

Az immunológia alapjai

Az immunválasz kezdeti szakasza:

T sejt aktiváció, CD3 komplex és jelátvitel.

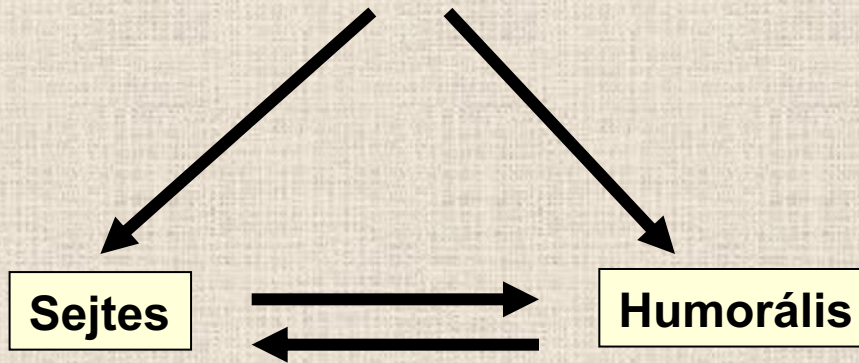
Kostimuláció. Perifériás T sejt differenciáció.

Boldizsár Ferenc

Veleszületett immunitás



Adaptív immunválasz



Sejtes

Humorális

Az adaptív immunválasz fő szakaszai

Antigén felismerés



Aktiváció, diferenciáció



Efektor funkciók

Antigén transzport a másodlagos nyirokszervekbe

- DC-k** – 1. antigen felvétel a periférián, feldolgozás
2. bevándorlás a másodlagos nyirokszervek T sejtés zónáiba (az afferens nyirokerekén át)
3. antigen prezentáció MHC-II-n a T sejteknek a másodlagos nyirokszervekben

Natív antigén – nyirokkeringéssel a lokális nyirokcsomóba

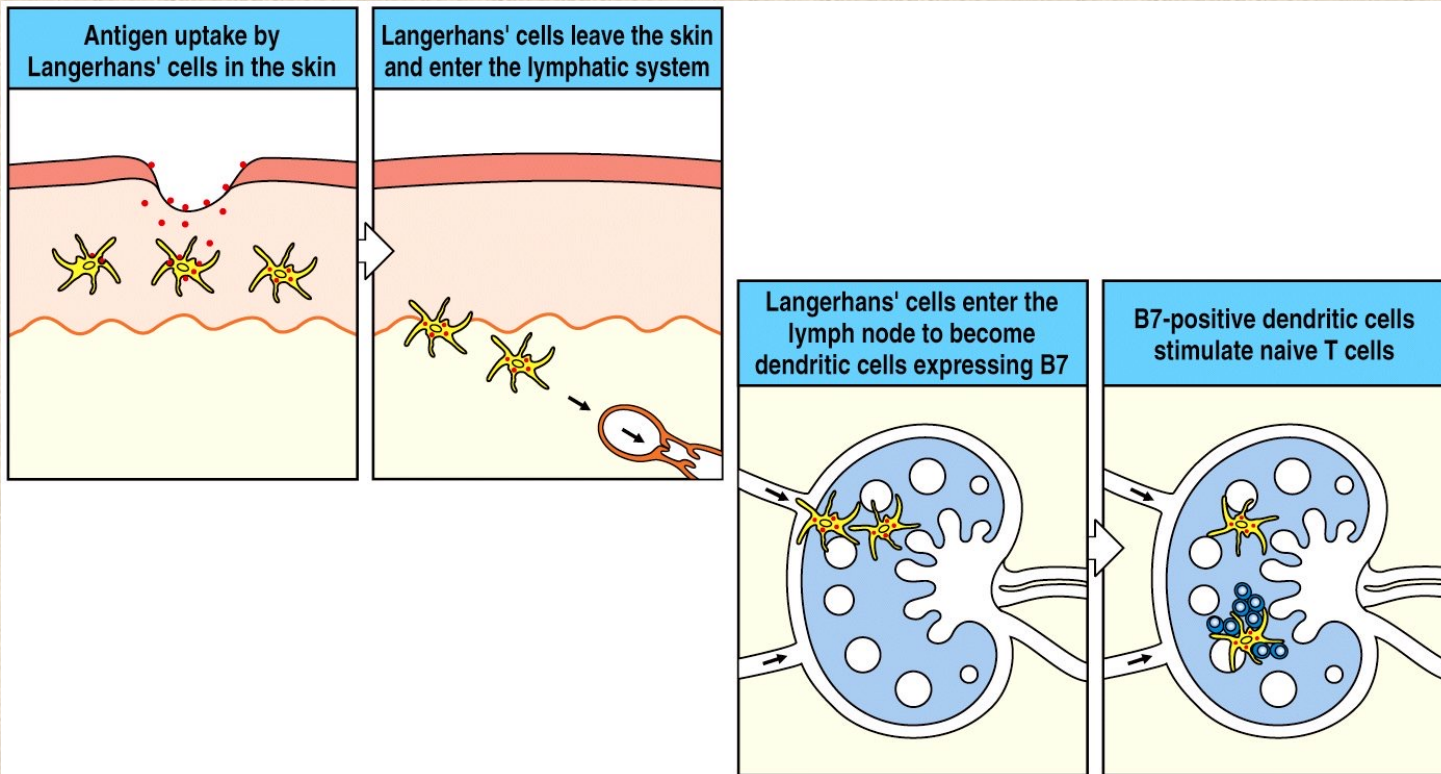
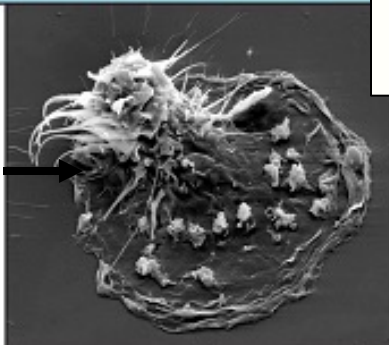
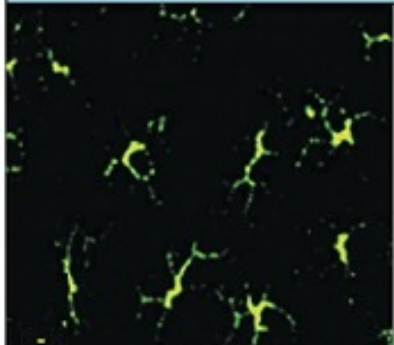


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

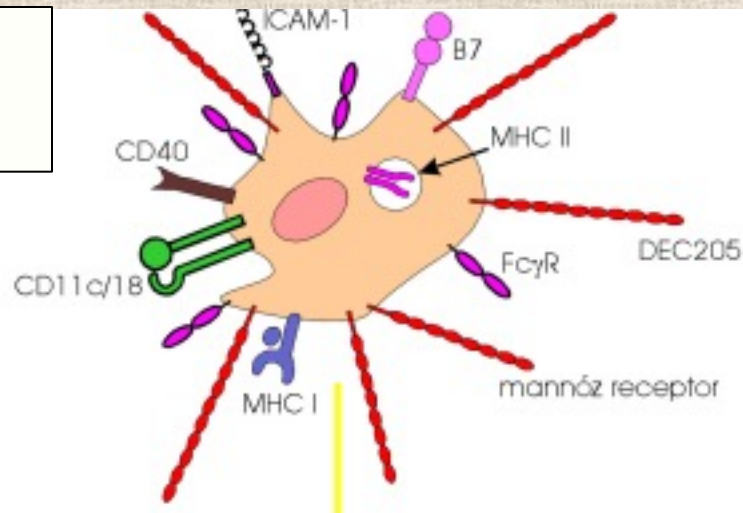
Fluorescence microscopy

Scanning electron microscopy

Dendritic cells in peripheral tissues



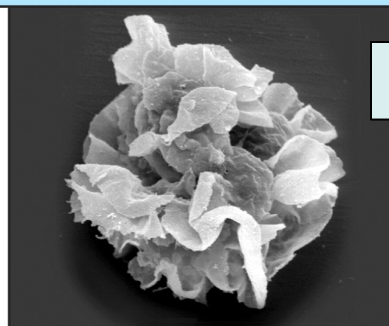
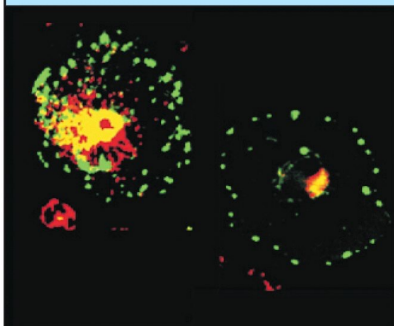
Éretlen DC
Fagocitózis



Fluorescence microscopy

Scanning electron microscopy

Dendritic cells in the lymphatic circulation



Fagocitózis leáll

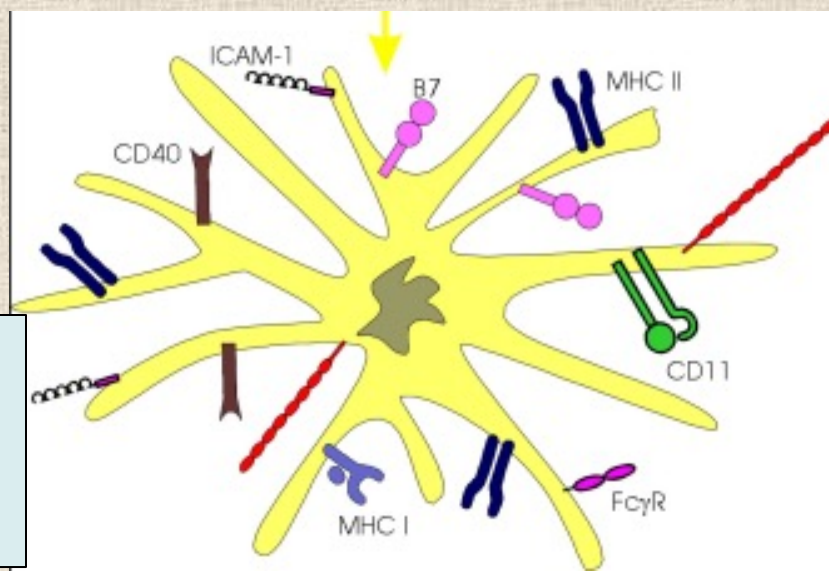
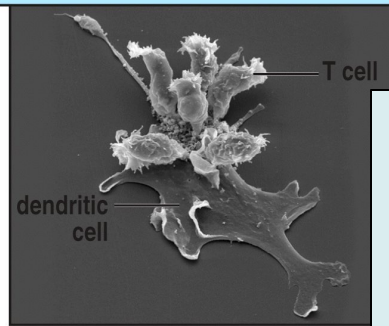
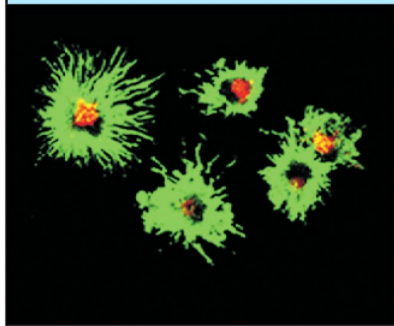


Figure 8-2 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

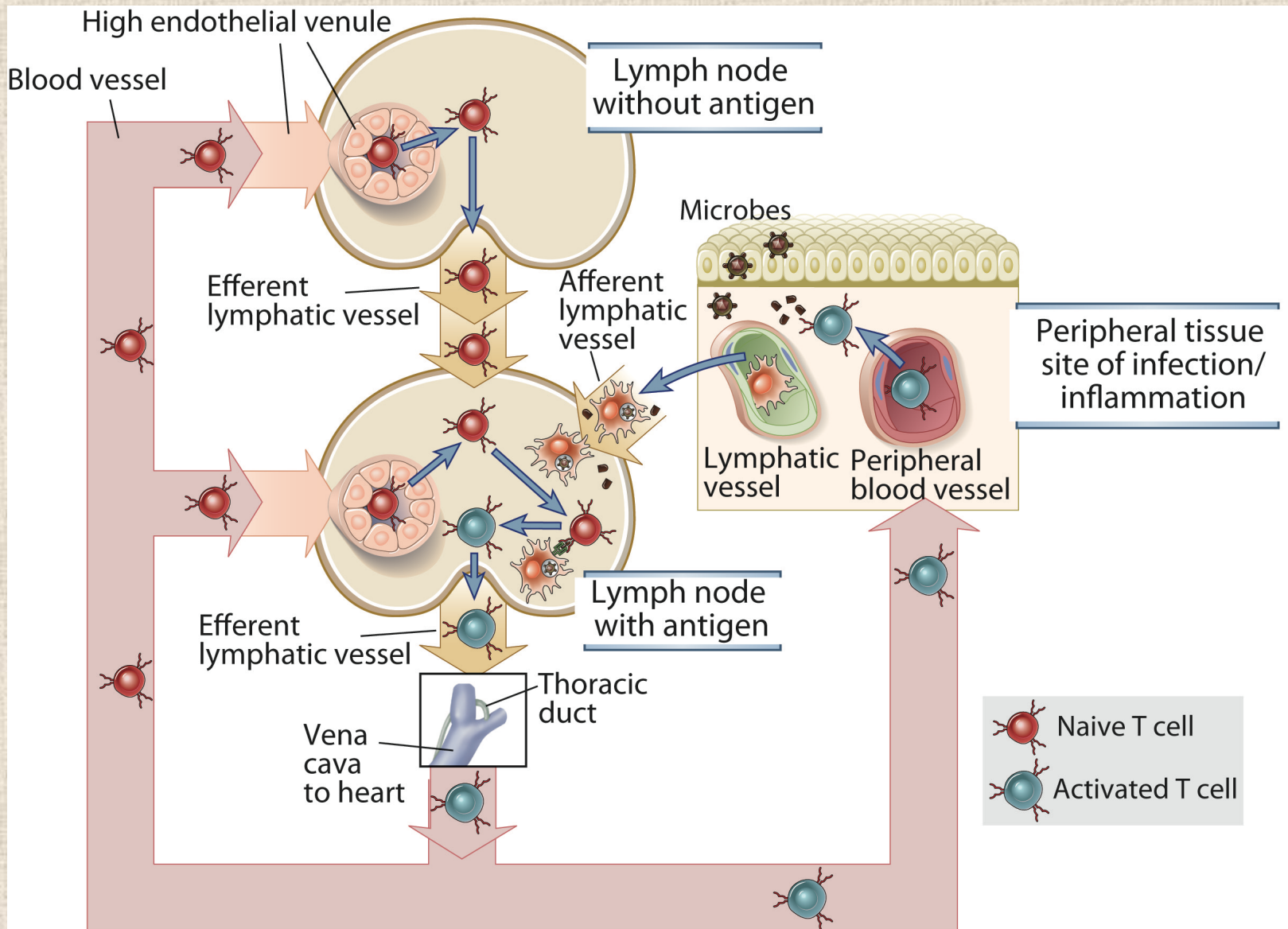
Dendritic cells in lymphoid tissues



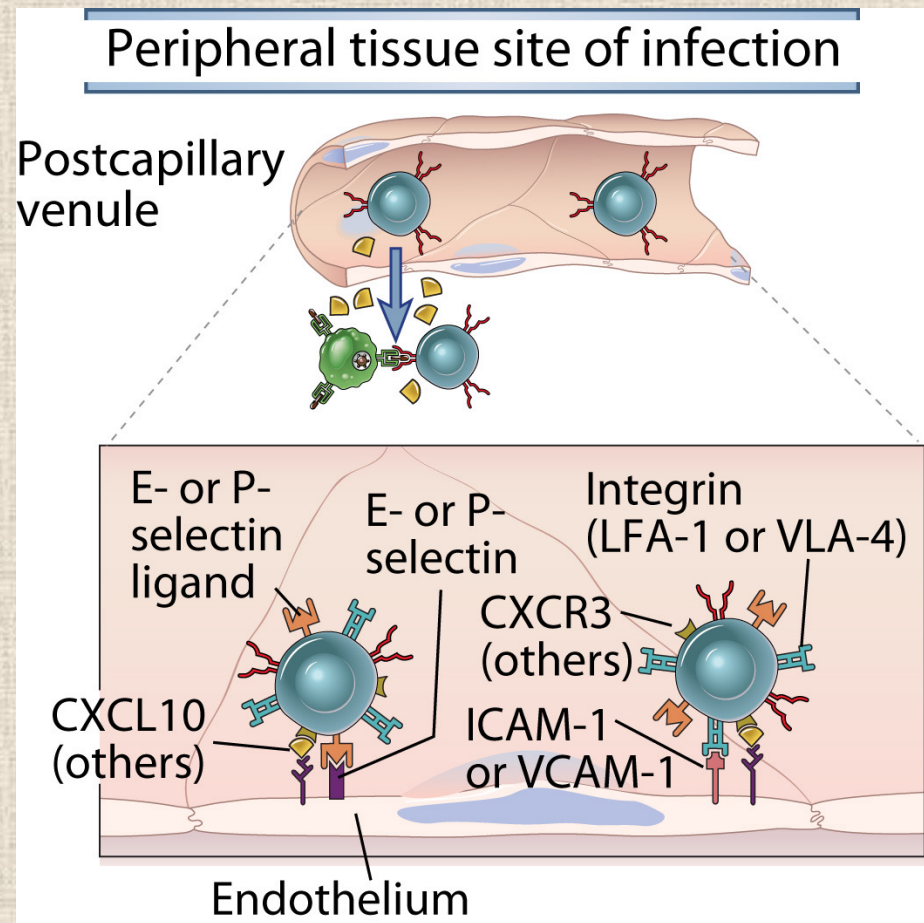
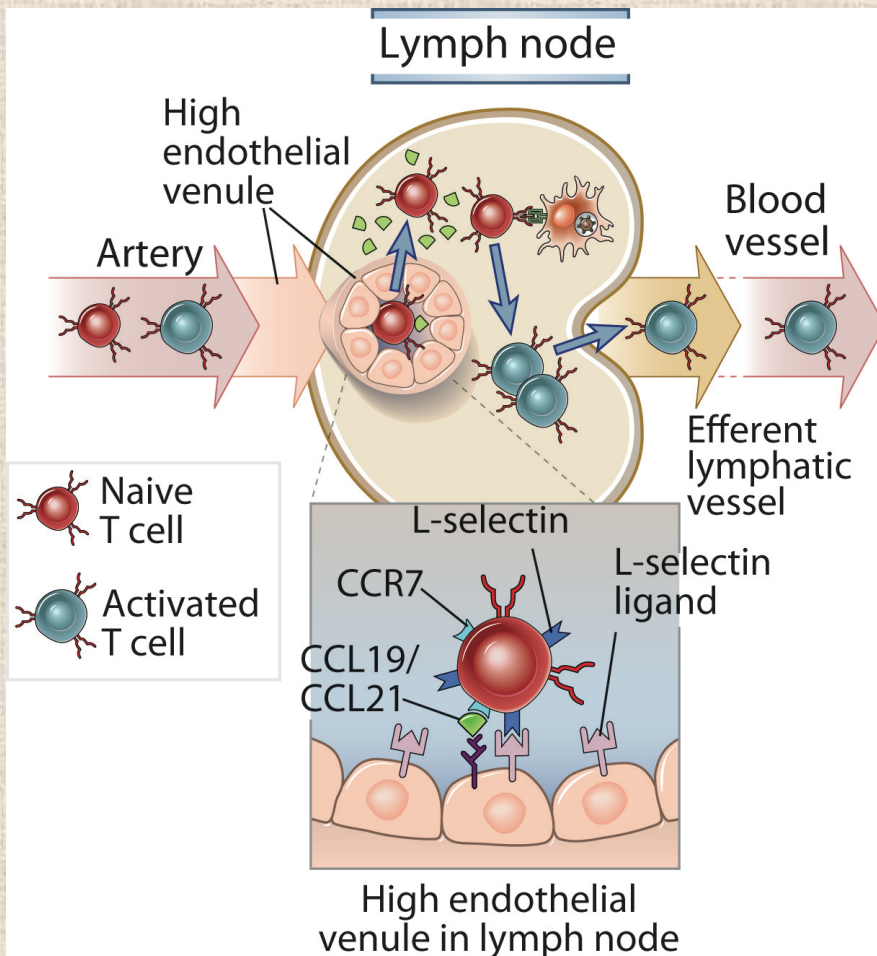
Érett DC
T sejt
aktiváció
(B7)

Figure 8-2 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

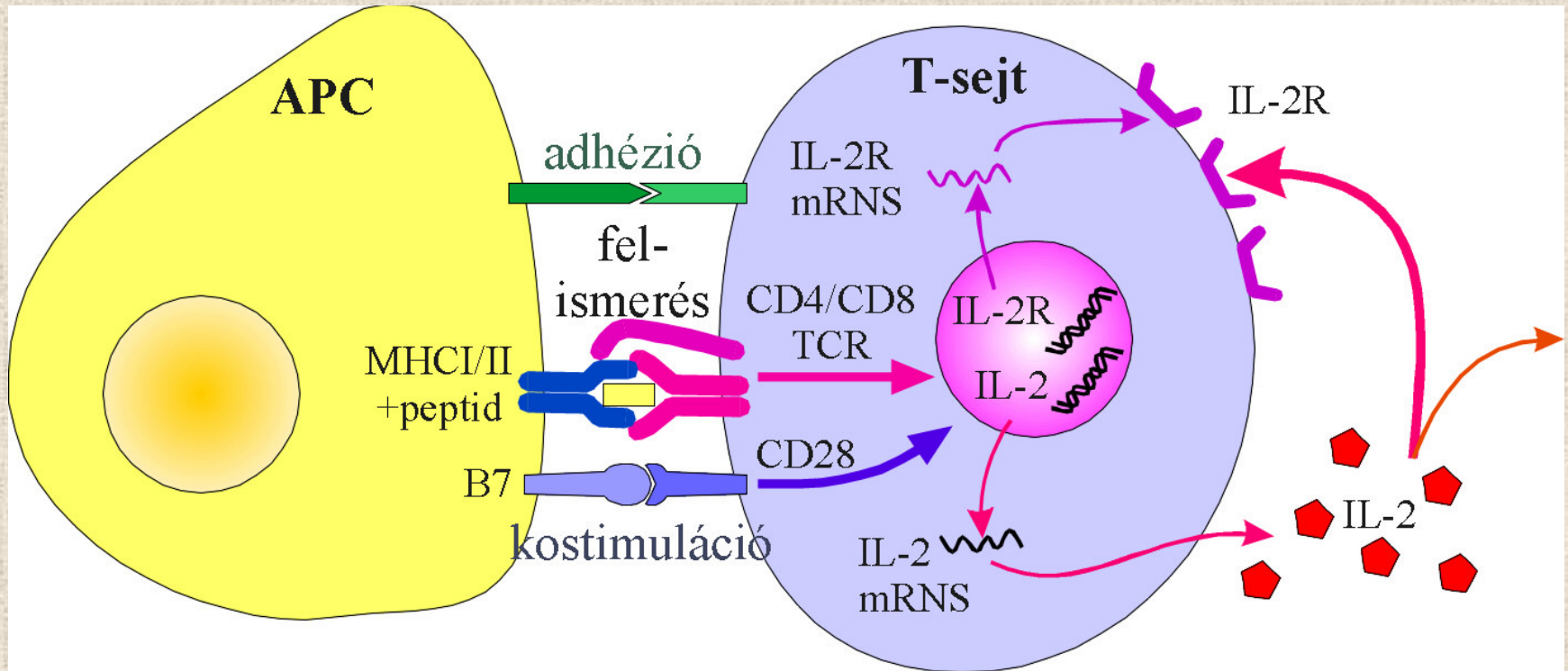
T sejt recirkuláció



A T sejt recirkuláció szabályozása

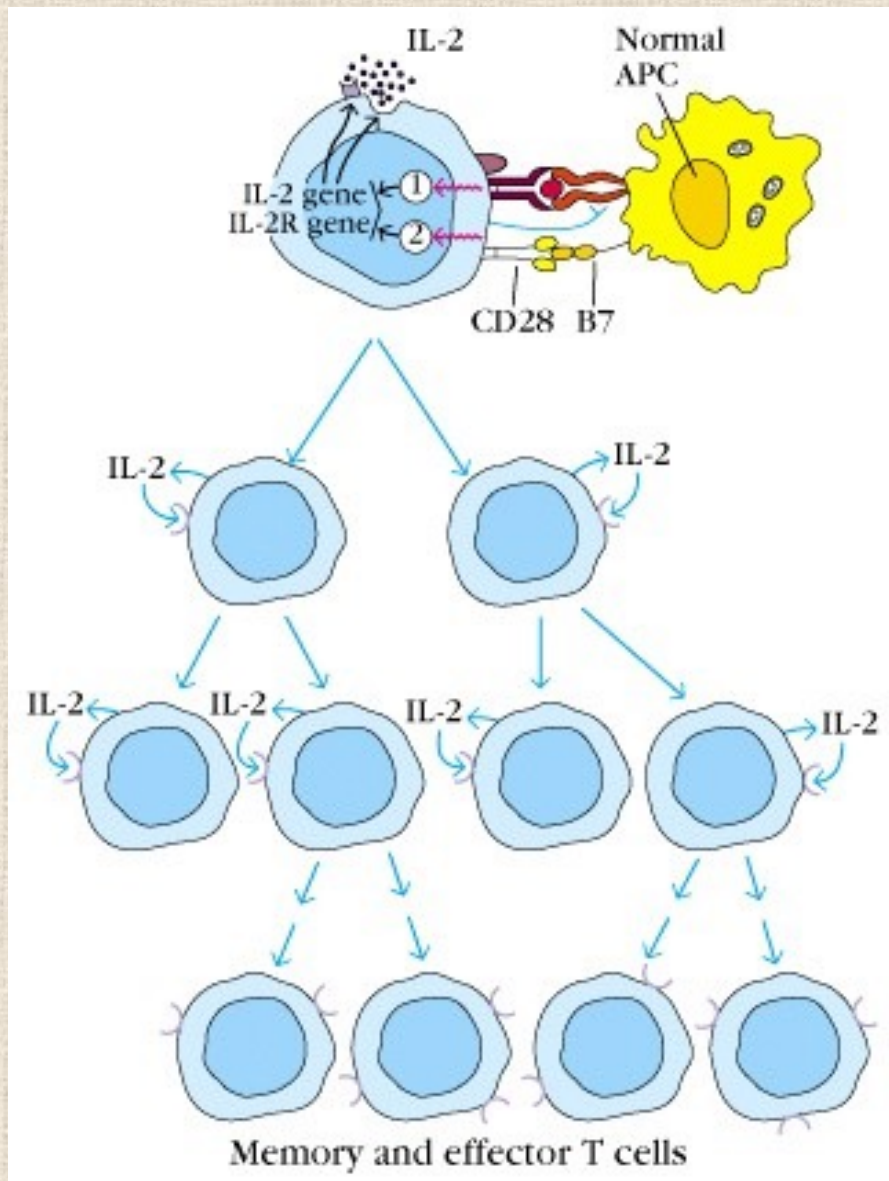


T sejt aktiváció



A naiv T sejtek antigénnel való első találkozását és felismerését APC segítségével „*priming*”-nak nevezzük.

A T sejt aktivációhoz 2 jelre van szükség



1. jel: TCR-CD3 komplex
Antigén-specifikus

2. jel: kostimulációs jel
CD28 - B7 kölcsönhatás
Nem antigén-specifikus

T sejt differenciáció
és proliferáció

Efektor- and memória
T sejtek

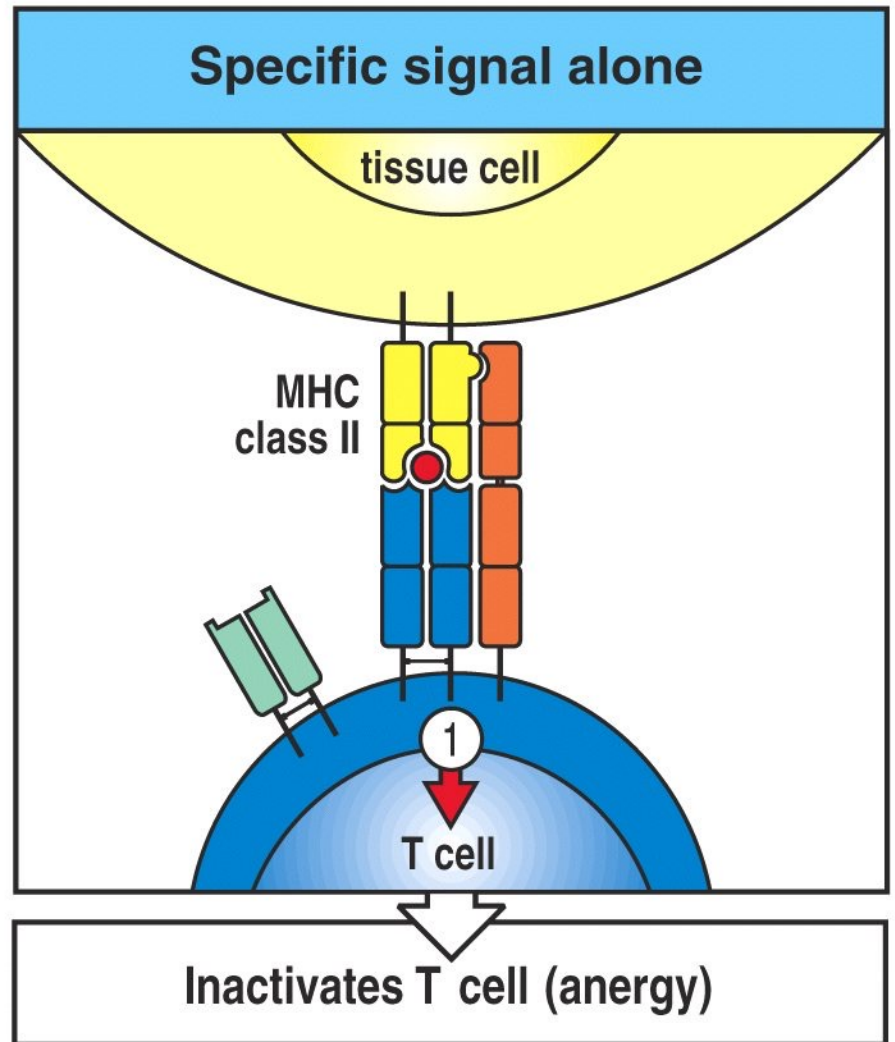
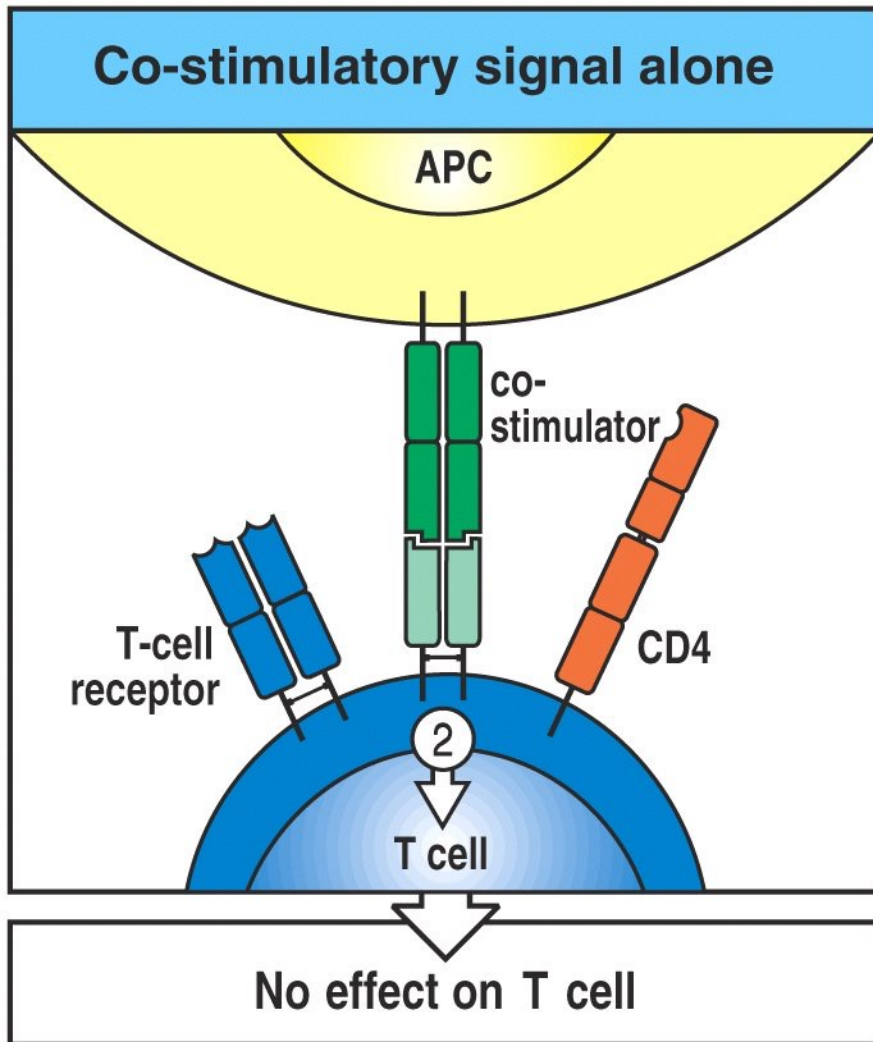
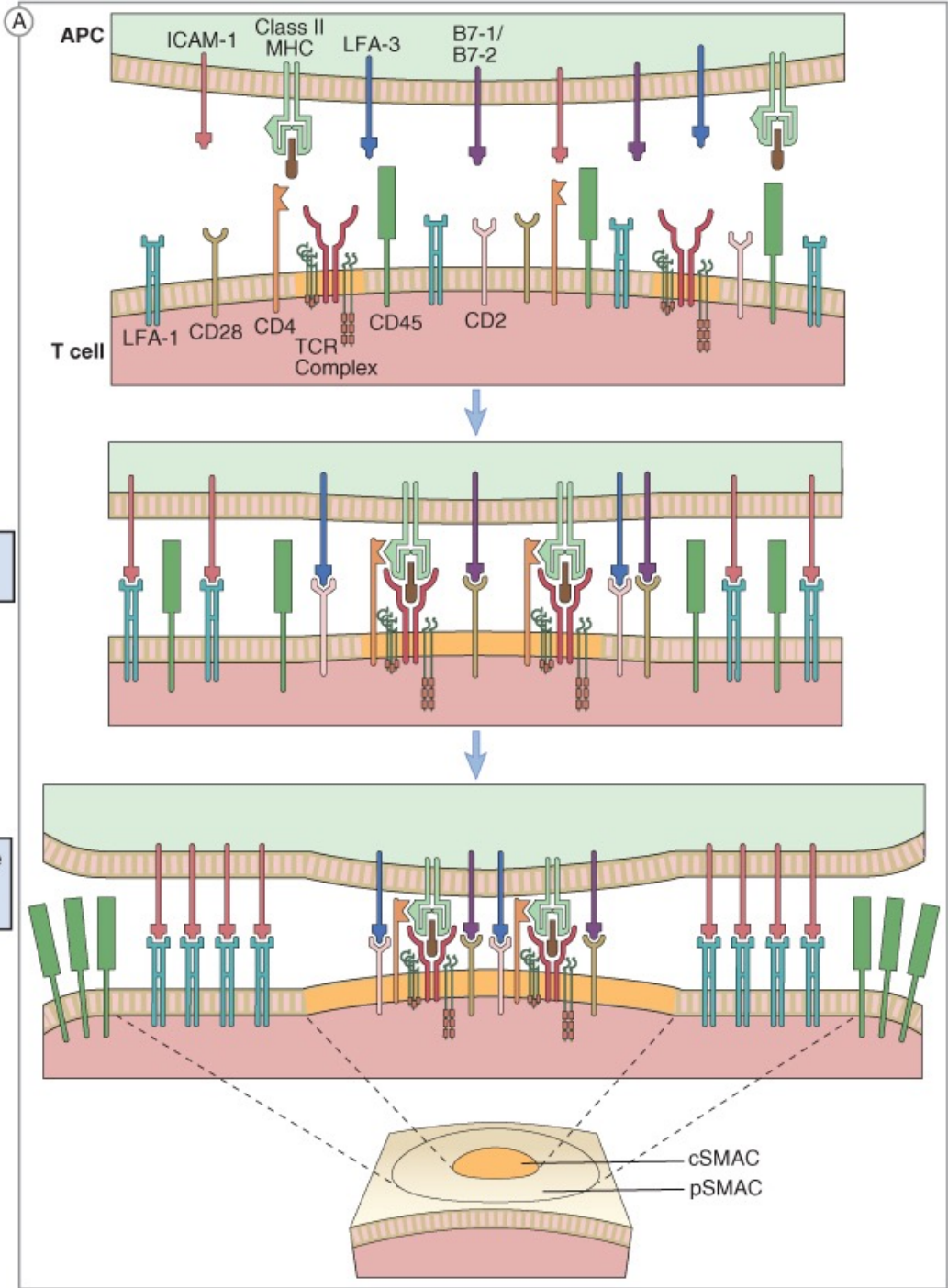


Figure 8-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Az immunológiai szinapszis

(A. Kupfer, M. Dustin)

=aktivációs felszín a T sejt és APC között

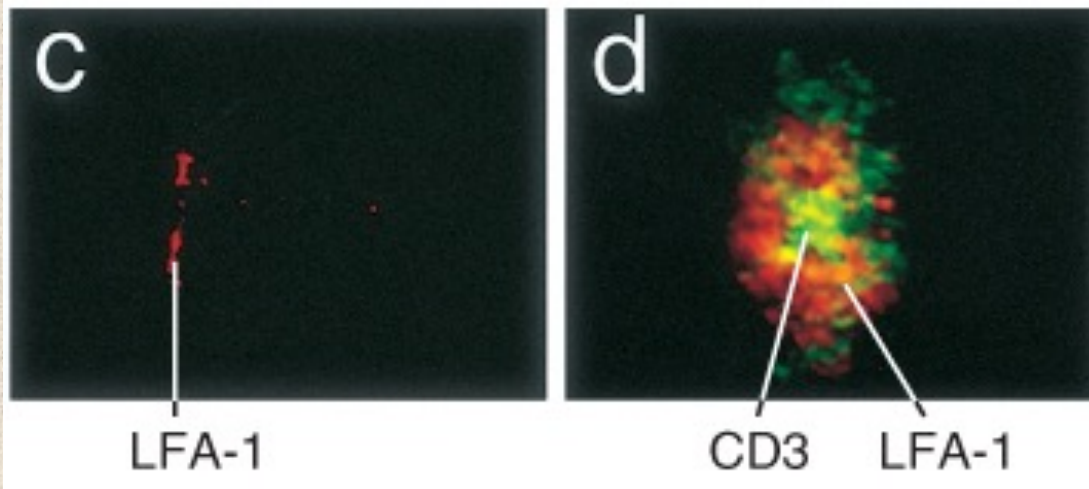
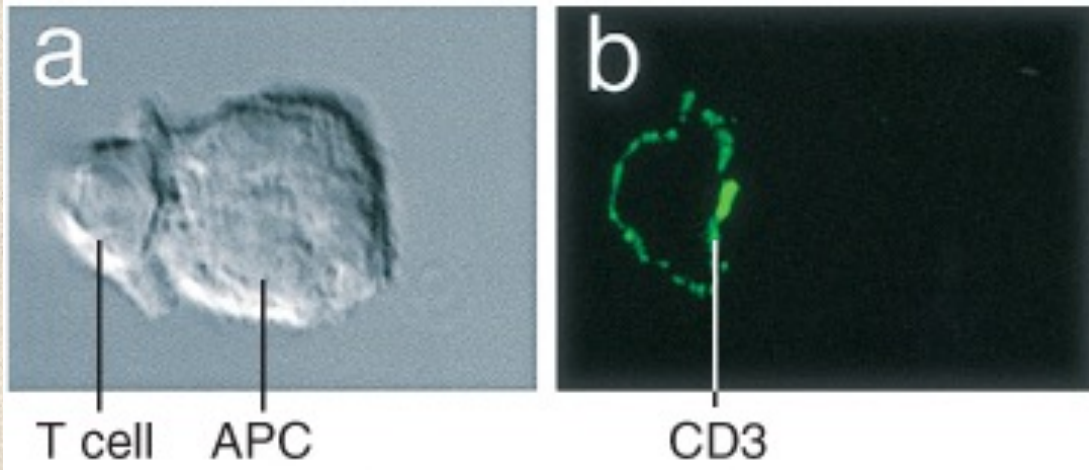
SMAC=supramolecular activation complex

- Central (c)** - TcR komplex, CD4, CD28

- Peripheral (p)** - adhéziós molekulák pl. LFA-1

- CD45 kizárás**

Az immunológiai szinapszis



Outer ring (red) pSMAC	Inner circle (green) cSMAC
LFA-1:ICAM-1	TCR, CD4, CD28 MHC:peptide

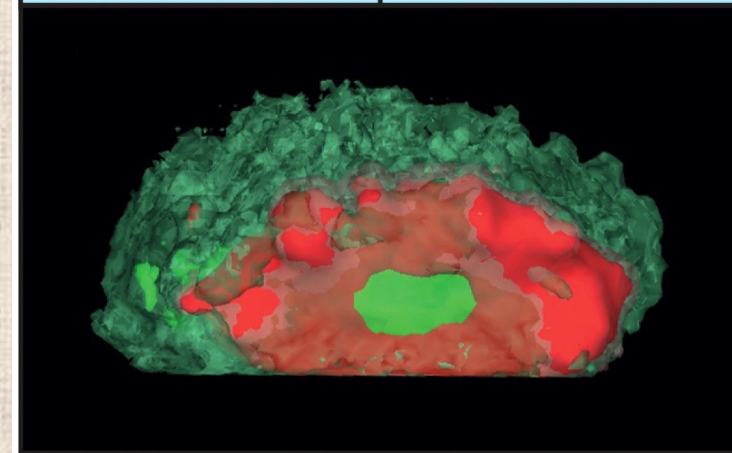


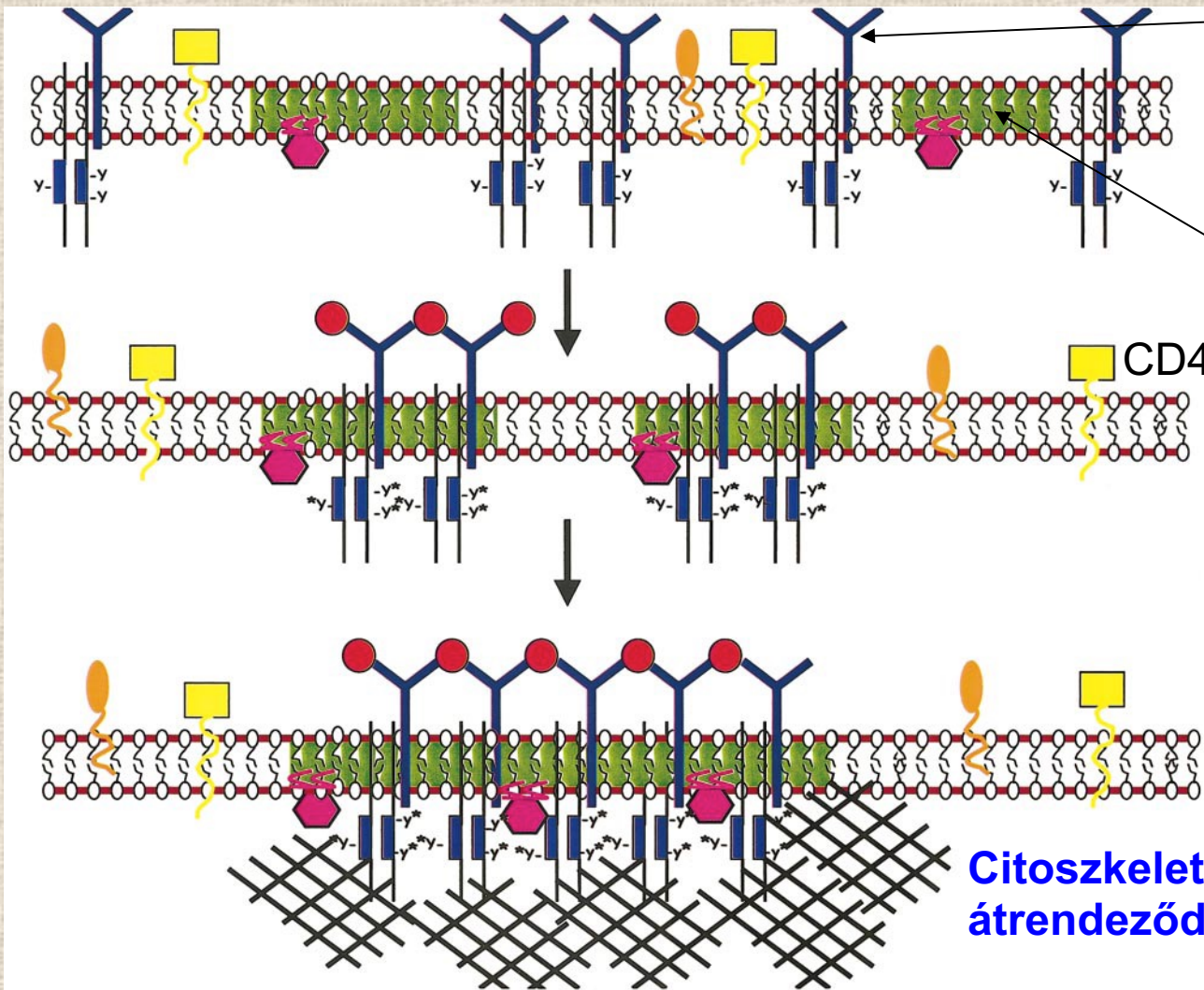
Figure 8-30 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

TcR/BcR/
FcεR
komplex

Lipid raft

CD45

Citoszkeleton
átrendeződés



1. Nyugvó sejt –
az antigén
felismerő
receptorok a
raftokon kívül

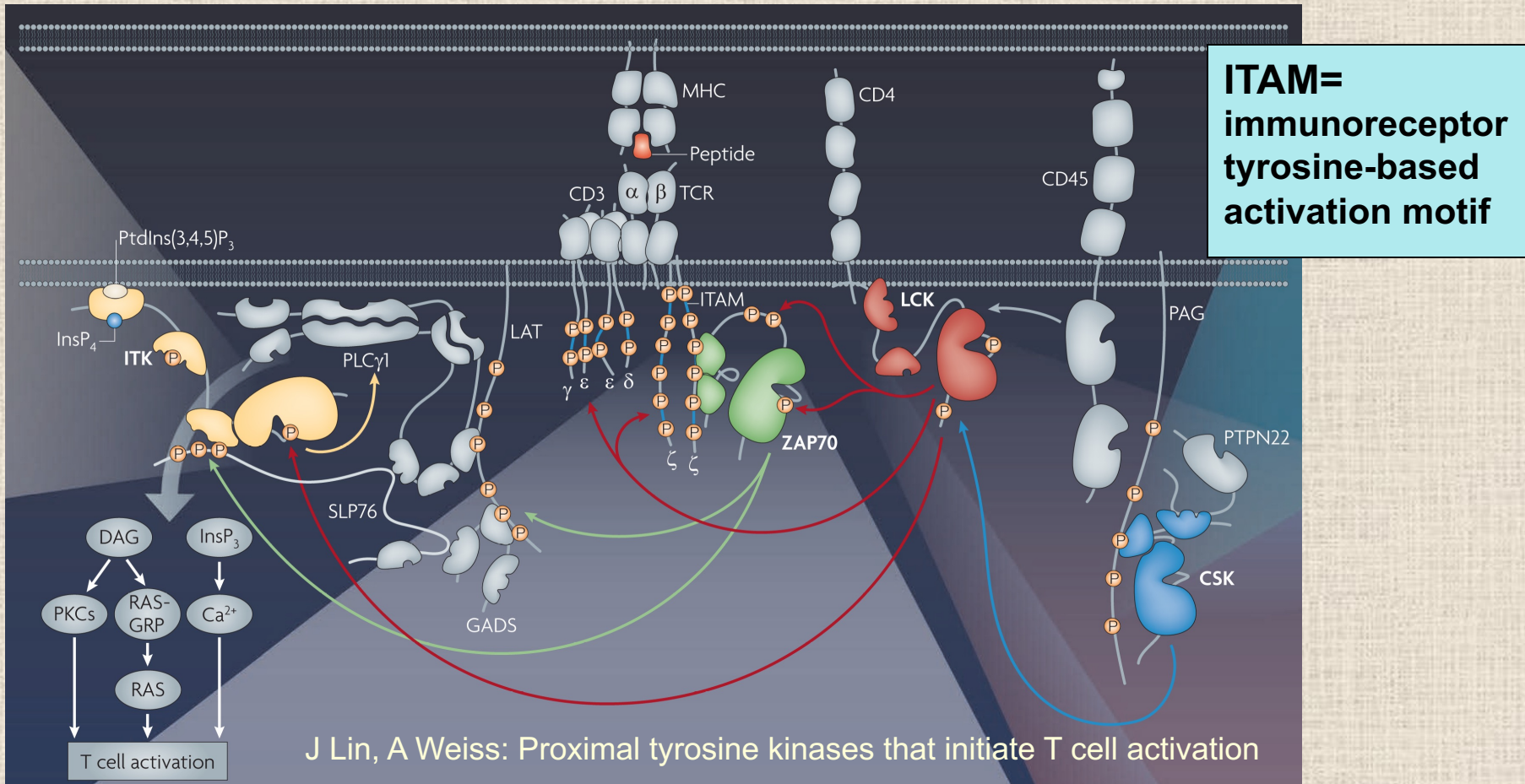
2. Antigén kötés
→ receptor
oligomerizáció
→ Raft
aszociáció

3. Raft clustering -
az immunológiai
szinapszis
kialakulása

M. Dykstra, A. Cherukuri, S.K. Pierce: Rafts and synapses in the spatial organization of immune cell signaling receptors J. Leukoc. Biol. 70: 699–707; 2001.

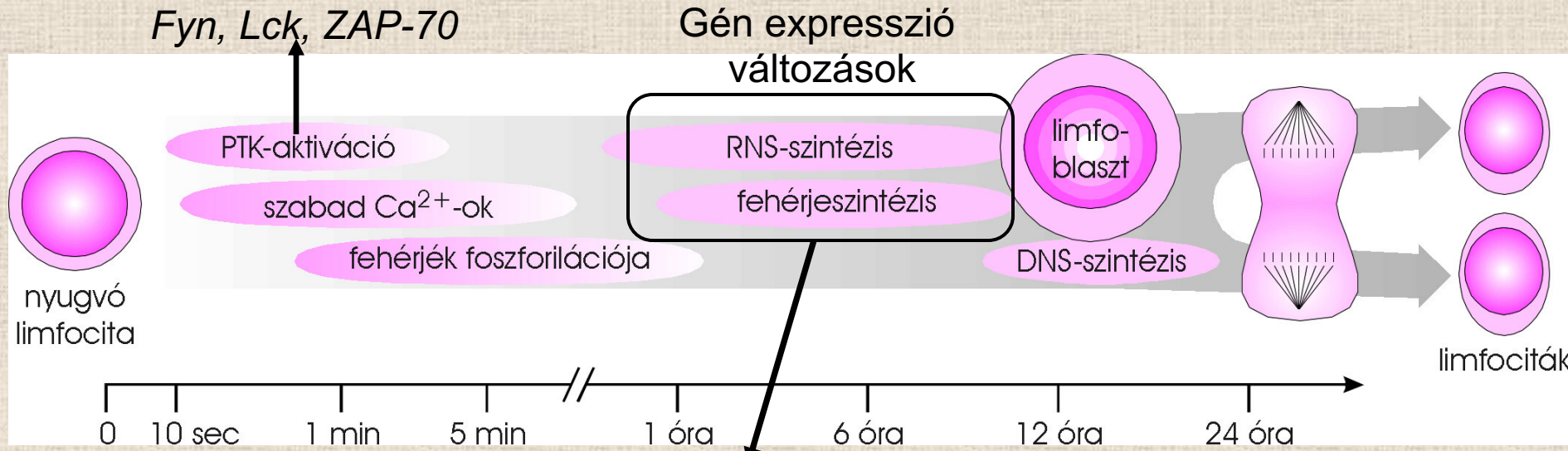
Lipid raftok=kolesterin&szfingolipid tartalmú membrán mikrodomének - jóval "merevebbek", mint a membrán többi része → optimális felszínt biztosítanak az immunoreceptorok jelátviteléhez (10-200nm)

TcR jelátvitel – korai lépések

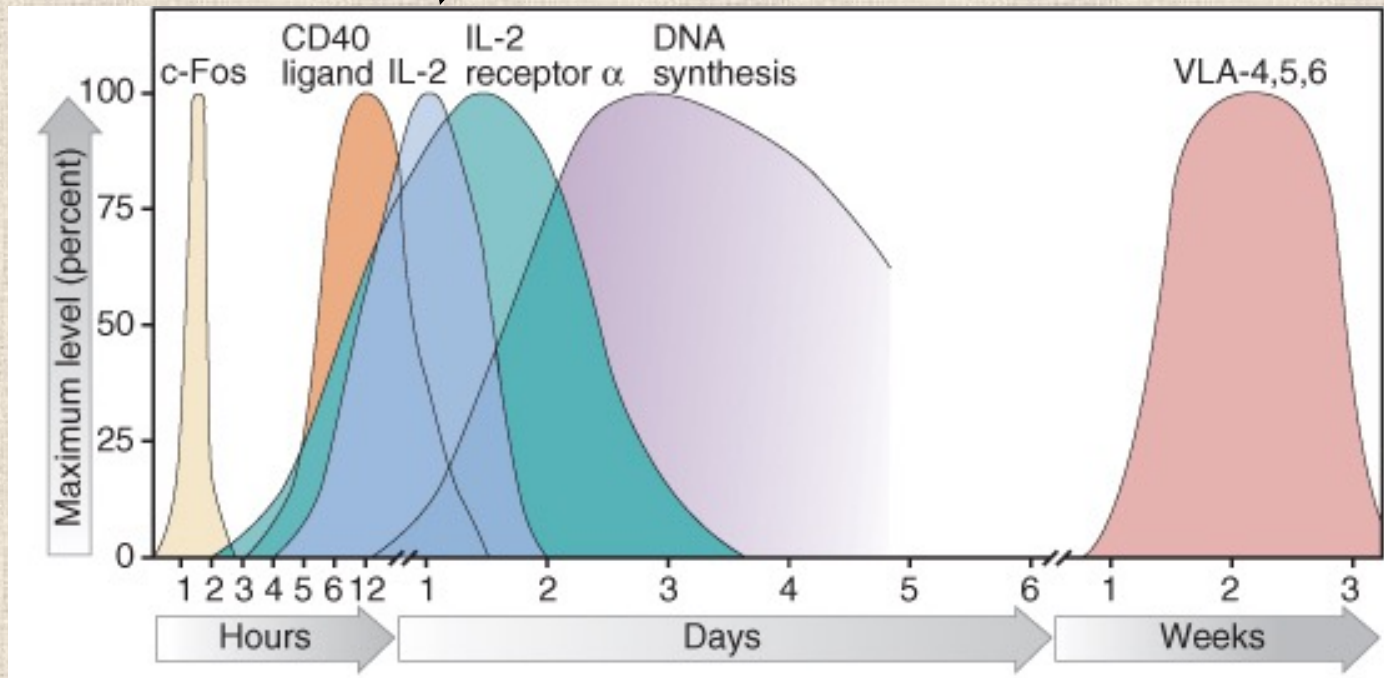


1. A TcR keresztkötés után koreceptorok (CD4, CD3, CD45) aszociációja a TcR-hez
2. Lck és Fyn tirozin kinázok aktivációja: a CD45 foszfatáz eltávolítja a gátló foszfát csoportot
3. A Fyn és Lck foszforilálja a CD3 complex ITAM szekvenciáit
4. A ZAP-70 tirozin kináz hozzáköt a CD3 ζ -lánc foszforilált ITAMjaihoz és foszforilálódik

A T sejt aktiváció kinetikája



Aktiváció



A T sejtek gén aktiváció kinetikája

TABLE 10-3 TIME COURSE OF GENE EXPRESSION BY T_H CELLS FOLLOWING INTERACTION WITH ANTIGEN

Gene product	Function	Time mRNA expression begins	Location	Ratio of activated to nonactivated cells
Azonnali gének				
c-Fos	Protooncogene; nuclear-binding protein	15 min	Nucleus	> 100
c-Jun	Cellular oncogene; transcription factor	15–20 min	Nucleus	?
NF-AT	Transcription factor	20 min	Nucleus	50
c-Myc	Cellular oncogene	30 min	Nucleus	20
NF-κB	Transcription factor	30 min	Nucleus	> 10
Korai gének				
IFN-γ	Cytokine	30 min	Secreted	> 100
IL-2	Cytokine	45 min	Secreted	> 1000
Insulin receptor	Hormone receptor	1 h	Cell membrane	3
IL-3	Cytokine	1–2 h	Secreted	> 100
TGF-β	Cytokine	<2 h	Secreted	> 10
IL-2 receptor (p55)	Cytokine receptor	2 h	Cell membrane	> 50
TNF-β	Cytokine	1–3 h	Secreted	> 100
Cyclin	Cell-cycle protein	4–6 h	Cytoplasmic	> 10
IL-4	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-5	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
IL-6	Cytokine	<6 h	Secreted	> 100
c-Myb	Protooncogene	16 h	Nucleus	100
GM-CSF	Cytokine	20 h	Secreted	?
Késői gének				
HLA-DR	Class II MHC molecule	3–5 days	Cell membrane	10
VLA-4	Adhesion molecule	4 days	Cell membrane	> 100
VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-5	Adhesion molecules	7–14 days	Cell membrane	> 100, ?, ?, ?

SOURCE: Adapted from G Crabtree, *Science* 243:357.

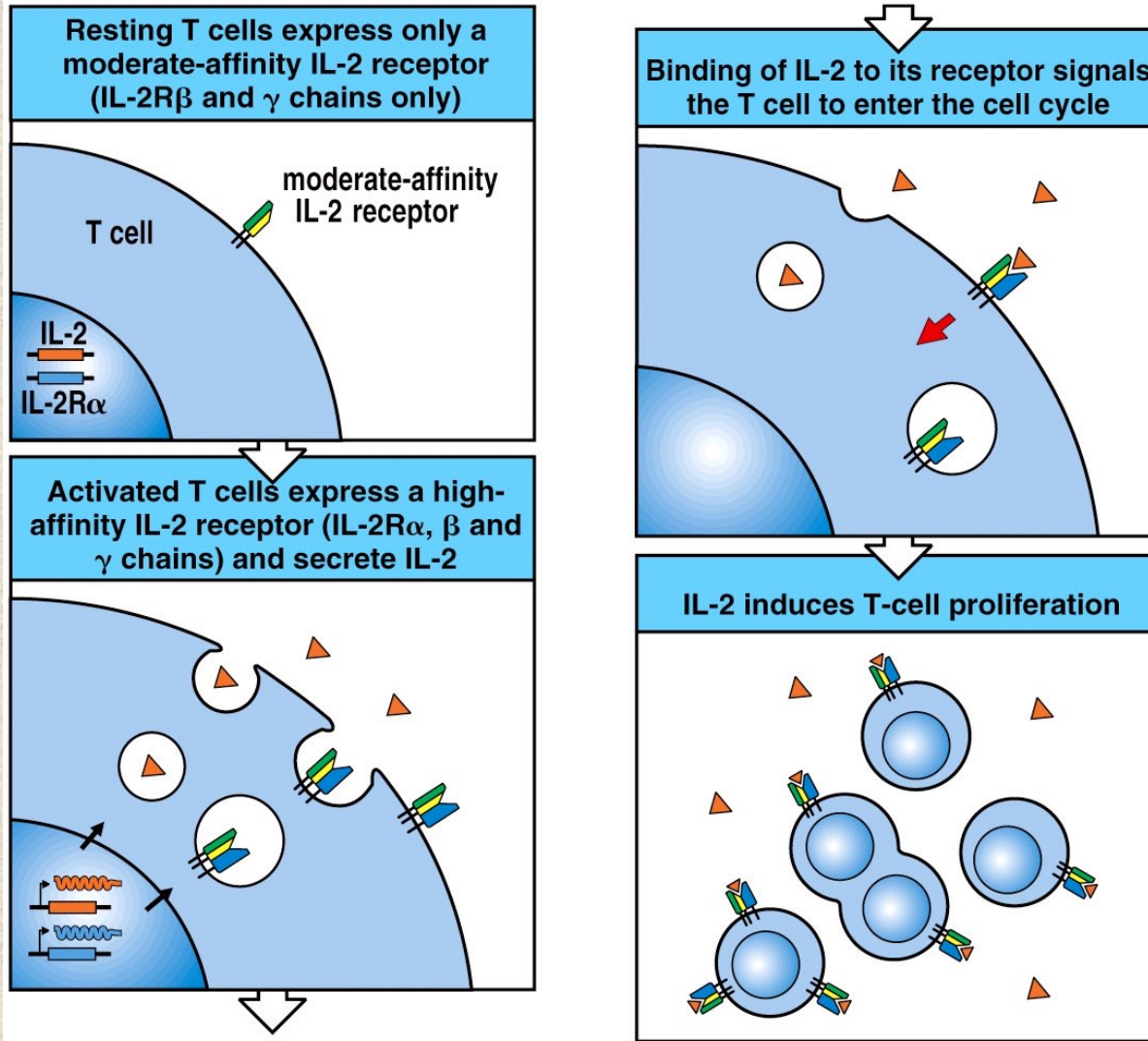
A T sejt aktiváció főbb következményei

1. Klonális proliferáció (expanzió) – IL-2-közvetített autokrin jelátvitel; CD25

2. Perifériás T helper sejt differenciáció/polarizáció – különböző funkcionális alcsoportok a citokin termelés alapján → az immunválasz szabályozása

3. CTLA-4 expresszió – az aktiváció leállítása

Autokrin IL-2 hatás - CD25 (IL-2R α lánc)



IL-2 receptor láncok:

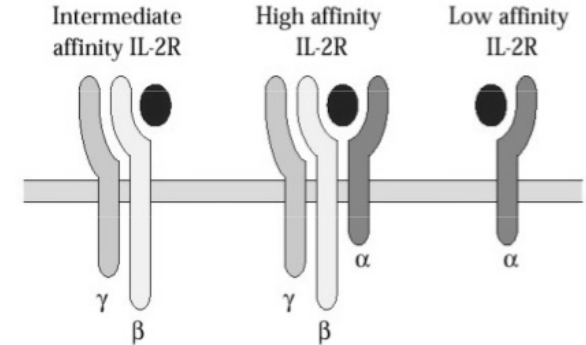
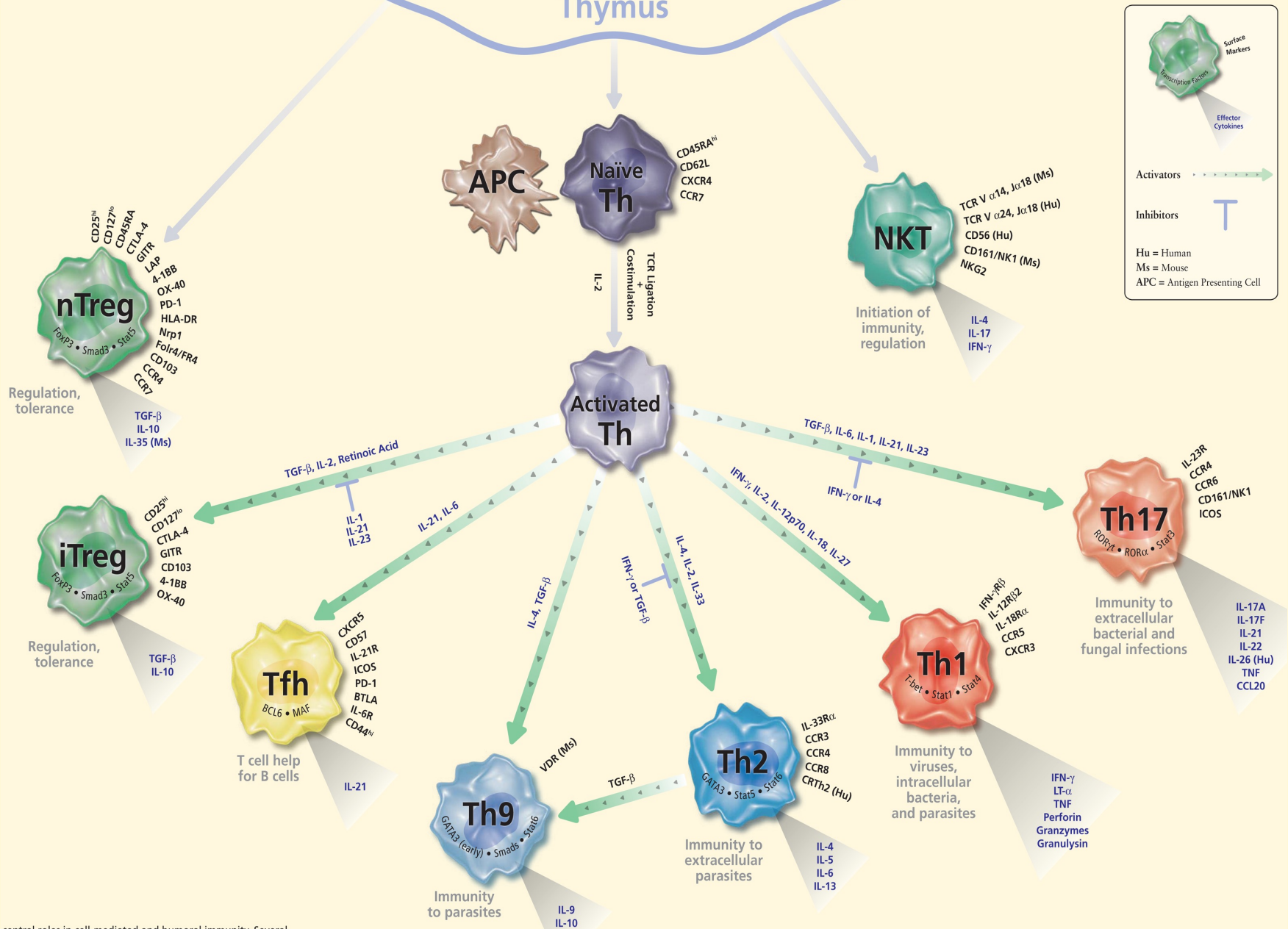


Figure 8-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Helper T sejt polarizáció

Thymus



Perifériás helper T sejt differenciáció

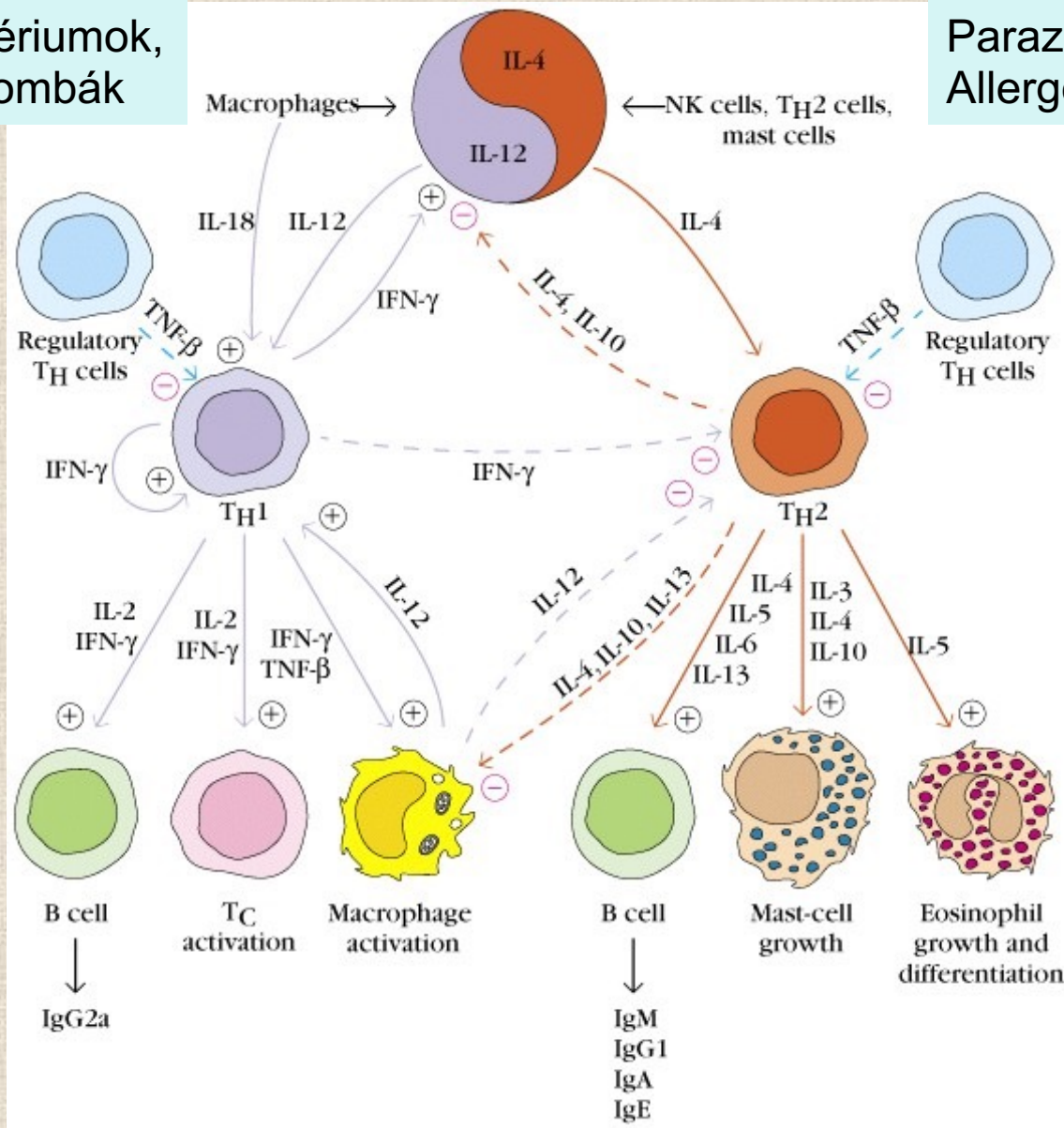
Sejtvonal: Indukáló → Transzkripciósfaktor → Citokin termelés

Th1	IL-12 (Stat-4)	T-bet	IL-2, TNF, IFN γ
Th2	IL-4 (Stat-6)	GATA-3	IL-4,5,6,13
Th17	TGF β , IL-6,-21,-23	ROR γ t	IL-17
Treg	TGF β , IL-2	FoxP3	IL-10, TGF β

Perifériás T sejt differenciáció

Virusok, Baktériumok,
Protozoák, Gombák

Paraziták,
Allergének



T_H1, T_H2, és T_H17 CD4⁺ T sejt alcsoportok

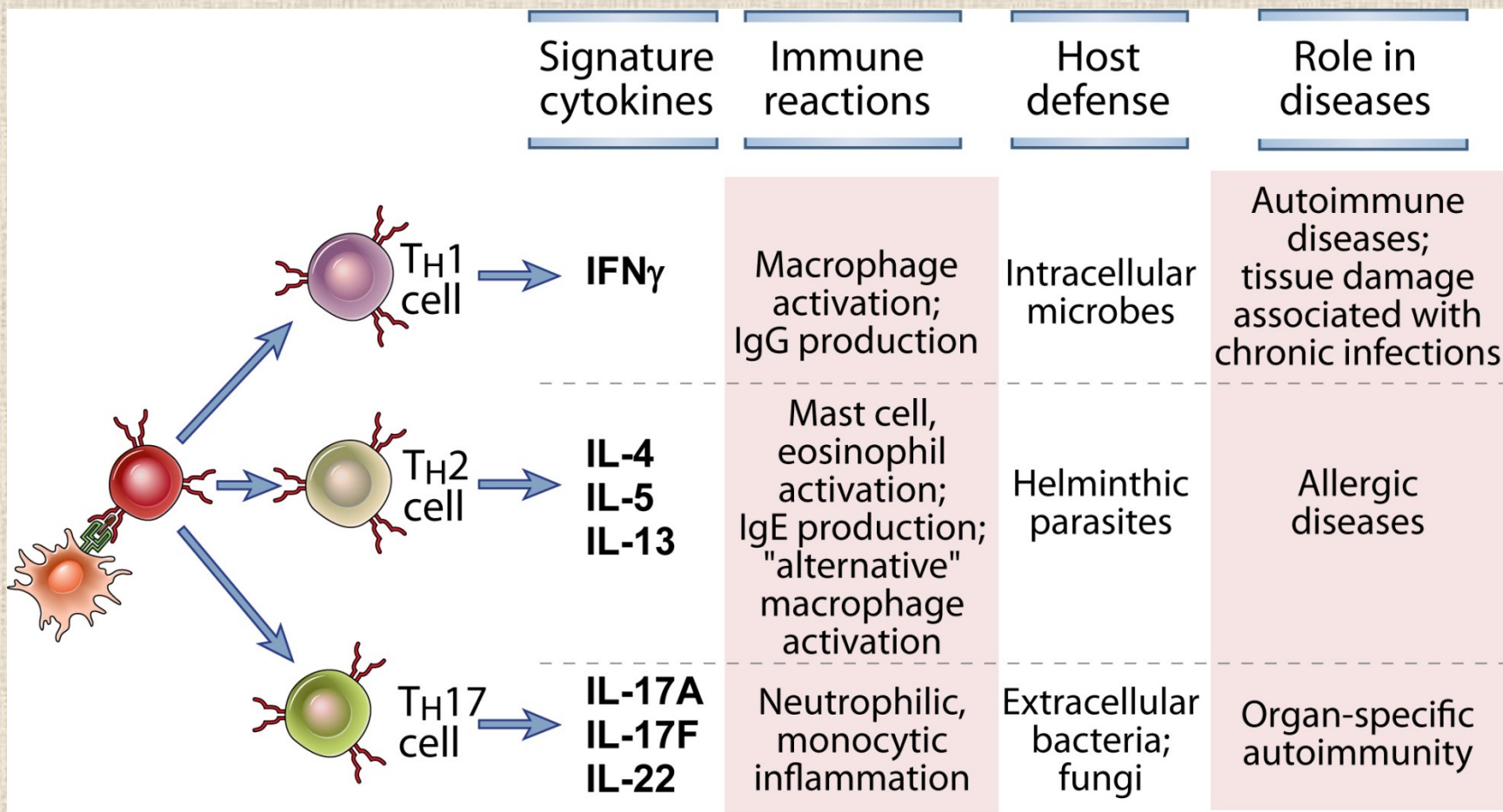
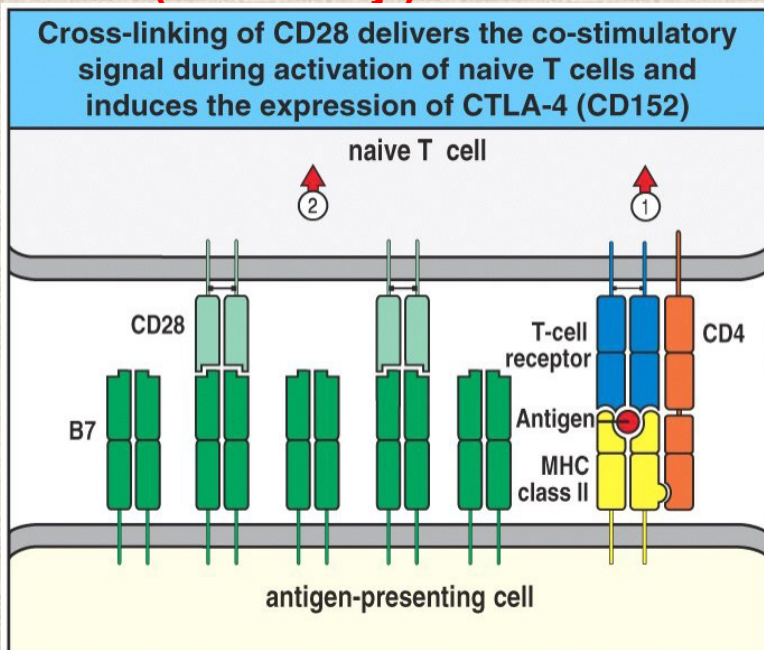


Fig. 9-

A CD28 és a CTLA-4 molekulák szerepe a T sejt aktivációban

CD28 (naív T sejt) - Aktiváció



CTLA-4 (aktivált T sejt) - Gátlás

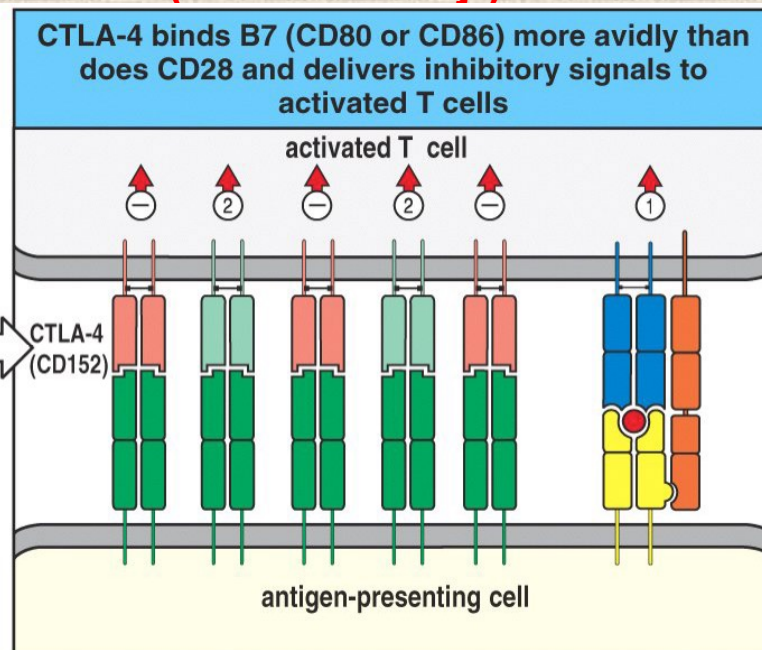
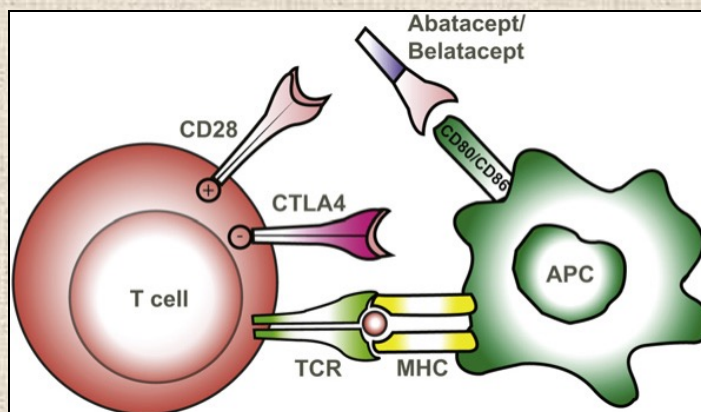


Figure 8-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A CTLA-4 nagyobb affinitással köti a B7-t, mint a CD28.

Terápiás lehetőség:

Az abnormális T sejt aktiváció gátlása autoimmun betegségekben



CTLA-4-Ig
(Abatacept)
Rheumatoid
Arthritis (RA)
terápiában

A T sejt aktiváció célzott módosítása

Név	Cél	Hatás	Felhasználás
Anti-CD3 (OKT3)	CD3	T sejt depléció	szervátültetés
Anti-CD25 (Daclizumab)	CD25	T sejt szupresszió	szervátültetés
Cyclosporin A Tacrolimus	calcineurin calcineurin	T sejt szupresszió T sejt szupresszió	szervátültetés szervátültetés
CTLA-4-Ig (Abatacept)	B7	T sejt szupresszió	RA
Anti-CTLA-4* (Ipilimumab)	CTLA-4	T sejt szupresszió blokkolása	tumor immunterápia
Anti-PD-1* (Nivolumab)	PD-1	T sejt szupresszió blokkolása	tumor immunterápia
Anti-PD-L1* (Atezolimumab)	PD-L1	T sejt szupresszió blokkolása	tumor immunterápia

*checkpoint inhibitors