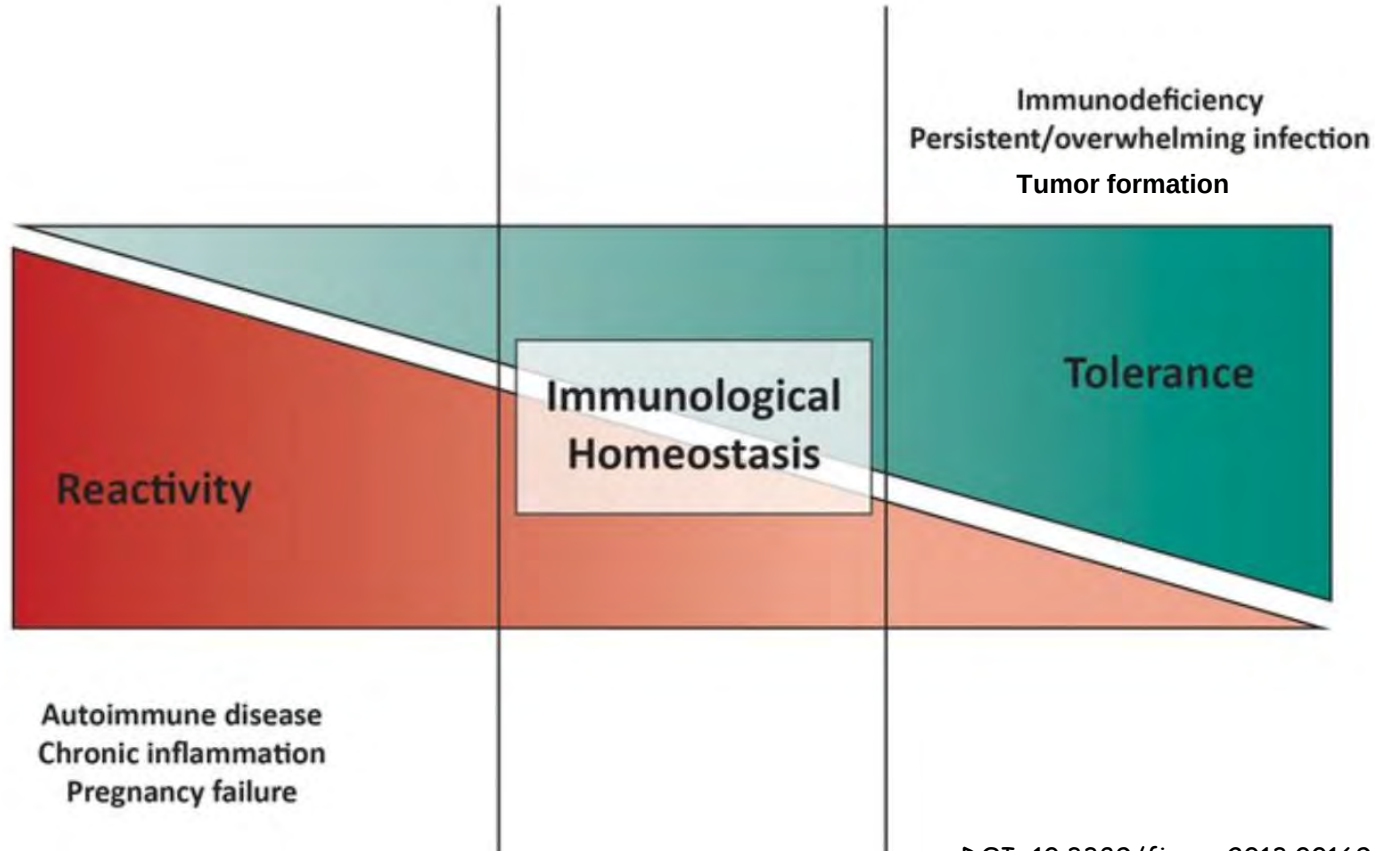


AZ IMMUNVÁLASZ SZABÁLYOZÁSA

Bácsi Attila
etele@med.unideb.hu

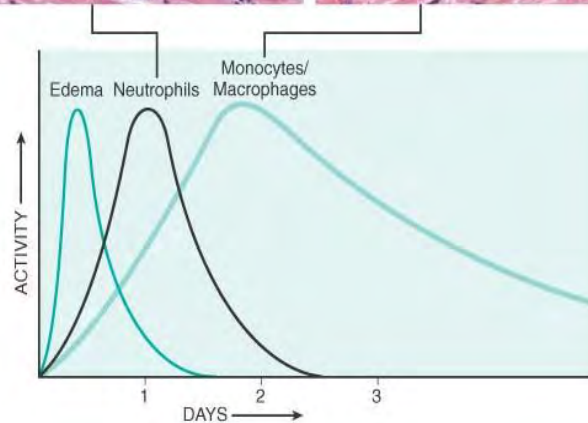
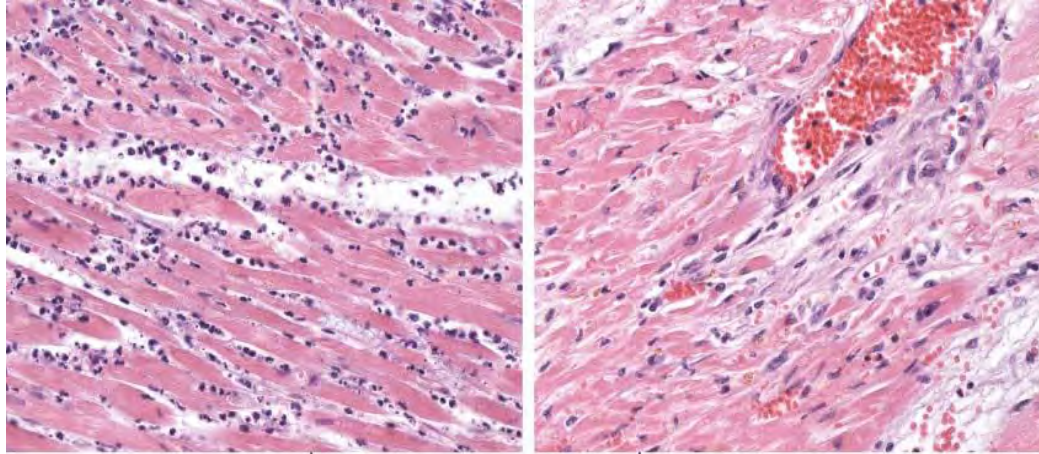
Debreceni Egyetem, ÁOK
Immunológiai Intézet

Miért szükséges az immunválasz szabályozása?

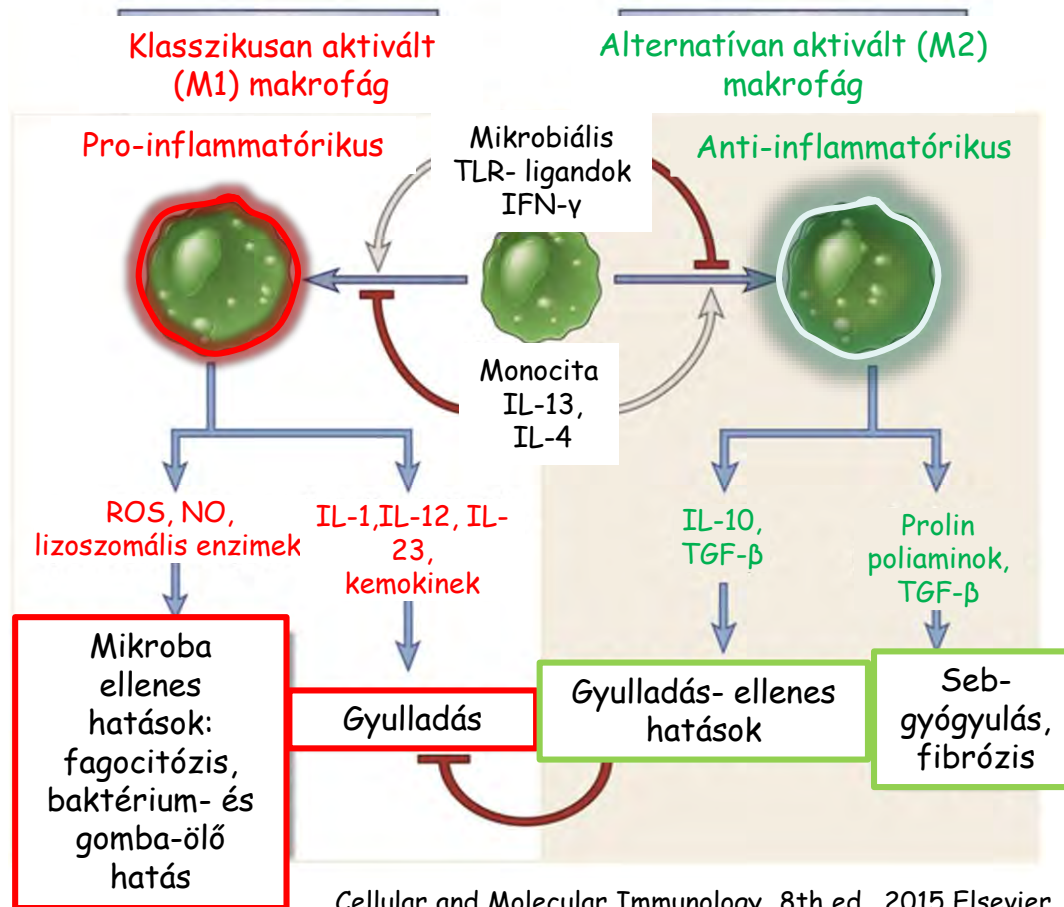


Veleszületett immunitás

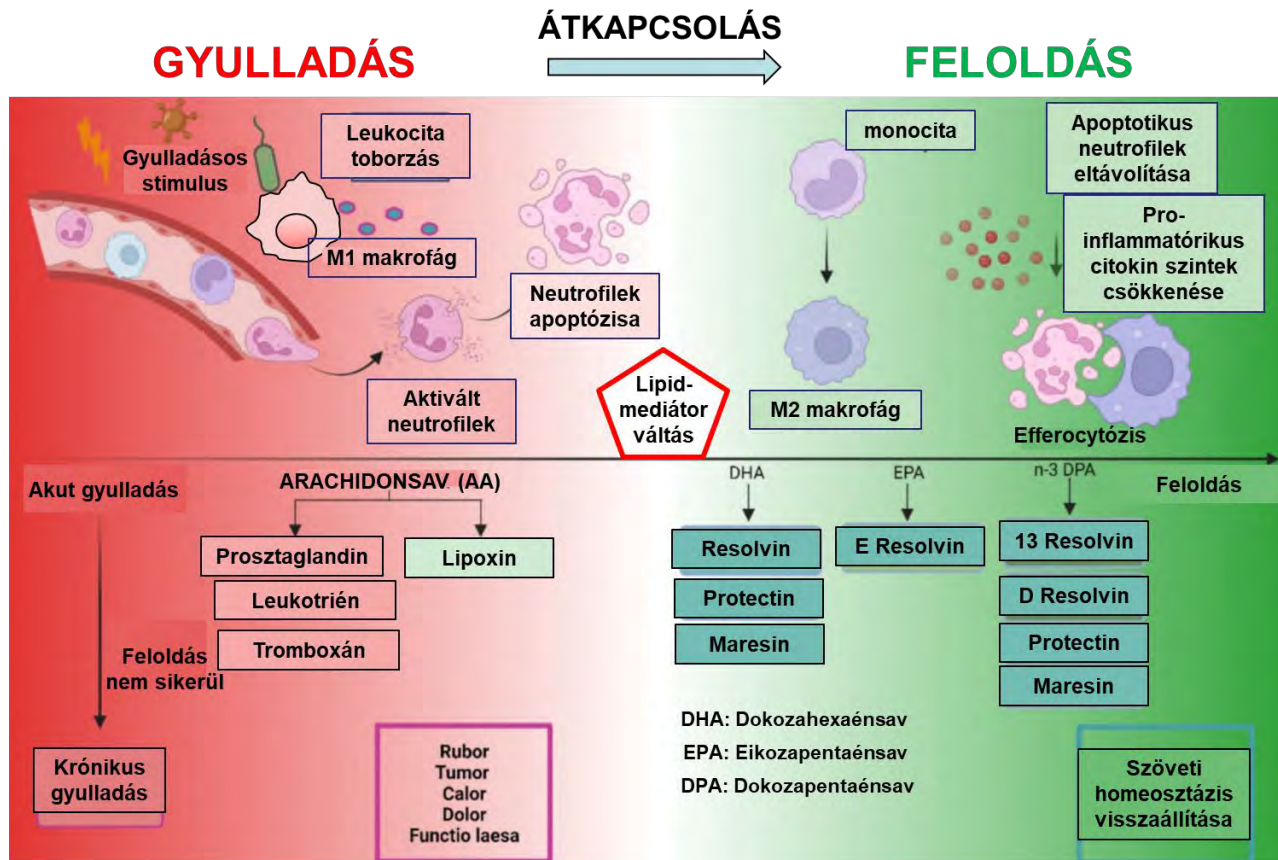
A vaszkuláris és celluláris változások kinetikája az akut gyulladás során



Klasszikus és alternatív makrofág aktiváció



Az akut gyulladás feloldása SPM-ek (specialized pro-resolving mediators) által



Szerzett immunitás

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

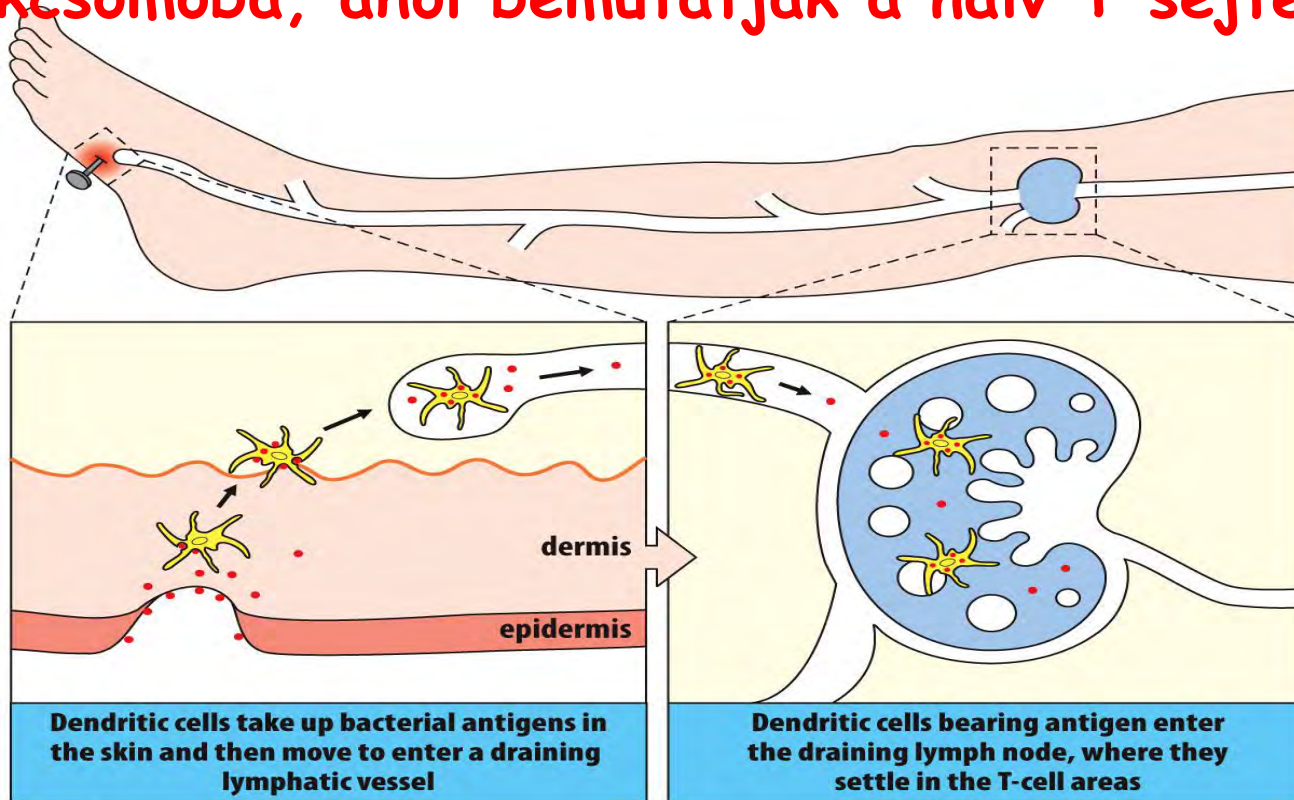


Figure 8.1 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

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

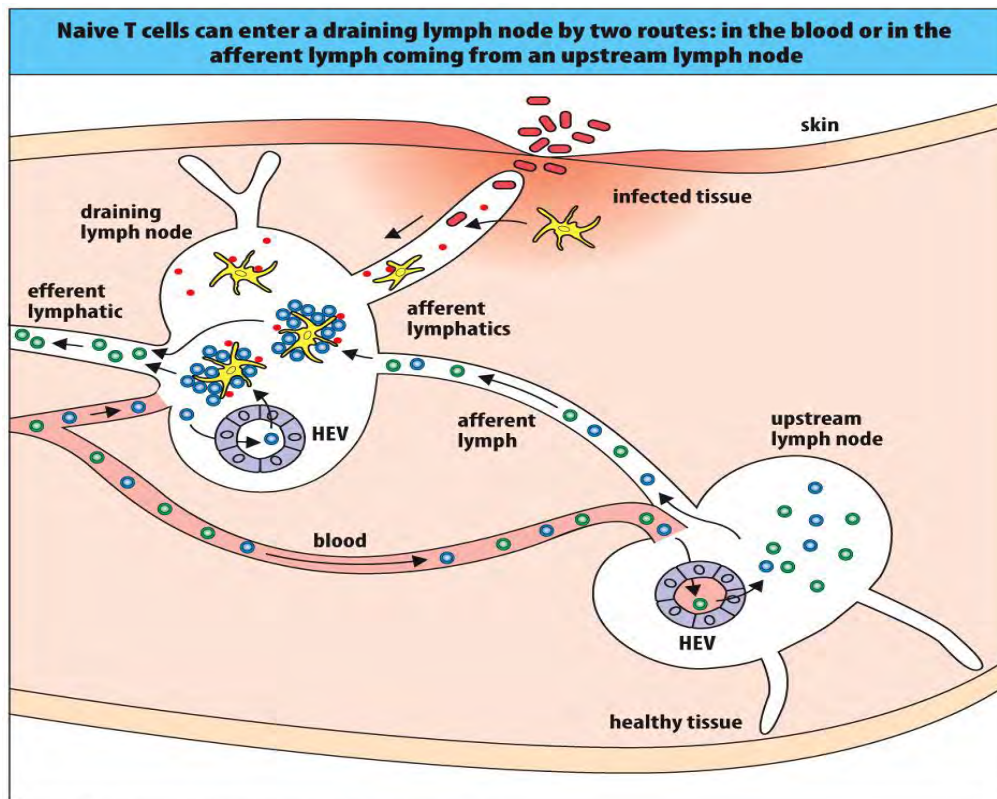
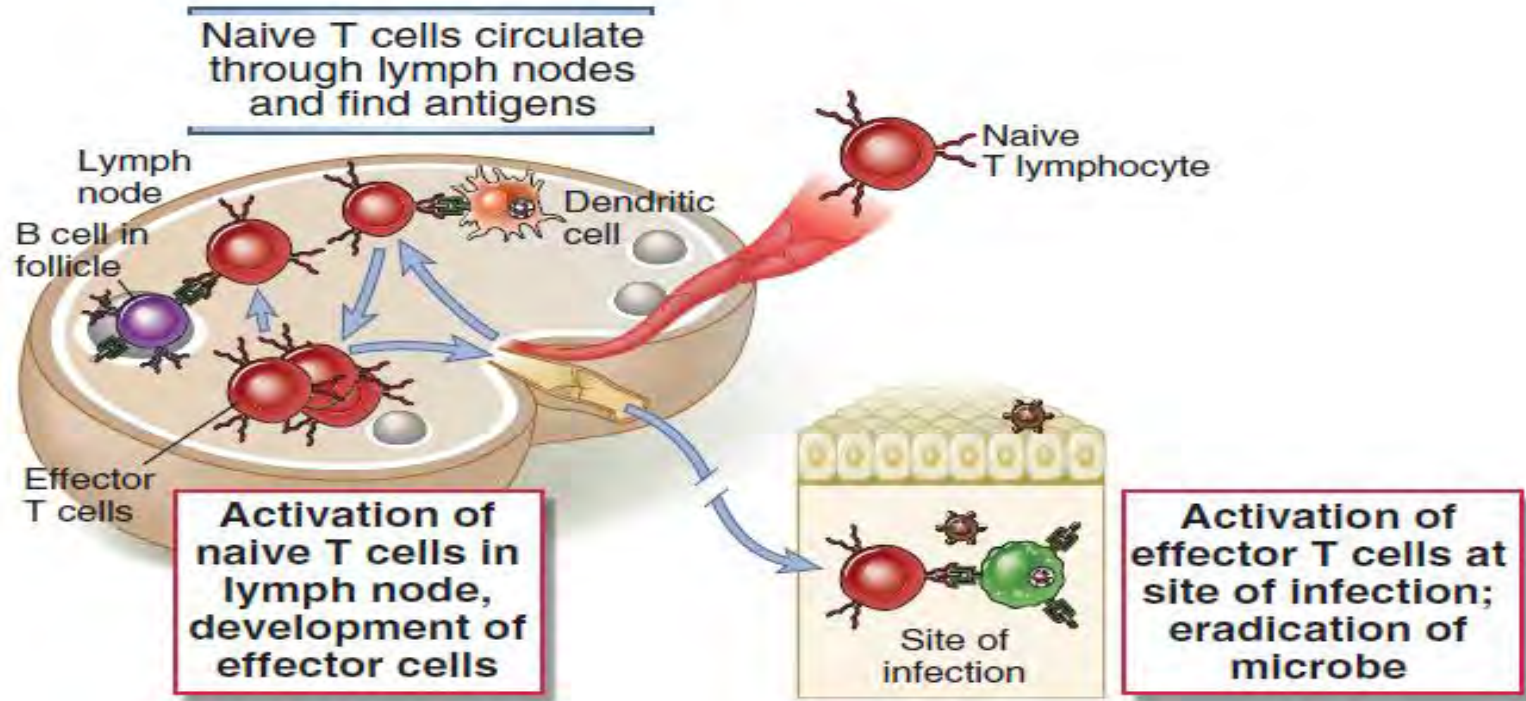


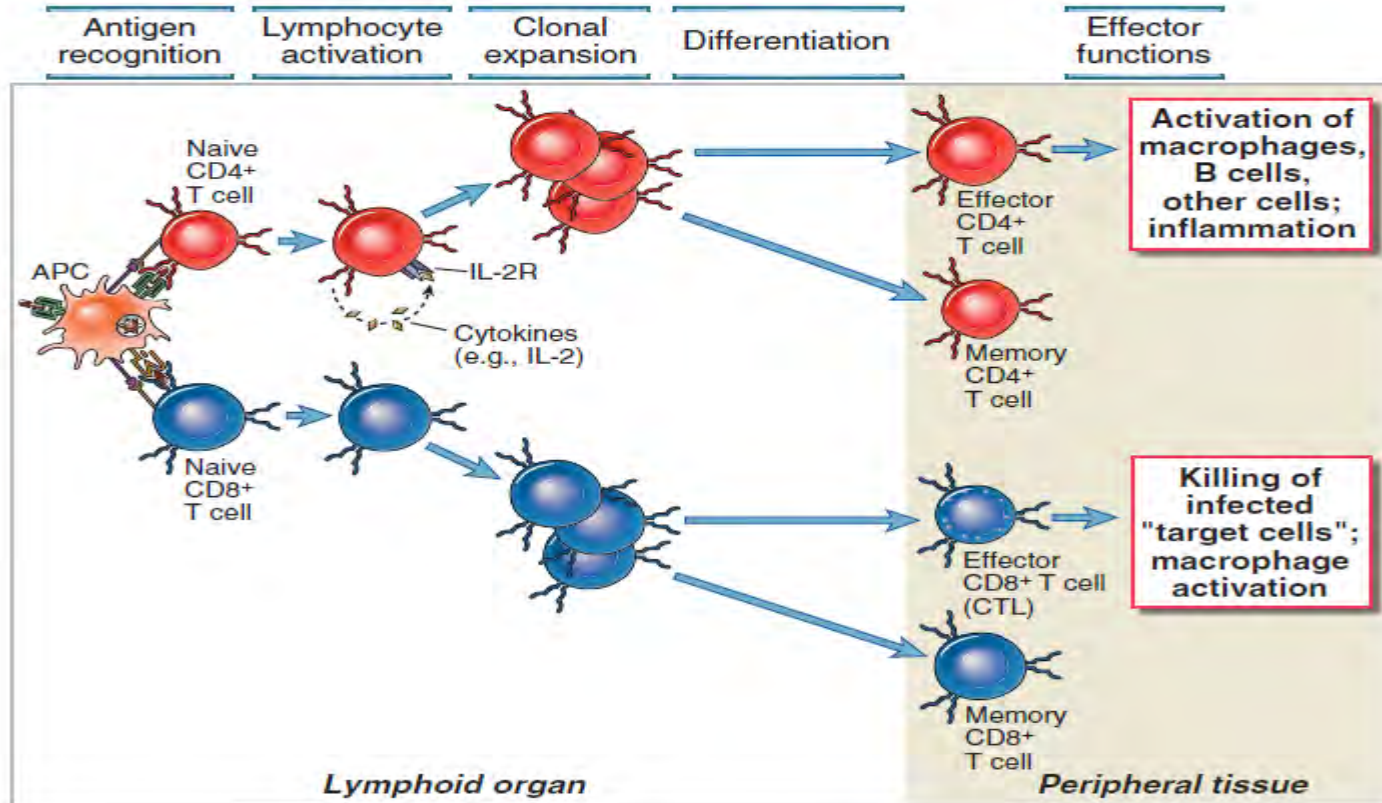
Figure 8.5 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A naív és az effektor T sejtek antigén általi aktiválása

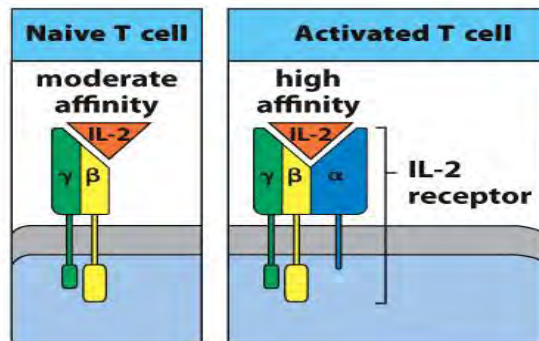


Cellular and Molecular Immunology, 7th ed., 2014 Elsevier

T sejt válaszok fázisai



Az IL-2 receptor család



Cytokine produced by:

IL-2: T cells and DCs

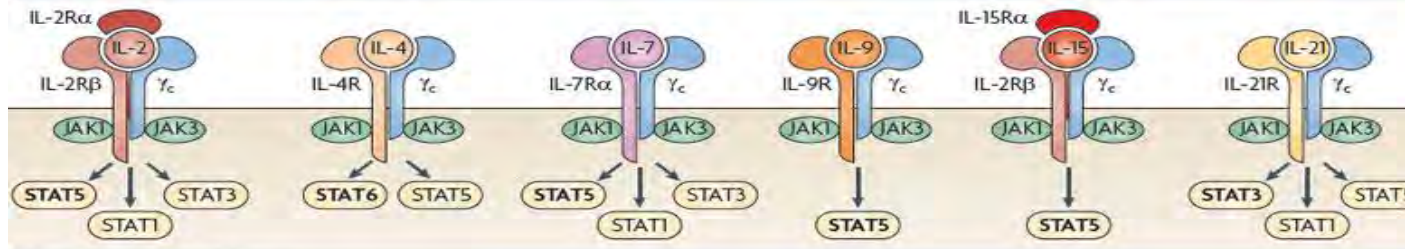
IL-4: T cells, NKT cells, eosinophils and mast cells

IL-7: stromal cells, epithelial cells and fibroblasts

IL-9: T cells

IL-15: monocytes, DCs and epithelial cells

IL-21: CD4⁺ T cells and NKT cells



Receptor expressed by:

T cells, B cells and NK cells

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

T cells, pre-B cells and DCs

T cells, mast cells, epithelial cells and eosinophils

T cells and NK cells

T cells, B cells, NK cells and DCs

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

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

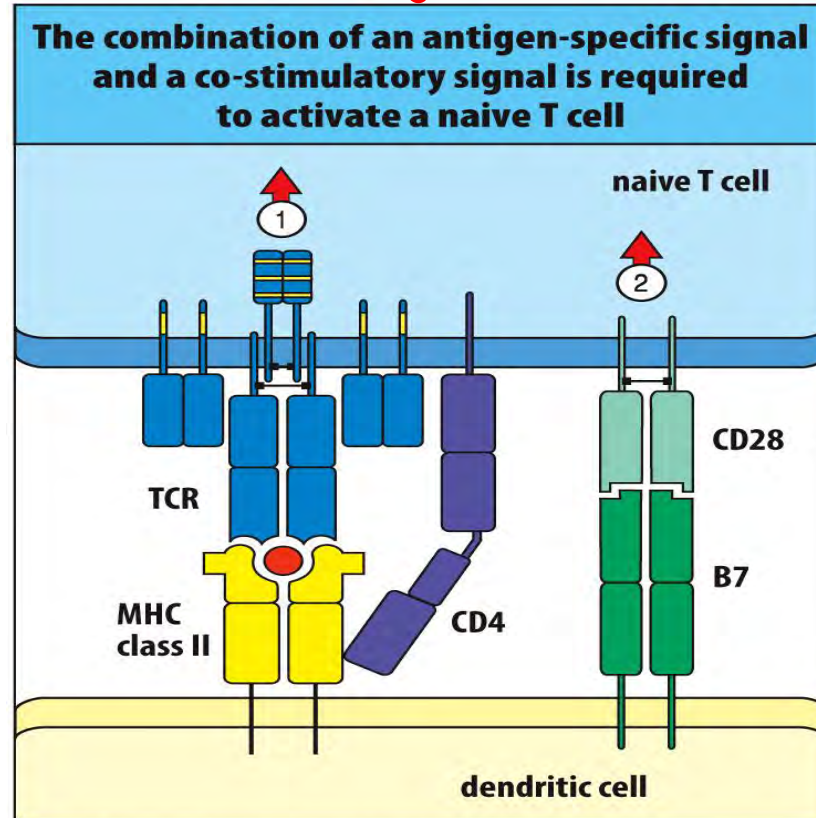
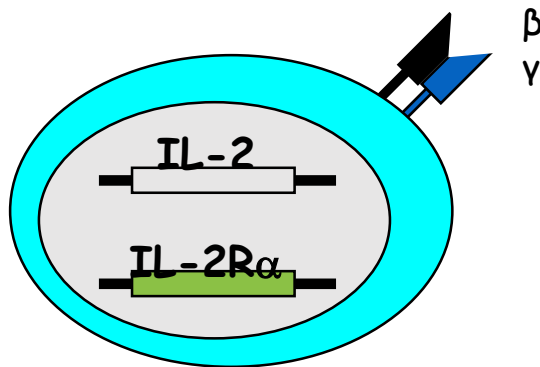


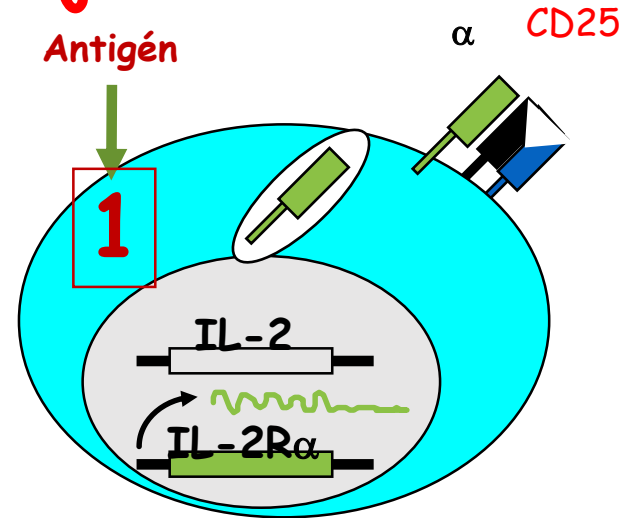
Figure 8.8 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Az IL-2 citokin szerepe a CD4⁺ T sejtek aktivációjában



Nyugvó T sejt

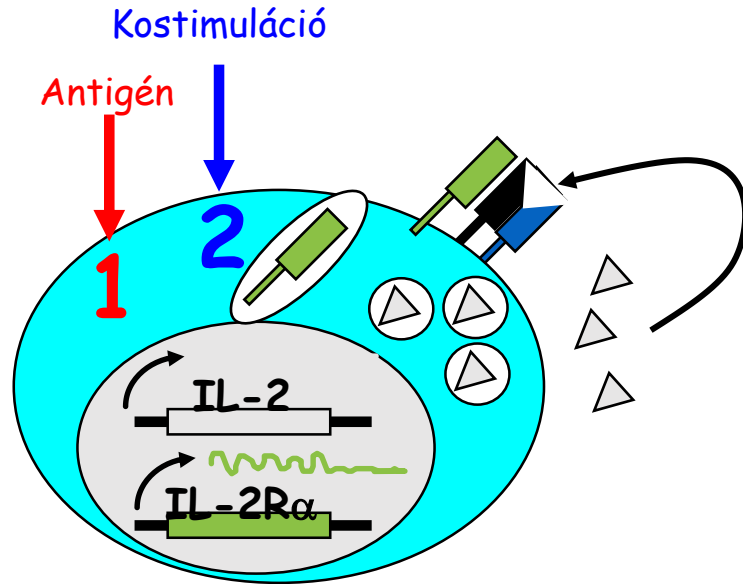
Kis affinitású IL-2 receptort fejez ki
(β és γ lánc) és **nem termel IL-2-t**,
(nagyon kevés IL-2-t termel)



Jel 1

NFAT, az IL-2 receptor- α lánc gén
promóteréhez kötődik.
Az α -lánc beépülése **az IL-2R-t nagy**
affinitásúvá alakítja.

A ko-stimuláció mechanizmusa T sejtekben



Jel 2

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

Stabilizálja és így növeli az IL-2 mRNS fél-életidejét, 20-30-szorosára

IL-2 termelés összesen 100 szorosára nő

A CD4⁺ T sejtek funkcionális csoportjai

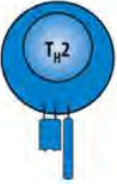
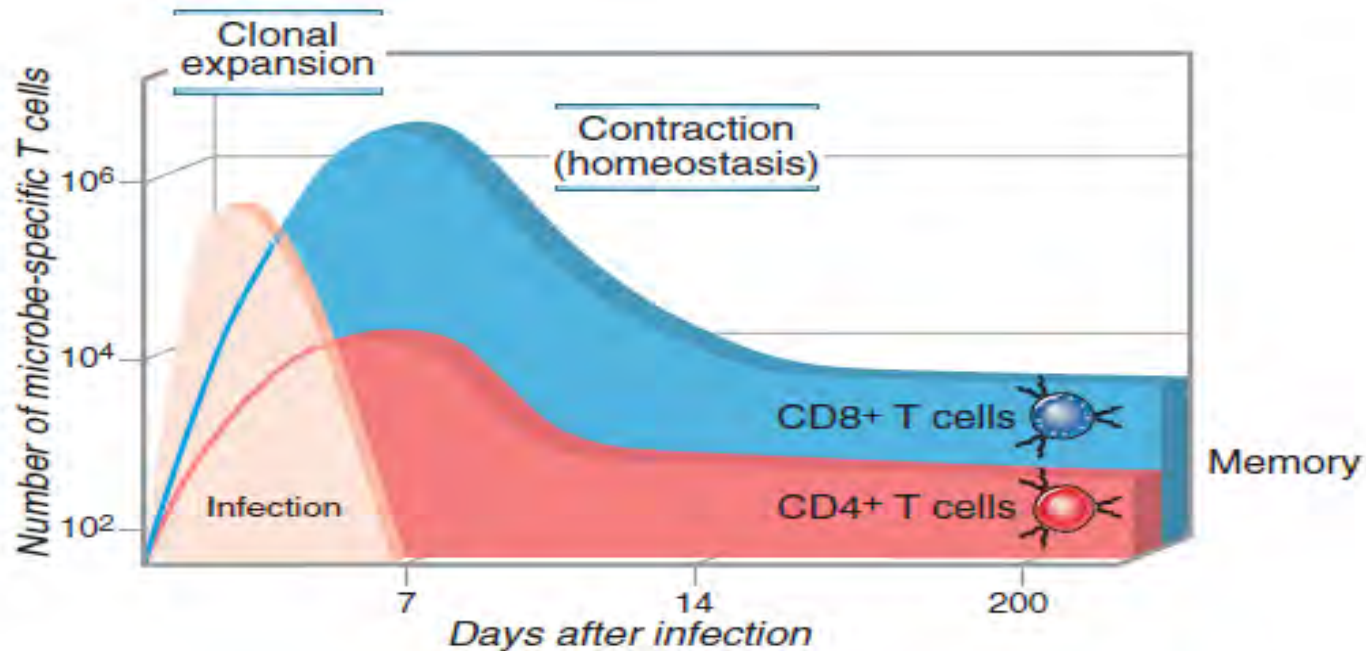
	T_H1 cells	T_H17 cells	T_H2 cells	T_{FH} cells	T regulatory cells (T_{reg})
Effector CD4 T cell					
Cytokines that induce differentiation	IL-12 IFN- γ	IL-6 IL-1 TGF- β	IL-4	IL-12, IL-6 TGF- β IL-23	TGF- β
Defining transcription factor	T-bet	ROR γ T	GATA3	Bcl6	FoxP3
Characteristic cytokines	IFN- γ	IL-17 IL-22	IL-4 IL-5 IL-13	IL-21	TGF- β IL-10
Function	Activate macrophages	Enhance neutrophil response	Activate cellular and antibody response to parasites	Activate B cells Maturation of antibody response	Suppress other effector T cells

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

Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

- Az antigén mennyisége

A T sejtek klonális expansziója



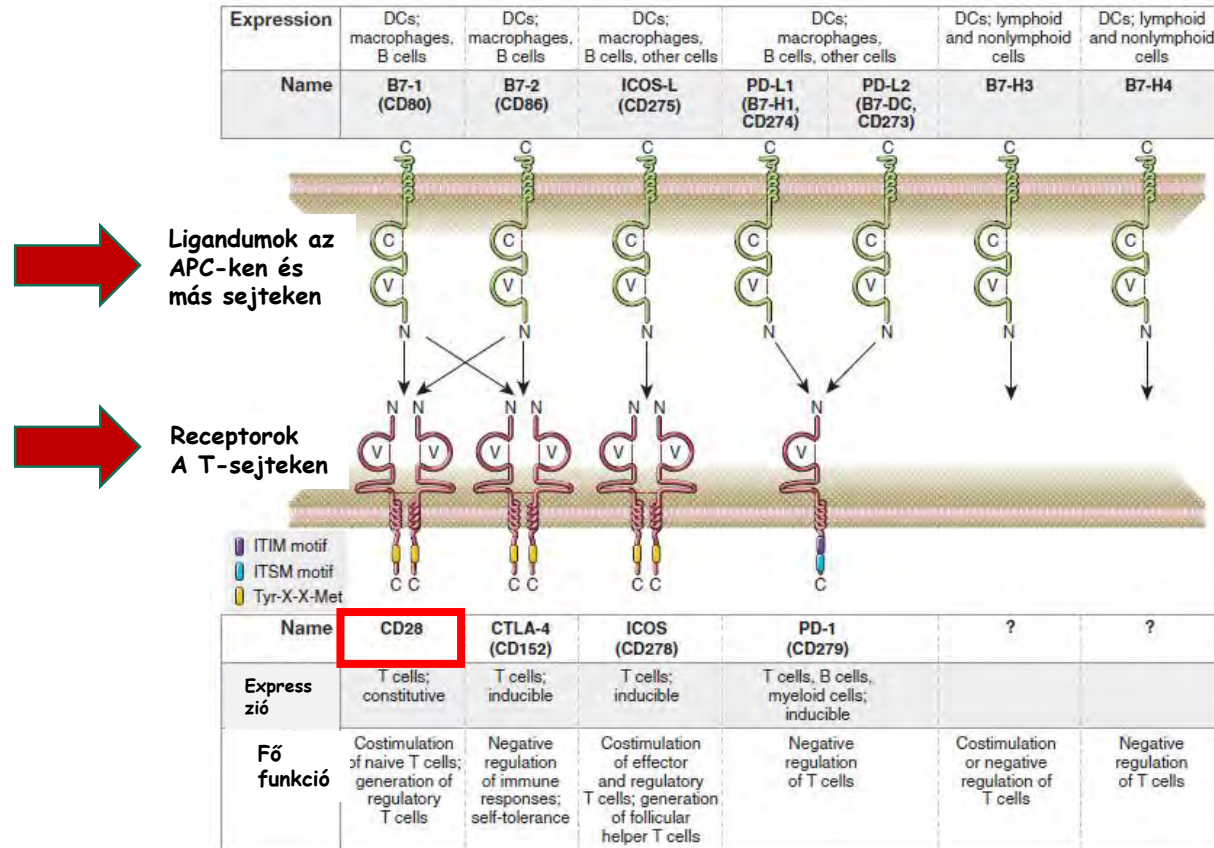
Cellular and Molecular Immunology, 7th ed., 2014 Elsevier

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

Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

- Az antigén mennyisége
- Kostimulációs és koinhibitoros molekulák

A B7 és CD28 családok



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

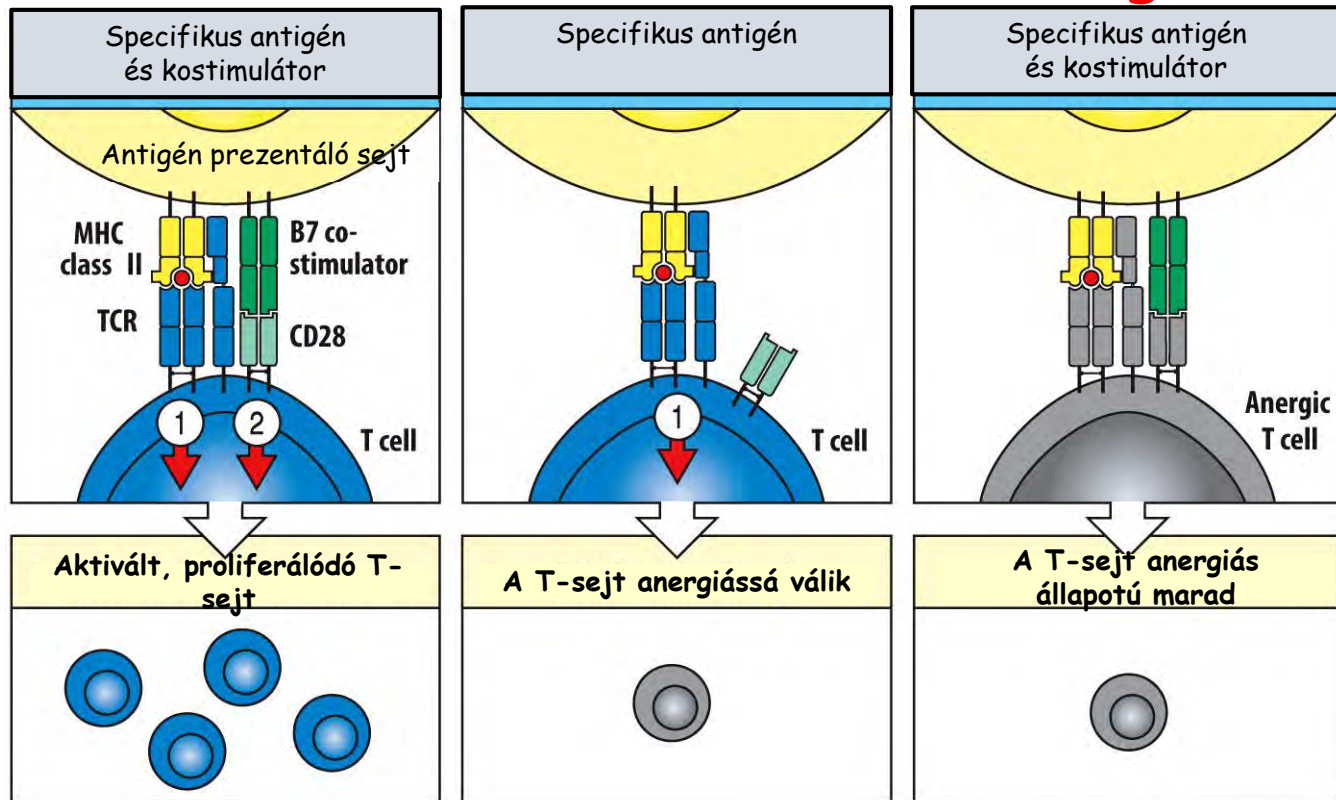
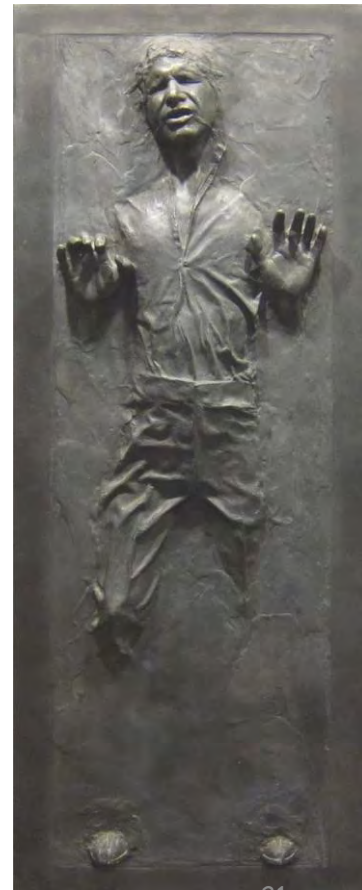
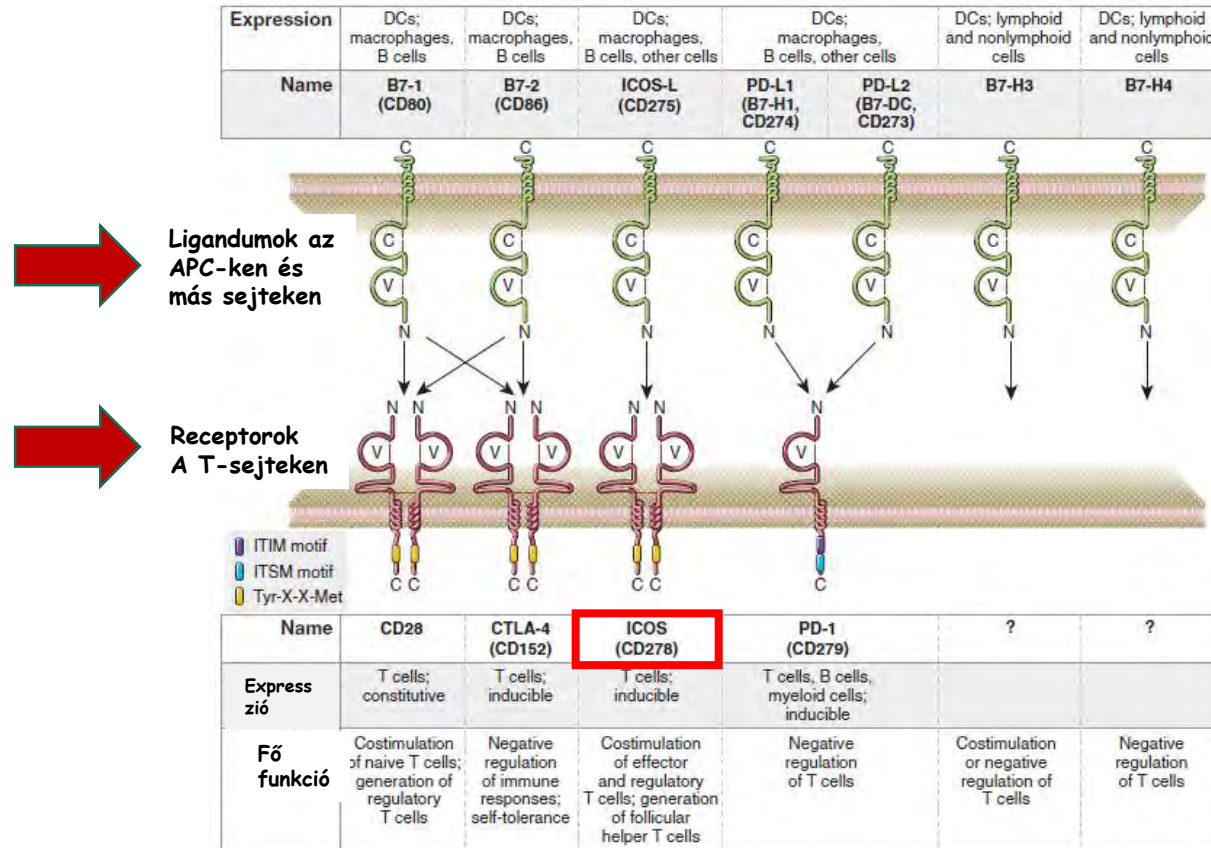


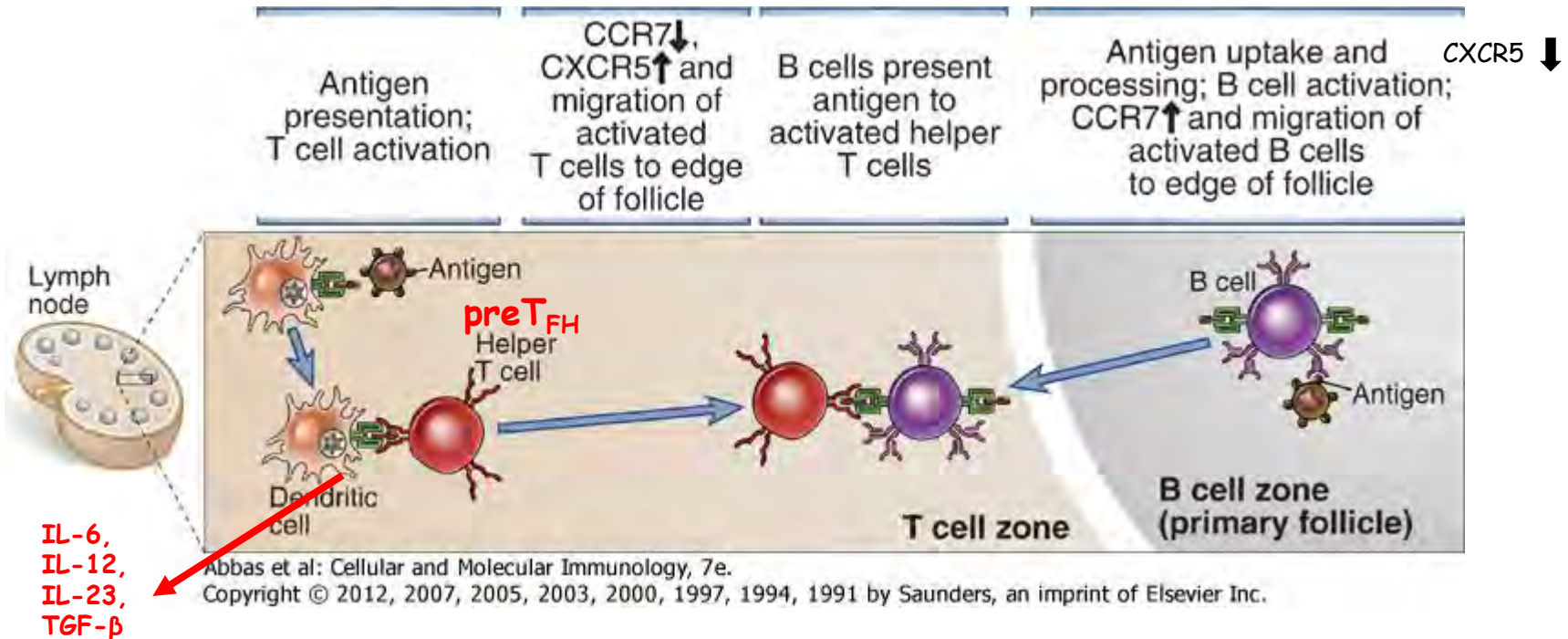
Figure 8.13 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



A B7 és CD28 családok

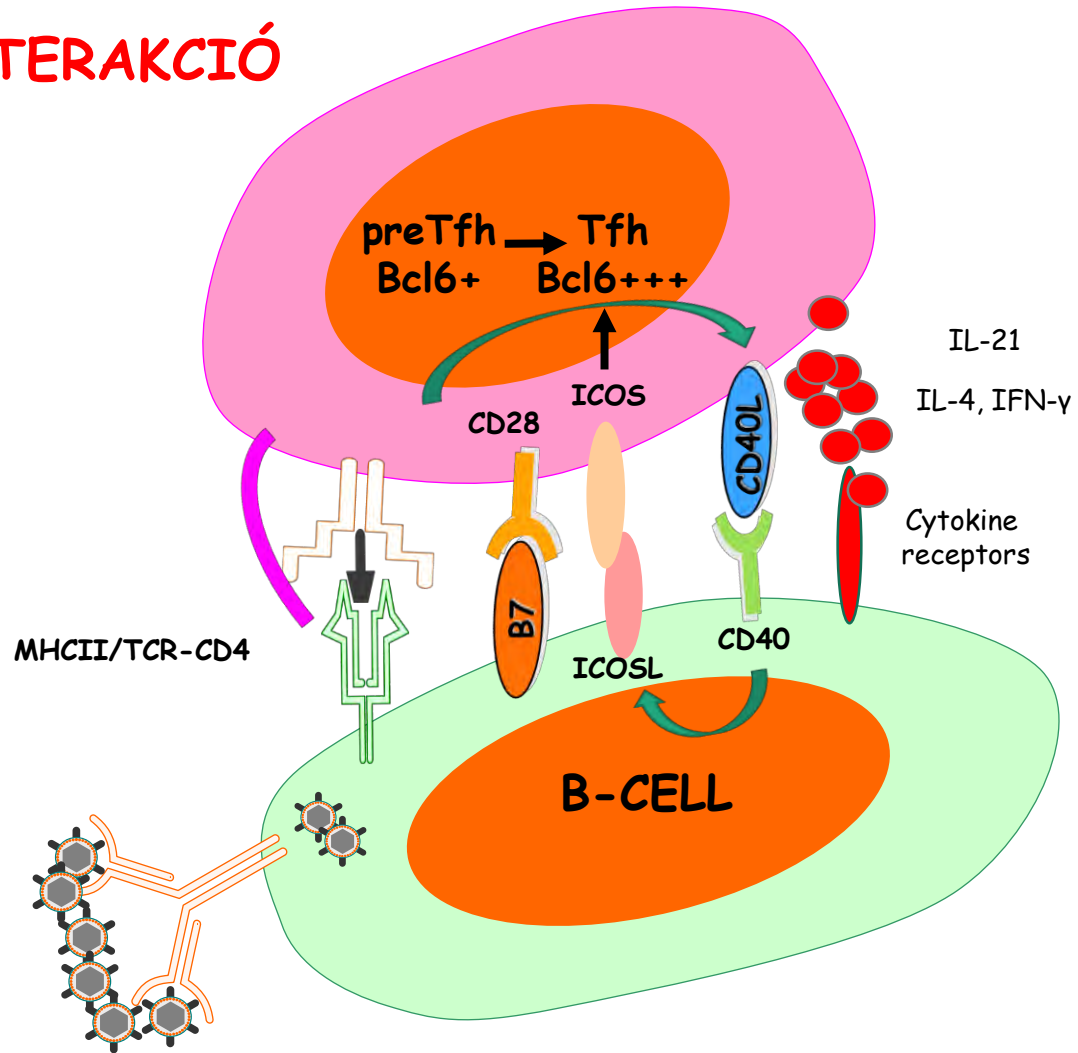


A FOLLIKULÁRIS HELPER T SEJTEK KIALAKULÁSA



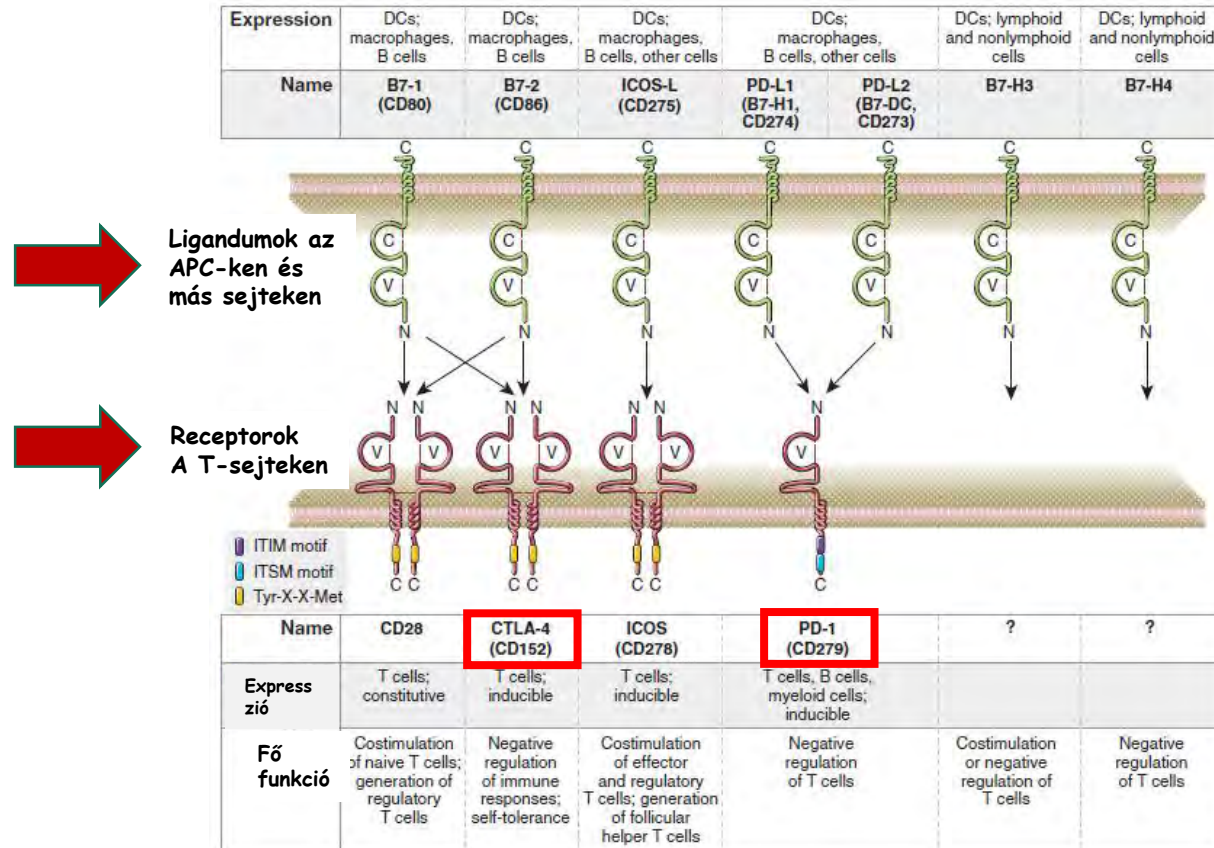
A follikuláris dendritikus sejtek által termelt CXCL13 a CXCR5 ligandja

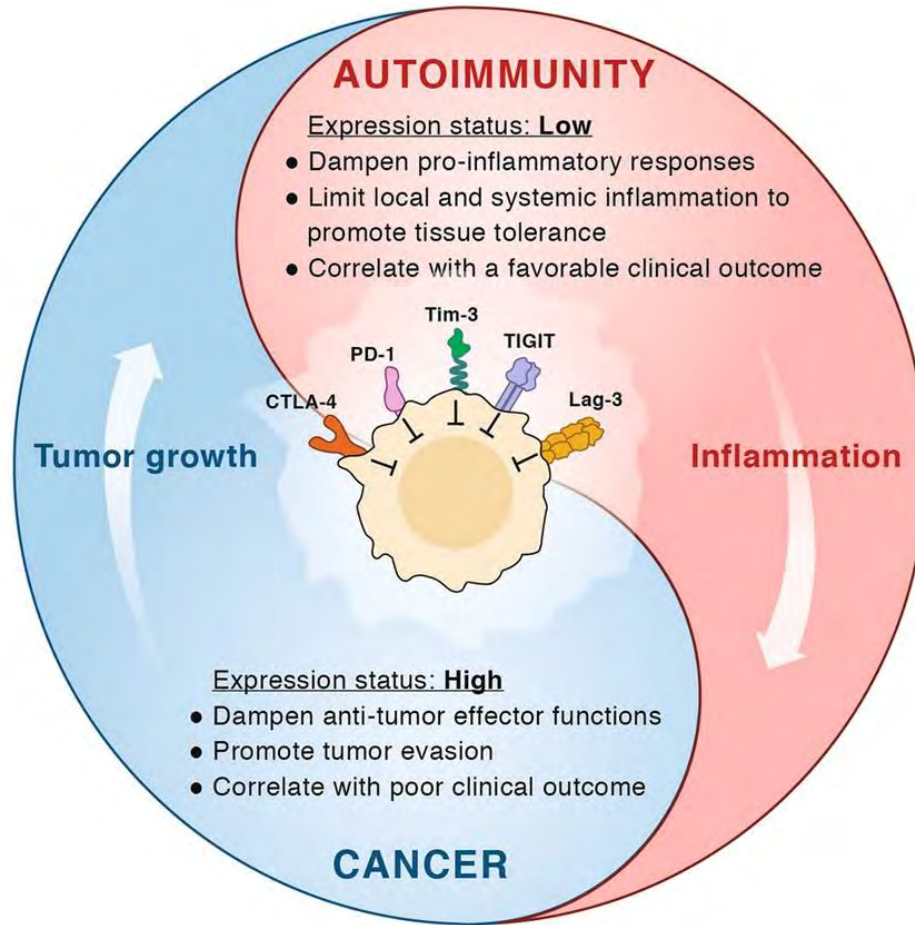
B-SEJT/T-SEJT INTERAKCIÓ



ICOS
(Inducible T-cell COStimulator)

A B7 és CD28 családok





Major functions of selected B7-CD28 family members

Activation

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

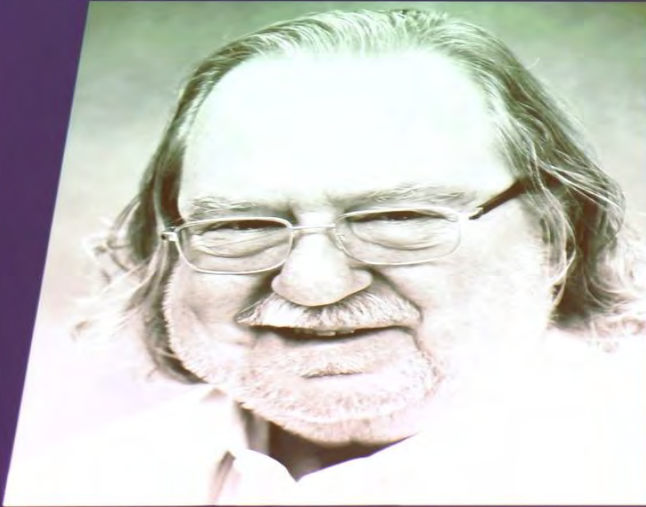
Inhibition

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

Nobel díj, 2018

Nobelförsamlingen
The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

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

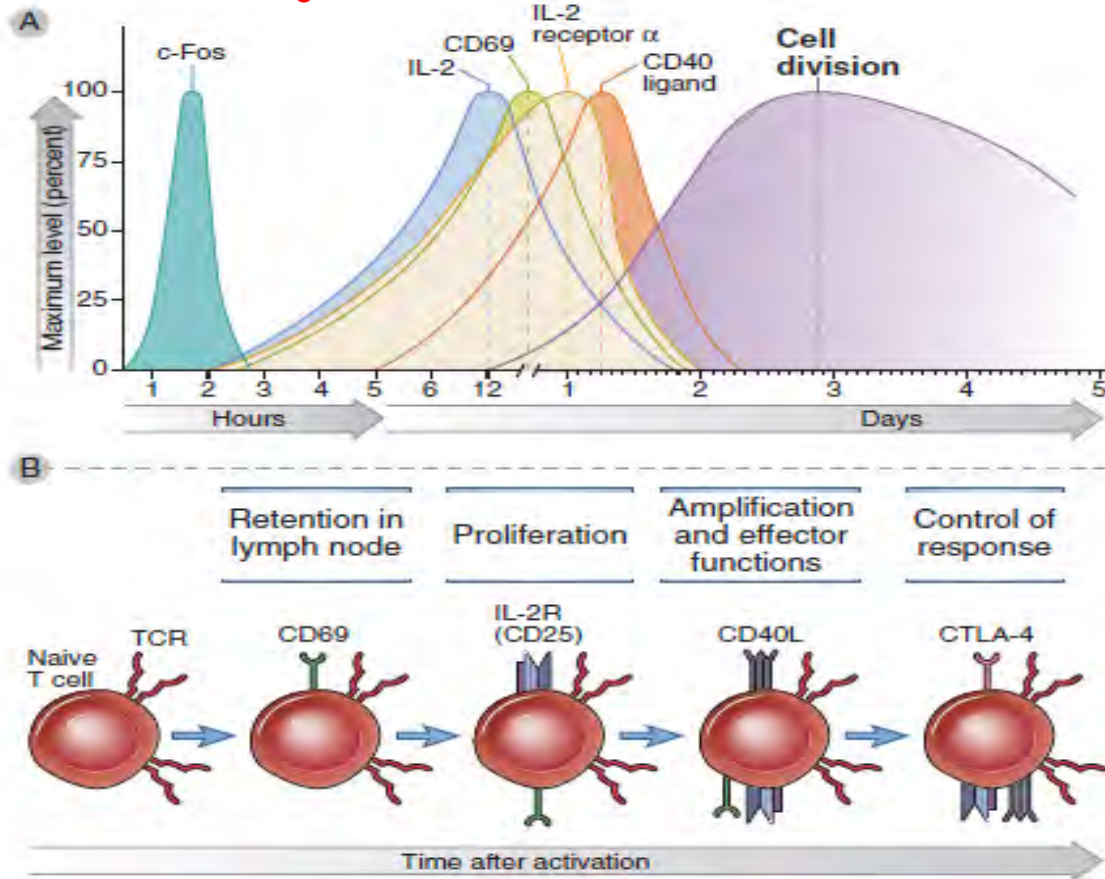


James P Allison
MD Anderson Cancer Center

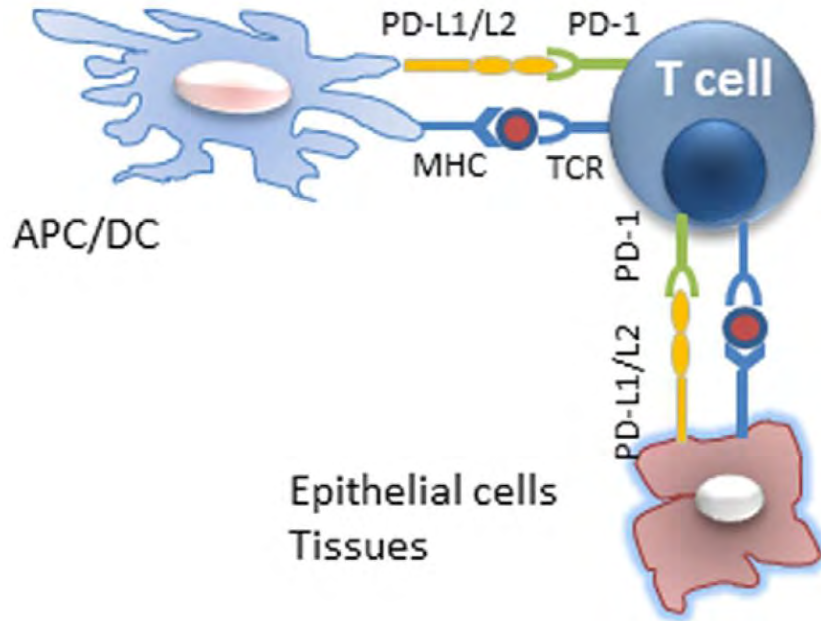


Tasuku Honjo
Kyoto University

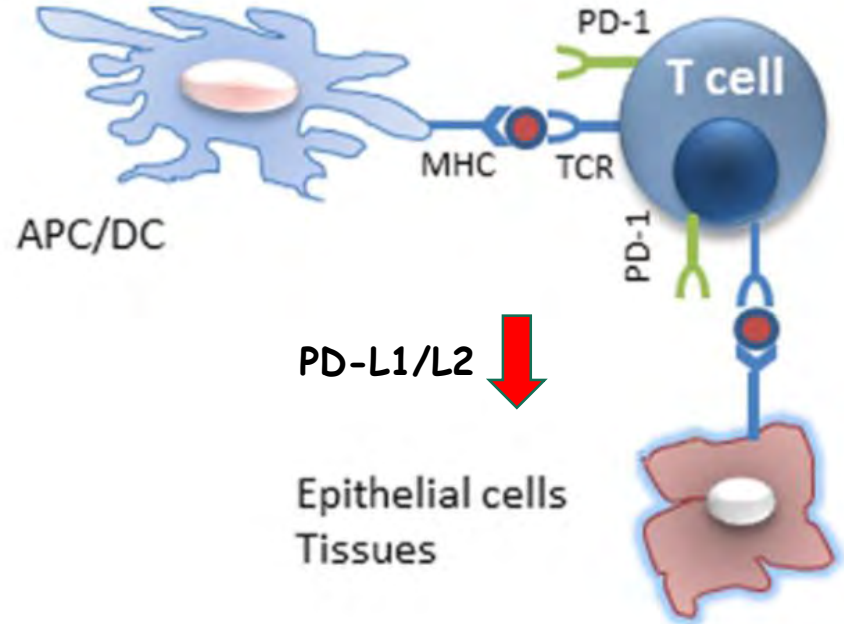
Változások a molekulák kifejeződésében T sejt aktivációt követően



A PD-1 receptor az effektor T sejteken fejeződik ki



Normál szövet



Gyulladás

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

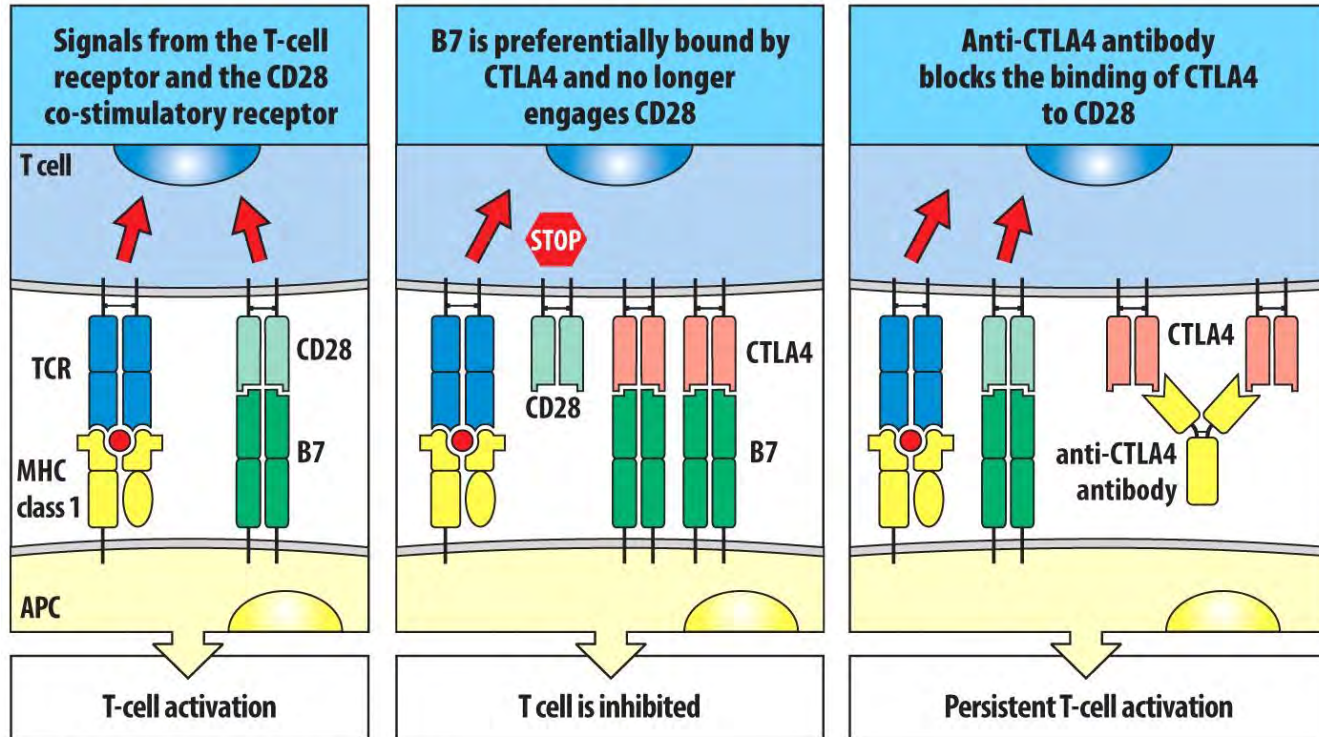
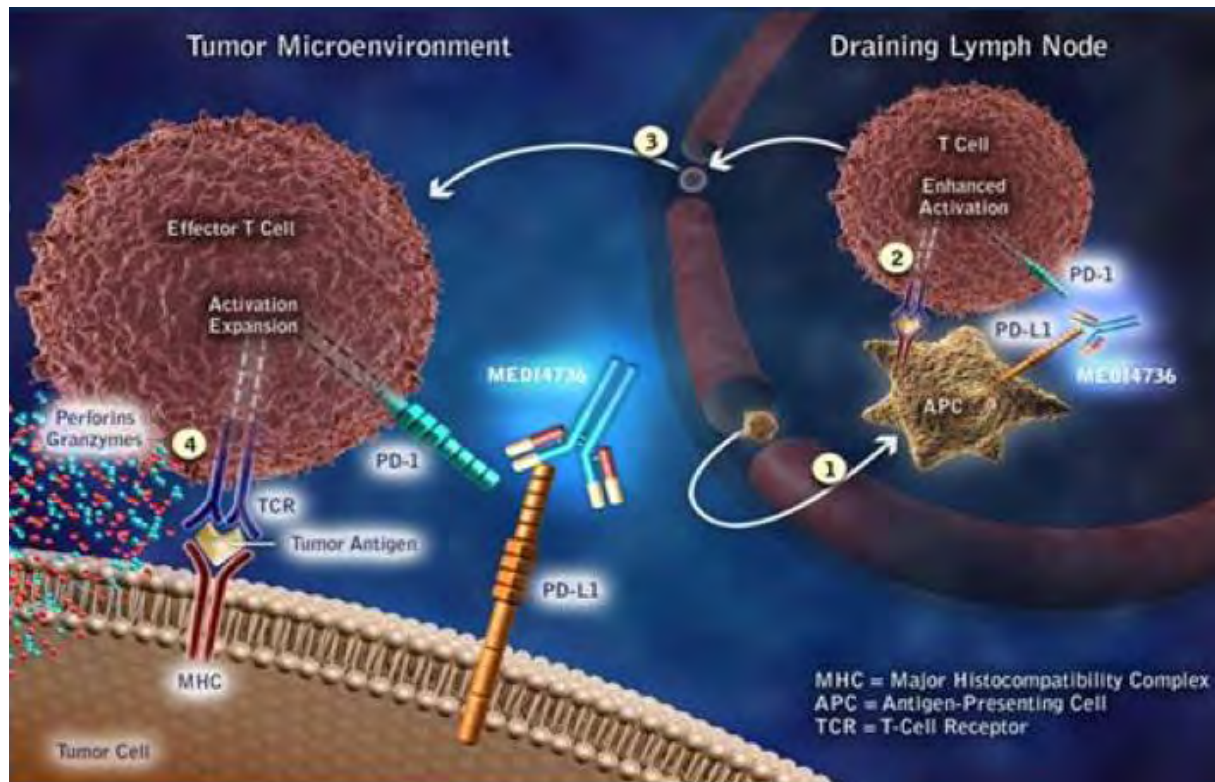
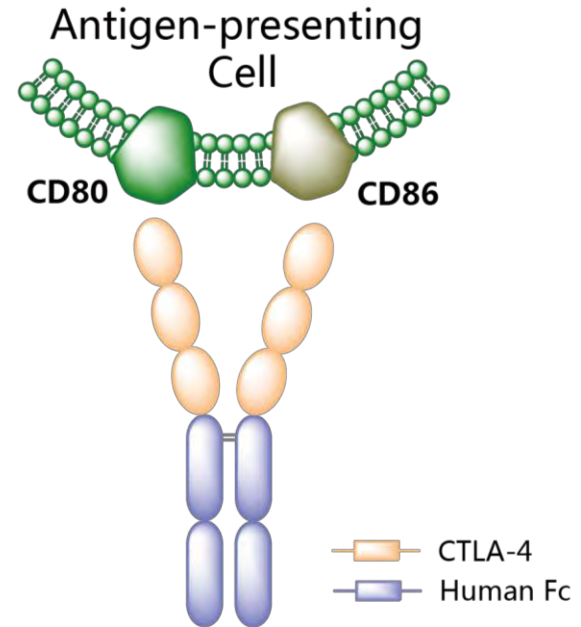
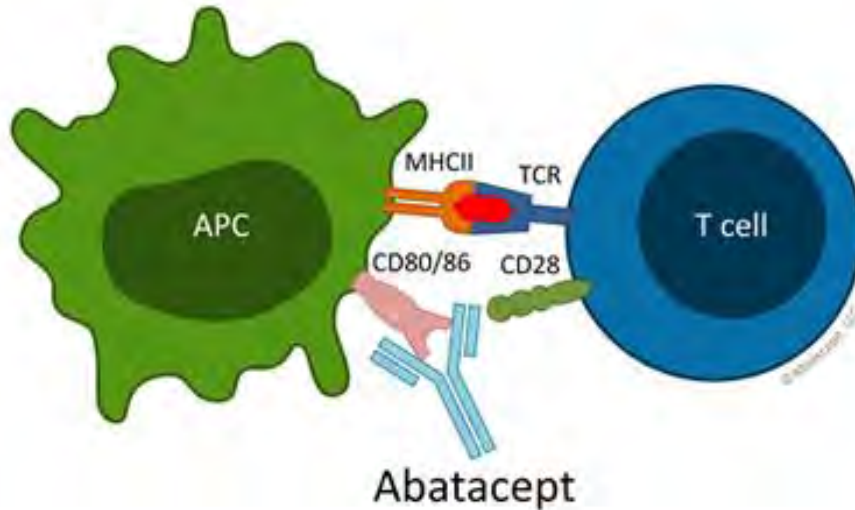


Figure 17.19 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A PD-1/PD-L1 INTERAKCIÓ GÁTLÁSA



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



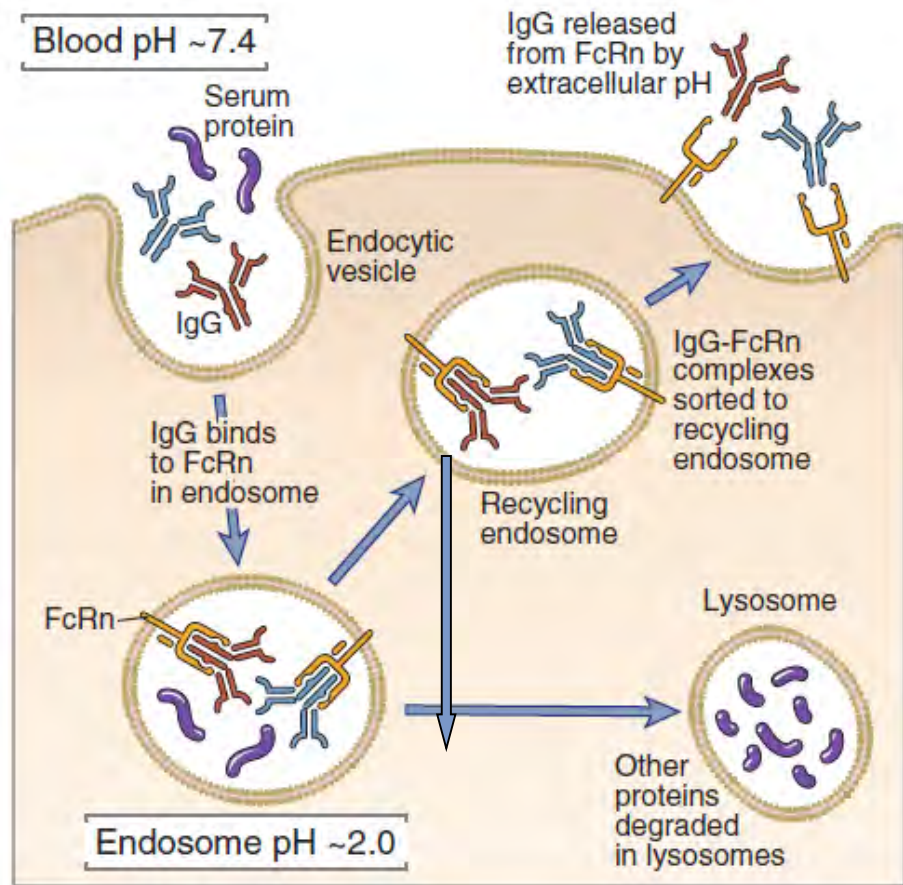
Az IgG plazma féléletideje kiugróan magas

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

Az FcRn működése

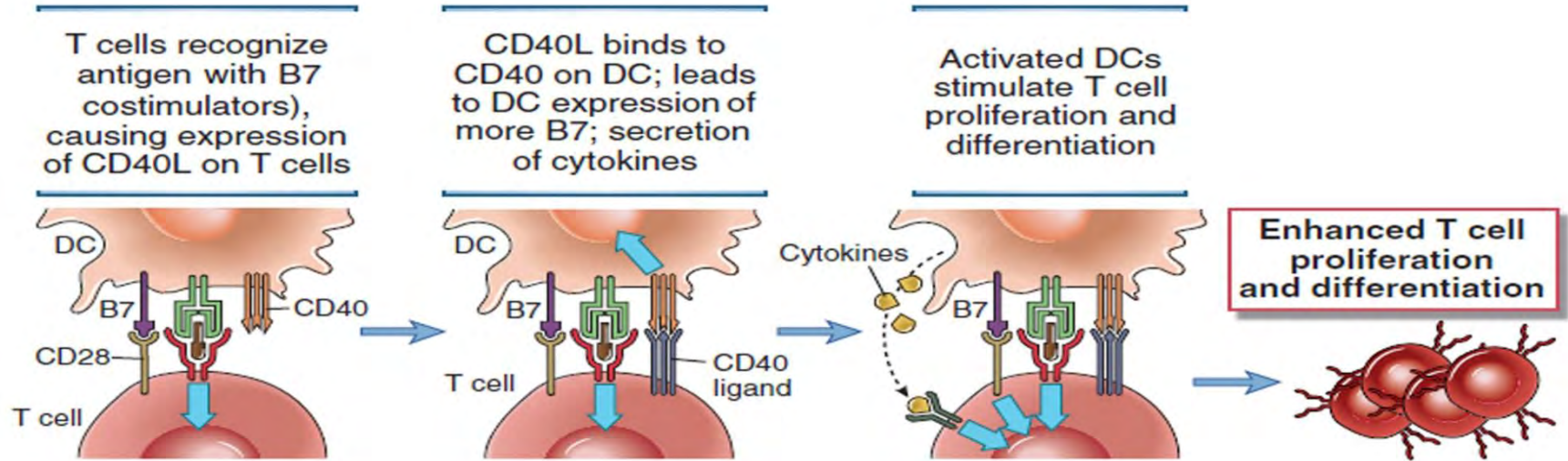
pinocitózis

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



Ha az epitélsajt másik oldalán távozik:
transzcitózis

A CD40/CD40L szerepe T sejt/APC kommunikációban



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

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

A T-SEJT SEGÍTSÉG HIÁNYA CSÖKKENT ELLENANYAGTERMELÉST OKOZ

X-KAPCSOLT HYPER IgM SZINDRÓMA, XLHIM

Genetikai háttér:

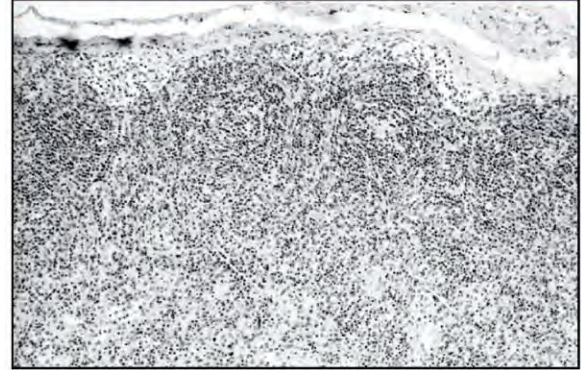
- A CD40 ligandumot kódoló gén defektusa

Szimptómák:

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

A GERMINÁLIS CENTRUMOK HIÁNYA XLHIM ESETÉN

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



Lymph node with germinal centers

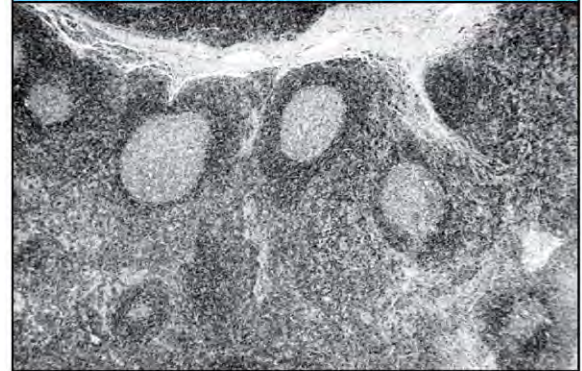
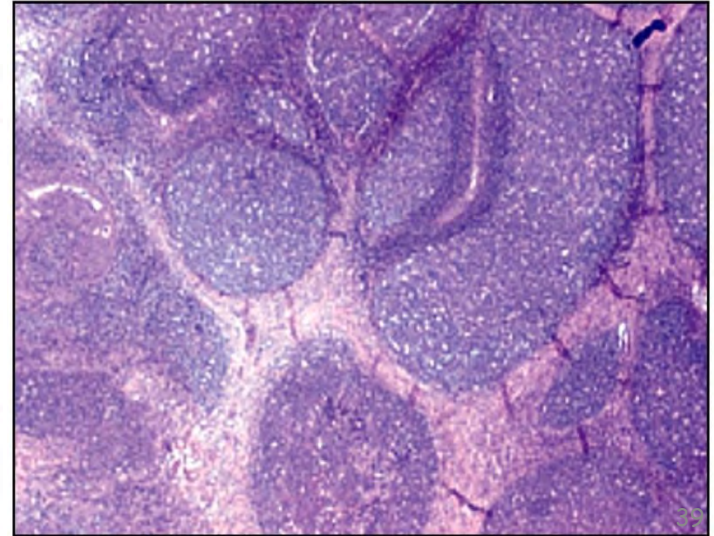
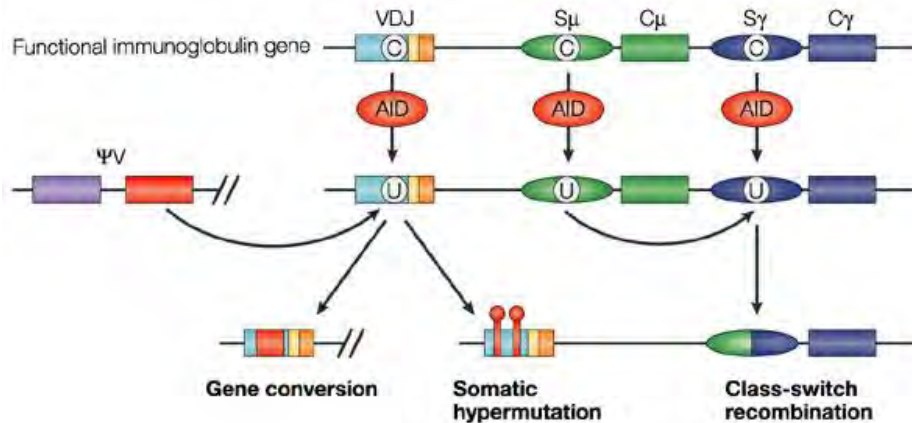


Figure 2.6 Case Studies in Immunology, 6ed. (© Garland Science 2012)

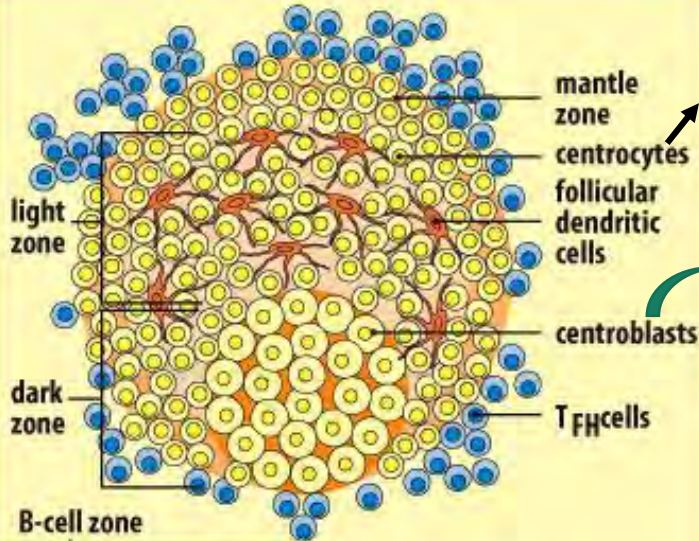
AUTOSZÓMÁS HIPER IgM SZINDRÓMA

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



A GERMINÁLIS CENTRUM SZERKEZETE

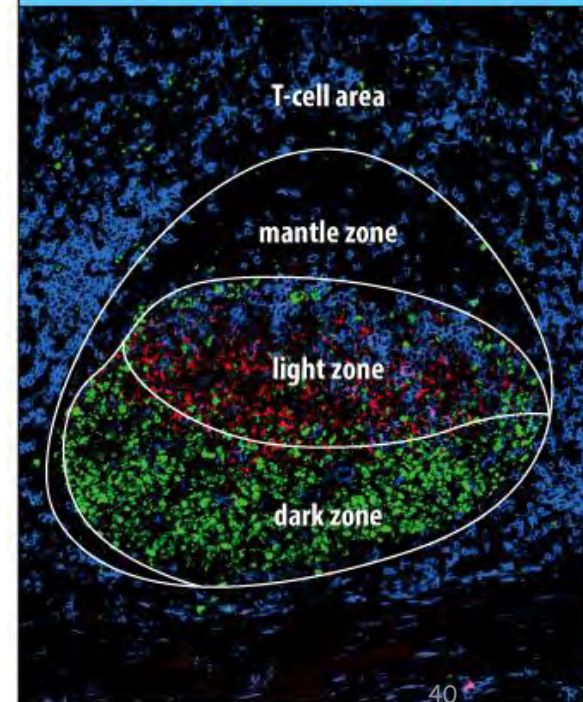
Schematic representation of a germinal center



Magas BCR expresszió
Szelekció
B/FDC interakció
B/T_{FH} interakció

Alacsony BCR expresszió
Magas AID expresszió
Proliferáció
Szomatikus hipermutáció

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



Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

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

A citotoxikus CD8⁺ T sejtek számos fertőzött sejtet képesek egymás után elpusztítani

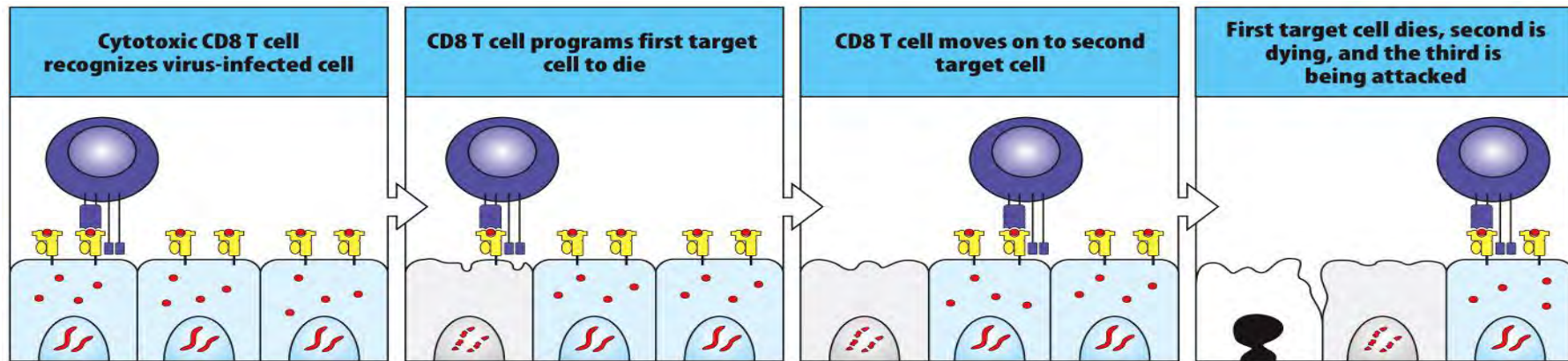
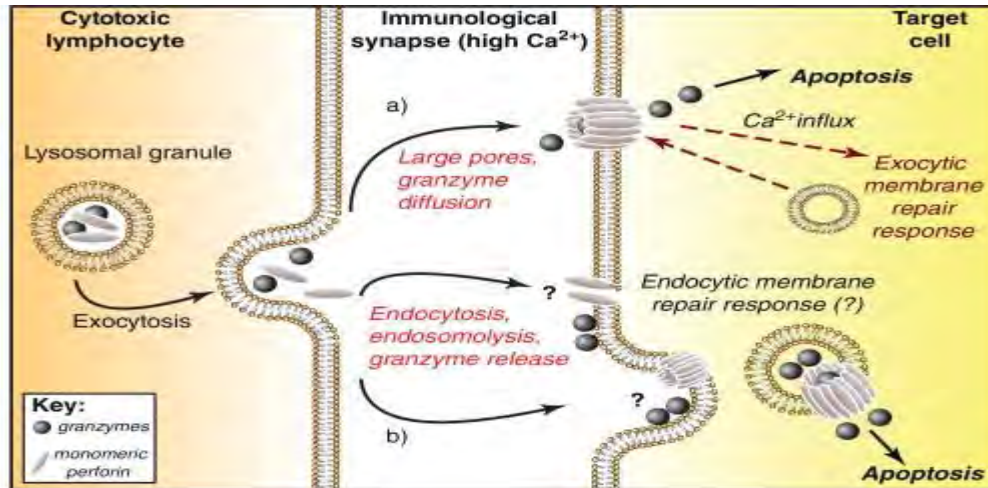
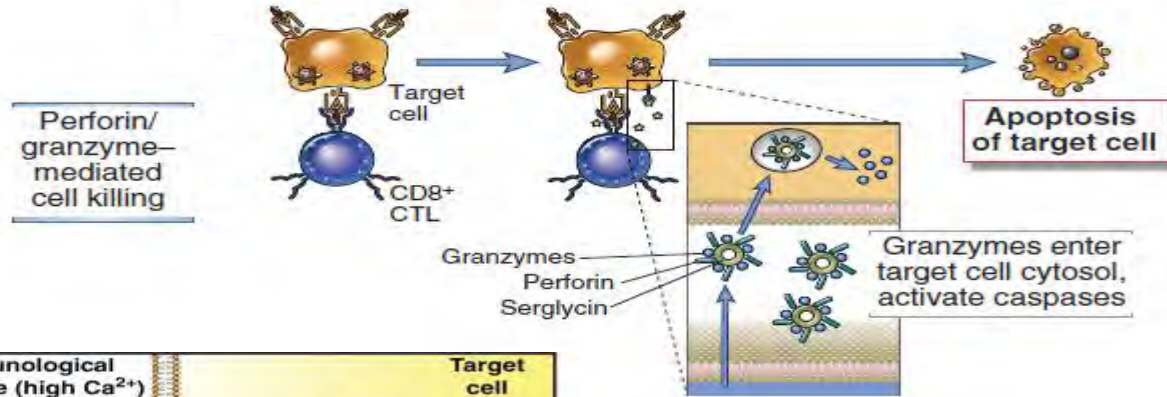
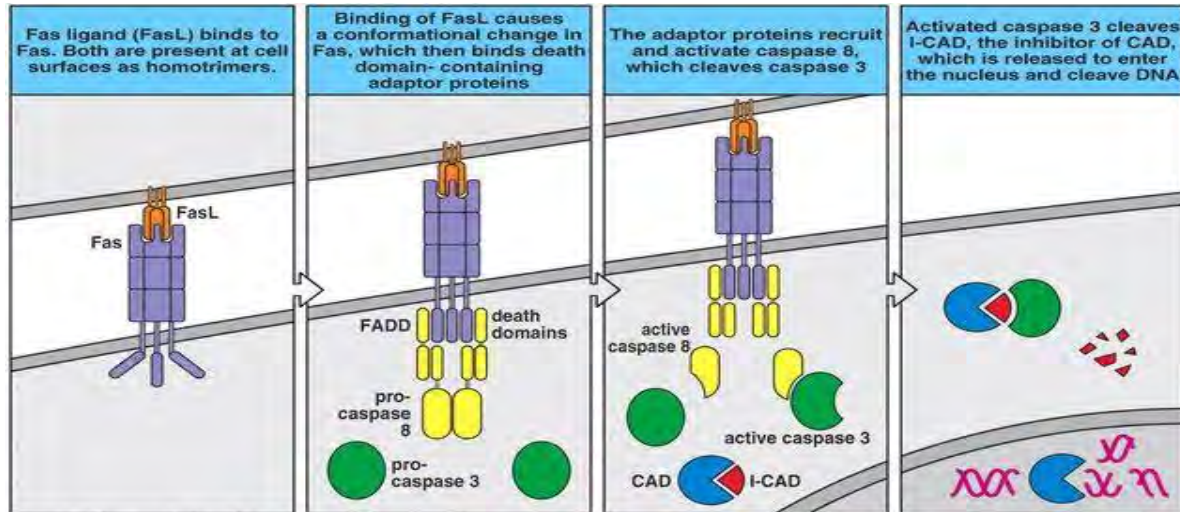
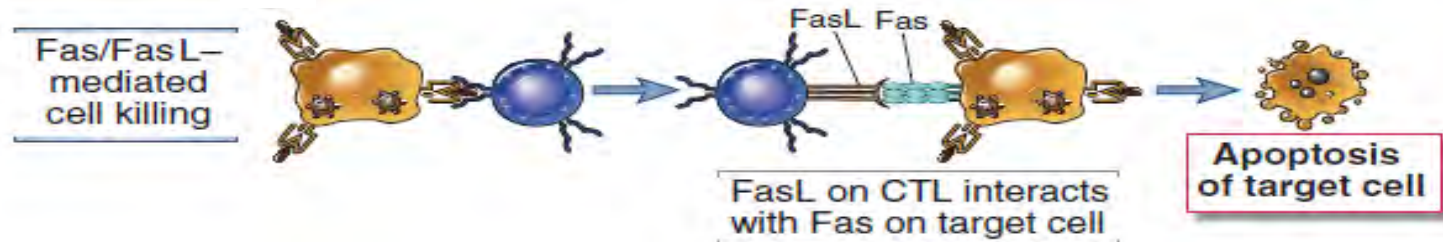


Figure 8.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A target sejtek CTL-mediált elpusztításának mechanizmusa I.

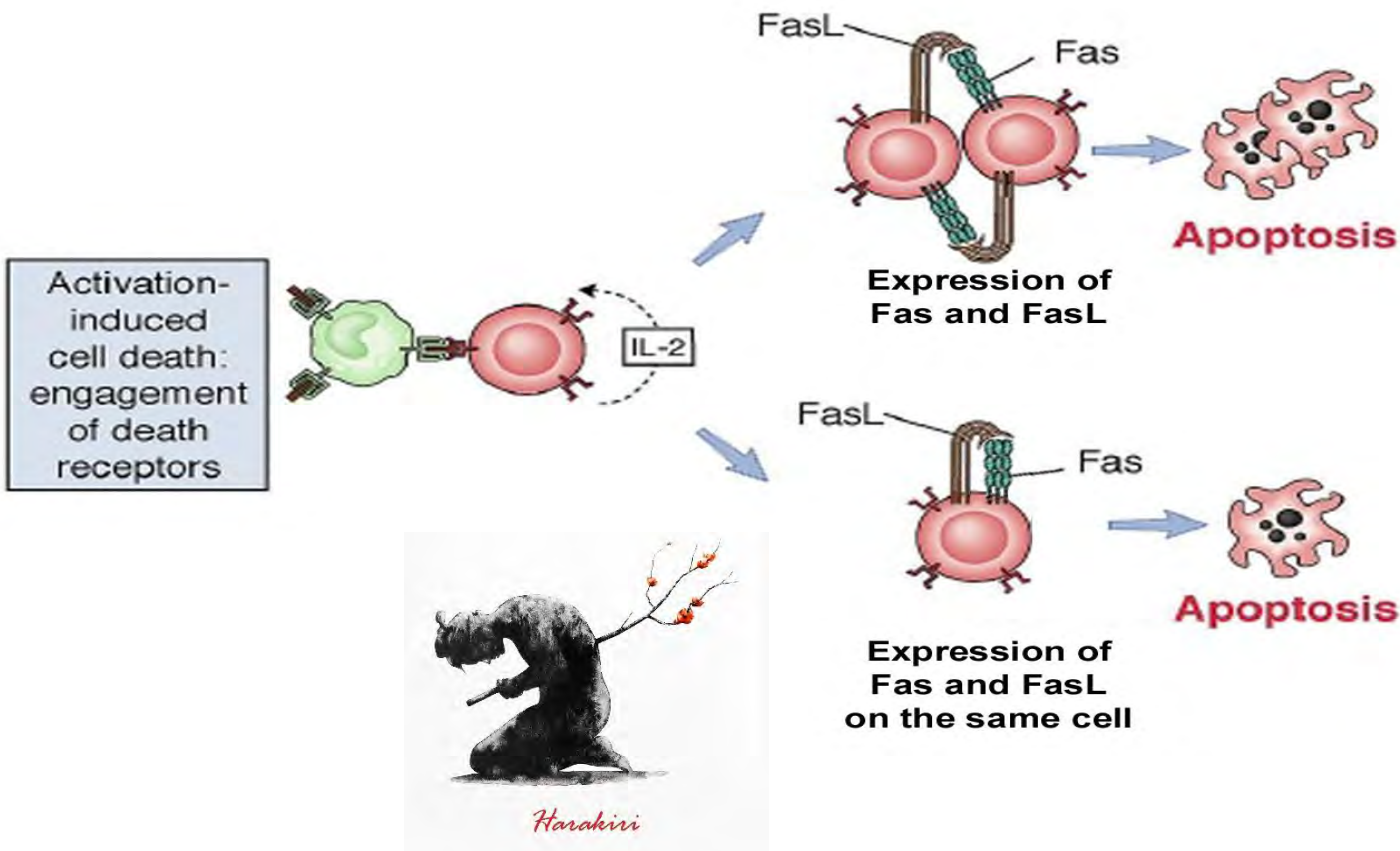


A target sejtek CTL-mediált elpusztításának mechanizmusa II.



CAD: caspase-activated DNase

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



Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

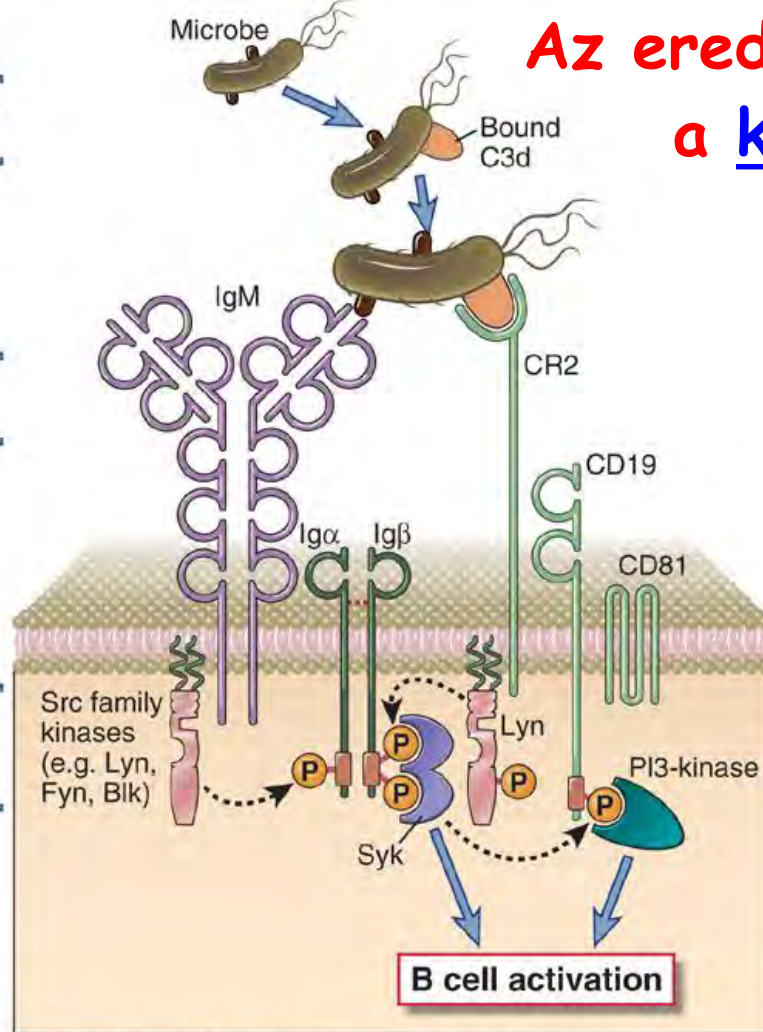
- Az antigén mennyisége
- Kostimulációs és koinhibitoros molekulák
- Aktiváció-indukált sejthalál
- Komplement fehérjék és ellenanyagok

Az eredményes B-sejt aktivációhoz a koreceptor aktivációja is szükséges

Complement
activation

Recognition
by B cells

Signals from
Ig and CR2
complex



A B-sejt koreceptor:

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

A memóriaválasz során naív B-sejtek nem aktiválódnak

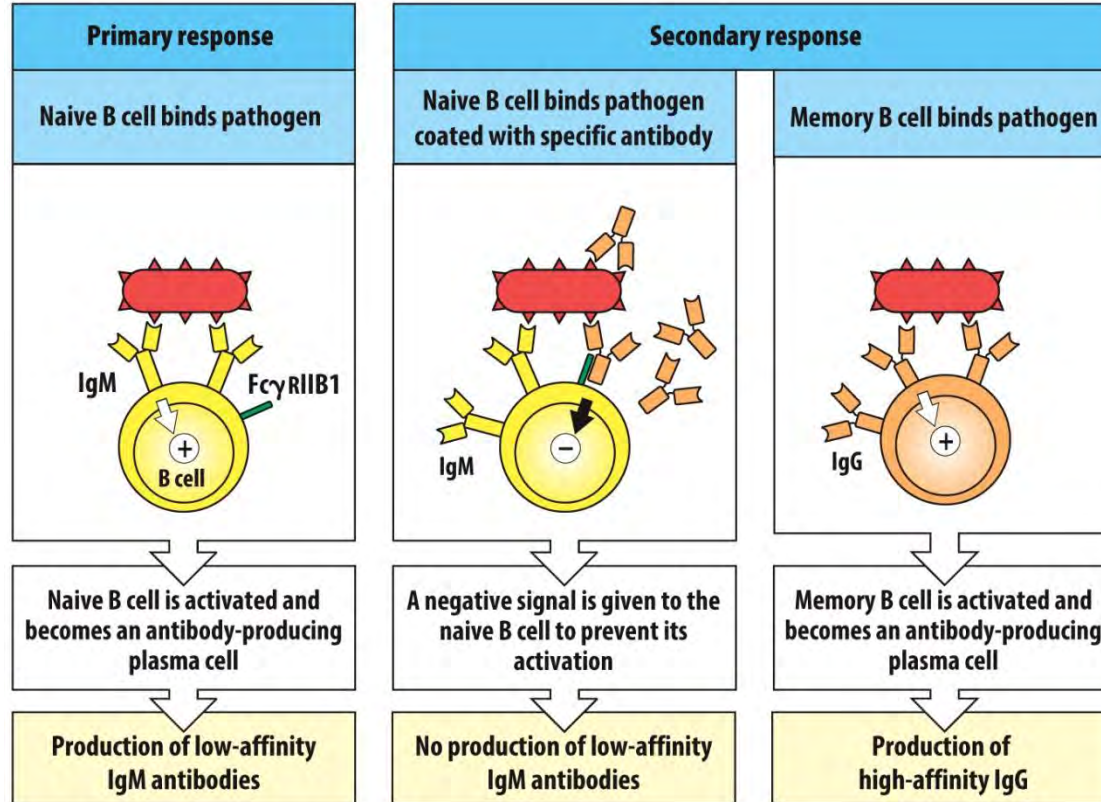
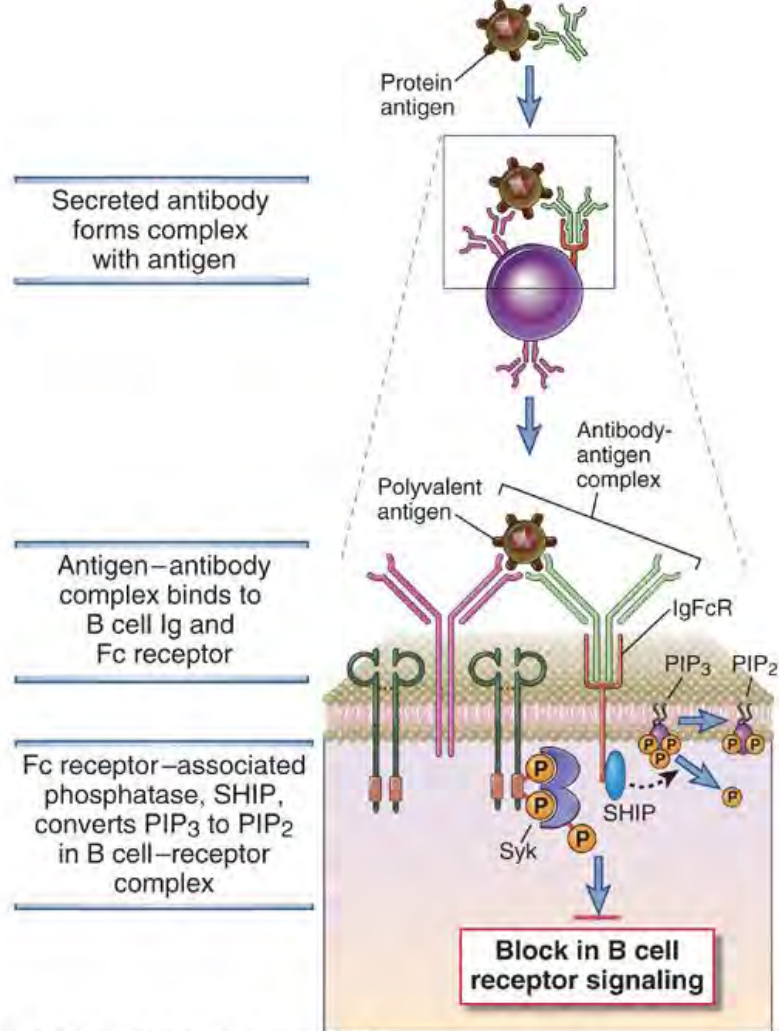


Figure 11.5 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Negatív visszacsatolás: a B sejt-aktiváció gátlása

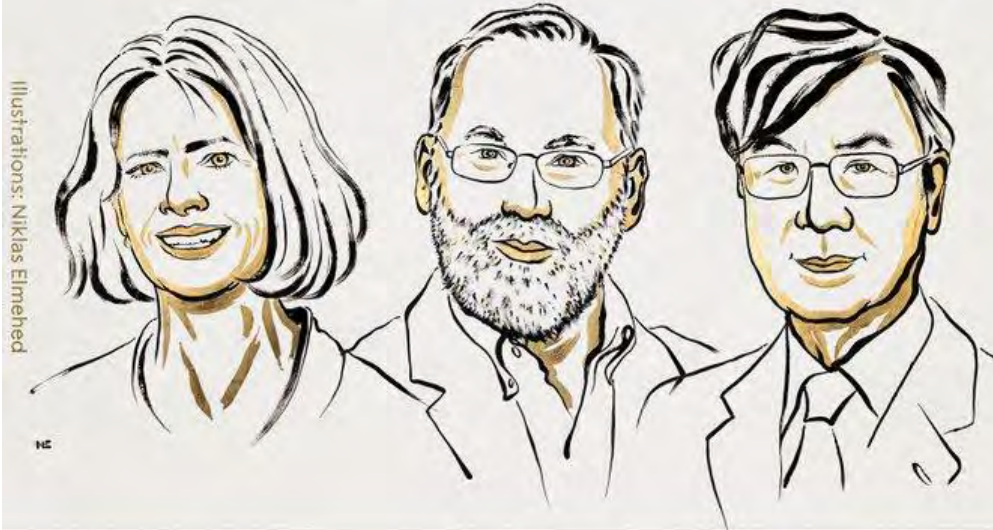


FcγRIIB receptor a naív B
sejteken fejeződik ki

Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

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

THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2025



Illustrations: Niklas Elmehed

Mary E.
Brunkow

Fred
Ramsdell

Shimon
Sakaguchi

"for their discoveries concerning
peripheral immune tolerance"

THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET



2023. november 20.

A CD4⁺ T sejtek funkcionális csoportjai

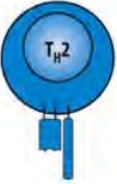
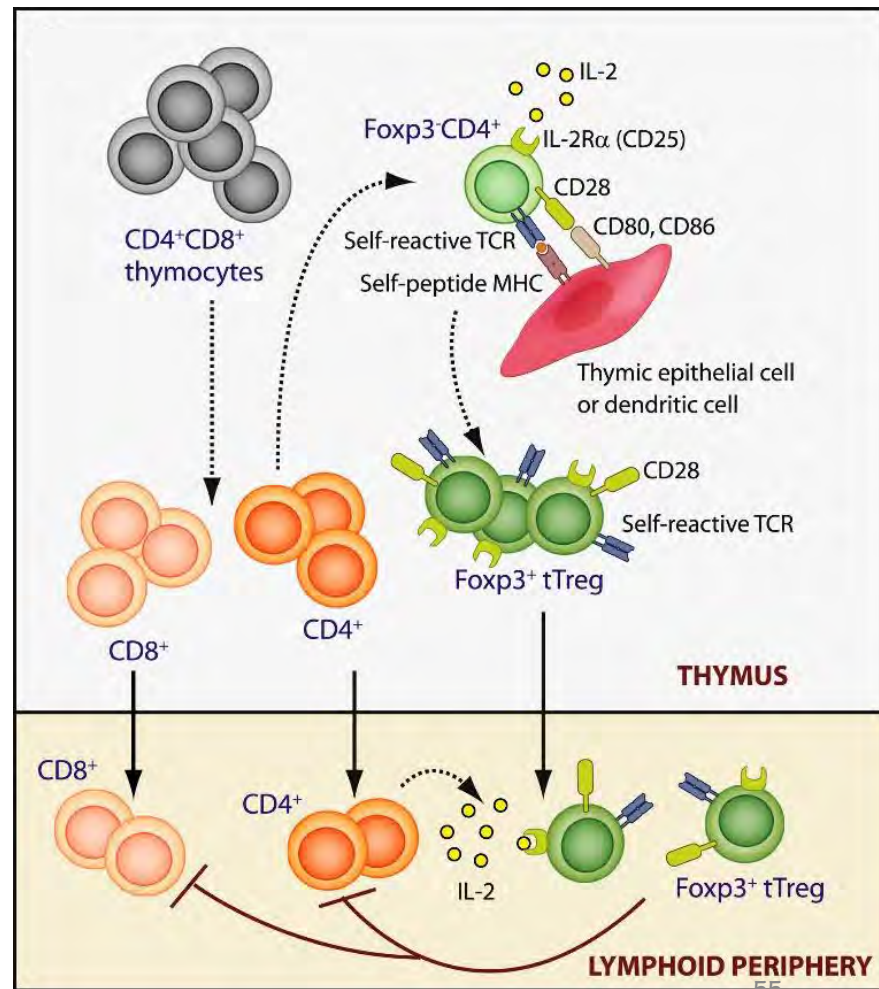
	T_H1 cells	T_H17 cells	T_H2 cells	T_{FH} cells	T regulatory cells (T_{reg})
Effector CD4 T cell					
Cytokines that induce differentiation	IL-12 IFN- γ	IL-6 IL-1 TGF- β	IL-4	IL-12, IL-6 TGF- β IL-23	TGF- β
Defining transcription factor	T-bet	ROR γ T	GATA3	Bcl6	FoxP3
Characteristic cytokines	IFN- γ	IL-17 IL-22	IL-4 IL-5 IL-13	IL-21	TGF- β IL-10
Function	Activate macrophages	Enhance neutrophil response	Activate cellular and antibody response to parasites	Activate B cells Maturation of antibody response	Suppress other effector T cells

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

A $CD4^+FOXP3^+CTLA-4^+CD25^+$ regulátor T-sejtek
feladata az immunválasz szuppressziója és a
sajáttal szembeni tolerancia fenntartása

Tímusz-eredetű tTreg
Perifériás pTreg

A tímusz-eredetű regulátor T-sejtek (Treg) fejlődése



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

CENTRÁLIS TOLERANCIA

A potenciálisan autoreaktív klónok eltávolítása

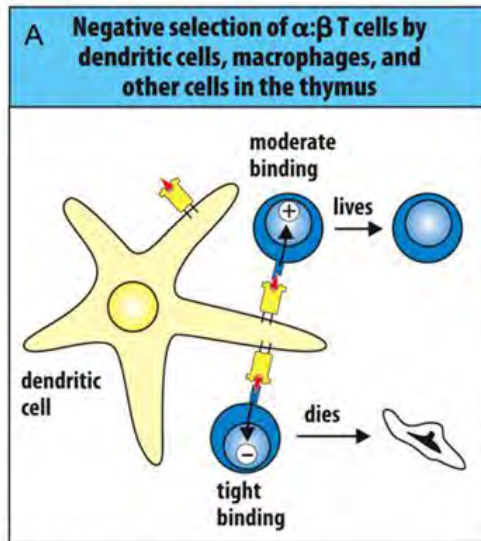
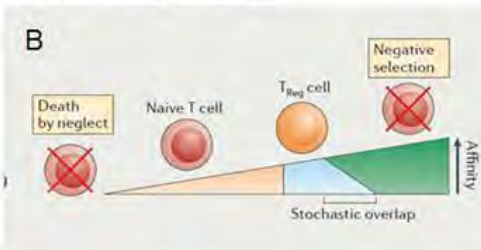
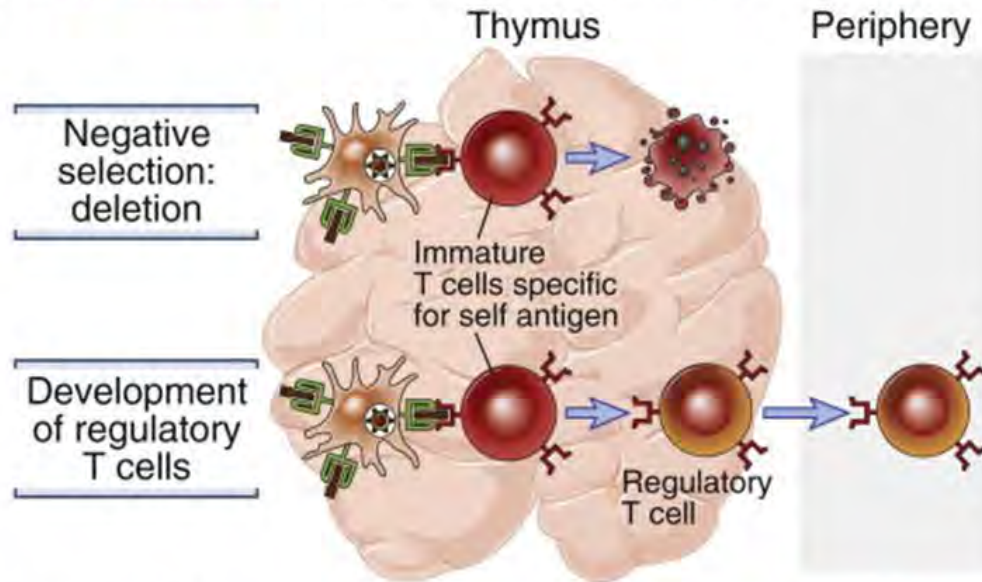


Figure 7.18 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



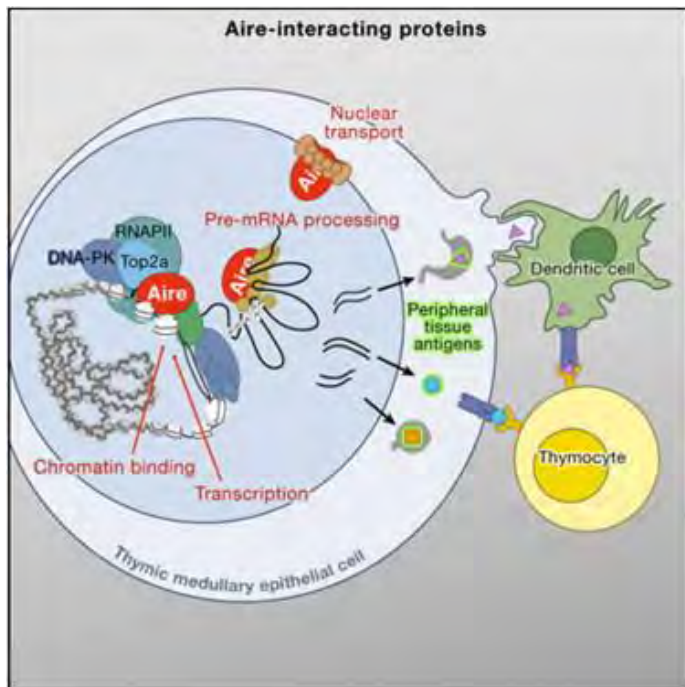
A saját MHC/saját antigén komplexet **nagy affinitással** kötő T-sejtek **eliminálódnak**, a közepes affinitású klónok túlélnek.



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

Autoimmun regulátor (AIRE)

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



A centrális T-sejt tolerancia kialakulásának defektusa

esetén túl sok autoreaktív T-sejt hagyja el a tímuszt és kerül a perifériára

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

Az APECED tünetei



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

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

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

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



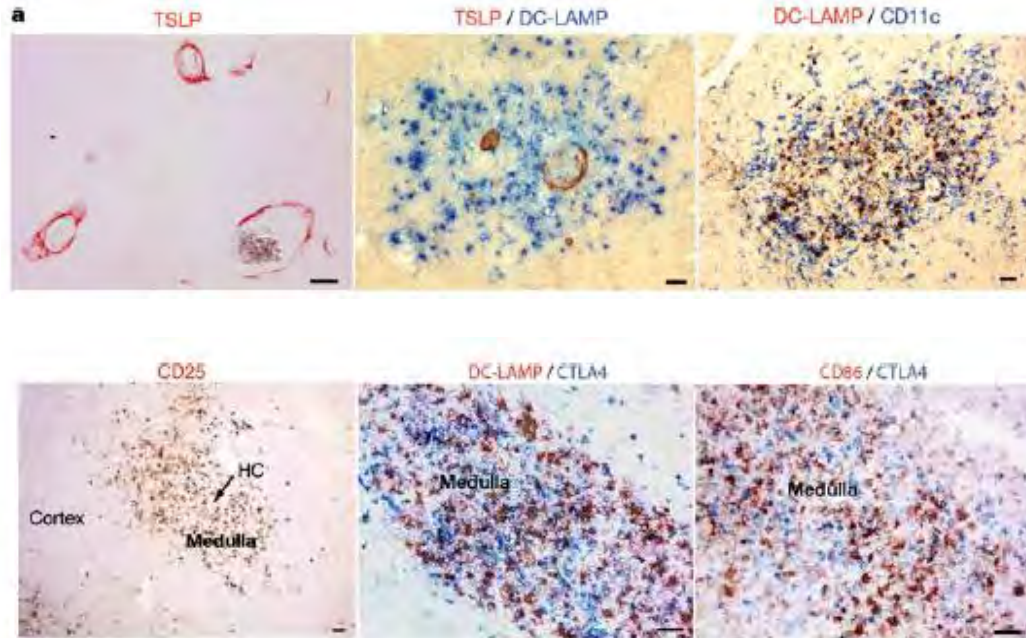
Figure 13.21 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



© Therapia Fennica / Kandidiasiskustannus.OY

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

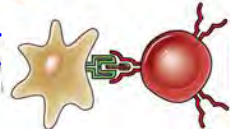
A Hassall testek a dendritikus sejtek aktivációján keresztül elősegítik a regulátor T-sejtek fejlődését a humán tímuszban



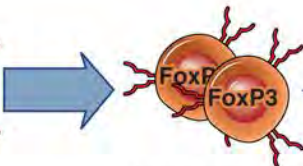
Watanabe et al. Nature 436, 1181
doi:10.1038/nature03886

Treg differenciáció

tTreg



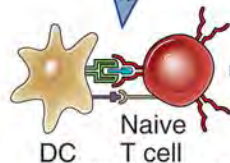
Recognition of self antigen in thymus



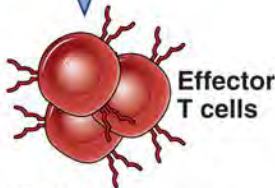
Regulatory T cells

Inhibition of T cell activation

Inhibition of T cell effector functions

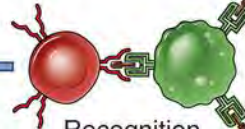


Naive T cell



Effector T cells

Lymph node



Recognition of self antigen in peripheral tissues

pTreg

Szuboptimális TCR szignál

Gyenge ko-stimuláció

IL-2, TGF- β

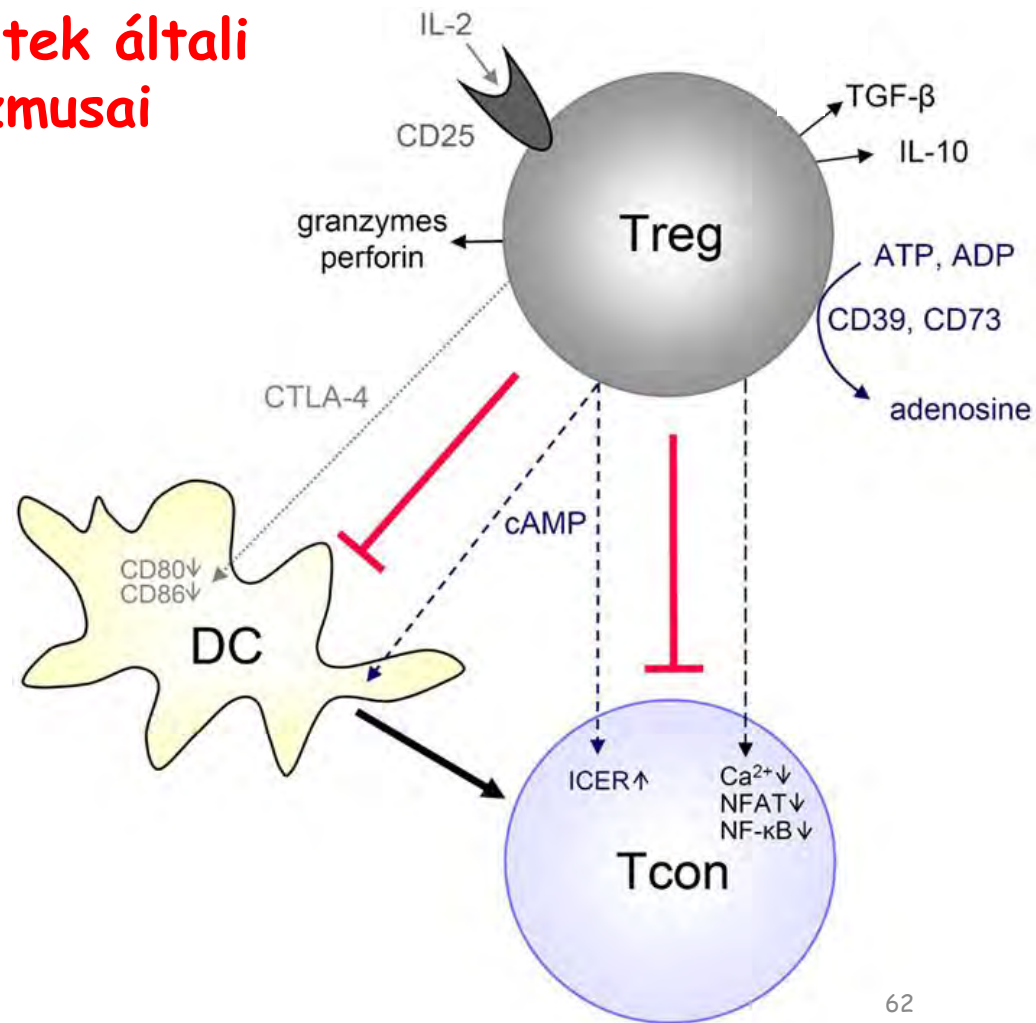
Lokális immunszuppresszió

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

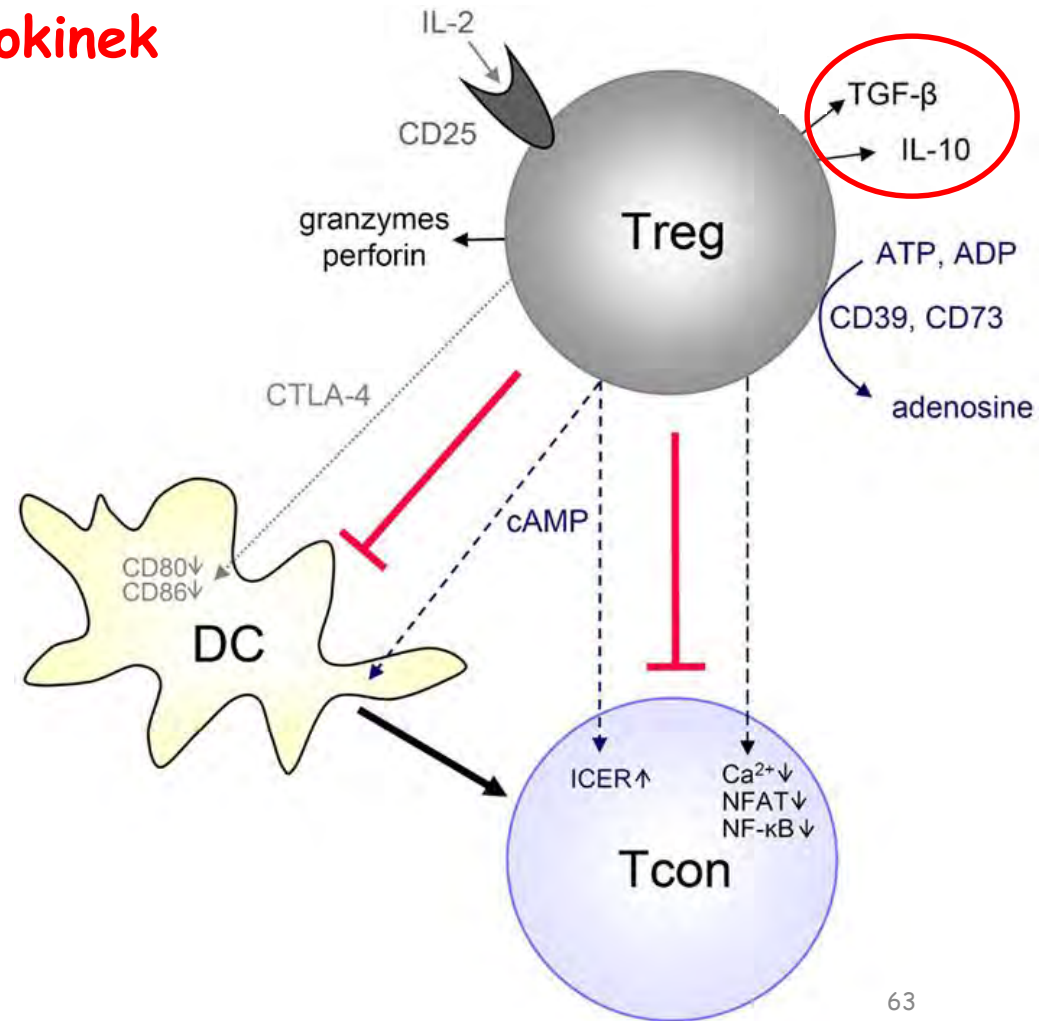
Specifikus immunterápia



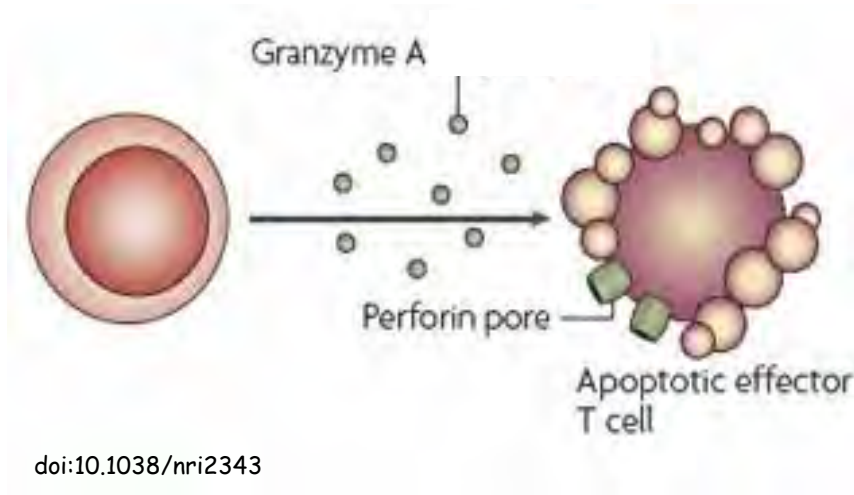
A tolerancia regulátor T sejtek általi fenntartásának mechanizmusai



Anti-inflammatorikus citokinek termelése



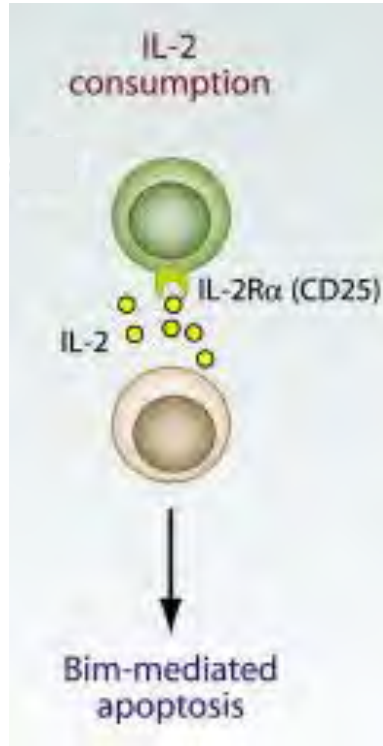
Citolízis



A Treg-mediált citolízis granzim A és perforin közvetítésével történik

METABOLIKUS SZUPPRESSZIÓ

IL-2 DEPRIVÁCIÓ

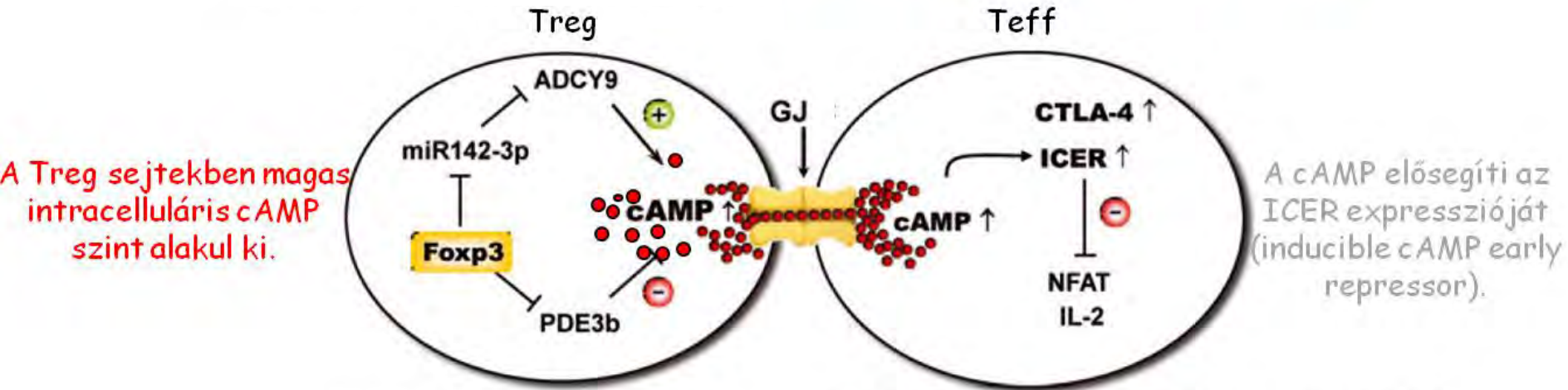


Az IL-2-nek esszenciális szerepe van a Treg homeosztázisban. A Tregek magasan expresszálják a nagy affinitású IL-2 receptor mindhárom komponensét (IL-2Rα - CD25), így hatékonyan versengenek az IL-2-ért. Az IL-2 hiány gátolja a konvencionális T-sejtek proliferációját.

METABOLIKUS SZUPPRESSZIÓ

RÉSKAPCSOLATOKON KERESZTÜLI cAMP TRANSZFER

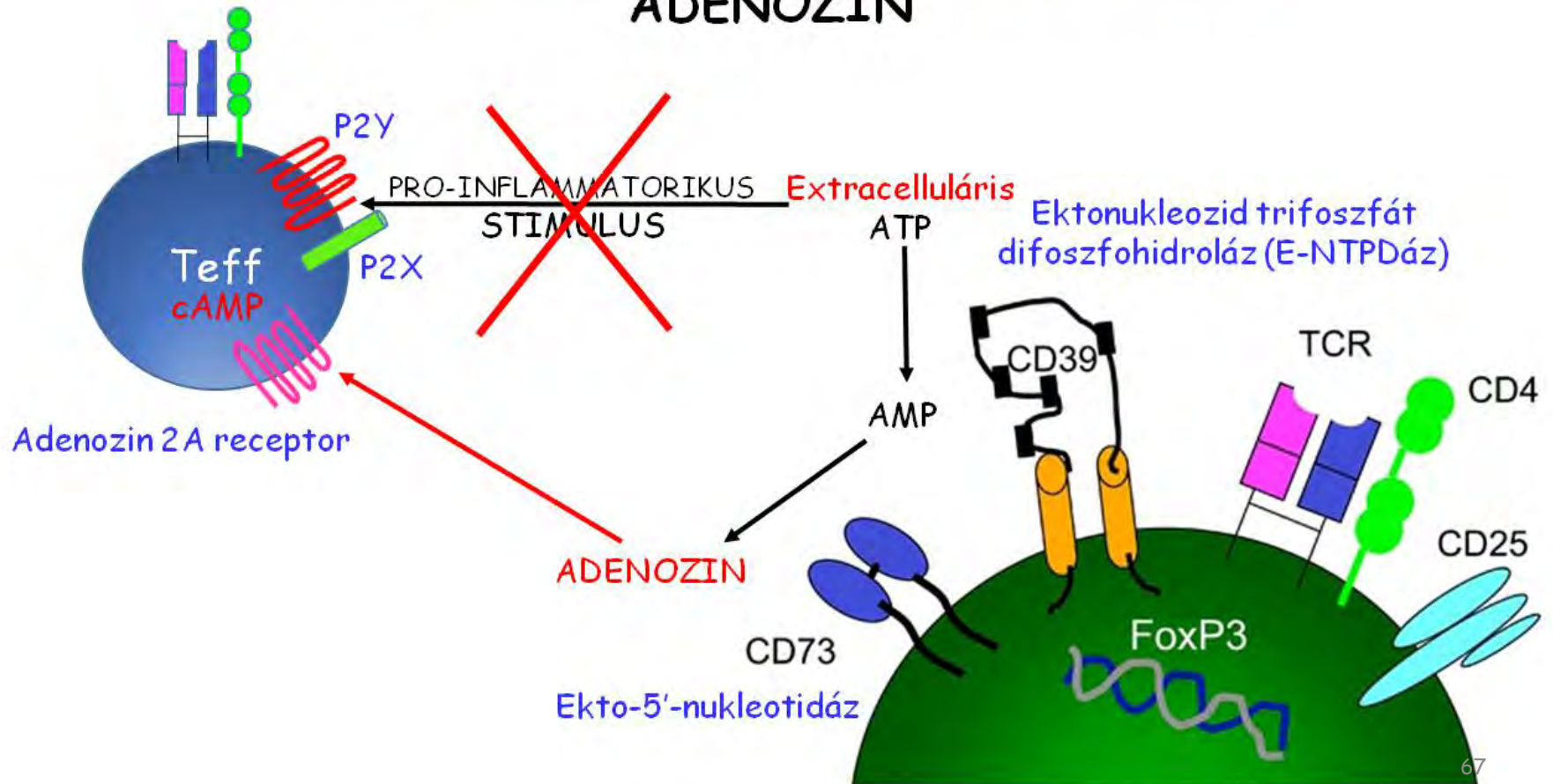
A cAMP CTLA-4 expressziót indukál.



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

METABOLIKUS SZUPPRESSZIÓ

ADENOZIN

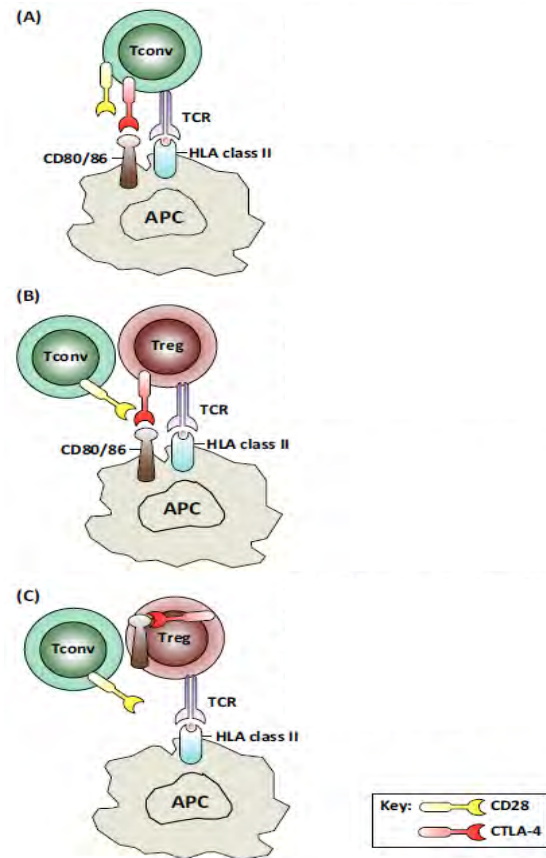


Dendritikus sejteken keresztüli reguláció

CTLA-4

KOMPETÍCIÓ

TRANSZENDOCITÓZIS



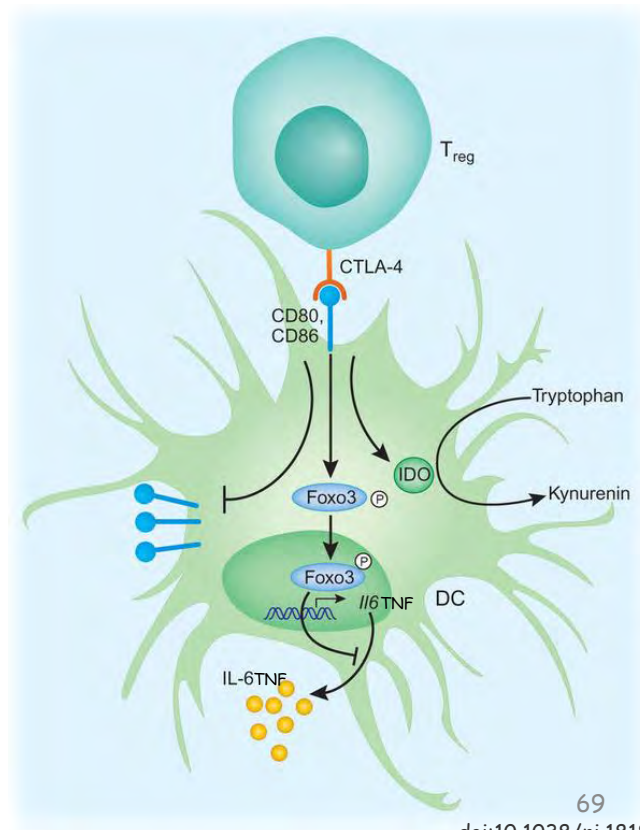
Dendritikus sejteken keresztüli reguláció

CTLA-4

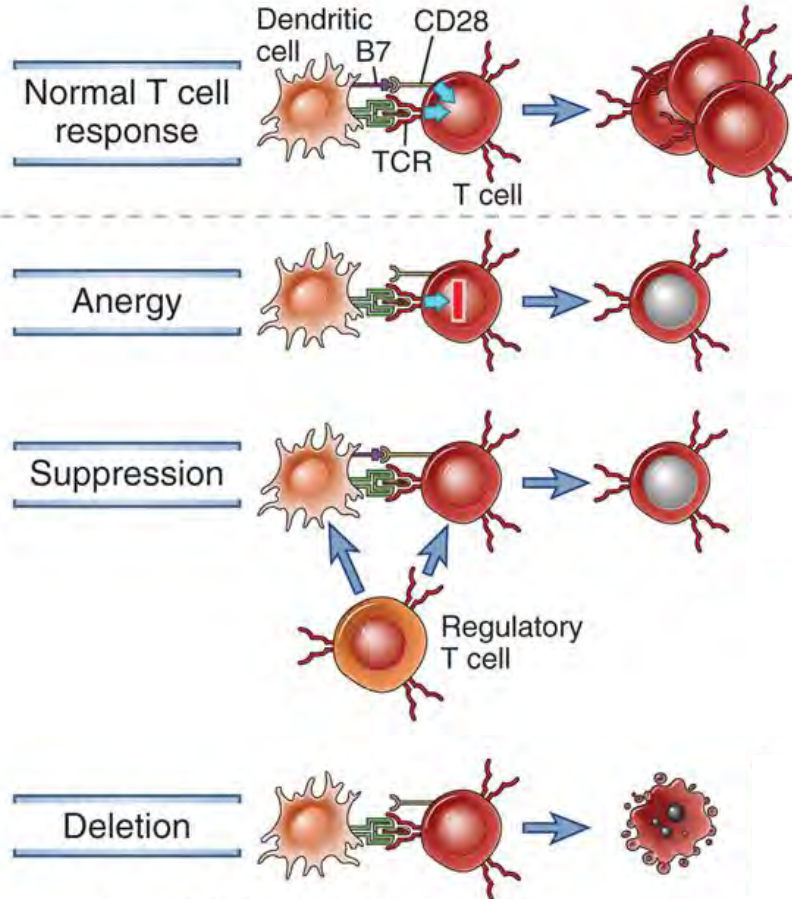
A CTLA-4 elősegíti a Foxo3 transzkripciós faktor nukleáris lokalizációját, ami szupresszálja az IL-6-ot és a TNF-et kódoló gének expresszióját.

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

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

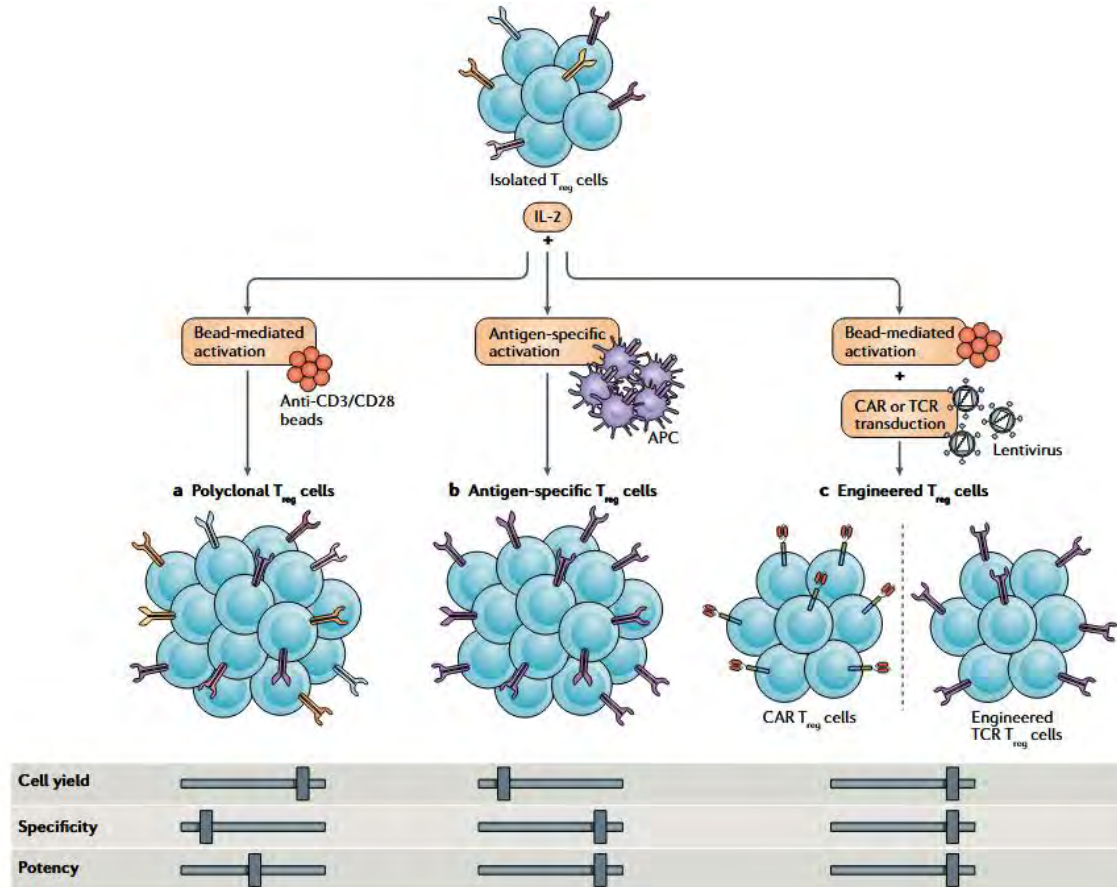


A T-sejtes tolerancia perifériás mechanizmusai



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

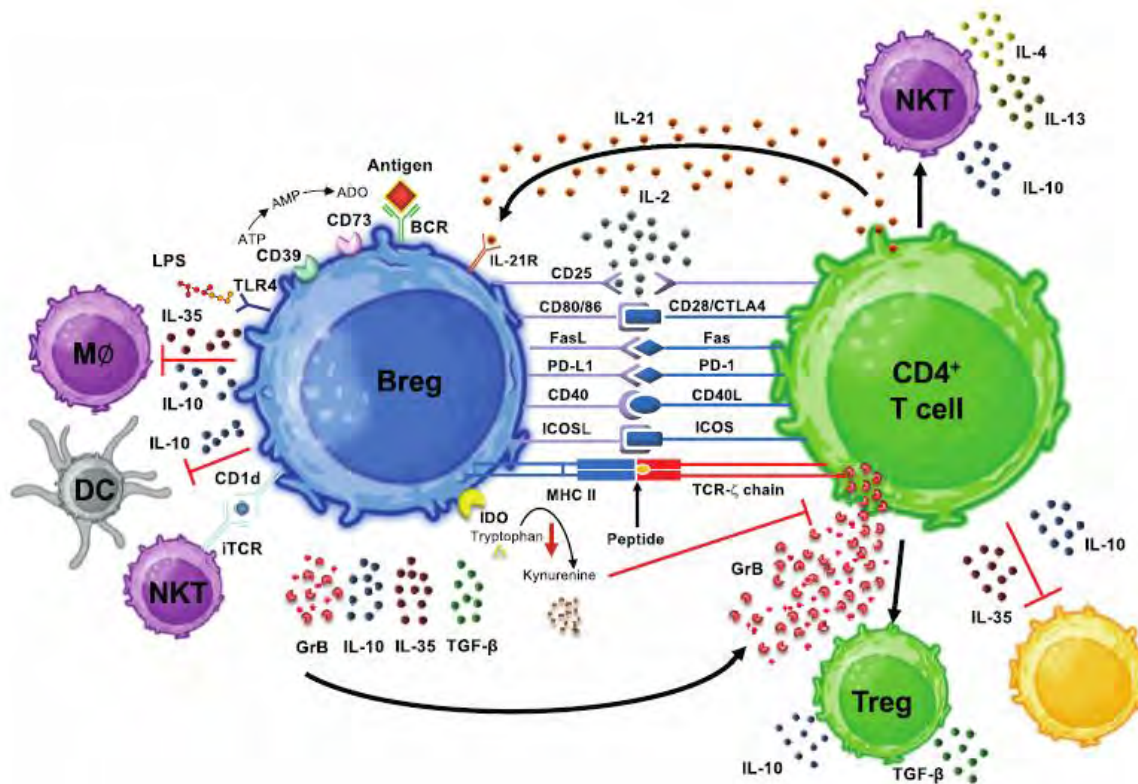
A regulátor T sejteken alapuló terápiás lehetőségek



Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

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

A Breg sejtek gátló mechanizmusai



- IL-10, TGF-β, IL-35
- IDO
- CD39/73
- FasL
- PD-L1
- Granzim B

Nem alkotnak egyetlen jól definiált sejtvonalat,
inkább funkcionális állapot különböző B-sejt alcsoportokban

<https://doi.org/10.3390/cells13040357>

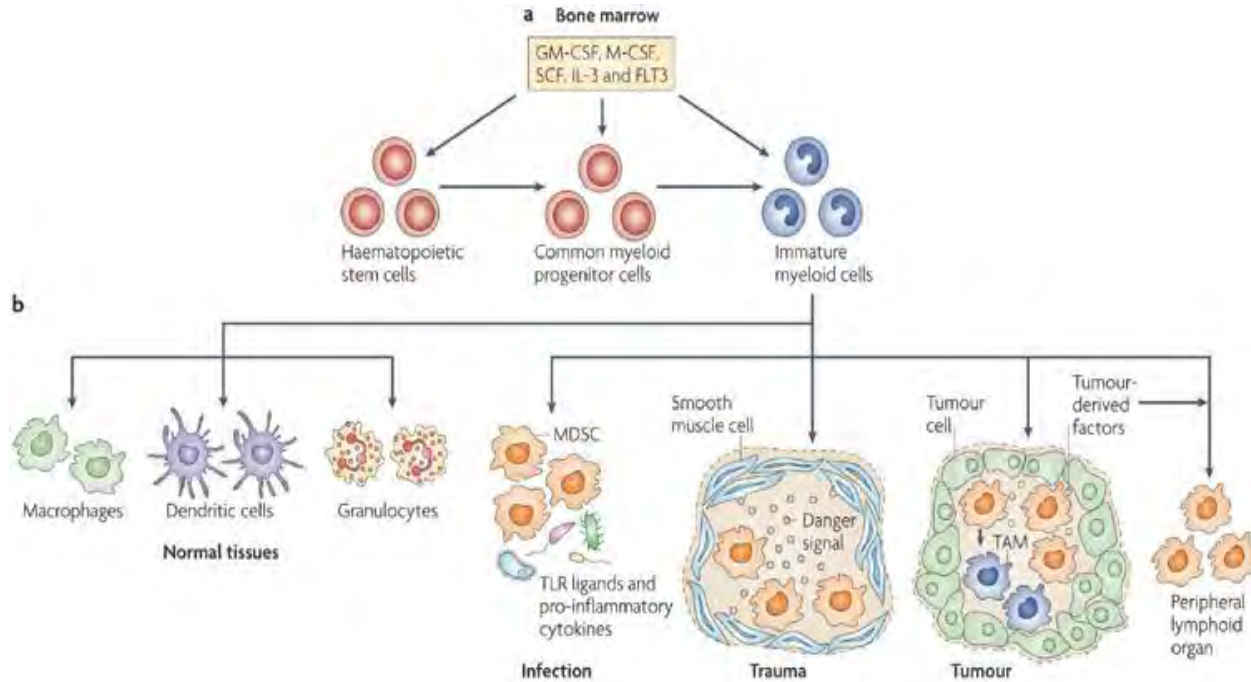
Az immunválasz szabályozásában szerepet játszó tényezők

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

Myeloid-eredetű szuppresszor sejtek (MDSC)

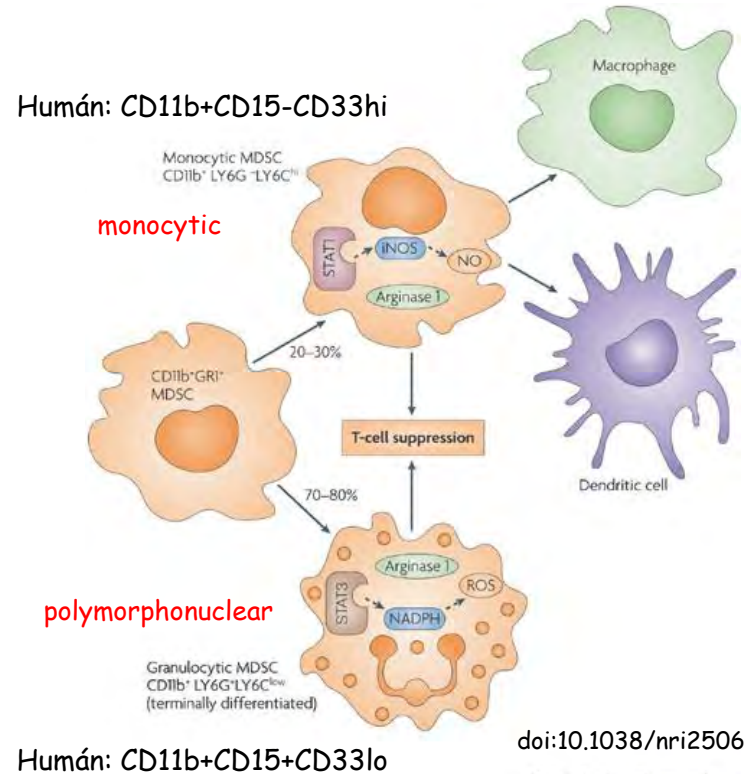
- Éretlen myeloid prekurzorok
- A csontvelőből származnak
- Gátolják a gyulladásokat
- Gátolják a tumor-ellenes természetes és adaptív immunválaszt

Az MDSC-k eredete



Az MDSC-k gátolják az immunválaszt

- NO/ROS, argináz - tumor-specifikus T-sejtek gátlása
- IDO termelés - A T-sejt proliferációhoz szükséges triptofán katabolizálása
- Regulátor T-sejtek indukciója
- Immunszuppresszív citokinek (TGF- β , IL-10)





KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!