

Az immunológia alapjai

5. előadás

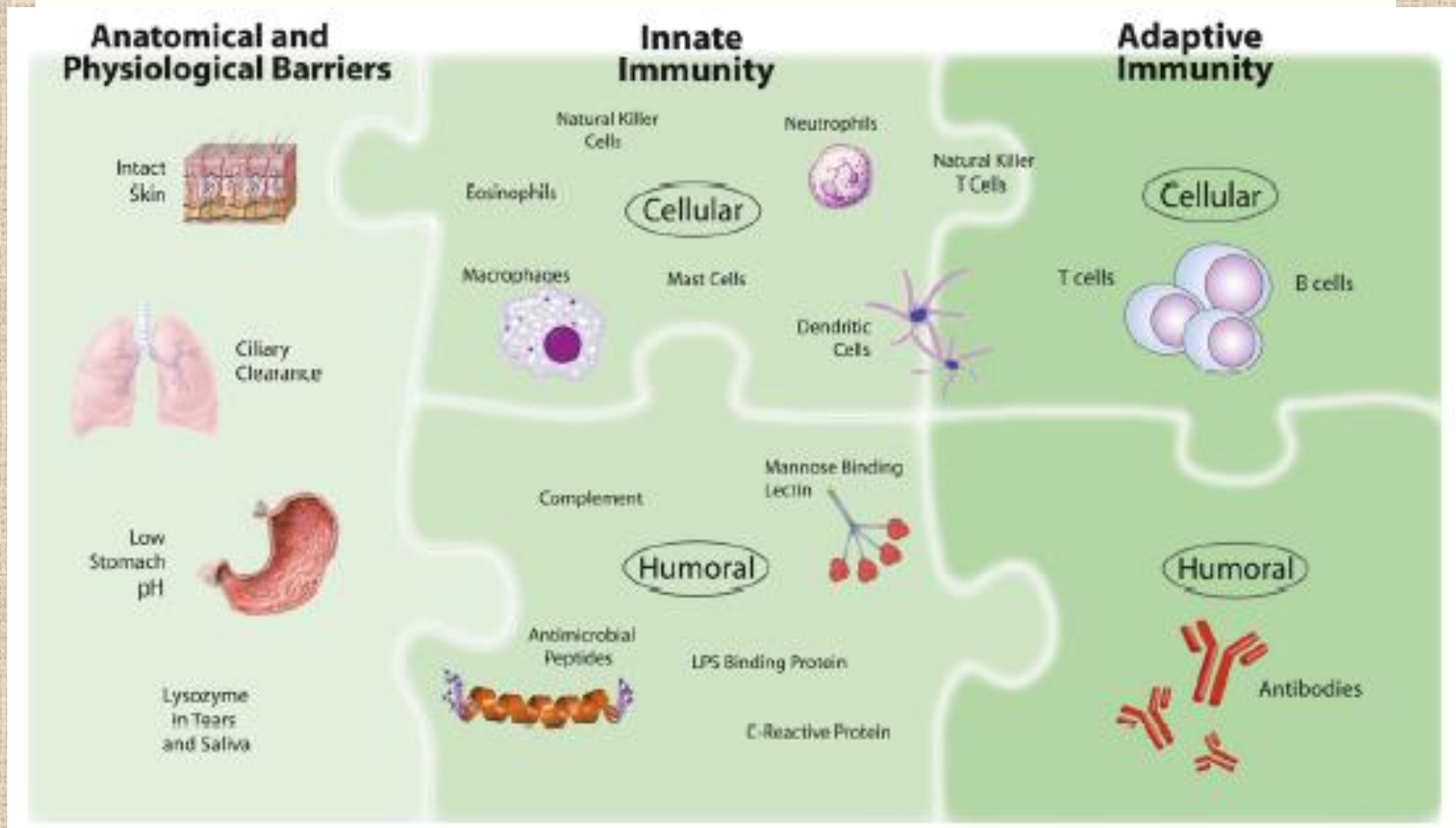
**Az immunválasz kezdeti lépései: a
veleszületett immunitás, sejtadhézió**

Engelmann Péter

- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Adhéziós molekulák, extravazáció

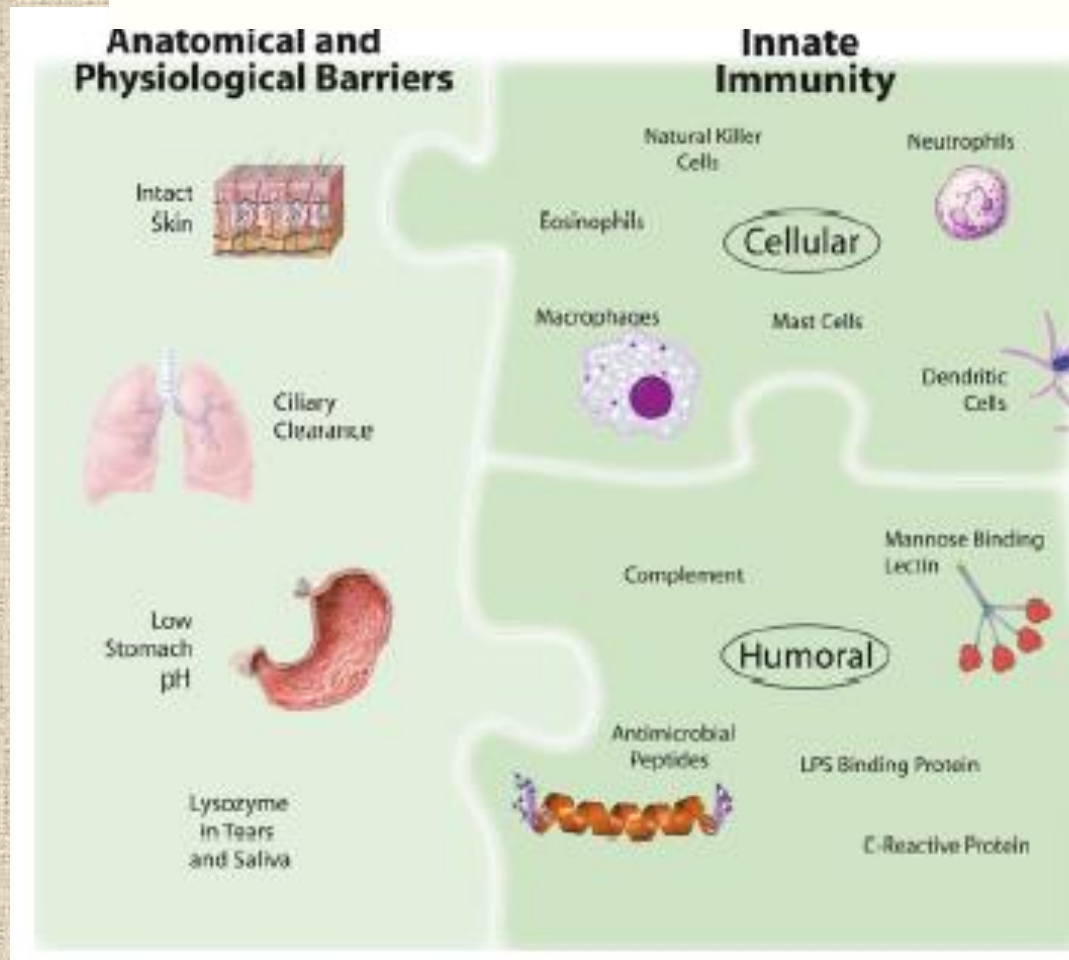
Az immunvédekezés különböző szintjei

- Anatómiai „barriererek”
- Veleszületett immunválasz, gyulladás
- Adaptív immunválasz



Az immunvédekezés különböző szintjei

- Anatómiai „barriererek”
- Veleszületett immunválasz, gyulladás
- Adaptív immunválasz



I. Az első védelmi vonal: anatómiai „barrierek”

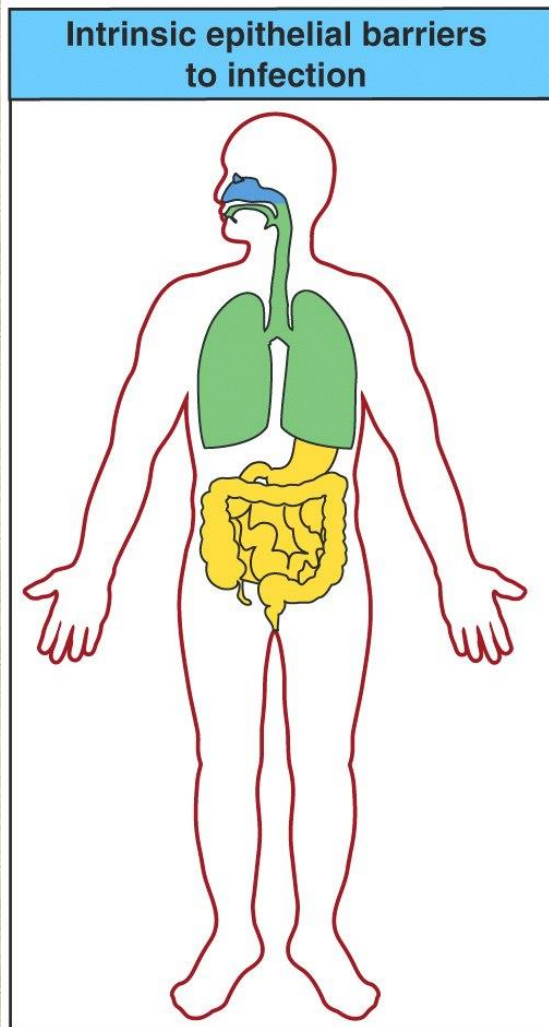
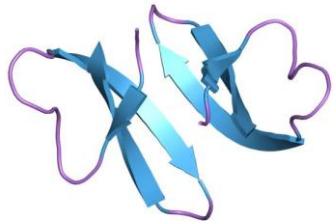


Figure 2-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

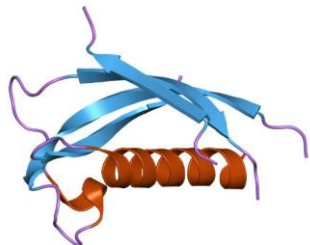
	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose/oral cavity
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH Enzymes (pepsin)	Pulmonary surfactant	Enzymes in tears and saliva (lysozyme)
	β -defensins Lamellar bodies Cathelicidin	α -defensins (cryptidins) RegIII (lectidins) Cathelicidin	α -defensins Cathelicidin	Histatins β -defensins
Microbiological	Normal microbiota			

1. Mechanikai védelem
2. Enyhén savas környezet
3. Normál mikroorganizmus-flóra: az ártalmatlan baktériumok és gombák kiszorítják az okozó mikroorganizmusokat.
4. Antimikrobiális faktorok: lizozim (nyál, könny), defenzin (bőr, bél), cryptidine (bél).
5. Cilia – a légutak megtisztítása a belélegzett partikulumoktól.

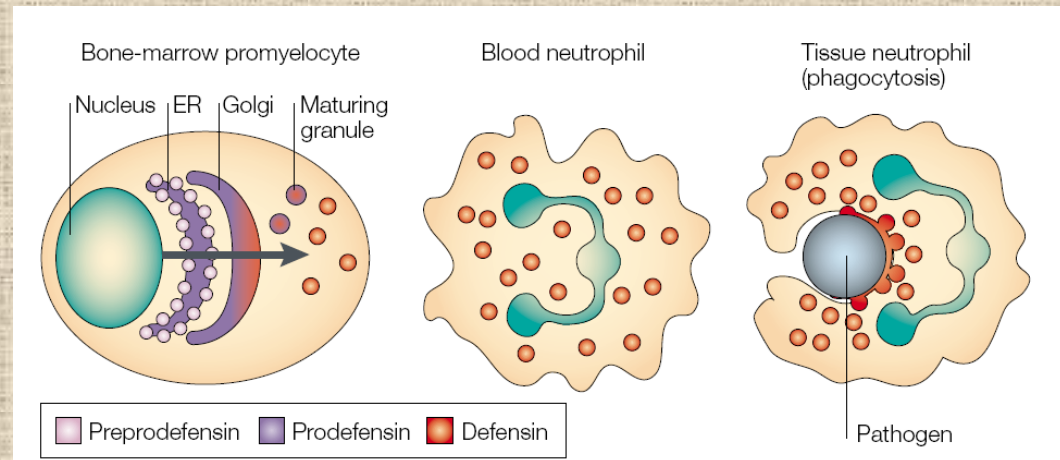
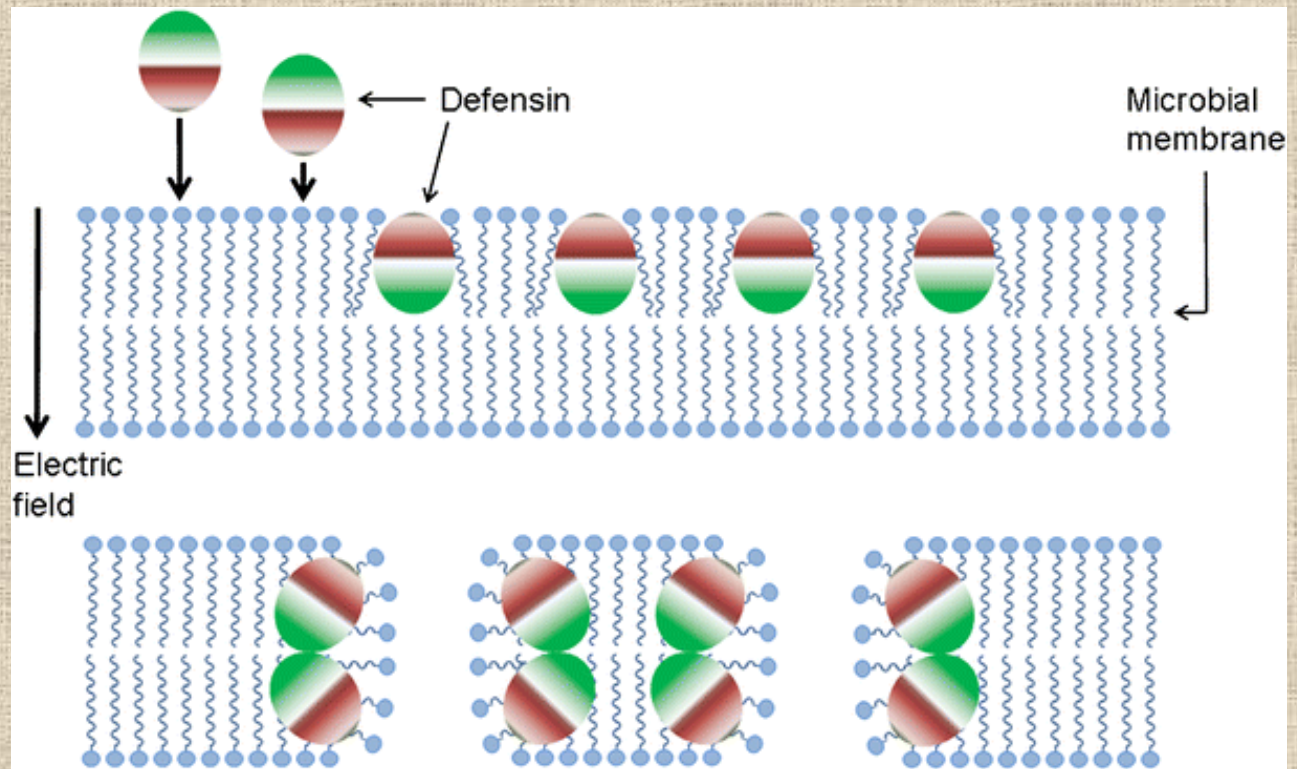
Antimikrobiális fehérjék



Defenzin

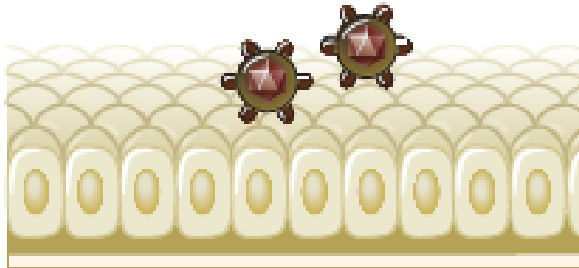


Cathelicidin

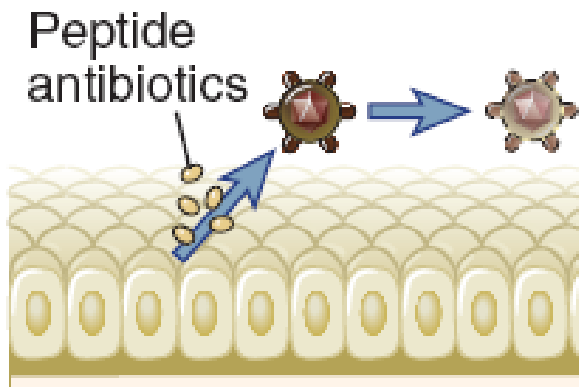


Az epitheliális „barriererek” feladatai

Physical barrier
to infection

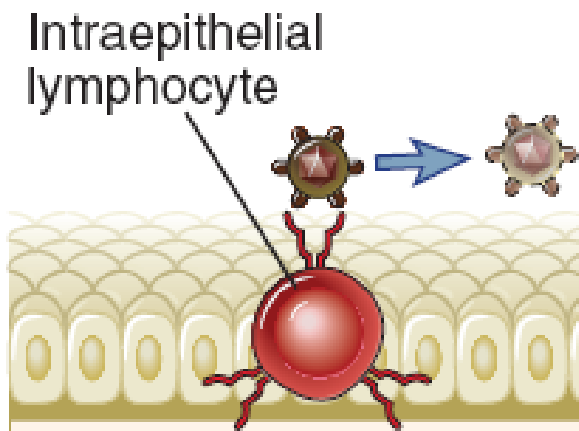


Killing of microbes
by locally produced
antibiotics,
defensins,
cathelicidins



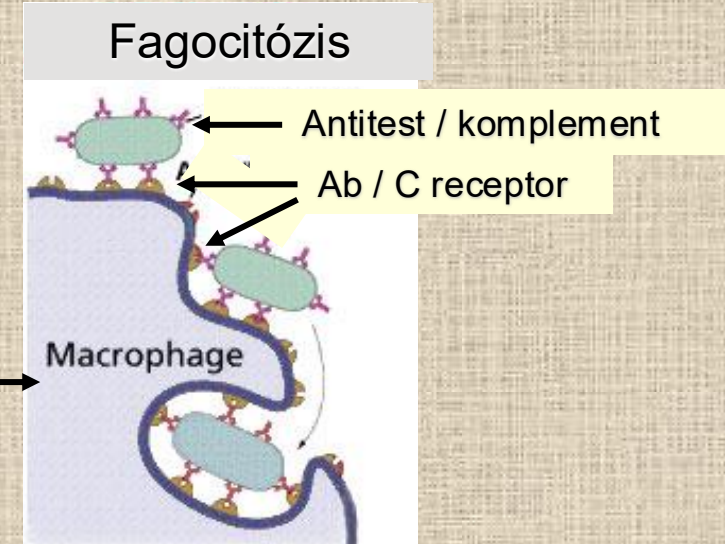
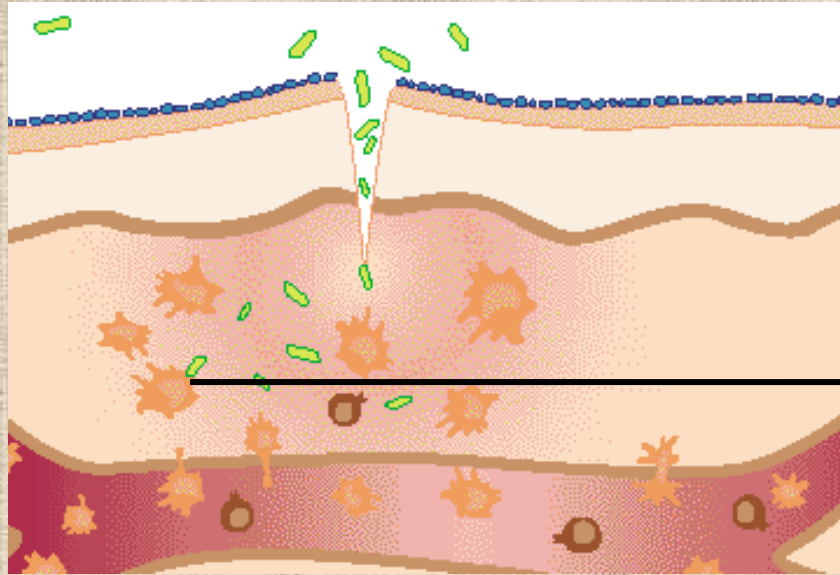
Defenzinek,
cathelicidinek

Killing of microbes
and infected cells
by intraepithelial
lymphocytes



Hízósejtek, IEL:
 $\gamma\delta$ T-sejtek

II. A második védelmi vonal: veleszületett immunitás, fagocita sejtek, gyulladás



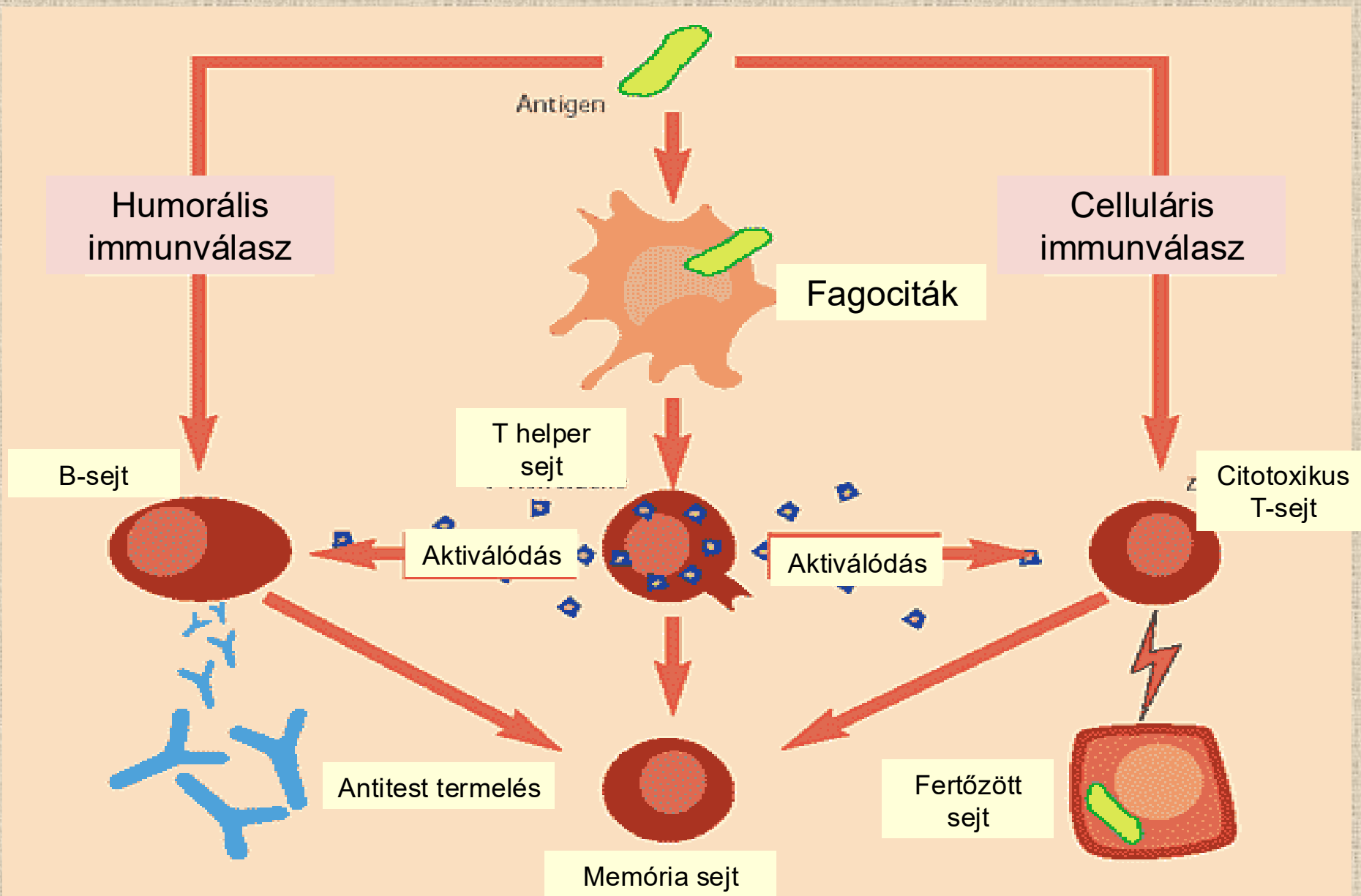
1. Fagocita sejtek a vérben és a szövetekben.
2. A szolubilis fehérjék (immunglobulin és komplement, C-reaktív protein), bevonják a mikroba felszínét (opszonizálás) ezáltal megkönnyítik



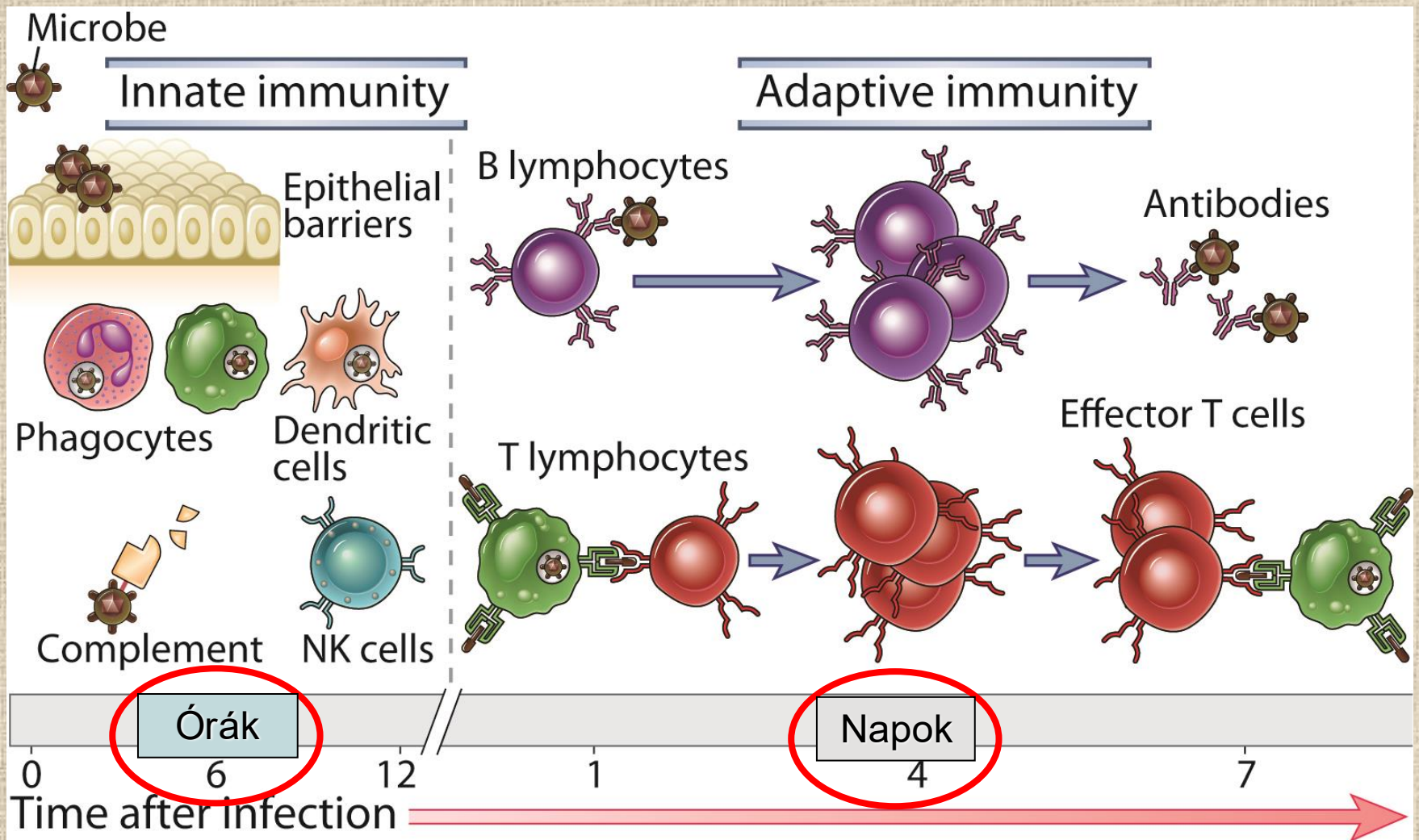
A veleszületett immunválasz funkciói

- A fertőzések elleni első aktív védekezési vonal
- Lokalizálja és megakadályozza a mikróbák szétterjedését
- A veleszületett immunválasz effektor mechanizmusai segítik az adaptív immunválaszt a kórokozók eltávolításában
- Aktiválja és befolyásolja az adaptív immunválasz lefolyását

III. A harmadik védelmi vonal: specifikus immunitás



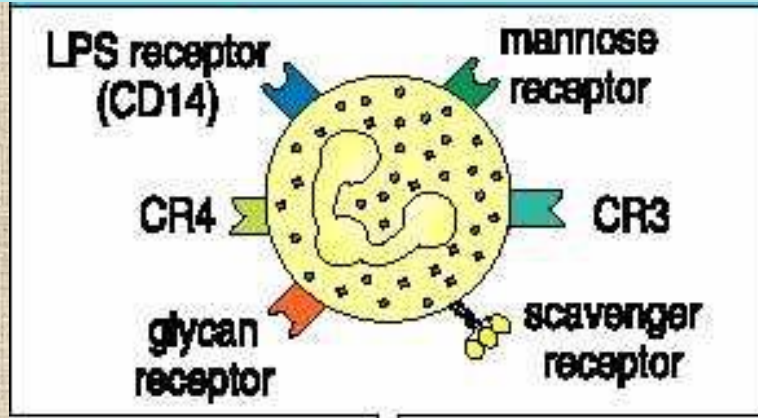
A veleszületett és adaptív immunválasz kinetikája



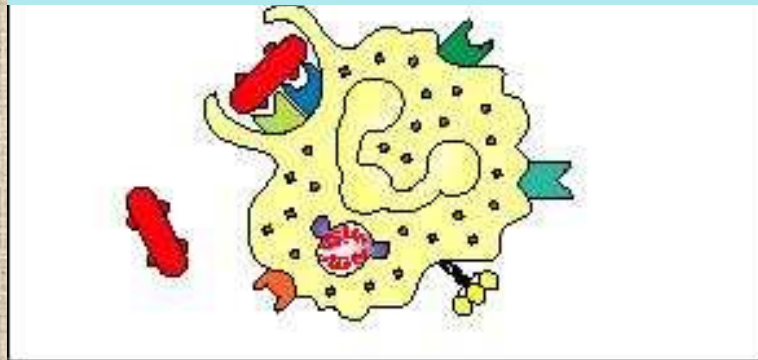
- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Adhéziós molekulák, extravazáció

A patogének, sérült sejtek felismerése, fagocitózis

A neutrofil granulociták a bakteriális sejtfalkomponenseket felismerő receptorokat expresszálnak



A neutrofil sejtek felveszik és megemésztik a megkötött baktériumokat



PRR= „Pattern Recognition Receptors”
Mintázatfelismerő receptorok

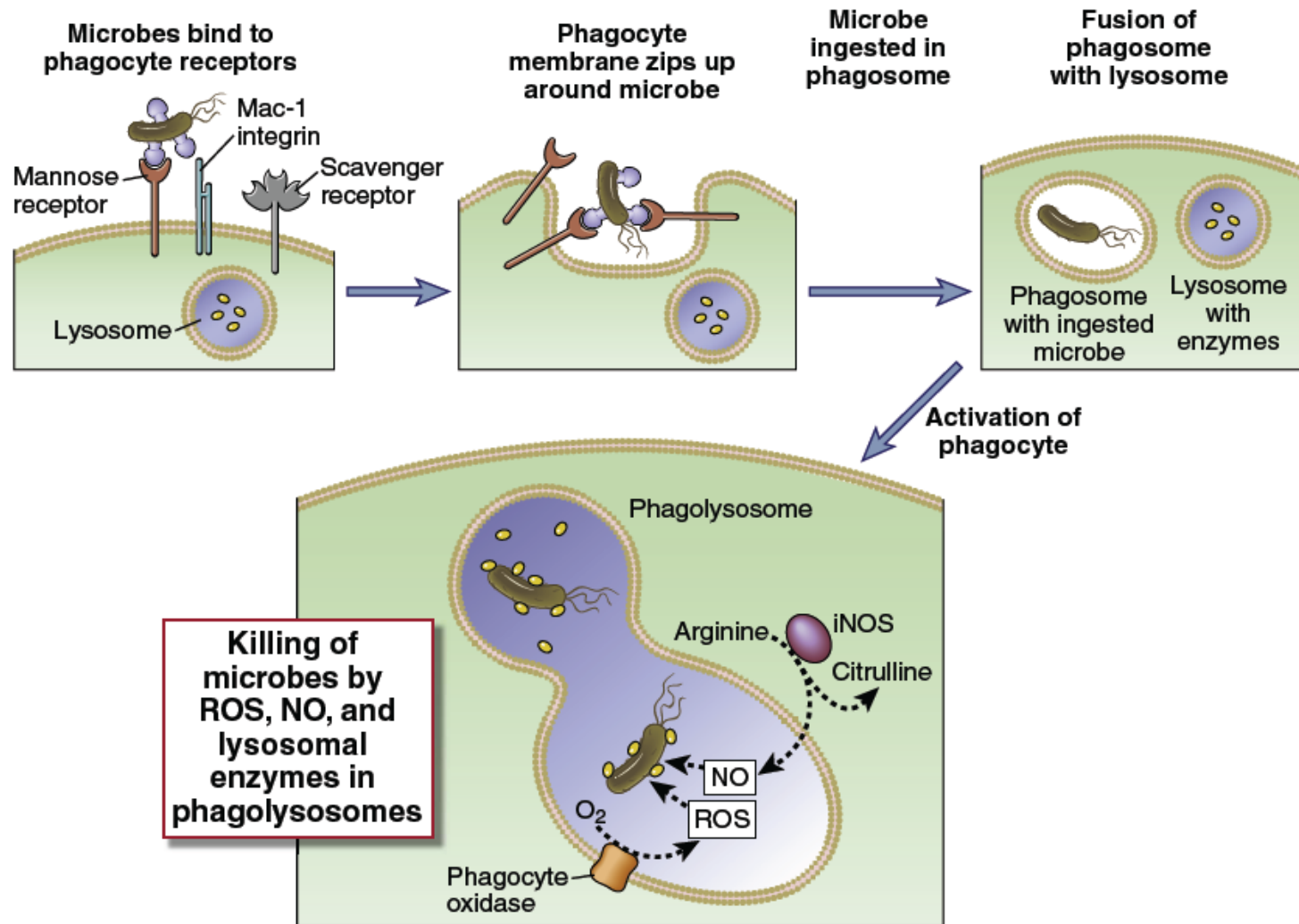
→ A mikróbák megkötése PAMP-hoz kapcsolódva

Pathogen Associated Molecular Patterns”
Patogén-asszociált molekuláris mintázatok

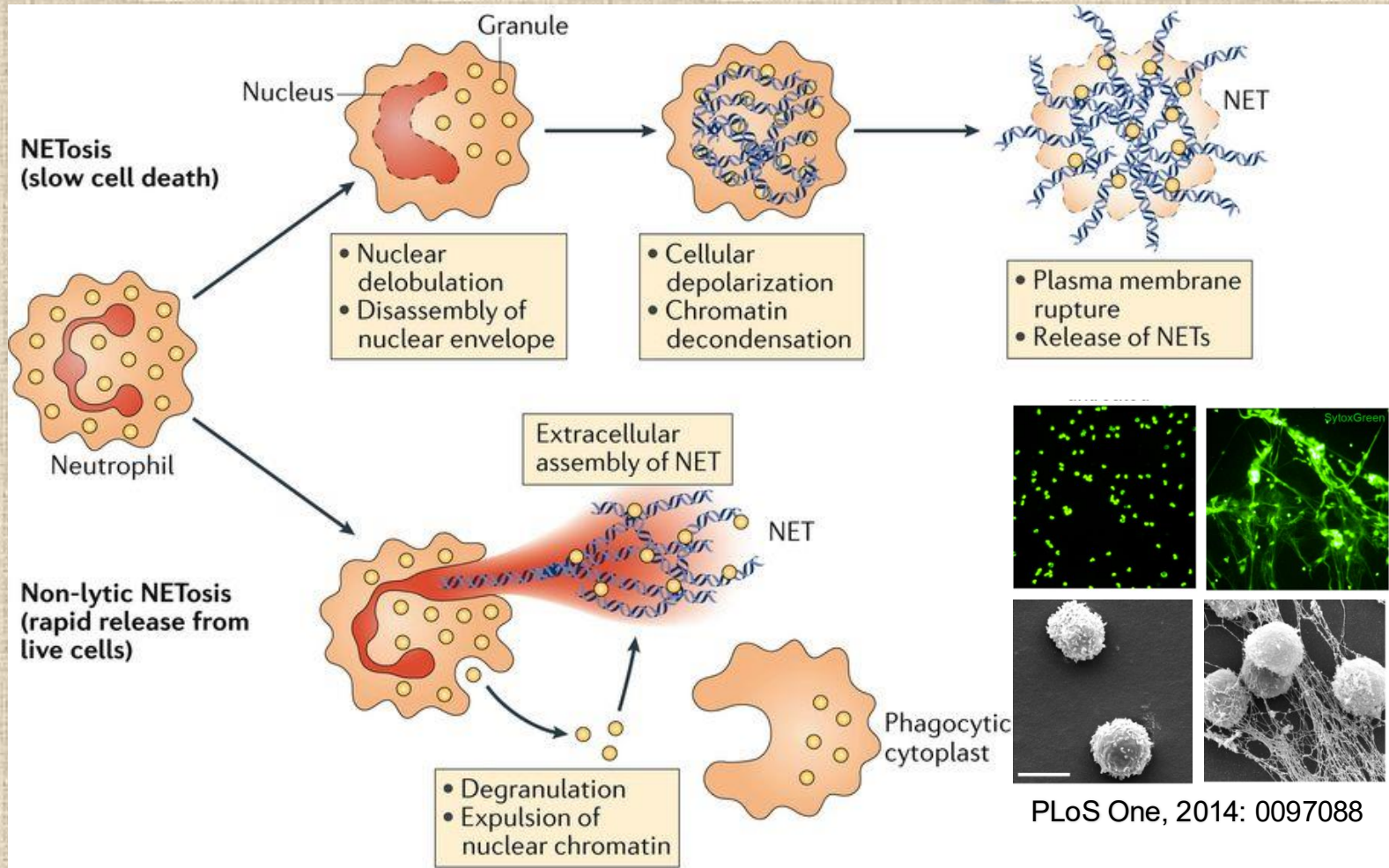
→ Károsodott, sérült sejtek megkötése a DAMP-hoz kapcsolódva

„Damage Associated Molecular Patterns”
Veszély-asszociált molekuláris mintázatok

A fagocitózis folyamata



A NET/NETosis folyamata

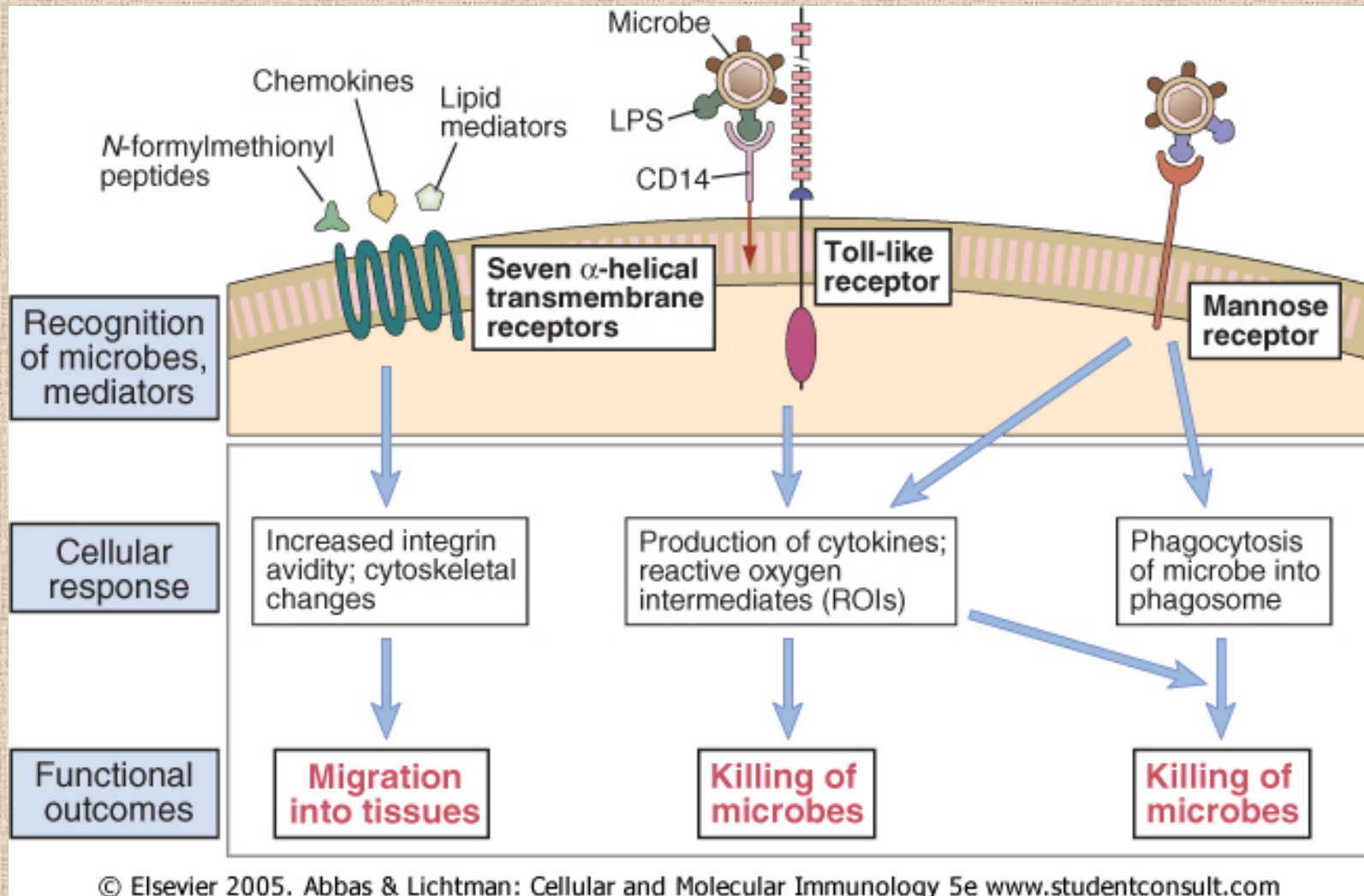


PLoS One, 2014: 0097088

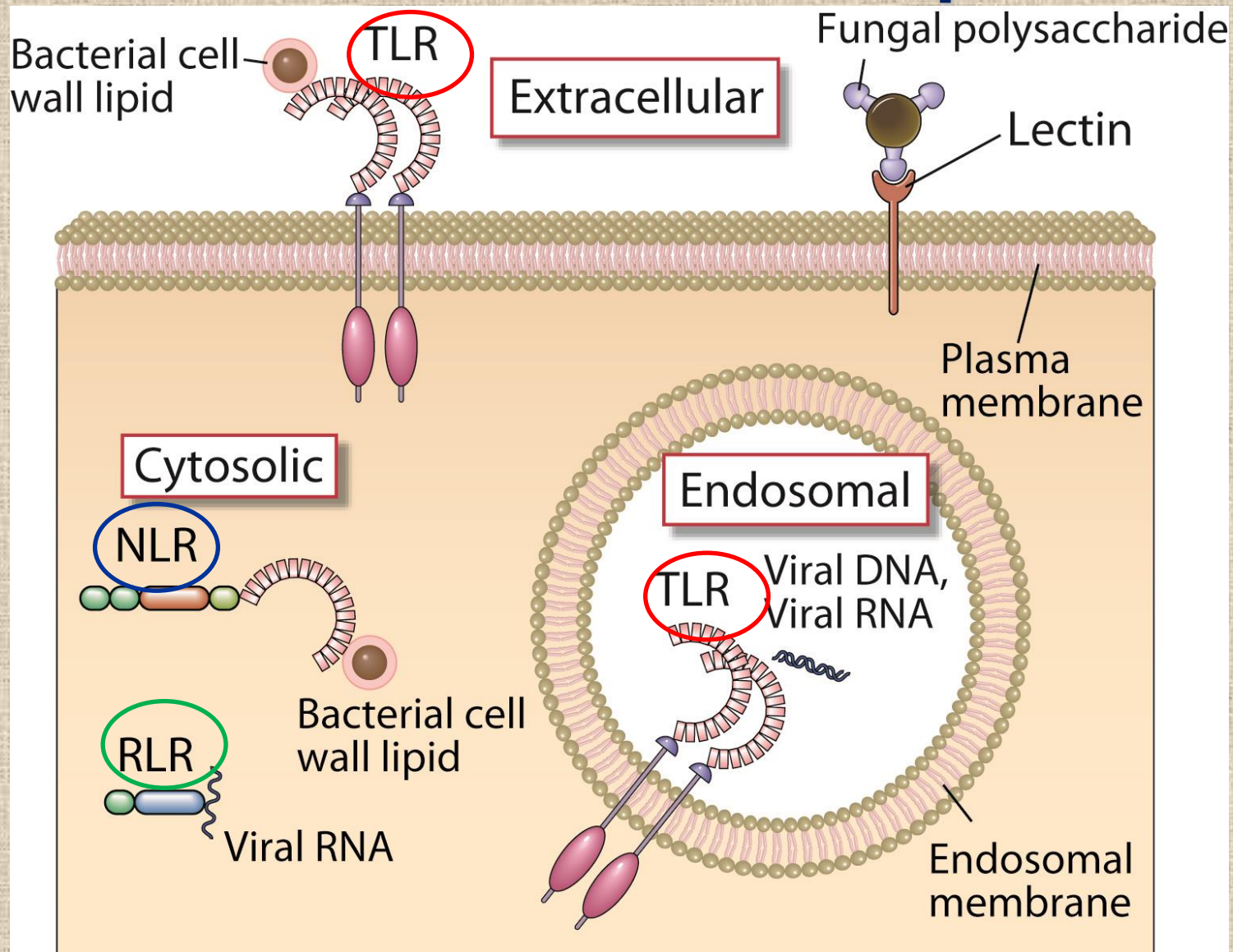
Nature Reviews | Immunology

NET: neutrophile extrazelluläre Fallen

Fagocita receptorok



Mintáztátfelismerő receptorok

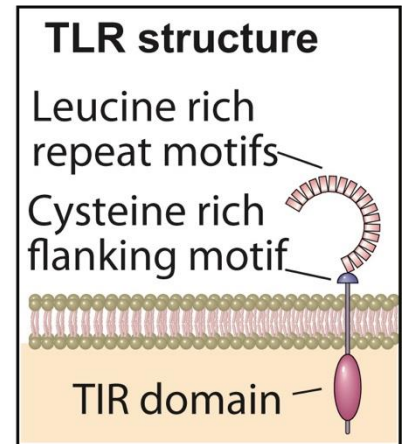
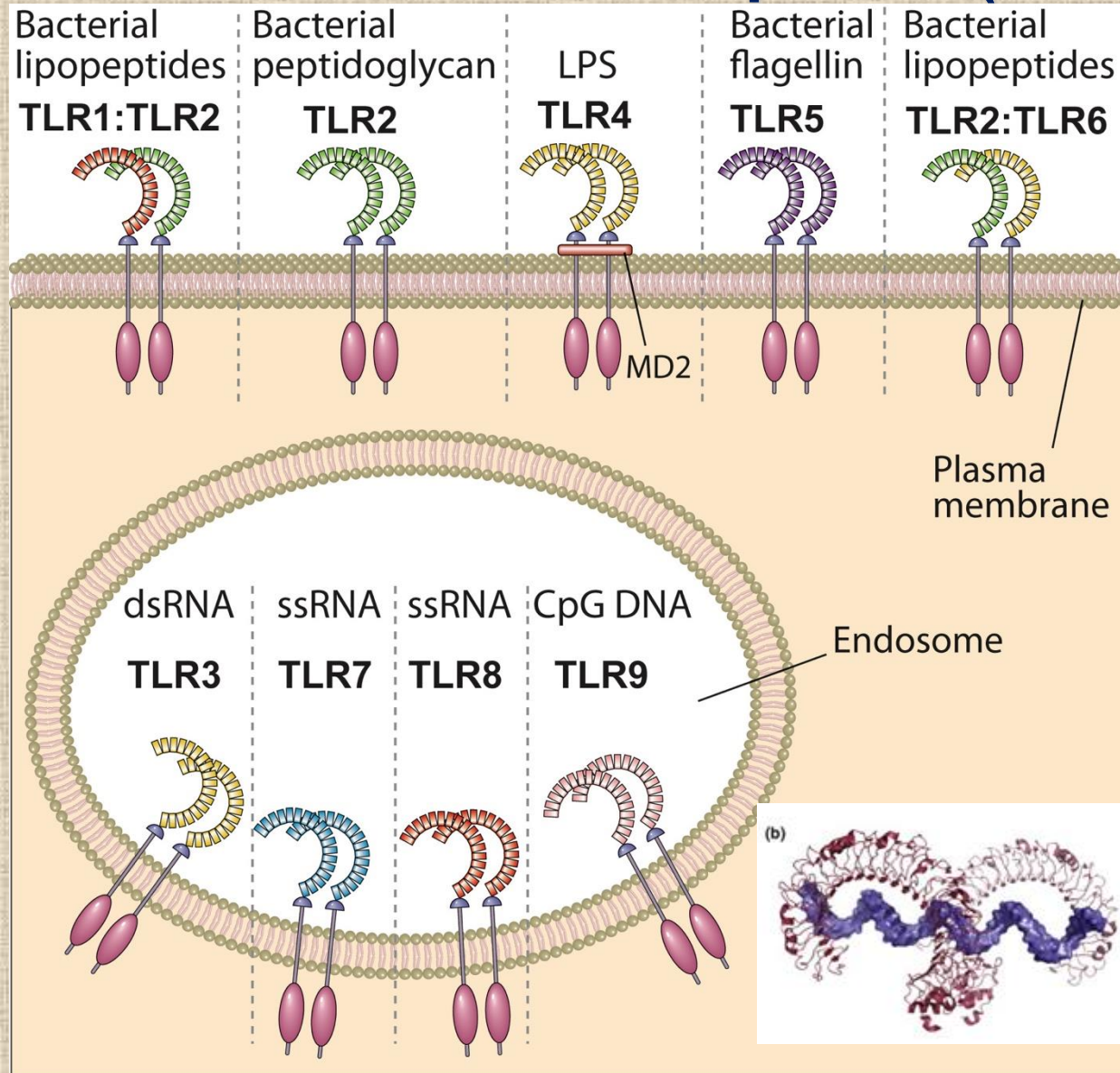


Toll-like receptorok (TLR)

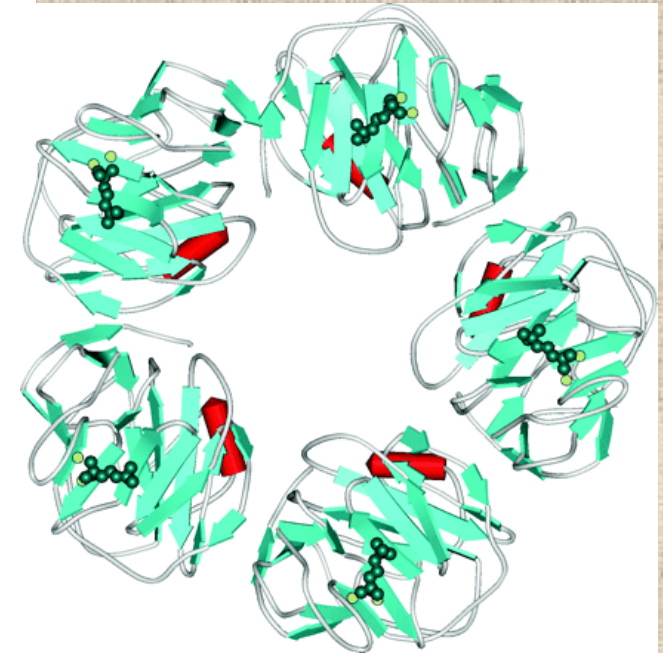
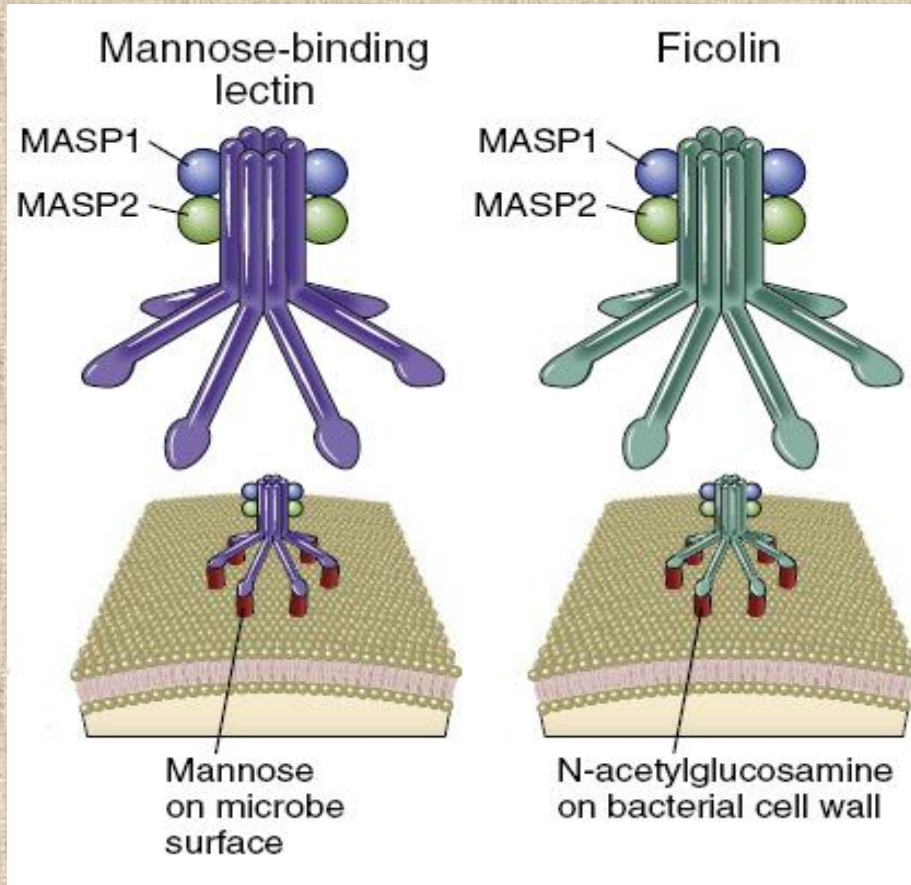
NOD-like receptorok (NLR)

RIG-like receptorok (RLR)

Mintázatfelismerő receptorok: Toll-like receptorok (TLR)



Szolubilis mintázattfelismerő molekulák

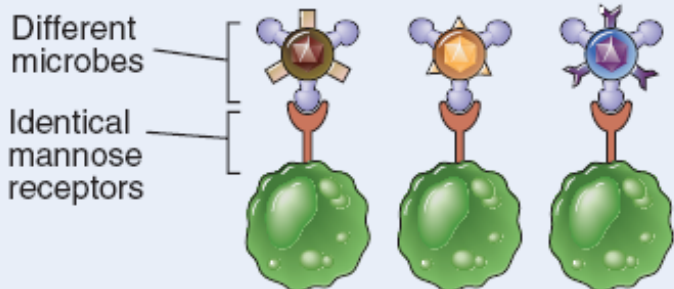
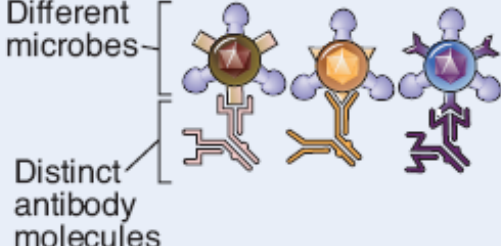
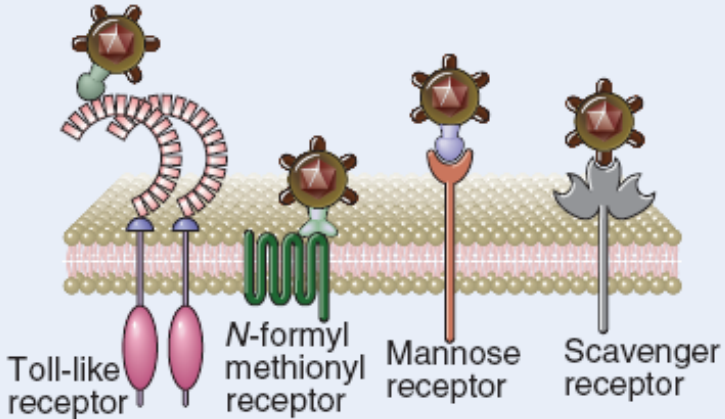
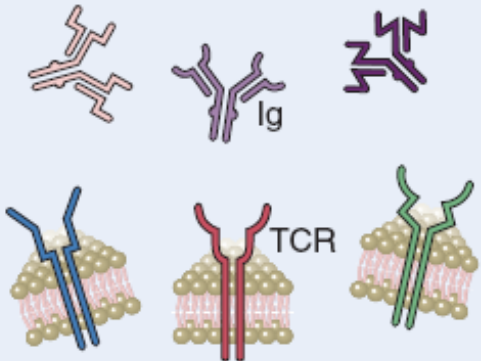


Kollektinek
(MBL, SP-A,
SP-D): C-típusú
lektin domén

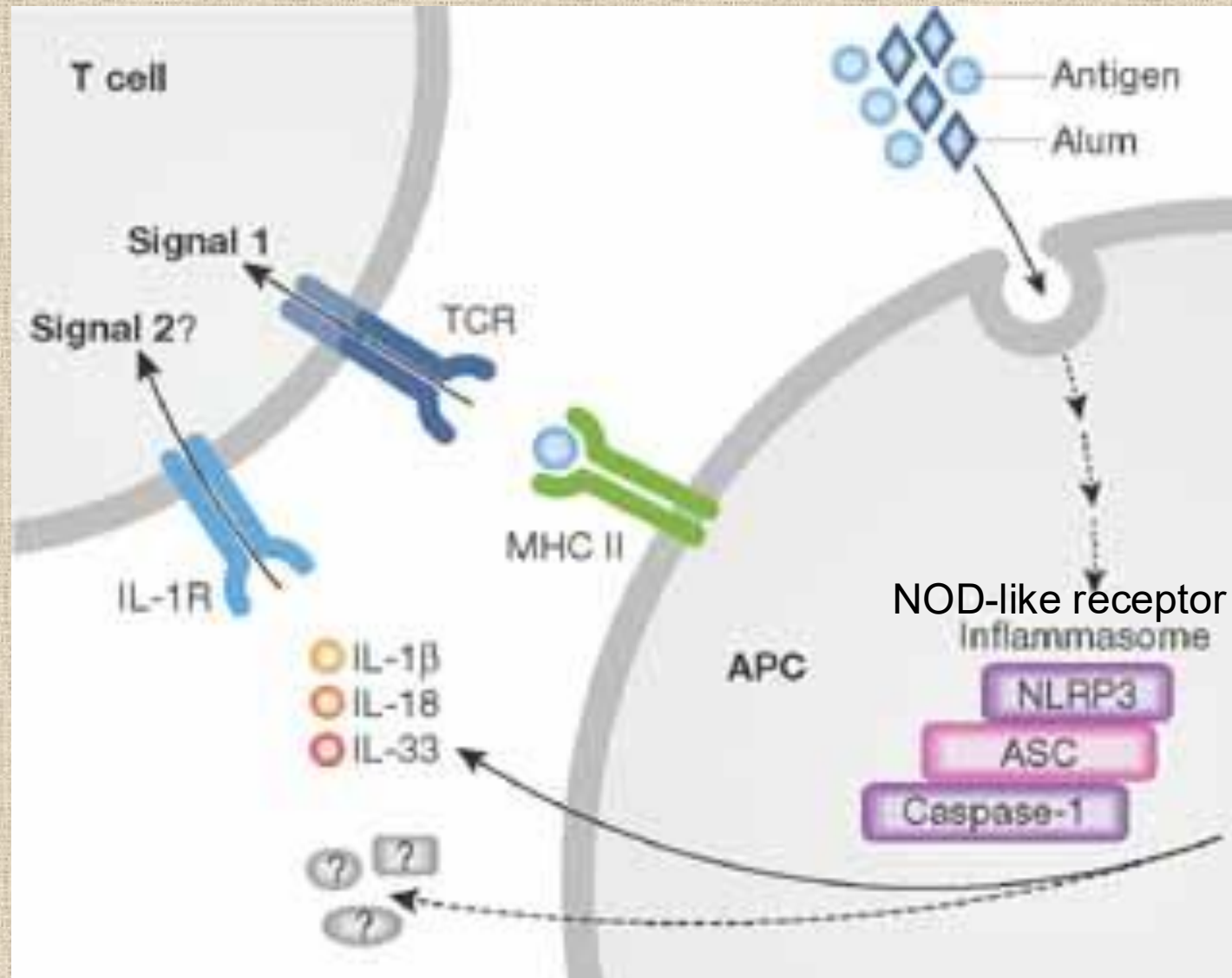
Fikolin:
Fibrinogén
domén

Pentraxin:
C-reaktív protein
(CRP), Serum
amyloid P

A veleszületett és adaptív immunitás jellemzői

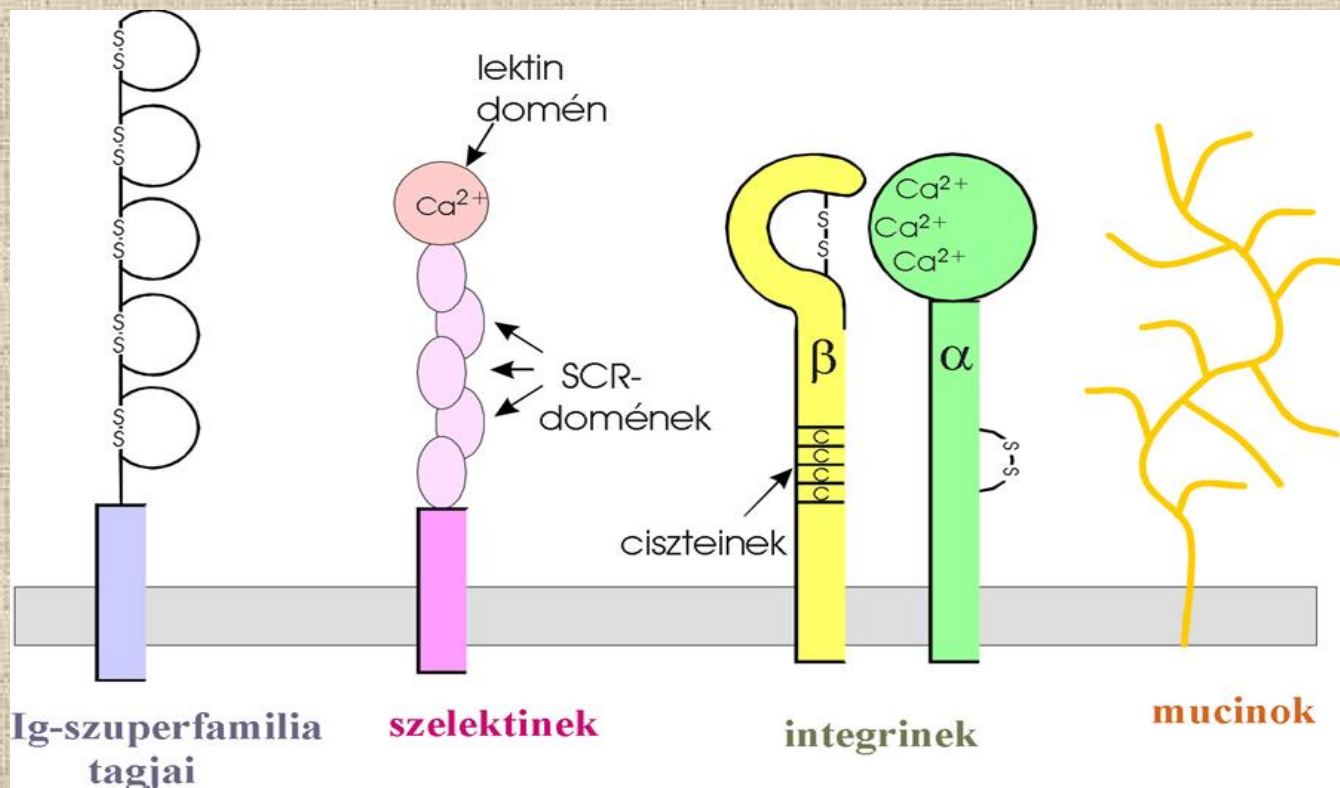
Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) Different microbes Identical mannose receptors 	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens Different microbes Distinct antibody molecules 
Receptors Encoded in germline limited diversity (pattern recognition receptors)  Toll-like receptor N-formyl methionyl receptor Mannose receptor Scavenger receptor	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity  Ig TCR
Distribution of receptors Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of self and non-self Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on elimination or inactivation of self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

Vakcináció és az adjuvánssok szerepe



- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Adhéziós molekulák, extravazáció

Adhéziós molekula családok



**„egyéb”
akcesszórius
molekulák**

CD2

CD4

CD8

B7

CD28

CTLA 4

ICAM

L selectin

E selectin

P selectin

VLA

LFA

Mac1

„vaszkuláris
adresszinek”

CD45

CD44

CD40, CD40L

CD19/CD21/C

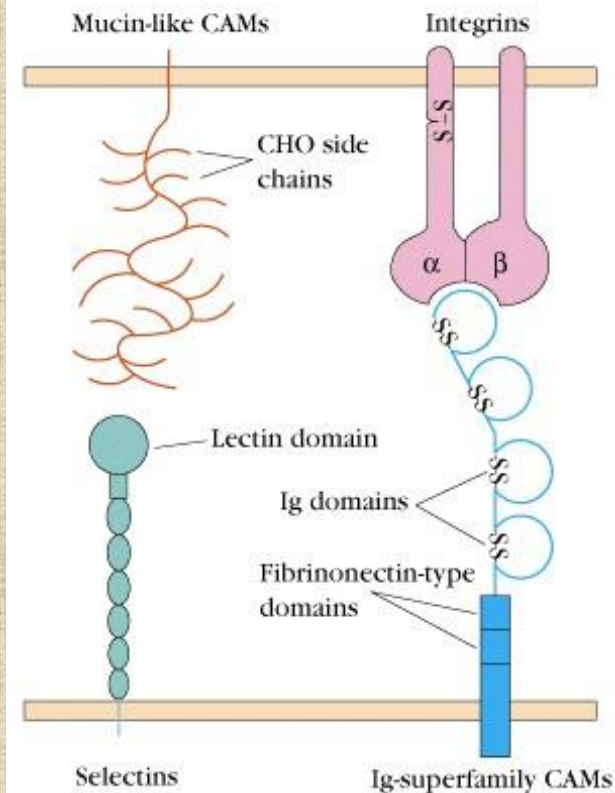
D81

CD22

Adhéziósmolekulák

Receptor - Ligand -kötődés

(a) General structure of CAM families



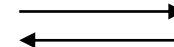
(b) Selected CAMs belonging to each family

Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1
CD34
PSGL-1
MAdCAM-1

Selectins:

L-selectin
P-selectin
E-selectin

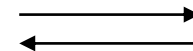


Ig-superfamily CAMs:

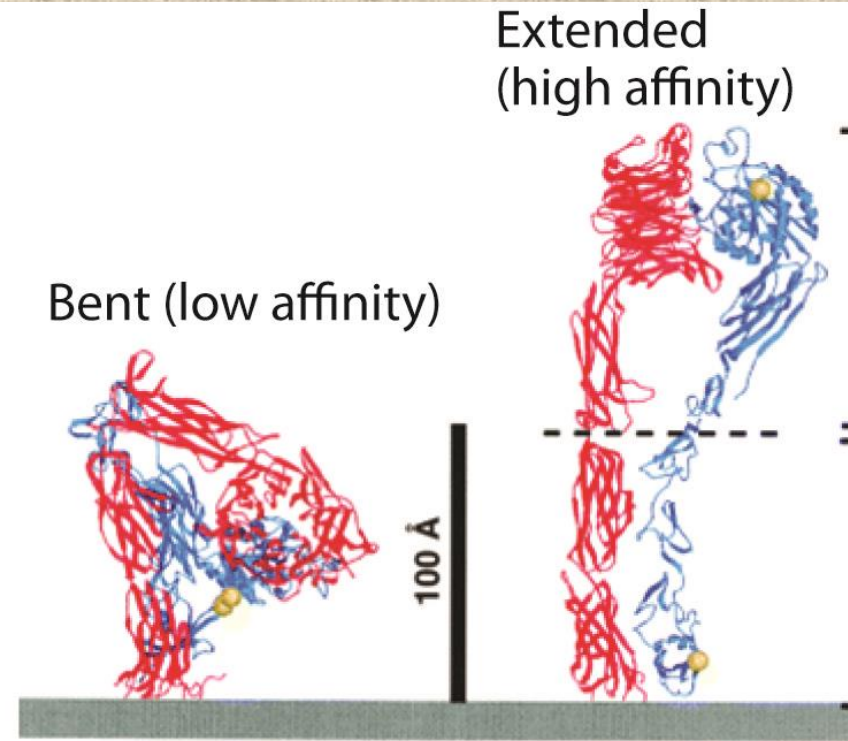
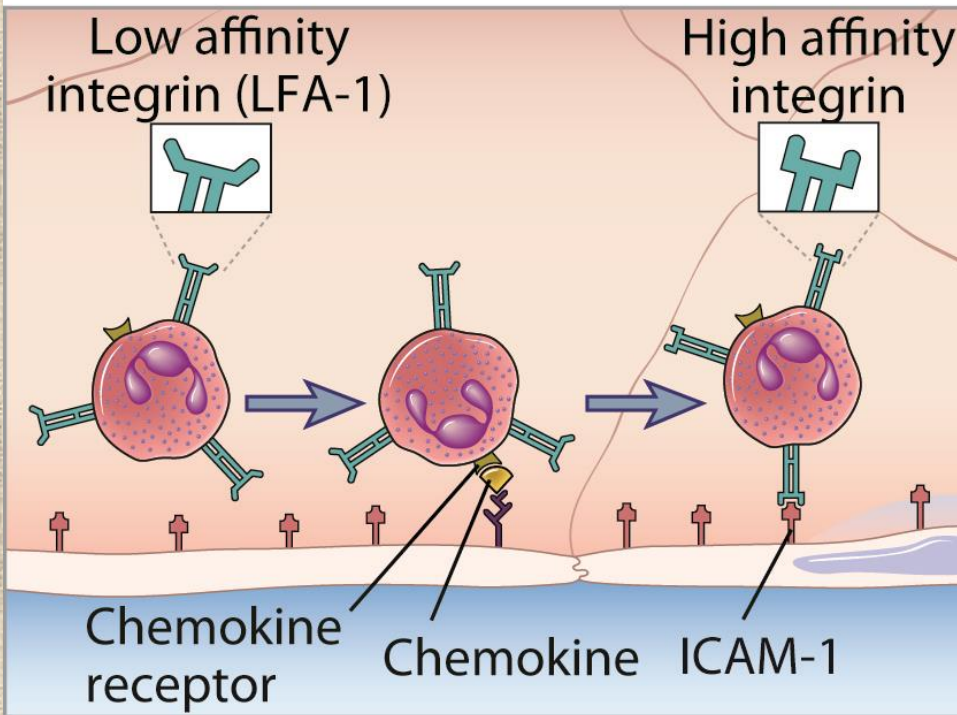
ICAM-1, -2, -3
VCAM-1
LFA-2 (CD2)
LFA-3 (CD58)
MAdCAM-1

Integrins:

$\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4, LPAM-2)
 $\alpha 4 \beta 7$ (LPAM-1)
 $\alpha 6 \beta 1$ (VLA-6)
 $\alpha L \beta 2$ (LFA-1)
 $\alpha M \beta 2$ (Mac-1)
 $\alpha X \beta 2$ (CR4, p150/95)



Kemokinek által kiváltott integrin konformáció változás

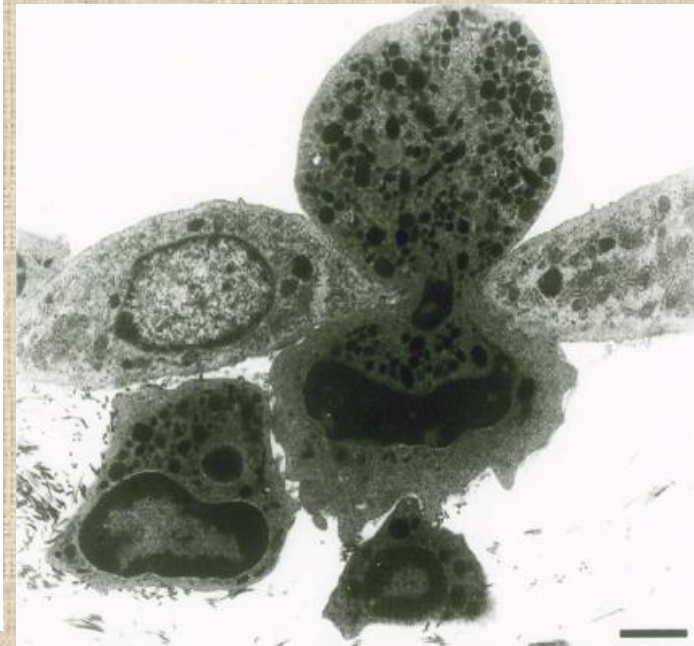
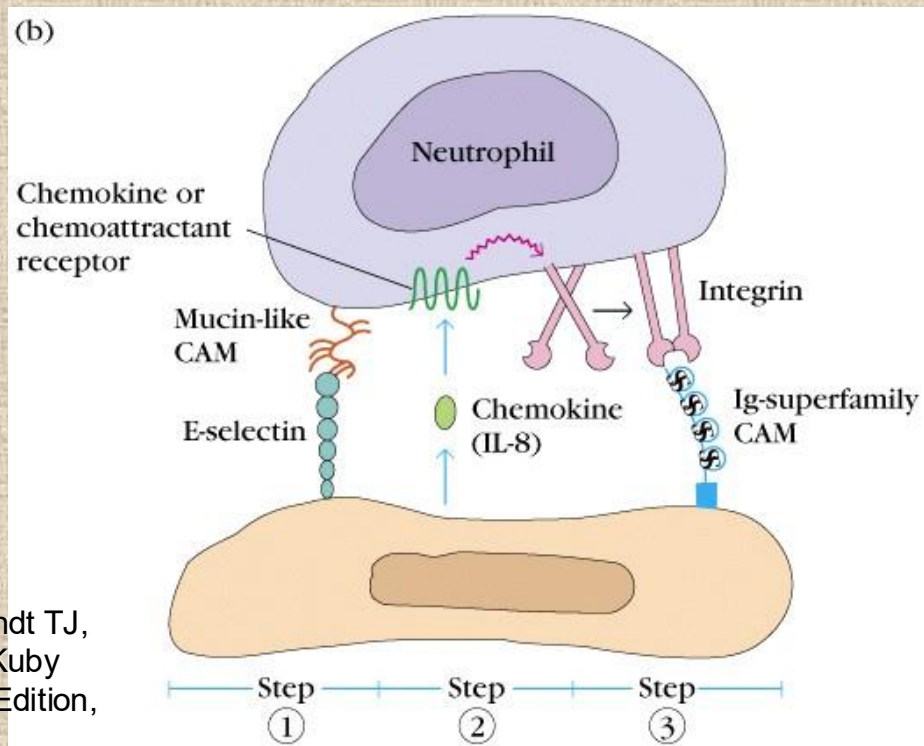
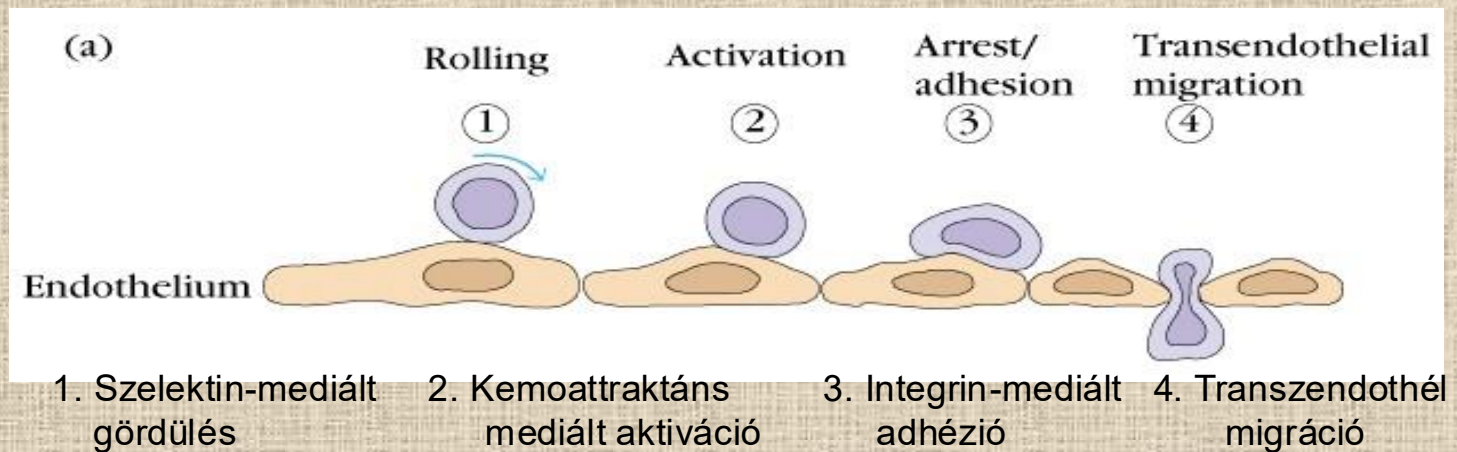


Leukocyte functional antigen 1 (LFA-1)

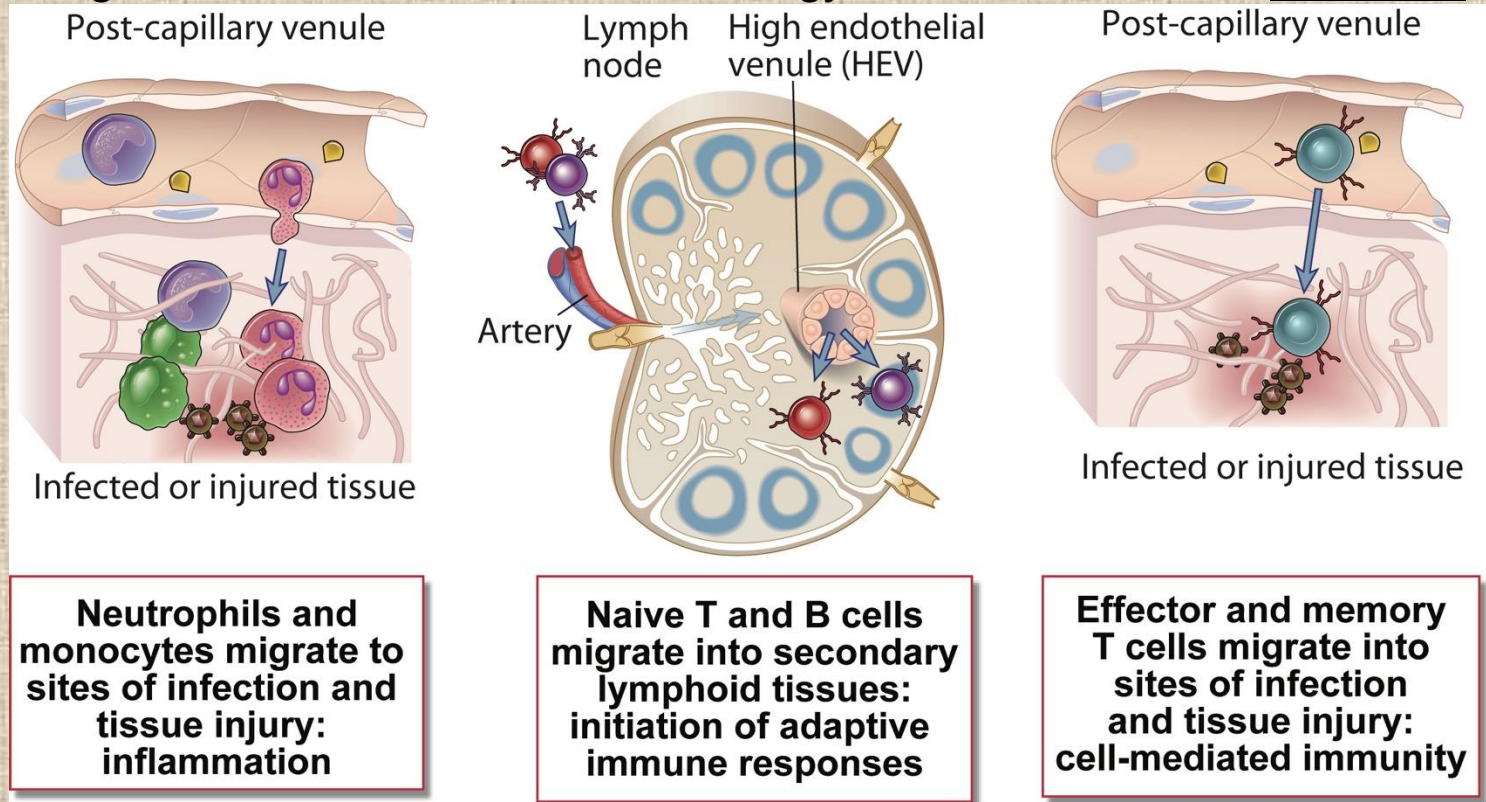


Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)

Neutrofil granulociták kivándorlása a gyulladt endotélien keresztül



Limfocita recirkuláció: a sejtek folyamatos mozgása a véráramból és nyirokkeringésből a limfoid szövetekbe és a gyulladás területére = HOMING



Szerepe:

- Az antigénnel történő találkozás elősegítése
- A gyulladásos válasz kifejlődésének elősegítése

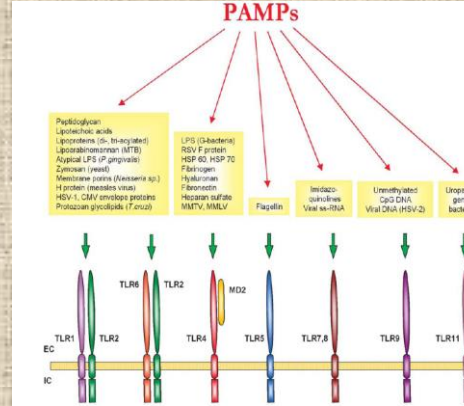
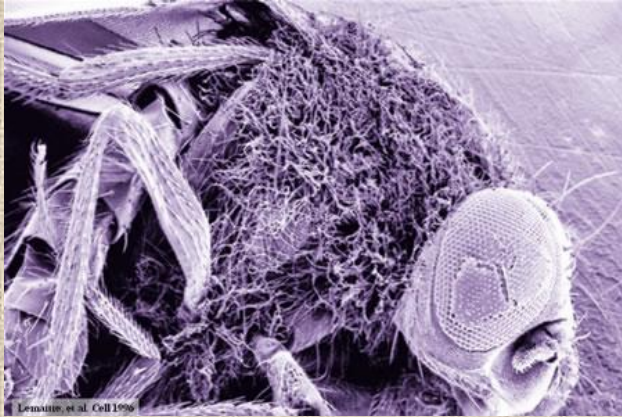
Mechanizmusa:

- Extravazáció: a leukociták kitapadása és áthaladása az érfalon a véráramból a szövetekbe

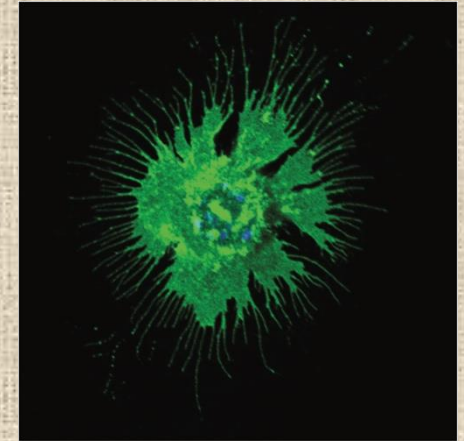
Minden limfocita naponta 1-2 teljes kört tesz meg

Orvostudományi-fiziológiai Nobel-díj 2011

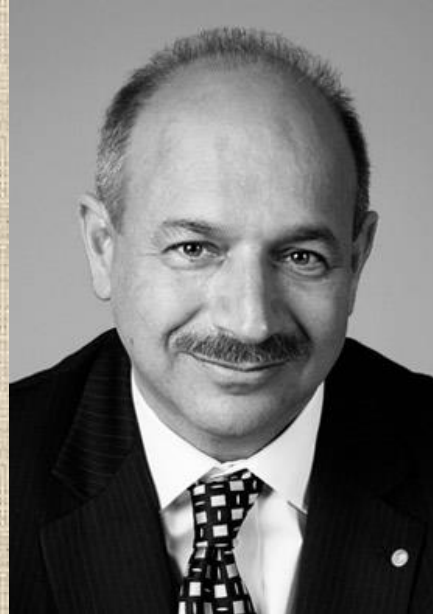
Lemaître et al., 1996, Cell 86:973



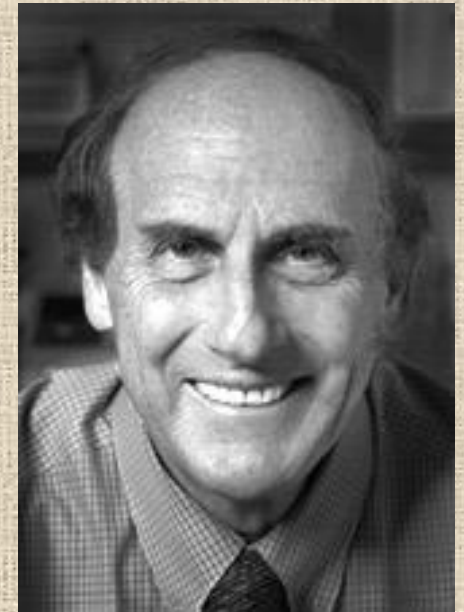
Folia Biologica (Praha) 2005; 51: 148-156



Jules A. Hoffmann



Bruce A. Beutler



Ralph M. Steinmann