

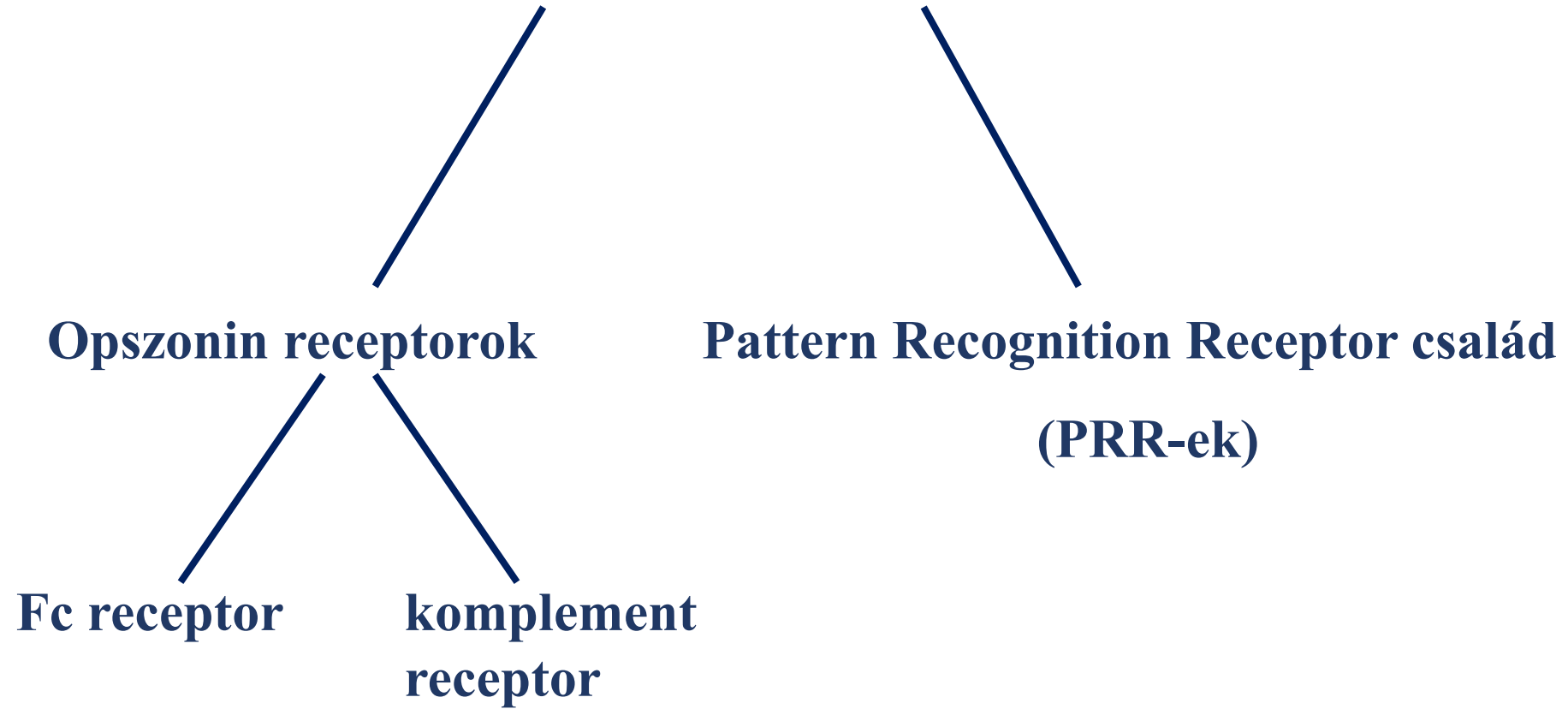
# Antigén receptorok



**Buzás Edit**

**Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet**

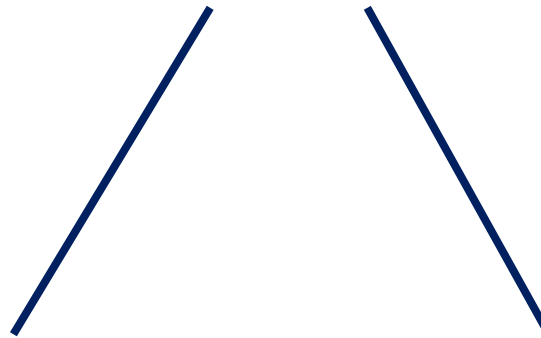
# Korlátozott specifitású receptorok



# Az antigén receptorok epitópspecifitást mutatnak

**B sejtek: B sejt receptorok  
(BCR)**

**T sejtek: T sejt receptor (TCR)**



# B sejtek antigénreceptorai



**B sejt**

Membránkötött  
B sejt receptorok (BCR)



**Plazmasejt:**

Szecernált antitestek  
(immunoglobulinok)

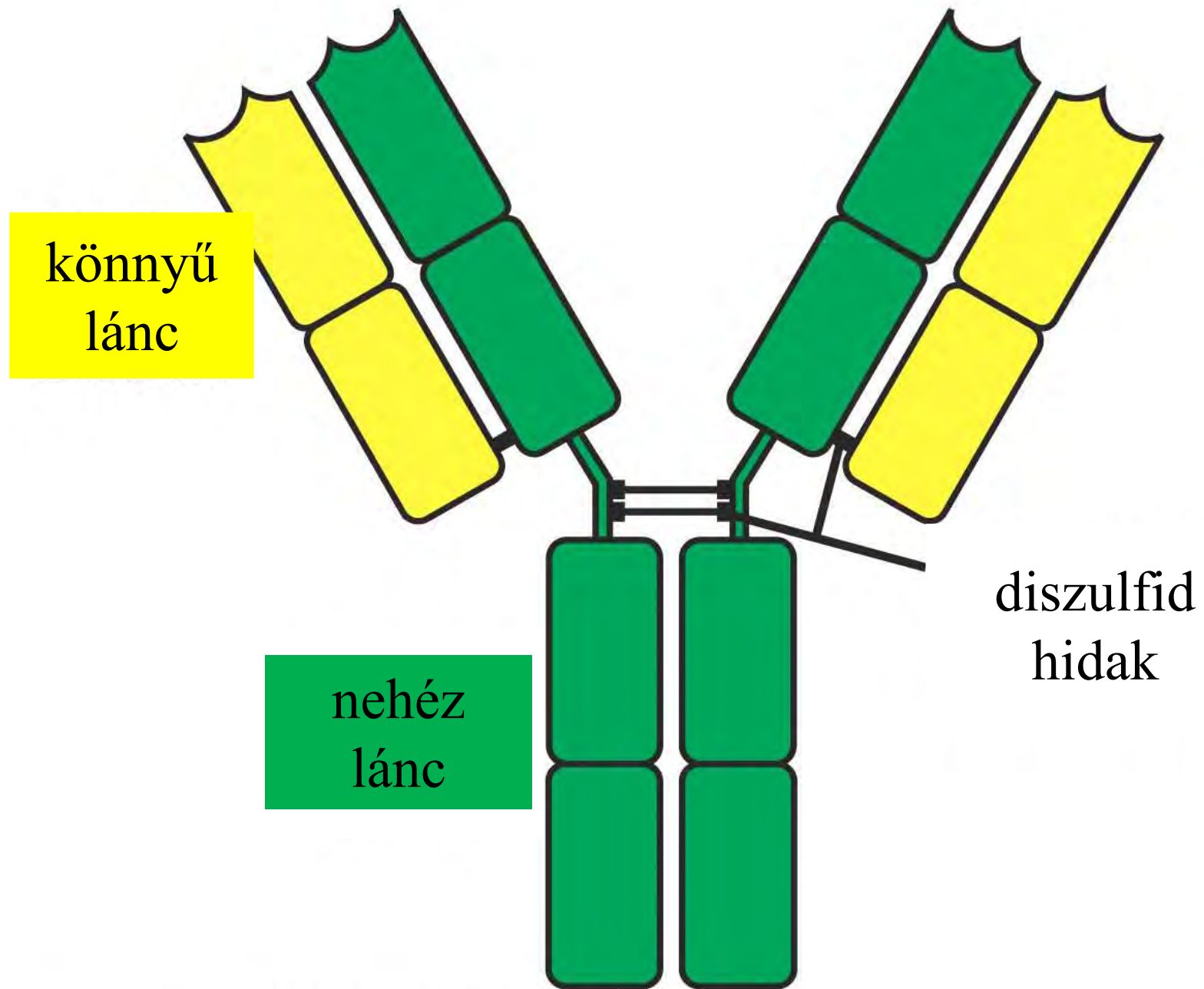
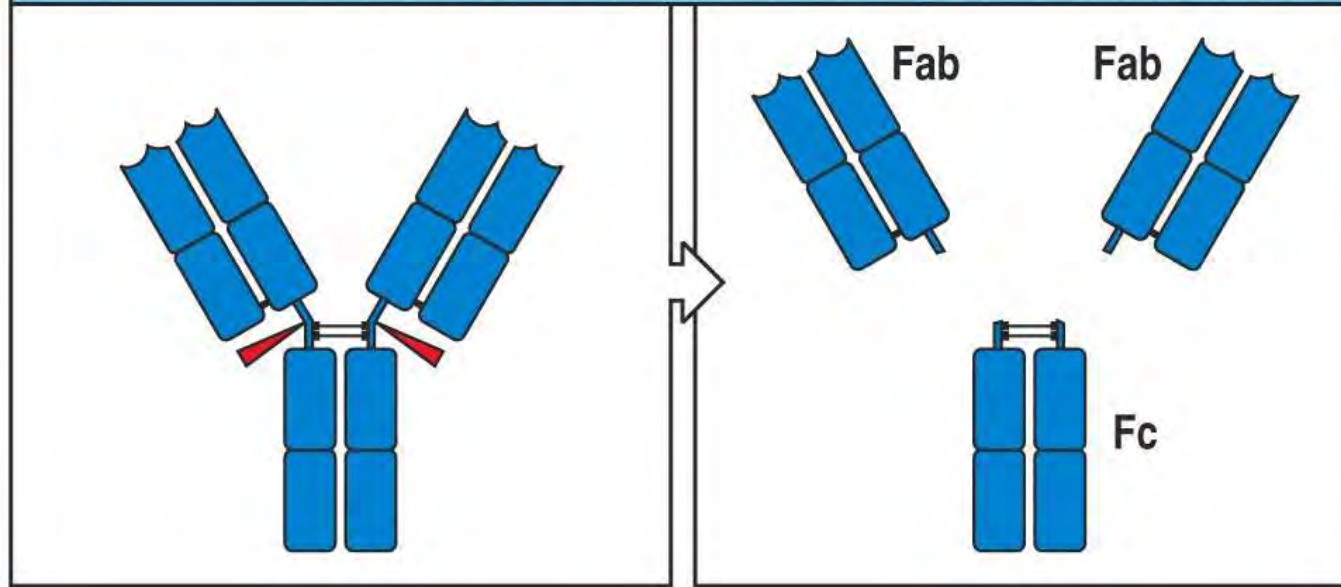


Figure 3-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

### Proteolytic cleavage by papain



### Proteolytic cleavage by pepsin

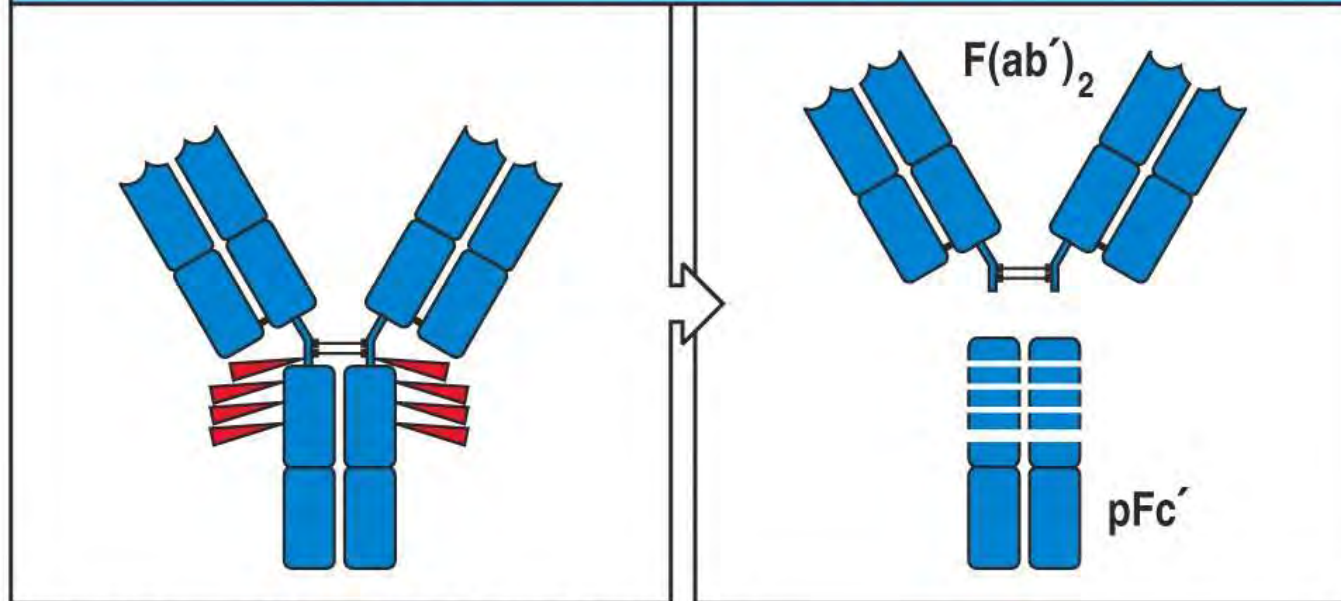


Figure 3-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

N terminus

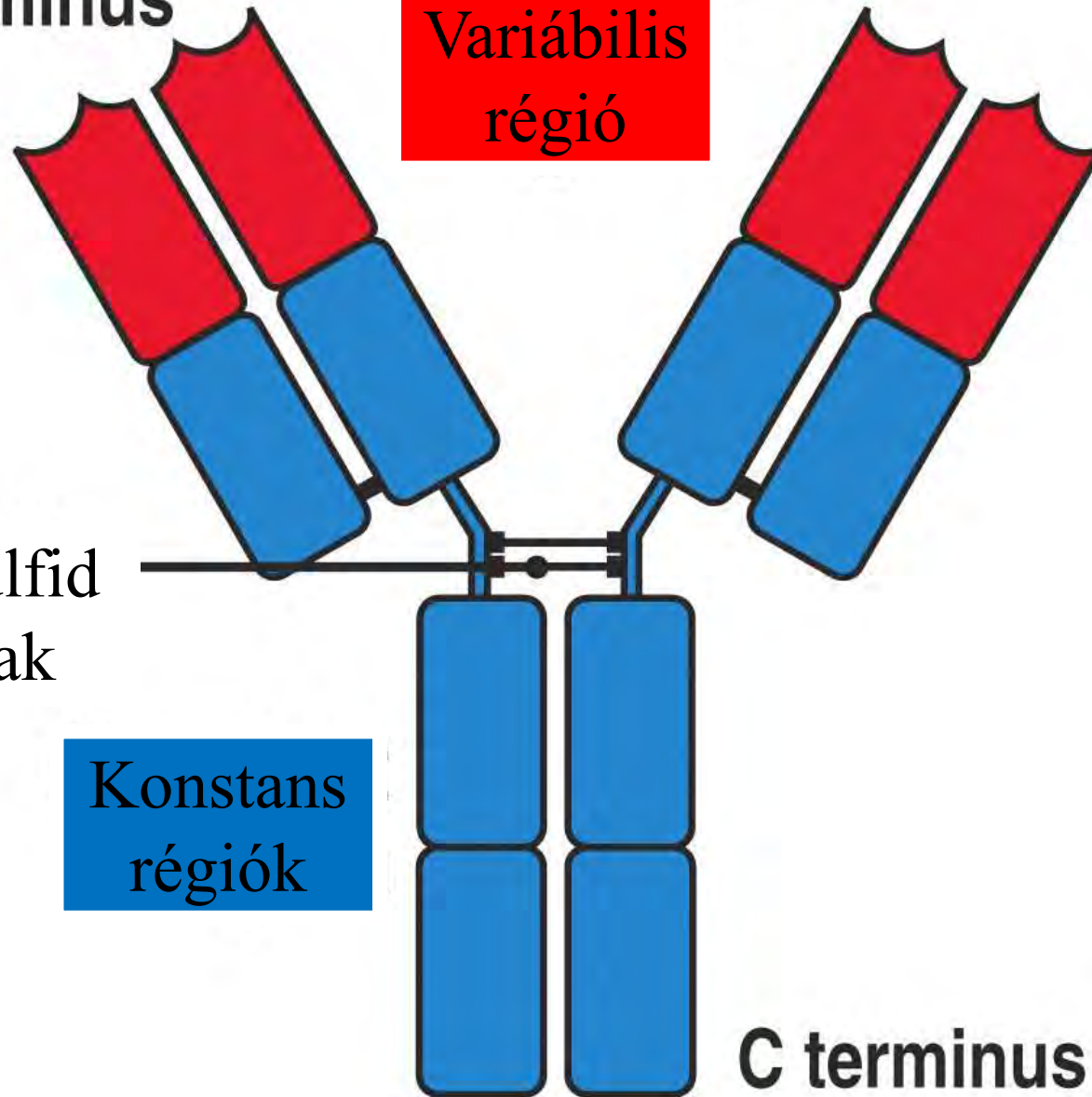
Variábilis  
régio

diszulfid  
hidak

Konstans  
régiók

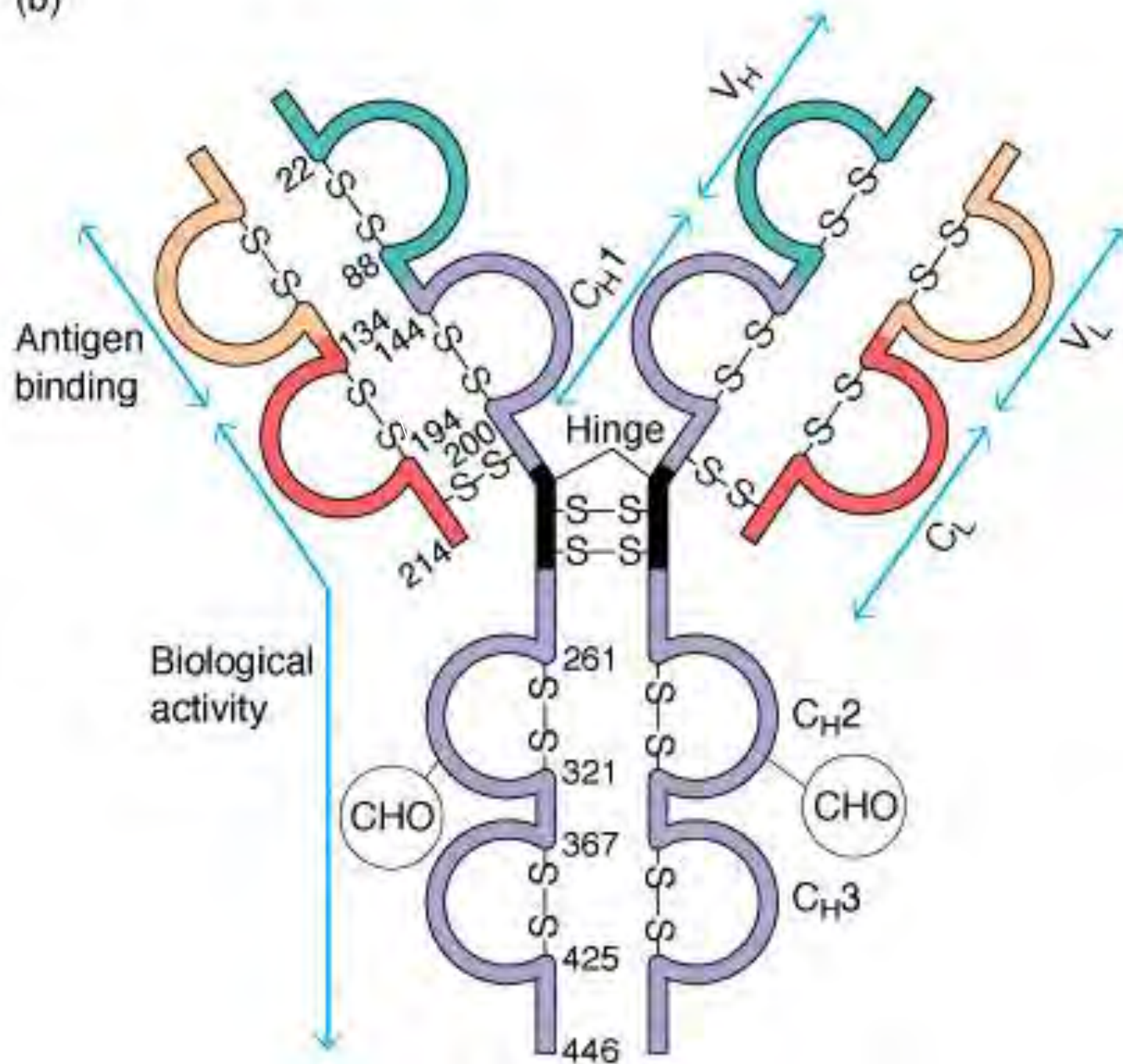
C terminus

**C**





(b)

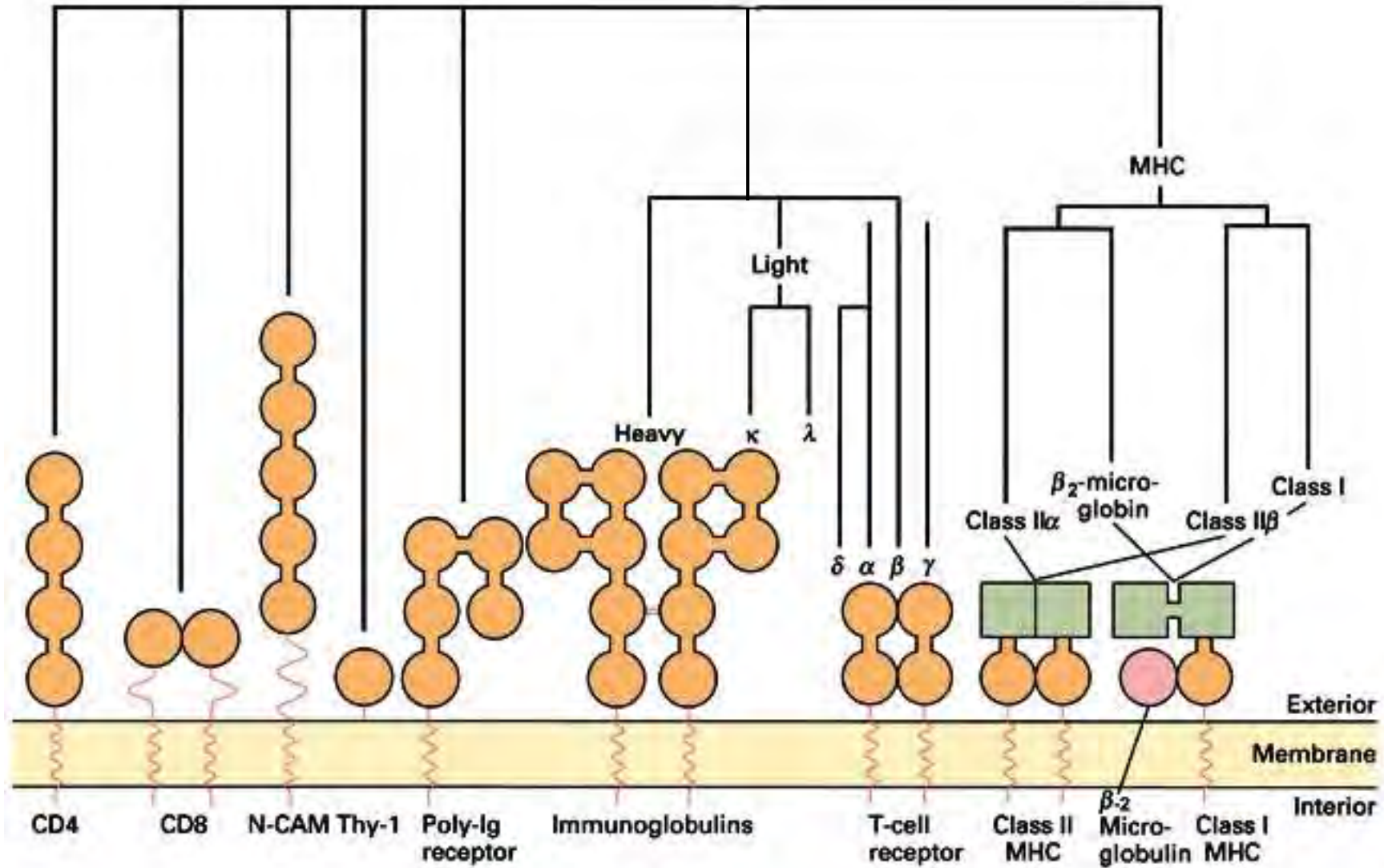




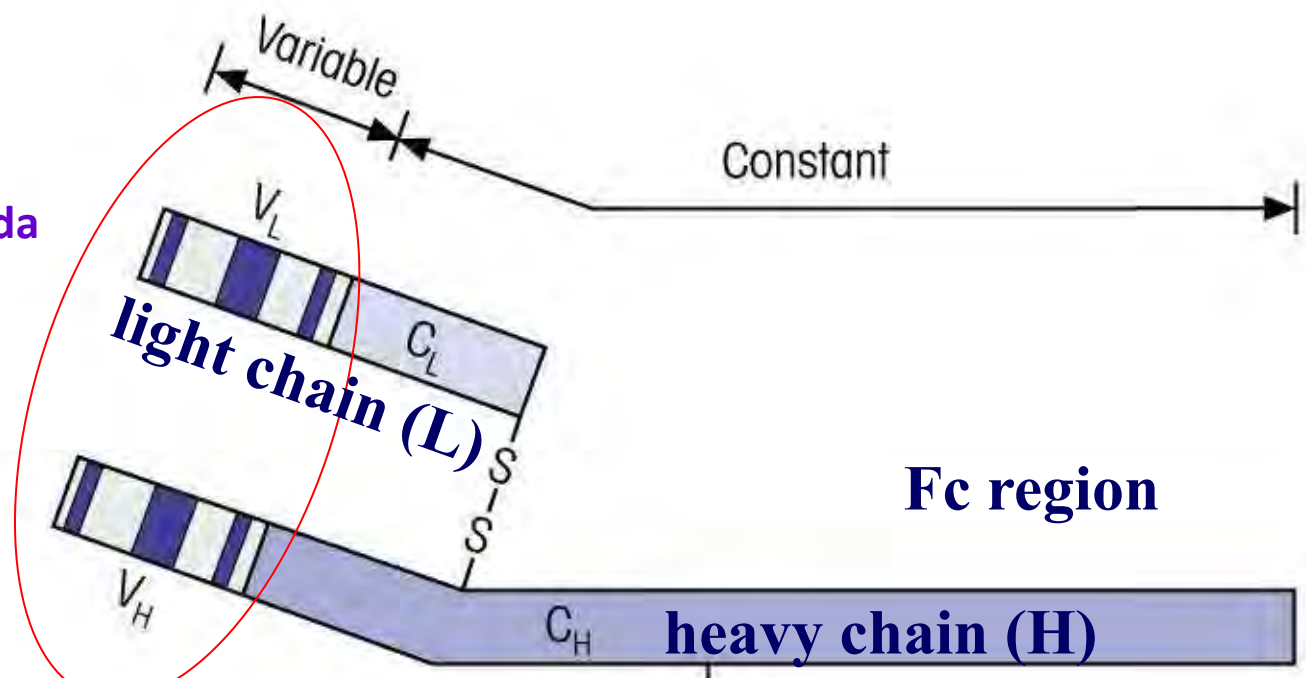


**Immunoglobulin-domén**

# Az immunoglobulin szupercsalád

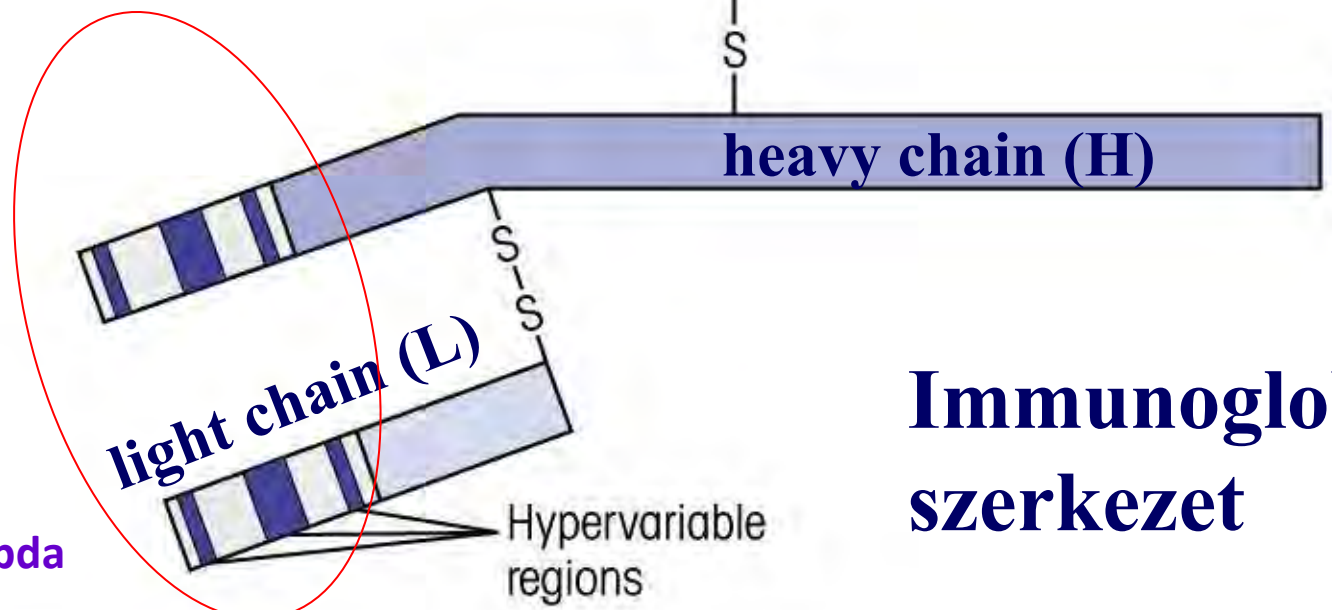


kappa vagy lambda



Fc region

kappa vagy lambda



Immunoglobulin  
szerkezet

# B sejtek



**B sejt**

**Membránkötött  
B sejt receptorok (BCR)**

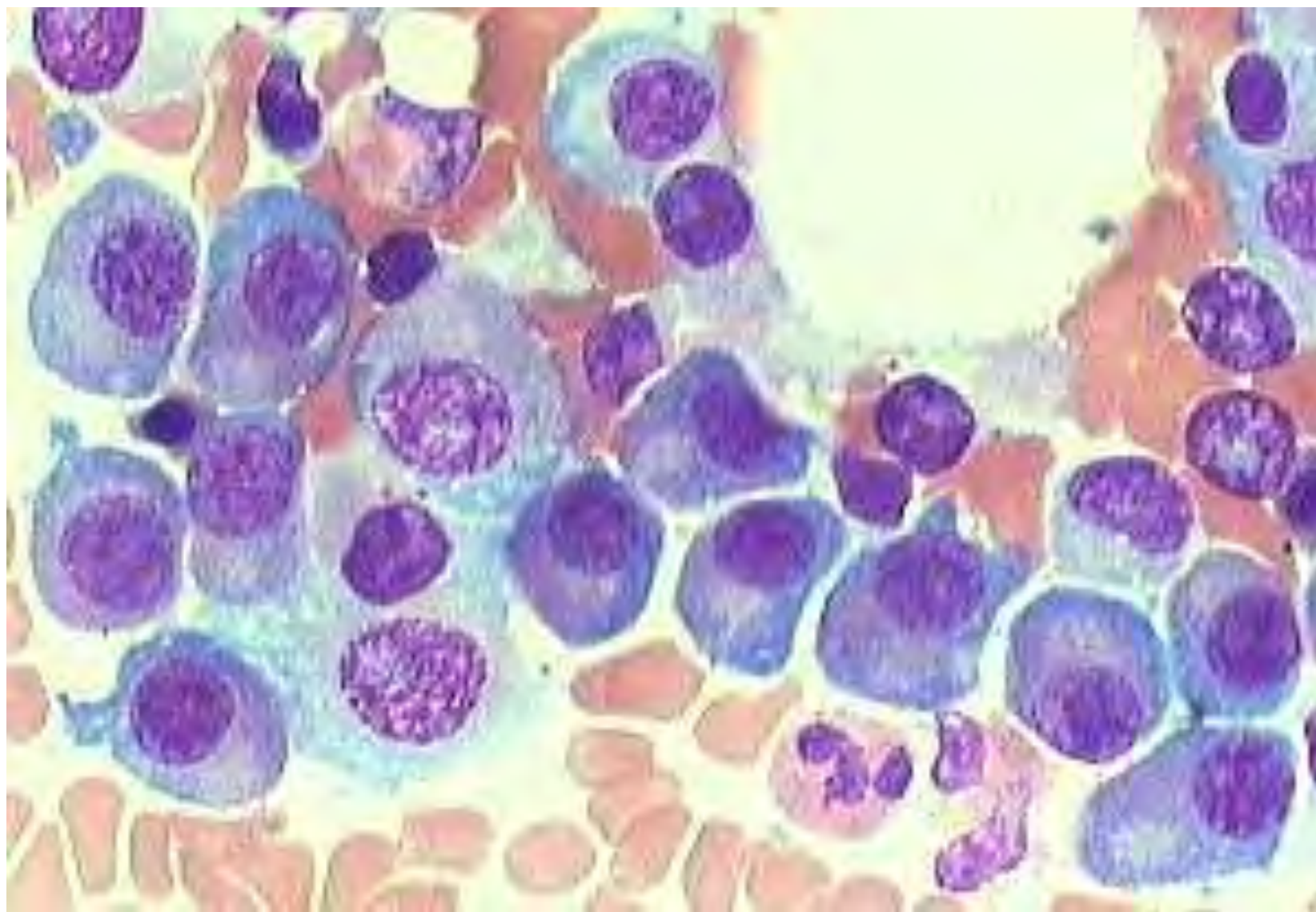
**IgM ÉS IgD**



**Plazmasejt:**

**Szecernált antitestek  
(immunoglobulinok)**

**IgM, VAGY IgG, VAGY  
IgA, VAGY IgE**



plazmasejtek



# A nehéz lánc szerint

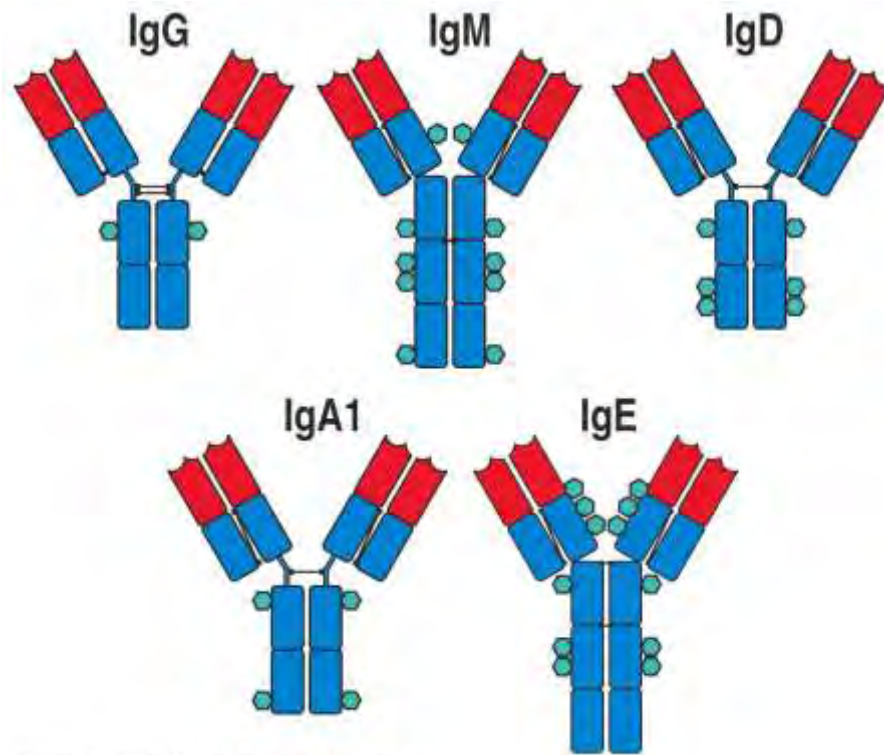


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

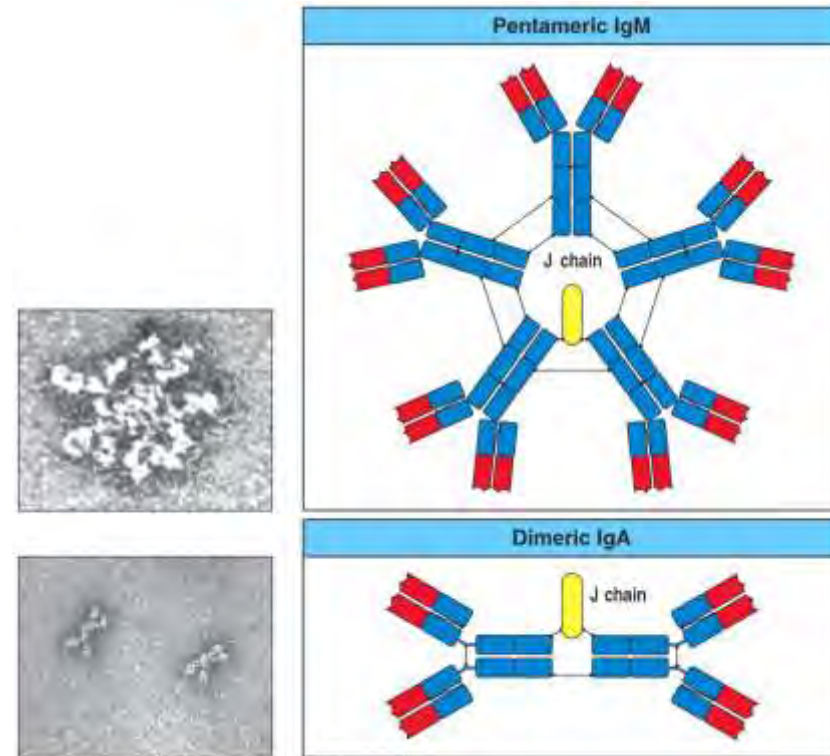


Figure 4-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

(könnyű láncok: kappa vagy lambda)

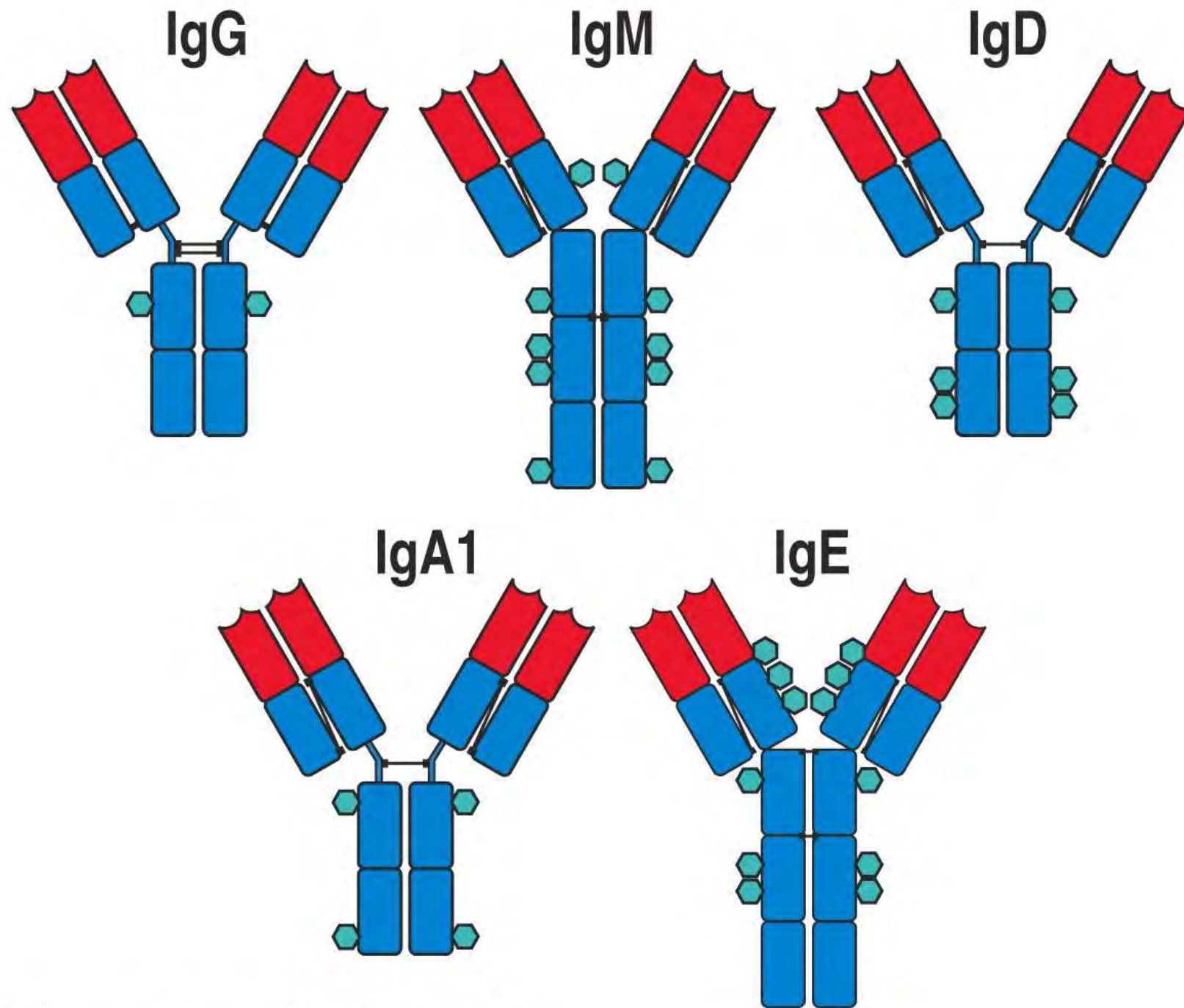
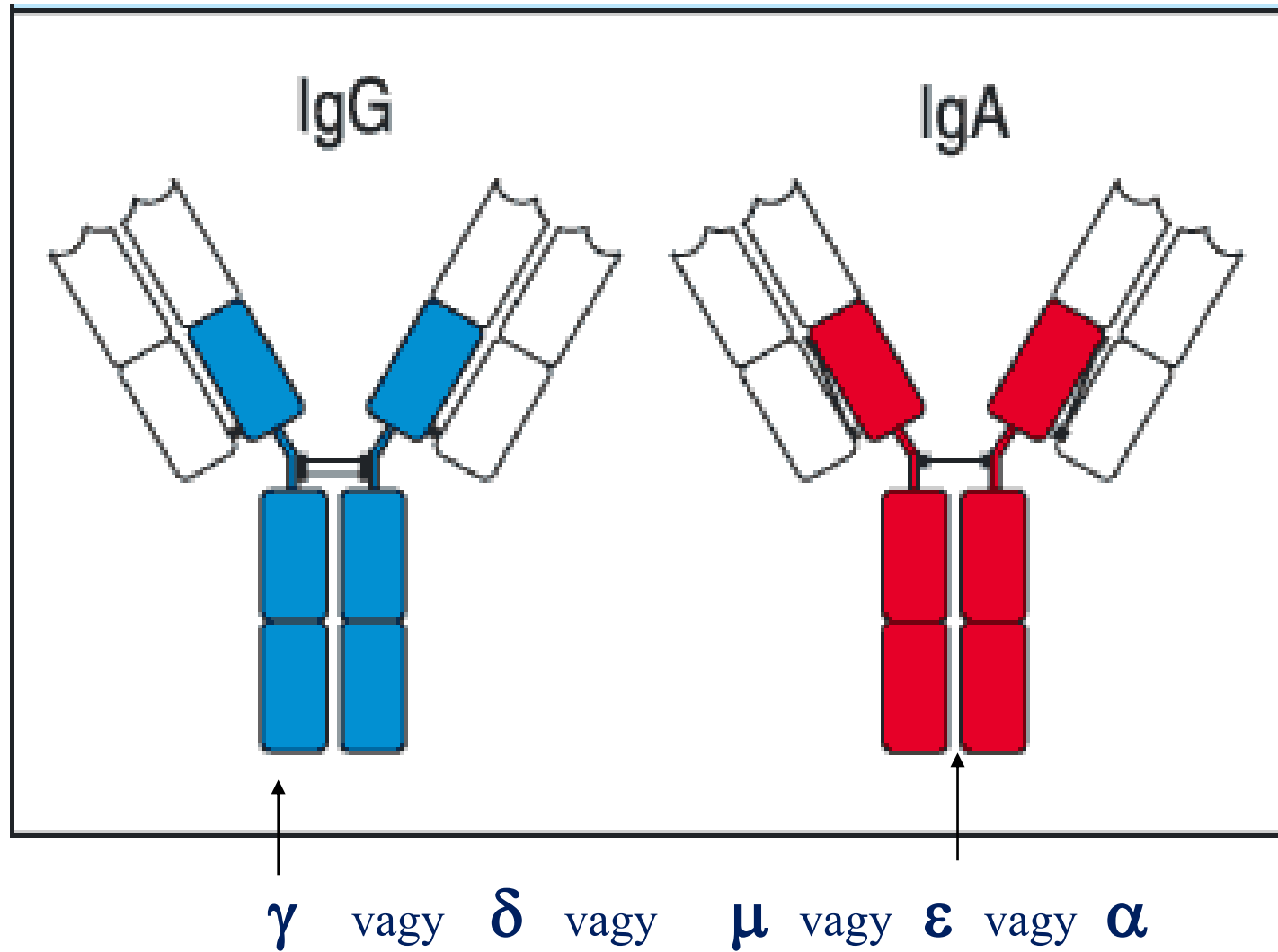
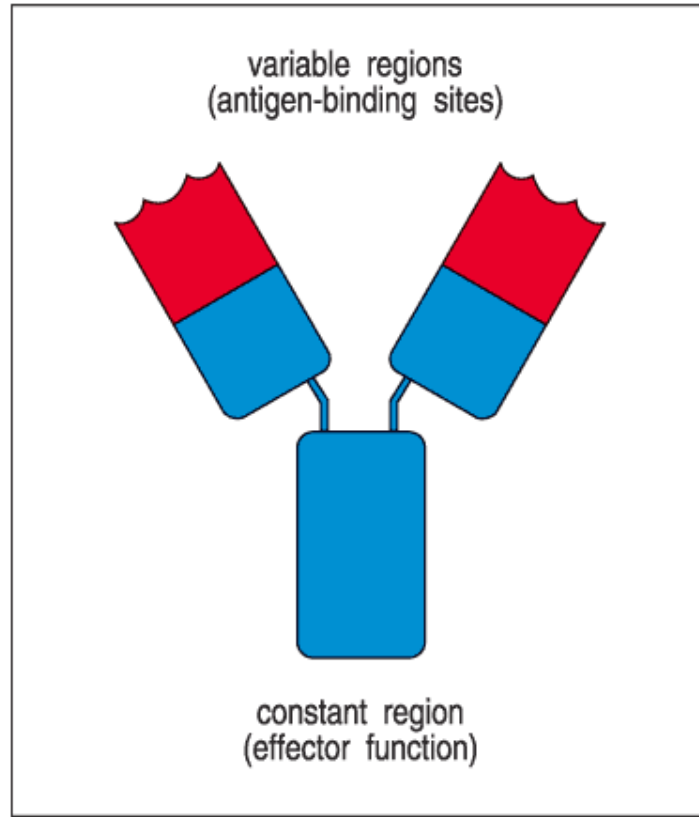


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

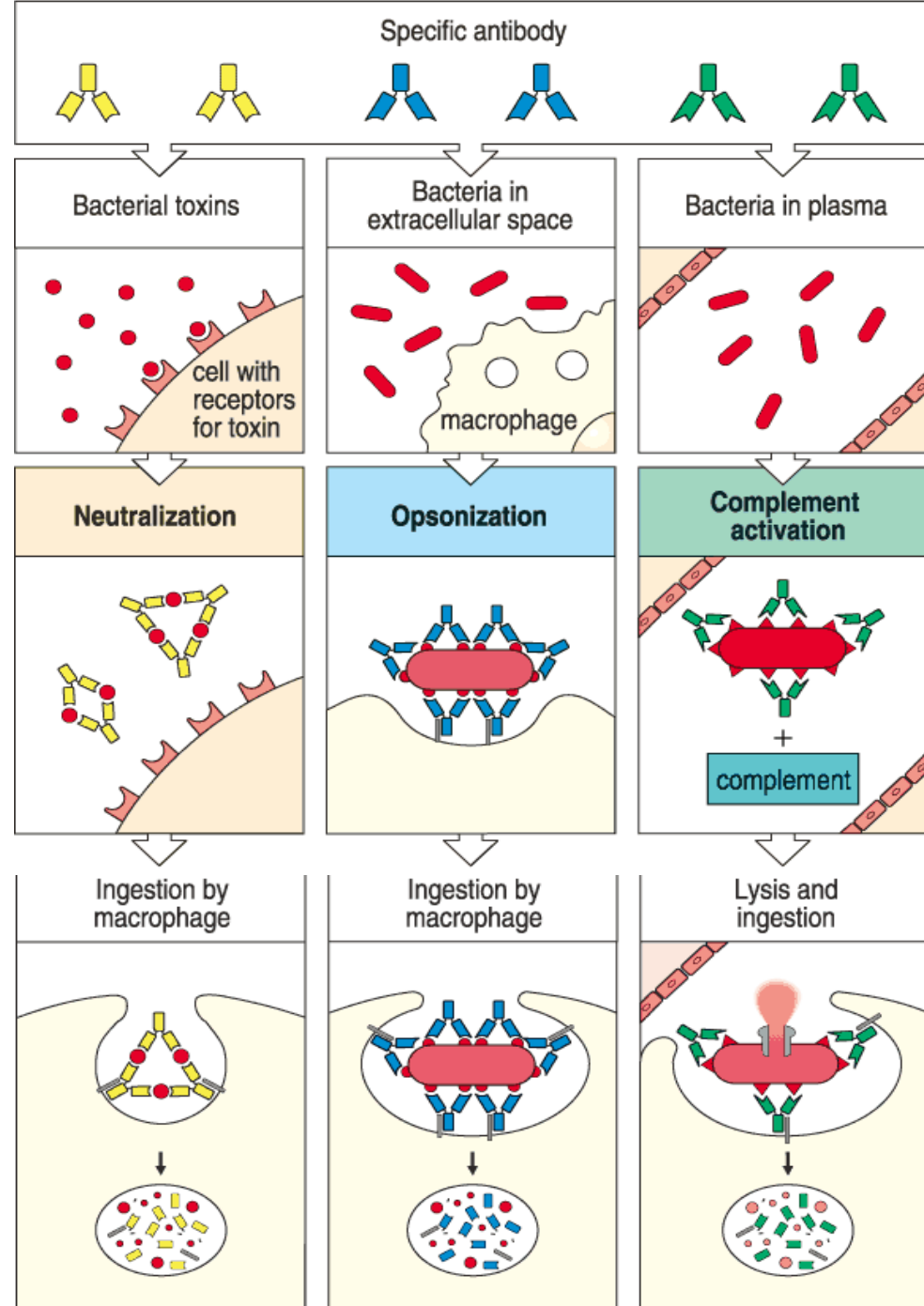


**Az antitestek nehéz láncának konstans régiója  
az effektor funkciót határozza meg**





## Effektor funkció



| 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           | +++ | -   | ++   | +    | +++  | -    | +   | -   |

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

Figure 9-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

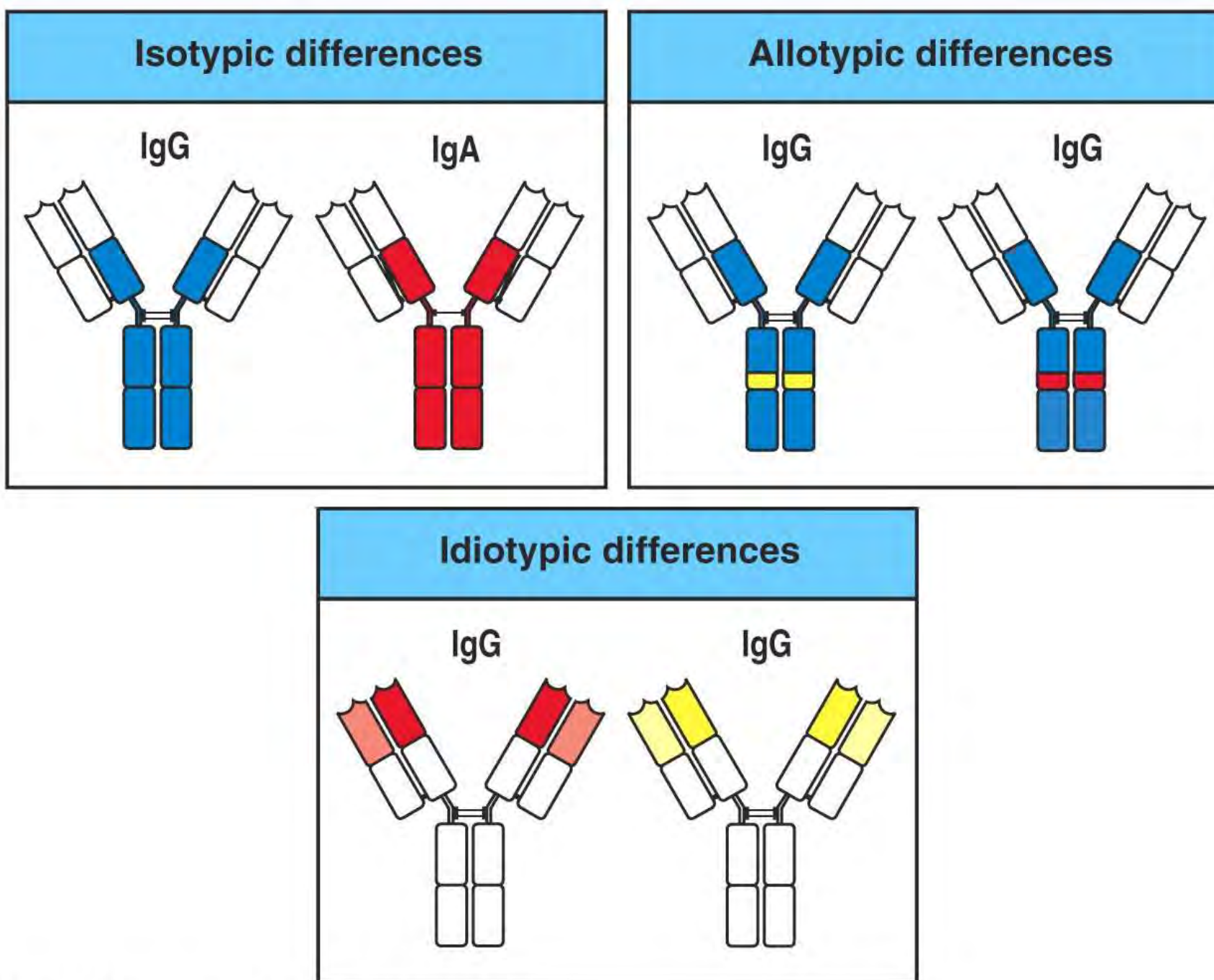
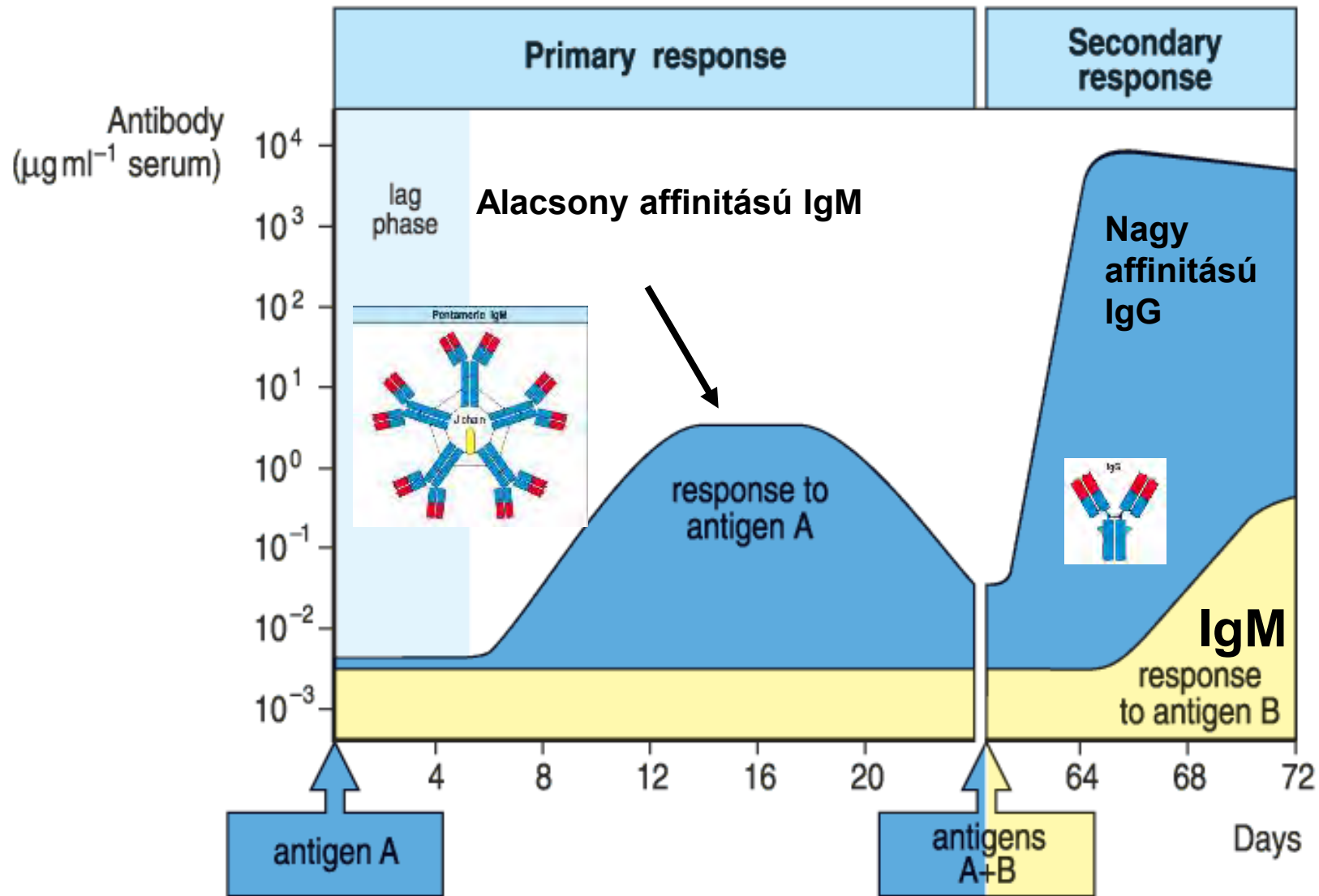
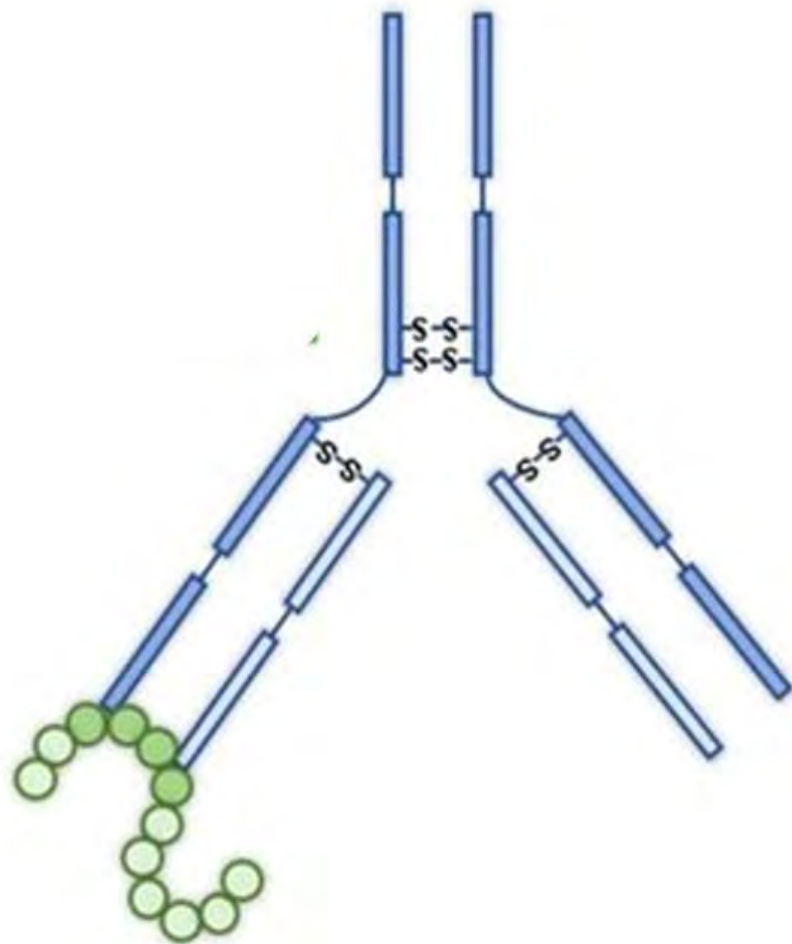


Figure 4-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

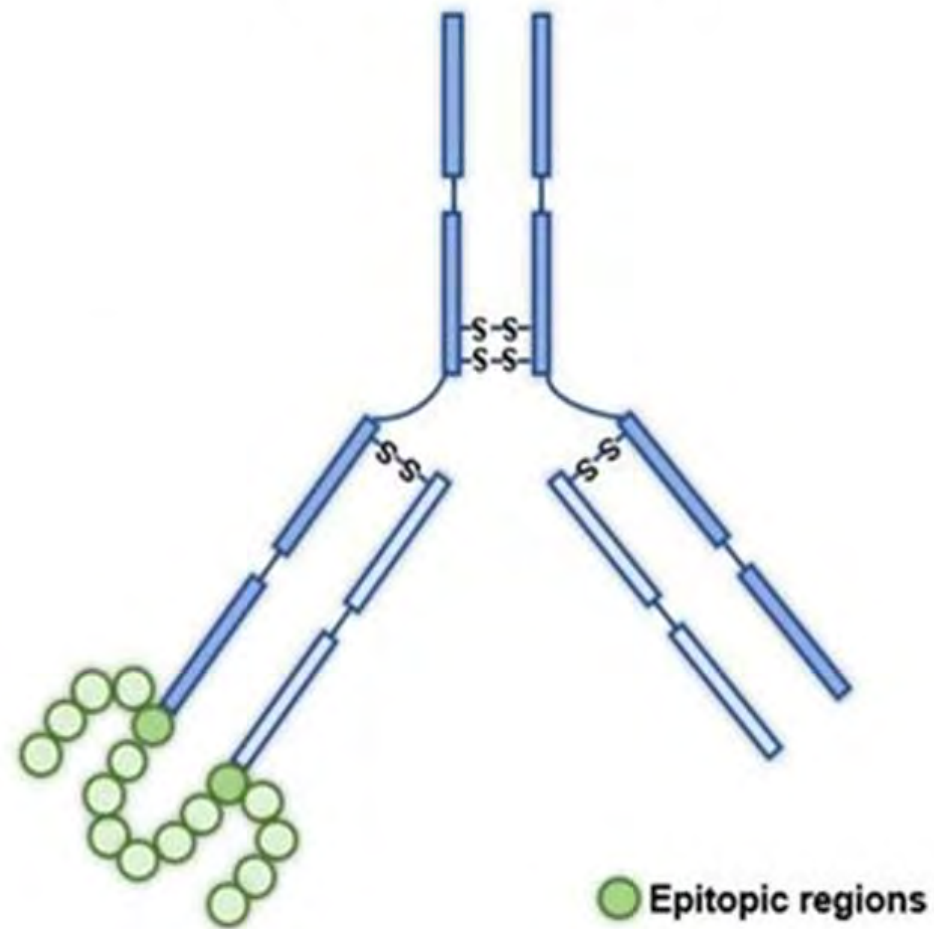


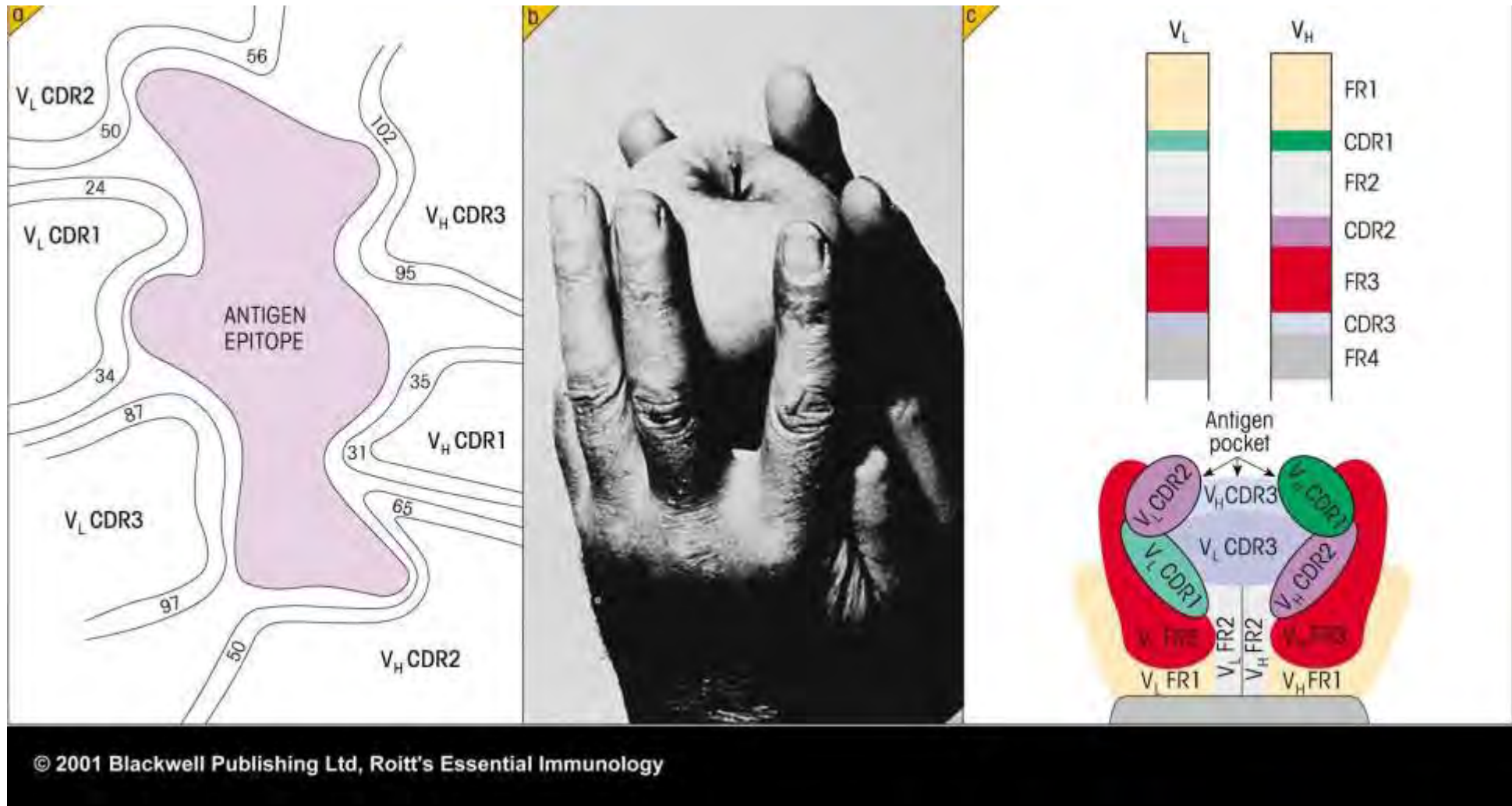


**Linear Epitopes**



**Conformational Epitopes**







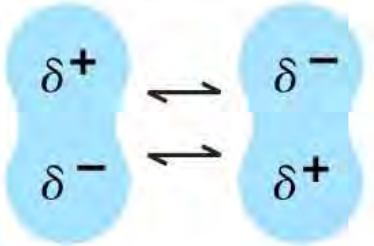
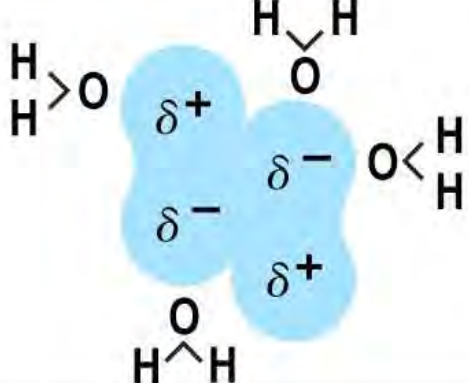
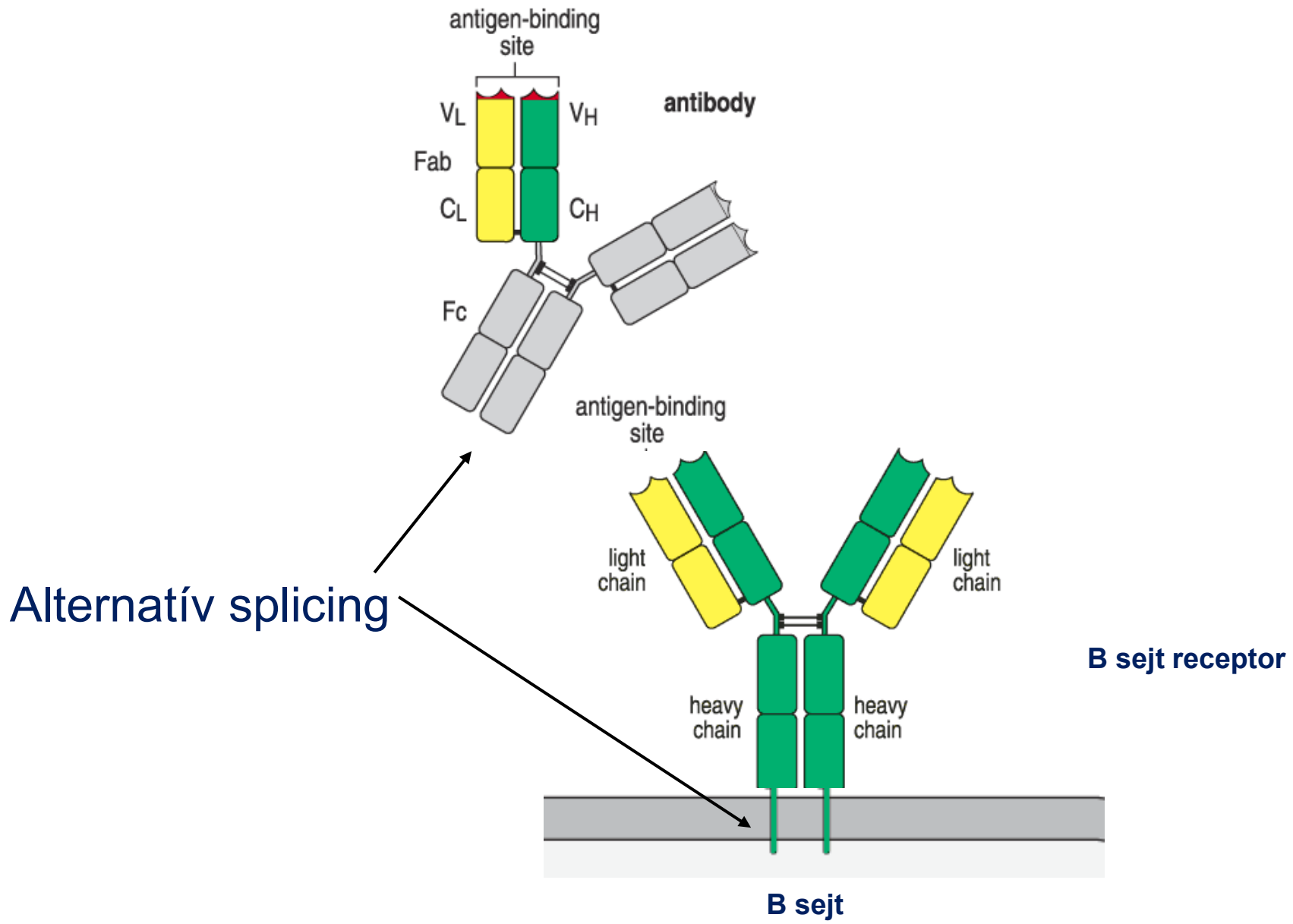
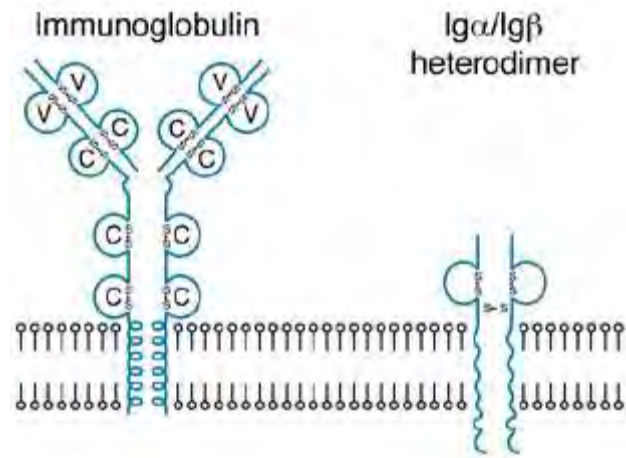
| Noncovalent forces   | Origin   |  |
|----------------------|--|--|
| Electrostatic forces | Attraction between opposite charges  | $-\text{NH}_3^+ \quad \text{OOC}^-$  |
| Hydrogen bonds       | Hydrogen shared between electronegative atoms (N,O)  | $\begin{array}{c} \diagdown \text{N} - \text{H} - - \text{O} = \text{C} \diagdown \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$ |
| Van der Waals forces | Fluctuations in electron clouds around molecules oppositely polarize neighboring atoms   |   |
| Hydrophobic forces   | Hydrophobic groups interact unfavorably with water and tend to pack together to exclude water molecules. The attraction also involves van der Waals forces |    |

Figure 3-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# B sejt receptor komplex



**IgM és IGD**

Jelátviteli egység

# Membrane-bound IgM (mIgM)

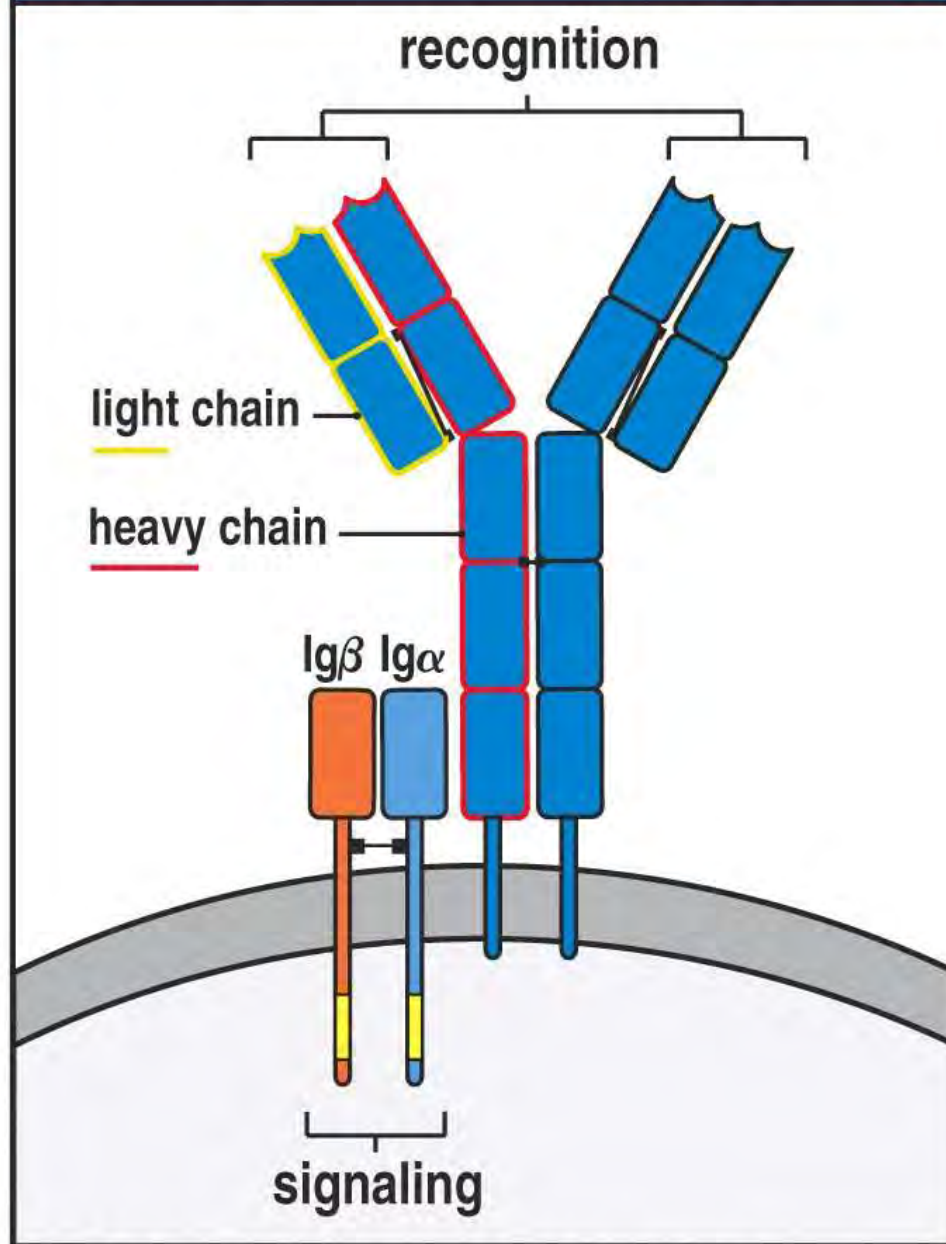


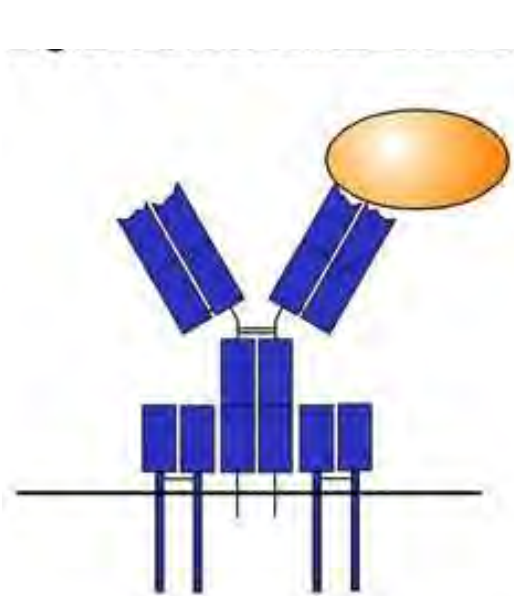
Figure 6-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**ITAM motívum:**

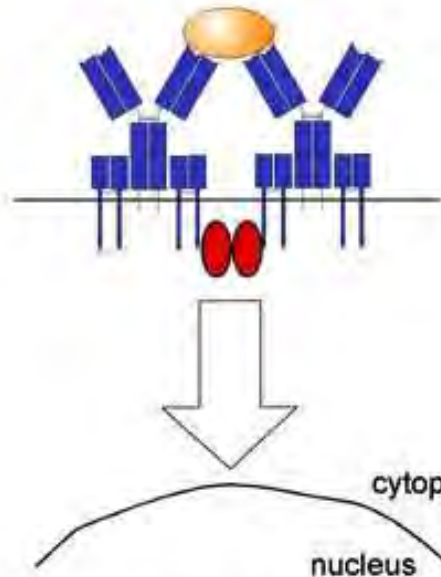
immunoreceptor tyrosine based activation motif

**ITIM motívum:**

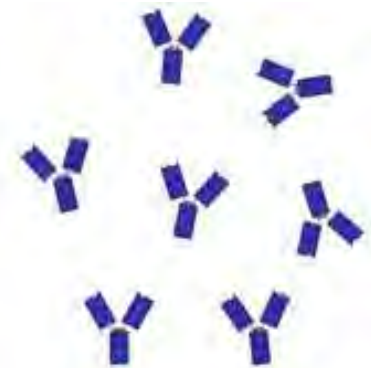
immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif



membrane-bound Ig  
*antigen recognition*



messengers  
*signal transduction  
& activation*



plasma cell

secreted Ig  
*effector response*

(adapted from Janeway 2001)



# B sejt aktiváció

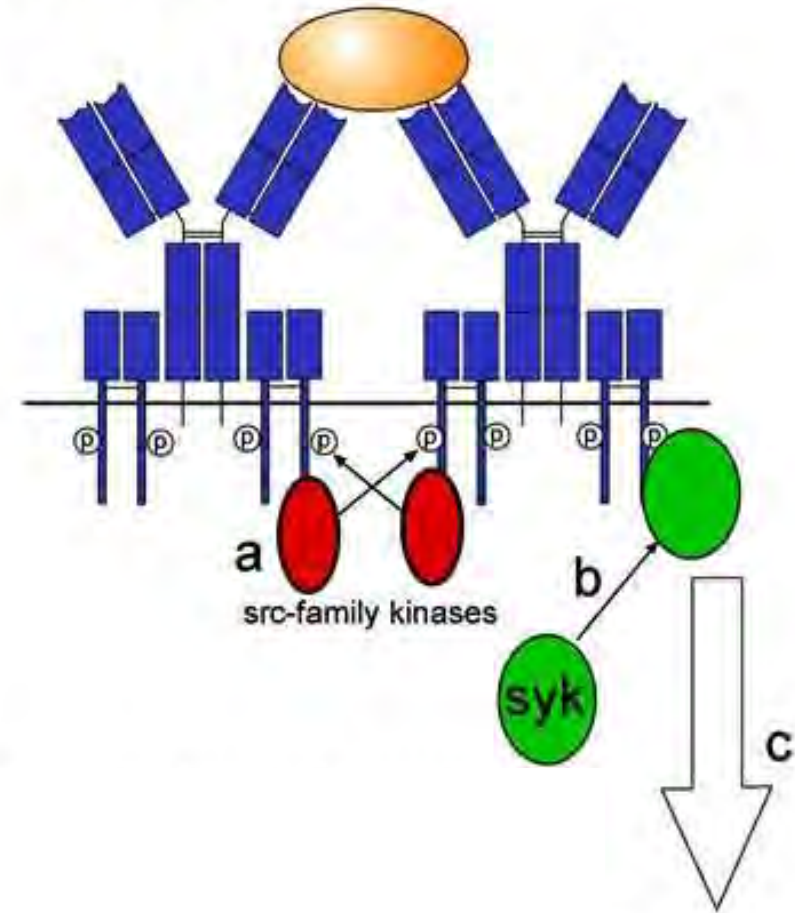
A BCR keresztkötése az ITAM-ok src kinázok általi foszforilációját okozza



A Syk kötődik a foszforilált ITAM-okhoz és aktiválódik



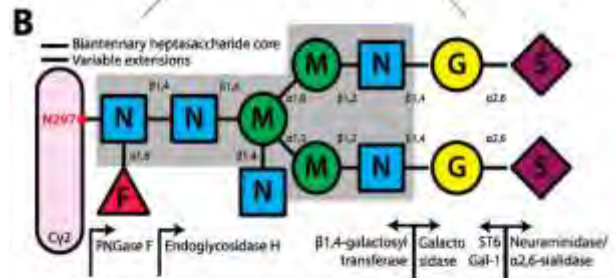
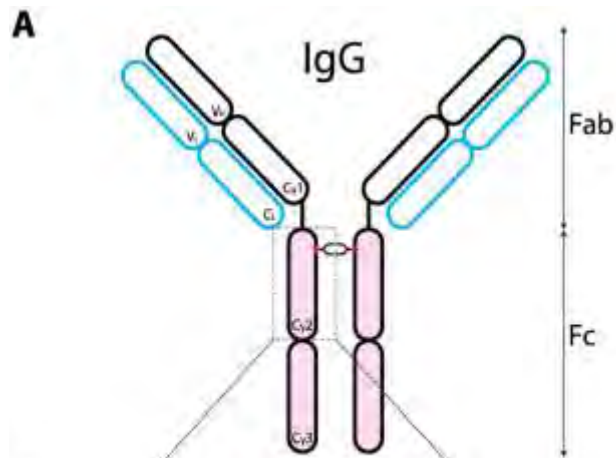
A Syk további kinázokat foszforilál és aktivál



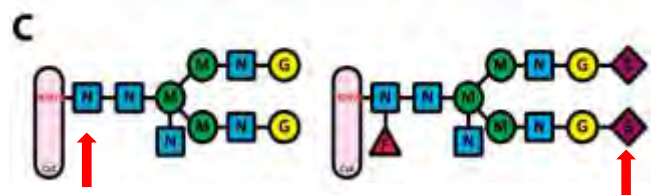
(adapted from Janeway 2001)



# Immunoglobulin N glikoziláció



Complex-type N-linked glycan



pro-inflammatórikus

anti-inflammatórikus

50x hatékonyabb  
ADCC a fukóz  
eltávolításakor



Terminális sziálsav:  
immunoszuppresszív hatás



# **T sejtek antigénreceptorai**

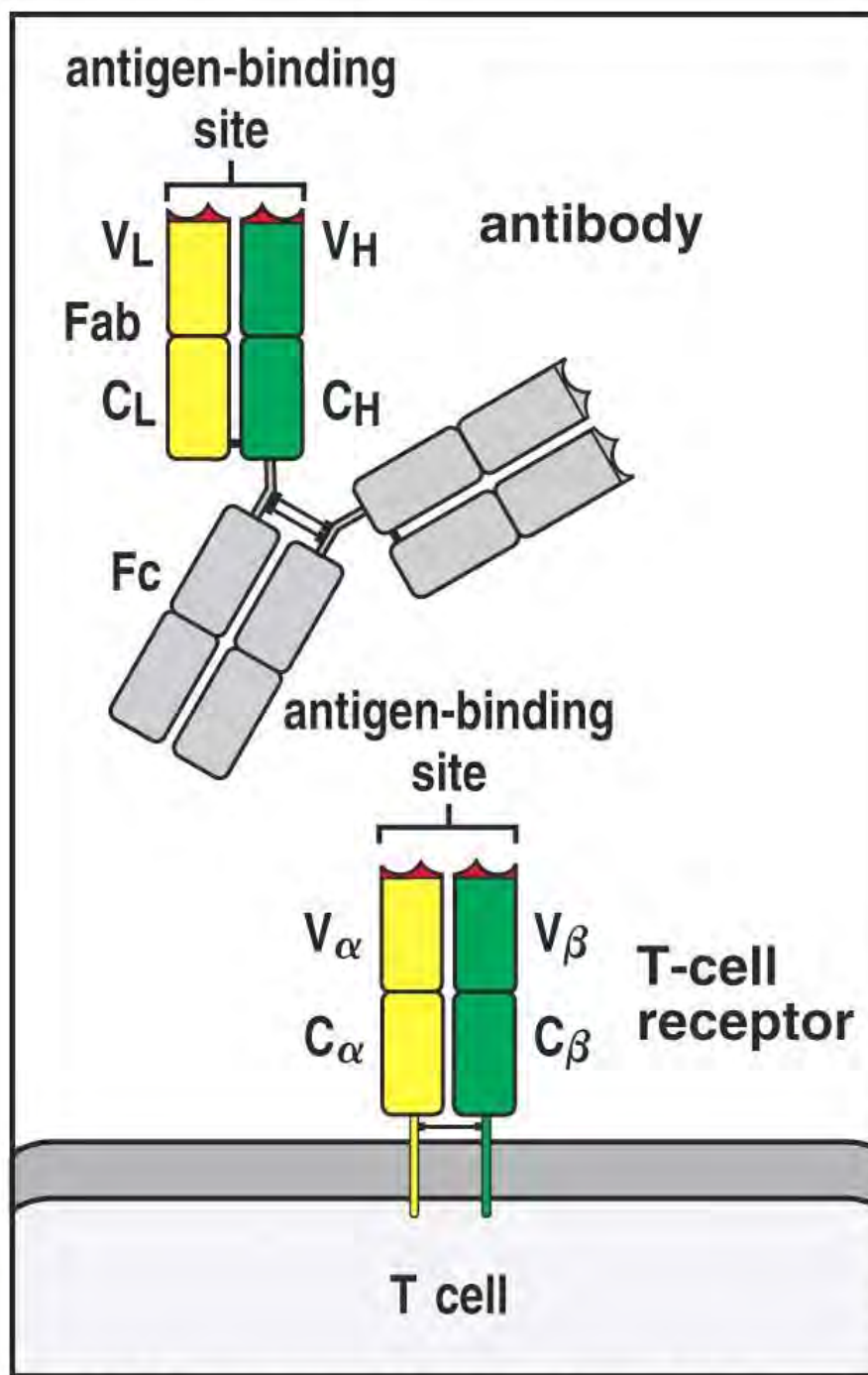


Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

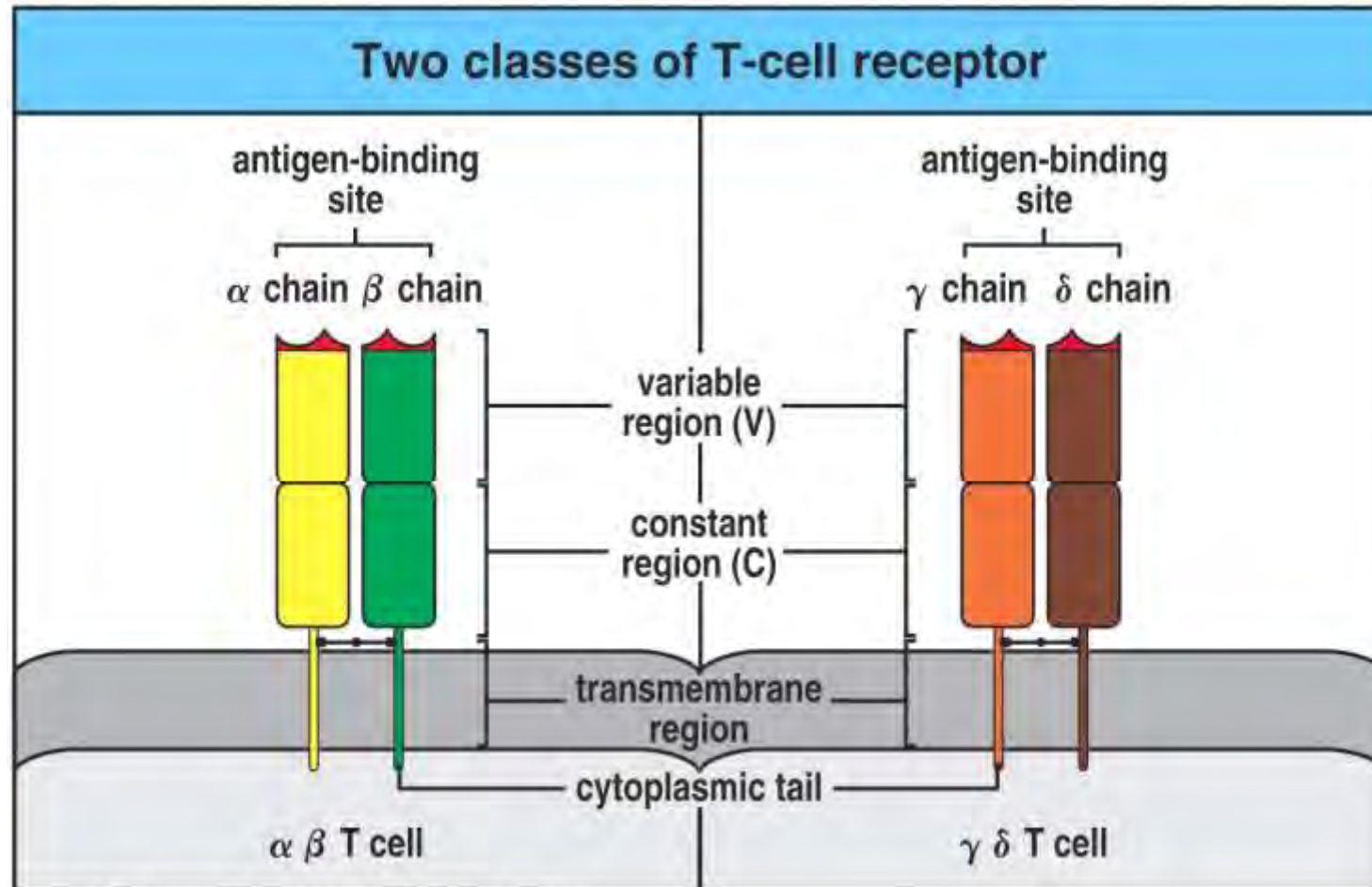


Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

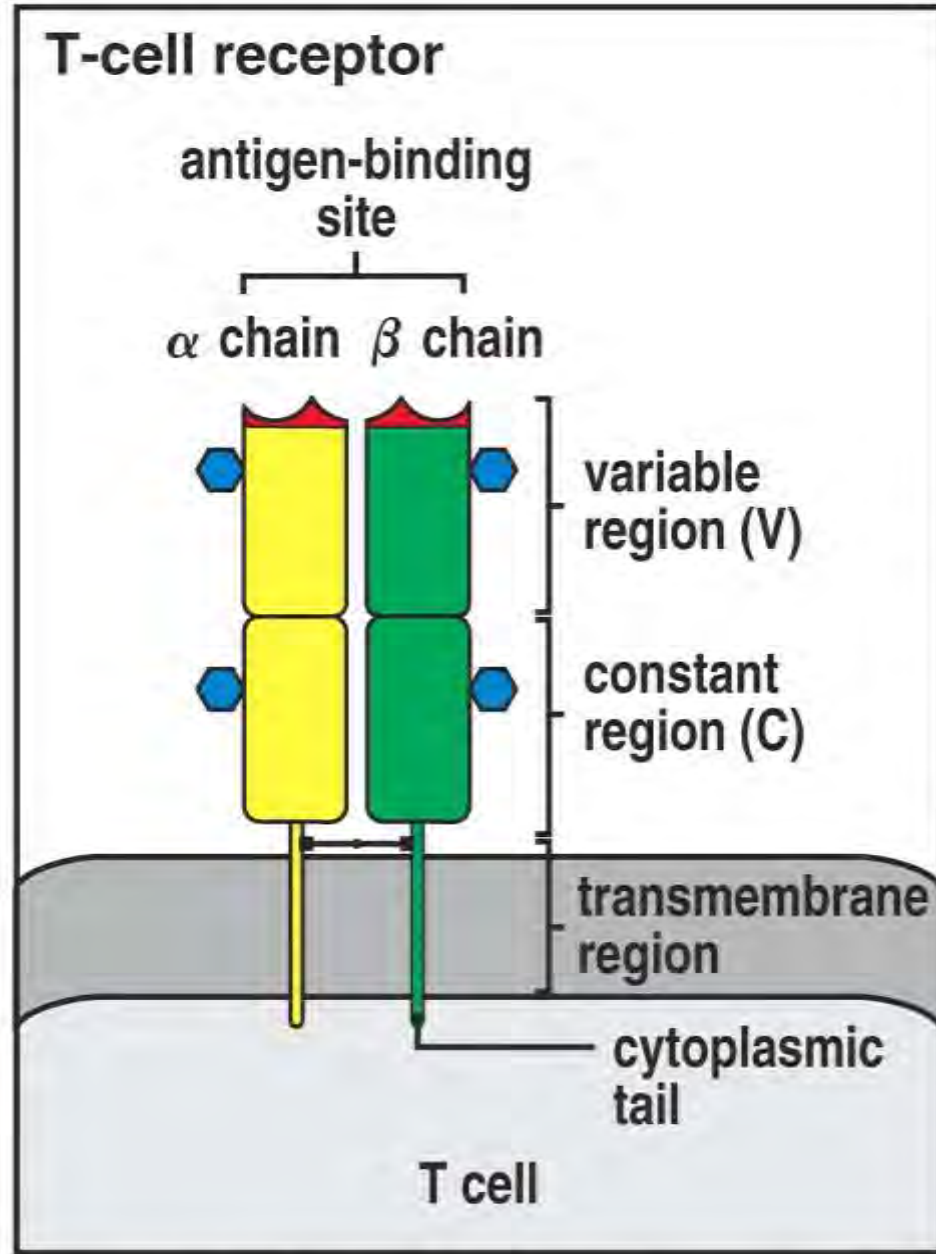


Figure 3-1 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

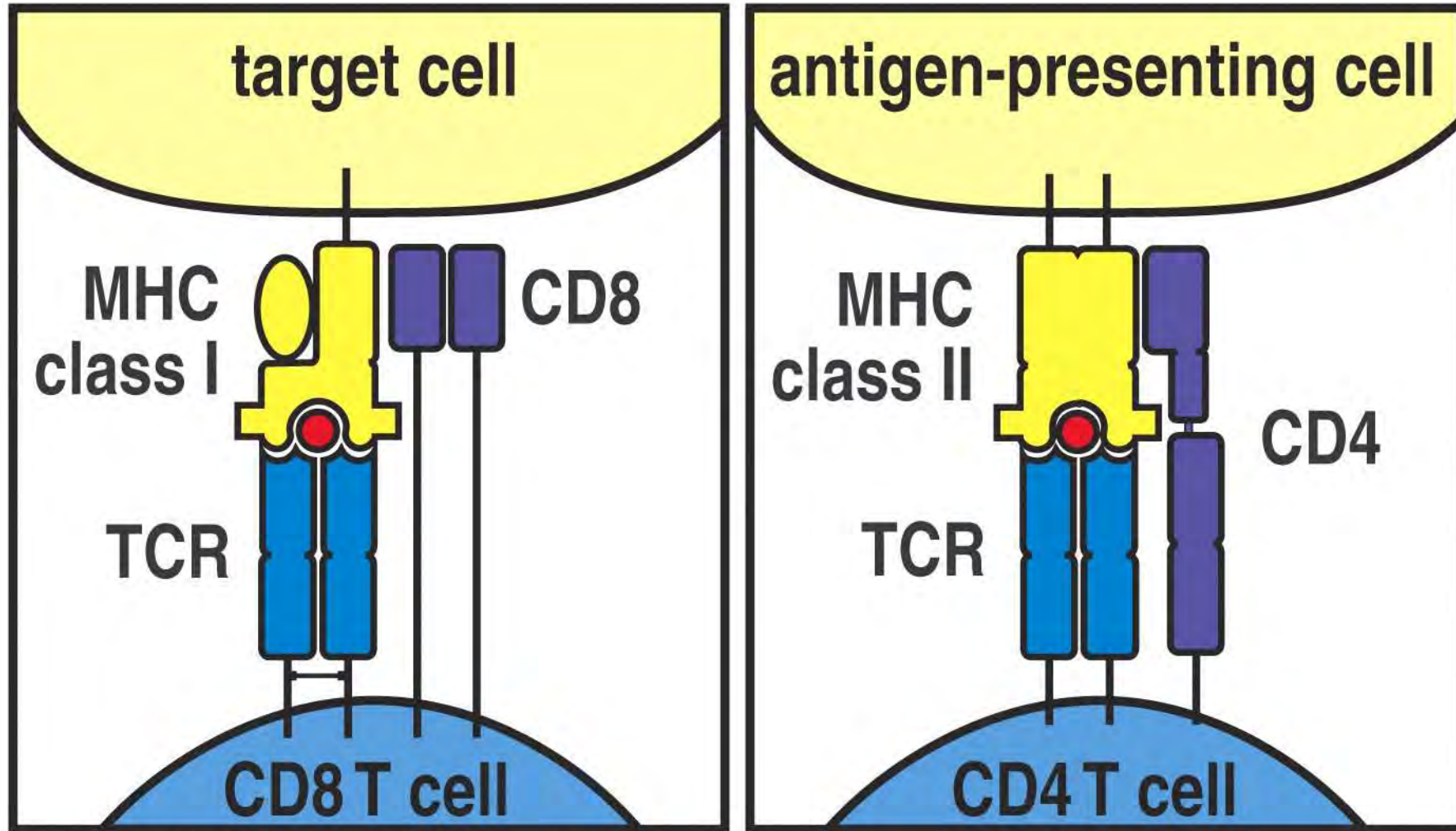


Figure 3-12 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)



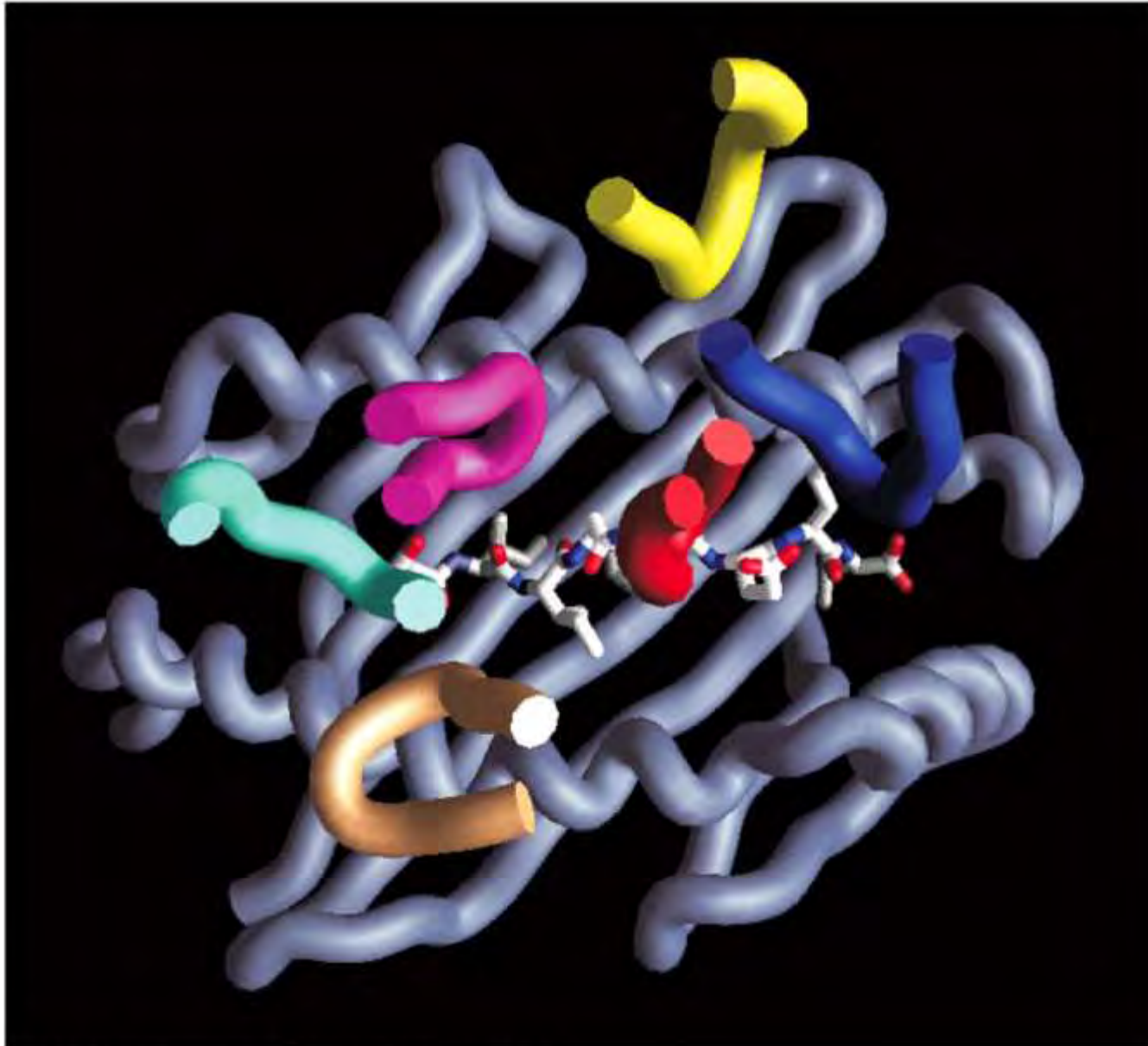


Figure 4-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



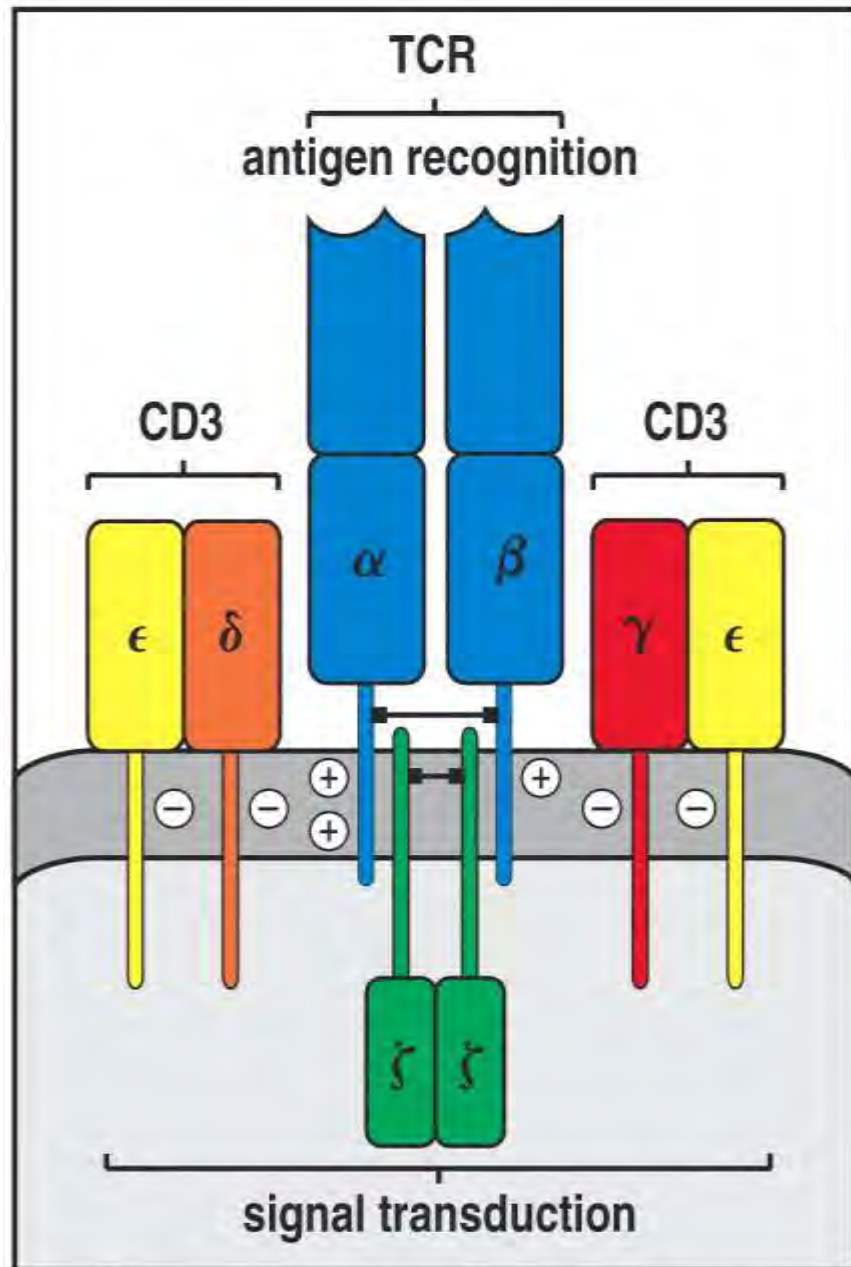
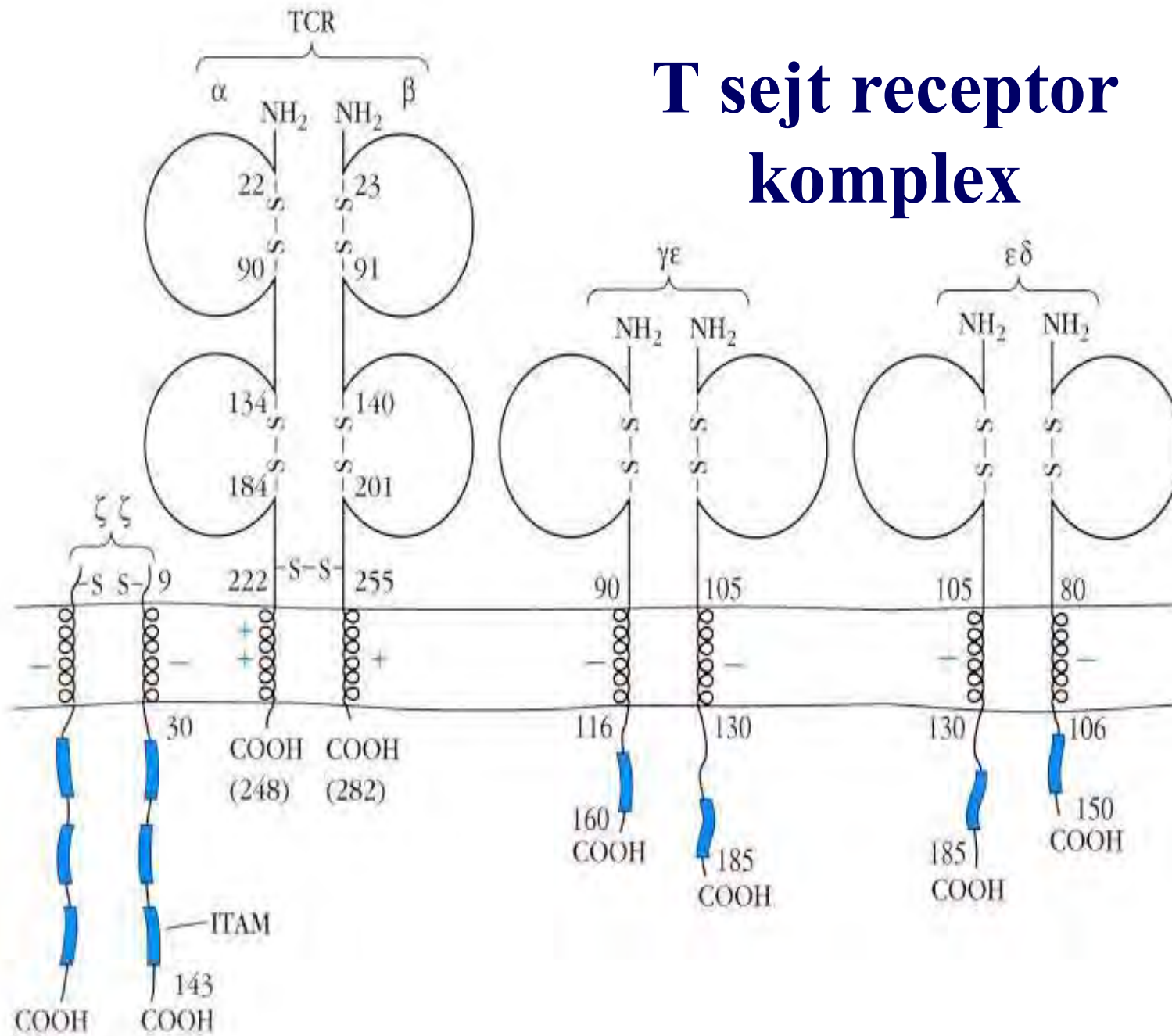
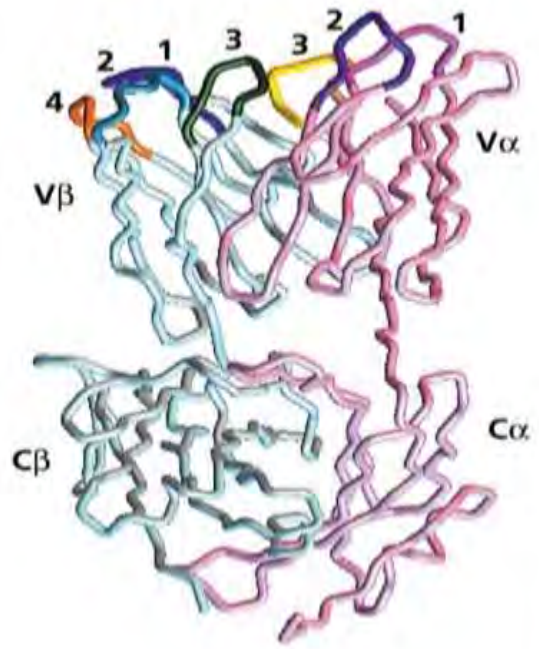


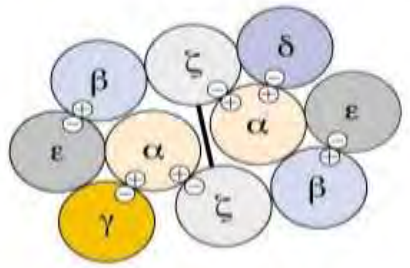
Figure 3-6 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# T sejt receptor kompleks

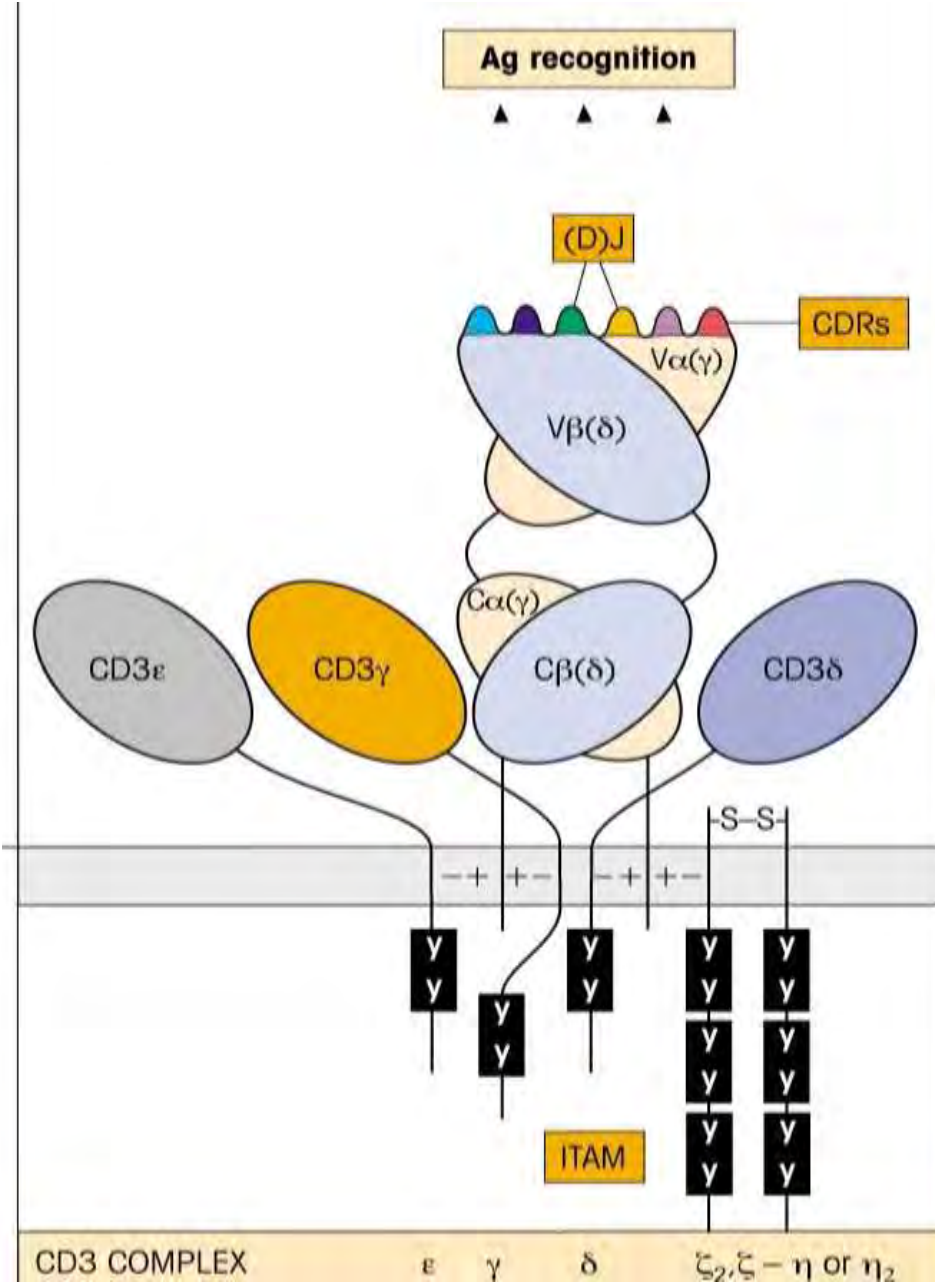




TCR structure



Cross-section through transmembrane segment



CD3 COMPLEX

$\epsilon$   $\gamma$   $\delta$   $\zeta_2, \zeta - \eta$  or  $\eta_2$

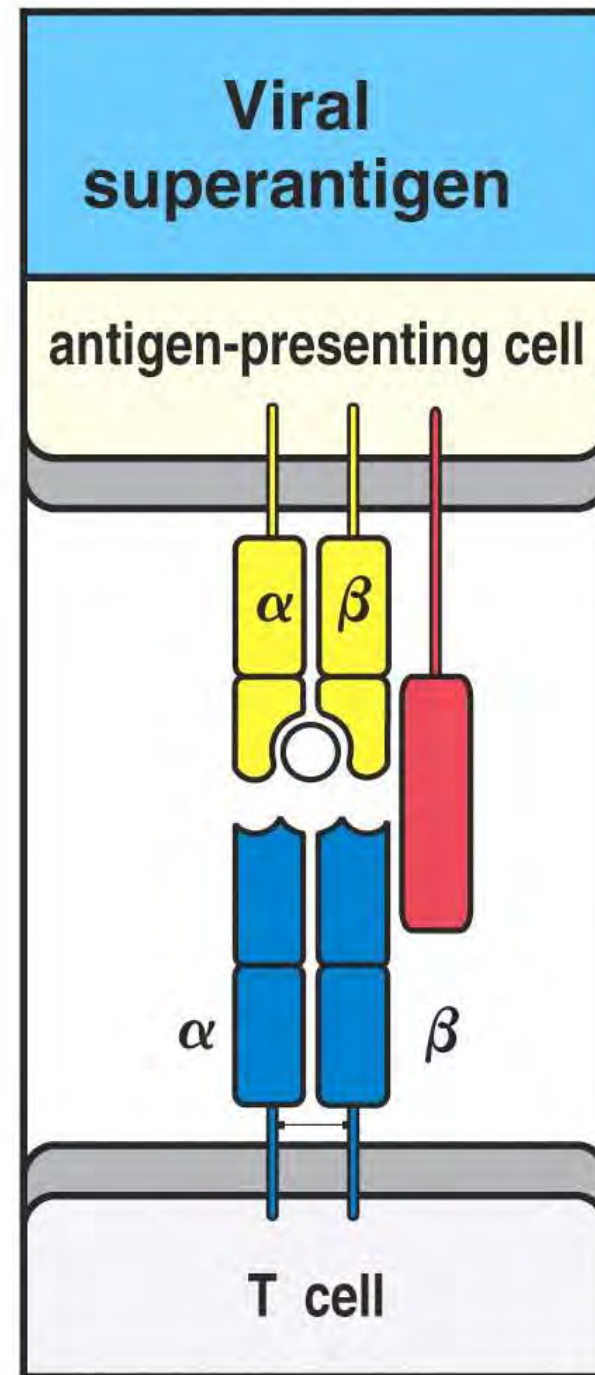
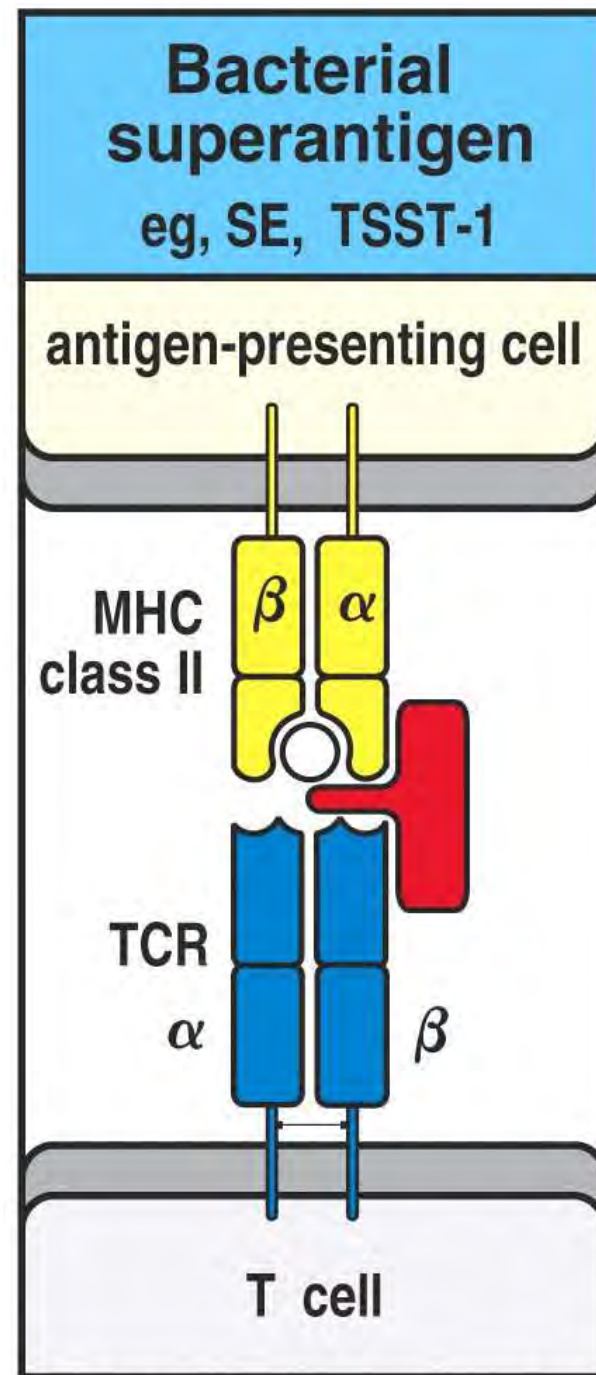


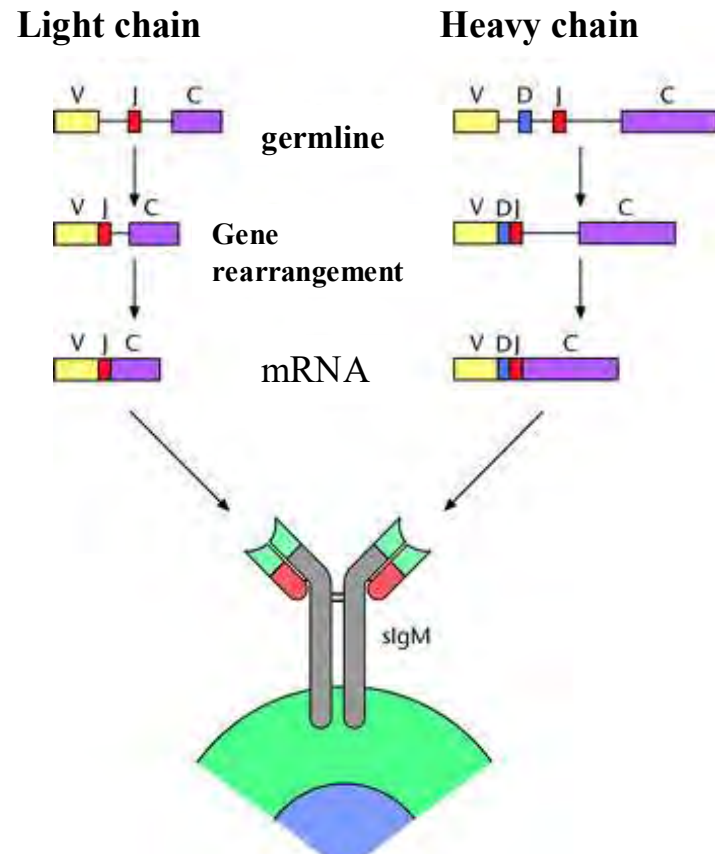
Figure 5-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# A BCR és TCR molekulák sokféleségének kialakulása

- Humán genom: ~ 25 000 gén
- Ha egy gén egy fehérjét kódol, hogyan tud az immunrendszer specifikus felismerő struktúrárt létrehozni minden lehetséges környezeti antigénre/epitóppra?



# Szomatikus génátrendeződés

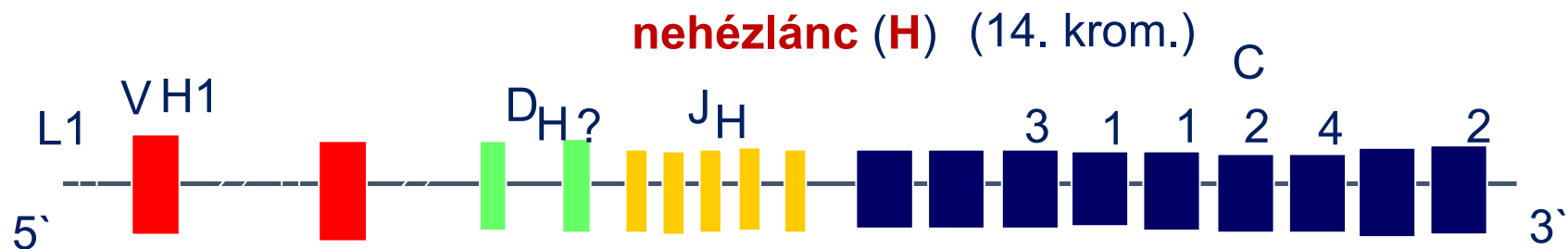
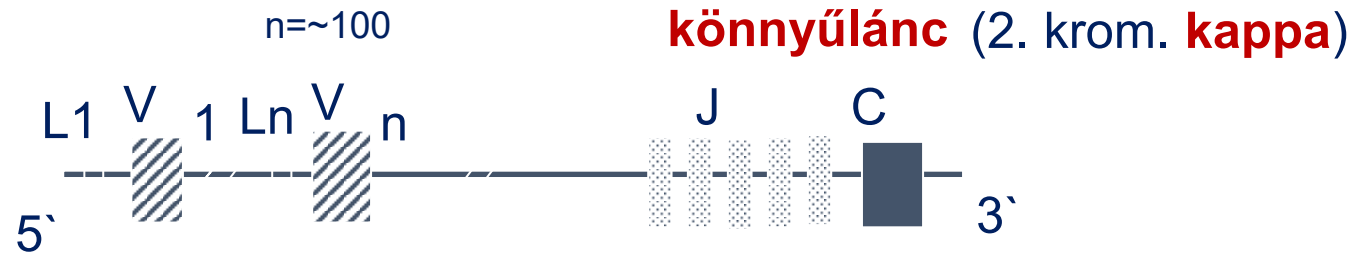
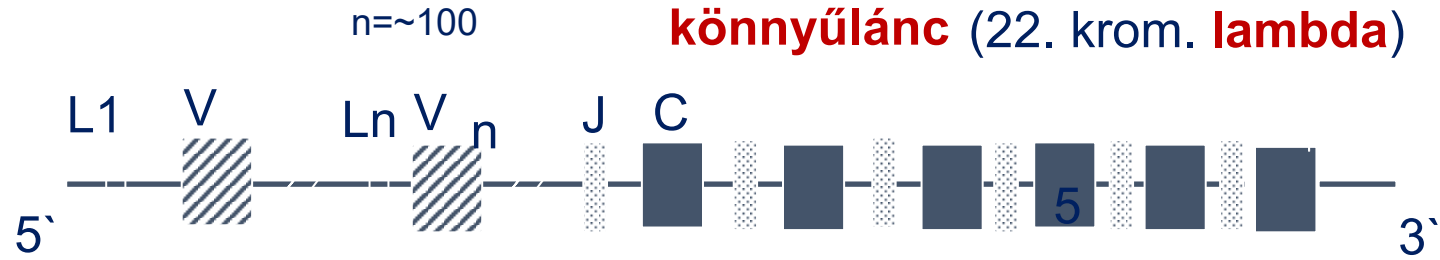


Susumi Tonegawa, Nobel Prize 1987



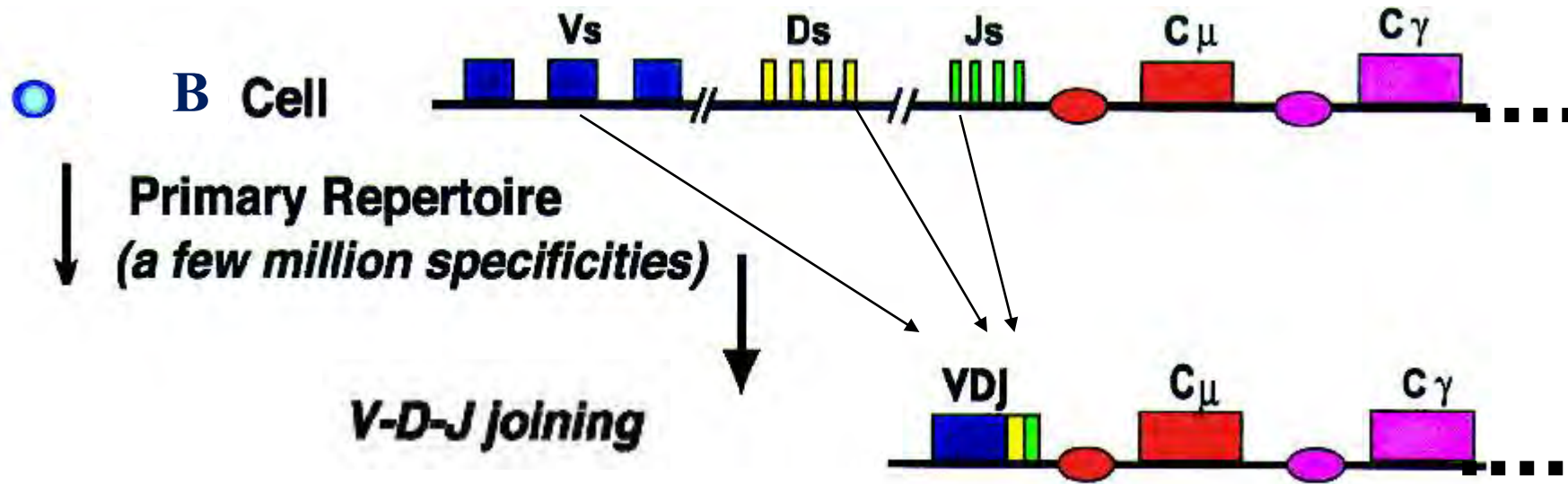
# **A BCR sokféleségének kialakulása**

# Az immunglobulin génszerkezet



**V, D, J minigének**

# Az immunglobulin génszerkezet véletlenszerű átrendeződése a sokféleség első oka



Germline configuration



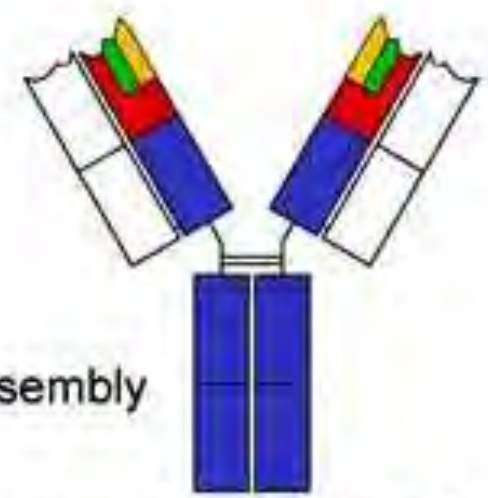
D to J recombination



V to DJ recombination



transcription, splicing



translation, assembly

(adapted from Janeway 2001)



# Az immunglobulin génátrendeződés evolúciós eredete és hajtóereje – transzpozon?

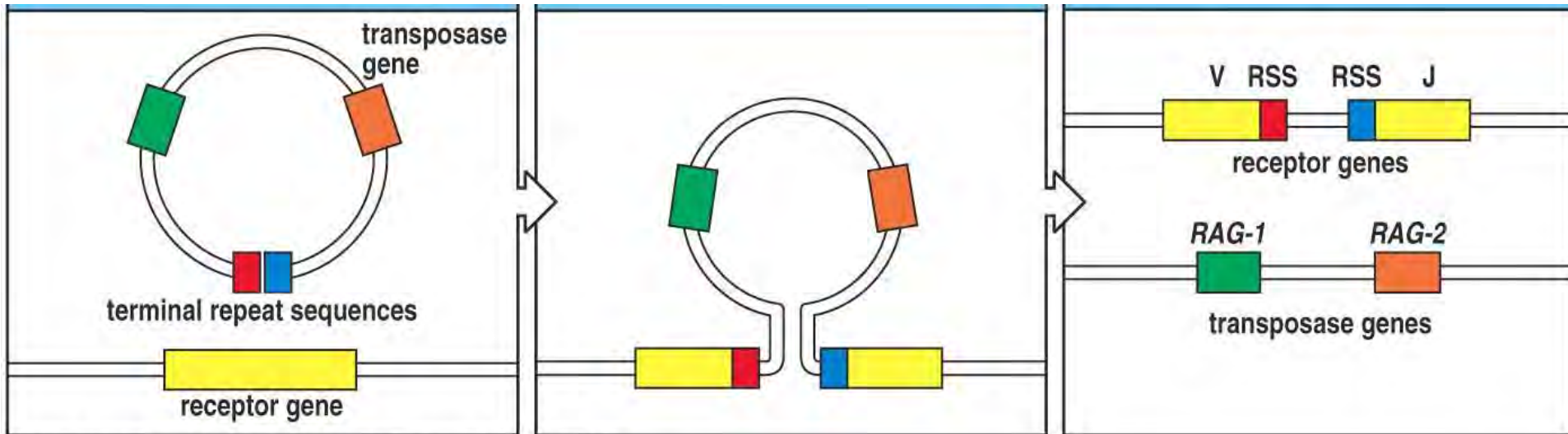


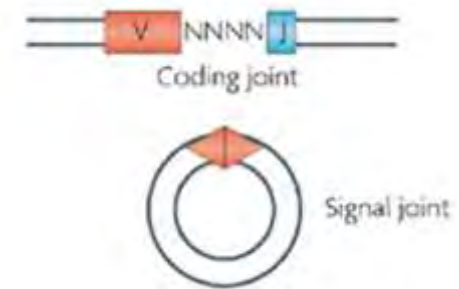
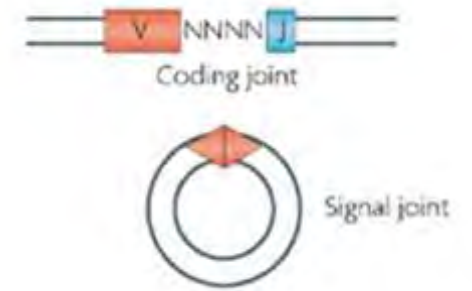
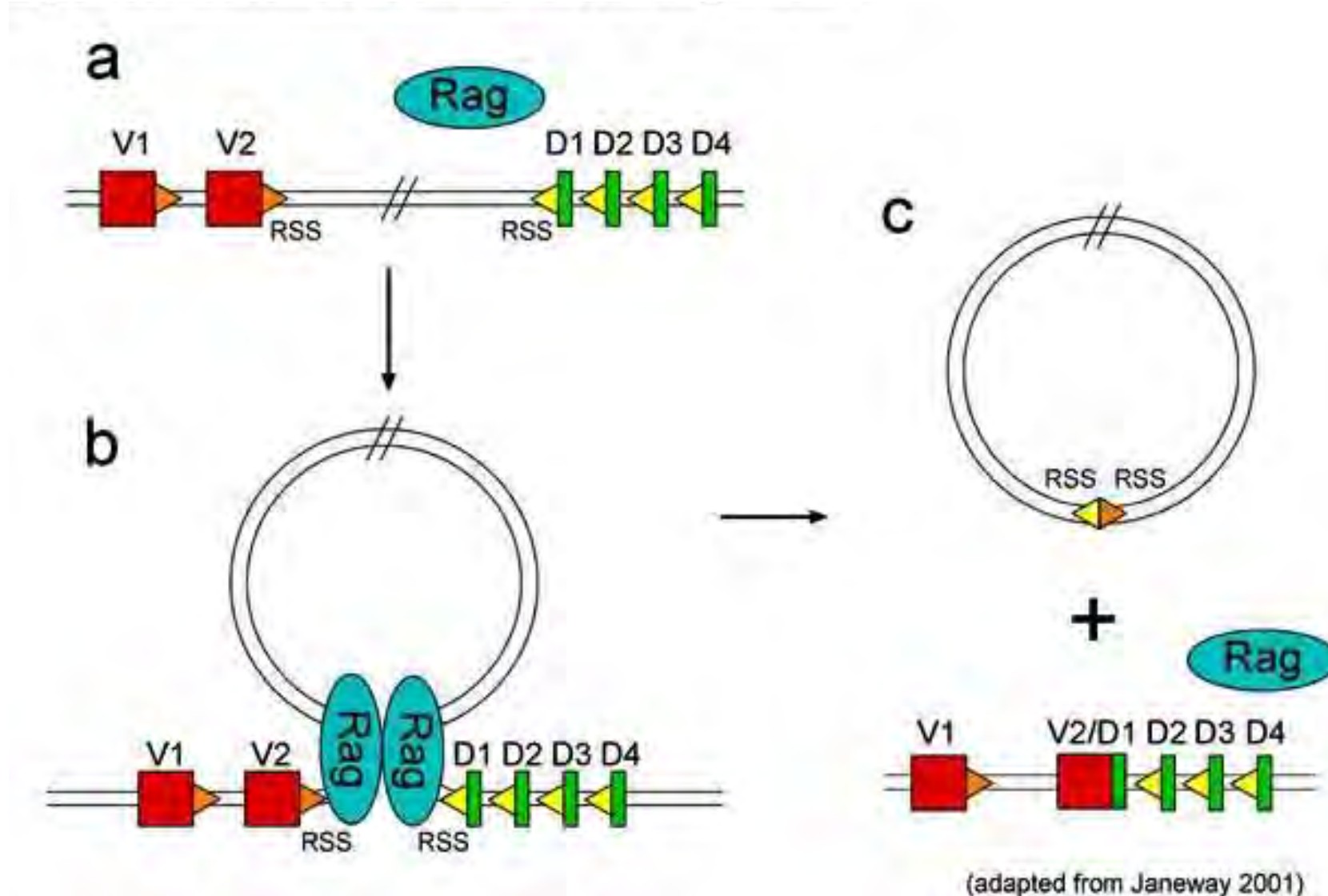
Figure 15-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Szerencsés véletlen folytán egy transzpozon úgy épült be az ősi Ig génbe, hogy terminális szekvenciái megfelelő lokalizációba kerültek, és ez lehetővé tette az intramolekuláris szomatikus rekombinációt.

Az IgG génátrendeződés (és így az adaptív immunrendszer) a természetben a porcos halaktól kezdve létezik csak.

# V(D)J rekombináció

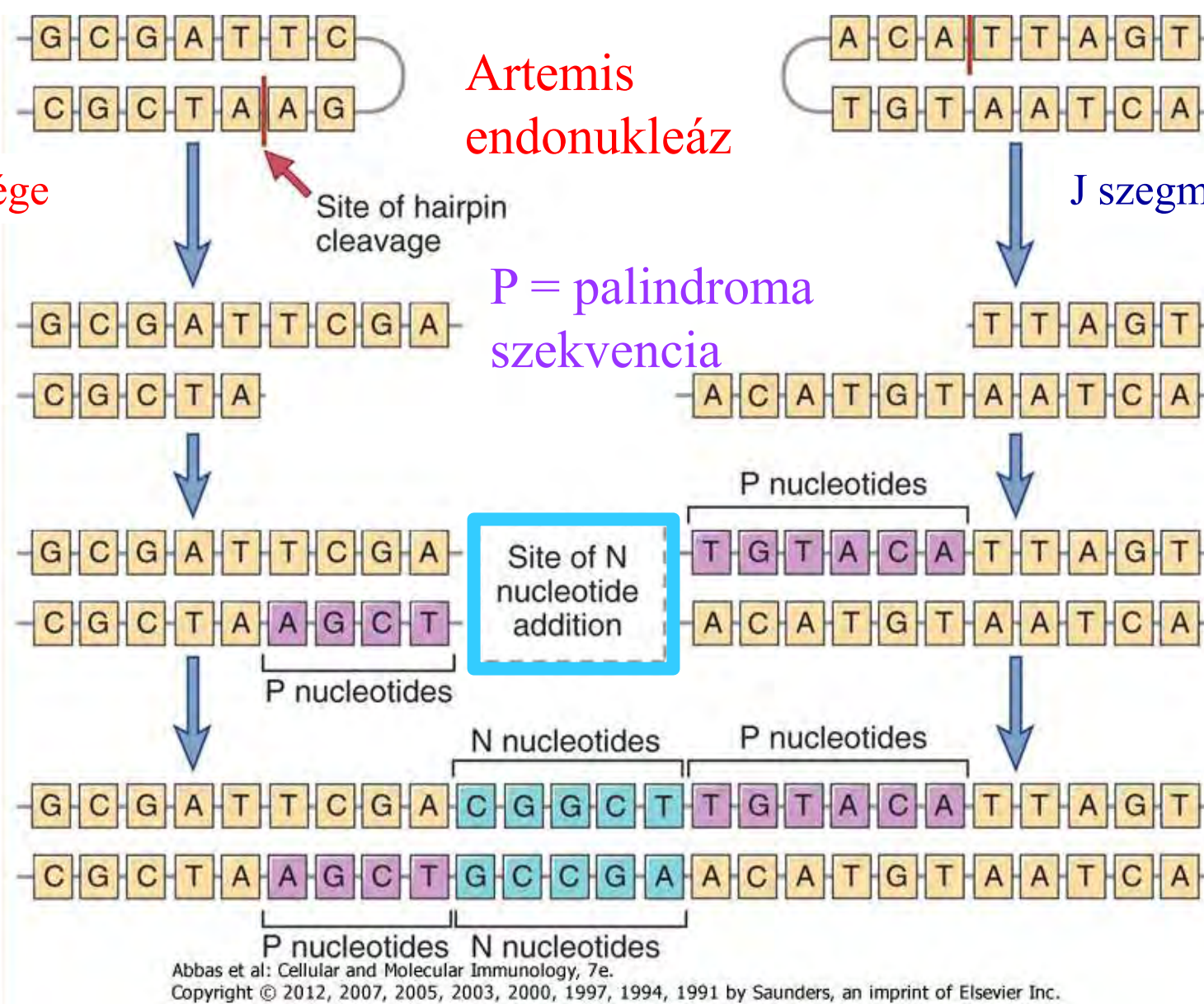
## Recombinase Activator Gene Products, RAG1 és RAG2



V szegmens vége

Artemis  
endonukleáz

J szegmens vége



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

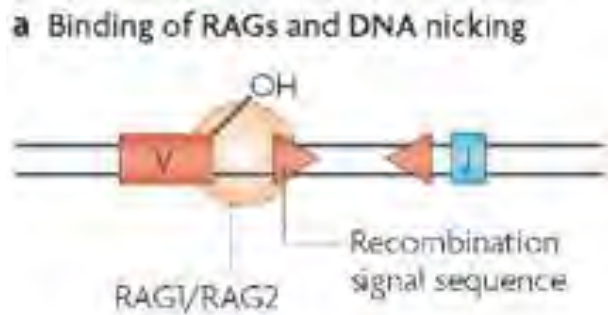
Tdt = Terminal deoxynucleotidyl transferase:  
További (max. 15) nukleotidot ad hozzá (N)



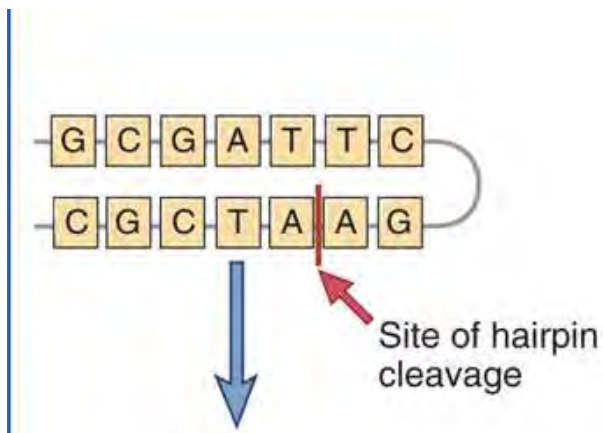
# Ommen Szindróma

RAG1, RAG2 vagy Artemis részleges aktivitás

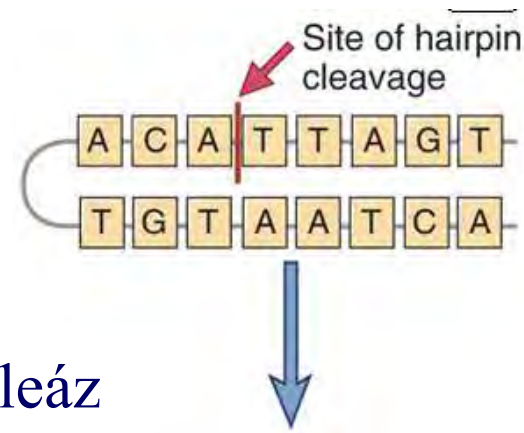
Homogén B és T-sejt repertoír



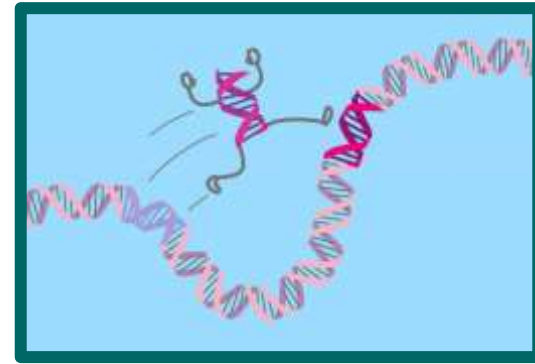
Súlyos immunhiány



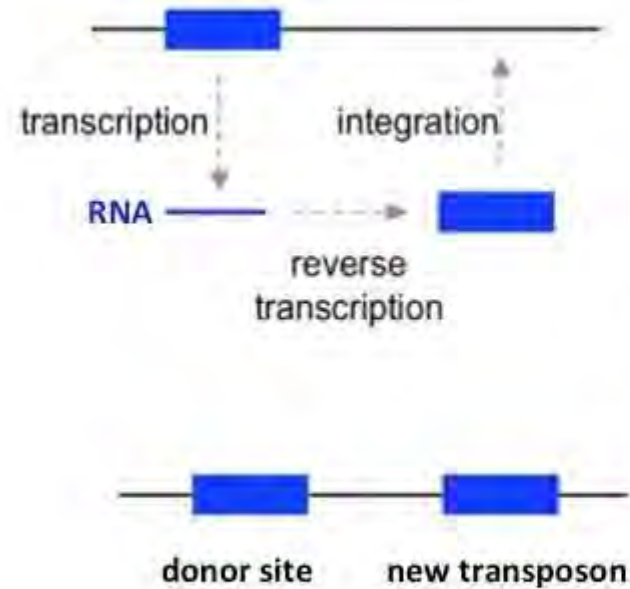
Artemis  
endonukleáz



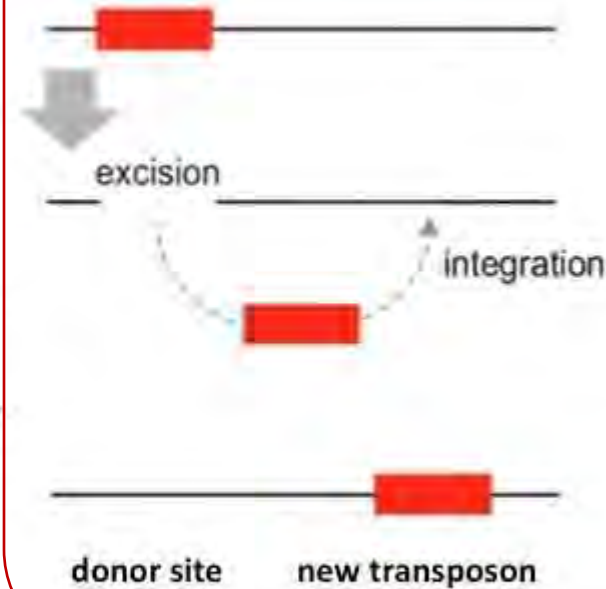
# TRANSZPOZONOK (ugráló gének)



Retrotransposon "copy and paste"



DNA transposon "cut and paste"



A VDJ rekombináció ehhez hasonlít



# Az antitestek szekréciója

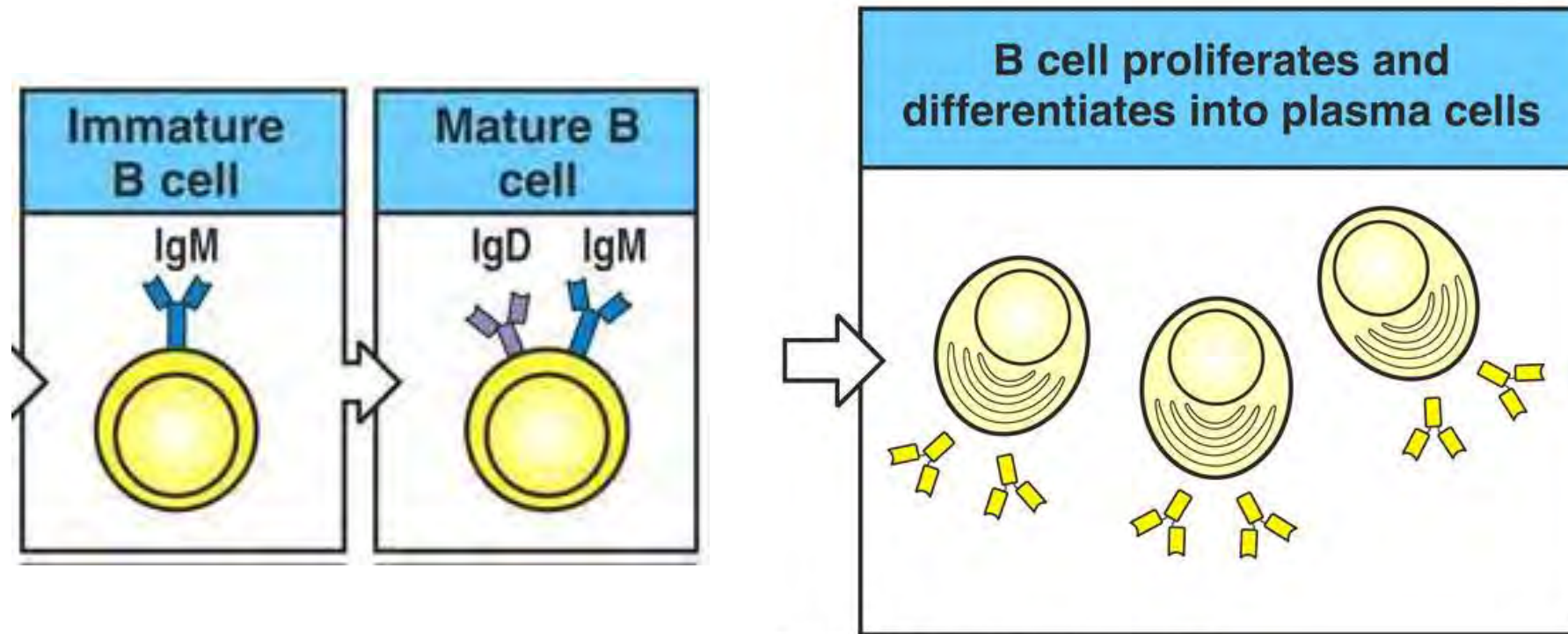
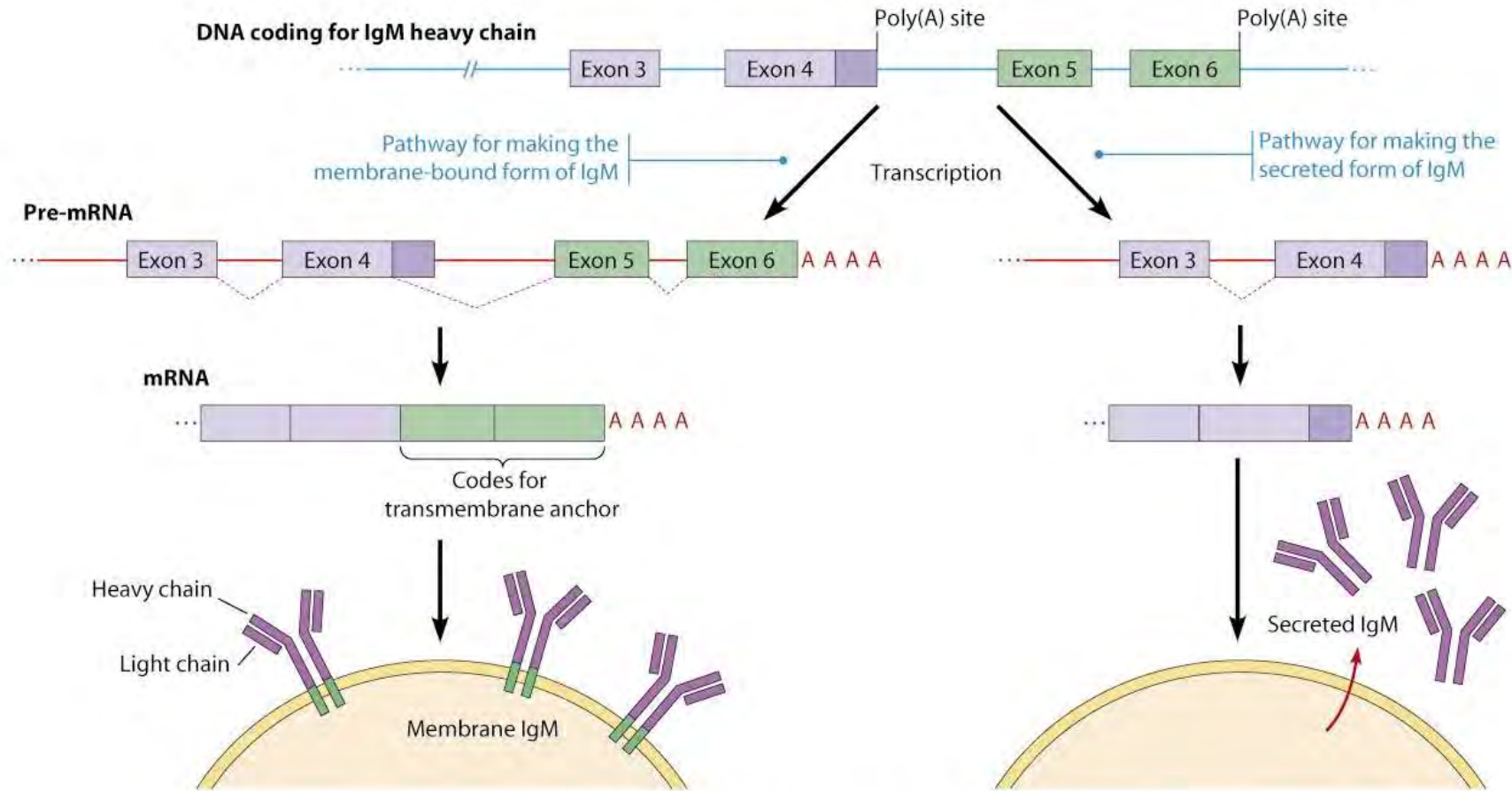


Figure 7-8 part 2 of 2. The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Az antitestek szekréciója



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

transzmembrán IgM

BCR

szecernált IgM

antitest

# A limfociták antigén- monospecificitásának biztosítása

A rekombináció egyidejűleg csak egy allélon folyik. Az egyik allél nem-produktív rekombinációja esetén a másik allél rendeződik át.

## **Allélikus exklúzió:**

Az első (pl. apai) VDJ allél funkcionális gént eredményező átrendeződése megakadályozza a második VDJ allél (pl. anyai) átrendeződését.

## **Izotípus exklúzió:**

Az  $\kappa$  lánc sikeres átrendeződése megakadályozza a  $\lambda$  lánc átrendeződését.

# **A TCR sokféleségének kialakulása**

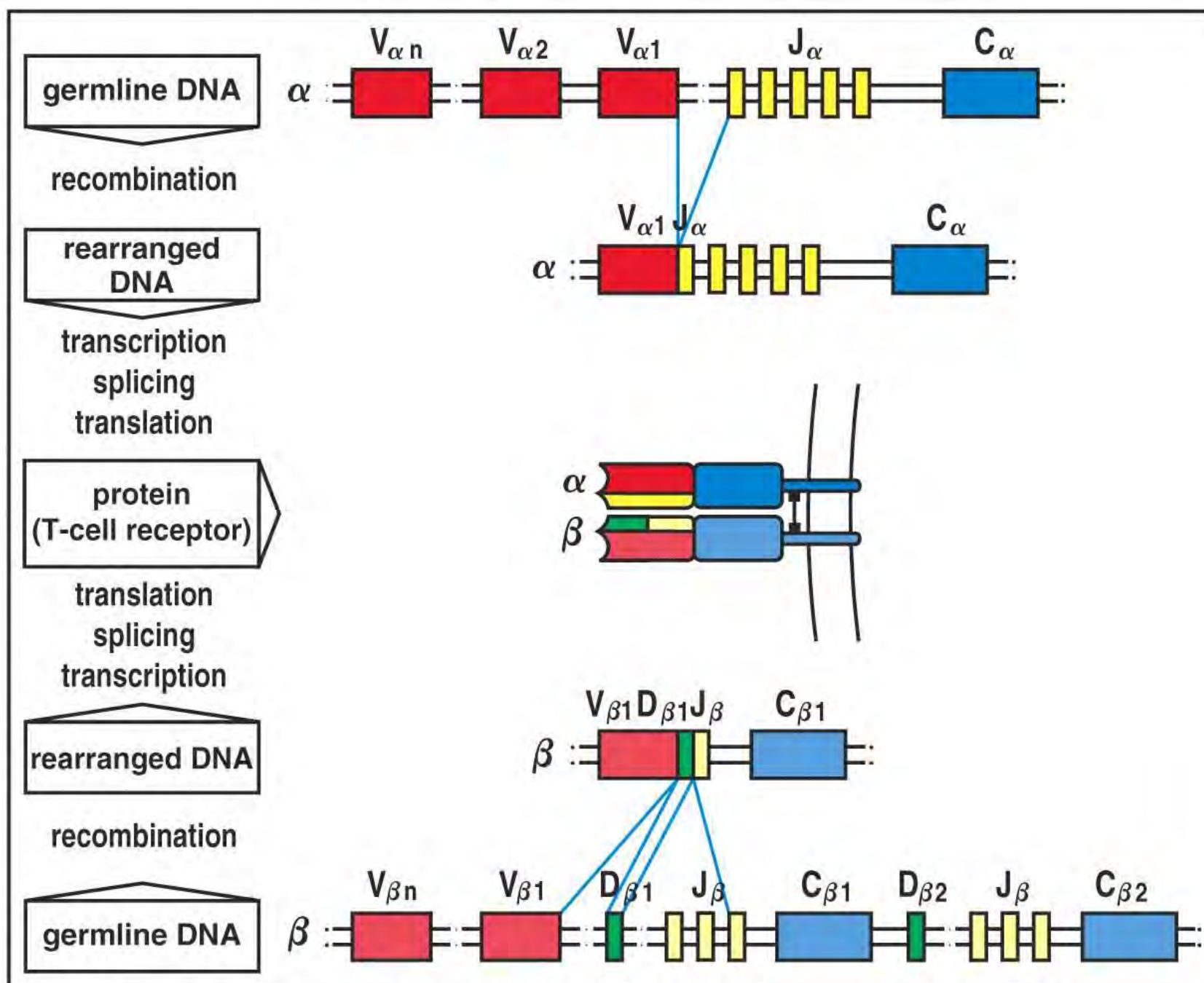


Figure 4-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



**Az antigénreceptorok sokféleségének  
(a receptor repertoár hatalmas  
méretének) okai**

# A csíravonali és a kombinatórikus diverzitás

| Segment       | Light chains |           | Heavy chain |
|---------------|--------------|-----------|-------------|
|               | $\kappa$     | $\lambda$ | H           |
| Variable (V)  | 40           | 30        | 40          |
| Diversity (D) | 0            | 0         | 25          |
| Joining (J)   | 5            | 4         | 6           |

Kombinációk

$$V(D)J: \quad 40 \times 5 \quad 30 \times 4 \quad 40 \times 25 \times 6$$

$$200 + 120 \quad 6,000$$

$$L \times H = \quad 320 \quad \times \quad 6,000 \quad = 1,920,000$$

| Element                          | Immunoglobulin          |                              | $\alpha:\beta$ T-cell receptors |          |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------|
|                                  | H                       | $\kappa+\lambda$             | $\beta$                         | $\alpha$ |
| Variable segments (V)            | 40                      | 70                           | 52                              | ~70      |
| Diversity segments (D)           | 25                      | 0                            | 2                               | 0        |
| D segments read in three frames  | rarely                  | —                            | often                           | —        |
| Joining segments (J)             | 6                       | 5( $\kappa$ ) 4( $\lambda$ ) | 13                              | 61       |
| Joints with N- and P-nucleotides | 2                       | 50% of joints                | 2                               | 1        |
| Number of V gene pairs           | $1.9 \times 10^6$       |                              | $5.8 \times 10^6$               |          |
| Junctional diversity             | $\sim 3 \times 10^7$    |                              | $\sim 2 \times 10^{11}$         |          |
| Total diversity                  | $\sim 5 \times 10^{13}$ |                              | $\sim 10^{18}$                  |          |

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005.

# **Mennyire sok a $10^{13}$ ?**

**Ha másodpercenként egyesével számolnánk, > 300 000 évbe telne,  
mire elérnénk a  $10^{13}$ -at.**

# Mennyire sok a $10^{18}$ ?

1 homokszemcse



$10^9$



több km homokos part



100 000





# Antigén receptorok diverzitásának kialakulási mechanizmusai

V(D)J rekombináció

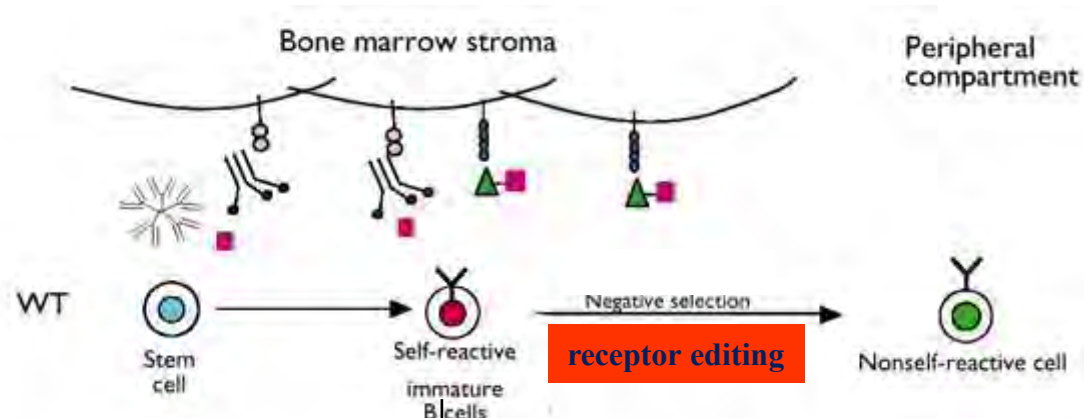
- 1) Csíravonal diverzitás
- 2) Kombinatorikus diverzitás  $(V \times [D] \times J)$   
 $(H \times L)$
- 3) Junkcionális diverzitás (nukleotidok hozzáadása és deléciója)

Post-V(D)J rekombináció

- 4) Receptor szerkesztés (editing)
- 5) Receptor újraépítés (revision)
- 6) Szomatikus hipermutáció és génkonverzió

# Receptor szerkesztés (editing)

Érőfélben lévő B-sejtek közül azok, amelyek autoreaktív BCR-t hoztak létre, a **csontvelőben** ismét bekapcsolják a RAG géneket, hogy egy új BCR-rel elkerüljék a negatív szelekciót, az apoptózist.

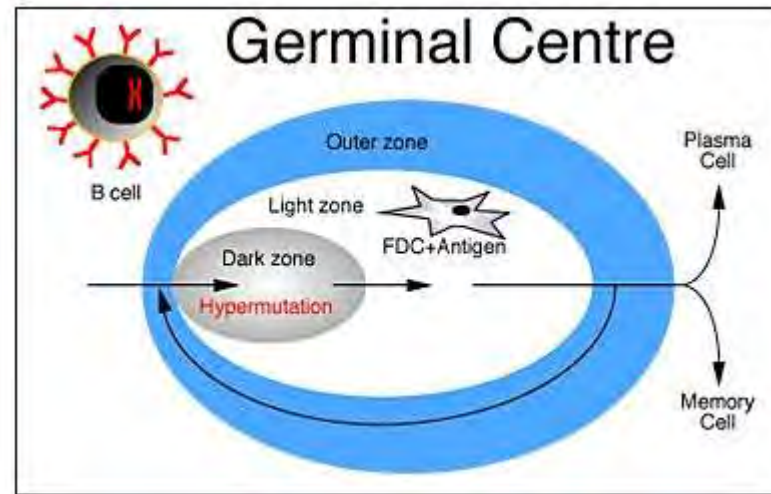


**Vörös csontvelő**

apoptózis negatív  
szelekció

# Receptor revízió ( $V_H$ )

Érett, aktivált B-sejtek egy kis része a **szekunder nyirokszervekben** ismét bekapcsolja a RAG géneket, hogy még specifikusabb BCR-t/antitesteket hozzanak létre.



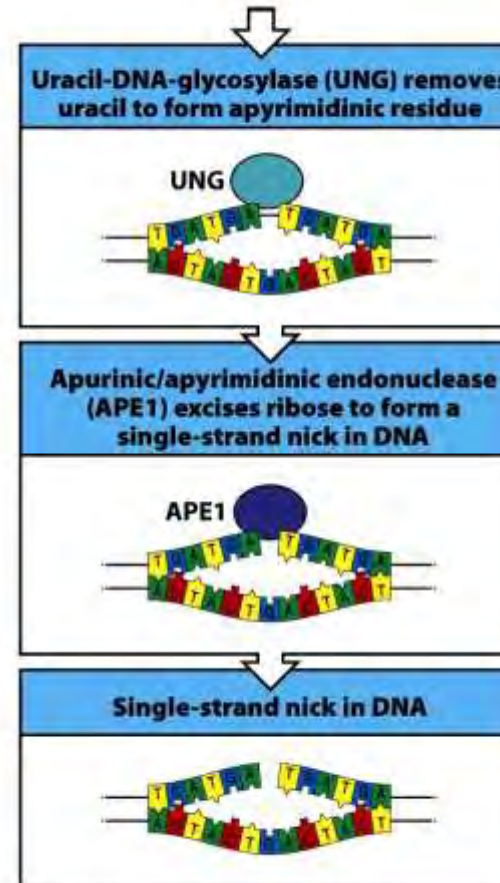
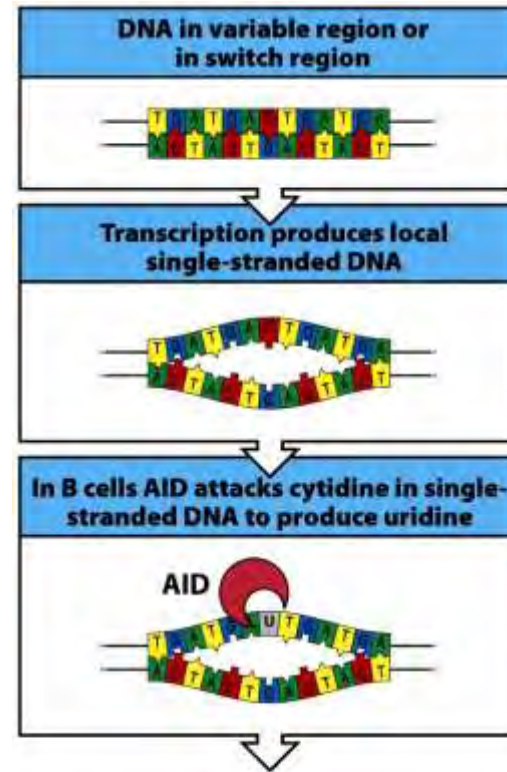
**Szekunder  
nyirokszervek**

# Szomatikus hipermutáció és génkonverzió

## Kulcsenzimek: AID, UNG és APE1

Érett aktivált B-sejtekben a szekunder nyirokszervekben aktívan, véletlenszerűen mutáció a BCR génekben, hogy specifikus ellenanyag válasz jöjjön létre

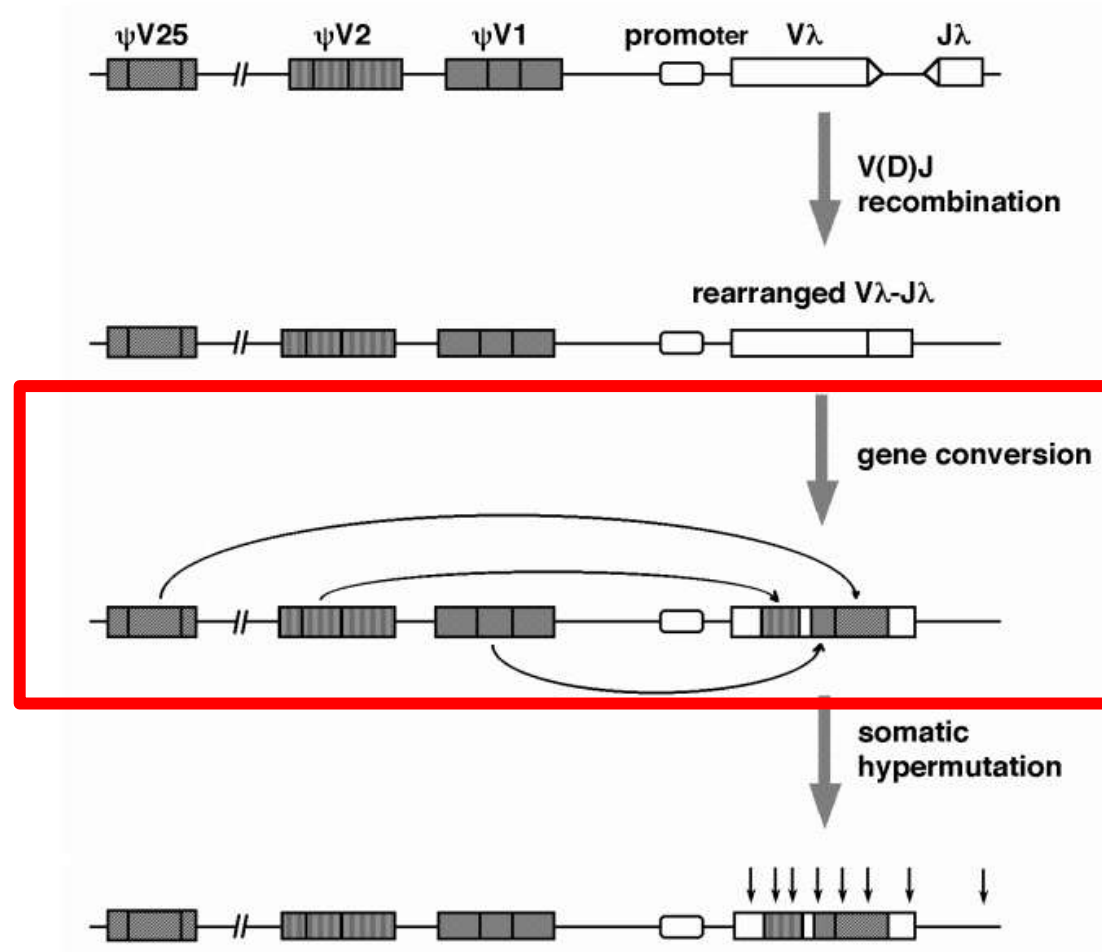
**AID:**  
Activation induced  
cytidine deaminase



**UNG:**  
UDP-DNA glycosylase

**APE1:**  
Apurinic/apyrimidinic  
endonuclease

# Génkonverzió



Génkonverzió: homológ rekombinációs esemény, mely során a donor géne(ek) változatlanok maradnak, és az acceptor gén rekombinációs szegmentumot nyer (copy-paste)



# A szomatikus hipermutáció, génkonverzió és izotípus váltás mechanizmusai ugyanazon enzimek által katalizáltak

**AID,  
UNG  
APE1**

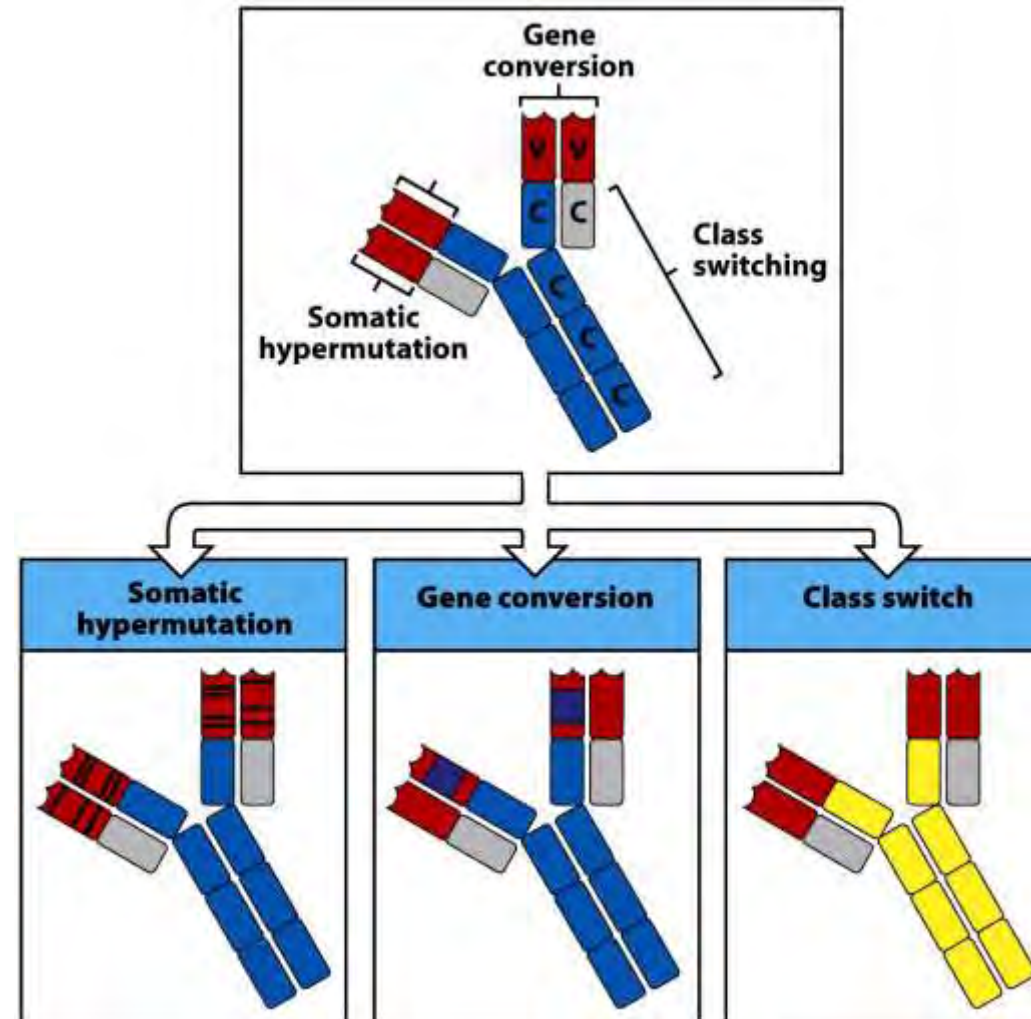
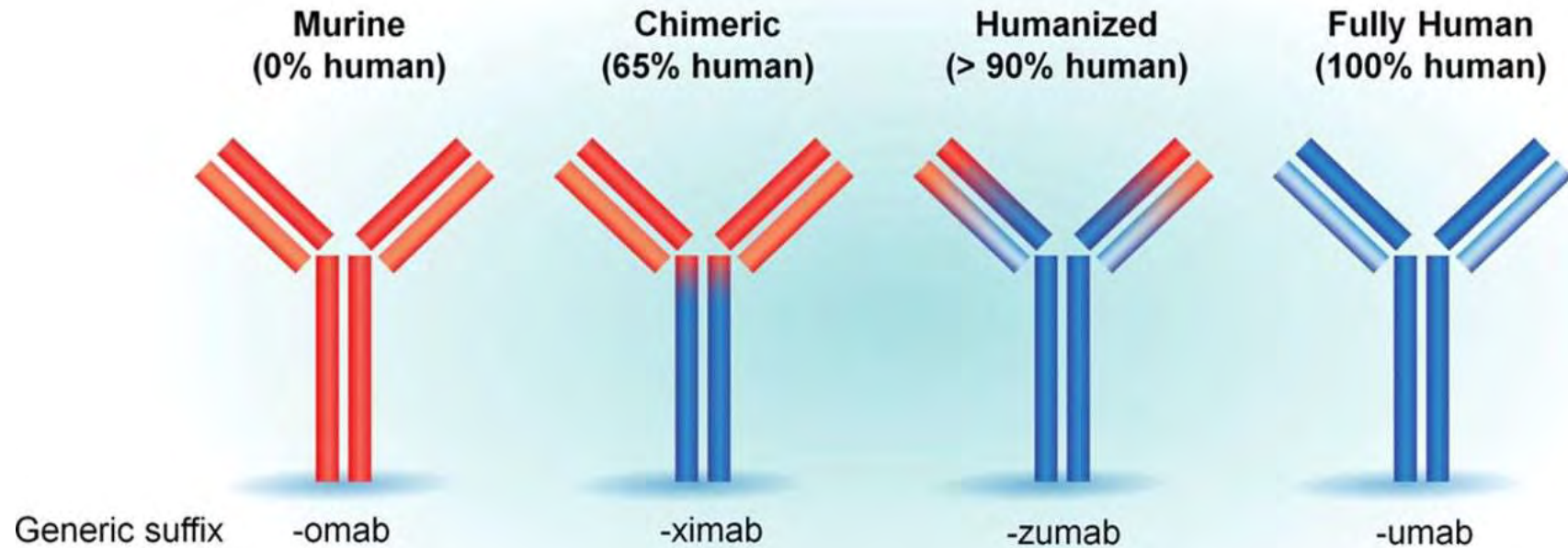
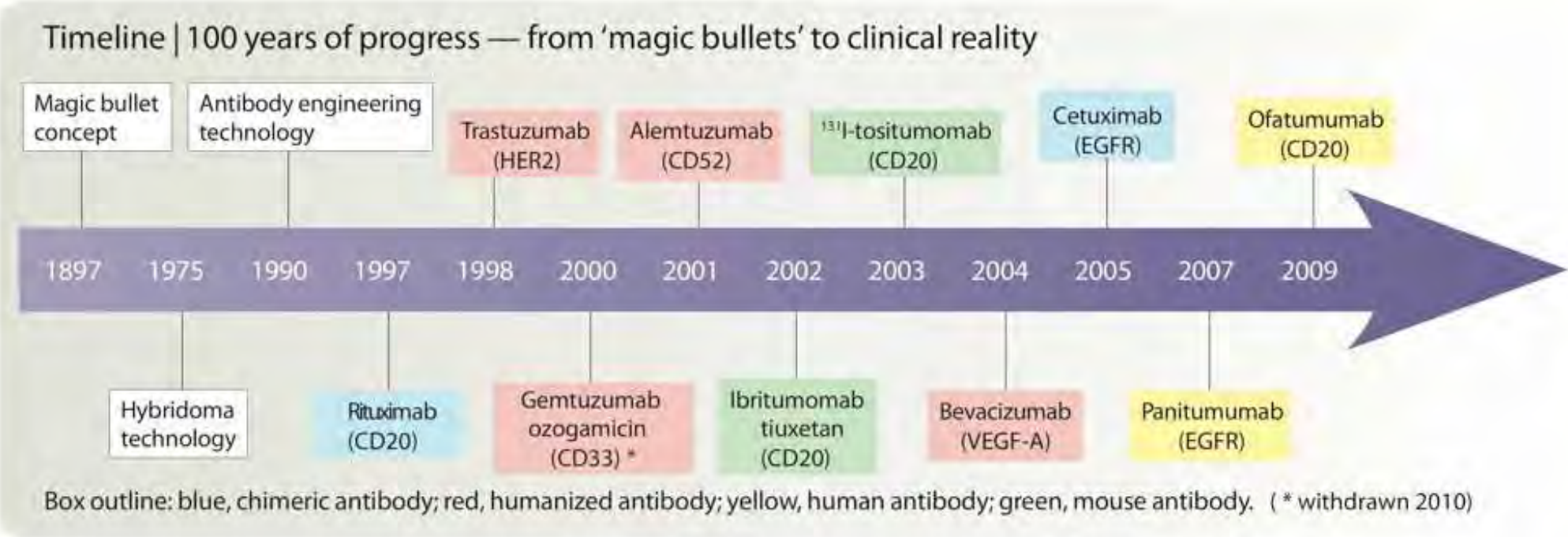


Figure 4-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Terápiás antitestek



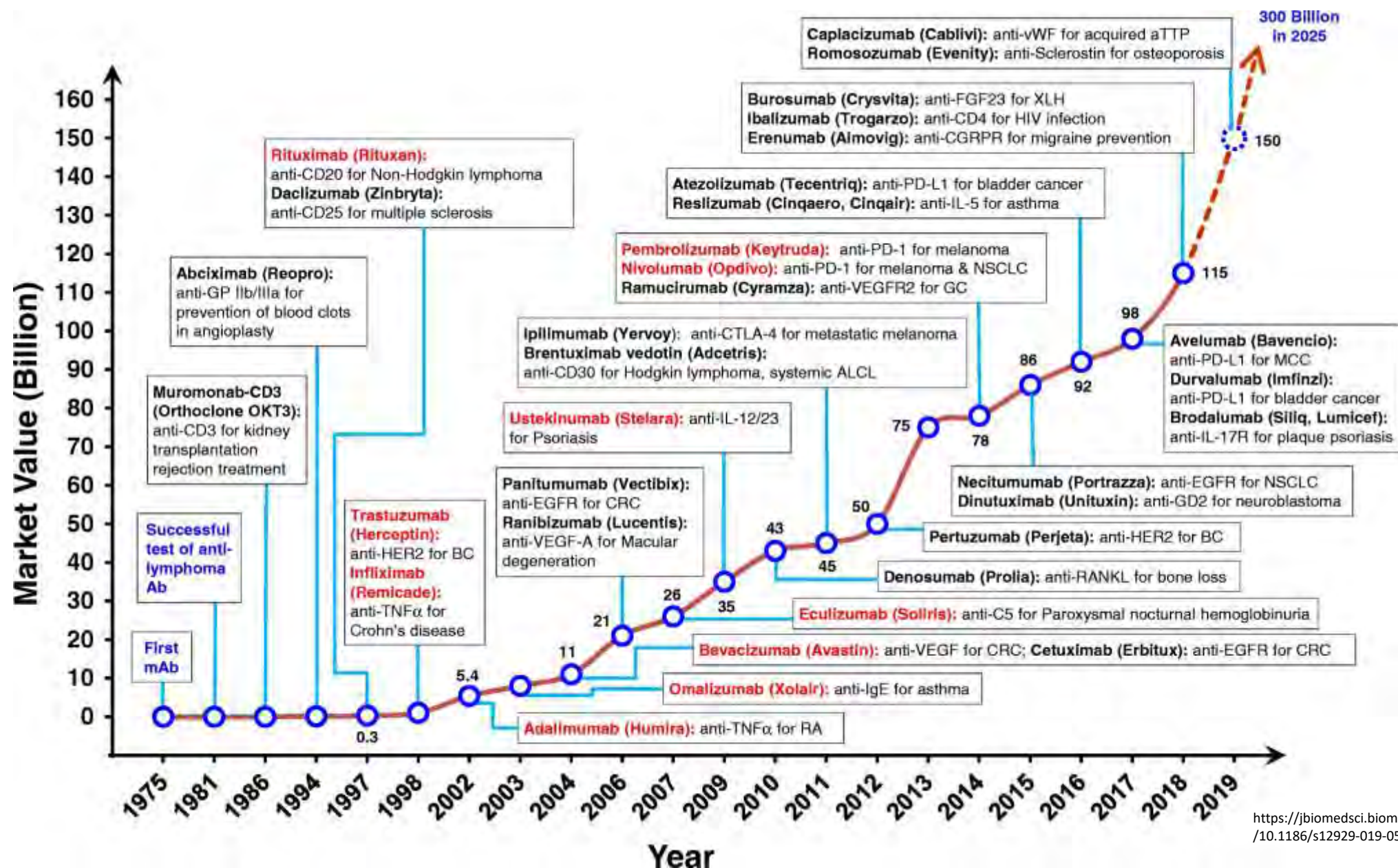
# Monoclonal antibodies in therapy.



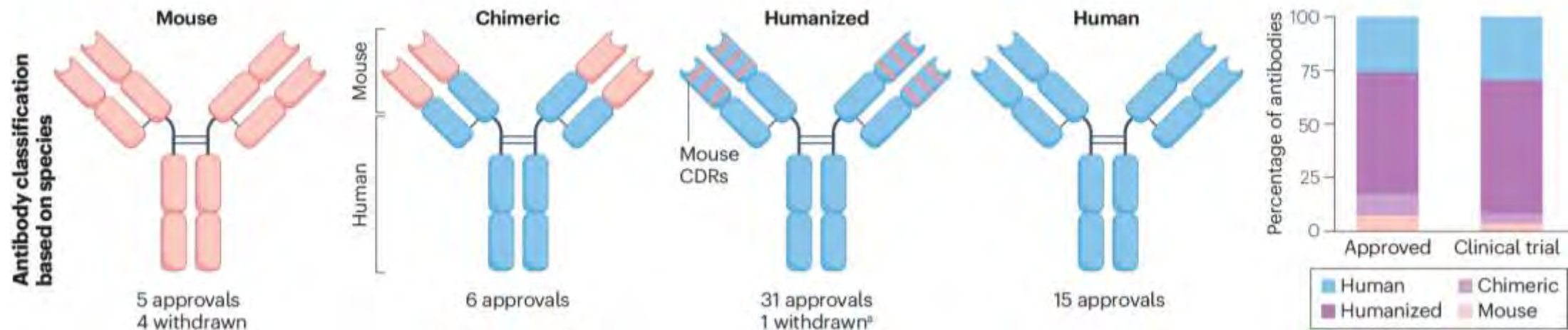
Weiner LM et al. *Nat Rev Immunol* 10:317 (2010), modified



# Terápiás antitestek

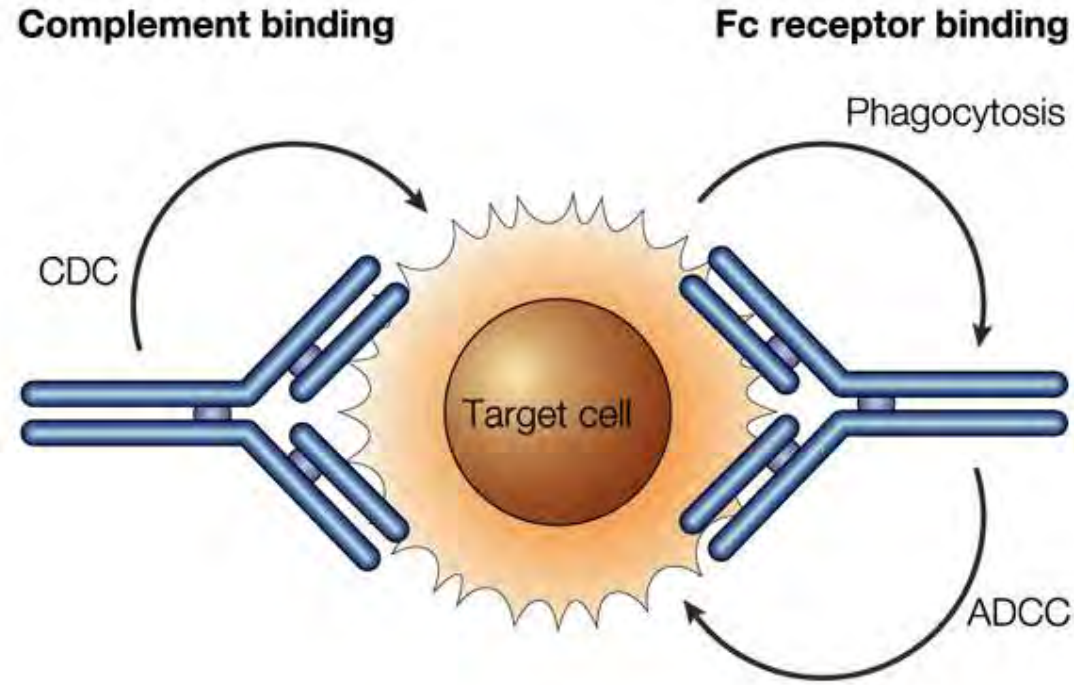


# Tumor terápia antitestek





# Hogyan hatnak a terápiás antitestek?



Nature Reviews | Drug Discovery

**CDC: complement dependent cytotoxicity**

**ADCC: antibody dependent cellular cytotoxicity**

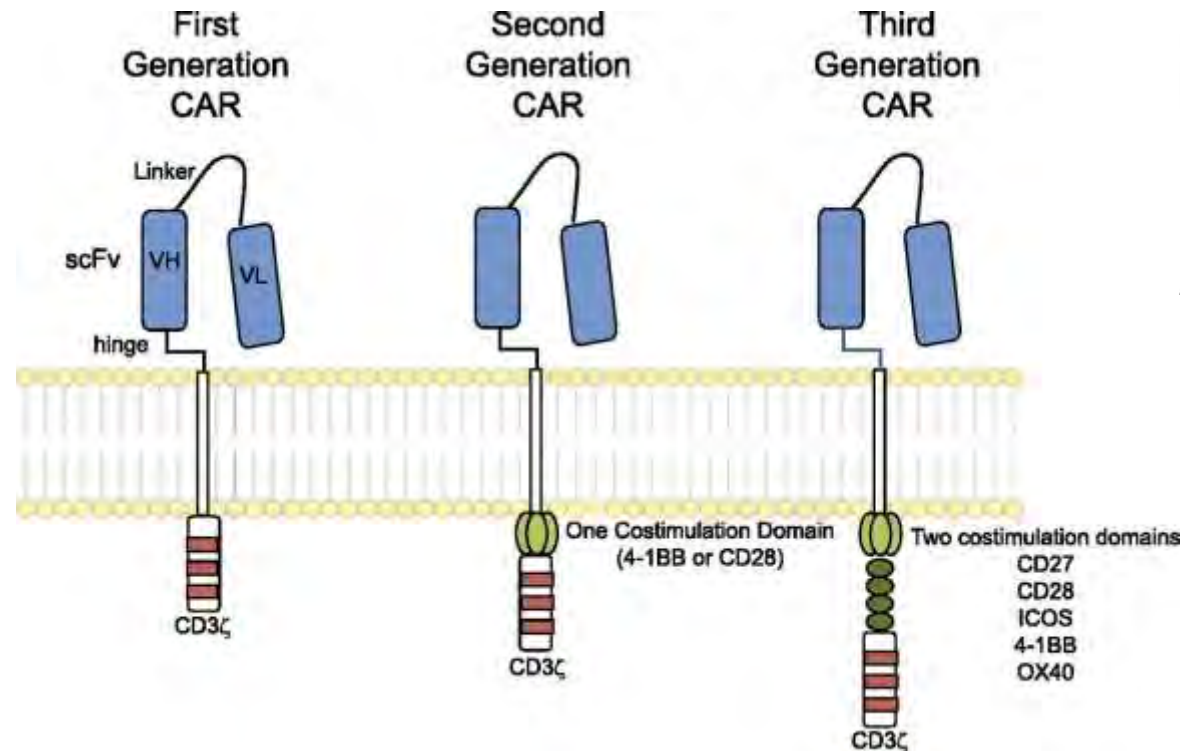
# Kiméra



CAR T sejt: “chimeric antigen receptor” T sejt

# Kiméra antigen receptorú T sejtek ("antitesttel-módosított" T sejtek)

scFv: single chain variable fragment

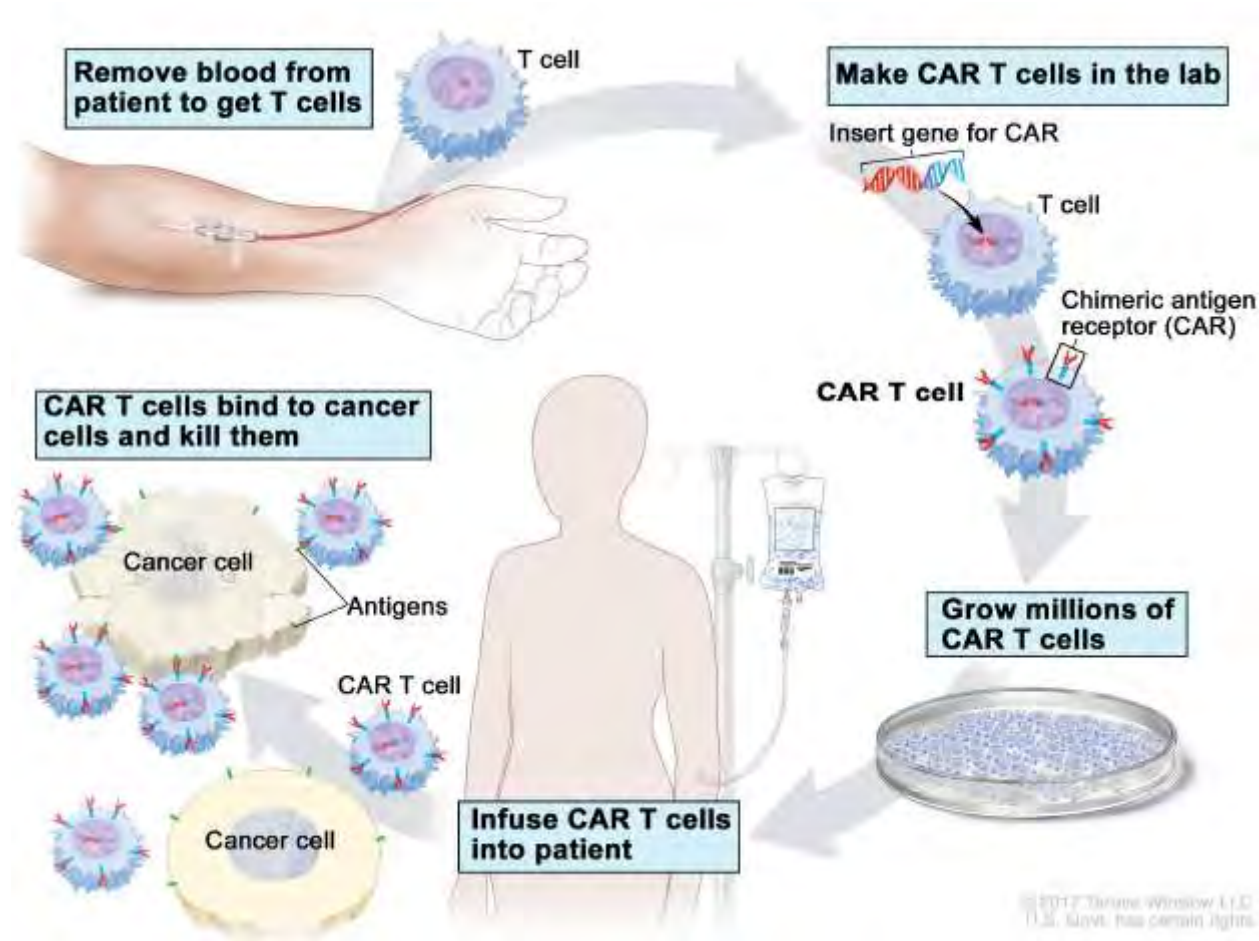


Single-chain variable fragment (scFv)



- nincs TCR
- CD8+
- nincs szükség antigén prezentációra és kostimulációra

# CAR ( chimeric antigen receptor) T sejtek)



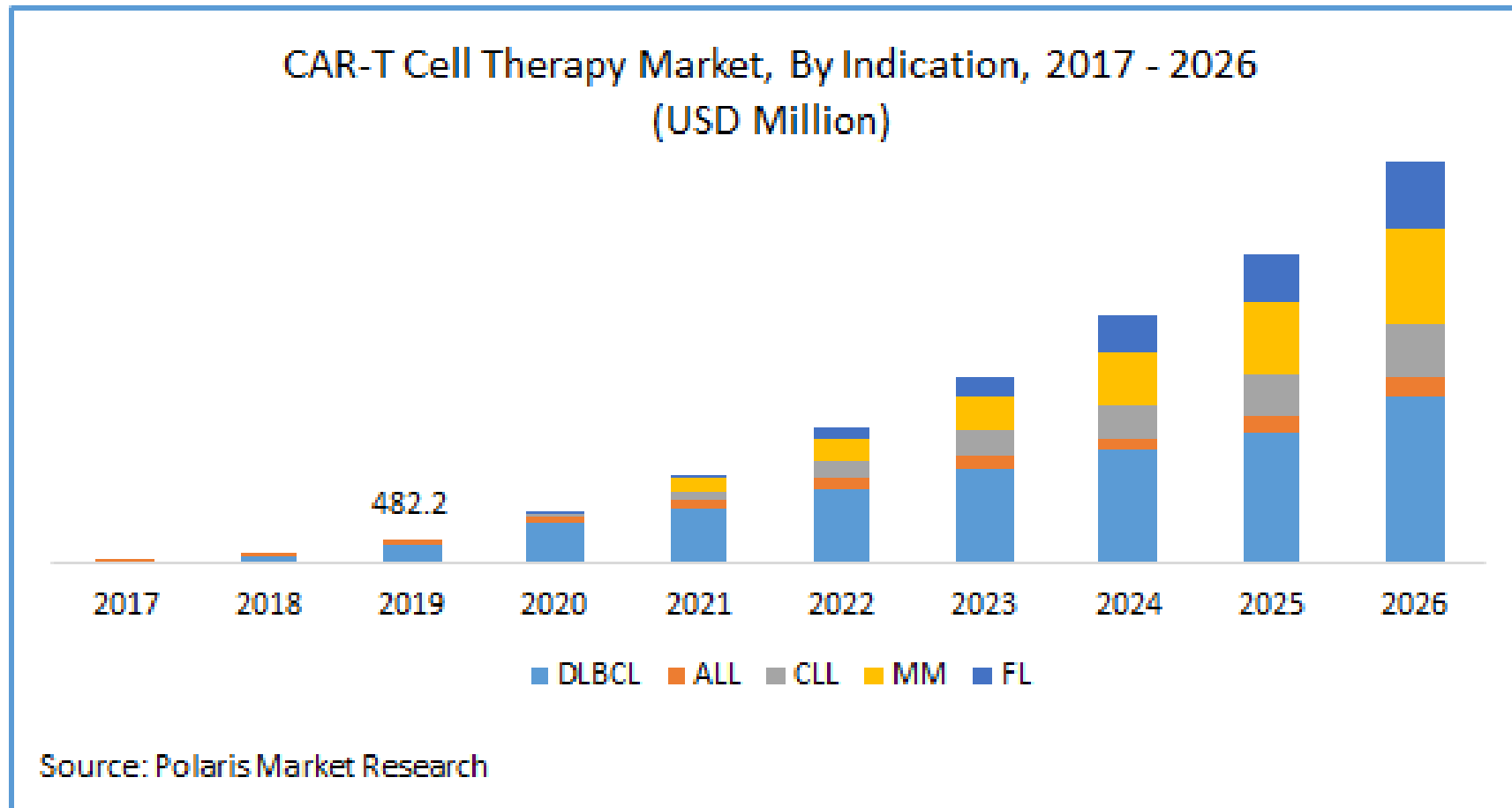
# CAR T sejt terápiás cégek



And many more...



# A CAR T sejt terápiás piac



## CAR T-CELL THERAPY

### FDA-Approved Therapy

Research and  
Clinical Trials

Our Experts

## FDA-approved CAR T-cell Therapies

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a type of immunotherapy that uses a patient's own genetically modified T cells to find and kill cancer. UPMC Hillman Cancer Center currently offers two types of FDA-approved CAR T-cell therapy.

### KYMRIAH™

UPMC Hillman Cancer Center is part of the network of certified treatment centers providing KYMRIAH™ (tisagenlecleucel), an FDA-approved CAR T-cell therapy for:

- Adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
- Young adult patients up to age 25 with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL)

### YESCARTA™

UPMC Hillman Cancer Center is the first center in western Pennsylvania providing YESCARTA™ (axicabtagene ciloleucel), the first FDA-approved CAR T-cell therapy for adult patients with certain types of B-cell lymphoma.

The FDA has approved this treatment for patients with the following conditions that have either not responded to or have relapsed following two or more lines of systemic therapy:

- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
- Primary mediastinal B-cell lymphoma

**Köszönöm a figyelmüket!**