

Immunológia alapjai

17. előadás

Az immunológiai memória kialakulása és fenntartása. A primer és szekunder immunválasz összehasonlítása.

Az immunológiai memória meghatározása

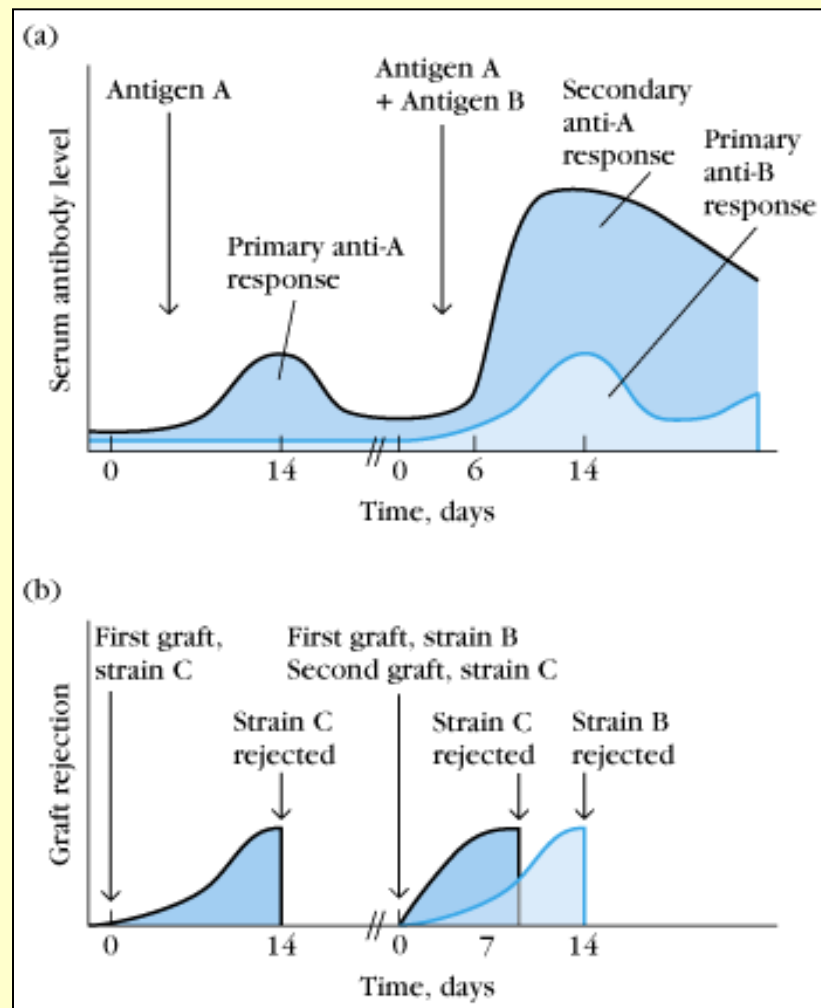
Az adaptív immunrendszer jellemzője

Az elsődleges immunválaszhoz képest:

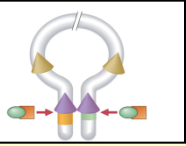
- Eltérő szérum Ig képződik.
- Más sejtek aktiválódnak.
- A válaszok időbeli lefutása eltérő

Eredmény:

- Ugyanazzal az antigénnel szemben gyorsabb és hatékonyabb immunválasz → másodlagos, harmadlagos immunválaszok.



B sejtes memória



B-sejt válaszok

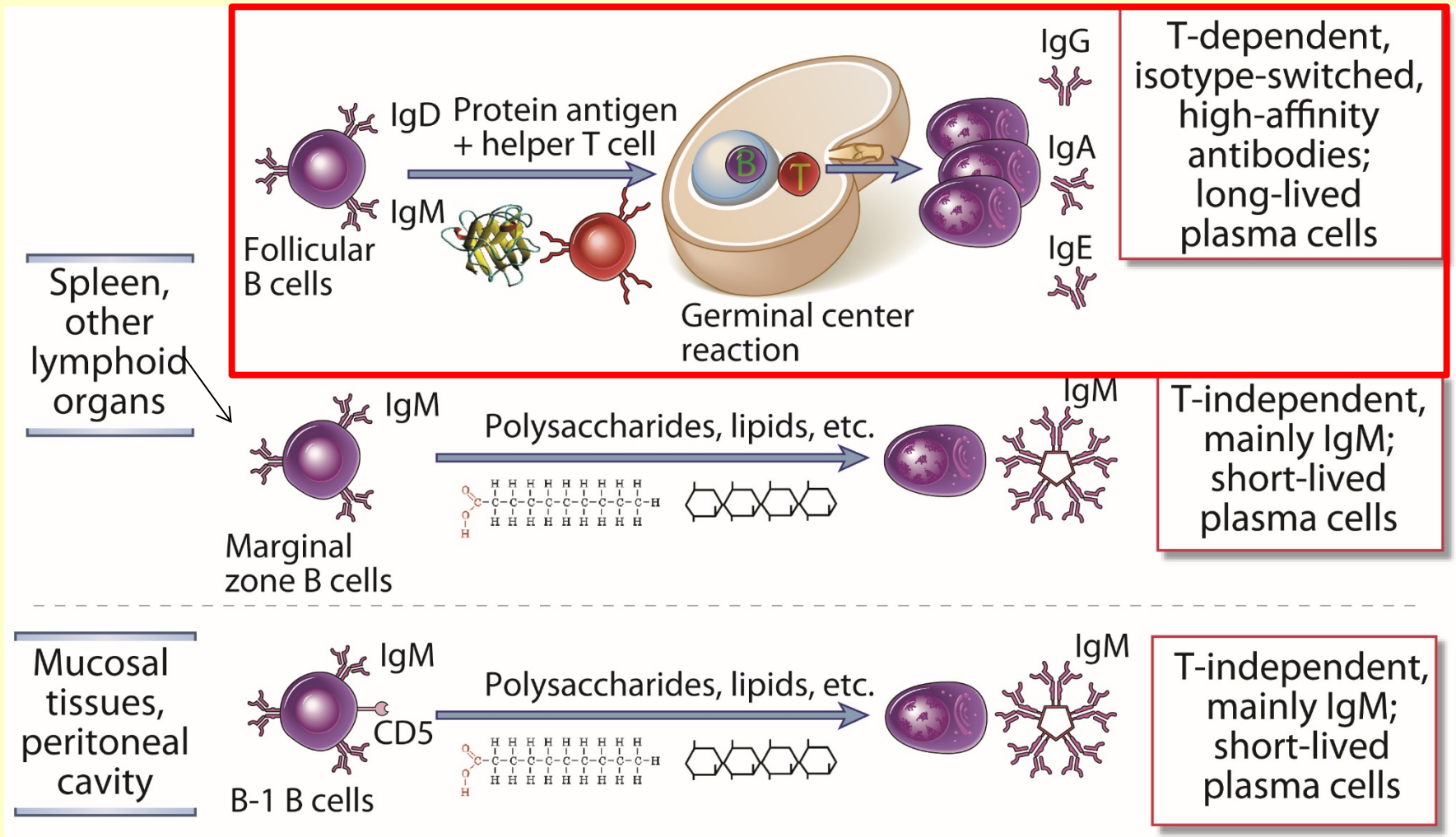
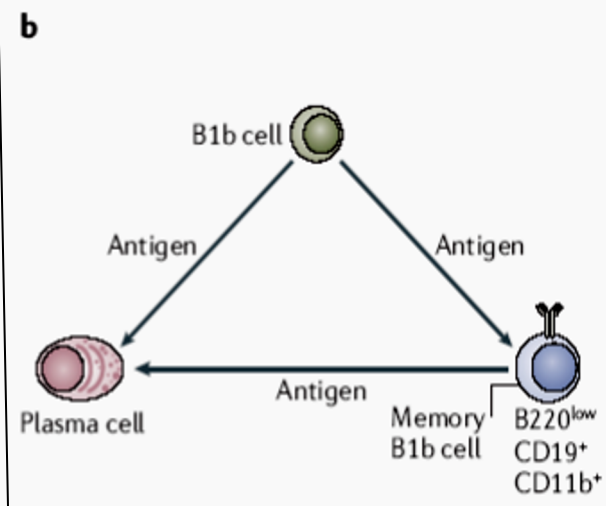
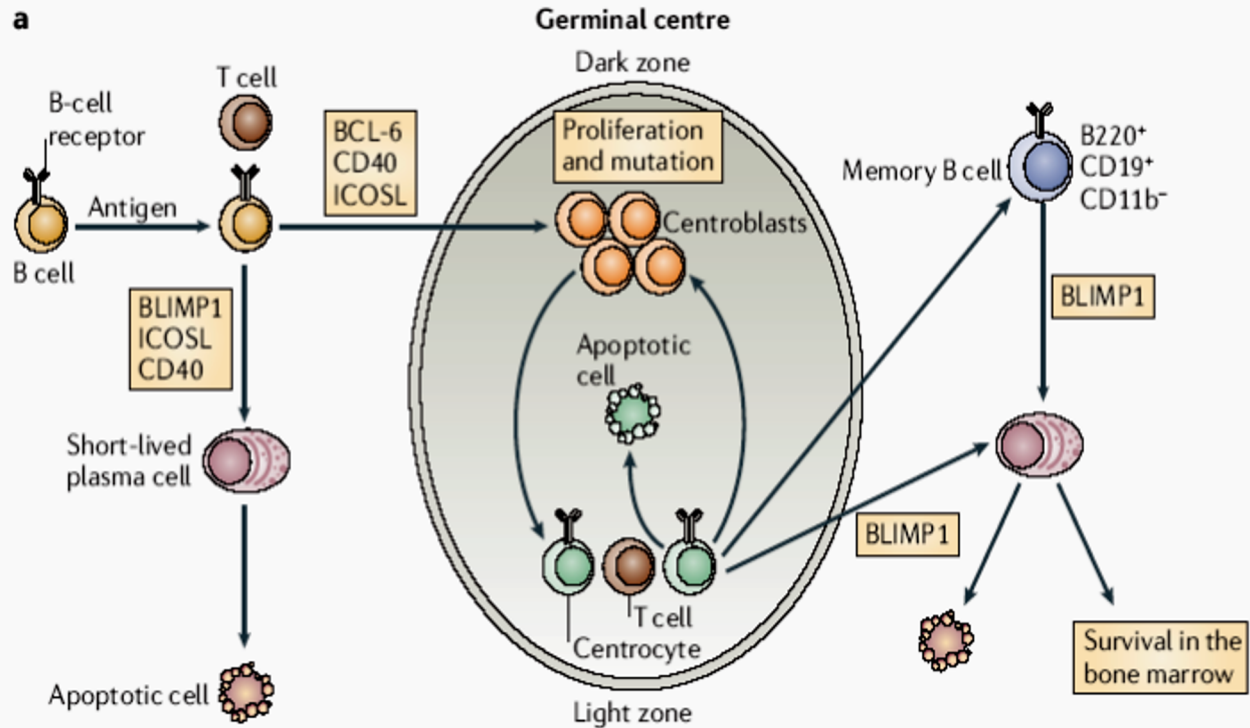


Fig. 11-3

Antigén specifikus B sejt memória

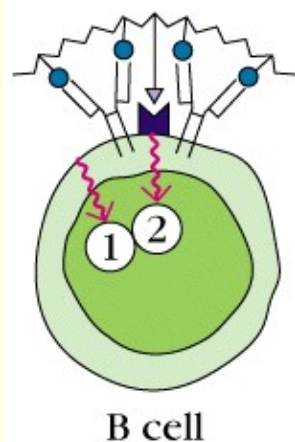


Immunológiai memória: T-dependens folyamat

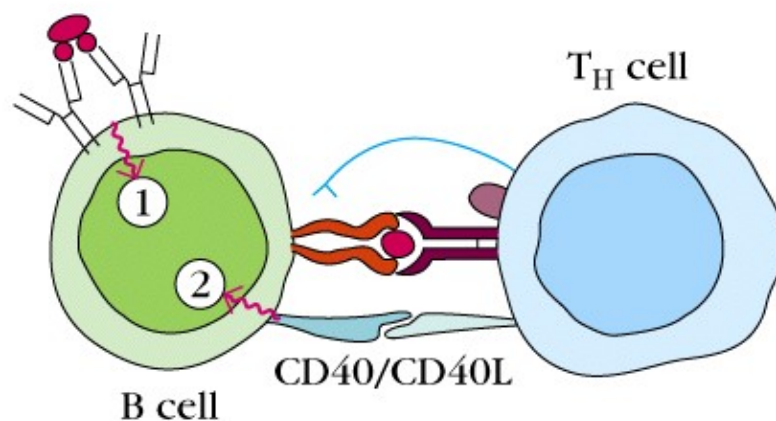
TABLE 11-2 PROPERTIES OF THYMUS-DEPENDENT AND THYMUS-INDEPENDENT ANTIGENS

Property	TD antigens	TI antigens	
		Type 1	Type 2
Chemical nature	Soluble protein	Bacterial cell-wall components (e.g., LPS)	Polymeric protein antigens; capsular polysaccharides
Humoral response			
Isotype switching	Yes	No	Limited
Affinity maturation	Yes	No	No
Immunologic memory	Yes	No	No
Polyclonal activation	No	Yes (high doses)	No

(a) TI-1 antigen



(b) TD antigen



Primer és szekunder ellenanyag termelés

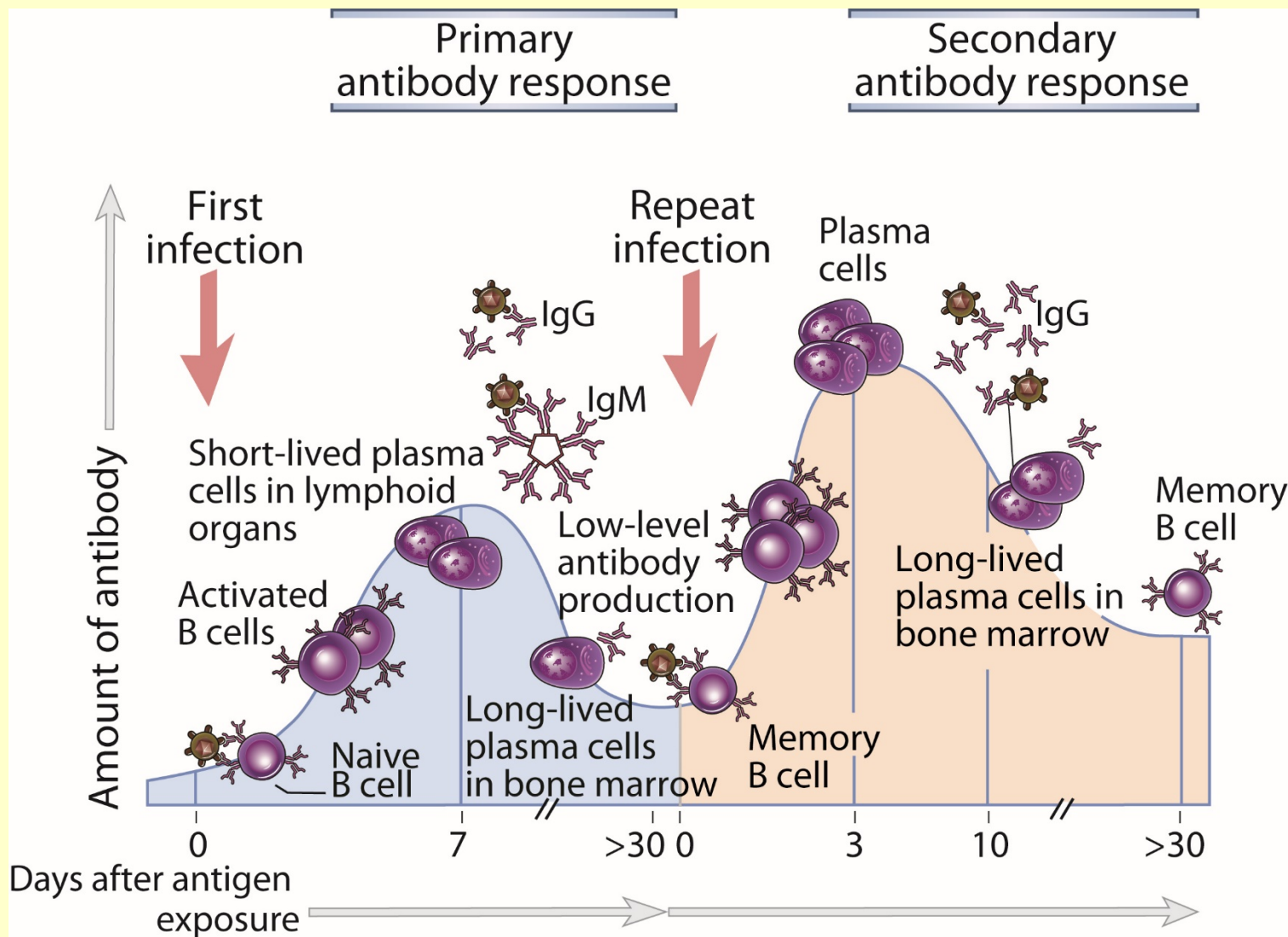
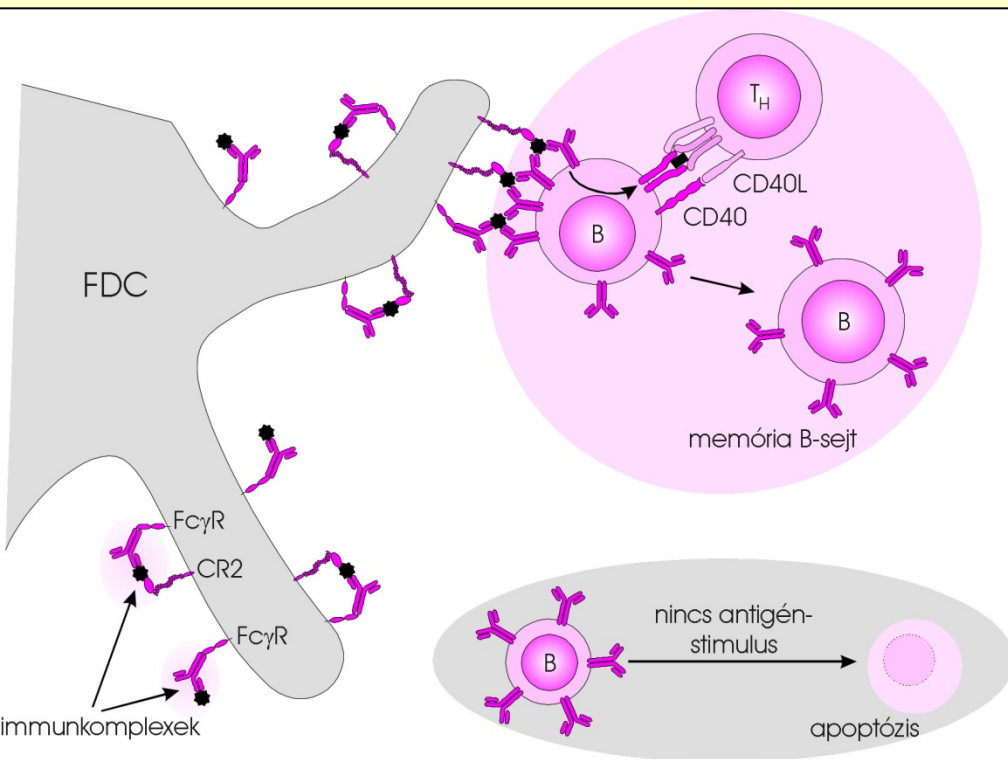


Fig. 11-2

A primer és szekunder antitest válasz összehasonlítása

	Primer válasz	Szekunder reakció
Válaszó sejt típus	Naiv B-sejtek (CD27-IgD+)	Memória sejtek (CD27+IgD-)
Az antigén specifikus sejt gyakorisága	1:10⁴ – 1:10⁵	1:10³
Ellenanyag izotípusa	IgM>IgG	IgG, IgA
Latencia idő az immunizálás után	4-7 nap	1-3 nap
Antitest affinitás	alacsony	magas
Szomatikus Hipermutáció	kevés	magas
Termelt antitest mennyisége	kevesebb	100-1000x több

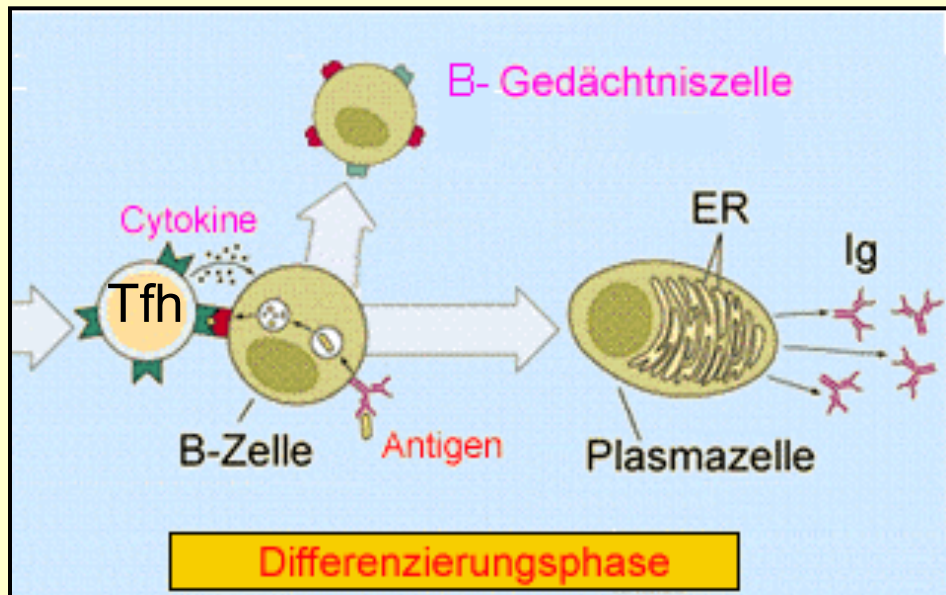
A legnagyobb affinitású B-sejtek kapcsolódnak az antigénhez



A túlélési szignál forrásai:

- FDC felszíni iccomomák.
- Keresztreagáló antigének.
- Idiotípus-specifikus antitestek (anti-idiotípusú ellenanyagok).
- Fokozott TLR9 (CpG) szignalizáció Bmem sejtekben.

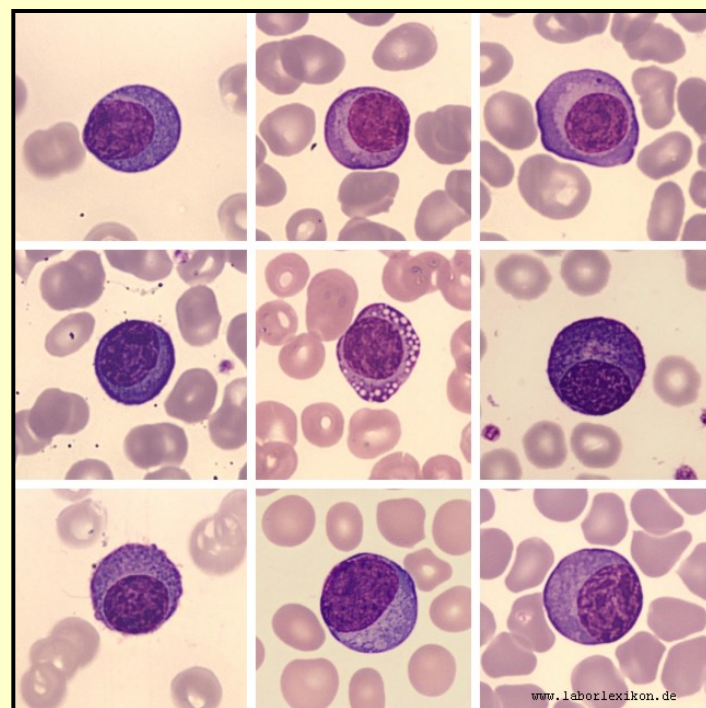
Plazmasejtek



Cytokinek: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13...
CD40L-CD40 Signale

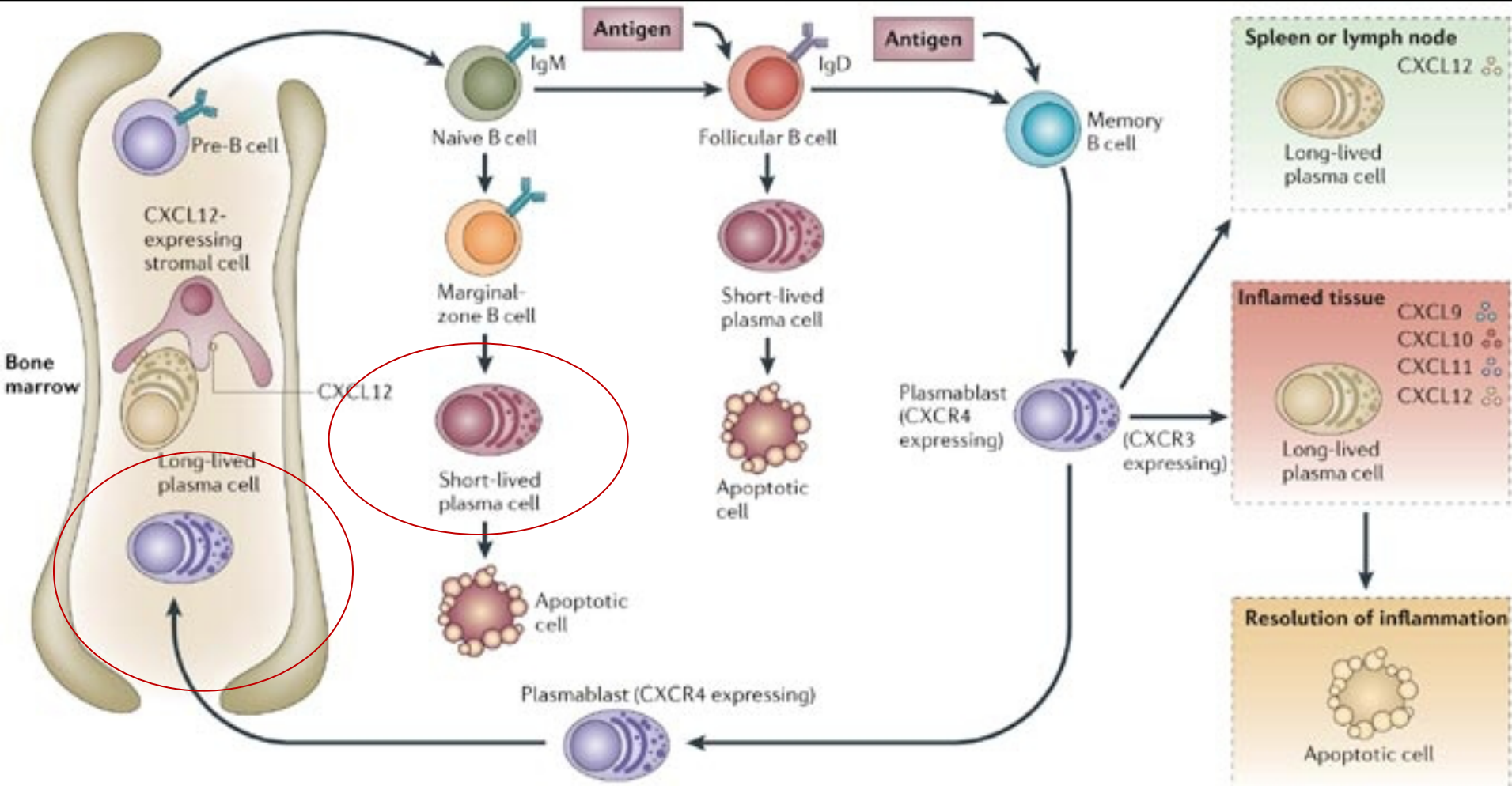
Élettartam:

- Rövid életű plazmasejt: nincs hypermutáció
- Hosszú életű: évekig termelhet magas affinitású antitestet, CD38++

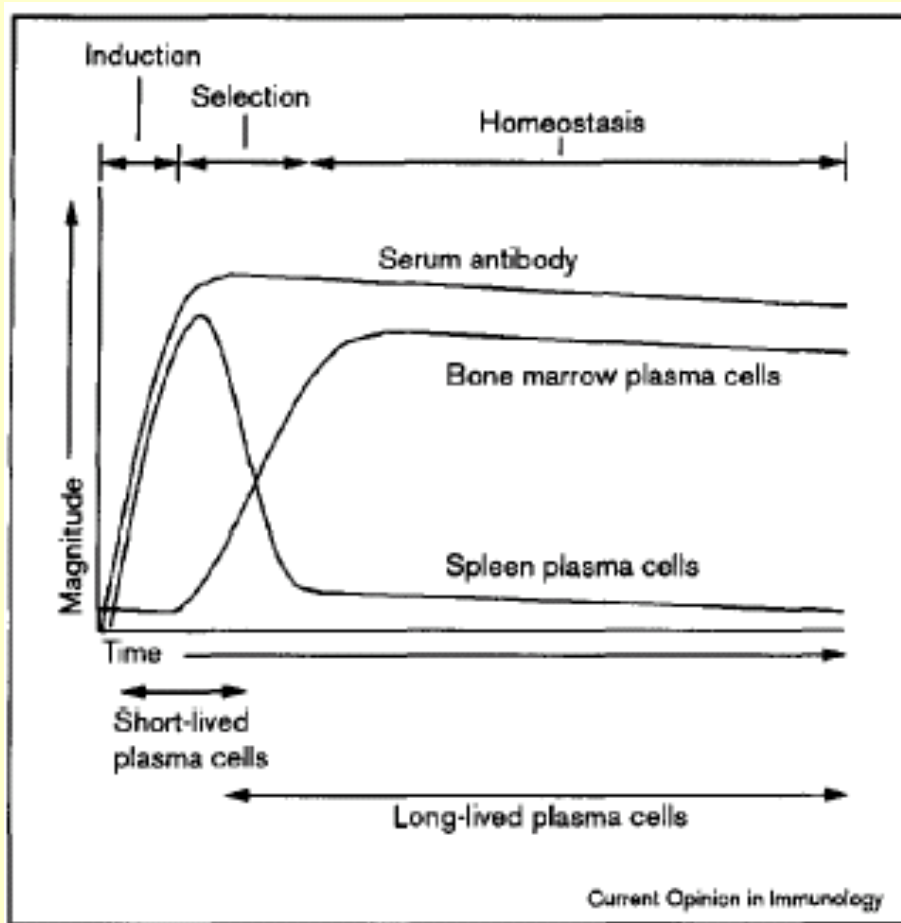


Hol?

- Csontvelő perivaskuláris szinusz
- Nyálkahártyák Lamina Propria
- Lép vörös pulpa
- Nyirokcsomó medulla



A hosszú életű plazmasejtek



Az ellenanyag termelés kinetikája a vakcinációt követően (ELISPOT mérés)

Kezdeti válasz: lép rövid életű plazmasejtjei

Késői válasz: az ellenanyag termelő sejtek 80-90%-a a csontvelőben található

A humorális immunológiai memória

TABLE 11-4 COMPARISON OF PRIMARY AND SECONDARY ANTIBODY RESPONSES

Property	Primary response	Secondary response
Responding B cell	Naive (virgin) B cell	Memory B cell
Lag period following antigen administration	Generally 4–7 days	Generally 1–3 days
Time of peak response	7–10 days	3–5 days
Magnitude of peak antibody response	Varies depending on antigen	Generally 100–1000 times higher primary response
Isotype produced	IgM predominates early in the response	IgG predominates
Antigens	Thymus-dependent and thymus-independent	Thymus-dependent
Antibody affinity	Lower	Higher

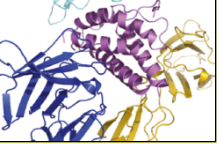
T sejtes memória

A T sejtes memória komponensei

Az antigén-specifikus sejtek proliferációjának eredménye:

- effektor sejtek → apoptózis
- memória sejtek → túlélés
- a memória-sejtek gyakorisága fokozódik (M/E)

1. A **legnagyobb affinitású sejtek** kapcsolódhatnak a maradék ill. ismételten bejutó antigénhez legnagyobb eséllyel – túlélés.
2. Eltérő **CD45 izoforma**.
3. Megváltozott sejtfelszíni **adhéziós molekula-összetétel**.
4. Más **antigén-prezentáló sejtek**.
5. Lymphocytá **recirkulációs** mintázat eltér.



T-sejt típusok

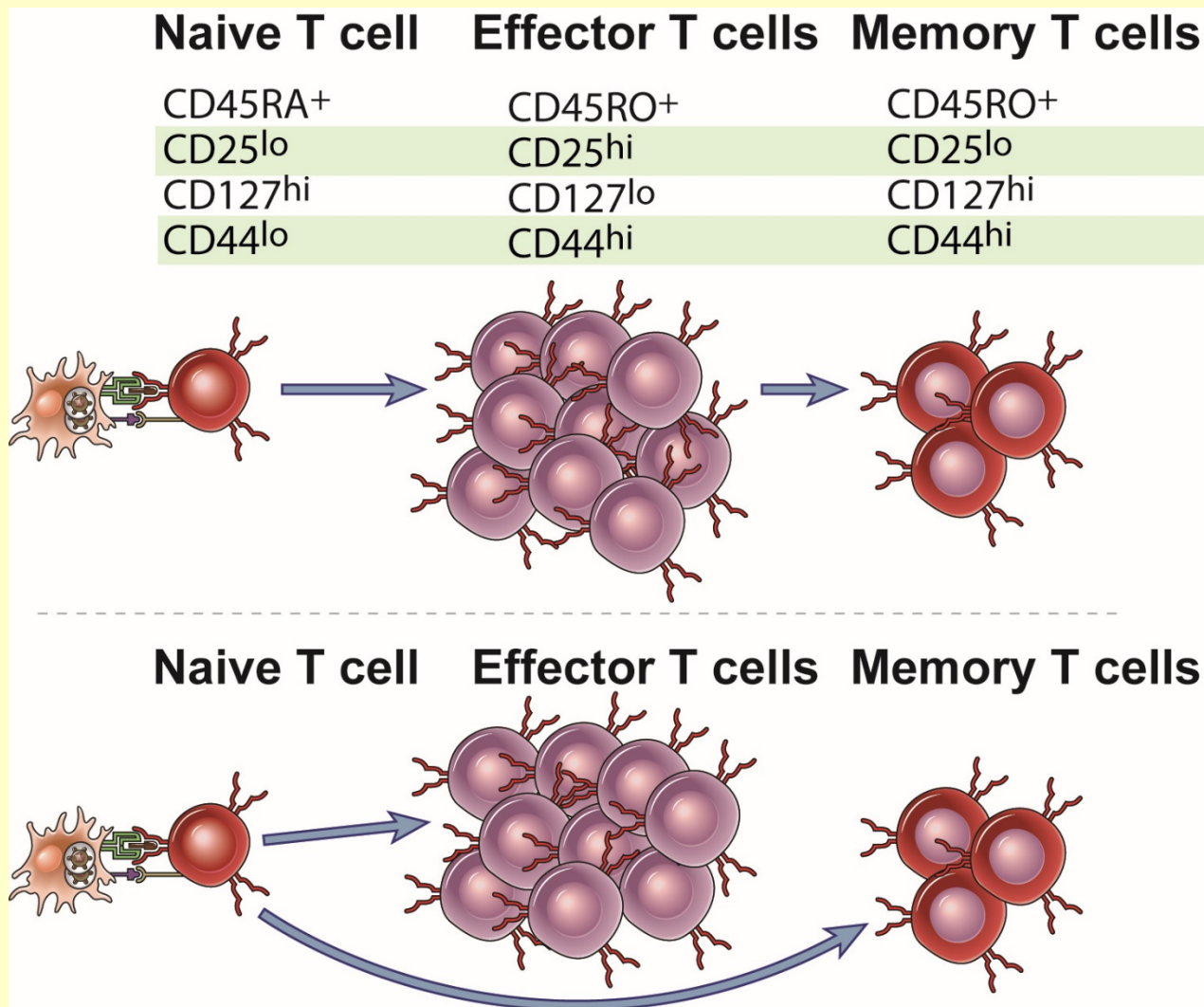
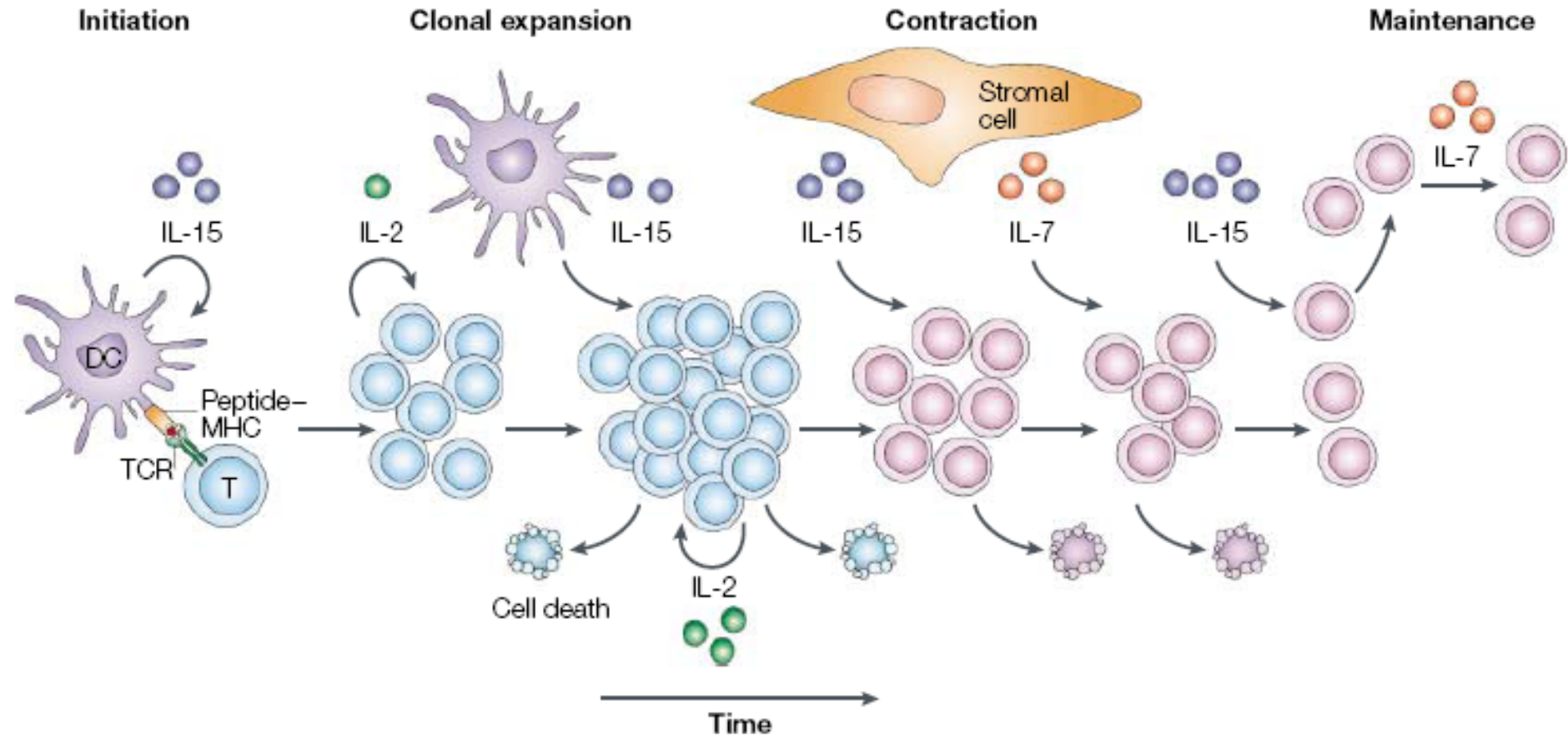


Fig. 9-19

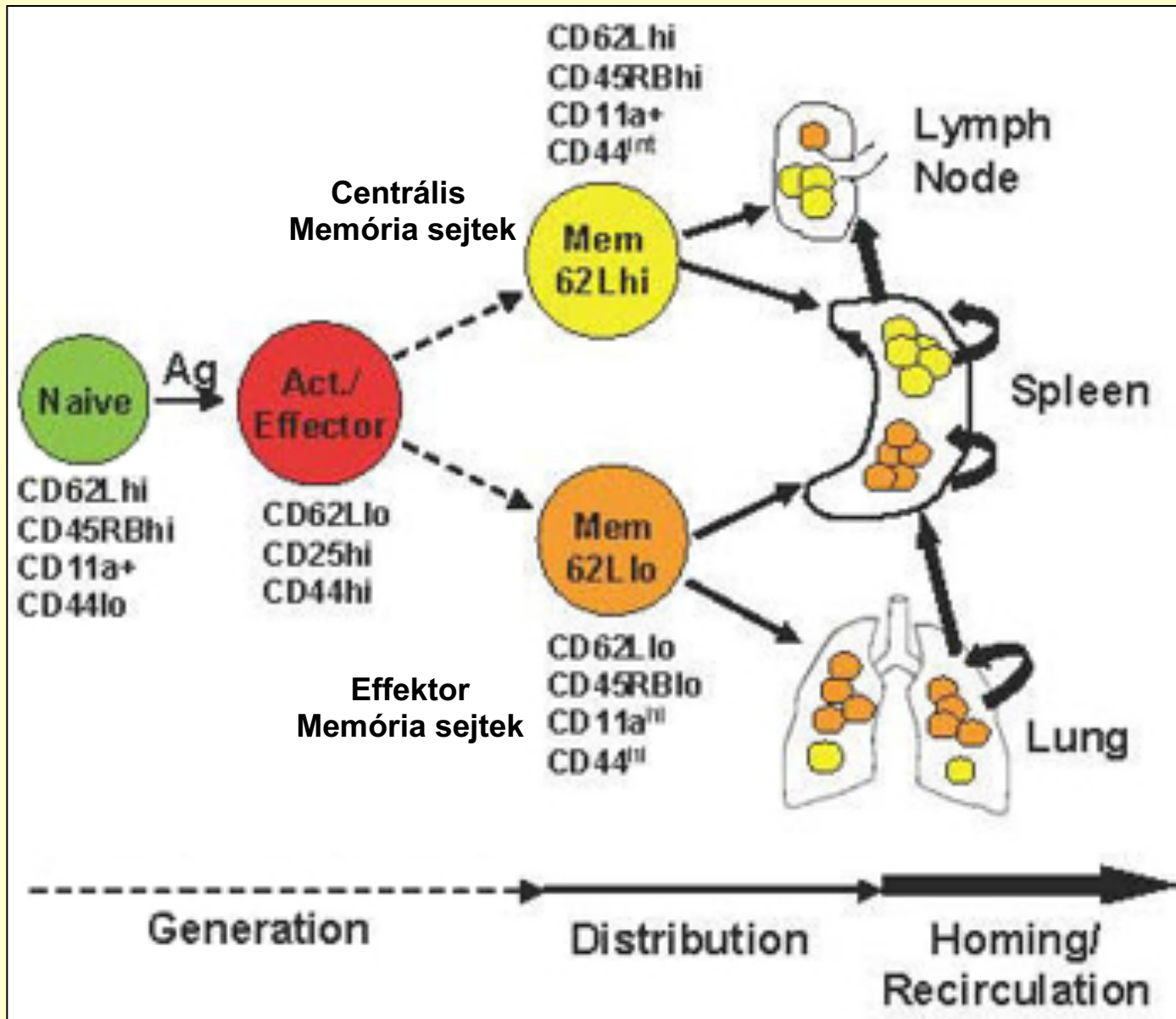
A T sejtek túlélését biztosító citokinek



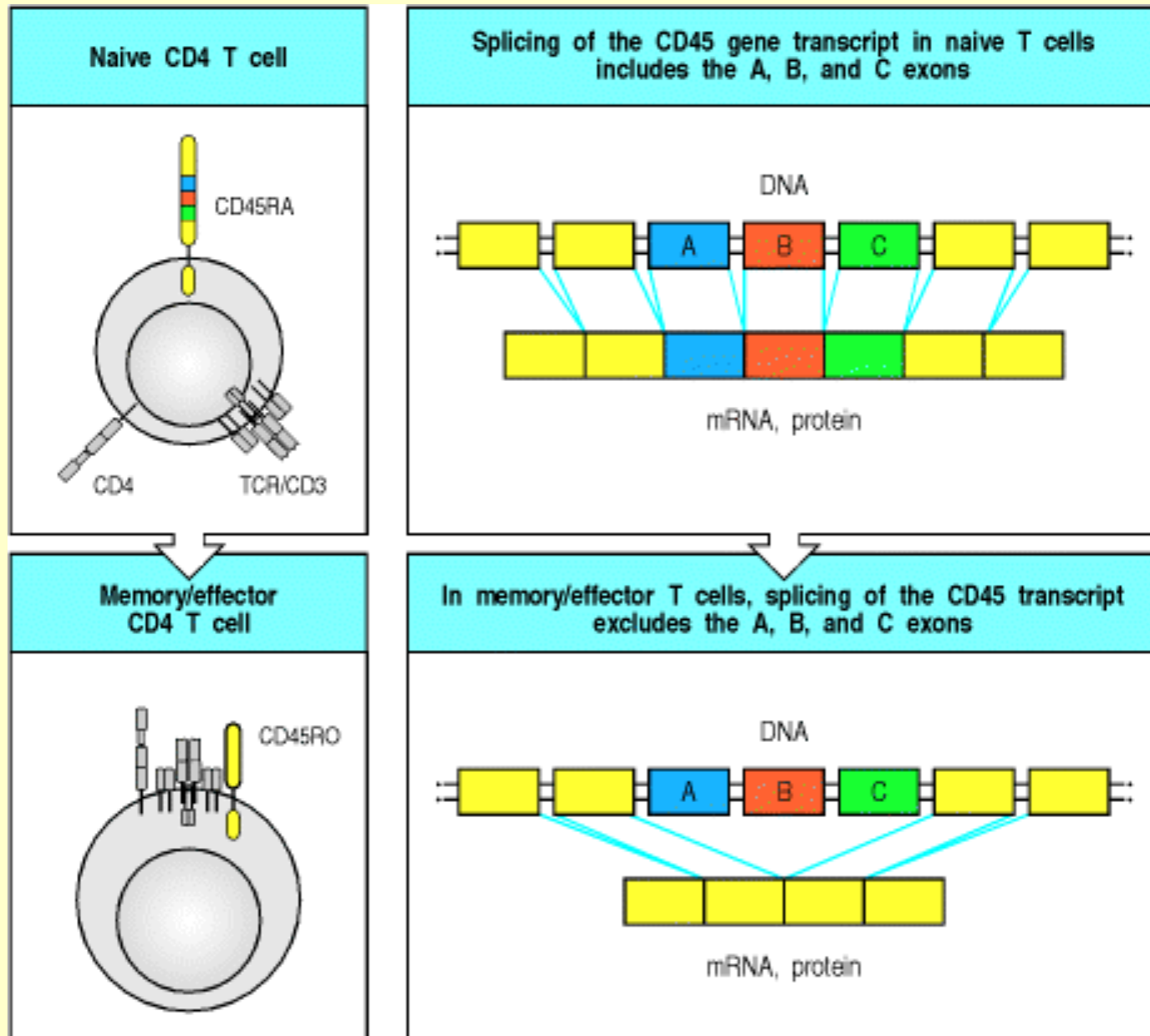
IL-7 és IL-15 is megmentheti a T -sejteket a haláltól → kedvez a memória T-sejtek kifejlődésének.

Memória T sejtek: IL-15 -függő proliferáció, IL-7: memória T-sejtek túlélését segíti

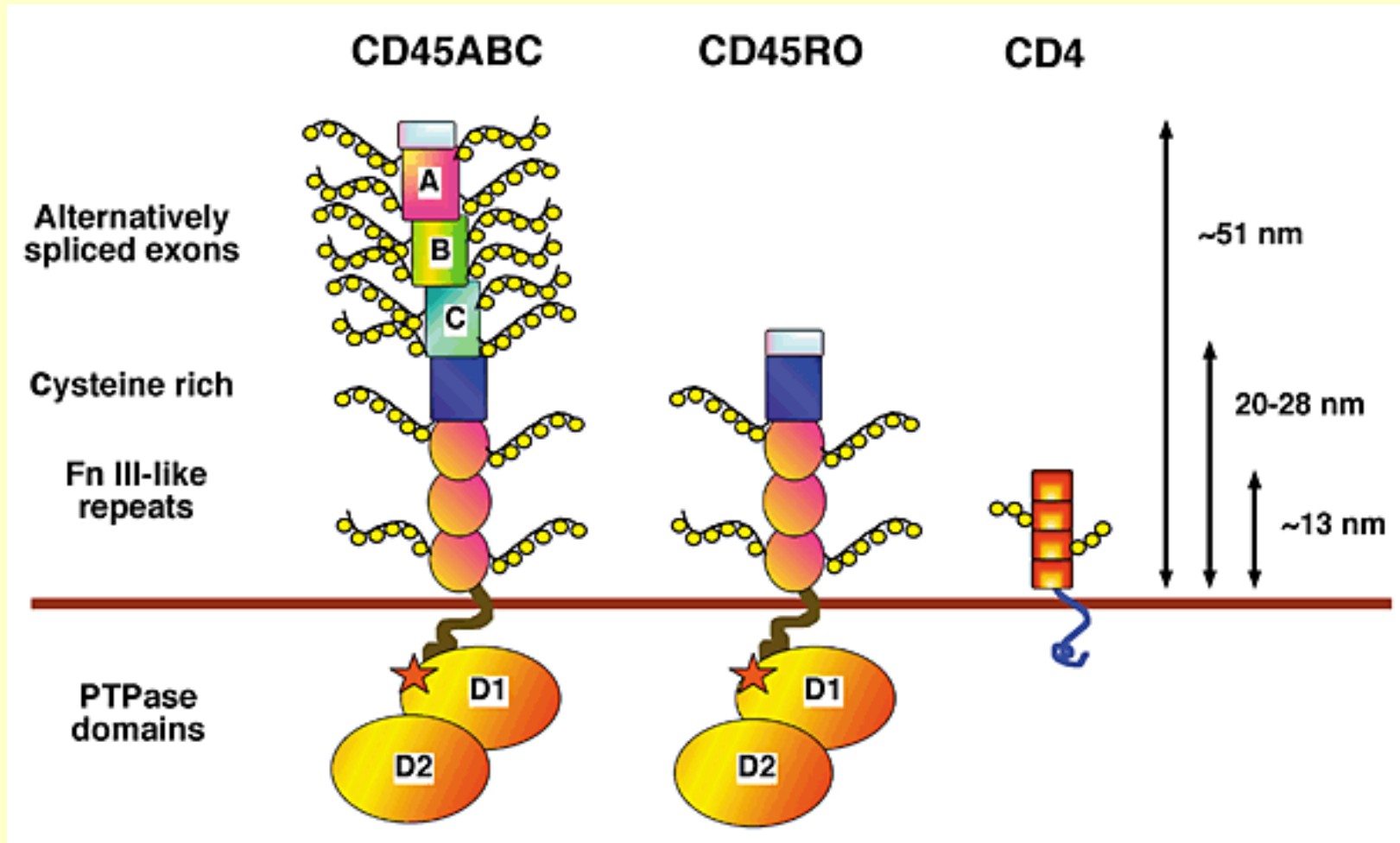
Memória T sejt alcsoportok



Megváltozik a CD45 izoforma a memória T sejteken

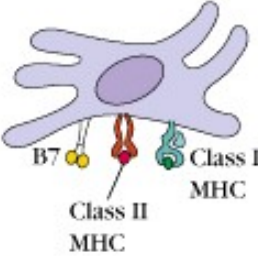

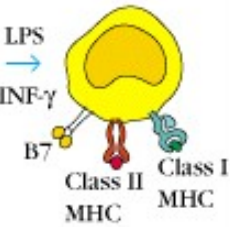
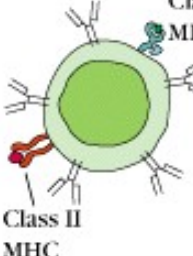
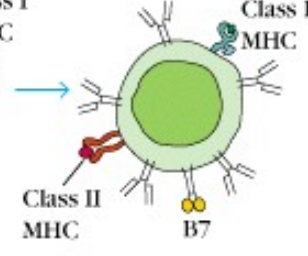


CD45 Izoformák



Rövidebb extracelluláris domén → szorosabb kapcsolódás a TcR-hez → hatékonyabb szignalizáció.

Különböző APC-k

	Dendritic cell	Macrophage		B Lymphocyte	
					
Antigen uptake	Endocytosis phagocytosis (by Langerhans cells)	Phagocytosis	Phagocytosis	Receptor-mediated endocytosis	Receptor-mediated endocytosis
Class II MHC expression	Constitutive (+++)	Inducible (-)	Inducible (++)	Constitutive (++)	Constitutive (+++)
Co-stimulatory activity	Constitutive B7 (+++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)	Inducible B7 (-)	Inducible B7 (++)
T-cell activation	Naive T cells Effector T cells Memory T cells	(-)	Effector T cells Memory T cells	Effector T cells Memory T cells	Naive T cells Effector T cells Memory T cells

Az effektor/memória T sejtek aktivációjához nincs szükség a B7-re

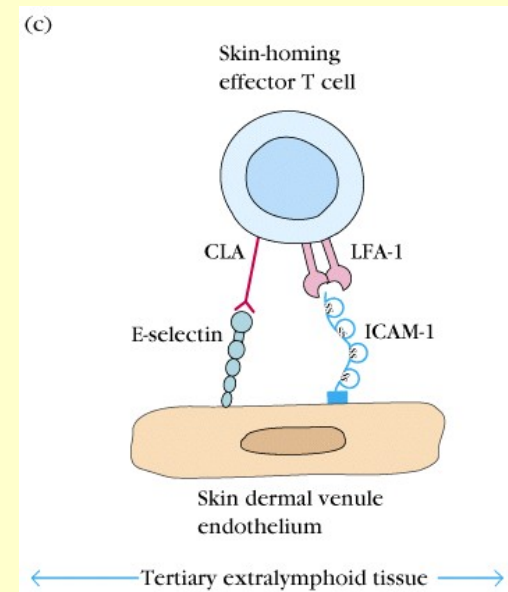
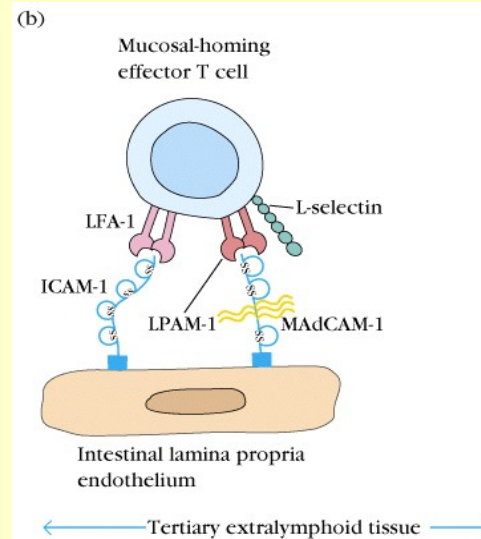
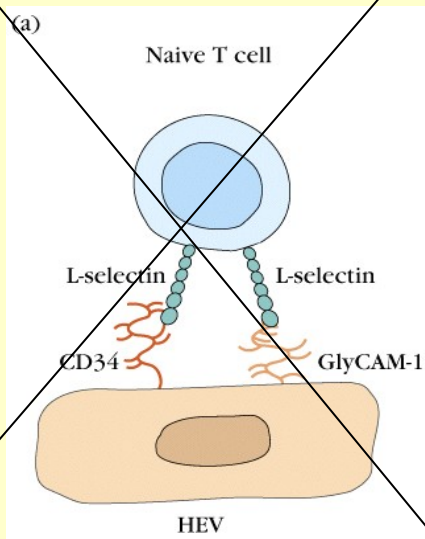
A memória B-sejtek gyorsabban/kevesebb antigénnel is hatékonyan prezentálnak Ag-t a Tmem sejteknek

Eltérő sejtfelszíni adhéziós molekulák a memória T sejteken

- **Csökkent L-selectin**
- **Fokozott:**
 - VLA-4 (VCAM-1 ligand: endothel, FDC)
 - LFA-1, CD2, LFA-3
 - CD44 (hyaluronsav- receptor)

Eltérő recirkulációs (homing) mintázat

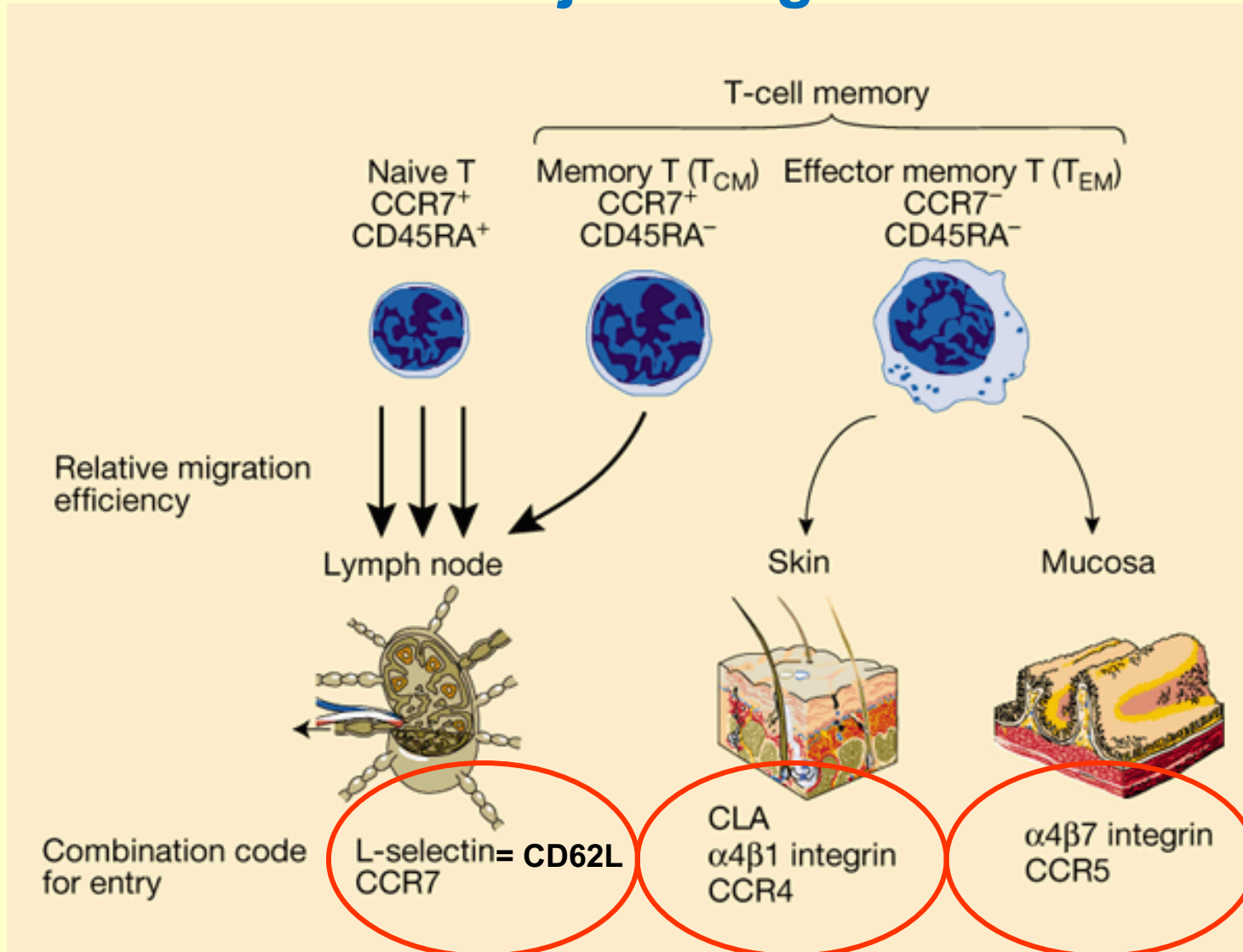
- Naív sejtek : a perifériás nyirokszövetekbe vándorolnak – helyi immunválasz
- Memória sejtek : gyulladás helyére vándorolnak → a memória az egész szervezetre kiterjed



Szövet homing specificitások:

- CLA-1: cutaneous carbohydrate antigen
- LPAM-1 ($\alpha 4\beta 7$) integrin: nyálkahártya

Az immunológiai memória szisztémás jelenség



Effektor memória T sejtek recirkulációja

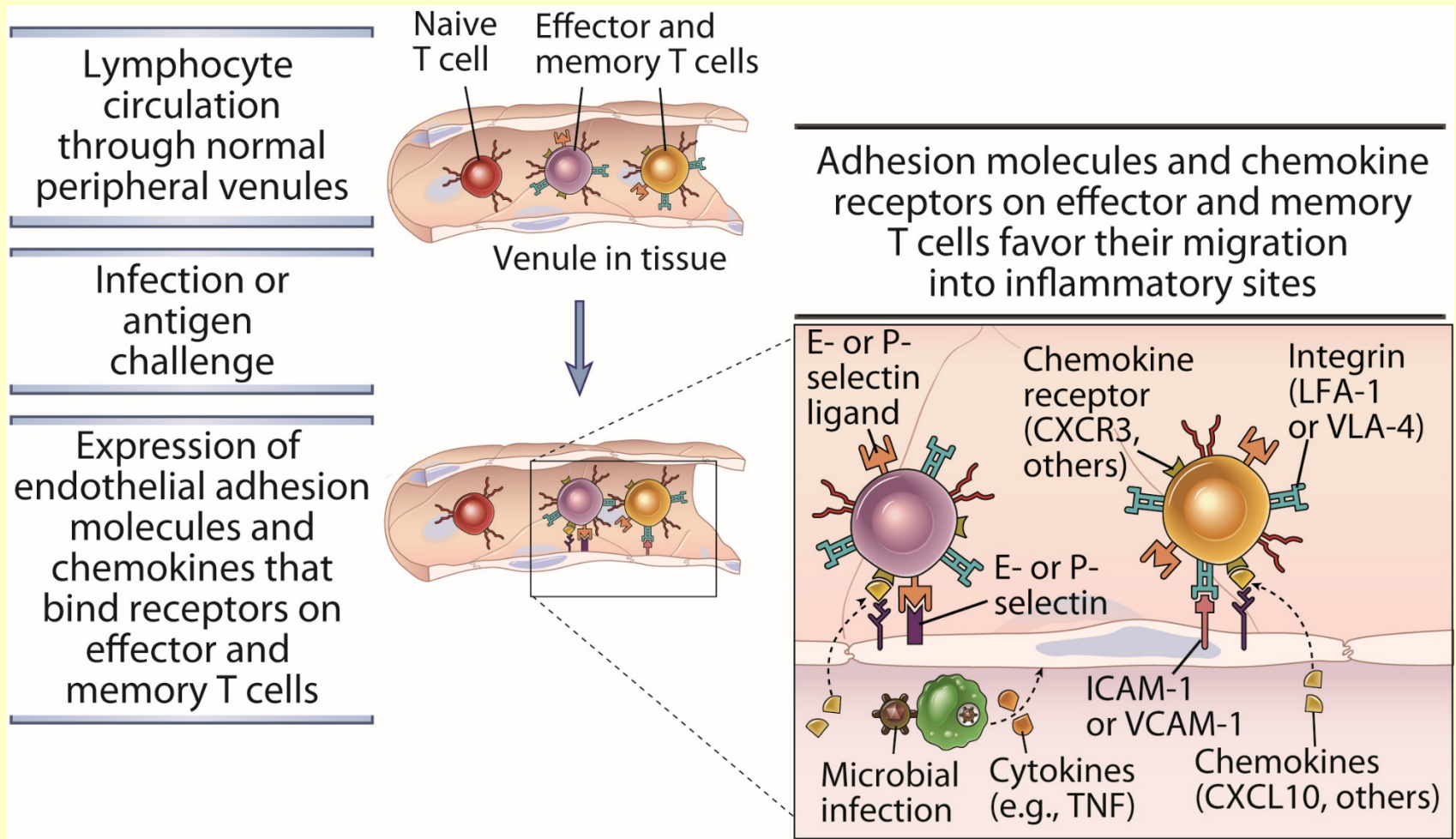
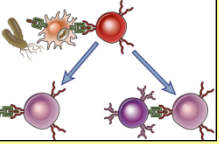


Fig. 10-3

A szomatikus (egyedi) immunológiai memória sejtjei

TABLE 11-7 COMPARISON OF NAIVE AND MEMORY B CELLS

Properties	Naive B cell	Memory B cell
Membrane markers		
Immunoglobulin	IgM, IgD	IgM, IgD(?), IgG, IgA, IgE
Complement receptor	Low	High
Anatomic location	Spleen	Bone marrow, lymph node, spleen
Life span	Short-lived	May be long-lived
Recirculation	Yes	Yes
Receptor affinity	Lower average affinity	Higher average affinity due to affinity maturation*
Adhesion molecules	Low ICAM-1	High ICAM-1

*Affinity maturation results from somatic mutation during proliferation of centroblasts and subsequent antigen selection of centrocytes bearing high-affinity mlg.

TABLE 14-1 COMPARISON OF NAIVE AND EFFECTOR T CELLS

Property	Naive T cells	Effector T cells
Co-stimulatory signal (CD28-B7 interaction)	Required for activation	Not required for activation
CD45 isoform	CD45RA	CD45RO
Cell-adhesion molecules (CD2 and LFA-1)	Low	High
Trafficking patterns	HEVs* in secondary lymphoid tissue	Tertiary lymphoid tissues; inflammatory sites

*HEV = high endothelial venules, sites in blood vessel used by lymphocytes for extravasation.

Az evolúciós (fajra jellemző) immunológiai memória sejtjei

- **CD5-pozitív (B-1) B sejtek:** alacsony affinitású, polireaktív antitestek képzése a gyakoribb bakteriális poliszacharid antigénekkal szemben; autonom önmegújítás; újszülöttekben a domináns B-sejtforma.
- **γ/δ T sejtek:** korlátozott TcR készlet, MHC restrikció nélküli antigén-felismerés; elsősorban a CD1 molekulához kapcsolódó glikolipidek felismerése.