Az immunológia alapjai

4. előadás

A veleszületett immunválasz, gyulladás

Berki Timea

A veleszületett és szerzett immunitás kinetikája

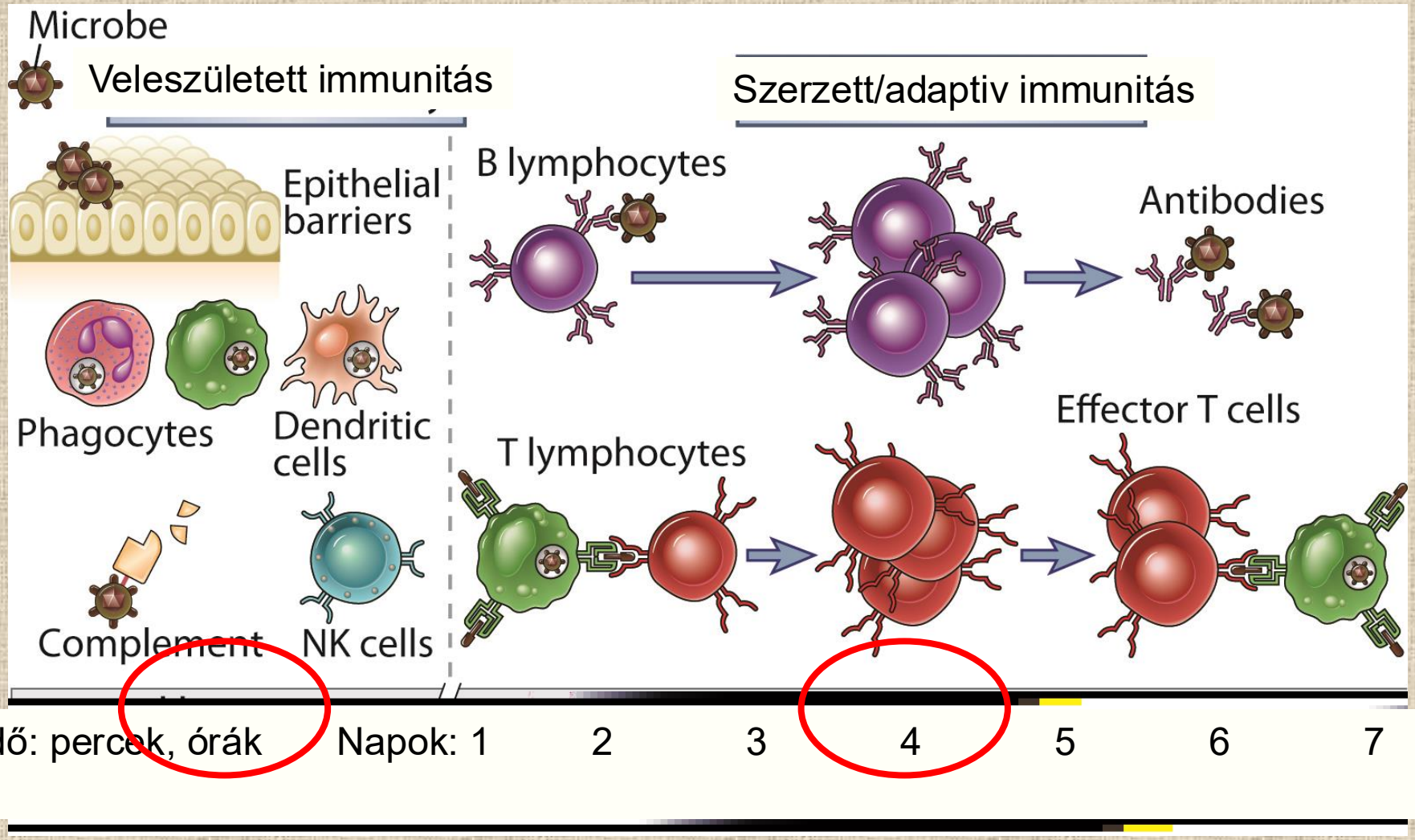


Fig. 1-1

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Az antigén bejutás és az immunválasz helye

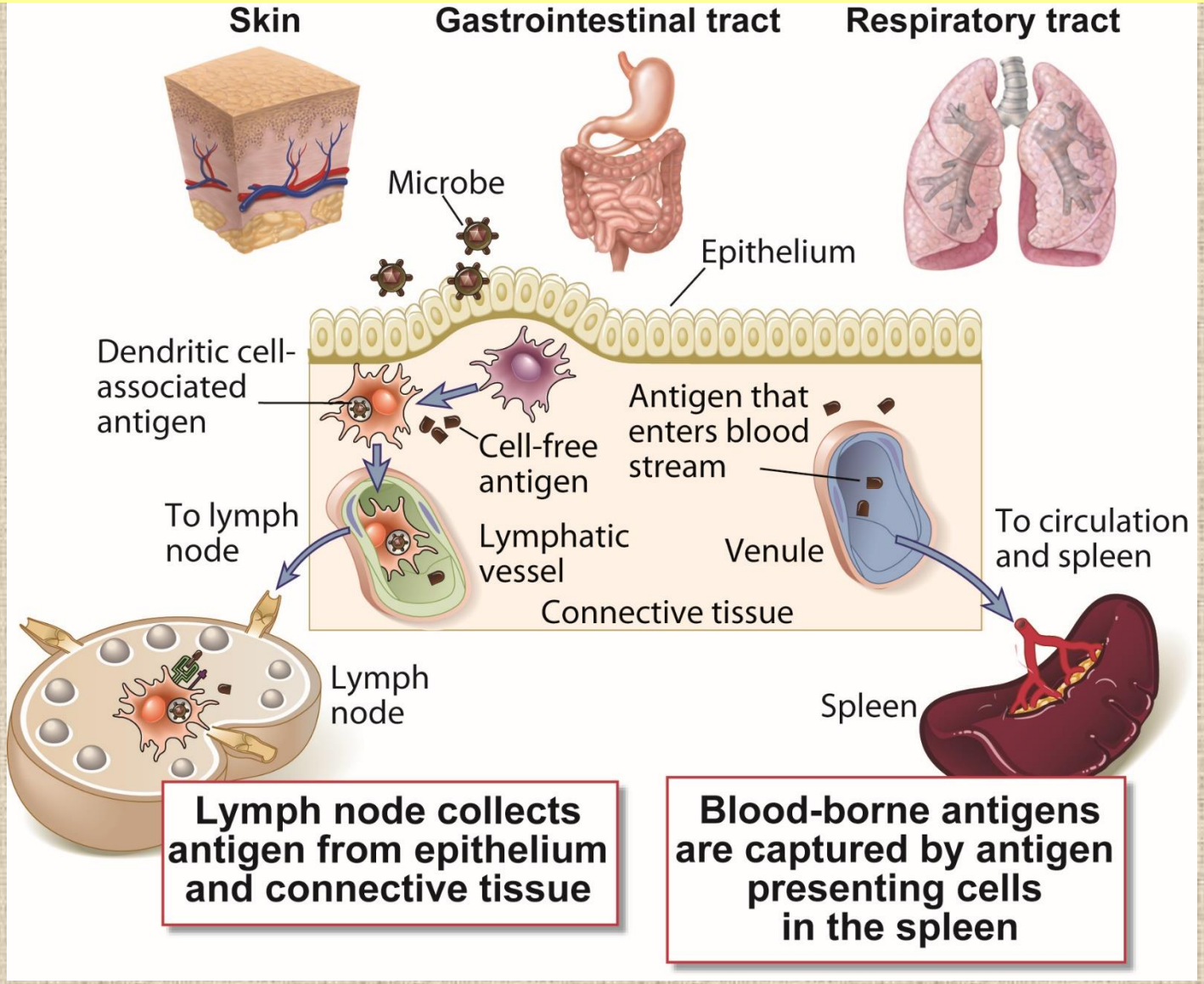


Fig. 6-3

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

GYULLADÁS

- **Akut gyulladás < 2-hét**
- **Krónikus gyulladás > 6 hét**

- **LOKÁLIS**
- **SZISZTÉMÁS**

A gyulladás okai, kiváltó tényezők: exogén és endogén okok

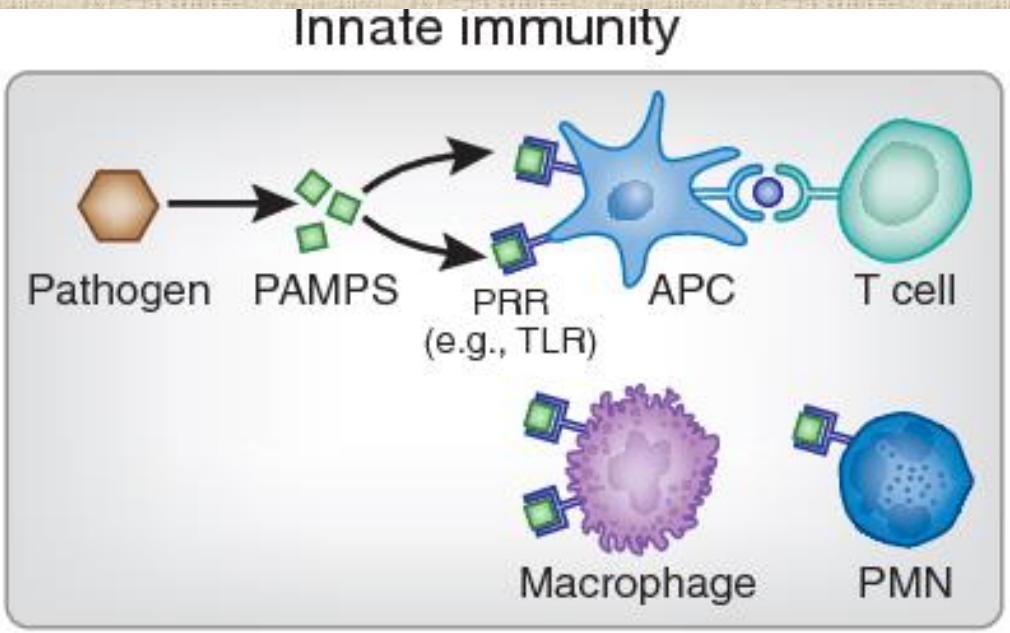
Microbiális: **PAMP** és Virulencia faktorok (toxinok)

Nem-microbiális: allergének, toxikus anyagok, irritáló anyagok, idegen testek (silica)

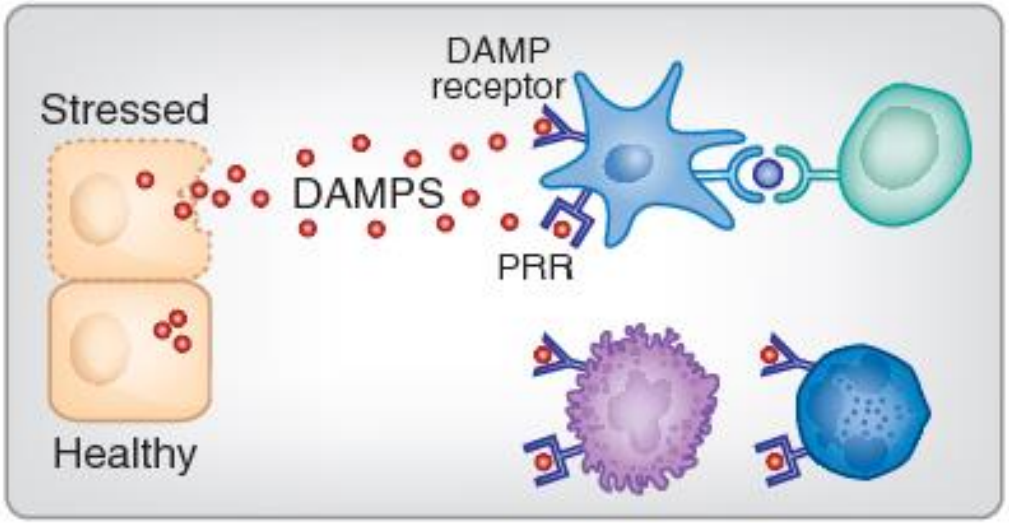
DAMP: sérült, elpusztult sejtek, hibás működésű megváltozott sejtek, stresszelt sejtek, szöveti faktorok által kiváltott szignálok, melyek gyulladást okoznak

Alarm szignálok

- **PAMP** (Pathogen-Associated Molecular Patterns) → microbiális fertőzés okozta gyulladás
- **DAMP** (Damage-Associated Molecular Patterns) a sérült sejtekből származó molekulák (ATP, HMGB1, uric acid, hiszton, mitDNS) → steril gyulladás a sérülésre, stresszre, daganatos elváltozás miatt adott válasz
- Mindkettő közös receptorokon (**PRRs**) keresztül aktiválja a veleszületett immunrendszer sejtjeit és végső célja a gyógyulás



STRANGERS **PAMPs**

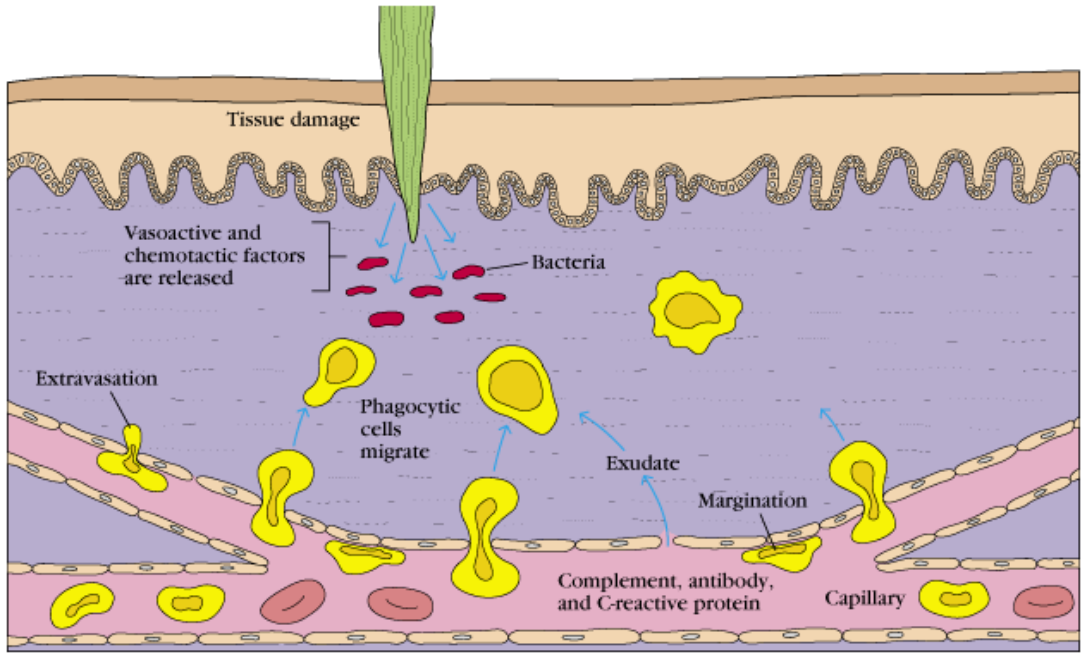


DANGERS **DAMPs**

Cytokines/chemokines
Immune cell recruitment
Inflammation
Adaptive immunity
Tissue repair

Lokális 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

Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby Immunology 4th Edition, 2000.

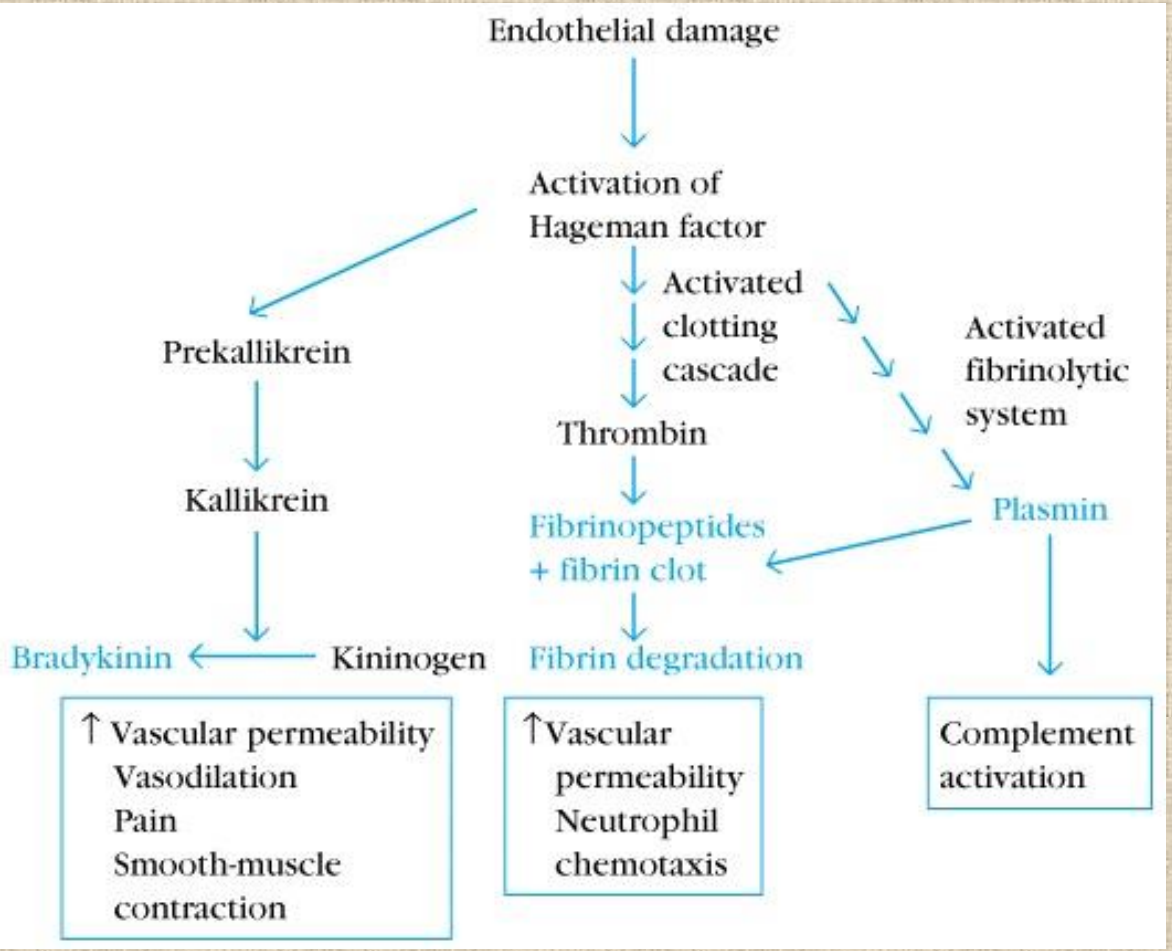
A gyulladás közvetítő molekulái

Plazma enzimek:
Kinin-kallikrein rendszer
Fibrinolitikus rendszer
Komplement rendszer
Véralvadási kaszkád

Lipid származékok:
leukotriének,
prosztaglandinok (PGE)

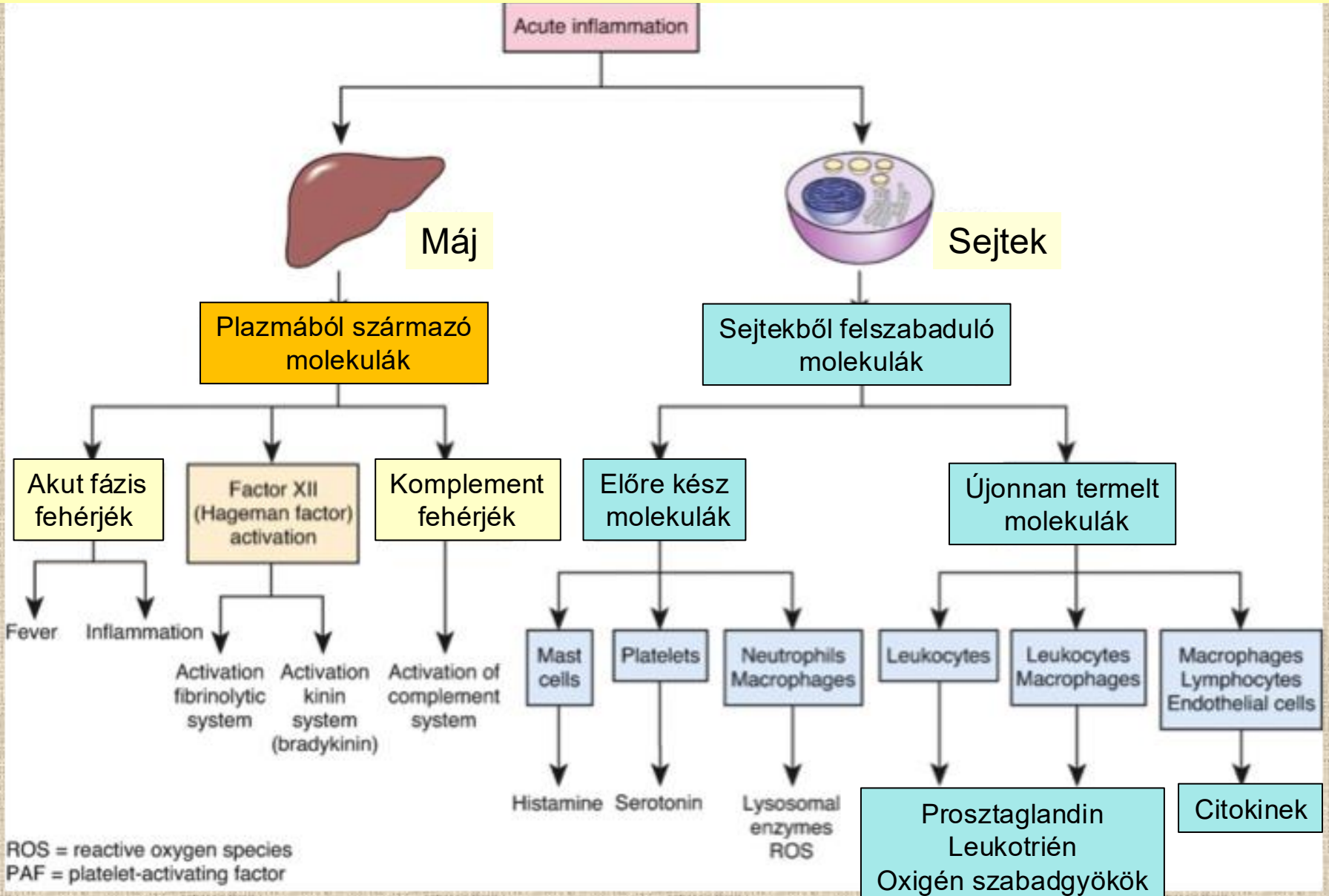
Kemokinek:
- kemokinek (IL-8)
- komplement alegységek
- PAF (platelet activating factor)

Gyulladásos citokinek:
IL-1, IL-6, TNFalpha

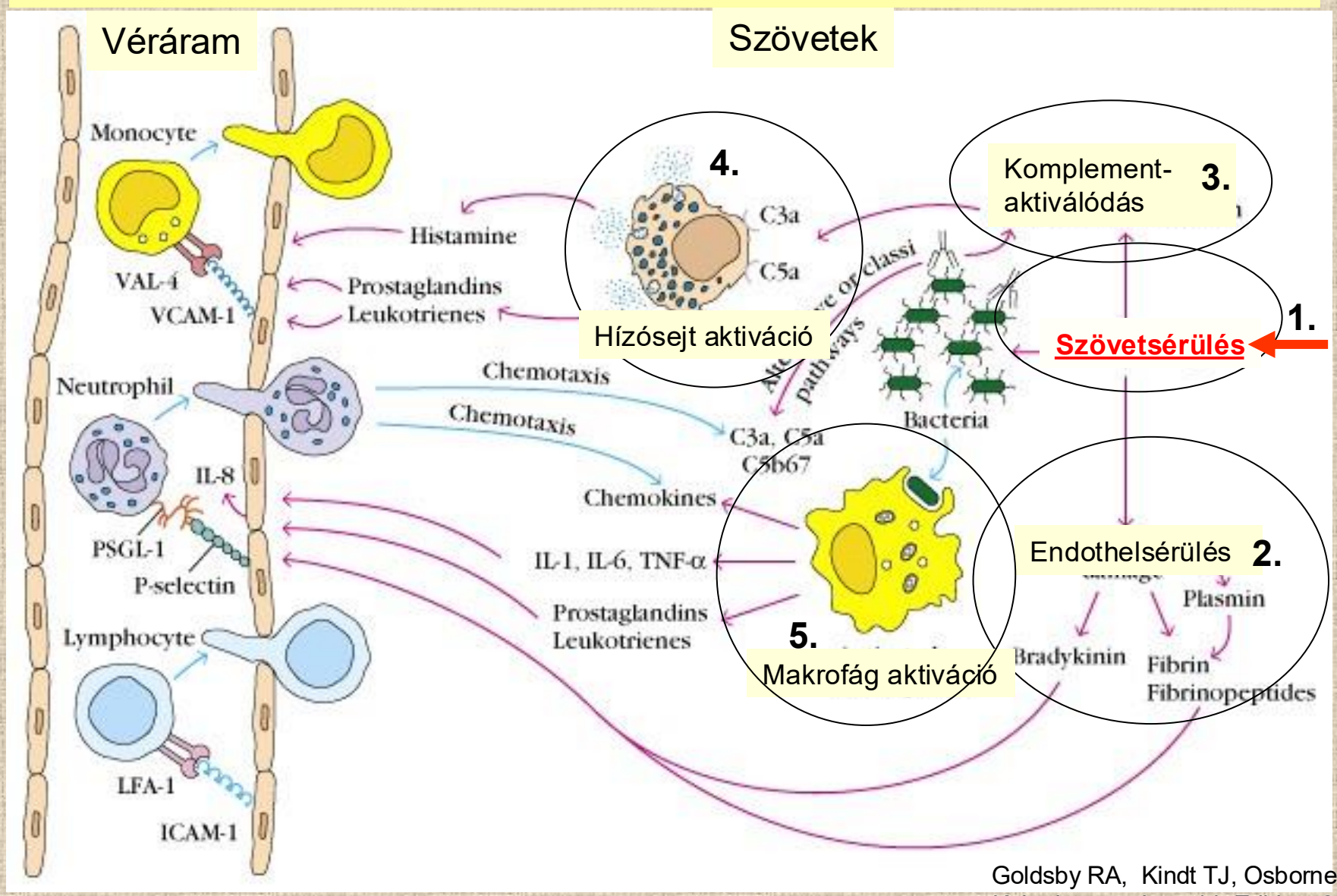


Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby Immunology 4th Edition, 2000.

Az akut gyulladás molekuláinak termelődése



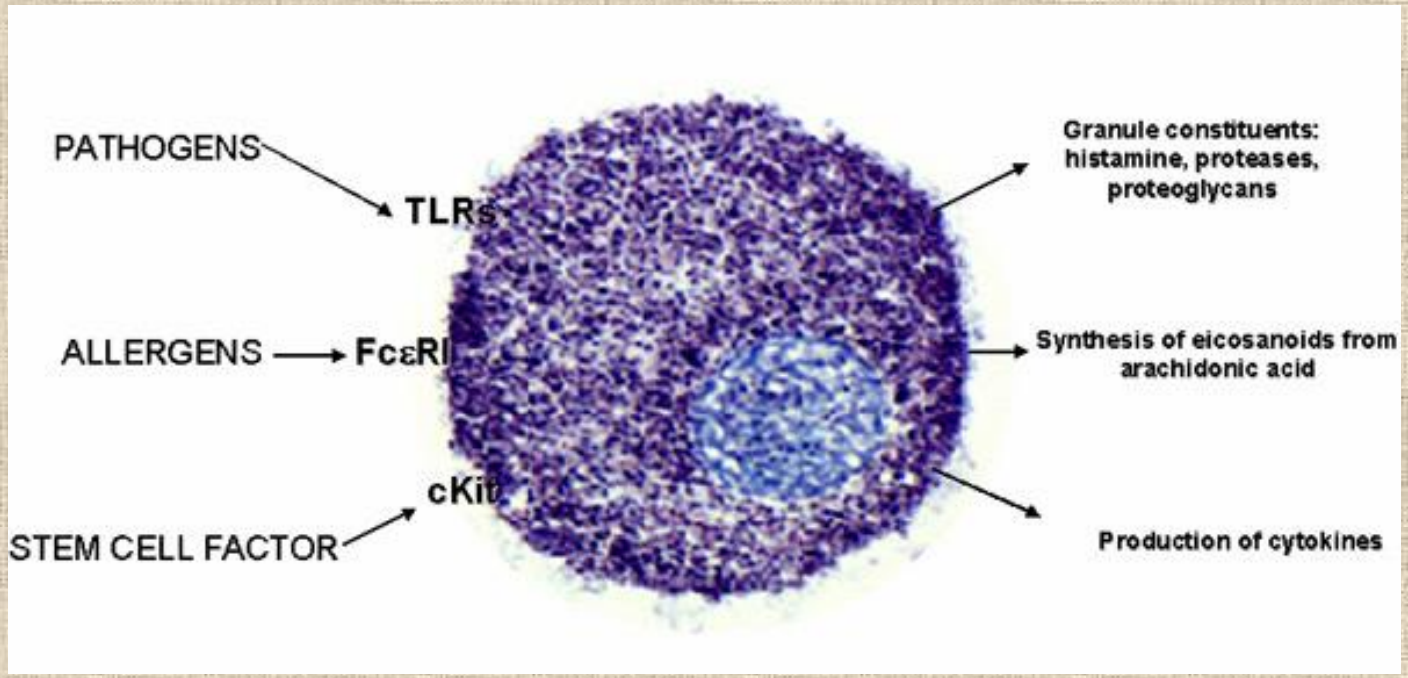
Az akut gyulladás kialakulása



Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA:
Kuby Immunology 4th Edition, 2000.

Hízósejtek aktivációja

TLR4 – LPS →IL-1β, 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-infalmmatory cyítokines and chemokines



they express several hundred thousand high affinity receptors for IgE (FcεR1) 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

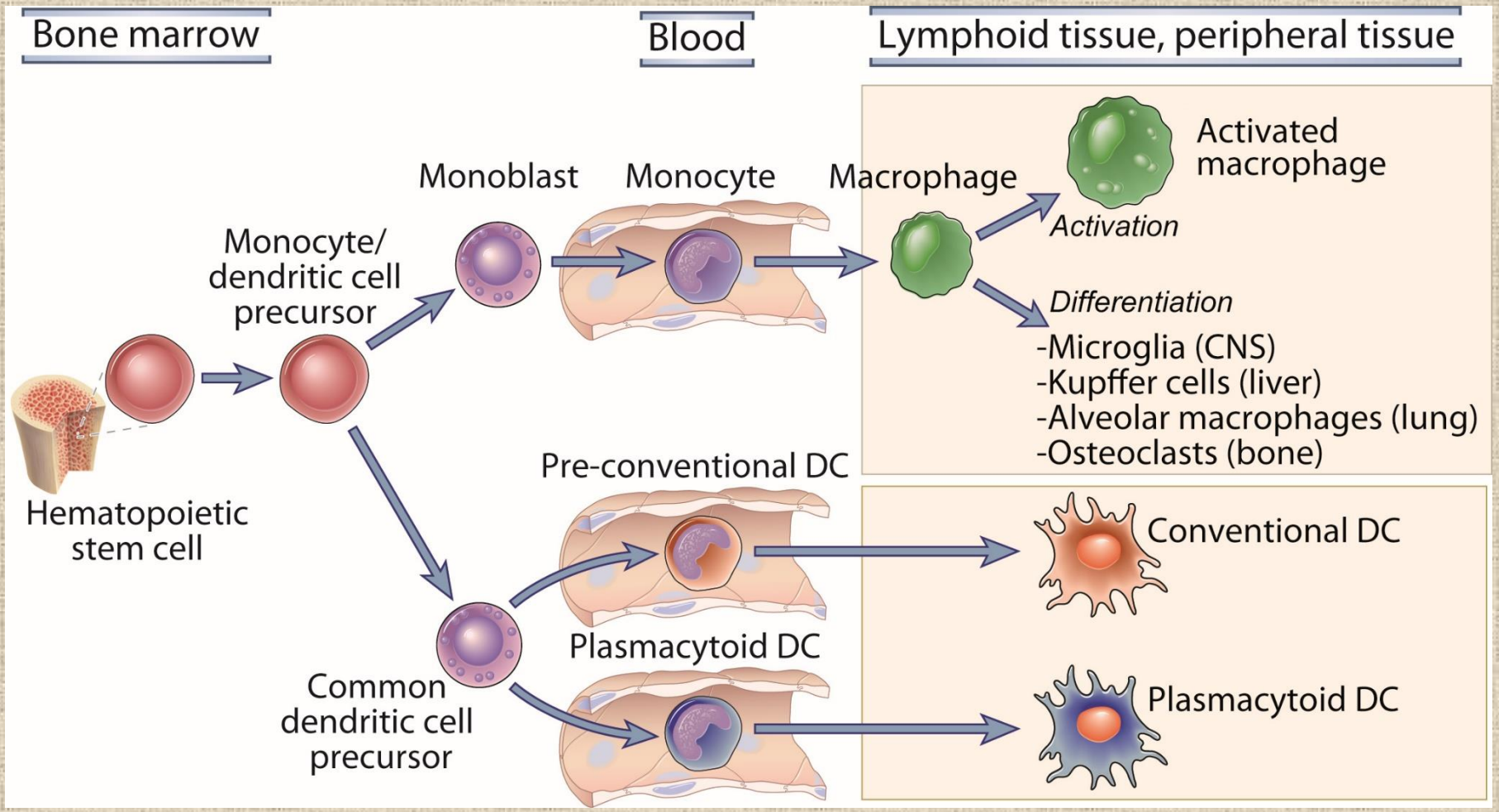


Fig. 2-2

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint o

Makrofág aktiváció és funkció

Nyugvó makrofág: → Fagocitózis

↓ bakteriális LPS

Aktivált makrofág: → antigén prezentáció, MHCII ↑
citokintermelés: IL-1, 6, 8 TNFα

↓ Th1- IFNγ

Hyperaktivált makrofág: → citotoxicitás TNFα ↑
MHCII ↓

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:

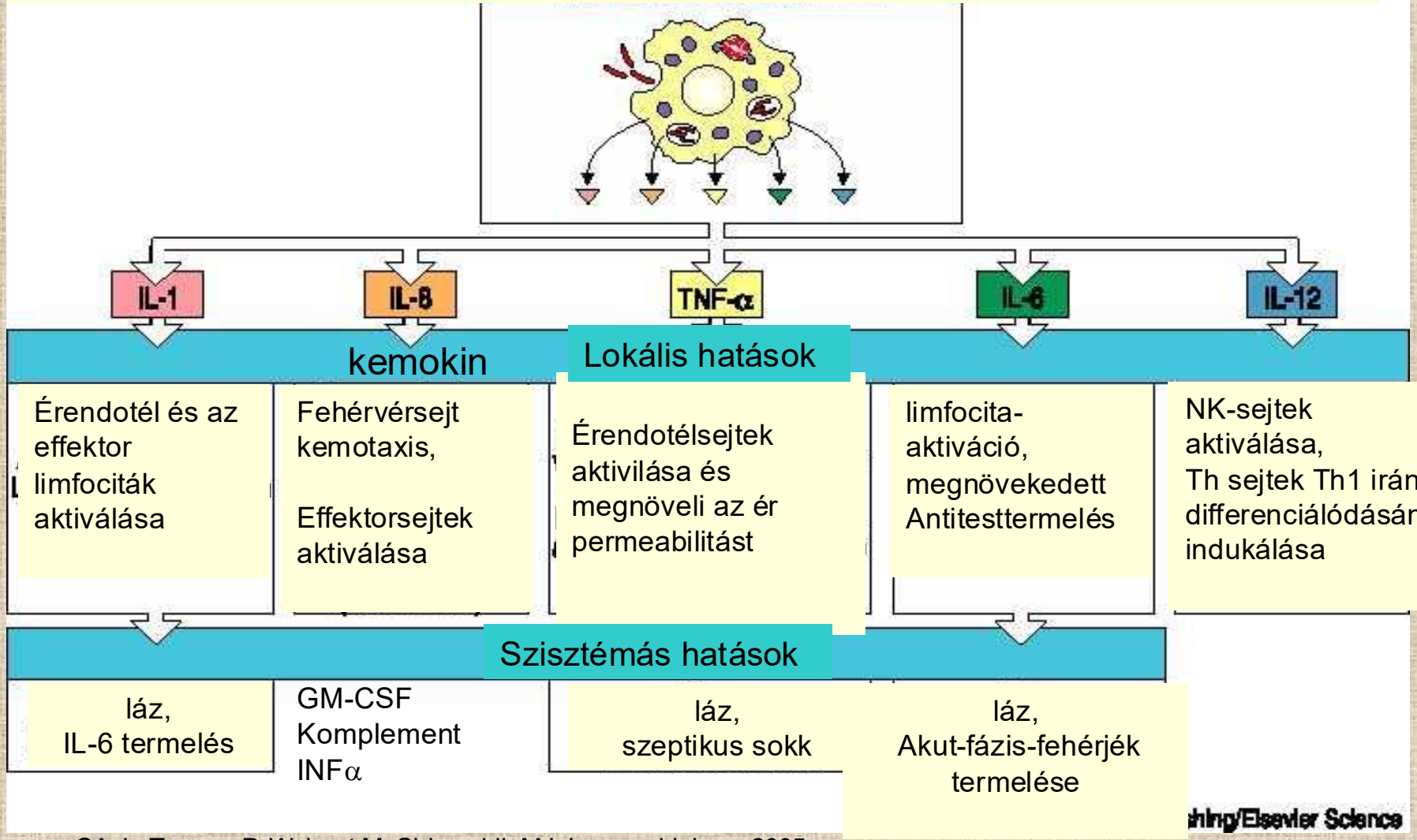
- Kis molekulasúly (10-40 kDa)
- Glikoproteinek
- Izolált sejtek termelik aktiváció hatására
- Sejtek közötti kapcsolatokat közvetítik:
  - információ továbbítás
  - immunválasz szabályozása
- Hatásmód: - átmeneti génaktiváció termékei
  - receptorokon keresztül
  - nagy affinitás
  - pikomoláris cc.-ban

A citokinek funkcionális csoportosítása

I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők	IFNα, IFNβ M1: TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-17 M2: IL-10, TGFβ, IL-35 Kemokinek: CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)
II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók	Th1: IL-2,, INFγ, TNFβ, IL-12 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, Treg: IL-10, TGFβ, IL-35
III. Az immunsejtek érésére hatók	SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7

A makrofágok szerepe az akut gyulladásban:

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



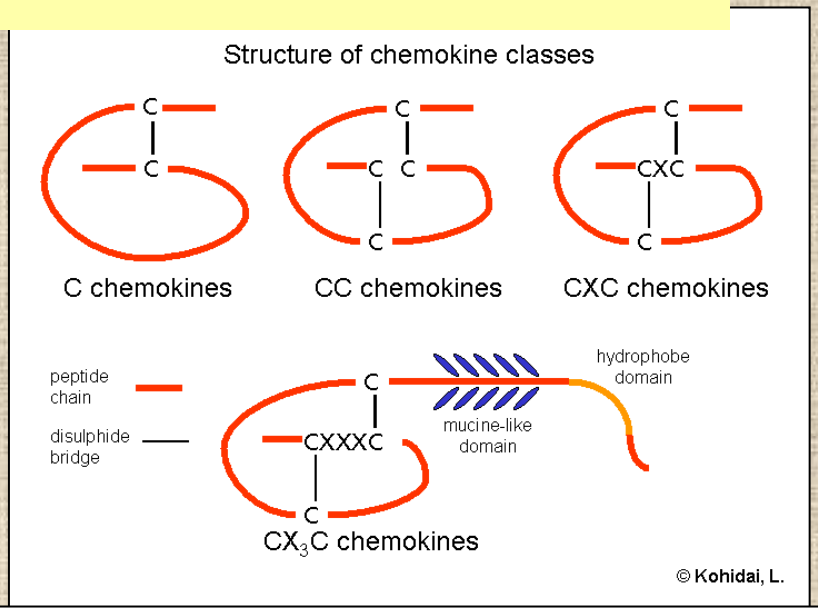
Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

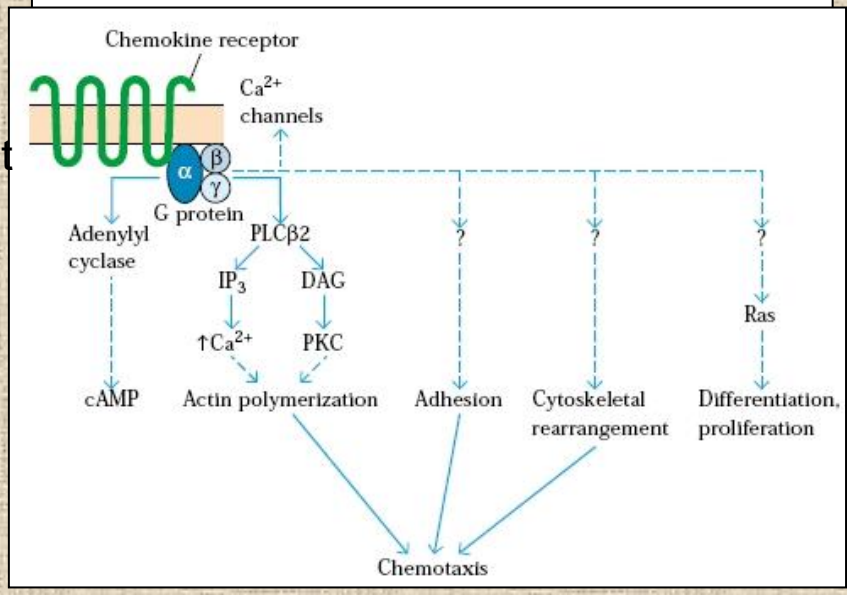
Kemokinek hatásmódja

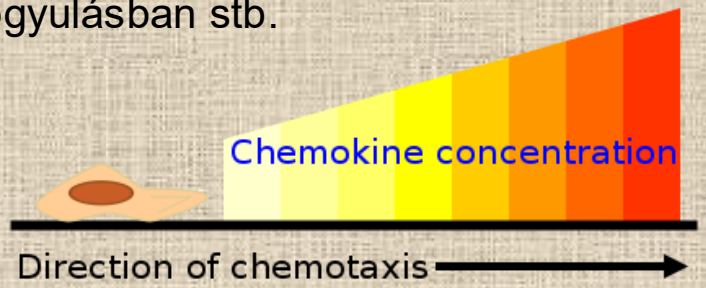
A **kemokinek** kis molekulasúlyú (8–10 kDa) citokin fehérjék, amelyek elsődleges feladata az immunsejtek vándorlásának (kemotaxis) irányítása.

1. Homeosztatikus kemokinek: Folyamatosan termelődnek, és az immunrendszer normál fenntartásáért felelnek (pl. a sejtek nyirokcsomókba irányítása).

2. Gyulladásos (indukálható) kemokinek: Fertőzés vagy sérülés hatására szabadulnak fel, hogy az érintett területre toborozzák a védekező sejteket.
A kemokinek hatásukat specifikus G-protein-kapcsolt receptorokon keresztül fejtik ki, és szerepet játszanak az angiogenezisben (érképződésben), a sebgyógyulásban stb.







Leukocita toborzás a szövetekbe

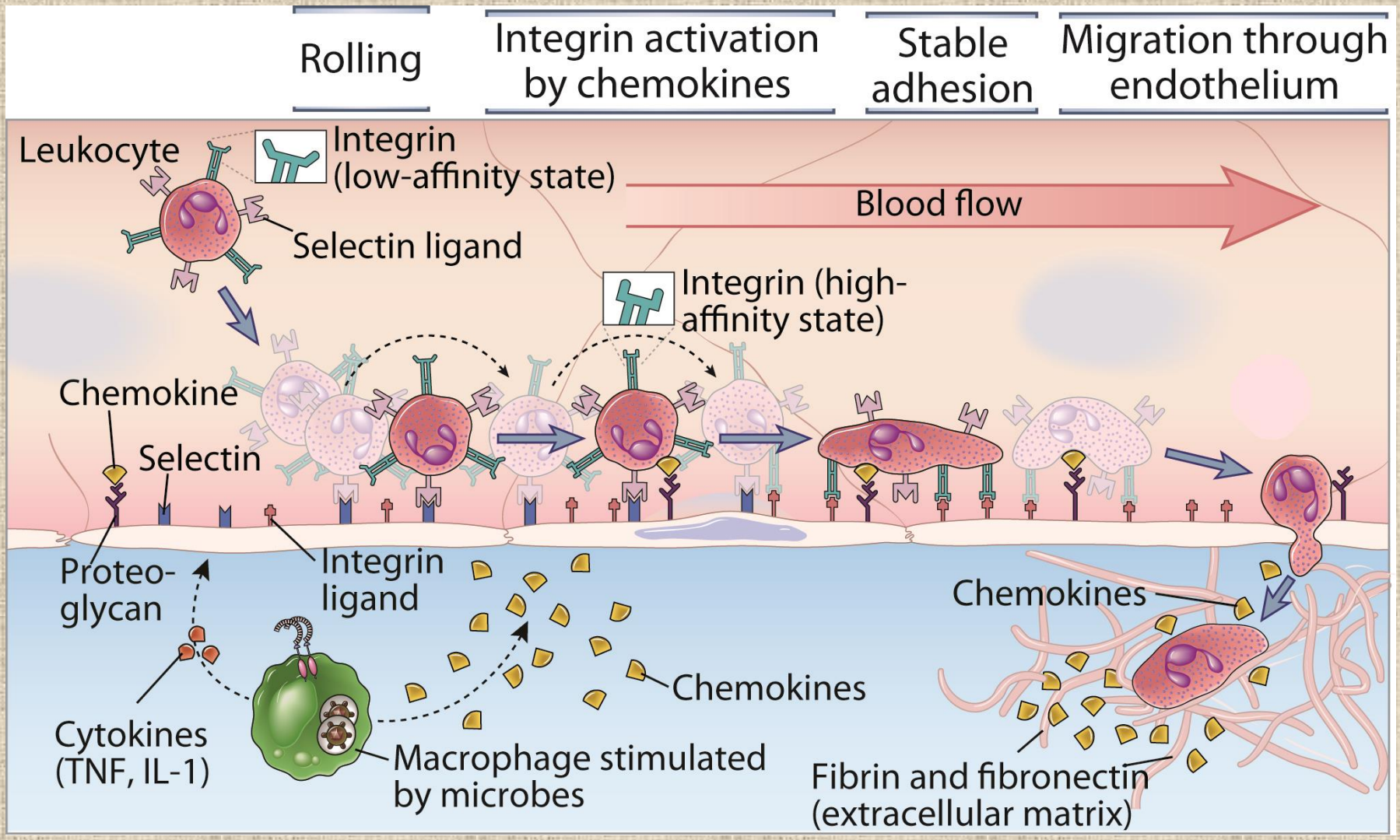
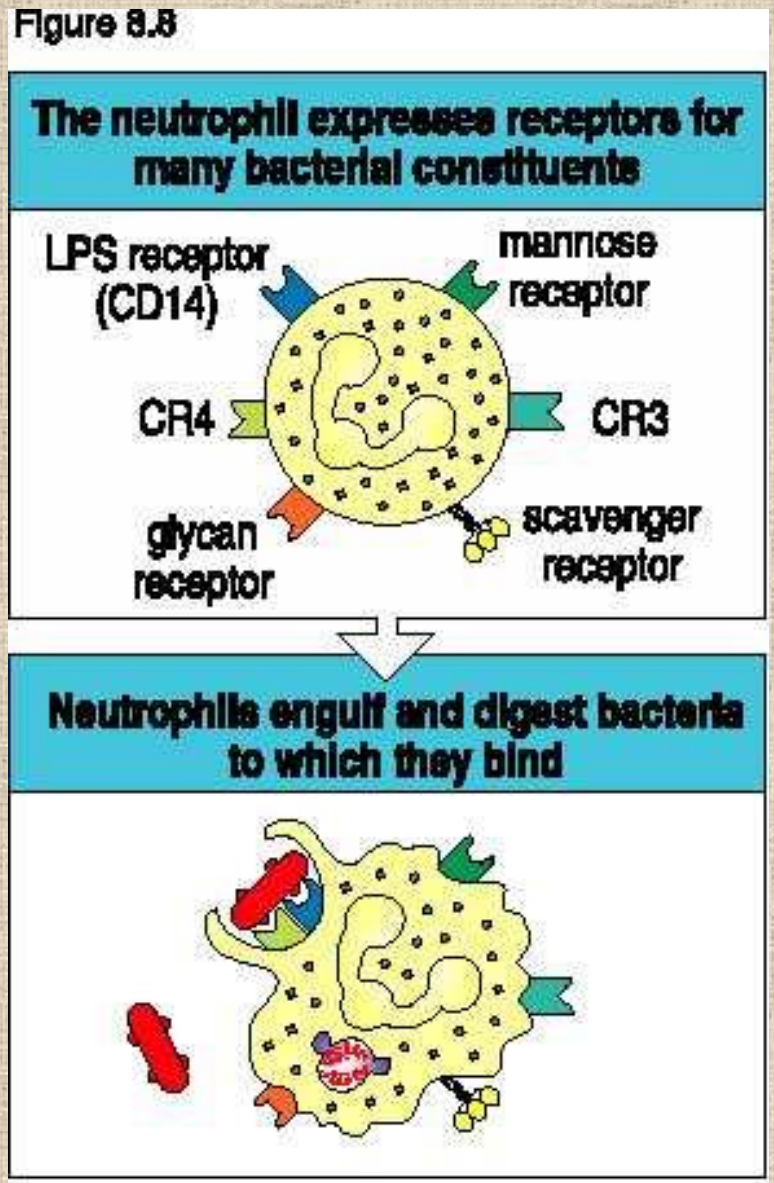


Fig. 3-3

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of

Neutrofil granulociták szerepe



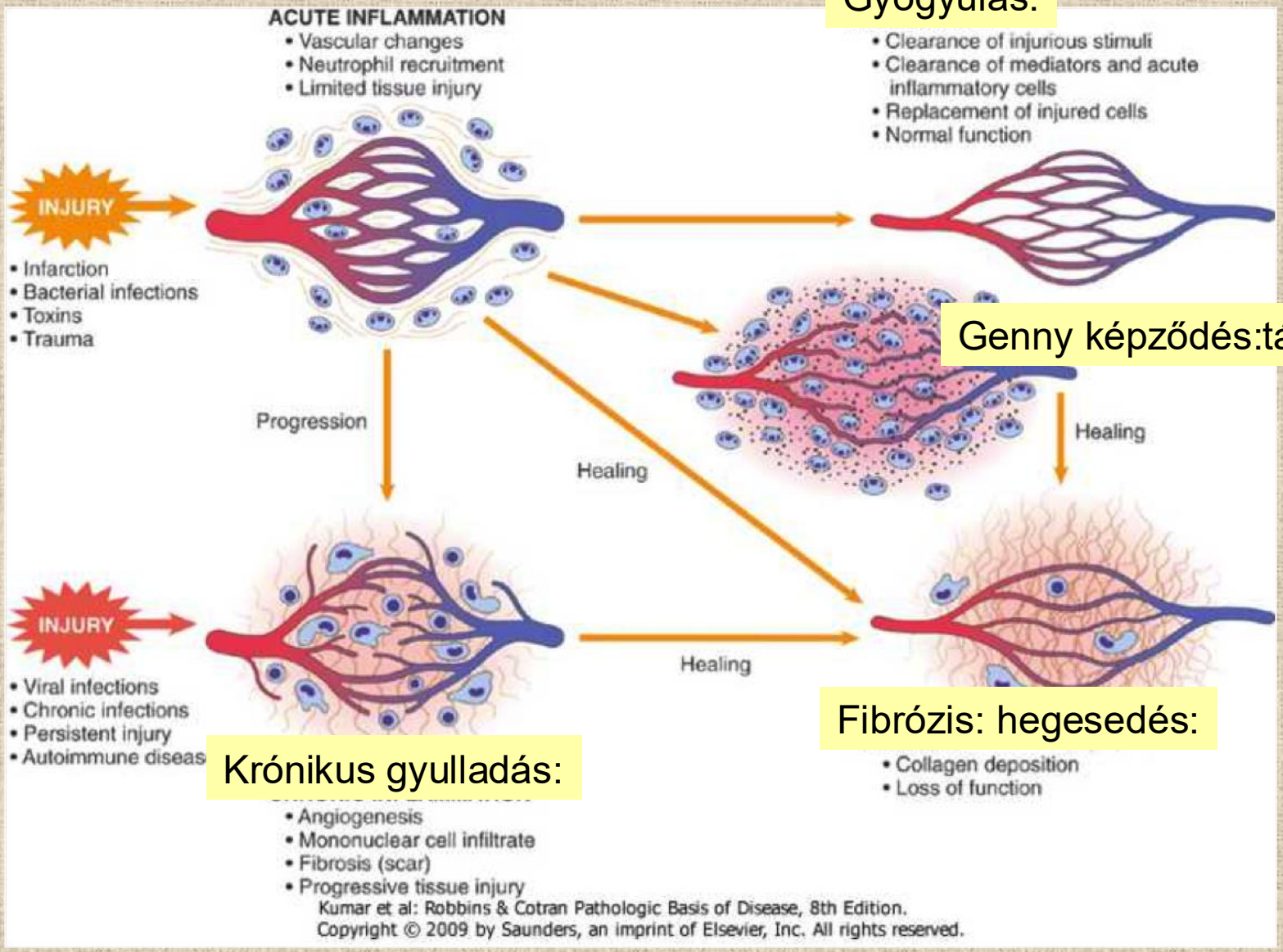
1. Fagocitózis / PRR Receptor közvetített endocitózis

2. Degranuláció

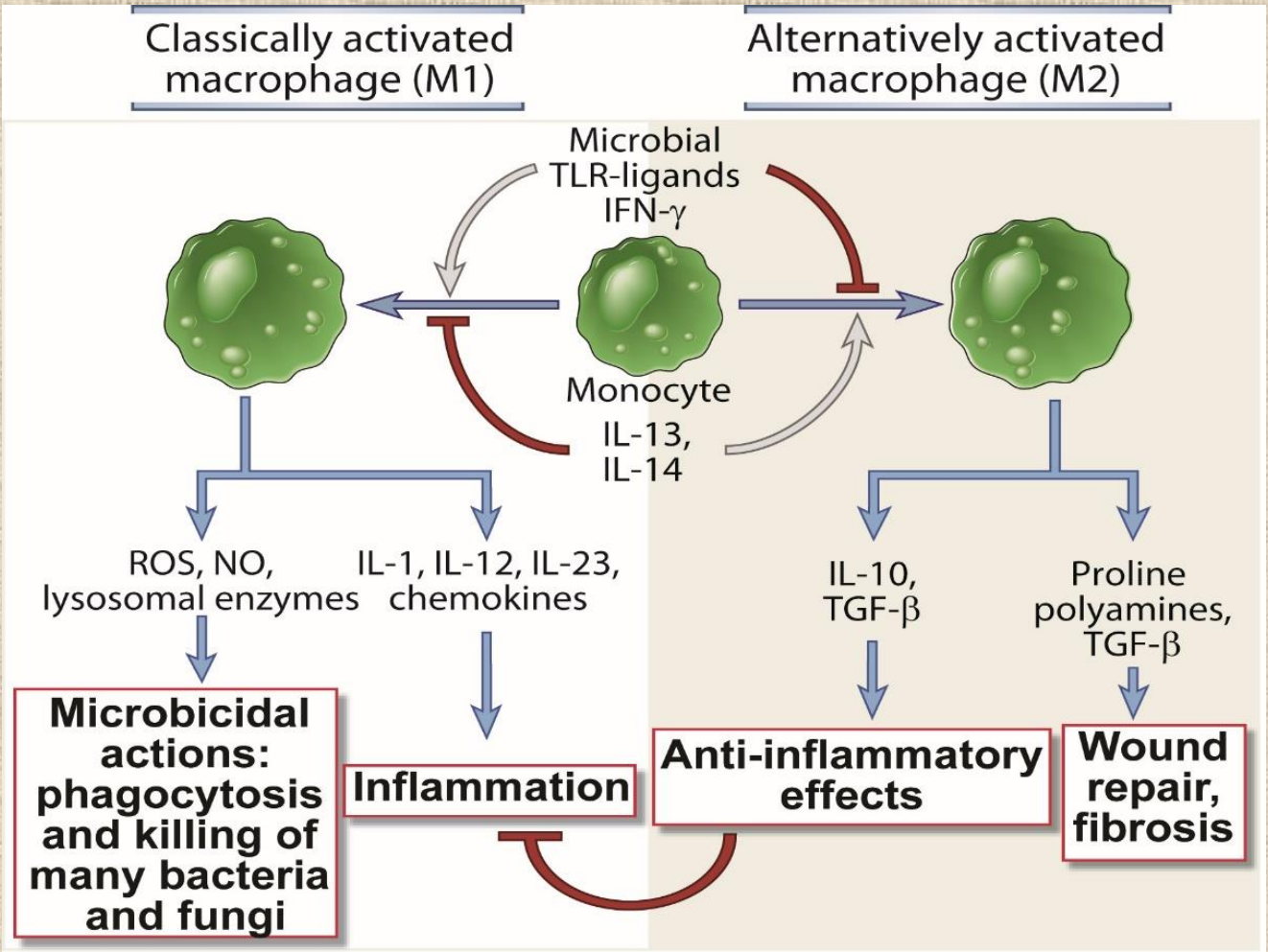
3. NET formáció

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

Az akut gyulladás kimenetele



Makrofág polarizáció a gyulladásban

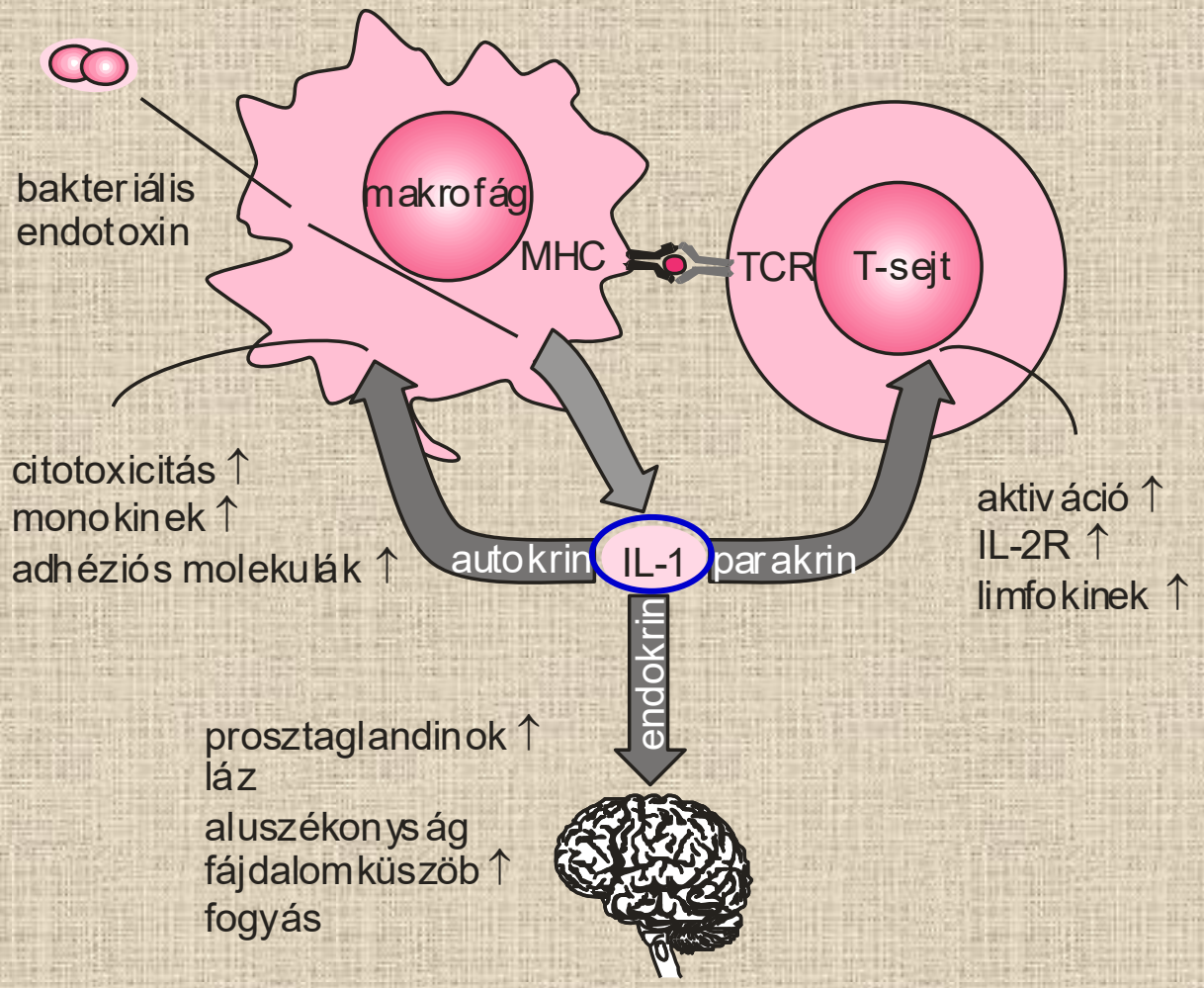


Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

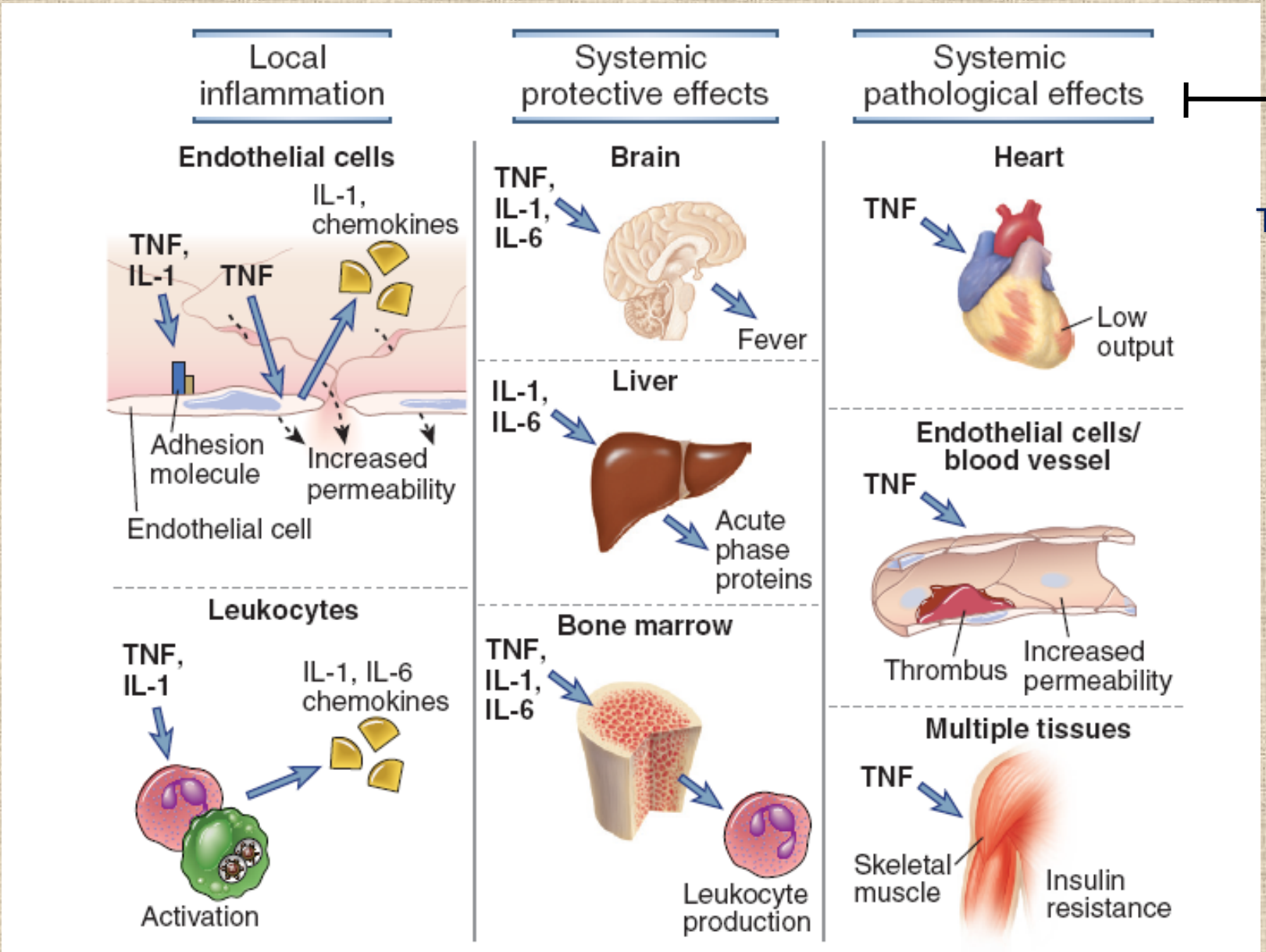
Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

- **Szisztémás gyulladás**

Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



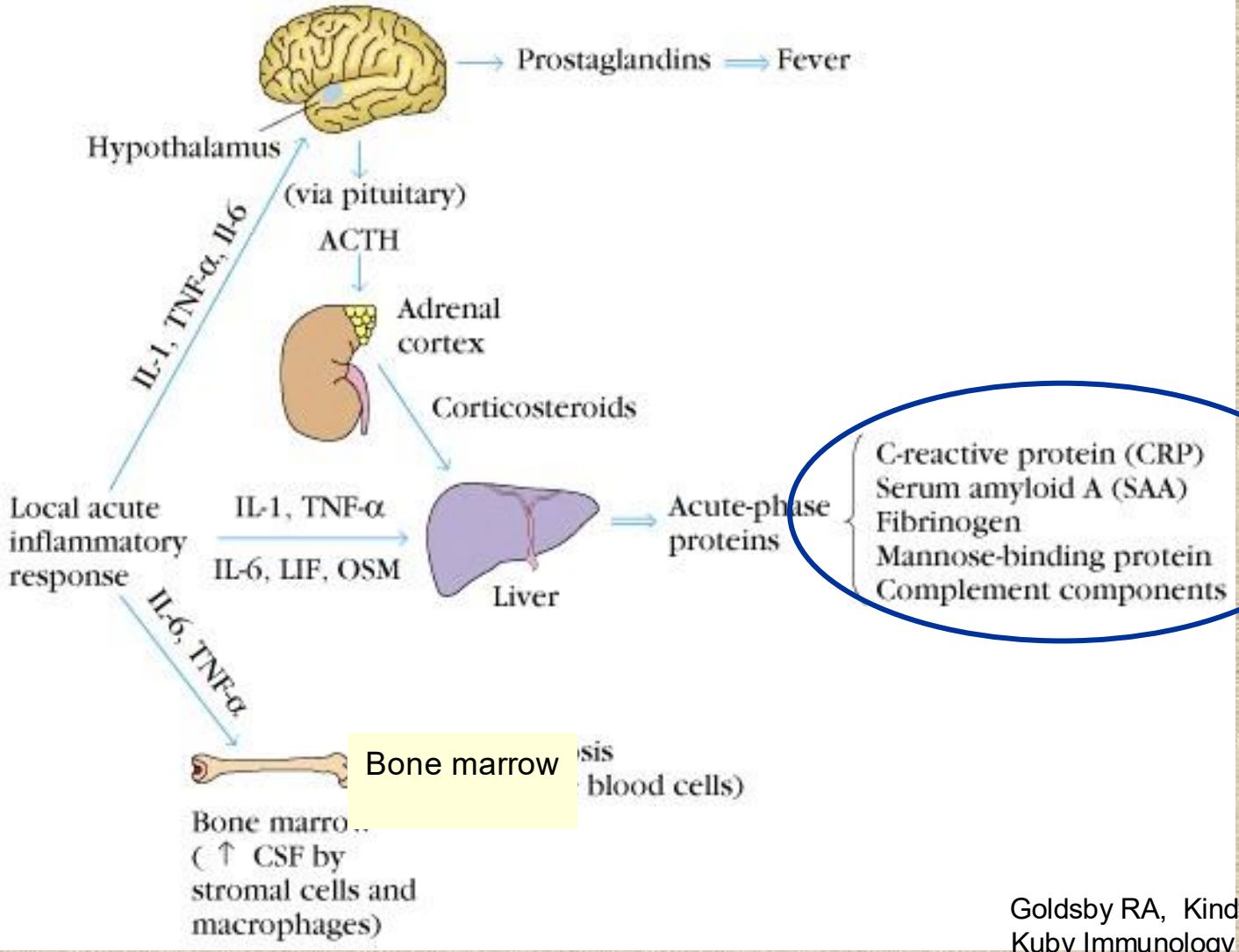
A TNFα koncentráció-függő hatásai



TNF inhibitors, Steroids

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

Szisztémás gyulladás = akut fázis reakció

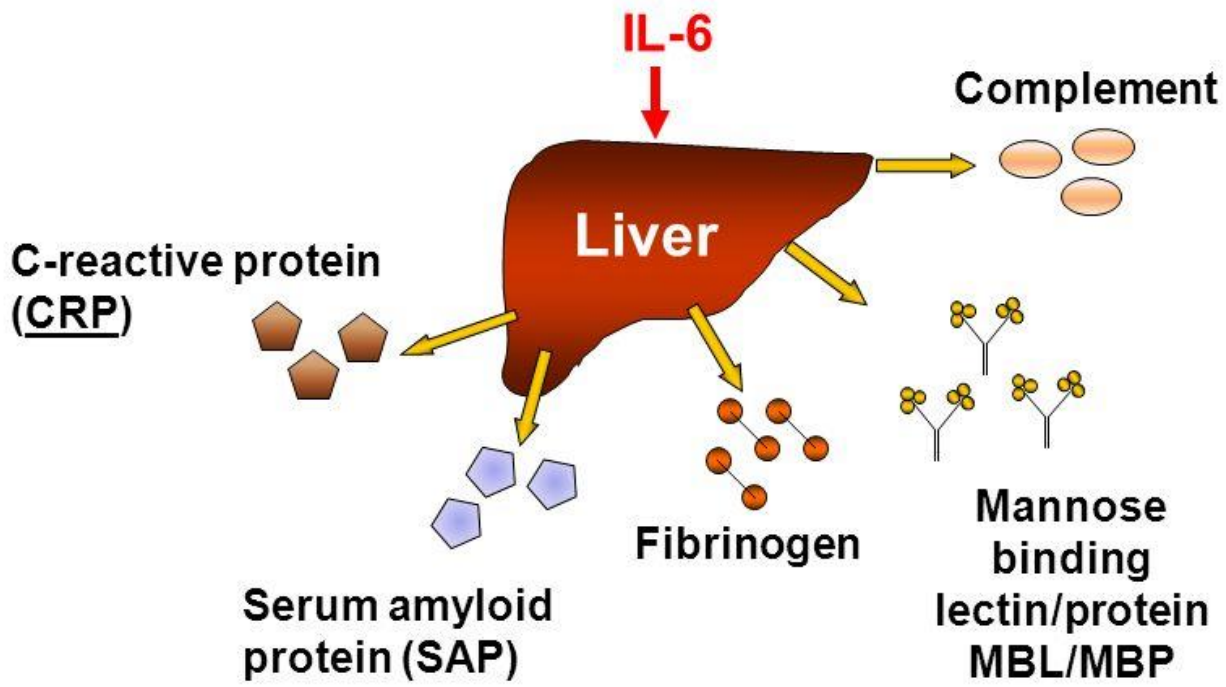


Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby Immunology 4th Edition, 2000.

Szisztémás gyulladás = akut fázis reakció

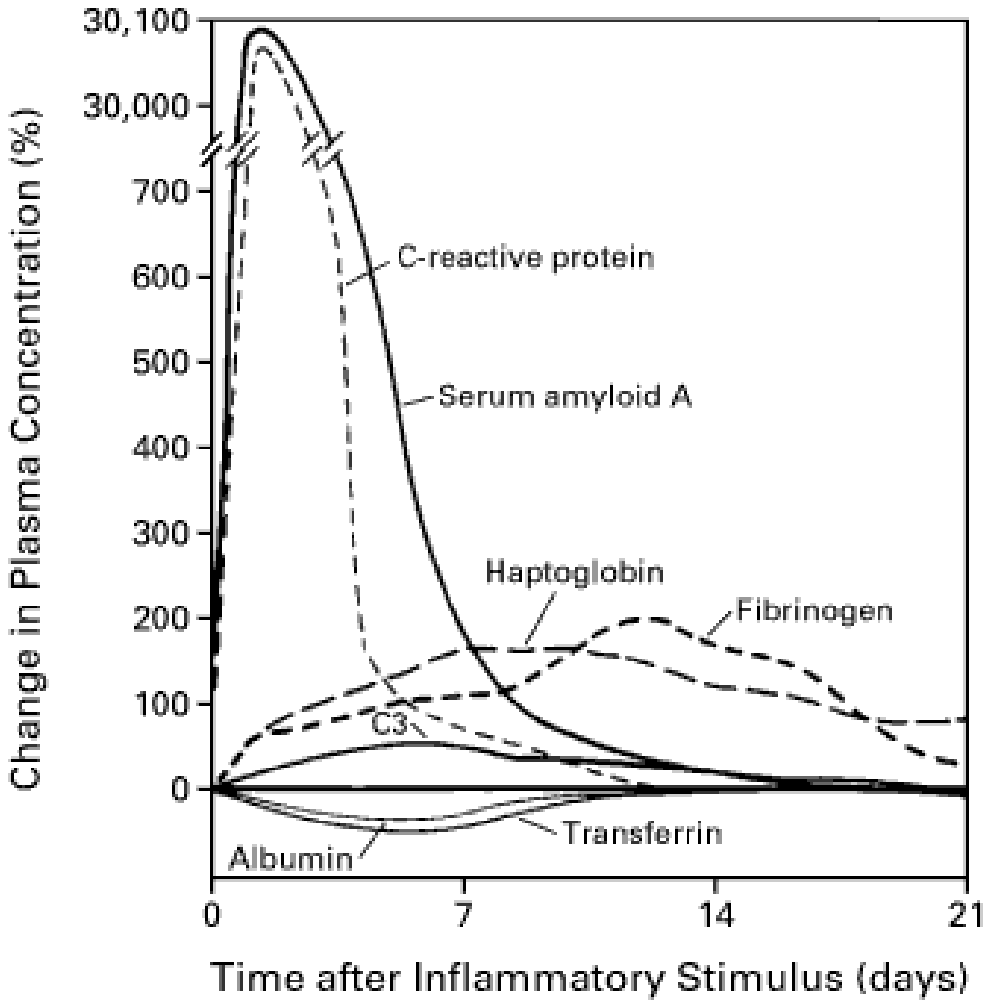
- Fever (temperature > 37.8°C or >100 F)
  - Increased pulse, blood pressure
  - Chills
  - Anorexia
- Leukocytosis
  - neutrophilia and left shift of neutrophils points to bacterial infection
  - Lymphocytosis points to viral infection
  - Eosinophilia point to allergy or parasitic infection
- Acute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

Szisztémás gyulladás = akut fázis reakció



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

Akut fázis fehérjék megjelenése a szérumban



A krónikus gyulladás kiváltó tényezői

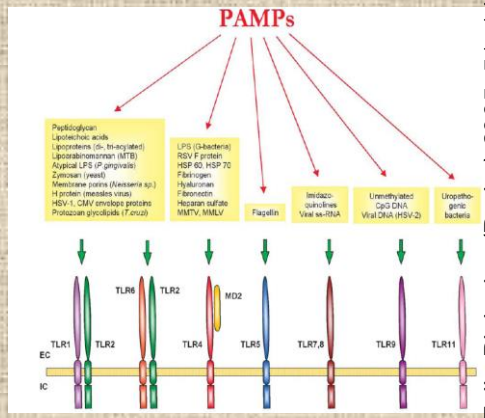
Unlike acute inflammation showing redness, swelling and pain, chronic inflammation can be invisible

Causes

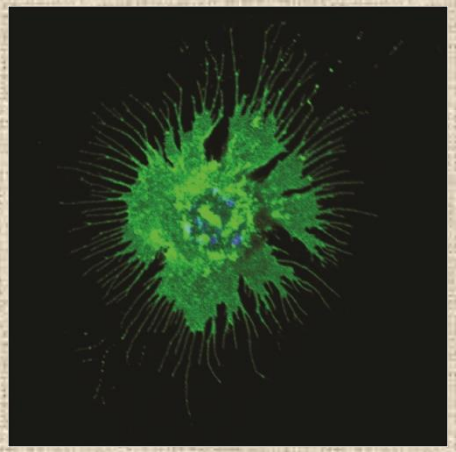
- Autoimmune diseases e.g. such as rheumatoid arthritis, lupus
- Infectious agents e.g. H. pylori, viruses
- Atherosclerosis
- Environmental e.g. smoking
- Allergens
- Central adiposity: more macrophages localised in fat will thus produce more inflammatory mediators

Orvostudományi-fiziológiai Nobel-díj 2011

Lemaitre et al., 1996, Cell ***86:973***

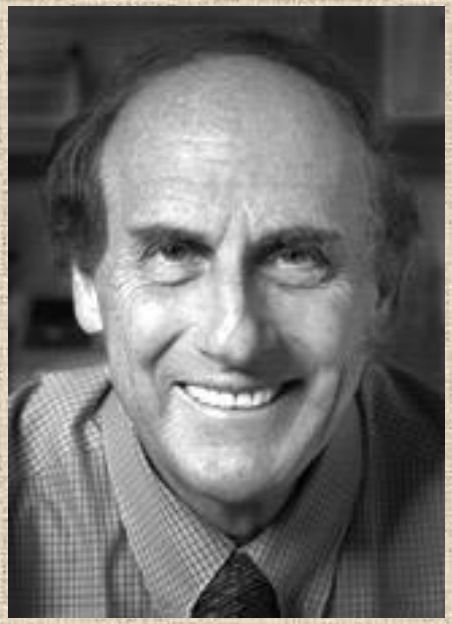


Folia Biologica (Praha) 2005, 51: 148-156



Jules A. Hoffmann

Bruce A. Beutler



Ralph M. Steinmann