

Immunológia alapjai (Fogász)

3.-4. előadás

Az immunrendszer sejtjeinek fejlődése és jellemzői.

Olasz Katalin

A veleszületett és az adaptív immunrendszer sejtjei

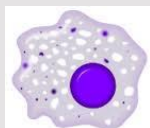
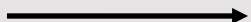
Veleszületett:

1. Granulocyták:



neutrophil, eosinophil, basophil

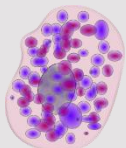
2. Monocyta (vérben), macrophag (szövetekben)



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



4. Hízósejt

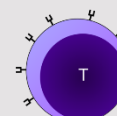


5. NK-sejt (természetes ölősejt)



Adaptív:

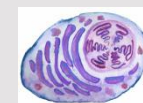
T-sejt



Cytotoxicus

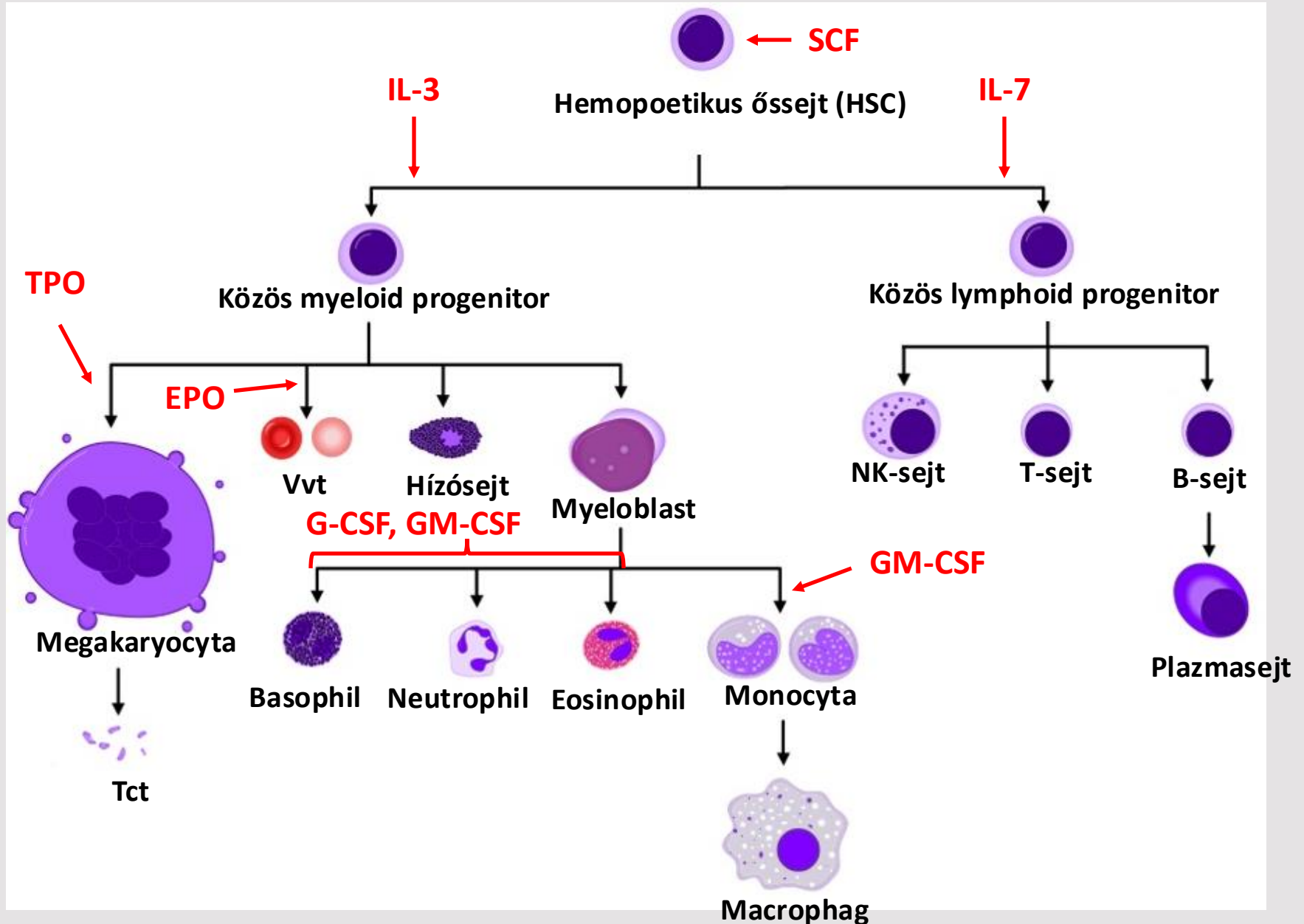
Helper

B-sejt



Plazmasejt

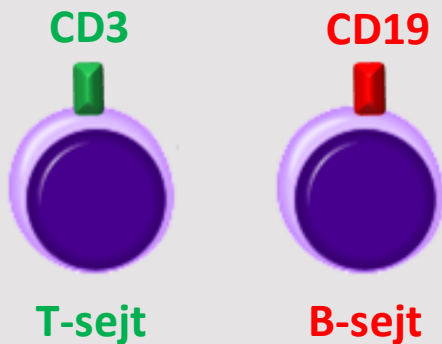
Hematopoiesis



CD markerek

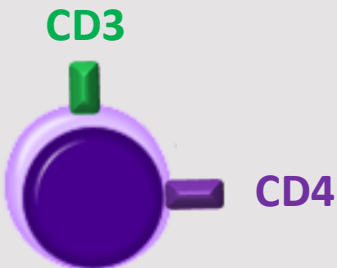


Egyes sejttípusok (pl. lymphocyták) morfológia alapján nem különíthetők el.



A sejtfelszínen 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...

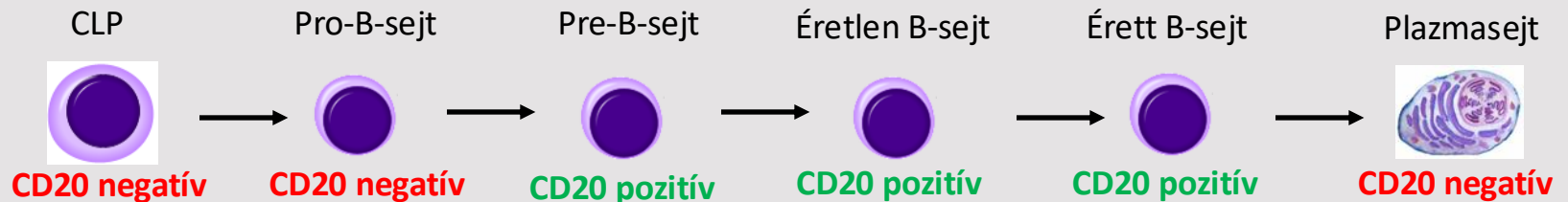
A CD markerek szerkezete és funkciója is **változatos!**

Immunfenotípus példa:

CD3+/CD4+/CD8- → Helper T-sejt

A CD markerek típusai

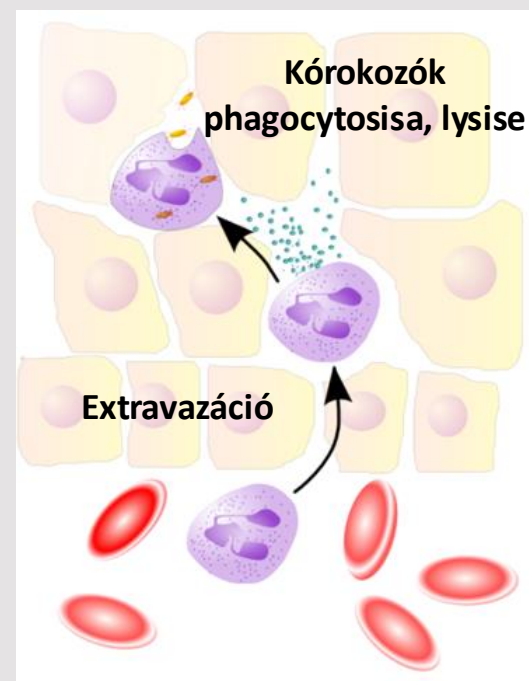
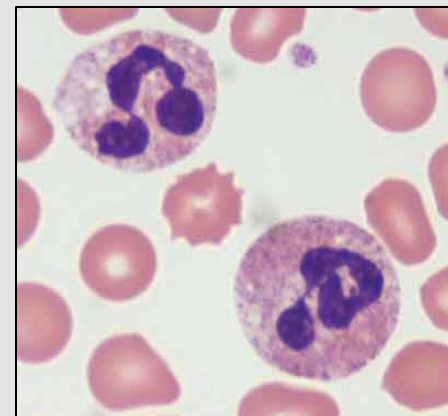
- **Sejtvonal markerek:** Kizárólag egy sejtvonalra jellemzőek, az adott vonal összes sejtjén jelen vannak, de más sejteken nem találhatók meg.
 - Pl.: CD3 → minden T-sejten CD19 → minden B-sejten
- **Érés markerek:** A sejttérés eltérő fázisaiban különbözik az immunfenotípus, egyes molekulák csak a 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 α , lásd később)
 - CD80 és CD86 (B7-1 és B7-2, az antigén prezentáló sejteken található ún. kostimulációs molekulák, lásd később)

Neutrophil granulocytá

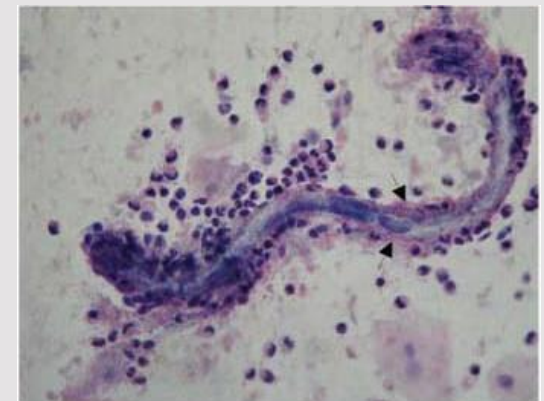
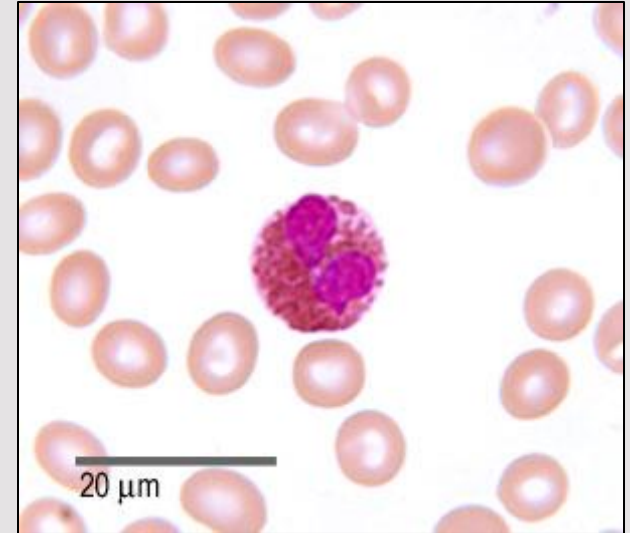
Fvs %	55-70
Fő funkció:	Kórokozók elpusztítása, sejtörmelék eltakarítása
Felismerés:	PRR, Fc receptor, Complement receptor
Granulumok tartalma:	Bontó enzimek
Kórokozók eliminálása:	Phagocytosis, oxidatív burst, degranuláció
Termelt mediátorok:	Gyulladásos citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)
Patológias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



Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

Eosinophil granulocyte

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

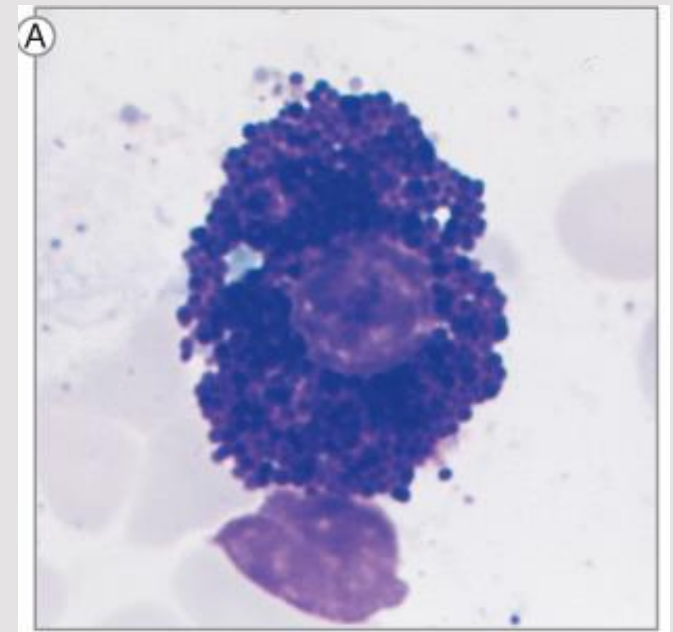
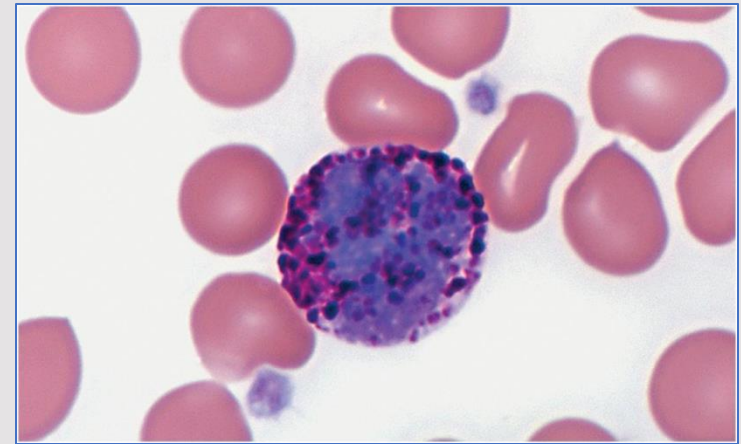


Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

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

Basophil granulocytá

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

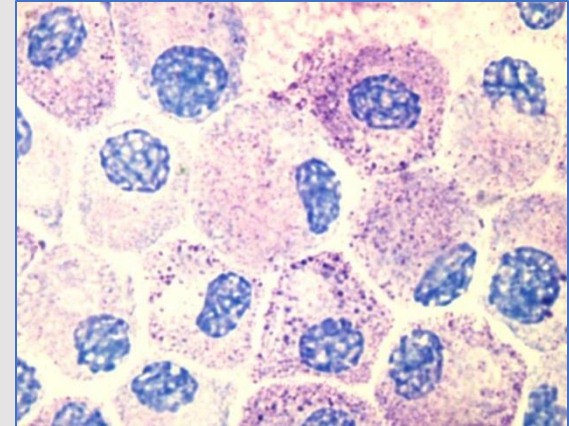


Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

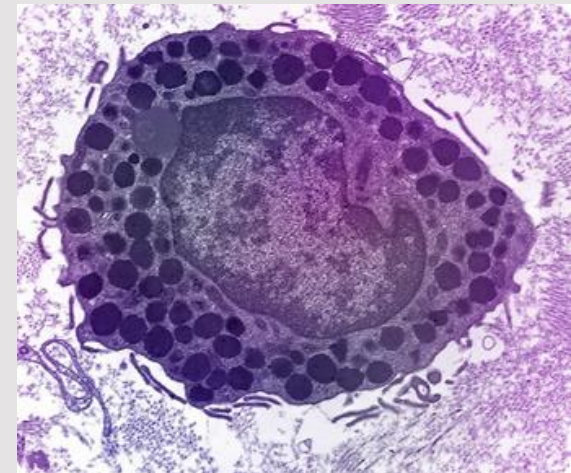
Hízósejt (mastocyt)

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

Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges

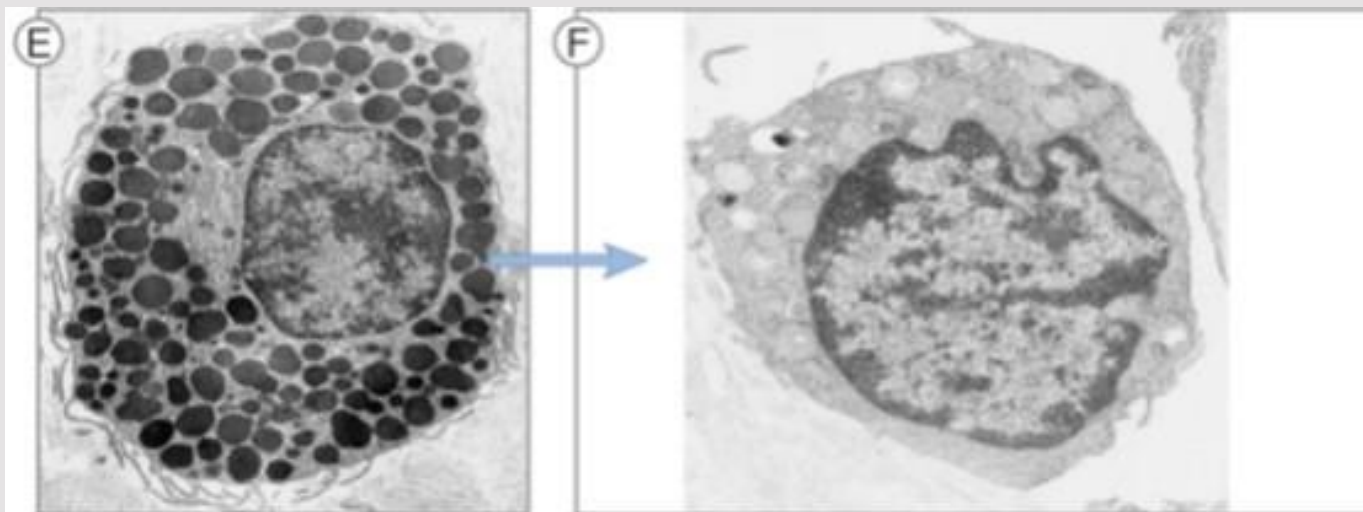
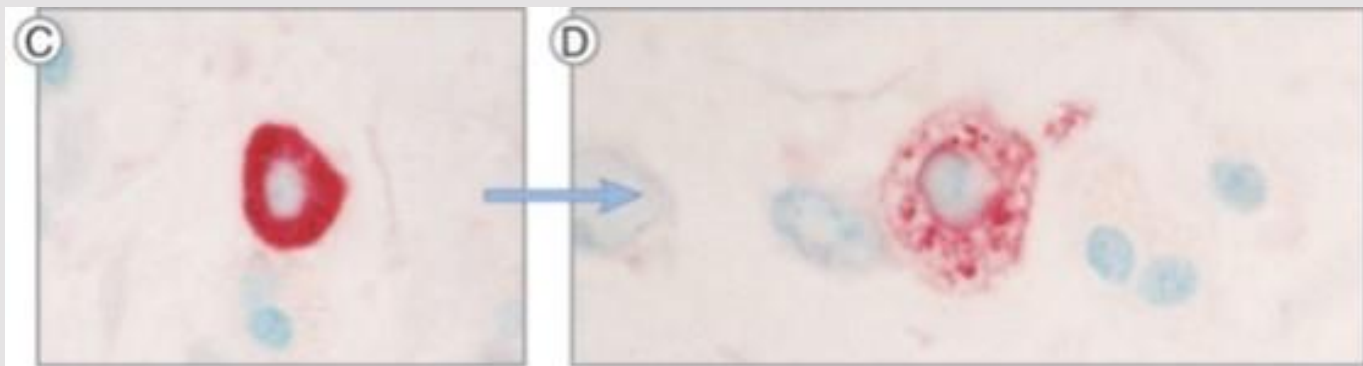


Hízósejtek szövettanában
(Toluidinkék festés)



Hízósejt (elektronmikroszkópos felvétel)

Hízósejt gyors degranulációja



Monocyta, macrophag

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

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



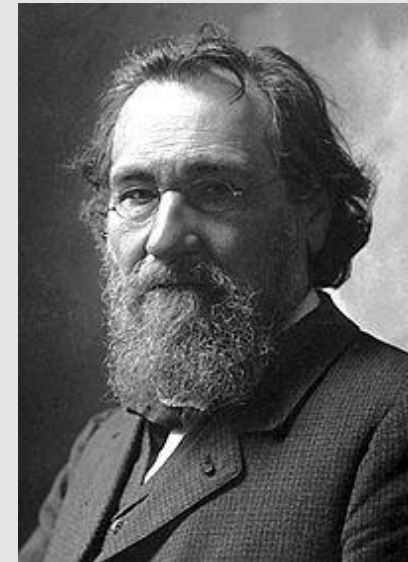
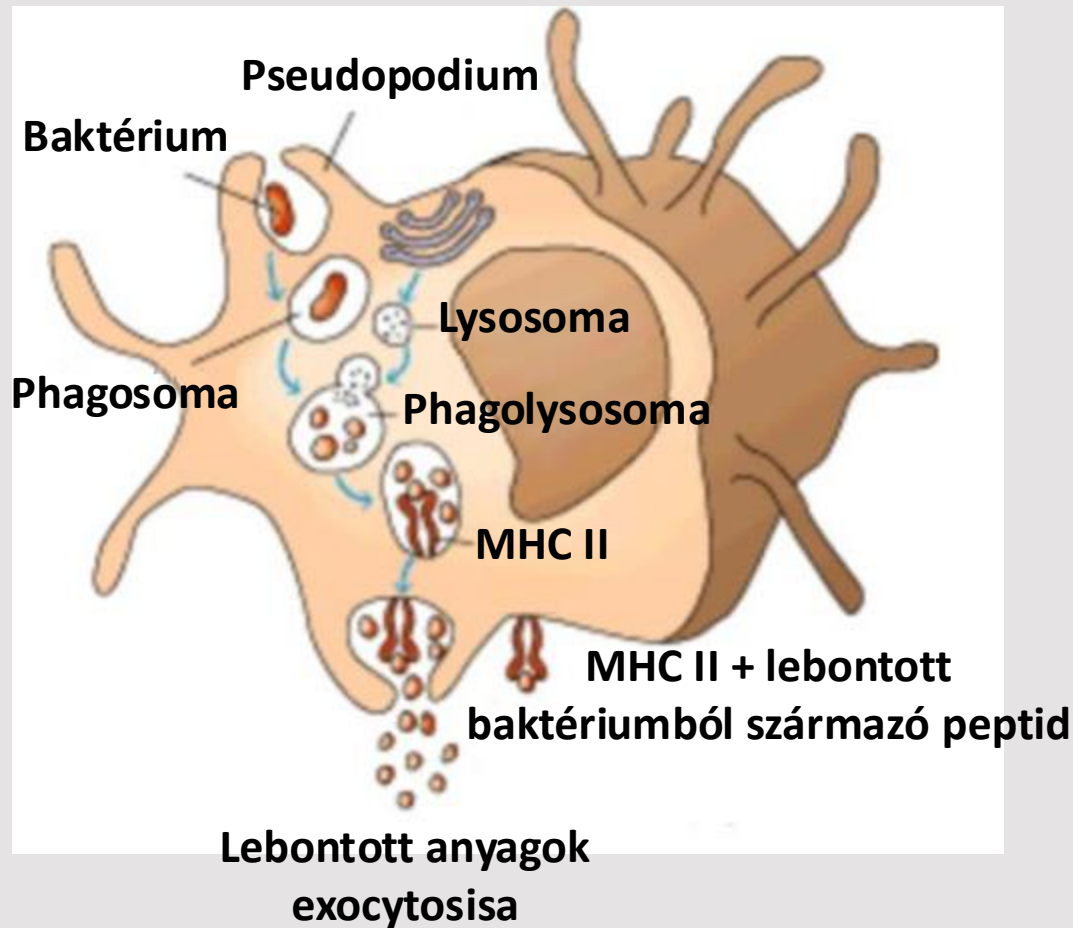
Baktériumokat bekebelező
macrophag (PEM felvétel)



Vérben látható monocyta

Phagocytosis

A macrophagok phagocytosisa és antigén-bemutatása:



Ilja Iljics Mecsnyikov, a macrophagok és a phagocytosis leírója.

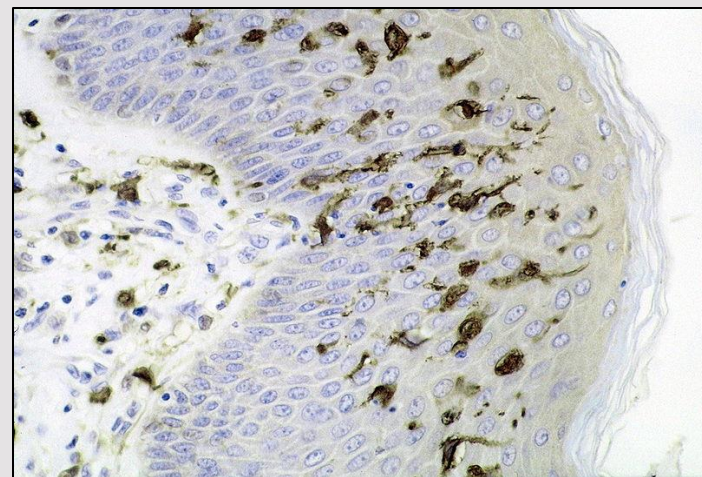
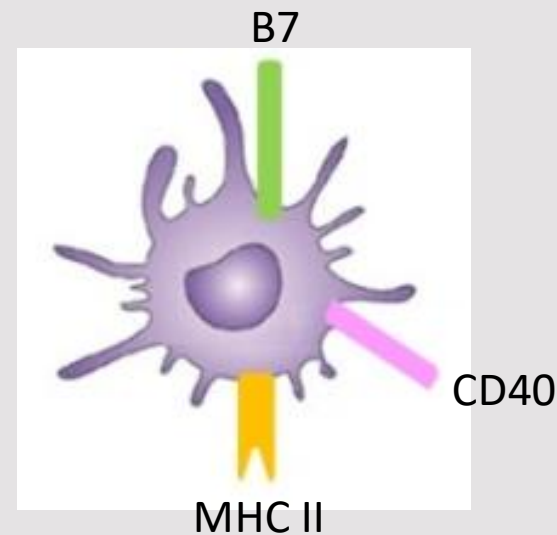


1908-as Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: Paul Ehrlich-el megosztva „az immunitás terén végzett munkásságukért”.

Dendritikus sejt (DC)

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

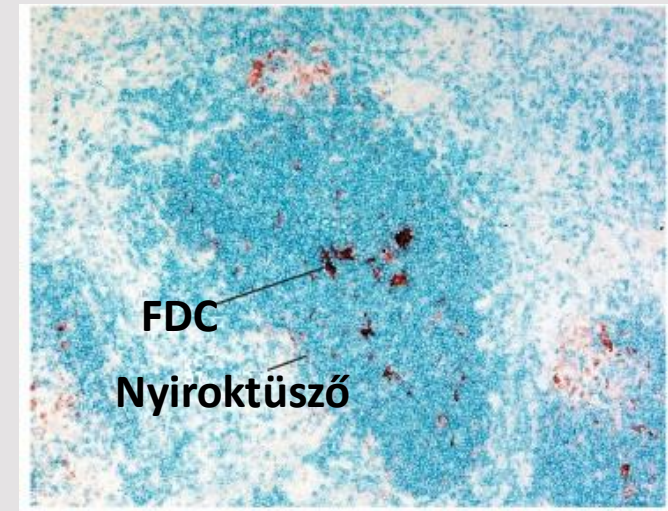
Piros: Csak az adaptív immunrendszer működésén keresztül lehetséges



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

Follicularis dendritikus sejt (FDC)

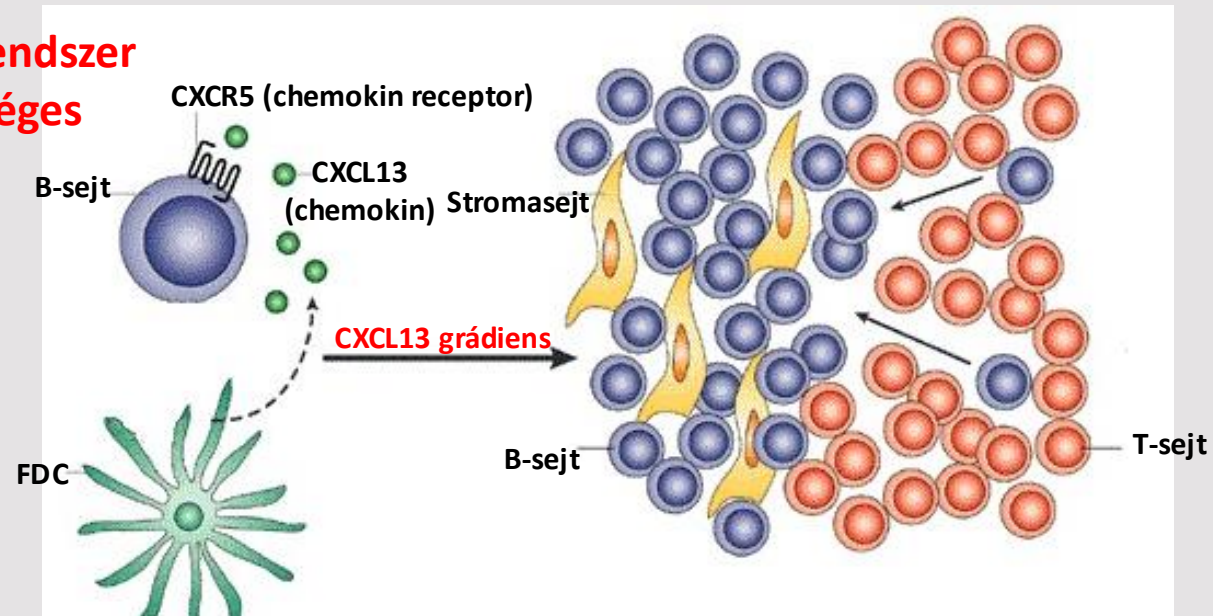
Előfordulása:	Nyiroktüszők
Fő funkció:	Nyiroktüszők kialakítása, antigén lehorgonyozása a B- sejtek számára
Felismerés:	Fc receptor, Complement receptor
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)



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

LYMPHOCYTÁK

ADAPTÍV



$\gamma\delta$ T-sejt



B1 B-sejt



T-sejt (CD3+)



B-sejt (CD19+)



$\alpha\beta$ T-sejt



B2 B-sejt



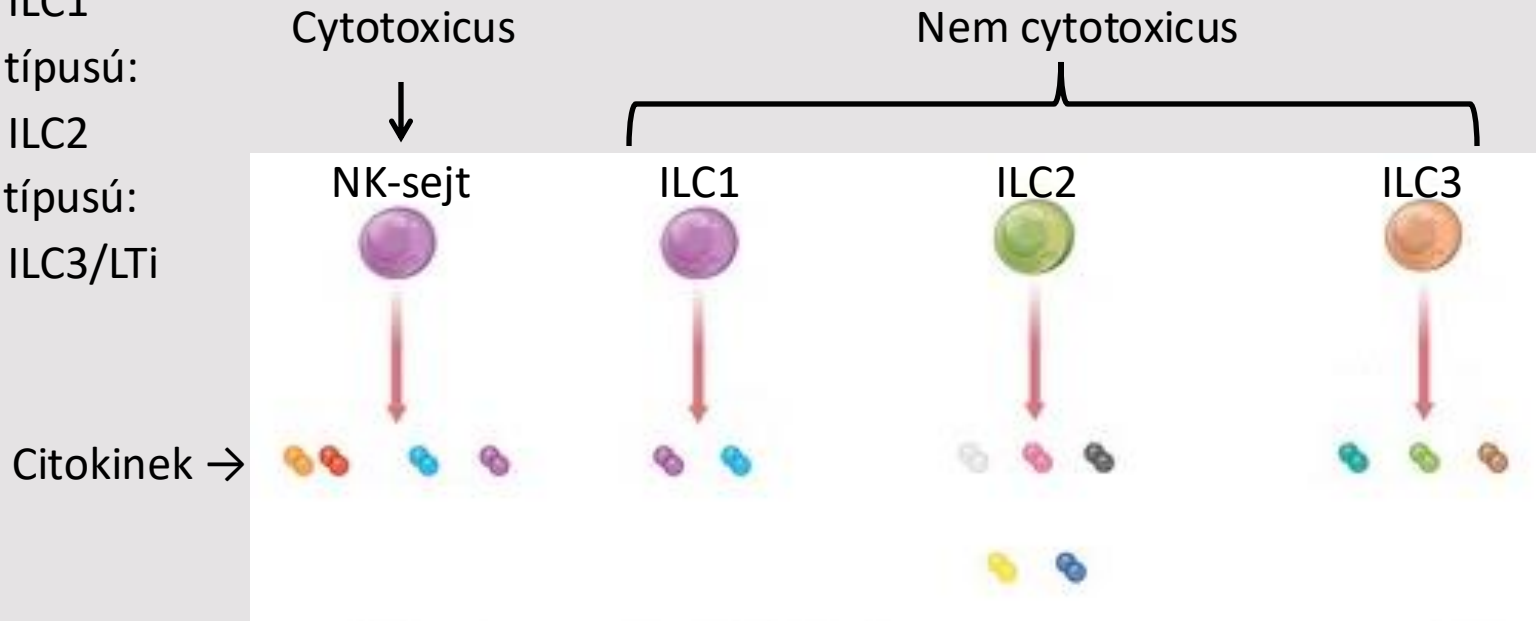
Helper T-sejt (CD4+)



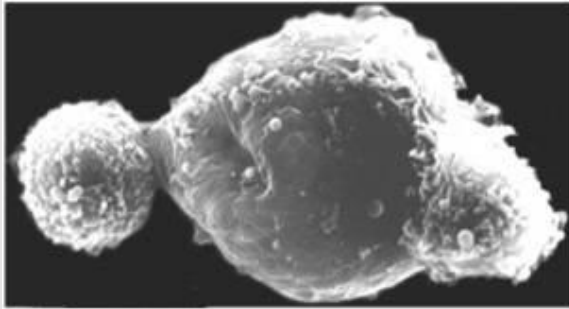
Cytotoxicus T-sejt (CD8+)

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

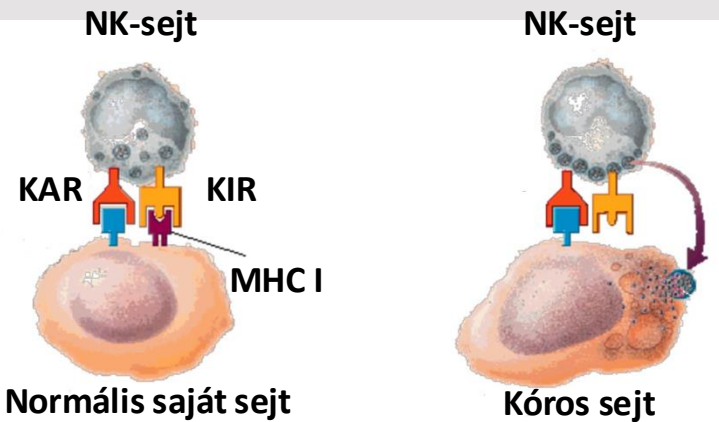


Természetes ölősejtek (NK-sejtek)



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 Fc receptor, Complement receptor
Cytotoxicitás:	Fas-FasL, Perforin, Granzim
Termelt mediátorok:	Citokinek
Fc receptor:	FcγR (IgG-t köt)
Jellemző markerük:	CD56



**SEJT ÉLETBEN
HAGYÁSA**

SEJT ELPUSTÍTÁSA

**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

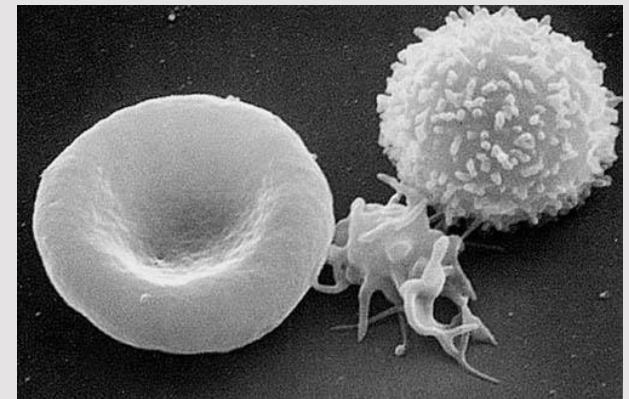
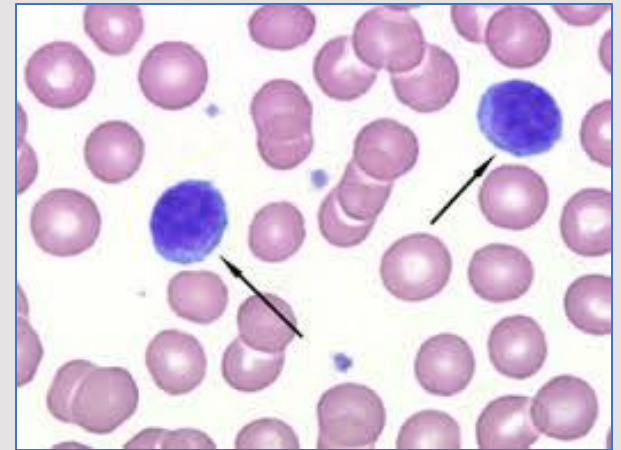


Helper T-sejt (CD4+)



Immunválasz
szabályozása

Ezek mindegyike ANTIGÉN-SPECIKUSAN TÖRTÉNIK!



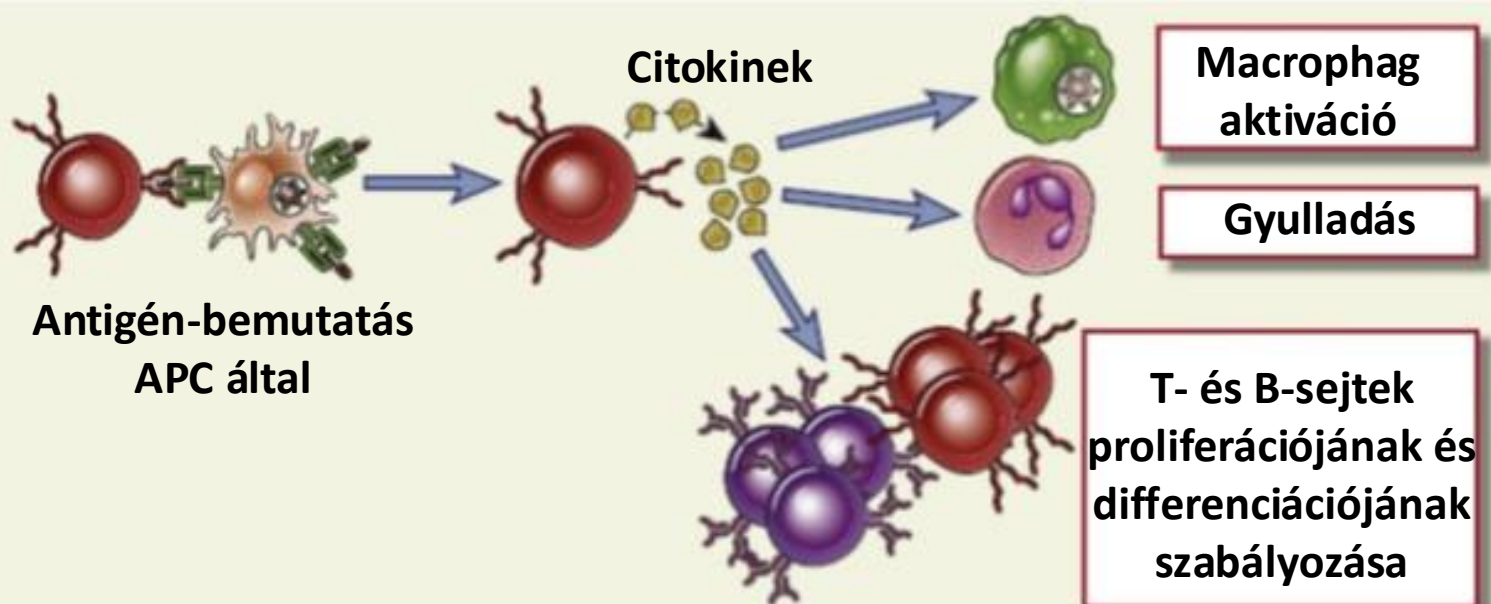
Egy vörösvérsejt, egy vérlemezke és egy lymphocyta pásztázó elektronmikroszkópos felvétele.

Lymphocyták főbb csoportjai

B-sejt



Helper
T-sejt

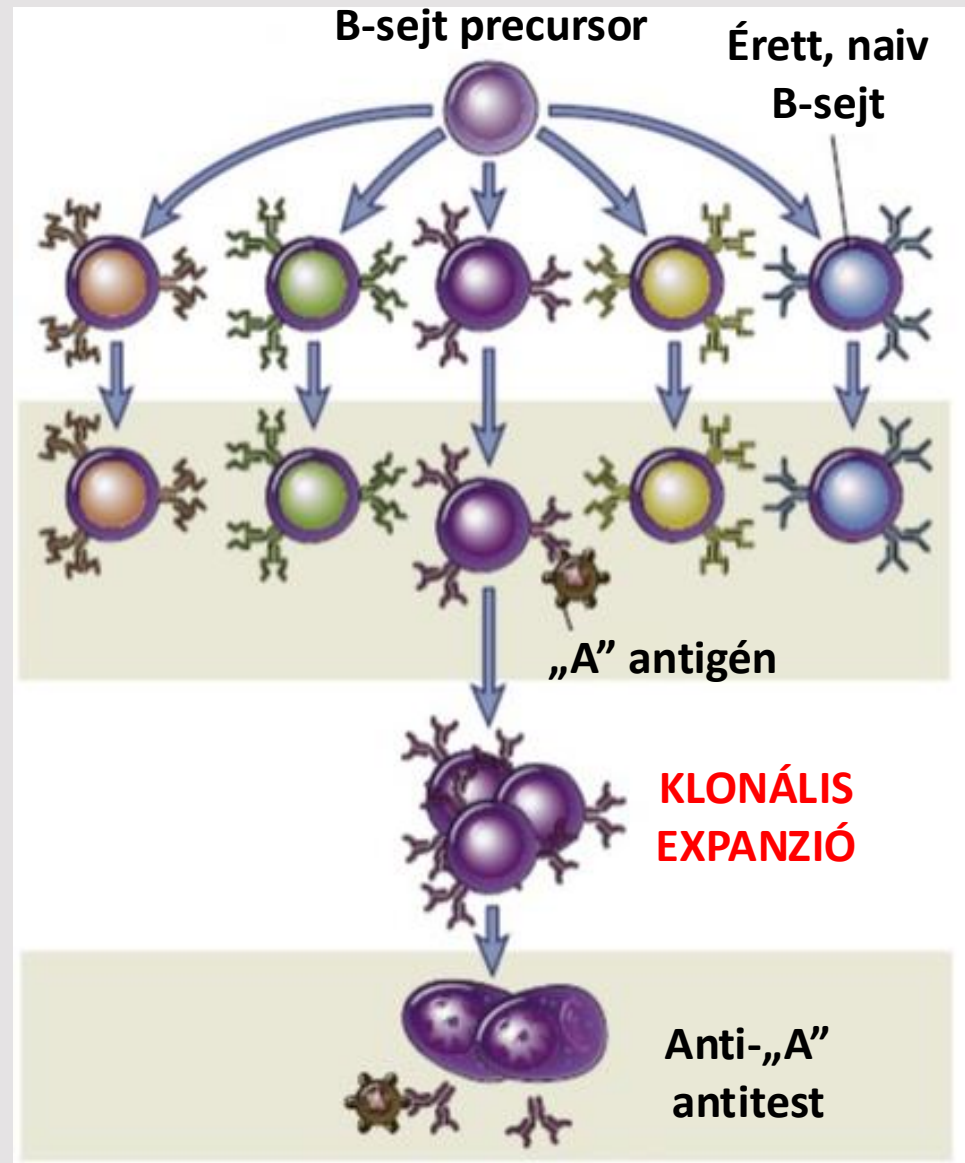


Cytotoxicus
T-sejt



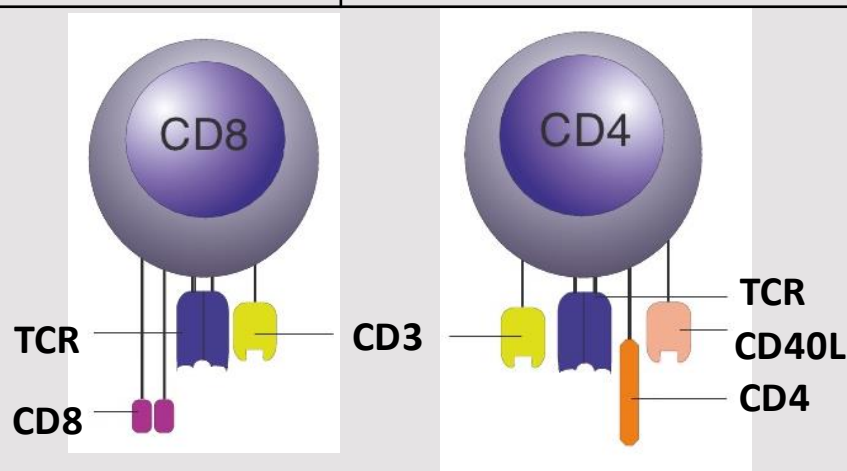
Klonalitás

1. Minden újonnan keletkezett naiv lymphocyta **egyedi antigén-felismerő receptorral** rendelkezik.
2. **Aktiválódni 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)



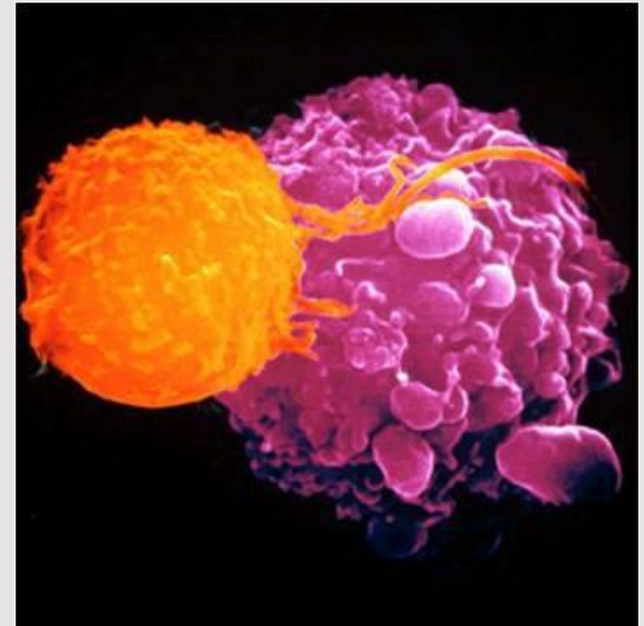
T-sejtek

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



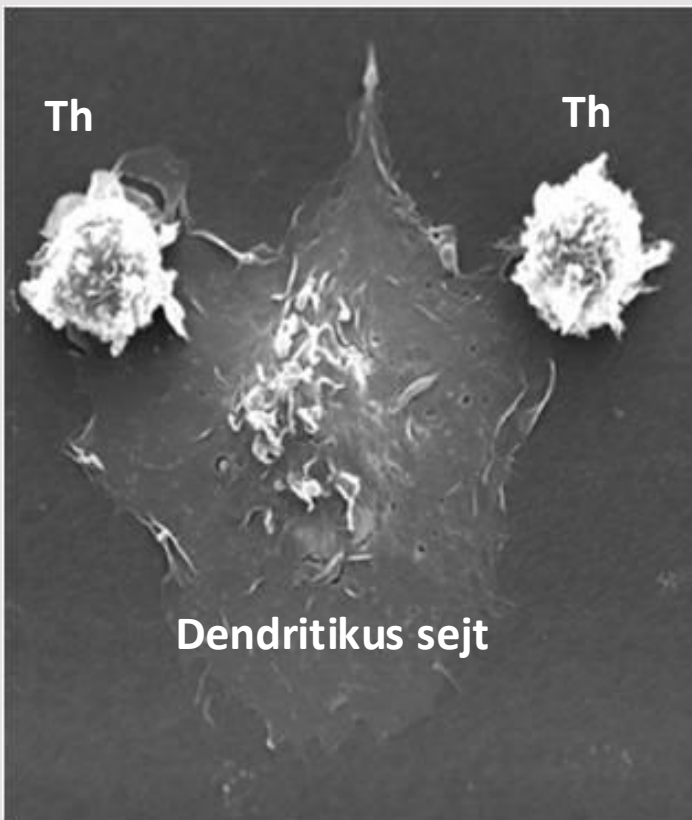
Cytotoxicus T-sejtek (Tc vagy CTL)

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



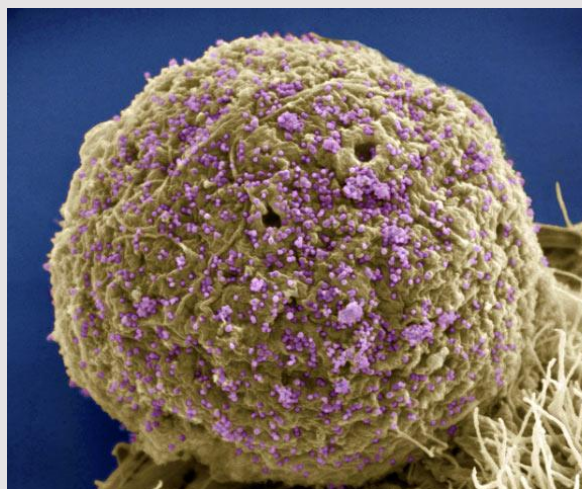
Cytotoxicus T-sejt elpusztít egy tumorsejtet. (PEM felvétel)

Helper T-sejtek (Th)



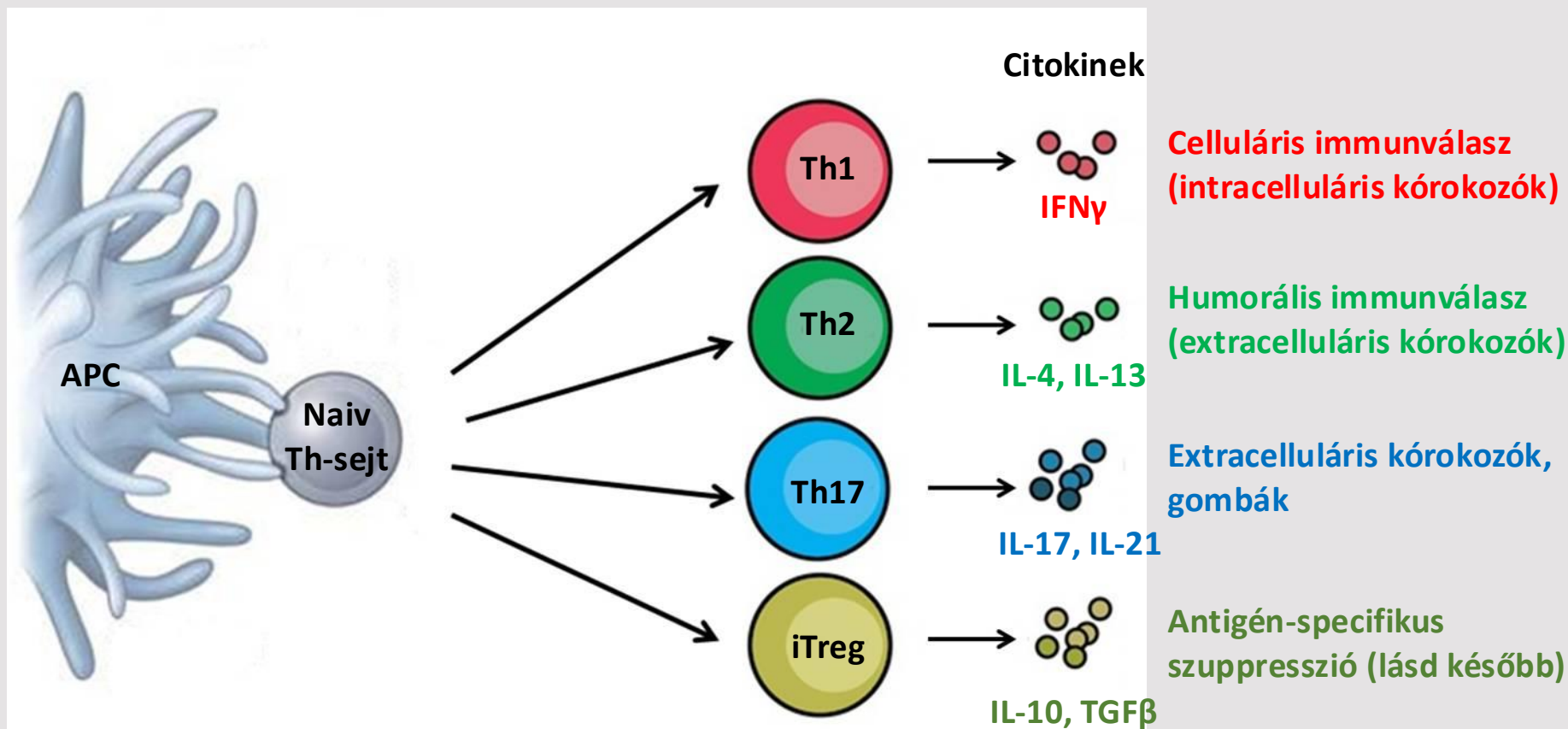
Egy DC és két hozzá kapcsolódó helper T-sejt. (PEM felvétel)

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



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

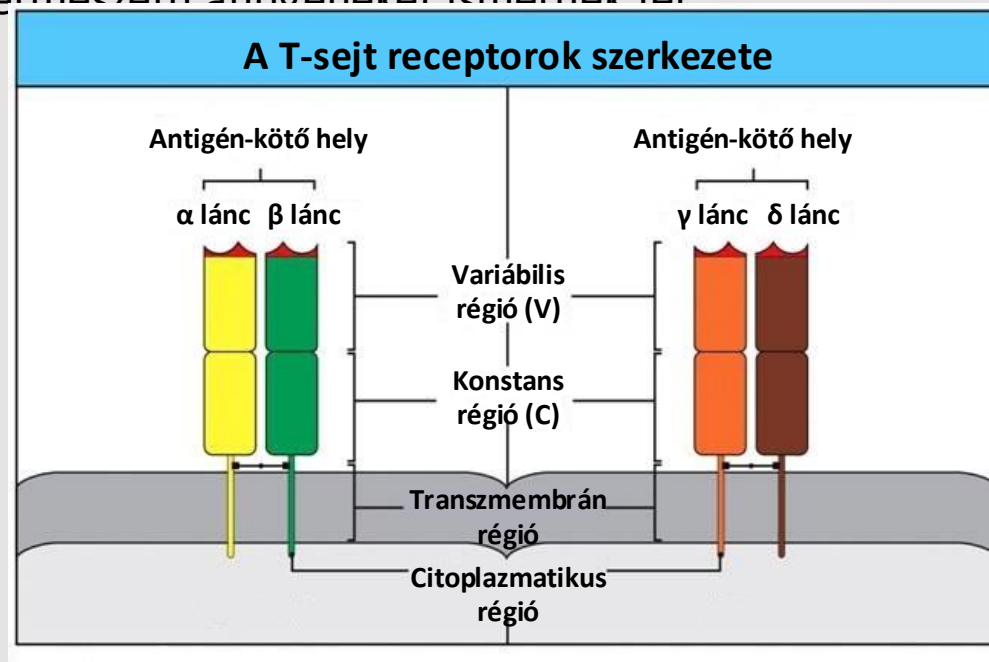
Th sejtek főbb altípusai



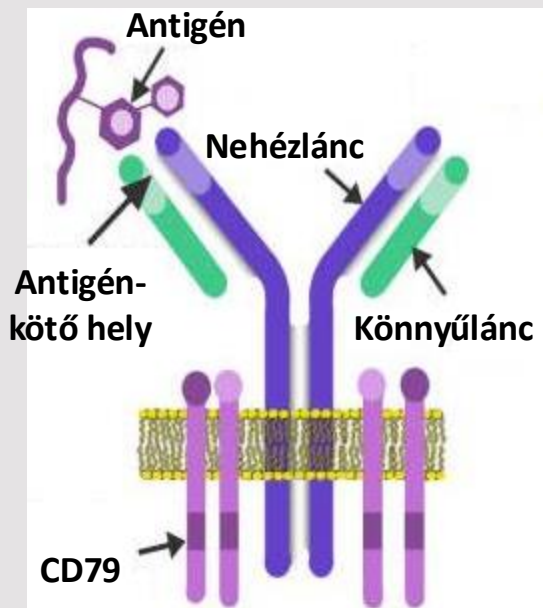
- Th17 sejteknek szerepe lehet különböző **gyulladásos autoimmun kórképekben**. (lásd később)
- **Regulatórikus T-sejtek** (Treg): Az immunválasz negatív szabályozásában (**szuppresszió**) fontosak (lásd később), jellemző immunfenotípusuk: **CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺**

$\gamma\delta$ T-sejtek

- Felszínükön γ és δ 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 lymphocyt)
- Az invazív kórokozókkal szembeni immunválasz korai szakában aktiválódnak.
- Antigén-felismerésük döntően **MHC-független**.
- Elsősorban **lipid** természetű antigéneket ismernek fel



B-sejt receptor (BCR)

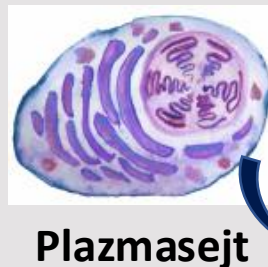


Jelátvitel antigénkötődés
esetén

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)



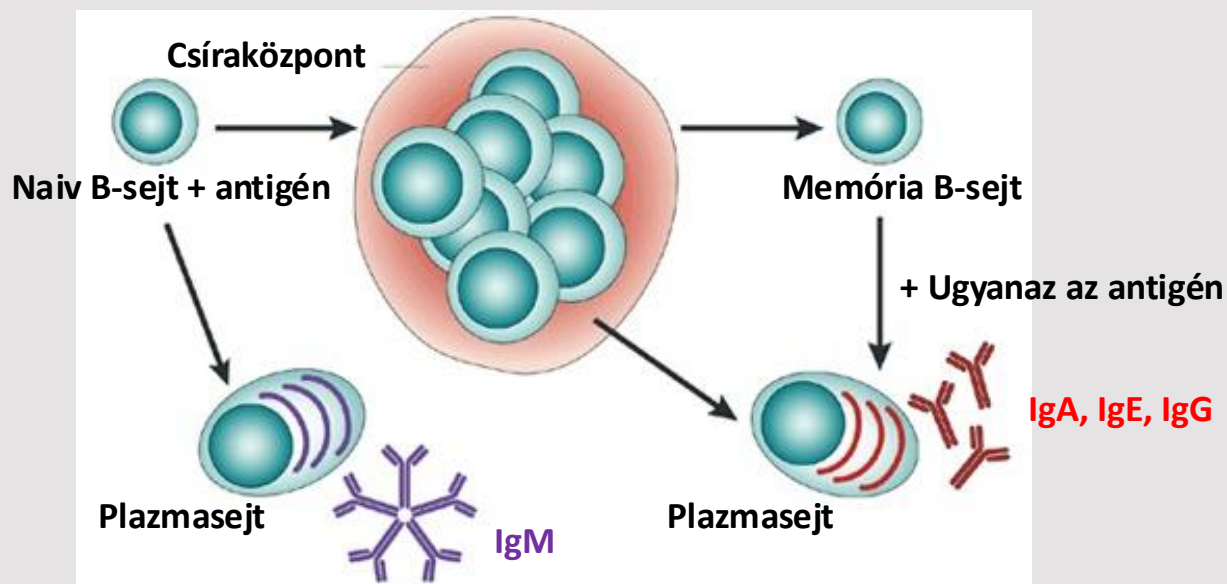
BCR = sejtfelszíni immunglobulin



BCR által felismert antigén
elleni antitest (szekretált
immunglobulin)

B2 B-sejtek

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



B1 B-sejtek

- A perifériás vérben keringő B-sejtek kis százalékát teszik csak ki.
- **Veleszületett-szerű sejtek**, a **SEROSUS HÁRTYÁKON** találhatóak 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	IgM	IgM/IgG/IgA/IgE
Antitestek specificitása és affinitása	Polispecifikus, alacsony affinitású	Monospecifikus, nagy affinitású
Affinitás érés, memória	Nincs	Van

Köszönjük a figyelmet!

