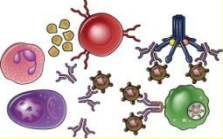


Az immunológia alapjai

6. előadás

A veleszületett immunválasz, gyulladás

Berki Timea



A veleszületett és szerzett immunitás kinetikája

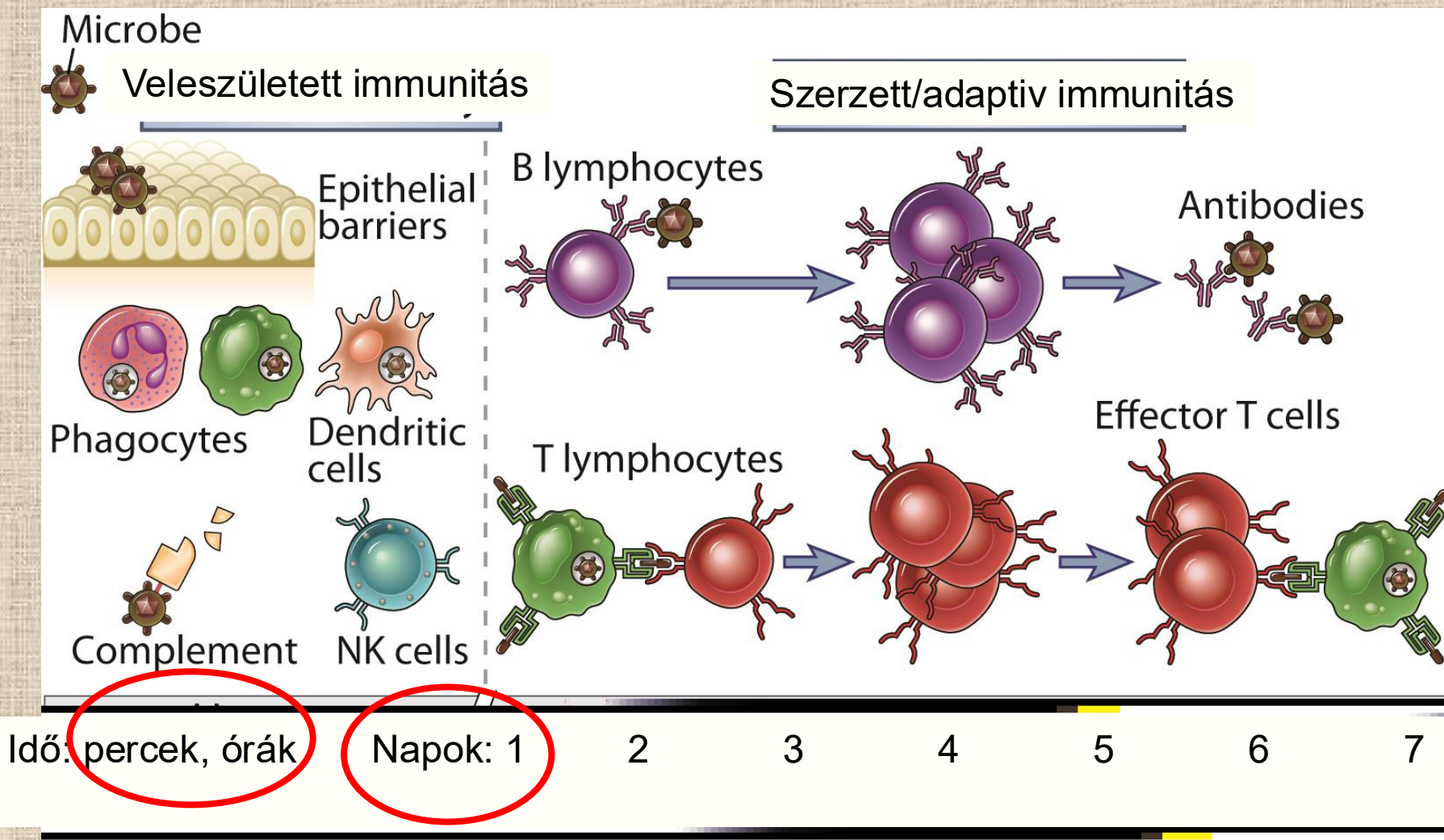
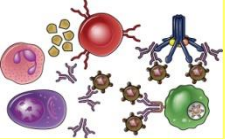


Fig. 1-1



Az antigén bejutás és az immunválasz helye

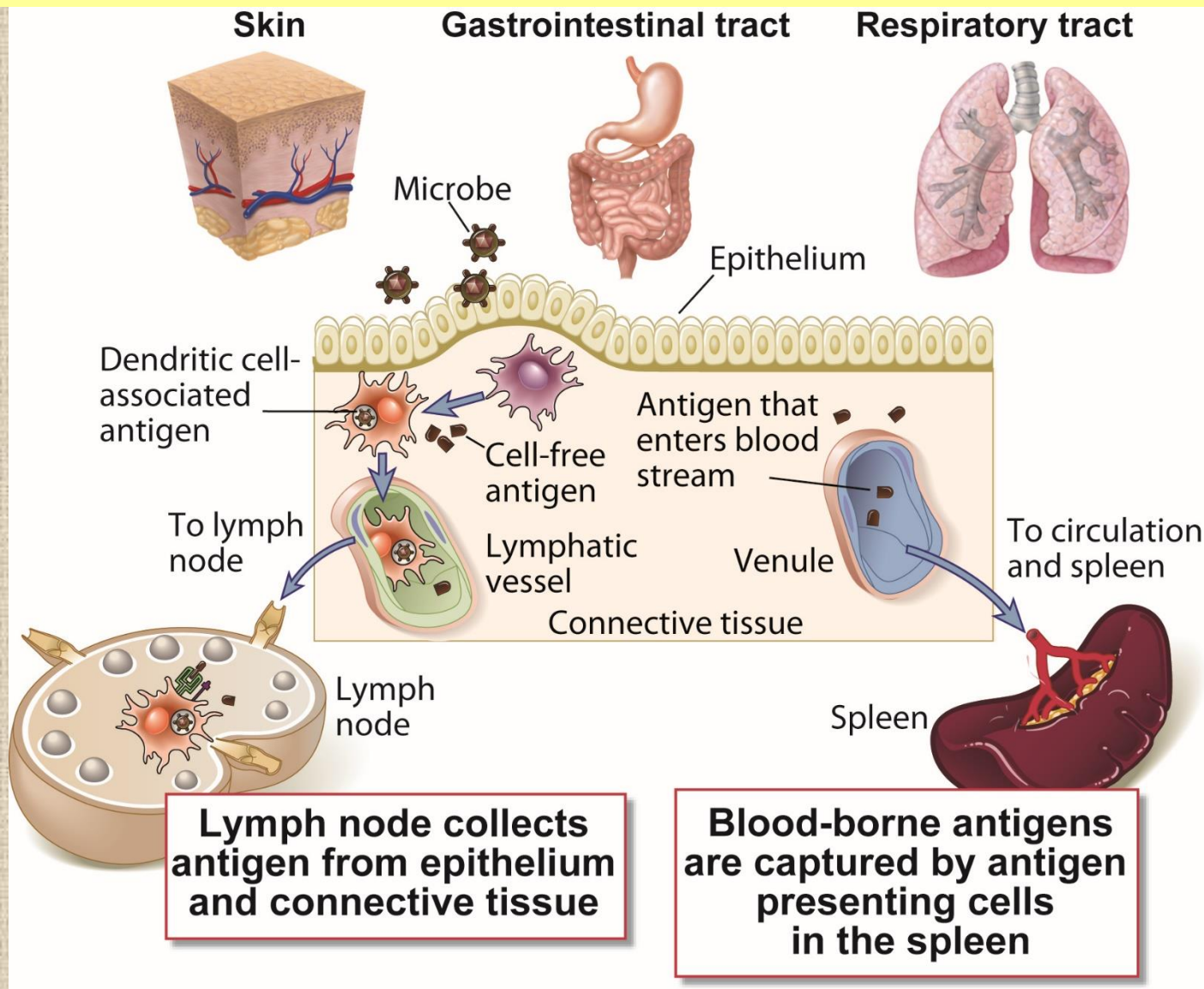
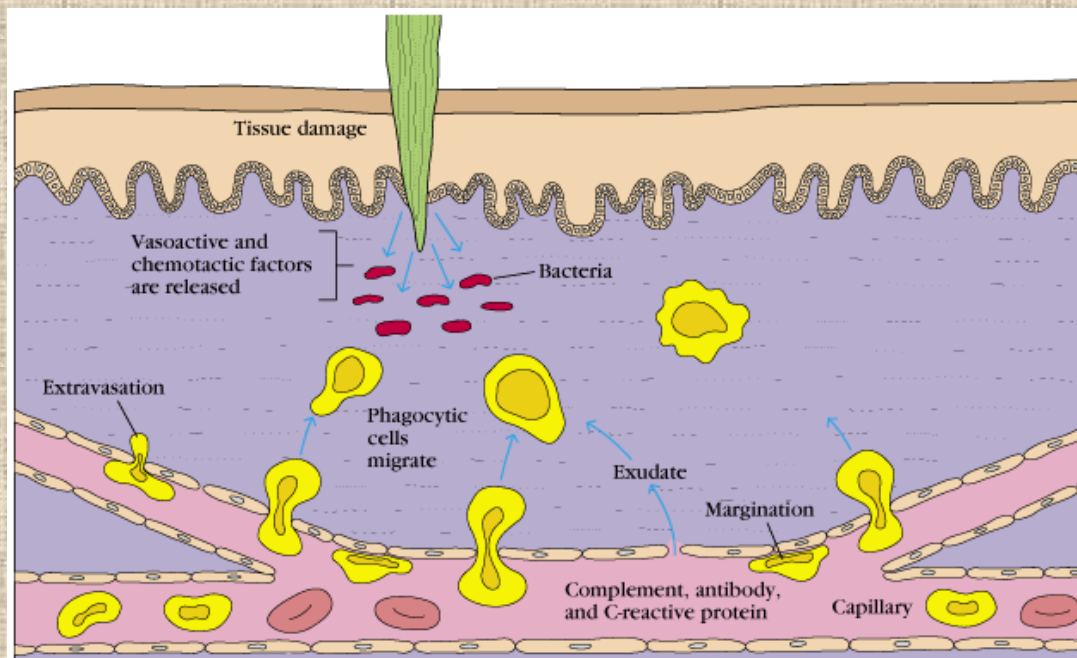


Fig. 6-3

- **Lokális (helyi), akut gyulladás kialakulása**

Akut gyulladás:

- Fertőzés vagy szövetkárosodás nem-specifikus reakciók kaszkádját indítja el
- Azonnali válasz
- szerepe, hogy megakadályozza a fertőzés és szövetkárosodás tovaterjedését



Celsus: a gyulladás 4 jele: - rubor (piros), calor (meleg), dolor (fájdalmas), tumor (duzzadt) + functio laesa (csökkent funkció)

Kialakulásának

- 3 fő szakasza:
- Értágulat (vazodilatáció) – percek
 - A kapilláris permeabilitás nő, folyadék kiáramlás, ödéma
 - A fagocita sejtek kiáramlása: - órák

A gyulladás molekuláris mediátorai

Plazma enzim mediátorok:

Kinin-kallikrein rendszer

Fibrinolitikus rendszer

Komplement rendszer

Véralvadási kaszkád

Lipid mediátorok:

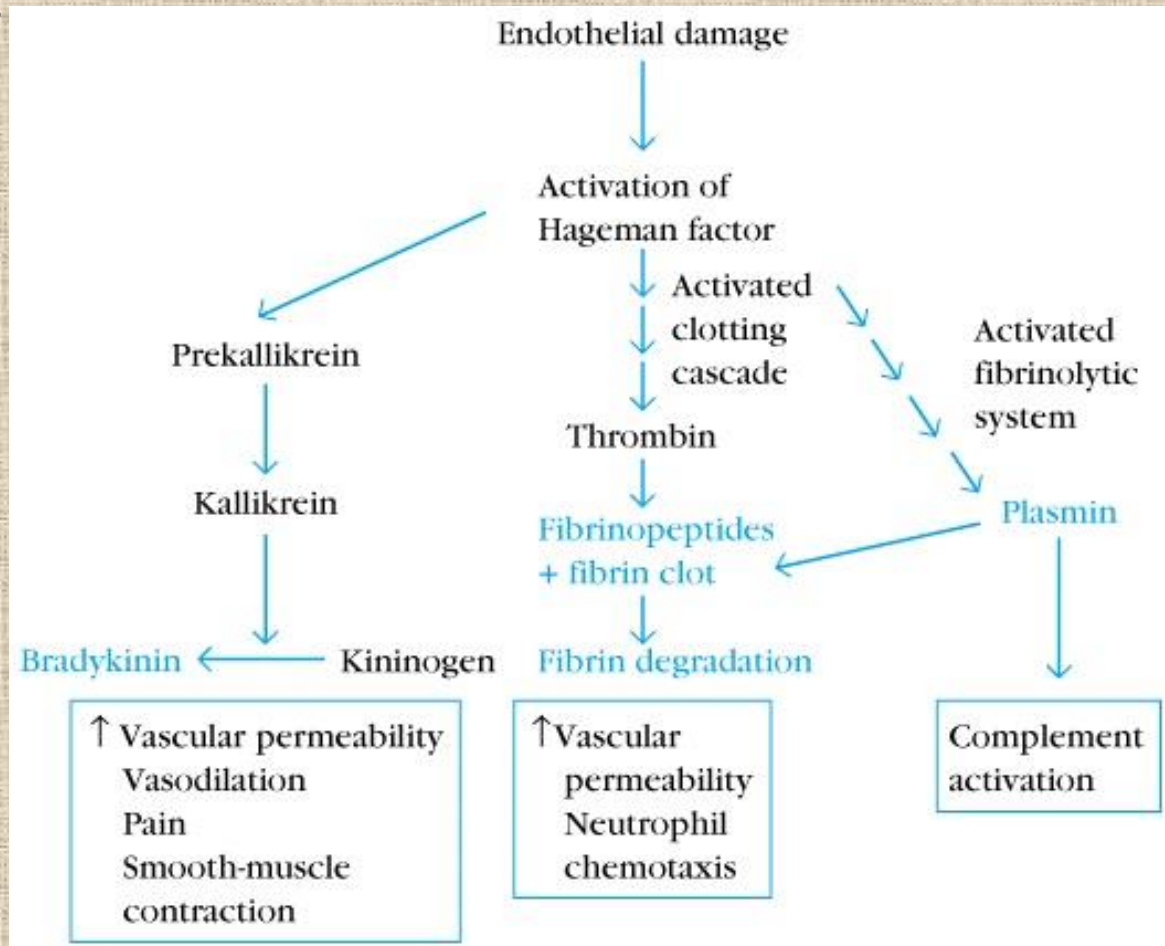
leukotriének,
prostaglandinok (PGE)

Kemoattraktánsok:

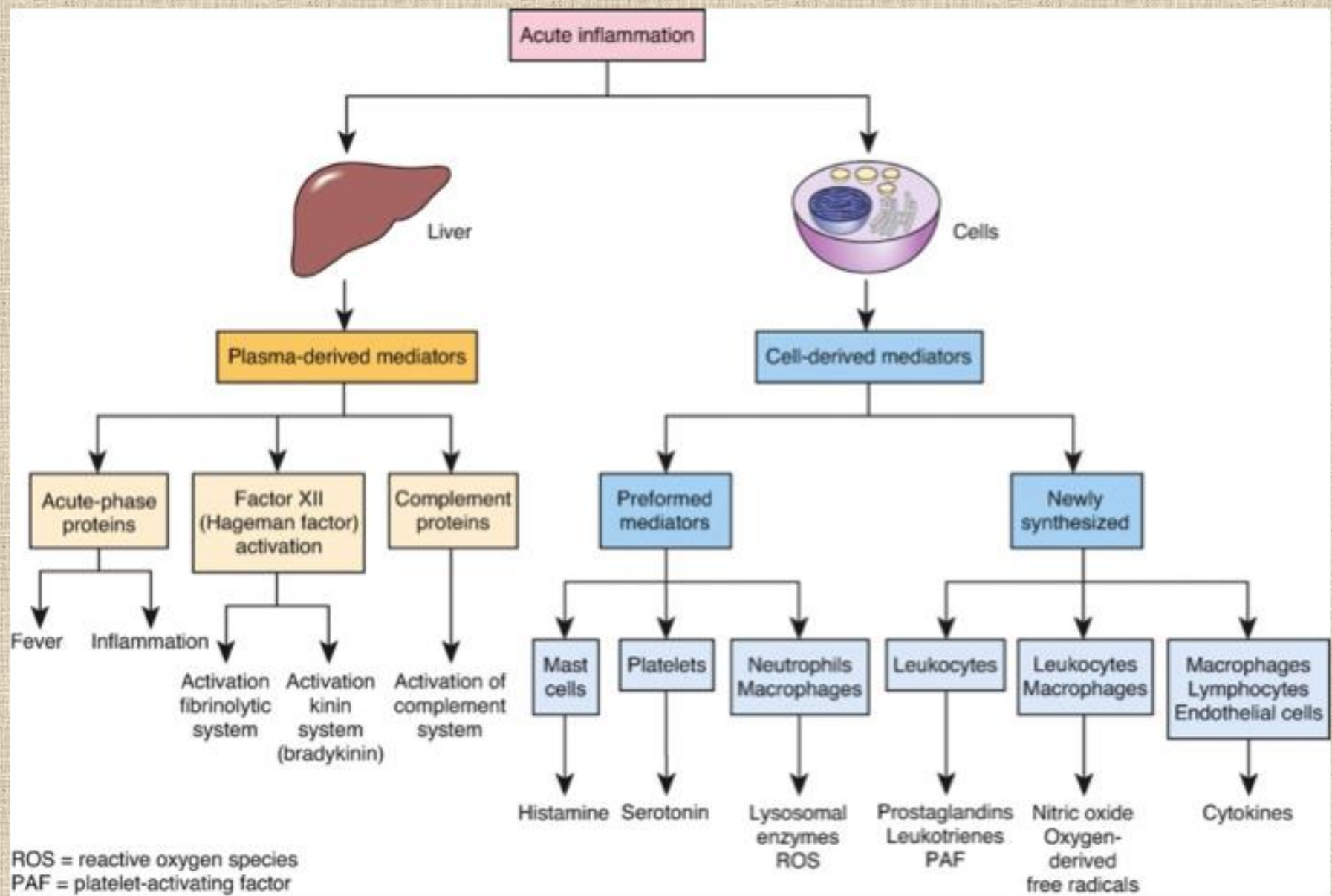
- kemokinek (IL-8)
- komplement alegységek
- PAF (platelet activating factor)

Gyulladásos citokinek:

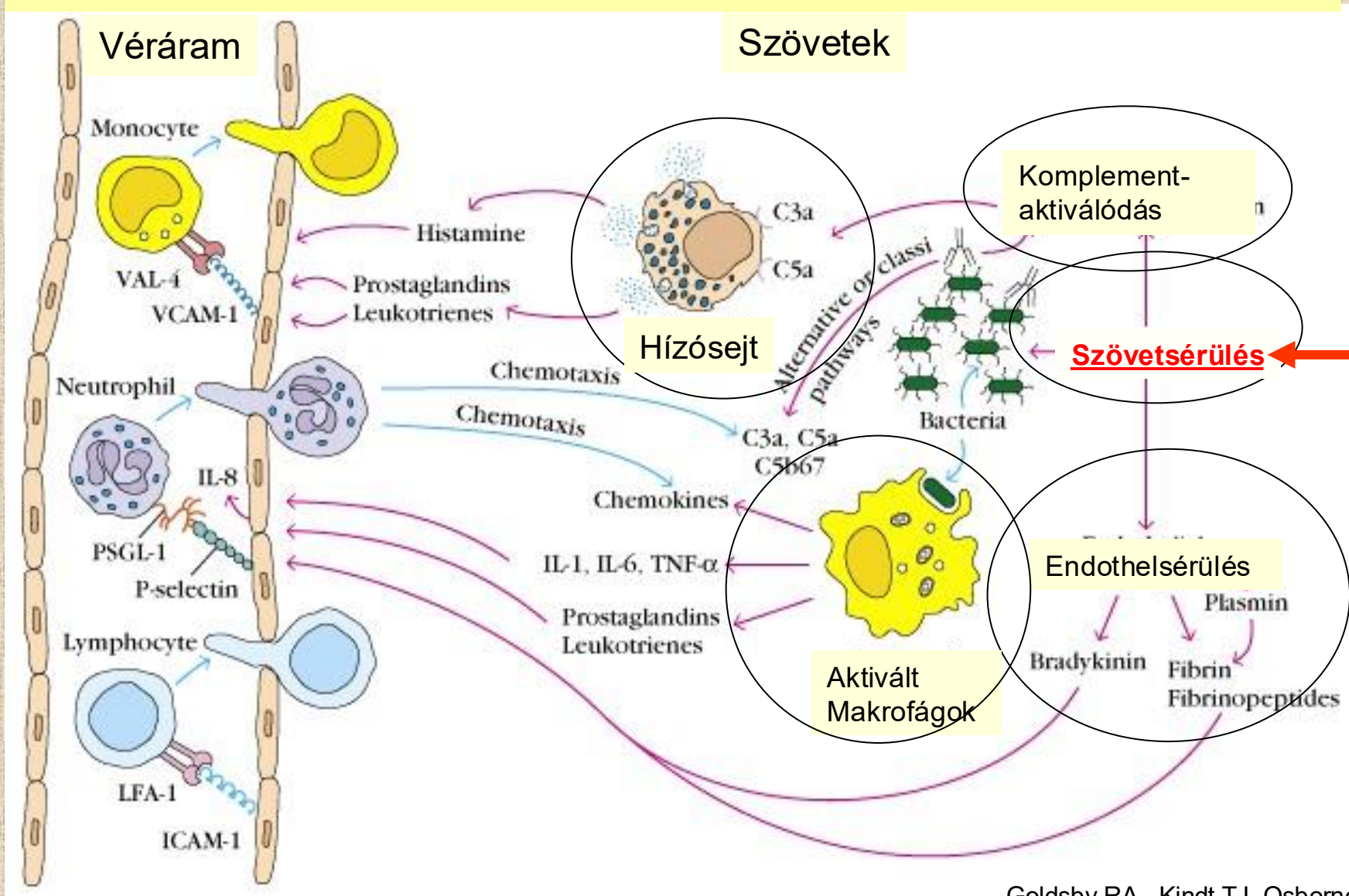
IL-1, IL-6, TNFalpha



A gyulladás molekuláris mediátorai



Az akut gyulladás kialakulása

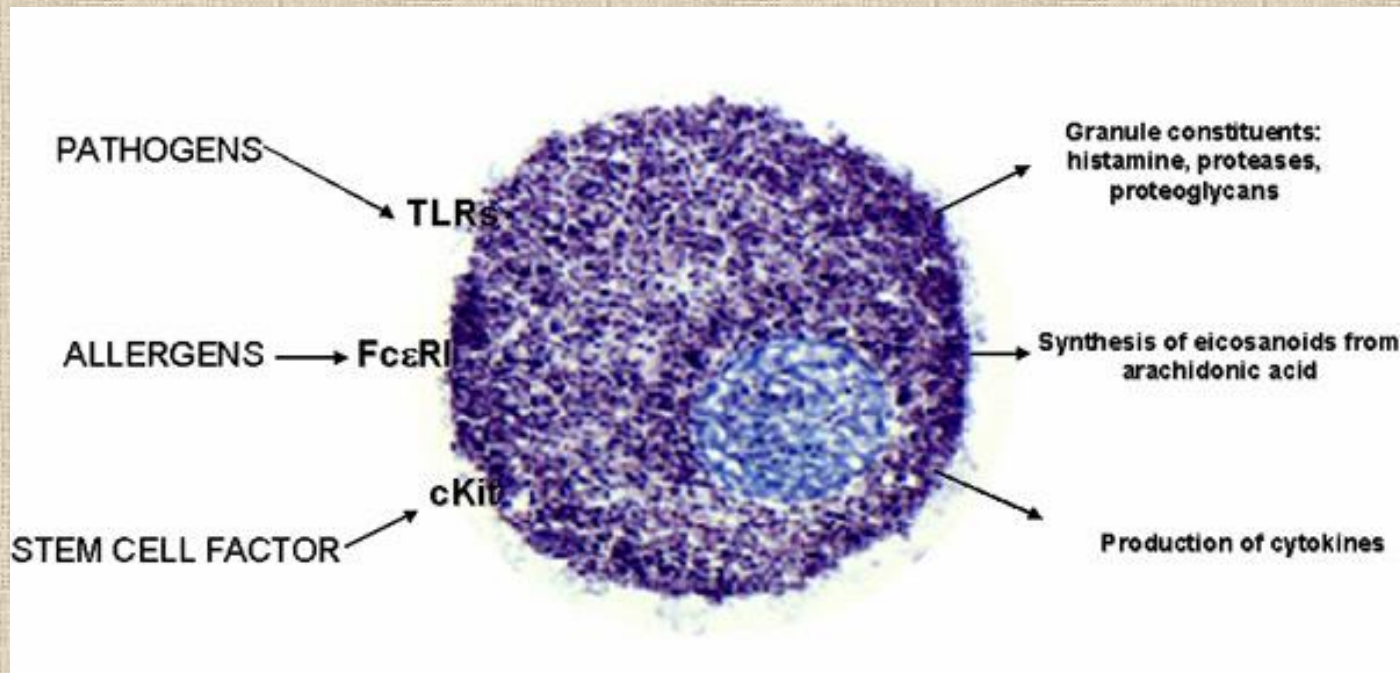


Hízósejtek aktivációja

TLR4 – LPS → IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-13, without mast cell degranulation

TLR2 – peptidoglycan → mast cell degranulation and production of IL-4 and IL-5, IL-6, IL-13

TLR3,7,9 – Poly (I:C), CpG oligonucleotid → release of pro-inflammatory cytokines and chemokines



they express several hundred thousand high affinity receptors for IgE (Fc ϵ R1) and thus respond to IgE-directed antigens

express the pathogen-recognizing Toll-like receptors (TLRs) which probably account for the ability of mast cells to mount an effective innate immune response



Makrofág és dendritikus sejt érés

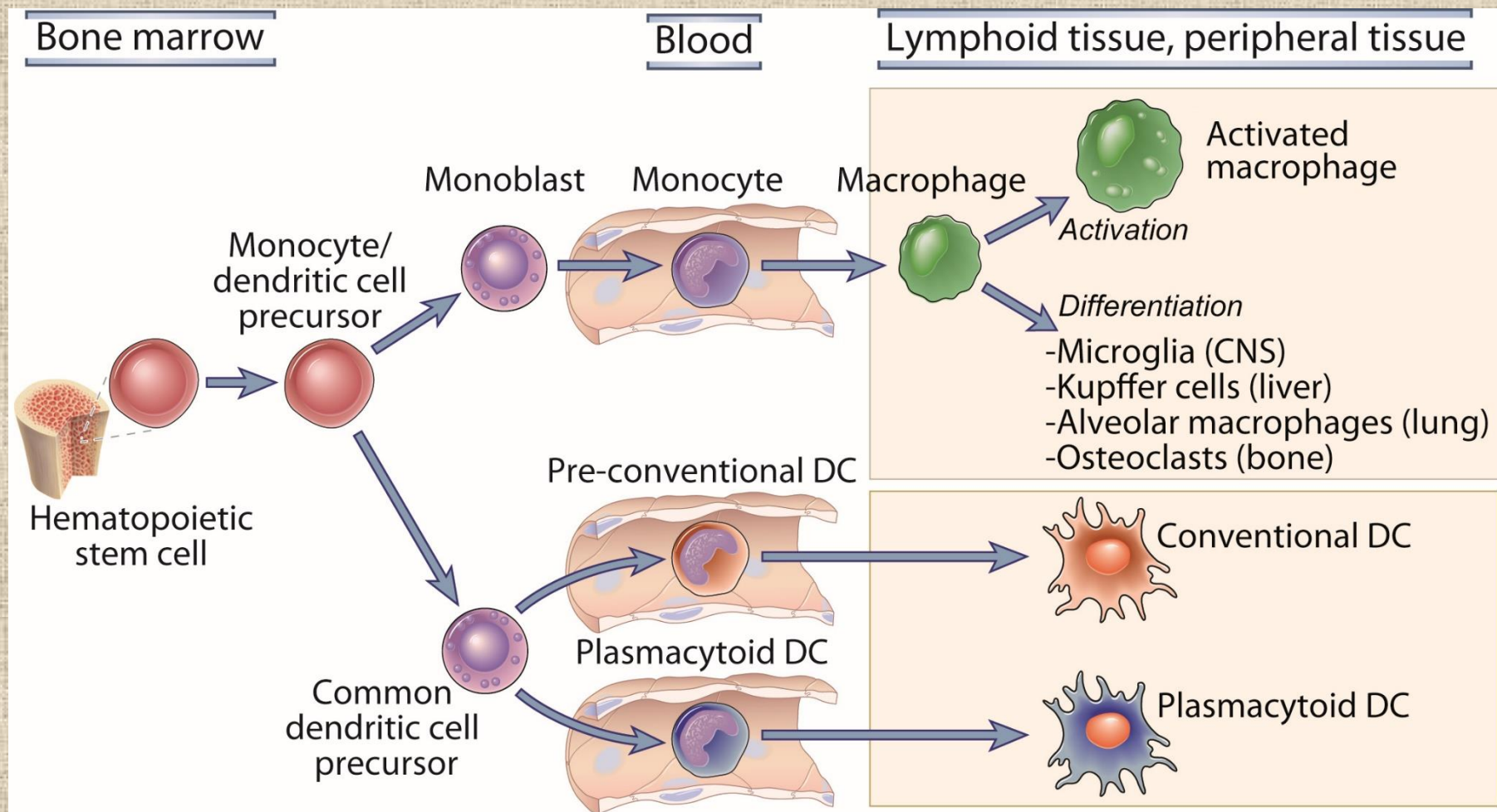


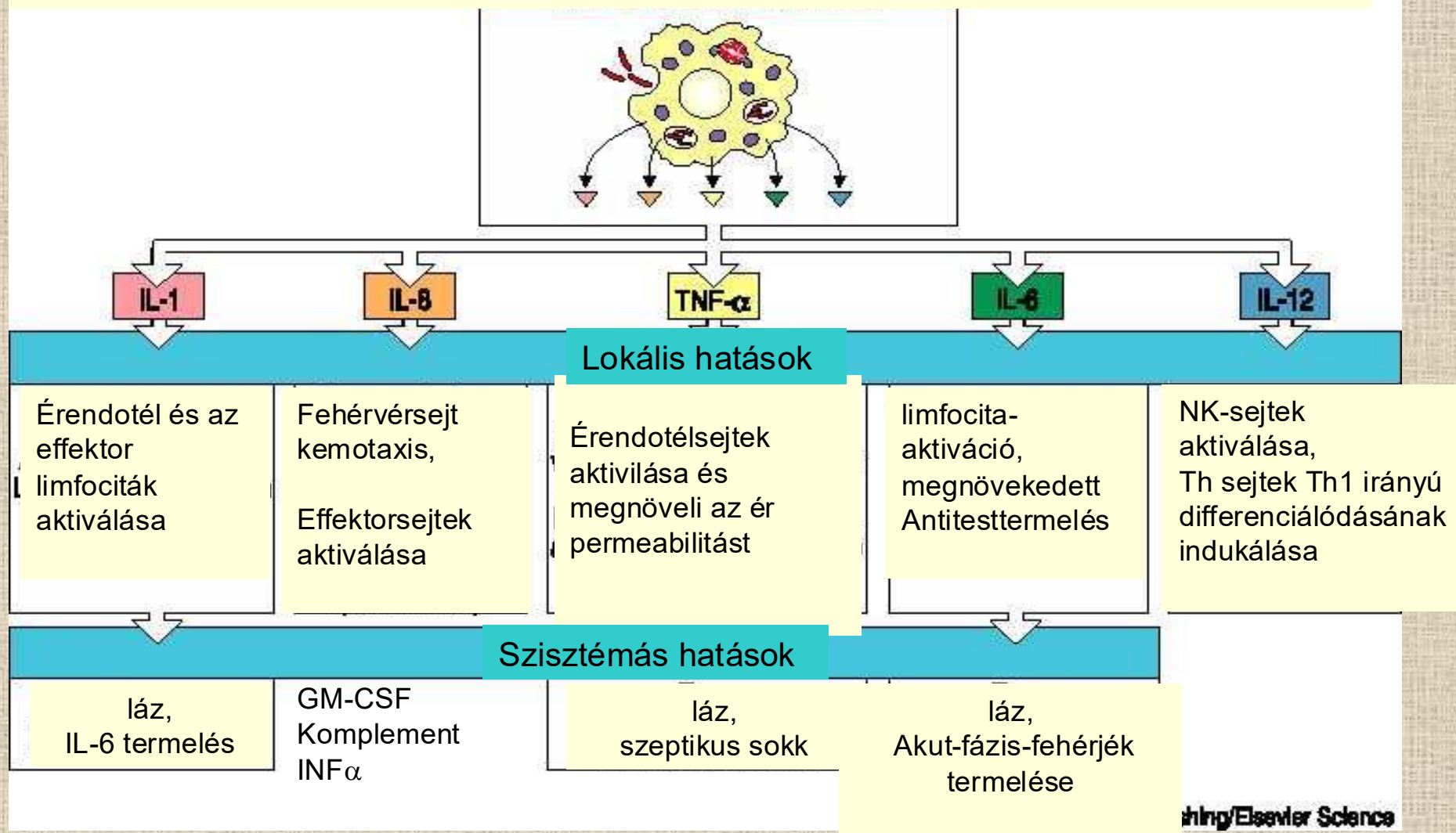
Fig. 2-2

Makrofág aktiváció és funkció

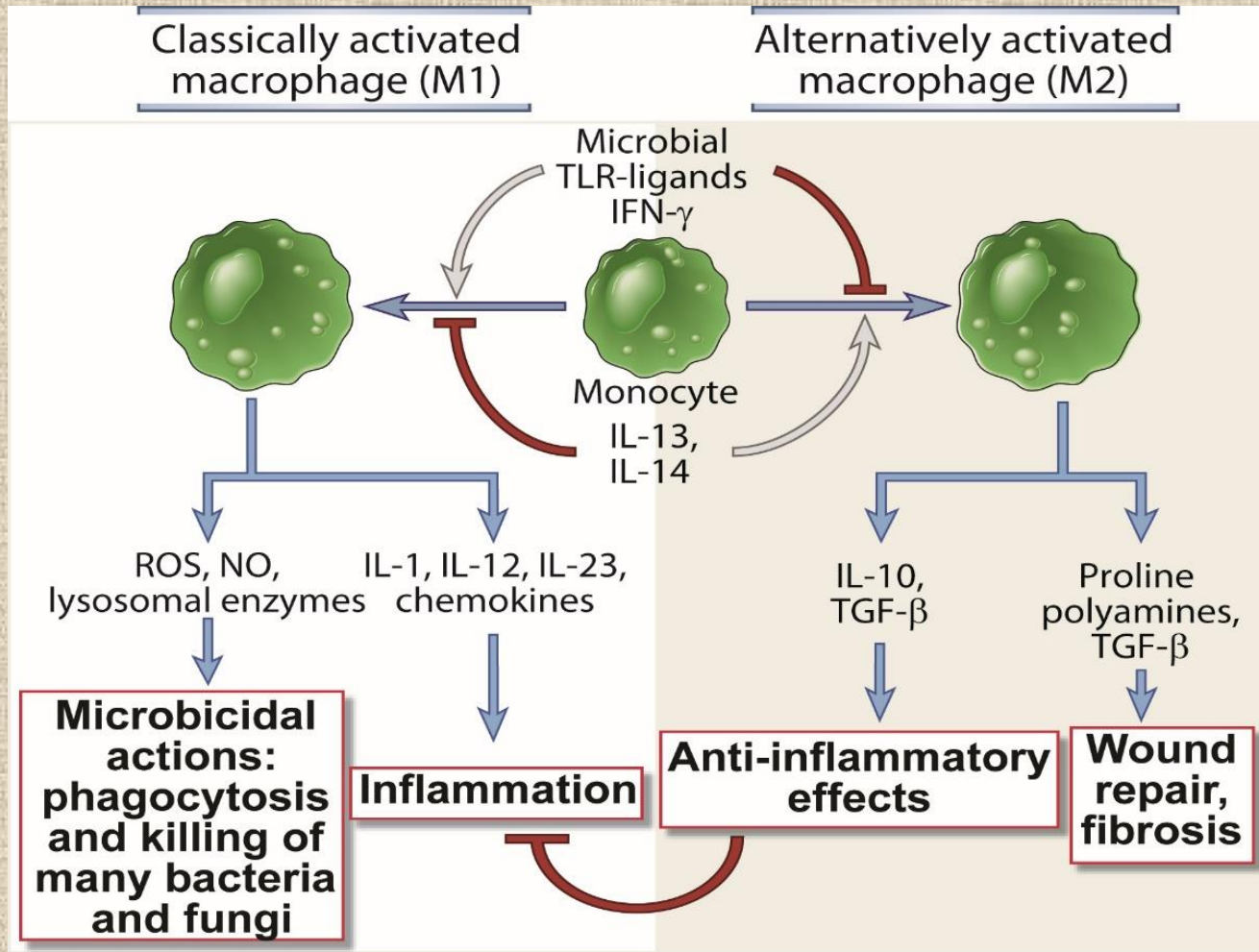


A makrofágok szerepe az akut gyulladásban:

A Gram- baktérium eredetű LPS aktiválja a makrofágokat, melyek különböző **citokineket termelnek**



Makrofág polarizáció a gyulladásban



Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

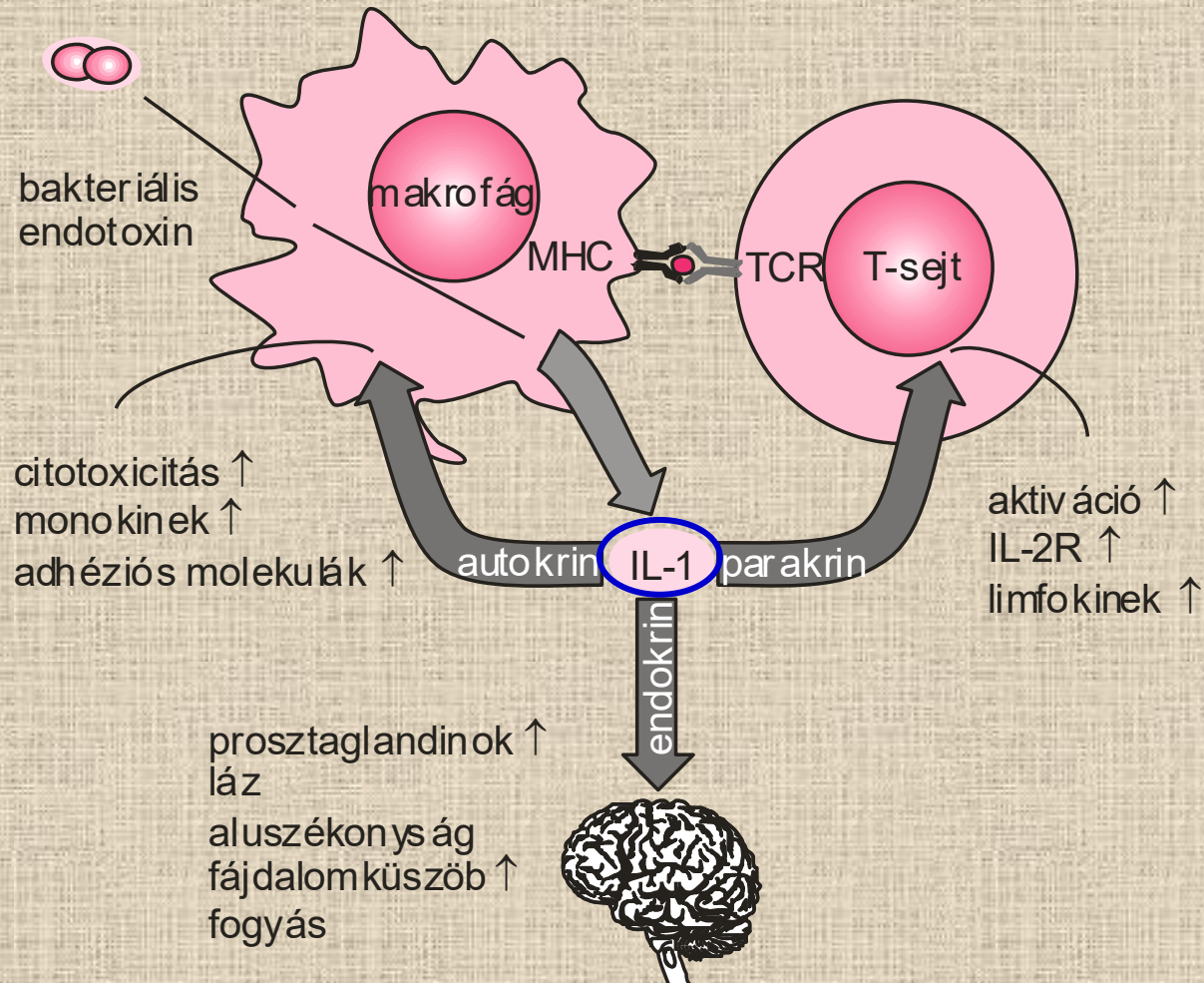
A citokinek általános jellemzői:

- Kis molekulasúly (10-40 kDa)
- Glikoproteinek
- Izolált sejtek termelik aktiváció hatására
- Sejtek közötti kapcsolatokat közvetítik:
 - információ továbbítás
 - immunválasz szabályozása
- Hatásmód:
 - átmeneti génaktiváció termékei
 - receptorokon keresztül
 - nagy affinitás
 - pikomoláris cc.-ban

A citokinek funkcionális csoportosítása

I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők	IFN α , IFN β TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 Kemokinek: CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)
II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók	Th1: IL-2,, INF γ , TNF β , IL-12 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, Treg: IL-10, TGF β , IL-35
III. Az immunsejtek érésére hatók	SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7

Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



Leukocita toborzás a szövetekbe

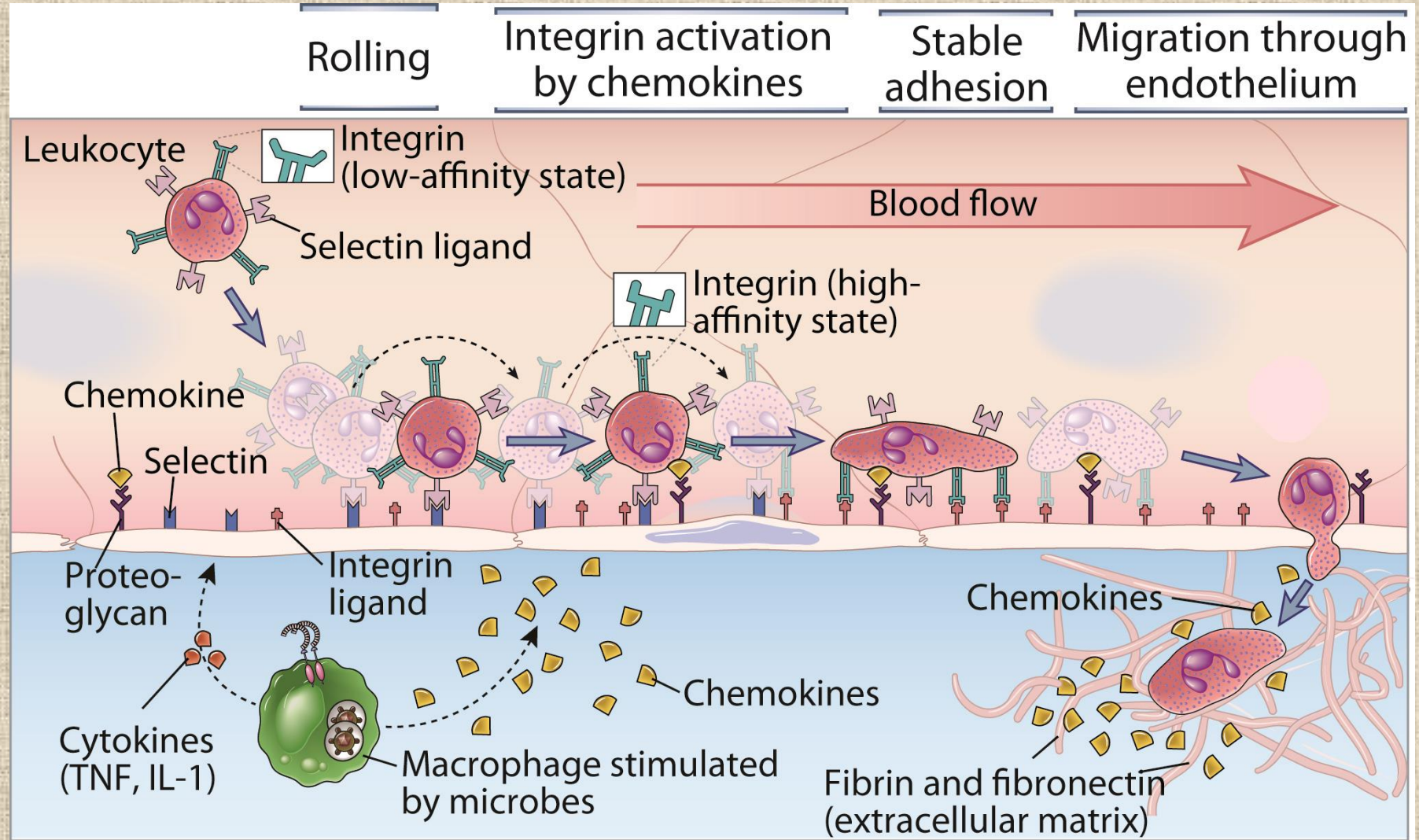
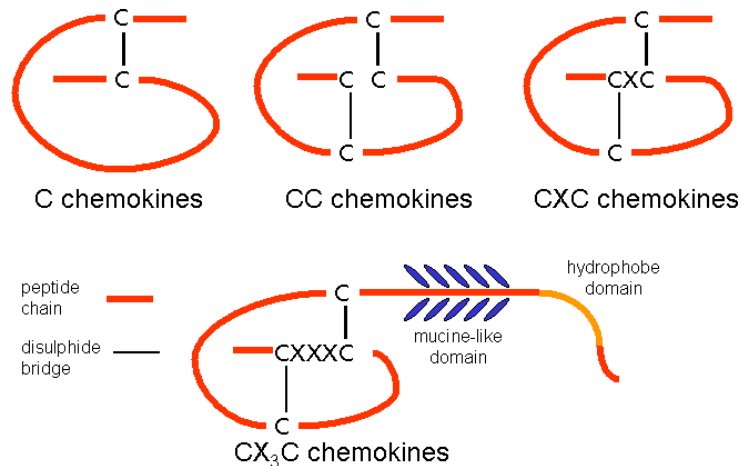


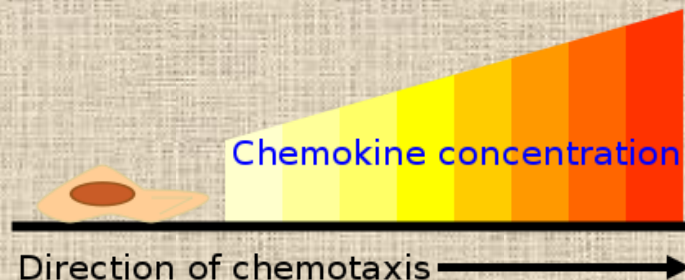
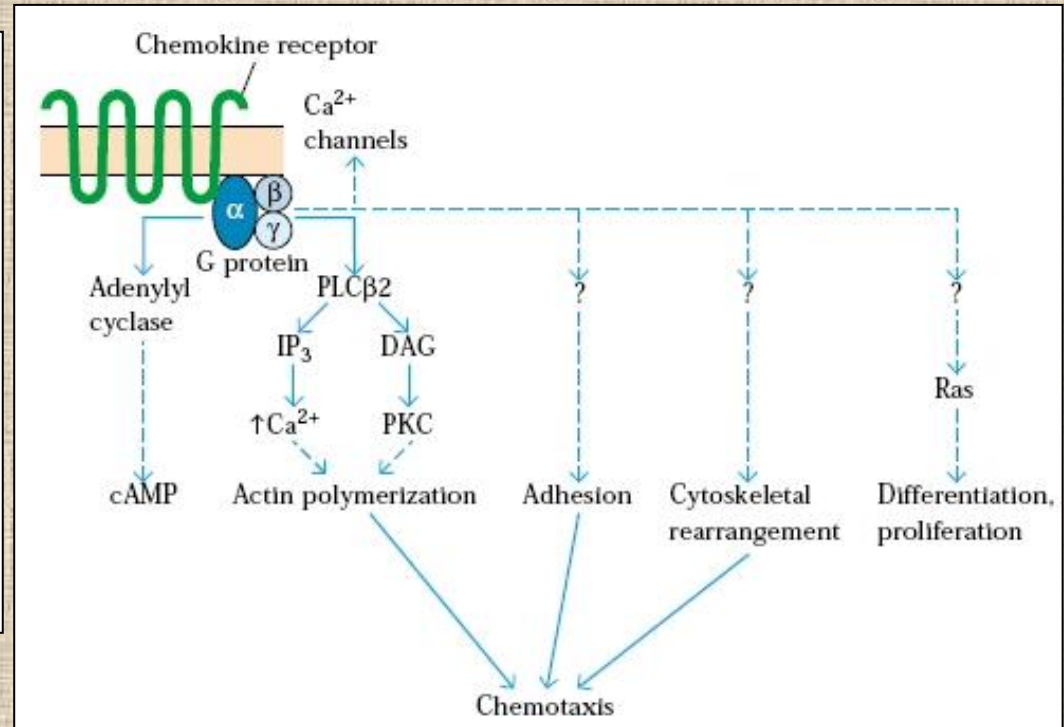
Fig. 3-3

Kemokinek hatásmódja

Structure of chemokine classes

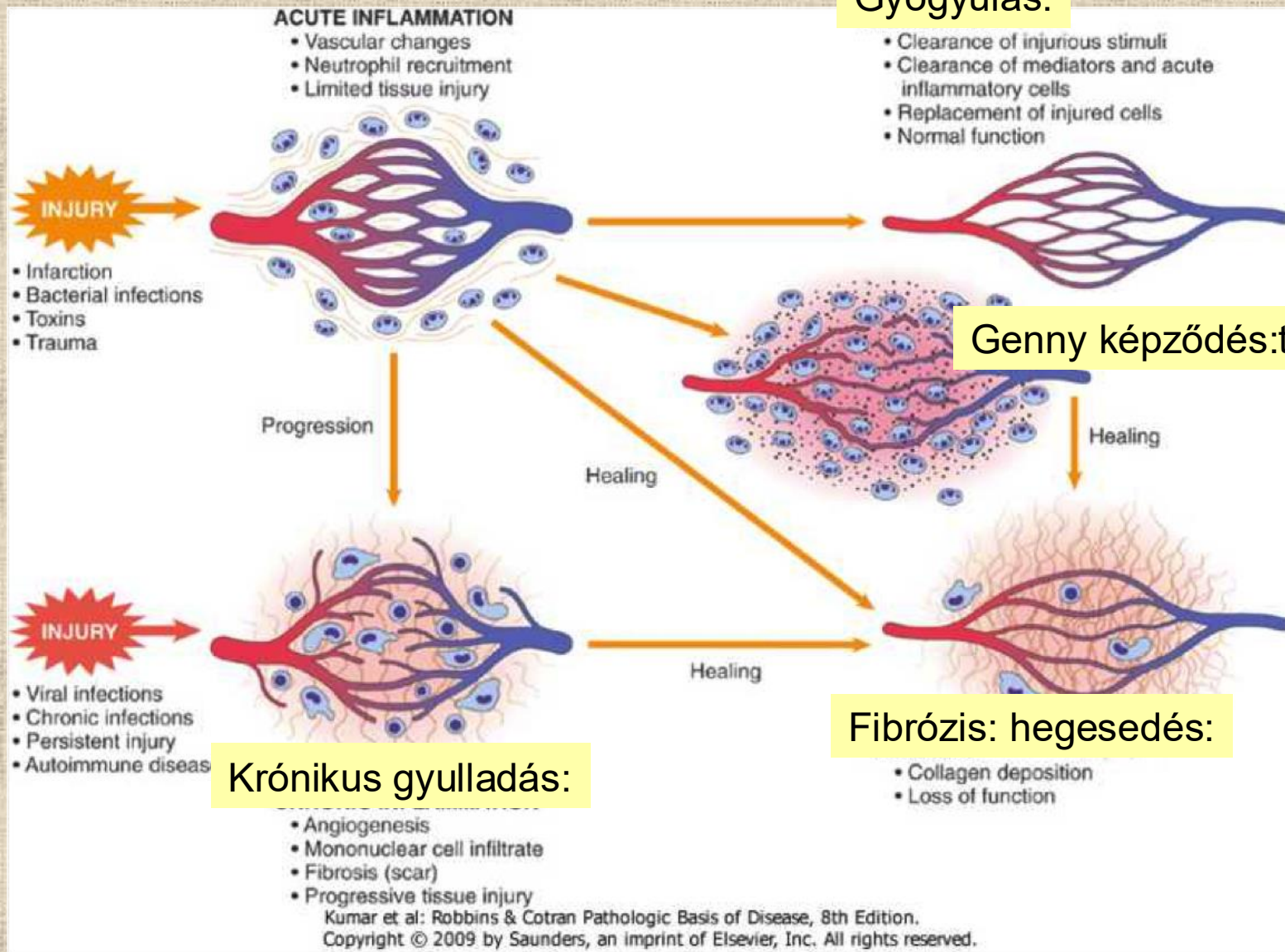


© Kohidai, L.



Az akut gyulladás kimenetele

Gyógyulás:



A krónikus gyulladás kiváltó tényezői

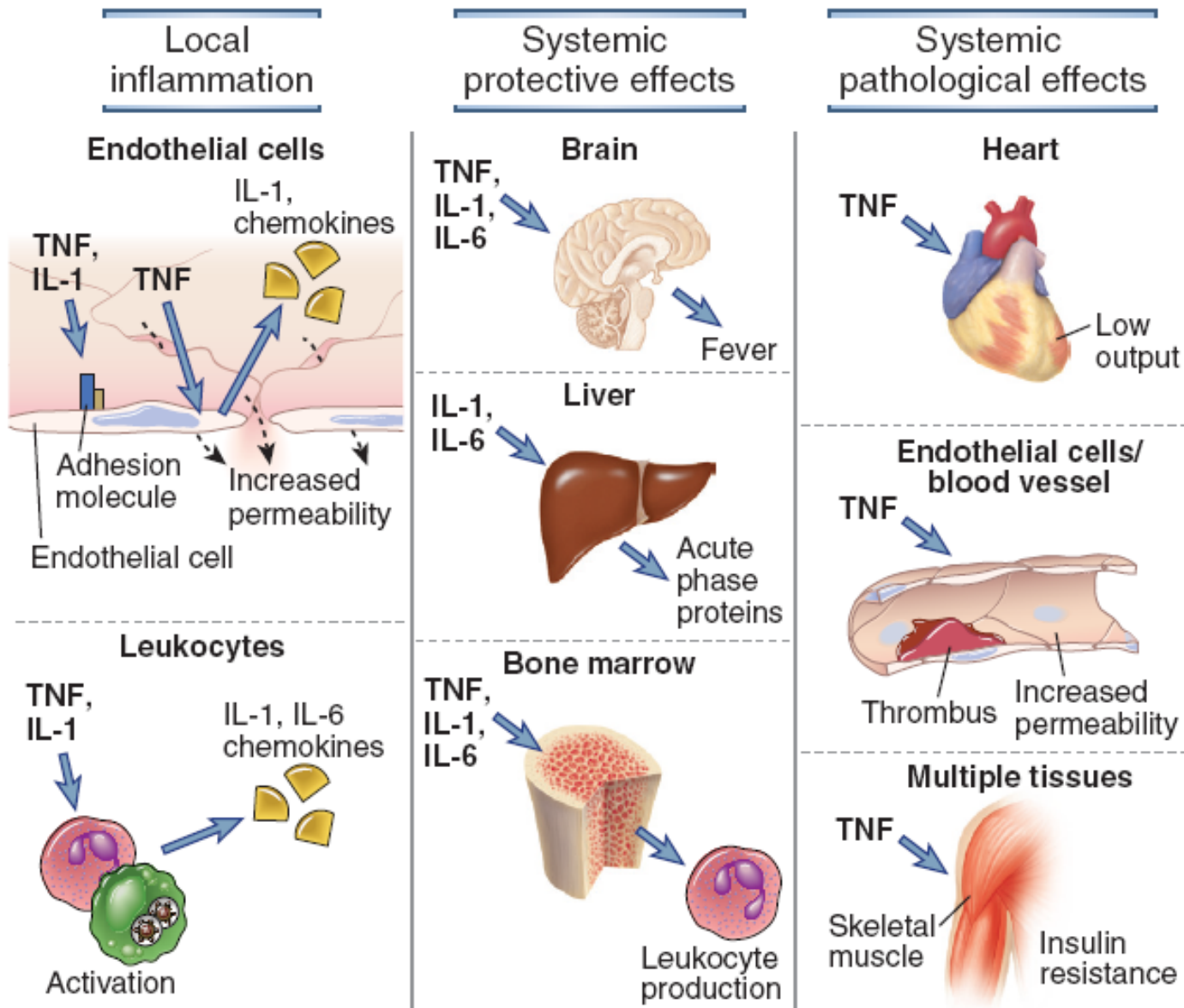
Unlike acute inflammation showing redness, swelling and pain, chronic inflammation can be invisible

Causes

- Autoimmune diseases e.g. such as rheumatoid arthritis, lupus
- Infectious agents e.g. H. pylori, viruses
- Atherosclerosis
- Environmental e.g. smoking
- Allergens
- Central adiposity: more macrophages localised in fat will thus produce more inflammatory mediators

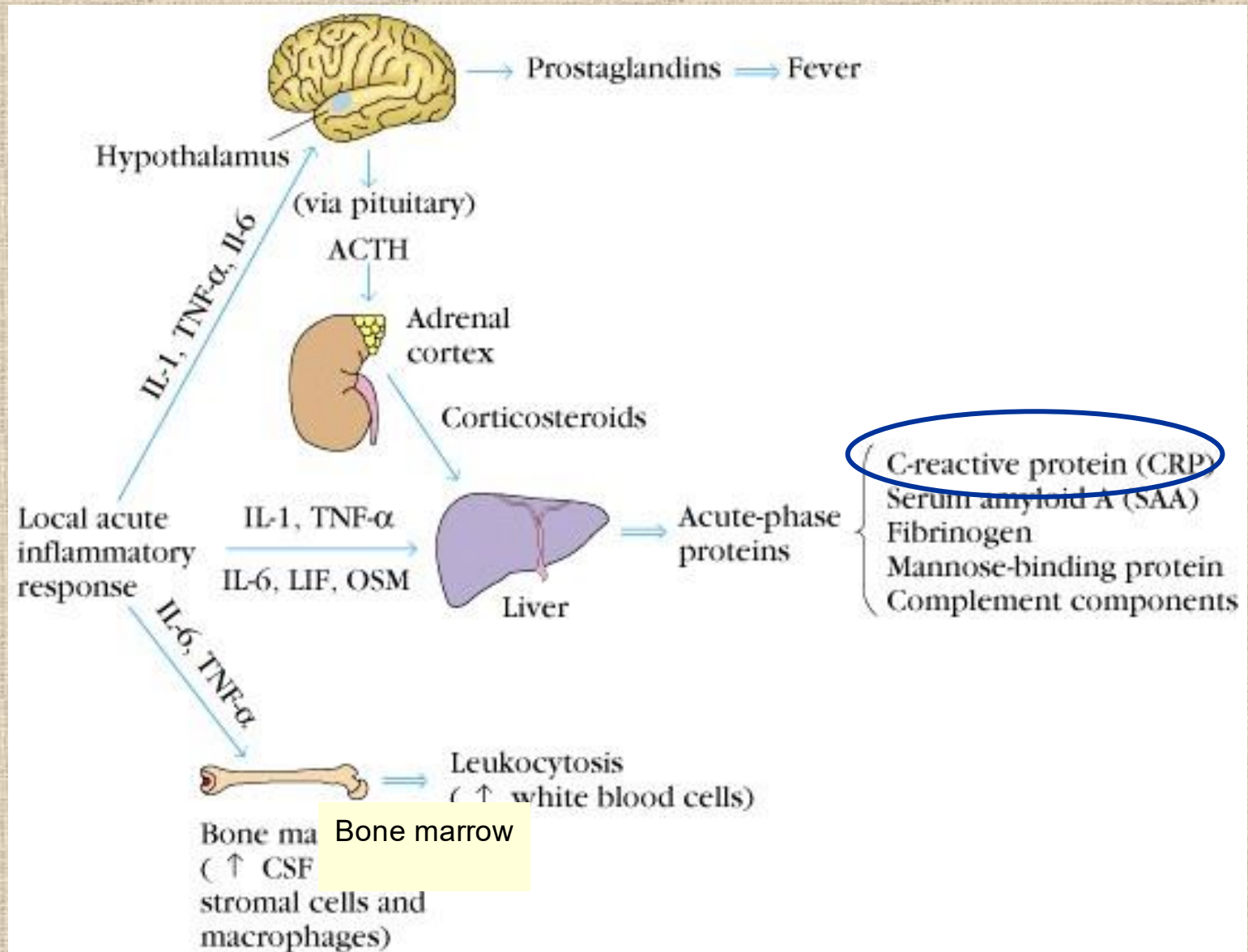
- **Szisztémás gyulladás**

A $\text{TNF}\alpha$ koncentráció-függő hatásai

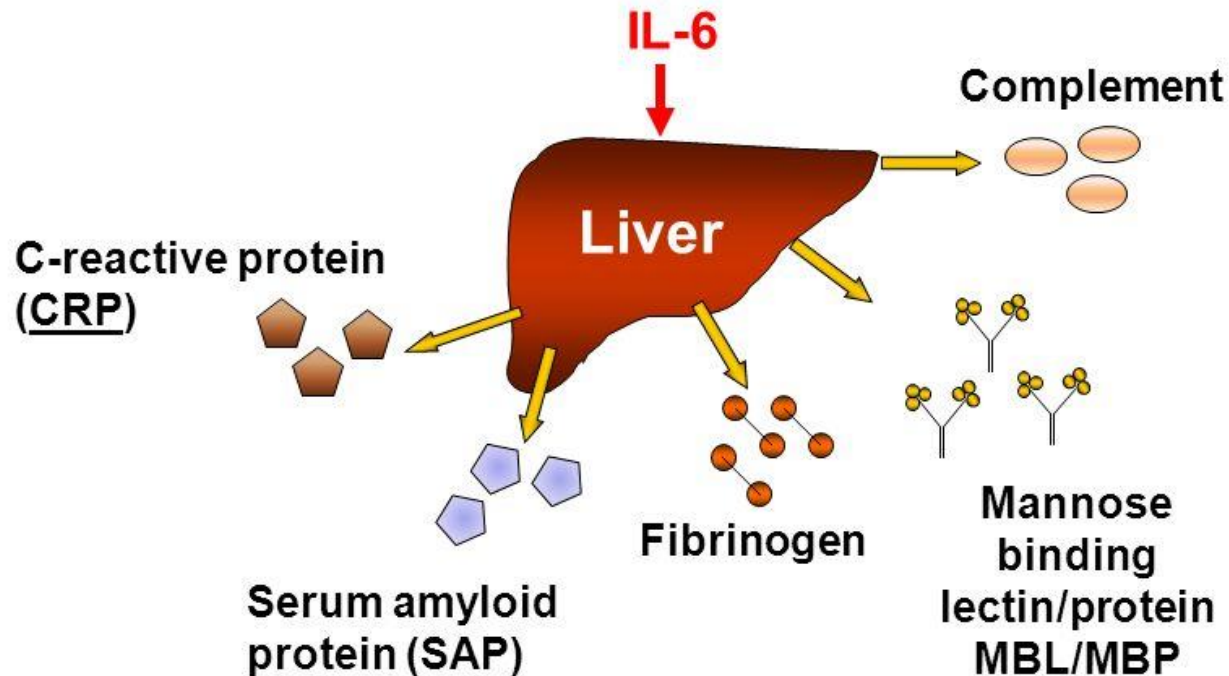


TNF inhibitors,
Steroids

Szisztémás gyulladás = akut fázis reakció



ACUTE PHASE REACTION

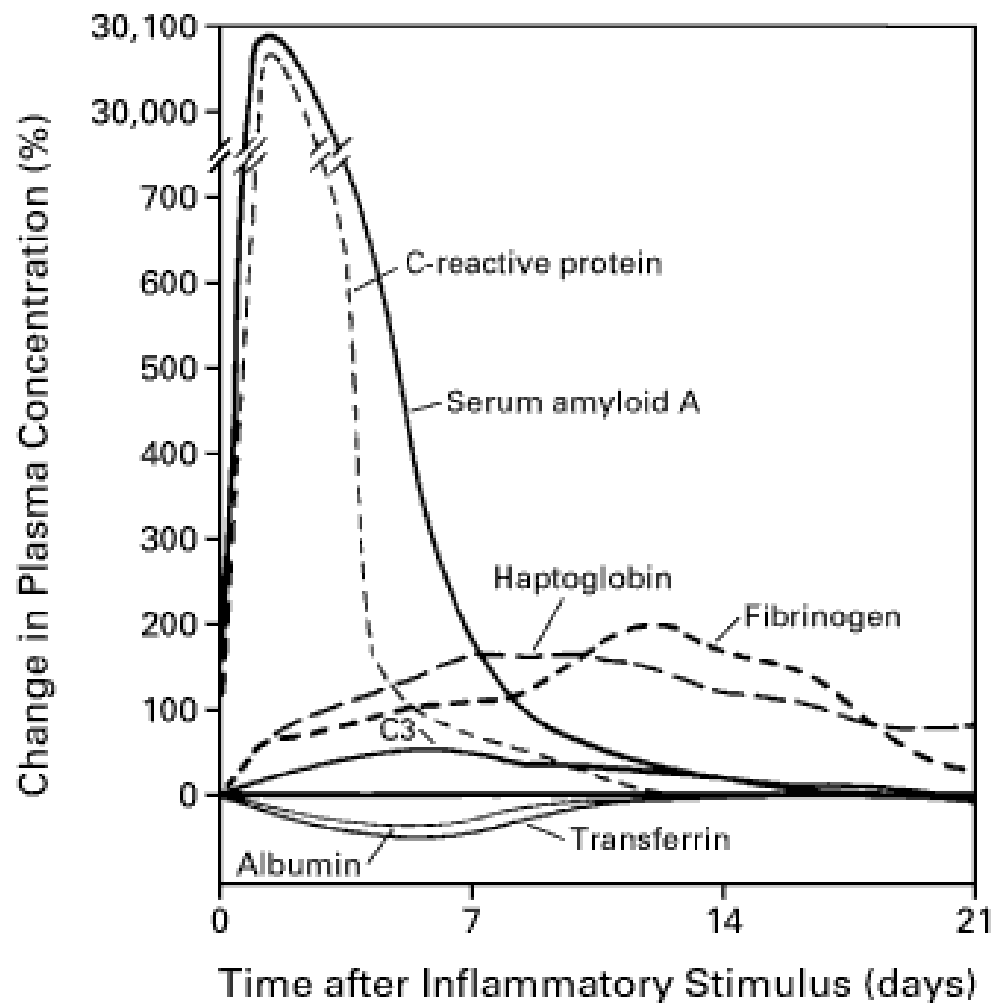


UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS

Systemic effects of acute inflammation *acute phase response*

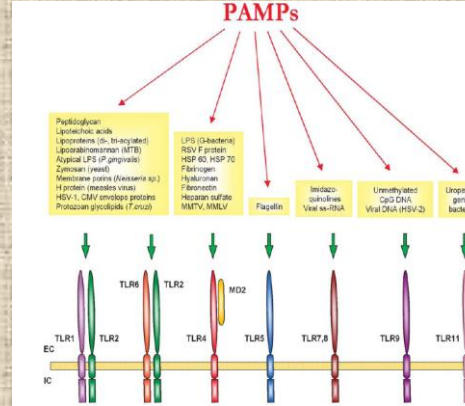
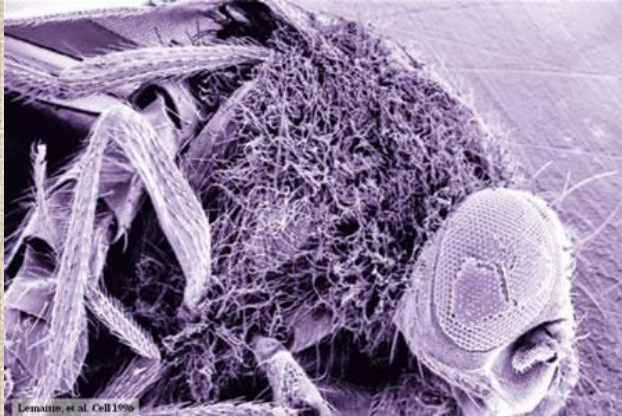
- Fever (temperature $> 37.8^{\circ}\text{C}$ or $>100\text{ F}$)
 - Increased pulse, blood pressure
 - Chills
 - Anorexia
- Leukocytosis
 - neutrophilia and left shift of neutrophils points to bacterial infection
 - Lymphocytosis points to viral infection
 - Eosinophilia point to allergy or parasitic infection
- Acute phase protein production in liver
 - fibrinogen, CRP, SAA leads to increased ESR

Akut fázis fehérjék megjelenése a szérumban

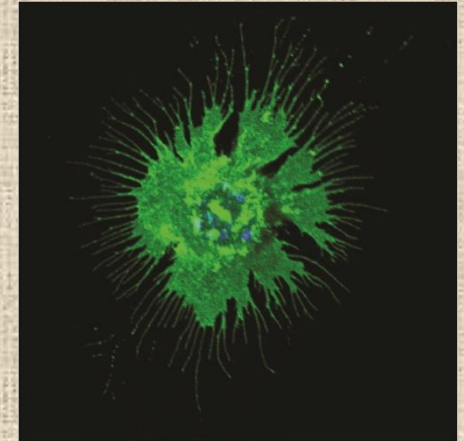


Orvostudományi-fiziológiai Nobel-díj 2011

Lemaître et al., 1996, Cell 86:973



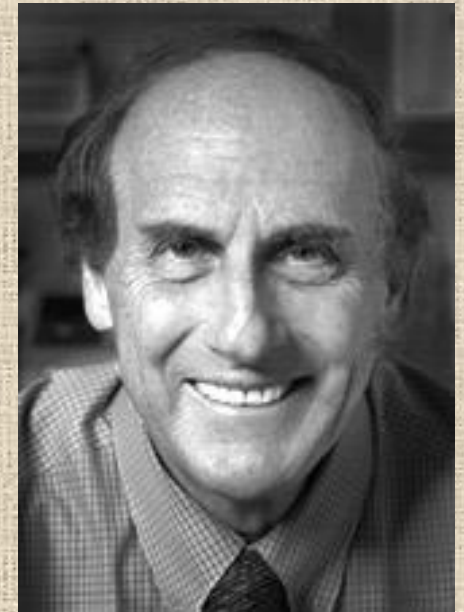
Folia Biologica (Praha) 2005; 51: 148-156



Jules A. Hoffmann



Bruce A. Beutler



Ralph M. Steinmann