



ELTE | TTK  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR

Fagociták, fagocitózis, antigén, antigén bemutatás

Komplementrendszer, opszonizáció és az adaptív immunválasz beindítása

Dr. Kövesdi Dorottya

Tudományos főmunkatárs

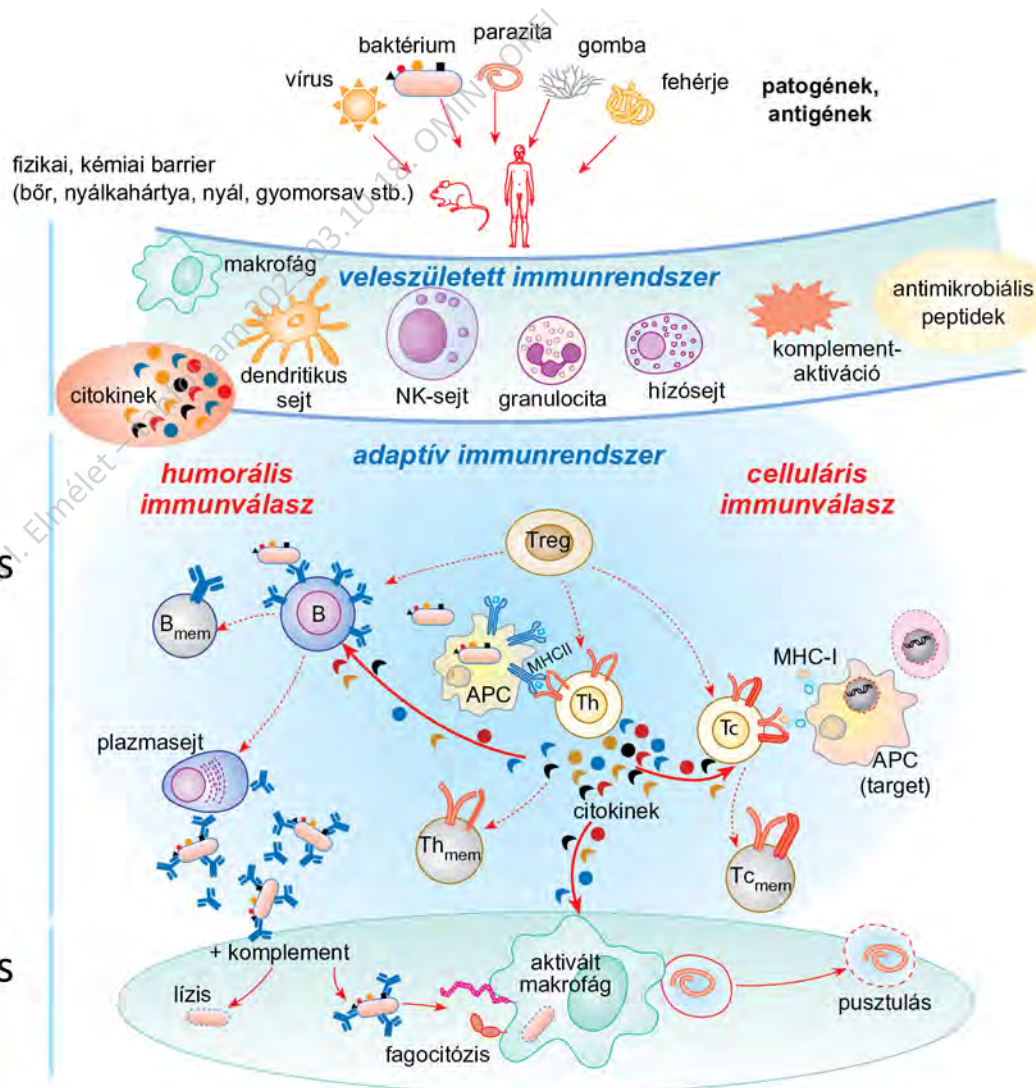
ELTE TTK Biológiai Intézet, Immunológiai tanszék

# Az immunválasz az antigén felismeréstől annak eliminálásáig tartó immunológiai folyamat

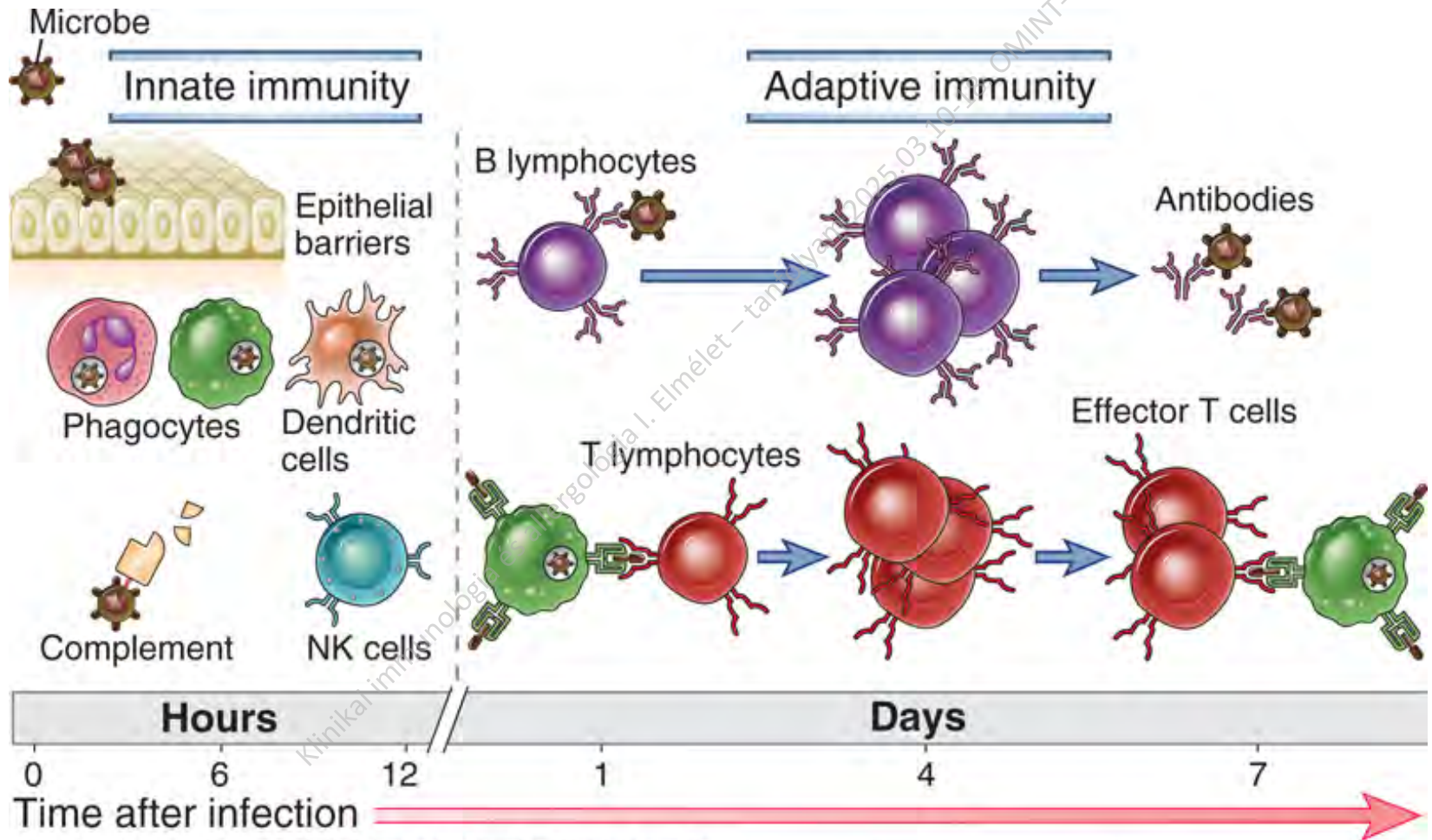
**Kezdeti fázisában** az antigén felismerése, felvétele és feldolgozása történik antigénbemutató sejtek révén.

**A központi fázisban** az antigénre specifikus B és T sejt klónok felszaporodása és végrehajtó (effektor) sejtté érése történik.

**Az effektor fázisban** zajlik az antigén semlegesítése vagy eliminációja az antigénspecifikus és nem antigénspecifikus (pl. komplementrendszer, makrofágok általi fagocitózis) folyamatok révén.



# A veleszületett immunitás – az első immunológiai védelmi vonal

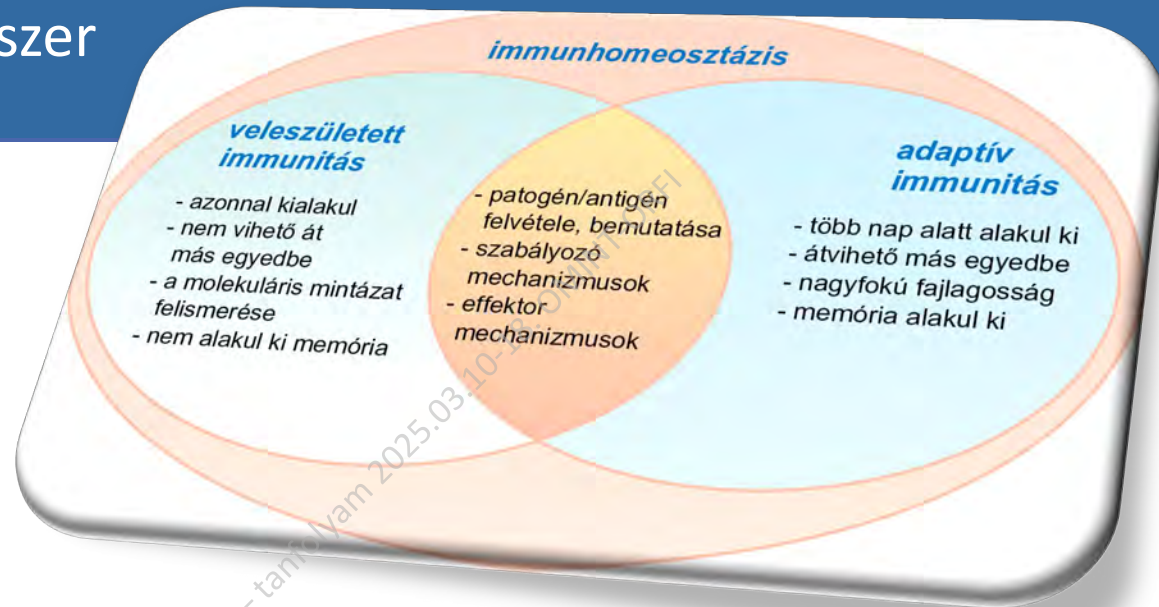


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

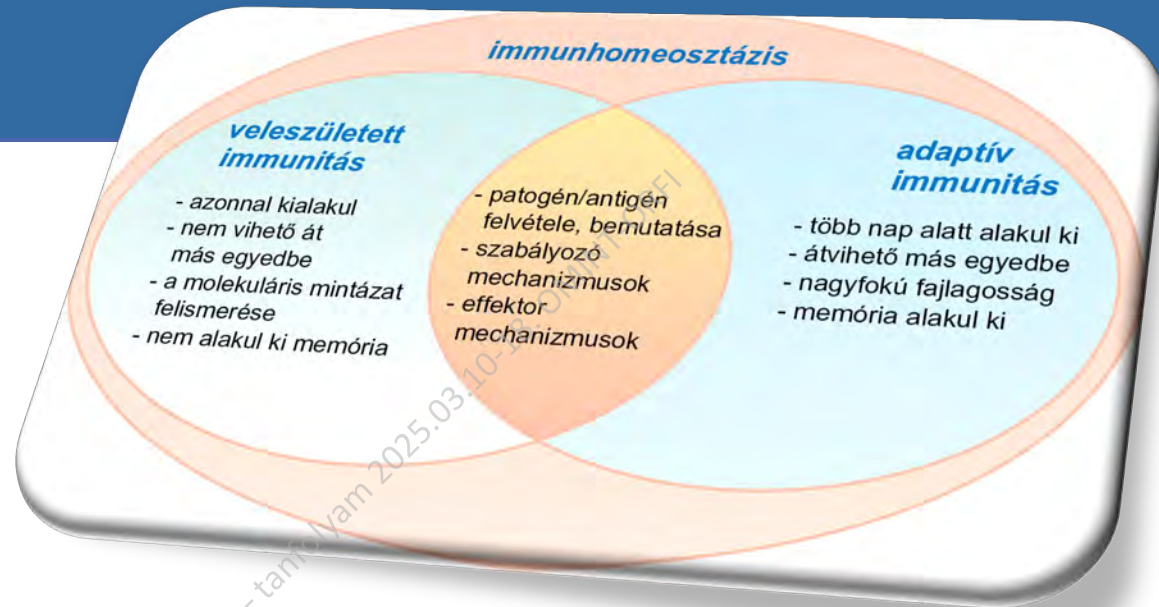


# Veleszületett immunrendszer



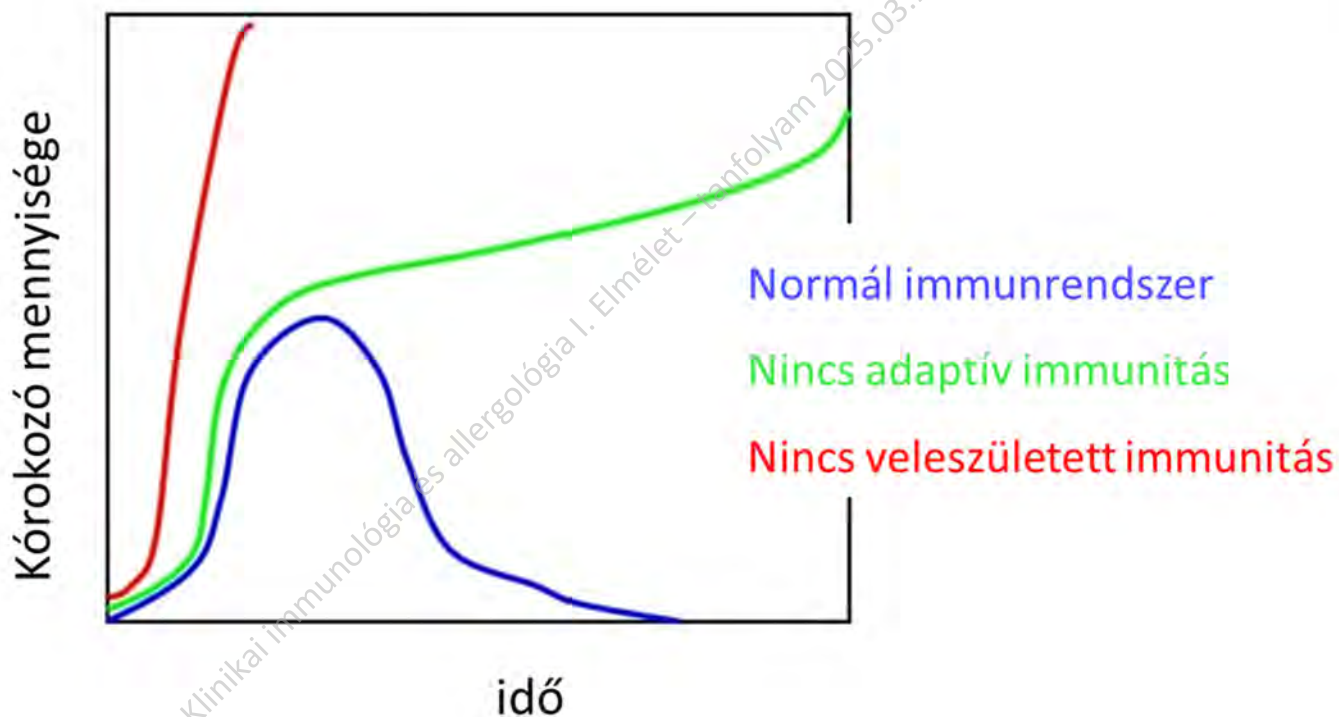
- Fertőzések kivédésére
- Azonnal működésbe lép
- Nem antigén/patogénspecifikus
- Mintázatfelismerő receptorok a fagocitákon
- A kórokozó molekuláris mintázatait (cukor, lipid, szíalsav alapján) ismerik fel és ezzel beindítják az idegen anyagot elimináló folyamatokat (fagocitózis, lízis)
- Többszöri találkozás után sem javul a válasz, nincs memória
- Sejtes és humorális elemeket tartalmaz
- Az adaptív immunválasz kialakulásához nélkülözhetetlen, aktiválásában, szabályozásában is fontos szerepet játszik

# Adaptív immunrendszer



- A fertőzések leküzdésére kialakult immunitás
- Antigénspecifikus („finomabb” molekuláris részletek felismerése)
- Fehérjekonformációt, ill. peptideket felismerő receptorok a limfocitákon
- Adott antigénnel való többszöri találkozás után hatékonyabb, memória jellemző (T és B memóriasejtek)
- A veleszületett immunrendszer nélkül nem hatékony
- Sejtes és humorális elemeket tartalmaz
- A szervezetben jelenlévő antitestek tükrözik a leküzdött fertőzéseket

A fertőzések elleni hatékony védelemhez szükséges a veleszületett és az adaptív immunrendszer megfelelő működése



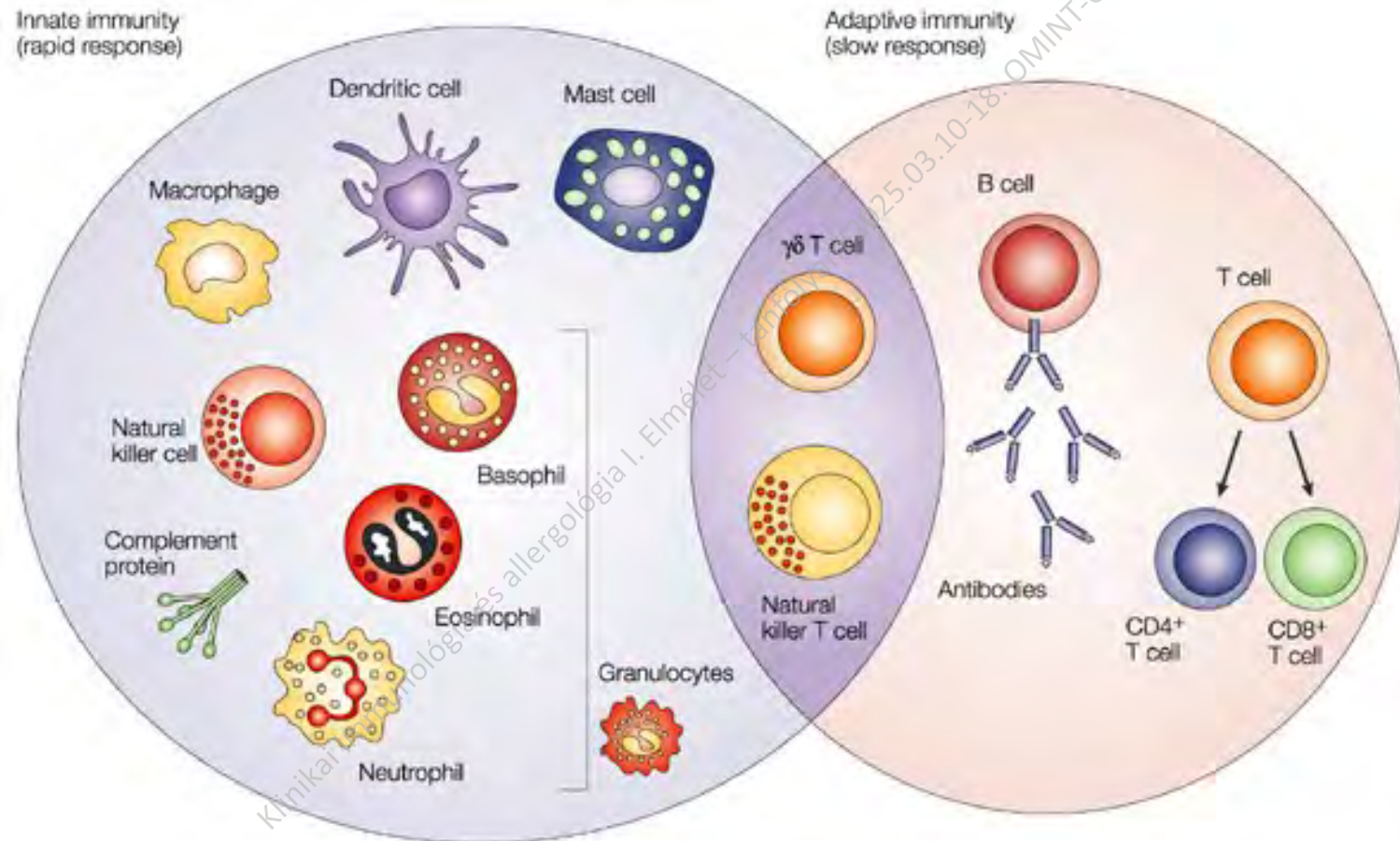
# A veleszületett és a szerzett immunitás elemei

1.3. táblázat. A veleszületett és a szerzett immunitás jellemzőinek összehasonlítása

Jellemző	Veleszületett immunitás	Szerzett immunitás
<b>Sejtek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fagociták (monociták/makrofágok granulociták, dendritikus sejtek),</li> <li>– NK-sejtek,</li> <li>– A korlátozott repertoárral rendelkező CD5<sup>+</sup> B-sejtek és <math>\gamma/\delta</math> T-sejtek.</li> </ul>	T- és B-limfociták
<b>Humorális tényezők</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Komplementrendszer,</li> <li>– Citokinek (pl. IFN<math>\alpha</math>, IFN<math>\beta</math>, TNF, IL-1, IL-6, kemokinek)</li> <li>– Defenzinek (lásd még 1.2. táblázat)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ellenanyagok</li> <li>– Interleukinek (pl. IL-2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-15 stb.)</li> </ul>
<b>A rendszer aktiválódásához szükséges idő</b>	Percek, órák alatt működésbe lépnek a sejtek, ill. molekulák.	Több nap, ill. hét is szükséges az antigén-specifikus T- és B-sejtek klonális felszaporodásához
<b>A felismert struktúra kémiai természete</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Szénhidrát</li> <li>– Lipid</li> <li>– Szilálsav</li> </ul>	T-sejtek: fehérje B-sejtek: fehérje, szénhidrát
<b>Fajlagosság mértéke</b>	Korlátozott	Korlátlan
<b>A válaszadó képesség ismételt fertőzés után</b>	Nem javul (nincs memória)	Jelentősen javul (van memória)
<b>Az aktivitás (védelem)</b>	Minden egyedben jelen van	Specifikus sejtekkel, ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
<b>Kialakulása</b>	Az élővilág megjelenésével egyidejűleg	A gerincesek megjelenésével

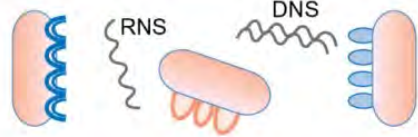

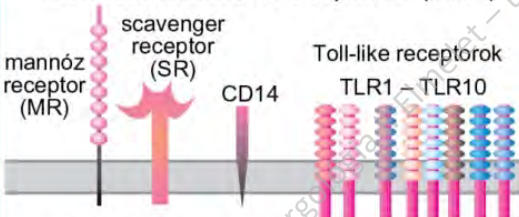
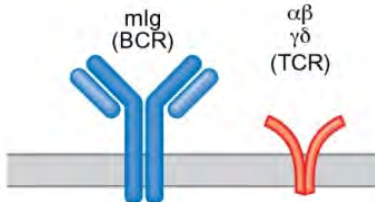

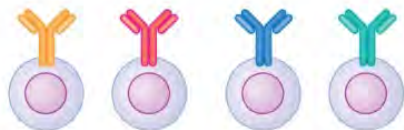


# A veleszületett és az adaptív immunitás elemei





# A veleszületett és az adaptív immunrendszer receptorainak jellemzői

	veleszületett immunitás	adaptív immunitás
<b>felismert struktúra</b>	 <p>patogénekkal asszociált molekuláris mintázatok (PAMP)</p>	 <p>a fehérjék finom részletei, szekvenciái</p>
<b>receptorok</b>	<p>mintázat-felismerő receptorok (PRR)</p>  <p>mannóz receptor (MR) scavenger receptor (SR) CD14 Toll-like receptorok TLR1 TLR10</p>	 <p>mIg (BCR) <math>\alpha\beta</math> <math>\gamma\delta</math> (TCR)</p>
<b>gének</b>	<p><b>csírvonalban kódolt</b>, öröklődő szekvenciák - limitált specificitás</p>	<p><b>szomatikus rekombinációval, mutációval</b> alakulnak - finomspecificitás, hatalmas repertoár</p>
<b>a receptorok megjelenése</b>	 <p><b>nem klonális - többféle sejten ugyanaz</b></p>	 <p><b>klonális - csak T- és B-limfocitákon</b></p> <p>..... <math>10^{10}</math></p>

# A veleszületett immunrendszer sejtjeinek felismerő molekulái

1.2. táblázat. A veleszületett immunrendszer sejtasszociált felismerő molekulái

Receptor	Ligandumok	Funkció
<b>Toll-szerű receptorok (TLR) *</b>		
TLR1	Peptidoglikán, lipoproteidek, élesztő,	Jeltovábbítás, NFκB-aktiválás, gyulladásos citokinek indukálása
TLR2/TLR6	dupla szálú RNS,	
TLR3	LPS,	
TLR4 (+CD14)	flagellin,	
TLR5	nem metilált CpG DNS	
TLR9		
<b>C-típusú lektinek *</b>		
Mannóz receptor	Mikrobafelszíni szénhidrátok,	Bekebelezés, az exogén antigéneket az MHCII-kompartmentumokba irányítja
Dectin	glukánok	
Scavenger receptorok *	Baktériumok és élesztők sejtfalának molekulái	Bekebelezés: LPS és mikrobák, apoptotikus sejtek eltakarítása, adhézió
Nodszzerű receptorok (NLR) *	Bakteriális peptidoglikánok	Jeltovábbítás, NFκB-aktiválás, gyulladásos citokinek indukálása
N-formil metionil receptor (NFMR)	N-formilált peptidek	Jeltovábbítás, a sejt mobilitásának fokozása
Komplementreceptorok: CR1, CR2, CR3, CR4	Komplementfragmentumok: C3b, C4b, iC3b, C3d, C3dg	Fagocitózis, mikrobák eltakarítása, B-sejt-aktiválás fokozása, adhézió
* mintázatfelismerő receptorok (PRR)		

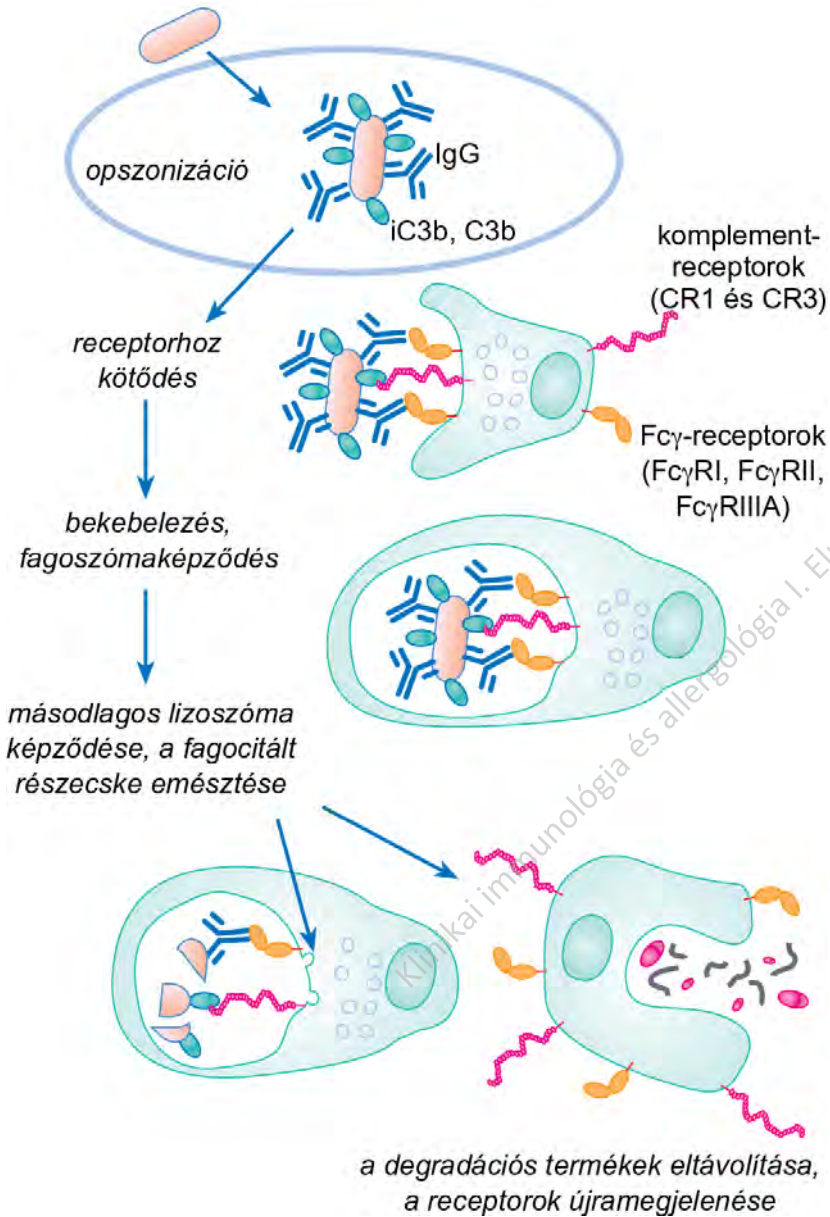
# A veleszületett immunrendszer szolúbilis felismerő molekulái

1.1. táblázat. A veleszületett immunrendszer szolúbilis felismerő molekulái

Molekula	Ligandum	Funkció
<b>Defenzinek</b>	Baktérium, gombasejtfal molekuláris elemei	Patogén mikrobák elpusztítása
<b>Pentraxinok</b> C-reaktív protein (CRP) Szérum amiloid protein (SAP)	Extracelluláris mátrix, fehérje, mikrobiális sejtfal elemei, poliszacharid, nukleinsav	Komplementaktiválás, opsonizálás, fagocitózis fokozása, extracelluláris mátrix stabilizálása
<b>Kollektinek</b> Mannózkötő lektin (MBL) Ficolin Felületaktív proteinek (SP-A)	Mikrobiális sejtfal elemei, szacharidok, foszforilkolin	Komplementaktiválás, opsonizálás, fagocitózis fokozása, a tüdő alveolusainak védelme
Lipopoliszacharid-kötő protein (LBP)	LPS	LPS-szenzitivitást fokoz LPS-t transzferál, inaktívál
sCD14*	LPS	LPS-szenzitivitást fokoz
C3	Szénhidrátok, fehérjék	Komplementaktiválás, opsonizálás, fagocitózis fokozása

\*szolúbilis CD14

# Opszonikus fagocitózis



**Opszonizáció:** a fagocitózis/endocitózis fokozása a részecske/sejt felszínéhez kötődő anyagok által.

**Opszonin:** a fagocitózis hatásfokát növelő anyag. Ilyenek az antigént fedő ellenanyagok, melyeknek Fc-része a fagociták FcR-jeihez kötődik, valamint az antigén-ellenanyag komplexhez kötődő komplement-komponensek, amelyek a fagociták komplementreceptorairaival (CR) kerülnek kölcsönhatásba.



# A veleszületett immunrendszer hivatásos fagocitái

## 1. Monocita – Makrofág (mononukleáris sejtek)

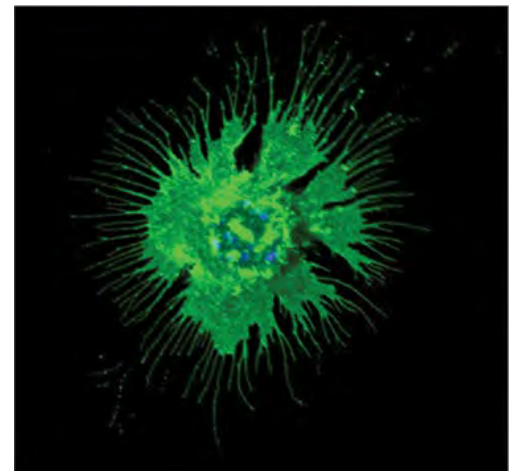
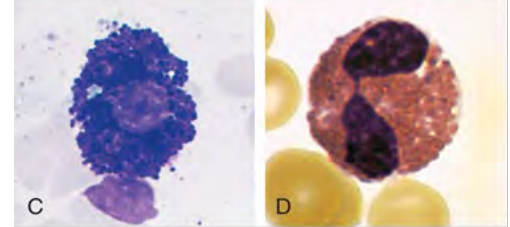
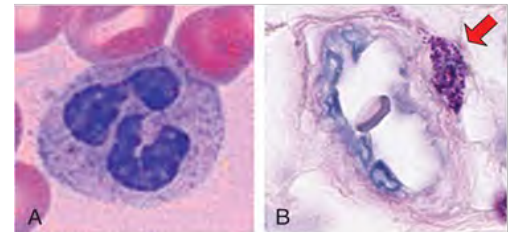
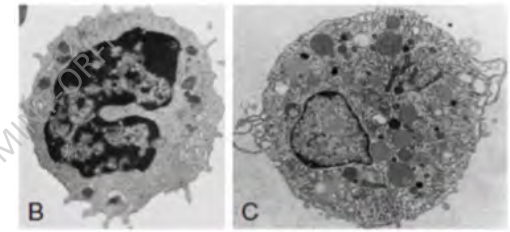
- Monociták - néhány napig keringenek a vérben, majd a szövetekbe vándorolnak
- Makrofágokká érnek – hónapokig (évekig) élnek, **hivatásos APC-k**

## 2. Neutrofil granulociták (polimorfonukleáris sejtek)

- 3-4 napig cirkulálnak a vérben
- Akut fertőzéskor az érintett szövetekbe vándorolnak

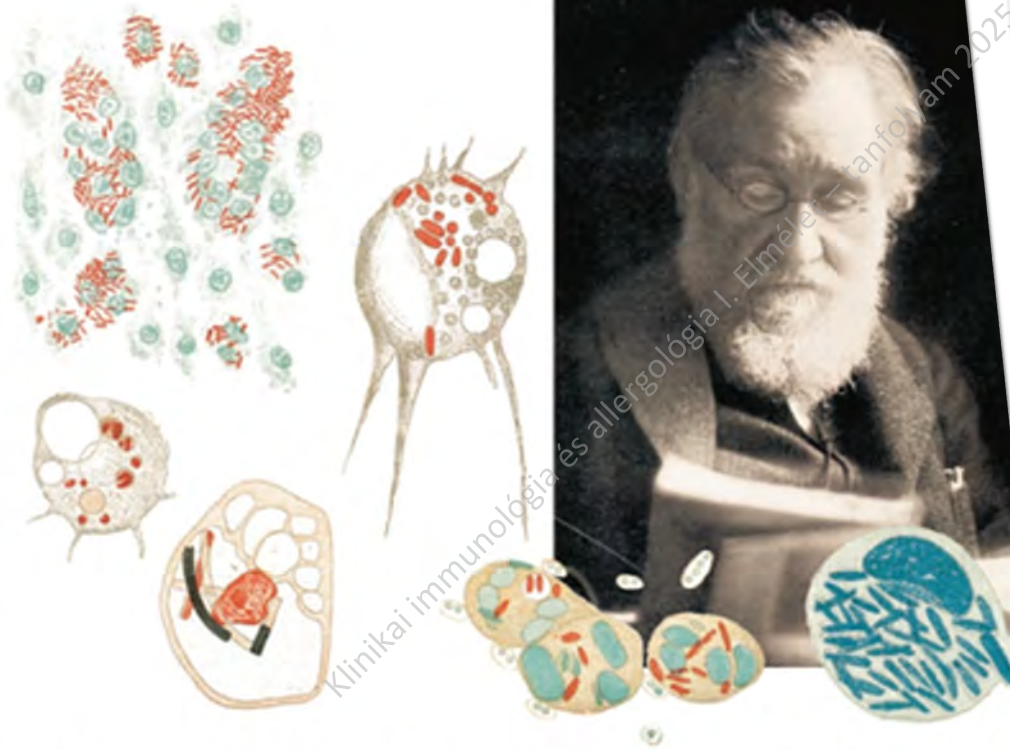
## 3. Dendritikus sejtek

- Antigén felvétel és bemutatás – **hivatásos APC-k**



# A fagocitózis felfedezése

Mecsnikov, Ilja Iljics (1845-1916)

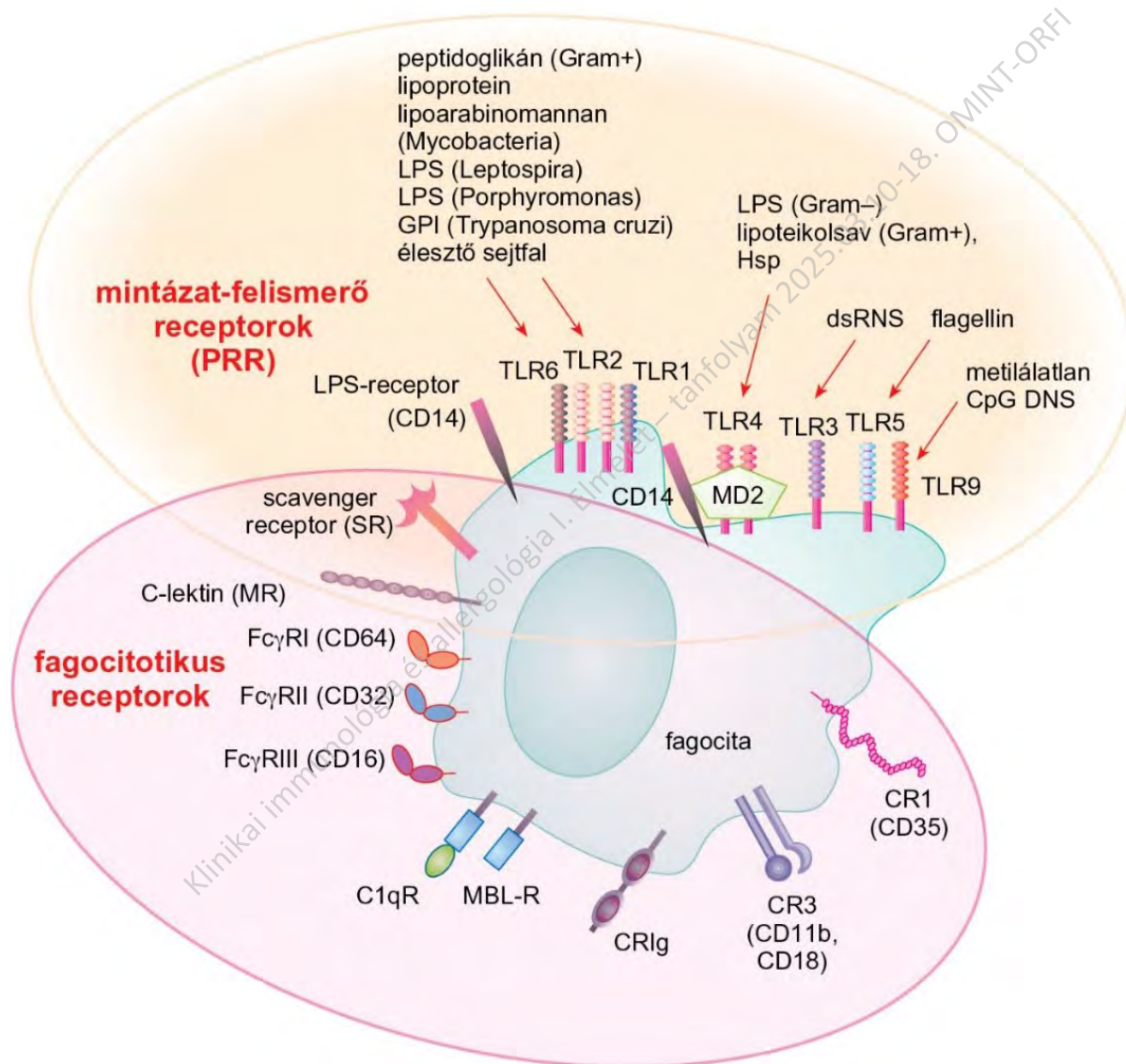


<http://www.nature.com/natureimmunology>

Figure 3 Elie Metchnikoff and his drawings of bacterial phagocytosis by macrophages and microphages<sup>16</sup>.

- Orosz zoológus és mikrobiológus volt, aki úttörő szerepet játszott az immunológia fejlődésében.
- 1882-ben felfedezte a fagocitózis jelenségét, amikor megfigyelte, hogy bizonyos sejtek képesek bekebelezni és lebontani idegen anyagokat, például baktériumokat.
- Mecsnikov tengeri csillag lárváin végzett kísérletei során figyelte meg, hogy a speciális sejtek — később fagocitáknak nevezett — aktívan "megtámadják" a szervezetbe jutó idegen részecskéket.
- Felfedezése révén kidolgozta az immunitás sejtjes elméletét, amely szerint a szervezet védekező mechanizmusának kulcselemei a fagocitáló sejtek.
- Mecsnikov munkásságáért 1908-ban Nobel-díjat kapott Paul Ehrlich-el megosztva, az immunológia terén végzett kutatásaiért.

# Mintázat-felismerő és fagocitotikus receptorok kifejeződése fagocitákon





# A fagocitózisban szerepet játszó receptor kölcsönhatások

Immunity, Vol. 22, 539-550, May, 2005, Copyright ©2005 by Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.immuni.2005.05.002

## Phagocytosis: Elegant Complexity

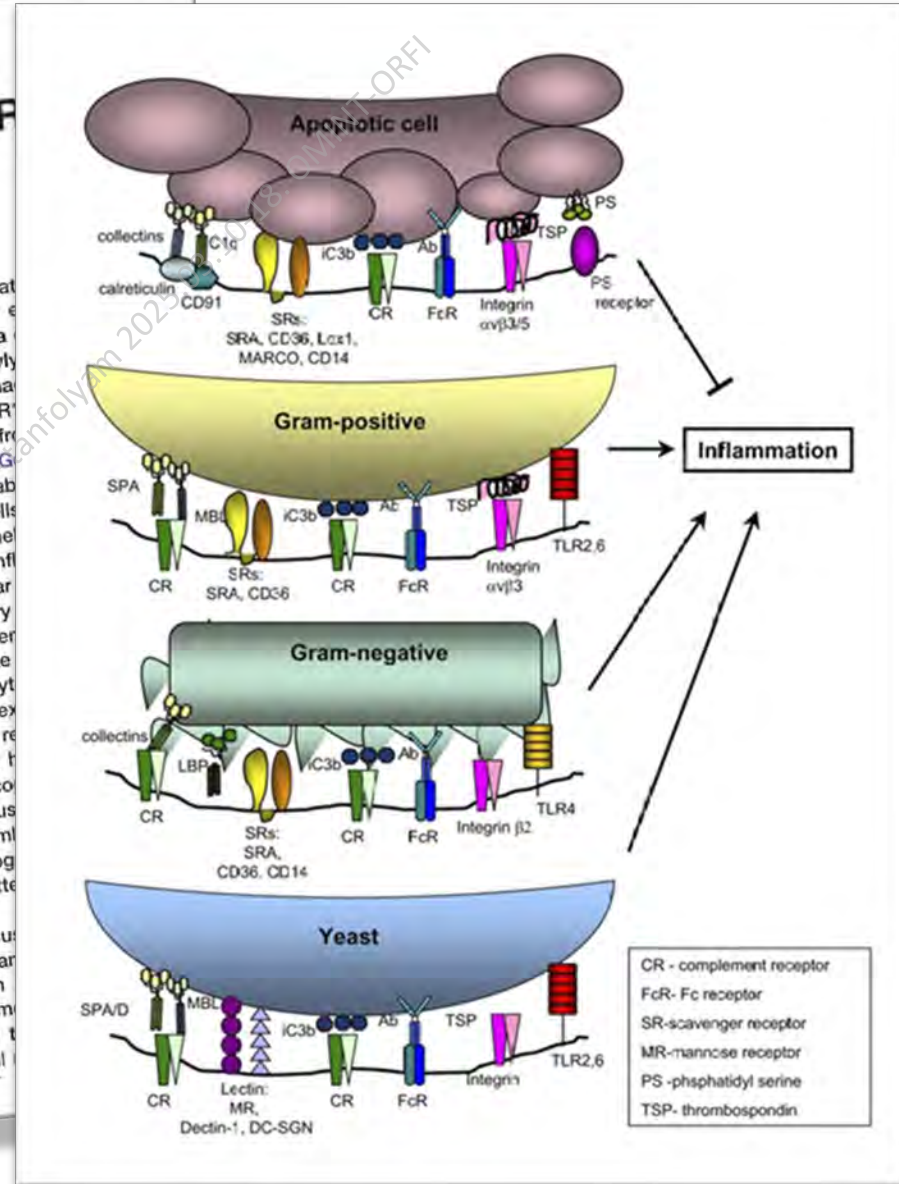
Lynda M. Stuart<sup>1,2</sup> and R. Alan B. Ezekowitz<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Developmental Immunology  
Massachusetts General Hospital and  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts 02114  
<sup>2</sup>Center for Inflammation Research  
University of Edinburgh  
Edinburgh EH8 9AG  
United Kingdom

Phagocytosis requires receptor-mediated recognition of particles, usually in the guise of infectious agents and apoptotic cells. Phagosomes fuse with lysosomes to generate phagolysosomes, which play a key role in enzymatic digestion of the internalized contents into component parts. Recent findings indicate that a simple paradigm of a single cognate receptor interaction belies the complexity of combinatorial receptor recognition and diversity of phagosome function. In fact, phagosomes are comprised of hundreds of proteins that play a key role in deciphering the contents of the phagosome and in defining host response. In this review we discuss how the challenge of recognizing diverse molecular patterns is met by combinatorial interactions between phagocytic receptors. Furthermore, these combinations are dynamic and both sculpt the balance between a proinflammatory or anti-inflammatory response and direct phagosome maturation. We also indicate an important role for genetically tractable model organisms in defining key components

these common progenitors to their maturation is pertinent to note that during early development coincident with the establishment of a hematopoietic lineage, myeloid cells constitutively populate newly formed tissues (Gordon et al., 1986). These tissue macrophages have a distinct surface phenotype (CX3CR1<sup>+</sup>) and appear to traffic constitutively from the bone marrow into the tissues throughout adult life (Gordon et al., 2003). In the mouse these cells are able to differentiate into DCs and  $\gamma\delta$ T cells, form the sentinel cells, and  $\gamma\delta$ T cells, form the sentinel cells, and  $\gamma\delta$ T cells, form the sentinel portals of microbial entry. Diverse innate receptors rapidly mobilize polymorphonuclear leukocytes, a short-lived subset of inflammatory cells, together with other plasma components as key components of the innate immune response (Hoffmann et al., 1999). Phagocytes continually sense and edit the external environment. This constant surveillance requires distinct cell surface receptors that have nonoverlapping repertoires for recognizing infectious and noninfectious patterns. It is proposed that these canonical, germline-encoded receptors directly recognize conserved patterns. This has popularized the concept of "pattern recognition receptors" (Janeway, 1989).

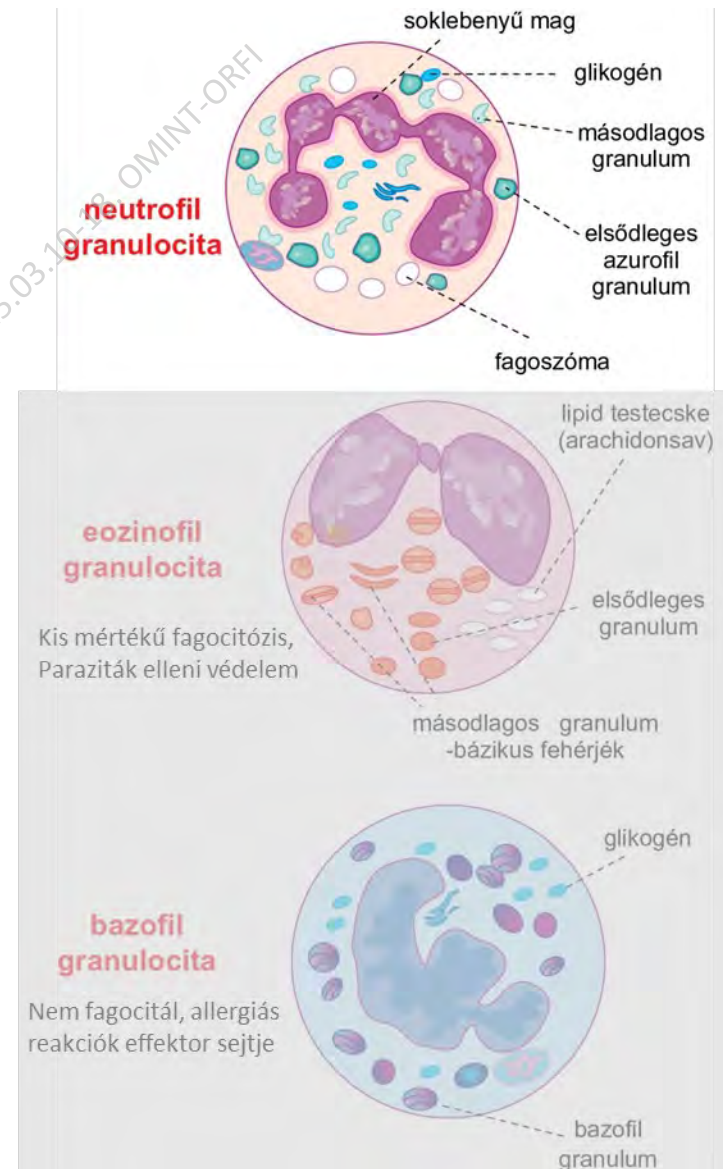
In this review we will first focus on the diversity of pattern recognition receptors and describe the potential role for mammalian phagocytosis down to the molecular level of redundant components. We will





# Neutrofil granulociták

- Polimorfonukleáris sejtek (karéjos, soklebenyű sejtmag),
- Jellegzetes citoplazmatikus granulumok; azurofil (mieloperoxidáz) és szekunder granulumok (lizozim, laktoferrin),
- A csontvelőben  $10^{11}$  neutrofil granulocita/nap keletkezik, gyulladás hatására számuk megtízszereződhet,
- Fő feladatuk a fertőző mikrobák felismerése és fagocitózisa, majd pl. "oxigén-burst" segítségével azok elpusztítása,
- Képesek NET képzésre (Neutrophil Extracellular Trap), amely szerin-proteázok és nukleáris elemek (hisztonok, kromatin) komplexe, szintén hatékony eszköz a baktériumok, vírusok elpusztítására.



# Neutrophil extracellular traps (NET)

Cell Host & Microbe  
Short Article

## Neutrophil Extracellular Traps Mediate a Host Defense Response to Human Immunodeficiency Virus-1

Tatsuya Saitoh,<sup>1,2</sup> Jun Ko Takuya Uehata,<sup>1,2</sup> Hidenori  
<sup>1</sup>Laboratory of Host Defense  
<sup>2</sup>Department of Host Defense  
<sup>3</sup>Central Instrumentation Lab  
Osaka University, 3-1 Yamada  
<sup>4</sup>National Institute of Infectious  
<sup>5</sup>Department of Molecular Virology  
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8511  
<sup>6</sup>Department of Microbiology  
117597, Singapore  
<sup>7</sup>Present address: Division  
1-3-69 Nakamichi Higashi  
<sup>8</sup>Correspondence: sakurai  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2004.03.001>

REPORTS

### Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria

Volker Brinkmann,<sup>1</sup> Ulrike Reichard,<sup>1,2</sup> Christian Gossmann,<sup>1,3</sup> Beatrix Fauler,<sup>1</sup> Yvonne Uhlemann,<sup>4</sup> David S. Weiss,<sup>5</sup> Yvette Weinrauch,<sup>6</sup> Arturo Zychlinsky<sup>7,8</sup>

Neutrophils engulf and kill bacteria when their antimicrobial granules fuse with the phagosome. Here, we describe that, upon activation, neutrophils release granule proteins and chromatin that together form extracellular fibers that bind Gram-positive and -negative bacteria. These neutrophil extracellular traps (NETs) degrade virulence factors and kill bacteria. NETs are abundant in vivo in experimental dysentery and spontaneous human appendicitis, two examples of acute inflammation. NETs appear to be a form of innate response that binds microorganisms, prevents them from spreading, and ensures a high local concentration of antimicrobial agents to degrade virulence factors and kill bacteria.

In response to inflammatory stimuli, neutrophils migrate from the circulating blood to infected tissues, where they efficiently bind, engulf, and eradicate bacteria. Phagocytosed bacteria are killed rapidly by proteolytic enzymes, antimicrobial proteins, and reactive oxygen species (1, 2). Neutrophils also degranulate, releasing antimicrobial factors into the extracellular medium (3). Here, we show that neutrophils generate extracellular fibers, or neutrophil extracellular traps (NETs), which are structures composed of granules and nuclear constituents that ensnare and kill bacteria extracellularly.

NETs were made by activated neutrophils. Although naive cells were mixed with some membrane folds (Fig. 1, A and C), neutrophils stimulated with ionomycin (IL-8), phorbol myristate acetate (PMA), or lipopolysaccharide (LPS) became firm and formed membrane protrusions (Fig. 1B) as previously described (4). Surprisingly, we found that activated neutrophils but not naive cells made prominent extracellular structures (arrows, Fig. 1, B and D). These fibers, or NETs, were very fragile, and specimens had to be washed and fixed carefully to preserve them. High-resolution scanning electron microscopy (SEM) showed that the NETs contained smooth structures with a diameter of 15 to 17 nm (Fig. 1E, arrowhead) and globular domains of around 25 nm (Fig. 1E, arrows) that aggregated into larger threads with diameters of up to 50 nm. Analysis of cross sections of the NETs by transmission electron microscopy (TEM) revealed they were not surrounded by membranes (Fig. 1F).

The composition of NETs was analyzed by immunofluorescence. NETs contained proteins

from azoophilic (primary) granules (3, 6) such as neutrophil elastase (Fig. 2A), cathepsin G, and myeloperoxidase (table S1). Proteins from specific (secondary) granules and tertiary granules, such as lactoferrin and gelatinase, respectively, were also present (table S1). In contrast, CD63, a granule membrane protein, the cytoplasmic markers annexin I (7), actin, tubulin, and various other cytoplasmic proteins were excluded from NETs (table S1).

DNA is a major structural component of NETs, because several DNA intercalating dyes stained NETs strongly (Fig. 2B) and a brief treatment with deoxyribonuclease (DNase) resulted in the disintegration of NETs (table S1). Conversely, protein treatment left the DNA of the NETs intact (8). The NETs bound both antibodies against histones H1, H2A, H2B, H3, and H4 (table S1) and against the H2A-H2B-DNA complex (9, 10) (Fig. 2C).

Double immunostaining of ultrathin cryosections for TEM (Fig. 2D) confirmed the presence of neutrophil (blue) (small gold particles, arrowheads) and H2A-H2B-DNA complex (large gold particles, arrows) in NETs. Histone and neutrophil elastase staining was found on globular NET domains. Furthermore, common staining of TEM samples (Fig. 2E) corroborated the localization of neutrophil elastase in the globular domains of NETs. These data demonstrate that the structures visualized by electron microscopy represent immunofluorescence-positive, TEM- and SEM-see structures. NET formation was quantified in a fluorescence assay with the use of a DNA dye that is excluded from cells. Neutrophils release NETs as early as 10 min after activation, and the release depends on the dose of the activator (Fig. 3).

Several lines of evidence indicate that neutrophils make NETs actively: (1) Stimuli that induce NETs do not promote the release of the cytoplasmic marker lactoferrin; (2) Extracellular (LPS) and intracellular (ionomycin) stimuli do for at least two hours after stimulation (3); (3) Stimuli such as IL-8 and LPS, which prolong

the life of neutrophils (11), can induce NETs efficiently; (4) Incubation with DNA intercalating dyes before neutrophil activation prevents NET formation but has no effect on the induction of apoptosis by ionomycin or ionomycin treatment factor (12). (5) NETs are formed as early as 10 min after activation, a time course faster than apoptosis (Fig. 3). (6) Time-lapse video microscopy (time-lapse 3D) shows that naive cells make NETs. Taken together, these data strongly indicate that NETs are not the result of leakage during cellular disintegration. We cannot exclude, however, the possibility that NET formation is an early event in the neutrophil program for cell death. Neutrophils are terminally differentiated cells that are programmed to die a few hours after they enter into circulation. Furthermore, we found neutrophils are a heterogeneous population with respect to age, and a small portion of the "aged" subpopulation is expected to die. Neutrophils can undergo corpus-depressio (12) and independent apoptosis *in vivo* (13), but the process that leads to neutrophil death *in vivo* is not known. It is conceivable that NET formation is an early event in cell death.

NETs associated with both Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, shown in Fig. 1A) and Gram-negative pathogens (*Salmoneilla typhimurium* and *Shigella flexneri*, shown in Fig. 1, B and C, respectively). We have previously shown that neutrophil elastase degrades virulence factors of Gram-negative bacteria (14).

Our finding that bacteria are trapped in NETs decorated with neutrophil elastase prompted us to test whether bacterial virulence factors were targeted extracellularly. Immunofluorescence staining of both a virulence factor of *S. aureus*, was weaker in bacteria trapped in NETs compared to free *Staphylococcus aureus* (Fig. 1D, top left), although the bacteria and the NETs were clearly visible when DNA was stained. In contrast, when neutrophil proteinase activity was blocked by the serine protease inhibitor EDTA, bacteria trapped in NETs contained high amounts of IpaB (Fig. 1D, bottom left). Interestingly, virulence factors from Gram-positive bacteria were also susceptible to neutrophil proteinase. Lower amounts of the  $\beta$ -toxin virulence factor  $\alpha$  toxin were found in NET-associated bacteria compared to that of free bacteria or when neutrophil proteinase was blocked with SLPI (Fig. 1D). These results suggest that NETs can destroy a wide range of pathogens.

We corroborated that extracellular proteinase degrades bacterial virulence factors by inhibiting neutrophil phagocytosis. This was accomplished by incubating activated neutrophils with cytochalasin D in the presence of cytochalasin D, an inhibitor of actin polymerization, NETs generated and phagocytosis was blocked. We induced these neutrophils that have NETs but cannot phagocytose with *S. aureus*. Extracellular neutrophil elastase, like purified elastase (15), degraded the virulence factor  $\alpha$  toxin and IpaB but not the control OpaA, an outer mem-

### SUMMARY

Neutrophils control which are generated that capture bacteria and  $\alpha$ -defensin, responses remain capture HIV-1 and  $\alpha$ -defensin, receptors (TLR) viral nucleic acid induces the generation of NETs independent of dendritic cells to the reactive of NETs inducing in resulting in nation. The response that

<sup>1</sup>Institute for Cell and Tissue Research, Department of Cellular Pathology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>2</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>3</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>4</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>5</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>6</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>7</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>8</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>9</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>10</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>11</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>12</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>13</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>14</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia; <sup>15</sup>Department of Microbiology, The Prince of Wales Medical Research Institute, Canberra, Australia.

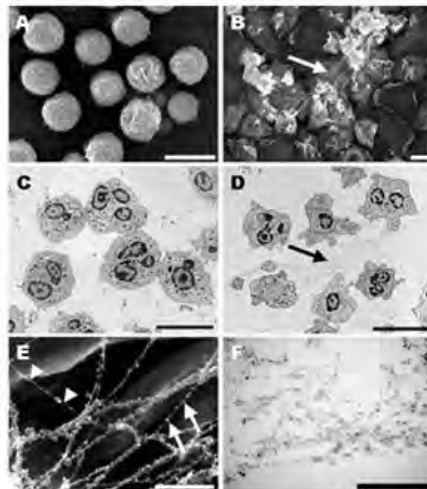
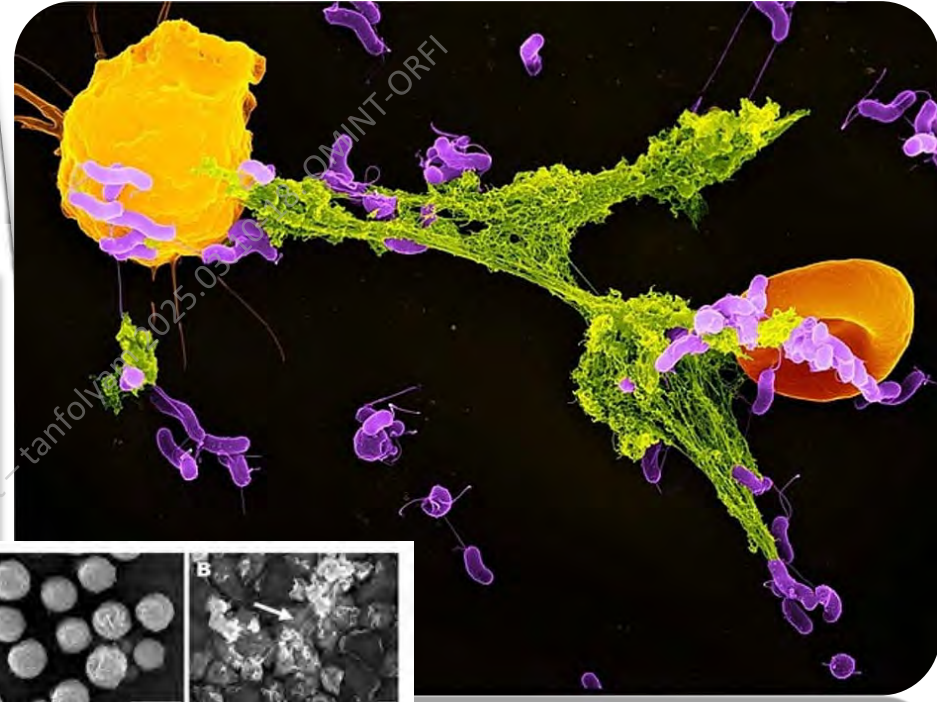
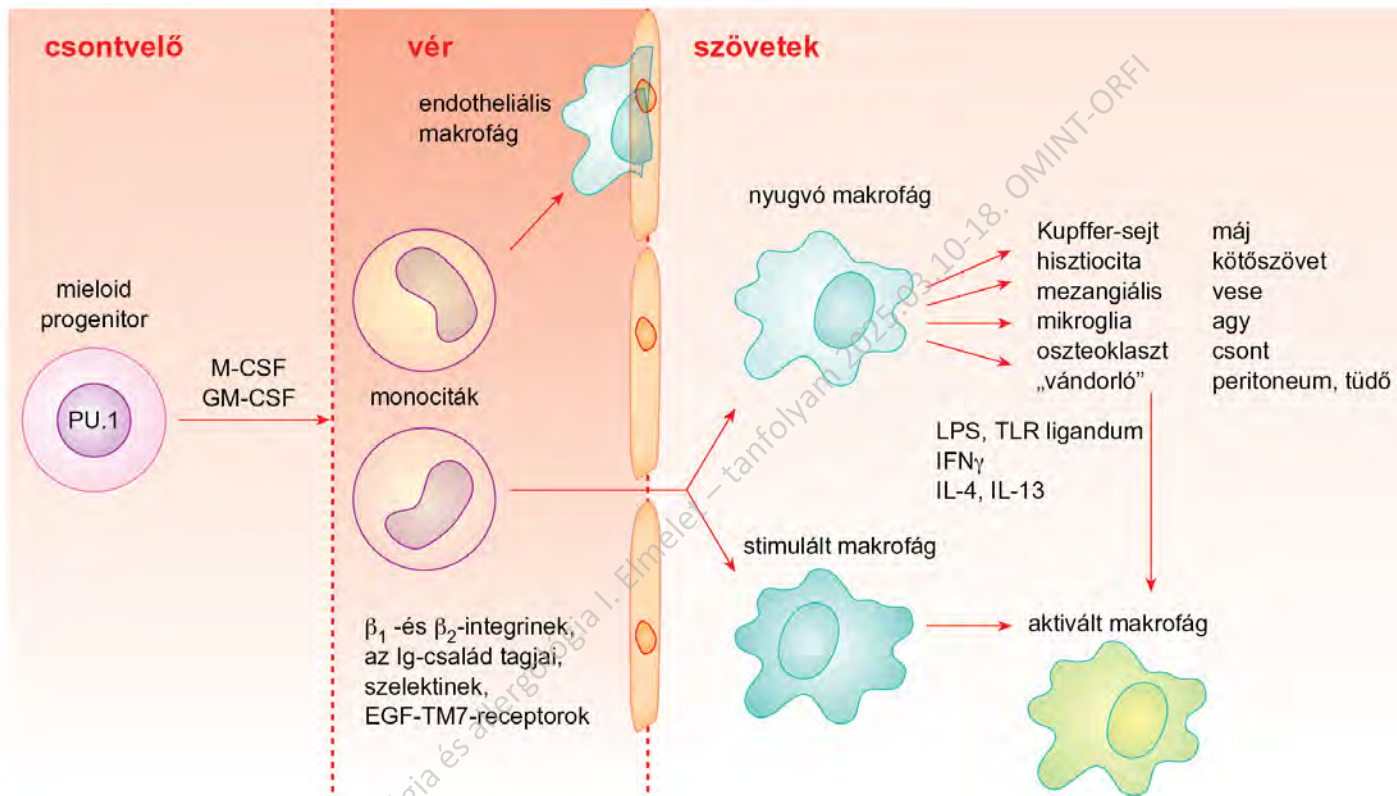


Fig. 1. Electron microscopical analysis of resting and activated neutrophils. (A) Resting neutrophils are found and devoid of fibers. (B) Ionomycin stimulation with 25 nM PMA for 30 min, the cells flatten, make many membrane protrusions, and form fibers (NETs), arrows in (B) and (D). (C) TEM analysis of naive neutrophils in suspension. (D) Ultrathin section of neutrophils stimulated in suspension with 10 ng of IL-8 for 45 min. Bars in (A) to (D) indicate 10  $\mu$ m. The multilobular nuclei and different granules are clearly visible in both figures. The activated cells in (D) have many pseudopods and show NETs (arrows). (E) High-resolution SEM analysis of NETs that consist of smooth fibers (diameters of 15 to 17 nm, arrowhead) and globular domains (diameter around 25 nm, arrows). Globular complexes can be aggregated to thick bundles or fibers. (F) Ultrathin sections of NETs show that they are not membrane-bound. Neutrophils were stimulated as in (D). Bars in (E) and (F), 500 nm.

Figure: A neutrophil (yellow) ejecting a NET (green) to capture invading bacteria (purple) that are attacking a red blood cell (orange). Image Source: Wikimedia Commons

# Monociták, makrofágok

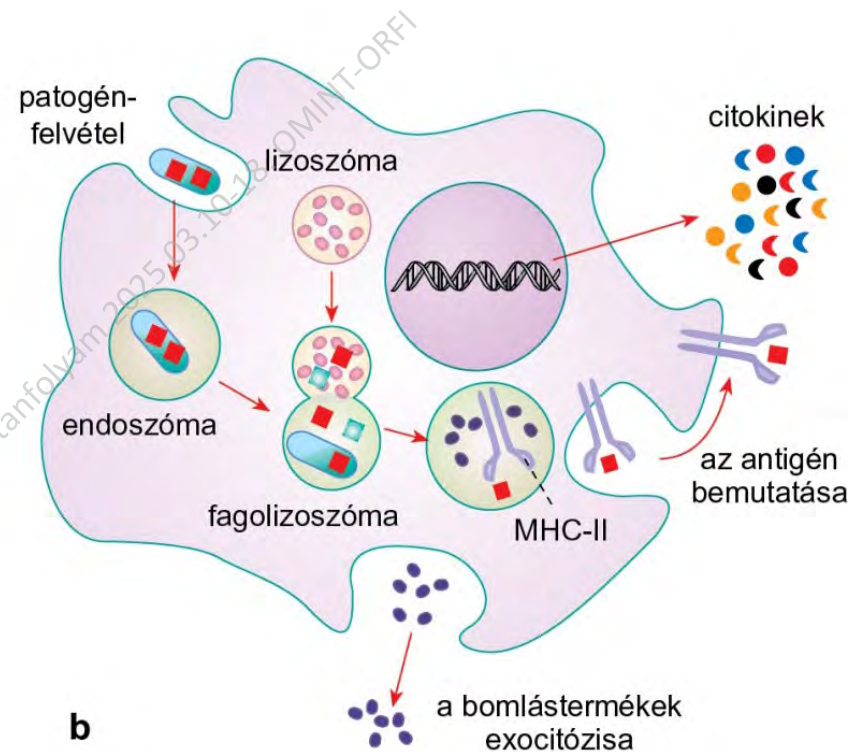
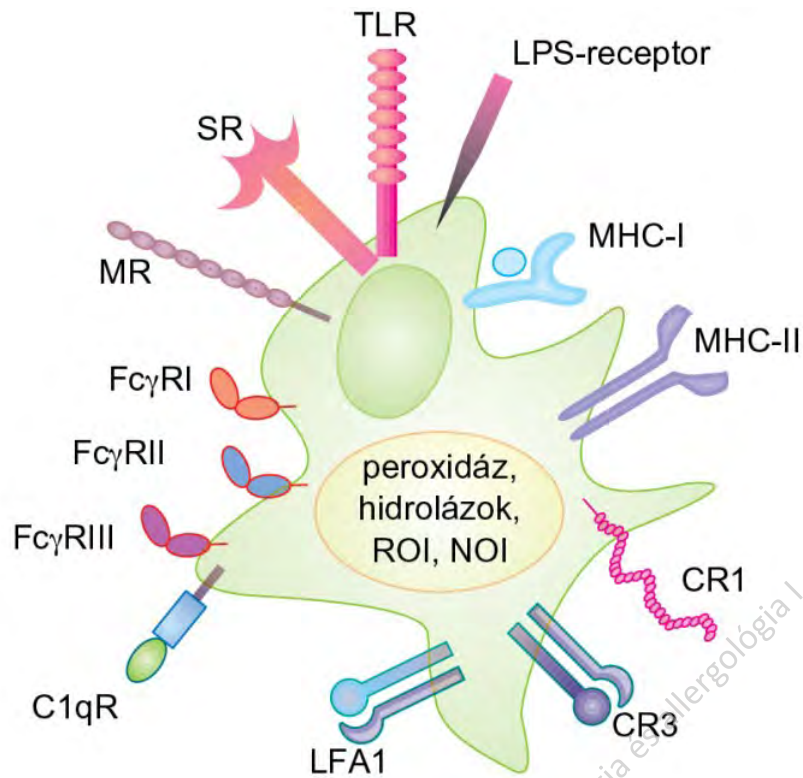


## A makrofágok feladata:

- a kórokozók bekebelezése és eliminálása,
- a keletkező apoptotikus sejtek eltakarítása,
- Az elpusztuló eritrociták feldolgozása során keletkező vas vérkeringésbe visszajuttatása,
- A makrofágok a hivatásos antigénbemutató sejtek közé tartoznak (APC-k), mivel konstitutívan fejeznek ki MHCII-molekulákat.



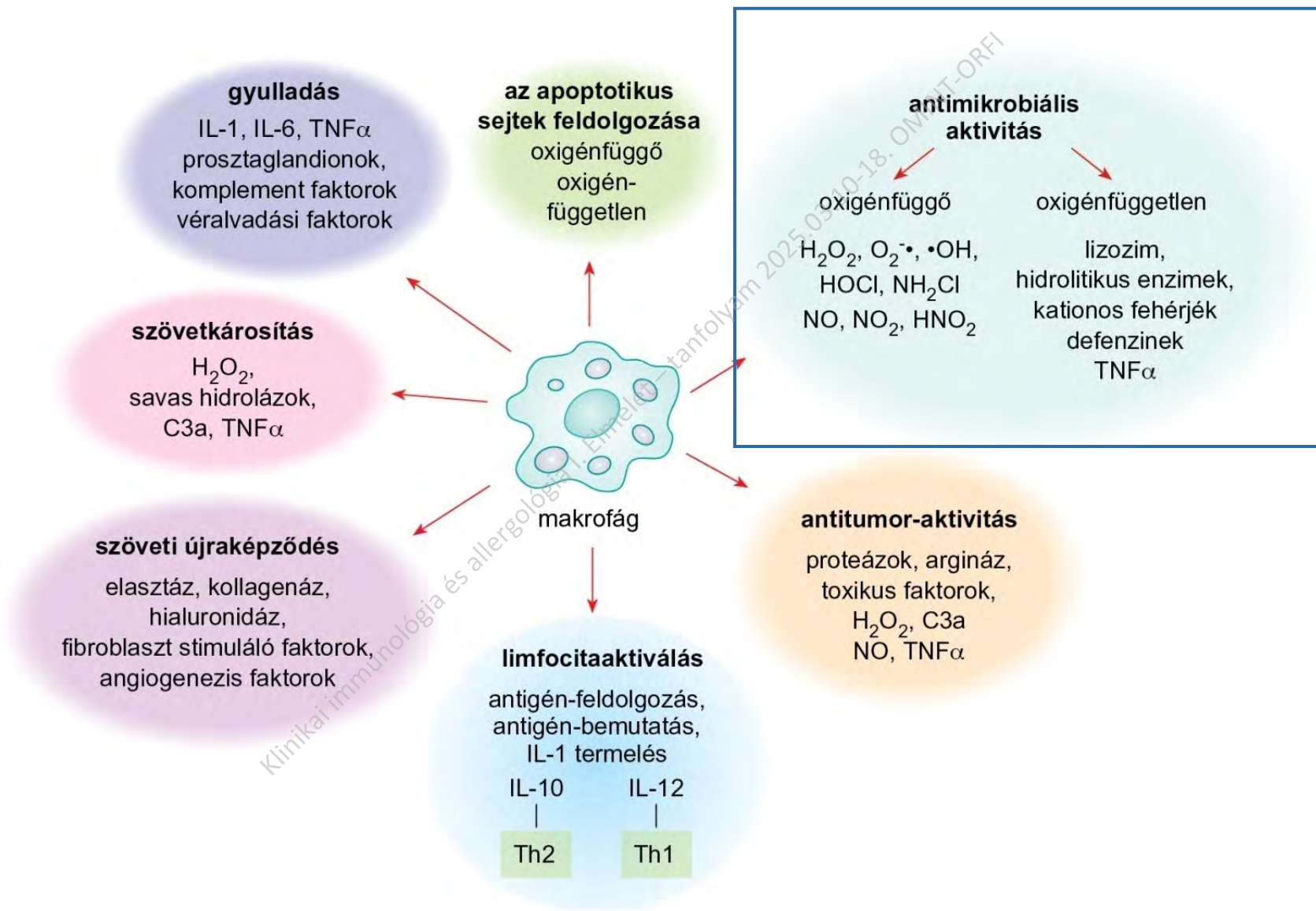
# A makrofágok fagocitózisa



- A PRR és az opsonofagocitotikus receptorok segítségével felvett patogén a fagocita endoszómáiba kerül, amely a lizoszómával egyesülve fagolizozómává érik.
- Itt az antigén lebomlik, és bomlástermékei exocitózissal kikerülnek a sejtből.
- Az MHCII-vel kapcsolódó antigén eredetű peptid a sejtfelszínre kerül, és az antigénprezentációt biztosítja.
- Az aktivált makrofágok különböző citokinek és kemokinek termelnek.



# Makrofágok szerepe immunfolyamatokban



# Makrofágok polarizációja (M1 vs. M2)

Hindawi Publishing Corporation  
Mediators of Inflammation  
Volume 2015, Article ID 816460, 16 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/816460>



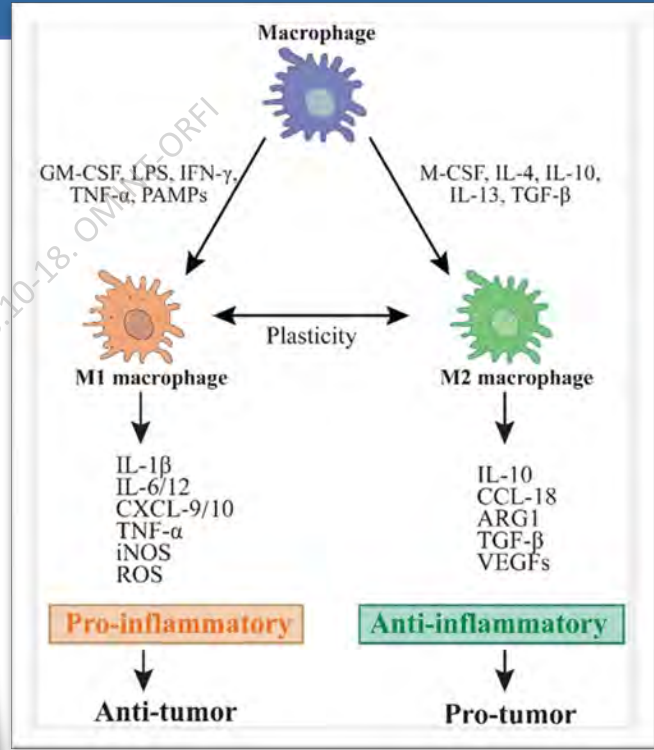
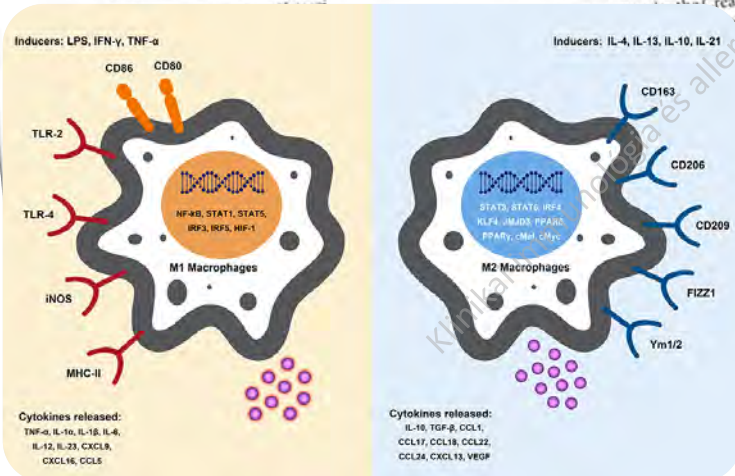
## Review Article Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms

Tamás Röszer

Institute for Comparative Molecular Endocrinology, Center of Biomedical Research, University of Ulm, Helmholzstrasse 8/1,  
89081 Ulm, Germany

Correspondence should be addressed to Tamás Röszer; [tamas.roeszer@uni-ulm.de](mailto:tamas.roeszer@uni-ulm.de)

Received 12 February 2015; Accepted 30 April 2015

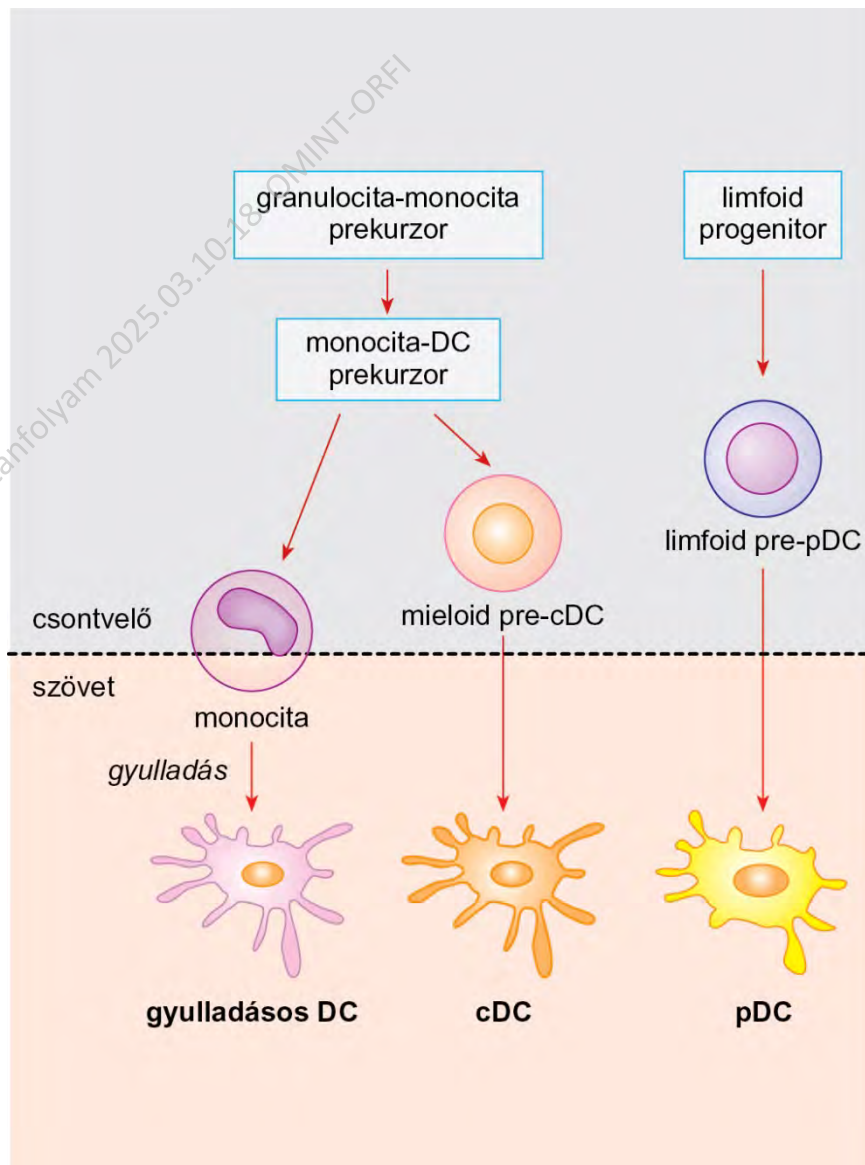


M1 macrophages are classically activated, typically by IFN- $\gamma$  or lipopolysaccharide (LPS), and produce proinflammatory cytokines, phagocytize microbes, and initiate an immune response. M1 macrophages produce nitric oxide (NO) or reactive oxygen intermediates (ROI) to protect against bacteria and viruses.

M2 macrophages are alternatively activated by exposure to certain cytokines such as IL-4, IL-10, or IL-13. M2 macrophages will produce either polyamines to induce proliferation or proline to induce collagen production. These macrophages are associated with wound healing and tissue repair.

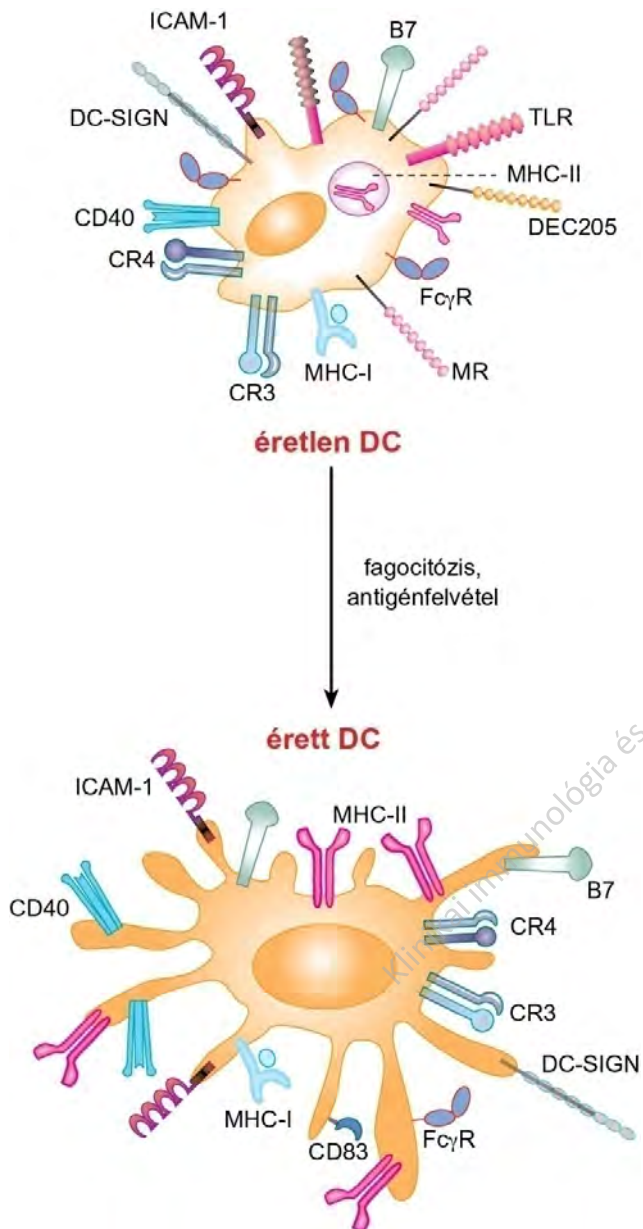
# Dendritikus sejtek

- A dendritikus sejtek (DC) mieloid és limfoid előalakokból egyaránt kialakulnak.
- A mieloid DC-kre (cDC) jellemző a hatékony antigénfelvétel és antigénprezentációs képesség, hivatásos APC-k.
- A limfoid DC-k (pDC) elsősorban vírusfertőzés következtében aktiválódnak, és nagy mennyiségben termelnek IFN $\alpha$  és IFN $\beta$  antivirális hatású citokineket.
- A DC-k mikroszkópos képen látható vékony, faágszerű membránnyúlványokkal rendelkeznek, ezek a dendritek.





# Dendritikus sejtek érése

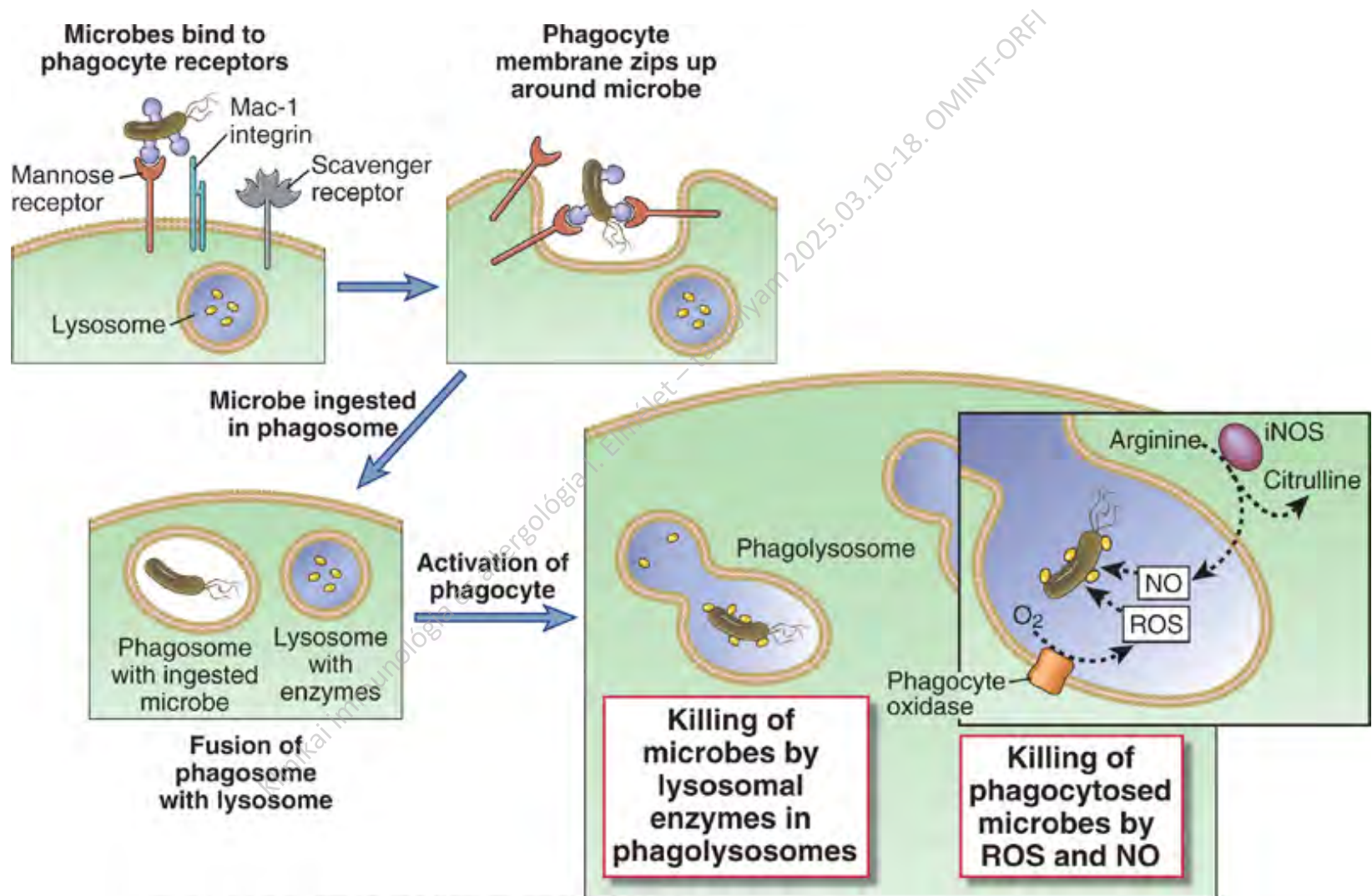


- Az éretlen DC-k folyamatos őrjáratot végeznek a perifériás szövetekben
- Sokféle receptor az antigének felismerésére
- A felismerést az antigén felvétele és a DC-k aktiválódása követi.
- Opszonizált partikulumok esetében receptormediált endocitózissal, Fc- vagy komplementreceptorok közvetítésével valósul meg a felvétel.
- **Adaptív immunválasz beindítása (T sejtek aktiválása)**
- A patogén felvételét követően az éretlen DC-k egy közeli nyirokcsomóba vándorolnak, miközben érett DC-vé differenciálódnak (nő az MHC-II, a CD40, kostimulátor molekulák (CD80, CD86) a mennyisége).

# Monociták , makrofágok és dendritikus sejtek internalizáló receptorai

Elnevezés	Ligandum	Kifejeződés	Funkció
<b>C-típusú lektinek</b>			
DEC-205 (CD205)	Oligoszacharid, glikoprotein	DC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel
Mannóz receptor (CD206)	mannóz, fukóz	makrofág, imDC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel
Langerin (CD207)	glikoproteinek	Langerhans-sejt	Birbeck-granulum formáció
DC-SIGN (CD209)	mannóz, M. tuberculosis, HIV (gp120)	DC	T-sejt kölcsönhatás, adhézió
Dectin-1	$\beta$ -glukán	DC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel, T-sejt kölcsönhatás
<b>Fc-receptorok</b>			
Fc $\gamma$ RI (CD64)	IgG, IgG-IC	vér DC	Nagy affinitású IgG kötés
Fc $\gamma$ RIIA/B (CD32)	IgG-IC	DC-alpopulációk	DC aktiváció, gátlás
Fc $\gamma$ RIII (CD16)	IgG-IC	moDC	ADCC
Fc $\alpha$ R (CD89)	IgA-IC	moDC, intersticiális DC	aktiváció
Fc $\epsilon$ RI	IgE	DC	nagy affinitású IgE-kötés, aktiváció
Fc $\epsilon$ RII (CD23)	IgE-IC	DC-alpopulációk	kis affinitású IgE-kötés, aktiváció
<b>Komplementreceptorok</b>			
CR3 (CD11b/CD18)	iC3b	makrofág, DC	opszonizált Ag fagocitózisa
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b	makrofág, DC	opszonizált Ag fagocitózisa
C1qR (CD91/CRT)	C1q	makrofág, DC	opszonizált apoptotikus sejt fagocitózisa
<b>Scavenger receptorok</b>			
SR-A I/II	LPS (lipid-A), LTA	makrofág, DC	baktériumok és apoptotikus sejtek fagocitózisa
MARCO	LPS, acetilált-LDL	makrofág	baktériumok fagocitózisa
CD36	PS, oxidált lipoproteinek	makrofág, DC	fagocitózis, lipid homeosztázis

# Fagocitózis és a mikróbák intracelluláris lebontása

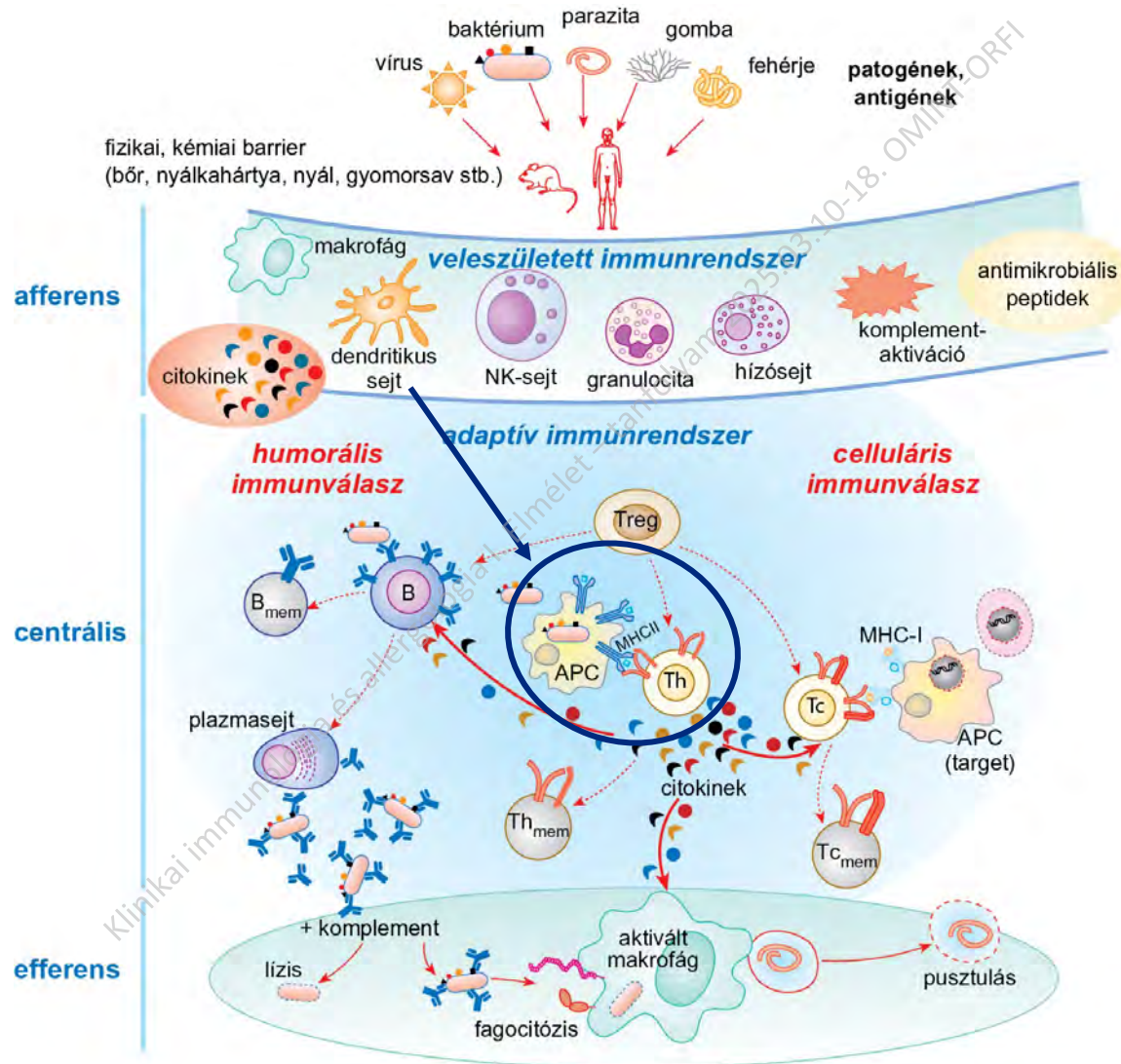


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.



# Az immunválasz szakaszai



# Az antigének bemutatása, az antigén prezentáció

## Trends in Immunology

Volume 37 Number 11  
November 2016  
ISSN 1471-4906



Series: The Biology  
of Antigen Presentation

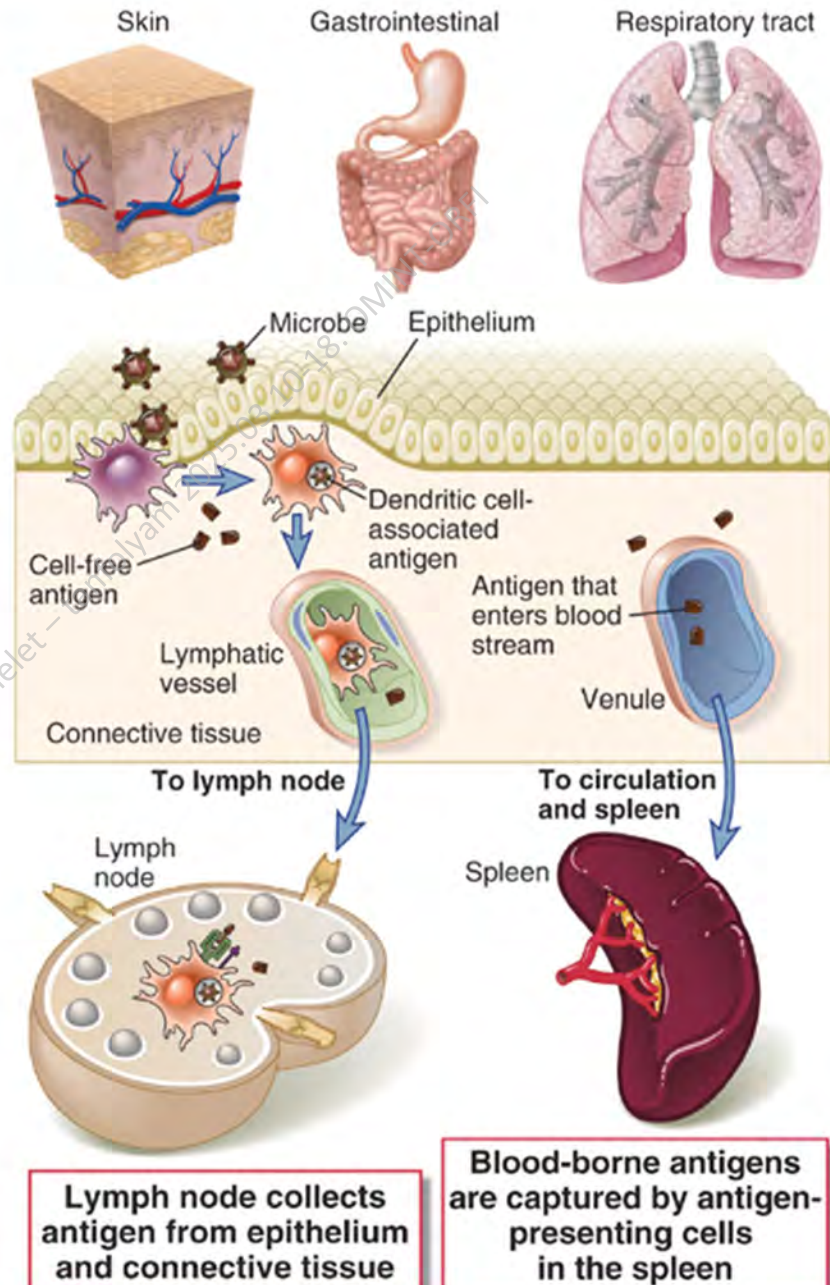
4 Celebrating  
40 Years  
of Trends  
CellPress

- A T-limfociták az immunrendszer fontos sejtjei, amelyek felismerik és elpusztítják a fertőzött vagy rendellenes sejteket (Tc), valamint szabályozzák az immunválaszt (Th) pl. a makrofágok és a B sejtek aktiválása révén.
- A T sejtek önmagukban nem, csak feldolgozva ismerik fel az antigéneket.
- Mivel nagyon kevés T sejt specifikus egy adott antigénre, az antigénnek és a specifikus T sejtnek találkoznia kell.
- Ezt biztosítják az antigén prezentáló sejtek, legfőképpen a dendritikus sejtek.
- Tehát, az antigén prezentáció nélkülözhetetlen az adaptív immunválasz kialakulásához.

# Antigén belépési útvonalak

Miért a dendritikus sejtek a leghatékonyabb APC-k?

- Jelen vannak az antigén bejutásának helyén,
- Számos receptort expresszálnak az antigének felismerésére (PRR-ek),
- Hatékony Ag felvétel,
- Motilisek, migráció a perifériáról a nyirokcsomók T-sejtes zónáiba,
- Az egyetlen sejtípus, amely elegendő MHC-peptidet, kostimuláló molekulát és citokint expresszál ahhoz, hogy aktiválja a naiv T-sejteket.





# Dendritikus sejtek alkalmazása tumor-terápia során

**THE NOBEL PRIZE**

Nobel Prizes & laureates About Stories Educational Events & museums

**Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011**

**Summary**

**Laureates**

Bruce A. Beutler  
Jules A. Hoffmann  
Ralph M. Steinman

**Facts**

Biographical  
Nobel Lecture  
Prize presentation  
Nobel diploma  
Photo gallery  
Other resources

**Prize announcement**

**Press release**

**Advanced information**

**Popular information**

**Award ceremony video**

**Award ceremony speech**

**Banquet video**

Share this

**Ralph M. Steinman**  
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011  
Born: 14 January 1943, Montreal, Canada  
Died: 30 September 2011, New York, NY, USA  
Affiliation at the time of the award: Rockefeller University, New York, NY, USA  
Prize motivation: "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity"  
Prize share: 1/2

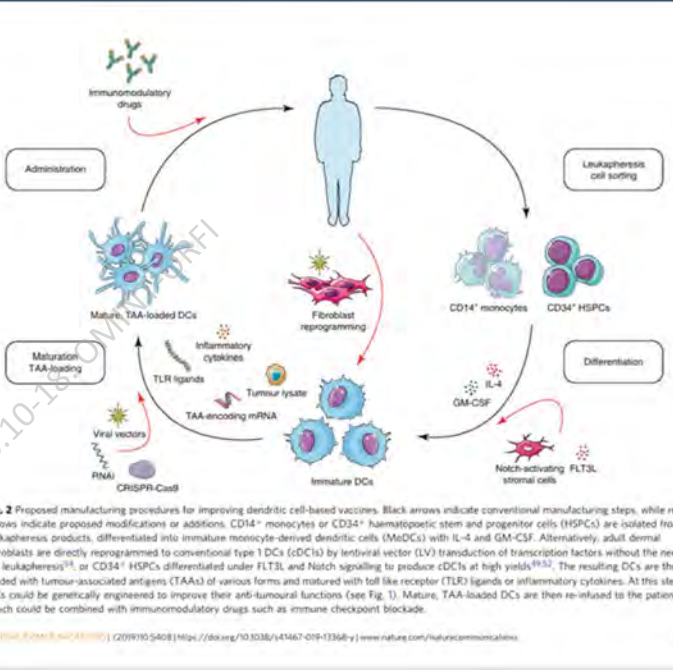
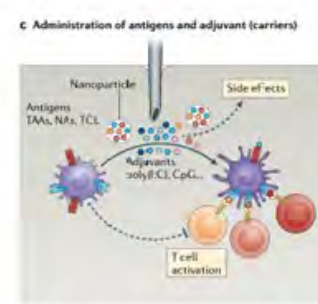
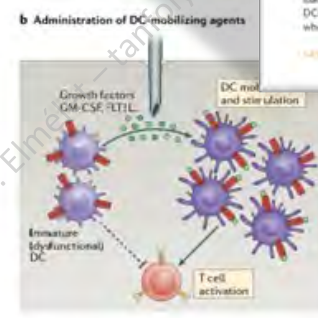
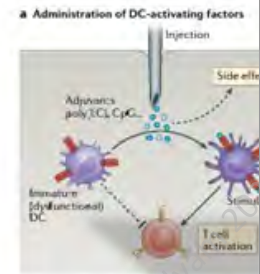
**Life**

Ralph Steinman was born in Montreal and grew up in Sherbrooke in Quebec, Canada, where his father ran a clothing store. After studying at McGill University in Montreal, he studied to become a doctor at Harvard Medical School in Boston in the United States. Steinman began work at Rockefeller University in New York in 1970 and was granted a professorship in immunology there in 1988. The Nobel Assembly was unaware that Steinman had died of cancer three days earlier when it decided to award him the Nobel Prize. He was married and is survived by his three children.

**Work**

When bacteria, viruses and other microorganisms attack our bodies, our immune system goes to work. It has two lines of defence, the innate immunity and the adaptive immunity. Ralph Steinman discovered, in 1973, a new cell type that he called the dendritic cell. In cell culture experiments he demonstrated that dendritic cells can activate T-cells, a cell type that has a key role in adaptive immunity and develops an immunologic memory against many different substances.

**Ralph M. Steinman**  
Nobel Prize 2011 „for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity”

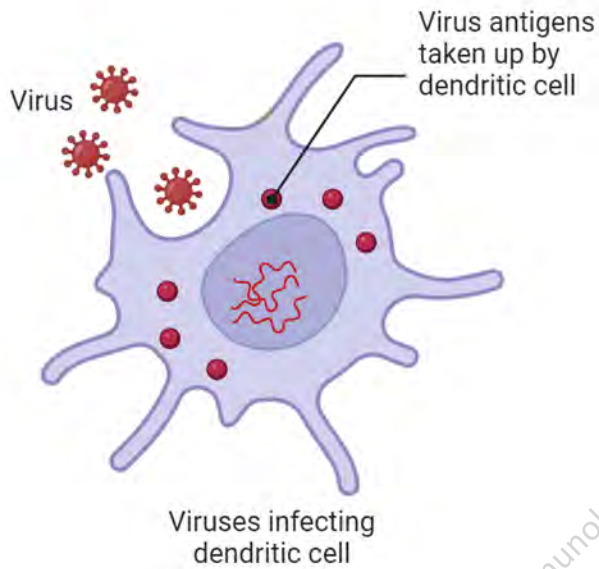


**Fig. 4 | Exploiting DCs for cancer immunotherapy.** Principles underlying functionality of therapeutic approaches (directly) targeting dendritic cells (DCs) are illustrated. **a** | Adjuvants induce stimulation of DCs, circumventing immaturity and potential tolerogenicity. **b** | Growth factors trigger DC population expansion and often activation. **c** | Delivery of free, carrier-associated or viral vector-encoded antigen, together with adjuvants, fosters activation of cancer-specific T cells by DCs. **d** | Direct targeting of intracellularly conjugated antigen-adjuvant to DCs via DC-specific antibodies can enhance antigen presentation and cancer-specific

T cell activation and reduce off-target effects. **e** | Workflow for preparation of DC vaccines and effects of their administration. Natural DC subsets are isolated from blood and monocyte-derived DCs (mDCs) differentiated in vitro from blood monocytes. After ex vivo activation and antigen loading, autologous DCs are reinfused into the patient to induce antigen-specific T cells with minimal side effects. GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; FLT3L, FMS-like tyrosine kinase 3 ligand; NA, neoantigen; TAA, tumour-associated antigen; TCL, tumour cell lysate antigen.

# A hivatásos antigénprezentáló sejtek (APC-k)

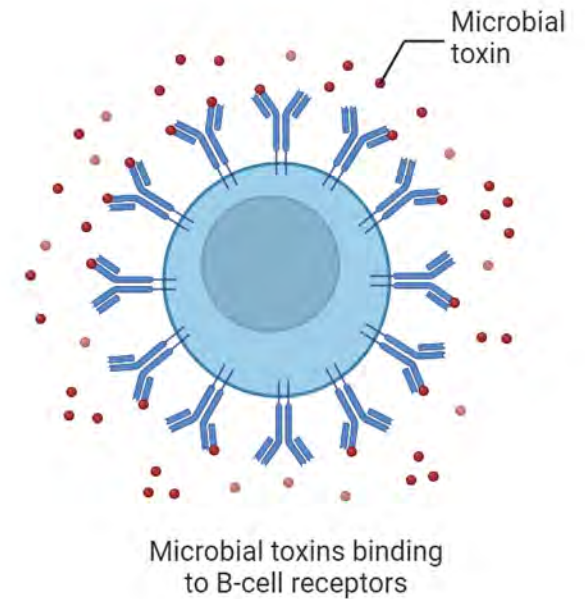
**Dendritic cell**



**Macrophage**




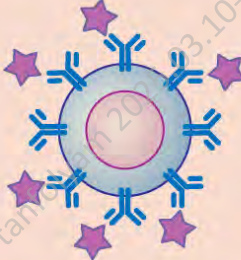

**B cell**



BioRender, Akiko Iwasaki

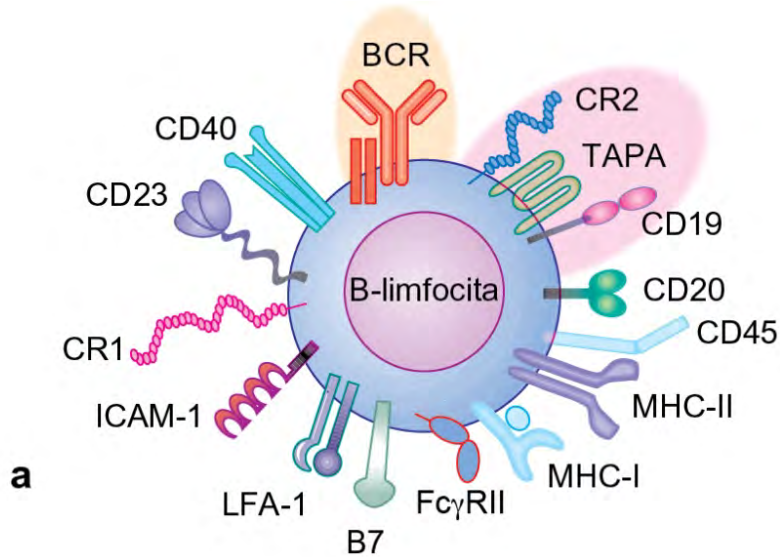
BioRender, Akiko Iwasaki

# Hivatásos antigénprezentáló sejtek

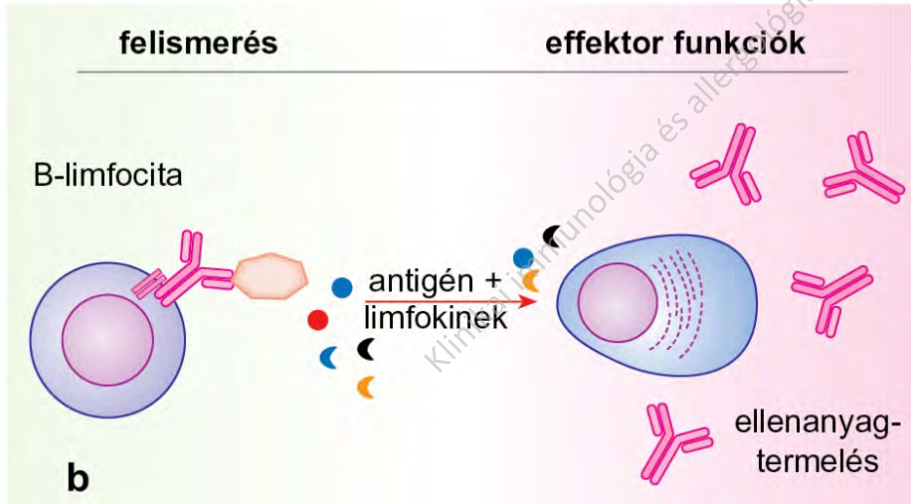
APC	dendritikus sejt	B-sejt	makrofág
jellemzők			
az antigénfelvétel módja	makropinocitózis, PRR-közvetített és opsonikus fagocitózis	antigénkötő receptor közvetített endocitózis	PRR-közvetített és opsonikus fagocitózis
a bemutatott antigén (peptid) eredete	vírus, allergén	oldékony molekula, toxin, vírus	extra- és intracelluláris patogén, apoptotikus sejt
lokalizáció	limfoid szövetek, kötőszövet, epitélium	limfoid szövetek, vér	limfoid szövetek, kötőszövet, testüreg



# A B limfociták



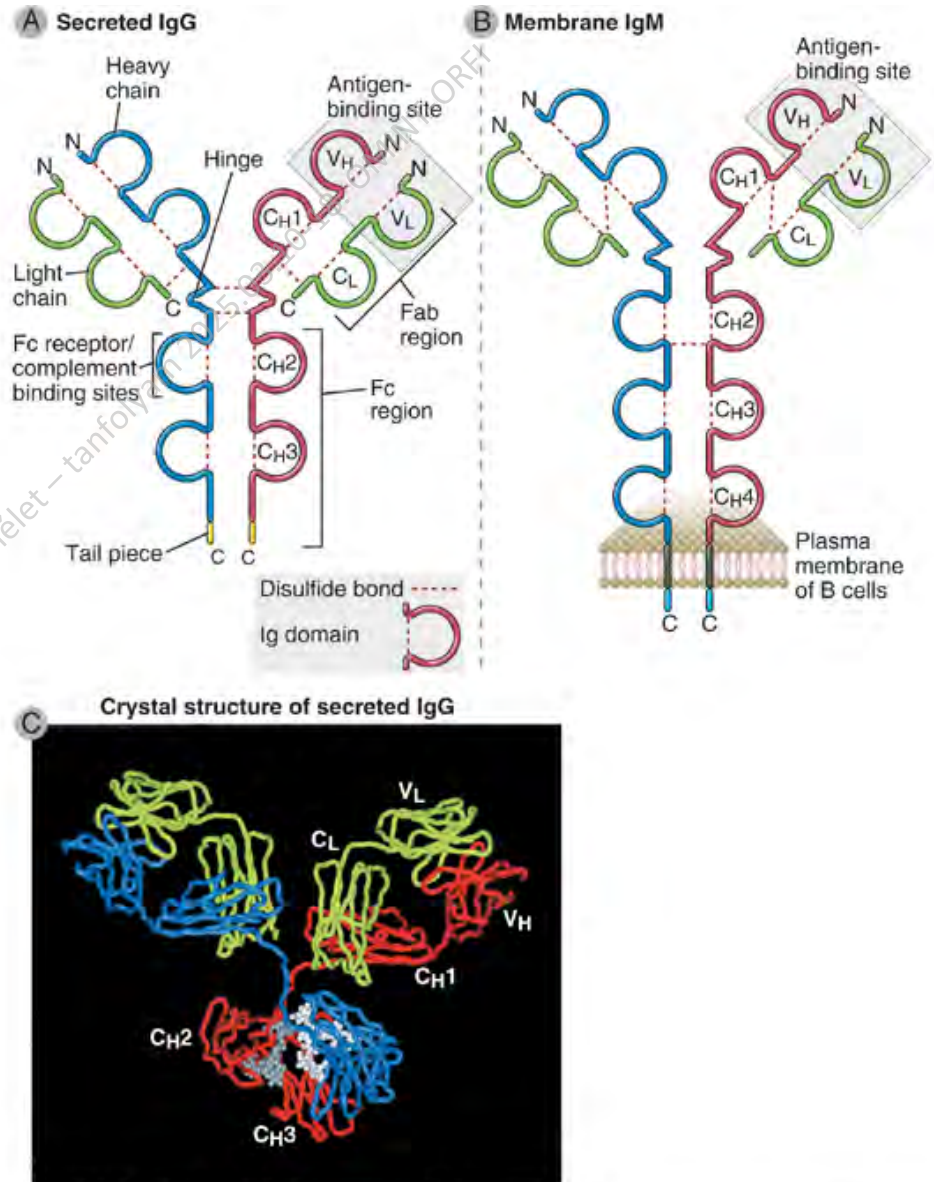
- Legfontosabb sejtfelszíni molekula az antigénkötő receptor (BCR)
- MHC I, MHC II, komplement receptorok, FcR-ok, CD19, CD23, CD44, CD80/86 stb.
- Hivatásos APC



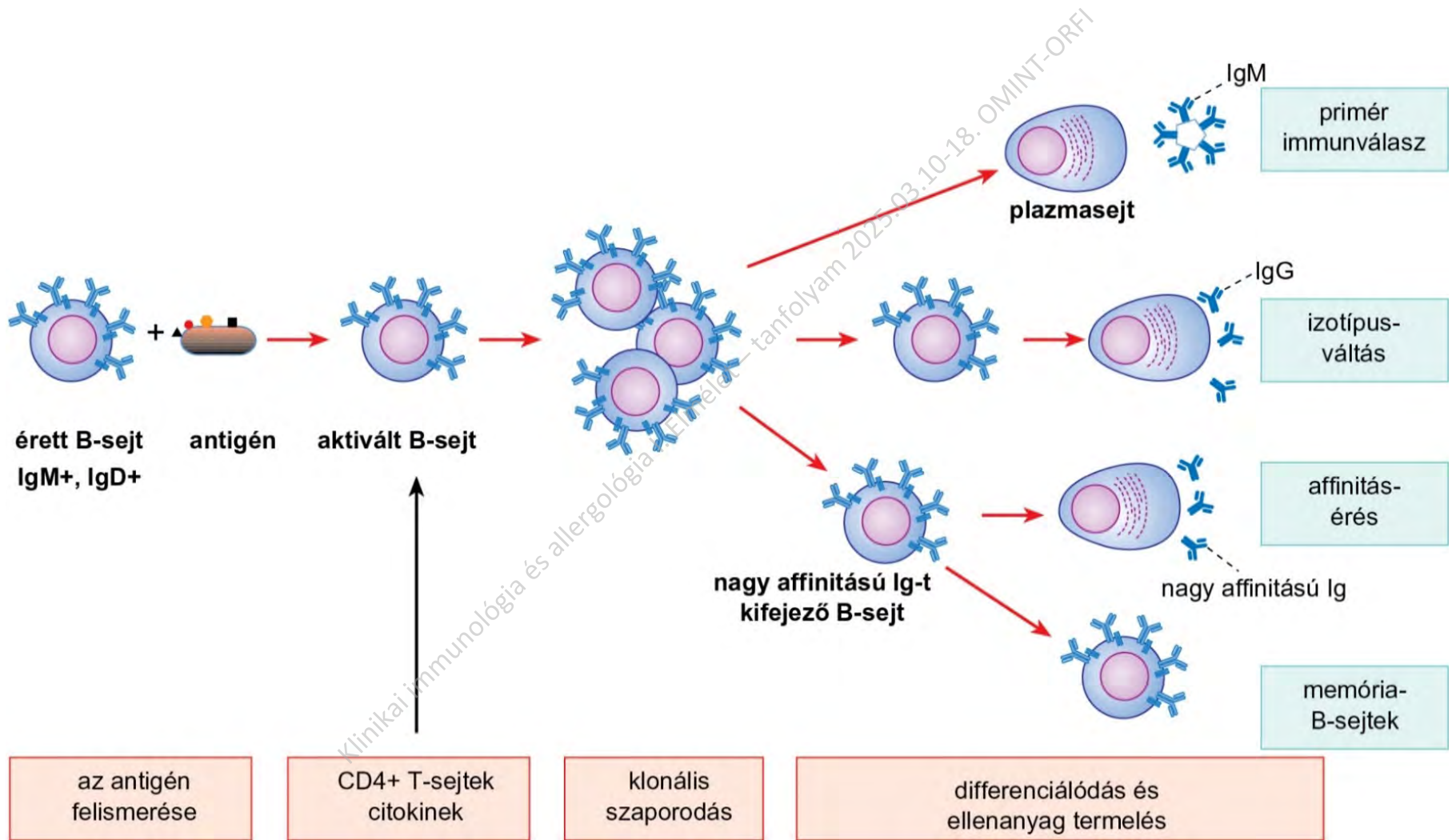
# A B limfociták antigénkötő receptora; a membrán immunglobulin

- Membrán-kötött: B sejt antigén receptor (BCR)
- Szekretált: vérkeringésben, szövetekben, mukózális felszínen, ahol effektor funkciókat lát el (vírus/toxin neutralizáció, antigének, mikróbák eliminálásának közvetítése, komplementrendszer aktiválása, ADCC, stb.)

(Ig-domén, 110 aa hosszú motívum)

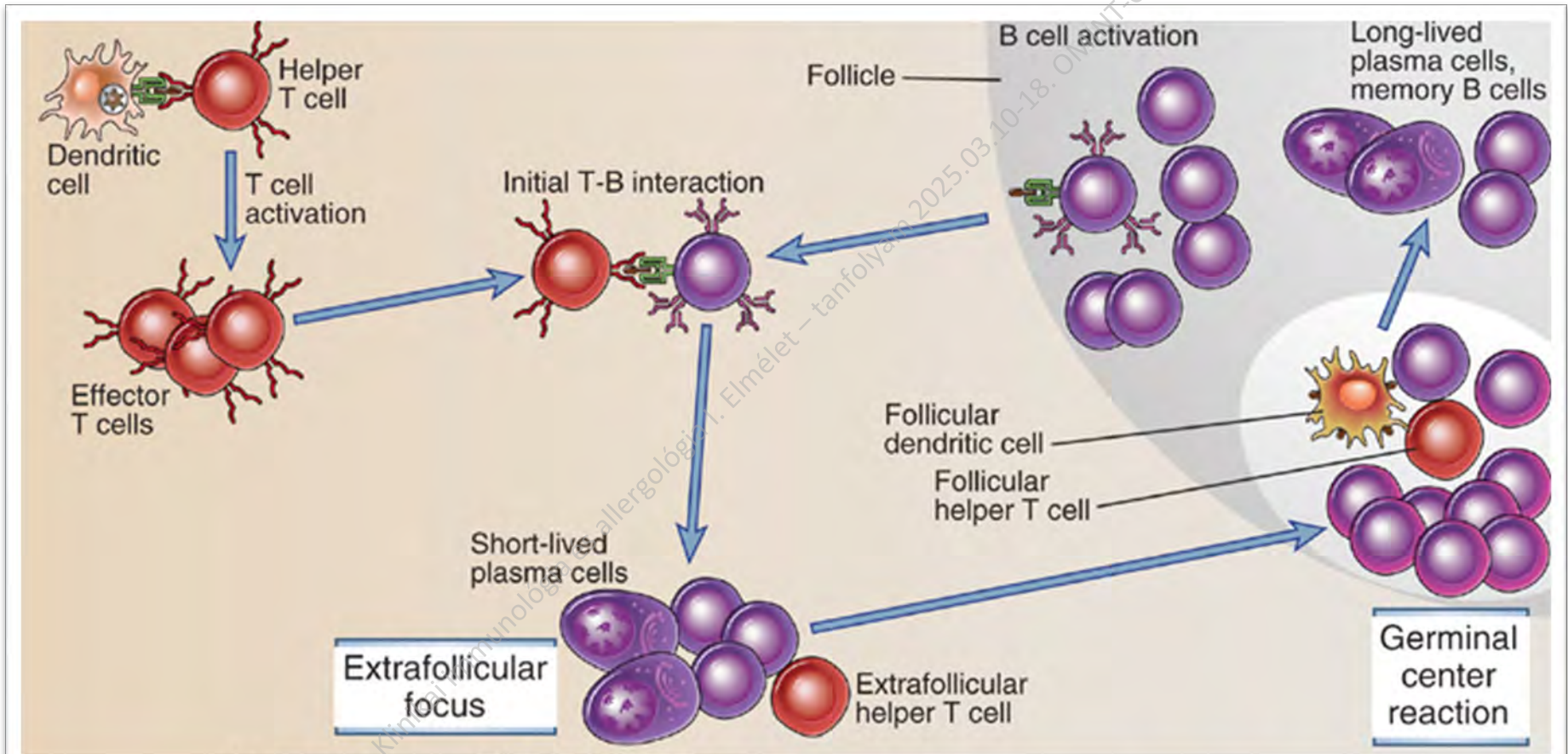


# A humorális immunválasz kialakulásának fázisai





# Sejtek találkozások a B sejt immunválasz során

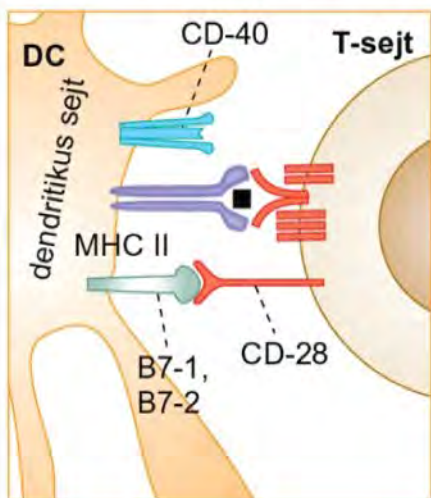


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

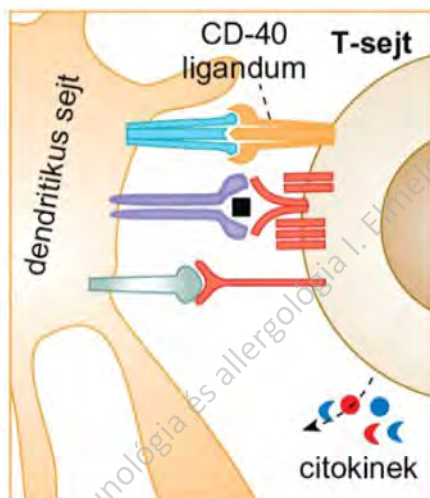
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

# A T-sejtek kölcsönhatása DC-vel és B-sejtekkel

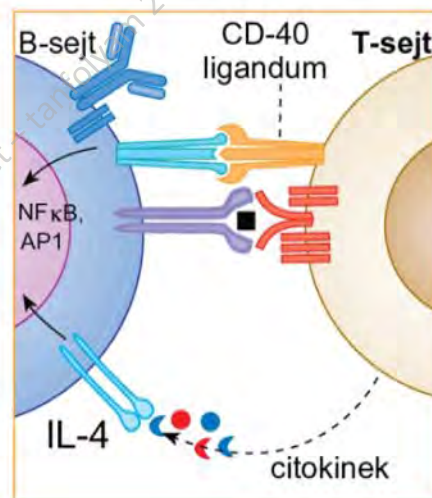
antigénbemutató a DC által a Th-sejtek számára



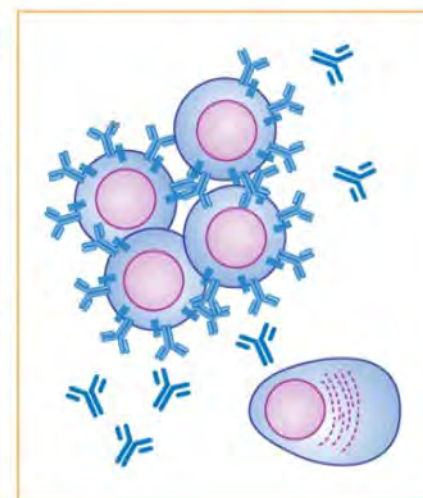
a T-sejtek aktiválódása, a CD40L kifejeződése, citokin szekréció



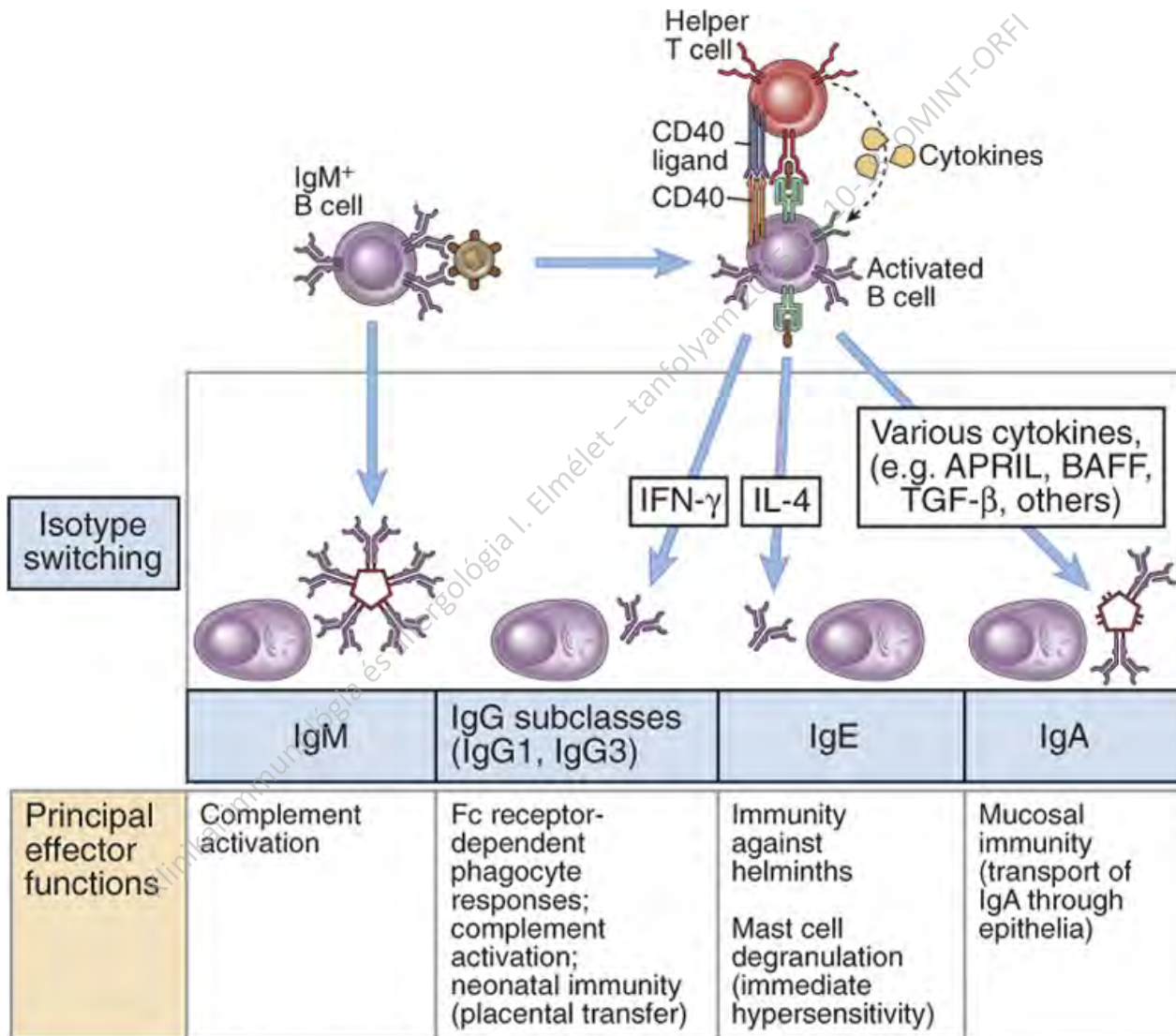
a B-sejtek aktiválódása, citokinek és a CD40L által



a B-sejtek osztódása és differenciálódása

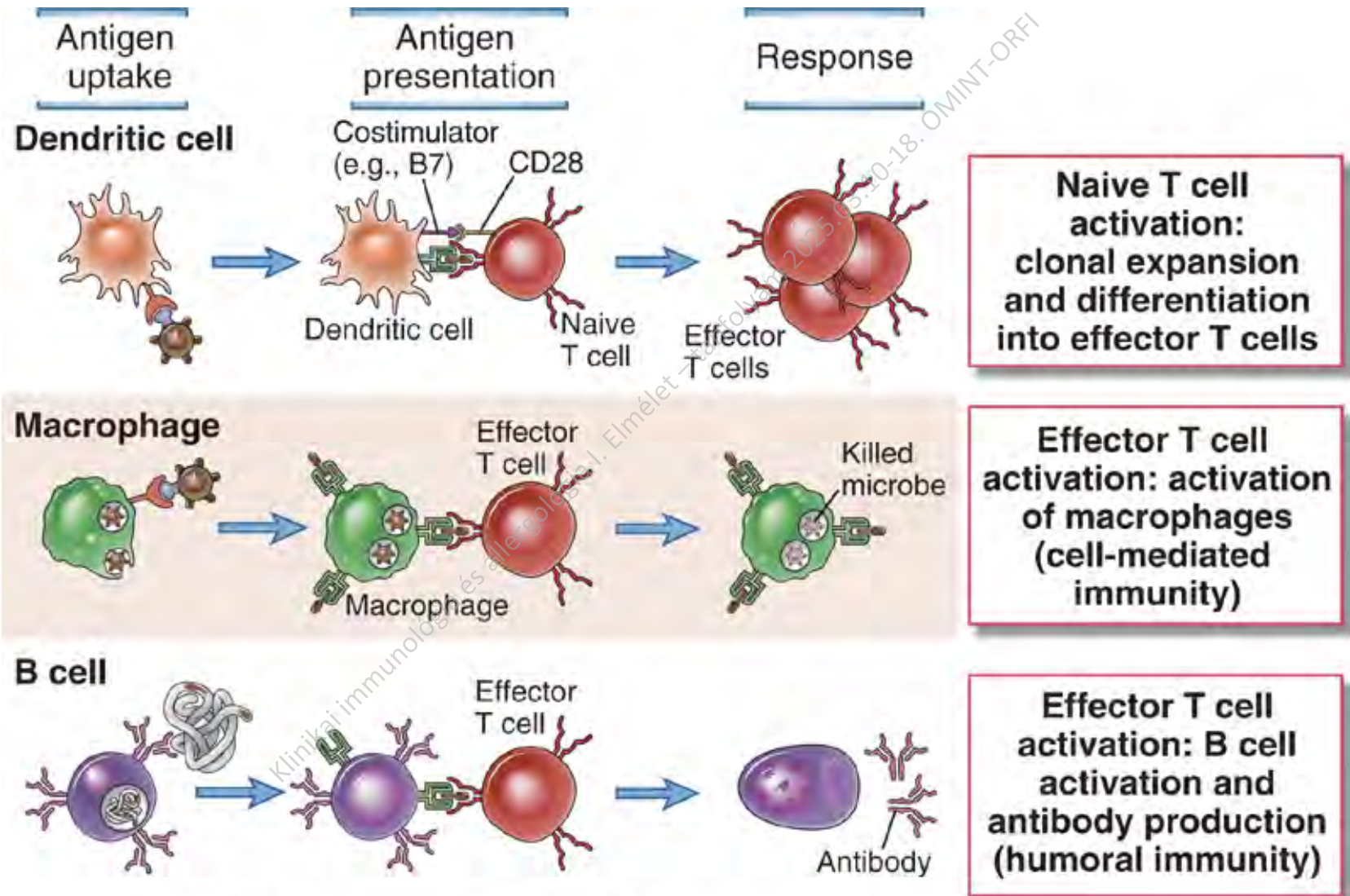


# Ellenanyag izotípusok effektor funkciói



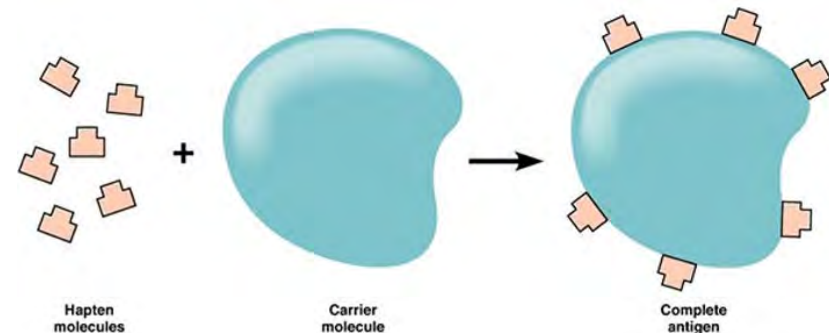


# A különböző APC-k és funkcióik



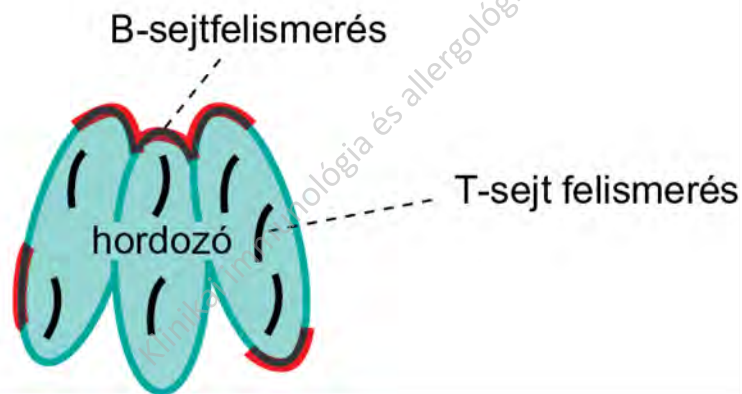
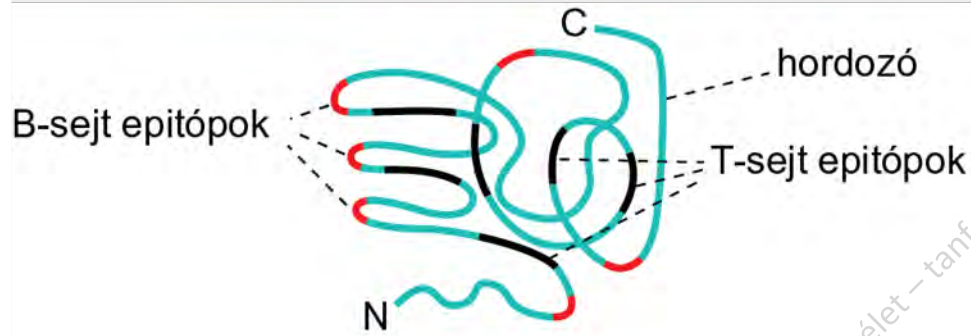
# Az antigének immunológiai sajátosságai

- **Antigének:** mindazok a struktúrák (sejtek, molekulák), amelyeket az immunrendszer felismer (Detre Deutsch László - “antiszomatogén”). Saját struktúra is lehet antigén.
- **Haptén:** kis molekula, amely önmagában nem, de megfelelő hordozóhoz kötve képes immunválaszt kiváltani (pl. fluoreszcein, dinitro-fenol,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ).
- **Immunogenitás:** az antigén immunválaszt kiváltó képessége, vagyis az a tulajdonsága, hogy megindítja az antigénnel fajlagosan reagálni képes effektor sejtek, illetve ellenanyagok képződését.
- **Tolerogenitás:** az antigén immunológiai válaszképtelenséget kiváltó képessége.
- **Antigenitás:** az a tulajdonság, amely által az antigén fajlagosan reagál az ellenanyaggal, illetve az immunsejtekkel.
- Az antigének **hordozóból** (kARRIER) és **antigén-determinánsokból (epitóp)** állnak.



# Antigének felépítése, szerkezete

feltekeredett polipeptid-lánc  
felszíni és rejtett determinánsokkal

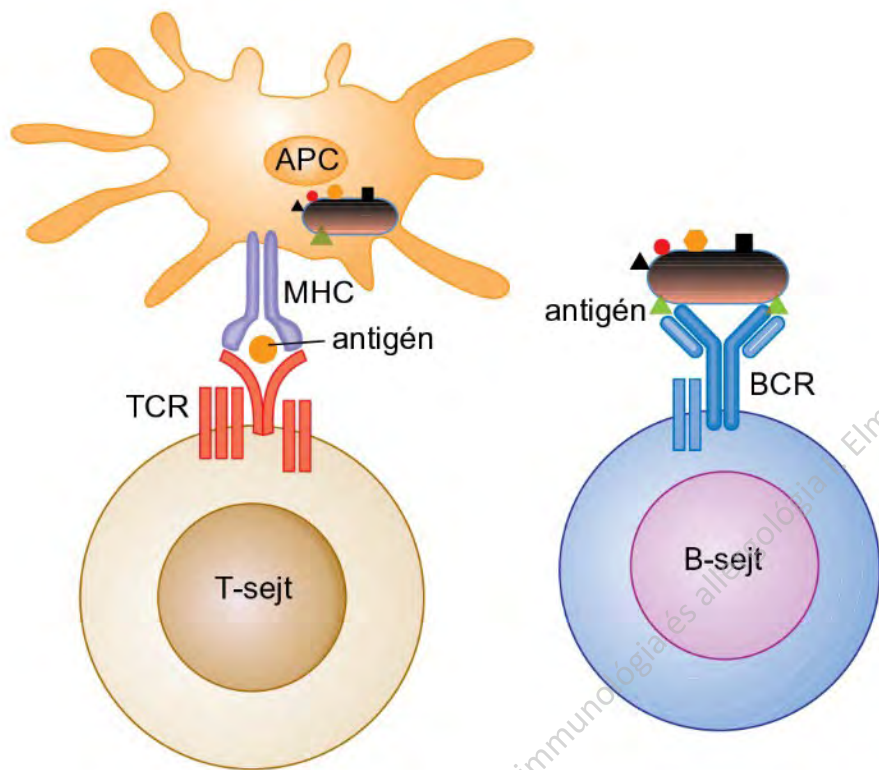


a térbeli szerkezet a **felszíni**  
és a **rejtett determinánsokkal**

A T sejtek túlnyomó többsége fehérjékből származó peptideket ismer fel antigénként. Egy peptid önmagában nehezen felismerhető, hiszen kisméretű, ezért azokat az MHC molekulák stabilizálják az APC-k felszínén és mutatják be a T sejtek számára.



# A B és a T limfociták általi antigénfelismerés

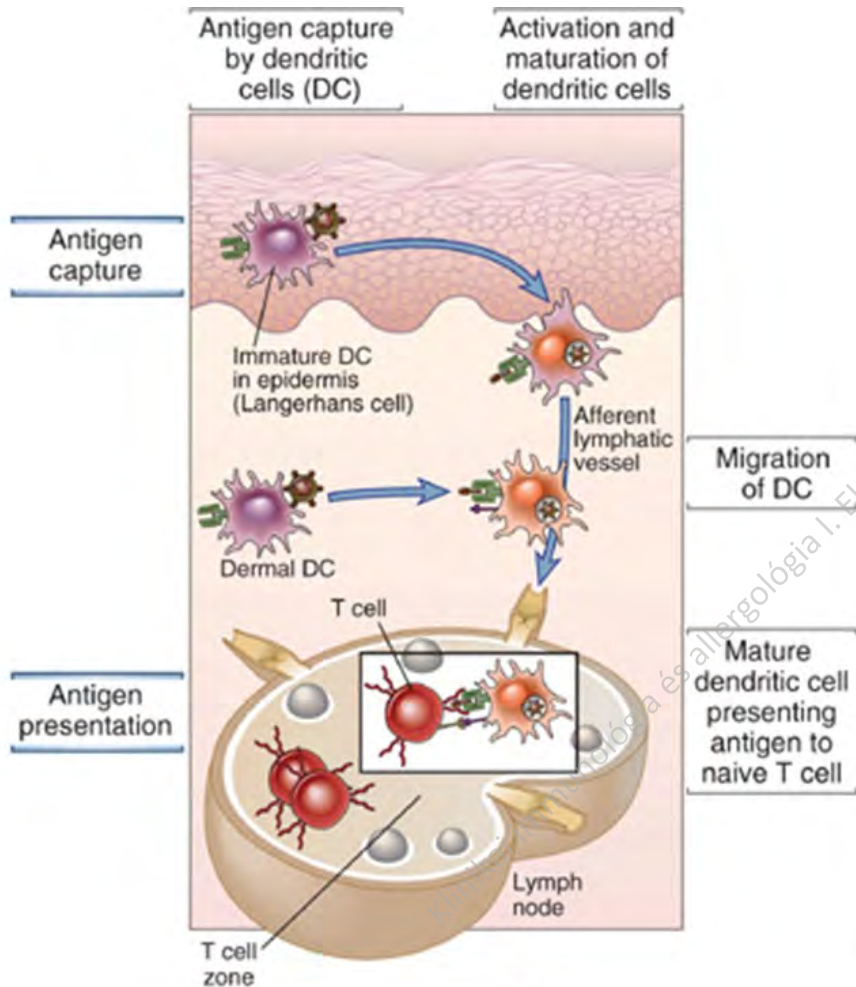


Immunológia (Erdei A., Medicina Könyvkiadó, 2012)

	B sejt	T sejt
Az antigén megjelenése	oldott vagy részecske, sejt felszínén	saját sejtek MHC molekuláihoz kötötten
Az antigén természete	natív fehérje, szénhidrát, lipid, stb.	peptidek
Ligandum	Antigén determináns	MHC-peptid komplex
receptor	BCR bivalens	TCR monovalens
Más sejtek közreműködése		antigén feldolgozó és bemutató sejt (APC)
Antigénátalakítás, feldolgozás		enzimatis lebontás, peptid bemutatás az APC által
Koreceptorok	CD19, CD21, CD40	CD4, CD8, CD28/CTLA4

TCR: T sejt receptor    BCR: B sejt receptor    APC: antigén-bemutató sejt

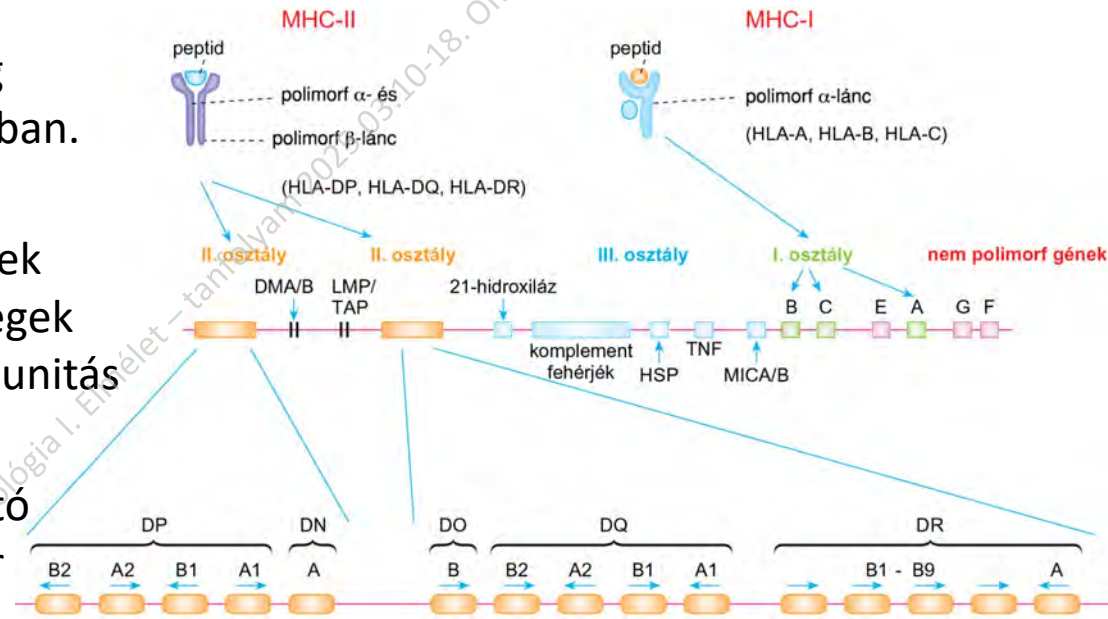
# Az antigének bemutatása a T sejtek számára az APC-k MHC molekulái által történik



	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
<b>Principal function</b>	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
<b>Expression of Fc receptors, mannose receptors</b>	++	—
<b>Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12</b>	— or low	++
<b>Class II MHC molecules</b>		
<b>Half-life</b>	~10 hr	>100 hr
<b>Number of surface molecules</b>	~10 <sup>6</sup>	~7 x 10 <sup>6</sup>

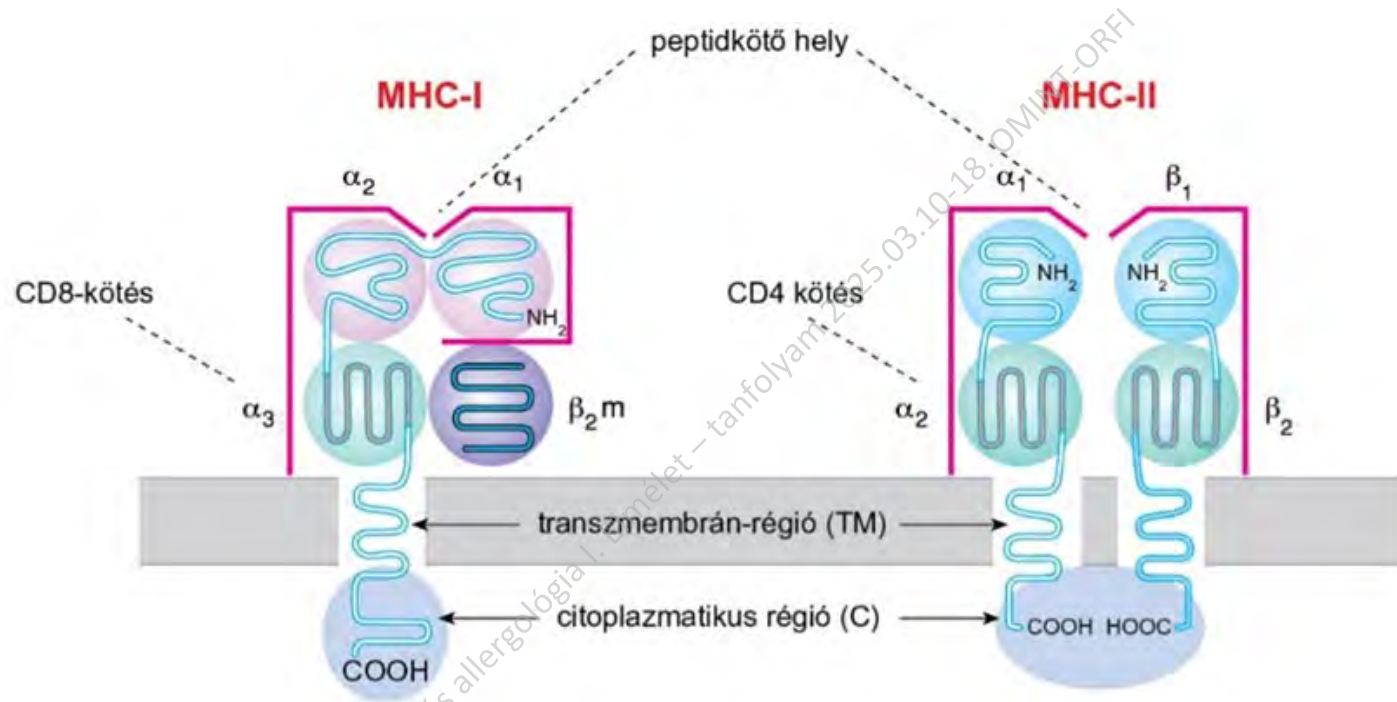
# Az emberi MHC felépítése és jellegzetességei

- **A fő hisztokompatibilitási komplex** (Major Histocompatibility Complex – MHC) olyan géneket foglal magában, melyeknek szerepük van a szövetösszeférhetőség (hisztokompatibilitás) meghatározásában.
- Termékei (MHC fehérjék/HLA) fontos szerepet játszanak a fertőző betegségek leküzdésében, az autoimmun betegségek kialakulásában és a veleszületett immunitás szabályozásában.
- A 6. kromoszóma rövid karján található génkomplex (50 gén) 4 millió bázispár méretű.
- Többféle funkciójú molekula; immunrendszer működésében fontos és attól független.
- **Az MHC fehérjék az immunválasz során az antigének felismerésében fontos peptid receptorokként működnek.**





# Az MHC-membránfehérjék peptidkötő receptorként működnek

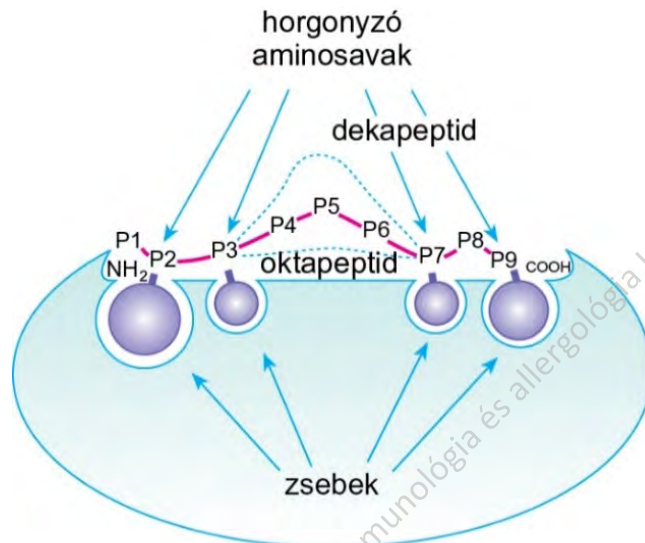


- Az MHC-I-molekula egy polimorf  $\alpha$ - és egy közös  $\beta_2$ -mikroglobulin ( $\beta_2m$ ) láncot,
- míg az MHC-II-molekula egy polimorf  $\alpha$ - és egy polimorf  $\beta$ -láncot tartalmazó heterodimer.
- Az MHC-I-molekulában az  $\alpha_1$  és az  $\alpha_2$ , az MHC-II-molekulában pedig az  $\alpha_1$  és a  $\beta_1$  domének alakítják ki a peptidkötő helyet.

# Az MHC-membránfehérjék peptidkötő receptorként működnek

## MHC-I

minden magas sejten  
(kiv.: „immunprivilegizált” helyek↓)



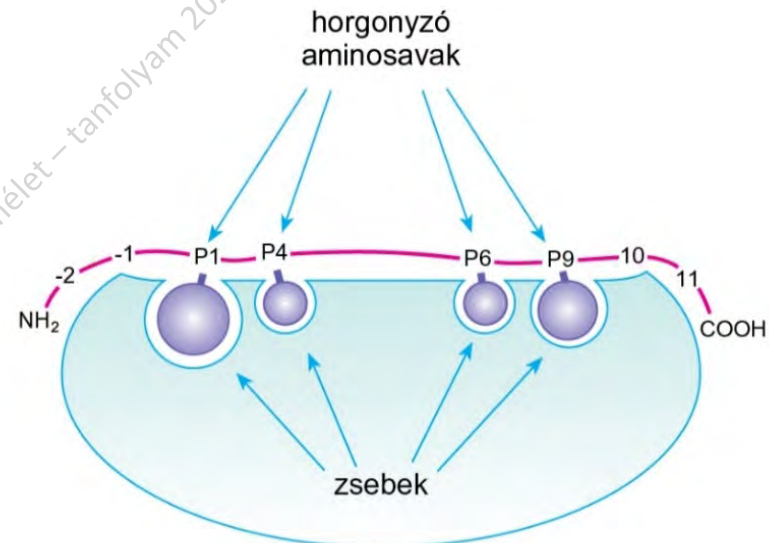
## MHC-I

a

zárt zseb, 8-10 as

## MHC-II

A „hivatásos” antigénprezentáló  
Sejteken; DC, MF, B-sejt



## MHC-II

b

nyitott zseb, 13-25 as

# Az MHC-I és az MHC-II molekulák szöveti megoszlása

Sejtek, szövetek, szervek	MHC-I	MHC-II
Limfoid sejtek		
T-limfocita	+++	.*
B-limfocita	+++	+++
Mieloid sejtek		
Makrofág	+++	++
Dendritikus sejtek	+++	++++
Egyéb sejtek		
Tímushámsejtek	+	+++
Neutrofil granulociták	+++	-
Vörösvérsejtek	-	-
Különböző szervek, szövetek**		
Májsejtek	+	
Vese	+	-
Agy	+	.****
Ízületek	+	-
Szem	+	-
Méhlepény	+	-
Szívizom	-	-
Gyomor	-	-
Vékonybél	++	++

**Immunprivilegizált helyek**, pl. a központi idegrendszer, az ízületek, a szem, az ivarszervek, ahol a szöveti sejteken az MHC-I-molekulák csak kis számban jelennek meg.

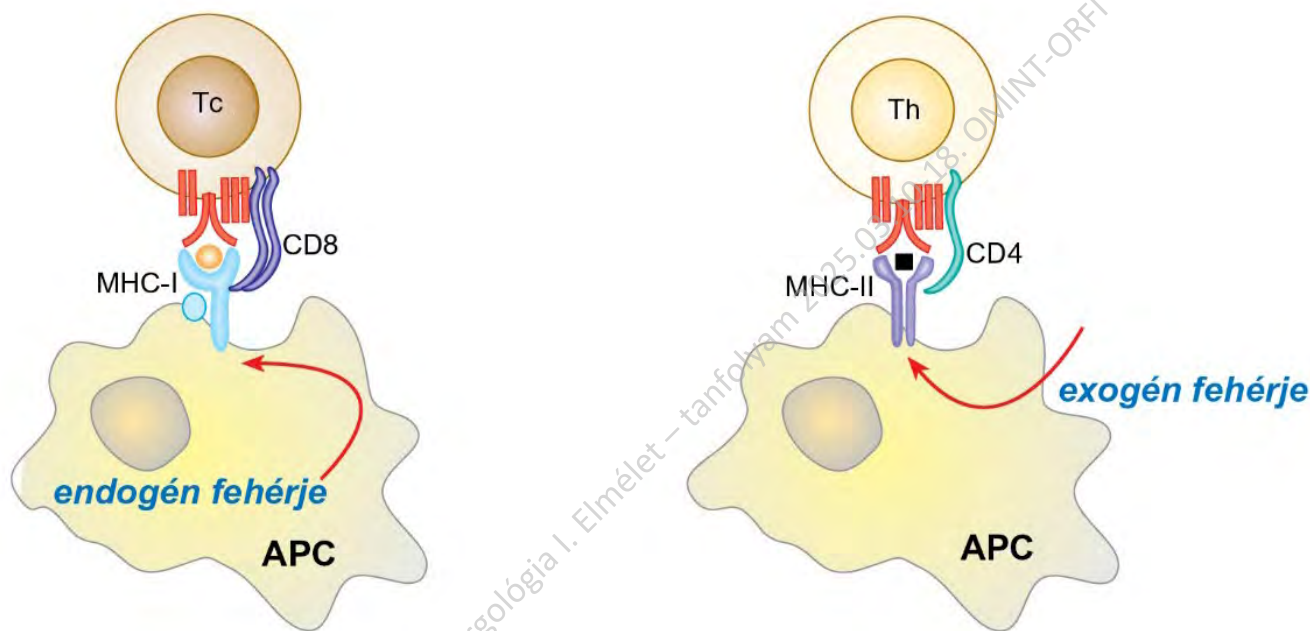
\* az emberi aktivált T-limfocitákon megjelennek az MHC-II-molekulák

\*\* a többféle sejttypusból álló szervek/szöveteken megjelenő MHC-II-molekuláknak a szervátültetések szempontjából van jelentősége

\*\*\* a makrofágokkal rokon mikroglia-sejtek MHC-II-molekulákat hordoznak

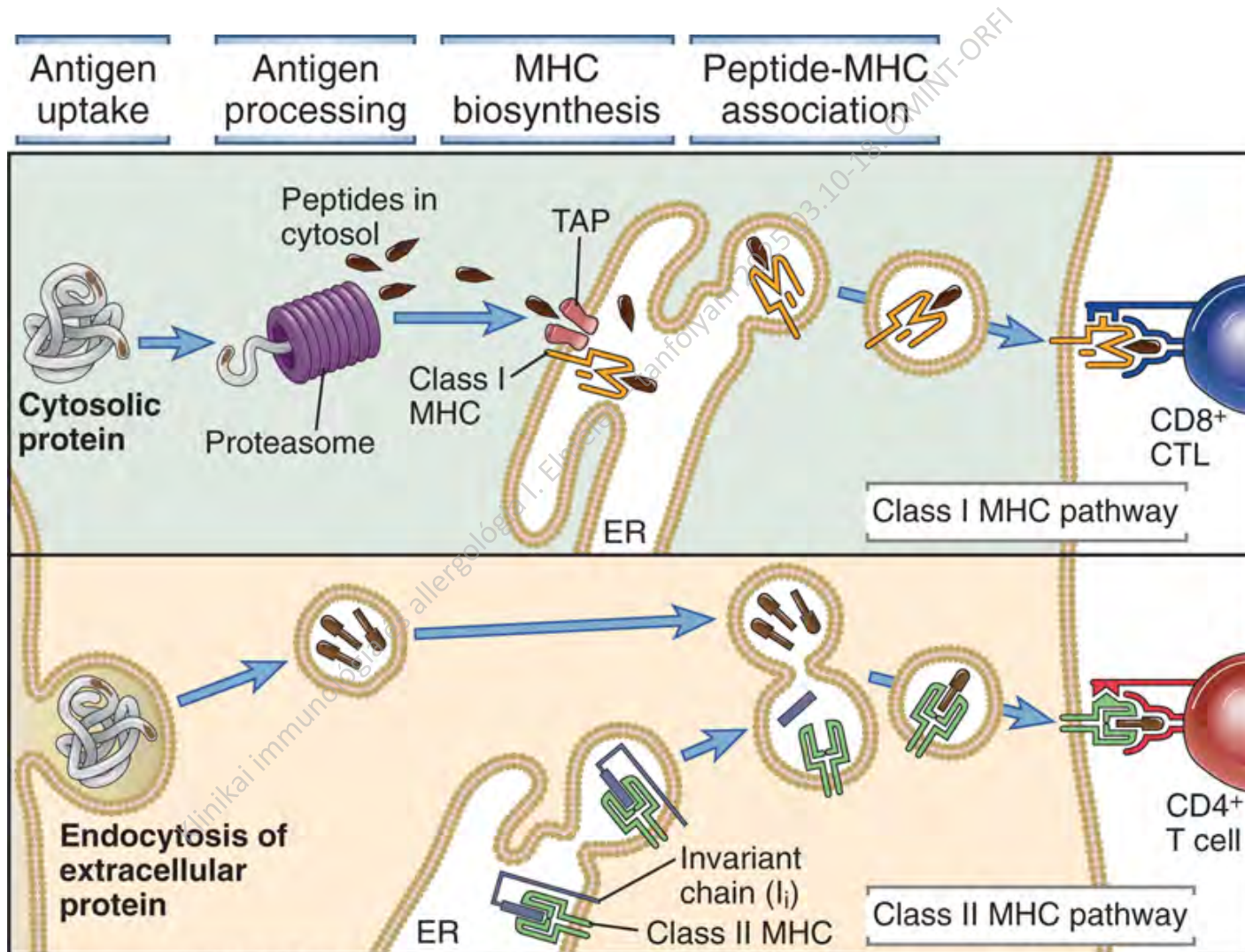


# Az endogén és az exogén fehérjék bemutatása eltérő funkciójú T-limfocitáknak az MHC molekulák által

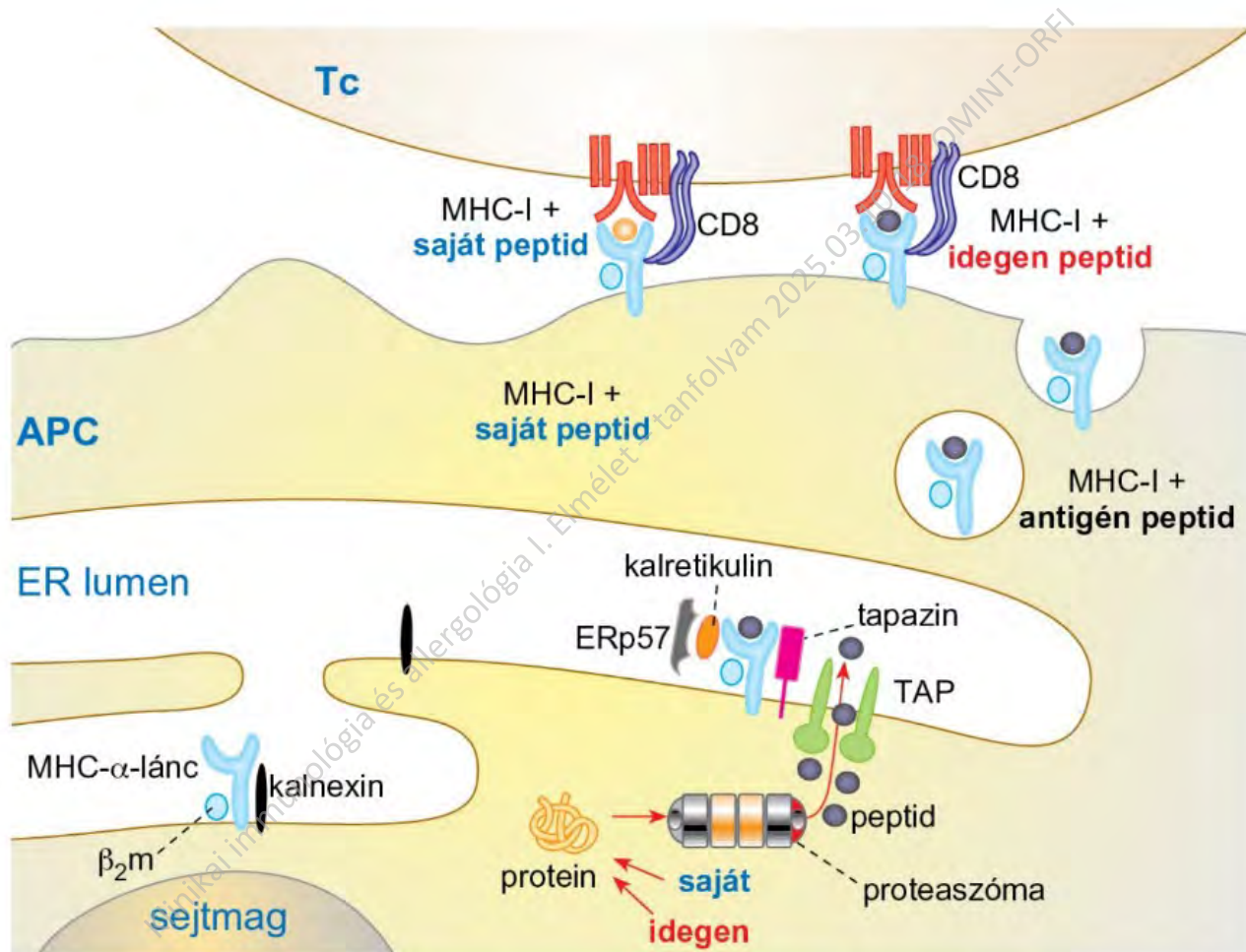


- A citotoxikus aktivitással rendelkező CD8+ effektor T-sejtek (Tc) az **endogén** saját fehérjék és az APC-ben szintetizálódó **virális, intracelluláris baktériumból vagy tumorsejtekből származó proteinek** lebomlása során képződő peptidek MHC-I-molekulákkal alkotott komplexeit ismerik fel.
- A CD4+ segítő T-limfociták (Th) a hivatásos antigén-prezentáló sejtek által felvett **exogén**, oldott saját és idegen fehérjék (**bakteriális toxinok, allergének**) és részecskék (**apoptotikus sejtek, pollenek, mikróbák**) lebomlása során képződő peptidek MHC-II-molekulákkal alkotott komplexeit ismerik fel.

# Az antigén feldolgozás endogén és exogén útvonala



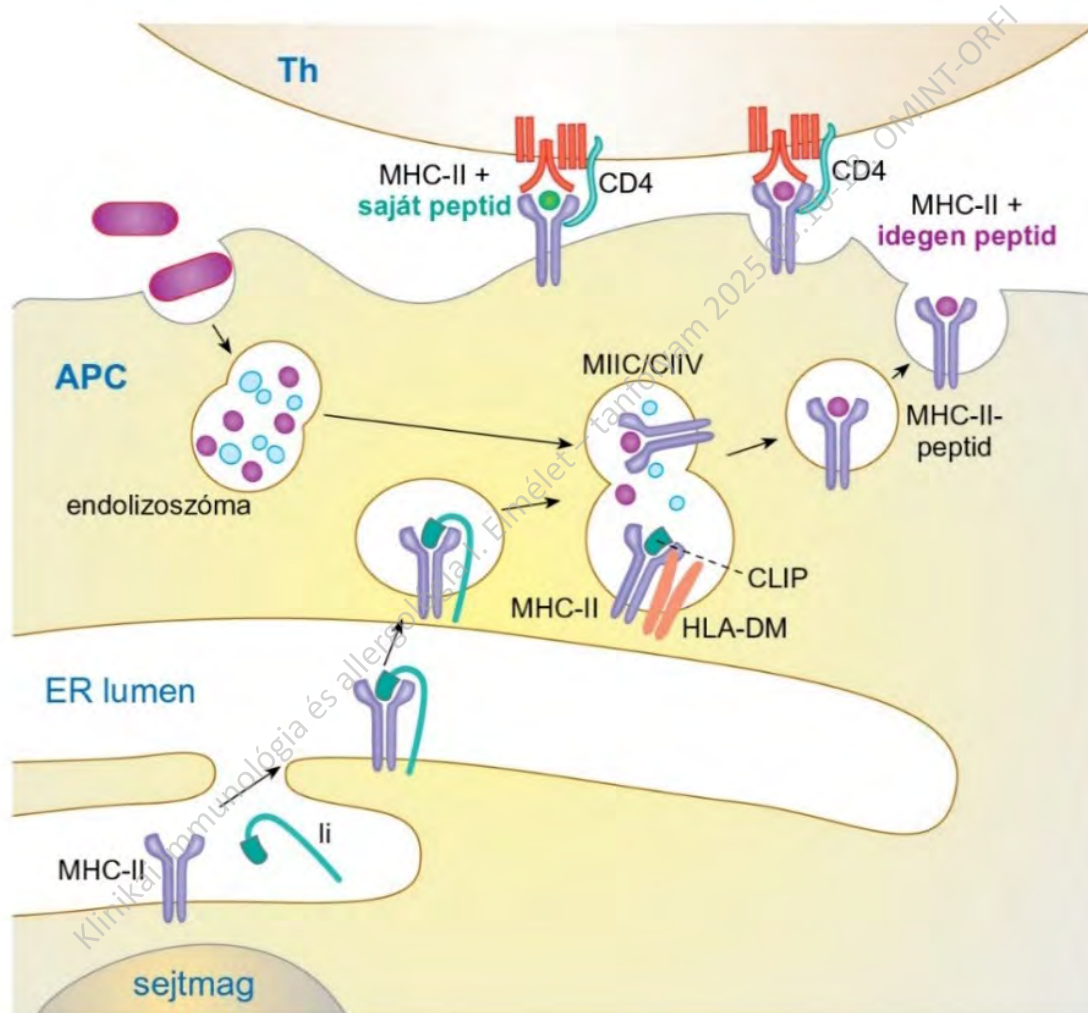
# Endogén antigének prezentációja



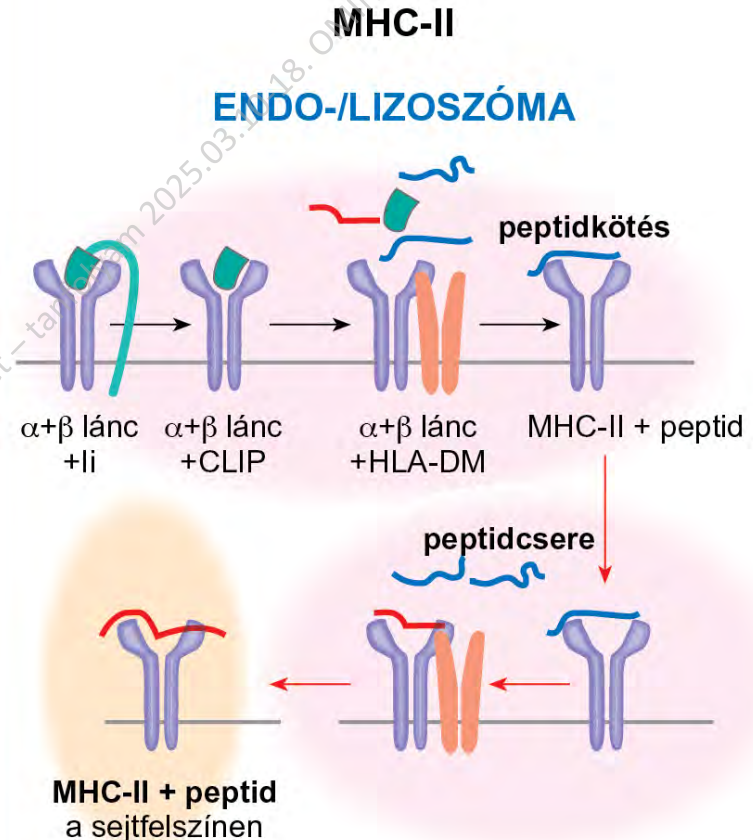
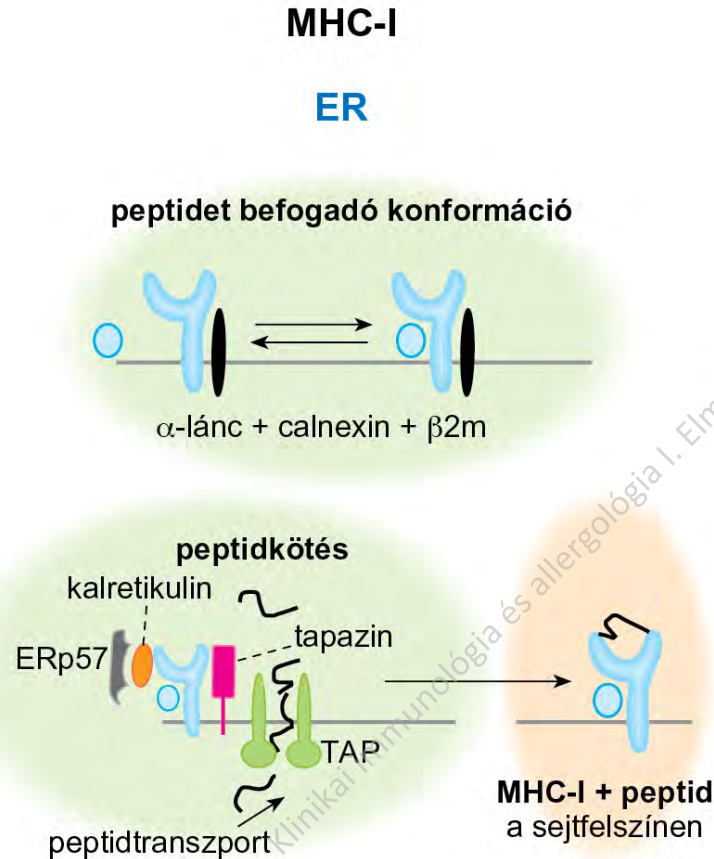
Transporter associated with antigen processing (**TAP**) fehérje komplex



# Exogén antigének prezentációja



# Az MHC-peptidkomplexek ialakulása; dajkafehérjék (chaperonok) szerepe

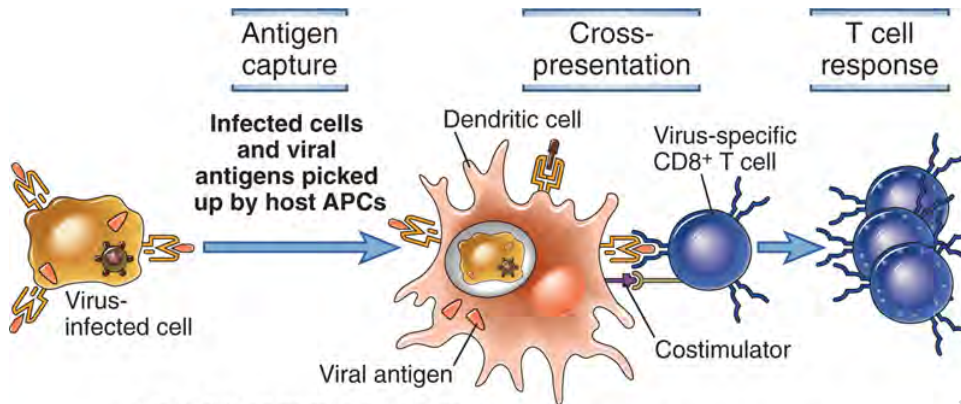


# Antigén prezentáció MHC-I és MHC-II fehérjék által

		MHC-I	MHC-II
<b>Kötött peptid</b>	<i>Forrás:</i>	Saját vagy idegen fehérje	saját vagy idegen fehérje
	<i>Méret:</i>	8-10 aminosav	13-25 aminosav
	<i>Heterogenitás:</i>	korlátozott	átfedő szekvenciák
	<i>Keletkezés:</i>	Citoplazmatikus és sejtmagból származó fehérjék	membrán- és extracelluláris fehérjék -70% MHC eredetű
<b>Peptidképződés</b>	<i>Helye:</i>	Citoplazma	endo/lizoszóma
	<i>Enzimek:</i>	Proteaszóma LMP-2/LMP-7 szabályozó egységek	savas proteázok katepszinek
<b>Peptid</b>	<i>Transzport:</i>	TAP - MHC-I-hez kötődő peptidok pumpálása a citoplazmából az ER-be	nincs
<b>MHC</b>	<i>Transzport:</i>	nincs	ti - irányít, visszatart ER → vezikuláris rendszer, MVB MIIC/CIIV
<b>Peptid feltöltés</b>	<i>Helye:</i>	ER	Speciális vezikulum, MIIC/CIIV
	<i>Chaperonok:</i>	kalnexin, tapazin, kalretukulin	ti, DMA/B
<b>MHC-peptid komplexek a sejt felszínen</b>	<i>Jellemzői:</i>	stabil komplexek, a sejt belső környezetét tükrözik, kevés üres molekula, nincs peptidcsere	stabil komplexek, a sejt belső és külső környezetét tükrözik, kis mértékű recirkuláló, kismértékű peptidcsere

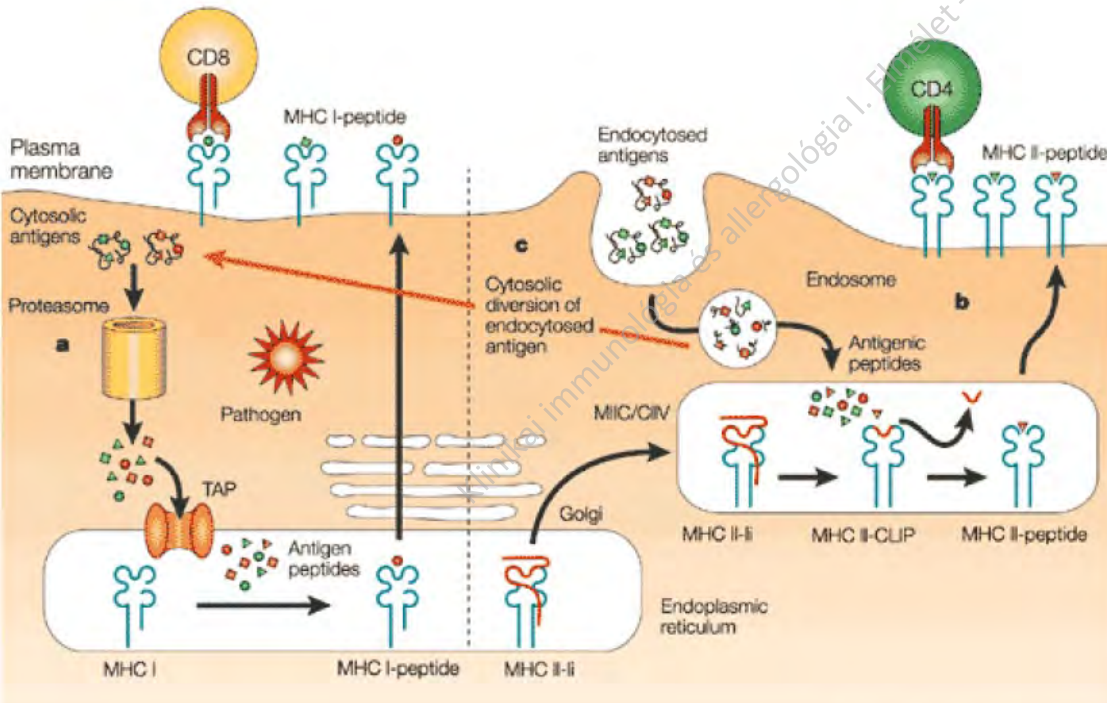


# Keresztprezentáció

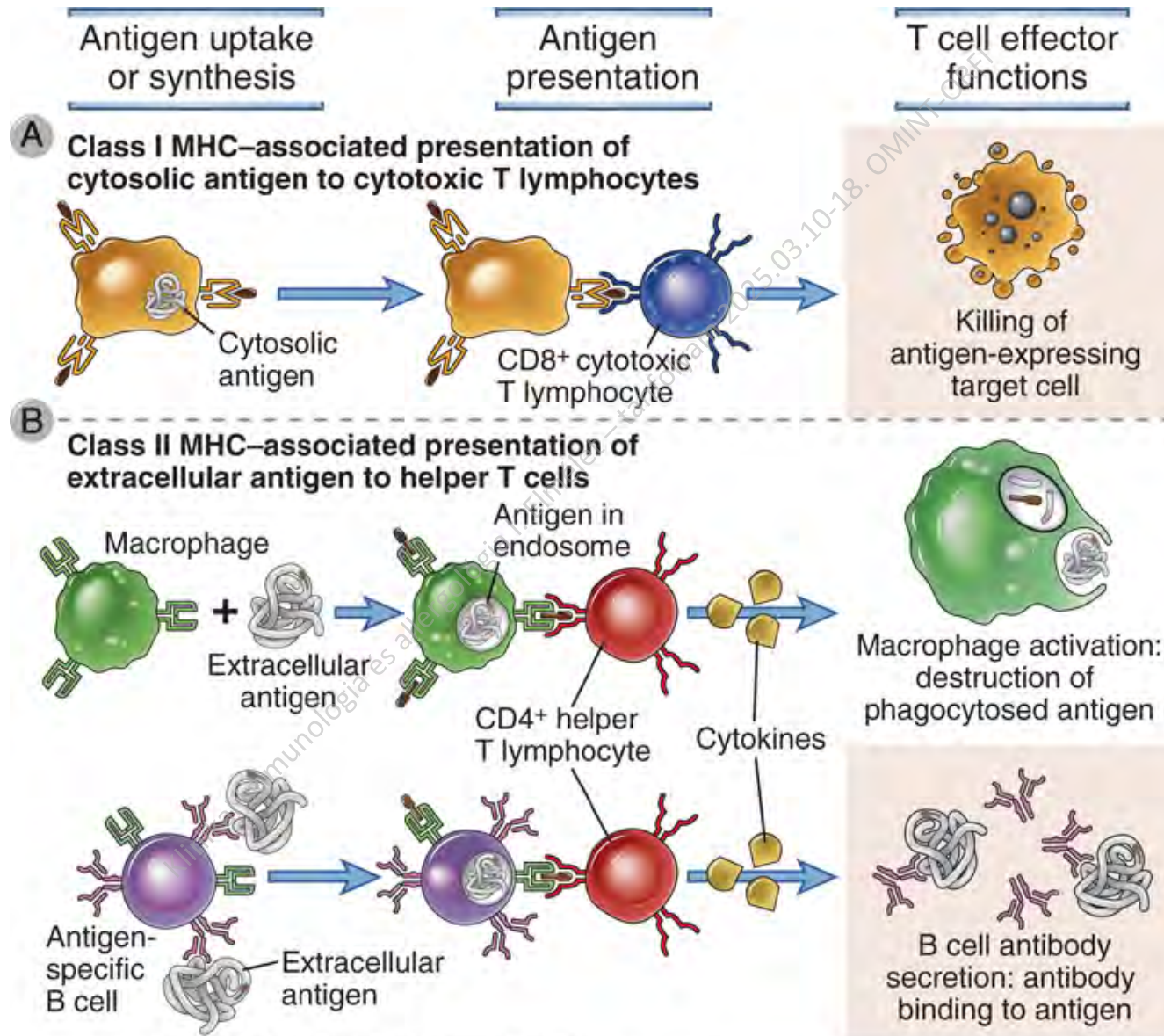


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

- Az APC-k azon képessége, hogy extracelluláris antigént is képesek felvenni és azt MHC-I molekulán bemutatni a feldolgozás után.
- Ez különösen fontos a vírus és a tumor-ellenes immunitás kialakításához, a citotoxikus, CD8+ T-sejtek létrejöttéhez, amikor a vírusfertőzés, tumorossá fajulás más sejtben történik (CD8+ sejtek – „priming”).

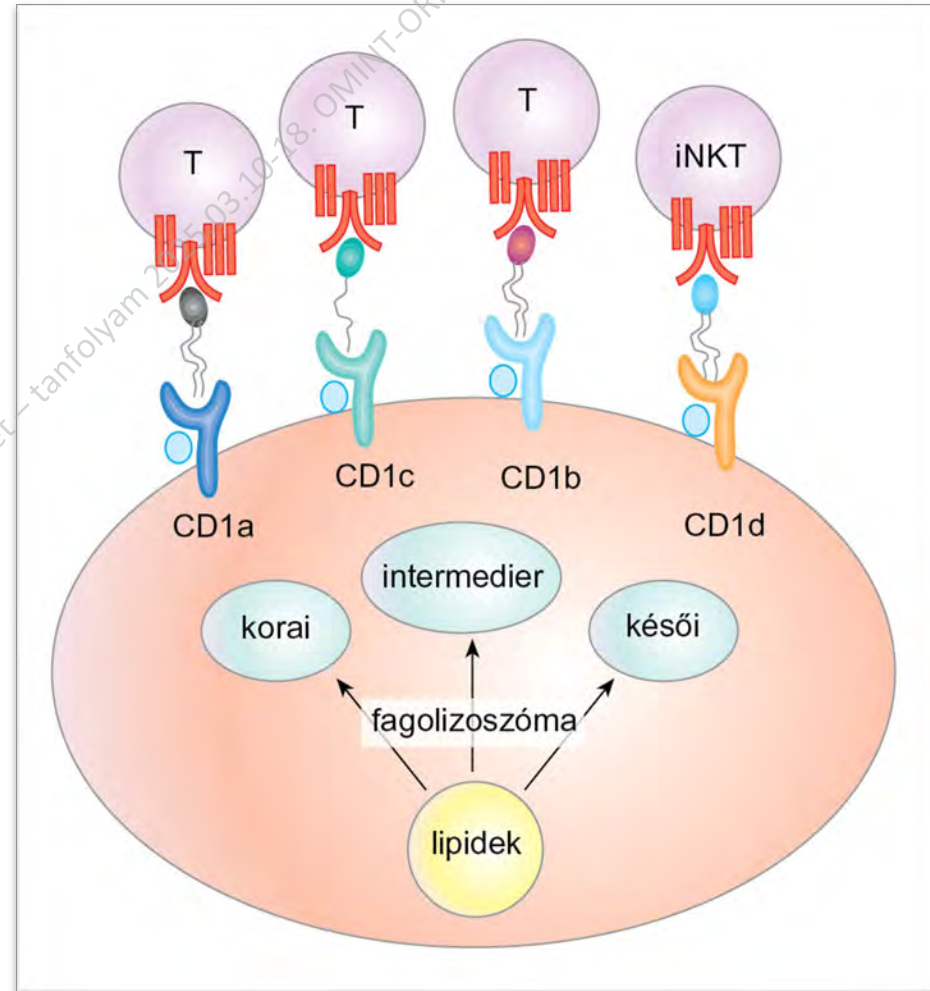


# Extra- és intracelluláris antigének prezentációja különböző T sejteknek



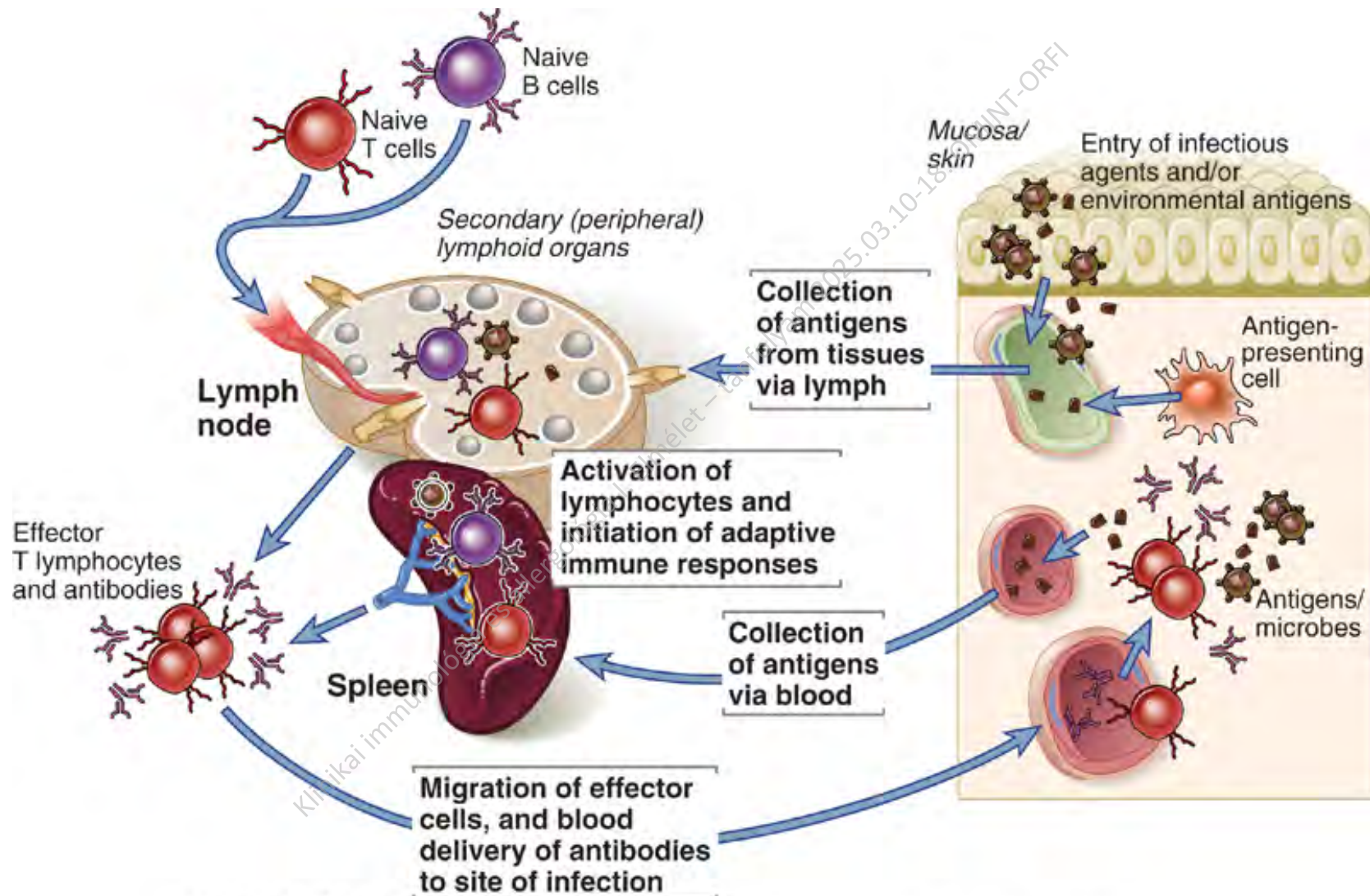
# Antigén-bemutató CD1-molekulák által pl. NKT és $\gamma\delta$ T-sejteknek

- A T-sejtek nem fehérje antigéneket is képesek felismerni (pl. a *Mycobacterium tuberculosis* glikolipid antigénjével a  $\gamma\delta$ T-sejtek reagálnak).
- A prezentáló molekulák nem MHC-fehérjék, hanem az MHC-szerű molekulák közé tartozó CD1-molekula.
- A CD1 antigén-prezentáló molekulák módosított lipidek megkötésére és bemutatására képesek.
- A glikolipid természetű antigének származhatnak a sejt belső környezetéből, a sejtmembránból vagy a külső térből is, és lebontásuk, átalakításuk a lipid és/vagy a szénhidrát rész módosítását jelentheti.
- Hasonlóan az MHC-peptid komplexek kialakulásához, a CD1-módosított lipidkomplexek kialakulását is különböző járulékos molekulák segítik.

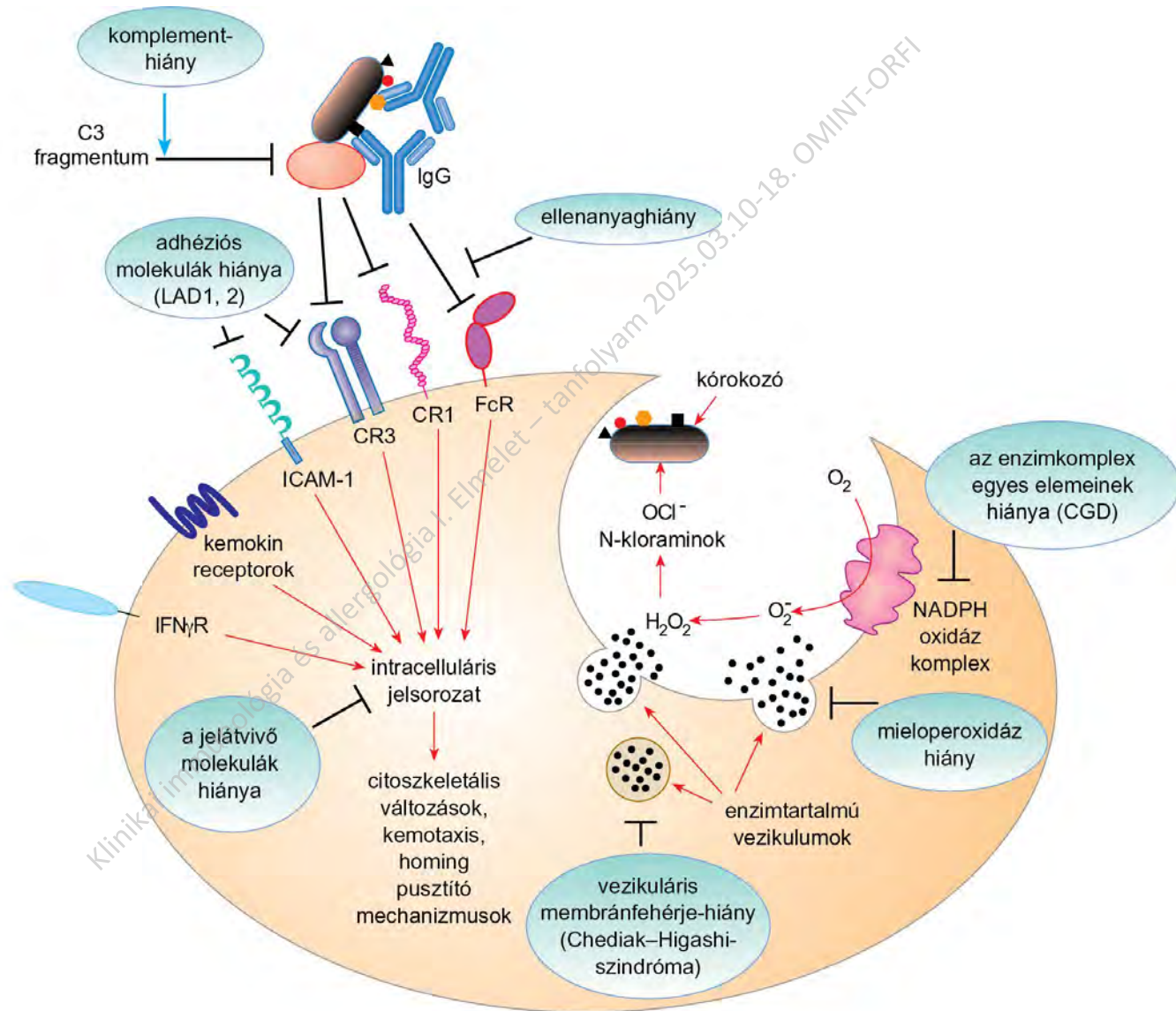




# Az immunsejtek vándorlása



# A fagociták működésének zavarai



# Fagociták működési zavarai és az okozott fertőzés

Tünetcsoport	Zavar, fertőzések
Leukocita adhézió zavar (LAD)	$\beta_2$ -integrinek: CD18 hiány – LFA1, CR3, CR4 (fagocitózis, sejtadhézió), gennykeltő bakteriális és gombás fertőzések
Lusta limfocita szindróma	Csökkent kemotaxis Bakteriális, gombás fertőzések
Krónikus granulomatózis	NADPH-oxidáz csökkent működése Granulómák, intra- és extracelluláris fertőzések
Glükóz-6 foszfát-dehidrogenáz-hiány	az oxidatív anyagcsere/intracelluláris citotoxicitás zavar krónikus bakteriális és gombás fertőzések
Mieloperoxidáz hiány	az oxidatív anyagcsere/intracelluláris citotoxicitás zavar, krónikus fertőzések, zavar az intracelluláris baktériumok pusztításában



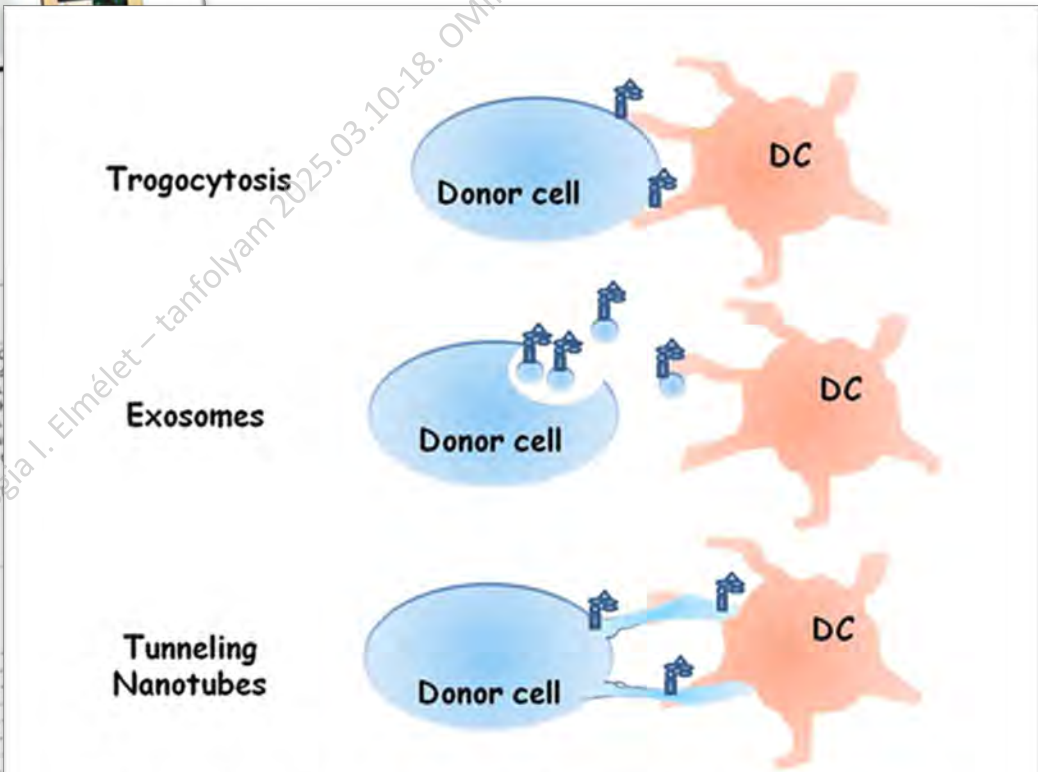
# Vírusok antigén-prezentációt befolyásoló hatásai

Vírus	Vírus gén/fehérje	Mechanizmus
<b>Az antigénalakítás gátlása</b>		
HCMV	pp65	Gátolja az IE-fehérje lebontását
EBV	EBNA-1 (gly-ala repeat)	Gátolja a proteaszoma általi fehérjelebontást
<b>A TAP funkciójának gátlása</b>		
HSV	ICP47	Gátolja a TAP citoszolikus peptid kötő doménjét
HCMV	US6 transzmembrán-fehérje	Az ER-membránban gátolja a TAP funkcióját
<b>Az MHC-transzport és sejtfelszíni megjelenés gátlása</b>		
Adenovírus	E3-19K	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
HCMV	US3	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
MCMV	MI52	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
HCMV	US2, US11	Az MHC-I-molekulákat a citoszolba, a degradációs útra irányítja
HIV	Nef	Endocitózissal a sejtfelszíni MHC-I-molekulák a transz-Golgiiban halmozódnak fel
HIV	Vpu	MHC-I-degradáció
HCMV	HCMV	MHC-II-expresszió gátlása monocitákban
BPV	E6	Gátolja az MHC-II-molekulák transzportját
<b>Virális immunmoduláló fehérjék megjelenése</b>		
HCMV	UL18	Fokozza az NK-közvetített sejtoldódást, gátolja a monociták és B-sejtek aktivációját
MCMV	mi44	NK-sejtekre, monocitákra hat
<b>Citokin-mediált hatás</b>		
Adenovírus	E1A	a JAK/STAT jelátvitel gátlása
HCMV	?	a JAK/STAT jelátvitel gátlása
MCMV	?	IFN-mediált MHC-II-expresszió gátlása
EBV	BCRF1	Virális IL-10 homológ, csökkenti a TAP-expressziót

Az MHC-gének teljes hiányával járó betegségek az emberi populációban nincsenek, ami arra utal, hogy MHC-gének által kódolt fehérjék hiánya végzetes a magzat fejlődésére. Az MHC-II-gének teljes vagy részleges hiányával járó ritka betegség az autoszomális recesszív öröklésmenetet mutató „meztelen limfocita szindróma (Bare Lymphocyte Syndrome).

HCMV: Human cytomegalovirus  
HIV: Human immunodeficiency virus  
BPV: Bovine papillomavirus  
MCMV: Murine cytomegalovirus  
EBV: Epstein-Barr virus

# Cross-dressing: an alternative mechanism for antigen presentation



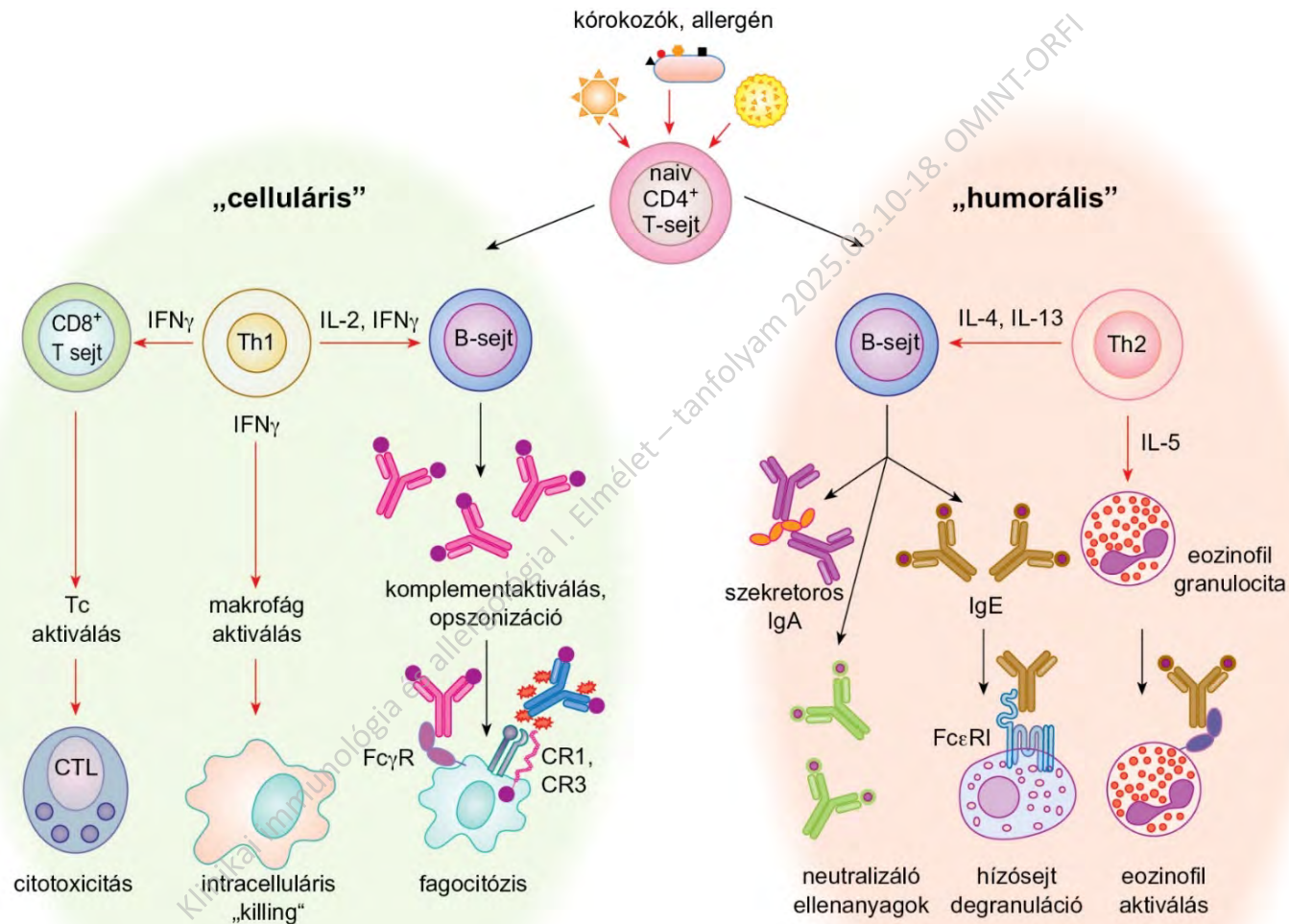
**Fig. 2.** Cross-dressing occurs via different mechanisms of MHC transfer: mechanism of MHC transfer include trogoctosis, secretion of exosomes, and tunneling nanotubes. Trogoctosis involves the transfer of membrane patches by a cell to cell contact dependent mechanism. Exosomes are small membrane vesicles of endocytic origin, released by a variety of cell types. Tunneling nanotubes include long membrane protrusions that mediate cell-to-cell communication.

# Összefoglalás

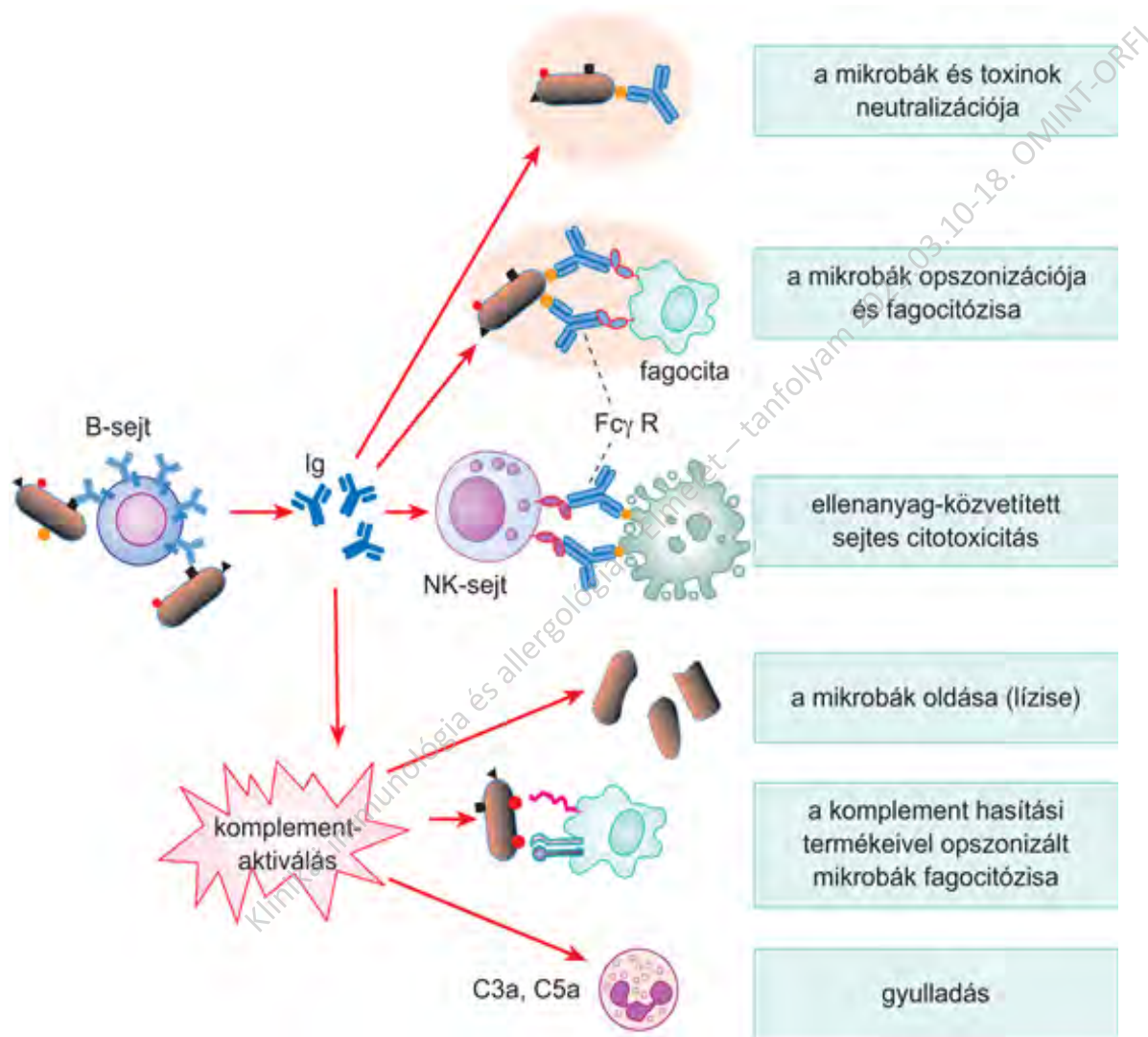
- Az antigén prezentáció az immunrendszer egyik alapvető folyamata, amely során az antigénprezentáló sejtek (APC-k) feldolgozzák és bemutatják az antigéneket a T-limfociták számára.
- Hivatásos antigén prezentáló sejtek a dendritikus sejtek (DC-k), a makrofágok és a B-limfociták.
- Az antigének bemutatása az MHC molekulák segítségével történik.
- Az MHC-I molekulák a sejtek belsejében keletkező (endogén) peptideket mutatják be a CD8+ citotoxikus T-sejteknek.
- Az MHC-II molekulák a kívülről felvett (exogén) peptideket prezentálják a CD4+ segítő T-sejteknek.
- Az MHC-I antigén prezentáció minden magvas sejtben zajlik, mivel ezek kifejezik az MHC-I molekulákat.
- Az MHC-II antigén prezentáció kizárólag az APC-kben történik, mivel ezek a sejtek fejezik ki az MHC-II molekulákat.
- A keresztprezentáció lehetővé teszi, hogy az APC-k exogén antigéneket mutassanak be MHC-I molekulákon keresztül, aktiválva a CD8+ T-sejteket.
- A dendritikus sejtek a leghatékonyabb antigénprezentáló sejtek, mivel képesek aktiválni a naiv T-limfocitákat.
- A makrofágok főként már aktivált T-sejteknek mutatják be az antigéneket, elősegítve az immunválasz erősítését.
- A B-sejtek specifikus antigéneket vesznek fel a B-sejt receptorok (BCR) segítségével, és azokat az MHC-II molekulákon keresztül prezentálják.
- Az antigénprezentáció nélkülözhetetlen az adaptív immunválasz kialakulásához, mivel a T-sejtek önmagukban nem képesek felismerni a szabad antigéneket.



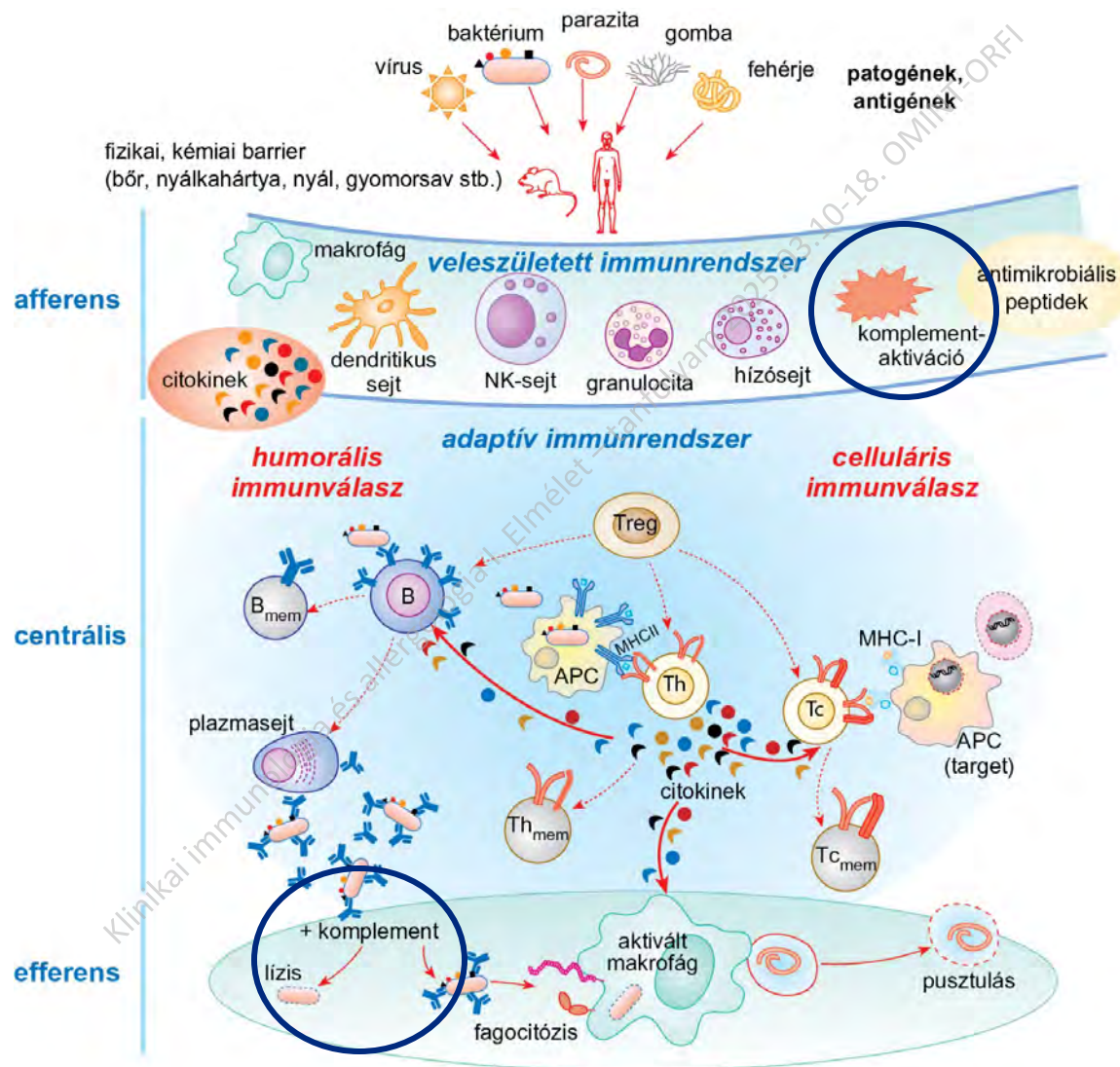
# Az antigént elimináló immunológiai effektor sejtek és funkciók



# Az ellenanyagok által közvetített effektor funkciók



# Az immunválasz szakaszai





# A komplementrendszer felfedezése

- A 19. század végén **Fodor József** kimutatta, hogy a lépfenét (anthrax) okozó *Bacillus anthracis*-szal immunizált nyulak vérében inkubált kórokozó elpusztul.
- **Jules Bordet** is igazolta a szérum baktericid hatását, kimutatva, hogy 56°C-on történő hőkezelés inaktívvá teszi a savót.
- A savónak azt a frakcióját, mely a specifikus ellenanyagok jelenlétében a baktérium oldását idézi elő, **Paul Ehrlich** nevezte el komplementnek (komplementer = kiegészítő), anyagnak, ami az antitest jelenléte mellett szükséges a kórokozó líziséhez.
- Ezen anyag mennyisége az immunizálás során nem nő, ellentétben az ellenanyag-tartalommal.
- Az akkor még egyetlen komponensnek vélt anyagról a később kiderült, hogy számos szolubilis és membránkötött protein és glikoprotein komplex rendszere.

Fodor József  
(1843-1901)



Jules Bordet  
(1870-1961)

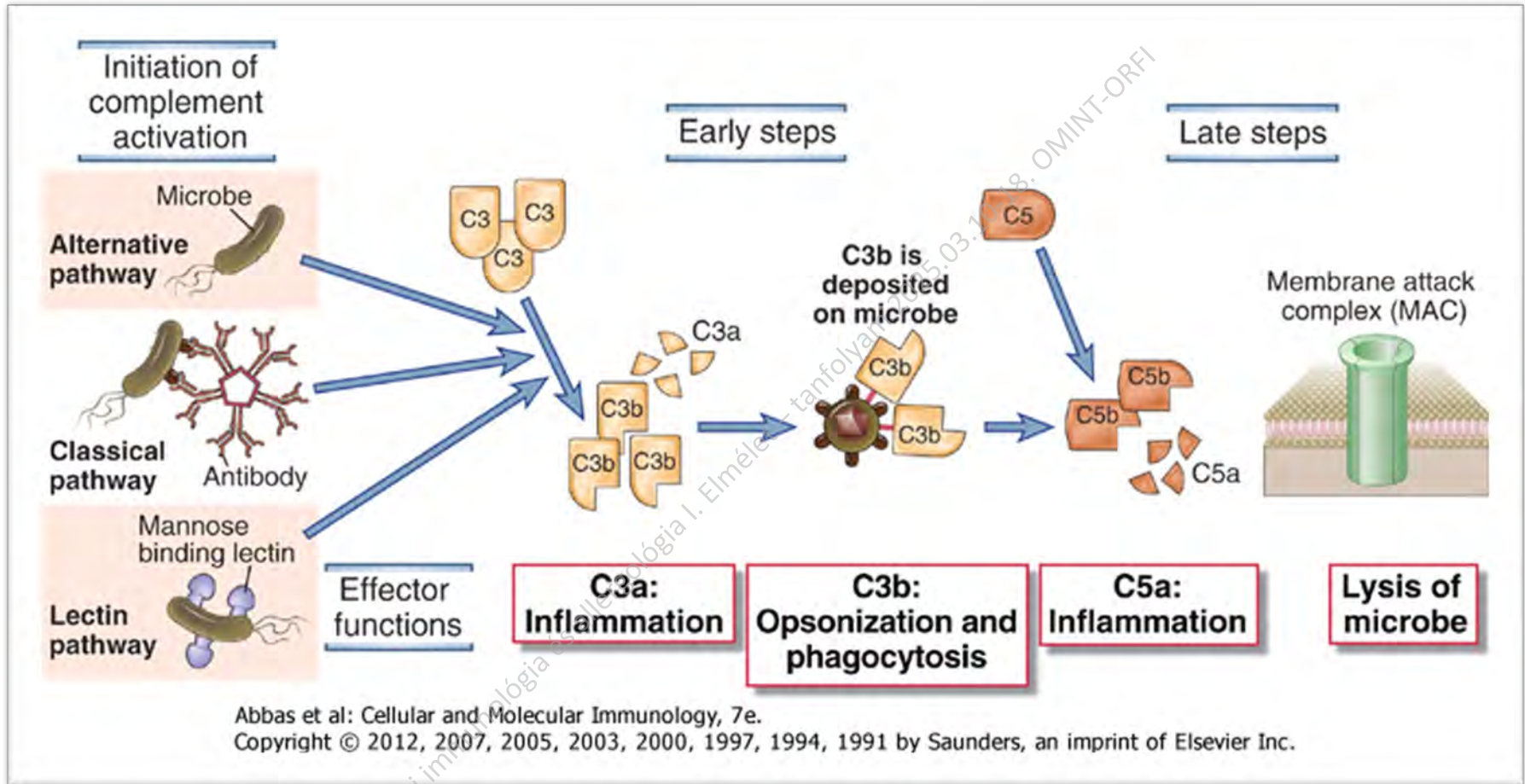


Paul Ehrlich  
(1854-1915)

# A komplementrendszer

- A komplementrendszer a veleszületett immunitás legfontosabb humorális eleme, mely az adaptív immunválasz szabályozásában is részt vesz, hidat képezve a két immunrendszer működése között.
- Az immunrendszer egyik legősibb végrehajtó mechanizmusa.
- Több mint 30 komponensét azonosították (**aktiválódó molekulák, szabályozó faktorok, komplementreceptorok, a szervezet saját sejtjeinek oldódását gátló fehérjék**).
- Ezek a komponensek egymással együttműködve képesek kiegészíteni, komplementálni az ellenanyagok működését.
- Az immunkomplexek, patogének, elpusztult sejtek opsonizálásával és eliminálásával fontos effektor funkciókat lát el.
- A komplement fehérjék többsége inaktív (proenzim) formájában van jelen a testnedvekben. Ha a rendszer első eleme aktiválódik, az láncreakció-szerűen működésbe hozza az egész rendszert. Az aktivált komponensek limitált proteolízis révén, meghatározott sorrendben további komplement fehérjéket lesznek képesek elhasítani, és így aktiválni.
- A komplementrendszer aktiválódása a klasszikus, az alternatív és a lektin-indukált úton indulhat el.

# A komplementrendszer aktiválódása



- **A klasszikus út:** elsősorban IgG- vagy IgM-tartalmú immunkomplexek aktiválják, amihez az antigénnel fajlagosan reagáló ellenanyag molekulák jelenléte szükséges.
- **A lektinfüggő út:** aktiválását a különböző szénhidrátmolekulákkal reagáló mannóz-kötő lektin (MBL) és az ahhoz kötődő MASP (MBL Associated Serine Protease) enzimek komplexei indukálják.
- **Az alternatív út:** beindulását mikroorganizmusok és különböző molekulák indukálhatják.



# A komplementrendszer aktiválódása

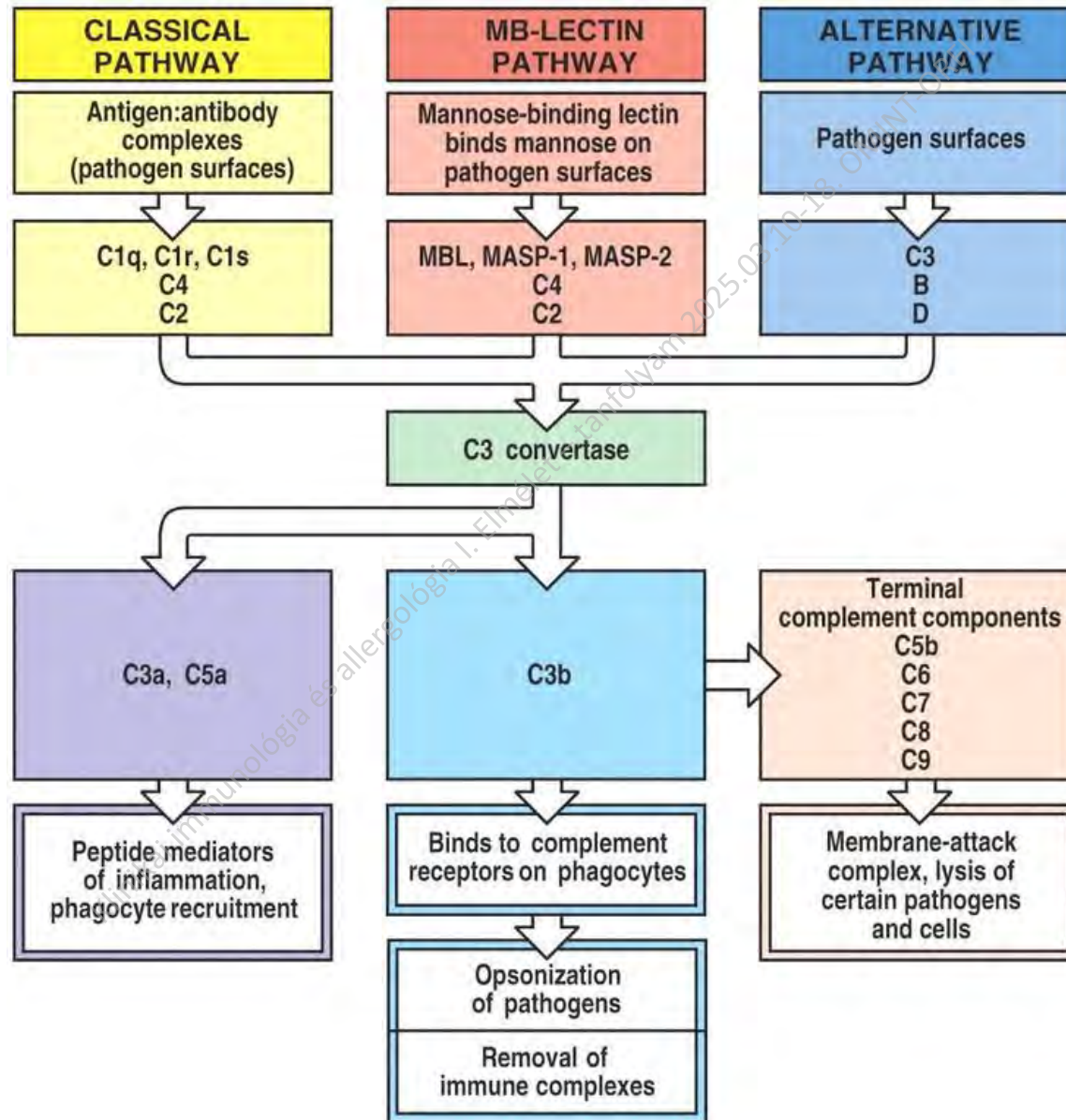


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Az alternatív utat aktiváló anyagok

Kórokozók, partikulumok	Egyéb faktorok
Bármelyik Ig-vel komplexben lévő kórokozó	Szénhidrátok (agaróz, inulin)
A legtöbb Gram-negatív baktérium	Nyúl és tengerimalac IgG-t tartalmazó immunkomplexek
Számos Gram-pozitív baktérium	Kobraméregfaktor (CVF)
Gomba és élesztősejtfal	Heterológ eredetű vörösvértestek
Vírusok, vírussal fertőzött, tumoros sejtek	Anionos polimerek (dextrán-szulfát)
Paraziták (pl. tripanoszóma)	LPS

Klinikai immunológia és allergológia I. Elmélet – infó@mm 2025.03.10-18. OMINT-ORFI

# A komplementrendszer komponensei

7.1. táblázat. A komplementrendszer kaszkádjának komponensei

Fehérje	Mr (Da)	Szérumkonc. átlag (µg/ml)	Jellemzői, biológiai funkciói
<b>Korai komponensek</b>			
<b>Klasszikus út</b>			
C1q	410 000	100	Kollagénszerű és globuláris részből áll, az Ig Fc-részéhez kötődik
C1r	85 000	50	Szerin-proteáz, C1s-t aktivál
C1s	85 000	50	Szerin-proteáz, C4-et, C2-t aktivál
C4	210 000	450	Tioészterkötést tartalmaz, a C4b a C2b-hez kötődik
C2	110 000	25	Szerin-proteáz, a C4bC2b* katalitikus része
<b>Lektinút</b>			
MBL	410 000	1	Kollagénszerű és szénhidrát-kötő részből áll
MASP1	85 000	5	Szerin-proteáz, a MASP2-t aktiválja
MASP2	85 000	0,5	Szerin-proteáz, C4-et aktivál
Fikolinok	35 000 (alegység)	20	Kollagénszerű és szénhidrát-kötő részből áll
<b>Alternatív út</b>			
D-faktor	25 000	1	Szerin-proteáz, B-faktort aktivál
B-faktor	93 000	200	Szerin-proteáz, a C3bBb* konvertáz részeként a C3-at aktiválja
Properdin	220 000	25	A C3bBb* konvertázt stabilizálja
<b>Közös komponens</b>			
C3	190 000	1300	Tioészterkötést tartalmaz, a C3b a C4b2b* és a C3bBb* enzimekhez kötődve a C5-konvertázokat alkotja, aktivációs fragmentumai receptorok ligandumaiként szolgálnak
<b>Terminális komponensek</b>			
C5	190 000	70	Struktúrfehérje, a C5b fragmentum a C6-ot köti, a C5a fragmentum anafilatoxin
C6	120 000	60	Struktúrfehérje, C7-et köt
C7	110 000	55	Struktúrfehérje, C8-at köt
C8	150 000	55	Struktúrfehérje, C9-et köt
C9	70 000	60	Struktúrfehérje, polimerizálódva a MAC-ot hozza létre

A komplement komponensek nagy része a májban termelődik, de a lokálisan lezajló immunfolyamatok szempontjából fontos szerepük van pl. a monociták, a makrofágok és az endotélsejtek által termelt komponenseknek is.

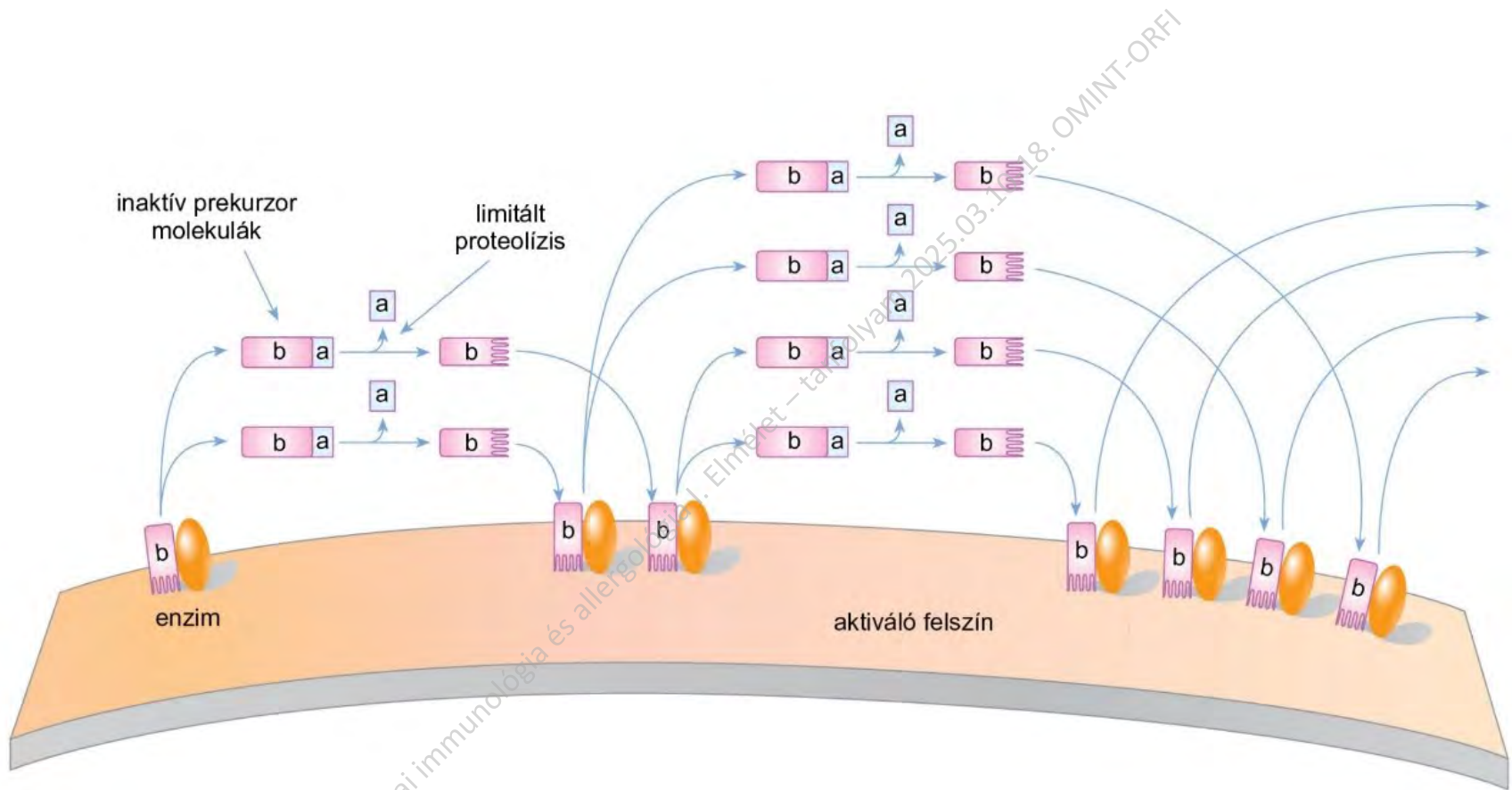
A szérumban található komplementfehérjék a globulinfrakció 3-5%-át alkotják, funkcionálisan inaktív állapotban (proenzimként) vannak jelen. A komplementrendszer enzimatis kaszkádjának aktiválódása során az egyes komponensek a soron következő molekulát hasítják.



# A komplementrendszer komponenseinek elnevezése

- A klasszikus aktivációs út és a membránkárosító komplex kialakításában résztvevő komponenseket C betűvel és arab számmal jelöljük az aktiválódás sorrendjében.
- Az alternatív út komponenseit faktornak nevezzük (pl. H-faktor, B-faktor, D-faktor).
- A lektin út komponenseinek rövidítései a fehérjék funkciójára utalnak (pl. mannózkötő lektin (Mannose Binding Lectin – MBL), illetve az azzal reagáló enzimek, MASP (Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease).
- Az enzimatis aktivitást nyert komponenst, ill. a több komponensből kialakuló aktív komplexet a betűjelek mellé tett csillaggal jelöljük (pl. C1\*).
- A limitált proteolízis eredményeként keletkező nagyobb fragmentumokat “b”-vel jelöljük (pl. C4b, C3b, stb.) az aktiváló anyag (pl. vírus, baktérium, immunkomplex, tumorsejt) felszínére kötődnek és a kaszkád továbbviteléhez szükségesek.
- A keletkező kisebb fragmentumok, amelyeket “a”-val jelölünk (C2a, C4a, C3a, C5a stb.) a környezetbe diffundálnak (anafilatoxinok/gyulladásos folyamatok).
- A komplementreceptorokat a hozzájuk kötődő ligandumok alapján kapták az elnevezésüket (C1qR, C3aR, C5aR; de van CD besorolás is).
- Konvertázok, olyan enzimkomplexek, amelyek proteolitikus úton hasítják és aktiválják a soron következő komplement komponenseket.

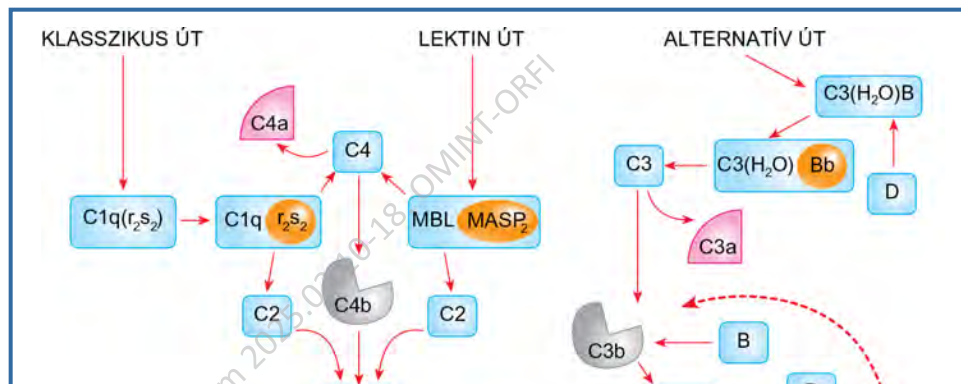
# A komplementrendszer enzimkaszádja



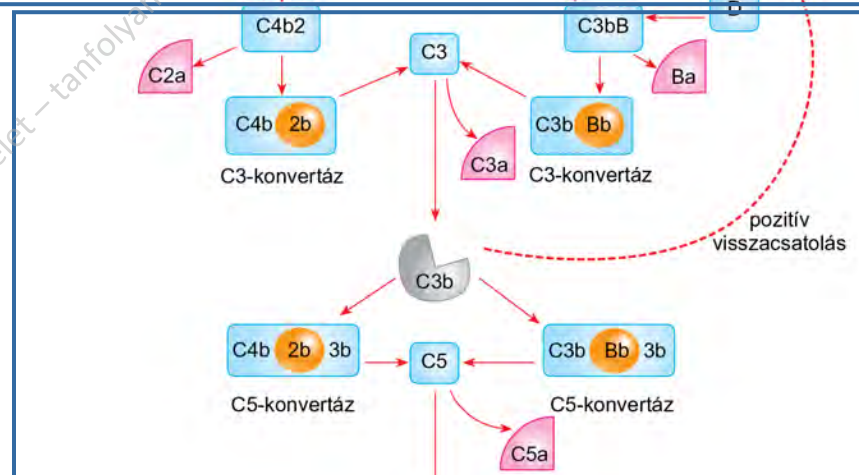
- Az enzimátikus aktivitást nyert komponensek inaktív prekurzor molekulákat aktiválnak.
- Egy enzim több szubsztráttal lép kölcsönhatásba, ezáltal a kaszkád elemei sokszorozódnak, a folyamat felerősödik.

# A komplementrendszer aktiválásának útjai és fázisai

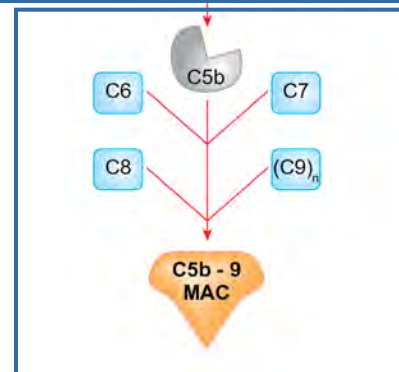
1. Korai komponensek aktiválódása



2. C3- és C5 konvertázok kialakulása

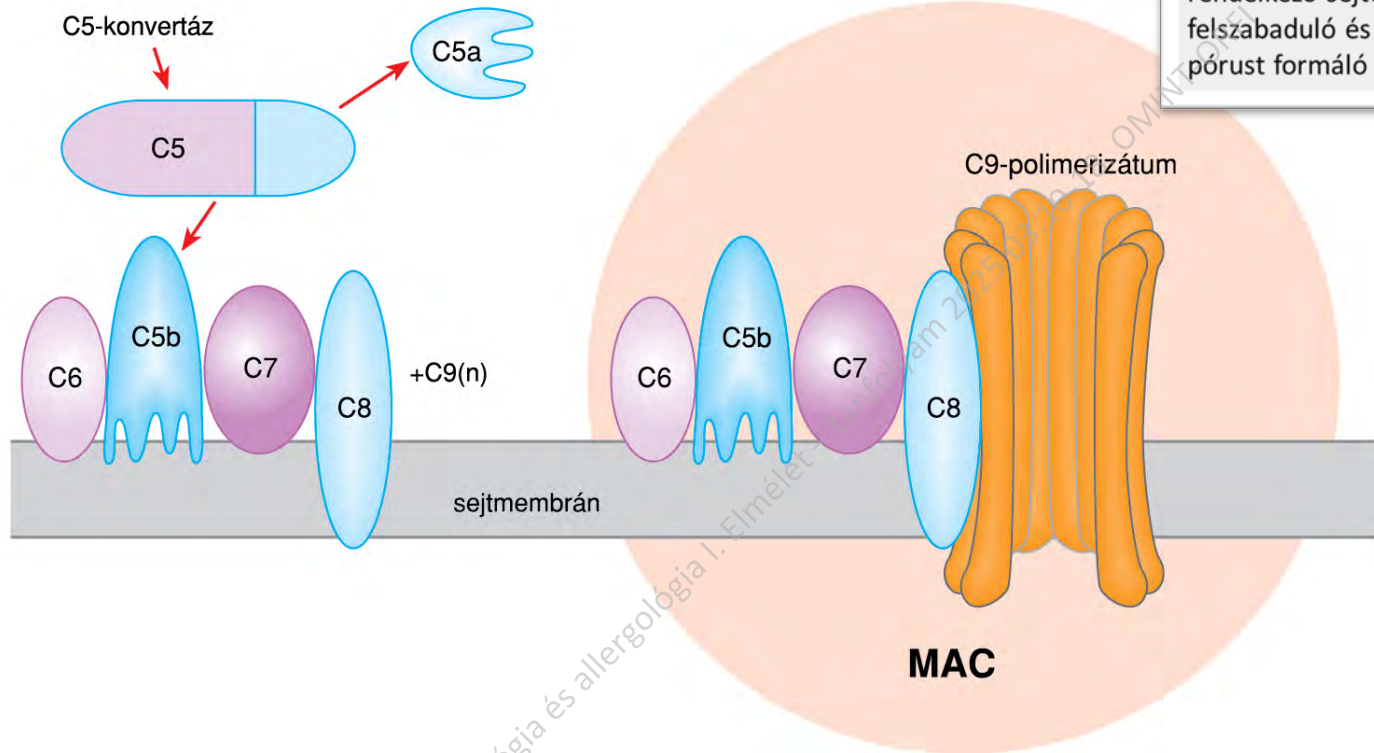


3. Membrán-károsító komplex (MAC) kialakulása





# A membránkárosító komplex (MAC) kialakulása

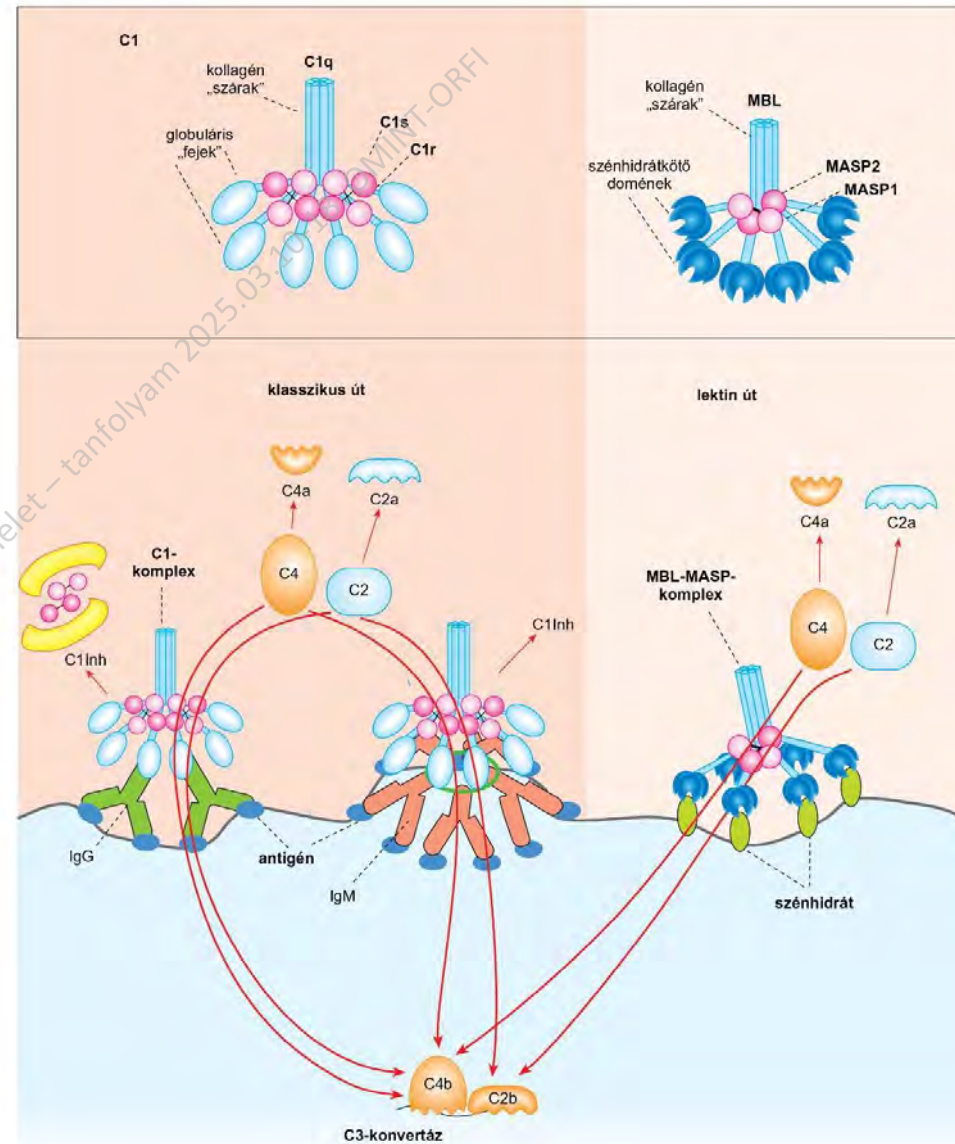


A C9-komponens a citotoxikus aktivitással rendelkező sejtek (CTL, NK) granulumaiból felszabaduló és a célsejtek membránjában pórust formáló perforin fehérjével rokon.

- A membránkárosító komplex (MAC, membrane attack complex) a komplementrendszer terminális lépésében alakul ki,
- a C5b-komponenshez kötődő C6, C7, C8 és C9 fehérje polimerizátum együtt pórust képez a célsejt membránjában.
- A pórusképződés ozmotikus lízist idéz elő, ami a célsejt pusztulásához vezet.
- A MAC fontos szerepet játszik a patogének eliminálásában, ugyanakkor szabályozó mechanizmusok akadályozzák a saját sejtek károsodását.

# A C1-és az MBL-MASP komplexek szerkezete és funkciója

- A komplement aktiválást a klasszikus, illetve a lektin úton elindító molekulakomplexek sok szempontból hasonlóak egymáshoz.
- A C1q- és az MBL-molekulában egyaránt a kollagén “szárakhoz” kapcsolódik a szerin-észteráz aktivitású C1r és C1s, illetve MASP1 és MASP2.
- **A C1-komplex aktiválódásának feltétele, hogy a C1q-alegység globuláris feji része legalább két Fc-részhez kapcsolódjon.** Ezt legalább két, kellő közelségben lévő IgG, ill. egyetlen (pentamer) IgM-molekula teszi lehetővé.
- Az MBL-MASP komplexet szénhidrát komponensek aktiválják, ami a C2- és a C4-komponensek hasításához vezet.



# A komplementrendszer aktivációja szigorú szabályozás alatt áll (a szervezet saját sejtjei, struktúrái nem károsodhatnak)

7.6. táblázat. A komplementrendszer aktiválódását szabályozó szolúbilis molekulák

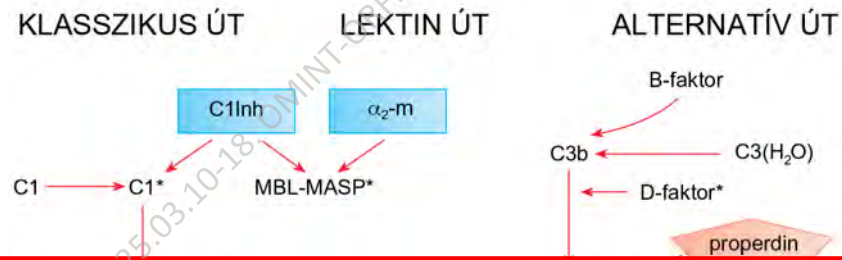
Fehérje	Mr (Da)	Szérumkonc. átlag ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jellemzői, biológiai funkciói
C1-inhibitor (C1inh)	105 000	200	Szerinproteáz-gátló (szerpin), a C1r2s2 -t disszociáltatja a C1-ről a MASP-t disszociáltatja az MBL-ről
H-faktor	1 500 00 20 SCR	560	Az alternatív út C3-konvertáz enzimének kialakulását gátolja, az I-faktor kofaktora az inaktiváláskor
C4b-kötő fehérje (C4BP)	560 000 32 SCR	250	A klasszikus út C3-konvertázenzimének kialakulását gátolja, az I-faktor kofaktora az inaktiváláskor
I-faktor	90 000	35	A C4b-t és a C3b-t hasítja, az MCP-t, CR1-et, H-faktort vagy a C4bp-t használva kofaktorként
Anafilatoxin inaktívátor	310 000	35	Karboxipeptidáz N, a terminális arg-t hasítja le a C3a-, C4a- és a C5a-peptidekről
S-protein (vitronektin)	85 000	505	A C5b-7 komplexhez kötődve megakadályozza a MAC működését
SP-40	80 000	50	A MAC kialakulását befolyásolja
Properdin	220 000	20	Stabilizálja az alternatív út konvertázait

- A legtöbb komponens féléletideje nagyon rövid,
- másrészt számos szabályozó molekula integráns része a komplementrendszernek, melyek a folyamat különböző pontjain hatva megakadályozzák a kaskád elszabadulását.

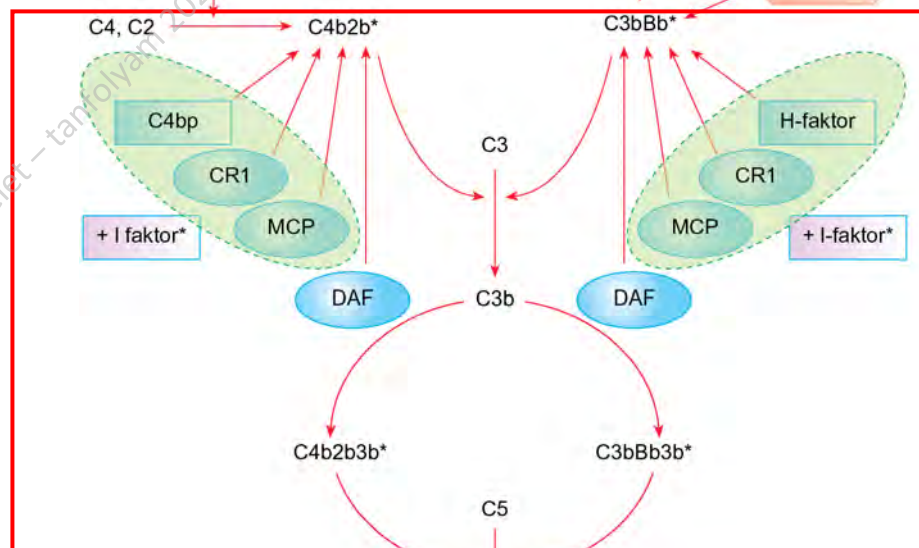


# A komplement kaskád szabályozása

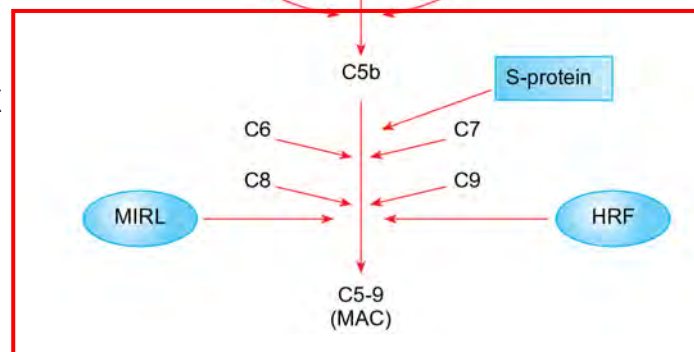
1. Korai komponensek gátlása



2. C3- és C5 konvertázok gátlása



3. Membrán-károsító komplex (MAC) kialakulásának gátlása



# A komplementrendszer funkciói

## Veleszületett immunitás

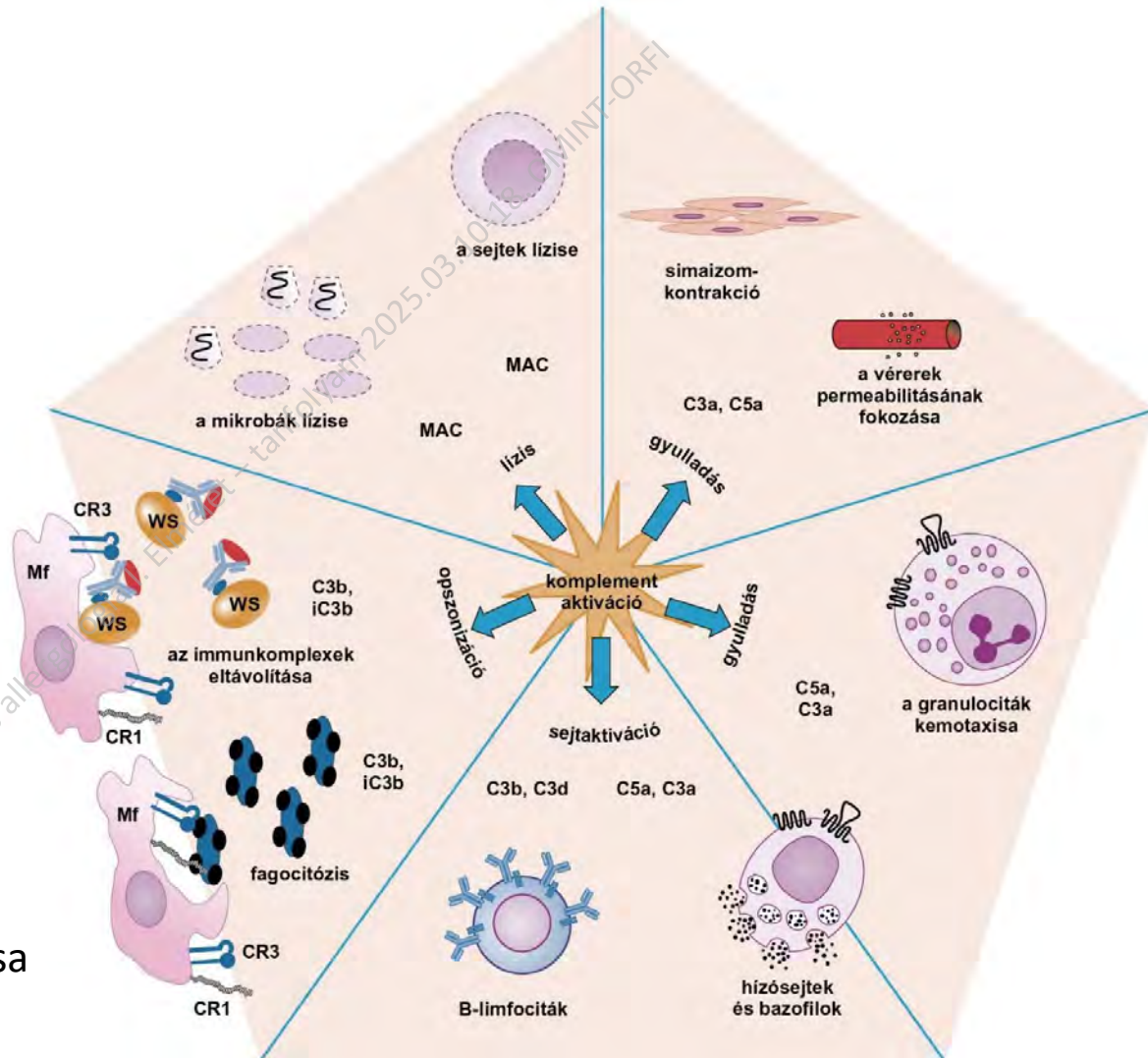
- Opszonizáció
- Mikróbák lízise
- Kemotaxis
- Gyulladás szabályozása
- Sejtek aktiválása

## Adaptív immunitás

- B sejtek szabályozása
- Autoreaktív B sejtek eliminálása
- T sejt válasz elősegítése

## Egyéb funkciók

- Immunkomplexek eltávolítása
- Apoptotikus sejtek eltávolítása
- Felesleges szinapszisok eltávolítása
- Érképződés
- Sebgyógyulás
- ...



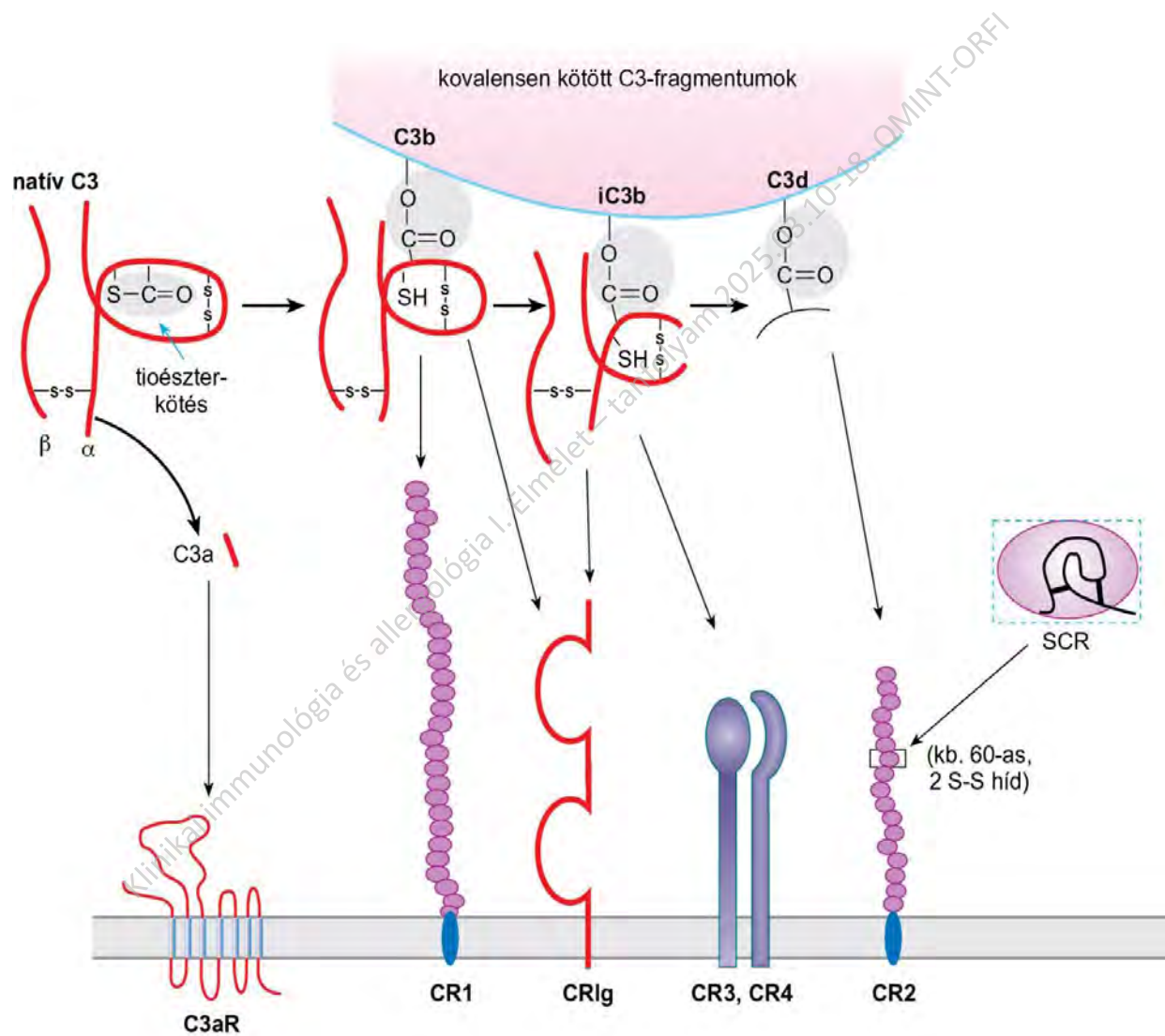
# A komplement komponenseket kötő receptorok

Elnevezés	Ligandum	Szerkezet, Mr (Da)	Szöveti megoszlás
CR1 (CD35)	C3b > C4b	160-260 000 28-34 SCR-t tartalmaz, 4 allotipus	Vks, monoc/mf, neutrofil, eozinofil gr., B-limf., aktivált T-limf., FDC, dendritikus sejtek
CR2 (CD21)	C3d, C3dg, EBV, IFNa, CD23	145 000 15 SCR-t, tartalmaz	B-limfocita, aktivált T-limfocita FDC
CR3 (CD11b/ CD18)	iC3b, ICAM-1, LPS, fibrinogén	$\alpha$ -lánc: 165 000 $\beta$ -lánc: 95 000	Monoc/mf, neutrofil s., NK-sejtek, néhány T-limf.
CR4 (CD11c/ CD18)	iC3b, fibrinogén	$\alpha$ -lánc: 165 000 $\beta$ -lánc: 95.000	Monoc/mf, neutrofil s., NK-sejtek, néhány T-limf.
CR1g	iC3b	2 Ig-domén	Kupffer-sejt
C3aR	C3a	48 000, 7 transzmembrán régió	Hízósejtek, neurofil, bazofil, eozinofil gr., monoc/mf, vérlemezkék, idegsejtek
C5aR (CD88)	C5a, des-Arg-C5a	43 000, 7 transzmembrán régió	Hízósejtek, bazofil gr., monoc/mf, vérlemezkék, idegsejtek
cC1qR (CD91 + kalretikulín)	C1q kollagénrésze		Leukociták

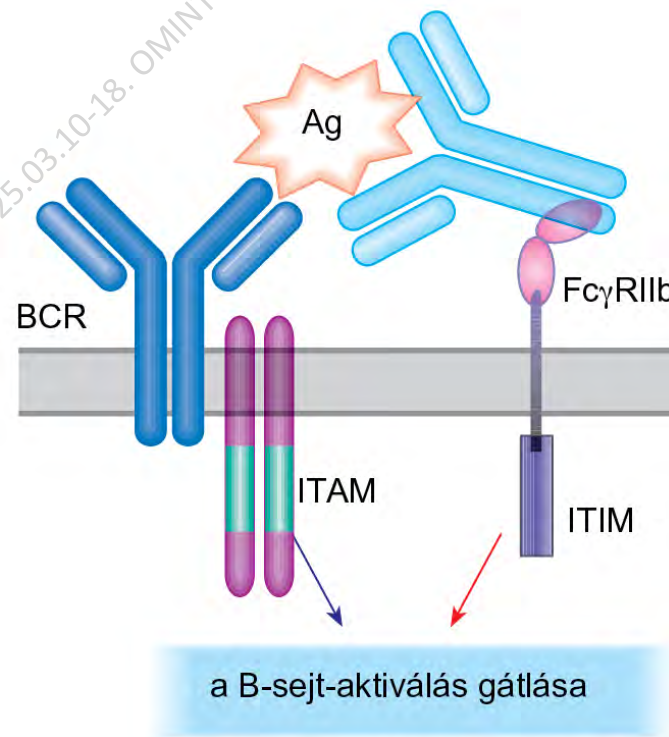
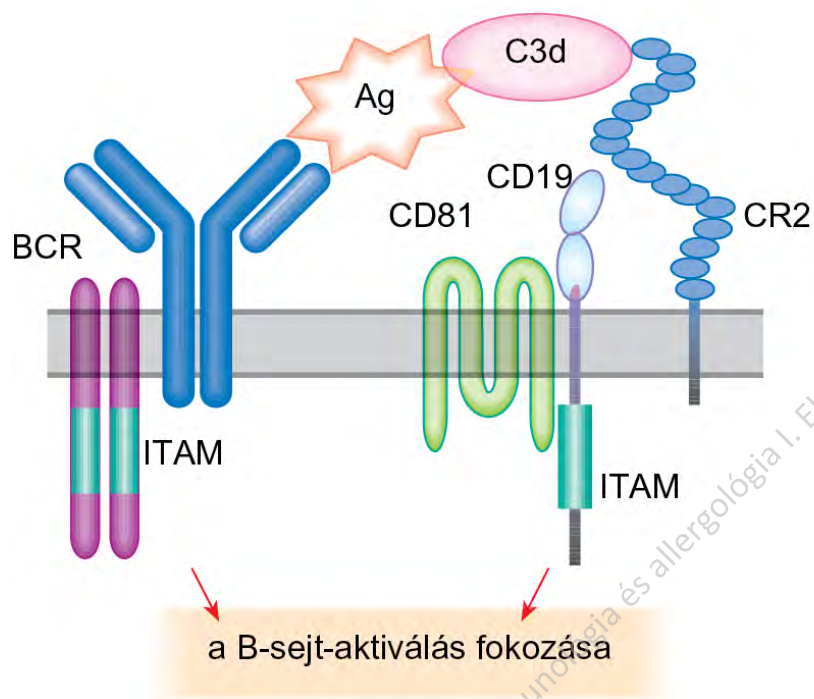
- A komplementrendszer működésének eredményeként keletkező aktivációs termékek képesek a sejtek membránján megjelenő komplement receptorokhoz kötődni, ami különböző biológiai funkciók kiváltását eredményezi.
- A biológiai következmények szempontjából fontos, hogy a **natív komponensek nem kötődnek** a komplement receptorokhoz.



# A C3 aktivációs fragmentumait kötő receptorok és ligandumaik

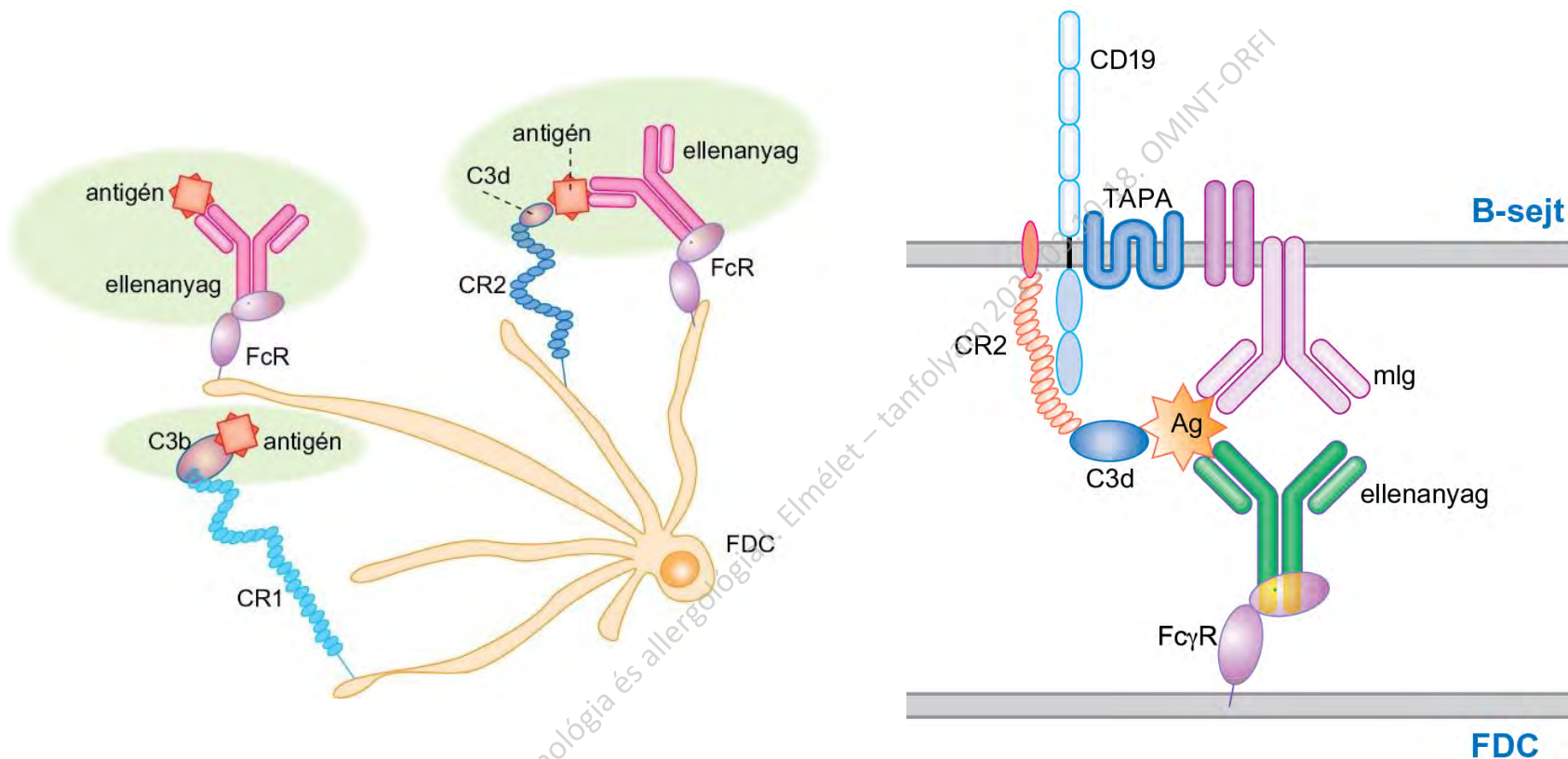


# A BCR működését fokozó és gátló receptor-kölcsönhatások



Immunreceptor Tirozin alapú Aktivációs Motívum (ITAM)  
Immunreceptor Tirozin alapú Inhibíciós Motívum (ITIM)

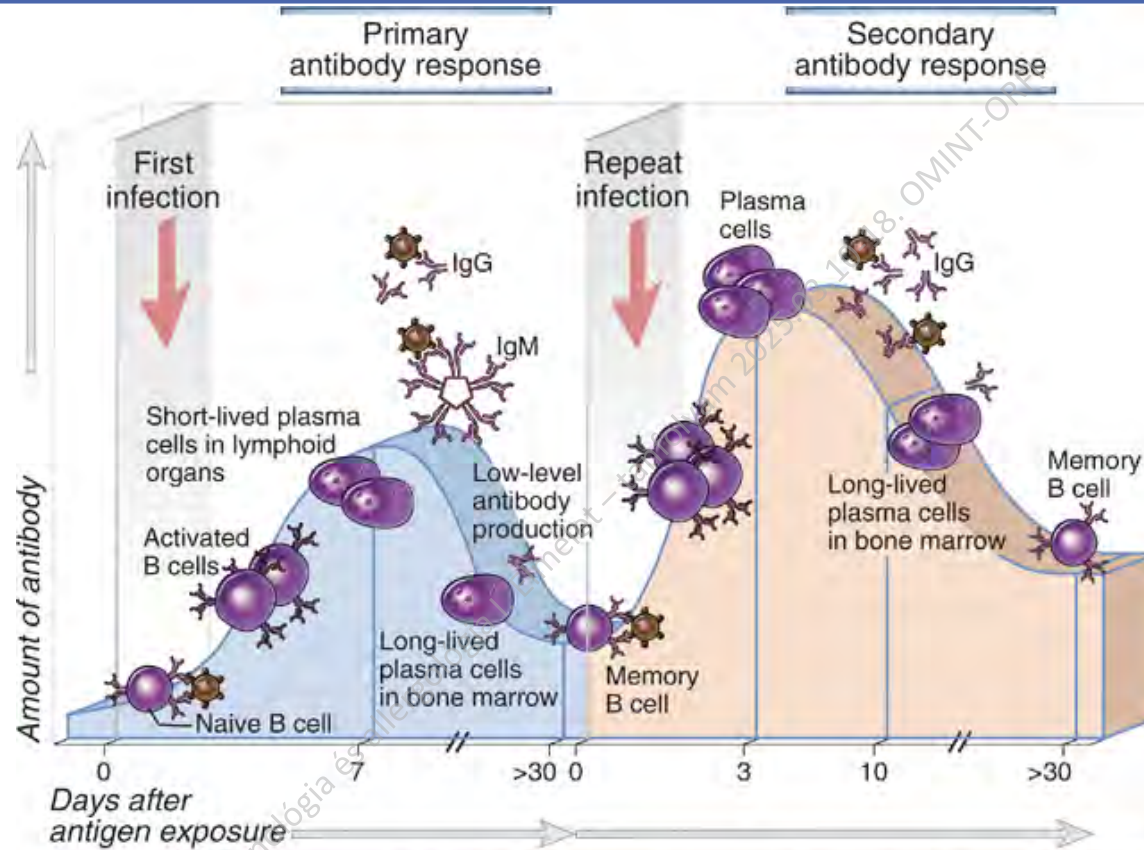
# A C3d-fragmentum szerepe a memória B sejtek kialakulásában



C3d-complement fragmentum kötődése az antigénhez jelentősen csökkenti a másodlagos immunválasz kiváltásához szükséges antigén mennyiségét. A BCR és a CR2-koreceptor komplex antigén általi keresztköteése fontos aktivációs jelet közvetít a B-sejtek számára. Az FDC-ken kifejeződő CR1- és CR2-receptorok a memória B-limfociták aktiválódását segítik azáltal, hogy megkötik és fogva tartják a komplementfehérjével opsonizált antigéneket a csíráközpontokban.



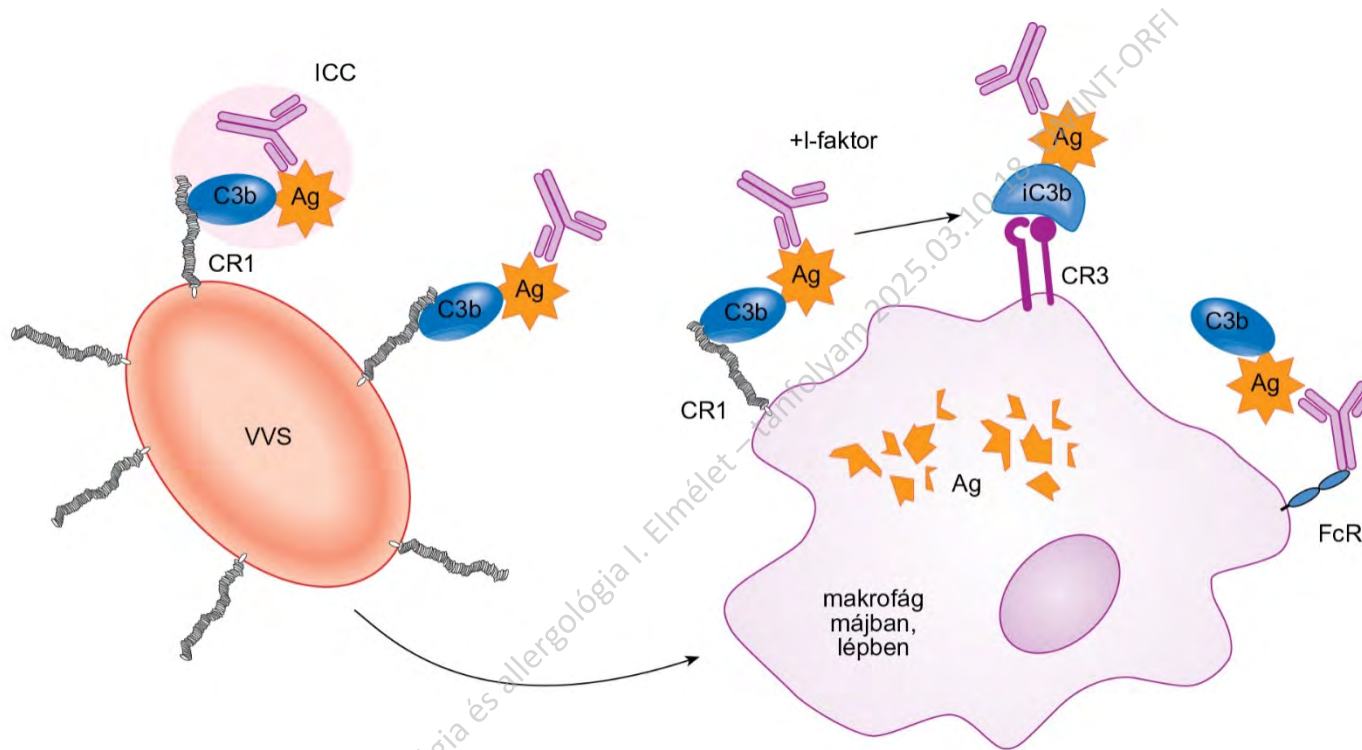
# Az adaptív immunitás memória válasza



Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Only protein antigens

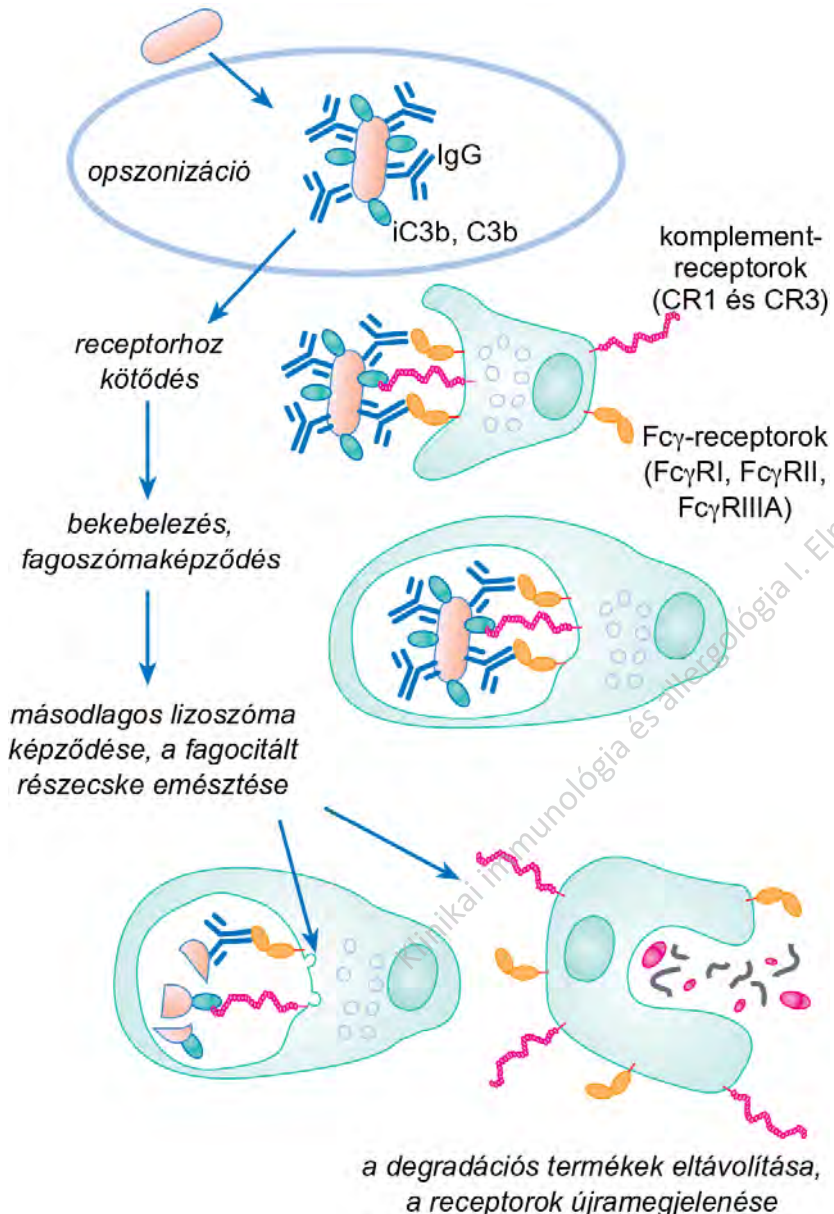
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.  
 Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

# Immunkomplexek komplement-mediált eliminálása



Az antigént, ellenanyagot és C3-fragmentumokat tartalmazó immunkomplexeket a vérben nagy mennyiségben jelenlévő vörösvérsejtek membránjában kifejeződő CR1-ek megkötik és a májba, ill. a lépbe szállítják, átadják a komplexeket a Kupffer-sejteknek, amelyek azokat komplementreceptoraik (CR1 és CR3), ill. FcR-jeik segítségével bekebelezik. A makrofágok CR3-ához való kötődést az I-faktor hatására keletkező iC3b teszi lehetővé.

# Opszonikus fagocitózis

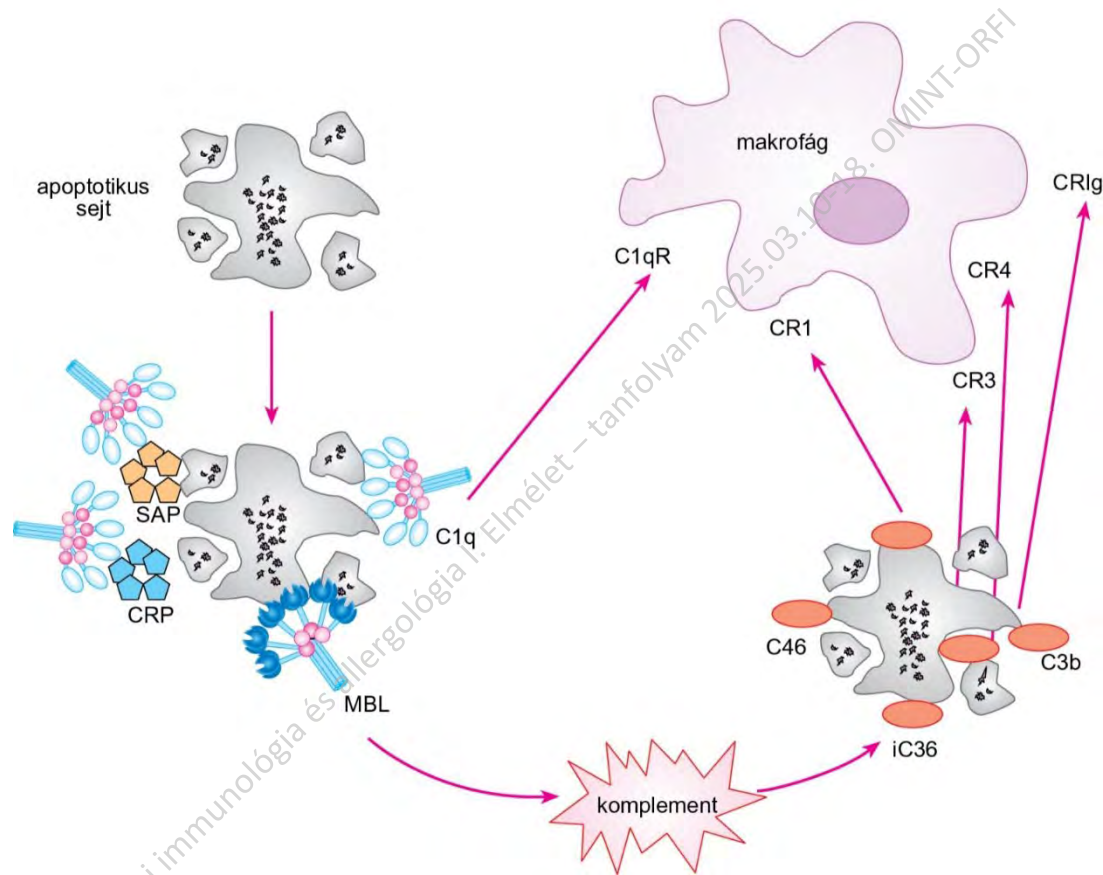


**Opszonizáció:** a fagocitózis/endocitózis fokozása a részecske/sejt felszínéhez kötődő anyagok által.

**Opszonin:** a fagocitózis hatásfokát növelő anyag. Ilyenek az antigént fedő ellenanyagok, melyeknek Fc-része a fagociták FcR-jeihez kötődik, valamint az antigén-ellenanyag komplexhez kötődő komplement-komponensek, amelyek a fagociták komplementreceptoraival (CR) kerülnek kölcsönhatásba.

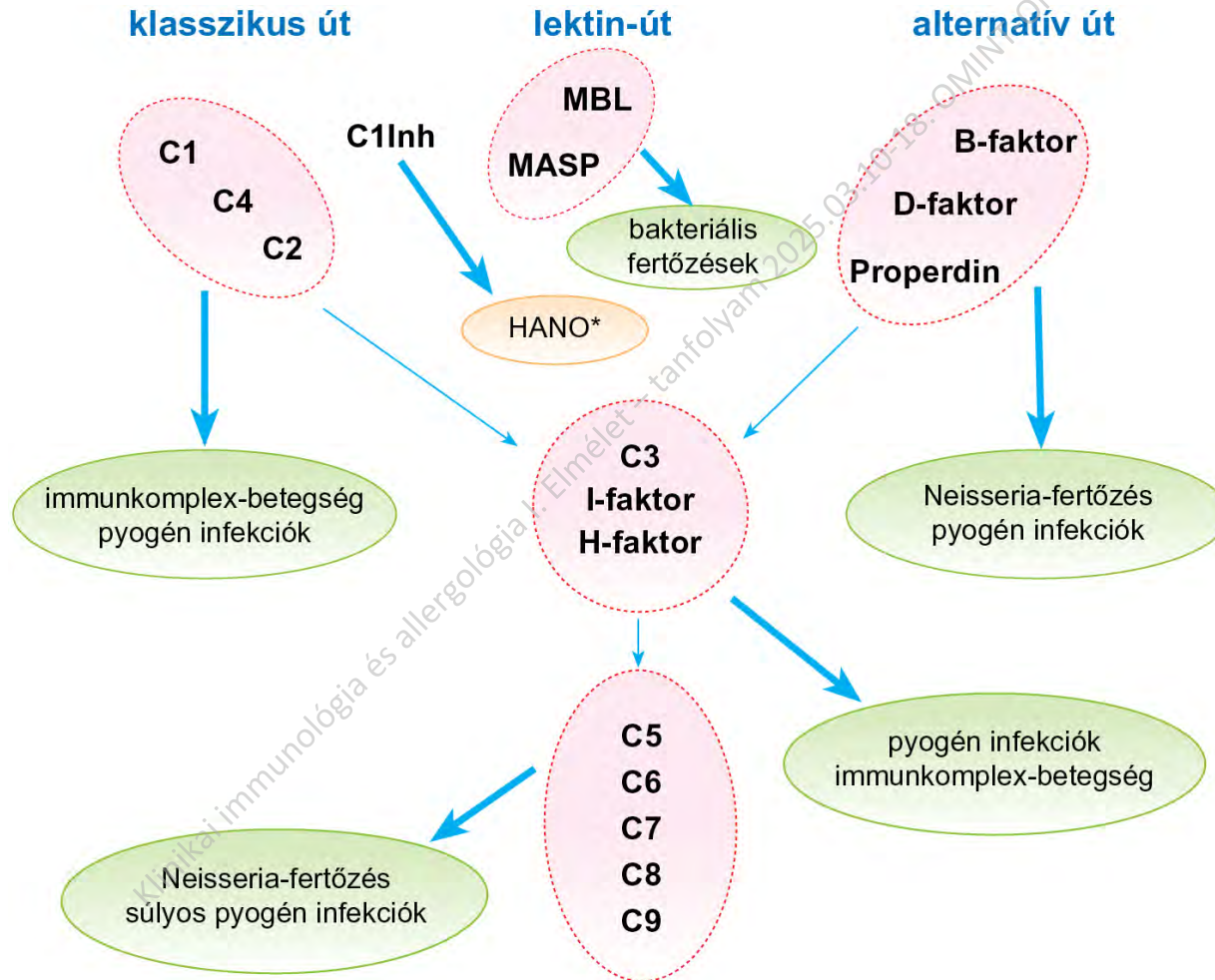


# Apoptotikus sejtek komplement-mediált fagocitózisa



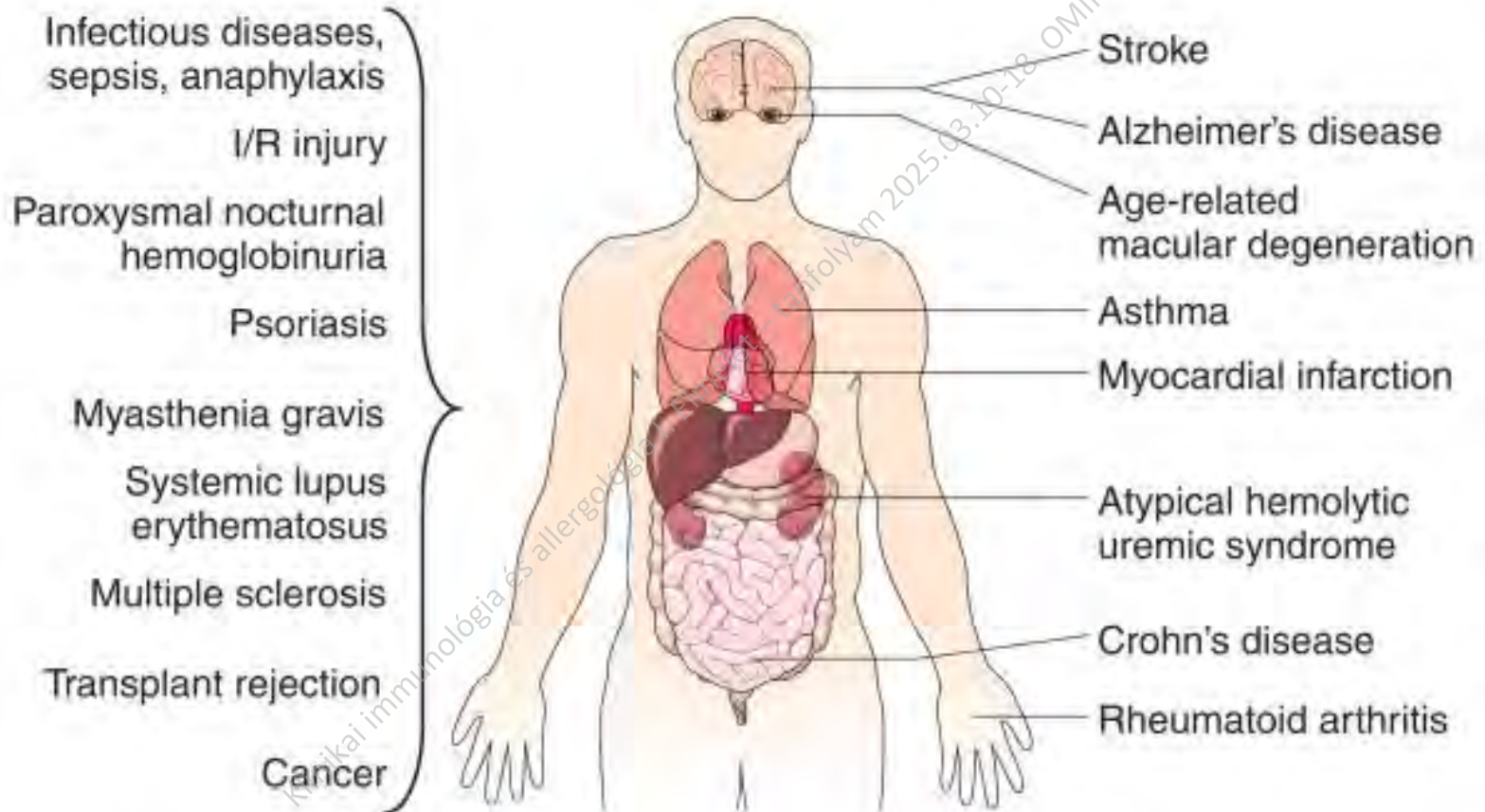
Az apoptotikus sejtek C1q, MBL, SAP és CRP megkötésére képesek, ezért jól aktiválják a komplementrendszeret. Ennek eredményeként számos komplementfehérjével opsonizálódnak az elhalt sejtek, ami elősegíti azok komplementreceptorok (CR1, CR3, CR1g, C1qR) által közvetített felvételét a különböző fagociták által.

# A komplementrendszer komponenseinek hiánya által okozott fertőzések, kóros állapotok emberben



HANO\* - örökldő angioneurotikus ödéma

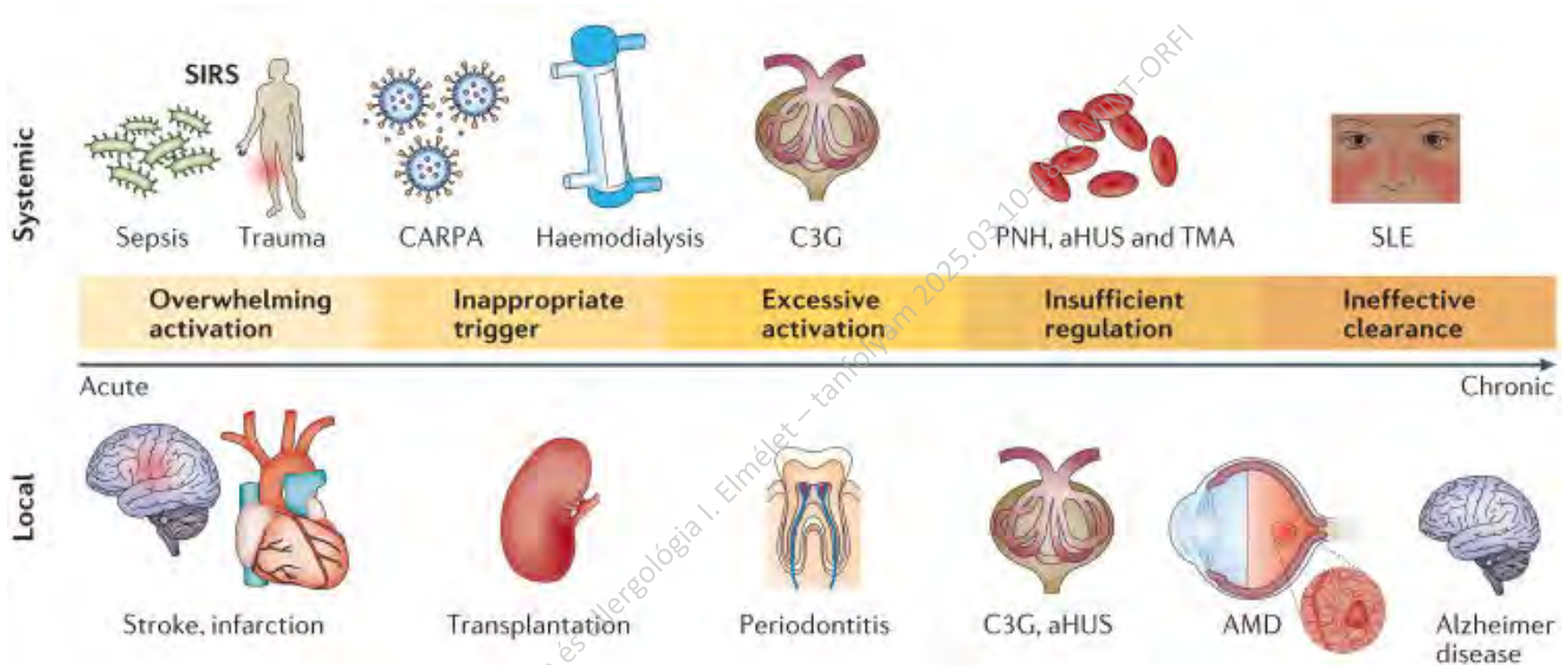
# A komplementrendszer szerepe betegségekben



Abbreviations used: *aHUS* atypical hemolytic uremic syndrome, *AMD* age-related macular degeneration, *I/R* ischemia/reperfusion, *PNH* paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *SIRS* systemic inflammatory response syndrome, *SLE* systemic lupus erythematosus



# A komplementrendszer szerepe betegségekben



aHUS: atypical haemolytic uraemic syndrome

AMD: age-related macular degeneration

C3G: C3 glomerulopathy

CARPA: complement activation related pseudo allergy

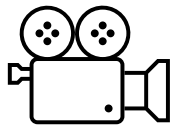
PNH: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

SIRS: systemic inflammatory response syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

TMA: thrombotic microangiopathy

# Ajánlott videó a komplementrendszer működésével kapcsolatban



<https://www.youtube.com/watch?v=BSypUV6QUNw>

Klinikai immunológia és allergológia I. Elmélet – tanfolyam 2025.03.10-18. OMINT-ORFI

# Összefoglalás – komplementrendszer

- A komplementrendszer a veleszületett immunrendszer egyik kulcsfontosságú humorális komponense, amely több mint 30 plazmafehérjéből áll, és kaszkádszerű aktivációval segíti a patogének felismerését és eliminációját.
- Három fő aktivációs útvonala van: a klasszikus útvonal (antigén-antitest komplexek által aktiválva), az alternatív útvonal (patogén felszínek spontán aktivációja) és a lektin útvonal (mannózkötő lektin révén).
- Az aktiváció során proteolitikus lépések sorozata révén alakulnak ki a C3- és C5-konvertáz komplexek, amelyek kulcsszerepet játszanak a komplement komponensek hasításában és a válasz felerősítésében.
- A komplementrendszer fő effektor funkciói közé tartozik az opsonizáció (C3b révén), a gyulladáskeltő mediátorok felszabadítása (C3a, C5a) és a membránkárosító komplex (MAC) kialakítása a célsejtek líziséhez.
- A rendszer aktivitását számos szabályozó fehérje (pl. CD55, CD59, faktor H) kontrollálja, hogy megakadályozza a saját sejtek elleni támadást és a túlzott immunválaszt.
- A komplement deficienciák különböző immunhiányos állapotokhoz vezethetnek, például fokozott bakteriális fertőzési hajlamhoz vagy autoimmun betegségekhez (pl. SLE).
- A komplementrendszer szerepet játszik nemcsak a fertőzések elleni védelemben, hanem az apoptotikus sejtek eltávolításában és a szöveti homeosztázis fenntartásában is.
- A komplement komponensek terápiás célpontként szolgálnak számos gyulladássos és autoimmun betegség kezelésében (pl. PNH, aHUS).



**Köszönöm a figyelmet!**

Klinikai immunológia és allergológia I. Elmélet – tanfolyam 2025.03.10-18. OMINT-ORFI