

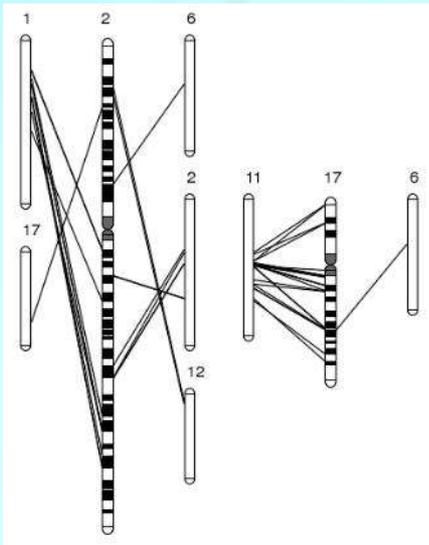
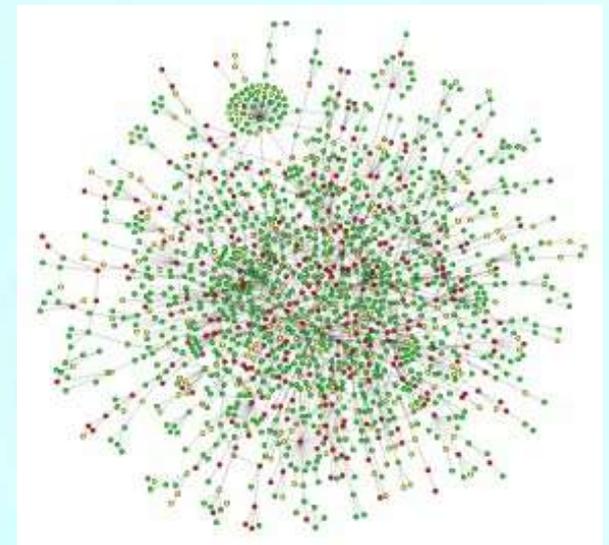
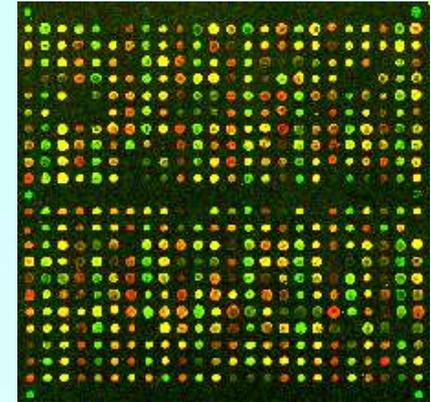
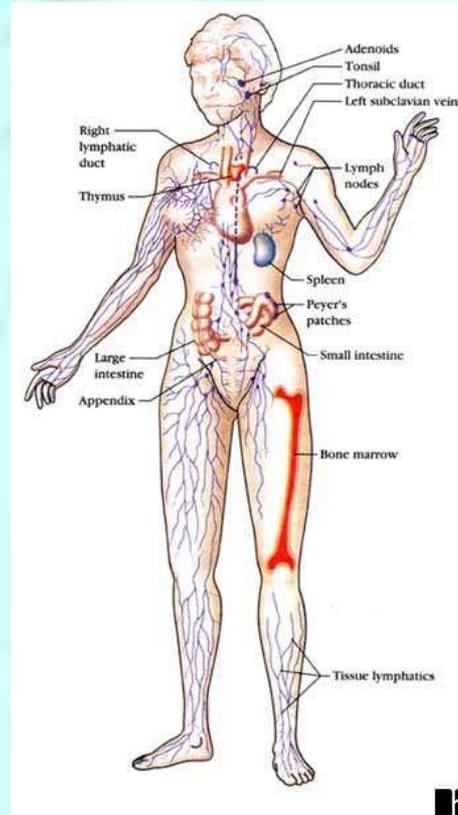
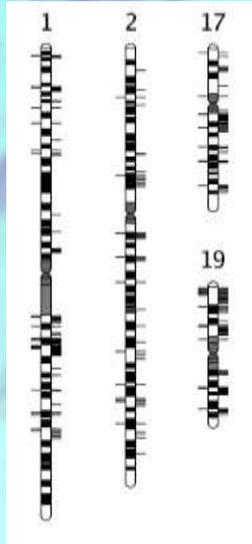
Az immunválasz genetikai (és epigenetikai) szabályozása

Falus András

Semmelweis Egyetem GSI Intézet



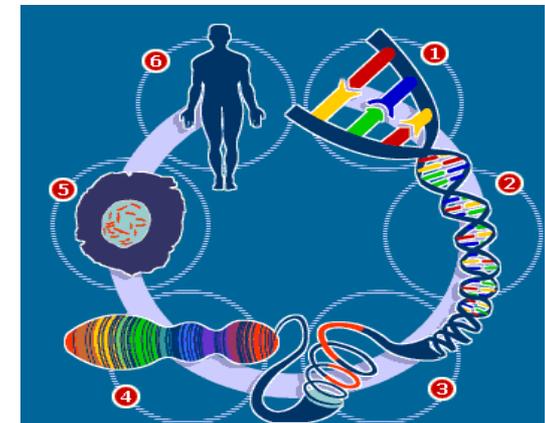
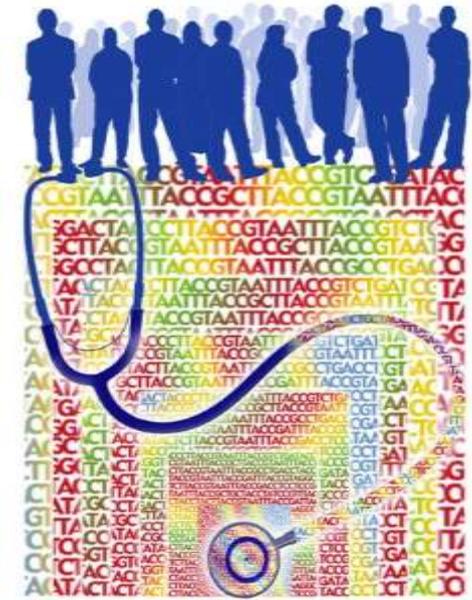
Systems biology of the immune system



Genom (a teljes örökítő anyag) és a genom-szintű megközelítés

Genetikai állományunk

- 2x 23 kromoszóma,
- 2x 3.2 milliárd nukleotid betű
- összesen 600 millió mutáció (SNP)
- 4-5 millió/egyen (nemkódoló részben)
- 2m DNS/sejt
- $\sim 3.6 \times 10^{13}$ sejt/férfi, $\sim 2.8 \times 10^{13}$ sejt/nő
- $\sim 1.7 \times 10^{13}$ sejt/gyermek
- Fehérje kódoló a genom 1.0-1.5%



Statisztikai adatok a humán genomról

Kódoló gének

19-20.000

Nem kódoló gének

27-28.000

Pszudogének

14-15.000

Szekvencia variációk

Rövid variációk

715 081 156

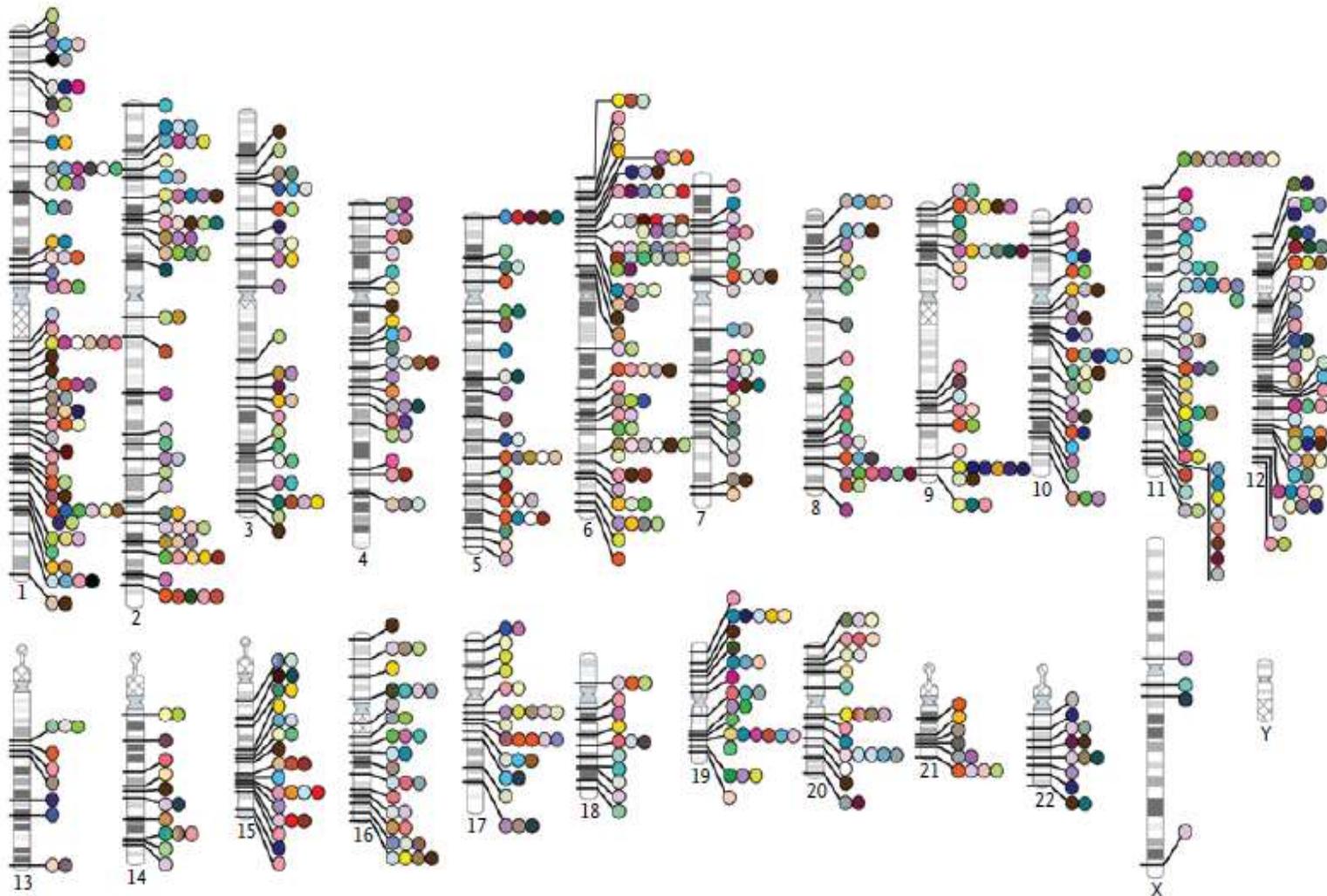
Strukturális variációk

7 097 115

http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Annotation#assembly

Mai nézet: minden 1200. bázisnál van egy SNP, ami 2x3.2 milliárd bp-rel számolva kb. 5.0-5.5 millió. Mi a „referencia genom” ??? (Hap-Map)

Máig 150-200.000 SNP-t (genetikai variációt) tártak fel, melyek valamilyen betegség kialakulását befolyásolták!



- Acute lymphoblastic leukemia
- Adhesion molecules
- Adiponectin levels
- Age-related macular degeneration
- AIDS progression
- Alcohol dependence
- Alzheimer disease
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Angiotensin-converting enzyme activity
- Ankylosing spondylitis
- Arterial stiffness
- Asthma
- Atherosclerosis in HIV
- Atrial fibrillation
- Attention deficit hyperactivity disorder
- Autism
- Basal cell cancer
- Bipolar disorder
- Bilirubin
- Bladder cancer
- Blond or brown hair
- Blood pressure
- Blue or green eyes
- BMI, waist circumference
- Bone density
- Breast cancer
- C-reactive protein
- Cardiac structure/function
- Camitine levels
- Carotenoid/tocopherol levels
- Celiac disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Cleft lip/palate
- Cognitive function
- Colorectal cancer
- Coronary disease
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Crohn's disease
- Cutaneous nevi
- Dermatitis
- Drug-induced liver injury
- Eosinophil count
- Eosinophilic esophagitis
- Erythrocyte parameters
- Esophageal cancer
- Essential tremor
- Exfoliation glaucoma
- F cell distribution
- Fibrinogen levels
- Freckles and burning
- Gallstones
- Glioma
- Glycemic traits
- Hair color
- Hair morphology
- HDL cholesterol
- Heart rate
- Height
- Hemostasis parameters
- Hepatitis
- Hirschsprung's disease
- HIV-1 control
- Homocysteine levels
- Idiopathic pulmonary fibrosis
- IgE levels
- Inflammatory bowel disease
- Intracranial aneurysm
- Iris color
- Iron status markers
- Ischemic stroke
- Juvenile idiopathic arthritis
- Kidney stones
- LDL cholesterol
- Leprosy
- Leptin receptor levels
- Liver enzymes
- LP (a) levels
- Lung cancer
- Major mood disorders
- Malaria
- Male pattern baldness
- Matrix metalloproteinase levels
- MCP-1
- Melanoma
- Menarche & menopause
- Multiple sclerosis
- Myeloproliferative neoplasms
- Narcolepsy
- Nasopharyngeal cancer
- Neuroblastoma
- Nicotine dependence
- Obesity
- Open personality
- Osteoarthritis
- Osteoporosis
- Otosclerosis
- Other metabolic traits
- Ovarian cancer
- Pain
- Pancreatic cancer
- Panic disorder
- Parkinson's disease
- Periodontitis
- Peripheral arterial disease
- Phosphatidylcholine levels
- Platelet count
- Primary biliary cirrhosis
- PR interval
- Prostate cancer
- Protein levels
- Psoriasis
- Pulmonary funct. COPD
- QRS interval
- QT interval
- Quantitative traits
- Recombination rate
- Red vs.non-red hair
- Renal function
- Response to antipsychotic therapy
- Response to hepatitis C treatment
- Response to statin therapy
- Restless legs syndrome
- Rheumatoid arthritis
- Schizophrenia
- Serum metabolites
- Skin pigmentation
- Speech perception
- Sphingolipid levels
- Statin-induced myopathy
- Stroke
- Systemic lupus erythematosus
- Telomere length
- Testicular germ cell tumor
- Thyroid cancer
- Tooth development
- Total cholesterol
- Triglycerides
- Type 1 diabetes
- Type 2 diabetes
- Ulcerative colitis
- Urate
- Venous thromboembolism
- Vitamin B12 levels
- Warfarin dose
- Weight
- White cell count
- YKL-40 levels

Az emberi genom (> 2500 gén)

Exon (1.0-1.5%)

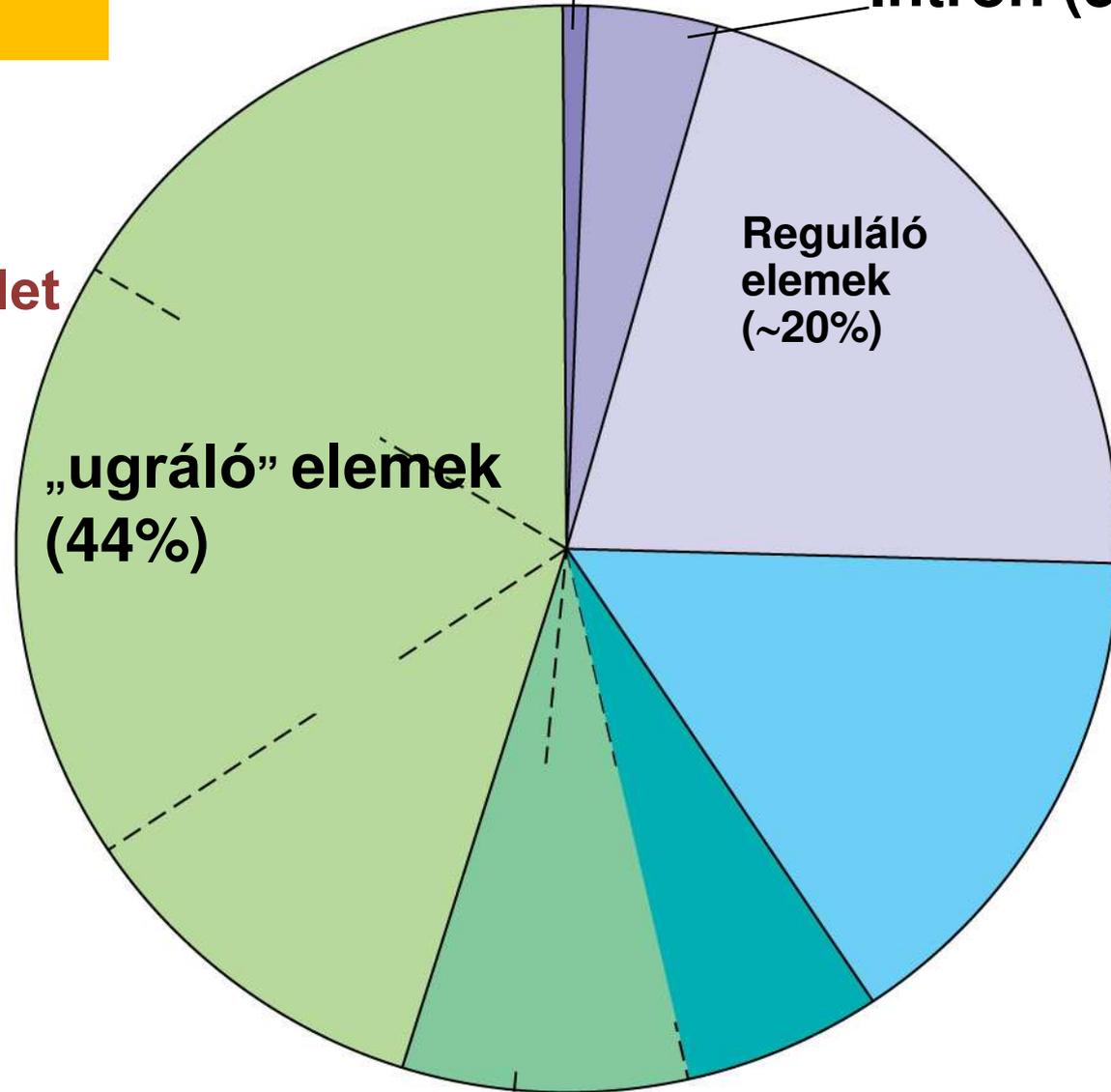
Intron (5%)

Reguláló elemek (~20%)

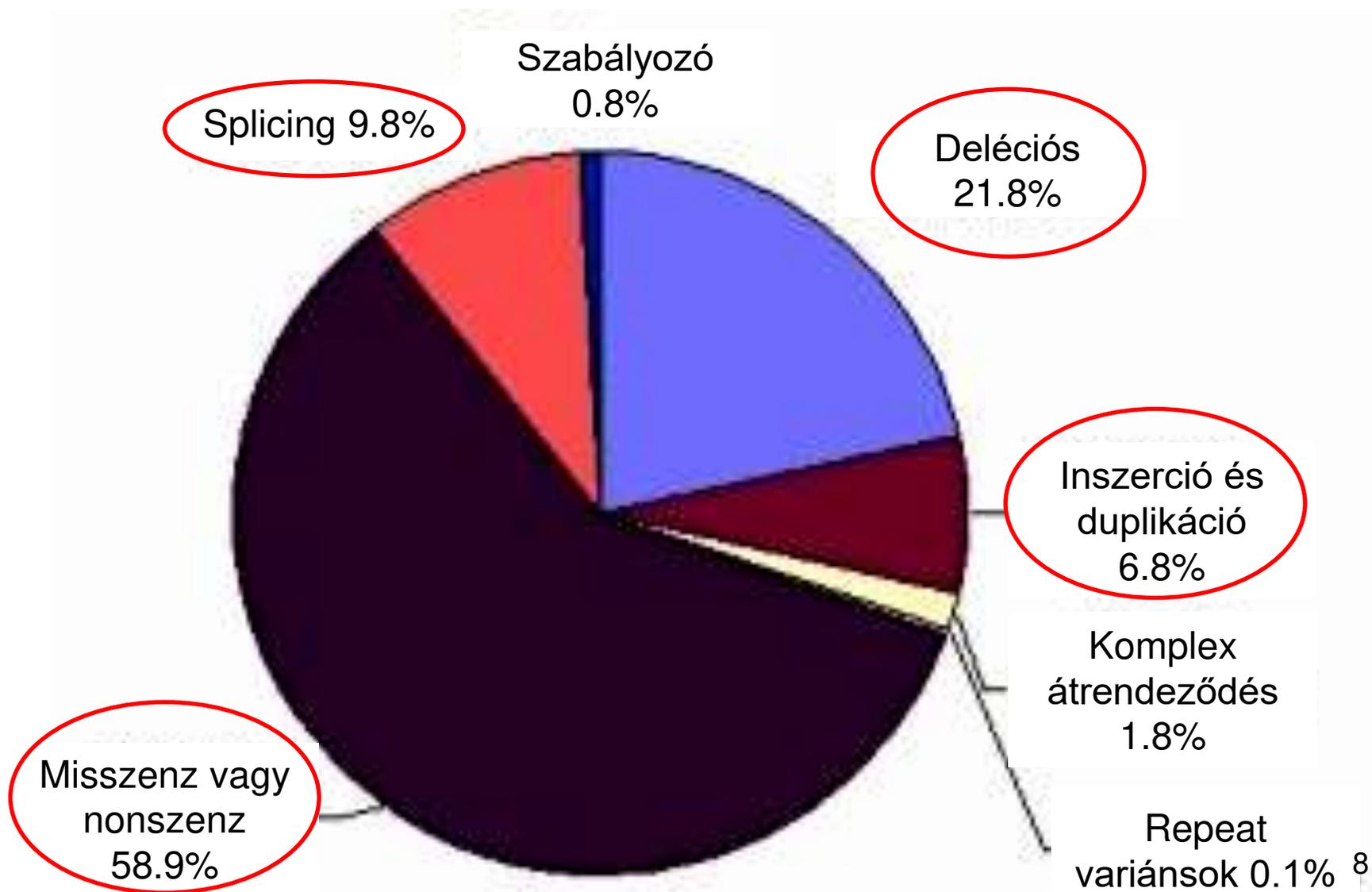
„ugráló” elemek (44%)

**horizontális géntranszfer?
új evolúcióelmélet**

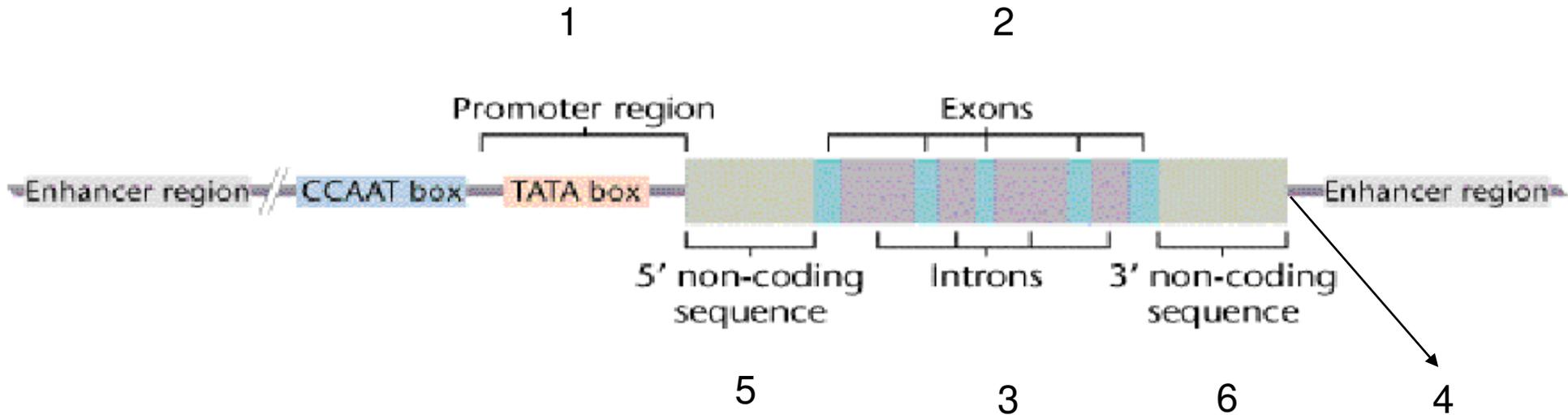
**mikrobiom-
virom-**



A betegséget okozó mutációk gyakoriságuk szerint



A mutáció helye (génben) és annak következményei szerint lehet

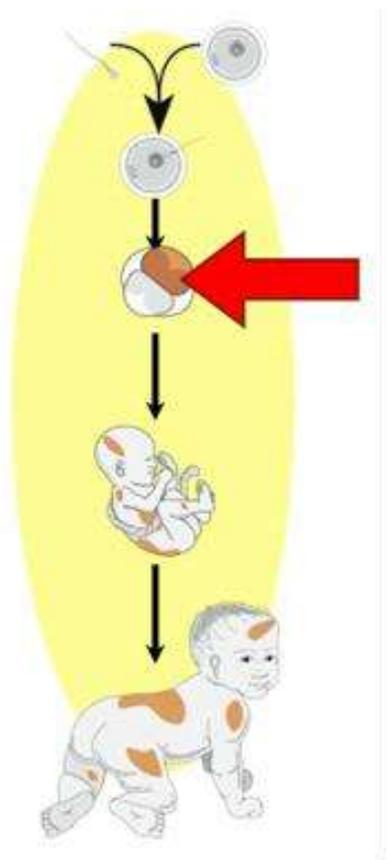


- 1/ Promoter mutációk → változik a transzkripció mértéke
- 2/ Exon mutációk → aminosav csere vagy csonkolt fehérje (stop)
- 3/ Intron mutációk → Nem pontos splicing, vagy változik a szabályozás
- 4/ Poliadenilációs-hely mutációk → csökkent mRNS stabilitás
- 5/ 5' UTR → hibás riboszóma kötődés
- 6/ 3' UTR → hibás transzláció és lokalizáció

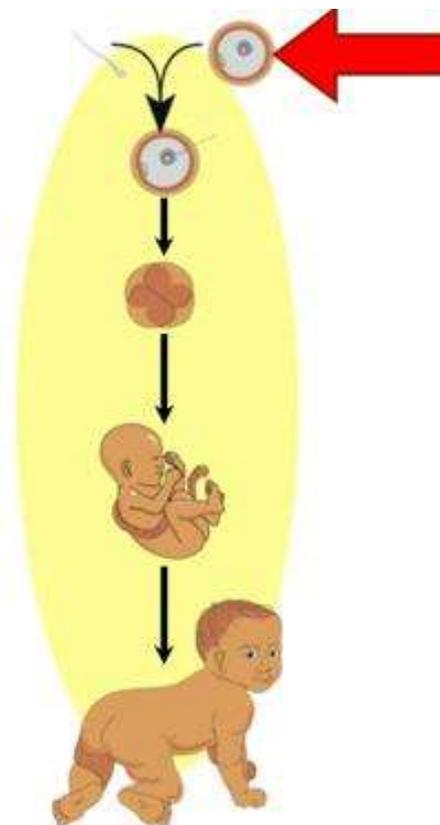
Távolabb lévő regulációs (enhancerek, silencerek) szekvenciák mutációi is befolyásolják, többnyire csökkentik a transzkripciót

Mutáció fajtái – helyük szerint

Szomatikus mutáció



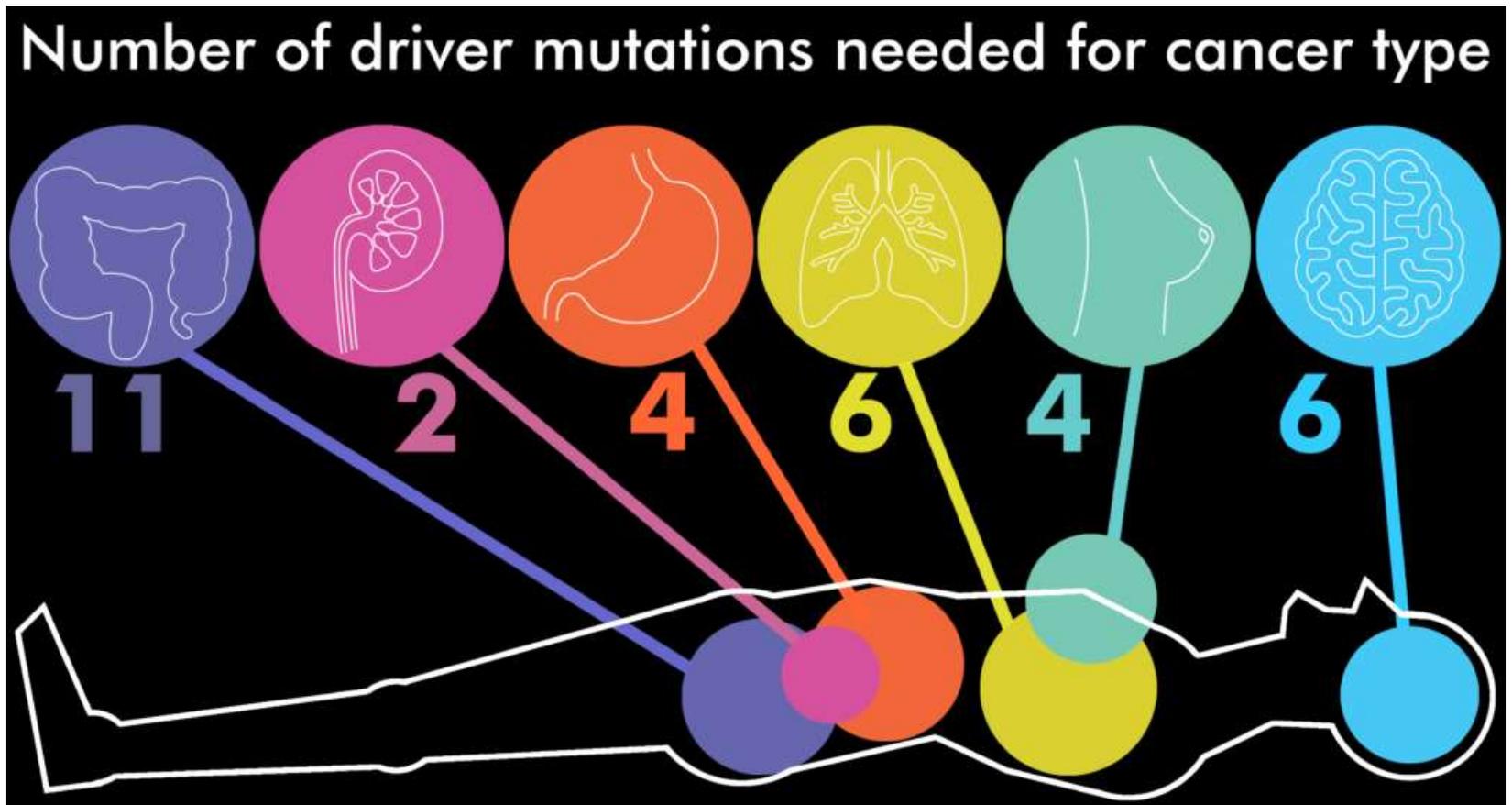
Csírvonal mutáció



Driver mutációk

Onkogéneknél

Tumorszuppresszor géneknél



Az immungenetika-genomika jellemzői:

poligénikus
polimorf gének
betegségasszociációk
gyors evolúció
génklaszterek
„repertoire-ke” képeznek
hálózatos működés

Genetika-Epigenetika

MHC (HLA..) — antigénbemutató

Immunitással kapcsolatos gének hálózata

Szuperintelligens (AI) vakcinák

Genetika-epigenetika

Genetika („hardver”)-epigenetika („szoftver”)

- Az öröklődés (hajlam) lényegében **irreverzibilis**
- Az epigenetikai hatások nagyrésze **reverzibilis**

AZ ÉLETMÓD JELENTŐSÉGE !!!

Epigenetikai hatás



reguláció



immunitás



effektor T, B, mDC

Epigenetikai
hatás



reguláció

immunitás



Treg, Breg, iDC



táplálkozás

Immunoszuppresszió,
fertőzéshajlam

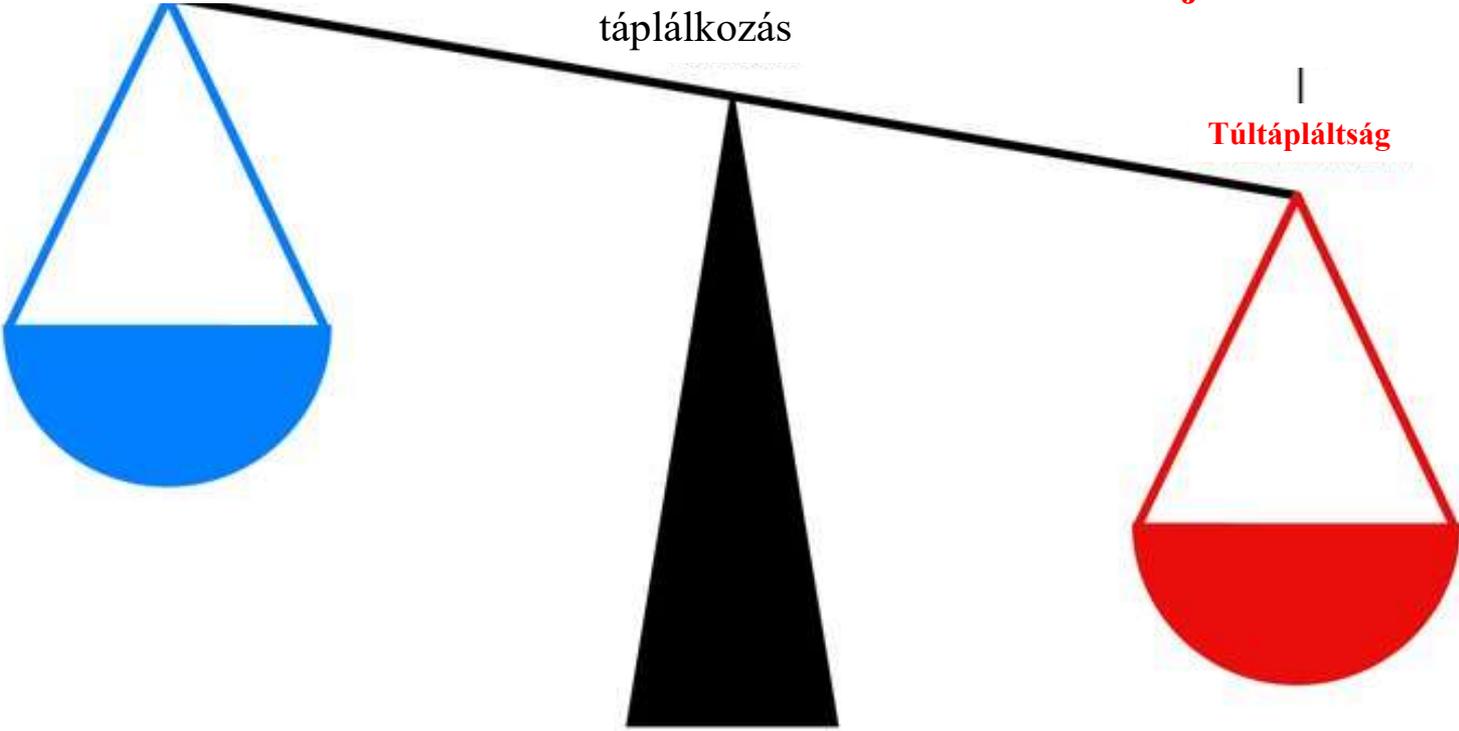
Normál immunfunkció

Alultápláltság

Immunaktiváció, gyulladás
hajlam

Optimális
táplálkozás

Túltápláltság



immunreguláció

epigenetika



1. Veszély esetén gyors válasz kialakítása

kromatin
átrendeződés



2. A homeosztázis visszaállítása és fenntartása (reverzibilis változások)

kovalens,
reverzibilis

DNS és hiszton (de)metiláció, (de)acetiláció

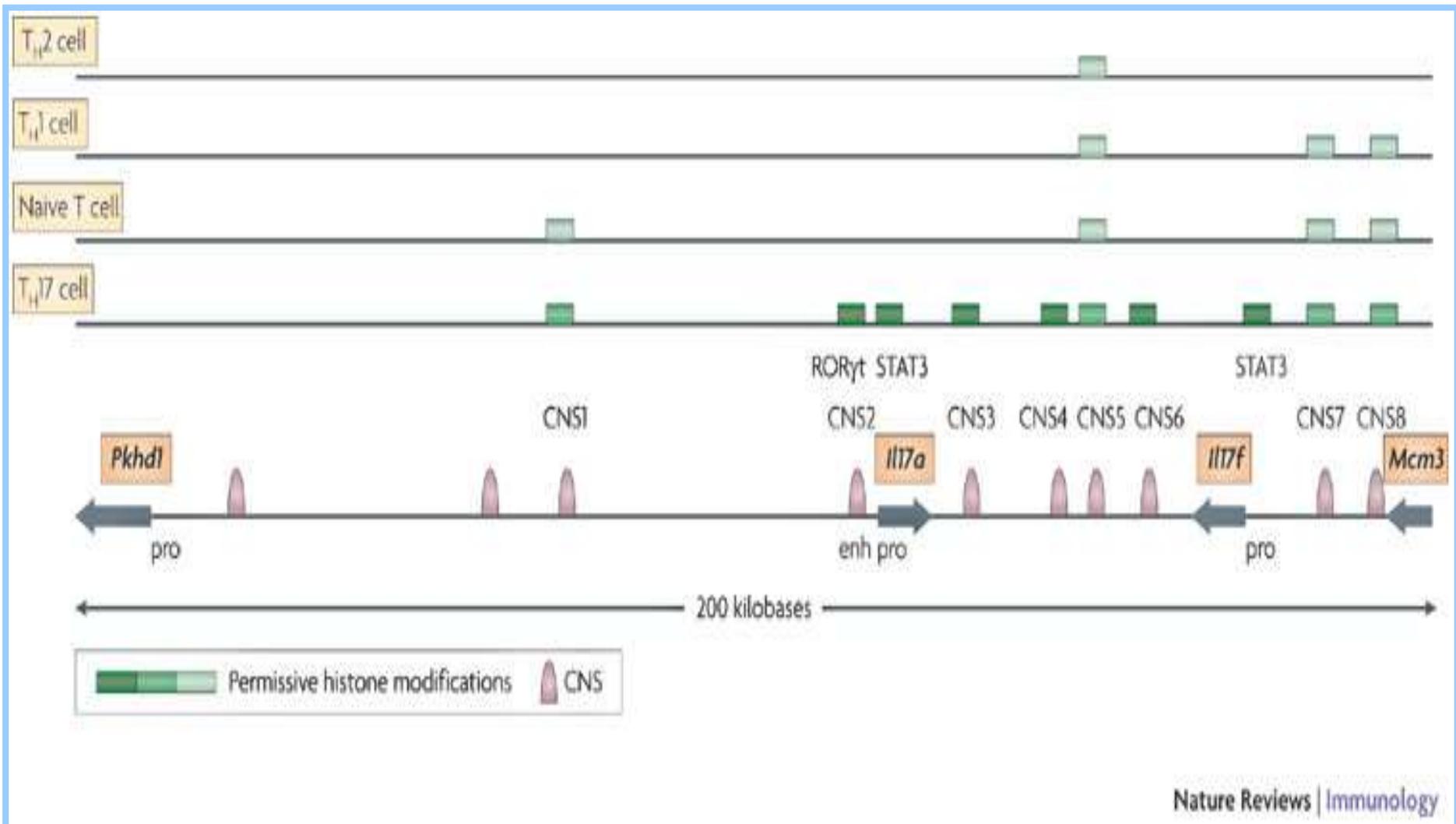
mi RNS

kromatin 3D struktúra

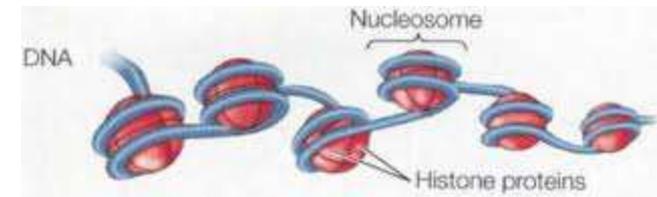
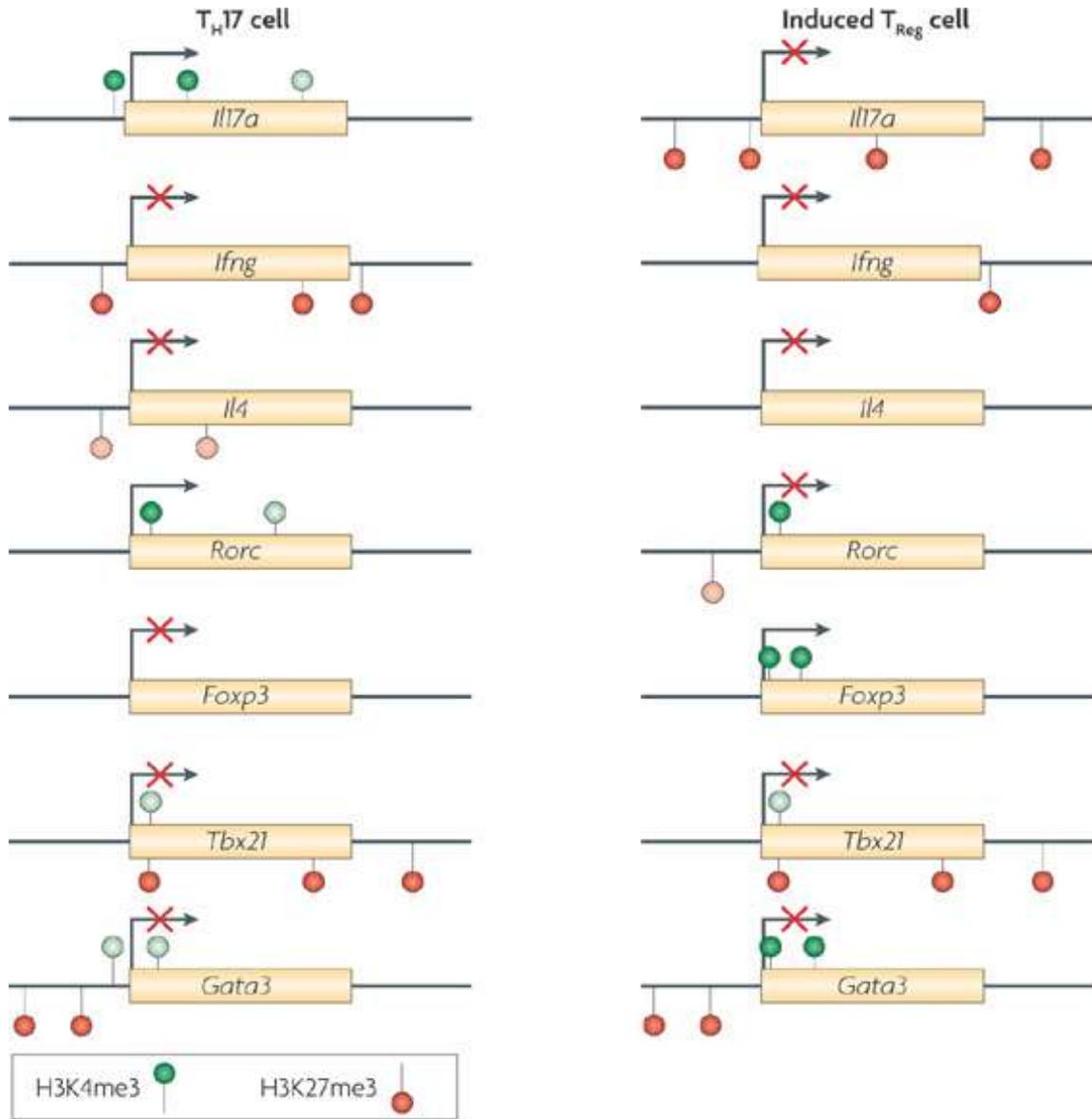
mikrobiota (mikrobiom)

telomer hossz

Permisszív hiszton módosulások T sejteken

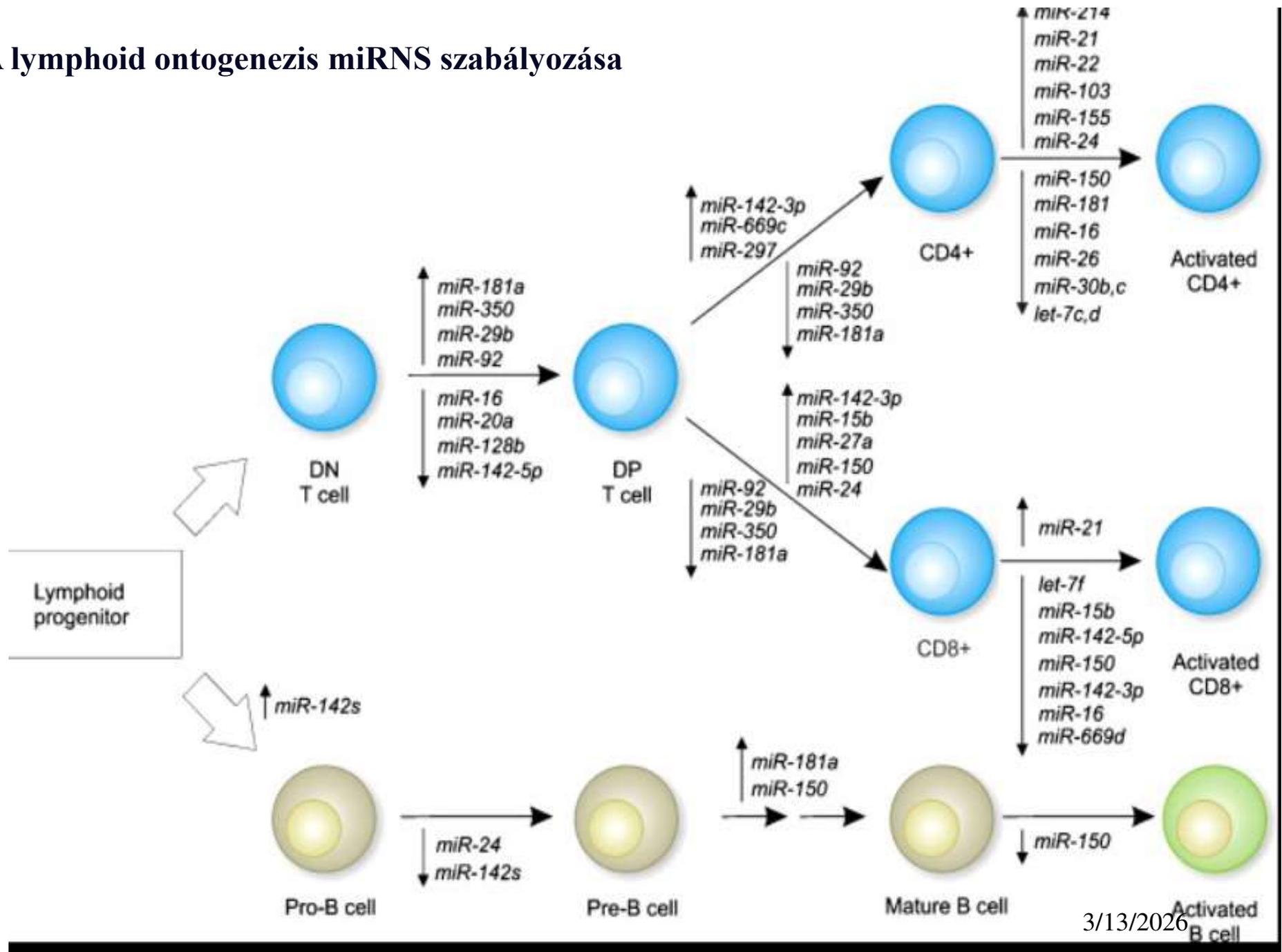


Hisztion acetilációs változások (is) felelősek a T sejt fenotípusok kialakításáért



3/13/2026

A lymphoid ontogenezis miRNS szabályozása

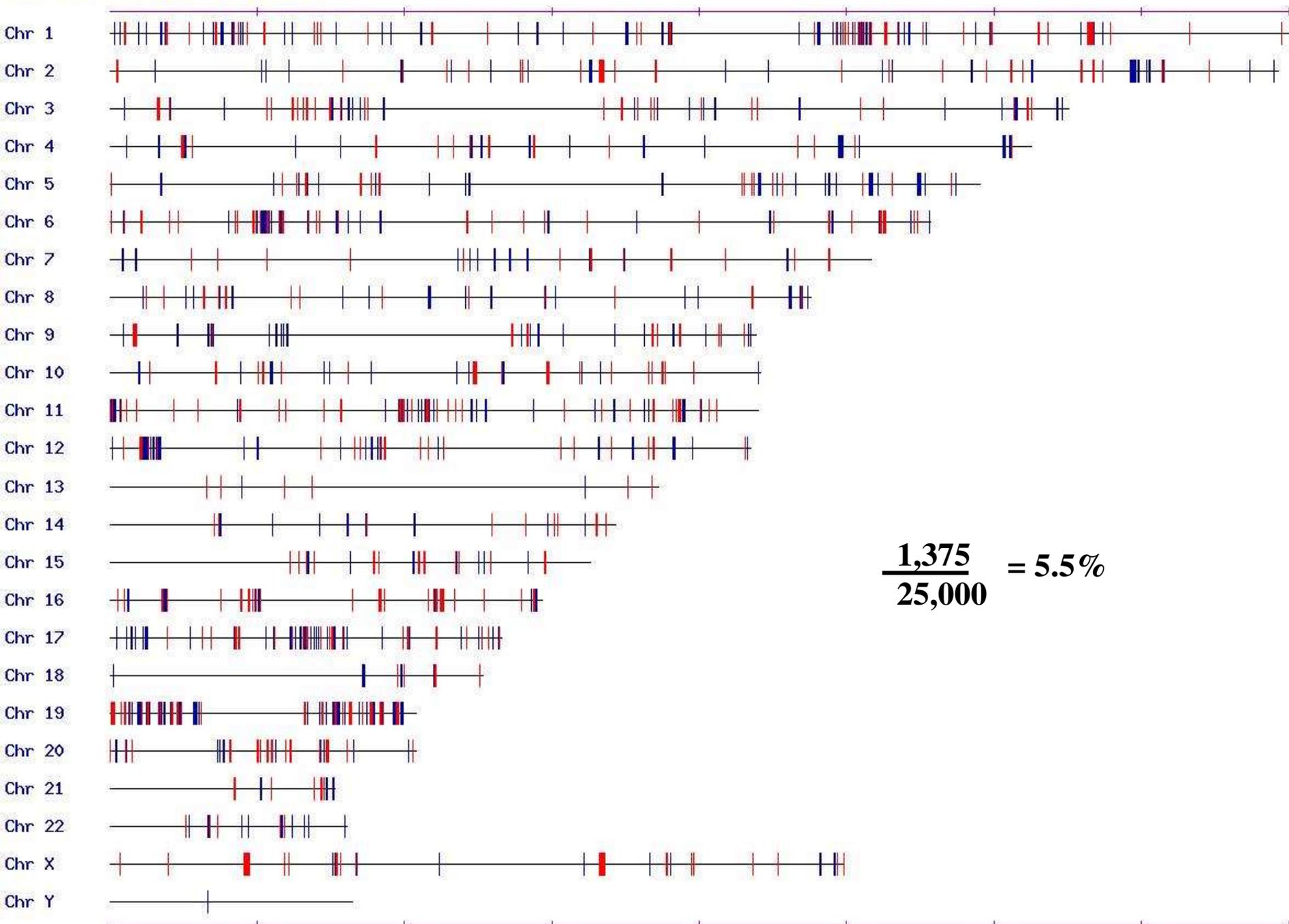


MHC

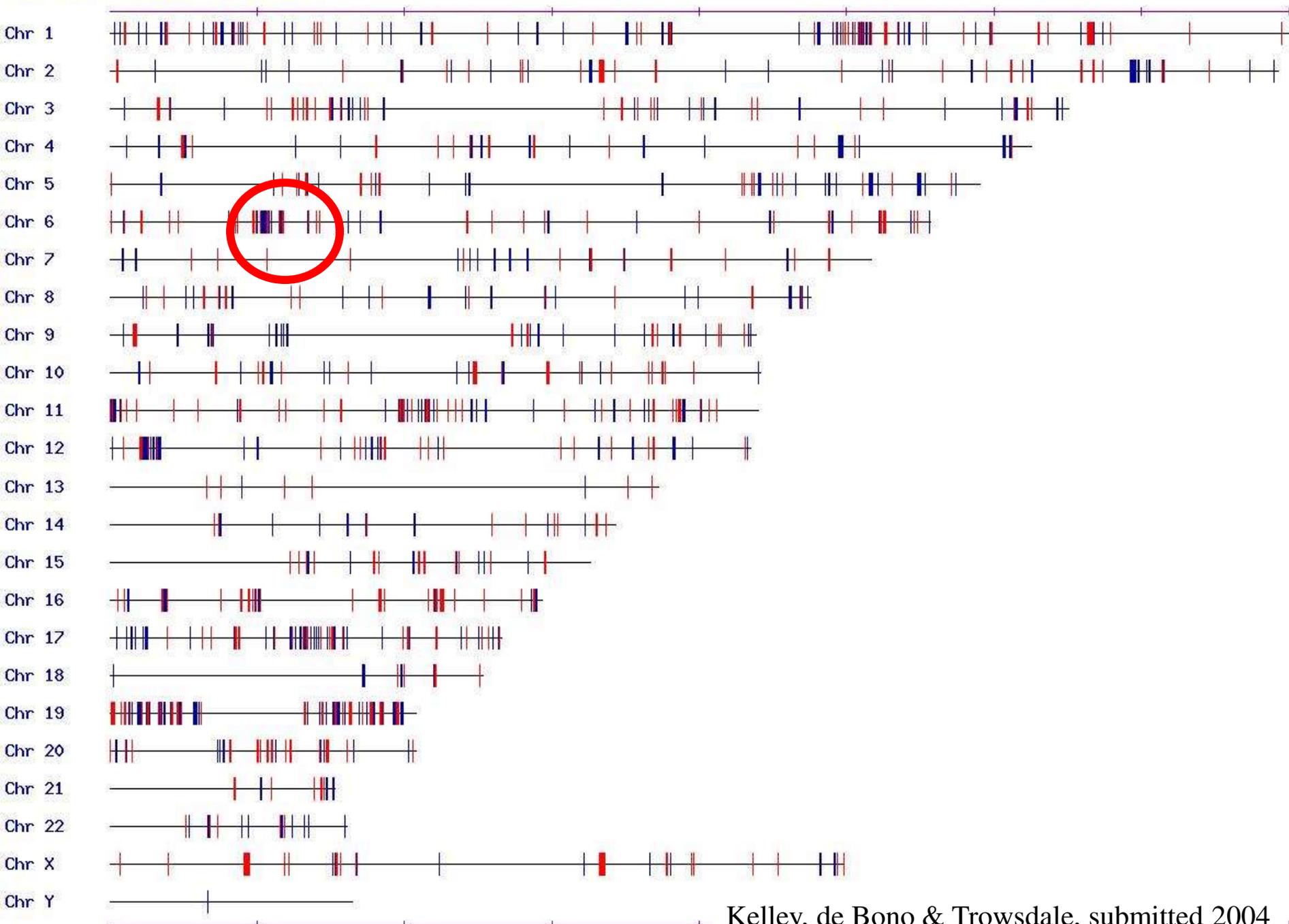
MHC

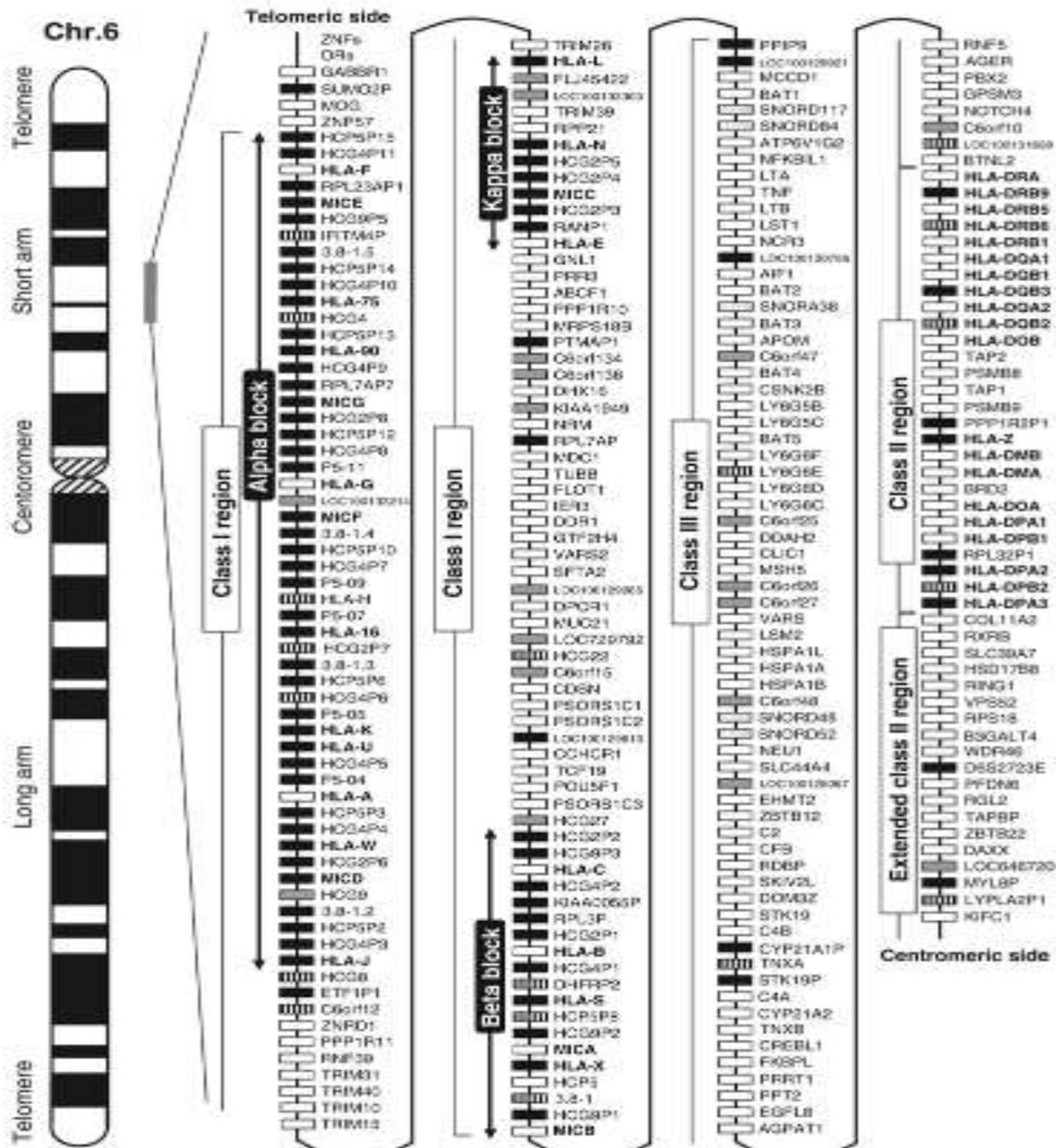
- 1. Polimorf (populációs szinten)**
- 2. Poligénes**
- 3. Kodominánsan öröklött**

Human Genome Immune-related Genes

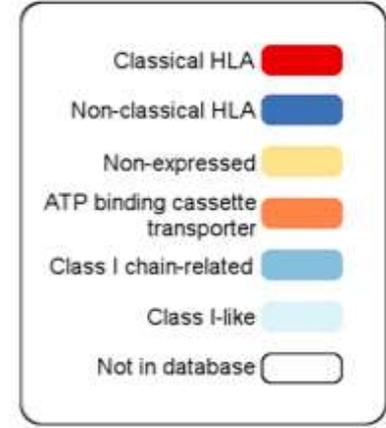
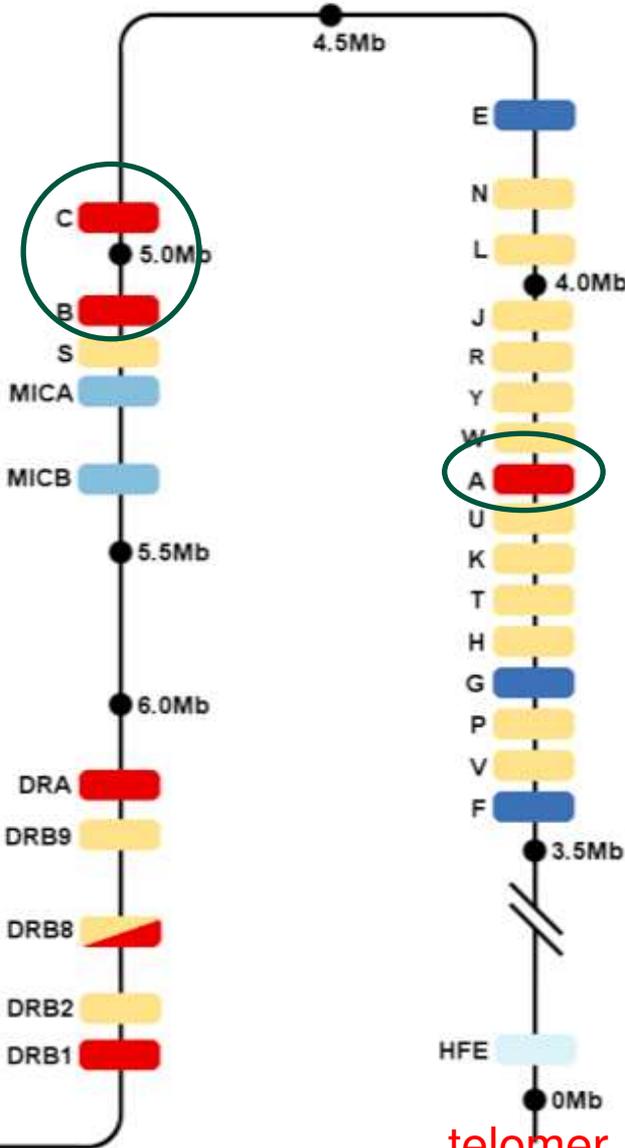
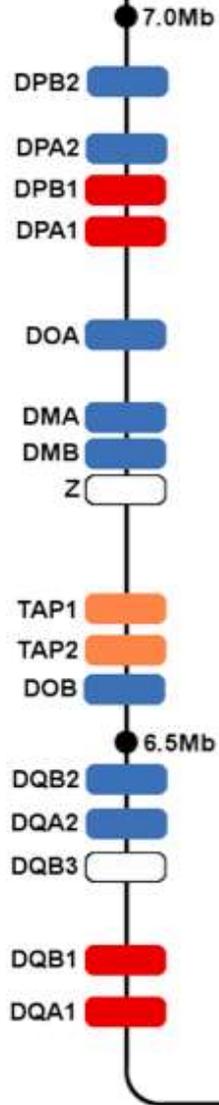


Human Genome Immune-related Genes





centromer

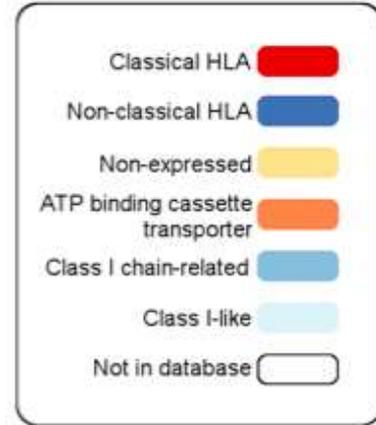
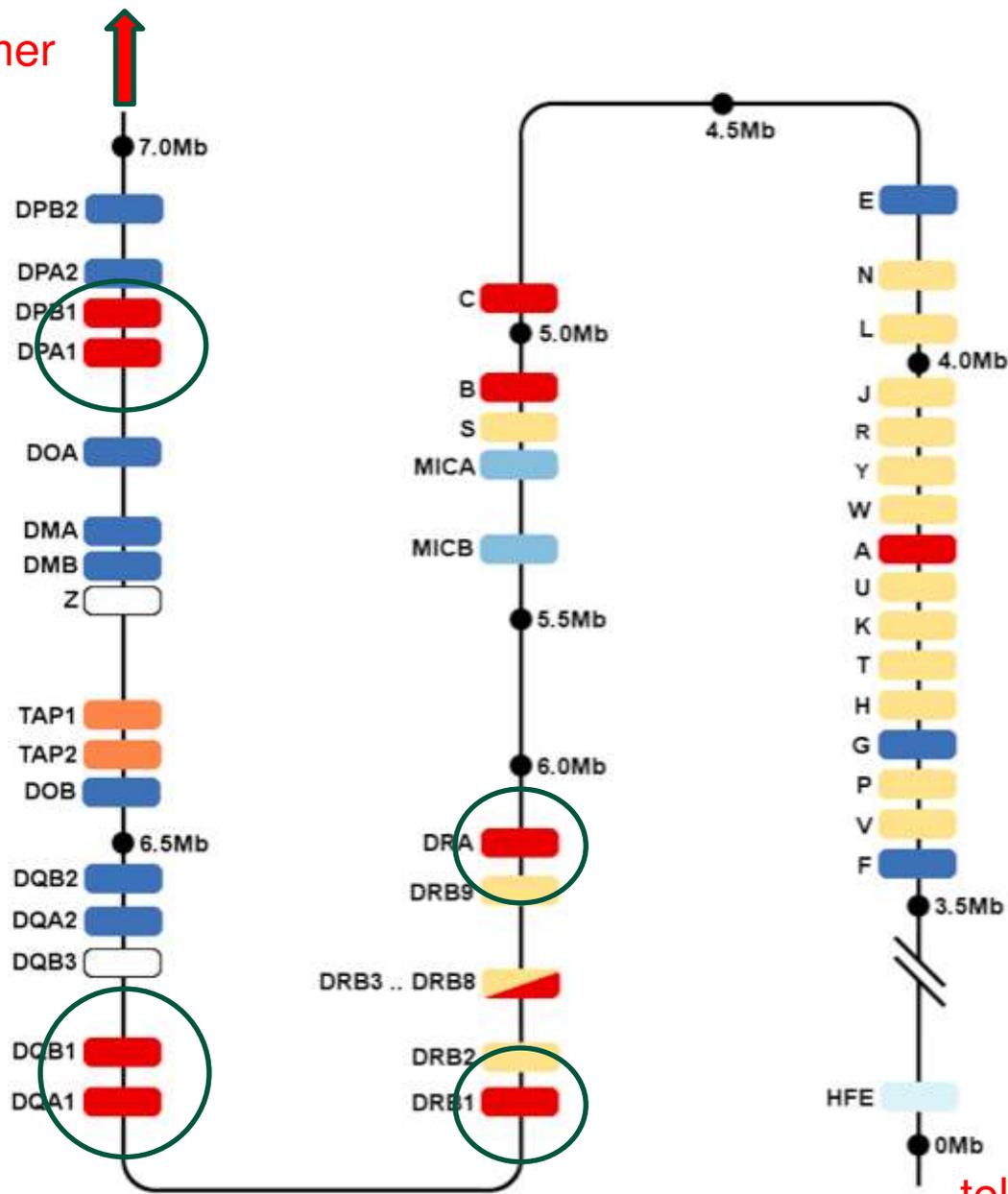


**MHC-I.
HLA- A,B,C**

telomer



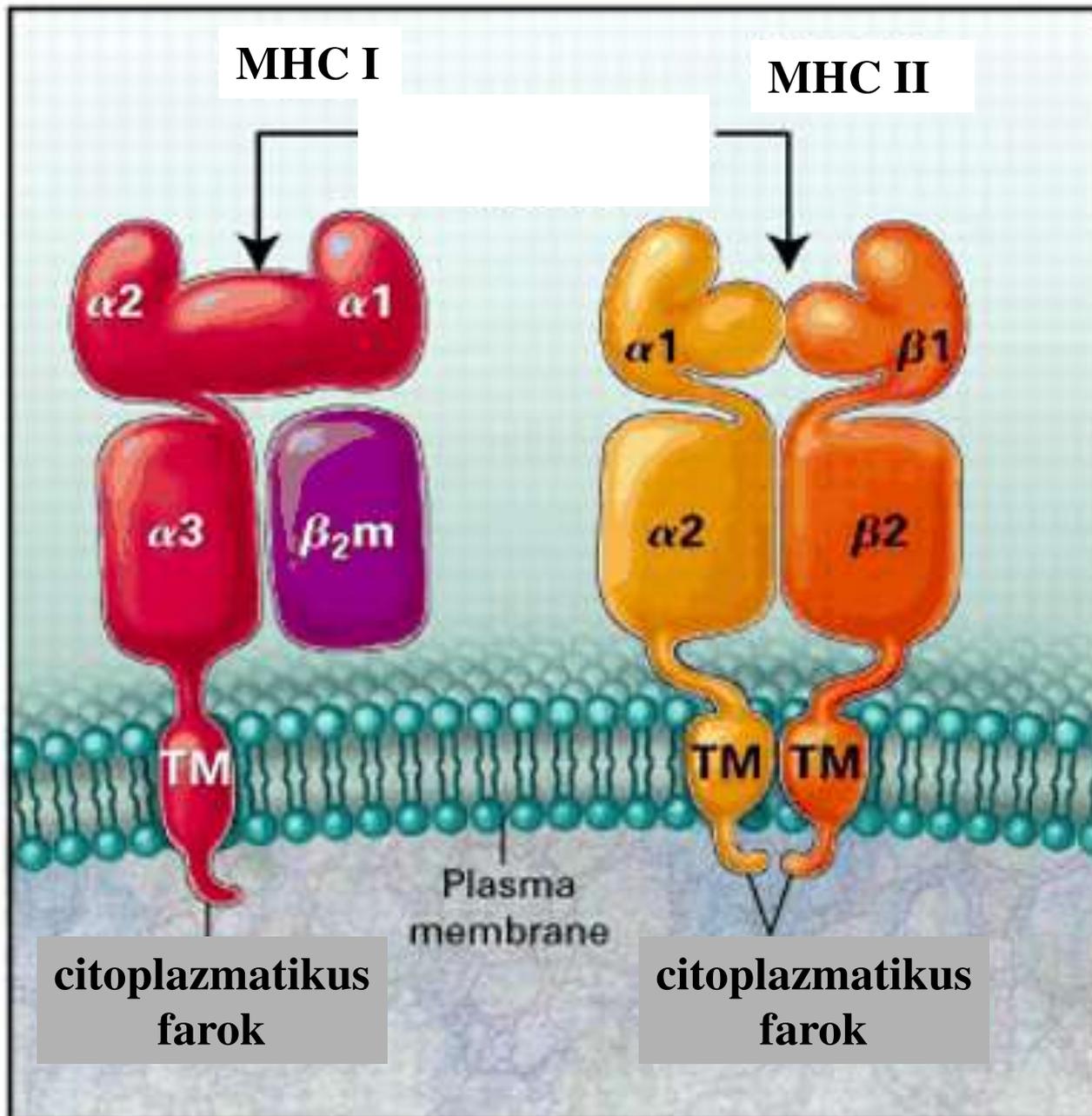
centromer



**MHC-II.
HLA- DR,DQ,DP**

telomer

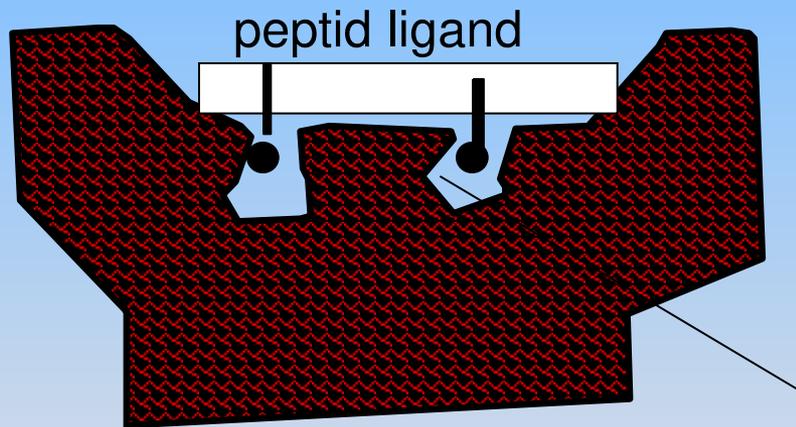




MHC I

HLA-A,B,C

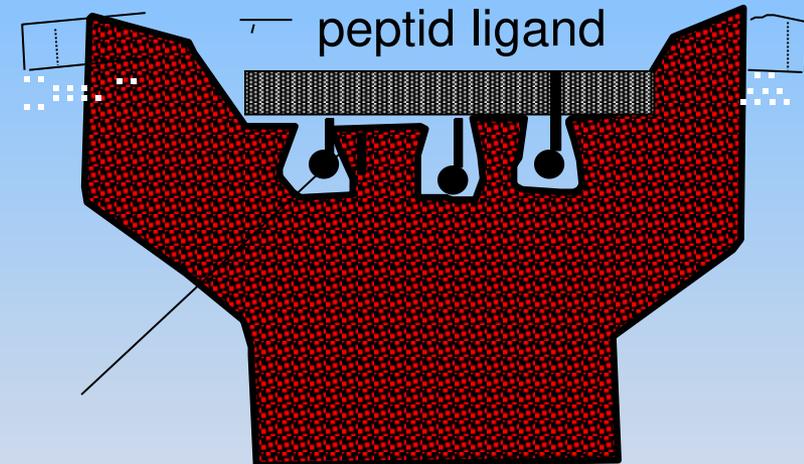
8-9 aminosav



MHC II

HLA-DR, DP, DQ

13-20 aminosav



allél specifikus "zseb"

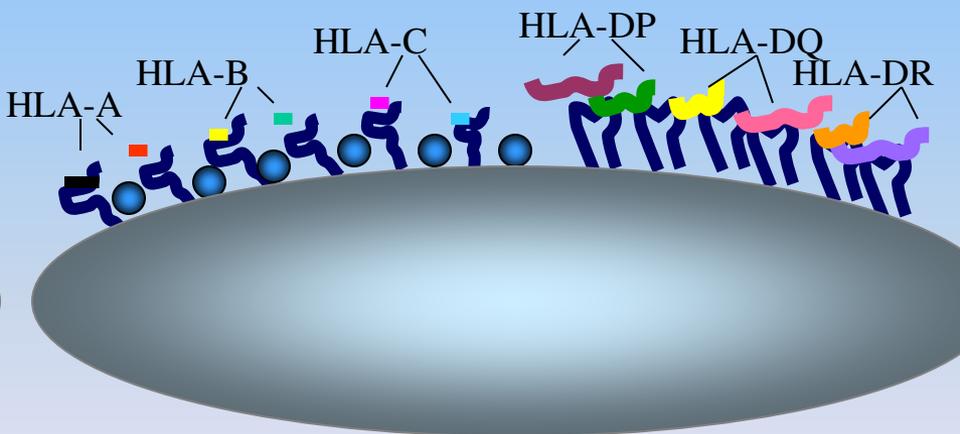
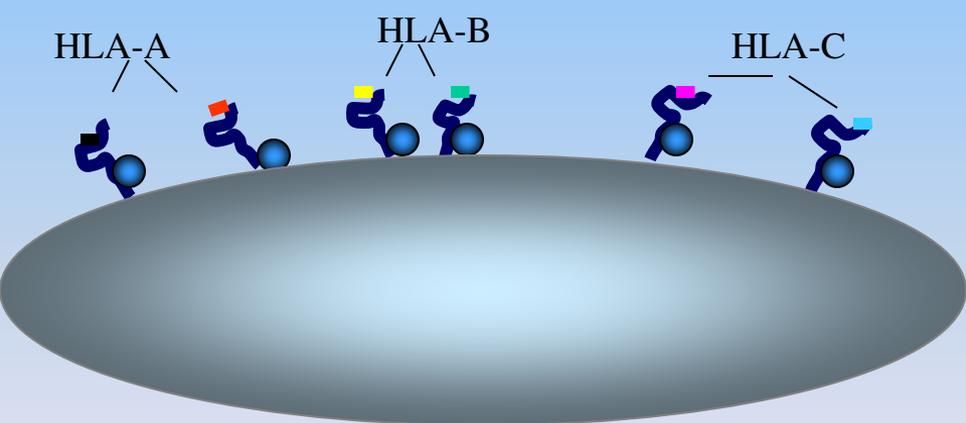
a sejt által termelt **endogén, belső**
fehérjékből származó peptidek

az endoszómákból származó
exogén, külső peptidek

MHC I

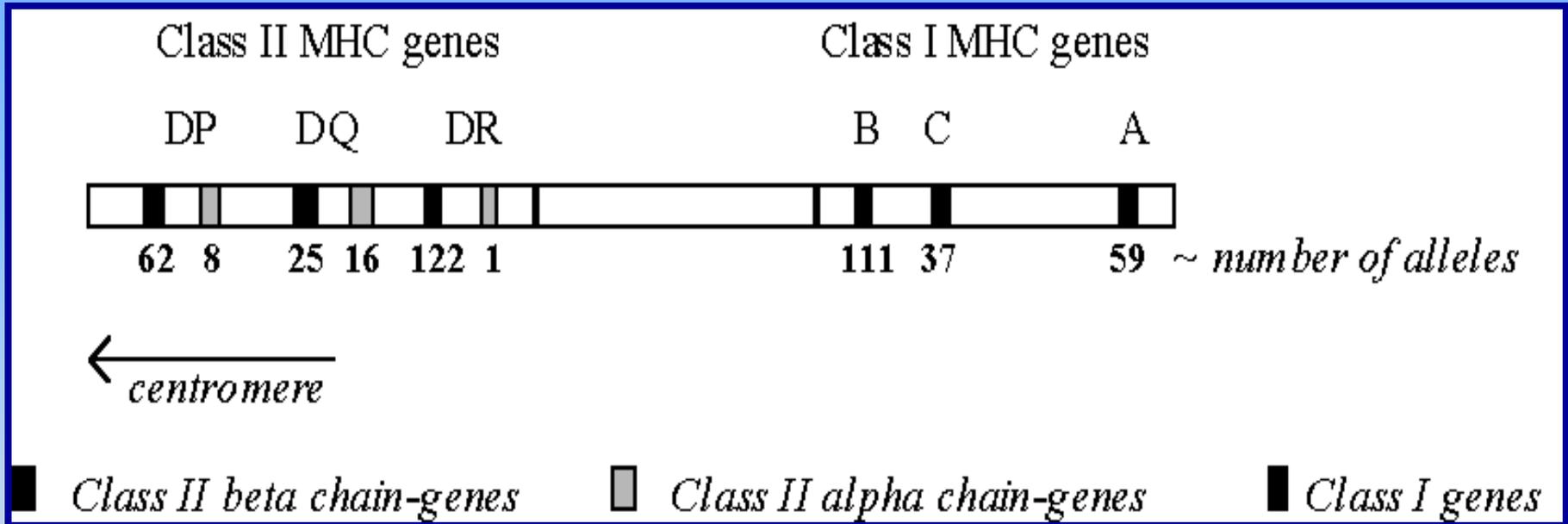
bármely magvas sejt

**Professzionális antigénbemutató
sejtek (DC, B sejt, makrofág)**



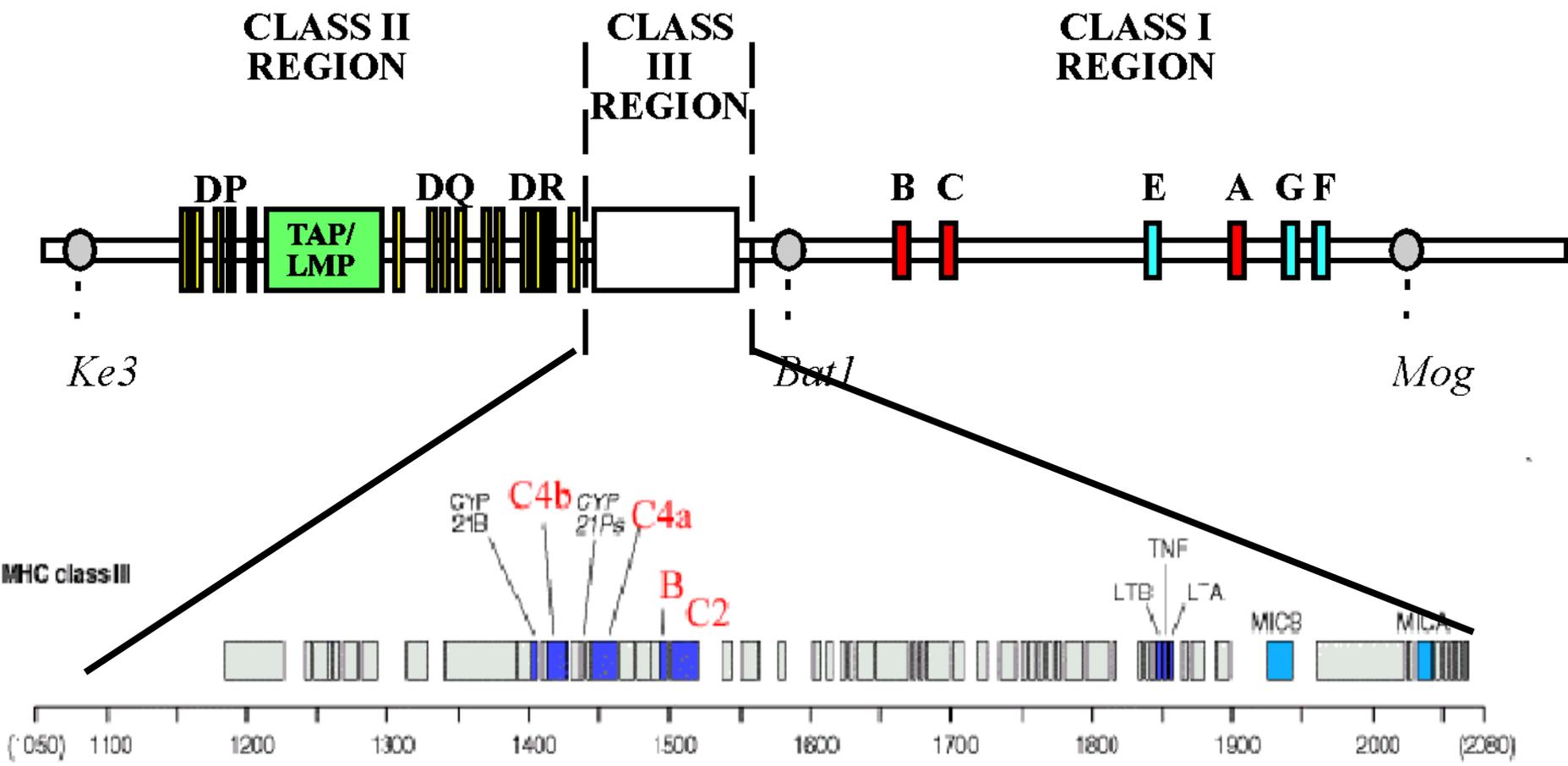
HLA: humán leukocita antigén

Populációs polimorfizmus



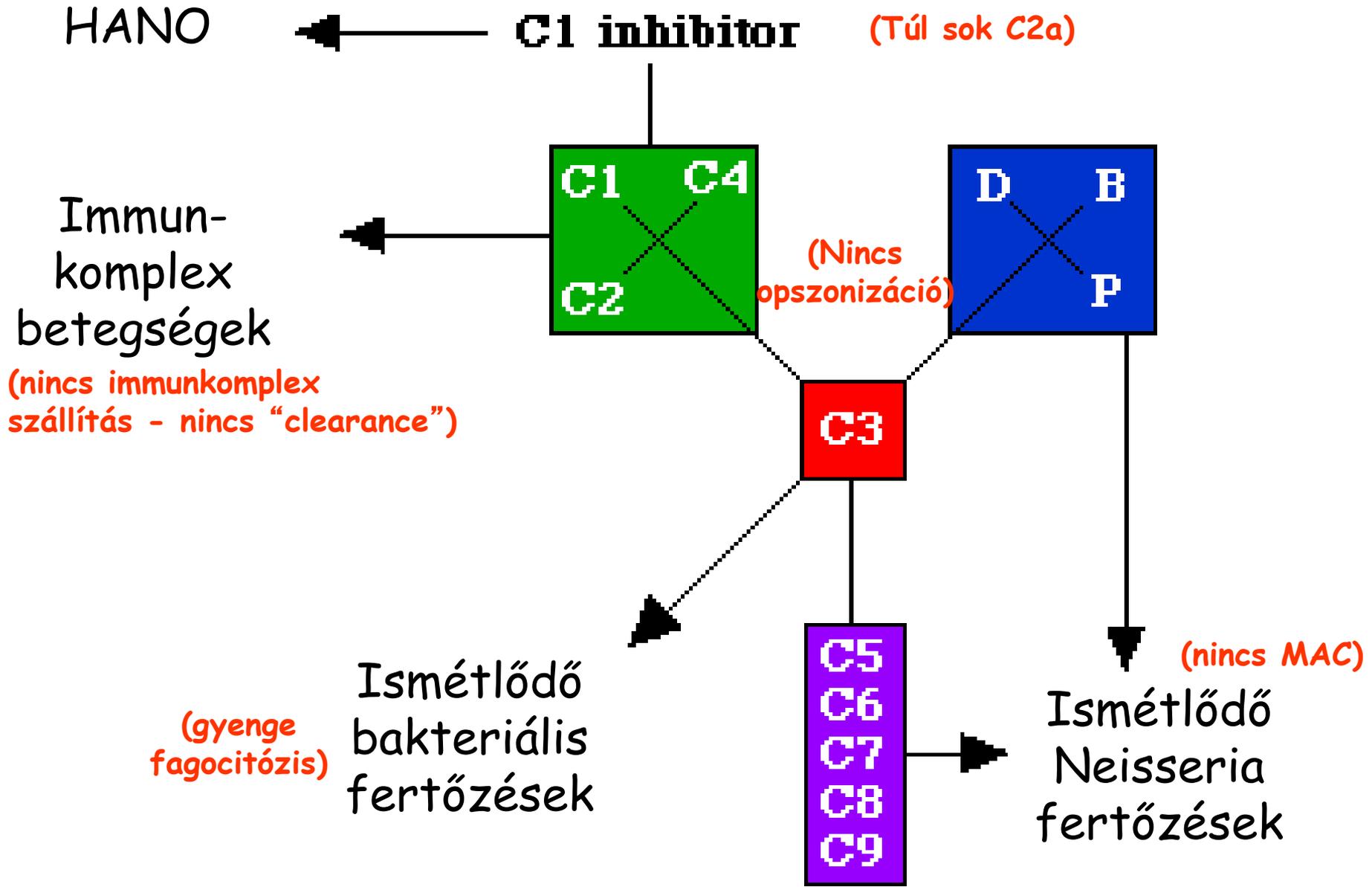
There are currently 40,623 HLA and related alleles described by the HLA nomenclature and included in the IPD-IMGT/HLA Database.

~ 10^{10}



MHC III: C3 konvertázok

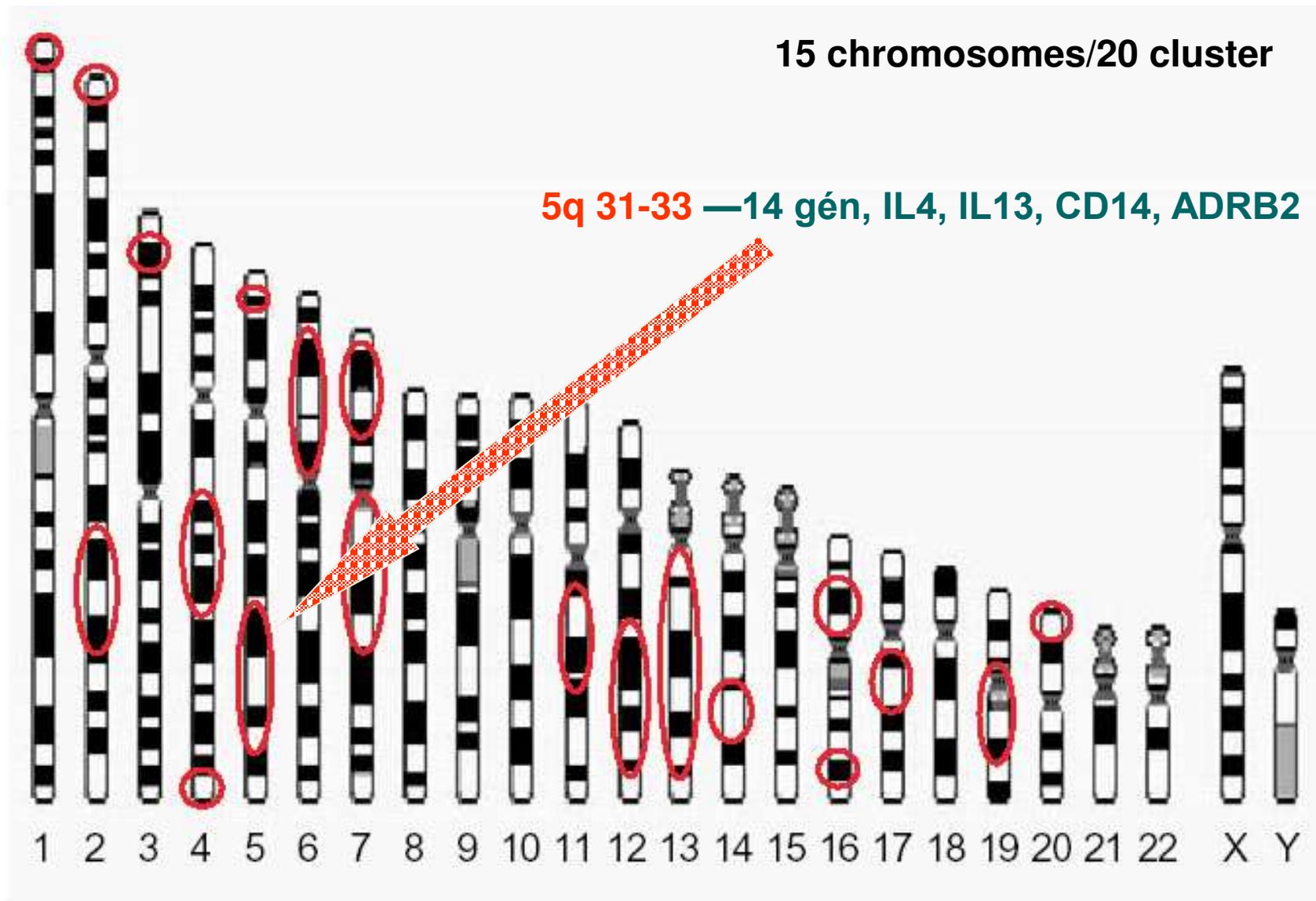
Komplement hiányokból adódó szindrómák

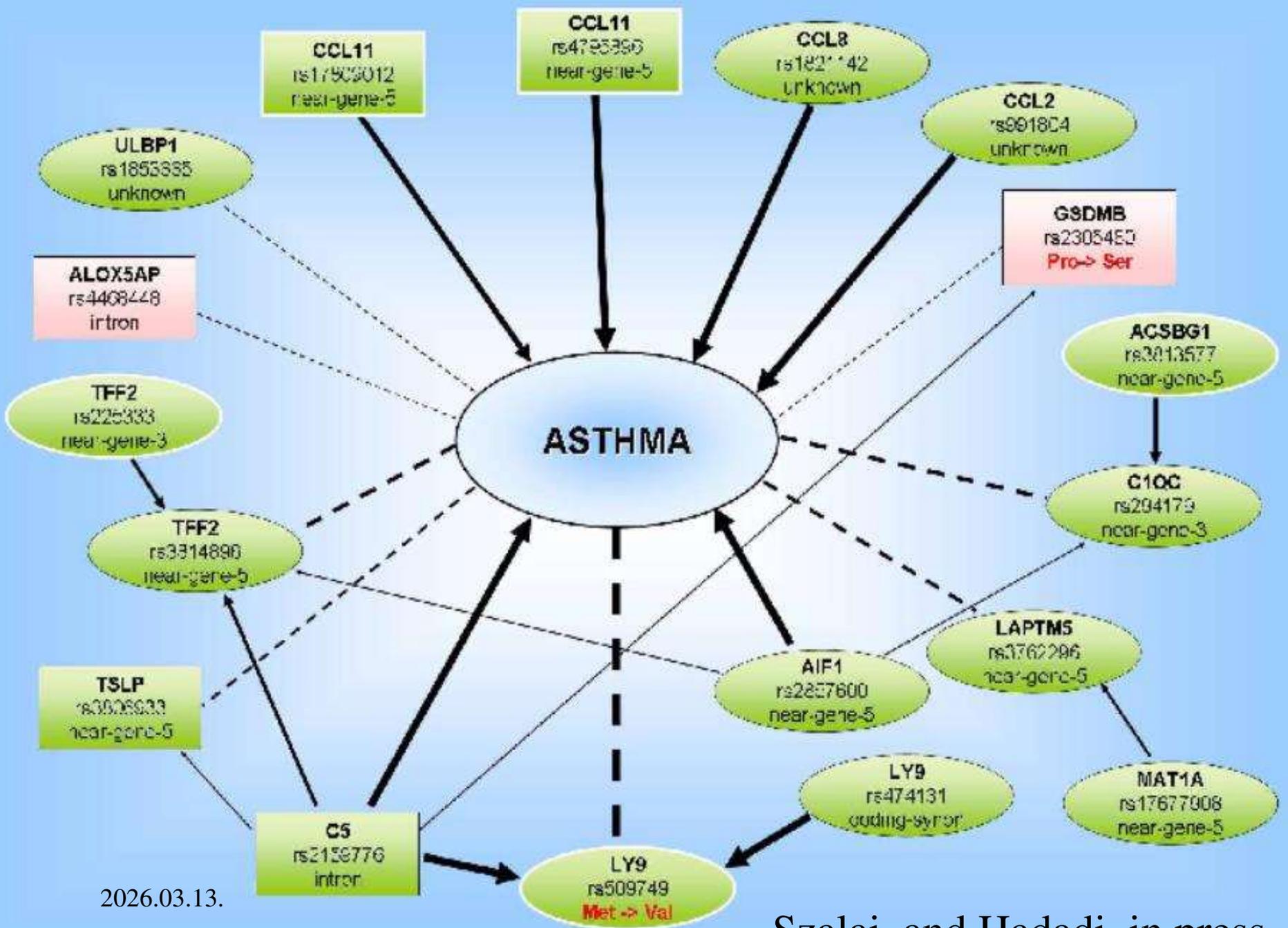


Immunitással kapcsolatos gének hálózata

Az öröklődő tulajdonságok
98%-át nem egy, hanem nagyon
sok gén, összetett génhálózatok
határozzák meg,
ez igaz az immunválaszra is

Genom-szintű hajlamosító régiók asthmában

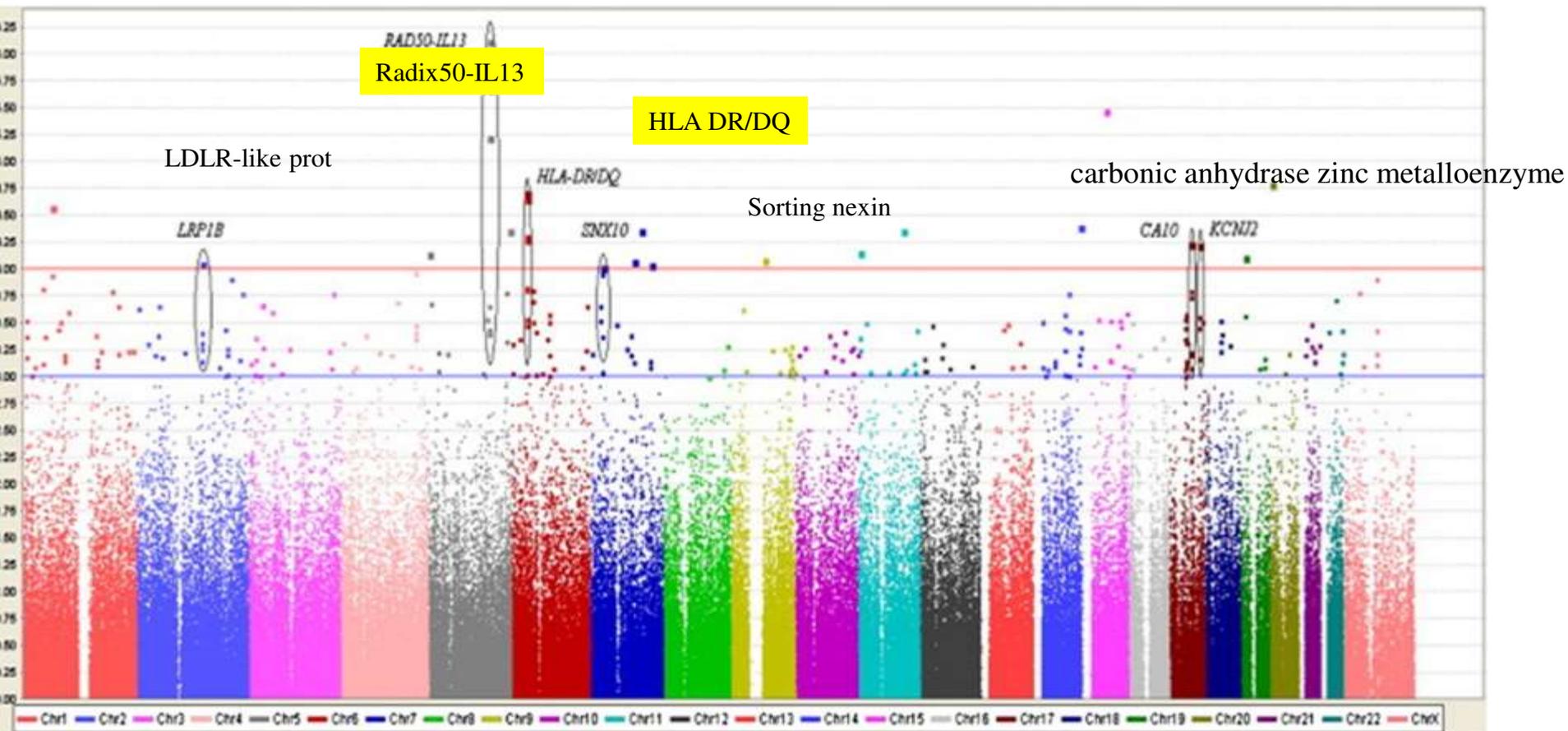




2026.03.13.

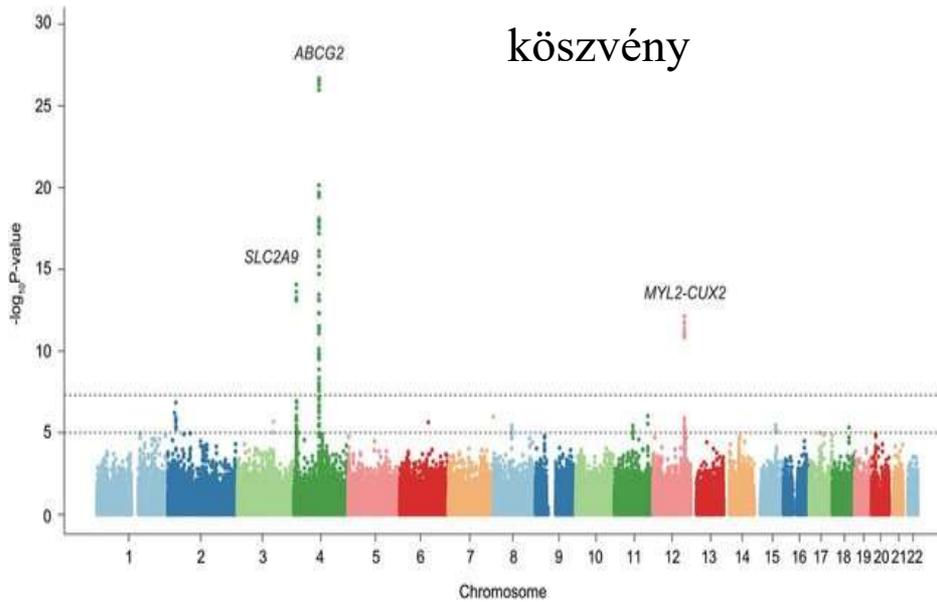


Az asthma susceptibilitás a teljes genom szintjén GWAS



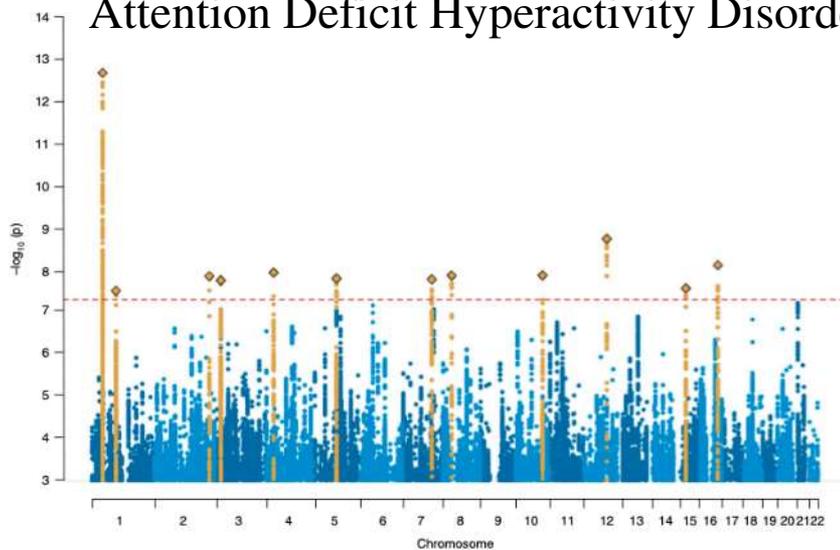
DA Meyers *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*
126: 439-446, September 2010

köszvény

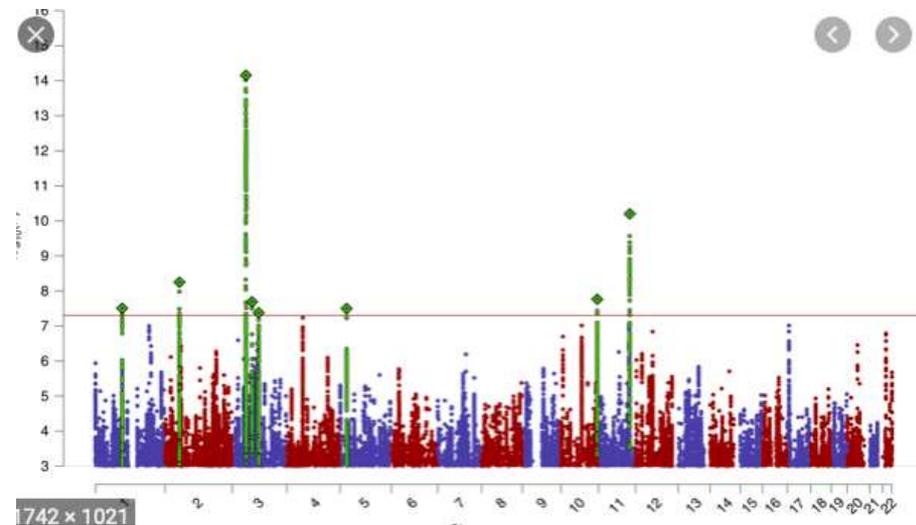


ADHD

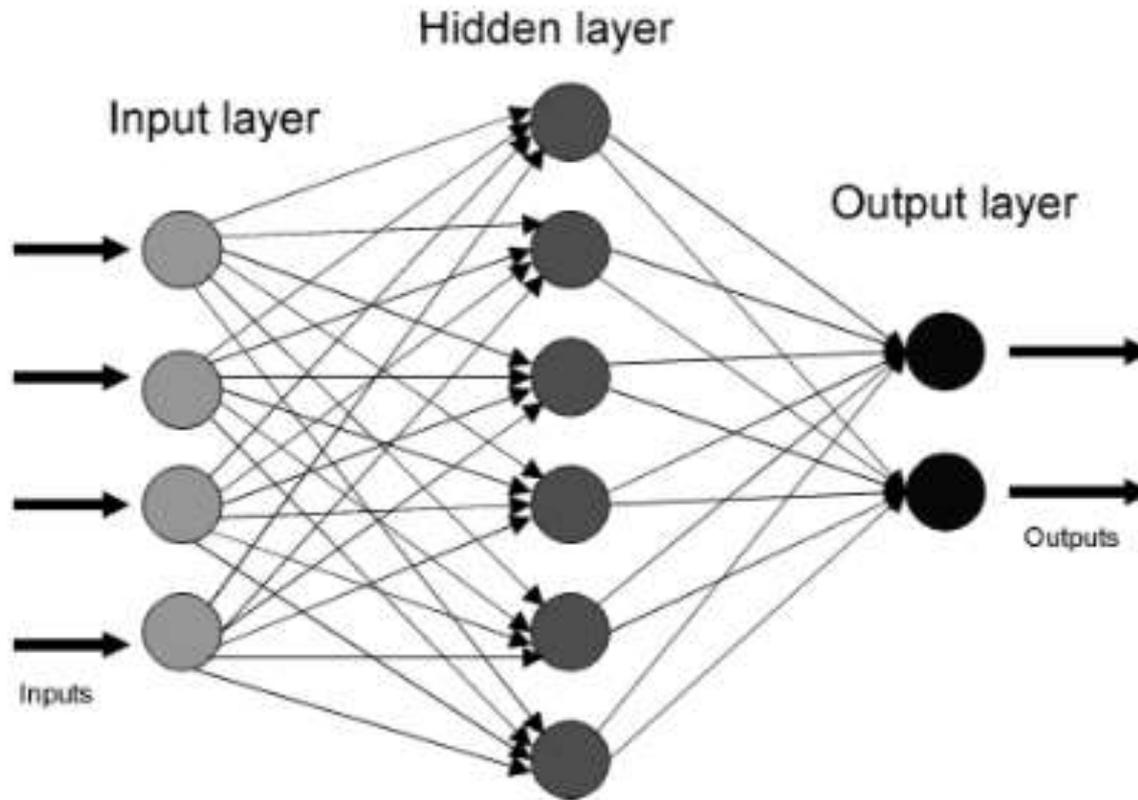
Attention Deficit Hyperactivity Disorder



Anorexia nervosa

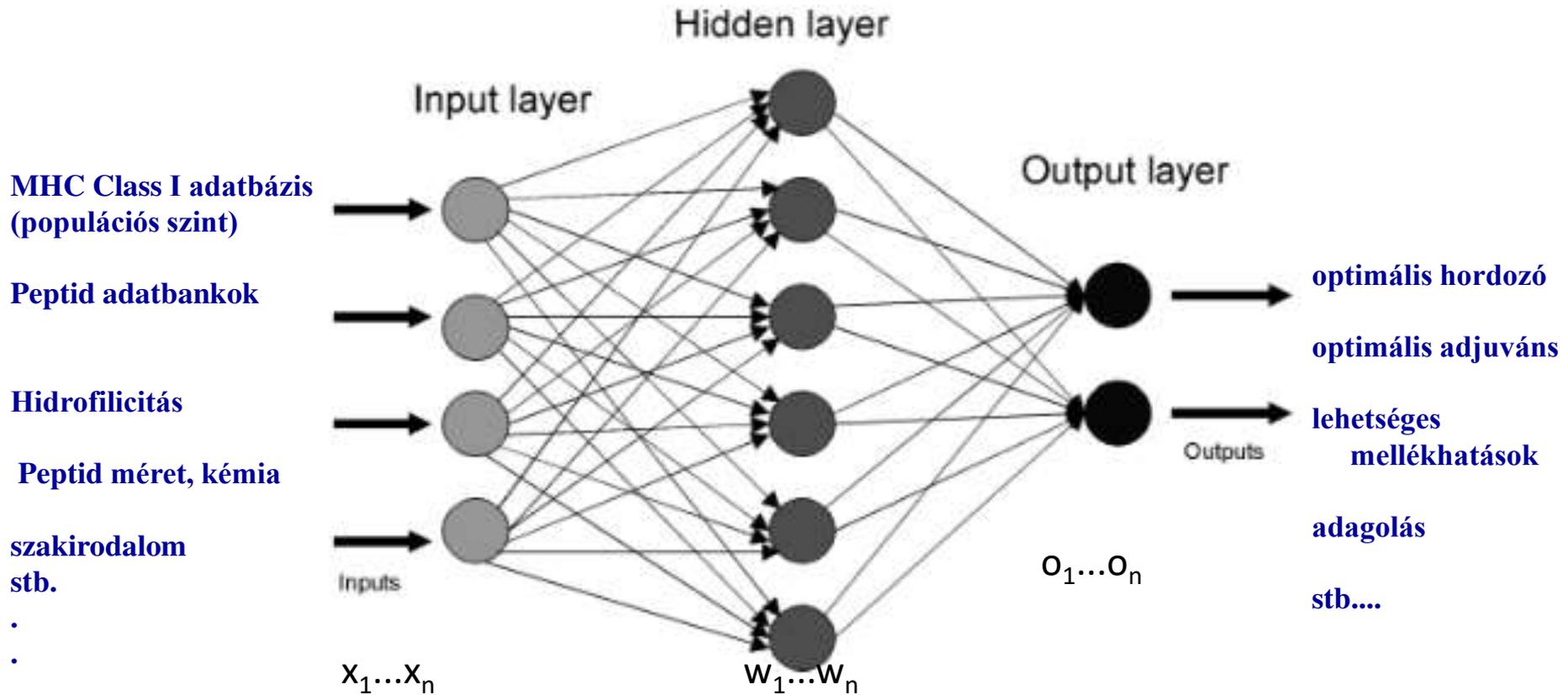


Artificial intelligence in medicine



Szuperintelligens vakcina

Peptid optimalizálás egyénre (HLA...) mély tanulással segítségével



Quo vadis immunogenetika/immunogenomika; trendek az immunválasz kutatásában

- ismert jelentőségű gének polimorfizmusa
- több gén haplotípusának kombinációja
- génhálózatok-útvonalanalízisek
- jelentős etnikai eltérések az érintett génekben és variációikban
- teljes genom szűrések (GWAS)
-
- génszerkesztés (CRISPR-Cas)
- **MESTERSÉGES INTELLIGENCIA**