

# **Immunológia alapjai**

*18. előadás*

**Az immunológiai memória kialakulása és fenntartása.**

**A primer és szekunder immunválasz összehasonlítása.**

*Berki Timea*

# Az immunológiai memória meghatározása

**Kizárólag az adaptív immunválasz jellemzője**

**Naiv limfociták aktivációja és klonális osztódása után hosszú életű memória sejtek képződnek**

**Thelper sejt függő folyamat – MHC-fehérje antigén függés**

**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.

# Primer és szekunder ellenanyag termelés

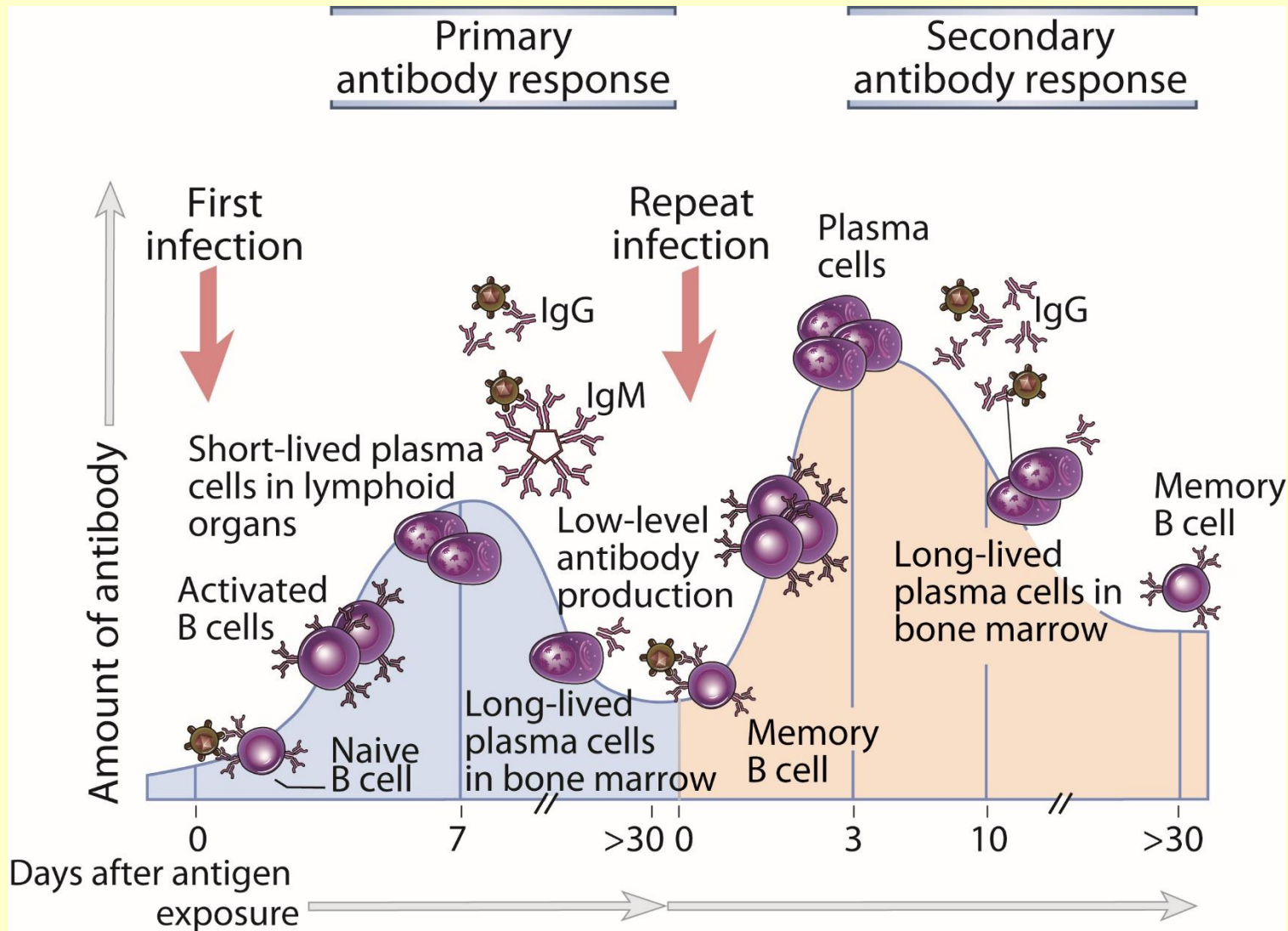


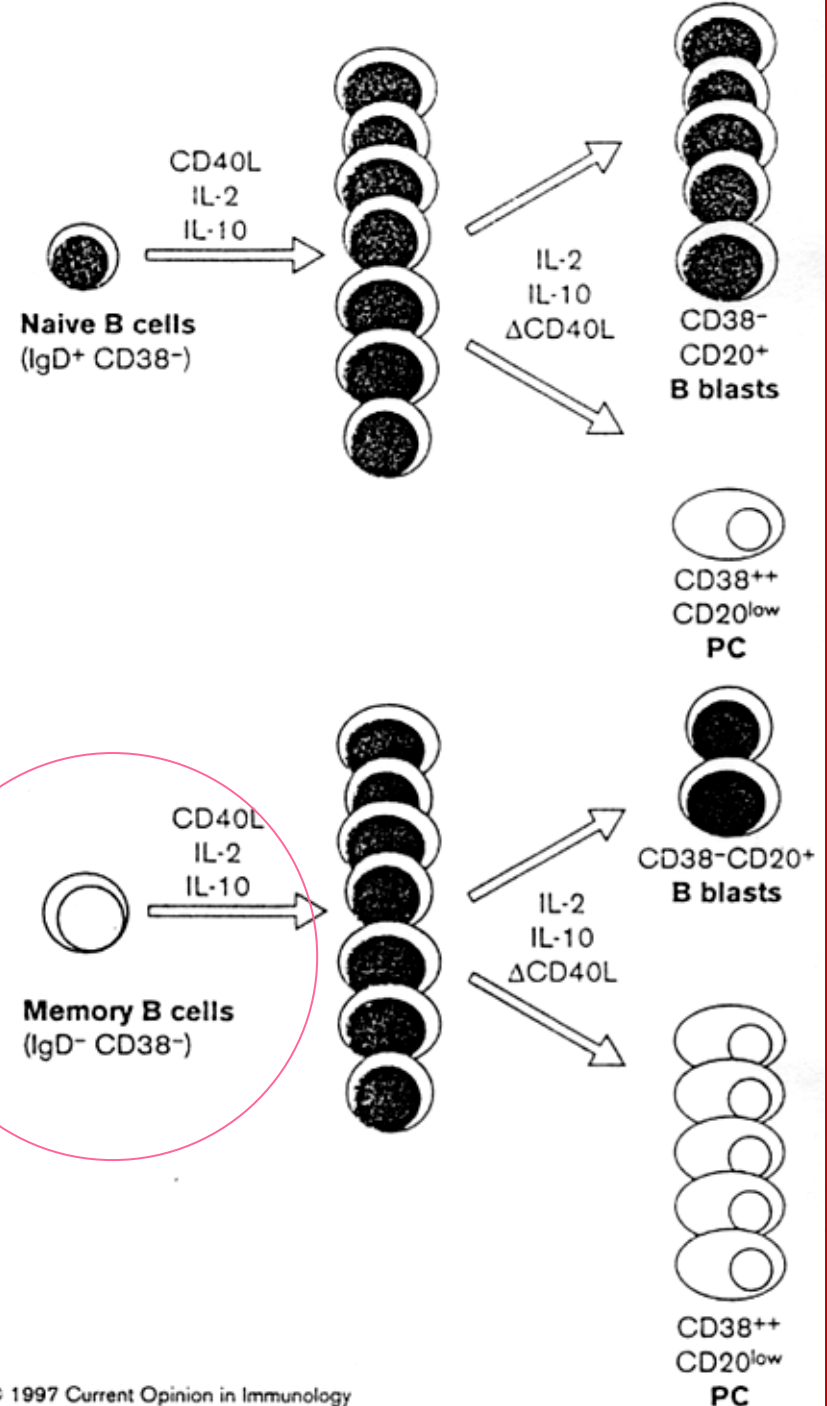
Fig. 11-2

## Elsődleges, naiv B sejt aktiváció

→ több memória B sejtet eredményez

## Másodlagos B sejt válasz során a memória B sejtekből

→ elsősorban plazmasejtek képződnek (5x több)



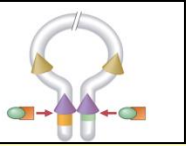
# A memória immunválasz elemei

**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. ismételt bejutó antigénhez legnagyobb eséllyel – túlélés.  
Sejtek/Klónok?**
- 2. Eltérő CD45 izoforma**
- 3. Megváltozott sejtfelszíni adhéziós molekula-összetétel.**
- 4. Más antigén-prezentáló sejtek.**
- 5. Limfocita recirkulációs mintázat eltér.**

**B sejt memória**



# B-sejt válaszok

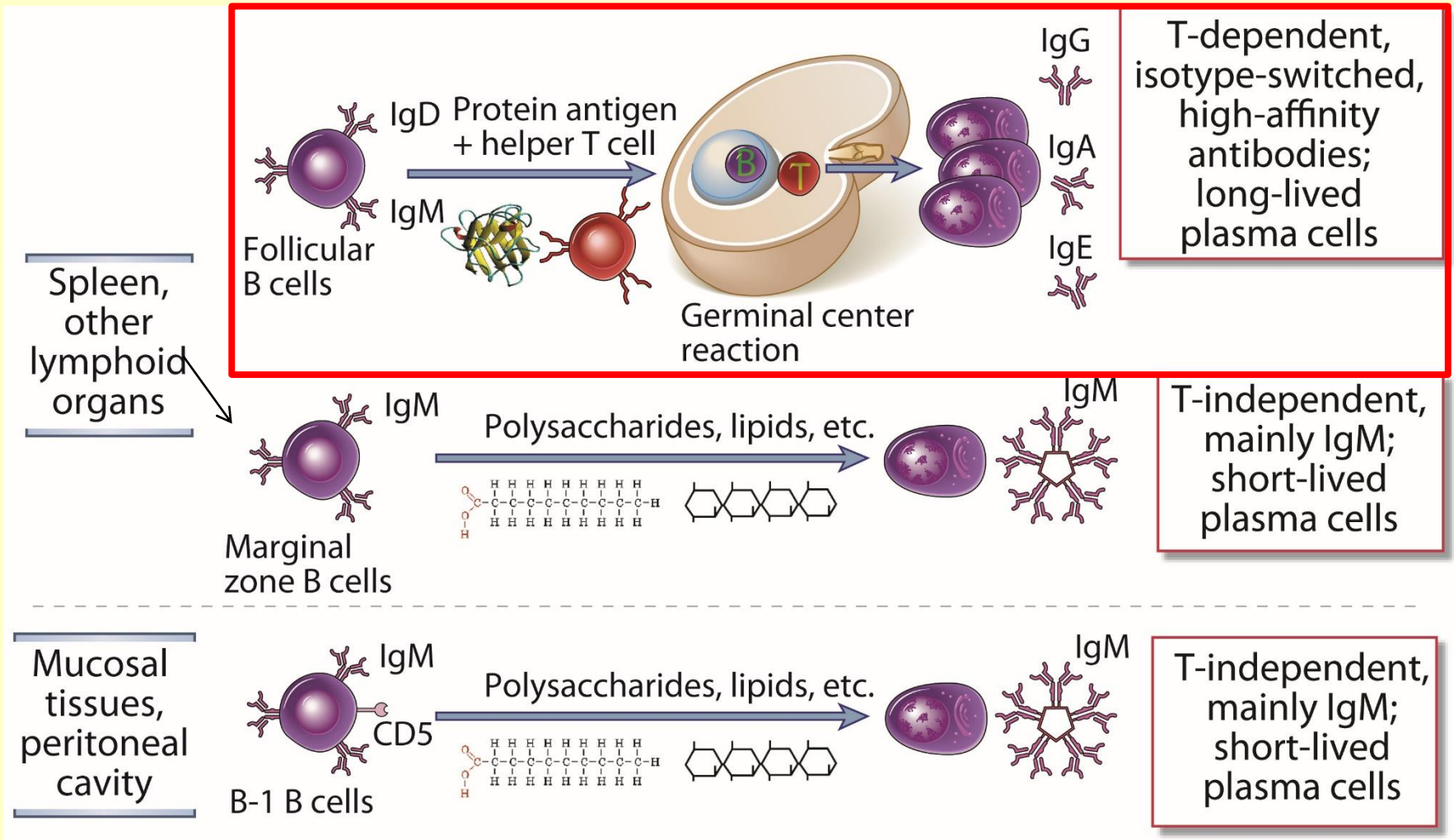
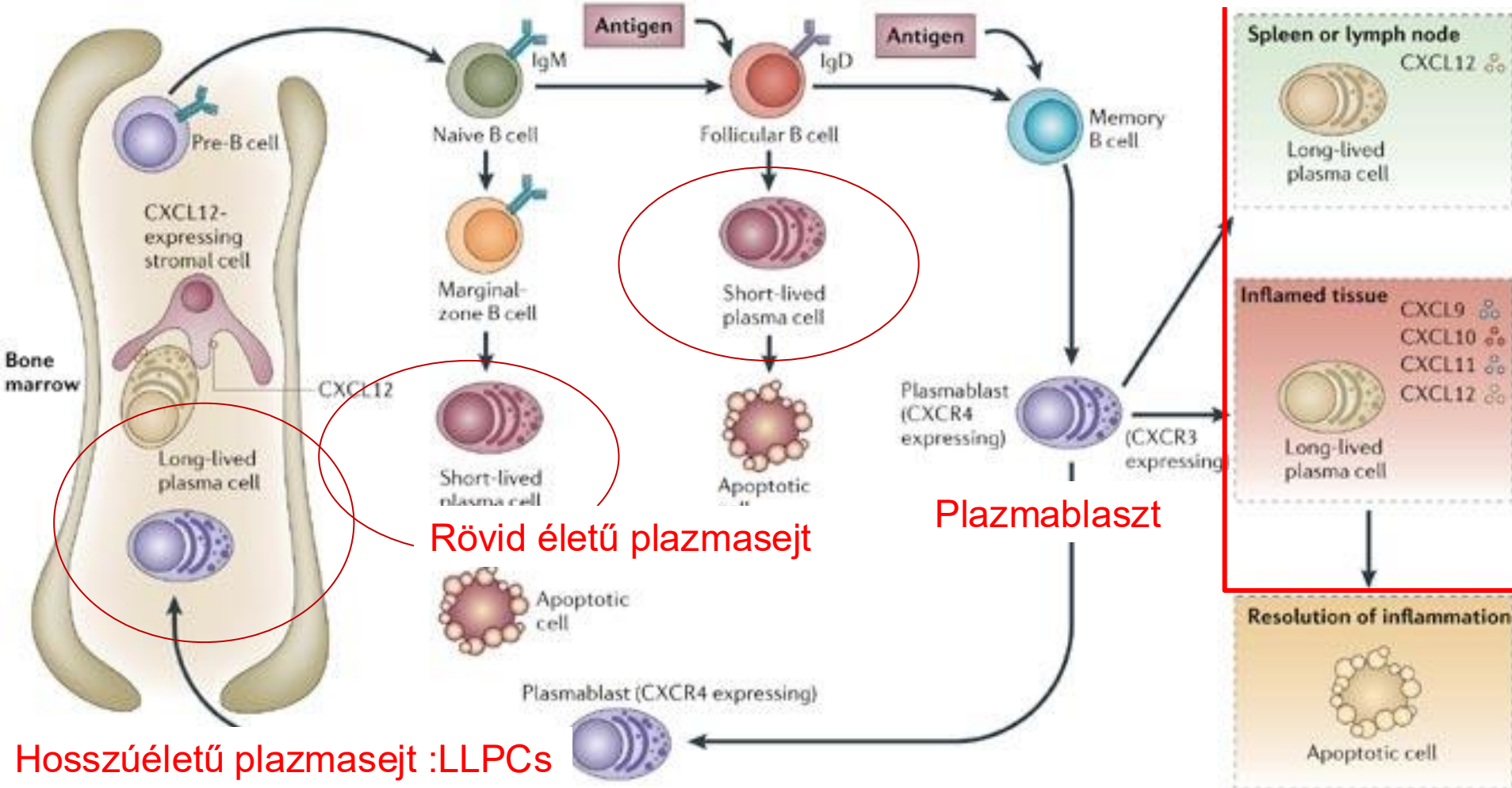


Fig. 11-3

# Plazmasejtek

Hosszú életű plazmasejt

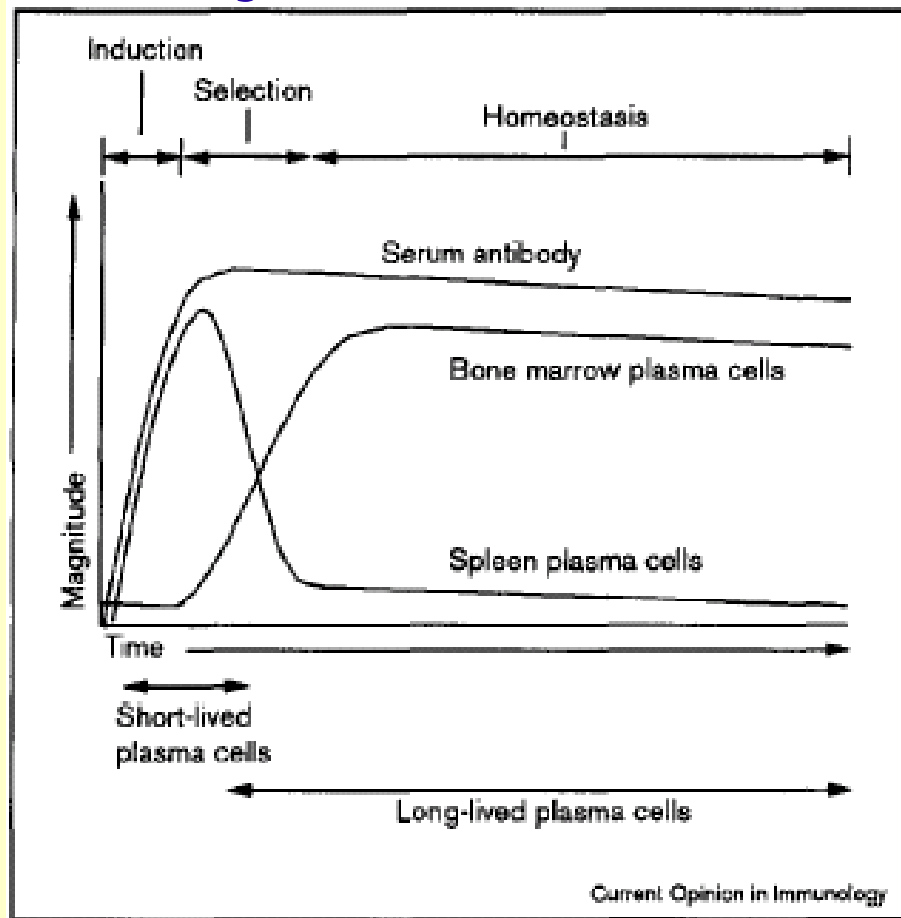


Rövid életű plazmasejt

Plazmablaszt

Hosszúéletű plazmasejt :LLPCs

# A szérumban lévő ellenanyag szintje és a plazmasejtek lokalizációjának időbeli változása



Az ellenanyag termelés kinetikája a vakcinációt követően (ELISPOT mérés)

Kezdeti válasz: lép rövid életű plazmasejtjei

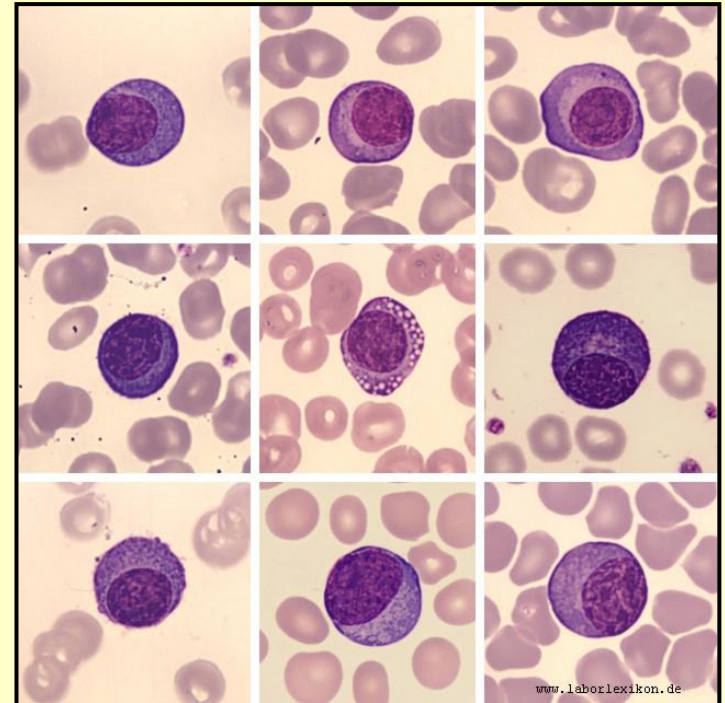
Késői válasz: az ellenanyag termelő sejtek 80-90%-a a csontvelőben található

# Plazmasejtek

Kialakulásuk függ: citokinek: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13...  
CD40L-CD40 Szignál

## Élettartam:

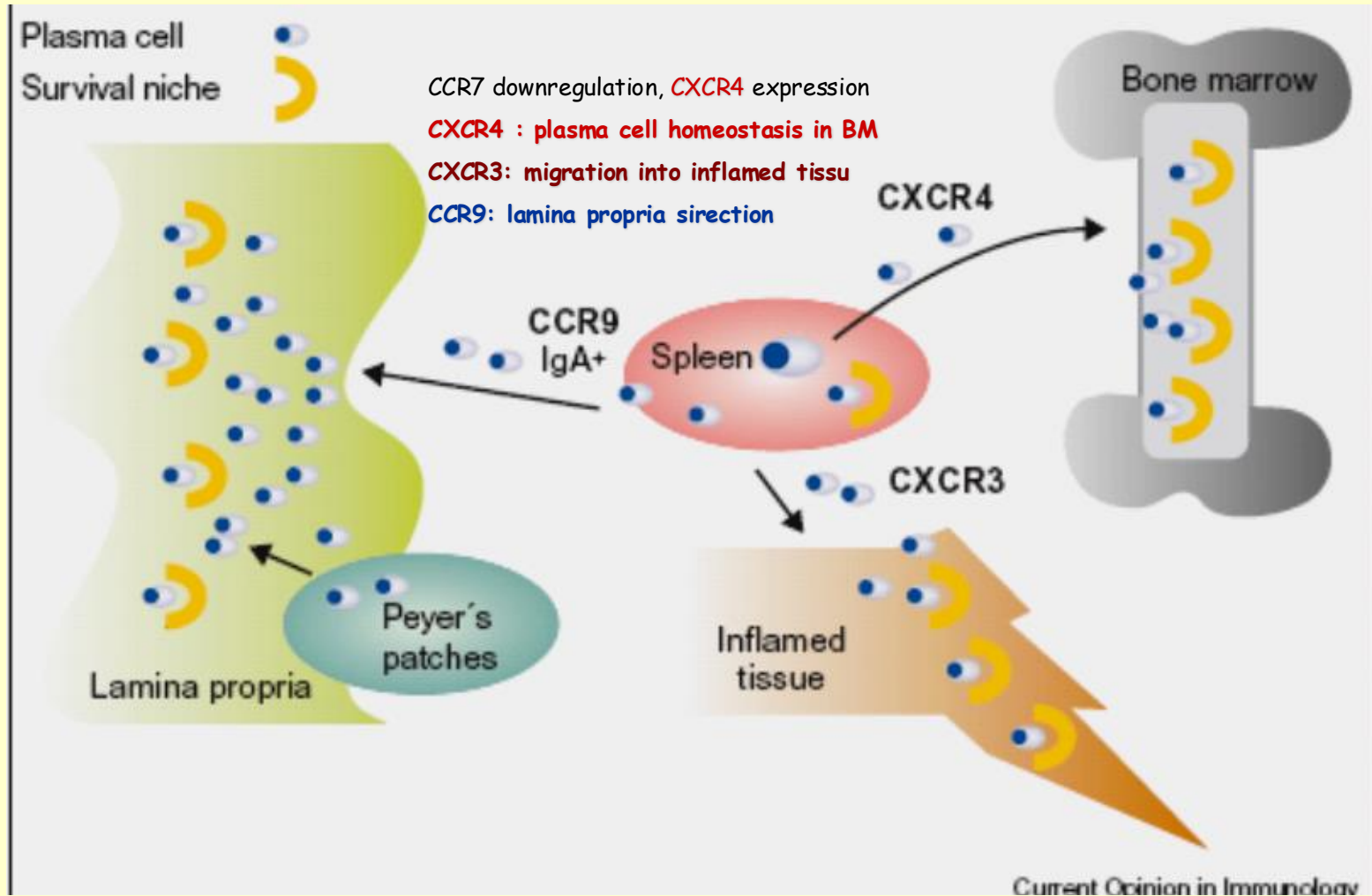
- Rövid életű plazmasejt: nincs hypermutáció
- **Hosszú életű plazmasejtek (LLPCs):**
- évtizedekig termel magas affinitású antitestet,
- Fenotípus: CD19–CD38<sup>hi</sup>+CD138+
- Csontvelői stróma + megakariocita:
- Túlélést biztosító mikrokörnyezet
- citokinek: IL-6, BAFF és APRIL
- Metabolikus környezet: sok glukóz felvétel, alacsony O<sub>2</sub> szint, sok piruvát felvétel
- Pro-apoptotikus molekulák downregulációja, Bcl-2, Bcl-XL upreguláció



Hol?

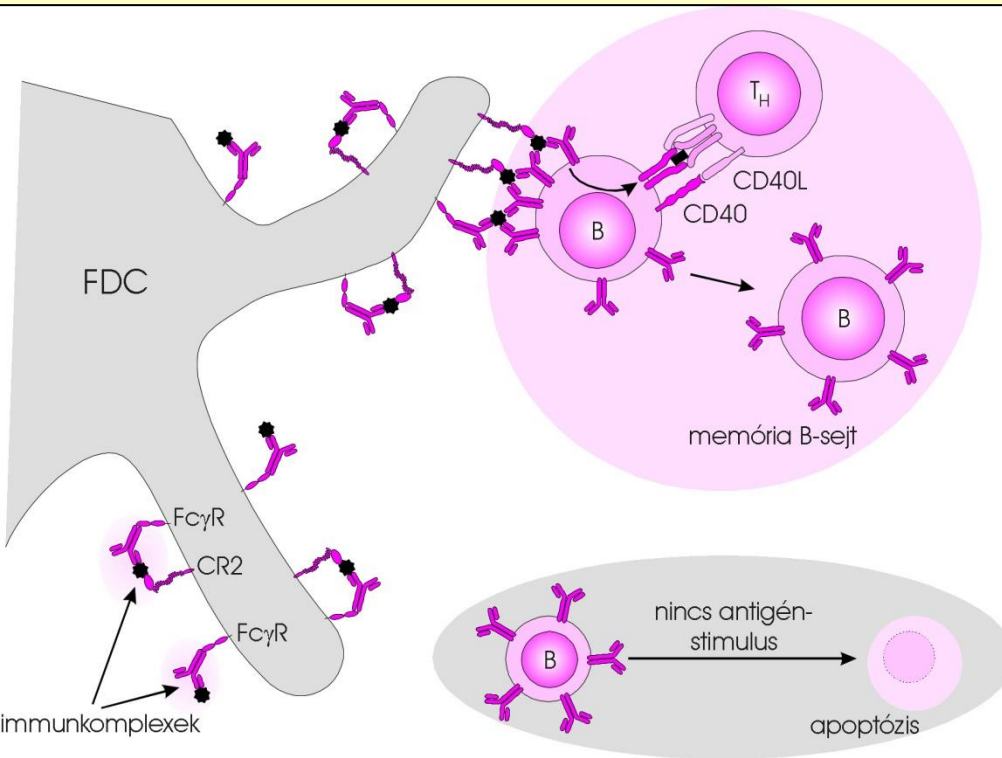
Csontvelő perivaskuláris szinusz  
Nyálkahártyák Lamina Propria  
Lép vörös pulpa  
Nyirokcsomó medulla

# A hosszú életű plazmasejtek túlélési helyei



A másodlagos limfoid szövetekben, például a **lépben és a Peyer-plakkokban képződő** plazmasejtek a kemokinreceptorok által toborzódva vándorolnak a nyálkahártyák lamina propria, a csontvelő vagy a gyulladt szövetek felé

# A legnagyobb affinitású B sejtek túlélése



## A túlélési szignál forrásai:

→ **ANTIGÉN** jelenléte:

- **FDC** felszíni immunkomplex formában
- **Keresztreagáló** antigének
- **anti-idiotípusú** ellenanyagok
- **Fokozott TLR9 (CpG)** szignalizáció Bmem sejtekben.

# A primer és szekunder antitest válasz összehasonlítása

	<b>Primer válasz</b>	<b>Szekunder reakció</b>
<b>Válaszó sejt típus</b>	Naiv B-sejtek CD27-IgD+	Memória sejtek CD27+IgD-
<b>Az antigén specifikus sejt gyakorisága</b>	1:10 <sup>4</sup> – 1:10 <sup>5</sup>	1:10 <sup>3</sup>
<b>Ellenanyag izotípusa</b>	IgM>IgG	IgG, IgA
<b>Latencia idő az immunizálás után</b>	4-7 nap	1-3 nap
<b>Antitest affinitás</b>	alacsony	magas
<b>Szomatikus Hypermutáció</b>	kevés	magas
<b>Termelt antitest mennyisége</b>	kevesebb	100-1000x több

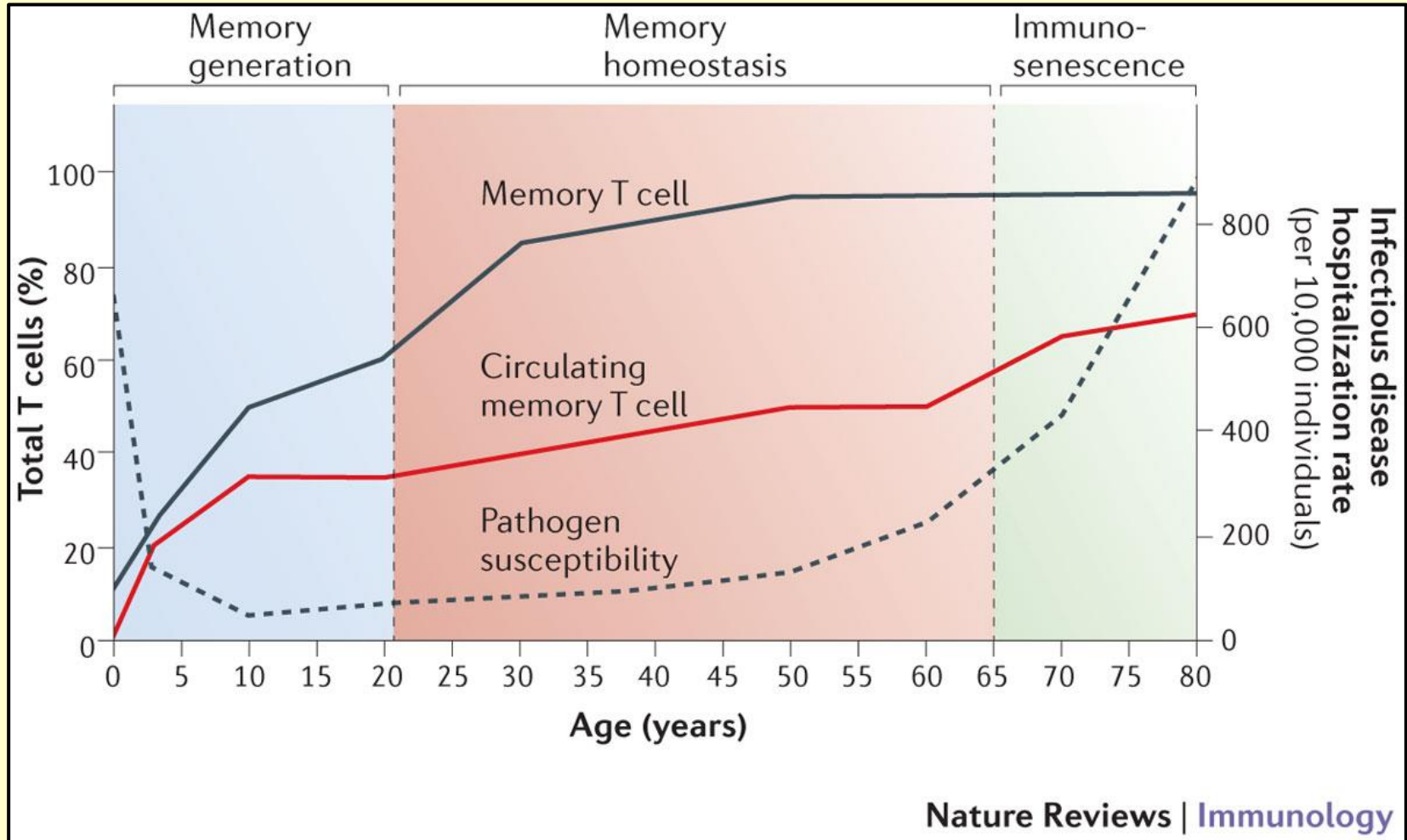
# A humorális immunológiai memória

## Az elsődleges és másodlagos ellenanyagválasz jellemzői

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 sejt memória**

# A memória-T-sejt életszakaszai: a memória kialakulása, fenntartása és az immun-öregedés



A pubertás végére a limfoid szövetekben, a nyálkahártyákban és a bőrben túlnyomórészt memória-T-sejtek találhatóak, amelyek a felnőttkorban is megmaradnak, és a szervezetben a legnagyobb számban előforduló limfocita-populációt alkotják



# Memória T-sejtek kialakulása

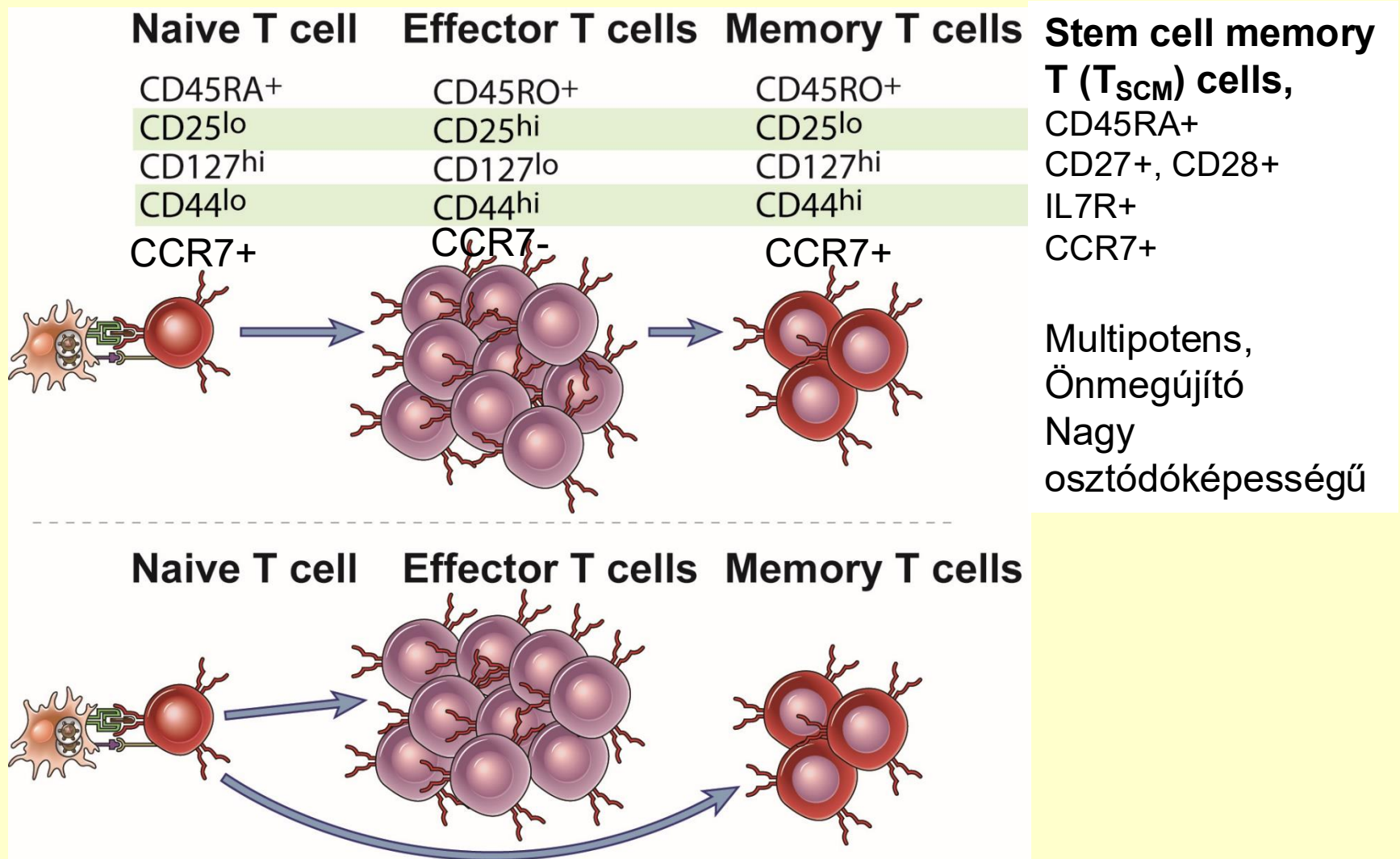
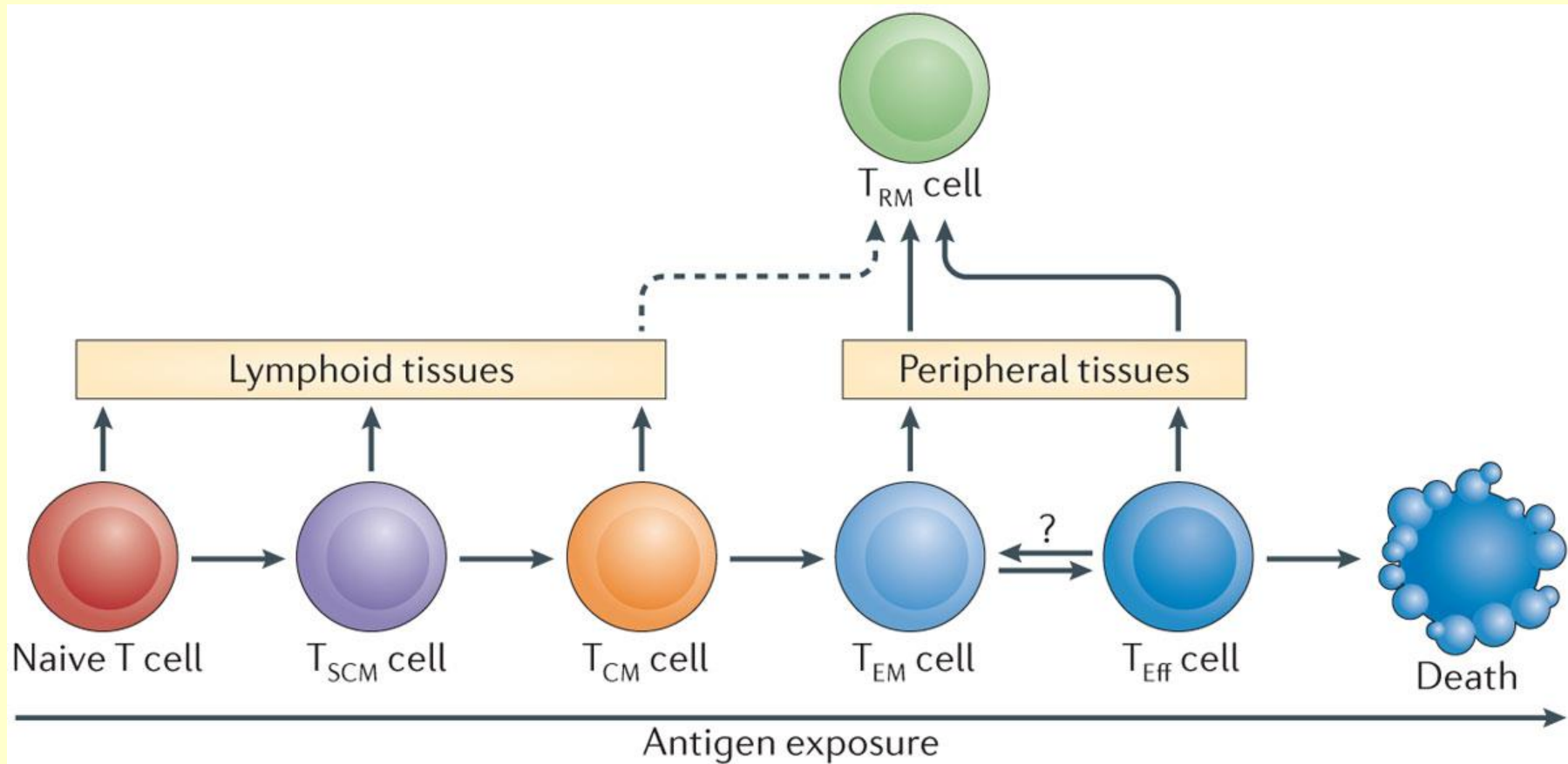


Fig. 9-19

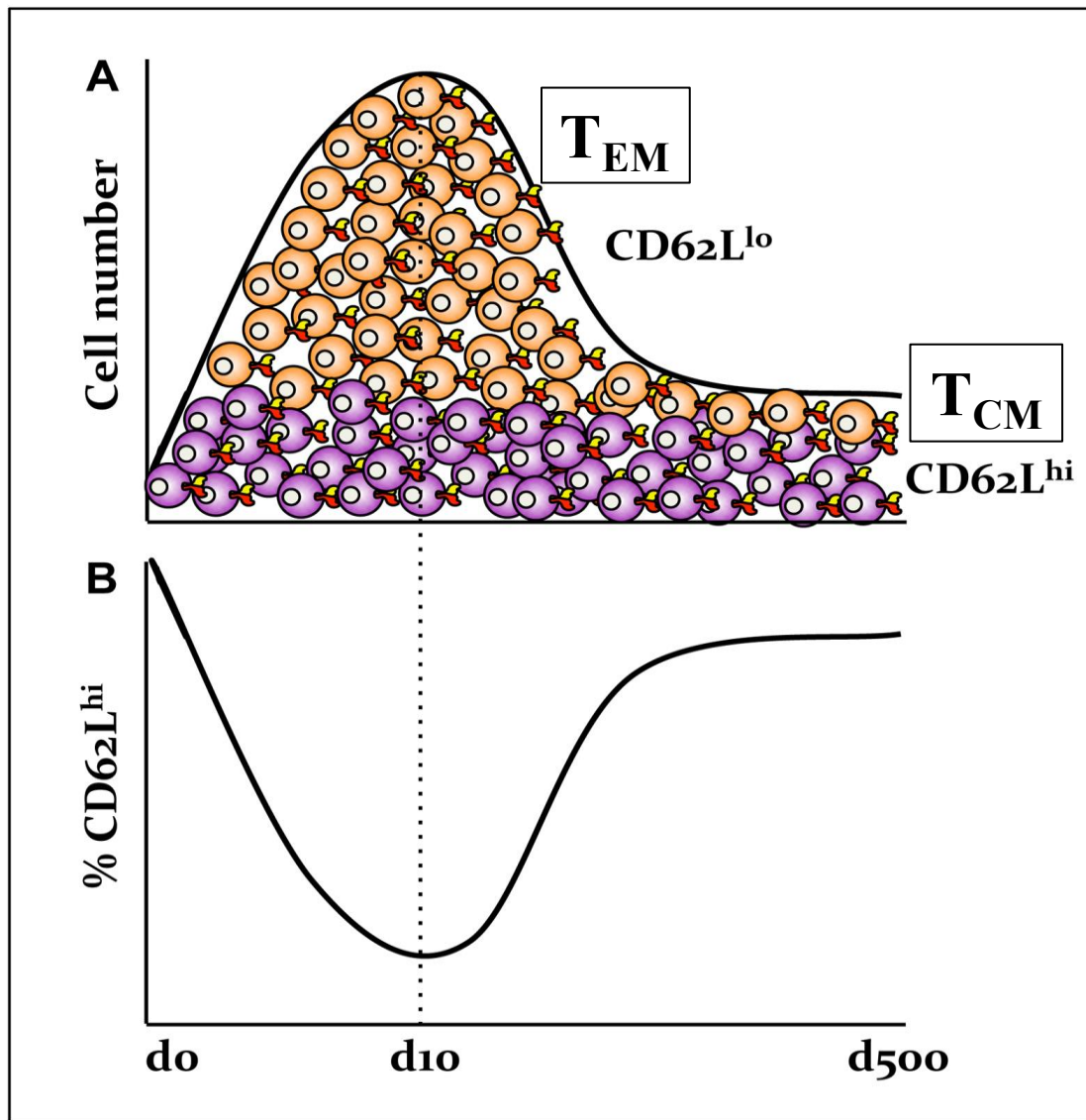
# Szöveti $T_{RM}$ sejtek képződése és eloszlása



Nature Reviews | Immunology

A CD103-at expresszáló CD4+ és CD8+ (CCR7-CD69+) TRM-sejtek a tüdőben, a belekben, a bőrben és a csontvelőben előforduló T-sejt-alcsoportok közül a leggyakoribbak

# A centrális memória T sejtek (TCM) túlélése

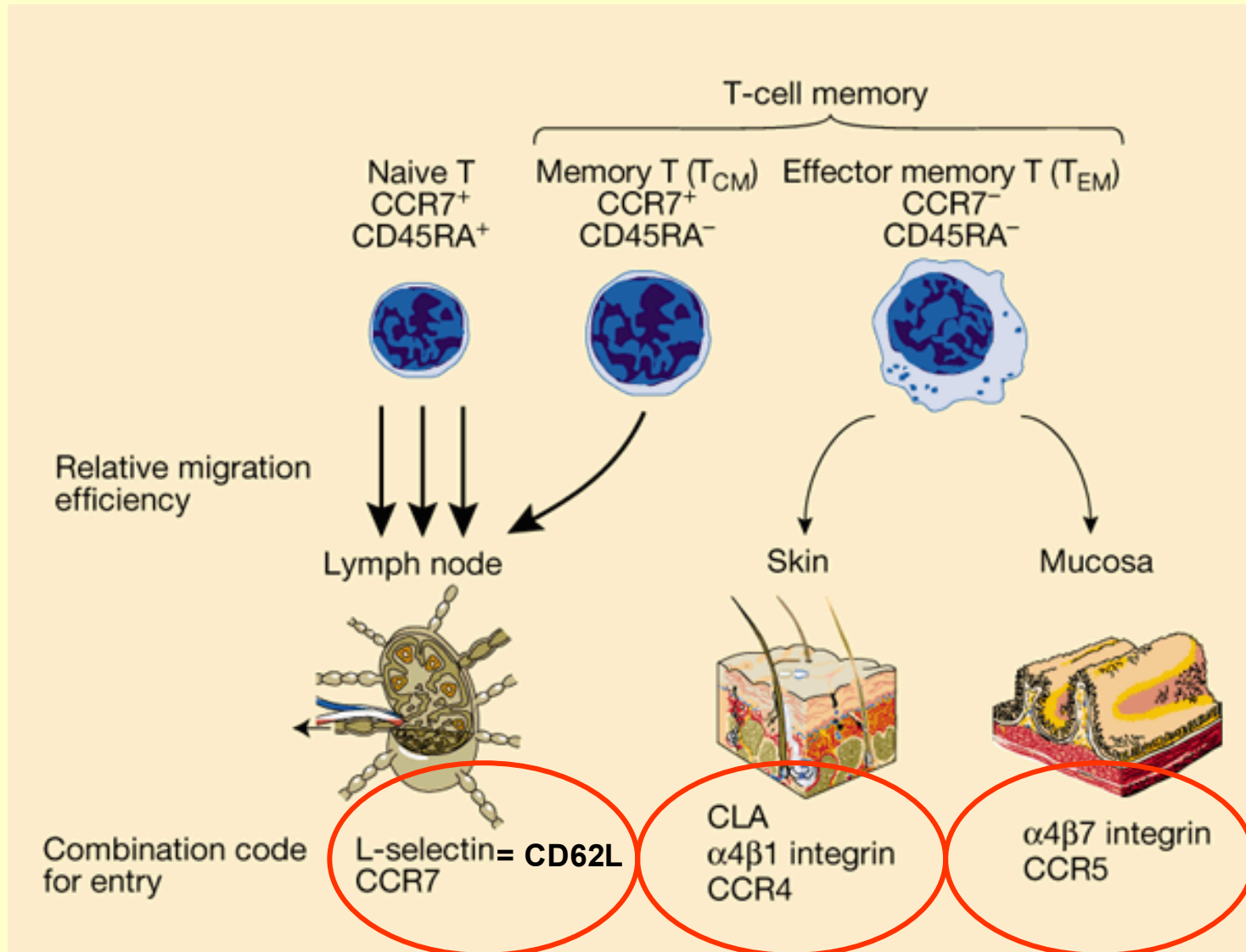


Effektor memória T  
sejtek:  $T_{EM}$

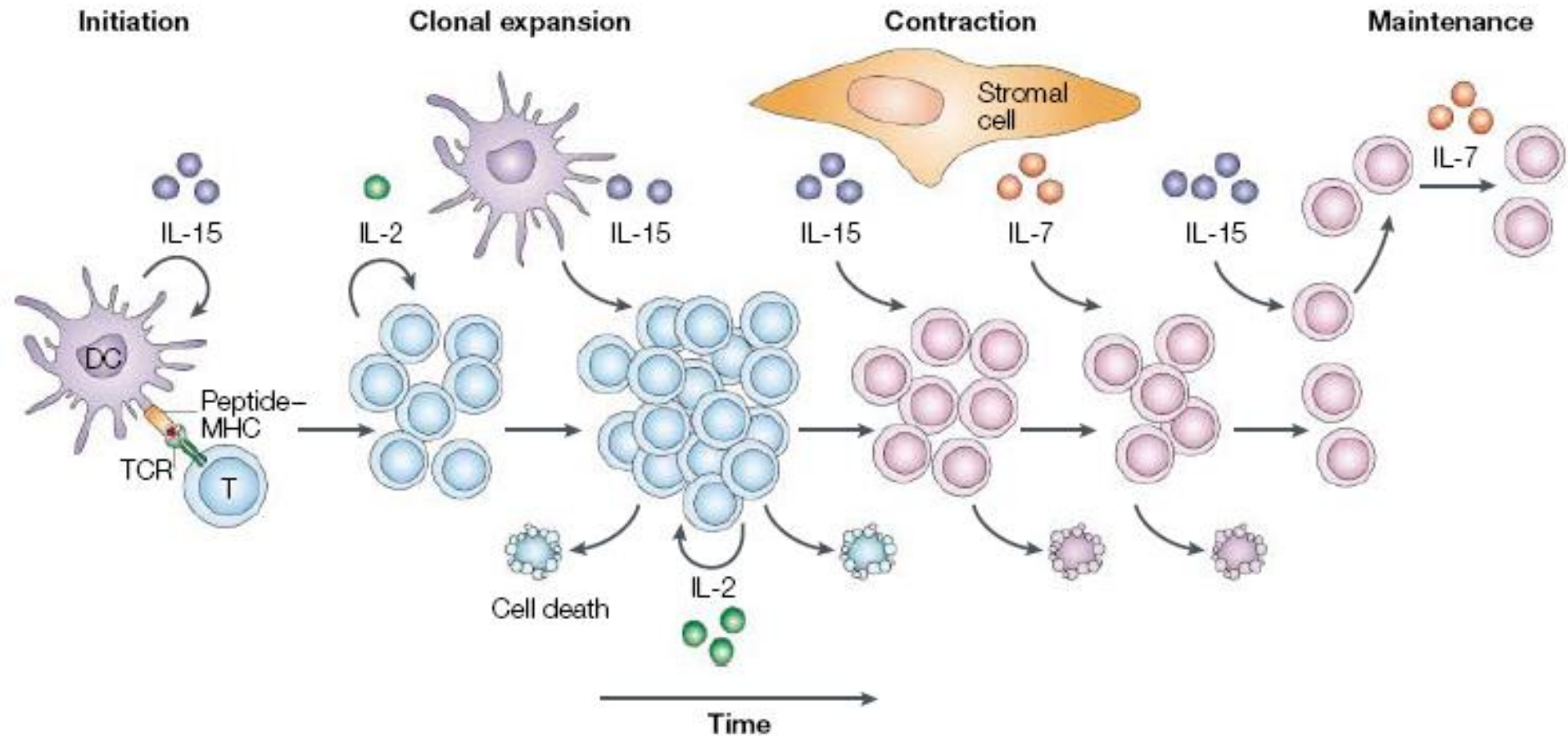
Centrális memória  
T sejtek  $T_{CM}$

Figure 1 Kedzierska et al

# A memória T sejték homing-ja



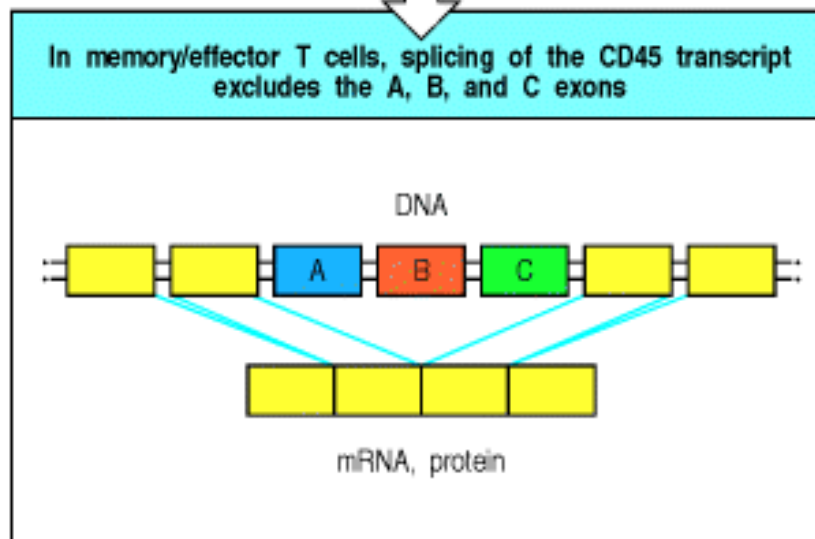
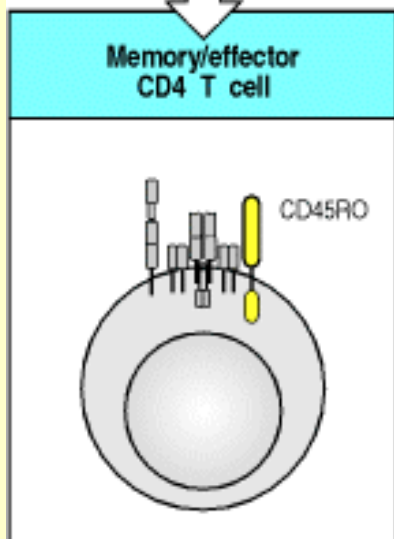
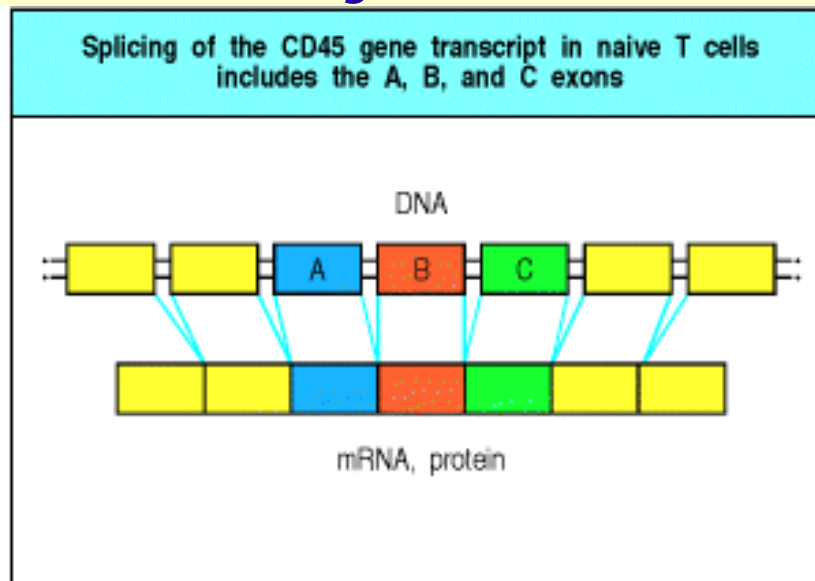
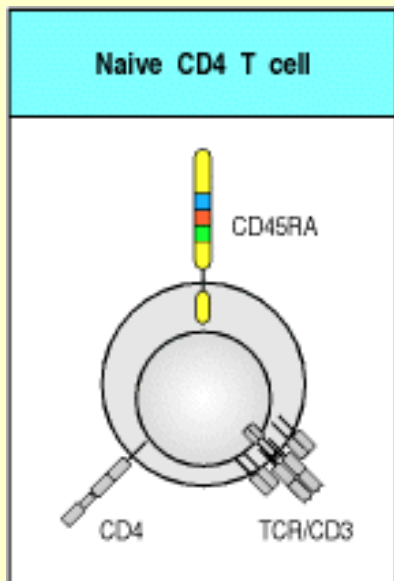
# A T sejtek túlélését biztosító citokinek



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

# Megváltozik a CD45 izoforma a memória sejteken



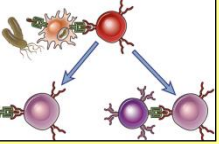
Naiv T sejtek: CD45-RA

Memória T sejtek: CD45-RO

Rövidebb extracelluláris domén → szorosabb kapcsolódás a TcR-hez  
→ gyorsabb sejtaktiváció

# Megváltoznak a sejtfelszíni adhéziós molekulák a memória sejteken

- **Csökkent L-szelektin (kivéve TCM)**
- **fokozott:**
  - VLA-4 (VCAM-1 ligand: endothel, FDC)
  - LFA-1, CD2, LFA-3
  - CD44 (hyaluronsav- receptor)



# Effektor memória T sejtek a gyulladás területére vándorolnak

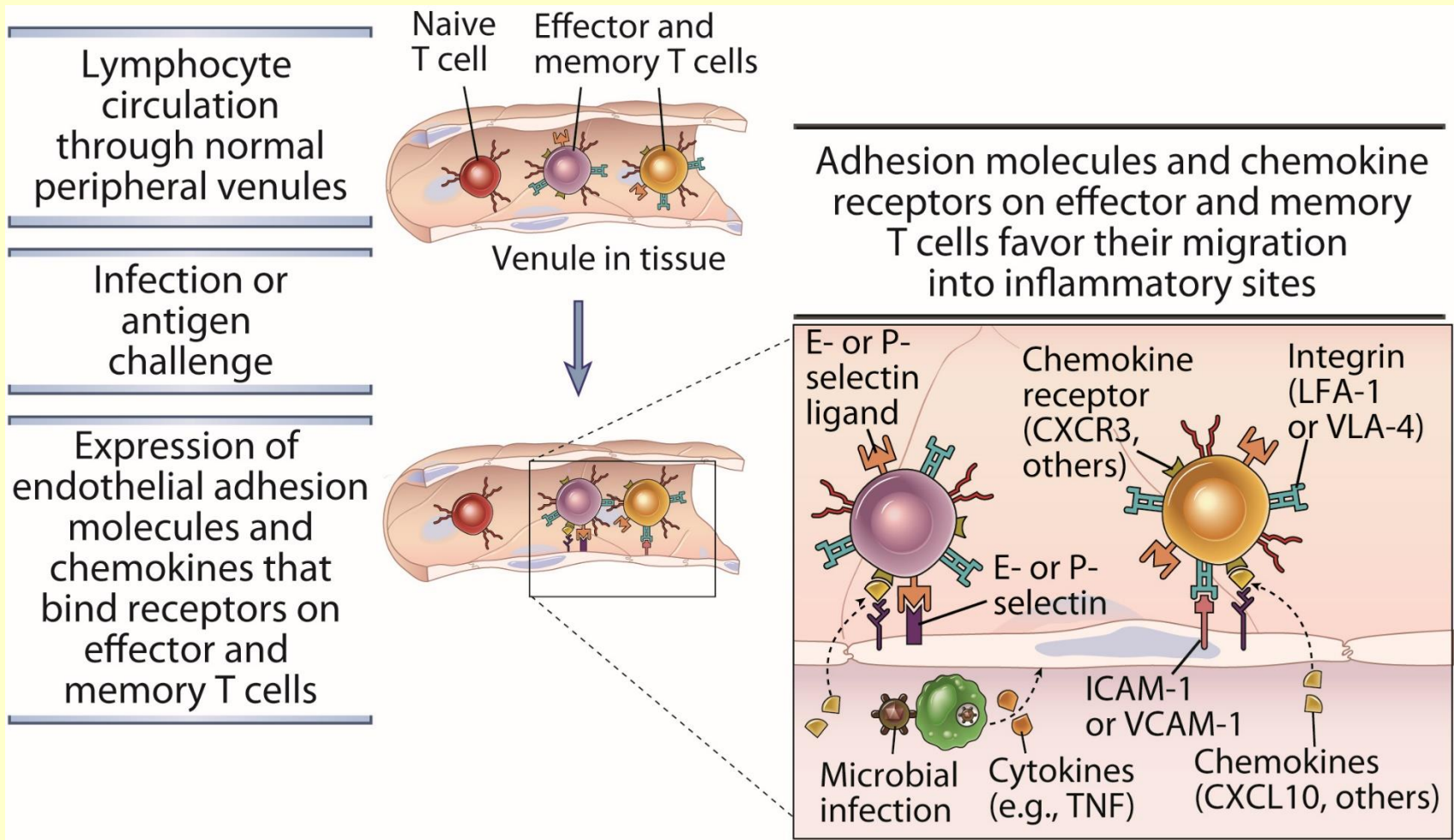


Fig. 10-3

# A memória immunválasz elemei

**Az antigén-specifikus sejtek proliferációjának eredménye:**

- effektor sejtek → apoptózis
- memória sejtek → túlélés TEM, TCM, BMEM + PLAZMASEJT
- fokozódott gyakoriságú memória-sejt (M/E)

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