

Az immunrendszer felépítése, ontogenezise, sejtjei, differentiálódási antigének és az immunszervek

Dr. Boldizsár Ferenc

PTE-KK

Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Mi az immunrendszer?

- Az immunrendszer a szervezet egészére kiterjedő, sejtes és molekuláris elemekből álló, komplex HÁLÓZAT.
- Az immunrendszer legfőbb funkciója az egyedi állandóság és integritás folyamatos fenntartása, azaz mind a külső behatolók (kórokozók), mind a saját struktúrák megváltozása (vírusfertőzések, mutációk, rosszindulatú daganatok) elleni védekezés.
- A támadó és a toleráló immunválasz egyensúlya alakítja ki azt a hálózatot, amely folyamatosan és nagyon hatékonyan képes a szervezet védelmére.
- Az immunrendszer több szinten kapcsolódik a szervezet többi szabályzó rendszeréhez, így a metabolikus, az endokrin és az idegi szabályozáshoz, kölcsönösen befolyásolva egymás működését.

Immunrendszer

FELISMERÉS

SAJÁT

NEM-SAJÁT

megváltozott SAJÁT

TOLERANCIA

NORMÁL immun-homeosztázis

ELIMINÁCIÓ



AUTOIMMUNITÁS

TUMOROK

IMMUN
DEFICIENCIÁK

HIPERSZENZITÍV
REAKCIÓK

MEGVÁLTOZOTT immun-homeosztázis= IMMUNOPATOLÓGIA

Az immunrendszer felépítése



Veleszületett

- Nem antigén specifikus
- Nincs immunológiai memória
- Gyors reaktivitás
- Az immunválasz lineáris erősítése



Szerzett

- Antigén specifikus
- Immunológiai memória
- Latencia után aktiválódik
- Az immunválasz exponenciális erősítése

Természetes

Veleszületett-szerű immunválasz, szerzett jelleggel (Korlátozottan antigén specifikus, Nincs immunológiai memória, Azonnali reaktivitás, Nincs érdemi erősítés)



Immunológiai felismerés

Veleszületett

- Mintázat felismerés (**PRR**)
- Kórokozóhoz kapcsolt molekuláris mintázat (**PAMP**)
- A védekezés első vonala
- Kis számú molekulával nagy számú mintázat felismerése, alacsony specificitással

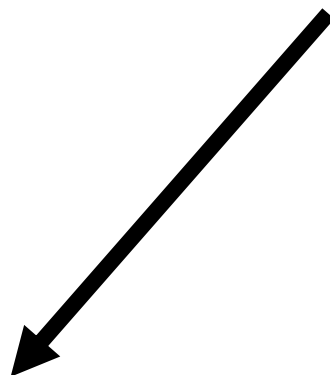
Természetes

- Mintázat felismerés (**nIg, iTCR**)
- Konzervatív struktúrák felismerése
- A védekezés első vonala
- Korlátozott számú felismerő molekula, korlátozott specificitás

Szerzett

- Antigén receptor (**BCR, TCR, Ig**)
- Epitóp specificitás az adott antigénre
- Adaptív immunválasz
- Nagy számú specifikus receptorral nagy számú antigén különböztethető meg

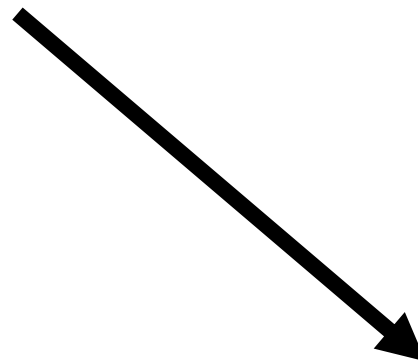
Immunológiai felismerés (**Receptorok**)



Veleszületett immunitás

általános mikrobiális
molekuláris MINTÁZATok

(„mintázat felismerő receptorok”
= „pattern recognition receptors”
PRR)



Adaptív immunitás

Antigén specifikus (EPITÓP)



Felismerő molekulák

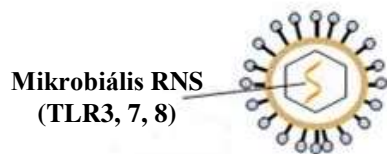
	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) Different microbes Identical mannose receptors	For structural details of any molecules (antigens) Different microbes Distinct antibody molecules
Receptors	Encoded in germline (pattern recognition receptors) Toll-like receptor N-formyl methionyl receptor Mannose receptor	Encoded by lymphocyte genes produced by somatic recombination Ig TCR
Distribution of receptors	Non-clonal	Clonal

Table 4-1

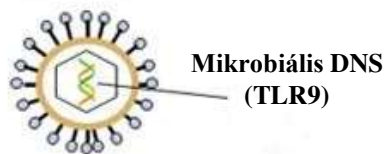
Mintázat-felismerés

- **PAMP** (kórokozó-asszociált molekuláris mintázat): Olyan, a kórokozókban gyakran előforduló mintázatok, amiket a veszélyeztetett immunsejtek idegenként fel tudnak ismerni.

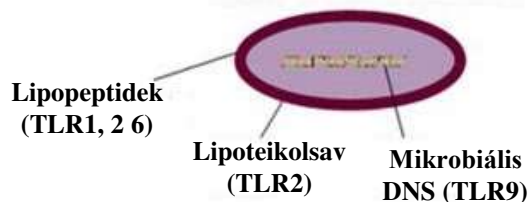
RNS vírusok



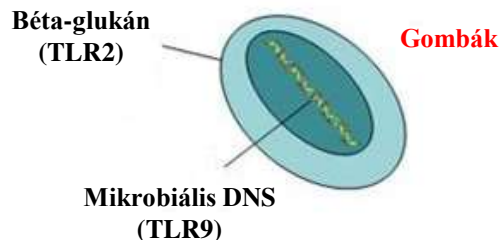
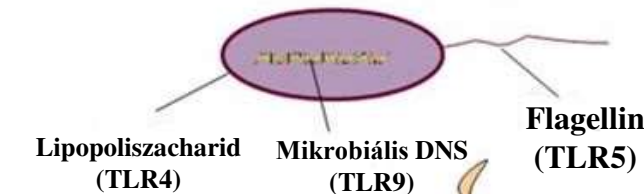
DNS vírusok



Gram-pozitív baktériumok



Gram-negatív baktériumok



Gombák



Protozoa

Példa PAMP-okra:

- LPS (lipopoliszacharid)
- Béta-glukán
- dsRNS (kettős szálú RNS)
- CpG-DNS (mikrobiális DNS)
- Flagellin

Példa PRR-ekre:

- LPS-receptor (CD14)
 - Mannóz-receptor
 - Glukán-receptor
 - Toll-like receptorok (TLR)
 - Scavenger receptorok
- C-lectin-R**

- **PRR** (Mintázat-felismerő receptor): Génjeik nem rendeződnek át, életünk folyamán ugyanazok a PRR-ek találhatók meg a veszélyeztetett immunsejtjeinken.
- A receptorok egy része **sejtfelszíni**, egy részük azonban **intracelluláris**.

Az immunrendszer humorális elemei

Veleszületett

- Komplement
- Hőshock fehérjék
- Antibakteriális peptidek
- Növekedési faktorok
- Hisztamin

Szerzett

- Ellenanyagok
- Limfatikus cytokinek

Természetes

- Természetes (auto)antitestek

Az immunrendszer sejtjei

Veleszületett

- **Granulocita:** neutrofil, eozinofil, bazofil
- **Monocita, makrofág**
- **Dendritikus sejt, FDC**
- **NK sejt**

Szerzett

- **B limfocita** (plazmasejt)
- **T limfocita:** Tc, Th1, Th2, Th17, Treg(CD4/25), T9...

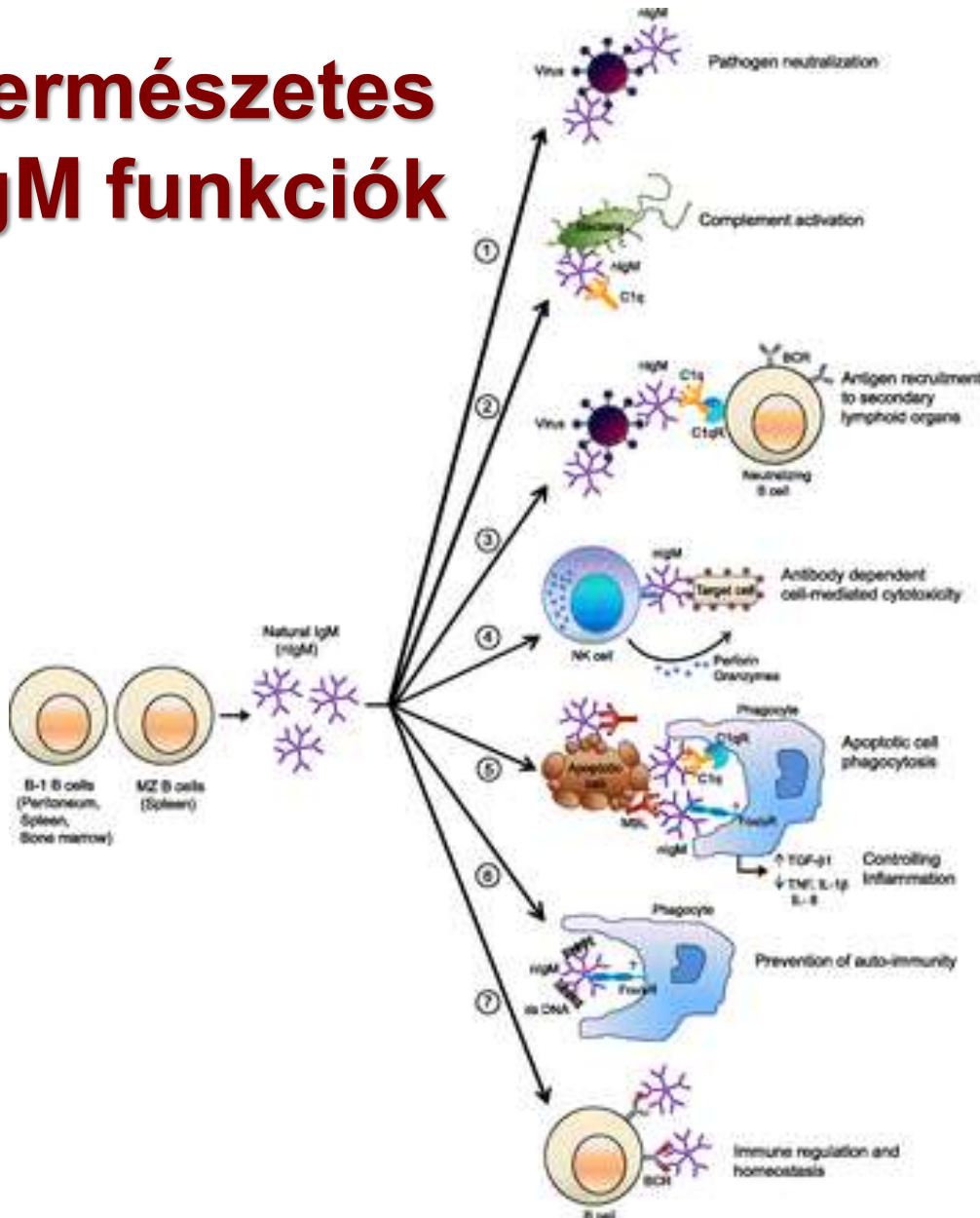
Természetes

- **iNKT, MAIT, IEL, γ/δ T sejtek**
- **γ/δ T sejtek**
- **CD5+B1 sejtek (?)**

A természetes immunitás jellemzői

- nagyfokban konzervatív molekuláris struktúrák felismerése
- natív vagy CD1d prezentált antigének széleskörű felismerése
- lipidek és/vagy cukrok mintázat felismerése
- azonnali reakcióképesség
- képes az adaptív immunválasz iniciálására
- szabályzó szerep az immuntoleranciában

Természetes IgM funkciók



- közvetlen kórokozó semlegesítés
- klasszikus komplement aktiválás C1q-vel
- antigénygyűjtés a másodlagos nyirokszervekbe és a későbbi adaptív immunitás elősegítése
- ellenanyag-függő sejtközvetített citotoxicitás: a nIgM az NK sejtek aktiválásával pusztítja a célsejteket (perforin, granzimek)
- apoptotikus sejtfagocitózis C1q és MBL együttműködésével a C1qR és Fcα/μR révén, ami csökkenti a gyulladást és helyreállítja a szöveti homeosztázist
- az autoimmunitás megelőzése a DAMP-ok, például a dsDNS-ek eltávolításával
- immunszabályozás és B-sejt homeosztázis fenntartása

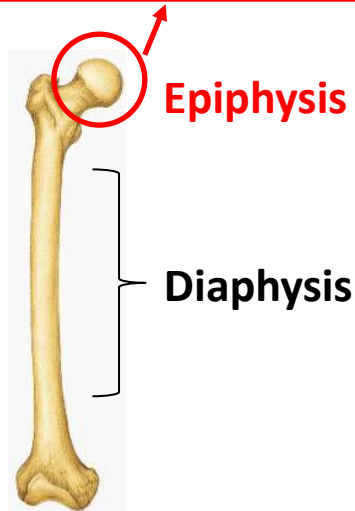
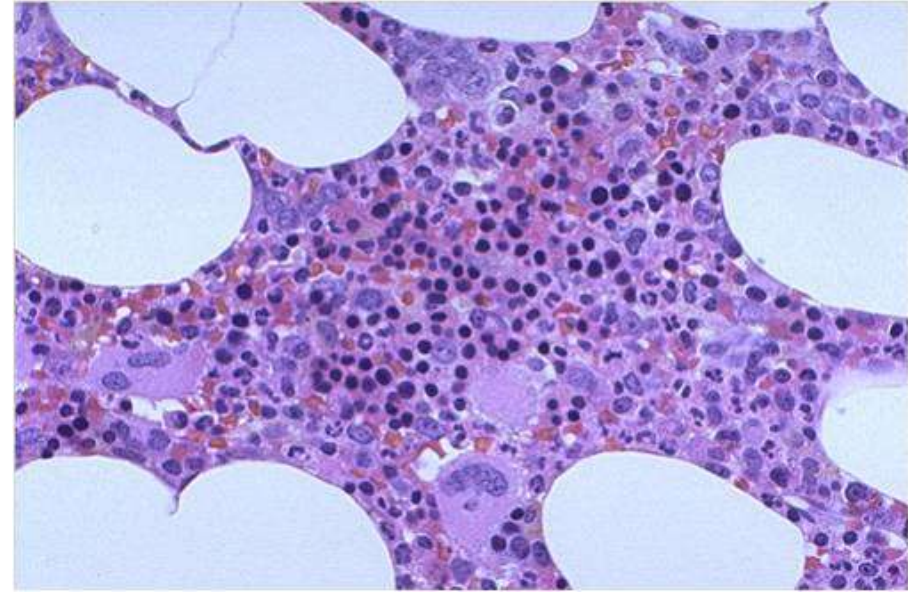
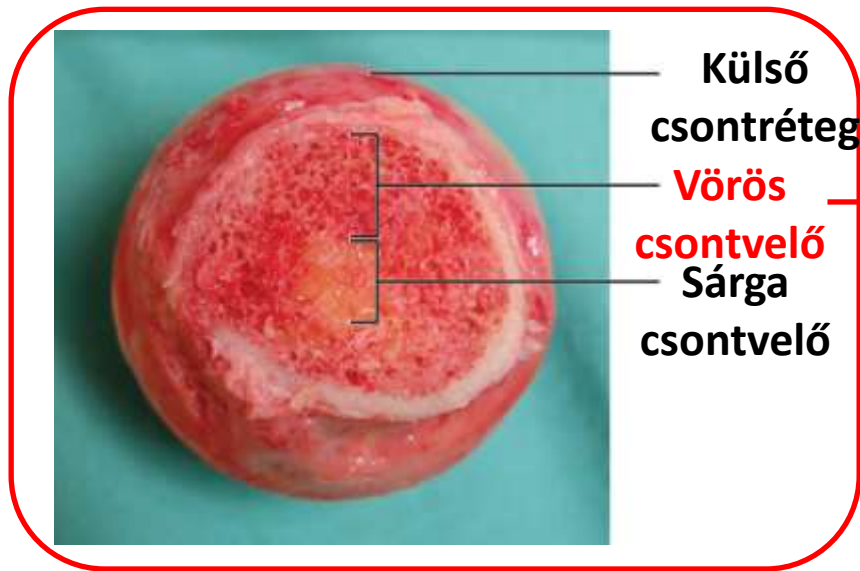
A természetes (auto)antitestek által felismert konzervált antigének

Hőshock fehérjék	hsp65, hsp70, hsp90, ubiquitin
Enzimek	aldolase, citockrom c, SOD, NAPDH, <u>citrate synthase, DNA topoisomerase I.</u>
Sejtmembrán komponensek	β 2-microglobulin, spectrin, acetylcholin receptor
Citoplazma komponensek	actin, myosin, tubulin, myoglobin, myelin basic protein
Sejtmag komponensek	DNS, histones
Plazma fehérjék	albumin, IgG, transferrin
Cytokinek, hormonok	IL-1, TNF, IFN, insulin, thyreoglobin

Az immunszervek

- Az immunrendszer funkciójából adódóan **hálózatos** felépítésű! (bárhol történhet fertőzés, sérülés)
- Nyirokszervek:
 - Elsődleges (immunsejtek képzése)
 - **Csontvelő, thymus**, embrionális máj (madarakban bursa Fabricii [nevezéktan: „B”, mint bursa eredetű és „T”, mint thymus eredetű lymphocyták^[1.1]])
 - Másodlagos (immunválasz létrehozása)
 - **Nyirokcsomók, lép, MALT** (mucosa-asszociált nyirokszövet), **SALT** (bőr-asszociált nyirokszövet)
 - Harmadlagos (kóros immunválasz részei)
 - Pl. ectopiás (=nem normális helyen lévő) nyiroktüszők

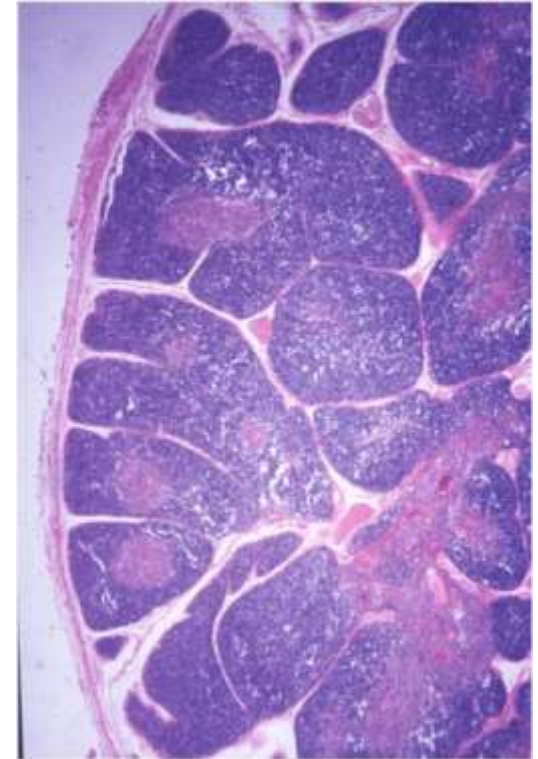
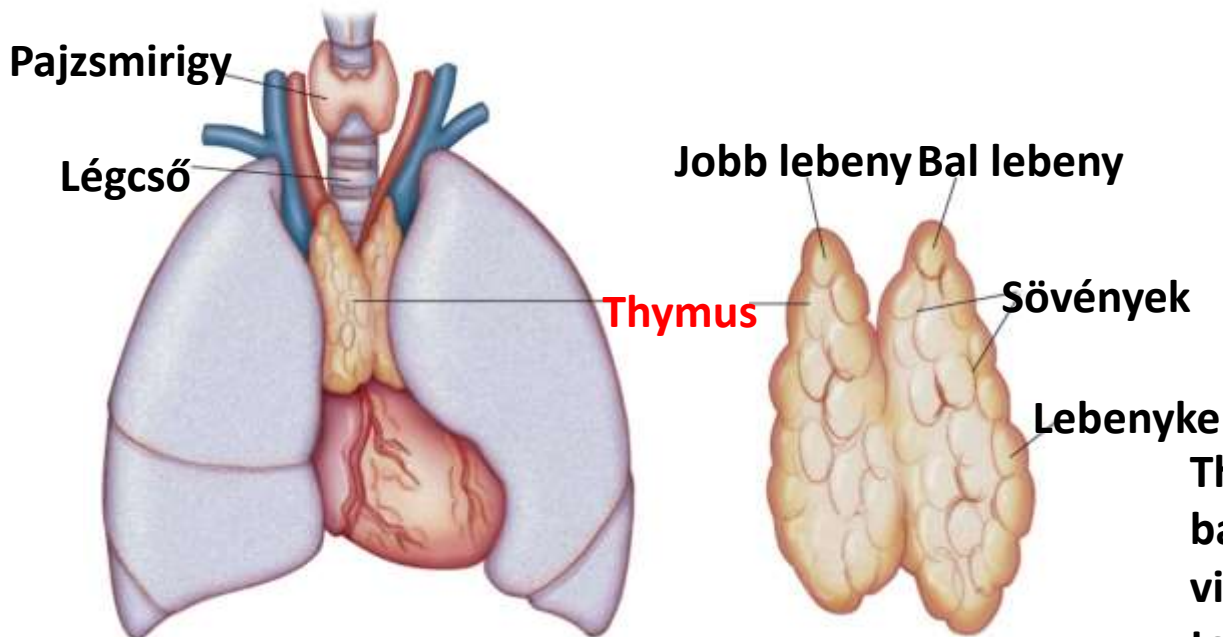
A vörös csontvelő felépítése



- Csontgerendák, közöttük sinusoidok, különböző véresejt előalakok (lásd később), stromasejtek és zsírsejtek.^[2.]
- A csontvelőt érett, naiv B-sejtek hagyják el, szemben a T-sejtekkel, amik éretlen előalakokként távoznak a csontvelőből és a thymusba vándorolnak, ahol a további érésük zajlik.
- érett: antigén-felismerésre képes
- naiv: még nem találkozott általa felismerhető antigénnel

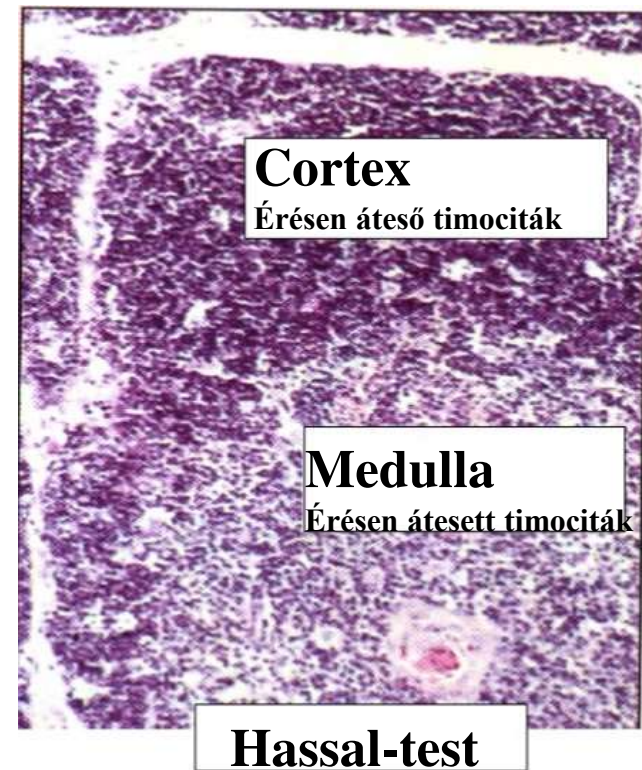
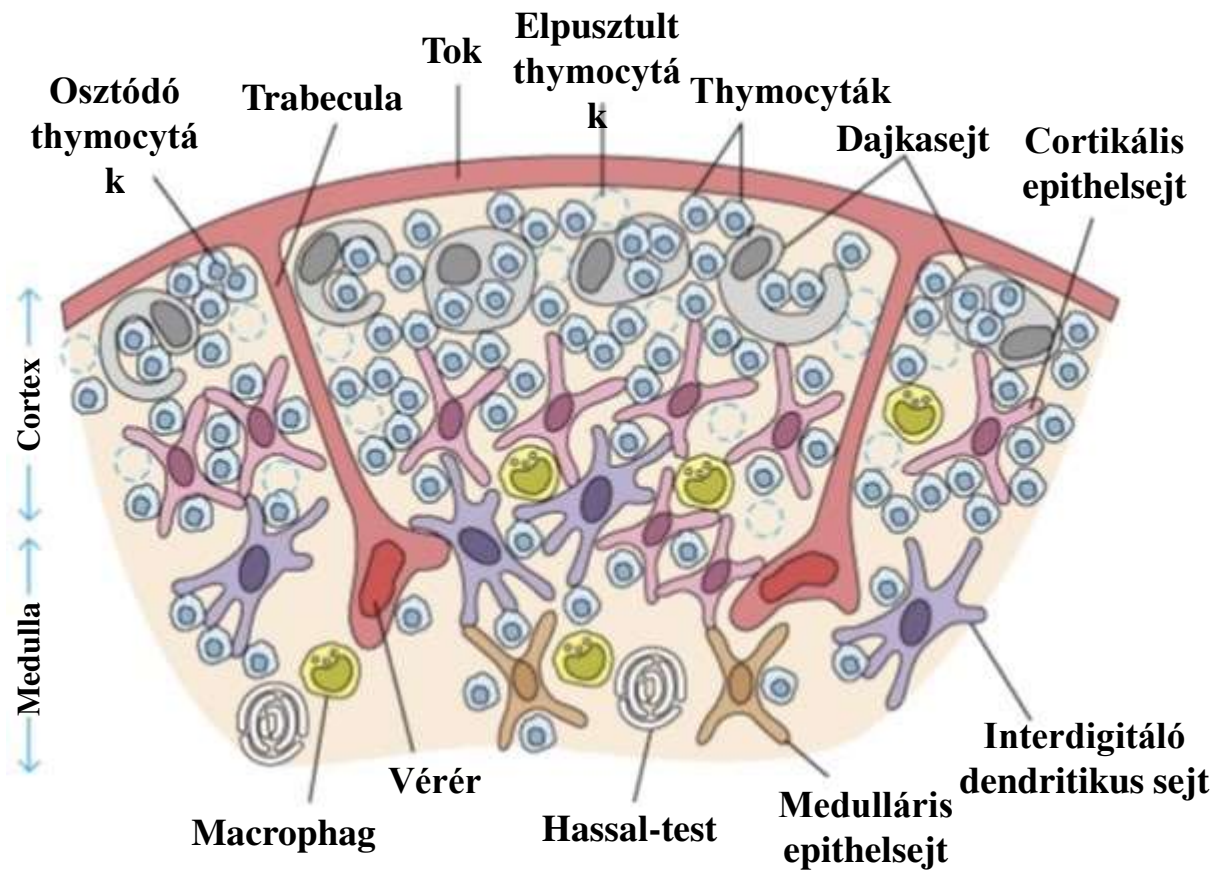
Thymus

- A felső mediastinumban helyet foglaló lebenyes szerv, az éretlen **T-sejtek érésének** fő helye.
- **2 lebenye** van, a lebenyeken belül **lebenykék** találhatók, amiket kötőszövetes sővények (septum) választanak el egymástól és amik egy **külső kéreg** (cortex) és egy **belső velőállományból** (medulla) állnak.



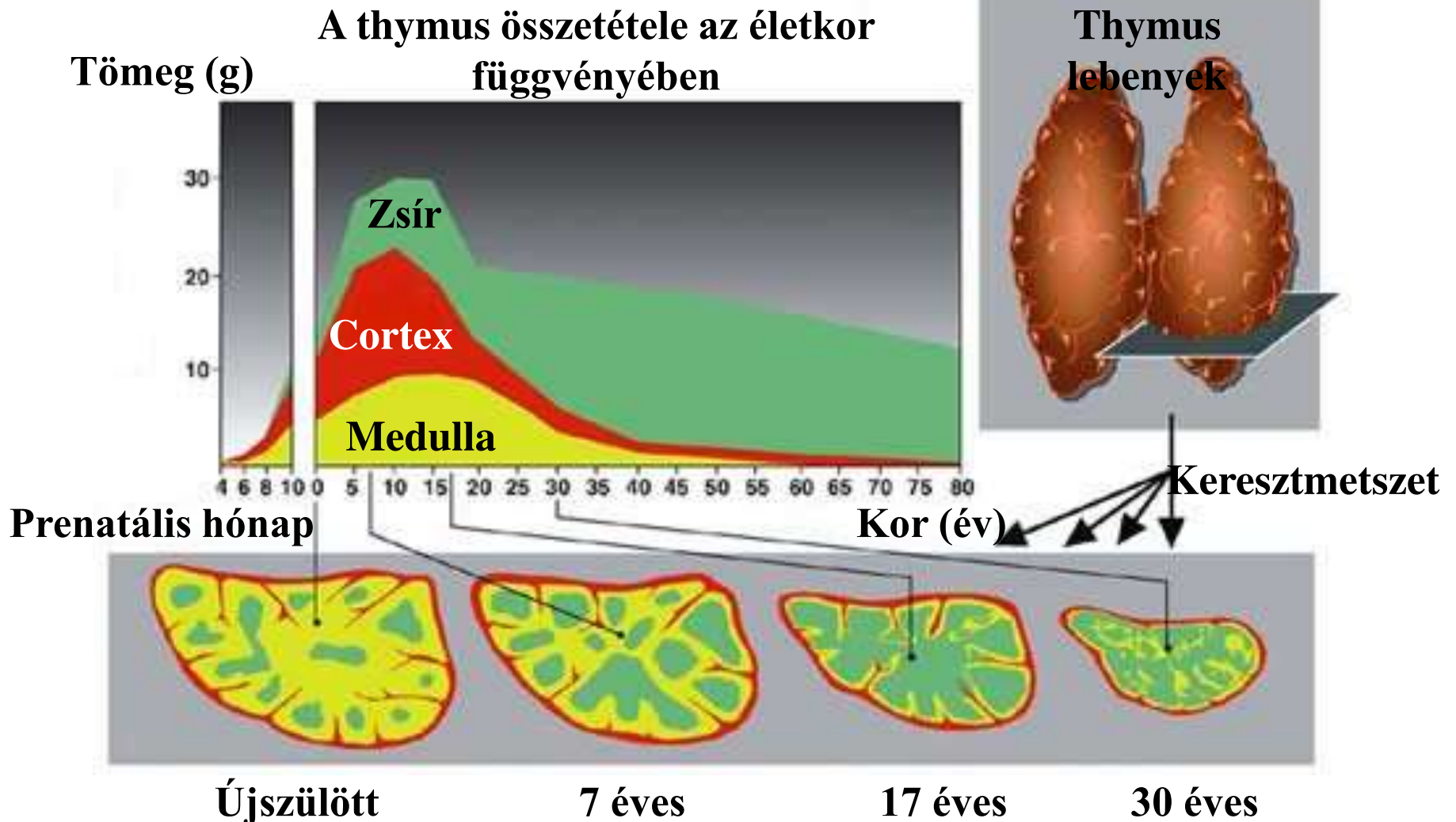
Thymus (H&E festés): a külső, basophil rész a cortex, a világosabb, kevesebb sejtmagot tartalmazó belső rész pedig a medulla.

A thymus szövettana

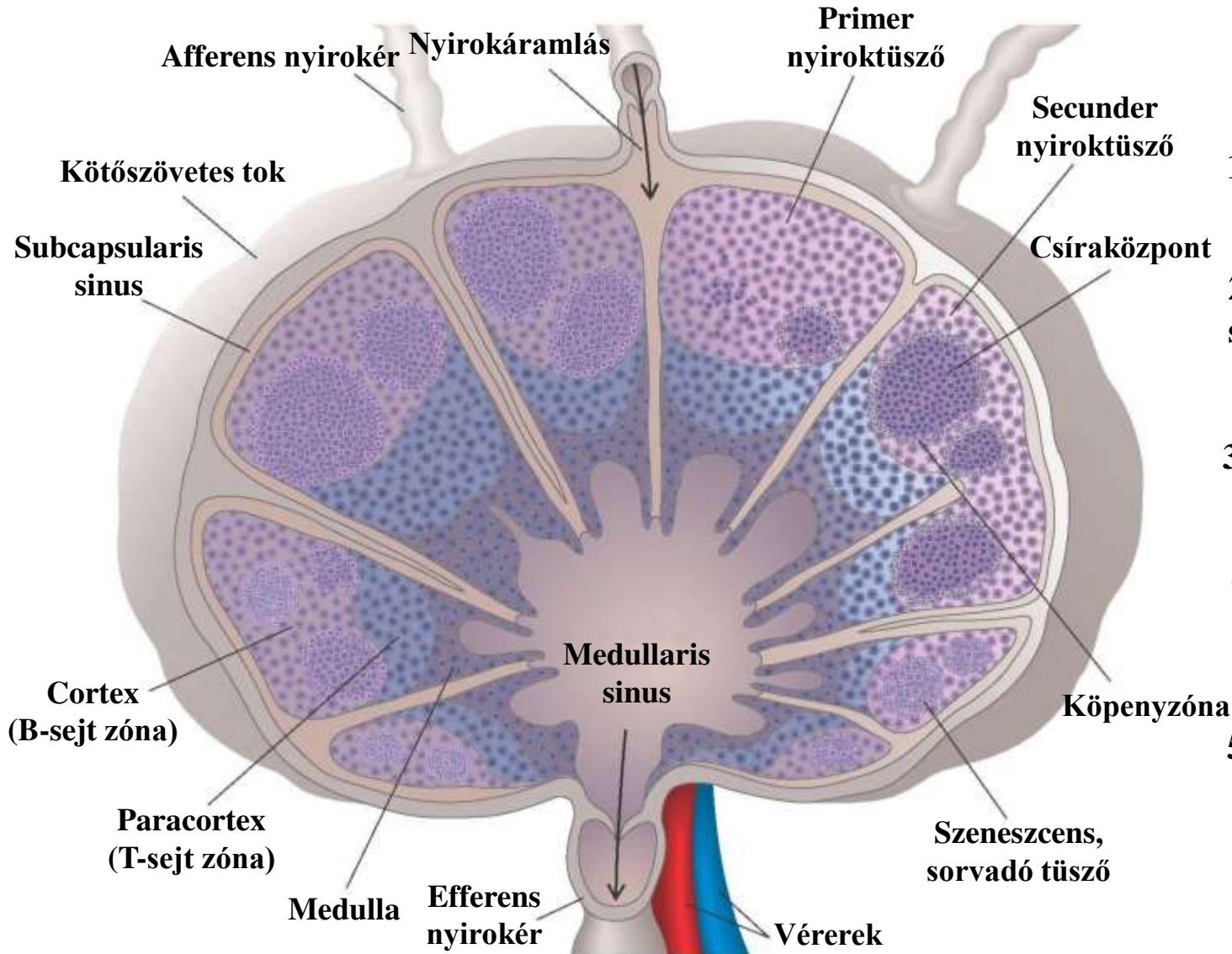


- Csontvelőben termelt éretlen T-sejt precursorok (=előalakok) a vérereken keresztül belépnek a thymusba → **ÉRÉS** (lásd később) → érett, naiv T-sejtek elhagyják a thymust
- Előforduló főbb sejttypusok: T-sejtek (thymocyták), thymus epithelsejtek, dendritikus sejtek, macrophagok, reticulumsejtek^[7.]

Thymus involúció



A nyirokcsomók szerkezete



A nyirok útja (végig endotéllel béelt):

1. Afferens nyirokér



2. Subcapsularis sinus



3. Corticalis sinus



4. Paracorticalis sinus



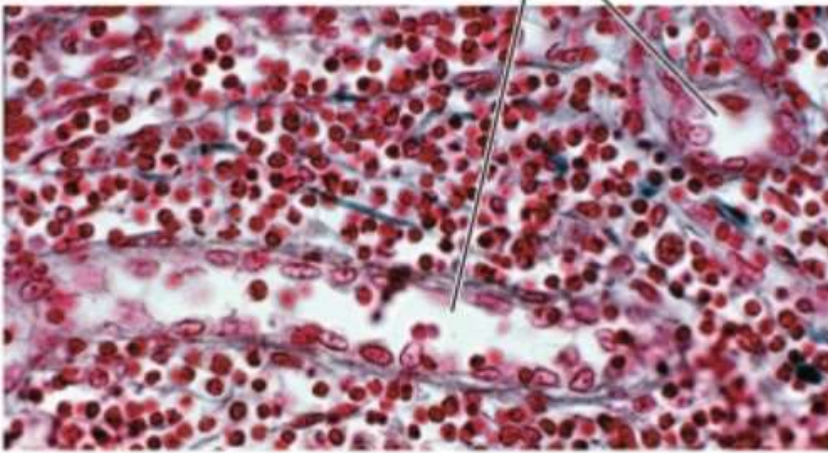
5. Medullaris sinus



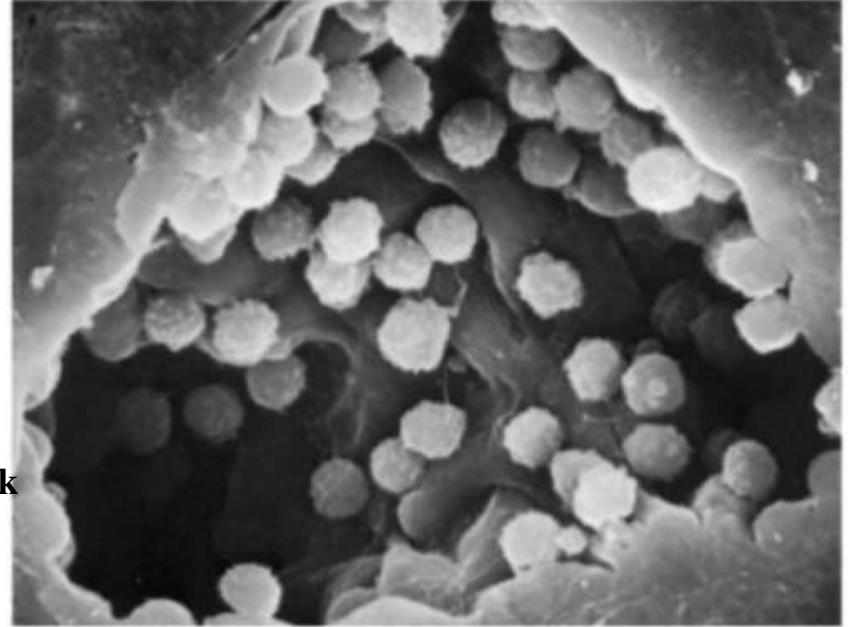
6. Efferens nyirokér

Magas endothelű venulák (HEV)

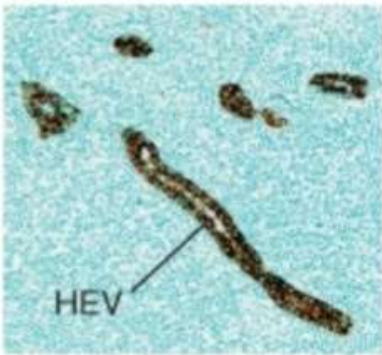
Ⓐ HEV egy nyirokcsomóban HEV-ek



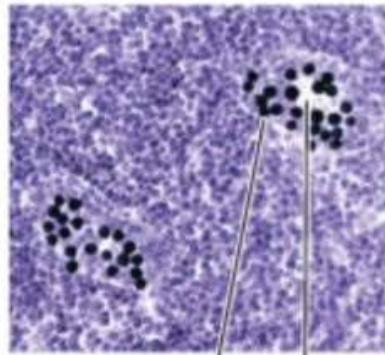
Ⓓ HEV lumenális felszínéhez kitapadt T-sejtek (elektronmikroszkópos felvétel)



Ⓑ L-selectin ligand endothelsejteken (IHC)



Ⓒ HEV-hez kötődött T-sejtek (fagyasztott metszett)

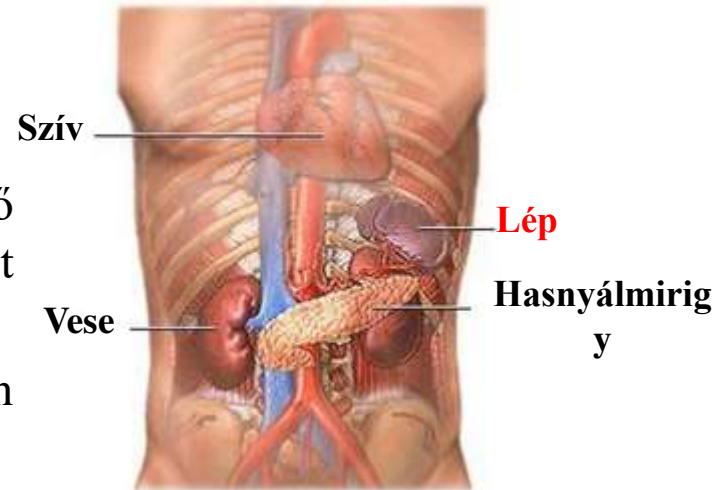


T-sejtek HEV

- A lymphocyták ezeken keresztül lépnek be a szövetekbe (L-selectin segítségével, lásd később)
- Megtalálhatók minden másodlagos nyirokszervben (pl. nyirokcsomók, mandulák, Peyer-plakkok), **KIVÉVE A LÉPET**^[10.]

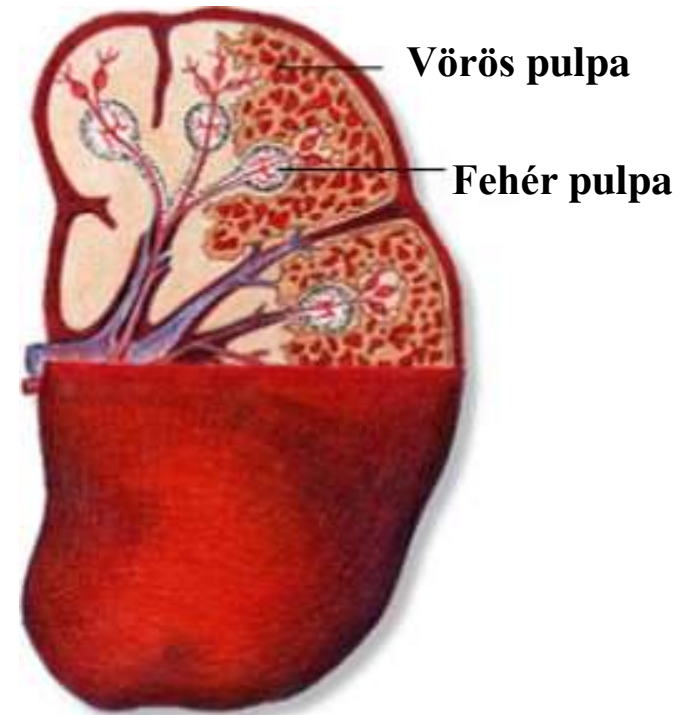
Lép (lien vagy spleen)

- **A bal hypochondriumban található, 150-200 grammos szerv.**
- **Funkciói:**
 - Immunológiai: a **vér szűrése** kórokozókra
 - Hemoglobin anyagcsere: előregedett vörösvérsejtek eliminálása a reticuloendothelialis sejtek által → bilirubin képződés
 - Embrionális korban a májhoz hasonlóan vérképző szerv (kóros állapotokban ismét képezhet vérsejteket)
 - Vörösvérsejt és vérlemezke raktár (emberben kevésbé jelentős)

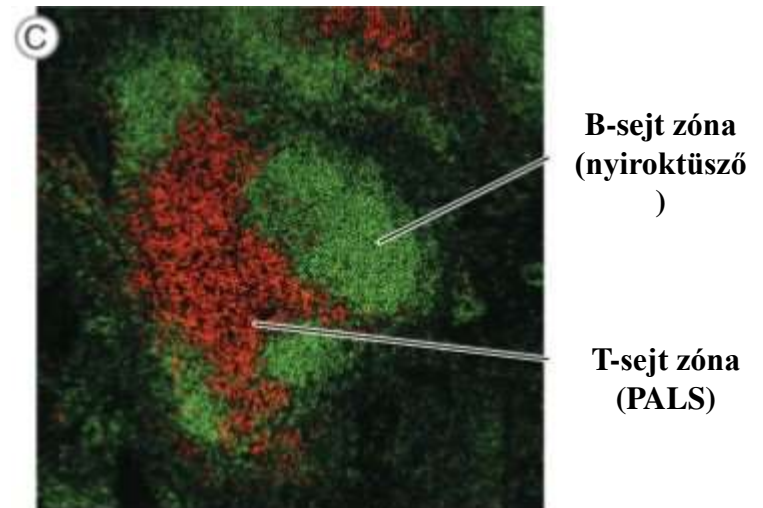
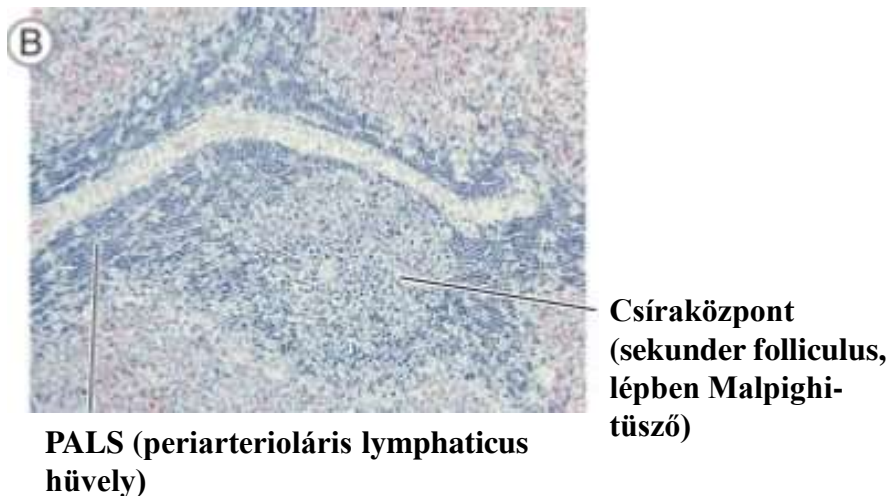
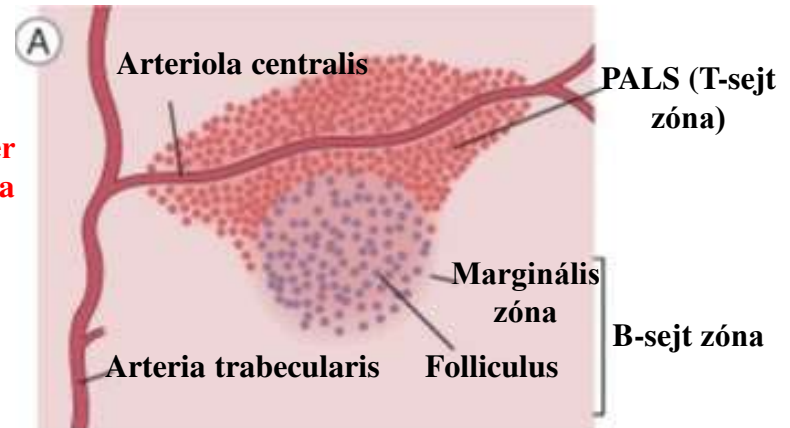
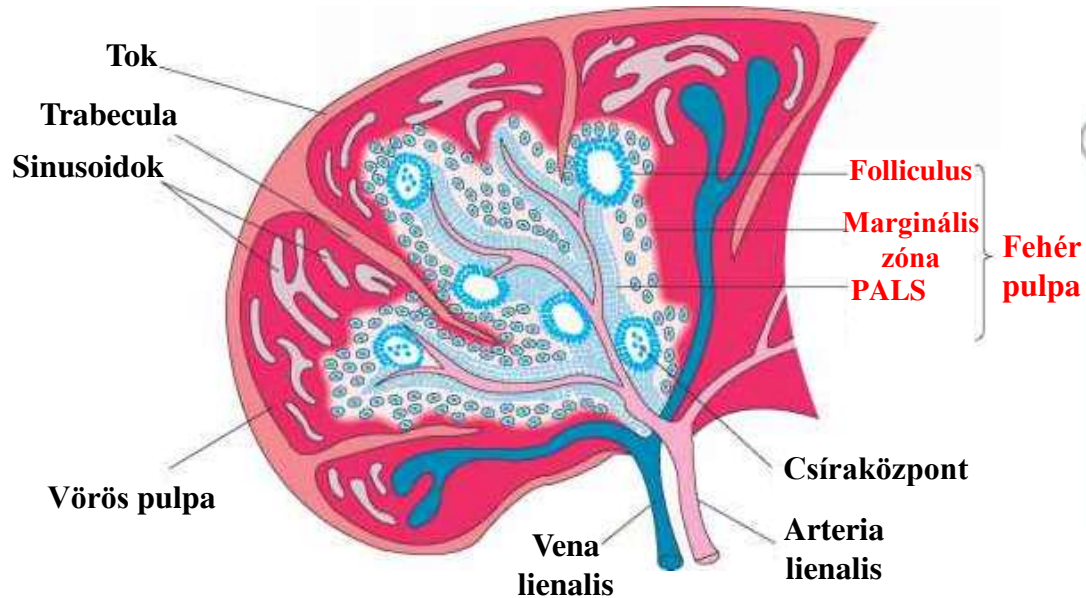


A lép szerkezete 1.

- Külső kötőszövetes tok, trabeculák
- NINCSENEK afferens nyirokerek és HEV-ek
- Állománya:^[11.]
 - **Vörös pulpa:** vérrel telt sinusoidok, mellette **nyílt keringés** is: a reticularis rostokból álló alapállományban zömmel vörösvérsejtek, macrophagok, plazmasejtek és reticulumsejtek találhatók
 - **Fehér pulpa: nyirokszövet**
 - **PALS** (periarterioláris lymphaticus hüvely):
T-sejtek, dendritikus sejtek
 - **Folliculusok** (Malpighi-tüszők): **B-sejtek és folliculáris dendritikus sejtek (FDC)**
 - **Marginális zóna:** speciális, ún. **marginális zóna B-sejtek (MZB, lásd később)** és **MZ macrophagok**



A lép szerkezete 2.



A perifériás immunrendszer

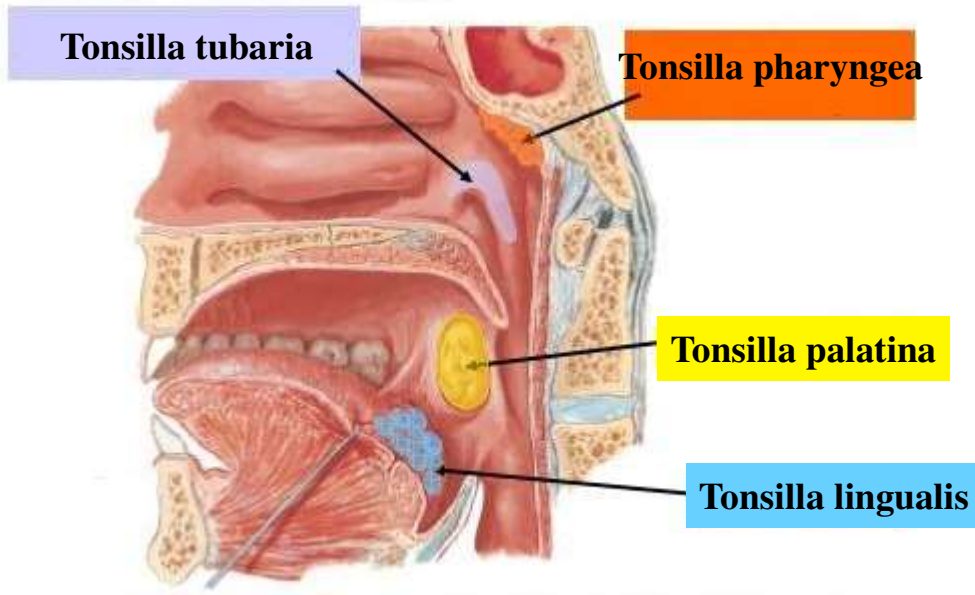
- **SALT** (“száraz felszín”, kb. 1.7 – 1.8 m²)
- **MALT** (“nedves felszín”, kb. 400 m²)

MALT (mucosa-asszociált nyirokszövet)

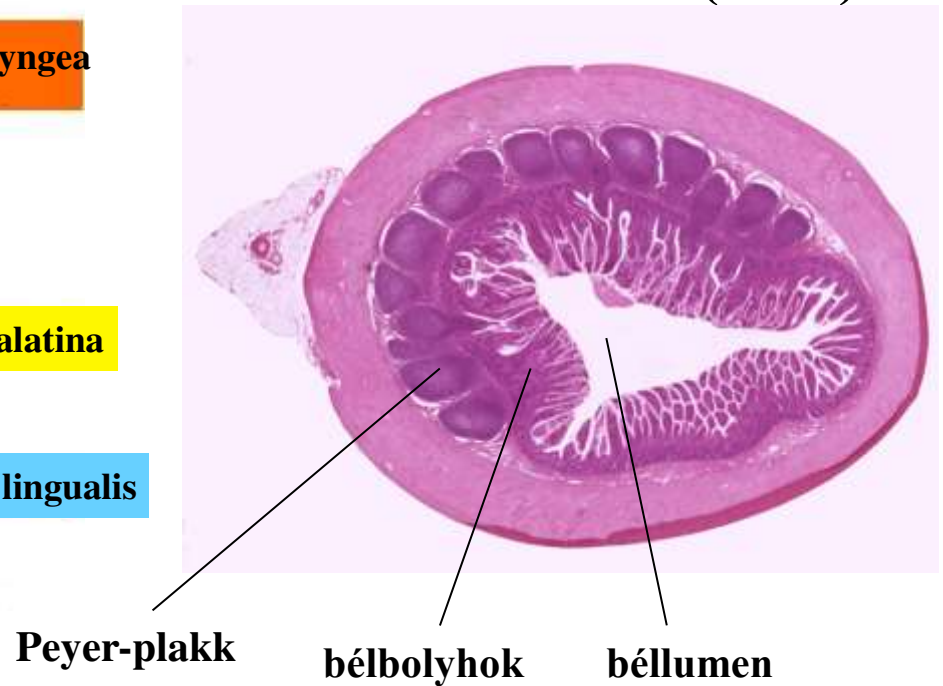
- Mucosa = **hatalmas felszín** a kórokozók bejutásához!
- MALT = A **legnagyobb nyirokszövetünk**.
- MALT: lokalizáció alapján további felosztás, pl.:^[14.]
 - GALT (bél-asszociált nyirokszövet)
 - BALT (bronchus-asszociált nyirokszövet)
 - NALT (nasopharynx-asszociált nyirokszövet)
- Organizált MALT (antigénnel való találkozás):
 - **Rendezett** struktúrákba (pl. nyiroktüszőkbe) tömörülő nyirokszövet (pl. Waldeyer-gyűrű mandulái, Peyer-plakkok, cryptoplakkok, izolált nyiroktüszők, lásd előadáson)
- Diffúz MALT (effektor funkciók):
 - **Elszórt lymphocyták** szerte a nyálkahártyák hámrétegében (IEL=intraepithelialis lymphocyta) és lamina propriajában

Organizált MALT

Waldeyer-gyűrű (mandulák):



Peyer-plakkok az ileum keresztmetszetében (H&E):

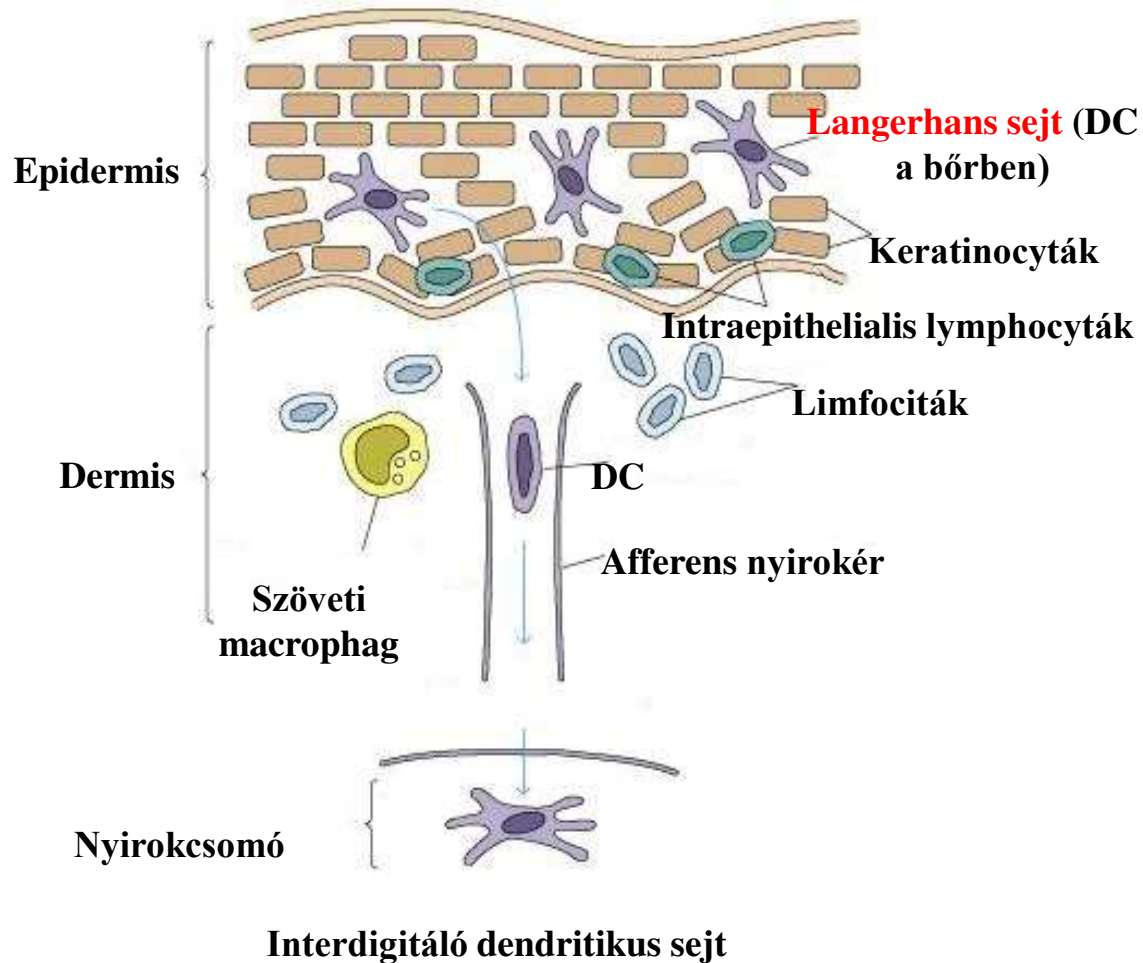


Mind a mandulák, mind a Peyer-plakkok hasonlítanak a nyirokcsomók szövettani felépítéséhez (B-sejtes tüszők, közöttük T-sejt zóna, HEV-ek, stb.), de a nyirokcsomókkal ellentétben nincsen kötőszövetes tokjuk.

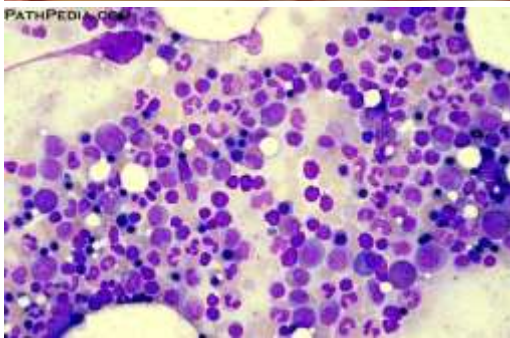
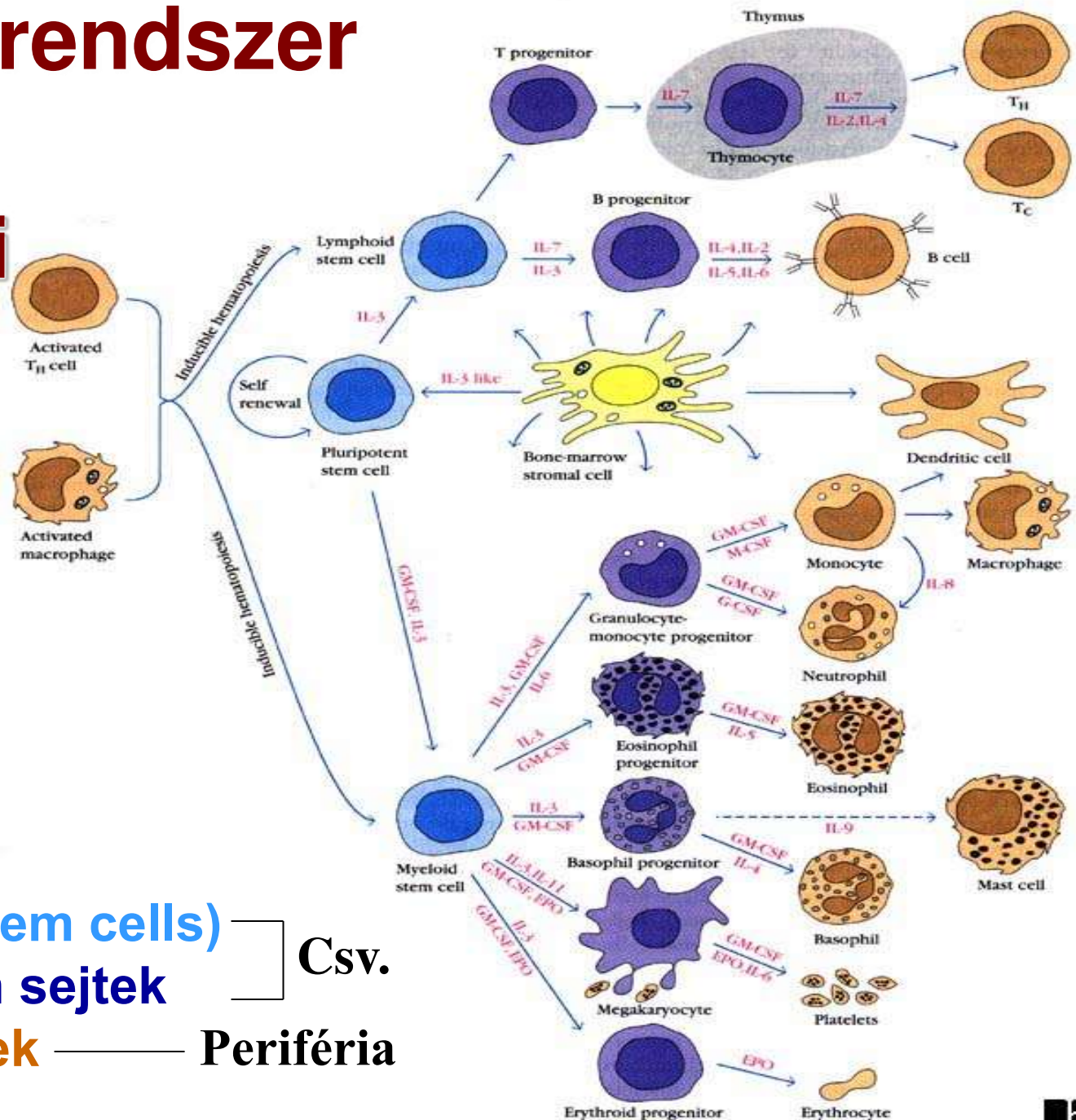
SALT (bőr-asszociált nyirokszövet)

Az epidermisben található **Langerhans-sejtek** felveszik az antigént, feldolgozzák, majd az elvezető nyirokerekben keresztül beviszik a nyirokcsomókba, ahol **bemutatják** a T-sejteknek.^[15.]

A bőr kórokozókkal szembeni immunológiai védelmében számos sejtfeleség részt vesz (pl. keratinocita, macrophag, $\gamma\delta$ T-sejt, lásd később).

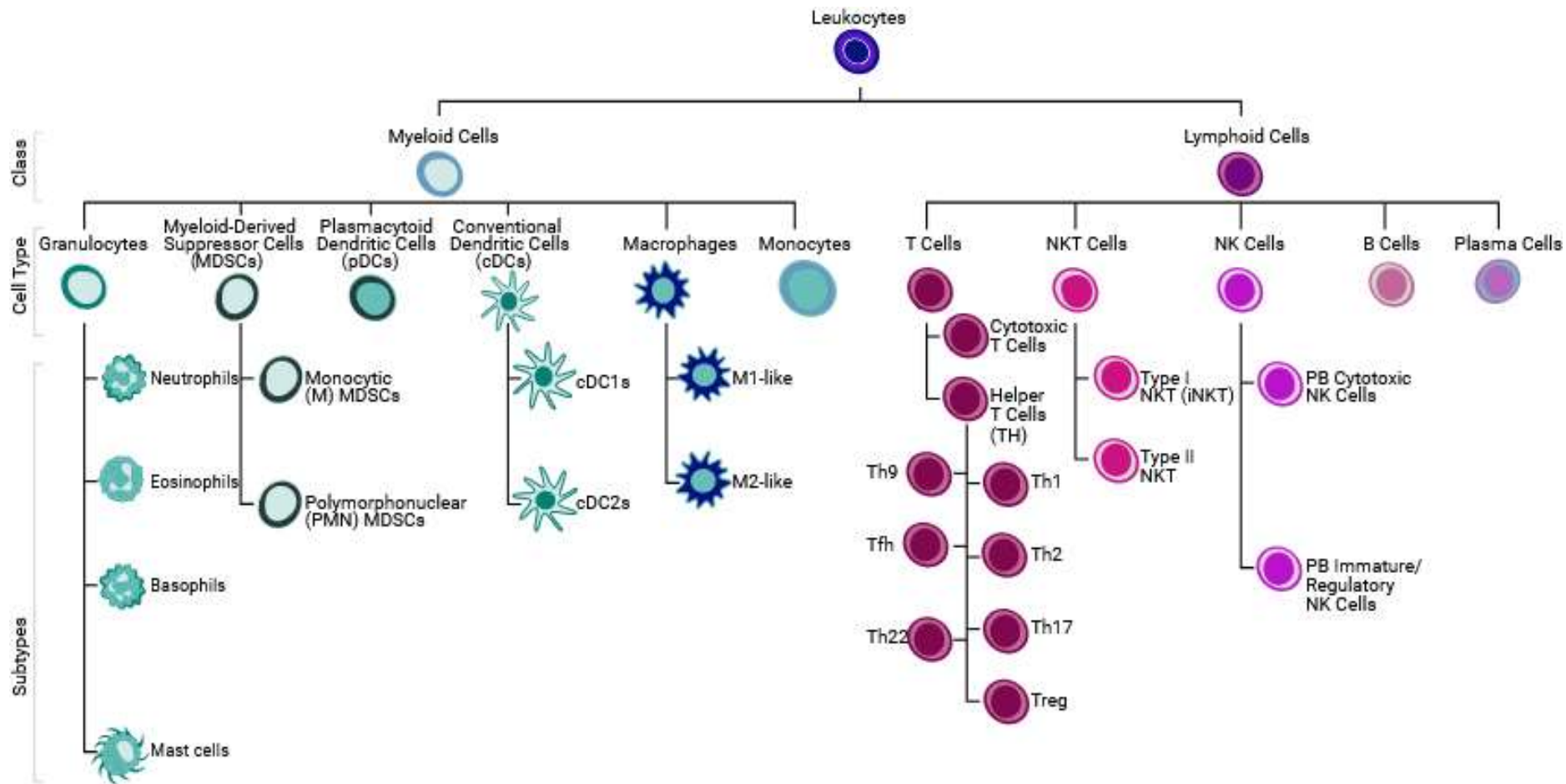


Az immunrendszer sejtjeinek csontvelői érése

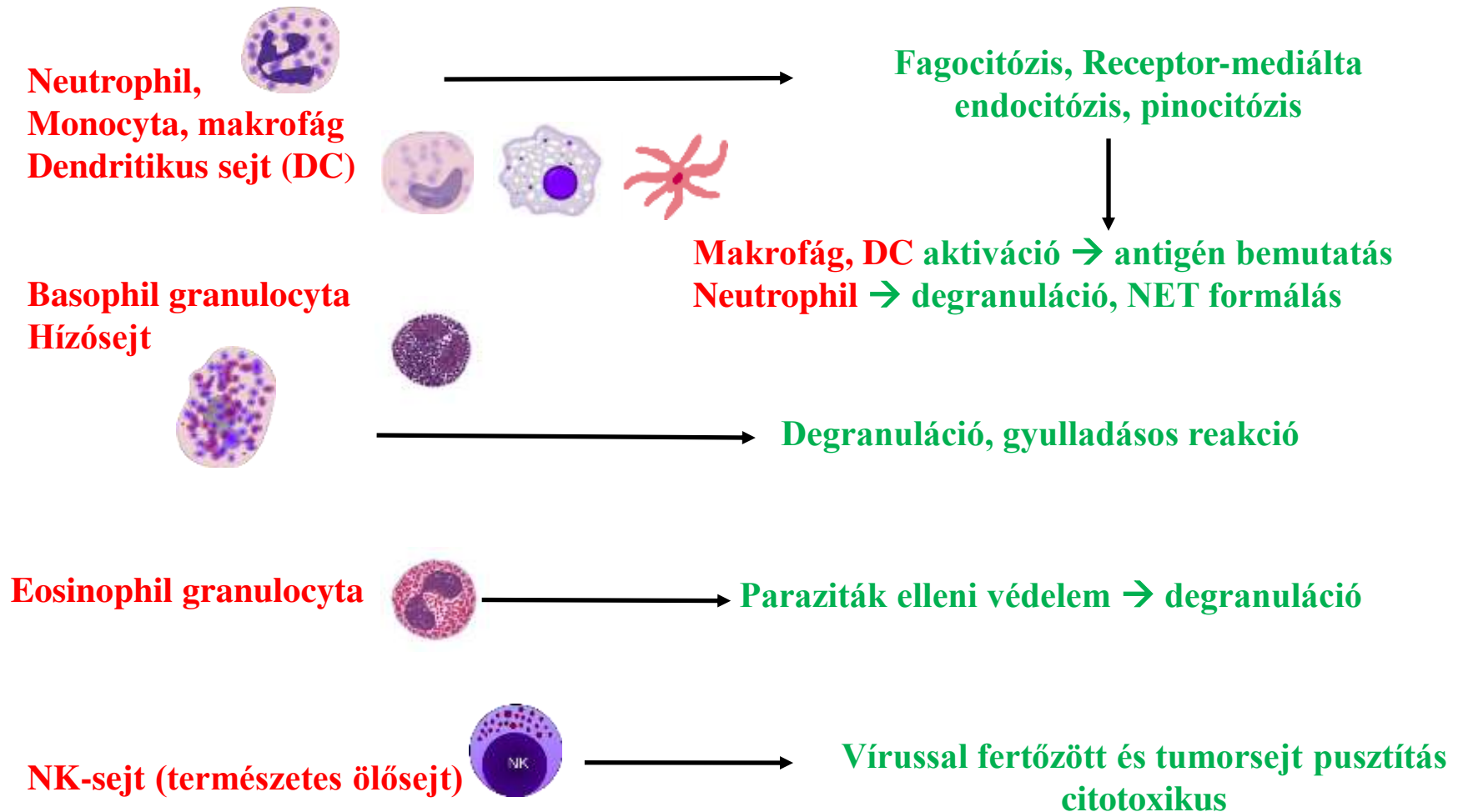


Kék: őssejtek (stem cells) ☐ Csv.
Sötétkék: éretlen sejtek
Barna: érett sejtek ——— Periféria

A fehérvérsejtek differenciálódása

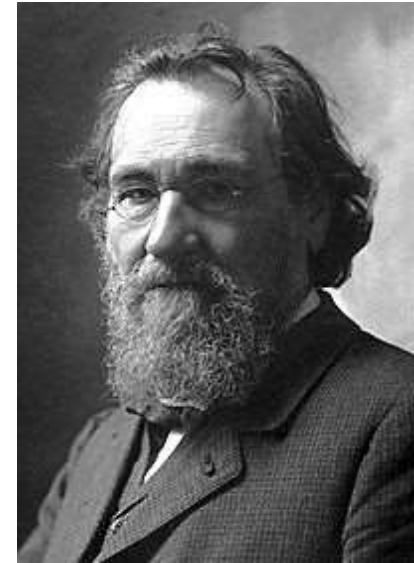
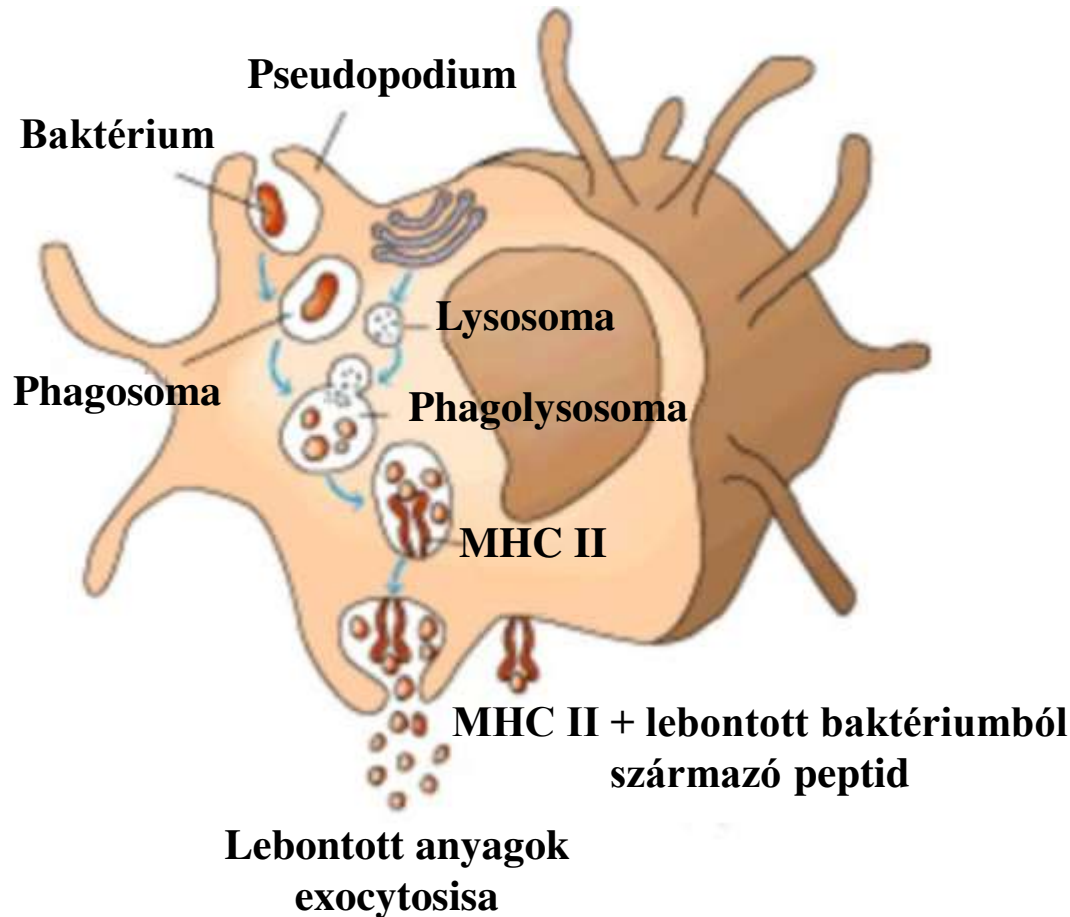


A veleszületett immunrendszer sejtjeinek funkciói



Phagocytosis

A macrophagok phagocytosisa és antigén-bemutatása:

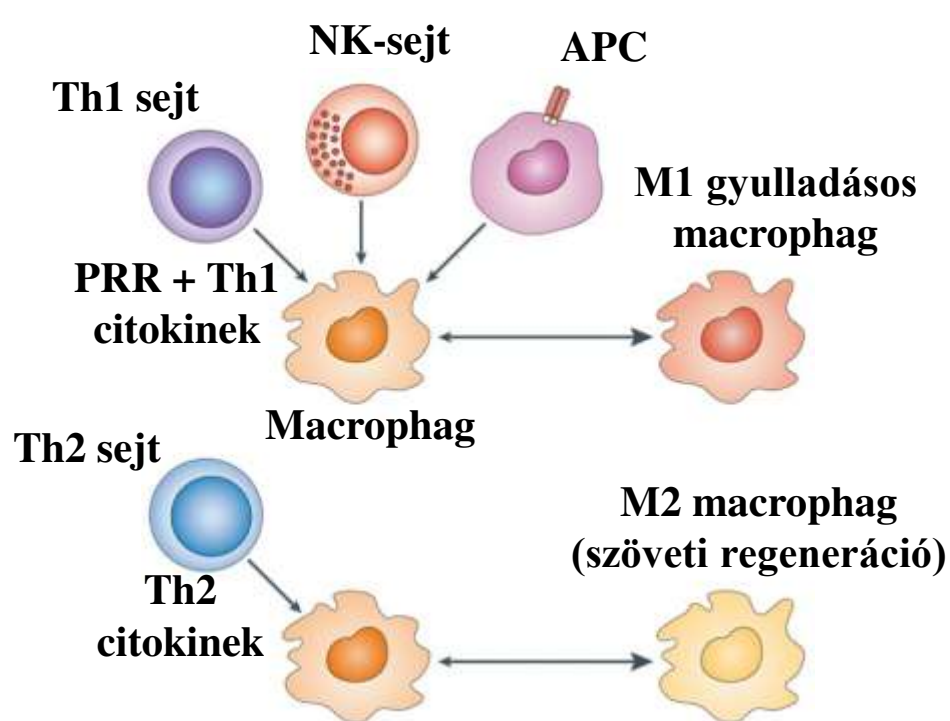


Ilja Iljics Mecsnyikov, a macrophagok és a phagocytosis leírója.



1908-as Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: Paul Ehrlich-el megosztva „az immunitás terén végzett munkásságukért”.

Macrophag aktiváció

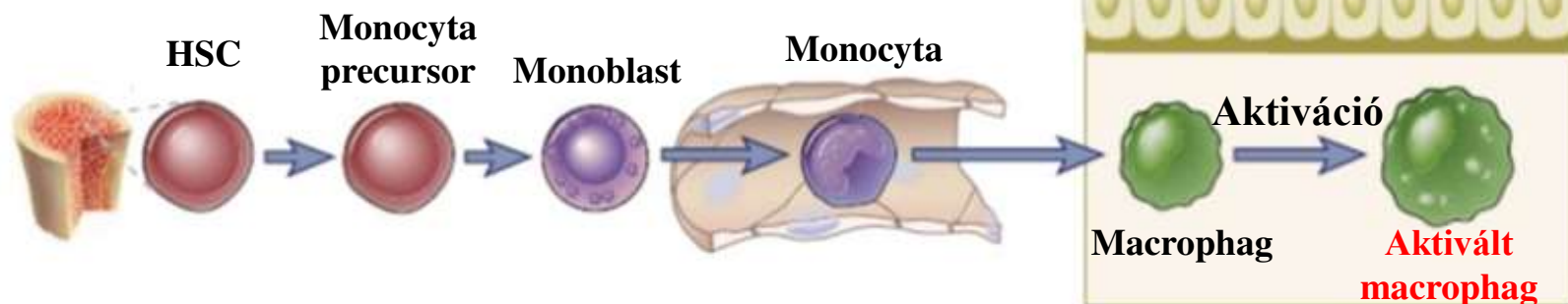


KLASSZIKUS AKTIVÁCIÓ HATÁSAI:

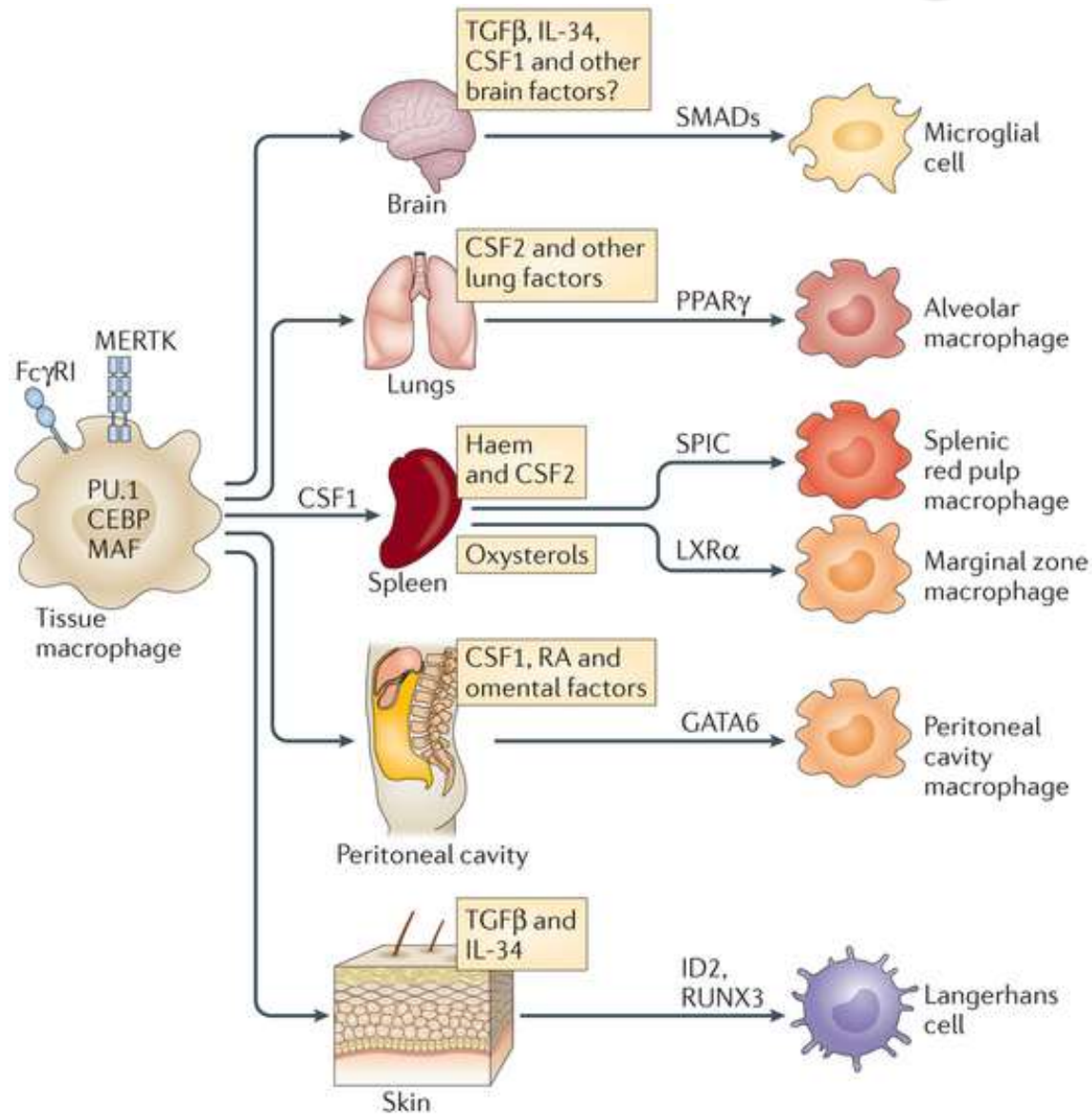
- Phagocytosis fokozódása
- Gyulladásos citokinek termelése (lásd később)
- Chemokinek termelése
- Az MHC II expressziója fokozódik
- Kostimulációs molekulák jelennek meg a sejtfelszínükön (pl. CD40, CD80, CD86)

HIPERAKTIVÁLT M1 MACROPHAG:

- Daganatellenes immunitásban fontos



Szöveti makrofágok



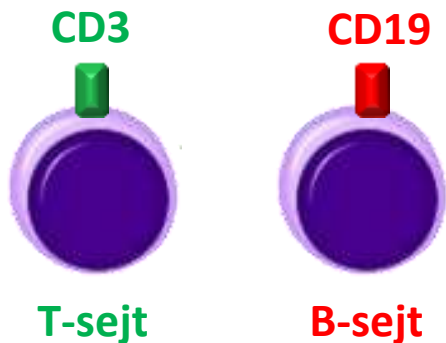
A limfoid sejtek jellemzői

- **A csontvelőben folyamatosan (10^9 /nap) képződnek**
- **Antigénfelismerő receptorokkal (TcR, BcR) rendelkeznek, amelyek génátrendeződés révén alakulnak ki**
- **$\alpha\beta$ T sejtek antigén irányította szelekciója és a funkcionálisan több irányú differenciálódása (CD4, CD8, CD17, CD25 stb) a timuszban és a periférián történik**
- **B sejt differenciálódás és szelekció a csontvelőben és a periférián történik**

CD markerek

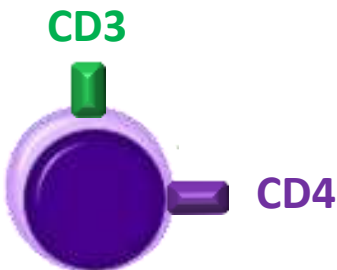


Egyes sejtípusok (pl. lymphocyták) morfológia alapján nem különíthetők el.



A sejtfelszínen vagy a citoplazmában található fehérjék azonban alkalmasak lehetnek az azonosításukra.

IMMUNFENOTÍPUS: Antitestek segítségével meghatározott, az adott sejtre jellemző molekuláris mintázat.



A sejtek azonosítására használt **SEJTFELSZÍNI MOLEKULÁKAT** egységes nevezéktannal látták el:

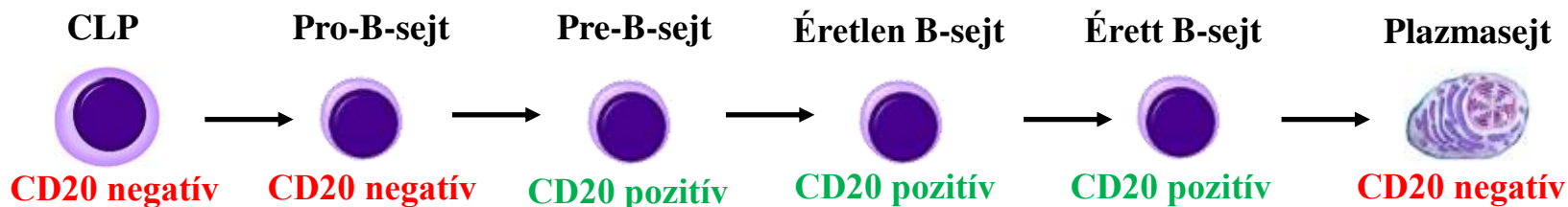
CD = Cluster of differentiation, használata: CD+sorszám, pl.: CD1, CD2, CD3, CD4, stb...

A CD markerek szerkezete és funkciója is változatos!

Immunfenotípus példa:
CD3+/CD4+/CD8- → Helper T-sejt

A CD markerek típusai

- **Sejtvonal markerek:** Kizárólag egy sejtvonalra jellemzőek, az adott vonal összes sejtjén jelen vannak, de más sejteken nem találhatók meg.
 - Pl.: CD3 → minden T-sejten CD19 → minden B-sejten
- **Érési markerek:** A sejterés eltérő fázisaiban különbözik az immunfenotípus, egyes molekulák csak a sejterés bizonyos fázisaiban vannak jelen, később eltűnnek, más molekulák csak az érett sejteken találhatók meg, stb.
 - Pl.: CD20 (B-sejt marker is egyben, más sejteken nem fordul elő)



- **Aktivációs markerek:** Nyugvó sejteken nincsenek, vagy csak nagyon kis mennyiségben vannak jelen, de a sejttaktiváció hatására megjelennek, pl.:
 - CD25 (az interleukin-2 receptorának az alfa lánc, IL-2R α , lásd később)
 - CD80 és CD86 (B7-1 és B7-2, az antigén prezentáló sejteken található ún. kostimulációs molekulák, lásd később)

A lymphoid vonal sejtjei

Veleszületett lymphoid sejt
(ILC)



Morfológiailag
nincs különbség!

Lymphocyta



NINCS ANTIGÉN-FELISMERŐ
RECEPTORA

ANTIGÉN-FELISMERÉSRE
KÉPES RECEPTORRAL
RENDELKEZIK

LYMPHOCYTÁK

TERMÉSZETES



$\gamma\delta$ T-sejt



B1 B-sejt



T-sejt (CD3+)



B-sejt (CD19+)



$\alpha\beta$ T-sejt



B2 B-sejt

ADAPTÍV



Helper T-sejt (CD4+)



Cytotoxicus T-sejt (CD8+)

Veleszületett lymphoid sejtek (ILC)

- Morfológiailag lymphocytáknak tűnő, de adaptív felismerésre képtelen lymphoid sejtek. → **Nincs antigén-felismerő receptoruk.**
- Az általuk termelt citokinek, illetve a kialakulásukhoz szükséges transzkripciós faktorok alapján további alcsoportok
 - 1-es típusú:
 - **NK-sejtek**
 - ILC1
 - 2-es típusú:
 - ILC2
 - 3-as típusú:
 - ILC3/LTi

