

# AZ IMMUNVÁLASZ SZABÁLYOZÁSA

Bácsi Attila  
etele@med.unideb.hu

Debreceni Egyetem, ÁOK  
Immunológiai Intézet

A dendritikus sejtek a sérülés, vagy a fertőzés helyén felveszik az antigént, majd elszállítják a nyirokcsomóba, ahol bemutatják a naív T sejteknek

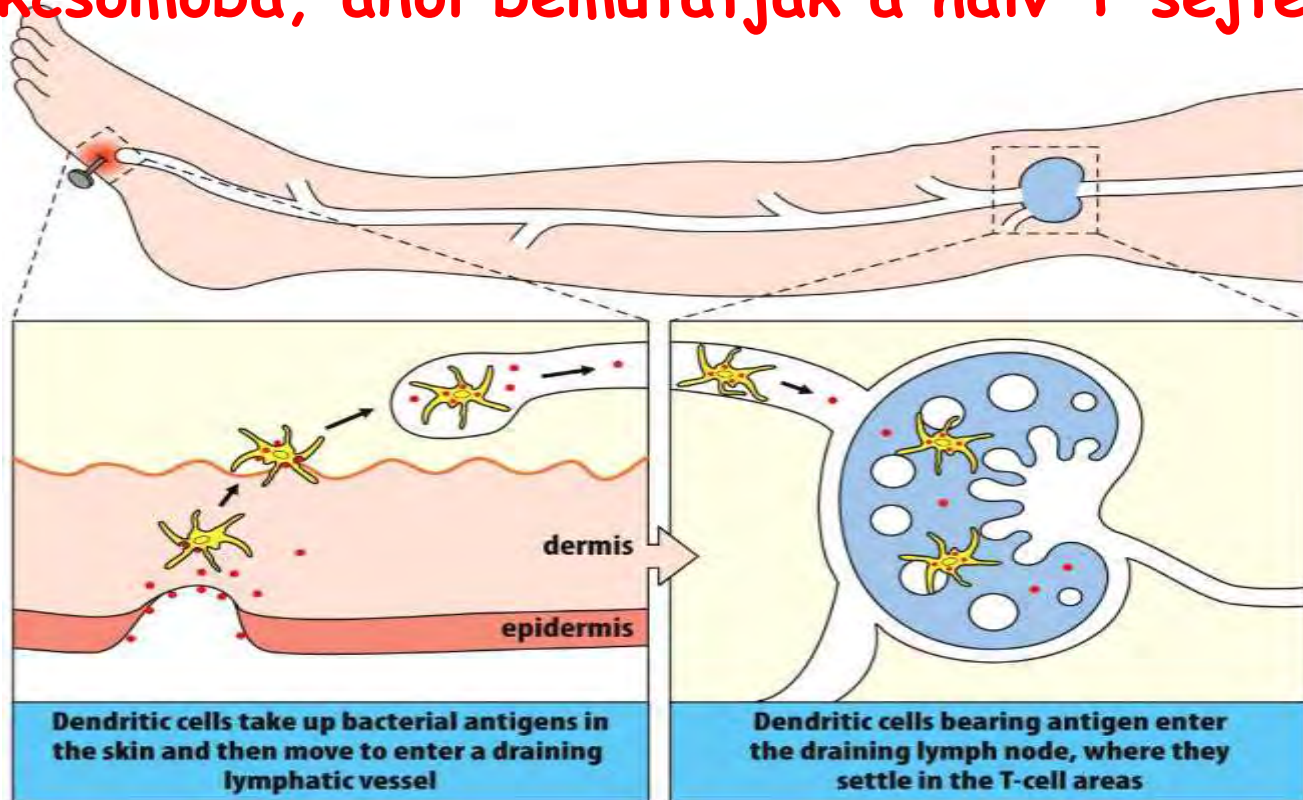


Figure 8.1 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# A naív T sejtek a vérből és a nyirokból is beléphetnek a nyirokcsomóba

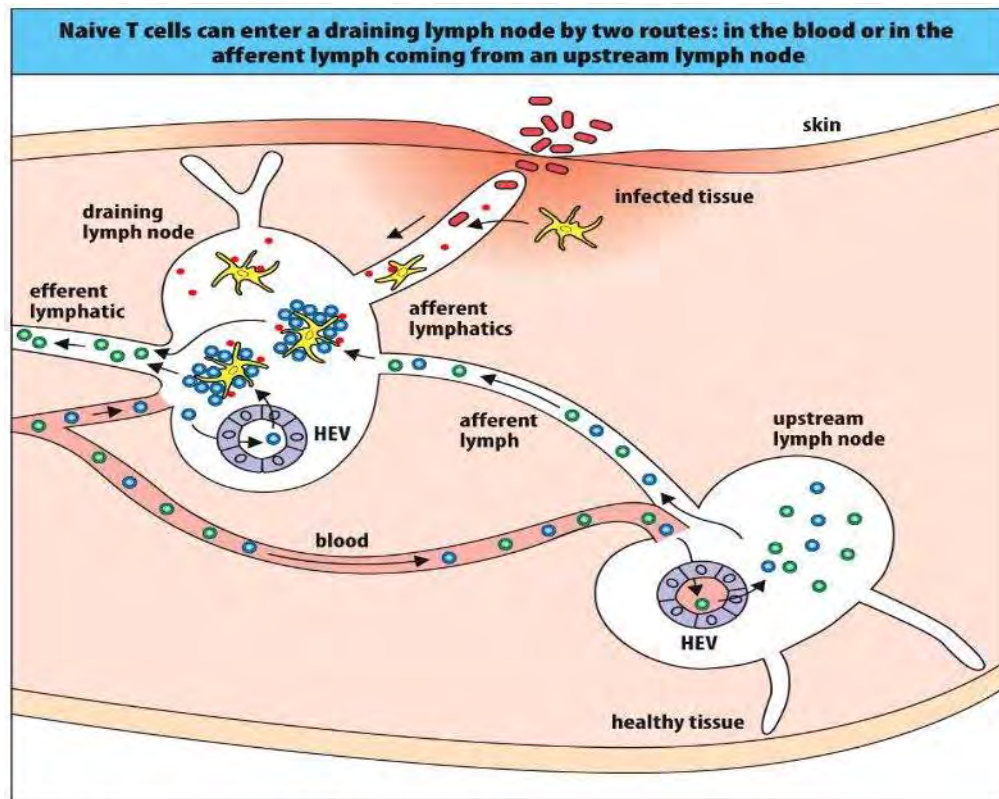
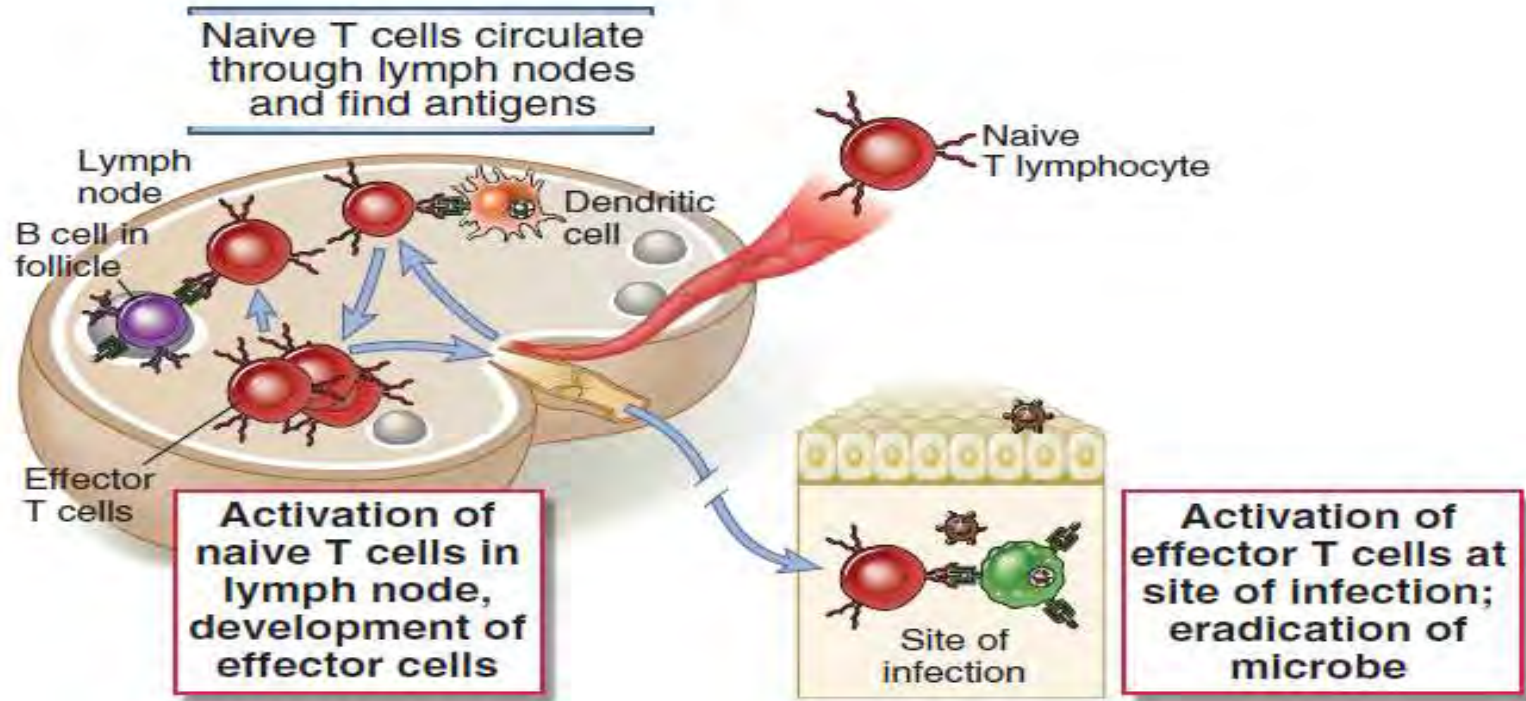
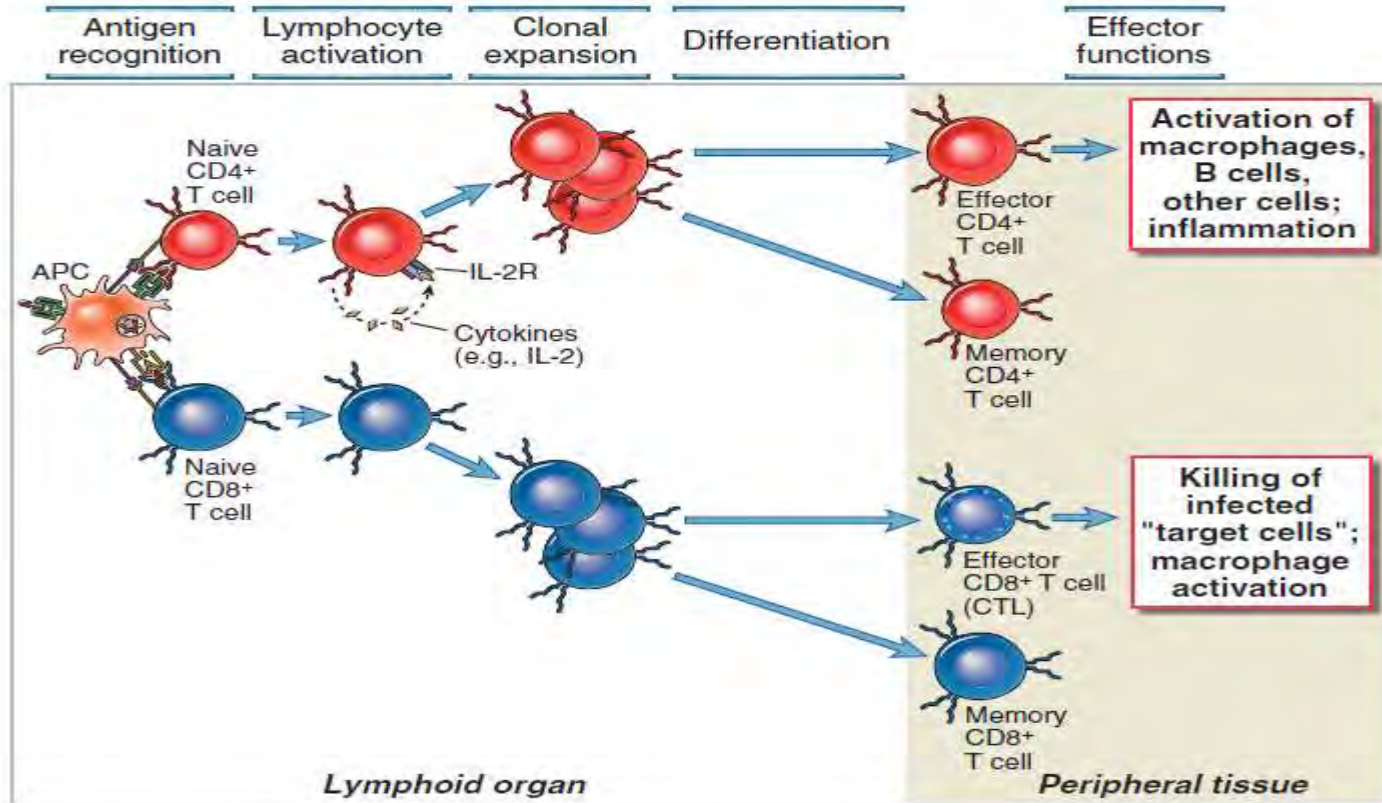


Figure 8.5 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# A naív és az effektor T sejtek antigén általi aktiválása

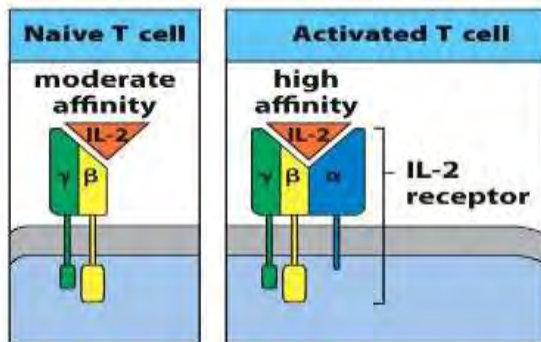


# T sejt válaszok fázisai





# Az IL-2 receptor család



Cytokine produced by:

IL-2: T cells and DCs

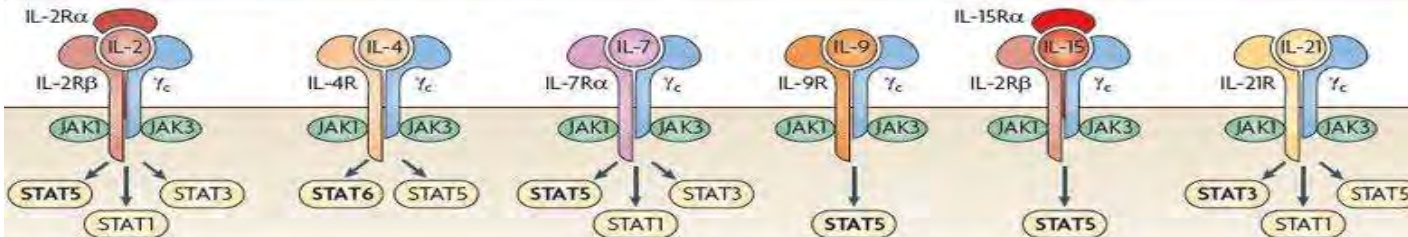
IL-4: T cells, NKT cells, eosinophils and mast cells

IL-7: stromal cells, epithelial cells and fibroblasts

IL-9: T cells

IL-15: monocytes, DCs and epithelial cells

IL-21: CD4<sup>+</sup> T cells and NKT cells



Receptor expressed by:

T cells, B cells and NK cells

T cells, B cells, NK cells, mast cells and basophils

T cells, pre-B cells and DCs

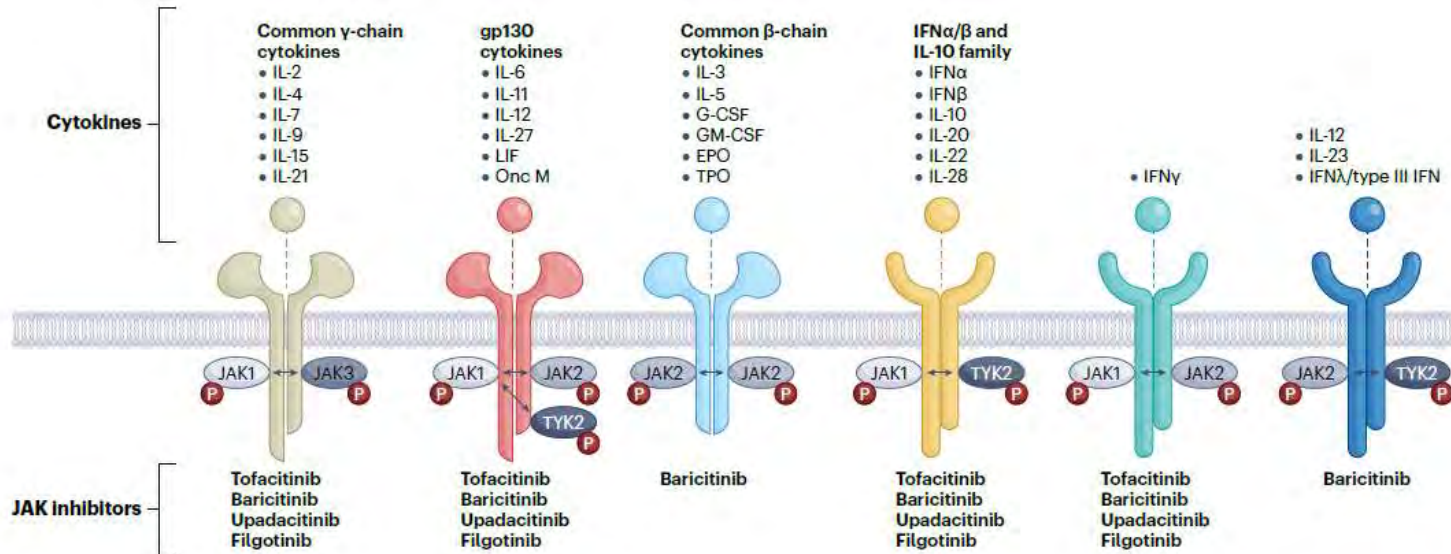
T cells, mast cells, epithelial cells and eosinophils

T cells and NK cells

T cells, B cells, NK cells and DCs

A  $\gamma$ -lánc funkcióvesztéses mutációja, az X-hez kötött, örökletes, súlyos kombinált immundeficienciát okozza (X-SCID szindróma)

# Citokin jelátvitel gátlása JAK inhibitorokkal



A citokin jelátvitel különböző JAK kombinációkon keresztül valósul meg.

# A naív T sejt aktivációjához antigén-specifikus és ko-stimulációs jel is szükséges

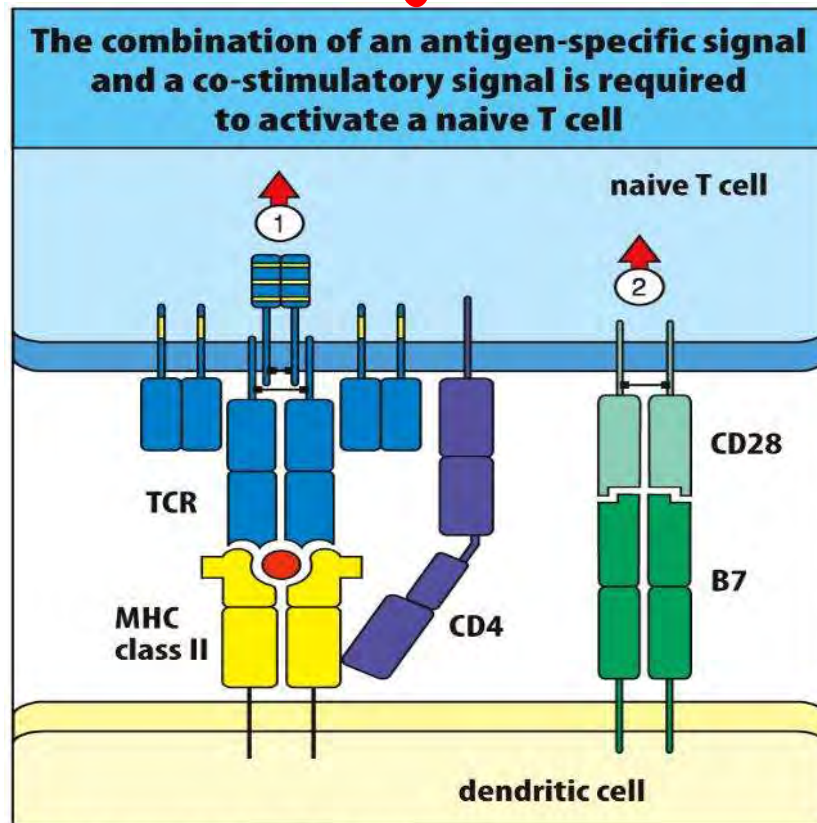
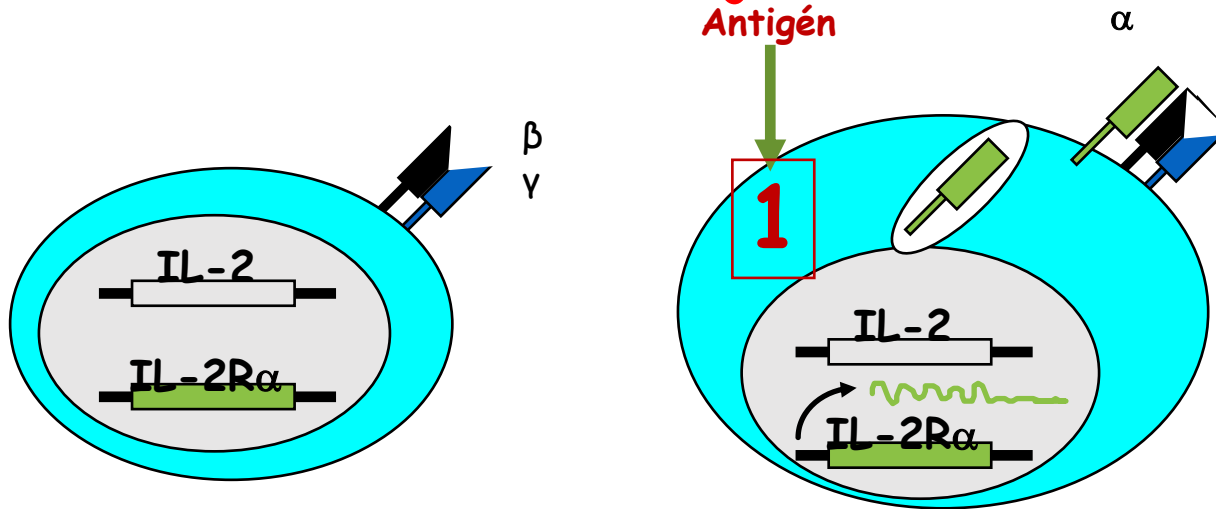


Figure 8.8 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



# Az IL-2 citokin szerepe a CD4<sup>+</sup> T sejtek aktivációjában



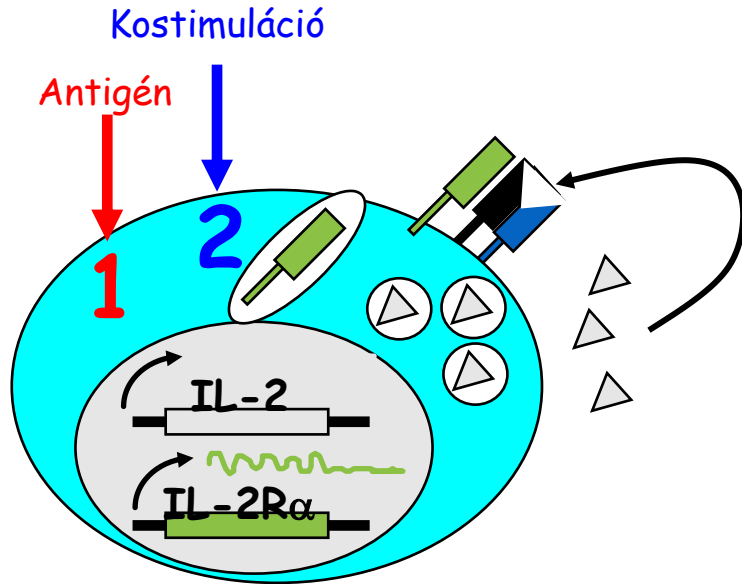
Nyugvó T sejt

Kis affinitású IL-2 receptort fejez ki ( $\beta$  és  $\gamma$  lánc) és **nem termel IL-2-t**, (nagyon kevés IL-2-t termel)

Jel 1

NFAT, az IL-2 receptor-  $\alpha$  lánc gén promóteréhez kötődik.  
Az  $\alpha$ -lánc beépülése az IL-2R-t nagy affinitásúvá alakítja.

# A ko-stimuláció mechanizmusa T sejtekben



## Jel 2

Aktiválja az AP-1-et és az NF- $\kappa$ B-t, ami 3-szorosára növeli az IL-2 gén transzkripcióját

Stabilizálja és így növeli az IL-2 mRNA féléletidejét, 20-30-szorosára

**IL-2 termelés összesen 100 szorosára nő**

# Saját antigént felismerő naív T-sejtek, antigénre adott válaszukban tartósan gátoltak

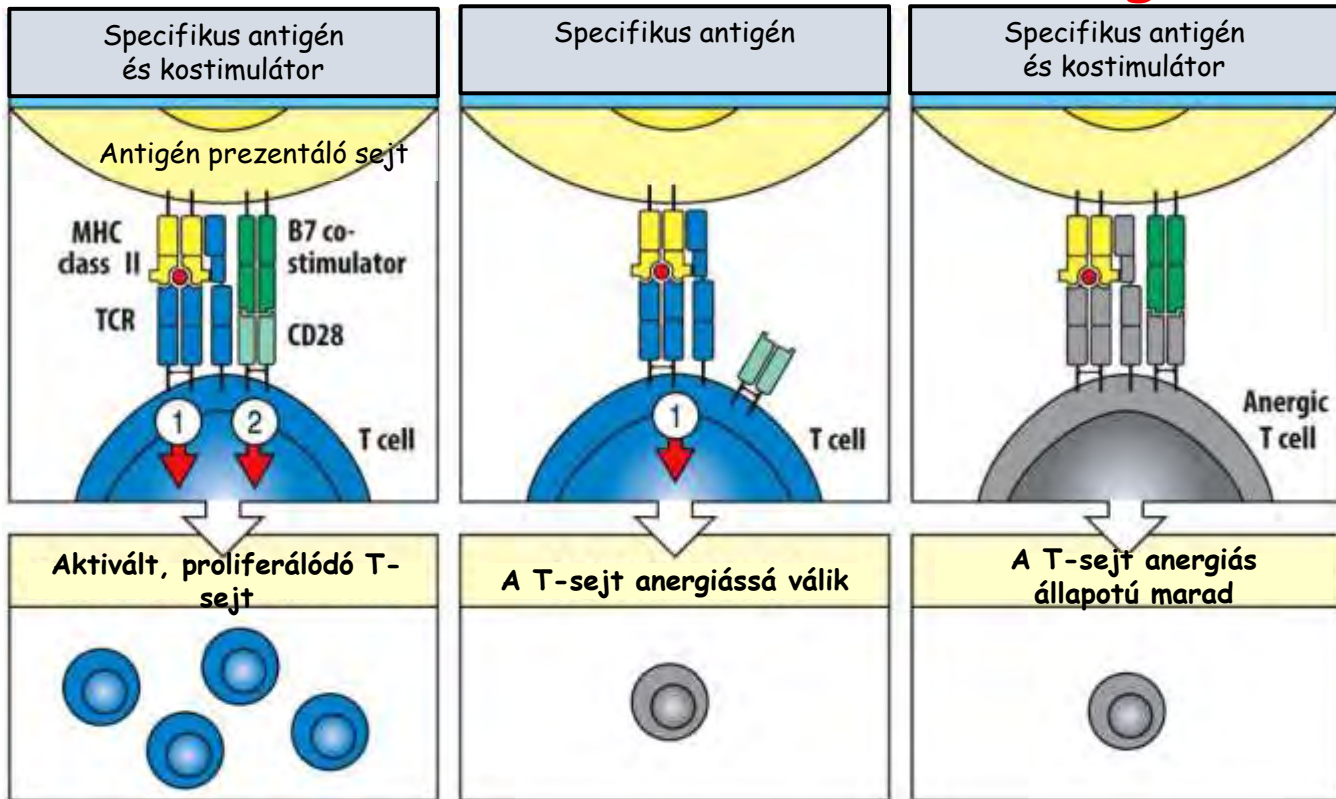
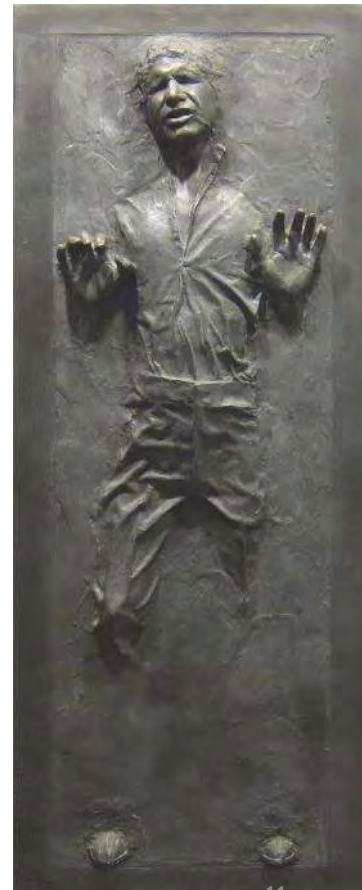


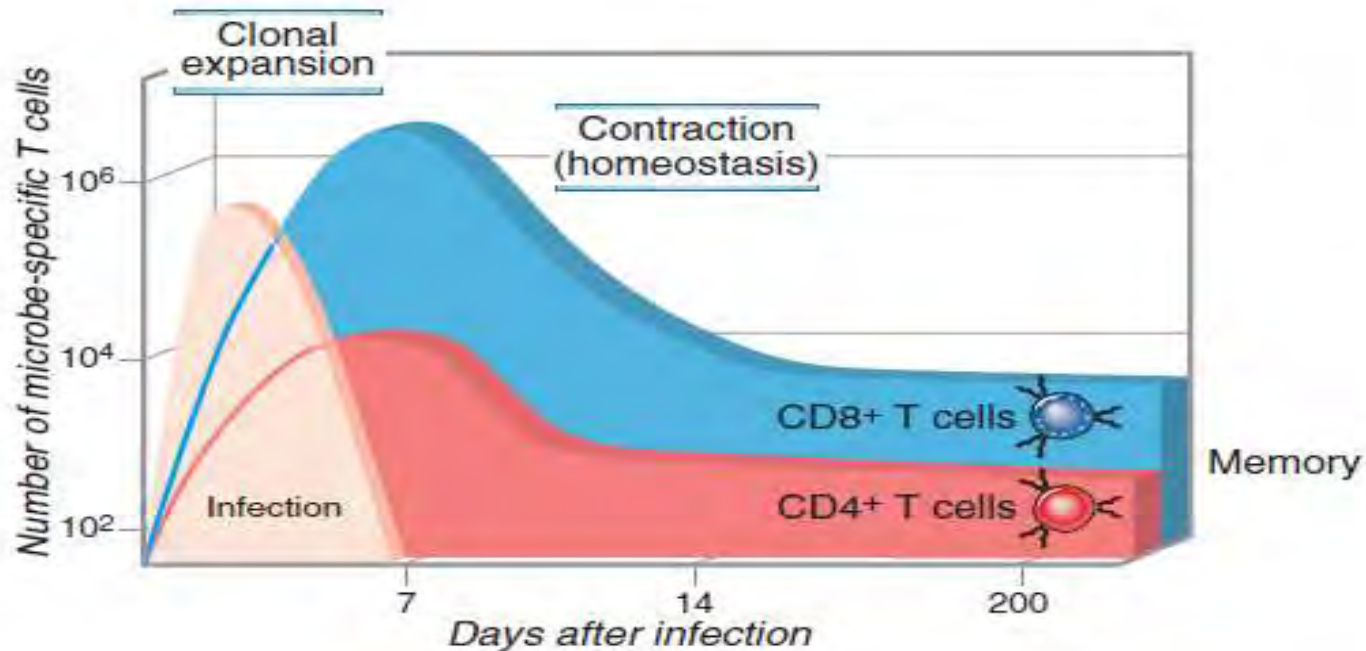
Figure 8.13 The Immune System, 4th ed, (© Garland Science 2015)



# Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

- Az antigén mennyisége

# A T sejtek klonális expanziója



Cellular and Molecular Immunology, 7th ed., 2014 Elsevier

**Becslések szerint a klonális expanzió folyamán kialakult antigén-specifikus T sejtek több, mint 90%-a az antigén eliminációja után apoptózissal elpusztul.**

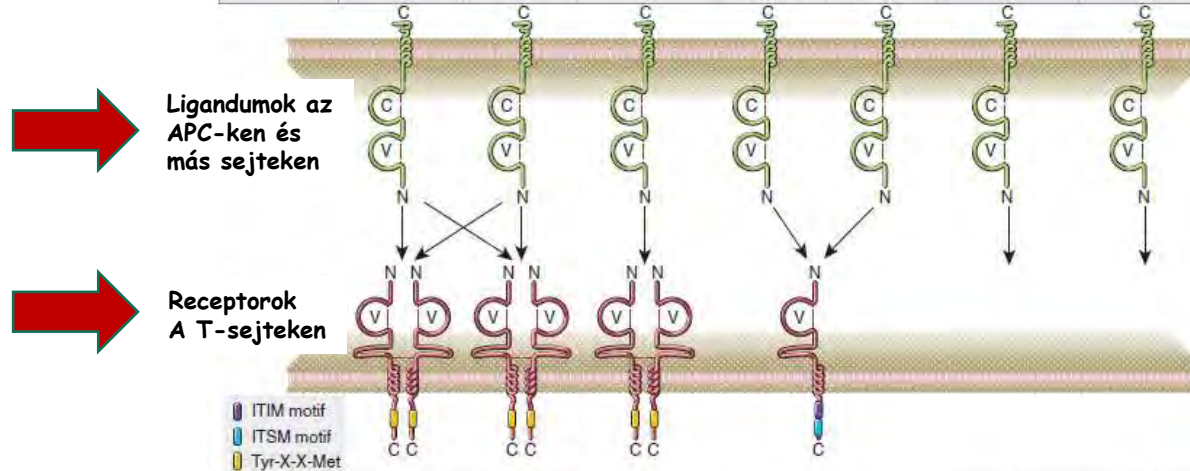


# Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

- Az antigén mennyisége
- **Kostimulációs és koinhibitoros molekulák**

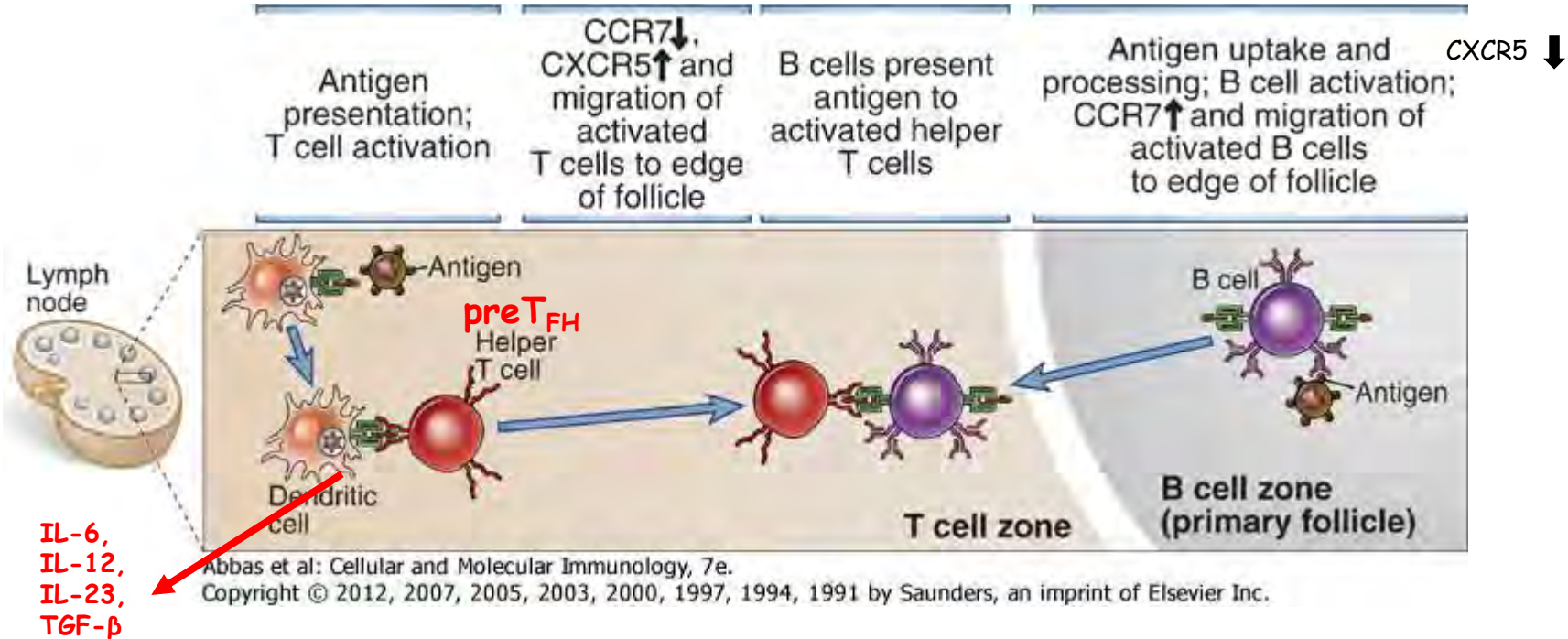
# A B7 és CD28 családok

Expression	DCs; macrophages, B cells	DCs; macrophages, B cells	DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; lymphoid and nonlymphoid cells	DCs; lymphoid and nonlymphoid cells
Name	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	ICOS-L (CD275)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)	B7-H3 B7-H4



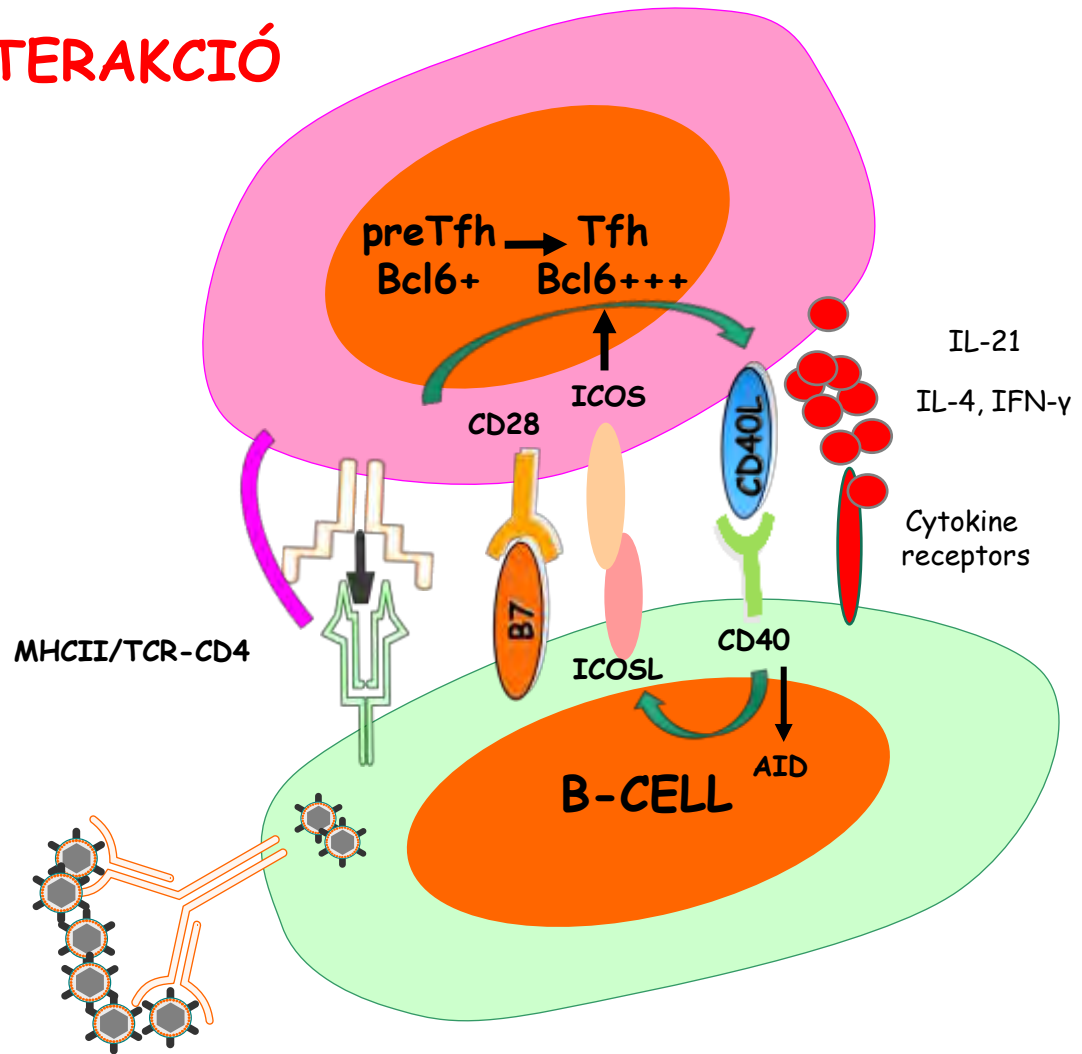
Name	CD28	CTLA-4 (CD152)	ICOS (CD278)	PD-1 (CD279)	?	?
Expresszió	T cells; constitutive	T cells; inducible	T cells; inducible	T cells, B cells, myeloid cells; inducible		
Fő funkció	Costimulation of naive T cells; generation of regulatory T cells	Negative regulation of immune responses; self-tolerance	Costimulation of effector and regulatory T cells; generation of follicular helper T cells	Negative regulation of T cells	Costimulation or negative regulation of T cells	Negative regulation of T cells

# A FOLLIKULÁRIS HELPER T SEJTEK KIALAKULÁSA

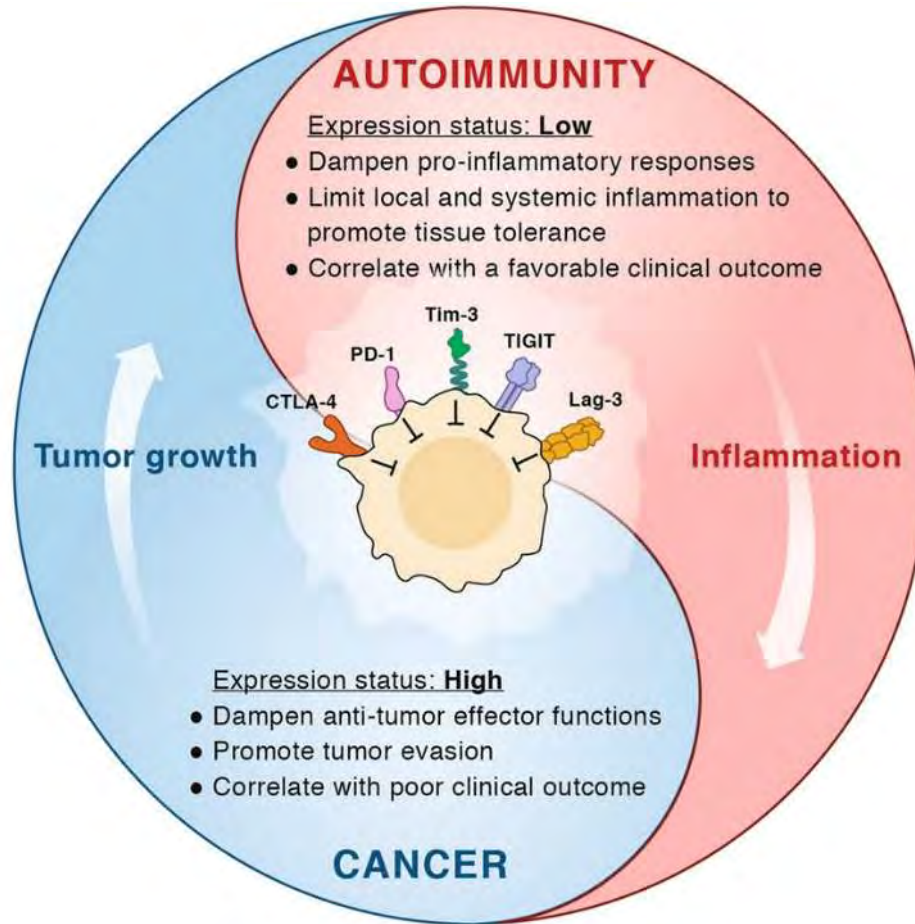


A folliculáris dendritikus sejtek által termelt CXCL13 a CXCR5 ligandja

# B-SEJT/T-SEJT INTERAKCIÓ



ICOS  
(Inducible T-cell COStimulator)





## Major functions of selected B7-CD28 family members

Activation

- **B7-CD28**: initiation of immune responses
- **ICOS-ICOS-L**: T cell help in germinal center reactions (antibody responses)

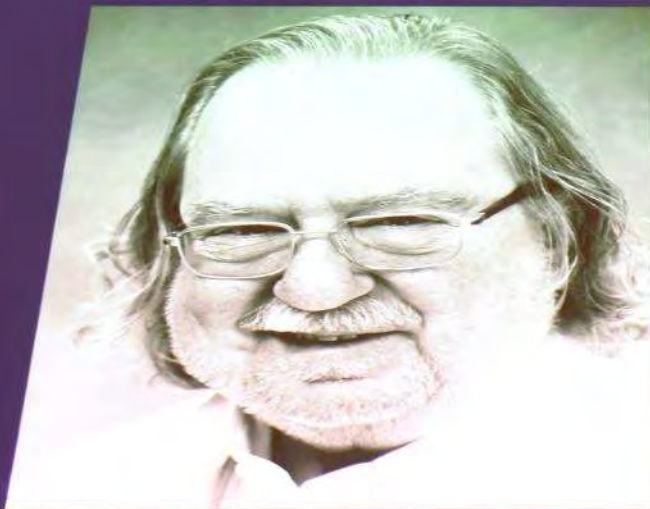
Inhibition

- **B7-CTLA-4**: inhibits early T cell responses in lymphoid organs
- **PD-1:PD-L1,2**: inhibits effector T cell responses in peripheral tissues

# Nobel díj, 2018

**Nobelförsamlingen**  
The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018  
Nobelpriset i Fysiologi eller Medicin 2018

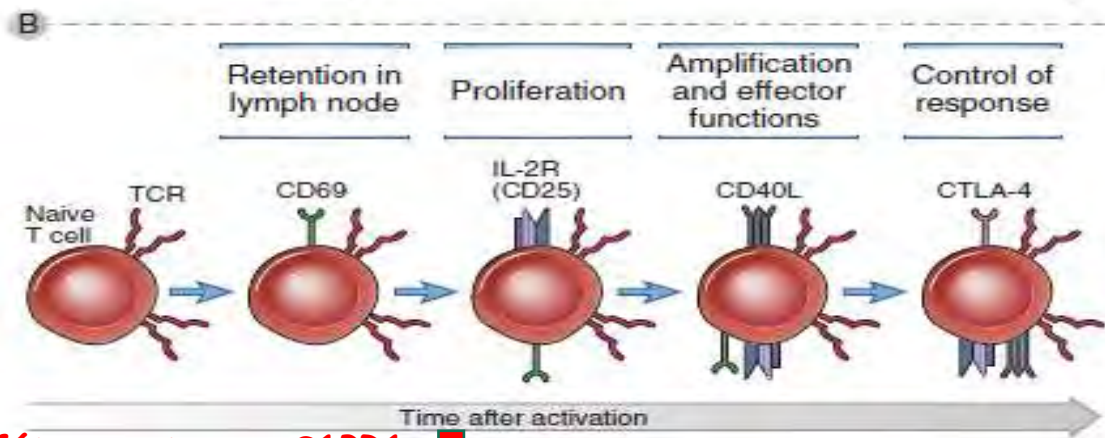
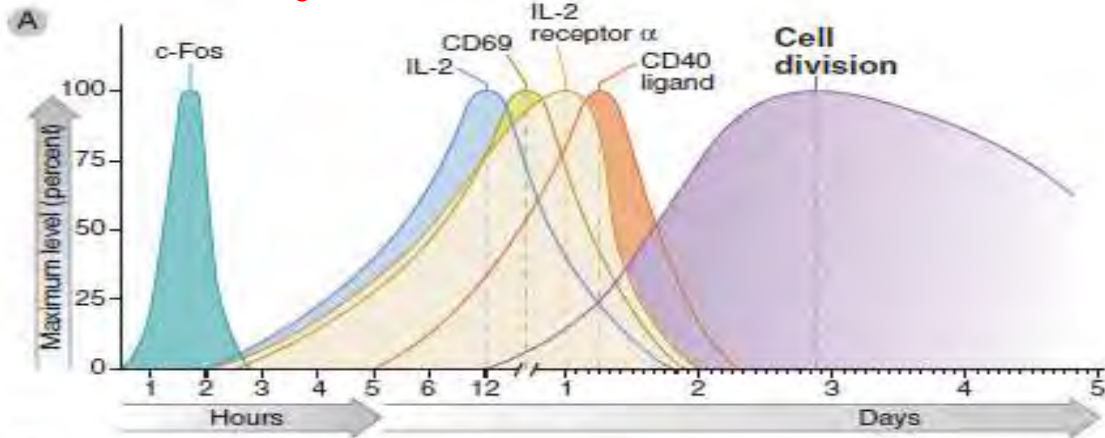


**James P Allison**  
MD Anderson Cancer Center



**Tasuku Honjo**  
Kyoto University

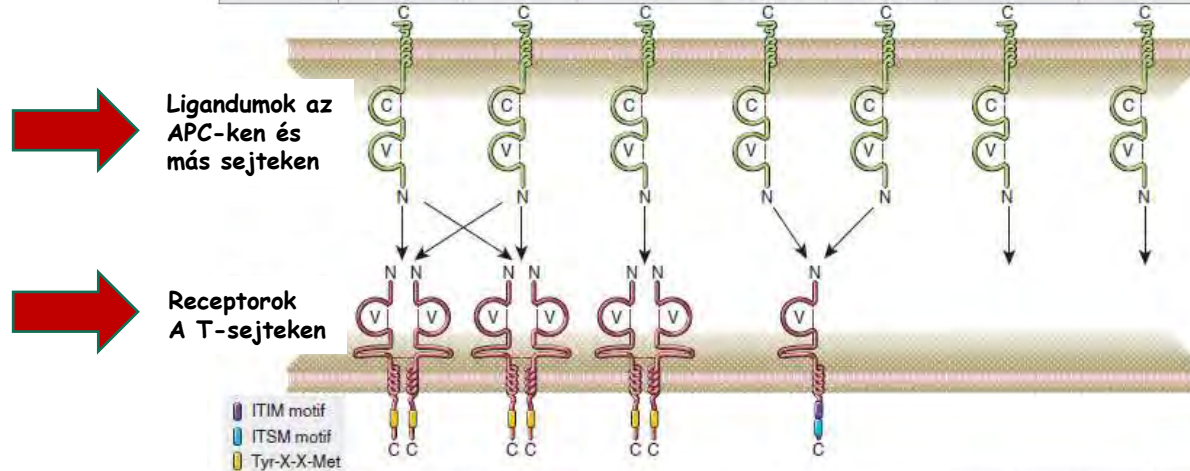
# Változások a molekulák kifejeződésében T sejt aktivációt követően



szfingozin 1-foszfát receptor - S1PR1 ↓

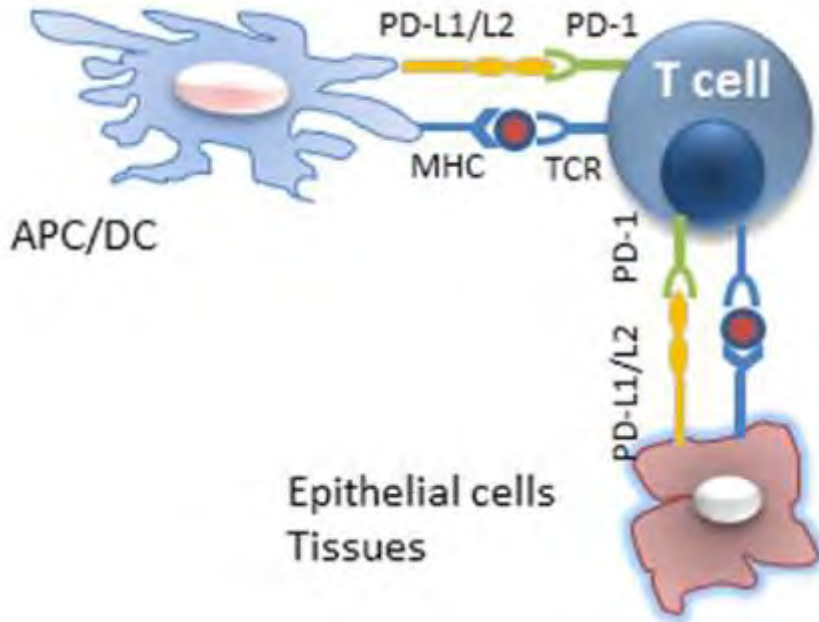
# A B7 és CD28 családok

Expression	DCs; macrophages, B cells	DCs; macrophages, B cells	DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; lymphoid and nonlymphoid cells	DCs; lymphoid and nonlymphoid cells
Name	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	ICOS-L (CD275)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)	B7-H3 B7-H4

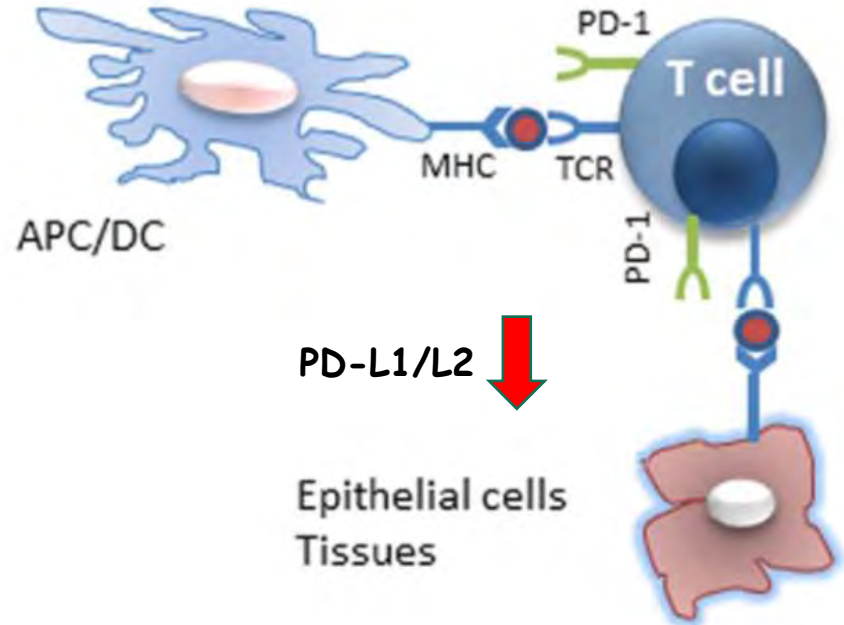


Name	CD28	<b>CTLA-4 (CD152)</b>	ICOS (CD278)	<b>PD-1 (CD279)</b>	?	?
Expresszió	T cells; constitutive	T cells; inducible	T cells; inducible	T cells, B cells, myeloid cells; inducible		
Fő funkció	Costimulation of naive T cells; generation of regulatory T cells	Negative regulation of immune responses; self-tolerance	Costimulation of effector and regulatory T cells; generation of follicular helper T cells	Negative regulation of T cells	Costimulation or negative regulation of T cells	Negative regulation of T cells

# A PD-1 receptor az effektor T sejteken fejeződik ki



Normál szövet



Gyulladás



# A CTLA-4 GÁTLÁSA HUMÁN MONOKLONÁLIS ANTITEST SEGÍTSÉGÉVEL (Ipilimumab etc)

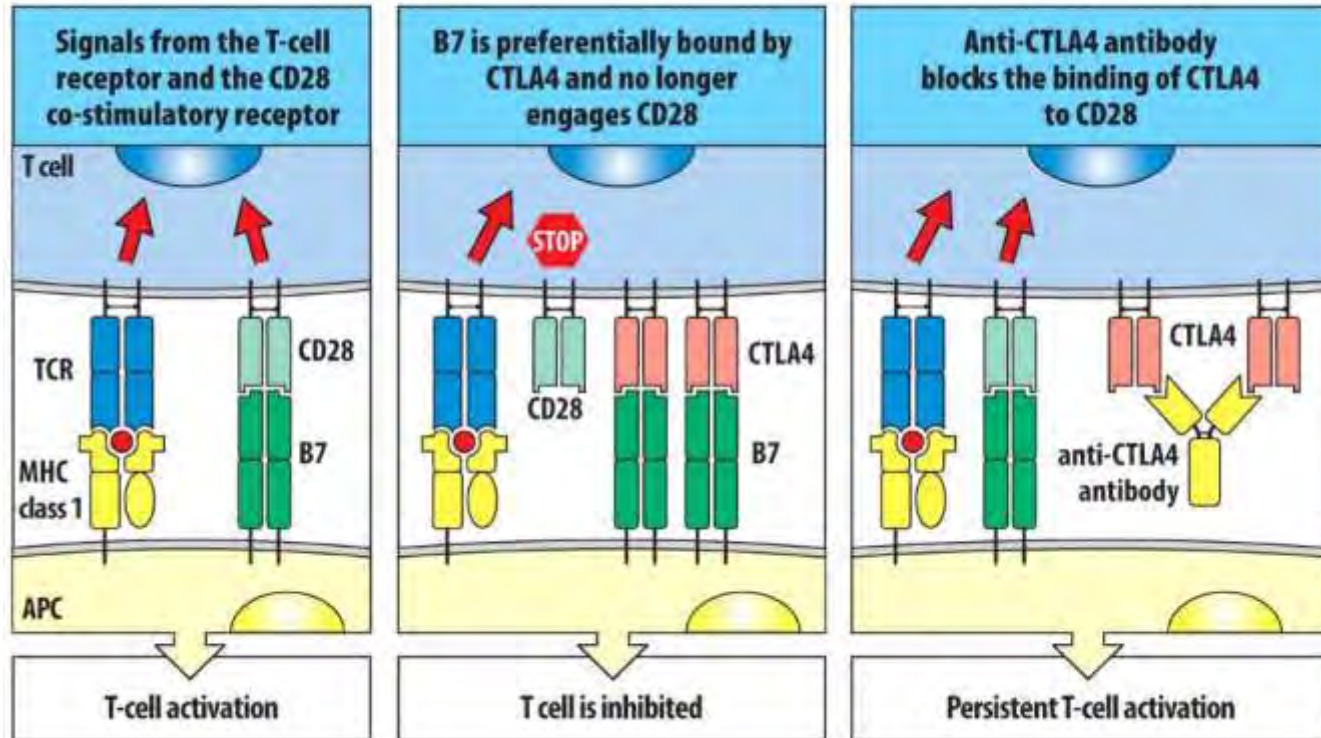
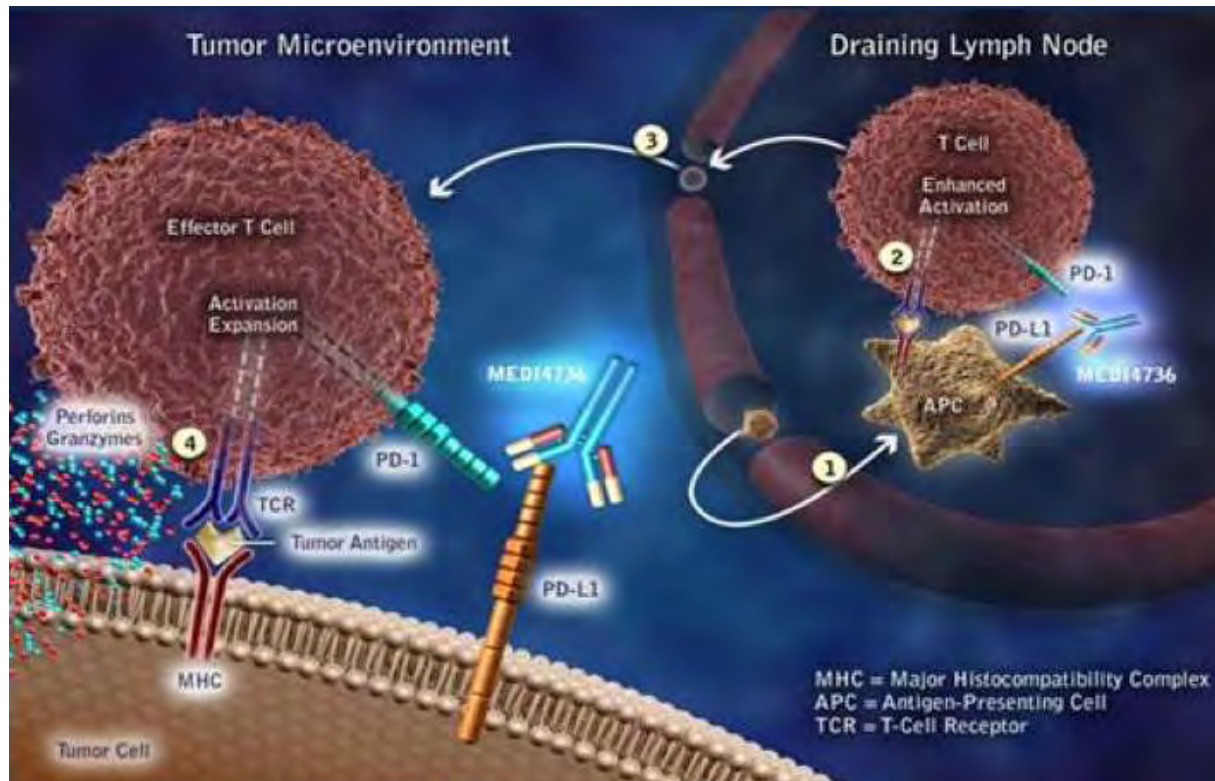
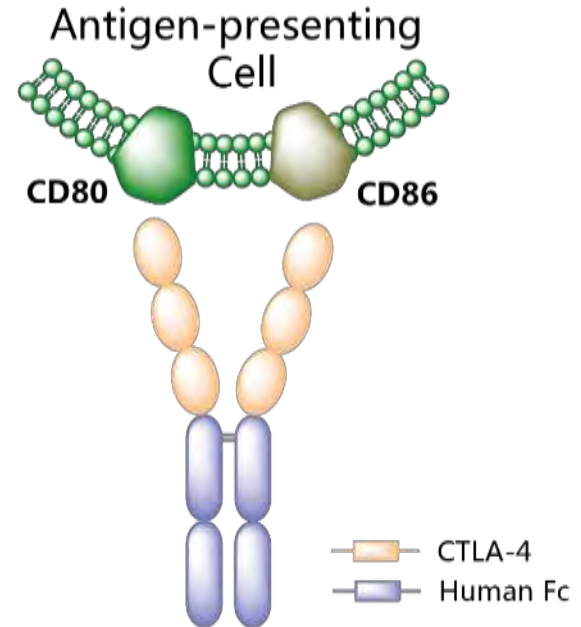
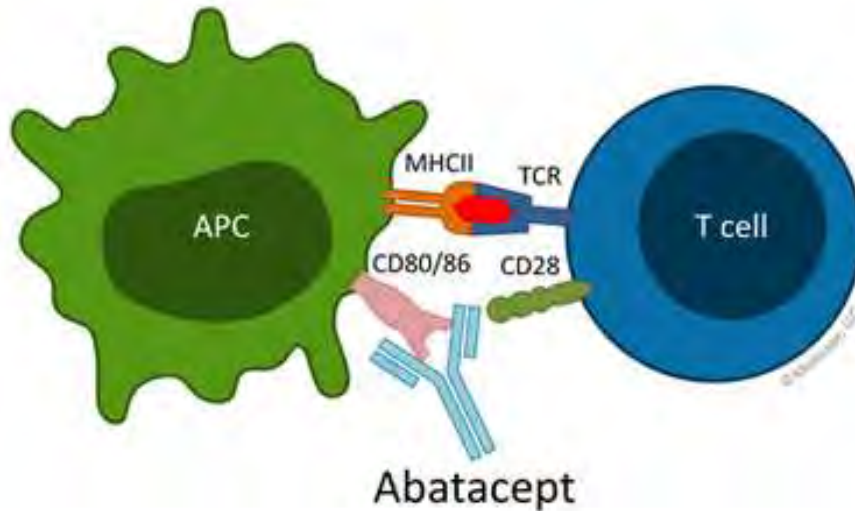


Figure 17.19 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# A PD-1/PD-L1 INTERAKCIÓ GÁTLÁSA

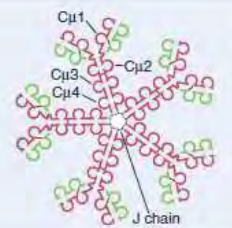
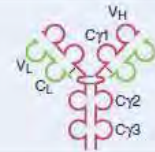
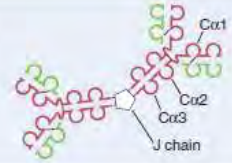


# A KO-STIMULÁCIÓS ÚTVONALAK GÁTLÁSA HATÁSOS LEHET AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN



# Az IgG plazma féléletideje kiugróan magas

Isotope of Antibody	Subtypes (H Chain)	Serum Concentration (mg/mL)	Serum Half-life (days)	Secreted Form	Functions
IgA	IgA1,2 ( $\alpha 1$ or $\alpha 2$ )	3.5	6	IgA (dimer) Monomer, dimer, trimer	Mucosal immunity
IgD	None ( $\delta$ )	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None ( $\epsilon$ )	0.05	2	IgE Monomer	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4 ( $\gamma 1$ , $\gamma 2$ , $\gamma 3$ , or $\gamma 4$ )	13.5	23	IgG1 Monomer	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None ( $\mu$ )	1.5	5	IgM Pentamer	Naive B cell antigen receptor, complement activation

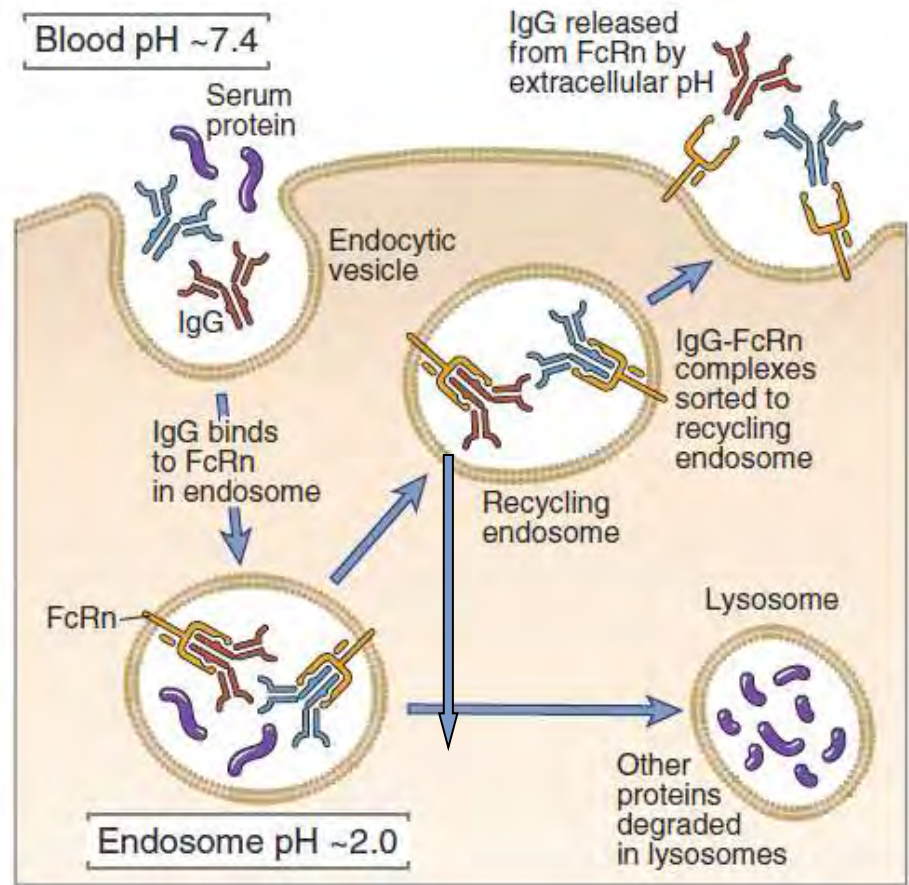




# Az FcRn működése

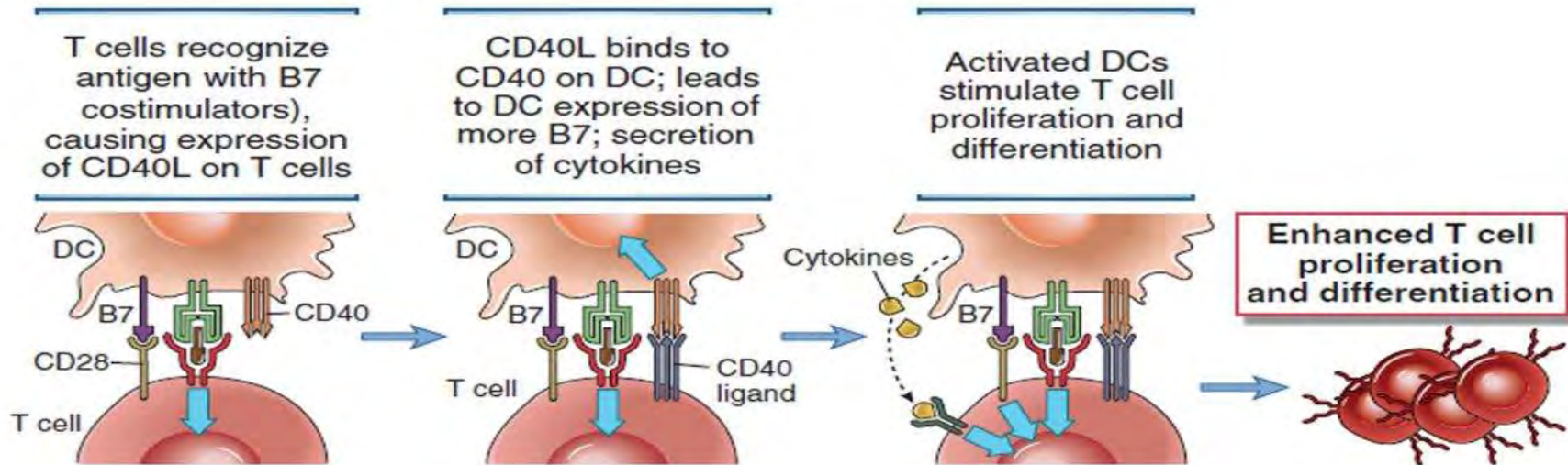
pinocitózis

savas közegben nagy affinitással köti az IgG-t, és megmenekíti a lizoszómális lebomlástól



Ha az epitélejt másik oldalán távozik:  
transzcitózis

# A CD40/CD40L szerepe T sejt/APC kommunikációban



Cellular and Molecular Immunology, 7th ed., 2014 Elsevier

A CD40 útvonal közvetett módon erősíti fel a T-sejt válaszokat azáltal, hogy fokozza a ko-stimuláló molekulák kifejeződését az APC-ken.



# A T-SEJT SEGÍTSÉG HIÁNYA CSÖKKENT ELLENANYAGTERMELÉST OKOZ

## X-KAPCSOLT HYPER IgM SZINDRÓMA, XLHIM

### Genetikai háttér:

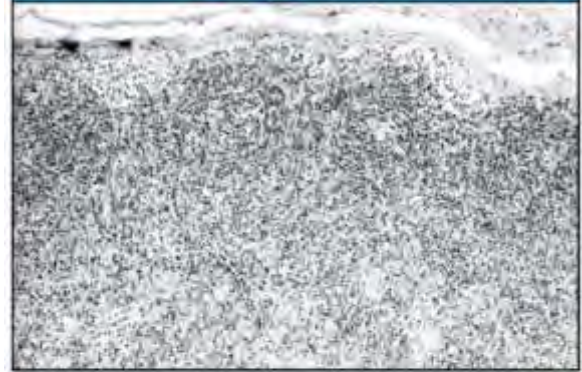
- A CD40 ligandumot kódoló gén defektusa

### Szimptómák:

- Nincs specifikus ellenanyag válasz a T-dependens antigénekre
  - Alacsony IgG, IgA, IgE
- A **CD40/CD40L kapcsolódás** hiányában nincs T-sejt függő makrofág/dendritikus sejt/B-sejt aktiváció
- Nem alakul ki germinális centrum

# A GERMINÁLIS CENTRUMOK HIÁNYA XLHIM ESETÉN

**Lymph node from a patient with CD40L  
deficiency (no germinal centers)**



**Lymph node with germinal centers**



Figure 2.6 Case Studies in Immunology, 6ed. (© Garland Science 2012)

# AUTOSZÓMÁS HIPER IgM SZINDRÓMA

- A citozin/uracil konverziót katalizáló **aktiváció indukált citidin demináz (AID)** hiányában kialakuló B-sejt defektus
- A **szomatikus hipermutáció és az izotípusváltás hiánya**, valamint a hatalmas germinális centrumok következtében kialakuló **limfoid hiperplasia** jellemzi
- Visszatérő respiratorikus és gastrointestinális fertőzések

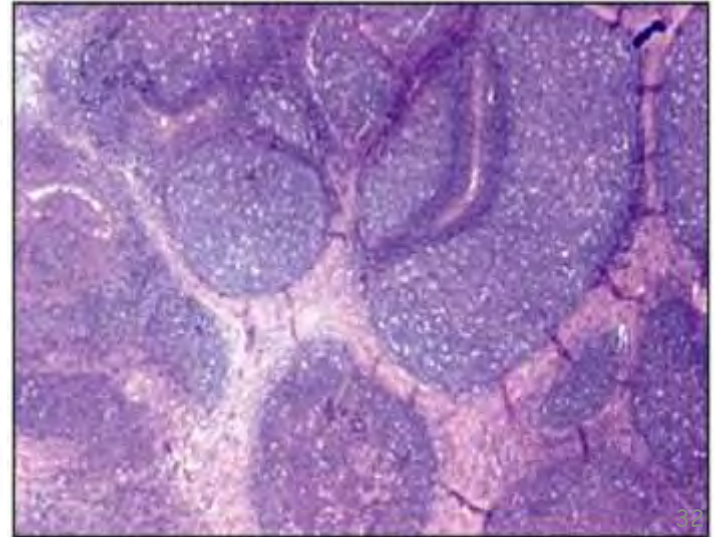
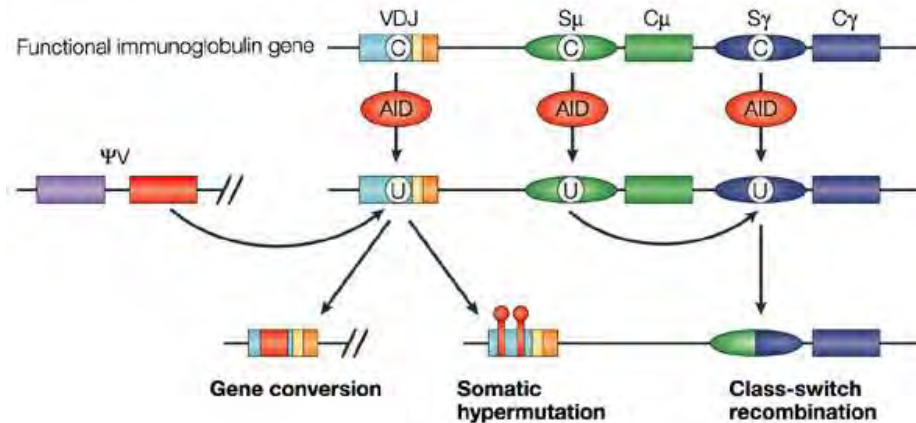
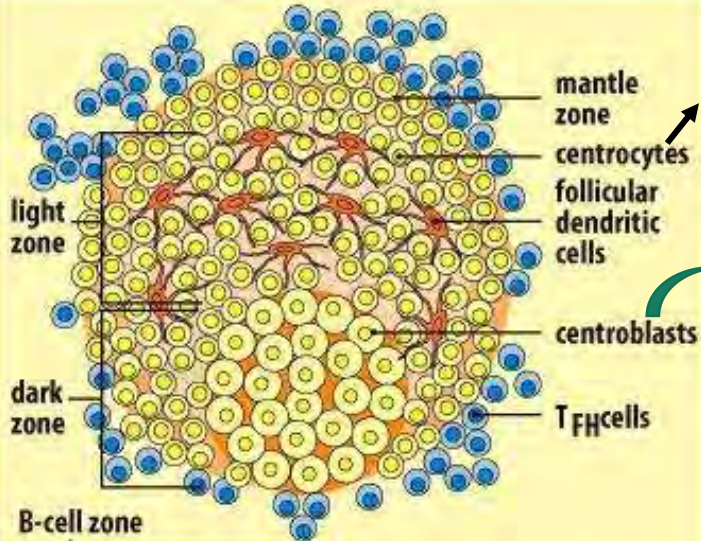


Figure 3.3 Case Studies in Immunology, 4ed. © Garland Science 2013

# A GERMINÁLIS CENTRUM SZERKEZETE

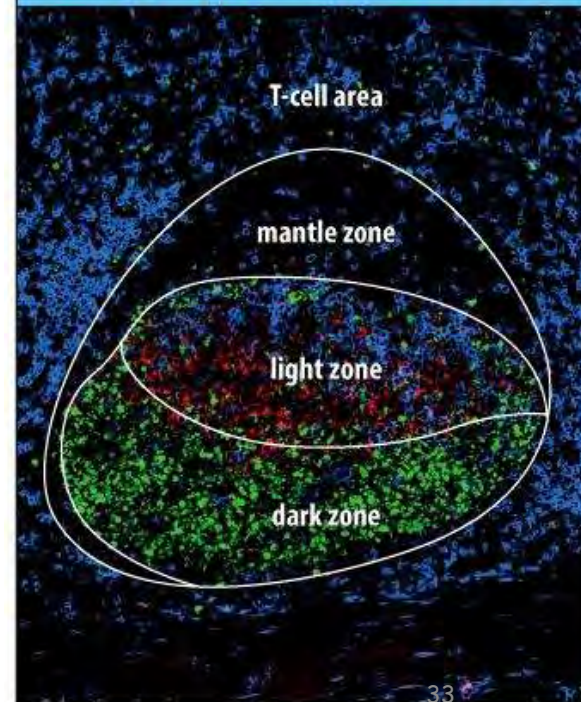
## Schematic representation of a germinal center



Magas BCR expresszió  
Szelekció  
B/FDC interakció  
B/T<sub>FH</sub> interakció

Alacsony BCR expresszió  
Magas AID expresszió  
Proliferáció  
Szomatikus hipermutáció

## Germinal center stained showing T cells, B cells, and follicular dendritic cells



# Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

- Az antigén mennyisége
- Kostimulációs és koinhibitoros molekulák
- **Aktiváció-indukált sejthalál**



# A citotoxikus CD8<sup>+</sup> T sejtek számos fertőzött target sejtet képesek egymás után elpusztítani

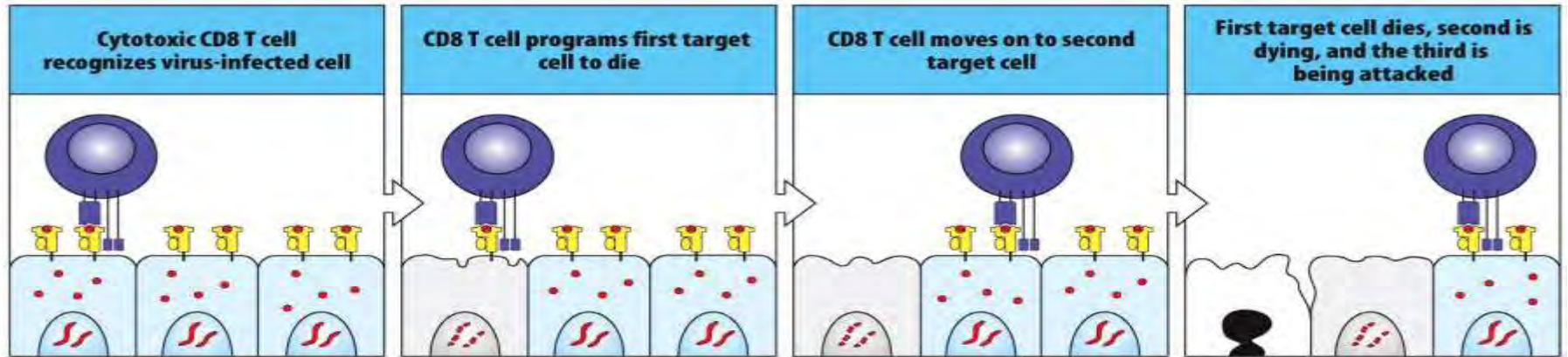
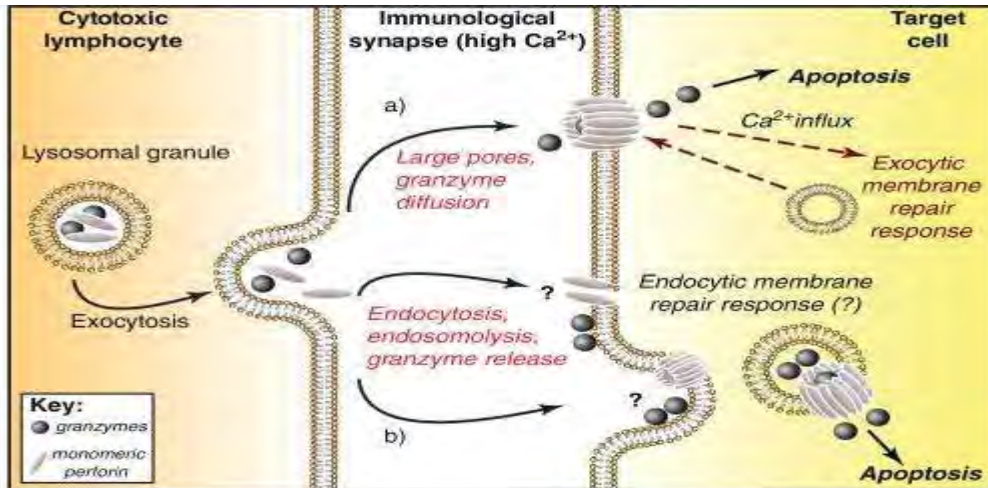
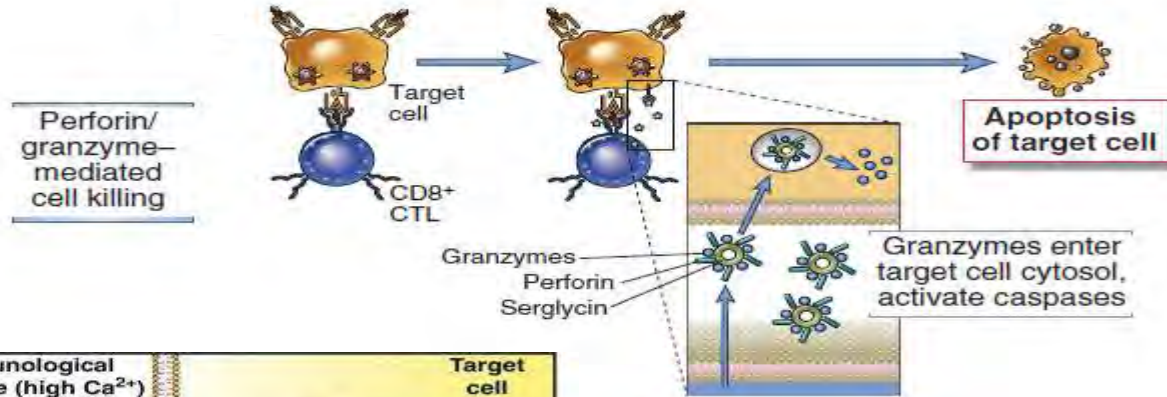


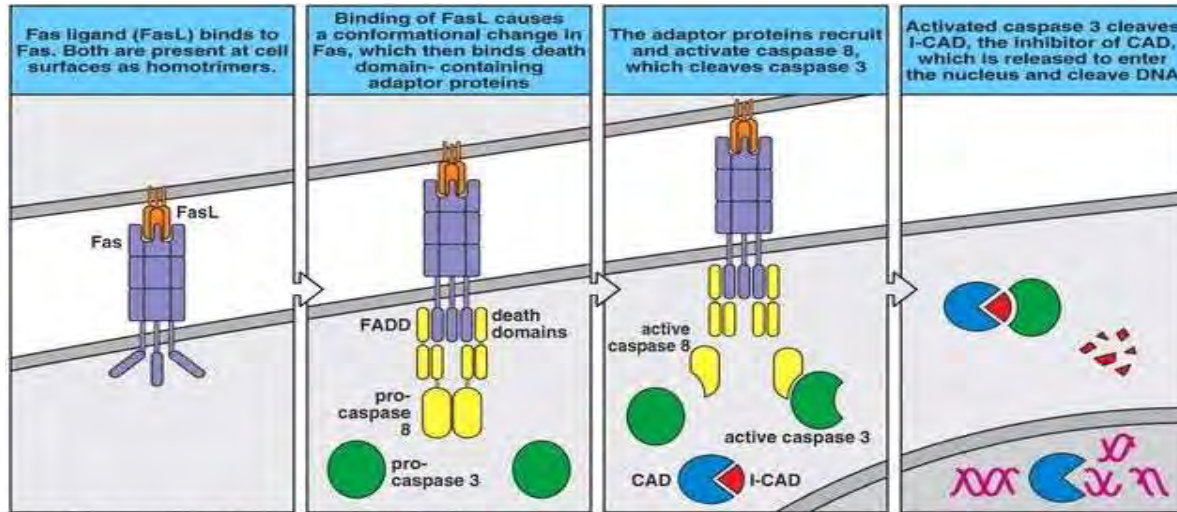
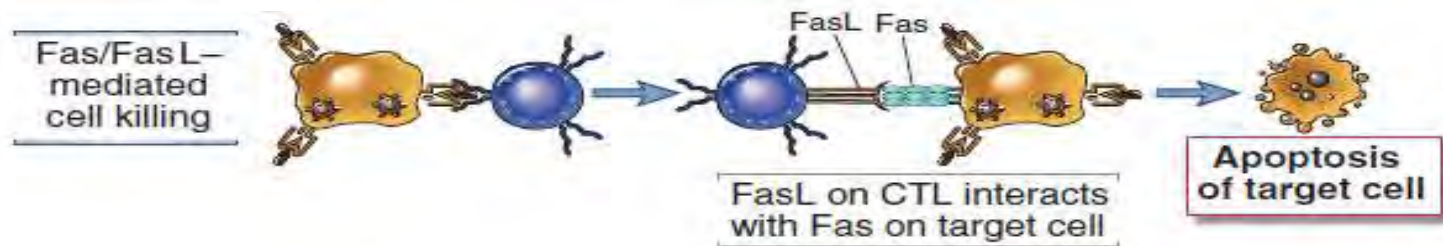
Figure 8.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



# A target sejtek CTL-mediált elpusztításának mechanizmusa I.



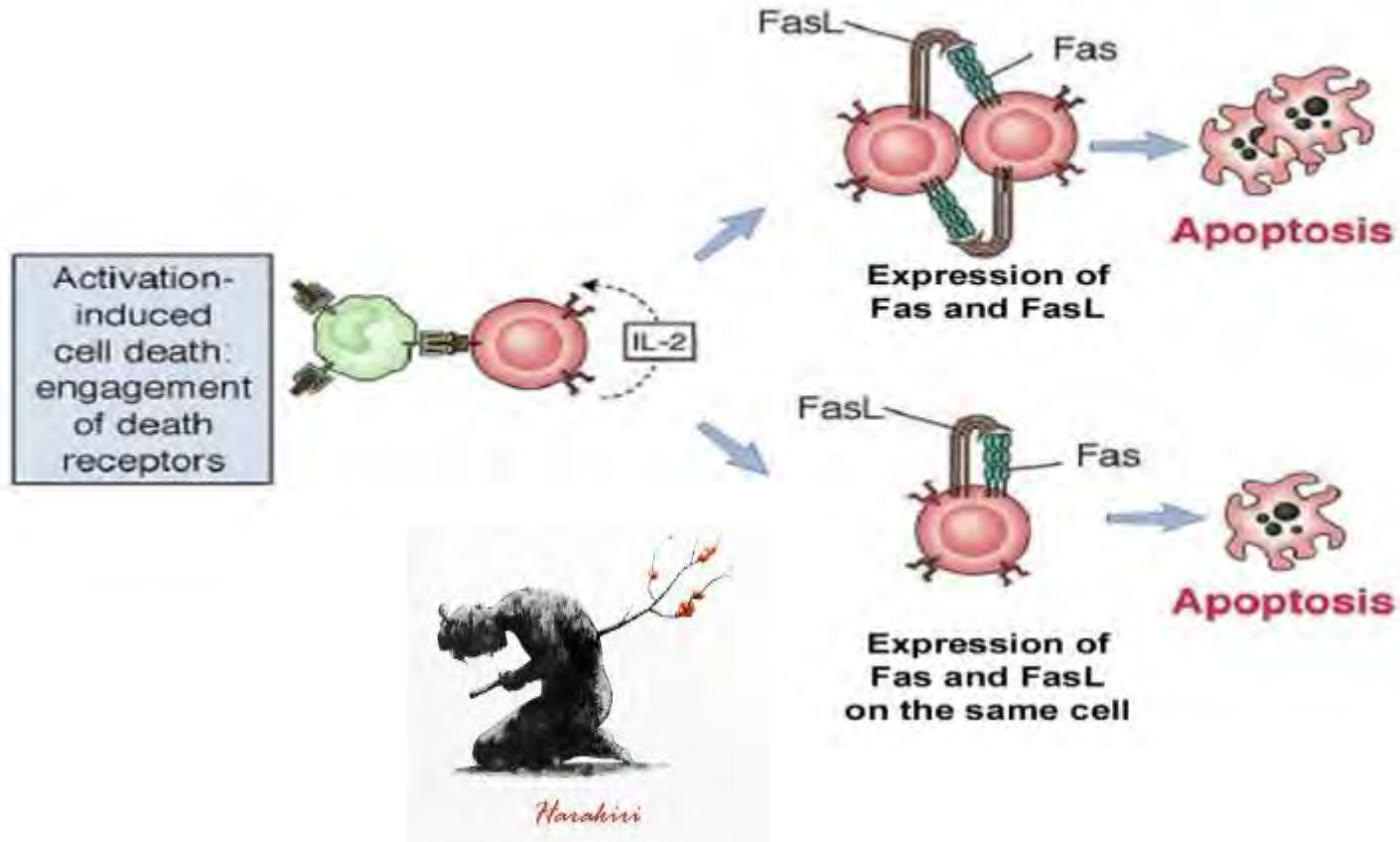
# A target sejtek CTL-mediált elpusztításának mechanizmusa II.



**CAD: caspase-activated DNase**

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

# A Fas receptor-mediált „aktiváció-indukált sejthalál” mechanizmusa

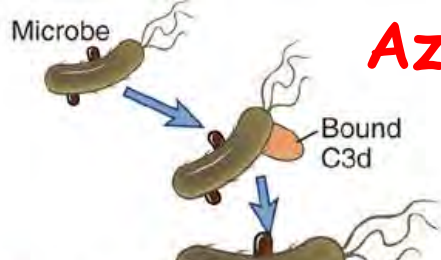


# Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

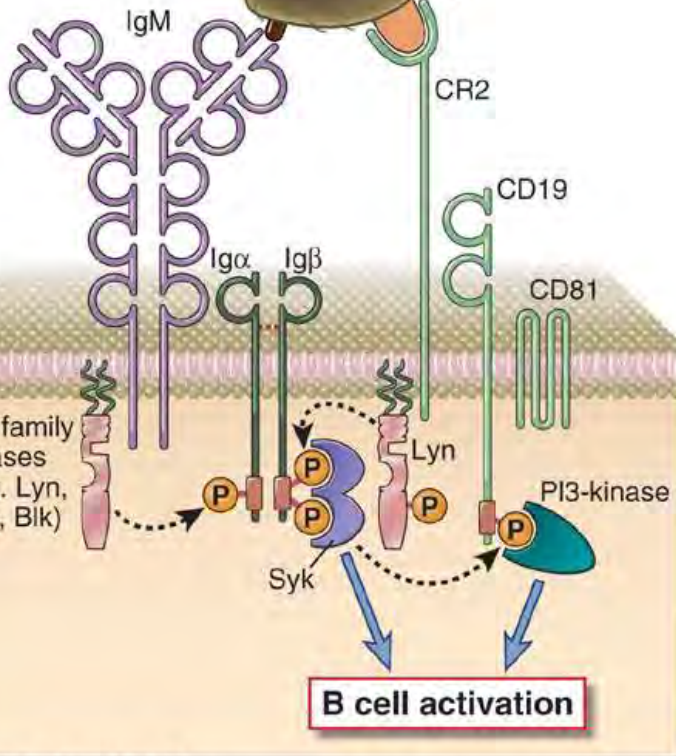
- Az antigén mennyisége
- Kostimulációs és koinhibitoros molekulák
- Aktiváció-indukált sejthalál
- **Komplement fehérjék és ellenanyagok**

# Az eredményes B-sejt aktivációhoz a koreceptor aktivációja is szükséges

Complement  
activation



Recognition  
by B cells



Signals from  
Ig and CR2  
complex

## A B-sejt koreceptor:

- **CR2:** CD21- Komplement receptor 2
- **CD19:** jelátvivő komponens
- **CD81:** CD19 sejtfelszínre szállítása, BCR-koreceptor interakciók organizálása
- **Növeli a szignál erősségét: 1000-10000X**
- A szinergista szignál fontosságát jelzi a **CD19, CD81 deficiencia** esetén fertőzésre és vakcinációra adott gyenge B-sejt válasz: alacsony ellenanyag szint, szinte csak IgM



# A memóriaválasz során naiv B-sejtek nem aktiválódnak

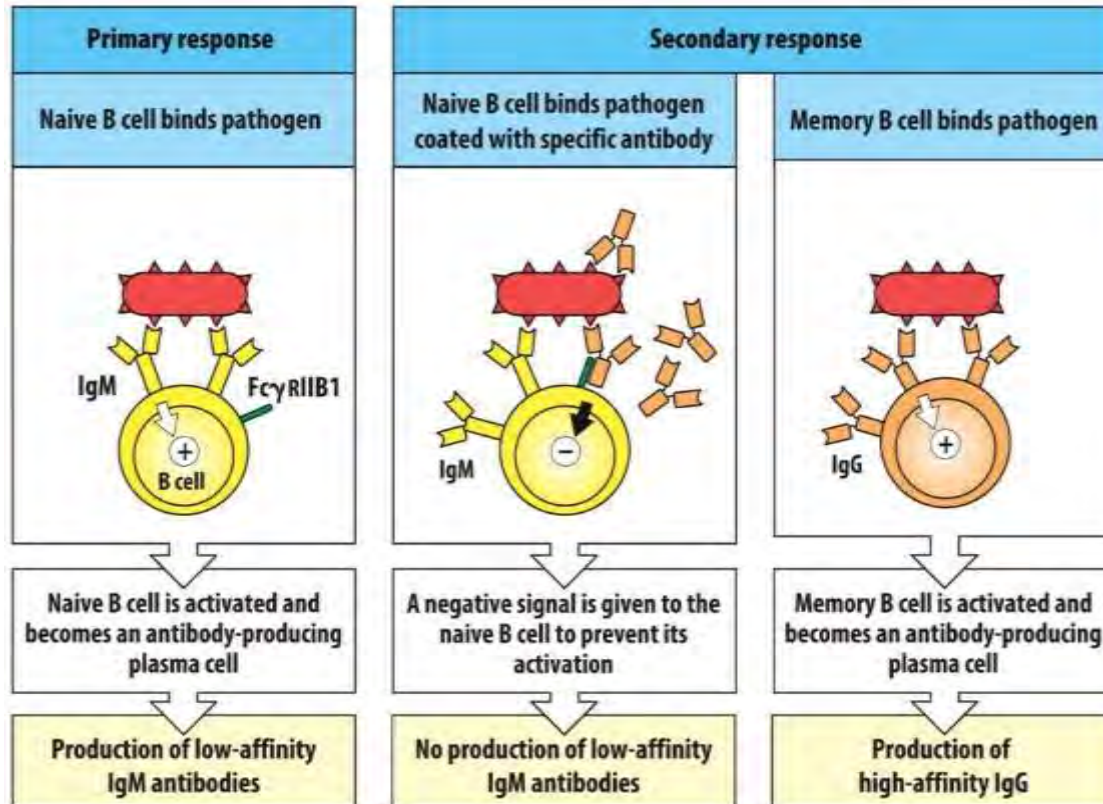
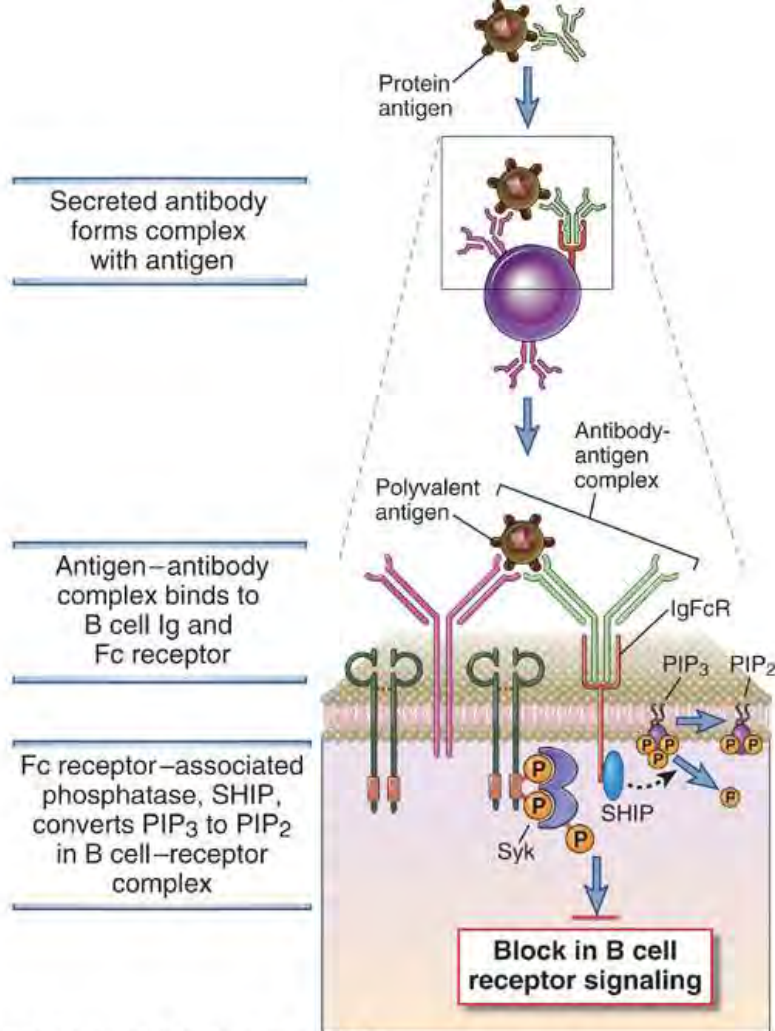


Figure 11.5 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



# NEGATÍV VISSZACSATOLÁS: A B SEJT-AKTIVÁCIÓ GÁTLÁSA



FcγRIIB receptor a naív B sejteken fejeződik ki

# Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

- Az antigén mennyisége
- Kostimulációs és koinhibitoros molekulák
- Aktiváció-indukált sejthalál
- Komplement fehérjék és ellenanyagok
- **Regulátor T sejtek**

# A CD4<sup>+</sup> T sejtek funkcionális csoportjai






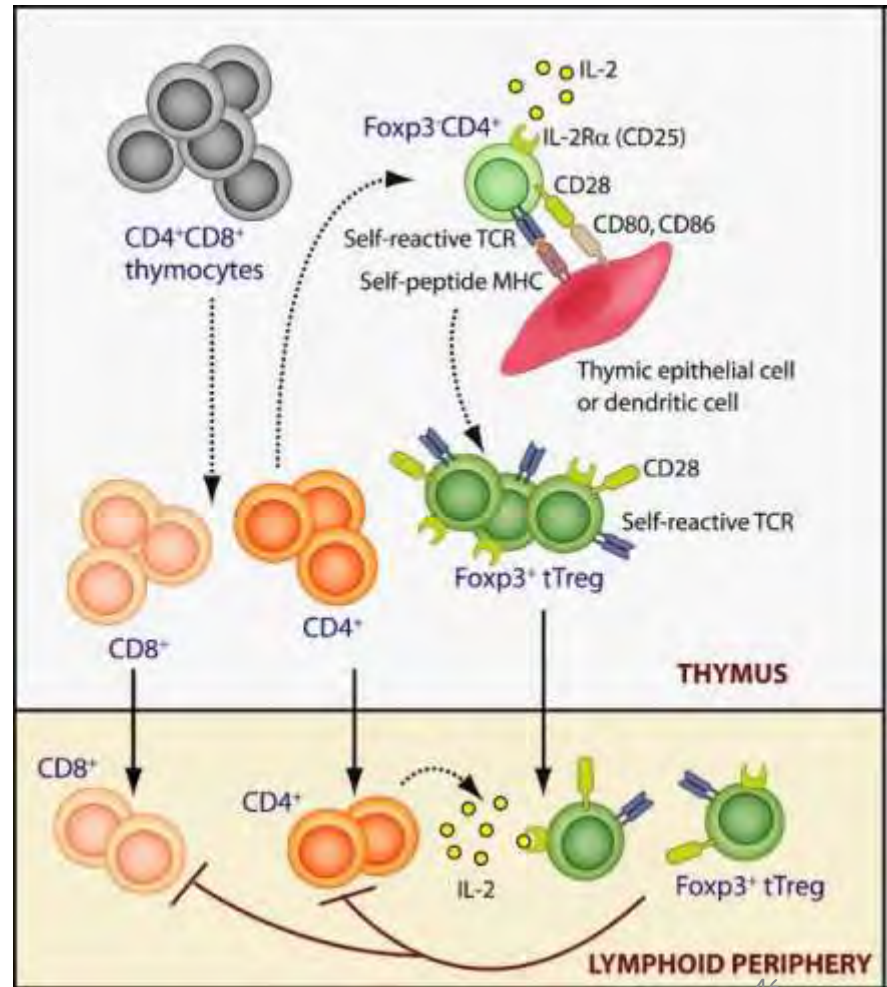
	<b>T<sub>H</sub>1 cells</b>	<b>T<sub>H</sub>17 cells</b>	<b>T<sub>H</sub>2 cells</b>	<b>T<sub>H</sub> cells</b>	<b>T regulatory cells (T<sub>reg</sub>)</b>
<b>Effector CD4 T cell</b>					
<b>Cytokines that induce differentiation</b>	IL-12 IFN- $\gamma$	IL-6 IL-1 TGF- $\beta$	IL-4	IL-12, IL-6 TGF- $\beta$ IL-23	TGF- $\beta$
<b>Defining transcription factor</b>	T-bet	ROR $\gamma$ T	GATA3	Bcl6	FoxP3
<b>Characteristic cytokines</b>	IFN- $\gamma$	IL-17 IL-22	IL-4 IL-5 IL-13	IL-21	TGF- $\beta$ IL-10
<b>Function</b>	Activate macrophages	Enhance neutrophil response	Activate cellular and antibody response to parasites	Activate B cells Maturation of antibody response	Suppress other effector T cells

Figure 8.14 The Immune System, 4th ed, (© Garland Science 2015)

**A CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>CTLA-4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulátor T-sejtek feladata az immunválasz szuppressziója és a sajáttal szembeni tolerancia fenntartása**

**Tímusz-eredetű tTreg  
Perifériás pTreg**

# A TÍMUSZ-EREDETŰ REGULÁTOR T-SEJTEK (tTreg) FEJLŐDÉSE





# A T-sejtek **NEGATÍV SZELEKCIÓ**ja a tímuszban

# CENTRÁLIS TOLERANCIA

A potenciálisan autoreaktív klónok eltávolítása

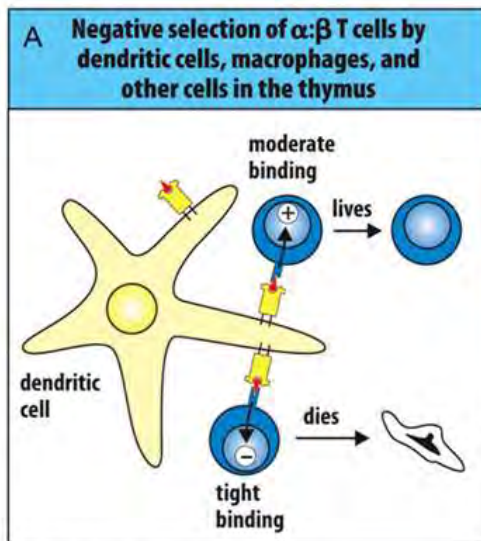
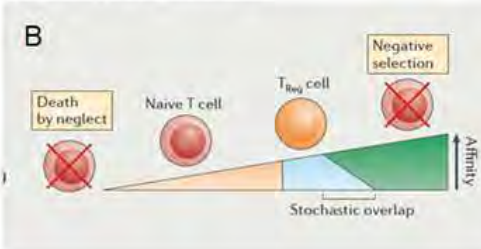
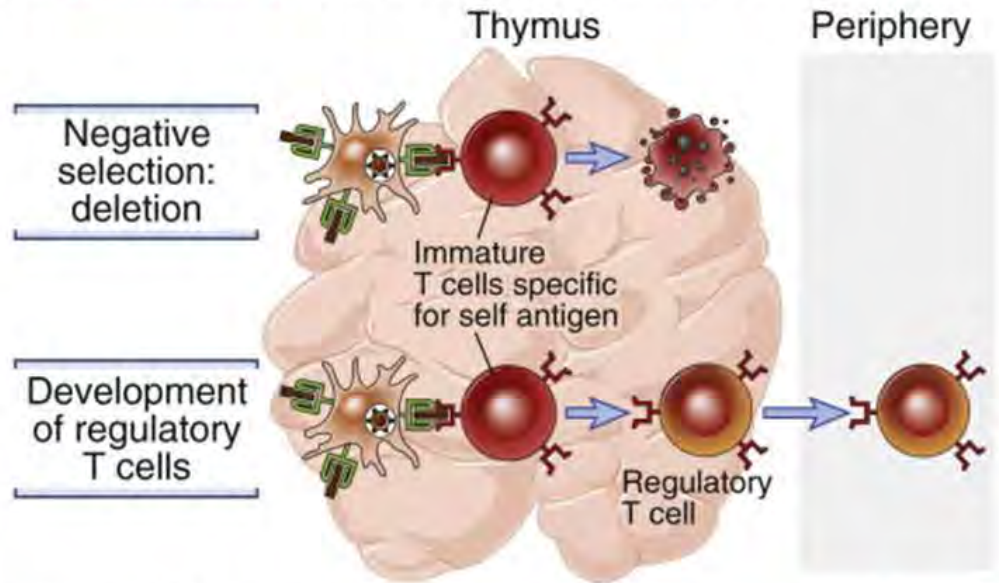


Figure 7.18 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



A saját MHC/saját antigén komplexet **nagy affinitással** kötő T-sejtek **eliminálódnak**, a közepes affinitású klónok túlélnek.

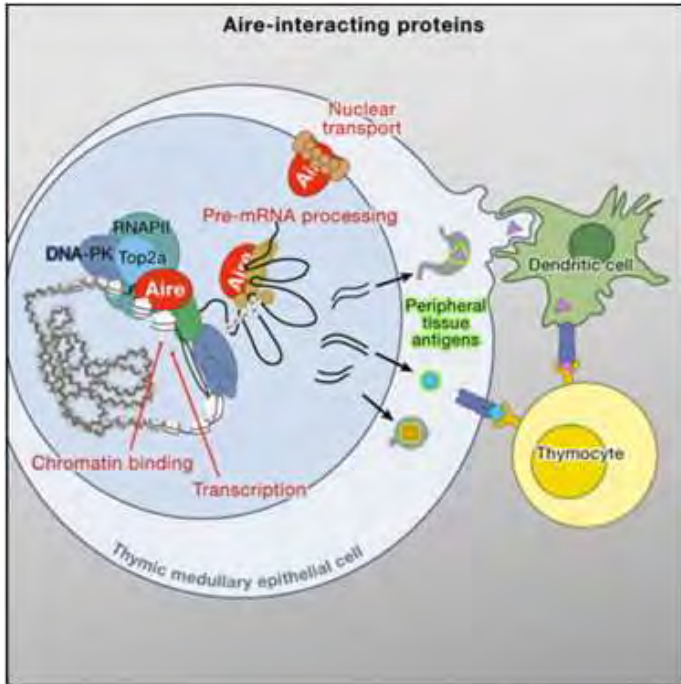


Az autoreaktív sejtek néhány százaléka - **a negatív szelekciós zóna felső határán** - túlél és **regulátor T-sejtekké** differenciálódik.



# AUTOIMMUN REGULÁTOR (AIRE)

A medulláris epitélisejtek által kifejezett transzkripciós faktor, amely számos szövet-specifikus gén expresszióját indukálja



A centrális T-sejt tolerancia kialakulásának defektusa esetén túl sok autoreaktív T-sejt hagyja el a tímuszt és kerül a perifériára

**AUTOIMMUN POLIENDOCRINOPATIA-CANDIDIASIS-EKTODERMÁLIS DISZTRÓFIA (APECED)**

# AZ APECED TÜNETEI



- **IL-17-specifikus autoantitestek!**

- Az IL-17 szerepét egy ritka immundeficiencia tanulmányozása során fedezték fel.

- <https://jimneydandme.wordpress.com/james-story>

APECED patients suffer a variety of autoimmune diseases and candidiasis	
Symptom	Frequency in Finnish patients (%)
<b>Endocrine glands</b>	
Hypoparathyroidism	85
Adrenal failure	72
Ovarian failure	60
Insulin-dependent diabetes mellitus	18
Testicular atrophy	14
Parietal cell atrophy	13
Hypothyroidism	6
<b>Other tissues</b>	
Candidiasis	100
Dental enamel hypoplasia	77
Nail dystrophy	52
Tympanic membrane calcification	33
Alopecia	27
Keratopathy	22
Vitiligo	13
Hepatitis	13
Intestinal malabsorption	10



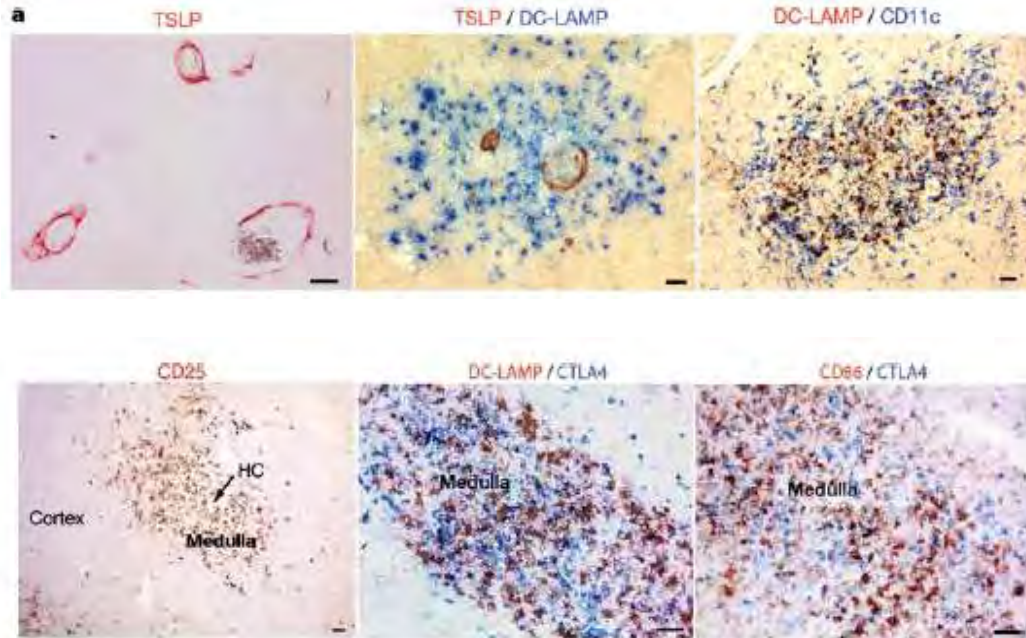
Figure 13.21 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



© The Finnish Federation of Handicapped Children, OY

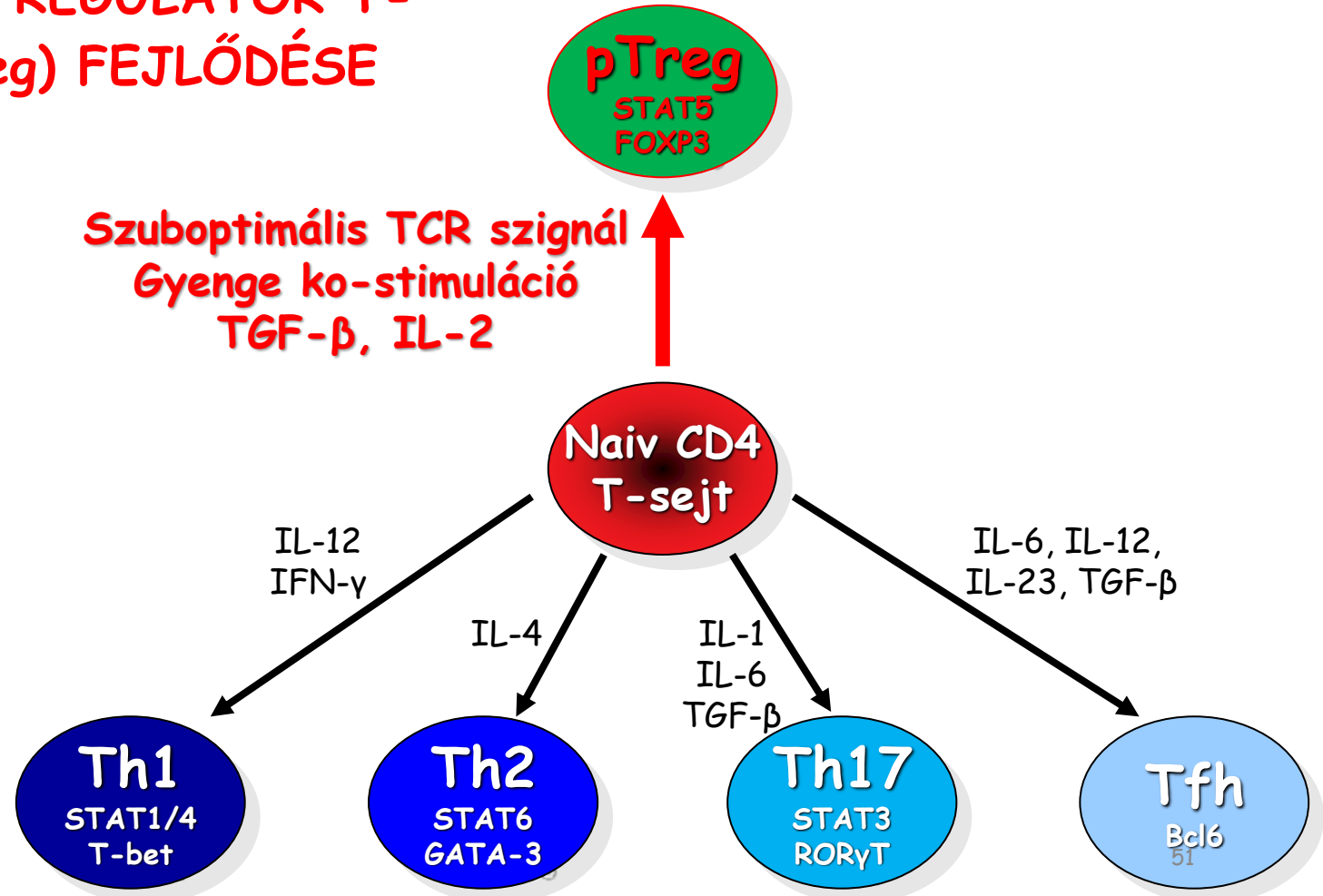
Figure 13.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

# A Hassall testek dendritikus sejtek aktivációján keresztül elősegítik a regulátor T-sejtek fejlődését a humán tímuszban



Watanabe et al. Nature 436, 1181  
doi:10.1038/nature03886

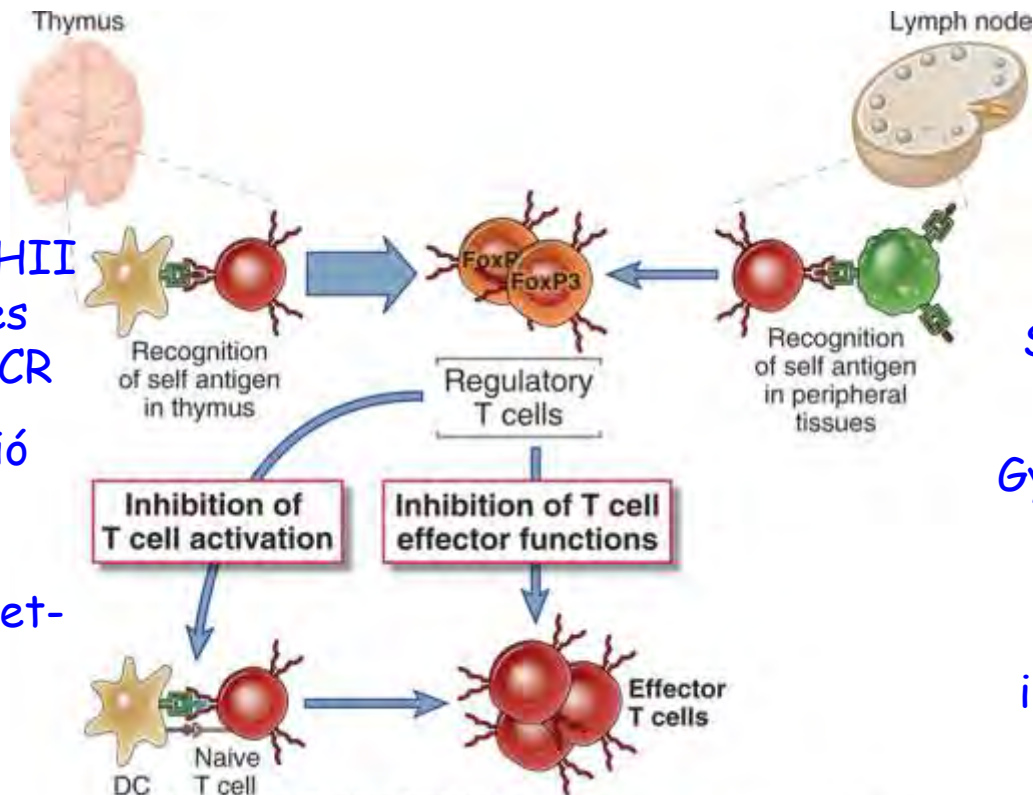
# A PERIFÉRIÁS REGULÁTOR T- SEJTEK (pTreg) FEJLŐDÉSE



# TREG DIFFERENCIÁCIÓ

**tTreg**

**pTreg**



A saját antigén/MCHII komplexet közepes affinitással kötő TCR

Erős ko-stimuláció

IL-2

Szisztémás és szövet-specifikus autoimmunitás kontrollja

Szuboptimális TCR szignál

Gyenge ko-stimuláció

IL-2, TGF- $\beta$

Lokális immunszuppresszió

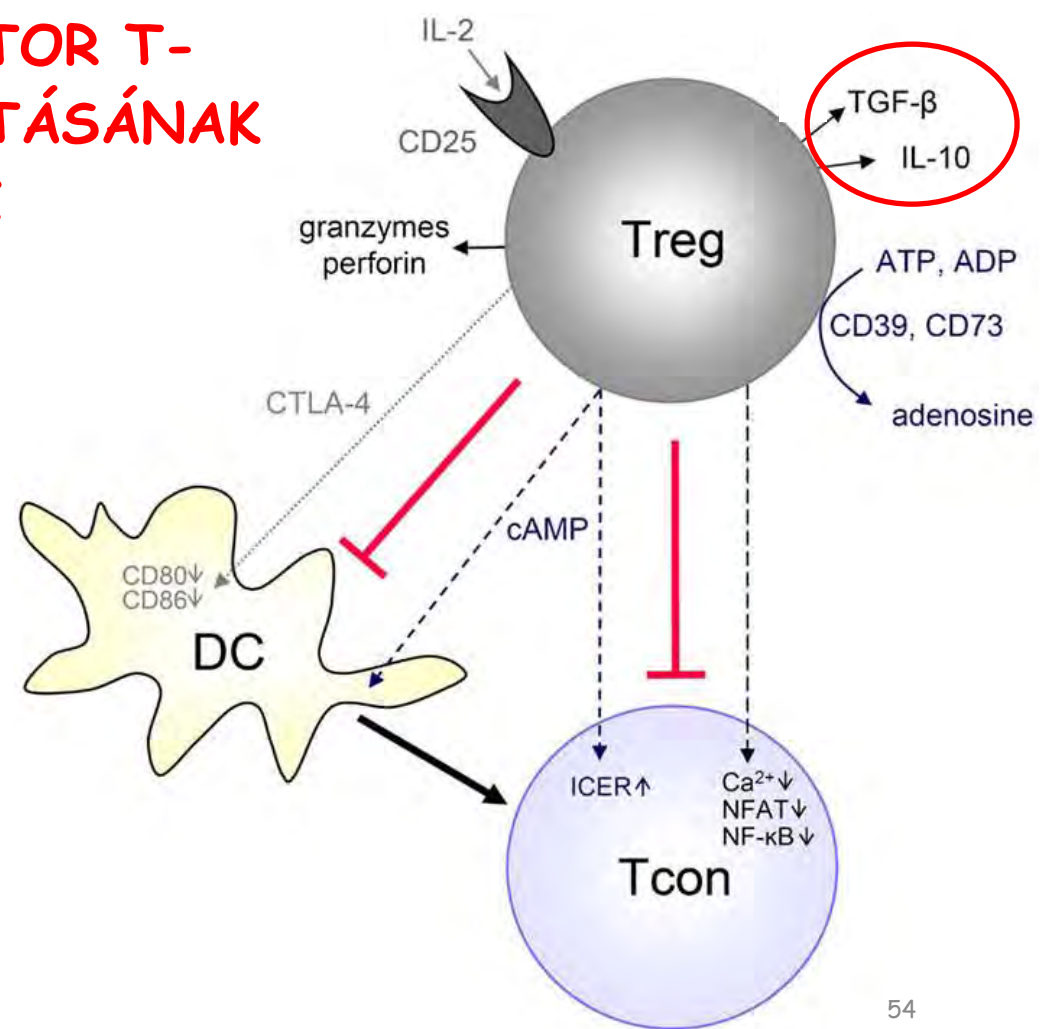
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



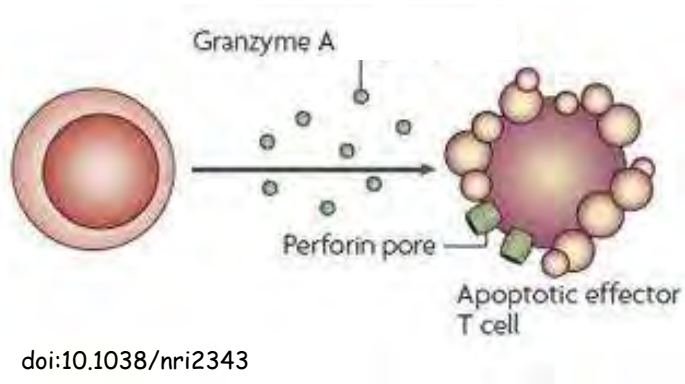
# SPECIFIKUS IMMUNTERÁPIA



# A TOLERANCIA REGULÁTOR T- SEJTEK ÁLTALI FENNTARTÁSÁNAK MECHANIZMUSAI



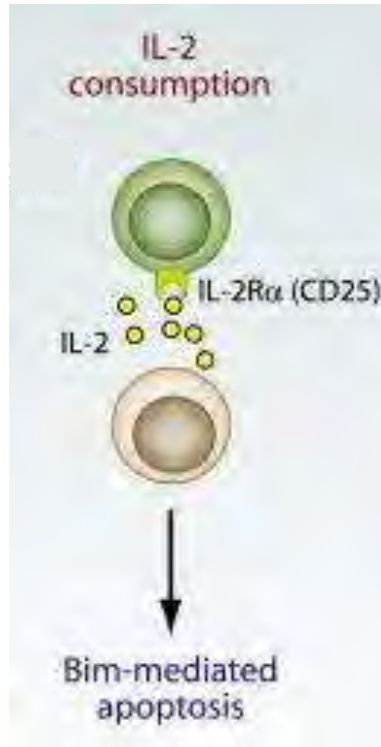
# CITOLÍZIS



A Treg-mediált citolízis granzim A és perforin közvetítésével történik

# METABOLIKUS SZUPPRESSZIÓ

## IL-2 DEPRIVÁCIÓ



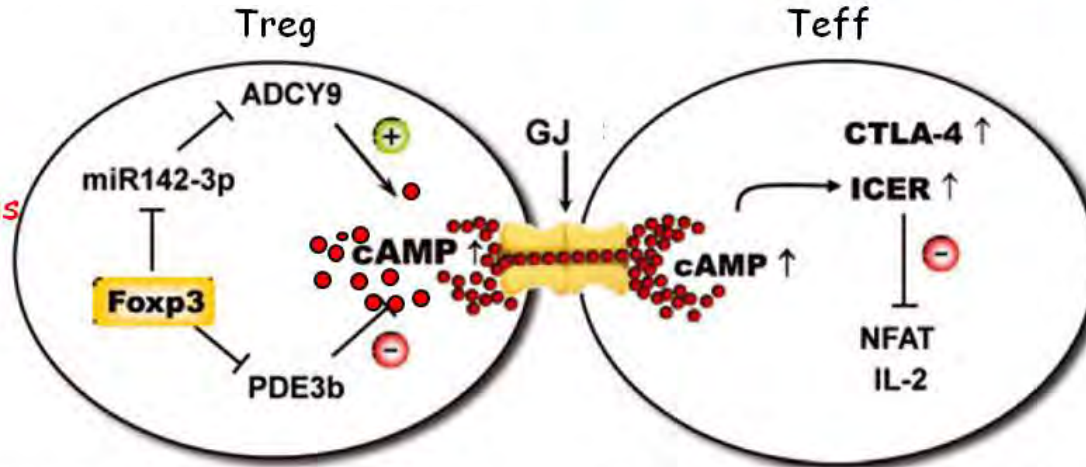
Az IL-2-nek esszenciális szerepe van a Treg homeosztázisban. A Tregek magasan expresszálják a nagy affinitású IL-2 receptor mindhárom komponensét (IL-2R $\alpha$  - CD25), így hatékonyan versengenek az IL-2-ért. Az IL-2 hiány gátolja a konvencionális T-sejtek proliferációját.

# METABOLIKUS SZUPPRESSZIÓ

## RÉSKAPCSOLATOKON KERESZTÜLI cAMP TRANSZFER

A cAMP CTLA-4 expressziót indukál.

A Treg sejtekben magas intracelluláris cAMP szint alakul ki.



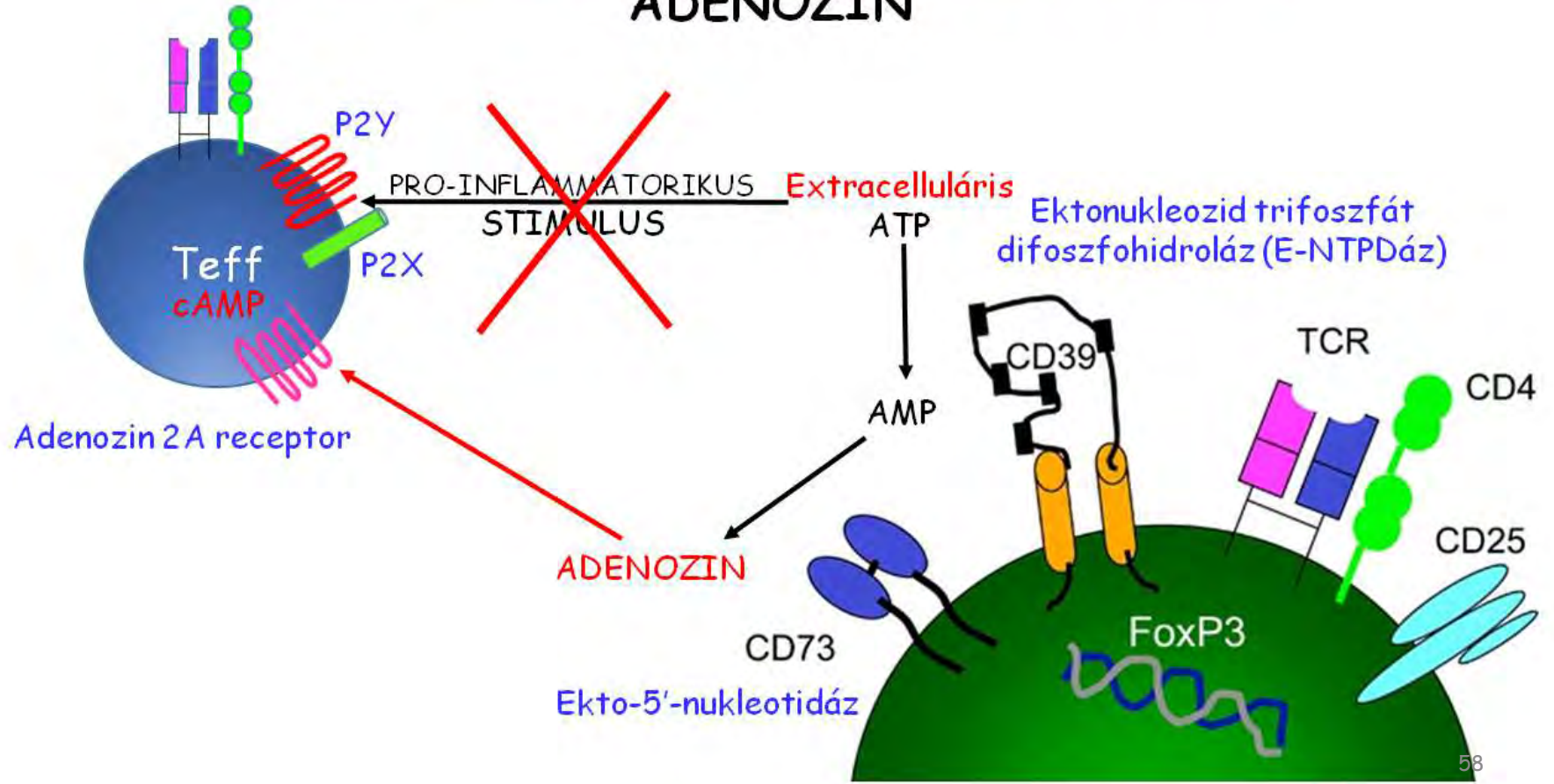
A cAMP elősegíti az ICER expresszióját (inducible cAMP early repressor).

Az ICER gátolja az NFAT transzkripcióját, a proteinnel pedig komplexet alkotva akadályozza annak működését. Az NFAT target gének átíródása így gátlódik (pl. IL-2).



# METABOLIKUS SZUPPRESSZIÓ

## ADENOZIN

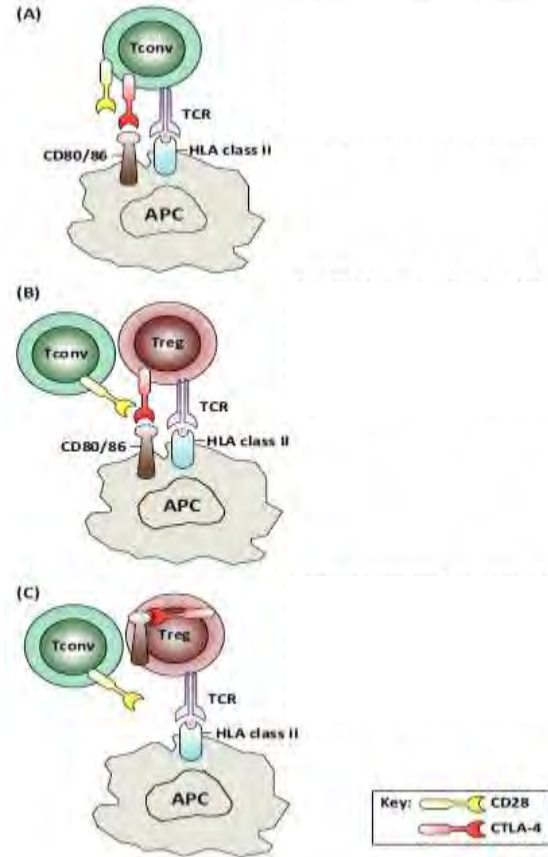


# DENDRITIKUS SEJTEKEN KERESZTÜLI REGULÁCIÓ

CTLA-4

KOMPETÍCIÓ

TRANSZENDOCITÓZIS



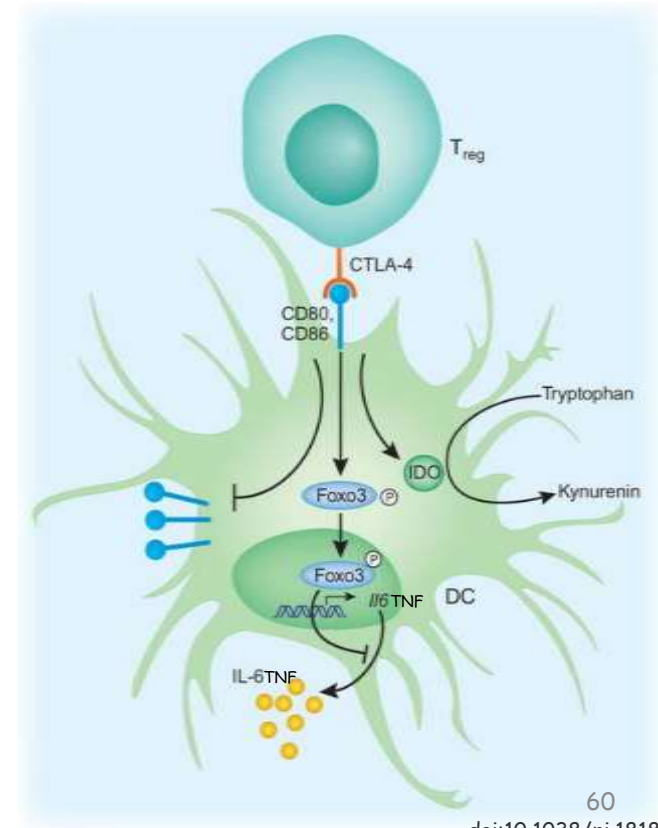
# DENDRITIKUS SEJTEKEN KERESZTÜLI REGULÁCIÓ

## CTLA-4

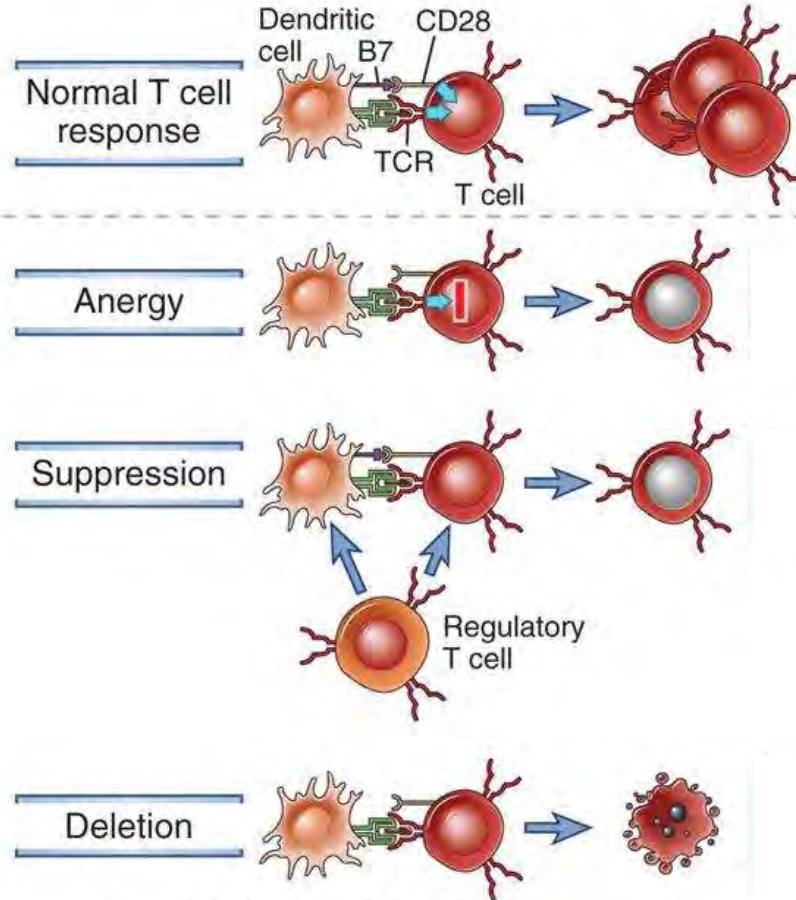
A CTLA-4 elősegíti a Foxo3 transzkripciós faktor nukleáris lokalizációját, ami szupresszálja az IL-6-ot és a TNF-et kódoló gének expresszióját.

**Az IDO (indolamin-2,3-dioxigenáz) indukciója szintén CTLA-4 dependens**

- Az IDO katalizálja az esszenciális aminosav L-triptofán N-formilkinureninné való átalakulását, ami a triptofán katabolizmus első és egyben sebességmeghatározó lépése.
- Az effektor T-sejtek triptofán hiányában nem képesek mitózisra és a G1 fázisban maradnak.
- A triptofán metabolitjai (kinurenin, kinolinsav, pikolinsav) toxikusak a Tc és Th1 sejtekre.



# A T-SEJT TOLERANCIA PERIFÉRIÁS MECHANIZMUSAI



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**