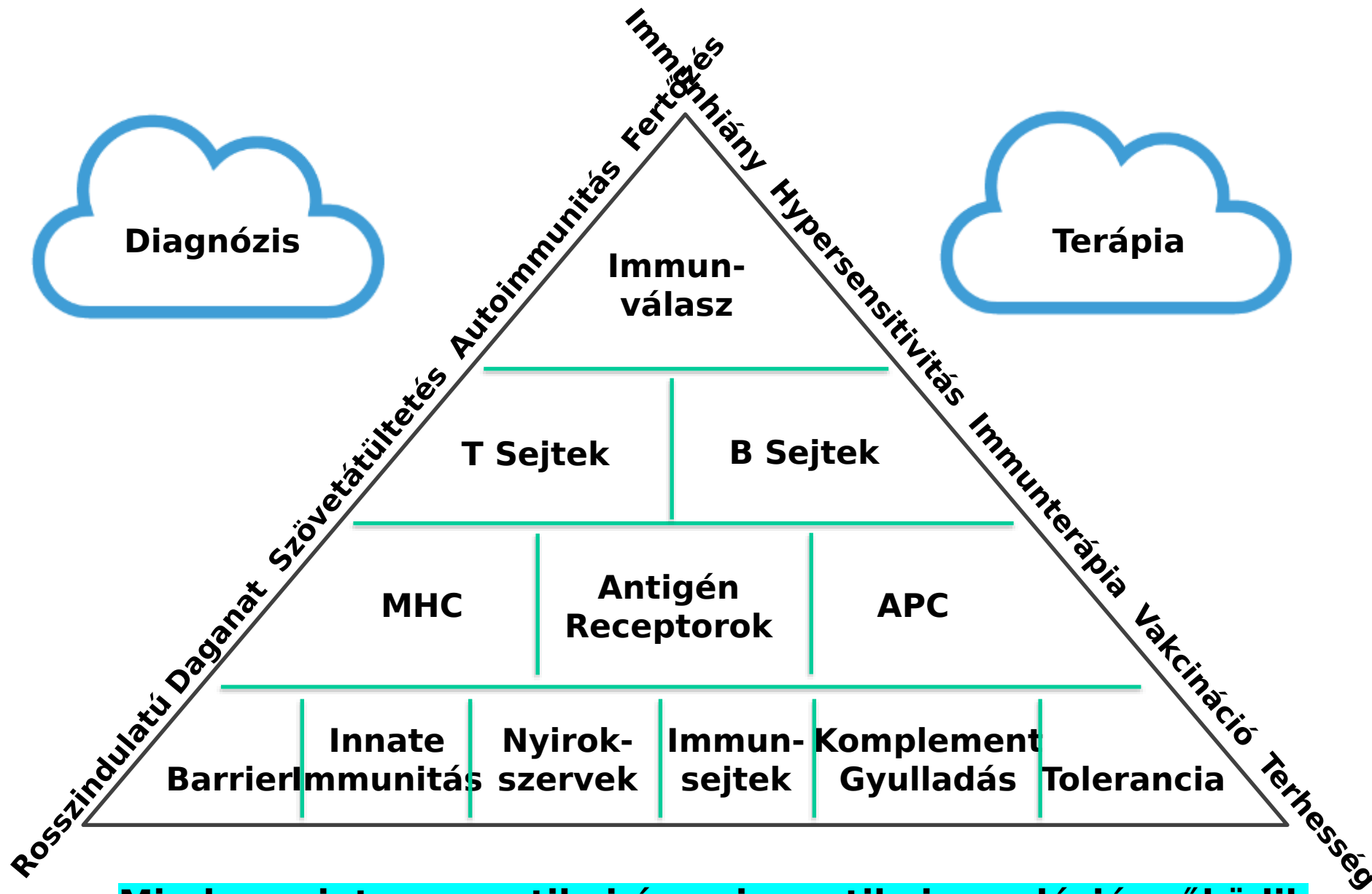


# Az immunrendszer genetikai szabályozása

Falus András

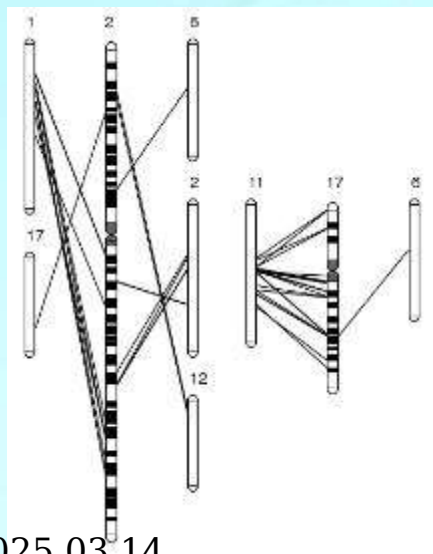
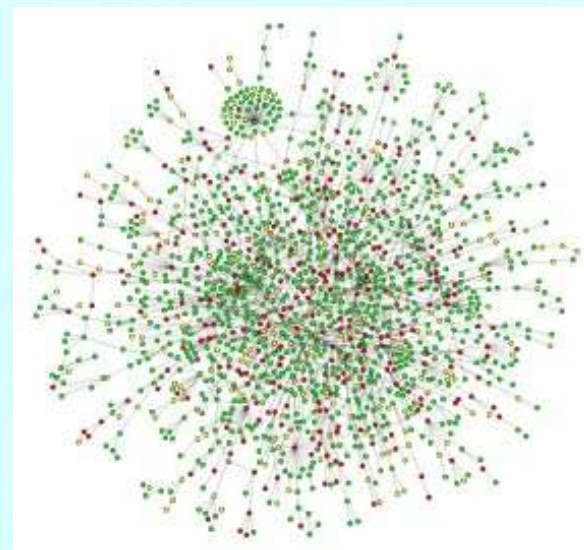
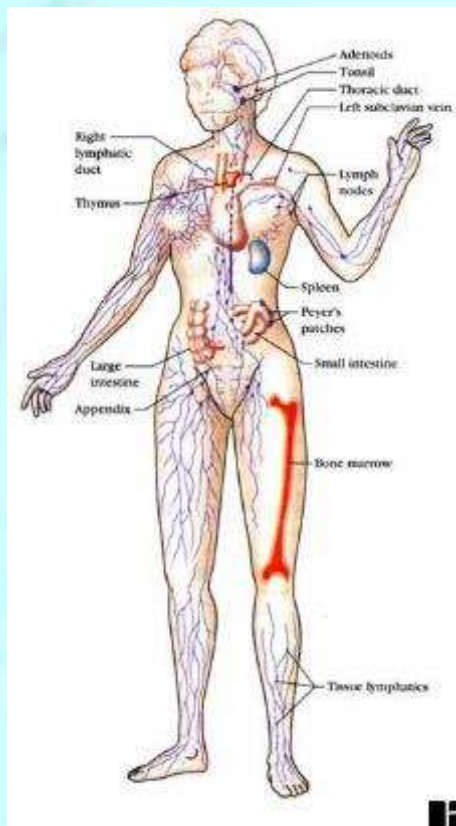
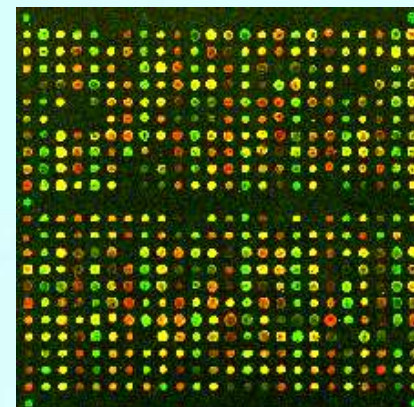
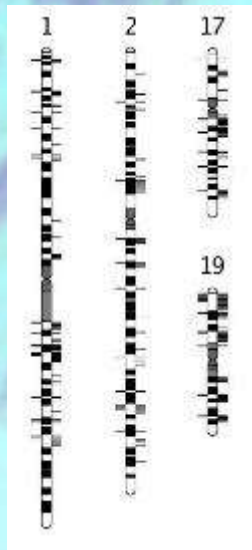
Semmelweis Egyetem GSI Intézet





2025.09.11. **Minden szinten genetikai és epigenetikai reguláció működik**

# Az immunrendszer hálózatokban működik



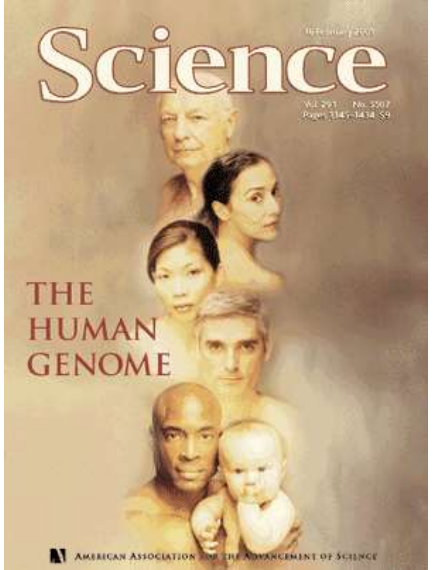
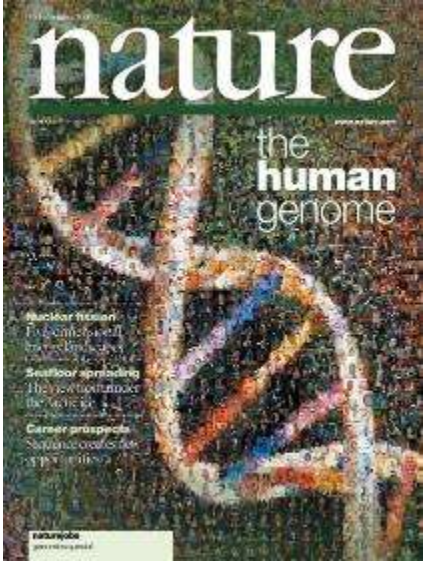
2025.03.14.

...a modell...



Nature 171, 737-738  
1953. április 25.

..a humán genom...

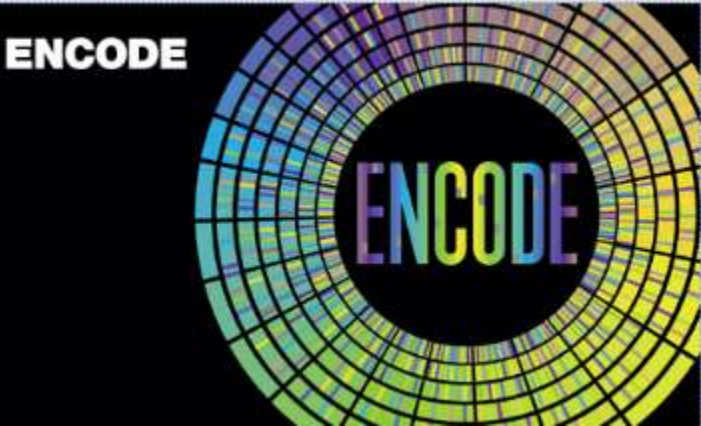
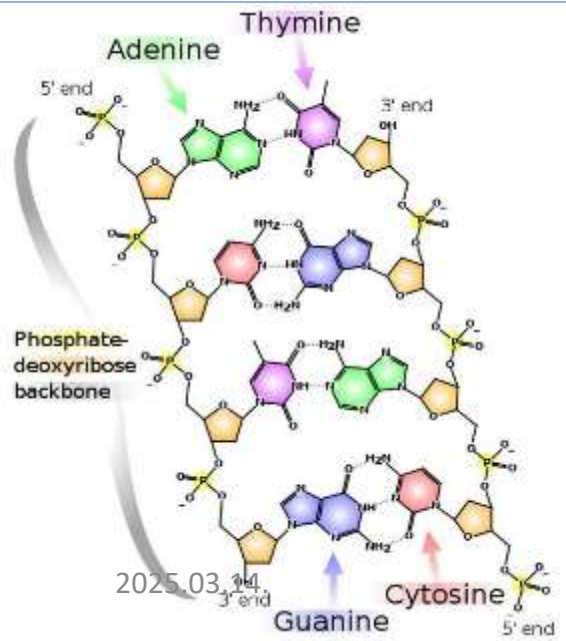


2001. február 15-16.

..az enciklopédia.

..1000-2500-5 millió genom

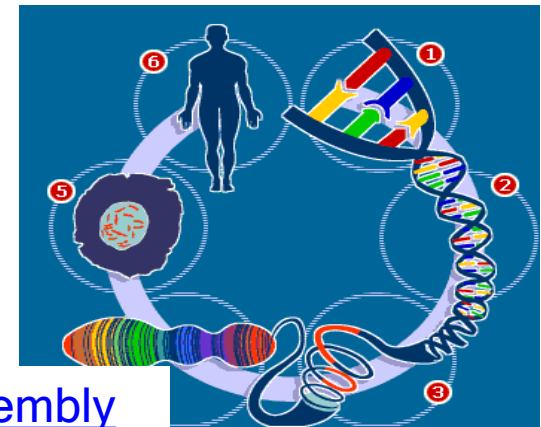
2012. szeptember



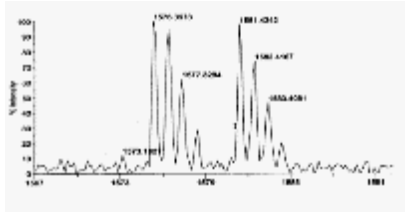
# Genom (a teljes örökítő anyag) és a genom-szintű megközelítés

## Genetikai állományunk

- ~19 ezer gén,
- ~25 ezer nem kódoló (miRNS)
- 2x 23 kromoszóma,
- 2x 3.2 milliárd nukleotid betű
- ~ 715 millió mutáció (SNP)
- 2x 2m DNS/sejt
- ~ $3.6 \times 10^{13}$  sejt/férfi, ~ $2.8 \times 10^{13}$  sejt/nő
- ~ $1.7 \times 10^{13}$  sejt/gyermek
- ~7.6 fénynap



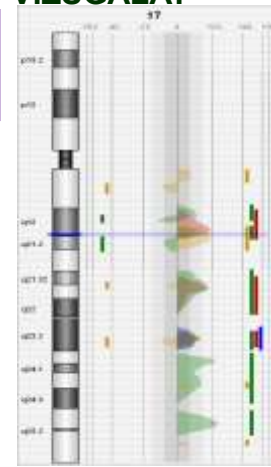
# METODIKAI REPERTOIRE



GCAATCGATCTGGTACAGTAGCTA  
GCAATTGATCGGGTACATTAGCTA

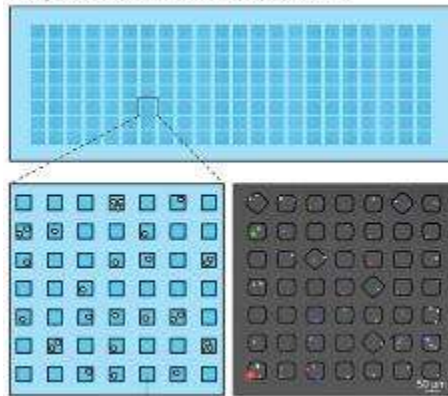
Hap-Map/ 20 millió pontmutáció

## TELJES GENOM VIZSGÁLAT



## FEHÉRJE FIZIKAI TECHNIKÁK Biofizika, nanofizika

Arrays of subnanoliter wells (100,000 cells)



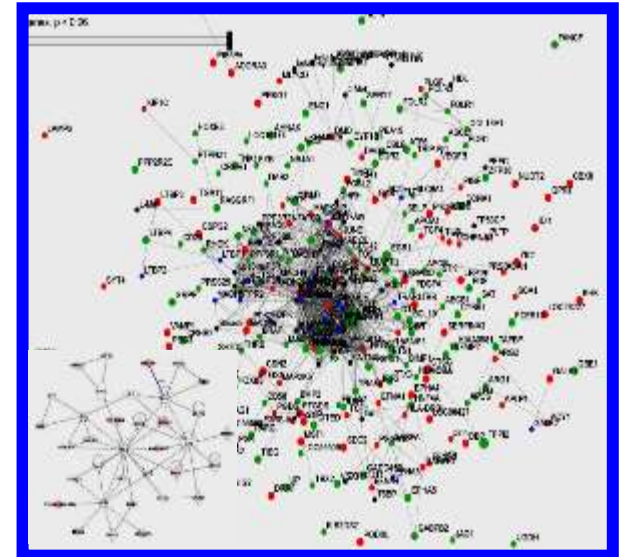
Adatbázisok

Egy sejt analitika (subnano)



EXPRESSZIÓS MICROARRAY/CHIP  
NANOTECHNOLÓGIA,  
Szilárd Fázisú KÉMIA

DNS „NYELVÉSZETI” ELJÁRÁSOK



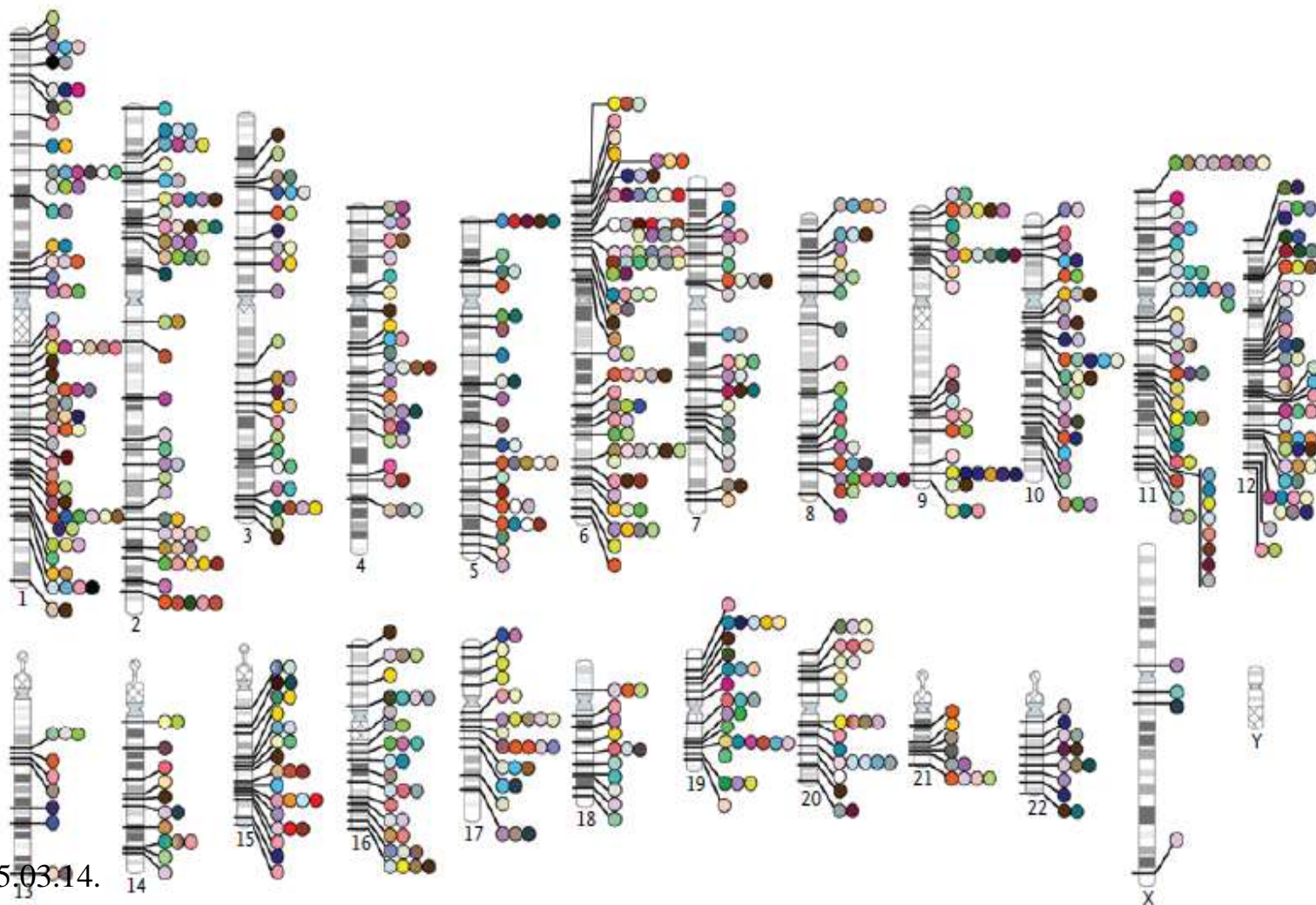
BIOINFORMATIKA  
GÉNHÁLÓZATOK- ÚTVONAL  
ANALÍZIS

ÚJ GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁSOK

2025.03.14.

CRISP/Cas9 rendszer

2024 novemberig 4950 SNP-t (genetikai variációt) tártak fel, melyek valamilyen betegség kialakulását befolyásolták!



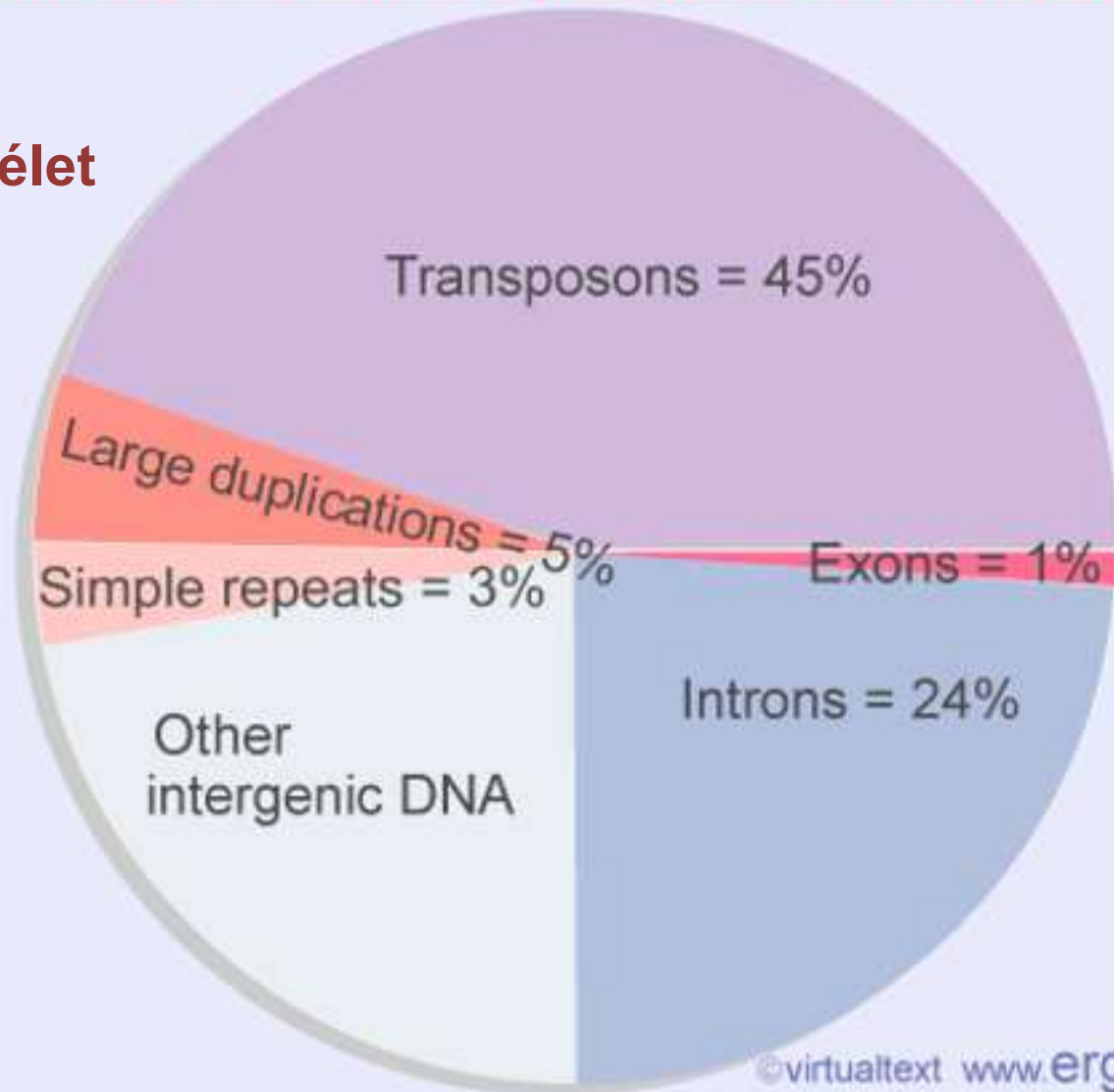
2025.03.14.

- Acute lymphoblastic leukemia
- Adhesion molecules
- Adiponectin levels
- Age-related macular degeneration
- AIDS progression
- Alcohol dependence
- Alzheimer disease
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Angiotensin-converting enzyme activity
- Ankylosing spondylitis
- Arterial stiffness
- Asthma
- Atherosclerosis in HIV
- Atrial fibrillation
- Attention deficit hyperactivity disorder
- Autism
- Basal cell cancer
- Bipolar disorder
- Bilirubin
- Bladder cancer
- Blond or brown hair
- Blood pressure
- Blue or green eyes
- BMI, waist circumference
- Bone density
- Breast cancer
- C-reactive protein
- Cardiac structure/function
- Camitine levels
- Carotenoid/tocopherol levels
- Celiac disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Cleft lip/palate
- Cognitive function
- Colorectal cancer
- Coronary disease
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Crohn's disease
- Cutaneous nevi
- Dermatitis
- Drug-induced liver injury
- Eosinophil count
- Eosinophilic esophagitis
- Erythrocyte parameters
- Esophageal cancer
- Essential tremor
- Exfoliation glaucoma
- F cell distribution
- Fibrinogen levels
- Folate pathway vitamins
- Freckles and burning
- Gallstones
- Glioma
- Glycemic traits
- Hair color
- Hair morphology
- HDL cholesterol
- Heart rate
- Height
- Hemostasis parameters
- Hepatitis
- Hirschsprung's disease
- HIV-1 control
- Homocysteine levels
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- IgE levels
- Inflammatory bowel disease
- Intracranial aneurysm
- Iris color
- Iron status markers
- Ischemic stroke
- Juvenile idiopathic arthritis
- Kidney stones
- LDL cholesterol
- Leprosy
- Leptin receptor levels
- Liver enzymes
- LP (a) levels
- Lung cancer
- Major mood disorders
- Malaria
- Male pattern baldness
- Matrix metalloproteinase levels
- MCP-1
- Melanoma
- Menarche & menopause
- Multiple sclerosis
- Myeloproliferative neoplasms
- Narcolepsy
- Nasopharyngeal cancer
- Neuroblastoma
- Nicotine dependence
- Obesity
- Open personality
- Osteoarthritis
- Osteoporosis
- Otosclerosis
- Other metabolic traits
- Ovarian cancer
- Pain
- Pancreatic cancer
- Panic disorder
- Parkinson's disease
- Periodontitis
- Peripheral arterial disease
- Phosphatidylcholine levels
- Platelet count
- Primary biliary cirrhosis
- PR interval
- Prostate cancer
- Protein levels
- Psoriasis
- Pulmonary funct. COPD
- QRS interval
- QT interval
- Quantitative traits
- Recombination rate
- Red vs.non-red hair
- Renal function
- Response to antipsychotic therapy
- Response to hepatitis C treatment
- Response to statin therapy
- Restless legs syndrome
- Rheumatoid arthritis
- Schizophrenia
- Serum metabolites
- Skin pigmentation
- Speech perception
- Sphingolipid levels
- Statin-induced myopathy
- Stroke
- Systemic lupus erythematosus
- Telomere length
- Testicular germ cell tumor
- Thyroid cancer
- Tooth development
- Total cholesterol
- Triglycerides
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Ulcerative colitis
- Urate
- Venous thromboembolism
- Vitamin B12 levels
- Warfarin dose
- Weight
- White cell count
- YKL-40 levels

2025.03.14.



## Most of the human genome is repetitive DNA



horizontális  
géntranszfer?  
új evolúcióelmélet

mikrobiom-  
virom-

# Gyorsuló genetikai/genomikai adathalmaz

- **A DNS adatok** megkétszereződnek 18 havonta
- **Ennek költségei** a feleződnek 18 havonta

## A variánsok mérete szerint

- Nagy

- **Genom mutáció** = számbeli kromoszóma eltérés

- Közepes

- **Kromoszóma mutáció** = szerkezetbeli változások

- Kicsi

- **génmutáció** - pontmutáció (egyetlen nukleotid - teljes gén)

CITOGENETIKA

### A DNS hossza nem változik meg:

**Szubsztitúció** (egyetlen bázis helyettesítés): SNV

**Inverzió**

### A DNS hossza megváltozik

**Deléció** (egyetlen bázis vagy hosszabb-rövidebb szakaszok)

**Inszerció** (gyakoribb; egyetlen bázis vagy hosszabb-rövidebb szakaszok - **repetitív**)

# Szubsztitúció a kódoló régióban

(b)

Silent mutation

TGT → TGC

Cys → Cys

Szinonim

Missense mutation

TGT → TGG

Cys → Trp

nem szinonim

Nonsense mutation

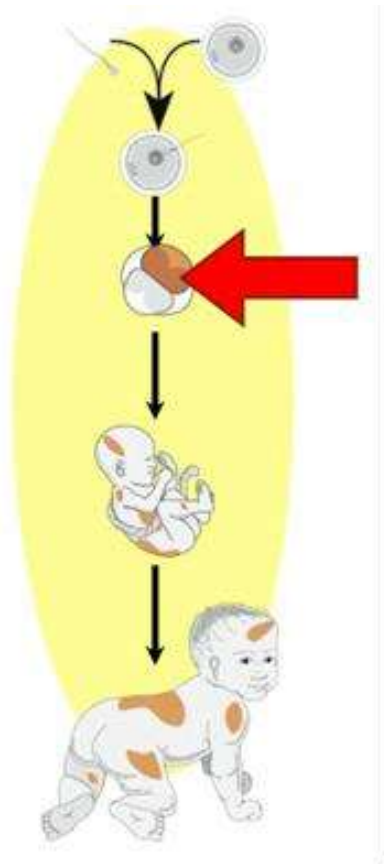
TGT → TGA

Cys → Stop

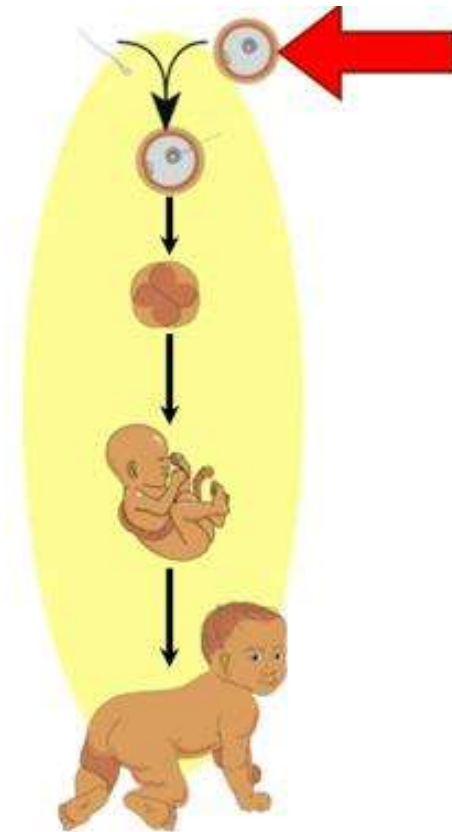
A silent mutációnak is lehet hatása, pl. ha ritkább kódon jön létre, lassul a protein szintézis.

# Mutáció fajtái – helyük szerint

## Szomatikus mutáció



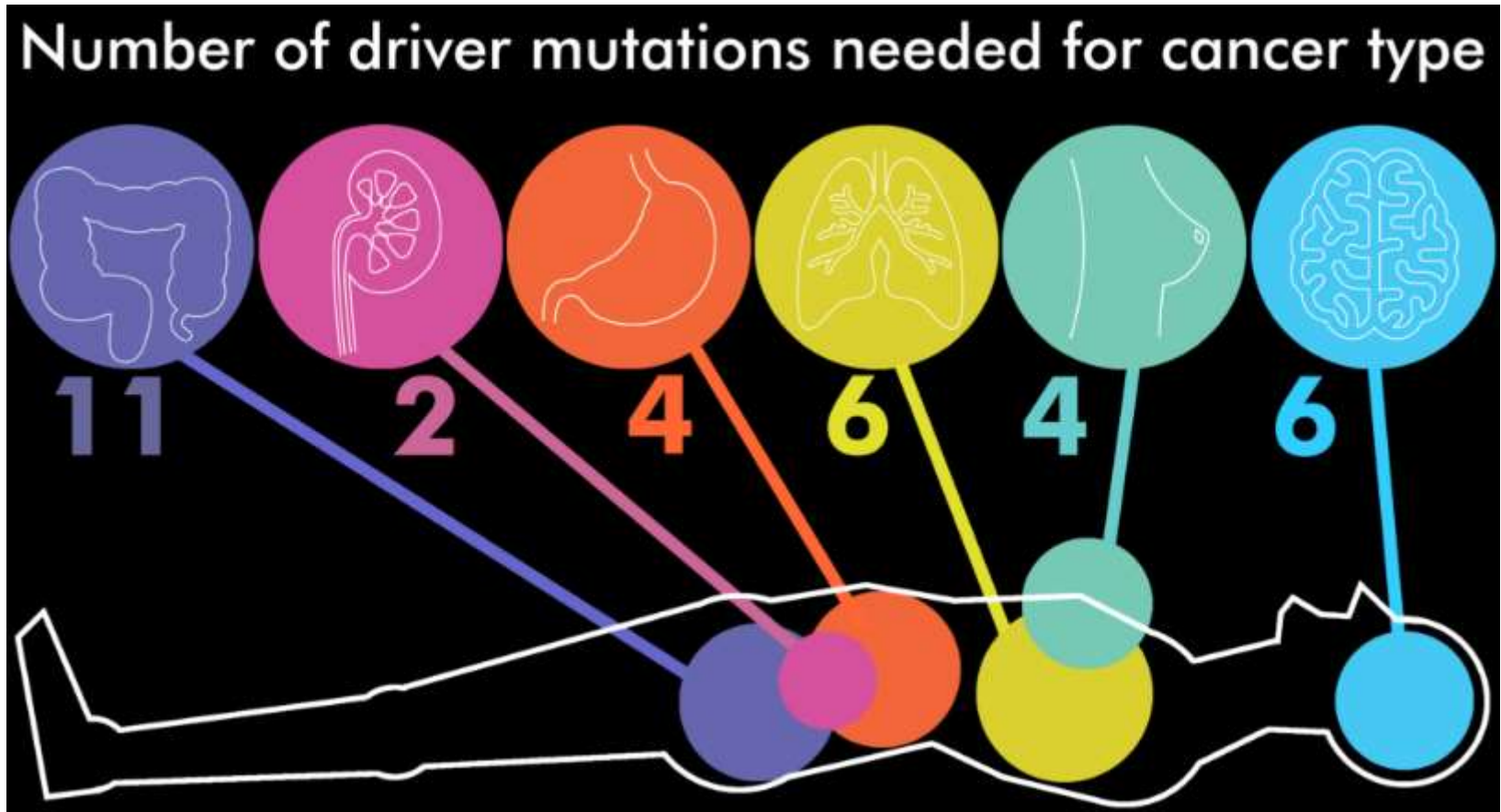
## Csírvonal mutáció



# Driver mutációk

Onkogéneknél

Tumorszuppresszor géneknél



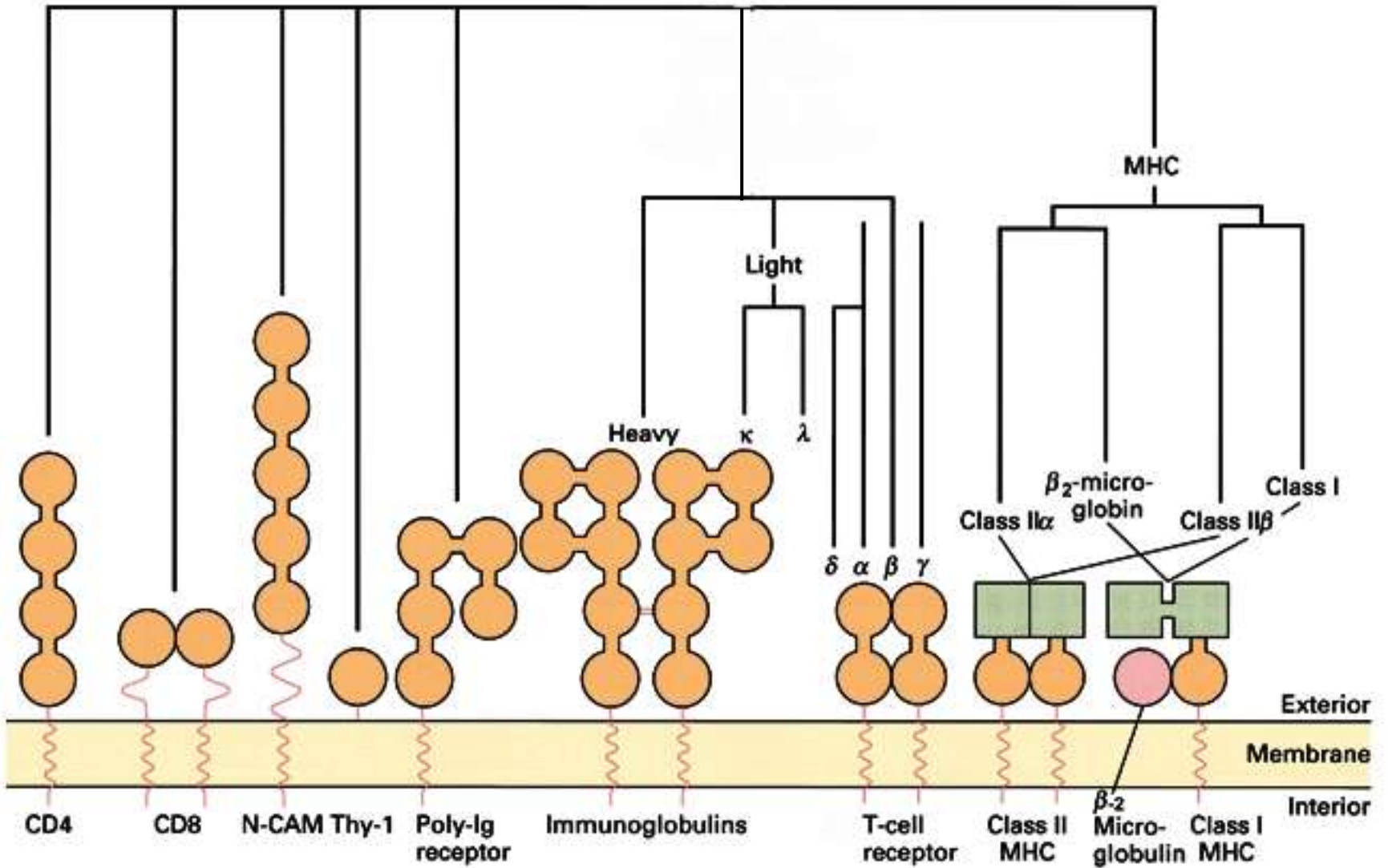
# Az immungenetika-genomika jellemzői:

poligénikus  
polimorf gének  
betegségasszociációk  
gyors evolúció  
génklaszterek  
„repertoire-ke” képeznek  
hálózatos működés

- ❖ Antigénreceptorok (Ig, TCR)
- ❖ MHC (HLA..) —antigénbemutató
- ❖ Epigenetika
- ❖ Immunitással kapcsolatos gének hálózata



# Ig SUPERFAMILY



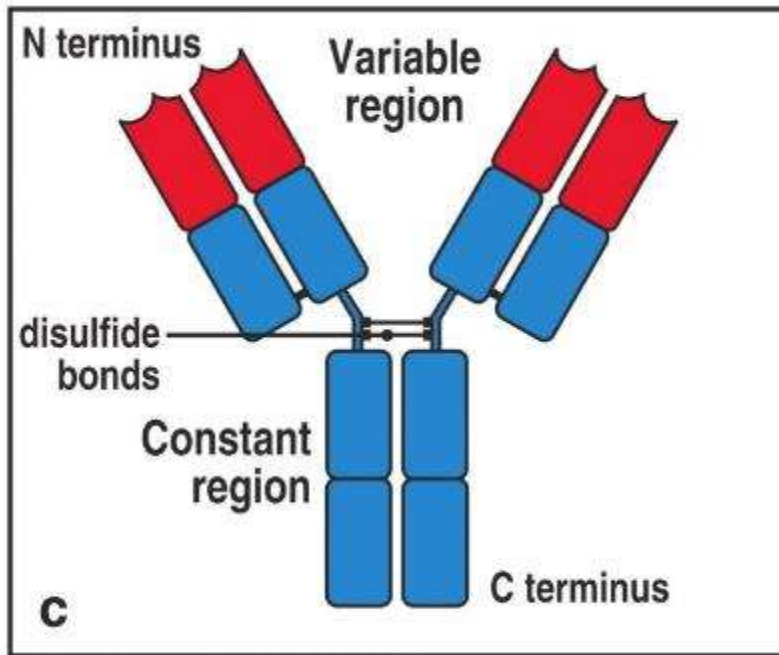


Figure 3-1 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

immunglobulin

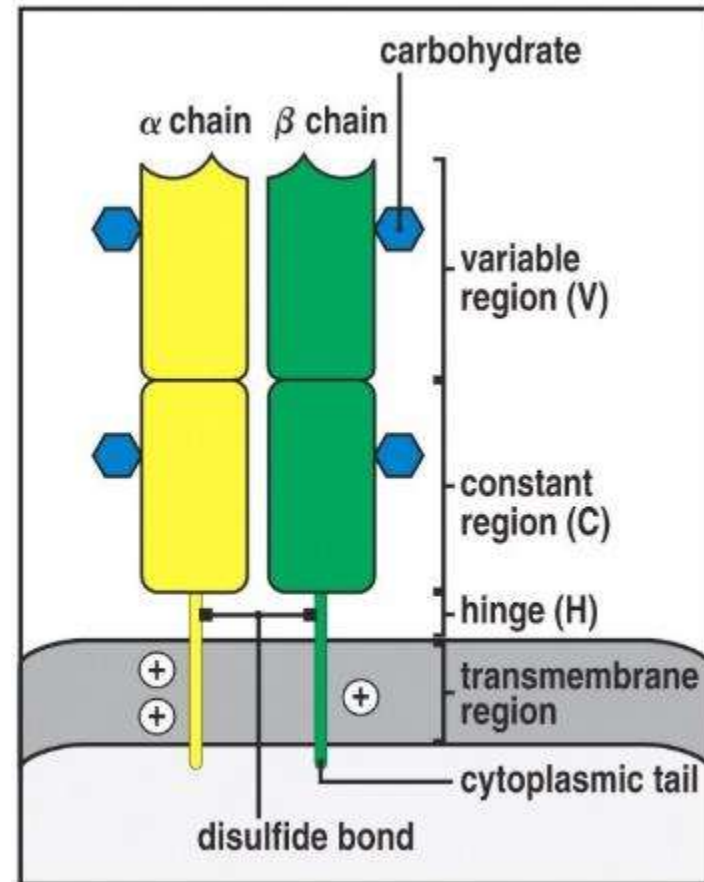
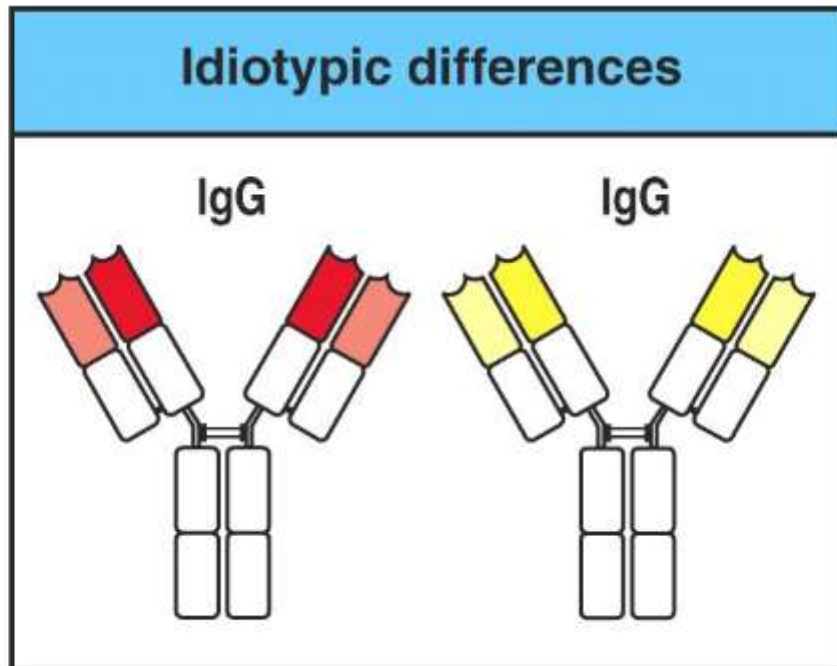
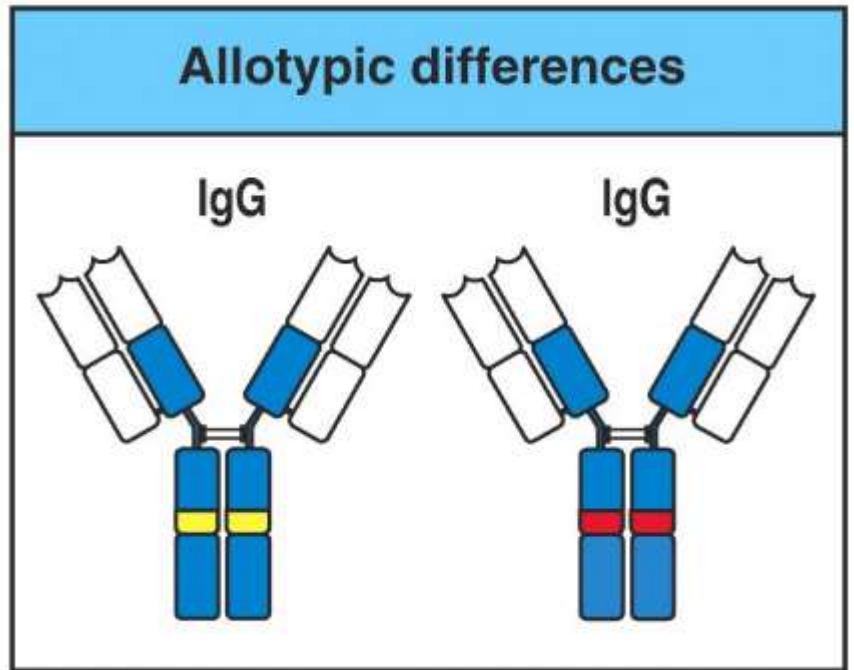
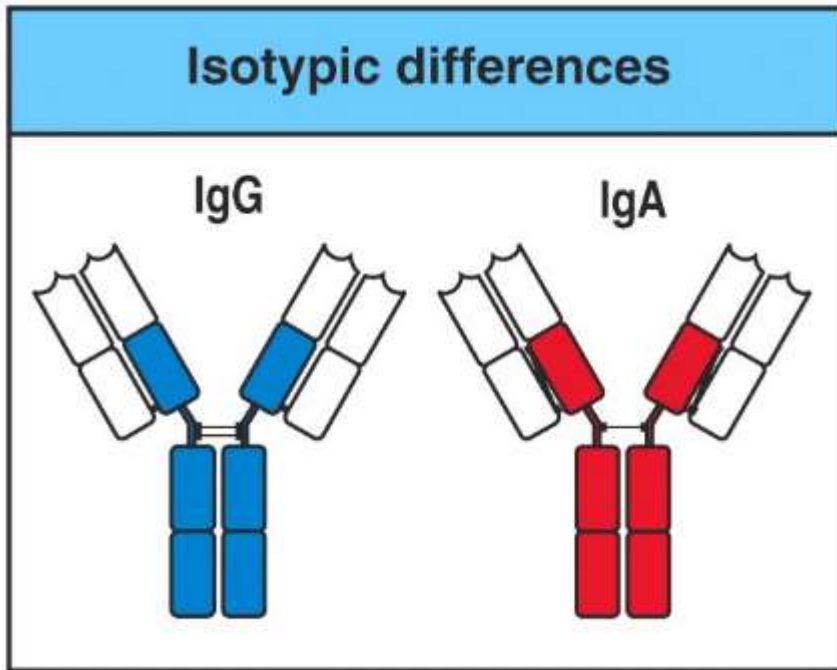


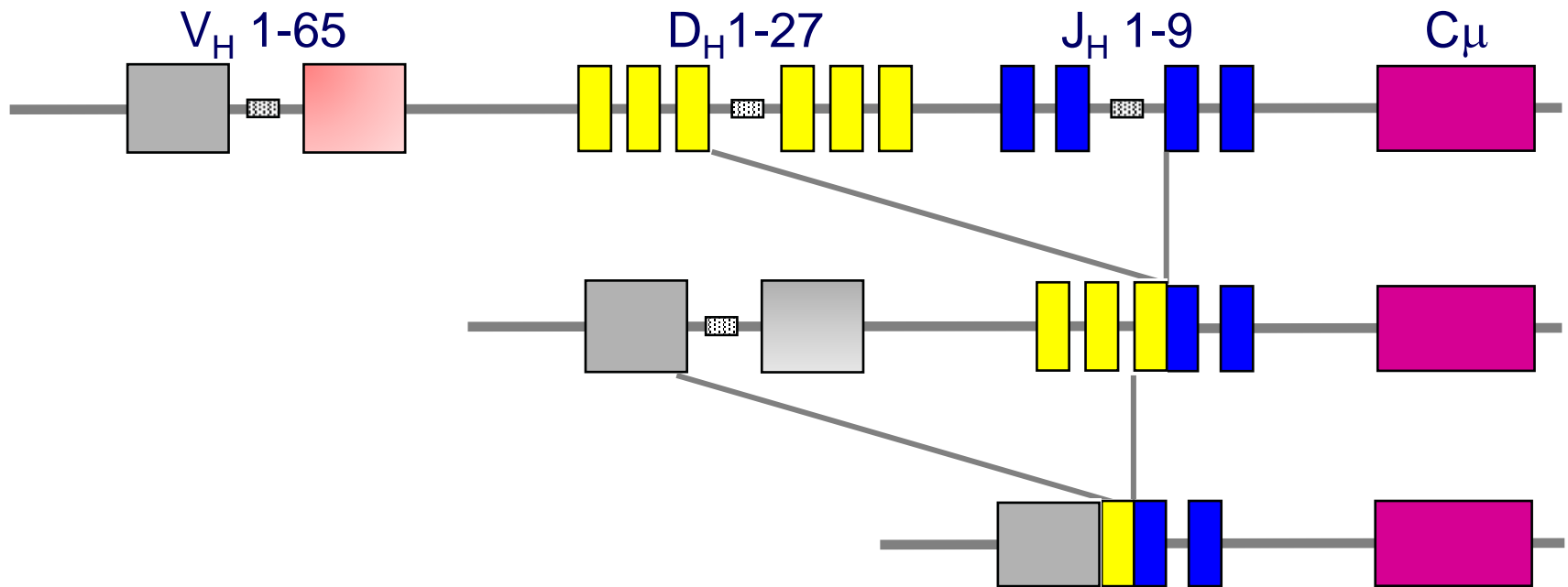
Figure 3-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

T sejt receptor



2025.03.14.

# Az antigénspecifikus variábilis szakasz létrejötte: génátrendeződés + mutációk



Erről az átrendeződött DNS szakaszból jön létre mRNS

Immunglobulin

$10^{11}$

T C R

$10^{16}$

$10^{18}$

**V**

65 40 30

70 52 7 10

**D**

27

2

2

**J**

9 5 4

61 13 2 2

teljes repertoire

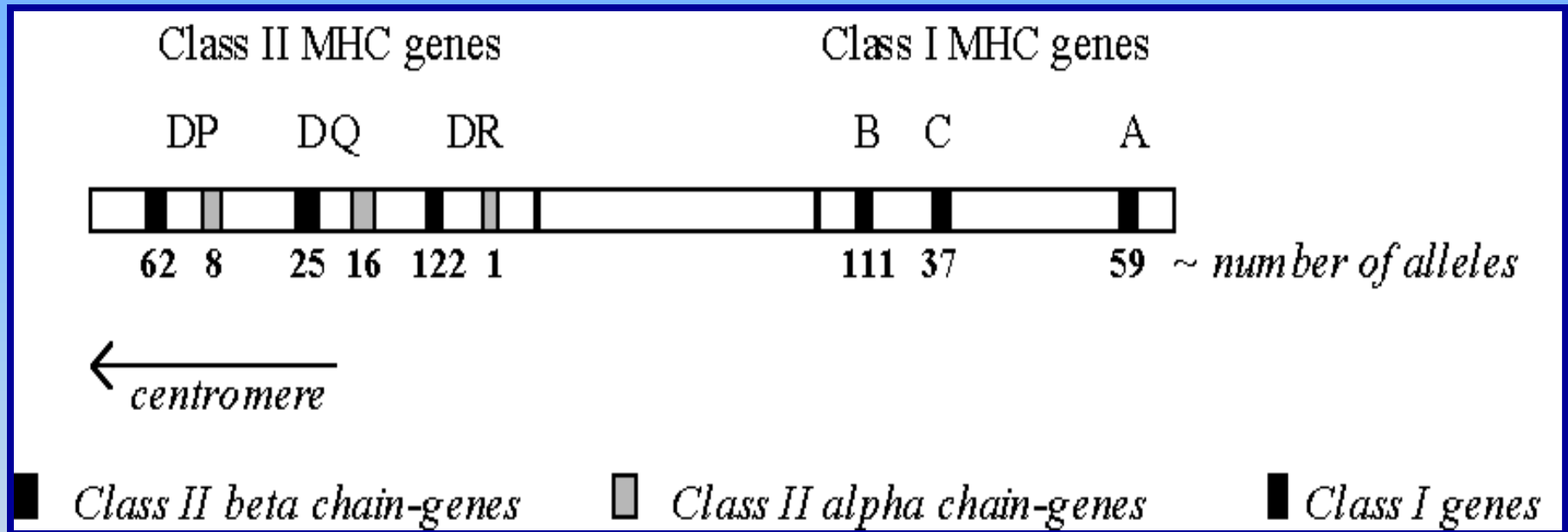
+ további faktorok

# MHC

**(fő hisztokompatibilitási régió)**

- 1. Polimorf (populációs szinten)**
- 2. Poligénes**
- 3. Kodominánsan öröklött**

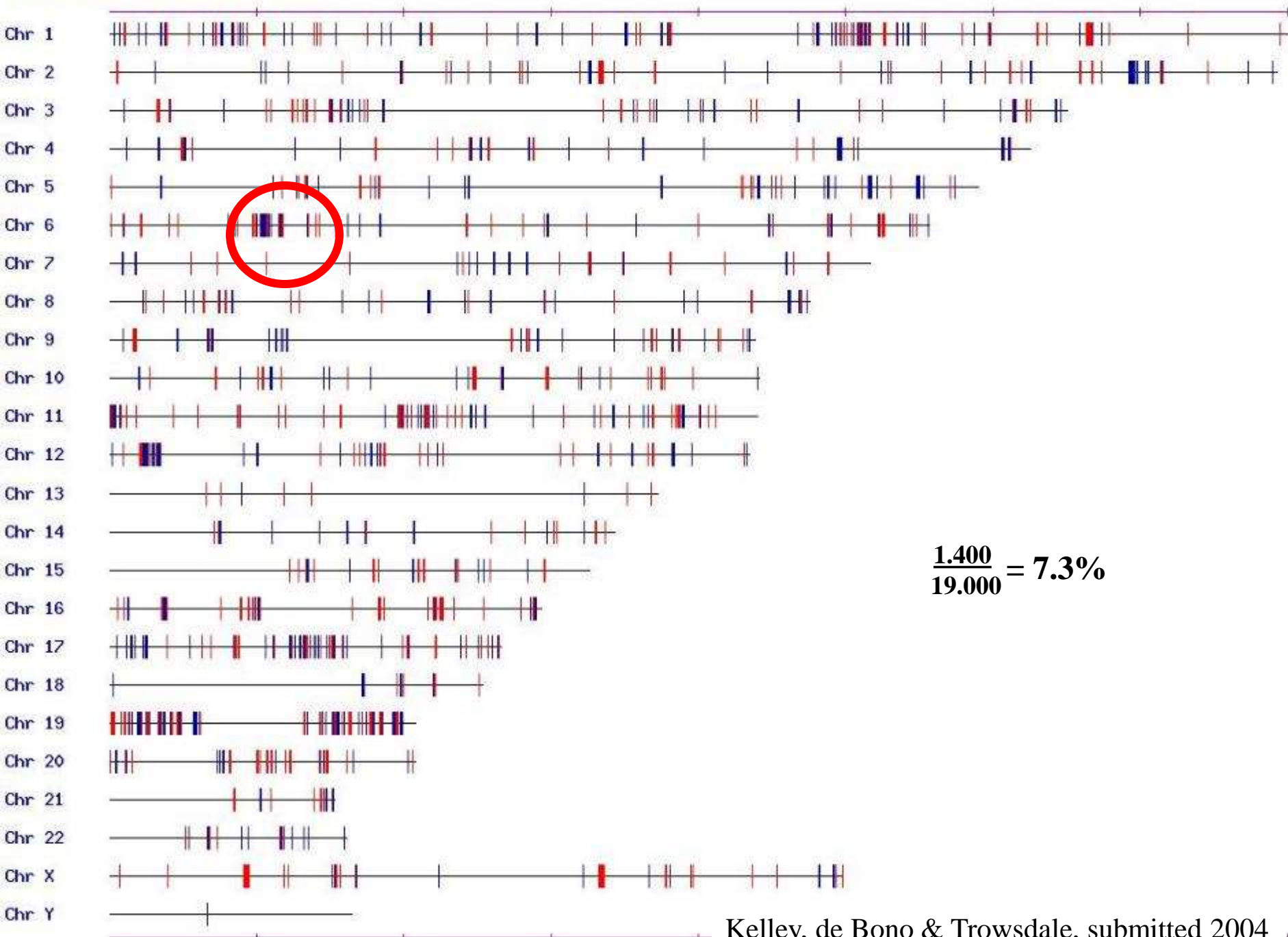
# Populáció polimorfizmus



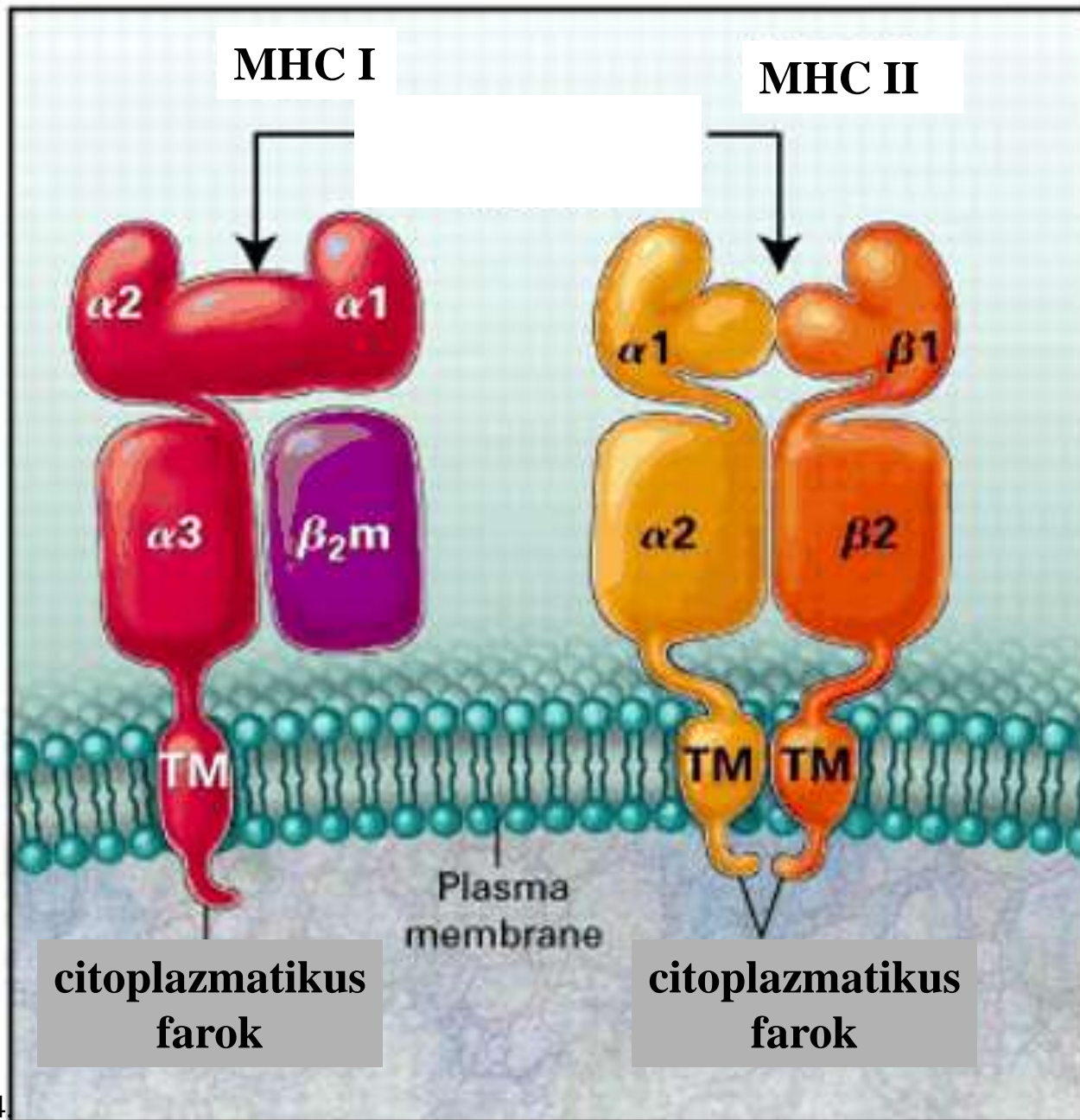
2024-ig 40,623 HLA allélt írtak le

~  $10^{10}$

Human Genome Immune-related Genes



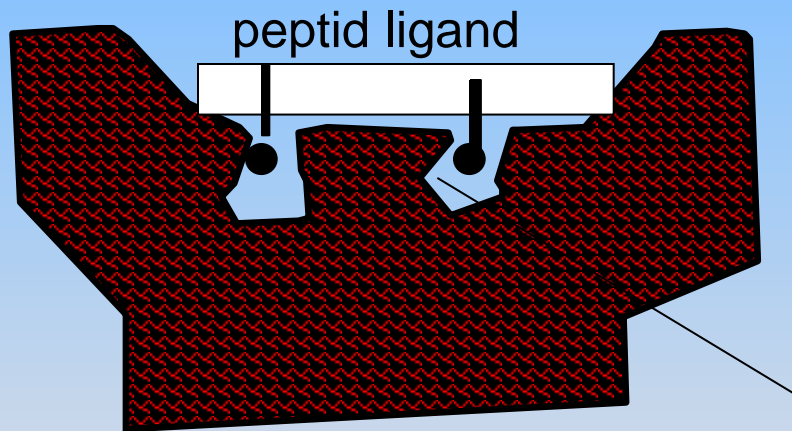




# MHC I

HLA-A,B,C

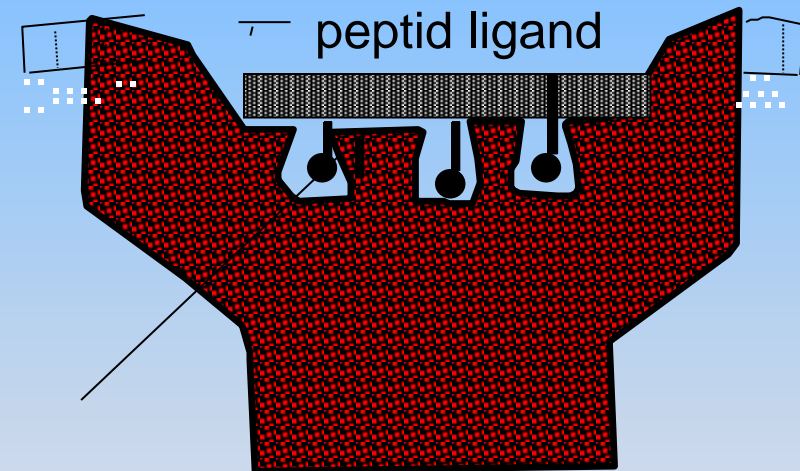
8-9 aminosav



# MHC II

HLA-DR, DP, DQ

13-20 aminosav



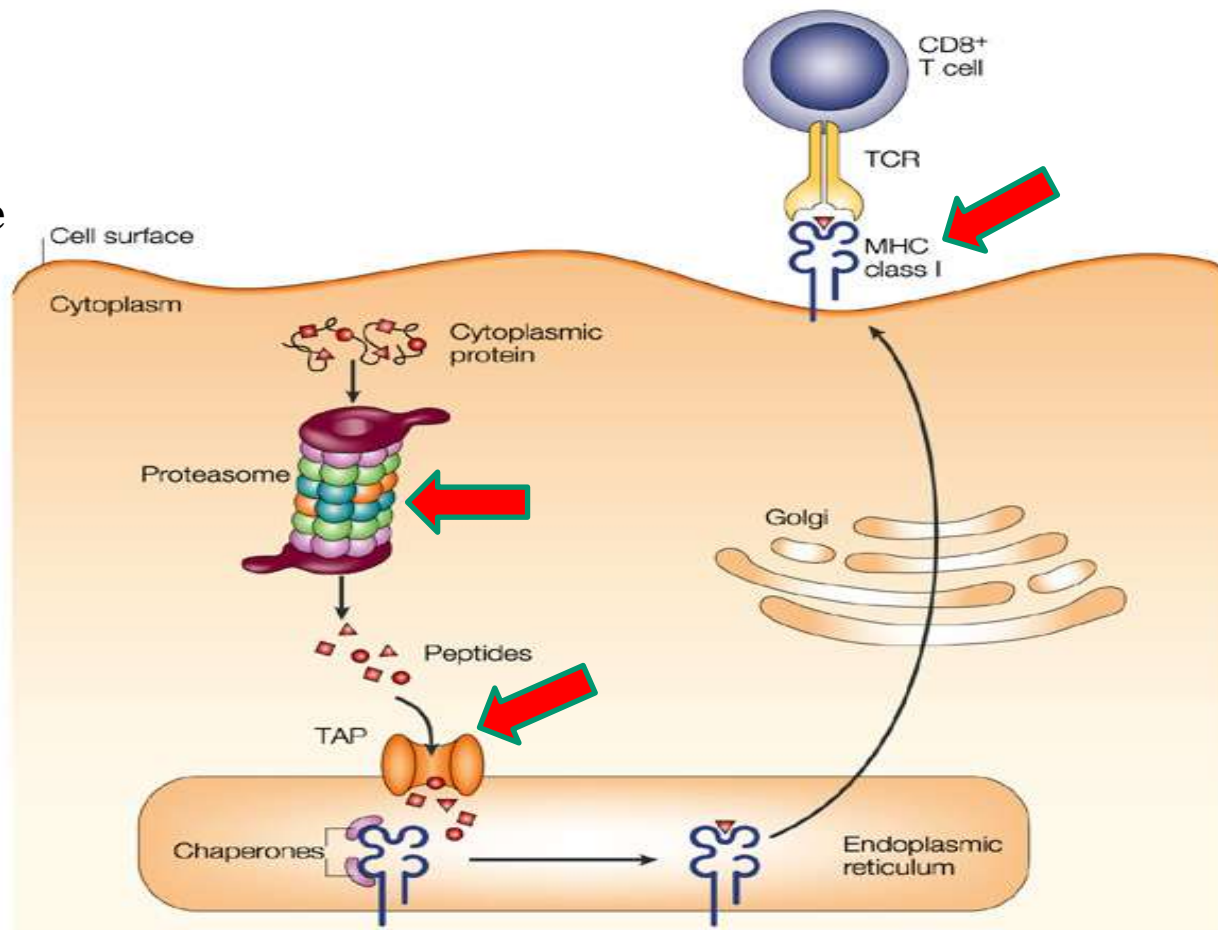
allél specifikus "zseb"

a sejt által termelt **endogén, belső**  
fehérjékből származó peptidek

az endoszómákból származó  
**exogén, külső** peptidek

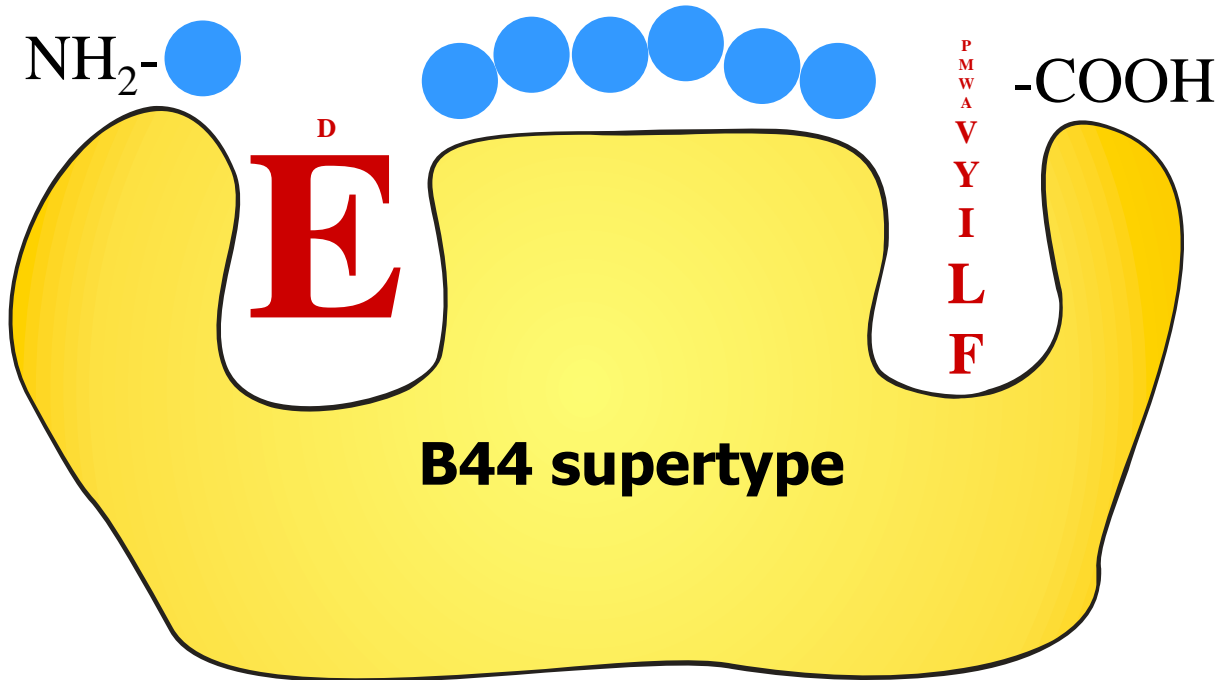
# Genetikai vakcina tervezés egyénre/etnikumra

Az antigénbemutató  
sémája /tumor/peptidekre



Genetikailag  
polimorf elemek =  
személyreszabott  
vakcináció

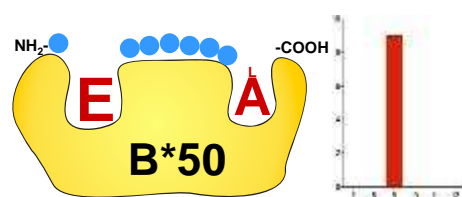
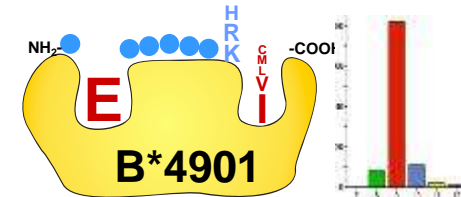
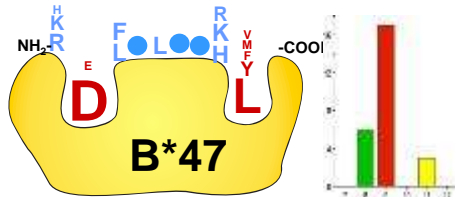
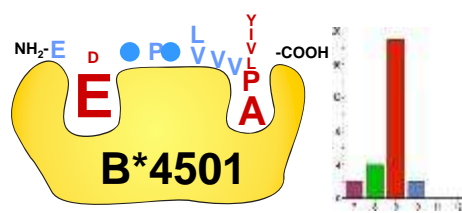
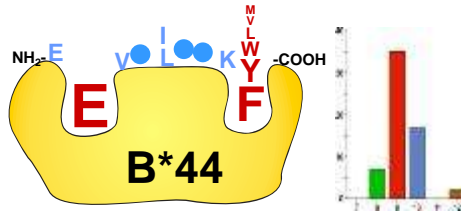
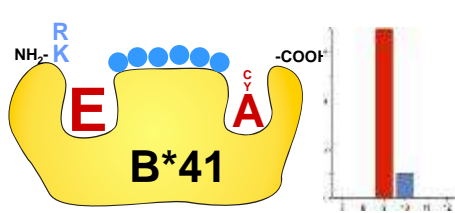
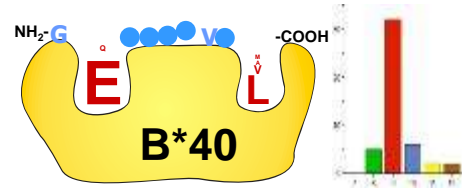
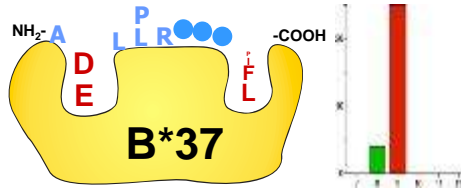
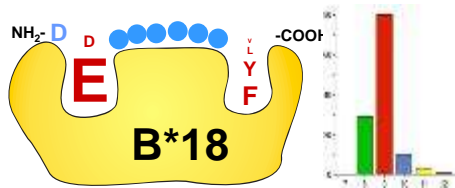
# HLA-B44 "supermotif"



458 natural ligands

# Individuális peptid motívum javaslat az MI révén:

→ **perszonális vakcináció**



H.G. Rammensee

**immunreguláció**

**epigenetika**



**1. Veszély esetén gyors válasz kialakítása**

kromatin  
átrendeződés



**2. A homeosztázis visszaállítása és fenntartása (reverzibilis változások)**

reverzibilis

# Epigenetikai (környezeti) faktorok is hatnak az immunválaszra!

- ❖ ontogenesis-anyai hatás
- ❖ táplálkozás
- ❖ gyógyszerek, mérgek
- ❖ fizikai aktivitás, mozgás
- ❖ microbiota- együttélő mikróbák
- ❖ fény
- ❖ zene
- ❖ stress, magatartási-, lelki-, meditatív hatások
- ❖ szociális környezet (család, munkahely, társadalom)

# EPIGENETIKA

**Környezeti és endogén hatások által a gének kifejeződésére ható, reverzibilis, legtöbbször kovalens, részben örökölhető (transzgenerációs) szabályozási rendszer**

Falus András

2025.03.14.



Epigenetikai hatás



fertőzés,  
„danger”



neg. reguláció



poz. immunitás



effektor T, B, mDC

Epigenetikai  
hatás



napfény,  
D vitamin



neg. reguláció



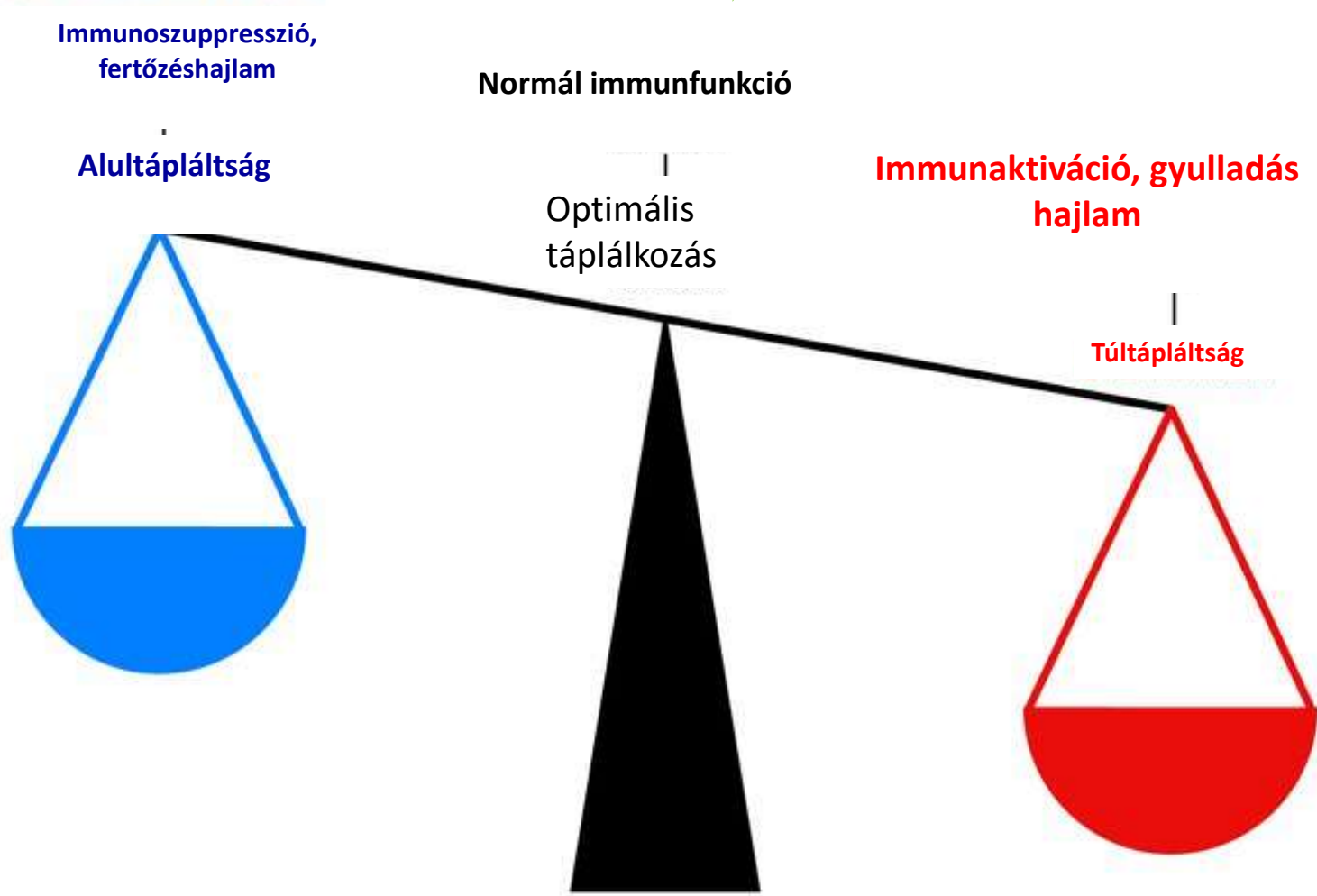
Treg, Breg, iDC

poz. immunitás





táplálkozás



# Genetika („hardver”)-epigenetika („szoftver”)

- Az öröklődés (hajlam) lényegében **irreverzibilis**
- Az epigenetikai hatások nagyrésze **reverzibilis**

**AZ ÉLETMÓD  
VÁLTOZTATÁS JELENTŐSÉGE !!!**

# A stressz és az immunválasz **mentális epigenetika!**



- A stressz fokozza a fertőzések gyakoriságát
  - **Vizsgaidőszak**
  - **válás**
  - **bullying**
  - **közeli hozzátartozó elvesztése**
  - **Alzheimeres beteget ápolók**
  - **Beteg gyereket ápoló szülő**

**Magas arányban rövidült telomerek !!**

**1. hiszton (de)acetiláció, metiláció**

**2. DNS (de)metiláció**

**3. genomi imprinting**

**Hat epigenetikai mechanizmus**

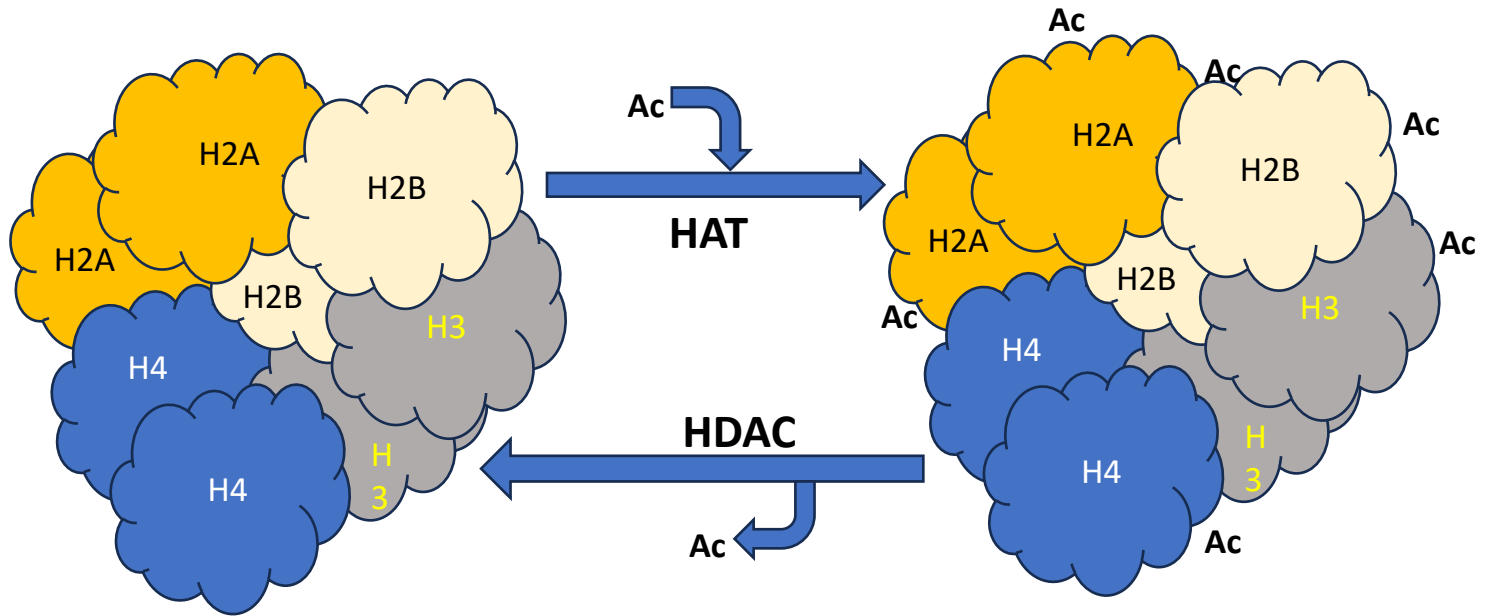
**4. ncRNS**

**5. kromatin 3D struktúra**

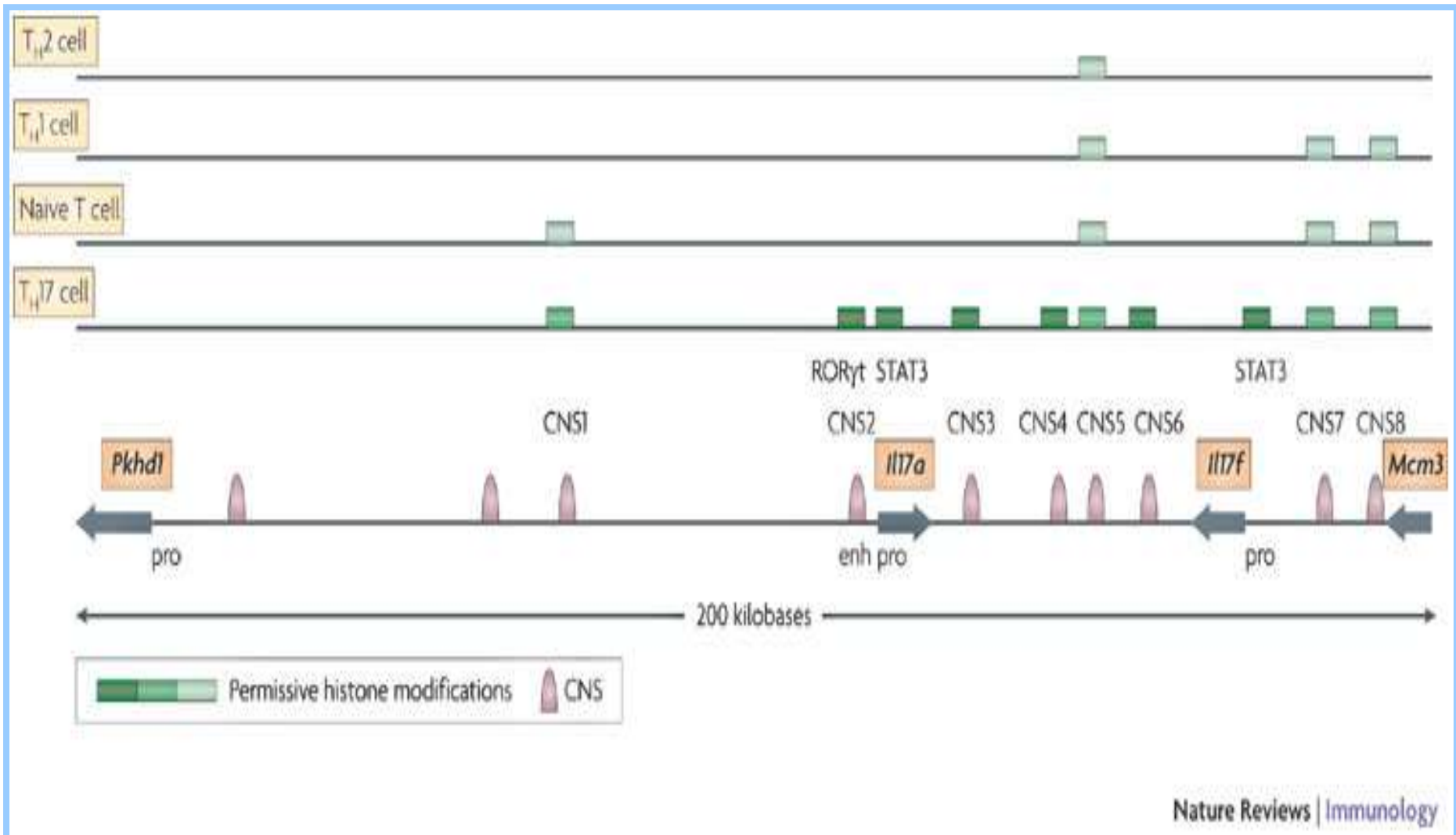
**6. telomer hossz**

**7. mikrobiota (metagenomika)**

# A reverzibilis hiszton aktiváció acetilációval



# Permisszív hiszton módosulások T sejteken





# Hiszton modifikáció

**Kezeletlen asztmások bronchus biopszia mintáiban nagyobb**

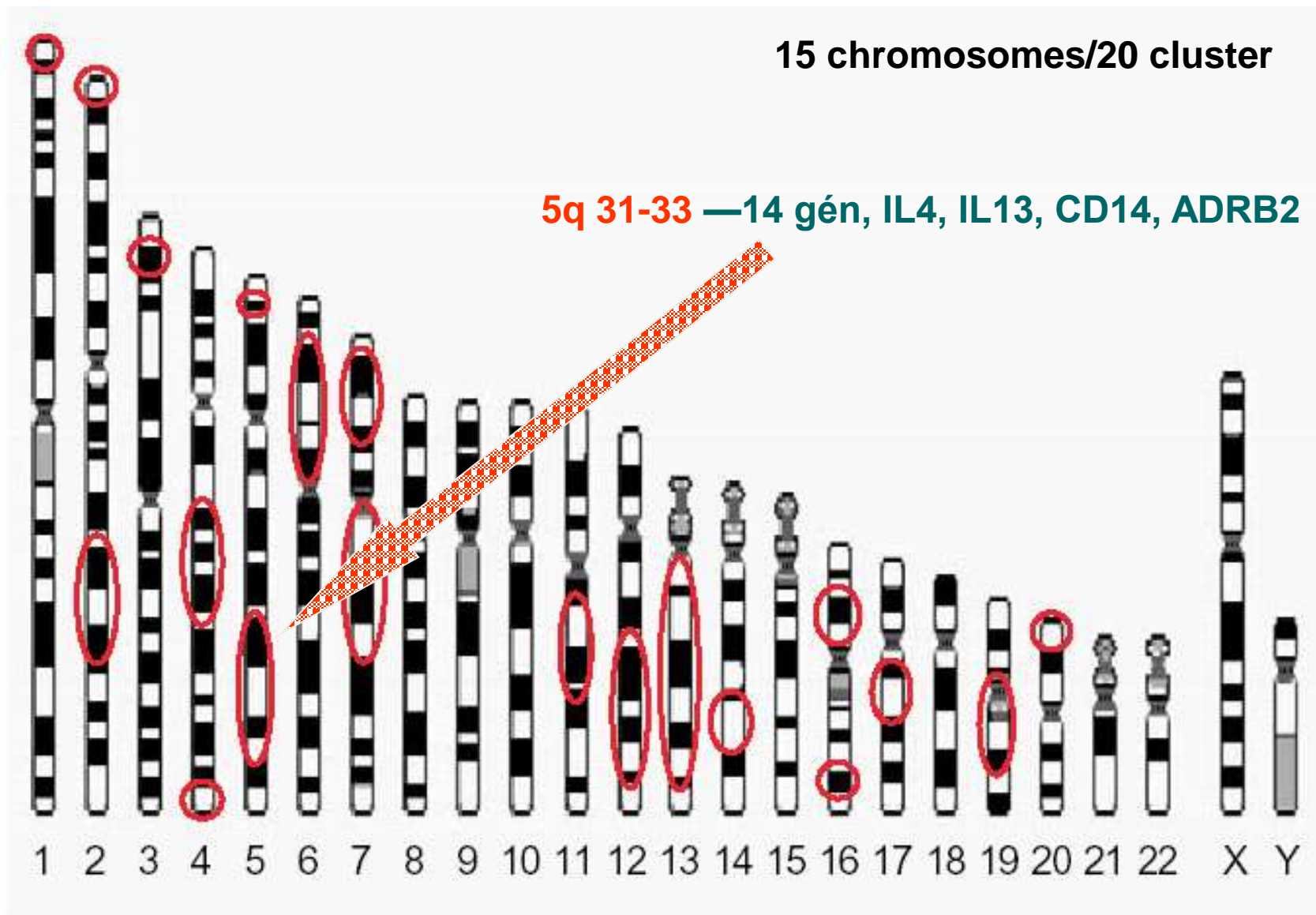
**hiszton acetiltranszferáz (HAT) és csökkent hiszton deacetiláz szint  
(*Ito et al, 2002*)**

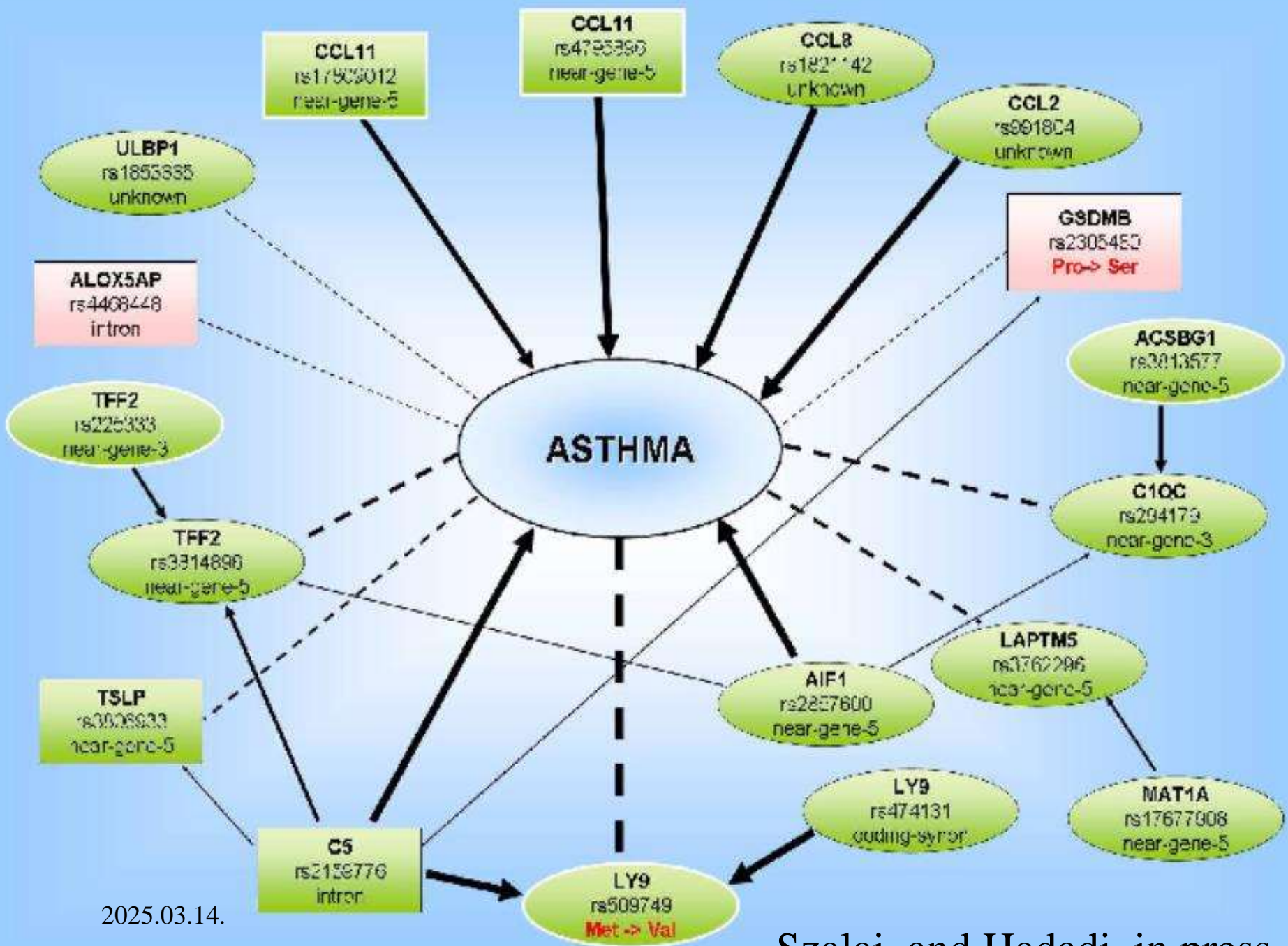
**Következmény: kromatin széttekeredés—génaktiváció**

**Ezek az értékek szteroid kezelést követően megfordultak**

# Immunitással kapcsolatos gének és epigenetikai hatások hálózata

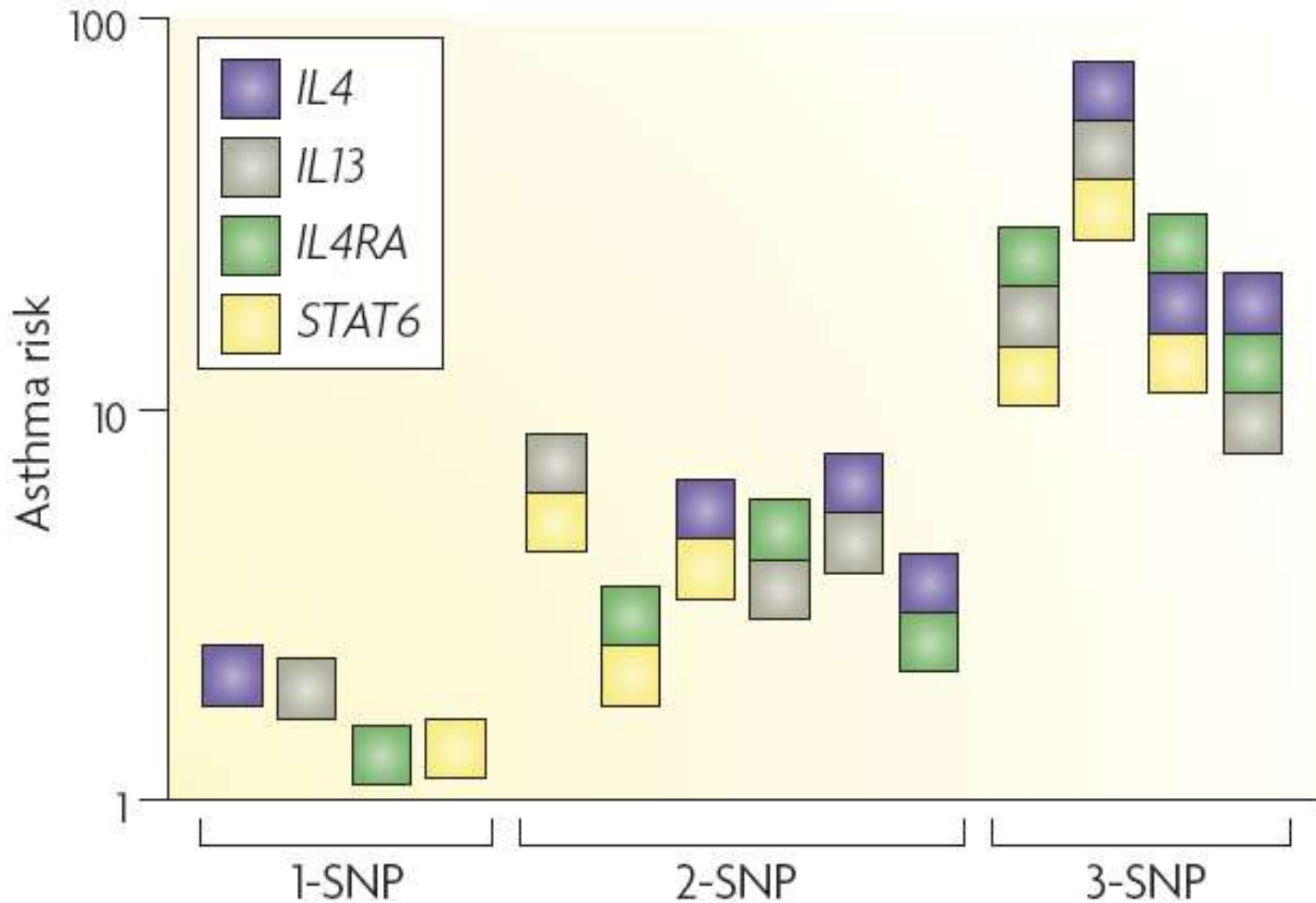
# Genom-szintű hajlamosító régiók asthmában



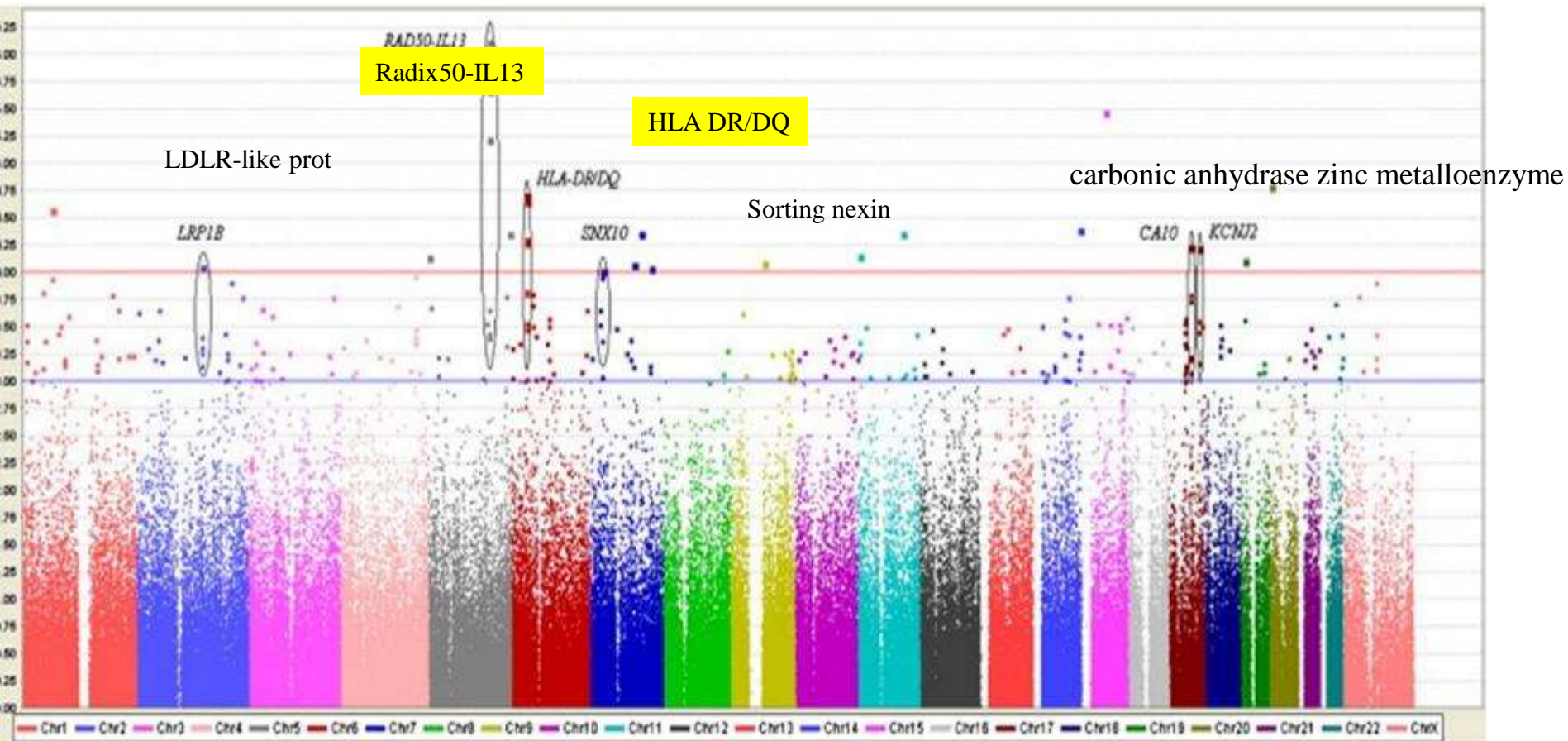


2025.03.14.

Szalai and Hadadi, in press



# Az asthma susceptibilitás a teljes genom szintjén GWAS

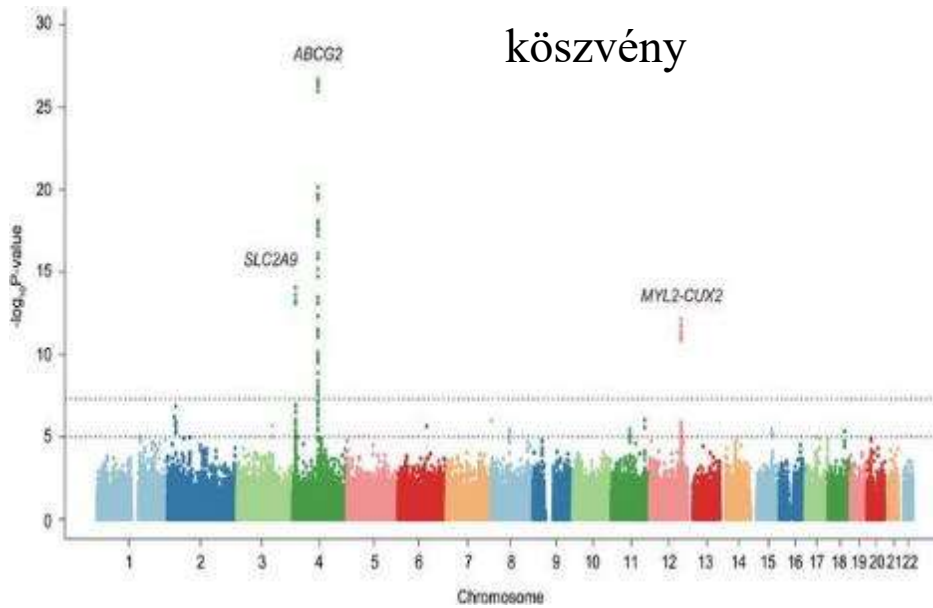


DA Meyers *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*

126: 439-446, September 2010

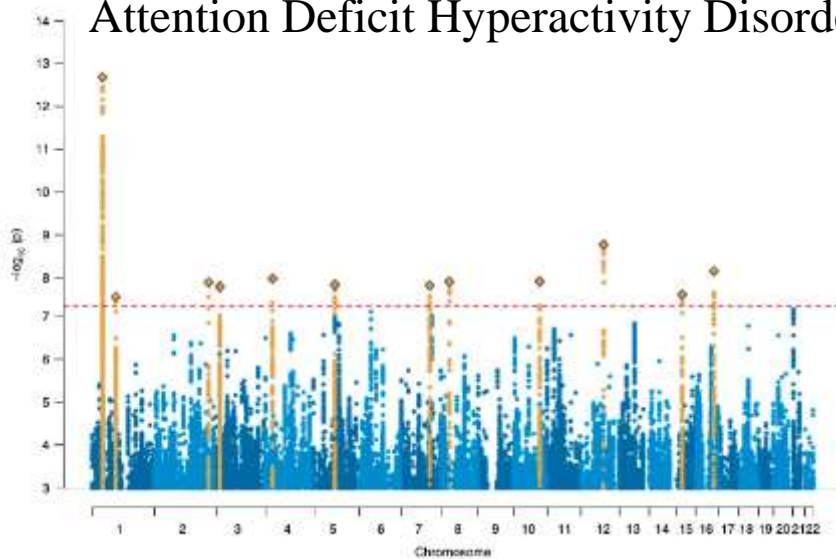
2025.03.14.

# köszvény

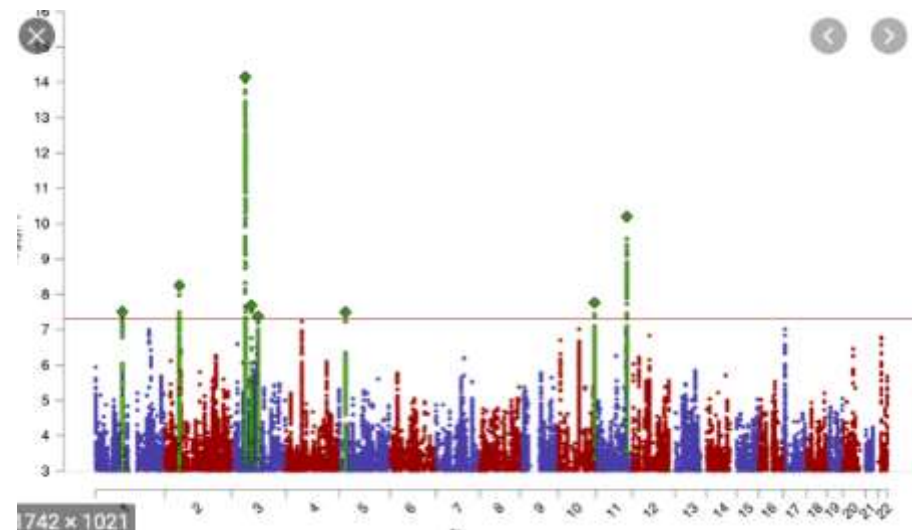


# ADHD

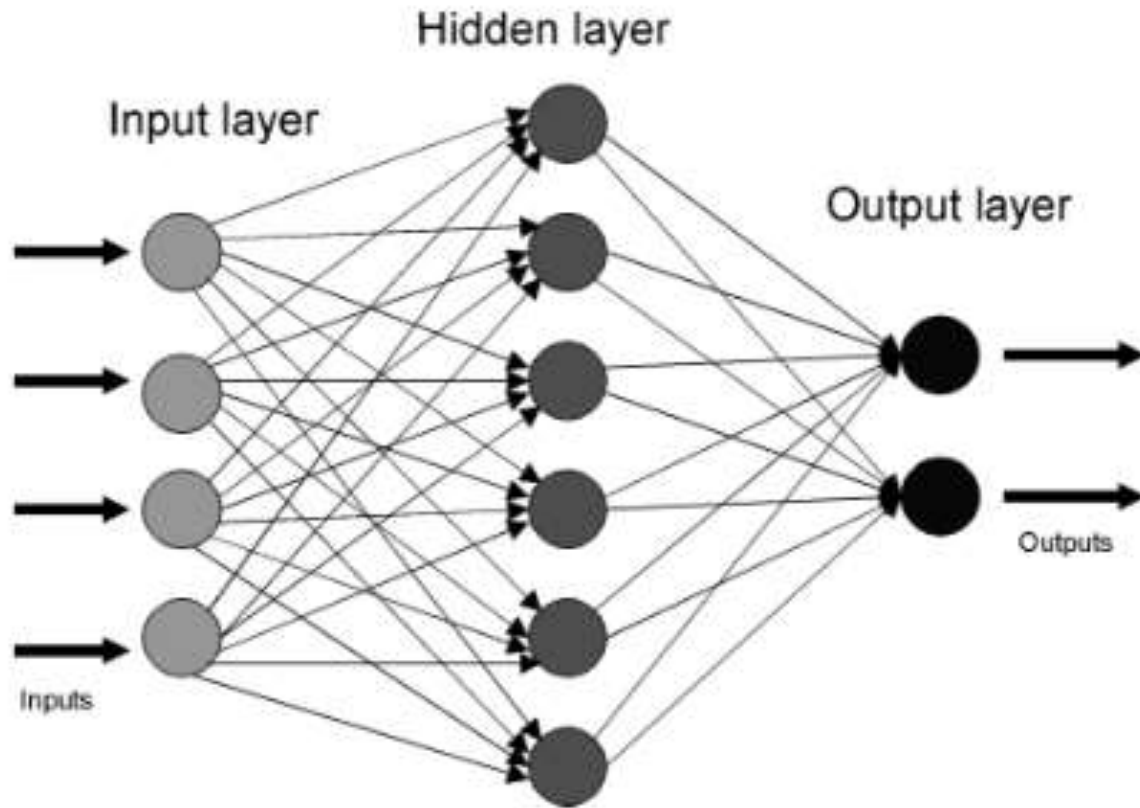
## Attention Deficit Hyperactivity Disorder



# Anorexia nervosa



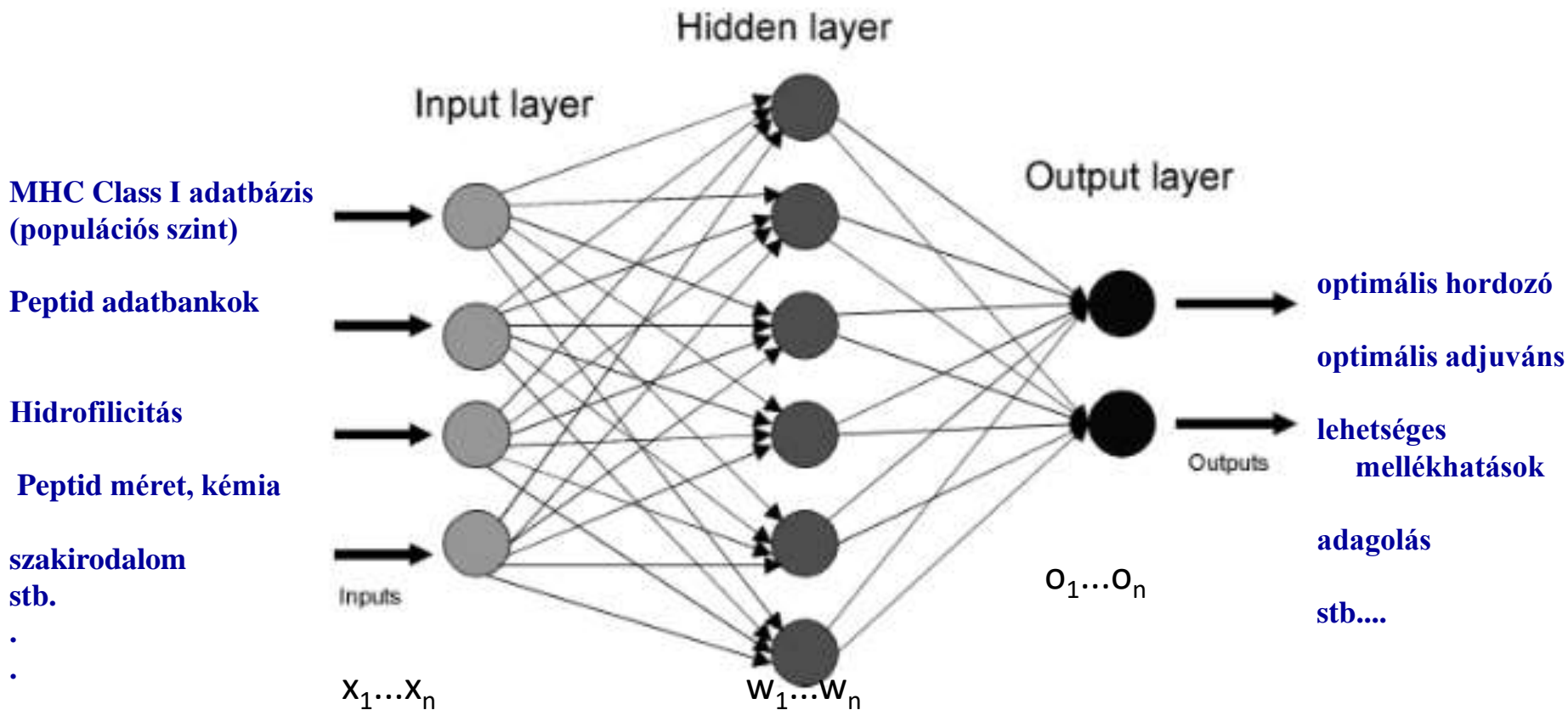
# Artificial intelligence in medicine





# Szuperintelligens vakcina

## Peptid optimalizálás egyénre (HLA...) mély tanulással segítségével



# Quo vadis immunogenetika/immunogenomika; trendek az immunválasz kutatásában

- ismert jelentőségű gének polimorfizmusa
- több gén haplotípusának kombinációja
- génhálózatok-útvonalanalízisek
- teljes genom szűrések (GWAS)
- jelentős etnikai eltérések az érintett génekben, hálózatokban és az epigenetikai hatásokban
- genetikai/epigenetikai alapú (precíziós) gyógyszertervezés
- génszerkesztés (CRISPR-Cas)
- **MESTERSÉGES INTELLIGENCIA**