

Az immunológia alapjai

5. előadás

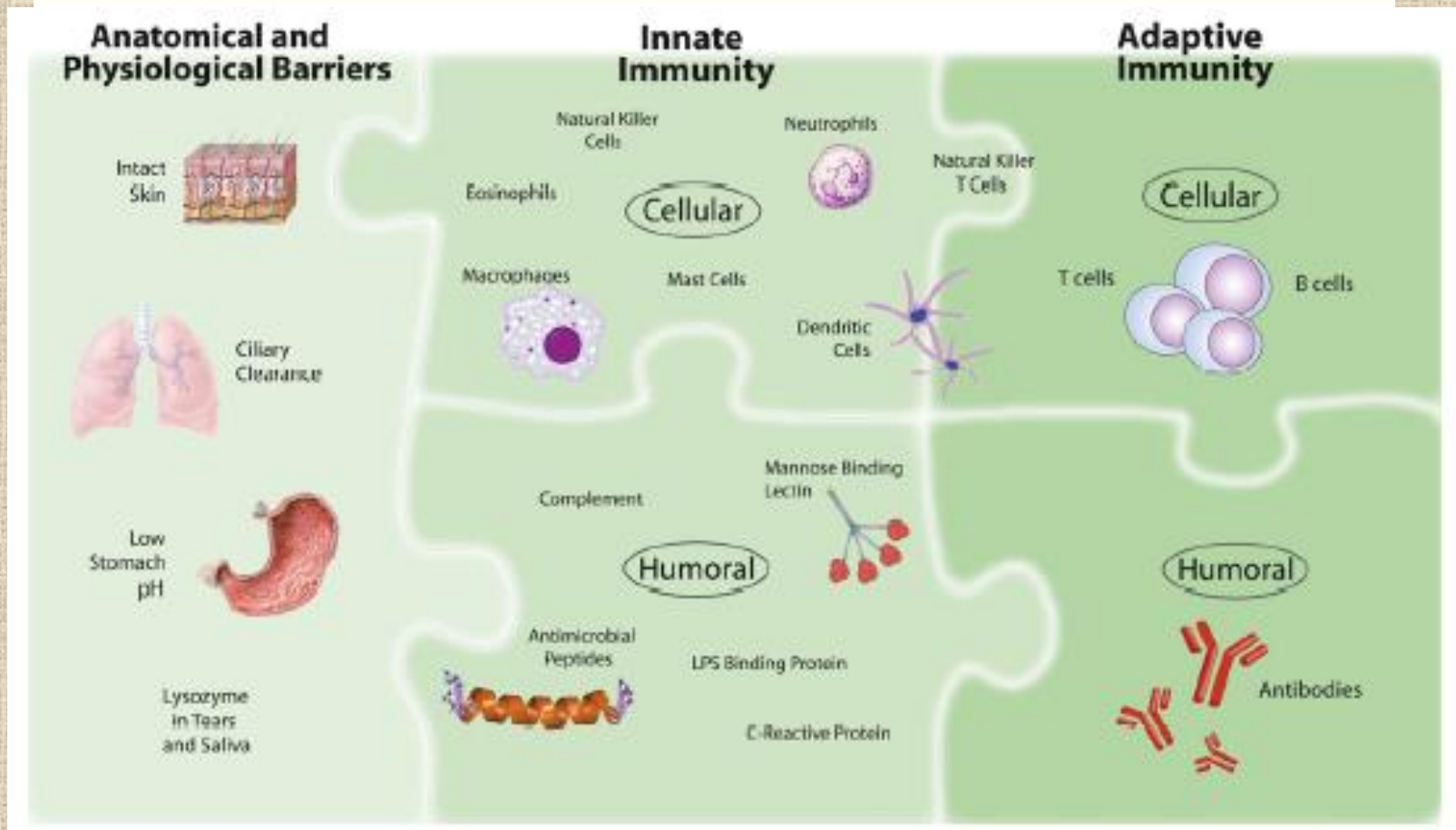
**Az immunválasz kezdeti lépései:
gyulladás, leukocita migráció**

Engelmann Péter

- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Lokális és szisztémás gyulladás kialakulása
- Extravazáció

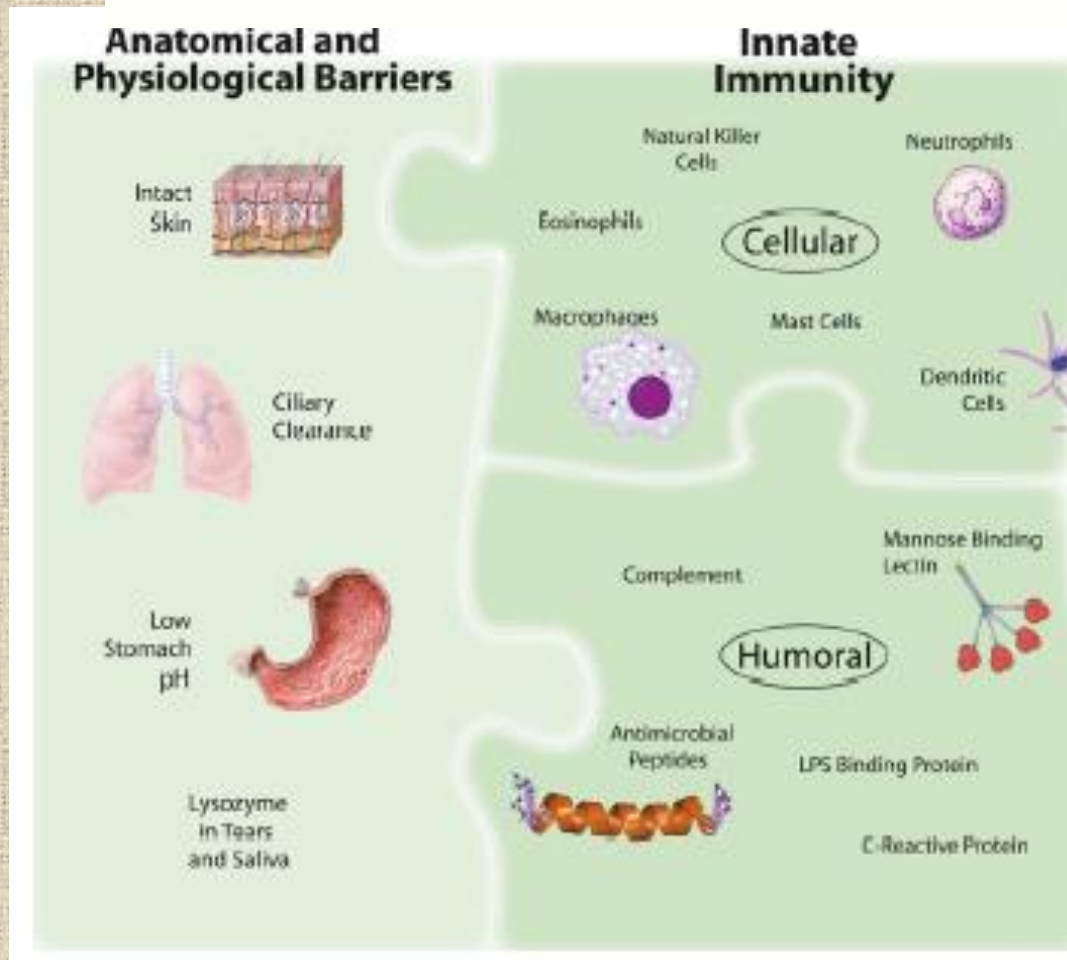
Az immunvédekezés különböző szintjei

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



Az immunvédekezés különböző szintjei

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



I. Az első védelmi vonal: anatómiai „barrierék”

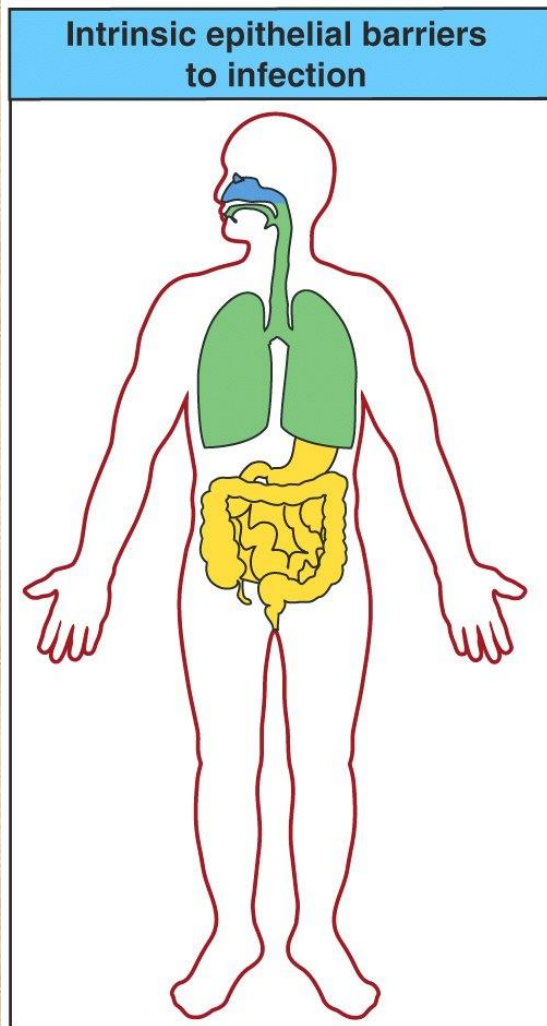
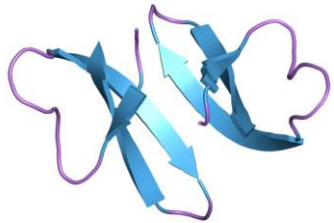


Figure 2-4 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

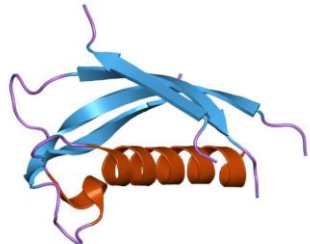
	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose/oral cavity
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH	Pulmonary surfactant	Enzymes in tears and saliva (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	β -defensins Lamellar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

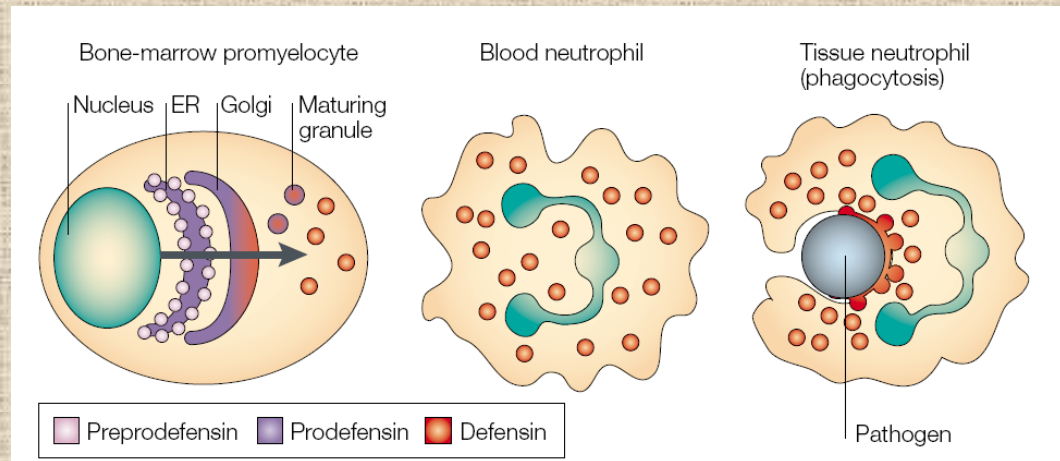
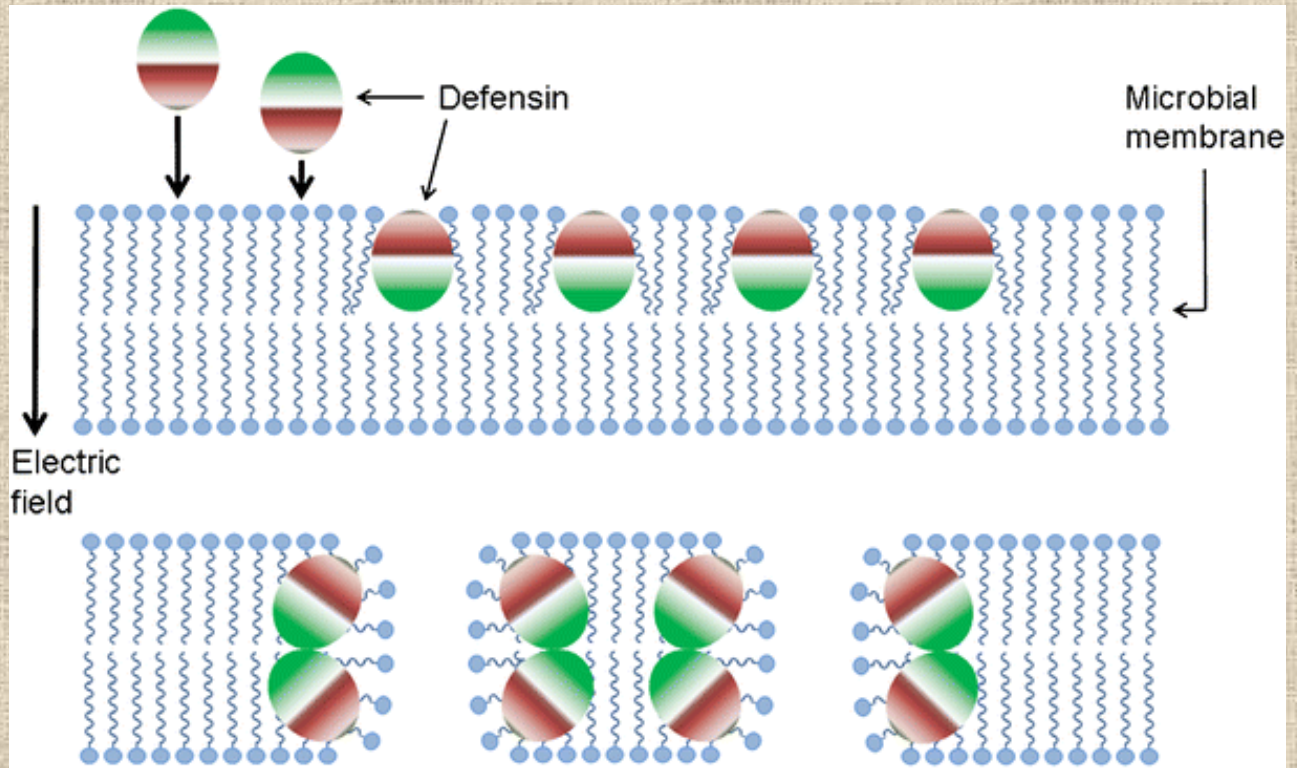
Antimikrobiális fehérjék



Defenzin



Cathelicidin

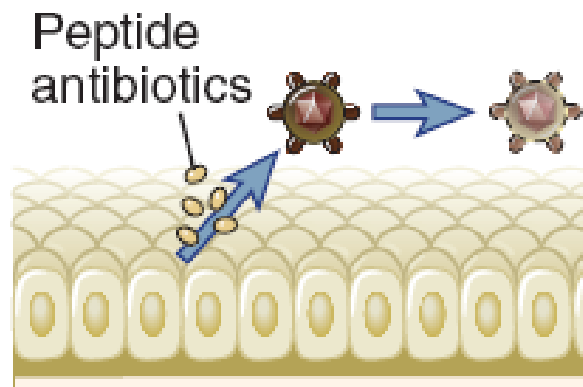


Az epitheliális „barriererek” feladatai

Physical barrier
to infection

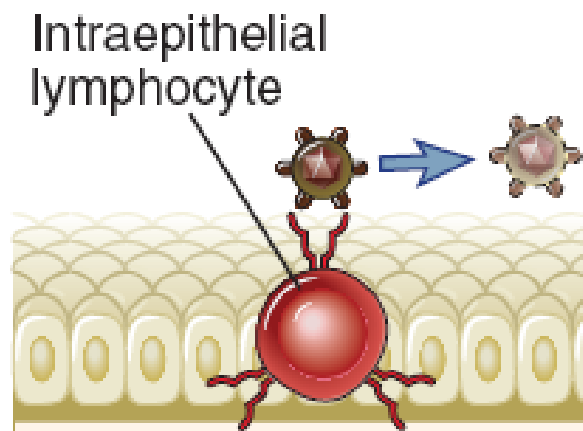


Killing of microbes
by locally produced
antibiotics,
defensins,
cathelicidins



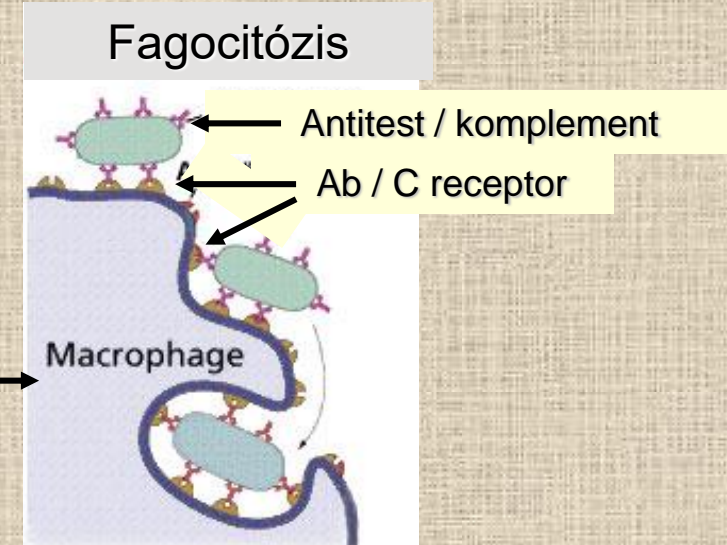
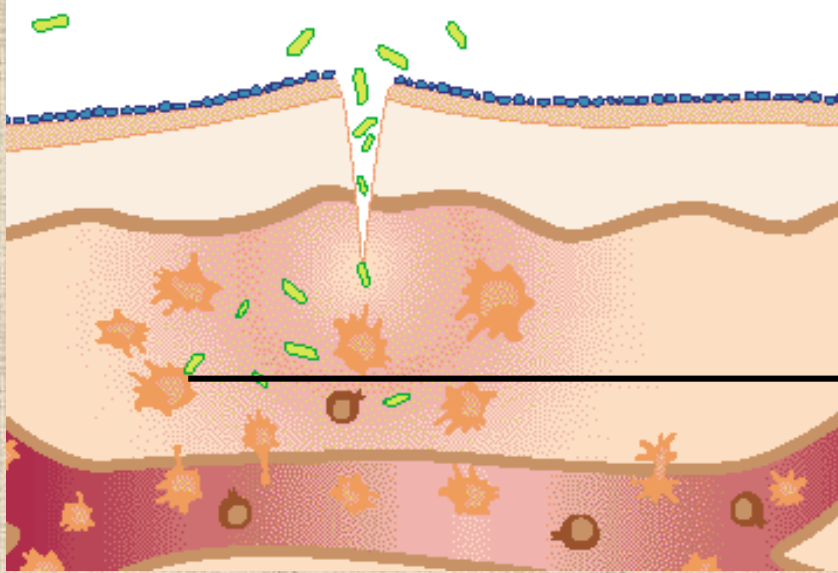
Defenzinek,
cathelicidinek

Killing of microbes
and infected cells
by intraepithelial
lymphocytes

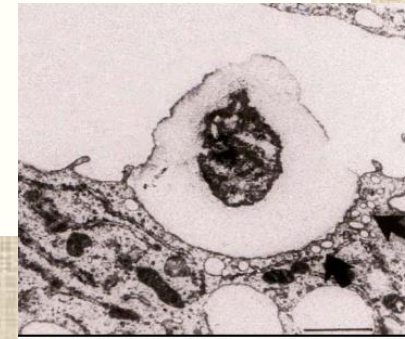


Hízósejtek, IEL:
 $\gamma\delta$ T-sejtek

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



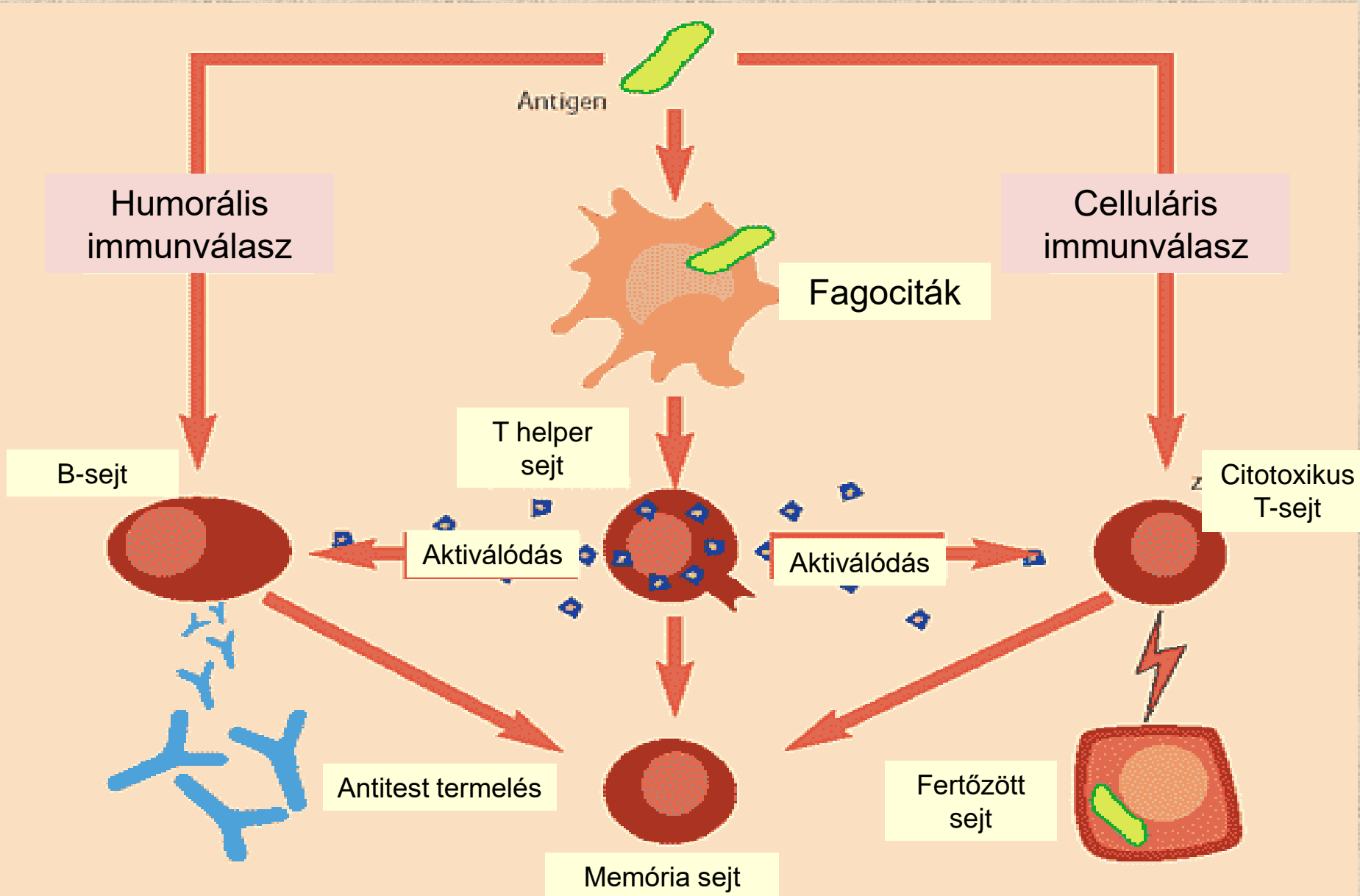
1. Fagocita sejtek a vérben és a szövetekben.
2. A szolubilis fehérjék (immunglobulin és komplement), bevonják a mikroba felszínét (opszonizálás) ezáltal megkönnyítik a fagocitózist.



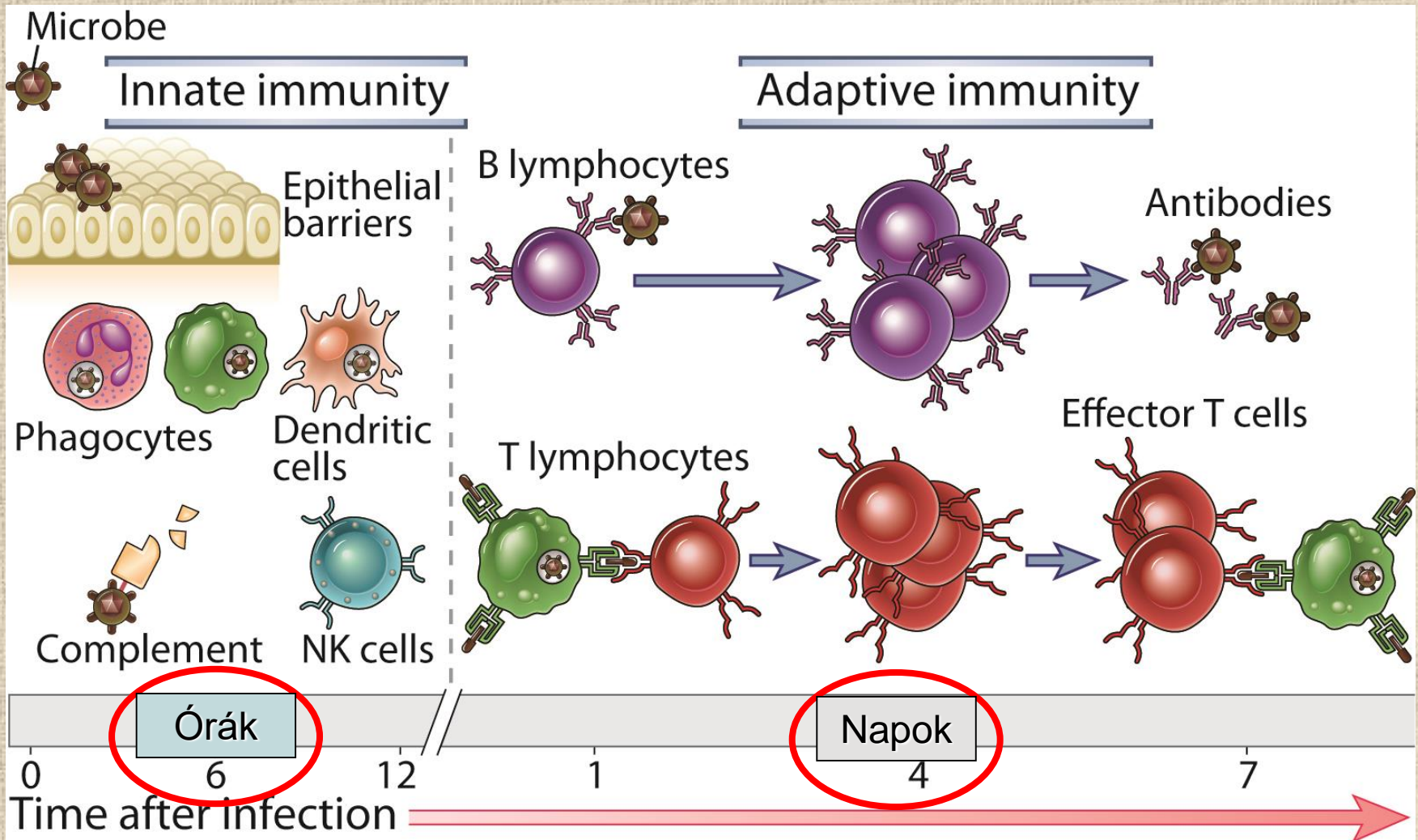
A veleszületett immunválasz funkciói

- 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



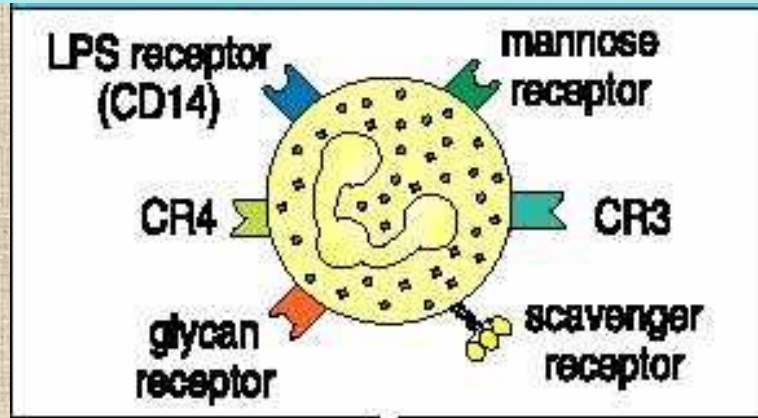
A veleszületett és adaptív immunválasz kinetikája



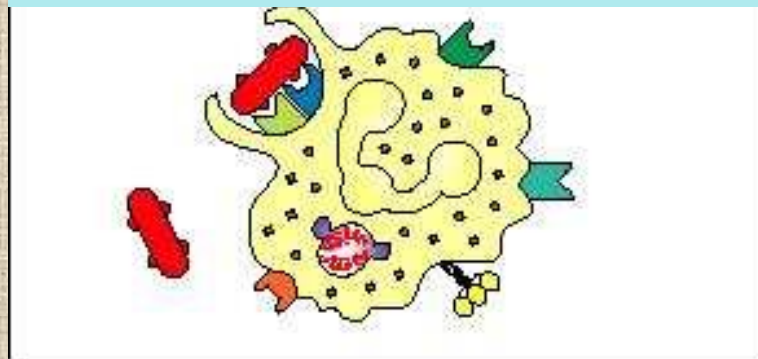
- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Lokális és szisztémás gyulladás kialakulása
- Extravazáció

A patogének felismerése, fagocitózis

A neutrofil granulociták a bakteriális sejtfalkomponenseket felismerő receptorokat expresszálnak



A neutrofil sejtek felveszik és megemésztik a megkötött baktériumokat

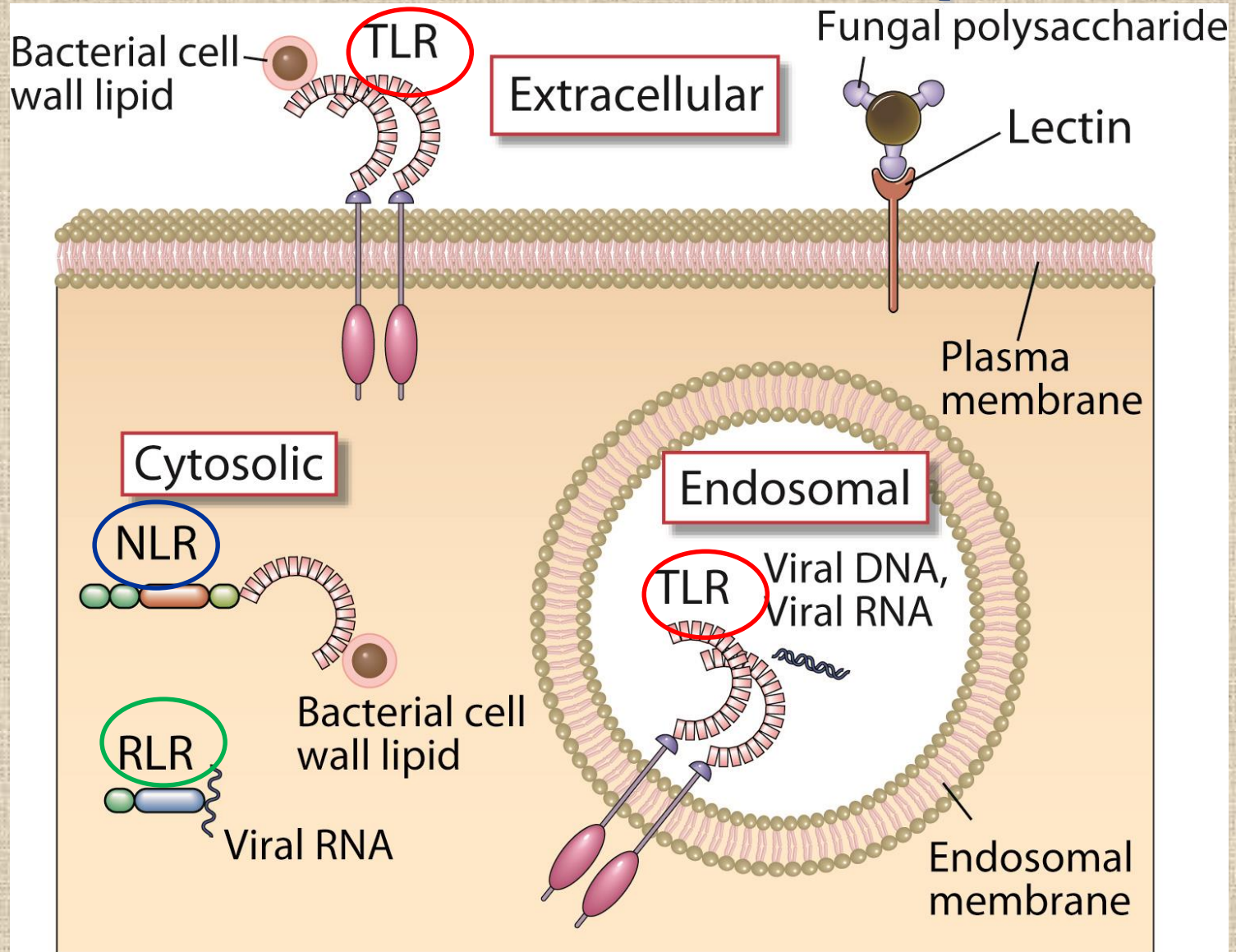


PRR= „Pattern Recognition Receptors”
Mintázatfelismerő receptorok

→A mikróbák megkötése PAMP-hoz kapcsolódva

„Pathogen Associated Molecular Patterns”
Patogén-asszociált molekuláris mintázatok

Mintázatfelismerő receptorok

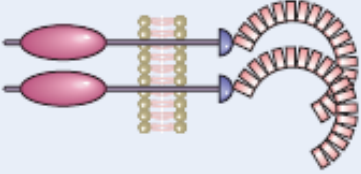
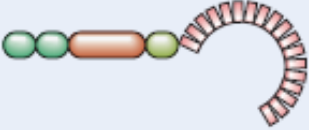


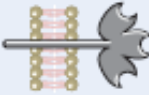



Toll-like receptorok (TLR)

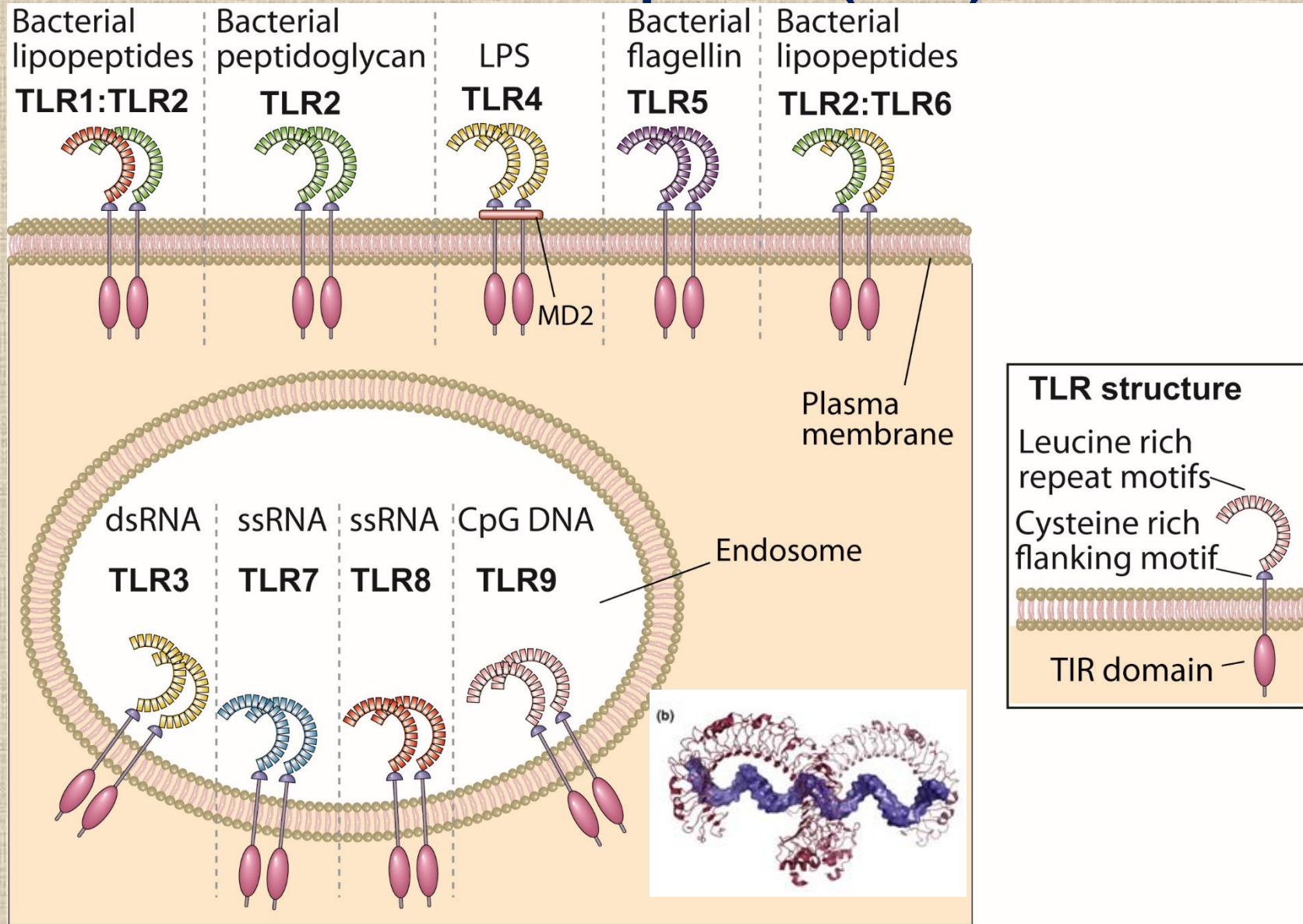
NOD-like receptorok (NLR)

RIG-like receptorok (RLR)

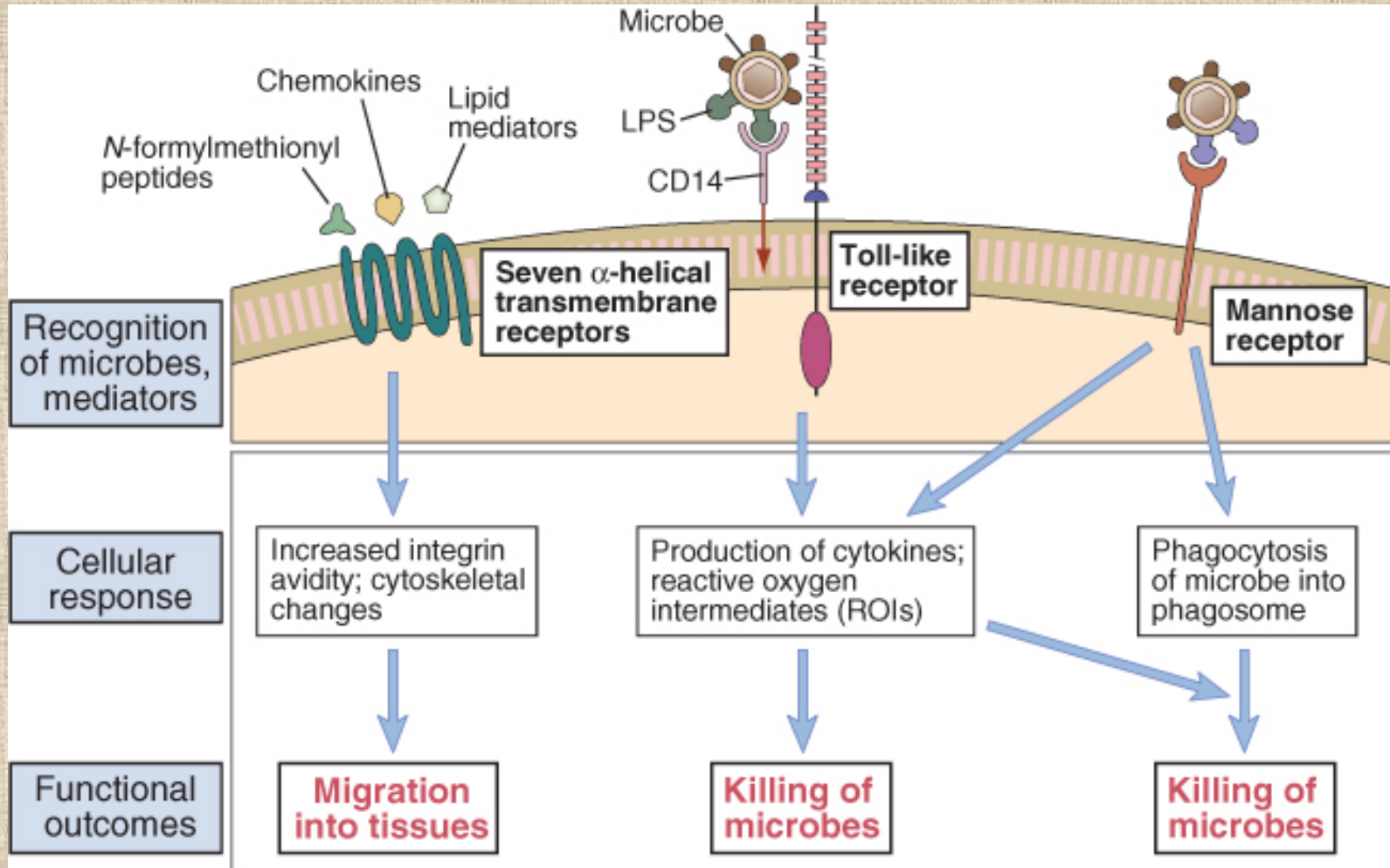
Mintázatfelismerő receptorok csoportjai

<p>Toll-like receptors (TLRs)</p> 	<p>Plasma membrane and endosomal membranes of dendritic cells, phagocytes, B cells endothelial cells, and many other cell types</p>	<p>TLRs 1-9</p>	<p>Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans, viral nucleic acids</p>
<p>NOD-like receptors (NLRs)</p> 	<p>Cytoplasm of phagocytes epithelial cells, and other cells</p>	<p>NOD1/2 NALP family (inflammasomes)</p>	<p>Bacterial cell wall peptidoglycans Flagellin, muramyl dipeptide, LPS; urate crystals; products of damaged cells</p>
<p>RIG-like receptors (RLRs)</p> 	<p>Cytoplasm of phagocytes and other cells</p>	<p>RIG-1, MDA-5</p>	<p>Viral RNA</p>
<p>C-type lectin-like receptors</p> 	<p>Plasma membranes of phagocytes</p>	<p>Mannose receptor Dectin</p>	<p>Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls</p>
<p>Scavenger receptors</p> 	<p>Plasma membranes of phagocytes</p>	<p>CD36</p>	<p>Microbial diacylglycerides</p>
<p><i>N</i>-Formyl met-leu-phe receptors</p> 	<p>Plasma membranes of phagocytes</p>	<p>FPR and FPRL1</p>	<p>Peptides containing <i>N</i>-formylmethionyl residues</p>

Mintázatfelismerő receptorok: Toll-like receptorok (TLR)

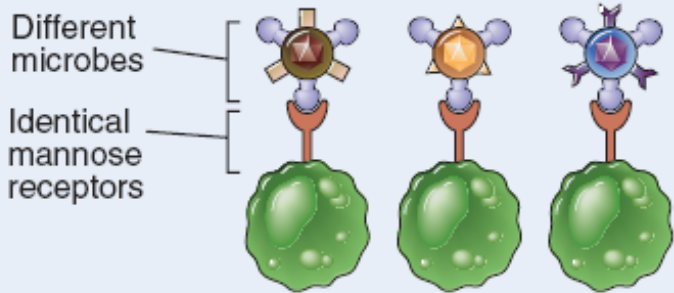
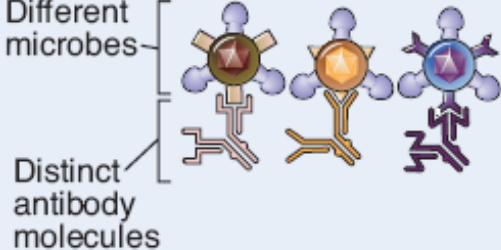
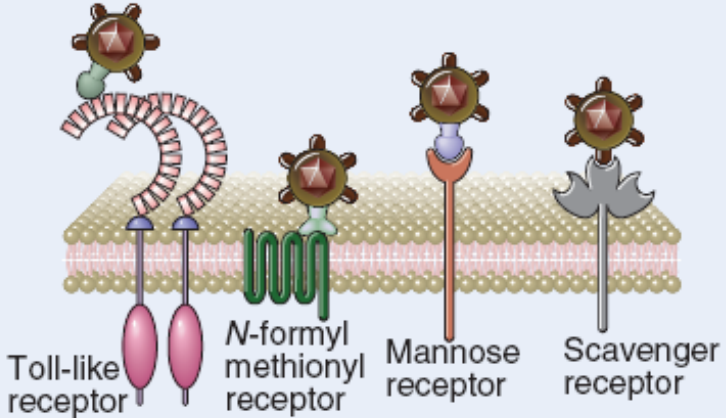
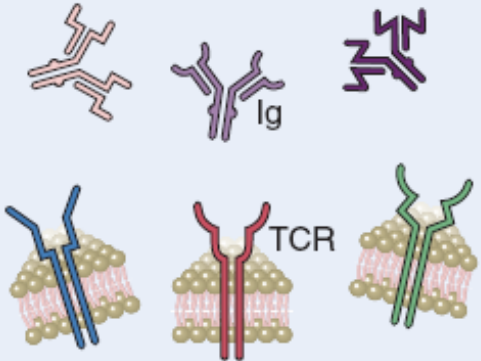


Fagocita receptorok

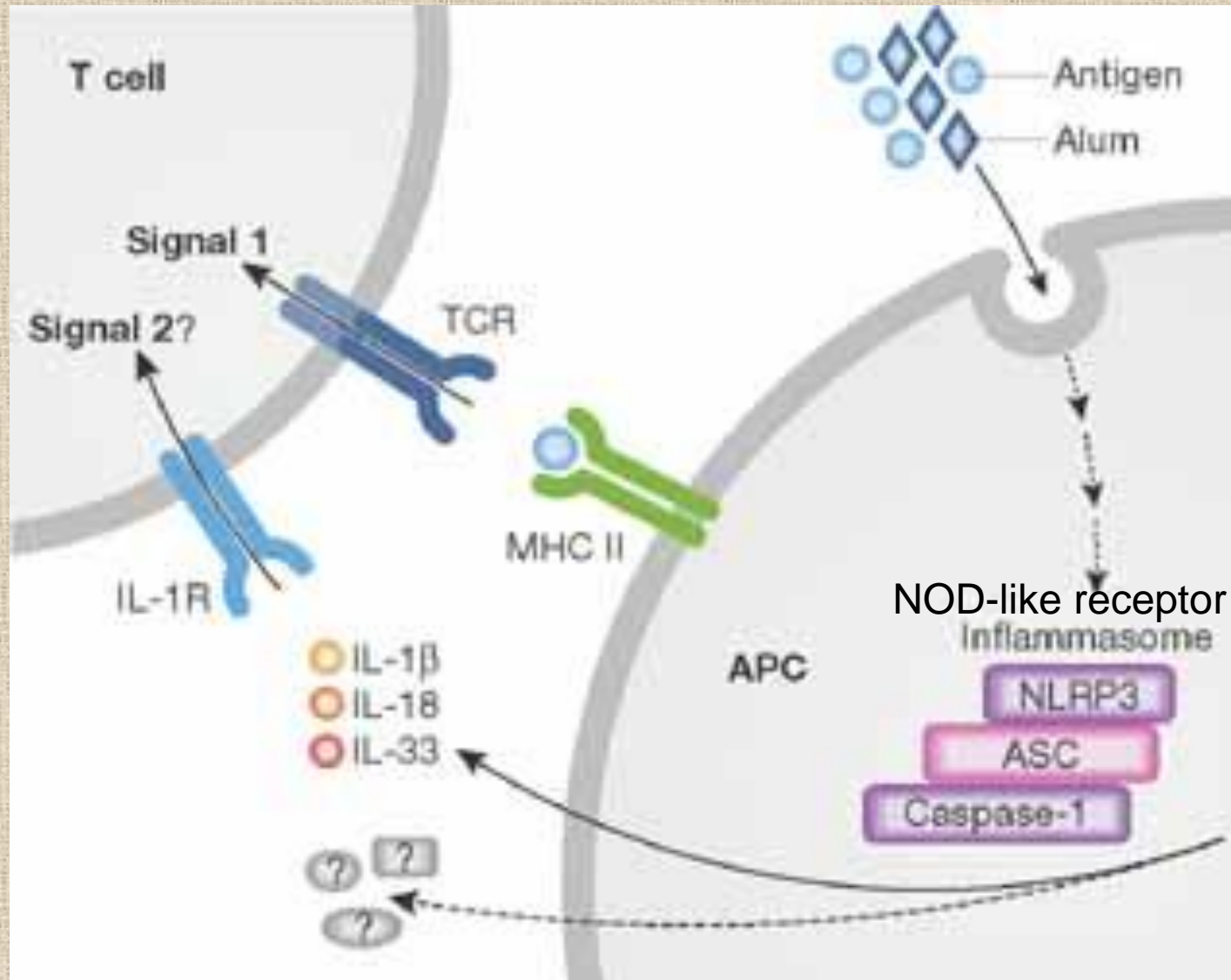


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

A veleszületett és adaptív immunitás jellemzői

	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns)	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens
	<p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p> 	<p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p> 
Receptors	Encoded in germline limited diversity (pattern recognition receptors)	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments ; greater diversity
	 <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p> <p>Scavenger receptor</p>	 <p>Ig</p> <p>TCR</p>
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)

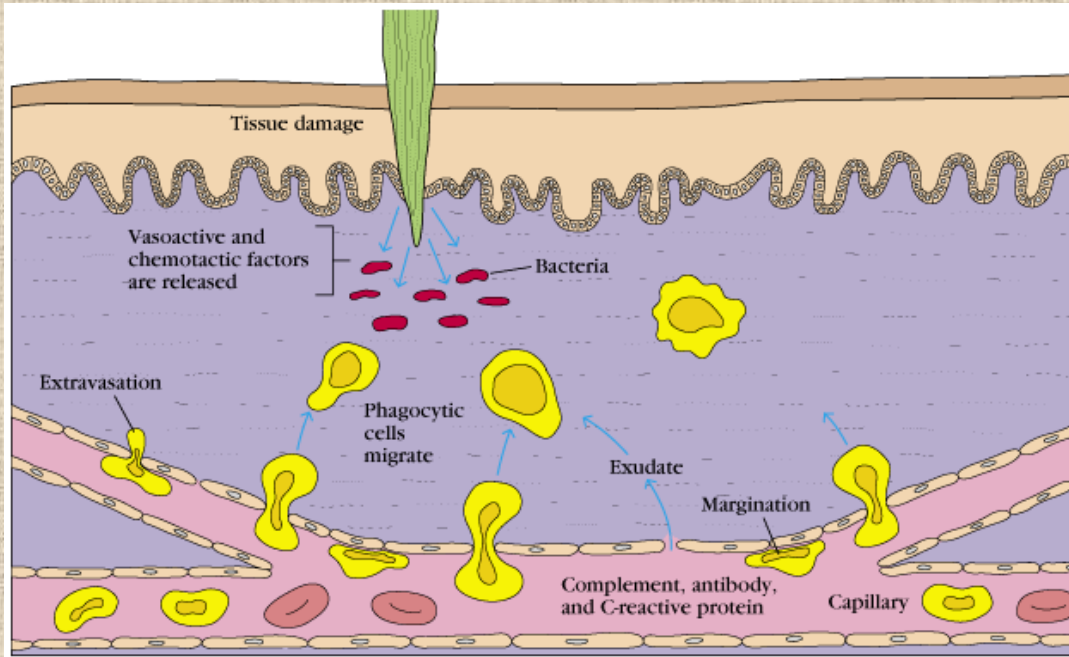
Vakcináció és az adjuvánsok szerepe



- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Lokális és szisztémás gyulladás kialakulása
- Extravazáció

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)

- 3 fázis: - Vazodilatáció (értágulat) – percek alatt
- A kapilláris permeabilitás növekszik, folyadék kiáramlás, ödéma kialakulása
 - A fagocita sejtek kiáramlása: - órák alatt

A gyulladás molekuláris mediátorai

Plazma enzim mediátorok:

- kinin-kallikrein rendszer
- Fibrinolitikus rendszer
- Komplement rendszer
- Véralkadási kaskád

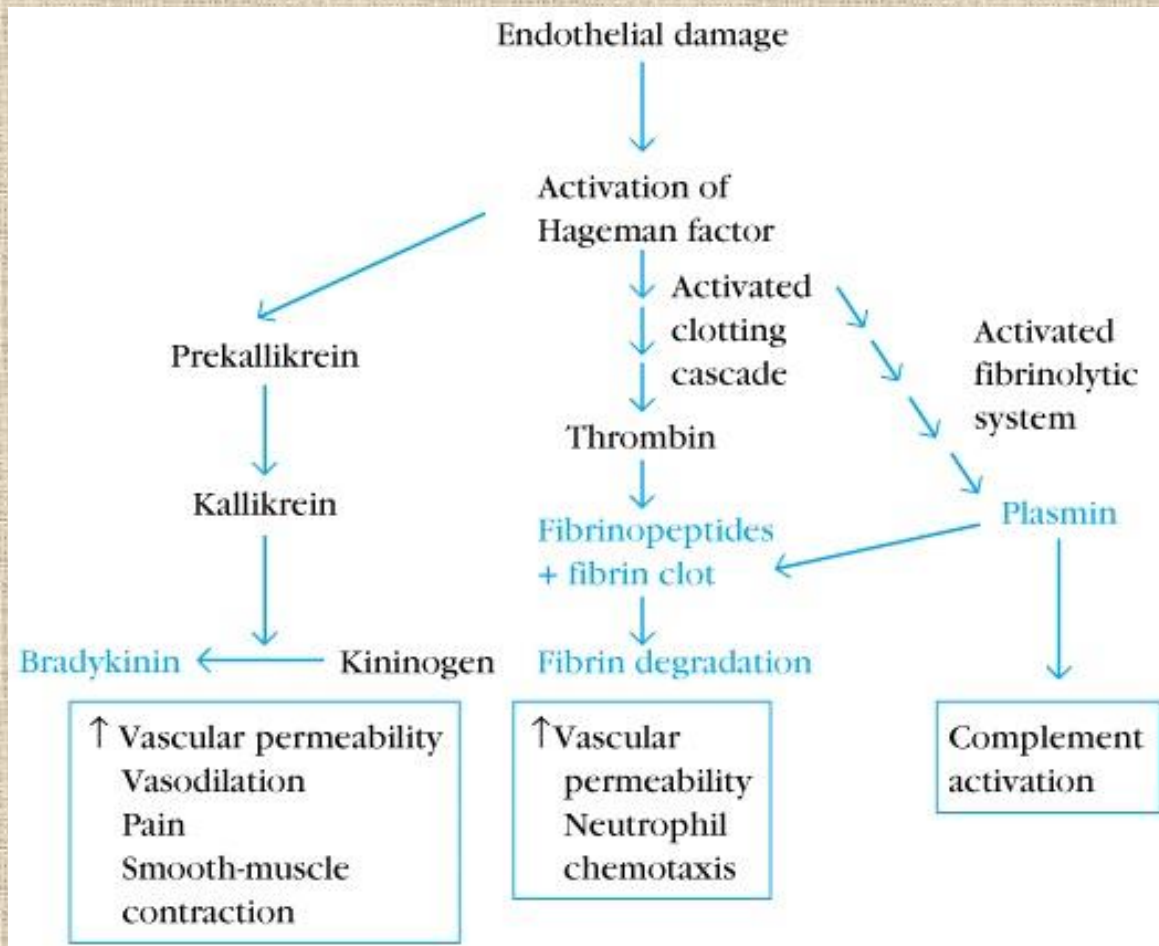
Lipid mediátorok:

leukotriének,
prostaglandinok (PGE)

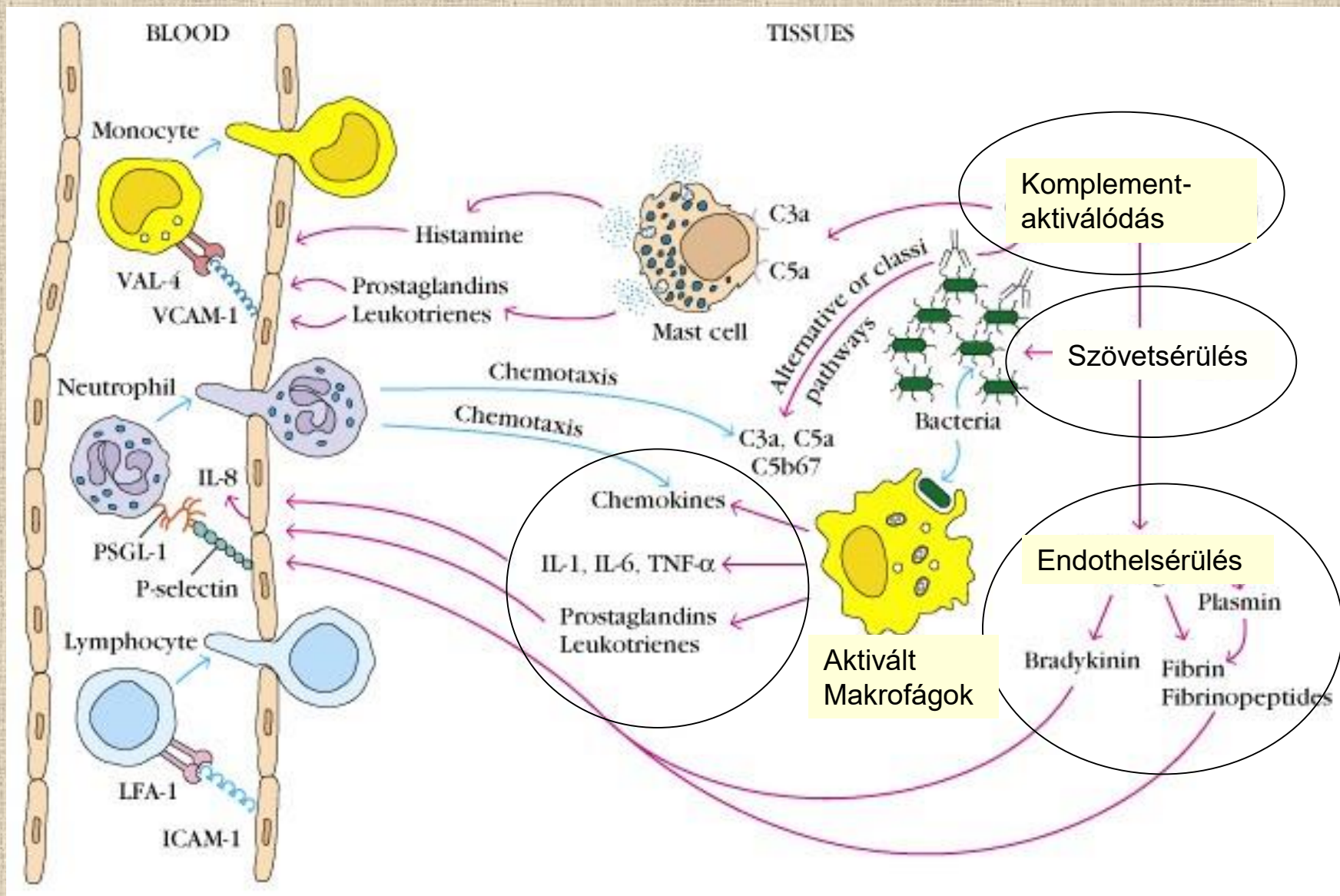
Kemoattraktánsok:

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

Gyulladásos citokinek

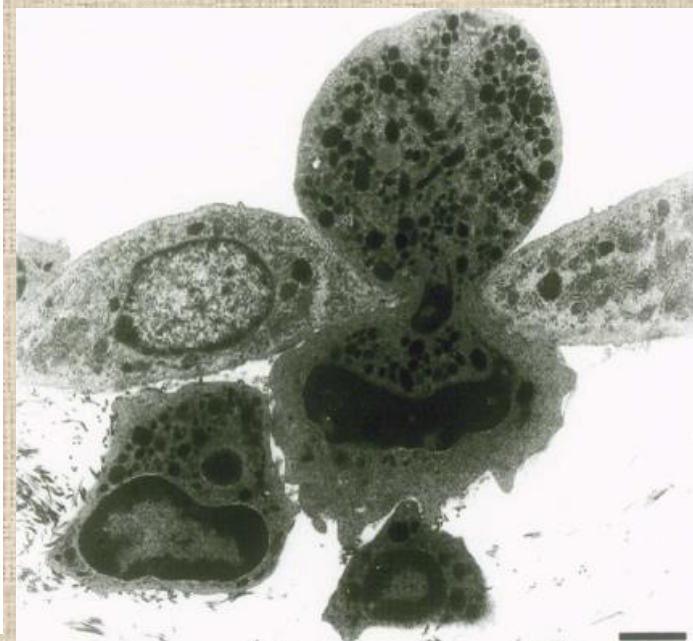
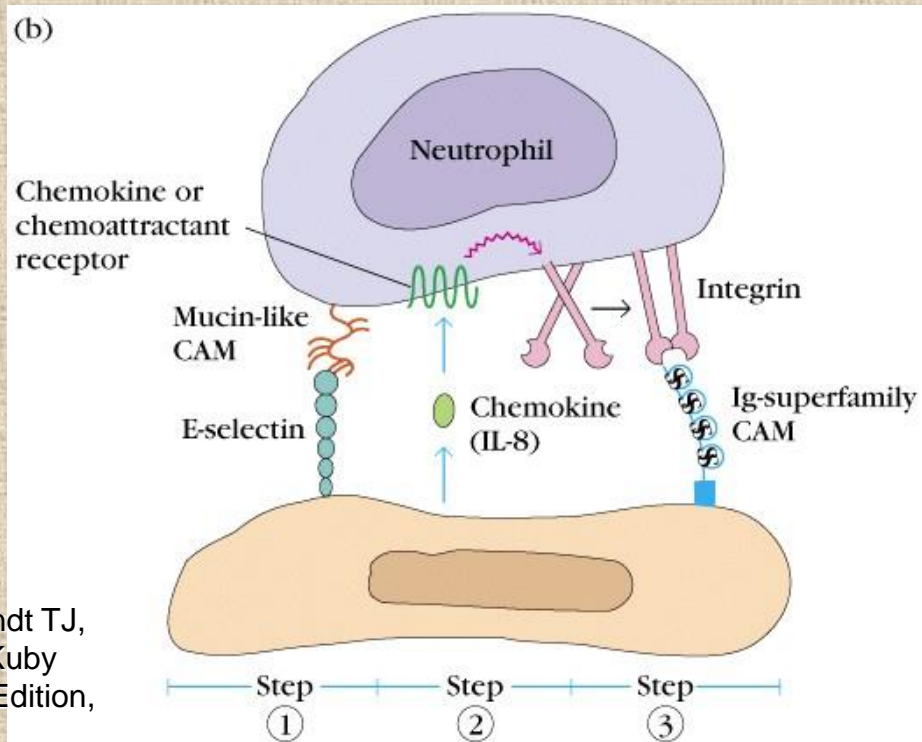
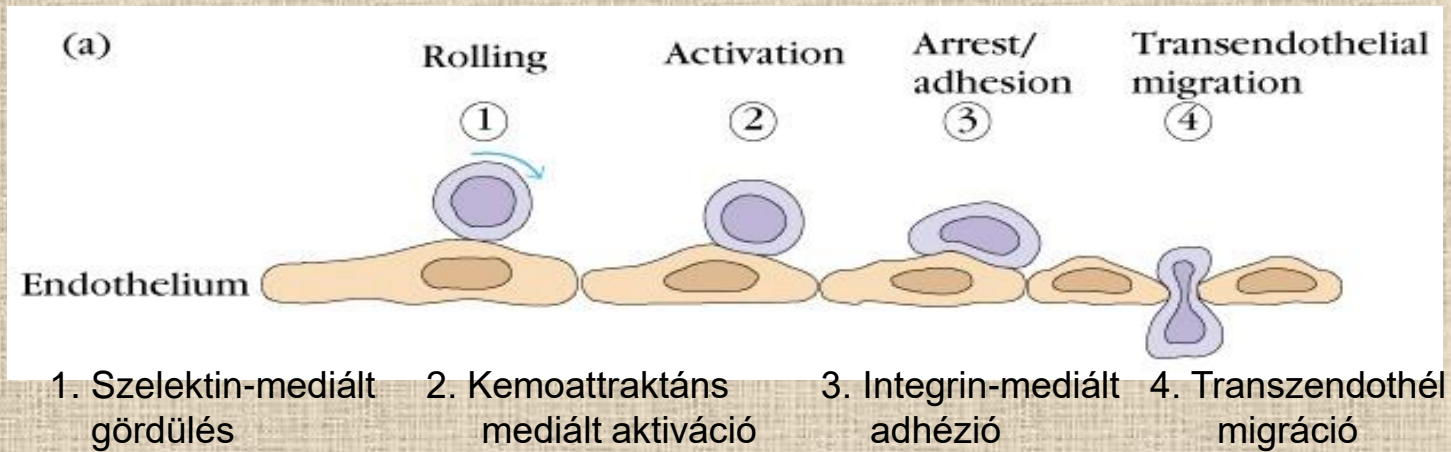


Az akut gyulladás kialakulása

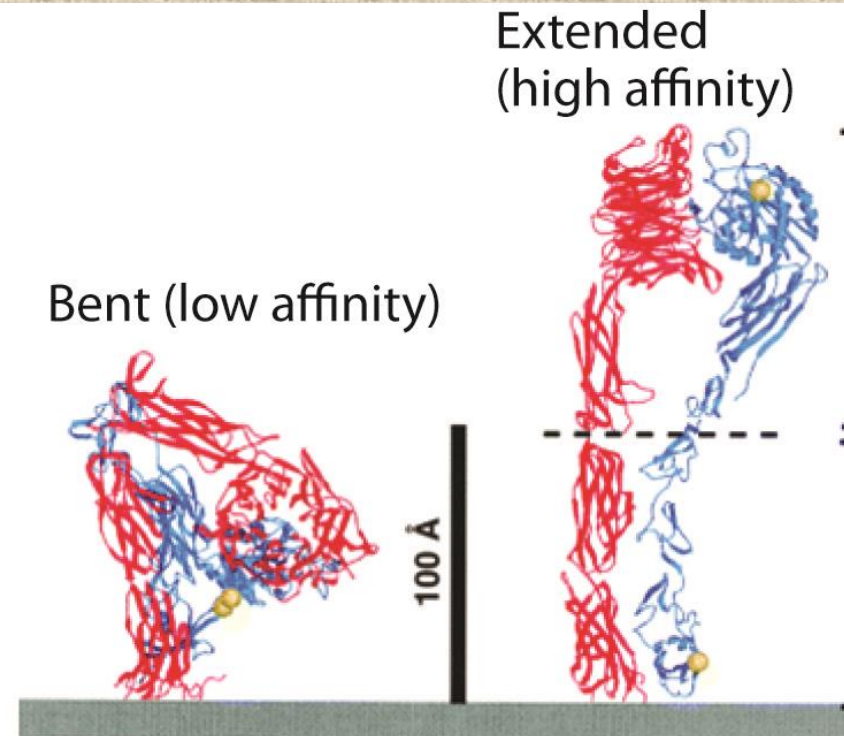
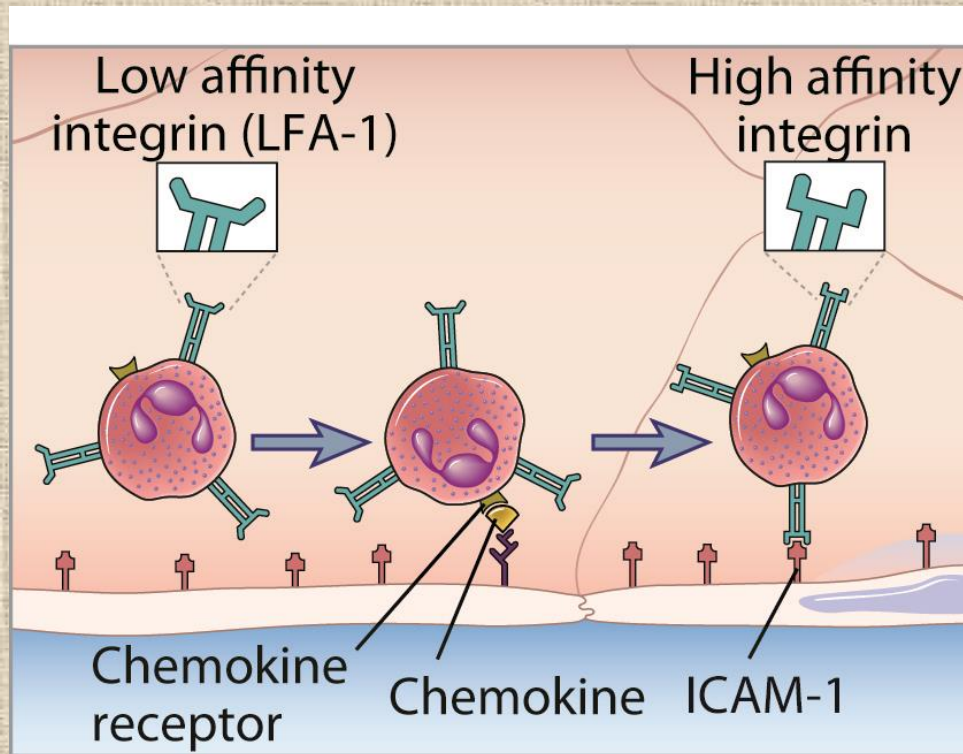


- Az immunvédekezés különböző szintjei
- A veleszületett immunitás felismerő receptorai
- Lokális és szisztémás gyulladás kialakulása
- Extravazáció

Neutrofil granulociták kivándorlása a gyulladt endotélien keresztül



Kemokinek által kiváltott integrin konformáció változás



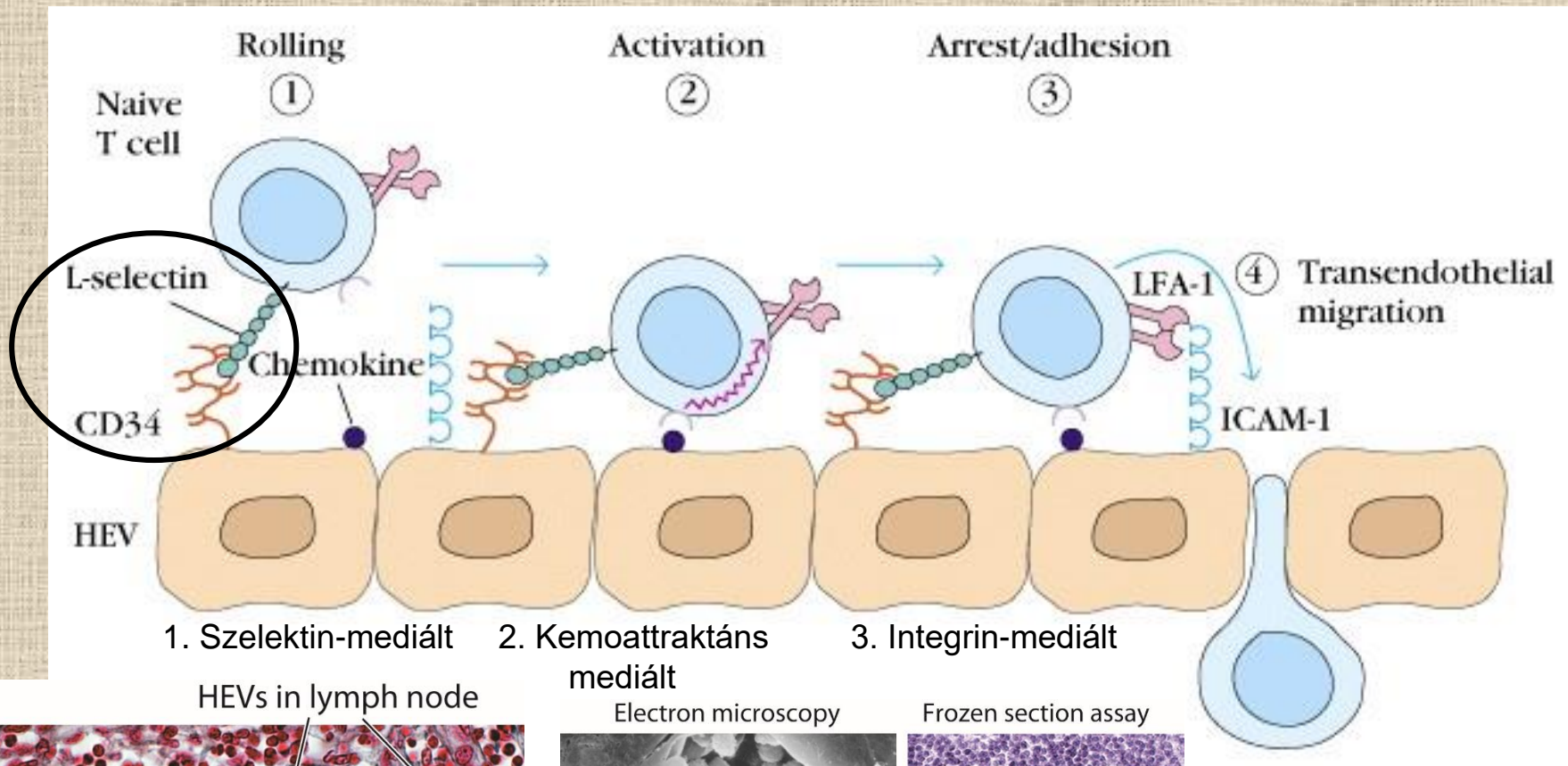
Leukocyte functional antigen 1 (LFA-1)



Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)

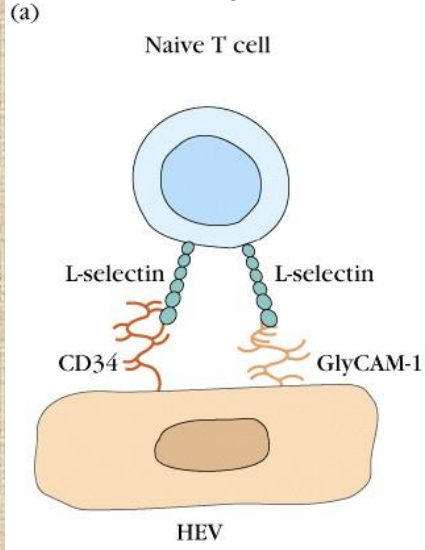
A naív limfociták a perifériás nyirokszervekbe vándorolnak:

A magas endotélű venulák (HEV) és adhéziós molekulák szerepe:

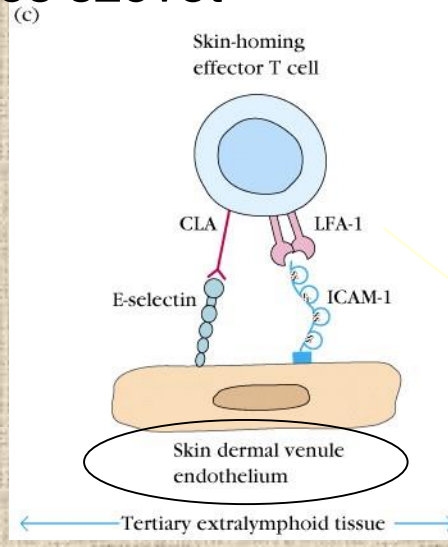
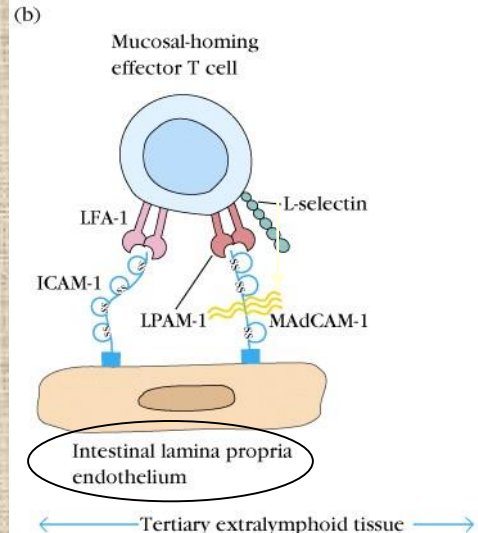


Eltérő adhéziós molekulák határozzák meg a naiv és memória (effektor) sejtek vándorlását

Perifériás nyirokszövet

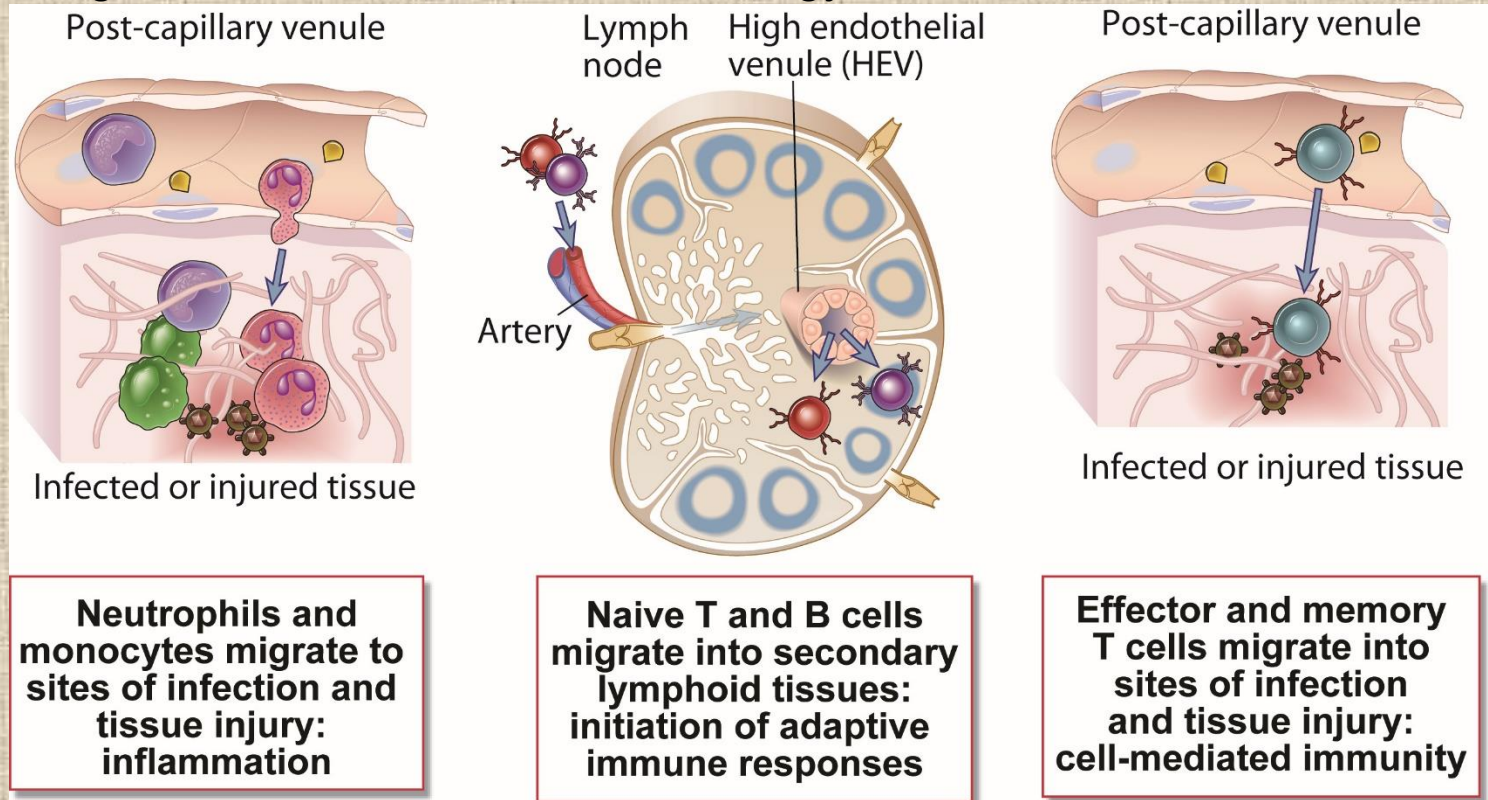


Gyulladásos szövet



Falus A: Adj király katonát! 1999.

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

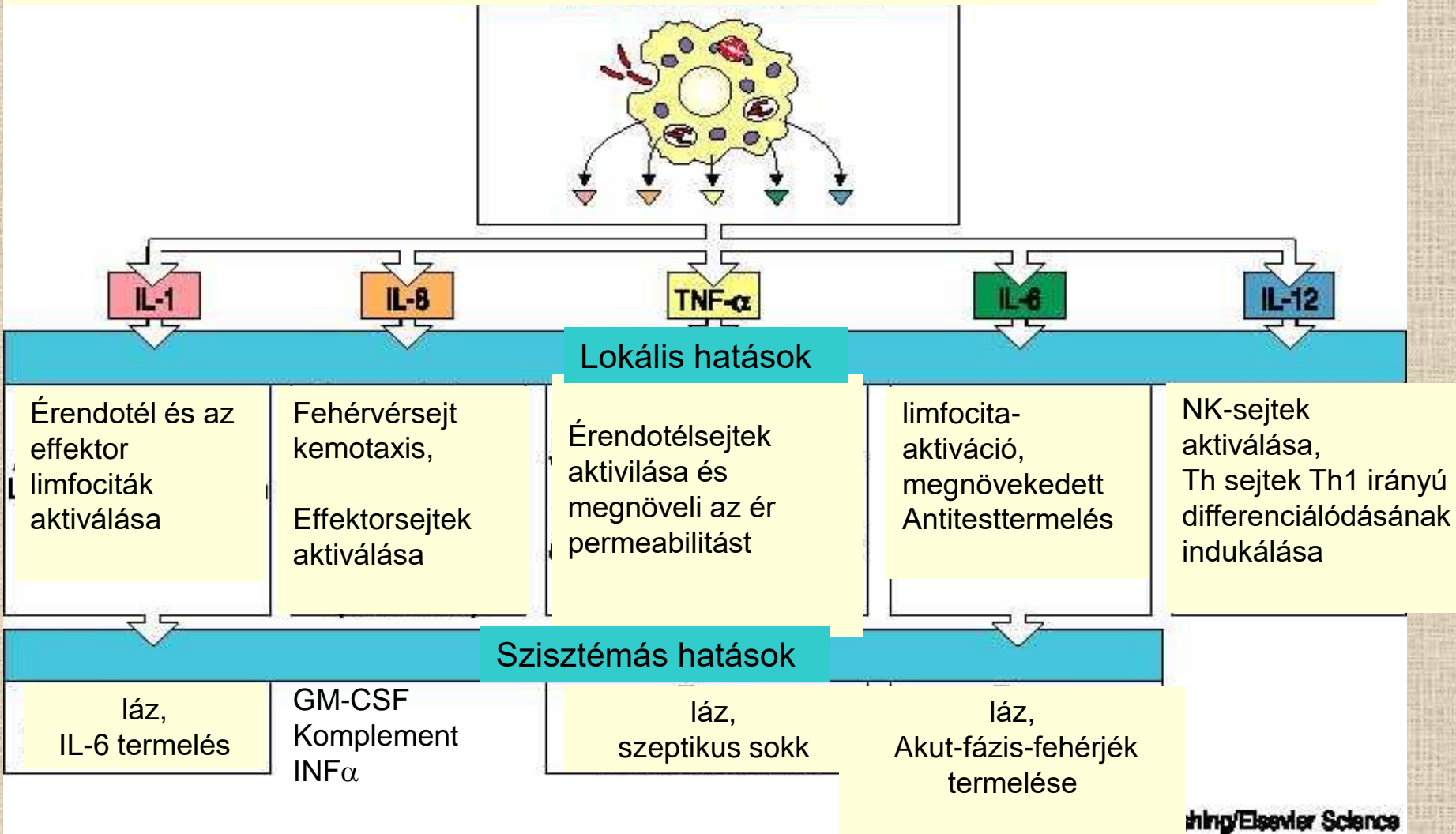
Mechanizmusa:

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

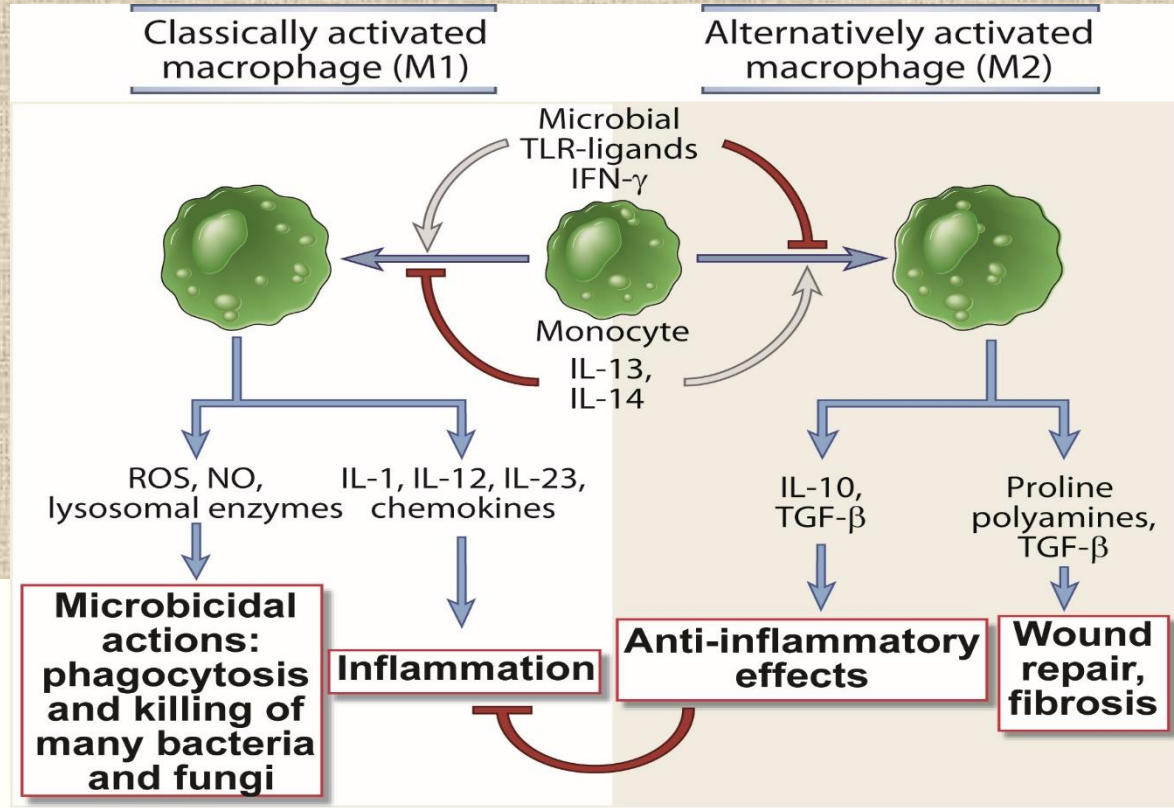
Minden limfocita naponta 1-2 teljes kört tesz meg

A makrofágok szerepe az akut gyulladásban I

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



A makrofágok szerepe az akut gyulladásban II: klasszikus és alternatív aktiváció



Klasszikus aktiváció

Nyugvó makrofág: \rightarrow Fagocitózis

LPS

Aktivált makrofág: \rightarrow antigénprezentáció, MHCII \uparrow
citokin-termelés

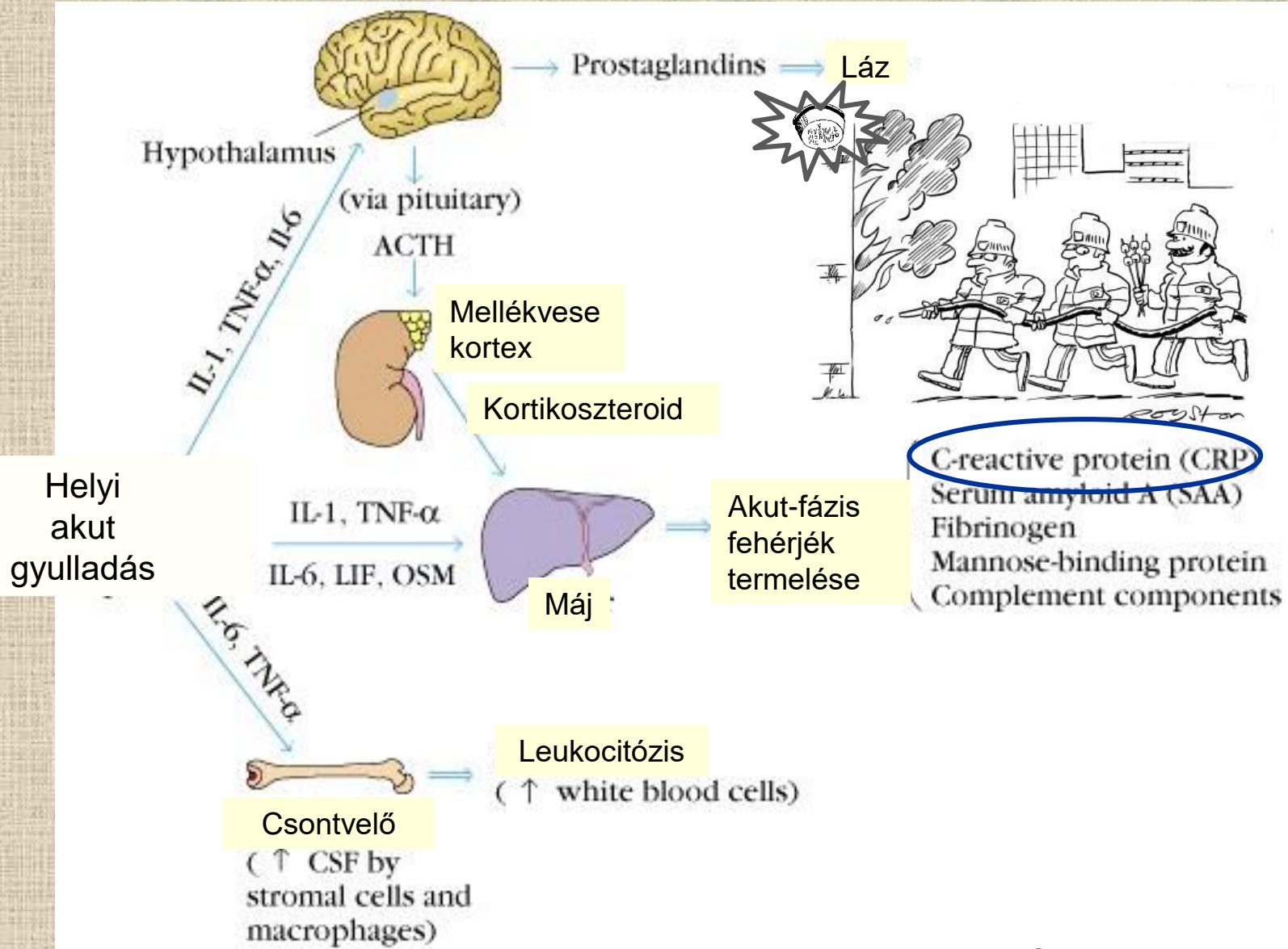
IFN γ

Hyperaktivált makrofág: \rightarrow citotoxicitás MHCII \downarrow
(TNF α)

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

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

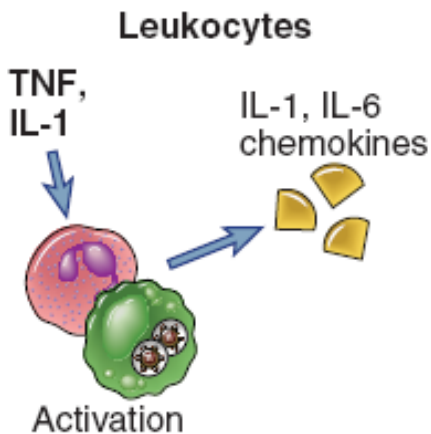
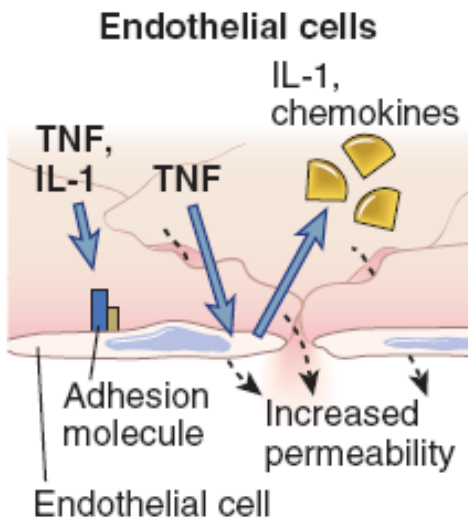
Szisztémás akut gyulladás = akut fázis reakció



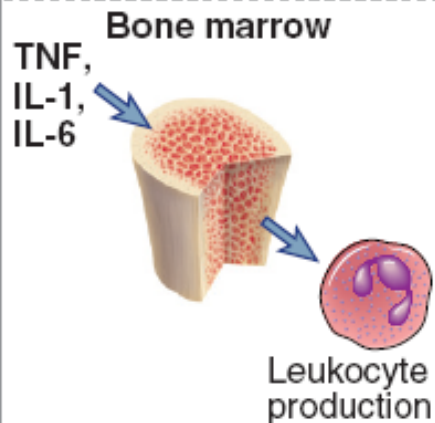
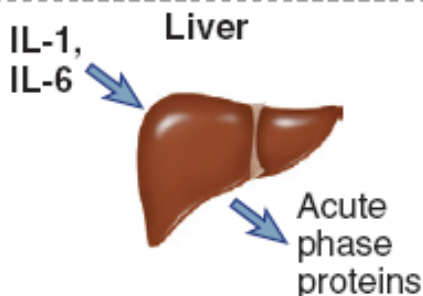
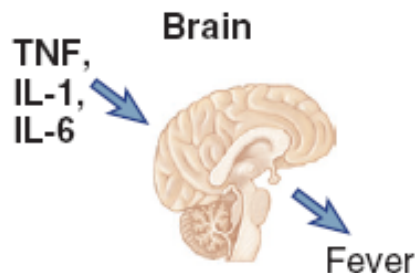
Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby Immunology 4th Edition, 2000.

Akut gyulladás / Krónikus gyulladás

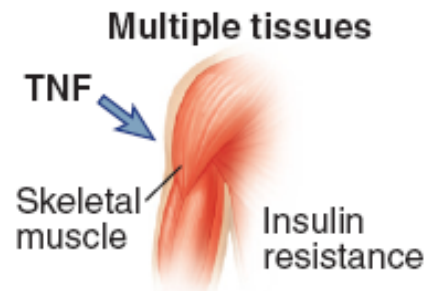
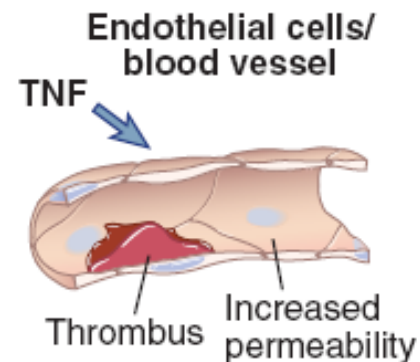
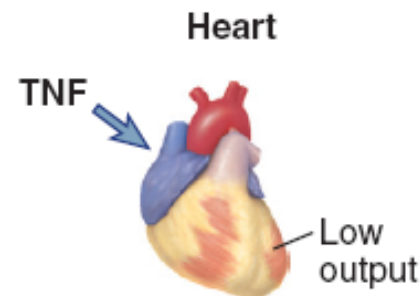
Local inflammation



Systemic protective effects



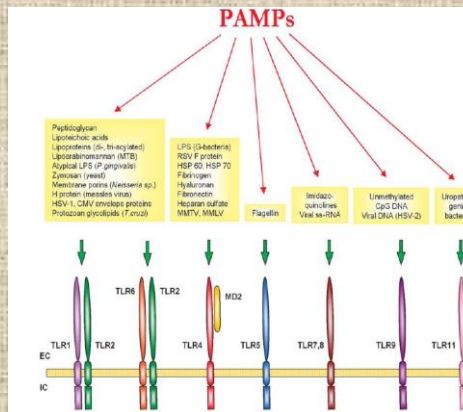
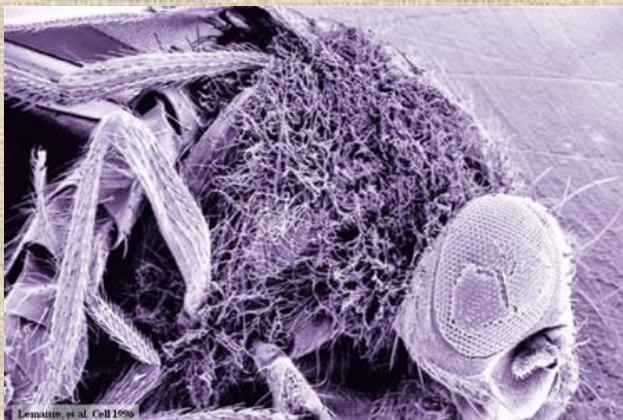
Systemic pathological effects



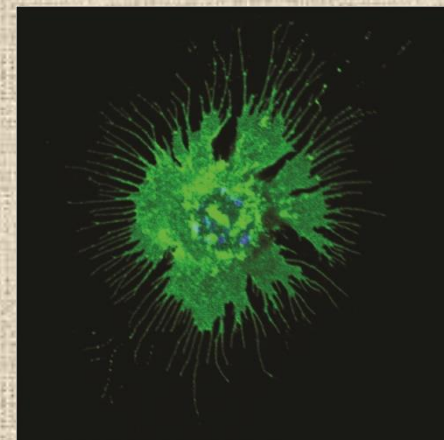
TNF inhibitorok,
Szteroidok

Orvostudományi-fiziológiai Nobel-díj 2011

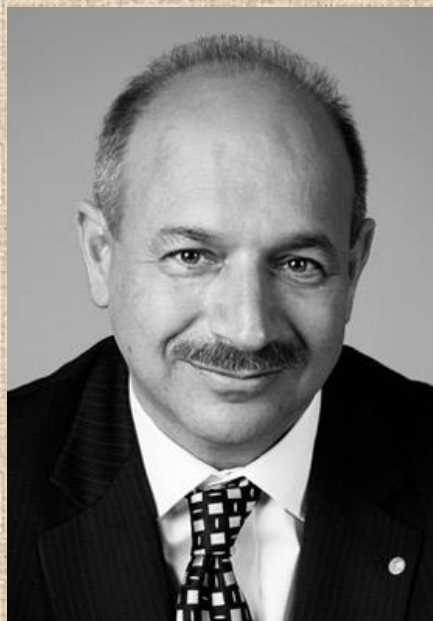
Lemaître et al., 1996, Cell 86:973



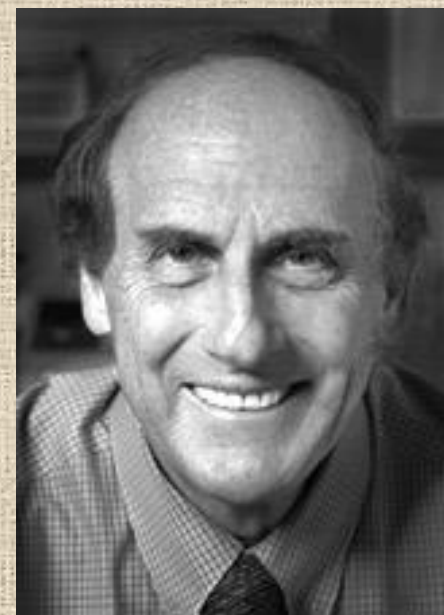
Folia Biologica (Praha) 2005; 51: 148-156



Jules A. Hoffmann



Bruce A. Beutler



Ralph M. Steinmann