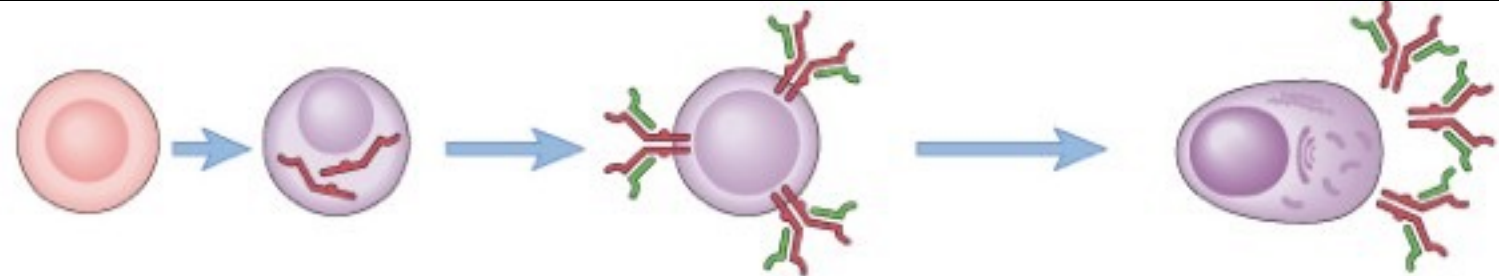


Immunológia alapjai

15. előadás

**Immunoglobulin közvetítette effektor
funkciók, Fc receptorok**

B sejt érés és immunoglobulin expresszió



Stage of maturation	Stem cell	Pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell	Activated B cell	Antibody-secreting cell
Pattern of immunoglobulin production	None	Cytoplasmic μ heavy chain	Membrane IgM	Membrane IgM, IgD	Low-rate Ig secretion; heavy chain isotype switching; affinity maturation	High-rate Ig secretion; reduced membrane Ig

A humorális immunválasz fázisai

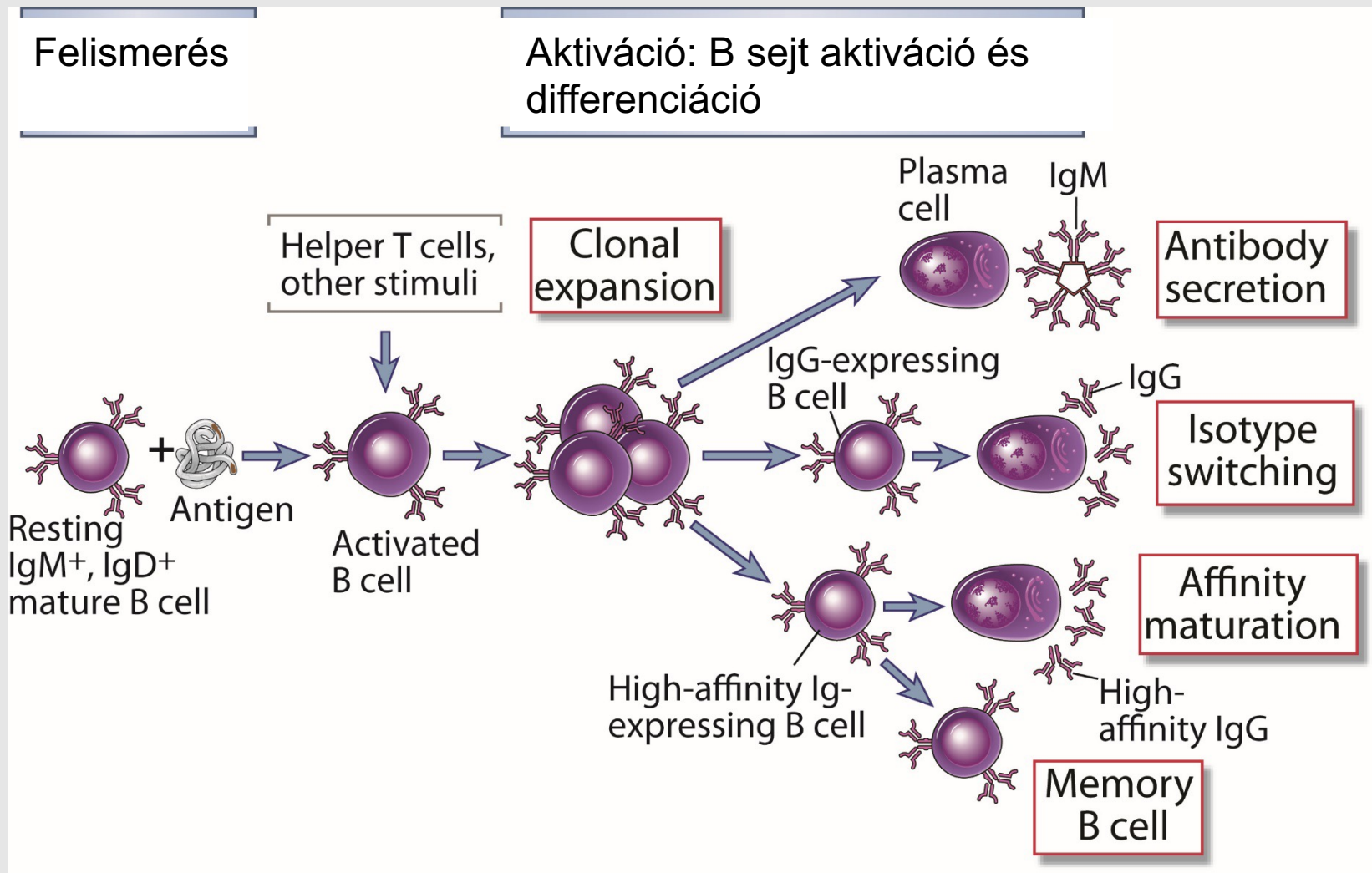


Fig. 11-1

Antitest termelés

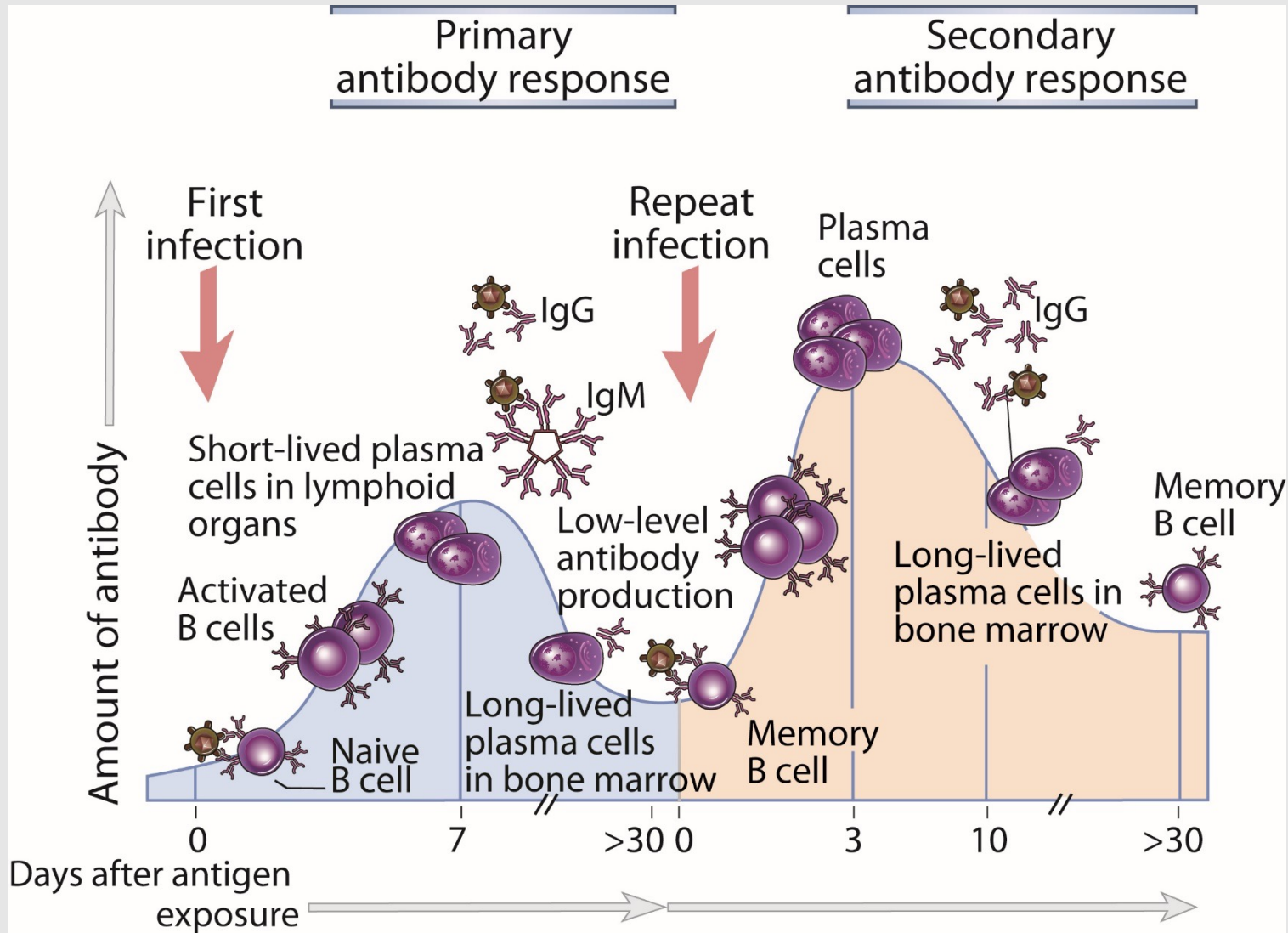
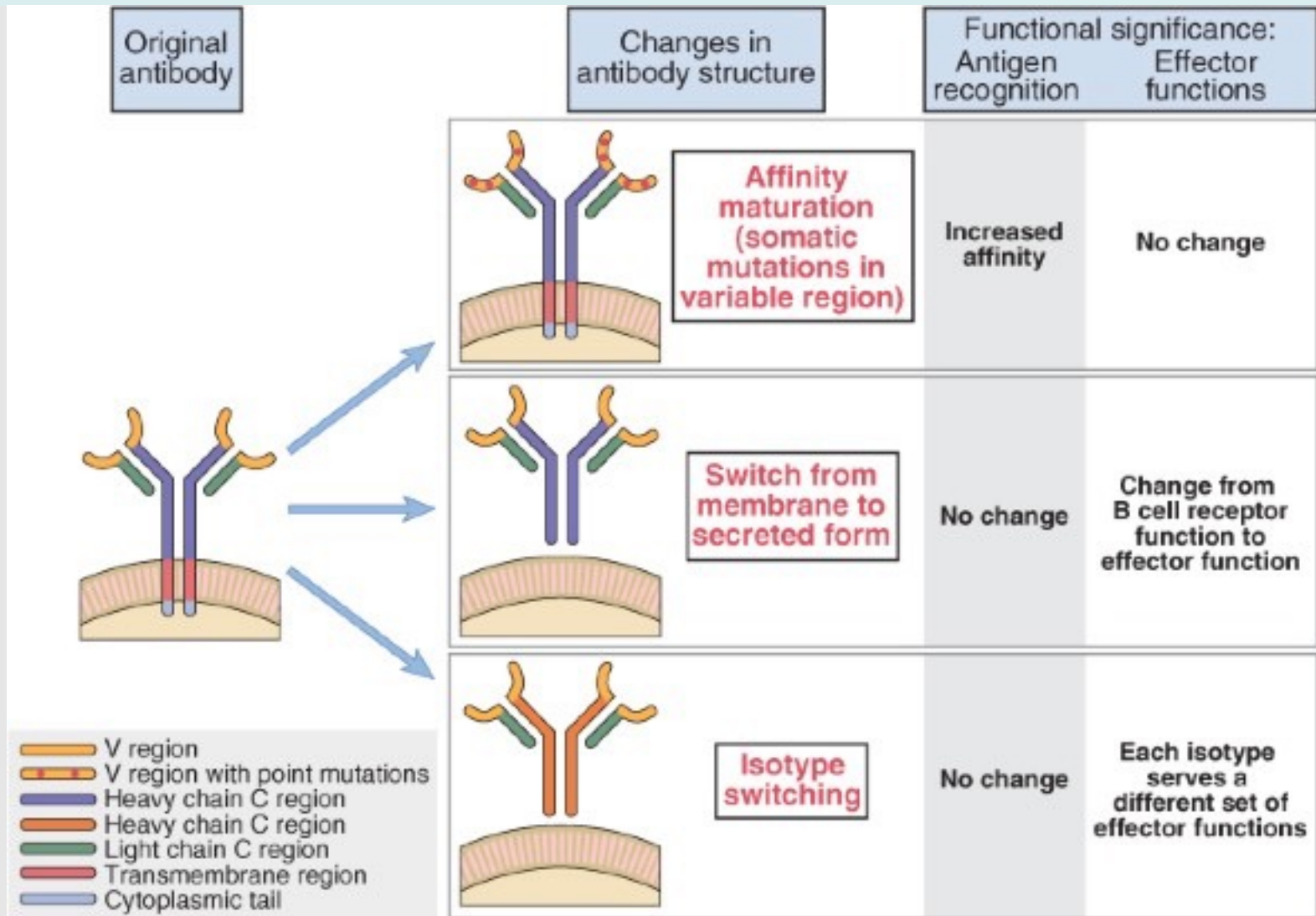
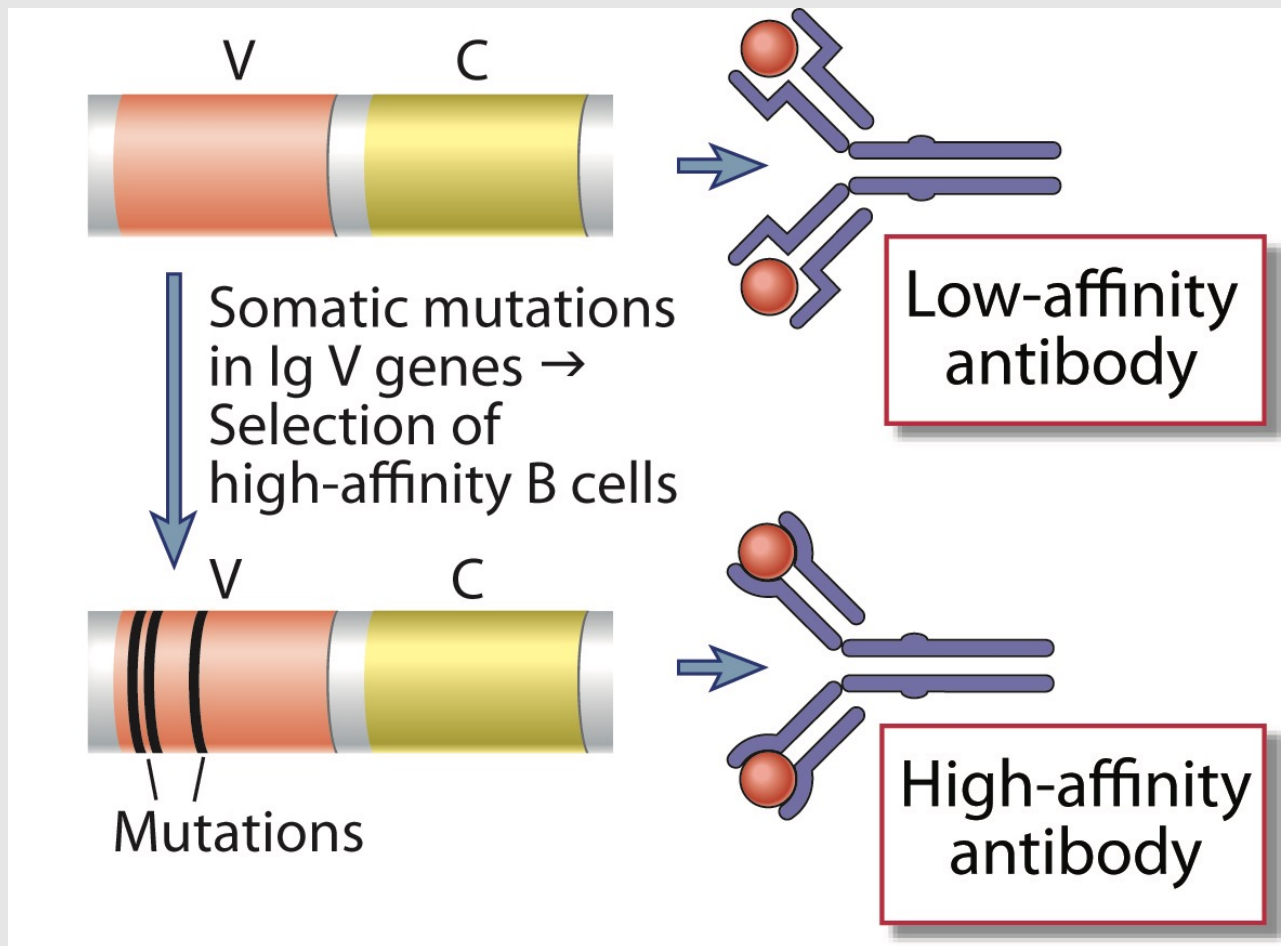


Fig. 11-2

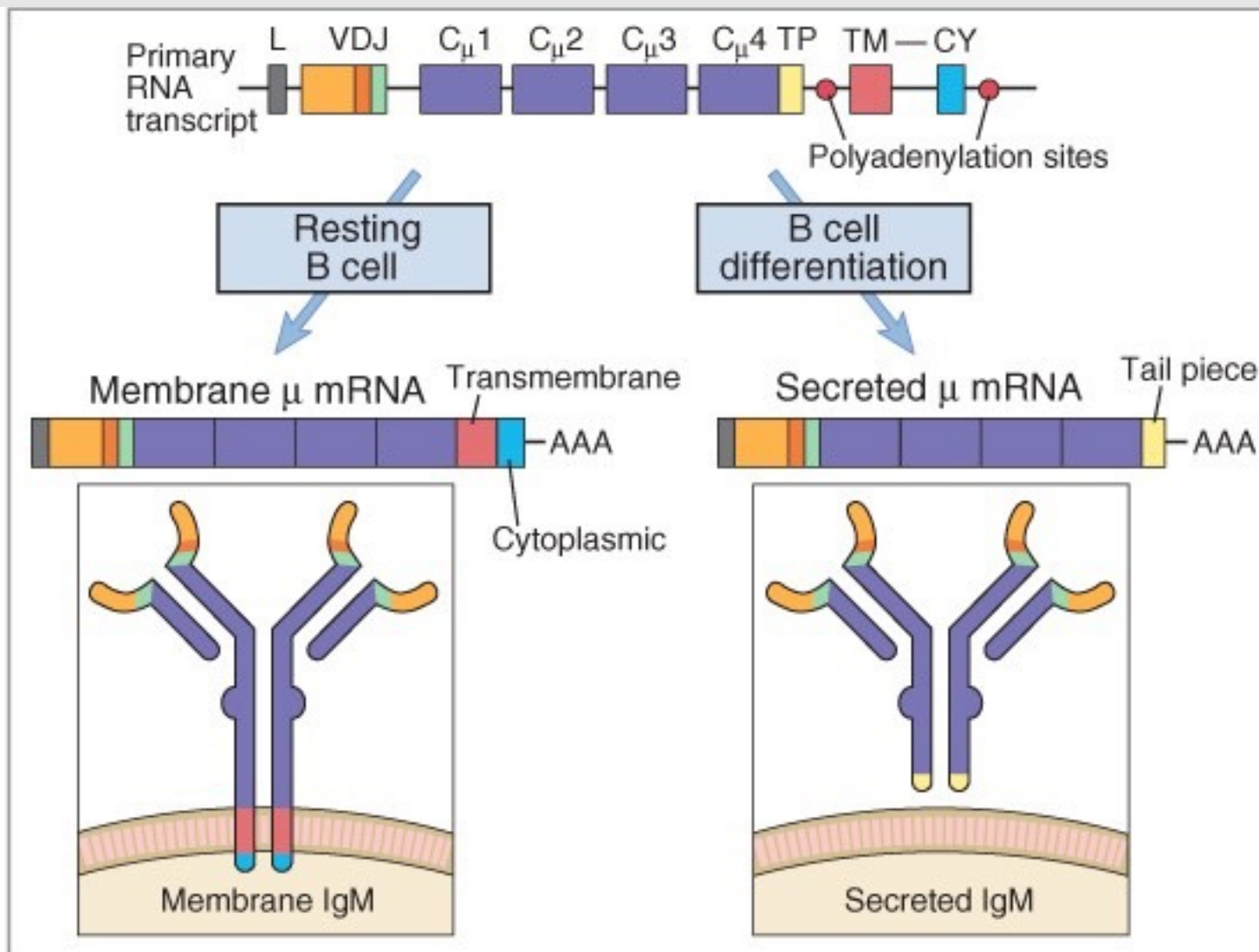
Az immunoglobulin molekula változásai az immunválaszban



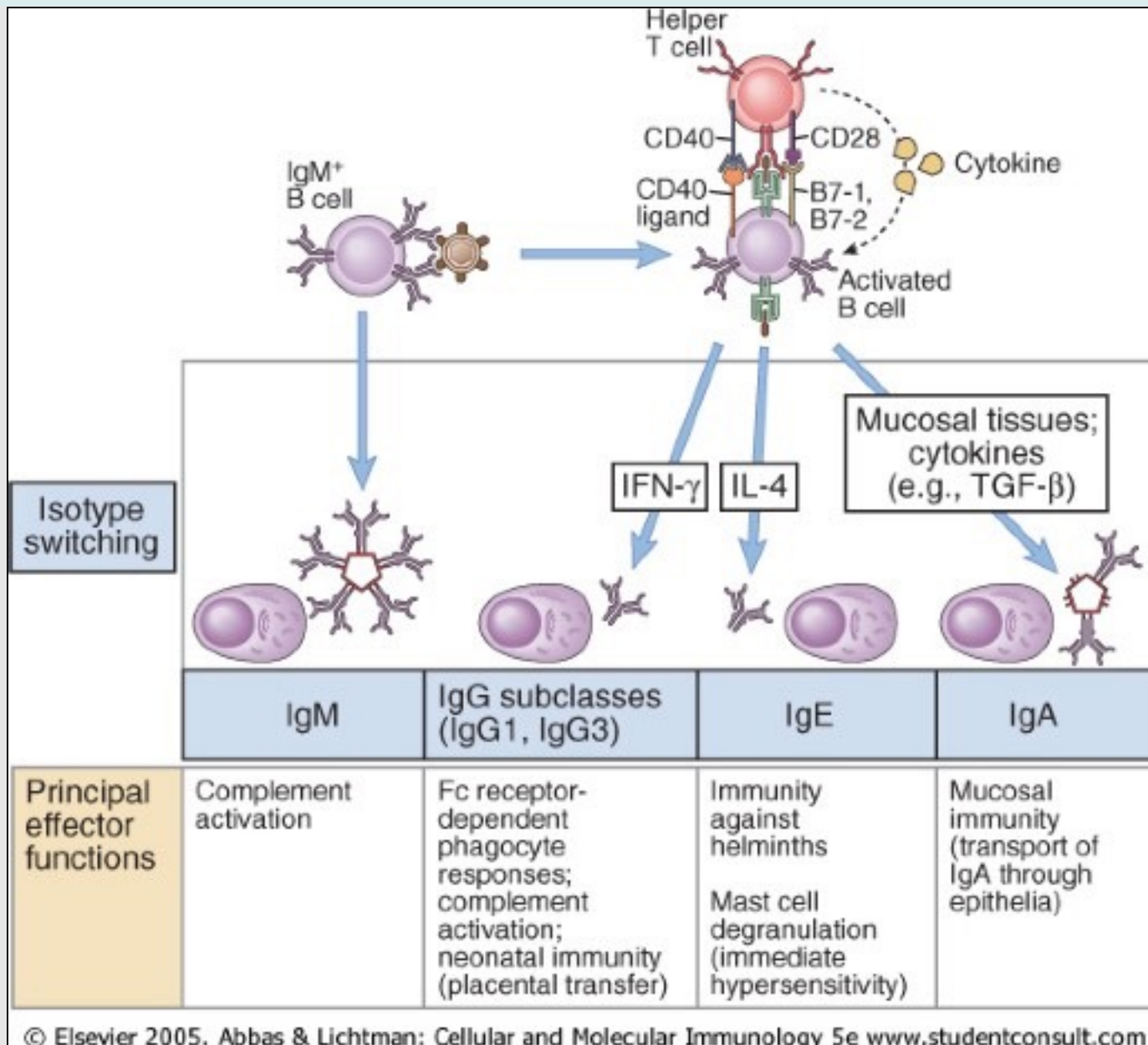
Szomatikus mutációk az Ig V génekben → affinitás érés



Membránhoz kötött (mlg) és szekretált (slg) immunoglobulin



Az izotípus váltás T sejt függő folyamat



A helper T sejtek aktiválják a B sejteket

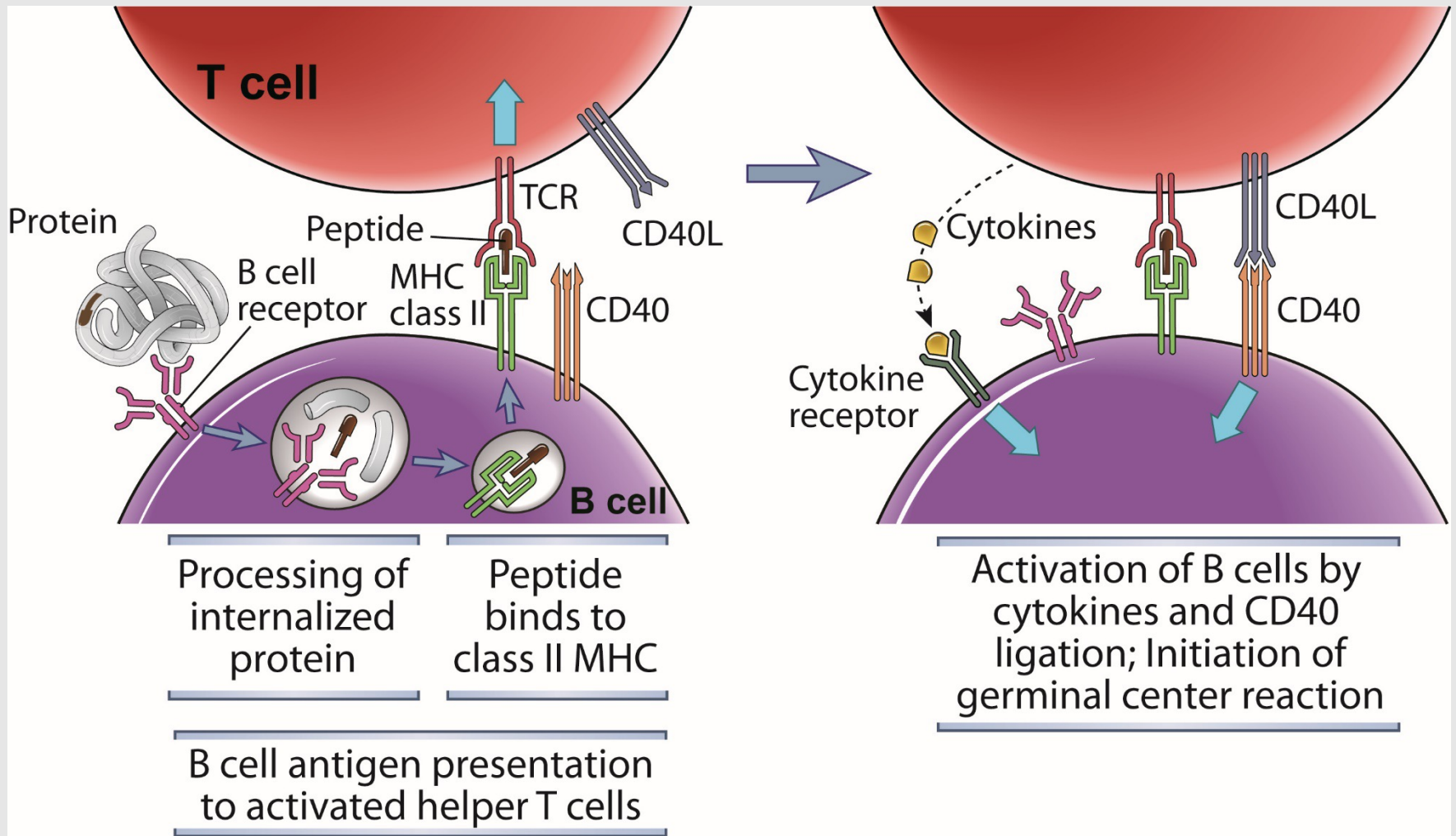


Fig. 11-10

Az immunoglobulinok funkciói

Monofunkcionális jellegű sejtfelszíni Ig (BcR) →
specifikus antigén felismerés és kötés
Már az antigén megjelenése *előtt*.

Polyfunkcionális jellegű a szekretált Ig →
Az antigén bejutás *után az* effektor funkciókban:
immunkomplex képződés → neutralizáció, opszonizáció,
komplement kötés és aktiváció, Fc receptor kötés,
agglutináció, stb, → segít a patogének eltakarításában,
mielőtt egy fertőzés elindulhatna

Antigén-antitest kapcsolódás effektor funkciót eredményez

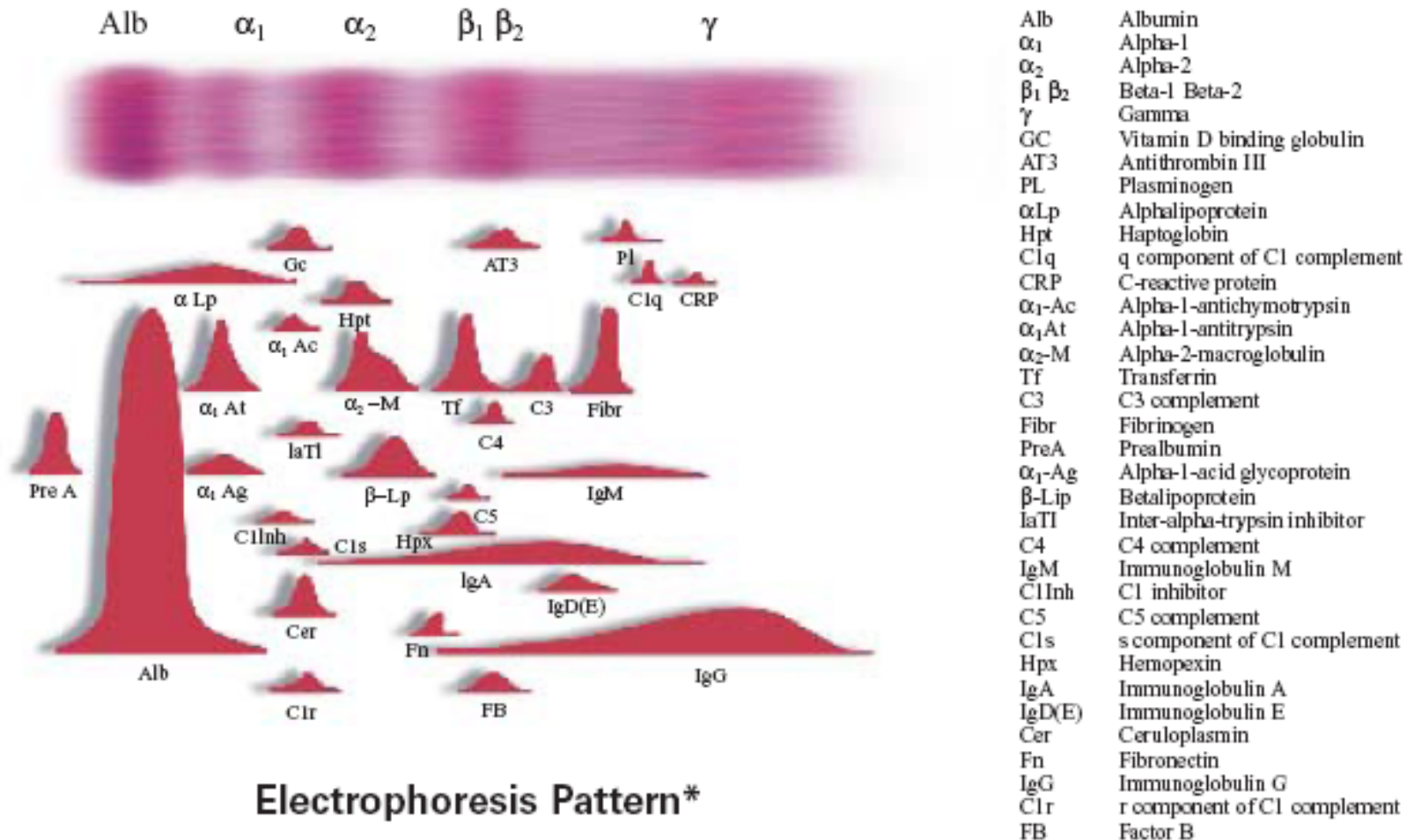
- **Az antigén neutralizációja**
- **A komplement klasszikus út aktivációja**
- **Opszonizált mikroba, vagy immunkomplex Fc receptorhoz kötése és a faqocitózis elősegítése**
- **Antitest dependens sej-közvetített citotoxicitás (ADCC)**

A különböző izotípusú ellenanyagok a szervezet különböző helyein hatnak

Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3×10 ⁻⁵

Figure 9-19 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Szérum ELFO



*Adapted from Laurell, C-B (11).

Az antitestek különböző módon védik a gazdaszervezetet a fertőzésektől

1. **Neutralizáció:** véd a kórokozók fertőzőképessége ellen, gátolja a toxikus hatásait

2. **Opszonizáció:** befedi a kórokozót, ezzel segítve az Fc receptor közvetített fagocitózist

3. **Komplement aktiváció** →
C3b opszonizáció
bacteriolízis

+

4. **Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)**

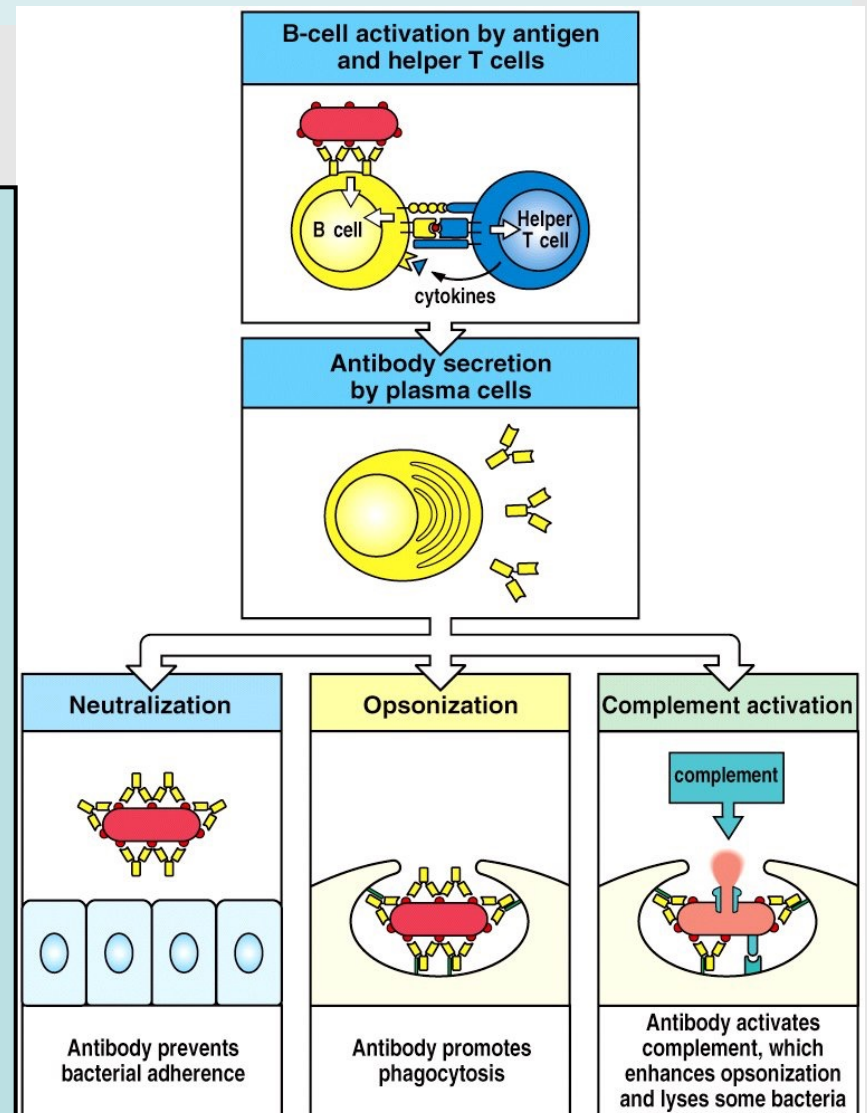


Figure 9-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A különböző izotípusú ellenanyagoknak eltérő a funkciója

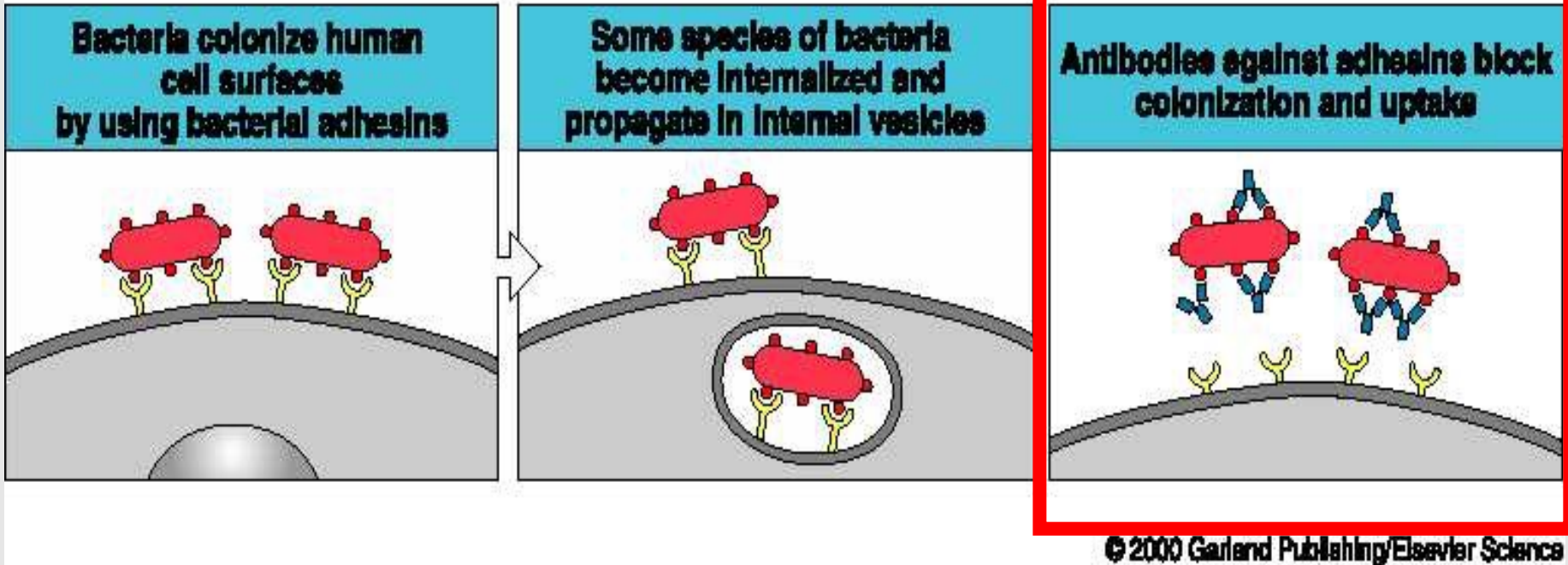
Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Figure 9-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

NEUTRALIZÁCIÓ

I.1. Neutralizáció baktériumoknál: antitest gátolhatja a baktérium gazdasejthez kötődését

Figure 7.21b



Nyálkahártyához kötődést a szekretoros IgA gátolja

Opszonizáció IgG-vel → fokozott fagocitizis

IgG és IgM →komplement aktiváció → lysis

Antitest-mediálta agglutináció → a gazda szövetekbe történő behatolást gátolja

I.2. Neutralizáció: bakteriális toxinok

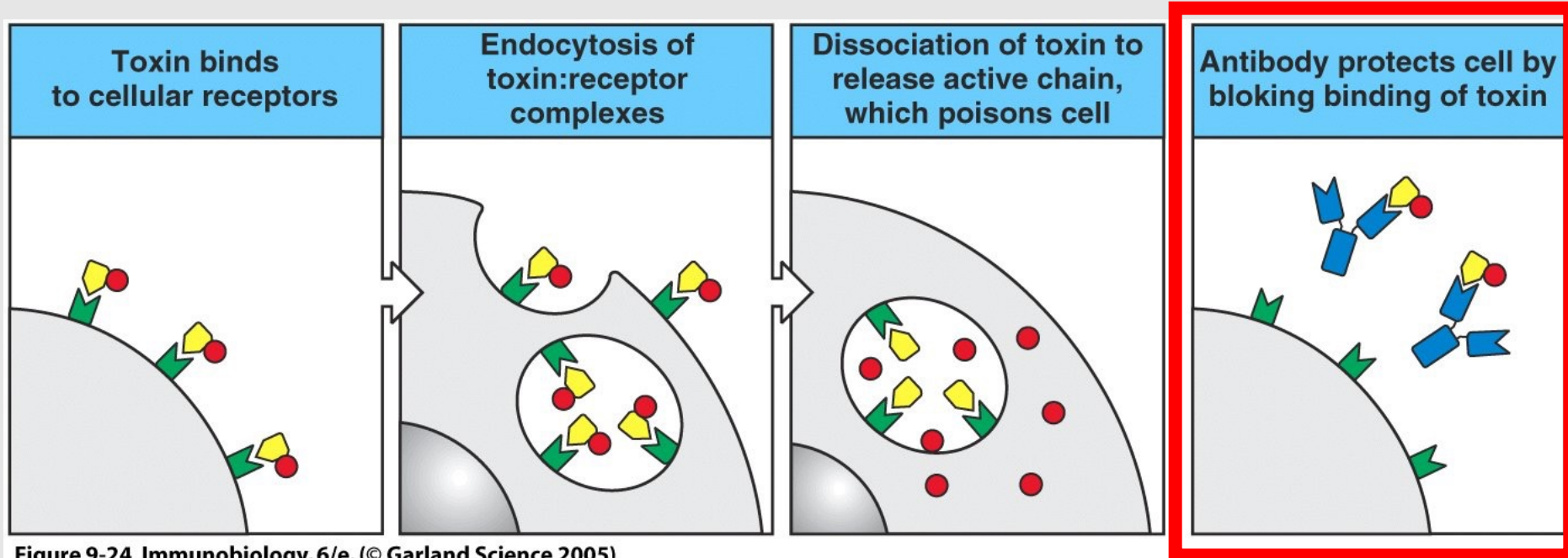


Figure 9-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

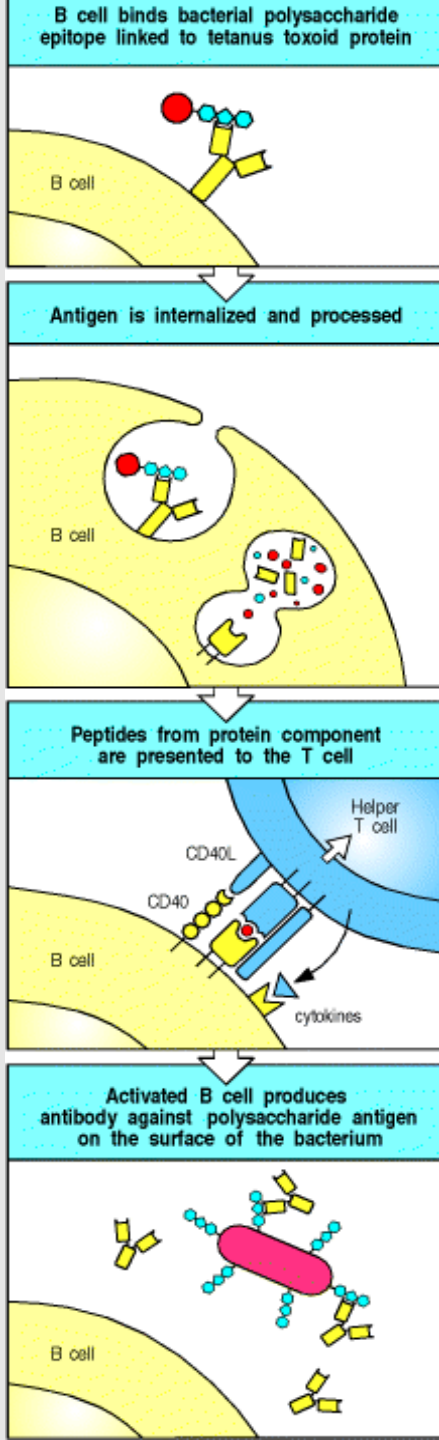
Diphtheria, Tetanus exotoxin → Toxoid (inactivated exotoxin) for vaccination

Sok betegséget bakteriális toxinok okoznak

Disease	Organism	Toxin	Effects <i>in vivo</i>
Tetanus	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus toxin	Blocks inhibitory neuron action, leading to chronic muscle contraction
Diphtheria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphtheria toxin	Inhibits protein synthesis, leading to epithelial cell damage and myocarditis
Gas gangrene	<i>Clostridium perfringens</i>	Clostridial toxin	Phospholipase activation, leading to cell death
Cholera	<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera toxin	Activates adenylate cyclase, elevates cAMP in cells, leading to changes in intestinal epithelial cells that cause loss of water and electrolytes
Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax toxic complex	Increases vascular permeability, leading to edema, hemorrhage, and circulatory collapse
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	Botulinum toxin	Blocks release of acetylcholine, leading to paralysis
Whooping cough	<i>Bordetella pertussis</i>	Pertussis toxin	ADP-ribosylation of G proteins, leading to lymphoproliferation
		Tracheal cytotoxin	Inhibits cilia and causes epithelial cell loss
Scarlet fever	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erythrogenic toxin	Vasodilation, leading to scarlet fever rash
		Leukocidin Streptolysins	Kill phagocytes, allowing bacterial survival
Food poisoning	<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylococcal enterotoxin	Acts on intestinal neurons to induce vomiting. Also a potent T-cell mitogen (SE superantigen)
Toxic-shock syndrome	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxic-shock syndrome toxin	Causes hypotension and skin loss. Also a potent T-cell mitogen (TSST-1 superantigen)

Figure 9-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komplex védőoltások elve

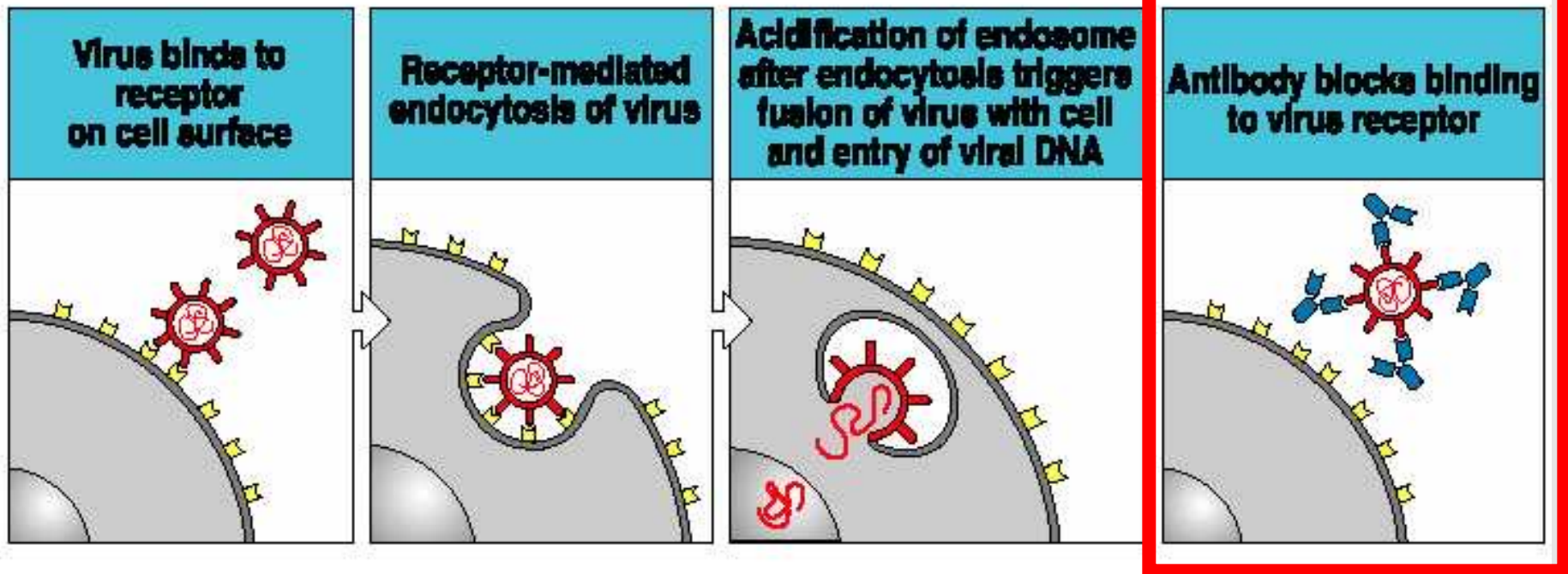


I.3. Virus neutralizáció

Antitest gátolja a vírus gazdasejthez kötődését, ezzel gátolva a fertőzést:

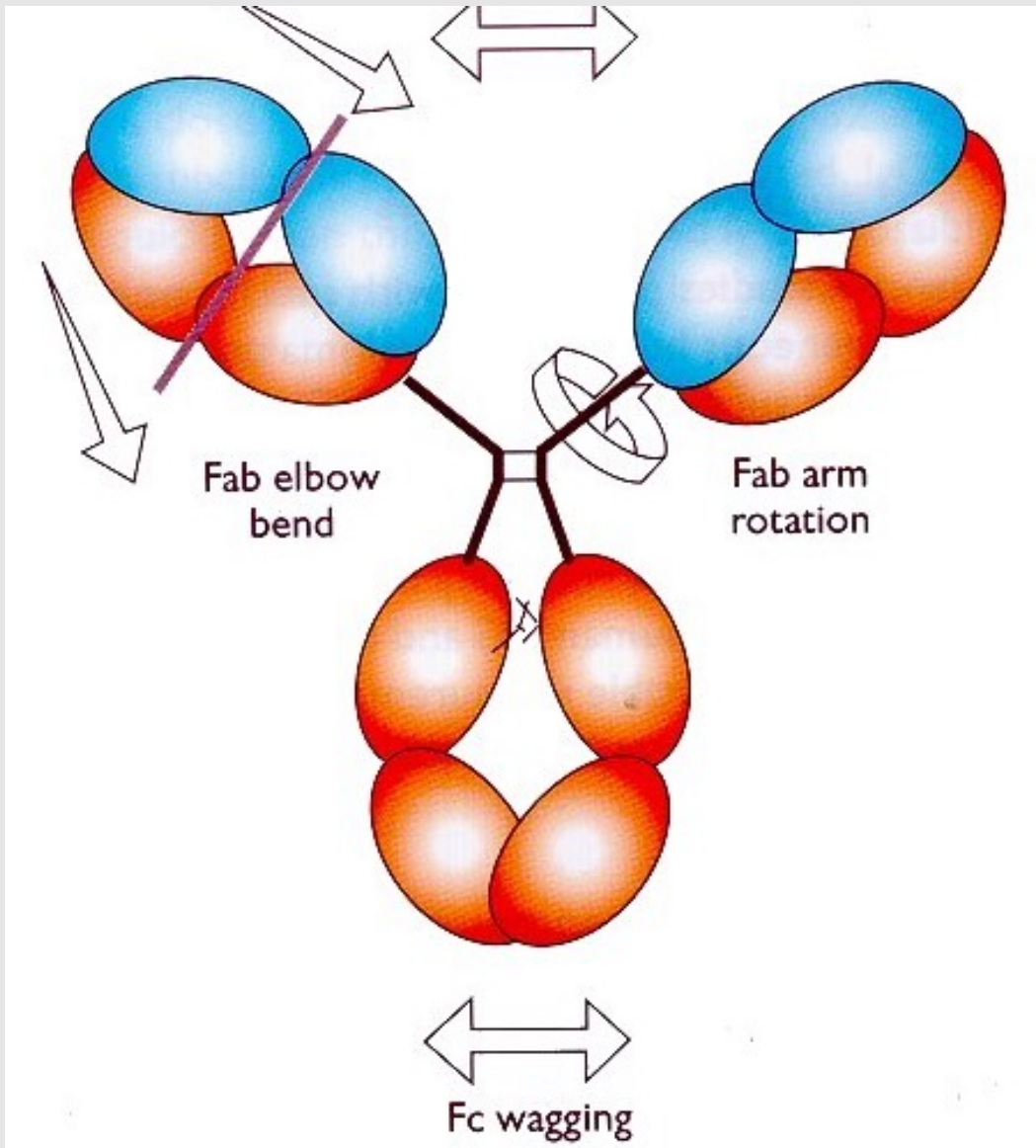
- Influenza vírus a sejtmembrán glycoproteinek szíálsav maradékaihoz kapcsolódnak
- Rhinovirus az ICAM-1-hez kötődik
- Epstein-Barr vírus a 2-es típusú komplement receptorhoz kötődik

Figure 7.21a



Fc-RECEPTOR KÖTÉS

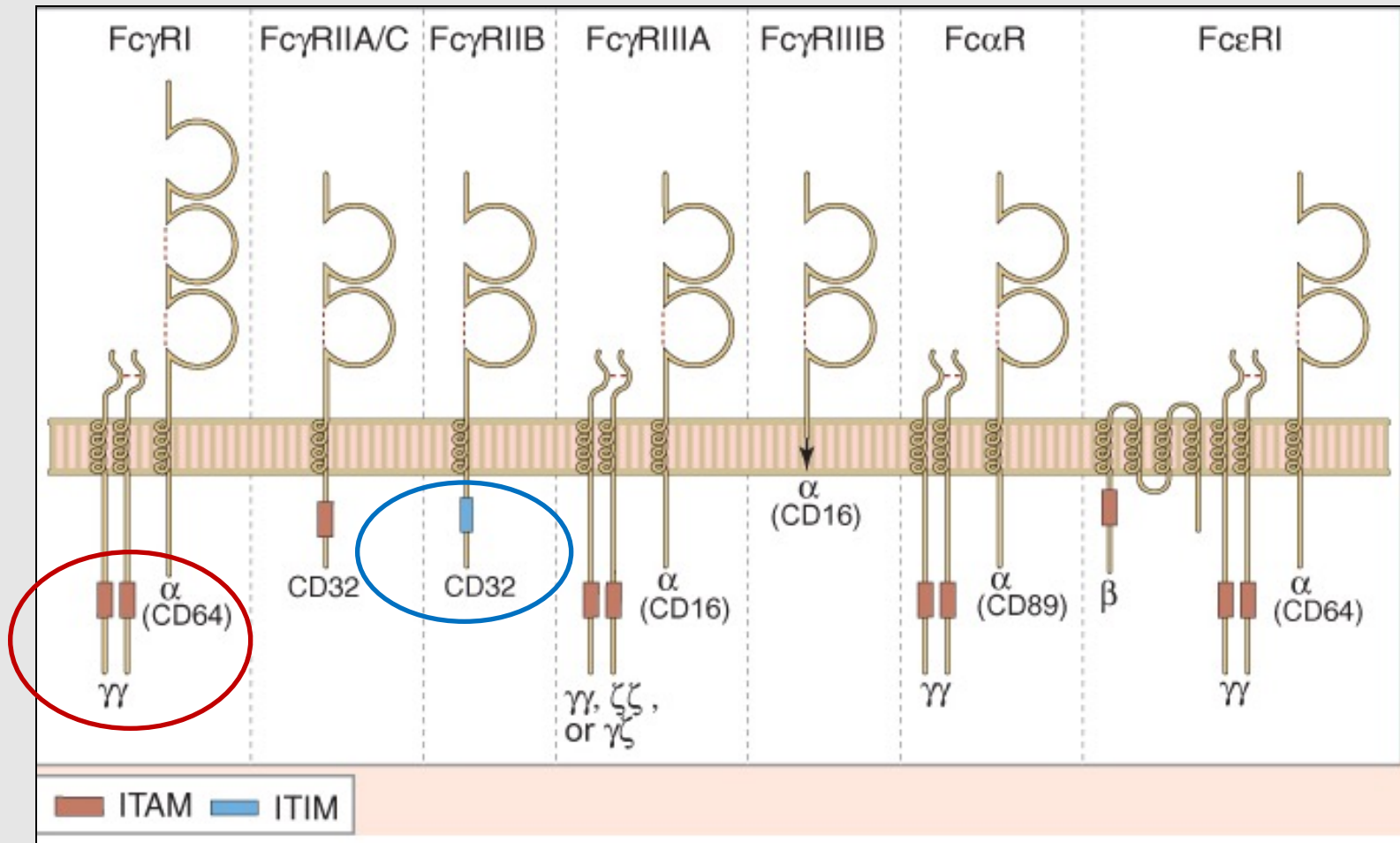
Az IgG rugalmas molekula



Az antigén kötés hatására konformáció változás következik be ami komplement aktivációhoz vagy FcR kötéshez vezet.

A különféle immunoglobulin izotípusok flexibilitása különböző.

Az Fc γ Receptorok aktiváló vagy gátló hatásúak



Fc receptors (FcR)

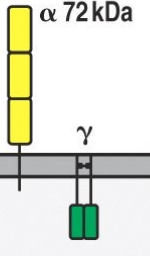
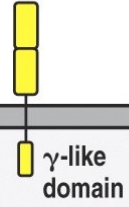


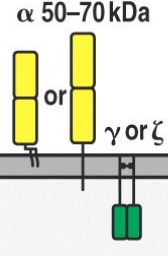
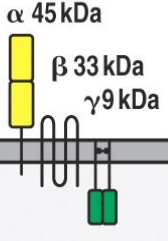
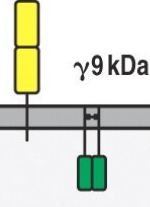
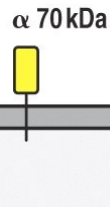
Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)	Fc α/μR
Structure								
Binding	IgG1 $10^8 M^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 M^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 M^{-1}$	IgG1 $2 \times 10^6 M^{-1}$	IgG1 $5 \times 10^5 M^{-1}$	IgE $10^{10} M^{-1}$	IgA1, IgA2 $10^7 M^{-1}$	IgA, IgM $3 \times 10^9 M^{-1}$
Order of affinity	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	IgG1=IgG3		IgA1=IgA2	1) IgM 2) IgA
Cell type	Macrophages Neutrophils [†] Eosinophils [†] Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils [†] Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils [†]	Macrophages B cells
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing	Uptake

Figure 9-30 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

munobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Opszónizálás és fagocitózis antitestekkel

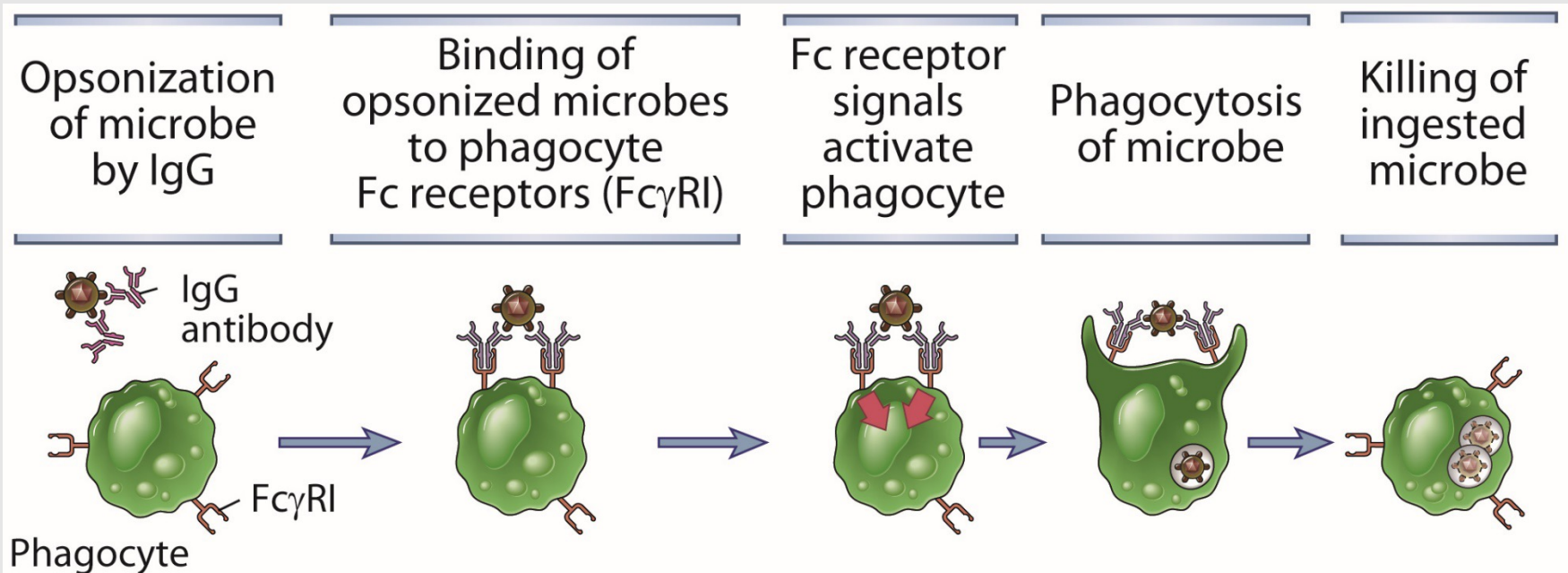


Fig. 12-4

Opszonizáció antitesttel → Fc receptor mediálta fagocitózis

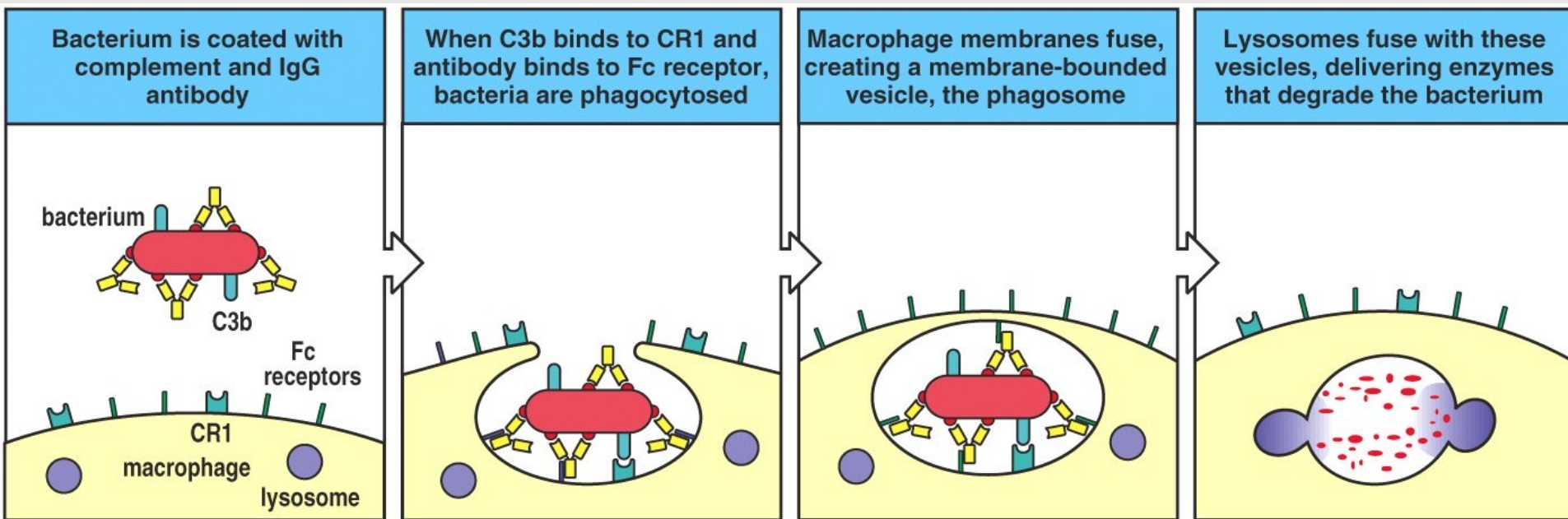


Figure 9-32 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Szabad immunglobulin nem tud Fc receptorhoz kötődni és fagocitózist elősegíteni

Antigénhez kötött antitest képes Fc receptor keresztkötésre

B sejt aktiváció gátlása Fc γ RIIB hatására

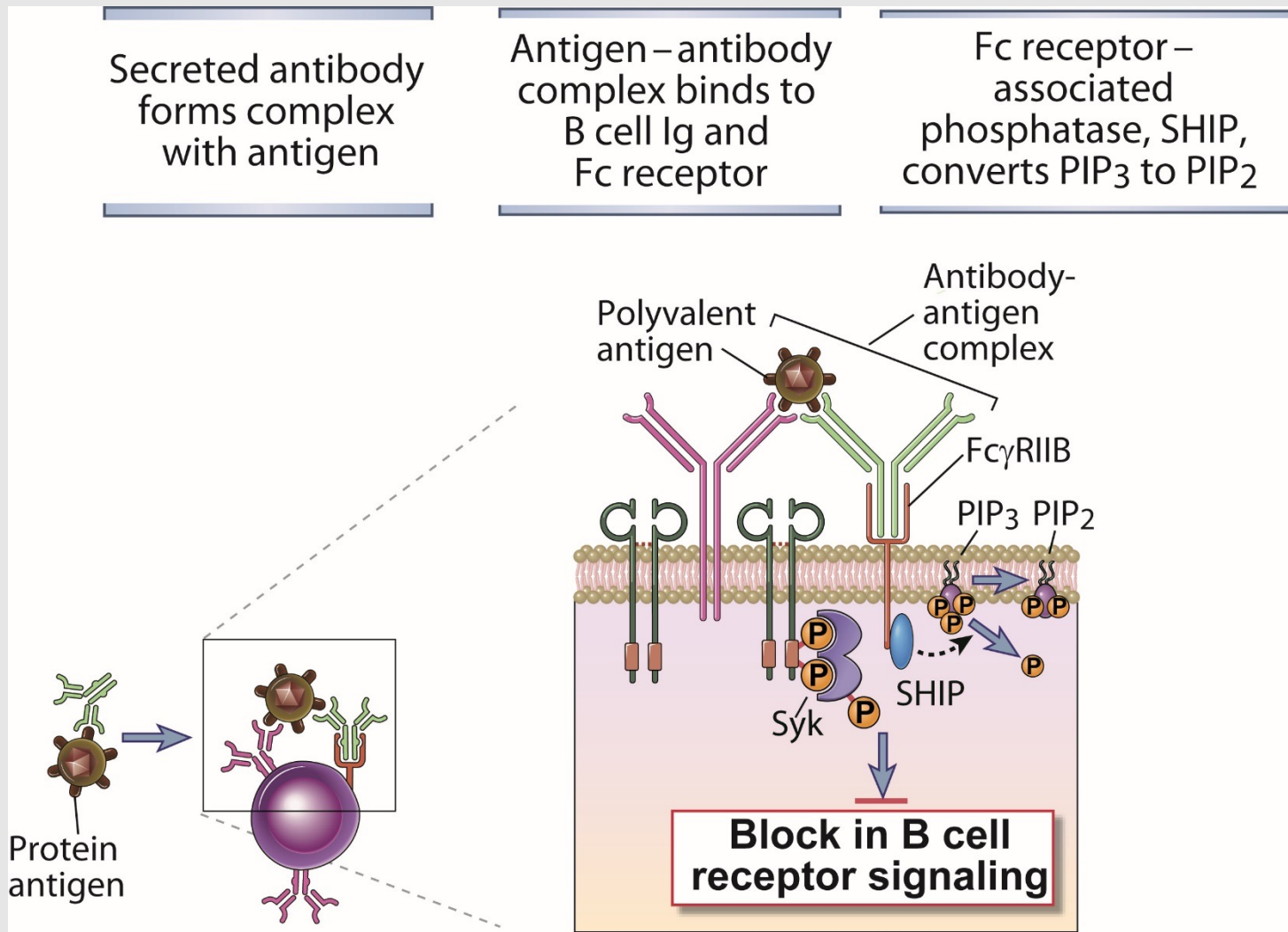
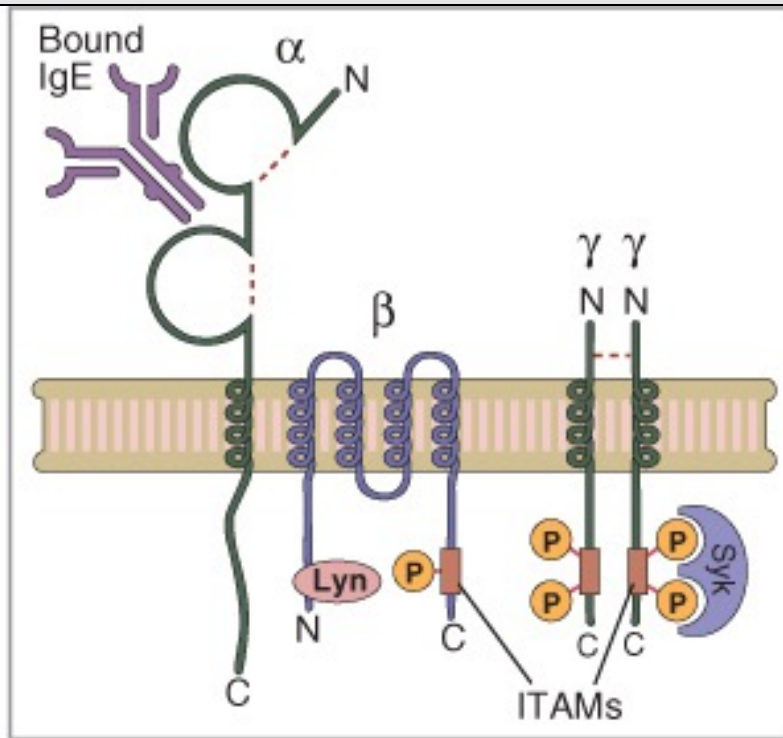


Fig. 11-21

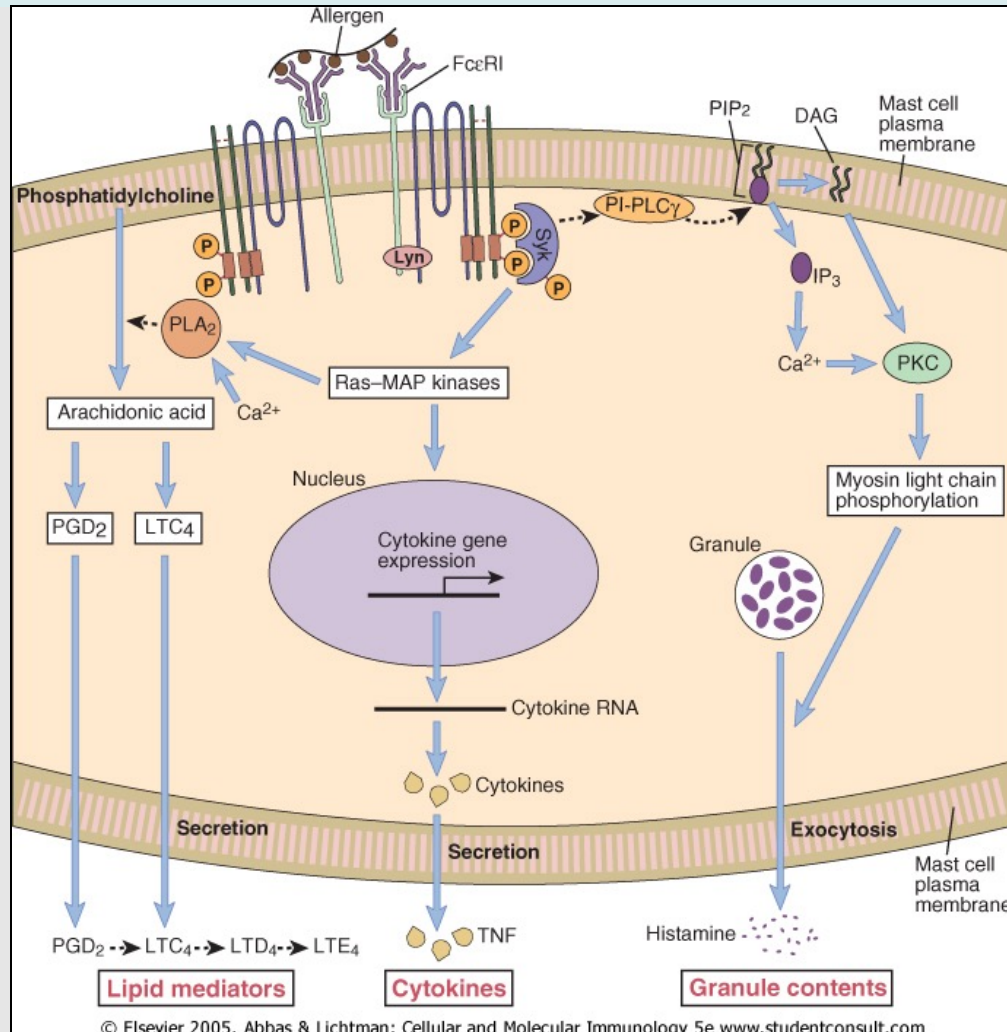
Nagy affinitású IgE receptor (Fc ϵ R) – szabad IgE-t köt



Hízósejtek, bazofil, eo.,
Langerhans sejtek, makrofágok

IgE upregulálja a megjelenését
hízósejteken

Antigén keresztkötése aktiválja a receptor jelátviteli útvonalát → hízósejt aktiváció



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

Syk is critical for FcεR-mediated Ca²⁺ mobilization, degranulation, production of cytokines, and arachidonic acid metabolites.

IgE mediálta hízósejt aktiváció Fc ϵ R keresztkötésével

Figure 7.24

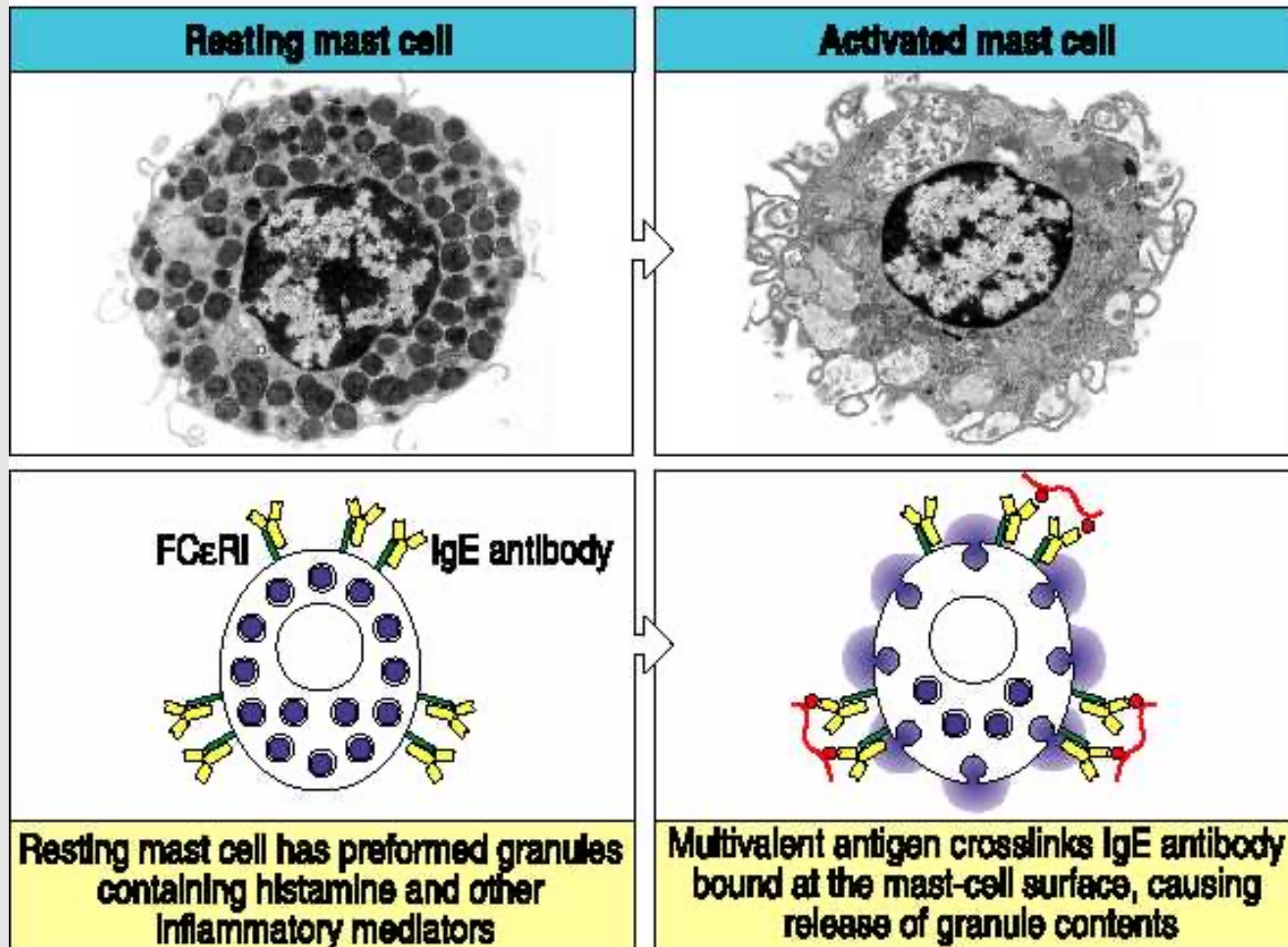
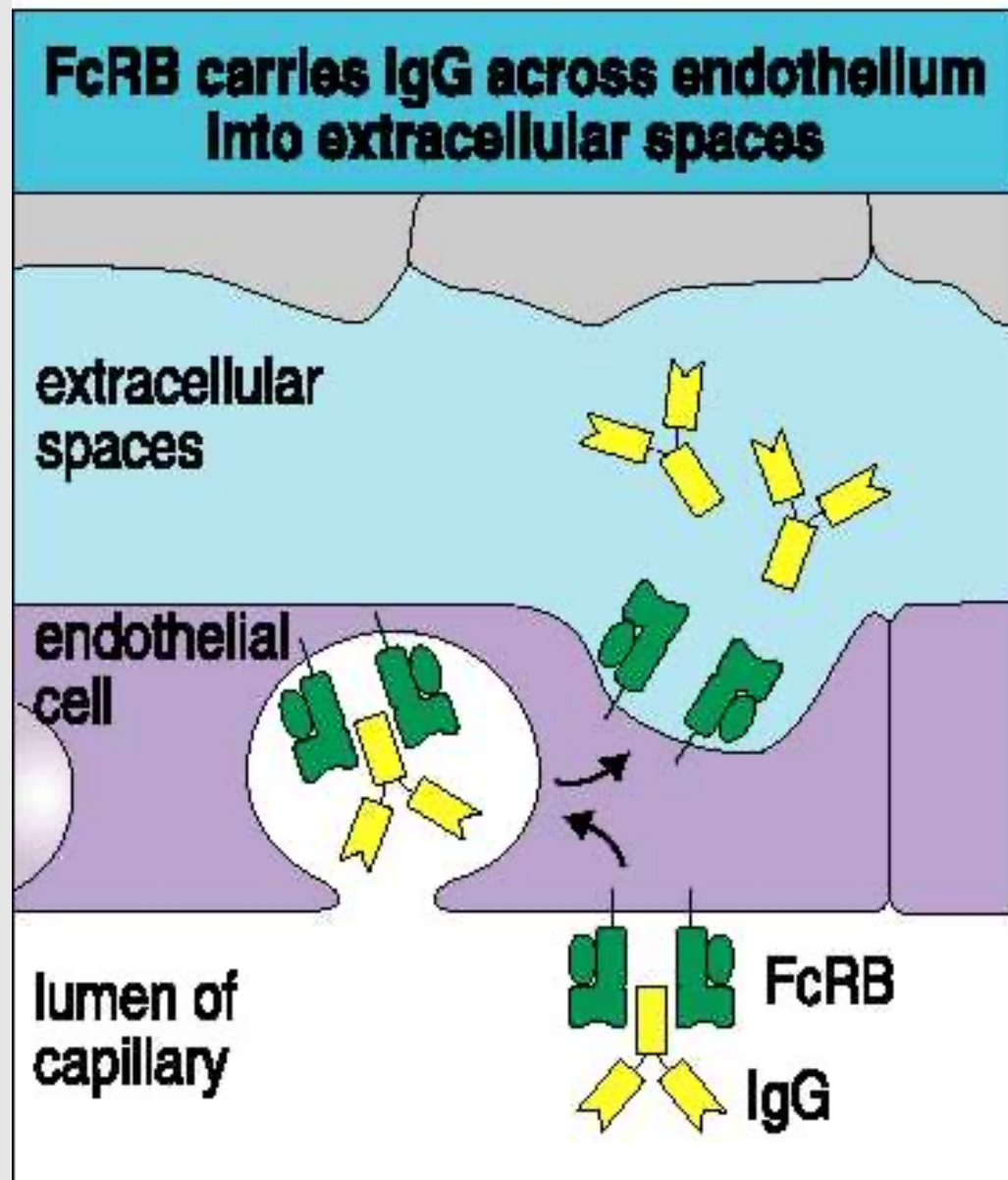


Figure 7.16

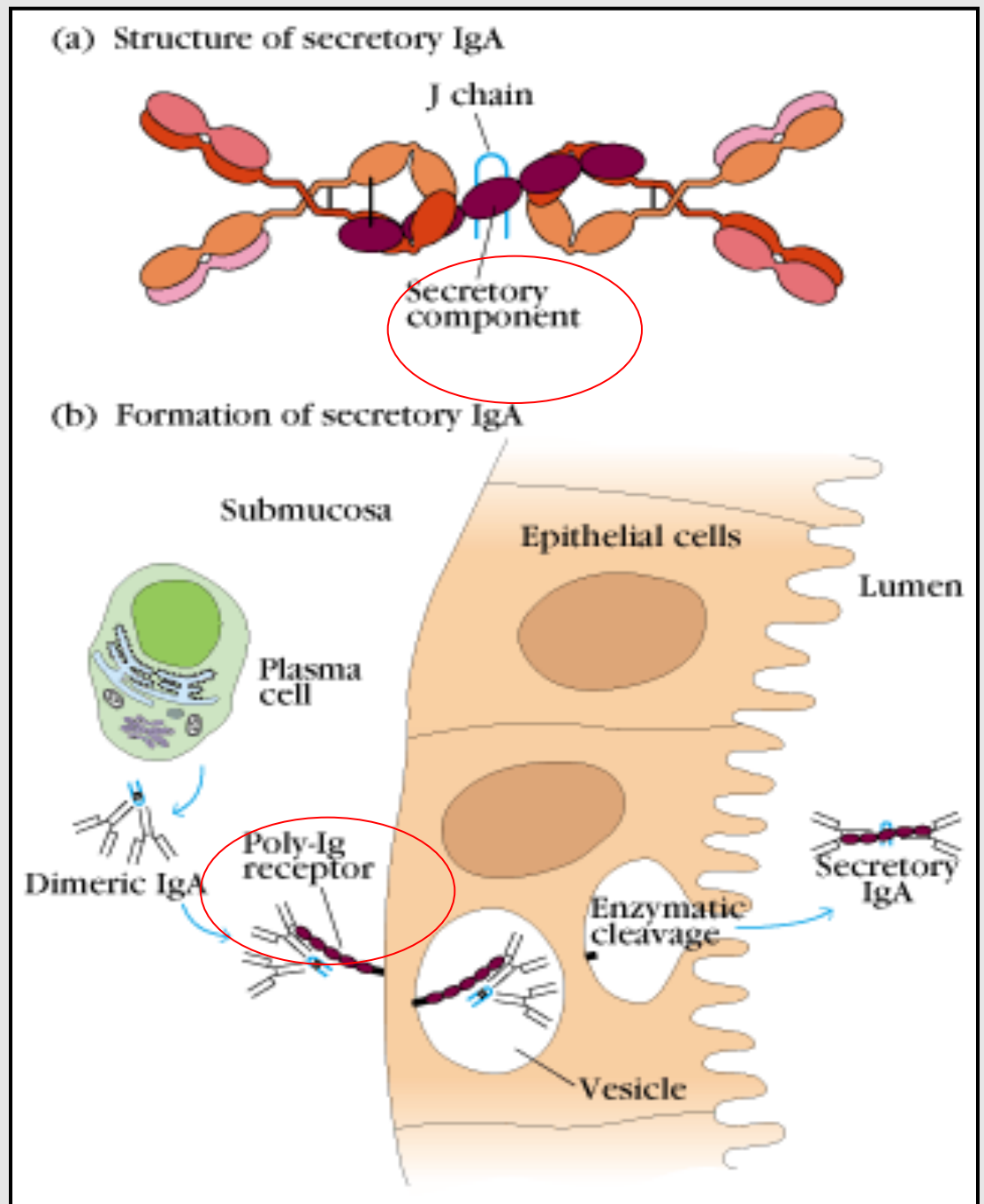


Fc α R

IgA/IgM transzport

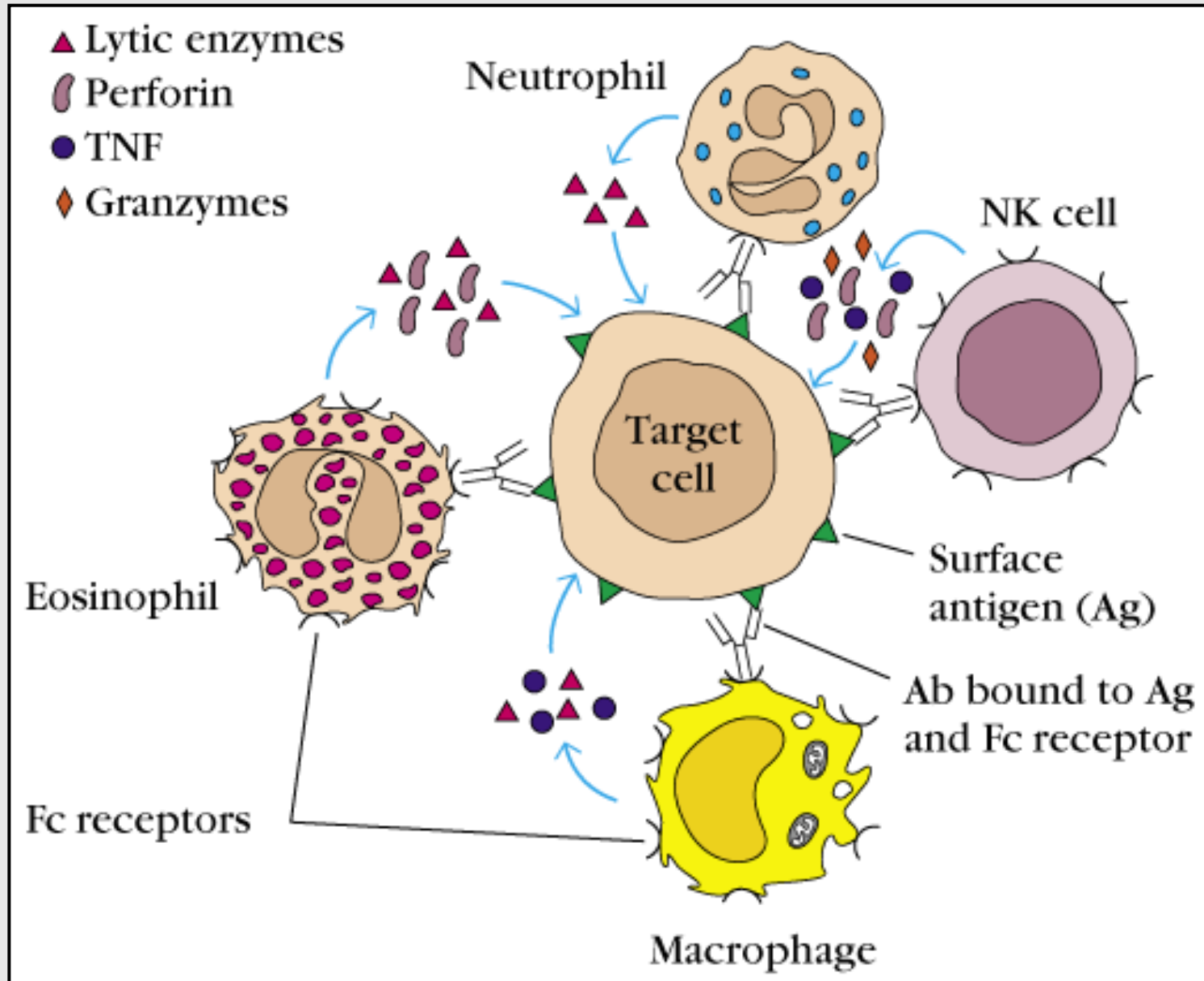
szekretoros

komponens szerepe



ADCC = ANTITEST
KÖZVETÍTETT CITOTOXICITÁS

ADCC



ADCC

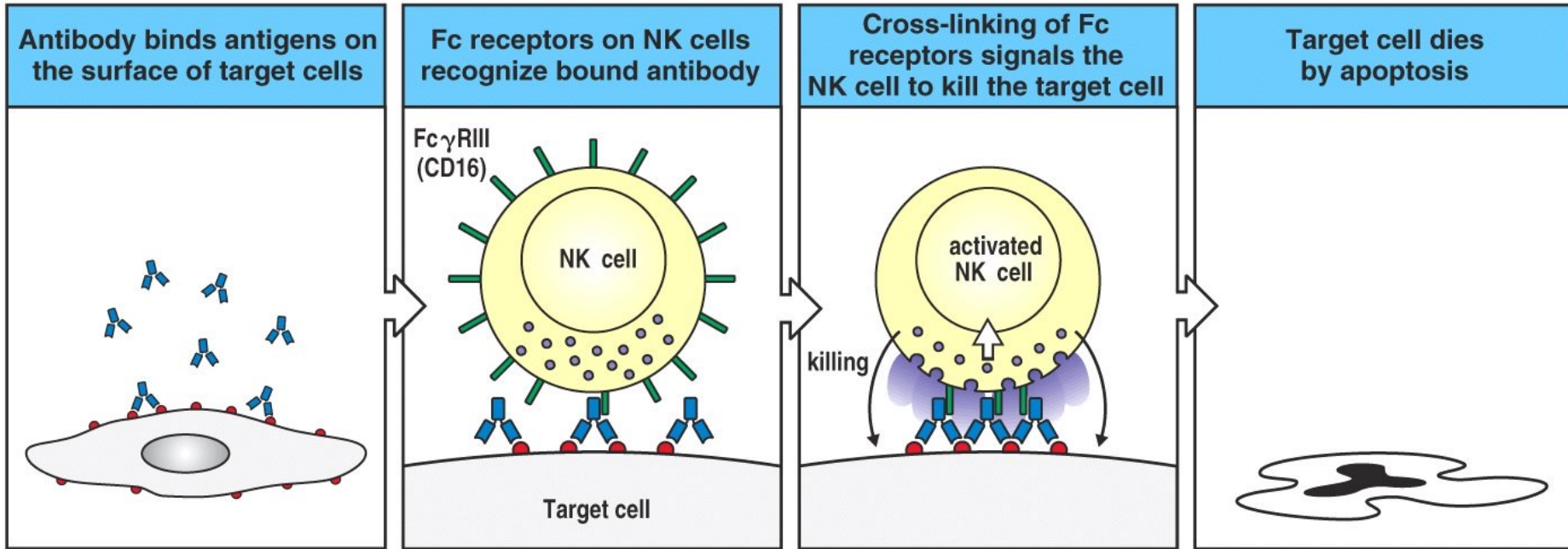
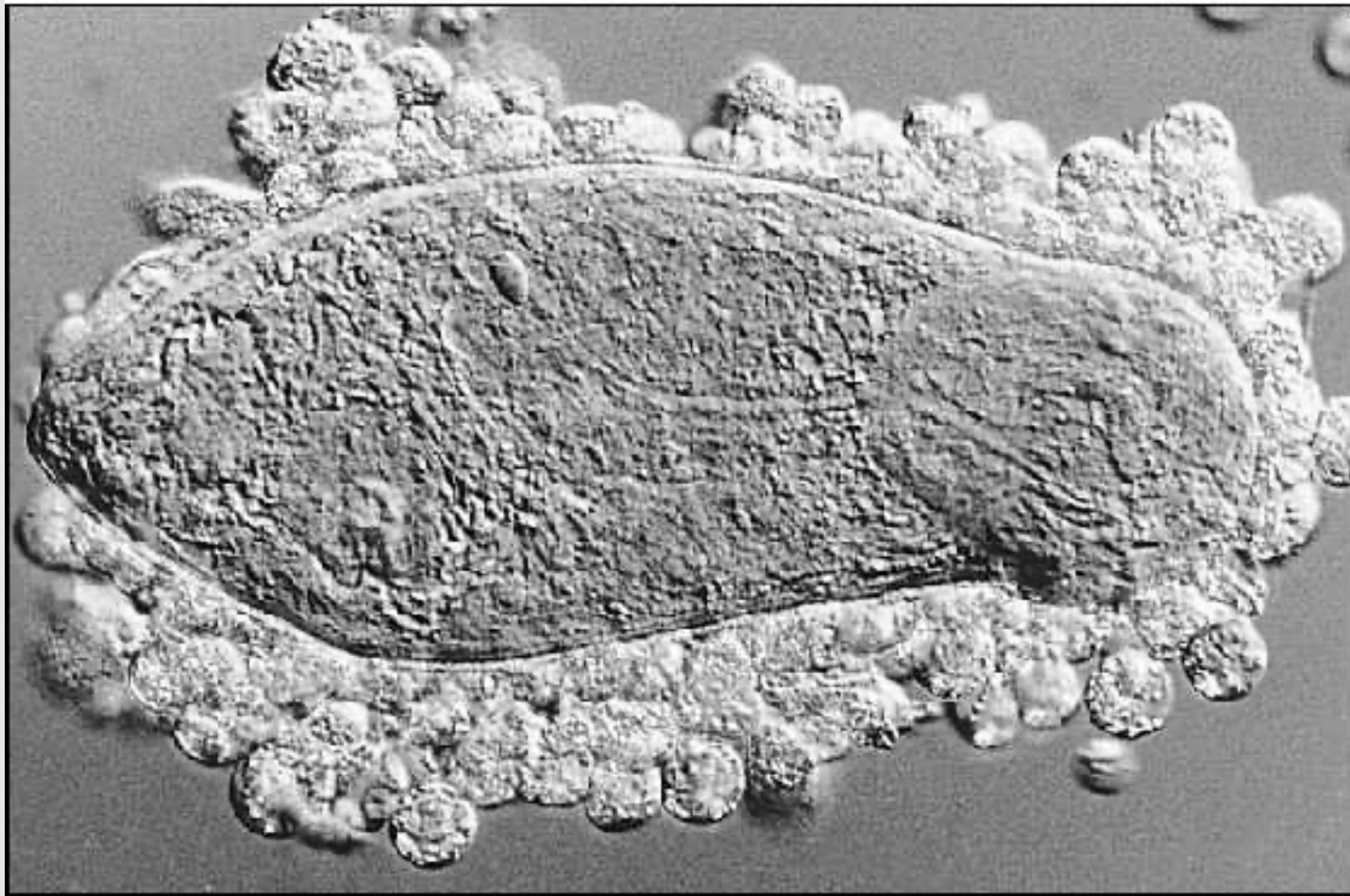


Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Parazita ellenes IgE eozinofil sejteket aktivál Fc ϵ R-on keresztüli ADCC-vel

Figure 7.25



KOMPLEMENT AKTIVÁCIÓ

IgG és IgM antigén-antitest komplexek komplementet aktiválnak

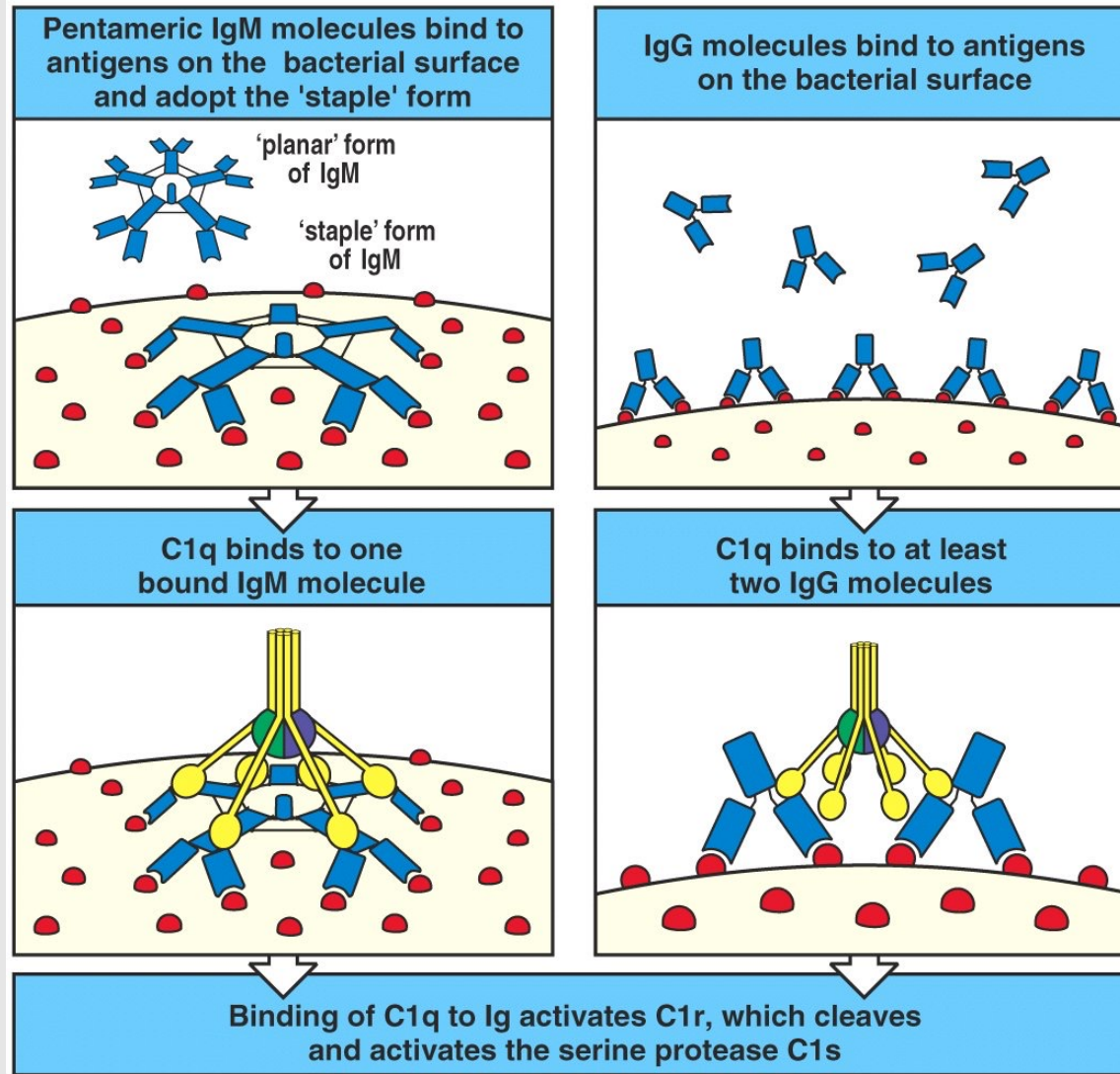


Figure 9-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)