

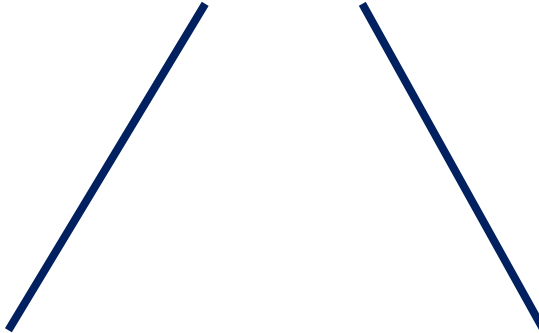
Antigén receptorok



Buzás Edit

Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Az antigén receptorok epitópspecifitást mutatnak



B sejtek: B sejt receptorok (BCR)

T sejtek: T sejt receptor (TCR)

B sejtek antigénreceptorai



B sejt

Membránkött
B sejt receptorok (BCR)



Plazmasejt:

Szecnált antitestek
(immunoglobulinok)

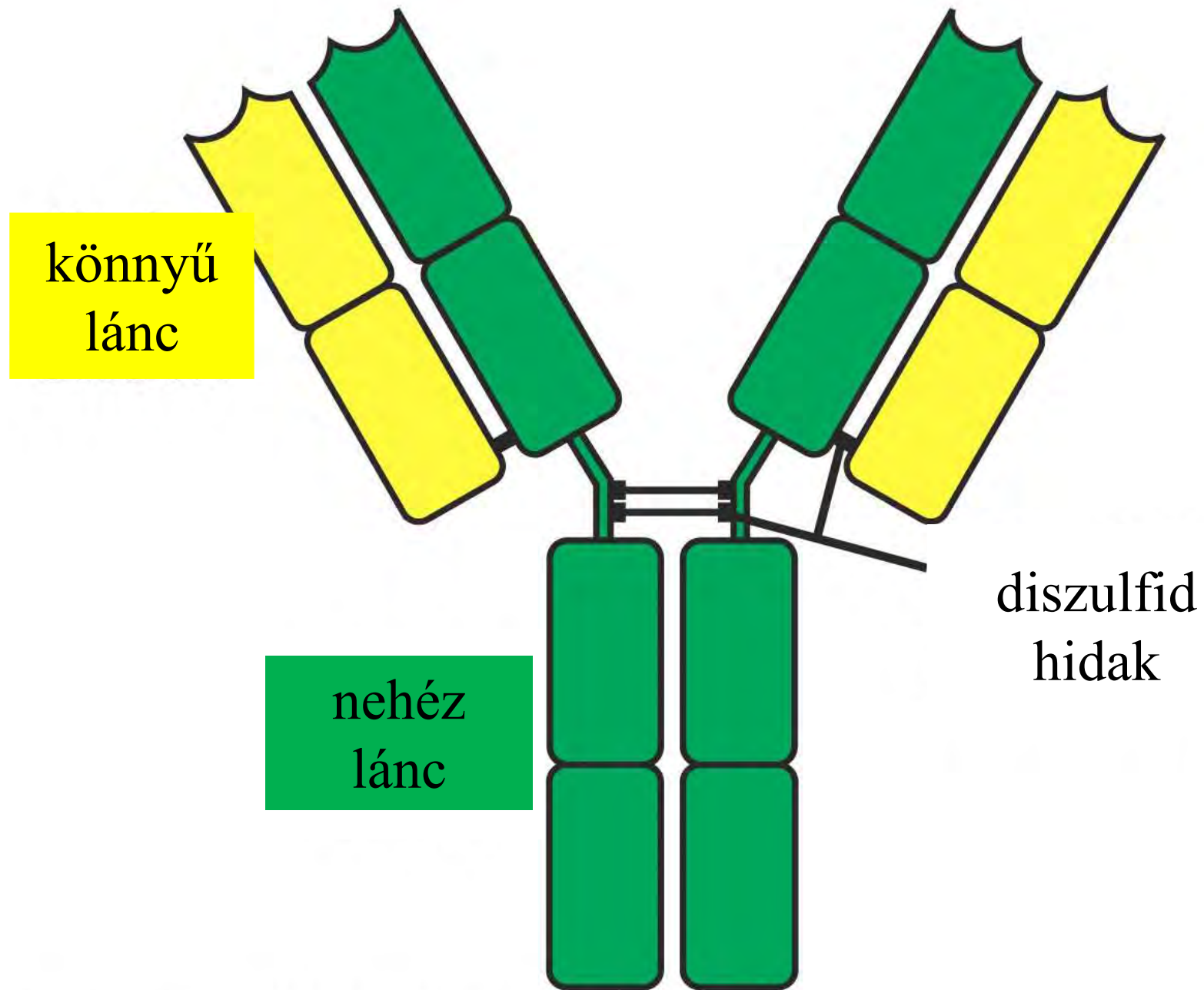
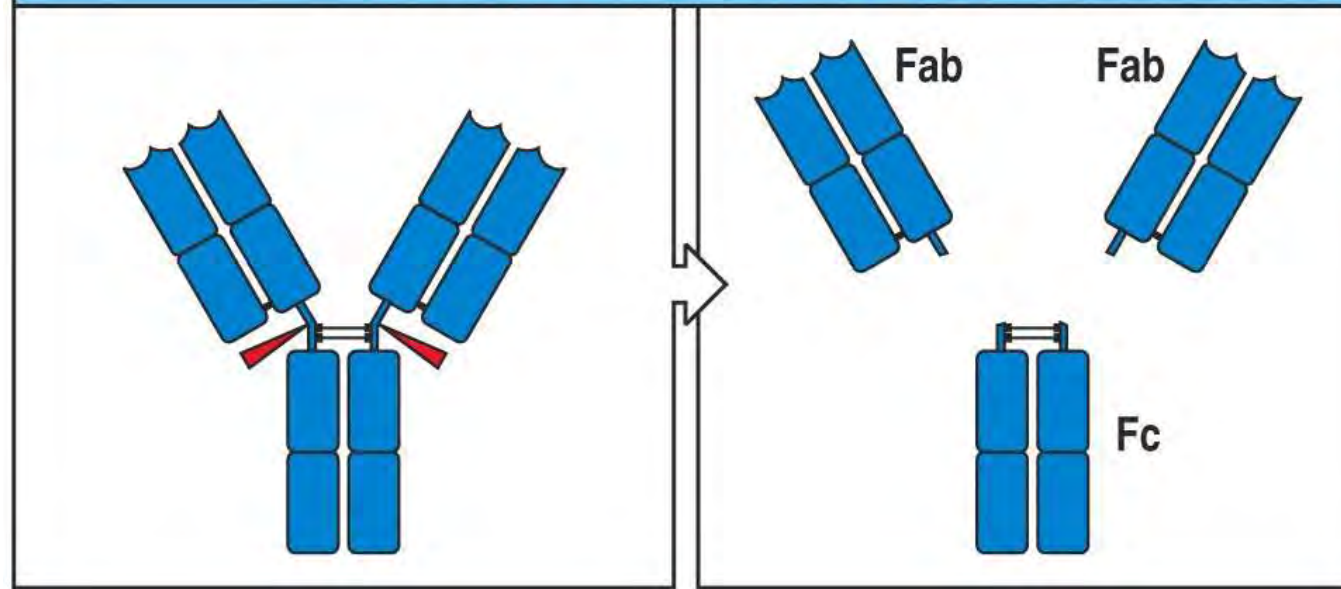


Figure 3-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Proteolytic cleavage by papain



Proteolytic cleavage by pepsin

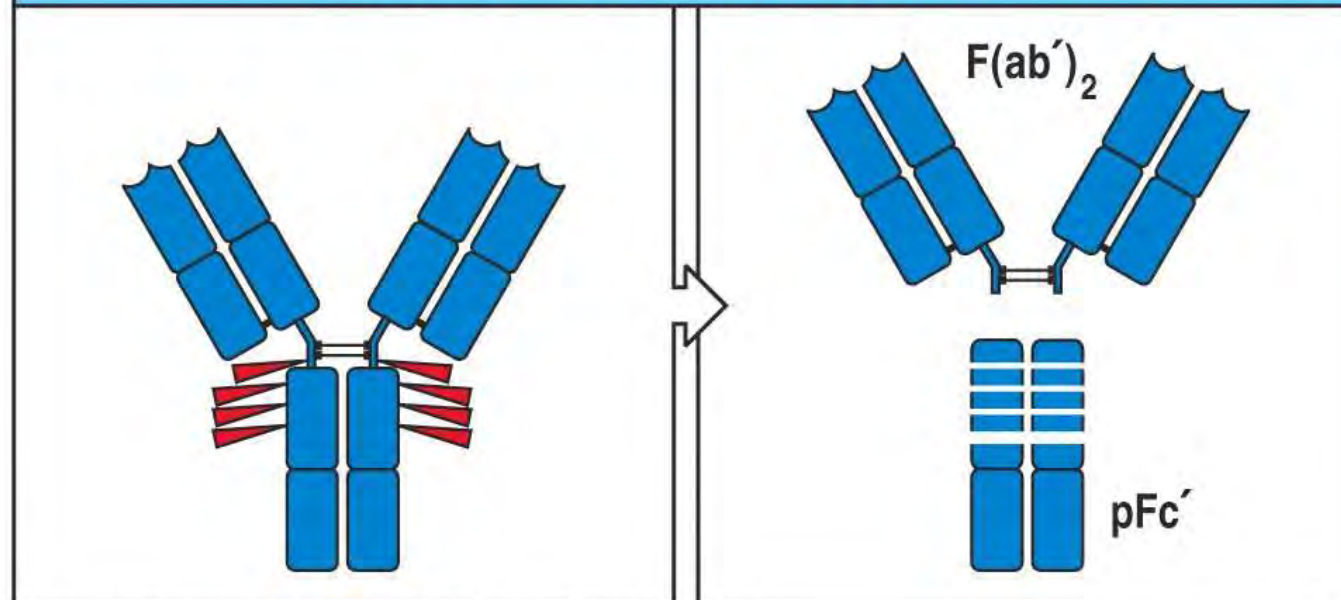


Figure 3-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

N terminus

Variábilis
régió

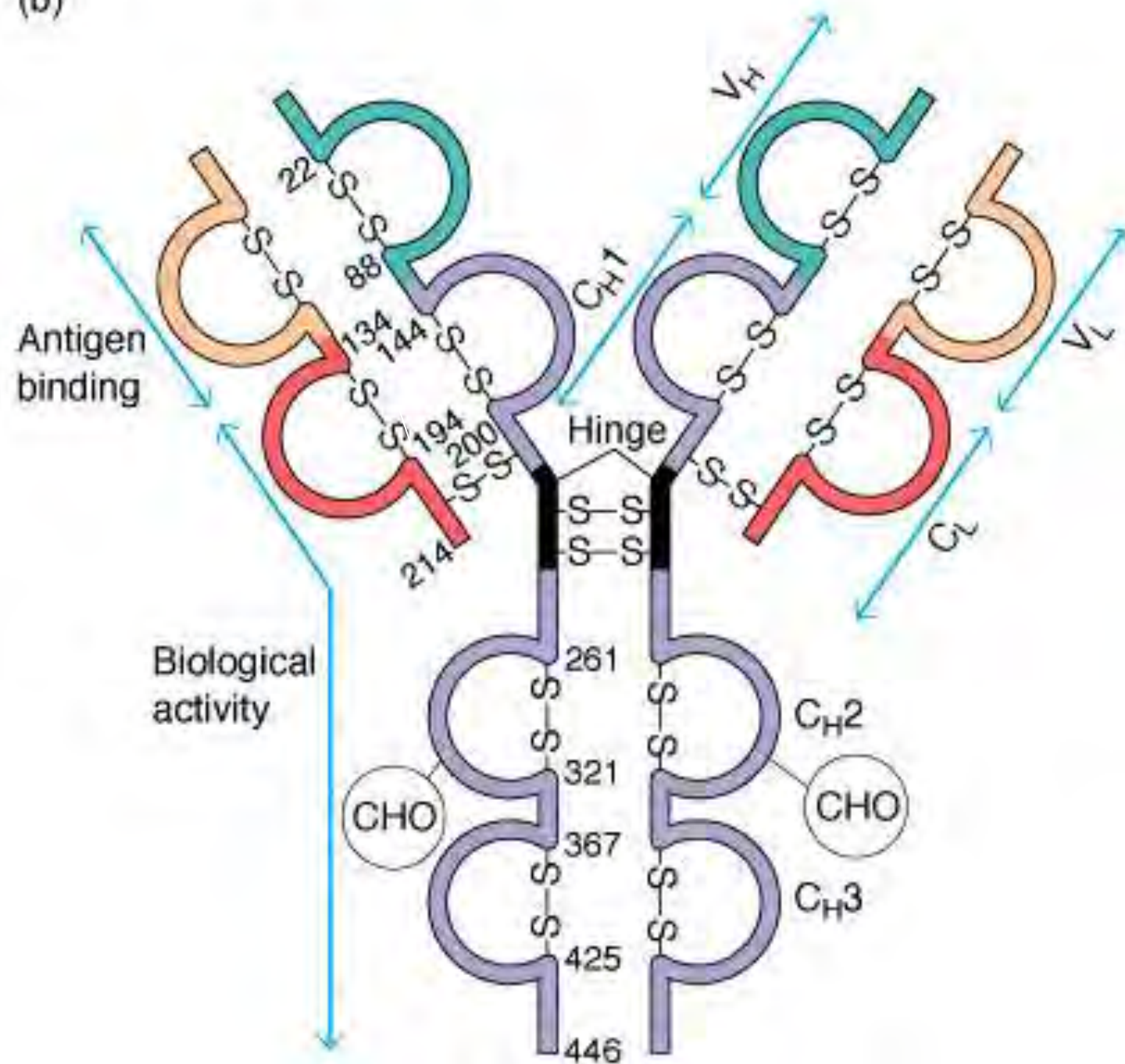
diszulfid
hidak

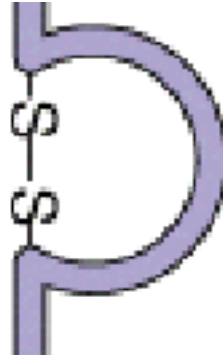
Konstans
régiók

C

C terminus

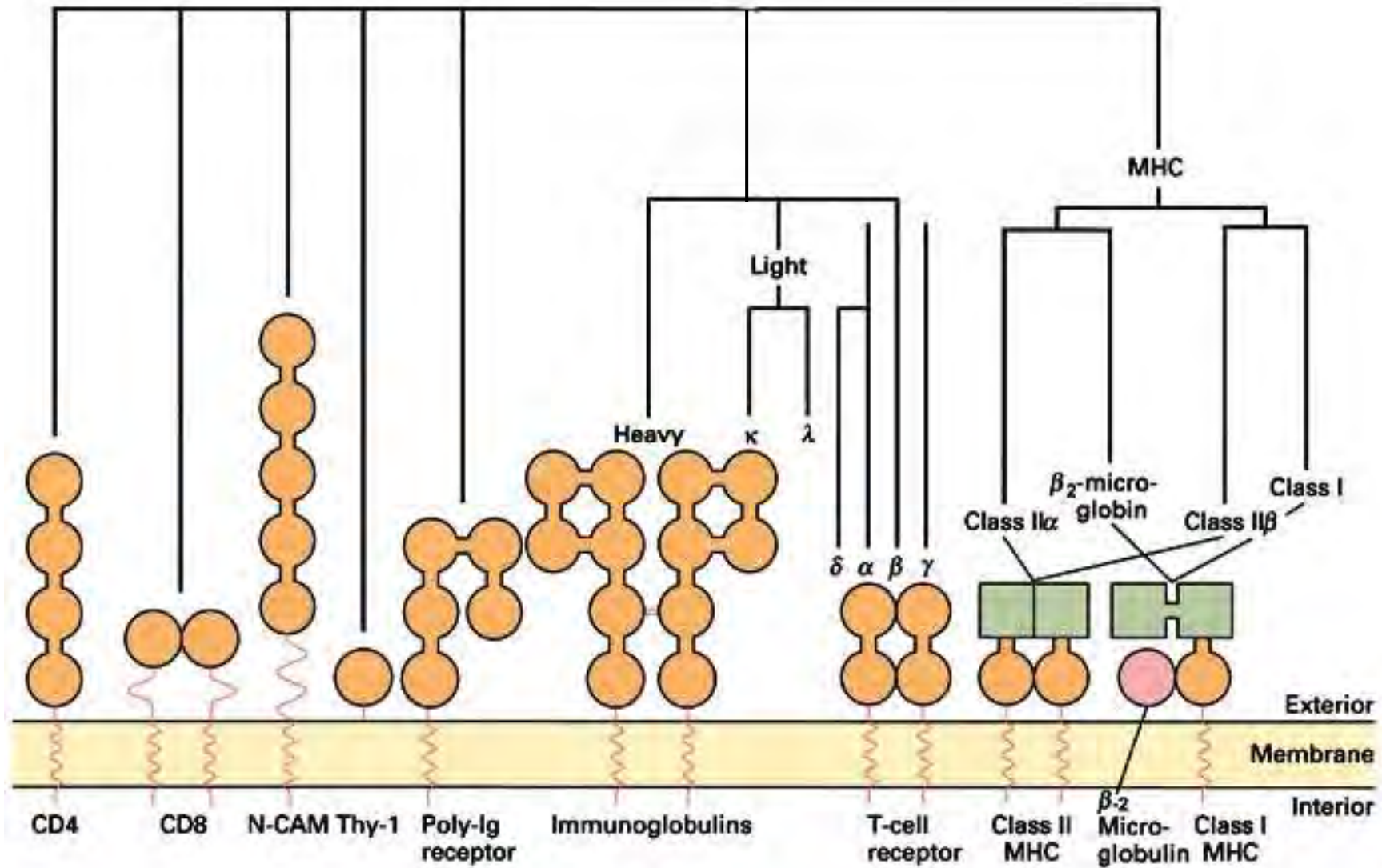
(b)



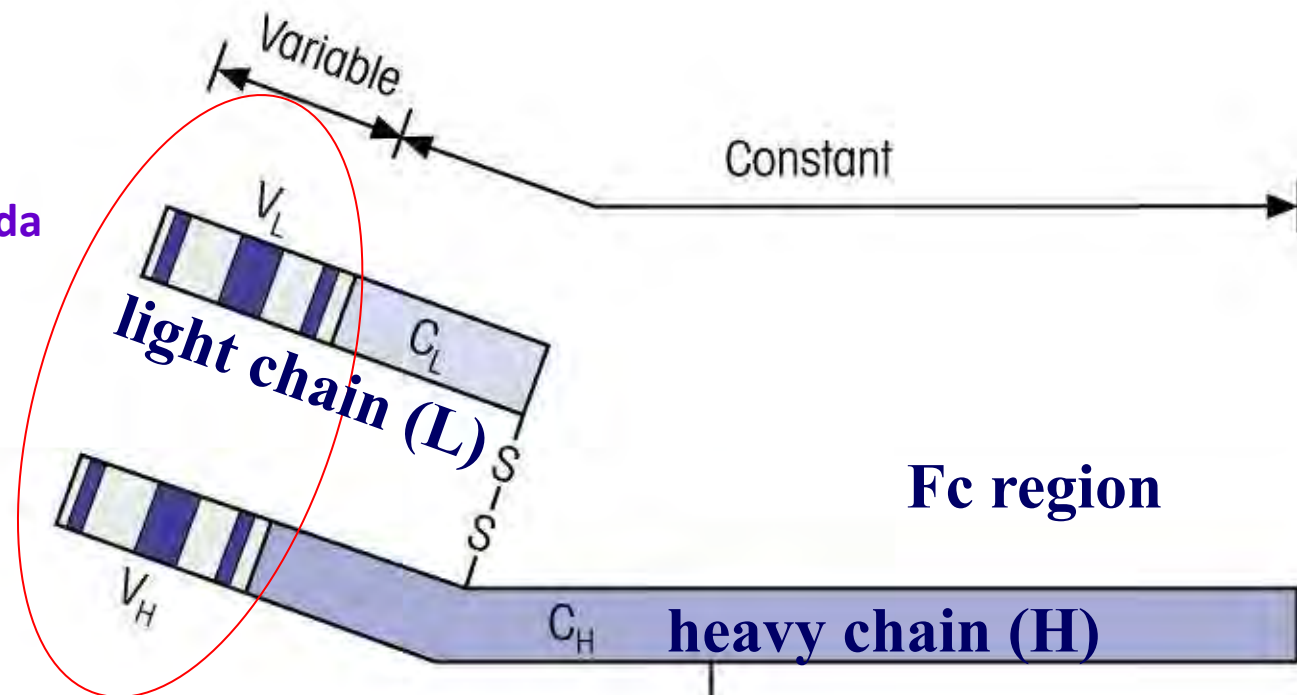


Immunoglobulin-domén

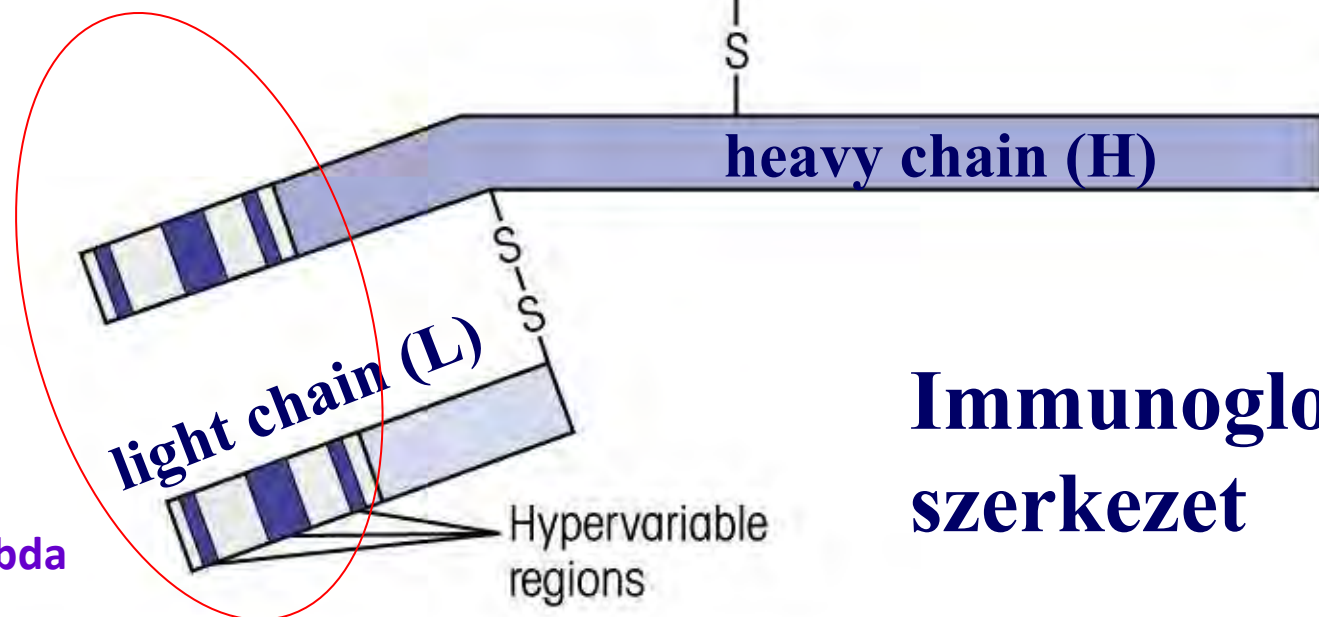
Az immunoglobulin szupercsalád



kappa vagy lambda



kappa vagy lambda



**Immunoglobulin
szerkezet**

B sejtek



B sejt

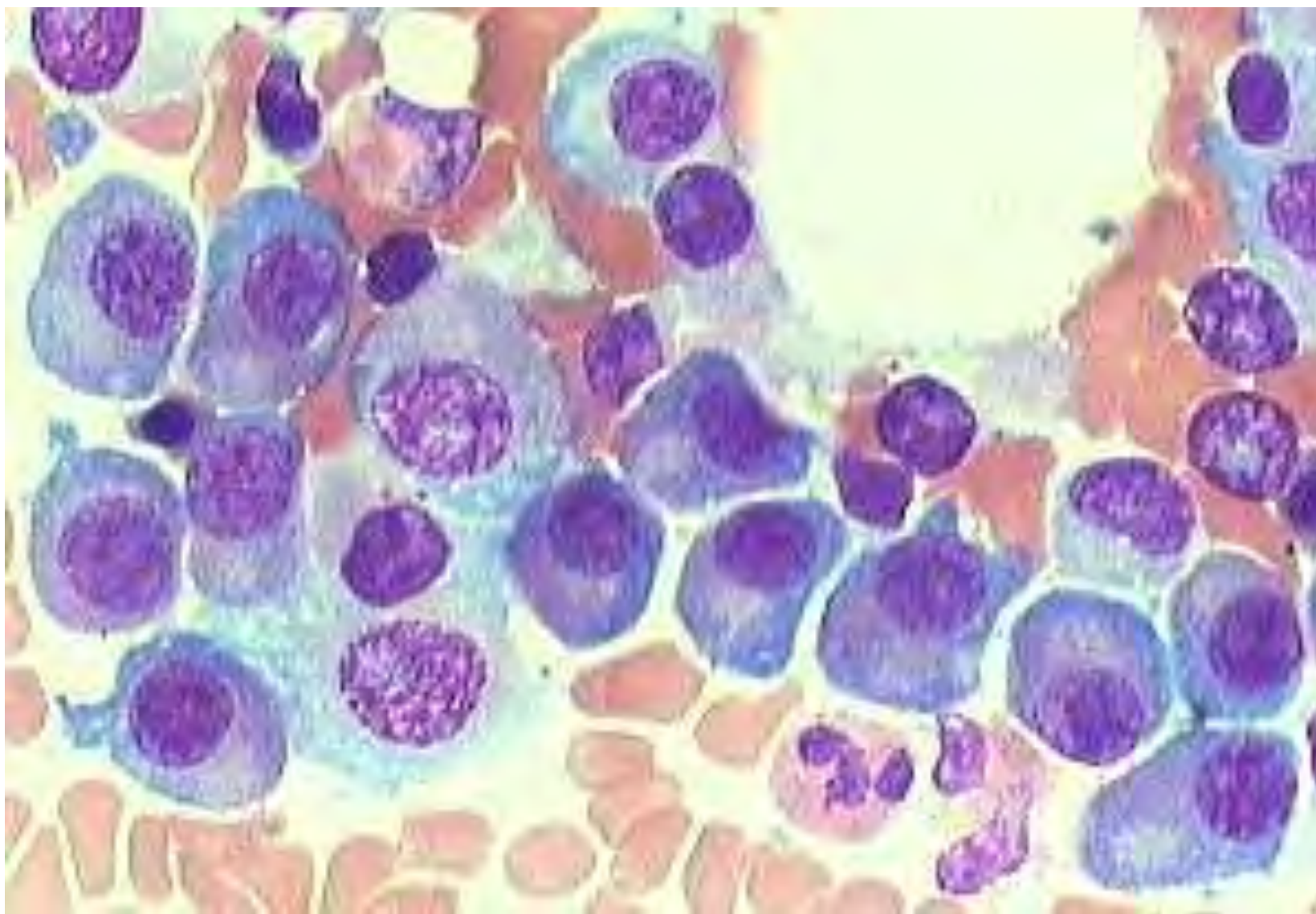
Plazmasejt:

**Membránkött
B sejt receptorok (BCR)**

**Szecernált antitestek
(immunoglobulinok)**

IgM ÉS IgD

**IgM, VAGY IgG, VAGY
IgA, VAGY IgE**



plazmasejtek

A nehéz lánc szerint

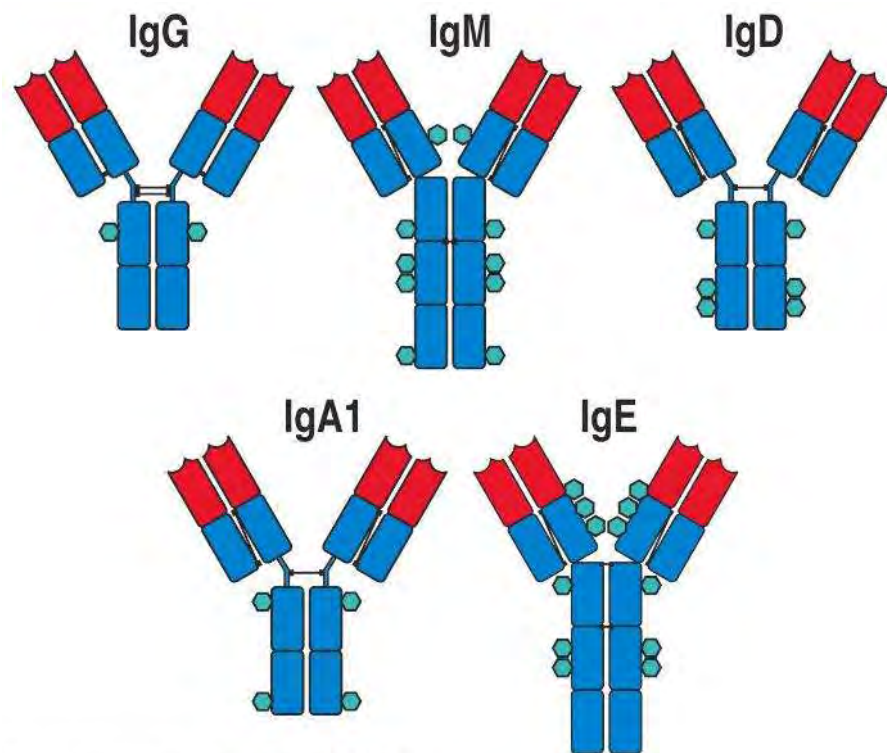


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

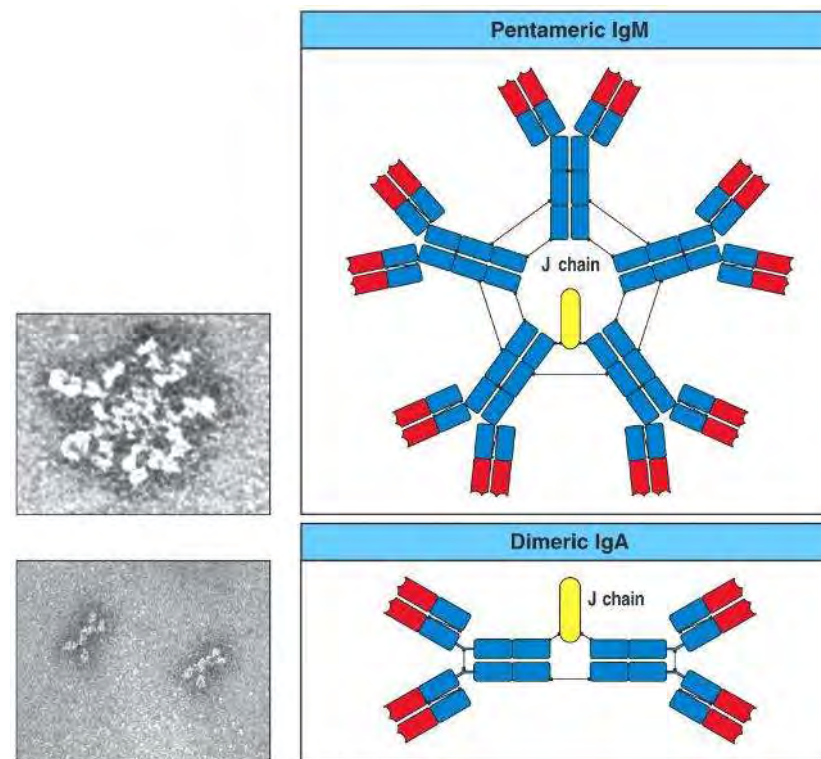


Figure 4-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

(könnyű láncok: kappa vagy lambda)

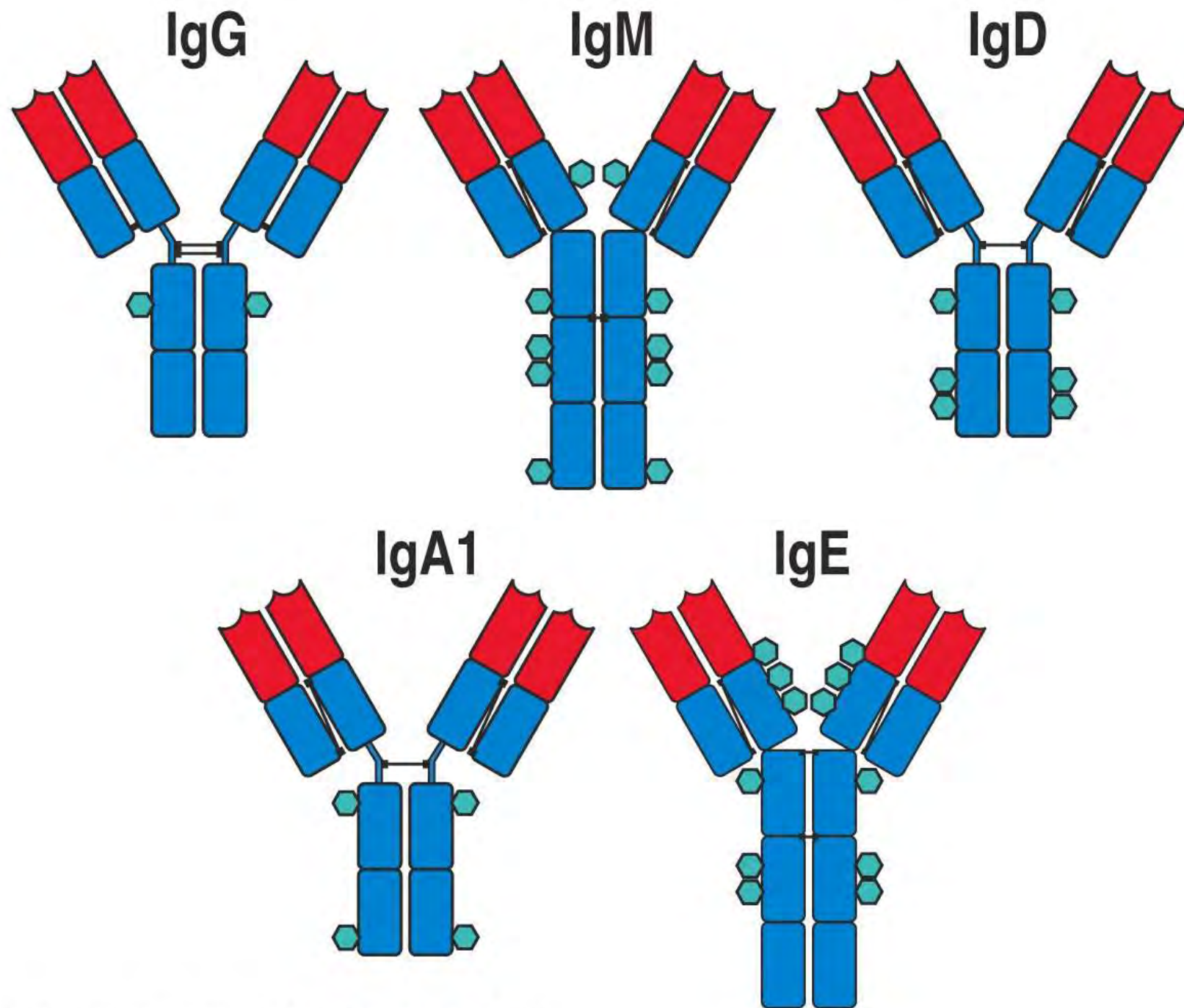
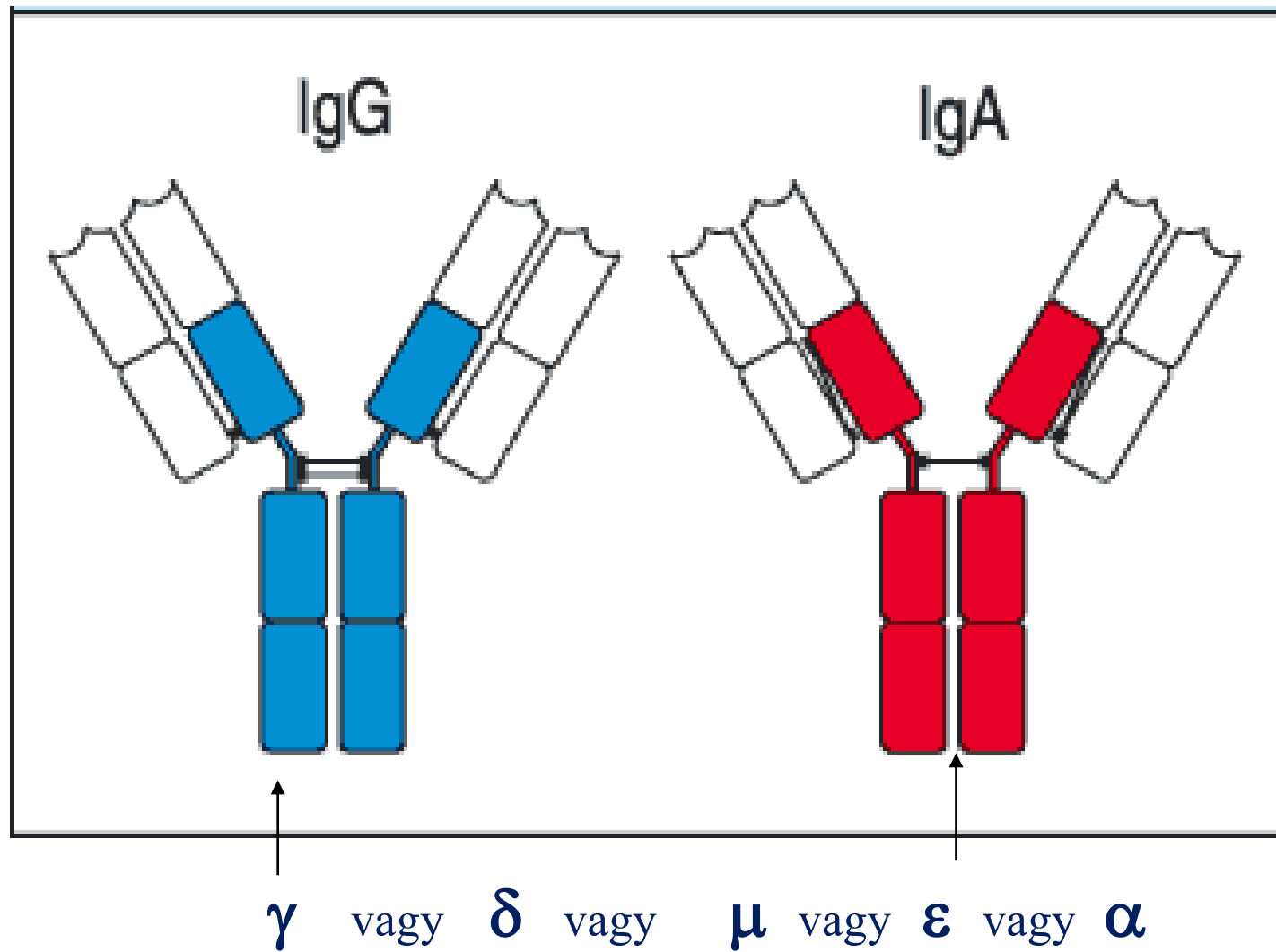
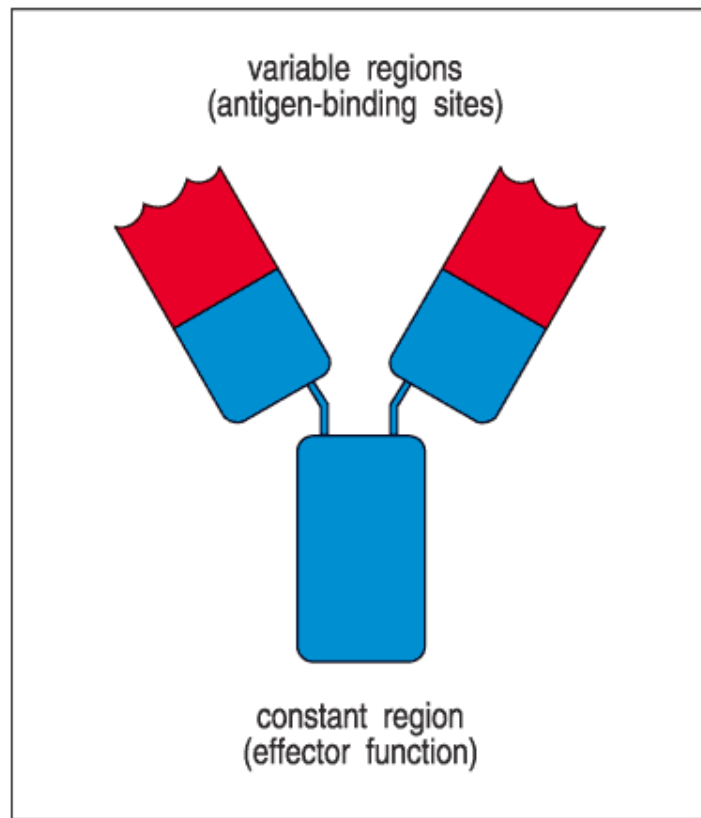


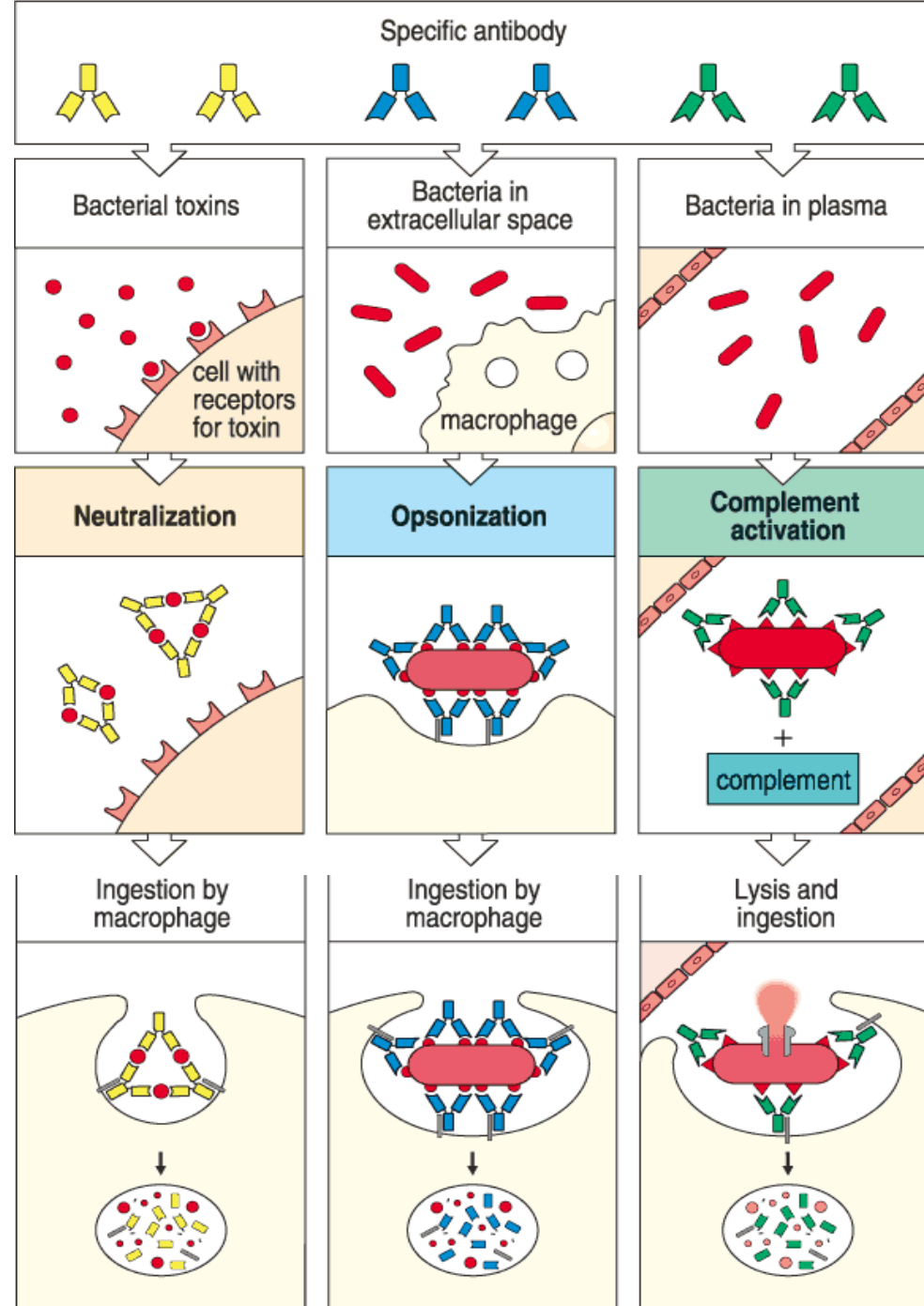
Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Az antitestek nehéz láncának konstans régiója
az effektor funkciót határozza meg**





**Effektor
funkció**

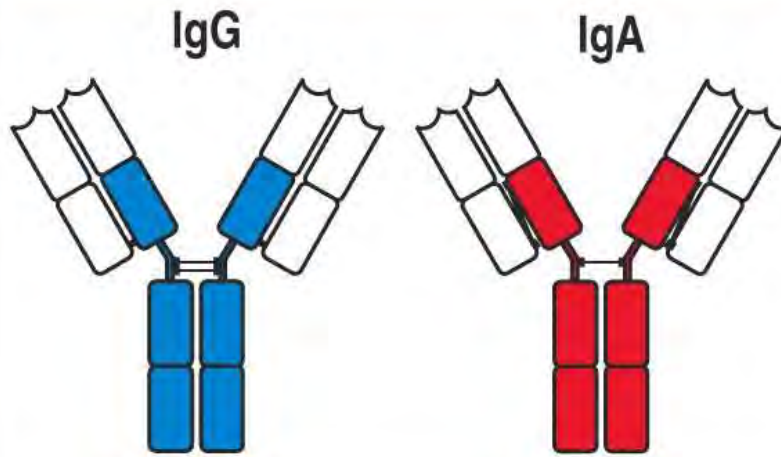


Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

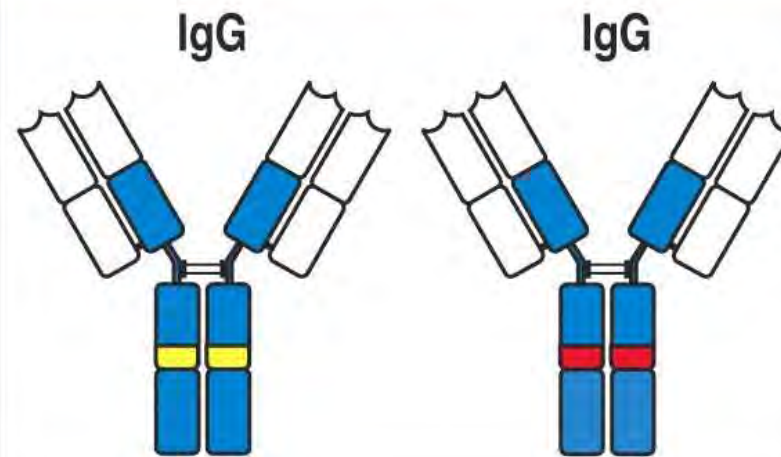
Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3 × 10 ⁻⁵

Figure 9-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Isotypic differences



Allotypic differences



Idiotypic differences

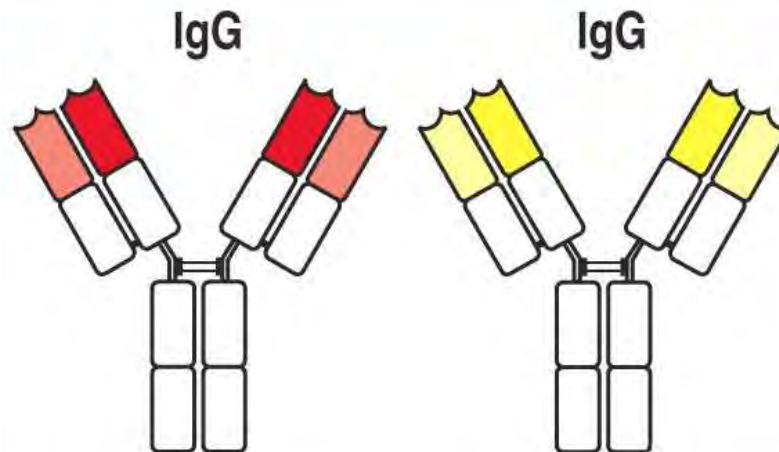
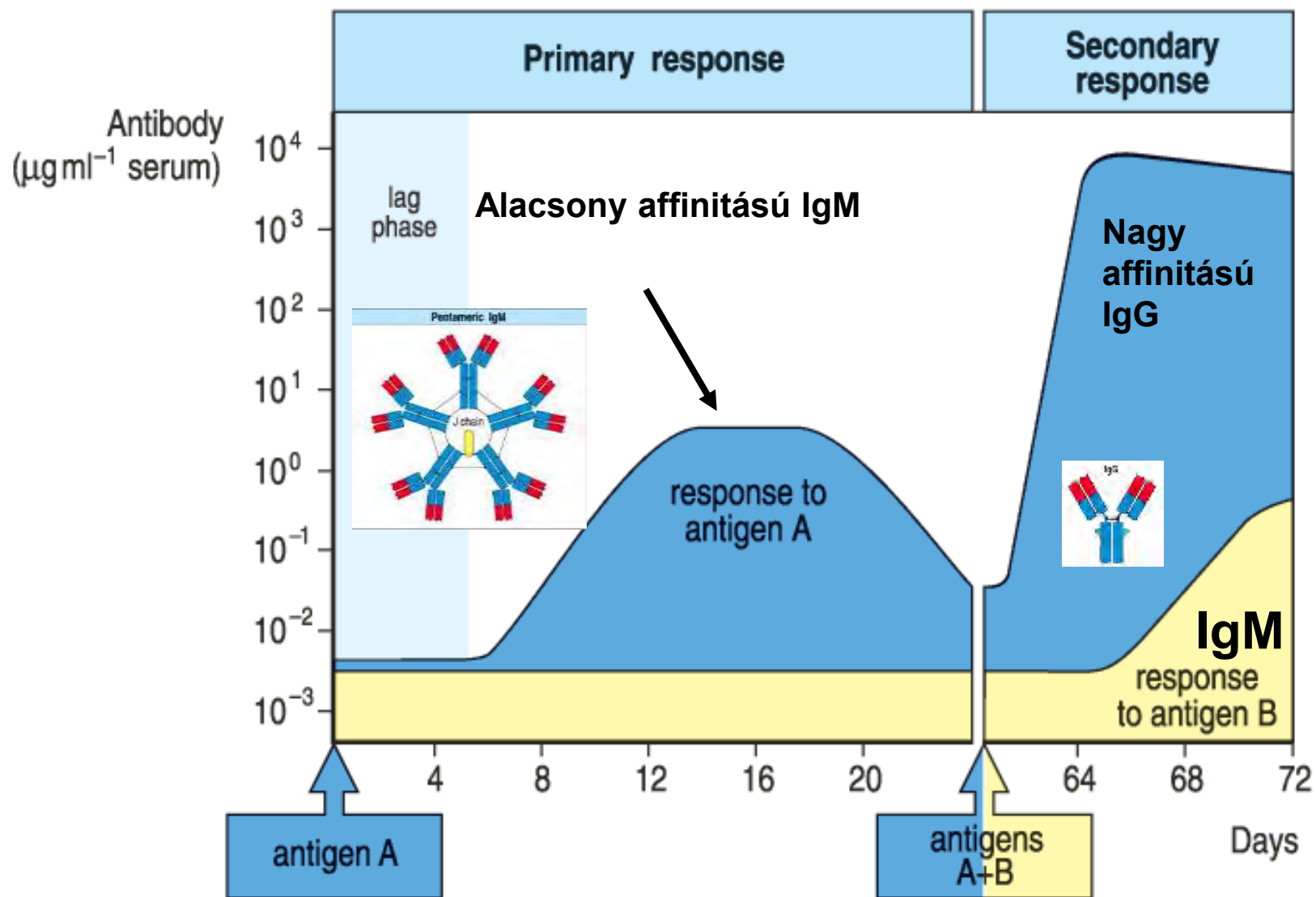
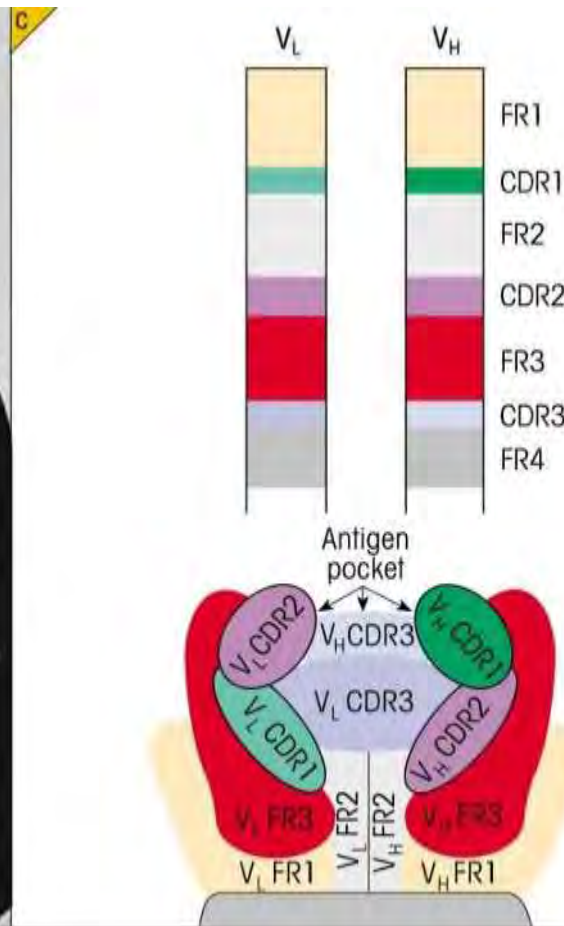
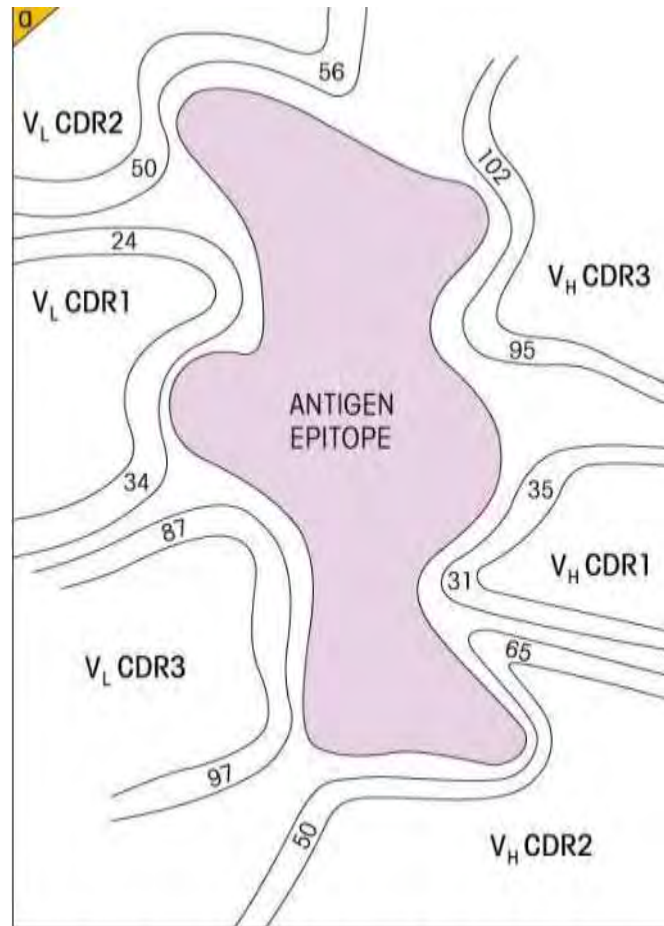


Figure 4-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





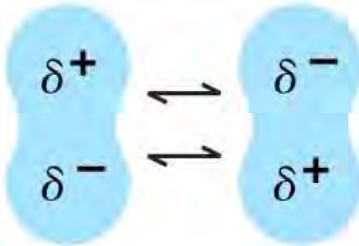
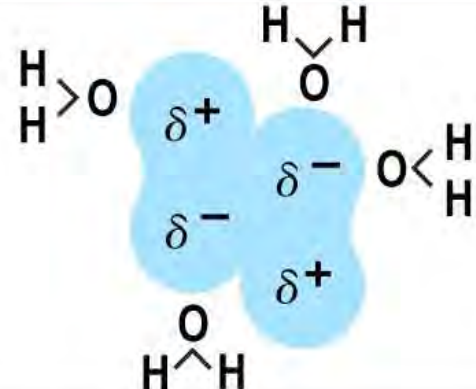
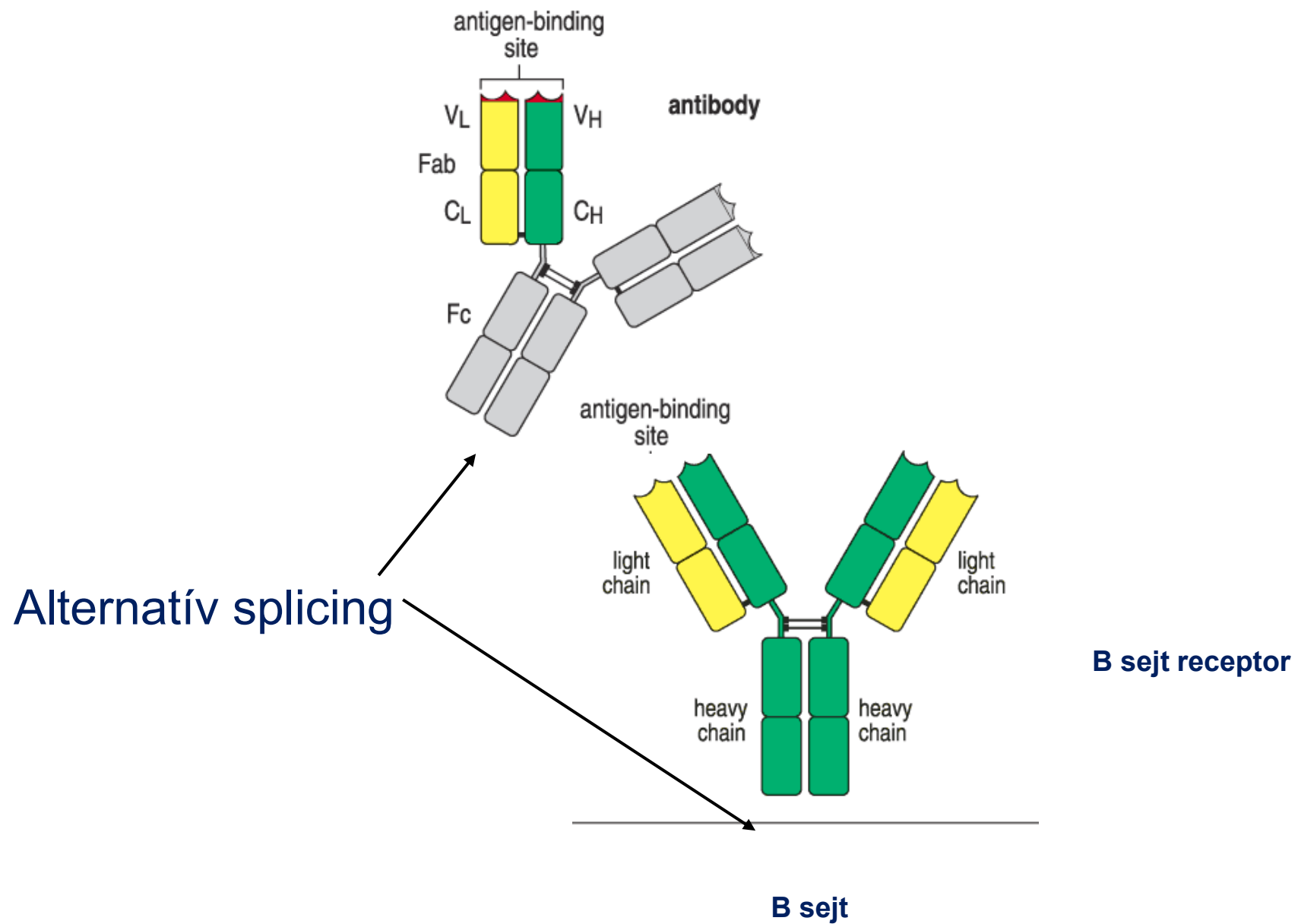
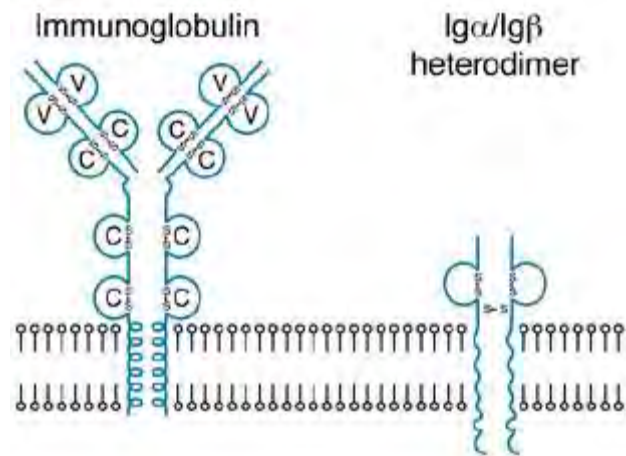
Noncovalent forces	Origin	
Electrostatic forces	Attraction between opposite charges	$-\text{NH}_3^+ \quad \text{OOC}^-$
Hydrogen bonds	Hydrogen shared between electronegative atoms (N,O)	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} - \text{H} - - \text{O} = \text{C} \diagdown \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$
Van der Waals forces	Fluctuations in electron clouds around molecules oppositely polarize neighboring atoms	
Hydrophobic forces	Hydrophobic groups interact unfavorably with water and tend to pack together to exclude water molecules. The attraction also involves van der Waals forces	

Figure 3-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



B sejt receptor komplex



IgM és IGD

Jelátviteli egység

Membrane-bound IgM (mIgM)

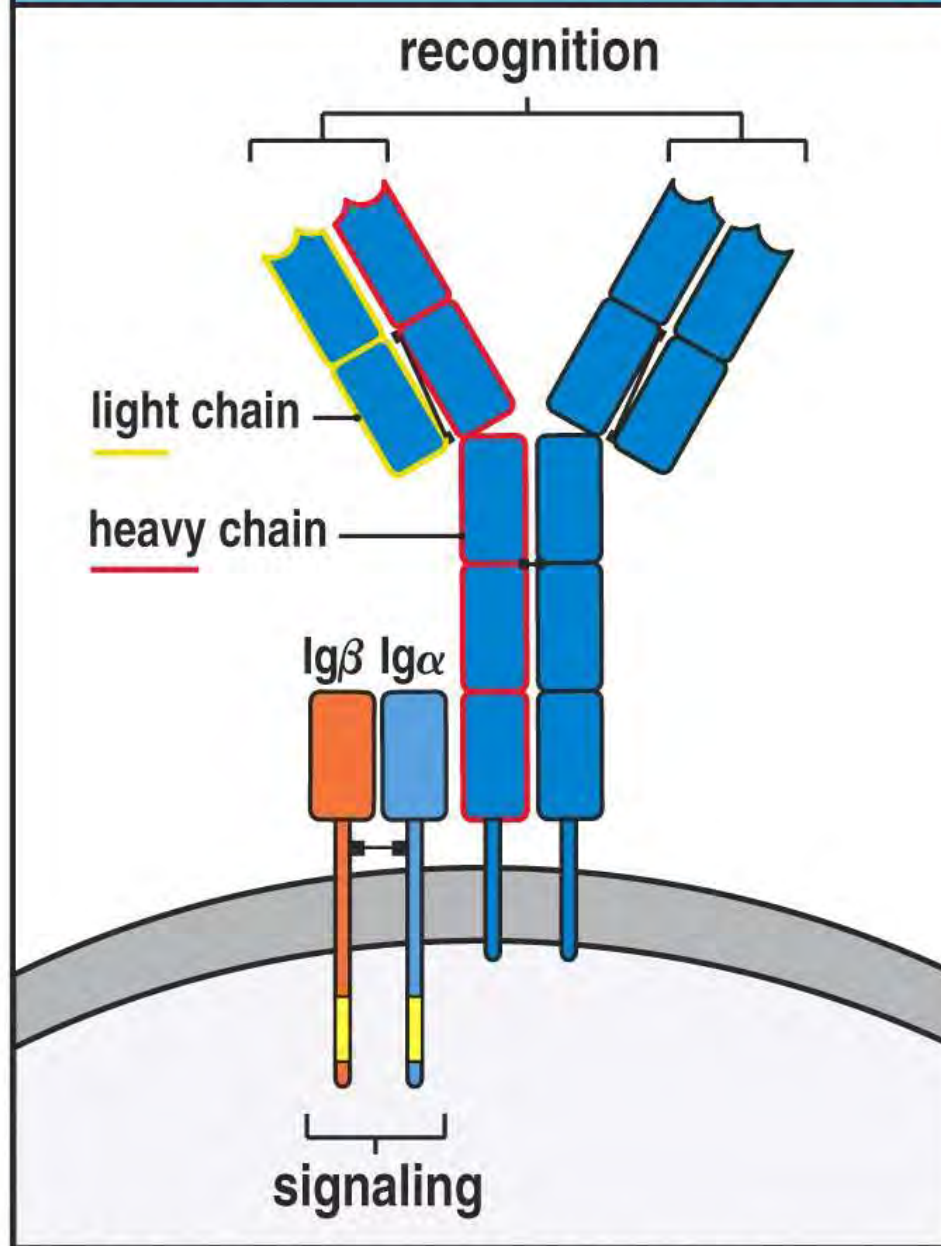


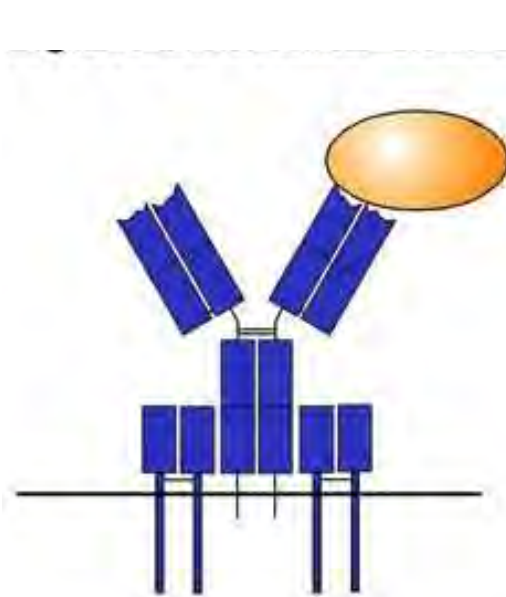
Figure 6-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ITAM motívum:

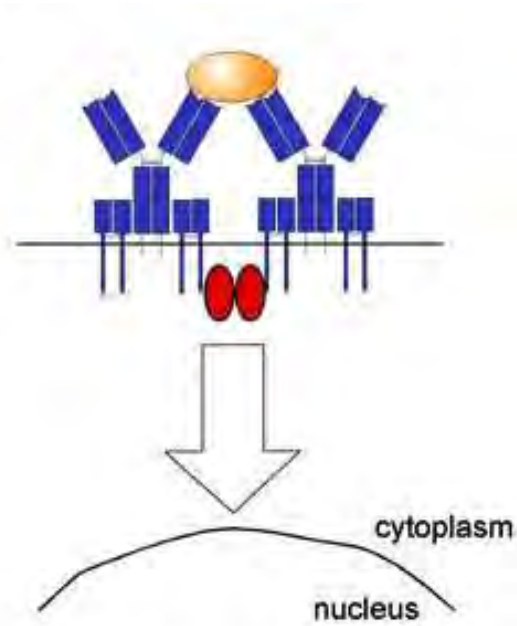
immunoreceptor tyrosine based activation motif

ITIM motívum:

immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif



membrane-bound Ig
antigen recognition



messengers
*signal transduction
& activation*



plasma cell

secreted Ig
effector response

(adapted from Janeway 2001)

B sejt aktiváció

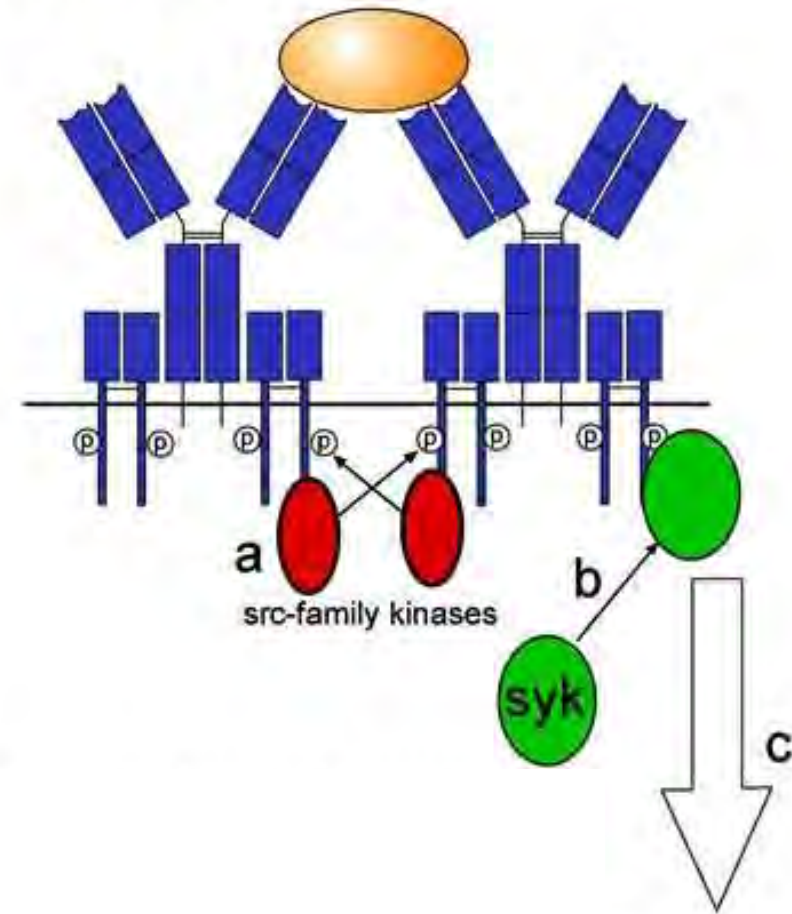
A BCR keresztkötése az ITAM-ok src kinázok általi foszforilációját okozza



A Syk kötődik a foszforilált ITAM-okhoz és aktiválódik

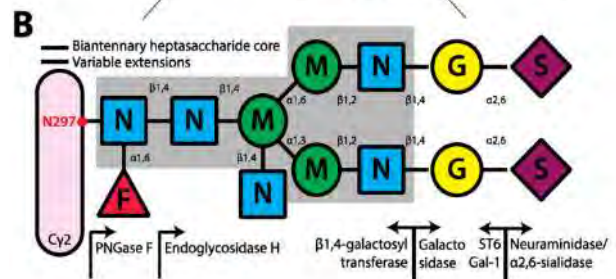
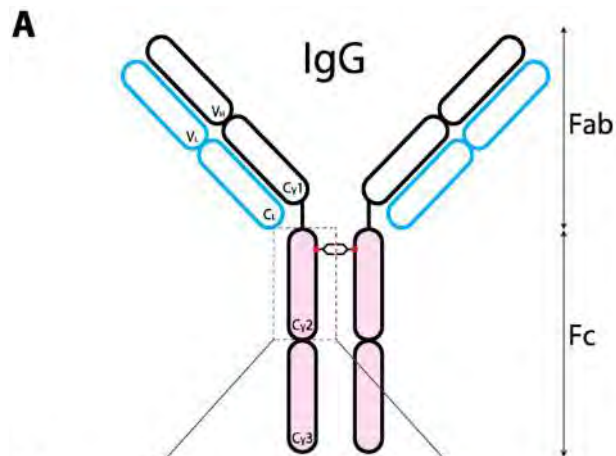


A Syk további kinázokat foszforilál és aktivál

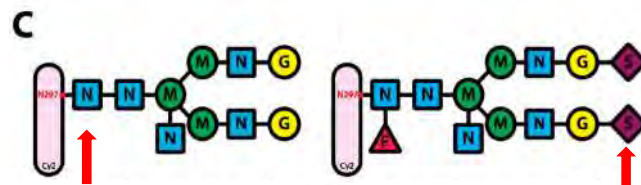


(adapted from Janeway 2001)

Immunoglobulin N glikoziláció



Complex-type N-linked glycan



pro-inflammatórikus

anti-inflammatórikus

50x hatékonyabb
ADCC a fukóz
eltávolításakor



Terminális sziálsav:
immunoszuppresszív hatás



T sejtek antigénreceptorai

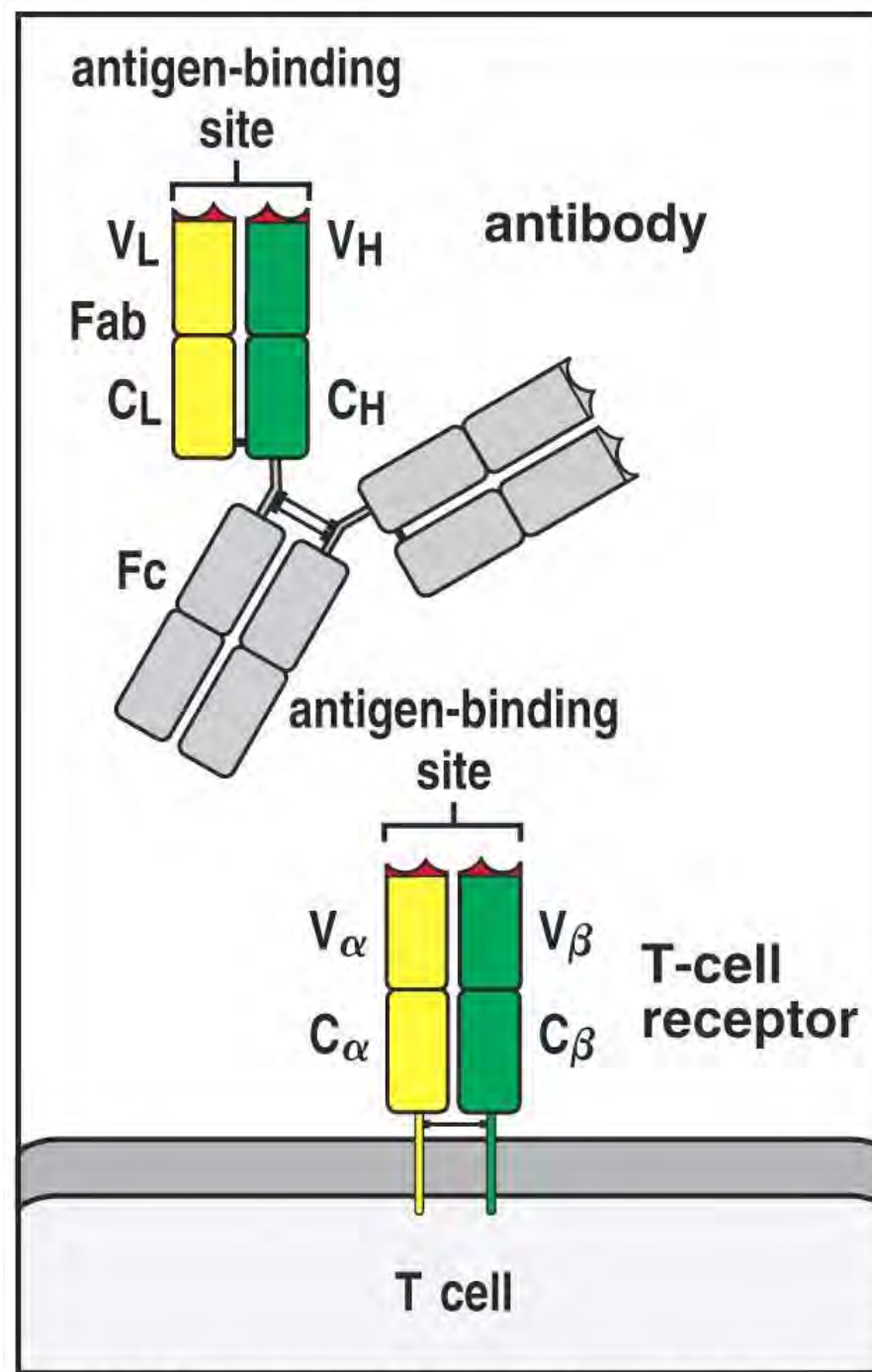


Figure 3-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

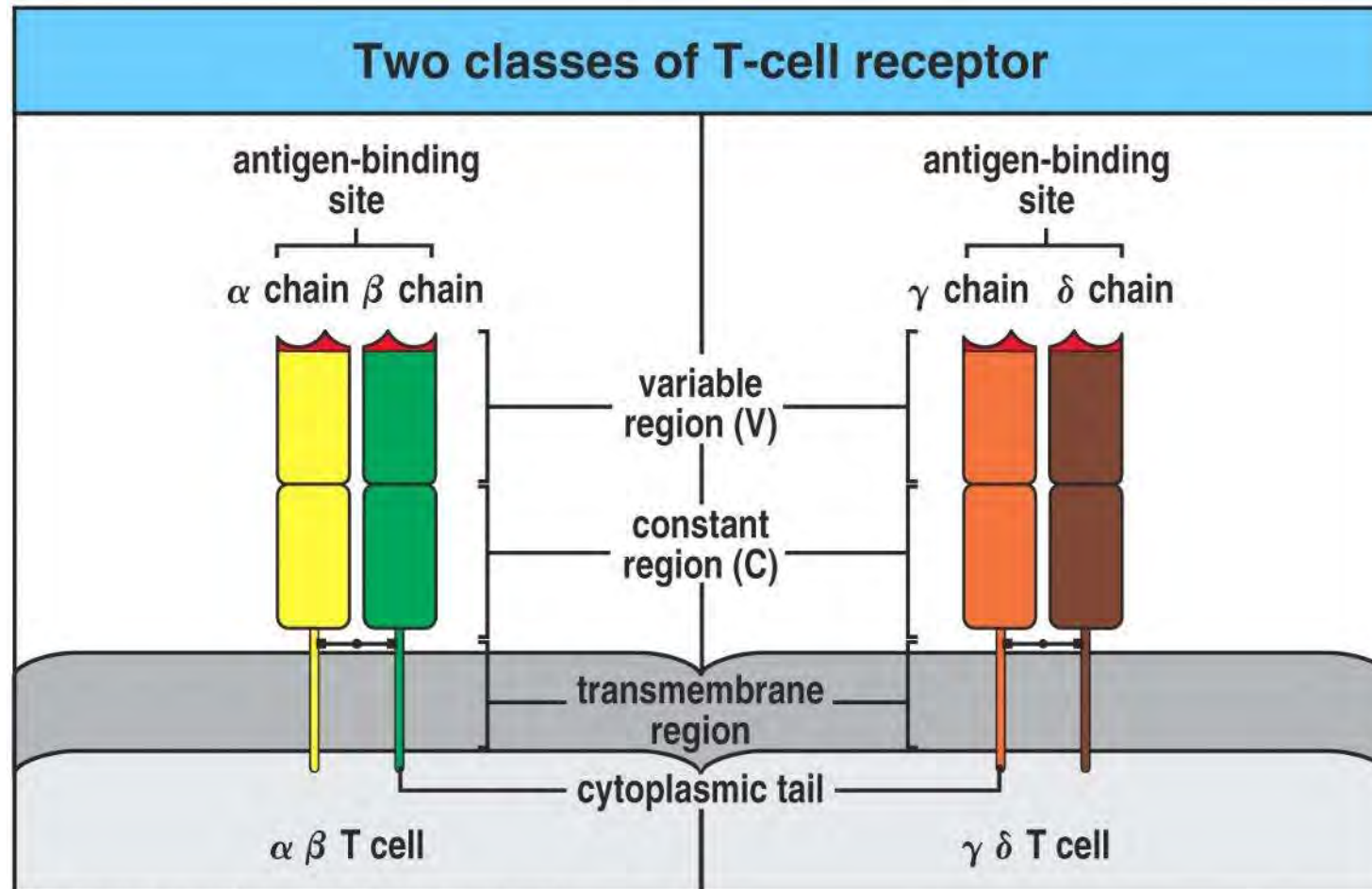


Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

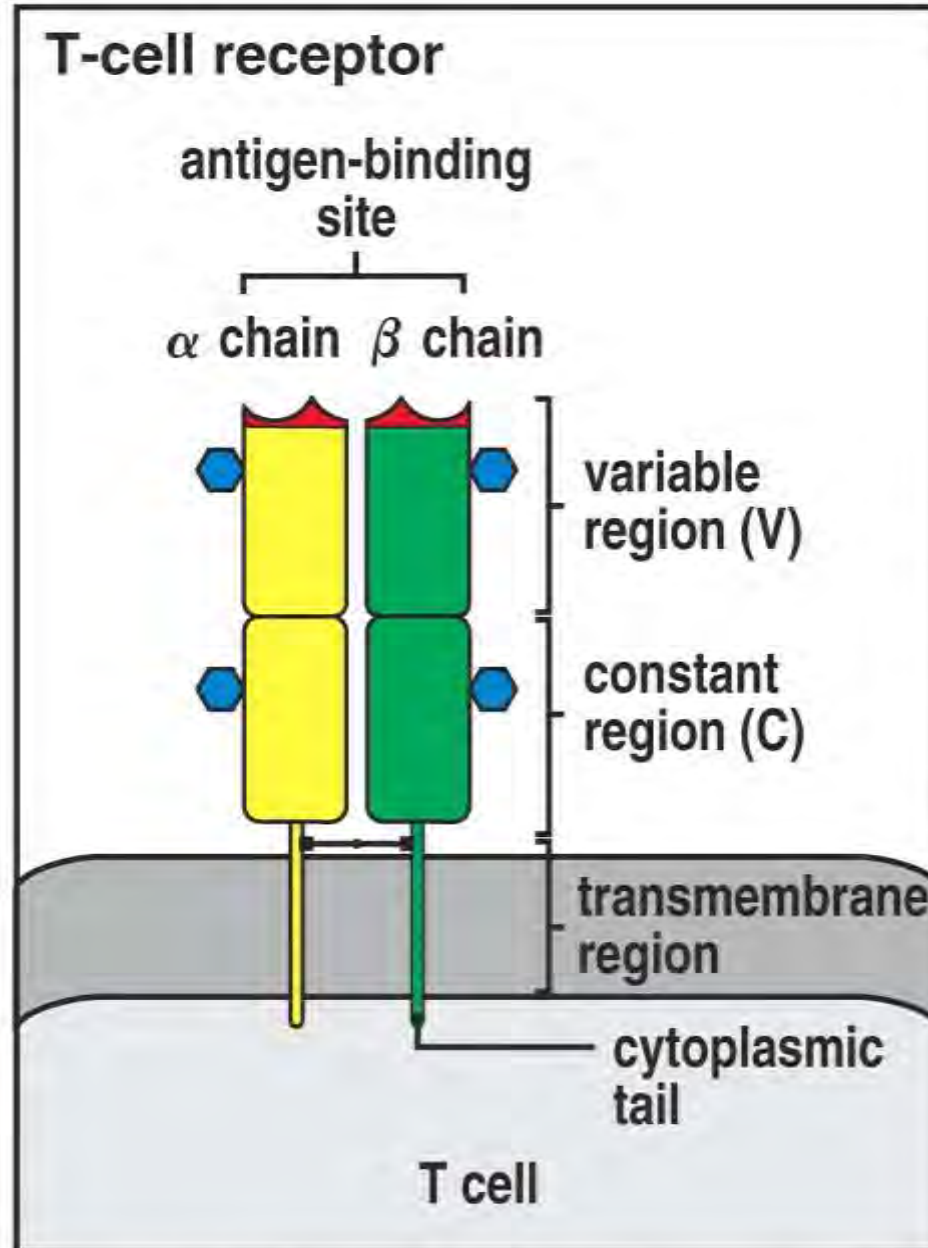


Figure 3-1 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

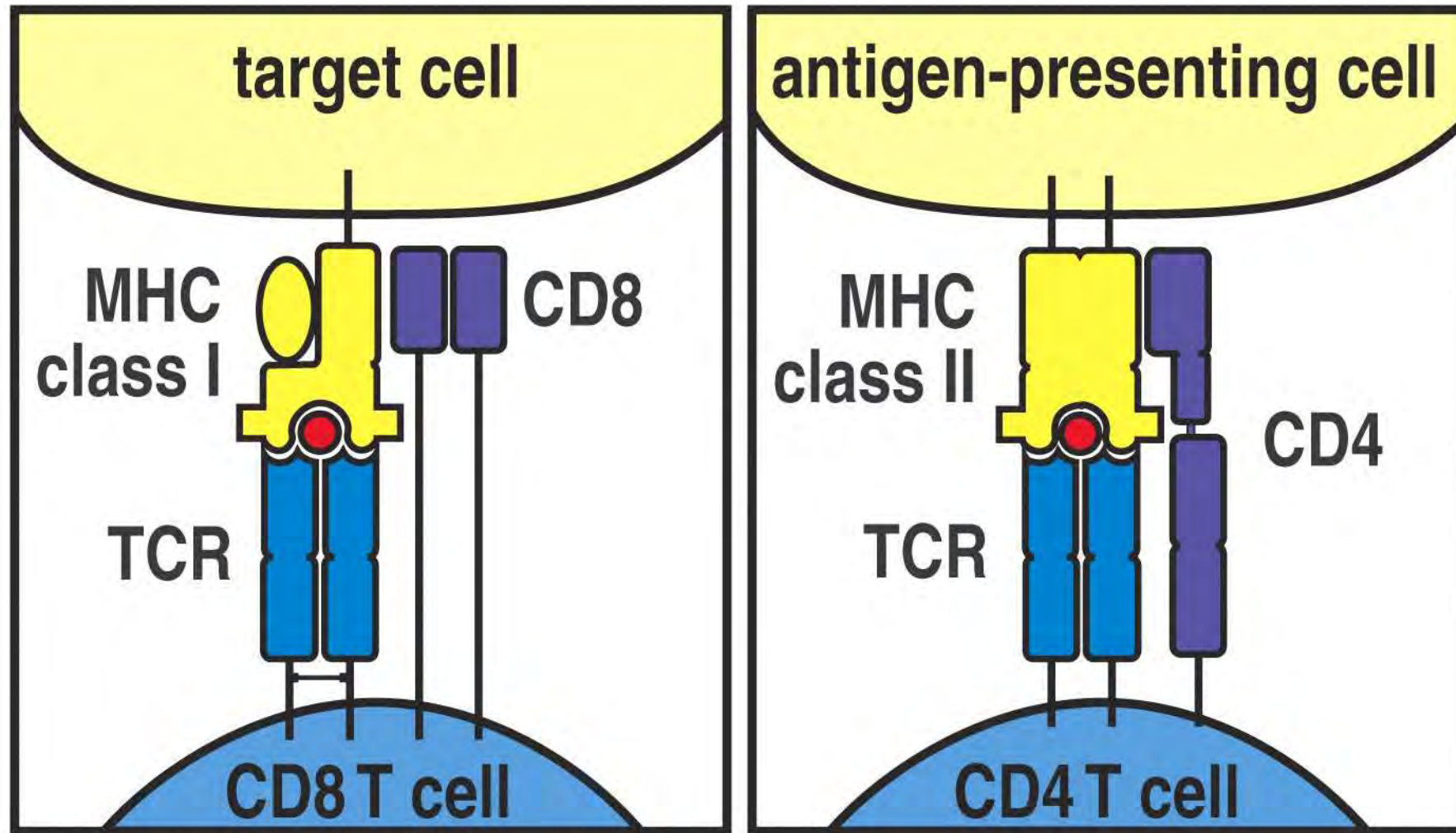


Figure 3-12 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

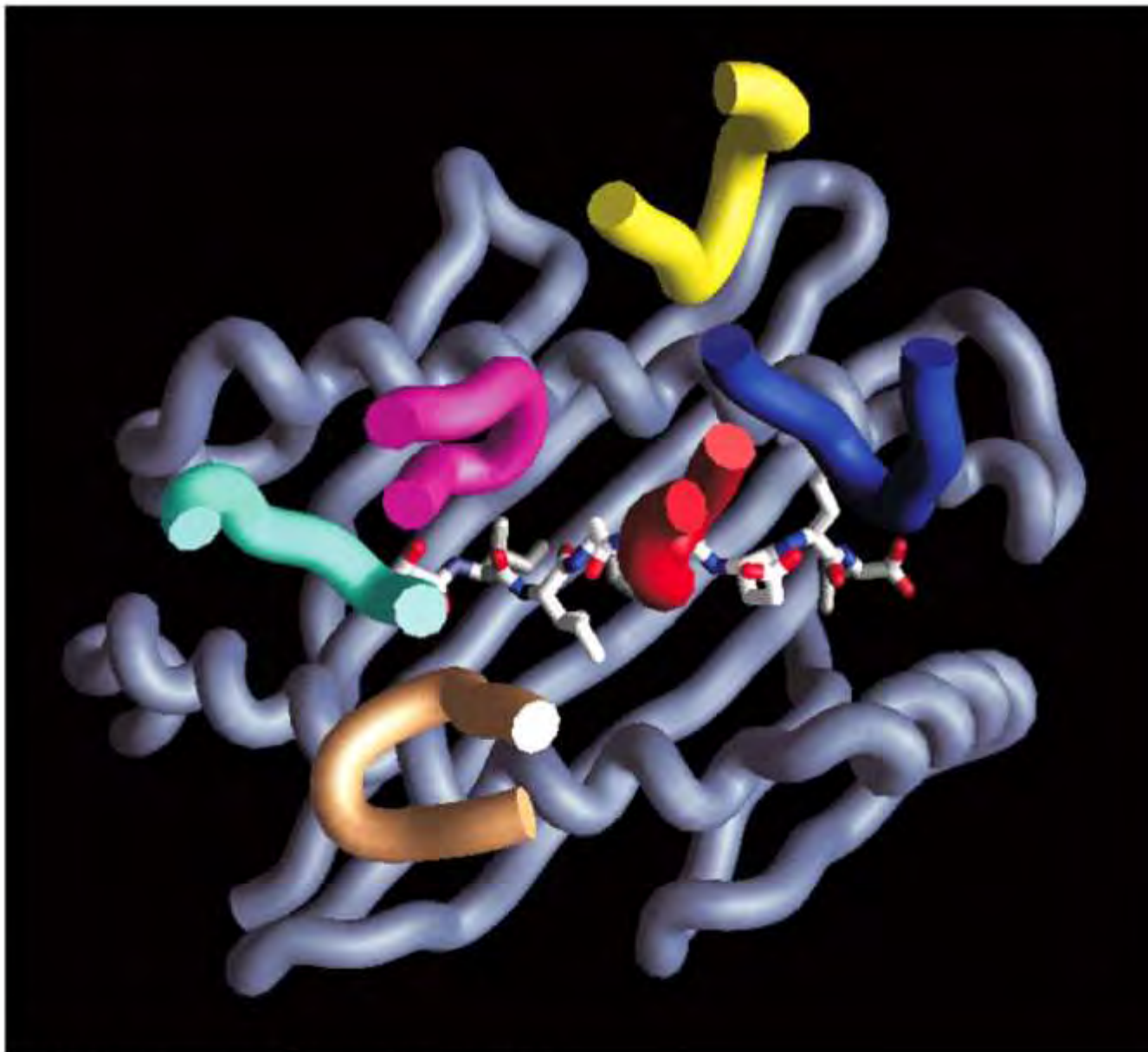


Figure 4-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

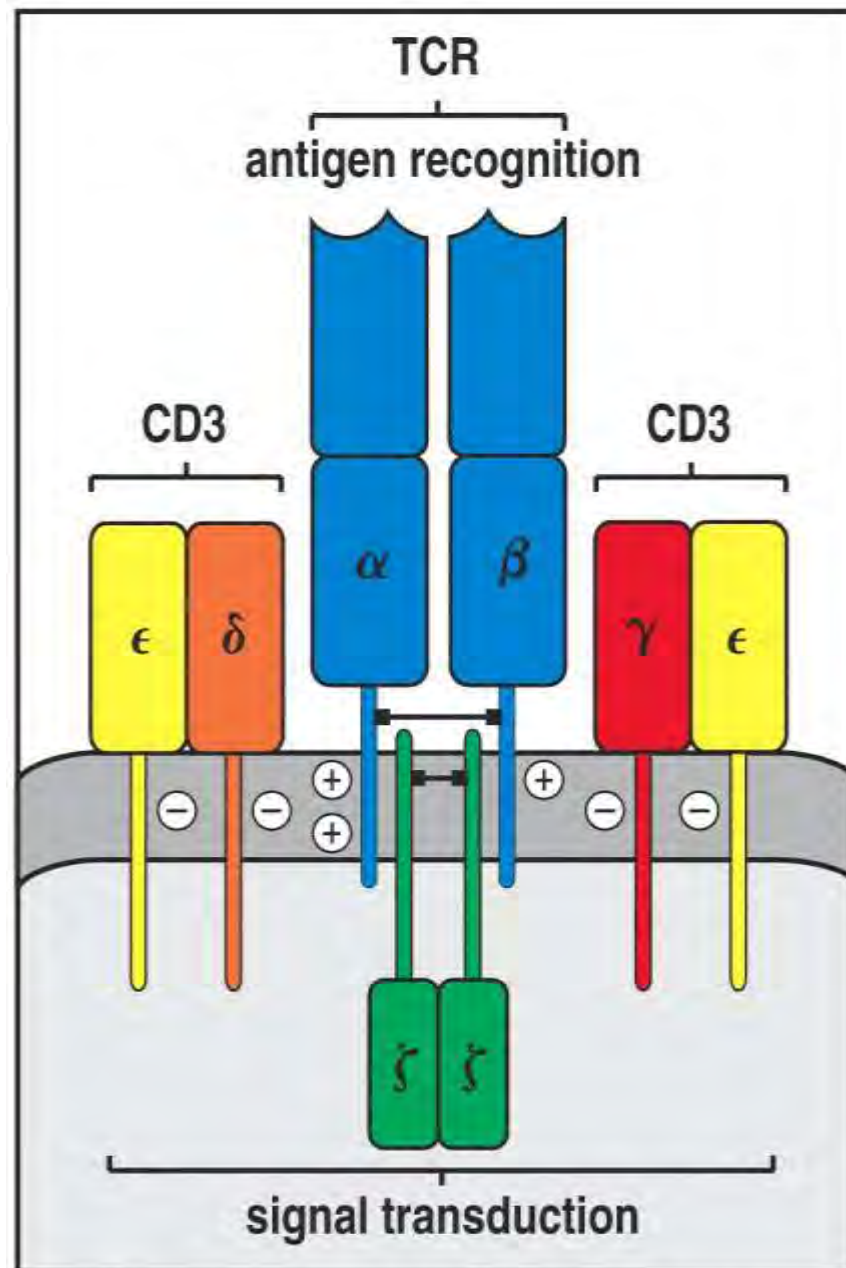
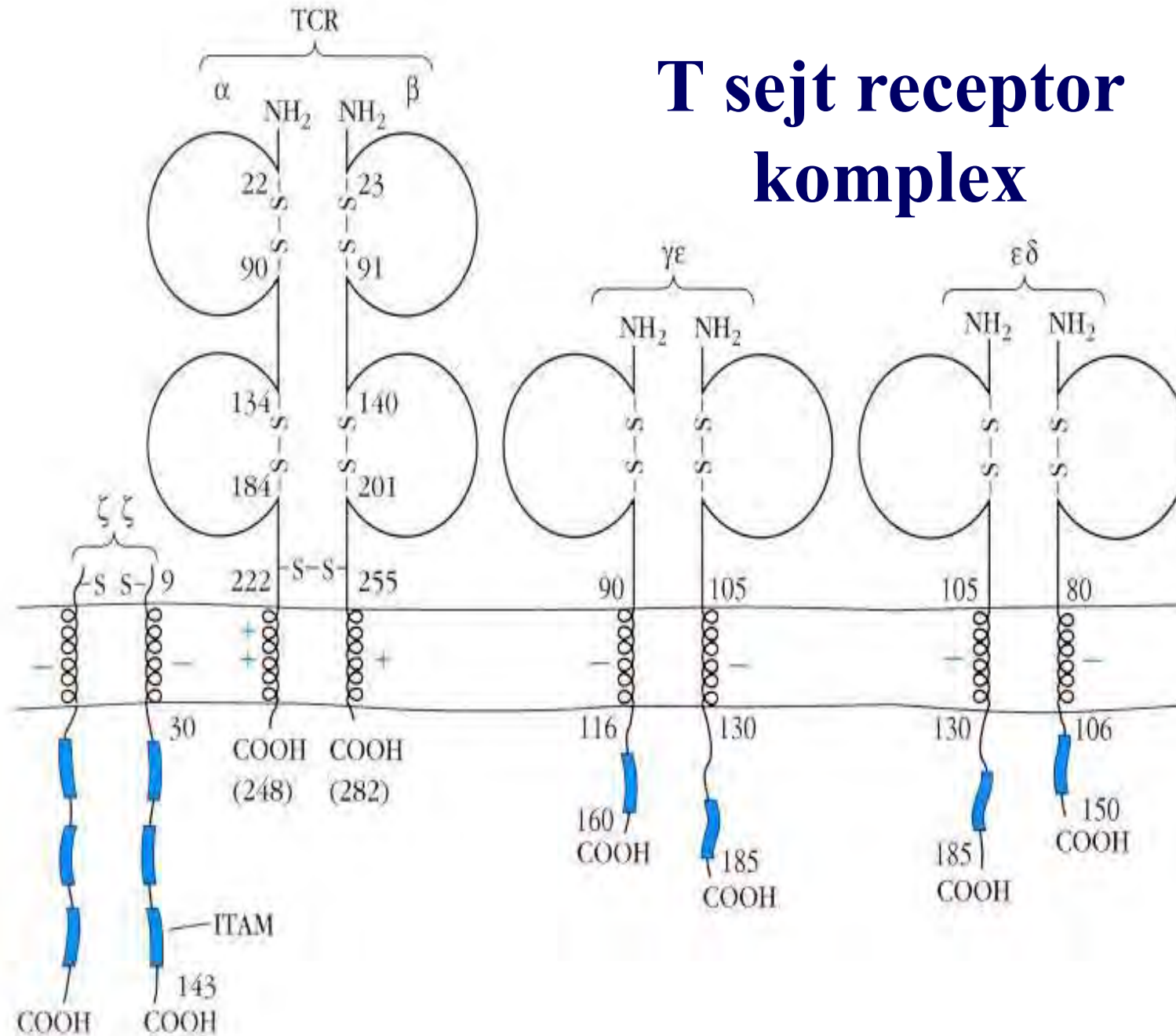
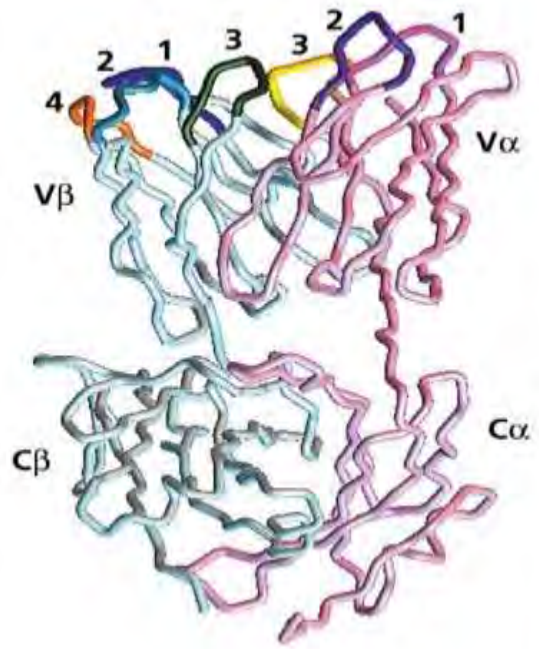


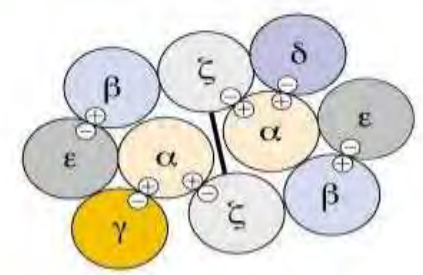
Figure 3-6 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

T sejt receptor komplex

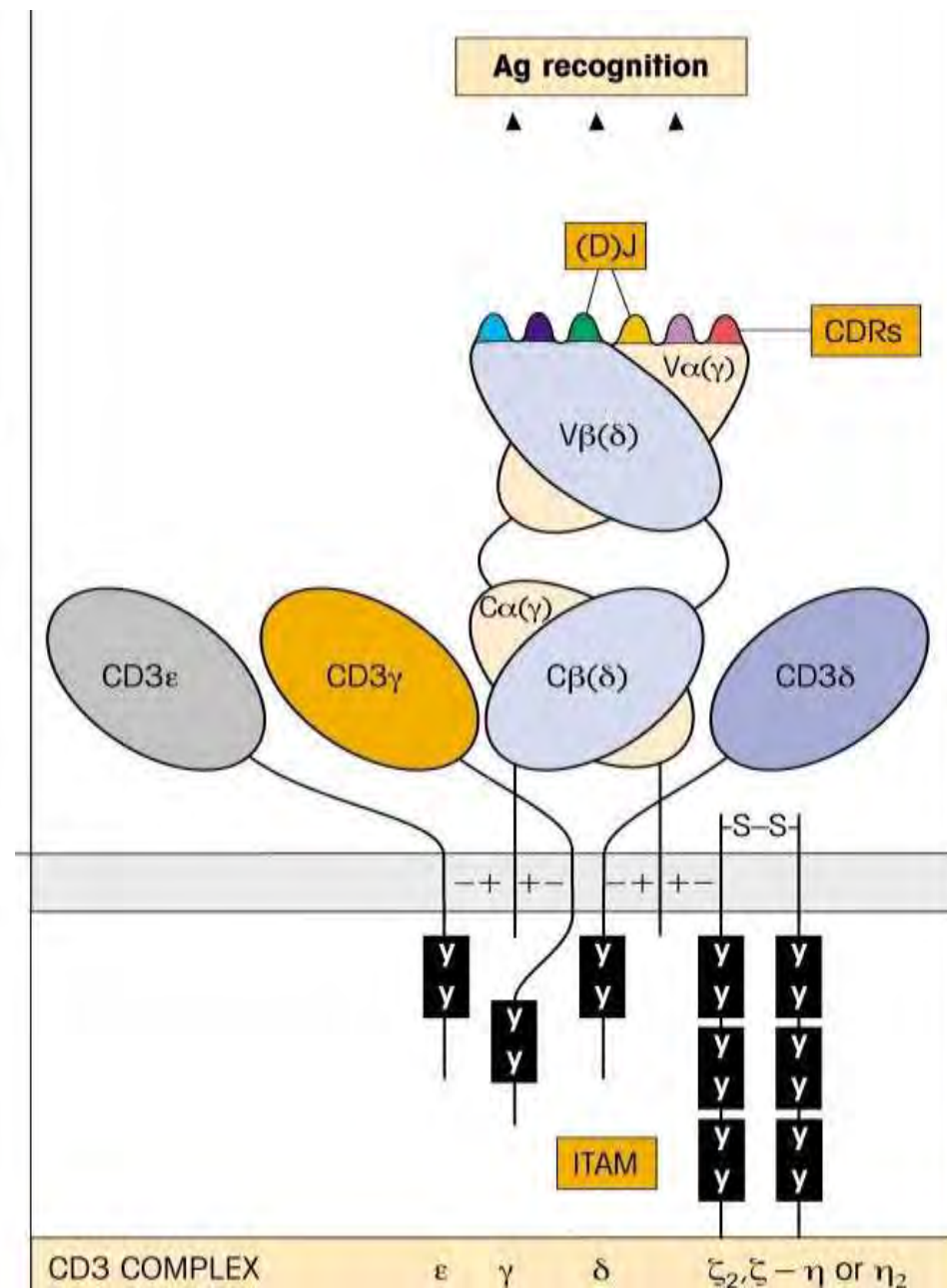




TCR structure



Cross-section through transmembrane segment



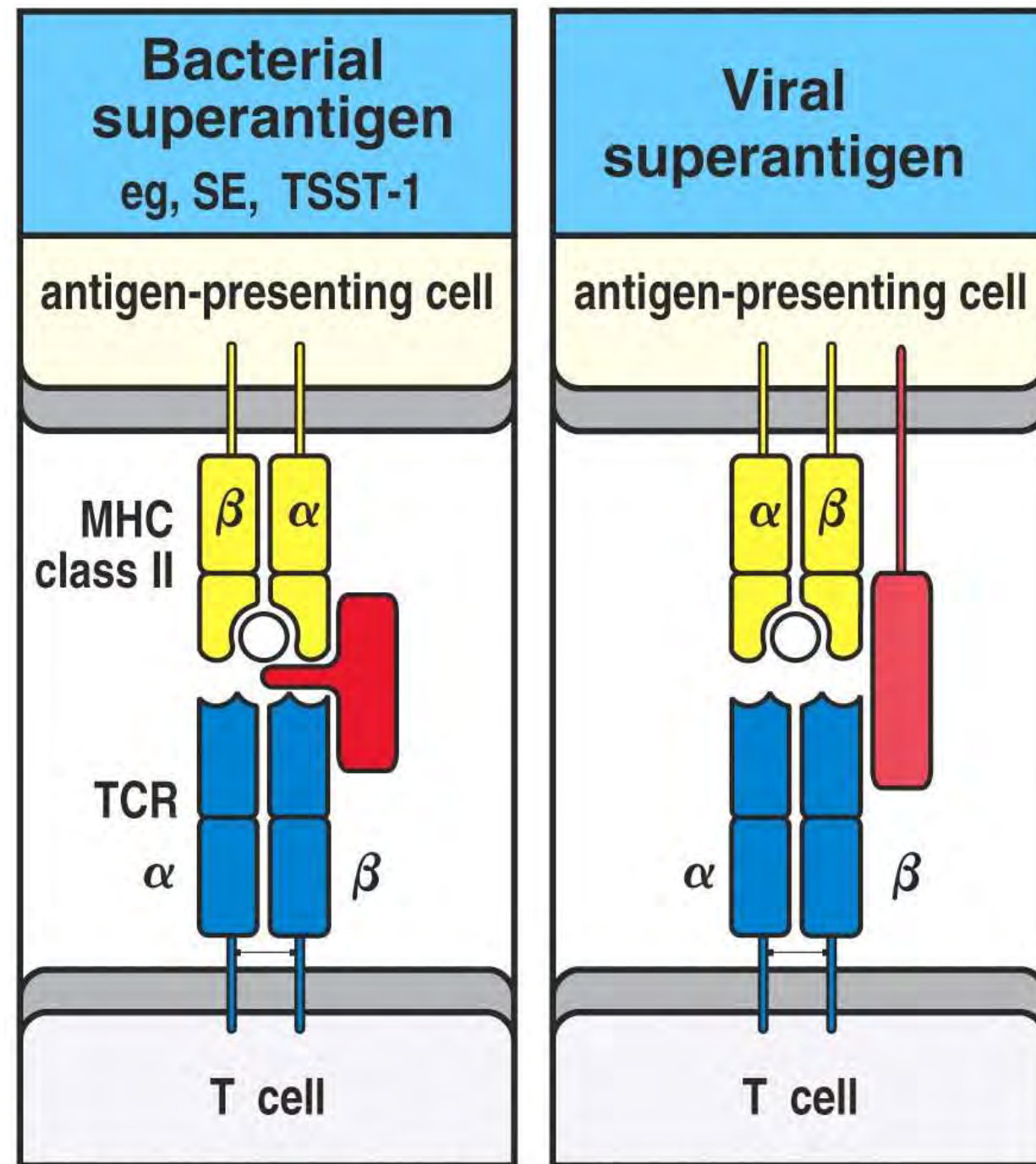
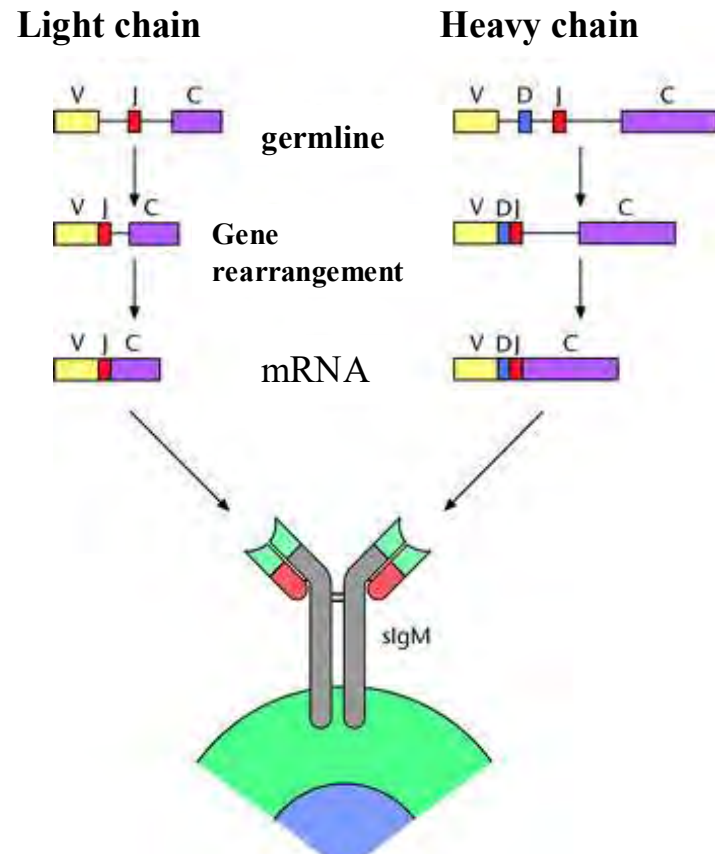


Figure 5-19 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A BCR és TCR molekulák sokféleségének kialakulása

- Humán genom: ~ 25 000 gén
- Ha egy gén egy fehérjét kódol, hogyan tud az immunrendszer specifikus felismerő struktúrát létrehozni minden lehetséges környezeti antigénre/epitóppra?

Szomatikus génátrendeződés

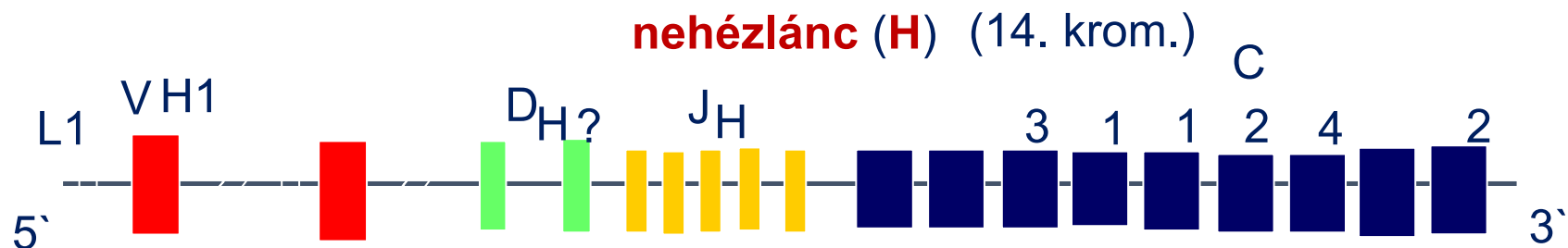
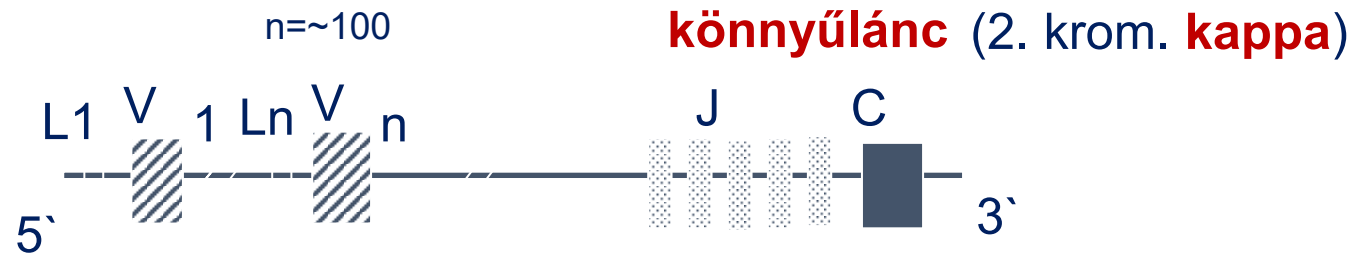
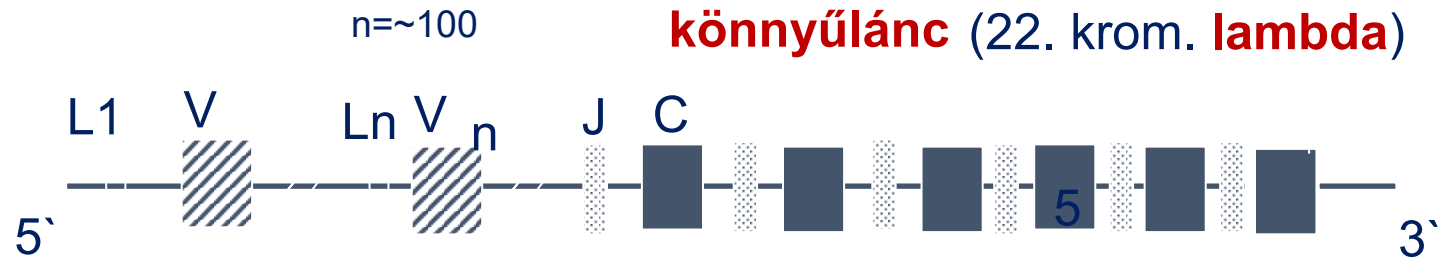


Susumi Tonegawa, Nobel Prize 1987



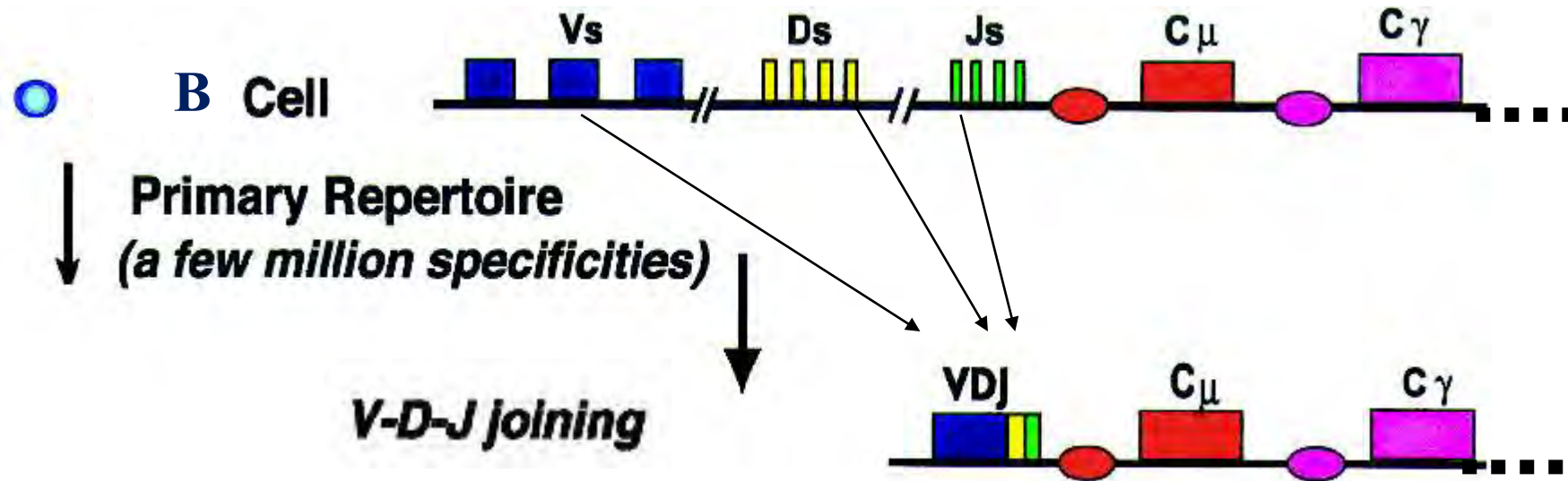
A BCR sokféleségének kialakulása

Az immunglobulin génszerkezet



V, D, J minigének

Az immunglobulin génszerkezet véletlenszerű átrendeződése a sokféleség első oka



Germline configuration



D to J recombination



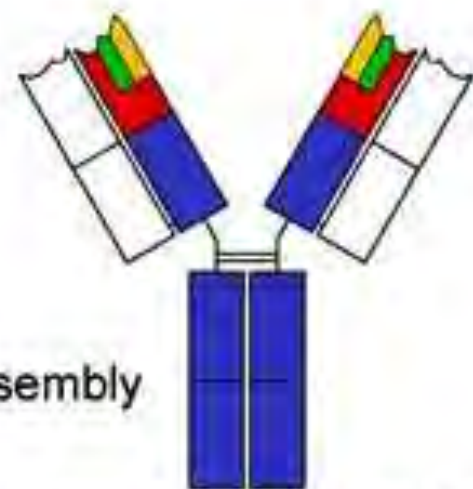
V to DJ recombination



transcription, splicing



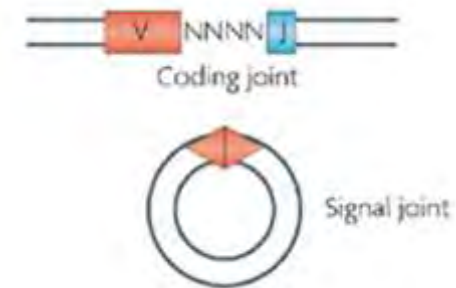
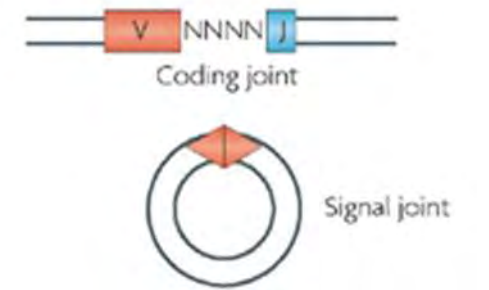
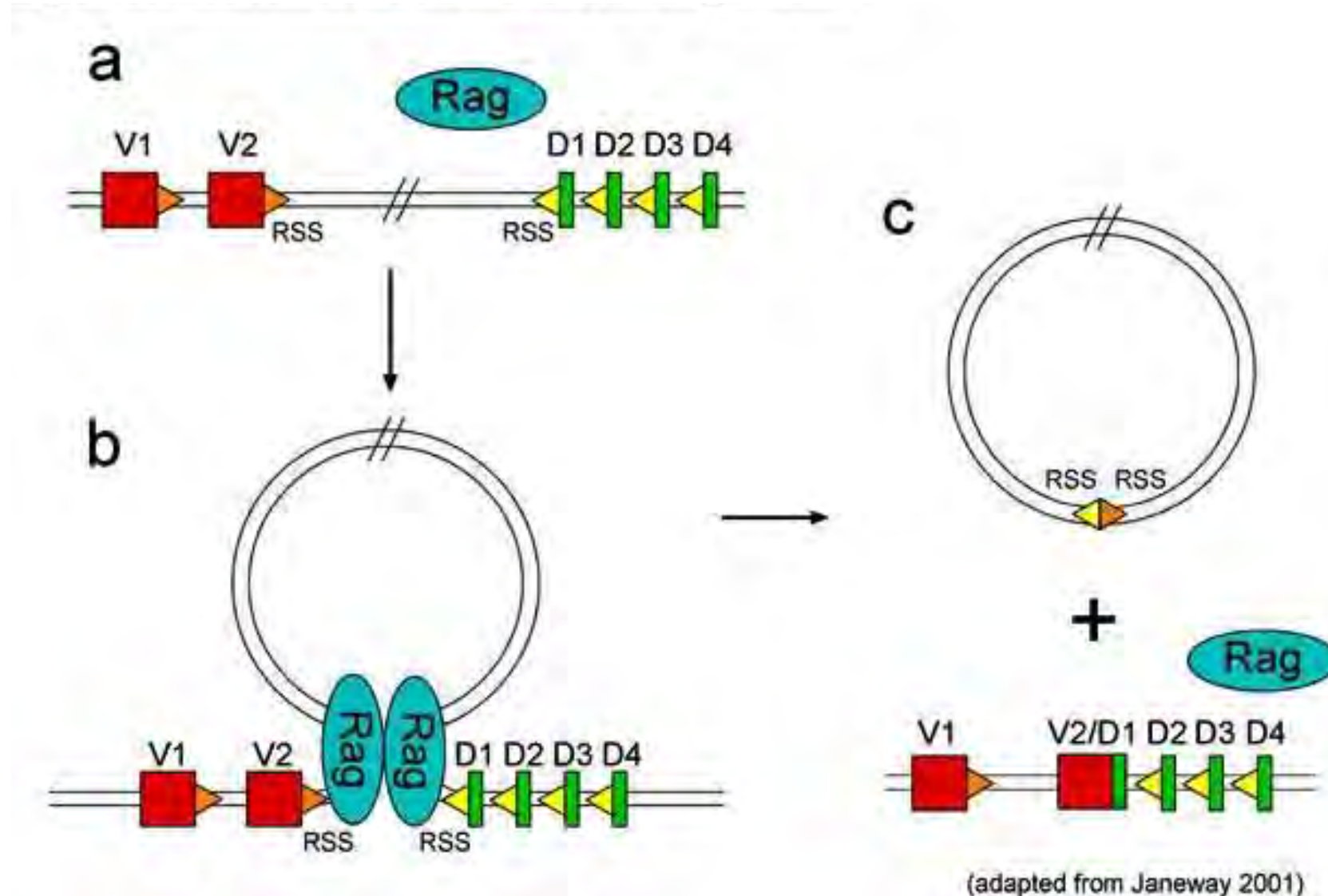
translation, assembly



(adapted from Janeway 2001)

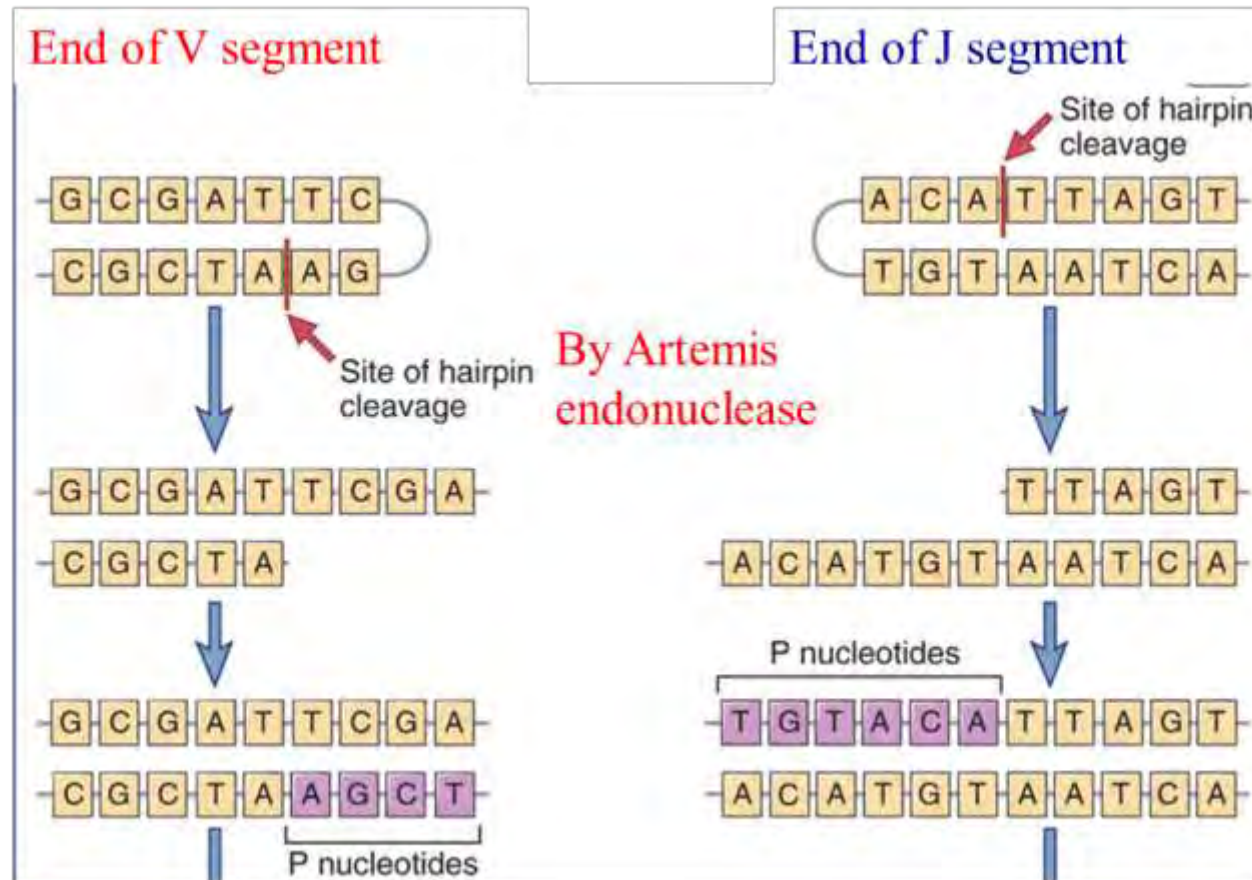
V(D)J rekombináció

Recombinase Activator Gene Products, RAG1 és RAG2



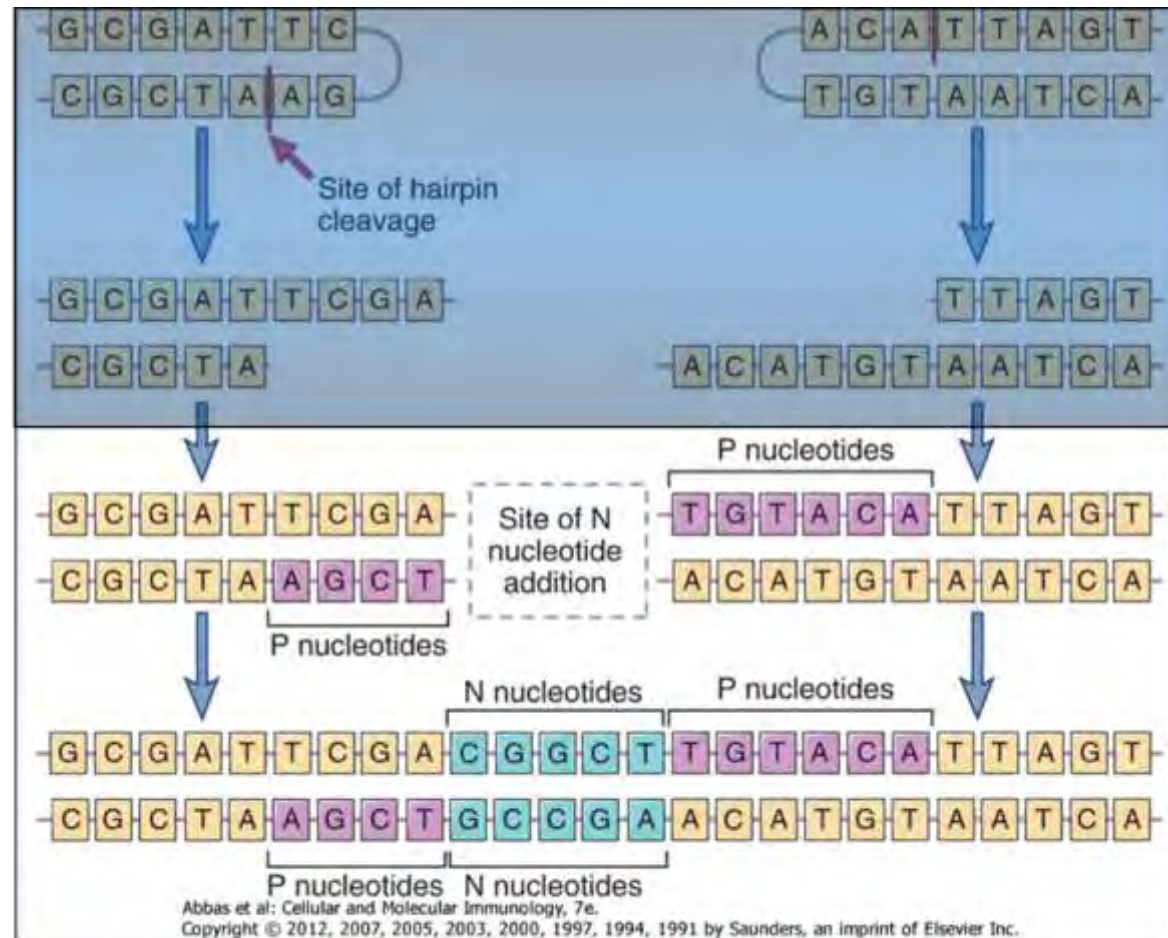
Az Artemis enzim: P nukleotidok hozzáadása

(DNA double strand is made up by complements nucleotides)



P: palindromic

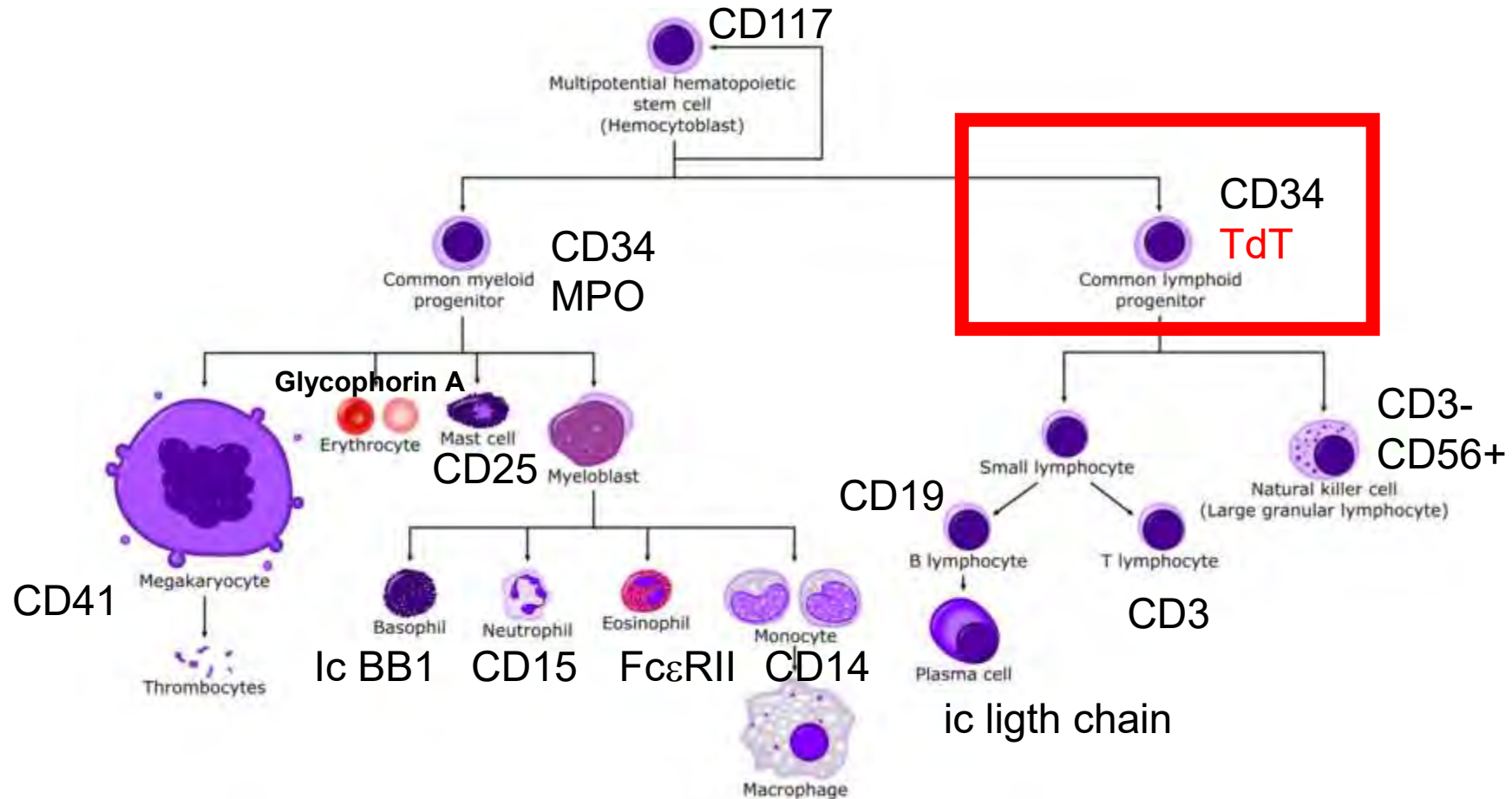
A Tdt enzim: N nukleotidok hozzáadása



Tdt = Terminal deoxynucleotidyl transferase

N nukleotidok: non-templated

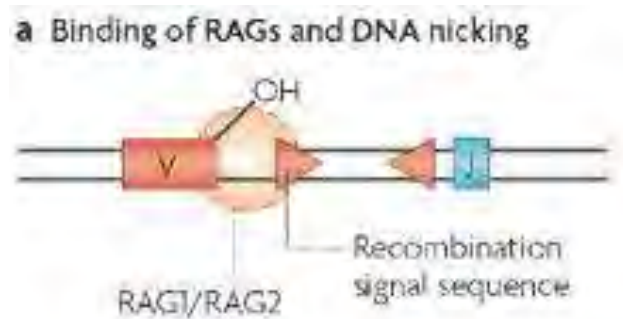
Az immunsejtek



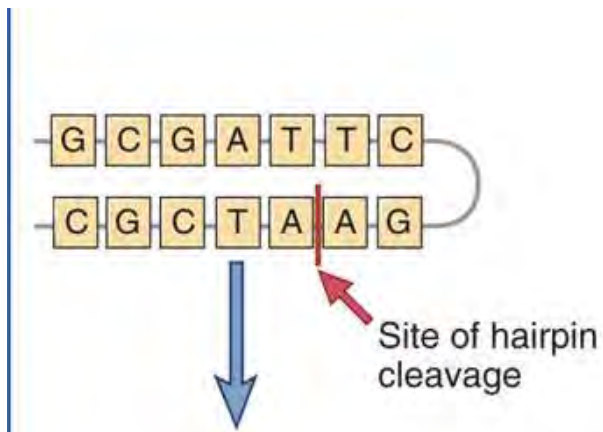
Omenn Szindróma

RAG1, RAG2 vagy Artemis részleges aktivitás

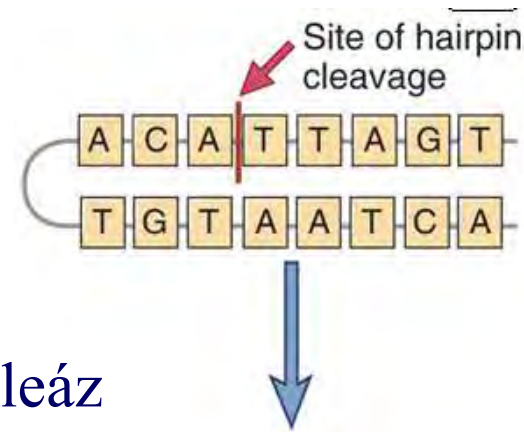
Homogén B és T-sejt repertoír



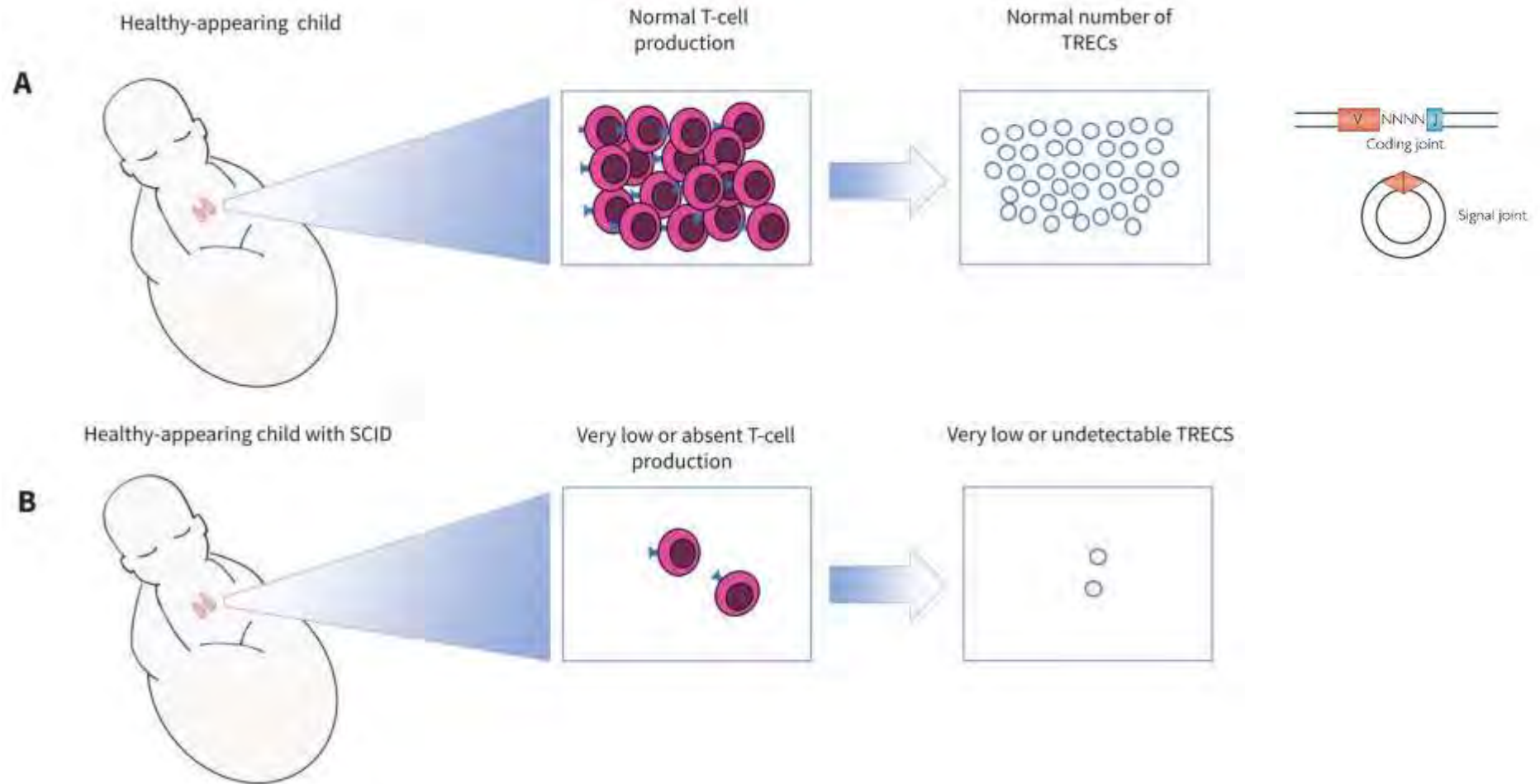
Súlyos immunhiány



Artemis
endonukleáz



TREC (T-cell receptor excision circle) SCID szűrés újszülöttekben



Papírra szárított vércseppből qPCR a TREC junctionali szekvenciájára

Az antitestek szekréciója

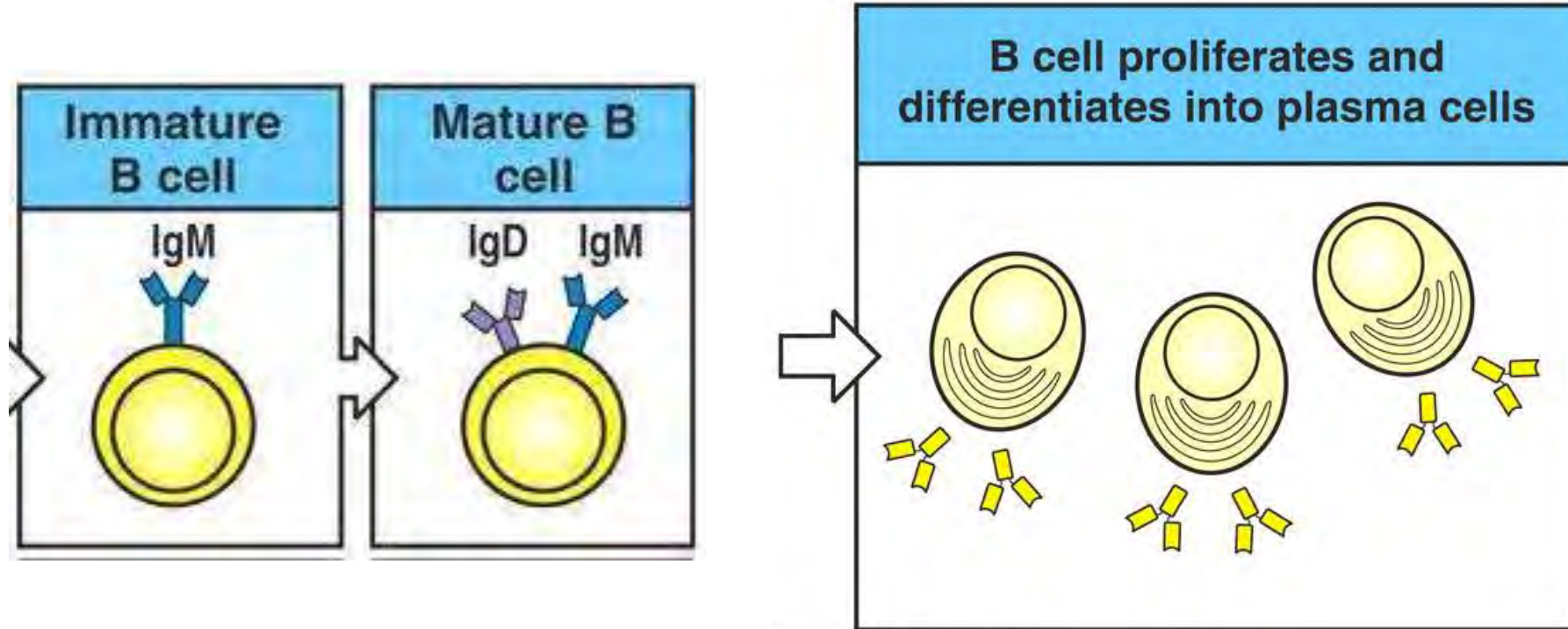
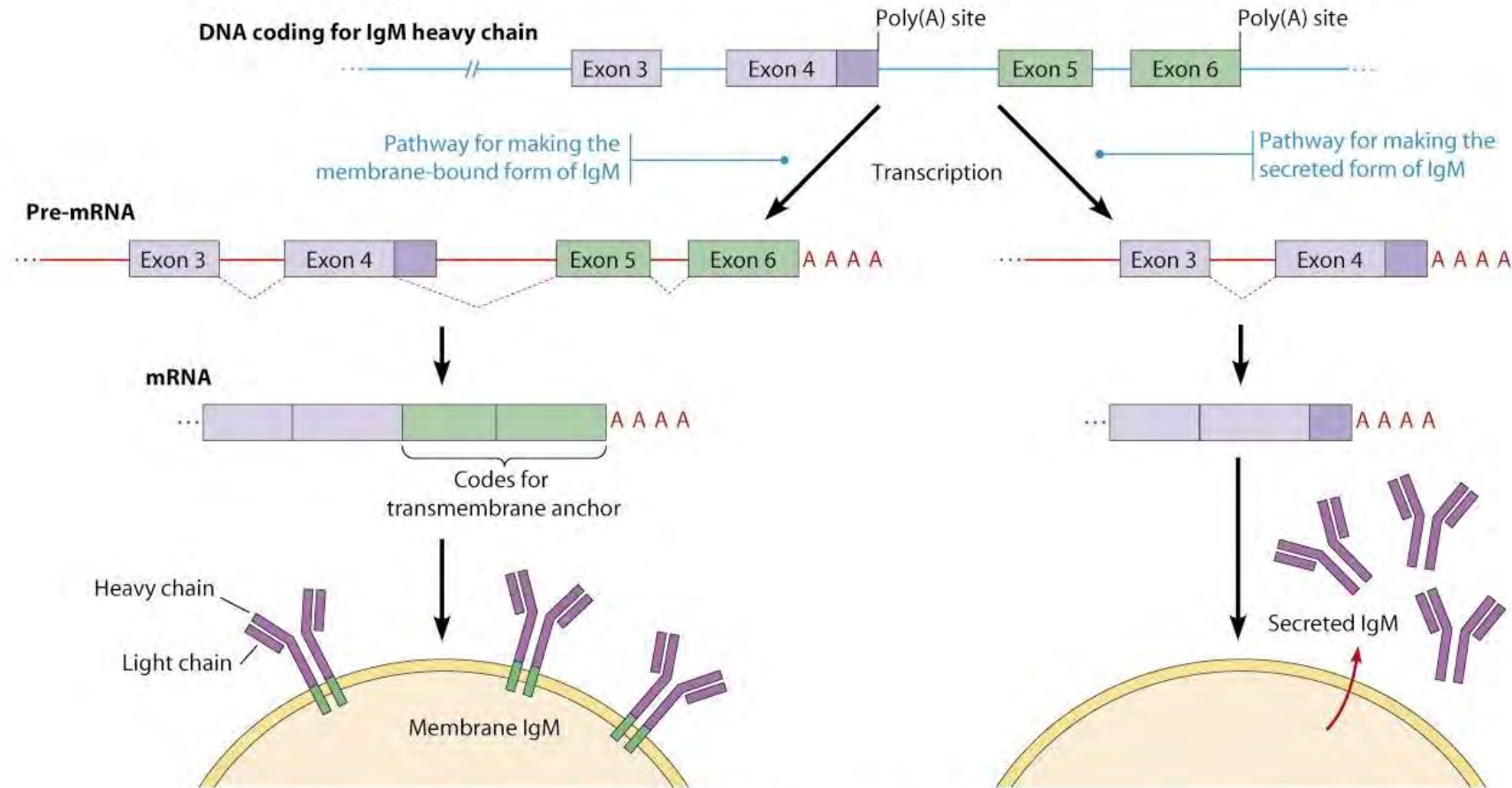


Figure 7-8 part 2 of 2. The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Az antitestek szekréciója



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

transzmembrán IgM

BCR

szecernált IgM

antitest

A limfociták antigén-monospecifitásának biztosítása

A rekombináció egyidejűleg csak egy allélon folyik. Az egyik allél nem-produktív rekombinációja esetén a másik allél rendeződik át.

Allélikus exklúzió:

Az első (pl. apai) VDJ allél funkcionális gént eredményező átrendeződése megakadályozza a második VDJ allél (pl. anyai) átrendeződését.

Izotípus exklúzió:

Az κ lánc sikeres átrendeződése megakadályozza a λ lánc átrendeződését.

A TCR sokféleségének kialakulása

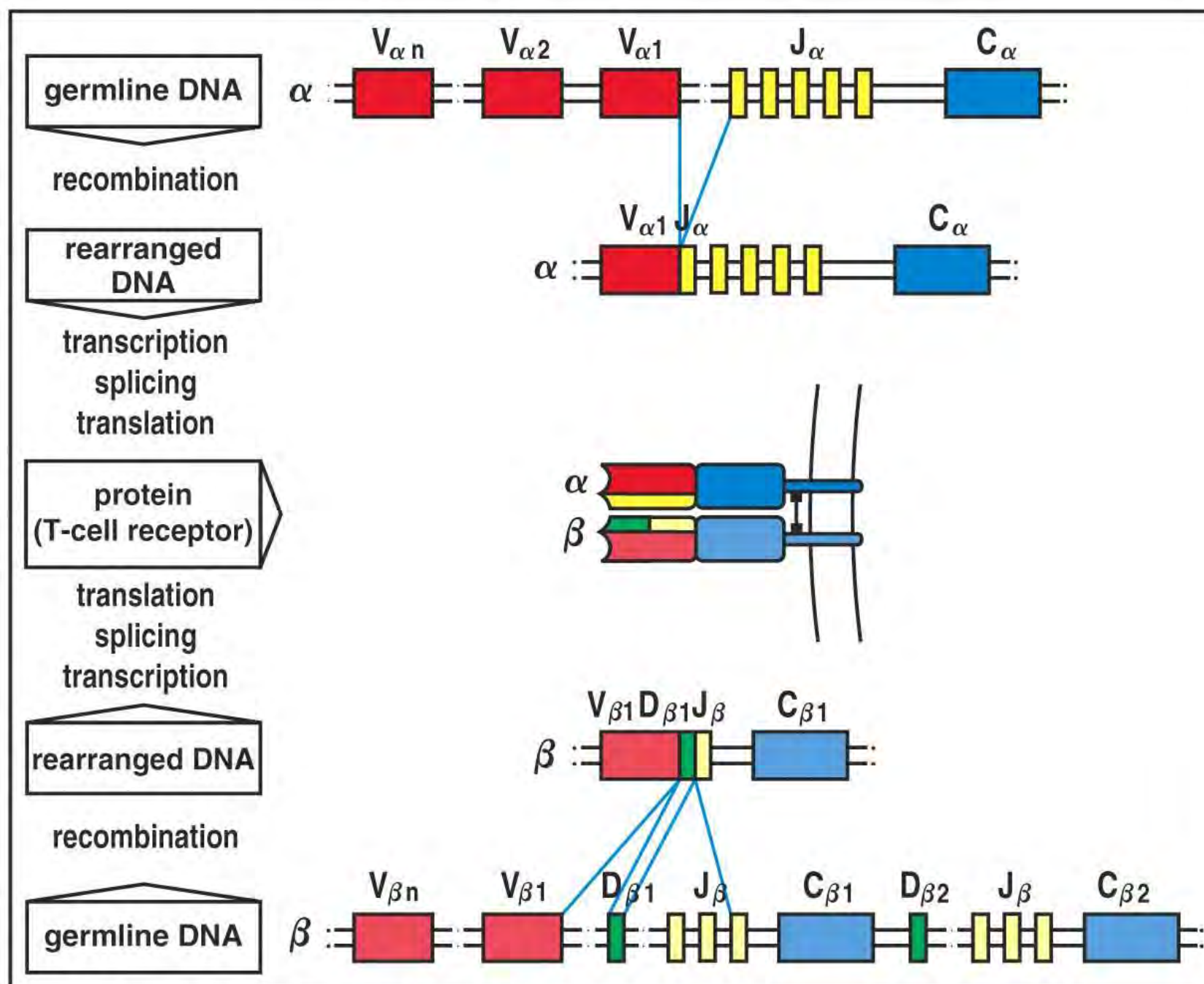


Figure 4-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Az antigénreceptorok sokféleségének (a receptor repertoár hatalmas méretének) okai

A csíravonali és a kombinatorikus diverzitás

Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

Kombinációk

V(D)J:

40 X 5

200

+

30 X 4

120

40 X 25 X 6

6,000

L X H =

320

X

6,000

= 1,920,000

Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	—	often	—
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9×10^6		5.8×10^6	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-13. Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mennyire sok a 10^{13} ?

**Ha másodpercenként egyesével számolnánk, $> 300\,000$ évbe telne,
mire elérnénk a 10^{13} -at.**

Mennyire sok a 10^{18} ?

1 homokszemcse



10^9



több km homokos part



100 000



Antigén receptorok diverzitásának kialakulási mechanizmusai

V(D)J rekombináció

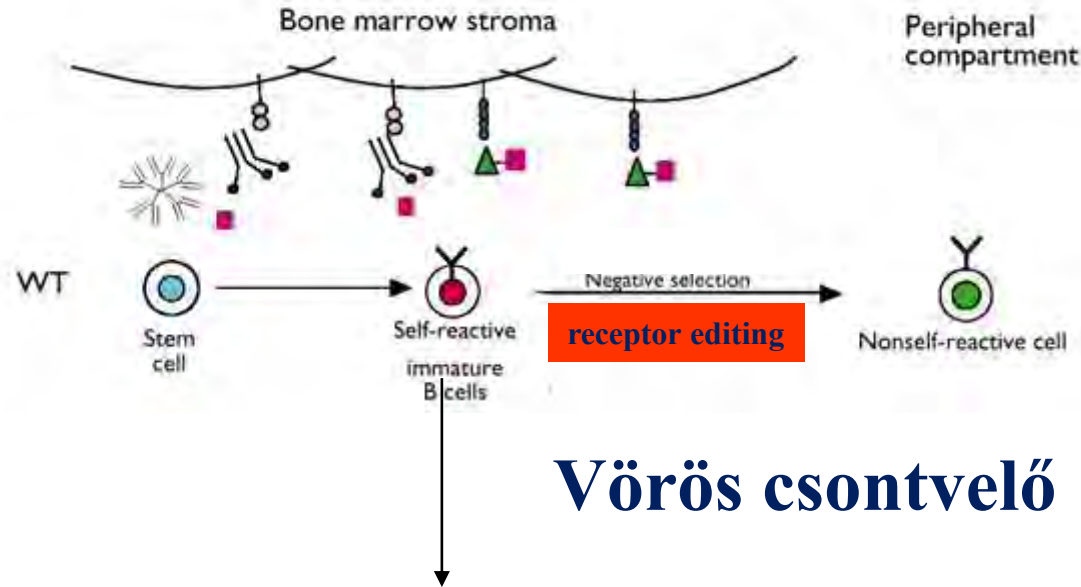
- 1) Csíravonal diverzitás
- 2) Kombinatorikus diverzitás $(V \times [D] \times J)$
 $(H \times L)$
- 3) Junkcionális diverzitás (nukleotidek hozzáadása és deléciója)

Post-V(D)J rekombináció

- 4) Receptor szerkesztés (editing)
- 5) Receptor újraépítés (revision)
- 6) Szomatikus hipermutáció és génkonverzió

Receptor szerkesztés (editing)

Érőfélben lévő B-sejtek közül azok, amelyek autoreaktív BCR-t hoztak létre, a **csontvelőben** ismét bekapcsolják a RAG géneket, hogy egy új BCR-rel elkerüljék a negatív szelekciót, az apoptózist.

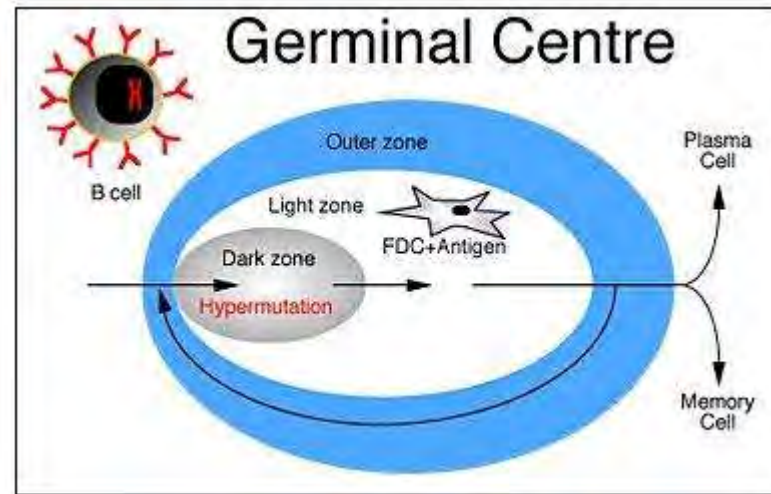


Vörös csontvelő

apoptózis negatív
szelekció

Receptor revízió (V_H)

Érett, aktivált B-sejtek egy kis része a **szekunder nyirokszervekben** ismét bekapcsolja a RAG géneket, hogy még specifikusabb BCR-t/antitesteket hozzanak létre.

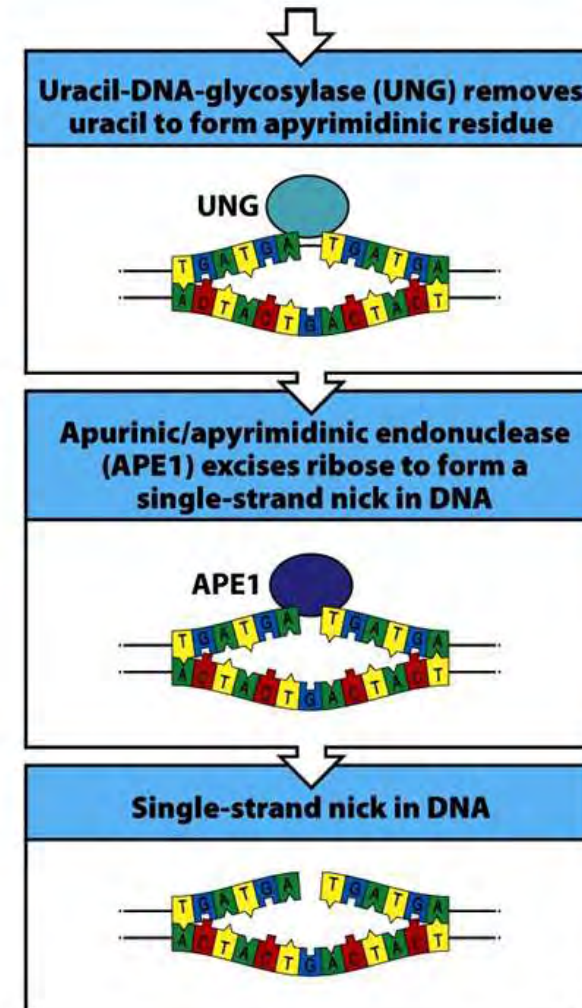
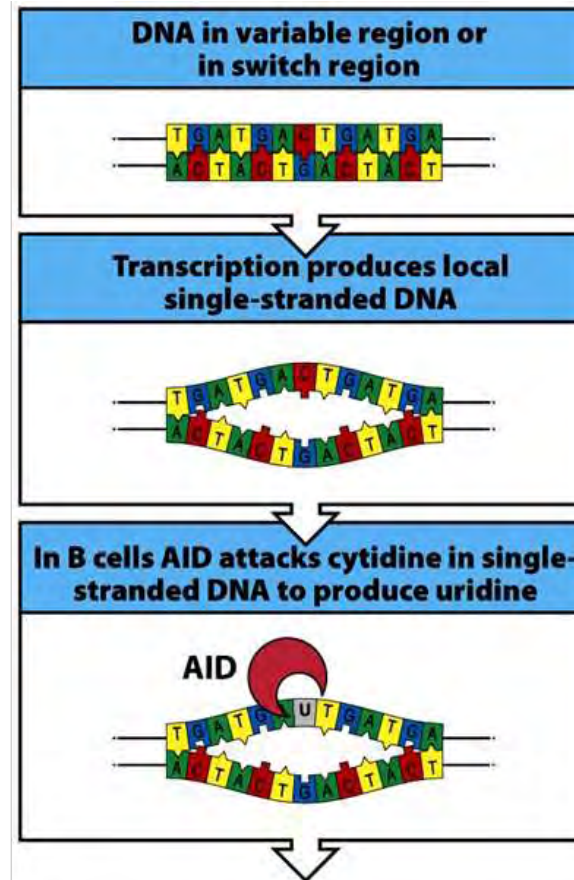


**Szekunder
nyirokszervek**

Szekunder immun szervekben: Szomatikus hipermutáció

Kulcsenzimek: AID, UNG és APE1

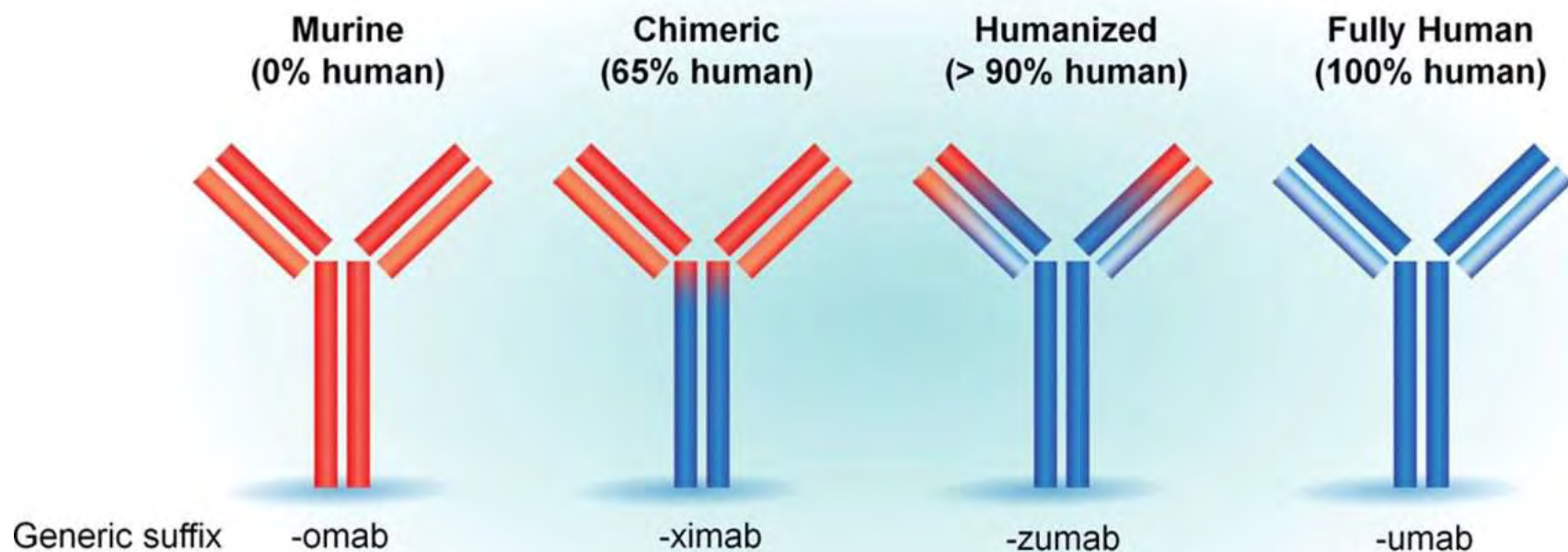
AID:
Activation induced
cytidine deaminase



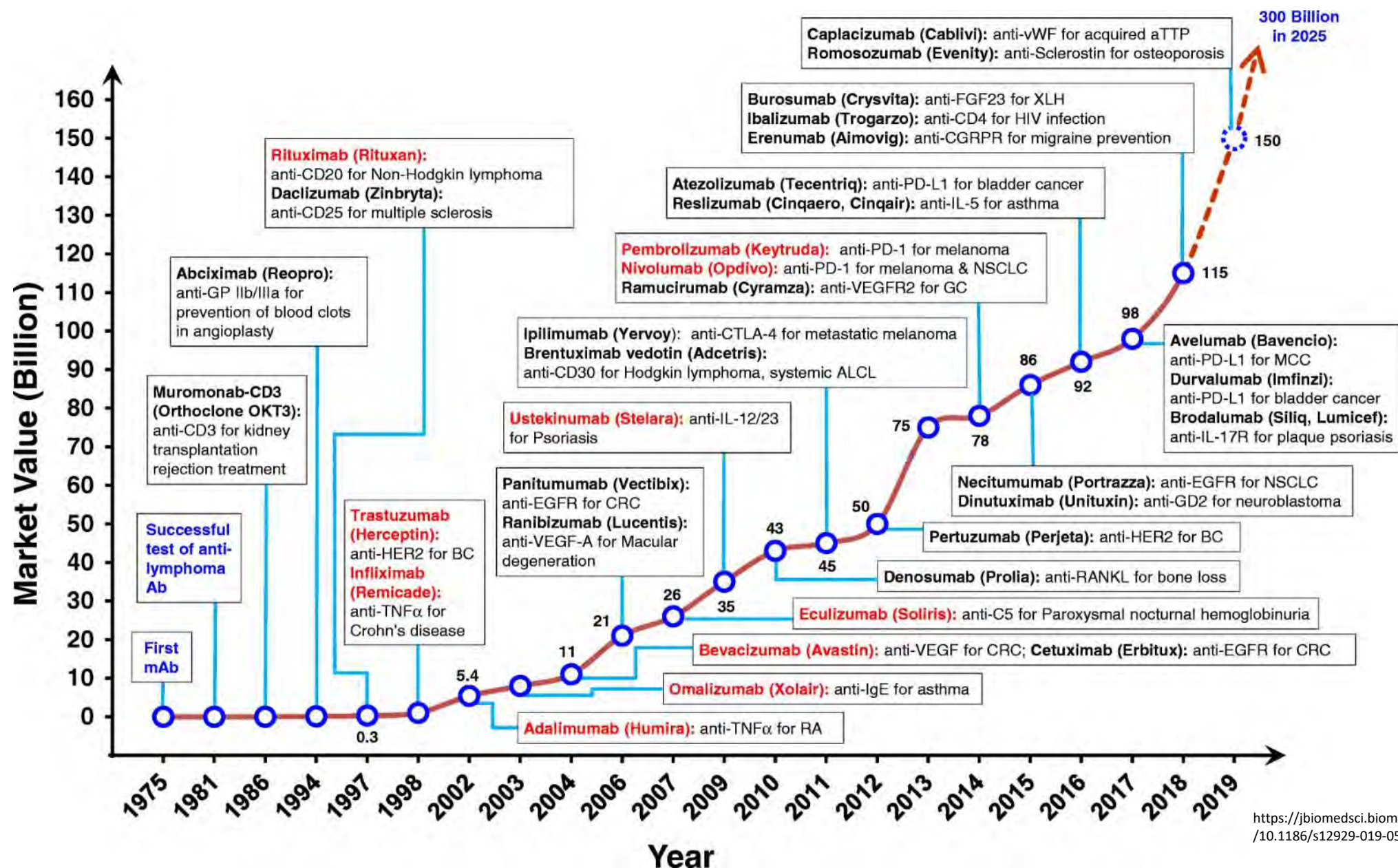
UNG:
UDP-DNA glycosylase

APE1:
Apyriminic/apyrimidinic
endonuclease

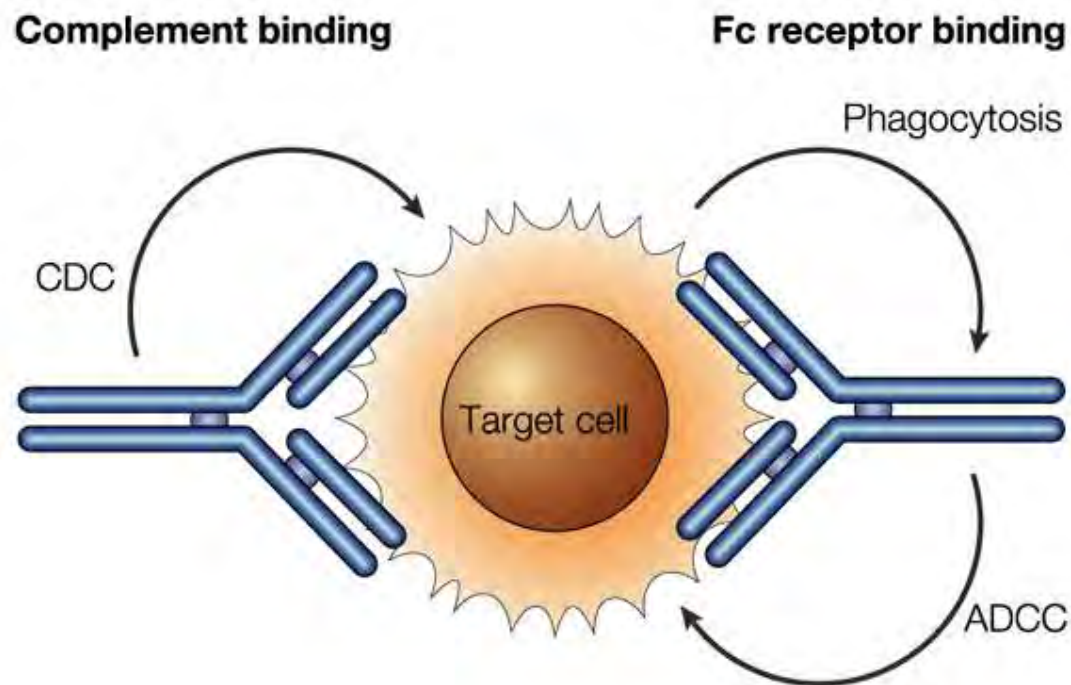
Terápiás antitestek



Terápiás antitestek



Hogyan hatnak a terápiás antitestek?



Nature Reviews | Drug Discovery

CDC: complement dependent cytotoxicity

ADCC: antibody dependent cellular cytotoxicity

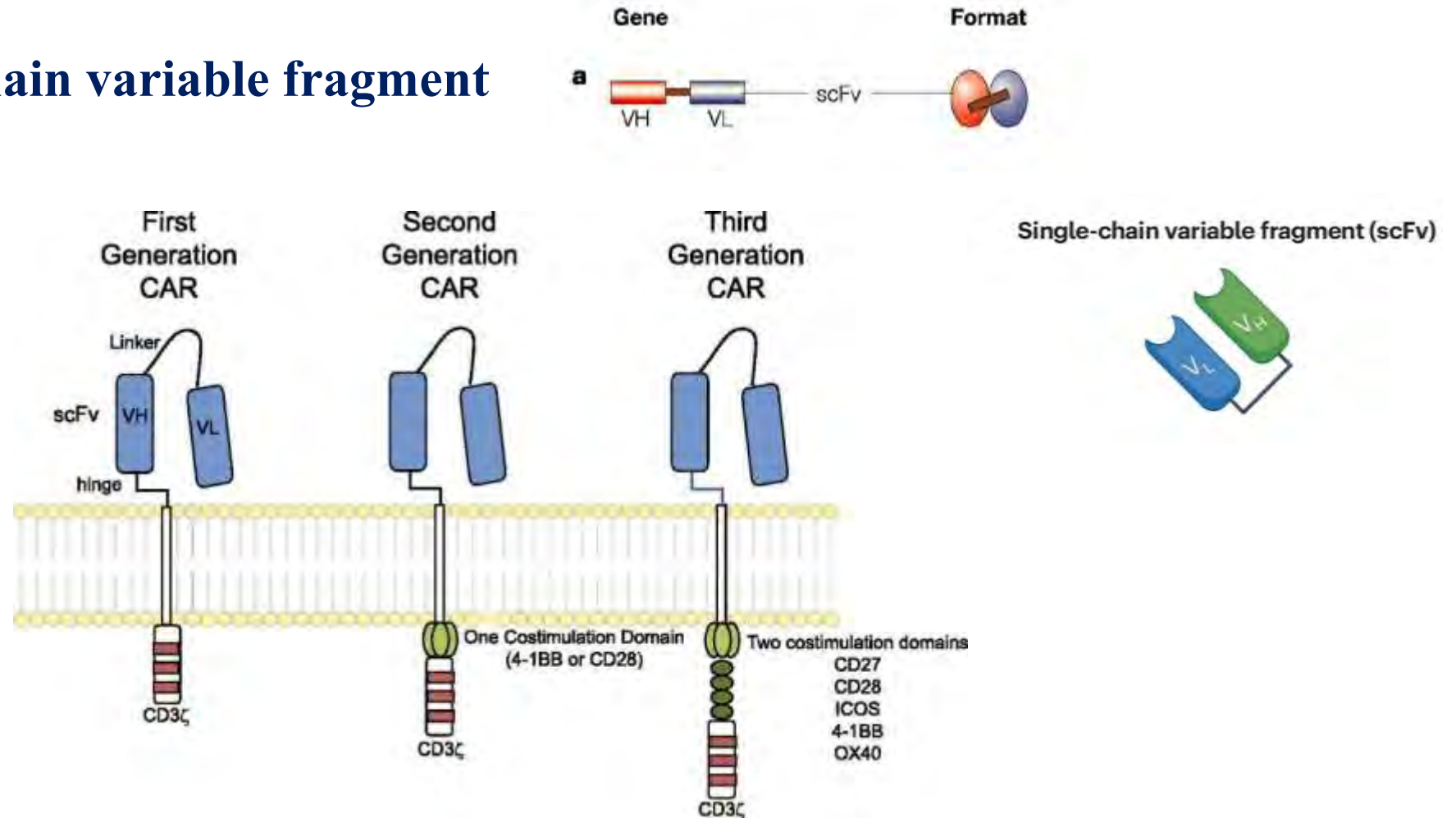
Kiméra



CAR T sejt: “chimeric antigen receptor” T sejt

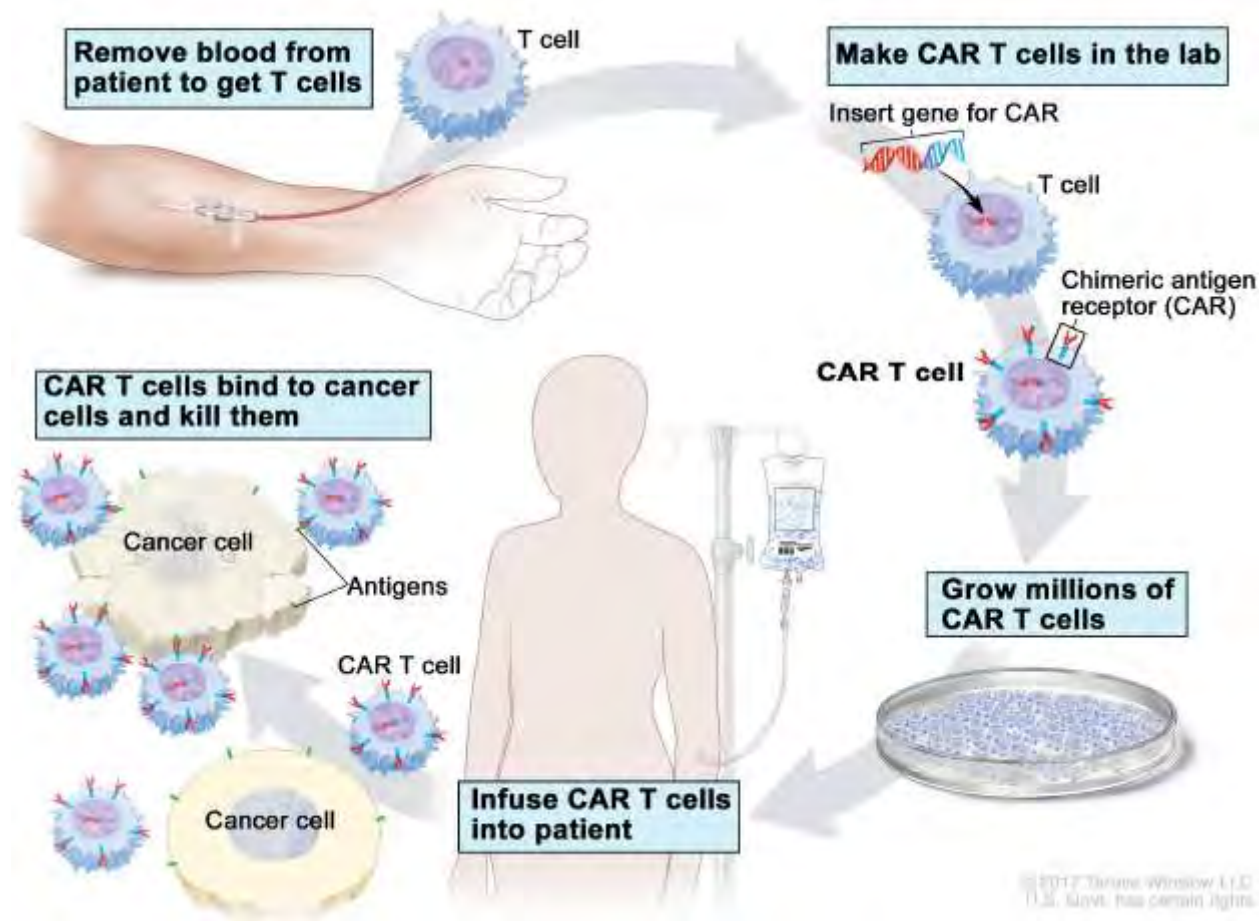
Kiméra antigen receptorú T sejtek ("antitesttel-módosított" T sejtek)

scFv: single chain variable fragment



- nincs TCR
- CD8+
- nincs szükség antigén prezentációra és kostimulációra

CAR (chimeric antigen receptor) T sejtek)



**CAR T-CELL
THERAPY****FDA-Approved
Therapy**Research and
Clinical Trials

Our Experts

FDA-approved CAR T-cell Therapies

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a type of immunotherapy that uses a patient's own genetically modified T cells to find and kill cancer. UPMC Hillman Cancer Center currently offers two types of FDA-approved CAR T-cell therapy.

KYMRIAH™

UPMC Hillman Cancer Center is part of the network of certified treatment centers providing KYMRIAH™ (tisagenlecleucel), an FDA-approved CAR T-cell therapy for:

- Adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
- Young adult patients up to age 25 with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL)

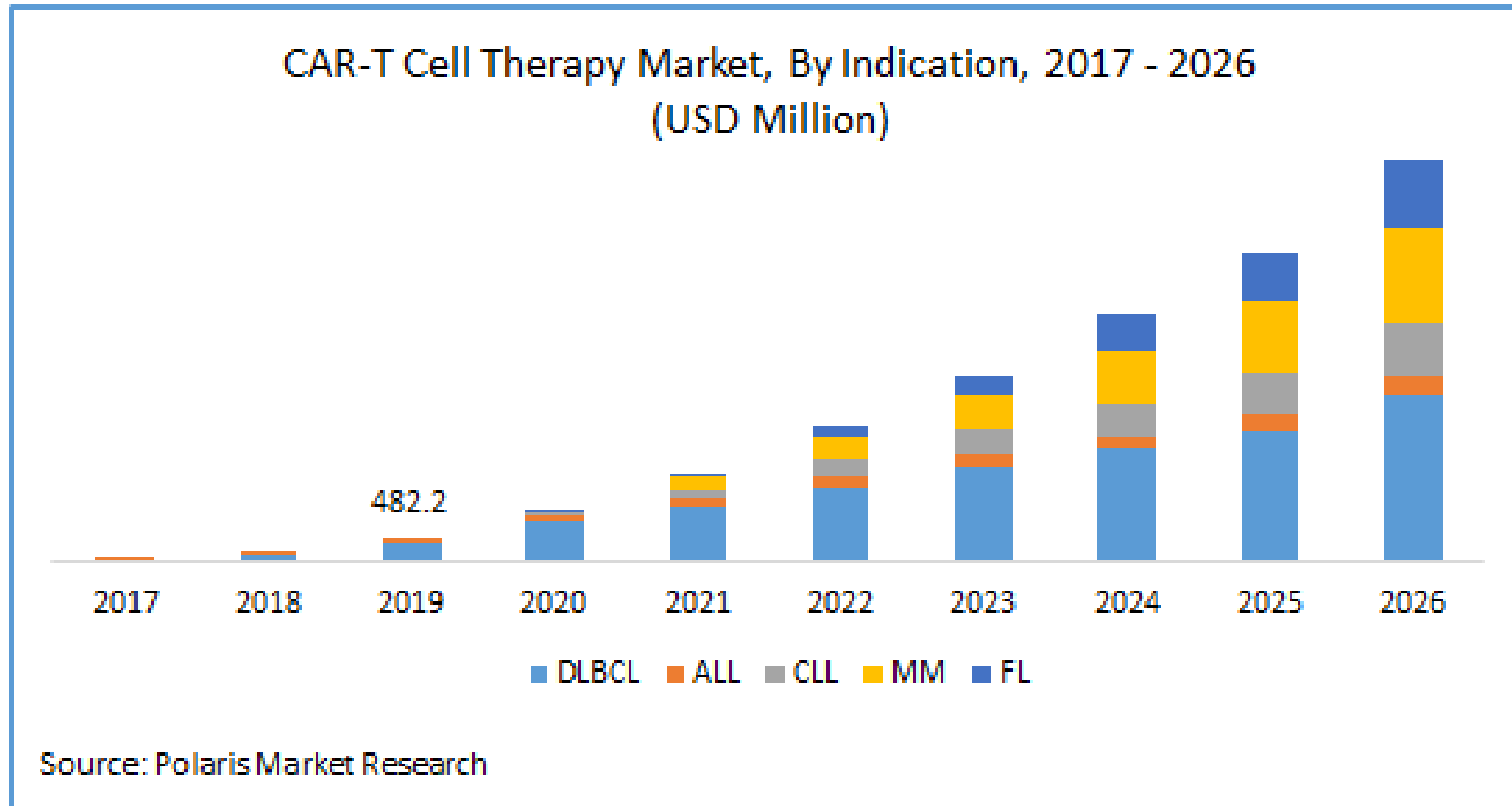
YESCARTA™

UPMC Hillman Cancer Center is the first center in western Pennsylvania providing YESCARTA™ (axicabtagene ciloleucel), the first FDA-approved CAR T-cell therapy for adult patients with certain types of B-cell lymphoma.

The FDA has approved this treatment for patients with the following conditions that have either not responded to or have relapsed following two or more lines of systemic therapy:

- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
- Primary mediastinal B-cell lymphoma
- High grade B-cell lymphoma
- DLBCL that results from follicular lymphoma

A CAR T sejt terápiás piac



Köszönöm a figyelmüket!

