

# Immunológia Alapjai

## *17. Előadás*

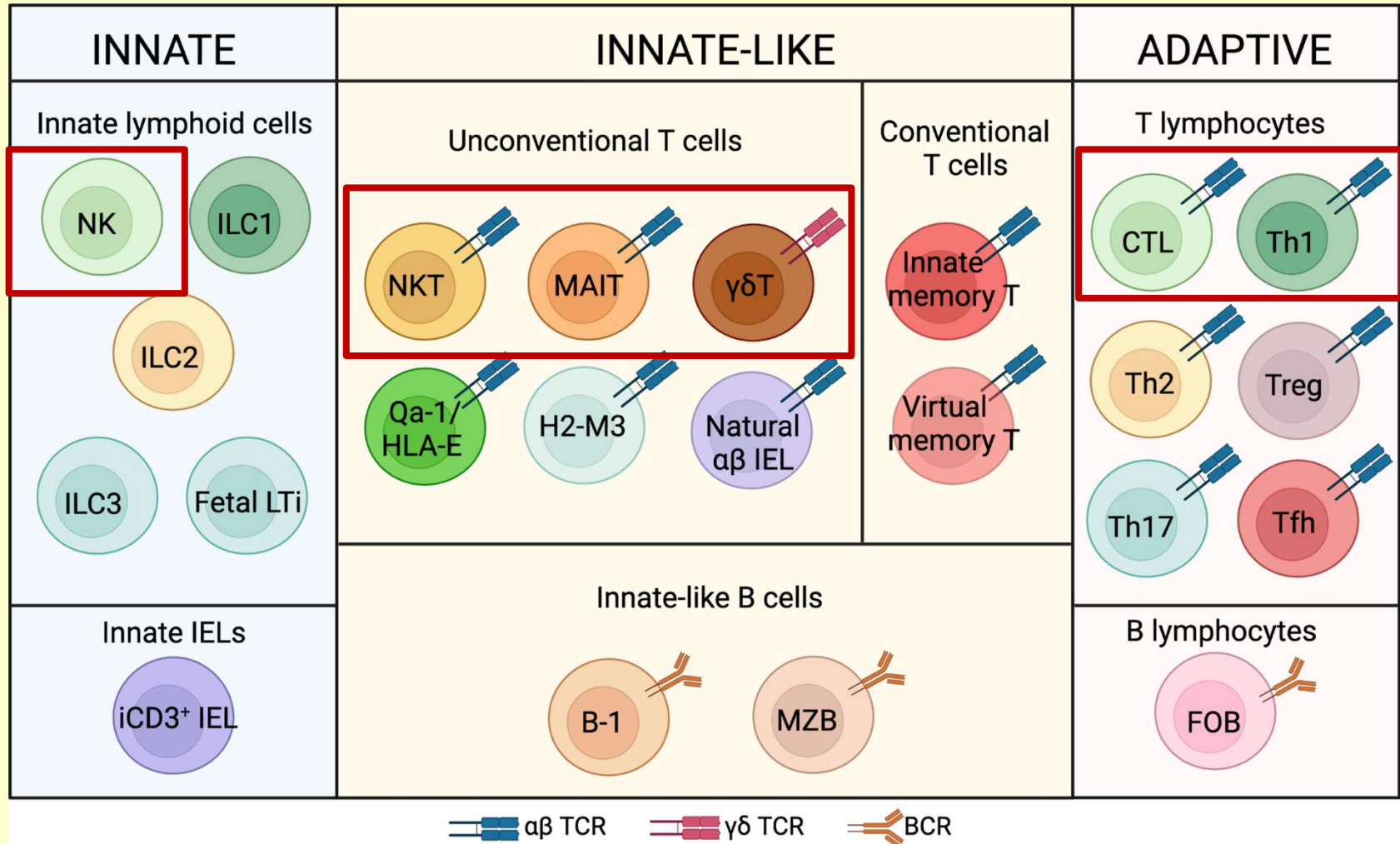
**A sejt-mediálta immunválasz effektor mechanizmusai  
(CMI):**

- 1. Citotoxicitás**
- 2. T<sub>H</sub> sejt mediálta makrofág aktiváció**

**Késői típusú hyperszenzitivitás = DTH**

# Veleszületett, természetes és adaptív effektor limfociták

From: *Innate and Innate-like Effector Lymphocytes in Health and Disease*



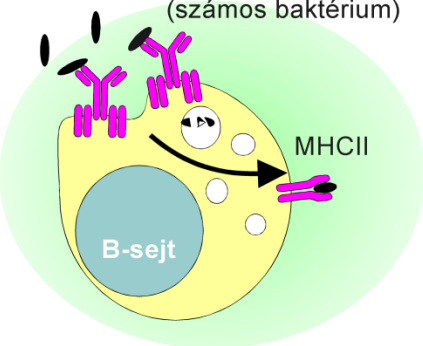
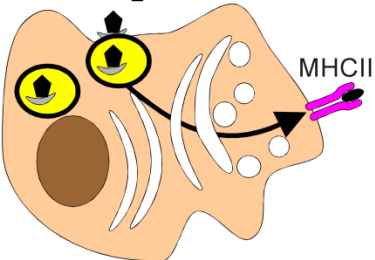
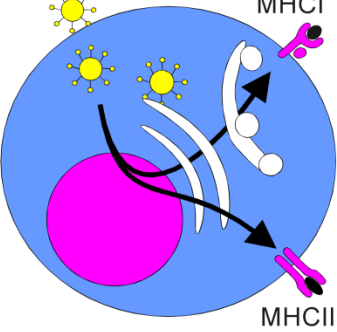
# Humorális immunválasz

Antitest közvetített effektor funkciók

# Sejtes immunválasz

Th1 közvetített makrofág aktiváció

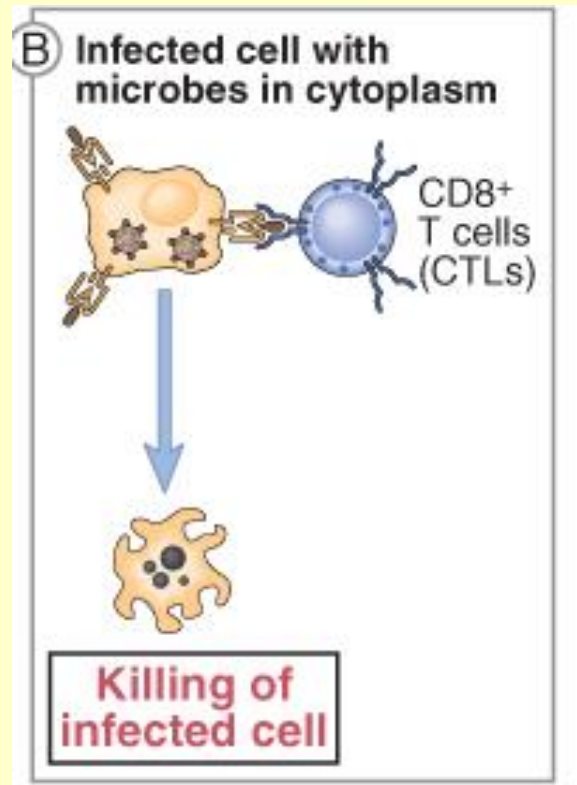
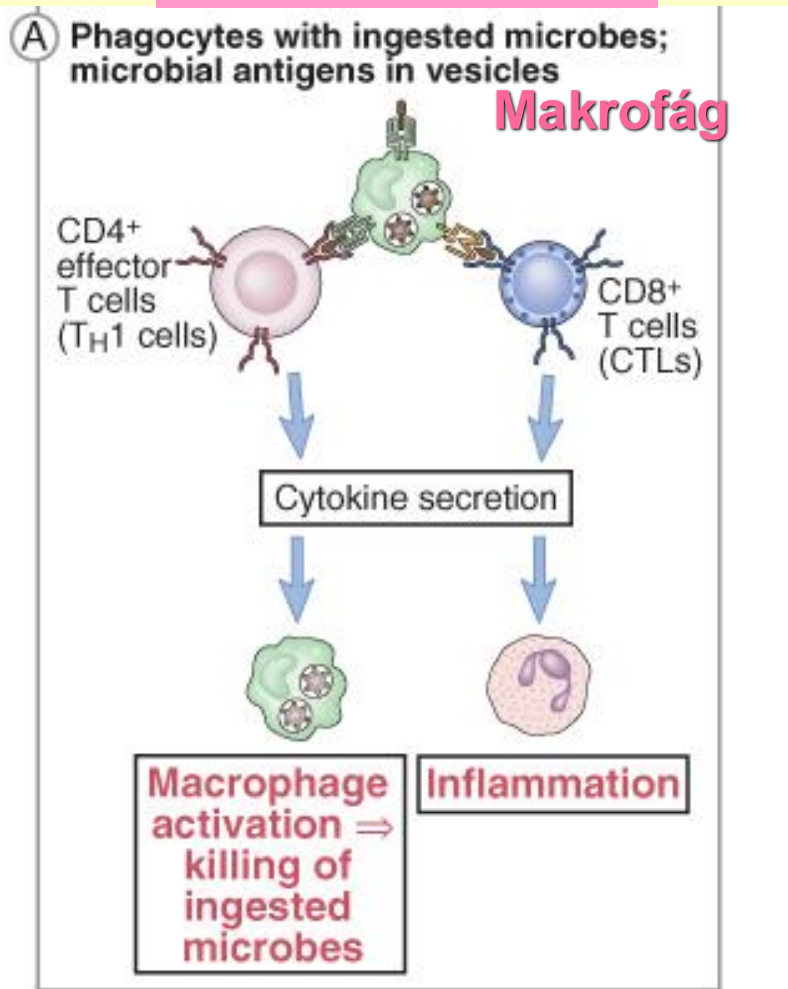
CD8+ T sejt sejtpusztító hatása

A PATOGÉN TÍPUSA	AZ ANTIGÉN FELDOLGOZÁSA, BEMUTATÁSA	A FOLYAMAT EREDMÉNYE
<b>extracelluláris</b> (számos baktérium)	patogén lebontása: <b>savas vezikulumokban</b>  peptidok kötődése: <b>MHCII molekulákhoz</b>  prezentáció: <b>CD4+ T-sejteknek</b>	<b>ellenanyag-termelés</b> 
<b>intravezikuláris</b> (pl. mycobacteriumok)	patogén lebontása: <b>savas vezikulumokban</b>  peptidok kötődése: <b>MHCII molekulákhoz</b>  prezentáció: <b>CD4+ T-sejteknek</b>	<b>a baktérium vagy parazita elpusztítása a vezikulumban</b> 
<b>citoszolikus</b> (vírusok)	patogén lebontása: <b>a citoplazmában</b>  peptidok kötődése: <b>MHCI molekulákhoz</b> <b>MHCII molekulákhoz</b>  prezentáció: <b>CD8+ T-sejteknek</b> <b>CD4+ T-sejteknek</b>	<b>a fertőzött sejt pusztulása</b> <b>ellenanyag termelés</b> 

# A T sejt mediálta immunreakciók típusai

Th1 közvetített  
makrofág aktiváció

CD8+ T sejt  
sejtpusztító hatása

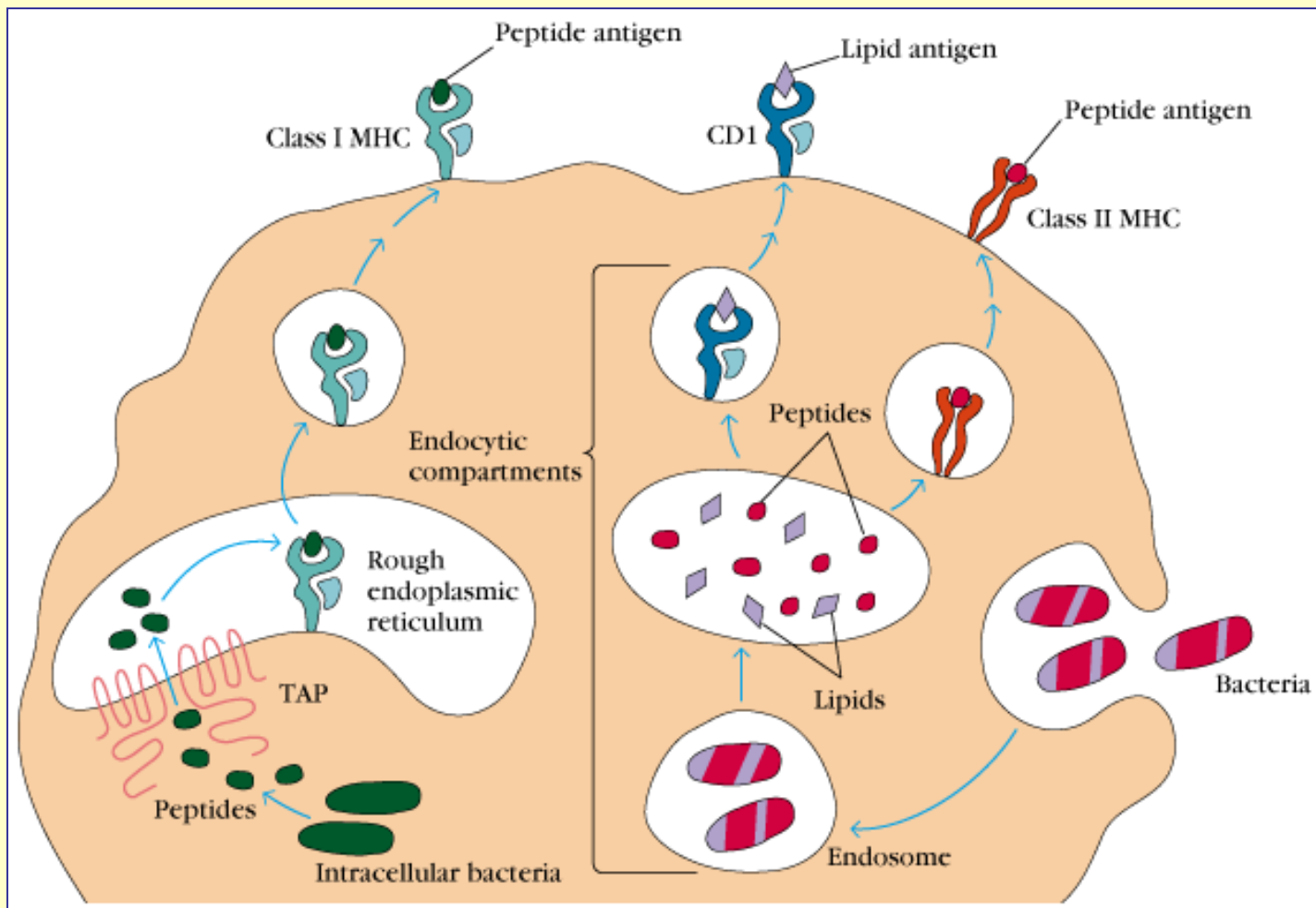


Cellular and Molecular Immunology

# Sejt-mediálta immunválasz (CMI)

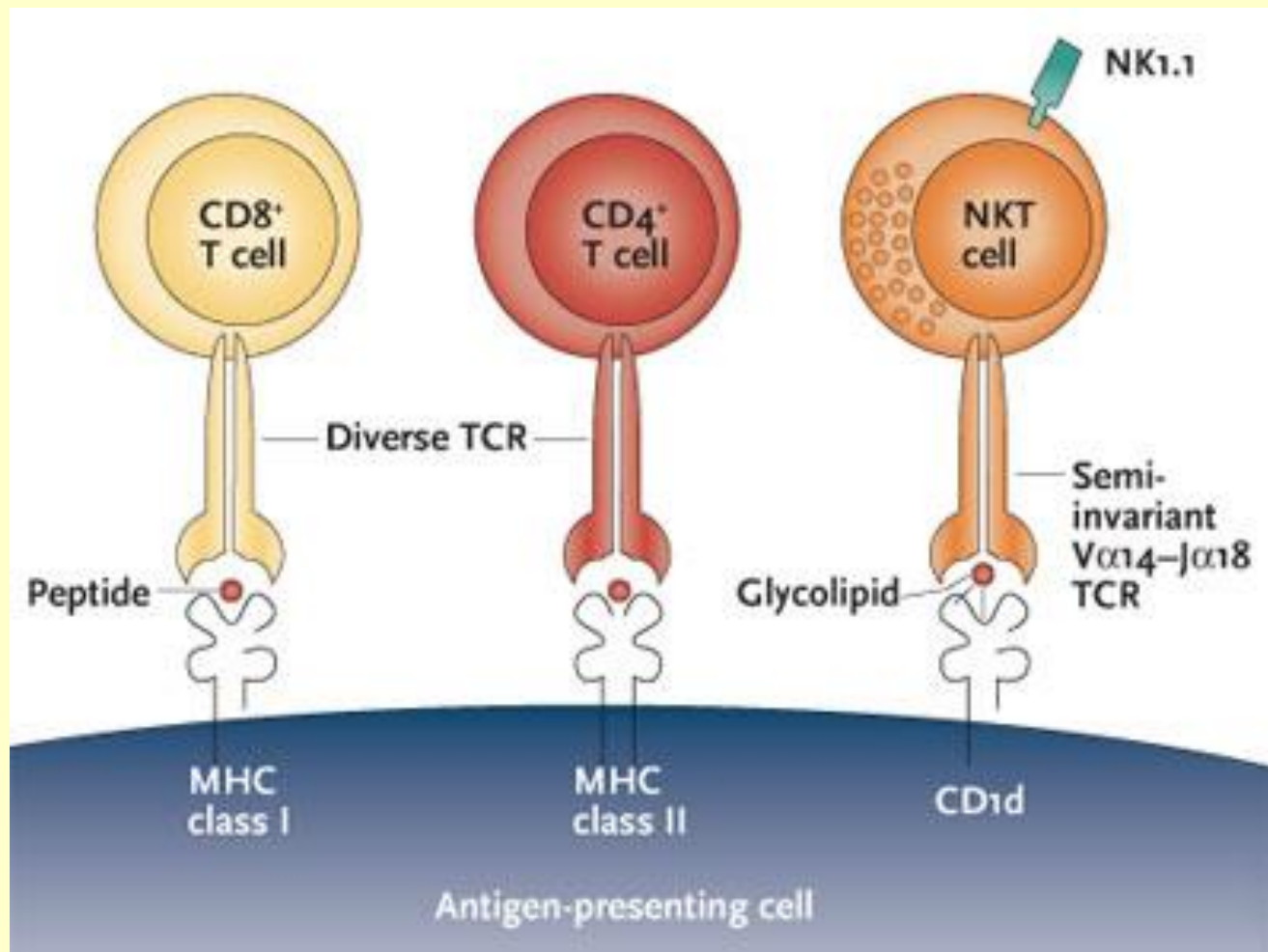
<b><u>Citotoxicitás</u></b>	<b><u>Th1-makrofág aktiváció (DTH)</u></b>
<p><b><u>Effektor sejtek</u></b> közvetlen citotoxikus aktivitással:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CTL = CD8+ Tc sejtek</li><li>- <math>\gamma\delta</math> T sejtek</li><li>- NK sejtek,</li><li>- Makrofágok</li></ul>	<p><b><u>Effektor sejtek</u></b> citokin termeléssel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- T<sub>DTH</sub> sejtek = Th1 sejtek</li><li>- Makrofágok</li><li>- Esetleg CD8+ Tc sejtek</li></ul>
<p><b><u>Célsejt (citoszolikus antigén):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- allogén sejtek (transzplantátum minor histocompatibilitási antigénjei)</li><li>- malignus sejtek</li><li>- virussal fertőzött sejtek</li><li>- kémiaailag módosított sejtek</li></ul>	<p><b><u>Antigén a fagolioszómában:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- intravezikuláris baktérium, gomba, parazita, vírus</li><li>- contact antigének (kis molekulák (haptén) bőr fehérjékkal komplexet képeznek)</li></ul>

# A citoszolikus és vezikuláris antigének bemutatása



**Citoszolikus út**

**Fagolizoszóma út**



# CITOTOXICITÁS

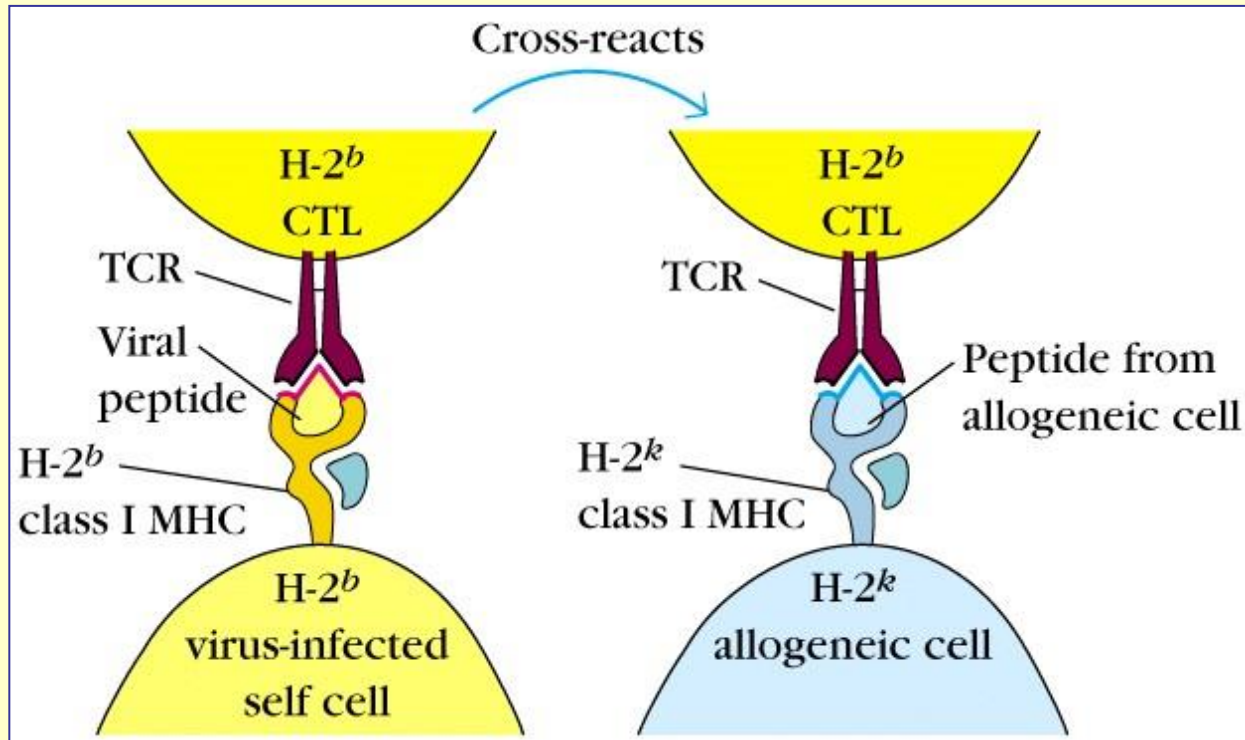
**CD8+ T citotoxikus sejtek**

**$\gamma\delta$ T sejtek**

**NKT és MAIT sejtek**

**NK sejtek**

# Citotoxikus CD8+T limfociták antigén felismerése

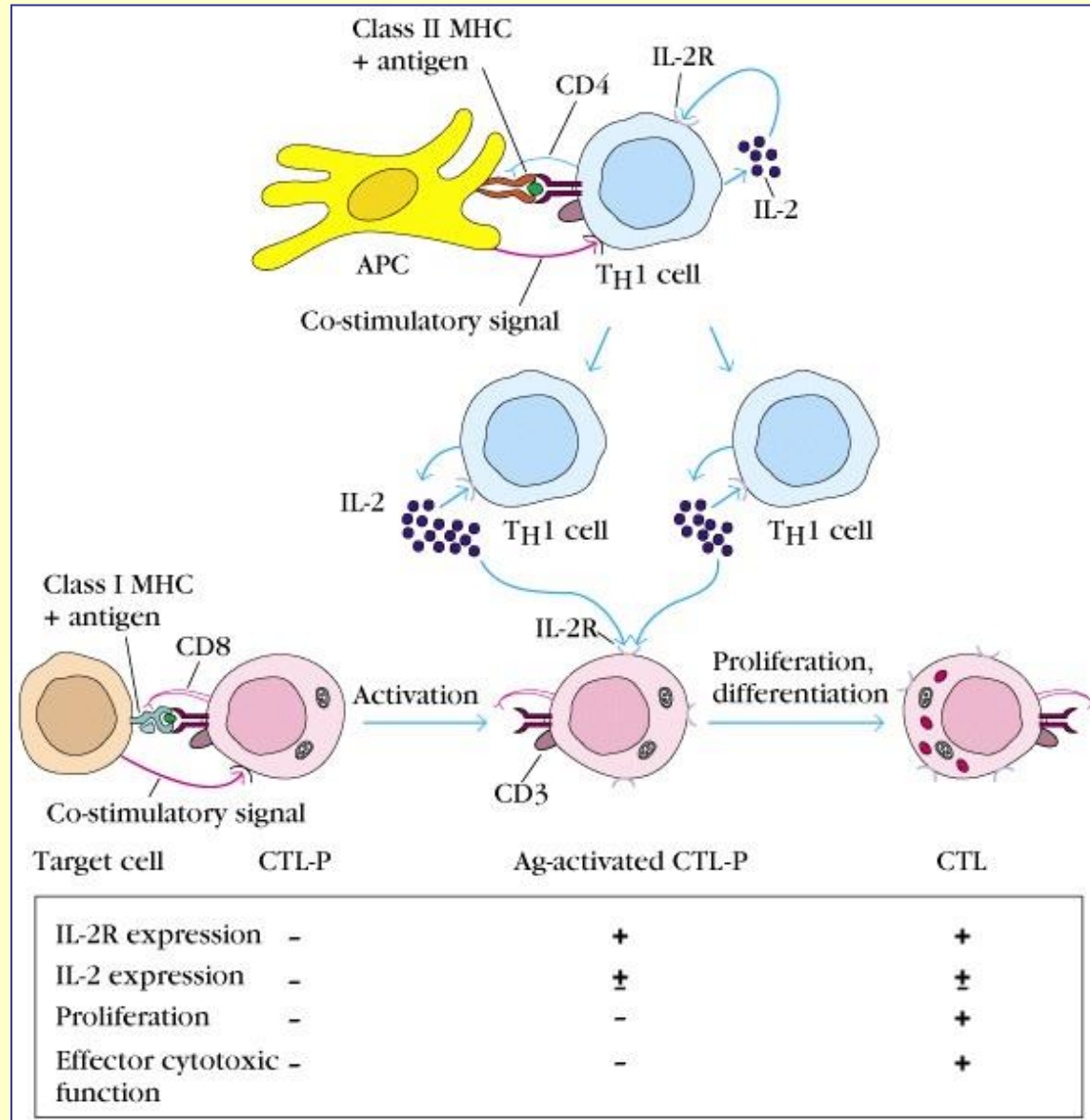


**Aktivált Tc sejtek = effektor CTL**

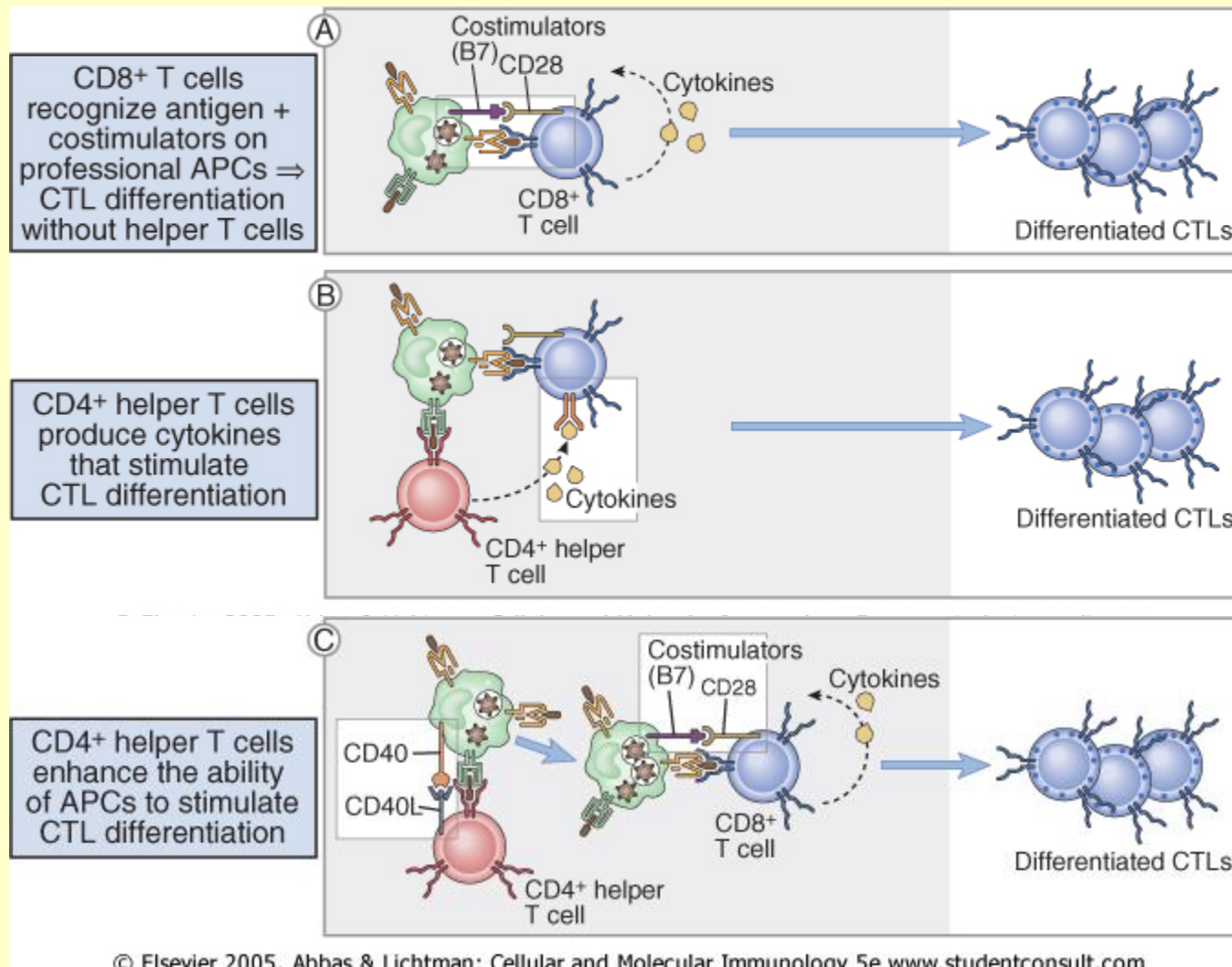
**TcR $\alpha\beta$ , CD8+ sejtek**

**MHC- I restrikcióval történő antigén specifikus felismerés**

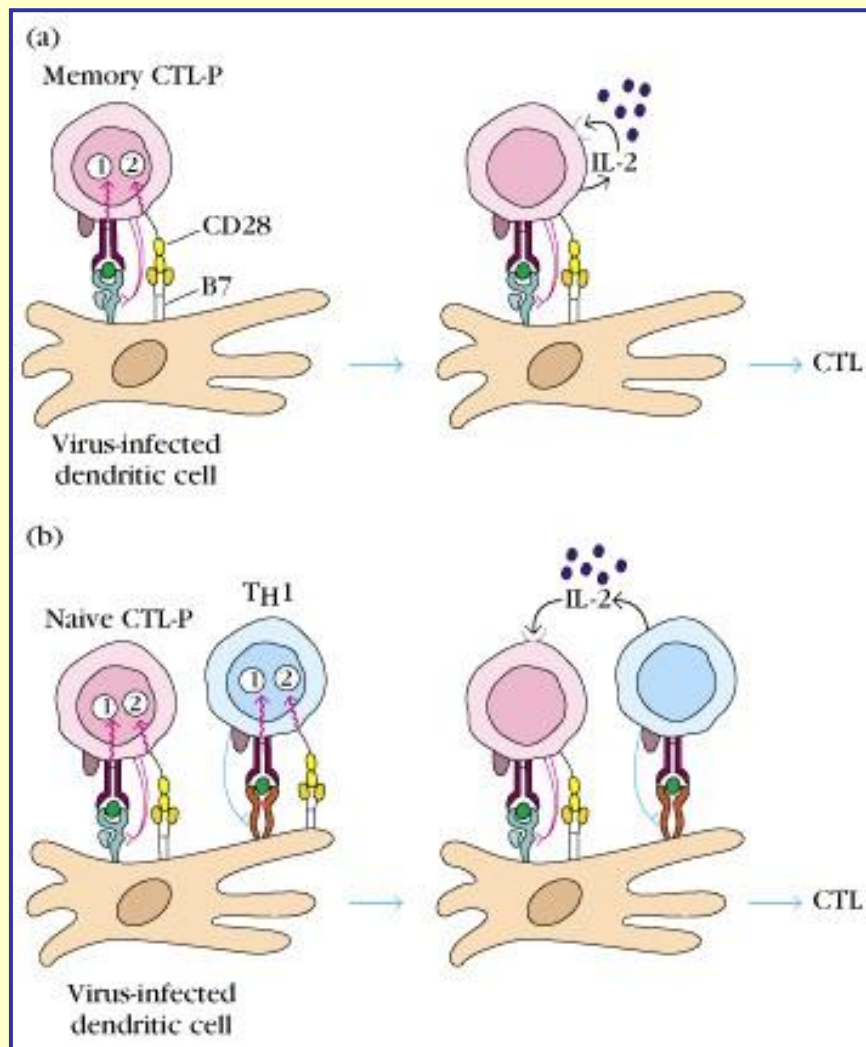
# Effektor CTL kialakulása naiv Tc sejtéből:



# A kostimulációs szignál és a Th sejtek szerepe a CD8+ Tc sejtek differenciálódásában (aktiváció)



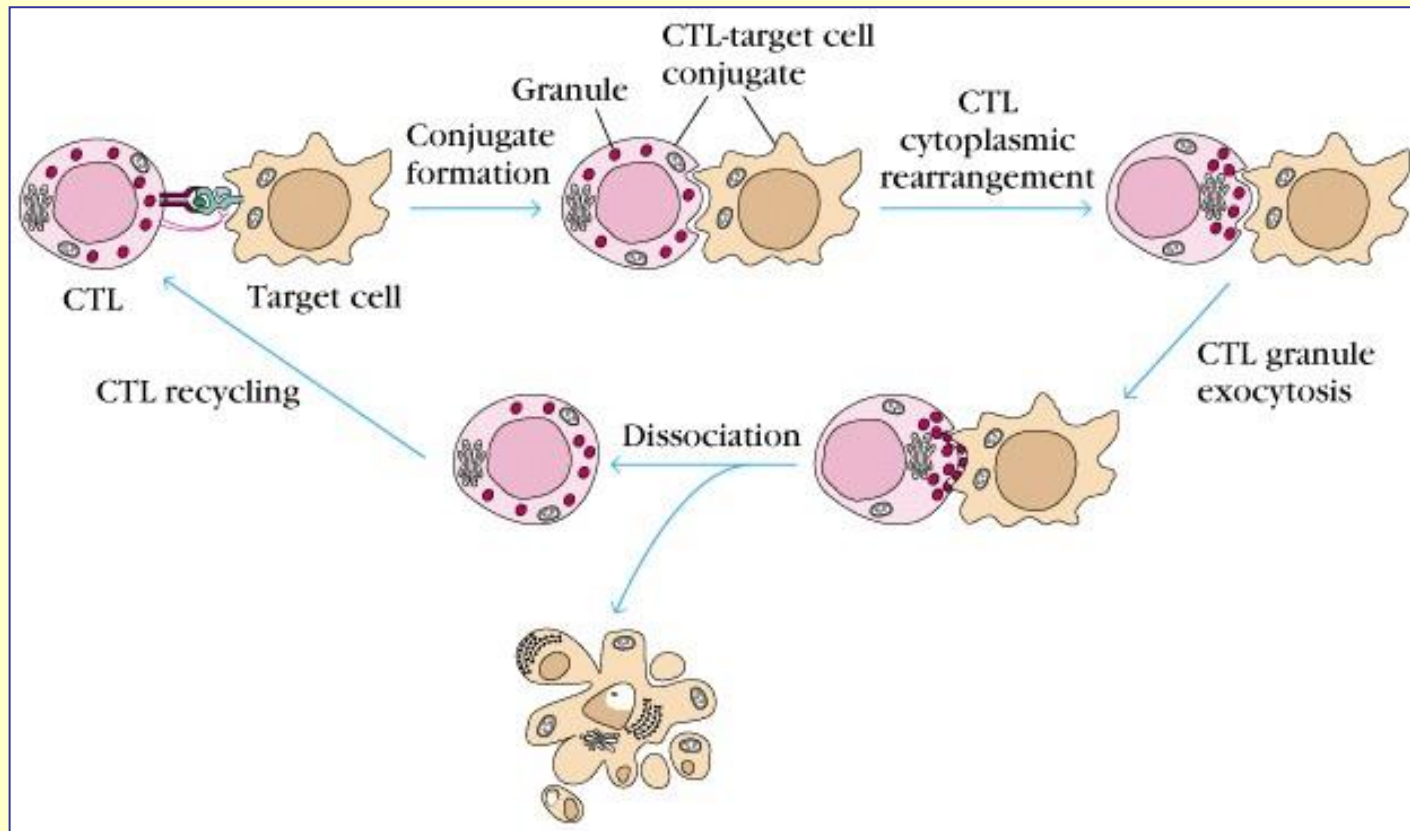
# A memória CTL aktivációja már nem igényli Th1 sejt segítségét



**Memória CTL: autokrin IL-2 termelés**

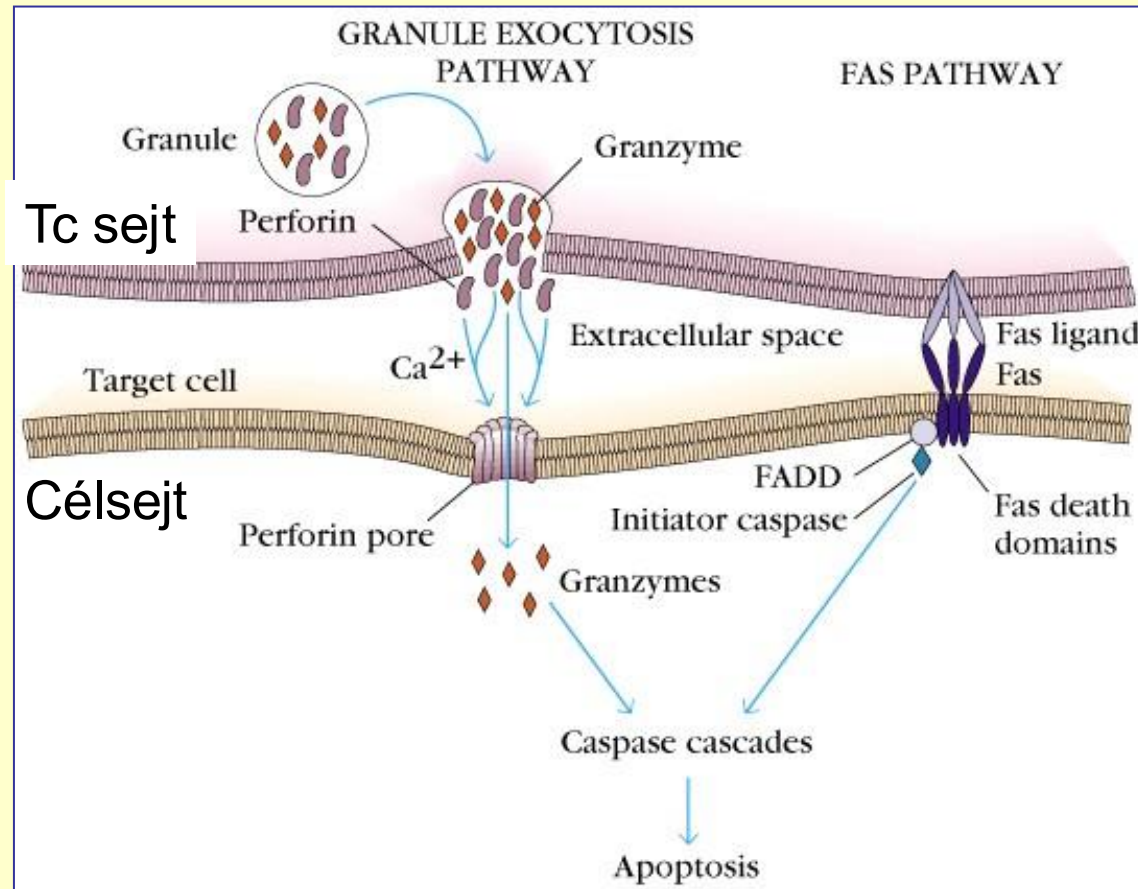
**Naiv CTL: Th1 termeli az IL-2-t**

# A CTL-mediálta target sejt pusztítás lépései:



1. Antigén felismerés
2. Konjugáció
3. CTL citoplazma átrendeződés
4. CTL granulum exocytosis
5. Target sejt apoptosis
6. Disszociáció

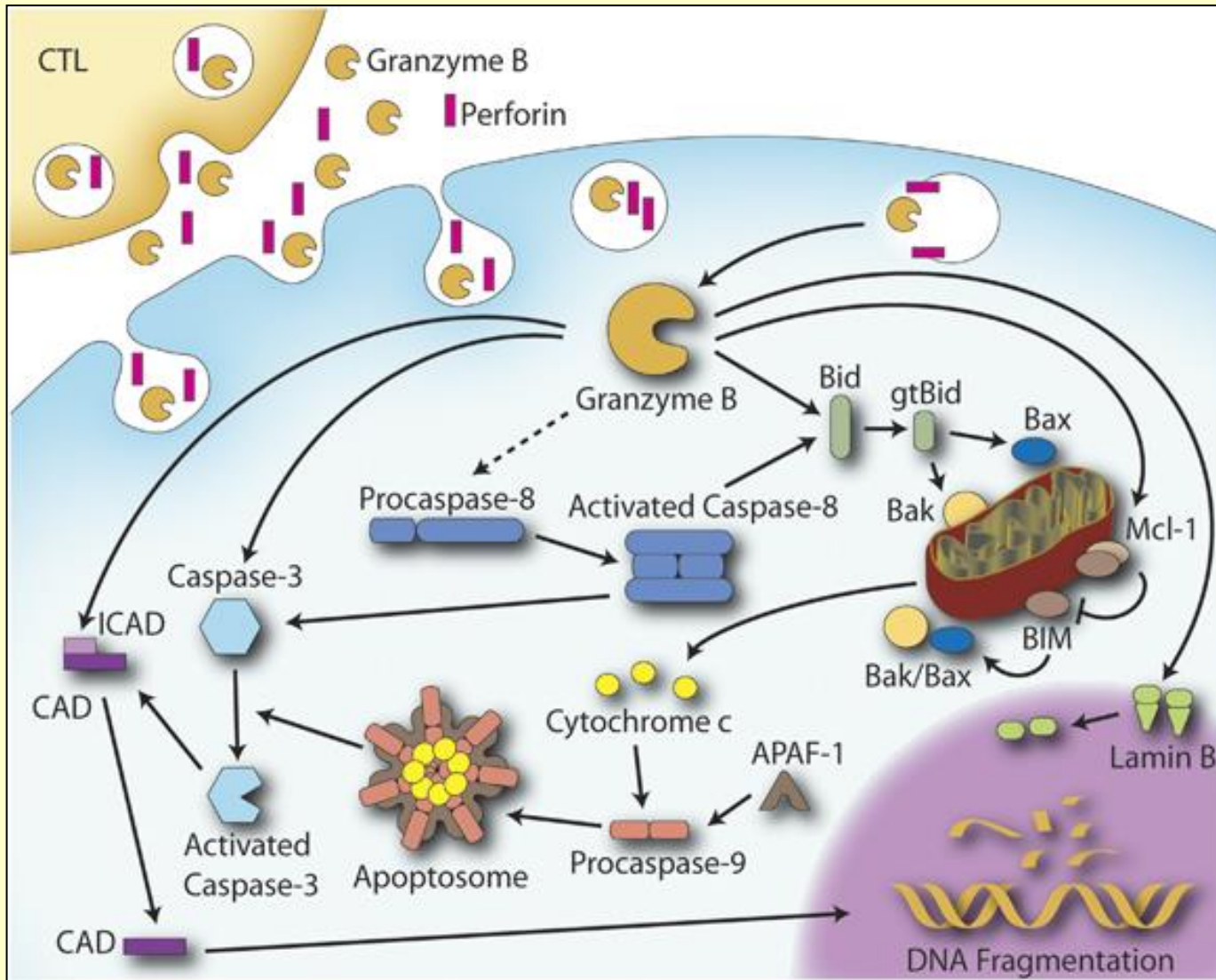
# A CTL indukálta apoptózis mechanizmusa:



**Szolubilis effektorok a T sejt granulumaiban: perforin és granzym**

**Membránhoz kötött effektorok: Fas ligand (FAS-L)**

# Az apoptózis indukció szekretoros mechanizmusa

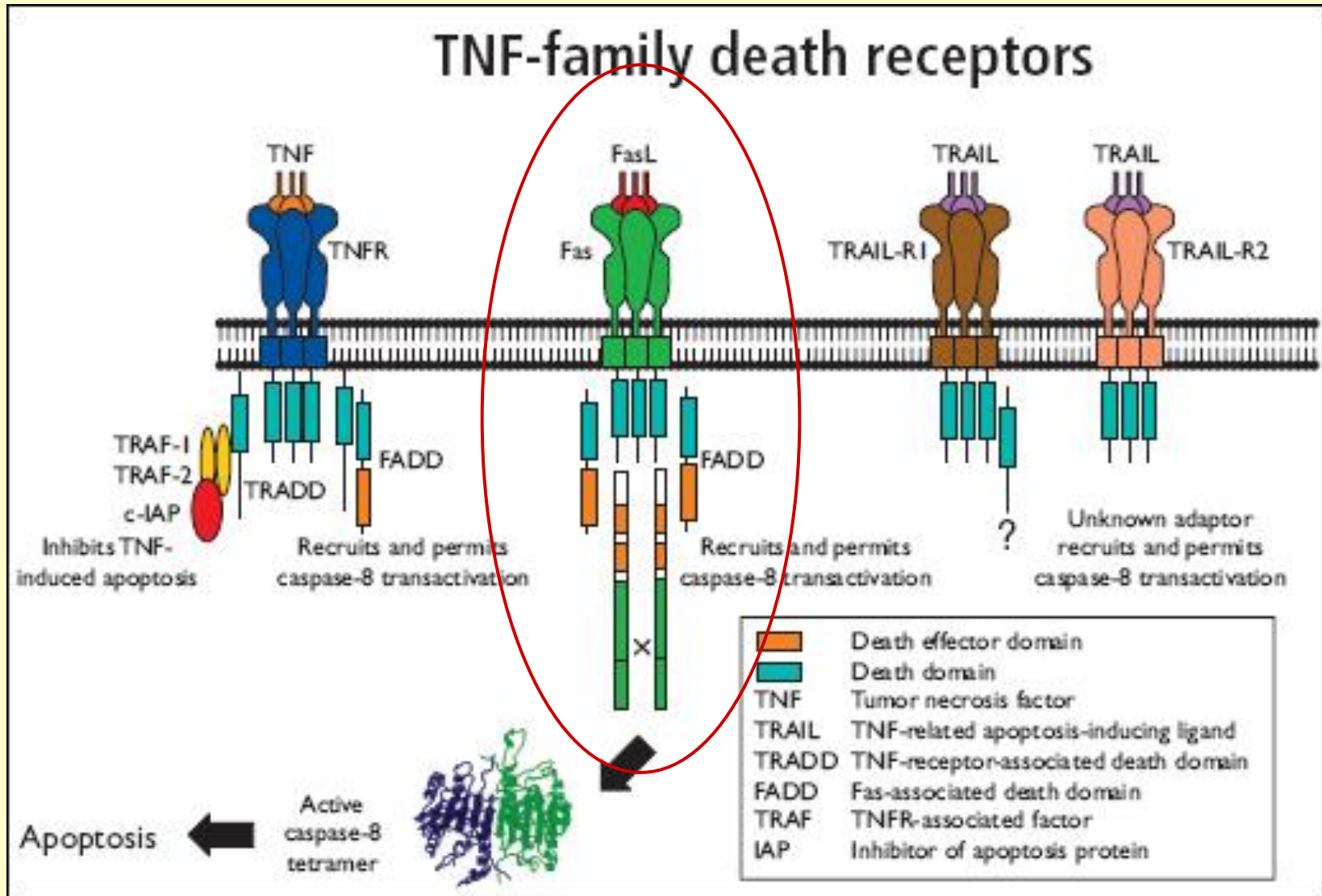


Granzyme B:

Apoptosis  
indukció

Granzyme A:  
DNS-  
Fragmentáció

# Extrinsic Apoptózis útvonala



# CITOTOXICITÁS

**CD8+ T citotoxikus sejtek**

**$\gamma\delta$ T sejtek**

**NKT és MAIT sejtek**

**NK sejtek**

# Nem-konvencionális T sejt alcsoportok antigén felismerése

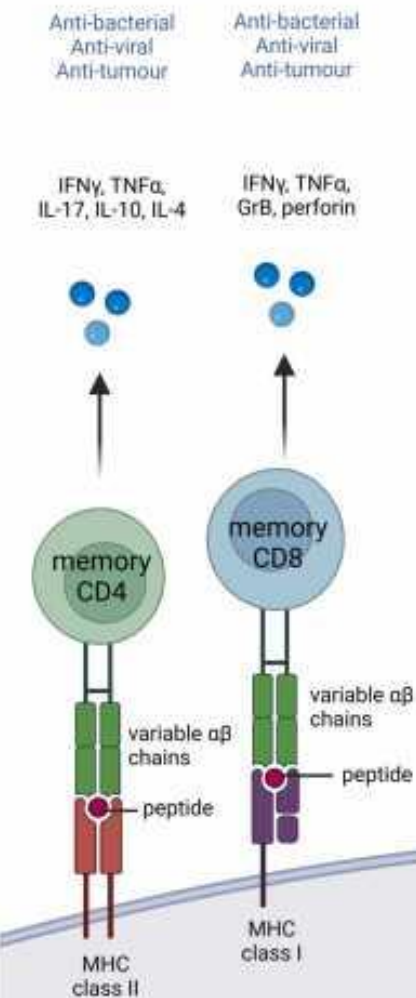
## Szövetekben

pl. máj, tüdő,  
béltraktus  
fordulnak elő.

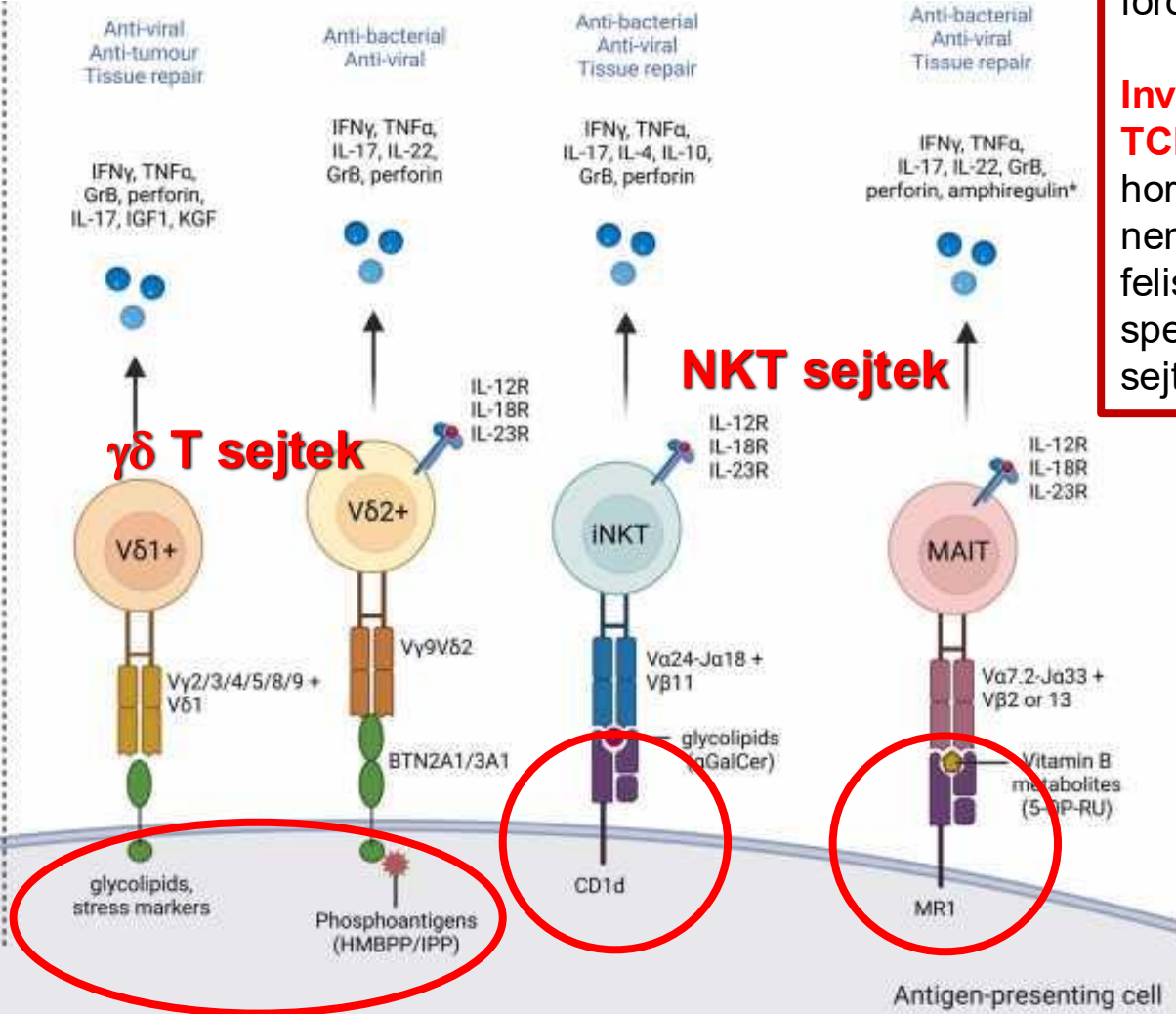
## Invariáns TCR-t

hordoznak,  
nem MHC  
felismerésre  
szpecializált  
sejtek.

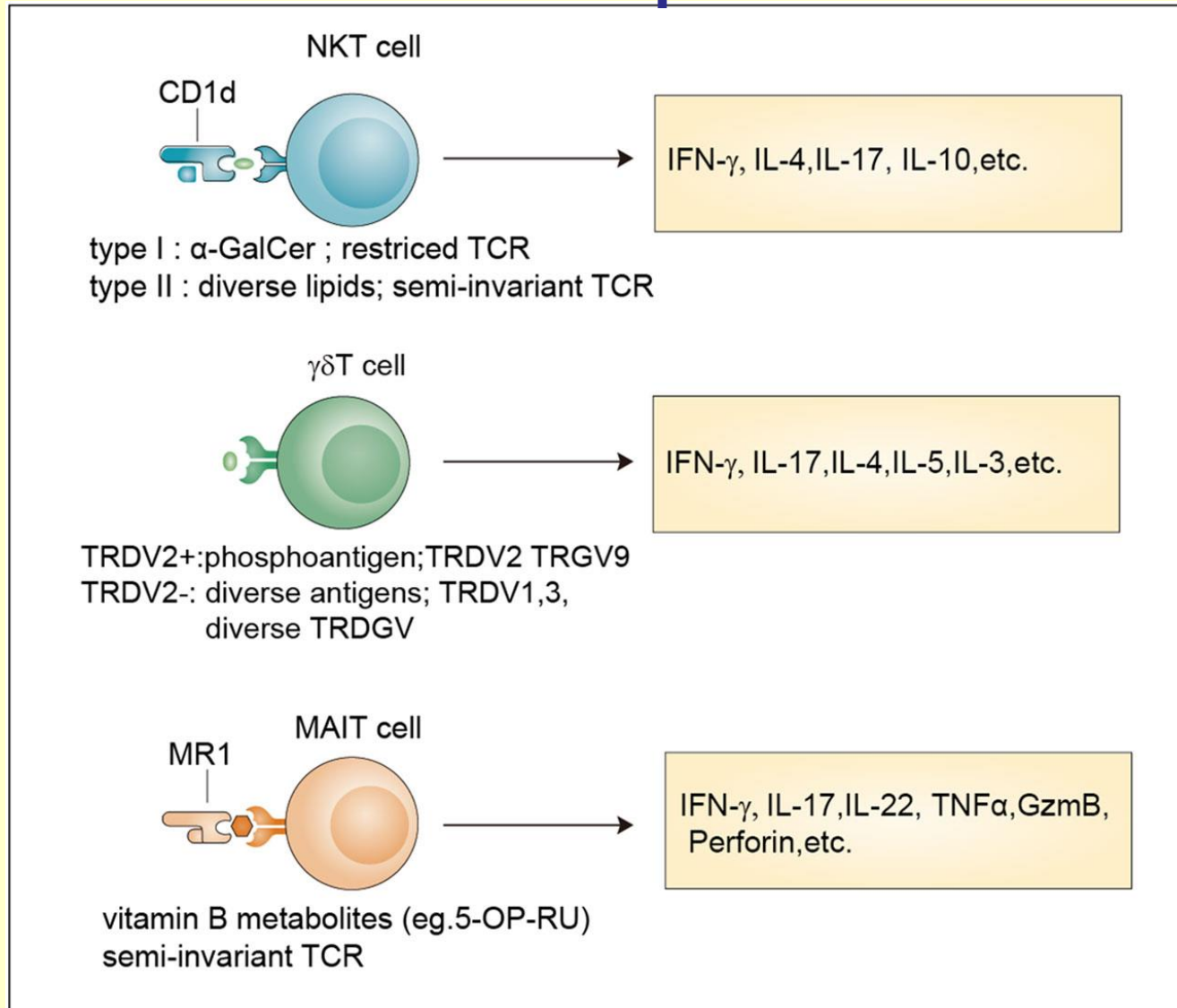
## Konvencionális T sejtek



## Nem-konvencionális T sejtek



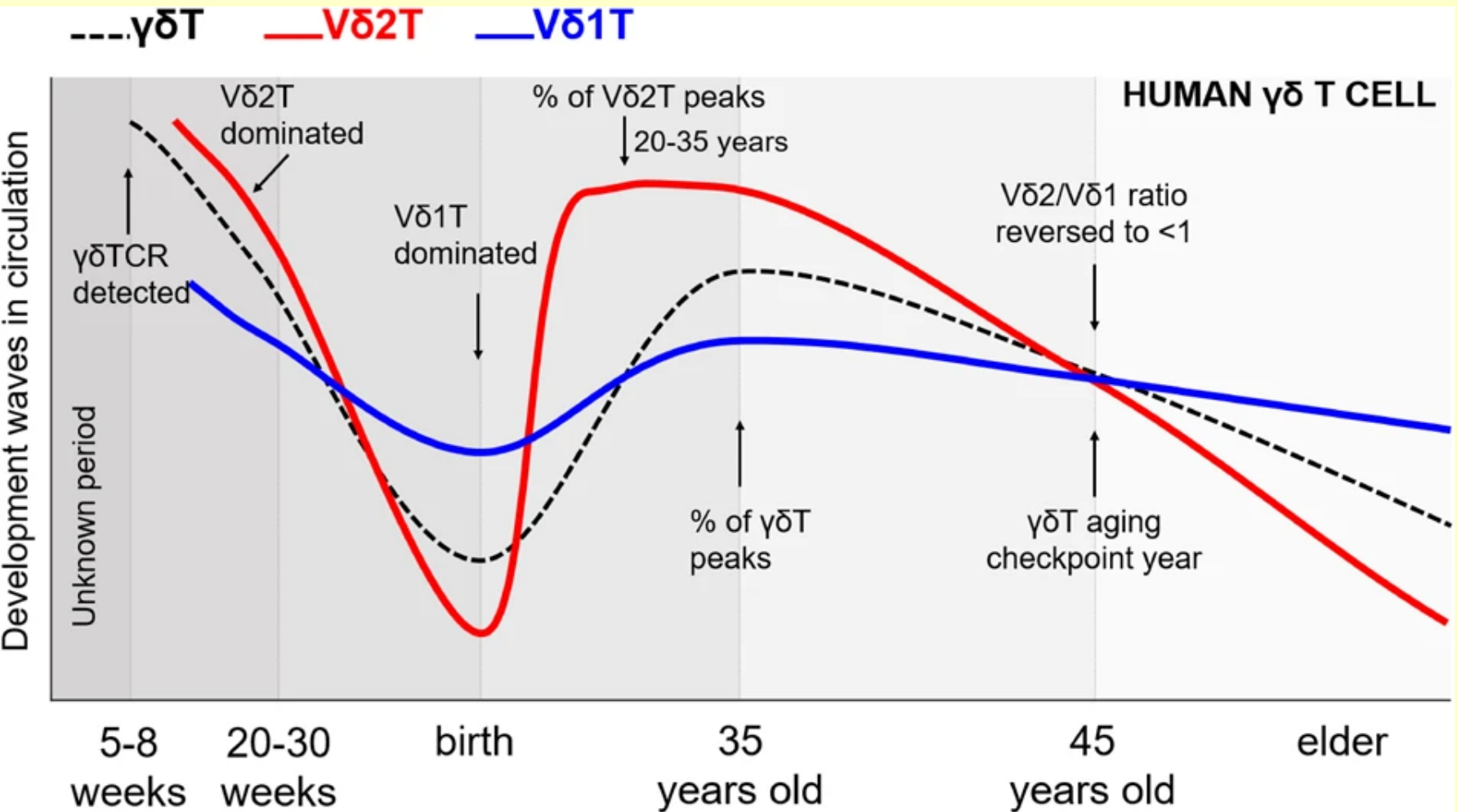
# Nem-konvencionális vagy természetes T sejt alcsoportok



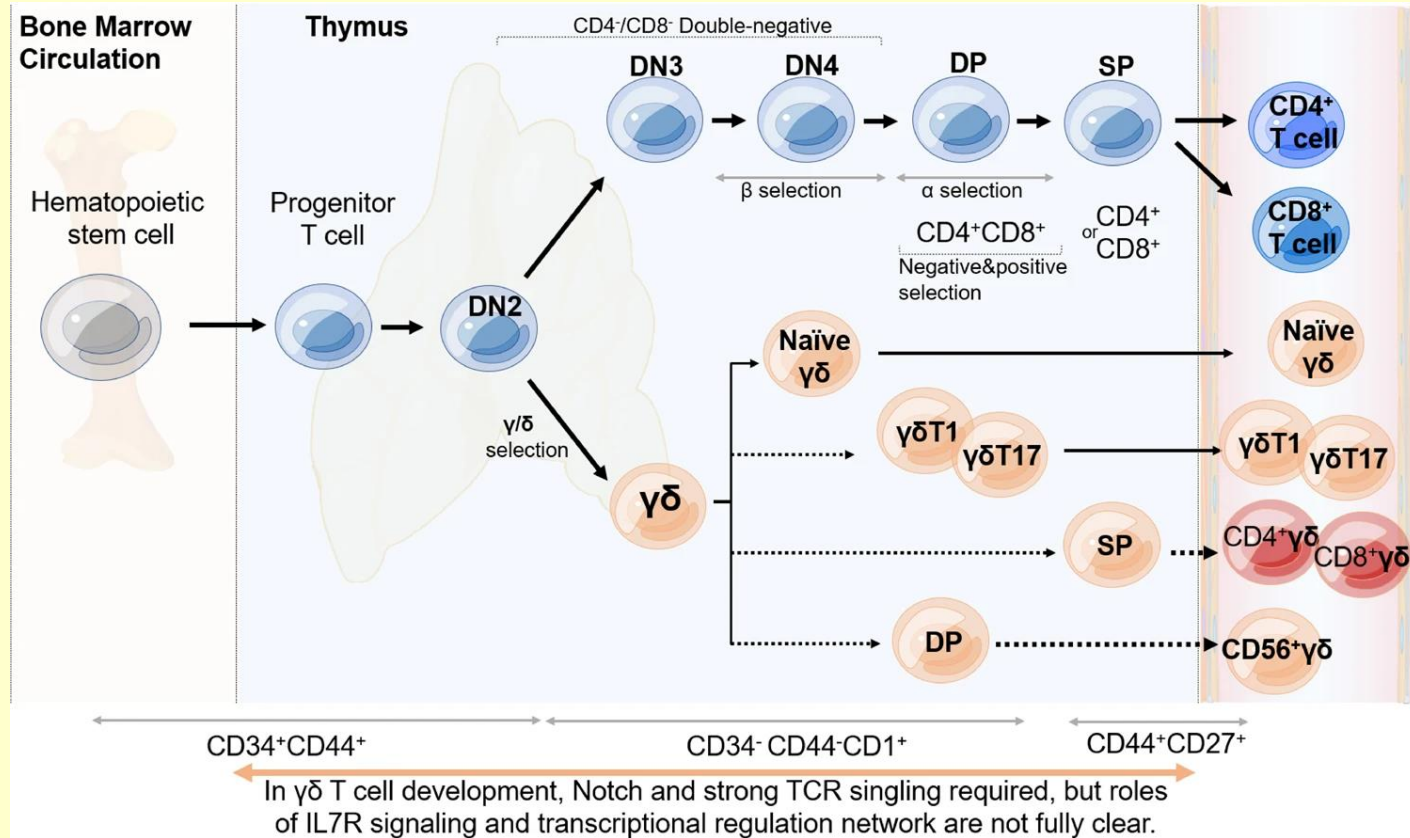
# $\gamma\delta$ T sejtek

- 5 % a T sejteknek,
- Intraepidermális limfociták: CD4/8 negatív
- Intraepitheliális limfociták: CD8+
- Az embryonális életben képződnek, nincs recirkuláció,
- Limitált, szövet-specifikus TcR diverzitás → meghatározott antigénekre specifikus
  
- Ligand felismerés: - nem- MHC-korlátozott, de antigén specifikus
- Antigének: - virus proteinek,
  - sejtfelszíni hő-shock fehérjék (gyulladásos reakcióban jelennek meg)
  - bakteriális lipidek, foszfatidok - PRR
  - $V\gamma9V\delta2$  TcR – patogén baktériumok mintázatát ismeri fel: HMB-PP
- Funkció: sérült sejtek és mikroorganizmusok elpusztítása

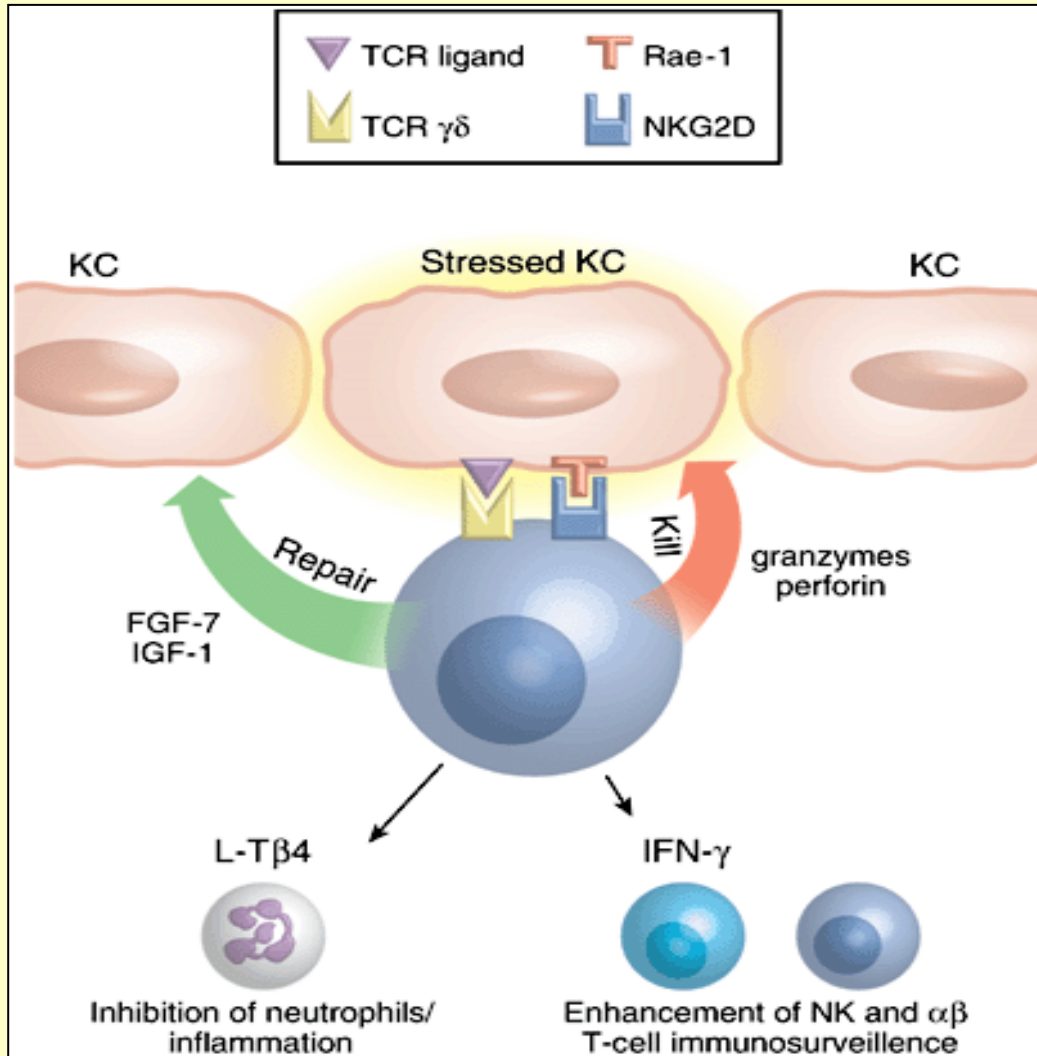
# Humán $\gamma\delta$ T sejt alcsoportok megjelenése a keringésben



# A humán $\gamma\delta$ T sejt fejlődés és elköteleződés a timuszban



# $\gamma\delta$ T-sejtek



A  $\gamma\delta$  T-sejtek a **barrierszövetekben**, köztük a bőrben, a bélben és a tüdőben fordulnak elő a legnagyobb számban

Szövetre jellemző **TCR V $\gamma$  és V $\delta$**  kombinációkat kifejező alcsoportok találhatóak

## **Antigén specifitás:**

- butyrolin (BTN) fehérjéhez kötött bakteriális foszfoantigének
- CD1, MR1 MHC-I-szerű fehérjék: kötött antigének
- MICA és MICB (MHC-I osztályú lánc) kapcsolódó fehérje antigén - NKG2D KAR-al receptor ismeri fel

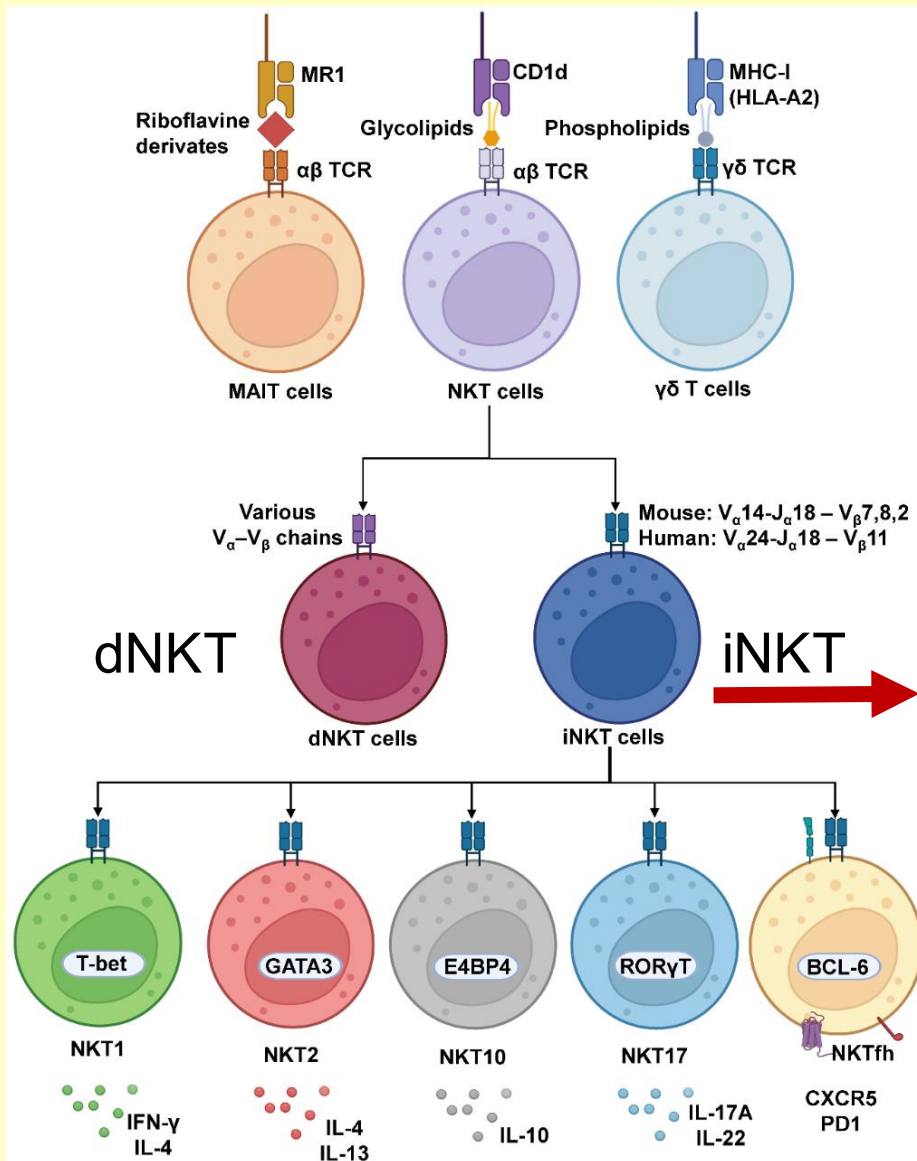
# Natural Killer T sejtek = iNKT

- A perifériás vér T sejtjeinek 0,2%-a
- **Antigén felismerés:** a nem-polimorf **CD1d** által bemutatott **lipidek** és **glycolipidek**
- **Markerei:** invariáns  $\alpha\beta$  TcR (iV $\alpha$ 24-J $\alpha$ 18) limitált specifitással CD4, DN vagy CD8 $\alpha\alpha$  + NK markerek: NK1.1, CD56, CD16+ CD161 (NKRP1)
- **Funkció:** gyors citokin termelés, IL-4, IL-10, IL-13 vagy IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL- 21

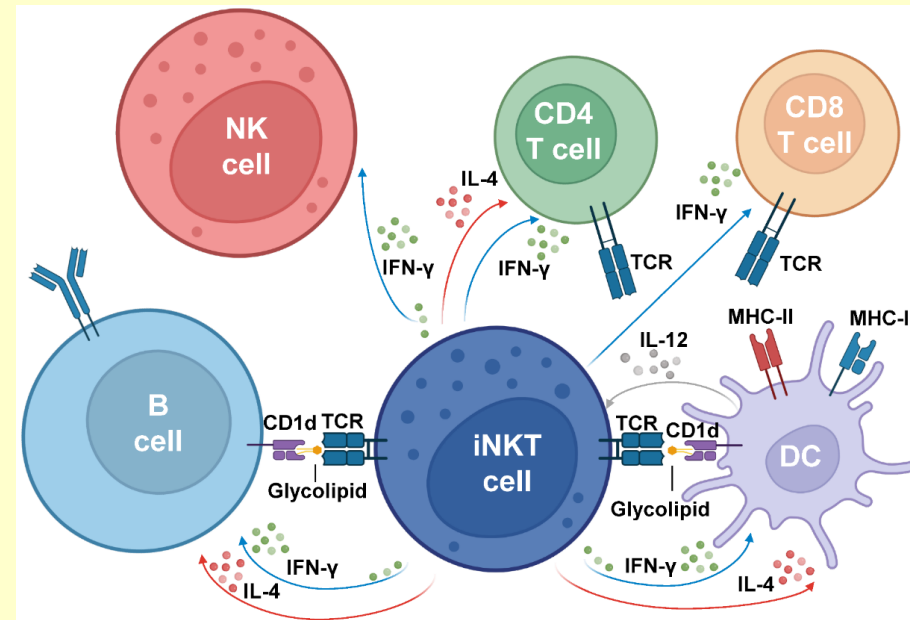
Egérben:

	V $\alpha$ 14 NKT	Conventional T
TCR	invariant V $\alpha$ 14	heterogenous TCR
Ligand	$\alpha$ -GalCer	peptides
MHC	monomorphic CD1d	polymorphic MHC
Major tissues	Liver, Spleen Bone marrow	Thymus, Spleen Lymph nodes
Development	GM-CSFR	no GM-CSFR

# iNKT sejt polarizáció és transzaktiváció

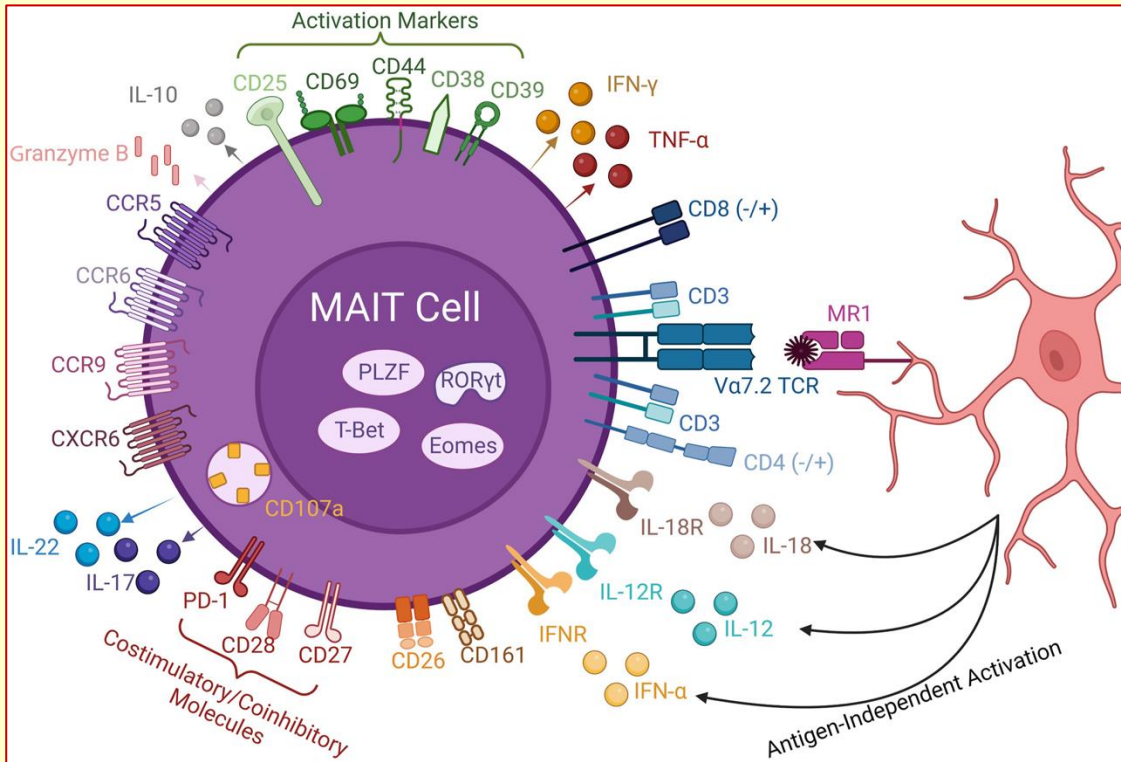


## transzaktiváció



## polarizáció

# MAIT sejtek szerepe



A MAIT-sejtek túlnyomórészt a gyomor-bélrendszerben, mezenteriális nyirokcsomókban és a májban vannak

A kommenzális mikrobiális flórával találkozáskor a MAIT-sejtek szaporodnak és memória fenotípusúvá alakulnak

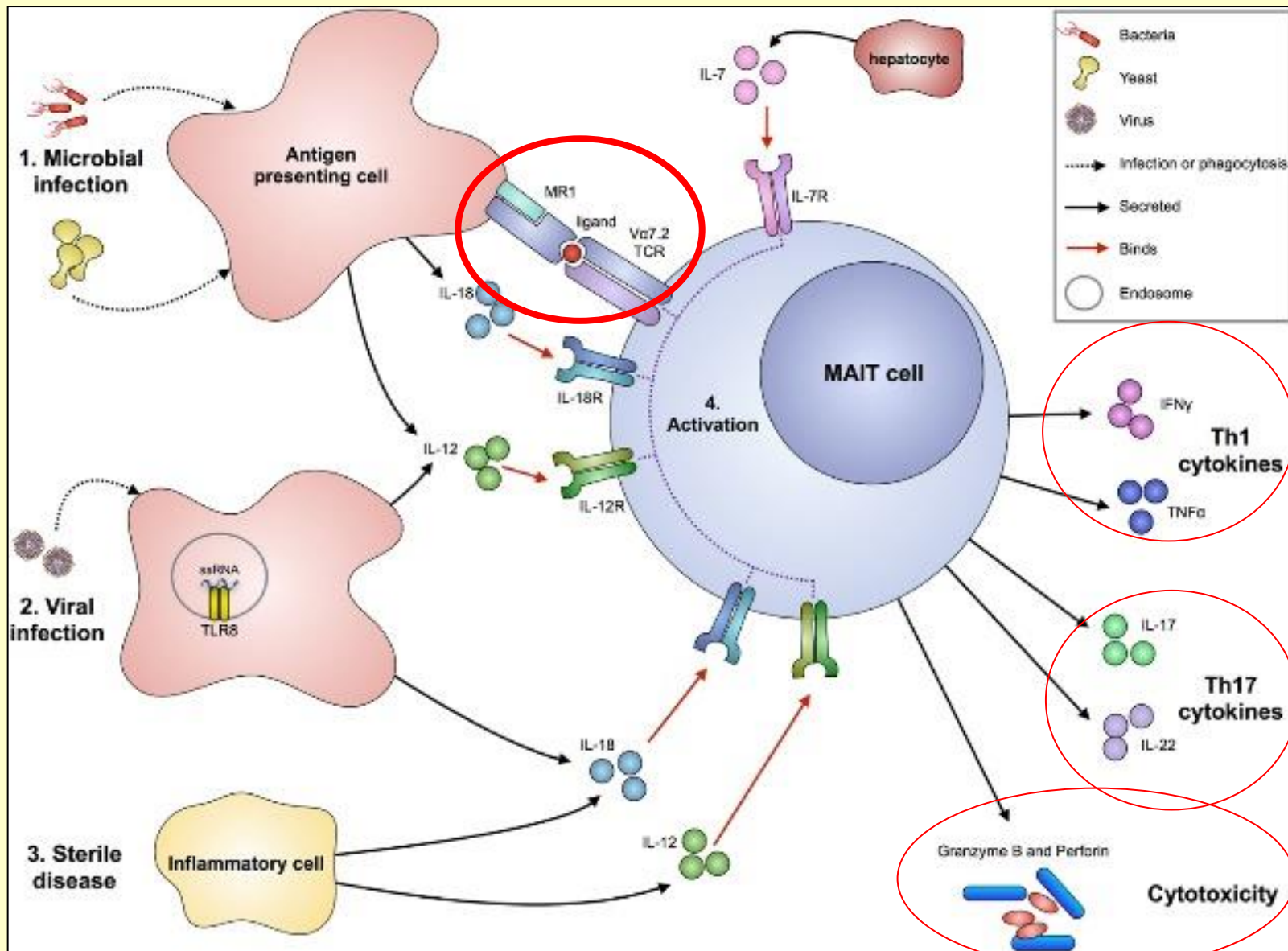
Antimikrobiális antibakteriális védelemben fontosak, citokineket termelnek

MR1-en bemutatott mikrobiális eredetű B-vitamin (pl. riboflavin) származékokat ismernek fel

Citokinek is aktiválhatják

Markerei: CD3, CD4, CD8, Valfa 7.2 TCR ? PD1, CD28, CD27 Granzym B-t termel

# MAIT sejtek aktivációja és polarizációja



# CITOTOXICITÁS

**CD8+ T citotoxikus sejtek**

**$\gamma\delta$ T sejtek**

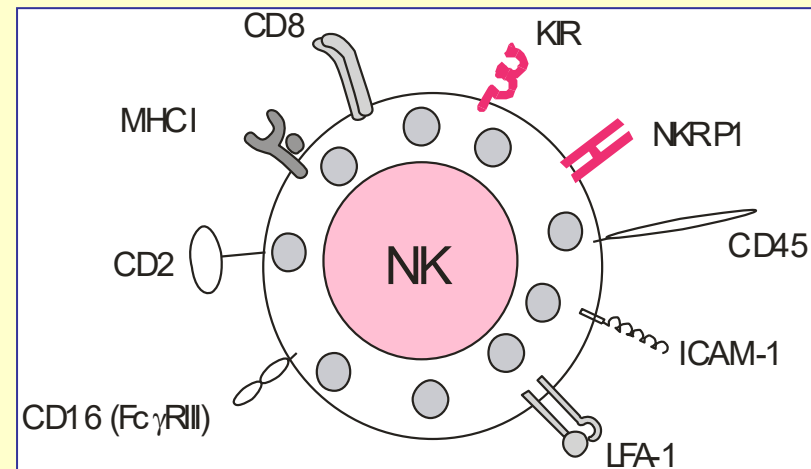
**NKT és MAIT sejtek**

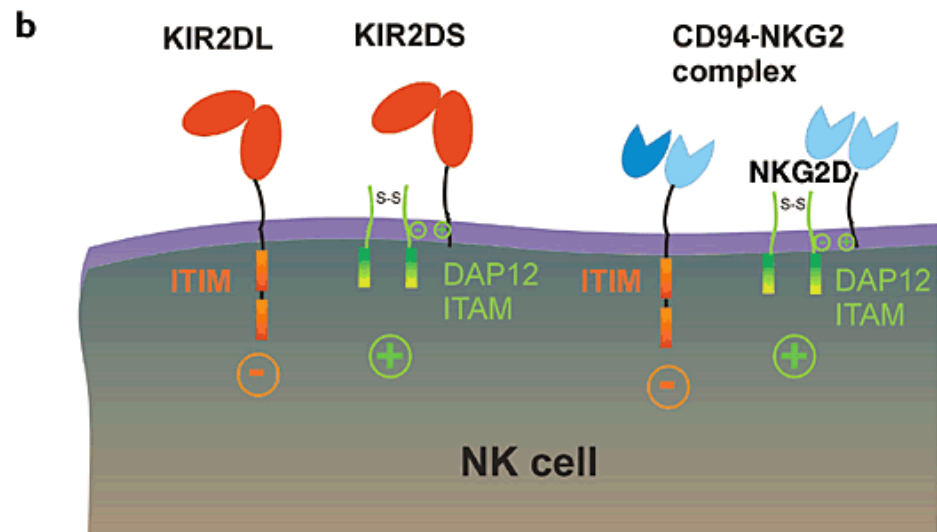
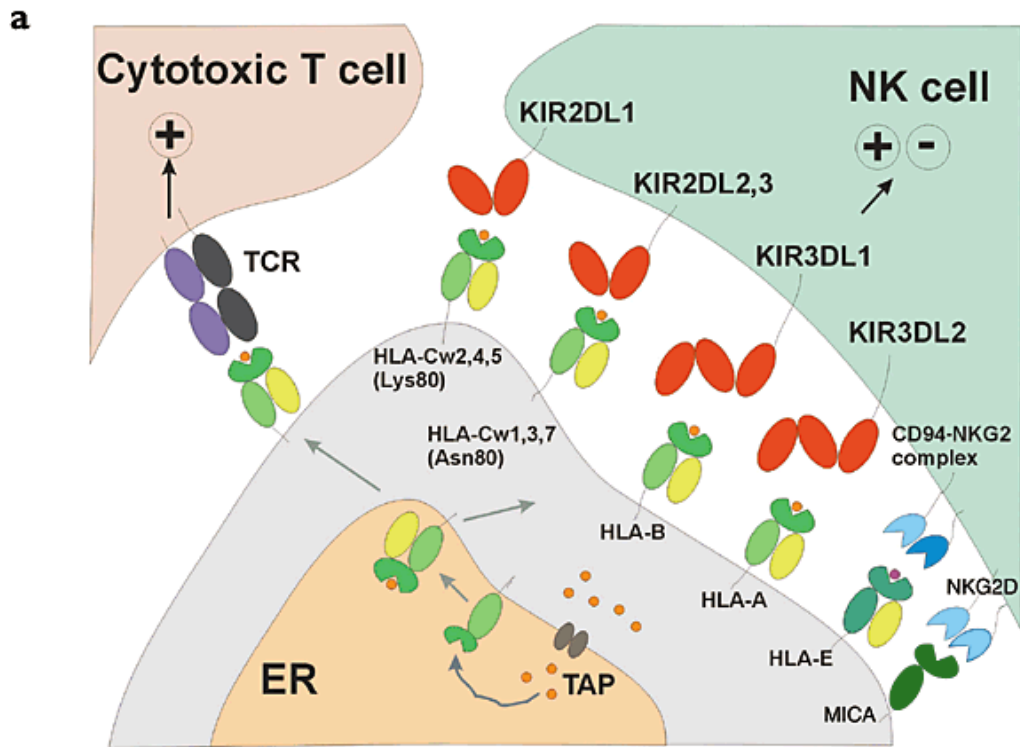
**NK sejtek**

# Natural killer sejtek (NK)

- 10-15%-a a perifériás limfocitáknak = LGL cells
- ILC1 csoport tagja: veleszületett limfoid sejt
- Nincs T sejt receptora!!!
- Fenotípus: TcR- CD3-, CD4-, CD8+/-, CD2+, **CD16+ (Fc $\gamma$ RIII) CD56+**,
- **Veleszületett** immunválasz sejtje, de IL-2, IL-12, INFgamma hatására aktiválódik
- Citokint termel: INF $\gamma$   $\rightarrow$  immunreguláció (Th1)

**Funkció:** *korai* válasz egyes vírus, intracelluláris baktérium és tumor sejt ellen



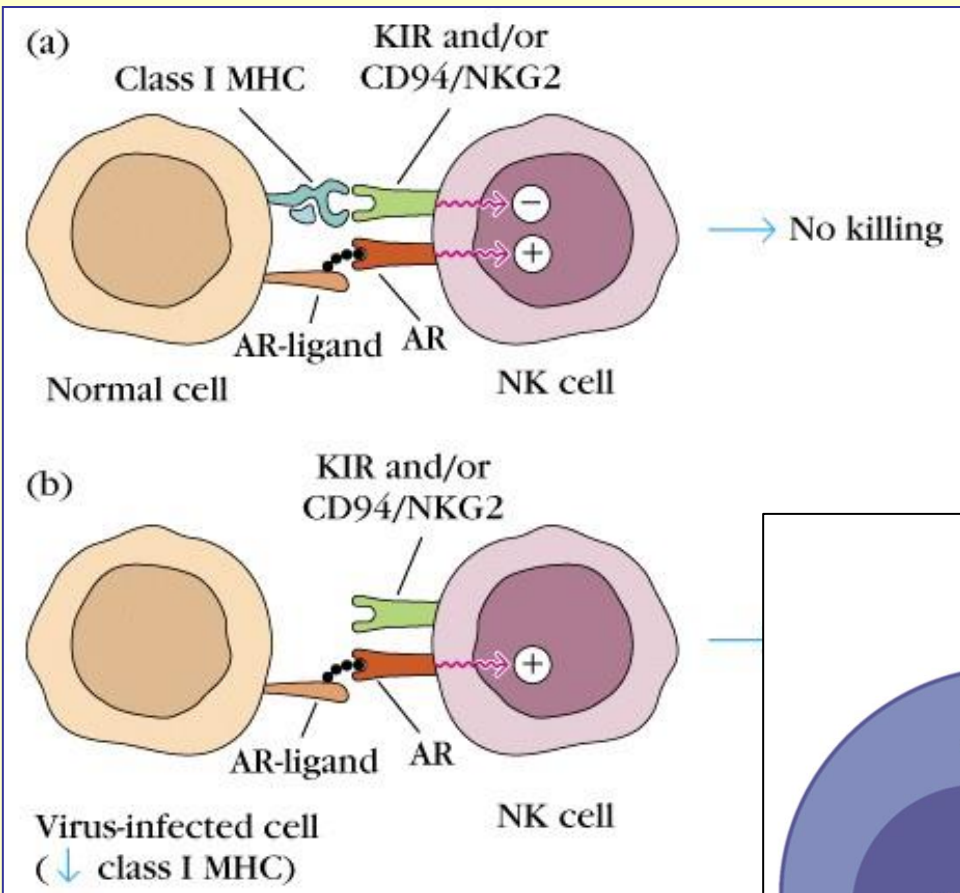


**NK sejt receptorok:**

**KIR: killer inhibitor receptor:**  
normál saját MHC-I felismerés

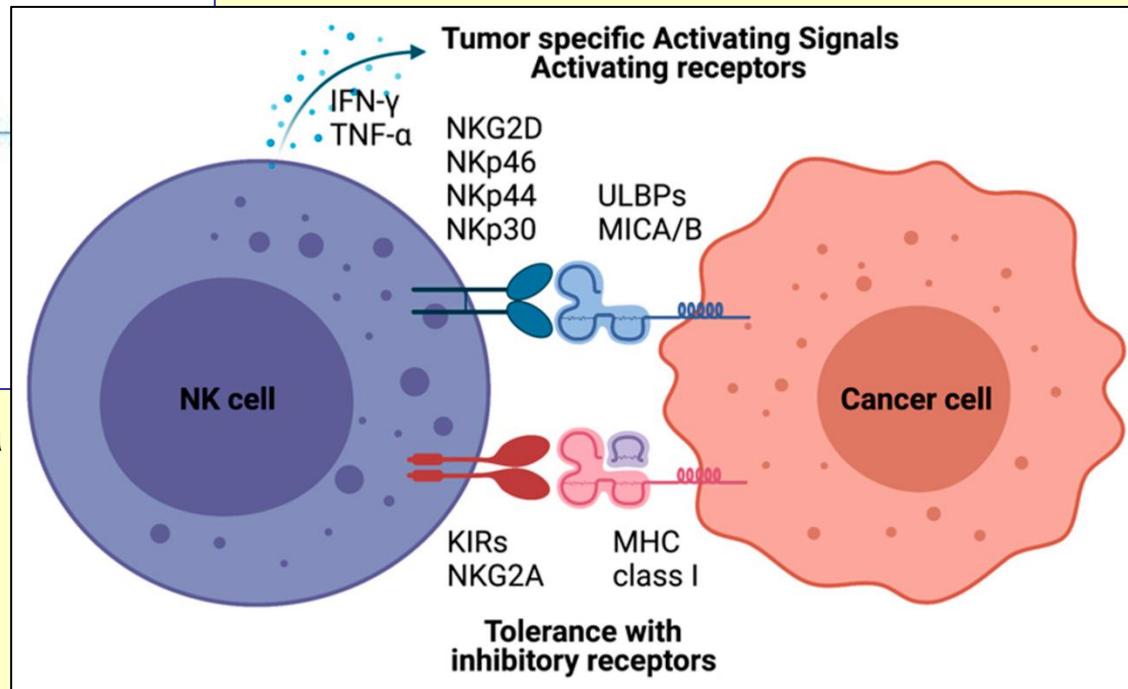
**KAR: killer aktiváló receptor:**  
aberráns glikozilációt ismer fel  
a tumor vagy virussal fertőzött  
sejteken

# Az NK sejt aktiváció ellentétes szignál modellje



Vírussal fertőzött sejt pusztítása

Tumorsejt pusztítása



# Antitest-dependens sejt-mediált citotoxicitás (ADCC)

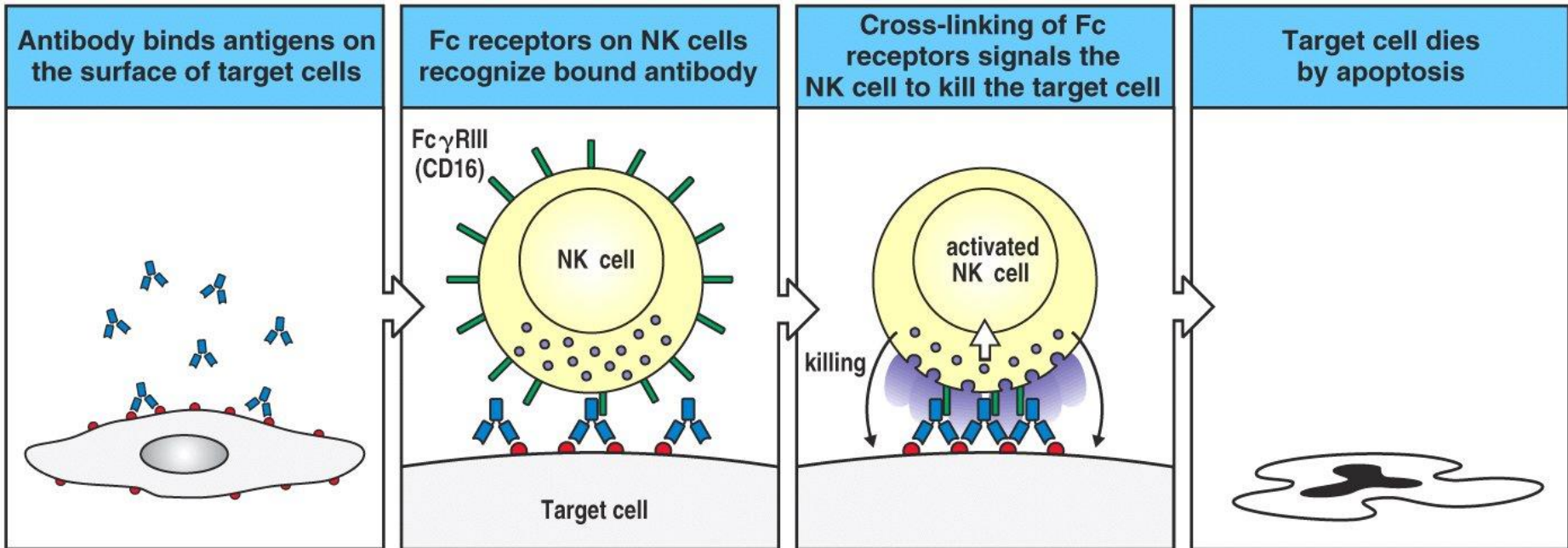


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**T<sub>H</sub> sejt mediálta makrofág  
aktiváció**

**Késői típusú  
hyperszenzitivitás = DTH**

# Intracelluláris patogének és kontakt antigének elleni immunreakció → késői típusú hyperszenzitivitás = DTH

## Intracellular bacteria

*Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium leprae*

*Listeria monocytogenes*

*Brucella abortus*

## Intracellular fungi

*Pneumocystis carinii*

*Candida albicans*

*Histoplasma capsulatum*

*Cryptococcus neoformans*

## Intracellular parasites

*Leishmania* sp.

## Intracellular viruses

Herpes simplex virus

Variola (smallpox)

Measles virus

## Contact antigens

Picrylchloride

Hair dyes

Nickel salts

Poison ivy

Poison oak

# Kontakt dermatitis és DTH

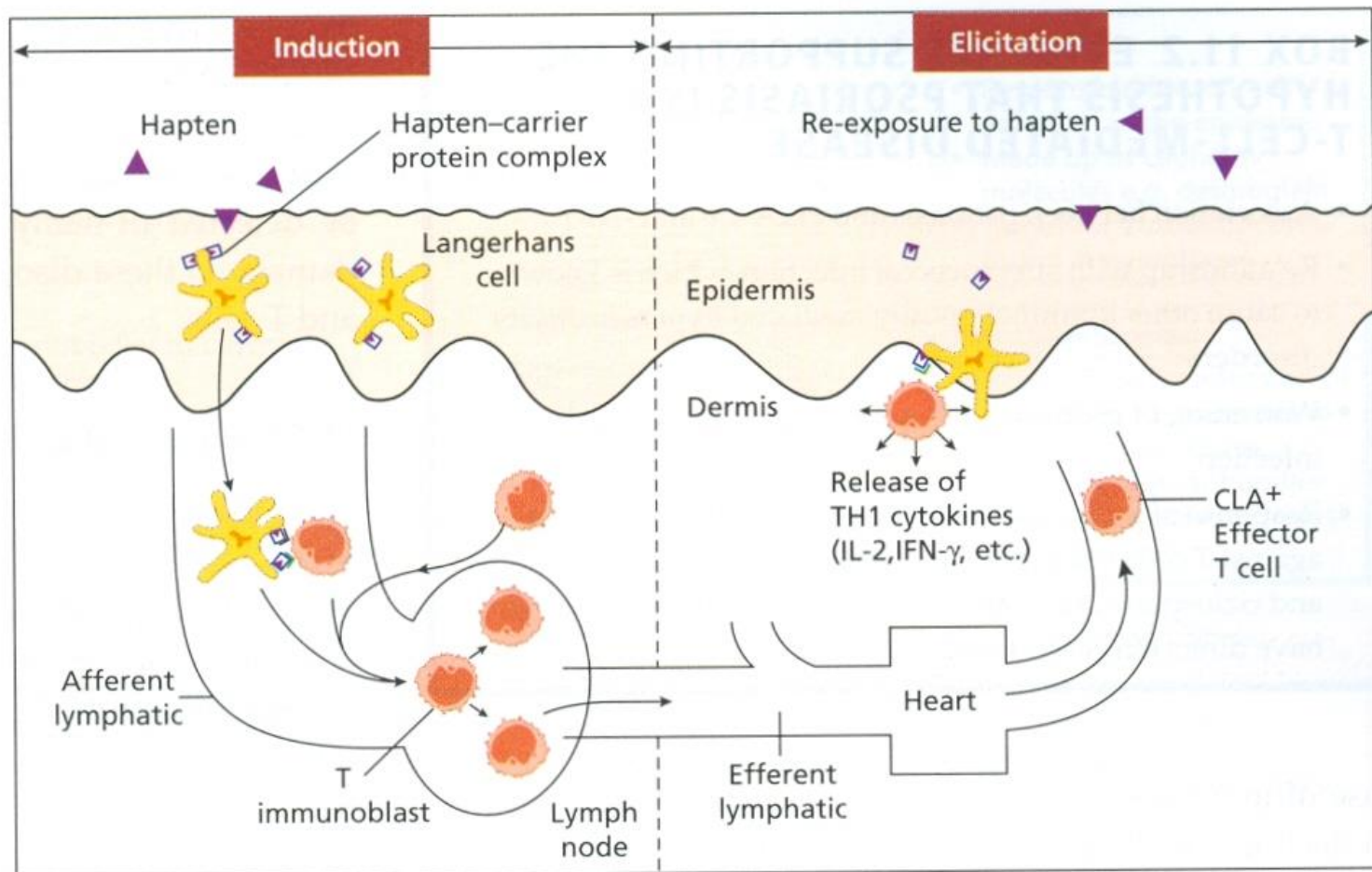
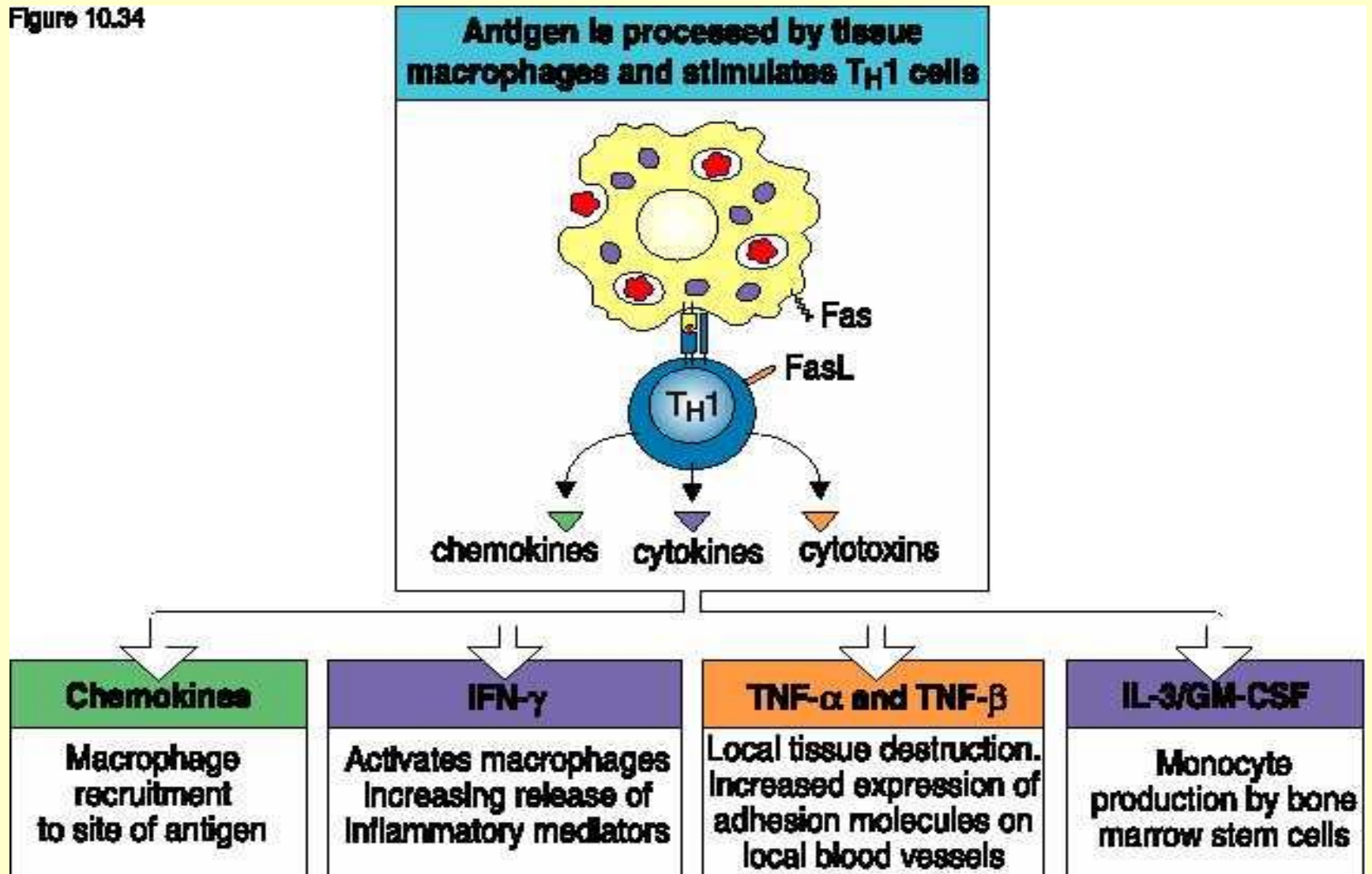
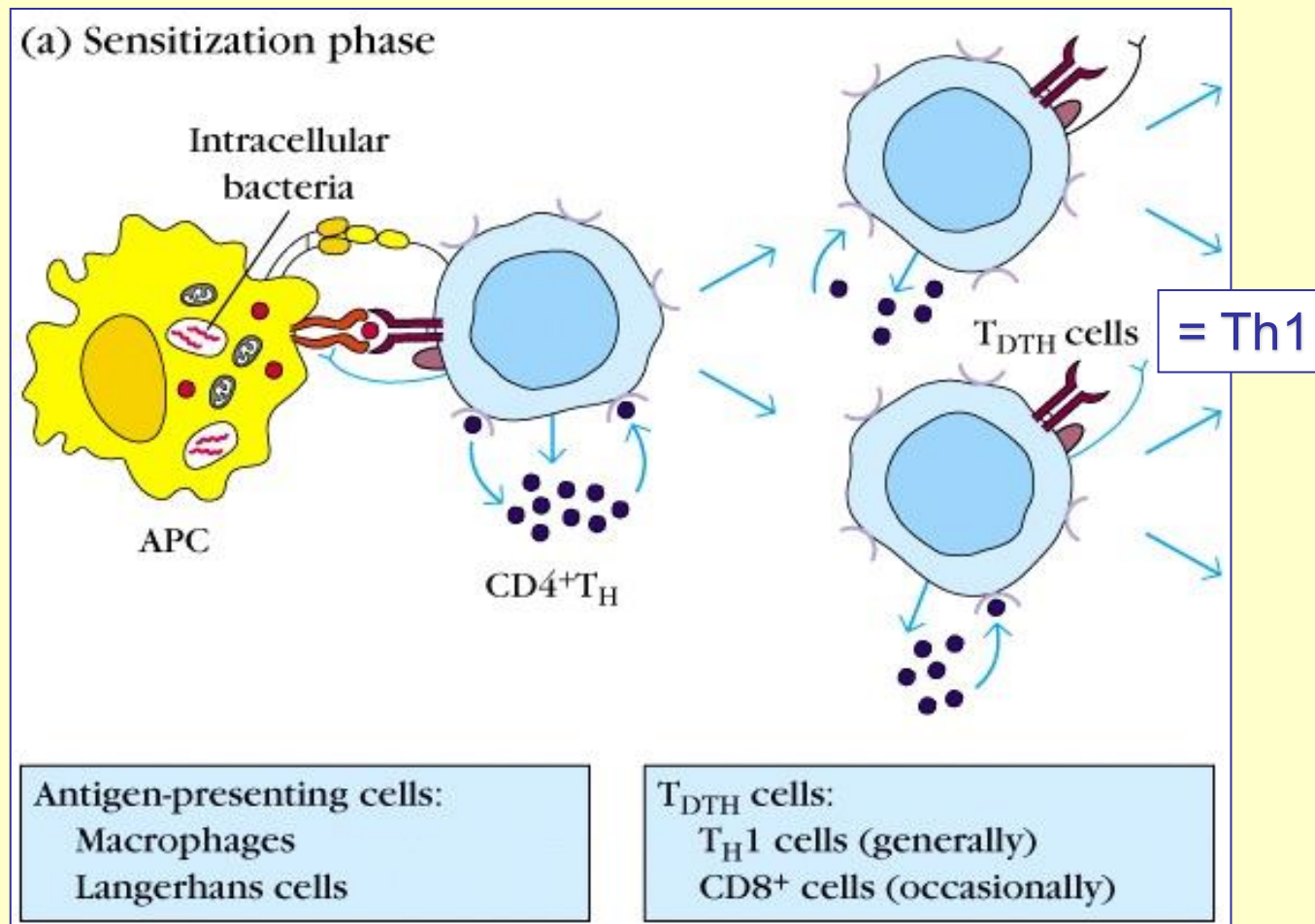


Figure 10.34

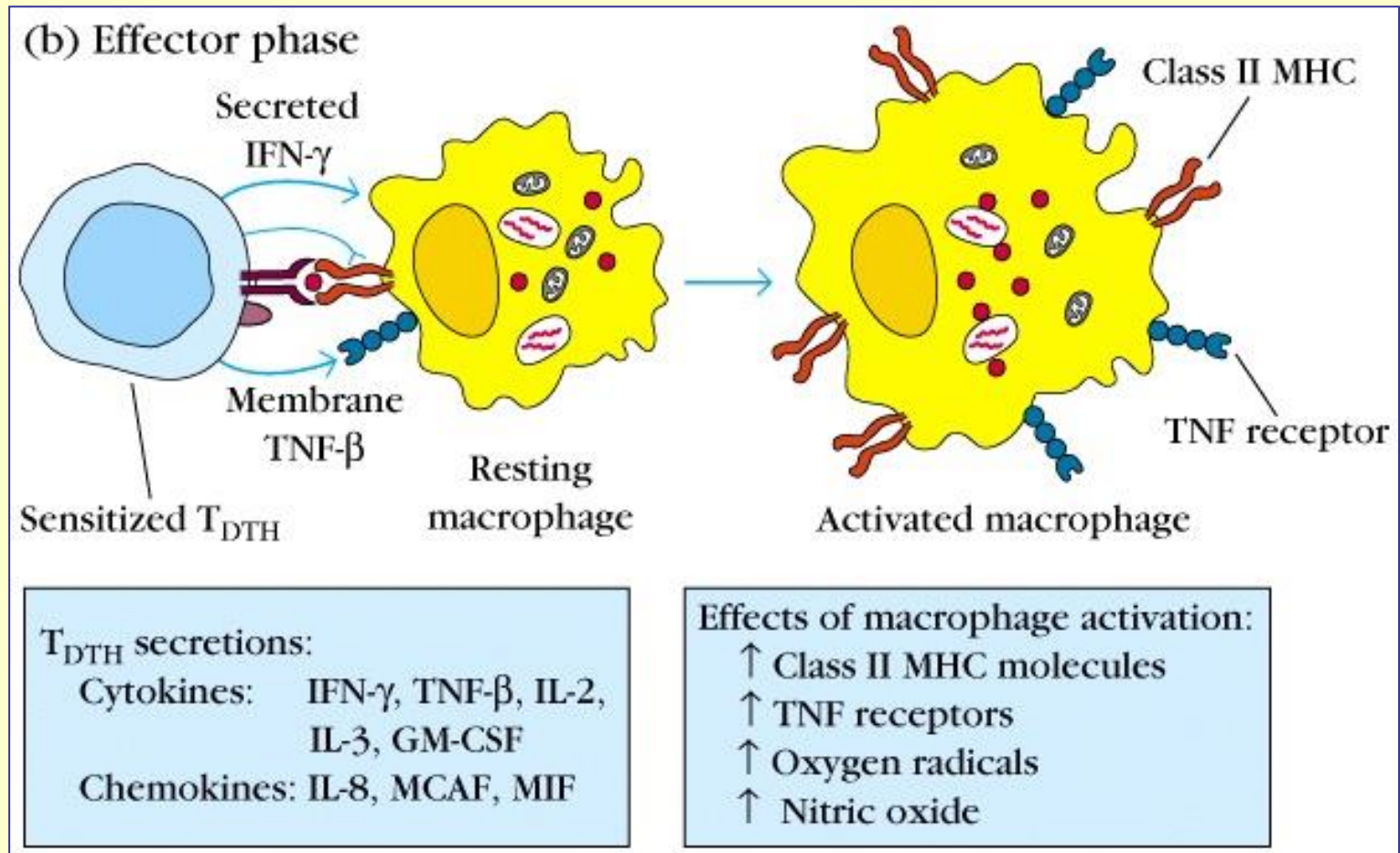


# Az intravezikuláris mikroorganizmusok ellen kialakuló immunválasz: DTH

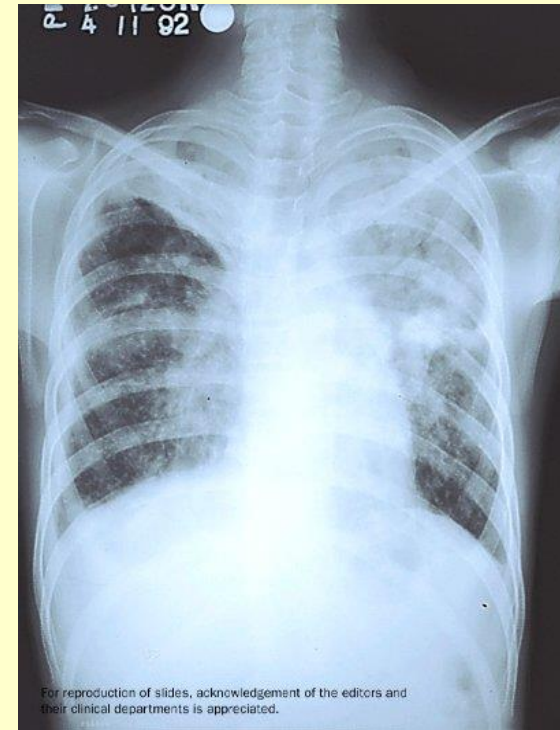
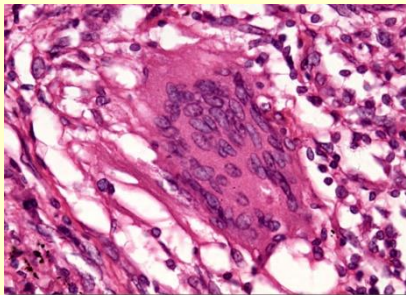
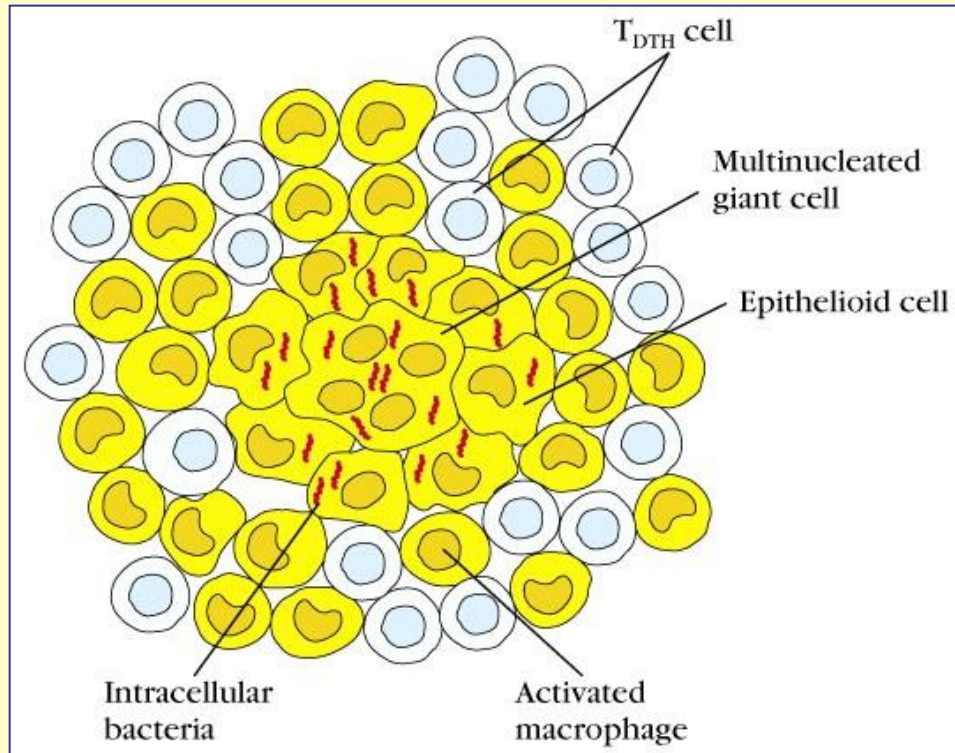
## I. Szenzitizáció: első antigén kontaktus



## II. Effector fázis – citokinek szerepe

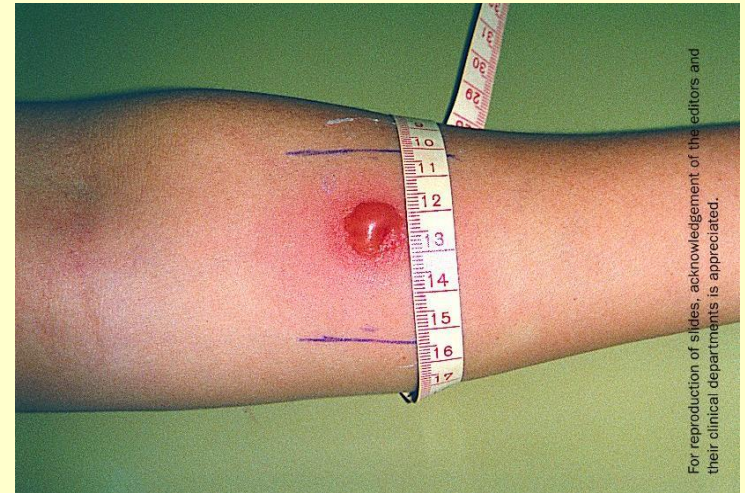
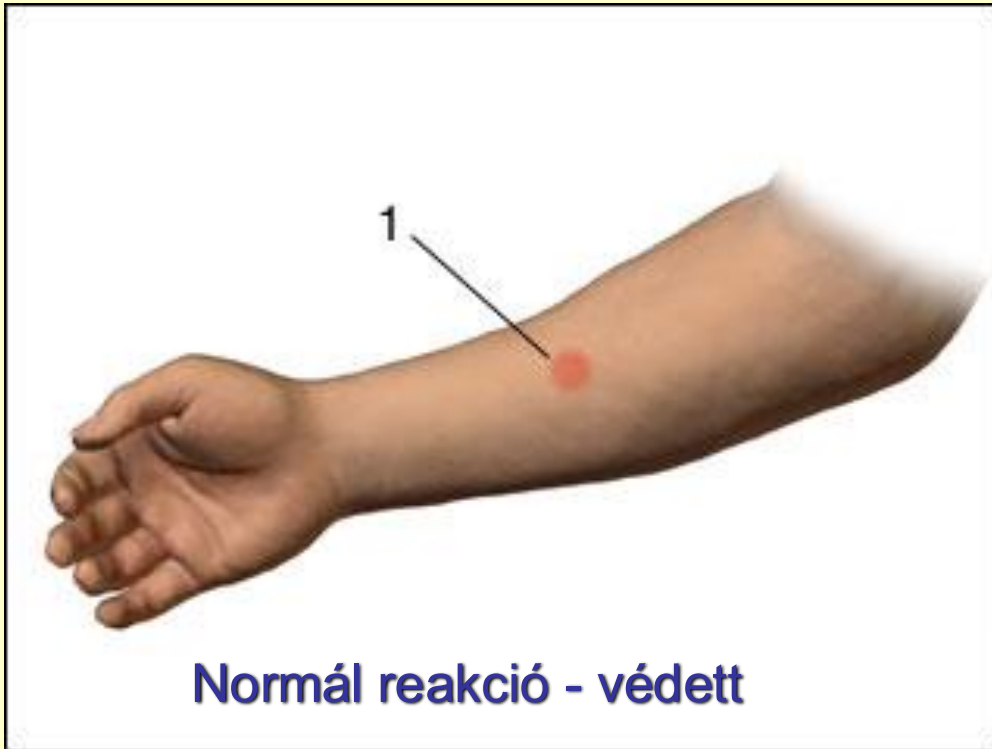


# Krónikus DTH – granulóma képződés



**Miliaris tuberculosis**

# Tuberkulin bőrteszt



Magyarországon minden újszülött részesül BCG védőoltásban ----  
Mycobacterium tuberculosis elleni védelem