

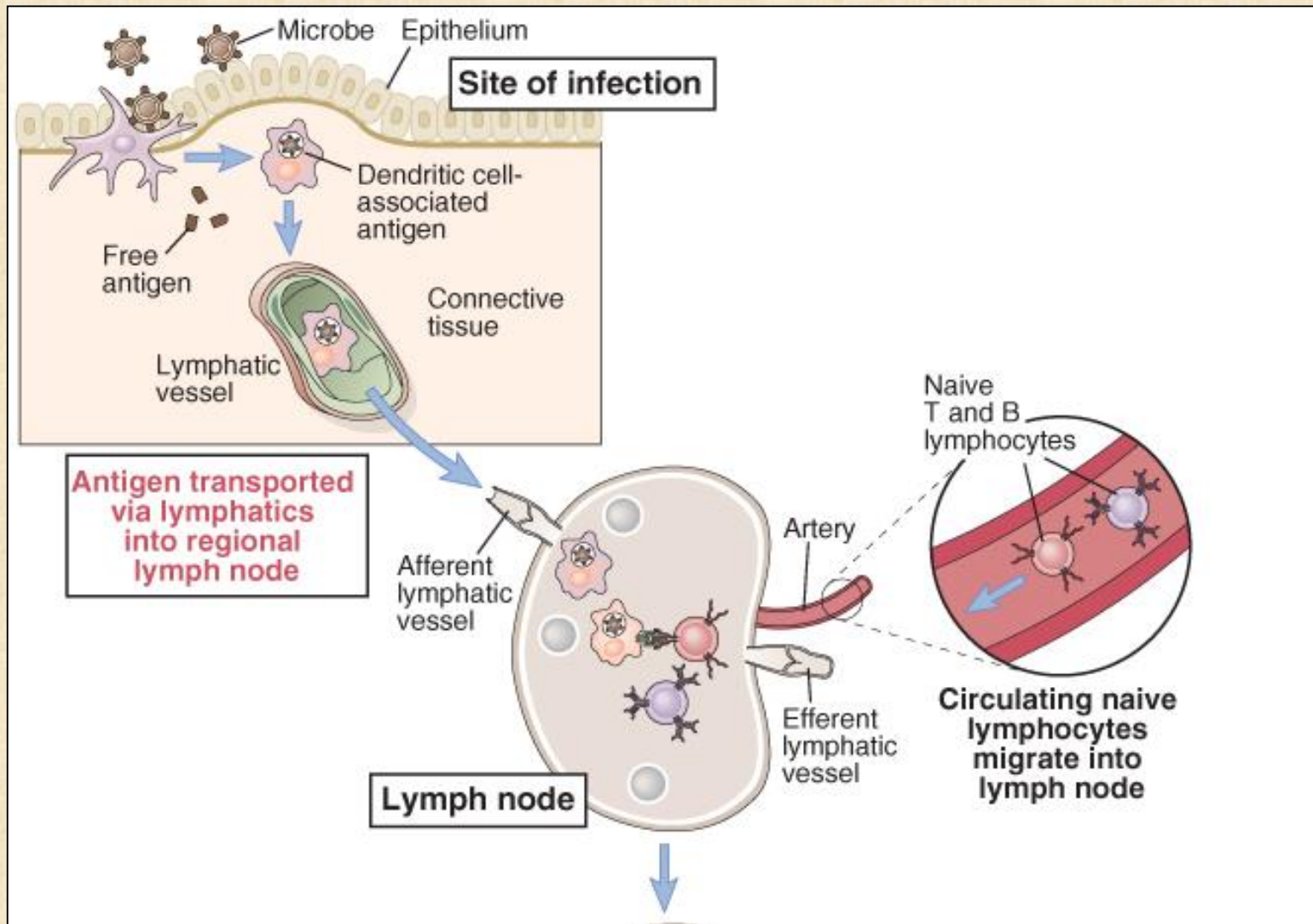
Immunológia alapjai

7. előadás

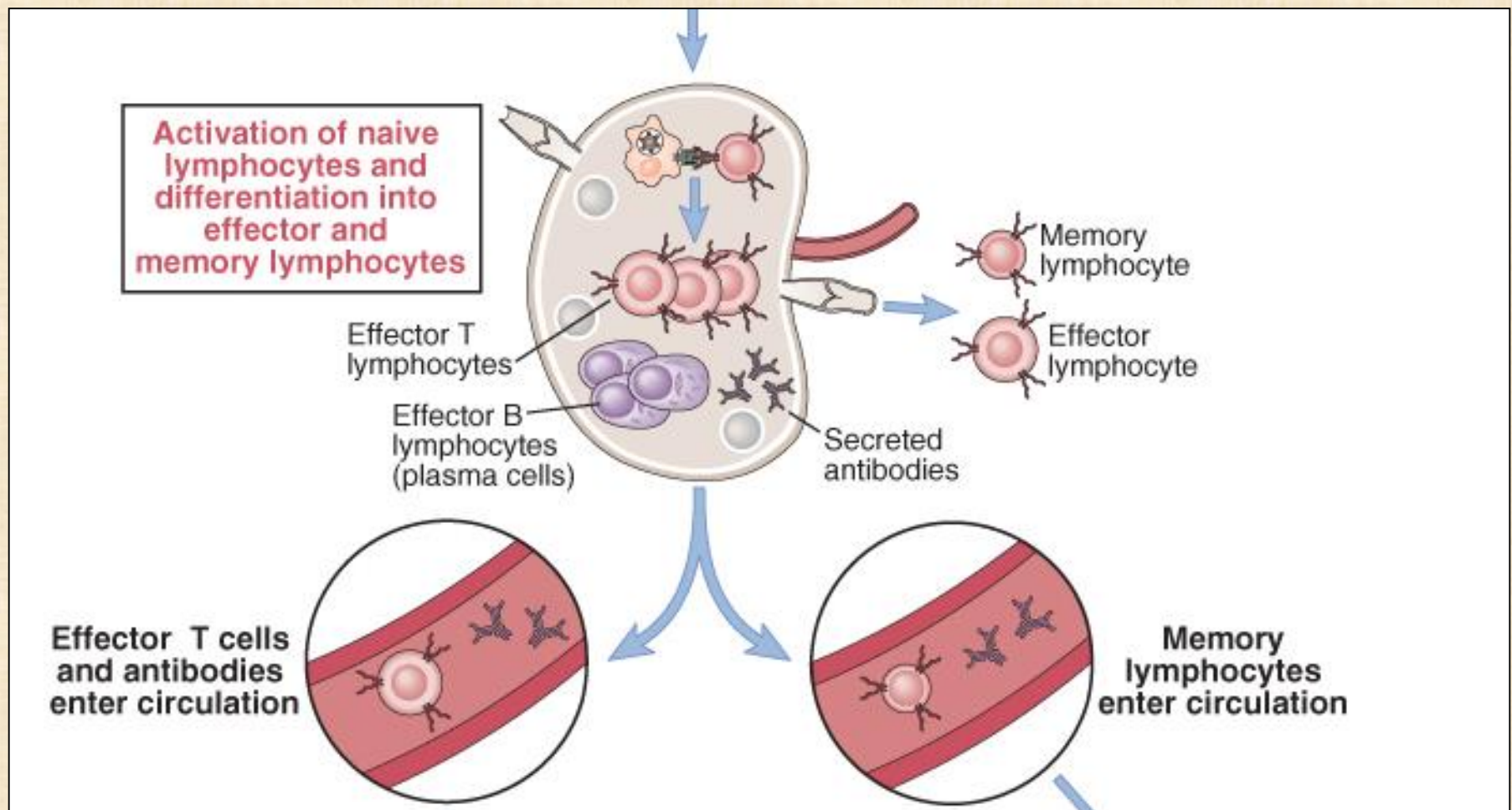
**Sej-sejt kommunikációk az
immunválaszban.**

Koreceptorok és adhéziós molekulák.

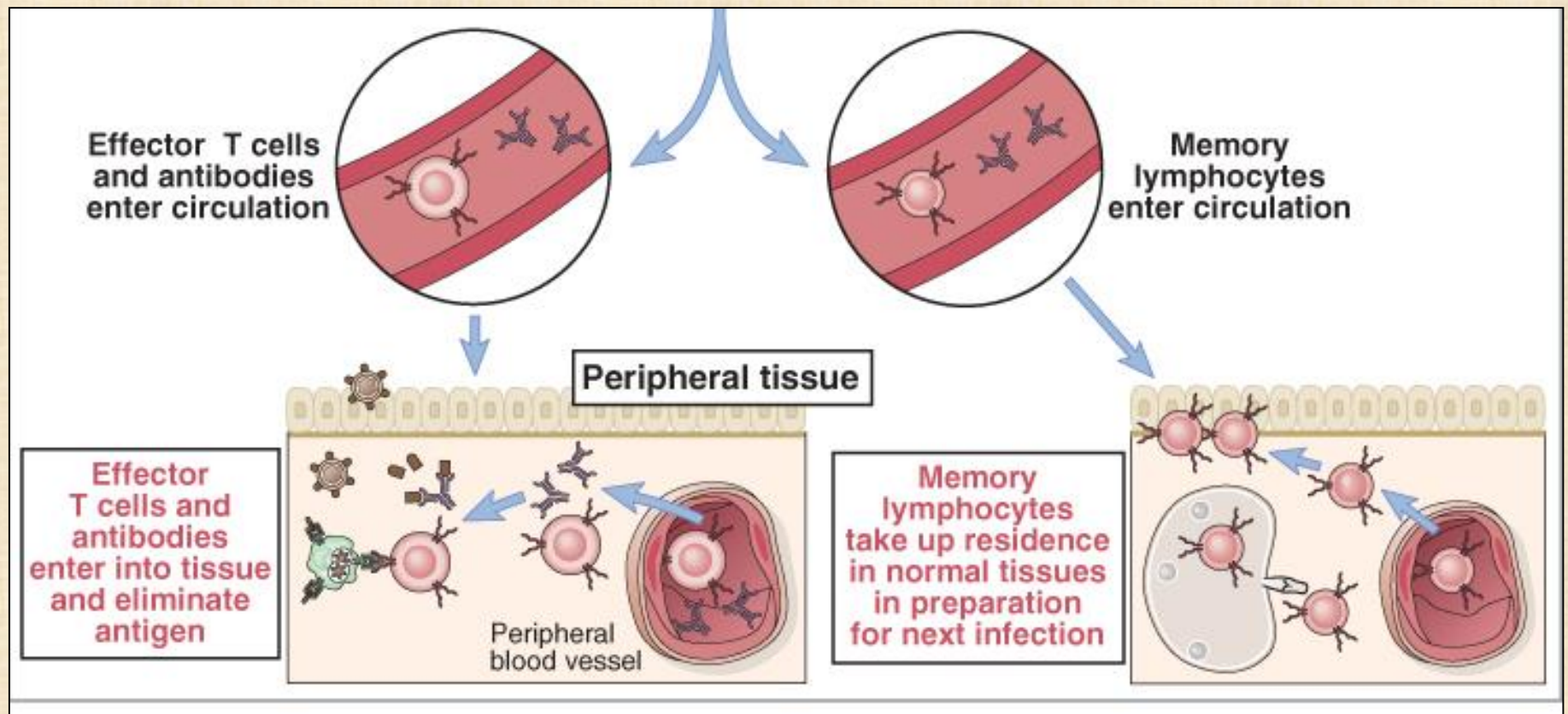
Az immunválasz főbb lépései I.



Az immunválasz főbb lépései II.



Az immunválasz főbb lépései III.



A sejt-sejt kapcsolatok mediátorai: „cross-talk”

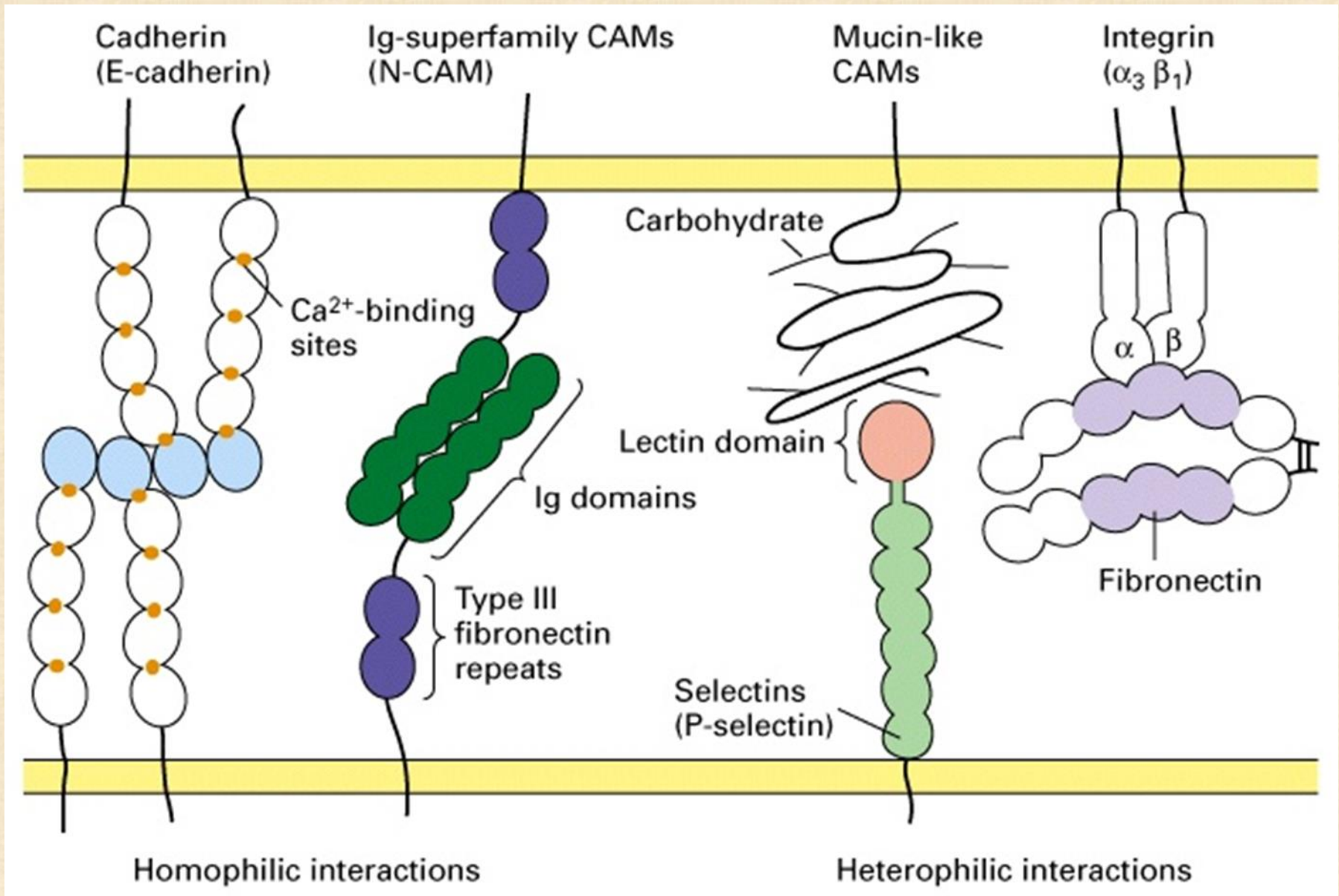
- **Szolubilis mediátorok:** cytokinek, chemokinek, interleukinok, interferonok, növekedési faktorok
- **Közvetlen interakciók:** adhéziós molekulák

Vérképzés: adhézió a stroma sejtek és a differenciálódó fehérvérsejtek közt

Limfocita recirkuláció: adhézió az érfali endotél és a keringő fehérvérsejtek közt

Immunválasz: T cell - APC/B sejt interakció, cytotoxikus reakciók

Adhéziós molekulák



Adhéziós molekulák

A sejtek egymásközti, ill. az extracelluláris mátrix közötti kapcsolat kialakítása és a jelátvitel iniciálása a funkciójuk.

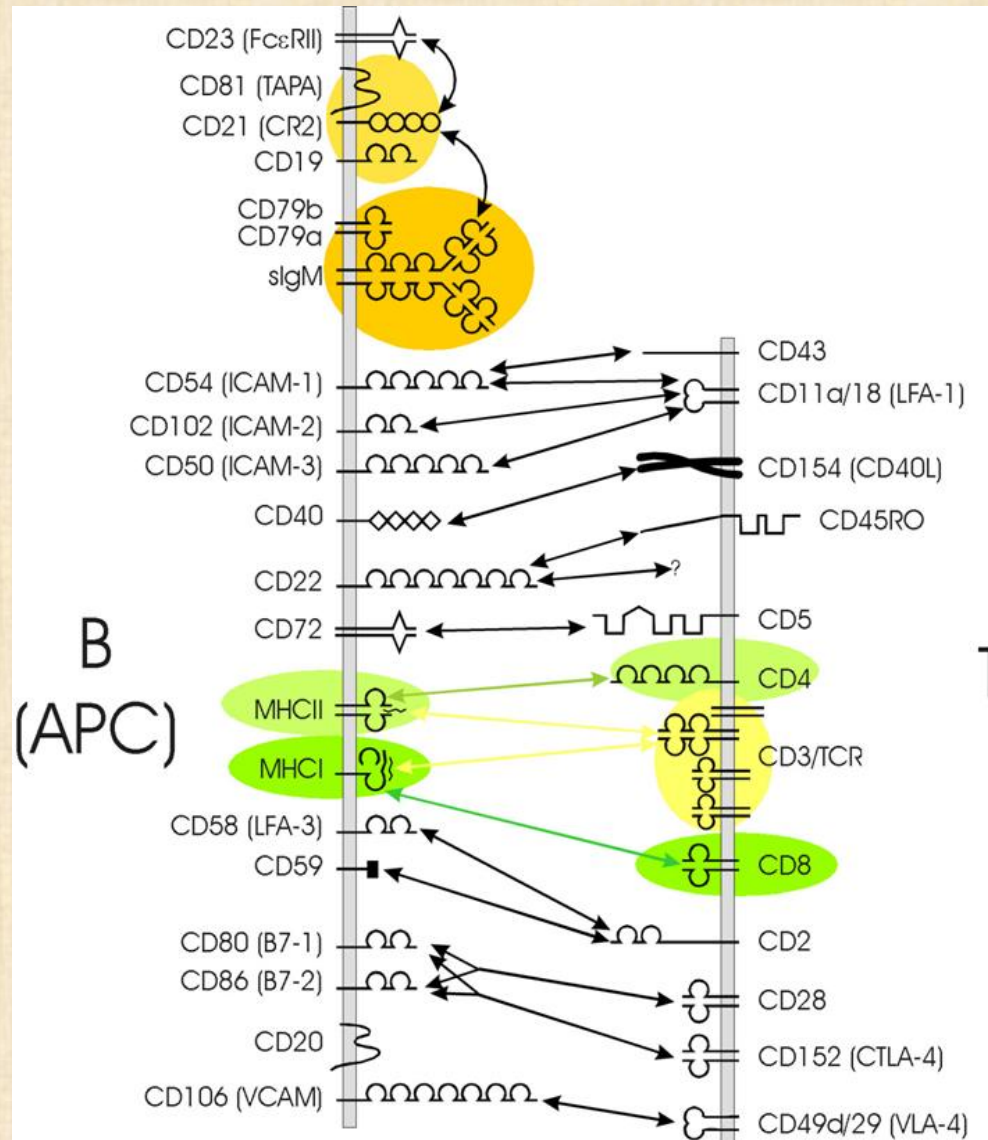
A fehérvérsejtek változatos adhéziós molekulákat expresszálnak, mint pl. a szelektinek, integrinek és az Ig szupergén családhoz tartozók.

Az adhéziós molekulák szerepe alapvető a sejtváándorlásban és a sejtaktivációban, mind a veleszületett, mind a szerzett immunválasz során.

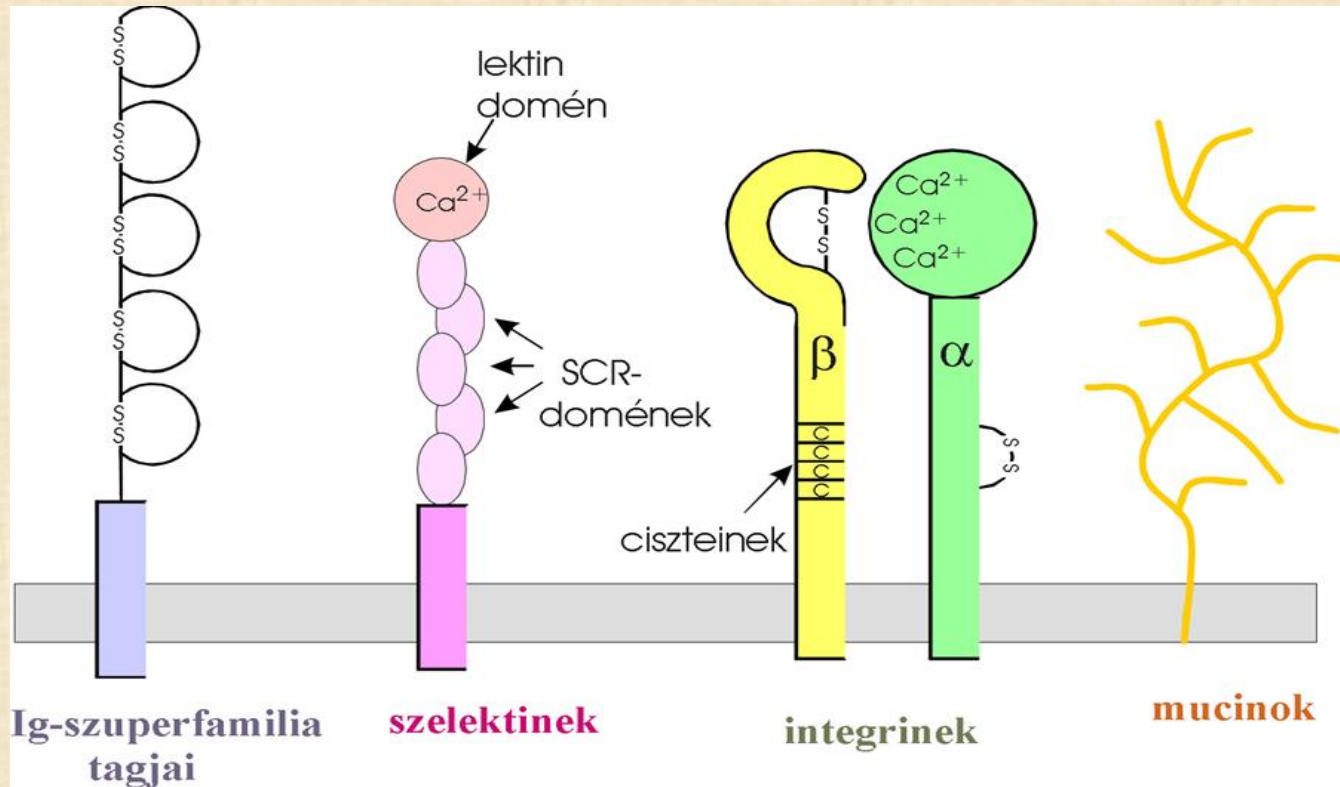
Sejtfelszíni molekula-családok

Közös jellemzők:

1. Az immunsejtek közötti közvetlen interakciók
2. Ezek az interakciók nem antigén specifikusak
3. Alacsony affinitás, reverzibilis kötődés
4. Az antigén-specifikus interakció erősítése
5. *Koreceptorok*: - jelátvitel
6. *Kostimuláció* molekulák: a sejt aktiválás elősegítése
7. Nem polimorfak



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

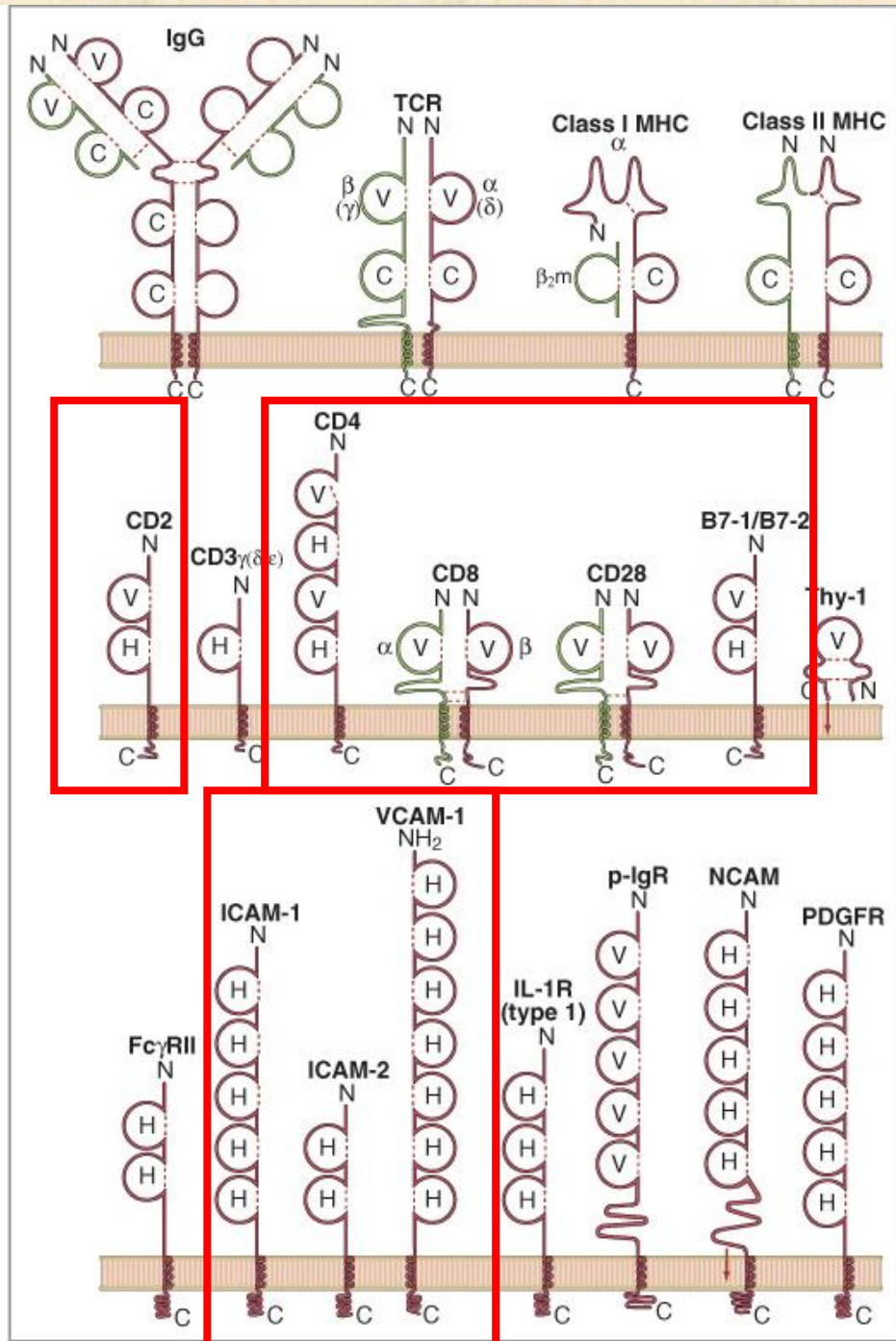
CD40, CD40L

CD19/CD21/C

D81

CD22

Immunglobulin-szupercsalád tagjai



Az Ig szupergén család tagjai

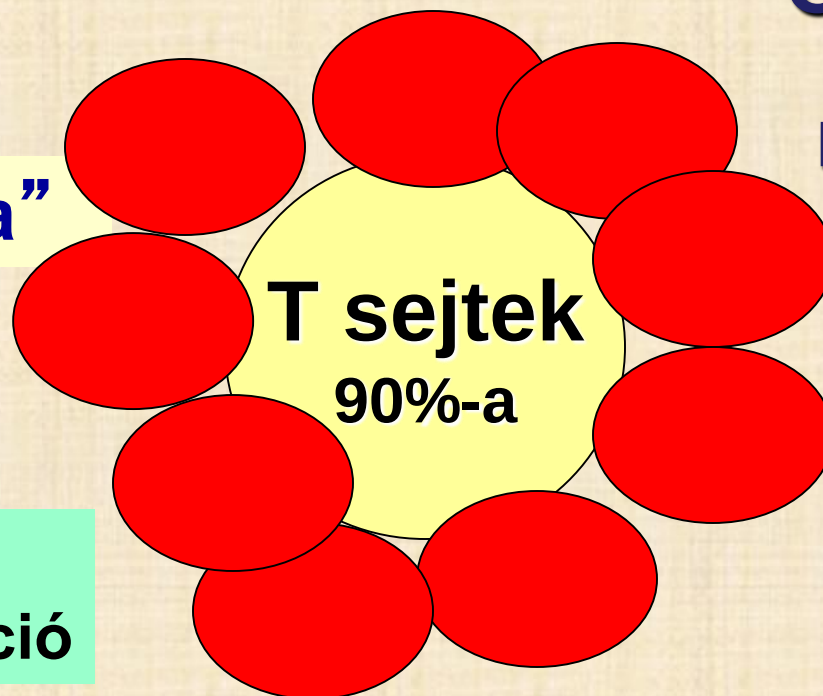
CD2

„birka vörösvérsejt receptor”

CD58 (LFA3)

megkötése

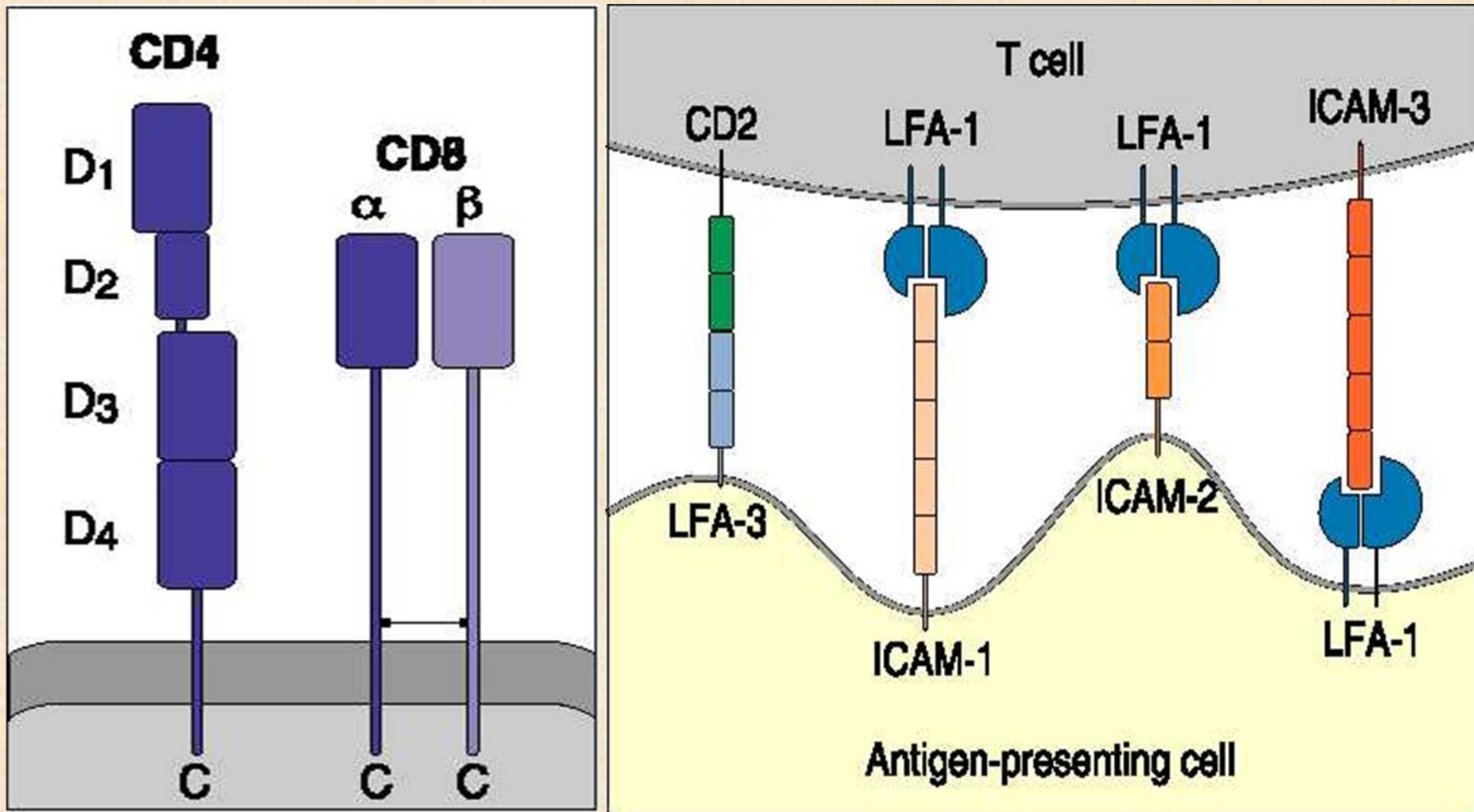
„T sejt rozetta”



**Adhézió
Sejt aktiváció**

T sejt aktiválás, CTL- és NK-mediálta sejtlízis

T sejtek akcesszórikus molekulái



CD4 és CD8:

extracelluláris domén: az MHC konstans domén megkötése
intracelluláris domén: jelátvitel, kinázok megkötése

*Differenciálódási
markerek:*

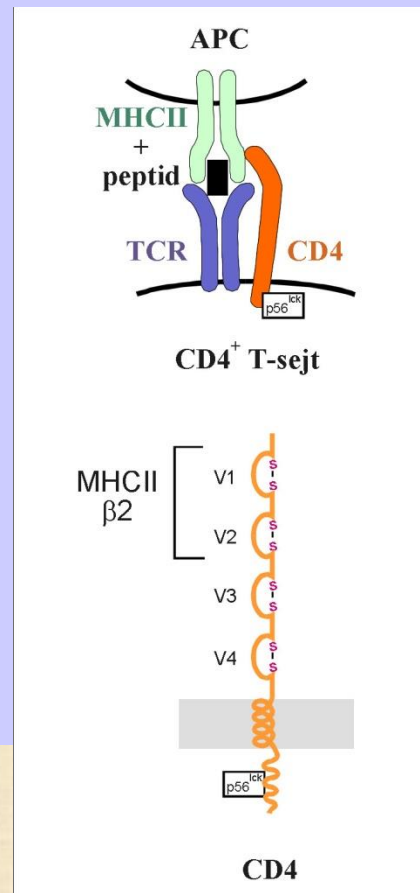
A T sejt érés különböző
stádiumaiban:

CD4 és CD8 együtt
„kettős pozitív”
a thymusban

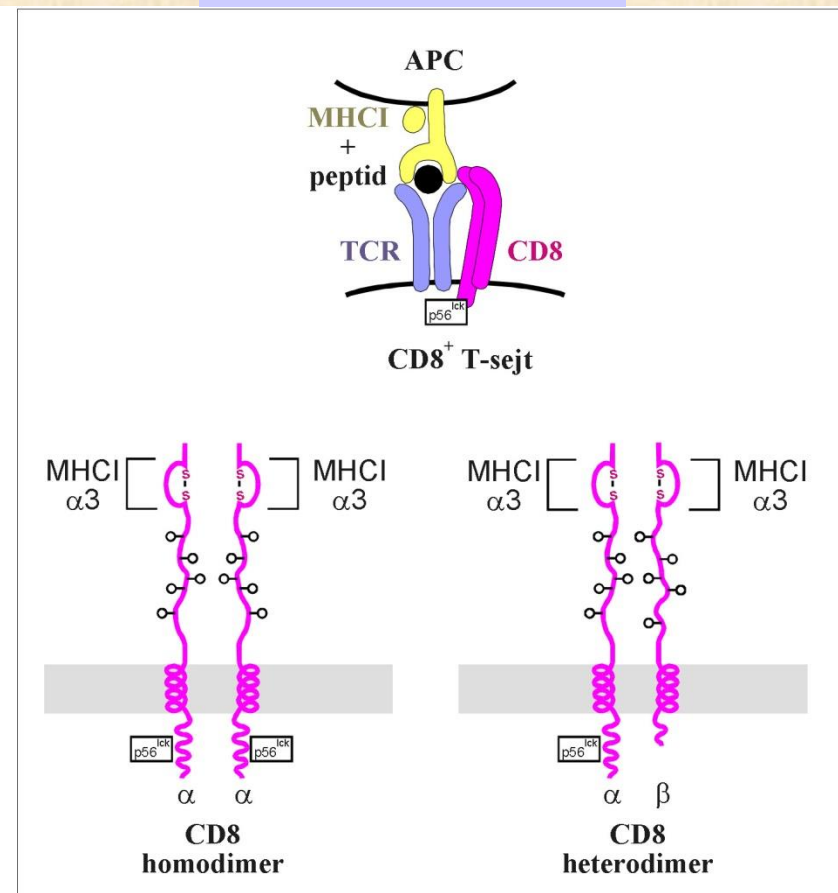
a periférián:
„egyszeres pozitív”
T helper: CD4
T cytotoxikus: CD8

CD4 - HIV-receptor

CD4 - MHC-II



CD8 – MHC-I



B7 (CD80, CD86), CD28 és CTLA-4 molekulák

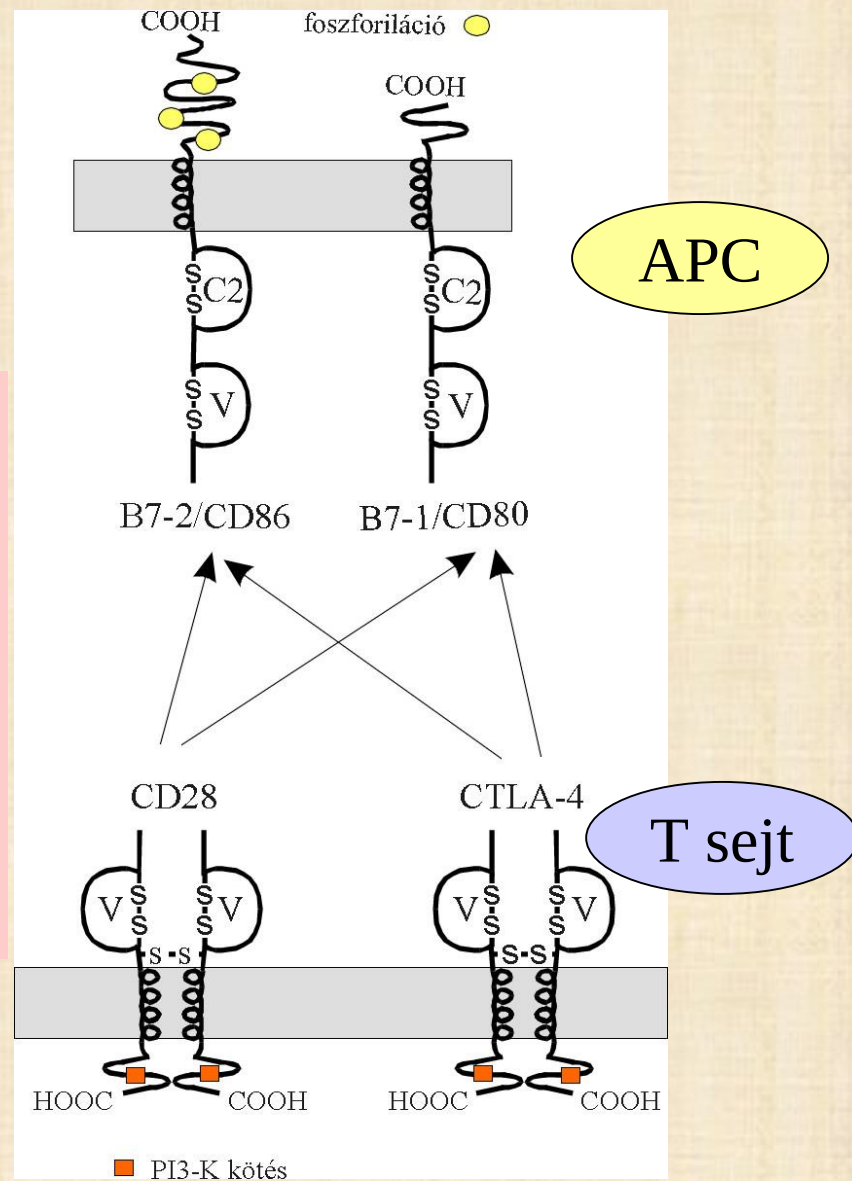
A T sejtek CD28 és CTLA-4 molekulája köti meg az APC-ek **B7-1** (CD80) és a **B7-2** (CD86) molekuláit

CD28: - a T sejtek kostimulációs molekulája

- Növeli az IL-2 és az IL-2R expressziót
- Indukálja a T sejt proliferációt

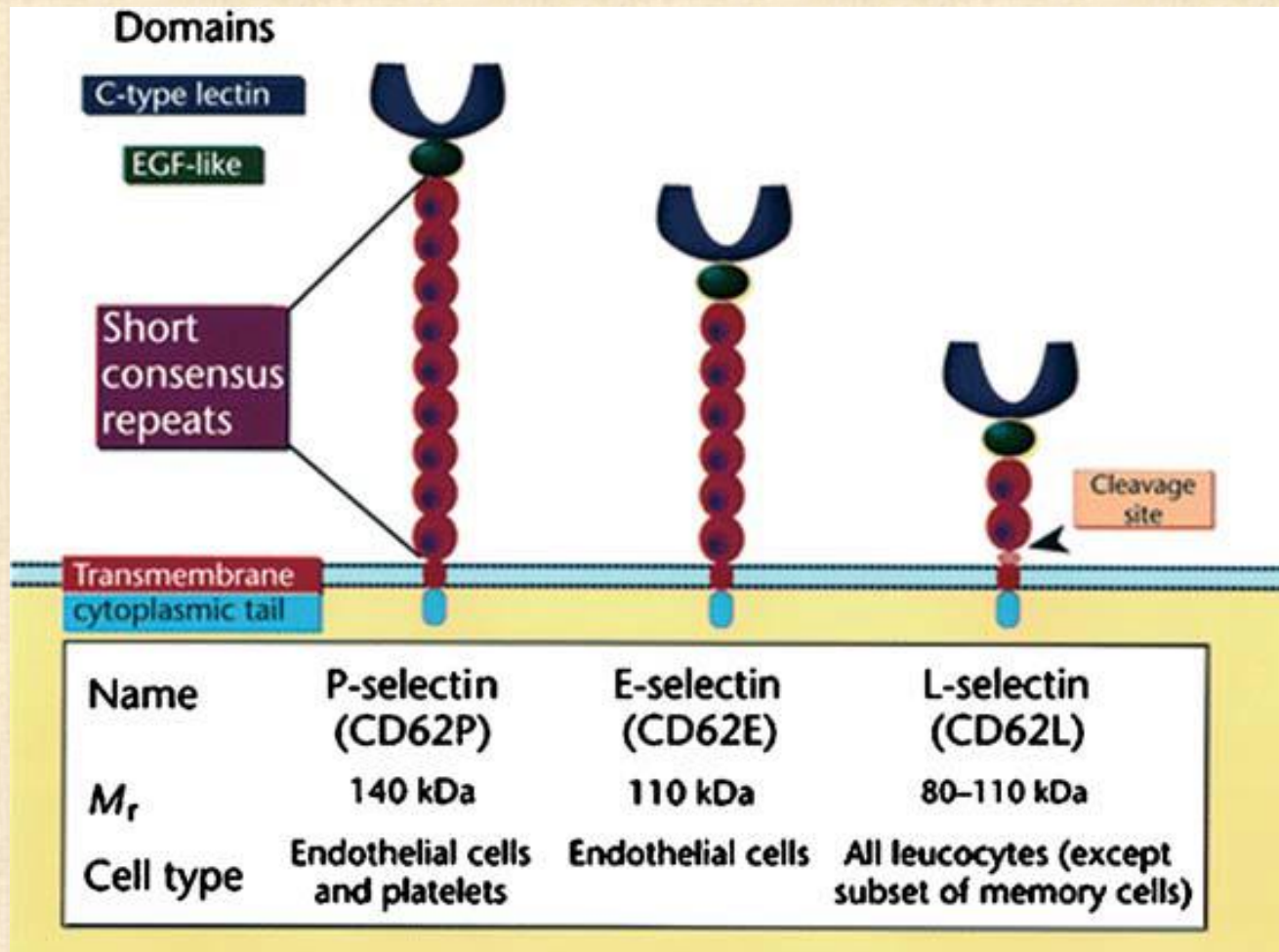
CTLA-4 (CD152): - a T sejt aktiváció késői fázisában expresszálódik

- gátló funkció



CTLA: Cytolytic T lymphocyte associated Antigen

Szelektinek

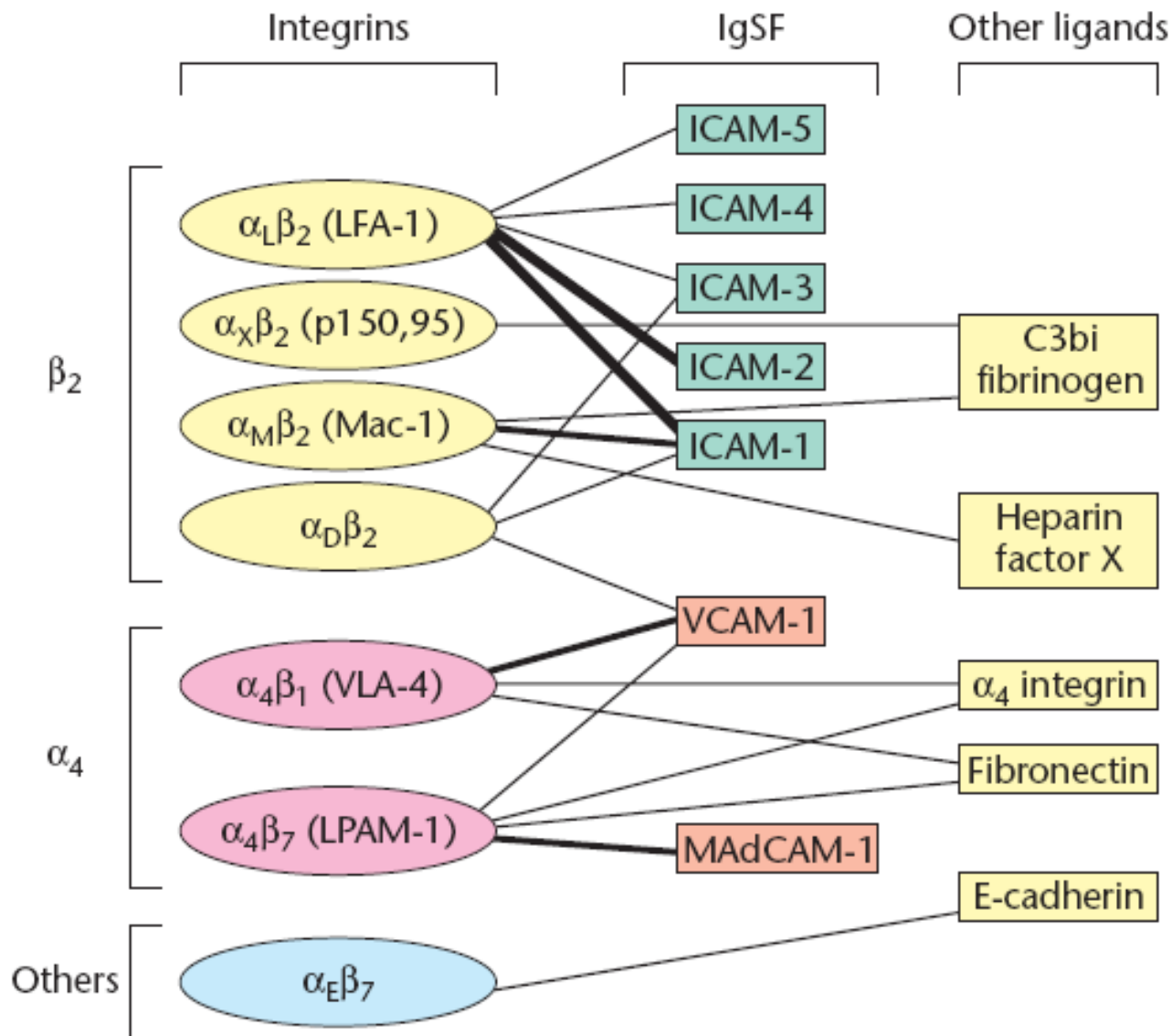


L-Szelektin: Myeloidsejtek, naiv és effektor T- lymphocita

E-Szelektin: Endothel, gyulladásos erek

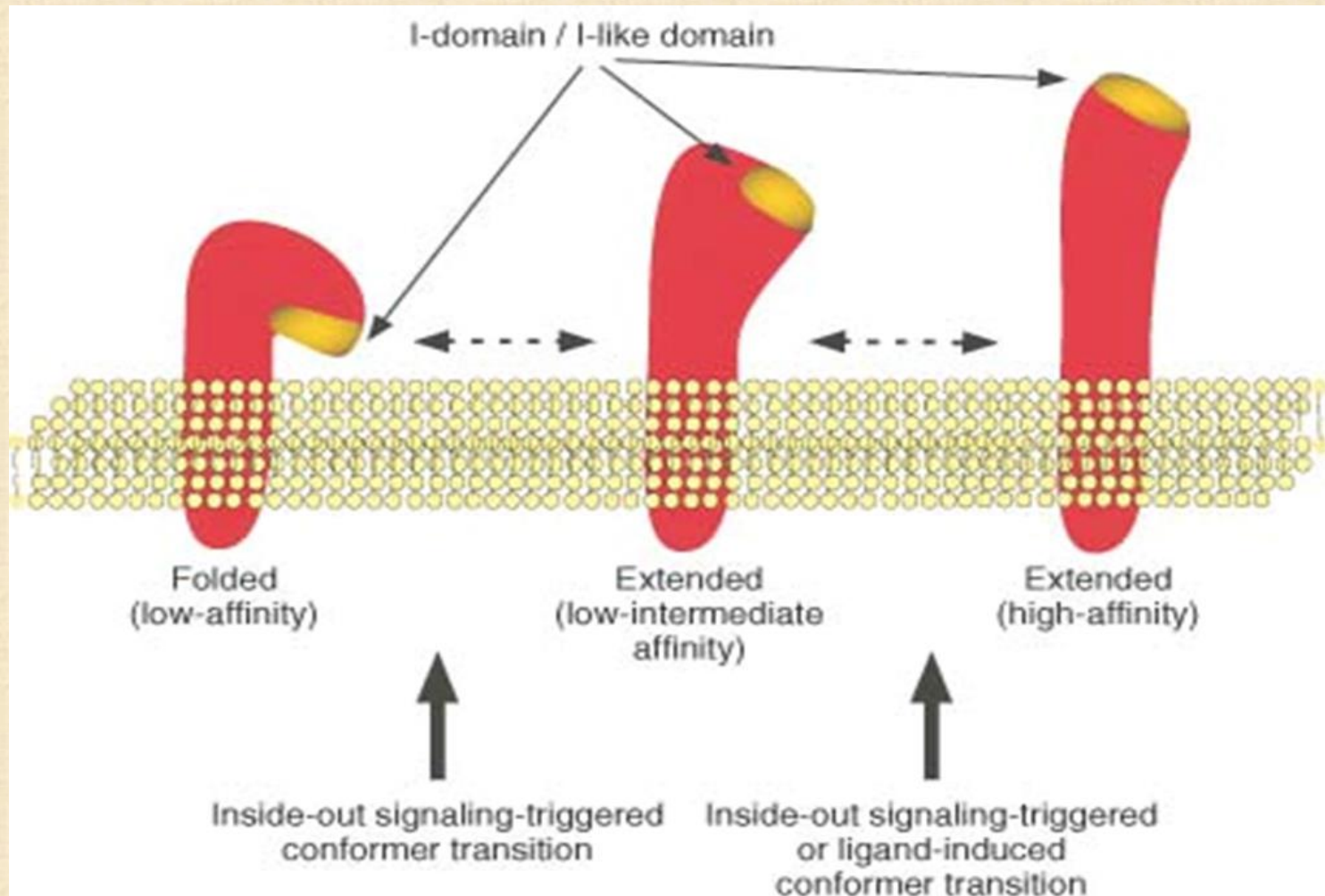
P-Szelektin: Endothel, trombociták

Integrinek



Az integrin molekulák aktivációja

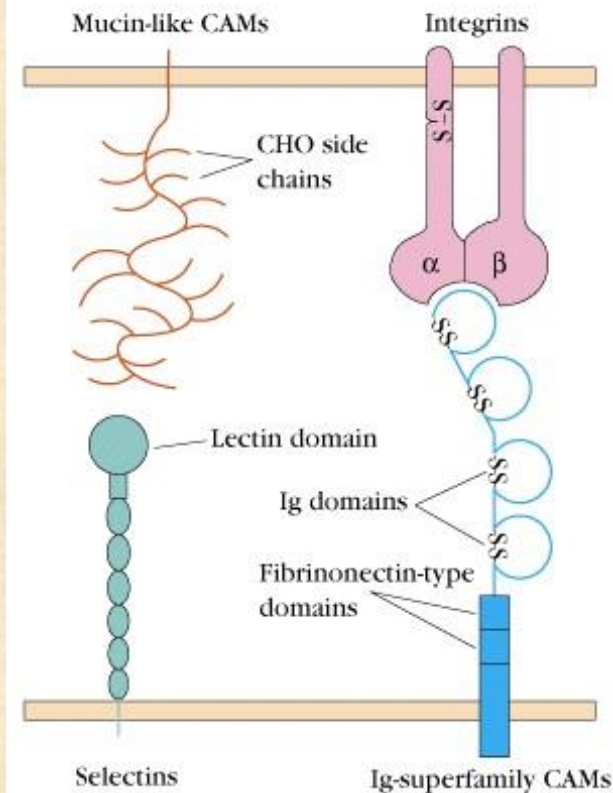
- Lymphocyte Function-associated Antigen
- InterCellular Adhesion Molecule (IgSF)



Adhéziósmolekulák

Receptor - Ligand -kötődés

(a) General structure of CAM families



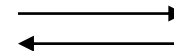
(b) Selected CAMs belonging to each family

Mucin-like CAMs:

GlyCAM-1
CD34
PSGL-1
MAdCAM-1

Selectins:

L-selectin
P-selectin
E-selectin

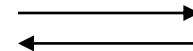


Ig-superfamily CAMs:

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)



„Egyéb” akcesszórikus molekulák

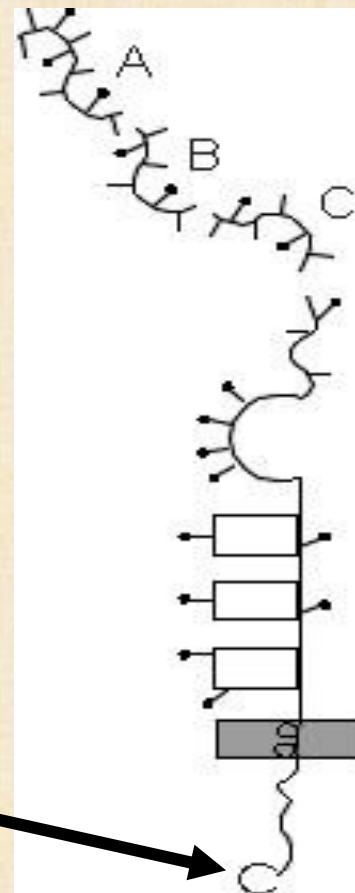
CD45

Minden fehérvérsejten expresszálódik
“pan-leukocyte marker”

- Magasan glikozilált,
- Több izoforma (180, 190, 200, 205, 220 kDa)
- alternativ splicing

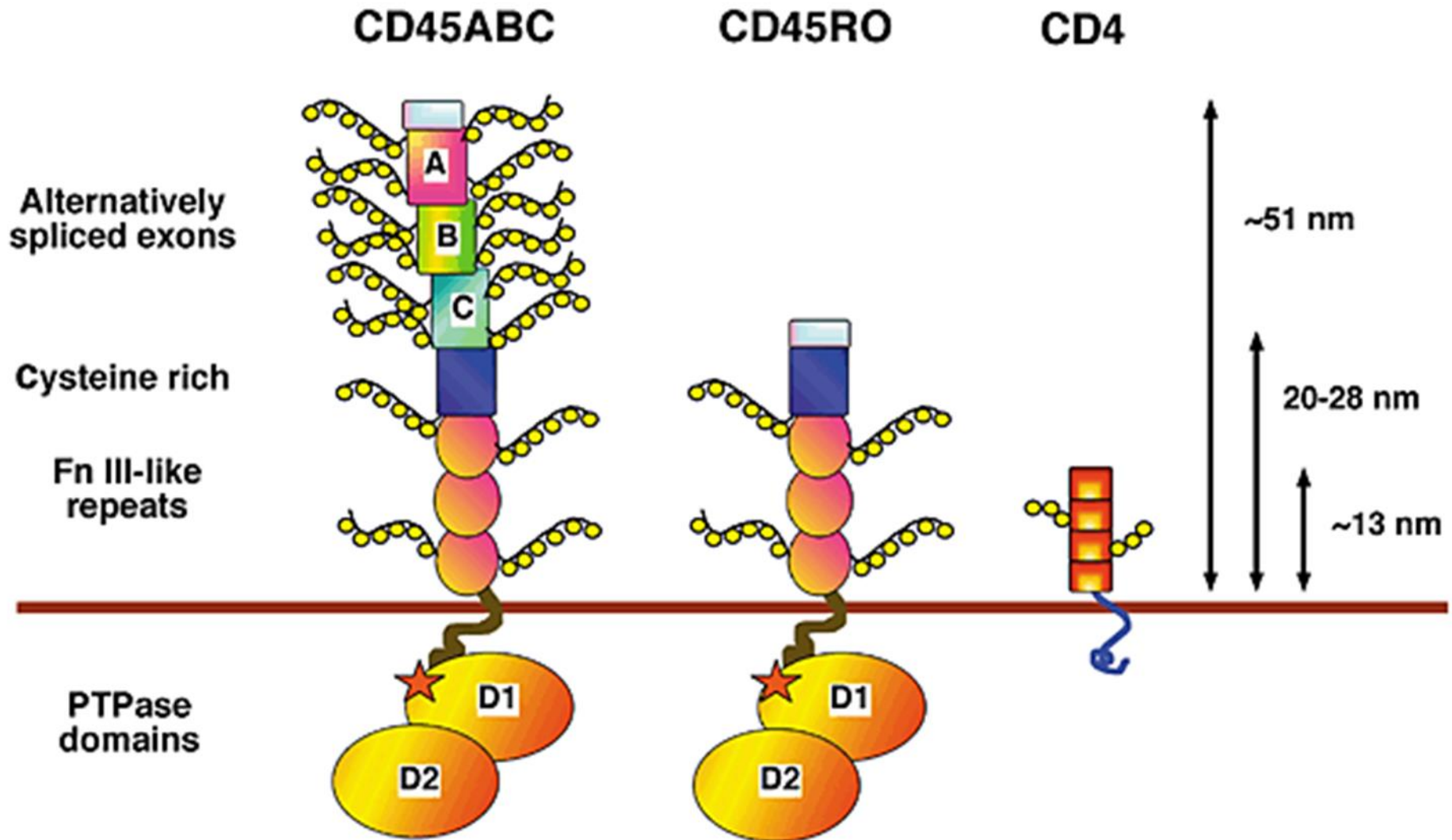
A sejtatkiválásban és a jelátvitel szabályozásában játszik szerepe

- *tyrosine–foszfatáz domén:*
defoszforilálás

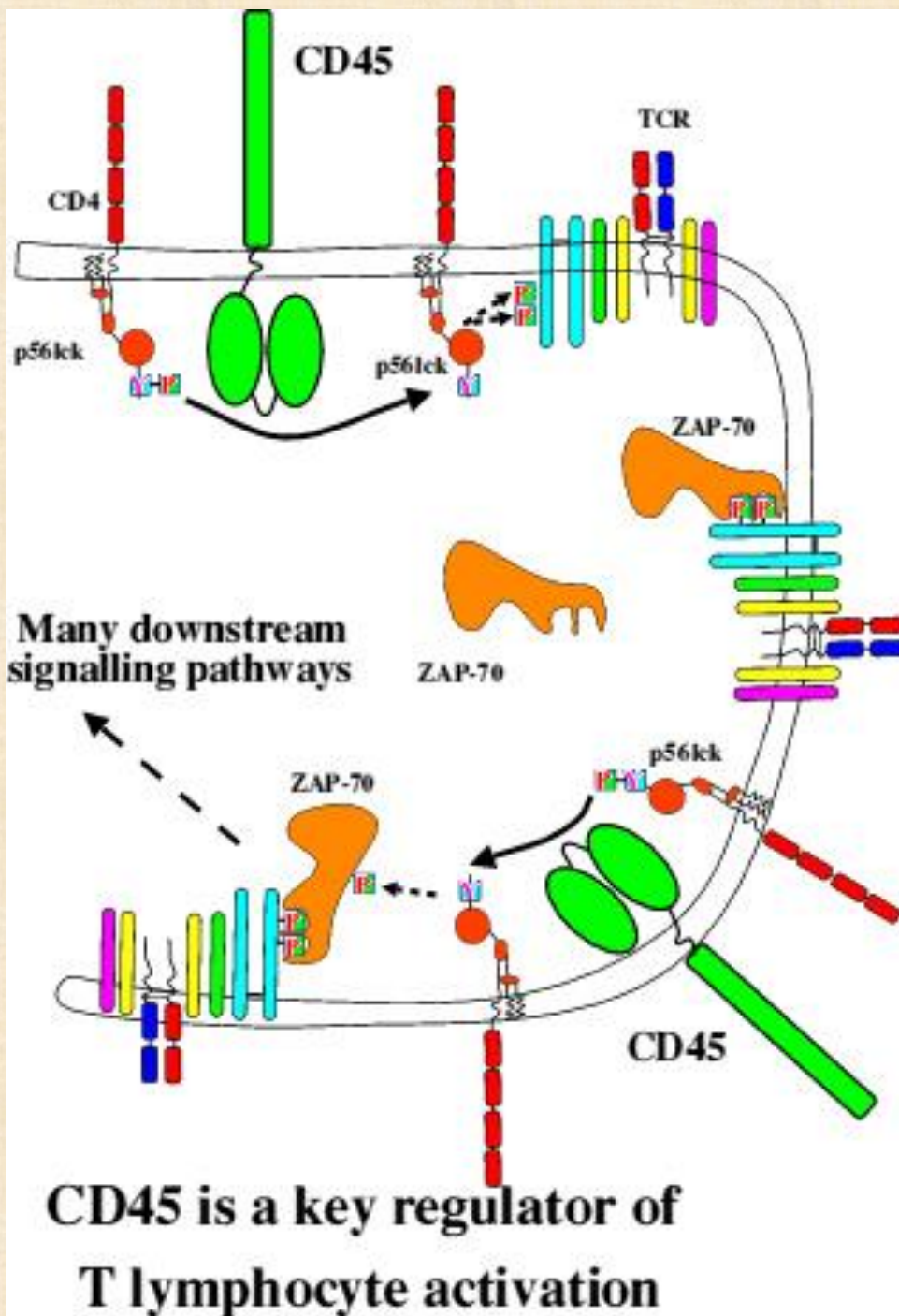


CD45

CD45 izoformák



CD45



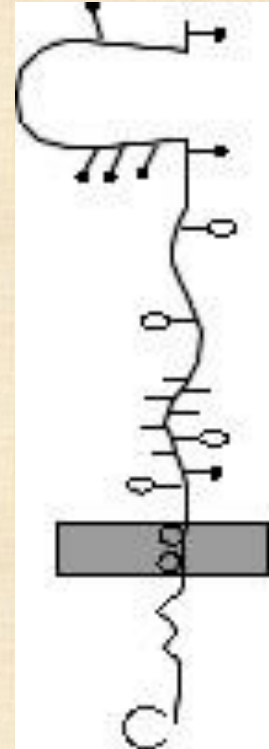
„Egyéb” akcesszórius molekulák

CD44

Aktivált és memória T- és B- sejteken, fagocitákon, fibroblasztokon, idegsejteken expresszálódik

Több izoforma - *alternativ splicing*

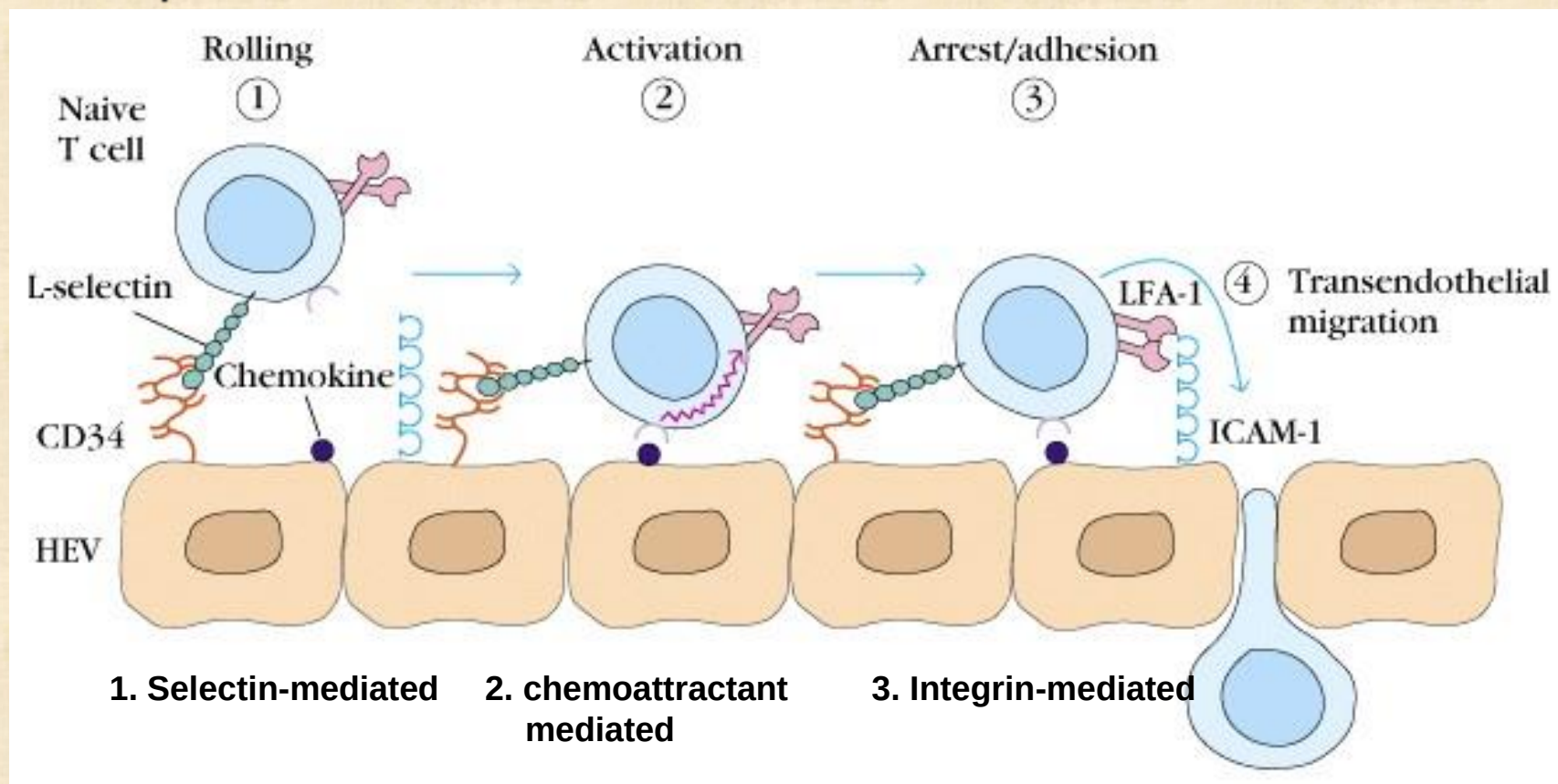
A fehérvérsejtek „homing”-jában játszik szerepet



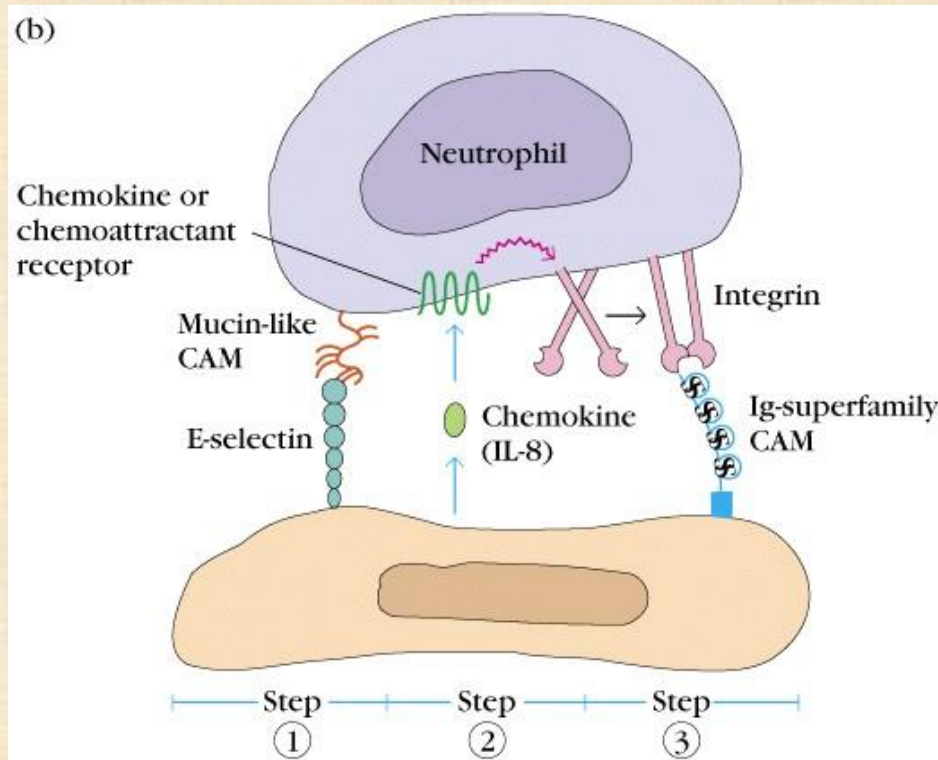
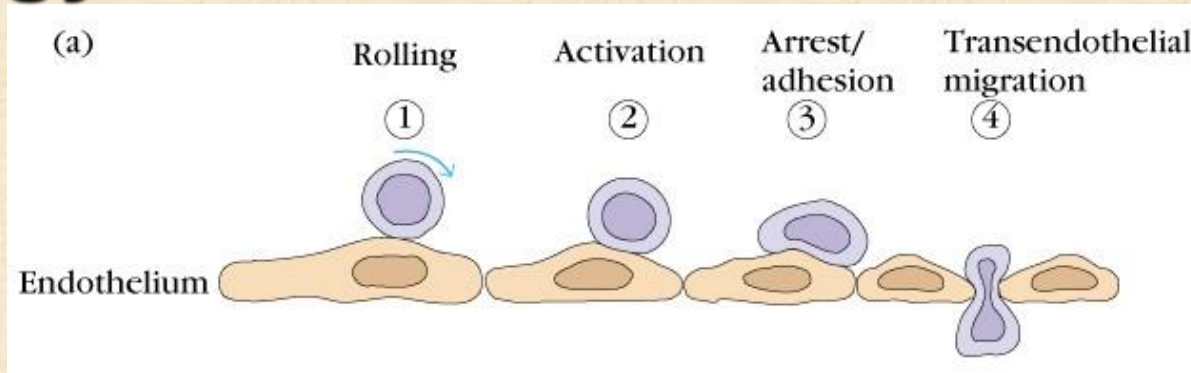
CD44

A naiv limfociták a perifériás nyirokszervekbe vándorolnak:

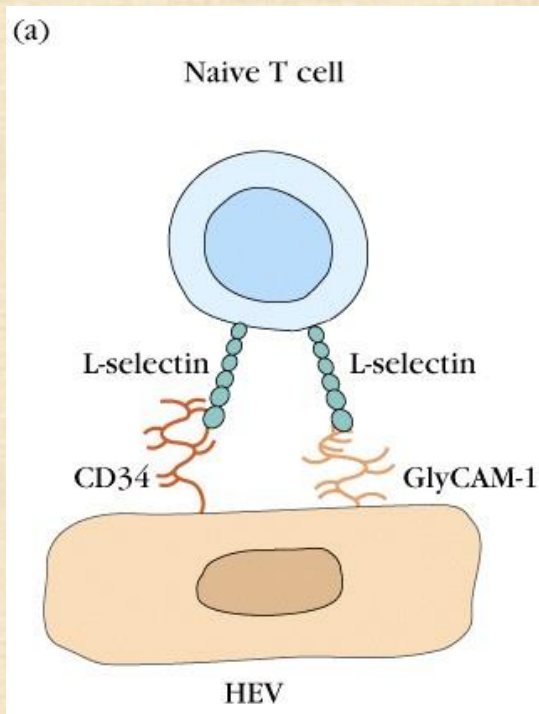
A magas endothelű venulák (HEV) és adhéziós molekulák szerepe:



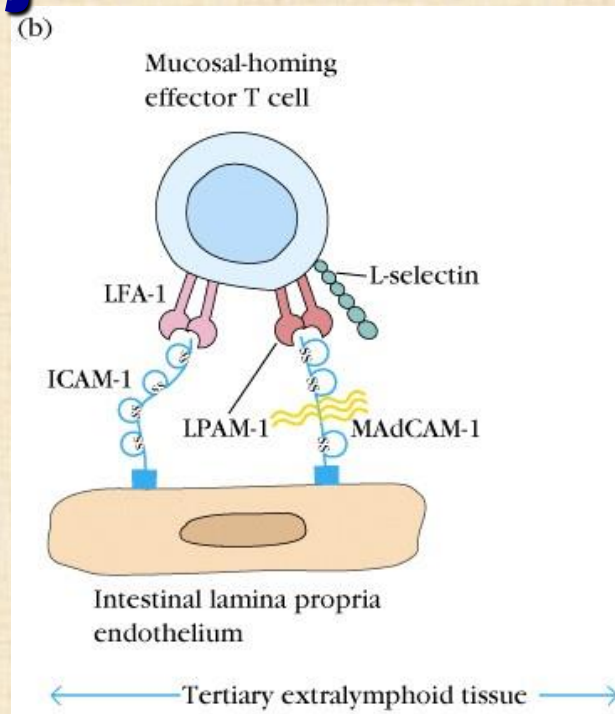
Neutrophil granulociták kivándorlása a gyulladt endothelen keresztül



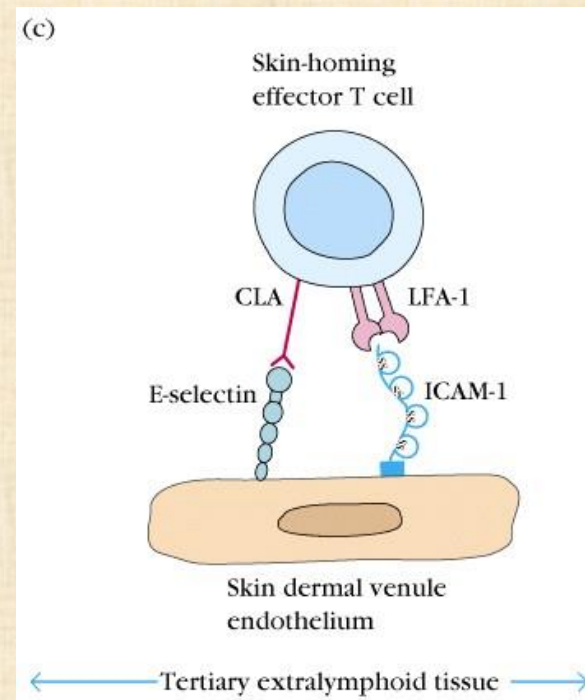
Eltérő adhéziós molekulák határozzák meg a naív és a memória (effektor) sejtek vándorlását I



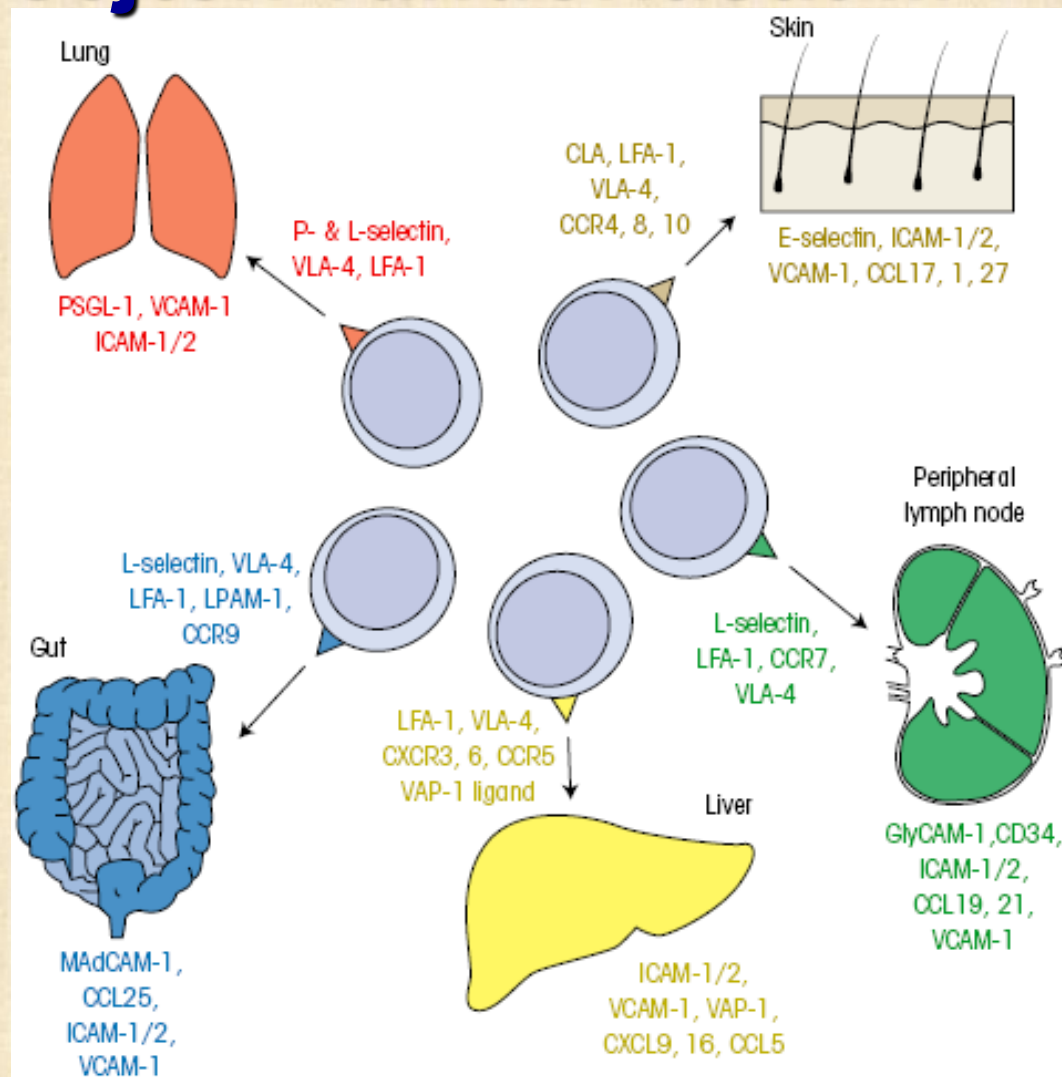
Perifériás nyirokszövet



Gyulladásos szövet

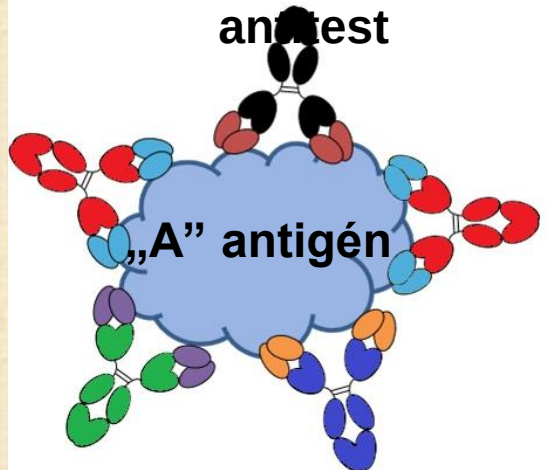


Eltérő adhéziós molekulák határozzák meg a naív és a memória (effektor) sejtek vándorlását II.



Mono- és poliklonális antitestek összehasonlítása

Poliklonális anti-„A”
antitest



Poliklonális:

- **Különböző B-sejt klónok** termékei
- Egy adott antigén **eltérő epitópjait** ismerik fel
- A specificitásuk és affinitásuk **különböző**
- (Több monoklonális ellenanyag keverékeként fogható fel)

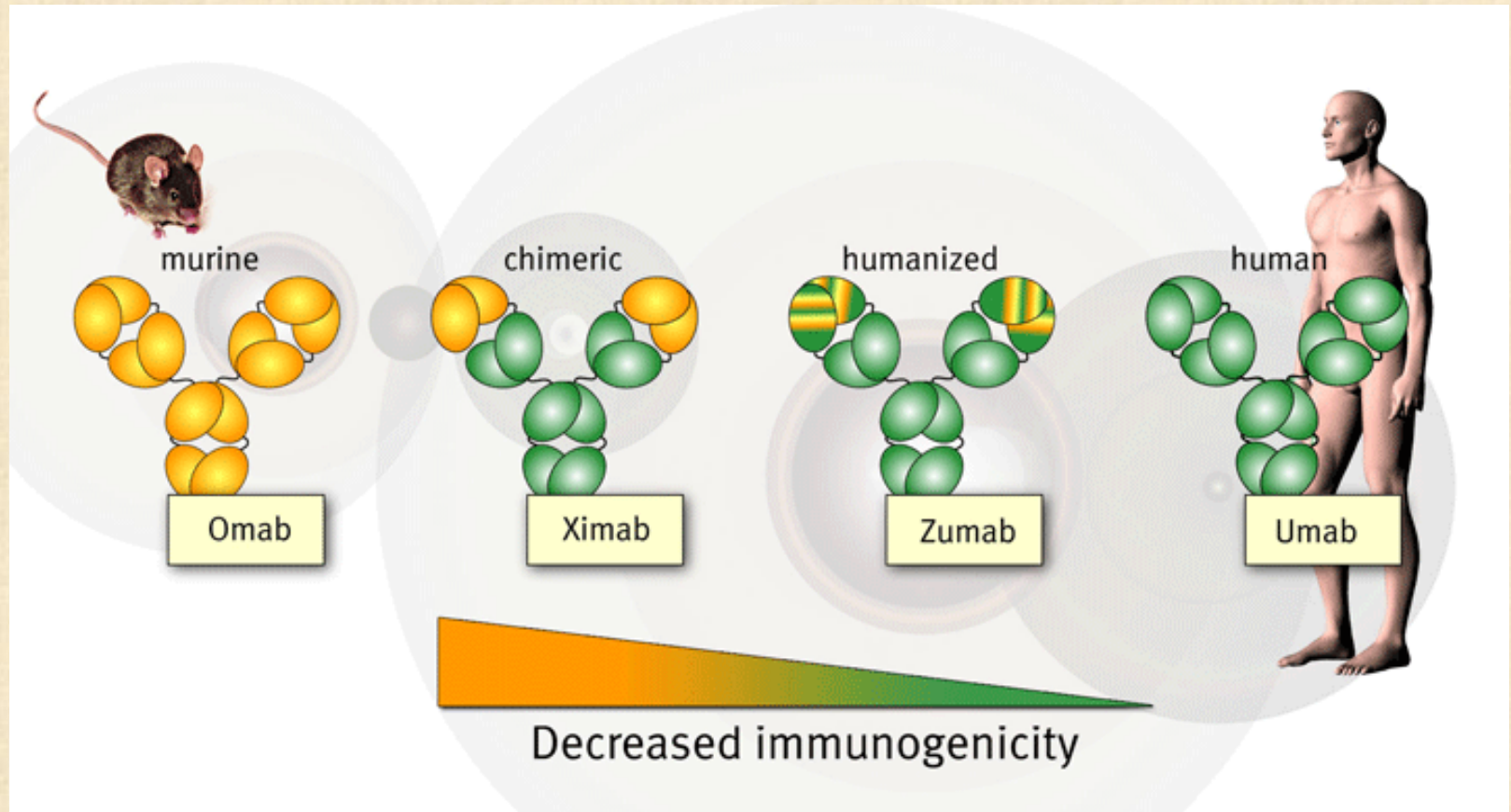
Monoklonális anti-„A” antitest

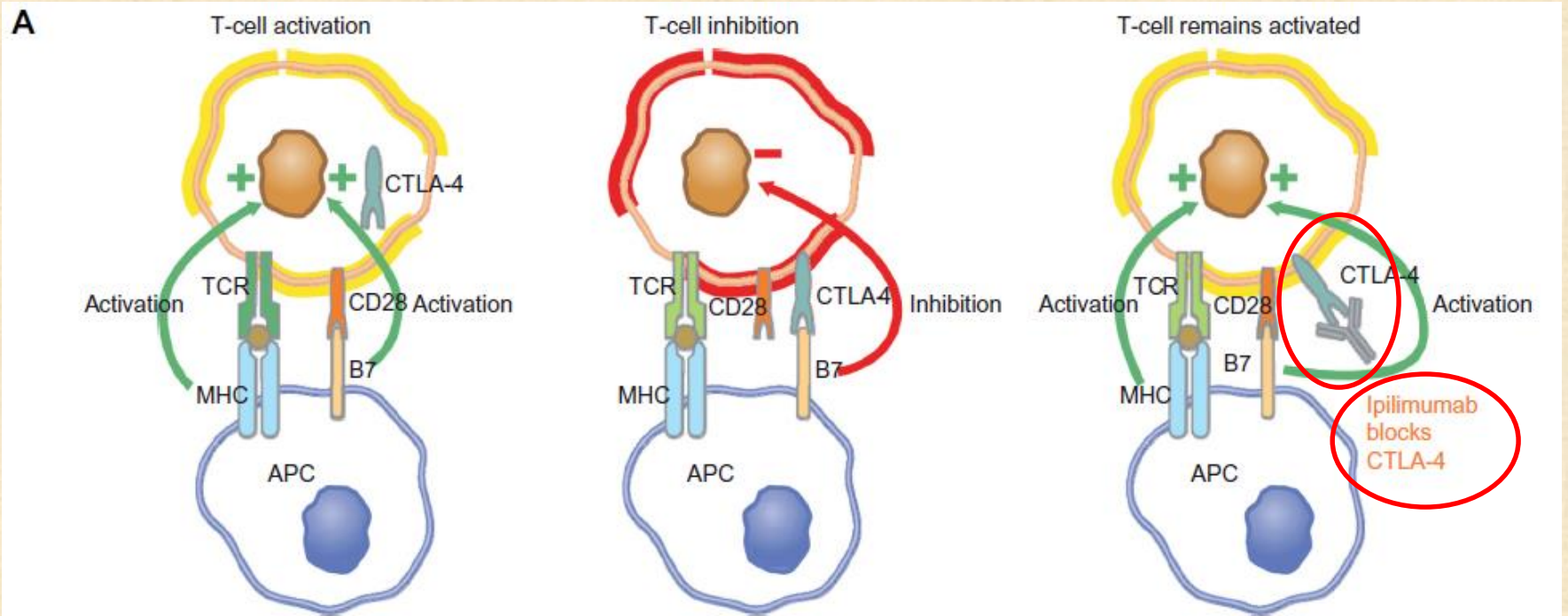


Monoklonális:

- **Egyetlen B-sejt klón** terméke
- Egy adott antigén **meghatározott epitópját** ismeri fel
- A specificitás és affinitás **állandó**

Therápiás célokra használt monoklonális ellenanyagok II: nomenklatúra





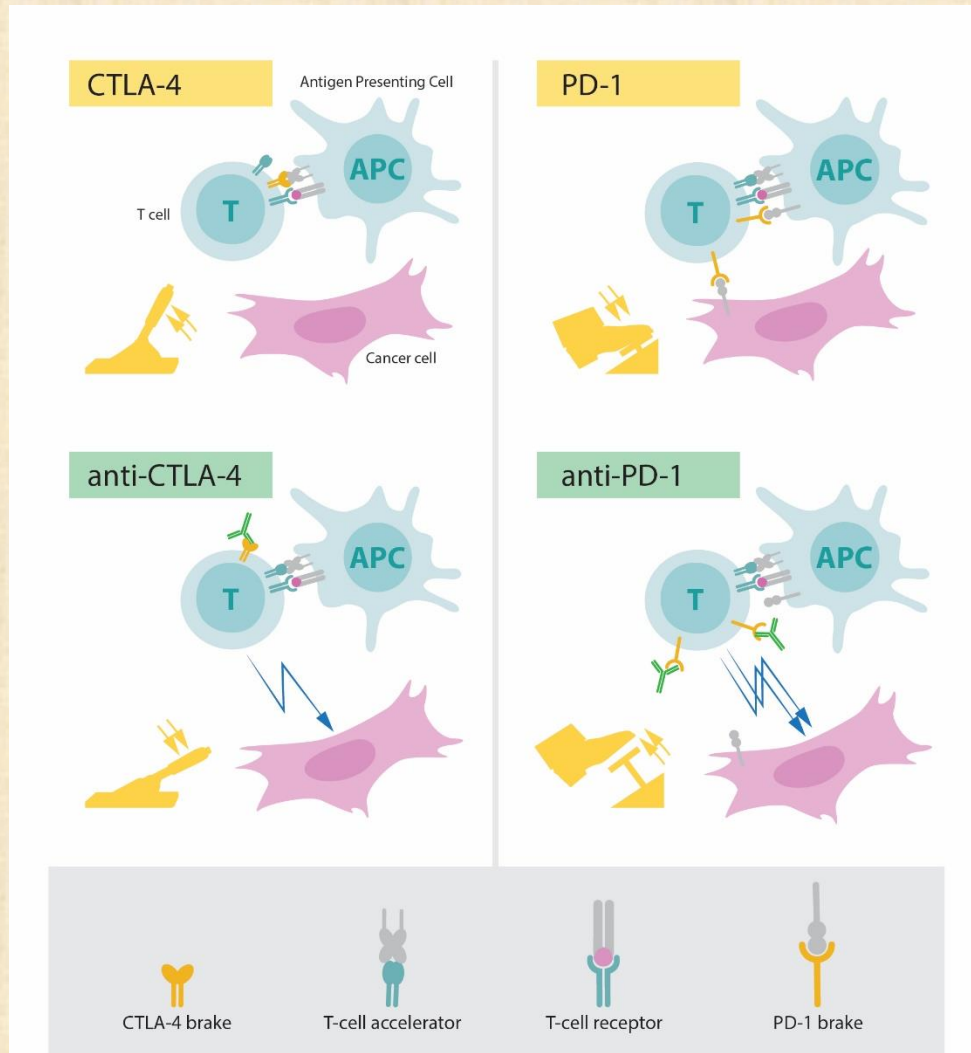
T-sejt jelátvitel, mint terápiás célpont

Név	Célmolekula	Hatás	Alkalmazás
Anti- α 4 integrin (natalizumab)	α 4 integrin	Adhézió gátlás	Autoimmunitás (SM, Crohn)
CTLA4-Ig (Abatacept)	B7	T-sejt gátlás	Autoimmunitás (RA)
Anti-CTLA4 (Ipilimumab)	CTLA4	T-sejt aktiváció	Tumor (melanoma, NSCLC, SCLC)
Anti-PD-1 (Nivolumab)	PD-1	T-sejt aktiváció	Tumor (melanoma, NSCLC, RCC)

Orvosi / fiziológiai Nobel díj 2018



James P. Allison



Tasuku Honjo