



**MTA-ELTE
Immunológiai
Kutatócsoport**

Biológiai Intézet

**Immunológiai
Tanszék**

Immunkomplexek szerepe fiziológiás és patológiás folyamatokban

Erdei Anna

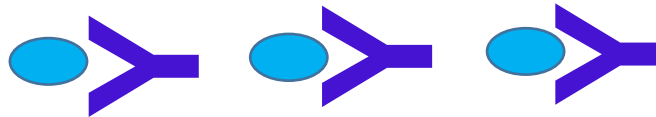
SE, PhD kurzus 2025. április

Immunkomplexek

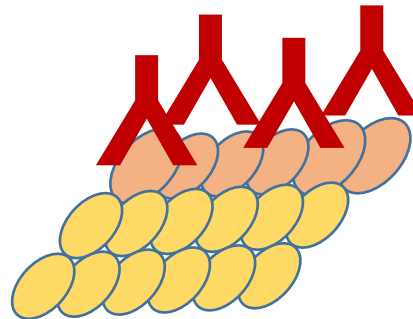
folyamatosan képződnek a szervezetünkben



szolubilis



depozitum



ANTIGÉNEK

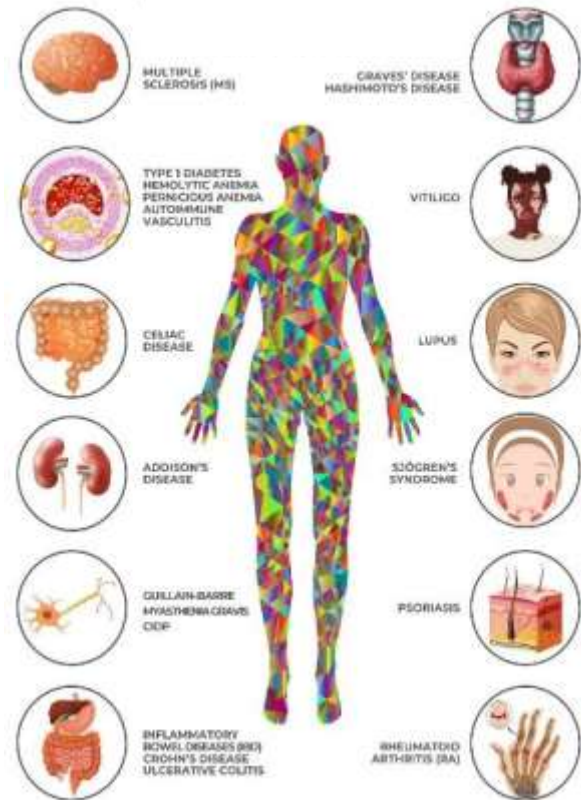
mikrobák/patogének
jellemző struktúrái



Fertőzések

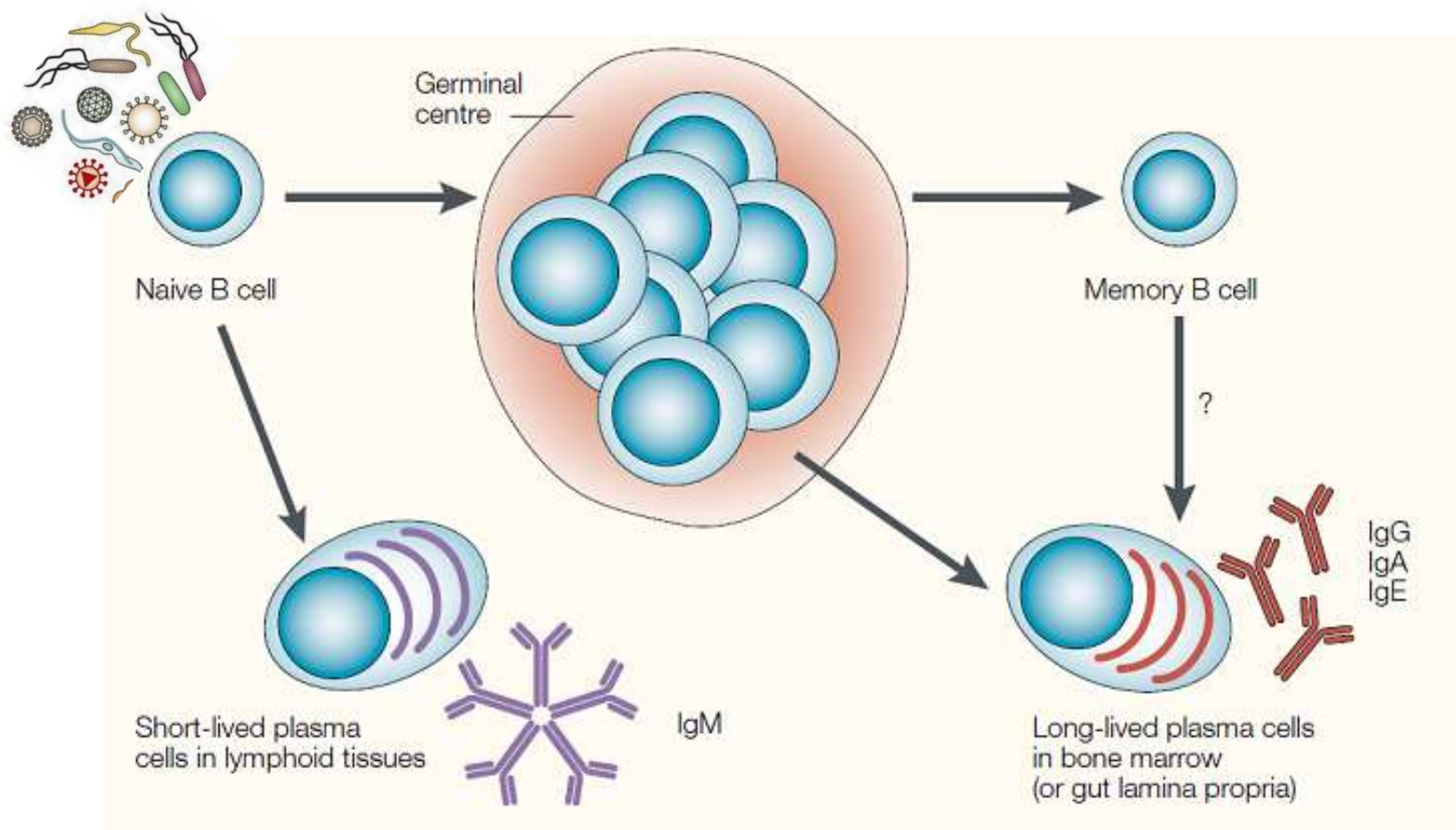
AUTOANTIGÉNEK

megváltozott saját
struktúrák



Autoimmun betegségek

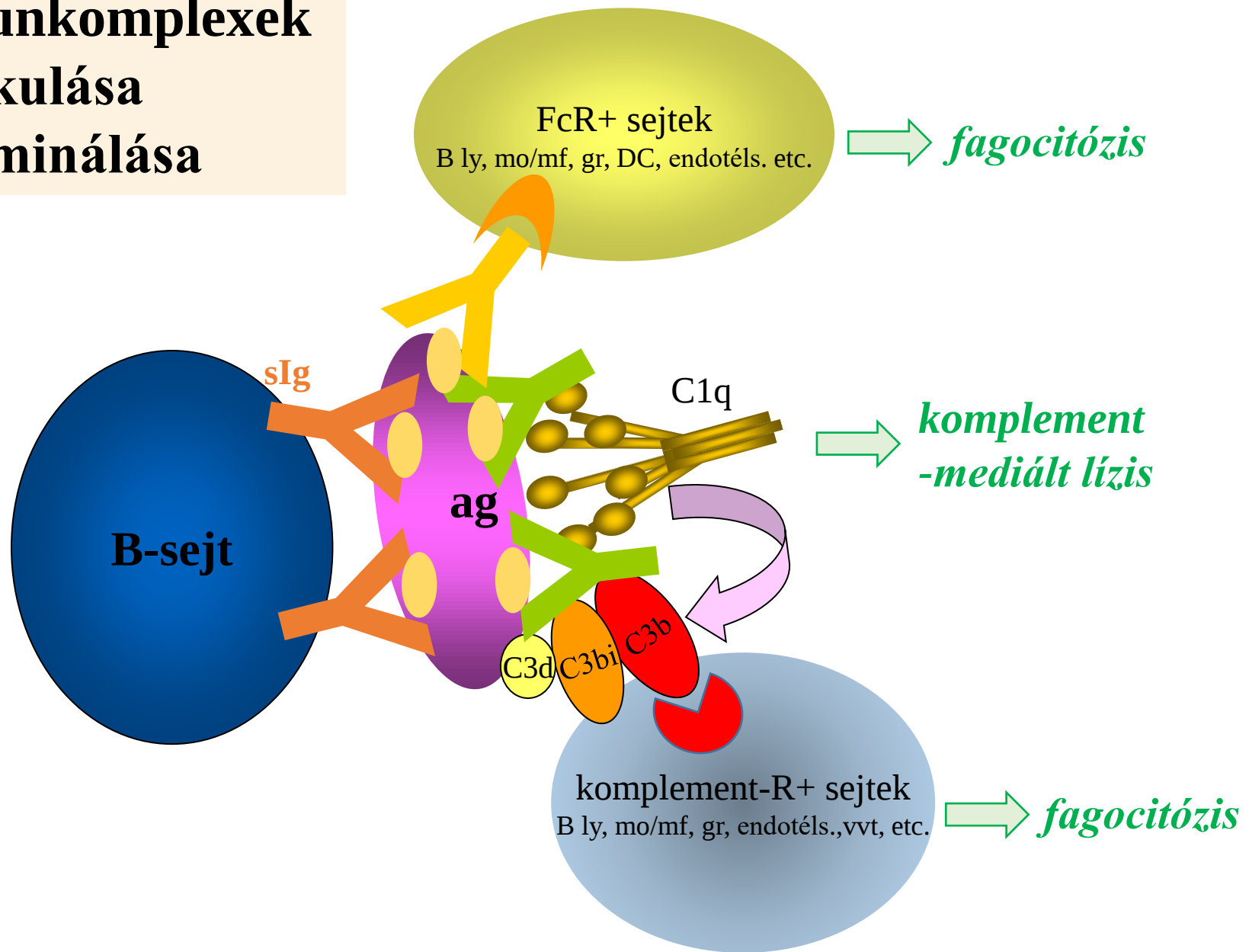
Ellenanyag-termelő plazmasejtek kialakulása



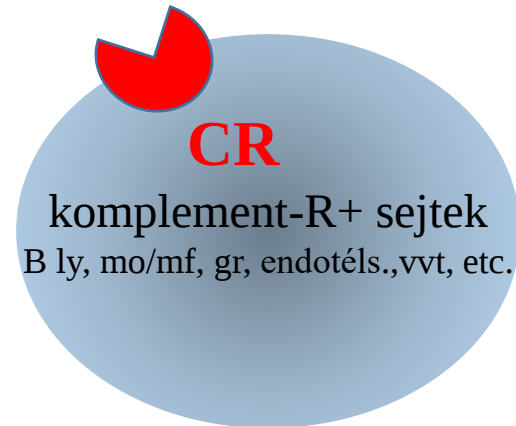
Amiről szó lesz:

- Immunkomplexek kialakulása és jellemzői
- Immunkomplex-kötő receptorok:
Fc- és komplementreceptorok
- Immunkomplexek szerepe fiziológiás és patológias immunfolyamatokban

Immunkomplexek kialakulása és eliminálása

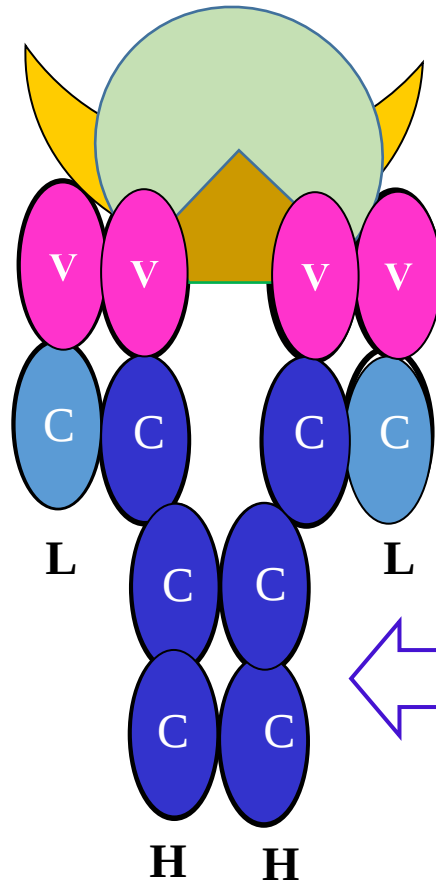


Immunkomplexek kialakulása és eliminálása



Az ellenanyag (Ig) molekula általános szerkezete és funkciója

2 nehéz-lánc (H)
2 könnyű-lánc (L)
(kb. 160 kDa)



Variábilis domének (V) funkciója:

- antigének (kórokozók) felismerése és megkötése

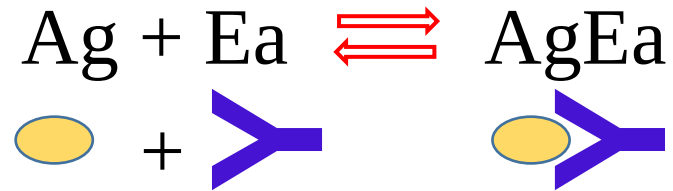
Konstans domének (C) funkciója:

az antigén eliminálásához vezető effektor-folyamatok beindítása, immunfolyamatok szabályozása:

- komplementrendszer aktiválása
- *antigén - ellenanyag – komplement* komplexek (immunkomplexek)
- Fc- és komplement receptorhoz kötődése

Antigén-ellenanyag komplexek (immunkomplex: IK, IC)

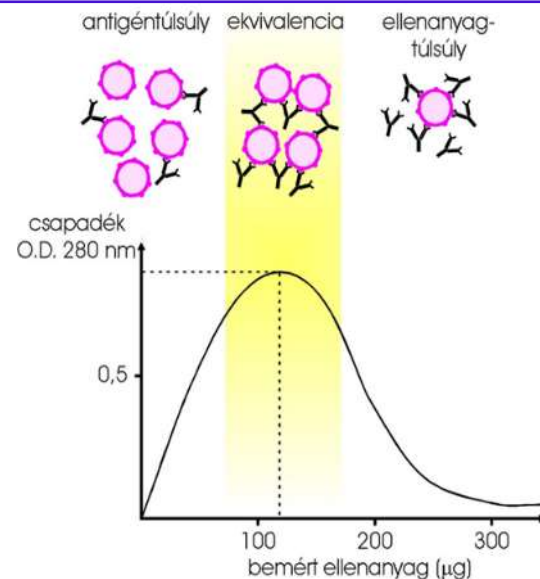
Antigén-ellenanyag kapcsolódás jellemzői



reverzibilis, egyensúlyra vezető folyamat

Nem kovalens kötések - Van der Waals erők, Coulomb kölcsönhatás, hidrogén hidak

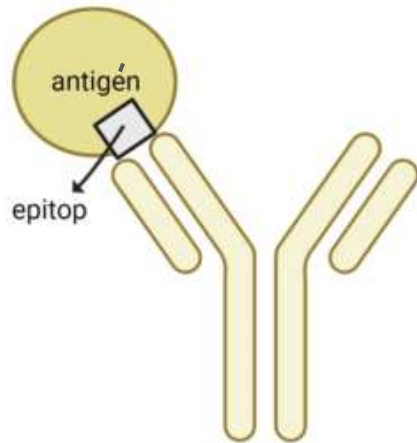
Precipitációs görbe



Ellenanyagok affinitása és aviditása

Affinitás:

monovalens kölcsönhatás erőssége
(egy epitop, egy kötőhely között)



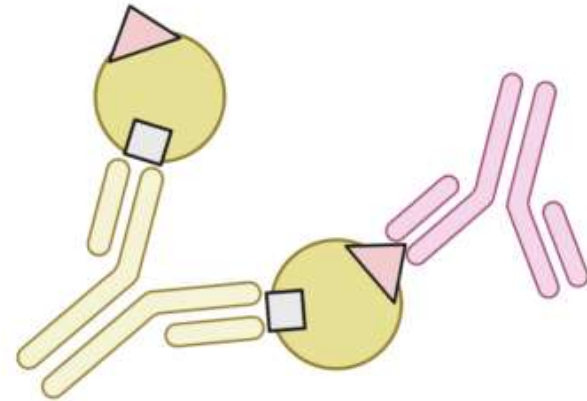
Ellenanyag affinitása

disszociációs konstans, K_d :

ag koncentráció, ami az ag-kötő helyek felét telíti: $10^{-7} - 10^{-11}$ M/liter

Aviditás:

multivalens kölcsönhatás erőssége
(több epitop, több kötőhely között)



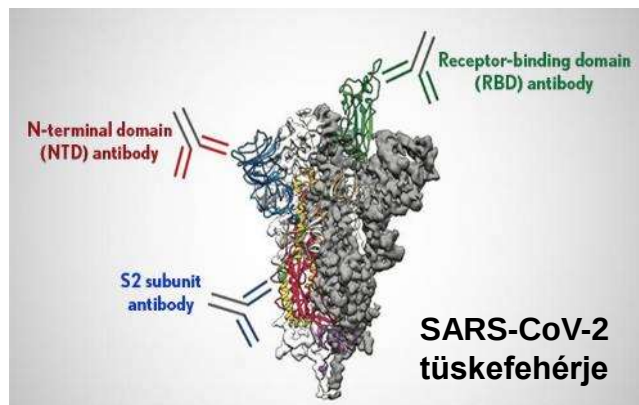
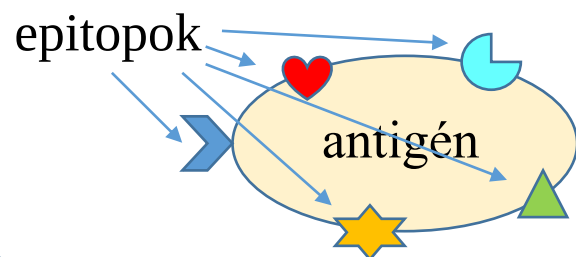
Aviditás Polivalens szérum:

több ellenanyag affinitásának összessége
(az antitestek különböző epitop-specificitásúak)

epitop = antigén-determináns

Antigének és ellenanyagok valenciája

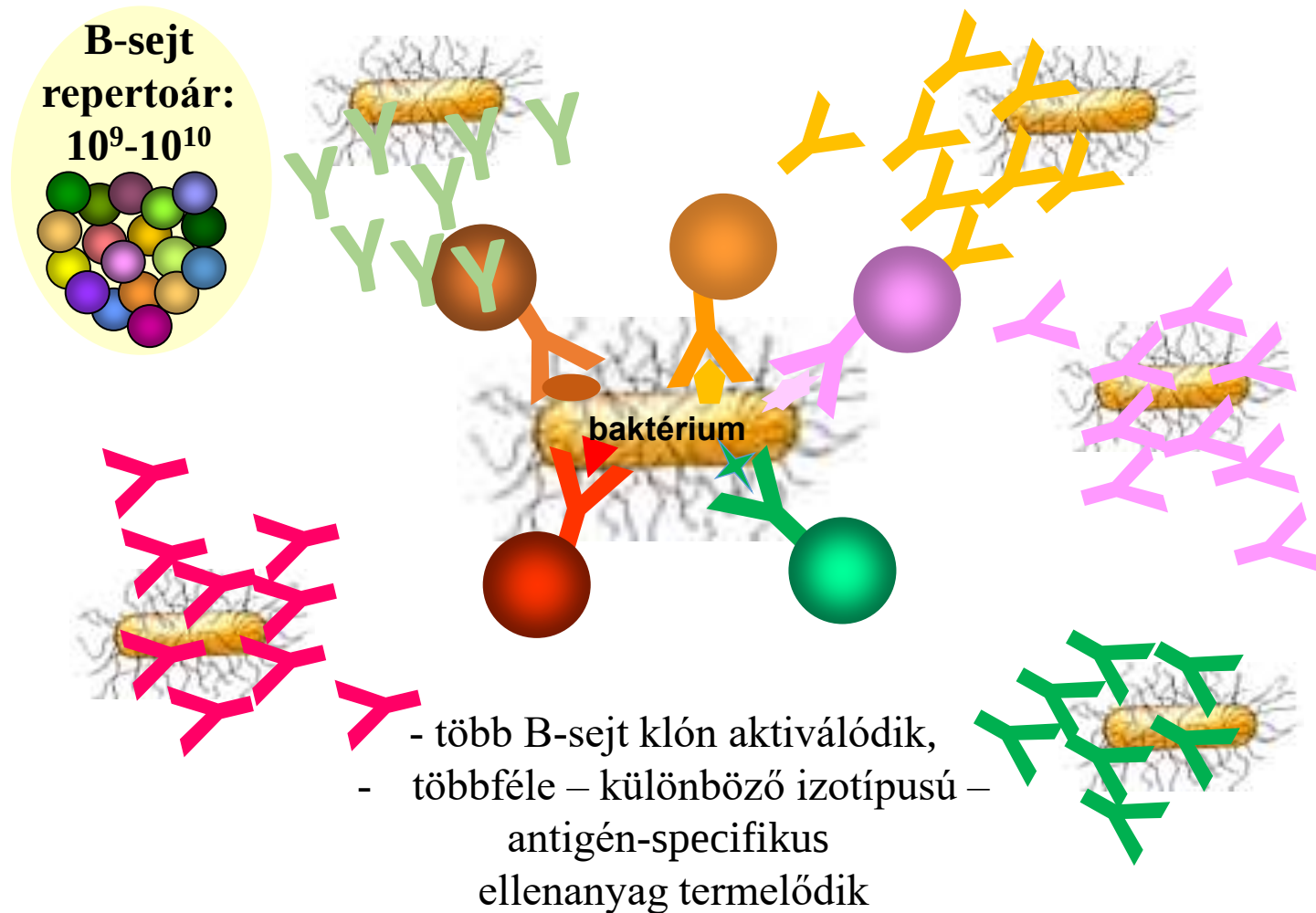
Antigén: általában multivalens



<https://directorsblog.nih.gov/2021/05/18/human-antibodies-target-many-parts-of-coronavirus-spike-protein/>

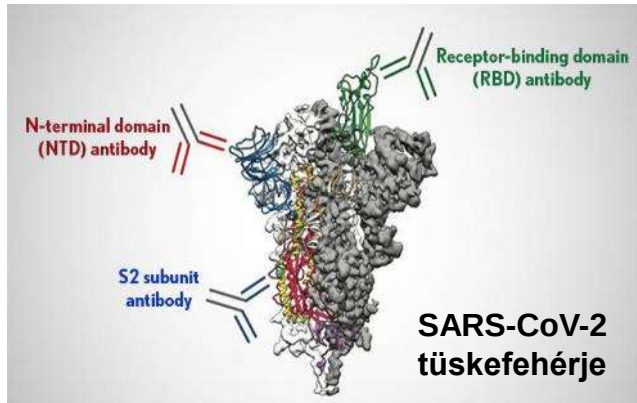
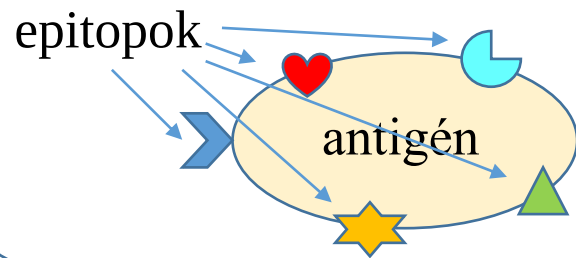
A fizioiógiás ellenanyag-válasz *poliklonális*

- egy antigén több determinánsa ellen termelődik ellenanyag

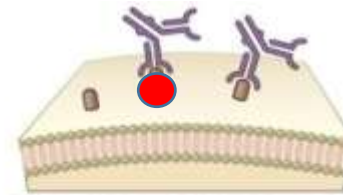


Antigének és ellenanyagok valenciája

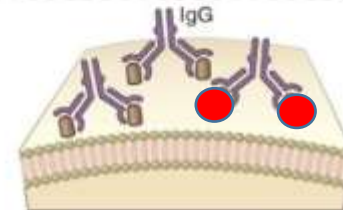
Antigén: általában **multivalens**



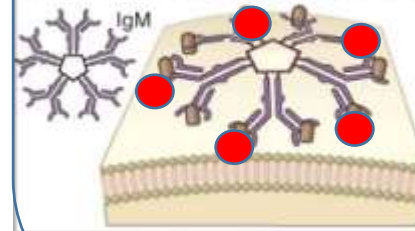
Ellenanyag valenciája



monovalens



bivalens



pentavalens
(multivalens)

© Elsevier: Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology

<https://directorsblog.nih.gov/2021/05/18/human-antibodies-target-many-parts-of-coronavirus-spike-protein/>

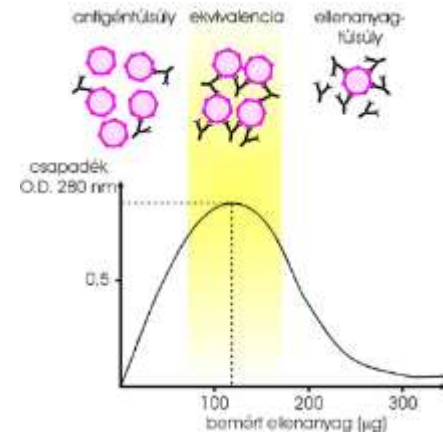
Az antigén-ellenanyag komplexek összetételének változása az immunválasz során

- *Változik az antigén : ellenanyag arány*
ag túlsúly $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$ ea túlsúly
- *Változik az IK-ben az ellenanyag izotípusa*
(IgM $\Rightarrow$ IgG, IgA, IgE)
- *Változik az ellenanyag affinitása és specificitása*
kisebb affinitású $\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$ nagyobb affinitású – *affinitás-érés*;
szélesebb specificitású ea - *epitope spreading* - (autoimmun betegségek)



*Számos antigéndeterminánssal szemben
egyidejűleg zajlik immunválasz:*

különböző összetételű IC-ek szinkron jelenléte



**Antigén-ellenanyag – komplement
komplexek
(ICC)**

Antigén opszonizálása Ig-vel és C3-fragmentumokkal; ICC kialakulása

I.



II.



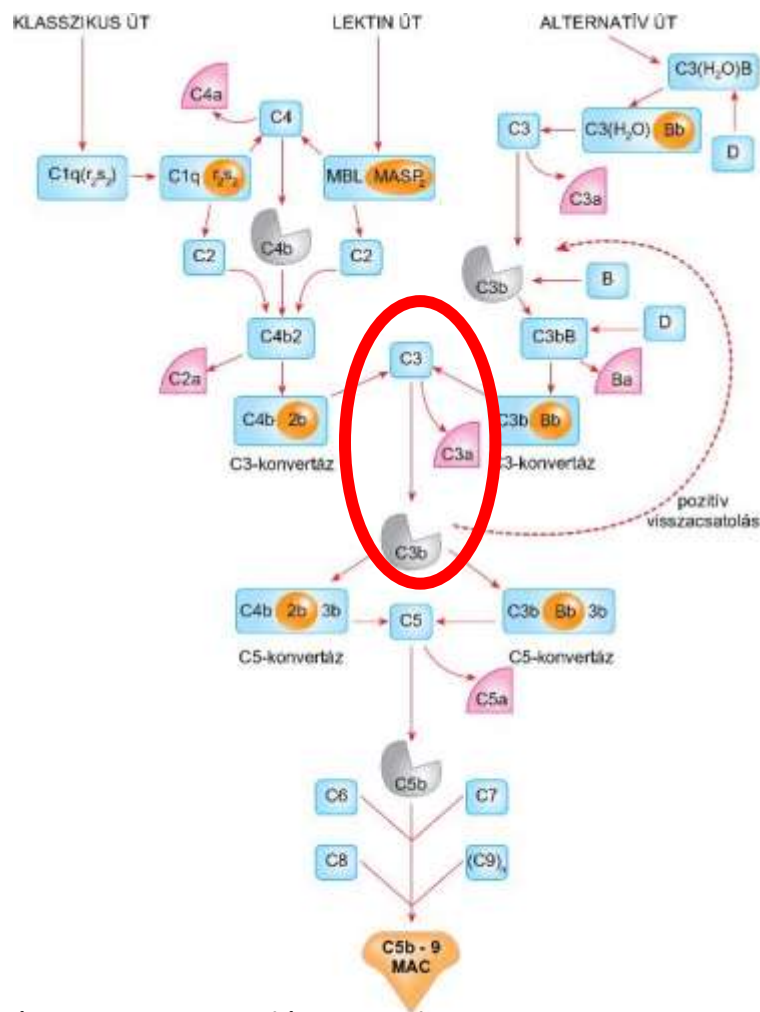
A **komplementrendszer** komponensei a szervezetben **mindenhol** jelen vannak

de csak stimulus
hatására
aktiválódnak
(*pl. antigének,
IK jelenléte*),
sokszor
**lokális
ingerekre**



Sok esetben nem
a vérben jelenlévő
komplementfehérjéknek
van szerepük, hanem a
**lokálisan
termelt
komponenseknek**
(CNS, szinovium,
nyirokcsomó etc.).
Ezek forrása lehet:
*makrofág, endotélsejt,
limfocita, etc.*

A komplementrendszernek fontos szerepe van immunfolyamatok szabályozásában, patológiás folyamatok kialakulásában



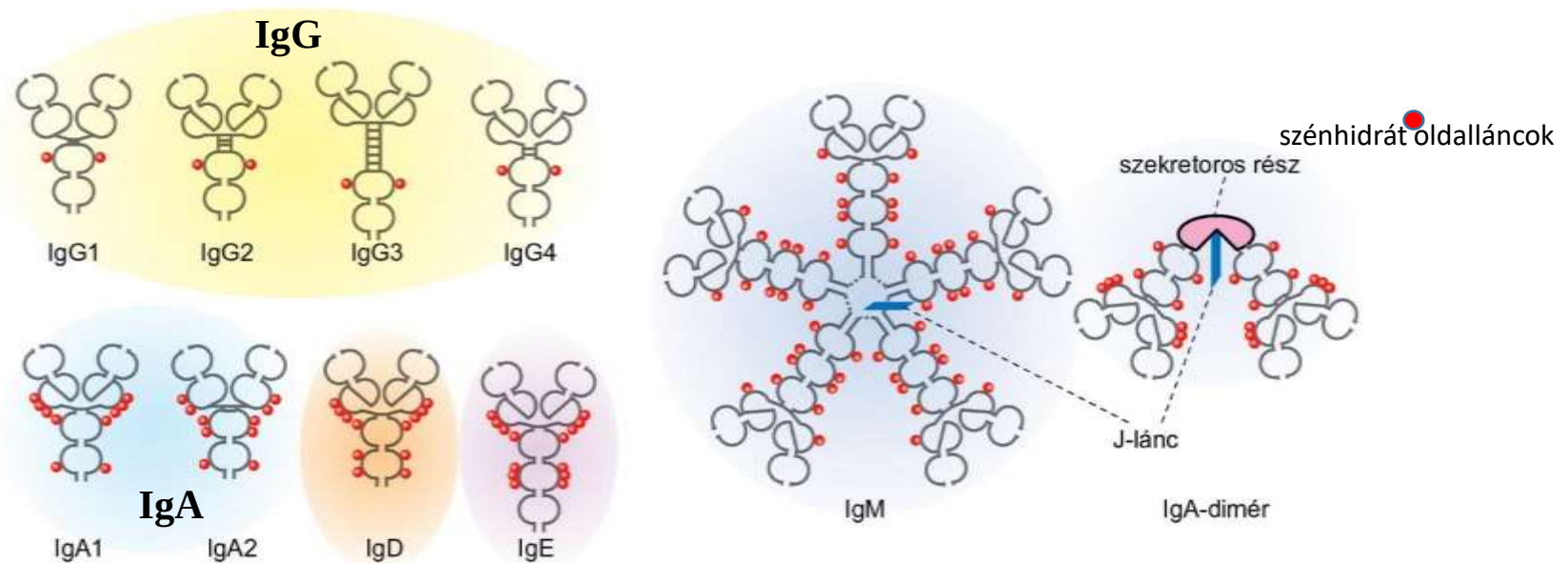
C3 aktiválás
↓
C3-fragmentumok
↓
C3 receptorok

*A C3 aktivációs fragmentumai
komplementreceptorokhoz
kötődve fejtik ki biológiai hatásukat*

*Komplement-hiányos állapotok éppúgy,
mint a komplementrendszer túlzott
működése kóros folyamatokhoz
vezethetnek.*

**Immunkomplex-kötő struktúrák:
Fc- és komplementreceptorok
(FcR, CR)**

Humán Ig-izotípusok és a megfelel Fc-receptorok



Könnyűláncok
elnevezése: κ , λ

Nehézláncok
elnevezése:

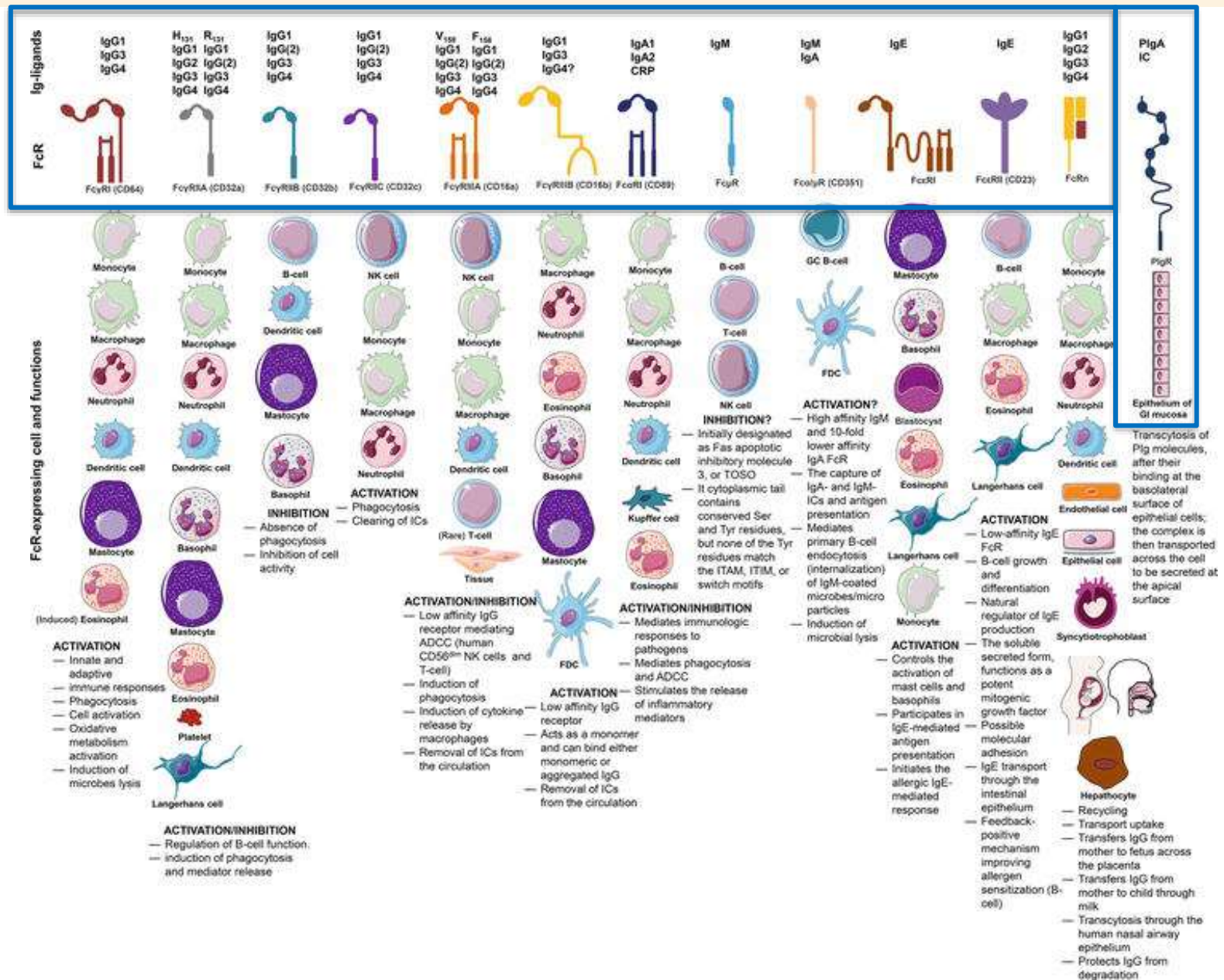
IgG - γ
IgA - α
IgM - μ
IgD - δ
IgE - ϵ

Az Ig-t kötő Fc receptorok
elnevezése:

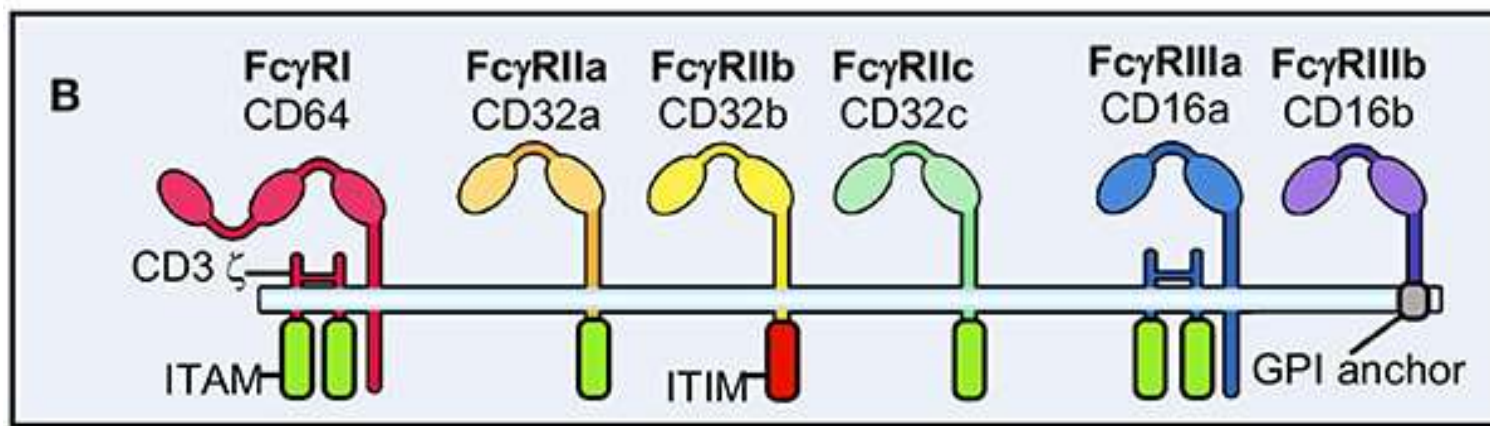
a nehézlánc görög betűje alapján:

Fc γ R, Fc α R, Fc μ R, Fc ϵ R

Fcγ, Fcα, Fcε, Fcμ receptorok megjelenése, szerepe különböző sejteken



Humán Fc γ receptorok (CD16, CD32, CD64)

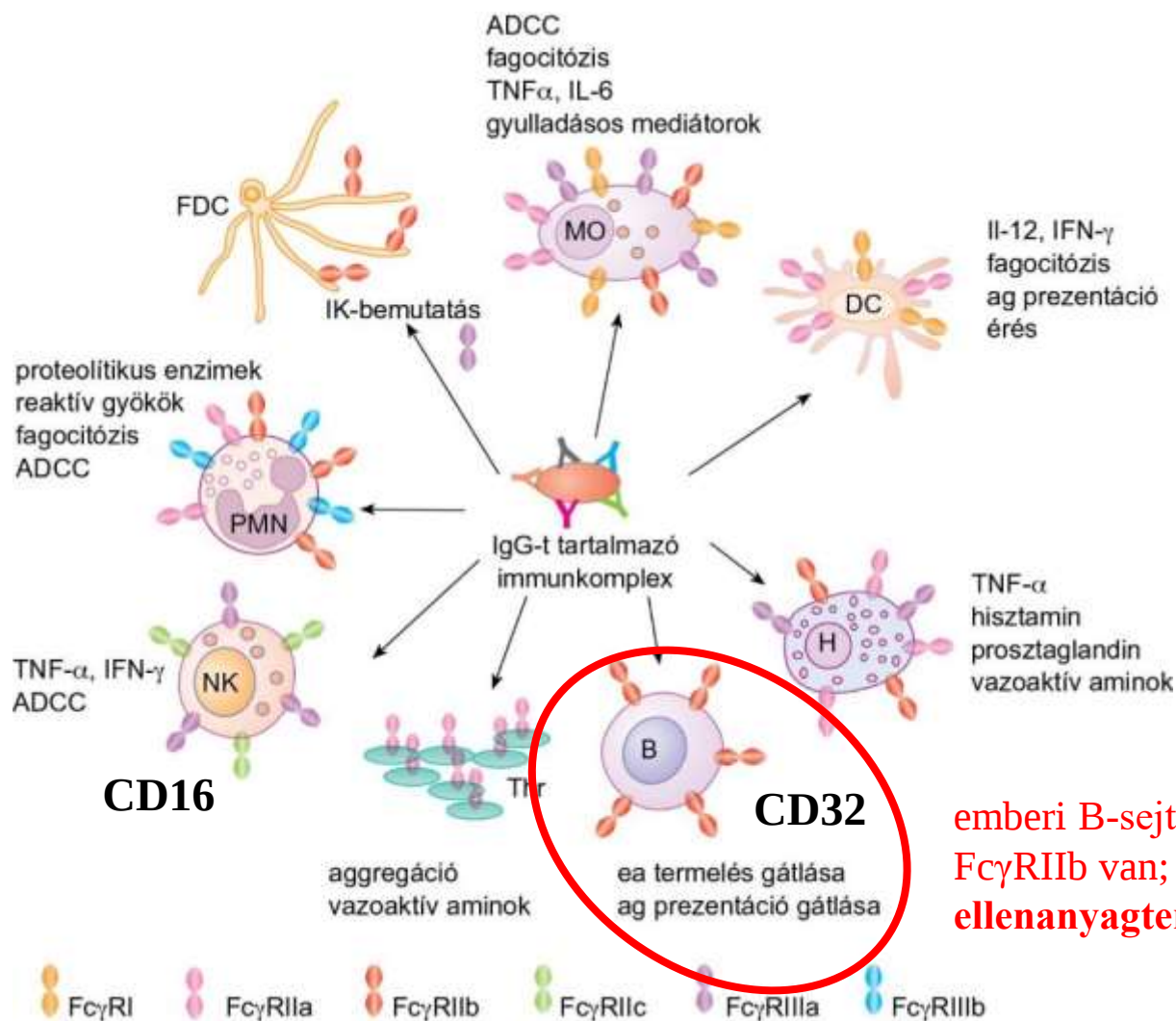


A receptor intracelluláris szakaszában:

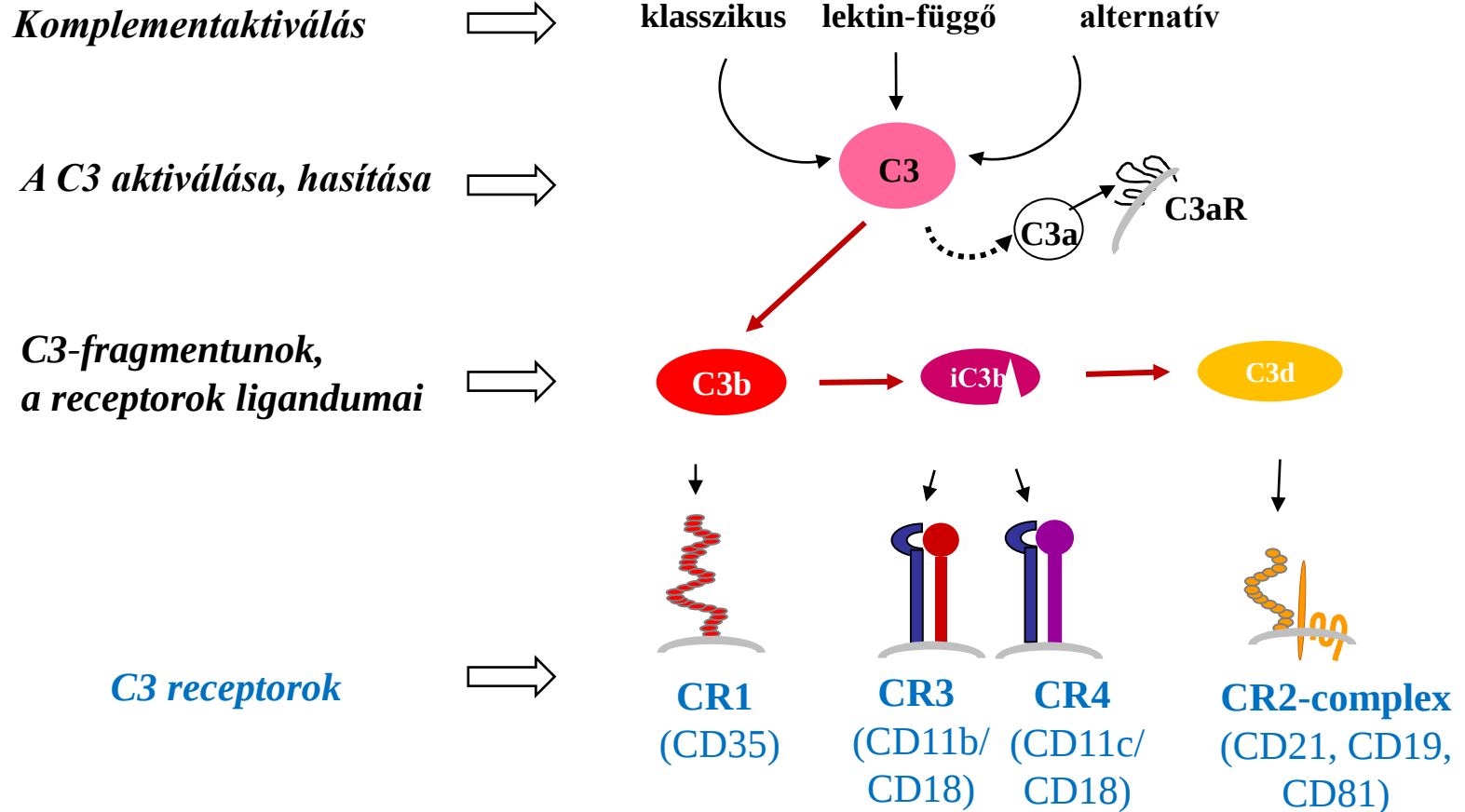
ITAM – jelátvitelt (sejt-funkciókat) fokozza

ITIM – jelátvitelt (sejt-funkciókat) gátolja

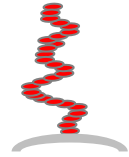
Fcγ-receptorok szerepe



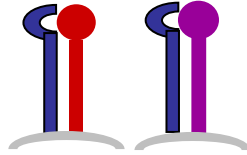
Komplement C3-fragmentumok keletkezése és receptorai



Komplementreceptorok előfordulása, szerepe különböző sejteken



CR1
(CD35)



CR3
(CD11b/
CD18) **CR4**
(CD11c/
CD18)



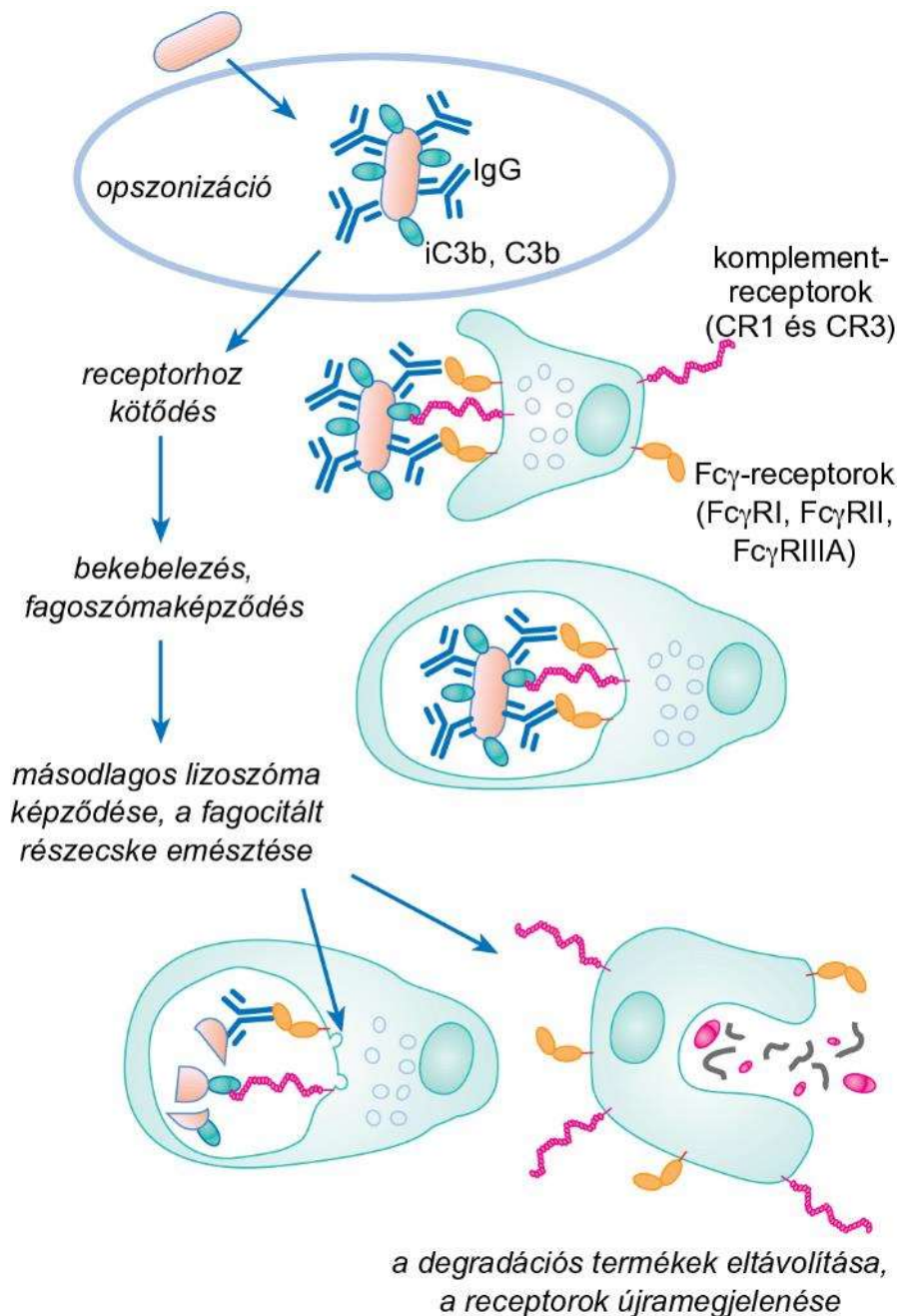
CR2-complex
(CD21, CD19,
CD81)



Immunkomplexek szerepe fiziológias folyamatokban

7.11. ábra

Immunkomplexek eliminálása opszonikus fagocitózis útján



Antigén – ellenanyag – komplement (ICC) komplexek hatása immunsejtek funkcióira; Fc- és komplement receptorok szerepe

Fc- és komplement receptorok



FcγR



CR1



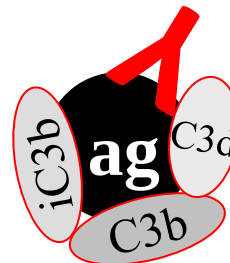
CR2



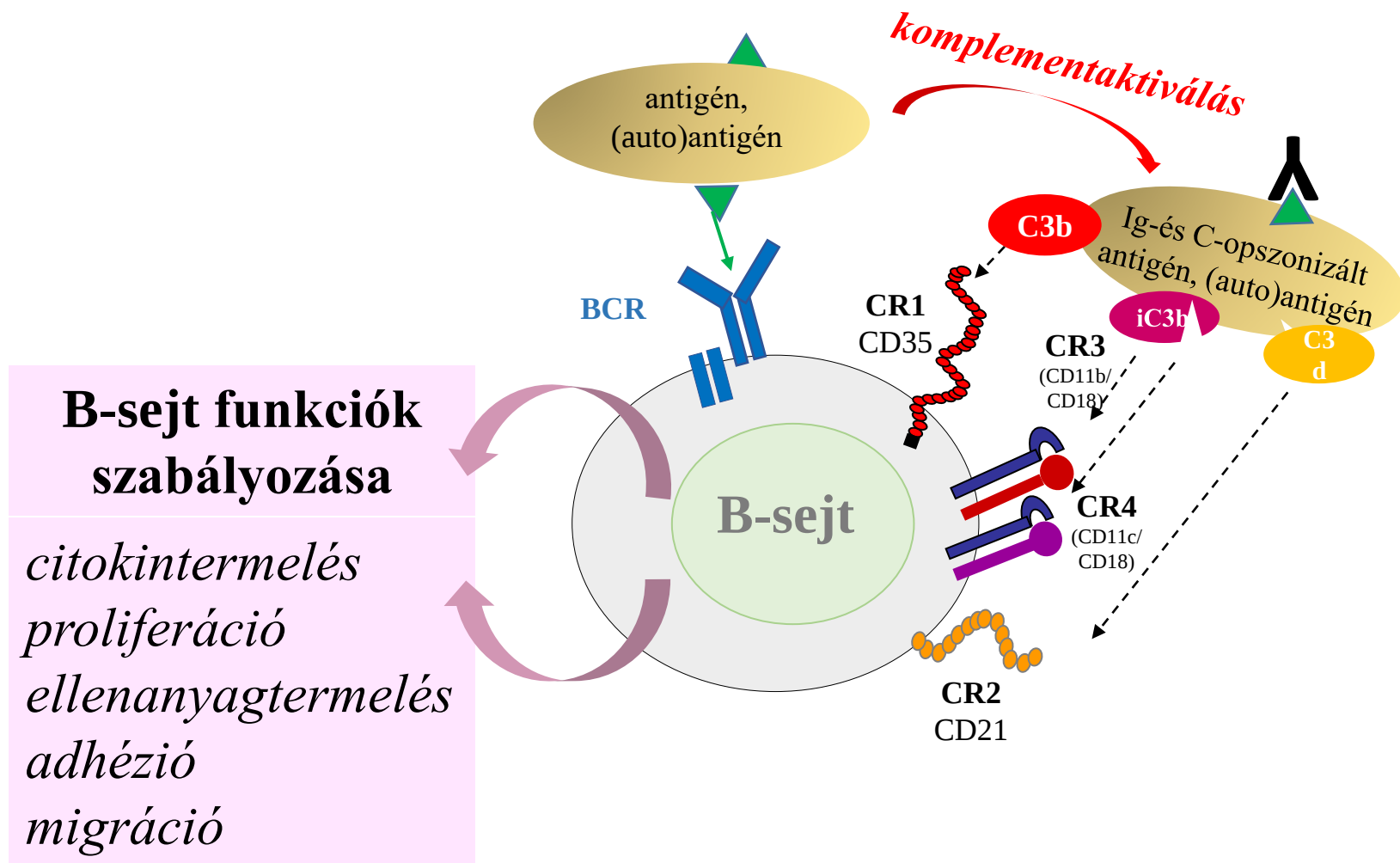
CR3



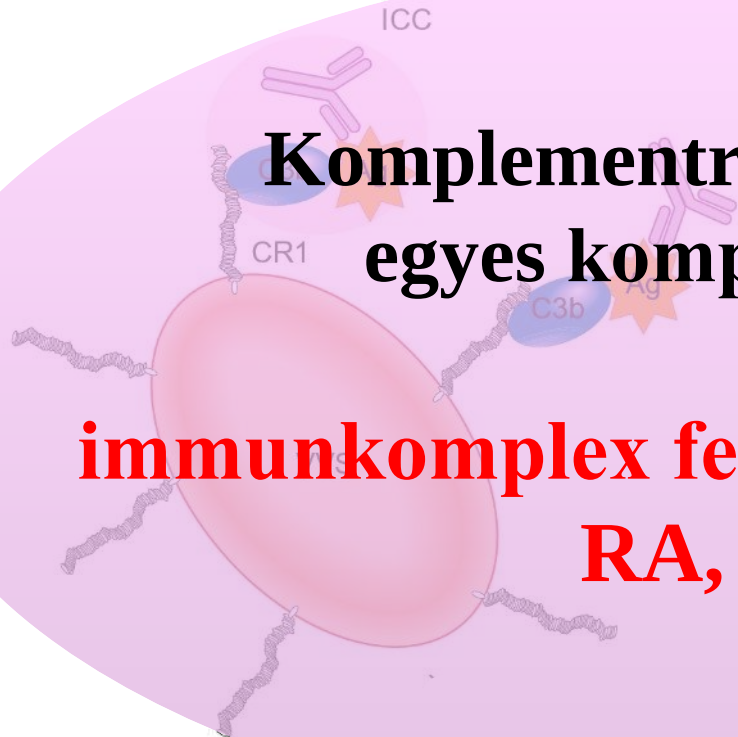
CR4



C3-receptorok szerepe B-sejt funkciók szabályozásában



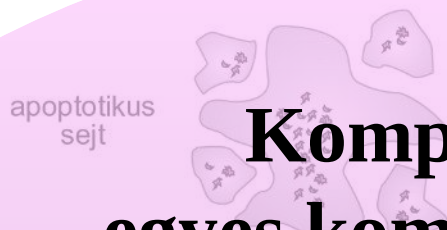
7.10. ábra Immunkomplexek komplement- és FcR mediált eliminálása



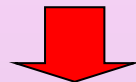
**Komplementreceptorok (CD35),
egyes komponensek hiánya**

**immunkomplex felhalmozódás/lerakódás
RA, SLE, *etc.***

7.14. ábra Apoptotikus sejtek komplement-mediált eliminálása



**Komplementreceptorok,
egyes komponensek (C1q) hiánya**



**autoantigének jelenléte, autoantitestek indukálása
RA, SLE, etc.**

Immunkomplexek szerepe kóros folyamatokban

A túlérzékenységi reakciók Gell és Coombs alapján

18.1. táblázat. A túlérzékenységi reakciók csoportosítása Gell és Coombs szerint

Elnevezés	A reakció kezdete	Mechanizmusa	Megnyilvánulási formái
Azonnali típusú reakciók – Ig- és immunkomplex által követített			
I. Azonnali típusú túlérzékenység	Néhány percen belül	Az antigén (allergén) reagál az IgE-vel szenibilizált hízósejtekkel és bazofil granulocitákkal; Az FcεRI-ok keresztkötése aktiválja a sejteket, amelyekből különböző mediátor anyagok szabadulnak föl	Lokalizált anafilaxia: szénanátha, asztma, csalánkiütés, ekcéma, étel-allergia; szisztémás anafilaxia
II. Sejt felszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció	4–8 órán belül	A sejt felszíni antigéneivel reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	transzfúziós reakció, főtális entroblastózis, autoimmun hemolitikus anémia Graves-betegség, Myasthenia gravis
III. Immunkomplex-közvetített reakció	2–8 órán belül	A szövetekben lerakódó antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	Generalizált reakciók: szérumbetegség, reumatoid arthritis, egyes glomerulonephritisek, SLE; lokalizált: Arthus-reakció
Késői típusú reakció – T-sejt által közvetített			
IV. Sejtközvetített reakció	1–3 napon belül	– A szenibilizált Th1-sejtekből felszabaduló citokinek aktiválják a makrofágokat; – CTL-ek a sejtekhez társult antigéneket felismerve okoznak szövetkárosodást	Tuberkulin típusú reakció granuloma kialakulása, krónikus asztma, krónikus allergiás rhinitis kontakt dermatitisz, vírus hepatitisz, cöliákia

Immunkomplex-közvetített →

A túlérzékenységi reakciók Gell és Coombs alapján

II. típusú

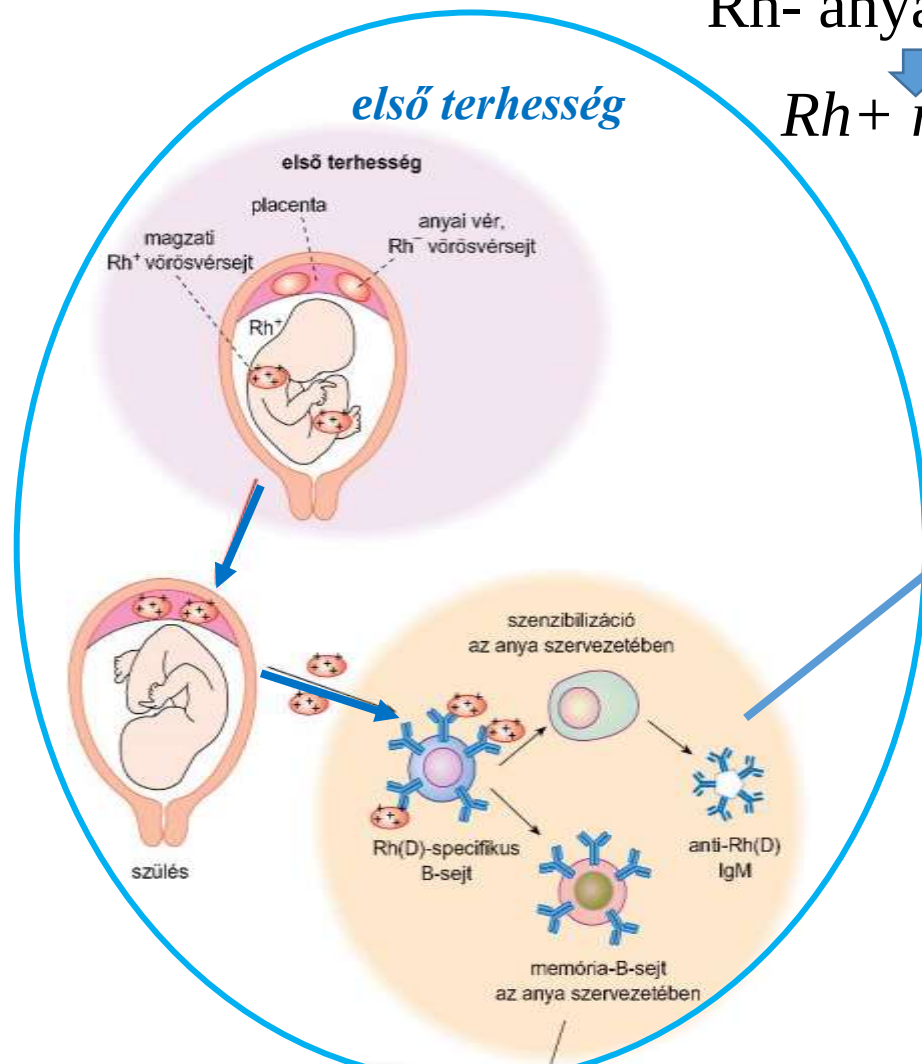
II. Sejt felszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció	4–8 órán belül	A sejt felszíni antigénekkal reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	transzfúziós reakció, <u>főtalís eritroblasztózis</u>, autoimmun hemolitikus anémia <u>Graves-betegség</u>, <u>Myasthenia gravis</u>
---	----------------	---	--

18.9. ábra Újszülöttek hemolitikus betegségének kialakulása

II-es típusú reakció

Rh- anya, Rh+ apa

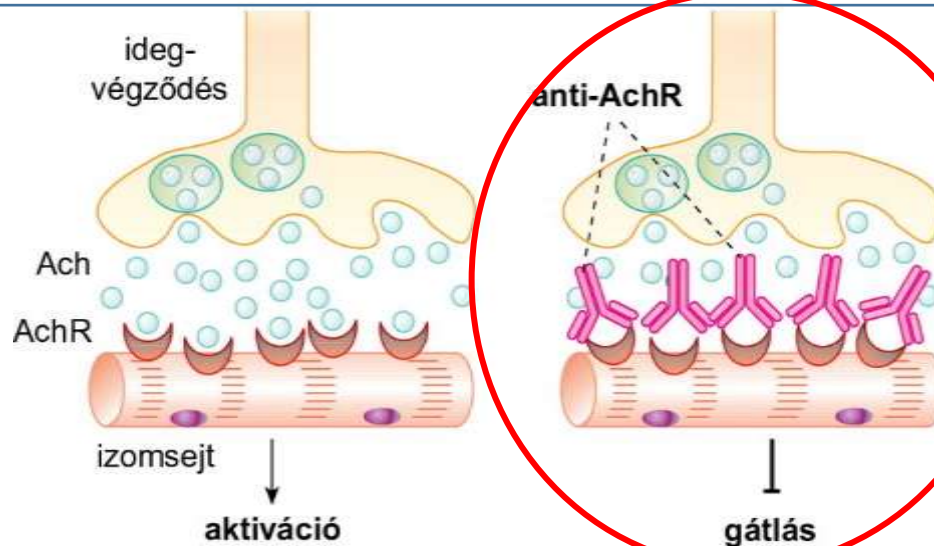
↓
Rh+ magzat



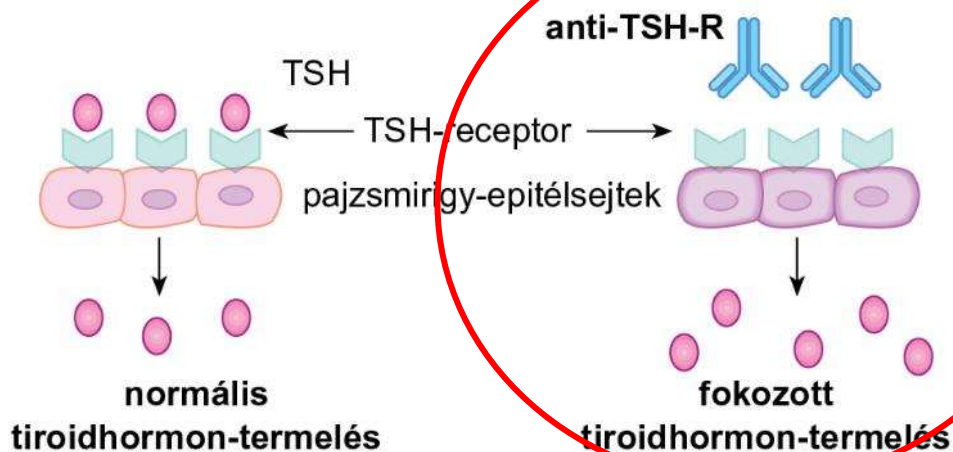
Megelőzhető a magzat károsodása: Rh-profilaxis

18.11. ábra Auto-antitestek által kiváltott II-es típusú reakció

Myasthenia gravis



Graves betegség



A túlérzékenységi reakciók Gell és Coombs alapján

18.1. táblázat. A túlérzékenységi reakciók csoportosítása Gell és Coombs szerint

Elnevezés	A reakció kezdete	Mechanizmusa	Megnyilvánulási formái
Azonnali típusú reakciók – Ig- és immunkomplex által közvetített			
I. Azonnali típusú túlérzékenység	Néhány percen belül	Az antigén (allergén) reagál az IgE-vel szenibilizált hízósejtekkel és bazofil granulocitákkal; Az FcεRI-ok keresztkötése aktiválja a sejteket, amelyekből különböző mediátor anyagok szabadulnak föl	Lokalizált anafilaxia: szénanátha, asztma, csalánkiütés, ekcéma, étel-allergia; szisztémás anafilaxia
II. Sejtfelszínhez kötődő antitestek által kiváltott reakció	4–8 órán belül	A sejtfelszíni antigénnel reagáló IgG és IgM izotípusú antitestek komplementaktiválás vagy ADCC révén pusztítják el a célsejtet A receptorhoz kötődő ellenanyag megváltoztatja a sejt metabolizmusát	transzfúziós reakció, főtális entroblastózis, autoimmun hemolitikus anémia Graves-betegség, Myasthenia gravis
III. Immunkomplex-közvetített reakció	2–8 órán belül	A szövetekben lerakódó antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	Generalizált reakciók: szérumbetegség, reumatoid arthritis, egyes glomerulonephritisek, SLE; lokalizált: Arthus-reakció
Késői típusú reakció – T-sejt által közvetített			
IV. Sejtközvetített reakció	1–3 napon belül	– A szenibilizált Th1-sejtekből felszabaduló citokinek aktiválják a makrofágokat; – CTL-ek a sejtekhez társult antigéneket felismerve okoznak szövetkárosodást	Tuberkulin típusú reakció granuloma kialakulása, krónikus asztma, krónikus allergiás rhinitis kontakt dermatitisz, vírus hepatitisz, cöliákia

Immunkomplex-közvetített



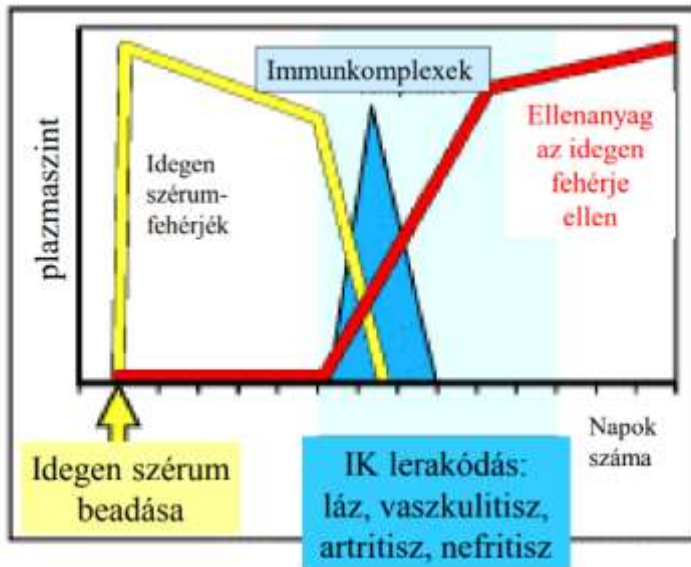
A túlérzékenységi reakciók Gell és Coombs alapján

III. típusú

III. Immunkomplex-közvetített reakció	2-8 órán belül	A szövetekben lerakódó antigén-ellenanyag komplexek, ill. szöveti antigénekhez kötődő ellenanyagok komplementet aktiválnak, és ezáltal gyulladást indukálnak	<u>Generalizált</u> reakciók: szérumbetegség, reumatoid arthritisz, egyes glomerulonephritisek, SLE; <u>lokalizált</u> : Arthus-reakció
---------------------------------------	----------------	--	---

Szérumbetegség

keringésben keletkező IK lerakódása, *szisztémás gyulladás*
– III-as típusú reakció



Clemens von Pirquet (1911)

IK lerakódás az érfalakban

**Fc- és komplementreceptor közvetített
gyulladás**

Generalizált szérumbetegség:

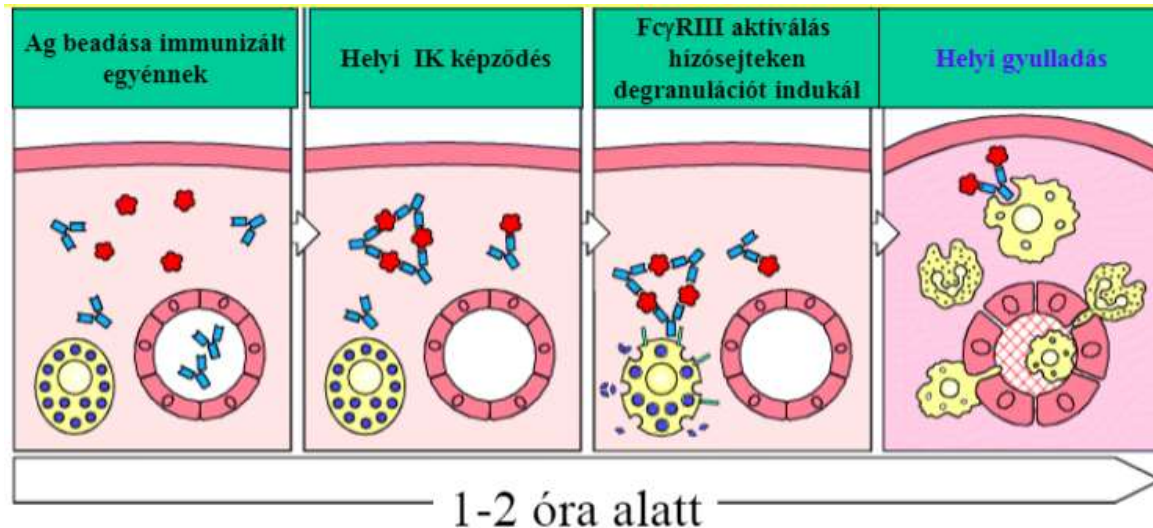
RA, SLE, glomerulonefritisz

- diftéria toxinnal immunizált lovak szérumának intravénás beadása emberbe
- nagymennyiségű idegen (ló) fehérje Ag is bejut a védő antitestekkel egyidejűleg
- ellenanyagok termelődése a lószérum fehérjékkel szemben
- kialakuló IC-k jellegzetessége: Ag túlsúly
- immunkomplexek nem tudnak hatékonyan kivonódni a szervezetből
- lerakódás az érfalakban
- szisztémás, több szervet érintő gyulladás kialakulása, ami ismételt oltással súlyosbodik
- láz, ödéma, kiütések, ízületi gyulladás, vesefunkciók károsodása

Arthus reakció

lokálisan képződött IK, helyi gyulladás

– III-as típusú reakció



- IgG izotípusú ellenanyag a szenzitizáló Ag-nel szemben
 - Ag bőrbe juttatása
 - lokális IK képződés
 - IK fehérvérsejtek FcR-hoz kötődik
- IK komplementet aktivál $\Rightarrow$ C3a, C5a képződés
- lokális gyulladás, ér permeabilitás növekedés

↓
folyadék és sejt (PMN) kiáramlás



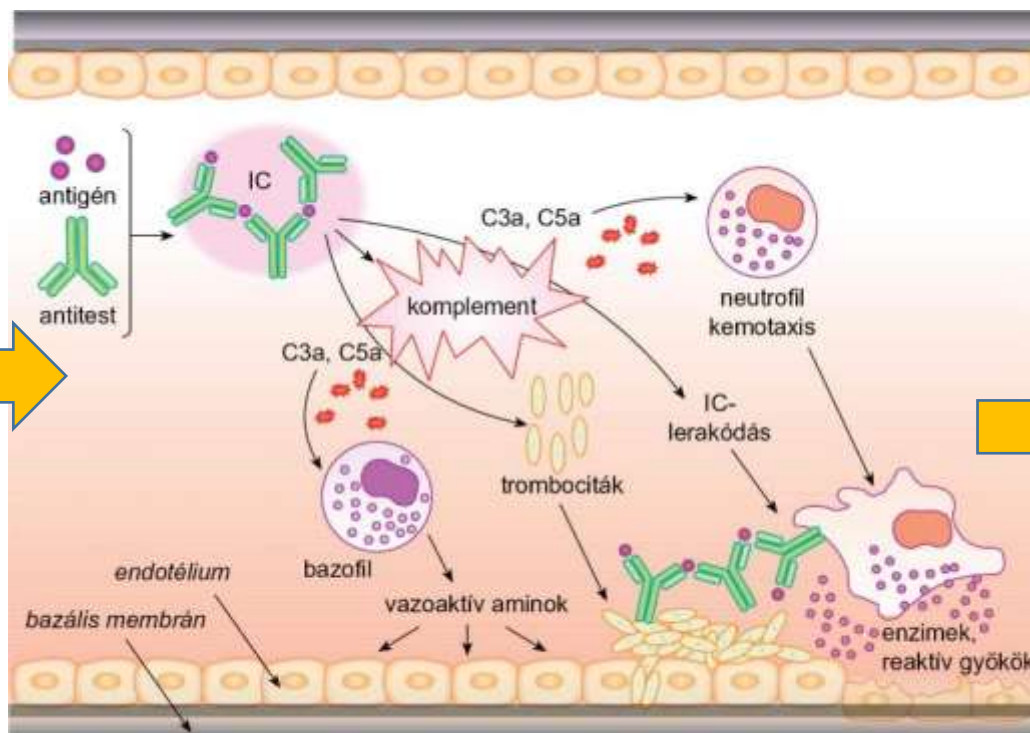
Bőr vaszkulitisz

18.12. ábra Immunkomplexek által okozott szövetkárosodás folyamata

– III-as típusú reakció

SLE, Polyarteritis nodosa, Post streptococcalis glomerulonephritis

Az immunkomplexek (IC) aktiválják a komplementrendszer, a neutrofil és bazofil granulocitákat és a trombocitákat

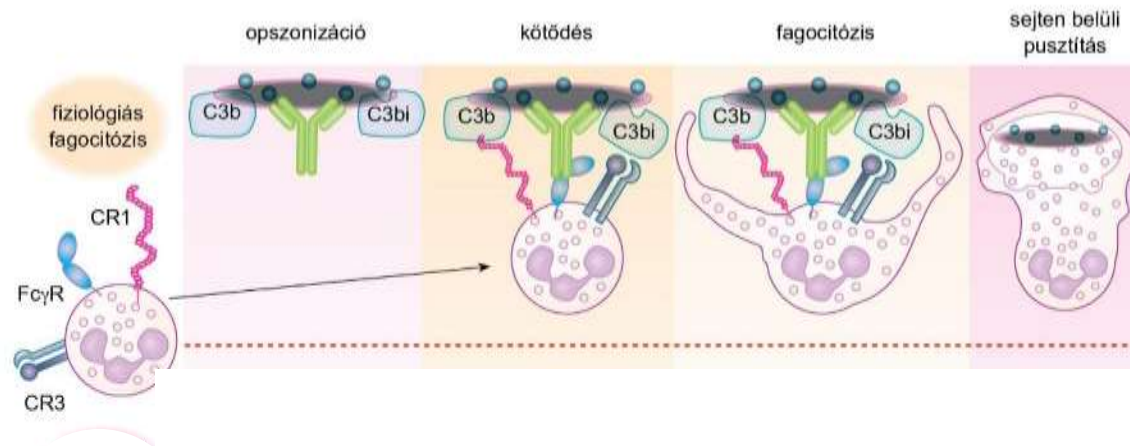


Az érfal permeabilitása nő,

frusztrált fagocitózis, szövetek roncsolása

Ag bejutása IC komplement aktiváció érfal tágulat IC lerakódás PMN szövetkárosodás

8.10. ábra Fiziológias és „frusztrált” fagocitózis



A nem fagocitálható
szövet károsodik;
autoantigénhez kötődő
autoantitest válthatja ki

Pl. *Goodpasture szindróma* – a vese glomerulus bazális membrán, kollagén ellen
termelődik auto-antitest - *súlyos vesegyulladás*

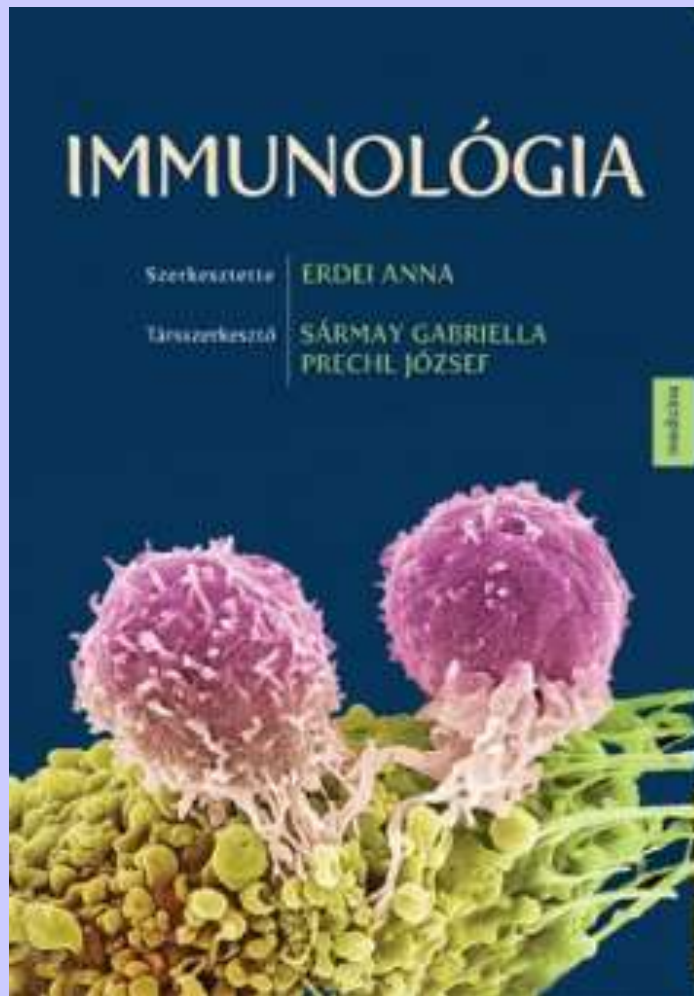
Immunkomplex-okozta betegségek

Kiváltó ok	Antigén	Immunkomplex depozíció helye
Állandósult fertőzés	Mikrobiális	Fertőzött szerv (vese)
Autoimmunitás	Saját struktúra	Vese, ízület, artériák, bőr
Belélegzett antigén	Penész, szőr, pollen	tüdő
Gyógyszer	Idegen fehérje, penicillin, szulfonamid	Bőr, ízület, artériák, vese

A close-up, slightly blurred photograph of a dense field of flowering plants, likely heather. The plants are in various stages of bloom, with some showing deep purple or magenta flowers and others showing lighter, almost white or pale yellow flowers. The background is a soft-focus expanse of similar plants, creating a sense of depth. Overlaid on the upper portion of the image is the Hungarian text 'Köszönöm a figyelmet' in a white, serif font.

Köszönöm a figyelmet

Tankönyvek – Medicina Kiadó



http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html

