

Immunológia alapjai

Az immunválasz szuppressziója

19. előadás
2025. november 5.
Kellermayer Zoltán

Az immunválasz főbb lépései

Felismerés

Molekuláris és sejtes kölcsönhatások

Aktiváció

Differenciáció és klonális expanszió

Effektor funkciók

Memória kialakulása

Szuppresszió

Szuppresszióban részt vevő tényezők

1. Antigén, mint fő regulátor
2. Kostimuláció szerepe
3. Regulatórikus T sejtek
4. Humorális immunválasz regulációja
 - Regulatórikus B sejtek
 - Antitest feedback
 - Anti-idiotípus antitestek

1. Antigén, mint fő regulátor

T és B sejteket aktivál

Az antigén természete, dózisa (időpont, mennyiség), helye befolyásolja az immunválaszt

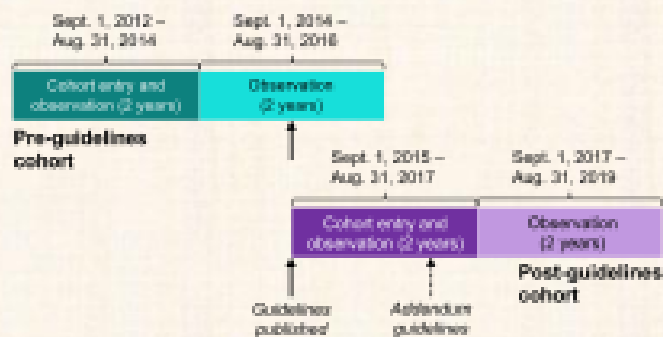
T_H1 vs T_H2

Antigén eliminálása/elvonása leállítja a további aktivációt

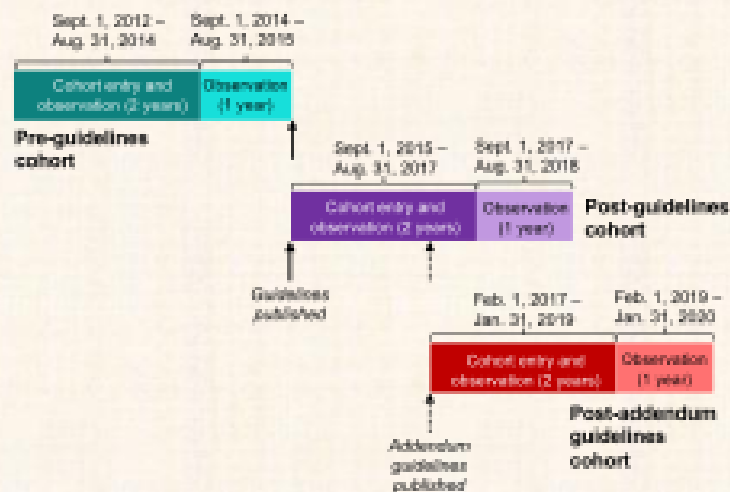
1. Antigén, mint fő regulátor: időpont

Mogyoróallergia: mikor vezessük be a diétába a mogyorót, mint antigént?

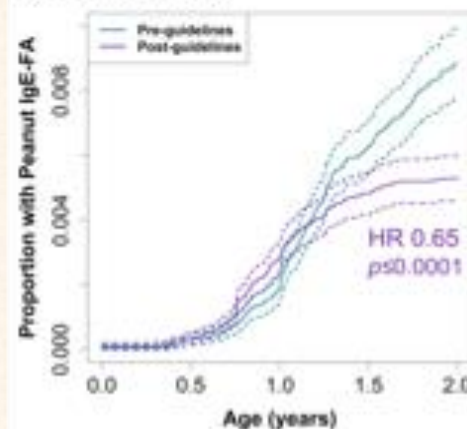
(A) Minimum 2-year observation analysis



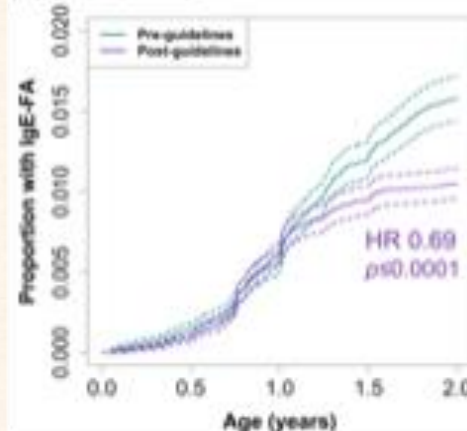
(B) Minimum 1-year observation analysis



(A) Peanut IgE-FA

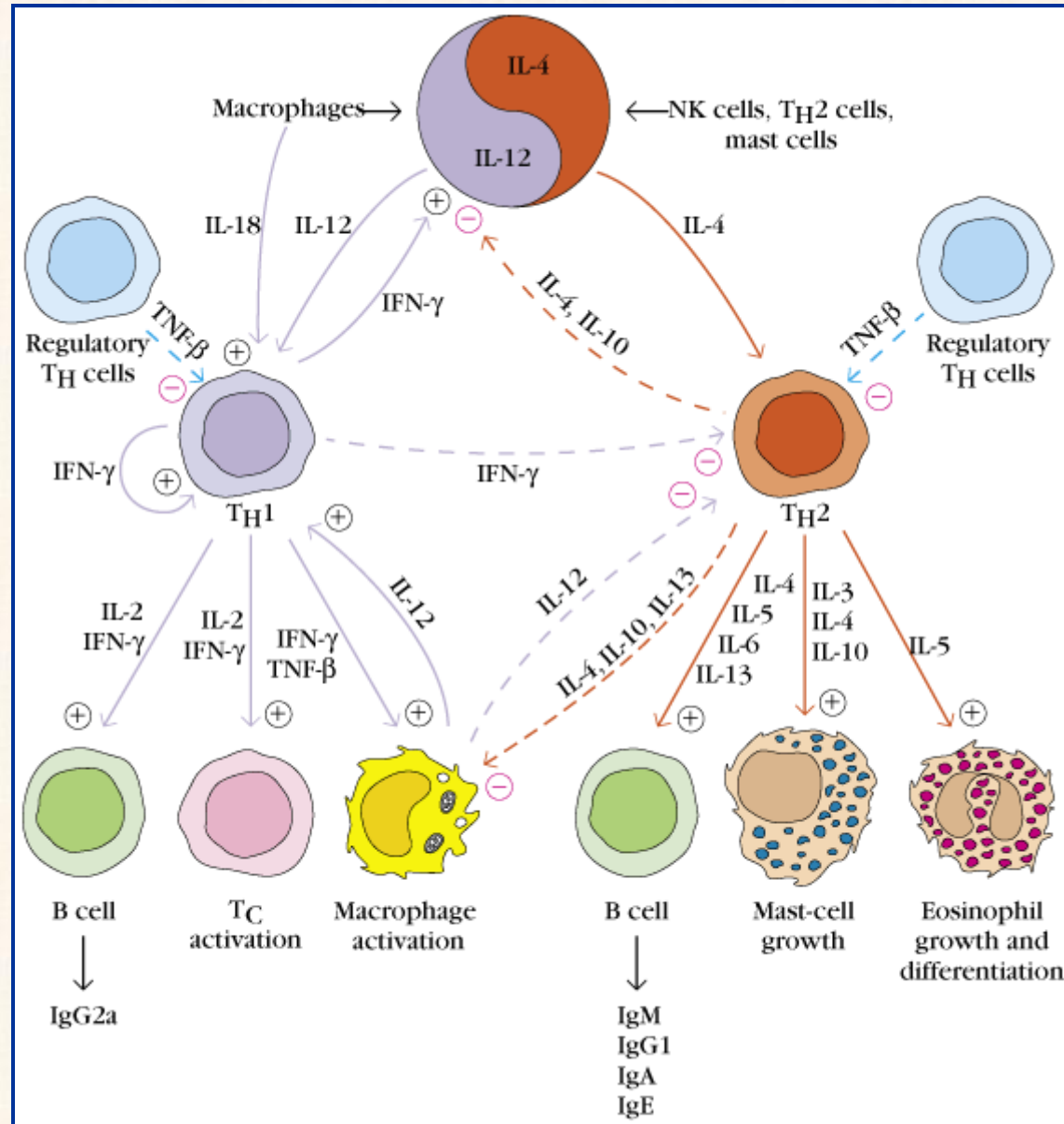


(B) Any IgE-FA



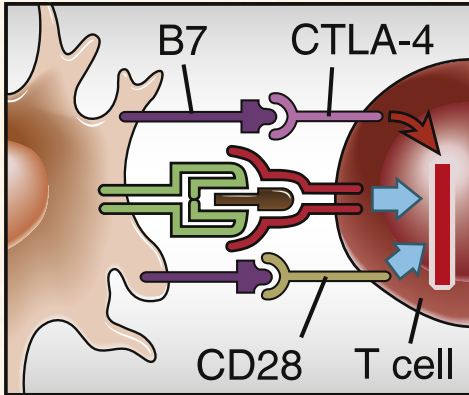
A mogyoró korai bevezetése csökkentette a mogyoróallergia incidenciáját.

1. Antigén, mint fő regulátor: citokin egyensúly befolyásolása



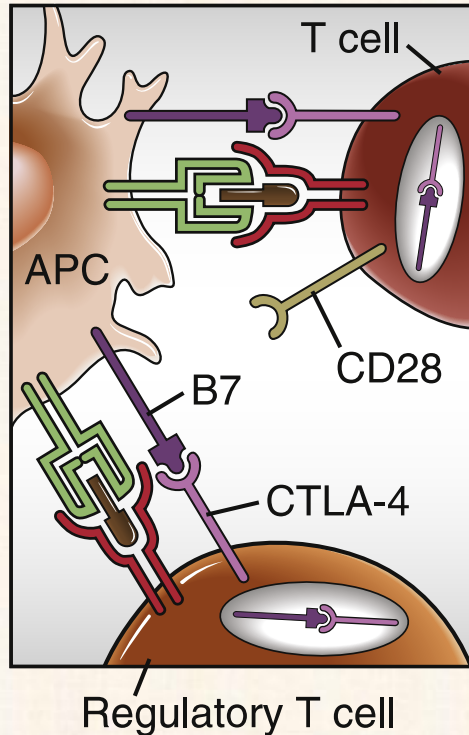
2. Kostimuláció szerepe

A Cell intrinsic inhibitory signaling



**Signal block $\Rightarrow$
inhibition of T cell
activation**

B Blocking and removing B7 on APC



**Reduced B7
costimulation $\Rightarrow$
inhibition of T cell
activation**

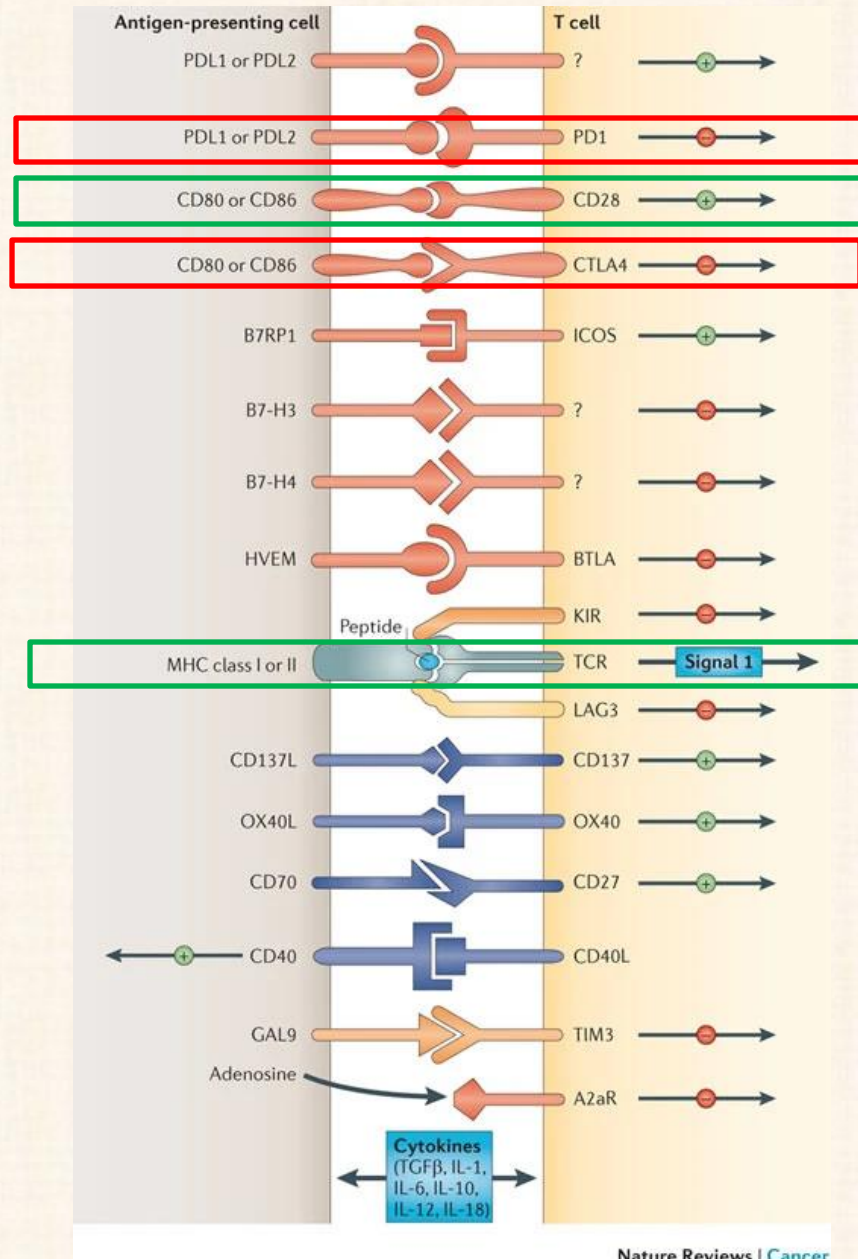
CD28: T sejtek konstitutívan expresszálják
CTLA-4: aktiváció után jelenik meg
magasabb affinitás B7 irányában

Fig 15-6

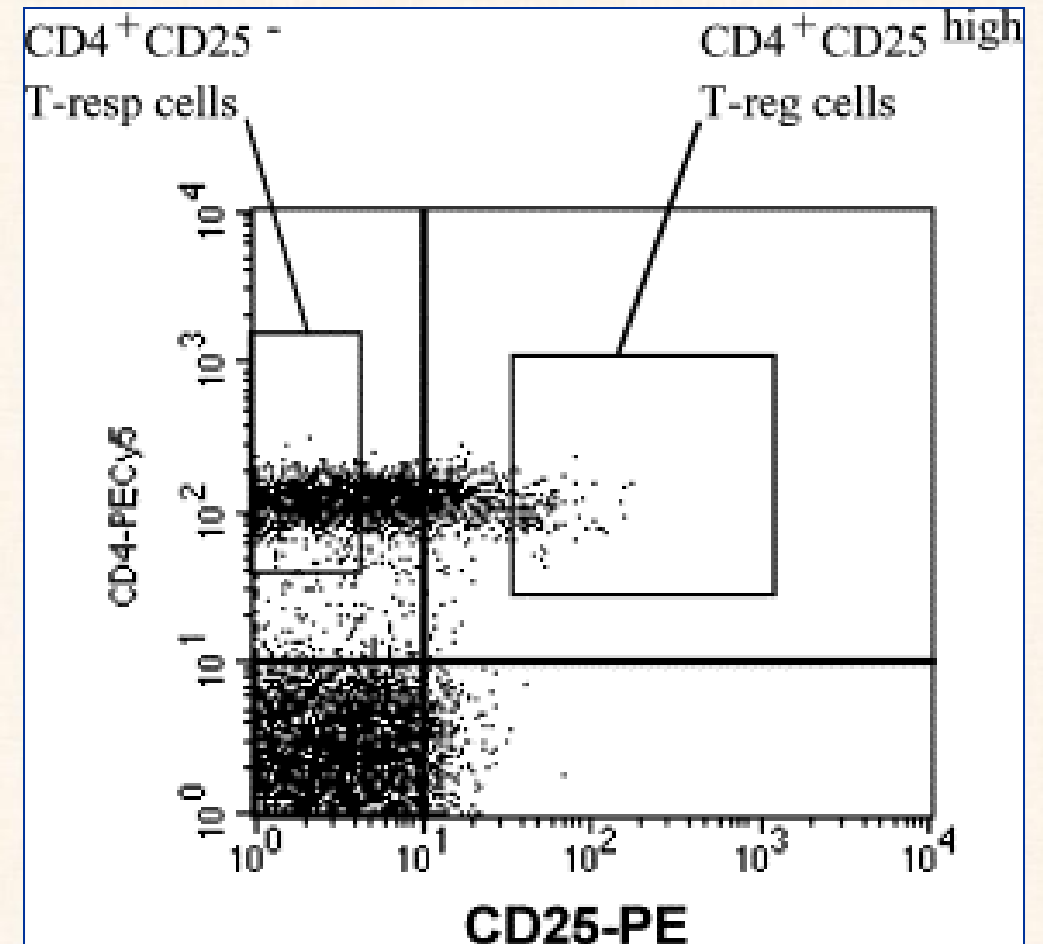
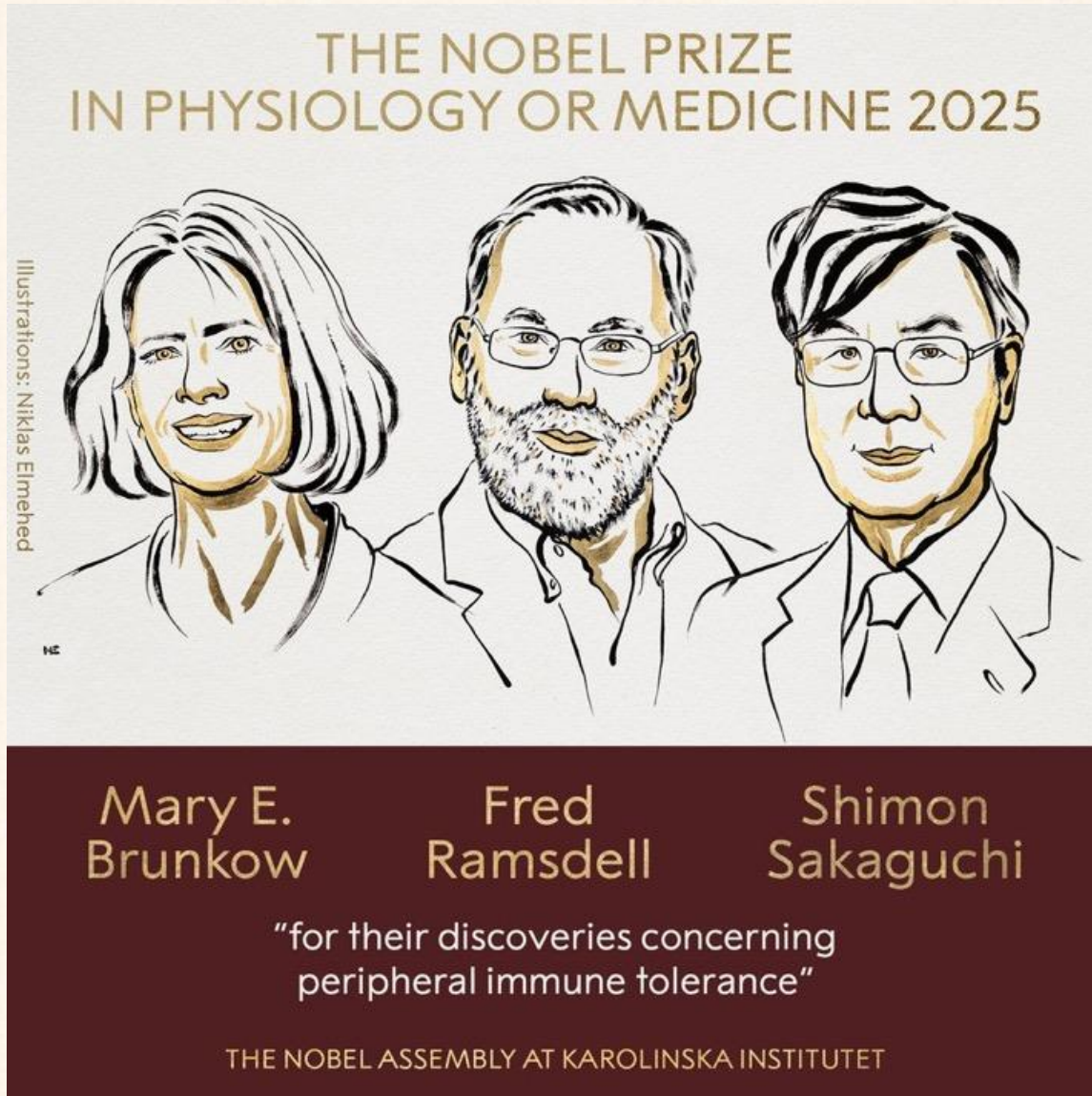
2. Kostimuláció szerepe: Immun “checkpoint”

Antigén prezentáló sejt

T sejt



3. Regulatórikus T sejtek (T_{reg}) fenotípusa: $CD3^+CD4^+CD25^{hi}$



3. Regulatórikus T sejtek főbb jellemzői

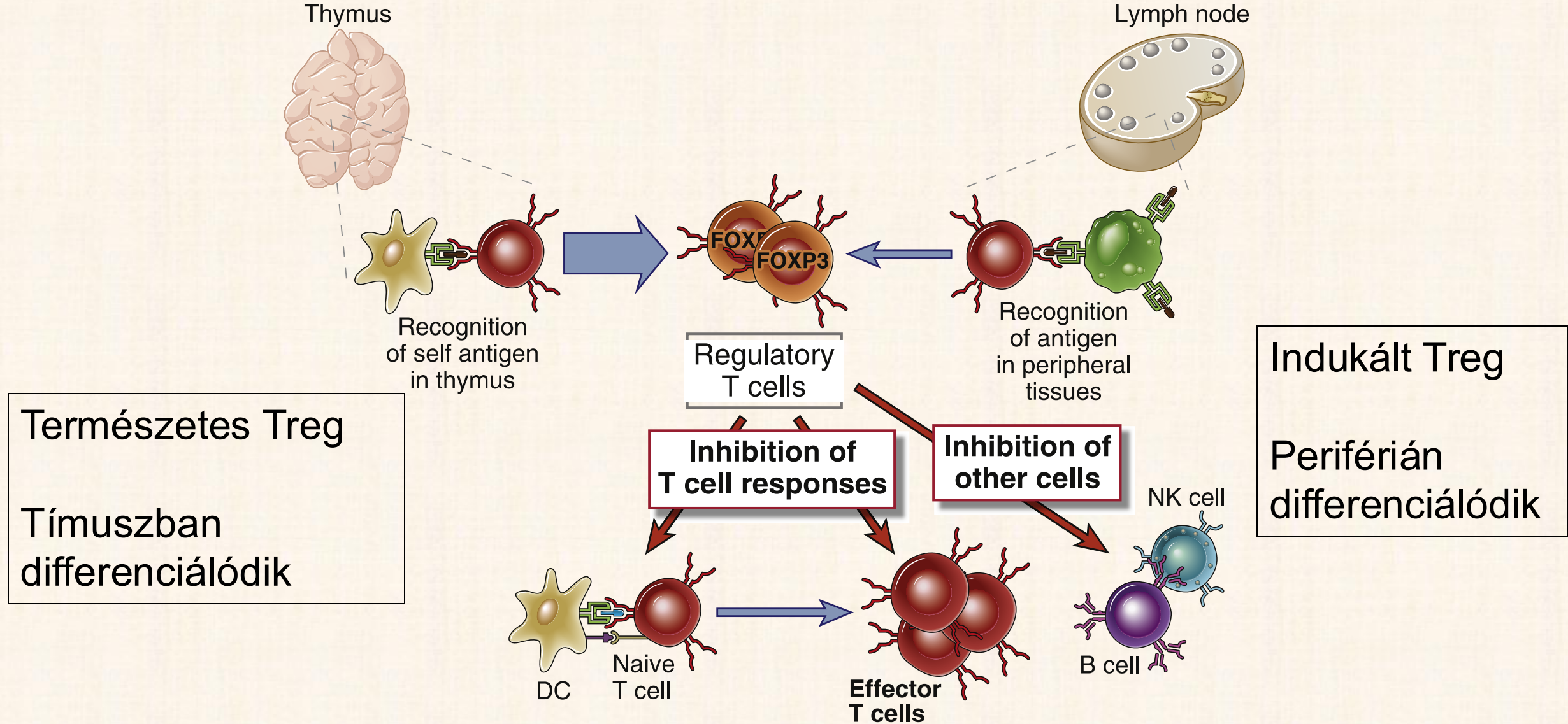
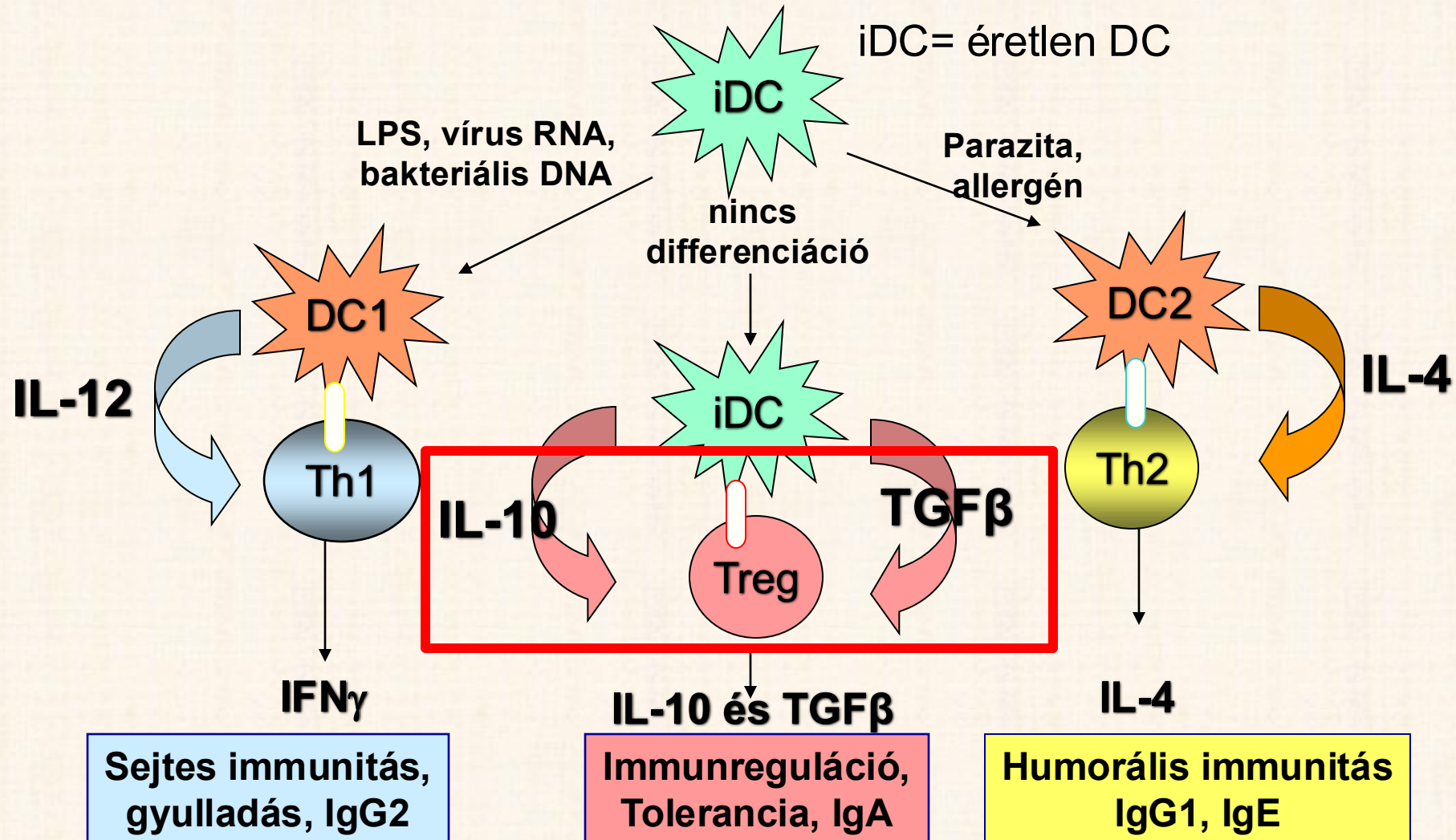
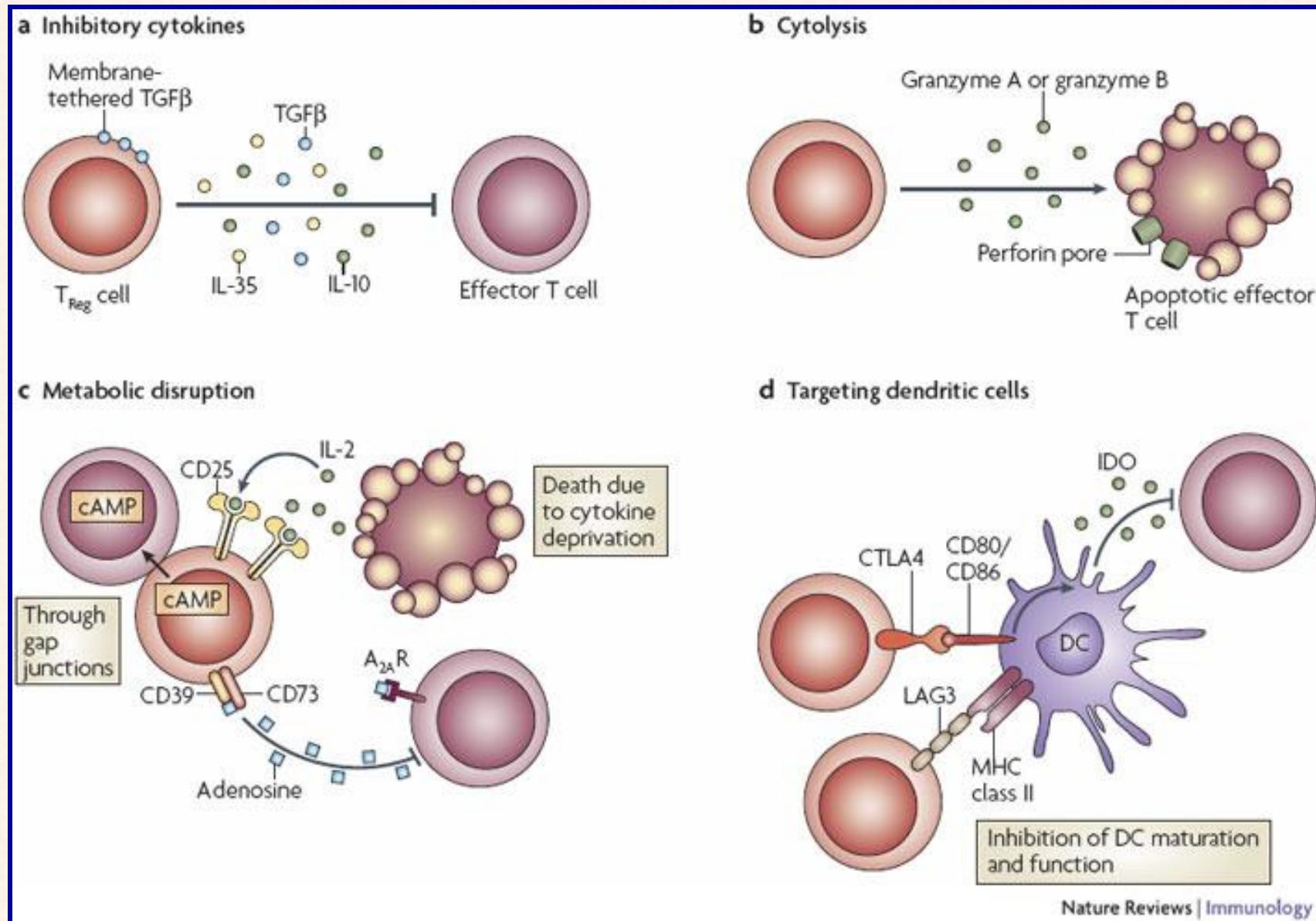


Fig 15-7

3. Indukált T_{reg} sejtek kialakulása



3. T_{reg} szuppressziós mechanizmusok



3. T_{reg} által termelt gátló citokinek

TGF β (Transforming Growth Factor β)

Gátolja a klasszikus (M1) makrofág aktivációt

Neutrofil granulocitákat gátol

T_{reg} differenciációt indukál (de bizonyos körülmények közt T_H17 differenciációt is!)

IgA izotípus váltást eredményez

Szöveti regenerációt segíti elő

IL-10

Dendritikus sejtek és makrofágok IL-12 termelését gátolja

Dendritikus sejteken és makrofágokon gátolja a kostimulációs molekulák expresszióját

Dendritikus sejteken és makrofágokon gátolja az MHC II expresszióját

3. T_{reg} összefoglalás

Fenotípus: CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺

FoxP3 mutáció: IPEX Szindróma (immun reguláció zavara, polyendokrinopátia, enteropátia, X--kötött)

Eredet: Tímusz (természetes) vagy periféria (indukált)

Szuppressziós mechanizmusok:

Citokin szekréció: IL-10, TGFβ

IL-10^{-/-} egerek: colitis

Kostimuláció gátlása CTLA-4 által

IL-2 “elfogyasztása” IL-2Rα révén (CD25, magas affinitású IL-2R)
citolízis

4. B sejt szuppresszió

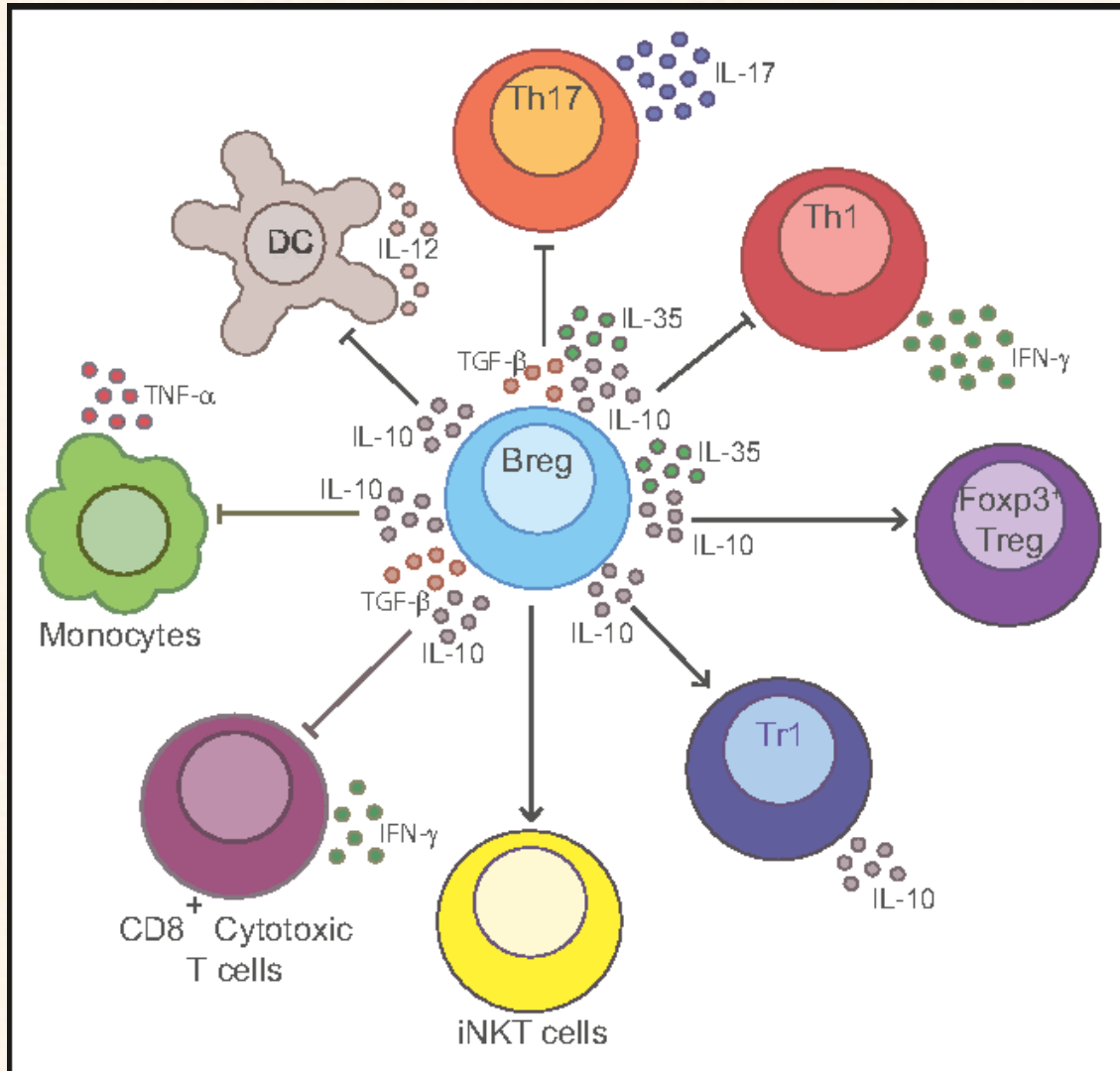
Regulatórikus B sejtek (B_{reg})

Antitestek magas szintje gátolja a további B sejt aktivációt

IgG + antigén immunkomplex FcγRIIb-n keresztül B sejtet gátol

(IgM + antigén immunkomplex további B sejt aktivációt eredményez!)

4. Regulatórikus B sejtek



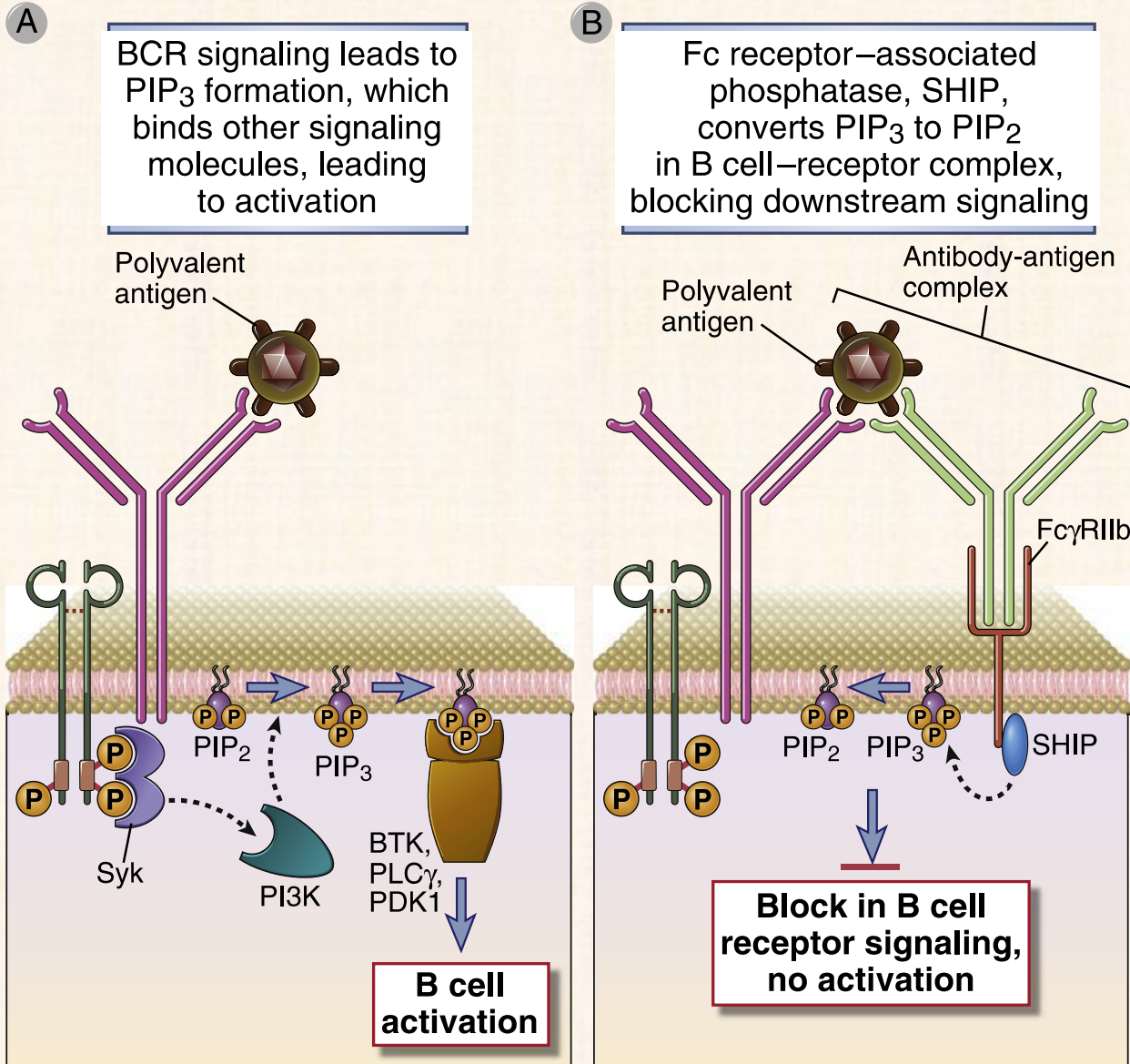
B_{reg} sejtek **IL-10**, IL-35, és TGF-β citokineket termelnek

Patogén T sejtek és egyéb gyulladásos sejtek expanszióját gátolják

T_{reg} sejtek differenciációját indukálják

Pontos fenotípus nem ismert

4. Antitest/immunkomplex mediálta negatív feedback



Fc γ RIIb: gátló FcR (ITIM-et tartalmaz!)

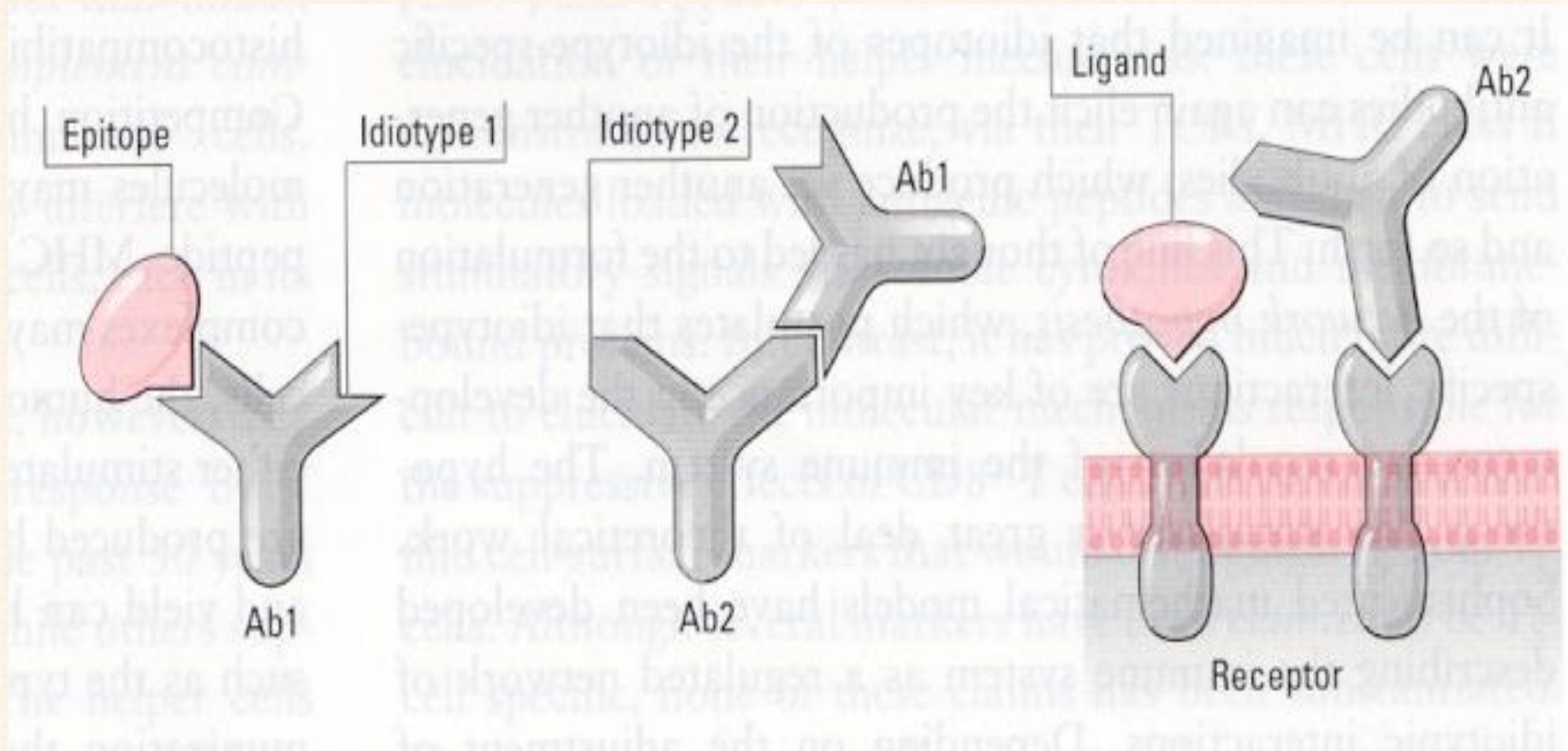
Antigén + IgG egyidejű megkötése B sejt gátlást idéz elő

Fig 12-21

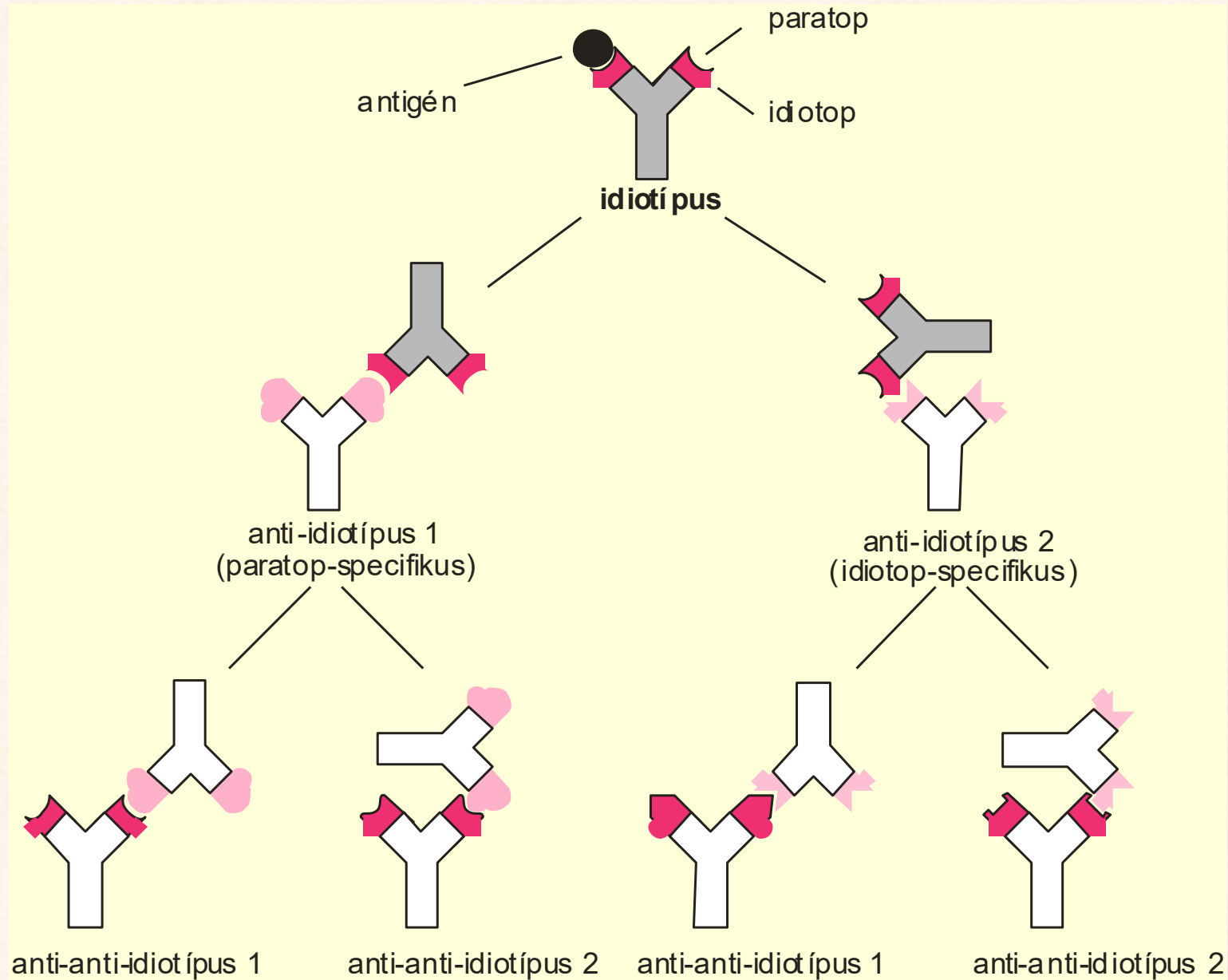
4. Anti-idiotípus antitestek

Affinitás érés (szomatikus hipermutáció) során új struktúra keletkezik, mely immunválaszt indukálhat

Antitestek termelődnek az eredeti antitest idiotípusa (variábilis régiója) ellen



4. Anti-idiotípus hálózat



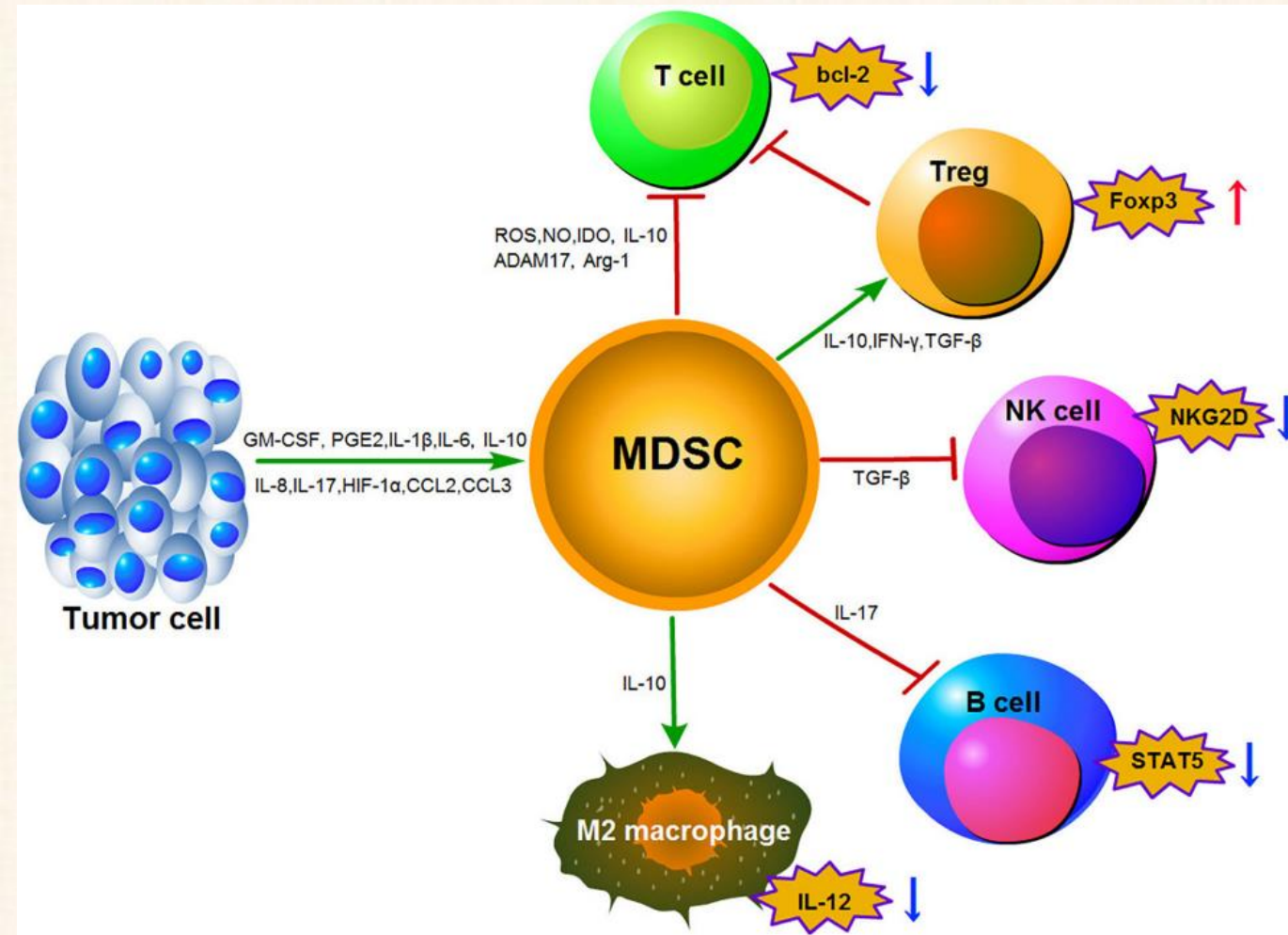
4. Anti-idiotípus hálózat szerepe

B és T sejtek szuppressziója

Immunológiai memória kialakítása/fenntartása

Biológiai mimikri (inzulin – anti-inzulin – anti-anti-inzulin)

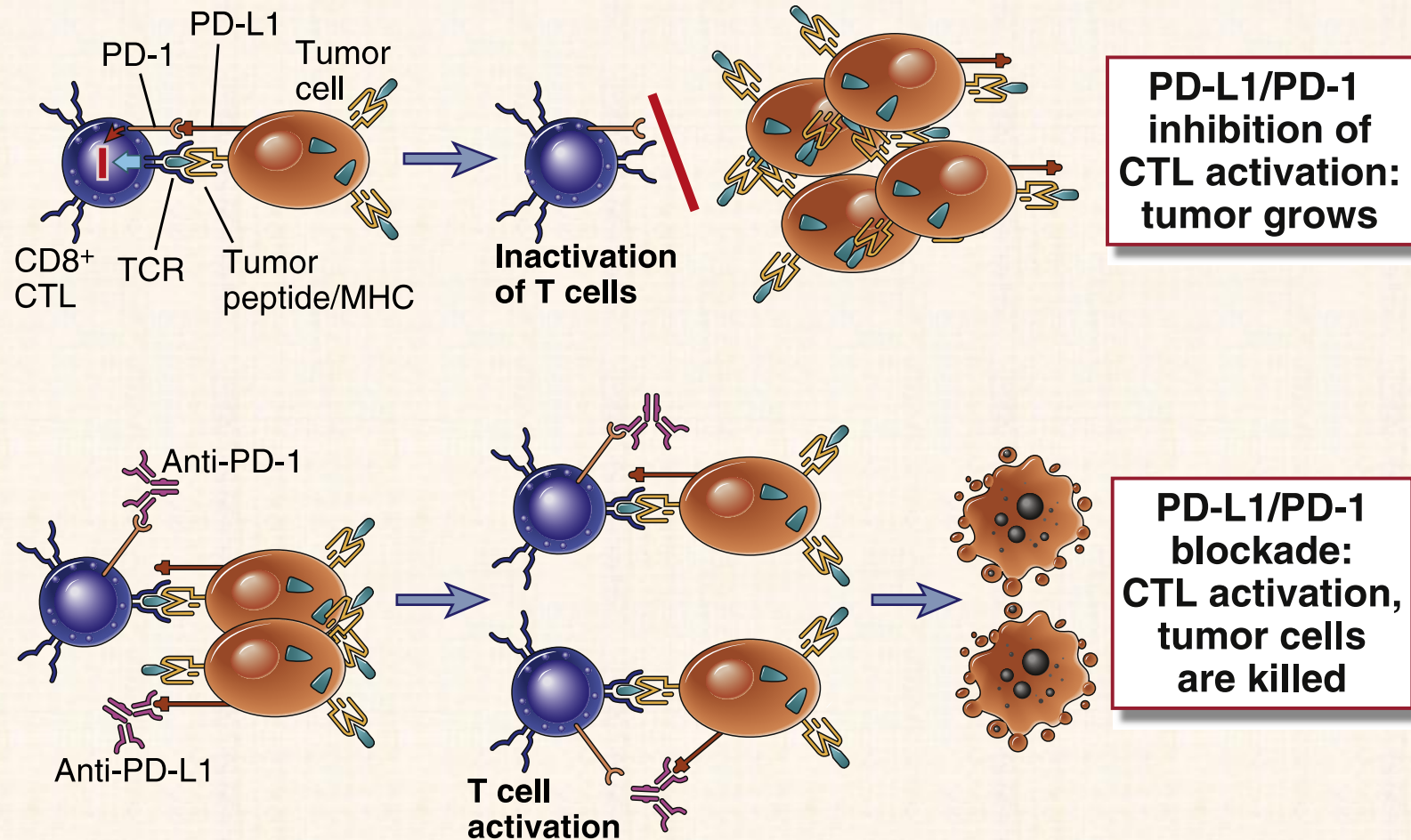
+1a: Patológiás szuppresszió: Mieloid eredetű szuppresszor sejtek (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSCs)



A tumor mikrokörnyezet különböző mieloid sejtből (neutrophil, monocita, dendritikus sejt) MDSC differenciációt indukál

MDSC gátolja az anti-tumor immunválaszt, ezáltal a tumor növekedését elősegítve

+1b: Patológiás szuppresszió: tumorok képesek T sejt funkciót gátolni immun checkpointok expresszáásával



Tumorok képesek gátló molekulákat expresszálni, melyek T sejt gátlást idéznek elő (lásd 7.dia)

Ezen molekulák egyre fontosabb terápiás célpontok (tumor immunterápia, *Fiziológiai és Orvosi Nobel díj 2018*, James P Allison és Tasuku Honjo)

Immunológia alapjai

Regionális immunitás *MALT és SALT*

20. előadás
2024. április 10.
Kellermayer Zoltán

Regionális immunrendszer

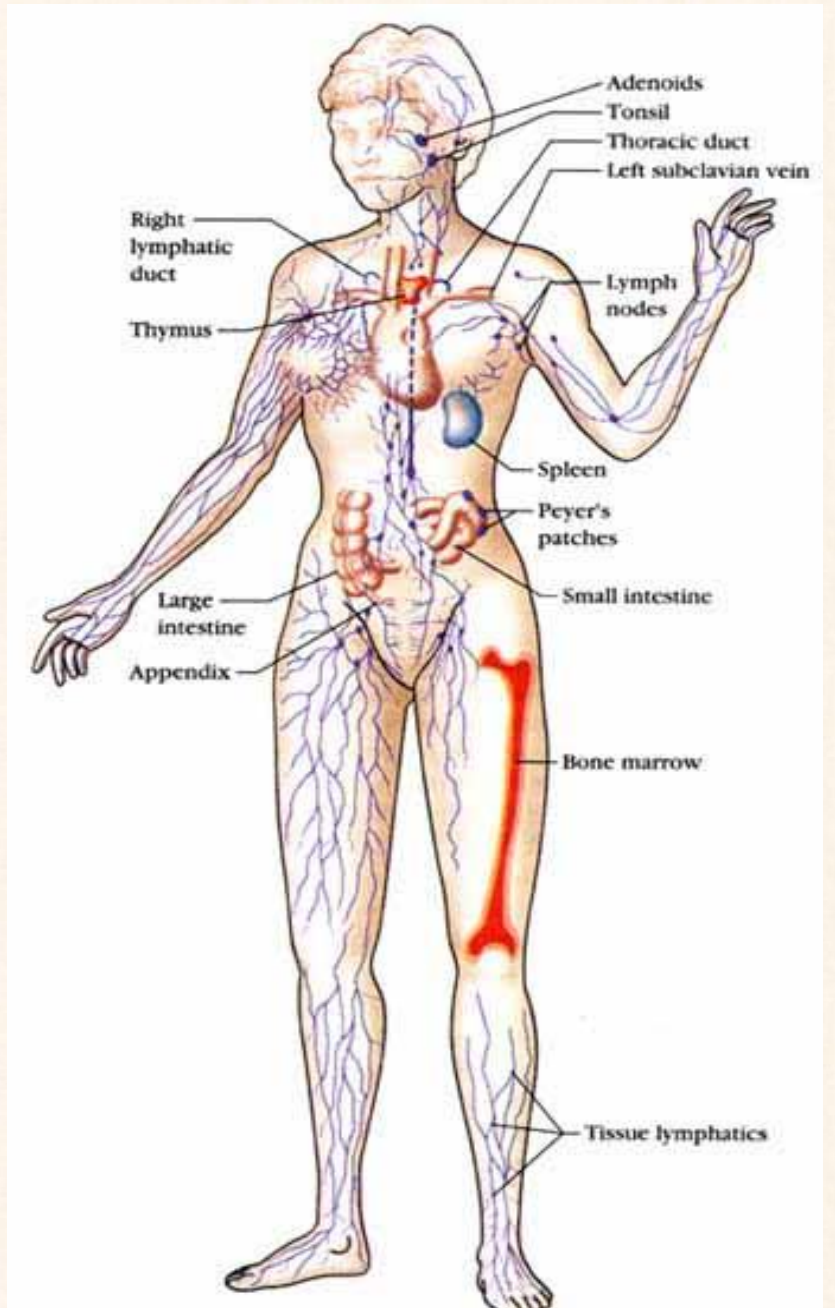
Speciális funkcióval bíró, meghatározott anatómiai helyszíneken lévő immunsejtek és molekulák összessége

Nyálkahártya

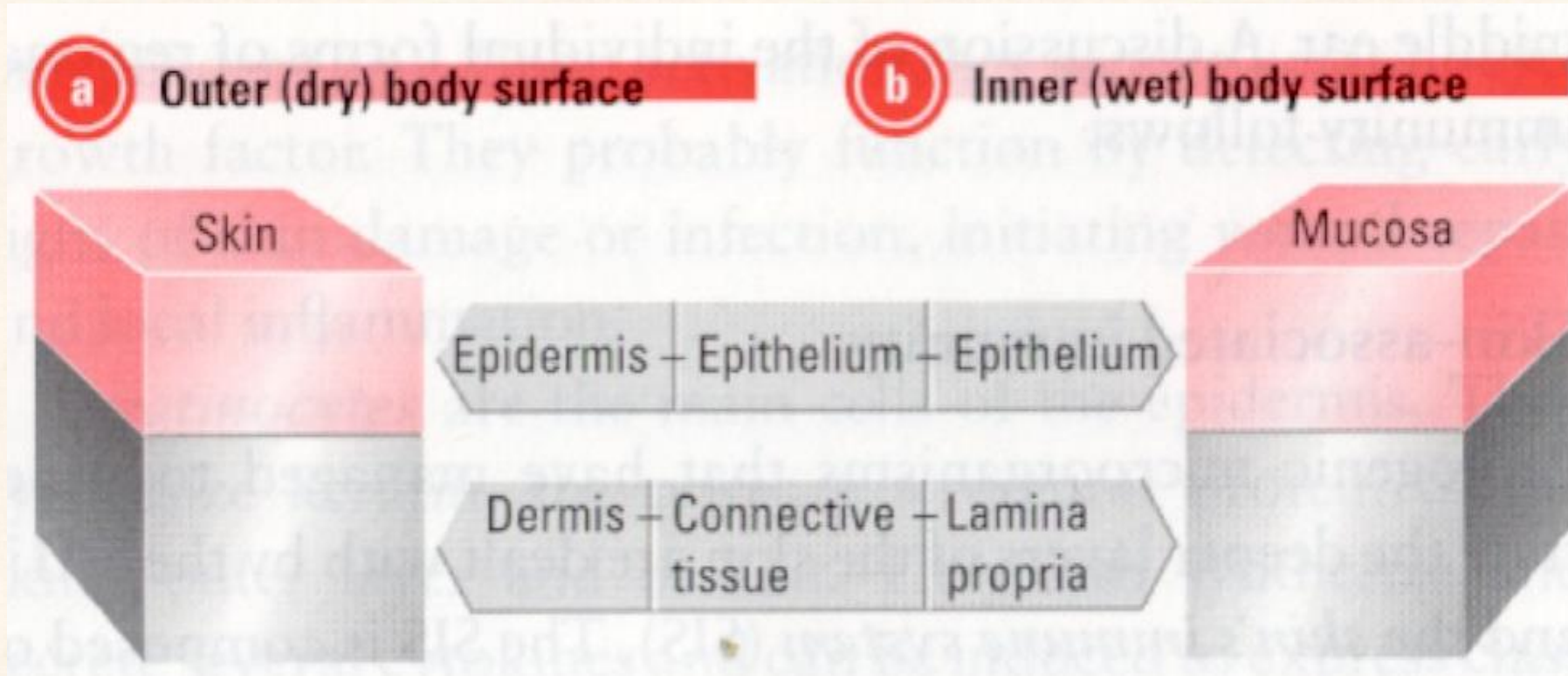
MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Bőr

SALT: Skin Associated Lymphoid Tissue



Kétféle testfelszín



Külső réteg:
Fizikai barrier

Mélyebb réteg:
Immun sejtek

Drenáló másodlagos
nyirokszövetek...

Intestinális immunrendszer: bevezetés

Felszín: 200 m^2

$\sim 5 \times 10^{10}$ össz limfocita szám (vér: 10^{10})

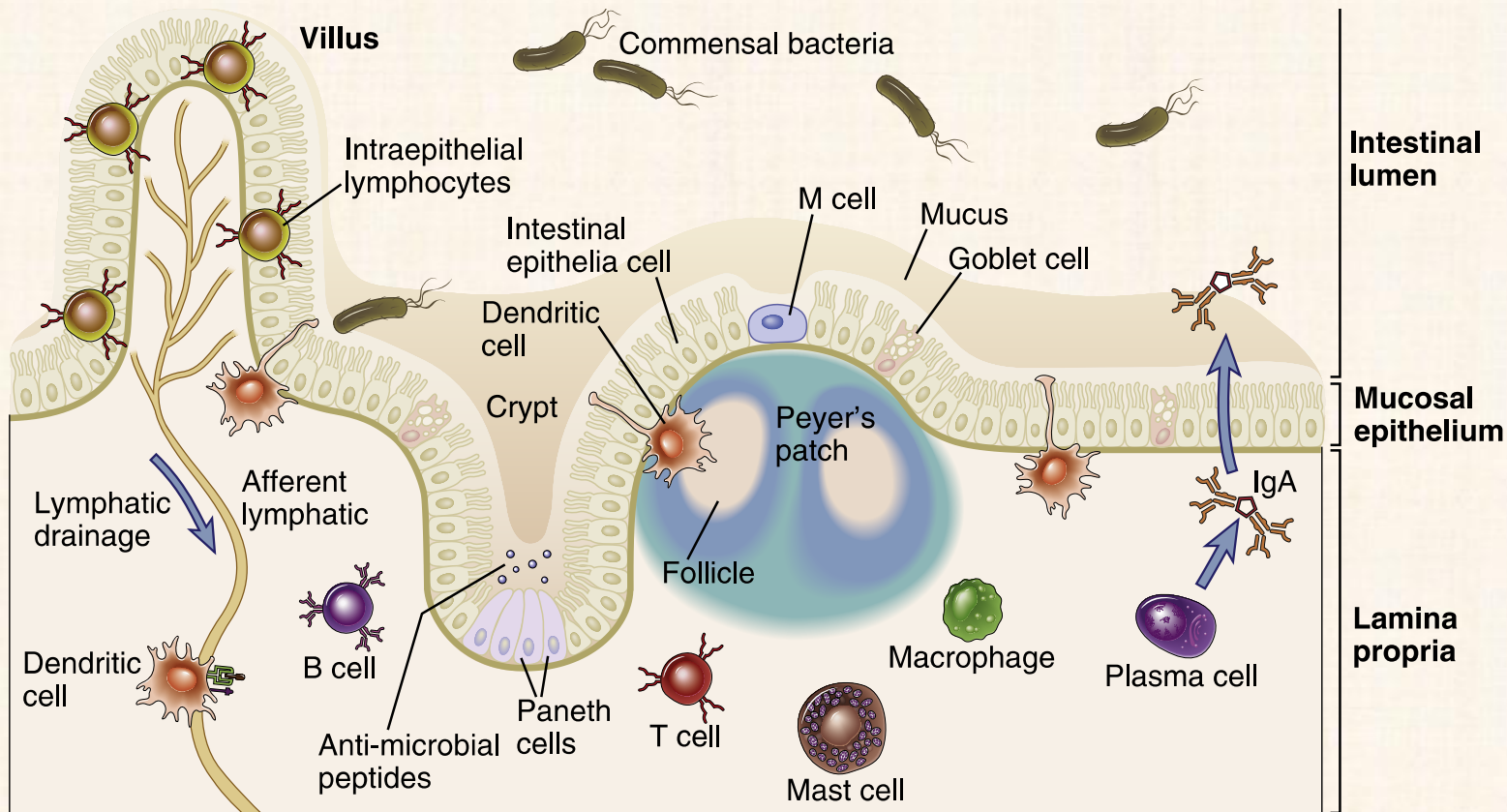
Nagyszámú baktérium: 10^{14}

Veszélytelen (vagy akár fontos) antigének: étel + mikrobiom

Az immunrendszernek a nagyszámú, tolerálandó antigén között kell megtalálni a kisszámú, de annál veszélyesebb patogént.

Támadó immunválasz és tolerancia közti finoman szabályozott egyensúly

Intesztinális immunrendszer áttekintése



Speciális struktúrák

M sejt

Migráló APC

Peyer plakk

IgA

Effektor sejtek: T sejt,
veleszületett limfoid sejtek
(ILC), NK, MAIT,
makrofág, eozinofil,
hízósejt, granulocita

Fig 14-1

Nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban

Organizált MALT (O-MALT)

Antigén felismerés, antigén-specifikus limfociták aktivációja, effector funkciók és memória indukciója

”*Programozott*” nyirokszövetek: in utero fejlődnek meghatározott időben és meghatározott helyeken

Peyer plakkok, mandulák

”*Indukálható*” nyirokszövetek: születés után fejlődnek/alakulnak ki antigén ingertől függően

Kriptoplakk (CP) – izolált nyiroktüsző (ILF) spektrum

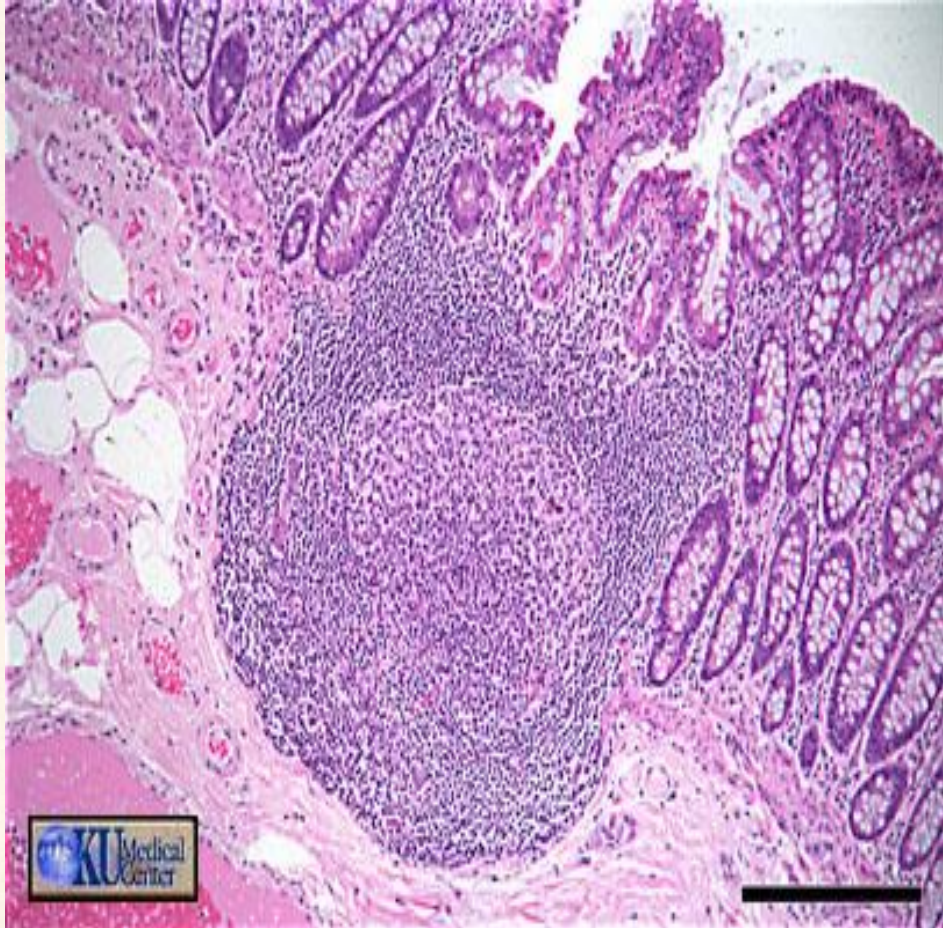
Diffúz MALT (D-MALT)

“Effektor szövet”

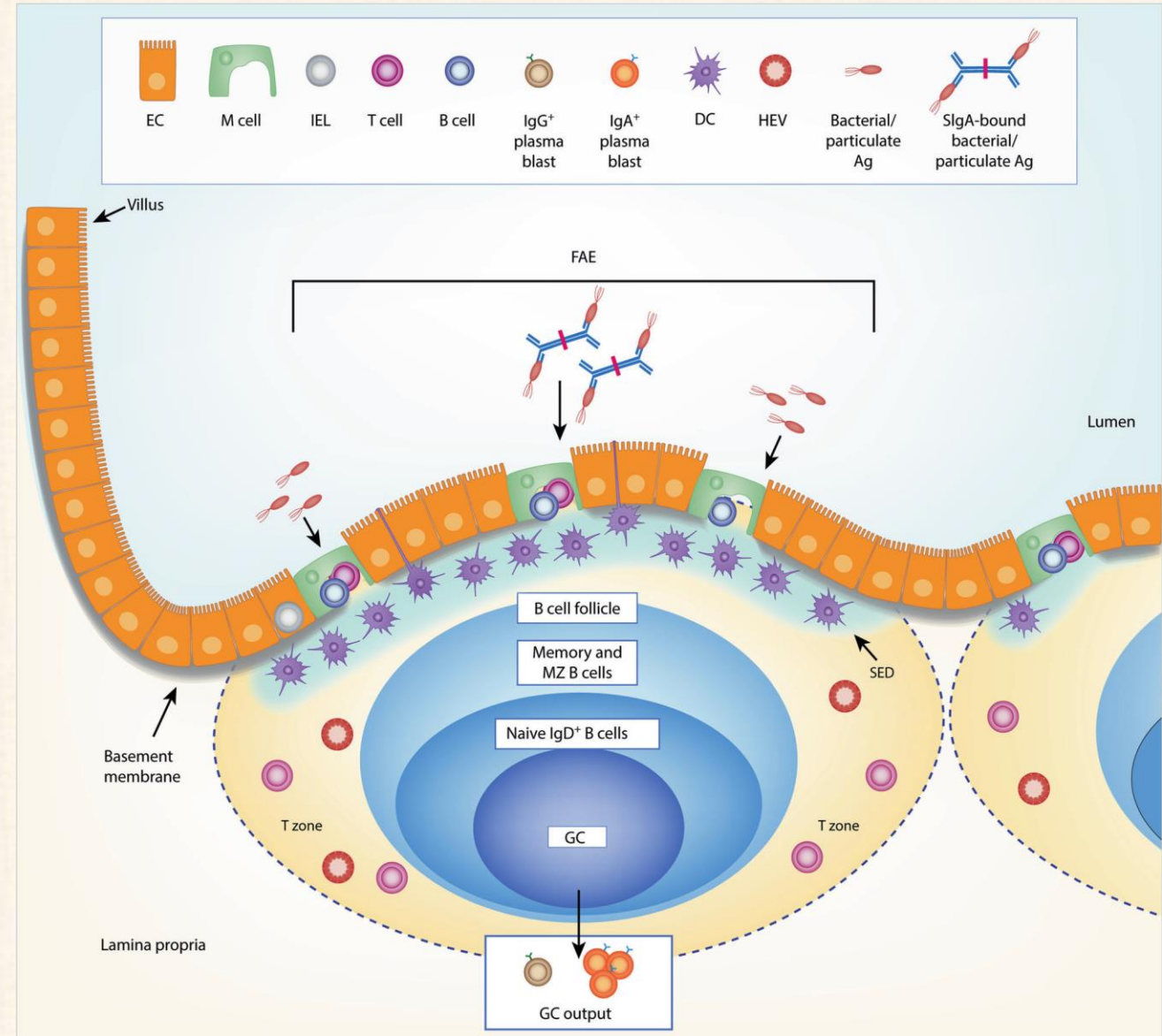
Memória sejtek, aktivált effektor sejtek, plazma sejtek

Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban:

Peyer plak

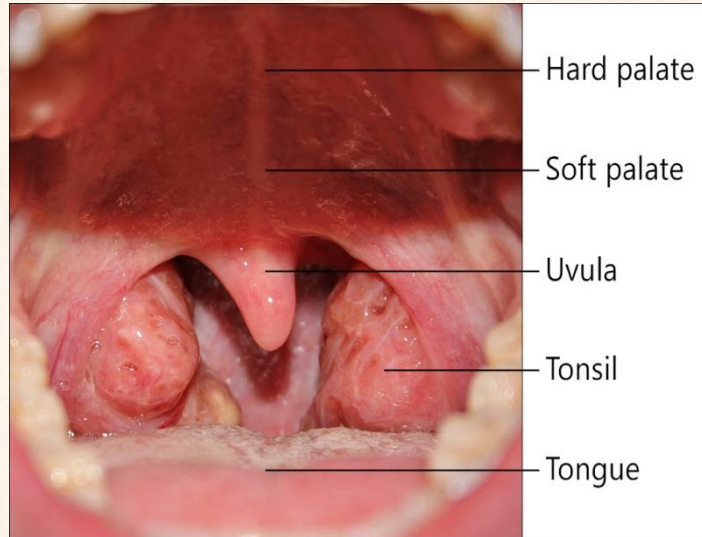


SED: Szubepiteliális dóm
FAE: Follikulus-asszociált epitél

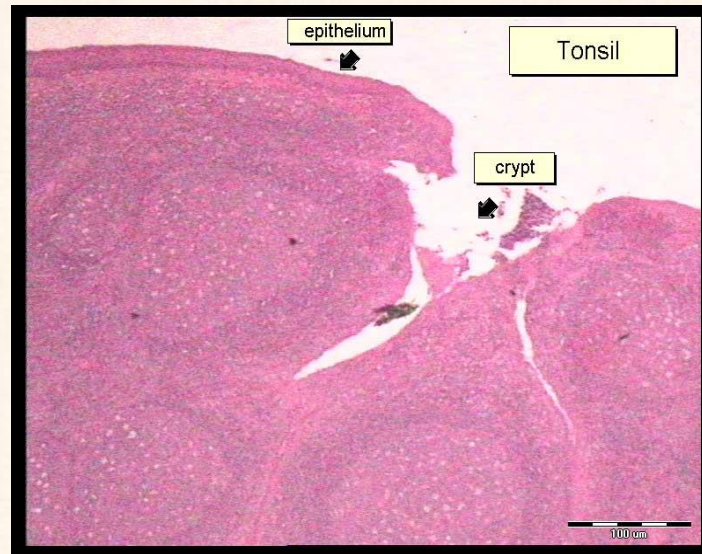


Programozott nyirokszövetek a gasztrointesztinális traktusban: mandulák

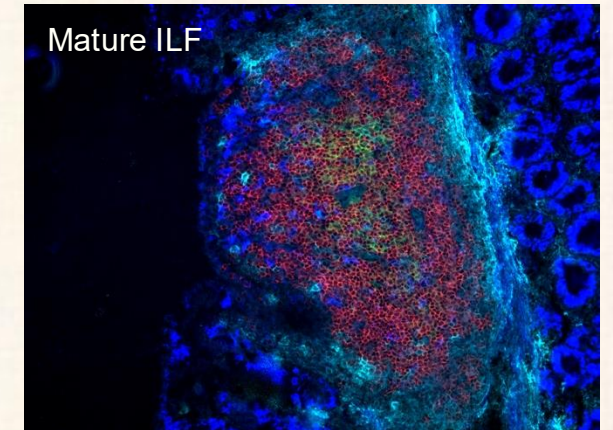
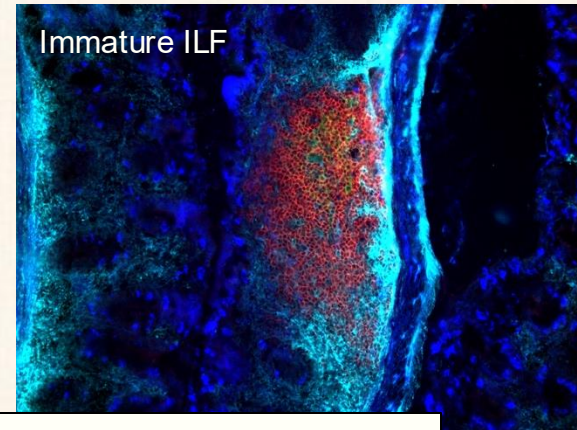
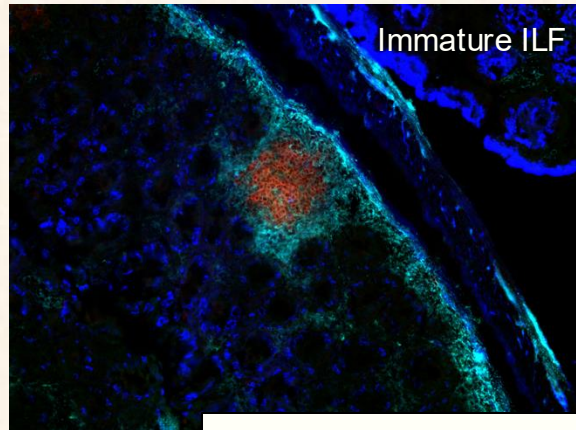
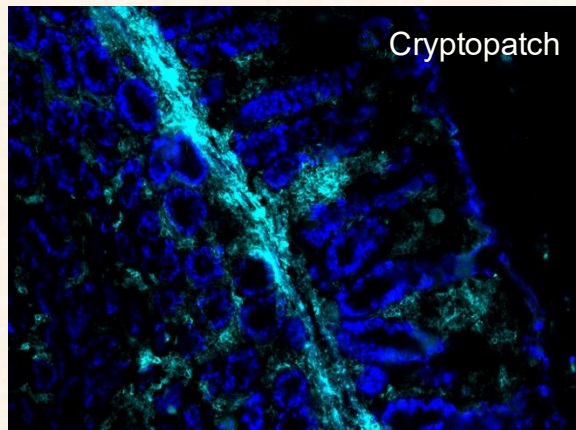
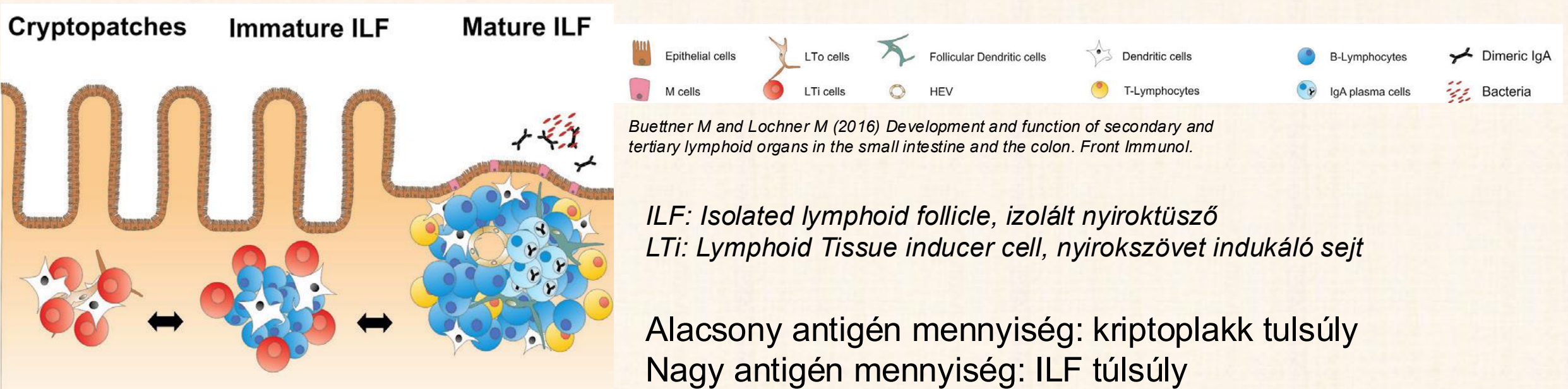
Normál
mandula



Gyulladt
mandula



A MALT indukálható és dinamikus komponense: SILT (Solitary intestinal lymphoid tissues)



LTi+T sejtek/B sejtek/FDC/GC reakció

Az intestinális immunrendszer veleszületett komponensei

Epítél sejtek

Kehely sejt: nyák szekréció

nyák: belső (dúsabb) és külső réteg

antigén “mintavételezés”...

Paneth sejt: anti-mikrobiális peptidek szekréciója (defenzin, REGIII)

M-sejt: antigén transzport

...mind az intestinális (epítél) őssejtből származnak

Az epítél sejtek szigorúan szabályozott módon mintázatfelismerő receptorokat expresszálnak (TLR, NLR)

Ezek aktivációja okozhat gyulladást (patogének ellen) vagy toleranciát (normál bakteriális flóra ellen)

Az M sejtek antigéneket szállítanak a bél lumene felől az alattuk lévő immunsejtekhez

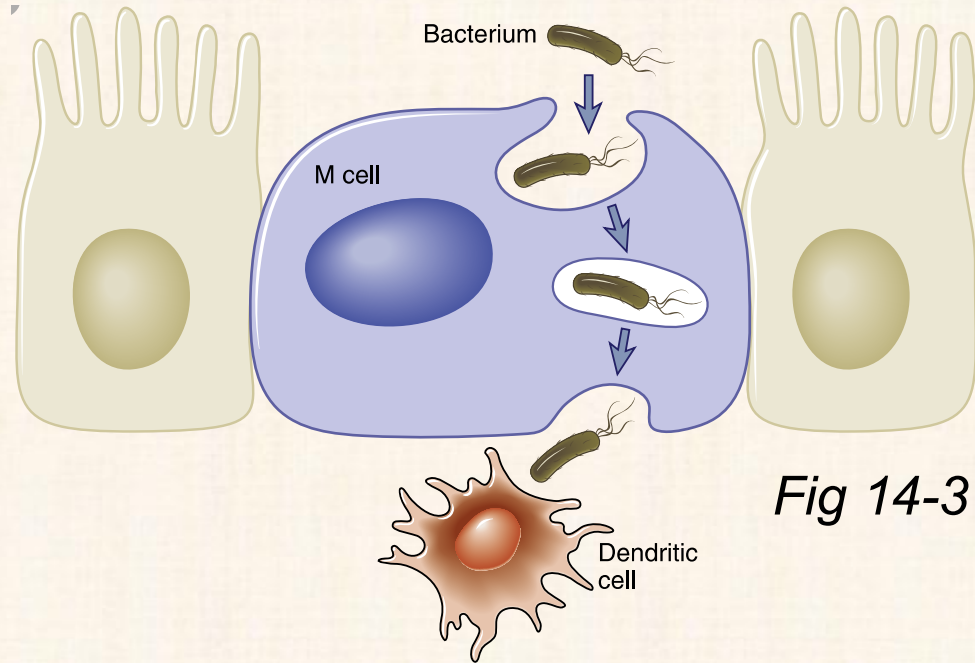
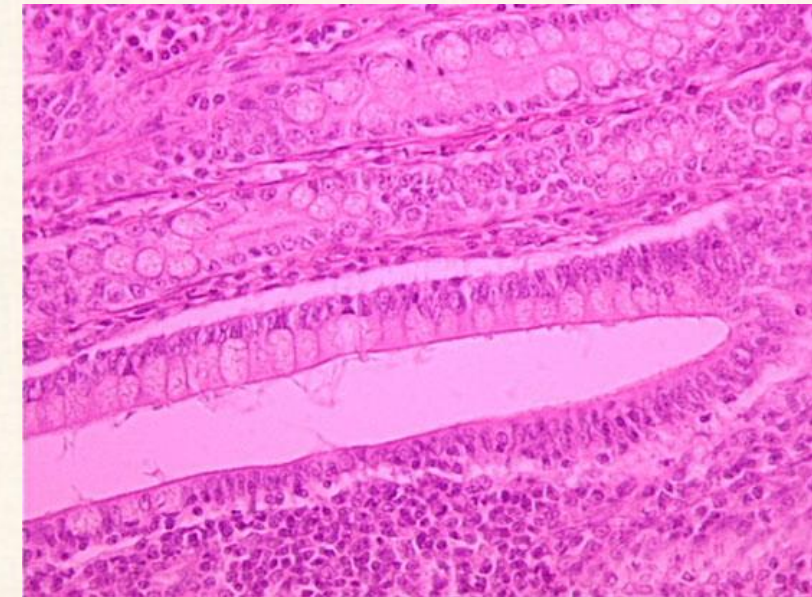
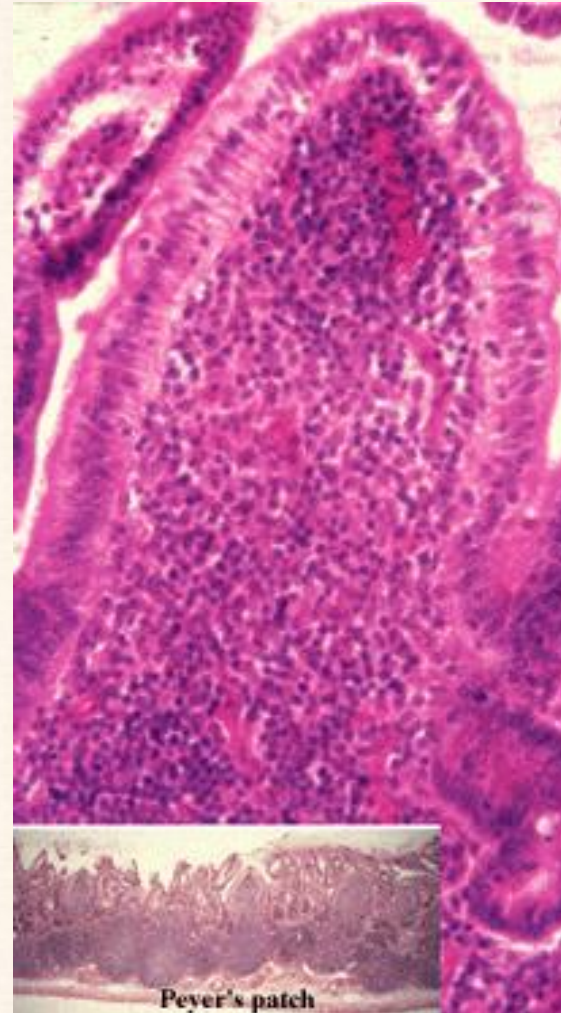


Fig 14-3

Abbas, Lichtmann and Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th edition.
Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc

(Nem antigénprezentáló sejt!)



M sejt régió

Az intestinális immunrendszer veleszületett komponensei

Dendritikus sejtek, makrofágok

Antigén prezentáció a mezenterális nyirokcsomókban

Általában toleranciát indukálnak (IL-10, TGF β)

DC: retinal dehidrogenázt tartalmaznak $\rightarrow$ retinolsavat szekretálnak $\rightarrow$ bél-homing molekulák megjelenése

Veleszületett limfoid sejtek (ILC, Innate lymphoid cells)

Limfoid sejtek, melyek nem rendelkeznek antigén receptorral

Citokineket szekretálnak

ILC1: NK + nem-citotoxikus ILC1

ILC2: helmintek elleni immunválasz, allergia (IL-5, IL-13)

ILC3: nyálkahártya gyulladás (IL-22), gyulladás (IL-17a) (+ LT α sejtek)

Klose CSN and Artis D (2016) Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nature Immunology*

Adaptív humorális immunválasz a bélben

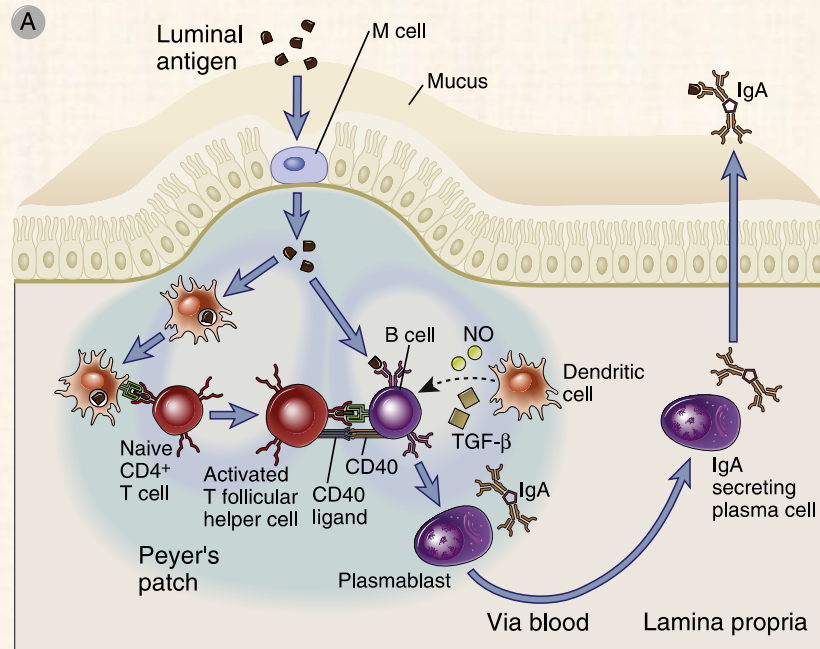
IgA a fő antitest a nyálkahártyákon

~2g IgA termelődik naponta

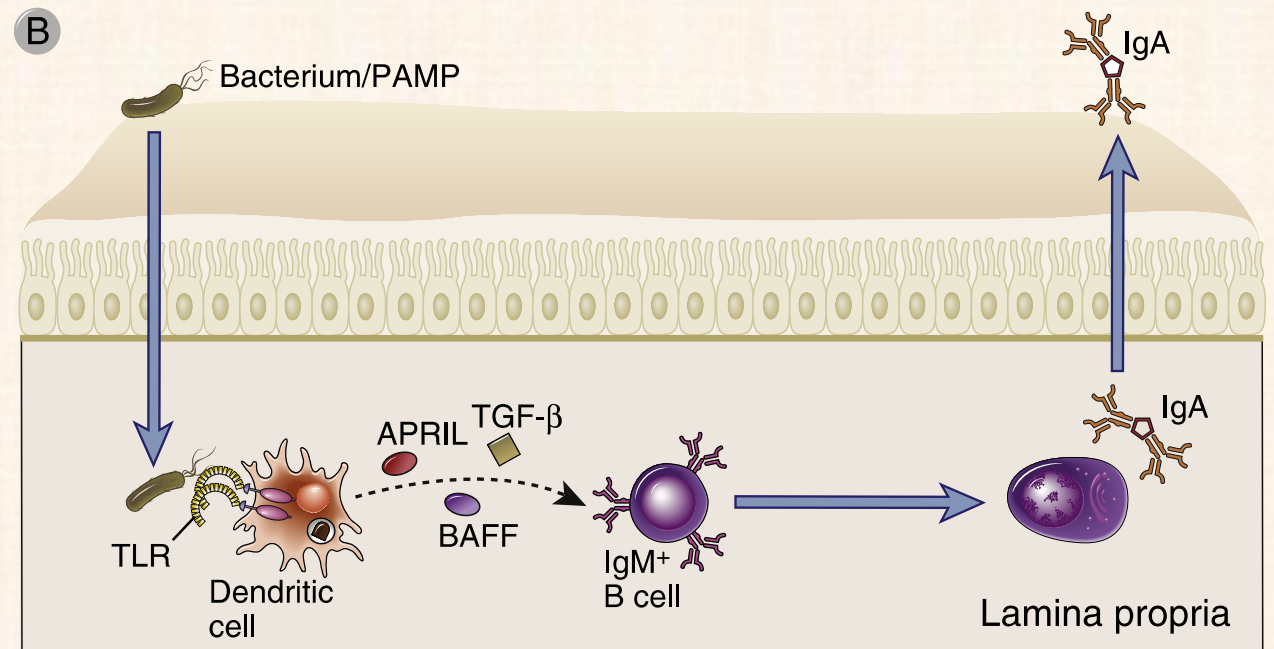
Nagymennyiségű TGF β IgA izotípus váltást eredményez (származás: epitel és DC)

Neutralizálás: mikróbak/toxinok epitelhez való kötődését/átjutását akadályozza meg

IgA: dimer, *poly-Ig receptor* segítségével jut át az epitélen (=transcytosis)



T-dependens IgA termelés



T-independens IgA termelés

Fig 14-7

Az IgA az epítél sejteken keresztül a bél lumenbe jut

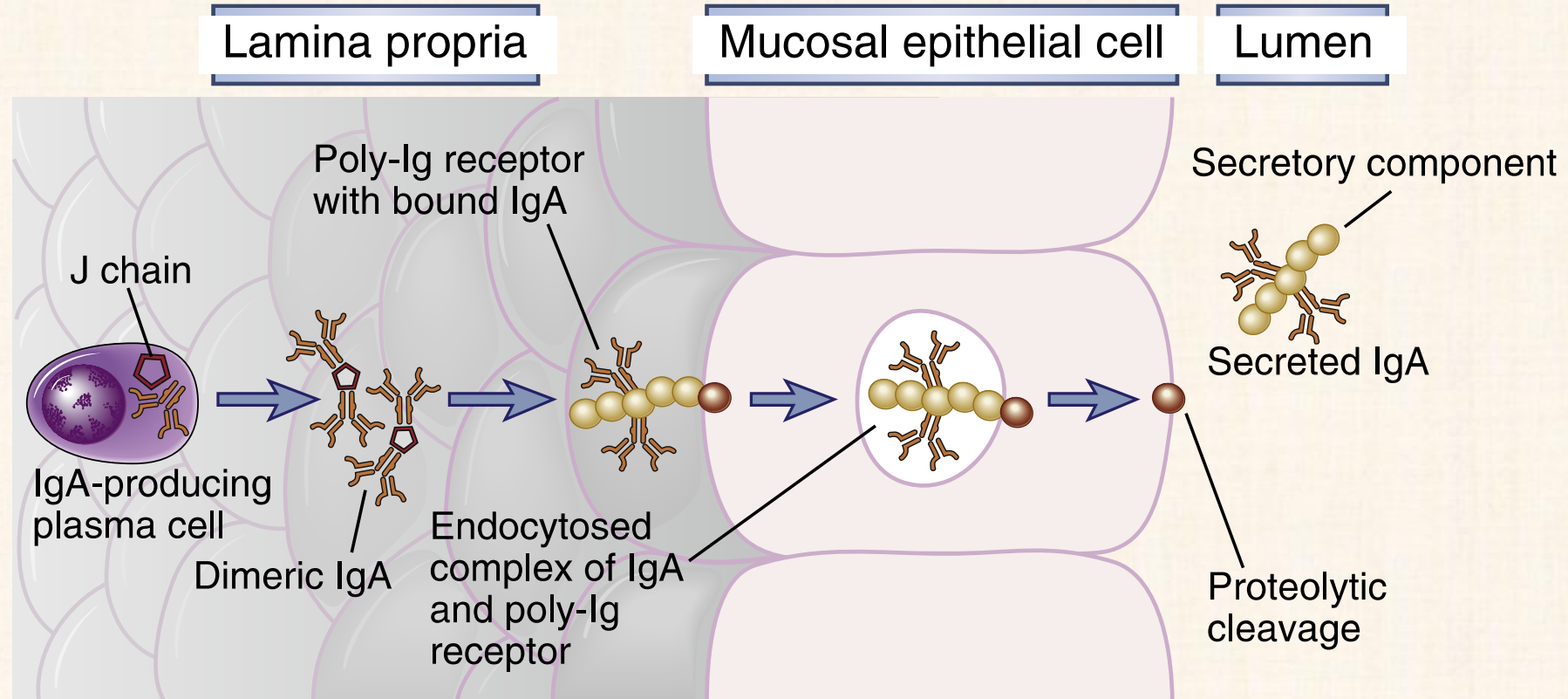


Fig 14-8

Bél T sejt populációk

Elhelyezkedés

Diffúzan szétszórva:

Intraepiteliális limfociták: elsősorban CD8⁺ vagy $\gamma\delta$ T sejtek

Lamina propria limfociták: főleg CD4⁺ effektor/memória sejtek

Organizált nyirokszövetekben:

Peyer plakkok, izolált nyiroktüsző

főleg CD4⁺ T sejtek (Treg, follikuláris helper T sejt)

T sejtek típusai

T_H17 (~ILC3!)

IL-17 és IL-22 termelés

fontos szerep az extracelluláris patogének elleni immunválaszban

T_H2 (~ILC2!)

IL-4 és IL-13 termelés

helmintek elleni immunválaszban játszanak fontos szerepet

Regulatórikus T sejtek (Treg)

TGF β és IL-10 termelés

fontosak a nem patogén mikróbák elleni tolerancia kialakításában

Bélbe történő limfocita homing

	Endotél	Leukocita
Adhéziós molekula	MAdCAM-1	$\alpha 4\beta 7$
Kemokin	CCL25	CCR9
	CCL28	CCR10

Vedolizumab: $\alpha 4\beta 7$ ellenes antitest, IBD-ben alkalmazzák

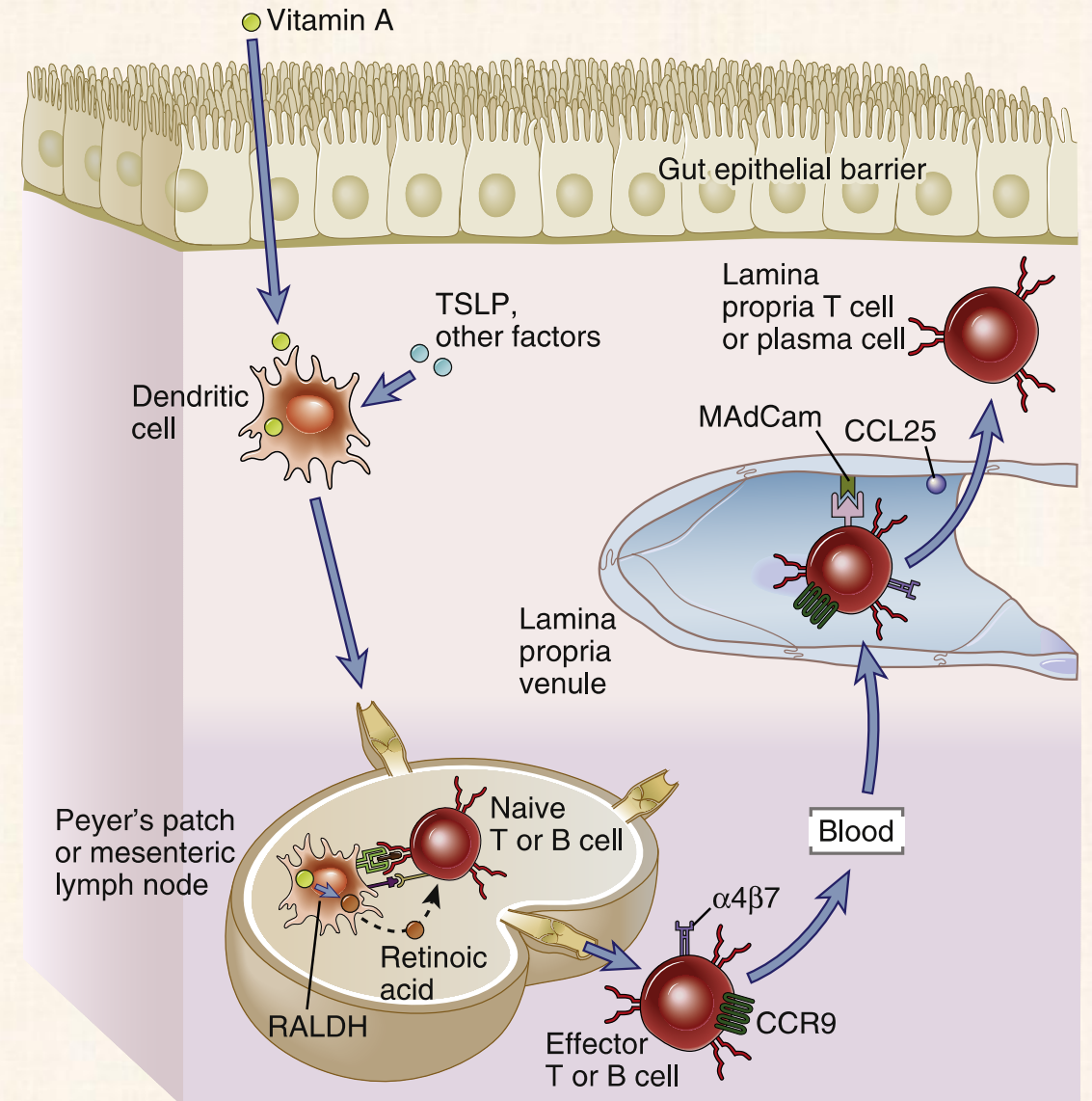


Fig 14-5

Bél mikrobiom

10^{14} baktérium (10-szerese az emberi sejtek számának!)

Helyi és szisztémás immunitás működését is befolyásolják

Baktérium törzsek azonosítása: 16S rRNS szekvenálás (törzs specifikus)

Extraintesztinális következmények

Rheumatoid arthritis

Allergiás megbetegedések (asthma)

Gyakorlati példa:

Clostridium difficile fertőzés: normál bélflóra károsodik az antibiotikum használat miatt, emiatt elszaporodik a *C. difficile*

Kezelési lehetőség: széklet transzplantáció (egészséges egyénből származó bélflóra)

Egyéb nyálkahártya felszínek

Gasztrointesztinális traktushoz hasonló jellemzők:

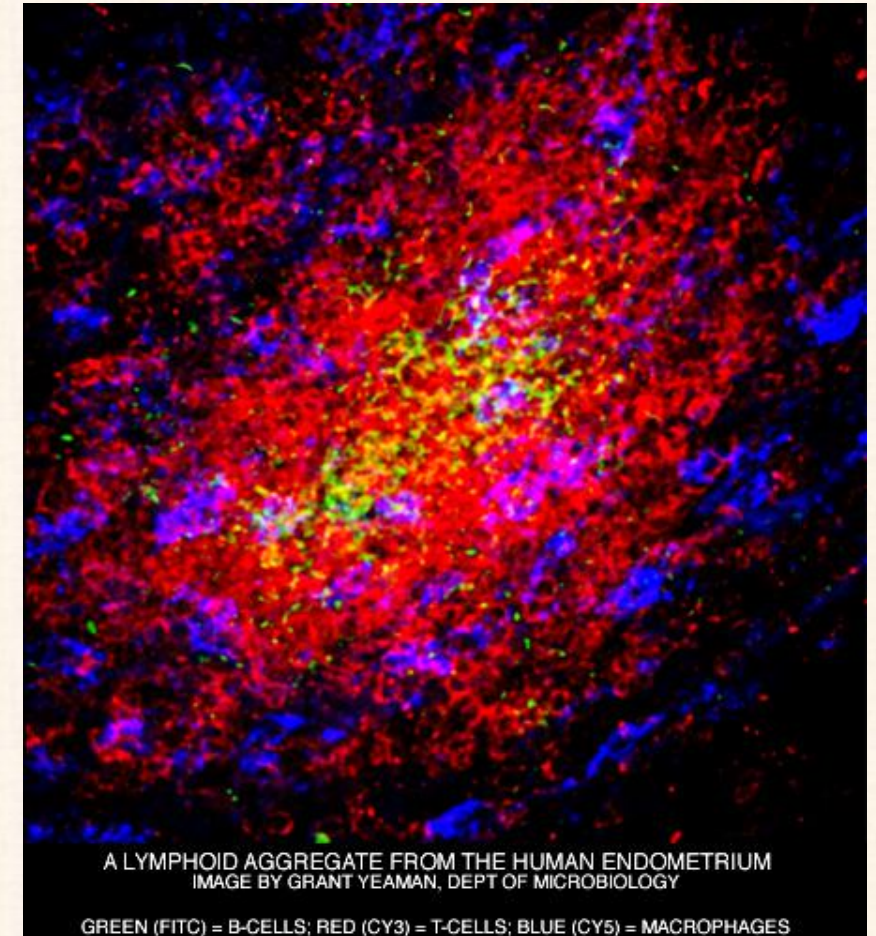
- epitél barrier, nyák és antimikrobiális faktorok
- epitél alatt nyirokszövetek helyezkedhetnek el
- antigén “begyűjtése”
- szekretoros IgA mint prevenció

Légútak

- Veleszületett: surfactans; alveoláris makrofág
- Adaptív: IgA, IgE (allergia)

Genitourinális traktus

- Veleszületett: epitél, DC (Langerhans sejt)
- Adaptív: IgG
- Jelentőség: STD, HIV patogenezis



Szájüreg

Induktív és effektor helyszín egyszerre

Veleszületett és adaptív komponensek

Szisztémás és lokális immunitás

Része a nyálkahártya-asszociált immunszöveteknek, specializált komponensekkel

Többrétegű laphám + “kemény” szövetek (*fogak*)

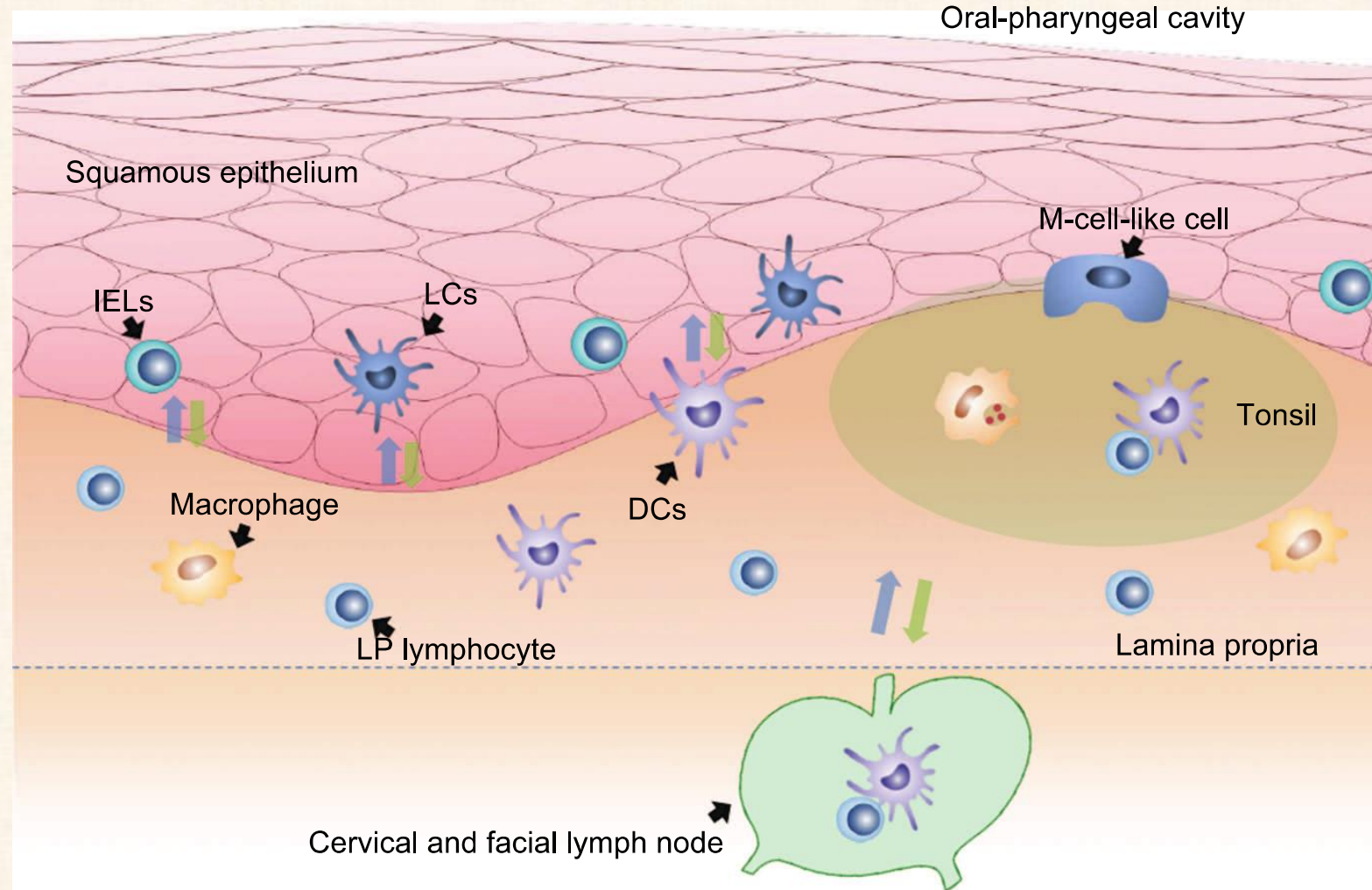
Rágás: sérüléseket okoz

Vastag és sűrű fizikai/kémiai barrier

Leginkább átjárható: periodontális epithel

Állandó, nagymennyiségű antigén: ~100 millió baktérium/ml nyál (~700 faj)
~500kg étel évente

Szájüreg immunrendszere



DC: dendritikus sejt LC: Langerhans sejt LP: lamina propria IEL: intraepitheliális limfocita

Sejtes elemek

Epithel sejtek

Első vonalbeli (fizikai + kémiai) barrier

PRR-t expreszálnak (TLR)

Gyulladásos citokineket tudnak termelni (IL-1 β , IL-6, GM-CSF)

Különböző típus + vastagság (permeabilitás befolyásolja!)

elszarusodó, vastag (>50 réteg, nyelv háta)

elnemszarusodó, vastag (~30 réteg, buccalis mukóza)

elnemszarusodó, vékony (~10 réteg), Langerhans sejtben gazdag (szájüreg

alja)

junkcionális epitél

NK sejt

Langerhans sejt, dendritikus sejt: antigén prezentáló sejtek

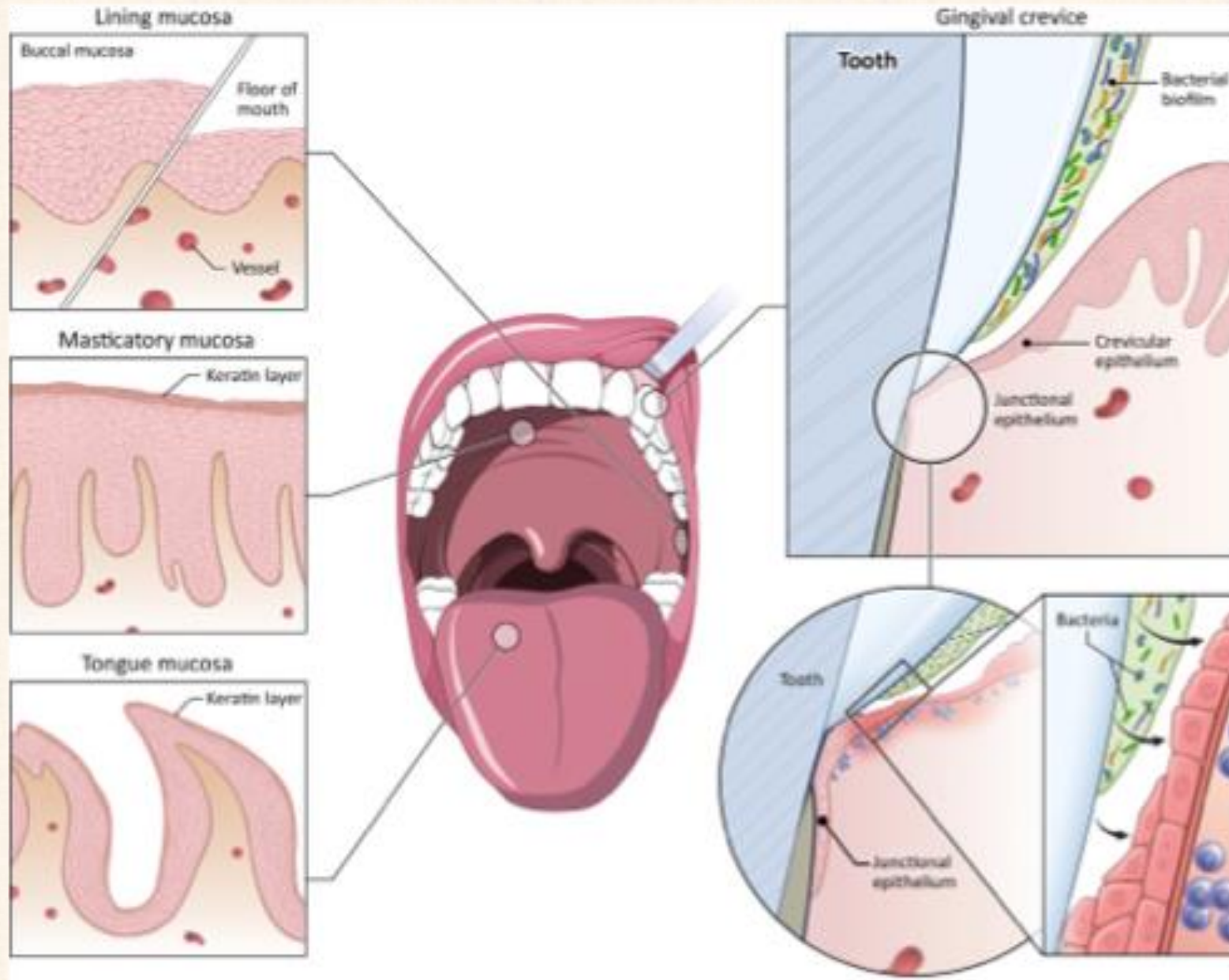
Hízósejtek

CD8 $\alpha\alpha$ + intraepithelialis limfociták

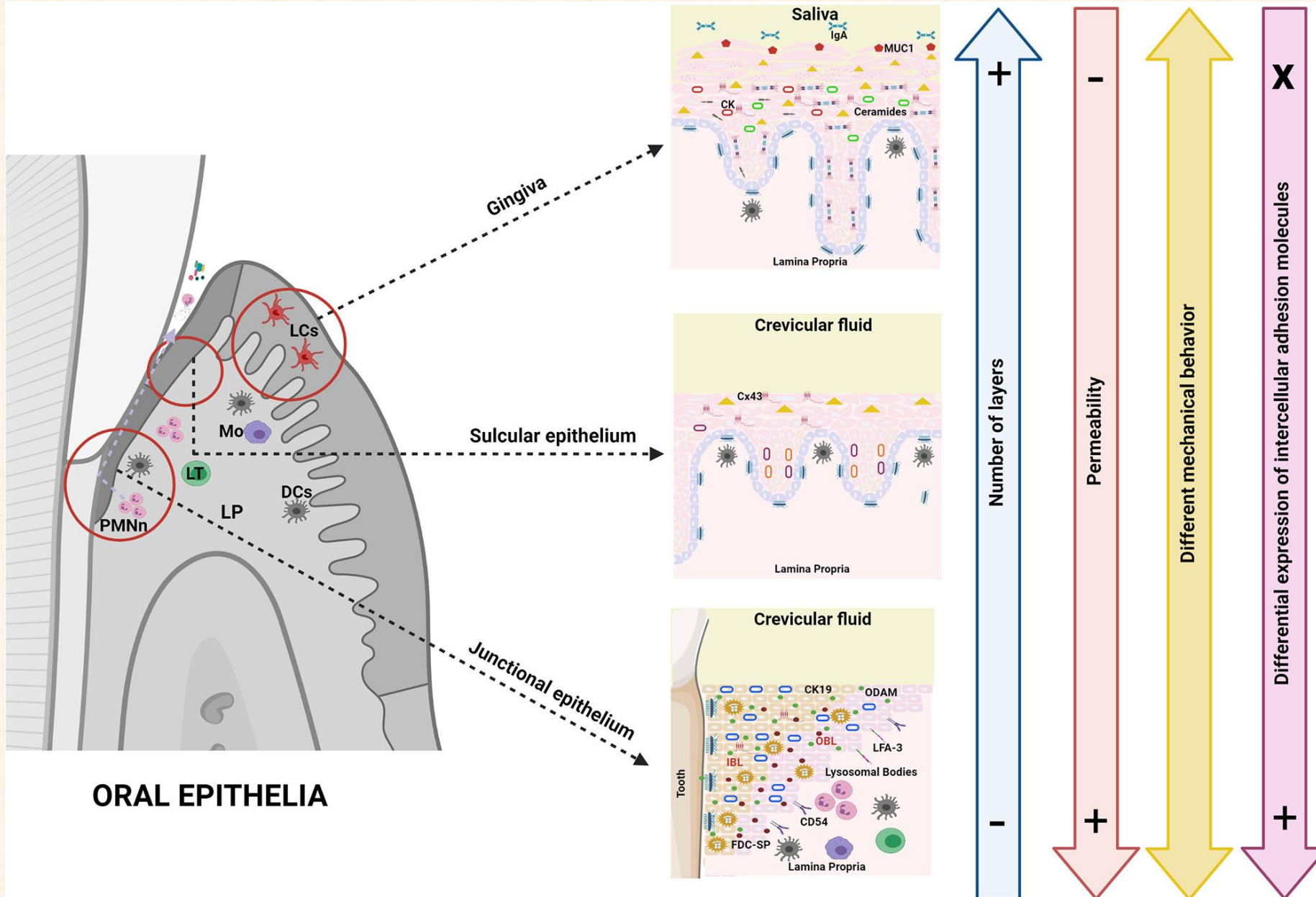
T-sejtek: egészséges mukózában kevés, de T_H17 sejtek fontosak pathológiás esetekben

B-sejtek: főleg IgA+, kevés IgG+

Orális epítél barrierek



Orális epítél barrierek



Nyál

750-1000 ml/nap

3 fő nyálmirigy (parotid, submandibularis, sublingualis) + számos minor mirigy

Fontos szerep:

- fogak fiziko-kémiai védelme
- orális nyálkahártya immunológiája
- mukózális gyógyulás

Számos veleszületett és adaptív elemet tartalmaznak

A külfülböző faktorok alacsony koncentrációban vannak jelen, együtt, szinergisztikusan hatnak

Xerostomia: Candidiasisra fokozott hajlam, caries esetén súlyosabb tünetek

Nyál antitestek

Típusok

IgA: általában dimer (főleg a nyálmirigyekből),

IgG: kevés (szérumból vagy lokális plazma sejtekből)

IgM és IgE: nagyon kevés

IgA+ B sejtek

Aktiváció: NALT (nasopharynx-associated lymphoid tissue, tonsillák, *Waldeyer féle gyűrű*)

Nyálmirigyek stromájába vándorolnak (és a mukózába)

IgA

Polymer Ig receptor + szekretoros komponens segítségével transzepitheliális transzport

Állandó jelenlét

Nyál IgA funkció

Neutralizáció

Agglutináció

Felszín immun-kizárás

Opsonizáció ($Fc\alpha RI$) – antigén prezentálás, degranuláció, citokin termelés

Oxigén szabadgyök termelést fokozza

Nyál antimikrobiális proteinek

Defenzinek

Patogén membránt károsítják; antibakteriális, antifungális, antivirális aktivitás

Laktoferrin

Vas-kötő fehérje; baktériumokat és vírusokat neutralizál, bakteriális membránt károsítja

Kathelcidinek

Bakteriális membránt károsítják, LPS-t kötnek

Lizozim

Peptidoglikánt hidrolizál, elsősorban Gram+ baktériumok ellen hatásos

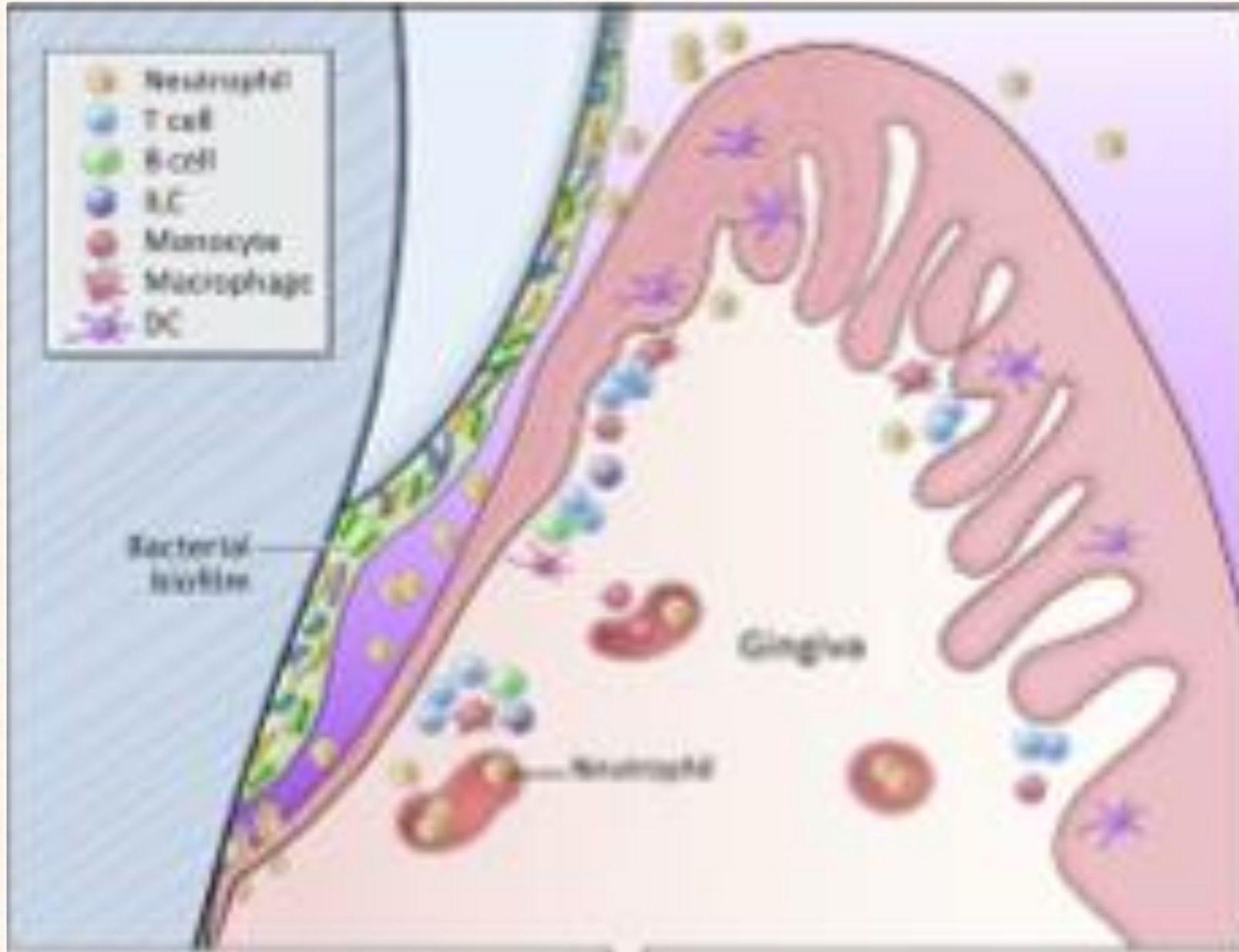
α -Amiláz

α -1,4-glikozidos kötést hasítja, LPS-t köt, bakteriális adhéziót befolyásolja

Mucinok

Szekretoros és membrán-kötött forma, patogéneket megkötik és agglutinálják

Sulcus folyadék/Gingiva crevicularis folyadék (GCF)



Sulcus folyadék/Gingiva crevicularis folyadék (GCF)

Gingiva kapillárisokból származó transzsudátum

Fognyak körül akkumulálódik

Normálisan ~1ml/nap, periodontitis és gingivitis esetén jelentősen emelkedik

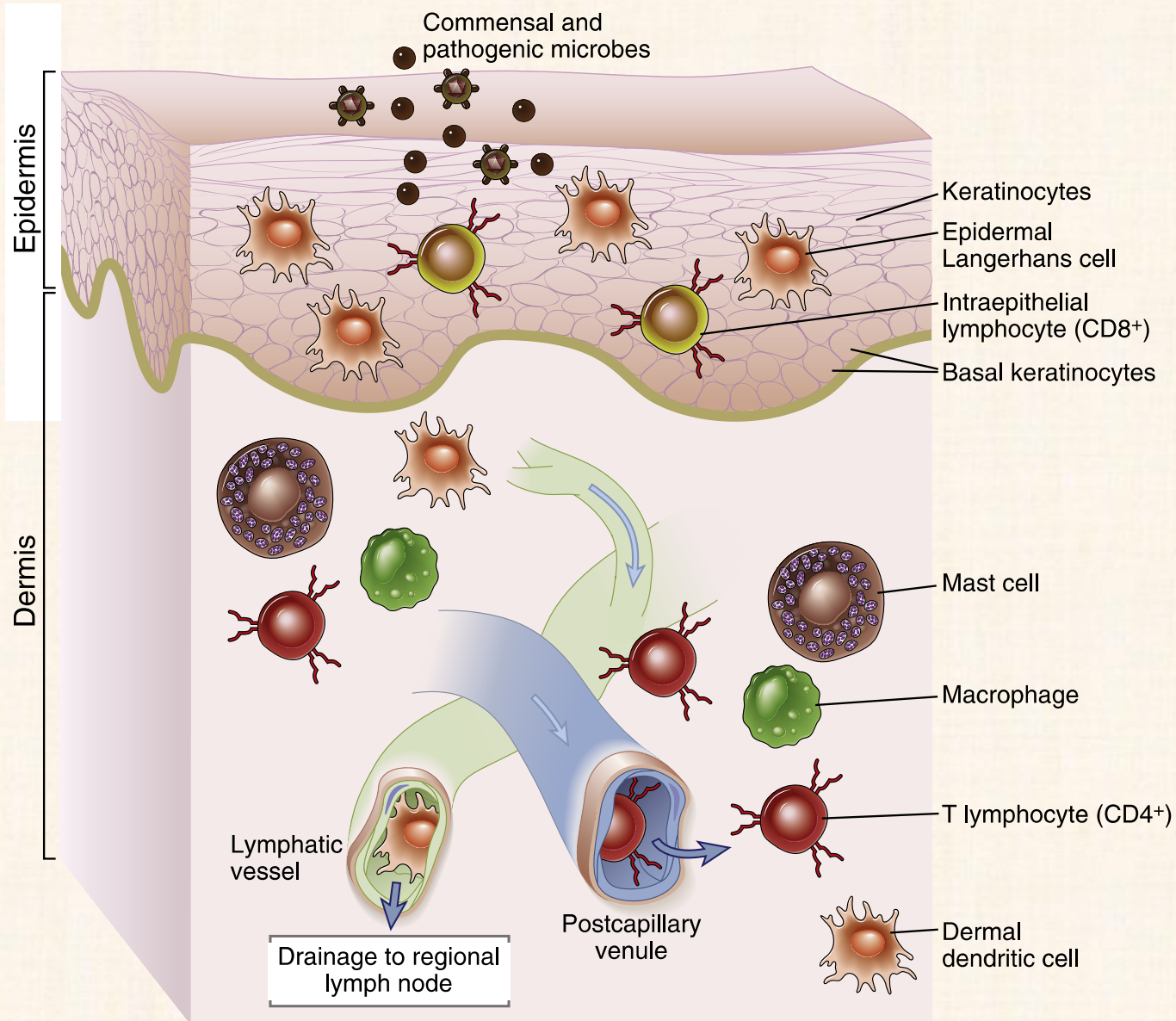
Tartalom:

humorális komponensek: antitestek (IgG), citokinek, emésztő enzimek, antimikrobiális peptidek

sejtes komponensek: neutrofil granulociták, limfociták

Funkció: fog és gingiva közti sulcus tisztítása

Bőr immunrendszer



2m²

~2x10¹⁰ limfocita

Fizikai (és kémiai) barrier

(Nap)égés

Mikróbák

Traumák

Fig 14-9

Bőr immunrendszer sejtjei

Keratinociták

Fizikai barrier

Citokin termelés: TNF, IL-1, IL-6, IL-18, IL-25, IL-33 (gyulladás); IL-10 (reguláció)

Kemokinek: CCL27

Növekedési faktorok: PDGF, FGF, GM-CSF

Anti-microbiális peptidek: defenzinek, cathelicidinek

Aktiváció: mintázat felismerő receptorokon keresztül (TLRs, NLRs)

Dendritikus sejtek, makrofágok

Elsősorban Langerhans sejtek

Antigének fagocitózist követően a regionális nyirokcsomókba vándorolnak

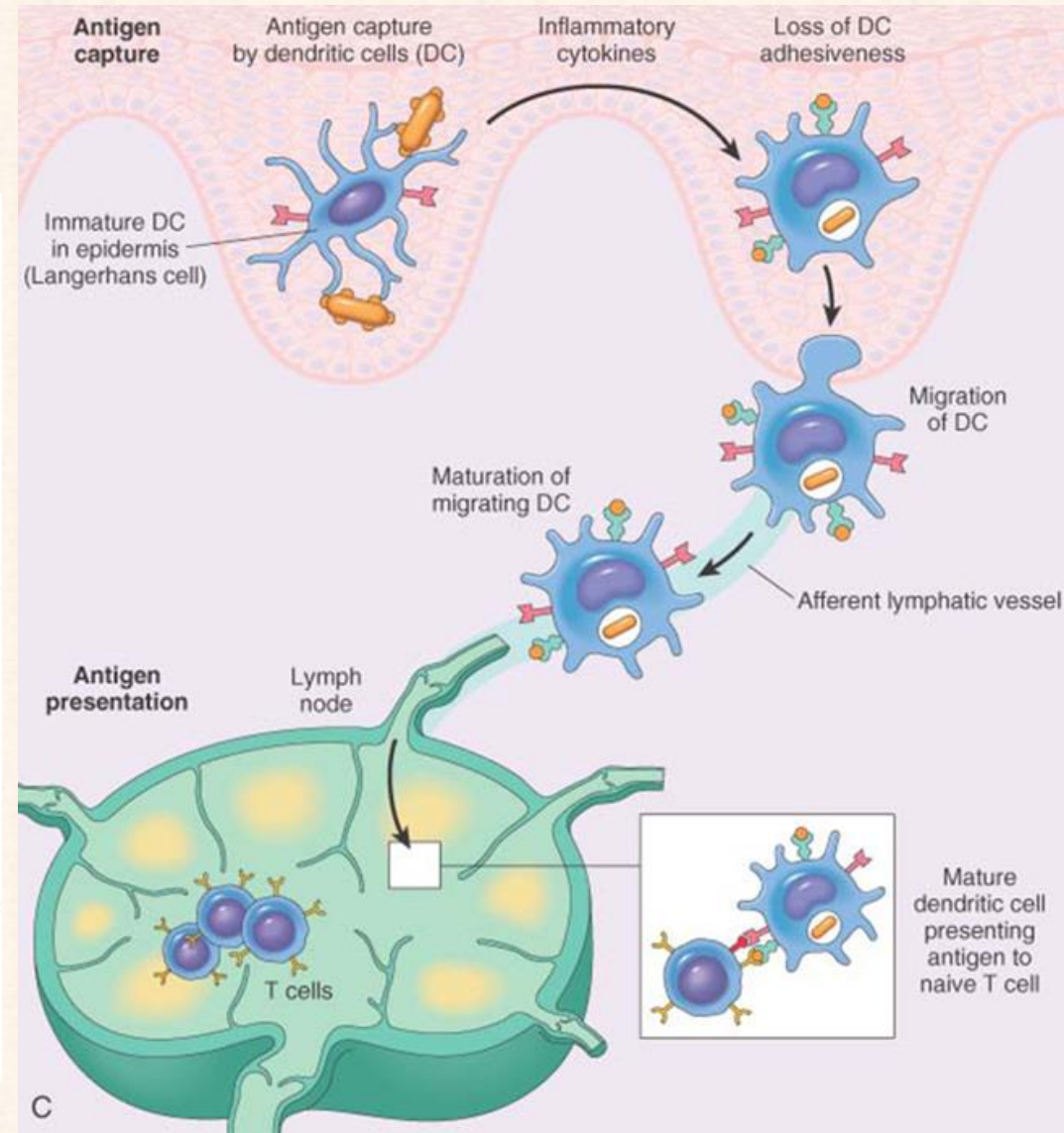
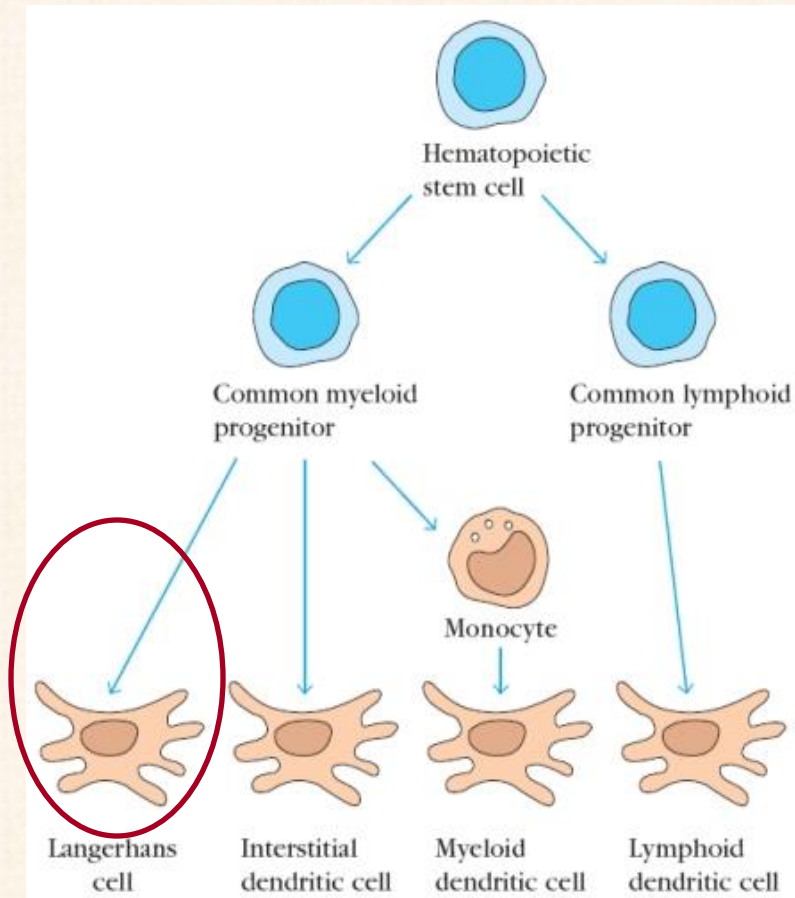
Antigént prezentál a T sejteknek, bőrbe való homingot idéz elő

T sejtek

Intraepidermális: főleg CD8⁺ vagy $\gamma\delta$ T sejtek

Dermális: CD4⁺ (T_H1, T_H2, T_H17, T_{reg}), főleg memória T sejtek

Denditikus sejtek



Bőrbe történő homing

	Endothelium	Leukocyte
Adhesion molecule	E-selectin	CLA
Chemokines	CCL17	CCR4
	CCL1	CCR8
	CCL27	CCR10

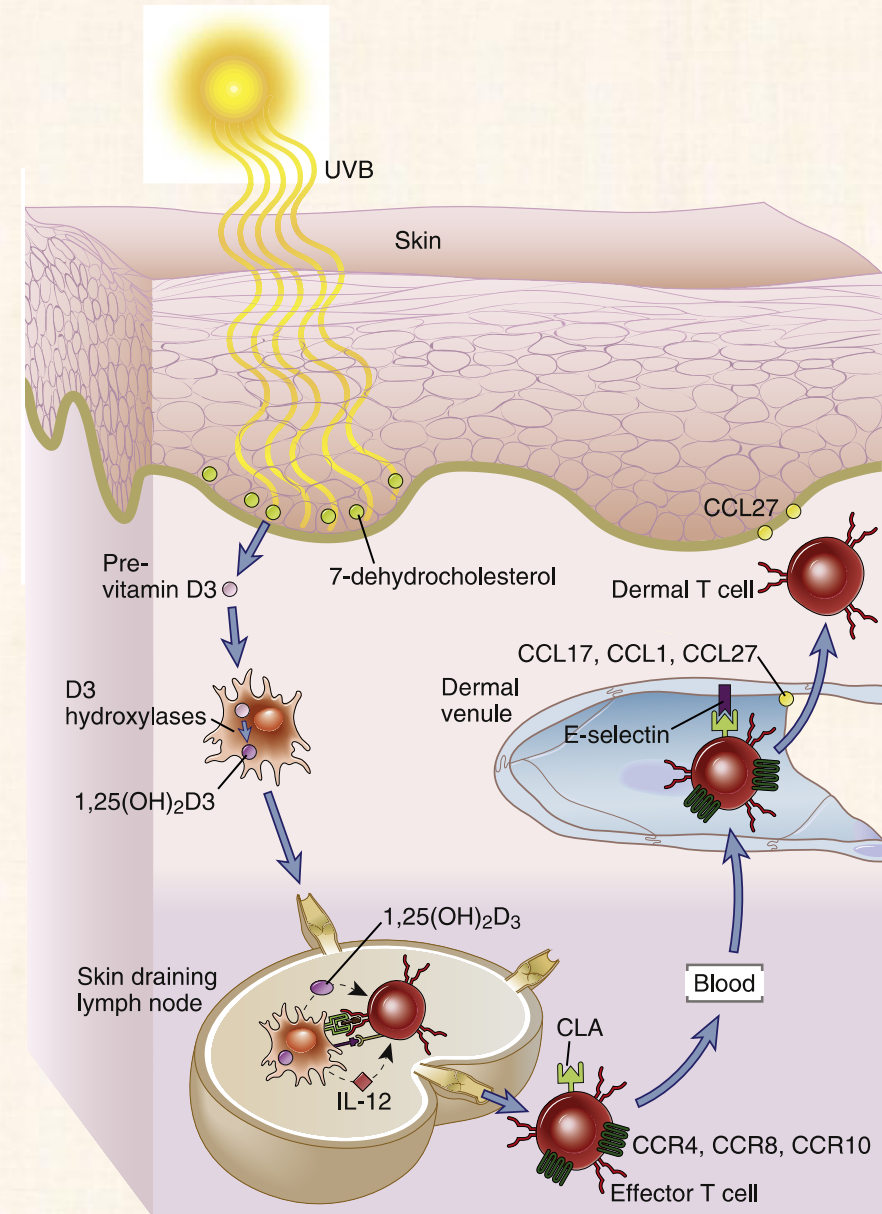


Fig 14-9

Dichotomy of the immune systems

