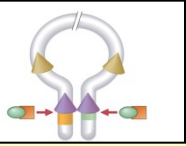


Immunológia alapjai

18. előadás

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

Berki Tímea



B-sejt válaszok

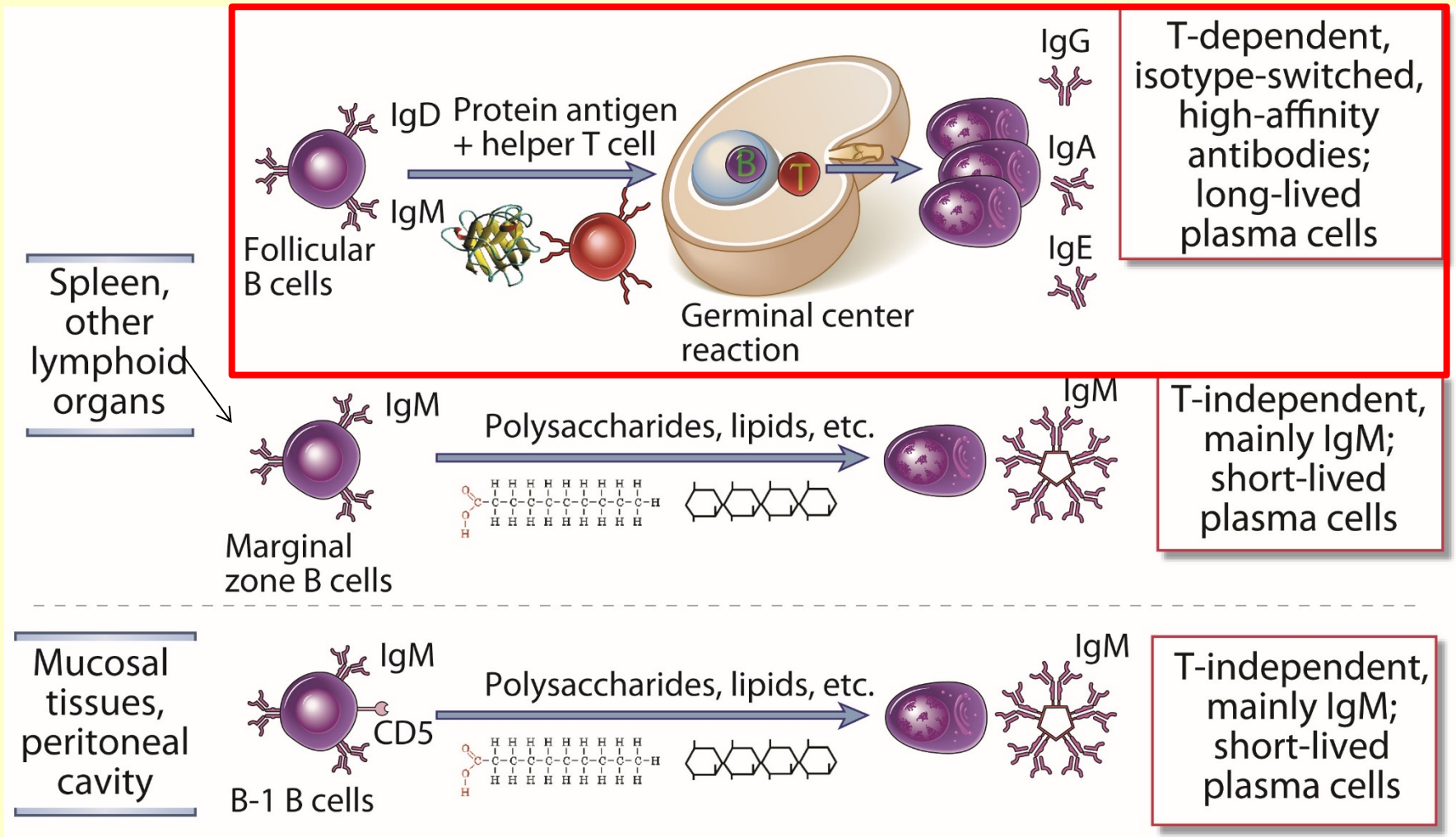


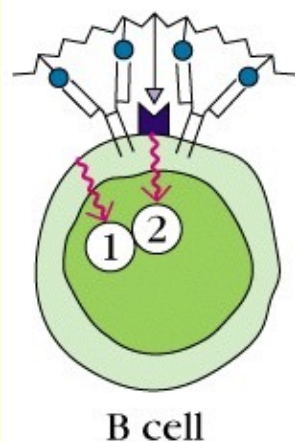
Fig. 11-3

Immunológiai memória: T-dependens folyamat

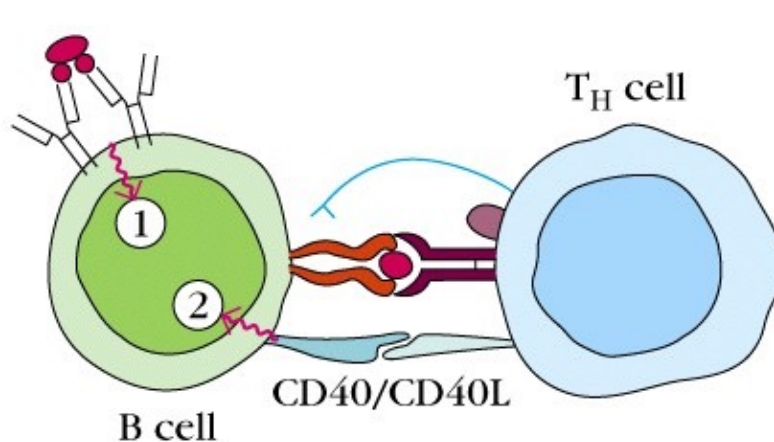
TABLE 11-2 PROPERTIES OF THYMUS-DEPENDENT AND THYMUS-INDEPENDENT ANTIGENS

| 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 |

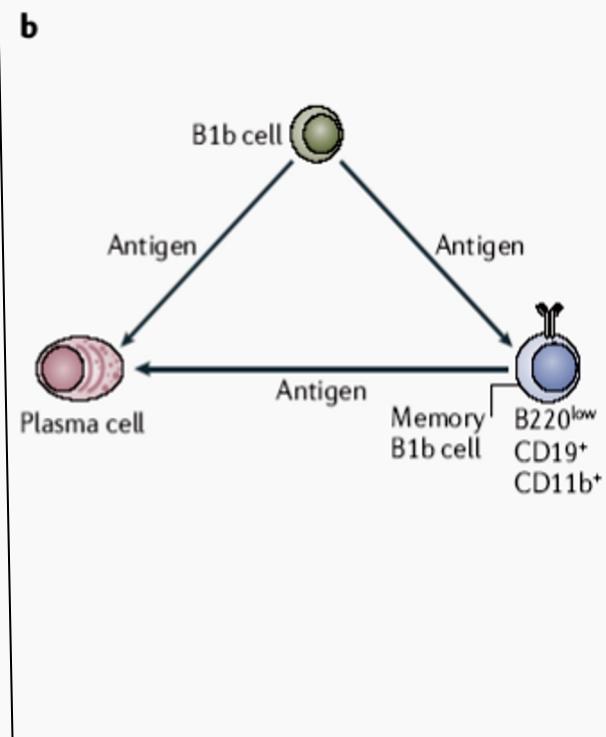
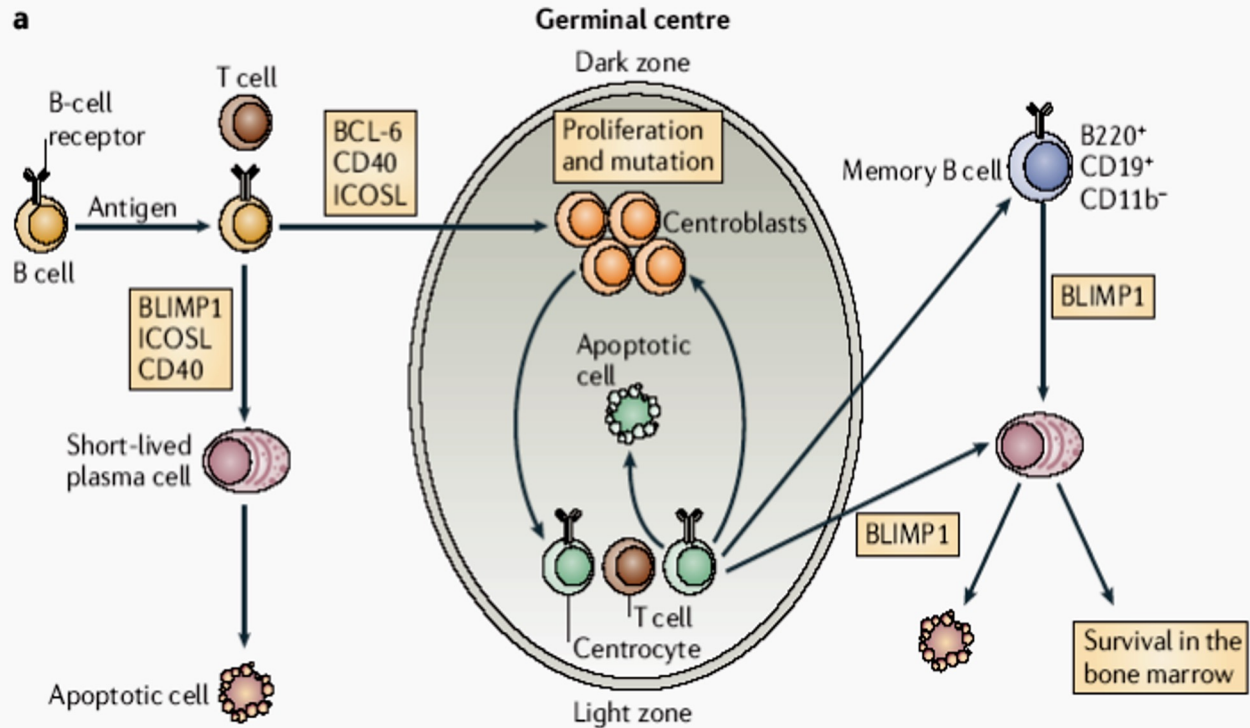
(a) TI-1 antigen



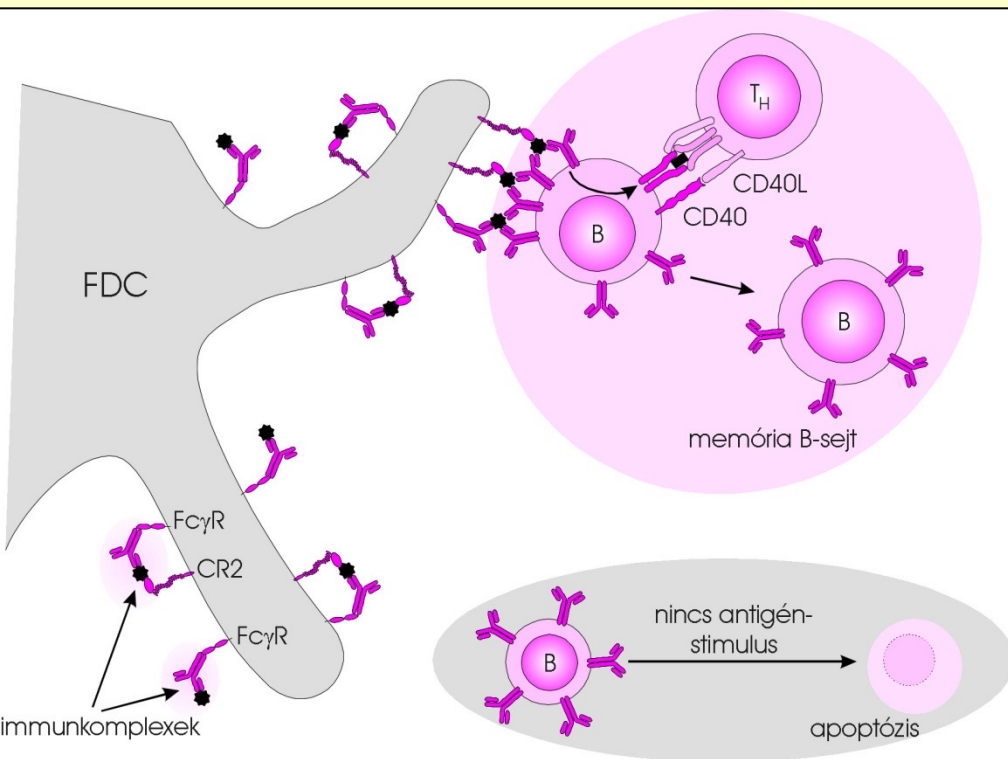
(b) TD antigen



Antigén specifikus B sejt memória



A legnagyobb affinitású T/B-sejtek kapcsolódnak az antigénhez



A túlélési szignál forrásai:

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

Primer és szekunder ellenanyag termelés

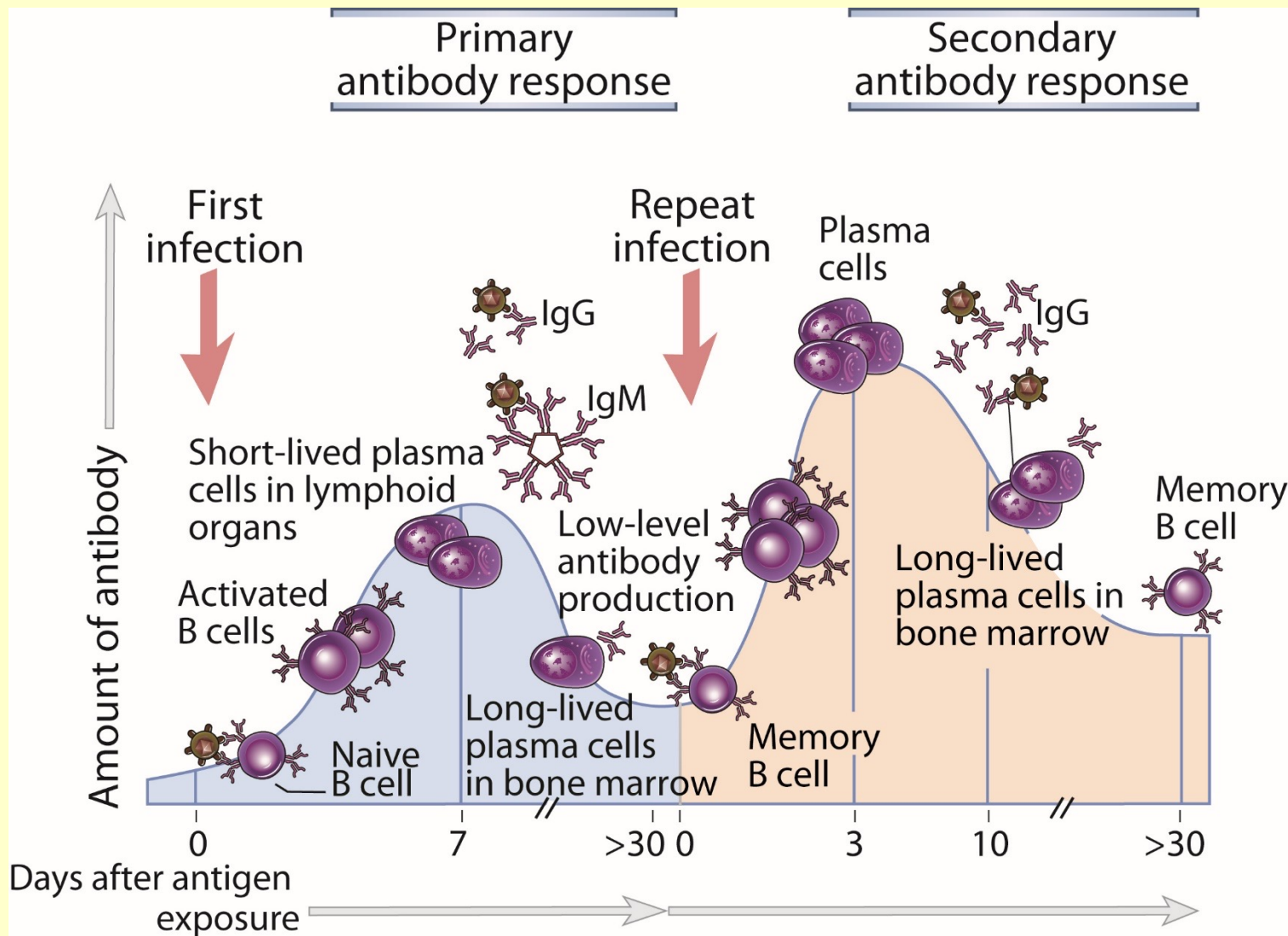
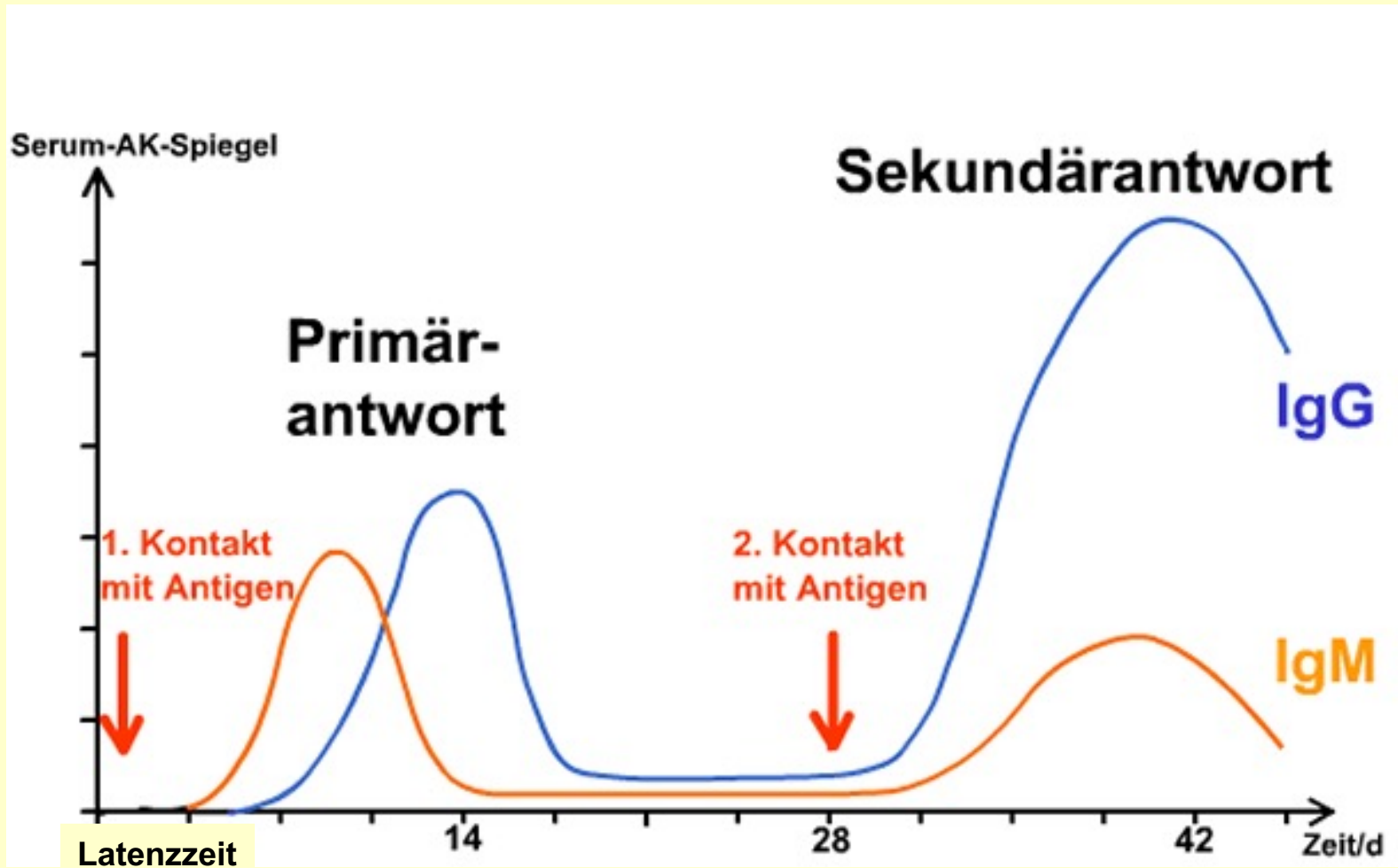


Fig. 11-2

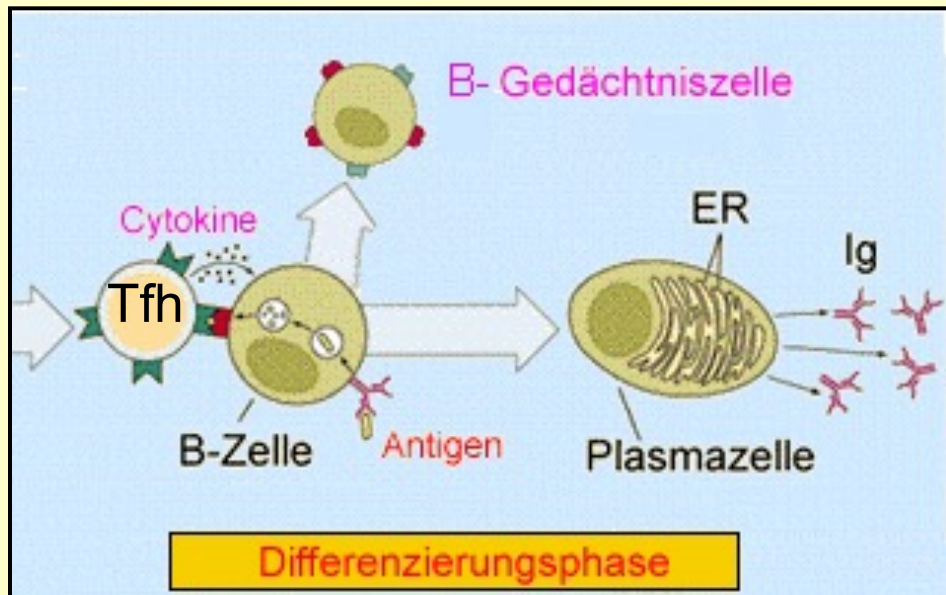
A humorális immunválasz kinetikája



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 | 1:10 ⁴ – 1:10 ⁵ | 1:10 ³ |
| Ellenanyag izotípusa | IgM>IgG | IgG, IgA |
| Latencia idő az immunizálás után | 4-7 TAGE | 1-3 TAGE |
| Antitest affinitás | alacsony | magas |
| Szomatikus Hypermutáció | kevés | magas |
| Termelt antitest mennyisége | kevesebb | 100-1000x több |

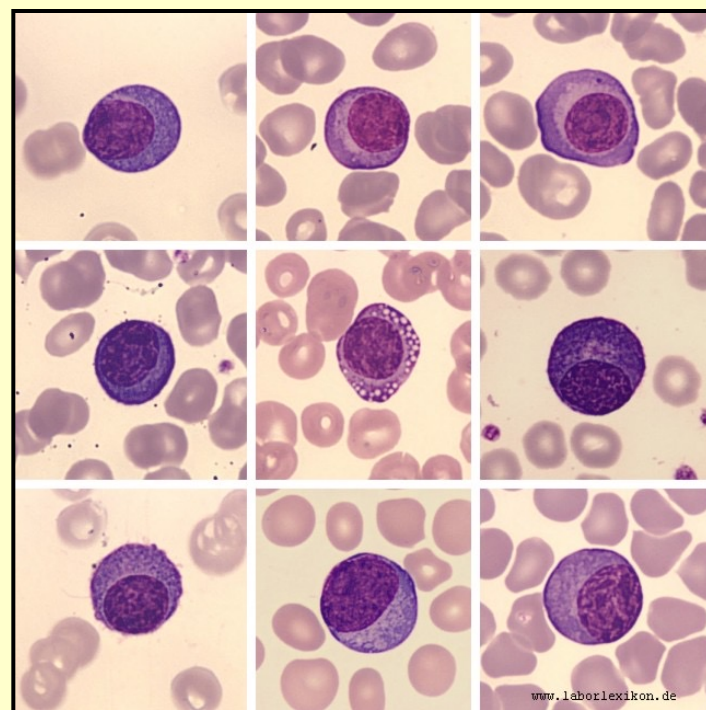
Plazmasejtek



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

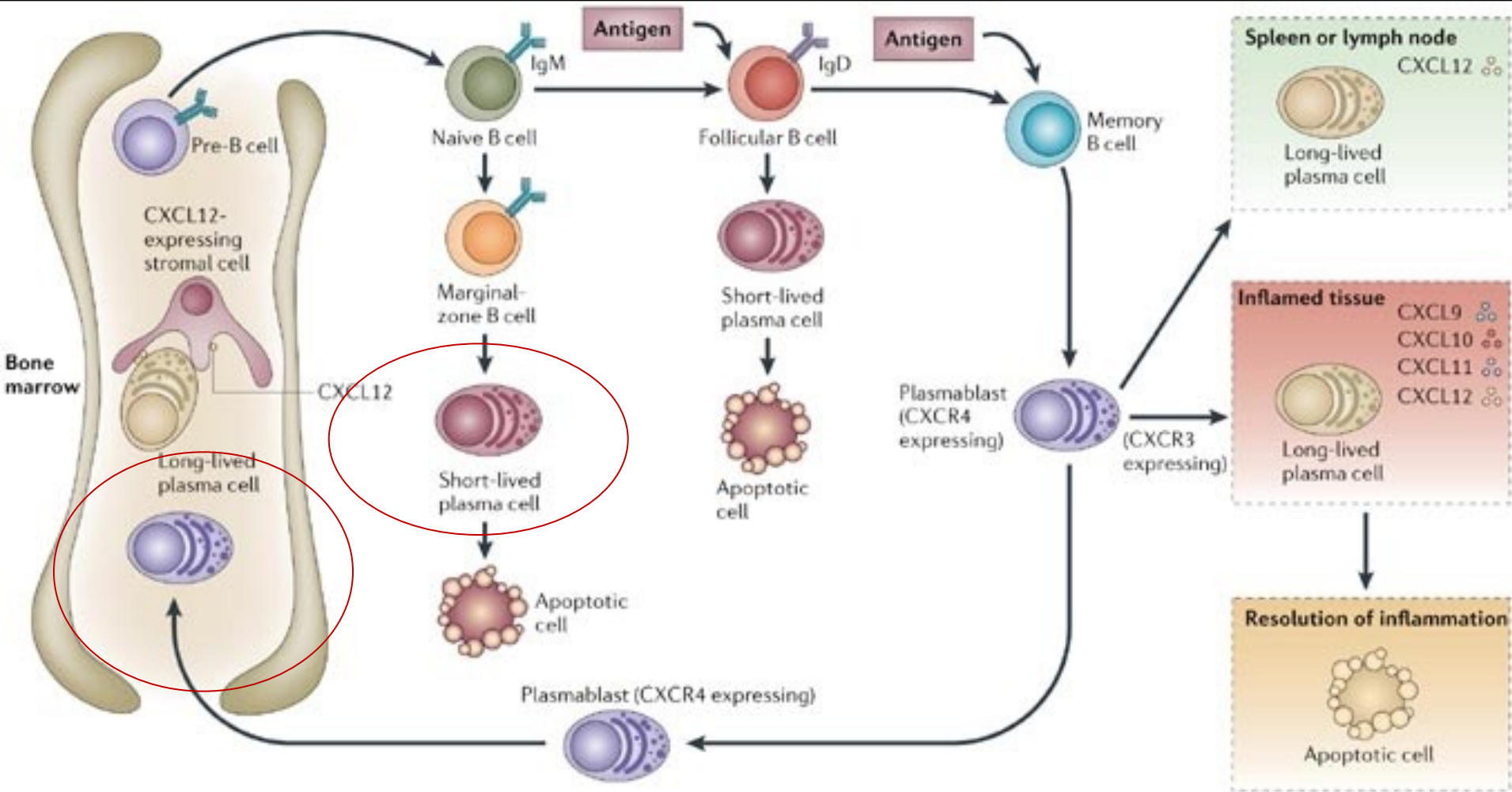
Élettartam:

- Rövid életű plazmasejt: nincs hypermutáció
- Hosszú életű: évtizedekig termel magas affinitású antitestet, CD38++

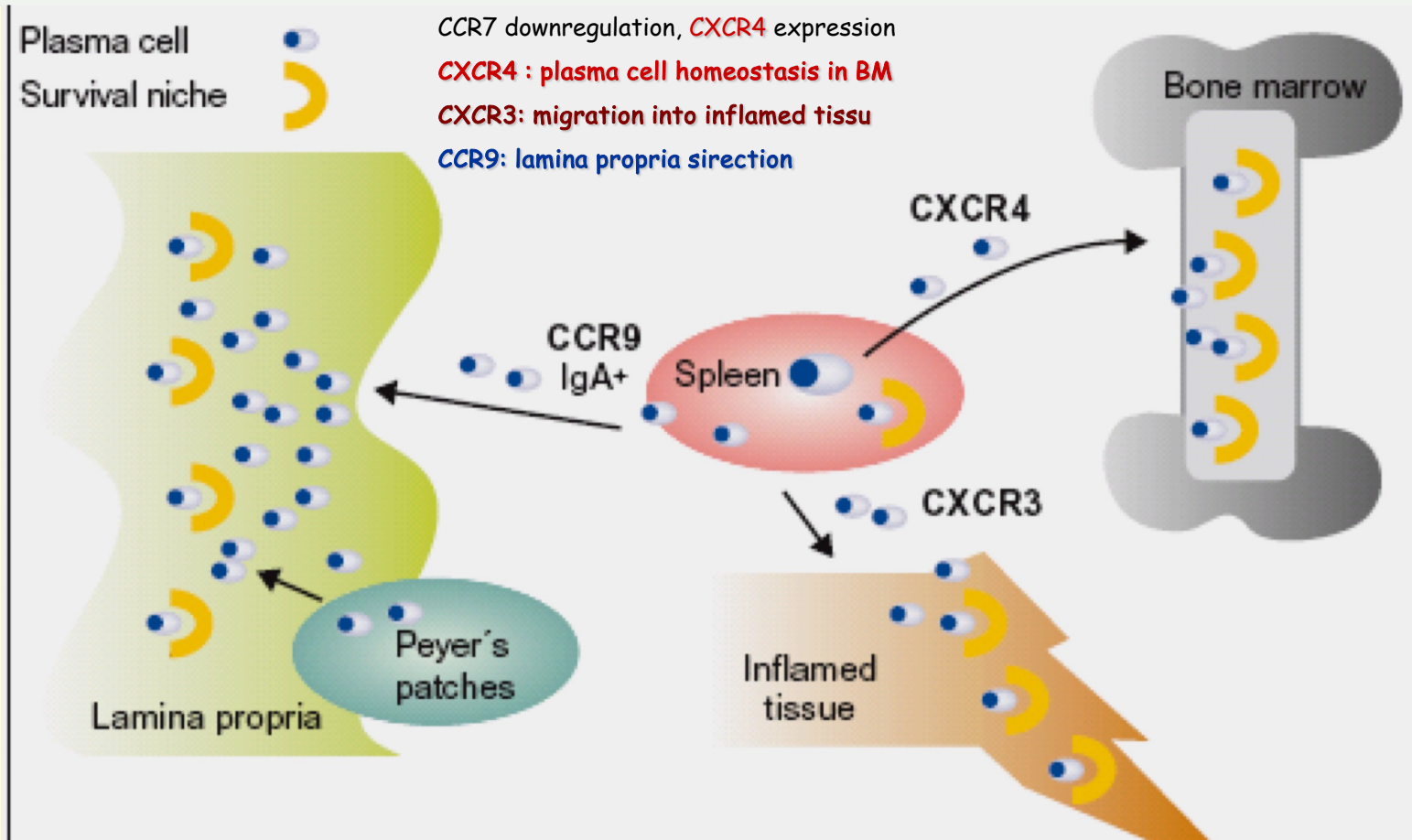


Hol?

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

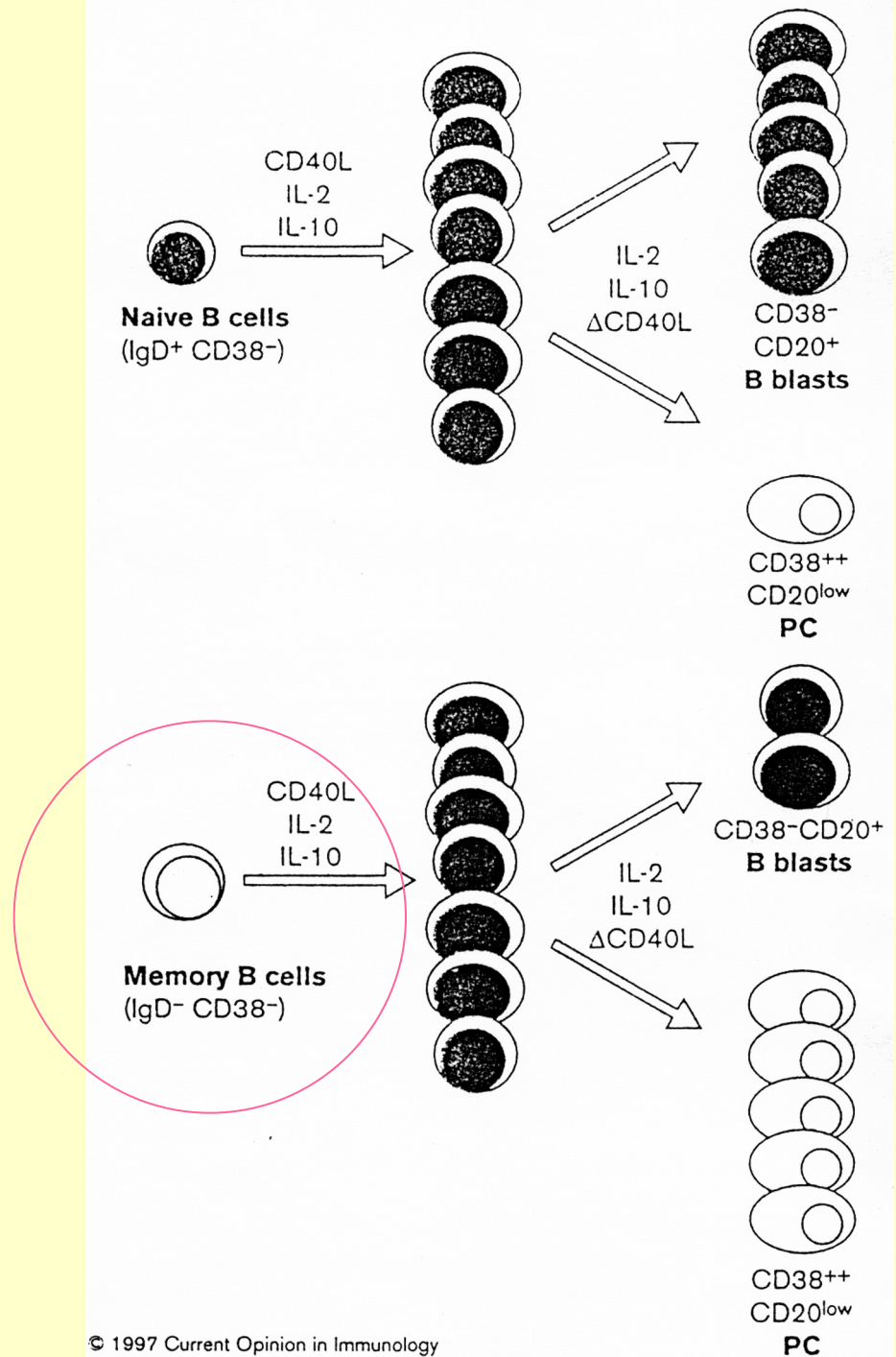


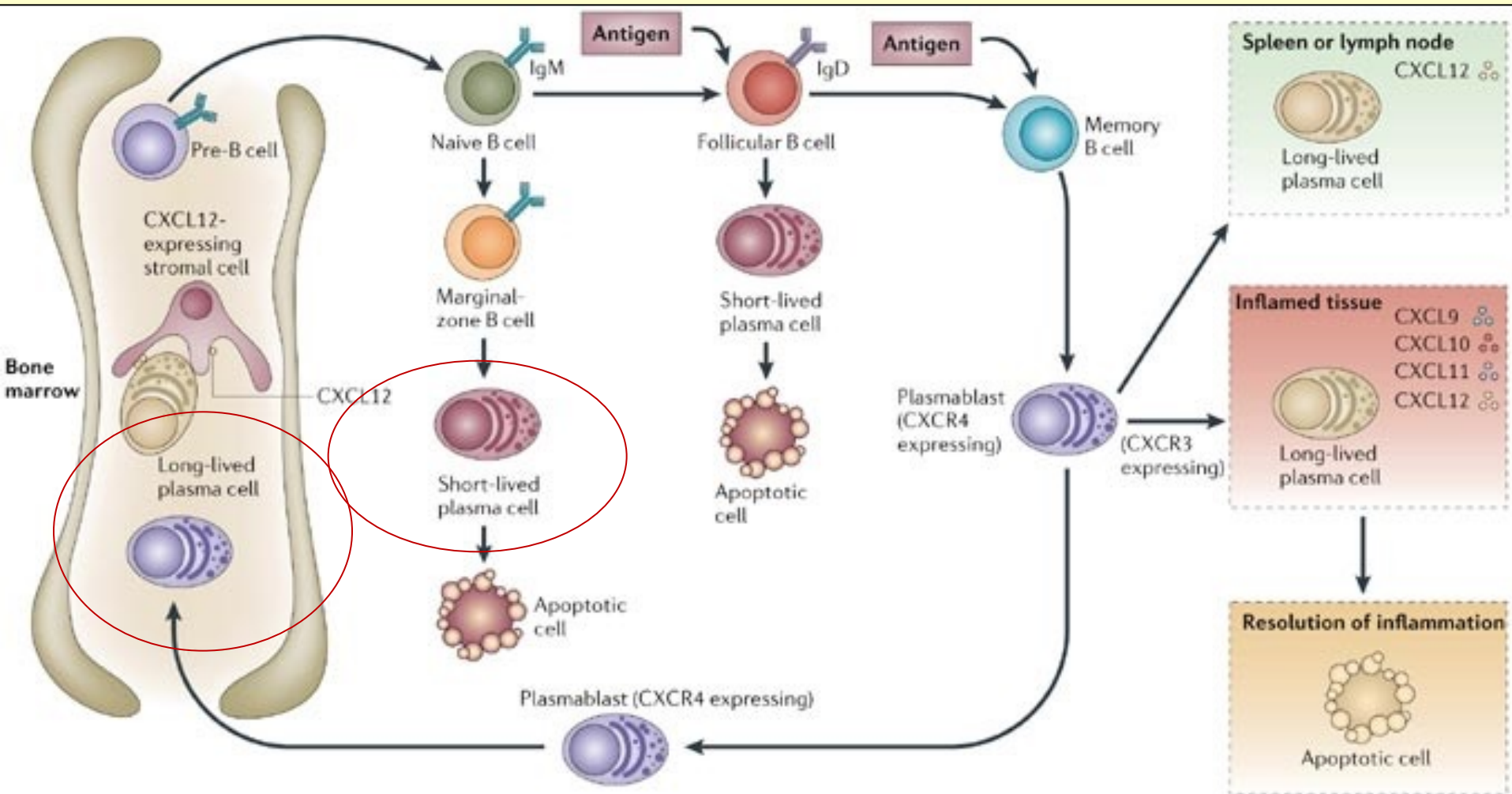
A hosszú életű plazmasejtek túlélési helyei



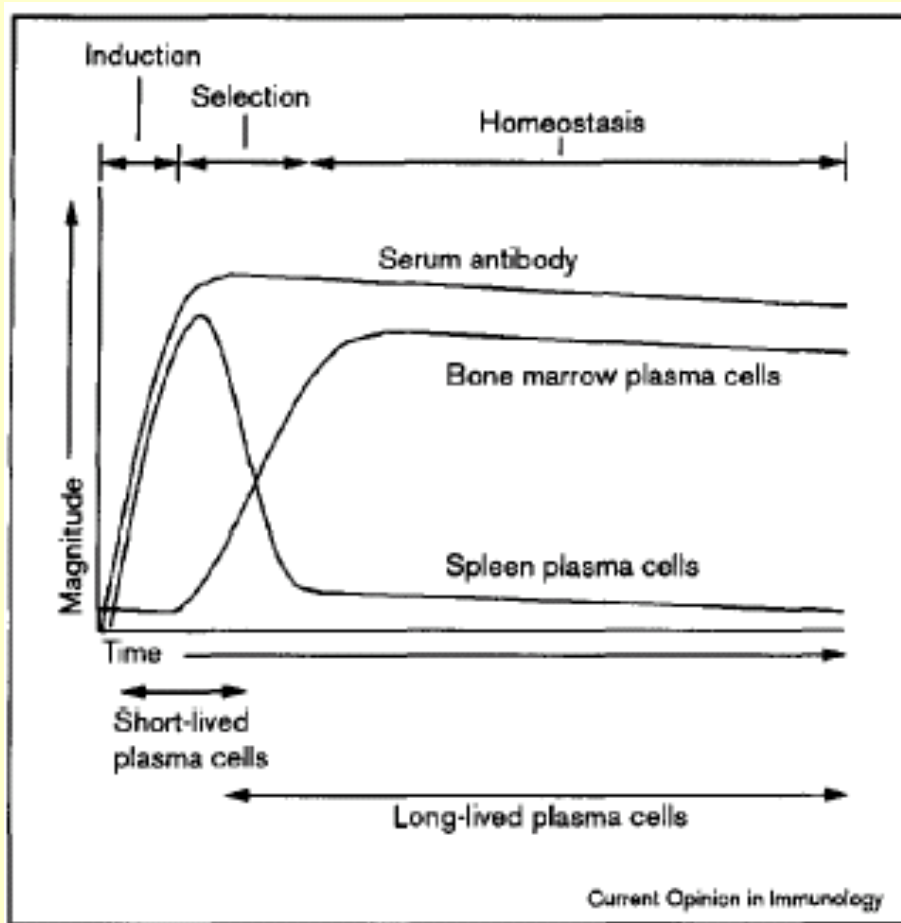
Probably recruited by the chemokine receptors indicated in bold, plasma cells formed in secondary lymphoid tissues such as spleen and Peyer's patches migrate into lamina propria, bone marrow or inflamed tissue.

A másodlagos válasz során a memória B sejtekből elsősorban plazmasejtek képződnek (5x) míg az elsődleges válasz több nem differenciálódott B blaszt sejtet eredményez





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 |

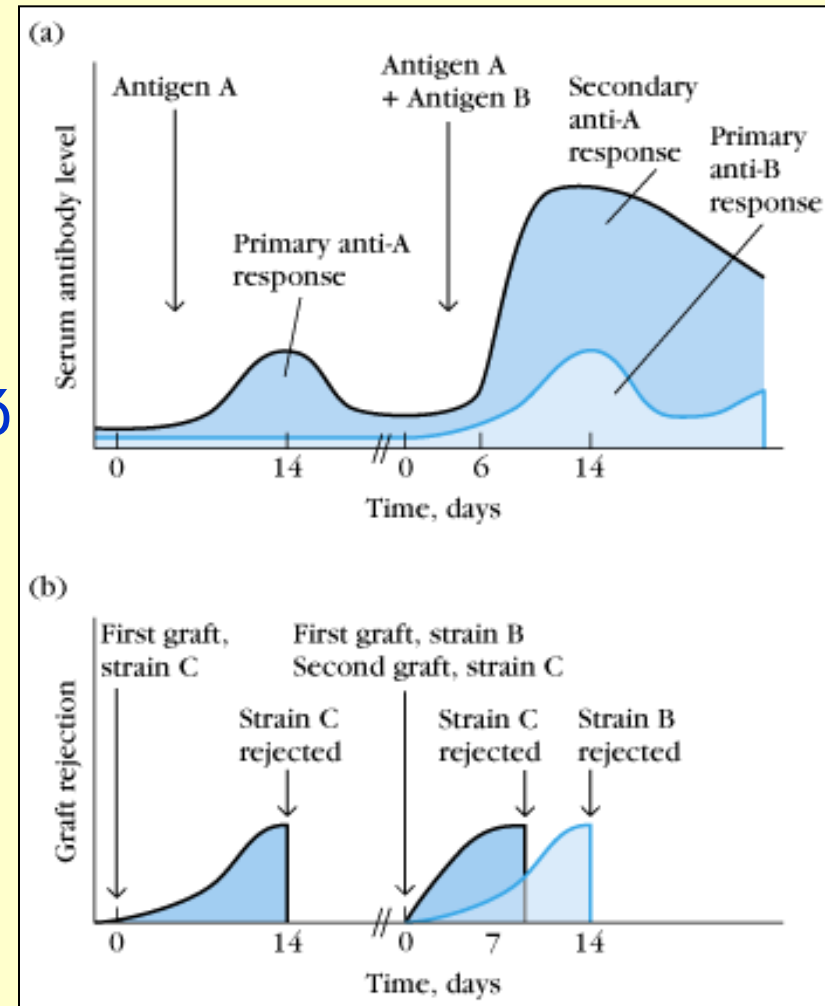
Az immunológiai memória meghatározása

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.

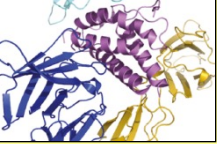


A memória (anamnesztikus) immunválasz komponensei

Az antigén-specifikus sejtek proliferációjának eredménye:

- effektor sejtek → apoptózis
- memória sejtek → túlélés
- fokozódott gyakoriságú memória-sejt (M/E)

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



Memória T-sejt típusok

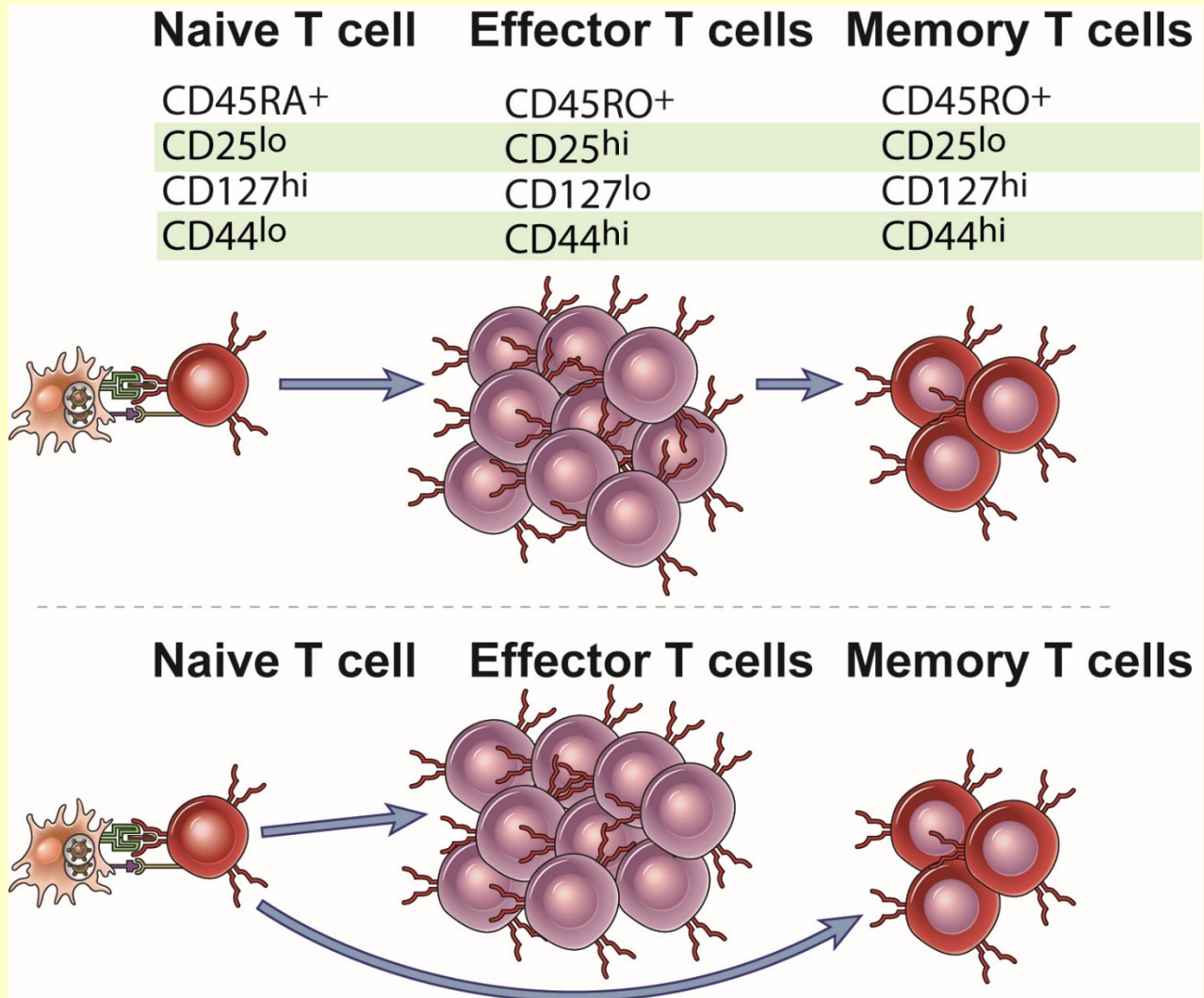


Fig. 9-19

A centrális memória T sejtek (TCM) túlélése

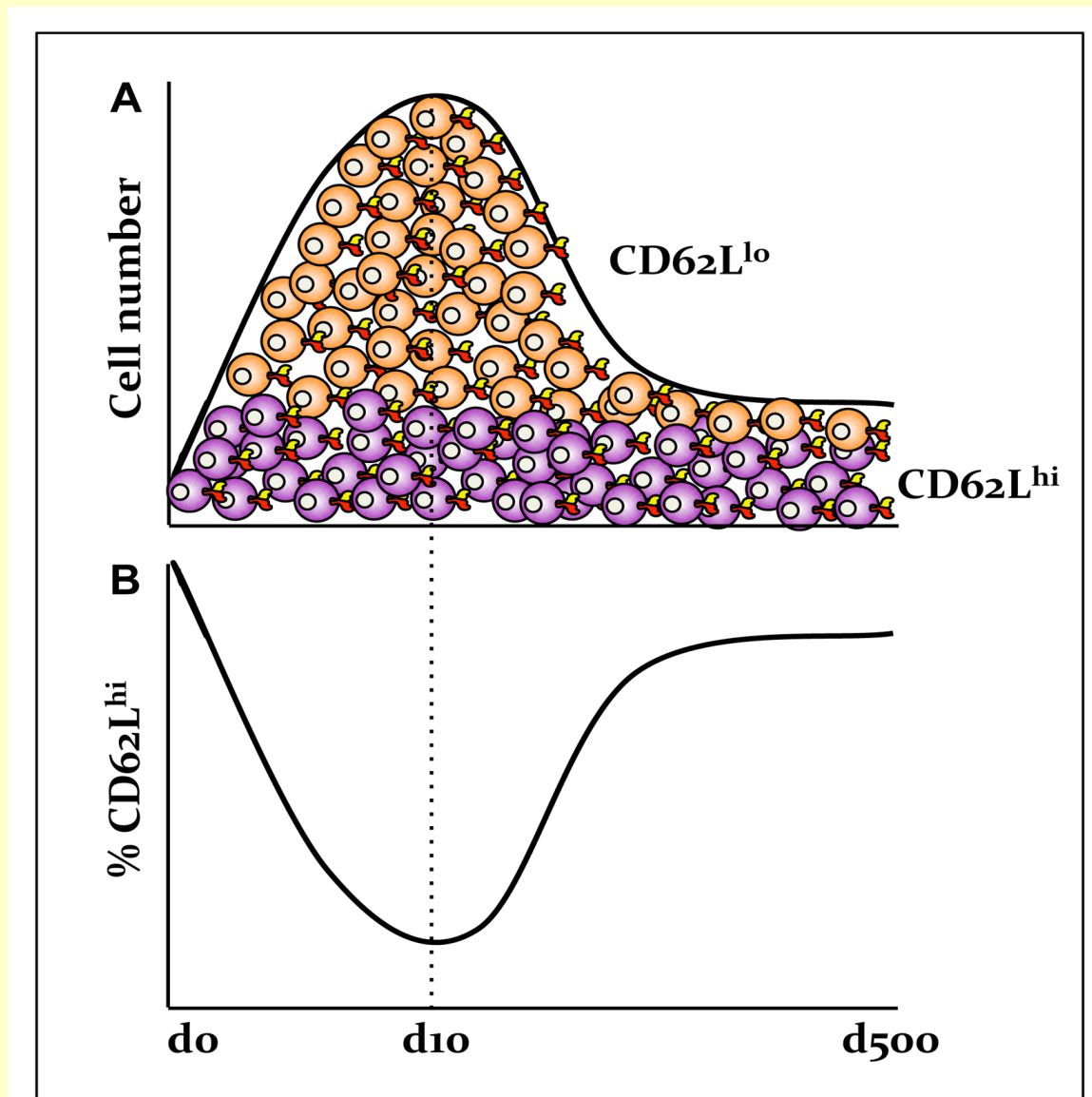
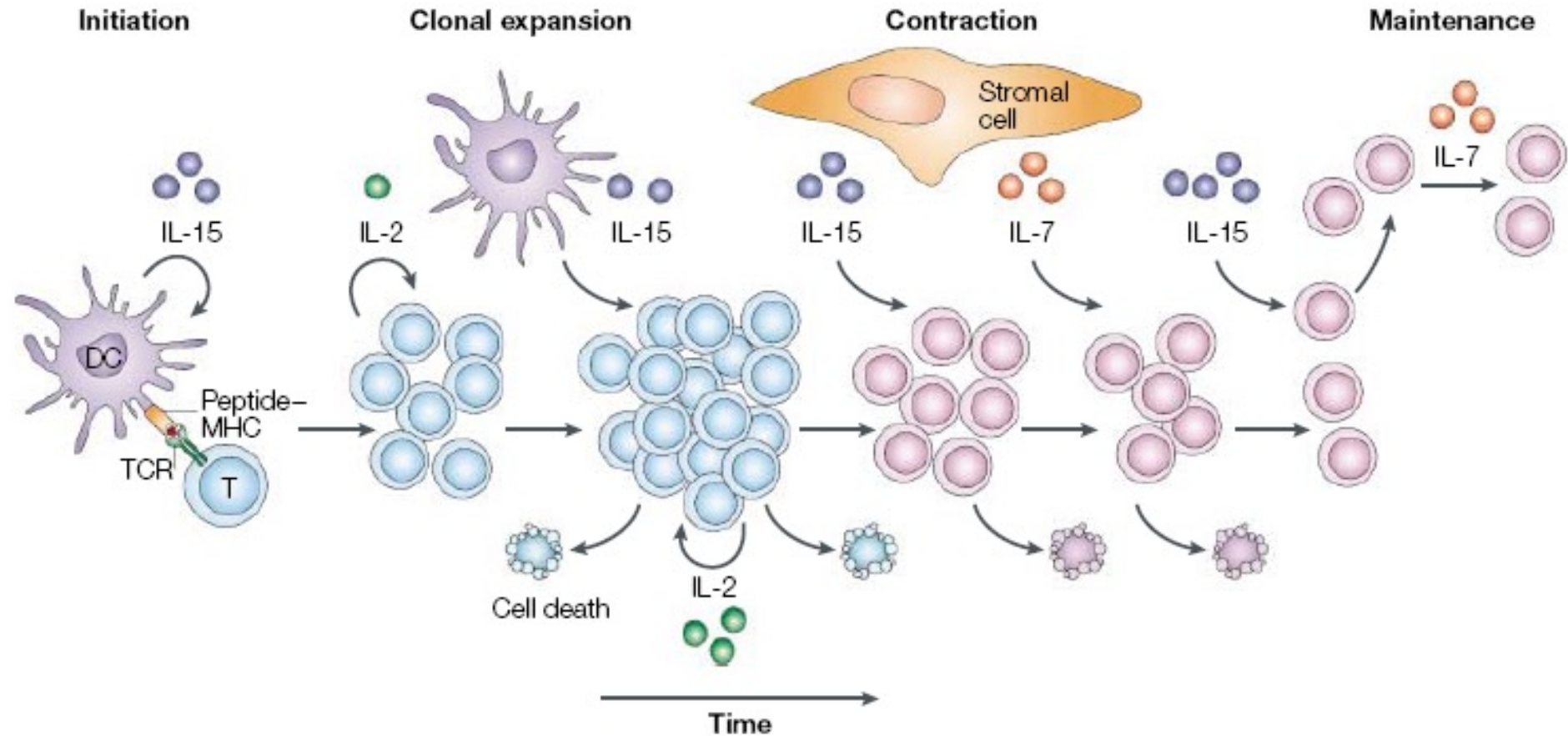


Figure 1 Kedzierska et al

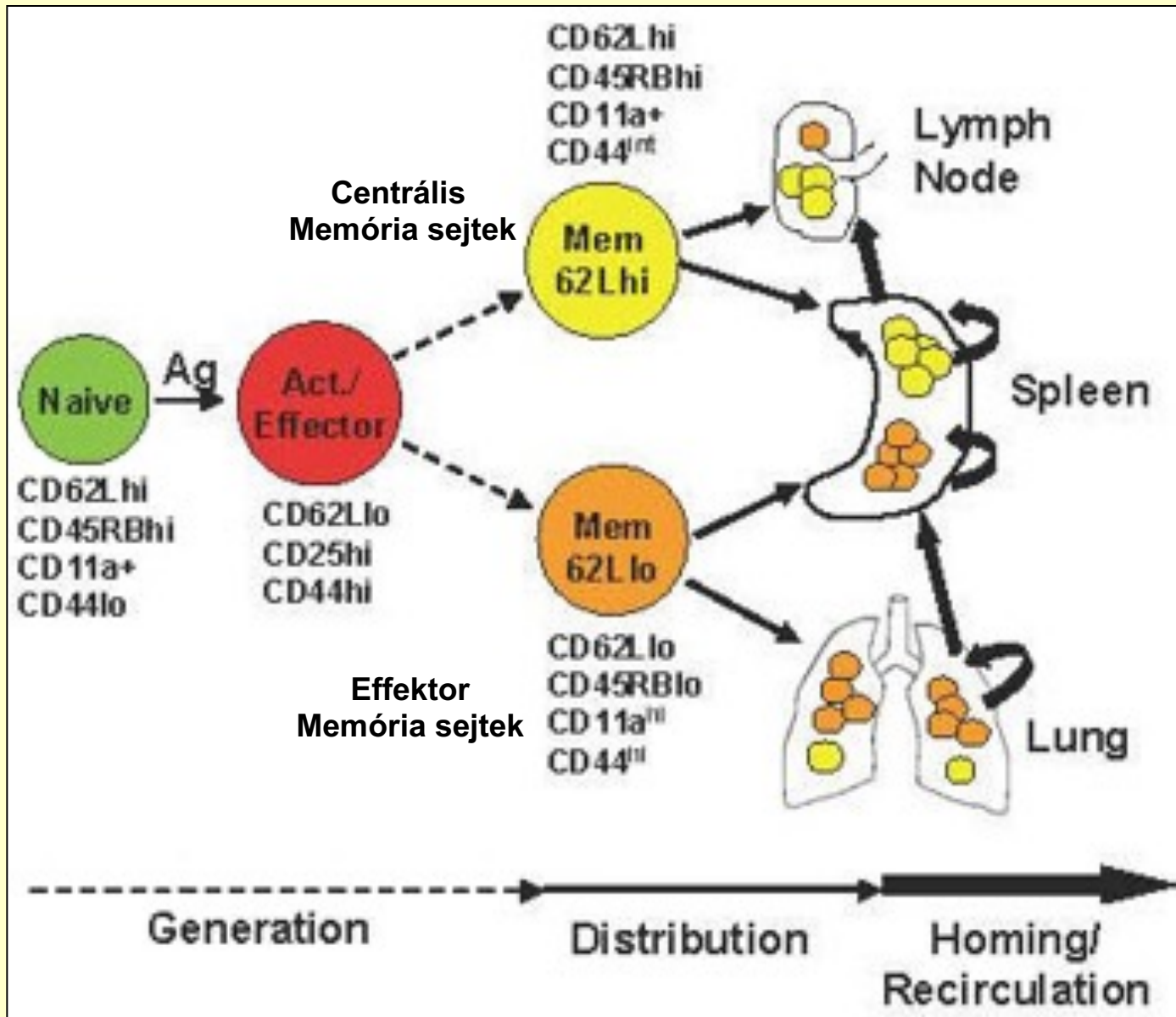
A T sejtek túlélését biztosító citokinek



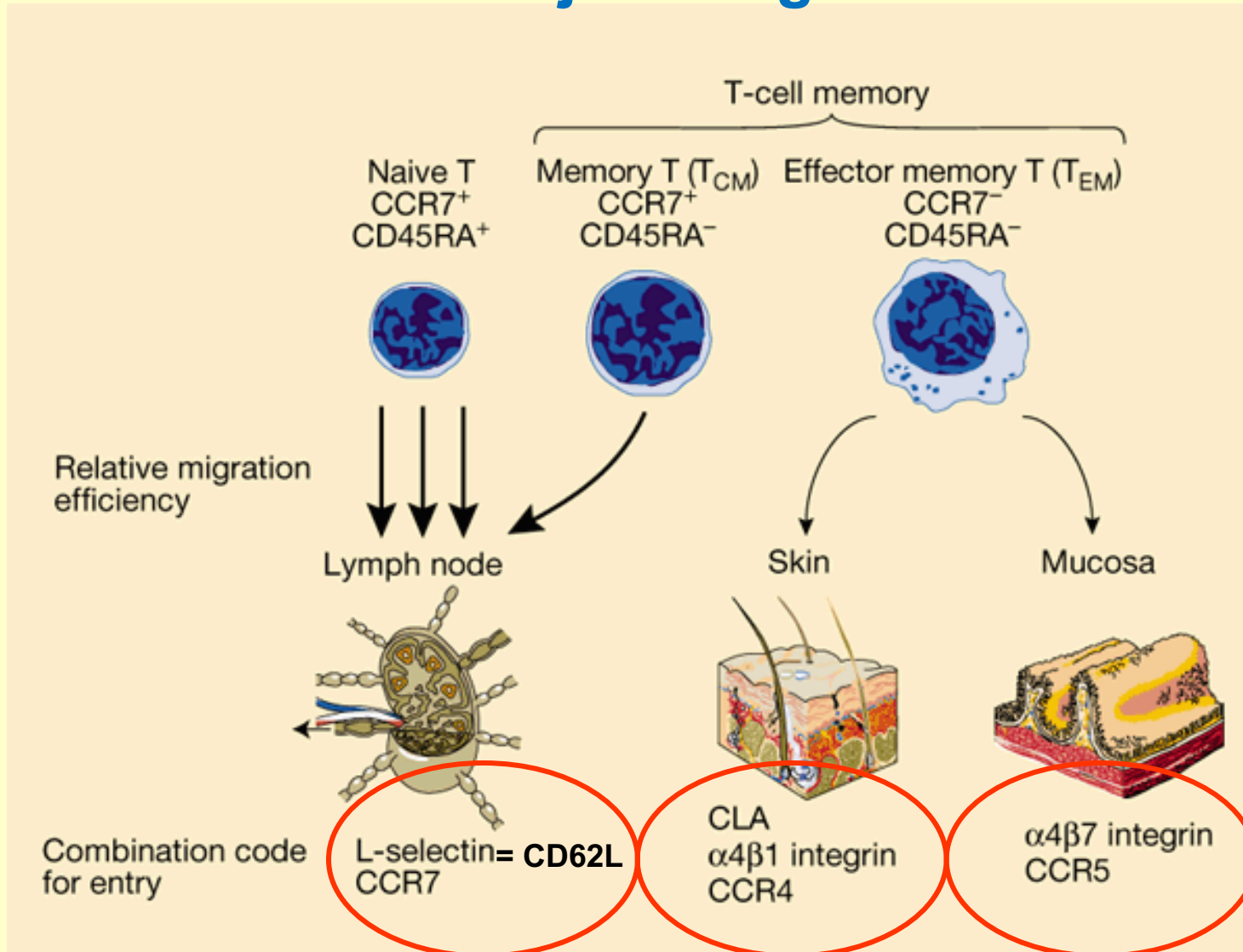
IL-7 és IL-15 is megmentheti a T -sejteket a haláltól → kedvez a memória T-sejtek kifejlődésének.

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

Memória T sejt alcsoportok



Az immunológiai memória szisztémás jelenség



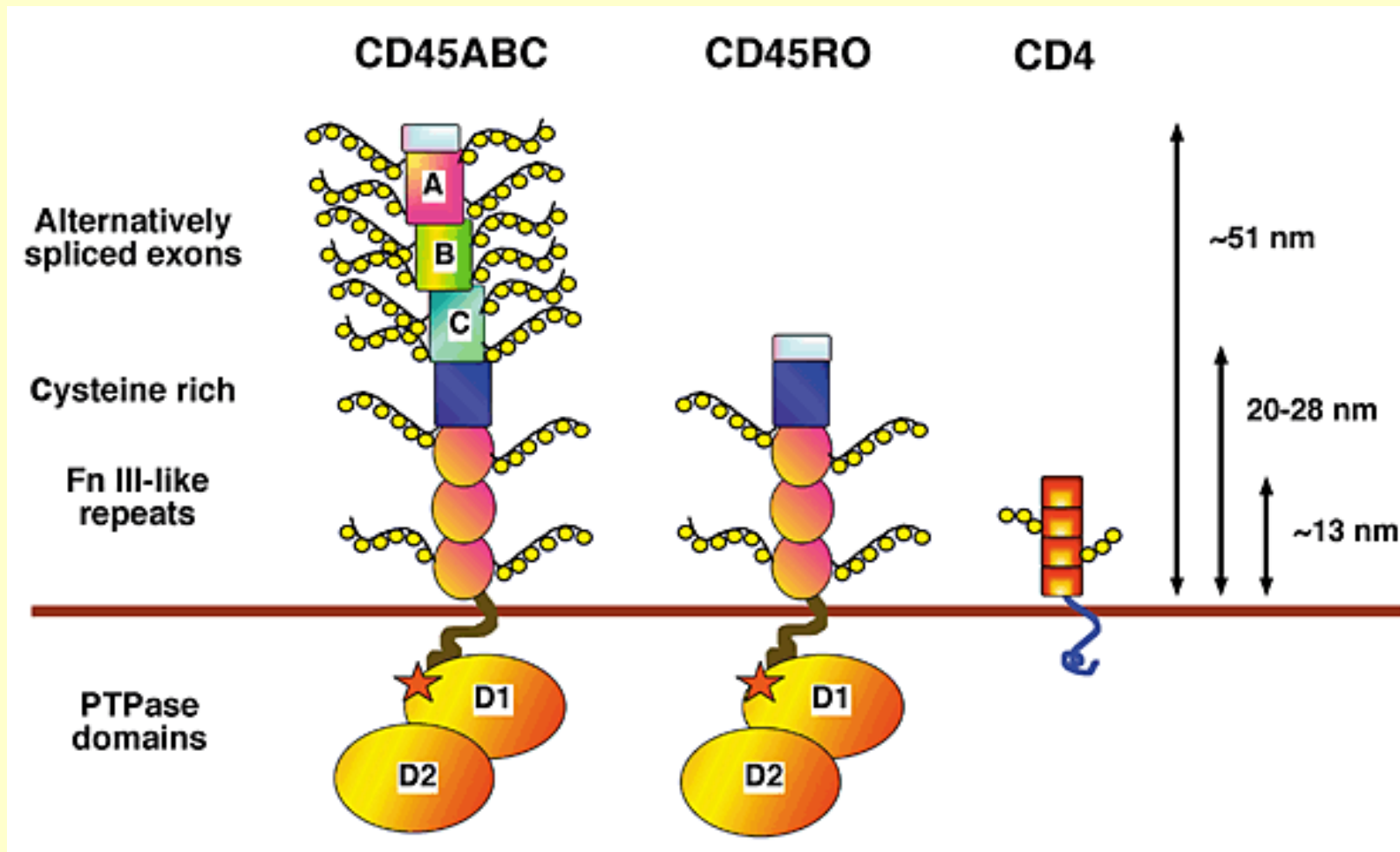
2. Eltérő CD45 izoforma

-Naiv T sejtek: **CD45-RA**

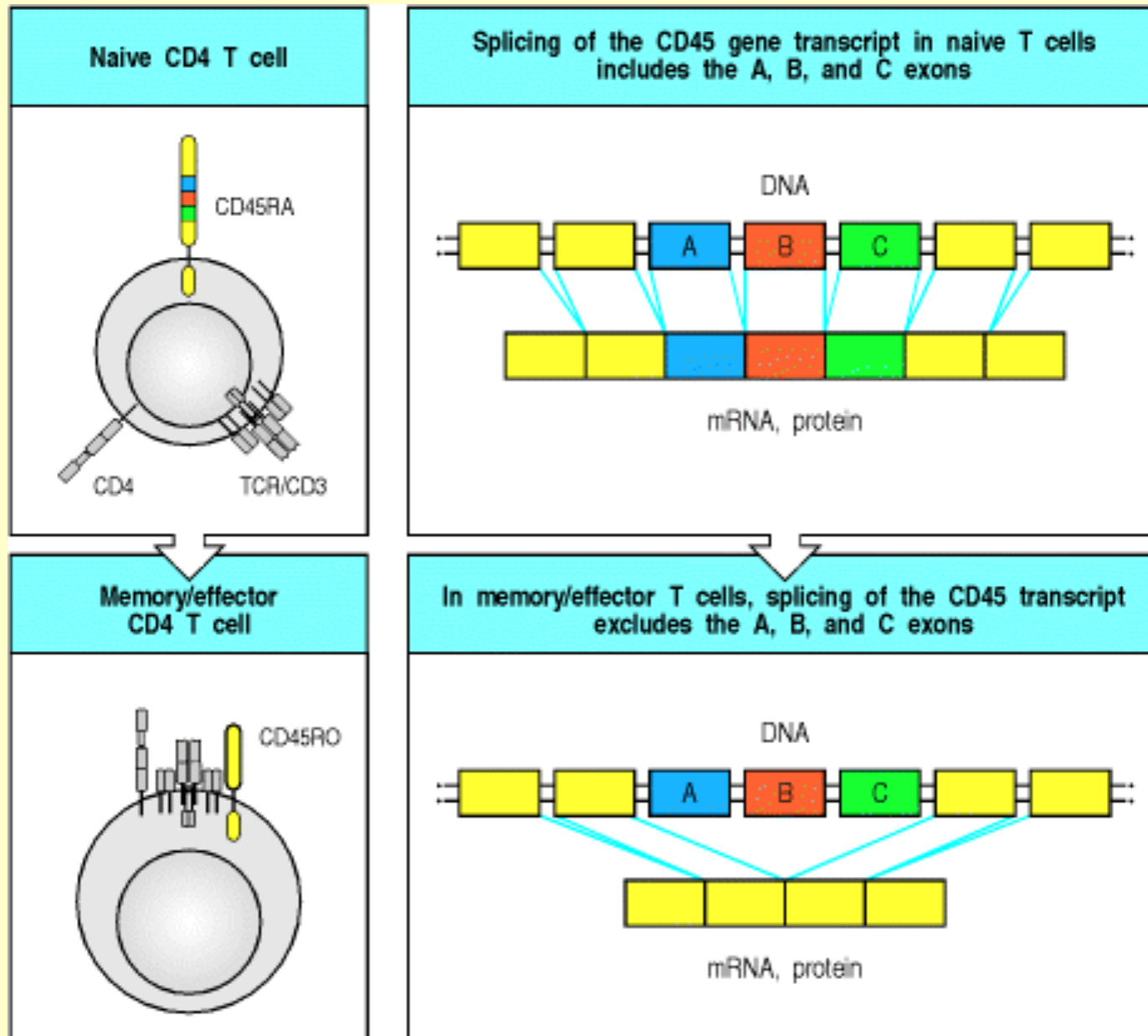
-Memória T sejtek: **CD45-RO**

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

CD45 Izoformák



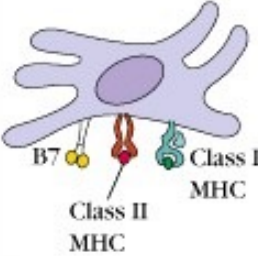

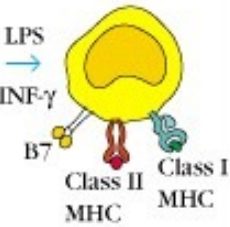
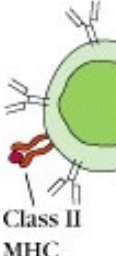
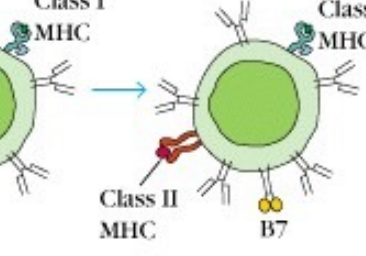
Megváltozik a CD45 Izoforma a T sejteken



3. Eltérő sejtfelszíni adhéziós molekulák

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

4. Különböző APC-k

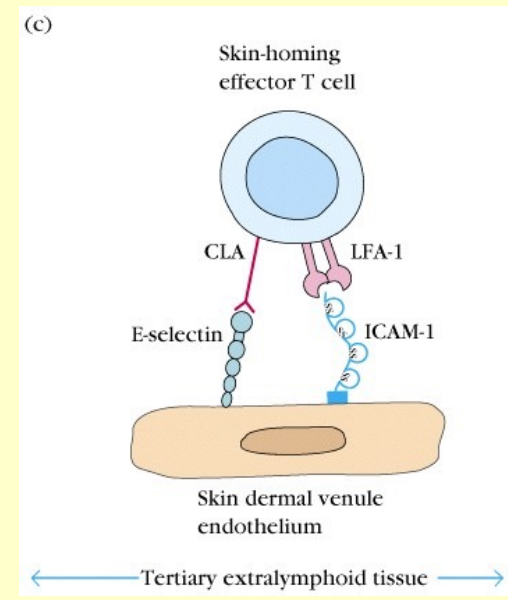
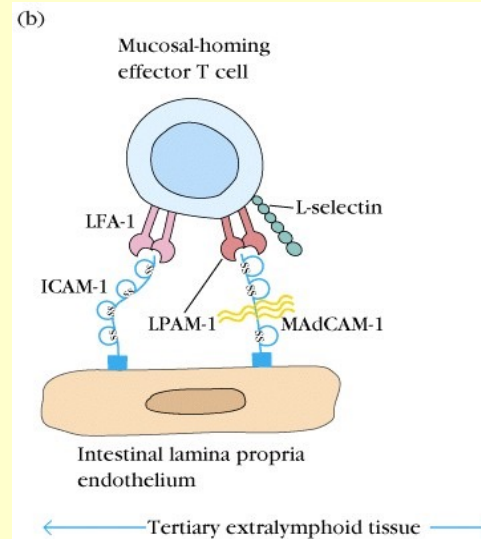
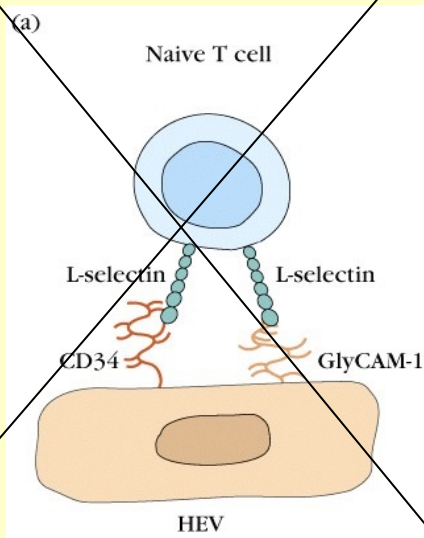
| | Dendritic cell | Macrophage | | B Lymphocyte | |
|----------------------------|---|---|--|---|---|
| |  |  |  |  |  |
| Antigen uptake | Endocytosis phagocytosis (by Langerhans cells) | Phagocytosis | Phagocytosis | Receptor-mediated endocytosis | Receptor-mediated endocytosis |
| Class II MHC expression | 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

5. 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

Effektor memória T sejtek recirkulációja

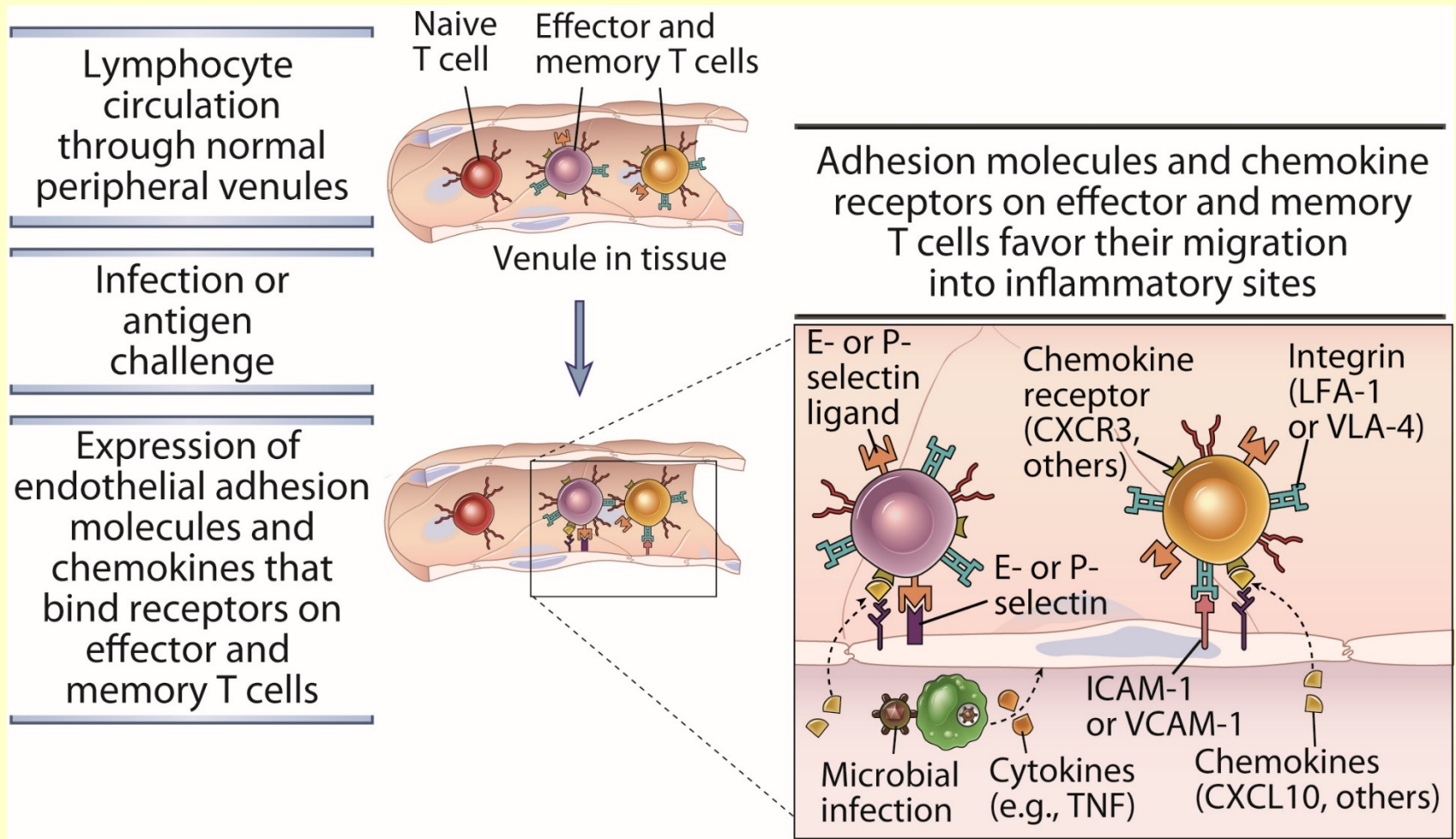
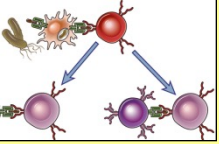


Fig. 10-3

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.