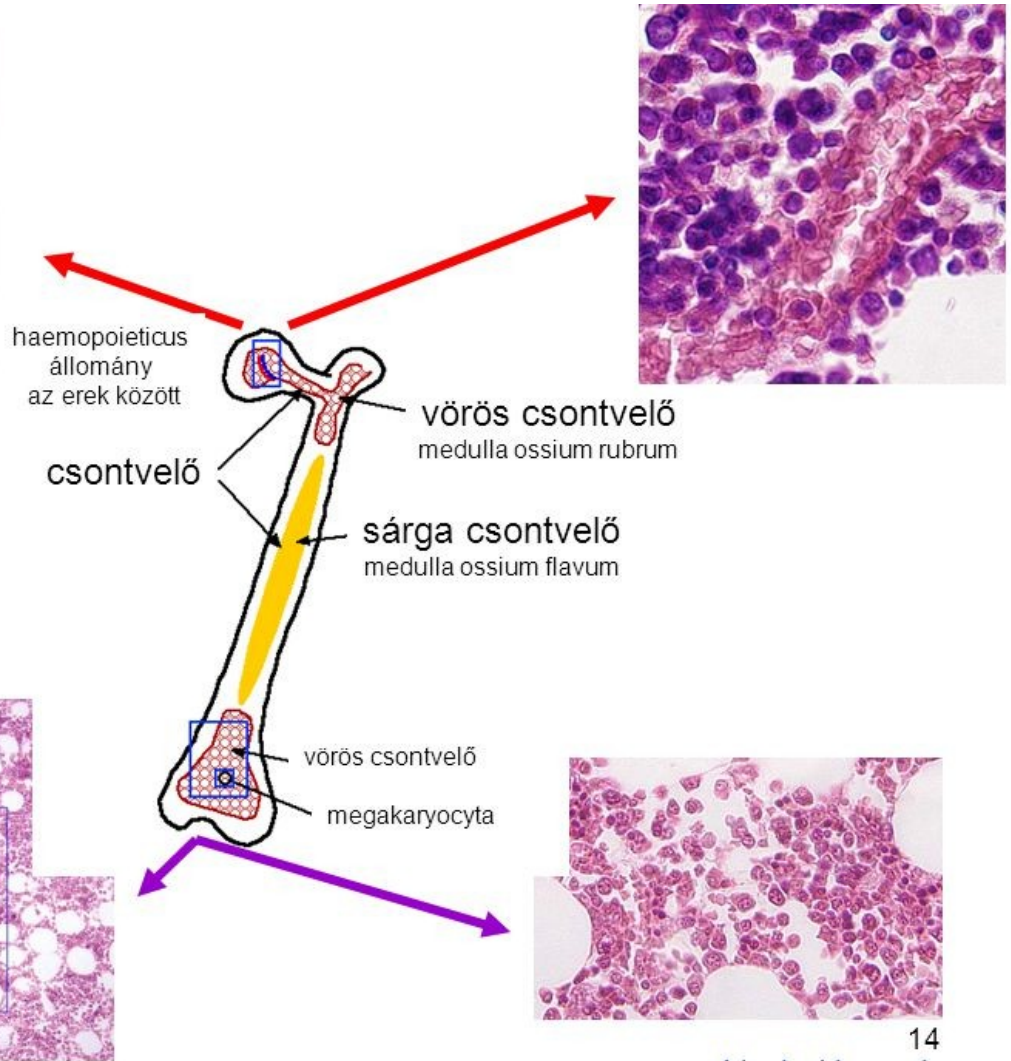
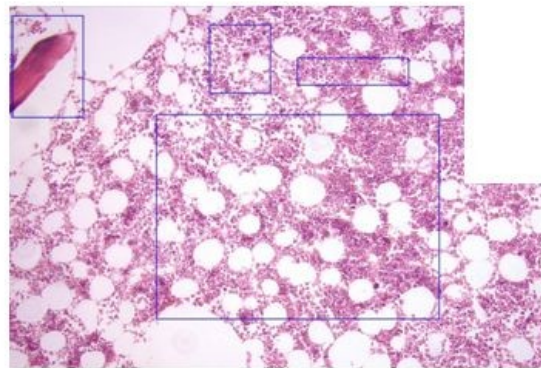
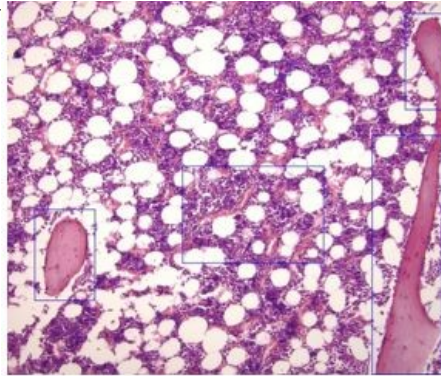
A hosszú csöves csontok nagyobb részét csontvelői zsírszövet tölti ki, ez a sárga csontvelő. A vérképzés a szegycsontban, bordákban, medencecsontban, csigolyákban és koponyacsontban marad fenn. Csontvelői károsodás vagy súlyos vérvesztés hatására előfordul, hogy a sárga csontvelő vagy a májban és lépben található kötőszöveti sejtek ismét vérsejtképzésbe kezdjenek.

Vörös csontvelő

A vér és a nyirokrendszer alakos elemeinek utánpótlása.

Vörösvérsejtek, granulociták, monociták és trombociták képzése plusz a limfociták előalakjai, és az emlősökben a B-sejtek

differenciálódása.

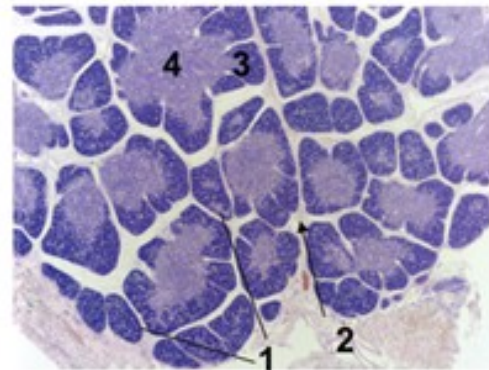
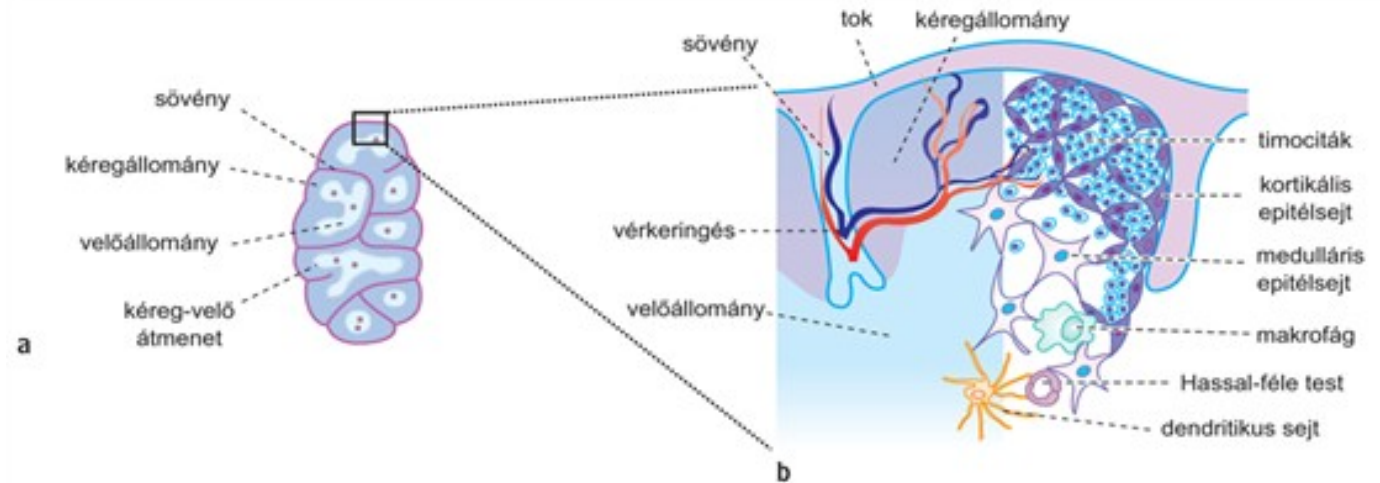


Csecsemőmirigy (tímusz)

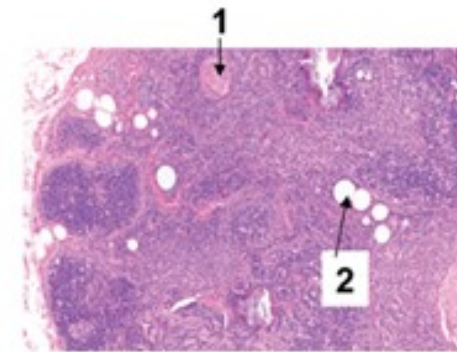
Szegycsont mögött, a szív nagyerei fölött, a tüdőcsúcsok között.

Kötőszövetes sővényrendszer alakít ki lebenykéket szerkezetében. E lebenykék képezik a tömör nyirokszövetből álló

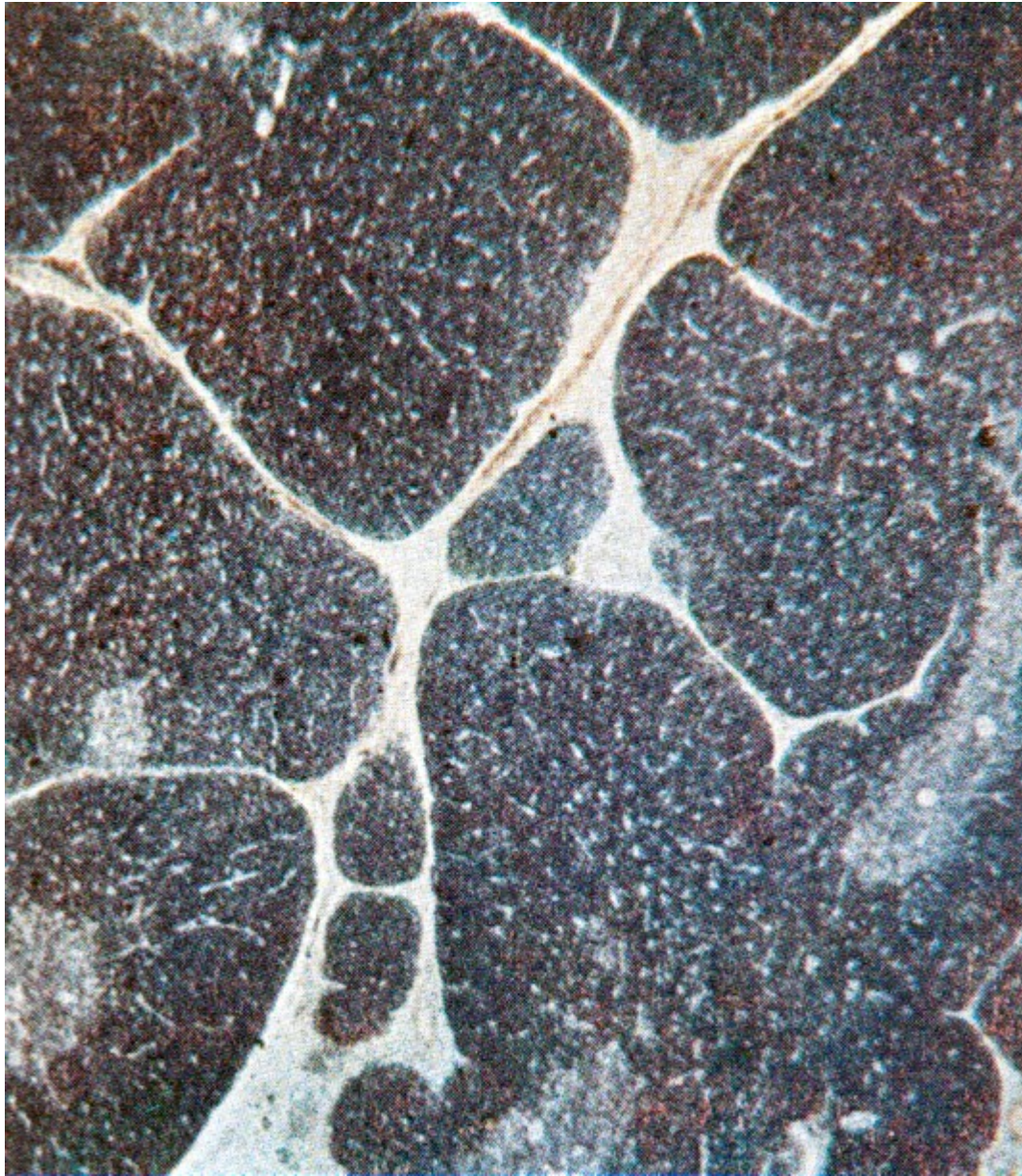
kéregállományt, míg a *velőállomány* limfocitákban szegényebb, metszeten világosabb terület.



c
Fiatalkori tímusz
1 – lobulus; 2 – köt. szöv. sővény 3 – kéreg; 4 – velő



Perzisztáló tímusz
1 – Hassal-test 2 – zsíresejtek



Thymus.

Szögletes határú lebenyekre osztott nyirokszerv, tüszői nincsenek, a lebenyek központi részét a világosabb velőállomány alkotja, amelyre a lebenyek mintegy „rá vannak fűzve” (jobb oldalt, a képmező alsó részén).

A kéregben érésben lévő T-sejt előalakokat, kérgi epitélisejteket találunk, a velő érett timocitákat, velő epitélisejteket, dendritikus sejteket, makrofágokat tartalmaz.

Csecsemőmirigy feladata

T-sejtek differenciálódásának szerve.

Kéregállomány:

nagyméretű kérgi epitél sejtek dajkasejtekként körülveszik timocitákat.

limfocita előalakok – timociták

makrofágok: apoptózisra ítélt sejtek elpusztítása

Velőállomány:

Timociták mellett dendritikus sejtek (DC) és Hassal-testek (koncentrikus, hagymahéjszerűen elrendeződő keratinizáló hámsejtek, termékük, a TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) a DC-k aktiválása révén hozzájárul a reguláló T-sejtek pozitív szelekciójához.

A fiatalkori csecsemőmirigyben zajló timocita érés négy fő jellemzője:

- a belépő differenciálatlan sejtek gyors osztódása a kéreg alatti régióban;
- a differenciálódás, amely a TCR génátrendeződéssel és különböző CD markerek sejtfelszíni megjelenésével jár;
- a szelekció, melynek során az MHC kizárásnak nem megfelelő ill. az autoreaktív klónok elpusztulnak;
- a folyamatokat kísérő sejt-sejt kontaktusok és kemotaktikus faktorok által irányított, a kéregből a velőállomány felé tartó mozgás.

Másodlagos nyirokszervek és szövetek

Antigénnel való találkozás helye.

A másodlagos nyirokszervekben történik a testidegen anyagok felismerése, kiszűrése, az adaptív immunválasz elindítása.

Szöveti szerveződésük:

külső, „antigén-mintavételi” zóna,

B-sejtek zónája

T-sejtek aktivációjának területe.

A másodlagos szövetek szerkezeti egysége a nyiroktüsző (follikulus): ezek a gömbszerű sejthalmazok főként B-limfocitákból állnak, átmérőjük néhány tizedtől az egy-két milliméteresig terjedhet.

Nyirokszervek

Diffúz nyirok
(lymphocyta) halmaz



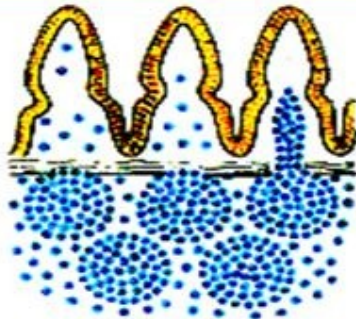
Diffuse lymphoid tissue

Nyiroktüsző (nodulus)



Lymph node

Aggregált nyirok
(lymphocyta) halmaz
Peyer-féle plakkok



Aggregated lymph nodules

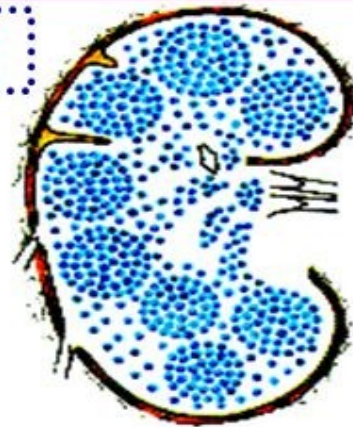
Mandulák:
közvetlenül a
nyálkahártya (hám) alatt,
= infiltrált hám



Tonsil

kötőszövetes tok

Nyirokcsomó:
nyirokerek
kéreg/velő
nyiroktüszők



Lymph node

kötőszövetes tok

Lép:
folliculusok + PALS

Thymus:
lebenyezett
kéreg/velő szerk.



Thymus

Nyiroktüszők előfordulnak elszórva, szabadon is, elsősorban a nyálkahártyák-ban;

primer follikulus:

nyugalmi

állapotban lévő

nyiroktüszőt.

szekunder

follikulusok:

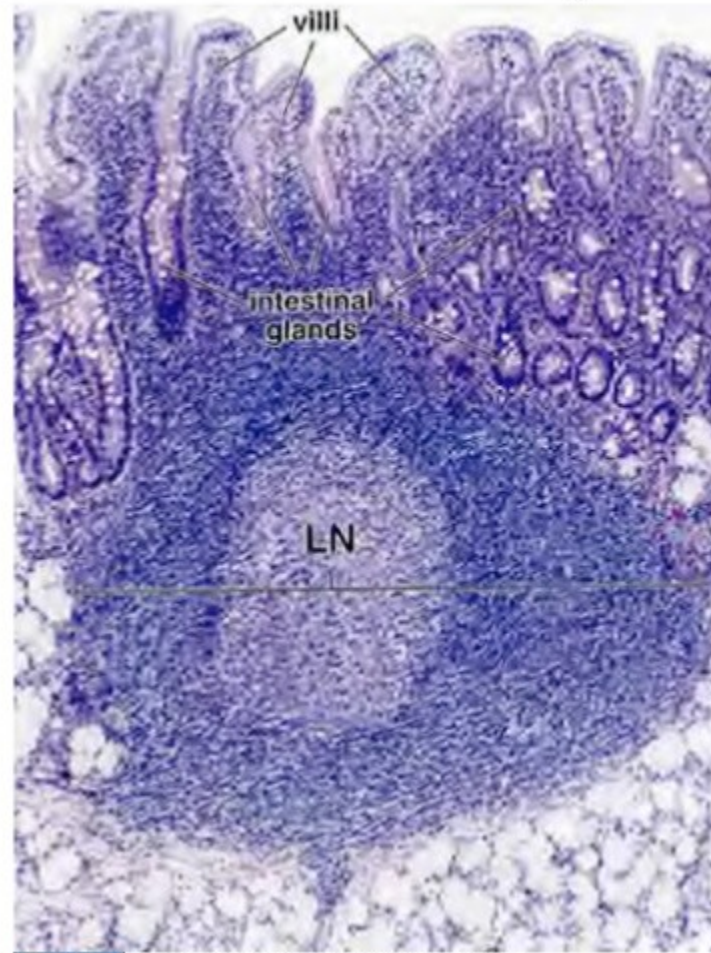
immunválasz

zajlik,

csíráközpontokat

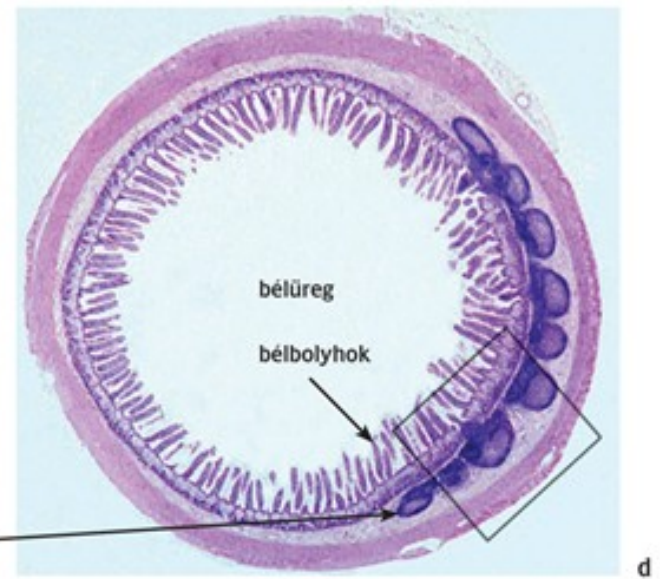
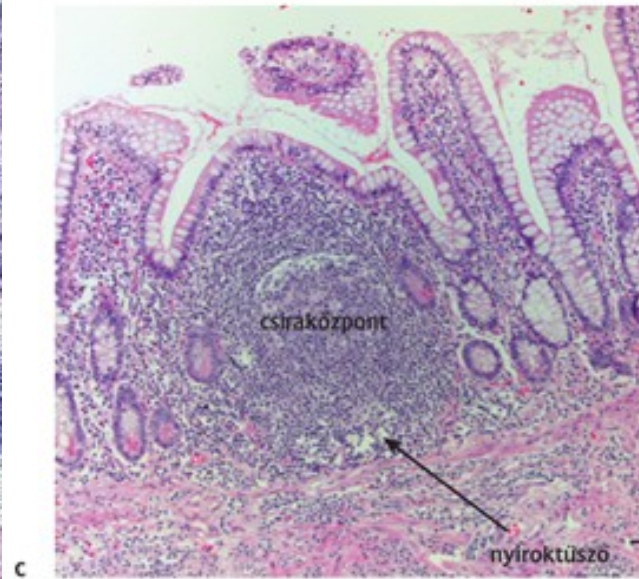
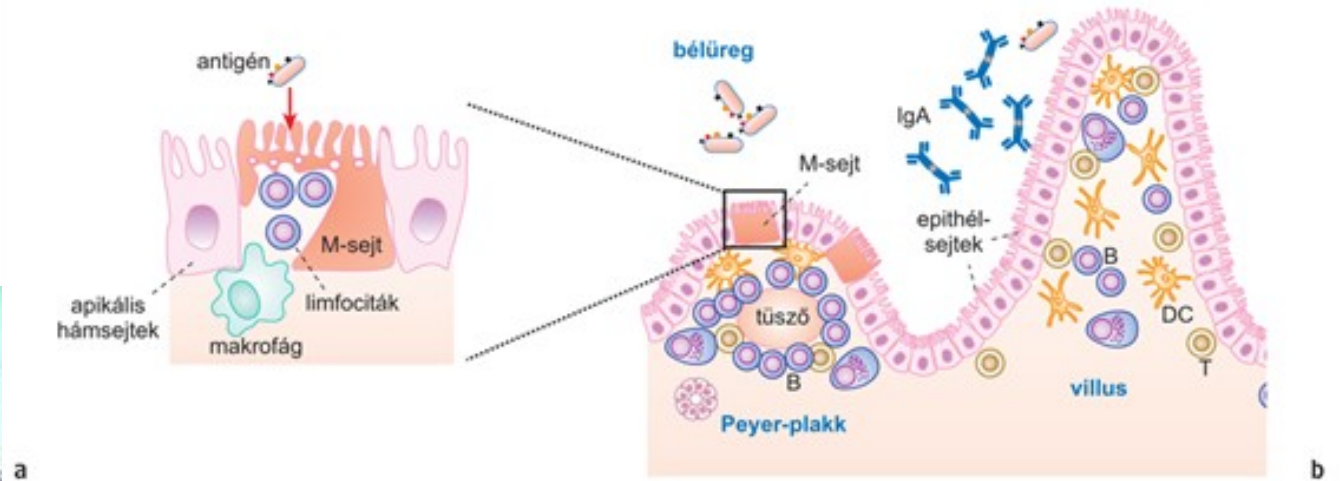
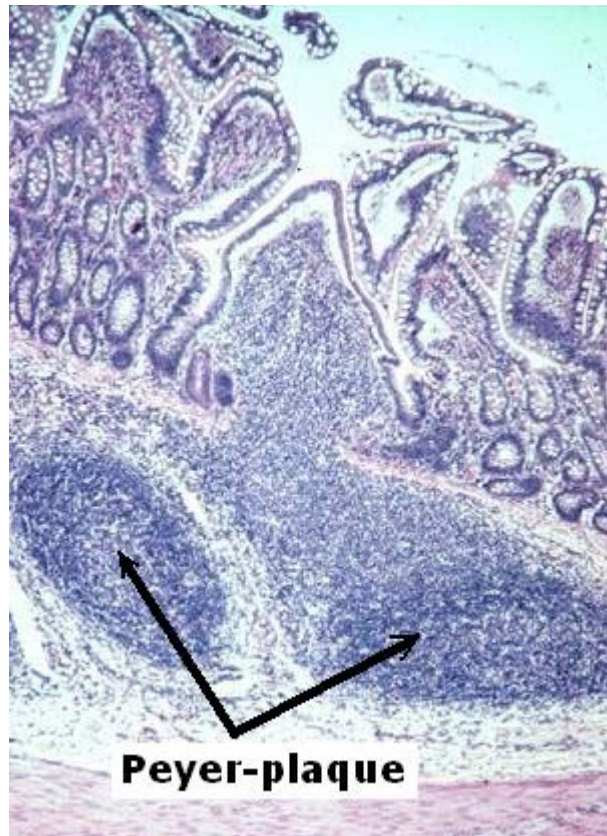
tartalmaz.

Secondary follicles/nodules



- Contain germinal centers
- Arise when B-lymphocytes are presented with appropriate antigen, receive T-cell help, and then begin proliferating as lymphoblasts
- Lymphoblasts differentiate into plasma cells or memory cells; aberrant lymphoblasts undergo apoptosis.

Csoportosulva található a Peyer-plakkokban és a féregnyúlványban, és a mandulában



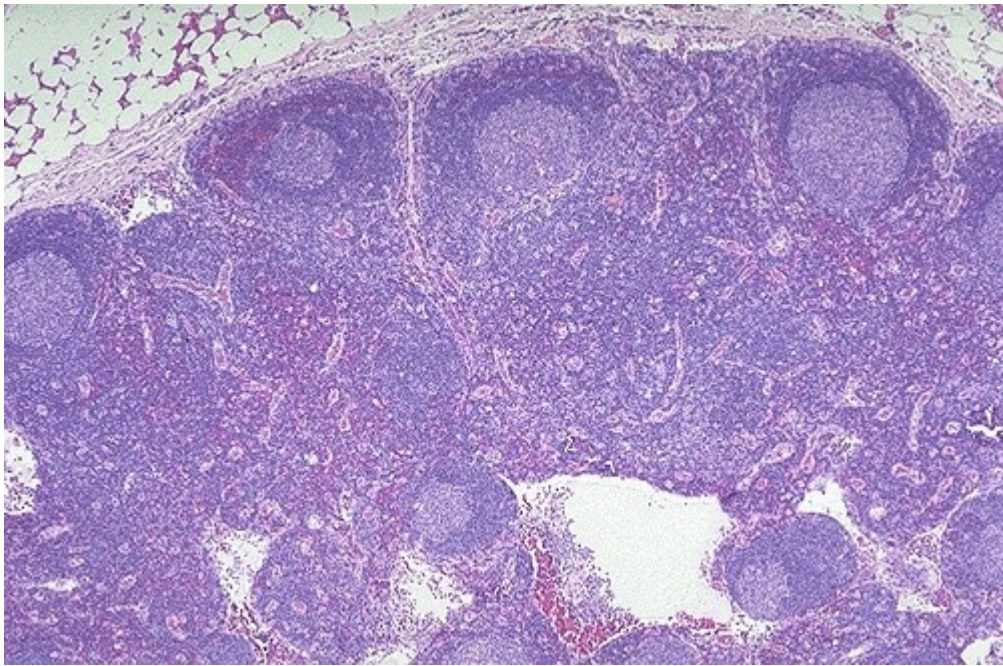


Emberi tonsilla palatina

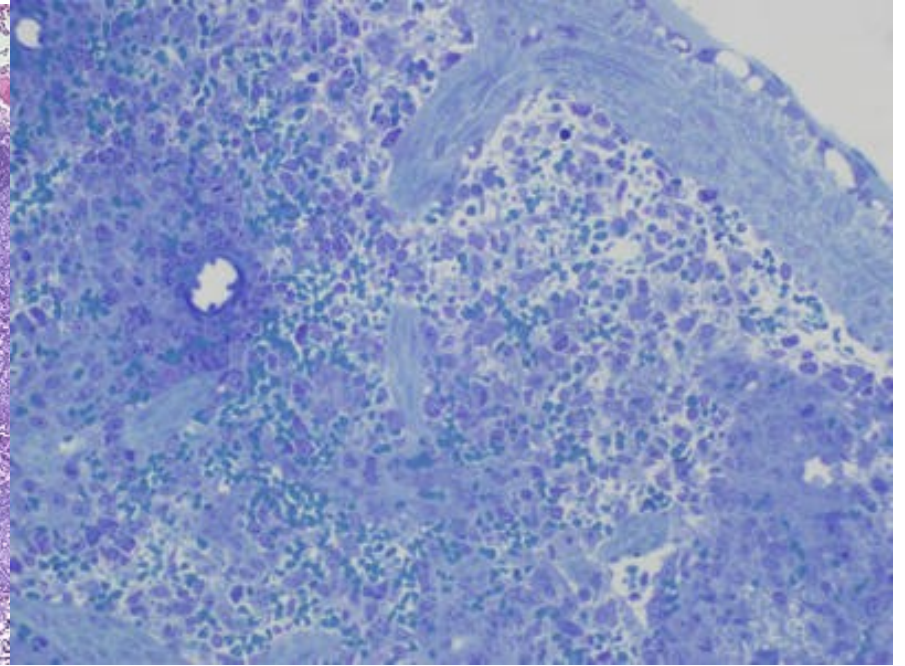
(H&E festés),

lh: többrétegű el nem
szarusodó laphám; nym:
mucinosus nyálmirigy; cg:
nyiroktüszők centrum
germinativumokkal; a
nyirokszövet helyenként
infiltrálja a laphámot (nyíl)

Kötőszövetes tokkal határolt szerveket alkotnak:

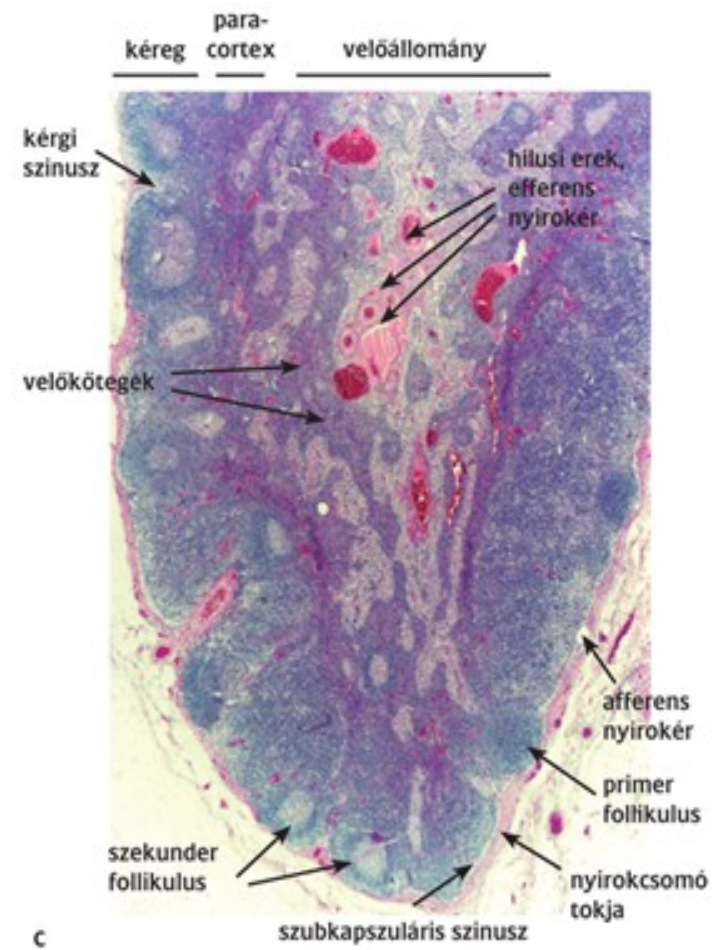
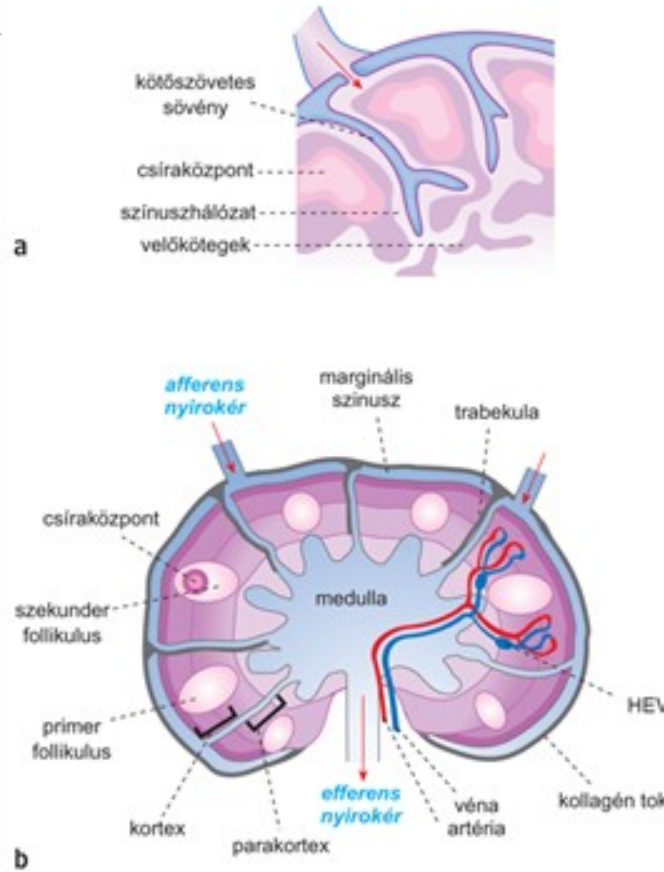


Nyirokcsomó



Lép

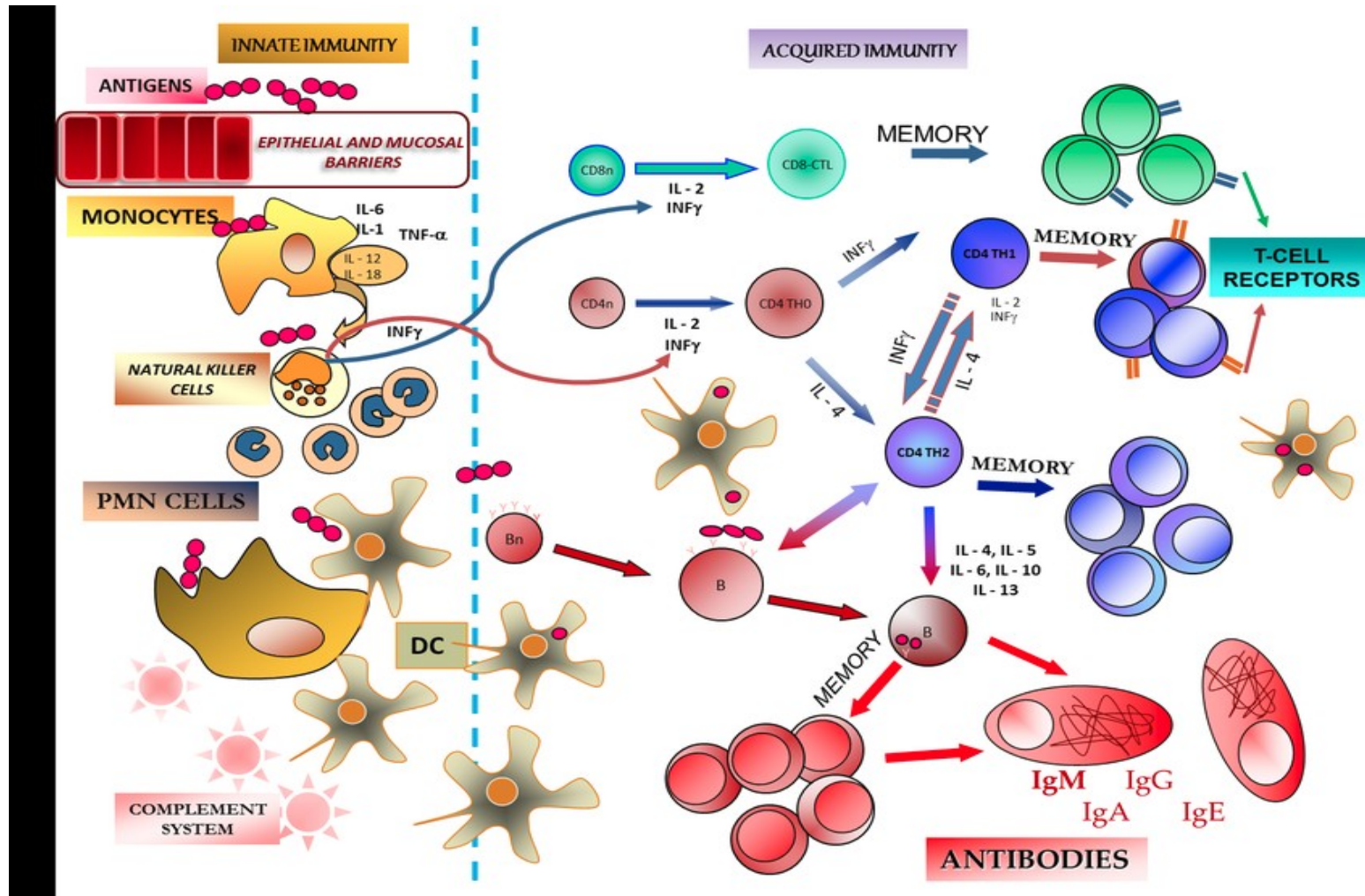
A nyirokcsomóba vezető nyirokereket a domború felszínükön törő át, a többi ér: efferens nyirokér, artéria, véna, és ideg a nyirokcsomó behúzódsban



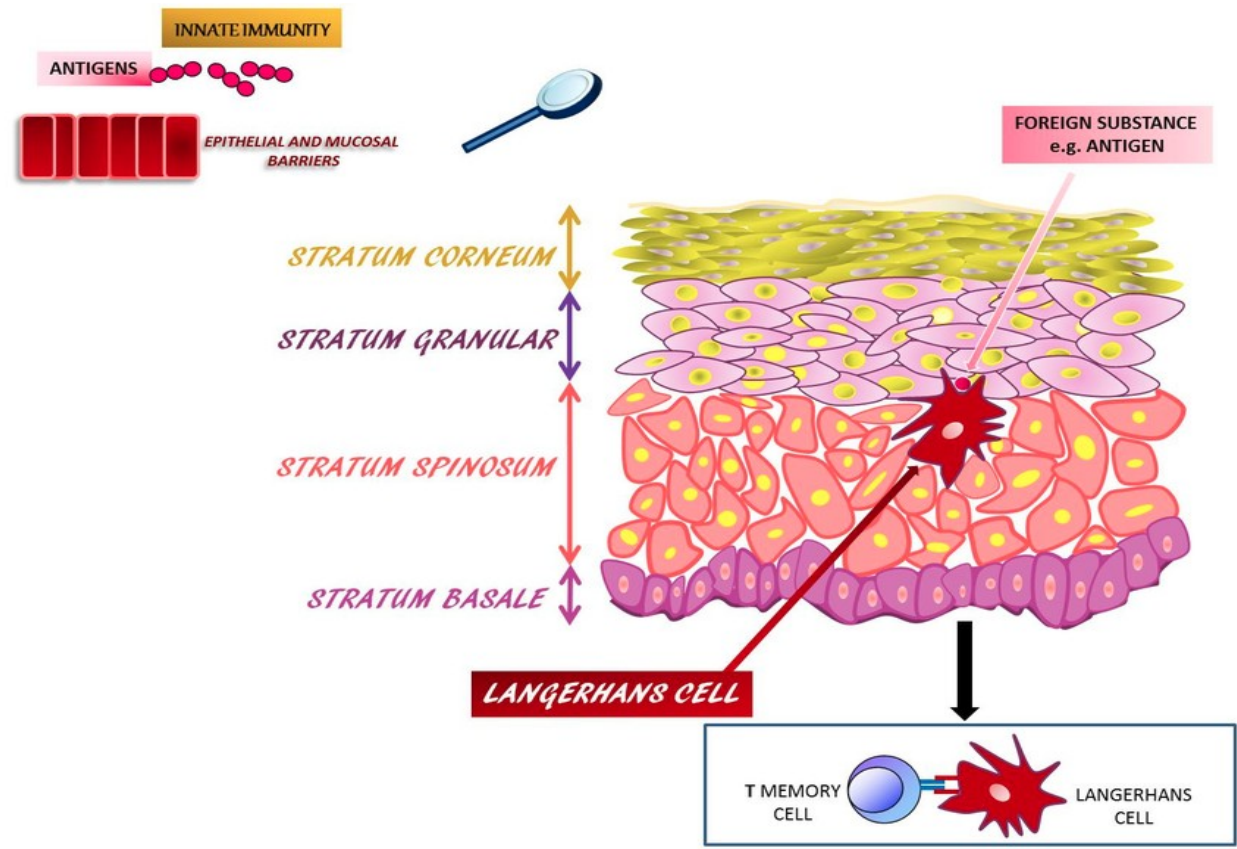
(hilus) lép ki és be. A kötőszövetes toktól a nyirokcsomó közepe felé sővények húzódnak, melyek rekeszeket alkotnak. Ezeket retikuláris kötőszövet tölti ki, benne limfociták.

Határhártyákon kialakult védelmi barrierek:

Bőr: SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue)



Bőr képes antigén felismerésre, bemutatásra és velük kapcsolatos szignálok kibocsátására, amit a nyirokcsomók fogadnak. T sejtek egy csoportja kifejezetten a bőrből érkező szignálokra érzékeny. Bőr immunrendszere véd a neoplazma (abnormálisan gyors sejtosztódás, sejtszaporulat, mutációkkal) kialakulása és az intracelluláris patogének ellen.



Nyálkahártyák MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)

Kötőszövetes tok nincs, a nyirokszövet beszűrődik az adott terület nyálkahártyarétegeibe. IgA-osztályba tartozó ellenanyagokat termelő B-sejtek differenciálódásának kedvez.

A MALT-hoz tartozó ellenanyag-termelő sejtek számban meghaladják az összes egyéb nyirokszervekben lelhető hasonló sejtek számát.

MALT alrendszerei elhelyezkedésük alapján:

tápcsatornában GALT (gut)

tüdőben BALT (bronchus)

urogenitális szövetekben

Immunprivilegizált helyek

Anatómiai okokból és lokális immunregulációnak köszönhetően ezekre a területekre az immuntolerancia jellemző. Az immunrendszer az immunológiailag idegen szöveteket (allograft) itt elfogadja (pl. átültetett szaruhártya, magzat).

Zártabb vér-szövet kapcsolat, és a nyirokelvezetés hiánya jellemzi.

A központi idegrendszer esetében a vér-agy gát biztosítja a keringésben lévő anyagok szelektív, korlátozott bejutását az idegszövetekbe. Nyirokelvezetése csak a kemény agyhártyáknak van, a cerebrospinális folyadék nincs kapcsolatban a nyirokkeringéssel.

Immunprivilegizált szervek még a szem, a gonadok, a terhes méh;

A vér-szövet gátak sérülése, illetve az immuntolerancia áttörése e szervek károsodásához vezethet.

Természetes immunitás

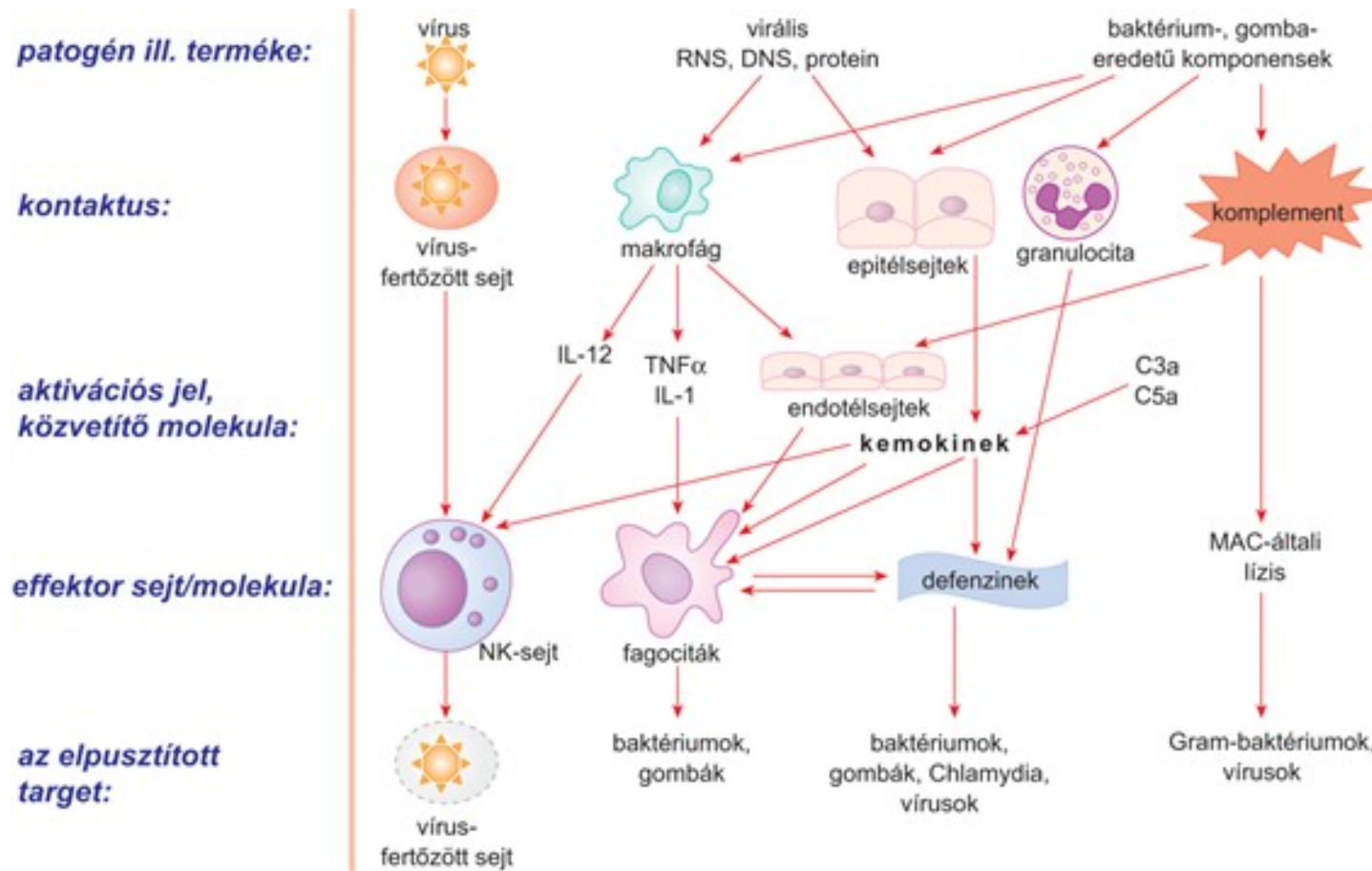
Ősi:

Élővilág evolúciója során 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.

Azonnali reakció:

A szervezetbe jutó kórokozót rögtön felismeri és elpusztítja. Ennek köszönhető, hogy sokszor észre sem vesszük a káros mikrobák támadását.

A veleszületett immunrendszernek alapvető szerepe van az adaptív immunválasz elindításában és irányának meghatározásában is, vagyis annak „eldöntésében”, hogy a fajlagos immunrendszer mely antigénekre milyen effektor mechanizmussal válaszoljon.



A kórokozó elpusztítására irányuló azonnali, veleszületett immunválasz

Mindenhol jelen van

falósejtek:

Mindenhol előfordulnak, 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.

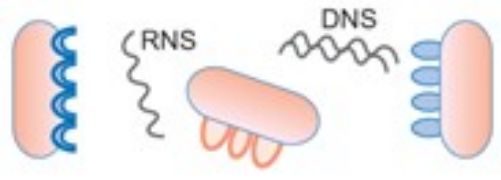

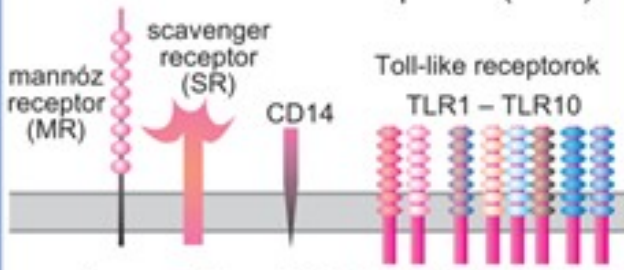
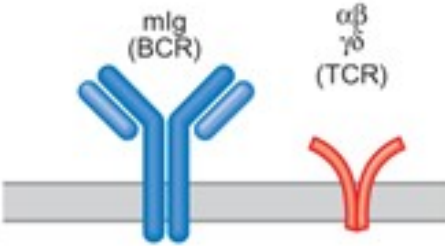
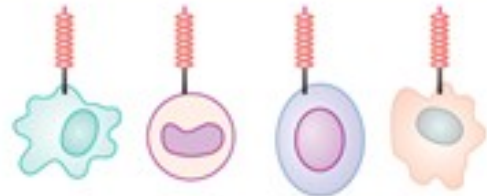
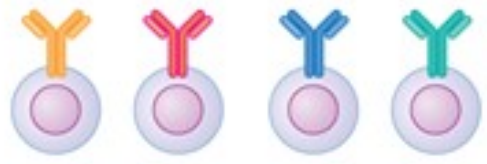
Humorális faktorok:

A testnedvekben a kórokozók közvetlen elpusztítására képes ún. antimikrobiális peptidek, a behatolók hatására aktiválódó enzimkaskád 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

Az A veleszületett és az adaptív immunrendszer receptorainak jellemzői

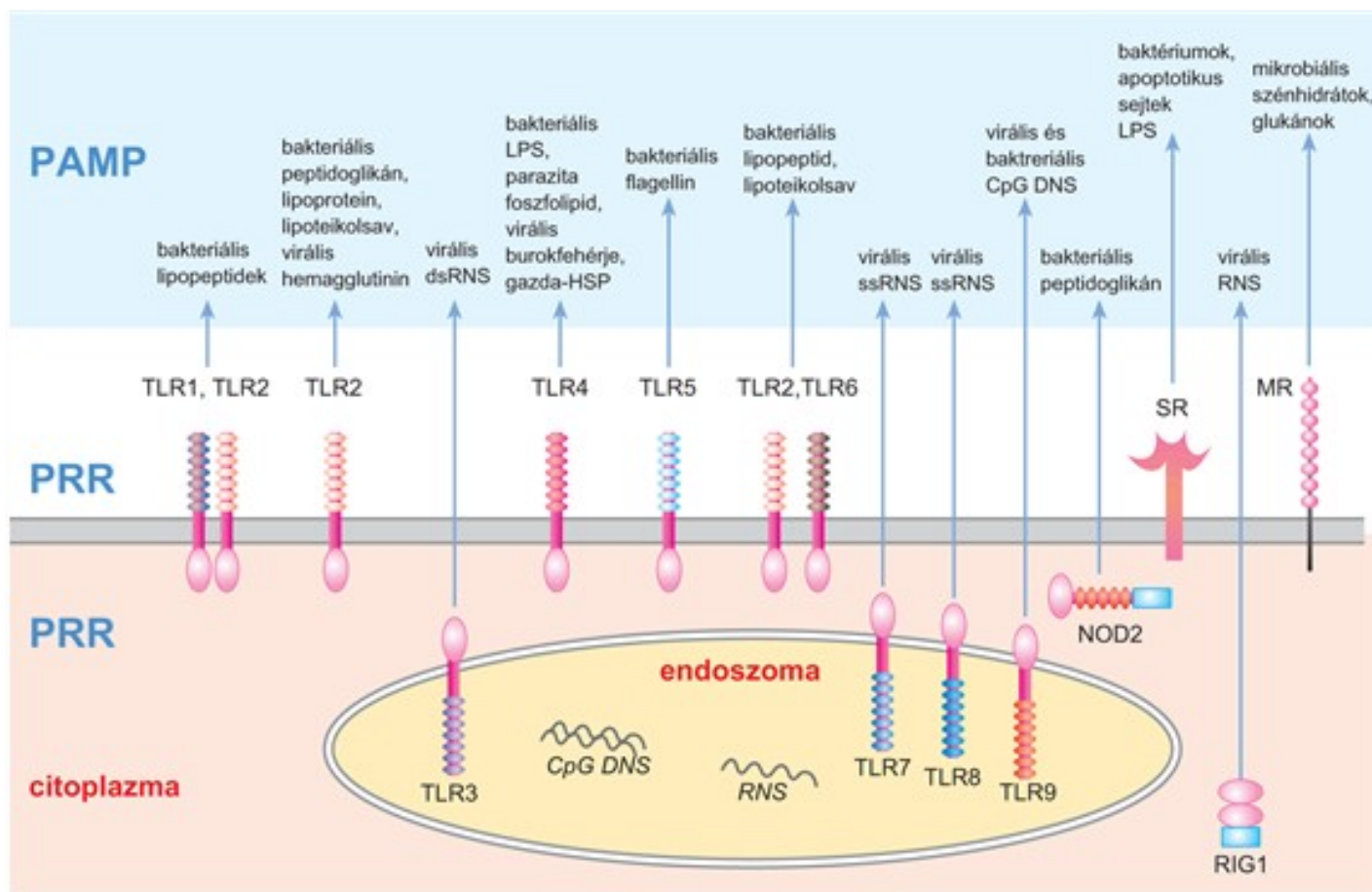
	veleszületett immunitás	adaptív immunitás
felismert struktúra	 <p>patogénekkal asszociált molekuláris mintázatok (PAMP)</p>	 <p>a fehérjék finom részletei, szekvenciái</p>
receptorok	<p>mintázat-felismerő receptorok (PRR)</p>  <p>mannóz receptor (MR) scavenger receptor (SR) CD14 Toll-like receptorok TLR1 – TLR10</p>	 <p>mlg (BCR) $\alpha\beta$ $\gamma\delta$ (TCR)</p>
gének	<p><i>csírvonalban kódolt</i>, öröklődő szekvenciák - limitált specificitás</p>	<p><i>szomatikus rekombinációval, mutációval</i> alakulnak - finomspecificitás, hatalmas repertoár</p>
a receptorok megjelenése	 <p><i>nem klonális - többféle sejten ugyanaz</i></p>	 <p><i>klonális - csak T- és B-limfocitákon</i></p> <p>.....10^{10}</p>

A veleszületett immunrendszer sejtjei a patogének *molekuláris mintázatát* (PAMP *Pathogen Associated Molecular Pattern*, *nem fordul elő a magasabb rendűekben, de a patogén túléléséhez nélkülözhetetlen*), az adaptív immunrendszer sejtjei elsősorban a *fehérjék finomszerkezetét* ismerik fel.

A többféle sejten (pl. fagociták), változatlan formában megjelenő mintázatfelismerő receptorok (PRR) *csíravonalban kódoltak* – ezek specificitása korlátozott mértékű. Az antigénbemutató folyamatában nélkülözhetetlen makrofágokon és dendritikus sejteken kívül a granulocitákon, epitélisejteken, hízósejteken is megjelennek.

A T- és a B-limfociták egyes klónjain megjelenő, más és más specificitású antigénfelismerő receptorok a kódoló *gének szomatikus rekombinációja és mutációi* eredményeként alakulnak ki. A hatalmas repertoár nagyfokú fajlagos felismerést tesz lehetővé.

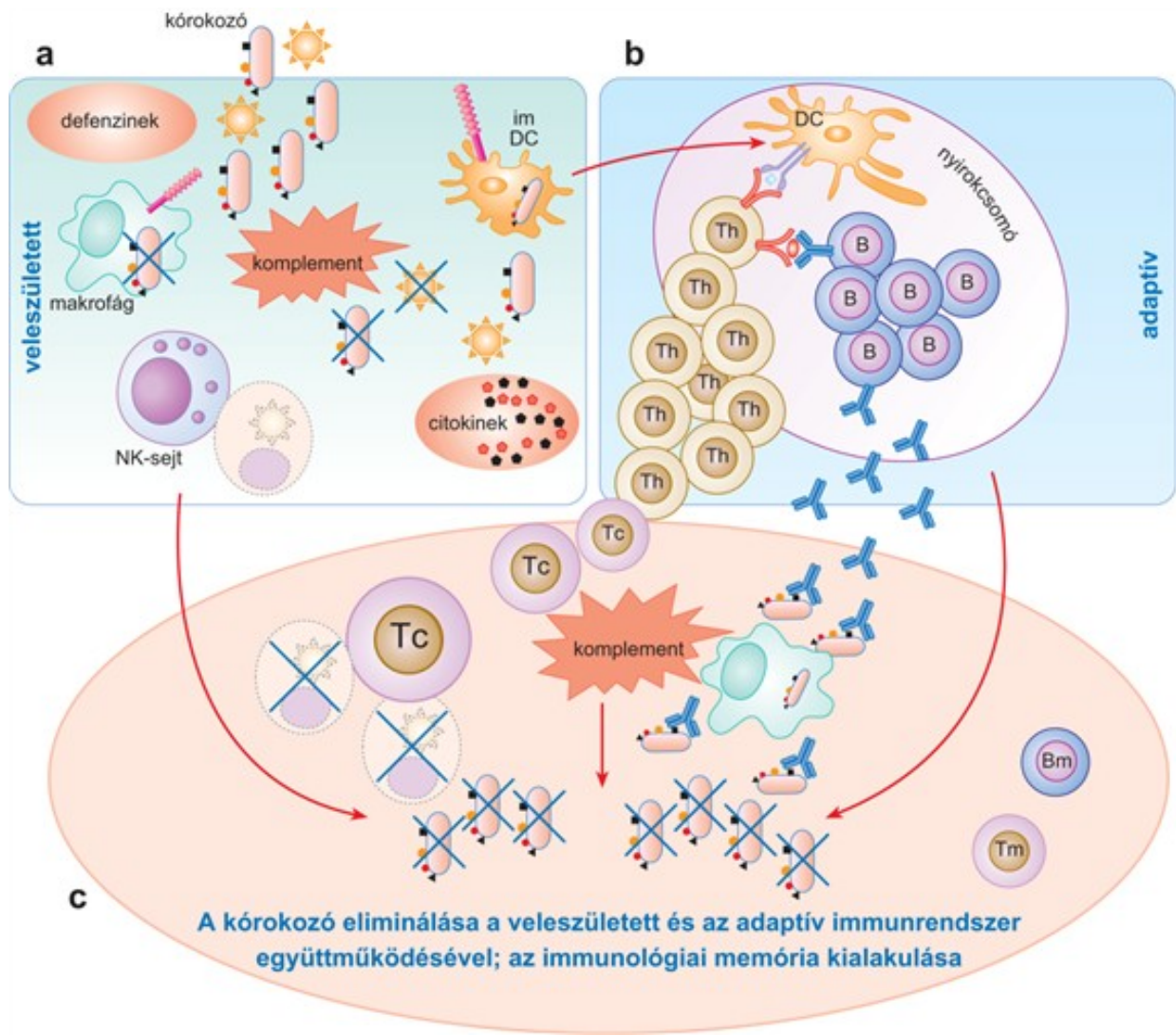
Mintázatfelismerő receptorok kifejeződése



Az PAMP felismerése mintázatfelismerő receptorok révén történik. Ezek közé tartoznak a tollszerű receptorok (Toll Like Rs) a NOD-szerű

receptorok (NOD-Like Rs), a reténsavindukált gén I (RIG-I) terméke, a scavenger receptorok (SR) és a mannóz receptorok (MR). Az ábrán feltüntettük ligandumokat is, továbbá a „gazda” patogént is.

A veleszületett és az adaptív immunrendszer együttműködése a kórokozó ellen kialakuló immunválasz során .



A szervezetbe jutó kórokozókat a veleszületett immunrendszer sejtés és humorális elemei azonnal elpusztítják. Ha ez nem elegendő az éretlen dendritikus sejtek a bekebelezett patogénnel a legközelebbi nyirokcsomóba vándorolnak, érett sejté alakulnak.

Érett denritikus sejtek az MHC-molekuláikon bemutatják a kórokozóból származó peptideket a T helper (Th-sejtek) számára. Ez utóbbiak a megfelelő B-sejtekkel kölcsönhatásba lépnek, aktiválódnak és osztódni kezdenek. A Th-sejtekből felszabaduló citokinek hatására a B-sejtek ellenanyagtermelő plazmasejtté alakulnak, és a termelt antitestek elindítják a kórokozók – főként baktériumok – eliminációjához vezető mechanizmusokat. Szintén a Th-sejtek által termelt citokinek indukálják a citotoxikus T sejtek (Tc-sejtek) pusztító aktivitással rendelkező limfocitává érését, ami a vírussal fertőzött sejtek eliminációját teszi lehetővé. Az adaptív immunválasz lezajlása során T- és B-memóriasejtek is kialakulnak.

Komplement rendszer

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

Enzimkaszád

központi szerep: C3

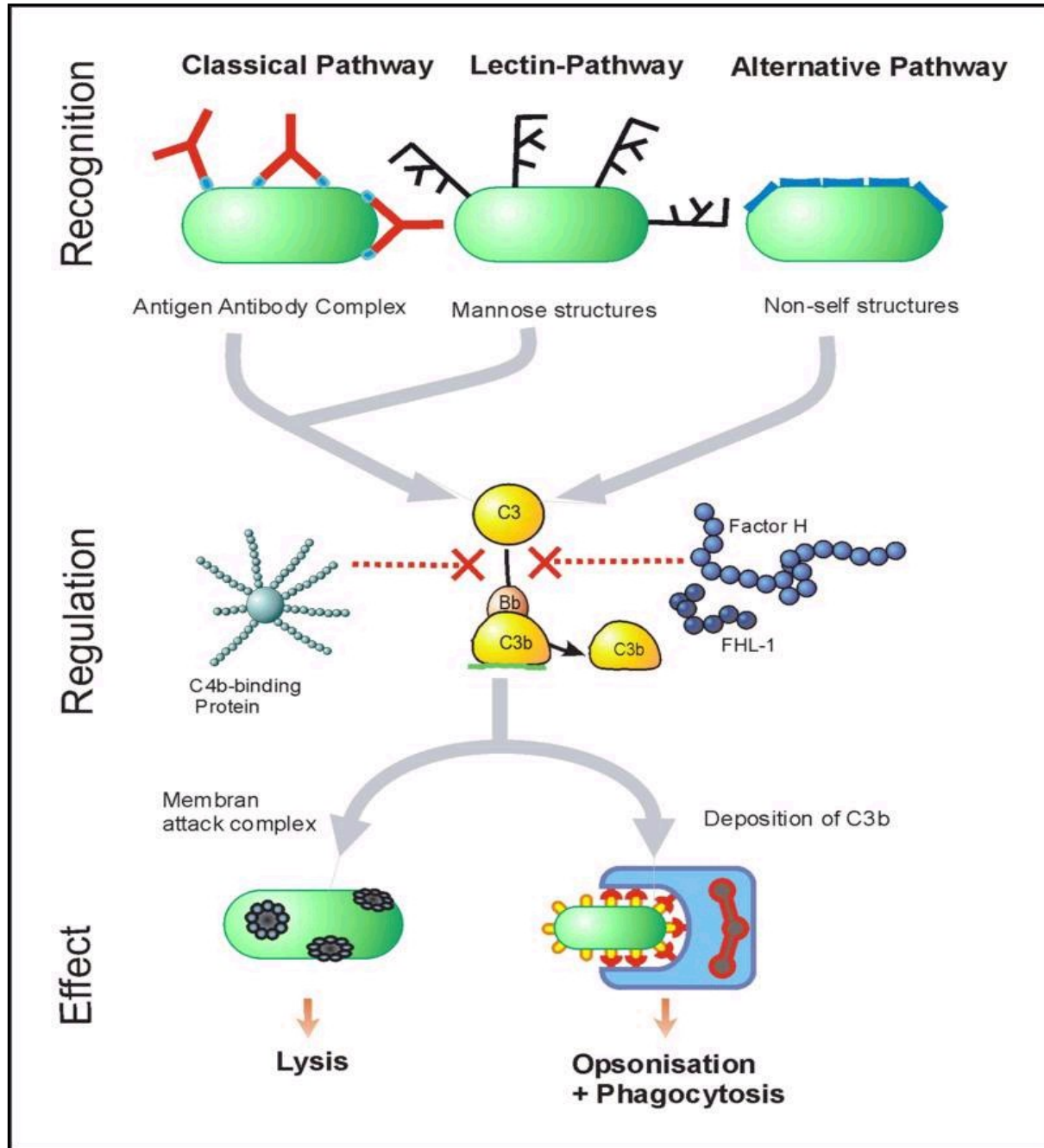
Alapvetően máj termeli pro-C3 formájában.

3 aktivációs út:

Klasszikus út: antitestek aktiválják

Lektin aktivált: idegen szénhidrát struktúra aktiválja

Alternatív: idegen felület (mikrobák stb) jelenléte aktiválja.



A komplement rendszer funkciói

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

NK-sejtek szerepe a veleszületett immunitás során

A vírussal fertőzött és a tumorossá fajult sejtek elleni veleszületett védekezésben van szerepük.

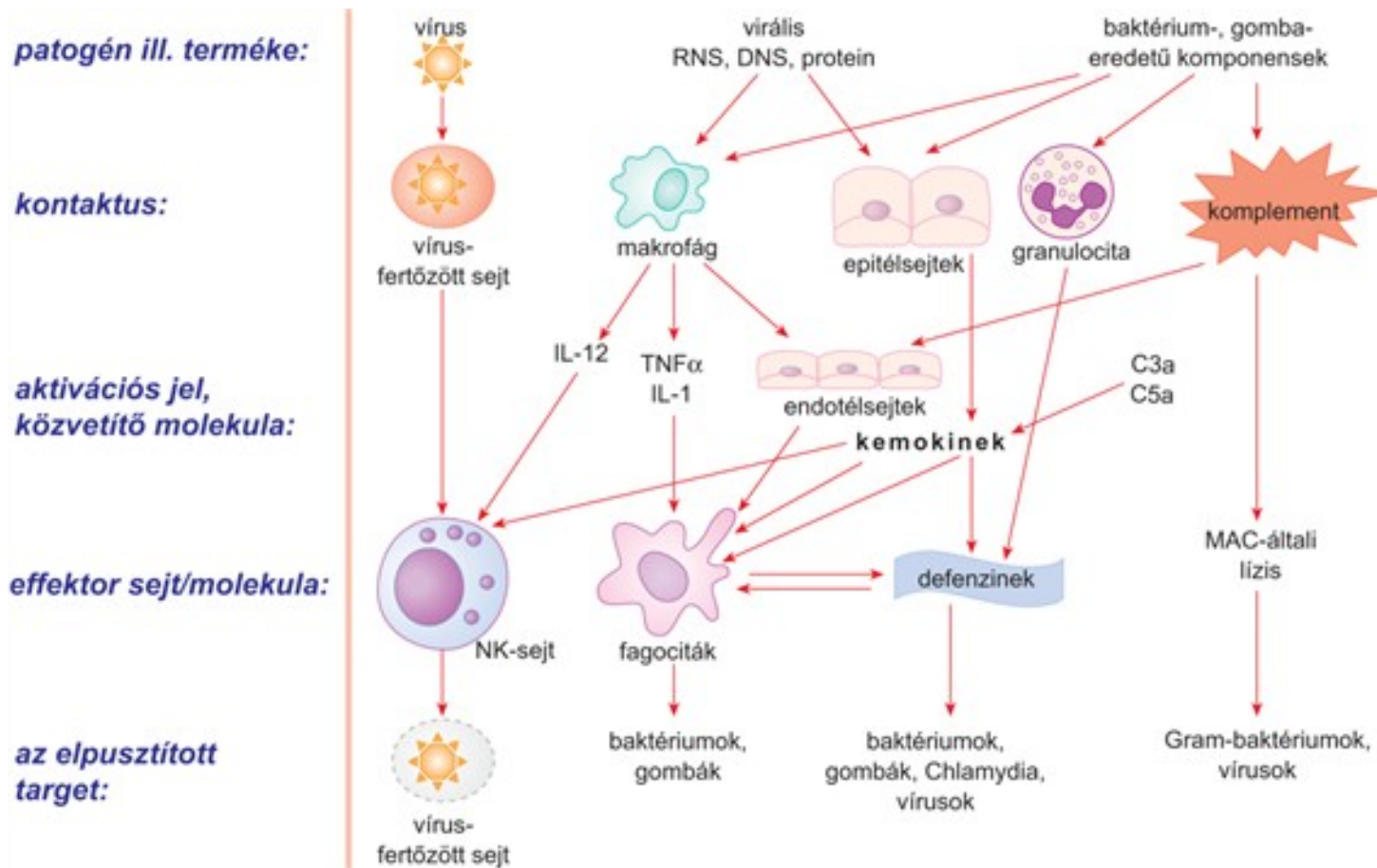
Receptoraik:

NKR-P1: szénhidrátkomponenseket ismernek fel más sejtek membránján, és így aktiválják e sejtek ölő funkcióját.

KIR, egerekben Ly49: az MHCI-molekulákat ismeri fel; ez a kölcsönhatás viszont gátolja az NK-sejtek ölő funkcióját.

Következésképpen az MHCI molekulákat hordozó egészséges saját sejtek nem, de az MHCI molekulákat kisebb számban kifejező, vagy azt egyáltalán nem megjelenítő sejtek – pl. daganatsejtek vagy vírussal fertőzött sejtek – az NK-sejtek áldozatául esnek.

Jól elkülöníthető az azonnal kialakuló immunválasz három szakasza: a felismerés, ill. a patogénnel való kontaktus létrejötte, a különböző sejtek és molekulák aktivációjának lezajlása, és végül az effektor folyamatok fázisa.



Adaptív immunválasz:

Limfociták alakítják ki

Fejlődésük:

A progenitor sejtek B- vagy T-limfocita irányú *elkötelezettsége*.

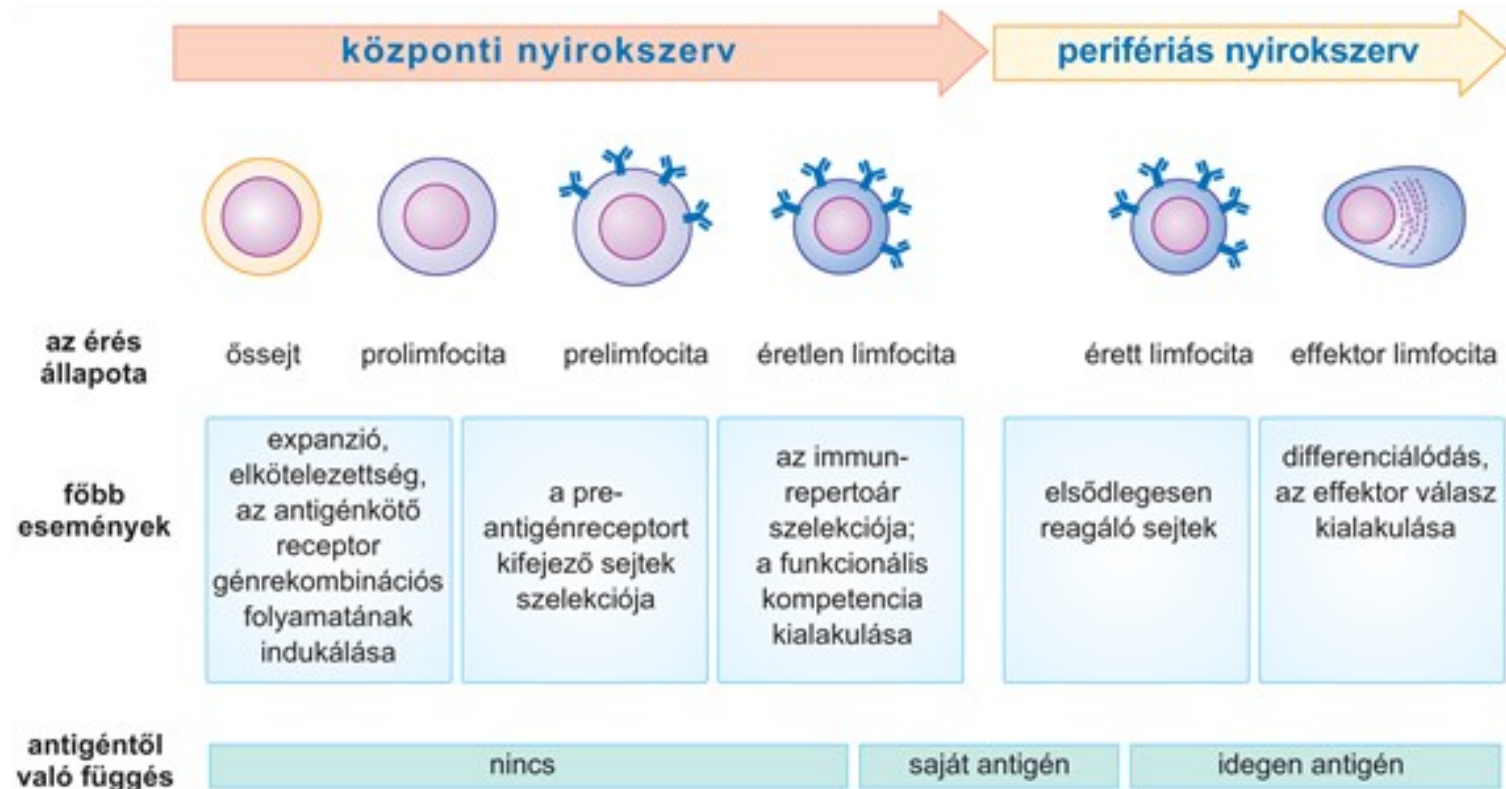
Az antigén-felismerő *receptorláncok génjeinek szomatikus rekombinációja* és a receptorok kifejeződése.

Szelekciós folyamatok: a megfelelő antigénreceptorokkal rendelkező limfociták megőrzése, saját struktúráját felismerő *autoreaktív* sejtek elpusztítása.

A progenitorok és a már elkötelezett sejtek érésük kezdetén *proliferálnak*, és nagyszámú utódsejtet hoznak létre.

A B- és T-sejtek differenciálódnak: fenotípus alapján eltérő *alpopulációkat hoznak létre* B-sejtekből B-1, B-sejtek, míg a T-sejtekből CD4⁺ helper, CD8⁺ citotoxikus és $\gamma\delta$ -T- sejtek képződnek

Miután a limfociták antigénkötő receptora kialakult a központi nyirokszervekben, a naiv limfociták a perifériára kerülnek, ahol folyamatos „őrjáratot” tartanak a másodlagos nyirokszervek között annak érdekében, hogy találkozzanak a velük kapcsolódni képes antigénekkkel.



Humorális immunválasz

B sejtek aktiválódásával kialakuló immunválasz.

B-sejt receptor:

- B limfociták felszínén megjelenő antigént felismerő receptor.
- Sokféle különböző kémiai természetű (fehérje, szénhidrát, lipid, nukleinsav, stb.) oldott vagy részecske állapotú antigénekkal képes közvetlen kapcsolatba lépni.

B-sejt receptor (BSR) komplex részei:

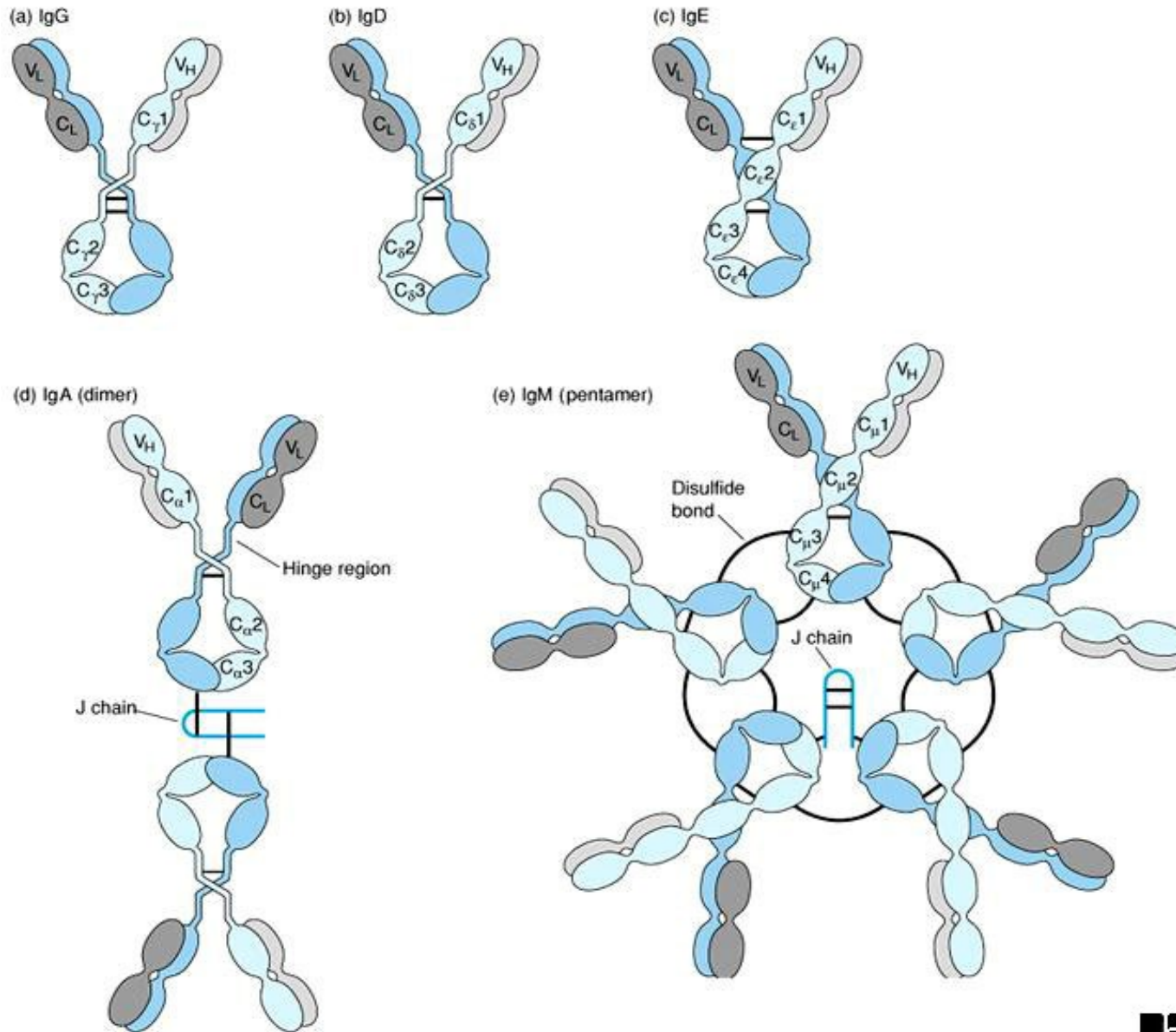
immunoglobulin (Ig) molekula

hozzá nem kovalens kötéssel csatlakozik a jelátvitelt biztosító

Ig α -Ig β dimer

Az Ig α -Ig β dimer intracelluláris része a sejtmag felé történő jeltovábbításban játszik szerepet.

Immunglobulin alosztályok:



IgG:

Ellenanyagok 75%-a.

Másodlagos immunválasz kialakítása: képes kötődni baktériumokhoz, vírusokhoz gombákhoz.

Hatásai: patogének bevonása antitesttel: immobilizálás, agglutimizálás

komplement aktiváció (Klasszikus út)

opszonizáció

toxinok neutralizációja

antitest-függő citotoxicitás kialakítása

Placentán átjut.

4 alosztály, egyes alosztályok jelenléte utal a fertőzés jellegére:

IgG2 bakteriális, IgG1 vírus-fertőzés.

IgM:

Pentamer, térszerkezete miatt 5 epitoppal léphet kapcsolatba.

A és B vércsoport antigének elleni primer antitest.

Vörösvértestek kicsapódásáért felelős.

Monomer, membránhoz kötött formája a B-sejtek antigénkötő
receptorkomplexének része

Újszülöttekben legelőször ezek termelése indul meg.

Elsődleges immunválaszban is először ezek.

IgD:

Madarak kivételével összes gerincesben.

Monomer

Érett B sejtek felszínén. Aktiválásukért felelős.

Általában IgM-mel együtt termelődik.

Szekretált formában eddig csak myelomás betegek szérumából tudták nagyobb mennyiségben kimutatni

IgA:

Vérben 4 polipeptidláncos monomer formában

Szekrétumban általában dimer.

Szekrétumok: nyál, könny, epe, kolosztum, bélnedv legfontosabb komponense

A H és L láncokon kívül egy J láncot és egy szekretoros komponenst is tartalmaz

Testfelszíneken behatoló mikrobák elleni védelem.

Komplement rendszert aktiváló és opszonizációs képessége gyenge.

Plazma sejtek termelik, epithel sejtek receptora köti meg, mucosába transportálja ahol kiválasztódik a szekrétumba.

Vérben Fc receptorokhoz kötődve gyulladási reakció beindítása.

IgE:

Csak emlősökben.

Vérben kis koncentrációban.

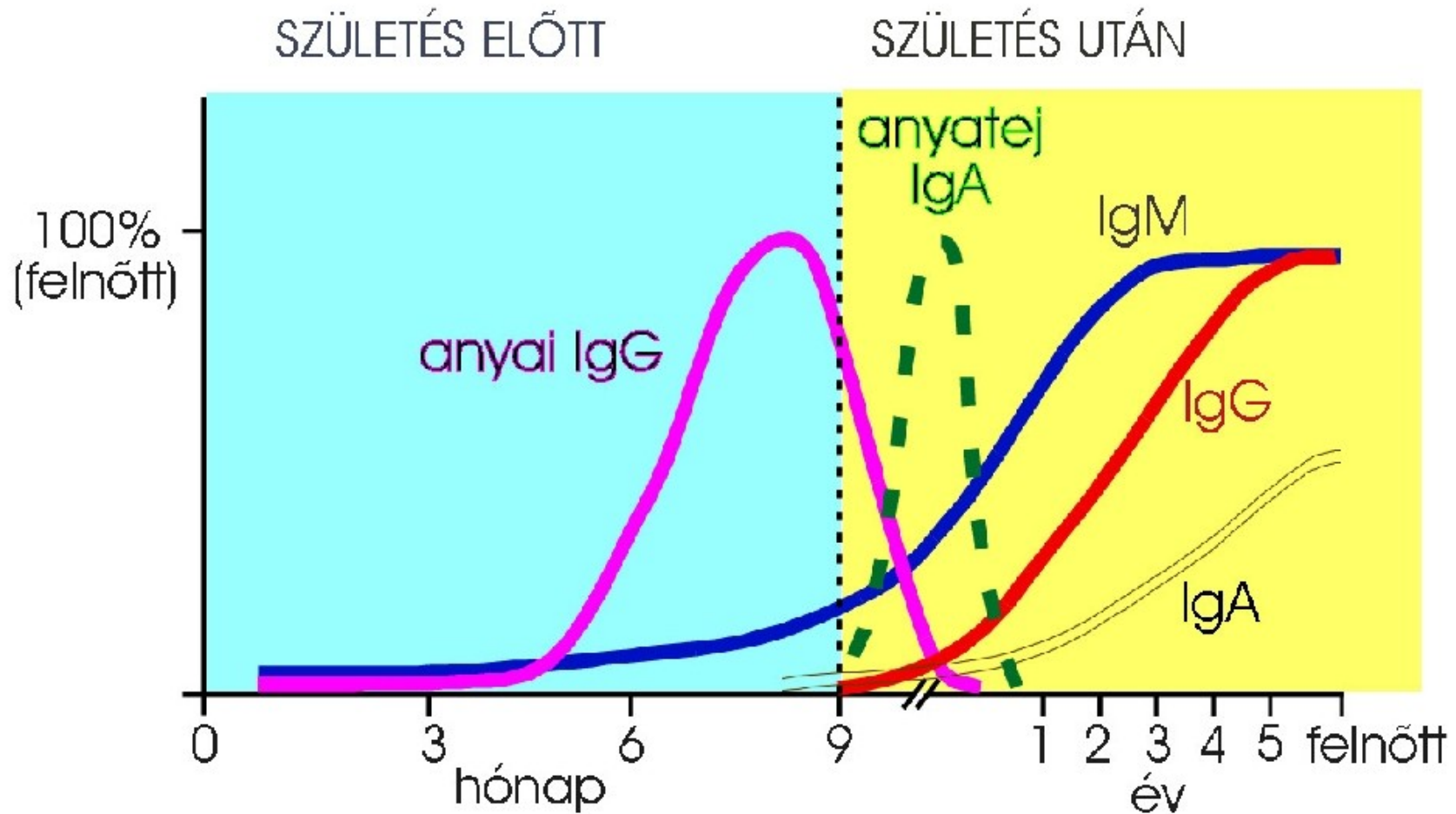
Paraziták elleni védekezésben fontos szerep.

IgE kötő receptorokhoz nagy affinitással kötődik: ezek főleg
hízósejteken bazofil granulocitákon.

Kisebb mértékben eozinofil granulociták, makrofágok és vérlemezkék
Fc receptoraihoz.

Allergiás folyamatok kiváltásának kulcs szereplői.

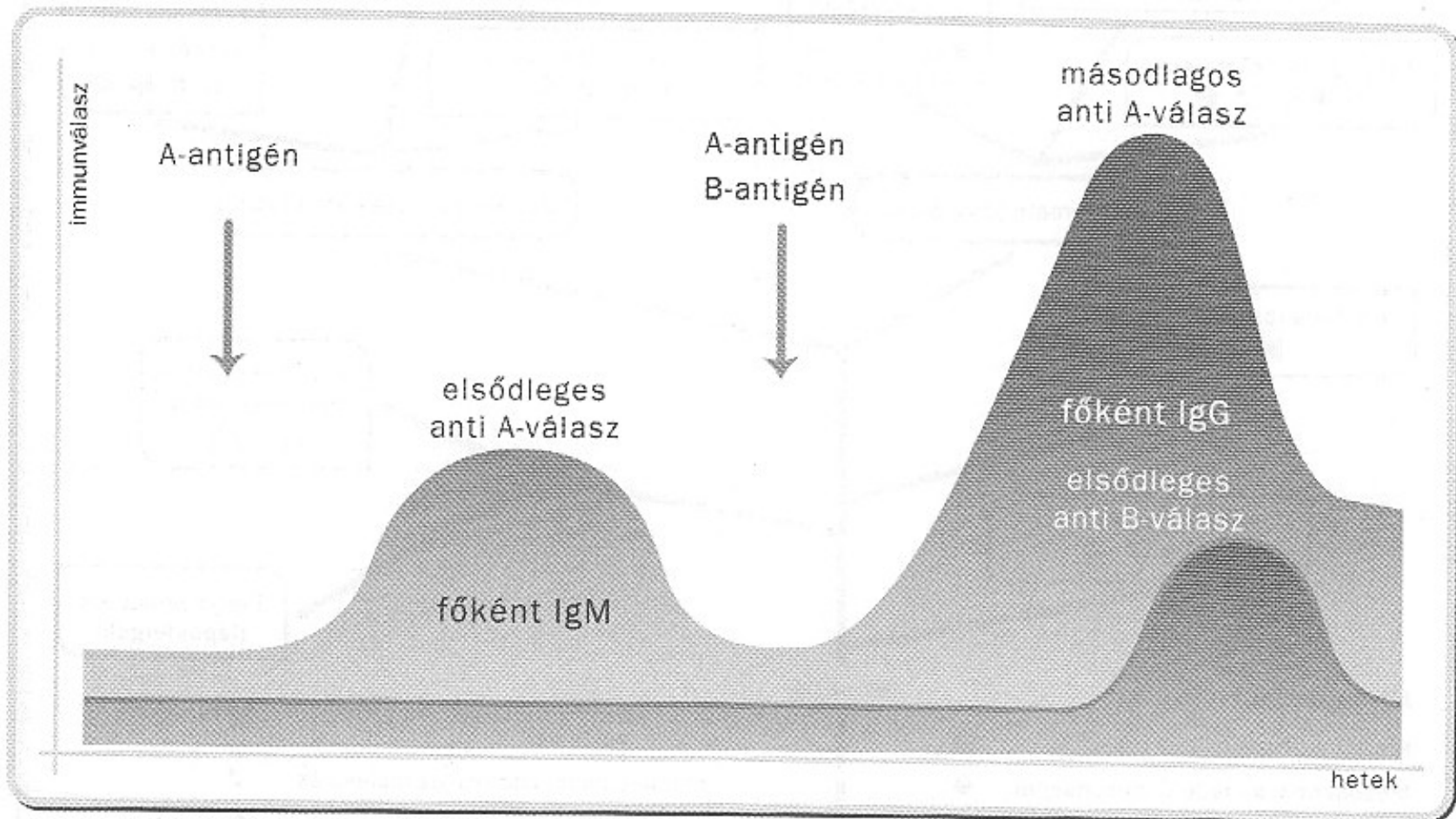
Ig osztályok megjelenése az egyedfejlődés során



Primer immunválasz: hosszabb idő alatt alakul ki, kis intenzitású, IgM

Secunder immunválasz: gyorsabb és erőteljesebb, IgG, IgA, IgE

A válasz antigénspecifikus.



B sejtek aktiválódása:

Antigénnel való találkozása a perifériás nyirokszervekben ,

A sejtaktiválódás folyamata a nyirokcsomók csíracentrumaiban,

Aktiválódás lépései:

Antigén felismerés

klonális szaporodás,

centroblaszt kialakulása

intenzív osztódás mutációkkal

nagy affinitású receptorral rendelkező B sejtek kisselektálása

ellenanyag termelő plazmasejtté alakulás.

memóriasejtek kialakulása

Plazmasejtek:

Az antigén-specifikus T- és B-sejtek között szoros együttműködés alakul ki, melynek eredményeképpen a B-sejt ellenanyagtermelő plazmasejtté differenciálódik.

Egy klón azonos specifitású antigén-felismerő receptorral rendelkezik, és ugyanilyen specifitású ellenanyagot termel.

Ez a folyamat biztosítja a B-sejtes immunválasz fajlagosságát

Memóriasejtek:

A sejtaktiválódás eredményeként nemcsak plazmasejtek, hanem „emlékező”, un. memória-sejtek is keletkeznek.

Ezek készenlétben várják az antigén újabb megjelenését,

A memória sejtek egy része hosszú életű plazmasejt, amelyek visszavándorolnak a csontvelőbe.

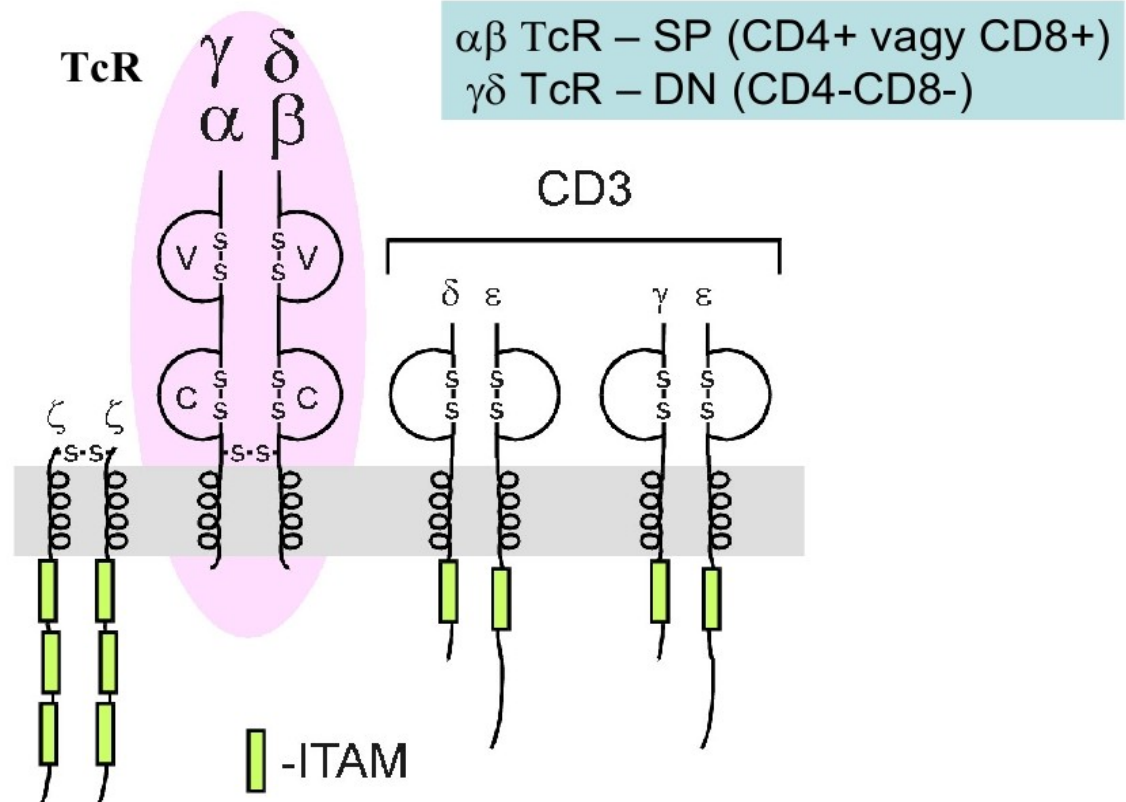
A kis mennyiségben folyamatosan jelenlévő ellenanyagok biztosítják a védelmet azokkal a kórokozókkal szemben, amelyekkel a szervezet már egyszer találkozott.

T sejtek:

T-limfociták a fehérje természetű antigének felismerésére szakosodtak.

Antigént felismerő
receptoraik T sejt
receptor:
a B-limfocitákéhoz
hasonlóan sokfélék.
Ig szuperfamilia

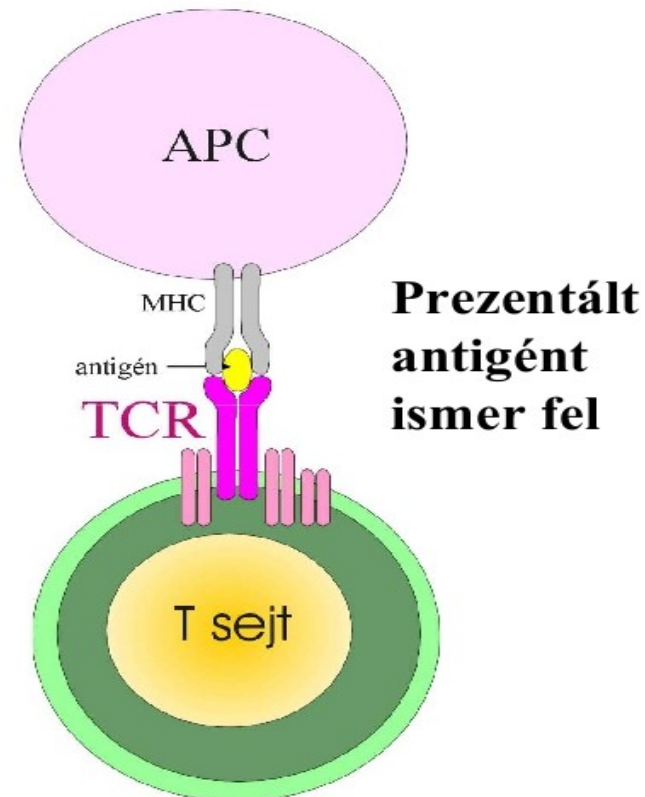
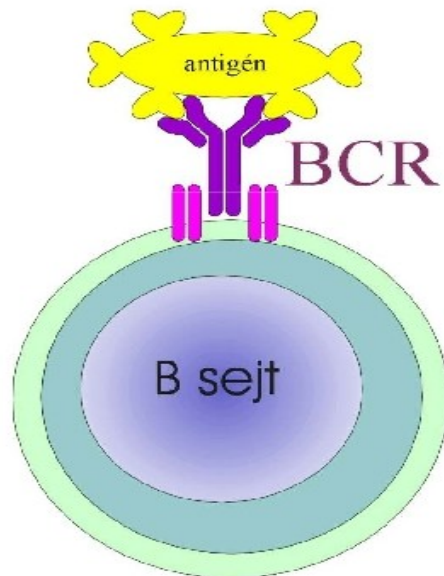
T sejt receptor (TcR) komplex



T sejt receptor közvetlenül nem képesek kapcsolatba lépni a fehérje típusú antigénekkal, a felismerés csak antigénbemutató (prezentáló) sejtek (APS) közreműködésével jöhet létre.

BcR és TcR antigén felismerése

Natív antigént ismer fel



Antigén prezentáló sejtek szerepe:

Antigén előkészítése, hogy a T sejt felismerje:

- 1) az antigén felvétele,
- 2) az antigén sejten belüli átalakítása és lebontása enzimatikusan
- 3) a képződött kisebb – nagyobb fehérje szakaszok (peptidek) sejt felszínre szállítása peptid receptorok (PR) közvetítésével.
- 4) T sejtek az antigéneket felismerik
- 5) Megfelelő T sejtek felszaporodnak

Antigén prezentálás folyamata:

A sejtben szintetizálódó (belső) vagy a környezetből felvett (külső) fehérjék részlegesen lebomlanak,

A képződő peptidek az antigénprezentáló sejtben szintetizálódó speciális peptid receptorokhoz (MHC) kapcsolódnak,

A receptor-peptid komplexek megjelennek a sejtmembránban.

Az MHC az egyedre jellemző, genetikailag meghatározott szerkezetű szállítófehérjék, amelyek csak a sejtben belül megkötött peptidek segítségével juthatnak ki a sejtfelszínre.

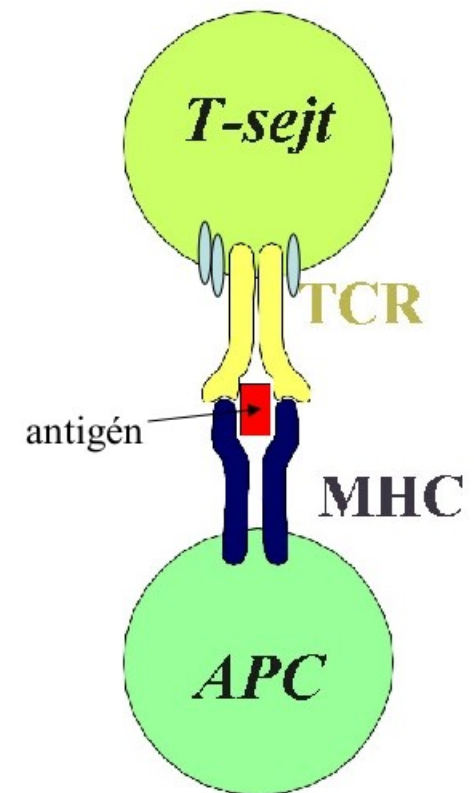
Az MHC-ba ágyazott peptidek a sejtfelszínen változatos mintázatokat alakíthatnak ki, ami az adott sejt belső és külső környezetét jelzi.

A MHC-k sokféle peptid megkötésére képesek, azonban nem tudnak

különbséget tenni a saját vagy testidegen peptidek között.

Egészséges szöveti környezetben az antitest prezentáló sejtek a saját fehérjék lebontási termékeit jelenítik meg a sejtfelszínen, amit a T-limfociták elfogadnak sajátuk (immunológiai tolerancia).

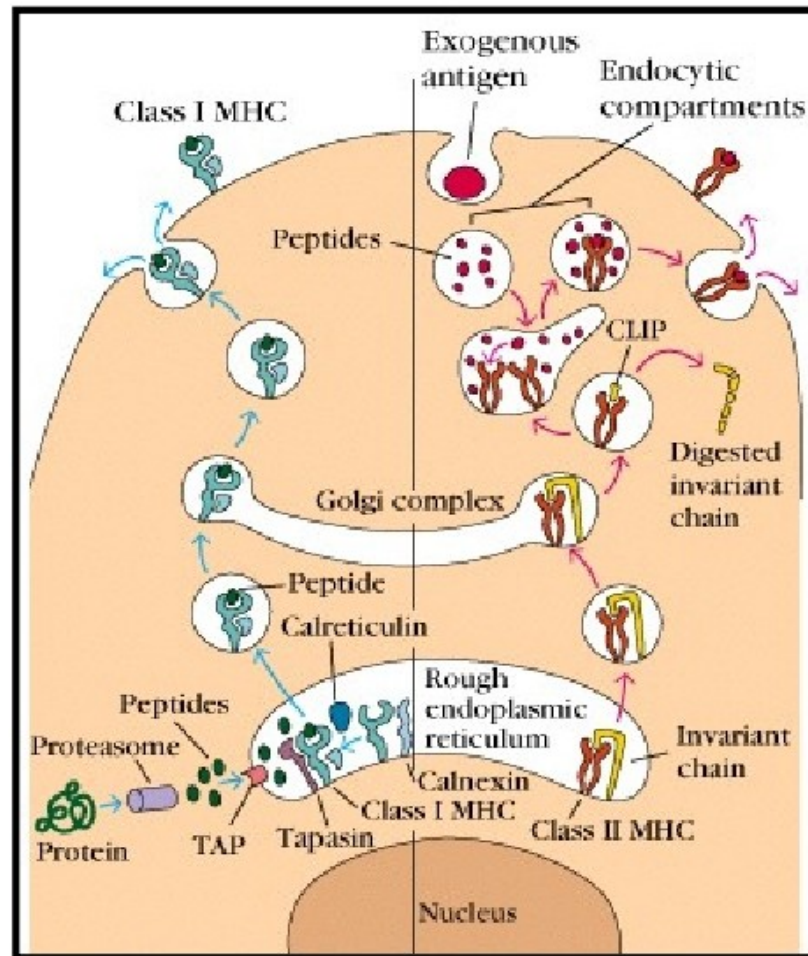
Vírussal fertőzött antitest prezentáló sejtekben azonban a sejtfelszínen vírus eredetű peptidek is megjelennek, amit a T-sejtek idegenként ismernek fel.



Antigének prezentációja

**MHC I
molekulával**

Endogén antigén



**MHC II
molekulával**

Exogén antigén

T sejtek típusai:

A T-sejtek által közvetített immunválasz fontos szerepet játszik a vírusok és bizonyos baktériumok által kiváltott fertőzések elleni hatékony védekezésben.

A specifikus antigén eredetű peptidek felismerését követően a T-limfociták felszaporodnak, majd különböző funkciójú végrehajtó sejtekké alakulnak.

A reakció után a T sejtek legtöbbször elpusztul, azonban a B sejtekhez hasonlóan memória T sejtek maradnak fenn, megőrizve ligand specifitásukat.

Citotoxikus T sejtek:

Képesek elpusztítani a felismert sejtet:

- direkt sejt-sejt kapcsolat útján pusztít,
- adhéziós molekulák száma aktivált T limfocitákon sokszorosára nő,
- sejtfelszíni molekulák amelyek kapcsolódása a célsejtben apoptózist indukál,
- Aktivált T limfociták granulumaiból ürül:
 - perforin: membrán oldása
 - intracellulárisan aktív proteolitikus enzimek

Segítő T-limfociták

Immunválaszt koordináló anyagok kiválasztása:

citokinek: B-sejteket serkenti immunglobulin termelésre.

limfokinek: makrofág aktiváció

interleukinok: citotoxikus T sejt, makrofág és NK sejt aktiválása

AIDS

A szerzett immunhiányos tünetegyüttes (AIDS) vírusa a HIV-1, (human immunodeficiencia vírus) amit 1983-ben izolált egy francia kutatócsoport.

Az 1986-ban Nyugat-Afrikából előkerülő hasonló vírus pedig a HIV-2.

Kialakulási helye valószínűleg Afrika. A HIV-1 három fő típusa (M, N és O) közül a világszerte legtöbb fertőzésért felelős M-típus legtöbb altípusa, az N-típus csak innen került elő, az O-nak pedig csak néhány Afrikán kívüli előfordulását írták le.

A HIV-2 elterjedése még ma is nagyrészt Afrikára korlátozódik. Nemcsak a változatosság, hanem a fertőzöttek számában is Afrika vezet, fertőzöttek 71 százaléka a Szaharától délre eső országokban él.

Afrikai majomfajokból került elő a HIV-vel rokon SIV (majom immunodeficiencia vírus) víruscsalád. Sok majom fajnak megvan a maga külön vírusváltozata.

Molekuláris törzsfa:

A vírusok genetikai állománya gyorsan változik, nukleinsav-sorrendjük összehasonlításával következtetni tudunk rokonsági viszonyaikra.

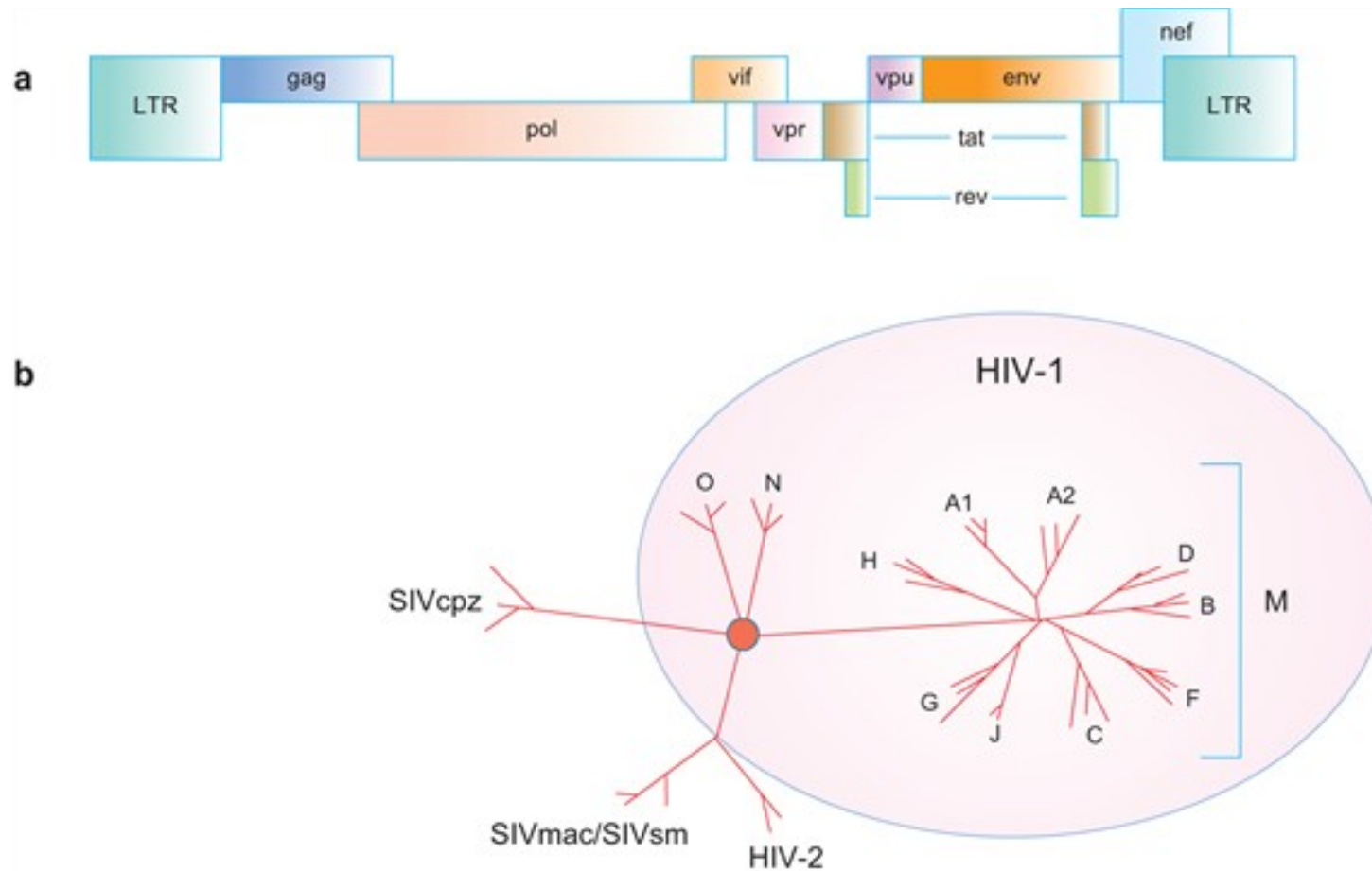
A HIV-1 és a HIV-2 közötti genetikai távolság például nagyobb, mint némelyik SIV-típustól számított távolságuk, ami arra utal, hogy nem az embert fertőző közös ősből váltak szét, hanem más-más majomfajról ugrottak át.

A HIV-2 őse a kormos mangábét (*Cercocebus atys*) fertőző *SIVsm* változat.

Az eddig vizsgált minták alapján legalább hat alkalommal ugrott át a vírus mangábéról emberre!

A HIV-1 az ismert változatok közül a csimpánzokat fertőző *SIVcpz*-hez áll legközelebb, a csimpánz közép-afrikai alfajáról (*Pan troglodytes troglodytes*) ugrott át az emberre. Más gének törzsfáján a közép-afrikai SIV-szekvenciák beékelődnek a HIV-1 M és N, illetve a csak néhány betegből ismert O-típusa közé. Mindez arra utal, hogy a három típus külön-külön átugrási esemény eredménye.

Az eredmények tanúsága szerint tehát a HIV-1 legalább háromszor, a HIV-2 pedig nem kevesebb, mint hatszor ugrott át emberre!



HIV-1 genomjának felépítése és a HIV típusai.

A HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus-1) legfontosabb struktúrgénjei:

gag (group-antigen) a nukleokapszid és mátrix-proteineket határozza meg,
pol (polimeráz) reverz transzkriptáz, proteázok, integráz és a ribonukleáz kódolása,
env (envelope) génről a vírus gp120 és gp41 burokfehérjéi íródnak át,
vif vírus replikációját indítja el, szabályozza a vírusalkotók intracelluláris transzportját.

vpr-gén terméke fokozza a vírus szaporodását nem osztódó sejtekben, pl. makrofágokban.

vpu a virionok lefűződését stimulálja.

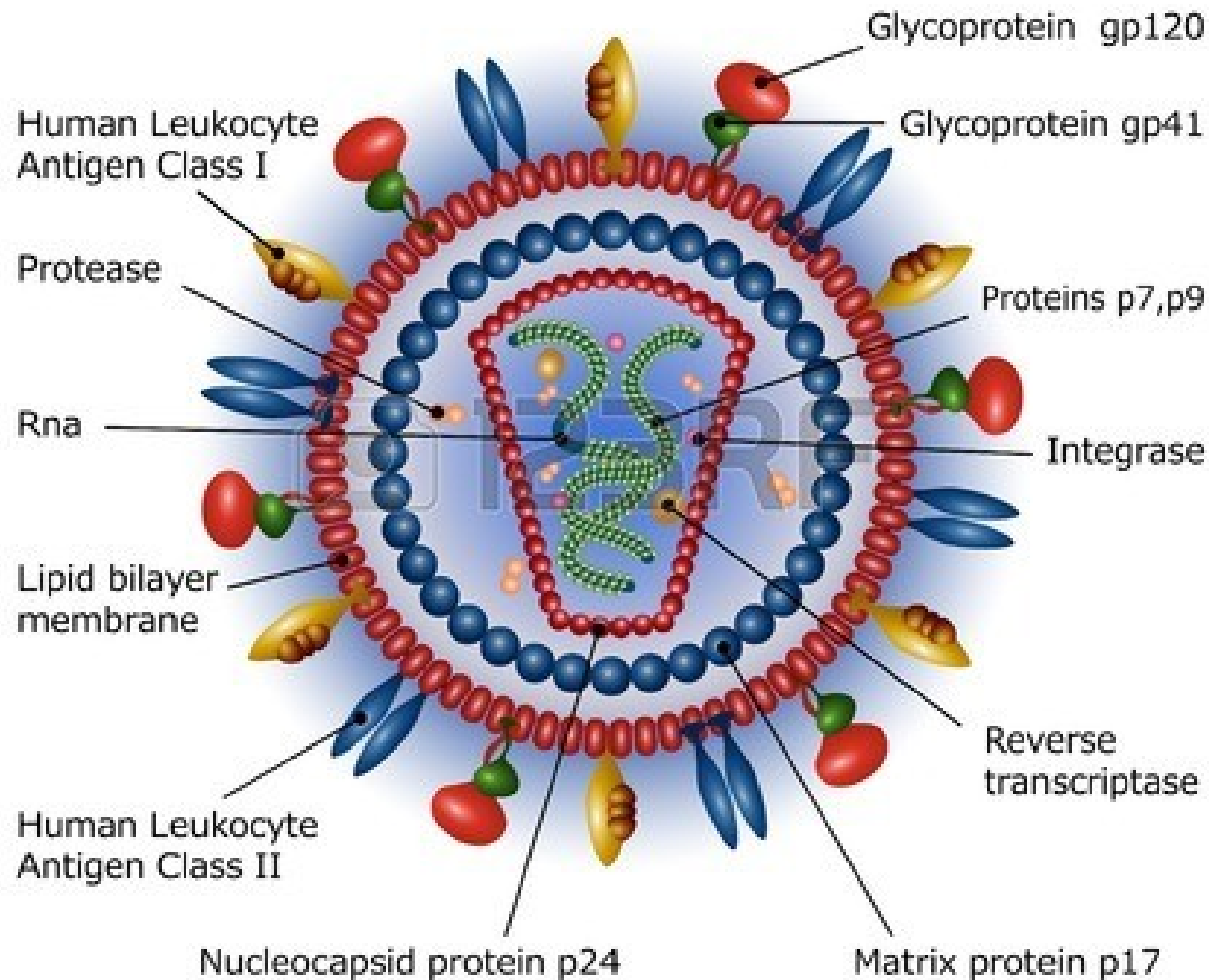
az átfedő *tat*- és *rev*-gének a vírus transzkripcióját szabályozó regulátorfehérjéket határozzák meg.

nef a CD4- és az MHCI-molekulák sejtfelszíni megjelenését gátolja.

A géneket a retrovírusokra jellemző LTR (*Long Terminal Repeat*) szekvenciák határolják.

Human Immunodeficiency Virus

Baltimore Group VI (ssRNA-RT)



Gyógyítás:

A szerek elsősorban a vírus olyan enzimeinek működését gátolják, amelyek az emberi szervezetben nem fordulnak elő.

Két fő csoportjuk a *reverz transzkriptáz*, illetve a *virális proteáz enzim inhibitora*. Mutációval létrejöhetnek a gyógyszerekre rezisztens vírusváltozatok, egy-egy szer külön adagolása csak rövid ideig hatásos. A vírusszint két-három hétre jelentősen süllyed, de a rezisztencia megjelenésével az eredeti szintre emelkedik.

A sikereket többféle gyógyszer együttes adagolásával érték el.

Még ma sem látszik remény a betegség teljes gyógyítására. A vírus lappangva megmarad, a korábban megfertőzött sejtek genetikai állományába beépülve a HIV az immunrendszer számára is láthatatlan, de bármikor újra aktiválódhat.

A kezelés drága, a terápia naponta több alkalommal, nagyon pontos időzítéssel írja elő a gyógyszerek szedését, és hosszú távon toxikus mellékhatásai is jelentősek.