

Immunológia alapjai

7.-8. előadás

Az immunrendszer sejtjei közti kommunikáció

**Ko-receptorok és adhéziós molekulák.
Citokinek, kemokinek és receptoraik.
Mikrovezikulák.**

A sejt-sejt kölcsönhatások mediátorai

A sejt-sejt kölcsönhatásoknak alapvető biológiai szerepe van a soksejtű szervezetek fejlődésében és funkciójában. Ezek a kölcsönhatások lehetővé teszik, hogy a sejtek kommunikáljanak egymással. A szignálok küldése és fogadásának képessége alapvető a sejtek további funkciói szempontjából.

- **Direkt kölcsönhatás:** adhéziós molekulák
- **Szolubilis mediátorok:** citokinek, kemokinek, interleukinek, interferonok, növekedési faktorok, szöveti hormonok, komplement faktorok etc.
- **Mikropartikulumok:** microvezikulák

Az immunológiai „párbeszéd” fő területei

-Hematopoézis: adhézió a csontvelői stróma sejtek és a differenciálódó fehérvérsejtek között + reguláció a hemopoetikus citokinek által

-Lymphocita recirkuláció és “toborzás”: adhézió az endothel sejtek és a kering fehérvérsejtek között, irányított belépés a nyirokszervekbe vagy a periférián a gyulladásos területekre

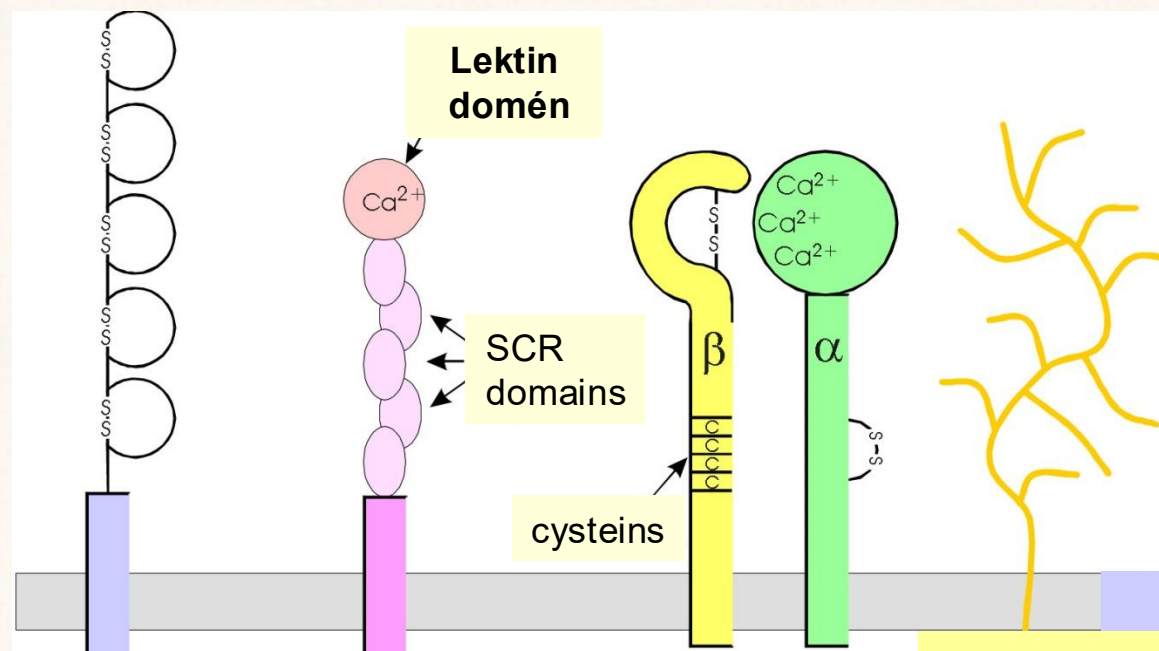
-Immunválasz: T- és APC/B sejt kölcsönhatások az antigén prezentáció során, a sejtek aktivációja és differenciációja, effektor reakciók

Adhéziós molekulák

Sejtfelszíni molekulák, amelyek feladata a más **sejtekkel** vagy az **extracelluláris mátrixszal** való adhéziós kölcsönhatások elősegítése és a jelátvitel elindítása.

A leukociták különböző típusú adhéziós molekulákat, pl. **szelektineket**, **integrineket** és az **Ig szupercsalád** tagjait expresszálnak, és ezek a molekulák döntő szerepet játszanak a sejt migrációban és -aktivációban mind a veleszületett, mind az adaptív immunválaszban.

Adhéziós molekula családok



„egyéb”
járulékos
molekulák

Ig-szupercsalád
tagjai

Szelektinek

Integrinek

Mucin-szerű
molekulák

CD2

CD4

CD8

B7

CD28

CTLA 4

ICAM

L szelektin

E szelektin

P szelektin

VLA

LFA

Mac1

vaszkuláris
addresszinek

CD45

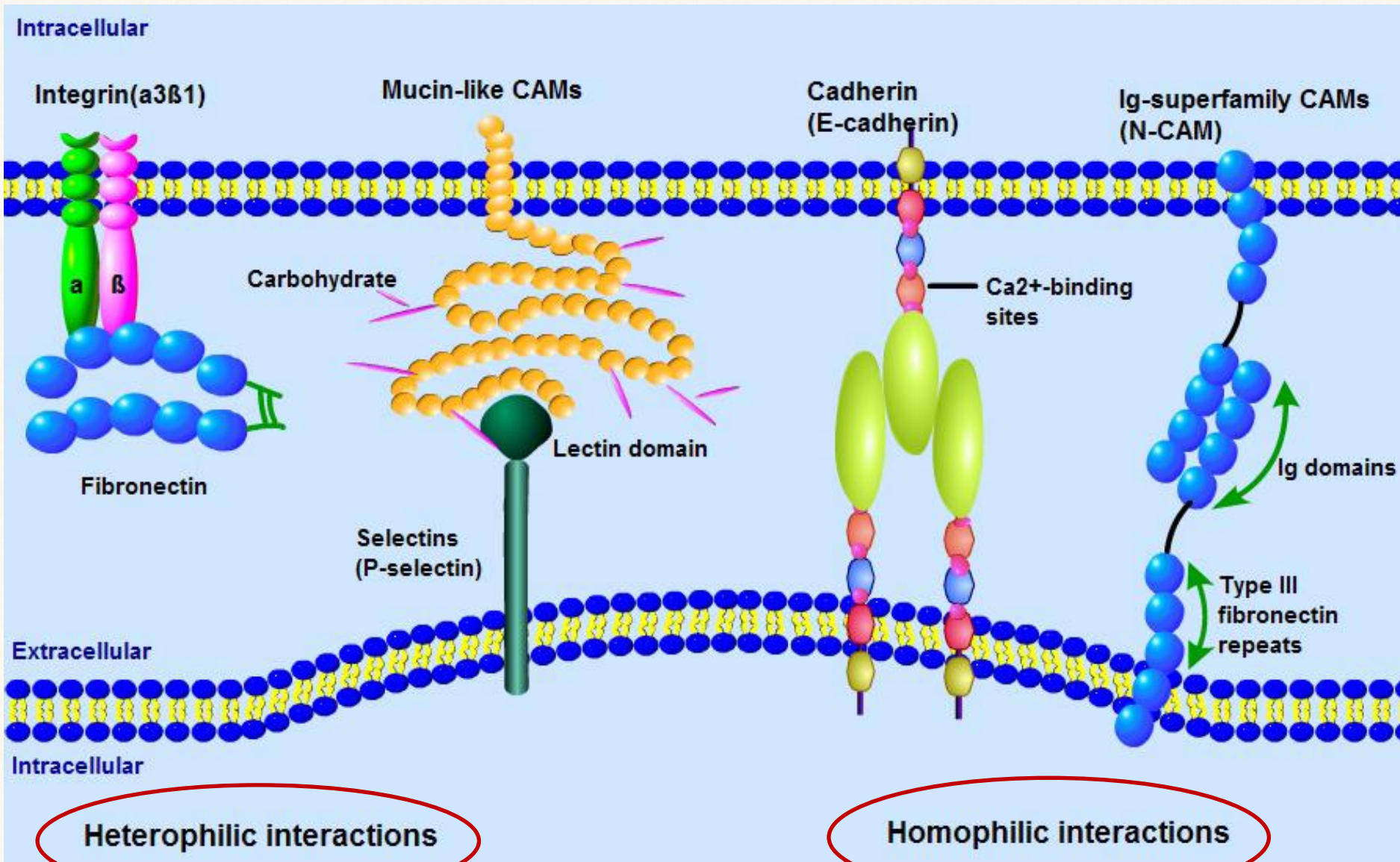
CD44

CD40, CD40L

CD19/CD21/CD81

CD22

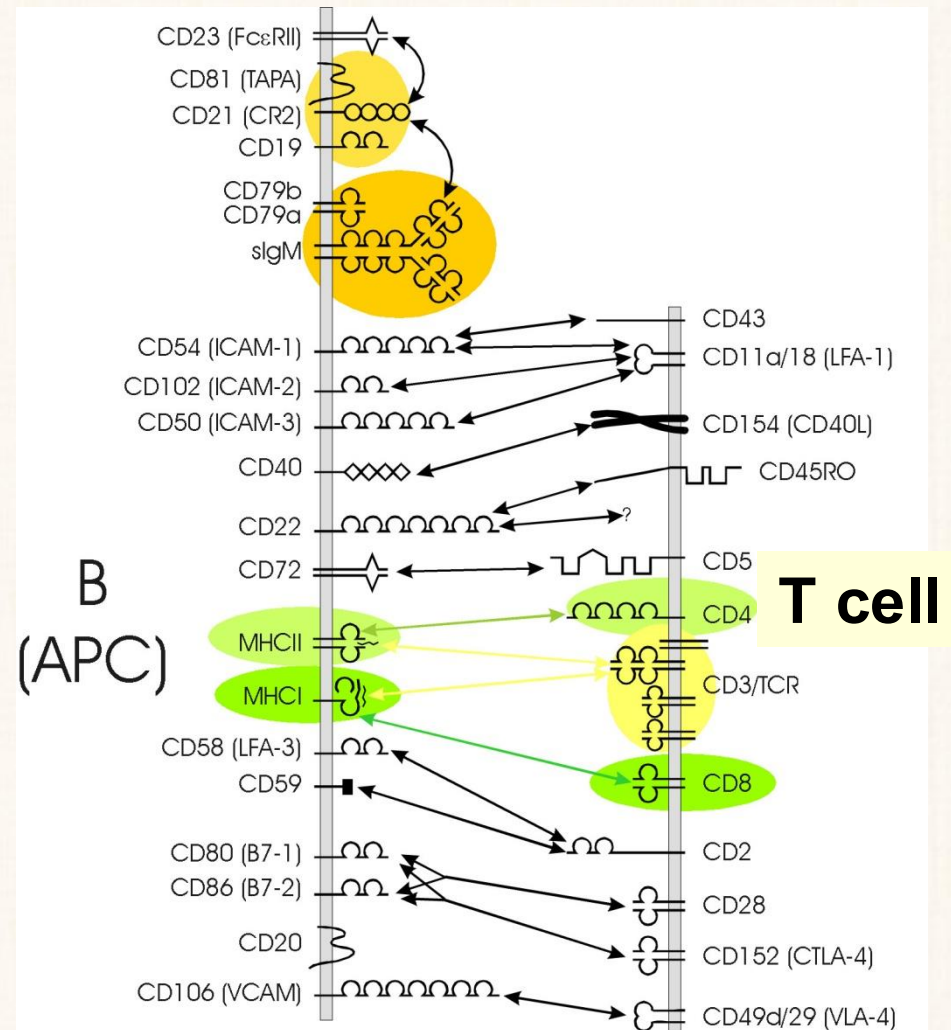
Types of cell adhesion molecules



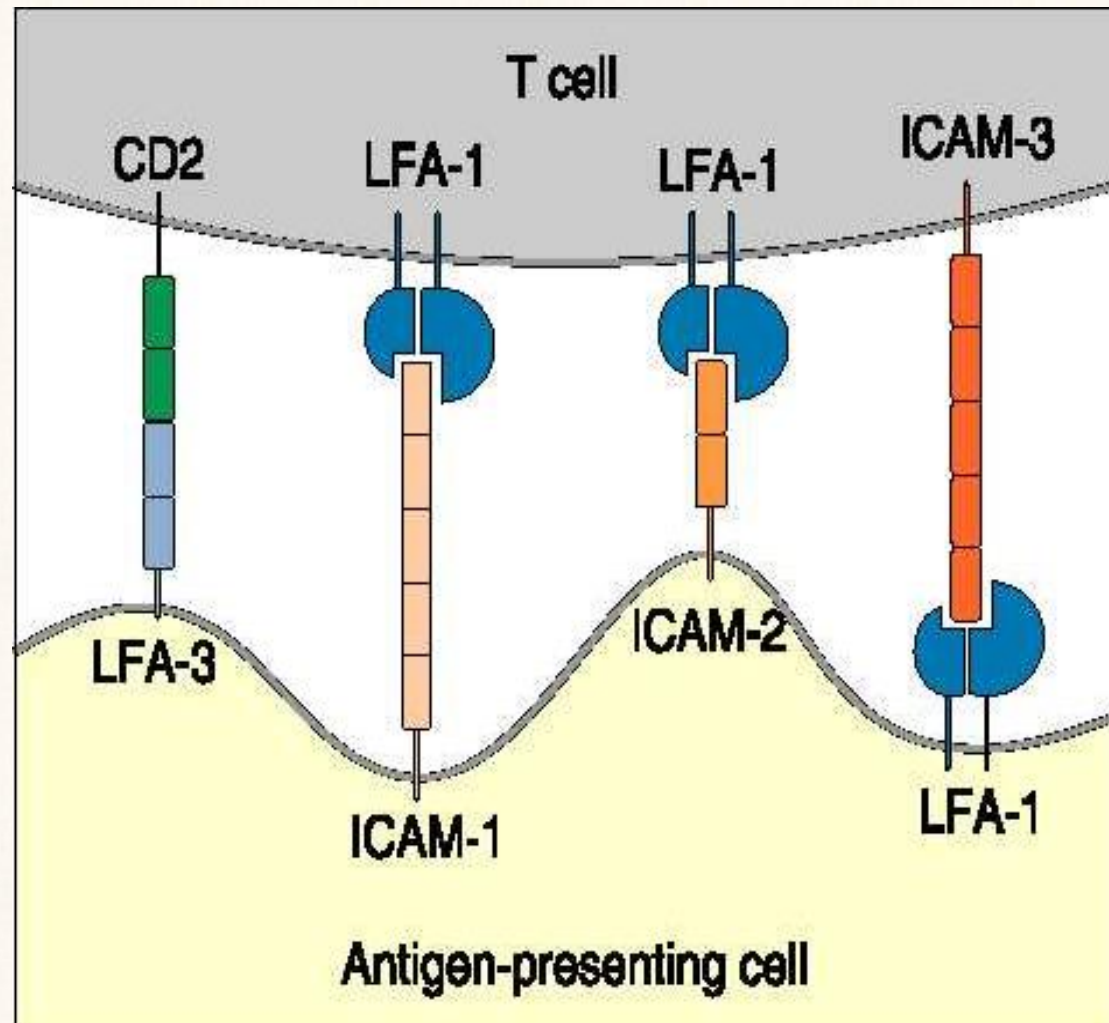
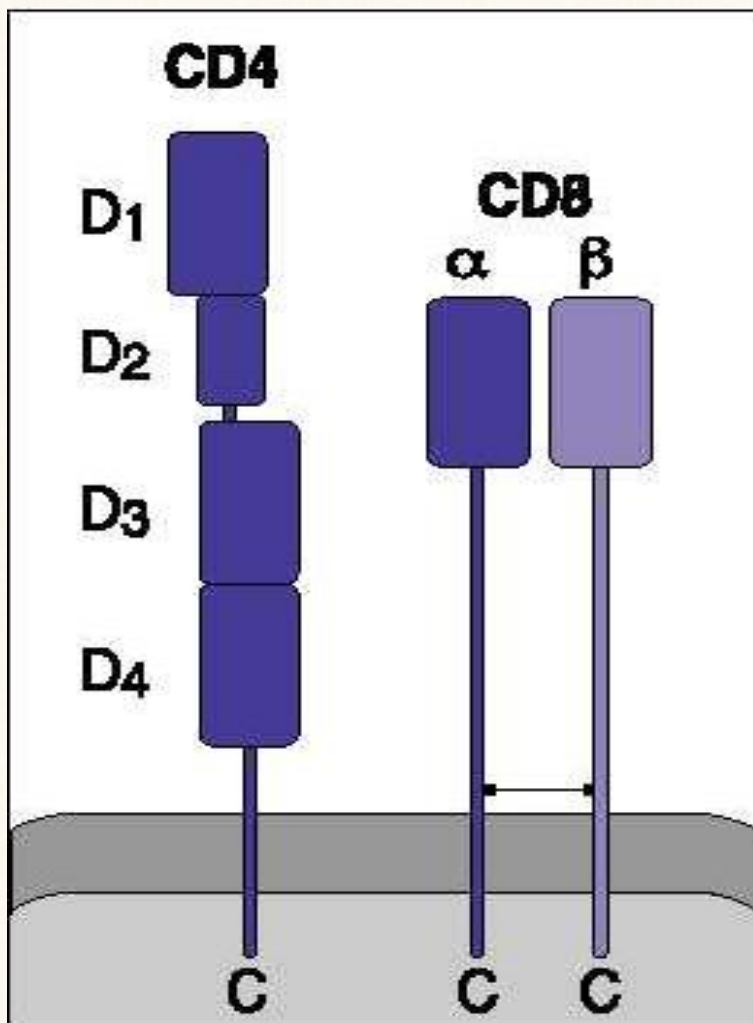
Járulékos (akcesszórikus) molekulák, adhéziós molekulák, ko-receptorok

Közös tulajdonságok:

1. Molekulák, amelyek az immunrendszer sejtjei közti direkt kölcsönhatást közvetítenek
2. Kapcsolódásuk nem antigen specifikus
2. Alacsony-affinitású reverzibilis kapcsolat
4. Elősegítik az antigen-specifikus kapcsolódást
5. *Ko-receptorok*: - jelátviteli funkció
6. *Ko-stimulációs* molekulák: sejtaktiváció elősegítése
7. Nem-polimorf, konzervált

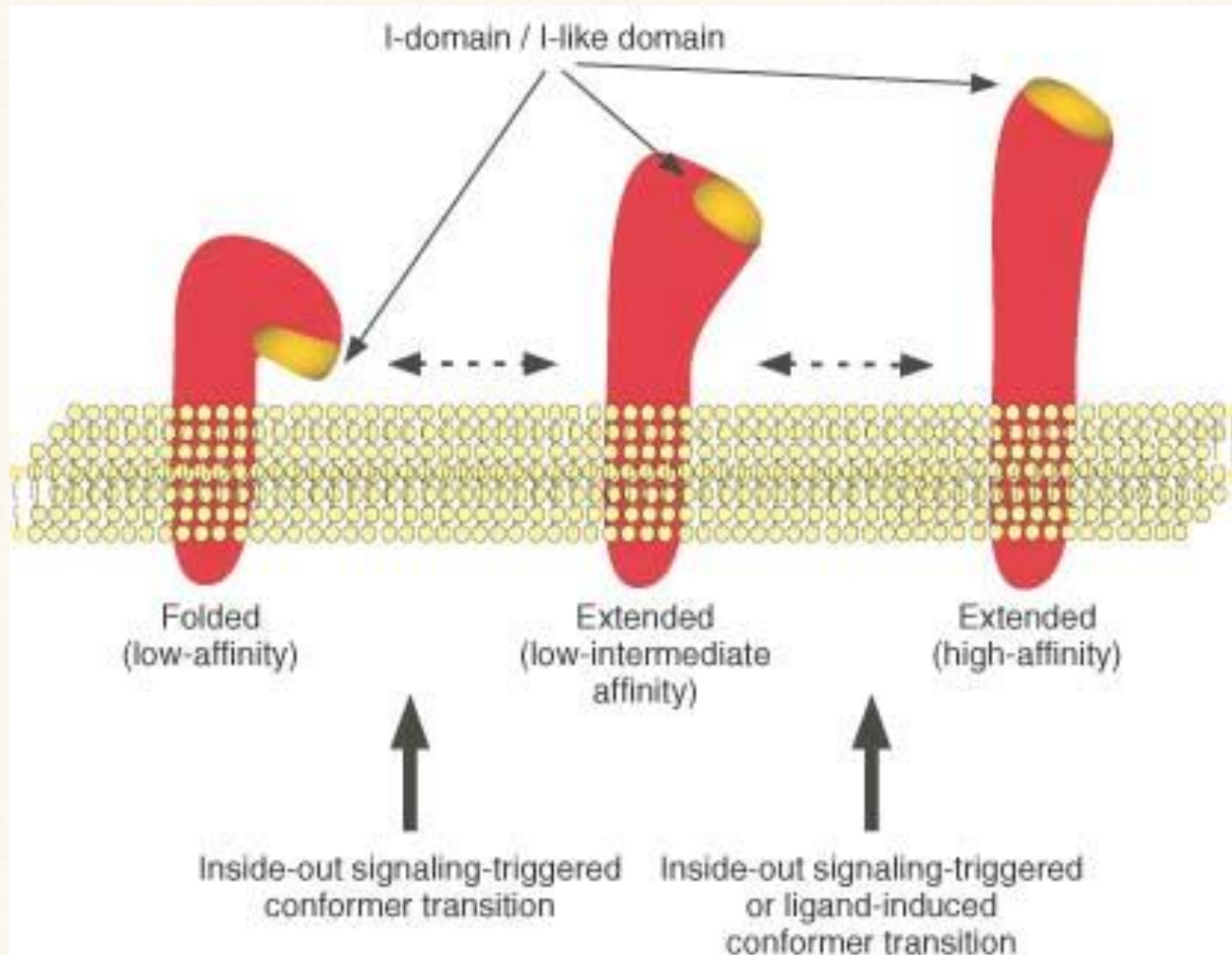


Járulékos (akcesszórikus) molekulák a T sejteken

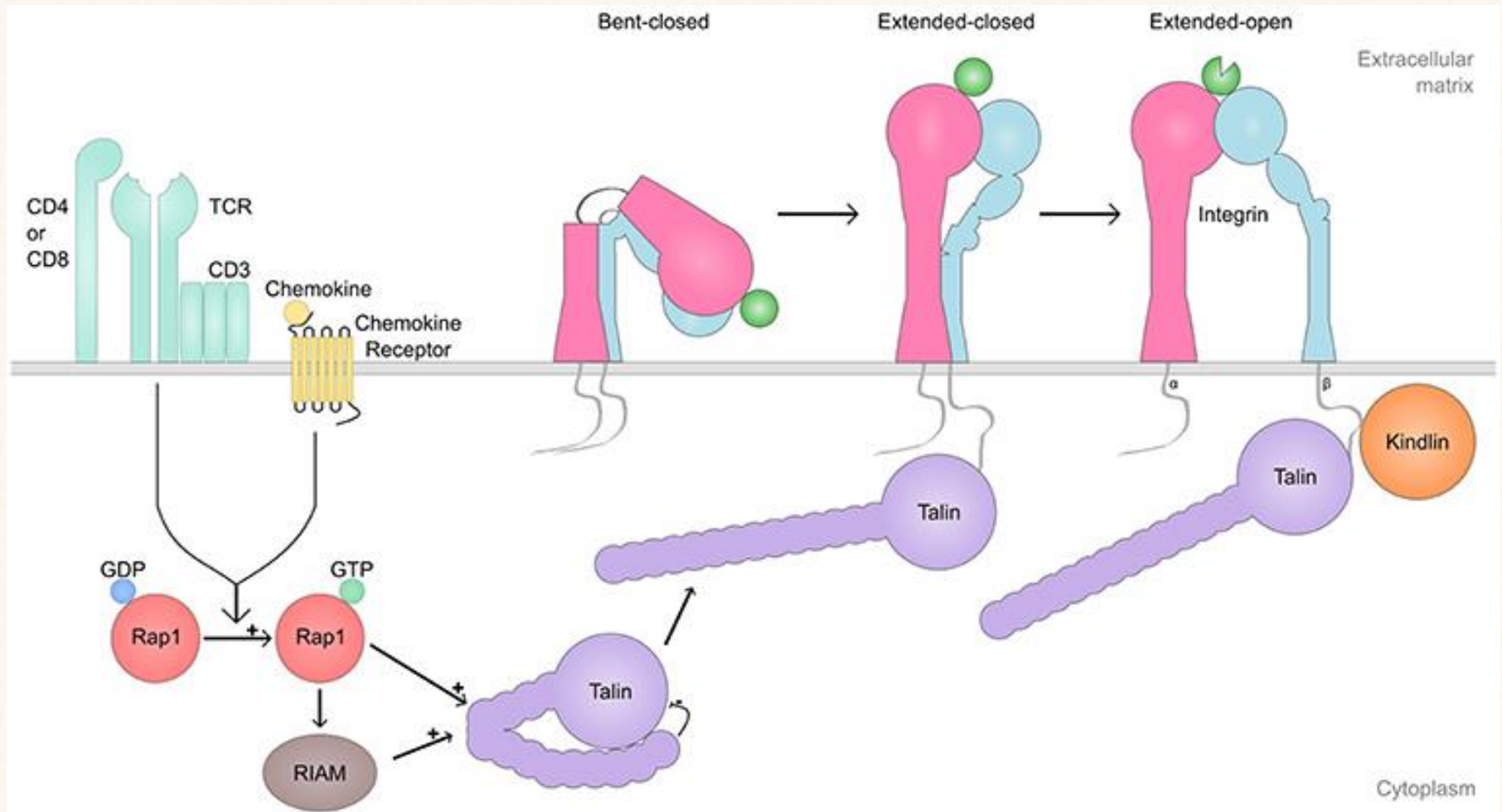


Az adhézións molekulák aktivációja

- Lymphocyte **F**unction-associated **A**ntigen (LFA)
- Inter**C**ellular **A**dhesion **M**olecule (ICAM)

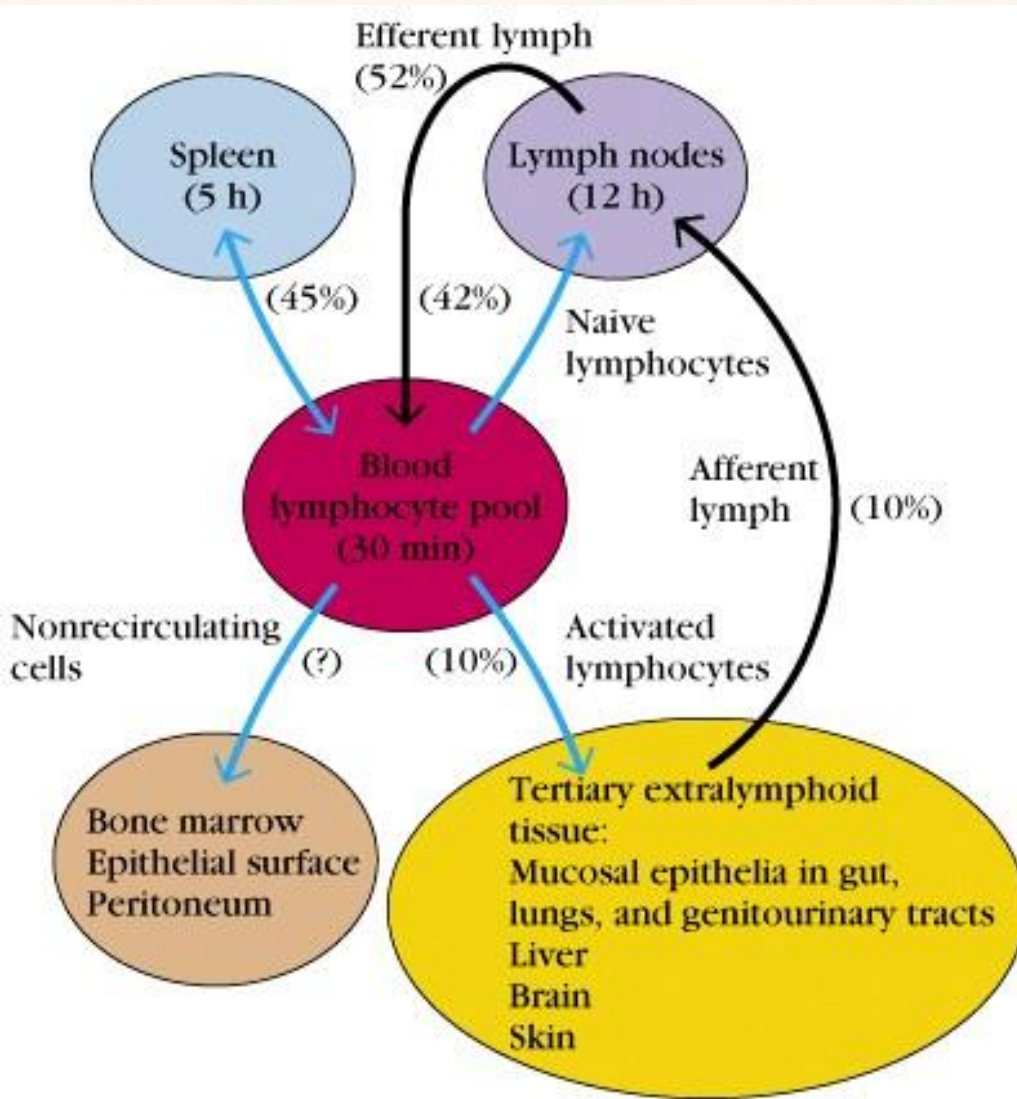


Integrin inside-out signaling



Cell signalling initiated by receptors such as chemokine receptors, T-cell receptor (TCR), Toll-like receptors (TLR) activate selectins and trigger activation of the ligand-binding domain.

Lymphocita recirkuláció: a sejtek folyamatos vándorlása a vérből és a nyirokból a limfoid- és a gyulladásos szövetekbe = **HOMING**



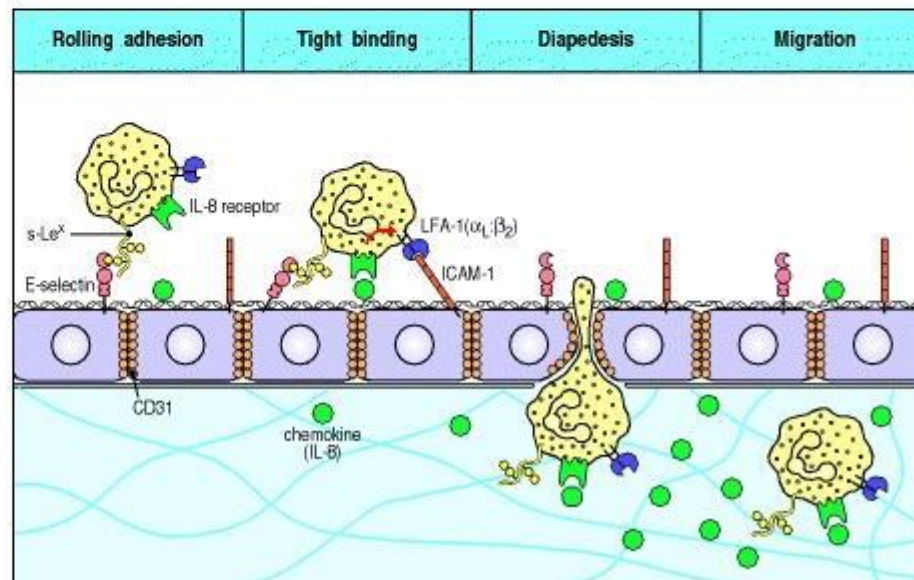
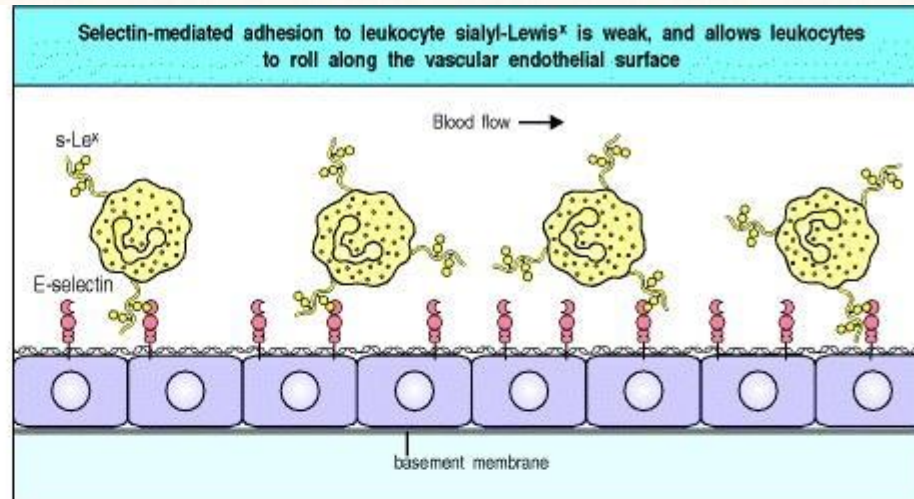
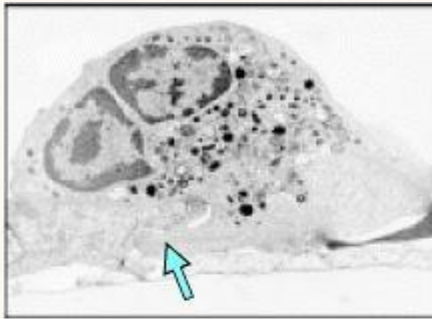
Szerep:

- Elősegíti az antigének begyűjtését
- Elősegíti a gyulladásos válasz kialakulását

Mechanizmus:

- Extravazáció: a fehérvérsejtek adhéziója az endotélhez és átvándorlása az érfalon keresztül a szövetekbe.

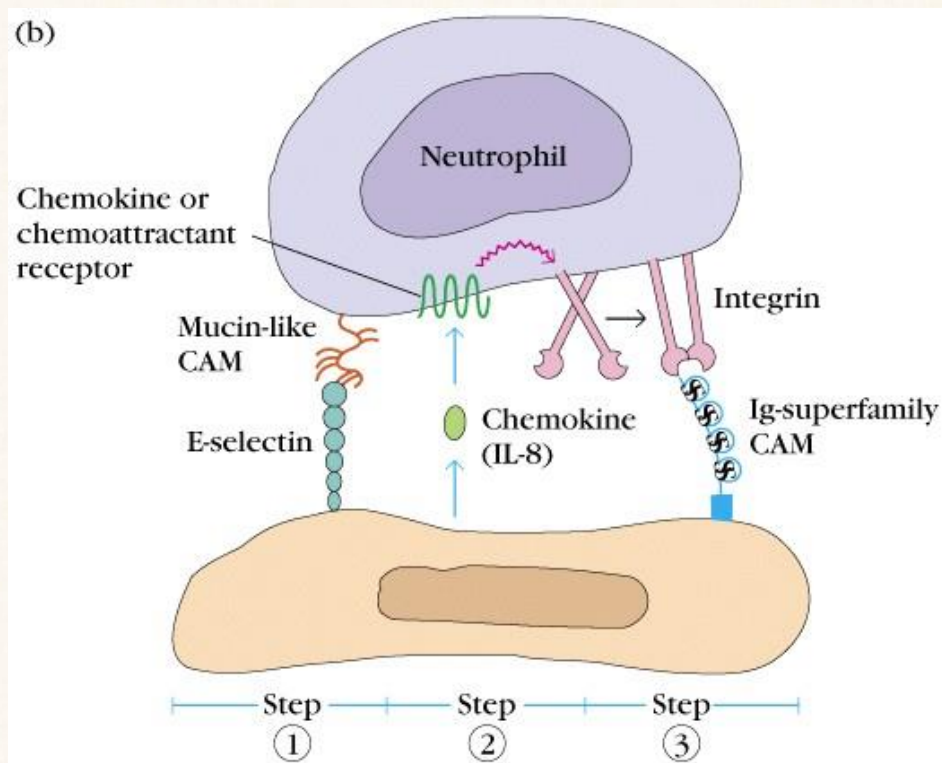
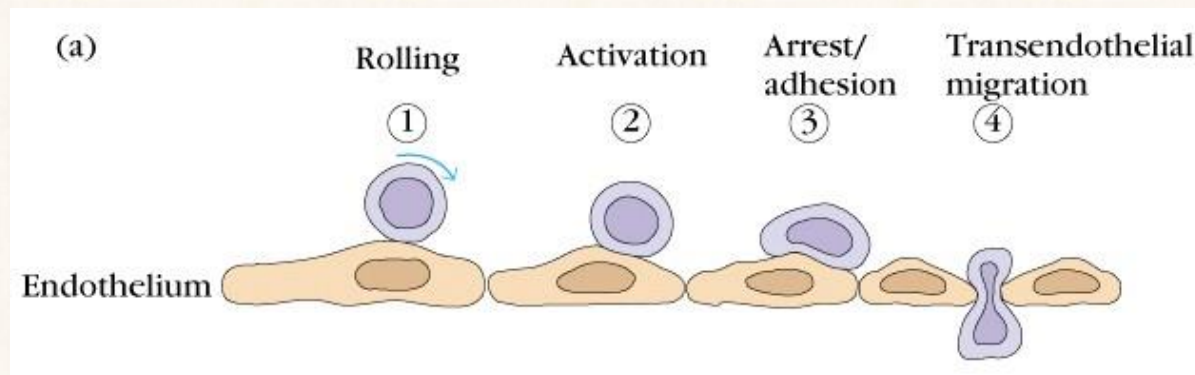
1-2 total circle managed by all white blood cells pro day



Bővebben lásd még a Gyulladásról szóló előadásban (4. előadás)

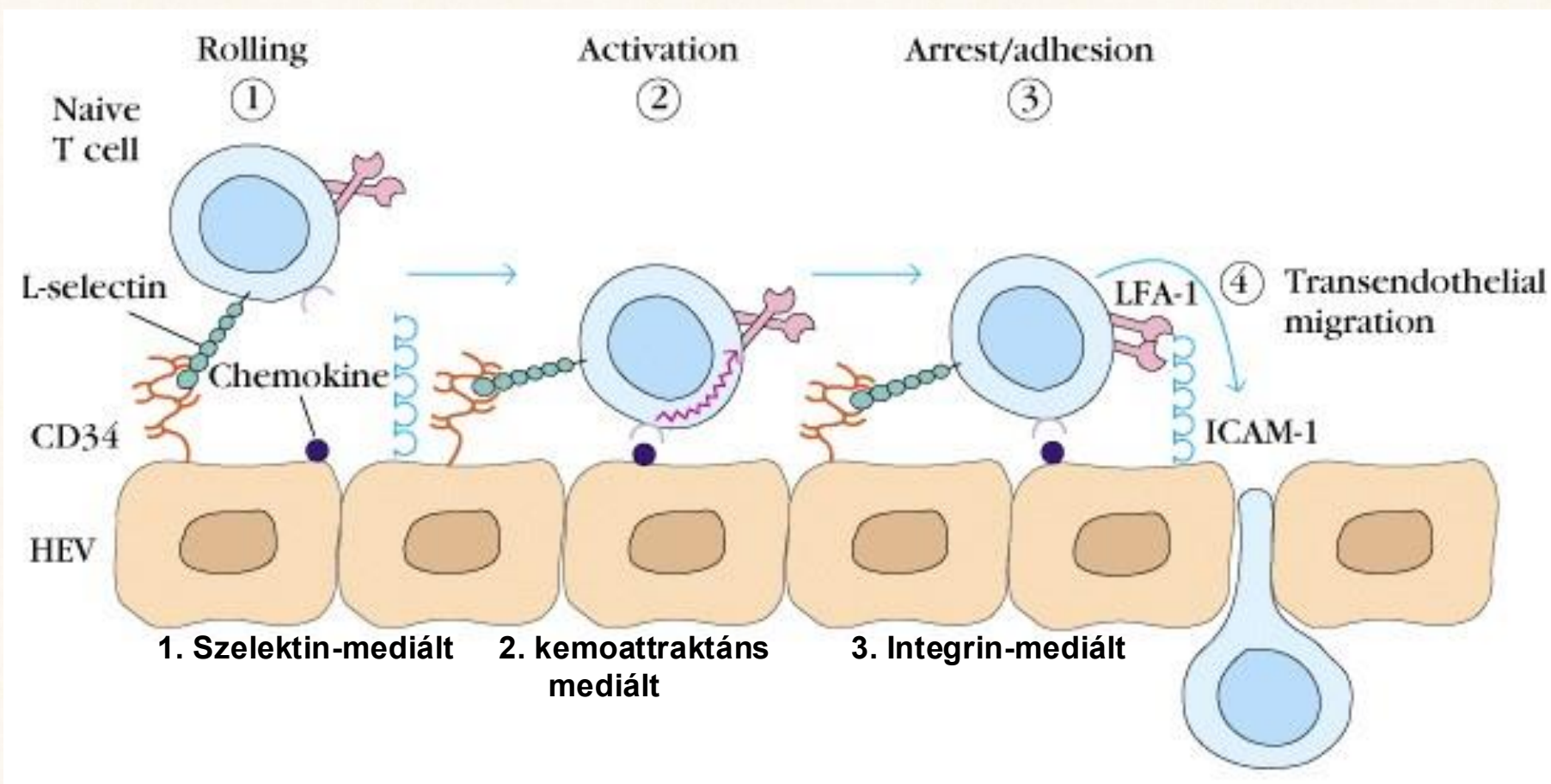
A neutrofilek elhagyják a vért és a fertőzés helyéhez vándorolnak egy több lépéses folyamatban, amit adhéziós molekula kölcsönhatások szabályoznak és a makrofágokból származó citokinek és kemokinek irányítása alatt áll.

A neutrofil granulociták bevándorlása a gyulladásos szövetbe az endotélien keresztül



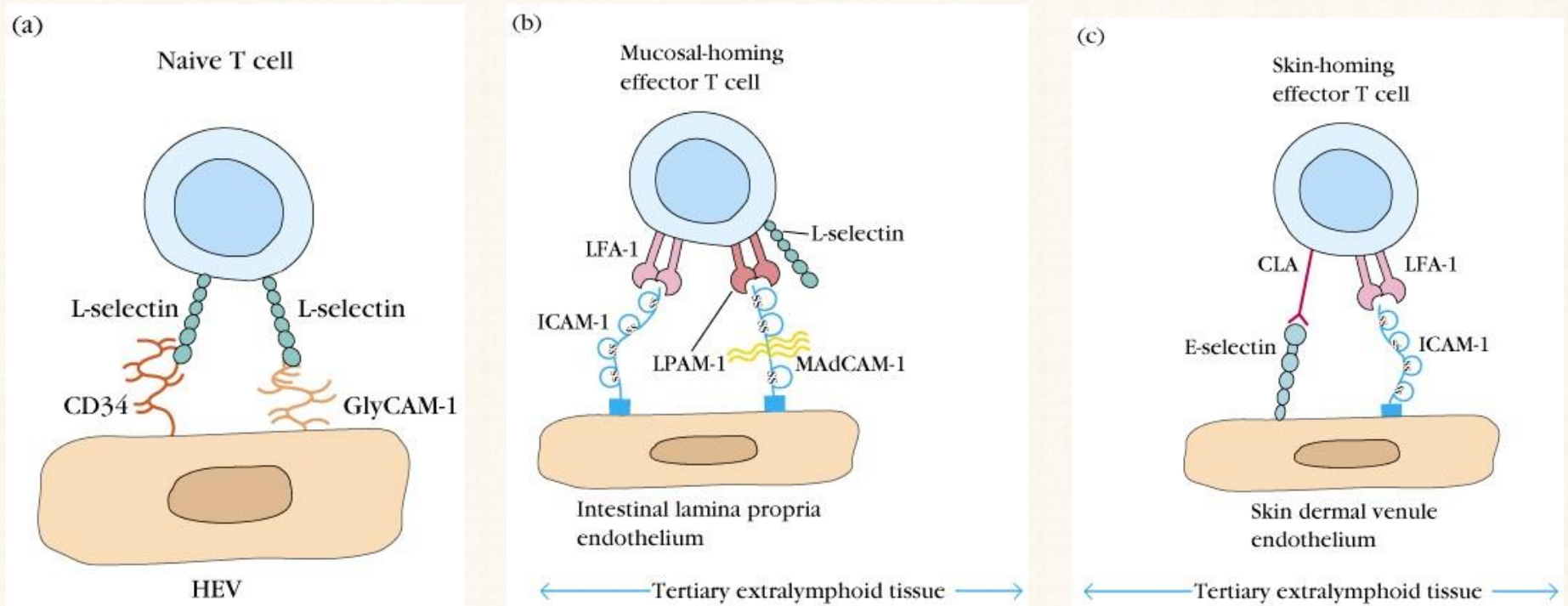
Bővebben lásd még a Gyulladásról szóló előadásban (4. előadás)

A naív limfociták a HEV-eken keresztül vándorolnak be a perifériás nyirokszövetbe



Lásd még az immunválasz kezdeti szakaszáról szóló előadásban (12. előadás)

A naív- és effektor/memória T sejtek homingját különböző adhéziós molekulák szabályozzák



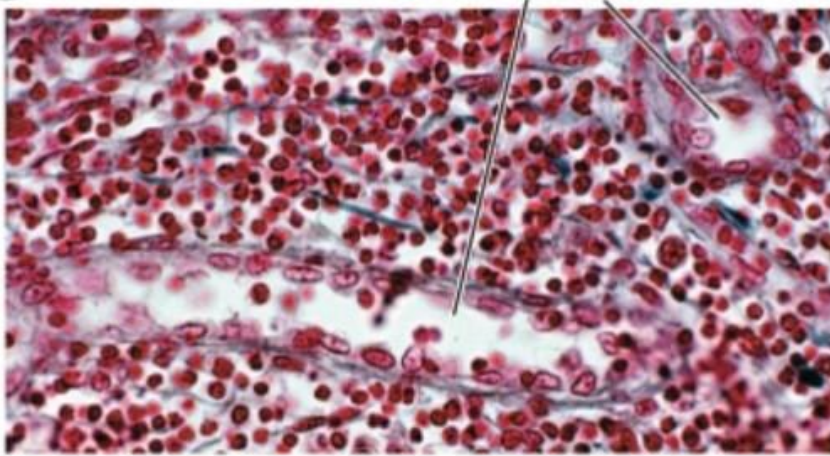
Perifériás nyirokszövet

Gyulladásos szövet

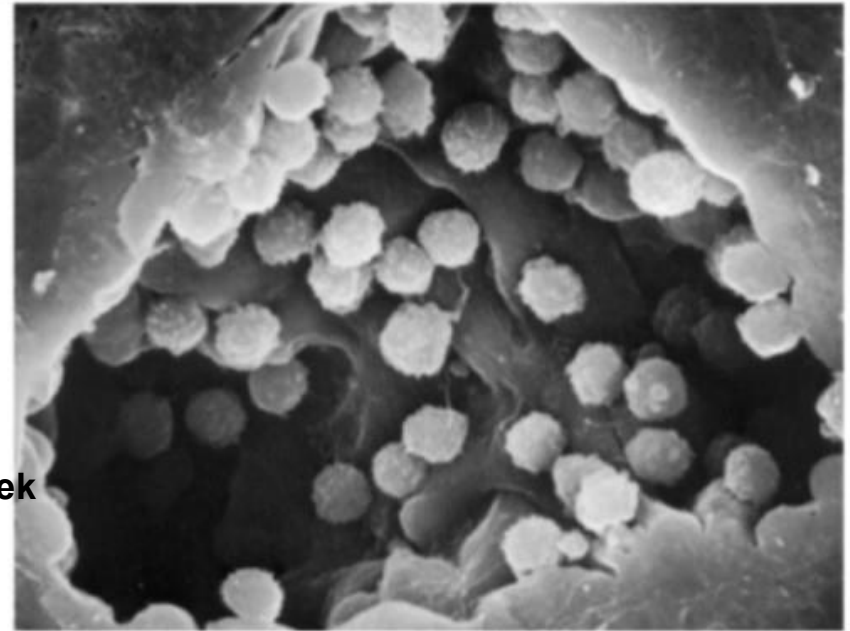
Lásd még az immunválasz kezdeti szakaszáról szóló előadásban (12. előadás)

Magas endothelű venulák (HEV)

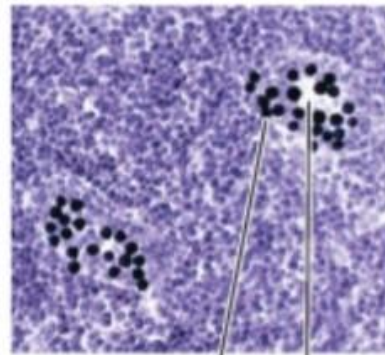
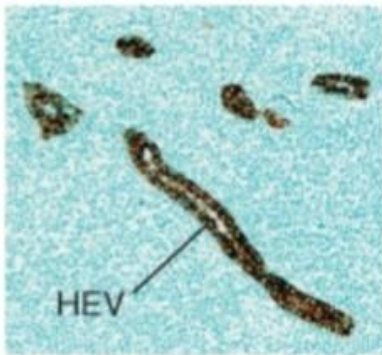
A HEV egy nyirokcsomóban HEV-ek



D HEV luminális felszínéhez kitapadt T-sejtek (elektronmikroszkópos felvétel)



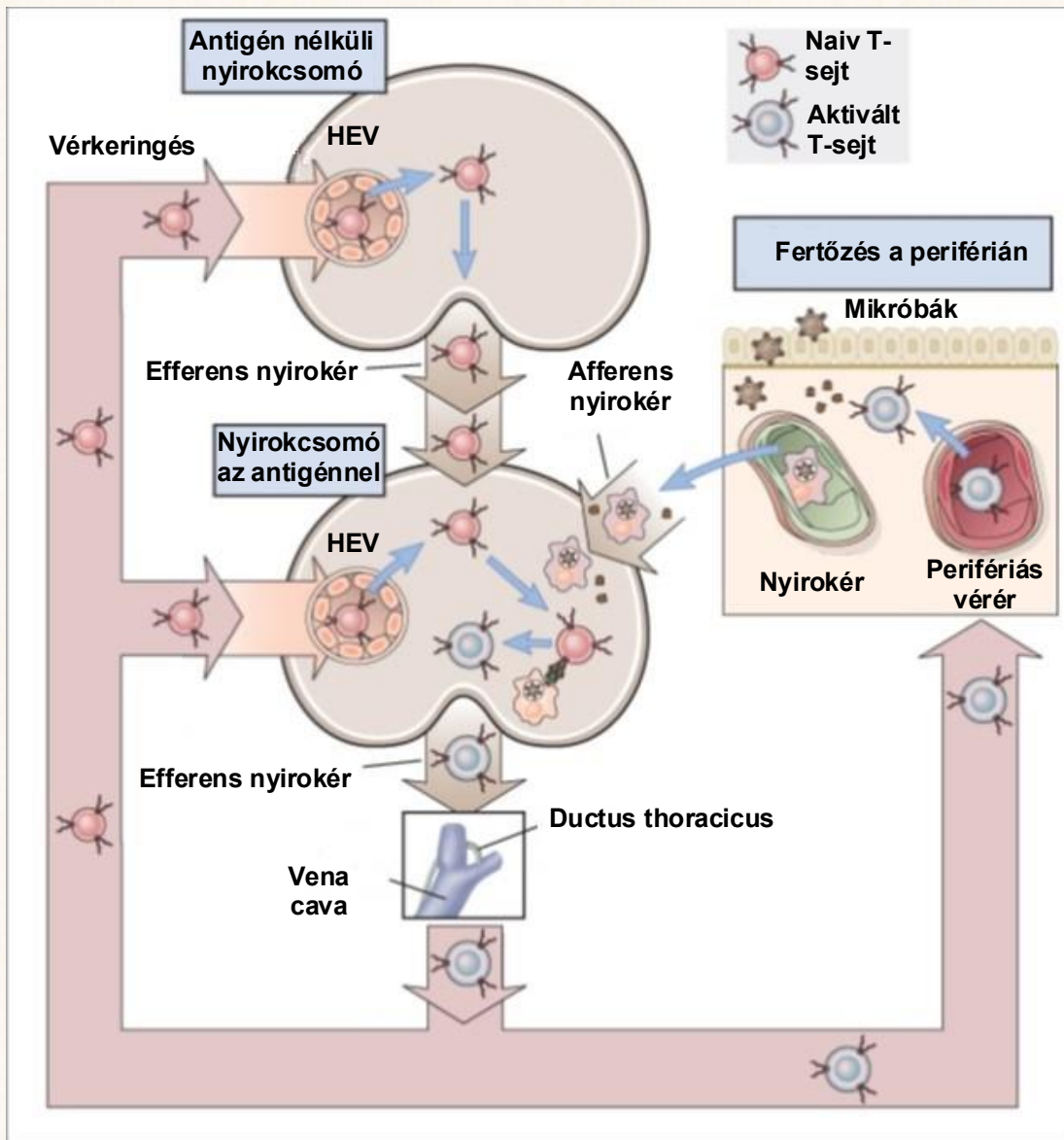
B L-selectin ligand Endothelsejteken (IHC) C HEV-hez kötődött T-sejtek (fagyasztott metszett)



T-sejtek HEV

- A lymphocyták ezeken keresztül lépnek be a szövetekbe (L-selectin segítségével, lásd később)
- Megtalálhatók minden másodlagos nyirokszervben (pl. nyirokcsomók, mandulák, Peyer-plakkok), **KIVÉVE A LÉPET**^[10.]

Lymphocyta recirkuláció



1. Perifériás szövetben fertőzés
2. **Nyirokereken** keresztül az antigén többféle formában is bejuthat a nyirokkeringésbe:
 - **Natív, kötött formában** (pl. egész baktérium részeként)
 - **Natív, szolubilis formában** (pl. elpusztult baktériumból származó fehérjék)
 - **Dendritikus sejt** felveszi a periférián, **feldolgozza** és beviszi **bemutatni a T-sejteknek** (peptidként)
3. Lymphocyták **HEV-en** vagy **afferens nyirokereken** keresztül belépnek a nyirokcsomóba, találkoznak az antigénnel (többit lásd később a félév folyamán)

Ig Szupercsalád tagok: CD2

CD2

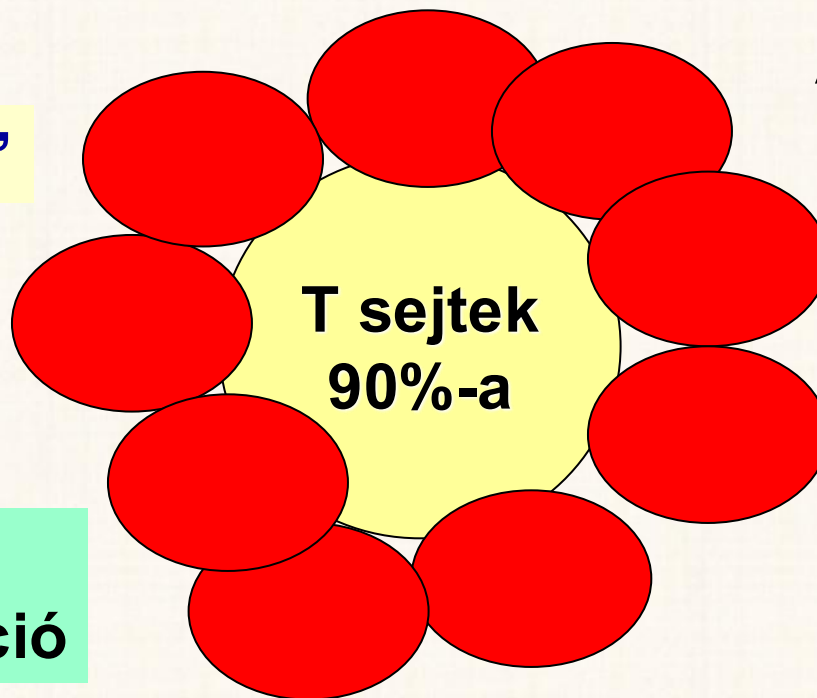
„birka vvt receptor”



**A CD58 (LFA3)
-hoz kötődik**

APC-k felszínén

„T sejt rozetta”



**Adhézió
Sejt aktiváció**

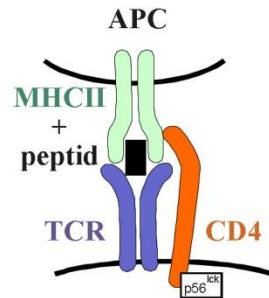
T sejt aktiváció, CTL- és NK-közvetített lízis

Ig Szupercsalád tagok: CD4 és CD8

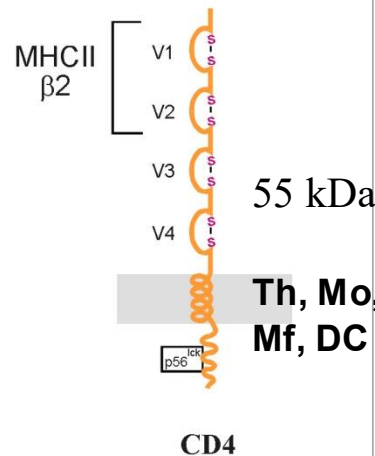
extracelluláris domén: az MHC konstans domén kötése

intracelluláris domén: jelátvitel, kinázok megkötése

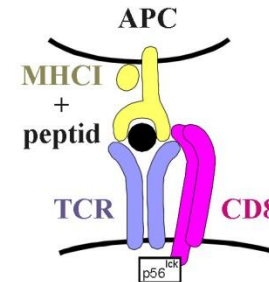
CD4 - MHCII



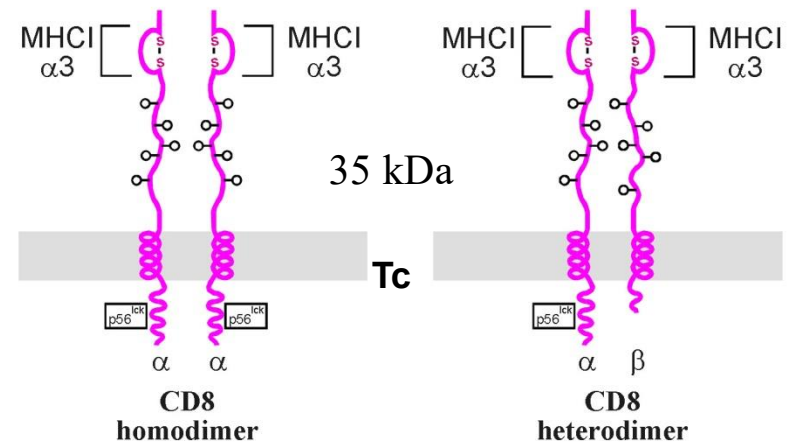
CD4+ T cell



CD8 - MHCI



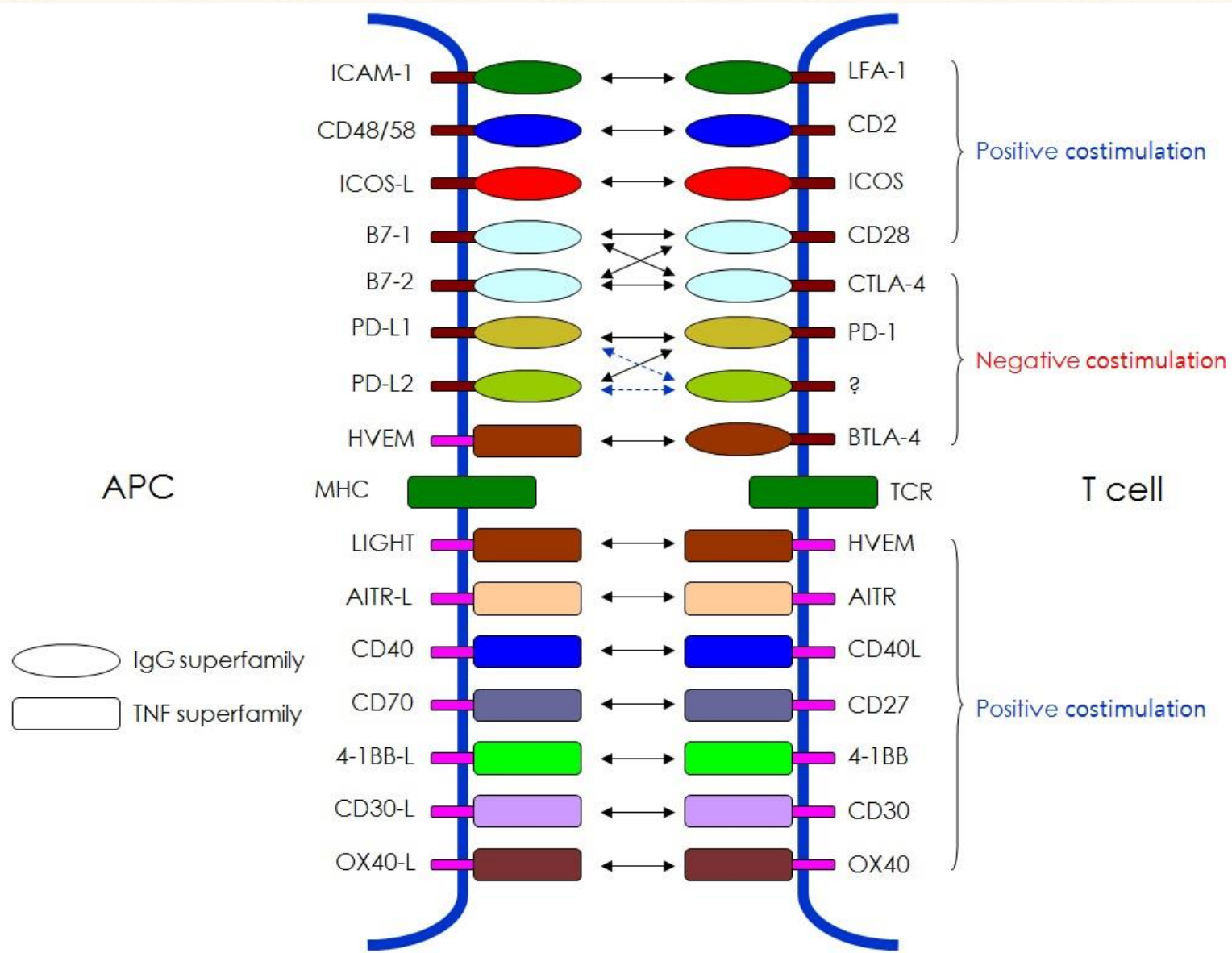
CD8+ T cell



A CD4-et a T helper sejtek mellett makrofágok is expresszálhatják. A CD4 a HIV-receptoraként is szolgál.

Bővebben lásd még az MHC és antigén prezentáció előadásban (5.-6. előadás)

Ko-stimulációs molekulák az APC-ken és T sejteken

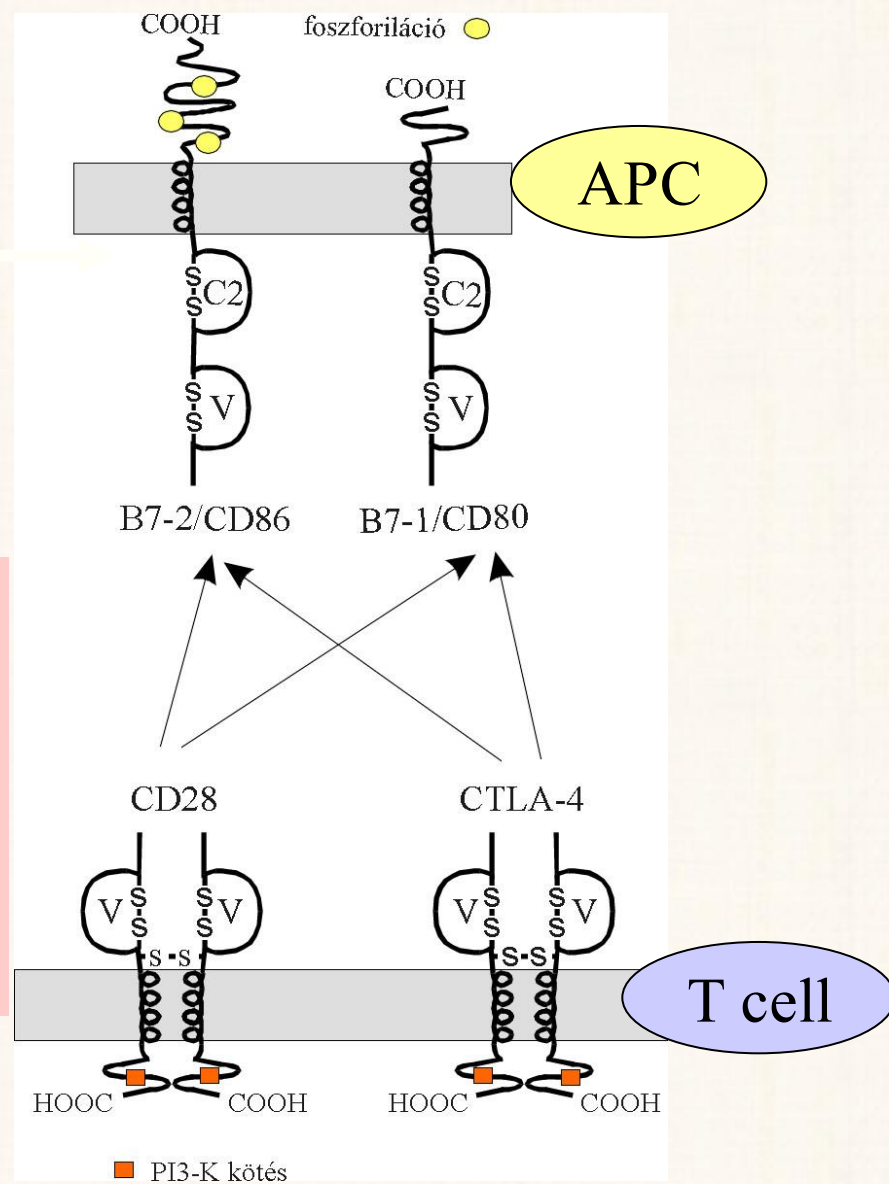


B7 (CD80, CD86), CD28 és CTLA-4 molekulák

A CD28 és CTLA-4 a T sejteken a **B7-1** (CD80) és **B7-2** (CD86) molekulákhoz kötődik az APC-ken

CD28: - ko-stimuláció molekula a T sejtek aktiváció kezdetén

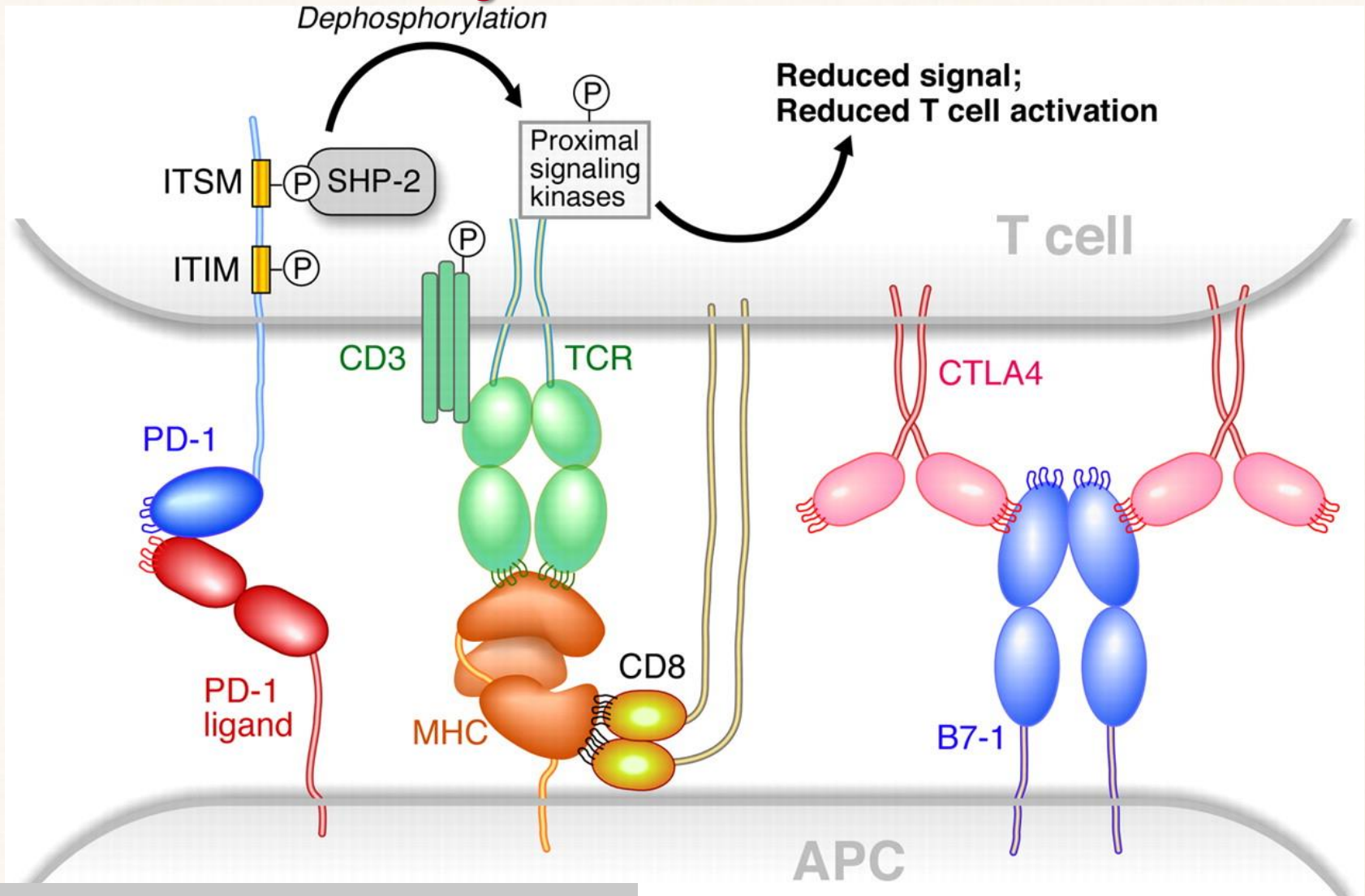
CTLA-4 (CD152): a T sejtek aktiváció későbbi szakaszában expresszálódik, GÁTLÓ hatás



CTLA: Cytolytic T lymphocyte associated Antigen

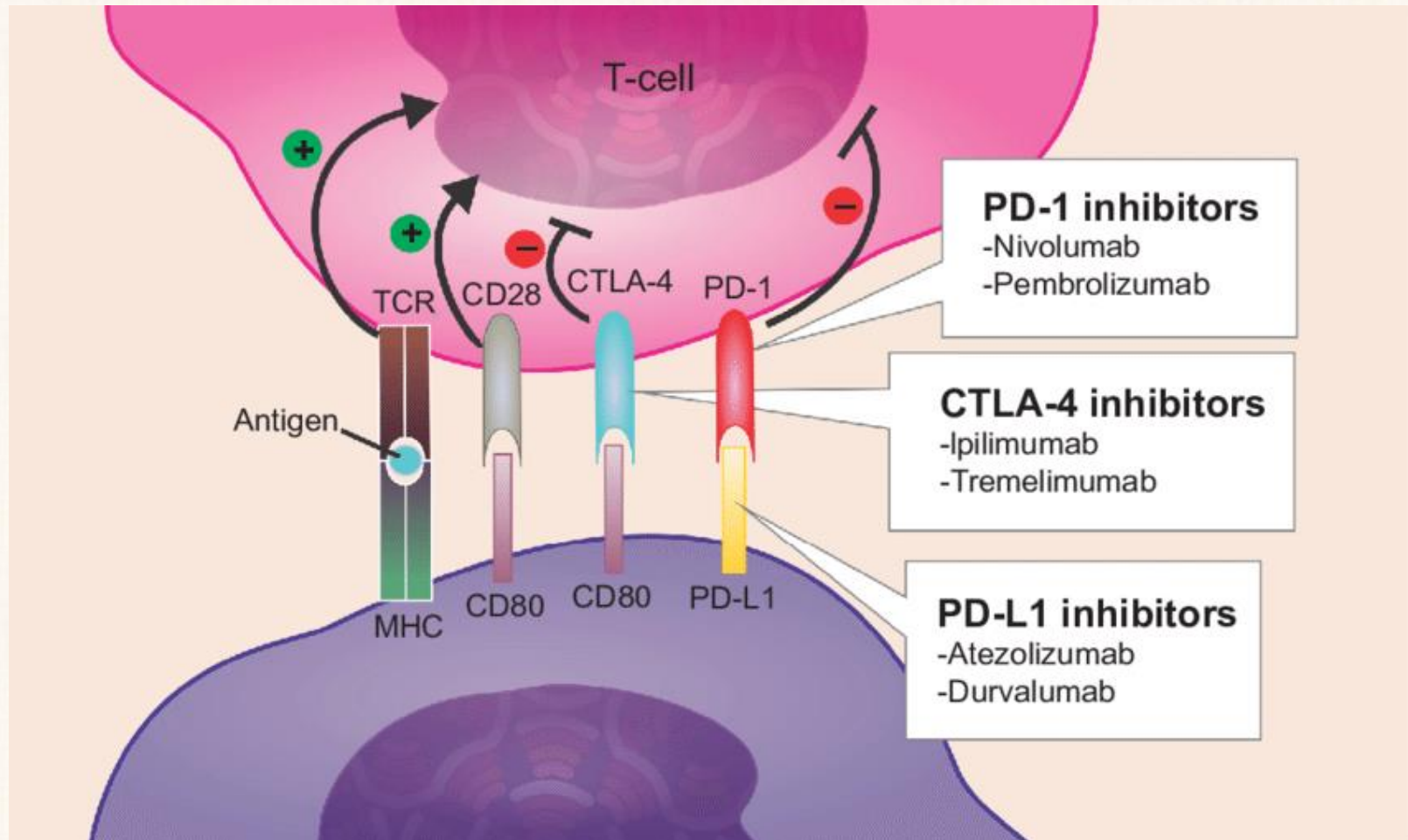
Bővebben lásd még a T sejt aktivációról szóló előadásban (12. előadás)

Ko-stimulációs molekulák amelyek gátolják a T sejteket és APC-ket



Bővebben lásd még a T sejt aktivációról szóló előadásban (12. előadás)

Immune “ellenőrző pont” gátló szerek



James P. Allison, PhD

Tasuku Honjo, MD, PhD

2018 Nobel Prize: use of immune checkpoint inhibitors to treat

Bővebben lásd még a Tumor immunológia előadásban (28. előadás)

„Egyéb” járulékos (akcesszórikus) molekulák

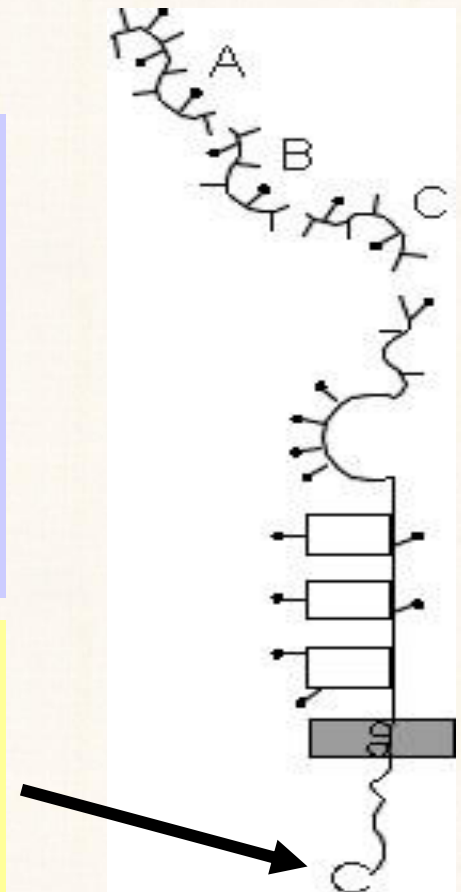
CD45

Minden fehérvérsejten expresszálódik
“pán-leukocita marker”

- nagyfokú glikoziláció,
- Többféle izoforma (180, 190, 200, 205, 220 kDa)
- alternatív splicing

A sejtek aktivációjában és jelátvitelében játszik fontos szerepet.

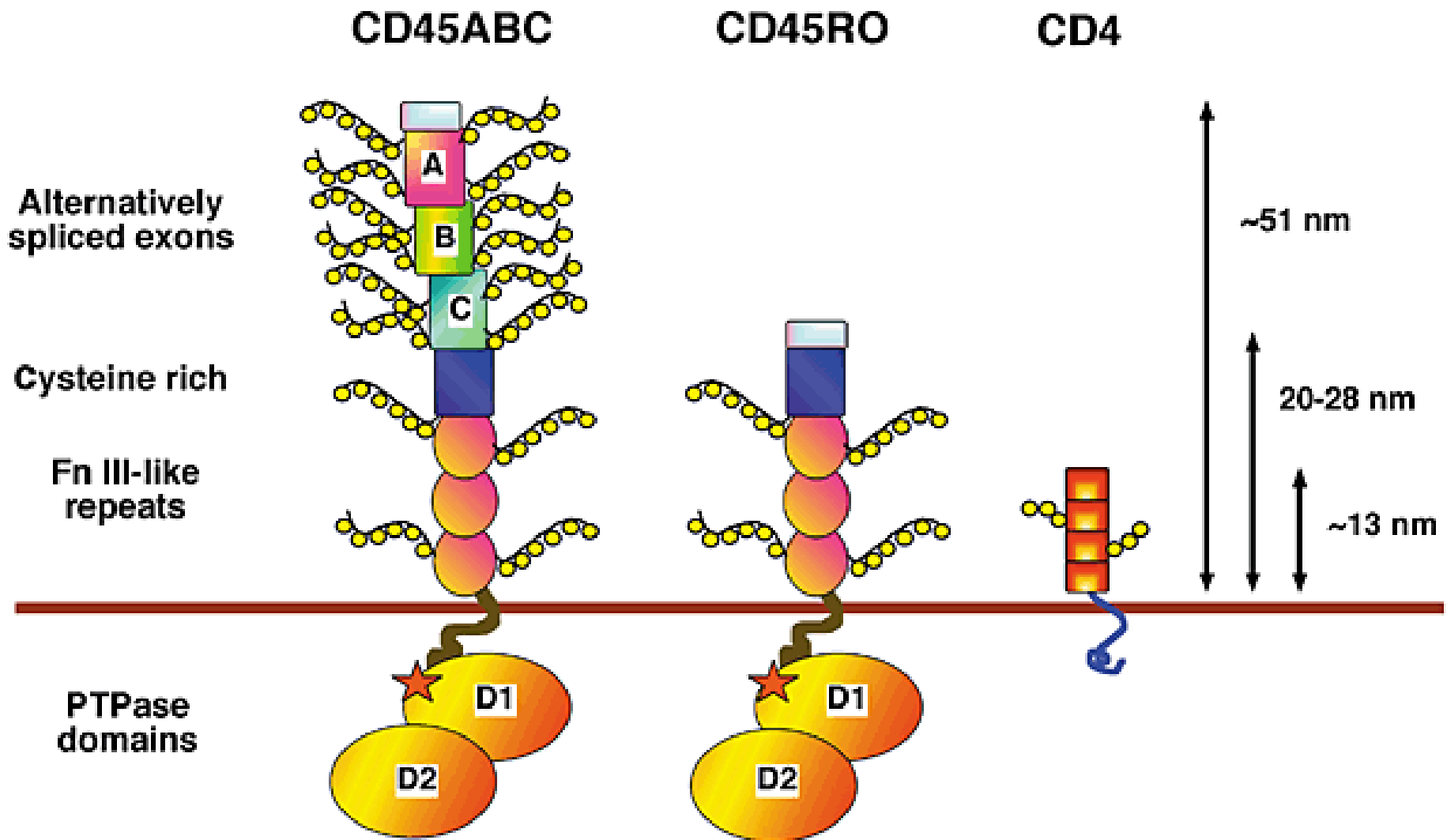
- protein-tyrosine-foszfatáz:
defoszforiláció



CD45

Bővebben lásd még a T sejt aktivációról szóló előadásban (12. előadás)

CD45 izoformák



Bővebben lásd még a memória T sejtekről szóló előadásban (18. előadás)

Sejt-sejt kommunikáció citokinekkal

A citokinek általános jellemzői

Alacsony molekulatömegű (10-40 kDa), genetikailag konzervált glikoproteinek.

Génaktiválást követően szekretálják a sejtek.

Sejt-sejt kölcsönhatást közvetítenek:

- Információ küldés
- Biológiai homeosztázis általános szabályozása, beleértve az immunválaszt is.

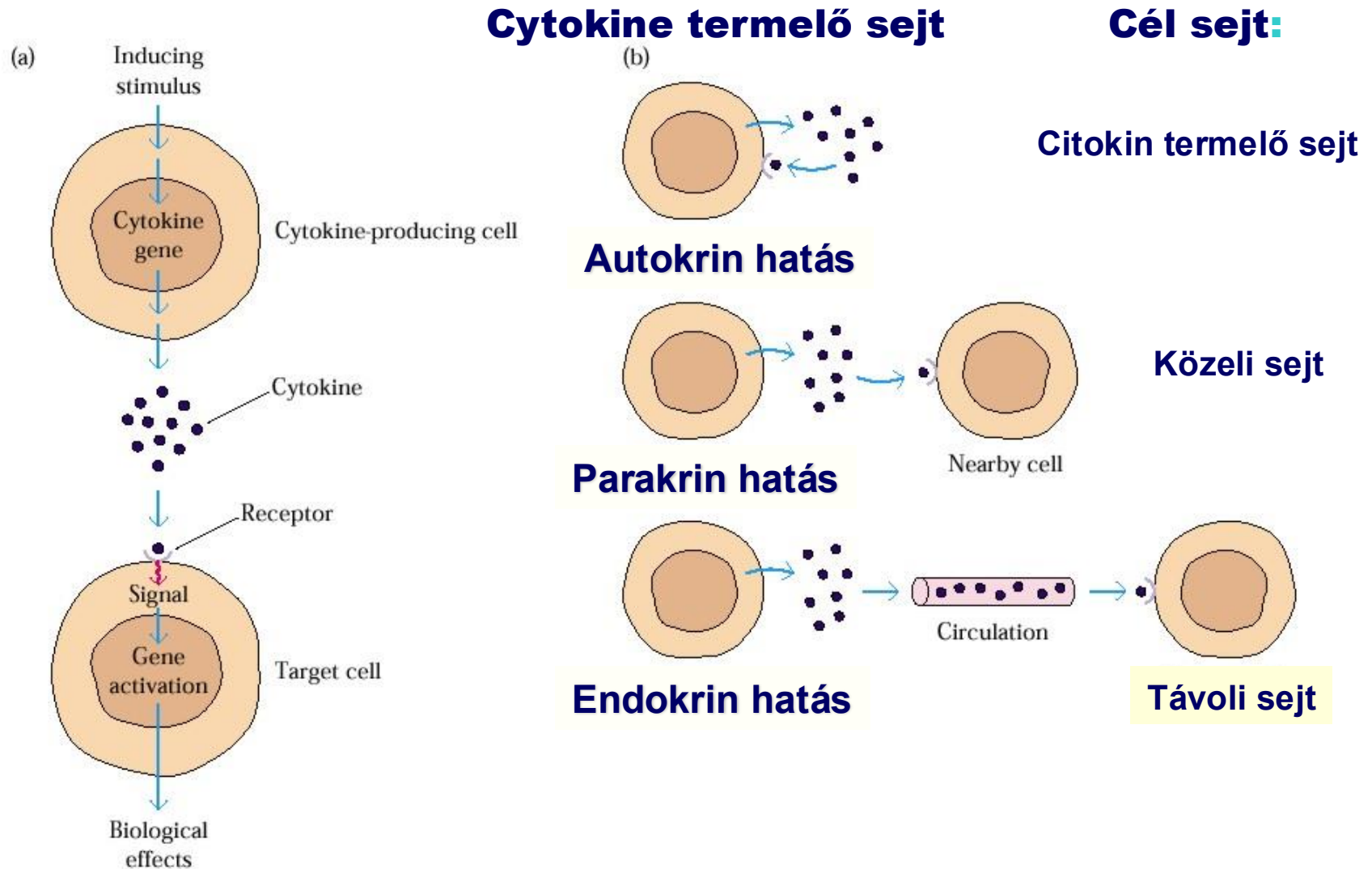
Hatásmechanizmus:

- átmeneti génaktiválást követően termelődnek
- receptorokon keresztül hatnak, amelyek jelátvitelt

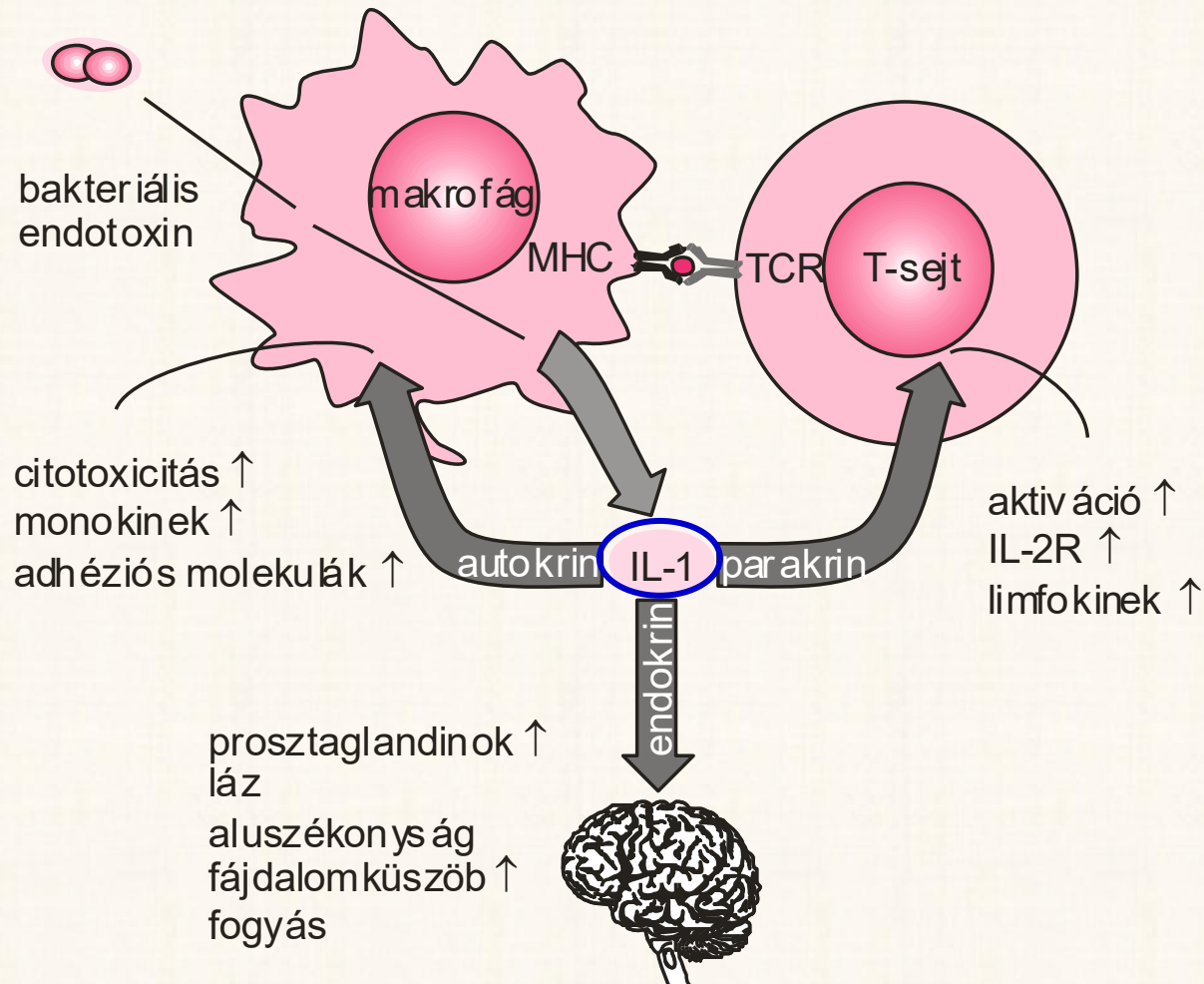
indítanak el.

- nagy affinitás
- pikomoláris koncentráció
- főként lokálisan hatnak

A citokin hatások általános jellemzői I.



Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



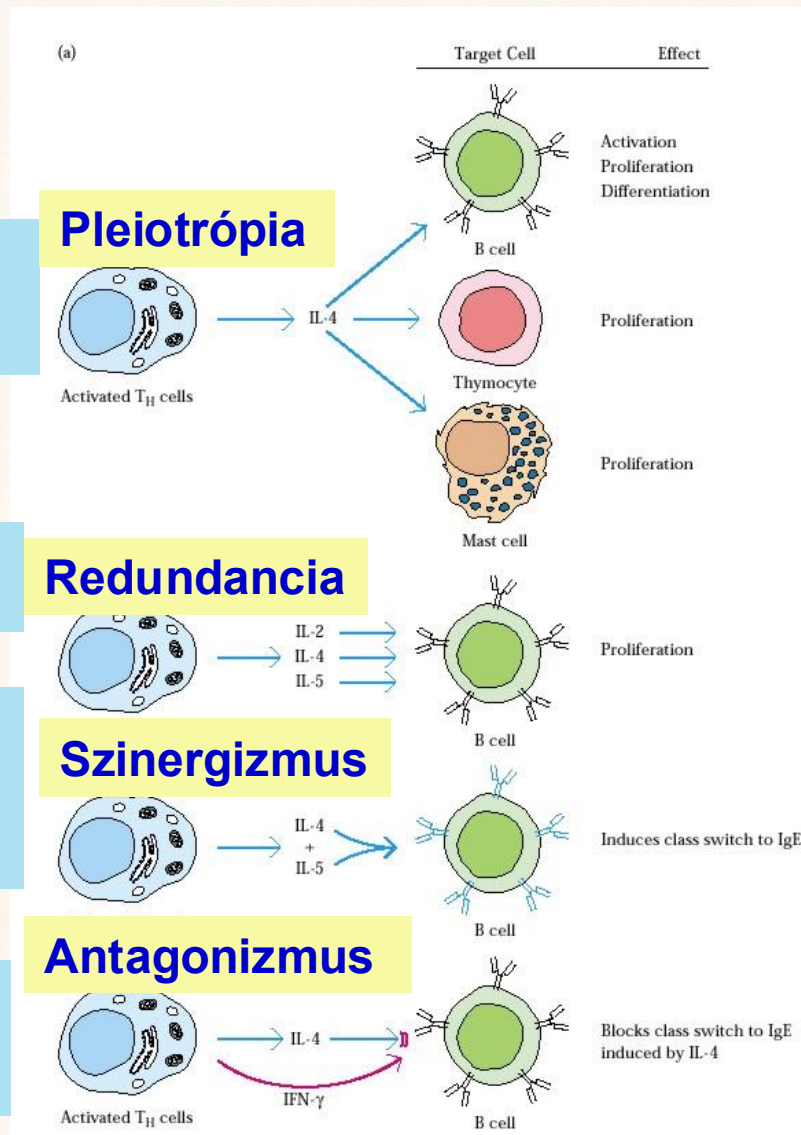
A citokin hatások általános jellemzői II.

Egy citokin különböző célsejten, különböző hatást vált ki

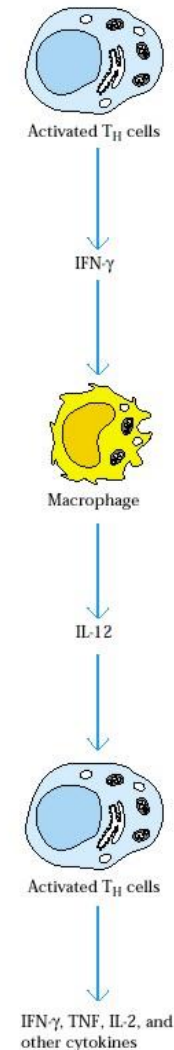
Több citokin hatása a célsejten azonos

Két citokin együttes hatása nagyobb a célsejten additív hatásuknál

A célsejten egyik citokin gátolja a másik hatását



Kaskád elindítása

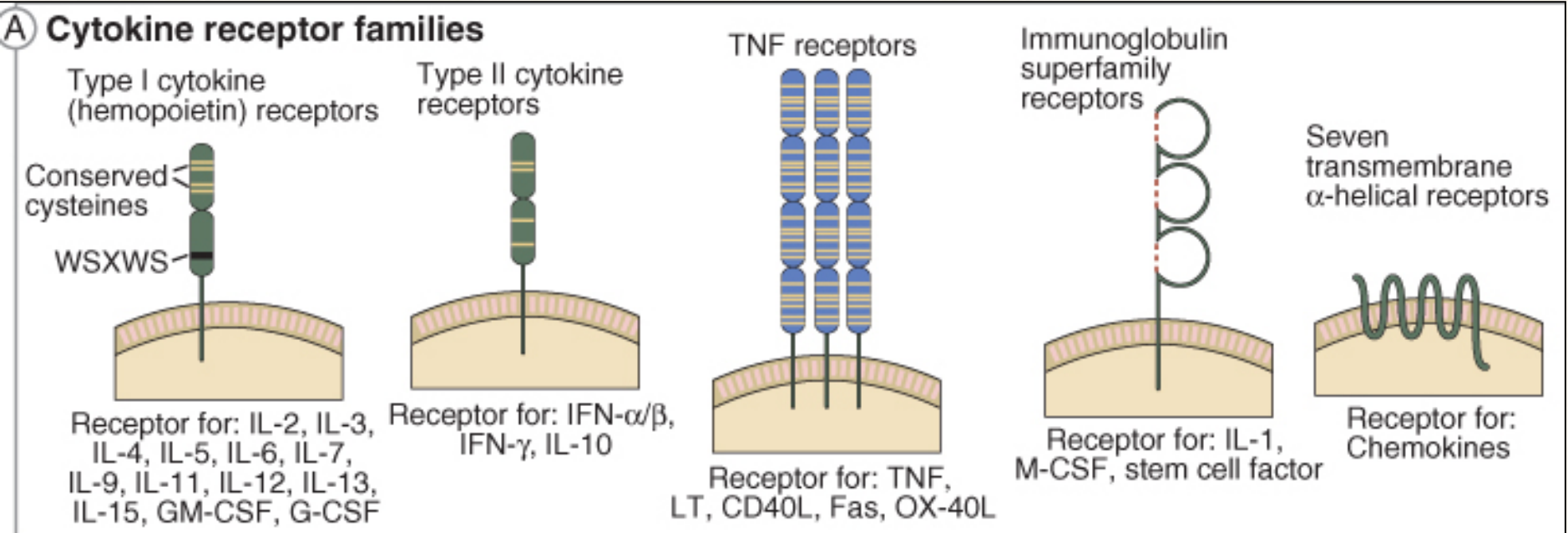


A citokinek funkcionális csoportosítása

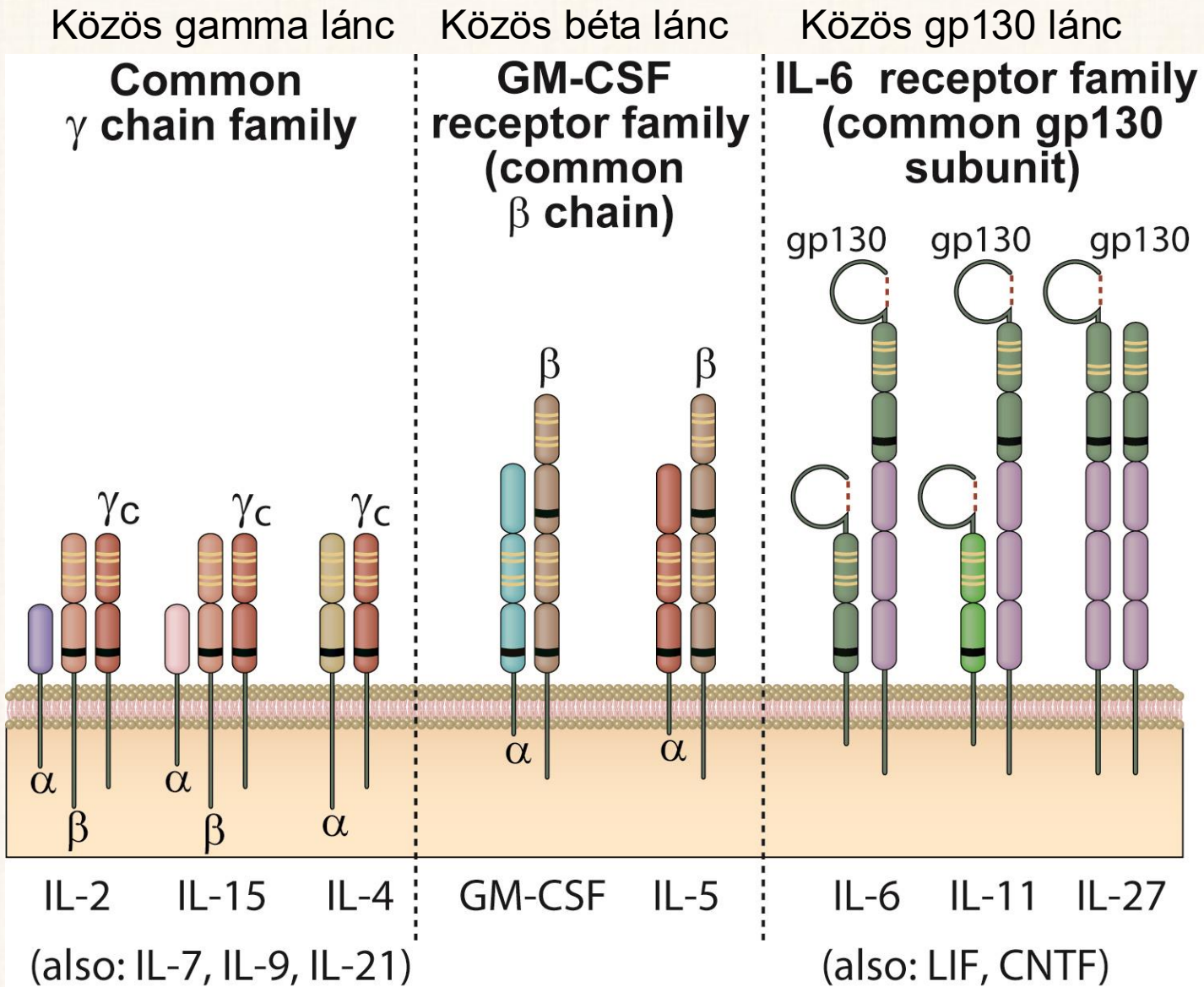
I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők	IFN α , IFN β TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17 Kemokinek: CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)
II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók	Th1: IL-2,, INF γ , TNF β , IL-12 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, Treg: IL-10,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

Citokin receptorok

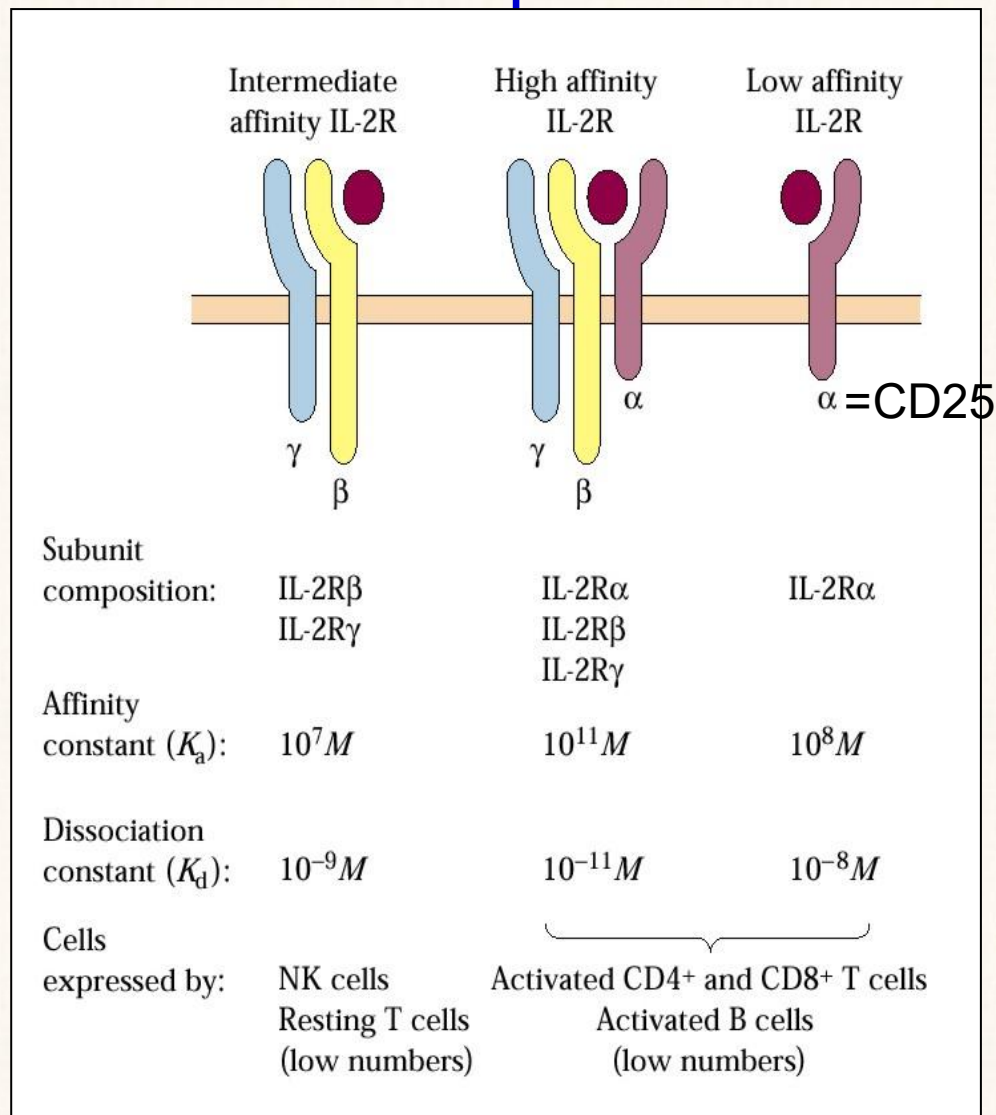
Citokin receptorok



A többláncú citokin receptorok jellemzői



IL-2 receptor láncok:



Bővebben lásd még a T sejt aktivációról szóló előadásban (12. előadás)

Cytokine Induction of JAK-STAT Signaling

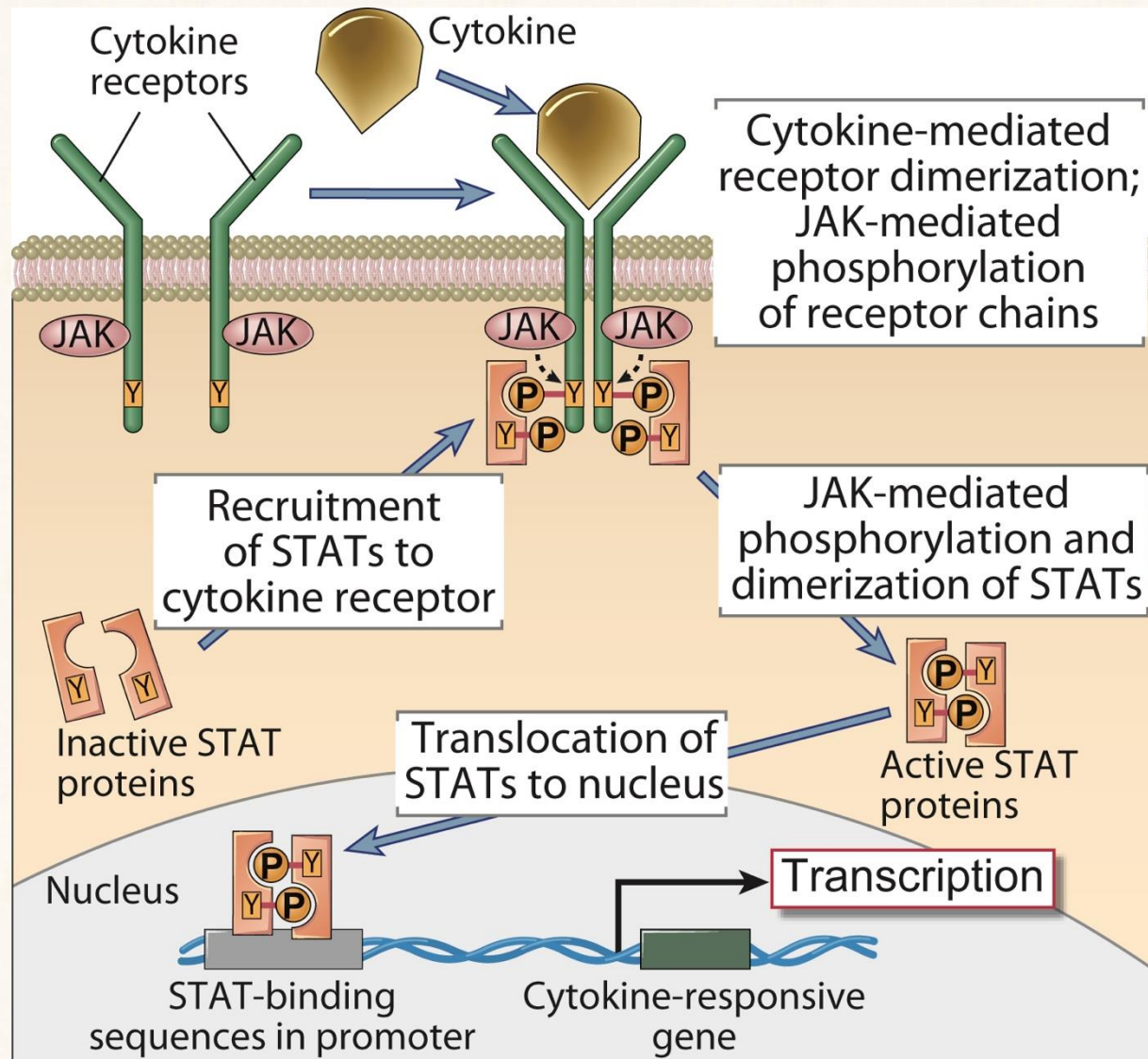
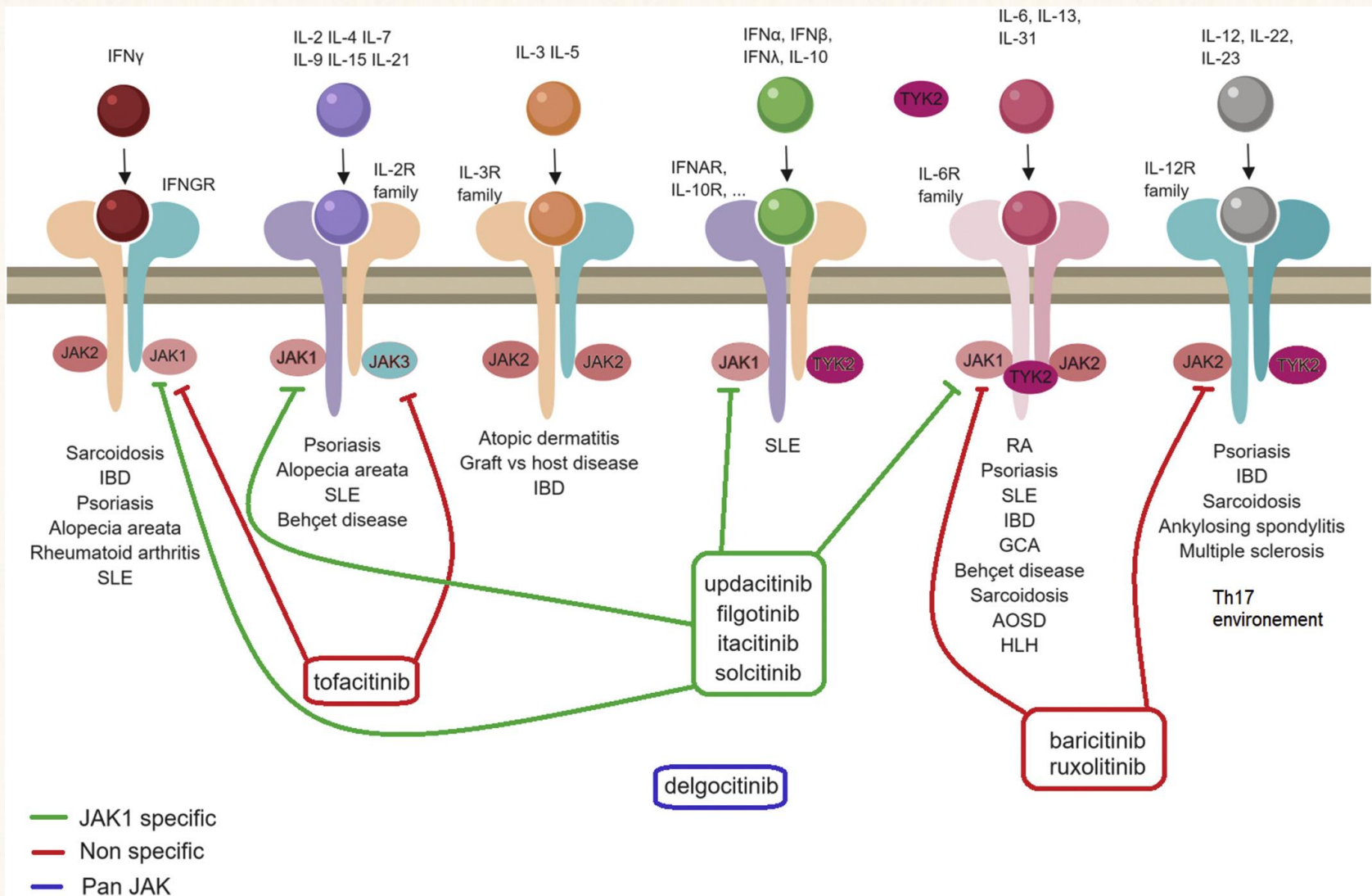
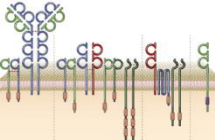


Fig. 7-25

JAK inhibitorok



A JAK inhibitorok olyan kináz gátló szerek, amelyeket a citokin jelpályák gátlására használnak csontvelői vérképzési betegségek (pl. policitémia vera) vagy gyulladásos/autoimmun kórképek kezelésére.



TNF Receptor Signaling

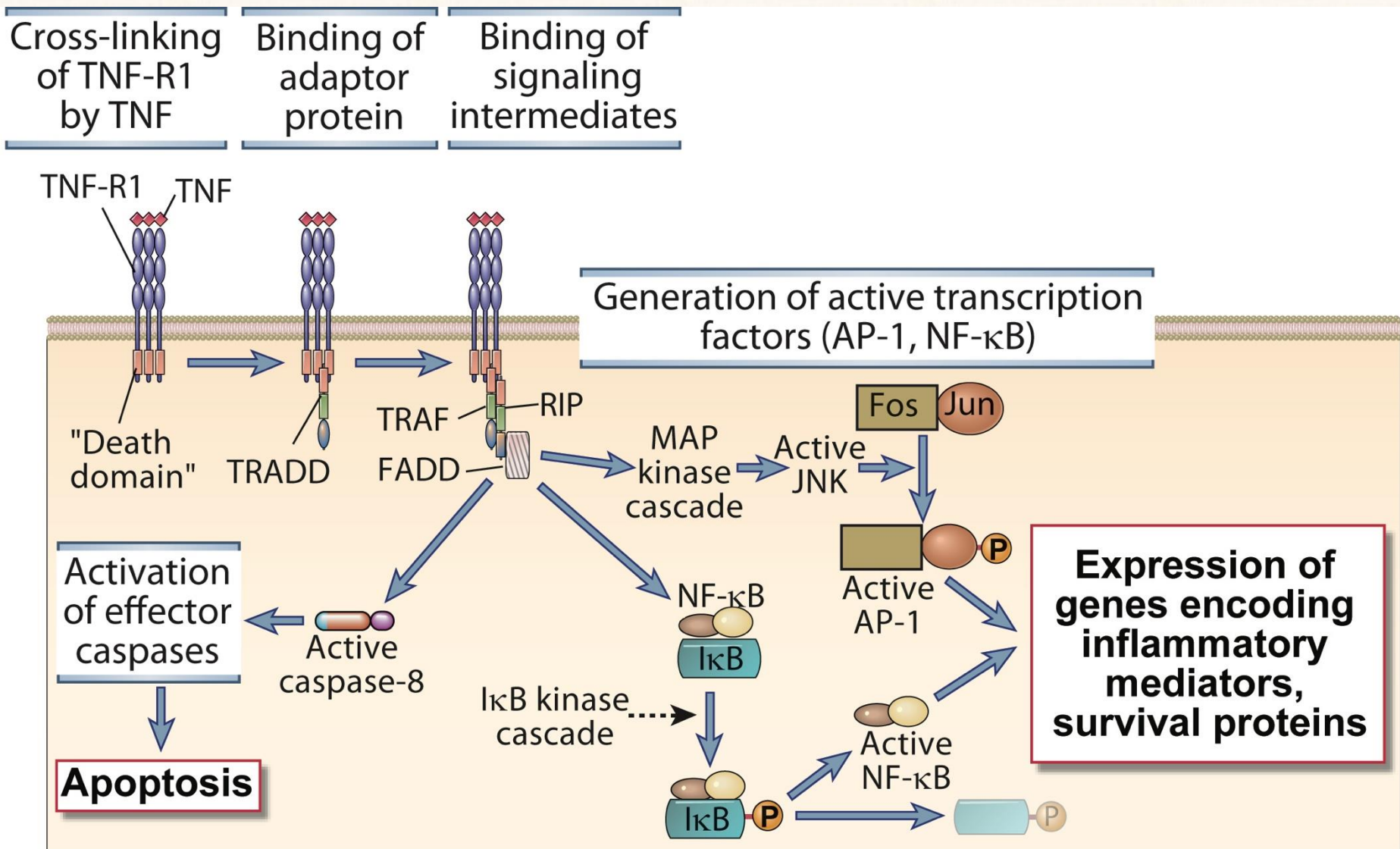
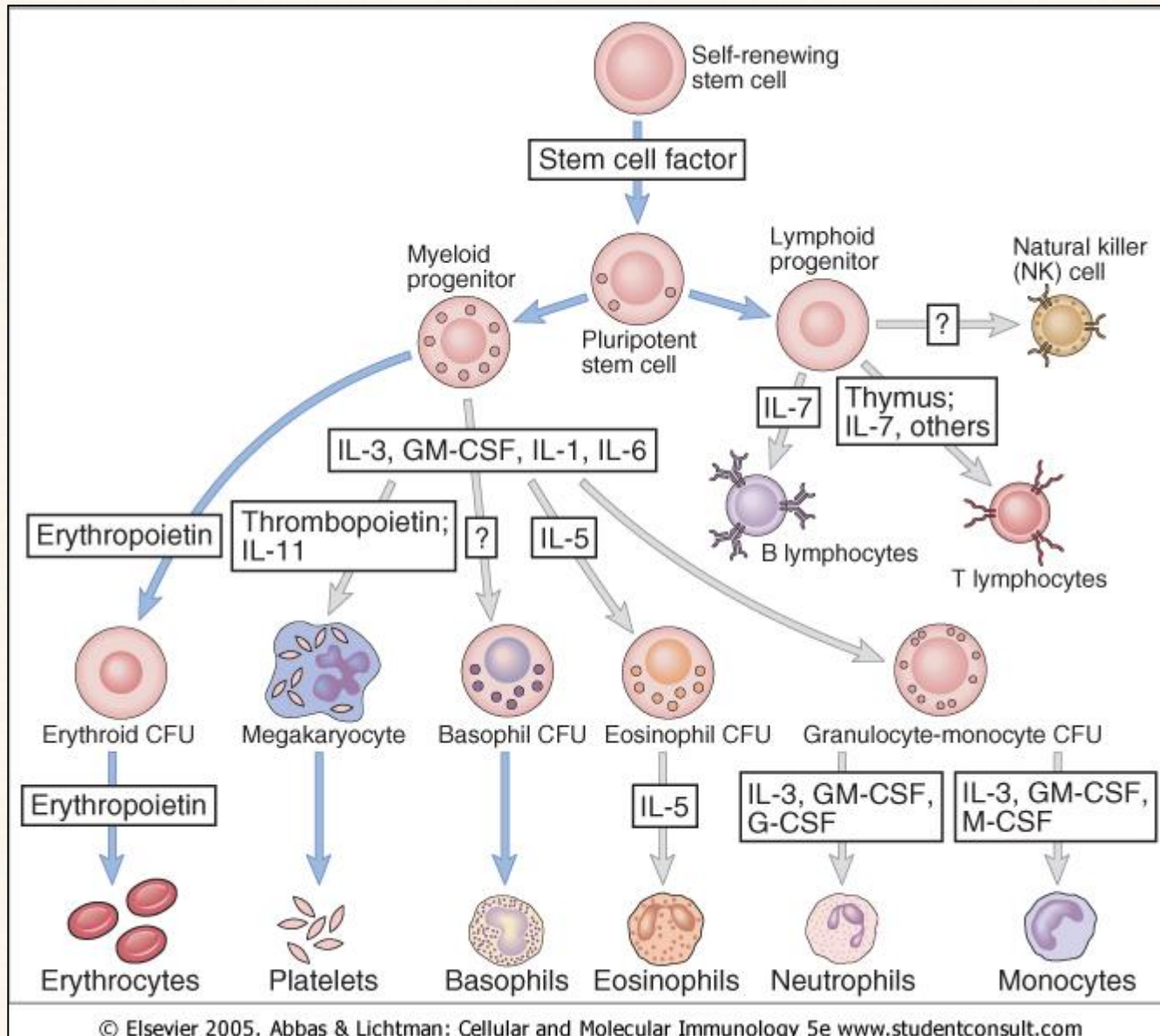


Fig. 7-24

A citokinek funkcionális csoportjai:

1. Haematopoetikus citokinek – növekedési faktorok

Az immunsejtekérésére ható citokinek

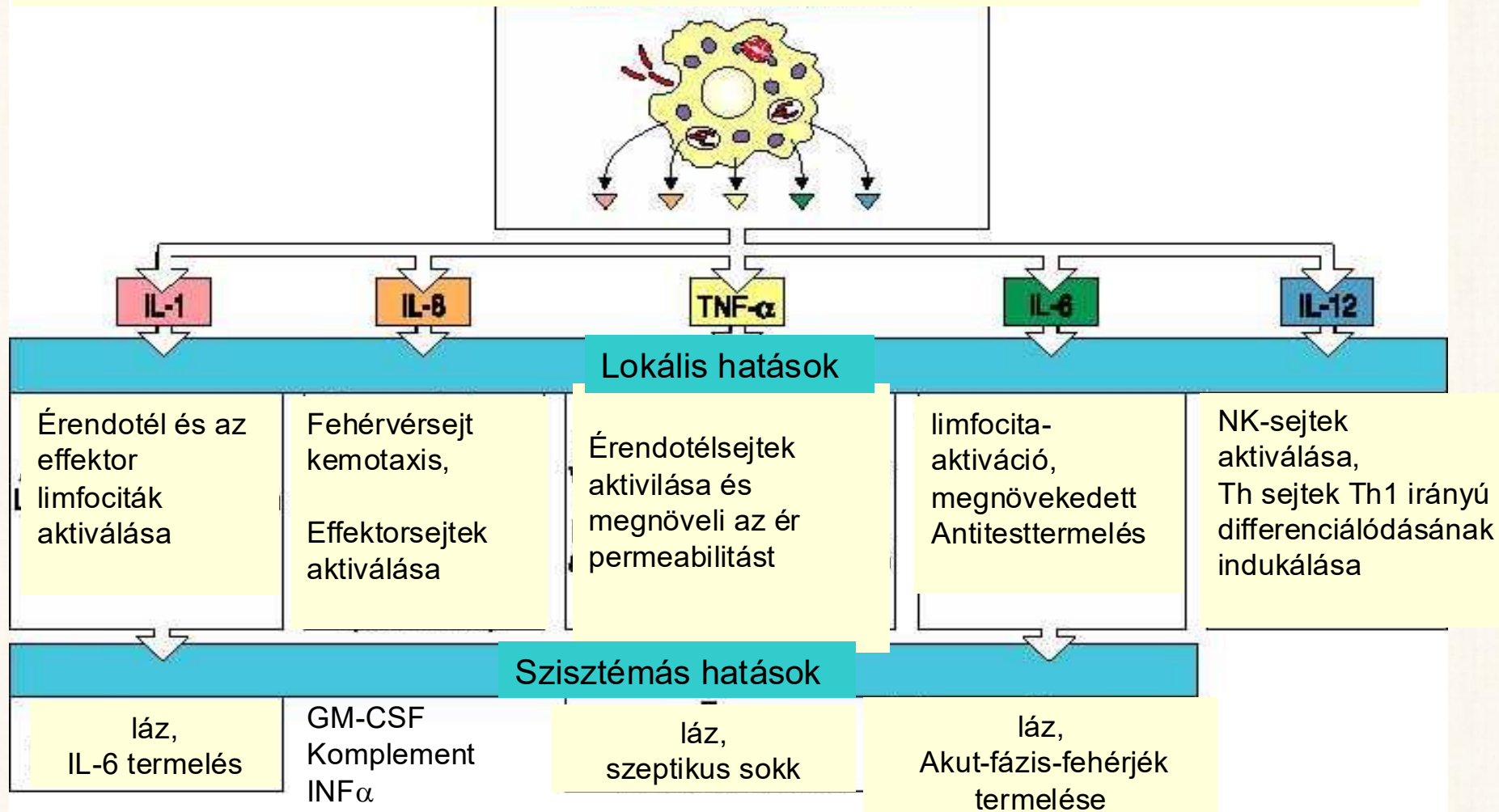


A citokinek funkcionális csoportjai:

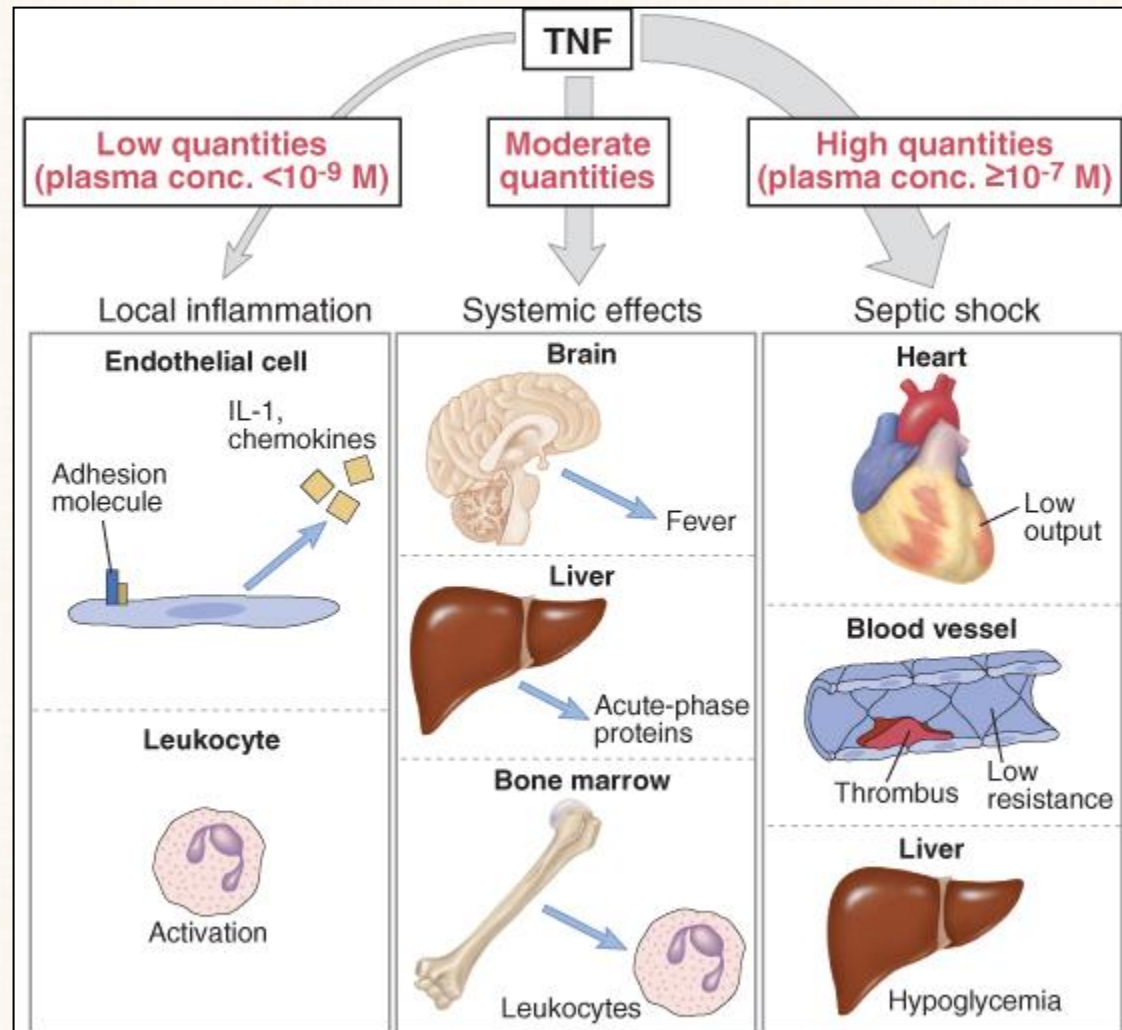
2. Gyulladásos citokinek, kemokinek

A makrofágok szerepe az akut gyulladásban: gyulladásos citokinek

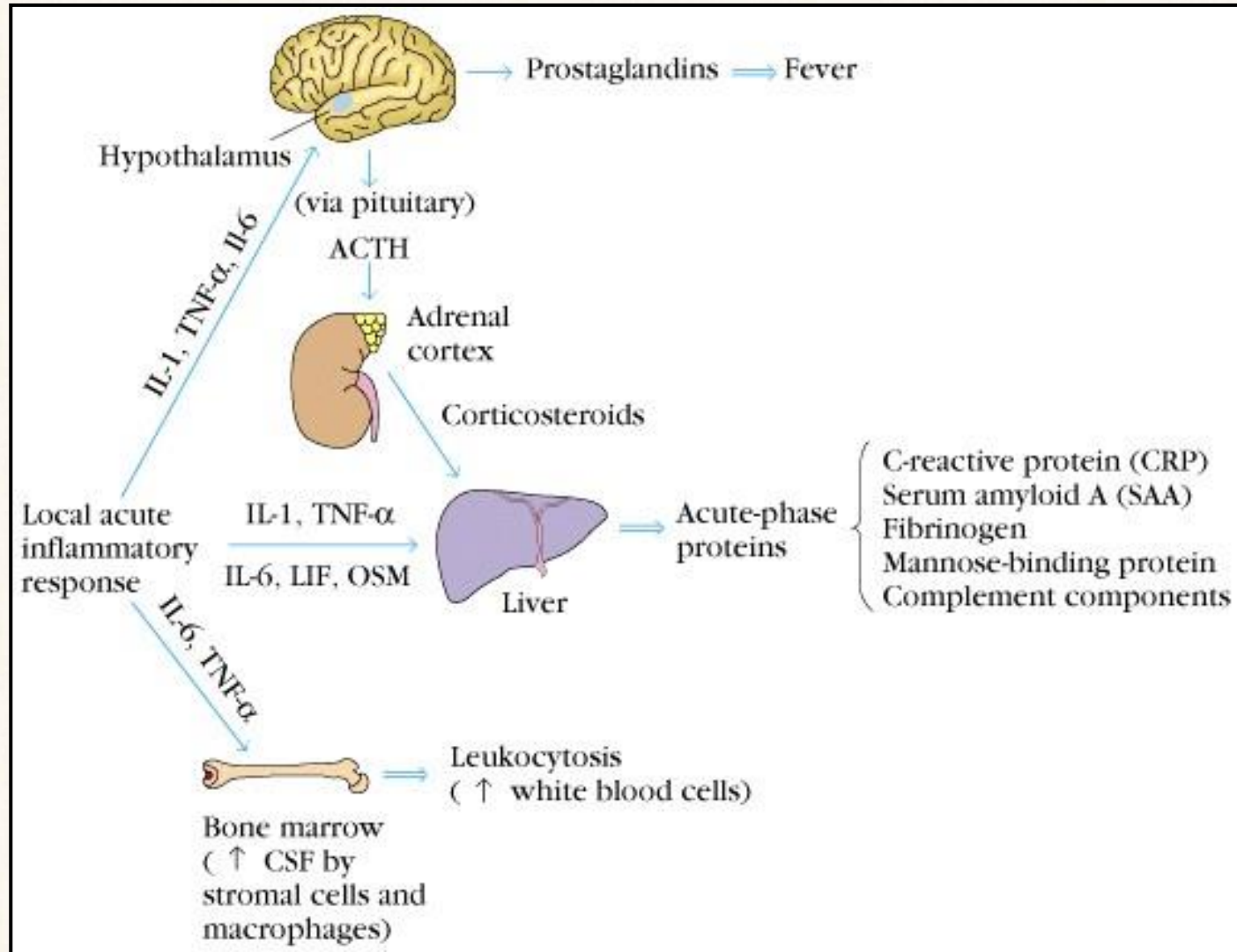
A Gram- baktérium eredetű LPS aktiválja a makrofágokat, melyek **gyulladásos citokineket termelnek**



A TNF koncentráció függő hatásai gyulladásos reakcióban



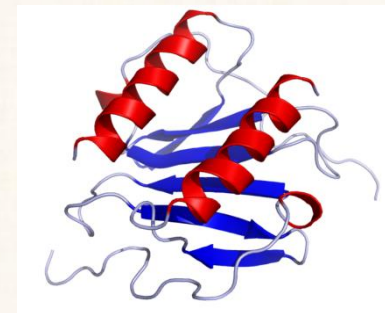
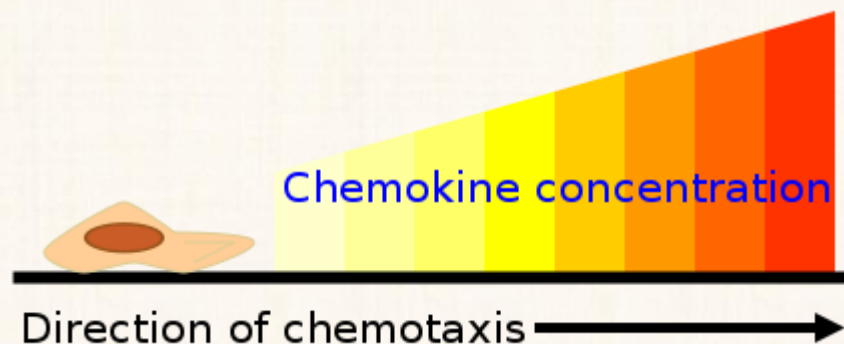
A gyulladásos citokinek szisztémás hatásai



Kemokinek

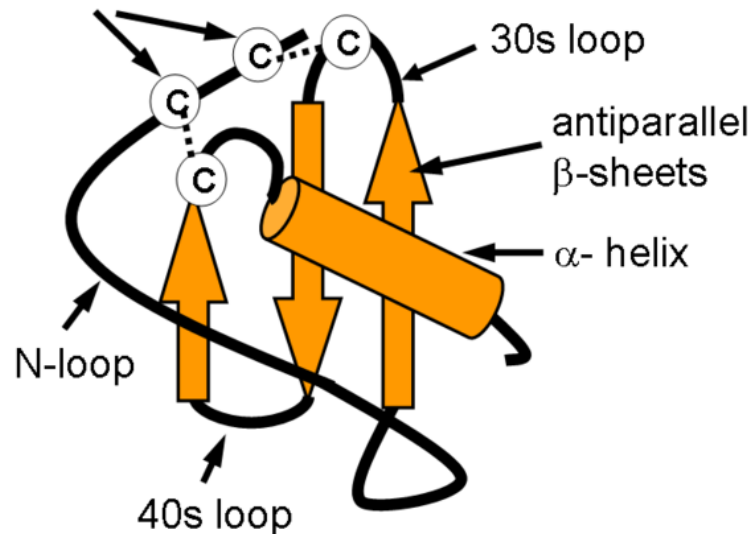
- Kemotaktikus citokinek: „csalogató” molekulák

- Funkciójuk: Kemotaxis indukálása:
- sejtek vándorlásának
 - toborzásának irányítása
 - adhéziójának fokozása
- Limfociták vándorlása a nyirokcsomóba
 - Effektor limfociták „homing”-ja
 - Fagocita sejtek vándorlása a gyulladásos területre
 - Homeosztatisztikus kemokinek: normál immunszöveti szerkezet



Kemokinek szerkezete

Three dimensional structure of chemokines
disulphide bridges of Cys-Cys



© Kohidai, L.

- „kis citokinek”: MW: (8-10 kD)
- 4 konzervált helyen levő cisztein (C)→
- Görög kulcshoz hasonló harmadlagos szerkezet

„C” elhelyezkedése alapján csoportosítás:

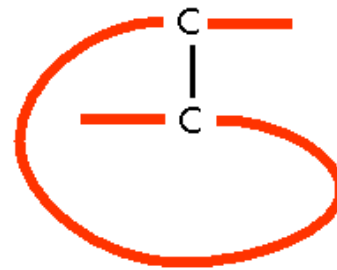
(Cysteinek megjelenése)

a kemokinek (CXC)

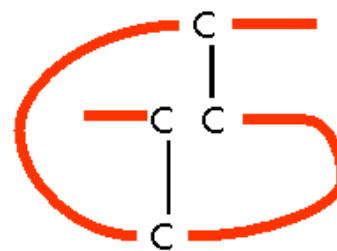
b kemokinek (CC)

g, d kemokinek

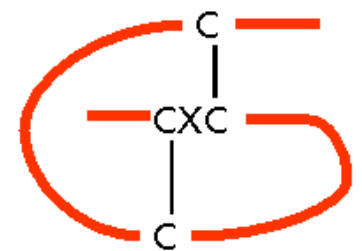
Structure of chemokine classes



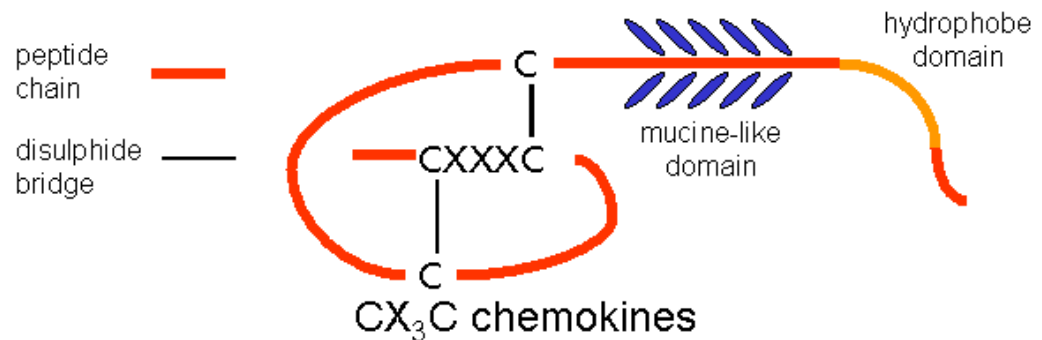
C chemokines



CC chemokines



CXC chemokines

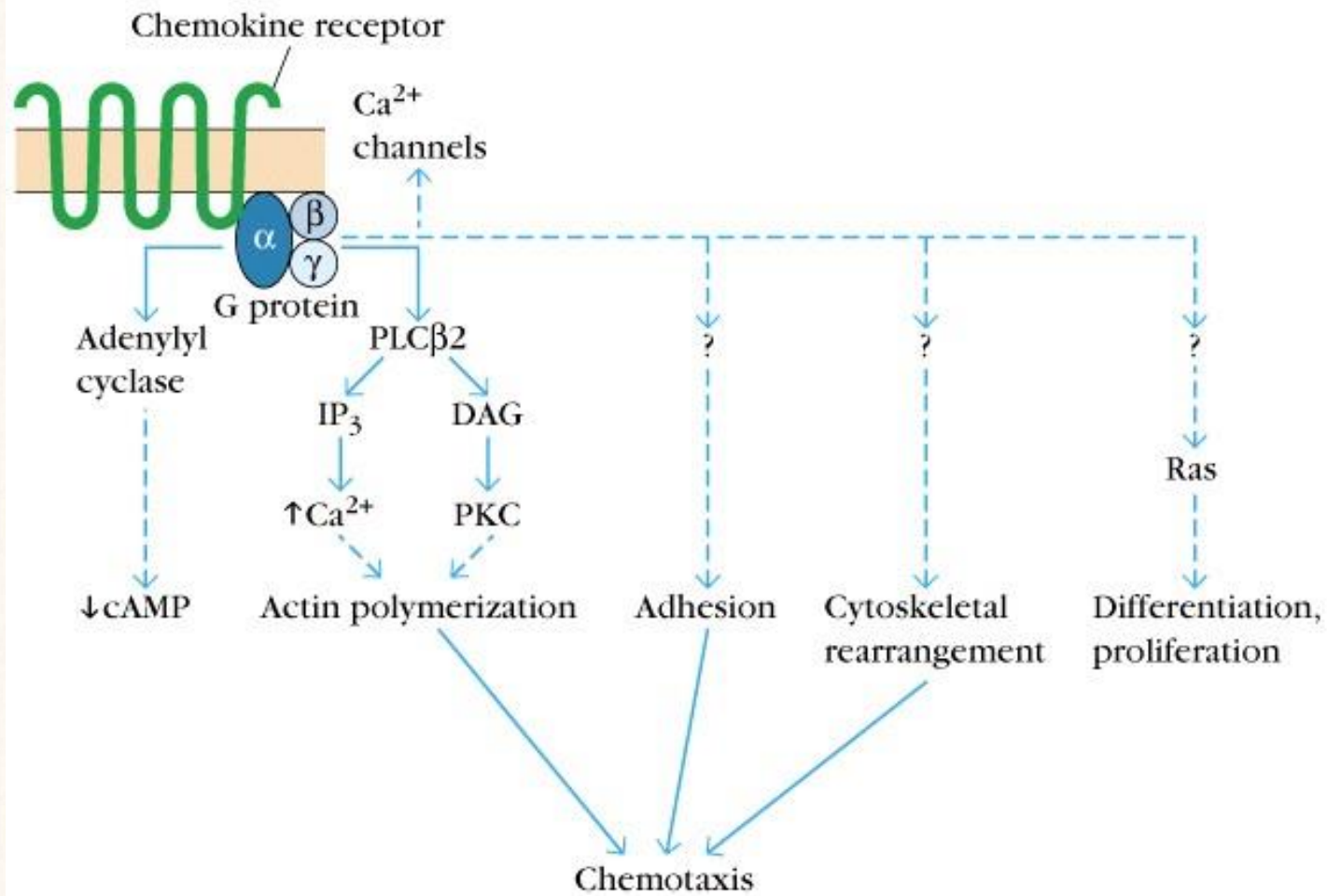


CX₃C chemokines

© Kohidai, L.

CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)

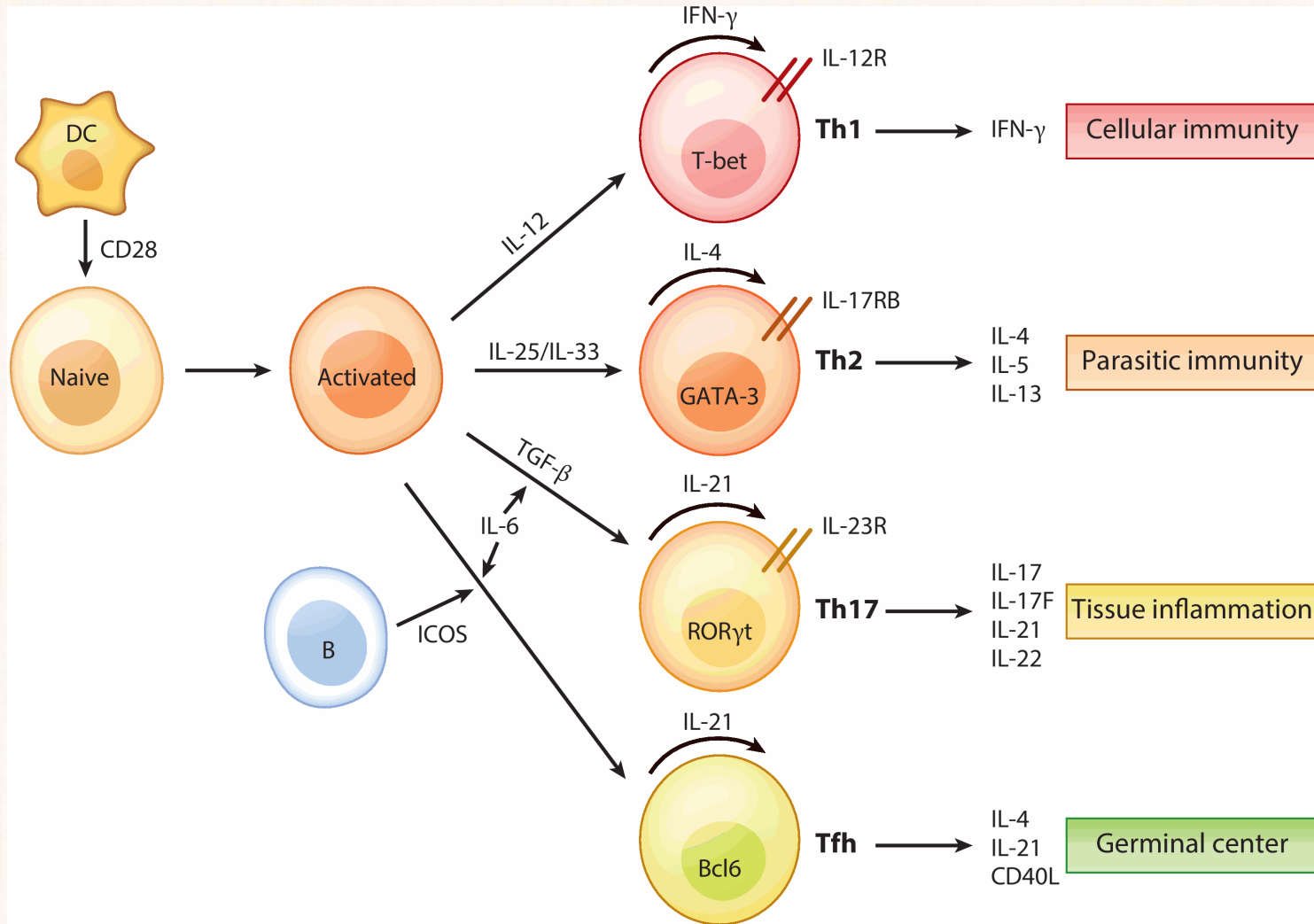
Chemokines signal through receptors coupled with G-proteins

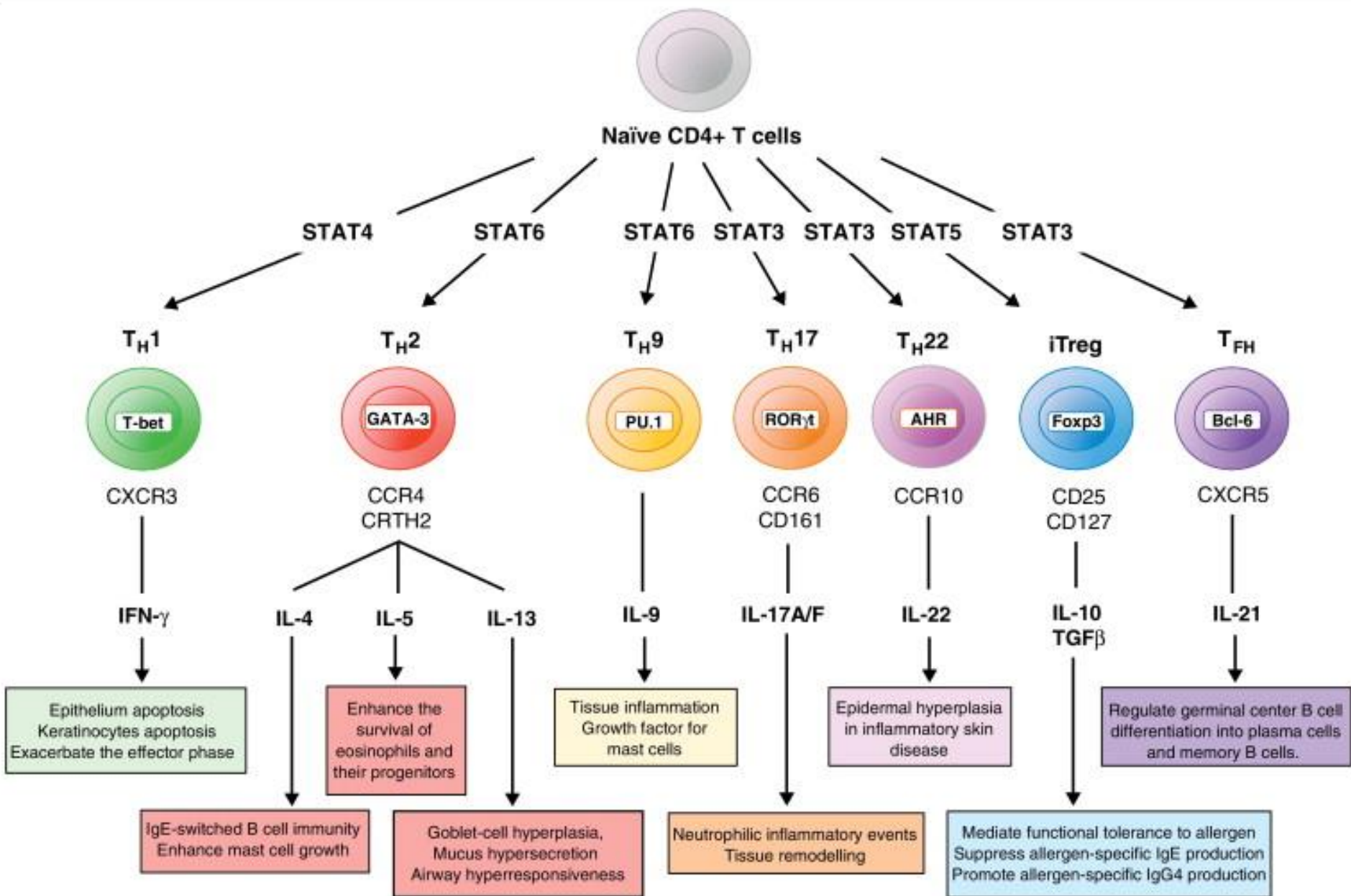


A citokinek funkcionális csoportjai:

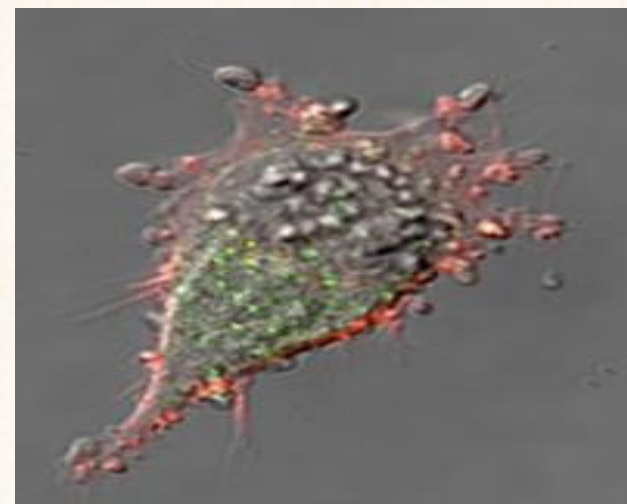
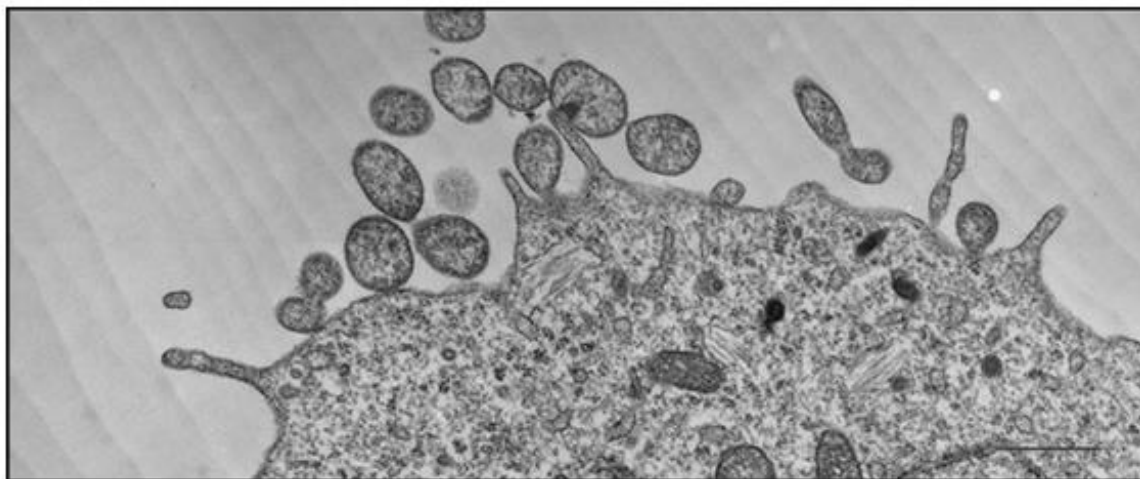
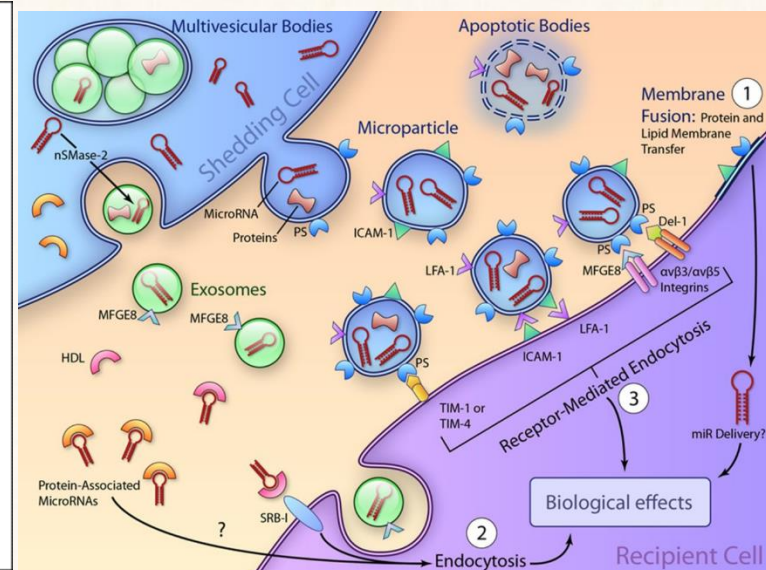
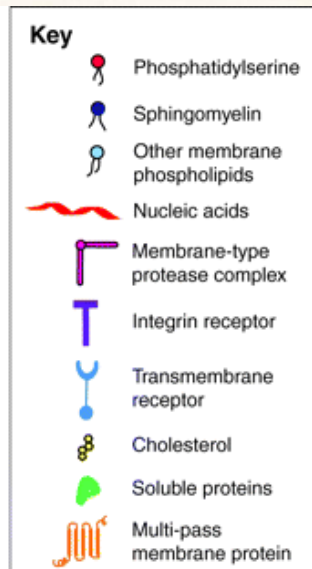
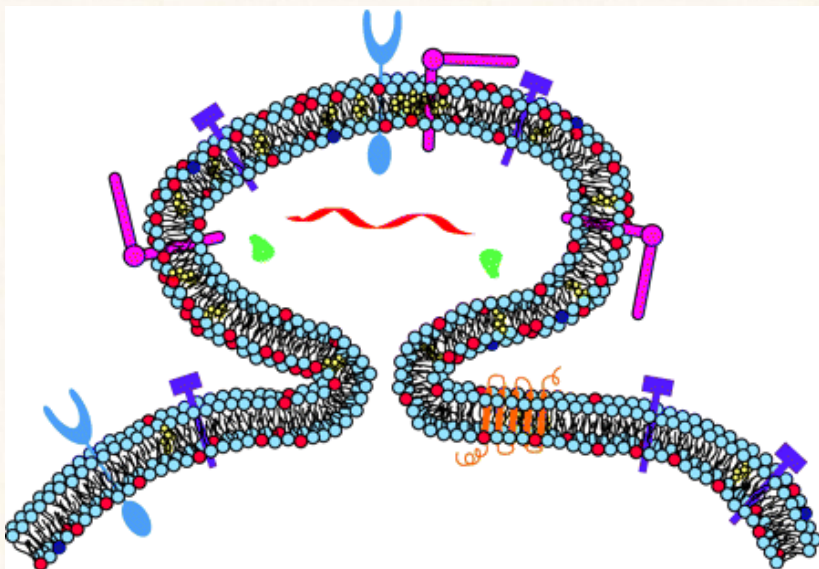
3. A specifikus immunválaszt szabályozó citokinek

T helper sejt polarizáció

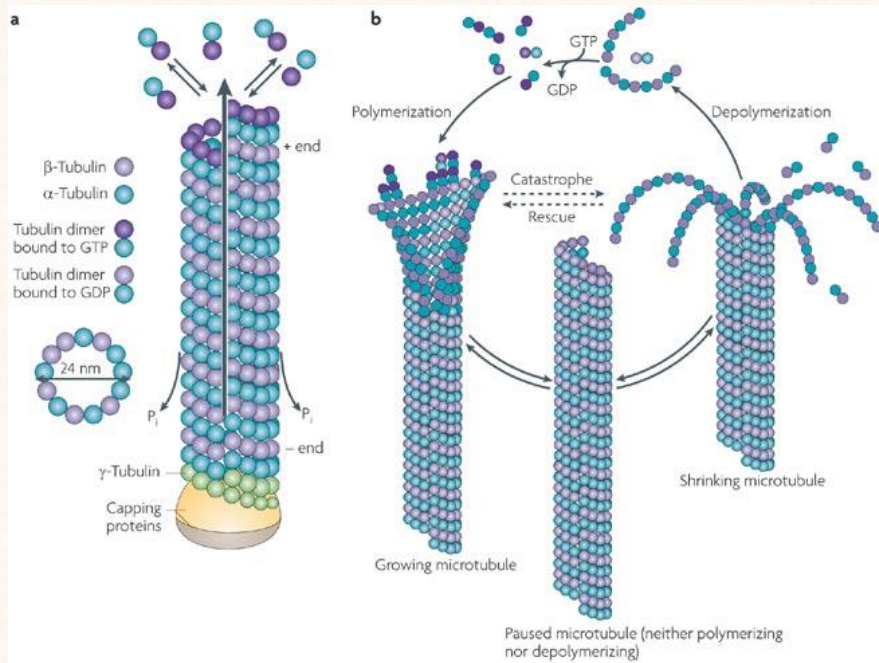




Microvezikulák



Mikrotububes



**Direct cell-cell
communication?**



Nature Reviews | Neuroscience

